

## 암과 관련된 수면장애 Cancer-Related Sleep Disorders

서 완 석

Wan Seok Seo

### ■ ABSTRACT

Sleep problems and disorders are common in patients with cancer. Sleep of the cancer patients is affected by various factors, including thermoregulatory changes associated with chemotherapy and radiotherapy, cancer related symptoms, such as pain, fatigue, and emotional difficulties. As one of the most common symptoms in cancer patients, fatigue is positively correlated with sleep difficulties. Cytokine is also frequently associated with chemotherapy and radiotherapy. It provokes excessive daytime sleepiness and hypersomnia. Medications for controlling pain, depression, and anxiety can affect sleep of the cancer patients. Medications as well as behavior therapy are reported to be effective for controlling sleep problems, and the physicians need to be accustomed to use the modalities appropriately. This paper reviews causative factors, evaluation, and management of sleep problems and disorders, experienced by cancer patients. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2009 ; 16(1) : 10-15**

**Key words:** Cancer · Sleep disorder · Fatigue · Chemotherapy · Radiotherapy.

10

### 서 론

조기 진단과 치료기술의 발달로 인해 암 환자들의 생존율은 1975년 이후 지속적으로 높아지고 있으며, 이러한 경향은 앞으로 지속될 것이 분명하다. 암 환자들은 정상적인 수면에 영향을 주는 여러 요인들에 의해 수면 장애가 발생할 가능성이 높지만 임상에서는 그 중요성이 과소평가되어 온 면이 많다. 많은 의사들은, 환자들의 수면 장애는 암 자체 또는 암 치료와 관련되어 나타나는 정상적이고 일시적인 반응으로 생각하였고, 환자들도 자신의 수면 문제를 제대로 보고하지 않았다(1,2).

하지만 수면 장애는 암 환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 끼친다. 유방암 환자를 대상으로 한 Pittsburg Sleep Quality Index 평가에서 수면을 잘 취하지 못하는 환자들은 기

능 수행이 떨어지고, 신체적 통증이 더 많으며, 생존율이 낮고, 정신 건강에 더 많은 문제가 있었다(3,4). 다른 연구에서도 불면증은 삶의 만족도와 강한 음의 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다(5).

암 환자들에서 지속적으로 불면증, 수면 시간의 단축, 낮은 수면 효율이 나타날 수 있다(6). 암의 진단, 암의 형태, 단계, 인구학적 특성과 관련된 요인, 생활 방식과 관련된 요인, 암 발생과 관련된 심리학적 요인, 암 자체의 특성과 관련된 요인 및 치료와 관련된 요인들에 의해 환자들의 수면은 영향을 받을 수 있다.

암 환자들에게 수면은 가장 어려움을 겪게 되는 네 가지 영역 중 한가지로 간주된다(7). 새롭게 진단을 받는 암 환자의 30~50%는 수면의 어려움이 보고되며, 입원하는 암 환자에서 불면증은 67%까지 보고되기도 하며, 실제 암 환자의 약 25~50% 정도는 수면제를 비롯한 정신과 약물을 처방 받는다(8).

암 환자들이 겪게 되는 수면 장애는 다양한 원인에 의해 발생한다. 첫째, 인구학적인 요인으로 이에는 연령, 성별에 따른 암 발생의 차이 등이 해당된다. 둘째, 암 진단 및 치료 과정에서 발생하는 심리적인 요인으로 우울, 불안, 스트레스 등이 해당된다. 셋째, 암 자체와 관련된 요인으로 이

영남대학교 의과대학 정신과학교실  
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea  
Corresponding author: Wan Seok Seo, Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Yeungnam University, 7 Daemyung dong, Daegu 705-717, Korea  
Tel: 053) 620-3344, Fax: 053) 629-0256  
E-mail: sws3901@ynu.ac.kr

에는 통증, 활동성의 감소, 특정 호르몬 및 cytokine의 분비 등이 해당된다. 넷째, 암 치료와 관련된 요인으로 항암치료, 방사선치료, biotherapy 등과, 암 환자들의 증상을 관리하기 위해 사용하는 여러 가지 약물에 의한 영향 등이 해당된다.

본 논문에서는 암 환자에서 흔히 발생하는 수면 장애에 대한 다양한 요인, 평가, 치료에 대해 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 수면 장애와 관련된 요인

#### 1) 인구학적 특성과 관련된 요인

모든 암의 76%는 55세 이상에서 진단을 받는 것으로 알려져 있기 때문에 많은 암 환자들은 연령과 관련된 수면 질환의 위험성을 가지고 있다. 연령은 수면에 가장 많은 영향을 끼치는 요인으로 알려져 있다. 노인들은 수면 시간의 감소, 수면 분절의 증가, 낮 동안의 졸음 등 연령과 관련된 항상성/일주기 리듬과 관련된 특성을 가진다. 야간노, 자율신경계의 활동성 증가는 각성에 대한 예민도를 높이게 되며 일주기 리듬의 강도를 감소시킨다. 광수용성(photoreception)을 담당하는 망막 신경절은 멜라토닌의 분비와 관련이 있어서 수면의 시작에 중요한 역할을 한다(9). 광수용성에 중요한 역할을 하는 렌즈의 투과도는 나이에 따라 변화하게 된다. 예를 들어 65세의 사람은 10세의 아동에 비해 0.3배 정도의 투과도만 가지는데, 이는 노인들에서 수면 장애에 취약한 원인이 된다(10). 폐쇄성 수면 무호흡증, 주기적 사지운동증, 하지불안 증후군, 불면증과 같은 수면 질환 역시 노인 인구에서 더 많이 발생한다(11).

암 환자들에게서 가벼운 운동을 하는 것은 호르몬의 수준의 변화(예 ; 낮은 코티솔, interleukin-6의 수준, 높은 serotonin 수준 등)를 일으켜 피로감, 수면장애, 우울증상을 개선시켜 주는 것으로 알려져 있기 때문에 규칙적인 생활을 하고, 적절한 생활의 자극에 노출하는 것은 암 환자의 수면 건강에 중요한 요인이다(12).

#### 2) 암 발생과 관련된 심리학적 요인

암 환자들은 진단 및 치료 과정에서 스트레스를 받고 새로운 상황에 적응해야 하기 때문에, 이와 관련된 수면 장애를 경험할 가능성이 높다. 우울증은 암 환자들이 가장 흔히 경험하는 정서적인 어려움이다. 암 환자의 38% 정도에서 우울증을 경험하는 것으로 알려져 있으며, 치료가 진행되면서 우울증이 악화되는 경향이 있다(13). 많은 의사들은 그들의

우울증은 치료 도중 발생하는 정상적인 과정으로 생각하여 치료의 필요성을 느끼지 않기 때문에 암 환자들의 우울증은 장기화되는 경향이 많다(14,15). 불안 증상 역시 암 환자들이 흔히 경험하는 정서적 어려움이다. 난소암 환자의 30~70%는 중등도 이상의 불안 증상을 경험하는 것으로 알려져 있다(16).

암 환자들이 흔히 경험하는 불안 및 우울 증상은 수면에 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다(17). 우울증이 있는 환자들은 서파 수면의 감소, REM 수면 잠복기의 단축, REM 수면 비율의 증가와 같은 수면의 변화를 겪게 된다(18). 불안이 있는 경우 입면 잠복기의 증가, 각성 횟수의 증가, 서파 수면의 감소 등 수면 항상성에 영향을 끼치게 된다.

이들 환자들에게서 항우울제를 사용하는 것은 우울증 뿐 아니라 수면의 양적, 질적인 면을 개선시켜 주기도 한다(19,20).

#### 3) 암 자체의 특성과 관련된 요인

암 환자들은 통증, 활동 양상의 변화, 호르몬의 변화, cytokine 분비 등과 같은 여러 가지 상태를 경험하게 된다.

암 환자들의 80%는 통증을 경험하게 된다(21). 통증을 가지고 있는 환자들의 30~60%는 수면에 영향을 받고 있으며 수면 장애의 정도는 통증과 반비례한다(22). 암 환자에서 통증을 잘 조절할 경우 불면증의 발생과 중등도는 감소된다(23). 심리적인 요인도 통증을 강화시키는 요인이 될 수 있다. 우울증이 심할수록 통증의 강도는 높으며, 통증의 역치가 낮은 경우 수면 장애도 더 많이 발생한다(24). 수면의 질은 다음날의 기분을 예측할 수 있는 인자로 알려져 있다(25).

암과 관련된 또 다른 증상 중 피로감은 흔히 관찰된다. 비록 그 관련성에 대해서는 완전히 밝혀지지는 않았으나, 암 환자들에서 암과 관련된 수면 질환과 암 관련 피로감은 동시에 발생하는 경향이 있다(26). 많은 연구에서 수면 문제에 대한 자가 보고와 피로감은 강한 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다(27,28).

피로감은 환자의 임상 상태 뿐 아니라 항암치료와도 많은 관련이 있다. 항암치료를 받는 환자의 80% 이상에서 피로감을 느껴 생활의 질에 영향을 끼치고 있는 것으로 알려져 있다(29). Servaes 등(30)은 유방암 환자 생존자들에서 치료가 종결된 후 삶의 질에 대한 차이에 대한 검토를 하였는데, 심각하게 피로감을 경험한 여성들은 그렇지 않은 여성들에 비해 유의하게 많은 수면 장애를 경험하는 것으로 보고하였다.

활동성, 사회적 상호작용, 적절한 빛 노출은 수면의 양과 질을 향상시키는 중요한 요인이다(31). 환경적인 요인들은

인간의 내적 시계를 24시간 주기로 맞추는 데 중요한 역할을 한다. 하지만 암 환자들의 낮은 활동성은 24시간의 수면-각성 주기를 유지하는 데 어려움을 겪는 것으로 보고되고 있다(32). 암 환자들은 활동성이 적기 때문에 빛의 노출이 줄어들어 있을 뿐 아니라 규칙적 식사, 사회 활동과 같은 중요한 환경적 실마리가 적다(33).

암환자들은 cortisol과 멜라토닌의 분비에서 일주기 양상이 둔화되거나 불규칙적인 경향이 있다고 알려져 있다(34,35). 일주기 리듬의 변형은 수면 시간의 감소, 수면 양상의 불규칙, 낮동안의 졸음과 관련이 있다. 멜라토닌의 분비는 빛에 의해 조절을 받아 중심 체온의 조절에 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 환경적으로 빛에 노출이 적을 수 밖에 없는 환경에서 살아가는 노인 환자들은 낮은 멜라토닌 수준을 가지게 되며 이에 따라 수면의 어려움도 같이 겪게 된다(36). 밝은 빛을 보충하는 것은 멜라토닌의 분비와 수면의 질을 높여주는 효과가 있다. 암환자에서도 광선치료는 수면을 향상시키는 효과가 있다.

또 하나의 요인으로는 cytokine을 들 수 있다. Cytokine은 세포와 조직의 기능을 조절할 뿐 아니라 신경 및 면역계에서 중요한 역할을 한다. 동물에게 실험적으로 cytokine을 투여했을 경우 암 환자들이 경험하는 우울, 피로감, 수면의 장애, 인지기능의 저하와 같은 행동적인 특징을 가지는 소위 “병행동증후군(sickness behavior syndrome)”으로 알려진 행동을 유발하는 것으로 알려져 있다(37). Cytokine은 중심 체온을 조절하는 역할을 하기 때문에 수면에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. Cytokine중 일부는 prostaglandin E2를 분비하여 체온을 상승시킬 뿐 아니라 시상 하부에서 corticotrophin releasing factor(CRF)의 분비를 자극하여 체온 조절에 영향을 줘 수면-각성 상태를 변화시킨다. 암세포는 cytokine을 생성하기 때문에 환자들의 혈액, 복수, 소변 등에서는 증가된 cytokine이 관찰된다(38,39). 암 환자에서 관찰되는 과도한 주간 졸음과 과도한 수면 시간은 비렘수면을 촉진하는 작용을 하는 interleukin-1(IL-1)의 증가와 관련이 있다(40). Cytokine은 또한 암 환자들의 우울증과도 관련이 있다. 수면을 취하지 못했을 경우 염증반응을 증가시켜 cytokine의 분비를 증가시키며, 반대로 IL-6와 같은 cytokine이 증가될 경우 수면 잠복기가 증가되거나 서파수면이 감소되는 등의 영향을 끼치게 된다(41).

#### 4) 치료와 관련된 요인

암 환자들은 여러 가지 치료를 받게 된다. 항암요법, 생물요법, 방사선 요법, 약물치료 등과 같은 다양한 치료들은 수면의 조절에 영향을 끼치게 된다.

항암치료가 수면에 미치는 영향에 대한 객관적인 검사 자료가 상당히 제한되어 있기 때문에 항암치료의 영향에 대해서 자세히는 알 수 없으나, 항암치료를 받는 사람들은 다양한 형태로 수면에 영향을 받고 있는 것은 분명하다(27,42). 항암치료나 Tamoxifen과 같은 생물요법은 폐경기 증상들을 일으키며, 이 중 발한이나 안면 홍조와 같은 증상들은 수면 장애와 관련된다. 야간 홍조는 에스트로겐의 부족에 의해 발생하는 현상으로 환자의 일상생활, 기분, 수면에 영향을 준다(43). 안면홍조는 난소절제, tamoxifen의 사용, aromatase 억제제의 사용과 같은 치료의 흔한 부작용이다. 항암요법을 받는 여자 환자의 78%, tamoxifen을 사용하는 환자의 72%, 유방암 환자의 48%에서 발생하며 이는 야간 각성, 하지 불안증과 관련이 있다(44-46). 정상적인 폐경기 환자들의 경우에도 안면홍조가 나타날 수 있으나 이들의 수면과 유방암 환자의 치료 중 나타나는 안면 홍조에 의한 수면의 양상은 다르다.

앞서 언급한 cytokine은 항암치료 또는 방사선 치료의 보조적인 치료로 함께 사용되기도 한다(39). 이들은 주간의 졸음, 우울증 등과 관련이 있고 수면 항상성에 영향을 주게 된다(47).

방사선 치료를 받고 있는 환자들은 주간의 졸음이나 야간의 수면에 영향을 받는다(48). 비록 방사선 치료가 수면에 영향을 미치는 기전에 대한 연구들은 많지 않지만 이 역시 cytokine과 관련되어 있을 것으로 추정하고 있다(49). 방사선 치료 초기 4주간 IL-1은 증가되며, 수면 시간과 혈청의 IL-1 농도는 상관관계가 있다(50).

암 환자들은 질병 과정을 치료할 목적으로 또는 여러 가지 증상을 조절할 목적으로 다양한 약물을 사용하게 되는데, 그 중 일부 약물들은 수면의 구조에 영향을 끼친다. 유방암 환자에게 나타나는 안면 홍조를 치료하기 위해 paroxetine과 같은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI)가 사용되는 데 이는 렘수면을 억제시키고 총수면시간을 단축시키게 된다(51). 또한 불안 및 초조 등의 증상을 조절하기 위한 벤조디아제핀은 서파수면과 렘수면을 감소시키고 2단계 수면을 증가시킬 뿐 아니라 렘수면 잠복기를 단축시키게 된다.

## 2. 평 가

암과 관련한 수면 장애의 평가에서는 병력에 대한 자세한 평가가 가장 중요하다. 특히 통증, 호흡 곤란, 두통, 안면 홍조, 사지운동, 잦은 배뇨, 오심, 구토 등과 같이 수면 장애의 원인이 될 수 있는 증상들에 대해 평가하는 것이 아주 중요하다. 이들을 평가하기 위해 구조화된 표준화된 평가 도

구는 간과하기 쉬운 수면 관련 증상들을 평가하는 데 유용하게 사용될 수 있다.

우울이나 불안과 같은 정신과적 문제는 암 환자의 수면장애와 밀접한 관계가 있기 때문에 이에 대한 평가가 필요하다. 또한, 심하게 코를 골거나 수면 중 무호흡증이 관찰될 경우, 수면 중 하지의 심한 운동이 관찰될 경우, 또는 사지의 저림이나 이상 감각이 심할 경우 수면다원검사를 고려해 보아야 한다.

### 3. 치 료

#### 1) 약물치료

Zolpidem은 gamma-aminobutyric acid 효현제로 작용하며, 벤조디아제핀과 다른 기전에 작용하여 수면에 영향을 미친다(52). 암 환자에서 사용했을 때의 효과에 대한 연구 결과는 아직 명확하지 않다(53). 벤조디아제핀은 수면을 조절하기 위해 가장 많이 사용되는 약물이기도 하다. 하지만 장기간 사용하였을 경우 오히려 수면의 분절이 발생할 수 있고, 의존성이 생기는 단점이 있다. 모든 벤조디아제핀은 단기간 사용하고, 간헐적으로 사용하는 것이 추천된다(54).

수면 시작의 어려움이 있는 환자들에게는 단기 작용형 벤조디아제핀, zolpidem, zaleplon과 같이 빠른 시간내에 작용하는 약이 도움이 될 수 있다. 하지만 단기 작용형 벤조디아제핀은 반동 불면증이 발생할 수 있기 때문에 주의가 필요하다. 아침에 일찍 깨거나 낮 동안의 불안이 심한 환자서는 중간 정도의 작용시간을 가지는 약물이 도움이 된다. 반감기가 긴 약물은 축적되어 낮 동안의 진정작용이 증가될 수 있고, 섬망이 생길 가능성이 있기 때문에 주의가 필요하다.

항우울제는 암 환자의 수면 장애를 치료하기 위해 흔히 사용한다. 우울증이 동반되는 불면증 환자에게는 특히 1차 선택약으로 항우울제를 사용한다. 삼환계 항우울제는 신경병성 통증에 효과가 있다(55). Amitryptilene, imipramine, doxepin, desipramine 등이 많이 사용된다. 진정작용, 기립성 저혈압, 변비, 항콜린성 작용 등이 흔히 나타나는 부작용이다. Mirtazepine은 식욕 촉진 작용과 진정 작용이 동시에 있으며, 부작용에서 유리한 점이 많아 효과적인 약물이다(20).

항정신병 약물은 섬망이 있는 불면증 환자의 치료에 도움이 된다(56,57). 섬망은 말기 암 환자의 86%에서 나타나는 흔한 현상이며 섬망의 전조 증상으로 수면 장애가 흔히 관찰된다. 섬망이 있을 경우 진정작용이 있는 수면제 단독 사용은 섬망을 오히려 악화시킬 수 있으나, 항정신병 약물은 섬망을 호전시키고 인지기능을 향상시킨다(58).

#### 2) 행동치료

행동치료는 교정 효과의 지속성이 길고, 약물 상호작용에 대한 우려가 없다는 장점이 있다. 하지만 암이 진행된 환자들에게는 사용할 수 없고, 새로운 행동을 학습하는 데 어느 정도의 에너지가 필요한 단점이 있다. 긴장이완법, 수면제한법, 자극조절법, 인지치료 등이 이에 해당된다. 긴장이완법에는 점진적 근육 이완법, 명상, 상상 기법, 복식 호흡 등이 있다. 자극조절법은 수면과 침대와의 연상을 새롭게 하도록 만드는 행동치료법이다. 환자들은 잠이 들때만 침대에 가도록 교육을 받는다. 자극조절법은 수면을 유도하는 데 있어서 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다.

## 결 론

암 환자의 치료 목표 중 삶의 질은 중요한 영역 중 하나이며, 이에 따라 수면 장애의 원인과 치료도 중요한 역할을 한다. 많은 암 환자들은 여러 이유로 인해 다양한 형태의 수면 장애를 경험하게 된다. 이들 환자들에 대한 정확한 평가와 적절한 치료는 환자의 삶의 질을 높이는 데 중요한 역할을 하지만, 의사들은 암 환자들의 수면 문제에 평가 및 치료에 대한 인식의 정도는 아직 낮은 편이다. 암에 의한 증상, 암 환자들이 흔히 경험하는 정서적 어려움, 연령 등과 같은 요인으로 발생율이 높은 수면 장애에 대한 이해와, 이에 대한 체계적인 병력 청취 및 평가는 이들이 가지고 있는 문제를 해결하는 데 중요하다. 약물치료 및 행동치료를 정확하게 사용하는 것은 중요하며, 이들 치료법은 일차 의료 상황에서도 적용할 수 있기 때문에 임상가들이 이에 대해 익숙해질 필요가 있다.

암 환자들이 겪는 수면 장애의 원인, 치료에 대한 잘 고안된 연구들이 부족하다. 말기 암 환자들이 겪는 수면 장애에 병태 생리와 치료에 대한 많은 연구들을 기대한다.

**중심 단어** : 암 · 수면 장애 · 피로 · 화학 요법 · 방사선 요법.

## REFERENCES

1. Savard J, Simard S, Blanchet J, Ivers H, Morin CM. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001;24:583-590
2. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001;19:895-908
3. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213
4. Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC, Kasproicz S, Durrence HH. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:471-480

5. Lis CG, Gupta D, Grutsch JF. The relationship between insomnia and patient satisfaction with quality of life in cancer. *Support Care Cancer* 2008;16:261-266
6. Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1380-1387
7. Malone M, Harris AL, Luscombe DK. Assessment of the impact of cancer on work, recreation, home management and sleep using a general health status measure. *J R Soc Med* 1994;87:386-389
8. Stiefel FC, Kornblith AB, Holland JC. Changes in the prescription patterns of psychotropic drugs for cancer patients during a 10-year period. *Cancer* 1990;65:1048-1053
9. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 2000;20:600-605
10. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1439-1444
11. Matheson JK. Sleep disorders in the elderly. *Med Health R I* 2008;91:144-146
12. Payne JK, Held J, Thorpe J, Shaw H. Effect of exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances, and depressive symptoms in older women with breast cancer receiving hormonal therapy. *Oncol Nurs Forum* 2008;35:635-642
13. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 2007;110:1665-1676
14. Gross AF, Smith FA, Stern TA. Is depression an appropriate response to having cancer? A discussion of diagnostic criteria and treatment decisions. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:382-387
15. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1011-1015
16. Sukegawa A, Miyagi E, Asai-Sato M, Saji H, Sugiura K, Matsumura T, Kamijyo A, Hirayasu Y, Okamoto N, Hirahara F. Anxiety and prevalence of psychiatric disorders among patients awaiting surgery for suspected ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:543-551
17. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatry Research* 2003;37:9-15
18. Avery DH, Wildschiodt G, Smallwood RG, Martin D, Rafaelsen OJ. REM latency and core temperature relationships in primary depression. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74:269-280
19. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT3 antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16:351-354
20. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kim YC, Kim KS, Kim KM, Yang SJ, Yoon JS. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:75-83
21. Higginson IJ, Hearn J. A multicenter evaluation of cancer pain control by palliative care teams. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:29-35
22. Strang P. Emotional and social aspects of cancer pain. *Acta Oncol* 1992;31:323-326
23. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-257
24. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997;20:267-277
25. Totterdell P, Reynolds S, Parkinson B, Briner RB. Associations of sleep with everyday mood, minor symptoms and social interaction experience. *Sleep* 1994;17:466-475
26. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18:743-753
27. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1689-1696
28. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Imoto S, Nakano T, Mikami I, Hosaka T, Uchitomi Y. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000;8:215-222
29. Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jone V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care* 2001;10:245-255
30. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002;13:589-598
31. Naylor E, Penev PD, Orbeta L, Janssen I, Ortiz R, Colecchia EF, Keng M, Finkel S, Zee PC. Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep* 2000;23:87-95
32. Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, Giacchetti S, Jami A, Bogdan A, Lellouch J, Misset JL, Touitou Y, Levi F. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res* 2000;6:3038-3045
33. Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ, Kronauer RE, Rizzo JF 3rd, Czeisler CA. Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1998;274:R991-996
34. Bartsch C, Bartsch H, Schmidt A, Ilg S, Bichler KH, Fluchter SH. Melatonin and 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms in serum and urine of primary prostate cancer patients: evidence for reduced pineal activity and relevance of urinary determinations. *Clin Chim Acta* 1992;209:153-167
35. Payer J Jr, Huorka M, Duris I, Ondrejka P, Kratochvilova H, Ilkova M, Holeczy P. Circadian rhythmicity of plasma somatostatin, gastrin and cortisol in colon cancer patients. *Hepatogastroenterology* 1997;44:72-77
36. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:129-134
37. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001;15:7-24
38. Ardestani SK, Inerra P, Solkoff D, Watson RR. The role of cytokines and chemokines on tumor progression: A review. *Cancer Detect Prev* 1999;23:215-225
39. Dunlop RJ, Campbell CW. Cytokines and advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:214-232
40. Krueger JM, Takahashi S, Kapas L, Bredow S, Roky R, Fang J, Floyd R, Renegar KB, Guha-Thakurta N, Novitsky S. Cytokines in sleep regulation. *Adv Neuroimmunol* 1995;5:171-188
41. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1573-1579
42. Berger AM, Higginbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:1443-1448
43. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, Ruud C, Palamara L, Keith T. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:5022-5026
44. Mourits MJ, De Vries EG, Willemsse PH, Ten Hoor KA, Hollema H,

- Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855-866
45. Carpenter JS, Gautam S, Freedman RR, Andrykowski M. Circadian rhythm of objectively recorded hot flashes in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause* 2001;8:181-188
  46. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, Cunningham L, Studts J, McGrath P, Kenady D, Sloan D, Munn R. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer* 1998;82:1682-1691
  47. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2143-2151
  48. Miaskowski C, Lee KA. Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:320-332
  49. Belka C, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity--molecular and cellular mechanisms. *Br J Cancer* 2001;85:1233-1239
  50. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:196-200
  51. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:337-345
  52. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:227-238
  53. Voshaar RC, van Balkom AJ, Zitman FG. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: a controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:301-306
  54. Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd. Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997;336:341-346
  55. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400
  56. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002;43:175-182
  57. Akechi T, Uchitomi Y, Okamura H, Fukue M, Kagaya A, Nishida A, Oomori N, Yamawaki S. Usage of haloperidol for delirium in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996;4:390-392
  58. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobson P. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-237