

# 수면 장애와 암

## Sleep Disturbance and Cancer

반 우 호 · 이 상 학

Woo Ho Ban, Sang Haak Lee

### ■ ABSTRACT

Sleep disturbances are commonly encountered problems in cancer patients. Sleep has a role in maintenance of immunity, metabolism, and quality of life but little has been known about the prevalence, risk factors, and effects on prognosis of sleep disturbances in patients with cancer. Also little attention has been made on proper assessment and management of sleep disorders in these patients. Recently, there have been some reports that sleep disorders are related with development of many cancers such as breast, colorectal, prostate, and endometrial cancers. An intermittent hypoxia and a disruption of circadian rhythm are considered as one of the possible mechanisms of cancer developments. More aggressive evaluation and meticulous management of sleep disturbances in cancer patients are essential to improve quality of life as well as prognosis. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2013 ; 20(1) : 10-14**

**Key words:** Sleep disorder · Cancer · Hypoxia · Circadian rhythm.

10

### 서 론

수면 장애는 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신경정신과적 질환, 비만 등 다양한 의학적 문제들과 연관성이 높은 것으로 알려져 있으며, 이에 대한 여러 연구들이 이루어져 왔다(Parish 등 2009). 반면 암 환자에서 수면의 질에 대한 평가와 수면 장애와 암 발생에 대해서는 연구가 부족하였으나, 최근 암으로 인한 사망 및 의료비 증가 등이 주요 사회 문제로 대두됨에 따라 2000년 이후부터는 수면과학 관련 영역에서도 수면 장애와 암과의 관련성에 대한 논의가 활발히 이루어 지고 있다. 수면 장애는 암 환자의 진단 및 치료 과정에서 통증, 우울증 등

과 같이 빈번하게 야기되는 문제이며(Davidson 등 2002), 근래에는 수면 장애가 암 발생과 연관이 깊다는 연구 결과 또한 보고되고 있다(Campos Rodriguez 등 2013).

### 본 론

#### 1. 암 환자의 수면 장애

##### 1) 암 환자의 정서적 문제

암 환자는 질병의 진행, 통증, 기력 및 입맛의 저하 등 신체적 변화를 경험하며, 이와 함께 정서적으로도 다양한 문제에 직면하게 된다. 독일에서 1,721명의 암 환자를 대상으로 한 설문조사에 따르면(Herschbach 등 2004) 질병의 진행에 대한 두려움, 무기력감과 나약함, 통증 발생에 대한 두려움, 수면 장애 등이 암 환자의 주요한 정서적 문제임을 확인할 수 있었고, 약 20%의 환자는 수면 장애를 가장 중요한 문제로 인식하였다.

##### 2) 암 환자의 수면 장애의 유병률

보고된 바에 의하면 적게는 암 환자의 20%, 많게는 96%에서 불면증과 과도한 졸림, 수면 중 호흡곤란 등과 같은 다양

.....  
**Received:** May 21, 2013 / **Revised:** June 9, 2013

**Accepted:** June 10, 2013

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

*Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Corresponding author: Sang Haak Lee,** Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea, 620-56 Jeonnon 2-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-709, Korea

Tel: 02) 958-2114, Fax: 02) 968-7250

E-mail: mdlee@catholic.ac.kr

한 양상의 수면 장애를 호소하였다(Davidson 등 2002 ; Le Guen 등 2007 ; Reyes Gibby 등 2007). 이와 같은 높은 유병률에도 불구하고, 수면 장애는 환자 및 의료진들에게 암 자체, 혹은 통증 등과 같은 제반 문제들로 인해 저평가 되고, 이로 인해 적절한 진단 및 치료가 이루어지지 못하는 경우가 많다(Mystakidou 등 2007 ; Mystakidou 등 2007). 암 종류에 따른 차이를 보면 폐암 환자에서 다른 암 환자들에 비해 수면 장애의 유병률이 높은 것으로 나타났는데, 이는 폐암 환자의 생존율이 낮아 신체적, 정서적 스트레스 상황에 더욱 취약하고, 폐암 환자의 많은 수에서 만성 폐쇄성 폐질환과 같은 수면 장애와 연관된 질환 빈도가 높기 때문으로 여겨진다(Davidson 등 2002).

### 3) 암 환자의 수면 장애의 유발요인

암 환자의 수면 장애는 유전적, 신체적, 정서적 원인 및 치료 과정에서의 다양한 처치 등에 의해 유발 및 악화된다. 수면 장애 중 대표적인 것이 불면증으로, Savard 등은 암 환자에서 불면증을 유발 및 악화시키는 인자들을 다음과 같이 크게 3가지로 나누어 설명하고 있다(Savard와 Morin 등 2001).

#### (1) 선행 인자(Predisposing factors)

환자 개개인의 불면증에 취약한 유전적 혹은 내재된 요인이 해당되며, 과다각성성향, 여자, 고령, 불면증의 가족력, 불면증의 과거력, 신경정신과적 질환의 과거력이 있는 환자에서 불면증이 유발되기 쉽다.

#### (2) 유발 인자(Precipitating factors)

앞서 설명한 선행 인자를 갖는 환자들 암의 진행, 혹은 암의 치료과정에서 다양한 상황들을 접하게 되며, 이 경우 불면증이 유발된다. 이에 해당하는 요인으로 수술, 입원, 항암 혹은 방사선 치료, 호르몬 치료, 통증, 섭망 등이 있다.

#### (3) 지속 인자(Perpetuating factors)

한번 유발된 불면증은 수면습관의 변화와 함께 수면에 대한 잘못된 인식을 갖게 하여, 오랜 시간 동안 불면증을 지속, 악화시킨다. 이러한 요소로 비정상적인 수면 주기의 형성, 침상에서의 과도한 시간 소비, 수면 장애에 대한 잘못된 평가 등이 있다.

### 4) 암 환자에서 수면 장애의 영향

수면 장애는 환자의 심리, 정신 및 신체에 영향을 미쳐 삶의 질 저하를 초래하고 면역, 대사 기능의 저하를 유발하는 것으로 알려져 있으며(Akashiba 등 2002 ; Irwin 등 2002 ; Rey-

nolds 등 2012), 암 환자의 예후와 생존율 저하와도 밀접한 관련이 있다(Nieto 등 2012).

#### (1) 심리, 정신적 영향

Guo 등은 암 환자에서 우울증을 유발하는 주요 인자 중 하나로 불면증을 제시하였으며, 따라서 암 환자에서 수면 장애가 잠재적인 우울증의 지표가 될 수 있음을 밝혔다(Guo 등 2006). 또한 Donovan 등은 암 환자에서 수면 장애가 피로감, 우울증과 관련이 깊고, 이러한 일련의 증상들이 중첩되어 나타남을 보고했다(Donovan과 Jacobsen 등 2007).

#### (2) 통증

통증은 암 환자들에서 겪는 가장 흔한 증상으로 암 환자의 50%에서 많게는 90%가 이를 경험하는 것으로 알려져 있다. 통증은 정상적인 수면을 방해하는 가장 흔한 요소로 환자가 느끼는 통증의 강도와 총 수면 시간은 반비례한다. 또한 최근에는 수면 부족이 통증의 역치를 낮추어 통증에 더욱 민감하게 반응하게 한다는 연구 결과 또한 보고되었다(Sateia 등 2008).

#### (3) 면역 및 대사기능 저하

만성적인 수면 부족은 면역세포의 기능 및 사이토카인의 분비에 영향을 미쳐 면역기능 저하를 유발하며(Patel 등 2009), 대사기능의 저하와도 관련이 깊어, 탄수화물 대사 및 내분비 기능 변화를 초래하고, 인슐린 저항성의 증가 및 비만, 고혈압을 유발하는 것으로 알려져 있다(Spiegel 등 1999). 이와 같은 면역 및 대사기능의 저하는 암 환자의 질병 발생 및 악화와도 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다(Levy와 Wise 등 1987).

#### (4) 사망률의 증가

수면 장애와 암 사망률의 연관 관계에 대한 몇몇 연구가 있었으나, 수면 무호흡증 외에는 그 상관 관계가 명확히 밝혀지지 않았다. 일례로 수면 시간과 총 사망률은 U-형 관계를 갖는 것으로 생각되나 명확한 근거는 아직 부족한 실정이다(Kurina 등 2013). 수면 무호흡증은 수면 장애 영역 중 여러 역학 연구가 가장 활발히 이루어진 분야이다. 주로는 심혈관계 질환과의 연관성에 대한 연구가 이루어져, 수면 무호흡증 환자에서 심혈관 질환의 이환율 및 사망률이 증가한다는 보고가 있었다(Kendzerska 등 2013 ; Yaggi 등 2005). 최근에는 암과의 관련성에 대한 연구가 진행되어, 2012년 Nieto 등은 1,522명의 위스콘신 수면 코호트(Wisconsin sleep cohort)를 통해 22년간 암 환자의 사망률 변화를 추적 관찰한 결과, 수면 무호흡증이 암 사망률을 증가시키는 요인으로 작용하며, 이는 수면 무호흡증의 정도 및 저산소증의 정도를 반

영하는 지표인 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, AHI), 저산소혈증 지수(hypoxemia index ; percent sleep time below 90% oxyhemoglobin saturation)와 용량 의존성의 관계를 갖는 것을 밝혔다(Nieto 등 2012).

## 2. 수면 장애와 암 발생

수면 장애와 암 발생의 관련성에 대해서는 아직도 많은 연구가 필요하다. 수면 무호흡증 또는 수면시간과 암 발생률의 상관 관계에 관한 연구를 통해 수면 장애가 암 발생을 증가시키는 기전을 크게 2가지 경우로 나누어 생각해 볼 수 있다.

### 1) 간헐적인 저산소증과 산화 스트레스

간헐적인 저산소증과 산화 스트레스는 앞에서 언급한 바와 같이 암 환자에서의 사망률을 증가시키며, 동물 실험을 통해 종양의 형성과 진행, 전이를 촉진하는 것이 밝혀졌다(Almendros 등 2012 ; Almendros 등 2013). 간헐적 저산소증 상태는 활성산소(reactive oxygen species) 및 저산소 유도 인자-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ) 등을 생성하고, 이는 혈관 내피 세포 증식인자(vascular endothelial growth factor)와 같은 혈관 형성 전구체(proangiogenic mediator)를 발현시켜 종양의 성장을 돕는다(Carmeliet 등 1998 ; Rofstad 등 2010). 이러한 이론적 배경을 바탕으로 최근 스페인에서 4,910명의 코호트를 대상으로 수면 무호흡증을 갖는 환자에서의 암 발생률에 대한 연구를 진행하였으며, 65세 미만의 남자환자에서 수면 무호흡증의 정도가 심할수록 암 발생률이 증가한다는 결과를 확인하였다(Campos-Rodriguez 등 2013). 간헐적인 저산소증과 암 발생의 관계에 대한 전향적 조사 및 종양의 위치, 종양의 아형에 따른 관련성에 대해서 추가적인 연구가 필요하다.

### 2) 생체리듬의 변화 및 멜라토닌 분비 저하

수면 장애로 인한 생체 리듬의 변화는 인체 내 면역 기능, 내분비 기능의 이상을 초래한다(Bollinger 등 2010 ; Goichot 등 1998). 이러한 생체 리듬의 변화와 관련된 대표적인 호르몬인 멜라토닌은 뇌의 송과선에서 분비되며, 주로 밤에 분비가 촉진되고 낮에 억제된다. 멜라토닌은 생체 리듬을 관장하는 호르몬이지만, 종양의 발생 및 성장을 억제하고, 면역 기능을 활성화하는 것으로 알려져 있다(Blask 등 2009). 여러 역학 연구에서 야간 근무자의 경우 유방암(Schernhammer 등 2006 ; Schernhammer 등 2001), 대장암(Schernhammer 등 2003), 전립선암(Kubo 등 2006), 자궁내막암(Sturgeon 등 2012) 등 암 발생률이 높은 것으로 나타났으며, Blask 등은 인간 유방암 세포를 주입한 누드 쥐를 이용한 실험을 통해 멜

라토닌 분비 감소가 암 발생 및 성장의 주요 원인이 될 수 있음을 밝혔다(Blask 등 2005). 세계보건기구 산하의 국제 암 연구소에서도 야간교대근무를 2A군 발암물질로 분류하고 있어 생체 리듬 변화 및 멜라토닌 분비 이상이 암 발생과 관련성이 큼을 생각할 수 있다.

## 3. 수면 장애의 평가

암 환자에서 수면 장애는 앞에서 언급된 바와 같이 저평가 되는 일이 흔해 암 발병 초기부터 적극적인 평가 및 이에 따른 적절한 치료가 요구된다. 암 환자에서 수면 장애를 평가하는 방법은 일반 수면 장애 환자에서와 크게 다르지 않아 수면 관련 설문을 이용하여 주관적인 증상을 평가하고(Buysse 등 1989 ; Carvajal 등 2011 ; Cleeland 등 2000 ; Portenoy 등 1994), 액티그래프나 수면다원검사 등을 이용하여 객관적인 수면 장애 여부를 평가할 수 있다.

## 4. 수면 장애의 치료

암 환자의 수면 장애 치료에는 약물 요법, 행동 요법, 지속적 상기도 양압술과 같은 치료 등이 쓰일 수 있다. 암 환자의 경우 다양한 임상 양상과 증상을 동반하기 때문에 수면 장애의 치료에도 환자 개개인에 따라 개별적인 접근이 필요하다. 사용 가능한 약물로 벤조디아제핀 계열 혹은 라멜테온(ramelteon)과 같은 멜라토닌 수용체 길항제, 항우울제 등이 있으며, 행동요법으로 수면위생관리 및 수면제한 등을 통해 수면 장애를 개선시킬 수 있다. 수면 시 기도 유지에 어려움이 있는 암 환자에서는 지속적 상기도 양압술의 사용이 도움이 될 수 있다. 또한 수면 장애를 갖는 암 환자에서는 통증, 우울증 등이 선행되고 이로 인해 수면 장애가 악화되는 경우가 빈번하기 때문에 이들에 대한 평가 및 적절한 치료가 중요하다.

## 결 론

암 환자에서의 수면 장애는 높은 유병률을 보이나 저평가 되어 적절한 진단 및 치료가 부족하였다. 수면 장애는 암 환자에게 삶의 질의 저하뿐만 아니라 면역 및 대사기능의 저하 등을 유발하여 질병의 진행 및 예후에 나쁜 영향을 미친다. 최근에는 수면 장애가 새로운 암의 발생과도 밀접한 연관이 있음이 보고되고 있으며 간헐적 저산소증과 생체리듬의 변화가 그 발생 기전으로 사료되고 있다. 암 환자에서 수면 장애에 대해 보다 적극적인 평가와 치료가 필요하며, 개개인의 임상 양상과 동반 질환에 따라 개별적인 접근이 중요하다.

**중심 단어** : 수면 장애 · 암 · 저산소증 · 생체리듬.

## REFERENCES

- Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, Omori C, Saito O, Majima T, et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:861-865.
- Almendros I, Montserrat J M, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39:215-217.
- Almendros I, Montserrat J M, Torres M, Dalmasas M, Cabanas ML, Campos-Rodriguez F, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;186:303-307.
- Blask D, Brainard G, Dauchy R, Hanifin J, Davidson L, Krause J, et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res* 2005;65:11174-11184.
- Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 2009;13:257-264.
- Bollinger T, Bollinger A, Oster H, Solbach W. Sleep, immunity, and circadian clocks: A mechanistic model. *Gerontology* 2010;56:574-580.
- 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.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia M, Martinez M, Duran-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu 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.
- Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, Fukumura D, Brusselmans K, Dewerchin M, et al. Role of hif-1 alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature* 1998;394:485-490.
- Carvajal A, Centeno C, Watson R, Bruera EA. comprehensive study of psychometric properties of the edmonton symptom assessment system (esas) in spanish advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47:1863-1872.
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: The m.d. Anderson symptom inventory. *Cancer* 2000;89:1634-1646.
- Davidson J, MacLean A, Brundage M, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002;54:1309-1321.
- Donovan K, Jacobsen P. Fatigue, depression, and insomnia: Evidence for a symptom cluster in cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007;23:127-135.
- Goichot B, Weibel L, Chapotot F, Gronfier C, Piquard F, Brandenberger G. Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am J Physiol* 1998;275:E243-E248.
- Guo Y, Musselman D, Manatunga A, Gilles N, Lawson K, Porter M, et al. The diagnosis of major depression in patients with cancer: A comparative approach. *Psychosomatics* 2006;47:376-384.
- Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandt T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: A cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004;91:504-511.
- Irwin M. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. *Brain Behav Immun* 2002;16:503-512.
- Kendzierska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2013 doi:10.1016.
- Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164:549-555.
- Kurina LM, McClintock MK, Chen JH, Waite LJ, Thisted RA, Lauderdale DS. Sleep duration and all-cause mortality: A critical review of measurement and associations. *Ann Epidemiol*;2013.
- Le Guen Y, Gagnadoux F, Hureauux J, Jeanfaivre T, Meslier N, Racineux JL, et al. Sleep disturbances and impaired daytime functioning in outpatients with newly diagnosed lung cancer. *Lung Cancer* 2007;58:139-143.
- Levy S, Wise B. Psychosocial risk factors, natural immunity, and cancer progression: Implications for intervention. *Curr Psychol* 1987;6:229-243.
- Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Gennatas K, Smyrniotis V, et al. The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. *Sleep* 2007;30:737-742.
- Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Patiraki E, Galanos A, et al. Sleep quality in advanced cancer patients. *J Psychosom Res* 2007;62:527-533.
- Nieto FJ, Peppard P, Young T, Finn L, Hla K, Farr A. R Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the wisconsin sleep cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:190-194.
- Parish J. Sleep-related problems in common medical conditions. *Chest* 2009;135:563-572.
- Patel S, Zhu X, Storfer Isser A, Mehra R, Jenny N, Tracy R, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009;32:200-204.
- Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, et al. The memorial symptom assessment scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 1994;30A:1326-1336.
- Reyes Gibby C, Chan W, Abbruzzese J, Xiong H, Ho L, Evans D, et al. Patterns of self-reported symptoms in pancreatic cancer patients receiving chemoradiation. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:244-252.
- Reynolds A, Dorrian J, Liu P, Van Dongen HPA, Wittert G, Harmner L, et al. Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PLoS One* 2012;7:e41218-e41218.
- Rofstad E, Gaustad JV, Egeland TAM, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer* 2010;127:1535-1546.
- Sateia. *Sleep disorders in palliative care. Oxford Textbook of Palliative Medicine*;2008.
- Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001;19:895-908.
- Schernhammer E, Laden F, Speizer F, Willett W, Hunter D, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:825-828.
- Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006;17:108-111.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1563-1568.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet (London, England)* 1999;

354:1435-1439.  
Sturgeon S, Luisi N, Balasubramanian R, Reeves K. Sleep duration  
and endometrial cancer risk. *Cancer Causes & Control* 2012;23:  
547-553.

Yaggi HK, Concato J, Kernan W, Lichtman J, Brass L, Mohsenin V.  
Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N  
Engl J Med* 2005;353:2034-2041.