


INVITED ARTICLE

Open Access

Symptom Science의 현황과 전망

이 지 연 

연세대학교 간호대학 · 김모임간호학연구소 부교수



An Integrative Review of Symptom Science

Lee, Jiyeon

Associate Professor, College of Nursing · Mo-im Kim Nursing Research Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: This article aimed to review and summarize symptom literature to promote a comprehensive understanding of symptom science. **Methods:** An integrative review was conducted regarding symptom science with a particular focus on cancer symptoms. **Results:** Nursing theories that lead symptom science were reviewed. The importance of symptom assessment was highlighted. The current status of symptom science related to symptom mechanisms, symptom clusters, symptom management, and symptom outcomes was summarized. **Conclusion:** Nursing researchers need to develop expertise and facilitate collaborative multidisciplinary research to enhance symptom science. A comprehensive understanding of symptom experience and the application of valid research methodologies can advance symptom science.

Key Words: Symptom; Symptom clusters; Symptom management

서 론

1. 연구의 필요성

증상과학은 인간의 증상경험에 대한 이해를 토대로 증상을 예방하고 중재함으로써 궁극적으로 삶의 질을 개선하고자 하는 간호의 목적을 반영하는 연구분야이다. 증상은 신체, 정신, 사회적 기능, 감각, 인지적 변화와 관련된 개인의 주관적 경험에 대한 인식 및 표현이며[1], 증상연구는 미국 국립간호연구원(National Institute of Nursing Research, NINR), 종양간호사회(Oncology Nursing Society)[2], 호스피스 완화간호협회(Hospice and Palliative Nurses Association)[3], 심부전 간호협회(American Association of Heart Failure Nurses)[4]의

핵심연구분야로 지속적으로 선정되며 발전해 왔다. 주관적인 증상 경험을 타당하게 평가하기 위한 측정도구가 개발되었고 다양한 질병 및 치료와 관련해 발생하는 주요 증상목록 및 증상 클러스터가 규명되었다. 효과적인 증상관리를 제공하기 위한 중재가 개발되고 효과가 검증됨으로써 임상가이드라인이 제시되었고 근거기반 실무를 통한 대상자 중심 성과가 도출되고 있다.

최근 증상과학의 흐름은 다양한 증상 경험에 관한 연구결과를 토대로 개개인마다 다르게 발현되는 증상의 차이를 규명해내고 이에 따른 중재전략을 탐색해 나가고 있다. 증상 표현형을 토대로 바이오마커 및 임상 지표를 규명하고, 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics), 대사체학(metabolomics)과 같은 ‘omics’ 분야를 접목한 다학제 협력 연구를 통해 증상 과학의 범위는 확

주요어: 증상, 증상클러스터, 증상관리

Corresponding author: Lee, Jiyeon <https://orcid.org/0000-0001-6413-329X>

College of Nursing, Yonsei University, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea.

Tel: +82-2-2228-3255, Fax: +82-2-2227-8303, E-mail: jiyeonest@yuhs.ac

Received: Jan 30, 2021 / Revised: Feb 4, 2021 / Accepted: Feb 4, 2021

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.

장 및 심화되고 있다. 증상 연구자들은 증상 기전을 규명하고 증상 관리를 위한 타겟을 찾아냄으로써 개별화된 증상 관리를 제공하기 위한 기반을 구축해나가고 있다. 본 고에서는 증상 과학을 이끌고 있는 증상 이론을 시작으로 증상 과학의 현황을 암 환자 증상 위주로 살펴보고 전망에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 증상이론

증상과학을 이끄는 대표적 이론으로 University of California, San Francisco (UCSF) 증상관리모델(UCSF symptom management model), 불유쾌증상이론(Theory of Unpleasant Symptoms), National Institute of Health (NIH) 증상과학모델(NIH Symptom Science Model)이 있다.

1) UCSF 증상관리모델

UCSF 증상관리모델은 증상경험(symptom experience), 증상관리(symptom management), 증상결과(outcome)의 상호 관련성을 토대로 효과적인 증상관리를 도모할 수 있으며, 대상자의 주관적인 증상경험에 대한 파악으로부터 증상관리가 시작되어야 함을 강조한다[1,5].

증상관리를 위해 적용되는 중재는 해당 증상에 관한 증상과학의 현주소를 반영하는데, 다양한 증상 및 증상클러스터 관련 근거수준은 상이한 실정이다. 증상연구가 활발히 진행되어 증상의 기전이 비교적 잘 규명되고 중재효과에 관한 근거가 규명된 증상인 암성 통증의 경우, 규칙적 마약성 진통제 투여를 권고하는 임상가이드라인이 여러 전문가 집단으로부터 제시되고 있으며 실무현장에 널리 도입되어 통증관리에 적용되고 있다. 이에 비해 동시에 발견되는 다양한 증상으로 구성되는 증상클러스터는 연구대상자의 특성, 측정도구, 측정시점의 다양성을 반영하듯 그 결과가 일관되지 않다. 이러한 증상클러스터 관련 근거수준을 반영하듯 증상클러스터를 타겟으로 중재효과를 검증한 연구의 수는 매우 제한적이다[6,7]. 증상클러스터 관리를 위해서는 증상클러스터의 규명과 중재효과를 평가하기 위한 활발한 추가연구를 통해 근거가 축적되어야 할 것이다.

증상결과는 증상의 변화, 기능상태 및 삶의 질 개선과 더불어 생존이라는 궁극적인 지표 포함한다. 증상사정 및 모니터링 적용을 통해 전이성 암 환자의 5개월 생존 향상 효과가 규명되며 증상사정의 중요성은 더욱 강조되고 있다[8]. UCSF 증상관리모델은 효과적 증상관리를 위해 고려되어야 할 요소를 포

괄적으로 제시함으로써 증상과학의 발전에 기여하고 있다.

2) 불유쾌증상 이론(Theory of Unpleasant Symptoms)

불유쾌증상 이론(Theory of Unpleasant Symptoms)에 따르면 증상은 강도(intensity), 질(quality), 발현시기(timing), 디스트레스(distress)를 포함하는 다차원적 속성을 지니며, 개인은 각 차원의 특성이 반영된 증상을 경험한다[9,10]. 증상은 단일증상으로 발현되기도 하지만, 동시에 발생하며 상호작용하는 복합증상으로 발현될 수 있음을 설명하여 증상클러스터 연구를 위한 이론적 기틀을 제공하고 있다. 증상의 다차원성과 증상 간 상호관련성은 증상의 측정과 분석 시 고려되어야 할 증상의 속성이다. 생리적(physiologic), 심리적(psychologic), 상황적(situational) 요인이 상호작용하며 증상에 영향을 미치고, 증상은 궁극적으로 수행(performance)에 영향을 준다. 또한 수행은 증상과 영향요인에, 증상은 영향요인에 피드백을 제공하여 증상, 영향요인, 수행 간 상호관계가 있음을 제시하고 있다.

불유쾌증상이론을 적용한 연구에 관한 통합적 문헌고찰에 따르면 가장 빈번히 연구된 증상은 피로였으며, 불유쾌증상이론에서 제시한 영향요인, 증상, 수행 간의 상관관계가 주로 탐구되어 왔고 특히 영향요인에 관한 연구가 다수 이루어졌다. 반면 증상중재에 관한 연구는 부족한 것으로 파악되어 불유쾌증상이론이 증상경험 이해를 위한 기틀로 주로 활용되어왔음을 알 수 있다[11].

3) NIH 증상과학모델(NIH Symptom Science Model)

미국 국립간호연구원(NINR)에서는 증상과학의 방향을 제시하기 위한 목적으로 NIH 증상과학모델(NIH Symptom Science Model)을 제시하였다[12]. NIH 증상과학모델이 발표되기 이전부터 증상클러스터 연구와 더불어 표현형 규명, 유전체학 적용을 기반으로 한 증상 연구가 수행되어 왔지만[13,14] NIH 증상과학모델은 증상연구의 단계를 이론으로 정련하여 제시함으로써 증상과학을 가이드 하고 있다. NIH 증상과학모델은 1) 복합증상(complex symptom; 단일증상 또는 증상클러스터)을 찾고, 2) 생물학적 및 임상적 자료를 토대로 표현형(phenotype)을 규명하며, 3) 유전체학(genomics) 등의 방법론을 적용하여 치료와 임상적 중재의 타겟을 도출하여, 4) 임상 적용을 통한 증상경감 및 개선을 이루어 내는 회환적 경로를 제시하고 있다. 예를 들어 암 환자의 피로는 발생빈도가 높은 주요 증상으로 염증성 사이토카인 분비, 시상하부-뇌하수체-부신 비활성화, 신경근 기능장애 등 다양한 원인에 기인하는 것

으로 알려져 있기는 하지만 명확한 기전이 파악되지 않은 복합 증상이다. 증상클러스터 또한 다양한 증상이 동시에 발현되는 기전이 규명되지 않아 복합증상으로 분류할 수 있다. 표현형이란 사람마다 다르게 경험하는 증상에 따라 대상자를 분류하고 분류군에 따라 기전을 탐색하는 방법이다. 즉, 동일한 질병, 치료를 받더라도 대상자마다 각기 다른 증상 강도를 호소하는 것을 관찰할 수 있는데 이러한 차이의 근원이 개인에게 있다고 보고 근간을 탐색하고자 하는 것이다. 표현형에 영향을 미치는 변수의 유무에 따라 표현형이 다르게 도출될 수 있으므로 증상에 영향을 미치는 변수의 통제가 이루어져야 한다[12]. 유전체학 적용을 통한 임상적 증재의 타겟 규명 단계에서는 다학제 협력연구 및 유전통계기법 활용이 요구되는데, Feng 등은 외부 조사방사선 치료를 받은 전립선암 환자의 치료 후 1년 경과시점의 피로기전을 규명하기 위해 연구참여자의 Whole Genome Microarray Data를 사용하여 수만 개의 유전체 중 연관 유전체를 찾아내는데 적합하도록 개발된 Fisher Linear Discriminant Analysis를 통해 예측 유전자를 도출하였다. 또한 Ingenuity Pathway Analysis를 적용하여 예측 유전자 간 기능적 네트워크를 규명함으로써 대상자의 주관적 증상인 피로에 관한 사정 자료를 토대로 염증성 사이토카인 분비에 기여하는 전사인자(transcription factor)인 Nuclear Factor kappa B (NF- κ B)의 활성화에 관여하는 Glutamate Signaling Pathway를 제시하였다[15]. 이러한 연구결과는 Glutamate Signaling Pathway에 관한 체외(in vitro) 실험으로 이어졌으며, 이차자료분석을 통해 중추신경 억제제로써 마취제로 알려져 있는 Glutamate Receptor Antagonist 소량 투여(ketamine 0.5 mg/kg)에 따른 피로개선 효과를 제시함으로써[16], 암 환자의 피로 발생과 만성화에 기여하는 염증 관련기전을 규명하고 구체적인 증재 방안을 제안하였다.

증상과학은 증상에 대한 폭넓고 심도깊은 이해를 토대로 각 단계마다 타당한 연구방법론을 적용하여 수행되는 연구를 통해 근거를 생성하고 증상관리에 반영함으로써 성과를 도출해내는 실용 과학이다. 기존의 증상연구를 통해 증상의 기전에 대한 다양한 탐색이 이루어졌음이 고무적이긴 하지만 일관되지 않은 결과도 도출되었던 이유로 연구방법의 타당성이 재고되어야 한다. NIH 증상과학모델의 각 단계를 통해 규명된 증상 및 증상클러스터, 표현형 및 증재의 타겟은 다음단계의 연구수행에 직접적 영향을 미치게 되므로 각 단계마다 연구의 타당성을 높이려는 노력을 통해 의미있는 결과를 기대해 볼 수 있을 것이다.

2. 증상과학의 현황

1) 증상의 사정

증상은 질병이나 건강문제를 암시하는 기능을 가지고 있지만, 객관적인 검사를 통해 확인될 수 없는 주관적 경험이기 때문에 증상경험을 파악하기 위한 사정(assessment)과 감시(monitoring)를 위한 간호의 역할이 중요하다. 증상 사정에 있어 흥미로운 점은 동일한 자극에도 개개인마다 경험하는 증상에 차이가 있다는 점이다. 저자의 연구를 통해 살펴보면 연구참여자의 증상 평균이 임상적 유의수준보다 낮더라도 개별 대상자는 가능한 모든 수준의 증상경험을 보고하고 있음을 확인하게 된다. 이와 같이 개개인마다 다른 증상경험을 파악하기 위해 개발된 환자보고결과 측정도구(patient reported outcome measure)의 중요성이 인식되면서 미국의 경우 환자중심 돌봄을 제공하기 위한 방안으로 암 환자의 신체적, 심리적, 사회적, 영적, 경제적 요구를 파악하기 위한 디스트레스 평가를 암 프로그램의 인증기준(cancer program accreditation)으로 포함하여 증상관리를 촉진하고 있다[17].

증상 사정도구로는 통증강도 사정을 위한 Numeric Rating Scale, Visual Analogue Scale 과 같은 단일증상 평가를 위한 단일차원 측정도구, Memorial Symptom Assessment Scale [18]과 같이 복수증상의 다차원성을 측정하는 도구가 있으며, Pittsburg Sleep Quality Index [19]와 같이 단일 증상을 수면의 질, 수면 지연시간, 수면 기간, 수면효율성, 수면 시의 장애, 수면제사용, 낮 시간의 기능저하를 파악하기 위한 복수문항으로 평가함으로써 다면적이며 심층적으로 증상을 평가하는 도구가 있다. 단일증상을 복수문항으로 측정하는 도구를 사용해 증상사정을 시행할 경우 각 증상에 대해 심도깊은 사정결과를 도출할 수 있는 장점이 있다. 하지만 동반되는 증상이나 관련 개념을 동시에 평가하고자 할 때 다수의 문항에 응답해야 하는 대상자의 부담을 고려해야 하므로 평가 가능한 증상이나 개념의 수가 제한될 수 있다. 복수증상이 포함된 증상사정도구를 사용할 경우 하나의 도구를 통해 여러 증상을 파악하는 장점이 있지만 증상강도에 대한 평가가 주로 이루어져 증상의 다차원성, 다면적 측면을 반영한 평가가 어려워질 수 있다. 증상클러스터를 규명하기 위해 각각의 증상을 측정하는 여러 도구를 활용할 경우, 도출되는 증상클러스터가 제한된 수의 증상목록을 토대로 한다는 점을 고려해야 한다. 증상에 대한 횡단적 평가도 중요하지만, 종단적 평가를 통해 질병 및 치료 경과와 더불어 변화하는 증상의 양상을 파악할 필요가 있다. 증상사정 시 평가의 목적에 부합한 도구를 타당도 및 신뢰도를 고려하여 선택하

고 증상의 다차원성을 반영한 종단적 평가를 적용할 것을 권고한다. 임상현장에서 환자보고결과 측정의 중요성에 비해 측정도구의 활용도가 낮은 이유로 환자와 의료진 모두 시간 소요를 방해요인으로 여기고 있으므로 증상사정도구 선정 시 증상평가에 소요되는 시간이 고려되어야 한다[20].

의료기술의 발달에 따라 새롭게 증상문제가 발생하기도 하는데, 이를 측정해 낼 수 있는 사정도구를 개발하는 것은 증상과학의 과제이다. 최근 미국 중앙간호협회에서 제시한 연구아젠다에는 최근 급속도로 발전하며 암 치료에 적용되고 있는 면역항암제 투여에 따라 발생하는 부작용과 관련된 증상문제를 평가해 낼 수 있는 타당도, 신뢰도 및 민감도가 갖추어진 측정도구 개발을 주요 과제로 제안하고 있다[2]. 증상경험을 위한 이해를 토대로 효과적인 증상관리를 제공하기 위해서는 환자보고결과 측정도구를 적용한 증상사정이 돌봄의 일상으로 자리잡아야 할 것이다.

2) 증상클러스터

증상클러스터는 2개 이상의 증상이 동시에 발현될 때 명명할 수 있으며[21] 증상클러스터 및 기전을 규명하기 위한 노력이 활발히 지속되고 있다. 증상클러스터를 규명하기 위해 다양한 분석방법이 적용될 수 있는데, 증상을 분류하기 위해 Exploratory Factor Analysis (EFA), Principal Component Analysis (PCA), Hierarchical Cluster Analysis (HCA)를 사용할 수 있다. 개념적으로 증상클러스터라는 잠재변수를 도출하기 위해 적합한 분석방법은 EFA와 HCA이며[22], 도출된 증상클러스터 간 일치도가 높은 방법은 PCA와 HCA로 알려져 있다[23]. 최근 적용되고 있는 네트워크분석(network analysis)[24,25]은 증상 간 상호관계와 증상클러스터를 통계적 분석과 더불어 시각적으로 제시하여 증상 간의 관계파악 및 증상클러스터 규명에 도움이 되는 분석방법이다.

초기 증상클러스터 연구는 연구자들의 경험을 토대로 증상 간 연관성이 높다고 여겨지는 주요 증상(주로 통증, 피로, 우울, 수면장애)을 중심으로 이루어졌다[26-28]. 복수증상 평가도구를 활용한 증상클러스터 연구를 통해서도 임상경험을 토대로 선정한 피로, 우울, 수면장애가 증상클러스터를 형성함이 확인되며 경험을 토대로 제시된 증상클러스터가 지지된 바 있다[25]. 체계적 문헌고찰 결과 오심과 구토, 오심과 식욕부진, 불안과 우울이 증상클러스터를 형성함이 보고되었으며[23], 이중 불안과 우울증상은 폐암[29], 소화기암[30], 유방암 환자[31]를 대상으로 한 연구에서도 공통적으로 확인되는 비교적 안정적인 증상클러스터이다.

종단적으로 측정된 자료를 활용한 연구를 통해 증상클러스터가 시간에 따라 변화함이 제시된 바 있다[32,33]. 그러나 1차와 2차 항암치료 중 경험하는 증상강도로 규명한 증상클러스터의 안정성이 확인되었으며[34], 치료전부터 1~4차 매 주기 항암치료 기간 동안 측정된 증상자료를 토대로 네트워크 분석을 적용한 결과 일부 증상클러스터는 안정적으로 재규명되는 반면, 일부 증상클러스터는 병합되거나 변화하여 증상클러스터의 안정성 및 변화의 속성이 보고되고 있다[25].

증상클러스터를 규명하는 두 번째 방법은 증상을 경험하는 대상자를 구분하여 표현형을 규명하는 방법이다. 초기 연구에서는 군집분석(cluster analysis)[35]이 활용되었고, 최근에는 Latent Class Analysis, Latent Profile Analysis (LPA) 등의 방법을 적용하여 대상자를 분류한 후 그룹별 증상경험의 특성을 검토하여 표현형을 규명하고 있다. 최근 보고된 Fox 등의 연구에서는 유방암 환자를 대상으로 항암치료 전과 항암치료 4주차의 수면 및 피로 증상강도 사정자료를 LPA를 적용해 분석함으로써 표현형을 규명하였다[36]. 항암치료 전부터 대상자의 표현형이 구분되며, 항암치료 전 표현형과 항암치료 중의 표현형이 일치하는 대상자와 일치하지 않는 대상자가 존재함이 확인되었다. 또한 표현형이 대상자의 나이, 체질량과 같은 일반적 특성과 암의 병기, 항암치료 전 받은 치료의 종류, 항우울제 복용 여부 등과 같은 질병 관련 특성에 따라 차이가 있음이 보고되어 대상자의 특성에 따라 표현형을 예측하고 중재에 반영할 수 있으며, 치료에 따라 표현형이 유지되는 군과, 표현형이 변화하는 군이 존재하므로 지속적인 증상모니터링이 요구되는 대상자 군을 구분해냄으로써 효과적인 증상관리를 위한 근거를 제시하였다.

증상발현, 증상강도, 증상 디스트레스와 같이 증상의 다차원성을 반영한 측정결과를 토대로 규명된 증상 표현형의 일치가 보고되었으나[29-31], 일부 연구에서는 증상의 차원에 따라 도출된 증상클러스터가 상이하게 보고되기도 하였다[37]. 증상클러스터는 대상자의 특성과 측정도구의 속성 및 평가에 포함된 증상목록에 따라 다른 결과로 귀결될 수 있다. 연구에 따라 상이한 증상클러스터 표현형이 도출되고 이에 따른 유전자형이 규명된다면 이는 새로운 지식이라기보다는 연구를 통해 생성된 결과물에 그치게 될 것이다. 대상자의 특성을 명확히 하고 타당한 도구를 활용하는 등 엄격한 연구방법론을 적용한 반복연구를 통해 표현형을 규명해 나가야 할 것이다.

3) 증상기전

증상에 따라 다양한 기전이 존재하지만, 증상 및 증상클러스

터의 공통기전으로 가장 많이 연구되고 유의한 상관성이 규명된 바이오마커로 면역 및 염증성 사이토카인을 들 수 있다[38]. 체계적 문헌고찰을 통해 암을 포함한 다양한 만성질환에 따라 발현되는 증상과 관련된 유전자(BDNF rs6265, COMT rs4680, FKBP5 rs3800373, IL-6 rs1800795, NFKB2rs1056890, SLC6A4 5-HTTLPRrs25531, and TNFA rs1799964 and rs180062)의 기능적 다형성이 제시되었다. 이 중 BDNF, IL-6, and TNFA는 증상연구에 포함되어야 할 공통데이터(common data element)로 제안된 바 있다[39]. 단일증상에 관련된 유전자 다형성에 관한 근거에 비해, 증상클러스터와 관련된 유전자 다형성은 다양하게 도출된 증상클러스터 표현형의 차이를 반영하듯 다양한 결과가 보고되고 있다. 예를 들어 유방암 환자를 대상으로 한 통증, 피로, 수면장애 및 우울 증상클러스터 연구에서는 IL-6 (rs2069845), IL-13 (rs1295686), TNF- α (rs18800610) 유전자 다형성과 증상클러스터 강도의 유의한 관계가 보고되었다[26]. 폐암 환자의 통증, 피로, 우울 증상클러스터 연구에서는 endothelial nitric oxide synthase (-1474 T/A), IL-1 β T-31C, TNFR2 Met196 Arg, PTGS2 exon 10+837 T>C, IL-10RB Lys49 Glu 유전자 다형성이 증상클러스터 강도에 영향을 주는 것으로 보고되었다[14]. TNF- α (rs1799964)는 암과 치료에 관련된 주요 기전으로 여겨지고 있지만 증상클러스터와 사이토카인 유전자 다형성간 연관성을 탐구한 연구의 수가 제한적이며, TNF- α (rs1799964) 관련 연구결과가 일관되지 않다[14,26]. 위의 연구들을 살펴보면 증상 클러스터 규명을 위한 연구대상자, 증상목록, 자료수집 도구가 상이하며, 클러스터 도출을 위해 사용된 분석방법 또한 다양한 것을 확인할 수 있다. 체계적이고 전략적인 연구수행을 통해 증상 기전에 대한 추가적인 탐색이 필요하다.

4) 증상영향요인

증상경험을 이해하기 위해 증상영향요인을 살펴보아야 한다. 예를 들어 항암화학요법과 관련된 오심과 구토(구토는 엄밀히 분류하자면 증상에 속하지 않으나, 일반적으로 오심과 구토가 밀접히 연관되어 흔히 오심과 더불어 증상문제로 분류한다)와 관련된 일반적 특성으로는 낮은 연령, 여성 성별이 포함된다. 치료 관련요인으로는 투여되는 항암제의 구토유발정도가 영향을 미치는데, 항암제에 따라 항구토제를 투여하지 않을 경우 90% 이상의 환자에서 증상이 발생하는 고위험군(Highly Emetogenic Chemotherapy), 30~90%에서 증상이 발생하는 중등도 위험군(Moderately Emetogenic Chemotherapy), 10~30%에서 증상이 발생하는 저위험군(Low Emetogenic

Chemotherapy), 10% 미만에서 증상이 발생하는 최소 위험군(Very Low Emetogenic Chemotherapy)으로 분류할 수 있다. 과거 증상경험 또한 증상에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 이전에 시행된 항암치료와 더불어 발생한 증상은 다음 항암주기의 증상발현에 유의한 영향을 미치며, 임신과 더불어 발생한 입덧경험, 멀미를 자주 경험하는 경우, 알코올 섭취를 하지 않는 경우 증상발현위험이 높은 것으로 알려져 있다[40]. 대상자가 가지는 증상에 대한 기대(expectation) 또한 증상경험에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 항암제 투여에 따라 증상발현이 높을 것이라고 예상하는 대상자에게서 실제 증상발현이 높은 것으로 알려져 있다[41].

증상의 영향요인에 대한 평가를 통해 증상발현 위험군을 파악하고, 파악된 증상의 기전에 맞추어 선제적으로 중재를 제공함으로써 효과적인 증상관리를 도모할 수 있다. 항암화학요법과 관련된 오심과 구토 증상관리의 표준은 증상 기전과 대상자의 위험요인에 따라 증상발현 이전, 즉 항암제 투여 전부터 근거에 기반해 수립된 항구토제 임상가이드라인에 따라 선제적으로 중재를 제공하는 것이다.

5) 증상중재

암 환자의 증상중재를 위해 주로 단일증상에 대한 중재의 효과를 규명하기 위한 연구들이 수행되어 왔다. 단일증상 중재를 위한 임상가이드라인들이 제시되고 있으며 이를 활용한 근거 기반 실무를 통해 효과적인 증상관리를 도모할 수 있다. 암 환자의 단일 증상에 대해 효과가 규명된 중재 중에는 점진적 근육이완 요법과 같이 다양한 증상에 공통적으로 적용가능한 중재들이 존재한다. 예를 들어 불안, 우울, 통증, 오심과 구토에 대한 점진적 근육이완 요법의 효과가 여러 연구를 통해 제시되고 있다. 이론적으로는 하나의 중재를 통해 복수의 증상관리의 효과를 기대해 볼 수 있는데, 실제 연구를 통해 적용하고 평가한 결과는 기대와 달리 일부 증상에 대한 부분적 효과만이 입증되었다. 진행성 암 환자의 통증, 피로, 수면장애에 공통적으로 유효한 효과를 발휘하는 중재로 알려진 심상요법, 이완요법, 전환요법을 포함한 인지행동전략을 적용한 결과, 증상으로 인한 디스트레스 감소에 긍정적인 효과를 확인하였으나, 증상 강도나 증상으로 인한 영향에는 유효한 효과가 확인되지 않았다[6]. 암 환자의 피로, 통증, 수면장애 클러스터를 타겟으로 한 심리교육중재의 효과에 대한 예비연구에서는 피로 강도, 피로로 인한 영향, 수면장애에 중재효과가 규명되었으나, 통증강도, 통증으로 인한 영향에는 효과가 없음이 보고되었다[7]. 단일증상에 대한 중재의 효과를 근거로 복수증상관리에 활용하고자

한다면 단일증상에 대한 효과가 어떠한 특성을 지닌 대상자를 토대로 도출된 결과인가에 대한 면밀한 검토가 필요하다. 또한 효과평가연구에서는 증재의 효과에 영향을 미칠 수 있는 혼란 변수를 통제함으로써 증재의 효과가 적절히 평가될 수 있도록 연구설계에 반영해야 한다. 여러가지 단일증재를 합하여 복합 증재를 구성할 경우 단일증재의 효과 및 복합증재의 효과를 동시에 평가할 수 있는 연구설계의 활용을 고려해 볼 수 있다.

6) 증상결과

근거에 기반한 증상관리를 제공함으로써 효과적인 증상관리를 통한 기능개선과 삶의 질 증진의 성과를 기대할 수 있으며, 적절한 증상관리를 통한 생존향상 결과가 보고되고 있다 [8]. 증상 및 증상클러스터가 삶의 질에 미치는 영향에 대한 평가 시, 삶의 질 평가도구의 하부척도에 증상이 포함된 도구들이 있으므로, 증상과 증상으로 구성된 동일개념 간 상관성 규명이 이루어지지 않도록 주의해야 한다.

3. 증상과학의 전망

증상과학은 증상에 대한 이해를 토대로 앞으로의 증상을 예측하고 증재하고자 하는 미래지향적 연구 분야이다. 본 고에서는 암 환자 증상을 주로 다루었지만, 증상은 다양한 대상자가 경험하는 간호문제이며 앞으로 마련될 근거를 토대로 보다 효율적인 증상관리가 요구된다. 증상과학 전문가들이 제시한 Innovative Questions in Symptom Science [42]는 증상연구의 방향성을 제안하고 있어 소개하고자 한다.

- 만성 질환의 진행에 영향을 미치는 생물학적 및 행동적 증상역학(dynamics)은 무엇이며 증상재발을 예방하기 위해 역학을 최적화하고 유지하는 방법은 무엇인가?
- 건강불평등을 경험하는 대상자의 증상관리를 개선하고 만성 질환의 진행을 변화시키기 위해 어떠한 혁신적인 돌봄제공모델과 연구방법 및 기술을 활용할 수 있는가?
- 다양한 만성 질환과 관련해 생활습관요인, 환경, 증상 클러스터와 증상 치료가 삶의 질과 증상 관리에 어떤 영향을 미치는가?
- 증상 전구체(바이오마커, 비만 등)가 증상 발현, 강도, 기간 및 치료효과에 어떤 영향을 미치는가?
- 통증, 피로, 호흡곤란과 같이 영향력이 높은 증상의 기전, 사정 및 관리와 관련된 'omic', 표현형, 상황적 지표는 무엇이며, 환자와 보호자에게 신체적, 심리적 증상에 관한 설명을 제공할 때 이러한 지표가 어떠한 가치를 가지는가?

- 자극에 따른 증상인지, 인지에 따른 증상 보고와 같이 증상 클러스터의 진행과정(trjectory)을 구분하며 다양한 지점에서 증재적 개입 가능한 공통경로(common pathway)는 무엇인가?
- 삶의 질 개선에 가장 효과적인 증상관리 전략을 도출하기 위해 증상패턴에 따라 환자를 하위 그룹으로 구분할 때 활용할 맞춤형 마커(예: 바이오마커 및 임상 요인)는 무엇인가?
- 임상시험 또는 실용연구를 통해 유효한 성과를 도출할 가능성이 가장 높은 증재방법을 식별해 내기 위해 증상관리 알고리즘 분석에 사용할 혁신적 방법(예: 모델링)은 무엇인가?
- 임상실무와 연구에 필요한 정보를 제공하기 위한 목적으로 환자의무기록과 여러유형의 사정자료(생물학적, 생리학, 기능적 사정)를 토대로 증상 데이터를 정기적으로 수집하고자 할 때, 어떤 방법으로 표준화된 데이터를 생성하고 기술 인프라를 구축할 것인가?
- 주관적 증상을 자가보고 하기 어려운 대상(유아, 인지 기능 저하 대상자)의 증상발현 및 강도에 대한 평가와 관리를 위해 어떤 생물학적 지표를 활용할 것인가? fMRI 가 도움이 될 것인가?
- 개별화된 증상관리전략을 평가하기 위한 최신 연구방법은 무엇인가(예: 혼합연구방법, 순차적 다중 배정 무작위 시험(sequential multiple assignment randomized trial), 다단계 최적화 전략(multiphase optimization strategy)?

결론 및 제언

증상과학은 증상경험을 이해하고 효과적인 증재를 규명하여 증상결과를 이끌어내고자 하는 증상관리의 각 요소에 관한 근거를 구축해 나가는 과정이다. 간호과정의 첫 단계가 충실한 문제의 파악을 위한 간호사정인 것과 같이, 증상과학은 대상자의 주관적 증상경험의 이해를 토대로 이루어지므로 증상 사정 도구가 개발되고 사용되어야 한다. 증상에 영향을 미치는 생리적, 심리적, 사회적 요소에 대한 통합적인 시각은 증상경험에 대한 심도 깊은 이해를 도모할 것이다. 증상과학의 발전에 따라 축적될 증상데이터를 활용한 연구를 기대할 수 있으며 다양한 통계기법과 최신의 분석방법을 통해 도출되는 표현형과 유전자형은 증상의 기전을 밝히고, 개인적 차이에 대한 이해를 도모하여 맞춤형 증상관리를 위한 방향을 제시하게 될 것이다. 증상증재의 효과를 규명하기 위한 연구설계적용 및 증상결과

규명을 통해 증상관리를 위한 근거가 견고하게 될 것이다. 증상과학의 흐름은 증상의 복잡한 기전을 이해하고 중재할 수 있는 연구자의 전문성과 더불어, 차세대 기술, 분석법 등을 적용할 수 있는 특정분야에 대한 전문성을 동시에 요구하고 있다. 간호 연구자는 증상에 대한 이해를 높이고, 증상과학 수행을 위한 방법론의 학습 및 개발을 통해 증상과학에 관한 전문성을 갖추고 다학제 연구자와의 협력연구를 활발히 진행할 수 있는 연구생태계를 구축하여 증상연구를 수행해 나감으로써 앞으로의 증상과학의 발전에 기여하게 될 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

The author declared no conflict of interest.

AUTHORSHIP

Conceived the original idea and wrote the manuscript - LJ.

ACKNOWLEDGEMENT

The present study was supported in part by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea, funded by the Ministry of Education, Science, and Technology (2019R1A2C1087026) and in part by the Brain Korea 21 FOUR Project funded by National Research Foundation (NRF) of Korea, Yonsei University College of Nursing.

REFERENCES

- Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Advancing the science of symptom management. *Journal of Advanced Nursing*. 2001;33(5):668-76. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2001.01697.x>
- Oncology Nursing Society. Research agenda of the oncology nursing society: 2019-2022 (executive summary). *Oncology Nursing Forum*. 2019;46(6):651-3. <https://doi.org/10.1188/19.Onf.651-653>
- Welsh S, Matzo M, Hultman T, Reifsnnyder J. Palliative nursing summit: nurses leading change and transforming care: our journey to the summit. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*. 2018;20(1):6-14. <https://doi.org/10.1097/njh.0000000000000412>
- American Association of Heart Failure Nurses. Research goals [Internet]. Mt. Laurel: American Association of Heart Failure Nurses [cited 2021 January 30]. Available from: <https://www.aahfn.org/page/research>
- A model for symptom management. The University of California, San Francisco School of Nursing Symptom Management Faculty Group. *Image--the Journal of Nursing Scholarship*. 1994;26(4):272-6.
- Kwekkeboom K, Zhang Y, Campbell T, Coe CL, Costanzo E, Serlin RC, et al. Randomized controlled trial of a brief cognitive-behavioral strategies intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in advanced cancer. *Psycho-Oncology*. 2018;27(12):2761-9. <https://doi.org/10.1002/pon.4883>
- Nguyen LT, Alexander K, Yates P. Psychoeducational intervention for symptom management of fatigue, pain, and sleep disturbance cluster among cancer patients: a pilot quasi-experimental study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018;55(6):1459-72. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.02.019>
- Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *Journal of the American Medical Association*. 2017;318(2):197-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156>
- Lenz ER, Pugh LC, Milligan RA, Gift A, Suppe F. The middle-range theory of unpleasant symptoms: an update. *Advances in Nursing Science*. 1997;19(3):14-27. <https://doi.org/10.1097/00012272-199703000-00003>
- Lenz ER, Suppe F, Gift AG, Pugh LC, Milligan RA. Collaborative development of middle-range nursing theories: toward a theory of unpleasant symptoms. *Advances in Nursing Science*. 1995;17(3):1-13. <https://doi.org/10.1097/00012272-199503000-00003>
- Blakeman JR. An integrative review of the theory of unpleasant symptoms. *Journal of Advanced Nursing*. 2019;75(5):946-61. <https://doi.org/10.1111/jan.13906>
- Cashion AK, Grady PA. The National Institutes of Health/ National Institutes of Nursing Research intramural research program and the development of the National Institutes of Health Symptom Science Model. *Nursing Outlook*. 2015;63(4):484-7. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2015.03.001>
- Aouizerat BE, Dodd M, Lee K, West C, Paul SM, Cooper BA, et al. Preliminary evidence of a genetic association between tumor necrosis factor α and the severity of sleep disturbance and morning fatigue. *Biological Research for Nursing*. 2009;11(1):27-41. <https://doi.org/10.1177/1099800409333871>
- Reyes-Gibby CC, Swartz MD, Yu X, Wu X, Yennurajalingam S, Anderson KO, et al. Symptom clusters of pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer: assessing the role of cytokine genes. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(11):3117-25. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1885-5>
- Feng LR, Fernández-Martínez JL, Zaai KJM, deAndrés-Galiana EJ, Wolff BS, Saligan LN. mGluR5 mediates post-radiotherapy fatigue development in cancer patients. *Translational Psychiatry*. 2018;8:110. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0161-3>
- Saligan LN, Kim HS. A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue.

- Brain, Behavior, and Immunity. 2012;26(6):830-48.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.004>
17. Commission on Cancer. Optimal resources for cancer care [Internet]. Chicago: American College of Surgeons; 2020 [cited 2021 January 30]. Available from:
<https://www.facs.org/Quality-Programs/Cancer/CoC/standards/2020>
18. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, McCarthy Lepore J, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European Journal of Cancer*. 1994;30(9):1326-36.
[https://doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)90182-1](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)90182-1)
19. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
20. Nguyen H, Butow P, Dhillon H, Sundaresan P. A review of the barriers to using Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in routine cancer care. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 2020;1-10.
<https://doi.org/10.1002/jmrs.421>
21. Kim HJ, McGuire DB, Tulman L, Barsevick AM. Symptom clusters - concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nursing*. 2005;28(4):270-82.
22. Kim HJ, Abraham I, Malone PS. Analytical methods and issues for symptom cluster research in oncology. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2013;7(1):45-53.
<https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e32835bf28b>
23. Dong ST, Butow PN, Costa DSJ, Lovell MR, Agar M. Symptom clusters in patients with advanced cancer: a systematic review of observational studies. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;48(3):411-50.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.027>
24. Papachristou N, Barnaghi P, Cooper B, Kober KM, Maguire R, Paul SM, et al. Network analysis of the multidimensional symptom experience of oncology. *Scientific Reports*. 2019;9:2258.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36973-1>
25. Rha SY, Lee J. Stable symptom clusters and evolving symptom networks in relation to chemotherapy cycles. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020;1-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.08.008>
26. Doong SH, Dhruva A, Dunn LB, West C, Paul SM, Cooper BA, et al. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biological Research for Nursing*. 2015;17(3):237-47.
<https://doi.org/10.1177/1099800414550394>
27. Dodd MJ, Cho MH, Cooper BA, Miaskowski C. The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2010;14(2):101-10.
<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.09.005>
28. Kim HJ, McDermott PA, Barsevick AM. Comparison of groups with different patterns of symptom cluster intensity across the breast cancer treatment trajectory. *Cancer Nursing*. 2014;37(2):88-96. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31828293e0>
29. Russell J, Wong ML, Mackin L, Paul SM, Cooper BA, Hammer M, et al. Stability of symptom clusters in patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019;57(5):909-22.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.02.002>
30. Han CJ, Reding K, Cooper BA, Paul SM, Conley YP, Hammer M, et al. Stability of symptom clusters in patients with gastrointestinal cancers receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019;58(6):989-1001.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.07.029>
31. Sullivan CW, Leutwyler H, Dunn LB, Cooper BA, Paul SM, Levine JD, et al. Stability of symptom clusters in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018;55(1):39-55.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.08.008>
32. Albusoul RM, Berger AM, Gay CL, Janson SL, Lee KA. Symptom clusters change over time in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017;53(5):880-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.12.332>
33. Huang J, Gu L, Zhang L, Lu X, Zhuang W, Yang Y. Symptom clusters in ovarian cancer patients with chemotherapy after surgery: a longitudinal survey. *Cancer Nursing*. 2016;39(2):106-16. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000252>
34. Rha SY, Park M, Lee J. Stability of symptom clusters and sentinel symptoms during the first two cycles of adjuvant chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(5):1687-95.
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4413-9>
35. Miaskowski C, Cooper BA, Paul SM, Dodd M, Lee K, Aouizerat BE, et al. Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: a cluster analysis. *Oncology Nursing Forum*. 2006;33(5):E79-89.
<https://doi.org/10.1188/06.Onf.E79-e89>
36. Fox RS, Ancoli-Israel S, Roesch SC, Merz EL, Mills SD, Wells KJ, et al. Sleep disturbance and cancer-related fatigue symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(2):845-55.
<https://doi.org/10.1007/s00520-019-04834-w>
37. Wong ML, Cooper BA, Paul SM, Levine JD, Conley YP, Wright F, et al. Differences in symptom clusters identified using ratings of symptom occurrence vs. severity in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017;54(2):194-203.

- <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.005>
38. Knisely MR, Maserati M, Heinsberg LW, Shah LL, Li H, Zhu Y, et al. Symptom science: advocating for inclusion of functional genetic polymorphisms. *Biological Research for Nursing*. 2019; 21(4):349-54. <https://doi.org/10.1177/1099800419846407>
39. Page GG, Corwin EJ, Dorsey SG, Redeker NS, McCloskey DJ, Austin JK, et al. Biomarkers as common data elements for symptom and self-management science. *Journal of Nursing Scholarship*. 2018;50(3):276-86. <https://doi.org/10.1111/jnu.12378>
40. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013;14(6):757-66. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.776541>
41. Roscoe JA, O'Neill M, Jean-Pierre P, Heckler CE, Kaptchuk TJ, Bushunow P, et al. An exploratory study on the effects of an expectancy manipulation on chemotherapy-related nausea. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2010;40(3):379-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.12.024>
42. National Institute of Nursing Research. Innovative questions in symptom science [Internet]. Bethesda: National Institute of Nursing Research; 2013 [cited 2021 January 30]. Available from: <https://www.ninr.nih.gov/newsandinformation/iq/symptom-science-workshop>