

# 진정제 및 수면제 유발 사건수면

## Sedative Hypnotics Induced Parasomnias

이 유 진  
Yu Jin Lee

### ■ ABSTRACT

Parasomnias induced by hypnosedatives are rare but serious side effect. Such parasomnias have not been reported with all hypnosedatives. However, frequent use of hypnosedatives, particularly nonbenzodiazepine receptor agonists is associated with parasomnias. Associated symptoms are sleep eating, sleepwalking with object manipulation, sleep conversations, sleep driving, sleep sex and sleep shopping etc. Mechanisms include high affinity for GABA<sub>A</sub> receptor, interruption of the consolidation phase of memory formation by drug, pharmacokinetic or pharmacodynamic drug-drug interaction and concomitant administration with alcohol. Managements for parasomnias induced by hypnosedatives involve stopping medication, switch to other medications or nonpharmacological treatment, lowest effective dose of NBRAs (Non-Benzodiazepine Receptor Agonists), taking into consideration drug-drug interactions, identification and treatment of underlying disease states. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2012 ; 19(1) : 18-21**

**Key words:** Hypnosedatives · Parasomnia · Mechanism · Management.

18

## 서 론

2007년 미국 FDA에서는 모든 진정수면제에게 약물로 인해 유발되는 행동문제에 대한 위험을 경고하도록 하였다(US FDA 2007). 보고된 진정수면제에 의한 수면관련 행동은 수면 중 운전, 요리, 식사행동, 대화 등 복잡한 행동들도 포함하였고, 대부분의 환자가 다음날 아침에 깨어나서는 행동에 대해 거의 기억하지 못하거나 완전히 기억하지 못하였다(Dolder와 Nelson 2008).

특히, 최근 급격히 그 사용이 증가한 zolpidem, zopiclone, zaleplon 등 비벤조디아제핀 수용체 항진제(nonbenzodiazepine receptor agonists ; 이하 NBRAs)의 잦은 사용이 사건수

면의 유발 빈도를 증가시킬 수 있어 관심이 집중되어 왔다. 그 발생 빈도를 살펴보면 zolpidem의 경우 기억상실(amnesia), 환청, 인지기능의 저하 등이 사용 환자의 0.1~1%에서 보고되었고, 식욕 증가, 이인증(depersionalization), 수면보행증(somnambulism)은 0.1% 미만에서 보고되었다(Sanofi-aventis 2008a ; Sanofi-aventis 2008b). Zaleplon은 0.1% 미만에서 잠꼬대(sleep talking)나 수면보행증이 보고되었고(King Pharmaceuticals 2008), ramelteon의 경우 연관된 사건수면이 아직 보고된 적은 없다(Takeda Pharmaceuticals America, Inc 2008).

본 논문에서는 진정제 및 수면제 유발 사건수면의 임상양상, 빈도, 유발 기전 및 치료 방법에 대해 살펴 보고자 한다.

## 본 론

### 1. 임상양상

#### 1) NBRAs 유발 사건수면

과거 문헌에 보고된 것은 아직 증례보고 수준이다. 증례보고된 문헌을 살펴보면 특정 성별이나 종족이 위험인자로 보고된 적은 없다. 관련행동은 수면 중 식사, 요리, 청소 등의 복

Received: May 30, 2012 / Revised: June 5, 2012

Accepted: June 5, 2012

가천대학교 의학전문대학원 정신건강의학과실

Department of Psychiatry, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Corresponding author: Yu Jin Lee, Department of Psychiatry, Gachon University College of Medicine, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-835, Korea

Tel: 032) 468-9932, Fax: 032) 468-9962

E-mail: ewpsyche@gilhospital.com

잡한 행동을 동반하는 수면 보행증, 전화 혹은 대면을 통한 수면 중 대화, 수면 중 운전, 수면 중 성관계, 쇼핑 등으로 다양했다.

관련 약물은 zolpidem이 가장 많이 보고되었고, 그에 비해 zaleplon이나 zopiclone은 상대적으로 드물게 보고되었다(Dolder와 Nelson 2008). 보고된 모든 경우에 해당하는 것은 아니지만, 복용 용량 증가 혹은 혈중 약물농도의 증가가 수면 중 행동 유발에 영향을 미치는 것으로 보인다(Dolder와 Nelson 2008). Zolpidem으로 유발된 사건수면의 3분의 2에서 취침전 10 mg 이상의 용량을 복용했음이 보고된 바 있다(Dolder와 Nelson 2008). 일부 증례에서는 병용하는 항우울제나 valproic acid와의 약물상호작용으로 인한 NBRAs 약물혈중농도의 증가가 유발 행동과 연관됨이 보고되었다(Morgenthaler과 Silber 2002 ; Sattar 등 2003).

진정제 및 수면제 유발 사건수면은 약물을 복용하는 어느 시기에든 나타날 수 있으나, 많은 경우 수면제를 복용하기 시작한 초기나 용량을 증량했을 때 유발된다. 연관되는 동반 질환으로는 야간 식사장애(nocturnal eating)(Morgenthaler과 Silber 2002), 하지불안증후군(Restless leg syndrome)(Morgenthaler과 Silber 2002), 수면무호흡증(sleep apnea)(Morgenthaler과 Silber 2002), 기분장애(mood disorder)(Sattar 등 2003 ; Harazin와 Berigan 1999 ; Liskow와 Pikalov 2004) 등이다.

대부분의 경우 다음 날 아침 기상 후 수면 중 행동에 대한 기억을 전혀 하지 못하거나, 거의 기억을 하지 못해 행동을 목격할 가족들에 의해 보고된다.

## 2) 벤조디아제핀 유발 사건수면

NBRAs에 비해 벤조디아제핀 계통의 약물은 유발 사건수면에 관한 보고가 더 많다(Barclay 등 1979 ; Simmer 1999 ; Terrell 1988 ; Zisook와 DeVaul 1977). 과거 연구에서 보고된 약물은 diazepam, triazolam, alprazolam 등이다(Barclay 등 1979 ; Simmer 1999 ; Terrell 1988 ; Zisook와 DeVaul 1977). 이중 triazolam 유발 사건 수면에 대한 보고가 가장 많다(Dolder와 Nelson 2008 ; Ansseau 등 1992 ; Menkes 1992). 수면 중 식사 행동, 수면 보행증, 운전 등 NBRAs에 의한 사건수면의 임상 양상과는 대동소이 하다. 하지만, clonazepam의 경우 이런 사건수면을 오히려 호전시킨다는 보고가 있어 특징적이다(Schenck와 Mahowald 1995 ; Schenck 등 1987).

몇몇 벤조디아제핀 계통 약물들 사이의 사건수면 유발 빈도를 비교한 과거 연구들에 의하면, temazepam에 비해서는 triazolam이 더 빈번하게 전향성 기억상실(anterograde am-

nesia)이 보고되었다(Scharf 등 1988). 기억상실 빈도를 살펴보면, flurazepam, temazepam, triazolam을 비교했을 때 각각 0, 1, 48(per million new prescriptions)의 빈도였다(Bixler 등 1987). 인지장애와 정신병적 증상의 경우 각각 13, 12, 122(per million new prescriptions)의 빈도였다(Bixler 등 1987).

## 2. 유발 기전

NBRAs와 벤조디아제핀 계통의 약물이 어떤 기전을 통해 사건수면을 유발하는지 정확한 기전에 대해서는 알려지지 않았다. 그러나, 크게는 약물에 의한 약리적 작용과 약물이 투여되는 상황(예, 동반 질환, 병용 약물)으로 나누어 생각해 볼 수 있다.

NBRAs와 벤조디아제핀 계통의 약물은 억제성(inhibitory) 효과를 갖는 GABA<sub>A</sub> 수용체에 작용함으로써 주된 약리 작용을 한다.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  subunit들로 이루어진 GABA<sub>A</sub> 수용체 특히  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub> 수용체에 높은 친화력으로 인한 강력한 항진 작용이 NBRAs와 벤조디아제핀 계통의 약물에 의한 사건수면과 연관된다(Sanger 2004 ; Perrault 등 1990). Alpha1-GABA<sub>A</sub> 수용체 항진작용은 진정, 기억상실, 운동능력 저하 작용을 갖는다(Rudolph 등 1999 ; McKernan 등 2000 ; Rowlett 등 2005). 벤조디아제핀은  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub> 수용체에 작용한다. 하지만, 대부분의 NBRAs는 선택적으로  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub> 수용체에 친화력을 갖는다(Perrault 등 1990 ; Damgen와 Luddens 1999). Alpha1-GABA<sub>A</sub> 수용체에의 작용에 의한 기억상실(амnesia)의 경우 약물용량과 비례한다. 가장 높은 빈도로 사건수면을 유발한다고 알려진 triazolam, zolpidem의 경우 GABA<sub>A</sub> 수용체에 특히 높은 친화력을 갖는다고 알려져 있다.

두번째 가능한 기전은 NBRAs와 벤조디아제핀 계통의 약물에 의해 기억 형성과정 중 consolidation이 방해받아 환자 본인이 기억하지 못하는 사건수면이 유발된다는 모델이다. 과거 연구에서는 약물들이 기억 형성 과정 중 입력(input)이나 회상(recall)보다는 consolidation을 특히 저해한다고 보고되었다(McKernan 등 2000 ; Cherkin와 Harroun 1971). 특히, NBRAs보다는 벤조디아제핀(특히, diazepam)에 의한 사건수면을 설명할 때에 더 적합한 설명이다.

세번째 모델은 진정제 및 수면제 유발 사건수면은 약물 사이의 상호작용에 의한다는 설명이다. NBRAs와 벤조디아제핀 계통의 약물은 cytochrome P450에 의한 대사를 저해할 수 있다. CYP3A4 isoform에 의해 주되게 대사되는 벤조디아제핀 계통의 약물은 midazolam, triazolam, alprazolam, diazepam 등이 있고, NBRAs는 zolpidem, zopiclone, eszo-

piclone 등이 있다(Dresser 등 2000). CYP1A2에 의한 경우가 ramelteon이다. Non-CYP 경로로 대사되는 약물은 lorazepam과 zaleplon이다. CytochromeP450 isoform들을 억제하는 약물과 수면진정제를 병용 투여하는 경우 약력학적(pharmacokinetic) 상호작용에 의해 약물농도의 증가를 일으켜 사건수면을 유발한다는 것이다. 예를 들어, CYP3A4 저해제인 ketoconazole의 경우 zolpidem과의 병용 투여로 인한 과도한 진정효과나 기억력 저하가 보고된 바 있다(Greenblatt 등 1998).

마지막 기전은 약동학적(pharmacodynamic) 약물상호작용에 의해 사건수면이 유발된다는 것이다. 특히, 알코올과 병용 투여 시 중추신경계 진정작용의 향진은 잘 알려져 있다(Aranko 등 1985 ; van Steveninck 등 1996). 또한, 같은 GABA 수용체에 작용하는 병용 약물의 경우 수면제에 의한 사건수면의 위험을 높인다. 예를 들어, GABA<sub>A</sub> 수용체에 작용하는 valproic acid의 경우 zolpidem과 GABA 수용체 항진 효과가 증진되어 수면보행증을 유발시킬 수 있음이 보고되었다(Sattar 등 2003).

### 3. 치료 방법

여러 가지 치료 방법이 진정제 및 수면제로 유발된 사건수면에 사용될 수 있다. 가장 효과적인 치료 방법은 원인이 되는 약물 복용을 중단하는 것이다. 특히, NBRAs로 인한 수면 중 운전과 같은 복잡한 행동을 하는 경우 복용중인 NBRAs의 중단으로 증상의 호전됨이 여러 과거 연구에서 보고되었다(Morgenthaler과 Silber 2002 ; Yang 등 2005 ; Tsai 등 2007).

두 번째 치료 방법은 복용중인 약물을 다른 종류의 약물로 바꾸어 주는 것이다. 가장 흔히 사건수면을 유발한다고 알려진 zolpidem을 다른 종류의 NBRAs로 바꾸어 주거나, NBRAs 대신 항히스타민 제제나 진정작용이 있는 항우울제 계열의 아예 다른 종류의 약물로 변경해 주는 것이다(Dolder와 Nelson 2008).

세 번째, 인지행동치료 같은 불면증에 효과적인 비약물학적 치료방법으로 바꾸어 주는 방법도 도움이 된다(Dolder와 Nelson 2008).

네 번째, 본문에 언급된 진정제 및 수면제 유발 사건수면의 발생기전 중의 하나인 약물간 상호작용을 최소화하도록 약물 선택을 신중하게 하고, 최소한의 효과적인 진정 수면제의 사용이 권장된다.

다섯번째, 앞에 언급된 수면 무호흡증, 사건수면, 하지 불안 증후군과 같은 기저 수면장애나 기분장애 같은 진정제 유발 사건수면의 위험요소가 되는 기저 질환을 정확히 진단하

고 치료하는 것이 중요하다.

여섯번째, 알코올과의 병용이 사건수면 유발 위험을 증가시키므로, 진정수면제를 복용하는 환자의 경우 알코올의 사용을 금해야 한다.

일곱번째, 투약시간을 가급적 취침시간과 가깝게 하고, 가급적 투약 후 다른 활동을 금하도록 한다.

마지막으로, 진정제나 수면제를 처방할 때 이런 사건수면 부작용 및 유발 인자들에 대해 환자들에게 알려주는 것이다.

## 결론

진정제 및 수면제 유발 사건수면은 드물지만 심각한 부작용 중 하나이다. 수면 중 식사행동, 수면 보행증, 수면 중 운전, 기계조작 등 다양하고 복잡한 수면 중 행동이 보고되었다. 유발 사건수면은 진정제나 수면제의 혈중 약물농도의 증가와 연관되고, 병용 약물과의 상호작용 및 알코올 섭취는 위험 요인이 될 수 있다. 유발기전으로는  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub> 수용체에 대한 작용, 기억 형성과정에서의 consolidation의 저해, 약력학적/약동학적 약물상호작용이 제시되었다. 진정제 및 수면제로 유발된 사건수면의 치료는 원인이 되는 약물을 중단하고, 약물 상호작용을 고려한 신중한 약물 처방이 이루어져야 하며, 알코올과 병용을 금하여야 한다. 약물치료 이외의 비약물학적 치료로의 변경을 고려할 수 있으며, 유발요인이 될 수 있는 기저 수면 장애의 진단과 치료가 중요하다.

**중심 단어** : 진정제 · 수면제 · 사건수면 · 유발기전 · 치료.

## REFERENCES

- Anseau M, Poncelet PF, Schmitz D. High dose triazolam and anterograde amnesia. *BMJ* 1992;304:1178.
- Aranko K, Seppala T, Pellinen J, Mattila MJ. Interaction of diazepam or lorazepam with alcohol: psychomotor effects and bioassayed serum levels after single and repeated doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:559-565.
- Barclay WR, Ayd Jr FJ, Callan JP, Curran WJ, Gardner EA, Greenblatt DJ, et al. Behavioural reactions to triazolam. *Lancet* 1979; 2:1018.
- Bixler EO, Kales A, Brubaker BH, Kales JD. Adverse reactions to benzodiazepine hypnotics: spontaneous reporting system. *Pharmacology* 1987;35:286-300.
- Cherkin A, Harroun P. Anesthesia and memory processes. *Anesthesiology* 1971;34:469-474.
- Damgen K, Luddens H. Zaleplon displays a selectivity to recombinant GABA<sub>A</sub> receptors different from zolpidem, zopiclone and benzodiazepines. *Neurosci Res Commun* 1999;25:139-148.
- Dolder CR, Nelson MH. Hypnotic-induced complex behaviours: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2008;22:1021-1036.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450

- 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Mertzanis P, Graf JA, Durol AL, et al. Kinetic and dynamic interaction study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole, and fluconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:661-671.
- Harazin J, Berigan TR. Zolpidem tartrate and somnambulism. *Mil Med* 1999;164:669-670.
- King Pharmaceuticals. Sonata: prescribing information [internet]. available from URL: [http://www.kingpharm.com/kingpharm/uploads/pdf\\_inserts/Sonata\\_PI\\_and\\_MedGuide.pdf](http://www.kingpharm.com/kingpharm/uploads/pdf_inserts/Sonata_PI_and_MedGuide.pdf)
- Liskow B, Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleep-walking and complex behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:927-928.
- McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, Sur C, Wafford KA, Attack JR, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABAA receptor [alpha]1 subtype. *Nat Neurosci* 2000;3:587-592.
- Menkes DB. Triazolam-induced nocturnal bingeing with amnesia. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26:320-321.
- Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med* 2002;3:323-327.
- Perrault G, Morel E, Sanger DJ, Zivkovic B. Differences in pharmacological profiles of a new generation of benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotics. *Eur J Pharmacol* 1990;187: 487-494.
- Rowlett JK, Platt DM, Lelas S, Attack JR, Dawson GR. Different GABAA receptor subtypes mediate the anxiolytic, abuse-related, and motor effects of benzodiazepine-like drugs in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:915-920.
- Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature* 1999;401:796-800.
- Sanger DJ. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs* 2004;18 Suppl 1:9-15.
- Sanofi-aventis a. Ambien CR: prescribing information [internet]. available from URL: [http://products.sanofi-aventis.us/ambien\\_cr/ambienCR.pdf](http://products.sanofi-aventis.us/ambien_cr/ambienCR.pdf)
- Sanofi-aventis b. Ambien: prescribing information [internet]. available from URL: <http://products.sanofi-aventis.us/ambien/ambien.pdf>
- Sattar SP, Ramaswamy S, Bhatia SC, Petty F. Somnambulism due to probable interaction of valproic acid and zolpidem. *Ann Pharmacother* 2003;37:1429-1433.
- Scharf MB, Fletcher K, Graham JP. Comparative amnestic effects of benzodiazepine hypnotic agents. *J Clin Psychiatry* 1988;49: 134-137.
- Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder: a treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 1987;257:1786-1789.
- Schenck CH, Mahowald MW. A polysomnographically documented case of adult somnambulism with long-distance automobile driving and frequent nocturnal violence: parasomnia with continuing danger as a nonsane automatism? *Sleep* 1995;18: 765-772.
- Simmer ED. A fugue-like state associated with diazepam use. *Mil Med* 1999;164:442-443.
- Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Rozerem: prescribing information. [internet]. available from URL: [http://www.rozer-em.com/files/Rozerem\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://www.rozer-em.com/files/Rozerem_Prescribing_Information.pdf)
- Terrell HB. Behavioral dyscontrol associated with combined use of alprazolam and ethanol. *Am J Psychiatry* 1988;145:1313.
- Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB. Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. *Clin Toxicol* 2007;45:179-181.
- US FDA. FDA requests label change for all sleep disorder drug products [internet]. available from URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01587.html>
- van Steveninck AL, Gieschke R, Schoemaker RC, Roncari G, Tuk B, Pieters MS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of bretazenil and diazepam with alcohol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:565-573.
- Yang W, Dollear M, Muthukrishnan SR. One rare side effect of zolpidem-sleepwalking: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1265-1266.
- Zisook S, DeVaul RA. Adverse behavioral effects of benzodiazepines. *J Fam Pract* 1977;5:963-966.