

불면증 치료법으로서의 뉴로모듈레이션

Neuromodulation for Insomnia Management

윤호경

Ho-Kyoung Yoon

■ ABSTRACT

Hyperarousal or increased brain excitability is thought to play a key role in the pathophysiology of insomnia. Neuromodulation techniques are emergent complementary therapies for insomnia and can improve sleep by modulating cortical excitability. A growing body of literature support the idea that neuromodulation can be effective in improving sleep or treating insomnia. Recent evidence has revealed that neuromodulation methods can improve objective and subjective sleep measures in individuals with insomnia, although effects vary according to protocol. Different mechanisms of action might explain the relative efficacy of neuromodulation techniques on sleep outcomes. Further research testing different stimulation parameters, replicating existing protocols, and adding standardized sleep-related outcomes could provide further evidence on the clinical utility of neuromodulation techniques. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2021 ; 28(1) : 2-5**

Key words: Brain stimulation · Insomnia · Repetitive transcranial magnetic stimulation · Transcranial alternating current stimulation · Transcranial direct current stimulation.

2

서 론

불면증의 병태생리로는 수면 항상성 조절의 실패, 일주기 리듬의 이상, 조건화 등이 있으며 그 중 가장 대표적이며 또 포괄적으로 설명할 수 있는 이론은 과각성이다(Riemann 등 2010). 불면증 환자들에서 정상대조군에 비해 부신 피질호르몬과 코티솔 농도가 높게 나타나는 등 시상하부-뇌하수체-부신 축이 과활성화되어 있고 교감신경계가 항진되어 있으며 전반적 대사율이 증가되어 있다는 결과들은 이 과각성의 근거들이다(Vgontzas 등 2001). 또한 불면증 환자의 입면기 중 뇌파에서 베타파의 상대적 비율이 증가되어 있고 델타파는 상대적으로 적게 나타난다는 수면뇌파 결과나, 뇌

활성 정도를 반영하는 포도당대사가 수면, 각성 단계 모두에서 증가되어 있다는 뇌영상검사 결과 등은 중추신경계의 과각성을 시사한다(Lamarche과 Ogilvie 1997 ; Nofzinger 등 2004).

이런 과각성을 감소시키는 것이 바로 불면증 치료의 관건이며 현재 많이 쓰이는 방법은 약물치료와 인지행동치료이다. 약물치료는 한 달 이내의 단기치료에만 제한적으로 사용하도록 권고되고 있지만 실질적으로는 임상에서 가장 많이 사용되고 있는 방법이다. 약물치료의 대표적인 약제는 벤조디아제핀 계열의 약물인데, 중추신경 억제성 신경전달물질인 GABA의 기능을 증폭시키는 작용을 한다. 이런 작용은 과각성을 억제시키는 효과를 통하여 불면증상을 감소시켜 주기는 하나 전향적 기억상실, 낮시간 과도한 졸리움, 수행기능 저하와 같은 부작용부터 의존과 남용과 같은 심각한 문제까지 나타날 수 있기 때문에 사용에 매우 신중해야 한다(Kay-Stacey과 Attarian 2016). 인지행동치료는 만성 불면증의 1차 선택 치료법이며 장기적인 관점에서 봤을 때는 약물치료보다 치료 효과가 탁월한 것으로 평가된다. 하지만 이 치료법도 여러가지 접근성의 어려움 등의 현실적 제약으로 인하여 쉽고 보편적으로 제공하기에 어려움이 있다(Koffel 등 2018). 따라서 본 중설에서는 최근 사용되어지

Received: June 9, 2021 / Revised: June 25, 2021

Accepted: June 25, 2021

이 논문은 2020년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1A2C1008072).

고려대학교 안산병원 정신건강의학과

Department of Psychiatry, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Corresponding author: Ho-Kyoung Yoon, Department of Psychiatry, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokguem-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: 031) 412-5140, Fax: 031) 412-5132

E-mail: hkhkgogo@korea.ac.kr

고 있거나 개발 중인 뉴로모듈레이션 기기의 불면증 치료의 대체 치료법으로서의 가능성에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 경두개 자기자극술(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)

우선 가장 임상적으로 많이 쓰이고 비교적 연구결과도 많이 나와 있는 경두개 자기자극술이다. 물론 불면증 자체에 허가를 받지는 못 하였으나 우울증과 같은 정서장애 치료에는 허가를 받은 상태이기 때문에 불면증이 동반된 우울증과 같은 경우에는 공식적인 사용이 가능하다. TMS는 원래 운동유발전위를 측정하기 위한 검사 도구로 쓰이던 것이었으며 불면증 TMS 초기 연구도 치료 효과에 대한 것이 아니라 불면증의 뇌 전기생리학적 특성을 밝혀내기 위한 연구였다. 네덜란드 왕립예술과학 아카데미(Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences)의 연구진들은 불면증 환자와 건강대조군을 대상으로 TMS를 이용하여 일차 운동 피질 영역을 자극을 한 후 운동유발전위를 측정하였다(van der Werf 등 2010). 실험 결과 불면증 환자에서 상대적으로 대뇌 자극에 대한 반응성, 즉 대뇌피질 흥분성이 높은 것으로 나타났고, 흥미롭게도 치료를 받은 후에도 불면증 환자의 대뇌피질 흥분성은 감소하지 않고 여전히 높은 상태로 나타난 것이다. 이 결과는 앞서 이야기한 것 처럼 불면증 환자의 과각성 특성을 확인해주는 것이며 또한 이 과각성이 치료나 상태(state)와 상관없는 특질(trait)일 수도 있다는 것을 시사하는 것이다.

이후 TMS의 불면증 치료 효과에 대한 연구가 나오기 시작하였다. TMS의 기본적인 치료 원리는 자극의 주기, 빈도, 기간 등에 따라서 원하는 대뇌 피질 영역의 흥분성을 촉진시키거나 억제할 수 있다는 것이다. 보통 치료 목적으로 쓰일 때 자극의 파동을 한번에 그치지 않고 반복하여 주기적으로 주는 것을 repetitive TMS, rTMS라 한다. 10 Hz 이상의 고빈도의 rTMS는 피질척수로의 흥분성을 증가시키는 것으로 알려져 있으며 1 Hz 이하로 자극되는 저빈도의 rTMS는 피질척수로의 흥분성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 대부분 rTMS 불면증 연구에서는 대뇌피질의 흥분성을 감소시킬 수 있는 저빈도의 자극을 사용하였다(Gorsler 등 2003). 이러한 원리를 활용한 TMS의 불면증 치료효과와 약물치료, 정신치료의 효과를 비교한 연구가 있었다(Jiang 등 2013). 이 연구에서는 피질흥분성을 감소시킬 수 있는 1 Hz 빈도로 배외측 전전두피질에 자극을 주었다. 2주간 치료한 후 각각의 치료효과를 비교분석해 보았더니 rTMS를 포함한 세가지

방법 모두 수면 개선 효과가 있는 것으로 나타났다. 3단계 수면과 렘수면은 rTMS치료를 한 경우에서 가장 많이 증가된 것으로 나타났으며 3개월 후 재발율도 rTMS 치료를 받은 군에서 월등히 낮은 것으로 나타났다. 이 연구에서 코티솔, 부신피질자극호르몬, 갑상선호르몬 혈액농도도 측정을 하였는데 rTMS치료를 한 경우에서만 모든 수치가 치료 후 감소한 것으로 나타났다. 이는 불면증 환자에서 과도하게 항진되어 있는 시상하부-뇌하수체-부신 축과 시상하부-뇌하수체-갑상선 축을 억제하는 것이 불면증 TMS치료의 메커니즘이라고 추정해볼 수 있는 결과이다. 저자들은 이렇게 과각성을 직접적으로 감소시킨다는 이론 이외에도 정상적인 수면주기와 생리적 기능을 유지하는 데 있어 중요한 역할을 하는 멜라토닌의 분비를 증가시킨다는 신경화학적 메커니즘과 해마 신경 발생을 촉진하여 해마 신경 손상 및 손실을 약화시킨다는 신경 재생 메커니즘 메커니즘을 제시하였다. 어디까지나 추정이지만 충분한 가능성은 있으니 추후 다른 연구 결과들을 지켜봐야 할 것이다.

이후 Song 등(2019)의 연구에서는 불면증 환자 20명에게 14일간 rTMS 치료를 하고 치료 전과 후 뇌파 검사를 하였다. 대뇌 연결성이 과도하게 증가되어 있거나 감소되어 있었는데 치료 후 이러한 이상이 호전되었다. 불면증이 default mode network (DMN)의 이상과 연관이 있다는 다른 이전 연구 결과들을 보았을 때, 이 DMN네트워크의 이상을 교정해 주는 것으로 생각된다(Marques 등 2018). 32명의 환자를 대상으로 rTMS 치료 전과 후의 피츠버그 수면의 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)와 운동유발전위를 측정하여 비교한 연구에서는 PSQI 점수의 감소, 즉 수면의 질의 향상 및 운동유발전위의 감소, 즉 대뇌 흥분성이 감소되는 것으로 나타났다(Feng 등 2019). 이 연구에서는 BDNF와 GABA의 혈중농도도 측정했는데 둘 다 유의하게 상승된 것으로 나타났다. 이는 또다른 생화학적 기전의 근거로 생각할 수 있다.

2. 경두개 직류전기자극술(Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)

tDCS는 두피에 직류전기자극을 가하여 사람의 대뇌피질에 오래 지속되는 극성 특이적인 변화를 일으키는 비침습적인 뇌 활성 조절법으로 안전하고 부작용의 위험이 적은 방법이다. 양성자극은 자극하는 동안과 자극 이후에 피질 흥분성을 증가시키는 반면에 음성자극은 피질 흥분성을 감소시킨다(Paulus 2011).

정상기분 상태의 양극성장애 환자를 대상으로 시행한 한 연구에서 tDCS의 불면증 치료법으로서의 가능성을 보여주었다(Minichino 등 2014). 3주동안 매일 20분간 2 mA의 전

류로 소뇌에 억제성 자극인 음성자극을, 배외측 전전두피질에 흥분성 자극인 양성자극을 주었더니 PSQI 총점 및 주관적인 수면의 질, 총수면시간 등의 지표들이 유의하게 개선이 되었다고 보고하였다. 이후 Frase를 비롯한 연구진(Frase 등 2016)은 건강한 대상자를 대상으로 전두엽 부위를 tDCS로 자극하였을 때 수면에 어떤 변화가 나타나는 지를 수면다원검사를 이용하여 관찰하였다. 연구 결과 양성자극을 주었을 경우에 상대적으로 총수면시간이 감소하는 것으로 나타났으며 음성자극을 주었을 때는 별다른 변화가 없는 것으로 나타났다. 같은 연구진이 같은 프로토콜로 불면증 환자를 대상으로 연구를 시행하였는데 양성자극, 음성자극 모두 수면 지표에 변화를 일으키지 못 하는 것으로 나타났다(Frase 등 2019). 불면증이 없는 경우에는 대뇌 각성 상태의 기저수준이 높지 않아 흥분성 자극에 반응이 있으나 불면증이 있는 사람들의 경우에는 기본적으로 각성 수준이 높아져 있어 흥분성 자극을 주어도 별다른 영향을 끼치지 못 하는 것으로 생각해 볼 수 있다.

이렇게 일반적인 tDCS가 수면에, 특히 불면증 환자에게 뚜렷한 효과가 나타나지 않은 반면, 서파 진동 경두개 직류 전기자극술(slow oscillating transcranial direct current stimulation, so-tDCS)이라는 방법을 사용하였을 때에는 3단계 깊은 수면이 늘어나고 1단계의 얇은 수면 및 수면 중간에 깨어 있는 시간이 유의하게 감소하며 수면효율도 증가하는 것으로 나타났다(Saebipour 등 2015). 이 so-tDCS라는 방법은 일정하게 전류를 흘려보내는 일반적인 tDCS와는 다르게 0.75 Hz의 주기로 전류의 세기를 높였다 낮추는 것을 반복함으로써 뇌파에 영향을 주고자 하는 방식이다. 경두개 교류 전기자극술(Transcranial alternating current stimulation)과 유사하다고 볼 수 있겠다. 뇌신경의 활동은 다양한 진동 주파수(oscillation frequency)의 뇌파를 만들어내며 수면 단계에 따라 특징적인 진동 주파수의 뇌파를 보인다. Saebipour 등은 이전 연구결과(Marshall 등 2006)를 근거로 tDCS를 이용하여 깊은 수면 단계의 진동 주파수를 가진 전기 자극을 주게 되면 수면 중 나타나는 뇌파를 동기화 시켜 원하는 깊은 단계의 수면을 더 많이 유도할 수 있을 것이라 생각했고 실제 연구 결과도 예상대로 나타났다. 이처럼 같은 종류의 신경조절법이라도 원하는 치료 목표에 따라 다른 방식으로 적용을 한다면 더욱 나은 효과를 기대할 수도 있을 것이다.

3. 다른 뉴로모듈레이션 치료법

미주신경자극술(Vagus Nerve Stimulation, VNS)은 말그대로 미주 신경에 전기자극을 주는 방법이다. 미주신경은 각종 장기로 신호를 보내는 원심성 신경과 내부의 신호를 중

추신경계로 전달하는 구심성 신경으로 이루어져 있어 미주신경에 가해진 자극은 양쪽 모두에 영향을 미칠 수 있다. VNS는 본래 뇌전증을 치료하기 위한 목적으로 사용되었고 쇄골 하 피부 밑에 전류발생장치를 삽입하여 미주신경을 자극하는 방식이었다. 이후 기분 조절과 관련된 뇌 부위에 영향을 미쳐 우울기분을 감소시키는데 있어서도 효과가 있는 것으로 나타나 치료저항성 우울증 치료법으로 승인 받기도 하였다. 그러나 수술을 통해 심박동기와 같은 전류발생장치를 삽입해야 하는 등 침습적이며 효과 대비 부담이 매우 큰 방법이었어서 불면증과 같은 질환에는 사용하기에는 어려움이 있었다. 그런데 최근 들어 경피적 귓바퀴 미주신경자극술(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)과 같은 비교적 간편한 전류발생장치가 개발되고 이용되면서 불면증 치료법으로서의 가능성도 연구되고 있다(Zhao 등 2020).

또다른 유망한 뉴로모듈레이션 기술로는 저강도집속초음파(Low-Intensity Focused Ultrasound)를 꼽을 수 있다(Bowary과 Greenberg 2018). 위에 서술한 TMS, tDCS는 자극부위가 넓어 원하는 국소 부위에만 자극하는 것이 어려우며 자극이 미치는 범위가 뇌영역 깊은 부위까지는 미치지 못 한다는 것이 한계인데, 저강도 집속초음파 기법을 이용하면 혈액뇌장벽이나 목표 영역 이외의 다른 구조물에 영향을 주지 않고도 깊은 부위에 있는 뇌영역까지도 자극을 주고 조절할 수 있다는데 있어 큰 장점이 있다. 현재까지는 주로 신경퇴행성 질환 등에 대한 연구가 되어 왔으며 수면장애 치료에 있어서도 충분한 가능성이 있다고 여겨지고 있다.

결 론

앞서 기술한 것 처럼 여러 뉴로모듈레이션 불면증 치료법들은 다양한 방법과 원리로 뇌 과각성을 감소시켜 불면증상을 감소시켜 새로운 치료법으로서의 가능성을 보여주었다. 그러나 연구대상 환자수가 매우 적은 편이며 불면증에 특화된 프로토콜을 사용하지 않은 점 등은 한계점이라 할 수 있겠다. 이를 극복하기 위해 우선 불면증의 병태생리에 따른 최적의 프로토콜을 마련하고, 표준화된 치료 효과 판정 기준을 확립한 후, 동일한 프로토콜을 사용한 연구들에서 효과가 반복적으로 입증되어야 할 것이다. 또한, 충분한 수의 환자를 대상으로 단기간 뿐 만 아니라 장기간 효과를 증명할 수 있는 비교분석 연구가 있어야 할 것이다.

중심 단어 : 경두개 교류전기자극술 · 경두개 직류전기자극술 · 뇌 자극술 · 반복적 경두개 자기자극술 · 불면.

REFERENCES

- Bowary P, Greenberg BD. Noninvasive focused ultrasound for neuromodulation: a review. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:505-514.
- Feng J, Zhang Q, Zhang C, Wen Z, Zhou X. The Effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia. *Brain Behav* 2019;9:e01206.
- Frase L, Piosczyk H, Zittel S, Jahn F, Selhausen P, Krone L, et al. Modulation of Total Sleep Time by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2577-2586.
- Frase L, Selhausen P, Krone L, Tsodor S, Jahn F, Feige B, et al. Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. *Brain Stimul* 2019;12:674-683.
- Gorsler A, Baumer T, Weiller C, Munchau A, Liepert J. Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1800-1807.
- Jiang CG, Zhang T, Yue FG, Yi ML, Gao D. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochem Biophys* 2013;67:169-173.
- Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ* 2016;354:i2123.
- Koffel E, Bramoweth AD, Ulmer CS. Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review. *J Gen Intern Med* 2018;33:955-962.
- Lamarque CH, Ogilvie RD. Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs, psychiatric insomniacs, and normal sleepers. *Sleep* 1997;20:724-733.
- Marques DR, Gomes AA, Caetano G, Castelo-Branco M. Insomnia disorder and brain's default-mode network. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:45.
- Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 2006;444:610-613.
- Minichino A, Bersani FS, Spagnoli F, Corrado A, De Michele F, Calo WK, et al. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report. *Behav Neurol* 2014;2014:876521.
- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-2128.
- Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES-tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:602-617.
- Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010;14:19-31.
- Saebipour MR, Joghataei MT, Yoonessi A, Sadeghniaat-Haghighi K, Khalighinejad N, Khademi S. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: a pilot study. *J Sleep Res* 2015;24:518-525.
- Song P, Lin H, Li S, Wang L, Liu J, Li N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates time-varying electroencephalography (EEG) network in primary insomnia patients: a TMS-EEG study. *Sleep Med* 2019;56:157-163.
- van der Werf YD, Altena E, van Dijk KD, Strijers RL, De Rijke W, Stam CJ, et al. Is disturbed intracortical excitability a stable trait of chronic insomnia? A study using transcranial magnetic stimulation before and after multimodal sleep therapy. *Biol Psychiatry* 2010;68:950-955.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3787-3794.
- Zhao B, Bi Y, Li L, Zhang J, Hong Y, Zhang L, et al. The Instant spontaneous neuronal activity modulation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on patients with primary insomnia. *Front Neurosci* 2020;14:205.