

# Zolpidem, triazolam 및 위약이 입원한 정신분열병 환자의 불면에 미치는 영향에 대한 비교연구

## Comparison of Effects of Zolpidem, Triazolam, and Placebo on the Insomnia of Schizophrenic Inpatients.

박소영\*, 손진욱\*†

So Young Park, M.D.\*, Jin Wook Sohn, M.D.\* †

### Abstract

Zolpidem is a relatively new, short-acting, rapid onset, and nonbenzodiazepine hypnotics. Zolpidem selectively binds to the central benzodiazepine 1 (BZ1) receptor subtype. The present study was designed to compare the hypnotic effects of zolpidem (10 mg), triazolam (0.25 mg), and placebo in 22 schizophrenic inpatients. Zolpidem, triazolam, and placebo were administered orally in a randomized, double-blind design.

Compared with placebo, zolpidem and triazolam significantly decreased sleep latency ( $p < 0.05$ ), increased total sleep time ( $p < 0.05$ ), and increased improvement of satisfaction of sleep ( $p < 0.05$ ). Zolpidem decreased the number of awakenings significantly in comparison with placebo ( $p < 0.05$ ), but triazolam did not. In addition, both drugs were well tolerated and did not produce severe side effects.

These results suggest that zolpidem is effective for transient insomnia of schizophrenic inpatients and zolpidem is superior to triazolam in hypnotic effect. (Sleep Medicine and Psychophysiology 4(2):181-190, 1997)

**Key words:** Insomnia, Schizophrenia, Zolpidem, Triazolam

### 서론

수면은 우리와 매우 밀접한 생리현상이며, 불면증은 흔히 경험하는 임상증상의 하나이다. 여러 연구들을 통해 일반 성인의 약 30%가 일년에 한 번 이상 심각한 불면증을 경험하는 것으로 알려져 있다(1). 심리적 스트레스, 신체 질환, 정신질환 등에 의해 불면증이 유발되며 특히 나이가 많거나 우울증, 불안증, 정신분열병과 같은 정신질환이 있는 경우 불면증의 빈도는 증가한다. 불면증으로 진단받은 사람의 35%에서 다른 정신과적 질환이 동반되어 있는 것으로 나타났다(2). 이들에게서 불면증은 정신질환의 선행요인일 수도 있고, 병의 증상으로 나타날 수도 있다. 이러한 이유로 많은 사람들이 수면양상의 변화와 정신질환의 관련성을 밝히고자 노력하였으며, 가장

잘 알려진 것은 우울증에서의 수면변화이다. 그러나 정신분열병 환자에서도 불면증은 자주 관찰되며 이들을 대상으로 역시 많은 연구들이 시행되어왔다. 비록 정신분열병과 불면증 사이의 특이한 관계를 밝히는 데는 실패하였으나 급성 상태의 정신분열병 환자의 수면이 붕괴된다는 점은 각 연구들 사이에 일치하고 있다(3). 다른 정신질환과 마찬가지로 정신분열병 환자에서 불면증이 발생하는 기전과 병리생리학적 관련성 역시 아직 뚜렷하게 밝혀지지 않고 있으며 이는 앞으로 연구되어야 할 부분이다.

DSM-IV에서는 불면증을 그 원인에 따라 크게 4가지로 분류하고 있다(4). 즉 뚜렷한 원인이 없이 만성적으로 나타나는 원발성 수면장애, 정신과적 질환이 동반된 수면장애, 신체장애에 따른 수면장애, 물질유발성 수면장

본 논문은 경상대학교병원 1996년도 지정진료연구비의 지원을 받아 씌여졌음.

\* 경상대학교 의과대학 정신과학교실, 경상대학교 신경과연구소

\* Department of Psychiatry, College of Medicine, Gyeongsang National University, Gyeongsang Institute for Neuroscience

† 교신저자(손진욱) : ☎ 660-702 경남 진주시 칠암동 92번지, TEL: 0591-50-8081, FAX: 0591-759-0003

애로 나뉘어 진다. 이들 중 대부분은 한달 이내에 소실되는 일시적 불면증인 경우가 많아 임상적 불면증에는 포함시키지 않고 있으며 불면증의 원인을 밝혀 해결하고 수면위생(sleep hygiene)을 개선시키는 것이 우선이다(5). 그러나 그 원인이나 기간에 관계 없이 불면증은 이를 겪는 개인에게 많은 고통을 주는 것이 사실이며 그로 인하여 쉽게 효과를 볼 수 있는 약물치료가 널리 행하여지고 있다. 미국의 경우 전체 인구의 약 30%가 불면증을 경험하며 이들 중 4%는 수면제를 상용하는 것으로 나타났다(6).

불면증의 원인을 무시하고 무조건 수면제를 사용하는 것은 잘못된 일이다. 그러나 원인을 밝히고 이를 치료하는 과정 중에 환자의 상태에 맞는 수면제를 단기간 처방함으로써 치료 효과를 높일 수 있다. 수면제는 종류에 따라 수면유도, 수면유지, 내성 및 의존성 등 그 작용기전에 차이가 있기 때문에 각 환자의 불면증 특성에 맞는 수면제를 선택하는 것이 중요하다.

1950년대 이전에는 수면제로 barbiturates가 많이 사용되었으나 독성과 의존성의 위험이 높아 이후에는 meprobamate, benzo-diazepine, chloral hydrate 등으로 대체되었다. 그 중에서도 비교적 안전하면서 수면효과가 좋은 benzo-diazepine 계 약물이 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 이들 benzodiazepine 계 약물 역시 의존성, 금단증상, 반동효과 등으로 인해 사용상 많은 제약이 있어왔다(7).

이러한 문제점들 때문에 이들 benzodiazepine 계 약물을 대체할 새로운 수면제들이 개발되고 있으며 최근 non-benzodiazepine 계통의 약물인 zopiclone과 zolpidem이 등장하여 사용되기 시작하였다. 이 중 zolpidem은 imidazopyridine계의 약물로, 다양한 임상실험 결과 불면증에 효과적이며 다음날 낮의 잔류효과, 약물에 대한 의존성, 약을 중단했을 때의 반동불면과 같은 부작용이 적은 것으로 평가되고 있다(8,9). 그러나 zolpidem이 benzodiazepine계 약물과 비교하여 부작용이 더 적다고 할 수 있는 임상연구는 아직 부족한 실정이다(10).

현재 우리 나라에서도 불면증 치료제로 zolpidem이 자주 사용되고 있으나 이에 대한 연구는 많지 않으며 이들 연구의 대부분이 정상인들을 대상으로 하고 있는 현실이다. 본 연구는 정신분열병 환자를 대상으로, 새로운 수면제인 zolpidem의 수면효과와 부작용을 benzodiazepine 계 수면제인 triazolam과

비교해보고자 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

대상환자는 1997년 1월 5일부터 8월 31일 까지, 경상대학교병원 정신과에 입원하여 DSM-IV(4)에 의거하여 정신분열병으로 진단을 받은 환자들 중 불면증이 있는 환자들을 무작위로 선정하였다. 이 때 불면증의 기준은 수면잠복기(sleep latency) 30분 이상, 중간에 깬 횟수(number of nocturnal awakenings) 2회 이상, 총수면 시간(total sleep time) 6시간 이하, 조기 아침 각성(premature morning awakening)의 네 가지 항목 중 2가지 이상을 호소하는 것으로 정하였다(11).

그러나 원발성 수면장애가 있는 경우, 최근 1주일 이내에 수면에 관계되는 약물을 복용한 경우, 간, 신장 및 심장 질환이 있는 경우, 임신 또는 수유 중인 경우, 18세 이하 또는 60세 이상인 경우는 제외하였다.

상기 기준에 의하여 본 연구에 참여한 환자는 모두 32명인데 이 중 5명은 설문조사 거부로, 2명은 투약 거부로, 1명은 조기퇴원으로, 2명은 진정작용이 강한 항정신병약물 복용에 의해 중간에 탈락하고 최종적으로 22명(zolpidem군 12명, triazolam군 10명)의 자료를 분석하였다.

### 2. 약물투여 및 평가

선정된 대상환자들을 무작위로 zolpidem군과 triazolam군으로 나누어 약물을 투여하였다. 약물투여는 첫 2일은 위약(placebo)을, 그 다음 5일간은 수면제(zolpidem 10mg, triazolam 0.25mg)를, 그 다음 3일간은 다시 위약을, 취침시간 30분 전(오후 9시-10시)에 투여하였다. 두 수면제 및 위약은 동일한 캡슐(capsule)을 사용하였고 이중맹검법으로 연구를 진행하였다. 수면 효과의 평가는 0일(D0, 기준), 1일(D1, 위약 복용 후), 3일(D3, 수면제 복용 후), 7일(D7, 수면제 복용 후), 8일(D8, 위약 복용 후), 10일(D10, 위약 복용 후)째 오전 8시에 각각 한 번씩 총 6회에 걸쳐 시행하였다(Fig. 1).

평가 도구는 타당성이 검증된 St. Mary's Hospital (SMH) 수면설문지(sleep questionnaire), (한

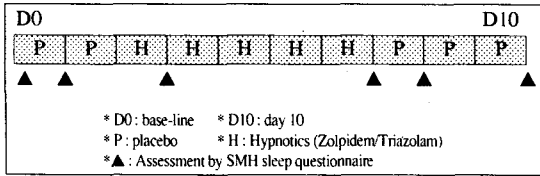


Fig 1. Study-design

글판)(12)를 이용하여 평가하였으며 간호사의 객관적 평가를 부가하였다(부록 참조). 평가 항목은 크게 불면증 지표 항목과 전반적 수면효과 항목으로 나눌 수 있다. 불면증 지표에 속하는 항목인 수면잠복기, 중간에 깬 횟수, 총수면 시간, 조기아침각성 여부에 대해서는 환자의 주관적 평가와 간호사의 관찰을 근거로 하였고, 전반적 수면효과 항목에 대해서는 지난 밤 수면의 깊이, 아침에 머리가 개운한 정도, 수면의 만족도에 대한 환자의 주관적 느낌을 점수화하여 평가하였다. Zolpidem과 triazolam의 부작용(11)에 대해서는 부작용 목록을 이용하여 조사하였다(부록 참조).

한 평가자가 지속적으로 한 환자를 평가하였고 평가자간의 일치도를 높이기 위해 면담 전에 설문지 각 문항에 대하여 토의하였다.

### 3. 통계방법

Zolpidem, triazolam, 위약의 투여에 따른 불면증 지표와 전반적 수면효과의 변화에 대해서는 일원분산 분석(ANOVA)을 적용하고 사후다중비교 검정으로 는 던칸(Duncan)의 다중범위검정을 사용하였다. 단, 조기아침각성 항목은 카이스퀘어 검정(Chi-Square test)을 적용하였다. Zolpidem 군과 triazolam 군의 비교에는 t-검정(t-test)을 적용하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상의 특성 및 초기 불면증의 양상

대상 환자의 일반적 특성 및 초기 불면증 양상은 Table 1에 제시되어 있다. Zolpidem군과 triazolam군 모두에서 증가된 수면잠복기를 보이는 환자가 가장 많은 것으로 나타났다. 그러나 대체적으로 네 가지 항목이 고르게 나타나고 있다. 각 항목을 비교한 결과 두군 사이에 차이가 없었다.

### 2. 수면에 대한 효과

#### 1) Zolpidem 군

Zolpidem 투여에 따른 수면양상의 변화가 Table 2에 제시되어 있다. D0(기준)에 비하여, D3, D7

Table 1. Characteristics of patients with type of initial sleep disturbance

	Zolpidem group (n=12)	Triazolam group (n=10)	Comparisons <sup>a</sup>
Sex			
M/F	7/5	7/3	N.S.
Age (years)			
mean	30.4	29.1	N.S.
range	18-52	20-46	
Antipsychotics			
Risperidone	6	7	N.S.
Haloperidol	3	1	N.S.
Pimozide	0	1	N.S.
Sulpiride	1	1	N.S.
Type			
sleep latency > 30 min	10	9	N.S.
total sleep time ≤ 6 hrs	9	7	N.S.
number of awakening ≥ 2	4	4	N.S.
early morning awakening	5	3	N.S.

<sup>a</sup>: Comparison by T-test

N.S.: p > 0.05

(zolpidem 복용 후)은 유의한 수면잠복기의 감소( $p < 0.01$ ), 총수면 시간의 증가( $p < 0.05$ ), 중간에 잠을 깬 횟수의 감소( $p < 0.05$ )를 나타냈으며 이는 D1(위약 복용 후)과도 유의한 차이를 보인다. D3의 지난밤 수면에 대한 만족도는 D0과 유의한 차이( $p < 0.05$ )를 보였으나 D7에서는 차이가 없었다. D3, D7의 조기 아침 각성, 수면의 질, 아침에 개운한 정도 등은 D0, D1에 비하여 호전된 양상이었으나 유의한 차이를 보이지는 못하였다.

Zolpidem 투여를 중단하고 다시 placebo를 투여한 후(D8, D10)의 수면양상을 살펴보면, 모든 항목에서 다시 악화되었음을 알 수 있다. 그러나 D0, D1 보다는 전반적으로 호전된 양상을 보인다.

### 2) Triazolam 군

Triazolam 투여에 따른 수면양상의 변화가 Table 3에 제시되어 있다. Triazolam 군 역시, D0, D1(위약)과 비교하여 D3, D7(triazolam 복용 후)은 유의한 수면잠복기의 감소( $p < 0.05$ ), 총수면 시간 증가( $p < 0.05$ )를 보였다. 그러나 zolpidem 군과는 달리 중간에 잠을 깬 횟수에는 유의한 변화가 없었다. 지난밤 수면에 대한 만족도는 zolpidem 군에서와 마찬가지로

로 D3는 D0과 유의한 차이( $p < 0.05$ )를 보였으나 D7에서는 차이가 없었다. 조기 아침 각성, 수면의 질, 아침에 개운한 정도 등은 D0, D1과 차이가 없었다.

Triazolam을 중단하고 다시 위약을 주었을 때의 수면양상 역시 zolpidem 군과 유사하다. 즉 D8, D10의 거의 모든 항목에서 악화된 것으로 나타났다. 비록 통계적 유의성은 없으나, zolpidem 군과는 달리 D8의 수면잠복기와 총수면 시간이 D0보다 악화된 양상을 보이고 있다. Fig. 2-5는 zolpidem과 triazolam의 수면에 대한 효과를 비교하여 보여주고 있다.

### 3. 부작용

Zolpidem 군에서는 두통 2명, 현훈 1명, 오심 1명, 불쾌감 1명으로 나타났다. Triazolam 군에서는 현훈 2명, 졸음, 오심, 불안, 손떨림 등이 각각 1명씩으로 나타났다(Table 4). Zolpidem 군에서는 두통, 오심, 불쾌감과 같은 비특이적 증상들이 나타난 반면, triazolam 군에서는 중추신경계통의 증상인 졸음, 불안, 손떨림 등이 나타난다는 점에 차이를 보였다. 그러나 이들 모두 심각한 정도는 아니어서 특별한 조치를 취하지 않았다. 대체적으로 두 군 모두 약물 투

Table 2. Effects of zolpidem on subjective assessment of sleep

	D0	D1 Placebo	D3 Zolpidem	D7 Zolpidem	D8 Placebo	D10 Placebo
Insomnia index						
Sleep Latency (min)	79.5 (40.3)	65.4 (34.1)	25.8 <sup>a</sup> (15.2)	28.3 <sup>a</sup> (18.8)	45.8 (33.6)	69.9 (28.3)
Number of Awakening	1.4 (0.9)	1.0 (1.0)	0.4 <sup>a</sup> (0.6)	0.5 <sup>a</sup> (0.6)	1.7 (0.9)	1.4 (1.1)
Total Sleep Time (min)	270.8 (105.5)	272.9 (65.5)	391.6 <sup>a</sup> (81.7)	421.6 <sup>a</sup> (75.0)	375.8 <sup>a</sup> (88.6)	301.7 (96.7)
Premature Morning Awakening (%) <sup>*</sup>	12.5	12.5	9.7	5.6	6.9	8.3
Overall hypnotic effect						
Depth of Sleep <sup>#</sup>	2.5 (1.0)	2.2 (1.0)	1.8 (0.7)	1.8 (0.8)	2.2 (1.2)	2.3 (1.2)
State in the morning <sup>#</sup>	2.6 (0.6)	2.4 (0.7)	2.4 (1.0)	2.1 (0.9)	2.6 (1.0)	3.0 (0.4)
Satisfaction of Sleep <sup>#</sup>	2.7 (0.9)	2.5 (0.6)	1.7 <sup>a</sup> (0.6)	2.2 (0.8)	2.6 (0.7)	2.9 (1.1)

· Comparison by ANOVA and Duncan's multiple range test  
 · <sup>a</sup> : Significant difference from baseline (D0),  $p < 0.05$

· ( ) : standard deviation  
 · \* : by Chi-square  
 · # : subjective rating 4 - poor, 3 - bad, 2 - moderate, 1 - good

**Table 3.** Effects of triazolam on subjective assessment of sleep

	D0	D1 Placebo	D3 Triazolam	D7 Triazolam	D8 Placebo	D10 Placebo
Insomnia index						
Sleep Latency (min)	69.0 (56.4)	58.0 (24.5)	28.5 <sup>a</sup> (17.9)	30.5 <sup>a</sup> (9.8)	87.5 (56.4)	53.5 (48.1)
Number of Awakening	1.6 (0.6)	2.1 (1.1)	1.1 (1.7)	0.9 (0.9)	1.6 (1.5)	1.6 (1.3)
Total Sleep Time (min)	311.0 (87.2)	331.0 (97.2)	395.0 <sup>a</sup> (78.1)	423.0 <sup>a</sup> (85.9)	293.0 (86.9)	353.0 (80.1)
Premature Morning Awakening (%) <sup>*</sup>	10	10	6.7	5.4	8.3	11.6
Overall hypnotic effect						
Depth of sleep <sup>#</sup>	2.5 (1.2)	2.7 (1.1)	2.2 (0.6)	2.2 (1.0)	2.4 (1.1)	2.2 (1.0)
State in the morning <sup>#</sup>	3.0 (0.4)	3.2 (0.9)	2.9 (0.8)	2.4 (0.9)	2.6 (0.9)	2.7 (0.9)
Satisfaction of Sleep <sup>#</sup>	2.9 (1.1)	2.9 (0.8)	1.8 <sup>a</sup> (0.6)	2.3 (0.8)	2.5 (0.7)	2.6 (0.6)

· Comparison by ANOVA and Duncan's multiple range test  
 · <sup>a</sup> : Significant difference from baseline (D0). p < 0.05

· ( ) : standard deviation · \* : by Chi-square  
 · <sup>#</sup> : subjective rating 4 - poor, 3 - bad, 2 - moderate, 1 - good

여 첫날에 이러한 증상을 많이 호소하였고 이후에는 감소하는 양상을 보였다.

### 고 찰

Zolpidem (N,N,6-trimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazopyridine-3-acetamide)은 non benzodiazepine 계열의 수면제이지만 중추신경계의 benzodiazepine type1(•1) 수용체에 선택적으로 결합한다. 그래서 benzodiazepine 계열의 약물과는 달리 근육이완효과나 항전간 효과는 거의 없다. 또한 2-3시간의 짧은 반감기를 갖는다(13).

Triazolam (triazolo-benzodiazepines) 역시 2-3시간의 짧은 반감기를 갖는 약물로서 일반적인 약리학적 성상은 다른 benzodiazepine과 유사하다. Triazolam의 수면에 대한 효과는 여러 연구들에서 입증되었으며 수면유지가 어려운 경우보다는 입면곤란을 보이는 불면증에 효과적인 것으로 알려져 있다(14).

이번 연구에서도 triazolam이 수면잠복기는 감소시키고 총수면 시간은 증가시키지만, 중간에 잠을 깬 횟수에는 영향을 끼치지 못한 것으로 나타났다. 즉 수면잠복기의 감소로 잠들기가 쉬워졌으나 수면유지

에는 큰 효과가 없는 것으로 생각할 수 있다.

이에 비하여 zolpidem은 수면잠복기 감소, 총수면 시간 증가 뿐 아니라 중간에 잠을 깬 횟수도 감소시킴으로써 수면유도와 수면유지 모두에 효과적이라고 볼 수 있다. 그 외 수면의 질, 아침에 개운한 정도, 수면에 대한 만족도 등이 통계적 유의성은 없으나 호전된 것으로 나타났고 placebo와도 차이를 보이고 있다. 이러한 결과는 zolpidem이 불면증에 효과적이라는 다른 연구들과 유사하다(15,16,17).

그러나 두 약물 모두 조기 아침 각성에는 효과가 없는 것으로 나타났는데 이는 zolpidem과 triazolam의 짧은 반감기 때문으로 생각된다. 즉 아침에 일찍 깨는 유형의 불면증에는 flurazepam, quazepam 과 같이 반감기가 긴 약물이 효과적이라고 알려져 있다(18).

지금까지 정신질환과 수면양상의 관계에 대한 연구들도 많이 시행되었으며 REM 수면이 발견되면서 더욱 활발해져왔다. 정신분열병과 REM 수면의 관계에 대한 연구가 발표된 이후 정신분열병 환자들의 수면양상에 대해서도 많은 연구가 이루어졌다(19). 비록 정신분열병과 REM 수면 사이의 어떤 특이적 관계를 밝히는 데는 실패하였으나 이들 연구들은 공통적으로, 정신분열병 환자들이 정상대조군에 비하여 수면잠복기의 증가, 총수면 시간 감소, 수면의 조

Zolpidem, triazolam 및 위약이 임원한 정신분열병 환자의 불면에 미치는 영향에 대한 비교연구

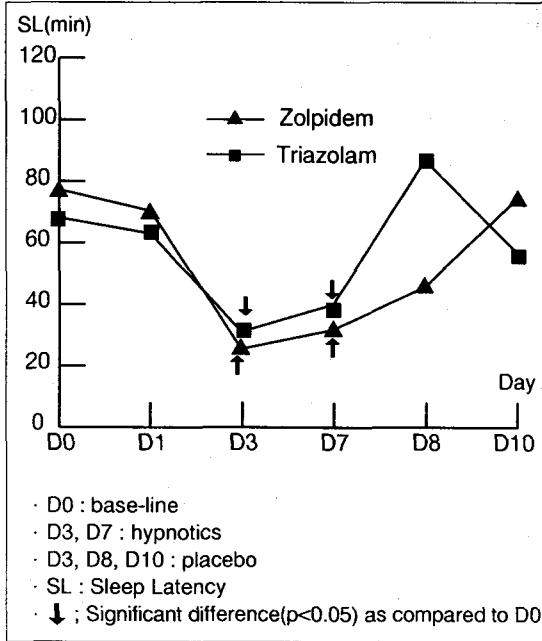


Fig. 2. Effect of Sleep Latency

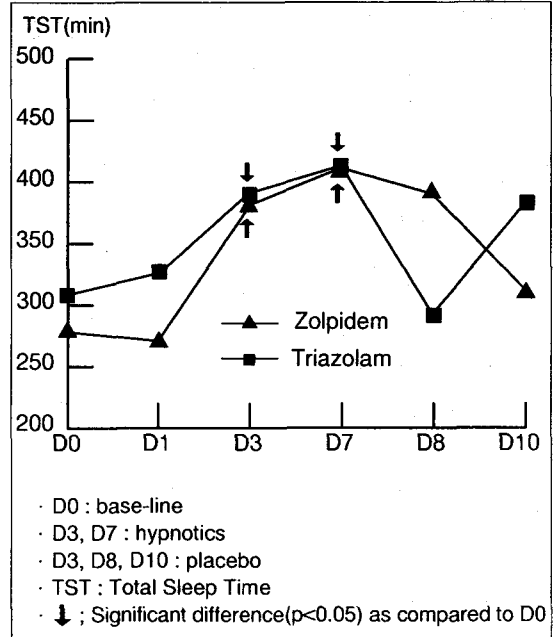


Fig. 3. Effect on Total Sleep Time

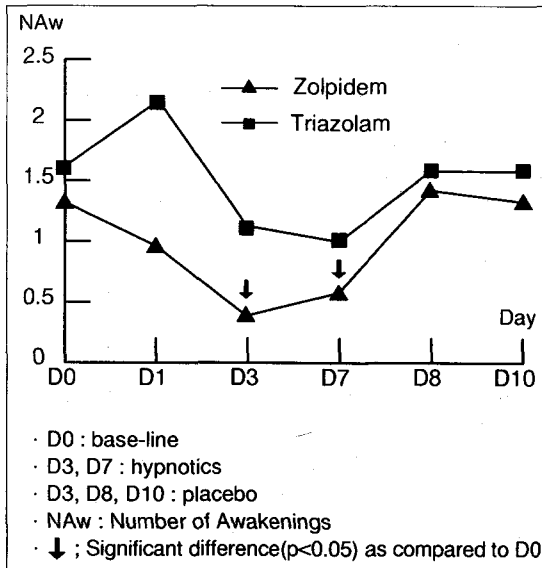


Fig. 4. Effect on Number of Awakening

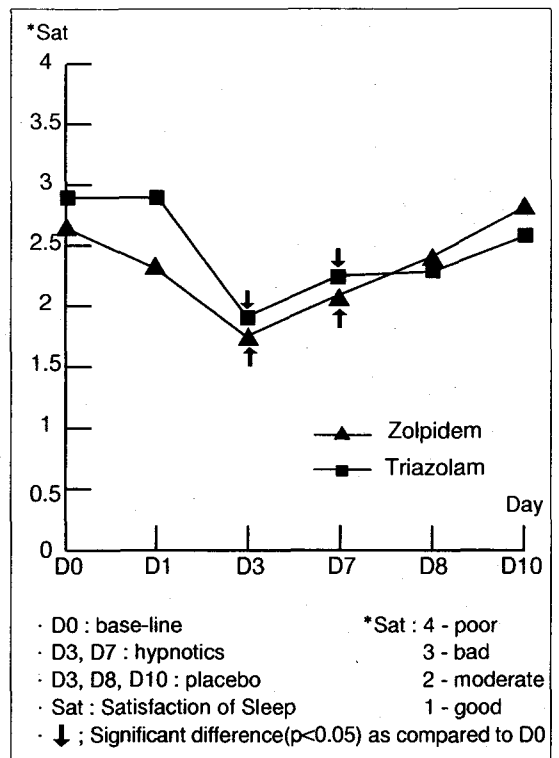


Fig. 5. Effect on Satisfaction of Sleep

Table 4. Incidence of side-effects

	Placebo	Zolpidem	Triazolam
Amnesia	.	.	.
Anxiety	1	.	1
Ataxia	.	.	.
Confusion	.	.	.
Dizziness	.	1	2
Drowsiness	.	.	1
Dry or coated mouth	1	.	.
headache	.	2	.
malaise	1	1	.
nausea	1	1	1
tremor	.	.	1
vomiting	.	.	.

각화(fragmentation), 서파수면(slow-wave sleep)의 감소, REM 수면의 변화 등을 보인다고 하였다(20,21,22). 이러한 변화는 정신분열증의 급성상태에서 자주 동반되나 만성으로 진행하면 불면증은 대개 나타나지 않는다(19). 즉 일시적인 불면증이라고 할 수 있다.

본 연구에 참여한 환자들에서도 수면잠복기의 증가, 총수면 시간 감소, 중간에 깨는 횟수의 증가 등이 현저하였고 zolpidem과 triazolam 투여 후 수면양상이 전반적으로 호전되었다. 그러므로 급성상태의 정신분열병 환자에서 일시적으로 불면증이 나타나는 경우, 수면유도에 효과적인 zolpidem과 triazolam이 그 치료에 도움을 줄 수 있다고 생각된다. 특히 zolpidem은 중간에 깨는 횟수를 감소시키고 총수면 시간을 증가시키는 등 수면유지에도 효과적이므로 수면의 조각화(fragmentation)가 특징인 정신분열병 환자의 불면증에 더욱 효과적이라고 볼 수 있다.

반감기가 짧은 benzodiazepine 계 약물은 다음날 졸음 등의 잔류 효과가 거의 없다는 장점이 있으나 내성(tolerance), 의존성(dependence), 금단(withdrawal) 증상 등이 잘 나타난다는 문제가 있다(23, 24). 그래서 triazolam의 경우, 약을 복용한 다음 날 금단증상에 의해 불안이나 건망증 등을 호소하고 약을 갑자기 중단하면 반동불면이 생기게 된다(25, 26,27). Zolpidem 과 benzodiazepine의 부작용을 비교한 연구에서, zolpidem을 하루 20 mg 이상 사용할 경우 낮 동안의 졸음, 현기증, 피곤함, 우울감,

기억장애 등의 중추신경계 부작용이 benzodiazepine에서보다 더 많이 나타나고, 그보다 낮은 용량(5-10 mg/day)에서 부작용 발생율은 triazolam과 매우 유사한 정도라고 하였다(28). 그러나 triazolam과는 달리 장기간 사용할 때에도 금단증상이 발생하지 않는 것으로 나타났다(29).

본 연구에서 대상환자의 수가 너무 적어 부작용 발생율에 대해 평가를 내리기는 어렵지만 두 약물 모두에서 심각한 중추신경계 부작용은 없었으며 이는 단기간, 낮은 용량을 투여하였기 때문이라고 생각할 수 있다. 또한 약물 투여 첫날에 많이 나타나고 이후에는 감소하는 점으로 미루어 이들 부작용에 대한 내성이 생긴 것으로 볼 수 있다.

반동불면에 대해서는 두 약물 사이에 어떤 차이가 있는지 살펴보았다. Zolpidem 군, triazolam 군 모두에서 수면제를 중단하고 난 후 불면증이 다시 악화되었으나 전체적으로 baseline 보다는 호전된 양상이었다. 즉 반동불면이 zolpidem 군, triazolam 군 모두에서 나타나지 않았다. 그러나 triazolam의 경우, 투여를 중단한 다음날의 수면잠복기와 총수면 시간이 D0(기준)에서 보다도 더 악화된 것으로 나타났는데 이는 triazolam이 반동불면의 가능성이 있음을 시사한다고 볼 수 있다(Fig. 2,3). 반동불면에 대한 이전의 연구에서 zolpidem은 높은 용량에서도 반동불면이 나타나지 않는 반면 triazolam의 경우, 하루 0.5 mg 이상에서는 반동불면이 나타난다고 하였다(30,31). 본 연구에서는 비교적 낮은 용량(triazolam 0.25)을 투여하였기 때문에 그러한 반동불면이 뚜렷하지 않은 것으로 생각할 수 있다.

위와 같은 결과로 미루어, 정신분열병 환자에서 일시적인 불면증을 보일 경우 저용량의 zolpidem을 단기간 투여함으로써 다른 부작용 없이 불면증을 치료하는데 도움을 줄 수 있다고 본다.

본 연구에서 내성이나 의존성에 대해 결론을 내리기에는 자료가 너무 제한적이며 zolpidem과 triazolam의 장기간(1-3개월)의 효과에 대해서도 평가할 수 없었다. 또한 zolpidem, triazolam의 항정신병약물과의 상호작용은 없는 것으로 보고(32)되었으나 수면에 대한 항정신병약물의 효과 역시 배제할 수 없다. Zolpidem이 수면구조(sleep architecture)에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있는데 이번 연구에서는 정확하게 규명할 수 없었고 그를 위해서는 수면

다원검사(polysomnography)가 필요할 것이다.

### 결론

정신분열병 환자들 중 불면증이 있는 입원환자 22명을 대상으로 zolpidem, triazolam, placebo의 수면에 대한 효과를 SMH 수면설문지를 이용하여 평가하고 비교하여 보았다.

Zolpidem 군(n=12)의 경우 위약보다 zolpidem을 투여했을 때 수면잠복기의 감소(p<0.05), 중간에 잠 깬 횟수의 감소(p<0.05), 총수면 시간 증가(p<0.05), 수면의 만족도 증가(p<0.05)를 보였다. Triazolam 군(n=10)의 경우 placebo 보다 triazolam을 투여했을 때 수면잠복기의 저하(p<0.05), 총수면 시간 증가(p<0.05), 수면의 만족도 증가(p<0.05)를 보였다.

부작용으로 zolpidem 군에서는 두통, 현훈, 오심, 불쾌감을 호소하였고, triazolam 군에서는 현훈, 졸음, 오심, 불안, 손떨림 등을 호소하였으나 모두 심각한 정도는 아니었다.

이러한 결과는 zolpidem이 수면유도나 수면유지에 문제가 있는 정신분열병 환자의 일시적 불면증에 효과적이며, zolpidem이 triazolam에 비하여 더 나은 치료효과를 보일 가능성을 제시해준다고 볼 수 있다.

**중심단어 :** 불면증, 정신분열병, Zolpidem, Triazolam

### REFERENCE

1. Williams RL, Karacan I, Moore CA, and Hirshkowitz M. Sleep Disorders. In : Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6th edition, Ed by HI Kaplan, BJ. Sadock, Williams & Wilkins, 1995; 1373
2. Rosekind MR. The epidemiology and occurrence of insomnia. J Clin Psychiatry, 1992; 53 (No 6, Suppl) : 4-6
3. Neylan TC, Reynolds III CF and Kupfer DJ. Sleep Disorders. In : Textbook of Psychiatry, Ed by Robert EH, Stuart CY, and John AT, The American Psychiatric Press,

- 19 94; 847
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), 1994
5. Hauri P. Primary insomnia. In : Treatment of Psychiatric Disorders, Vol 3, American Psychiatric Association, Washington DC, 1989; 2424-2433
6. Mellinger GD, Balter MB, and Uhlenhuth E M. Insomnia and its treatment : prevalence and correlates. Arch Gen Psychiatry, 1985; 42: 225-232
7. Walsh JK, and Engelhardt CL. Trends in the pharmacologic treatment of insomnia. J Clin Psychiatry , 1992 ; 53 :10-17
8. Morselli PL, Larribaud J, Guillet Ph, Thiercelin JF, Barthelet G, Grilliat JP, and Thebault JJ. Daytime residual effects of zolpidem: A Review of available data. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988; 183-191
9. Sanger DJ, and Zivkovic B. Further behavioural evidence for the selective sedative action of zolpidem. Neuropharmacology, 1988; 27: 1125-1130
10. Jonas JM, Coleman BS, and Sheridan AQ. Comparative clinical profiles of triazolam versus other short-acting hypnotics. J Clin Psychiatry, 1992 ; 53 (12, Suppl): 19-31
11. Louvel E, Cramer P, Ferreri M, Pagot R, Re gnier F, L'Heritier Ch. and Orofiamma B. Zolpidem and Triazolam : Long-term multicenter studies (1-3 months) in psychiatric and general practice patients. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988; 327-337
12. 최하석, 왕성근 "The St. Mary's Hospital (SMH) 수면설문지"의 한국형 표준화 및 연령에



- 따른 수면 양상 비교. 신경정신의학, 1994; 33 (8): 1095-1104.
13. Langer SZ, Arbilla S, Scatton B, Niddam R, and Dubois A. Receptors involved in the mechanism of action of zolpidem. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988; 55-72
  14. Nicholson AN. The use of short and long acting hypnotics in clinical medicine. Brit J Clin Pharmacol, 1981; 11(suppl.): 61-69
  15. Lund R, Ruther E, Wober W. and Hippus H. Effects of zolpidem, lormetazepam, triazolam and placebo on night sleep and residual effects during the day. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988; 193-204
  16. Nicholson AN., and Pascoe PA. Hypnotic activity of zolpidem : Night-time and day time studies in young and middle-aged adults. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP., Langer SZ., Morselli PL., Raven Press, New York, 1988; 231-240
  17. Roger M, Dallot JY, Salmon O, Neveux E, and Gitton JP. Hypnotic effect of zolpidem in geriatric patients: A dose-finding study In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988; 279-288
  18. Jonathan MS., Stuart CY, and Gerald IH. Psychopharmacology and electroconvulsive therapy. In : Textbook of Psychiatry, Ed by Robert EH, Stuart CY, and John AT, The American Psychiatric Press, 1988; 955
  19. Zarcone VP Jr. Sleep and schizophrenia. In : Sleep Disorders : diagnosis and Treatment, 2nd Edition, Ed by Williams RL., Kacan I., and Moore CA., Wiley. New York, 1988; 165-188
  20. Ganguli R, Reynolds CF, and Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics : a comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. Arch Gen Psychiatry, 1987; 44: 36-44
  21. Keshavan MS, Reynolds CF, and Kupfer KJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia; a critical review. Compr Psychiatry 1990; 31:34-47
  22. Ruth M Benca, William H Obermeyer, Ronald A Thisted., and J Christian Gillin. Sleep and psychiatric disorder , A meta-analysis : Arch Gen Psychiatry, 1992;49: 651-668
  23. Bixler EO., Kales A, and Manfredi RL. Next-day memory impairment with triazolam use. Lancet, 1991; 337: 927-831
  24. Noyes R, Garvey MJ, Cook BL, and Perry P. Benzodiazepine withdrawal : A review of the evidence. J Clin Psychiatry, 1989; 49 : 382
  25. Morris HH and Estes ML. 1987. Traveler's amnesia: transient global amnesia secondary to triazolam. JAMA 258: 945-946
  26. Oswald I. Triazolam syndrome 10 years on. Lancet, 1989; 2:451-452
  27. Roehrs T, Jorick NJ, and Wittig RM. Dose determinants of rebound insomnia. Br J Clin Pharmacol, 1986; 22: 143-147
  28. Palminteri R. and Narbonne G. Safety profile of zolpidem. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988; 351-361
  29. Sauvanet JP, Maarek L, Roger M, Renaudin J, Louvel E, and Orofiamma B. Open long-term trials with zolpidem in insomnia. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A

Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP., Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988 ; 339-349

30. Lori Merlotti, Timothy Roehrs, Gail Koshorek, Frank Zorick, James Samphere, and Thomas Roth. The dose effects of zolpidem on the sleep of healthy normals. J Clin Psychopharmacol, 1989; 9(1): 9-14
31. Ware JC, Walsh JK, Scharf MB, Roehrs T, Roth T, and Vogel GW. Minimal rebound

in somnia after treatment with 10 mg zolpidem. Clin Neuropharmacol, 1997; 20 (2): 116-125

32. Harvengt C, Hulhoven R, Desager JP, Coupez JM, Guillet Ph, Fuseau E, Lambert D, and Warrington SJ. Drug interactions investigated with zolpidem. In : Imidazopyridines in Sleep Disorder : A Novel Experimental and Therapeutic Approach, Ed by Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, Raven Press, New York, 1988; 165-173

## Appendix

### I. SMH Sleep Questionnaire

이름 : \_\_\_\_\_ 나이 : \_\_\_\_\_ 성별: 남/여

1. 어젯밤 잠자리에 든 시간은 언제입니까?  
\_\_\_\_\_ 시 \_\_\_\_\_ 분
2. 어젯밤 실제로 잠이 든 시간은 언제입니까?  
\_\_\_\_\_ 시 \_\_\_\_\_ 분  
\*수면잠복기(2-1): \_\_\_\_\_ 시간 \_\_\_\_\_ 분
3. 오늘 아침 잠에서 깨어난 시간은 언제입니까?  
\_\_\_\_\_ 시 \_\_\_\_\_ 분
4. 오늘 아침 잠자리에서 일어난 시간은 언제입니까?  
\_\_\_\_\_ 시 \_\_\_\_\_ 분  
\*총수면 시간 (3-2) : \_\_\_\_\_ 시간 \_\_\_\_\_ 분
5. 지난밤 수면의 깊이는 어떠했습니까?  
① 매우 얇은 잠 ② 얇은 잠 ③ 약간 얇은 잠  
④ 평균에 가까운 얇은 잠  
⑤ 평균에 가까운 깊은 잠  
⑥ 약간 깊은 잠 ⑦ 깊은 잠 ⑧ 매우 깊은 잠
6. 지난밤에 몇 번이나 깨었습니까?  
① 깬 적이 없다 ② 한 번 ③ 두 번  
④ 세 번 ⑤ 네 번 이상
7. 어제 낮잠을 잔 시간은 얼마나 됩니까?  
\_\_\_\_\_ 시간 \_\_\_\_\_ 분
8. 지난밤의 수면에 대하여 어떻게 생각하십니까?  
① 매우 못 잤다 ② 못 잤다 ③ 약간 못 잤다  
④ 약간 잘 잤다 ⑤ 잘 잤다 ⑥ 매우 잘 잤다

\* 만약 잘못 잤다면 그 이유는 무엇입니까?  
\_\_\_\_\_

9. 오늘 아침에 일어나서 머리가 개운한 정도는 어떠했습니까?  
① 매우 졸리운 상태였다 ② 졸리운 상태였다  
③ 조금 졸리운 상태였다 ④ 조금 개운했다  
⑤ 개운했다 ⑥ 매우 개운했다
10. 지난밤의 수면에 대하여 얼마나 만족하십니까?  
① 매우 불만족 ② 불만족 ③ 약간 불만족  
④ 약간 만족 ⑤ 매우 만족
11. 아침 일찍 잠에서 깬 후 다시 잠들 수가 없었습니까?  
① 예 ② 아니오
12. 지난밤에 잠들기가 어떠하였습니까?  
① 별로 힘들지 않았다 ② 약간 힘들었다  
③ 상당히 힘들었다 ④ 매우 힘들었다

### II. 부작용 조사목록

abdominal pain \_\_\_\_\_ aggression \_\_\_\_\_  
allergic reaction \_\_\_\_\_ amnesia \_\_\_\_\_  
anxiety \_\_\_\_\_ ataxia \_\_\_\_\_ confusion \_\_\_\_\_  
dizziness \_\_\_\_\_ depression \_\_\_\_\_ drowsiness \_\_\_\_\_  
dry or coated mouth \_\_\_\_\_ hangover \_\_\_\_\_  
headache \_\_\_\_\_ malaise \_\_\_\_\_ nausea \_\_\_\_\_  
vomiting \_\_\_\_\_ others \_\_\_\_\_