

## 우울증 환자에서 불면과 자살, 세로토닌의 연관성

### Insomnia in Relation to Suicide and Serotonin in Patients with Major Depressive Disorder

박영민<sup>1</sup> · 강승걸<sup>2</sup> · 이헌정<sup>3</sup> · 김 린<sup>3</sup>

Young-Min Park,<sup>1</sup> Seung-Gul Kang,<sup>2</sup> Heon-Jeong Lee,<sup>3</sup> Leen Kim<sup>3</sup>

#### ■ ABSTRACT

**Objectives:** The aim of current study is to evaluate the relationship between sleep, suicide and serotonin using some scales and loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP).

**Methods:** Total 65 patients who met the criteria for major depressive disorder were enrolled in current study. The patients were divided into two subgroups according to their insomnia and a history of suicide attempts. The auditory event-related potentials were measured to evaluate LDAEP before beginning antidepressants.

**Results:** The scores of total Beck Depression Inventory (BDI) and BDI item 9 (suicide) were higher in insomnia subgroup than non-insomnia subgroup (respectively,  $p=0.0033$  and  $p=0.03$ ). However, LDAEP did not differ each other. The subgroup with a history of suicide attempts had a higher score of BDI item 9 than the subgroup without a history of suicide attempts ( $p=0.00012$ ). There was a tendency for the LDAEP to be higher in the subgroup with a history of suicide attempts ( $1.39 \pm 0.94 \mu V$ ) than the subgroup without a history of suicide attempts ( $1.05 \pm 0.75 \mu V$ ), although the difference was not statistically significant ( $p=0.078$ ).

**Conclusion:** Suicidality was related to insomnia. In addition, there was a tendency for serotonin activity to be lower in the subgroup with a history of suicide attempts. In future, more studies are needed. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2014 ; 21(1) : 29-32

**Key words:** Insomnia · Suicide · Serotonin · LDAEP.

## 서 론

세로토닌은 정신과 영역에서 주요 정신질환과 정신병리

와 관련되어 있는 중요한 모노아민이다. 세로토닌은 오래 전부터 우울증과 자살과의 관련성으로 주목받기 시작하였다(Kohyama 2011). 자살 사망자의 뇌척수액 연구에서 세로토닌 대사물이 감소되어 있음을 발견하였다(Mann 1998). 최근에는 뇌파를 이용한 세로토닌 활성화도 연구에서 자살 시도자의 세로토닌 활성화도 역시 감소되었음이 확인되었다(Chen 등 2008 ; Kim과 Park 2013). 수면과 자살 관련 연구는 주로 역학 연구를 통해 이루어졌다. 몇몇의 역학 연구에서 수면 시간과 자살과의 관련성이 보고되었다(Fitzgerald 등 2011). 국내 연구에서도 수면 시간이 적으면 자살 시도가 증가될 수 있음을 보고하였다(Lee 등 2012). 하지만 아직까지는 세로토닌과 수면과의 관련성 대한 연구는 위의 연구들과 달리 명확한 결론이 나지 않은 상태이다(Ross 등 1976 ; Clancy 등 1978 ; Imeri 등 2000). 세로토닌 2A 수용체 차단시 수면이 증가된다는 근거가 있고 일부 세로토닌 2A 차단제들이 수면에 효과를 보인다는 보고가 있다(Morairty 등 2008). 하지만 세로토닌 자체가 수면에 어떠한 영향을 주는지에 대한 연구 결과

Received: May 14, 2014 / Revised: June 6, 2014

Accepted: June 12, 2014

이 논문은 2011년도 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구 과제임(NRF-2011-0010562).

<sup>1</sup>인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실  
Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

<sup>2</sup>가천대학교 의과대학 길병원 정신건강의학교실  
Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon University, School of Medicine, Incheon, Korea

<sup>3</sup>고려대학교 의과대학 안암병원 정신건강의학교실  
Department of Psychiatry, Anam Hospital, Korea University, Seoul, Korea

**Corresponding author: Young-Min Park,** Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea  
Tel: 031) 910-7858, Fax: 031) 910-7268  
E-mail: medipark@hanmail.net

는 아직 일치하지 않는 결과들을 보여 주고 있다.

본고에서는 세로토닌 활성도를 측정하는 LDAEP(loudness dependence of auditory evoked potentials)와 우울 증상을 평가하는 척도를 이용하여 세로토닌과 수면, 세로토닌과 자살 사고, 자살과 수면과의 상호 관련성을 평가하려고 한다.

## 방 법

### 1. 연구 대상

일산백병원에서 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition의 진단 기준에 의거하여 주요우울 증으로 진단된 18~65세 사이의 외래 환자 65명을 대상으로 하였다. 등록된 환자들은 내원 당시 정신과 관련 약물들을 복용하지 않고 있던 상태였다. 본 연구는 인제대학교 일산백병원의 임상 연구 윤리 심의위원회의 승인을 받아 시행되었으며, 모든 피험자들은 연구에 대한 설명을 듣고 연구 참여에 자발적으로 서면으로 동의한 후 참여하였다. 이 연구의 일부 자료들은 이전 논문에서 보고되었다(Kim과 Park 2013).

### 2. 연구 방법

모든 피험자들은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)를 투여 받기 전 우울 증의 심각도, 수면 양상, 자살 사고를 평가하기 위하여 Beck Depression Inventory(BDI), Hamilton Depression Rating Scale(HAMD) 등의 척도를 사용하였다. BDI 중 불면증의 하위 척도인 16번에서 1점을 기준으로 불면증이 있는 군과 없는 군의 두 군으로 나누었고 자살 사고의 하위척도인 9번에서 1점을 기준으로 자살 사고 유무를 구분하여 역시 두 군으로 나누어 분석하였다.

LDAEP 수치는 세로토닌계 약물의 영향을 받지 않고 계산하기 위하여 SSRIs를 투여하기 전 미리 청각유발전위를 측정하였다. 측정 방법은 이전 연구에서 기술한 방법과 동일하였다(Kim과 Park 2013).

### 3. 통계 분석

Statistical analysis system(SAS) version 9.3과 Intelligent Statistical Analysis Tool(SALT) 2.5 통계 프로그램을 이용하였다. 수면과 세로토닌과의 관련성을 평가하기 위해서 BDI의 불면 항목을 기준으로 불면증이 있는 군과 없는 군을 대상으로 LDAEP 수치를 비교하기 위해 t-test를 시행하였다. 자살과 세로토닌과의 관련성을 평가하기 위해서 자살 시도 군과 미시도 군을 대상으로 LDAEP 비교하기 위해 t-test를 시행하였다. 수면과 자살의 관련성을 평가하기 위해서는 BDI의 불면 항목을 기준으로 불면증이 있는 군과 없는 군을 대상으로 자살 사고의 점수를 비교하기 위해 t-test를 시행하였고 불면의 빈도와 자살 사고의 빈도를 chi-square test를 이용하여 비교하였다. 모든 통계는 양측 기준으로  $p < 0.05$ 에 따랐다.

## 결 과

수면과의 자살과의 관계를 평가하기 위해 BDI 중 불면증의 하위 척도인 16번을 이용하여 두 군으로 나누어 비교하였다(Table 1). 그 결과 불면증이 있는 군은 없는 군에 비해 총 BDI 점수와 총 HAMD 점수가 유의하게 높았으며 자살 사고를 반영하는 BDI 하위 척도인 9번의 점수 역시 유의하게 높았다. 하지만 수면과 세로토닌의 관계를 반영하는 두 군간의 LDAEP 수치의 유의한 차이는 없었다.

자살과 세로토닌과의 관계를 평가하기 위해 전체 피험자를 자살 시도의 과거력을 가진 군(이하 자살 시도군)과 자살 시도의 과거력을 전혀 갖지 않은 군(이하 자살 비시도군)으로 나누어 비교하였다(Table 2). 그 결과 과거 자살을 시도했던 경험이 있던 군이 그렇지 않은 군보다 평가 당시의 자살 사고를 반영하는 BDI 하위 척도인 9번 점수가 유의하게 높았다. 또한 세로토닌 활성도를 반영하는 LDAEP는 통계적 유의성은 없었으나 자살 시도 군에서 세로토닌 활성도가 더 낮은 경향성을 보였다( $p=0.078$ ).

BDI 16번 불면증 하위 척도와 9번 자살 사고 척도를 이용하여 자살 사고와 불면증의 빈도 분석을 시행하였다(Table 3).

**Table 1.** Gender, age, mean LDAEP, BDI, and HAMD of the patient groups according to insomnia subscale of Beck Depression Inventory

	Non-Insomnia group (n=17)	Insomnia group (n=48)	p value
Gender (M/F)	1/16	13/35	0.068
Age (years)	36.94±14.22	40.69±14.80	0.37
LDAEP ( $\mu$ V/10 dB)	1.09±0.96	1.22±0.76	0.59
BDI	20.47±8.53	28.38±9.38	0.0033*
BDI, item 9	0.53±0.62	1.02±0.84	0.03*
HAMD	14.88±3.44	19.10±4.84	0.0016*

\* :  $< 0.05$ , \*\* :  $< 0.01$ . NSA : Non-suicide attempters, SA : Suicide attempters, F : female, M : male, BDI : Beck Depression Inventory, HAMD : Hamilton Depression Rating Scale

**Table 2.** Gender, age, LDAEP, BDI, and HAMD of the patient groups according to a history of suicide attempts

	Non-Suicide attempt group (n=42)	Suicide attempt group (n=23)	p value
Gender (M/F)	10/32	4/19	0.55
Age (years)	41.48±14.00	36.48±15.52	0.19
LDAEP (μV/10 dB)	1.05±0.75	1.39±0.94	0.078
BDI	24.71±9.75	29.22±9.24	0.075
BDI, item 9	0.62±0.58	1.39±0.94	0.00012*
HAMD	17.43±4.29	19.04±5.72	0.20

\* : <0.05, \*\* : <0.01. NSA : Non-suicide attempters, SA : Suicide attempters, F : female, M : male, BDI : Beck Depression Inventory, HAMD : Hamilton Depression Rating Scale

**Table 3.** Frequencies according to suicide ideation and insomnia

BDI, item 9	BDI, item 16		p-value
	Non-insomnia group (n=17)	Insomnia group (n=48)	
Non-suicide ideation group	9 (53%)	13 (27%)	0.053
Suicide ideation group	8 (47%)	35 (73%)	
Total	17 (100%)	48 (100%)	

BDI : Beck Depression Inventory

그 결과 불면을 가지고 있는 군에서 불면이 없는 군보다 자살 사고를 가진 환자의 빈도가 더 높은 경향성을 보였다(p=0.053).

## 고 찰

BDI 16번에 의해 불면증이 있는 군과 없는 군으로 나누었을 때 불면증이 있는 군은 자살 사고를 반영하는 BDI 9번의 점수가 유의하게 높았다. 따라서 이는 불면증이 있는 우울증 환자는 더 자살에 취약할 수 있음을 반영하는 것이라고 할 수 있겠다. 이전 연구에서도 불면증 자체가 우울증을 야기시키고 자살로도 이끌 수 있음이 보고되었다. 최근 몇몇의 대규모 역학 연구에서 수면 시간과 자살과의 관계가 보고되었다. 구체적으로 살펴보면 Fitzgerald 등(2011)은 2만 명이 넘는 청소년 환자들을 대상으로 수면 시간과 자살과의 관계를 연구하여 5시간 이하의 수면 시간을 갖는 청소년은 자살에 취약함을 발표하였다. 국내에서도 Lee 등(2012)이 8천명 이상의 청소년을 대상으로 한 연구에서도 수면 시간이 짧으면 자살 사고가 증가한다는 결과를 발표하였다. 따라서 자살과 수면은 밀접한 연관성이 있을 것으로 유추할 수 있다.

수면과 세로토닌 관련성에 대한 연구는 아직 결론을 내리지 못하고 있다. 본 연구에서 불면증이 있는 군과 없는 군간의 LDAEP 수치의 유의한 차이는 없었다. 이는 불면증과 세로토닌 활성도 간에 차이가 없다는 것을 의미하며 이전의 일부 연구들과 일치하는 결과이다. 구체적으로 보면 트립토판의 결핍을 이용하여 세로토닌의 감소된 상태를 만드는 연구에서 세로토닌 저하가 수면의 증가나 감소에 영향을 주지 못했다(Ross 등 1976). 트립토판을 증가시키는 연구 역시 수면

의 변화를 유도하지 못하였다(Clancy 등 1978). 하지만 Imeri 등(2000)과 같이 세로토닌과 수면과의 관련성을 보고한 연구들도 있기에 아직까지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

자살과 세로토닌의 관련 연구는 많다. 특히 세로토닌 대사 물질이 자살 사망자의 뇌척수액에서 낮아져 있음이 반복적으로 확인되었다(Mann 등 1995 ; Mann 등 2000 ; Mann 등 2006). 최근에는 뇌척수액에서의 세로토닌 대사물 측정의 대안으로 LDAEP를 이용한 연구들도 있었다(Chen 등 2008 ; Kim과 Park 2013). Chen 등(2008)은 자살 시도자와 자살 비시도자의 LDAEP 수치를 비교하였다. 그 결과 자살 시도자의 평균 LDAEP 수치가 증가되어 있었다. 즉 세로토닌 활성도가 자살 시도자에서 감소되어 있다는 것이었다. 본 연구에서도 유의한 차이는 없었지만 자살 시도 군과 자살 비시도 군의 비교에서 자살 시도군의 LDAEP 수치가 상승되어 있는 경향성을 보였다(p=0.078). 따라서 자살은 세로토닌 활성도와 연관성이 있을 가능성이 있다. 하지만 본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫 번째로 표본 수가 적었다. 두 번째로는 BDI와 HAMD의 총점에는 불면증 점수가 포함되어 있기 때문에 불면증을 가진 피험자들의 척도의 총점이 불면증이 없는 피험자들의 총점보다 유의하게 높은 것이 임상적으로 큰 의미가 없을 수도 있다. 하지만 그럼에도 불구하고 본 연구는 자살, 수면, 세로토닌 모두가 서로 연관되어 있을 것이라는 가설이 유효하다는 것을 시사한다. 이러한 가설을 명확하게 입증하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

**목 적 :** 세로토닌 활성도와 척도를 이용하여 세로토닌과 수면, 세로토닌과 자살 사고, 자살과 수면과의 상호 관련성을 평가하려고 하였다.

**방 법 :** 주요우울증으로 진단된 65명을 대상으로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 투여 받기 전 우울증의 심각도, 수면 양상, 자살 사고 정도를 평가하고 소리 자극과 뇌파를 이용하여 세로토닌 활성도 수치를 측정하였다.

**결 과 :** Beck Depression Inventory (BDI) 중 불면 척도를 기준으로 두 군으로 나누어 비교한 결과 불면증이 있는 군은 없는 군에 비해 총 BDI 점수와 BDI 중 자살 항목 점수가 유의하게 높았다. 하지만 두 군 간의 세로토닌 활성도에서 유의한 차이는 없었다. 자살 시도 과거력이 있는 군과 자살 시도 과거력이 없는 군으로 나누어 비교한 결과 자살 시도군이 비 시도군보다 BDI 중 자살 항목 점수가 유의하게 높았다. 또한 세로토닌 활성도는 통계적 유의성은 없었으나 자살 시도군에서 세로토닌 활성도가 더 낮은 경향성을 보였다.

**결 론 :** 현재까지의 연구로는 자살, 수면, 세로토닌 모두가 서로 연관되어 있을 것이라는 가설은 아직까지 유효한 것 같다. 하지만 이러한 가설을 보다 명확하게 증명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

**중심 단어 :** 불면 · 자살 · 세로토닌 · 청각유발전위.

## REFERENCES

Chen TJ, Yu YW, Chen MC, Wang SY, Tsai, SJ, Lee TW. Serotonin

dysfunction and suicide attempts in major depressives: an auditory event-related potential study. *Neuropsychobiology* 2008; 52:28-36.

Clancy JJ, Caldwell DF, Oberleas D, Sangiah S, Villeneuve MJ. Effects of chronic tryptophan dietary deficiency on the rat's sleep-wake cycle. *Brain Res Bull* 1978;3:83-87.

Fitzgerald CT, Messias E, Buysse DJ. Teen sleep and suicidality: results from the youth risk behavior surveys of 2007 and 2009. *J Clin Sleep Med* 2011;7:351-356.

Kim DH, Park YM. The association between suicidality and serotonergic dysfunction in depressed patients. *J Affect Disord* 2013; 148:72-76.

Kohyama J. Sleep, serotonin, and suicide in Japan. *J Physiol Anthropol* 2011;30:1-8.

Lee YJ, Cho SJ, Cho IH, Kim SJ. Insufficient sleep and suicidality in adolescents. *Sleep* 2012;35:455-460.

Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Nature Medicine* 1998;4:25-30.

Mann JJ, Currier D, Stanley B, Oquendo MA, Amsel LV, Ellis SP. Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders? *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:465-474.

Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:729-738.

Mann JJ, McBride PA, Malone KM, DeMeo M, Keilp J. Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:53-64.

Morairty SR, Hedley L, Flores J, Martin R, Kilduff TS. Selective 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>6</sub> antagonists promote sleep in the rat. *Sleep* 2008;31:34-44.

Ross CA, Trulson ME, Jacobs BL. Depletion of brain 5-HT following intraventricular 5,7-dihydroxytryptamine fails to disrupt sleep in the rat. *Brain Res* 1976;114:517-523.