

폐경과 수면

Sleep in Menopause

임 원 정¹Weon-Jeong Lim¹

■ ABSTRACT

Menopause, the cessation of menstruation caused by the decline in estrogen production, occurs in 95% of women between 40 and 60 years. Sleep disturbance is a frequent complaint during the perimenopause period. In contrast to premenopausal women, menopausal women experience more reduction in the total sleep hours and report more sleep disturbances, such as insomnia, nocturia and sleep disordered breathing. But the prevalence, etiology and treatment of sleep disturbances in menopause are still controversial. So further investigations are required to elucidate the factors that account for the differences in sleep disturbance between premenopausal and postmenopausal women.

There are suggestive data that estrogen and progesterone deficiency may increase the susceptibility for sleep disorder in menopause. Furthermore, there are suggestive evidence from observational studies and a limited number of randomized, controlled trials that hormone replacement therapy after menopause improves sleep. However, the clinical relevance of hormone replacement therapy is unproved. So the overall benefit of hormonal replacement in postmenopausal women with sleep related disorders should be individualized to avoid potential side effects.

Several studies evaluated the role of melatonin, because this hormone has effects on core body temperature & insomnia. But the exact dosage and the effects of long-term use of melatonin are unclear. So, caution is indicated in melatonin administration.

Sleep Medicine and Psychophysiology 2002 ; 9(2) : 96-99

Key words: Sleep · Menopause.

서 론

폐경은 자연적인 생물학적 변화의 결과로 일어나는 에스트로젠 결핍증이며, 자연 폐경을 경험하는 여성의 평균 연령은 51세이다. 대부분의 여성이 폐경기 전에 평균 4~5년간의 폐경기전후해(perimenopausal years)라는 이행기간을 거치는 것까지 생각하면, 약 45세의 여성부터 폐경과 연관된 생물학적, 심리적 변화와 그에 따른 여러 가지 증상들을 겪기 시작한다(1).

수면장애는 매우 흔한 폐경기의 증상으로 수면장애의 원인은 호르몬의 변화, 혈관운동장애, 심리적 인자 및 신체적

질환 등으로 설명되고 있다(2). 폐경 이후 여성의 50% 이상에서 불면증을 호소하며(3), 호흡관련 수면장애는 남성에서 흔히 나타나는 질환이지만, 폐경 이후에는 여성과 남성의 차이가 거의 없어, 폐경 여성의 19.5%에서 60%까지 보고하고 있다(4). 폐경 이후의 수면 구조의 변화를 보면, REM 잠복기가 길어지고, 서파 수면이 감소되며, 야간 수면 구조의 분절이 심해지는 등 수면 효율성이 떨어지고, 이에 따라 주간 피로감을 호소하게 된다(3).

이에 저자는 폐경기 수면장애의 원인, 증상, 치료에 대해 기술하고, 특히 폐경과 연관된 내분비적 변화 및 호르몬 요법과 대체요법에 대한 최근의 연구들에 대해 설명해 보고자 한다.

본 론

1. 폐경기 수면장애의 원인

폐경기 수면 장애의 원인으로는 호르몬의 변화, 혈관운

¹이화여자대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Corresponding author: Weon-Jeong Lim, Department of Psychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University, Dongdaemun Hospital, Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul 110-783, Korea
Tel: 02) 760-5210, Fax: 02) 760-5496

E-mail: psyweon@ewha.ac.kr

동장애, 심리적 인자 및 신체적 질환 등을 고려해 볼 수 있다.

1) 호르몬 변화

폐경기의 주요 호르몬 변화는 난포분비 에스트로겐의 감소, 난포 분비 인히빈의 감소, 남성 호르몬(androstenedione, testosterone)의 상대적인 증가, 뇌하수체 분비 난포자극호르몬의 증가, 안드로스테네디온 및 테스토스테론의 피하지방 조직에서의 에스트론 합성증가, 황체화호르몬의 증가, 무배란으로 인한 프로세스테론 생성 불능이다(1).

이중 에스트로젠을 보면 뇌에는 에스트로젠 수용체 α 와 β 가 둘다 발현되고 있으며, 에스트로젠은 수용체와 작용하여 이차적인 신경전달물질들을 조절하면서 여러 기능을 조절하는 것으로 추측되고 있다. 수면과 연관된 것으로 세로토닌과의 연관성을 볼 수 있는데, 에스트로젠은 monoamine oxidase를 억제하며 뇌에서의 세로토닌 활성도 및 수용체를 증가시킨다는 실험 보고가 있다(5). 또한 에스트로젠은 choline acetyltransferase를 유도하여 아세틸콜린을 증가시키고, 항산화 물질로 작용한다(6). 그외 에스트로젠은 도파민, GABA, Glutamate를 조절한다고 알려져 있다(7,8). 에스트로젠 수용체는 수면조절에 관여하는 시상하부의 preoptic area와 해마에 분포되어 있다(9).

프로세스테론 대사물질은 GABA 수용체를 활성화시켜 신경세포의 전기적 활성도를 감소시키며, 항경련제의 역할을 한다. 또한 고용량에서는 NREM 수면을 유도한다(10), 프로세스테론 수용체는 뇌하수체의 suprachiasmatic nucleus에 분포되어 있다(11).

2) 혈관운동 장애

폐경기에는 흔히 혈관운동장애로 안면홍조, 발한 등이 나타나는데, 그 정도에 따라 수면 중 각성을 야기하게 되어 만성수면 박탈과 피로가 나타나며, 이에 따라 짜증, 기분의 변화, 집중곤란들의 심리적 장애를 야기하여 불면증을 악화시키기도 한다(1,2).

3) 심리적 요인

폐경기의 심리적 요인을 생각해 보면, 나이듦에 대한 자기애적 손상, 결혼 생활에서의 변화, 자신의 몸에 대한 조절능력을 상실했다는 느낌, 젊은 여자들과의 경쟁, 거세공포의 부활 등의 무의식적 요인 및, 노인에 대한 사회적인 평가절하나 경제적인 어려움 및 사별이나 가까운 사람들의 사망 등의 현실적인 스트레스를 생각해 볼 수 있다(1,2).

4) 신체 질환

폐경기 여성에서 흔히 수면장애를 야기하는 신체 질환으로는 울혈성 심부전이나 협심증 같은 심장질환, 갑상선 항진증이나 저하증, 당뇨 등의 내분비 장애, 폐기종이나 기관지염 등의 폐질환, 관절염, 파킨슨씨병 등의 신경계 질환이 있다(2).

2. 폐경기 수면장애의 증상

1) 불면증

폐경이후 여성의 50% 이상에서 불면증을 호소하며, 폐경 이후의 호르몬 변화, 심리적인 문제 및 혈관운동 장애와 나이듦 그 자체에 의해 불면증이 나타날 수 있다. 야간빈뇨, 두통, 소화기 질환과 호흡기 질환, 당뇨 등에 의해서도 불면증이 악화될 수 있다. 또한 수면무호흡증도 폐경기 불면증의 주요 원인이 된다. 불면증의 증상은 입면곤란, 조기각성, 수면유지 곤란 등의 증상 등이 모두 보고 되고 있다(3).

40세에서 60세까지 여성의 1/3에서 야간빈뇨를 호소하는데, 원인은 에스트로젠 결핍으로 인해 나타나는 하부 요로관의 이상 증상 및 수면무호흡증 때 나타나는 동맥의 natriuretic peptide 생성의 증가로 설명되고 있다(13).

2) 호흡관련 수면 장애

폐경기 여성에서는 무호흡, 저호흡 및 산소 포화도의 감소가 빈번히 나타나며, 이러한 호흡관련 수면장애에 의해 불면증이 나타나기도 한다(14), 호흡관련 수면장애는 남성에서 흔히 보고되지만, 여성에서도 폐경 이후에서는 높은 유병율을 나타내며, 체질량지수나 경부 둘레 등의 비만과 연관된 요인을 배제하더라도, 폐경 여성에서 유의하게 증가되어 있다(15).

원인은 프로세스테론의 감소, 체지방 분포의 변화, 체질량지수의 증가 등으로 설명되고 있다(15).

3. 폐경기 수면장애의 치료

1) 비약물적 치료

일반적인 노인 환자의 수면장애의 치료법과 동일하게 수면위생교육, 자극조절, 수면제한, 이완요법, 인지치료 등을 한다.

2) 약물치료

Zolpedem, Zalepon, 벤조디아제핀계 약물, 항우울제 등을 처방할 수 있다.

3) Melatonin

폐경기 여성에서는 안면홍조의 증상과 수면장애가 큰 상관관계를 보이며, preoptic area에서의 체온 조절 장애가 안면홍조를 야기하므로, 발한과 안면홍조 및 불면증을 보이는 폐경기 불면증의 치료제제로 melatonin 고려해 볼수 있는데(16), 실제로 불면증을 보이는 폐경 여성에서 Melatonin replacement therapy에 대한 연구는 매우 적었다.

Melatonin이 폐경기 불면증 여성에서 저체온과 졸려움을 유발하여 치료 효과를 나타내고(17), 0.3 mg의 melatonin 치료시 불면증이 호전되고 혈중 melatonin농도가 정상화되었다는 보고(18)가 있는 반면, 폐경기 여성을 대상으로 한 연구를 보면, 폐경기 여성 중 불면증을 보이는 여성과 비만인 여성에서만 야간의 6-sulfatoxymelatonin(6-SMT)의 분비가 유의하게 낮았고, 폐경기 여성중 우울증이나 hyperprolactinemia를 가진 여성에서는 6-SMT의 야간 분비가 증가되어 있어, 처방전에 정확한 평가가 있어야 될 것으로 생각된다(19,20).

4) 호르몬 대체 요법

Hormone replacement therapy가 폐경기 수면장애에 효과적이라는 연구 결과는 많이 있는데, 수면장애의 호전을 나타내게 하는 기전으로는 혈관운동성 증상의 완화, 관절통 등의 신체 증상 완화 및 기분증상 호전이라는 연구 보고도 있고(21,22), 다른 신체적 혹은 정신적 증상의 호전과는 상관없이 수면 구조자체를 변화시킨다는 보고도 있다.

하루에 50 microgram의 estradiol이 분비되는 폐치를 붙인 11명의 폐경기 불면증 여성에서 렘수면이 증가하고, 수면 분절이 감소되며, 서파수면이 증가했다고 보도되어 있다(23). 그러나 반면 호흡관련 수면장애에는 호르몬 대체요법이 전혀 도움이 되지 않았으며, 호르몬 치료를 한 뒤, 수면 다원 검사를 했을 때 수면 구조의 변화가 전혀 없었던 연구 결과도 있어(24), 아직은 치료 방침이 확실하지 않은 형편이다. 불면증에는 에스트로젠이, 호흡관련 수면장애에는 프로게스테론이 더 효과적이라는 연구 결과도 있는데, 호흡관련 수면장애에 효과를 나타내는 기전은 상기도 근육을 이완시켜 산소 포화도를 향상시키기 때문으로 설명되고 있다(25).

5) 비호르몬성 대체 요법

현재까지 임상연구자료가 불충분하고 독성에 대해서도 정확히 알려져 있지 않으나 본초요법으로 콩단백인 phytoestrogen을 처방하기도 한다. Phytoestrogen은 에스트로젠 수용체- α 에 대해서는 매우 낮은 친화력을 보이는 반면 에

스트로젠 수용체- β 에 대해서는 높은 친화력을 보이는 조직특이적 에스트로젠이다. Phytoestrogen은 호르몬 대체요법보다는 미약하지만 혈관운동성 장애 증상과 동반된 폐경기 불면증에서 효과적인 것으로 보고되고 있으나, 연구 결과간에 많은 차이를 보이고 있고 용량을 결정하는 데는 어려움이 있다(26).

결론

수면장애는 폐경기에 매우 흔히 나타나는 증상으로 폐경기에는 불면증 및 호흡관련 수면장애의 유병율이 증가된다. 또한 수면 구조의 변화로 REM 잠복기가 길어지고, 서파수면이 감소되며, 야간 수면 구조의 분절이 심해지는 등 수면 효율이 떨어지고, 이에 따라 주간 피로감을 호소하게 된다. 폐경기 수면장애의 원인은 호르몬의 변화, 혈관운동장애, 심리적 인자 및 신체적 질환 등으로 설명할 수 있다.

폐경기 수면장애의 치료는 일반적인 수면장애와 동일한 치료방법외에도 폐경과 연관된 호르몬 대체요법이나 기타 비호르몬 대체요법까지 다양하다.

중심 단어 : 폐경 · 수면.

REFERENCES

1. Byyny RL, Speroff L. A Clinical Guide for the Care of Older Women, Primary and Preventive Care, 2nd eds. Williams & Wilkins; 1996
2. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in Menopause: Differential Effects of Two Forms of Hormone Replacement Therapy. Menopause 2001;8:10-16
3. Moe KE. Reproductive Hormones, Aging, and Sleep. Semin Reprod Endocrinol 1999;17:339-348
4. Ancoli-Israel S. Epidemiology of Sleep Disorder, Clinics in Geriatric Medicine by Roehrs T, Roehrs YA. Philadelphia. Saunders; 1989. p.347-362
5. Chakravorty SG, Halbreich V. The Influence of Estrogen on Monoamine Oxidase Activity. Psychopharmacol Bull 1997;33(2):229-233
6. Matsuda Y, Hirano H, Watanabe Y. Effects of Estrogen on Acetylcholine Release in Frontal Cortex of Female Rats; Involvement of Serotonergic Neuronal Systems. Brain Res 2002;937(1-2):58-65
7. Sherwin BB. Hormones, Mood and Cognitive Functioning in Postmenopausal Women. Obstet Gynecol 1996;87:20-26
8. Di paolo T. Modulation of Brain Dopamine Transmission by Sex Steroids. Rev Neuroscience 1994;5:27-41
9. Pfaff DW, McEwen B. Actions of Estrogen and Progesterones on Nerve Cells. Science 1983;219:808-814
10. Regestein Q. Menopausal Progesterone Replacement and Sleep Quality. Menopause 2001;8:3-4
11. Kruijver FP, Swaab DF. Sex Hormone Receptors are Present in the Human Suprachiasmatic Nucleus. Neuroendocrinology 2002;75(5):296-305
12. Olofsson AS, Collins A. Psychosocial Factors, Attitude to Menopause and Symptoms in Swedish Perimenopausal Women. Climacteric 2000;3(1):33-42

13. Umlauf M, Kurtzer E, Valappil T, Burgio K, Pillion D, Goode P. Sleep-Disordered Breathing As a Mechanism for Nocturia: Preliminary Findings. *Ostomy Wound Manage* 1999;45(12):52-60
14. Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, Chowdhuri S. Chronic Insomnia, Postmenopausal Women, and Sleep Disordered Breathing: part 1. Frequency of Sleep Disordered Breathing in a Cohort. *J Psychosom Res* 2002;53(1):611-615
15. Polo-Kantola P, Rauhala E, Saaresranta T, Aittokallio T, Erkkola R, Polo R. Climacteric Vasomotor Symptoms Do Not Predict Nocturnal Breathing Abnormalities in Postmenopausal Women. *Maturitas* 2001;39:29-37
16. Freedman RR, Woodward S. Core Body Temperature During Menopausal Hot Flushes. *Fertil Steril* 1996;65(6):1141-1144
17. Lushington K, Pollard K, Lack L, Kennaway DJ, Dawson D. Daytime Melatonin Administration in Elderly Good and Poor Sleepers: Effects on Core Body Temperature and Sleep Latency. *Sleep* 1997;20(12):1135-1144
18. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4727-4730
19. Blaicher W, Speck E, Imhof MH, Gruber DM, Schneeberger C, Sator MO, Huber JC. Melatonin in Postmenopausal Females. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263(3):116-118
20. Brzezinski A. "Melatonin Replacement Therapy" for Postmenopausal Women: Is It Justified? *Menopause* 1998;5(1):60-64
21. Manber R, Armitage R. Sex, Steroids, and Sleep: a review. *Sleep* 1999;22(5):540-555
22. Birkhauser M. Depression, Menopause and Estrogens: Is There a Correlation? *Maturitas* 2002;15:41 (suppl) 1:S3-8
23. Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A. Modulation of The Sleep Electroencephalogram by Estrogen Replacement in Postmenopausal Women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):277-282
24. PA Cistulli, DJ Barnes, RR Grunstein and CE Sullivan. Effect of Short-Term Hormone Replacement in The Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Postmenopausal Women. *Thorax* 1994;49:699-702
25. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in Menopause: Differential Effects of Two Forms of Hormone Replacement Therapy. *Menopause* 2001;8(1):10-16
26. Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of Alternative Therapies for Menopause Symptoms: Results of a Population-Based Survey. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):18-25