

Review Article

섬망의 돌봄: 완화의료 영역에서의 진단, 평가 및 치료

서민석·이용주*

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 가정의학과, *가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 완화의학과

Delirium Management: Diagnosis, Assessment, and Treatment in Palliative Care

Min Seok Seo, M.D. and Yong Joo Lee, M.D.*

Department of Family Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, *Department of Palliative Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Delirium is a common symptom in patients with terminal cancer. The prevalence increases in the dying phase. Delirium causes negative effects on quality of life for both patients and their families, and is associated with higher mortality. However, some studies reported that it tends to remain unrecognized in palliative care setting. That may be related with difficulties to distinguish the symptom from others with overlapping characteristics such as depression and dementia, and a lack of knowledge regarding assessment and diagnostic tools. We suggest that accurate recognition with validated tools and early diagnosis of the symptom should be highly prioritized in delirium management in palliative care setting. After diagnosing delirium, it is important to identify and address reversible precipitants such as medication, dehydration, and infection. Non-pharmacological interventions including comfortable environment for the patient and family education are also essential in the management strategy. If such interventions prove ineffective or insufficient to control hyperactive symptoms, pharmacologic interventions with antipsychotics and benzodiazepine can be considered. Until now, low levels of haloperidol remains the standard treatment despite a lack of evidence. Atypical antipsychotics such as olanzapine, quetiapine and risperidone reportedly have similar efficacy with a stronger sedating property and less adverse effect compared to haloperidol. Currently, delirium medications that can be used in palliative care setting require more clinical trials, and thus, clinical guidelines are not sufficiently available. We suggest that it is warranted to develop clinical guidelines based on well-designed clinical studies for palliative care patients.

Key Words: Delirium, Palliative care, Neoplasm, Antipsychotic agents

서론

섬망(Delirium)은 라틴어 ‘*Delirare*’에서 유래된 말로 ‘미친 또는 광란’의 상태를 의미한다. 섬망은 복합적 신경

인지증후군으로 주로 병원에 입원해 있거나 질병이 급격하게 진행되는 중증 내과 질환, 수술 후에 잘 발생하며 진통제나 안정제와 같은 약물, 배뇨관, 정맥혈관 등의 카테터, 병실의 변경, 보청기나 안경의 부재 등 치료 환경과 일상생활의 변화에 의해서도 유발될 수 있다.

Received August 10, 2016, Revised August 23, 2016, Accepted August 23, 2016

Correspondence to: Yong Joo Lee

Department of Palliative Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6289, Fax: +82-2-2258-1903, E-mail: sharp1003@catholic.ac.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

진행성 암환자들에서 있어서는 암 치료 또는 암 관련 합병증으로 발생할 수 있으며 특히 말기암환자에서 더욱 빈번히 나타나는 것으로 보고되고 있다. 섬망이 발생하면 환자와 가족들의 삶의 질이 떨어질 뿐 아니라 환자의 예후에도 좋지 않은 영향을 준다고 알려져 있지만, 실제 진료현장에서 섬망을 진단하고 평가하는 것은 쉽지 않다. 이에 본지에서는 암환자 특히 완화의료 영역에 해당되는 진행성 암환자와 말기암환자를 중심으로 섬망의 정의와 유병률, 평가와 진단 방법, 치료에 대하여 최근 발표된 연구결과들을 중심으로 알아보려고 한다.

본 론

1. 섬망의 정의와 완화의료 영역에서의 유병률

섬망은 뇌에서 기인한 다양한 기질적 기능이상으로 인해 발생하는 신경인지증후군으로 ‘뇌병증’, ‘급성 혼돈상태’, ‘인지기능 부전’ 등의 용어들로 표현되기도 한다(1). DSM-IV의 정의에 따르면 인지기능장애와 함께 주의집중력의 장애, 의식의 변화가 있는 경우 섬망으로 진단할 수 있으며 증상은 수 시간 또는 수 일 안에 나타난다. 섬망은 주로 병원에 입원해 있고 질병이 급격하게 진행되는 시기에 잘 발생하기 때문에 완화의료 영역에서 흔하게 발생하는 의학적 문제이다(2,3). 완화의료 영역에서 섬망의 유병률은 대상 환자군, 환자 수, 환자의 병기, 평가 도구 및 진단 기준의 차이에 따라 각각의 연구들마다 차이를 보이나 약 13~88%로 보고되고 있으며 20~27%의 급성기 병동 유병률보다 높게 나타난다(4). 소아암환자에 대한 연구에 의하면 섬망 유병률은 10% 정도로 성인암환자에 비해 현저히 낮은 수치를 보였다(5). 완화의료 영역에서 섬망의 유병률은 높은 편이며 특히 임종이 가까운 환자들에서 유병률이 증가하

는데 Morita 등이 말기암환자를 대상으로 시행한 연구에서는 90%의 높은 유병률을 보이고 있다(6). 또한, 섬망은 연령과 연관이 있으며 고령 환자에서 잘 발생한다. Uchida등이 65세 이상의 73명의 진행성 암환자를 대상으로 한 연구에서 입원 당시 약 43%의 환자가 섬망이 진단되었고 54%의 환자는 연구진행 중 섬망이 발생한 것으로 보고되었다(7). 완화의료를 받는 환자들에서 섬망이 발생한 경우 임종이 가까운 시기에 발생하는 말기 섬망을 제외하면 30~50%의 환자는 증상이 가역적인 것으로 알려져 있다(8).

2. 섬망의 위험인자와 병태생리

1) 진행성 암환자에서 섬망의 유발인자 및 위험요소: 암환자에서 섬망의 원인은 다양한데 이를 찾아내는 과정이 중요한 이유는 원인이 가역적인지를 확인하기 위해서이다. 원인에 대한 평가 시 많은 요소들을 고려해야 하기 때문에 비슷한 원인에 해당되는 문제들을 분류하는 것이 도움이 될 수 있다. 본지에서는 섬망 발생의 위험인자와 원인을 아래의 표에서 내과적 문제, 전신적인 합병증, 중추신경 장애, 영양결핍, 약물에 의한 독성 총 5개의 그룹으로 구분하였다(Table 1).

2) 섬망 발생과 연관된 메커니즘: 섬망을 유발하는 정확한 메커니즘은 아직 충분히 알려져 있지 않은데 현재까지는 크게 아세틸콜린 결핍으로 특징지어지는 신경전달물질의 불균형과 염증반응의 불균형 두 가지 축으로 나뉘어 진다.

(1) 신경전달물질 가설(Neurotransmitter hypothesis): 아세틸콜린은 정상적인 주의집중, 기억, 각성과 연관이 되어 있는 신경전달물질로 섬망 발생의 핵심적인 요소로 인식되고 있다. 도파민과 세로토닌은 주의집중과 인지 기능에 중요한 신경전달물질로 도파민 D2-D4 수용체의 활성화는 아세틸콜린 분비를 감소시키고 세로토닌의 분

Table 1. Etiological Factors to Be Part of the Assessment for a Correct Management of Delirium.

<ul style="list-style-type: none"> • Medical disorder (e.g., cancer, neurological, cardiac disease, lung disease) • Systemic complications of the medical disorder (e.g., anemia, infections, sepsis, electrolyte abnormalities, glycemic derangements, metabolic disorders, encephalopathy due to hepatic, renal, or pulmonary failure) • CNS disorders (e.g., cerebrovascular disease, infection, vasculitis, CNS tumor, and brain and meningeal metastases) • Nutritional deficiency (e.g., thiamine, folic acid, vitamin B12 deficiency) • Toxicity of drugs (e.g., chemotherapy, biological therapy, opioids, steroids, anticholinergic drugs, psychoactive drugs) and treatment (e.g., radiation)
--

CNS: Central Nervous System.

Source: Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. Curr Psychiatry Rep 2015;17:550.

비는 아세틸콜린의 분비와 연관이 있다(8). 아세틸콜린의 결핍이 발생하는 이유에 대한 유전적인 가설도 제기되고 있다. 말초 대식세포의 alpha 7-cholinergic nicotinic receptors (nAchr)의 활성화는 사이토카인의 합성을 감소시켜 항염효과를 나타내는데, microRNA-6775 (MIR-6775)는 CHRNA7 유전자의 전사를 소거시켜 7-nAchr의 표현을 감소시키게 되고 노인들에서 염증, 신경염증, 섬망을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다(4). 항콜린제는 섬망의 발생과 유의한 상관관계가 있는데 완화의료병동에 입원한 환자를 대상으로 시행한 한 연구에서 항콜린제를 사용할 경우 섬망의 발생률이 40%가량 높은 것으로 밝혀졌다(9). 임상적으로는 저산소증, 감염, 탈수, 전해질 장애 등 진행성 암환자들이 비교적 흔하게 발생할 수 있는 인해 콜린성 활동이 감소할 수 있다.

(2) 염증반응의 불균형(Imbalance of inflammatory response): 염증이 섬망을 유발하는 과정은 다음과 같다. 수술과 같은 외상성 사건이나, 패혈증과 같은 내과적인 문제가 발생할 경우 염증반응이 유도되는데 IL-6 또는 tumor necrosis factor- α 가 말초혈액에서 생성된다. 말초혈액의 염증물질들은 뇌를 통과하여 미세아교세포(microglia)의 활성화를 통해 신경독성을 나타내는 것으로 알려져 있다(8). 이를 차단하기 위한 체내의 면역반응도 함께 일어나게 된다. 항염작용을 하는 사이토카인인 IL-10, 스트레스 호르몬 그리고 아세틸콜린 등은 니코틴 수용체와 함께 면역세포에서 작용한다. 염증과 항염작용은 서로 균형을 이루고 있으나 이러한 평형의 메커니즘이 붕괴되며 염증반응을 유발하고 신경염증(neuroinflammation)으로 확대되며 염증의 전구물질분비가 유도되어 인지 기능저하와 섬망 발생의 위험성을 높이는 것으로 알려져 있다(10). 실제로 높은 C반응 단백질의 수치가 환자의 섬망 발생과 유의한 연관성을 보였으며 동물실험 연구에서는 미세아교세포(microglia)에 있는 COX-1과 말초혈관의 대식세포들에 의한 염증반응 경로의 변화는 인지 기능장애를 유발할 수 있는 것으로 밝혀졌다(11).

(3) 약물유발 섬망: 항암제는 섬망의 발생과 유의한 연관성을 보이는 것으로 알려져 있다. 제한적인 연구이지만 methotrexate, fluorouracil, vincristine, vinblastine, bleomycin, bischloronitrosourea, cisplatin, fosfamide, interferon, asparaginase 그리고 procarbazine 섬망을 유발하는 것으로 알려져 있다(12). 일본에서 166명의 암환자들을 후향적으로 분석한 결과 항암제의 경우 특히 뇌혈류장벽(Brain Blood Barrier)을 통과하는 Capecitabine, Topotecan의 경우 섬망의 발생과 높은 상관관계를 보였다(12). GABA 수용체 효현제,

벤조디아제핀 등 대뇌피질의 GABA활동을 증가시키는 약물들은 피질선조의 글루타메이트톤(corticoatrial glutamatergic tone)을 감소시키는데 이는 시상선조의 GABA의 영향을 억제하여 정신증상이 나타날 수 있다(13). 항콜린제의 경우 선조의 콜린성 내인신경을 억제하며 주로 무스카린 수용체 중 M1 수용체에 작용하는 것으로 보인다. 항콜린제들은 환각을 일으킬 수 있으며 삼가아민(tertiary amine)도 섬망을 유발할 수 있다. Opioid의 경우 복측피개(Ventral Tegmental Area, VTA)영역의 도파민 신경을 간접적으로 활성화시켜 GABA에 의한 도파민의 억제를 약화시키게 되며 선조의 특히 측좌핵(nucleus accumbens)의 도파민 분비를 증가시킨다(13). Glucocorticoid도 섬망을 유발할 수 있는데 고용량의 스테로이드를 장기간 사용하였을 경우 섬망이 발생할 수 있다. 또한 갑작스럽게 스테로이드를 중단하였을 경우에도 저코르티솔증후군(hypocortisol syndrome)과 섬망을 유발할 수 있다(14). 특히 고령의 진행성 암환자가 스테로이드를 처방받는 경우 섬망 발생의 위험성이 5배 높은 것으로 보고되었다(7).

(4) 약물 상호작용에 의한 섬망: 호스피스완화의료로 받는 환자들의 경우 다양한 증상완화를 위해 여러 종류의 약물을 투약 받는 경우가 많다. 약제들의 경우 간 또는 신장에서 대사 및 배설이 이루어지는데 이 중 CYP 2D6와 CYP 3A4는 약 80%의 약제들의 대사와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 서로 같은 대사물을 공유할 경우 약제의 농도가 상승 또는 저하되며 독성이 발생할 수 있는데 codeine, oxycodone, haloperidol, tricyclic antidepressants, SSRI, monoamine oxidase inhibitors 그리고 benzodiazepines 등 완화의료 영역에서 흔히 처방되는 약제들이 이에 해당된다(14). 하지만 동물연구에서 알려진 약물 상호작용은 실제로 환자들에게 처방될 때는 환자의 개인적 약물의 감수성 및 유전적 차이에 의해 다양하게 나타날 수 있어 모든 상황에 적용하기에는 다소 무리가 있다.

3. 섬망의 종류, 진단 및 평가도구

1) 섬망의 종류: 완화의료 영역에서 섬망은 중요하게 고려해야 할 증상임에도 불구하고 한 조사에 따르면 전체 섬망 환자 중 30% 정도만 임상적으로 인식될 정도로 간과되고 있는 증상이다(2). 섬망은 3개의 아형으로 분류될 수 있는데 환자의 정신증상의 특징에 따라서 과잉행동성(hyperactive), 복합성(mixed) 그리고 저활동성(hypoactive)으로 분류된다. 과잉행동성 섬망은 비교적 과활동성의 통제하기 어려운 안절부절 못함, 공격적인 성향을

보이며 저활동성 섬망의 경우 인지/행동/언어기능의 감소 및 저하가 특징적이다. 위의 세 분류가 보편적으로 통용되나 저활동성 섬망의 경우 증상이 뚜렷하게 나타나지 않아서 좀 더 간과되는 경향이 있다. 그러하기에 선별검사나 초기 진단이 적절하게 이루어지지 않으면 치료가 늦어지므로 무엇보다 초기의 정확한 평가가 중요하다(15).

2) 섬망의 진단: DSM (diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) 진단기준: 섬망의 DSM 진단 기준은 기존의 DSM-IV 진단기준에서 2013년 5월 발표된 최신의 진단기준인 DSM-5로 바뀐 내용들을 중심으로 살펴 보겠다. DSM-V 진단 기준의 항목은 기존의 4가지 항목에서 5가지 항목으로 변경되었는데 이 중 진단항목 D는 A, C 진단 항목에 대한 부연설명이다. DSM-IV 진단 기준에서는 의식수준의 변화(예를 들면 주위 환경을 인지할 수 있는 명료함)를 언급하였는데 바뀐 진단 기준에서는 의식이라는 단어를 사용하지 않았다(16). 섬망의 인지기능의 장애에 초점이 맞추어져 정의되었으며 의식수준과 관련된 항목은 삭제되었기 때문에 새롭게 바뀐 진단기준을 적용할 때는 의식수준의 변화로 인해 구두평가가 어려운 인지기능 장애환자들도 결국 집중력 장애라는 해석과 함께 섬망의 진단기준에 적용해야 하는 과제가 남았다. 아래의 표에서 DSM-V의 바뀐 내용

들을 비교해서 제시하였다(Table 2).

3) 섬망의 평가도구들: 섬망의 선별검사 및 중증도의 파악을 위한 다양한 도구들이 고안되었으며 상황에 따라 섬망의 평가 주체가 의료진, 환자, 보호자 등 다양하게 고려될 수 있다. 같은 도구를 이용하는 경우에도 평가자의 경험 및 평가도구의 숙련도에 따라 다른 결과가 나올 수 있다(17). 아래는 완화의료 영역에서 섬망의 평가에 이용되는 대표적인 평가도구들이다.

(1) CAM (Confusion Assessment Method): 섬망의 선별 도구로 DSM-III-Revised에서 고른 9개의 항목으로 구성되어 있다. 10개 이상의 언어로 번역되었으며 온라인상에서 설명서를 구할 수 있다. CAM의 4가지 소항목은 의식의 변화와 변동적인 경과, 부주의, 사고정리장애를 포함한다. CAM의 경우 완화의료병동에 입원한 환자들을 대상으로 섬망의 임상적인 진단보다 높은 진단적인 정확도를 보여 유용한 선별검사도구로 연구되었다(18). 하지만 CAM의 경우 섬망의 중증도를 알 수 없는 단점을 보인다.

(2) Single Question in Delirium (SQiD): 역시 섬망의 선별검사도구이며 환자의 가족이나 친구에게 ‘당신이 생각하기에 (환자의 이름)씨가 최근 더욱 혼돈스러워졌느냐’고 단순히 물어보는 도구이다. ‘네’라고 대답한 경우에는 더욱 세분화된 평가가 필요하다. SQiD는 정신과적

Table 2. Comparing DSM Classifications of Delirium.

DSM V	DSM IV
A. Disturbance in <i>attention</i> (i.e., reduced ability to direct, focus, sustain, and shift attention) and awareness (reduced <i>orientation to the environment</i>).	A. Disturbance of consciousness (i.e. reduced clarity of awareness of the environment) with reduced ability to focus, sustain or shift attention.
B. The disturbance develops over a short period of time (usually hours to a few days), <i>represents an acute change from baseline attention and awareness</i> , and tends to fluctuate in severity during the course of a day.	B. A change in cognition or the development of a perceptual disturbance that is not better accounted for by a pre-existing, established or evolving dementia.
C. An additional disturbance in cognition (e.g. memory deficit, disorientation, language, visuospatial ability, or perception).	C. The disturbance develops over a short period of time (usually hours to days) and tends to fluctuate during the course of the day.
D. <i>The disturbances in Criteria A and C</i> are not better explained by a pre-existing, established or evolving neurocognitive disorder and <i>do not occur in the context of a severely reduced level of arousal such as coma</i> .	D. There is evidence from the history, physical examination or laboratory findings that the disturbance is caused by the direct physiological consequences of a general medical condition.
E. There is evidence from the history, physical examination or laboratory findings that the disturbance is a <i>direct</i> physiological consequence of another medical condition, <i>substance intoxication or withdrawal (i.e. due to a drug of abuse or to a medication), or exposure to a toxin, or is due to multiple etiologies</i> .	

Changes in DSM-5 from DSM-IV shown in *italics*.

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition.

Source: European Delirium Association; American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. BMC Med 2014;12:141.

면담과 비교하였을 때 80%의 민감도와 71%의 특이도를 보인다.

(3) Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale): 섬망의 간호평가도구로 1회성이 아닌 연속적인 선별, 경과관찰 그리고 중증도의 평가가 가능하다. 이 설문도구는 4개의 혼돈점수(confusion rating scale)가 있는데 disorientation, inappropriate behavior, inappropriate communication, illusions/hallucinations이고 5개의 추가적인 항목으로 psychomotor retardation이 있다. Nu-DESC는 과잉행동과 과소행동 모두를 선별할 수 있는 장점이 있고 모든 항목들은 0~2 점까지 표시 할 수 있다. 52명의 혈액중양/내과 입원환자들을 대상으로 시행한 연구에서 약 86%와 87%의 민감도와 특이도를 보였다. 완화의료 관련연구 중 Annmarie 등이 호주의 완화병동 간호사들 21명을 대상으로 시행한 연구에서 Nu-DESC은 완화의료병동 입원환자들을 위한 유용한 평가도구나 기본 선별도구로 적용하기 위해서는 정신영역(Psychometric property)에 대한 평가도구가 좀더 고안되어야 할 것으로 보고되었다(19). 국내에서는 Kim 등에 의해 한국어판 설문지가 개발되었다(20).

(4) DRS-R-98 (The Revised Delirium Rating Scale): DRS-R-98은 Delirium Rating Scale로부터 개발되었으며 가장 자세한 섬망의 평가도구이다. 섬망의 진단과 평가 모두 가능하며 재평가도 할 수 있다. DRS-R-98은 16개의 의사 평가항목이 있는데 이 중 13개는 중증도를 평가할 수 있고 중증도 평가 항목 중 5개는 인지기능관련 항목, 3개는 진단과 연관된 항목이다. DRS-R-98은 여러 언어로 된 타당성 연구가 있으며 모든 항목들은 지난 24시간 동안의 증상을 기본골격으로 하며 외래 또는 입원환자에 따라 평가 시간간격을 유연성 있게 조정할 수 있다. DRS-R-98은 평가방법에 대해 적절한 교육을 받으면 임상외의뿐만 아니라 간호사 심리사도 이용할 수 있다. Lee 등이 Delirium Rating Scale Revised-98 (DRS-R-98)을 한글로 번역하였고, 이 연구 결과에서 K-DRS-98의 총 점수와 중증도 점수에 대한 Cronbach's alpha 값은 각각 0.91과 0.89로 높은 내적 일치도를 보였으며, 평가자 간 신뢰도에서 급내상관계수가 0.96에서 1 사이로 높은 신뢰도를 보였다(21).

(5) MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale): MDAS는 임상외가 평가하는 섬망의 선별 및 중증도 평가도구이다. 10개의 평가항목은 작성, 의식수준, 인지기능, 그리고 정신운동기능을 포함하며 저활동성 섬망과 과잉활동성 섬망 모두 선별할 수 있다. MDAS의 장점은 평가시간이 10분 내외로 짧으며 하루에도 여러 번 반복하

여 측정할 수 있다. MDAS의 경우 암환자와 완화병동에 입원해 있는 환자들을 대상으로 시행한 타당성 연구가 있으며 민감도와 특이도에 있어서 다른 결과들을 보였다(22).

(6) 기타 측정도구: 완화의료 대상자들 중 고령의 환자들은 인지기능의 장애가 동반된 경우가 있다. 따라서 섬망의 평가 시 간이정신상태검사(Mini-mental state examination, MMSE), 전반적 퇴화척도(Global Deterioration Scale, GDS) 인지기능 검사를 함께 고려할 수 있다. 또한, 75세 이상 고령의 암환자에서 수술 전 Charlson Comorbidity Index와 수단적 일상생활 수행능력(IADL, instrumental activities of daily Living), 낙상병력은 섬망의 발생과 유의한 연관성을 보였는데, 고령의 노인인 경우 추가적으로 노인 관련 평가도구를 이용할 경우 섬망 발생 위험도에 대한 보다 정확한 예측을 도울 수 있다(23).

4. 섬망의 치료

1) 원인의 교정(Modifying risk factors): 섬망 치료의 일차 목표는 섬망을 일으키는 원인의 교정이다. 완화의료 영역에서는 우선적으로 마약성 진통제, 진정제 또는 수면제와 같이 섬망을 유발할 수 있는 약물의 변경이나 중단을 고려할 수 있으며 그 외에도 빈혈, 패혈증, 탈수, 전해질 이상, 배뇨 및 배변장애와 같은 흔히 발생할 수 있는 원인들에 대한 평가를 우선적으로 시행한다. 그 밖에도 섬망을 유발할 수 있는 치료 상황 및 주변 환경에 대한 평가도 중요한데, 예를 들면 도뇨 유치관(Foley catheter), 말초혈관, 다양한 배액관, 경비위관 등 환자에게 섬망을 유발할 수 있는 침습적 치료들과 병실의 환경도 고려하여야 한다. 완화의료 영역에서 흔히 예상되는 원인에 대한 평가 후에는 환자의 섬망 발생 원인의 치료를 시행하고 치료효과 여부를 확인하는데 치료를 시작하기 전에 우선적으로 고려해야 할 것이 있다. 말기암환자가 섬망이 발생하였을 경우 임종 임박 시에 발생할 수 있는 말기의 비가역적인 섬망일 가능성도 있으므로 적절한 범위 내에서 치료의 목표를 설정하는 것이 중요하다. 환자의 기능상태, 치료시행 가능여부, 임상적 기대여명 등 환자예후와 관련된 요인들을 함께 고려하여 치료의 계획을 세워야 할 것이다.

2) 약물 치료(Pharmacological intervention)

(1) 정형/비정형 항정신병약물: 섬망의 치료제는 항정신병 약물(Psychotropic drugs)과 벤조다이아제핀, α -2 수용체의 효현제, 콜린 분해효소 차단제 등의 기타 약제가 사용된다. 항정신병 약물은 정형적(typical) 약물과 비정

형적(atypical) 항정신병 약물로 나뉜다. 정형적 항정신병 약물은 phenothiazines 계열(chlorpromazine, fluphenazine), thioxanthenes 계열(thiothixene, flupentixol), butyrophenones 계열(haloperidol, droperidol) 그리고 dibenzoxazepines 계열(loxapine) 이다. 비정형 항정신병 약물은 olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone 등이 있다(Table 3). 메타분석연구 결과 항정신병 약물들은 섬망의 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다(24). 항정신병 약물은 섬망의 메커니즘인 도파민의 과잉분비를 차단하는데 이 중 할로페리돌은 도파민 수용체 D2를 주로 차단하여 증상을 조절하며 그 외에도 σ -1수용체를 차단하는 신경보호 효과와 산화스트레스의 감소, IL-1을 간접적으로 길항하는 작용을 한다. 할로페리돌은 정형적 항정신병 약제들 중 가장 흔하게 사용되는 약제이며 무작위 연구결과에서

섬망 증상의 조절에 효과가 있는 것으로 입증되었다. 이런 넓은 사용범위에도 불구하고 중환자실에 있는 수술 후 환자들의 경우 미국식품의약안전국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 할로페리돌의 정맥투여에 대하여 QTc 연장과 다형성 심실빈맥(torsades de pointes) 발생의 위험성에 대하여 경고하였다. 또한, FDA는 노인치매환자에서 정신증상 치료를 위한 항정신병제 사용이 사망율을 높일 수 있다고 중대한 부작용에 대한 문구인 ‘블랙박스 경고문’을 제공하였다(25). 완화의료영역의 환자들의 경우 섬망이 발생할 경우 주로 할로페리돌의 투약을 고려하는데 저용량 투약에 대한 안전성은 오랜 연구결과 입증되었다. 하지만 항상 환자의 특성을 고려한 부작용과 위험성에 대한 모니터링은 필요하다. 정형적 항정신병 약제 중 Chlorpromazine의 경

Table 3. Antipsychotics for the Management of Delirium.

Drug	Mechanism of action	Dosing per day/ Route of administration	Clinical characteristics	Side effect and precautions
Typical Aps				
Haloperidol	DA	0.5~10 PO, IV, IM, SC	1st choice in delirium (recommended by guidelines) RCTs available Antiemetic properties	Monitor QTc Extrapyramidal effects common
Chlorpromazine	DA	12.5~200 mg IV, IM, SC	Anxiolytic and sedative effects	Monitor QTc Sedation, hypotension
Atypical APs				
Olanzapine	MARTA	2.5~20 PO, IM, SC	Sedating effects Appetite stimulant and antiemetic properties	Anticholinergic side effects (constipation, dry mouth)
Quetiapine	MARTA	25~300 PO	Sedative effects Hypotension	Monitor QTc Sedation
Risperidone	SDA	0.25~6 mg PO	Less side effects vs typical APs if in low doses (otherwise as haloperidol)	Monitor QTc Possible extrapyramidal effects
Ziprasidone	SDA	40~160 PO, IM	Sedating profile	Monitor QTc and EKG Few research in delirium
Other atypical APs				
Aripiprazole	DPA	5~20 PO, IM	Less side effects of typical APs Data on efficacy in hypoactive delirium	Monitor QTc Agitation, possible extrapyramidal symptoms
Amisulpride	DA(D2,D3);GA	150 PO	Effective in delirium RCT available (vs quetiapine)	Few side effects

Recommendations in oncology and palliative care settings: 1. Neurological symptoms (e.g., extrapyramidal symptoms, including dystonias, akathisia, and Parkinsonian symptoms; reduction of seizure threshold): monitor at baseline and daily; 2. Cardiological symptoms: blood pressure and pulse at baseline and at least daily (closer or continuous monitoring for at risk or medically unstable patients); EKG at baseline and with every AP dose increase or daily if high doses of AP are used (closer attention to patients with underlying unstable cardiac disease, electrolyte disturbances, on other QTc prolonging medications for the increased risk of torsades des pointes).

DA: dopamine antagonist, SDA: serotonin-dopamine antagonist, MARTA: multi-acting receptor-targeted antipsychotics, DPA: dopamine partial agonist, GA: γ -hydroxybutyrate agonist.

Source: Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K. Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. Cancer 1996;78:1131-7.

우 섬망 증상에 효과가 있으나 마약성 진통제를 사용하는 환자에서 기립성 저혈압과 심혈관계 부작용이 있어 주의를 요한다(26).

비정형 항정신병 약제들의 경우 5HT_{2A}-D₂ 수용체를 길항하며 최근 한 연구에 따르면 섬망의 치료에서 50% 이상 비정형 항정신병 약을 처방할 정도로 통용되고 있다(2). 비정형 항정신병 약제 중에서는 olanzapine이 완화의료기반의 몇몇 연구에서 안전성과 효과가 입증되었는데 Olanzapine의 경우 30%의 환자에서 경도의 진정효과를 보이는 것으로 알려졌으며 나이 70세 이상, 치매가 있는 경우, 중추신경계 종양, 저산소증이 있는 경우, 저활동성 섬망의 경우에는 치료효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다(27). 위의 요소들 중 연령이 순응도가 가장 낮은 요인으로 알려져 있어 고령의 환자에서 olanzapine의 처방 시 효과여부에 대한 관찰이 요구된다. Risperidone도 섬망의 치료제로 사용되며 haloperidol이나 olanzapine과 비교하여 효과가 비슷하고 기저질환의 중증도와 상관없이 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 29명의 진행성 암환자에서 risperidone을 처방한 연구결과 48%의 환자들에서 효과가 있었으며 38%의 환자들에서 섬망 증상이 사라졌으며 섬망의 중증도가 감소한 환자는 79%에 이르렀다(28). Quetiapine의 경우 섬망 증상 조절에 있어 haloperidol과 비슷한 효과를 보이며 일반병동에서 그 사용이 점차 증가하고 있다(29). Perospirone의 경우 섬망 치료에 있어 4세대 항정신병 약물로 알려져 있으며 Aripiprazole은 D₂와 5-HT_{1A}의 부분 효현제의 효과를 보이며 섬망의 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

비정형 항정신병 약물의 경우 작용기전의 차이로 인해 추체외로 증상의 발생 가능성을 없애고, 프로락틴 수치를 높이지 않으며, 정신분열증의 음성증상 발생빈도를 낮추는 것으로 알려져 있다. 저용량에서는 haloperidol의 사용과 비정형 항정신병 약물의 사용에 있어 효과와 부작용의 발생빈도 모두 차이가 없는 것으로 알려져 있어 정형적 항정신병 약물의 부작용을 고려할 때 저용량 처방으로 증상 조절이 잘 되는 경우, 비정형 항정신병 약물을 우선적인 사용하는 것도 효과적일 것으로 보인다. 비슷한 예로 한 대규모 연구에서 할로페리돌과 동등한 용량(haloperidol equivalent daily dose, HEDD)으로 가정하였을 때 haloperidol, olanzapine 그리고 chlorpromazine의 평균 처방용량은 2.5 mg이었으며 처방에 영향을 미치는 요소는 섬망 증상 자체보다는 주치의의 스트레스와 선입견에 주로 영향을 받은 것으로 밝혀졌다(30).

(2) 기타 약제들: 벤조다이아제핀(Benzodiazepine)은 저용량에서 paradoxical agitation 증상이 발생할 수 있어 진정이 필요할 정도의 섬망 증상이 아니라면 처방에 주의하여야 한다. Dexmedetomidine은 α -2 수용체의 효현제로서 진통, 진정, 교감신경차단 그리고 항불안 효과를 가진다. 중증의 환자에서 불응성의 섬망 조절에 사용될 수 있는데 불응성 통증 및 섬망 환자에서 지속적 피하주사를 시행한 후 섬망 및 통증이 호전된 증례보고가 있었다(31). 섬망의 신경병 발생론 중 하나인 콜린성 기능장애에 근거한 콜린분해효소 차단제(cholinesterase inhibitor)인 donepezil과 rivastigmine의 연구결과에서는 이러한 약제들은 섬망의 치료에 효과를 보이지 못하는 것으로 밝혀졌다(2). 저활동성의 섬망 치료를 위한 정신자극제(psychostimulant)의 사용을 고려할 수 있으나 아직 근거 높은 연구결과는 없다. 역시, 수면주기의 조절장애증상에 대하여 멜라토닌과 멜라토닌 작용물질에 대한 연구가 보고 되었으며 고령의 환자에서 섬망 발생을 예방하는데 효과적으로 밝혀졌다(32). 하지만 아직 완화의료영역에서의 연구는 시행되지 않았다.

(3) 임상에서 적절한 항정신병제들의 선택: 항정신병 약물의 올바른 처방을 위해서는 환자의 약물 효과와 부작용 외에도 다약제처방(polypharmacy)에 의한 약물 간 상호작용, 신기능, 간기능, 경구섭취여부 그리고 기대여명과 같은 복잡한 임상 상황을 고려하여야 한다. 완화의료 영역에서 환자에게 여러 종류의 항정신병 약물 중 과연 어떤 약을 우선 선택하는 것이 좋을지 흔히 고민하게 되는데 최근 일본의 3개의 완화의료병동의 23명의 환자들을 대상으로 시행된 한 예비연구에 따르면 작은 규모의 연구이기는 하나 반감기가 짧고 여러 종류의 수용체에 작용하는 olanzapine, quetiapine이 섬망 증상의 호전에 더 효과적인 것으로 밝혀졌다(33). 또한, 1차적으로 약물을 선택한 뒤 용량의 적정과 용량 추가 등을 고려하게 되는데 Shin 등에 의해 진행성 암환자 167명을 대상으로 한 연구에서 77%의 환자는 할로페리돌을 1차 약제로 선택하였으며 할로페리돌을 처방 받은 환자 중 71%는 할로페리돌만 단독으로 처방하여도 효과가 좋은 것으로 밝혀졌다. 약 39%의 환자가 할로페리돌 외에 2차 약제를 고려한 것으로 보고 되었으며 할로페리돌 처방 뒤 증상이 좋아져서 퇴원한 환자가 71%에 이르렀던 점으로 보아 할로페리돌 부작용이 없다면 할로페리돌 단독 투약 및 용량 적정이 우선적으로 고려되어도 적절할 것으로 생각된다(34). 동일한 연구에서 항정신병제를 변경한 경우는 1차 약제가 효과 없거나 인종이 백인인

경우 그리고 환자의 사망과 유의한 연관성을 보인 점으로 미루어 진행성 암환자에서 항정신병제 효과가 없어 약제의 변경 또는 다약제 처방을 시행할 경우 환자의 예후에 대한 신중한 평가가 필요할 것으로 보인다.

3) 비약물 치료(non-pharmacological intervention): 완화의료 영역의 연구들에서 섬망의 치료에는 정신신경약물의 처방뿐만 아니라 다양한 방법의 통합적인 중재요법들에 대한 중요성과 근거가 보고되고 있다. 우선 섬망을 야기할 수 있는 주요한 증상의 조절이 필요하며 인지기능장애, 변비, 부동(immobility), 영양결핍, 감각의 둔마, 수면장애에 대한 치료가 도움이 되는 것으로 알려져 있다(35). 행동과 교육을 통한 중재 역시 섬망의 비약물적인 치료에 중요한 요소이다. 환자가 망상이 있는

경우, 환자의 고충(distress)에 가장 큰 영향을 미치는 요소이며, 환자의 Karnofsky 수행지수에도 영향을 주고, 섬망 강도와 지남력 장애에도 큰 영향을 준다. 따라서 환자가 지남력을 유지할 수 있도록 반복적으로 교육을 시행해야 하며 치료과정에 대한 설명을 통해서 환자에게 오해를 불러 일으키지 않도록 해야 한다(Table 4, 5). 환자의 입원 환경도 섬망에 영향을 주는데 다인실의 경우 다른 환자로 인해 수면 위생과 불안, 우울감 같은 심리적 영향을 받을 수 있다. 이러한 다인실의 취약점을 보완하기 위해 2015년 7월부터 호스피스완화의료 수가제에는 다인실에서 섬망이 발생한 환자의 경우 1인실에서 병실료 추가부담 없이 1주간 치료를 받을 수 있게 되었다. 치료 환경 유지, 환자와 보호자 교육 및 상담 등은 다

Table 4. Non-pharmacologic Medical Interventions Used to Prevent and Treatment of Delirium.

Reviewing medication list to avoid polypharmacy
Controlling pain
Monitoring closely for dehydration and fluid-electrolyte disturbances
Monitoring nutrition
Avoiding immobility, encouraging early mobilization (minimizing the use of immobilizing catheters, intravenous lines, and physical restraints)*
Monitoring bowel and bladder functioning

*Physical restraints should be avoided both in patients who are at risk for developing delirium and in those who have delirium. The use of physical restraints has been identified as an independent risk factor for delirium persistence at the time of hospital discharge (Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. Arch Intern Med 2007;167:1406-13.). Restraint-free care should be the standard of care for prevention and treatment of delirium among cancer patients. Source: Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. J Clin Oncol 2012;30:1206-14.

Table 5. Behavioral and Educational Intervention as a Part of the Management of Delirium.

Patient
<ul style="list-style-type: none"> • Environment: having the patient in a single or calm room, reduction of the noises—nursing activity, beeps, alarms, ringing bells, respirators, etc.—keeping the room quiet and well lit, to improve confusion and decrease frightening illusions; availability of objects—photographs, pictures, personal objects—that are familiar to the patient; returning aids—eyeglasses, hearing aids—in order to ameliorate the quality of sensory input and in decreasing misinterpretation of the surroundings) • Orientation: reorienting the patients to time and space by repeating the date and the time, in having a room with a calendar and a clock; reorientation to space, context, and persons by repeating where the patient is, why he is there, and the identity of the people assisting him • Information: regular explanation of the procedures(e.g., blood exams, pharmacological treatment and route, restraints when needed) and reassurance about what is happening; after delirium is cleared, information about the symptoms and their meaning as a reassurance
Family
<ul style="list-style-type: none"> • Allow company: family members and close relatives or friends should be permitted to visit the patient and stay with him/her both to reassure the patient to reduce his/her feelings of abandonment and strangeness determined by unknown persons, to help the staff in reorienting him/her to time and space, and to give the staff information about fluctuation of symptoms • Information and support: explanation to the family of the causes and characteristics of delirium and its symptoms as a reassurance to what family members are witnessing to; explanation about procedures the staff are applying; elicit and respond to the family concerns, problems, and needs and identify and accept the family emotional reactions
Staff
<ul style="list-style-type: none"> • Schedule: when possible, avoid that the patient is attended by new, unknown, and unfamiliar health care professionals, by maintaining them in their rotation scheme • Training: train the staff on communication skills (e.g., maintaining the communication channels open, active listening, give meaning to symptoms);training to the use of delirium assessment tools (e.g., CAM), implementation of application of protocols for delirium management

Source: Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. Curr Psychiatry Rep 2015;17:550.

각적 비약물적 중재치료(multicomponent non-pharmacological intervention)로 정의할 수 있는데 과거 연구결과들에서는 치매환자 같은 인지기능저하 환자에서 섬망 예방을 위한 중재치료가 효과적이지는 않는 것으로 보고되었으나(36), 최근의 Cochrane 연구결과 입원환자에서 다각적 비약물적 중재치료는 섬망 발생의 예방효과가 있는 것으로 밝혀졌다(37). 또한, 최근 진행성 암환자를 대상으로 시행한 연구는 아니나 Guo 등이 160명의 고령의 구강암 수술 환자들을 대상으로 한 연구에 따르면 다각적 비약물 중재치료를 받은 그룹에서 수술 후 소변 멜라토닌 수치가 높았고 코르티솔 수치가 낮아져서 섬망 관련 간접지표들이 호전된 것으로 보고되었다(38). 다각적 비약물 중재그룹은 수술 후 섬망 관련 설문점수나 섬망 증상이 통상적인 수술 전 처치를 받은 그룹보다 높았던 점으로 미루어 볼 때 향후 진행성 암환자와 말기암환자들을 위한 다각적인 비약물 요법들에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

완화의료 영역에서 섬망의 유병률은 높은 편으로 다른 증상들에 대한 평가 못지않게 섬망에 대한 적극적인 평가가 필요하다. 섬망이 발생하였을 경우 우선적으로 가역적인 원인을 파악해야 하며 증상조절을 위한 적절한 약물요법이 시작되어야 할 것이다. 섬망은 약물요법 뿐만 아니라 치료환경, 자극의 회피, 교육 및 행동요법과 같은 비약물 요법이 역할도 매우 중요하다. 하지만 아직까지 완화의료 영역에서 섬망에 대한 임상진료지침은 개발되지 않아 향후 다양한 조건의 연구들을 통해 근거 높은 임상지침을 개발하여야 할 것으로 생각한다.

요 약

섬망은 완화치료를 받는 말기암환자에서 흔히 나타나는 증상으로 임종기에 접어들수록 빈도는 증가한다. 섬망은 환자와 가족의 삶의 질에 부정적인 영향을 줄 뿐 아니라, 높은 사망률과 관련되어 있으나 실제 임상에서 의료진들이 적절히 인지하지 못하고 있다는 연구들이 보고되고 있다. 이는 우울이나 치매와 같은 정신 질환과의 중복되는 특성, 섬망에 대한 평가 및 진단에 대한 지식의 부족 등이 원인으로 생각되고 있다. 이를 개선하기 위해 현재까지 알려진 섬망 선별검사를 통해 섬망환자를 정확히 인지하고, 진단하는 것이 완화의료

영역에서 섬망 증상 관리에 우선되어야 할 분야로 생각된다. 섬망이 진단되었을 때는 유발요인을 확인하고 약물이나 탈수, 감염 등의 가역적인 원인에 대해서는 이를 교정하는 것이 섬망을 조절에 가장 중요한 부분이다. 이와 함께 소음을 줄이거나, 적절한 조명을 유지하는 등의 환자의 주변 환경을 안정적으로 유지하는 등의 비약물적 치료가 병행되어야 한다. 비약물적 치료로 효과가 없거나, 증상이 심한 경우에 항정신병 약물과 벤조디아제핀과 같은 진정효과가 있는 약물을 사용할 수 있으며, 현재까지는 저용량의 할로페리돌 투여가 가장 효과적인 치료 약제로 인정되고 있다. 비정형적 항정신병 약물은 Olanzapine, Quetiapine, Risperidone 등이 있으며 현재까지 보고된 바로는 할로페리돌과 비교하여 섬망 개선 효과는 비슷하나 추체외로 증상이 드물고 진정 효과가 있어 경구 섭취가 가능한 경우 고려해 볼 수 있는 약제로 생각된다. 현재까지 완화의료 영역에서의 섬망에 사용할 수 있는 약물에 대한 연구 결과는 근거가 충분하지 않은 상태이며, 이로 인해 임상에서 활용할 수 있는 임상진료 지침 또한 부족한 상태이다. 현재까지는 중환자실, 노인 환자에서의 연구 결과를 바탕으로 한 결과를 토대로 완화의료 영역에서의 섬망 치료에 이용하였지만 추후 말기암환자에서의 섬망에 대한 연구를 바탕으로 한 임상진료지침의 개발도 필요할 것으로 생각된다.

중심단어: 섬망, 완화의료, 암, 항정신병 약물

REFERENCES

1. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2004;18:184-94.
2. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:550.
3. Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K. Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996;78:1131-7.
4. Sfera A, Cummings M, Osorio C. Non-Neuronal Acetylcholine: The Missing Link Between Sepsis, Cancer, and Delirium? *Front Med (Lausanne)* 2015;2:56.
5. Combs D, Rice SA, Kopp LM. Incidence of delirium in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:2094-5.
6. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:997-1006.
7. Uchida M, Okuyama T, Ito Y, Nakaguchi T, Miyazaki M,

- Sakamoto M, et al. Prevalence, course and factors associated with delirium in elderly patients with advanced cancer: a longitudinal observational study. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:934-40.
8. Kang JH, Shin SH, Bruera E. Comprehensive approaches to managing delirium in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39:105-12.
 9. Zimmerman KM, Salow M, Skarf LM, Kostas T, Paquin A, Simone MJ, et al. Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. *Palliat Med* 2014;28:335-41.
 10. Zaal IJ, Slooter AJ. Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs* 2012;72:1457-71.
 11. Griffin EW, Skelly DT, Murray CL, Cunningham C. Cyclooxygenase-1-dependent prostaglandins mediate susceptibility to systemic inflammation-induced acute cognitive dysfunction. *J Neurosci* 2013;33:15248-58.
 12. Matsuoka H, Yoshiuchi K, Koyama A, Otsuka M, Nakagawa K. Chemotherapeutic drugs that penetrate the blood-brain barrier affect the development of hyperactive delirium in cancer patients. *Palliat Support Care* 2015;13:859-64.
 13. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 2005;64:471-5.
 14. Caraceni A. Drug-associated delirium in cancer patients. *EJC Suppl* 2013;11:233-40.
 15. Hey J, Hosker C, Ward J, Kite S, Speechley H. Delirium in palliative care: Detection, documentation and management in three settings. *Palliat Support Care* 2015;13:1541-5.
 16. European Delirium Association; American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med* 2014;12:141.
 17. de la Cruz M, Noguera A, San Miguel-Arregui MT, Williams J, Chisholm G, Bruera E. Delirium, agitation, and symptom distress within the final seven days of life among cancer patients receiving hospice care. *Palliat Support Care* 2015;13:211-6.
 18. Rainsford S, Rosenberg JP, Bullen T. Delirium in advanced cancer: screening for the incidence on admission to an inpatient hospice unit. *J Palliat Med* 2014;17:1045-8.
 19. Hosie A, Lobb E, Agar M, Davidson PM, Chye R, Phillips J. Nurse perceptions of the Nursing Delirium Screening Scale in two palliative care inpatient units: a focus group study. *J Clin Nurs* 2015;24:3276-85.
 20. Kim KN, Kim CH, Kim KI, Yoo HJ, Park SY, Park YH. Development and validation of the Korean Nursing Delirium Scale. *J Korean Acad Nurs* 2012;42:414-23.
 21. Lee Y, Ryu J, Lee J, Kim HJ, Shin IH, Kim JL, et al. Korean version of the delirium rating scale-revised-98: reliability and validity. *Psychiatry Investig* 2011;8:30-8.
 22. Leonard MM, Nekolaichuk C, Meagher DJ, Barnes C, Gaudreau JD, Watanabe S, et al. Practical assessment of delirium in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:176-90.
 23. Korc-Grodzicki B, Sun SW, Zhou Q, Iasonos A, Lu B, Root JC, et al. Geriatric assessment as a predictor of delirium and other outcomes in elderly patients with cancer. *Ann Surg* 2015;261:1085-90.
 24. Tahir TA. A review for usefulness of atypical antipsychotics and cholinesterase inhibitors in delirium. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:163; author reply 164.
 25. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1206-14.
 26. Hjermstad M, Loge JH, Kaasa S. Methods for assessment of cognitive failure and delirium in palliative care patients: implications for practice and research. *Palliat Med* 2004;18:494-506.
 27. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002;43:175-82.
 28. Kishi Y, Kato M, Okuyama T, Thurber S. Treatment of delirium with risperidone in cancer patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:411-7.
 29. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29:295-301.
 30. Hui D, Bush SH, Gallo LE, Palmer JL, Yennurajalingam S, Bruera E. Neuroleptic dose in the management of delirium in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:186-96.
 31. Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med* 2015;29:278-81.
 32. Daud ML. Drug management of terminal symptoms in advanced cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:202-6.
 33. Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, Tokoro A, Kanemura S, Watanabe M, et al. Novel Therapeutic Strategies for Delirium in Patients With Cancer: A Preliminary Study. *Am J Hosp Palliat Care* 2016;33:456-62.
 34. Shin SH, Hui D, Chisholm G, Kang JH, Allo J, Williams J, et al. Frequency and Outcome of Neuroleptic Rotation in the Management of Delirium in Patients with Advanced Cancer. *Cancer Res Treat* 2015;47:399-405.
 35. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008;24:789-856.
 36. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005563.
 37. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD005563.
 38. Guo Y, Sun L, Li L, Jia P, Zhang J, Jiang H, et al. Impact of multicomponent, nonpharmacologic interventions on perioperative cortisol and melatonin levels and postoperative delirium in elderly oral cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;62:112-7.