

입원 환자에게서 졸피뎀 사용 후 나타나는 수면 연관 행동의 위험 요소

인하대학교 의과대학 정신건강의학교실
김형인 · 이정섭 · 김원형 · 김혜영 · 맹세리 · 배재남

Risk Factors for Zolpidem Induced Sleep-Related Behavior in Inpatients

Hyung-Inn Kim, M.D., Jeong-Seop Lee, M.D., Ph.D., Won-Hyoung Kim, M.D., Ph.D.,
Hye-Young Kim, M.D., Ph.D., Se-ri Maeng, M.D., Ph.D., Jae-Nam Bae, M.D., Ph.D.

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

ABSTRACT

Objectives : Zolpidem is a common drug used in insomnia. However, there are several reports of side effects of the central nervous system or sleep related behavior in patients who took zolpidem. This study was conducted to investigate risk factors affecting sleep related behavior after taking zolpidem in inpatients.

Methods : From January 1, 2019 to December 31, 2019, medical records of patients who took zolpidem hospitalized at Inha University Hospital were reviewed retrospectively.

Results : 907 patients who took Zolpidem, 102 (11.2%) showed sleep related behavior, and if they were 65 years of age or older, men, taking antipsychotics, and taking antipsychotics and benzodiazepines at the same time, they were significantly more likely to show sleep related behavior.

Conclusions : Risk factors for sleep-related behavior after use of zolpidem are estimated gender, elderly, antipsychotics, and combination of antipsychotics and benzodiazepines.

KEYWORDS : Zolpidem; Insomnia; Sleep related behavior; Antipsychotics; Benzodiazepine.

서 론

졸피뎀은 Z-class drug로 대표적인 비벤조디아제핀 계열의 수면 유도제이며 미국에서 시행된 연구결과에 따르면 불면증에 처방되는 약물 중 졸피뎀이 87.5%로 가장 높은 비율을 차지한다.¹⁾ 졸피뎀은 수면 잠복기를 감소시켜 수면시간을 증가시키며, 짧은 반감기로 낮 동안의 잔류 진정효과가 적다. 또한 벤조디아제핀과 비교하여 졸피뎀이 내성이나 의존성, 남용의 위험성이 더 낮으며 부작용의 발생률이 1.1%로 낮다는 연구 결과도 있다.²⁾

그러나 최근 졸피뎀을 복용한 환자에서 환각, 악몽, 섬망 등의 중추 신경계 부작용이나,³⁻⁵⁾ 수면 보행증,^{6,7)} 수면 관련 식이 장애,⁸⁾ 수면 성관계⁹⁾ 등을 포함한 수면 연관 행동을 보인다는 여러 보고가 있다. 이러한 수면 연관 행동의 기전이 명확하게 밝혀지지 않았지만 gamma-aminobutyric acid (GABA)의 수용체를 통한 GABA의 활성화가 수면 연관 행동을 유발할 수 있고, GABA 수용체에서 더 높은 결합력을 가진 약물은 수면 연관 행동의 위험성을 더 증가시킬 수 있다.^{10,11)} 졸피뎀은 GABA의 수용체에 결합하여 GABA의 활성화를 증가시켜 수면 연관 행동이 나타날 수 있다. 이 밖에도

Received: June 13, 2022 / Revised: August 29, 2022 / Accepted: September 26, 2022

Corresponding author: Jae-Nam Bae, Department of Psychiatry, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea

Tel : 032) 890-3592 · Fax : 032) 890-3558 · E-mail : jnbae@inha.ac.kr

졸피뎀의 용량, 성별, 약물 상호 작용, 수면 장애의 과거력 등이 졸피뎀 투약 후 생기는 수면 연관 행동의 위험 요인일 것으로 보고되었다.^{2,3)} 외래 환자를 대상으로 한 연구에서 20세에서 55세 사이의 연령군에서 높은 용량의 졸피뎀을 복용한 환자에서 수면 연관 행동이 나타날 확률이 높은 반면 65세 이상의 환자에서는 졸피뎀의 용량과 수면 연관 행동 사이의 연관성은 없었다.¹⁰⁾ 대부분의 연구에서는 남성보다 여성에서 졸피뎀과 관련된 수면 연관 행동의 발생 비율이 더 높은 것으로 나타났지만²⁾ 다른 연구에서는 크게 관련이 없다는 결과를 보였다.¹⁰⁾ 이처럼 졸피뎀 복용 후 생기는 수면 연관 행동에 대한 여러 가지의 보고들이 있으나 대부분 외래 환자를 대상으로 하거나 입원 환자를 대상으로 연구를 시행한 경우 대상 환자수가 적다는 한계점이 있다. 따라서 본 연구에서는 입원 환자를 대상으로 졸피뎀 복용 후 나타나는 수면 연관 행동에 영향을 미치는 위험요인에 대하여 분석하였다.

방 법

1. 연구 대상

본 연구는 2019년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 인하대학교 병원에 입원한 환자 중 졸피뎀 즉각방출제형과 졸피뎀 서방정을 복용한 907명의 의무기록을 검토하여 진행하였다. 20세 이상의 입원 환자 중, 입원 직전까지 의무기록 상에서 졸피뎀을 복용한 기록이 확인되지 않은 환자들을 대상으로 분석을 시행하였다. 입원할 당시 졸피뎀을 복용하고 있던 환자와 복용 당시 의식 장애나 섬망을 보인 환자는 제외하였다. 졸피뎀 사용 후 나타나는 수면 연관 행동은 의식 상태에 문제가 없었던 환자가 졸피뎀을 사용 후 의식 장애를 보이거나 수면 보행증, 수면 관련 식이 장애를 포함한 복합 수면 연관 행동이 생기고 졸피뎀 중단 후 증상이 소실된 경우로 정의하였다. 의무기록 상에서 졸피뎀 사용 후 지남력 감소, 주의집중력의 감소를 보이면 의식 장애가 있는 것으로 판단하였다. 복합 수면 연관 행동은 의무기록 상에서 졸피뎀 복용 후 1) 잠에서 불완전하게 반복적으로 깨며, 2) 침상에서 일어나 목적 없이 걷거나 음식을 섭취하고, 3) 자극에 대한 적절한 반응을 보이지 않으며, 4) 기상 후 이에 대한 에피소드를 기억하지 못하는 경우로 정의하였다. 본 연구는 후향적 의무기록 분석 연구로 각각의 환자에게 동의서를 받지 않았으나 본 연구는 인하대학교 생명윤리위원회의 승인을 받아 진행되었다(IRB 2021-04-035).

2. 연구 방법

환자에 대한 정보는 의무 기록 조사를 통해 수집 후 후향적으로 분석하였다. 나이, 성별, 기저 질환, 졸피뎀 복용 시 복용했던 약제, 졸피뎀의 용량, 졸피뎀의 종류 등을 조사하였다. 졸피뎀을 복용했던 환자들의 의무 기록을 통해 수면 연관 행동의 유무를 파악하고, 의무 기록 상 졸피뎀 복용 후 수면 연관 행동이 나타난 환자에서 졸피뎀 중단 후 24시간 내 의식 회복을 하거나 복합 수면 행동의 호전을 보이는지 확인하였다. 연령에 따른 졸피뎀 사용 후 나타난 수면 연관 행동의 발생률을 조사하기 위해 65세 이상과 65세 미만으로 연령 그룹을 분리하였다. 기존에 조현병, 기분장애, 불안장애를 진단받은 과거력이 있는 경우 정신 질환이 있는 것으로 정의하였으며, 파킨슨병, 치매, 뇌혈관 질환을 진단받은 과거력이 있는 경우 신경계 뇌질환이 있는 것으로 정의하였다. 졸피뎀은 CYP 3A4 isoenzyme을 통해 대사되어 이 과정을 통해 대사 되는 약물들과 상호작용을 일으킬 수 있기 때문에¹²⁾ 졸피뎀과 상호 작용을 일으킬 수 있다고 알려진 약제의 병용 투약 유무를 조사하였다. 항우울제 계열에서는 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 서트랄린, 파록세틴, 데스벤라팍신, 벤라팍신, 돌록세틴, 플루복사민, 멀타자핀, 트라조돈이 졸피뎀과 병용 투약 되었다. 벤조디아제핀계 항불안제는 로라제팜, 클로나제팜, 알프라졸람, 에티졸람, 디아제팜이 졸피뎀과 병용 투약 되었으며 항정신병제는 할로페리돌, 아리피프라졸, 퀘티아핀, 올란자핀, 리스페리돈, 팔리페리돈, 클로자핀이 투약되었다. 이외에도 마약성 진통제, 항히스타민제의 병용 투약 유무를 조사하였고 이들은 기타 진정제라고 정의하였다.¹³⁾ 투약한 졸피뎀의 종류는 즉각방출제형과 서방정으로 나누었고, 졸피뎀의 용량은 졸피뎀 즉각방출제형 5 mg과 졸피뎀 서방정 6.25 mg을 저용량, 졸피뎀 즉각방출제형 10 mg과 졸피뎀 서방정 12.5 mg을 고용량으로 정의하였다.

3. 통계 분석

수면 연관 행동과 이와 관련된 위험 요인들의 연관성은 카이제곱 혹은 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였고 각각의 변수는 빈도 및 백분율로 나타냈으며 각각의 유의한 변수에 대하여 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행하였고 수면 연관 행동과의 관련성을 교차비와 95% 신뢰구간을 구하여 평가하였다. 통계 분석은 SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의미한 것으로 판단하였다. 벤조디아제핀(p=0.293)과 성별(p=0.057)의 경우 카이 제곱 분석에서 통계적으로 유의하지 않았지만 기존 연구에서 졸피뎀 사용 후

나타난 수면 연관 행동과 벤조디아제핀, 성별이 연관성이 있다고 보고되고 있어^{2,13)} 본 연구에서도 벤조디아제핀, 성별이 유의한 연관성이 있는 것으로 추정해서 다변수 로지스틱 회귀분석에 포함시켰다.

결 과

2019년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 입원 환자 중에서 졸피뎀을 복용한 환자는 907명이었으며 여자는 436 (48.1%)명, 남자는 471 (51.9%)명이었다. 평균 연령은 64.6±14.7세였으며 65세 이상은 489명(53.9%), 65세 미만은 418명(46.1%)였다. 정신 질환을 진단받은 적이 있는 환자는 114명(12.6%), 신경계 뇌질환을 진단받은 환자는 115명(12.7%)이었다. 졸피뎀 복용 시 함께 복용한 약제로는 마약성 진통제, 항히스타민제 등 기타 진정제가 129명(14.2%), 벤조디아제핀계 항불안제 단독 복용이 97명(10.7%), 항우울제가 135명(14.9%), 항정신병제 단독 복용이 43명(4.7%)였으며 항정신병제와 벤조디아제핀을 동시에 복용한 환자는 39명(4.3%)이었다. 졸피뎀 복용량(즉각 방출제형 5 mg 혹은 서방정 6.25 mg)을 복용한 환자는 658명(72.5%), 고용량(즉각방출제형 10 mg 혹은 서방정 12.5 mg)을 복용한 환자는 249명(27.5%)이었으며 졸피뎀 즉각방출제형을 복용한 환자는 771명(85%), 졸피뎀 서방정을 복용한 환자는 136명

(15%)이었다.

졸피뎀 투약 후, 수면 연관 행동이 나타난 환자는 102명이었고 11.2%의 발생률을 보였다. 65세 이상($p<0.001$), 정신 질환($p=0.05$)이나 신경계 뇌질환($p=0.001$)이 동반된 경우, 항정신병제 투약($p=0.002$), 항정신병제와 벤조디아제핀을 동시에 투약($p=0.008$)한 경우가 졸피뎀 복용 후 생기는 수면 연관 행동 발생률이 통계학적으로 유의하게 높았다. 저용량의 졸피뎀을 복용한 환자보다 고용량의 졸피뎀 즉각방출제형을 복용한 환자($p=0.005$), 졸피뎀 서방정을 복용한 환자보다 졸피뎀을 복용한 환자($p=0.032$)에서 수면 연관 행동 발생이 유의하게 높았다. 성별($p=0.057$), 벤조디아제핀($p=0.293$)과 항우울제 복용($p=0.809$), 기타 진정제 복용($p=0.653$)과 졸피뎀 복용 후 수면 연관 행동의 발생은 통계학적으로 유의한 차이가 없으나(Table 1) 기존 연구에서 졸피뎀 사용 후 나타난 수면 연관 행동과 벤조디아제핀, 성별이 연관성이 있다고 보고되고 있어^{2,13)} 본 연구에서도 벤조디아제핀, 성별이 유의한 연관성이 있는 것으로 추정해서 다변수 로지스틱 회귀분석에 포함시켰다. 졸피뎀 복용 후 생기는 수면 연관 행동의 유의한 차이를 보인 변수들은 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 65세 이상일수록(OR 2.681, 95% CI 1.677-4.287, $p<0.001$), 남성(OR 1.556, 95% CI 1.007-2.404, $p=0.046$), 항정신병제 복용(OR 3.305, 95% CI 1.577-6.925, $p=$

Table 1. Risk factors for zolpidem induced sleep related behavior

	Total (n=907)	With sleep related behavior (n=102, %)	Without sleep related behavior (n=805, %)	p
Age ≥ 65	489 (53.9)	73 (71.6)	416 (51.7)	<0.001
Sex, male	471 (51.9)	62 (60.8)	409 (50.8)	0.057
Underlying disease				
Psychiatric disease*	114 (12.6)	19 (18.6)	95 (11.8)	0.050
CNS disease†	115 (12.7)	23 (22.5)	92 (11.4)	0.001
Co-administration				
Antipsychotics‡	43 (4.7)	12 (11.8)	31 (3.9)	0.002
Antidepressants	135 (14.9)	16 (15.7)	119 (14.8)	0.809
Benzodiazepines	97 (10.7)	14 (13.7)	83 (10.3)	0.293
Other Sedative drugs§	129 (14.2)	16 (15.7)	113 (14.0)	0.653
Antipsychotics+Benzodiazepine‡	39 (4.3)	10 (9.8)	29 (3.6)	0.008
Dose of zolpidem				0.005
Low dose¶	658 (72.5)	62 (60.8)	596 (74)	
High dose¶	249 (27.5)	40 (39.2)	209 (26)	
Type of zolpidem				0.032
Zolpidem IR7**	771 (85)	94 (92.2)	677 (84.1)	
Zolpidem CR8††	136 (15)	8 (7.8)	128 (15.9)	

*Psychiatric disease include schizophrenia, mood disorder, anxiety disorder; †Central nervous system disease, include dementia, parkinson disease, cerebrovascular disease; ‡Fisher's exact test; §Other sedative drugs include opioid, antihistamine; ¶Low dose: zolpidem immediate-release 5 mg and zolpidem controlled-release 6.25 mg; ¶High dose: zolpidem immediate-release 10 mg and zolpidem controlled-release 12.5 mg; **Zolpidem IR: zolpidem immediate-release; ††Zolpidem CR: zolpidem controlled-release

Table 2. Clinical correlates of zolpidem induced sleep related behavior using multiple logistic regression analysis

	B (SE)	Adjusted OR (95% CI)	p
Age \geq 65	0.986 (0.239)	2.681 (1.677–4.287)	<0.001
Sex, male	0.442 (0.222)	1.556 (1.007–2.404)	0.046
CNS disease	0.396 (0.283)	1.486 (0.853–2.588)	0.162
Psychiatric disease	0.109 (0.324)	1.115 (0.591–2.105)	0.737
Antipsychotics+Benzodiazepine	1.333 (0.416)	3.792 (1.677–8.572)	0.001
Antipsychotics	1.195 (0.377)	3.305 (1.577–6.925)	0.002
Benzodiazepine	0.454 (0.326)	1.574 (0.830–2.986)	0.164
Dose of zolpidem, high dose	0.433 (0.236)	1.542 (0.971–2.449)	0.067
Type of zolpidem, zolpidem IR	0.672 (0.392)	1.958 (0.908–4.224)	0.087

0.002), 항정신병제와 벤조디아제핀 동시 복용(OR 3.792, 95% CI 1.677–8.572, $p=0.001$)한 경우 졸피뎀 복용 후 생기는 수면 연관 행동 발생이 유의하게 높았다(Table 2). 졸피뎀의 용량($p=0.067$)과 졸피뎀의 종류($p=0.087$)는 수면 연관 행동과 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 졸피뎀 고용량을 복용한 경우 졸피뎀 저용량을 복용한 경우보다 수면 연관 행동의 발생률이 1.542배 높은 경향성을 보였고, 졸피뎀 즉각방출제형을 복용한 경우 졸피뎀 서방정을 복용한 경우보다 수면 연관 행동의 발생률이 1.958배 높은 경향성을 보였다.

고 찰

본 연구에 따르면 졸피뎀을 복용한 입원 환자 중 남성, 65세 이상, 항정신병제 병용 투약, 항정신병제와 벤조디아제핀 항불안제의 병용 투약을 한 경우 수면 연관 행동의 발생률이 더 높은 경향을 보였고 통계적으로 유의하였다. 고용량의 졸피뎀, 졸피뎀 즉각 방출 제형을 복용했을 때 수면 연관 행동의 발생률이 더 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

입원 환자 중, 65세 이상의 환자가 졸피뎀을 복용할 경우 65세 미만의 환자가 졸피뎀을 복용했을 때보다 수면 연관 행동의 발생률이 2.681배 증가하는 경향성을 보였다. 보통 고령일수록 섬망의 위험성이 높아진다고 알려져 있으며,¹⁴⁾ 65세 이상의 환자에서 졸피뎀을 복용 후 섬망의 위험성이 4.6배 증가한다는 연구 결과도 있다.¹³⁾ 한편 외래 환자를 대상으로 한 연구에서 연령이 낮을수록 복합 수면 행동 발생률이 높아지고,²⁾ 노인보다 젊은 연령에서 높은 용량의 졸피뎀을 사용했을 때 복합 수면 행동의 위험성이 더 높아진다는 상반된 연구 결과가 있다.¹⁰⁾ 노인은 보통 젊은 환자에 비해 여러 가지 종류의 다양한 약제를 사용하는 경우가 많기 때문에 졸피뎀과 약물 상호 작용이 더 흔하게 생길 수 있으며 이러한 약물

상호 작용은 수면 연관 행동을 더 쉽게 일으킬 수 있다. 또한 졸피뎀은 노인에서 시간-농도 곡선에서 곡선 아래 부분 면적(area under the curve, AUC)과 최고 농도(Cmax)가 젊은 성인에서보다 증가하고, 경구 청소율이 감소하며 반감기가 길어져 부작용이 증가한다는 보고도 있다.¹⁵⁾ 본 연구는 입원 환자를 대상으로 하였기 때문에 외래 환자보다 중증도가 더 높고, 다양한 약물을 쓰고 있어 졸피뎀과 약물 상호 작용이 더 강하게 작용할 수 있으며 보통 고령에서 섬망이 생길 위험성이 높기 때문에 섬망을 포함한 수면 연관 행동이 65세 이상에게서 더 높게 나타난 것이라고 설명할 수 있다.

여성보다 남성에서 수면 연관 행동의 발생률이 1.556배 높은 경향성을 보였는데, 이는 졸피뎀 사용 후 나타난 복합 수면 행동의 위험 요소가 여성이라는 기존의 연구와 상반되는 결과이다.²⁾ 기존 연구에서 여성이 복합 수면 행동의 위험 요소가 될 수 있는 이유는 우울증, 불면증의 유병률이 여성에서 더 높고 약물 순응도도 남성에 비해 여성이 더 높다는 사실과 연관이 있을 수 있다.¹⁶⁾ 그리고 CYP3A는 졸피뎀의 생체 변환에도 기여하는데, 여성은 남성보다 테스토스테론의 수치가 낮고 이것은 CYP3A의 활동을 저하시킨다. 따라서 졸피뎀의 생체 변환이 낮아지고, 졸피뎀을 복용한 여성이 남성보다 50% 정도 더 높은 혈장 농도에 도달하기 때문에 여성이 남성보다 졸피뎀의 부작용에 더 취약할 수 있다.^{15,17)} 그러나 본 연구에서는 복합 수면 행동 뿐만 아니라 졸피뎀 복용 후 의식 장애를 보인 노인 환자도 조사하였고, 보통 섬망은 남성이 위험 요소로 알려져 있기 때문에¹⁴⁾ 본 연구에서 이와 같은 결과가 나왔을 가능성이 있다.

항정신병제 단독으로 졸피뎀과 동시 투약했을 경우, 수면 연관 행동 발생률이 3.305배 높았고 통계적으로 유의하였다. 또한 항정신병제, 벤조디아제핀과 졸피뎀을 동시에 투약했을 때 수면 연관 행동의 발생률은 3.792배로 더 높아졌으며 통계적으로 유의하였다. 졸피뎀은 CYP3A4 isoenzyme을 통해 대사되기 때문에 CYP3A4에 의해 대사되거나 CYP

의 활동을 억제하는 항우울제, 벤조디아제핀, 항정신병제 등의 다른 약물을 병용하는 경우, 혈청 졸피뎀 농도가 증가하여 수면 연관 행동이 나타날 수 있다.¹⁸⁾ 특히 벤조디아제핀은 GABA 수용체와 강한 결합을 하는 특성이 있고¹⁹⁾ 이러한 신경전달물질은 각성 및 의식기능에 주요한 역할을 한다. 기존에 항정신병제나 벤조디아제핀을 복용하고 있던 환자들은 입원 중 섬망을 보였거나 기존에 정신과적 진단을 받아 투약을 하고 있을 가능성이 있고, 따라서 졸피뎀을 항정신병제, 벤조디아제핀과 동시에 복용하면 약물 상호 작용으로 인해 일시적으로 환각이나 의식의 변화 등 수면 연관 행동이 나타날 수 있을 것으로 추정된다.

졸피뎀의 용량과 졸피뎀 사용 후 나타나는 복합 수면 행동은 서로 연관성이 있다고 알려져 있고 특히 10 mg 이상의 고용량을 복용한 환자에서 졸피뎀 사용 후 복합 수면 행동 발생률이 더 높다는 연구 결과가 있다.²⁾ 본 연구에서는 졸피뎀 저용량을 복용한 환자와 고용량을 복용한 환자에서 나타나는 수면 연관 행동의 발생률의 차이가 통계적으로 유의미하지 않기 때문에 졸피뎀의 용량과 졸피뎀 사용 후 나타나는 수면 연관 행동의 연관성에 대해 추후 연구가 더 필요하다.

본 연구에서 입원 환자 중 졸피뎀 즉각 방출 제형을 복용한 환자가, 졸피뎀 서방정을 복용한 환자보다 수면 연관 행동의 발생률은 통계적으로 유의하지 않았다. 졸피뎀 즉각 방출 제형과 졸피뎀 서방정은 용량(즉각방출제형 5 mg과 서방정 6.25 mg, 즉각방출제형 10 mg과 서방정 12.5 mg)과 약물 작용 시간에 차이가 있다.²⁰⁾ 졸피뎀 즉각방출제형은 수면 개시를 효과적으로 빠르게 촉진하지만 혈장 농도도 빠르게 감소하기 때문에 효과적인 수면 유지를 기대하기는 어렵다. 졸피뎀 서방정은 이러한 문제점을 개선하기 위해 개발되어 총 수면 시간이 늘어나고, 야간에 깨는 빈도가 줄어드는 기대를 할 수 있다.²¹⁾ 특히 중년 또는 노인 환자에서 졸피뎀 서방정을 복용했을 때, 과각성이나 기억력 저하, 인지기능 저하, 정신운동 기능 저하가 관찰되지 않았다는 결과도 있다.²¹⁾ 그러나 기존에 졸피뎀 즉각방출제형을 복용하던 환자가 졸피뎀 서방정으로 투약을 변경하고 난 뒤 수면 관련 식이 장애가 생겼고, 이후 졸피뎀 서방정을 중단하고 졸피뎀 즉각 방출 제형으로 투약 변경 후 증상이 호전된 증례도 보고되었다.²⁰⁾ 본 연구 결과에서 졸피뎀 즉각 방출 제형 사용 후 나타난 수면 연관 행동의 발생률과 졸피뎀 서방정 사용 후 나타난 수면 연관 행동의 발생률의 차이가 통계적으로 유의하지 않았기 때문에, 졸피뎀의 제형과 수면 연관 행동 사이의 연관성에 대해 추가적인 연구가 더 필요하다.

본 연구는 후향적으로 시행한 연구로, 병원에 입원한 환

자들을 대상으로 하였기 때문에 일반적인 환자들보다 질병의 중증도가 더 높아 결과를 일반화하는데 한계가 있다. 의무기록을 기반으로 수면 연관 행동의 유무를 평가하였기 때문에 수면 연관 행동의 종류에 대한 면밀한 관찰을 하기 어려웠으며 졸피뎀 복용 후 생긴 수면 연관 행동의 증례가 누락된 경우가 있을 가능성이 있다. 수면 연관 행동에 영향을 줄 수 있는 요소 중 체중, 수면 보행증의 과거력, 델타 수면을 증가시킬 수 있는 약물 복용, 정신 자극제 복용 유무 등도 알려져 있는데,²⁾ 의무기록을 기반으로 하는 후향적 연구의 한계 상 이러한 요소들을 평가하지 못했다. 또한 본 연구에서 졸피뎀 사용 후 나타난 수면 연관 행동은 의식 상태에 문제가 없었던 환자가 졸피뎀 사용 후 의식 장애를 보이거나 수면 보행증, 수면 관련 식이 장애 등을 포함한 복합 수면 연관 행동이 생기고 졸피뎀 중단 후 증상이 소실된 경우로 정의하였다. 그러나 현실적으로 의무기록만으로는 졸피뎀 사용 후 나타난 수면 연관 행동과 섬망을 구별하기가 어렵다. 그리고 기존 연구에서는 International classification of sleep disorder-2 (ICSD-2)를 기준으로 복합 수면 연관 행동의 유무를 설문지 작성을 통해 평가하였으나²⁾ 본 연구는 의무기록을 기반으로 연구를 진행하였기 때문에 복합 수면 연관 행동에 대한 면밀한 평가를 시행하지 못했다는 한계가 있다. 본 연구는 입원 시 주진단에 대한 조사가 이루어지지 않았고, 기저 질환의 종류, 중증도 등 의식의 장애에 영향을 줄 수 있는 다른 원인들에 대한 조사가 이루어지지 않았다. 따라서 향후 연구에서는 졸피뎀과 수면 연관 행동과 관련 있는 위험 요소를 효과적으로 밝히기 위해 기저 질환이나 질환의 중증도, 수면 장애의 과거력이 면밀하게 평가되어야 하며, 졸피뎀 사용 후 생기는 수면 연관 행동의 구체적인 진단 기준을 확립하고 평가하는 전향적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 졸피뎀 복용 후 생기는 수면 연관 행동의 위험 요소는 성별, 고령, 항정신병제 병용 투약, 항정신병제와 벤조디아제핀 동시 병용 투약 여부로 추정된다. 성별은 남성에서 졸피뎀 사용 후 수면 연관 행동의 발생률이 높았고 이는 기존의 연구와 상충된다. 졸피뎀의 용량과 제형은 졸피뎀 사용 후 나타난 수면 연관 행동에서 통계적으로 유의한 결과가 나오지 않았으므로 추후 이에 대한 연구가 더 필요하다.

Acknowledgments

None

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- (1) Chung S, Park B, Yi K, Lee J. Pattern of hypnotic drug prescription in South Korea: Health insurance review and assessment service-national patients sample. *Sleep Medicine Research* 2013;4;51-55.
- (2) Hwang TJ, Ni HC, Chen HC, Lin YT, Liao SC. Risk predictors for hypnosedative-related complex sleep behaviors: a retrospective, cross-sectional pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71;18455.
- (3) Toner LC, Tsambiras BM, Catalano G, Catalano MC, Cooper DS. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment. *Clinical Neuropharmacology* 2000;23;54-58.
- (4) Brodeur MR, Stirling AL. Delirium associated with zolpidem. *Annals of Pharmacotherapy* 2001;35;1562-1564.
- (5) Freudenreich O, Menza M. Zolpidem-related delirium: a case report. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61;22623.
- (6) Sharma A. A case report of zolpidem-induced somnambulism. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 2005;7;24200.
- (7) Yang W, Dollear M, Muthukrishnan SR. One rare side effect of zolpidem—sleepwalking: a case report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005;86;1265-1266.
- (8) Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Medicine* 2002;3;323-327.
- (9) Kintz P, Villain M, Dumestre-Toulet V, Ludes B. Drug-facilitated sexual assault and analytical toxicology: the role of LC-MS/MS: a case involving zolpidem. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2005;12;36-41.
- (10) Chen CS, Huang MF, Hwang TJ, Chen ST, Ko CH, Yen CN, Chen TT, SU PW, Yeh YC, Lin JJ, Yen, CF. Clinical correlates of zolpidem-associated complex sleep-related behaviors: age effect. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2014;75; 2723.
- (11) Dolder CR, Nelson MH. Hypnosedative-induced complex behaviours. *CNS Drugs* 2008;22;1021-1036.
- (12) Olubodun JO, Ochs HR, Von Moltke LL, Roubenoff R, Hesse LM, Harmatz JS, Shader RI, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003;56;297-304.
- (13) Kim YM, Lee S, Jung JY, Shin KH, Kim DH, Kim JH, Jee YK. Incidence of and risk factors for zolpidem-induced delirium. *Korean Journal of Medicine* 2013;804-809.
- (14) Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance, F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *Journal of General Internal Medicine* 1998;13;204-212.
- (15) Lee JM, Jang SM. Zolpidem-induced complex sleep-related behavior. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2021;27;89-96.
- (16) Mallampalli MP, Carter CL. Exploring sex and gender differences in sleep health: a society for women's health research report. *Journal of Women's Health* 2014;23;553-562.
- (17) Cubala WJ, Wiglusz M, Burkiewicz A, Gałuszko-Węgielnik M. Zolpidem pharmacokinetics and pharmacodynamics in metabolic interactions involving CYP3A: sex as a differentiating factor. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010;66: 955-955.
- (18) Kito S, Koga Y. Visual hallucinations and amnesia associated with zolpidem triggered by fluvoxamine: a possible interaction. *International Psychogeriatrics* 2006;18;749-751.
- (19) McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, Sur C, Wafford KA, Atack JR, Farrar S, Myers J, Cook G, Ferris P, Garrett L, Bristow L, Marshall G, Brown N, Howell O, Moore KW, Carling RW, Street LJ, Castro JL, Ragan CI, Dawson GR, Whiting PJ. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABAA receptor $\alpha 1$ subtype. *Nature Neuroscience* 2000;3;587-592.
- (20) Chiang A, Krystal A. Report of two cases where sleep related eating behavior occurred with the extended-release formulation but not the immediate-release formulation of a sedative-hypnotic agent. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008;4;155-156.
- (21) Monti JM, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Langer SZ, Hardeland R. Pharmacotherapy of insomnia: focus on zolpidem extended release. *Clinical medicine. Therapeutics* 2009;1: CMT-S2040.

국문초록

연구목적

졸피뎀은 세계적으로 불면증에서 널리 쓰이고 있는 약물이다. 그러나 졸피뎀을 복용한 환자에게서 중추 신경계 부작용이나 수면 연관 행동을 보인다는 여러 보고가 있다. 본 연구는 입원 환자를 대상으로 졸피뎀 복용 후 나타나는 수면 연관 행동에 영향을 미치는 위험요인을 조사하기 위해 시행되었다.

방 법

2019년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 인하대학교 병원에 입원한 졸피뎀을 복용한 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 졸피뎀 사용 후 나타나는 수면 연관 행동의 유무, 나이, 성별, 기저 질환, 투약력, 졸피뎀의 용량, 졸피뎀의 종류를 조사하였다.

결 과

졸피뎀을 복용한 907명의 환자 중 수면 연관 행동을 보인 환자는 102명(11.2%)이고, 65세 이상(OR 2.681, 95% CI 1.677-4.287, $p < 0.001$), 남성(OR 1.556, 95% CI 1.007-2.404, $p = 0.046$), 항정신병제 복용(OR 3.305, 95% CI 1.577-6.925, $p = 0.002$), 항정신병제와 벤조디아제핀 동시 복용(OR 3.792, 95% CI 1.677-8.572, $p = 0.001$)한 경우 수면 연관 행동이 발생할 확률이 유의하게 높았다.

결 론

졸피뎀 사용 후 생기는 수면 연관 행동의 위험 요소는 성별, 연령, 항정신병제 병용 투약, 항정신병제와 벤조디아제핀 동시 병용 투약 여부로 추정된다.

중심 단어 : 졸피뎀; 수면 연관 행동; 항정신병제; 벤조디아제핀.