

정상인에서의 멜라토닌 투여에 따른 행동 및 생리적 효과*

조 속 행** · 남 민**

Behavioral and Physiological Effects Induced by the Acute Administration of Melatonin in Healthy Young Men*

Sook-Haeng Joe, M.D.,** Min Nam, M.D.**

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine 5(2) : 195-204, 1997* —

Objectives : The behavioral and physiological effects following low doses and high doses of melatonin have not been fully explored. In this study the authors investigated the nature and extent of the hypnotic effects, oral temperature, blood pressure effects, performance effects and subjective feelings following the acute administration of low pharmacological oral doses of melatonin at mid-day.

Methods : Thirty-five healthy young medical students were randomly assigned to receive 6mg of oral melatonin(N=11), 12mg of oral melatonin(N=12) or a placebo(N=12) in a double-blind, placebo controlled trial. Measures of the behavioral and physiological effects used in the study were Stanford Sleepiness Scale, Digit Symbol Substitution Test, Trail test and visual analogue scale for subjective feelings. Oral temperature and blood pressure were measured. The subjects were studied between 10 : 00 and 16 : 00 hours. Data were analyzed by using repeated - measures analyses of variance(ANOVA).

Results : Melatonin produced statistically significant effects on oral temperature, but there were no significant effects on time and the dose×time interaction. There was a significant difference on oral temperature between the 12mg oral melatonin group and the placebo group at 12 : 00 and 16 : 00 hours, but no significant difference between the 12mg and the 6mg oral melatonin groups. Melatonin produced a dose-related increase in subjective sleepiness and had significant effects on time, the dose×time interaction. There was a significant difference on subjective sleepiness among the placebo, 6mg, 12mg oral melatonin groups at 13 : 00 - 16 : 00 hours. Melatonin did not produce statistically significant dose-related effects on subjective fatigue but produced significant effects on time and the dose×time interaction. There was a significant difference on subjective fatigue between the 12mg, the 6mg oral melatonin groups and the placebo group at 13 : 00 hour.

*본 논문의 요지는 1996년 10월 25~26일 대한신경정신의학회 제 39 차 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

**고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Conclusions : These data indicated that acute administration of melatonin at mid-day increased subjective sleepiness and fatigue but decreased oral temperatures. These effects were shown especially in 12mg oral melatonin group.

KEY WORDS : Melatonin · Temperature · Sleepiness · Performance · Fatigue.

서 론

멜라토닌은 송과선에서 분비되는 내인성 호르몬(natural hormone)으로, 주로 밤에 생성되며 신체에 대한 어두움의 신호를 조절하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 1950년대에 처음 발견된 이래 초기에는 별다른 임상적 관심을 얻지 못하다가, 1970년대에 이후에 와서야 활발한 연구가 이루어지기 시작하였다.

멜라토닌은 모든 생물체에서 비슷한 기능을 보이는 데, 대개 일주기 리듬과 한해주기 리듬을 조직하는 시간 신호(time signal)로 작용하는 것으로 보인다(Arendt 1994). 어떤 종, 특히 하등척추동물과 조류에서는 일주기 리듬을 조직하는 데 필수적이며, 포유류에서는 어둠과 관련된 행동 즉, 인간에서는 수면행동을 강화시키는 것으로 생각된다.

현재 멜라토닌의 효과 및 생리적 역할에 대해서 관심이 증가하면서 많은 연구들이 진행되고 있다. 소량의 멜라토닌을 투여한 후 3~4시간 동안은 급성적이고 일시적으로 경도의 수면유도효과가 나타나고(Vollath 등 1981), 각성상태 및 체온을 떨어뜨리게 된다(Dollins 등 1994; Deacon과 Arendt 1995)고 하며, 또한 적절한 시간에 멜라토닌을 투여할 때에는 소위 내적 신체 시계(internal body clock)의 시각을 앞당기거나 늦출 수도 있는데, 멜라토닌의 이러한 효과는 수면 및 기타 신체 리듬과 연관된 여러 문제들에서 치료제로서의 가능성을 제시해 주는 것이다. 이러한 가능성을 바탕으로 한 연구들에서, 멜라토닌은 비행 시차(jet lag) 및 야간 교대근무(night shift work)와 관련된 수면장애와 부적응에 효과적이며, 지연성 수면 위상 증후군(delayed sleep phase syndrome), 맹인과 노인에서의 24시간 수면-각성주기 비동기화로 인한 수면장애 등에도 효과적임이 보고되었다(Arendt 등 1988; Petrie 등 1989; Folkard 등 1990; Dahlitz 등 1991; Sa-

mel 등 1991). 또한 최근에는 건강한 성인에 소량의 멜라토닌을 투여하였을 때 이들의 수면의 질(sleep quality)을 향상시킬 수 있었다고 보고하고 있다(Zhdanova 등 1995).

그러나 지금까지의 연구의 대부분은 멜라토닌의 수면효과에만 초점을 두고 있을 뿐이며, 멜라토닌 투여에 의한 행동 및 생리적 효과와 이들의 기전에 대해서는 확실하게 규명이 되지 못한 실정이다. 또한 이들 연구 결과들은 멜라토닌을 투여하는 시기, 기간, 방법, 투여 용량 등에 따라 다양한 결과를 보고하고 있기 때문에 많은 논란이 되고 있으며, 특히 소량의 멜라토닌 투여 효과에 대한 연구는 비교적 드물며 결과 또한 다양하게 보고되고 있다.

지금까지 국내에서 멜라토닌의 투여효과에 대한 체계적인 연구가 미비한 상태이다. 따라서 멜라토닌 효과에 대한 예비적 연구의 일환으로, 소량의 멜라토닌을 정상 성인에게 급성적으로 투여하였을 때 생리적 변화(체온, 혈압), 수면, 수행능력(performance) 및 주관적 피로감에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 방법

대상군은 의과대학에 재학중인 20대 중반의 건강한 남자 성인 자원자를 대상으로 선정하였다. 전체 35명의 대상군을 무작위 추출하여 세 군으로 나누었고, 이들에게 각각 멜라토닌 6mg(11명), 12mg(12명), 위약(placebo, 12명)을 투여하였다. 대상들에게 멜라토닌 및 위약의 배정은 난수표를 이용한 무작위 배당으로 할당하였다. 또한 과거력과 신체이학적, 정신상태검사 및 우울, 불안을 평가하는 척도(Beck's Depression Inventory, Spielberg's State-Trait Anxiety Inventory Scale)상에서 이상소견이 없는 것을 확인하였고, 이들에게는 피검 1주일전부터 평소의 생활습관과

수면양상을 유지하면서 지나친 음주나 과로, 약물복용, 과격한 운동 등을 피하도록 하였으며, 또한 수면일지를 작성하여 습관적인 수면장애가 없는 것을 확인하였다. 체온 및 혈압 등에 미칠 수 있는 외부요인을 최소화하고, 동일한 조건을 제공하기 위하여 연구참여 시간동안에는 대상자들의 활동과 공간을 일정하게 정신과 폐쇄 병동내로 제한하였고 식사도 동일하게 제공하였다.

검사당일에는 내인성 멜라토닌 농도가 가장 낮은 시각인 정오무렵인 오전 11시 45분에 멜라토닌을 투여하였으며, 정오부터 오후 4시까지 매 1시간 간격으로 체온 및 혈압, 수면-각성 상태, 반응시간, 주관적인 피로감 등을 측정하였다. 구강내 체온 및 혈압을 측정하기 위하여 계수형 온도계(Digital Thermometer)와 탁상용 수은 혈압계를 이용하였다. 수면-각성 상태, 반응시간, 주관적인 피로감 등을 측정하기 위해서 다음과 같은 방법들을 사용하였다.

1) 바뀔쓰기 검사(Digit symbol substitution test, DSST)

이 검사는 인지손상을 평가하는 검사로 지속적인 주의집중력, 시각적 탐색, 지각의 정확도, 운동속도 및 시각과 운동의 협응능력을 평가하는 것이다. 방법은 9개의 숫자와 기호를 짝지어 놓은 상태에서 90초 이내에 제시된 숫자에 알맞은 기호를 어느 정도나 정확하고 신속하게 채워넣는가를 측정한다. 따라서 정확하게 치환하여 기입한 갯수를 점수로 평가한다.

2) 주적검사(Trail test A, B)

집중력과 정신적 추적능력을 측정하는 검사방법으로 A형과 B형으로 구분되어 있다. A형은 번호가 매겨진 원들이 흩어져 배치되어 있는 상태의 그림을 보고 순서에 맞춰 빠르고 정확하게 연결하는 것이고, B형은 번호와 영어 알파벳이 매겨진 원들이 흩어져 배치되어 있는 상태의 그림을 보고 번호와 알파벳 순서를 번갈아가면서 빠르고 정확하게 연결하는 것이다. 이 검사는 주의집중력과 시각적탐사, 운동속도, 인지적 융통성 등을 측정할 수 있는 도구이다.

3) 피로감측정-시각등비검사(Visual analogue scale of fatigue)

주관적인 피로감을 측정하기 위하여 100mm 길이의 실선에 좌측에는 '전혀 피곤하지 않다'와 우측에는 '아주

피곤하다'로 기술하고 피로감의 정도를 표시하게 하여, 좌측으로부터의 거리를 mm 단위로 측정하였다.

4) 스탠포드 수면척도(Stanford sleepiness scale)

수면-각성 상태를 위한 평가척도로, '명료한 각성상태, 활기차다'가 1점, '최고의 상태는 아니지만 좋은 컨디션이다'가 2점, '깨어 있지만 완전히 명료하지는 않다'가 3점, '머리가 약간 맑지 않고 나른하다'가 4점, '머리가 맑지 않다. 눈꺼풀이 무겁다'가 5점, '졸립다. 눕고 싶다. 멍하다'가 6점, '깨어 있기가 힘들다. 곧 잠이든다'가 7점, '잠이든 상태'가 8점을 나타낸다.

2. 통계처리

얻어진 자료들은 repeated measure ANOVA를 이용하여 멜라토닌 투여에 따른 각 변인들의 세 집단간 변화의 차이를 분석하였다. 사후검증으로는 각 변인에 대해 세 집단간에 차이가 있는 지를 알아보기 위해 Scheffe test를 이용하였고, 각 변인에 대해 시간대별로 세 집단간에 차이가 있는 지를 알아보기 위해서 Bonferroni's test를 사용하였다.

본 연구에 이용된 통계 프로그램으로 SAS 6.0을 사용하여 분석하였다.

결 과

멜라토닌을 각각 6mg과 12mg을 투여한 군과 위약 대조군을 대상으로 각 시간대별로 체온, 혈압, 수행능력, 주관적 피로감, 수면유도작용 등에 대해 측정된 결

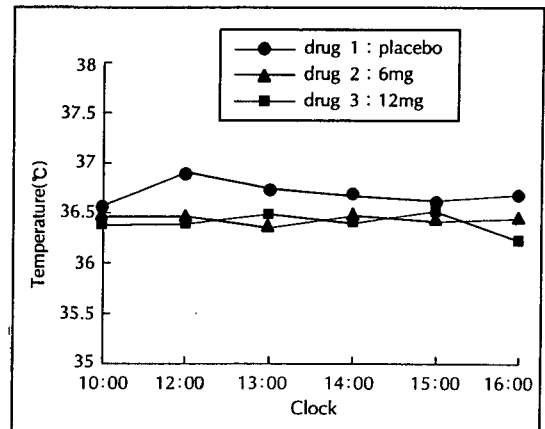


Fig. 1. Mean oral temperature measured at intervals throughout the day after ingesting 6mg(n=11), 12mg(n=12) of melatonin or placebo(n=12) at 11 : 45 hours.

과는 다음과 같다.

각 집단에서의 시간대별 체온의 변화는 Fig. 1과 같다. 세 집단 간에 체온의 변화가 유의한 차이를 보였는데($F(2, 32)=4.62, p<.05$), 사후검증 결과, 12mg을 투여한 집단(Mean(SD)=36.42(0.34))이 위약대조군(Mean(SD)=36.65(0.29))에 비해 유의하게 체온이 낮았으며, 통계적으로 유의하지는 않았지만 6mg 투여군(Mean(SD)=36.45(0.26))도 위약 대조군에 비해 체온이 낮아지는 경향을 보였다. 6mg 투여군과 12mg 투여군 간에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 시간에 따른 체온의 변화는 전체적으로 유의하지 않았으며, 시간

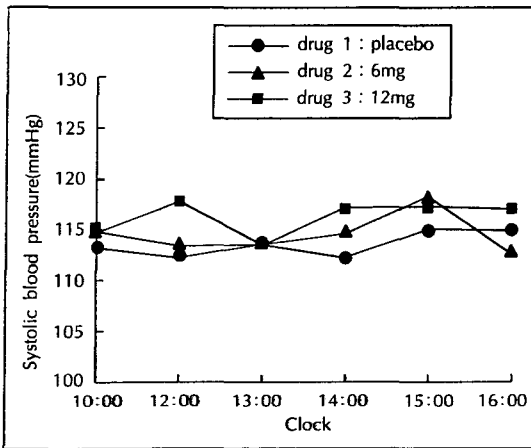


Fig. 2. Mean systolic blood pressure measured at intervals throughout the day after ingesting 6mg(n=11), 12mg(n=12) of melatonin or placebo(n=12) at 11 : 45 hours.

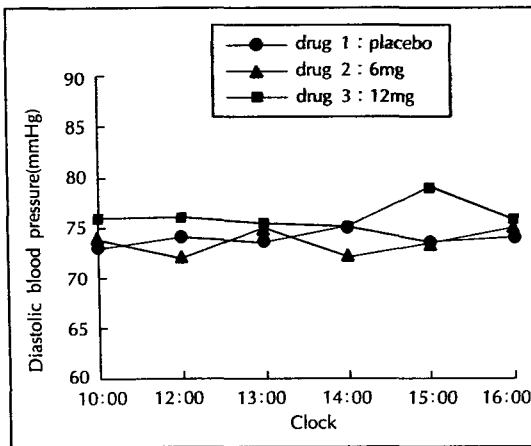


Fig. 3. Mean diastolic blood pressure measured at intervals throughout the day after ingesting 6mg(n=11), 12mg(n=12) of melatonin or placebo(n=12) at 11 : 45 hours.

과 용량 간의 상호작용 효과도 없었다.

각 집단에서의 시간대별 수축기와 이완기 혈압의 변화는 Fig. 2, 3과 같다. 혈압에 대해서는 멜라토닌 투여용량과 시간 모두에 대해서 유의한 차이가 없었고, 시간과 용량의 상호작용 효과도 유의하지 않았다.

반응시간을 평가하기 위해서 DSST와 추적검사 A, B를 실시한 결과는 다음 Fig. 4, 5, 6에 제시되어 있다. 세 검사 모두에서 위약대조군, 6mg 투여군, 12mg 투여군 간에 유의한 차이가 없었으며, 시간과 용량 간의 상호작용 효과도 없었다. 그러나 시간에 따라 세 검사 모

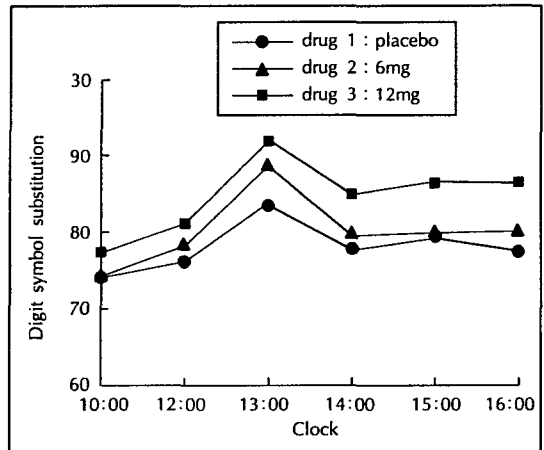


Fig. 4. Mean response scores on the Digit symbol substitution throughout the day after ingesting 6mg(n=11), 12mg(n=12) of melatonin or placebo(n=12) at 11 : 45 hours(decreased performance is indicated by higher scores).

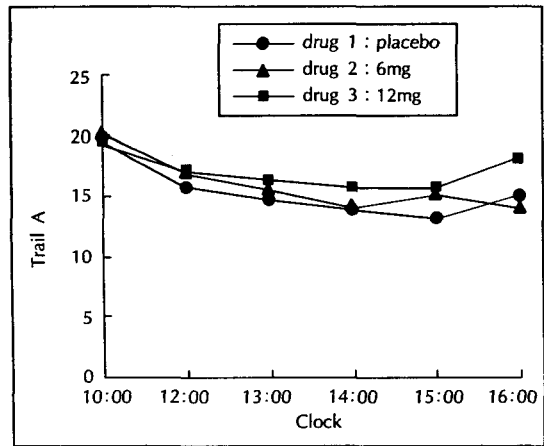


Fig. 5. Mean response scores on the Trail A test throughout the day after ingesting 6mg(n=11), 12mg(n=12) of melatonin or placebo(n=12) at 11 : 45 hours(decreased performance is indicated by higher scores).

두에서 유의한 차이를 보였으며($F(5, 160)=11.36$, $p<.0001$; $F(5, 160)=20.17$, $p<.0001$; $F(5, 160)=29.67$, $p<.0001$), 시간이 지날수록 세 검사 모두에서 반응시간이 빨라지는 양상이었다.

각 집단에서의 시간대별 주관적 피로감은 Fig. 7과 같다. 주관적 피로감은 세 집단간의 유의한 차이는 없었으나 12mg 투여군이 위약 대조군과 6mg 투여군보다 증가되는 양상을 보이고 있다. 시간에 따라서는 주관적

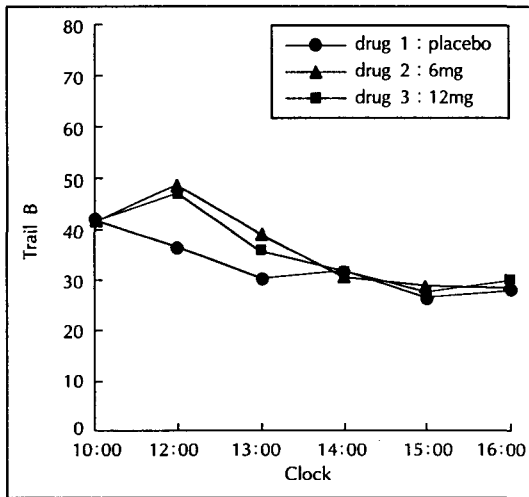


Fig. 6. Mean response scores on the Trail B test throughout the day after ingesting 6mg($n=11$), 12mg($n=12$) of melatonin or placebo($n=12$) at 11:45 hours (decreased performance is indicated by higher scores).

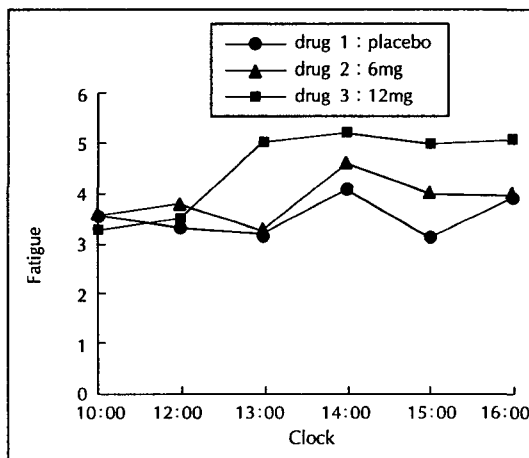


Fig. 7. Mean response scores on the Visual analog scale of fatigue throughout the day after ingesting 6mg($n=11$), 12mg($n=12$) of melatonin or placebo($n=12$) at 11:45 hours (decreased performance is indicated by higher scores).

피로감의 변화가 유의한 결과를 보였으며($F(5, 160)=5.35$, $p<.0001$), 사후검증 결과 12시에서 오후 1시 사이에 주관적 피로감이 유의하게 증가되었고, 오후 2시에서 3시 사이에서는 다시 회복되는 경향을 보였다 (1시 : Mean(SD)=6.17(1.53), 2시 : Mean(SD)=5.34(1.50), 3시 : Mean(SD)=5.99(1.82)). 시간과 용량간의 상호작용 효과도 유의하였는데($F(10, 160)=2.30$, $p<.01$), 12mg 투여군에서는 12시와 1시 사이에 주관적 피로감이 유의하게 증가되었고, 6mg 투여군에서는 오후 1시부터 2시 사이에 증가되었다.

각 집단에서의 시간대별 졸리움은 Fig. 8과 같다. 멜라토닌 투여로 인해 졸리움이 유의하게 증가되었다($F(2, 32)=14.72$, $p<.0001$). 사후검증 결과, 12mg 투여군(Mean(SD)=3.72(1.30))이 위약대조군과 6mg 투여군에 비해 수면유도작용이 유의하게 증가되었으며, 위약대조군(Mean(SD)=2.10(0.70))과 6mg 투여군(Mean(SD)=2.82(1.28))간에는 통계적으로 유의하지는 않았지만 6mg 투여군에서 역시 졸리움이 증가된 양상을 보였다. 또한 시간에 따라서는 졸리움이 유의하게 증가되었으며($F(5, 160)=18.05$, $p<.0001$), 사후검증 결과 투여직후서부터 오후 2시까지 졸리움이 유의하게 증가하였고, 오후 2시에서 오후 3시 사이에는 유의하게 감소되는 양상을 보였다(10시 : Mean(SD)=2.09(0.61), 12시 : Mean(SD)=2.51(0.98), 1시 : Me-

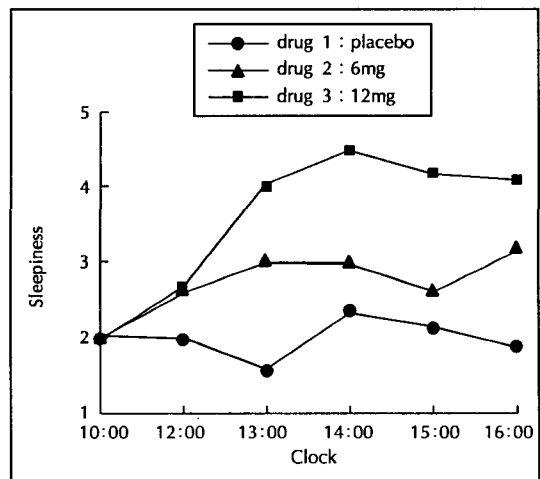


Fig. 8. Mean response scores on the Stanford Sleepiness Scale throughout the day after ingesting 6mg($n=11$), 12mg($n=12$) of melatonin or placebo($n=12$) at 11:45 hours (increased sleepiness is indicated by higher scores).

an(SD)=3.02(1.34), 2시 : Mean(SD)=3.46(1.36), 3시 : Mean(SD)=3.09(1.50)). 오후 3시와 오후 4시에서는 시간에 따른 차이가 나타나지 않았다. 시간과 용량 간의 상호작용 효과도 유의한 것으로 나타났는데($F(10,160)=8.43, p<.0001$), Fig. 6과 같이 멜라토닌을 투여한지 15분이 지난 이후인 12시부터 졸리움의 유의한 증가가 나타났으며, 1시 이후부터는 세 집단간에 현격한 차이를 보이고 있다.

토 론

1960년대초에 처음으로 Lerner와 Case(1960)가 멜라토닌을 정주하여 경도의 진정수면 효과를 초래하였다고 보고한 이래, 초기의 동물연구들에서는 이러한 효과를 멜라토닌의 생리학적 작용이라기 보다는 일종의 부작용으로 보았다. 이후 인간에서의 멜라토닌의 수면유도 효과에 대한 많은 연구보고들이 시도되었는데, Anton-tay등(1971)은 100mg의 멜라토닌을 낮 시간에 정주하여 심한 수면 유도효과를 보고하였고, Cramer등(1974)은 다면수면기록검사를 이용한 연구에서 취침전 50mg의 멜라토닌을 정맥주사한 결과 진정효과가 의미있게 증가함과 동시에 정신운동 속도가 감소하며, 수면유도시간이 짧아졌다고 보고하였다. 또한 Lieberman등(1984, 1986)은 낮시간에 240mg의 멜라토닌을 경구 투여하여, 다른 진정수면약물을 투여하였을 때와 비슷한 진정효과를 보였다고 하였으며, Dollins등(1993)은 소량의 멜라토닌을 낮에 투여하였을 때 주관적인 졸리움의 증가와 체온 및 수행능력검사의 반응시간이 의미있게 저하하였다고 보고하였다. 그러나 반면에 James등(1987)은 1mg과 5mg의 melatonin을 건강한 성인에게 오후 11시에 투여한 결과 진정수면효과를 보이지 않았다고 하였으며, 맹인 환자와 지연성 수면위상 증후군 환자들에게 0.5~5mg의 멜라토닌을 투여한 결과 수면장애의 호전을 보고하였다(Arendt등 1988 ; Dahlitz등 1991 ; Palm 등 1991). 최근의 연구보고에서는 소량의 멜라토닌(0.3 또는 1.0mg)을 경구로 늦은 저녁(오후8시 또는 오후9시)에 투여했을 때, 수면다원검사상 수면도입 잠복기와 수면 2단계의 잠복기가 의미있게 짧아짐을 관찰, 보고하였다(Zhdanova등 1995).

이러한 여러 연구결과들을 종합해보면, 멜라토닌의 진정수면효과는 멜라토닌 농도가 가장 낮은 낮시간동안에 투여할 때에 일어나며, 내인성 멜라토닌이 증가되어 있는 밤시간에 투여하는 경우에는 뚜렷한 진정수면 효과가 나타나지 않는다고 생각된다. 하지만 인위적으로 유발된 수면장애(Waldhauser등 1990)나 시간생물학적 장애와 관련이 있는 수면장애(Arendt등 1988 ; Palm등 1991)에서는 수면을 촉진하는 것으로 보여진다. 또한 고용량, 즉 약물학적 용량(pharmacologic dose)의 멜라토닌 투여는 정상범위의 야간 멜라토닌 혈중농도보다 훨씬 높은 혈중농도를 초래하여 진정수면효과를 일으키는 것으로 보인다. 그러나 낮은 용량, 즉 생리학적 용량(physiological dose)에서의 연구는 현재 비교적 드물 뿐만 아니라, 일관되지 않은 결과들을 보고하고 있어서, 멜라토닌 투여에 대한 용량과 반응의 관계에 대해서도 아직까지 정확하게 규명되고 있지 못한 상태이다. 또한 멜라토닌의 진정수면효과가 약물의 직접적인 진정효과인지, 수면 각성의 일주기 리듬의 변화에 따른 간접적인 효과인지에 대한 논란의 여지도 있다. 지금까지 약물학적 용량에 대한 연구들의 대부분이 고용량들을 사용하였기 때문에, 본 연구에서는 약물학적 용량중에서도 저용량에 해당하는 6, 12mg을 멜라토닌 투여용량으로 설정하였다.

그 결과 본 연구에서는 주관적인 졸리움이 멜라토닌 투여군과 위약군에서 의미있는 차이를 보였다. 이와같은 졸리움의 차이는 내인성 멜라토닌의 혈중농도가 가장 낮은 시간인 오전 12시무렵에 투여했을 때의 결과이며, 또한 6mg군과 12mg군 사이에도 유의한 차이를 보이는 등의 투여용량이 높아짐에 따라 진정수면효과도 의미있게 증가하는 것으로 볼 때, 일주기 리듬체계에 의한 효과로 추정되기 보다는 멜라토닌의 혈중농도의 급성적 증가로 인한 직접적인 진정수면효과로 생각할 수 있다. 투여후 시간경과에 따라 졸리움의 차이가 발견되었는데, 멜라토닌을 투여한지 15분이 지난 이후인 12시부터 오후2시까지 졸리움이 유의하게 증가하다가 이후 시간부터는 감소되거나 시간에 따른 차이가 나타나지 않았다. 그러나 본 연구에서 설계상의 시간간격 때문에 멜라토닌에 의한 최소의 수면유도효과 시간(minimum latency)을 정확히 알 수는 없으나 현격하게 졸리움을 보였던 시간은 멜라토닌 투여 후 15분에

서 135분사이 이었다. 특히 멜라토닌을 12mg 투여한 군에서는, 투여한지 75분과 135분 사이인 오후1시와 2시사이에 세 집단간에 현격한 차이를 보였다. 대상군들의 주관적인 보고에 의하면 멜라토닌이 수면효과를 유도하는데 걸리는 시간(sleep onset latency)은 대략 25분에서 60분이 걸린다(Zhdanova등 1995)고 하나, 멜라토닌의 용량에 따른 수면유도효과의 발현시간은 확실하게 밝혀진 것은 없는 실정이며 투여시간에 따라서도 발현시간에 대한 결과도 다양한 상태이다. 또한 멜라토닌의 수면효과도 용량에 비례하는 것인지, 아니면 일정한 어떤 역치(threshold windows)에 의한 것인지는 아직까지 논란이 되고 있다. 따라서 향후 본 연구에서 시도하였던 용량보다 더 낮은 매우 적은 용량의 멜라토닌 투여에 따른 수면유도효과에 대한 연구와 아울러 수면다원검사 등을 이용하여 객관적인 평가도 병행되어야 할 필요가 있을 것이다. 뿐만 아니라, 멜라토닌 투여 전후의 멜라토닌 혈중농도를 측정함으로써, 시간의 경과에 따른 혈중농도와 수면유도효과와의 상관관계에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

멜라토닌과 체온 사이의 관계에 대한 최초의 인간연구에서는, 과량(200~1200mg)의 멜라토닌을 투여하였을 때 구강체온이 감소되었음을 보고하였다(Carman등 1976). 또한 Cagnacci등(1992)과 Dawson등(1992)은 멜라토닌을 0.1~5mg을 경구투여한 결과 주간의 중심체온이 의미있게 저하됨을 보고하였으며, 또한 Baidia등(1991)과 Myers등(1994)은 야간에 밝은 빛을 투여한 결과 멜라토닌은 감소하고 중심체온은 증가함을 보고하였다. 또한 Strassman등(1991)은 생리학적 수준(0.05~0.1ug/min)의 멜라토닌을 정주하였을 때, 밝은 빛에 의한 야간 체온의 증가를 역전시켰음을 보고하였다. 이렇게 일반적으로 멜라토닌과 체온 사이에는 역관계가 있는 것으로 보고되고 있는데, 본 연구에서도 용량에 따른 의미있는 차이는 보이지 않았으나, 멜라토닌 투여군에서 체온의 유의한 저하를 보여주는 바, 멜라토닌과 체온간에는 상호 역관계를 보여주었다. 그러나 아직까지 이러한 저체온효과가 멜라토닌의 직접적인 효과인지 아니면 어떤 이차적인 체계에 의한 간접적인 효과인지는 분명하지 않다.

이들 체온에 미치는 변인을 줄이기 위하여 본 연구에서는 대상자들의 활동과 식사, 공간을 제한함으로써 체

온에 변화를 미칠 수 있는 외부요인을 최소화할 수 있도록 하였다. 그러나 다만 실제적인 뇌의 중심체온이 아닌 말초의 구강체온을 측정하였기 때문에 이 수치가 실제 체온을 정확하게 의미하고 있는 것인가의 문제가 제기될 수도 있다.

향후 멜라토닌 투여 전후의 멜라토닌 혈중농도를 측정함으로써, 시간의 경과에 따른 혈중농도와 체온과의 관계, 또는 수면효과와의 상관관계들에 대한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

혈압과 멜라토닌에 관한 연구보고들은 소수에 불과하다. Morton과 Naik(1989)는 25mg과 50mg의 멜라토닌 투여시에는 의미있는 혈압의 감소를 보였고, 5mg 또는 12.5mg에서는 의미있는 혈압의 변화를 보이지 않았다고 보고하고 있는데, 본 연구에서는 6mg과 12mg 투여군 모두에서 위약군과 의미있는 혈압의 차이를 보이지 않았다. 따라서 추정가능한 사실은 앞의 연구들에서 나타난 것처럼 소량 이상의 멜라토닌을 투여하였을 때 혈압의 변화를 보인다고 가정하여 볼 때, 본 연구에서 시도한 용량이 혈압의 변화를 초래할 수 있을 정도까지는 아니라는 사실을 추정해 볼 수 있다.

멜라토닌을 급성으로 투여한 경우에 전반적인 각성수준에 영향을 준다고 제시되고 있다. 여러 연구들에서 멜라토닌을 투여한 결과 맥박수가 떨어질 뿐만 아니라 단순 반응시간(simple reaction time)이 길어지고, 복잡하게 세분되어 있는 인지과제에 대한 수행능력에 감퇴를 보인다고 알려지고 있다(Wynn과 Arendt 1988; Dawson등 1992; Dollins등 1993). 그러나 반응시간에 있어서는 연구들에 따라서 각기 다른 다양한 결과를 보고하고 있는데(Lieberman과 Lea 1988), 본 연구에서도 의미있는 차이를 보이지 않았다. 특히 추적검사(Trail test)에 있어서는 오히려 시간에 따라 수행능력이 향상되는 경향을 보였는데, 이와같은 결과는 검사가 단시간에 반복되면서 나타나는 학습효과로 추정된다.

Arendt 등(1984, 1985)은 건강한 성인에게 멜라토닌 2mg을 오후 5시에 경구로 투여한 결과 피로감이 증가하였다고 보고하였고, Nickelsen등(1989)은 멜라토닌을 아침에 투여하였을 때 주관적인 피로감이 증가하고, 저녁에 투여하였을 때는 뚜렷한 변화가 없었다고 보고하였다. 본 연구에서는 주관적인 피로감은 세 집단간의 유의한 차이는 없었으나 12mg 투여군이 위약 대

조군과 6mg 투여군보다 증가되는 양상을 보였다. 그러나 시간에 따라서 유의한 변화를 보였는데, 멜라토닌을 투여한지 15분이 지난 12시부터 오후 1시까지 주관적 피로감이 유의하게 증가하였으며, 오후 2시에서 3시 사이에서는 다시 회복되는 경향을 보였다. 특히 시간과 용량간의 상호작용 효과가 유의하였는데, 즉 12mg 투여군에서는 12시와 1시사이에 주관적 피로감이 유의하게 증가되었고, 6mg 투여군에서는 오후 1시부터 2시사이에 증가되었다. 이는 본 연구에서 투여한 멜라토닌이 저용량일지라도 높은 용량에서 더 빠르게 주관적 피로감이 나타난다는 것을 알 수 있었다.

또한 주관적 피로감은 멜라토닌으로 야기된 졸리움과 시간대별 변화양상이 비슷하였는데, 이는 졸리움과 주관적 피로감이 서로 영향을 미쳤을 것으로 추정해 볼 수도 있다. 그러나 Arendt 등(1984)의 연구에서 소량의 멜라토닌 투여 연구에서는 주관적 피로감이 급성 졸리움의 결과라기 보다는 각성의 일주기 리듬에 영향을 미치기 때문이라고 보고하고 있으므로 졸리움과 주관적 피로감의 상관관계에 대해서는 다양한 용량의 변화와 투여시간 등을 조절하여 추후 보다 자세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 나타난 결과를 요약하면, 소량의 멜라토닌을 낮시간에 급성적으로 투여하였을 때 수면을 단시간내에 유도하였고, 구강체온은 의미있게 저하되었으며, 주관적 피로감이 증가하는 소견을 보여주었다. 부가적으로 수면유도 효과에서 특징적인 점은 멜라토닌에 의해 유도된 수면중에 이들을 깨웠을 경우에 쉽게 각성이 되었으며, 이들에게 인지과제에 대한 수행을 시도하였을 때에도 거의 정상적인 수행능력을 보이면서 최면제나 진정제 등을 투여하였을 때 볼 수 있는 숙취 현상을 보이지 않았다. 따라서 이러한 특징을 좀 더 임상 실제에서 적용하기 위해서 객관적이고 체계적으로 선택적인 불면증 환자나 시간생물학적 장애를 가진 환자들을 대상으로 시도해 볼 필요가 있겠다.

앞서 기술한 바와같이 멜라토닌의 투여효과에 대한 연구를 수행하는 데 있어서 여러 가지 방법상의 문제와 정확한 평가의 문제들이 대두되고 있다. 특히 투여시간, 방법, 용량 등에 따라서 다양한 결과들이 보고되고 있으므로, 향후 다양한 낮은 용량의 멜라토닌을 주간과 저녁으로 나누어 투여하고, 혈중 멜라토닌 농도를 측정

하고, 또한 정확하고 실질적인 평가를 할 수 있는 전산화된 평가방법 등을 이용함으로써, 시간 경과에 따른 멜라토닌의 생리학적, 행동학적 효과에 대한 체계적인 연구가 필요한 것으로 생각된다. 이와 더불어 임상에서 나타나는 다양한 질환에 있어서 멜라토닌의 임상적 적용을 위한 연구 노력이 있어야 할 것이다.

결 론

Melatonin 투여에 따른 생리적 및 행동적 효과에 대해서는 아직까지 확실하게 규명되어 있지 못한 상태에서, 본 논문은 melatonin 의 기능에 대한 예비적 연구의 일환으로, 정상인에게 melatonin을 급성적으로 투여하였을 때 용량에 따른 수면유도효과와 수행능력 및 생리적 변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 의과대학에 재학중인 남학생 35명을 대상으로, 이들을 무작위로 세 군으로 나누어 각각 melatonin 6mg, 12mg 및 위약을 내인성 melatonin 농도가 가장 낮은 시간인 정오무렵에 melatonin을 투여한 후, 오전 12시부터 오후 4시까지 매시간 수면-각성 상태, 반응 시간, 피로감, 체온 및 혈압을 측정하였다. 그 결과 melatonin을 투여한 군과 위약을 투여한 세군간에 각각 체온과($F(2, 32)=4.62, p<.05$), 주관적인 피로감($F(5, 160)=5.35, p<.0001$), 졸리움($F(2, 32)=14.72, p<.0001$)에 유의미한 차이가 있었다. 추후 멜라토닌의 혈중농도 측정 및 수면다원검사 등을 이용하여 멜라토닌 자체의 약물학적인 효과를 비롯하여 일주기 리듬에 대한 효과 등의 체계적인 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 멜라토닌 · 체온 · 졸리움 · 수행능력 · 피로감.

REFERENCES

- Alrendt J, Bojkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D, Waterhouse J, Wever RA, Wildgruber C, Wright J(1985) : Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Found Symp* 117 : 266-283
- Anton-tay F, Diaz JL, Fernandez-Guardiola G(1971) :

- On the effects of melatonin upon human brains : Its possible therapeutic implications. *Life Sci* 10 : 841-850
- Arendt J(1994) : Melatonin and the mammalian pineal gland. London : Chapman & Hall
- Arendt J, Aldhous M, Wright J(1988) : Synchronization of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment. *Lancet* 334 : 772-773
- Arendt J, Borbely AA, Franey C, Wright J(1984) : The effects of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man : A preliminary study. *Neurosci Lett* 45 : 317-321
- Badia P, Myers M, Culpepper J, Harsh J(1991) : Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav* 50 : 583
- Cagnacci A, Elliot JA, Yen SSC(1992) : Melatonin : A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in human. *J Clin Endocrinol and Metabol* 75 : 447-452
- Carman JS, Post RM, Buswell R, Goodwin FK(1976) : Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry* 133 : 1181-1186
- Cramer H, Rudolph J, Consbruch U, Kendel K(1974) : On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv Biochem Psychol* 11 : 187-191
- Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD(1991) : Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 337 : 1121-1123
- Dawson DP, Singh P, Encel N, Govas K, Matthews C (1992) : Exogenous melatonin decreases core body temperature. *Endocrine Soc Aust Abst* 35 : 88
- Deacon S, Arendt J(1995) : Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlated in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res* 688 : 77-85
- Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, Deng MH, Kischka KU, Gleason RE, Lieberman HR(1993) : Effects of Pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance. *Psychopharmacology* 112 : 490-496
- Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman PJ, Lynch HJ (1994) : Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature and performance. *Proc Natl Acad Sci* 91 : 1824-1828
- Folkard S, Arendt J, Aldhous M, Kennett H(1990) : Melatonin stabilizes sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. *Neurosci Lett* 113 : 193-198
- James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal NE, Wehr TA(1987) : The effects of melatonin on normal sleep. *Neuropsychopharmacology* 1 : 41-44
- Lerner AB, Case JD(1960) : Melatonin. *Fed Proc* 19 : 590-592
- Lieberman HR(1986) : Behavior, sleep and melatonin. *J Neural Transm Suppl* 21 : 233-241
- Lieberman HR, Lea AE(1988) : Melatonin : Effects on sleep and behavior in man. In Miles A, Philbrick DS, Thompson C(eds), *Melatonin-Clinical Perspectives*. Oxford, Oxford University Press 118-127
- Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ(1984) : Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res* 323 : 201-207
- Morton DJ, Naik D(1989) : Effects of oral melatonin at various dose levels on blood pressure of normotensive humans. *Med Sci Res* 17 : 837
- Myer B, Badia P, Murphy P, Wright Jr K, Hakel M (1994) : Bright light effect of body temperature and melatonin levels during 48 hours of sleep deprivation. *Sleep Res* 23 : 508
- Nickelsen T, Demisch L, Demisch K, Radermacher B, Schoffling K(1989) : Influence of subchronic intake of melatonin at various times of the day fatigue and hormonal levels : a placebo-controlled, double-blind trial. *J pineal Res* 6 : 325-334
- Palm L, Blennow G, Wetterberg L(1991) : Correction of non-24-hour sleep-wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol* 29 : 336-339
- Petrie K, Conaglen JV, Thomson L, Chamberlian K (1989) : Effect of melatonin on jet-lag after long haul flights. *Br Med J* 298 : 705-707
- Samel A, Wegman HM, Vejvoda M, Mass H(1991) : Influence of melatonin treatment on human circadian rhythmicity before and after a simulated 9 hour time shift. *J Biol Rhythms* 235-248
- Strassman RJ, Qualls CR, Linsansky EJ, Peake GT (1991) : Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *J Appl Physiol* 71 : 2178-2182
- Vollath L, Semm P, Gamel G(1981) : Sleep induction by intranasal application of melatonin. *Adv Bios-*

ci 29 : 327-329

Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I(1990) : Sleep Laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology* 100 : 222-226

Wynn VT, Arendt J(1988) : Effect of melatonin on the human electrocardiogram and simple reaction

time responses. *J Pineal Res* 5 : 427-435

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dolins AB, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL (1995) : Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol & Therapeu* 57 : 552-558