



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

서 수 연 교수 지도

석사학위 청구논문

전향적 인구기반 코호트 연구에서
불면과 우울이 사망에 미치는 영향

2023

성신여자대학교 일반대학원

심리학과

이 유 진

전향적 인구기반 코호트 연구에서
불면과 우울이 사망에 미치는 영향

서 수 연 교수 지도

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2023년 5월

성신여자대학교 일반대학원

심리학과

이 유 진

인 준 서

이유진의 석사학위 논문으로 인준함

2023년 5월

심사위원장 차 옥 균 (차옥균인)

심사위원 이 정 훈 (이정훈인)

심사위원 서 수 연 (서수연인)

성신여자대학교 대학원

감사의 글

2년 그리고 반이라는 길다면 길고 짧다면 짧은 석사 과정을 마무리하게 되었습니다. 힘들고, 지친 순간도 있었지만, 격려와 도움을 받으며 힘을 내어 일어날 수 있었고, 이러한 사실에 저는 참 복 받은 사람이라는 생각이 듭니다.

가장 먼저 학부 연구생 시절부터 석사 과정 내내 아낌없는 지도와 지원을 해주신 지도교수님 서수연 교수님께 감사드립니다. 팀 리더, 새로운 분석 등 모든 방면에서 믿어주시고, 좋은 기회를 주셨기 때문에 발전할 수 있었습니다. 학부시절 진로 고민이 많을 때 진심 어린 조언을 해주신 후부터 지금까지 항상 마음 써주시고 챙겨주신 이상하 박사님 진심으로 감사드립니다. 바쁘신 와중에도 더 나은 원고를 위하여 함께 고민해주시고, 원고에 대하여 고찰할 수 있도록 귀한 피드백 주신 차옥균 교수님, 이정운 교수님 감사드립니다.

분석이 질적으로 발전될 수 있도록, 삶을 성찰해보며 진정 무엇을 하고 싶은지에 대해 고민할 수 있도록 세심한 조언해주신 신철 교수님 감사드립니다. 귀한 데이터를 제공해주시고, 연구미팅에서 논의된 피드백을 함께 고민해주신 이승구 박사님, 낯설었던 KoGES 첫 방문부터 매 방문 말 걸어주시고, 잘 챙겨주신 Ali 박사님 감사드립니다. 연구 미팅에서 당신 일인 듯 염려해주시고, 피드백 주신 KoGES 모든 박사님, 선생님들께 정말 감사드립니다.

아슬아슬할 때마다 내 손 꼭 잡고 함께 걸어준, 정신 붙잡게 해준, 내 석사 과정에서의 든든한 버팀목 하뿐동 은영이와, 많은 이야기를 나누며 정말 지칠 때마다 맛있는 커피와 빵, 애정 듬뿍 담긴 행복한 시간을 함께해준 수아 진심으로 고맙습니다. 둘이 없는 저의 석사 과정은 상상할 수 없습니다. 인턴 때부터 소방팀에 대한 애정이 생기게 해주고, 연구실 생활하며 뼈와 살이 된 피드백을 준 은희샘과 큰 유진샘 고맙습니다. 학부 연구생 시절부터 항상 잘

따라와 주고, 열심히 해준 귀여운 아영도 고맙습니다. 석사 과정을 함께 해준 우리 베스트랩, 최고의 연구원들 모두 진심으로 고맙습니다.

중학교 시절부터 서로의 자리에서 항상 응원해주는 자매 같은 내 자존감 지킴이 은수, 은진이 고맙습니다. 고등학교 룸메이트로 운명같이 만나 힘든 시절에 행복을 느끼게 해준 축복이들 아현, 하윤, 민주 고맙습니다. 대학교 시절부터 엄마처럼 챙겨준, 연락도 안 되는 이 친구의 작은 고민도 귀담아 들어준 민지, 은비 고맙습니다. 뜬금없이 연락해주어 소소한 이야기부터 진지한 이야기까지 편히 나눠주는 찬빈, 규희 고맙습니다. 장난기도 많지만, 가끔은 솔직하고 진지하게, 친오빠처럼 챙겨준 워터맨 의현 오빠, 영훈 오빠 고맙습니다.

저는 태어날 때부터 지금까지 부모님처럼 당신들 자식처럼 아껴주고 예뻐해 주신 분들이 있어 누구보다 행복한 사람입니다. 선영 이모, 연순 이모, 연길 이모부, 학서 이모부, 장서 삼촌 항상 감사하고, 많이 사랑합니다. 외동인 제가 외롭지 않게 친언니처럼, 가끔은 친구처럼 함께 해준 바구니 지우 언니와 무심하지만 세심하고 정이 넘치는 친척 친구 찬형이도 정말 고맙습니다.

4년 가까이 되는 동안 변함없이 모든 모습을 예뻐해 주고, 사랑해주었던 제 남자친구 김선우, 오빠 고맙습니다. 눈물 나는, 웃음 나는, 그저 그런 그 모든 순간을 함께해주어서 행복했습니다. 앞으로도 이 여자친구 잘 부탁드립니다. 뽀 때마다 ‘유진아~’ 하고 반갑게 맞이해주시고 늘 좋은 것만 주려 하시는 선우 오빠 부모님과 예림이도 고맙습니다. 그리고 저희 커플을 귀여워해 주고, 아껴주며 온갖 맛있는 것을 챙겨주신 동언 박사님 오빠 감사드립니다.

누구보다 지금, 이 순간에도 저를 생각하고, 걱정하고 계실 부모님 감사합니다. 그간 힘들어도 내색 하나 하지 않으시고 모든 순간, 모든 상황에서 저를 믿고 지지해주셨습니다. 철없는 딸내미가 하는 모든 일에 있어 행여 부족할까 넘치게 지원해주시고, 넘치는 사랑을 해주셔서 떳떳하고 자랑스럽게 자랄 수 있었습니다. 정말 감사드립니다. 모두 아프지 말고, 행복합시다. 사랑합니다.

논문개요

본 연구는 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)의 일환으로 수집된 2001년부터 2020년까지의 종단연구를 기반으로 대한민국의 성인의 우울증상과 불면증상 보유 여부가 사망에 미치는 영향을 분석하였다. 본 연구 참여자들은 자발적으로 2년에 한 번씩 인구통계학적인 정보, 불면증상, 우울증상 등 설문 조사, 종합건강검진에 참여하였으며, 기저선에 최종 평균연령 48.7세인 참여자 3,357명의 데이터가 분석에 포함되었다. 참여자들의 불면증상 보유여부 확인을 위하여 DSM-5에서 명시하고 있는 3개의 불면증상(수면 개시의 어려움, 수면 유지의 어려움, 조기각성)의 여부, 지속기간, 경험빈도가 수집되었다. 불면증상을 3개월 이상 경험한다고 응답한 경우 혹은 한 개 이상의 불면증상을 주 3회 이상, 최초 조사와 1차 추적 모두 경험한다고 응답한 경우 불면증상을 경험하는 집단으로 분류하였다. 참여자들의 우울증상을 확인하기 위하여 한국판 벡 우울 척도(Beck Depression Inventory I, BDI-I)가 사용되었다. 임상적으로 심각한 정도의 우울증상을 의미하는 절단점인 24점을 사용하여, 24점 이상인 경우 우울증상을 경험하는 집단으로 분류하였다. 이와 더불어 사망에 영향을 미칠 수 있는 다른 공변인을 통제하기 위하여 성별, 연령, 생활습관(음주, 흡연, 운동), 질병력(당뇨, 암, 심혈관계질환, 고지혈증), 월 가구소득, 교육 수준이 함께 확인되었다. 사망관련 정보는 연계된 통계청의 사망원인자료를 통하여 확인하였다.

불면증상과 우울증상에 따른 사망 위험을 확인하기 위하여 참여자들을 네 개의 집단(Healthy, Insomnia-only, Depression-only, Both-Insom

nia-and-Depression)으로 분류하였으며, Cox Propotional-Harzards model(Python “Lifelines” package)을 이용하여 분석을 진행하였다. 분석 결과, 사망에 영향을 줄 수 있는 여타 공변인을 통제한 후에도 불면증상, 그리고 불면증상과 우울증상의 공존은 사망 위험을 높일 수 있는 요인으로 나타났다. Healthy군과 Depression-only군의 사망 위험은 유의한 차이가 나타나지는 않았으나, Healthy 군에 비하여 Insomnia-only군은 1.7배 사망 위험이 높았고(HR, 1.74; 95% CI, 1.19–2.55; $p=.005$), Both-Insomnia-and-Depression군은 3.8배 높았다(HR, 3.77; 95% CI, 1.60–8.89; $p=.002$). 본 연구는 불면증상과 우울증상을 함께 고려하여 모든 원인으로 인한 사망(all-cause mortality)과의 관계를 확인하였다. 그 결과 불면증상을 보유할 경우 사망 위험이 높아지며, 특히 불면증상과 우울증상을 함께 경험하고 있을 때 그렇지 않은 모든 경우에 비해 사망 위험이 급격히 증가하였다. 불면증상과 우울증상이 꾸준히 증가하고 있는 현대 사회 속에서 불면증상과 우울증상의 위험성을 확인하여, 두 증상에 대한 조기 발견과 알맞은 치료적 개입의 필요성을 강조할 수 있기를 기대한다.

주요 단어: 불면증, 우울증, 불면증상과 사망, 우울증상과 사망, 생존분석, KoGES

목 차

논문 개요

I. 서론	1
1. 연구의 필요성 및 목적	1
II. 이론적 배경	6
1. 불면증상	6
1) 불면증상의 개념과 유병률	6
2) 불면증상의 영향	7
① 신체적, 인지적, 사회적 영향	7
② 불면증상과 사망	8
2. 우울증상	11
1) 우울증상의 개념과 유병률	11
2) 우울증상의 영향	12
① 신체적, 인지적, 사회적 영향	12
② 우울증상과 사망	13
3. 불면증상과 우울증상	15
III. 연구 문제 및 가설	19
IV. 연구 방법	21
1. 연구 대상	21
2. 측정 도구	23

3. 연구 절차	26
4. 분석 방법	27
V. 연구 결과	29
1) 연구 참여자의 인구통계학적 특성	29
2) 불면증상과 우울증상에 따른 사망 위험	33
VI. 논의	36
1. 연구 결과에 대한 논의	36
1) 불면증상과 사망 위험	36
2) 우울증상과 사망 위험	40
3) 불면증상과 우울증상 그리고 사망 위험	43
2. 제한점 및 후속 연구를 위한 제언	45

참 고 문 헌

ABSTRACT

Supplementary Material

표 목 차

[Table 1] Covariates adjusted in the analysis	20
[Table 2] Baseline characteristics of participants by insomnia and depression groups (n=3,357)	32
[Table 3] Baseline medical history of participants by insomnia and depression groups (n=3,357)	33
[Table 4] Cox Proportional-Hazards model of the effects of insomnia and depressive symptoms on mortality	36

그림 목 차

[Figure 1] Flow chart of the study	22
[Figure 2] Kaplan-Meier curve of four groups (Healthy, Insomnia-only, Depression-only, Both-Insomnia-and-Depression)	35

I. 서론

1. 연구의 필요성 및 목적

불면증(Insomnia)은 개인의 심리적, 인지적, 신체적 영역 뿐 아니라 사회적인 영역까지 영향을 미쳐 극심한 고통을 준다(Lüger et al., 2002; Ozminkowski et al., 2007; Thase, 2005). 정신질환의 진단 및 통계편람 제 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th, DSM-5)에서 명시하고 있는 불면장애(Insomnia disorder)의 핵심 증상은 세 가지로, 수면 개시의 어려움(Difficulty in Initiating Sleep, DIS), 수면 유지의 어려움(Difficulty Maintaining Sleep, DMS), 그리고 조기각성(Early Morning Awakening, EMA)이다(Arlington, 2013). 불면증은 유병률이 가장 높은 수면장애로 (Morin & Benca, 2012; Sateia et al., 2000; Schutte-Rodin et al., 2008) 국내의 유병률은 10~23%이며(Cho et al., 2009; La et al., 2020; Oh et al., 2019; Ohayon & Hong, 2002) 증가하는 추세에 있다(국민건강보험공단, 2020).

불면증은 증상과 장애의 의미로 연구에 따라 혼용되어 왔다(Roth & Roehrs, 2003). 50개의 불면증 관련 연구에 대한 종설연구에서 따르면, 불면증은 크게 1) 수면의 양과 질에 대한 주관적 불만족감, 2) 불면증상, 3) 낮 동안의 기능 손상을 초래하는 정도의 불면증상 그리고 4) 정신 질환의 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)이나 국제 수면장애 분류(International Classification of Sleep Disorders, ICSD)로 진단가능한 불면장애를 포함한 네 가지 정의로 사용된다(Ohayon, 2002). 본 연구에서는 이 중 두 번째 정의인 불면증상을 중심으로 연구를 진행하고자 하나, 선행연구에서 'insomnia'로 표현한

경우 불면증으로, ‘insomnia symptom’ 는 불면증상으로, ‘insomnia disorder’ 는 불면장애로 구분하여 기술하고자 한다.

불면증과 사망 위험 간 관계를 살펴본 종단연구에 따르면 지속적인 불면증의 경험은 사망의 위험을 높이는 것으로 나타났다. 불면증상의 경험 빈도와 사망 간의 관계의 연관성을 살펴본 연구에 따르면 불면증상을 주 2-3회 경험하는 집단과 거의 매일 경험하는 집단은 불면증상을 경험하지 않은 집단에 비해 사망 위험이 각 1.15배, 1.80배 유의하게 높았다(Chien et al., 2010). 비슷하게 20년 종단연구 결과, 6년 간격 두 차례의 설문 조사에 걸쳐 지속적으로 한 개 이상의 불면증상을 경험한다고 보고한 경우의 사망 위험은 불면증상을 경험하지 않은 경우보다 1.95배 높게 보고되었다(Parthasarathy et al., 2015). 이처럼 반복적이고 지속적인 불면증상은 개인에게 고통을 줄 뿐만 아니라, 장기적으로 사망의 위험성을 높일 수 있다.

우울증은 불면증과 가장 흔하게 동반된다. 불면증을 보고한 참여자 중 20% 우울증을 동시에 경험하는 것으로 나타났으며(Taylor et al., 2005), 주요우울삽화의 과거력이 있는 개인의 85~93%가 불면증상 중 한 가지 이상을 보고했다(Geoffroy et al., 2018; Mccall et al., 2000). 우울증은 심혈관계질환, 당뇨 등의 위험을 높이고(Jonas & Mussolino, 2000; Moise et al., 2016), 자기방임(self neglect), 자살 및 위험한 행동과 관련이 있어(Cuijpers & Smit, 2002; Mykletun et al., 2007; Wulsin et al., 1999) 사망 위험을 높일 수 있는 정신질환으로 알려져 있다. 일반 성인을 대상으로 우울증과 사망 간 관계를 확인한 연구에 따르면, 우울증은 사망 위험을 1.9~2.6배 높이는 것으로 보고되었다(Mallon et al., 2000; Saint Onge et al., 2014).

불면증과 우울증은 공존률이 높으며, 양방향 간 관련성이 높다. 불면증과 우울증을 다룬 21개의 종단연구에 대한 메타 분석을 시행한

연구에서 불면증은 우울증의 발병위험을 약 2.1배 높였으며(Baglioni et al., 2011), 다른 6년 종단연구에서도 불면증을 보유하고 있는 경우의 우울증 발병위험이 약 2.4배 이상 높았다(Suh et al., 2013). 우울증과 불면증은 동시에 존재할 경우 각 장애의 증상의 심각도를 높이는 요인이 될 수 있으며(Gagnon & Morin, 2001; Thase et al., 1996), 상호 간의 치료 반응을 저하시킬 수 있다(Belanger et al., 2016; Dew et al., 1997; Opdyke et al., 1996). 또한, 지속적인 불면증상은 우울장애 환자의 늦은 우울 관해 속도와 우울삽화 재발과도 관련이 있었다(Franzen & Buysse, 2008; Perlis et al., 1997).

두 증상은 독립적으로도 개인의 삶 전반적인 주요한 영역에 부정적인 영향을 주며 위와 같이 서로의 임상적 증세를 넘어 지속성, 경과, 치료 반응의 예후지표가 된다. 뿐만 아니라, 선행연구를 통하여 우울증상과 불면증상이 동반이환되는 경우 심리, 사회적인 기능에 복합적인 부정적인 영향이 확인되었으며, 장기적으로 사망과 관련 있는 변수와 강하게 연관되었다. 구체적으로 두 증상이 동시에 존재한 경우 높은 불안, 인지 및 신체 기능장애를 보고하였으며 특히 정보의 기억과 회상 능력이 현저히 떨어지는 것으로 나타났다(Nyer et al., 2013). 또한, 두 증상의 동반이환은 고혈압 발병위험을 더욱 높였으며(Cai et al., 2022), 폐쇄성 수면 무호흡증(Obstructive Sleep Apnea, OSA) 환자의 지속적 기도 양압기 치료 초기 순응(Drakou et al., 2021) 및 인체 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV) 환자들의 약물이행의 저하(Phillips et al., 2005)와 같은 다른 의학적 질환의 치료 순응도를 더욱 낮출 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 우울장애 환자의 불면증상의 수준이 높을수록 자살사고의 심각도와도 관련성이 높았다(Li et al., 2012; McCall et al., 2010).

이렇게 두 증상의 동반이환은 서로의 증상을 더욱 심각하게 할 수

있으며, 개인의 삶에 중요한 기능, 더 나아가 사망까지도 영향을 줄 수 있는 밀접한 관계에 있다. 과거에는 불면증상을 독립적인 증상이 아닌 우울장애 증상의 일환으로 다루었으나, 우울장애가 관해된 후에도 불면증상이 잔류할 수 있다는 점과 불면증상의 보유는 추후 우울장애 발병을 예측하는 등을 고려하여 불면증을 독립적인 질환으로 고려할 필요성이 대두되고 있다(김 & Kim, 2020).

본 연구에서는 불면증상, 우울증상, 그리고 동시에 있는 경우를 모두 고려하여 사망과의 관계를 확인하고자 하였다. 본 연구에서 사망의 경우, 모든 원인에 인한 사망(all-cause mortality)을 고려하여 진행하고자 한다. 특정 연구 대상자의 사망 여부는 정확히 확인할 수 있지만, 사망원인을 역으로 정확하게 추측하는 것은 한계가 있다는 점과 특정 원인이 아닌 전반적인 변수를 고려하여 어떠한 변수에 대한 노출이 사망률에 영향을 주었는지를 이해할 수 있다는 점에서 모든 원인에 인한 사망을 확인하는 것은 상당히 의미있는 결과를 도출해낼 수 있다(Weiss, 2014).

사망 연구에 있어 사망에 영향을 줄 수 있는 다양한 변수를 통제하는 것은 각 증상이 사망에 독립적으로 영향을 미치는 여부를 확인하는 데에 중요하다. 일반적으로 사망과의 관계를 확인한 대부분의 연구에서 성별, 연령, 인종 그리고 심혈관계질환, 암, 당뇨 등의 질병력(Gamaldo et al., 2016; Glassman et al., 2009; Mallon et al., 2000; Watkins et al., 2013)이 사망과 연관이 있는 것으로 고려되었다. 본 코호트 연구는 모든 참여자를 대상으로 다양한 변수를 수집하여 진행하였기에 위에서 기술된 공변인과 함께 제한된 선행연구에서만 고려된 사망에 영향을 줄 수 있는 월 가구소득, 교육 수준, 결혼 여부, 생활습관(음주, 흡연, 운동)을 고려하여 분석에 포함하였다(Chen et al., 2013; Chien et al., 2010; Kripke et al., 2002). 본 연구에서는 제한된 공변인을 통제한 다른 선행연구들

과 차별화되어 각 증상이 사망에 미치는 고유한 영향을 보다 명확하게 확인할 수 있을 것이다.

이에, 본 연구의 목적은 건강 및 생활습관 관련 설문 조사를 진행하는 대규모 코호트 연구인 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)의 자료를 이용하여 일반적인 사망에 영향을 줄 수 있는 인구통계학적 변수, 생활습관 변수, 보유 질환 등 다양한 변수를 통제한 후에도 불면증상, 우울증상 그리고 불면증상과 우울증상의 동반이환이 사망률에 미치는 영향을 확인하는 것이다.

II. 이론적 배경

1. 불면증상

1) 불면증상의 개념과 유병률

불면장애는 잠을 잘 수 있는 충분한 환경 아래에서도 수면의 어려움을 경험하는 장애로 1) 수면개시의 어려움(Difficulty in Initiating Sleep, DIS), 2) 수면 유지의 어려움(Difficulty in Maintaining Sleep, DMS), 및 3) 이른 아침에 각성되어 다시 잠에 들기 어려운 조기각성(Early Morning Awakening, EMA)의 증상을 특징으로 한다. 이 3개의 불면증상 중 하나 이상의 증상을 일주일에 3회 이상, 3개월 이상 지속되어 사회적, 직업적 문제를 일으키는 경우 진단 가능하다(Arlington, 2013).

불면증은 대부분의 연구에서 개인에 의해 보고되는 수면 관련 어려움의 존재로 정의된다(Roth, 2007). 그러나 불면증은 불면증상과 불면장애를 모두 의미할 수 있는 개념으로(Roth & Roehrs, 2003) 50개의 불면증 관련 연구 대상 종설 연구에 따르면, 불면증은 크게 수면의 양과 질에 대한 불만족감 등 수면 관련 어려움의 여부, 불면증상의 여부, 낮 동안의 기능까지 영향을 미치는 불면증상의 여부 그리고 정신 질환의 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)이나 국제 수면장애 분류(International Classification of Sleep Disorders, ICSD)에 의해 진단 가능한 불면장애를 포함한 네 가지로 정의된다(Ohayon, 2002). 이 중 본 연구에서는 두 번째 정의인 불면증상과 사망 위험을 확인하고자 한다.

Ohayon과 동료들이 각 유럽 국가의 인구를 대상으로 진행한 연구들에 따르면, 1개 이상의 불면증상을 주 3회 이상 경험하는 비율은 약 20%에서 38% 정도로 나타났으며(Ohayon & Bader, 2010; Ohayon & Partinen, 2002; Ohayon & Sagales, 2010; Ohayon & Smirne, 2002), 미국은 22.1%(Roth et al., 2011), 캐나다는 29.9%(Morin et al., 2006)로 보고되었다. 국내 선행연구에서 보고된 한국인의 불면증상 유병률의 경우, 측정 기준에 따라 상이하나 주 3회 이상의 한 가지 이상의 불면증상을 보고하는 경우는 약 10%에서 23% 정도로 나타났다(Cho et al., 2009; La et al., 2020; Oh et al., 2019; Ohayon & Hong, 2002).

2) 불면증상의 영향

① 신체적, 인지적, 사회적 영향

불면증은 수면 문제 중 가장 흔하게 보고되는 문제로(Sateia et al., 2000), 다수의 선행연구를 통하여 부정적인 영향이 확인되었다. 지속적인 불면증상은 결근, 지각 등의 직업 기능 손상, 집중 등의 문제로 인한 사회적 성취도의 저하, 주간 기능 손상(Lüger et al., 2002; Ozminkowski et al., 2007; Thase, 2005), 학업능력의 저하 및 교통사고의 위험 증가(Hershner & Chervin, 2014) 등 개인의 주요한 영역에서의 손상을 야기할 수 있다. 또한, 물질 사용, 자살사고, 음주, 흡연의 가능성을 높이며(McKnight-Eily et al., 2011; Ozminkowski et al., 2007; Roane & Taylor, 2008), 저하된 작업기억, 삽화 기억, 집행기능 등 인지 기능(Fortier-Brochu et al., 2012; Shekleton et al., 2010) 및 운동기능(Varkevisser & Kerkhof, 2005)과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 같이 불면증상은 삶의 다양한 영역에서 부정적인 영향을 주어 전반적인 삶의

질을 낮춘다.

불면증상은 비단 개인의 삶에 부정적인 영향을 끼칠 뿐만 아니라 사회적으로도 부담이 큰 질병이다. 캐나다 퀘벡주의 한 선행연구에서는 하나 이상의 불면증상을 주 3회 1개월 이상 경험하며, 주관적 불평감이 있는 경우를 불면증후군(insomnia syndrome)으로, 불면증후군을 만족하지는 않지만 하나 이상의 불면증상을 주 3회 1개월 미만 경험하는 경우를 불면증상으로 정의하고, 이 두 불면증으로 인한 사회적 비용을 확인하였다. 그 결과 이러한 불면증으로 인한 연간 총 비용은 퀘벡주 국내 총생산의 약 1%를 차지할 정도로 나타났다. 그 중 가장 큰 비중은 생산성 손실과 관련된 비용(76%)이었으며, 알코올(58%)과 상담(33%)이 뒤를 이었다(Daley et al., 2009).

② 불면증상과 사망

불면증과 사망률에 대한 관련성에 대한 선행연구의 결과는 일관되지 않다. 불면증이 사망 위험을 높인다는 연구와 반대로, 불면증은 사망 위험과 무관하다는 연구들도 존재한다. Gapstur와 동료들(2014)은 4,974명의 성인을 대상으로 불면증과 사망을 확인하였다. ‘불면증을 한 달에 평균 몇 번 경험하는가?’에 대한 빈도를 수집하여 10번 이상을 불면집단으로 구분하였다. 그 결과, 불면집단이 불면증이 없는 집단보다 오히려 사망 위험이 낮게 나타났다(Gapstur et al., 2014). Kripke와 동료들(2002)도 같은 질문을 이용하여 불면증을 정의하였는데, 불면증 경험빈도와 사망 위험 간 연관성이 확인되지 않았다(Kripke et al., 2002). 이 외 불면증상이 사망 위험을 높이지 않는 것으로 확인한 연구는 다수 있었다.

선행연구마다 불면증에 대한 상이한 정의가 이러한 일관되지 않은 결과를 초래하였을 가능성이 있다. 불면장애의 핵심 증상인 세 가지를 고려하지 않은 단순 주관적인 수면의 어려움을 불면증으로 정의한 연구(Gapstur et

al., 2014; Kripke et al., 2002)와 불면증상 경험 기간을 고려하지 않은 경우(Gapstur et al., 2014; Kabat et al., 2018) 불면과 사망간 관계가 확인되지 않았다. 뿐만 아니라, 대상을 노인 혹은 폐경 여성 등으로 제한하여 진행되었다는 한계가 있다(Chen et al., 2013; Choi et al., 2017; Gamaldo et al., 2016; Kabat et al., 2018). 누구나 스트레스 사건을 경험하면 일시적으로 불면증상을 경험할 수 있다는 점을 고려하였을 때 단지 불면증상의 경험 여부 뿐 아니라, 불면증상의 빈도 및 경험 기간까지의 사항을 고려한 연구를 살펴볼 필요가 있다.

불면증상의 경험 빈도와 기간을 모두 고려하여 불면증을 정의한 연구에서는 불면증은 사망 위험을 높일 수 있다는 비교적 일관된 연구결과가 도출되었다. 35세 이상 성인 대상으로 지난 1년동안의 불면증상의 경험 빈도와 사망 간 관계를 확인한 연구에 따르면 주 2-3회 불면증상을 경험하는 경우와 거의 매일 경험하는 경우의 사망 위험이 흡연, 음주, 결혼 여부, 교육 수준 등 사망에 영향을 미치는 공변인을 통제한 후에도 불면증상을 경험하지 않는 경우보다 각 1.2배, 1.7배 높았다(Chien et al., 2010). 다른 종단연구에서는 1,409명의 성인을 대상으로 20년간 추적 조사하여 불면증이 없는 집단, 최초 조사시에만 불면증을 보고한 집단(일시적 불면 집단), 최초 조사와 6년 후 추적 조사 두 차례에서 모두 불면증(지속적 불면 집단)을 보고한 집단으로 참여자를 구분하여 분석을 진행하였다. 연구 결과, 일시적 불면 집단은 불면증상이 없는 집단과 사망 위험에서 차이가 나타나지 않았지만, 지속적 불면 집단은 불면증상을 경험하지 않은 집단에 비해 사망 위험이 약 1.6배 높았다(Parthasarathy et al., 2015). 이처럼 불면증상과 기간을 모두 고려한 선행연구에 따르면 불면증상은 사망 위험을 1.15~3.34배 높일 수 있는 것으로 나타났다(Chien et al., 2010; Lallukka et al., 2016; L. E. Laugsand et al., 2014; Lee et al., 2014; Parthasarathy et al.,

2015; Sivertsen et al., 2014; Vgontzas et al., 2010). 이처럼, 지속적인 불면증상은 장기적으로 사망까지 영향을 미칠 수 있는 위험한 요인이다. 허나 불면증상 경험 기간과 빈도를 고려한 선행연구 역시 불면증을 정의하기 위하여 고려된 기간, 빈도가 상이하였다. Lallukka와 동료들(2016)의 연구에서는 불면증상 중 하나를 지난 4주간 15일 이상 경험한 경우를 불면증으로 정의하였으며, Chien과 동료들(2010)의 연구에서는 주 2-3회의 불면증상을 빈번한(frequent) 불면증, 월 2-3회의 불면증상을 간헐적(occasional) 불면증으로 정의하였다. 이와 같이 DSM-5에서 명시하고 있는 3개의 불면증상과 빈도(주 3회 이상), 기간(세 달 이상)을 만족하는 불면증과 사망 위험에 관한 연구는 진행된 바가 거의 없다.

2. 우울증상

1) 우울증상의 개념과 유병률

기분장애의 가장 대표적인 주요 우울장애(Major Depressive Disorder, MDD)는 DSM-5에서 슬프고, 공허하거나 과민한 기분이 있고, 개인의 기능 수행 능력에 영향을 주는 신체적·인지적 변화가 동반되는 장애로 정의되고 있다(Arlington, 2013). MDD는 하루 중 대부분, 거의 매일의 우울한 기분 혹은 흥미나 즐거움의 상실 중 하나 이상의 증상을 식욕, 체중, 수면 혹은 정신운동 활동의 변화, 에너지의 감소, 무가치감, 혹은 죄책감, 생각·집중·결정의 어려움, 반복되는 죽음 관련 생각 혹은 자살 사고 혹은 자살 계획 및 시도 9개의 증상 중 네 가지 이상과 함께 경험하며, 이러한 삽화가 개인의 중요한 영역에서 임상적으로 현저한 고통을 초래하는 경우 진단될 수 있다. 최신 종설연구에 따르면 MDD의 평생 유병률은 2~21%, 연간 발생률은 3.0%로 추정되었다(Ferrari et al., 2013). 국내에서 진행된 연구에서는 한국의 MDD 유병률은 2.7~5.3%(Kim et al., 2020; Shin et al., 2017), 우울증상 유병률은 6.1~11.0%(Hong et al., 2021; Oh et al., 2013)로 그 유병률은 증가하는 추세에 있다(국민건강보험공단, 2020).

2) 우울증상의 영향

① 신체적, 인지적, 사회적 영향

우울증상은 사회적 기능수행과 삶의 질 저하 등의 문제를 초래할 수 있다. 집중력 저하, 피로감, 수면 곤란, 낮은 에너지, 동기의 결여(Lam et al., 2012; Lerner et al., 2004)등의 증상 뿐 아니라, 이에서 비롯된 문제해결의 어려움(Elderkin-Thompson et al., 2006), 기억력(Rogers et al., 2004; Strömngren, 1977), 계획(Elliott et al., 1997) 및 의사결정능력(Blanco et al., 2013)의 손상을 야기할 수 있다. 특히, 우울증상으로 인한 인지 손상과 사회적 불편감은 개인의 성취를 지속적으로 낮출 수 있다(Løpine & Briley, 2011).

우울증상은 불면증상과 마찬가지로 개인에게 고통을 야기하고, 삶의 질을 저하시킬 뿐 아니라, 생산성 저하를 야기하여 사회경제적으로도 막대한 손실을 일으킬 수 있다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면 우울장애는 전세계적으로 질병 부담이 높은 질환이며, 2030년에는 질병 부담이 가장 높은 질환으로 예측되었다(Mathers, 2008). 국내의 연구에서도 우울장애 환자는 우울증상으로 인하여 업무수행이 14.7% 정도 저하되었다고 스스로 평가하였으며(Kim et al., 2007), 우울증으로 인한 미래 소득 손실, 생산성 손실, 비능률 등으로 인한 간접비용이 우울장애로 인한 사회 경제적비용의 85.6%인 대부분을 차지하는 것으로 나타났다(이진규 et al., 2021).

Hardeveld와 동료들(2010)의 연구에 따르면 MDD의 재발율은 5년 후 60%, 10년 후 67%, 15년 후 85%로 매우 높은 수준으로 나타나(Hardeveld et al., 2010) 우울장애가 관해 되더라도 우울증상은 완전히

사라지지 않고 잔여할 수 있다. 이러한 잔여 증상은 환자에게 상당한 고통을 줄 수 있으나, 치료제공률은 만성질환(58.2%)의 절반 수준에도 미치지 못하는 21.4%로 나타났다(Druss et al., 2009). 이러한 점을 고려하였을 때, 우울장애에 대한 개입은 단순 인도주의적 차원을 넘어 비용-효과적 측면에서도 중요하다.

② 우울증상과 사망

다수의 선행연구에서 우울증상이 사망 위험을 높일 수 있는 위험한 정신 질환임이 시사되었다. 만성 심장병 환자 934명의 성인을 대상으로 진행된 3년 종단연구에 따르면, 임상적 수준의 우울증상은 2.18배 사망 위험을 높였으며(Watkins et al., 2013), 당뇨병 환자 3,341명의 성인을 대상으로 진행된 연구에서 우울증상을 보고할 경우의 사망 위험이 1.65배 높은 것으로 확인되었다(Kimbro et al., 2014). 65세 이상 노인을 5,201명을 대상으로 6년 추적 조사를 진행한 연구에서도 마찬가지로 우울증상을 보고한 경우의 사망 상대위험도(Relative Risk, RR)가 1.43배 높아지는 것으로 나타났다(Schulz et al., 2000). 이외에도 심부전 관상동맥질환 등의 심장질환, 암, 혈액 투석 환자 등 특정 질환을 보유하고 있는 환자에게서도 우울증상을 보고하는 경우 사망에 취약하였다(Freedland et al., 2016; Glassman et al., 2009; Kimbro et al., 2014; Onitilo et al., 2006; van Dijk et al., 2016; Windell et al., 2016; Watkins et al., 2013; Zhang et al., 2005). DSM 진단기준 혹은 타당화된 우울 관련 질문지를 사용하여 우울증상과 사망 간 관계를 확인한 24개의 연구에 대한 메타연구에 따르면, 19개 중 14개의 연구에서 우울증과 사망 위험 간의 정적인 상관관계를 확인하였으며, 이 중 9개의 연구에서 우울증이 사망 위험을 유의하게 높임을 확인하였다. 모든 연구를 고려하였을 때, 우울증의 사망 상대위험도는 1.56으로 나타났다(Van den Akker et al., 2003).

그러나 우울증과 사망 간 관계를 확인한 연구는 위와 같이 다른 의학적 질환을 가지고 있는 환자들 대상으로 진행된 연구가 대부분이었으며, Van과 동료들(2003)의 종설 역시 24개의 연구 중 20개의 연구가 노인을 대상으로 진행된 연구로 확인되었다(Van den Akker et al., 2003). 우울증이 비단 특정 대상의 문제가 아니며, 그 유병률이 증가하고 있는 것을 고려할 때 일반 성인을 대상으로 진행된 연구가 필요하다.

일반 성인 대상으로 진행된 연구는 제한적으로 이루어졌지만, 우울증은 사망 위험을 높일 수 있는 요인으로 나타났다. 노르웨이 성인 50세 이상 대상으로 진행한 6년 종단연구에서 인종, 성별, 해외출생 여부를 통제하였을 때 우울증을 가진 집단의 사망 위험이 2.6배 높은 것으로 나타났으며(Saint Onge et al., 2014), 스웨덴 중년층 대상 12년 종단연구에서는 연령, 결혼 여부, 흡연, 보유 질병 등을 통제하였을 때 우울증상을 보유한 남성의 사망 위험이 1.9배 높았다(Mallon et al., 2000). 한국의 65세 이상 노인 대상의 12년 종단연구에서 역시 높은 우울수준은 사망에 취약하게 할 수 있는 요인으로 나타났다(이신형 et al., 2021).

3. 불면증상과 우울증상

Taylor와 동료들(2005)의 연구에 따르면 불면증상을 보고하지 않은 집단(3.1%)에 비하여 불면증상을 보고한 집단에서 임상적 수준의 우울증상을 경험할 비율(20.0%)이 6배 이상 높은 것으로 나타났으며(Taylor et al., 2005), 주요우울삽화를 경험하는 참여자의 85-93%가 불면증상을 보고하는 것으로 나타났다(Geoffroy et al., 2018; Mccall et al., 2000). 이처럼 불면증상과 우울증상은 자주 동반이환된다. 불면증상과 우울증상이 밀접한 관련이 있다는 점은 다수의 선행연구를 통하여 확인되었으며, 정리하면 다음과 같다.

첫 번째로, 각 장애를 보유하고 있는 환자들에게서 다른 장애를 반영하는 특성이 나타날 수 있다. 불면장애 환자의 다수는 기분저하, 흥미로운 활동에 대한 만족감 저하, 사소한 짜증을 다루는 것 등 우울장애 관련 증상을 호소하는 것으로 나타났다(Ancoli-Israel & Roth, 1999; Linton & Bryngelsson, 2000). 우울장애 환자들 대상으로 객관적 수면을 반영하는 수면뇌파(sleep electroencephalogram, sleep EEG)를 측정하는 검사인 수면다원검사(polysomnography, PSG)를 시행한 결과, 우울장애 환자의 수면에서 수면 잠복기의 증가, 회복수면인 서파수면의 감소를 포함하는 램수면(Rapid Eye Movement sleep, REM sleep)과 비램수면(Non-REM sleep, NREM sleep)의 시기 및 분포 정도의 이상(Armitage & Hoffmann, 2001; Buysse et al., 1997), 램수면 잠복기의 단축 및 첫번째 램수면 기간의 장기화, 램수면 밀도의 증가 등을 특징으로 하는 램수면의 탈억제성(Steiger & Pawlowski, 2019) 및 수면 지속성의 문제(Kupfer et al., 1981)가 관찰되었다. 이는 우울장애군에게 있어 수면조절의 어려움을 반영하는 것으로, 수면과 기분장애 간 밀접한 관련성을 시사한다(Lustberg

& Reynolds, 2000).

둘째, 불면증상이 우울증상의 위험 요인이 될 수 있다. 34개의 코호트 연구를 다룬 메타연구에서 불면증상을 가지고 있는 참여자의 우울 발생 상대위험도는 2.3배로 나타났으며(Li et al., 2016), 불면증상과 우울증상을 다룬 21개의 종단연구에 대한 메타 분석을 시행한 Baglioni와 동료(2011)들의 연구에 따르면 불면증상을 경험하는 개인이 경험하지 않는 개인에 비해 우울장애 발병위험이 약 2.1배 이상 높은 것으로 나타났다(Baglioni et al., 2011). 한국에서 진행된 우울장애가 없는 개인 대상의 6년 종단연구에서도 마찬가지로 불면증상을 경험하는 개인이 그렇지 않은 개인보다 임상적 수준의 우울증상의 발생위험이 약 2.4배 이상 높았다(Suh et al., 2013).

셋째, 각 증상의 존재는 다른 증상을 악화시킬 수 있는 것으로 나타났다. 우울장애 환자 중 EEG상 증가된 렘수면 밀도, 감소된 렘수면 잠복기 및 낮은 수면효율 등 비정상적인 수면 양상을 보인 환자들이 더욱 심한 우울수준을 보고하였다(Thase et al., 1996). 마찬가지로 불면장애를 보유하고 있는 노인의 우울증상 수준이 높을수록 수면일지 상의 주관적 수면지표가 좋지 않은 것으로 나타났다(Gagnon & Morin, 2001). 18개의 우울장애치료센터를 방문하여 치료를 진행하는 1801명의 우울장애 진단 받은 노인 대상으로 진행된 추적 연구에서 지속적인 불면증상을 보고할 경우에 6개월, 12개월 후 우울증상을 보유하고 있을 확률이 1.8~3.5배 높아 우울장애의 장기화를 예측하는 것으로 나타났다(Pigeon et al., 2008).

넷째, 각 증상은 다른 증상의 치료 과정에서 영향을 줄 수 있다. 불면장애와 우울장애는 각 장애에 특화된 치료가 다른 장애의 경과에 영향을 미치기도 하는 양방향적인(bi-directional) 관계에 있다(Vargas & Perlis, 2020). 뿐만 아니라, 각 증상의 존재가 다른 치료 반응에도 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다. 우울증상 급성기 치료 이후 완화상태를 유지하

는 것을 목적으로 하는 지속치료 과정에서 주관적인 수면의 질이 좋지 않은 환자의 우울증상 수준이 더 높았으며(Opdyke et al., 1996), 우울장애 환자가 주관적으로 보고하는 수면장애가 심각할수록 인지행동치료에 대한 반응이 상대적으로 저조했다(Dew et al., 1997). 뿐만 아니라, 비정상적인 수면은 늦은 우울 관해 속도와 관련이 있었으며, 우울장애 회복률 또한 비정상 수면군 67%, 정상수면군 84%로 유의하게 낮은 수준으로 나타났다(Thase et al., 1996). 지속적인 불면증상은 우울장애의 재발과도 관련이 있다(Franzen & Buysse, 2008; Perlis et al., 1997). 불면장애 환자 대상의 인지행동치료에서 또한 높은 우울수준을 보인 참여자가 핵심 요소인 수면 처방, 수면제한, 수면에 대한 역기능적 신념 수정에 있어 낮은 순응도를 보였으며(Manber et al., 2011), 인지치료, 행동치료에 반응하는 비율 또한 낮았다(Belanger et al., 2016).

마지막으로, 두 증상이 공존할 경우 사회적 신체적 기능에서 부정적인 영향이 극대화되며, 장기적으로 사망과 관련 있는 변수와 더욱 강하게 연관되었다. 우울증상이 있는 대학생이 수면장애(sleep disturbance)를 함께 경험하는 경우 더 높은 불안 수준, 인지 및 신체 기능장애를 보고하였으며, 현저히 낮은 정보 기억과 회상 능력이 확인되었다(Nyer et al., 2013). 두 증상의 동반이환은 다른 의학적 질환과도 관련이 있었다. 수면장애와 우울증상 그리고 고혈압 간의 관계를 본 연구에서 두 증상을 동시에 가지고 있는 참여자의 고혈압 발병위험이 더욱 높아짐이 확인되었다(Cai et al., 2022). 뿐만 아니라, 두 증상을 동시에 가지고 있는 경우 OSA환자의 CPAP 치료 초기 순응 저하(Drakou et al., 2021) 및 HIV 환자의 저조한 약물이행(Phillips et al., 2005) 등 의학적 질환의 치료 순응도가 더욱 낮아지는 것으로 밝혀졌다. 또한 우울장애 환자의 수면장애는 자살사고와 관련이 있었으며, 특히 불면증상의 수준이 높을수록 자살사고의 강도가 현저히

높았다(Li et al., 2012; McCall et al., 2010).

선행연구들을 통하여 불면증상과 우울증상은 모두 사회적, 직업적, 신체적 손상과도 밀접한 관련이 있으며, 개인의 건강에 대처하거나, 반응하는 데에 적응적인 능력을 손상시킬 수 있는 비적응적인 건강 행동과 관련이 있음이 확인되었다(Leggett et al., 2018). 뿐만 아니라, 두 증상은 각각 장기적인 사망 위험을 높일 수 있는 위험한 요인이다. 위와 같은 불면증상과 우울증상의 밀접한 관계가 보고되고 있음에도 불구하고 두 변인을 함께 고려하여 사망에 미치는 영향을 확인한 연구는 거의 진행되지 않은 실정이다. 이에, 본 연구에서는 사망에 영향을 미칠 수 있는 여타 공변인을 통제하여 불면증상과 우울증상이 사망에 영향을 미치는 지 확인하고자 하였다.

Ⅲ. 연구문제 및 가설

본 연구에서는 코호트 자료를 이용하여 일반 성인을 대상으로 불면증상 및 우울증상이 사망률에 미치는 영향을 탐색하고자 하였다. 연구문제 및 가설은 다음과 같이 설정하였다.

연구문제 일반 성인을 대상으로 불면증상과 우울증상이 사망에 영향을 주는 성별과 연령, 결혼 여부, 교육 수준, 월 가구소득, 질병력, 생활습관의 공변인 (Table 1)을 통제한 후에도 사망률에 영향을 미치는가?

가설1. 불면증상의 보유는 사망에 영향을 주는 공변인을 통제한 후에도 사망률에 영향을 미칠 것이다.

가설2. 우울증상의 보유는 사망에 영향을 주는 공변인을 통제한 후에도 사망률에 영향을 미칠 것이다.

가설3. 불면증상과 우울증상의 동반이환은 사망에 영향을 주는 공변인을 통제한 후에도 사망률에 영향을 미칠 것이다.

[Table 1] Covariates adjusted in the analysis

Covariates	Classification	
Gender	Female/ Male*	
Age		
Marital status	Current married state / Not being married*	
Lifestyle	Drink	Current drinker/ Non-current drinker*
	Smoke	Current smoker/ Non-current smoker*
	Exercise	Regular exerciser* / Non-regular exerciser
Disease history	Cardiovascular disease	Yes / No*
	Diabetes	Yes / No*
	Hyperlipidemia	Yes / No*
	Cancer	Yes / No*
Monthly family income	Less than 500,000 KRW* / 500,000 KRW to 1,000,000 KRW/ 1,000,000 KRW to 1,500,000 KRW/ 1,500,000 to 2,000,000 KRW/ 2,000,000 KRW to 3,000,000 KRW/ 3,000,000 KRW to 4,000,000 KRW/ 4,000,000 KRW to 6,000,000 KRW/ More than 6,000,000KRW	
Education status	Elementary school graduation or less* / Middle school graduation / High school graduation /College graduation or above.	

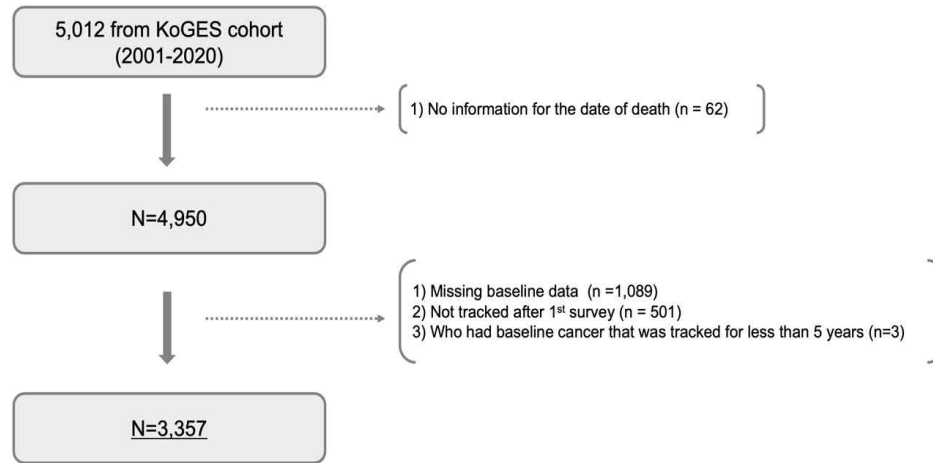
* reference group

Note, Survival analysis compares the mortality among groups by calculating how high the risk of death is in comparison to the reference group

IV. 연구방법

1. 연구대상

본 연구는 인구기반 건강 및 생활습관 관련 설문 조사를 진행하는 대규모 코호트 연구인 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KOGES-Ansan)의 2001년부터 2020년까지의 자료를 바탕으로 하였다. KoGES-Ansan 연구는 2001년에 안산시에 거주하는 참여자를 모집하고 2년마다 추적하여 설문 조사 및 검진을 실시하는 코호트 연구이다(Kim et al., 2017). 최초 5,012명의 참여자를 대상으로 설문 조사 및 종합건강검진이 실시되었다. 이 중 사망하였으나 사망연도가 확인되지 않은 경우(n=62), 최초 조사 당시 모든 설문 문항에 응답하지 않은 경우(n=1,088), 사망하지 않았으나 최초 조사 이후 추적되지 않은 경우(n=501) 분석에서 제외하였다. 이와 더불어, 최초 조사시 암 진단력이 있으며, 최초 조사 후 5년 이내 사망한 경우(n=3)도 함께 분석에서 제외하였다(Figure 1). 총 3,357명의 참여자의 2001년 최초 설문당시 연령 범위는 39세에서 69세였다.



[Figure 1] Flow chart of data exclusion procedure

2. 측정도구

- 1) 인구통계학적 질문지: 성별, 연령, 결혼 여부, 교육 수준, 월 가구 소득, 생활습관(음주, 흡연, 운동)

참여자의 인구통계학적인 정보로 최초 조사시 성별 및 연, 결혼 여부, 교육 수준, 월 가구소득에 대한 4문항을 측정하였다. 또한, 사망에 주요한 영향을 미치는 요인을 통제하기 위하여 아래의 세 가지의 생활습관(음주, 흡연, 운동)이 함께 수집되었다. 사망의 경우 KoGES와 연계된 통계청의 사망 원인자료를 이용하여 확인하였으며, 추적 기간 동안의 사망 여부와 함께 사망한 경우 사망연도를 함께 확인하였다.

① 음주

음주의 경우 음주 경험 여부를 묻는 문항에 ‘아니오’, ‘예, 지금도 마십니다.’ ‘예, 과거에 마셨으나, 지금은 금주 중입니다’ 로 응답하도록 하였으며, 현재 마시고 있는 경우만 현재 음주군으로 설정하였다.

② 흡연

흡연의 경우 최초 조사 당시 ‘전혀 피운 적 없다’, ‘흡연 경력은 있으나 현재 안 피운다’, ‘가끔씩 피운다’, ‘습관적으로 계속 피운다’ 의 4개의 문항 중 응답하도록 하였으며 ‘가끔씩 피운다’, ‘습관적으로 계속 피운다’ 라고 응답한 경우를 현재 흡연 집단으로 구분하였다.

③ 운동

운동의 경우 ‘땀이 몸에 날 정도의 운동을 규칙적으로 하십니까?’ 라는 문항에 ‘예’ 혹은 ‘아니오’ 로 응답하도록 하였으며, ‘예’ 라고 응답한 경우, 주간 횟수 및 1회 운동시간을 함께 응답하도록 하였다. 이 중 주 2회, 30분 이상을 규칙적인 운동으로 정하여 분석에 사용하였다.

2) 우울증상(depressive symptoms) - 한국판 벡 우울 척도(Beck Depression Inventory I, BDI-I)

본 연구에서 우울 수준을 측정하기 위하여, 한국판 벡 우울 척도(Beck Depression Inventory I, BDI-I)를 사용하였다. BDI-I은 지난 2주 간의 우울 태도와 증상을 측정하는 0-3점의 Likert 척도의 21개 문항으로 구성되어 있으며, 총점은 0에서 63점으로 점수가 높을수록 우울 수준이 높은 것을 의미한다(Beck et al., 1961). 본 연구에서는 정상군을 우울군이라고 분류할 가능성이 있는 긍정오류를 최소화하기 위하여 임상적으로 심각한 수준인 우울증상을 의미하는 24점을 기준으로 집단을 구분하여 분석을 진행하였다.

3) 불면증상(Insomnia symptoms)

본 연구에서 불면증상은 두 가지 문항으로 측정하였다. ‘불면증이 있습니까?’ 라는 질문에 ‘예’ 혹은 ‘아니오’ 로 응답한 후 불면증상 보유 개월 수를 확인하였다. 불면증상을 3개월 이상 가지고 있는 경우는 불면증상군으로 포함하였다. 또한, 불면증상 기간에 응답하지 않은 경우

불면증 진단 기준(Arlington, 2013)에 해당하는 세 가지 핵심 증상에 해당하는 '입면의 어려움', '수면유지의 어려움', '조기기상'으로 측정된 응답으로 구분하였다. 증상이 있다고 응답한 경우에는 1주일에 경험하는 횟수를 함께 측정하였다. 불면증상 세 가지 중 한 가지 이상을 주 3회 이상 경험하며 1기와 2기 모두 불면증상을 보유하는 경우도 불면증상군에 함께 포함하였다.

4) 질병력

본 연구에서 기저 질환이 사망률에 미치는 영향을 통제하고자, 최초 조사 당시의 암, 심혈관계질환, 당뇨병, 고지혈증의 보유여부를 확인하였다. 연구대상자들은 특정 질환에 대하여 '귀하는 해당 질병을 진단받은 적이 있습니까?'라는 질문에 '예, 아니오'로 응답하였다. 암의 경우, 모든 종류의 암의 진단력을 포함하였으며, 심혈관계질환의 경우, 심근경색, 울혈성심부전, 관상동맥질환과 고혈압 4개 질환을 묶어 한 가지 이상의 진단력이 있다면 심혈관계질환 진단 경험이 있는 것으로 분류하였다. 당뇨병의 경우 진단경험이 있거나, 공복혈당이 126mg/dL이상인 경우를 모두 포함하였다. 고지혈증의 경우, 진단경험과 함께 총 콜레스테롤치와 및 중성지방치가 고려되었다. 총 콜레스테롤이 240mg/dl 이상이거나 중성지방치가 200mg/dl 이상인 경우 고지혈증으로 고려되었다.

3. 연구절차

1) 자료 수집 절차

본 연구는 지역사회기반 코호트 연구 사업인 KoGES-Ansan에서 수집된 자료를 이용한 연구이며, 참여자들은 자발적으로 고려대학교 안산병원을 방문하여 모두 동일한 설문 조사와 종합 건강검진을 받았다. 모든 검사는 훈련된 연구원에 의해 수행되었으며, 설문내용은 대상자의 일반적인 특성 및 건강상태, 생활습관 등을 포함한다. 참여자들은 최초 연구에 참여하기 전 면담, 건강검진, 설문 조사, 인체유래검체 등에 대한 연구 참여 동의서에 서명을 하였다(백인경 & 신철, 2010). KoGES-Ansan은 2001년부터 2020년까지 2년에 한 번씩 기저선 이후 총 9번의 추적이 진행되었으며, 본 연구에서는 2001년부터 2020년까지의 자료를 사용하였다. 코호트 연구 참여자들의 사망은 통계청의 사망원인자료와 연계되어 참여자의 사망 여부와 사망한 경우의 사망연도는 연계된 통계청의 사망원인자료를 통하여 확인하였다.

4. 분석 방법

본 연구의 자료는 SPSS 25.0 version(IBM Corp., Armonk, NY, USA), Python의 *Lifelines package*를 사용하여 아래와 같이 분석하였다.

첫째, 참여자들의 기본적인 정보를 탐색하고자 연속 변수의 경우 기술통계를 이용하여 평균과 표준편차를 계산하며, 범주형 변수는 빈도의 확인을 위하여 빈도분석을 실시하였다.

둘째, 각 증상 보유 여부에 따른 참여자들의 인구통계학적 변수(성별, 결혼 여부, 생활습관, 월 가구소득, 교육 수준)와 질병력의 차이를 파악하기 위해 교차분석을 실시하고자 하며, 각 증상 보유 여부에 따른 연령, 추적연도를 파악하기 위하여 일원배치 분산분석을 실시하였다.

셋째, 각 증상 보유 여부에 따른 전반적인 누적 생존률을 탐색해보기 위해 타 공변인의 영향을 고려하지 않은 Kaplan-Meier의 방법으로 생존함수를 확인하였다.

넷째, 공변인을 고려한 후의 불면증상 및 우울증상이 사망에 미치는 영향을 확인하고자 Cox 비례위험 모델(Cox Proportional-Hazards model, Cox PH model)을 시행하였다. 분석 전 비례위험가정(proportional hazards assumption)을 만족하는지 여부를 우선 확인한 후 95%의 신뢰구간을 이용하여 계산하였다. 불면증상과 우울증상 보유 여부에 따라 ‘불면증상과 우울증상을 모두 보유하지 않는 군(Healthy)’, 불면증상만 보유하고 있는 군(Insomnia-only), ‘우울증상만 보유하고 있는 군(Depression-only)’, ‘불면증상과 우울증상을 모두 보유하고 있는 군(Both-Insomnia-and-Depression)’ 네 집단으로 참여자를 구분하였다. Cox PH model의 경우 다음의 2가지 모형으로 시행되었다. 각 증상만을 고려한 Model 1(crude model)이 우선적으

로 실시되었으며, 성별, 연령, 결혼 여부, 생활습관(음주, 흡연, 운동), 질병력(심혈관계질환, 당뇨, 고지혈증, 암), 월 가구소득, 교육 수준이 추가로 고려된 Model 2가 시행되었다.

V. 연구결과

1) 연구 참여자의 인구통계학적 특성

본 연구는 KoGES 연구 자료의 최초 조사 시기인 1기(2001-2)부터 9차 추적 조사인 10기 자료(2019-20), 즉 총 20년 종단 자료를 이용하여 진행되었다. 최초 조사시 연구참여자들의 평균연령은 48.7세(SD=7.5)였으며, 전체 참여자(n=3,357) 중 여성 참여자는 45.2%(n=1,518)였다. 참여자의 대부분인 92.9%(n=3,118)가 최초 조사 당시 기혼으로 응답하였다. 가족 수입의 경우 200만원 이상 300만원 미만 집단이 26.8%(n=899)로 가장 많았으며, 600만원 이상 집단이 3.7%(n=125)로 가장 적었다. 현재 흡연을 습관적으로 하고 있다고 응답한 참여자는 63.4%(n=2,127), 현재 음주를 하고 있다고 응답한 참여자는 45.4%(n=1,524)로 나타났다. 참여자 중 63.4%인 2,127명이 주 2회 30분 이상 땀이 나는 운동을 규칙적으로 하고 있다고 응답하였다.

불면증상 기준에 따라 분류된 불면증상을 경험하고 있는 집단은 14.8%(n=498), BDI의 임상적으로 심각한 우울증상을 의미하는 절단점인 24점을 기준으로 분류된 심각한 우울증상을 경험하고 있는 집단은 2.8%(n=95)로 나타났다. 전체 참여자 중 Healthy 군은 83.5%(n=2,802)로 가장 많았으며, 그 뒤로 Insomnia-only 군 13.7%(n=460), Depression-only 군 1.7%(n=57), Both-Insomnia-and-Depression 군 1.1%(n=38) 순이었다. 불면증상과 우울증상을 모두 경험하는 집단은 전체의 1.1%인 38명이었다.

네 집단 간 인구통계학적인 변수의 차이를 확인하기 위하여 일원배치 분산분석과 교차분석을 실시하였다. 일원배치 분산분석 결과, 집단 간 연령 ($F(3,3353)=28.525, p<.001$)과 추적기간($F(3,3353)= 7.682 p<.001$)의 차이는 유의하였다. 구체적으로, Insomnia-only 군($m=51.4, SD=8.3$)과 Both-Insomnia-and-Depression 군의 참여자는($m=51.6, SD=8.9$) Healthy 군($m=48.2, SD=7.3$)보다 평균연령이 높았다. 추적기간의 경우 Healthy 군($m=17.8, SD=1.6$)과 Insomnia-only 군($m=17.4, SD=2.8$)의 차이만이 유의한 수준이었다. 교차분석 결과 인구통계학적 변수 중 성별 ($\chi^2=65.074, p<.001$), 결혼 여부($\chi^2=40.037, p<.001$), 교육 수준 ($\chi^2=128.373, p<.001$), 음주 ($\chi^2=12.544, p=.006$), 월 가구소득 ($\chi^2=146.739, p<.001$) 그리고 심혈관계질환($\chi^2=13.276, p=.004$)이 집단 간 차이가 존재하는 변수로 나타났다. 연구 참여자에 대한 자세한 사항은 Table 2, 3에 제시하였다.

[Table 2] Baseline characteristics of participants by insomnia and depression groups (n=3,357)

	Age	Status		Gender		Marriage		Regular exercise		Smoking		Drinking	
		Survive	Death	Female	Male	Married	Not married	Irregular	Regular	Non-smoker	Current smoker	Non-drinker	Current drinker
Total (n=3,357)	48.7 (±7.6)	3,198 (95.3)	159 (4.7)	1,518 (45.2)	1,839 (54.8)	3,118 (92.9)	239 (7.1)	2,127 (63.4)	1,230 (36.6)	2,541 (75.7)	816 (24.3)	1,524 (45.4)	1,833 (54.6)
Healthy (n=2,802)	48.2 (±7.3)	2,688 (96.0)	111 (4.0)	1,185 (42.3)	1,614 (57.7)	2,625 (93.8)	174 (6.2)	1,768 (63.2)	1,031 (36.8)	2,110 (75.4)	689 (24.6)	1,234 (44.1)	1,565 (55.9)
Insomnia-only (n=460)	51.5 (±8.3)	418 (91.3)	40 (8.7)	266 (58.1)	192 (41.9)	414 (90.4)	44 (9.6)	291 (63.5)	167 (36.5)	354 (77.3)	104 (22.7)	234 (51.1)	224 (48.9)
Depression-only (n=57)	50.9 (±7.8)	55 (96.5)	2 (3.5)	34 (59.6)	23 (40.4)	44 (77.2)	13 (22.8)	37 (64.9)	20 (35.1)	42 (73.7)	15 (26.3)	29 (30.9)	28 (49.1)
Both-Insomnia-and-Depression (n=38)	51.6 (±8.9)	32 (84.2)	6 (15.8)	31 (81.6)	7 (18.4)	30 (78.9)	8 (21.1)	27 (71.1)	11 (28.9)	33 (86.8)	5 (13.2)	23 (60.5)	15 (39.5)
P - value		<.001		<.001		<.001		.782		.324		.007	
		Education status				Monthly income (Korean won)							
		Elementary school or less	Middle school	High school	University or above	<500,000	500,000~999,999	1,000,000~1,499,999	1,500,000~1,999,999	2,000,000~2,999,999	3,000,000~3,999,999	4,000,000~5,999,999	6,000,000≤
Total (n=3,357)		472 (14.1)	674 (20.1)	1,460 (43.5)	751 (22.4)	172 (5.1)	245 (7.3)	408 (12.2)	588 (17.5)	899 (26.8)	569 (16.9)	351 (10.5)	125 (3.7)
Healthy (n=2,802)		331 (11.8)	532 (19.0)	1,243 (44.4)	693 (24.8)	114 (4.1)	175 (6.3)	322 (11.5)	492 (17.6)	769 (27.5)	506 (18.1)	312 (11.1)	109 (3.9)
Insomnia-only (n=460)		114 (24.9)	122 (26.6)	173 (37.8)	49 (10.7)	36 (7.9)	58 (12.7)	72 (15.7)	75 (16.4)	108 (23.6)	54 (11.8)	39 (8.5)	16 (3.5)
Depression-only (n=57)		11 (19.3)	15 (26.3)	24 (42.1)	7 (12.3)	11 (19.3)	7 (12.3)	7 (12.3)	13 (22.8)	10 (17.5)	9 (15.8)	-	-
Both-Insomnia-and-Depression (n=38)		15 (39.5)	4 (10.5)	18 (47.4)	1 (2.6)	11 (28.9)	5 (13.2)	6 (15.8)	7 (18.4)	9 (23.7)	-	-	-
P - value		<.001				<.001							

Note, The p-values in the table are presented according to the results of chi-square test of the four groups divided by insomnia and depressive symptoms.

[Table 3] Baseline medical history of participants by insomnia and depression groups (n=3,357)

	Disease							
	Hyperlipidemia		Cancer		Diabetes		Cardiovascular disease	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Total (n=3,357)	2,350 (70.0)	1,007 (30.0)	3263 (97.2)	94 (2.8)	3,119 (92.9)	238 (7.1)	2,952 (87.9)	405 (12.1)
Healthy (n=2,802)	1,973 (70.5)	826 (29.5)	2,726 (97.4)	73 (2.6)	2,609 (93.2)	190 (6.8)	2,484 (88.7)	315 (11.3)
Insomnia-only (n=460)	304 (66.4)	154 (33.6)	441 (96.3)	17 (3.7)	419 (91.5)	39 (8.5)	379 (82.8)	79 (17.2)
Depression-only (n=57)	42 (73.7)	15 (26.3)	56 (98.2)	1 (1.8)	51 (89.5)	6 (10.5)	51 (89.5)	6 (10.5)
Both-Insomnia-and-Depression (n=38)	27 (71.1)	11 (28.9)	35 (92.1)	3 (7.9)	35 (92.1)	3 (7.9)	33 (86.8)	5 (13.2)
P - value	.312		.132		.415		.004	

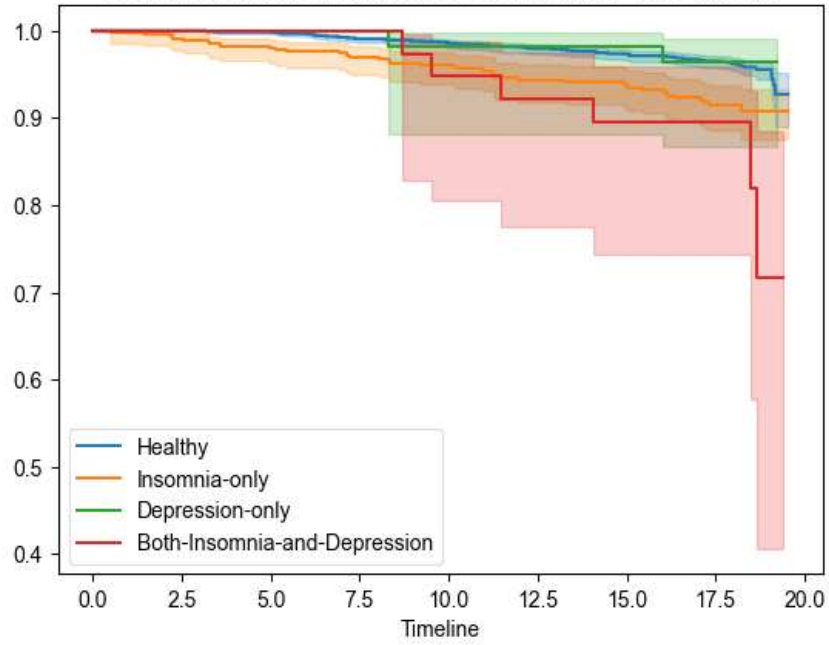
Note, The p-values in the table are presented according to the results of chi-square test of the four groups divided by insomnia and depressive symptoms.

2) 불면증상과 우울증상에 따른 사망 위험

불면증상과 우울증상 보유에 따른 참여자들의 생존함수를 추정하기 위하여 Kaplan-Meier estimation(KM)을 실시하였다. 도출된 그래프는 Figure 2로 제시하였다. Healthy 군의 평균 추적기간은 17.8년(SD= 1.6), Insomnia-only 군은 17.3년(SD=3.0), Depression-only 군은 17.8년(SD=1.6), Both-Insomnia-and-Depression 군의 평균 추적기간은 17.6년(SD=2.0)이었다. 네 군의 사망에 관한 Kaplan-Meier curve에 따르면, 불면증상만을 보유한 군과 불면증상과 우울증상을 모두 보유하고 있는 군의 누적 생존률은 다른 두 군에 비하여 시간이 지날수록 급격하게 감소하였다.

우울증상과 불면증상의 다른 인구통계학적인 변인, 생활습관, 질병력을 통제 한 사망에 독립적인 영향의 여부를 확인하기 위하여 Cox PH model 분석을 실시하였다. 결과는 Table 3에 제시하였다. 구체적으로 공변량을 통제하기 전의 Model 1(crude model)에서의 Insomnia-only 군의 위험비(Hazard Ratio, HR)는 Healthy 군에 비해 약 2.2배 높았고(HR, 2.21; 95% CI, 1.53-3.16; $p<.001$), Both-Insomnia-and-Depression 군의 HR은 건강한 그룹에 비해 약 3.9배 높았다(HR, 3.92; 95% CI, 1.72-8.91; $p=.001$). 이러한 관계는 성별과 연령, 월 가구소득, 교육 수준, 결혼 여부, 질병력(암, 심혈관계질환, 고지혈증, 당뇨병), 생활습관(흡연, 음주, 규칙적인 운동) 등을 공변수로 고려한 Model 2에서도 유의한 것으로 확인되었다. Model 2 결과에 따르면, Insomnia-only 군은 Healthy 군에 비해 사망 위험이 약 1.7배(HR, 1.74; 95% CI, 1.19-2.55; $p=.005$) 높았으며, 두 가지 증상이 모두 있는 그룹은 약 3.8배(HR, 3.77; 95% CI, 1.60-8.89; $p=.002$) 높았다.

Kaplan-Meier cumulative survival by four group



Healthy									
At risk	2802	2802	2798	2775	2761	2744	2727	2404	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	300	2691
Events	0	0	4	27	41	58	75	98	111
Insomnia-only									
At risk	460	456	451	446	442	434	431	349	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	72	420
Events	0	4	9	14	18	26	29	39	40
Depression-only									
At risk	57	57	57	56	56	56	56	50	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	5	55
Events	0	0	0	0	1	1	1	2	2
Both-Insomnia-and-Depression									
At risk	38	38	38	36	35	34	30	0	
Censored	0	0	0	0	0	0	4	32	
Events	0	0	0	2	3	4	4	6	

[Figure 2] Kaplan-Meier curve of four groups (Healthy, Insomnia-only, Depression-only, Both-Insomnia-and-Depression)

[Table 4] Cox Proportional-Hazards regression model of the effects of insomnia and depressive symptoms on mortality

	Healthy	Insomnia-only	Depression-only	Both-Insomnia-and-Depression
Total, n	2,576	364	283	134
Case, n	100	34	13	12
Person-year	17.78	17.37	17.98	17.42
Model 1	1	2.20***	0.85	3.92**
Model 2	1	1.74**	0.68	3.77**

** $p < .01$, *** $p < .001$.

Model 1: crude model

Model 2: adjusted for age, sex, disease (CVD, cancer, hyperlipidemia, diabetes), marital status, income, education, lifestyle (smoking, drinking, exercise)

VI. 논의

1. 연구 결과에 대한 논의

본 연구는 20년 종단연구를 기반으로 대한민국의 39세에서 69세 일반 성인의 우울증상과 불면증상이 단독으로, 그리고 함께 존재할 때 사망에 대한 위험성을 높이는지 확인하는 것을 목적으로 하였다. 연구 결과, 불면증상과 우울증상이 모두 없는 집단에 비하여 불면증상만을 보유한 경우 사망 위험이 1.7배 높아졌다. 특히 우울증상과 불면증상의 동반이환은 공변인을 통제한 후에도 사망 위험을 약 3.8배 유의하게 높였다.

1) 불면증상과 사망 위험

연구 참여자의 불면증상 유병률은 14.8%였으며, 이는 선행연구에서 제시한 10~23%와 비슷한 수준으로 나타났다(Cho et al., 2009; La et al., 2020; Oh et al., 2019; Ohayon & Hong, 2002). 본 연구에서 불면증상은 사망 위험을 높이는 요인으로 나타났다. 이외 불면증상만을 고려하였을 때 역시 사망 위험이 불면증상이 없는 참여자에 비해 약 1.9배 정도 높아졌다(Supplementary 1,2). 본 연구의 결과는 불면장애의 증상, 보유 기간, 경험 빈도를 고려한 지속적인 불면증상이 사망 위험을 1.6~1.7배 높인 것으로 나타난 선행연구들과 비슷한 수준으로 나타났다(Chien et al., 2010; Parthasarathy et al., 2015).

허나 본 연구의 결과는 불면증과 사망의 관련성이 나타나지 않은 선행연구들과는 상반되는 결과이다(Gapstur et al., 2014; Kripke et al., 2002; Kabat et al., 2018). 본 연구는 선행연구의 제한점을 고려하여 불면증상의 핵심 증상인 세 가지와(Gapstur et al., 2014; Kripke et al., 2002)와 불면증상의 경험 기간을 함께 고려하여(Gapstur et al., 2014; Kabat et al., 2018) 시행되었기에 결과가 상이할 가능성이 있다. 31개의 논문을 이용하여 불면증상의 종류와 사망 위험을 확인한 한 메타연구에서 수면 개시의 어려움(DIS)이 특히 사망 위험과 유의하게 관련 있는 것으로 나타났다. 이렇듯 단순 주관적인 불면증상 경험 여부 차원이 아니라 참여자가 경험하고 있는 불면증상을 명확히 파악할 필요가 있다.

특히, 본 연구는 DSM-5에서 명시하고 있는 불면장애의 핵심증상의 경험만으로도 사망 위험을 높일 수 있다는 것을 확인하였다. 선행연구들에 따르면, 불면증상은 환자에 의해 잘 보고되지 않고, 단독으로 잘 평가되거나

않는다(Almeneessier et al., 2018; Bahammam et al., 2009). Almeneessier와 동료들(2018)은 수면 문제가 아닌 다른 건강상의 이유로 내원한 내담자의 불면증상 보유 여부를 확인하였다. 불면장애의 핵심 증상 세 가지(한 가지 이상의 불면증상, 주 3회 이상 한 달 이상 지속)와 기상 후 상쾌감, 주간기능장애 여부를 고려하여 1) 불면증상 없음, 2) 레벨 1 불면증(주간기능 장애 없음), 3) 레벨 2 불면증(주간기능 장애 있음)으로 참여자의 불면증 수준을 구분하였다. 연구 결과, 전체 참여자 중 레벨 1 불면군이 19.3%, 레벨 2 불면군이 57.1%로 나타났으나 모든 참여자들의 불면 관련 불평감은 한 번도 개입되거나 다루어진 적이 없었다(Almeneessier et al., 2018). 이렇듯 일차진료기관에서 불면증상을 경험하는 개인이 많으나, 치료받거나 다루지는 비율이 적다. 이에, 본 연구의 결과가 불면증상에 대한 위험성을 알리고, 조기 발견, 진단, 치료의 필요성을 강조할 수 있기를 기대

한다. 불면증상이 사망에 미치는 기제를 설명하는 선행연구는 많이 진행되지는 않았지만, 선행 연구로부터 추정되는 요인은 다음과 같다.

첫째, 다른 불면증상의 의학적 질병과의 관련성이다. Taylor와 동료들(2007)의 연구에 따르면, 불면증상을 보유하고 있는 참여자들의 고혈압, 심장질환, 호흡기 질환 문제, 만성질환 등의 질병의 유병률이 높은 것으로 나타났다(Taylor et al., 2007). 단순 동반이환 되는 것을 넘어 선행연구에 따르면 불면증상은 심장질환, 당뇨, 암 등의 위험요인이 될 수 있음이 확인되었다. Mallon과 동료들(2002)의 12년 종단연구에 따르면, 결혼상태, 동거여부, BMI, 고혈압, 흡연, 음주, 코골이, 우울 등을 통제하였을 때에도 불면증상이 없는 남성에 비하여 불면증상, 특히 수면 유지의 어려움 증상을 보유하고 있는 남성의 당뇨병 발생 위험이 4.8배 높았다(Mallon et al., 2005). 동일한 연구팀에서 진행된 불면증상과 심장질환 간 관계에 관한연구에서도 역시 위와 같은 공변인과 총 수면시간 등을 함께 고려하였을 때 불면증상 특히 수면 개시의 어려움은 남성에서의 심장 질환 관련 사망율을 높였다(Mallon et al., 2002). 이 외에, 이전에 심부전을 경험하지 않았던 참여자를 대상으로도 한 가지 이상의 불면증상의 경험은 심부전위험을 20%이상 높였다(Lars E Laugsand et al., 2014). 코호트 연구를 통하여 불면증상이 CVD 발병 위험을 45% 가량 높이며(Sofi et al., 2014), 암 발병률은 24%가량 높일 수 있다(Shi et al., 2020)는 것 또한 확인되었다.

둘째, 불면증상의 과각성(hyperarousal) 상태로 인한 자율신경계의 역기능이다. Vgontzas와 동료들(2001)의 연구에서는 연령, 체질량 지수가 일치하는 불면증 환자(n=11)와 건강한 참여자(n=13)를 대상으로 4일간 실험실 테스트를 진행하였는데, 그 결과 불면증 환자의 24시간 혈중 아세틸콜린 수치(24-hour acetylcholine, 24-h ACH)와 코르티솔 분비 및 카테콜아민 농도가 높은 것으로 나타났다(Vgontzas et al., 2001).

이는 신진대사율이 감소하지 않고 계속 증가하는 상태인 중추신경계 과각성을 의미하며, 이러한 과각성은 시상하부-뇌하수체-부신축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA axis)의 만성활성화를 야기할 수 있다. HPA축은 스트레스에 반응하는 뇌의 신경내분비계의 주요 구성요소로, 각성을 유지하고 수면을 조절하는 데에 주요한 역할을 한다(Buckley & Schatzberg, 2005). 불면증상으로 야기된 코르티솔 상승으로 인한 과각성상태는 야간 수면의 억제를 야기할 수 있으며(Bonnet & Arand, 1995), 심부 체온을 증가시키는 것 등과 관련이 있다(Bonnet & Arand, 2010). 또한 HPA축의 역기능은 다른 의학적 질환 특히 심혈관계질환의 위험을 높일 수 있어 장기적으로 사망과도 관련이 있다(Jokinen & Nordström, 2009).

본 연구에서는 암, 당뇨, 심혈관계질환(심근경색, 울혈성심부전, 관상동맥질환과 고혈압), 고지혈증의 진단력을 공변인으로 함께 고려하여 여타 의학적 질환의 공존의 영향을 배제한 불면증상의 독립적인 사망 위험을 확인하고자 하였다. 허나 위 선행연구들에 따라 불면증상이 여타 다른 의학적 질환의 위험요소가 될 수 있다는 점을 고려하여, 최초 조사시에는 존재하지 않았지만 이후 발생한 의학적 질환이 사망에 미쳤을 가능성을 생각해볼 수 있을 것이다. 이에, 불면증상이 그 자체로 사망 위험을 높였을 가능성 뿐 아니라 여타 신체질환 등과 연관되어 사망과 관련이 있을 가능성도 신중히 고려되어야 한다.

2) 우울증상과 사망 위험

본 연구에서 우울증상을 경험하는 참가자는 전체의 2.8%(n=95)로 나타났다. 선행연구에서 보고된 MDD와 비슷한 수준이긴 하나, 보고된 우울증상 유병률 고려하였을 때 적은 수준이었다. 본 연구에서 우울증상을 단독으로 보유하고 있을 경우 사망 위험이 유의하게 증가하지 않았다. 이는 서론에서 기술한 우울증이 사망 위험을 높이는 요인으로 나타난 선행연구와 상이한 연구 결과이다(Saint Onge et al., 2014; Van den Akker et al., 2003). 허나, Fredman과 동료들(1989)의 연구에서는 우울증상을 보유한 경우의 사망 위험이 더 낮게 나타난 등 우울증상과 사망 간 관계가 나타나지 않은 선행연구도 존재하였다(Fredman et al., 1989). 본 연구에서 선행연구와 다르게 우울증상과 사망 간 관련이 없는 것으로 나타난 이유로 다음의 사항을 고려해볼 수 있을 것이다.

첫째, 연구 참여자의 연령이 결과에 영향을 주었을 수 있다. 우울증과 사망 관련 연구를 다룬 한 메타연구 내 우울증과 사망 간 관계가 유의한 것으로 확인한 9개의 연구 중 7개의 논문이 65세이상 노인을 대상으로 진행된 연구이며, 나머지 2개의 연구 또한 50세 이상을 대상으로 진행되었다(Van den Akker et al., 2003). 해당 메타연구 뿐 아니라 우울증상과 사망 위험을 다룬 선행연구는 대부분 65세 노인을 대상으로 진행되었으며, 일반 성인을 대상으로 거의 진행되지 않았다(Chen et al., 2013; Choi et al., 2017; Gamaldo et al., 2016; Kabat et al., 2018). 본 연구의 참여자의 최초 조사 참여당시의 연령이 39세에서 69세로 나타난 점과, 본 연구에서 사망에 미치는 영향이 유의한 것으로 나타난 점을 고려하였을 때(HR, 1.1; 95% CI, 1.06-1.10; $p < .001$), 참여자의 연령에 따라 우울증상과 사망 위험 간 관계가 상이할 가능성을 고려할 수 있다.

둘째, 우울증과 사망을 다룬 대부분의 선행연구가 심장질환과 같은 질병을 가진 환자를 대상으로 진행되었다는 점에서 차이가 있다(Freedland et al., 2016; Glassman et al., 2009; Kimbro et al., 2014; Onitilo et al., 2006; van Dijk et al., 2016; Windell et al., 2016; Watkins et al., 2013; Zhang et al., 2005). 우울장애 환자가 경험하는 소진, 활력의 감소(Murphy et al., 2016)는 여타 다른 의학적 질환의 치료 동기의 감소로 이어져 치료 혹은 도움을 구하지 않거나(Carney et al., 1995), 치료를 받는다고 하여도 의료순응도를 낮출 수 있다(Schulz et al., 2000). 메타 분석 연구에 따르면 우울장애 환자가 의료권고사항을 준수하지 않을 위험이 3배 이상 높은 것으로 나타났다(DiMatteo et al., 2000). 당뇨병과 우울장애 관련 리뷰 연구에 따르면, 우울증 환자의 저하된 의료순응은 당뇨병 관련 대사조절에 악영향을 줄 수 있는 것으로 나타났다(Lustman et al., 1992). 이러한 우울증의 자기방임(self-neglect)이라는 특성 하에 우울증상의 보유는 치료 과정에 있는 환자들의 치료 순응 및 재활 관련 동기 저하와 관련이 있어 여타 의학적 질병을 가진 환자들에게 사망에 영향을 줄 수 있는 요인이 될 수 있을 것이다. 허나, 본 연구의 경우 선행연구와 상이하게 일반 성인을 대상으로 진행되었기 때문에, 우울증상이 사망과 직접적인 연관을 보이지 않았을 가능성이 있을 것이다.

셋째, 여타 생물학적 요인이 사망 간의 관계를 더욱 잘 설명할 수 있다는 점이다. Cuijpers와 동료들(2014)의 메타연구에서 지역사회 기반 표본에서 우울증상과 사망은 강한 연관을 나타내지 않았으며(Cuijpers et al., 2014), 우울증상이 사망에 미치는 영향의 여부는 인종에 따라 상이한 연구 또한 존재하였다(Assari et al., 2016). 선행 연구에서 이를 우울증상이 사망 위험을 높일 수 있는 요인일 수 있으나, 이를 질병 자체의 기제보다 환경적 요인 혹은 생물학적인 요인 등이 사망에 미치는 영향이 더욱 컸을 것이라고 설명하여

다른 요인이 충분히 고려되어야 함을 시사한다. 본 연구에서도 우울증상만을 고려하여 사망과의 관계를 확인하였을 때, 함께 고려한 공변인 중 성별이 사망에 가장 많은 영향을 미치는 요인으로 나타났다. 우울증상과 사망 간 관계를 성별로 구분하여 확인한 선행연구에 따르면, 우울증을 보유한 남성과 여성 참여자의 사망 위험은 다른 것으로 나타났고, 특히 남성 참여자의 사망 위험이 더 높은 것으로 나타났다(Hybels et al., 2002; Penninx et al., 1999; Zheng et al., 1997). 이 뿐 아니라, 급성 심근경색으로 입원한 환자를 대상으로 진행된 한 연구에서는 BDI 10점 이상의 우울수준은 사망에 영향을 주는 것으로 나타났지만, 높은 수준의 사회적 지지가 우울로 인한 사망의 버퍼가 될 수 있다는 것을 확인하였다(Frasure-Smith et al., 2000). 이러한 선행 연구는 우울증상은 보다 다른 환경적, 생물학적 요인과 밀접하게 관련되어 있어 사망과 직접적인 관계가 나타나지 않았을 수 있음을 시사한다.

마지막으로, 본 연구에서는 자기보고식 질문지만을 사용할 때 우울증상을 정의하는 데 측정오류가 발생할 수 있다는 점을 고려한 선행연구에 따라 (Saglimbene et al., 2017) 긍정-오류를 낮추어 민감도 분석을 진행하기 위하여 단순히 우울한 증상이 아닌 임상적으로 심각한 정도의 우울증상을 의미하는 절단점인 24점을 사용하여 우울집단을 구분하였다. 이 과정에서 우울증상을 보유한 개인의 수가 제한되어 사망한 절대적인 참여자 수가 작았기에 우울증상의 위험이 과소추정되었을 수 있다. 실제로 추가 분석 결과 우울증상만을 고려하였을 때 유의한 수준은 아니었지만, 생존곡선은 떨어지는 경향을 보였다(Supplementary Figures 3, 4). 이에, 본 연구의 결과로 우울증상과 사망은 관계가 없다고 단정지을 수 없으며, 일반 성인을 대상으로 우울증상과 사망률에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

3) 불면증상과 우울증상 그리고 사망 위험

본 연구에서 우울증상만을 고려하였을 때 사망 위험이 증가되지 않았으나, 불면증상과 공존할 경우 사망 위험은 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 서론에서 언급한 두 증상은 상호 증상을 악화시킬 수 있고(Gagnon & Morin, 2001; Thase et al., 1996; Vargas & Perlis, 2020), 치료 반응을 저하시키며(Dew et al., 1997; Opdyke et al., 1996) 사회적 신체적, 인지적 기능에서 부정적인 영향을 극대화시킬 수 있다는 점(Cai et al., 2022; Nyer et al., 2013)이 사망에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 또한, 선행연구에서 불면증은 종단적으로 우울증의 위험을 증가시킬 수 있는 요인일 뿐 아니라(Baglioni et al., 2011; Suh et al., 2013), 16년 종단연구에서 우울증 역시 불면증의 예측 요인이 될 수 있다는 것을 확인하였다(Sivertsen et al., 2012). 불면증상과 우울증상을 동시에 고려한 연구는 거의 진행되지 않았지만, 선행연구에 따라 추정되는 생리학적이제는 아래와 같다.

우울증상 역시 불면증상과 공통된 생리적 병리를 특징으로 하여 HPA 역기능을 초래할 수 있고, 이는 자살과도 관련이 있는 것으로 나타났다. 우울증상 또한 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민, 염증성 인자(카테콜아민 등)와 같은 신경전달물질 및 신경내분비 시스템의 활성화 등과 관련이 있다(Finan & Smith, 2013; Irwin et al., 2016). 두 증상으로 함께 비롯된 자율신경계 과활성화 즉 HPA 활동의 급증은 인간의 스트레스 반응의 특징으로 나타나며(McEwen, 2007) 서파수면을 억제하고 야행성 각성을 촉진할 수 있다(Buckley & Schatzberg, 2005). 이러한 HPA축의 역기능은 더 나아가 심장대사, 염증 및 내분비와 신경장애의 발병과도 관련이 있는 것으로 나타났다(Iob et al., 2020).

이러한 HPA축의 과활성화는 불안, 충동성 조절의 장애(Mann, 1998)와 관련을 보여 자살과도 연관이 있을 가능성이 있다. 선행연구에 따르면, 우울장애 환자의 수면장애는 자살사고와 관련이 있었으며(Chellappa & Araujo, 2007; Li et al., 2012; McCall et al., 2010), 특히 항우울제와 수면제를 통제하였을 때, 악몽, 과다수면장애, 주간졸림이 아닌 불면증상만이 자살사고와 관련이 있는 것으로 나타났으며(Chellappa & Araujo, 2007), 불면증상의 수준이 높을수록 자살사고의 강도가 현저히 높았다(McCall et al., 2010).

본 연구에서 불면증과 우울증을 ‘장애’ 수준이 아닌 ‘증상’ 수준에서 사망과의 위험을 확인하였다. 본 연구에서 우울증상을 단독으로 보유하고 있을 때는 사망 위험을 유의하게 증가시키지 않았으나, 우울증상이 불면증상과 공존할 때 사망 위험이 급격히 높아진다는 점에서 불면증상 뿐만 아니라 우울증상 역시 증상 수준에서 사망에의 영향이 확인되었다. 이는 불면장애, 우울장애의 고위험군 혹은 진단을 받은 환자들 뿐 아니라 진단 수준 이전 단계에 있는 환자도 조기 스크리닝을 진행하여 증상을 경험하는 집단에게 일련의 개입을 진행하는 것에 대한 필요성을 시사한다. 조기에 불면증상과 우울증상 두 가지를 모두 평가하고 적절한 개입을 시행함으로써 최소 두 문제 중 하나의 발생 혹은 지속을 방지하는 것이 중요할 것이다(Smagula et al., 2016).

2. 제한점 및 후속연구를 위한 제언

본 연구의 제한점 및 후속연구를 위한 제언은 아래와 같다.

첫째, 본 연구에서 사용된 데이터 KoGES 데이터는 대규모 코호트 연구이
나, 사망한 참여자의 표본 수가 적었다. 분석에 최종 포함된 3,357명의 연구
참여자의 최초 조사시 연령은 평균 48.7세이었다. 본 연구 대상이 65세 이상
노인이 아닌 39세에서 69세인 일반 성인을 대상으로 진행되었기 때문에 사망
률이 다소 낮았던 것으로 사료된다. 뿐만 아니라, 최초 5012명 중 사망한 참
가자는 355명이었으나, 분석에 사용된 변수가 수집되지 않은 경우($n=130$)
혹은 사망 일자가 수집되지 않은 경우($n=66$)의 참여자 데이터 즉 55.2%가
분석에서 제외되었다. 이는 코호트 연구의 한계이나, 이러한 한계가 있음에도
통계청과 연계된 사망원인자료를 연계하여 분양 받을 수 있으며, 현재도 동일
한 참여자를 추적하고 있는 활발히 진행중인 종단연구인 것이 KoGES 연구의
장점이다. 이에, 추후 사망한 참여자의 표본 수가 늘어남에 따라 정확한 추가
분석이 진행될 수 있을 것이다.

둘째, 본 연구에서는 우울증상의 보유여부를 자기보고식 질문지인 BDI를
이용하여 확인하였다. 임상적으로 우울하지 않은 개인을 우울증상이 있는 집
단으로 분류하는 긍정 오류의 가능성을 낮추기 위하여 임상적으로 심각한 수
준인 24점을 채택하였다. 이러한 과정에서 우울증상을 보유한 참여자가 우울집
단으로 분류되지 않았을 가능성이 있다. 본 연구에서 우울증상을 경험하는 집단
은 2.8%($n=95$)로 선행연구에서 보고된 우울증상 유병률과 비교하였을 때 적은
수준으로 나타났다. 이에, 불면증상과 우울증상을 동시에 경험하는 참여자가 연
구참여자의 1.1%인 38명으로 나타나 표본의 크기가 크지 않으므로 본 연구의
결과를 일반화함에 있어 유의해야할 것이다. 이에, 추후 연구에서 우울증상을

반영할 수 있는 DSM-5 혹은 ICD와 같은 진단기준이 함께 고려된다면 우울증상을 경험하는 집단, 불면증상과 우울증상을 함께 경험하는 집단을 정의함에 있어 표본에 대한 대표성이 확보될 수 있을 것이다.

셋째, 본 연구에서는 선행연구의 제한점을 보완하기 위하여 불면장애의 경험 여부 뿐 아니라, 일주일에 경험하는 횟수(주 3회 이상) 및 불면증상의 지속 기간을 고려하여 3개월 이상 혹은 최초 조사와 첫 번째 추적 조사 두 차례에 걸쳐 불면증상을 호소한 경우를 불면증상을 경험하는 집단으로 포함하였다. 허나 DSM-5 불면장애에서 명시하고 있는 불면증으로 인해 개인이 경험하는 고통과 일상생활에 방해되는 정도 등에 관한 사항은 고려되지 않았다. 이에, 불면장애 증상과 그로 인한 괴로움을 함께 측정할 수 있는 불면증심각도척도(Insomnia Severity Index, ISI)와 같은 불면증상에 대한 타당화된 도구로 함께 고려된다면 불면증상을 보다 잘 대표할 수 있을 것으로 사료된다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 20년 종단연구를 이용하여 DSM-5에서 명시하고 있는 불면증상과 우울증상을 독립적인 증상으로 모든 원인으로 인한 사망(all-cause mortality)과의 관계를 확인한 최초의 연구이다. 불면증상을 보유할 경우 사망 위험이 높아지며, 특히 불면증상과 우울증상을 함께 경험하고 있을 때 그렇지 않은 모든 경우에 비해 사망 위험이 급격히 증가하는 것을 확인하였다. 불면증상과 우울증상이 꾸준히 증가하고 있는 현대 사회 속에서 불면증상과 우울증상의 위험성을 확인하여, 두 증상에 대한 조기 발견과 각 증상에 알맞는 치료적 개입의 필요성을 강조할 수 있기를 기대한다.

참 고 문 헌

- Ancoli-Israel, S., & Roth, T. (1999). Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep*, *22*, S347-353.
- Arlington, V. (2013). Association, AP Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Am. Psychiatr. Assoc*, *5*, 612-613.
- Armitage, R., & Hoffmann, R. F. (2001). Sleep EEG, depression and gender. *Sleep medicine reviews*, *5*(3), 237-246. <https://doi.org/10.1053/smrv.2000.0144>
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders*, *135*(1-3), 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>
- Beck, A. T., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*, *4*(6), 561-571.
- Belanger, L., Harvey, A. G., Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Eidelman, P., Talbot, L., Ivers, H., Hein, K., Lamy, M., Soehner, A. M., Merette, C., & Morin, C. M. (2016). Impact of comorbid anxiety and depressive disorders on treatment response to cognitive behavior therapy for insomnia. *J Consult Clin Psychol*, *84*(8), 659-667. <https://doi.org/10.1037/ccp0000084>
- Blanco, N. J., Otto, A. R., Maddox, W. T., Beevers, C. G., & Love, B. C. (2013). The influence of depression symptoms on exploratory decision-making. *Cognition*, *129*(3), 563-568. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2013.08.018>
- Buysse, D. J., Frank, E., Lowe, K. K., Cherry, C. R., & Kupfer, D. J. (1997). Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability

- to recurrence in depression. *Biological psychiatry*, *41*(4), 406–418. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00041-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00041-8)
- Cai, Y., Chen, M., Zhai, W., & Wang, C.(2022). Interaction between trouble sleeping and depression on hypertension in the NHANES 2005–2018. *BMC Public Health*, *22*(1),1-11. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12942-2>
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Eisen, S. A., Rich, M. W., & Jaffe, A. S. (1995). Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol*, *14*(1), 88–90. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.14.1.88>
- Chen, H. C., Su, T. P., & Chou, P. (2013). A nine-year follow-up study of sleep patterns and mortality in community-dwelling older adults in Taiwan. *Sleep*, *36*(8), 1187–1198. <https://doi.org/10.5665/sleep.2884>
- Chien, K.-L., Chen, P.-C., Hsu, H.-C., Su, T.-C., Sung, F.-C., Chen, M.-F., & Lee, Y.-T.(2010). Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*, *33*(2), 177–184. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.2.177>
- Cho, Y. W., Shin, W. C., Yun, C. H., Hong, S. B., Kim, J., & Earley, C. J. (2009). Epidemiology of insomnia in Korean adults: prevalence and associated factors. *Journal of clinical neurology*, *5*(1), 20–23. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.1.20>
- Choi, J.-W., Song, J. S., Lee, Y. J., & Jeong, D.-U. (2017). Periodic limb movements in sleep is associated with increased mortality. *Psychiatry investigation*, *14*(5), 669. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.669>
- Cuijpers, P., & Smit, F. (2002). Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *Journal of affective disorders*, *72*(3), 227–236. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00413-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00413-X)
- Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M., Grégoire, J.-P., & Savard, J. (2009). The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, *32*(1), 55–64. <https://doi.org/10.5665/sleep/32.1.55>

- Dew, M. A., Reynolds, C. F., 3rd, Houck, P. R., Hall, M., Buysse, D. J., Frank, E., & Kupfer, D. J. (1997). Temporal profiles of the course of depression during treatment. Predictors of pathways toward recovery in the elderly. *Arch Gen Psychiatry*, 54(11), 1016-1024. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830230050007>
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 160(14), 2101-2107. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>
- Drakou, T., Steiropoulos, P., Saroglou, M., Georgopoulou, A., Kazis, D., Papagiannopoulos, S., Porpodis, K., & Tryfon, S. (2021). The presence of insomnia and depression contributes to the acceptance of an initial treatment trial of continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 25(4), 1803-1812. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02266-z>
- Druss, B. G., Hwang, I., Petukhova, M., Sampson, N. A., Wang, P. S., & Kessler, R. C. (2009). Impairment in role functioning in mental and chronic medical disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*, 14(7), 728-737. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.13>
- Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2006). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Archives of clinical neuropsychology*, 21(7), 669-676. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.021>
- Elliott, R., Baker, S., Rogers, R., O'leary, D., Paykel, E., Frith, C., Dolan, R. J., & Sahakian, B. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychological medicine*, 27(4), 931-942. <https://doi.org/10.1017/S0033291797005187>
- Ferrari, A., Somerville, A., Baxter, A., Norman, R., Patten, S., Vos, T., & Whiteford, H. (2013). Global variation in the prevalence and incidence of

major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological medicine*, 43(3), 471-481. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001511>

- Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 16(1), 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.03.008>
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2022). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/plfranzen>
- Fraser-Smith, N., Lesperance, F., Gravel, G., Masson, A., Juneau, M., Talajic, M., & Bourassa, M. G. (2000). Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*, 101(16), 1919-1924. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1919>
- Fredman, L., Schoenbach, V. J., Kaplan, B. H., Blazer, D. G., James, S. A., Kleinbaum, D. G., & Yankaskas, B. (1989). The association between depressive symptoms and mortality among older participants in the Epidemiologic Catchment Area-Piedmont Health Survey. *J Gerontol*, 44(4), S149-156. <https://doi.org/10.1093/geronj/44.4.s149>
- Freedland, K. E., Hesseler, M. J., Carney, R. M., Steinmeyer, B. C., Skala, J. A., Dávila-Román, V. G., & Rich, M. W. (2016). Major depression and long-term survival of patients with heart failure. *Psychosomatic medicine*, 78(8), 896. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000346>
- Gagné, A., & Morin, C. M. (2001). Predicting treatment response in older adults with insomnia. *Journal of Clinical Geropsychology*, 7, 131-143. <https://doi.org/10.1023/A:1009537722740>
- Gamaldo, A. A., Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Liang, H., Salas, R. E., Zonderman, A. B., Gamaldo, C. E., & Eid, S. M. (2016). Sleep Disturbances among Older Adults in the United States, 2002-2012: Nationwide Inpatient Rates, Predictors, and Outcomes. *Front Aging Neurosci*, 8, 266.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00266>

- Gapstur, S. M., Diver, W. R., Stevens, V. L., Carter, B. D., Teras, L. R., & Jacobs, E. J. (2014). Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Prev Med*, *46*(3 Suppl 1), S26-33. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.033>
- Geoffroy, P. A., Hoertel, N., Etain, B., Bellivier, F., Delorme, R., Limosin, F., & Peyre, H. (2018). Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *Journal of affective disorders*, *226*, 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.032>
- Glassman, A. H., Bigger, J. T., & Gaffney, M. (2009). Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Archives of general psychiatry*, *66*(9), 1022-1029. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.121>
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W., & Beekman, A. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta psychiatrica scandinavica*, *122*(3), 184-191. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x>
- Hershner, S. D., & Chervin, R. D. (2014). Causes and consequences of sleepiness among college students. *Nature and science of sleep*, 73-84. <https://doi.org/10.2147/NSS.S62907>
- Hybels, C. F., Pieper, C. F., & Blazer, D. G. (2002). Sex differences in the relationship between subthreshold depression and mortality in a community sample of older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, *10*(3), 283-291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11994215>
- Jonas, B. S., & Mussolino, M. E. (2000). Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosomatic medicine*, *62*(4), 463-471.
- Kabat, G. C., Xue, X., Kamensky, V., Zaslavsky, O., Stone, K. L., Johnson, K.

- C., Wassertheil-Smoller, S., Shadyab, A. H., Luo, J., Hale, L., Qi, L., C auley, J. A., Brunner, R. L., Manson, J. E., & Rohan, T. E. (2018). Th e association of sleep duration and quality with all-cause and cause-s pecific mortality in the Women's Health Initiative. *Sleep Med, 50*, 48-5 4. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.015>
- Kim, G. E., Jo, M.-W., & Shin, Y.-W. (2020). Increased prevalence of depression in South Korea from 2002 to 2013. *Scientific reports, 10*(1), 16979. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74119-4>
- Kim, W., HWANG, T.-Y., HAM, B.-J., LEE, J.-S., CHOI, B.-H., KIM, S.-J., SEO, Y.-J., KANG, E.-H., & WOO, J.-M. (2007). The impact of major depressive disorder on productivity in workers: a preliminary study using WHO-HPQ (Health and Work Performance Questionnaire). *Journal of Korean Neuropsychiatric Association, 587-595*.
- Kim, Y., Han, B.-G., & Group, K. (2017). Cohort profile: the Korean genome and epidemiology study (KoGES) consortium. *International journal of epidemiology, 46*(2), e20-e20. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv316>
- Kimbro, L. B., Mangione, C. M., Steers, W. N., Duru, O. K., McEwen, L., Karter, A., & Ettner, S. L. (2014). Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: Are older adults at higher risk? Results from the translating research into action for diabetes study. *Journal of the American Geriatrics Society, 62*(6), 1017-1022. <https://doi.org/10.1111/jgs.12833>
- Kripke, D. F., Garfinkel, L., Wingard, D. L., Klauber, M. R., & Marler, M. R. (2002). Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry, 59*(2), 131-136. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.2.131>
- Kupfer, D. J., Spiker, D. G., Coble, P. A., Neil, J. F., Ulrich, R., & Shaw, D. H. (1981). Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *The American journal of psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.4.429>
- La, Y. K., Choi, Y. H., Chu, M. K., Nam, J. M., Choi, Y.-C., & Kim, W.-J. (2 020). Gender differences influence over insomnia in Korean populatio

- n: A cross-sectional study. *PLoS One*, *15*(1), e0227190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227190>
- Lallukka, T., Podlipskyte, A., Sivertsen, B., Andruskiene, J., Varoneckas, G., Lahelma, E., Ursin, R., Tell, G. S., & Rahkonen, O. (2016). Insomnia symptoms and mortality: a register-linked study among women and men from Finland, Norway and Lithuania. *J Sleep Res*, *25*(1), 96–103. <https://doi.org/10.1111/jsr.12343>
- Lam, R. W., Michalak, E. E., Bond, D. J., Tam, E. M., Axler, A., & Yatham, L. N. (2012). Which depressive symptoms and medication side effects are perceived by patients as interfering most with occupational functioning? *Depression research and treatment*, *2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/630206>
- Laugsand, L. E., Strand, L. B., Platou, C., Vatten, L. J., & Janszky, I. (2014). Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J*, *35*(21), 1382–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf019>
- Lee, J. S., Auyeung, T., Leung, J., Chan, D., Kwok, T., Woo, J., & Wing, Y. (2014). Long sleep duration is associated with higher mortality in older people independent of frailty: a 5-year cohort study. *Journal of the American Medical Association*, *311*(5), 649–654. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.05.006>
- Léger, D., Guilleminault, C., Bader, G., Lévy, E., & Paillard, M. (2002). Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, *25*(6), 621–625. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.6.621>
- Leggett, A. N., Sonnega, A. J., & Lohman, M. C. (2018). The association of insomnia and depressive symptoms with all-cause mortality among middle-aged and old adults. *International journal of geriatric psychiatry*, *33*(9), 1265–1270. <https://doi.org/10.1002/gps.4923>
- Lépine, J.-P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuro-psychiatric disease and treatment*, *7*(sup1), 3–7. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19617>

- Lerner, D., Adler, D. A., Chang, H., Lapitsky, L., Hood, M. Y., Perissinotto, C., Reed, J., McLaughlin, T. J., Berndt, E. R., & Rogers, W. H. (2004). Unemployment, job retention, and productivity loss among employees with depression. *Psychiatric Services, 55*(12), 1371-1378.
- Li, L., Wu, C., Gan, Y., Qu, X., & Lu, Z. (2016). Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry, 16*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3>
- Li, S. X., Lam, S. P., Chan, J. W., Yu, M. W., & Wing, Y. K. (2012). Residual sleep disturbances in patients remitted from major depressive disorder: a 4-year naturalistic follow-up study. *Sleep, 35*(8), 1153-1161. <https://doi.org/10.5665/sleep.2008>
- Linton, S. J., & Bryngelsson, I.-L. (2000). Insomnia and its relationship to work and health in a working-age population. *Journal of Occupational Rehabilitation, 10*, 169-183. <https://doi.org/10.1023/A:1009408204694>
- Lustberg, L., & Reynolds, C. F. (2000). Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev, 4*(3), 253-262. <https://doi.org/10.1053/smr.1999.0075>
- Lustman, P. J., Griffith, L. S., Gavard, J. A., & Clouse, R. E. (1992). Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care, 15*(11), 1631-1639. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.11.1631>
- Mallon, L., Broman, J.-E., & Hetta, J. (2000). Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *International psychogeriatrics, 12*(3), 295-306. <https://doi.org/10.1017/S1041610200006414>
- Manber, R., Bernert, R. A., Suh, S., Nowakowski, S., Siebern, A. T., & Ong, J. C. (2011). CBT for insomnia in patients with high and low depressive symptom severity: adherence and clinical outcomes. *J Clin Sleep Med, 7*(6), 645-652. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1472>
- Mathers, C. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. World Health Organization.

- McCall, W. V., Blocker, J. N., D'Agostino, R., Jr., Kimball, J., Boggs, N., Lasater, B., & Rosenquist, P. B. (2010). Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med*, *11*(9), 822-827. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.004>
- Mccall, W. V., Reboussin, B. A., & Cohen, W. (2000). Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *Journal of sleep research*, *9*(1), 43-48. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00186.x>
- McKnight-Eily, L. R., Eaton, D. K., Lowry, R., Croft, J. B., Presley-Cantrell, L., & Perry, G. S. (2011). Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. *Preventive medicine*, *53*(4-5), 271-273. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.06.020>
- Moise, N., Khodneva, Y., Richman, J., Shimbo, D., Kronish, I., & Safford, M. M. (2016). Elucidating the association between depressive symptoms, coronary heart disease, and stroke in black and white adults: the REasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Journal of the American Heart Association*, *5*(8), e003767. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003767>
- Morin, C. M., & Benca, R. (2012). Chronic insomnia. *The Lancet*, *379*(9821), 1129-1141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60750-2)
- Morin, C. M., LeBlanc, M., Daley, M., Gregoire, J., & Merette, C. (2006). Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep medicine*, *7*(2), 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.08.008>
- Murphy, R. A., Hagaman, A. K., Reinders, I., Steeves, J. A., Newman, A. B., Rubin, S. M., Satterfield, S., Kritchevsky, S. B., Yaffe, K., & Ayonayon, H. N. (2016). Depressive trajectories and risk of disability and mortality in older adults: longitudinal findings from the health, aging, and body composition study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, *71*(2), 228-235. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv139>

- Mykletun, A., Bjerkeset, O., Dewey, M., Prince, M., Overland, S., & Stewart, R. (2007). Anxiety, depression, and cause-specific mortality: the HUNT study. *Psychosomatic medicine*, *69*(4), 323-331. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31803cb862>
- Nyer, M., Farabaugh, A., Fehling, K., Soskin, D., Holt, D., Papakostas, G. I., Pedrelli, P., Fava, M., Pisoni, A., Vitolo, O., & Mischoulon, D. (2013). Relationship between sleep disturbance and depression, anxiety, and functioning in college students. *Depress Anxiety*, *30*(9), 873-880. <https://doi.org/10.1002/da.22064>
- Oh, C.-M., Kim, H. Y., Na, H. K., Cho, K. H., & Chu, M. K. (2019). The effect of anxiety and depression on sleep quality of individuals with high risk for insomnia: a population-based study. *Frontiers in neurology*, *10*, 849. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00849>
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*, *6*(2), 97-111. <https://doi.org/10.1053/smr.v.2002.0186>
- Ohayon, M. M., & Bader, G. (2010). Prevalence and correlates of insomnia in the Swedish population aged 19-75 years. *Sleep medicine*, *11*(10), 980-986. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.07.012>
- Ohayon, M. M., & Hong, S.-C. (2002). Prevalence of insomnia and associated factors in South Korea. *Journal of psychosomatic research*, *53*(1), 593-600. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00449-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00449-X)
- Ohayon, M. M., & Partinen, M. (2002). Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *Journal of sleep research*, *11*(4), 339-346. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00317.x>
- Ohayon, M. M., & Sagales, T. (2010). Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep medicine*, *11*(10), 1010-1018. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.018>
- Ohayon, M. M., & Smirne, S. (2002). Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep medicine*,

32), 115-120. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(01\)00158-7](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(01)00158-7)

- Onitilo, A. A., Nietert, P. J., & Egede, L. E. (2006). Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *General hospital psychiatry*, 28(5), 396-402. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.05.006>
- Opdyke, K. S., Reynolds, C. F., 3rd, Frank, E., Begley, A. E., Buysse, D. J., Dew, M. A., Mulsant, B. H., Shear, M. K., Mazumdar, S., & Kupfer, D. J. (1996). Effect of continuation treatment on residual symptoms in late-life depression: how well is "well"? *Depress Anxiety*, 4(6), 312-319. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6394\(1996\)4:6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6394(1996)4:6)
- Ozminkowski, R. J., Wang, S., & Walsh, J. K. (2007). The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep*, 30(3), 263-273. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.3.263>
- Parthasarathy, S., Vasquez, M. M., Halonen, M., Bootzin, R., Quan, S. F., Martinez, F. D., & Guerra, S. (2015). Persistent insomnia is associated with mortality risk. *The American journal of medicine*, 128(3), 268-275. e262. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.015>
- Penninx, B. W., Geerlings, S. W., Deeg, D. J., van Eijk, J. T., van Tilburg, W., & Beekman, A. T. (1999). Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry*, 56(10), 889-895. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.889>
- Perlis, M. L., Giles, D. E., Buysse, D. J., Tu, X., & Kupfer, D. J. (1997). Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *Journal of affective disorders*. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(96\)01411-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(96)01411-5)
- Phillips, K. D., Moneyham, L., Murdaugh, C., Boyd, M. R., Tavakoli, A., Jackson, K., & Vyavaharkar, M. (2005). Sleep disturbance and depression as barriers to adherence. *Clin Nurs Res*, 14(3), 273-293. <https://doi.org/10.1177/1054773805275122>
- Pigeon, W. R., Hegel, M., Unutzer, J., Fan, M. Y., Sateia, M. J., Lyness, J.

- M., Phillips, C., & Perlis, M. L. (2008). Is insomnia a perpetuating factor for late-life depression in the IMPACT cohort? *Sleep, 31*(4), 481-488. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.4.481>
- Roane, B. M., & Taylor, D. J. (2008). Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse. *Sleep, 31*(10), 1351-1356. <https://doi.org/10.5665/sleep/31.10.1351>
- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., & Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience research, 50*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.05.003>
- Roth, T. (2007). Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of clinical sleep medicine, 3*(5 suppl), S7-S10. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26929>
- Roth, T., Coulouvrat, C., Hajak, G., Lakoma, M. D., Sampson, N. A., Shahly, V., Shillington, A. C., Stephenson, J. J., Walsh, J. K., & Kessler, R. C. (2011). Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; international statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision; and research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders, criteria: results from the America insomnia survey. *Biological psychiatry, 69*(6), 592-600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023>
- Roth, T., & Roehrs, T. (2003). Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone, 5*(3), 5-15. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(03\)90031-7](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(03)90031-7)
- Saint Onge, J. M., Krueger, P. M., & Rogers, R. G. (2014). The relationship between major depression and nonsuicide mortality for US adults: the importance of health behaviors. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 69*(4), 622-632. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu009>

- Sateia, M. J., Doghramji, K., Hauri, P. J., & Morin, C. M. (2000). Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep, 23*(2), 243-308. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737342>
- Schulz, R., Beach, S. R., Ives, D. G., Martire, L. M., Ariyo, A. A., & Kop, W. J. (2000). Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine, 160*(12), 1761-1768. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.12.1761>
- Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., Dorsey, C., & Sateia, M. (2008). Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of clinical sleep medicine, 4*(5), 487-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27286>
- Shekleton, J. A., Rogers, N. L., & Rajaratnam, S. M. (2010). Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep medicine reviews, 14* (1), 47-60. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.06.001>
- Shin, C., Kim, Y., Park, S., Yoon, S., Ko, Y.-H., Kim, Y.-K., Kim, S.-H., Jeon, S. W., & Han, C. (2017). Prevalence and associated factors of depression in general population of Korea: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. *Journal of Korean medical science, 32*(11), 1861-1869. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.11.1861>
- Sivertsen, B., Pallesen, S., Glozier, N., Bjorvatn, B., Salo, P., Tell, G. S., Ursin, R., & Overland, S. (2014). Midlife insomnia and subsequent mortality: the Hordaland health study. *BMC Public Health, 14*, 720. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-720>
- Steiger, A., & Pawlowski, M. (2019). Depression and sleep. *International journal of molecular sciences, 20*(3), 607. <https://doi.org/10.3390/ijms20030607>
- Strömberg, L. S. (1977). The influence of depression on memory. *Acta psychiatrica scandinavica, 56*(2), 109-128. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb06670.x>
- Suh, S., Kim, H., Yang, H.-C., Cho, E. R., Lee, S. K., & Shin, C. (2013). Longitudinal course of depression scores with and without insomnia in

- non-depressed individuals: a 6-year follow-up longitudinal study in a Korean cohort. *Sleep*, *36*(3), 369-376. <https://doi.org/10.5665/sleep.2452>
- Taylor, D. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Reidel, B. W., & Bush, A. J. (2005). Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*, *28*(11), 1457-1464. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1457>
- Thase, M. E. (2005). Correlates and consequences of chronic insomnia. *Gen Hosp Psychiatry*, *27*(2), 100-112. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2004.09.006>
- Thase, M. E., Simons, A. D., & Reynolds, C. F., 3rd. (1996). Abnormal electroencephalographic sleep profiles in major depression: association with response to cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*, *53*(2), 99-108. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830020013003>
- Van den Akker, M., Schuurman, A., Ensink, K., & Buntinx, F. (2003). Depression as a risk factor for total mortality in the community: a meta-analysis. *Arch Public Health*, *61*(6), 313-332.
- van Dijk, M. R., Utens, E. M., Dulfer, K., Al-Qezweny, M. N., van Geuns, R.-J., Daemen, J., & van Domburg, R. T. (2016). Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *European journal of preventive cardiology*, *23*(5), 552-558. <https://doi.org/10.1177/2047487315571889>
- Vargas, I., & Perlis, M. L. (2020). Insomnia and depression: clinical associations and possible mechanistic links. *Current opinion in psychology*, *34*, 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.11.004>
- Varkevisser, M., & Kerkhof, G. A. (2005). Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. *Journal of sleep research*, *14*(1), 49-59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00414.x>
- Vgontzas, A. N., Liao, D., Pejovic, S., Calhoun, S., Karataraki, M., Basta, M., Fernandez-Mendoza, J., & Bixler, E. O. (2010). Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep*, *33*(9), 1159-1164. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.9.1159>

- Wändell, P., Carlsson, A. C., Gasevic, D., Wahlström, L., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2016). Depression or anxiety and all-cause mortality in adults with atrial fibrillation—A cohort study in Swedish primary care. *Annals of medicine*, 48(1-2), 59-66. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1132842>
- Watkins, L. L., Koch, G. G., Sherwood, A., Blumenthal, J. A., Davidson, J. R., O'Connor, C., & Sketch Jr, M. H. (2013). Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *Journal of the American Heart Association*, 2(2), e000068. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000068>
- Wulsin, L. R., Vaillant, G. E., & Wells, V. E. (1999). A systematic review of the mortality of depression. *Psychosomatic medicine*, 61(1), 6-17.
- Zhang, X., Norris, S. L., Gregg, E. W., Cheng, Y. J., Beckles, G., & Kahn, H. S. (2005). Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes. *American journal of epidemiology*, 161(7), 652-660. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi089>
- Zheng, D., Macera, C. A., Croft, J. B., Giles, W. H., Davis, D., & Scott, W. K. (1997). Major depression and all-cause mortality among white adults in the United States. *Ann Epidemiol*, 7(3), 213-218. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(97\)00014-8](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(97)00014-8)
- 건강보험심사평가원. (2021). 생활 속 질병·진료행위 통계. 114.
- 국민건강보험공단. (2020). 2020 알고 싶은 건강 생활 정보 54.
- 백인경, & 신철. (2010). 심혈관계질환의 발병 위험을 선별할 수 있는 걱정 허리둘레의 임계점. *대한지역사회영양학회지*, 15(2), 275-283.
- 이신형, 최현호, 김승희, & 이정운. (2021). 12년 이상의 기간 동안 우울 궤적과 한국 노인 사망률과의 연관성. *Korean Journal of Health Promotion*, 21(2), 45-55.
- 이진규, 선우성문, 최문정, 김동하, 박규민, 고준석, & 장성만. (2021). 2019년 국내 우울증의 사회경제적 비용 산출. *생물치료정신의학*, 27(3), 237-244.

ABSTRACT

Association between Insomnia and Depression and risk of all-cause mortality

: A population-based prospective cohort study

Youjin Lee

Department of Psychology
Graduate School of Sungshin
Women's University

The purpose of this study was to investigate the influence of insomnia and depression, both independently and combined, on long-term mortality. This study analyzed 20 years follow-up data from a population-based cohort study in Korea, namely the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES).

Participants voluntarily submitted self-report questionnaires, Comprehensive Health Checkup biannually from 2001 to 2020. Of the initial 5,012 participants, data from 3,357 participants with mean age of 48.7 years were included in the analysis. To determine participants' insomnia symptoms, the presence of insomnia symptoms described in the DSM-5 (difficulty initiating sleep, difficulty maintaining sleep, early morning awakening), duration, and frequency were used. Participants who reported more than one of the three symptoms of insomnia at least three times a week for more than three months (or at both baseline and 1st follow-up) were classified as the Insomnia group. To identify participants' depressive symptoms, the Korean version of the Beck Depression Inventory-I (BDI-I) was used. A score of 24 was used as a cutoff point for clinically significant depressive symptoms, and participants with a score of 24

or higher were categorized as experiencing depressive symptoms. To control for other covariates that may affect mortality, demographic information (age, sex, marital status, education, monthly family income), lifestyle (alcohol use, smoking, exercise), medical history (diabetes, cancer, cardiovascular disease, hyperlipidemia) were also included in the analysis. Mortality data were collected from the Statistics Korea (KOSTAT) and combined with the original dataset.

Cox Proportional-Hazards model of Python ("Lifelines" package) was used to predict mortality of the following four groups: no insomnia or depression (Healthy), Insomnia-only, Depression-only, and Both-Insomnia-and-Depression group. After controlling for other covariates that could affect mortality (demographic factors, lifestyle, medical history), insomnia and depression were associated with an increased hazard ratio (HR) for all-cause mortality. Although the HR was not significantly different between the Healthy and Depression-only groups, the risk of death was 1.7 times higher in the Insomnia-only group compared to the Healthy group (HR, 1.74; 95% CI, 1.19–2.55; $p=.005$), and 3.8 times higher in Both-Insomnia-and-Depression group (HR, 3.77; 95% CI, 1.60–8.89; $p=.002$).

The study considered insomnia and depressive symptoms together to determine their relationship with all-cause mortality. The results showed that having insomnia symptoms was associated with an increased risk of mortality, especially when combined with the depressive symptom, with a sharply increased risk compared to all other groups. With the prevalence of insomnia and depression steadily increasing in the modern world, this study will highlight the need for early detection and appropriate therapeutic intervention for both conditions.

Supplementary Material

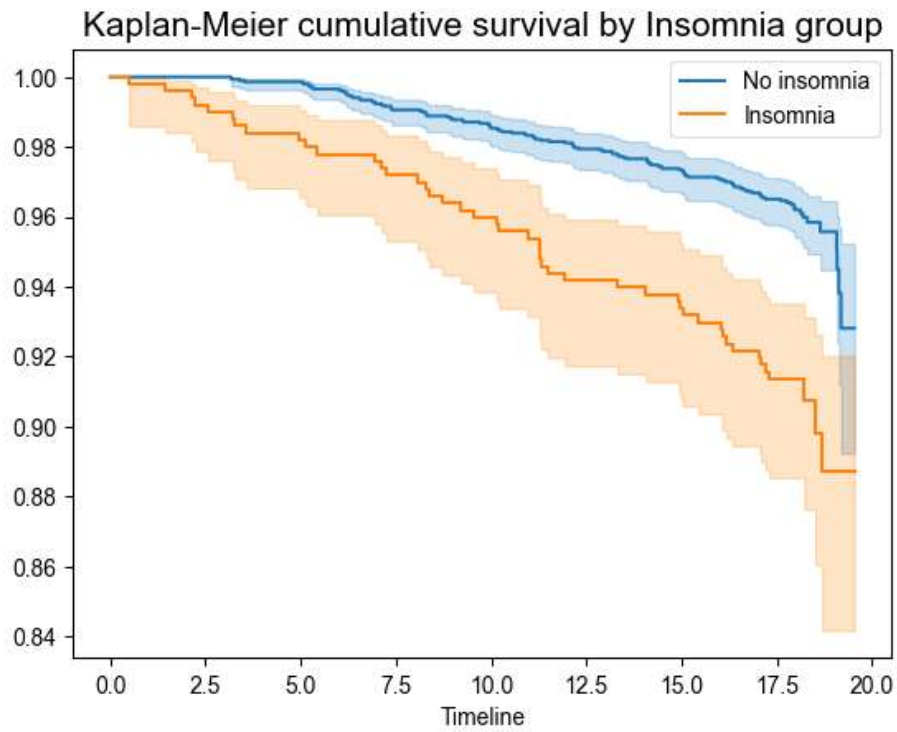
Table

[Supplementary Table 1] Cox Proportional-Hazards model of the effects of insomnia symptom on mortality	66
[Supplementary Table 2] Cox Proportional-Hazards model of the effects of depressive symptom on mortality	68

Figure

[Supplementary Figure 1] Kaplan-Meier curve of two groups divided by insomnia symptom	65
[Supplementary Figure 2] Kaplan-Meier curve of two groups divided by depressive symptom	67

[Supplementary Figure 1] Kaplan–Meier curve of two groups divided by insomnia symptom



	0.0	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	17.5	20.0
No insomnia									
At risk	2859	2859	2855	2832	2817	2800	2783	2454	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	305	2746
Events	0	0	4	27	42	59	76	100	113
Insomnia									
At risk	498	494	489	484	478	469	465	379	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	76	452
Events	0	4	9	14	20	29	33	43	46

[Supplementary Table 1] Cox Proportional-Hazards model of the effects of insomnia symptom on mortality

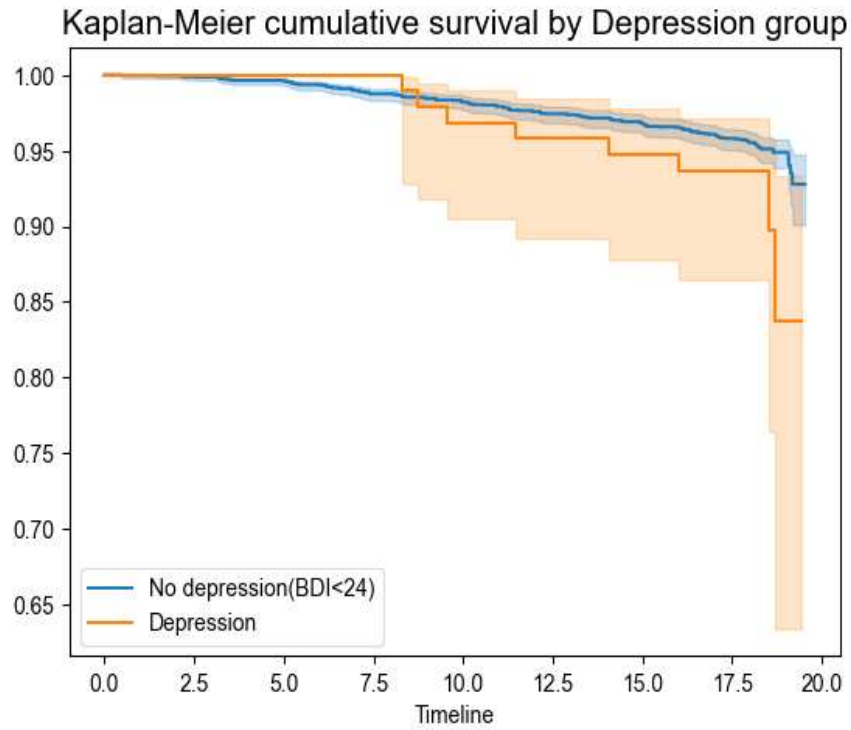
	No insomnia	Insomnia
Total, n	2,856	496
Case, n	113	46
Person-year	17.79	17.37
Model 1	1	2.34***
Model 2	1	1.88***

*** $p < .001$.

Model 1: crude model

Model 2: adjusted for age, sex, disease (CVD, cancer, hyperlipidemia, diabetes), marital status, income, education, lifestyle (smoking, drinking, exercise)

[Supplementary Figure 2] Kaplan–Meier curve of two groups divided by depressive symptom



No depression(BDI<24)									
At risk	3262	3258	3249	3221	3203	3178	3158	2753	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	372	3111
Events	0	4	13	41	59	84	104	137	151
Depression									
At risk	95	95	95	95	92	91	90	80	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	9	87
Events	0	0	0	0	3	4	5	6	8

[Supplementary Table 2] Cox Proportional-Hazards model of the effects of depressive symptom on mortality

	No depressoion (BDI<24)	Depression
Total, n	3257	95
Case, n	151	8
Person-year	17.72	17.75
Model 1	1	1.32
Model 2	1	1.23

Model 1: crude model

Model 2: adjusted for age, sex, disease (CVD, cancer, hyperlipidemia, diabetes), marital status, income, education, lifestyle (smoking, drinking, excercise)