

유방암 환자의 항암화학요법에 따른 인지기능과 우울: 전향적 종단 연구

오복자¹ · 이정란² · 김현아³

¹삼육대학교 간호학과, ²원자력병원 간호부, ³원자력병원 외과

Changes of Cognitive Function and Depression following Chemotherapy in Women with Breast Cancer: A Prospective Study

Oh, Pok Ja¹ · Lee, Jung Ran² · Kim, Hyun Ah³

¹Department of Nursing, Sahmyook University, Seoul; ²Nursing Department, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; ³Surgical Department, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Purpose: This study was done to identify the changes of cognitive function and depression following Chemotherapy in women with breast cancer. **Methods:** Fifty patients participated in the study and completed the questionnaire at three-time points: pre-chemotherapy, post-chemotherapy, and six months after the completion of chemotherapy. The assessment tools were: everyday cognition, the Montreal Cognitive Assessment, and the Hospital Anxiety and Depression Scale. Data were analyzed using descriptive statistics and repeated measures analysis of variance. **Results:** Immediately after chemotherapy, 52.0% of patients complained of subjective cognitive decline and reported greater difficulty in the cognitive domains of attention, memory, and visuospatial abilities. At six-month follow-up, 24.0% of patients exhibited mild cognitive decline. Repeated measures ANOVA showed a significant decline in cognitive function after chemotherapy. However, improvement was observed 6 months after the completion of chemotherapy. Depression showed similar patterns to cognitive function. Higher cognitive decline scores were significantly correlated with higher depression ($r=.33, p=.020$). **Conclusion:** These results suggest that chemotherapy is highly associated with cognitive decline and depression in women with breast cancer. Nursing intervention is needed to relieve depression as well as cognitive decline in patients undergoing chemotherapy.

Key Words: Drug Therapy, Depression, Longitudinal Studies, Cognitive Dysfunction

서론

1. 연구의 필요성

항암화학요법은 대부분 유방암 환자에게 적용되는 보조요법으로 유방암 환자의 생존율을 증가시켰지만 항암화학요법은 성기능 저하, 인지기능저하, 오심, 구토, 탈모, 피로와 같은 신체적 증상과 함께 우울, 불안 등의 심리적 디스트레스(psychological distress)를 초래한다.¹⁾ 이러한 부작용 중에 항암화학요법 관련 인지장애(Chemo-

therapy-related Cognitive Impairment, CRCI)는 주로 기억력과 집중력이 저하되며, 유방암생존자의 16~75%에서 발생되고 있으나,²⁾ 외형적으로 잘 나타나지 않아 다른 부작용에 비해 관심과 중요도에 서 낮은 비중을 차지하고 있다. 이러한 인지장애는 경미하고 항암제 투여 후 1년 이내에 감소되는 것으로 보고하고 있으나, 17~35%는 장기간 지속되거나 항암치료 후 후기에 발생한다.³⁾ 암 환자의 인지손상이 경미하더라도 그대로 방치되면 일상생활과 직무수행에 어려움을 초래하여 삶의 질에 부정적인 영향을 준다.⁴⁾ 항암화학요법 관련 인지장애는 우선적으로 전두엽과 피질하부의 연결경로의 이상 및 해마 영역의 손상이 우세한 것을 제시하고 있어,⁵⁾ 주로 수행기능의 장애, 기억력과 작업기억력(순간기억), 집중력 및 정보처리 속도의 손상이 나타난다.⁶⁾ 따라서 항암화학요법 관련 인지장애는 항암화학요법 이후 많은 환자들이 '머리가 뿌옇다, 머리에 안개가 낀 것 같이 답답하다' 등의 호소를 반영하여 'chemobrain' 혹은 'chemofog'라고 하고 있다. 이러한 주관적 호소 외에 대상자의 15~50%가 다양한 객관적인 신경심리검사에서 인지손상이 있다는 것을

주요어: 항암화학요법, 인지기능, 우울, 종단적연구

*이 논문은 2018년 삼육대학교 학술연구비 지원에 의하여 씌어진 것임.

*This paper was supported by the Fund of the Sahmyook University in 2018.

Address reprint requests to: Oh, Pok Ja

Department of Nursing, Sahmyook University, 815 Kongnung-dong, Hwarang-ro, Nowon-gu, Seoul 01795, Korea.

Tel: +82-2-3399-1589 Fax: +82-2-3399-1594 E-mail: ohpj@syu.ac.kr

Received: May 10, 2018 Revised: Jun 11, 2018 Accepted: Jun 22, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

나타내고 있다.⁴⁾

인지기능은 정보의 선택, 습득, 통합하는 수용 기능과 정보의 저장과 인출을 나타내는 기억과 학습, 정보의 정신적 조직과 재조직인 사고, 정보를 의사소통하거나 행위를 하는 표현기능을 포함한다.⁷⁾ 기억력은 정보를 받아들이고 처리하여 저장한 뒤 인출하는 일련의 연속과정이며 다양한 저장고로 구성된 기억구조이다. 기억과정은 정보의 부호화(encoding), 저장, 인출(retrieval)의 세 단계로 구성되는데, 부호화는 기억정보를 저장하기 위해 환경으로부터 주어지는 물리적 속성을 기억에 저장할 수 있는 속성으로 변화시키는 말초의 감각기관에서 시작된다. 따라서 감각능력이 손상되거나 자극에 대한 주의집중력에 문제가 있으면 부호화단계에서 결함이 생겨 기억장애가 야기된다. 또한 기억정보의 인출단계에서 실패하면 기억장애가 발생한다.⁸⁾

항암화학요법 관련 인지장애에 영향을 주는 항암제는 대사길항제(예, 5-FU, methotrexate)와 알킬화제(cyclophosphamide, carmustine) 및 파클리탁셀(paclitaxel)이 신경원조세포(progenitor)와 중추신경계 수초를 형성하는 희소돌기아교세포(oligodendrocytes)에 독성인 것으로 보고된다.⁹⁾ 이들 항암제 중 cyclophosphamide, doxorubicin 및 taxol은 국내 호발암인 유방암 환자에게 흔히 처방되고 있다. 항암화학요법 관련 인지장애의 증상과 정도는 항암제 누적용량, 연령, 영양상태 및 장기간의 치료로 인한 신경세포의 손상과 염증반응 등 다양한 요인이 제시되고 있다.¹⁰⁾

국외에서는 항암화학요법 관련 인지장애에 관심을 가지고 손상 부위, 빈도, 정도, 기간, 치료제 등 다양한 영역에서 연구가 이루어지고 있으나, 국내에서는 이에 대한 연구가 거의 없고 최근 유방암 환자 대상의 발생률과 양상에 대한 보고가 일부 있을 뿐이다.¹¹⁾ 현재까지 암 환자의 인지기능을 관리하기 위한 기초연구는 항암화학요법 관련 인지감퇴의 원인 규명에 초점이 맞추어져 있다. 이에선 첫째, 항암제 용량(표준용량 대 고용량) 및 항호르몬요법 등 항암치료 자체가 인지기능에 미치는 효과를 규명하는 것으로¹²⁾ 주로 유방암 환자를 대상으로 이루어졌다.^{6,11,12)} 그러나 이들 대부분의 연구들은 횡단적 연구설계로 특정 암 질환의 인지장애의 횡단적 평가에 대한 조사연구에 불과하다. 또한 항암화학요법으로 인한 극심한 증상경험이나 우울이나 불안 등의 심리적 디스트레스가 인지기능에 미치는 영향을 배제하지 못한 제한점이 있다.¹³⁾ 암 환자의 인지기능감퇴와 관련하여 심리요인의 경우 우울이나 불안이 암 진단과 질병과정에서 초래되고 이것이 인지기능감퇴에 영향을 주는 것으로 제시하고 있으나, 인지기능의 감퇴를 인식하면서 우울을 초래할 수 있어 우울을 인지기능감퇴의 결과변수로 제시되기도 한다.⁴⁾ 아직까지 인지기능의 변화와 정서적 상태와의 관계는 명확하지 않으며 이를 검증한 연구가 부족하다. 우울은 유방암 환자들이

경험하는 다양한 증상들 가운데 피로, 통증 등의 신체적인 증상과 더불어 가장 많이 경험하며,^{1,14)} 입원기간을 연장하고 치료 이행을 감소시키며 삶의 질을 감소시키는 것으로 보고되고 있다.¹⁴⁾

또한 암 환자의 인지기능장애에 관한 선행연구는 항암화학요법 이전에 발생한 인지기능 장애를 조절하지 못한 한계점이 있다. 따라서 종단연구로 이러한 제한점을 최소화시키고 변화양상을 파악할 필요가 있다.¹³⁾

따라서 본 연구는 국내외적으로 호발암인 유방암 환자를 대상으로 항암화학요법 시작 전부터 항암화학요법이 종료된 이후까지의 인지기능장애와 우울의 변화양상을 파악하고자 한다. 이러한 전향적 연구를 통해 얻어진 결과는 항암화학요법 후 인지기능의 변화를 경험하는 환자를 사정하고 중재하는 중재 프로그램 개발의 방향을 제시할 것이다.

2. 연구목적

본 연구는 유방암 환자를 대상으로 항암화학요법에 따른 인지기능과 우울의 변화양상을 파악하고자 하며 구체적인 목표는 다음과 같다.

첫째, 대상자의 일반적 특성 및 질병 관련특성을 파악한다.

둘째, 대상자의 제 특성에 따른 주관적, 객관적 인지기능과 우울의 정도를 파악한다.

셋째, 대상자의 항암화학요법 이전, 직후 및 6개월 후 추적시점에서 인지기능과 우울의 변화를 파악한다.

연구방법

1. 연구설계

본 연구는 암 환자의 항암화학요법에 따른 인지기능과 우울의 변화양상을 파악하기 위한 전향적 조사연구이다.

2. 연구대상

연구대상자는 서울시에 소재하는 암 전문병원에서 보조적 항암화학요법을 받기로 예정되어 있는 자 중 18세 이상의 성인 유방암 환자, 알킬화제(cyclophosphamide) 혹은 파클리탁셀(paclitaxel)을 투여받기로 예정되어 있고 서면으로 본 연구의 목적과 방법에 대한 설명을 듣고 자발적으로 참여를 수락한 자로 하였다. 제외기준은 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 중추신경계 질환 병력이 있는 자, 중추신경계에 방사선 치료나 수술병력이 있는 자이다. 자료수집은 IRB 승인 후 사전 조사에서 55명이었으나 응답이 불충분 하였던 3명, 추후관리에서 사망자 2명을 제외하여 50명이 최종 연구대상자이었다. 대상자 수는 G*Power 3.1.1 을 이용하여 repeated measures

ANOVA를 시행하기 위하여 유의수준 α 는 .05, power .90, 중간크기의 effect size 0.25, 측정횟수 3으로 산출된 표집 수는 36명으로 나타나 본 연구에서 사용된 표본 수는 적절하였다.

3. 연구도구

1) 객관적 인지기능

Nasreddine 등¹⁵⁾이 개발한 한국어버전 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-K) 도구를 사용하여 측정하였다.¹⁶⁾ MoCA도구는 MMSE (Mini-Mental State Examination)에서 정상소견을 보이는 정도인지장애를 평가하기 위해 개발된 도구로 민감도 90%, 특이성 87%로 입증되었다. 도구는 시간공간 실행력(5문항), 어휘력(3문항), 주의력(8문항), 문장력(3문항), 추상력(2문항), 지연 회상력(5문항), 지남력(6문항)으로 총 32문항으로 구성되어 있으며, 피검자가 제대로 수행을 하면 1점을 주고 제대로 시행하지 못하면 0점을 주는 2점 척도로 구성되어 있다. 총 30점 만점으로 절단점을 23점 미만으로 제시하고 있다. MoCA-K의 신뢰도 Cronbach's α 는 .86이었다.¹⁶⁾ 본 연구에서 사전검사의 검사자간 신뢰도는 0.85였다. 도구는 저자로부터 사용 허락을 받은 후 사용하였다.

2) 주관적 인지장애

Farias 등(2008)이 개발한 39문항의 Everyday Cognition (ECog)을 Chung 과 Cho¹²⁾가 한국어로 번역하고 검증한 도구를 사용하였다. 도구는 6개 하부영역인 기억력, 언어, 수행기능(계획), 수행기능(조직), 수행기능(분배주의력), 시공간 및 지각능력으로 구성되어 있고 총 39문항이다. 각 문항은 일상생활의 인지기능이 10년 전과 비교하는 것으로 되어 있으며 '변화 없다'의 1점부터 '매우 떨어진다'의 4점 척도로 점수가 높을수록 인지기능장애의 정도가 높음을 의미한다. 도구의 신뢰도는 선행연구에서 Cronbach's α 는 .98이었고,¹²⁾ 본 연구에서 Cronbach's α 는 .94로 나타났다.

3) 우울

Zigmond와 Snaith (1983)가 개발하고 Oh 등¹⁷⁾이 한국어로 표준화한 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)의 하부척도 우울 7문항으로 측정하였다. 각 문항은 0점(없음)에서 3점(심함)로 구성되었으며 점수가 높을수록 우울이 높음을 의미하며 0~7점은 우울이 없는 상태, 8~10점은 경한 우울, 11~21점은 중등도 이상의 우울을 뜻한다. 도구의 신뢰도는 한국어로 표준화할 때 Cronbach's α 는 .86이었으며, 본 연구에서의 신뢰도는 Cronbach's α 는 .78이었다.

4. 자료수집방법

자료수집은 서울시 소재 K병원에 등록된 환자명부를 이용하여

2015년 11월부터 2017년 7월까지 내원한 환자들 중 선정기준에 부합하고, 본 연구참여에 동의하여 서명 날인한 자를 대상으로 수집하였다. 설문조사는 동일 대상자에게 3회(항암화학요법 시작 전, 항암화학요법 종료 시점, 항암화학요법 종료 후 6개월) 실시하였다. 1차 설문은 항암화학요법을 시작하기 위하여 입원했을 때 시행하였고, 2차와 3차 설문은 외래방문 시 시행되었다. 연구자 중 1인이 객관적 인지기능을 측정하고 그 외 변수 측정은 대상자가 직접 구조화된 설문지에 기록하도록 하였다.

5. 윤리적 고려

본 연구의 내용과 방법에 대하여 서울시에 소재한 K 병원의 임상연구심의위원회의 승인(IRB No: K-1503-002-013)를 받은 후 대상자에게 연구 동의서 서명을 받았다. 연구의 참여 동의서에는 대상자의 익명성과 비밀보장에 관한 내용을 포함하였고, 설문지 응답도중 언제라도 참여를 중단할 수 있고, 참여중단으로 인한 불이익이 없는 점, 연구참여 방법과 소요시간, 수집된 자료는 연구목적 이외에 사용하지 않는 점, 설문지와 수집된 모든 정보는 연구 종료 후에 분쇄 폐기 처리할 것임을 포함하였다.

6. 자료분석방법

수집된 자료는 IBM SPSS 21.0를 이용하여 분석하였다. IBM SPSS 21.0을 이용하여 대상자의 특성, 인지기능 및 우울에 대한 기술통계를 분석하였다. 일반적 특성 및 질병 관련 특성에 따른 인지기능과 우울의 차이 검증은 t-test, ANOVA를 실시 한 후 Scheffe's 방법을 이용하여 사후 검정을 하였다. 치료시기에 따른 인지기능과 우울의 변화는 repeated measure ANOVA를 하였다. 반복측정 분산분석에 요구되는 종속변수의 가정(정규성, 분산의 동질성, 구형성)을 확인하였으며, 측정시기간의 교호작용이 있는 경우 Holm-Bonferroni를 이용한 사후 분석을 실시하여 집단내의 차이를 분석하였다. 인지기능 감퇴를 나타낸 대상자 수의 변화는 코크란큐(Cochran Q) 검정으로 유의성을 분석하였다. 코크란큐 검정은 정규분포와 같은 특정한 분포를 가정하지 않은 확률분포에서 두 개의 변수 또는 3개 이상의 변수 값들이 이루는 확률분포가 동일한 지를 검정하는 방법이다.¹⁸⁾

연구결과

1. 대상자의 제 특성

대상자의 일반적 특성을 파악하기 위하여 연령, 결혼상태, 학력, 직업 유무, 소득 및 폐경상태를 분석한 결과는 다음과 같다(Table 1). 대상자의 연령은 평균 48.9 ± 7.70 세로, 50세 이하가 56.0%로 가장

많았고, 그 다음으로 51~60세가 38.0% 순으로 많았다. 47명(94.0%)의 대상자가 기혼인 것으로 나타났으며, 교육정도의 경우 고졸이 26명(52.0%)으로 가장 많았고, 중졸 이하는 7명(14.0%)로 적었다. 직업은 없는 경우가 31명(62.0%)이었으며, 월 소득의 경우 200만원 미만의 경우가 15명(31.2%)으로 가장 많았고, 600만원 이상은 9명(18.8%)으로 적었다. 대상자의 폐경유무는 폐경이 23명(47.9%), 폐경이 아닌 경우는 25명(52.1%)으로 나타났다.

질병 관련특성을 살펴보면 유방암 진단 시 암 병기는 1, 2기가 38명(76.0%), 3기 12명(24.0%)으로 나타났다. 대상자의 활동정도는 미국 동부 지역 종양내과 의사그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)의 기준으로 0점(발병 전처럼 활동 가능)이 14명(28.0%), 1점(경한 증상 있으나 거동이 자유로운 정도)이 30명(60.0%), 2점(반나절 이상 거동 가능)이 4명(8.0%)이었다. 만성질환을 가지고

있는 대상자는 12명(24.0%)이었다. 대상자가 받은 수술형태는 부분 유방절제술이 27명(54.0%), 전체절제술이 16명(32.0%)이었다.

2. 대상자의 제 특성에 따른 주관적 인지기능장애, 객관적 인지기능 및 우울

대상자의 제 특성에 따른 주관적 인지기능장애 정도에서는 학력($F=4.64, p=.015$)에서 유의한 차이가 있었다. 중졸 이하가 고졸이나 대졸 이상보다 주관적 인지기능 장애의 정도가 높은 것으로 나타났다. 객관적 인지기능의 정도에서는 학력($F=13.18, p<.001$) 및 폐경 유무($F=5.67, p=.006$)에서 유의한 차이가 있었다. 학력의 경우에는 고졸과 대졸 이상이 중졸 이하보다 객관적 인지기능의 정도가 더 좋은 것으로 나타났다. 폐경유무에서는 폐경이 되지 않은 대상자가 폐경이 된 대상자 보다 객관적 인지기능의 정도가 더 좋은 것

Table 1. Cognitive Function and Depression according to General Characteristics of the Subject

(N=50)

Variables	Categories	n (%) or M ± SD	Perceived cognitive decline		Objective cognitive function		Depression	
			M ± SD	t or F (p)	M ± SD	t or F (p)	M ± SD	t or F (p)
Age (year)	< 50	28 (56.0)	56.32 ± 14.39	2.09	28.11 ± 1.75	3.28	5.25 ± 2.49	0.50
	51~60	19 (38.0)	54.79 ± 22.99	(.135)	27.21 ± 1.93	(.046)	4.63 ± 3.20	(.611)
	> 61	3 (6.0)	78.0 ± 21.80		25.67 ± 1.15		6.33 ± 6.66	
		48.9 ± 7.70						
Marital status	Yes	47 (94.0)	57.45 ± 19.29	0.36	27.55 ± 1.92	0.99	5.19 ± 3.0	1.06
	No	3 (6.0)	50.67 ± 10.69	(.552)	28.67 ± 0.58	(.326)	3.33 ± 3.51	(.308)
Education	≤ Middle school ^a	7 (14.0)	75.71 ± 33.23	4.64	24.86 ± 2.41	13.18	6.00 ± 3.74	0.37
	High school ^b	26 (52.0)	54.80 ± 15.23	(.015)	28.00 ± 1.26	(<.001)	4.96 ± 3.16	(.693)
	≥ College ^c	17 (34.0)	52.76 ± 11.66	b, c < a	28.18 ± 1.51	a < b, c	4.88 ± 2.62	
Occupation	Employed	19 (38.0)	55.63 ± 13.53	0.17	27.95 ± 1.54	0.93	4.95 ± 3.12	0.06
	Unemployed	31 (62.0)	57.90 ± 21.70	(.684)	27.42 ± 2.06	(.341)	5.16 ± 3.02	(.811)
Monthly income (10,000 won)	< 200	15 (31.2)	57.33 ± 18.21	1.59	27.27 ± 2.69	1.12	4.73 ± 2.71	0.34
	200~399	14 (29.2)	49.43 ± 10.92	(.206)	27.71 ± 1.07	(.351)	5.50 ± 3.23	(.794)
	400~599	10 (20.8)	61.30 ± 16.34		27.50 ± 1.65		4.80 ± 2.61	
	≥ 600	9 (18.8)	51.67 ± 9.67		28.67 ± 1.22		4.33 ± 2.74	
Menopause	No ^a	25 (52.1)	56.36 ± 14.34	0.19	28.36 ± 1.22	5.67	5.52 ± 2.40	1.69
	Menopause ^b	18 (37.5)	58.44 ± 25.92	(.831)	26.61 ± 2.20	(.006)	4.94 ± 3.87	(.197)
	Chemotherapy- induced menopause ^c	5 (10.4)	52.60 ± 14.01		27.00 ± 2.00	b < a	2.80 ± 2.28	
Cancer stage	I,II	38 (76.0)	57.97 ± 19.68	0.38	27.50 ± 1.90	0.64	5.29 ± 3.02	0.75
	III	12 (24.0)	54.08 ± 16.54	(.539)	28.0 ± 1.86	(.428)	4.42 ± 3.09	(.390)
ECOG	0	14 (28.0)	50.43 ± 10.45	1.75	26.93 ± 2.59	1.43	3.64 ± 2.47	3.16
	1	30 (60.0)	59.80 ± 21.35	(.170)	27.80 ± 1.45	(.247)	5.20 ± 2.92	(.247)
	2	4 (8.0)	67.50 ± 18.65		27.75 ± 1.89		8.25 ± 3.86	
	3	2 (4.0)	41.0 ± 2.83		29.50 ± 0.71		7.00 ± 1.41	
Comorbidity	Yes	12 (24.0)	52.75 ± 15.63	0.81	27.92 ± 1.38	0.39	5.33 ± 3.87	0.11
	No	38 (76.0)	58.39 ± 19.80	(.372)	27.53 ± 2.02	(.537)	5.00 ± 2.77	(.743)
Type of surgery	Total mastectomy	16 (32.0)	12.62 ± 6.02	1.82	13.50 ± 10.79	0.90	58.75 ± 17.05	-0.48
	Partial mastectomy	27 (54.0)	9.60 ± 4.79	(.076)	11.11 ± 6.59	(.371)	60.89 ± 11.80	(.630)
	No response	7 (14.0)						

a,b,c= Scheffé test; ECOG= Eastern cooperative oncology group.

으로 나타났다. 대상자의 제 특성에 따른 우울에서는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 주관적 인지기능장애와 객관적 인지기능 및 우울의 상관관계

주관적 인지장애는 우울($r = .33, p = .020$)과 유의한 상관관계가 있었고, 객관적 인지기능과는 유의한 상관관계가 없었다($r = -.14, p = .318$). 객관적 인지기능과 우울은 유의한 상관관계가 없었다($r = .06, p = .665$)(Table 2).

4. 대상자의 주관적 인지기능장애, 객관적 인지기능 및 우울의 변화

주관적 인지기능장애는 가끔 인지장애가 있다고 호소한 2점 이상의 대상자가 항암화학요법 시작 전 6명(12.0%), 항암화학요법 종료 직후 26명(52.0%), 항암화학요법 종료 6개월에 12명(24.0%)으로 나타났다. 이러한 변화는 코크란큐 검정 결과 유의한 변화가 있는 것으로 확인되었다($Q = 88.0, p < .001$)(Table 3). 항목별 인지기능장애 정도에서는 항암화학요법 시작 전의 경우 분배 주의력(26.0%)과 시공간능력(18.0%) 및 기억력(16.0%) 항목에서 가장 심했고, 항암화학요법 종료 직후에서도 분배 주의력(70.0%)과 기억력(64.0%) 항목에

서 가장 심한 것으로 나타났다. 항암화학요법 종료 6개월 시점에는 분배 주의력(42.6%)과 시공간능력(38.3%) 및 기억력(37.5%) 항목 순으로 인지기능장애를 심하게 인지하고 있었다. 객관적 인지기능 측정에서 인지기능 점수는 항암치료 전 23점 미만인 2명(4.0%), 항암화학요법 종료 직후 2명(4.0%), 항암화학요법 종료 6개월 후 1명(2.0%)으로 나타났다(Table 3).

측정시기별 주관적 인지기능장애 변화를 repeated measures ANOVA로 검증한 결과, 항암화학요법 전 후의 측정시기별로 유의한 차이가 있었다($F = 27.03, p < .001$). 사후 검정결과 주관적 인지기능장애의 정도는 항암화학요법 종료 직후(평균 82.72점)가 항암화학요법 시작 전(평균 57.72점)과 항암화학요법 종료 6개월 시점(평균 64.77점)보다 더 심한 것으로 나타났다. 또한 항암화학요법 종료 6개월 시점에서 항암화학요법 시작 전보다 인지장애를 더 심한 것으로 인지하고 있었다(Table 4)(Fig. 1).

측정시기별 객관적 인지기능의 변화를 검증한 결과, 측정시기별로 유의한 차이가 있었다($F = 4.28, p = .017$). 즉 인지기능의 정도는 항암화학요법 종료 6개월 후(평균 27.82점)가 항암화학요법 종료 직후(평균 27.39점)보다 더 좋은 것으로 나타났다(Table 4)(Fig. 1).

Table 2. Correlation among the Perceived Cognitive Decline, Objective Cognitive Function and Depression

(N = 50)

Variables	Perceived cognitive decline	Objective cognitive function	Depression
	r (p)	r (p)	r (p)
Perceived cognitive decline	1		
Objective cognitive function	-.14 (.318)	1	
Depression	.33 (.020)	.06 (.665)	1

Table 3. Changes in Number of Participants Experiencing Cognitive Decline and Depression from Baseline to Follow-up

Variables	Categories	Pre - Chemotherapy (n=50)	Post - Chemotherapy (n=47)	Follow-up (n=47)	Cochran test
		n (%)	n (%)	n (%)	Q (p)
Perceived cognitive decline	> 2	6 (12.0)	26 (52.0)	12 (24.0)	88.00 (< .001)
Everyday memory	> 2	8 (16.0)	32 (64.0)	18 (37.5)	
Language	> 2	6 (12.0)	24 (48.0)	10 (20.8)	
Executive function: planning	> 2	5 (10.0)	24 (48.0)	15 (31.9)	
Executive function: organization	> 2	8 (16.0)	25 (50.0)	10 (21.3)	
Executive function: divided attention	> 2	13 (26.0)	35 (70.0)	20 (42.6)	
Visuospatial Abilities	> 2	9 (18.0)	26 (52.0)	18 (38.3)	
Objective cognitive function	< 23	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	
	> 23	48 (96.0)	48 (96.0)	49 (98.0)	
Depression	0~7	42 (84.0)	21 (42.0)	35 (70.0)	
	8~10	6 (12.0)	14 (28.0)	9 (18.0)	
	11~21	2 (4.0)	15 (30.0)	6 (12.0)	

Table 4. Changes in Cognitive Function and Depression from Baseline to Follow-up

(N=47)

Variables	Pre - Chemotherapy ^a	Post - Chemotherapy ^b	Follow-up ^c	Source	F	p	Bonferroni
	M ± SD	M ± SD	M ± SD				
Perceived cognitive impairment	57.72 ± 19.20	82.72 ± 27.0	64.77 ± 19.74	Time	27.03	< .001	a, c < b a < c
Objective cognitive function	27.57 ± 1.87	27.39 ± 1.78	27.82 ± 1.76	Time	4.28	.017	b < c
Depression	5.09 ± 3.03	7.98 ± 3.58	5.74 ± 2.86	Time	26.50	< .001	a, c < b

a, b, c= Bonferroni post-hoc test.

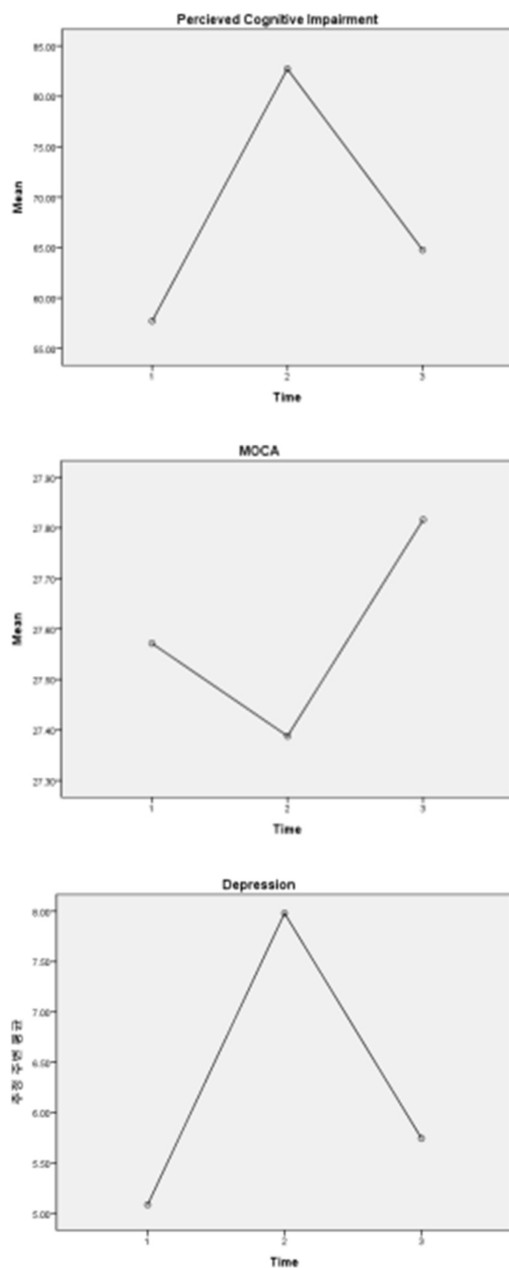


Fig. 1. Changes in cognitive function and depression from baseline to follow-up.

측정시기별 우울의 변화를 검증한 결과에서도 측정시기별로 유의한 차이가 있었다($F=26.50, p<.001$). 우울의 정도가 항암화학요법 종료 직후(평균 7.98점)가 항암화학요법 시작 전(평균 5.09점)과 항암화학요법 종료 6개월 후(평균 5.74점)보다 우울이 심한 것으로 나타났다(Table 4)(Fig. 1).

5. 대상자의 주관적 인지기능장애, 객관적 인지기능 및 우울 정도

연구 변수들의 항암화학요법 시작 전의 사전 서술통계결과는 다음과 같다. 주관적 인지기능장애정도에서는 평균 57.72(항목평균 1.48)로 나타났고, 항목별 장애정도에서는 분배 주의력 항목에서 평균 1.56, 기억력 평균 1.48, 언어 평균 1.41, 수행기능(계획) 평균 1.40 순으로 일상활동의 인지감퇴가 있는 것으로 나타났다. 객관적 인지기능은 평균 27.57(범위: 22~30)으로 나타났고, 23점 이하의 인지장애를 나타내는 대상자는 2명(4.0%)으로 나타났다. 우울점수의 평균은 평균 5.09점(범위: 0~14)으로 나타났다(Table 4).

논 의

본 연구는 유방암 환자를 대상으로 항암화학요법 전과 후의 인지기능과 우울을 측정하여 항암화학요법 관련 인지기능감퇴와 우울의 양상을 파악하고자 하였다. 자가보고식 설문지와 객관적 측정도구를 이용하여 항암화학요법 전부터 종료 후 6개월까지 추적조사를 실시하였다. 본 연구결과 대상자는 항암화학요법 직후에 인지기능장애를 호소하는 대상자가 치료 전(12.0%)에 비해 급증(52.0%)하는 것으로 나타났고 6개월 추적조사(24.0%)에서는 회복되기는 하나 치료전에 비해 높은 것으로 나타났다. 이는 Jansen 등¹⁰⁾의 연구에서 주관적 인지기능장애가 항암화학요법기간 동안 지속적으로 증가하였고 항암화학요법 종료 후 6개월 시점에서 회복되었다고 보고한 것과 유사하다. 구체적으로 본 연구에서 인지기능장애를 호소하는 대상자는 항암화학요법 종료 직후에 52.0%로 나타났는데 이는 국내 유방암 환자 대상의 연구에서 38.5%로 보고한 것보다 많았으며,¹¹⁾ 국외의 연구에서 유방암생존자의 16~75%에서 발

생되고 있다는 보고와 유사하다.²⁾ 이러한 본 연구결과는 항암화학요법이 인지기능에 영향을 준다는 것을 지지하고, 항암화학요법 관련 인지장애는 시간이 지남에 따라 감소한다는 것과 일치한다. 또한 본 연구결과 항암화학요법 종료 6개월 시점의 인지기능감퇴가 24.0%로, 유방암 환자 대상의 국내 연구¹¹⁾에서 인지기능감퇴 발생률이 22.0%, 국외 연구에서 항암화학요법 1개월 이후의 인지기능저하의 발생률이 16.4%, 21%, 27%로 보고한 것과 유사하다.²⁰⁾ 이러한 결과는 항암화학요법 관련 인지기능장애가 암 환자의 17~35%에서 장기간 지속된다는 선행연구결과를 지지하고 있다.⁴⁾

항암화학요법 관련 인지장애 발생률은 객관적 심리검사측정에서 12~68%, 주관적 인지기능장애는 80%까지 다양하게 보고되고 있는데, 이는 개별 연구에서 인지기능에 영향을 주는 대상자의 연령과 성별, 치료 프로토콜 및 사용한 인지장애 측정도구와 판별법이 다르기 때문이다.²¹⁾ 인지장애를 판별하는 경우 연구에 따라 비교군(일반인 혹은 항암화학요법을 받지 않는 암 환자)의 자료로 항암화학요법 암 환자의 점수를 표준화한 점수가 표준편차보다 1.5배 혹은 2.0배보다 낮은 경우를 인지기능저하로 분석하거나,²²⁾ 본 연구의 경우처럼 측정도구에서 제시한 기준점을 토대로 분류하기도 한다.

본 연구에서 주관적 인지기능감퇴가 호발 한 영역으로는 항암화학요법 종료 직후에 분배 주의력(70.0%)과 기억력(64.0%)으로 나타났다. 항암화학요법 6개월이 경과한 시점에서도 이들 영역에서 인지기능장애를 가장 심하게 호소하는 영역으로 나타났다. 이는 암 환자의 경우 항암화학요법 후 기억력과 분배주의력(집행기능)저하가 가장 빈번하게 나타난다고 보고한 메타분석 연구결과와 일치한다.²³⁾ 분배 주의력(divided attention)은 여러 행동이나 정보의 처리를 동시에 집중해서 할 수 있는 것으로 이러한 인지기능이 저하되면 암 환자가 자기관리정보를 습득하고 기억하는데 제한을 받을 수 있고 일상생활뿐만 아니라 직장 내 업무 및 사회적 역할을 원활하게 수행하지 못할 수 있다.²⁴⁾ 주관적 기억력장애는 객관적 기억력 검사에서 수행이 정상 범주이나 자신의 기억력이 저하되었다고 호소하는 상태를 말하는데,⁸⁾ 본 연구에서도 객관적 인지기능의 점수가 평균 27.39점으로 정상범위에 있었고, 23점 이하의 인지기능저하를 나타낸 대상자는 2명(4.0%)에 불과하였다. 그러나 주관적 인지기능장애는 초기치매와 관련되며 객관적 인지기능의 저하를 반영한다는 것에 주목할 필요가 있다.⁸⁾ 특히 본 연구의 대상자들은 평균연령이 48.9세이고, 50세 이하가 56.0%로 노인이 아님에도 불구하고 인지기능의 감퇴를 호소함을 고려할 때 고령화와 더불어 인지기능의 감퇴가 촉진될 수 있다.

본 연구에서 대상자의 인지기능에는 교육정도와 폐경여부에서 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 이는 선행연구의 결과들에

서 항암요법을 받은 암 환자 인지기능은 교육수준이 낮을수록 인지기능의 감퇴가 심하고, 폐경이 된 경우 그렇지 않은 경우 보다 인지기능이 낮게 나타난 선행연구결과와 일치하였다.²⁵⁾ 이러한 결과는 폐경의 경우 에스트로겐의 감소로 기억과 인지에 가장 중심적인 역할을 하는 해마의 신경변성이 초래되어 인지기능의 감퇴와 관련된다는 것을 지지하고 있다.²⁶⁾ 따라서 항암화학요법을 받은 유방암 환자들을 위한 인지기능의 변화에 대한 세심한 관심과 주의집중력과 기억력 인지영역을 증진시킬 수 있는 다양한 프로그램이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

이상의 본 연구결과에서 유방암 환자의 인지기능은 항암화학요법 직후 주관적 검사와 객관적 검사에서 감퇴가 있는 것으로 나타났다. 그러나 객관적 인지기능 측정에서는 항암화학요법 시행과 무관하게 정상범위를 나타냈다. 이는 암 환자의 인지기능감퇴는 정도 인지장애 보다 미미하여 정도인지장애를 평가하기 위해 개발된 MoCA도구로 암 환자의 인지기능을 민감하게 판별하지 못한 것과 관련되었다고 생각된다. 또한 항암화학요법 관련 인지장애는 뇌의 기질적인 변화보다는 집중력과 주의력 저하에서 오는 일상생활에서 지각하는 인지장애가 더 심하다는 것을 제시하고 있다.⁴⁾ 객관적 인지기능은 그 순간 측정하는 촬영과 같은 것이지만 자가 보고에 따른 주관적 인지기능은 일정기간 동안 경험하는 인지기능저하에 대한 보고로써,²⁷⁾ 정서 상태나 신체적 증상경험 등에 영향을 받아 객관적인 검사결과 보다 발생률이 높을 수 있다.^{22,27)}

이러한 사실은 본 연구에서 암 환자의 우울 정도가 치료 전에 비해 항암화학요법 직후 심하다가 6개월 추적조사에서 회복되는 것으로 나타나 주관적 인지기능의 변화와 일치되는 양상을 확인 할 수 있다. 본 연구결과 암 환자의 우울은 항암화학요법의 부작용으로 극심해 지는 것을 확인할 수 있었으며, 우울정도가 객관적으로 측정된 인지기능과 주관적으로 호소하는 인지기능장애와 유의한 상관성이 있는 것으로 나타났다. 인지기능과 우울과의 관련성에 대하여 일부 선행연구에서는 우울이 암 환자 인지기능의 영향요인으로 제시되고 있으나 또 다른 선행연구에서는 대상자가 항암화학요법 관련 인지기능감퇴를 경험하면서 우울이 심화되었다는 결과변수로 제시하고 있다.^{4,28)} 본 연구에서는 인지기능과 우울과의 관련성에서 무엇이 선행요인인지 검정하지 않았으나 두 요인 모두 항암화학요법으로 인해 극심해 지는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 구체적으로 약물치료가 필요한 중등도 이상(moderate to severe)의 우울을 나타내는 대상자는 항암화학요법 시작 전 4.0%에서 항암화학요법 종료 직후 30.0%로 급증한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 동일 측정도구를 사용하여 측정된 국내 항암화학요법 유방암 환자에서 중등도 이상의 우울을 나타낸 대상자가 17.2%로 보고한 것보다 우울정도가 더 큰 것으로 나타났다.²⁹⁾ 국외의 경우 암 환

자는 암 자체의 진단만으로도 환자의 42.7%~57%가 우울과 불안을 경험하는데,³⁰⁾ 이러한 암 환자의 심리적 디스트레스는 입원기간을 연장하고 치료 이행을 감소시키며 삶의 질을 감소시키는 것으로 보고되었다.¹⁴⁾ 이러한 실태는 암 환자의 우울에 대한 선별검사와 관리가 필요하다는 것을 제시하고 있다. 암 환자에게 있어서 우울은 암 자체로 인한 증상이나 치료의 부작용(예, 피로)과 우울증을 감별하기 어려워 적절한 관리를 받기 어렵다. 본 연구결과를 통하여 주목해야 할 부분은 항암화학요법 직후 암 환자의 인지기능감퇴와 우울이 급증하였고 점차 회복되기는 하였으나 6개월이 지난 시점에서도 항암치료전 보다 심한 것으로 나타났고 상호 관련성이 있음을 볼 때 유방암 생존자의 우울증과 인지기능감퇴를 함께 고려하여 중재할 필요가 있다.

본 연구는 항암화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 영향을 파악하기 위하여 종단적으로 조사를 실시한 연구이나 항암치료가 끝난 후 6개월 시점에서 추적 조사를 하였으므로 치료 후기에 발생하는 인지장애는 분석할 수 없었다는 한계점이 있다. 또한, 객관적 인지기능 측정도구인 MoCA도구는 경도인지장애를 평가하기 위해 개발된 도구이므로 경도인지장애 보다 미미한 암 환자의 인지기능감퇴를 민감하게 판별하지 못하였다. 따라서 추후 연구에서는 인지기능 영역에 따른 신경심리검사도구를 사용할 것을 제언한다. 현재까지 대부분의 항암화학요법 관련 인지기능장애는 유방암 환자를 대상으로 횡단적 자료로 보고되었는데 본 연구는 종단적으로 인지기능의 변화와 더불어 우울의 변화를 종단적으로 파악함으로써 인지장애와 우울과의 관련성을 평가한 점에 연구의 의의가 있다.

결 론

본 연구는 유방암 환자를 대상으로 항암화학요법 관련 인지기능감퇴와 우울의 양상을 종단적으로 조사하였다. 본 연구결과 항암화학요법 종료직후에 인지기능감퇴를 호소하는 대상자가 52.0%로 나타났고 6개월 추적조사에서는 대부분 회복되나 24.0%는 지속되는 것으로 나타났다. 인지기능감퇴는 경미한 수준으로 나타났고, 객관적으로 측정한 인지기능보다 주관적으로 느끼는 인지감퇴가 더 큰 것으로 나타났다. 인지기능의 감퇴는 일상생활에서 여러 행동이나 정보를 동시에 집중해서 처리하는 분배 집중력과 기억력에서 가장 크게 느끼는 것으로 나타났다. 또한 우울의 정도도 인지감퇴의 변화 양상과 유사하게 항암화학요법 종료직후에 중등도 이상의 우울을 호소하는 대상자가 32.0%로 나타났고 6개월 추적조사에서 12.0%는 지속되는 것으로 나타났다. 이상의 결과를 볼 때 항암화학요법은 암 환자의 인지기능감퇴와 우울을 촉진하고 인지

기능의 감퇴와 우울은 관련성이 있다는 것을 알 수 있다. 추후 항암화학요법 관련 인지기능감퇴의 고위험군과 우울을 선별하고 이를 예방하고 관리하기 위한 프로그램의 개발이 필요하다.

ORCID

오복자 orcid.org/0000-0002-5963-5516

이정란 orcid.org/0000-0001-8463-1149

김현아 orcid.org/0000-0001-9713-2605

REFERENCES

- Kim SH, Lee R, Lee KS. Symptom clusters in patients with breast cancer. *J Korean Acad Adult Nurs*. 2009;21:705-17.
- Calvio L, Peugeot M, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Measures of cognitive function and work in occupationally active breast cancer survivors. *J Occup Environ Med*. 2010;52:219-27.
- Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology*. 2009;18:134-43.
- Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:926-34.
- de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, Caan M, Douaud G, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 2012;33:2971-83.
- Lange M, Rigal O, Clarisse B, Giffard B, Sevin E, Barillet M, et al. Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: a new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:810-7.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
- Kang MA, Baek YM. The neurocognitive function between the patients who had subjective memory impairment and mild cognitive impairment. *J Korean Geriatr Soc*. 2014;18:7-15.
- Hyrien O, Dietrich J, Noble M. Mathematical and experimental approaches to identify and predict the effects of chemotherapy on neuroglial precursors. *Cancer Res*. 2010;70:10051-9.
- Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ. Chemotherapy and cognitive deficits: mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliat Support Care*. 2007;5:273-80.
- Park JH, Bae SH, Jung YS, Jung YM. Prevalence and characteristics of chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer. *J Korean Acad Nurs*. 2015;45:118-28.
- Chung BY, Cho EJ. Correlates influencing cognitive impairment in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Oncol Nurs*. 2012;12:221-9.
- Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-re-

- lated cognitive impairment. *Cortex*. 2014;54:33-50.
14. Ashbury FD, Madlensky L, Raich P, Thompson M, Whitney G, Hotz K, et al. Antidepressant prescribing in community cancer care. *Support Care Cancer*. 2003;11:278-85.
 15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9.
 16. Lee JY, Lee DW, Cho SJ, Na DL, Jeon HJ, Kim SK, et al. Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal Cognitive Assessment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21:104-10.
 17. Oh SM, Min KJ, Park DB. A study on the standardization of the hospital anxiety and depression scale for Koreans: a comparison of normal, depressed and anxious groups. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 1999;38:289-96.
 18. Chaiy SI. Social science research methodology. 2nd ed. Seoul: Hakhyunsa; 2000.
 19. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2011;19:1647-56.
 20. Collins B, Mackenzie J, Kyremanteng C. Study of the cognitive effects of chemotherapy: considerations in selection of a control group. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35:435-44.
 21. Lindner OC, Phillips B, McCabe MG, Mayes A, Wearden A, Varese F, et al. A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology*. 2014;28:726-40.
 22. Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17:236-41.
 23. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:297-304.
 24. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39:E31-40.
 25. Lee JR, Oh PJ. Cognitive decline and quality of life among patients with breast cancer undergoing chemotherapy: the mediating effect of health promotion behavior. *Korean J Adult Nurs*. 2016;28:202-12.
 26. Henderson VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:618-26.
 27. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26:102-13.
 28. Oh PJ, Lee JR. Effect of cancer symptoms and fatigue on chemotherapy-related cognitive impairment and depression in people with gastrointestinal cancer. *J Korean Acad Nurs*. 2016;46:420-30.
 29. Lee JR. A structural model for chemotherapy related cognitive change in breast cancer patients [dissertation]. Seoul: Sahmyook Univ.; 2016.
 30. Tavoli A, Mohagheghi MA, Montazeri A, Roshan R, Tavoli Z, Omidvari S. Anxiety and depression in patients with gastrointestinal cancer: does knowledge of cancer diagnosis matter? *BMC Gastroenterol*. 2007;7:28.