정신과 영역에서의 불면증 환자에 대한 Haloxazolam의 유효성 및 안전성 평가

김재홍 · 윤영란¹ · 신재국¹ · 차인준¹ · 김용관 · 이중용
심주철 · 반철식 · 장태섭 · 공보금 · 박정환 · 김영훈

= Abstract =

Assessment of Efficacy and Safety of Haloxazolam in Psychiatric Patients with Insomnia

Jae-Hong Kim, Young-Ran Yoon,¹ Jae-Gook Shin¹, In-June Cha,¹
Yong-Kwan Kim, Jung-Yong Lee, Joo-Chul Shim, Chul-Sik Pan
Tae-Sub Jang, Bo-Gum Kong, Jung-Hwan Park, Young-Hoon Kim

Department of Psychiatry, Department of Pharmacology¹ Inje University,
College of Medicine, Pusan, Korea

Background : To assess the usefulness of haloxazolam(Somelin®), we evaluated the efficacy and safety of the drug in psychiatric patients with insomnia as an open trial manner.

Methods : Haloxazolam(5mg h.s.) was repeatedly administered to 38 subjects for the first week, and another dose was added to the previous one(total 10mg) during the next week in 10 patients whose insomnia had not been improved. Five-point global improvement scaling and 4 point safety scaling were performed before, 1 day, 3 day and 7 day after haloxazolam administration. Clinical utility as 5 point scale was assessed from both global improvement and safety scales.

Result : The mean time to sleep induction was decreased from 118.3 min. to 77.6 min. and 57.2 min. at 1st day and 7th day of haloxazolam administration, respectively. The number of awakening in a night was decreased from 2.3 to 1.2 and 0.9 at 1st day and 7th day. The total duration of awakening was decreased from 84.8min. to 52.4 min. and 24.9 min. at 1st and 7th day, respectively. Total sleep time was increased from 5.3 hour to 6.3 hour at 1st day and 6.7 hour at 7th day. All of these findings were statistically significant($p < 0.01$). Haloxazolam improved insomnia in 72.3% of the patients and it was proved to be useful in 66.7% of them. Side effects were developed in 15.8% of the patients and those were mild and tolerable.

Conclusion : Haloxazolam proved to be useful in the management of insomnia in patients with some psychiatric disorders. The use of haloxazolam in many other medical and psychiatric conditions in general will need further evaluation on its clinical efficacy.

KEY WORDS : Haloxazolam · Insomnia · Efficacy · Safety.

*인제대학교 의과대학 정신과학교실, ¹약리학교실
교신저자 : 김영훈, 부산광역시 부산진구 개금동 633-165, 614-735

서론

불면증은 수면시간의 단축 및 정상적인 수면의 장애로 인해 낮중의 활동이 장애를 받게 되는 것에 대한 개인의 주관적인 증상을 말하며, DSM-III-R의 진단 기준에 의하면 일주일에 적어도 3번 이상 불면증을 호소하며 낮중에는 심하게 피곤함을 느끼거나 혹은 정상적인 사회활동 및 업무에 장애를 초래할 경우를 불면성 질환(insomniac disorder)이라 한다¹⁾. 미국에서는 전체 인구의 약 15%가 불면증을 갖고 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 노인층 및 여성에서 이의 발생율이 높은 것으로 보고되고 있다^{2,3)}. 불면증의 발생시 이의 치료는 불면의 원인을 규명후 이를 제거하는 것이 중요하지만 많은 경우에 이의 치료에 수면제(hypnotics)를 사용하고 있다⁴⁾.

Haloxazolam(10-bromo-11-b-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11-b-tetrahydro-oxazole-[3,2-d][1,4]benzodiazepine-6(5H)-one)은 benzodiazepino-oxazole 구조물의 새로운 benzodiazepine계 수면제로, 동물실험에서는 수면효과가 기존의 benzodiazepine계 수면제인 nitrazepam과 비슷하거나 조금 더 강한 것으로 나타났으며 안전성 평가에서 비교적 안전한 약물로 평가되었다⁵⁾. 일본인을 대상으로 한 임상시험에서는 여러가지 불면증에 대한 이 약물의 유용성 및 안전성이 보고되었는데, 정상인을 대상으로 한 시험에서 haloxazolam이 불면증은 치료하나 REM(rapid eyeball movement) 수면은 억제하지 않고, 내과환자들을 대상으로 한 시험에서도 불면증 치료에 좋은 효과를 보였다. 또한 정신과 질환을 가진 환자의 경우에는 단순 불면증과 신경증성 불면증 치료에는 효과가 좋았고, 중증의 불면증보다는 경도의 불면증에서 좋은 효과를 보였으며, 부작용의 발생빈도도 nitrazepam보다 작다고 하였다⁶⁻⁸⁾.

본 연구는 benzodiazepine-oxazole계 수면제인 haloxazolam(SOMELIN 정)에 대한 임상시험의 일환으로 정신과 영역의 불면증 환자에서 불면증에 대한 이 약물의 유효성 및 안정성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 약물 투여

인제대학교 부산백병원 임상시험 심사 위원회의 심의 결과에 따라 시행한 본 연구는 부산 백병원 정신과 입원 및 외래환자 중 불면증을 호소하는 정신과 영역의 환자 38명(남자 : 19명, 여자 : 19명 ; 연령 : 39.89 ± 15.36 세)을 대상으로 하였다. 이들의 일차적인 질환은 일차성 불면증(primary insomnia) 5례, 정신분열증(schizophrenia) 11례, 우울증(depression) 10례, 알콜의존(alcohol dependence) 3례, 신체화 장애(somatization disorder), 범불안장애(generalized anxiety disorder), 및 사회공포증(social phobia) 각 2례씩, 그리고 정신분열형 인격장애(schizotypal personality disorder), 망상장애(delusional disorder) 및 정신지체(mental retardation)가 각 1례씩이었다. 불면의 원인은 일차성 불면증이 4례, 신경증성 불면증이 17례, 정신병성 불면증이 14례, 기타 기질성 불면증이 1례였다(Table 1). 이들 중 2명의 환자는 시험도중 본 연구에서 탈락되었는데, 한 명은 haloxazolam 5mg을 1회 투여 후에 심한 두통 및 잔면감의 부작용으로 인해, 또 다른 한 명은 haloxazolam 5mg 투여 3일 후에 불면증의 개선효과가 전혀 없어서 본 연구 대상에서 제외되었다. 본 연구에 최종적으로 참여한 36명의 환자에서 불면의 형태는 입면장애(difficulty in falling asleep)가 32례, 숙면장애(shallow sleep)가 26례, 조기각성(early morning awakening)이 17례, 그리고 다몽(excessive dreaming)이 19례로서, 한 환자가 여러가지 형태의 불면증을 같이 호소하였으며, 실제 단 한가지 형태의 불면증을 호소하는 환자는 36명의 피험자중 10명에 불과하였다. 또한 본 연구에 참여한 환자들의 수면장애의 빈도는 주당 2일에서 7일까지 다양하였으며 불면의 정도는 4례에서는 경도, 12례에서는 중증도, 그리고 20례에서는 고도의 불면증을 보였다. 이상의 피험자들은 시험 시작 전 모두 본 연구의 내용, 방법, 예상가능한 부작용 등에 관해 충분히 설명을 듣고 자의로 서면동의한 후 본 연구에

Table 1. Demography of the patients

No	Age	Sex	IP OP	Diagnosis	Insomina				Haloxazolam study (Dose(mg)×day)
					Cause	Type	Frequency(/wk)	Severity	
1	31	F	IP	Alcohol dependence	3	1+2+3+4	3	2	5×7
2	44	F	OP	Primary insomnia	1	1+2	5	3	5×7, 10×7
3	31	M	IP	Alcohol dependence	2	1+2+4	7	3	5×7
4	27	M	IP	Schizophrenia	3	1+2	5	3	5×7
5	21	M	IP	Mental retardation	4	1+3	4	2	5×7
6	50	M	IP	Alcohol dependence	2	1+2+3+4	5	3	5×7
7	25	M	IP	Schizophrenia	3	1	7	3	5×7, 10×7
8	40	M	IP	Schizophrenia	3	2	3	2	5×7
9	61	F	OP	Major depression	2	1+2+3+4	7	3	5×3, 10×7
10	41	F	OP	Primary insomnia	1	1+2+4	2	3	5×7, 10×7
11	30	M	IP	Schizophrenia	3	4	3	2	5×7
12	32	F	IP	Major depression	2	1+2+3+4	7	3	5×7, 10×7
13	21	M	IP	Schizotypal personality disorder	3	1-2	3	2	5×7
14	25	M	IP	Social phobia	2	1	2	1	5×7, 10×7
15	62	F	IP	Somatization disorder	2	1	3	3	5×7, 10×7
16	20	M	IP	Social phobia	2	1+2	3	1	5×7
17	30	M	IP	Schizophrenia	3	1	3	1	5×7
18	41	F	OP	Agitated depression	2	1+2+3	7	3	5×7
19	38	F	IP	Major depression	2	1+2+3+4	5	3	5×7, 10×7
20	20	F	IP	Schizophrenia	3	1+4	3	2	5×7
21	34	M	OP	Delusional disorder	3	1+2	7	3	5×7
22	54	F	IP	Major depression	3	1+2+4	4	3	5×3, 10×7
23	31	M	OP	Schizophrenia	3	1+2+3+4	5	2	5×7
24	32	M	OP	Schizophrenia	3	1+2+4	2	2	5×7
25	35	M	OP	Schizophrenia	3	1+4	4	2	5×7
26	29	F	IP	Major depression	2	1+2+3	7	3	5×7, 5×10
27	69	M	OP	Primary insomnia	1	1+2+3+4	7	3	5×7
28	34	F	IP	Schizophrenia	3	1+2	7	3	5×7
29	69	M	IP	Major depression	2	1+2+3+4	7	3	5×7
30	70	F	IP	Somatization disorder	2	1+3+4	4	2	5×7
31	55	M	OP	Primary insomnia	1	1+2+3	7	3	5×7
32	41	F	IP	Major depression	2	1+2+4	5	3	5×7
33	19	F	IP	Schizophrenia	3	2+4	4	1	5×7
34	51	F	IP	Anxiety disorder	2	1+2+3+4	4	2	5×7
35	61	M	OP	Anxiety disorder	2	1+2+3+4	7	3	5×7
36	57	F	IP	Major depression	2	1+3	4	2	5×7
37	24	F	OP	Primary insomnia	1	1+2+3+4	5	3	5×1
38	61	F	OP	Major depression	2	1+2+3+4	7	2	5×3

- IP, OP ; IP-in patient, OP-out patient • Cause : 1. primary insomnia, 2. neurotic insomnia, 3. psychotic insomnia, 4. organic insomnia
- type : 1. difficulty in falling asleep, 2. shallow sleep, 3. early morning awakening, 4. excessive dreaming
- severity : 1. mild, 2. moder e, 3. severe • case 37 : dropped out after single 5mg dose
- case 38 : dropped out at day at 3

참여하였다.

피험자들에게 먼저 haloxazolam 5mg을 매일 1회 취침 전에 1주일간 연속 경구투여하였으며 5mg의 약물투여 후에도 불면증의 개선효과가 없었던 10명의 피험자에게는 10mg 용량을 1주일간 추가로 반복 투여하였다. 시험기간 중 정신분열증, 조증 및 우울증 등과 같은 정신질환에 대한 항정신병 약물, 항우울제, 리튬 등의 약물의 병용투여는 허용하였으나, 이들 약물들이 최소 2주이상 일정한 용량으로 투여되는 상태에서 불면증이 나타난 환자들만을 임상대상으로 삼고 임상시험 전기간에 걸쳐서 이들의 투여용법을 일정하게 하였기 때문에, 이들 약물들이 연구약물에 대한 불면증 치료효과에 미치는 영향을 배제할 수 있었다. 또한 연구성격상 상술한 질환의 악화로 인해 불면증이 초래되어 기존의 투여약물의 변화를 요하는 환자들은 연구대상에서 제외되었다. 반면 본 시험결과에 크게 영향을 미칠 수 있는 다른 수면제 혹은 항히스타민제의 병용투여는 엄격히 금하였다.

2. 임상 평가

1) 수면내용의 평가

수면내용(입면 유도 : 4점 척도, 입면 유도 시간, 도중 각성 : 3점 척도, 도중 각성 횟수 및 시간, 숙면감 : 4점 척도, 꿈 : 4점 척도, 각성시간 : 3점 척도, 수면시간, 각성시 기분 : 5점 척도)에 대한 평가를 약물투여 전 및 투여 후 1일, 3일 및 7일에 각각 시행하였으며 이때 수면내용에 대한 평가는 주치의의 객관적 관찰 및 환자와의 면담을 통하여 실시하였다. 투여 용량을 10mg으로 증량한 환자에서는 용량 증가일을 기준으로 1일, 3일 및 7일에 추가적으로 평가하였다. 또한 이와는 별도로 간호사가 투약 후 매 30분 간격으로 환자의 수면상태를 관찰하고 약물 투여 후 1일, 3일 및 7일에 피험자와의 면담 및 객관적 관찰 결과로부터 수면상태를 기록하여 주치의가 수면내용 평가시 참고자료로 이용하였다.

2) 부작용 혹은 숙취(hangover)의 평가

전 시험기간을 통해서 발생한 부작용에 대해서는 그 내용, 발현일, 정도등을 평가하였으며, 약물투여에 따른 심혈관계, 조절기능, 간 및 신기능의 변화 여부를 평가하기 위해 약물 투여전 및 시험종료 후에 혈압

및 맥박수의 측정과 함께 소변 검사 및 일반 혈액화 학검사를 실시하였다.

3. 통계적 검정 및 판정 기준

Haloxazolam 투여 후 수면내용의 평가결과로부터 불면증에 대한 이 약물의 유효성을 5점 척도(1=현저 개선, 2=개선, 3=경도 개선, 4=불변, 5=악화)의 전반적 개선 정도로 표시하였고 또한 부작용 혹은 숙취의 평가 결과로부터 이 약물의 전반적인 안전도를 4점 척도(1=전혀 부작용이 없다, 2=가벼운 부작용이므로 치료를 계속한다, 3=부작용으로 인해 투여용량을 감량하여야 한다, 4=부작용으로 인해 약물투여를 중지하여야 한다)로 평가하였다. 이상과 같이 불면증에 대한 전반적 개선정도 및 안전도 평가결과로부터 이 약물의 유용도를 5점 척도(1=극히 유용, 2=유용, 3=약간 유용, 4=어느쪽이라고 말할 수 없다, 5=좋아지지 않았다)로 종합판정 하였다.

개개 피험자로 부터 얻어진 불면증에 대한 haloxazolam의 수면내용의 개선도, 안전도 및 유용도 등의 결과는 전체 피험자 수에 대한 백분율로 나타내었다. Haloxazolam 투여 전 후에 있어서의 수면내용, 즉 입면 유도시간, 도중 각성 횟수, 도중 각성 시간 및 총 수면 시간의 차이에 대한 통계적 유의성은 paired t-test를, 약물투여 기간에 따른 haloxazolam의 불면증 개선정도의 차이에 대해서는 ANOVA를 이용하여 유의성을 검정하였다.

결 과

1. Haloxazolam의 유효성 평가

Haloxazolam 5mg 투여 후 입면유도시간은 약물 투여 전의 118.3 ± 74.4 분에 비해 1일, 3일 및 7일에 각각 77.6 ± 65.9 분, 68.3 ± 58.8 분 및 57.2 ± 57.1 분으로 통계적으로 유의하게 감소하였으며($p < 0.01$), 야간수면 도중 각성횟수는 약물투여전의 2.3 ± 1.8 회에서 각 1.2 ± 1.4 회, 1.2 ± 1.4 회 및 0.9 ± 1.3 회로 각각 유의하게 감소하였다(Tabel 2). 야간수면 중 깨어나 있는 시간도 약물투여 전 84.8 ± 95.1 분에서 각각 52.4 ± 76.9 분, 44.0 ± 68.9 분 및 24.9 ± 52.2 분으로 통계적으로 현저히 유의하게 감소하였다($p < 0.01$). 또한 총수면시간도 약물투여 전의 5.3 ± 2.3 시간에 비해 5mg

투여 후 1, 3 및 7일에 각각 6.3 ± 2.5 시간, 6.7 ± 2.4 시간 및 6.7 ± 2.6 시간으로 유의하게 증가하였다($p < 0.01$). 이들 중 10명의 환자에서 haloxazolam을 10mg으로 증량하여 투여하였으며, 이 경우에도 5mg 투여시와 마찬가지로 약물투여 후 입면유도시간, 야간수면 도중 각성횟수 및 각성시간이 현저하게 감소하였으나($p < 0.01$) 총 수면시간은 수면시간의 증가폭이 비교적 작은 것으로($p < 0.01$) 나타났다(Table 2). Haloxazolam을 1일, 3일 및 7일 투여 후, 이들 투여횟수에 따른 불면증 개선효과는 분산분석상 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

Haloxazolam 투여 후 불면증의 전반적인 개선도를 불면의 원인 및 심한 정도에 따라 구분하면, 총 36예 중 현재개선은 4례(11.1%), 개선은 11례(30.6%) 그리고 약간 개선은 11례(30.6%)로 총 72.3%의 증례에서 불면증의 개선효과를 얻었다. 원인별로는 일차성 불면증 및 정신병성 불면증 환자에서의 개선율(현재개선+개선+약간개선)이 각각 100% 및 92.9%로서, 신경증성 불면증 환자의 개선율 47%에 비해 현저히 높았지만, 대상환자수가 적고 사용약물의 복잡성이 충분히 통제되지 않은 임상연구라는 본 연구의 제한점을 고려할 때 이는 유의한 소견으로 볼 수 없다. 그의 불면증의 심한 정도에 따른 haloxazolam의 개선효과는 경도 및 중증도의 불면증의 경우가 75% 및 91.7%의 개선율을 보인 반면, 고도의 불면증에서는 60%의 개선율을 보여 현저한 차이를 나타냈다

(Table 3).

불면증의 개선효과와 부작용을 종합하여 haloxazolam의 유용도를 평가하였을 때 총 36명의 피험자중 극히 유용하였던 피험자는 3례(8.3%), 유용이 10례(27.8%) 그리고 약간유용이 11례(30.6%)로 유용율은 총 66.7%이었다(Table 4). 이를 원인별로 분류하였을 때 일차성 및 정신병성 불면증에 대한 haloxazolam의 전반적인 유용율(극히 유용+유용+약간유용)은 각 100% 및 78.6%로 신경증성 불면증의 47%에 비해 큰 것으로 나타났고, 마찬가지로 경도 및 중증도의 불면증은 고도의 불면증에 비하여 유용율이 비교적 큰 것으로 나타났다.

2. Haloxazolam의 부작용 평가

Haloxazolam 5mg 혹은 10mg을 투여한 총 38명의 피험자 중 이 약물의 부작용은 심한 잔면감 및 두중감으로 약물투여 1일 후에 탈락한 1례(37번 환자)를 포함하여 총 6례(15.8%)에서 발생하였다. 탈락한 환자를 제외한 5명의 환자에서 발생한 부작용으로는 두경감, 복부 불편감 및 설사, 변비, 잔면감, 하지감각이상 및 두중감등이 각 1례씩이었고(Table 5), 이들은 모두 경도의 부작용들이었다. 혈액화학적 검사 및 뇨검사에서 haloxazolam 투여 전·후에 특이한 변화를 발견할 수 없었으나 1례(37번 환자)에서는 간기능검사상 haloxazolam 5mg을 1주일간 투여 후 sGOT 및 sGPT가 각각 11 unit에서 46 unit 및 7 unit에서 74 unit로 순간적으로 증가하였지만, 임상

Table 2. Changes of some characteristics of insomnia after repeated administration of haloxazolam tablet

Characteristics	Haloxazolam 5mg(n=36)				Haloxazolam 10mg(n=10)			
	Before	Day1	Day3	Day7	Before	Day1 [†]	Day3 [†]	Day7 [†]
Time to fall in a sleep(min)	118.3 ± 74.4	77.6** ± 65.9	68.3** ± 57.1	57.2** ± 47.2	163.6 ± 54.0	115.0** ± 44.2	97.0** ± 66.2	115.0**
Number of awakenin during night(/day)	2.3 ± 1.8	1.2** ± 1.4	1.2** ± 1.4	0.9** ± 1.3	2.9 ± 2.0	1.0** ± 1.3	1.0** ± 1.4	1.3** ± 1.7
Time to awakening during night(min)	84.8 ± 95.1	52.4** ± 76.9	44.0** ± 68.9	24.9** ± 52.2	134.1 ± 115.9	66.0** ± 77.2	48.2** ± 78.9	69.0** ± 89.5
Total sleeping time(h)	5.3 ± 2.3	6.3** ± 2.5	6.7** ± 2.4	6.7** ± 2.6	4.2 ± 1.9	5.0 ± 2.3	5.1* ± 2.2	5.1* ± 2.5

† : the day after switching of haloxazolam dose 5mg/day to 10mg/day

* : significant statistical difference($p < 0.05$) compared to the control

** : highly significant statistical difference($p < 0.01$) compared to the control

Table 3. Global improvement rate of haloxazolam on insomnia

Cause	Number of case	Improvement rate(%)					Improved(%)	
		1	2	3	4	5	1+2	1+2+3
Primary	4	2(50)	-	2(50)	-	-	2(50)	4(100)
Neurotic	17	-	5(29.4)	3(17.6)	8(47.1)	1(5.9)	5(29.4)	8(47)
Psychotic	14	2(14.3)	6(42.9)	5(35.7)	1(7.1)	-	8(57.2)	13(92.9)
Organic	1	-	-	1(100)	-	-	-	1(100)
Severity								
Mild	4	-	1(25)	2(50)	1(25)	-	1(25)	3(75)
Moderate	12	2(16.7)	5(50)	3(25)	1(16.7)	-	8(66.7)	11(91.7)
Severe	20	2(10)	4(20)	6(30)	7(35)	1(5)	6(30)	12(60)
Total	36	4(11.1)	11(30.6)	11(30.6)	9(25)	1(2.8)	15(41.7)	26(72.3)

* Rate : 1. markedly improved, 2. improved, 3. slightly improved, 4. unchanged, 5. aggravated

* Each value in the parenthesis indicates the percentage of cases.

Table 4. General usefulness rate of haloxazolam in insomnia

Cause	Number of case	Usefulness rate(%)					Usefulness(%)	
		1	2	3	4	5	1+2	1+2+3
Primary	4	1(25)	1(25)	2(50)	-	-	2(50)	4(100)
Neurotic	17	-	3(17.6)	5(29.4)	8(47.1)	1(5.9)	3(17.6)	8(47)
Psychotic	14	2(14.3)	6(42.9)	3(21.4)	1(21.4)	-	8(57.2)	11(78.6)
Organic	1	-	-	1(100)	-	-	-	1(100)
Severity								
Mild	4	-	1(25)	2(50)	1(25)	-	1(25)	3(75)
Moderate	12	2(16.7)	5(41.7)	3(25)	2(16.7)	-	7(58.4)	10(83.4)
Severe	20	1(5)	4(20)	6(30)	8(40)	1(5)	5(25)	11(55)
Total	36	3(8.3)	10(27.8)	11(30.6)	11(30.6)	1(2.8)	13(36.1)	24(66.7)

* Rate : 1. markedly useful, 2. useful, 3. slightly useful, 4. ambiguous, 5. not useful

* Each value in the parenthesis indicates the percentage of cases.

Table 5. Side effect of haloxazolam

Side effect*	Number
Light-headedness	1
Abdominal discomfort	1
Diarrhea	1
Constipation	1
Feeling of residual sleep	2**
Paresthesia of leg	1
Dull head	2**

*Side effects were developed in 6 patients.

**A patient(case No. 37) who complained severe feeling of residual sleep and dull head was dropped out because of the side effects at 2 days after administration of haloxazolam 5mg.

적으로는 간독성이 의심되는 어떠한 소견도 발견되지 않았다. 그의 총 혈장단백 및 알부민치 및 신기능검 사상 haloxazolam 투여 전·후에 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

고 안

이상적인 수면제가 되기 위해서는 경구투여 후 신속하게 흡수되어 빠르게 입면을 유도하고, 작용기간이 적절하여야 하며, 생리적 수면형태와 비슷하여야 하고, 내성이나 약물 의존성이 발생되지 않을 뿐만 아니라 갑작스런 투여중단에도 금단증상이나 반동불면증(rebound insomnia)이 발생하지 않아야 한다. 이와 같은 조건을 만족하는 가장 이상적인 수면제는 아직 없으나 현재까지 benzodiazepine계 수면제가 효과 및 부작용을 고려할때 비교적 유용한 수면제로 알려져 있고⁹⁾ nitrazepam 이후 많은 종류의 benzodiazepine계 수면제(hypnotics)가 소개되고 있으며 이들 약물은 안전하고 효능이 크다는 장점이 있어서 현재 가장 많이 사용되고 있는 실정이다⁹⁾. Haloxazolam은 새로운 benzodiazepine계 수면제로 일본에서는 이미 유효성 및 안전성이 알려져 있으나^{6,8)} 국내에서는 아직 이에 대한 연구가 없다.

총 38명의 정신과 영역의 불면증 환자에서 haloxazolam은 입면 유도시간의 단축, 야간수면 도중 각성 횟수 및 각성시간의 감소 및 총 수면시간의 연장등 수면장애의 개선효과를 보였으며(Table 2), 약간 개

선, 개선 및 현저개선을 포함하여 전반적으로 수면장애가 개선된 피험자는 72.3%에 해당하였다. 이는 Hirayama등⁶⁾이 100명의 정신과 환자에서 얻은 결과 90% 및 Yamane등⁷⁾이 31명의 내과 영역의 환자에서 얻은 90% 보다는 다소 작은 결과였다.

본 연구에서 수면장애에 대한 haloxazolam의 개선 효과 및 부작용의 평가결과를 종합하여 평가한 이 약물의 유용도는 약간 유용, 유용 및 극히 유용한 경우를 모두 합하여 66.7%인 것으로 나타나(Table 4) Hirayama등의 87%와는 다소 차이를 보였는데 이는 연구대상 피험자의 불면증의 원인 및 심한 정도의 차이에 일부 기인하였을 것으로 추정된다. Hirayama등은 전체 피험자중 단순 불면증이 37%였으며 또한 경도 및 중증도의 불면증을 호소하는 경우가 전체 피험자의 83%에 해당하였다. 그러나 본 연구에서는 일차성 불면증 환자가 전체피험자의 11%에 해당하는 4례에 불과하였을 뿐만 아니라 경도 및 중증도의 불면증을 호소하는 환자보다 고도의 불면증을 호소하는 피험자가 훨씬 많아서 전체의 55.5%에 해당하였다(Table 1). 본 연구결과에 의하면 haloxazolam은 신경증성 불면증 환자에 비해 일차성 및 정신병성 불면증 환자에서 보다 유용도가 크고, 고도의 불면증에 비해 경도 및 중증도의 불면증에 비해 보다 유용한 것으로 나타났다(Table 4). 불면의 원인 및 심한 정도에 따라 haloxazolam의 유용도를 평가한 Hirayama등의 연구결과와 본 연구결과와 경향은 일치하였으나, 비교적 haloxazolam에 잘 반응하는 경도 혹은 중증도의 단순 불면증 환자가 많아, haloxazolam의 유용도가 본 연구에서 보다 더 크게 평가되었던 것으로 생각된다.

Tsutsui등⁸⁾은 우울증에 의한 불면증 환자에서는 haloxazolam 5mg 투여로는 개선효과가 좋지 않아 이들 환자에서의 불면증 치료시에는 보다 고용량의 haloxazolam을 투여하여야 한다고 제안하였다. 실제 본 연구에서도 우울증으로 인한 신경증성 불면증을 호소하던 10예 중 8명은 고도의 수면장애를 나타내는 경우였으며, 이들 중에서는 단 1명만이 유용하였고 2명은 약간 유용하였으며 나머지 5명의 경우는 모두 무용한 것으로 나타나, 심한 정도의 불면증을 호소하는 우울증 환자에서는 haloxazolam의 유용성이 낮

은 것으로 추정되었다. 한편 Arimori등¹⁰⁾은 haloxazolam이 경도 및 중증도의 불면증에 비해 고도의 불면증에 더 효과적인 것으로 보고하여 본 연구결과 및 Hirayama등의 연구결과와 상반되는 결과를 보였는데, 이러한 차이를 규명하기 위하여서는 보다 많은 피험자를 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편 haloxazolam의 유용성은 연령, 성별 등에 의해 차이를 보이지 않았으며, 5mg 투여로 수면장애의 개선효과가 없는 경우에는 10mg으로 증량 후에도 특별히 개선 효과가 더 증가하지는 않는 것으로 생각된다(Table 4). 실제 본 연구에서 투여용량을 10mg까지 증량하여 수면장애 개선 정도가 더 증가한 경우는 10명 중 단 1명에 불과하였다.

Haloxazolam 5mg 투여 후 이의 부작용은 중도 탈락한 2명을 포함하여 총 38명의 불면증 환자중 총 6명(15.8%)에게서 발생하였으며, 가장 흔한 부작용은 잔면감(feeling of residual sleep) 및 두중감(dull head)으로서 각 2례(5.5%)에서 나타났다. 그외 두경감, 복부 불편감, 설사, 변비 및 하지감각이상 등의 부작용이 각 1례에서 인지되었다(Table 5). 대부분의 부작용은 비교적 가벼운 정도였으나 잔면감 및 두중감을 호소한 1례는 그 정도가 매우 심하여 1회 5mg haloxazolam 투여 후 더 이상의 약물투여를 중단하여야 할 정도였다. 본 연구에서 전체 피험자 중 부작용 발생율은 15.8%로 Hirayama등⁶⁾의 연구에서 5mg 용량 투여시 22.2%, 10mg 용량 투여시 32.1% 발생율에 비해서는 적은 것으로 나타났으나 발생한 부작용의 형태는 이들의 연구에서와 유사하였다. Hirayama등은 잔면감, 두경감 및 두중감의 순서로 haloxazolam의 부작용 발생 빈도가 큰 것으로 보고하였다.

한편 Yamane등⁷⁾은 haloxazolam 투여 후 1례에서 sGOT 및 sGPT가 각각 174 unit 및 118 unit 까지 일시적으로 증가한 것으로 보고하였으며, 이러한 결과는 본 연구에서 1례의 sGPT가 7 unit 에서 74 unit로 증가한 것과 비교되었다.

실험전 및 원송이에 haloxazolam을 장기간 투여 후에는 신체 의존성이 발생하였으며, 그 정도는 nitrazepam보다 경미한 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 본 연구는 약물투여기간이 최고 2주일 밖에 되지 않아 신체의

존성의 발생여부를 평가하기에는 제한이 있지만, 본 연구기간동안에는 haloxazolam의 신체의존성을 나타내는 특별한 소견은 발견되지 않았다. Yamane등⁷⁾은 haloxazolam을 2주 이상 투여해도 이 약물의 신체의존성은 인지되지 않았다고 보고하였다.

이상의 연구결과를 haloxazolam이 정신과 영역의 불면증 환자에서 이의 개선효과가 있음을 보여주고 있다. 그러나 본 연구는 다른 수면제와의 유효성 및 안전성에 대한 비교 평가는 이루어지지 않았으므로, 기존의 benzodiazepine계 수면제인 nitrazepam 및 flurazepam등과 같은 약물에 대한 haloxazolam의 상대적인 유용성에 대한 평가가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Benzodiazepine계 수면제인 haloxazolam의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 정신과 영역의 불면증 환자 36명에서 불면증에 대한 이의 개선도 및 안전도 평가와 함께 이들로부터 종합적으로 이 약물의 유용도를 평가하고자 하였다.

방 법 :

Haloxazolam 5mg을 매일 1회 취침 전에 경구로 적어도 1주일 이상 연속적으로 투여 하였으며, 5mg의 약물투여 후에도 불면증의 개선효과가 없을 경우에는 10mg까지 증량투여 하여 약물투여 전, 후 1, 3, 7일에 각각 수면내용의 개선 및 부작용 혹은 숙취에 대한 임상평가를 실시하였다.

결 과 :

1) 36명의 환자에서 haloxazolam 투여 1일 및 7일 후 입면시 까지의 소요시간은 약물투여 전의 평균 118.3분에서 각각 77.6분 및 57.2분으로 감소하였고, 수면중 각성 횟수는 평균 2.3회에서 1.2회 및 0.9회로, 총 각성시간은 84.8분에서 52.4분 및 24.9분으로 감소하였다. 또한 총 수면시간은 투여 전의 평균 5.3시간에서 각각 6.3시간 및 6.7시간으로 증가하였으며, 이와 같은 수면장애의 개선효과는 약물투여 전후를 비교할 때 모두 통계적으로 현저히 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$).

2) Haloxazolam 투여 후 불면증은 대상 환자의 72.3%에서 개선효과를 보였으며, 이 약물의 전반적인 유용율은 66.7%였는데, 원인별로는 일차성 불면증 및 정신증성 불면증이 신경증성 불면증에 비해 유용도가 컸으며, 고도의 불면증 보다 경도 및 중증도의 불면증 환자에서 유용도가 더 높았다.

3) Haloxazolam이 투여된 총 38명의 피험자 중 15.8%의 환자에서 경도의 두증감, 두경감, 복부불편감, 설사, 변비, 잔면감 및 하지감각이상등의 부작용을 호소하였다.

결 론 :

정신과 영역의 불면증 환자에서 haloxazolam은 비교적 안전하게 불면증을 개선하는 효과가 있는 것으로 생각된다. 특히 이 약물은 불면증 환자, 특히 경도의 불면증 환자에서 유용한 약제로 평가되었다. 그러나 내국인에 대한 이의 임상적 유용성을 보다 더 정확하게 평가하기 위해서는 기존의 benzodiazepine계 수면제와의 유용성 비교연구가 반드시 후속되어야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Reynolds III CF, Kupfer DJ. *Sleep disorders. In Textbook of Psychiatry*(eds. Talbott JA, Hales RE, Yudofsky SC). American Psychiatric Press Inc., Washington, 1988 ; 737-752
- 2) Kales A, Soldatos CR, Kales JD. *Sleep disorders : Insomnia, sleepwalking, night terrors, nightmares, and enuresis. Ann Int Med* 1987 ; 106 : 582-592
- 3) Guilleminault C, Lugaresi E(eds). *Sleep-wake disorders : Natural History, Epidemiology and Long-term Evaluation. Raven Press, New York, 1983*
- 4) Wincor MZ. *Sleep disorders. In Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*(eds. DiPiro JT et al.). Elsevier Science Publishing Co., New York, 1989 ; 782-789
- 5) *Basic data on CS-430. Technical Department, Sankyo Co. Ltd.*
- 6) Hirayama M, Ohuchida S, Kaneko S, Kato M, Noguchi T, Haba R, Haruhara C, Fukunaga Y, Mori O, Yabe T. *Haloxazolam in the treatment of insomnia associated with psychiatric disorders. Jap J Clin Exp Med* 1978 ; 55 : 3684-3692
- 7) Yamane I, Yakushiji W, Yamauchi J, Takahara J, Ofuji M. *Effect of the new sleep inducing drug CS-430(derivative of benzodiazepino-oxazole) on various types of insomnia in the internal medicine field. Pharmacol Treat* 1978 ; 6 : 2483
- 8) Tsutsui S, Saito T. *Therapeutic effects of CS-430 on sleep disturbances in the field of internal medicine. Med Consult New Remedies* 1978 ; 15 : 305
- 9) Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P(eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed., Pergamon Press Inc., New York, 1991 ; 346-358*
- 10) Arimori S, Kohriyama K, Ichikawa Y, et al. *Hypnotic effects of CS-430. Rinsho-to-KenKyn* 1976 ; 53 : 228-231
- 11) Tanagida T, Ikusawa N, Takahashi S. *Dependence on CS-430 of rhesus monkey. Jichnken : Zenrinsho kenkyuhokoku* 1978 ; 3 : 5-11