

만성피로에 있어 수면의 기능의학적 관리

박병진(임상부교수)*

연세대학교 의과대학 가정의학교실

Functional approach to sleep disturbance in chronic fatigue: chronic fatigue and sleep disturbance

Byoungjin Park (Associate Clinical Professor)*

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Sleep is closely related to health behaviors and is also a crucial lifestyle in itself. In this regard, sleep health should be a part of assessing and managing chronic fatigue in the clinical field. First, it is vital to get in the early morning sun and improve sleep hygiene for proper melatonin secretion. Second, relaxation, meditation, or nutritional supplementation can be helpful to prevent sympathetic nervousness in the evening. Third, it is important to re-recognize and regain the health blessings of rapid eye movement sleep in the early morning. Lastly, meals tailored according to the biological clock (chrono-nutrition) can facilitate gut microbiota's healthy flourishing and the 24-hour circadian rhythm. When assessing and treating patients with chronic fatigue, functional medicine approaches are another essential step for improving the quality of life and advanced health care, based on a broad understanding of sleep science.

Keywords: Fatigue; Sleep; Circadian rhythm; Adenosine; Melatonin

서론

세계적인 대문호 윌리엄 셰익스피어는 ‘수면이란 인생이라는 축제를 위한 핵심적인 자양분이다’라는 말을 남긴 바 있다.¹⁾ 이는 오늘날 수면에 대한 기능의학적 인식에 대한 비유로도 손색이 없을 것 같다. 인문학적 혹은 경험적 통찰을 넘어서 지난 십 수년간 수면에 대한 과학적 연구들이 축적되면서 좋은 수면은 뇌기능, 면역 균형, 삶의 질과 수명은 물론 에너지 대사와의 밀접하게 연관되어 있음이 속속 밝혀지고 있다.

만성피로가 복잡다단한 요인으로 인해 발생한 상대적인 에너지 부족 현상이라고 보면, 삶의 방식을 위시한 생활습관 요인들과 개인의 에너지 수준에 대한 통합적인

평가를 바탕으로 한 개인별 맞춤형 접근이 필요하다.²⁾ 수면은 여러 생활습관과 긴밀하게 연관되어 있으면서 그 자체로 핵심적인 생활습관 요인이라는 점에서 임상 현장에서 만성피로에 대한 평가 및 관리를 위해 반드시 포함되어야 하는 부분이다.³⁾

이번 종설에서는 수면과학의 발달에 따른 수면에 대한 진일보한 이해를 바탕으로 만성피로에 있어 수면의 의학적 중요성을 기능의학적 관리라는 관점에서 재조명해 보도록 하겠다.

Received: September 30, 2021 Accepted: October 14, 2021

* Corresponding author: Byoungjin Park

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, 363 Dongbaekjukjeon-daero, Giheung-gu, Yongin 16995, Korea.
Tel: +82-31-5189-8534, Fax: +82-31-5189-8567, E-mail: bjpark96@yuhs.ac

본론

1. 수면과 각성에 대한 생리학적 이해

‘깨어 있음’과 ‘자고 있음’은 인체 내에서 독립적으로 작동하고 있는 두 가지 생리적 힘이 상호작용한 결과이다. 첫 번째는 ‘Process-C’라고 하는 힘으로 24시간 일주기 리듬(circadian rhythm)을 말하며 우리 몸에서 각성 촉진자(wake drive)로 작동한다.⁴⁾ 우리 몸에는 뇌 시신경교차상핵(suprachiasmatic nucleus)이라는 생체시계가 있어 일주기 리듬의 신호를 보내고 하루하루의 리듬성을 조절하는 역할을 한다.⁵⁾

두 번째는 ‘Process-S’라는 힘으로 수면 촉진자(sleep drive)로 작용하는데 기상 후 뇌에서 축적되기 시작하는 아데노신(adenosine)의 농도에 비례하여 커진다.⁶⁾ 거의 동일한 시간에 잠이 드는 사람을 예로 들면 입면은 뇌내 아데노신 농도가 가장 높은 때에 통상적으로 이루어진다. 잠이 든 이후에는 아데노신 농도는 급격히 소실되기 시작하며 각성 시까지 지속된다. 반면, ‘Process-C’는 수면 이후 조금씩 증가하다 ‘Process-S’와의 간격이 가까워지는 아침 시간에 각성의 힘이 가장 커지며 눈을 뜨게 된다. 기상 후에는 아데노신 농도가 다시 증가하고(‘Process-S’ 상승), ‘Process-C’는 감소하여 이들 두 힘의 간격이 가장 멀어지는 시점에 잠을 자게 된다.

밤에 자지 않고 오래 깨어 있거나 해외 여행 시 수면을 취하지 않고 보내는 시간이 길어지는 경우를 상정해 보면 두 힘 간의 상호 작용을 이해하는데 도움이 될 수 있다. ‘Process-C’가 내재된 시간을 주기로(개인 차에 따라 24.2-

24.5시간) 밀물처럼 커질 때는 각성 촉진자로 작용하여 아데노신 축적으로 인한 수면 욕구를 어느 정도 극복할 수 있지만 썰물처럼 하강하는 시기에도 아데노신은 계속 축적되기 때문에 점차 더 큰 수면의 압력에 노출될 수 있다. 이는 적절한 수면 없이 기계 작업을 하거나 장거리 운전을 피해야 하는 수면과학적 이유일 것이다. 즉, ‘Process-C’와 ‘Process-S’는 별개로 작동하는 생리학적 힘으로 둘 사이 힘의 간격이 넓어지고 좁아짐에 따라 각성과 수면을 조절하게 된다.¹⁾

2. 일주기 리듬의 건강학

일주기 리듬은 수면-각성에 대한 생리적 신호 이외에도 건강과도 밀접한 관련성을 가진다. 시신경교차상핵에서 시작하는 중추 생체시계(central clock)는 말초 생체시계(peripheral clock)로 신호를 보내어 작동하는데 자율신경, 체온, 호르몬, 음식 섭취 등이 이를 매개하고 있다.⁷⁾ 간에 있는 말초 생체시계(liver clock)를 예로 들어보면 중추 생체시계로부터 정상적인 신호를 받으면 에너지 대사 및 해독, 단백질 합성, 담즙대사 등의 역할을 본격적으로 시작하게 된다.⁸⁾ 장에 있는 말초 생체시계(gut clock) 또한 기능의학적으로 중요한 건강 관리의 주제일 수 있는데 좋은 수면이 장내 미생물총(microbiome)을 건강하고 풍부하게 만든다는 점에서일 것이다.⁹⁾ 더불어 생체시계와 인체리듬에 맞춘 식사(chrono-nutrition)는 장내 미생물총의 건강한 움직임을 촉진시키고, 일주기 리듬을 원활하게 작동시킨다는 점에서 중추-말초 생체시계의 선순환에 기여한다(Fig. 1).

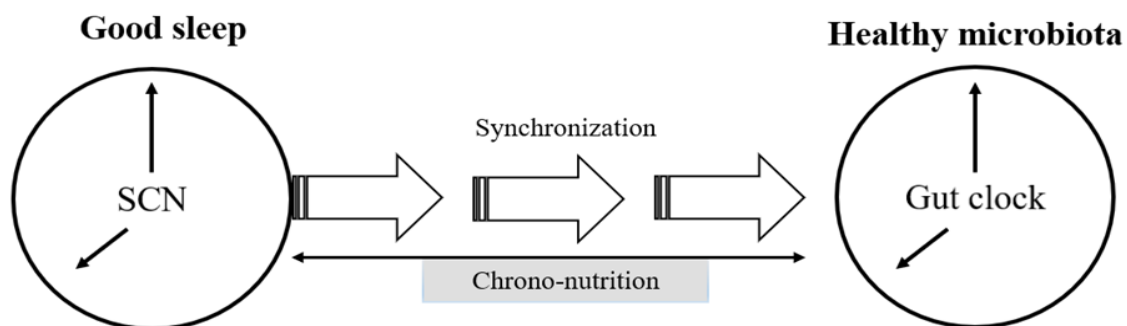


Fig. 1. Healthy interaction between central clock and gut clock. SCN, suprachiasmatic nucleus.

일주기 리듬이 불규칙한 생활습관, 만성 스트레스, 전자파나 블루라이트 등에 의해 깨어지면 대사기능 전반에 걸쳐 기능 저하가 초래되고, 나아가 여러가지 만성질환의 단초가 될 수 있다.¹⁰⁾ 특히 중추 일주기 리듬이 건강하게 작동할 때 에너지 생성과 변환을 담당하는 미토콘드리아 기능이 원활하게 기능할 수 있지만 그렇지 못할 경우 만성피로의 원인으로 작용할 수 있다고 보고된 바 있다.¹¹⁾

일주기 리듬을 재조정하는 환경적 인자를 차이트게버(zeitgeber)라 하며 이 중 대표적인 것이 빛이다.¹²⁾ 빛은 실제로 24시간보다 조금 긴 생체리듬을 사회적 시계에 맞춰 24시간에 동조시키는데 중요한 역할을 한다. 적절한 차이트게버의 자극이 없으면 일주기 리듬은 재조정 과정없이 자율적으로 진행할 것이다. 빛은 하루 중 심부체온 최저점(peak time)과의 관련성 하에서 임상적인 의의를 지닌다. 심부체온 최저점은 기상 전 1-2시간 전 렘수면(rapid eye movement sleep, REM sleep) 시에 형성되며 빛에 대한 송과체의 반응성이 가장 좋을 때이다.¹³⁾ 생체시계는 심부체온 최저점 2-4시간 내의 자극에 주로 영향을 받는데 이 시간에 빛에 노출되면 'Process-C'는 앞당겨 재조정된다.

일주기 리듬 수면장애 중 대표적인 형태가 매우 늦게 자고 늦게 일어나는 수면위상지연증후군이라면 반대로 입면시간이 빠르고 각성시간도 매우 이른 유형이 수면위상전진증후군이다. 전자의 경우 심부체온 최저점을 지나 기상한 후 햇빛에 노출되면 일주기 리듬이 앞당겨질 수 있고, 후자의 경우 심부체온 최저점 전인 이른 저녁 시간에 빛에 노출시켜 일주기 리듬을 뒤로 미룰 수 있다.¹³⁾ 햇빛에 대한 생리학적 반응에 착안하여 인공 광치료를 시행해 볼 수 있는데 일주기 리듬을 앞당겨야 할 경우 약 10,000 룩스(lux)의 광원을 이용하여 첫 주는 기상 직후 30분씩, 그 다음 1-2주는 15-20분 정도 빛을 쬐어주면 도움을 받을 수 있다.

3. 멜라토닌, 카페인, 그리고 수면 빛

빛이 'Process-C'의 시작이라면 멜라토닌(melatonin)은 마침표라 할 수 있다. 멜라토닌은 수면을 시작하라는 공식적인 뇌의 신호라 할 수 있으며 수면 전체 과정에는 관여하지 않는다.¹⁾ 일단 수면이 시작된 이후에는 멜라토닌의 농도가 감소하기 시작하고 기상 직전에는 거의 소실

한다. 수면 성향이 아침형인지 저녁형인지를 결정하는데 유전적 요인 외에 멜라토닌 리듬이 밀접하게 관여하고 있다. 수면에 있어서 빛의 작용과는 정반대의 작용을 하므로 심부체온 최저점 전에 멜라토닌을 복용할 경우 수면 위상을 앞당길 수 있다.

멜라토닌은 면역기능에도 중요한 영향을 미치는데 대식세포와 자연살해세포(natural killer cell)의 증식을 촉진하고, 후천면역에도 관여하여 흉선세포의 발달을 돕고 세포성 면역 활성화에 기여한다.^{14,15)} 더불어 멜라토닌은 항산화제로 작용하여 다양한 산화 자유기(free radicals)를 제거하는 데 기여하고, 미토콘드리아 전자전달계를 활성화하고 전자의 누출을 줄여준다는 점에서 에너지 대사에 있어서의 중요성도 고려해야 한다.¹⁶⁾

반면, 카페인 각성 효과에 대해서는 보편적으로 잘 알려져 있는데 이는 뇌 내에서 수면 촉진자로 작용하는 아데노신에 대한 길항 효과에 기인한다. 생리학적으로는 커피를 마신 후 약 30분 후에 카페인 농도가 최고점에 이르고, 반감기는 5-7시간 정도로 보고되고 있다. 따라서 잠자리에 들기 최소 5시간 전에는 커피나 카페인 함유 음료를 피하는 것이 수면을 방해하지 않으며 노인에서는 카페인의 반감기가 길어진다는 것을 고려할 필요가 있다.

충분한 수면을 취하지 못할 경우 아데노신 농도가 높은 상태로 유지되어 수면 빚(sleep debt)으로 작용하게 되는데 낮잠 등으로 적절하게 해소하지 않으면 한층 더 축적되어 정신적, 신체적 피로의 요인이 될 수 있다. 뇌 기능이 정상적으로 활동할 때인 기상 후 10시경에 심한 졸음이 오거나 카페인 함유 음료 섭취없이 적절한 업무 수행이 어려운 경우, 통상적인 문서 읽기나 컴퓨터 작업 시 화면을 수차례 반복해서 보고 있다면 수면 빚이 해소되지 않았을 가능성이 높다.¹⁾ 임상적으로는 수면 건강에 대한 간단하지만 체계화된 설문을 활용해 볼 수도 있는데 'SATED questionnaire'를 소개하면 수면 만족도(satisfaction), 주간 각성 상태(alertness), 한밤 중 수면상태(timing), 입면 및 각성 수월성(efficiency), 평균 수면시간(duration)에 대한 자가기입식 설문방법으로 문항당 0-2점(총 10점 만점)으로 평가하여 수면의 질을 알아보는데 유용하게 활용할 수 있다.¹⁷⁾

4. Gamma-aminobutyric acid (GABA)

멜라토닌이 수면 시작을 알리고 시상(thalamus)에서 대

뇌피질로의 감각이 차단되면 본격적인 수면이 이루어지게 된다. 이 때 뇌에서 억제성 신경전달물질로 작용하는 대표적인 물질이 GABA이다.¹⁸⁾ GABA의 생성과 작용은 여러 건강요인들과 영양요소들이 관여하고 있는데 염증, 감염, 스트레스, 미네랄 불균형 등은 GABA의 활성을 저하시키고, 반대로 건강한 장내세균총, 마그네슘과 비타민 B, GABA 활성영양소는 도움을 줄 수 있다(Fig. 2).

구리의 증가와 아연의 상대적 감소는 히스타민 활성도 증가와도 관련이 있는데 이는 염증성 반응을 유도할 수 있고, 중추신경계에서의 일주기 리듬 교란 및 과각성 상태로 이어질 수 있다.^{19,20)} 좋은 수면을 위한 기능의학적 관리에서는 GABA 저해 요인을 관리하고, 수면 위생을 규칙적으로 실천하고 더불어 GABA의 활성을 돕는 영양소 보충을 고려해 볼 수 있다. 임상적으로 적용해 볼만한 몇 가지 예를 근거중심으로 살펴보면 다음과 같다. 테아닌 (theanine)의 경우 녹차 등에 포함된 천연 성분으로 섭취 후 40분 이내 뇌 알파파를 촉진하여 명상 혹은 수면유도 상태로 이어질 수 있다. 더불어 GABA, 도파민, 세로토닌 등의 신경전달물질 조절에도 관여하는 것으로 보고되고 있다.²¹⁾ 최근의 동물실험에서는 GABA와의 병용 투여가 단독 투여보다 좀 더 효과적이라는 연구도 이루어진 바 있다.²²⁾

마그네슘은 비타민 B6과 함께 글루타메이트(glutamate)에서 GABA로의 전환을 돕는 보조인자로 작용할 수 있다.²³⁾ 스트레스나 식이요인 등으로 마그네슘이 부족한 경우가 많아 건강 상의 이득과 함께 수면의 질 개선을 위해서도 마그네

슘 보충은 충분히 고려해 볼 수 있다. 임상연구에서는 마그네슘 단독 복용보다 멜라토닌, 아연, 비타민 B군과의 병용요법을 통해서 불면증 개선에 도움을 주었다는 연구가 몇 차례 이루어진 바 있다.^{24,25)} 발레리안 뿌리(valerian root) 추출물의 경우는 일반의약품으로 많이 활용되고 있으며 수면의 질 개선에 도움이 되었다는 오래된 연구들과 갱년기 여성을 대상으로 도움을 주었다는 연구가 이루어진 바 있으나 잘 고안된 최근의 연구는 아직 부족한 편이다.^{26,27)}

5. 수면주기(sleep cycle)

기능의학적으로는 명상 혹은 식물성 영양소를 통한 뇌 내 알파파의 유도는 1단계 비렘수면 (non-REM sleep)으로 자연스럽게 이어질 수 있다는 점에서 비약물요법의 하나로 고려해 볼 수 있다. 더불어, 비렘수면 및 렘수면의 질 또한 만성피로 개선 및 삶의 질 관점에서 주목해 볼 필요가 있다. 비렘수면은 깨어있는 동안의 사실 중심 기억들을 해마(hippocampus)라고 하는 일시적 기억창고에서 대뇌피질로 이동시켜 장기기억으로 전환을 돕고 낮 동안의 신체 손상을 회복하는 건강상의 함의를 가진다. 반면, 렘수면은 불필요하거나 중복된 기억들을 제거함으로써 뇌의 기억 효율을 올리고, 감정적 상처를 회복하는데 필요한 시간이라는 점에서 정신건강 관점에서 매우 중요하다. 평균 8시간의 수면을 취한다고 봤을 때 마지막 2시간이 하루 밤 동안 렘수면이 가장 길게 나타나는 시간이라는 점에서

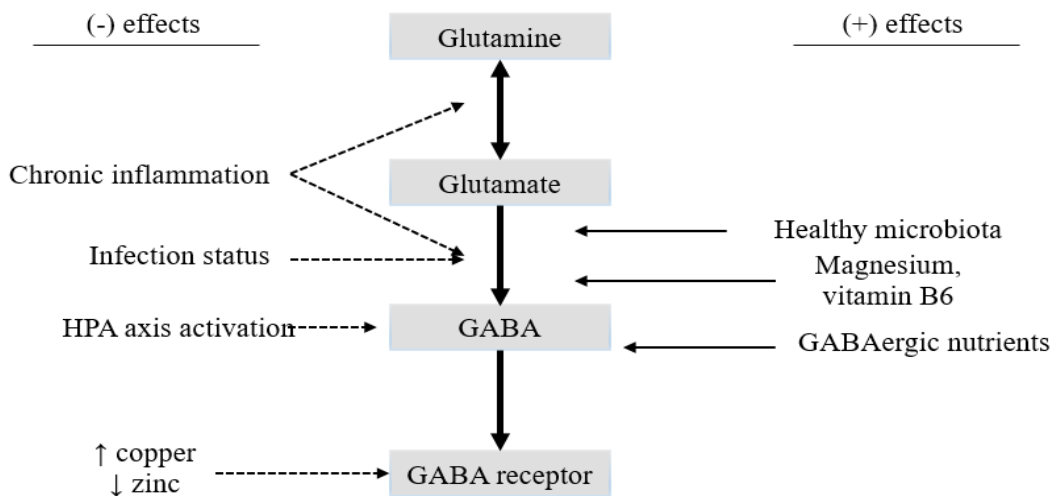


Fig. 2. Functional understanding for GABA system. HPA axis, hypothalamus-pituitary-adrenal axis; GABA, gamma-aminobutyric acid.

적절한 수면 시간은 물론 아침 잠 회복이 건강을 위한 또 다른 숨은 그림 찾기일 수 있다. 최근 발표된 미국의학협회 신경학저널(JAMA Neurology)에 게재된 논문에서는 노년기 남성을 12.1년간 추적 관찰했을 때 렘수면이 5% 감소할 때마다 사망률이 13% 증가하였다고 보고한 바 있다.²⁸⁾ 또 다른 연구에서는 외상 후 스트레스 장애 환자에서 저녁에 알파 차단제 복용 등을 통해 노르아드레날린 활성을 저하시켰을 때 악몽 빈도가 줄고, 렘수면은 호전되었다는 보고도 있어 자기 전 이완 상태를 유지하는 것이 건강한 수면 회복에 중요하다는 점을 시사해 준다.²⁹⁾

결론

수면(sleep)과 경제(economics)를 합친 슬리포노믹스(sleeponomics)가 유행하고, 세익스피어를 차치하고라도 수면에 대한 여러 인문학적 칭송은 수면 부족이 우리 사회 전반에 만연해 있다는 방증일 수 있다. 수면에 대한 과학적인 이해를 바탕으로 한 통합기능의학적 관리는 만성피로를 진료하는 일차의료 의사에게 약물요법을 넘어 진일보한 건강관리를 위해 더욱 중요한 영역이 될 것이다.

Conflicts of Interest

The author have no conflicts of interest.

요약

수면은 생활습관 요인과 긴밀하게 연관되어 있고, 그 자체로 핵심적인 생활습관 요인이라는 점에서 임상 현장에서 만성피로에 대한 평가 및 관리를 위해 반드시 포함되어야 하는 부분일 것이다. 이른 아침 햇볕을 쬐고, 적절한 멜라토닌 분비를 위해 수면 위생을 적극적으로 개선하며, 저녁 시간 교감신경 항진을 예방하기 위한 이완요법 혹은 영양요법 등을 활용해 볼 수 있다. 더불어, 이른 아침 렘수면의 건강 축복을 재인식하고, 생체시계와 인체리듬에 맞춘 식사는 장내 미생물총의 건강한 움직임과 일주기 리듬을 원활하게 할 수 있다는 점에서 중요하다. 수면

과학에 대한 폭넓은 이해를 바탕으로 기능의학적 평가 및 관리를 접목했을 때 만성피로를 호소하는 환자들의 삶의 질 개선과 진일보한 건강관리를 위한 또 하나의 중요한 단초가 될 수 있다.

중심 단어: 만성피로; 수면; 일주기 리듬; 아데노신; 멜라토닌

References

1. Walker M. Why we sleep: the new science of sleep and dreams. New York: Penguin Random House; 2017.
2. Park B. Functional approach to chronic fatigue and energy homeostasis in perspective of adrenal hormones. J Korean Inst Funct Med 2018; 1: 32-8.
3. Park B, Lee YJ. Upcoming aging society and men's health: focus on clinical implications of exercise and lifestyle modification. World J Mens Health 2020; 38: 24-31.
4. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol 1982; 1: 195-204.
5. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. Nature Rev Immunol 2013; 13: 190-8.
6. Lazarus M, Oishi Y, Bjorness TE, Greene RW. Gating and the need for sleep: dissociable effects of adenosine A1 and A2A receptors. Front Neurosci 2019; 13: 740.
7. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. Ann Rev Neurosci 2012; 35: 445-62.
8. Reinke H, Asher G. Circadian clock control of liver metabolic functions. Gastroenterology 2016; 150: 574-80.
9. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. Cell 2015; 161: 84-92.
10. Shanmugam V, Wafi A, Al-Taweel N, Büsselberg D. Disruption of circadian rhythm increases the risk of cancer, metabolic syndrome and cardiovascular disease. J Local Glob Health Sci 2013; 2013: 3.
11. Manella G, Asher G. The circadian nature of mitochondrial biology. Front Endocrinol 2016; 7: 162.

12. Halson SL, Burke LM, Pearce J. Nutrition for travel: from jet lag to catering. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2019; 29: 228-35.
13. Han SJ, Joo EY. Circadian rhythm sleep disorders. *J Korean Sleep Res Soc* 2008; 5: 74-81.
14. Xia Y, Chen S, Zeng S, Zhao Y, Zhu C, Deng B, et al. Melatonin in macrophage biology: current understanding and future perspectives. *J Pineal Res* 2019; 66: e12547.
15. Mortezaee K, Potes Y, Mirtavoos-Mahyari H, Motevaseli E, Shabeeb D, Musa AE, et al. Boosting immune system against cancer by melatonin: a mechanistic viewpoint. *Life Sci* 2019; 238: 116960.
16. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage: mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 200-15.
17. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep* 2014; 37: 9-17.
18. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 2002; 111: 231-9.
19. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185-96.
20. Jeong SY, Shim HY, Lee YJ, Park B. Association between copper-zinc ratio in hair and neutrophil-lymphocyte ratio within the context of a normal white blood cell count among overweight or obese Korean individuals: a pilot study. *Korean J Fam Med* 2021; 42: 240-4.
21. Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. The effects of L-theanine (Suntheanine®) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Altern Med Rev* 2011; 16: 348-54.
22. Kim S, Jo K, Hong KB, Han SH, Suh HJ. GABA and L-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharm Biol* 2019; 57: 65-73.
23. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—a systematic review. *Nutrients* 2017; 9: 429.
24. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antonello N, Manni R, Klersy C. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 82-90.
25. Djokic G, Vojvodić P, Korcok D, Agic A, Rankovic A, Djordjevic V, et al. The effects of magnesium-melatonin-vit B complex supplementation in treatment of insomnia. *Maced J Med Sci* 2019; 7: 3101.
26. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehlning W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 1005-12.
27. Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause* 2011; 18: 951-5.
28. Leary EB, Watson KT, Ancoli-Israel S, Redline S, Yaffe K, Ravelo LA, et al. Association of rapid eye movement sleep with mortality in middle-aged and older adults. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1241-51.
29. Hudson SM, Whiteside TE, Lorenz RA, Wargo KA. Prazosin for the treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14: PCC.11r01222.