

## 섬망의 치료에 대한 Quetiapine과 Haloperidol의 전향적 개방형 연구

최학규\*<sup>†</sup> · 박병선\* · 이현정\* · 최진숙\* · 조경형\* · 신영민\*

### A Prospective and Open-Label Trial of Quetiapine and Haloperidol in the Treatment of Delirium

Haggyu Choi, M.D.,\*<sup>†</sup> Byoungsun Park, M.D.,\* Hyunjung Lee, M.D.,\*  
Jinsook Choi, M.D.,\* Kyeonghyeong Jho, M.D.,\* Youngmin Shin, M.D.\*

**연구목적 :**

본 전향적 개방형 연구는 섬망에 대한 quetiapine과 haloperidol의 효과와 안전성을 평가하기 위하여 시행되었다.

**방 법 :**

DSM-IV에 의하여 섬망으로 진단된 40명(quetiapine군 19 ; haloperidol군 21)을 대상으로 순차적으로 quetiapine과 haloperidol을 투여하였다. 약물의 1차적 효과를 평가하기 위하여 한국판 섬망 평가 척도를 매일 일주일간 시행하고, 약물에 의한 2차적 효과와 안전성을 평가하기 위해 전반적 임상 인상-심각도, 한국판 간이정신상태검사, 약물에 의한 추체외로 증상 평가 척도를 각각 연구 시작시와 7일째에 시행하였다. 자료의 수집은 2004년 11월부터 2005년 6월까지 이루어졌다.

**결 과 :**

연구 기간 동안 두 군 모두 한국판 섬망 평가 척도의 점수가 유의하게 감소하였으며, 두 군간의 평균 척도 점수는 유의한 차이가 없었다. 두 약물에 대한 치료 반응율에서도 유의한 차이가 없었다. 연구 기간 동안 임상적으로 심각하거나 위험한 부작용은 관찰되지 않았다.

**결 론 :**

본 연구 결과 섬망의 치료에 있어서 quetiapine은 haloperidol과 대등한 효과와 안전성을 보였다. 기존의 연구에서 haloperidol은 장기 복용시 운동성 부작용을 유발할 가능성이 크다고 알려져 있으므로, 그러한 부작용이 적다고 알려진 quetiapine이 장기간 지속될 수 있는 섬망의 치료에 있어 haloperidol을 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

**중심 단어 :** 섬망 · Quetiapine · Haloperidol.

\*서울의료원 정신과학교실  
Seoul Medical Center, Department of Psychiatry, Seoul, Korea

<sup>†</sup>Corresponding author

## 서론

섬망은 자문정신의학 분야에서 우울증 다음으로 흔히 접하게 되는 신경정신과적 증후군으로서 광범위한 인지 기능의 장애와 정신병증, 수면각성 주기의 장애, 지각의 장애, 사고의 장애, 언어 기능의 장애, 기분의 불안정성 등의 다양한 증상을 특징으로 한다.<sup>1)</sup> 평균적으로 일반 병동에 입원해 있는 환자 중의 18%에서 섬망의 발생을 보고하고 있으며, 코호트 연구에 따르면 Cameron 등<sup>2)</sup>은 섬망의 유병률을 노인, 심장 수술 후, 물질의 금단이나 인지 기능의 장애를 동반하는 경우, 화상이나 말기 암 환자 등의 특수한 상황을 고려하여 8~80%까지 보고하고 있다.<sup>3)</sup> 몇몇 임상가들은 섬망의 이환율을 노인 환자의 병원 관리(hospital care)의 질적 표지자로 제안하기도 하였으며,<sup>4)</sup> 섬망과 관련하여 입원 기간 동안의 사망률은 11~65%에 이르고, 재원 기간이 길어질수록 사망률도 더욱 높아지게 된다.<sup>5)</sup>

통상적으로 섬망의 증상은 3~5일 정도의 경과를 지나 많은 변이성을 지니고 있다. 심각한 내외과적 질환을 가진 환자의 경우에는 6~8주까지도 증상이 지속되며, 완전한 증상의 관해를 보이지 않은 채 퇴원한 환자에서는 15%에서 6개월까지도 부분적인 증상이 지속된다고 하였으며,<sup>6)</sup> McCusker 등<sup>7)</sup>에 의하면 섬망의 진단 후에 주의력, 지남력, 기억력의 장애를 위시한 개별적인 증상은 12개월까지도 지속될 수 있다고 한다. 이와 관련하여 섬망 환자에 대한 조기 진단과 조기 치료가 좋은 예후에 기여한다고 강조하였다.

섬망의 병태생리학적 가설에 의하면, 세로토닌과 글루타메이트, GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid) 등도 중요한 역할을 한다고 알려져 있지만, 일반적으로는 내인성 도파민 활성의 증가와 아세틸콜린 활성의 감소가 섬망의 증상의 발현에 기여한다고 알려져 있다. 수술 동안의 스트레스로 인해 도파민이 증가하면 수술 후 초조와 망상을 유발하며, 이와 유사하게 아세틸콜린의 감소는 지남력 저하, 기억력 감소, 환청 등을 유발한다.<sup>8)</sup>

섬망의 주요 신경전달물질인 도파민을 억제하면 섬망에 치료 효과를 가진다고 알려져 있다. 즉, 항정신병제, 특히 haloperidol의 효과는 이미 오랜 기간을 통해서 입증되어 왔으며, 낮은 항콜린성 부작용을 가지고 있어 최근까지도 섬망의 일차치료제로 선택되어 가장

많이 사용되고 있다.<sup>9)</sup> 하지만 haloperidol을 위시한 정형 항정신병제들이 가지고 있는 추체외로 부작용은 약물을 복용하는 환자의 75~95%에서 보고 되고 있으며,<sup>10)</sup> 특히 섬망에 취약한 노인과 심각한 내과적 질환을 동반하고 있는 환자들에게는 더욱 빈번하다.<sup>11)</sup> 정형 항정신병제의 부작용을 줄인 새로운 약물의 개발이 요구되었고, 1960년대에 clozapine의 개발 이후 risperidone, olanzapine, quetiapine 등의 비정형 항정신병제들이 개발되어 사용되어지고 있고, 이들은 추체외로 부작용이 훨씬 적다.<sup>12)</sup>

이에 따라, 많은 임상가들이 섬망의 치료에 비정형 항정신병제를 도입하려는 시도가 증가하는 추세이며, risperidone,<sup>13-15)</sup> olanzapine,<sup>16,17)</sup> quetiapine에<sup>18-20)</sup> 대한 연구가 활발히 보고 되고 있다. 이 중 quetiapine은 세로토닌 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, 히스타민 H<sub>1</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  수용체 등과 같은 여러 수용체에 길항제로 작용하는데, 특히 5-HT<sub>2A</sub>와는 높은 친화성을 갖고 있고, D<sub>2</sub> 및 시그마 수용체와는 중등도의 친화성이 있으며, D<sub>1</sub> 수용체와의 친화성은 낮은 편이다. 그러나 quetiapine은 clozapine, olanzapine과는 달리 아세틸콜린성 무스카린 수용체에 뚜렷한 친화성이 없어서<sup>21,22)</sup> 이론적으로는 인지기능에 영향을 덜 주므로 더 나은 치료제일 수 있다.

본 연구는 비정형 항정신병제중 추체외로증상의 발현율이 낮으며 강한 진정 작용을 가지는 quetiapine을 선택하여 이의 임상적 효과와 안전성을 현재 표준 치료제인 haloperidol과 비교 연구하고자 하였으며, 또한 효과가 있다면 임상적인 적정용량을 알아보고자 하였다.

본 연구를 통해 향후 섬망 환자의 치료에 있어서 임상적인 치료지침을 제시할 뿐만 아니라 정신과 자문의뢰에 의한 진료의 질을 높이는 데 기여하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 2004년 11월부터 2005년 6월까지 서울 의료원에 입원한 환자 중 정신과에 자문 의뢰된 환자들을 대상으로 하였다.

자문의뢰를 받은 정신과 의사의 방문후 정신장애 진단통계편람 제 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, 이하 DSM-IV)<sup>23)</sup>에

의하여 섬망으로 진단되고 연구 개시일에 시행한 한국판 섬망 평가 척도(Korean version of Delirium Rating Scale ; 이하 K-DRS)<sup>24,25)</sup> 점수가 13점 이상인 환자 41명을 연구에 포함시켰다. 연구 대상을 평가하기 전에 연구의 목적과 방법에 대해 설명한 후 연구 참가 동의서를 받았으며, 서면으로 동의서를 받을 수 없는 경우는 구두 동의를 받고 시행하였다. 연구시점 기준 한 달 내에 항정신병제를 투여 받았거나 다른 정신병적 장애가 동반된 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

## 2. 연구방법

### 1) 약물투여

대상 환자들에게 경구형 haloperidol과 quetiapine을 연구 등록 순으로 순차적으로 할당하여 투여하였다. 약물의 시작 용량과 최고 용량은 임상 양상에 따라 치료를 담당할 정신과 의사가 조절하였으며, 연구 기간 동안에는 시험 약물 이외의 다른 항정신병제나 benzodiazepine 계열의 약물은 투여하지 않았다.

### 2) 섬망의 평가

섬망의 중증도의 변화를 평가하기 위하여 K-DRS를 사용하였다. K-DRS는 정신과 의사가 평가하는 척도로서 10개의 항목으로 구성되어 있으며, 최고 점수는 32점이다. 각각의 항목은 섬망 증상을 0점에서 항목에 따라 2, 3, 4점까지 평가한다. K-DRS는 다양한 절단 점수를 사용할 수 있는데,<sup>24)</sup> 12.5점에서 17.5점 사이 모두 민감도와 특이도가 높은 편이므로, 본 연구에서는 기존의 논문에서 흔히 사용한 13점을 절단 점수로 사용하였다. 즉, K-DRS 점수가 13점 미만으로 감소할 때를 치료 반응으로 정의하였다.

자문의뢰를 받은 정신과 의사 이외의 다른 한 명의 정신과 의사가 환자의 치료약물에 대한 정보 없이 연구 개시일로부터 일주일간 매일 같은 시간에 방문하여 평가하였고, 1주일 이내에 K-DRS 점수가 13점 미만으로 감소하지 않는 경우에는 그 후 1주일 단위로 연속 평가하였다. 섬망의 증상이 밤에 더 악화되고 하루 중에도 수시로 변할 수 있으므로 같은 시간의 저녁에 방문하여 적어도 24시간의 기간을 근거로 평가하였다.

### 3) 기타 평가 도구

인지기능의 장애를 평가할 때 가장 보편적으로 사용

하는 한국판 간이정신상태검사(Mini Mental State Examination-Korean version ; 이하 MMSE-K)<sup>26)</sup>를 연구 개시일과 연구 1주일째에 시행하였고, 약물 간의 질병 중증도를 평가하고 비교하기 위해 전반적 임상 인상-심각도(Clinical Global Impression-Severity ; 이하 CGI-S)<sup>27)</sup>를 연구 개시일과 연구 1주일째에 시행하였다.

약물의 안전성과 부작용을 평가하기 위해 혈압, 맥박, 호흡수 등의 활력징후를 조사하였고, 약물에 의한 추체외로증상 평가 척도(Drug Induced ExtraPyramidal Symptoms Scale ; 이하 DIEPSS)<sup>28)</sup>를 연구 개시일과 연구 1주일째에 시행하여 각각 비교하였다. DIEPSS는 항정신병제 치료를 하는 동안에 일어나는, 추체외로 증상의 심각도를 평가하기 위한 척도이며, 개별적 항목 8개(걸음걸이, 운동완만, 침흘림, 근육 경직, 진전, 정좌불능증, 근긴장이상, 운동곤란증)와 포괄적 항목 1개(전체적 심각도)로 구성되어 있으며, 각 항목은 0점에서 4점까지 평가하며 최고 점수는 36점이다. 본 연구에서는 섬망의 특성상 사지 강박이 되어 있는 경우를 포함하여 DIEPSS의 모든 항목을 평가할 수 없어서 포괄적 항목인 전반적 심각도만을 두 군간에 최종적으로 비교하였다.

## 3. 통계처리

통계방법은 Statistical Package for Social Science (SPSS) version 11.5를 이용하여 전산 처리하였으며, 유의수준은 p-value를 0.05이하로 하였다.

대상군의 성별 분포, 진단 분포의 비교는 Fisher's exact test와 Chi-square test를 사용하였으며, 평균 연령의 비교는 independent two sample t-test를 사용하였다. 두 군의 연구 개시일과 종료시의 MMSE-K, CGI-S, DIEPSS의 비교는 independent two sample t-test로 분석하였으며, 각 군에서의 연구 개시일과 종료시의 MMSE-K, CGI-S, DIEPSS의 변화는 2-tailed paired t-test로 분석하였다. 두 군 간의 1주일에 걸친 K-DRS 점수의 변화는 repeated measure ANOVA로 분석하였다.

## 결 과

### 1. 대상군의 특성

2004년 11월부터 2005년 6월까지 41명이 연구에

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of delirium patients

	Haloperidol group (n=21)	Quetiapine group (n=19)	p
Sex			
Male	15 (71.4%)	14 (73.7%)	N.S
Female	6 (28.6%)	5 (26.3%)	
Age* (years)	66.95 ± 15.67	64.47 ± 15.15	N.S
Medical diagnosis			
Cancer	5 (23.8%)	3 (15.8%)	
Post-operation	2 ( 9.5%)	5 (26.3%)	
Cardiovascular disease	3 (14.3%)	1 ( 5.3%)	
Hepatic disease	3 (14.3%)	3 (15.8%)	N.S
Pulmonary disease	2 ( 9.5%)	3 (15.8%)	
Endocrine disease	3 (14.3%)	2 (10.5%)	
Cerebrovascular accident	2 ( 9.5%)	1 ( 5.3%)	
Infection	1 ( 4.8%)	1 ( 5.3%)	

\* : Values represent Mean ± S.D.  
N.S : not significant

등록되었다. 중도 탈락자는 없었으나 quetiapine군으로 등록된 한 명은 일반적 의학적 상태의 호전을 보이지 않고 약 한 달 후에 사망하였기에 자료 수집에서 제외시켰다. 최종적으로 40명이 연구를 완료하였으며 haloperidol 군은 21명, quetiapine군은 19명으로, 두 군 간에 남녀비, 평균 연령, 내과적 진단 분포에서 유의한 차이는 없었다(Table 1).

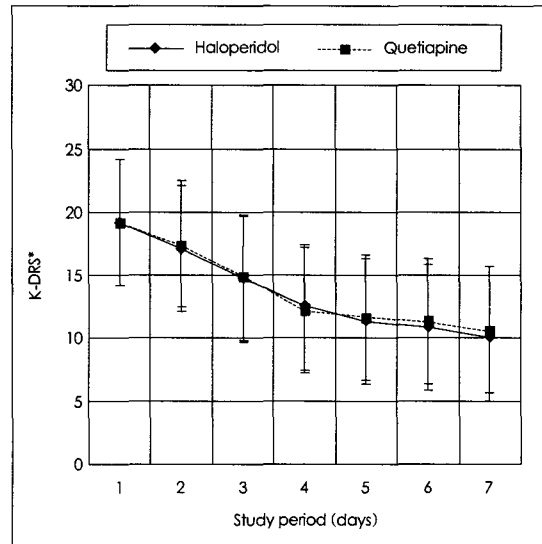
## 2. 투여된 약물용량

연구 기간 동안 투여되는 약물의 용량은 임상 양상에 따라 조절하였으며, 각 군의 평균 시작 용량은 haloperidol군이 1.69 ± 1.28mg/day, quetiapine 군이 39.47 ± 12.68mg/day, 평균 최대 용량은 haloperidol군이 3.23 ± 2.29mg/day, quetiapine 군이 115.79 ± 70.81 mg/day, 그리고 7일째의 평균 용량은 haloperidol군이 2.46 ± 2.33mg/day, quetiapine군이 89.47 ± 78.31 mg/day 이었다.

## 3. 치료 효과의 평가

섬망의 증상을 처음 보이기 시작하여 자문의가 임상 평가를 한 시점까지의 기간을 살펴보면 전체 평균은 2.68 ± 1.76일(n=40)이고, haloperidol 군이 2.24 ± 1.81일(n=21), quetiapine 군이 3.16 ± 1.61일(n=19)로 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다( $t = -1.69$ ,  $df = 38$ ,  $p = 0.1$ ).

K-DRS 점수는 연구 시작 시점에서 두 군의 평균이 19.15 ± 2.66 이었으며, 각 군의 평균은 haloperidol군



**Fig. 1.** Clinical response over 7 days in subjects treatment with haloperidol or quetiapine. K-DRS\* : Korean version of delirium rating scale.

이 19.14 ± 1.65, quetiapine군이 19.16 ± 3.50으로 유의한 차이는 보이지 않았다( $t = -0.18$ ,  $df = 38$ ,  $p = 0.99$ ).

연구 기간동안 두 군 모두에서 시간변화에 따라 K-DRS 점수는 통계학적으로 유의하게 감소하였고( $F = 107.11$ ,  $df = 6, 33$ ,  $p < 0.01$ ), 연구 7일째의 K-DRS 점수는 두 군의 평균이 10.30 ± 3.55이며, haloperidol군이 10.00 ± 2.26, quetiapine군이 10.63 ± 3.55로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다( $F = 0.095$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.76$ ) (Fig. 1).

**Table 2.** Clinical data of mean score changes over time

	Baseline	1 Week	p <sup>†</sup>
CGI-S <sup>†</sup>			
Haloperidol group (n=21)	5.00±0.84	2.57±0.87	<0.001
Quetiapine group (n=19)	4.84±1.01	2.63±0.96	<0.001
p*	N.S	N.S	
MMSE-K <sup>§</sup>			
Haloperidol group (n=21)	13.10±4.49	19.48±3.56	<0.001
Quetiapine group (n=19)	16.16±5.87	20.47±3.94	<0.001
p*	N.S	N.S	

p\*: comparison between two groups

p<sup>†</sup>: comparison between baseline and 1week of each group

CGI-S<sup>†</sup>: Clinical global impression - Severity

MMSE-K<sup>§</sup>: Mini mental state examination - Korean version

N.S: not significant

**Table 3.** Mean score change over time of DIEPSS<sup>†</sup>

	Baseline	1 Week	p <sup>†</sup>
DIEPSS <sup>†</sup>			
Haloperidol group (n=21)	1.29±0.56	1.24±0.54	N.S
Quetiapine group (n=19)	1.37±0.83	1.37±0.60	N.S
p*	N.S	N.S	

p\*: comparison between two groups

p<sup>†</sup>: comparison between baseline and 1week of each group

DIEPSS<sup>†</sup>: Drug Induced ExtraPyramidal Symptoms Scale-Overall Severity

N.S: not significant

CGI-S의 연구 시작 시점에서 연구 7일째까지의 평균 척도 총점의 변화는 haloperidol군이 5.00±0.84에서 2.57±0.87로 유의하게 감소하였고(t=14.91, df=20, p<0.001), quetiapine군이 4.84±1.01에서 2.63±0.96으로 유의하게 감소하였으며(t=10.50, df=18, p<0.001) 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

MMSE-K의 연구 시작 시점에서 연구 7일째까지의 평균 척도 총점의 변화는 haloperidol군이 13.10±4.49에서 19.48±3.56으로 유의하게 증가하였고(t=-8.61, df=20, p<0.001), quetiapine군이 16.16±5.87에서 20.47±3.94로 유의하게 증가하였으며(t=-4.74, df=18, p<0.001) 두 군 간에 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

연구 개시후 첫 7일간의 치료 반응율을 살펴보면 haloperidol군이 18(85.7%)명, quetiapine군이 17(89.5%)명으로 두 군 간의 유의한 차이는 없었으며( $\chi^2=0.129$ , df=1, p=0.72), 치료에 반응하는 평균 기간도 haloperidol군이 4.55±1.82일(n=18), quetiapine군이 4.35±1.17일(n=17)로 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(t=0.389, df=33, p=0.7).

## 4. 안전성의 평가

### 1) 활력 징후

수축기혈압 및 확장기혈압, 맥박, 호흡수는 연구약 투여 전에 치료군 간에 차이가 없었다. 수축기혈압의 연구 시작 시점에서 연구 7일째까지의 변화는 haloperidol군이 135.24±12.50mmHg에서 125.71±16.30mmHg으로 유의한 감소가 있었고(p=0.009), quetiapine군은 132.11±13.16mmHg에서 127.90±16.19mmHg로 감소하는 경향을 보였으나 유의한 차이가 없었으며(p=0.15), 확장기혈압의 연구 시작 시점에서 연구 7일째까지의 변화는 haloperidol 군이 88.10±8.73mmHg에서 79.05±12.61mmHg로 유의한 감소가 있었고(p=0.001), quetiapine군은 82.63±8.00mmHg에서 81.05±10.49mmHg로 감소하는 경향을 보였으나 유의한 차이가 없었다(p=0.62). 혈압의 변화는 양군 간에 차이가 없는 것으로 분석되었으며 혈압의 감소는 임상적으로 큰 의미가 없었다. 맥박과 호흡수의 변화는 통계적 유의성이 없었다.

### 2) 부작용

두 군 모두에서 연구 전 기간에 걸쳐 심하거나 치명적인 부작용은 발생하지 않았다. 약물로 인한 부작용을 평가하는 척도인 DIEPSS-Overall Severity의 연구 시작 시점에서 연구 종료까지의 평균 척도 총점의 변화는 haloperidol군이 1.29±0.56에서 1.24±0.54으로, quetiapine군이 1.37±0.83에서 1.37±0.60으로 유의한 차이가 없었으며, 두 군 간에도 유의한 차이가 없었다(Table 3).

## 고 찰

최근 새롭게 개발된 비정형 항정신병제를 섬망의 치료에 도입하고 있다. 이에 저자들은 전통적 치료제인 hal-

operidol과 비정형 항정신병제의 하나인 quetiapine을 직접적으로 비교하기 위하여 전향적 개방형 연구를 실시하였다.

본 연구에서 haloperidol과 quetiapine은 임상효과면에서 둘 다 효과적이었으나 두 약물간에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

섬망의 치료효과는 섬망증상 자체의 평가도구인 K-DRS와 일반적 정신증상을 평가하는 CGI-S, 섬망의 주요 증상인 인지기능장애의 변화를 평가하는 MMSE-K를 사용하여 측정하였다.

섬망을 평가하는 도구로는 Delirium Rating Scale(이하 DRS),<sup>25)</sup> Memorial Delirium Assessment Scale(이하 MDAS),<sup>29)</sup> Confusion Assessment Method,<sup>30)</sup> Delirium Symptom Interview,<sup>31)</sup> D-scale,<sup>32)</sup> Global Accessibility Rating Scale<sup>33)</sup> 등이 있으며, 이 중 섬망의 중증도를 평가할 수 있는 도구로는 DRS와 MDAS 등이 있다. MDAS는 섬망 증상을 몇 시간마다 반복적으로 측정하여 섬망의 중증도 변화를 평가할 목적으로 만들어졌고 진단을 위한 항목은 포함되어 있지 않다. 앞서 나열한 평가 도구들 중 섬망의 진단 및 중증도를 동시에 객관적으로 평가할 수 있는 도구로 1988년에 Trzepacz 등<sup>25)</sup>이 개발한 DRS를 들 수 있다. 현재 이 도구는 섬망의 진단과 중증도 평가를 위한 도구로서 가장 널리 사용되고 있고, 영어권을 제외한 9개국의 언어로 번역되어 있다. 이 도구는 평가자간의 신뢰도가 높았고, 민감도와 특이도에서도 높은 점수를 받았으나 사용된 이후 몇 가지 문제점이 밝혀져 현재는 이를 보완한 Delirium Rating Scale-Revised-98(이하 DRS-R-98)<sup>34)</sup>이 개발되어 사용되어지고 있다.

Mittal 등<sup>13)</sup>은 risperidone의 섬망의 치료 연구에서 DRS 점수를 연구 시작시 25.2±0.9에서 종료시 11.3±1.5로 보고하였고, Parellada 등<sup>14)</sup>은 역시 risperidone의 섬망의 치료 연구에서 DRS 점수를 연구 시작시 22.5±4.6에서 종료시 6.8±7.0으로 보고하였다. Kim KS 등<sup>17)</sup>은 olanzapine을 사용한 예비적 연구에서 DRS 점수를 치료 전 20.0±3.6에서 치료 후 9.3±4.6으로 보고하였고, Sasaki 등<sup>19)</sup>은 quetiapine을 사용한 연구에서 DRS-J(DRS-Japanese version)점수를 치료 전 18.1±4.2에서 치료 후 9.3±1.6으로 보고하였다. 이는 본 연구에서 두 군의 평균 K-DRS 점수가 연구 시작시 19.15±2.66에서 종료시 10.30±

2.92로 감소한 것과 비교하면 비교적 비슷한 결과를 보이고 있다고 할 수 있다. 하지만 Schwartz 등<sup>18)</sup>이 quetiapine과 haloperidol을 후향적으로 비교 연구한 바에 의하면 치료 전과 치료 후의 DRS 점수가 quetiapine군이 20.9에서 2.7로, haloperidol군이 18.5에서 3.1로 감소한 것과 비교할 때는 다소 차이를 보인다. 이러한 차이는 연구 대상의 차이, DRS와 K-DRS의 난이도 차이, 각 집단의 표본수, 각 연구 대상의 중증도 차이 등이 기여하였으리라고 생각된다. 또한 Trzepacz<sup>25)</sup>의 연구에서 섬망군에서 DRS 평균은 23.0±4.8이고, 이양현 등<sup>24)</sup>의 연구에서 K-DRS 평균은 23.4±3.9로 본 연구의 연구 시작시의 K-DRS 점수와는 다소 차이를 보인다. 이는 본 연구 집단의 중증도 차이, 그리고 섬망의 증상을 처음 보이기 시작하여 자문의가 임상평가를 하게 되는 시점까지의 기간이 두 군의 평균이 2.68±1.76일(n=40)로 본 연구에 참가한 다수의 환자군에서 섬망의 자연 경과상 어느 정도의 증상의 호전을 보이기 시작하는 시점에서 연구에 참여하게 되어 시작시의 K-DRS 점수가 두 연구결과와 비교할 때 다소 낮았으리라고 생각된다.

K-DRS 점수는 haloperidol군과 quetiapine군 모두에서 시간변화에 따라 유의한 감소를 보였으며, 두 군간 비교한 결과도 유의한 차이가 없었다. 또한 CGI-S 점수도 약물치료후 두 군 모두에서 유의하게 호전되었으며, MMSE-K 점수도 연구 기간 동안 두 군 모두에서 유의하게 호전되었다.

Quetiapine은 정형 항정신병제에 비해 추체외로증상의 발현율이 낮으며 강한 진정 작용을 특징으로 하는 비정형 항정신병제 중 하나로서 섬망의 치료에 최근 자주 시도되고 있다. Schwartz와 Masand<sup>18)</sup>는 섬망의 증상을 가지고 있는 22명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구결과를 보고하였다. 환자들에게 quetiapine(평균 211.4mg/day) 또는 haloperidol(평균 3.4mg/day)을 투여하여 각각 11명 중 10명에서 DRS 점수가 50% 이상 감소하는 호전을 보였는데, quetiapine 이 haloperidol 보다 내약성이 우수하였다. Torres 등<sup>20)</sup>은 quetiapine 25mg과 50mg으로 섬망을 성공적으로 치료한 두 증례를 보고하여 낮은 농도의 quetiapine으로 섬망의 치료가 가능함을 밝혔다. 국내에서는 아직 섬망에 사용되는 quetiapine의 용량이 보고된 바가 없는데, 본 연구에서 quetiapine은 평균 시작 용량 39.47±12.68

mg/day, 평균 최대 용량 115.79±70.81mg/day로서, 600~800mg 이상을 요하는 정신분열병이나 양극성 장애에 비해 아주 적은 용량으로도 효과적이었다.

Sasaki 등<sup>19)</sup>은 12명의 환자를 대상으로 한 전향적 개방형 연구에서 quetiapine이 빠른 효과의 발현과 낮은 부작용의 발생을 보이므로 향후 haloperidol을 대신하여 섬망의 치료에 쓰일 수 있을 것이라고 하였다. 본 연구에서는 quetiapine은 haloperidol과 동등한 치료 효과를 보였다(Table 2). 그러나, 부작용면에서 유의한 차이를 보이지는 않았으며(Table 3), 효과 발현까지의 시간도 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

본 연구는 quetiapine이 섬망의 치료에 있어서 haloperidol과 동등한 효과를 가지고 또한 더 우수한 내약성을 가질 것이라는 가정 하에 연구를 진행하였으나 haloperidol군과 비교하여 quetiapine군이 부작용 면에서 더 우수한 내약성을 가지지는 않았다. 이는 연구에 포함된 대다수의 환자군이 연구를 종료할 때까지의 기간이 1주일 내외인 것을 고려하면 통상적으로 비정형 항정신병제가 정형 항정신병제보다 우수한 내약성을 가지는 장점을 짧은 연구 기간을 통해 입증할 수 없었을 것으로 생각된다.

부작용은 각종 활력 징후와 일반적 임상소견 변화 그리고 추체외로 부작용을 통해 관찰하였다. 우선 전반적 심각도로 평가한 추체외로증상은 두 약물간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 사지 강박동의 이유로 전 항목을 평가하기가 어려우므로, 본 연구에서는 연구에 포함된 모든 환자를 평가하기 위하여 DIEPSS 항목 중에서 전반적 인상을 가지고 평가하는 전반적 심각도만을 사용하였는데, 연구 시작 시점에서 연구 종료까지의 평균 척도 총점의 변화는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 또한 보고되거나 관찰된 심각하거나 위험한 부작용은 없었다. 단지 Quetiapine을 투여받던 82세 여자환자가 사망한 예가 있었다. 환자는 대장암으로 진단되어 회장조루술(ileostomy) 시행 후 섬망이 나타났었는데, 연구 기간 중 경과의 호전을 보이지 않았고 일반적 의학적 상태의 악화로 인해 약 한 달 후에 사망하였다. 사망시까지 섬망 증상이 지속되어 quetiapine 100mg을 계속 투여하고 있었으나 내과 담당의사의 의견에 의하면 임상적인 인과관계로 보아 약에 의한 부작용은 아닌 것으로 판단되었고 이에 본 연구의 결과 처리에서 제외시켰다. 그러나 이러한 내용은 향후 많은 임상 경

험과 대규모 환자를 대상으로 한 연구를 지켜볼 필요가 있다.

본 연구에서의 몇 가지 제한점으로는 첫째, 연구 기간 이후의 장기적 효과에 대한 평가가 시행되지 않았다는 것이다. 섬망의 개인적인 증상은 수개월까지도 보고 되어지고 있어<sup>6,7)</sup> 그런 관점에서 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기연구를 통해 두 약물의 효과의 검증이 필요하다고 본다.

둘째, 본 연구에서 사용한 절단점이 K-DRS에서 제시한 절단점과 다른 절단점수를 사용하였다. 본 연구에서는 이양현 등<sup>24)</sup>에 의해 DRS-R-98을 표준화한 K-DRS를 사용하였다. K-DRS에서는 절단점을 16.5점으로 하였을 때 섬망과 다른 질환군을 구별하는 민감도와 특이도는 각각 96%와 100%이며, 절단점을 12.5점으로 하였을 때는 민감도와 특이도가 각각 100%와 95%라면서, K-DRS의 절단점을 16.5점으로 제시하였으나, 위에서 제시한 민감도와 특이도의 차이가 미미한 것을 고려하여 본 연구는 원저와 다른 연구들에서의 결과를 참고하여,<sup>13-15,19)</sup> 절단점을 13점으로 사용하였다. 연구에 따라서 인구학적 특성이나 대상 환자의 중증도와 같은 다양한 변인을 고려해야 할 필요가 있는 것 같다.

## 결론

일개 종합병원에 입원한 섬망환자 40명을 대상으로 quetiapine과 haloperidol의 치료효과와 안전성을 연구하였다. 본 연구 결과 섬망의 치료에 있어서 quetiapine은 기존의 표준 치료제인 haloperidol과 동등한 효과를 지니고 있으며, 안전하게 임상에서 사용할 수 있음을 확인하였다. 따라서 quetiapine은 다른 비정형 항정신병제들에 비하여 섬망의 경과를 악화시킬 수 있는 항콜린성 부작용이 거의 없으므로 추체외로 부작용 등이 문제가 되는 haloperidol의 대체약물로 쓰일 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- 1) Yudofsky SC, Hales RE. Textbook of Neuropsychiatry. 3rd ed, Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997. p.447-470.

- (2) Cameron DJ, Thomas RI, Mulvihill M. Delirium: a test of DSM-III criteria on medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:1007-1010.
- (3) Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry* 1983;140:1048-1050.
- (4) Inouye SK. Delirium: a barometer for quality of hospital care. *Hosp Pract* 2001;36:15-16.
- (5) Van Hemert AM, Van Der Mast RC, Hengeveld MW, Vorstenbosch M. Excess mortality in general hospital patients with delirium: a five year follow up of 519 patients seen in psychiatric consultation. *J Psychosomatic Res* 1994;38:339-346.
- (6) Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed, Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2005. p.1054-1068.
- (7) McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile E. The Course of Delirium in Older Medical Inpatients. *J Gen Intern Med* 2003;18:696-704.
- (8) Cassem NH, Stern TA, Rosenbaum JF, Jellinek MS. *Handbook of General Hospital Psychiatry*. 4th ed, St. Louis: Mosby-Year Book;1997. p.101-122.
- (9) American Psychiatric Association. *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Arlington: American Psychiatric Association;2004. p.29-66.
- (10) Casey DE, Keepers GA. Neuroleptic Side Effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia, In: Casey DE, Christensen AV, editors. *Psychopharmacology: current trends*. New York:Springer;1998. p.74-83.
- (11) Casey DE. Acute extrapyramidal syndrome, In: *Contemporary Use in the Treatment of Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press;1995. p.535-550.
- (12) Leucht S, Pitsehel-Walz G, Abraham K, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side effect of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
- (13) Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Johnson WD, Kennedy RE, Torres RA, Nasrallah HA. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:662-667.
- (14) Parellada E, Baeza I, Pablo JD, Martinez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004;65:348-353.
- (15) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45:297-301.
- (16) Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30:444-449.
- (17) Kim KS, Pae CU, CHAE JH, Bahk WM, Jun TY. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;55:515-519.
- (18) Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2:10-12.
- (19) Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, Sunami T, Inoue T, Denda K, Koyama T. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1316-1321.
- (20) Torres R, Mittal D, Kennedy R. Use of quetiapine in delirium: case reports. *Psychosomatics* 1998;39:422-430.
- (21) 김용식, 강웅구, 김종훈, 김철웅, 신영민, 안용민, 정성훈, 정희연. 비정형 항정신병제의 임상. 서울: 서울대학교 출판부;2004. p.286-305.
- (22) Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? *Psychiatr Q* 2002;73(4):297-311.
- (23) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition, Text Revision, Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- (24) 이양현, 류지안, 김휘중, 이상희. 한국판 섬망 평가 척도의 표준화. *생물치료 정신의학* 2003;9(2):181-190.
- (25) Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988;23:89-97.
- (26) Park JH, Park YN, Ko HJ. Modification of the mini mental state examination for use with the elderly in a non-western society; Part II. cut off points and their diagnostic validities. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991;6:875-882.
- (27) Guy W. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*. Rockville: National Institute of Mental Health; 1976. p.218-222.
- (28) Kim JH, Jung HY, Kang UG, Jeong SH, Ahn YM, Byun HJ, Ha KS, Kim YS. Metric characteristics of the drug-induced extrapyramidal symptoms scale (DIEPSS): a practical combined rating scale for drug-induced movement disorders. *Movement Disorders* 2002;17(6):1354-1359.
- (29) Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen



- K, Passik S. The memorial delirium assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 1999;13:128-137.
- (30) Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-948.
- (31) Albert MS, Levkoff SE, Reily C, Liptzin B, Pilgrim D, Cleary PD, Evans D, Rowe JW. The delirium symptom interview: an interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:14-21.
- (32) Lowey FH, Engelsmann F, Lipowski ZJ. Study of cognitive functioning in a medical population. *Compr Psychiatry* 1973;14:331-338.
- (33) Anthony JC, LeResche LA, Von Korff MR, Niaz U, Folstein MF. Screening for delirium on a general medical ward: the tachistoscope and a global accessibility rating. *Gen Hosp Psychiatry* 1985;7:36-42.
- (34) Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the delirium rating scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:229-242.

## A Prospective and Open-Label Trial of Quetiapine and Haloperidol in the Treatment of Delirium

Haggyu Choi, M.D., Byoungsun Park, M.D., Hyunjung Lee, M.D.,  
Jinsook Choi, M.D., Kyeonghyeong Jho, M.D., Youngmin Shin, M.D.  
*Seoul Medical Center, Department of Psychiatry, Seoul, Korea*

**O**bjectives : This prospective and open-label study was conducted to evaluate the efficacy and safety of quetiapine and haloperidol in patients with delirium.

**Methods** : Forty patients(19 patients in a quetiapine group ; 21 patients in a haloperidol group) with delirium by DSM-IV were treated with flexible doses of open-label quetiapine and haloperidol. To evaluate the primary efficacy of the medication, scores from the Korean version of Delirium Rating Scale(K-DRS) were assessed every seven days and to evaluate the secondary efficacy and safety, scores from the Clinical Global Impression-Severity, Korean Version of Mini-Mental State Examination, and the Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale were assessed at the baseline and the seventh day. Data were gathered from November 2004 to June 2005.

**Results** : K-DRS scores for each group decreased significantly over the study period; however, no significant differences between groups were found. The group-by-time effect was not significant. In addition, there was no significant difference in the frequency of response to drugs between the two groups. No patients reported clinically significant side effects.

**Conclusion** : These data show no significant difference in the efficacy and safety between quetiapine and haloperidol in the treatment of delirium. Since haloperidol has a great possibility of causing an extrapyramidal side effect resulted by previous studies, it is expected that quetiapine, a renowned medication with low side effects, may be a useful alternative agent to haloperidol, the classical antipsychotics, in the treatment of delirium.

**KEY WORDS** : Delirium · Quetiapine · Haloperidol.

---