

Sleep regularity indices and their clinical implications in orofacial pain

구강안면통증환자에서 수면규칙성지표의 활용

Youngwoo Chun^{ID}, Ji Woon Park^{ID*}

Department of Oral Medicine and Oral Diagnosis, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Conventionally, sleep duration has been considered the primary metric for evaluating the impact of sleep on overall health and pain modulation. Extensive evidence exists demonstrating a bidirectional relationship between sleep duration and pain where both sleep deprivation and excessive sleep contribute to hyperalgesia, neuro-inflammation, and central sensitization resulting in a U-shaped relationship. This relationship is particularly evident in pain conditions of the orofacial region which are governed by the trigeminal nerve complex, such as temporomandibular disorders, burning mouth syndrome, headaches, and neuralgias. However, recent studies suggest a critical paradigm shift towards sleep regularity which reflects the consistency of the sleep-wake cycle that could be a more fundamental and independent determinant of systemic homeostasis than absolute sleep quantity itself. Irregular sleep patterns and circadian misalignment disrupt endogenous pain inhibitory systems and exacerbate one's vulnerability to physical pain, psychiatric disorders, and even mortality, regardless of total sleep hours. Various metrics, including social jetlag, standard deviation of midsleep timing, interdaily stability, sleep regularity index, and composite phase deviation have been developed to quantify these variations. This review highlights the emerging clinical significance of sleep regularity in overall well-being and its relationship with pain management. To effectively manage chronic orofacial pain in dentistry, future research should focus on standardizing regularity metrics, utilizing digital healthcare wearables for long-term objective monitoring, and developing personalized chronotype-based interventions. Establishing sleep regularity in a dental patient could serve as a core therapeutic milestone in breaking the vicious cycle of chronic orofacial pain. (*J Korean Dent Assoc* 2026; 64(9): 319-330)

Key words : Sleep Regularity; Orofacial Pain; Sleep Duration; Circadian Rhythm

서론

수면은 인간의 건강에 필수적인 요소로, 신체적·정신적 회복을 담당한다. 그러나 현대 사회에서는 다양한 수면 문제가 매우 흔히 발생하며, 이는 만성 통증, 심혈관 질환, 사망률 증가와 연관성을 보인다¹⁾. 치의학은 임상적으로뿐만 아니라 학문적으로도 통증과 깊게 연관되어 있기에 수면의 중요성은 매우 크다.

전통적으로 수면 의학 및 관련 임상 분야에서는 수면 지속시간(sleep duration)을 건강의 핵심 지표로 간주해 왔다. 적정 수면 시간의 확보는 신체적 회복, 면역 유지, 그리고 통증 조절에 필수적인 요소로 알려져 있으며, 수면 부족이 만성 통증을 유발하거나 악화시킨다는 사실은 이미 수많은 역학 연구와 실험적 탐색을 통해 입증된 바 있다^{1,2)}.

그러나 최근의 연구들은 수면의 절대적인 '양'만으로는 설명되지 않는 전신 건강의 불균형에 주목하기 시작했다. 주중과 주말의 수면 시간 차이로 발생하는 사회적 시차(social jetlag, SJL)나 불규칙한 취침·기상 습관은 수면 시간이 충분하더라도 인체의 일주기 리듬(circadian rhythm)을 교란시켜 대사 장애, 정신 질환, 나아가 사망률 증가에 독립적인 영향을 미친다

*Corresponding author: Prof. Ji Woon Park
Department of Oral Medicine and Oral Diagnosis, School of Dentistry, Seoul National University, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-6256-3030, E-mail: ankara01@snu.ac.kr

는 증거들이 제시되고 있다^{3,4)}. 즉, 수면의 양적 충족보다 수면-각성 주기의 일관성을 의미하는 수면 규칙성(sleep regularity)이 전신 건강의 항상성을 유지하는 더 본질적인 변수일 수 있다는 것이다.

특히 구강안면 영역은 삼차신경계(trigeminal nerve complex)와 뇌간의 망상체(reticular formation) 활동과 밀접하게 연관되어 있어, 생체 리듬의 교란에 의한 통증 감각의 증폭이 더욱 민감하게 나타나는 부위이다. 턱관절장애(temporomandibular disorders, TMD)나 구강작열감증후군(burning mouth syndrome, BMS)과 같은 만성 구강안면 통증 질환은 단순한 국소적 병변을 넘어 전신적인 수면 및 심리적 요인과 복합적으로 얽혀 있다^{5,6)}. 따라서 임상가들에게 수면의 양뿐만 아니라 수면 규칙성을 포함하여 수면 상태 전반을 평가하고 중재하는 능력이 점차 중요해지고 있다.

본 고찰에서는 수면 지속시간과 통증의 전통적인 관계를 재고하고, 최근 부상하고 있는 수면 규칙성의 다양한 지표와 그 임상적 중요성을 살펴보고자 한다. 특히 사망률, 정신 질환, 그리고 구강안면 영역을 포함한 통증성 질환에 있어 수면 규칙성이 갖는 독립적인 가치를 체계적으로 정리함으로써, 향후 치과 및 관련 임상 현장에서 수면 규칙성을 활용한 다학제적 통증 관리 전략의 토대를 마련하고자 한다.

수면 지속시간과 통증

수면 지속시간과 통증은 서로 밀접하게 연관되어 있으며, 최근 연구들은 이들의 관계가 단순한 상관관계를 넘어 양방향적(bidirectional) 상호작용임을 입증하고 있다¹⁾. 특히 수면의 양과 질이 다음 날의 통증 민감도를 결정하는 강력한 예측 인자로 작용한다는 점이 주목받고 있는데, 수면 부족이 통증을 악화시키는 영향력이 통증이 수면을 방해하는 영향력보다 임상적으로 더 유의미하다는 결과가 반복적으로 보고되고 있다^{2,7)}.

대규모 역학 조사에 따르면 수면 지속시간과 만성 통증 발생 위험 사이에는 U자형 관계가 존재한다⁸⁾. 즉, 약 7시간의 적정 수면을 취하는 집단에 비해 5시간 미만의 단기 수면뿐만 아니라 9시간 이상의 장기 수면 역시 만성 근골격계 통증의 유병률을 높이는 것으로 나타났다. 특히 지속적인 수면 제한은 중추신경계의 통증 조절 기능을 약화시켜 통각과민(hyperalgesia)을 유발하며, 이는 급성 통증이 만성적으로 고착화되는 기전에서 핵심적인 위험 요인으로 작용한다⁹⁾.

신경생물학적 기전 측면에서 수면 결핍은 뇌의 일차 체성 감각 피질(primary somatosensory cortex)의 통증 반응성을 비정상적으로 증폭시키는 반면, 고차적 통증 가치 평가 및 진통 조절을 담당하는 측좌핵(nucleus accumbens)과 섬엽(insula)의 반응을 둔화시킨다¹⁰⁾. 또한, 수면 부족은 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6), 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 등을 포함한 체내 염증성 사이토카인의 수치를 높이고 말초 및 중추감작(central sensitization)을 가속화함으로써 통증에 대한 생리적 역치를 낮추는 기제로 작용한다¹¹⁾. 나아가 수면 박탈은 중뇌의 중심회백질(periaqueductal gray, PAG)과 연수의 문측 복내측 연수(rostral ventromedial medulla, RVM)를 잇는 하행성 통증 조절 경로(descending pain modulatory pathway)의 기능을 저하시켜, 뇌 스스로 통증 신호를 억제하는 '내인성 진통 기능'을 마비시킨다¹⁾. 분자 수준에서는 수면 압박에 따라 축적된 아데노신(adenosine)이 측좌핵 내 A2A 수용체와의 상호작용을 통해 통증 역치를 낮추고 통증 전도를 촉진하는 핵심 변수로 작용한다¹²⁾. 정서적·신체적 통증을 완화하는 엔도카나비노이드(endocannabinoid) 시스템의 신호 전달 체계 또한 수면 부족으로 인해 불균형해지며, 이는 통증에 대한 정서적 불쾌감과 민감도를 동시에 증폭시키는 결과를 초래한다¹³⁾. 통증과 수면은 시상-피질 경로(thalamocortical pathways), 전방 대상 피질(anterior cingulate cortex), PAG-RVM 등 공통 신경 회로를 공유하여 상호작용하며, 수면 결핍이 통각과민을 유발하고 통증이 수면을 더욱 단편화시키는 양방향성 악순환을 형성한다. 구체적으로 수면 부족은 내인성 오피오이드(endogenous opioid) 및 세로토닌, 도파민이 관여하는 모노아민성(monoaminergic) 진통 시스템을 억제하고, 아데노신 및 산화질소(nitric oxide) 신호 활성화, 염증성 사이토카인 증가, 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 과활성을 통해 말초-중추감작을 촉진하며 통증 역치를 낮추는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

수면 지속시간과 구강안면 통증

이러한 수면과 통증의 양방향적 상호작용은 해부학적으로 삼차신경계의 지배를 받는 구강안면 영역에서도 뚜렷하게 나타난다. 수면 시간과 관련하여 구강안면 영역의 주요 통증 질환들에 대해 연구된 내용을 살펴보면 아래와 같다.

1. 턱관절장애(temporomandibular disorders, TMD)

턱관절장애는 구강안면 영역에서 비치성 만성통증의 가장 흔한 원인이 되는 질환이다¹⁴⁾. 대표적인 대규모 코호트 연구인 구강안면 통증: 전향적 평가 및 위험성 평가(orofacial pain: prospective evaluation and risk assessment, OPFERA)에 따르면, 수면의 질 저하는 TMD 발생의 주요한 위험 인자이다⁵⁾. 이 연구에서 수면 장애를 겪는 환자들은 그렇지 않은 이들에 비해 첫 TMD 증상이 나타날 위험이 약 2배 높았다. 또한, 6시간 미만의 단기 수면은 TMD의 발생 및 만성화를 결정짓는 가장 강력한 심리생리적 예측 인자 중 하나로 확인되기도 하였다¹⁵⁾. 특히 수면 부족은 저작근과 측두하악관절 부위의 기계적 통증 역치를 유의미하게 낮출 수 있으며, 이는 뇌간 내 삼차신경 감각핵(trigeminal brainstem sensory nuclear complex)의 민감도를 증가시켜 중추감각을 촉진할 가능성이 있다^{16,17)}. 불면증을 가진 여성 TMD 환자들을 대상으로 진행된 연구에서 6시간 미만의 짧은 수면 시간을 기록한 환자들이 수면 시간이 6시간 이상으로 기록된 불면증 환자보다 높은 자가보고 통증 수준 및 전반적인 통증 민감도, 중추감각 증가, 휴식 시 IL-6 수치 상승이 나타났다¹⁸⁾. 14일 간 액티그래피(actigraphy)를 통해 TMD와 불면증이 있는 여성들을 조사한 또 다른 연구에서도 전날 수면 시간이 평소보다 적거나 수면 개시 이후 각성 시간(wake after sleep onset, WASO)이 길수록 다음날 높은 통증 수준을 보고했다¹⁹⁾. 최근 한 연구에서는 멘델 무작위 분석(mendelian randomization)이라는 유전학적 통계기법을 활용하여 1만 명 이상의 통증성 TMD 환자와 36만 명 이상의 대조군이 포함된 FinnGen 컨소시엄의 유전 데이터를 분석하였으며, 유전적으로 예측된 긴 수면 시간은 TMD 통증 위험 감소와 유의미하게 연관되어 있었으며, 상대적 위험 감소율이 약 31.8%에 달했다고 보고했다²⁰⁾.

수면 박탈이 전신 통증 민감도를 올리는 것과 별개로, 교근과 측두근에서 기계적 통증 역치가 저하됨이 확인됐다¹⁶⁾. 건강한 성인에서 24시간동안 수면박탈 후 측두근과 교근의 압력통각 역치(pressure pain threshold, PPT)가 저하되었고, 이후 회복 수면(recovery sleep)으로 근육 과민화가 역전되었다. 근막성 TMD 환자 53명으로 시행한 연구에서는 수면다원검사를 통해 객관적으로 측정된 수면 시간이 길수록 광범위 유해 억제 조절(diffuse noxious inhibitory controls, DNIC) 효율이 높아 그 기능이 보다 정상적인 것으로 기록되었다²¹⁾. DNIC라는 용어는 현재 조건 통증 조절(conditioned pain modulation,

CPM)이라는 용어로 대체되어 사용되고 있으며, 한 부위의 유해한 자극이 신체 다른 부위의 통증을 억제하는 기전으로, 냉압박 동안 압통 역치의 변화율을 기준 압통 역치에 대한 백분율로 계산한 값을 통해 정량적으로 평가할 수 있다. CPM은 하행성 세로토닌 경로(descending serotonergic pathways)를 통해 매개되며, 오피오이드 링크(opioidergic links)를 포함한다²²⁾.

2. 구강작열감증후군(burning mouth syndrome, BMS)

구강작열감증후군(BMS)은 임상 검사 및 진찰에서 명확한 원인 병변이 발견되지 않으며, 3개월 이상 동안 50% 이상의 날에 하루 2시간 이상 구강 내 작열감 또는 이상감각이 재발하는 만성 안면 통증으로 정의된다²³⁾. 부족한 수면의 양이나 나쁜 수면의 질은 BMS 발생과 강한 연관성을 보이며, 이는 공유된 중추 신경계 회로를 통한 악순환과 다중 신경화학-염증 기전에 의해 매개된다²⁴⁾. 이러한 기전은 BMS의 신경병성 병태와 직접 시너지 작용을 일으켜 구강 작열감을 악화시키며, 실제 대규모 코호트 연구에서 수면장애 환자의 BMS 발병 위험이 비수면장애군 대비 2.5~2.9배 증가하는 것으로 확인되었다²⁵⁾. 또한 BMS 환자의 약 79%에서 피츠버그 수면의 질 지수(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 기준으로 불량한 수면이 관찰되며, 불안-우울과 강한 양의 상관($r = 0.55 \sim 0.68$)을 보여 기분 장애가 각성(arousal)과 통증 지각을 추가로 증폭시키는 매개 역할을 한다는 것을 보여주었다⁶⁾.

BMS는 주로 수면 시간보다는 수면의 질에 초점이 맞춰진 연구들이 진행되어 왔다. BMS 환자군과 대조군을 비교한 한 관측 연구(observational case-control study)에서는 수면 지속 시간을 연속변수로서 비교했을 때 BMS 환자군의 수면시간이 6.04 ± 1.30 시간으로 대조군의 수면시간 6.67 ± 1.10 시간보다 유의미하게 짧은 것으로 드러났다²⁶⁾. 그러나 동일한 연구에서 7시간 이상을 0점, 6시간 이상을 1점, 5시간 이상을 2점, 그 미만은 3점으로 범주화시킨 PSQI의 수면 지속시간 점수(sleep duration score)는 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이는 PSQI를 통해 조사한 다른 연구들에서도 수면 시간에 따른 유의미한 영향이 없다고 결과가 나왔다 하더라도, 수면시간을 연속변수로 분석할 경우 BMS 통증과 연관이 있는 것으로 드러날 가능성을 시사한다. 루마니아에서 시행된 한 연구에서는 PSQI의 수면 지속시간 점수로 대조군과 BMS 환자군을 비교했을 때도 BMS 환자군에서 유의미하게 더 짧은 수면시간을 반영하는 높은 수면 지속시간 점수가 확인됐다²⁷⁾.

BMS 환자에서는 구강 상피내 신경섬유 감소, 열·캡사이신 수용체인 신경섬유의 일과성 수용체 전위 바닐로이드 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 및 신경 성장 인자(nerve growth factor, NGF) 관련 표지 증가가 보고된다²⁸⁾. TRPV1 양성 신경섬유 증가가 통증 점수와 연관된다는 보고가 있으며, 최근에는 수면 결핍이 삼차신경절의 TRPV1 신경원 발현과 민감도를 증가시키고, 신경-혈관-면역 축을 통해 염증 반응을 증폭시킬 수 있음이 밝혀졌다.

3. 두통(headache)

25명의 건강한 피험자에서 1~3일간 1~3시간의 수면 손실이 1시간에서 하루 종일 지속되는 두통을 유발하는 것으로 보고되었다²⁹⁾. 국내에서 이루어진 한 횡단 연구에서 수면 필요량과 평균 수면 시간의 차이가 1시간 이상인 경우를 불충분 수면으로 정의하여 불충분 수면과 편두통의 관계를 조사하였다³⁰⁾. 2,695명 참가자 중 727명(27.0%)이 불충분 수면이었으며, 편두통 환자에서의 불충분 수면 비율(45.5%)은 비편두통 두통(32.9%) 및 비두통(20.4%)에 비해 유의하게 높았다. 절대적인 평균 수면시간은 그룹 간 유의미한 차이가 없었다. 동일 표본으로 긴장성 두통을 조사한 결과, 긴장성 두통 환자에서의 불충분 수면 비율(28.8%)은 비두통(20.4%)에 비해 유의하게 높았다³¹⁾. 긴장성 두통에서도 평균 수면시간에는 유의미한 차이가 없었다.

6주간 액티그래피와 수면일기를 병행한 연구에서는 짧은 수면 시간을 6.5시간 이하로 정의하였으며, 수면 다음 날(day 0)과 그 다음 날(day 1)의 편두통을 조사하였다³²⁾. 수면 시간은 수면 다음 날(day 0) 또는 그 다음 날(day 1)의 편두통과 연관이 없었다. 이 연구는 짧은 수면 시간 자체가 편두통을 직접 촉발하지 않지만, 낮은 수면 효율(잠자리에 누워 있는 시간 대비 실제 잠든 시간의 비율이 낮은 상태)은 편두통 위험을 증가시킬 수 있다고 하였다. 흥미로운 점은 수면 분절(sleep fragmentation)이 일어난 직후인 당일(day 0)이 아니라, 하루의 간격을 두고 그 다음 날(day 1)에 편두통이 발생했다는 점이다. 이 결과는 편두통 발생의 시간적 전조에 대해 새로운 시각을 제공하면서, 후술할 수면 규칙성 개념의 중요성을 암시한다고 볼 수 있다.

1,670명의 일차성 두통(primary headache) 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 수면 시간이 이질통(allodynia) 및 두개주위압통(pericranial tenderness)과 같은 중추 민감화 증상과

상관관계가 있었다³³⁾. 이질통, 두개주위 압통, 짧은 수면의 연관성은 만성 편두통에서 다른 일차성 두통보다 더 두드러졌다.

수면 부족과 두통 조절 장애 사이의 연결 고리로 오렉신(orexin) 전달 시스템의 기능 부전이 제시된다³³⁾. 오렉신은 척수 수준에서 통증 신호 전달을 억제하여 진통 효과를 내는 역할을 한다. 수면 부족 상태는 오렉신 수용체의 일주기 리듬에 변화를 일으키고, 이로 인해 중추감작이 더 쉽게 촉진된다. 수면 부족이 뇌의 과흥분성 증가와 관련이 있으며, 이것이 뇌의 편두통 발작에 대한 취약성을 높인다는 기전을 제시한 연구도 발표되었다³⁴⁾.

4. 신경통(neuralgia)

빠른 눈 운동(rapid eye movement, REM) 수면 박탈이 삼차신경의 열자극에 대한 활성화 역치를 낮추며, 유해자극에 대한 삼차신경의 활성화 역치를 낮춤으로써 삼차신경통(trigeminal neuralgia) 발생에 기여할 수 있다는 증거가 보고되었다³⁵⁾. 최근의 한 멘델 무작위 분석에서 수면 시간이 길수록 삼차신경통의 위험이 낮아지는 경향이 확인되었으나, 통계적으로 유의미하지는 않았다³⁶⁾. (odds ratio (OR) 0.43, 95% CI 0.18-1.01, p = 0.051) 반대로 삼차신경통의 통증이 수면을 방해한다는 연구결과 또한 존재하며, 이는 양방향성 관계를 암시한다³⁷⁾.

포진 후 신경통(post-herpetic neuralgia) 환자들을 조사한 중국의 연구에서도 평균 수면시간이 5.3 ± 1.4 시간으로 짧았고, 연구 참여자 중 16.2%만이 7~8시간의 수면시간을 확보하였다고 발표하였다³⁸⁾. 일본에서 시행한 지역사회 기반 전향적 코호트 연구에서 총 400건의 대상포진 사례 중 55명에게서 포진 후 신경통이 발생했다³⁹⁾. 수면 시간은 대상포진 발생률과 관련이 없었지만, 수면 부족은 포진 후 신경통 발생 위험을 증가시켰다(hazard ratio (HR) 2.02, 95% CI 1.06 - 3.85).

수면이 부족할 때만 문제가 발생하는 것은 아니다. 수면 시간이 부족할 때뿐 아니라 과도하더라도 만성 구강안면 통증의 가능성이 더 높아져 U자형의 관계를 갖는다⁴⁰⁾. 9시간 이상의 과도한 수면 역시 만성적인 염증 수치를 높여 구강안면 부위의 통증 악화를 가속화할 수 있으며, 이는 적정 수면을 벗어난 양극단의 수면 패턴이 공통적으로 구강안면 통증 조절 시스템의 회복력을 저해함을 시사한다^{41,42)}.

수면 규칙성(sleep regularity)

수면의 주기성과 규칙성에 관한 연구의 역사는 길지 않다. 1960년대 후반과 1970년대 초반에 생체리듬학의 개념과 방법론이 수면 연구에 빠르게 도입되었고, 1980년대에 이르러서는 수면이 일주기 리듬의 일환이라는 개념이 비로소 확립되었다⁴³⁾. 의학계는 한동안 수면의 질과 양에 초점을 맞춰 연구를 진행해오다가 2017년 Phillips와 동료들이 수면 규칙성을 평가하기 위한 새로운 지표인 수면 규칙성 지수(sleep regularity index, SRI)를 제안하면서부터 본격적으로 수면 규칙성에 대해 분석하기 시작하였다⁴⁴⁾. 이처럼 수면에 대한 접근은 단순히 피로 회복을 위한 항상성 메커니즘으로 이해하는 과정을 거쳐 일주기 리듬의 개념으로 나아갔으며, 현재는 수면의 양과 질을 넘어 규칙성이 독립적으로 건강에 영향을 미치는 요인으로 확립되기에 이르렀다.

이어서 현재까지 개발되어 활용되는 규칙성 관련 지표들을 하나씩 소개하고, 임상적 의의를 서술하고자 한다.

1. 지표

수면 규칙성을 어떻게 측정하는지에 따라 해석할 수 있는 내용 또한 달라지게 된다. 아래는 대표적으로 널리 사용되는 지표들이다⁴⁵⁾. 지표들의 계산식과 예시는 각 설명 뒤에 정리되어 있다.

1) Social Jetlag (SJL)

취침 시각과 기상 시각의 중간지점인 중간 수면 시각(mid-sleep timing)을 업무일(workdays)과 휴일(free days)에 대해 각각 평균을 내서 그 차이를 나타내는 값이다. 휴일의 중간 수면 시각이 더 이를 경우 음수가, 반대의 경우는 양수가 도출된

다. 절댓값이 작을수록 업무일과 휴일 사이 차이가 덜해 규칙적인 수면 패턴이라고 평가할 수 있다. 반면, 업무일에 부족한 수면을 휴일에 보충하는 사람이라 할지라도 일찍 잠드는 만큼 동일하게 늦게 기상한다면 절댓값이 작아, 높은 규칙성을 의미하게 되는 지표이다(Fig. 1).

2) Standard deviation of sleep timing (StDev)

중간 수면 시각을 업무일과 휴일로 구분하지 않고 계산한 표준편차 값이다. 중간 수면 시각 외에도 취침 시각(sleep onset), 기상 시각(sleep offset), 수면 지속시간에 대한 표준편차 값을 계산하여 활용할 수도 있다. SJL이 업무일과 휴일로 구분하여 그 차이를 분석한다면, StDev는 모든 날짜에 대해 동일하게 중간 수면 시각 등의 편차를 계산하여 분석한다는 차이점이 있다. 그렇기 때문에 업무일과 휴일의 평균 중간 수면 시각이 같아 SJL이 0에 가깝더라도, 매일 밤 취침 시각이 들쭉날쭉하다면 StDev 값은 높게 나타낼 수 있으며 이때는 StDev 지표를 통해 수면의 불규칙성을 확인하게 된다(Fig. 2).

3) Interdaily stability (IS)

특정 시점에 수면 중이면 0, 각성 중이면 1로 점수를 매김으로써 계산되는 연구 기간 전체의 평균값을 활용하는 방법이다. 날마다의 동일한 시점의 평균값들과 전체 평균의 차이, 그리고 각 시점의 개별 점수와 전체평균의 차이를 이용해 계산하게 된다. 분자는 평균적인 하루가 전체 평균에서 얼마나 떨어져 있는지를 의미한다. 즉, 매일 일정한 시간에 자고 깨는 규칙적인 리듬이 얼마나 뚜렷한지를 측정한다. 분모는 측정된 모든 데이터가 각각 전체 평균에서 얼마나 변동성이 심한지를 나타낸다. 즉, 전체적인 생활 패턴의 산만함을 측정한다. 따라서 IS는 전체적인 변동성(분모) 중에서, 규칙적인 루틴(분자)이 차지하는

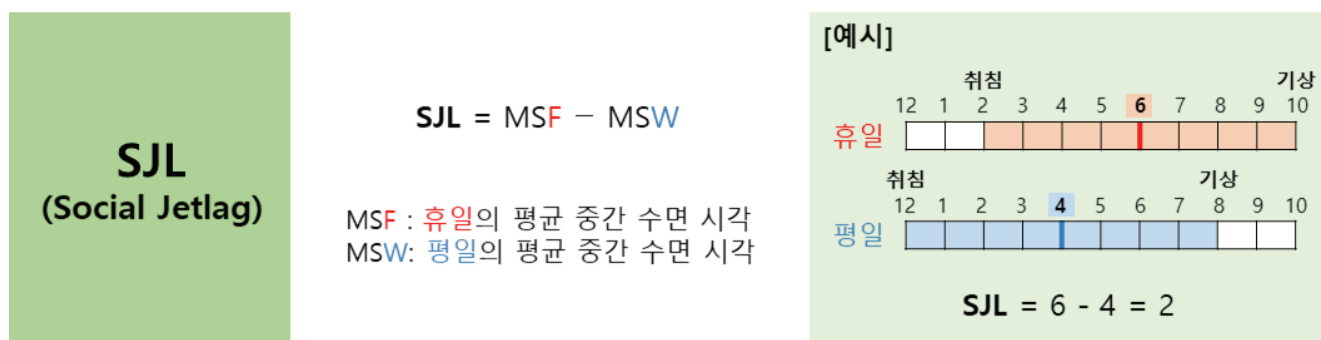


Fig. 1. SJL의 산출 방법과 예시(SJL, social jetlag; MSF, average midsleep on work-free days; MSW, average midsleep timing on work-days)

StDev (Standard Deviation of Sleep Timing)

$$StDev = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N-1}}$$

N : 조사 일수
 X_i : i 일차의 중간 수면 시각
 $\bar{X}$: 중간 수면 시각의 평균

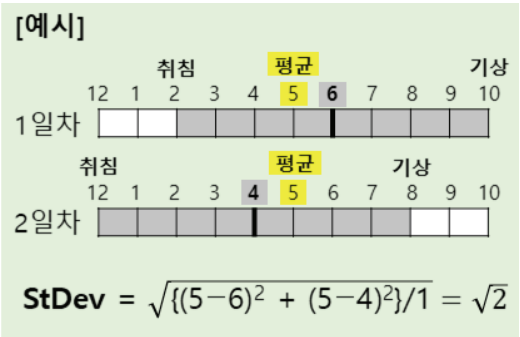


Fig. 2. StDev의 산출 방법과 예시(StDev, standard deviation of sleep timing)

IS (Interdaily Stability)

$$IS = \frac{N \sum_{h=1}^p (\bar{X}_h - \bar{X})^2}{p \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}$$

N : 전체 데이터 포인트의 개수
 p : 하루 동안 측정하는 횟수
 X_i : 각각의 실제 측정값
 $\bar{X}$: 전체 측정 기간의 평균값
 $\bar{X}_h$: 특정 시간(h)에 나타난 값들의 평균

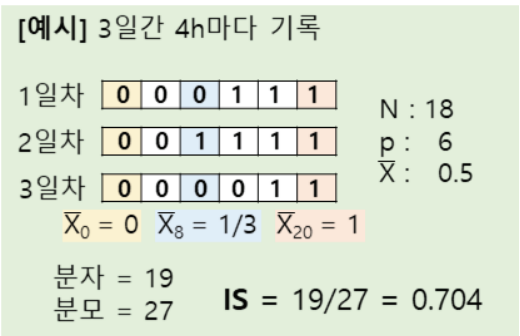


Fig. 3. IS의 산출 방법과 예시(IS, interdaily stability)

SRI (Sleep Regularity Index)

$$SRI = -100 + 200 \left(1 - \frac{1}{N_v} \sum_{i=1}^N |s_i - s_{i+c}| \right)$$

N_v : 유효한 데이터 개수
 $s_i - s_{i+c}$: 두 시점의 수면/각성 차이
 (수면: 0, 각성: 1이므로
 일치하면 0, 다르면 1)

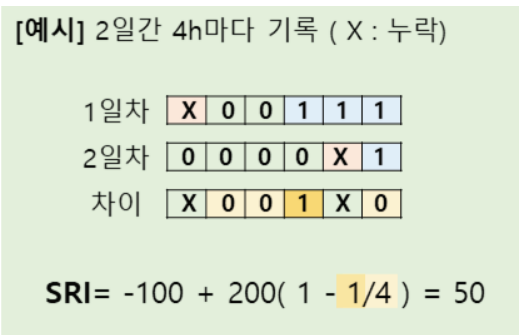


Fig. 4. SRI의 산출 방법과 예시(SRI, sleep regularity index)

비율을 나타내게 된다. 이 값이 1에 가까울수록 매일의 패턴이 평균 패턴과 일치하는 완벽한 규칙성을 의미한다. 전체 평균을 이용한다는 점에서 StDev와 유사하나, 시점을 가지고 수치화한 것이 아니라 수면 및 각성 상태의 비율을 수치화했다는 점에서 차이가 있다(Fig. 3).

4) Sleep regularity index (SRI)

24 시간 간격의 두 시점 사이의 수면/각성 일치 상태를 비교하여 일치하면 0점, 다르면 1점을 부여하여 환산한 점수이다. 가장 규칙적이면 100, 가장 불규칙적인 경우 -100의 값을 갖는다. 취침 시각과 기상 시각뿐 아니라, 수면 중 각성 시간도 반영되는 값이다(Fig. 4).

5) Composite phase deviation (CPD)

어긋남(mistiming)과 불규칙성(irregularity)이라는 두 가지 요소를 각각 계산하여 2차원 좌표평면에 표시한 뒤, 원점에서부터의 벡터값을 계산하는 방식이다. 어긋남이란 뮌헨 크로노타입 설문지(Munich chronotype questionnaire, MCTQ)를 통해 산출되는 개인의 이상적인 수면 시각인 크로노타입(chronotype)과 실제 수면이 얼마나 차이가 나는지 계산한 결과이다. 불규칙성은 전날과 당일의 중간 수면 시각의 차이를 의미한다(Fig. 5).

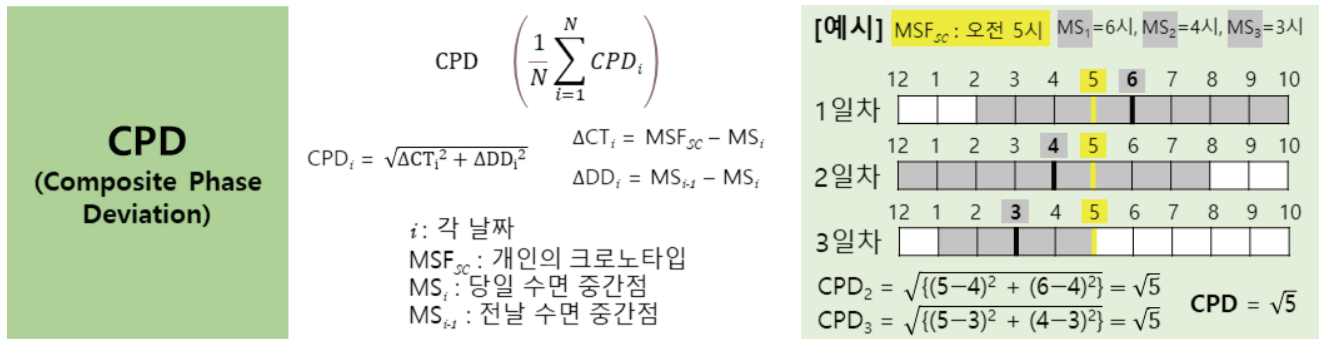


Fig. 5. CPD의 산출 방법과 예시(CPD, composite phase deviation; CT, chronotype; DD, day-to-day; MSF, midsleep on free days; MS, midsleep)

2. 임상적 중요성

1) 사망률

수면의 건강상 이점을 평가함에 있어 전통적으로 수면 지속 시간이 핵심 지표로 활용되어 왔으나, 최근 대규모 역학 연구들은 수면-각성 주기의 일관성인 수면 규칙성이 전신 건강 및 생존율을 결정짓는 더 결정적인 독립 변수임을 시사하고 있다⁴⁶⁾. 수면 규칙성은 생체 시계가 외부 환경과 동기화되어 항상성을 유지하는 능력을 반영한다⁴⁷⁾. 최근 약 6만 명 이상의 데이터를 분석한 대규모 코호트 연구에 따르면, SRI가 높은 집단은 불규칙한 집단에 비해 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)이 20~48% 낮은 것으로 나타났다⁴⁶⁾.

심혈관질환 환자들을 대상으로 진행한 연구에서 수면 규칙성이 사망 위험을 예측하는 데 있어 수면 지속시간보다 통계적으로 더 강력한 유의성을 보인다는 사실에 주목할 필요가 있다⁴⁸⁾. 적정 수면 시간을 충족하더라도 불규칙한 경우 사회적 시차가 심혈관 질환 및 암 관련 사망 위험이 더 높게 나타났다⁴⁶⁾. 이는 불규칙한 수면이 시교차 상핵(suprachiasmatic nucleus)의 리듬을 교란시켜 대사 장애, 전신 염증 반응, 자율신경계 불균형과 연관될 수 있기 때문으로 추정한다⁴⁹⁾.

2) 정신 질환

정신적 요인들이 통증의 주요한 조절요인으로 작용한다는 것은 잘 알려져 있다⁵⁰⁾. 수면이 정신건강에 미치는 영향에 있어서도 과거에는 수면 부족이나 과다 수면이 주요 위험 인자로 주목되었으나, 최근 연구들은 생체 리듬의 일관성이 정서 조절 및 심리적 안녕감(well-being)에 더 본질적인 기여를 한다는 점을 뒷받침하고 있다⁵¹⁾.

최근 7만 명 이상의 성인을 대상으로 가속도계를 이용하여

대규모의 객관적 데이터 분석을 진행한 결과에 따르면, SRI는 수면 지속시간과 독립적으로 우울증 및 불안 장애의 발생 위험을 예측하는 강력한 지표로 확인되었다⁵²⁾. 수면 규칙성이 낮은 집단이 규칙성이 높은 집단에 비해 신규 우울증 발생 위험은 약 61%, 불안 장애 발생 위험은 약 49% 더 높은 것으로 나타났다. 적정 수면 시간(7~9시간)을 준수하더라도 불규칙한 경우 정신 질환 발병률이 더 높다.

불규칙한 수면 규칙성은 생체시계의 중심 조절기인 시교차 상핵의 안정적인 출력 신호를 교란시켜 중추와 말초 시계 간 내부 탈동조화(internal desynchronization)를 초래한다^{53,54)}. 이 과정에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 리듬이 붕괴되어 코르티솔 분비 패턴 이상과 만성 스트레스 과활성화가 발생하고, 세로토닌·도파민 등 기분 조절 신경전달물질의 일주기 조절이 깨지면서 정서 불안정성이 증폭된다. 동시에 전전두엽 피질의 인지적·감정적 조절 기능이 저하되고 편도체의 과민 반응이 증가하여 정서 조절 네트워크의 불균형을 유발한다⁵⁵⁾. 이는 결국 뇌의 정서 조절 네트워크가 안정적인 24시간 생체시계 신호에 본질적으로 의존함을 보여준다^{53,55)}.

3) 통증성 질환

수면 규칙성은 만성 통증의 발현 및 관리에서도 수면의 양보다 더 근본적인 생물학적 조절 인자로 부상하고 있다⁴⁾. 인간을 대상으로 한 정밀 상수조건 연구(constant routine protocol)는 통증 감수성의 24시간 변동 중 약 80%가 내인성 생체시계 리듬에 의해 설명되며, 수면 항상성 과정은 단 20%만 기여한다고 보고하였다⁵⁶⁾. 최근 쥐를 이용해 진행된 연구를 통해 불규칙한 수면 박탈 모델에서만 전방 대상 피질의 지속적 과활성화와 함께 5주 이상 장기 통증 과민성이 관찰된 반면, 규칙적인 수면 제한에서는 빠르게 회복되는 것으로 확인하여 수면 규칙

성의 독립적 역할이 입증되기도 하였다⁵⁷⁾. 체계적 메타분석에서도 수면의 불규칙성이 만성 근골격통의 발생 위험을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다⁵⁸⁾.

구강안면 부위의 통증과 수면의 규칙성을 연관 짓는 연구는 현재까지 거의 진행되지 않았다. All of Us 코호트(웨어러블 장기 모니터링) 연구에서 수면 불규칙성은 수면 지속시간을 완전 조정 한 후에도 편두통 신규 발병 위험을 1.60배(95% CI 1.31-1.95) 증가시키는 독립적 위험인자로 나타났다⁵⁹⁾. 구강작열감 증후군, 삼차신경통, 포진 후 신경통, 치통, 통증성 턱관절장애 등 구강안면 영역의 통증에 대해서는 연구가 이루어지지 않아 앞으로 연구자들의 관심이 더 필요할 것으로 생각된다.

수면 시간이 아닌 규칙성이 통증에 영향을 미치는 기전은 생체시계의 안정성 교란에 주로 기반한다. 통증 감수성 리듬의 대부분이 생체시계에 의존한다는 사실은 수면 규칙성이 통증 역치를 유지하는 데 더 본질적임을 보여주며⁵⁰⁾, 불규칙한 수면이 ACC 과활성화를 통해 장기 중추감작을 유발하는 구체적 경로를 실험적으로 증명하였다⁵⁷⁾. 대규모 데이터에서도 수면 불규칙성과 만성 통증 관련 질환 발생의 연관성이 수면 지속 시간 조정 후에도 유지되는 것으로 나타나, 일주기 리듬 교란(circadian misalignment)이 신경염증 활성화와 하행성 통증 억제(descending pain inhibition) 저하를 초래하여 통증 만성화를 독립적으로 촉진한다는 기전을 뒷받침한다⁵⁹⁾.

4) 암

수면 규칙성과 암의 발병의 연관성을 규명하려는 시도도 시작되었다. 최근 영국 Biobank 데이터에 포함된 전립선암 병력이 없는 34,260명의 남성들의 액티그래피 데이터를 분석하여 7.6년 간 1,152명의 전립선암 발생자들의 수면 특징을 분석한 연구가 발표되었다⁶⁰⁾. 수면 시간과 SJL 모두 전립선암 위험성 증가와 연관이 없는 반면, WASO는 연관이 있는 것으로 나타났다. 하지만 캐나다에서 9.6년 간 7,455명의 남성들을 설문 조사하여 250명의 전립선암 발생자를 기록한 또 다른 연구에서는 SJL 값이 1~2 시간일 경우 HR = 1.52(95% CI 1.10 - 2.01), 2시간 이상일 경우는 HR = 1.69(95% CI 1.15 - 2.46)로 social jetlag가 클수록 전립선암 위험도가 높아지는 결과를 보고했다⁶¹⁾. 추가적으로 이들 중 이른 시간대 크로노타입을 가진 경우, 중간 시간대나 늦은 시간대 수면 패턴을 가진 남성과 달리 전립선암 발병 위험이 더 높아질 수 있는 것으로 확인됐다.

2007년 생체리듬 교란을 유발하는 교대 근무는 인간에 대

한 발암 추정 요인(Group 2A, probably carcinogenic to humans)으로 분류되었고, 야간 근무가 암 발병에 미치는 영향이 다양하게 조사되어 전립선암 외에도 유방암과 대장암을 유발할 가능성이 있다고 결론 내렸다⁶²⁾. 야간 근무는 SJL과 연관된 개념이지만, SJL은 특정 계산식을 사용하기에 야간 근무와 완전히 동일시할 수는 없으며, 추후 SJL 외에도 다른 수면 규칙성 지표들을 활용하여 암의 발병을 조사할 필요가 있다.

향후 연구 방향

앞서 살펴본 바와 같이 턱관절장애, 구강작열감증후군, 두통 및 안면에 발생하는 다양한 신경병증성통증 등의 질환은 수면의 양과 연관되어 있다. 하지만 최근 연구들은 수면의 양보다 수면-각성 주기의 일관성이 통증 조절에 더 본질적일 수 있음을 시사한다. 적정 수면시간을 충족하더라도 불규칙한 수면 패턴은 생체리듬을 교란시켜 중추감작을 촉진하고 하행성 통증 억제 시스템을 약화시킨다. 통증 감수성의 24시간 변동 중 약 80%가 내인성 생체시계 리듬에 의해 설명된다는 점에도 주목할 필요가 있다. 특히 구강안면 영역은 삼차신경계와 뇌간의 망상체가 밀접하게 연결되어 생체리듬 교란에 특히 민감하며, 구강안면 질환으로 인한 통증에 영향을 주는 우울이나 불안 등의 정신 건강에도 수면 규칙성은 독립적으로 영향을 미친다. 그럼에도 불구하고 치의학에서는 아직 수면 규칙성에 대한 연구가 활발히 이루어지지 않고 있다. 향후 치의학 분야에서도 수면 규칙성 개념을 활용해야 할 것이며, 관련 연구를 진행하고 임상적 활용을 계획하기 위해서는 아래와 같은 사항들을 고려할 필요가 있다.

첫째, 수면 규칙성 지표의 표준화 및 임상적 기준치(cut-off value) 설정이 필요하다. SRI, SJL, IS 등 다양한 지표 중 특정 질환을 가장 민감하게 예측하는 지표를 규명하고, 임상 현장에서 활용할 위험군 판정 기준을 마련해야 한다. 이때 단일의 지표만을 사용할 필요는 없으며, 서로 다른 특성을 갖는 여러 지표를 복합적으로 적용하는 것이 더 적절할 수도 있다⁴⁵⁾. SJL은 매일의 수면을 평균 수면-각성 패턴과 비교하는 대신, 평일과 휴일의 평균을 비교하므로 StDev 및 IS와 개념적으로 차이가 있다. StDev와 CPD는 모두 기록된 수면-각성 에피소드 데이터에서 추출한 하나의 값(예: 수면 중간 시간)만을 사용하는 반면, IS와 SRI는 모두 기록된 모든 에피소드의 정보를 사용한다. 그 외에도 적절한 측정 지표를 선택할 때는 데이터 유형, 연구 기간,

표본 크기 등을 고려해야 한다.

둘째, 디지털 헬스케어 기술을 활용한 객관적 장기 데이터 확보가 필수적이다. 수면연구의 근본으로 인정받는 수면다원검사는 많은 정보를 정확하게 제공하는 장점이 있는 반면, 장기적인 데이터 수집에는 적합하지 않다. 웨어러블 가속도계를 통해 일상에서 수집된 생체 데이터를 장기간 동안 확보하여 분석하면 수면 규칙성과 치과 질환들의 연관성을 밝히는 데 필요한 보편적인 정보를 제공하는데 기여할 것이다.

셋째, 수면 규칙성 개선이 통증 완화에 미치는 치료적 효과를 검증하는 중재 연구(intervention study)가 강화되어야 한다. 취침·기상 시각 일관성 확보를 위한 행동 요법이나 광치료(phototherapy)가 구강안면 통증 환자의 통증 역치와 증상을 호전시키는지 무작위 대조 연구가 필요하다.

마지막으로, 개인별 크로노타입을 고려한 맞춤형 수면 가이드라인 개발이 필요하다. 내생적 생체 시계와 사회적 요구의 불일치를 최소화하는 정밀 의료적 접근은 만성 안면통증 환자의 삶의 질을 개선하고 의료비용을 절감할 핵심 전략이 될 수 있을 것이다.

결론

수면이 전신 건강 및 통증 조절에 미치는 영향에 있어 기존의 양적인 관점을 넘어선 규칙성 중심의 패러다임 전환이 이루어지고 있다. 수면 규칙성은 사망률 감소와 정서적 안녕뿐만 아니라 삼차신경계와 밀접한 구강안면 부위에 발생하는 통증의 역치를 결정짓는 생물학적 토대로서 독자적이고 강력한 임상적 가치를 지닌다. 임상 현장에서는 수면 시간 확보를 넘어 다양한 지표를 활용해 수면-각성 주기의 일관성을 정밀하게 평가하고 교정하는 적극적인 중재가 병행되어야 한다. 디지털 헬스케어 기술 기반 객관적 데이터와 개인별 크로노타입 고려 맞춤형 전략이 뒷받침된다면, 이를 통한 수면 규칙성의 확립은 만성 구강안면 통증 환자의 통증 심화 악순환을 끊고 삶의 질을 근본적으로 개선하는 핵심 치료 이정표가 될 수 있으며 통증을 유발하는 치과적 시술 시 지속적인 통증 발생에 대한 예방적 조치가 될 수 있을 것이다.

현재 진행하고 있는 턱관절장애 및 만성 안면통증 환자에 대한 수면규칙성 분석을 통해 임상에 활용 가능한 실질적인 자료를 도출하고자 하며 다거점 공동연구(multicenter research)

를 통하여 보다 보편적인 결과를 도출할 수 있을 것으로 생각한다.

Conflicts of Interest: None

참고문헌

1. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013; 14: 1539-1552.
2. Afolalu EF, Ramlee F, Tang NK. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: a systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 39: 82-97.
3. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and social jetlag: a (self-) critical review. *Biology (Basel)* 2019; 8: 54.
4. Sletten TL, Weaver MD, Foster RG, Gozal D, Klerman EB, Rajaratnam SM, et al. The importance of sleep regularity: a consensus statement of the National Sleep Foundation sleep timing and variability panel. *Sleep Health* 2023; 9: 801-820.
5. Sanders AE, Essick GK, Fillingim R, Knott C, Ohrbach R, Greenspan JD, et al. Sleep apnea symptoms and risk of temporomandibular disorder: OPPERA cohort. *J Dent Res* 2013; 92: 70S-77S.
6. Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, et al. The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: a case-control multicentre study. *Oral Dis* 2018; 24: 638-649.
7. Whibley D, AlKandari N, Kristensen K, Barnish M, Rzewuska M, Druce KL, et al. Sleep and pain: a systematic review of studies of mediation. *Clin J Pain* 2019; 35: 544-558.
8. Chun MY, Cho BJ, Yoo SH, Oh B, Kang JS, Yeon C. Association between sleep duration and musculoskeletal pain: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2015. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13656.
9. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mecha-

- nisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 2020; 45: 205–216.
10. Krause AJ, Prather AA, Wager TD, Lindquist MA, Walker MP. The pain of sleep loss: a brain characterization in humans. *J Neurosci* 2019; 39: 2291–2300.
 11. Irwin MR, Olmstead R, Bjurström MF, Finan PH, Smith MT. Sleep disruption and activation of cellular inflammation mediate heightened pain sensitivity: a randomized clinical trial. *Pain* 2023; 164: 1128–1137.
 12. Sardi NF, Tobaldini G, Morais RN, Fischer L. Nucleus accumbens mediates the pronociceptive effect of sleep deprivation: the role of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Pain* 2018; 159: 75–84.
 13. Pava MJ, Makriyannis A, Lovinger DM. Endocannabinoid signaling regulates sleep stability. *PLoS One* 2016; 11: e0152473.
 14. Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2021; 25: 441–453.
 15. Lee YH, Jeon S, Kim DH, Auh QS, Lee JH, Noh YK. Clinical and MRI markers for acute vs chronic temporomandibular disorders using a machine learning and deep neural networks. *Commun Med (Lond)* 2025; 5: 401.
 16. Kristiansen ES, Nielsen LS, Christensen SS, Botvid SH, Nørgaard Poulsen J, Gazerani P. Sleep deprivation sensitizes human craniofacial muscles. *Somatosens Mot Res* 2017; 34: 116–122.
 17. Kang Y, Fu Y, Jian K, Liu J, Shao L. Decoding orofacial pain: a translational review of mechanisms and novel therapies. *J Headache Pain* 2025; 26: 252.
 18. Xu C, Ren X, Lin P, Jin S, Zhang Z. Exploring the causal effects of sleep characteristics on TMD-related pain: a two-sample Mendelian randomization study. *Clin Oral Investig* 2024; 28: 384.
 19. Mun CJ, Tsang S, Reid MJ, Tennen H, Haythornthwaite JA, Finan PH, et al. Effects of sleep and circadian rest-activity rhythms on daily pain severity in women with temporomandibular disorders. *Pain* 2025; 166: 1487–1496.
 20. Zhang Y, Ozathaley A, Wang X, Wu Y, Zhang K, Li Y, et al. Causal effects of sleep behaviors on temporomandibular disorders and pain: a bidirectional Mendelian randomization study. *J Oral Facial Pain Headache* 2025; 39: 101–111.
 21. Edwards RR, Grace E, Peterson S, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Sleep continuity and architecture: associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain* 2009; 13: 1043–1047.
 22. Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain – new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2008; 139: 431–438.
 23. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ver. 01/2026): temporomandibular joint disorders [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 [cited 2026 Mar 2]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2026-01/mms/en#897101649>
 24. Lavigne GJ, Sessle BJ. The neurobiology of orofacial pain and sleep and their interactions. *J Dent Res* 2016; 95: 1109–1116.
 25. Lee CF, Lin KY, Lin MC, Lin CL, Chang SN, Kao CH. Sleep disorders increase the risk of burning mouth syndrome: a retrospective population-based cohort study. *Sleep Med* 2014; 15: 1405–1410.
 26. Canfora F, Calabria E, Cuocolo R, Ugga L, Buono G, Marenzi G, et al. Burning fog: cognitive impairment in burning mouth syndrome. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 727417.
 27. Dugan C, Popescu BO, Țovaru S, Părlătescu I, Musat IA, Dobre M, et al. Neuropsychological assessment of Romanian burning mouth syndrome patients: stress, depression, sleep disturbance, and verbal fluency impairments. *Front Psychol* 2023; 14: 1176147.
 28. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 864–871.
 29. Blau JN. Sleep deprivation headache. *Cephalalgia* 1990; 10:

- 157-160.
30. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *J Headache Pain* 2017; 18: 50.
31. Oh JH, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Insufficient sleep in tension-type headache: a population study. *J Clin Neurol* 2018; 14: 566-573.
32. Bertisch SM, Li W, Buettner C, Mostofsky E, Rueschman M, Kaplan ER, et al. Nightly sleep duration, fragmentation, and quality and daily risk of migraine. *Neurology* 2020; 94: e489-e496.
33. de Tommaso M, Delussi M, Vecchio E, Scirucchio V, Invitto S, Livrea P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *J Headache Pain* 2014; 15: 64.
34. Scalise A, Desiato MT, Gigli GL, Romigi A, Tombini M, Marciani MG, et al. Increasing cortical excitability: a possible explanation for the proconvulsant role of sleep deprivation. *Sleep* 2006; 29: 1595-1598.
35. Overmyer AE. Effects of REM sleep deprivation on trigeminal nerves: increased thermal sensitivity (Dissertation). Springfield: Missouri State University; 2011.
36. Wei X, Zhou H, Zhang S, Hu X, Wei Z, Li Y. A comprehensive two-sample Mendelian randomization analysis of trigeminal neuralgia and modifiable risk factors. *Front Neurol* 2023; 14: 1292958.
37. Devor M, Wood I, Sharav Y, Zakrzewska JM. Trigeminal neuralgia during sleep. *Pain Pract* 2008; 8: 263-268.
38. Yu SY, Fan BF, Yang F, DiBonaventura M, Chen YX, Li RY, et al. Patient and economic burdens of postherpetic neuralgia in China. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019; 11: 539-550.
39. Yamada K, Kubota Y, Shimizu Y, Cui R, Mori Y, Okuno Y, et al. Sleep shortage is associated with postherpetic neuralgia development through hyperesthesia and acute pain intensity: a community-based prospective cohort study. *Pain Pract* 2019; 19: 476-483.
40. Jiang Y, Gong X, Yu M, Gao X. Relationships between orofacial pain and sleep: analysis of UK Biobank and genome-wide association studies data. *J Dent Sci* 2025; 20: 529-538.
41. Kim Y, Son C, Park YK, Jo JH, Park JW. Sleep duration and inflammatory mediator levels associated with long-term prognosis in temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2023; 50: 830-839.
42. Herrero Babiloni A, Dal Fabbro C, Kapos FP, Hachul H, Lavigne GJ. Orofacial pain/headache interlaced to insomnia, sleep apnea and periodic limb movement during sleep/restless leg syndrome: a critical and comprehensive review with insights into social determinants. *J Oral Facial Pain Headache* 2025; 39: 1-22.
43. Webb WB. Sleep as a biological rhythm: a historical review. *Sleep* 1994; 17: 188-194.
44. Phillips AJ, Clerx WM, O'Brien CS, Sano A, Barger LK, Picard RW, et al. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing. *Sci Rep* 2017; 7: 3216.
45. Fischer D, Klerman EB, Phillips AJ. Measuring sleep regularity: theoretical properties and practical usage of existing metrics. *Sleep* 2021; 44: zsab103.
46. Windred DP, Burns AC, Lane JM, Saxena R, Rutter MK, Cain SW, et al. Sleep regularity is a stronger predictor of mortality risk than sleep duration: a prospective cohort study. *Sleep* 2024; 47: zsad253.
47. Lunsford-Avery JR, Engelhard MM, Navar AM, Kollins SH. Validation of the Sleep Regularity Index in older adults and associations with cardiometabolic risk. *Sci Rep* 2018; 8: 14158.
48. Huang T, Mariani S, Redline S. Sleep irregularity and risk of cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 991-999.
49. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E1402-E1411.
50. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007; 133: 581-624.
51. Bei B, Wiley JF, Trinder J, Manber R. Beyond the mean: a systematic review on the correlates of daily intraindividual

- variability of sleep/wake patterns. *Sleep Med Rev* 2016; 28: 108-124.
52. Li DR, Li ZX, Li MH, Liu BQ, Fang Q, Liu JC, et al. Regular sleep patterns, not just duration, critical for mental health: association of accelerometer-derived sleep regularity with incident depression and anxiety. *Psychol Med* 2025; 55: e239.
 53. Walker WH 2nd, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 28.
 54. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20: 49-65.
 55. Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10: 679-708.
 56. Daguette I, Raverot V, Bouhassira D, Gronfier C. Circadian rhythmicity of pain sensitivity in humans. *Brain* 2022; 145: 3225-3235.
 57. Nakano K, Koga K, Kadoya M, Yamada A, Kobayashi K, Pickering AE, et al. Chronic random sleep deprivation causes prolonged pain hypersensitivity via the anterior cingulate cortex. *iScience* 2026; 29: 114750.
 58. Runge N, Ahmed I, Saueressig T, Perea J, Labie C, Mairesse O, et al. The bidirectional relationship between sleep problems and chronic musculoskeletal pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2024; 165: 2455-2467.
 59. Zheng NS, Annis J, Master H, Han L, Gleichauf K, Ching JH, et al. Sleep patterns and risk of chronic disease as measured by long-term monitoring with commercial wearable devices in the All of Us Research Program. *Nat Med* 2024; 30: 2648-2656.
 60. Freeman JR, Saint-Maurice PF, Watts EL, Moore SC, Shams-White MM, Wolff-Hughes DL, et al. Actigraphy-derived measures of sleep and risk of prostate cancer in the UK Biobank. *J Natl Cancer Inst* 2024; 116: 434-444.
 61. Hu L, Harper A, Heer E, McNeil J, Cao C, Park Y, et al. Social jetlag and prostate cancer incidence in Alberta's Tomorrow Project: a prospective cohort study. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 3873.
 62. IARC Monographs Vol 124 group. Carcinogenicity of night shift work. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1058-1059.