치매환자의 수면장애의 실질적 치료

박 기 형

가천의과학대학교 길병원 신경과학교실

Practical Management of Sleep Problem in Dementia

Kee Hyung Park, M.D.

Department of Neurology, Gachon University of Medicine and Science, Gil Medical Center

Patients with dementias, such as Alzheimer's disease (AD), often have sleep disturbances. Clinically, this may present as agitation during the nighttime, we often have been called sundowning. Sleep disturbance in AD may be multifactorial, for example, sleep-disordered breathing, restless leg syndrome, and disrupted chronobiology, which often caused by excessive daytime napping. So we carefully consider these secondary cause of insomnia, especially in elderly demented patients. Unfortunately, there have been no randomized clinical trials of sedative-hypnotic medications specifically targeted at AD patients with sleep problems. Evidence suggests that sedative-hypnotics, such as benzodiazepine site-specific agonists, may have a role in some cases, whereas atypical antipsychotics or specific antidepressants may be necessary in other cases. There are also reports of successful interventions with nonpharmacologic options (eg, exercise, illumination). The utility of melatonin as a hypnotic in this population appears equivocal.

Key Words : Alzheimer's disease, Sleep problem, Intervention

사람들은 나이가 들수록 여러 가지 건강상의 문제로 괴로움을 당하고 고민하게 된다. 그 중에서도 편안한 잠을 이루지 못해서 겪는 고통은 다른 중한 질병과 다르지 않다. 미국에서 실시한 Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly(EPESE)의 결과를 보면 65세 이상 건강한 노인 9,000명 중 28%가 잠이 들기 어렵고 너무 일찍 일어나게 된다고 했고, 29%는 지속적으로 잠을 청하기 어렵다고 했으며, 18%는 너무 일찍 일어난다고 호소했다. 단지 12%만이 잠을 자는데 문제가 없다고 하였다.¹ 치매환자에서도 수면장애는 매우 흔하게 관찰되는데, 활동양이 적어짐으로 인해서 빛에 대한 노출이 적어지고,

수면의 중요한 호르몬인 멜라토닌의 리듬이 감소하며, 수면의 일주기를 담당하는 suprachiasmatic nucleus 뿐 아니라 아세틸콜린의 분비에 중요한 Nucleus of Maynert 등의 퇴화로 인하여 수면의 효율이 감소하고, 잦은 각성이 일어나며, 램수면과 서파 수면이 감소하는 등의 수면구조의 변화가 일어나게 된다.² 이러한 결과로, 잦은 각성, 낮은 수면 효율, 과도한 낮잠 등이 야기 되는데, 치매환자를 대상으로 조사한 보고를 살펴보면 205명의 알츠하이머 치매환자중 40%가 과수면증, 31%는 아침에 조기 기상, 그리고 24%는 잦은 각성을 보인다고 하였다.³ 치매환자에게서 보이는 수면 장애는 'Sundowning'이라고 알려진 야간의 흥분(agitation)과 불안 등의 정신행동증상을 동반한 배회현상을 보이게 되며, 이는 보호자를 가장 힘들게 하는 행동증상중의 하나로 환자들이 시설에 입소하게 되는 가장 중요한 원인이다. 또한 수면 무호흡이나 하지불안증후군의 발병빈도가 증가함으로써 이차적인 불면증으로 인한 수면장

* Address of correspondence

Kee Hyung Park, M.D.

Department of Neurology, Gachon University of Medicine and Science, Gil Medical Center, 1198, Gu Wal dong, Namdong-gu, Inchun, 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-3346 Fax: +82-32-460-3344

E-mail: khpark@gachon.ac.kr

에 또한 감별해야 하는데, 알츠하이머 치매의 중요한 원인 인자중의 하나인 apolipoprotein E ε4가 수면무호흡과 연관이 있다.^{4,5} 수면장애는 결과적으로 치매환자의 우울증상을 악화시키고 공격적인 행동증상을 야기하며, 인지기능의 저하를 유발함으로써 환자 자신 뿐 아니라 환자를 돌보는 간병인의 삶의 질에 중대한 악영향을 미치는 결과를 초래하게 된다.⁶

치매환자의 수면장애의 치료

치매환자의 수면장애를 치료하기 위해서는 수면 장애의 형태, 일차성 불면증, 하지불안 증후군, 수면중 하지운동장애, 램수면 행동장애 등에 대한 객관적인 평가가 선행되어야 한다. 비교적 간단하고 쉽게 평가할 수 있는 방법으로는 수면 설문과 수면일기 등이 있고, Actigraphy, 수면다원화 검사(Polysomnography)와 같이 특수화된 기기를 이용하는 방법이 있다. 또한 치매환자들은 내과적인 질환들, 예를 들어 통증을 유발할 수 있는 여러가지 상황들이나, 위식도 역류등과 같은 위장장애, 심혈관질환, 만성폐쇄성 호흡기 질환 뿐 아니라 우울증, 불안 등의 정신과적인 질환을 함께 가지고 있는 경우가 많고, 이에 따라 여러 약제를 한꺼번에 복용하고 있을 가능성이 높으므로, 정확한 문진과 병력 파악이 선행되어야 하며, 병발한 질환에 따른 개개인에 맞는 치료전략이 필요하다.

치료방법은 크게 약물치료와 비 약물적인 치료로 나눌 수 있다.

비 약물적 치료

비약물적인 치료는 약물치료 이전에 선행되어야 하는데, 실제 환자를 치료함에 있어서 반드시 고려해야 한다. 효과적인 치료로 제안되는 것을 살펴보면, 식이 교정, 낮잠의 횟수와 시간을 제한하는 방법, 그리고 밤에 졸릴 시에만 잠 자리에 가게 하고 일정시간 일어나게 하는 것을 포함한 (stimulus control) 수면환경의 개선과 낮 동안에 육체적, 사회적 활동량을 증가하는 생활 습관 개선, 그리고 낮 동안 밝은 빛에 대한 노출을 증가시키는 환경개선 등의 방법이

제안되고 있다. 최근 36명의 알츠하이머 치매환자를 대상으로 한 수면 교육의 효과를 6개월간 관찰한 이중 맹검 연구에 의하면, 야간 각성 횟수와 낮잠의 횟수가 현저히 감소했다고 보고하고 있다.⁷ 특히 밝은 빛에 대한 노출을 증가시키는 것은 생체일주기 리듬을 안정화 시키는데 중요한 역할을 하며, 노년기 불면증 환자의 치료에 효과적인 방법이다.⁸ 노년기에 보이는 불면증은 입면장애보다는 수면의 유지 곤란에 연관이 있으며, 일찍 잠이 들어서 일찍 깨어나는 특징으로 보인다. 이것은 수면의 일주기로 보면 수면위상이 전진되어서 나타나는 현상으로, 1만 룩스의 밝은 빛을 저녁시간(오후 5시~7시 사이)에 비추면 위상 지연이 일어나 일주기 리듬이 교정되면서 수면 개선 효과를 기대할 수 있다. 광치료를 치매환자의 치료에 적용할 수 있는데, 수면과 행동장애에 대한 효과에 대해서 일치된 결론을 내리지는 못하고 있다.⁹⁻¹⁴ 그러므로 가장 효율적인 치료효과를 얻기 위해 어느 정도의 빛의 강도를 어느 정도 기간으로 환자에게 노출시켜야 할지에 대한 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

약물치료

치매환자의 수면에 대한 약물 치료는 몇가지 점에서 주의할 것을 기울여야 한다. 가장 중요한 것은 앞서 언급한 내과적인 질환들, 예를 들어 통증을 유발할 수 있는 여러가지 상황들이나, 위식도 역류등과 같은 위장장애, 심혈관질환, 만성폐쇄성 호흡기 질환, 그리고 우울증과 불안증 등을 포함한 정신적인 문제는 없는지 먼저 살펴야 한다. 또한 수면무호흡증은, 잦은 각성뿐 아니라 뇌졸중, 고혈압, 당뇨 등을 유발하는 질환으로, 노인의 경우에는 젊은 연령보다 많게는 5배까지 빈도가 증가해서 4명 중에 한 명은 수면무호흡 환자이므로 코골이가 심하거나 과체중인 경우 반드시 살펴서 교정해야 한다.¹⁵ 특히, 비 선택적 벤조디아제핀 수용체에 작용하는 수면유도제의 경우, 호흡근까지 마비할 수 있으므로 주의를 요한다. 그리고 하지불안 증후군의 경우에도 일반적인 빈도의 두배가 넘는 약 25%에서 가지고 있으므로 반드시 적절한 검사를 통해 확인하고 치료해야 한다.¹⁶ 또한 방광염이나 전립선 비대증 등의 비뇨기 문제로 인한 수면장애도 흔하므로 수면제 등의 약물을 쓰기 전에

먼저 고려해야 한다.

벤조디아제핀계와 비 벤조디아제핀계 수면제를 비롯하여, 항 우울제, 양 정신병 약물, 그리고 멜라토닌이 수면장애를 보이는 치매환자에게 사용할 수 있다.¹⁷⁻¹⁹(Table 1, 2) 벤조디아제핀계 수면제는 수면시간을 연장시키고, 수면효율을 좋게 할 수 있지만 작용시간이 긴 수면제는 낮동안의 졸음을 유발하여 인지기능의 저하와 낙상의 위험을 증가시킬 수 있고, 작용시간이 짧은 수면제는 역으로 불면증을 악화

시킬 수 있다. 벤조디아제핀계 약물은 장기간 사용하는 것은 정신적, 그리고 신체적으로 약물의존을 유발할 수 있으므로 피해야 한다. 비 벤조디아제핀계 약물은 최근에 개발된 약물로 효과는 이전의 약물과 비슷하면서 부작용을 줄이고 약물의존성을 줄일 수 있는 장점이 있다.²⁰ 삼환계 항우울제가 사용되는 경우가 있다. 진정작용을 가지는 항우울제 중 가장 대표적인 것은 trazodone, amitriptyline, mirtazapine 등이 있으며, 이 중 trazodone은 부작용이 적

Table 1. The effects of Alzheimer's disease medications on sleep

Drug class	Effects on sleep
Benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotics	Positive effects on sleep Risk of falling, agitation, drowsiness
Typical and atypical antipsychotics	Effects on psychotic symptoms and nocturnal agitation
Melatonin	Slight effects on nocturnal agitation and total sleep time
Acetylcholinesterase inhibitors	Shorted REM latency, increased REM density in healthy controls and in patients with AD Increased risk of insomnia with donepezil Absence of negative effect on sleep with galantamine or rivastigmine
N-methy-D-aspartate receptor (NMDA) antagonist, i.e., memantine	Effect on sleep unknown

AD=Alzheimer's disease

Table 2. Hypnotics in sleep disorder

	Dose (mg)*	Elimination Half-life (h) [†]	Tmax (h) [†]	Active metabolic	Indications and Comments [‡]
Rapid elimination					
Triazolam [¶]	0.125/0.25	2-3	1.0	No	Mainly for sleep onset and possibly sleep maintenance; less accumulation of drug over time
Zolpidem [¶]	5/10	1.5-4	1.0-1.5	No	possibly more rebound insomnia, anterograde, anterograde amnesia, untoward drug reactions
Zaleplon [¶]	5/10	1.0	0.5-1.0	No	described with triazolam
Zopiclone [¶]	3.75/7.5	5-6	0.5-2.0	*	
Intermediate elimination					
Temazepam [¶]	15/30	8-15	1.0-1.5	No	Possibly sleep onset, may be preferred for sleep maintenance; less accumulation compared with longer-acting agents
Lorazepam	0.5/1.0	12-15	2.0	No	
Slow elimination					
Flurazepam [¶]	15/30	48-120 (n-desalkyl flurazepam)	1.0	Yes	Possibly sleep onset but more typically for sleep maintenance; higher risk for daytime sedation and related complications due to drug accumulation, especially in elderly people or those with delayed metabolism
Quazepam [¶]	7.5/15	48-120 (n-desalkyl flurazepam)	2.0	Yes	

Recommended starting dose in elderly and medically ill patients/usual recommended dose. [†]elimination half-life and Tmax represent estimated averages for healthy adults. [‡]All benzodiazepines carry potential for dose escalation and for psychological and physical dependence. [¶]US Food and Drug Administration approved hypnotic. ^{}Not available in Norway or the UK ^{*}Active metabolic

Table 3. Antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease

Medication	Brand name	Initial dosage in AD patients ¹	Dosage range in AD patients ¹ mg/day	Adverse effects			
				Sedation	Hypotensive effects	Anti-cholinergic effects	Extra-pyramidal effects
Risperidone	Risperdal	0.25-0.5	0.5-2	+	++	+/-	+
Olanzapine	Zyprexa	2.5-5	5-10	++	++	+	+/-
Quetiapine	Seroquel	25	50-200	++	++	+/-	-
Ziparaside	Geodon	20 mg b.i.d	40-120	+	++	+/-	+/-
Aripiprazole	Ability	2-5	5-15	+	+	+/-	-
Clozapine	Clizaryl	12.5	12.5-100	+++	+++	+++	-
Haloperidol	Haldol	0.5	0.5-4	+	+	++	+++
Perphenazine	Trilafon	2	2-16	+	++	++	++

고 수면효과가 뛰어나므로 미국에서는 수면을 위해 가장 널리 사용되는 약물이다.²¹ 트라조돈은 우울증이 없는 일차 불면증 환자에 투여했을 때 전체 수면시간을 증가시키고 수면의 질을 향상시키며 수면중의 각성을 감소시킨다.²² 하지만 트라조돈 이외의 항 우울제는 비교적 부작용이 흔하므로 우울증이 동반되었을 때 권장되며, 트라조돈 역시 기립성 저혈압, 허약감 등이 나타날 수 있고 드물지만 심장 흥분전도이상(Cardiac conduction abnormalities) 가 나타날 수 있어 심장질환이 있는 경우 주의를 요한다.²³

행동장애가 동반되는 경우 수면작용이 있는 항 정신병 약물이 사용되는데, 특히 최근에 개발된 비전형적 항우울제(atypical antipsychotics)는 이전의 약물에 비해 부작용이 적어서 저용량으로 사용할 경우 좋은 효과를 기대할 수 있다. (표) olanzapine²⁴, quetiapine²⁵, risperidone²⁶에 대한 연구가 있었는데, 이중맹검 연구에서 olanzapine 5, 10 mg으로 알츠하이머 치매환자의 행동장애를 안정시켰으며, 위약군에 비해 5배 이상의 수면효과를 보았다고 보고하였다. Quetiapine은 치료군의 1/3에서 수면효과가 있다고 보고했으며, risperidone은 0.5 mg에서는 치료군의 10%, 1.0 mg에서는 17%, 2.0 mg에서는 28%에서 수면효과가 있다고 보고하였다. 하지만 동물연구에서 심전도상 QT prolongation 현상이 보고되어 심장질환이 있는 치매환자에게서는 주의를 요한다.²⁷

Melatonin은 작용시간이 매우 짧고 부작용이 없어서 치매환자들의 수면장애를 치료하는데 상용되어 왔다. 하지만 이에 대한 연구결과는 아직 확실한 결론을 내리지 못하고

있다. 특히 최근에 미국에서 이루어진 actigraphy를 이용하여 평가한 다기관 이중맹검 연구 결과를 보면 157명의 수면장애를 가진 알츠하이머 치매환자를 대상으로 melatonin 2.5 mg과 10 mg을 투여하였을 때 위약군과 비교하여 유의한 차이가 없다고 보고하고 있어 추가적인 연구가 필요한 상황이다.²⁸

치매환자에서의 수면장애 매우 흔하다는 것은 이미 주지의 사실이며, 환자뿐 아니라 가족들의 삶의 질에 미치는 영향이 지대하므로 더욱 관심을 가지고 치료해야 하는 증상의 하나이다. 특히 여러 약물을 복용하고 있는 치매환자에게는 약물적인 치료보다는 비약물적인 치료가 선행되어야 하므로, 이에 대한 가족들의 이해와 교육이 절실히 필요하다고 할 것이다.

REFERENCES

1. Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 18, 425-432.
2. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone*. 2004;6 Suppl 1A:S16-28.
3. McCurry, S. M., Logsdon, R. G., Teri, L., Gibbons, L. E., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Larson, E. B. (1999). Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology*, 12, 53-59.
4. Yesavage J, Friedman L, Kraemer H, Tinklenberg J, Salehi A, Noda A, et al. Sleep/wake disruption in Alzheimer's disease: APOE status

- and longitudinal course. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:20-4.
5. Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(4):426-33.
6. Pollak CP, Perlick D, Linsner JP, Wenston J, Hsieh F. Sleep problems in the community elderly as predictors of death and nursing home placement. *J Community Health* 1990;15(2):123-35.
7. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(5):793-802.
8. Campbell S, Dawson D, Anderson M. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:829-36.
9. Mishima K, Hishikawa Y, Okawa M. 1998. Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int* 15(6): 647-654.
10. Lyketsos CG, Veiel LL, Baker A, Steele C. 1999. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 520-525.
11. Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, Marler M, Klauber MR. 2002. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 50: 282-289.
12. Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, et al. 2003a. Increased light exposure consolidated sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med* 1:22-36.
13. Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, et al. 2003b. Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 11: 194-203.
14. Gasio PF, Krauchi K, Cajochen C, et al. 2003. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 38: 207-216.
15. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleepdisordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-495.
16. Barthlen GM. Sleep disorders. Obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, and insomnia in geriatric patients. *Geriatrics*. 2002 Nov;57(11):34-9; quiz 40. Review.
17. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003;26(7):893-901.
18. McGaffigan S, Bliwise DL. The treatment of sundowning. A selective review of pharmacological and nonpharmacological studies. *Drugs Aging* 1997;10(1):10-7.
19. Riemann D, Gann H, Dressing H, Muller WE, Aldenhoff JB. Influence of the cholinesterase inhibitor galanthamine hydrobromide on normal sleep. *Psychiatry Res* 1994;51(3):253-67.
20. Conn DK, Madan R. Use of sleep-promoting medications in nursing home residents: risks versus benefits. *Drugs Aging* 2006; 23(4):271-87.
21. Compton-McBride S, Schweitzer PK, Walsh JK. Most commonly used drugs to treat insomnia in 2002. *Sleep* 2004;27:255.
22. Montgomery I, Oswald I, Morgan K, Adam K. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:139-144.
23. Bucknall C, Brooks D, Curry PV, Bridges PK, Bouras N, Ankier SI. Mianserin and razodone for cardiac patients with depression. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33:565-569.
24. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:968-976.
25. McManus DQ, Arvanitis LA, Kowalczyk BB. Quetiapine, a novel antipsychotic: Experience in elderly patients with psychotic disorders. Seroquel Trial 48 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:292-298.
26. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:107-115.
27. Drici MD, Wang WX, Liu XK, et al. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:477-481.
28. Moraes Wdos S, Poyares DR, Guilleminault C, Ramos LR, Bertolucci PH, Tufik S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006;29(2):199-205.