How to Manage Insomnia and Sleep Disorders of Cancer Patients?

Seockhoon Chung

Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

암 환자의 불면증과 수면장애, 어떻게 관리할 것인가?

정석훈

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학과교실

Received April 13, 2020
Revised May 26, 2020
Accepted June 16, 2020

Address for correspondence
Seockhoon Chung, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Asan Medical Center,
University of Ulsan
College of Medicine,
88 Olympic-ro 43-gil,
Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3411
Fax: +82-2-485-8381
E-mail: chung@amc.seoul.kr

The prevalence of insomnia is high among cancer patients. However, insomnia tends to be perceived as less important problem by patients themselves as well as clinicians. In this article, cancer-specific precipitating and perpetuating factors for insomnia, development of cognitive-behavioral therapy for insomnia especially for cancer patients, and pharmacological treatment of insomnia for cancer patients will be discussed. And also, various primary sleep disorders including circadian rhythm sleep-wake disorder, sleep-related breathing disorder, restless legs syndrome, and narcolepsy or idiopathic hypersomnia will be explained in the context of cancer.

J Sleep Med 2020;17(1):11-18

Key Words: Cognitive-behavioral therapy, Cancer, Insomnia.

서 론

암은 개인에게 극심한 스트레스원이 되는 질환이다. 암이 의심되어 검사를 실시하고 결과를 듣기까지 기다리고, 진단을 받고, 치료를 하는 긴 기간 동안 환자들은 극심한 불안감과 우울감, 불면증 등의 심리적 증상을 호소하게 된다.¹ 그중 암 환자의 불면증 및 수면장애의 임상적 중요성은 상대적으로 간과된 측면이 있는데, 불면증 및 수면장애는 삶의 질을 저하시키는 매우 흔한 증상이기 때문에 임상가들이 불면증의 평가 및 치료에 좀 더 관심을 가질 필요가 있다. 우울증의 경우 한때는 암 환자의 우울증은 당연한 것으로 여겨졌으나, 우울증에 대한 적절한 치료가 암 치료 순응도를 높여 생존율을 증가시킨다는 연구 결과들이 나오면서 우울증을 적극적으로 치료해야 한다는 인식이 늘어난 바 있다.² 불면증 역시 적절히 치료되지 않아 만성화되면 우울증과 같은 정신건강 문제를 유발하고,³ 신체적으로도 다양한 건강상 문제를 유발

하기 때문에 암 환자의 불면증 혹은 수면장애를 적절히 치료하려는 인식의 전환이 필요하다.

불면증의 원인 및 기저질환에 대한 감별 진단 없이 수면제만 처방하다 보면, 수면제 효과가 줄어들면서 처방되는 용량이 늘어나기도 한다. 따라서 불면증에 대한 기본적 병력 청취와 불면증을 유발할 수 있는 스트레스 및 내과적, 정신과적, 신경과적 기저질환들에 대한 감별, 그리고 불면증의 양상으로 나타나게 되는 다양한 수면장애에 대한 파악이 무엇보다 중요하다. 그럼에도 불구하고 수면 전문가들의 관심이 생각보다 높지 않은 이유는, 암 환자를 주로 진료하는 전문의와 수면장애를 전문적으로 진료하는 수면 전문가 사이의 접점이 그리 많지 않았기 때문이다. 고령화 사회로 접어들수록 암에 대한 사회적 관심은 점차로 늘어날 것이고, 암 생존자에 대한 호스피스 완화 의료가 확대되면서 주요 증상 중 하나인 불면증에 대한 의학적 관심이 증가할 것임은 분명하다. 따라서 수면 전문가의 입장에서 암 환자들의 불면증 및 수면장애에 대한 진단 및 치료 전략을 수립해 나가는 것은 매우 중요한 일이라 생각한다. 이를 위해 저자는 암 환자를 위한 수면장애 클리닉을 개설하여 불면증 및 수면장애에 대한 특

화된 치료를 제공해 오고 있다. 이번 종설에서는 암 환자들이 흔히 겪는 불면증 및 수면장애에 대하여 수면 전문가의 관점에서 어떻게 접근하고 어떤 치료 전략을 수립할 수 있을지에 대한 논의를 해 보고자 한다.

본 론

불면증

불면증은 보통 일시적으로 발생했다가 호전되기도 하지만, 잠들기 어렵거나 중간에 자주 깨거나 일찍 깨는 등의 증상이 3개월 이상 지속되는 만성 불면증으로 진행할 수도 있다.⁴ 전체 암 환자에서의 불면증 유병률 조사는 조사 방법에 따라 차이가 있으나 대략 59~79% 정도의 범위에서 보고되고 있으며,^{5,6} 거의 모든 연구 결과가 일반 인구에 비해 2배 이상 높은 수준으로 보고되고 있다. 심평원 자료를 이용한 국내 10대암 환자의 연구에서, 불면증 유병률은 폐암에서 가장 높고 갑상선암에서 가장 낮아, 각 암종의 임상적 특성으로 인하여 불면증 유병률이 달라질 수 있음을 보고하였다.⁷

암을 진단받고 치료하는 과정 중에는 규칙적인 생활습관을 유지하기가 쉽지 않다. 수술이나 항암 치료 후 피로감을 느끼게 되면 낮에 자주 누워서 쉬게 되고, 그러다 보면 밤에도 잠을 잘 자지 못한다.⁸ 잠을 잘 못 자는 경우 수면제는 매우 효과적이고 신속한 해결책이기는 하나, 수면제 처방에 대한 올바른 이해가 뒷받침되지 않으면 수면제 용량이 점점 증가하거나 내성 및 남용 문제가 발생하기도 한다.⁹ 일반인에서와 마찬가지로 암 환자에게서도 불면증에 대한 1차적 치료로 인지행동치료를 적용하는 것이 적절하다.¹⁰ 임상에서 인지행동치료를 실시하는 것이 쉽지 않은 것은 사실이나, 수

면제를 처방하기 전에 올바른 수면 습관에 대한 교육을 먼저 시행하는 것은 불필요한 수면제 처방을 줄이기 위해 필수적이다. 특히 암 환자들은 많은 약물들을 투약 중이고 전신 상태도 좋지 않은 경우가 많기 때문에 비약물적 치료를 우선적으로 시행하는 것이 바람직하다.

인지행동치료는 수면과 관련된 잘못된 생각과 부적응적 행동을 교정하는 것에 초점을 두는 치료로(Table 1),¹¹ 1) 수면 위생에 대한 교육, 2) 자극 조절법, 3) 수면 제한법, 4) 이완요법, 5) 인지치료 등으로 구성된다.¹²⁻¹⁴ 각각의 요소를 조합하여 4~6회기 정도로 구성하고 각 회기당 40~60분 정도의 시간을 배정하는 것이 일반적이다.¹⁵

수면과 각성을 조절하는 기전을 일반적으로 two process model을 이용하여 설명하는데, 내재되어 있는 일주기리듬(circadian rhythm, process C)과 각성 시간에 따라 수면 항상성(homeostatic process, process S)이 상호작용하여 수면-각성이 조절된다는 이론이다.¹⁶ 즉 잠이 오는 시기가 정해져 있는데(process C) 낮 동안 각성 상태를 지속적으로 유지하면 저녁에 잠이 오게 된다(process S)는 의미이다. 암 환자들에게는 이 두 가지 기전의 불균형이 자주 관찰된다. 항암치료를 받다 보면 수면-각성리듬이 깨지게 되고,¹⁷ 이는 일주기리듬을 반영하는 코티솔이나 멜라토닌의 불규칙적인 분비를 통해서 파악할 수 있다.¹⁸ 특히 암 환자들은 피로감 때문에 낮 동안에 활동량이 저하되고 이는 야간의 수면의 질 저하와 직결된다.¹⁹

암 환자는 불면증 발생의 원인에 있어서도 일반인과는 차이를 보이기에 암 환자에게 특화된 인지행동치료 기법의 개발 및 적용이 필요하다.^{20,21} 불면증의 만성화 과정을 보통 3-P 모델로 설명하는데,²² 이는 불면증에 취약한 소인적 요인(pre-

Table 1. Summary of cognitive-behavioral therapy for insomnia components

Component	Treatment goal
Sleep hygiene	Eliminate habits that are counterproductive for sleep through education on general guidelines about health behaviors and environmental factors that negatively impact sleep (e.g., reduce drinking alcohol, avoid rigorous exercise close to bed time).
Stimulus control	Strengthening sleep cues (e.g., bed and bedroom) with sensations of sleepiness by limiting the amount of time spent awake in bed. Patients are instructed to only go to bed when sleepy, use the bed only for sleep and sexual activity, and leave the bed if unable to fall asleep for more than 15 to 20 minutes.
Sleep restriction	Restrict time in bed to improve sleep drive and consolidate sleep. By systematically reducing time in bed, homeostatic pressure for sleep is increased, which in turn increases sleep consolidation. The goal of sleep restriction is to reach sleep efficiency of higher than 85% and to avoid compensating for poor sleep.
Relaxation techniques	Reduce physiological arousal and decrease anxiety (e.g., engaging in deep breathing exercises, progressive muscle relaxation, or autogenic training to reduce somatic tension or intrusive thoughts that interfere with sleep).
Cognitive therapy	Address and correct maladaptive thoughts, beliefs, and expectations about sleep that interfere with sleep and daytime functioning (e.g., misattributions of daytime impairments to poor sleep).

Adapted from Ong & Suh. *Sleep Med Res* 2012;3:1-6, with permission of Oxford University Press¹¹

disposing factor)을 갖고 있는 사람이 불면증을 유발할 만한 유발 요인(precipitating factor)이 있을 때 급성 불면증이 발생하고, 수면과 관련된 과도한 불안감, 부적응적인 수면 습관과 같은 지속 요인(perpetuating factor)에 의하여 불면증이 만성화된다는 이론이다. 암 환자에서는 암 진단과 치료 과정에서 환자들이 겪게 되는 다양한 디스트레스, 증상, 부작용 등으로 인한 정신적, 신체적 변화가 불면증의 유발 요인과 지속 요인으로 작용할 수 있다(Table 2).

암 환자에게 수면제를 처방하기 전, 교정 가능한 유발 요인(precipitating factor)에 대한 평가가 우선되어야 한다. 암 진단 과정에서 받은 정서적인 충격으로 불안감 및 우울감, 그리고 불면증이 흔히 발생한다. 또한 신체 증상, 수술과 입원, 항암요법, 방사선요법, 항호르몬요법 등의 부작용이 불면증의 주된 유발 요인으로 작용하기도 한다.²³ 심한 통증 때문에 불면증이 발생했다면 통증 조절이 우선되어야 하겠고, 유방암 환자에서 tamoxifen 등 항호르몬 요법 시 안면홍조나 야간 발한 등이 발생하여 불면증이 생긴 경우라면 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 등의 항우울제나 gabapentin을 사용해

볼 수 있다.²⁴

불면증 인지행동치료의 암 환자에서의 적용

인지행동치료는 불면증의 3-P 모델 중 마지막 요소인 지속 요인에 대한 교정을 목표로 한다. 암 치료 과정 중 발생한 부적응적인 수면 습관들(자지도 않으면서 침대에서 많은 시간을 보내는 것, 낮잠을 습관적으로 자는 것, 불규칙적인 수면 패턴, 침대나 침실에서 취침 이외의 활동을 하는 것 등)과 역기능적인 생각(잠을 못 잘 것에 대한 지나친 두려움과 걱정, 잠을 못 자면 다음 날 생활을 제대로 못할 것이라는 불안감, 불면증으로 인해 건강이 악화될 것이라는 생각 등)이 생기기 쉽기 때문에 이를 파악하고 해결하는 것에 중점을 둔다.

수면 위생 교육의 암 환자에서의 적용

암 환자들은 암으로 인한 정신적 스트레스와 피로감 때문에 낮잠을 자거나 평소보다 수면 시간을 늘리는 경우가 많은데,²⁵ 이는 불면증을 지속시키는 요인이 된다.⁵ 따라서 항암치료 전부터 환자의 수면 습관을 파악하고, 치료 이후 발생할 부작용을 고려하여 수면 습관 교육을 실시할 필요가 있다. 규칙적인 운동을 하되 늦은 저녁 시간의 운동을 피하고, 단기간의 운동보다는 꾸준한 운동이 수면의 질 향상에 도움이 된다.²⁶ 피로감으로 인한 휴식이 필요하다면 늦은 오후나 저녁에는 낮잠을 피하도록 해야 하고 취침 시간과 기상 시간을 일정하게 하도록 한다.

자극 조절법의 암 환자에서의 적용

자극 조절법의 핵심은 잠자리에서는 잠만 자는 것이라는 점을 인식시키는 것이다. 따라서 잠이 오지 않으면 침실 밖에서 생활을 하고 잠이 오면 침실로 들어가도록 권장한다. 암 환자들은 낮에 쉽게 피로감을 느끼는 경우가 많다 보니 낮 동안에 누워서 지내는 시간이 상대적으로 많다. 그러다 보면 낮 동안 주로 거실에서 생활하고, 밤에도 거실에서 잠을 자는 경우가 많다. 또는 역으로 침실에 TV를 두고 낮에도 침실에서 생활할 수 있게 수면 환경을 변화시킨다. 이러한 행동은 잠자는 공간과 생활을 하는 공간의 경계를 무너뜨려 불면증을 악화시킨다. 따라서 잠자는 공간과 생활을 하는 공간을 분리하기 위해, 낮에는 거실에서 생활을 하고 저녁에 잠을 잘 때에만 침실에 들어가도록 교육한다. 또한 야간에 잠이 오지 않으면 누워서 TV를 시청하면서 잠을 청하는 경우가 잦은데, 이 또한 잠자리와 잠을 자는 행위 간의 연결고리를 약화시키기 때문에 TV는 반드시 거실에서 앉아서 시청하는 것을 권한다. 잠들었다가 중간에 잠이 깰 때 다시 잠드는 것이 어려운 경우, 10~15분 정도 누워서 잠을 청해 보

Table 2. The 3-P model for chronic insomnia among cancer patients²⁰

Predisposing factor	Older age Female gender Family history Medical comorbidities Hyperarousability Psychological state Personality trait
Precipitating factor	Stress from cancer/treatment Psychiatric symptom (depression, anxiety) Cancer-related symptoms (pain, fatigue, hot flashes) Surgery Hospitalization Radiotherapy Chemotherapy Corticosteroids Certain medications Hormonal or biological therapy Cytokine production
Perpetuating factor	Daytime naps Excessive time in bed Irregular sleep-wake schedule Sleep interfering activities (watching TV in bed) Unrealistic sleep expectations Faulty appraisal of sleep difficulty Tendency to worry in bed

다가 정 잠이 오지 않으면 거실에 나와서 앉아 있다가 잠이 오면 다시 눕는 것을 권한다.

수면 제한법의 암 환자에서의 적용

수면 제한법은 자지 않은 상태로 누워 있는 시간이 길어질수록 수면의 효율이 저하되고 깊은 잠을 자기 어렵게 된다는 것에 기초한 치료법이다. 잠자리에 누워 있었던 모든 침상 시간(time in bed, TIB) 중 실제로 잠을 잔 시간(total sleep time)의 비율을 의미하는 수면 효율(sleep efficiency)이라는 지표는 수면 제한법에서 중요하게 사용된다. 저녁에 잠자리에 들기 시작하여 아침에 잠자리에서 나올 때까지의 시간을 총 침상 시간(TIB)으로 평가하는데, 이 지표에는 낮 동안 누워 있는 시간이 반영되지 못한다. 암 환자들은 누워서 하루를 보내는 경우가 많으므로, 고전적인 방법으로 총 침상 시간을 평가하면 환자의 실제 수면 효율보다 높게 평가될 수가 있다. 암 환자들이 하루 중 누워 있는 총 시간을 반드시 고려해야 하기 때문에, 이를 보완하기 위해 저자는 하루 중 총 침상 시간(total TIB during 24 hours, TIB/d)이라는 개념의 지표를 제안한다(Table 3).²⁷ 수면 효율이 저하되면 수면의 질이 저하되기 때문에 낮 동안 누워 있는 시간을 줄이고 외부 활동을 하는 것이 좋다. 다만, 이를 위해서 암 환자의 피로감을 감소시킬 수 있는 방안이 같이 고려되어야 한다. 빈혈과 같은 기저 내과적 문제를 교정하고, 운동이나 행동 교정 등을 시행해 볼 수 있으며, 증상에 따라서는 정신 자극제 또는 항우울제를 시도해 볼 수 있다.²⁸

Table 3. Sleep parameters for evaluating sleep structure

Abbreviation	Explanation	Definition (not absolute)
SOL	Sleep onset latency	20, 30, 45 min
TIB	Time in bed	7 hr: 11 pm–6 am, 12 am–7 am
TIB/d ²⁷	Total time in bed during 24 hours	7–8 hrs
TST	Total sleep time	7–8 hrs
SE	Sleep efficiency	85%, 90%
WASO	Wake after sleep onset	20, 30, 45 min
PTB ²⁹	Duration from administration of pills to bedtime	<30 min
PTS ²⁹	Duration from administration of pills to sleep onset time	<30 min
PTW ²⁹	Duration from administration of pills to wake up time	7–8 hrs

인지치료의 암 환자에서의 적용

우리나라의 암 환자들에게 흔히 관찰되는 잠에 대한 역기능적 생각이 있는데, “10시에서 2시 사이에 잠을 잘 자지 못하면 면역력이 떨어진다.”와 “잠을 잘 자지 못하면 암이 재발한다.”라는 믿음이다.³⁰ 근거가 전혀 없는 것은 아니다. 전자의 경우 멜라토닌이 면역계에 미치는 영향이라는 의학적 사실에 근거하고 있으며,³¹ 후자의 경우 지나치게 짧거나 긴 수면 시간과 암 발생률 또는 암 환자의 생존율과의 관련성에 근거한다.³² 하지만 암 환자들이 대중매체를 통해 이러한 정보를 접하게 되면 불면증에 대해 과도하게 걱정을 하게 되고, 이는 심한 불안과 두려움으로 이어져 역설적으로 잠을 더 자기 어렵게 만든다. 이에 따른 극도의 스트레스는 체내의 코티솔 농도를 증가시키고 면역력을 저하시킨다.³³ 암 환자에게 인지치료를 시행할 때 중요한 지점은, 환자가 갖고 있는 생각이 일정 부분 사실이라 하더라도 불안이 증폭된다면 오히려 불면증을 악화시키기 때문에, 그 사실에 대해 반복적으로 생각하지 않는 것이 역설적으로 잠을 잘 자게 되는 것임을 이해시키는 것이다.

이완요법의 암 환자에서의 적용

암 환자에 대한 이완요법의 효과는 잘 알려져 있다. 지나친 불안과 긴장은 불면증에 영향을 줄 뿐 아니라 통증이나 오심 등 신체 증상에 대한 민감도를 높인다. 이완요법은 환자의 통증이나 피로감, 불면증을 감소시키는 데 도움이 되며,³⁴ 불안감을 감소시켜 통증 민감도와 불면증에 대한 과도한 걱정을 줄이는 데 효과적이다. 바이오피드백 장비를 이용하여 자율신경계의 조절을 받는 불수의적 생리 활동을 스스로 확인하면서 이완이나 긴장 상태를 조절하도록 훈련할 수 있다.

암 환자에서의 약물치료

암 환자에서 불면증의 약물치료는 일반인에서의 약물치료와 크게 차이가 나지는 않는다. 다만 환자의 내과적 상태나 현재 복용 중인 약물, 현재 시행하고 있는 암 관련 치료들과의 상호작용들을 고려하여야 한다. 또한 불면증을 유발할 만한 기저질환 및 정신과적 스트레스 등을 고려하고 이에 대한 적절한 처치를 하는 것이 우선되어야 한다. 따라서 암 환자의 불면증에 대한 약물치료는, 불면증 자체를 해결하는 방법과 불면증을 유발할 만한 상황을 약물로 해결하는 방법 두 가지로 나누어 생각을 해야 한다.

불면증에 대한 약물치료

일반적으로 불면증 치료로 사용되는 약물은 크게 1) 벤조디아제핀, 2) Z-drug, 3) 항히스타민 효과와 관련된 약제들,

Table 4. Drugs used for insomnia in South Korea

Drugs	Most common dosage (mg)
Benzodiazepines	
Flurazepam*	15–30
Triazolam*	0.125–0.25
Flunitrazepam*	1
Brotizolam*	0.25
Clonazepam	0.5
Non-benzodiazepine	
Non-benzodiazepine GABA modulator (z-class)	
Zolpidem immediate-release*	5–10
Zolpidem controlled-release*	6.25–12.5
Eszopiclone*	1–3
Antidepressants	
Trazodone	25–50
Mirtazapine	7.5–30
Amitriptyline	10–30
Doxepin*	3–6
Antihistamines	
Doxylamine*	25
Diphenhydramine*	25–50
Melatonin	
Prolonged-release melatonin*	2
Antipsychotics	
Quetiapine	25–50
Olanzapine	2.5–5

*approved by Korean Food and Drug Administration. GABA: γ -aminobutyric acid

4) 멜라토닌 등으로 크게 나뉠 수 있다(Table 4).

암 환자는 암의 병기와 시행 중인 치료에 따라 신체 상태가 매우 다르기 때문에, 벤조디아제핀이나 Z-drug 처방 시 환자의 의식 상태 및 신체적 상태에 대해 면밀하게 평가해야 한다. 또한 부가적으로 복용하는 약물도 다양하기 때문에 상호 작용도 고려해야 한다. 일례로, 통증 조절을 위해 마약성 진통제를 복용하고 있다면 마약성 진통제의 부작용 때문에 낮 동안 멍하고 졸리운 경우가 많다. 이 경우에는 벤조디아제핀 계열의 약물을 피하는 것이 좋다.

암 환자의 불면증에 대해 잠을 쉽게 잘 들지 못하는 수면 개시장애인지, 잠을 잘 유지하지 못하는 수면유지장애인지를 구분하는 것이 필요하다. 수면개시장애인 경우 벤조디아제핀이나 Z-drug를 사용해 볼 수 있고, 국내에는 아직 들어와 있지 않지만 멜라토닌 수용체 작용제인 ramelteon 등을 사용해 볼 수 있다. 수면유지장애인 경우는 Z-drug이나, doxepine과 trazodone과 같은 항히스타민 효과를 갖는 항우울

제들을 사용해 볼 수 있고, 55세 이상 환자들에게서는 melatonin 지속형 방출제를 적용해 볼 수 있다. 아직 국내에는 들어와 있지 않지만 orexin 수용체 길항제인 suvorexant도 사용해 볼 수 있다.⁹

수면제를 복용하는 시간을 정해 주는 것도 매우 중요하다. 일반적으로 수면제는 자기 30분 전에 복용하는 것으로 지침을 주고 있다. 그러나 불면증을 호소하는 환자들은 일찍 잠이 들기 위하여 일찍 누워서 수면제를 일찍 복용하는 경향이 있는데,²⁹ 이는 수면제에 대한 만족도를 저하시켜 결과적으로 수면제의 용량을 늘리는 상황을 만들게 된다. 특히 복용 중인 수면제에 만족하는 암 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 수면제를 늦게 복용하고 아침에 일찍 일어나는 경향이 있다.²⁷ 또한 하루 중 총 침상 시간(TIB/d)이 긴 경우 수면제에 대한 만족도가 저하되기 때문에 환자의 불면증을 평가하고 수면제를 처방할 경우 수면제 복용 시간에 대하여 환자와 상의를 하는 것이 중요하다.²⁷

불면증을 유발할 만한 기저질환에 대한 약물치료

불면증의 만성화 과정을 설명하는 3-P 모델에서 유발 요인(precipitating factor)은 불면증 발생에 중요한 역할을 한다. 암을 진단받고 치료하는 도중 발생하는 스트레스, 우울증 및 불안증, 신체적 통증과 피로감, 폐경 후 증상, 수술을 받고 입원해 있는 상황 자체, 항암치료와 방사선 치료 등 매우 다양한 상황들이 유발 요인으로 작용한다. 암 환자를 주로 진료하지 않는 수면 전문가 입장에서 이 문제들을 해결하는 데에는 한계가 있는 것은 사실이나, 암 환자의 불면증을 이해하고 해결하는 데 고려해야 할 중요한 일임에는 틀림없다.

정신과적 증상들 중 환자의 불안감을 줄이기 위하여 벤조디아제핀 계열 항불안제를 사용할 수 있다. 환자의 우울증 해결을 위해서는 항우울제를 주로 사용하는데, doxepine이나 trazodone과 같은 삼환계 항우울제는 고용량을 사용할 경우에 항우울제로서 역할을 하지만 심한 졸림증과 구갈, 심박동에 영향을 줄 수 있어 최근에는 항우울제로는 잘 사용하지 않는다. 대신 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)를 위시한 최신훈 항우울제들을 사용하는 경향이 있다.

암 환자들은 심한 통증 때문에 잠을 잘 못 자는 경우도 많은데,³⁵ 통증 조절을 위하여 마약성 진통제를 사용하다 보면 낮 동안 졸림 증상이 유발된다. 그러다 보면 결국 밤에는 못 자고 낮에 자는 등 일주기리듬에 문제가 발생한다. 이때 벤조디아제핀 계열의 수면제를 사용해도 통증 때문에 수면 효과가 잘 나타나지 않고 결국 낮 동안 졸림 증상만 가중될 수 있다. 따라서 통증 조절을 우선적으로 실시해야 하고, 벤조

디아제핀보다는 doxepine이나 trazodone과 같은 삼환계 항우울제가 통증 조절에도 유리할 수 있다.³⁶

유방암 환자는 에스트로젠 수용체 양성인 경우 tamoxifen을 복용하게 되는데,³⁷ tamoxifen은 선택적 에스트로젠 수용체 조절제(selective estrogen-receptor modulator)로 여성 호르몬을 억제하여 야간의 발한 및 열감 등을 유발한다. 따라서 tamoxifen을 복용하는 환자들은 부작용으로 잠을 듣기가 어렵고, 잠이 들어도 자주 깨는 증상을 호소한다. 비단 tamoxifen을 복용한 유방암 환자뿐 아니라, 양쪽 난소를 제거하게 되는 난소암 환자나, 일부 항암제들 역시 발한 및 열감을 유발한다.³⁸ 이 경우 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI)나 선택적 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 차단제(SNRI)와 같은 약물을 사용해 볼 수 있다. 다만 tamoxifen이 체내 대사 과정에서 cytochrome p450 2D6에 영향을 받기 때문에 상호작용이 없는 venlafaxine을 1차적으로 사용한다.^{39,40}

암 환자의 병기를 평가하는 것도 중요한데, 원발암에서 외부 장기로의 전이 정도에 따라 통증과 신체적 불편감, 심리적 스트레스 등 여러 가지 상황이 변하기 때문이다. 척추로 전이되는 경우에는 똑바로 누워서 잠을 자기가 어렵다. 마약성 진통제로 통증을 조절하더라도 잠을 자는 체위가 불편감을 유발하고 체위 변경이 어려워 잠을 자다가 깨는 경우가 잦다. 뇌 전이가 있는 경우 섬망이나 인지기능장애가 발생할 수 있고 이로 인하여 불면증이 유발되는 경우가 있다. 이 경우, 통상적으로 사용하는 벤조디아제핀이나 Z-drug이 오히려 증상을 악화시킬 여지가 있고, trazodone과 doxepine과 같은 약물은 섬망 환자의 행동 조절에 대한 효과가 크지 않아, quetiapine과 같은 항정신병 약물이 오히려 섬망 증상을 줄이고 불면증을 호전시키는 데 효과적으로 사용될 수 있다.

불면증의 양상을 나타낼 수 있는 다양한 수면장애들

일주기리듬 수면각성장애(circadian rhythm sleep-wake disorder)

암 환자가 피로감으로 인해 낮 동안 오래 누워 있다 보면 야간의 수면에 문제가 발생한다. 일종의 일주기리듬 수면각성장애로도 볼 수 있지만, 진단적으로는 구분이 필요하다. 일주기리듬 수면각성장애는 수면-각성 주기가 앞으로 당겨져 일찍 잠을 자고 일찍 일어나거나(advanced type), 수면-각성 주기가 뒤로 늦춰져 늦게 잠을 자고 늦게 일어나는 경우(delayed type) 등으로 구분된다. 그런데 수면-각성 주기에 문제는 있으나, 그 시간 동안에는 수면을 잘 취하는 것이 보통이다. 암 환자들은 낮 동안 피로감으로 누워 있지만 잠이 드는 것이 아니라 그냥 누워만 있는 경우가 흔하다. 따라

서 진단적으로 일주기리듬 수면각성장애로 진단하기 애매한 경우가 있으나, 그럼에도 불구하고 일주기리듬 수면각성장애의 개념을 파악하는 것은 암 환자의 불면증과 낮 동안의 피로감과 관계를 파악하는 데 도움이 된다. 만약 일주기리듬 수면각성장애로 진단하는 데 무리가 없다면 통상적인 방법에 따라 광치료와 멜라토닌을 사용하여 수면-각성 주기를 정상화시킬 수 있다.

역으로 만성적인 일주기리듬의 장애가 암 발생에 영향을 주기도 한다.⁴¹ 세계보건기구의 International Agency for Research on Cancer는 2007년 교대근무가 암을 유발할 가능성이 있다(group 2A)고 규정하였는데 2011년의 추적관찰 보고서에서 야간 교대근무를 암 위험인자로 보고했다.^{42,43} 멜라토닌은 인체에서 일종의 항암인자로 작용하는데,⁴⁴ 일주기리듬의 장애로 인해 멜라토닌 농도에 변화가 생기는 것과 유방암과의 연관관계가 보고되고 있다.⁴⁵ 특히 야간 교대근무를 하는 여성에게서 유방암 위험도가 증가한다는 연구 결과가 있고 메타연구에서도 동일한 연관성이 보고된 바 있다.⁴⁶ NK 세포의 감소,⁴⁷ 멜라토닌 농도 감소로 인한 IL-2, IL-6의 감소,⁴⁸ 활성산소종(reactive oxygen species)의 증가, 에스트로젠 수용체에 길항제로 작용하는 멜라토닌 농도의 감소 등이 기전으로 거론되고 있다.⁴⁹

수면 관련 호흡장애(sleep-related breathing disorder)

폐쇄성 수면무호흡증은 잠을 자는 동안 호흡이 멈추거나 알아지는 것을 주 증상으로 하는 질환으로, 밤에 잠을 자는 동안 근육 긴장도가 감소하고 흡기 시 상기도에 음압이 걸리면서 쉽게 폐쇄가 일어나게 된다. 산소포화도가 저하되고 쉽게 각성이 되어 자주 깨게 되다 보니 밤 동안 숙면을 못 취하고 낮에 졸림증이 발생하며 사고 위험성이 높아지기도 한다. 수면 관련 호흡장애와 암 발생과의 연관성에 대해서도 연구가 이뤄지고 있는데, 야간의 지속된 저산소증이 암 발생의 위험인자가 될 수 있다는 연구가 있다.⁵⁰ 물론 이에 대한 반론도 있으며,⁵¹ 이 관계가 모든 암종에서 관찰된다고보다는 특정 암종에서만 관찰된다는 주장도 있다.⁵² 반복된 저산소증이 활성산소종을 증가시키고, hypoxia induced factor-1을 통해 p53의 활성화에 역할을 하며,⁵³ 종양의 성장과 전이를 촉진한다고 알려져 있다.⁵⁴ 이 부분에 대해서는 아직은 연구가 더 필요한 실정이다. 다만 임상에서는 두경부암 환자에서 폐쇄성 수면무호흡증의 발생률이 높다는 것은 잘 알려져 있다.⁵⁵

하지불안증후군 및 주기성 사지운동장애

하지불안증후군은 환자가 잠을 잘 이루기 어렵다는 호소를 주로 하기 때문에 수면개시장애를 평가할 때 감별해야 하

는 질환이다. 경우에 따라서는 중간에 자다가 깨는 경우도 흔하기 때문에 수면유지장애 진단 시에도 감별을 요한다. 하지불안증후군은 다리에 불편하고 불쾌한 느낌으로 인해 다리를 움직이고 싶은 충동이 생겨 잠을 잘 이루지 못하는 질환이다. 주로 밤에 잘 나타나며 낮에도 누워 있거나 쉴 경우에 발생할 수도 있다. 암 환자에서 하지불안증후군의 유병률이 높은 편이며 항암 치료 이후 발생한 항암제에 의한 말초신경병증(chemotherapy induced peripheral neuropathy)과 감별을 요한다.⁵⁶ 암 환자에서는 빈혈이 흔하면서 중요한 문제이기 때문에 암 환자에서 하지불안증후군을 평가할 시 반드시 빈혈에 대한 평가를 하는 것이 좋다.⁵⁷

기면병 및 특발성 과다수면증

기면병은 낮졸림증과 탈력발작, 수면마비와 입면 시 환각을 주 증상으로 하는 질환으로 심한 낮졸림증 호소 시 반드시 감별해야 하는 질환이다. 주로 각성을 유지하게 해 주는 신경펩타이드인 orexin/hypocretin 농도 감소와 연관이 있다. 야간 수면다원검사와 함께 주간 수면잠복기반복검사를 시행하여 평균 수면잠복기 8분 이내, sleep-onset rapid eye movement periods 2회 이상 관찰 시 진단이 내려진다. 특발성 과다수면증은 낮졸림증은 심하나 기면병의 진단 기준을 충족하지 못하는 경우 진단이 내려진다. 기면병 환자에서 암 발생 위험도가 증가한다는 보고가 있는데 뇌종양에서 기면병 및 과다수면증의 유병률이 높고,^{58,59} paraneoplastic syndrome과의 연관성도 제기되었다.⁶⁰

결 론

암 환자의 불면증 및 수면장애는 환자의 삶의 질을 저하시키는 불편하면서도 흔한 증상임에도 불구하고, 아직까지는 임상가의 관심을 상대적으로 덜 받고 있는 증상이다. 불면증은 적절한 진단과 치료를 통하여 충분히 개선 가능한 증상이지만, 원인에 대한 파악이나 올바른 수면 습관에 대한 교육 없이 무분별하게 수면제를 사용하다 보면 의존 및 남용의 문제가 발생한다. 이는 암 환자에게서도 다르지 않을 뿐 아니라, 동반된 질환이나 투약하는 약물이 훨씬 더 많은 암 환자에게는 더욱더 중요한 문제라 할 수 있다. 따라서 임상에서 암 환자에게 수면제를 처방하기 전 불면증의 원인을 파악하고 해결하기 위한 노력이 선행되어야 하며, 올바른 수면 습관에 대한 교육 또한 미리 이뤄지는 것이 필요하다. 암 환자에게 특화된 인지행동치료 기법의 개발과 함께 암 환자께 좀 더 안전하게 수면제를 처방할 수 있는 기법들을 개발하는 일이 수면 전문가에게 주어진 과제가 되겠다. 또한 다

양한 일차성 수면장애들이 암 환자에서 어떻게 발현되는지, 암과는 어떠한 연관성을 갖고 있는지를 파악하여 환자의 수면장애를 해결하는 일 역시 아직까지는 임상에서 잘 이뤄지지 않고 있는 분야이다. 본 논문에서 논의된 여러 사항들이 암 환자의 불면증 및 수면장애를 진단하고 해결하는 시스템을 활성화하는 데 도움이 되기를 기대한다.

Acknowledgments

None.

Conflicts of Interest

The author has no potential conflicts of interest to disclose.

ORCID iD

Seockhoon Chung <https://orcid.org/0000-0002-9798-3642>

REFERENCES

1. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10:19-28.
2. Steel JL, Geller DA, Gamblin TC, Olek MC, Carr BI. Depression, immunity, and survival in patients with hepatobiliary carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2397-2405.
3. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:473-481.
4. American Academy of Sleep Medicine. *The international classification of sleep disorders*. 3rd ed. Westchester: AASM, 2001.
5. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001;19:895-908.
6. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2010;28:292-298.
7. Park B, Youn S, Hann CWC, et al. Prevalence of insomnia among patients with the ten most common cancers in South Korea: health insurance review and assessment service-national patient sample. *Sleep Med Res* 2016;7:48-54.
8. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, Fischer P, Farr L. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18:105-114.
9. Chung S. *Korean clinical practice guideline for management of insomnia in adults*. Seoul: Korean Neuropsychiatric Association, 2019.
10. Garland SN, Johnson JA, Savard J, et al. Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1113-1124.
11. Ong J, Suh S. Utilizing cognitive-behavioral therapy for insomnia to facilitate discontinuation of sleep medication in chronic insomnia patients. *Sleep Med Res* 2012;3:1-6.
12. Perlis ML, Jungquist C, Smith MT, Posner D (Trans. Kim JH, Seo SY, Yoon CH). *Cognitive behavioral treatment of insomnia: a session-by-session guide*. Paju: Koonja, 2013.
13. Jacobs GD (Trans. Lee C, Hong JP). *Say good night to insomnia: the six-week, drug-free program developed at Harvard medical school*. Seoul: KIOM, 2004.
14. Korean Society of Sleep Medicine. *Cognitive behavioral treatment guidebook of insomnia*. Seoul: Korean Society of Sleep Medicine, 2017.
15. Morin CM. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 16:33-40.

16. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
17. Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, et al. Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *J Clin Oncol* 2008;26:2464-2472.
18. Bartsch C, Bartsch H, Bellmann O, Lippert TH. Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism. *Cancer* 1991;67:1681-1684.
19. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:398-409.
20. Youn S, Choi B, Yi K, Chung S. Cognitive-behavioral therapy for insomnia for cancer patients. *Korean J Psycho-Oncol* 2017;3:1-10.
21. Zhou ES, Suh S, Youn S, Chung S. Adapting cognitive-behavior therapy for insomnia in cancer patients. *Sleep Med Res* 2017;8:51-61.
22. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:541-553.
23. Rumble ME, Keefe FJ, Edinger JD, Affleck G, Marcom PK, Shaw HS. Contribution of cancer symptoms, dysfunctional sleep related thoughts, and sleep inhibitory behaviors to the insomnia process in breast cancer survivors: a daily process analysis. *Sleep* 2010;33:1501-1509.
24. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:611-635.
25. Graydon JE, Bubela N, Irvine D, Vincent L. Fatigue-reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs* 1995;18:23-28.
26. Matthews EE, Janssen DW, Djalilova DM, Berger AM. Effects of exercise on sleep in women with breast cancer: a systematic review. *Sleep Med Clin* 2018;13:395-417.
27. Youn S, Choi B, Lee S, Kim C, Chung S. Time to take sleeping pills and subjective satisfaction among cancer patients. *Psychiatry Investig* 2020;17:249-255.
28. Andrew BN, Guan NC, Jaafar NRN. The use of methylphenidate for physical and psychological symptoms in cancer patients: a review. *Curr Drug Targets* 2018;19:877-887.
29. Chung S, Youn S, Yi K, Park B, Lee S. Sleeping pill administration time and patient subjective satisfaction. *J Clin Sleep Med* 2016;12:57-62.
30. Chung S, Youn S, Choi B. Assessment of cancer-related dysfunctional beliefs about sleep for evaluating sleep disturbance in cancer patients. *Sleep Med Res* 2017;8:98-101.
31. Mortezaee K, Potes Y, Mirtavoos-Mahyari H, et al. Boosting immune system against cancer by melatonin: a mechanistic viewpoint. *Life Sci* 2019;238:116960.
32. Jiao L, Duan Z, Sangi-Haghpeykar H, Hale L, White DL, El-Serag HB. Sleep duration and incidence of colorectal cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2013;108:213-221.
33. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:617-625.
34. Nooner AK, Dwyer K, DeShea L, Yeo TP. Using relaxation and guided imagery to address pain, fatigue, and sleep disturbances: a pilot study. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:547-552.
35. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-3696.
36. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewski E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain-clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep* 2013;65:1611-1621.
37. Jameera Begam A, Jubie S, Nanjan MJ. Estrogen receptor agonists/antagonists in breast cancer therapy: a critical review. *Bioorg Chem* 2017;71:257-274.
38. Marino JL, McNamara HC, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. *Med J Aust* 2018;208:127-132.
39. Chan CWH, Law BMH, So WKW, Chow KM, Waye MMY. Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:1395-1404.
40. Ramaswami R, Villarreal MD, Pitta DM, Carpenter JS, Stebbing J, Kalesan B. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:231-237.
41. Samuelsson LB, Bovbjerg DH, Roedklein KA, Hall MH. Sleep and circadian disruption and incident breast cancer risk: an evidence-based and theoretical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:35-48.
42. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8:1065-1066.
43. Stevens RG, Hansen J, Costa G, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group report. *Occup Environ Med* 2011;68:154-162.
44. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 2009;13:257-264.
45. Ward EM, Germolec D, Kogevinas M, et al.; IARC Monographs Vol 124 Group. Carcinogenicity of night shift work. *Lancet Oncol* 2019;20:1058-1059.
46. Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med* 2015;16:1381-1387.
47. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol* 1997;158:4454-4464.
48. García-Mauriño S, Pozo D, Calvo JR, Guerrero JM. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J Pineal Res* 2000;29:129-137.
49. Cos S, González A, Martínez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-González C, Sánchez-Barceló EJ. Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer Detect Prev* 2006;30:118-128.
50. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:99-105.
51. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014;186:985-992.
52. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep apnea and cancer: analysis of a nationwide population sample. *Sleep* 2016;39:1493-1500.
53. Wang P, Guan D, Zhang XP, Liu F, Wang W. Modeling the regulation of p53 activation by HIF-1 upon hypoxia. *FEBS Lett* 2019;593:2596-2611.
54. Ytterstian Sletta K, Tveitars MK, Lu N, et al. Oxygen-dependent regulation of tumor growth and metastasis in human breast cancer xenografts. *PLoS One* 2017;12:e0183254.
55. Friedman M, Landsberg R, Pryor S, Syed Z, Ibrahim H, Caldarelli DD. The occurrence of sleep-disordered breathing among patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2001;111:1917-1919.
56. Ostacoli L, Saini A, Ferini-Strambi L, et al. Restless legs syndrome and its relationship with anxiety, depression, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Qual Life Res* 2010;19:531-537.
57. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29:iv96-iv110.
58. Tseng CM, Chen YT, Tao CW, et al. Adult narcoleptic patients have increased risk of cancer: a nationwide population-based study. *Cancer Epidemiol* 2015;39:793-797.
59. Khan RB, Merchant TE, Sadighi ZS, et al. Prevalence, risk factors, and response to treatment for hypersomnia of central origin in survivors of childhood brain tumors. *J Neurooncol* 2018;136:379-384.
60. Landolfi JC, Nadkarni M. Paraneoplastic limbic encephalitis and possible narcolepsy in a patient with testicular cancer: case study. *Neuro Oncol* 2003;5:214-216.