정신신체의학 25(2) : 120-128(2017)

□ 원 저 □

섬망 환자에서 항정신병약물 처방 유형에 따른 임상 경과의 차이

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 정신건강의학교실,[1]
연세대학교 의과대학 정신과학교실 및 의학행동과학연구소[2]
박재섭[1,2] · 김재진[1,2] · 박성종[1,2] · 김성민[2] · 박진영[1,2]

Clinical Course according to Antipsychotics Prescription Pattern in Delirium

Jaesub Park, M.D.,[1,2] Jae-Jin Kim, M.D.,[1,2] Sungjong Park, M.D.,[1,2]
Sungmin Kim,[2] Jin Young Park, M.D.[1,2]

[1]Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
[2]Department of Psychiatry, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : Although antipsychotics are commonly used to control symptoms of delirium, there is a lack of research on the prescription pattern and its clinical effects. The purpose of this study was to investigate the effect of antipsychotics prescription pattern on clinical course of delirious patients consulted to psychiatry.

Methods : During the period from July 2016 to February 2017, 212 patients who were referred for delirium were reviewed for their medical records. The duration of delirium was monitored using CAM-ICU, and duration of admission, mortality, and delirium at discharge were reviewed. Clinical course was compared among three groups according to the antipsychotic drug administration pattern: Continuous use group, optimal use group and PRN use group.

Results : The pattern of taking antipsychotic medication longer than duration of delirium did not associated with better clinical course compared with the pattern of adapting to the period of delirium and rather increased the risk of taking antipsychotic medication at discharge. When used for a shorter period than the delirium period, it was associated with poor clinical course.

Conclusions : The results of this study suggest that a strategy to administer antipsychotics for a minimum period, according to periods of delirium, is appropriate. Also, efforts are needed to minimize the use of antipsychotic drugs after recovery from delirium.

KEY WORDS : Delirium · Antipsychotics · Prescription pattern · Clinical course · CAM-ICU.

서 론

섬망은 인지기능의 저하를 동반한 주의력과 집중력의 저하가 갑작스럽게 발생하여 시간에 따라 변동하는 양상을 보이는 증후군으로 환각, 망상 등의 정신병적 증상이나 정신운동성 초조, 공격적 행동 등을 동반할 수 있다. 최근 노인인구

Received: July 4, 2017 / **Revised:** July 26, 2017 / **Accepted:** July 30, 2017
This research was supported, in part, by grant from the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute(KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea(HI16C0132).
Corresponding author: **Jin Young Park,** Department of Psychiatry, Yonsei University, College of Medicine, Research Center for Future Medicine, 20 Eonju-ro 63-gil, Gangnam-gu, Seoul 06229, Korea
Tel : 02) 2019-3341 · Fax : 02) 3462-4304 · E-mail : empathy@yuhs.ac

의 증가와 만성질환의 증가에 따라 섬망의 임상적 중요성이 부각되고 있다.[1,2] 섬망 치료의 기본 원칙은 원인이 되는 상태의 교정이지만 임상 현장에서는 원인 교정이 힘들거나 교정하는데 시간이 필요한 경우가 많다. 따라서 치료환경을 유지하기 어려울 만큼의 심한 환각, 망상, 정신운동성 초조 등의 증상이 동반되는 경우 환자의 안전을 위하여 항정신병약물의 투약을 고려하게 된다.

그러나 항정신병약물이 이미 발생한 섬망의 임상 경과를 호전 시킬 수 있는지에 대해서는 이론의 여지가 있다. 항정신병약물이 섬망 증상의 심각도를 줄이고 섬망 이환기간을 줄이는데 효과적이라고 보고한 연구들이 있으나,[3,4] 체계적 문헌고찰과 메타분석들은 항정신병약물이 입원기간, 이환기간, 사망률 등 섬망의 임상 결과를 개선시킨다는 근거가 부족함을 지적하고 있다.[5-7] 일부 연구에서는 섬망이 발생할 위험이 높은 수술 환자나 중환자실 환자 등을 대상으로 소량의 항정신병약물을 예방적으로 투약하는 것이 섬망 발생을 감소시켰다고 보고하고 있으나 아직 대규모 연구를 통해 유효성이 입증된 상태는 아니다.[8,9] 임상적 이익이 명확하지 않은 것에 비해 항정신병약물의 장기 투약이 치매 환자에서 사망률을 증가 시킬 뿐 아니라 섬망 환자에서도 과도한 진정, 추체외로증상 및 심혈관계 부작용을 증가시킬 수 있다는 보고가 많아지고 있다.[10,11]

이러한 근거들을 바탕으로 의료진은 섬망으로 인한 임상적 위험을 최소화 할 수 있는 최적의 투약 전략을 고민하게 한다. 항정신병약물의 부작용으로 인한 위험이 높은 심한 심혈관계 질환이나 폐질환을 동반한 환자의 경우, 임상가들은 흔히 섬망으로 인해 자해나 타해의 위험이 있을 경우에만 항정신병약물을 사용하곤 한다. 하지만 자해나 타해의 위험을 예측하는 것은 어려운 일로, 예측에 실패하여 이미 환자에게 위해가 생긴 이후에 항정신병약물을 투약하는 것은 임상적으로 너무 늦은 것일 수도 있다. 따라서 일부 임상가들은 환자에게 행동문제가 없다 하더라도 섬망 증상이 있는 기간에는 항정신병약물을 투약하는 것을 선호하기도 한다. 다른 한편에서는 말기 암과 같이 치료가 어려운 질환이나 고령, 인지기능 저하 등 교정이 어려운 위험 요인을 가지고 있는 경우, 재발을 막기위하여 소량의 항정신병약물을 유지하는 전략이 사용되기도 한다.

섬망 관리 및 치료에 대한 국제적 진료지침들은 섬망 치료를 위한 항정신병 약물 사용에 대한 권고안을 제시하고 있다. 섬망의 진단, 예방 및 치료에 대한 NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)의 임상진료지침(2010)은 환자가 심한 디스트레스를 받는 경우와 자해나 타해의 위협이 있으나 언어적 또는 비언어적 de-escalation 기법이 효과가 없거나 적절하지 않은 경우에 항정신병약물을 사용할 것을 권고하고 있다.[12] 그러나 이 진료지침에서도 투약 기간 및 용법에 대해서는 기존 연구가 1주간만 투약했다는 점과 임상적 경험을 근거로 1주 이내에 최소 용량 투약이라는 다소 모호한 기준만을 제시하고 있다.[13] 중환자실 환자의 섬망 치료를 위한 진료지침들도 항정신병약물의 예방적 투약은 권고하지는 않고 있으며, 섬망이 발생한 환자에서 항정신병약물의 투약 기간 및 용법에 대해서는 명확한 권고를 제공하고 있지 않다.[14,15] 이에 섬망 환자에게 항정신병약물을 투약할 때 가장 효과적이며 안전한 처방 방법을 찾기 위한 연구의 필요성이 제기되고 있다.[16]

이미 섬망이 발생한 후에는 질환의 특징상 환자의 직접 동의가 어렵고, 중대한 신체 기능의 저하가 있어 연구 참여가 제한되는 경우도 많다는 점에서 대규모 임상 연구를 진행하는 것은 현실적으로 쉽지 않다. 따라서 본 연구에서 저자들은 일 종합병원에서 섬망이 의심되어 자문조정이 의뢰된 환자를 대상으로한 후향적 연구를 통해 항정신병약물 처방 양상에 따른 임상 경과를 비교하고자 하였다. 이를 위해 투약 양상에 따라 최적투약군(optimal use group), 필요투약군(PRN use group), 지속투약군(Continuous use group)으로 구분하여 섬망 이환기간, 입원기간, 사망률을 비교하였다. 또한 환자에게 잠재적 위험이 될 수 있는 퇴원 시 항정신병약물 유지 비율도 함께 조사하였다.

방 법

1. 대 상

강남세브란스병원에서 2016년 7월부터 2017년 2월까지 퇴원한 환자들 중에서 섬망이 의심되어 정신건강의학과에 자문조정이 의뢰된 295명을 대상으로 하였다. 이중 섬망에 대한 평가가 완전하게 이루어지지 않은 경우, 섬망으로 자문 의뢰되었으나 정신건강의학과 전문의의 진단 결과 섬망이 아니었던 경우, 입원시부터 인지기능개선제를 복용하고 있거나, 자문의뢰 이전부터 항정신병약물을 복용하고 있는 경우를 제외한 총 212명이 분석에 포함되었다(Fig. 1). 본 연구는 강남세브란스병원 임상시험관련 윤리위원회의의 승인을 받은 후, 전자의무기록을 이용한 후향적 조사를 통하여 진행되었다.

2. 도 구

1) 임상적 특성

나이, 성별, 중환자실 입실 여부, 수술 유무, 입원 기간 중 사망에 대하여 조사하였다. 전체 입원기간 중 항정신병약물, 치매 치료 약물(donepezil, galantamine, memantine, rivastigmine), 벤조디아제핀 복용 여부와 약품명, 용량, 투여

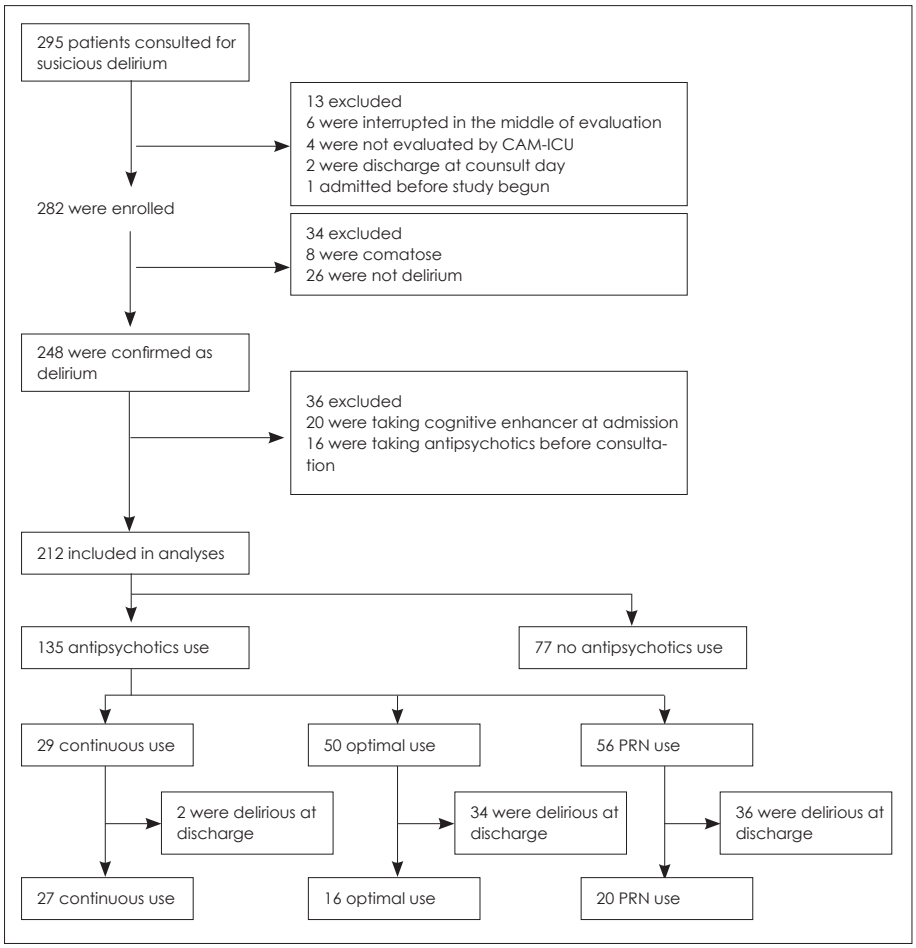

Fig. 1. Flow chart of inclusion and subgrouping. CAM-ICU : confusion assessment method for the intensive care unit, PRN : pro re nata.

일수에 대해 실제 투약 여부를 기준으로 조사하였다. 환자간 비교를 위하여 항정신병약물은 클로르프로마진 등가용량, 벤조디아제핀은 로라제팜 등가용량으로 변환하였다.

2) 섬망 평가 및 치료

섬망은 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-5, DSM-V)[2]에 따라 정신건강의학과 전문의가 진단하였다. 진단 이후 섬망의 지속 여부는 한글판 CAM-ICU(Korean Confusion Assessment Method for the intensive care unit, CAM-ICU)를 통해 정신과 수련의가 평가하였다. CAM-ICU는 비정신과의사도 쉽게 섬망을 감별할 수 있도록 개발된 척도로, 의식상태의 급격한 변동 및 주의 집중력의 저하가 있을 때, 의식 수준의 변화 또는 와해된 사고(disorganized thinking)가 있는 경우 섬망이 있는 것으로 판단하게 된다.[17,18] 본원에서는 섬망으로 자문 의뢰된 모든 환자를 대상으로 퇴원전일까지 매일 1회 CAM-ICU를 평가하는 것을 원칙으로 하고있다. 자문조정을 담당한 정신건강의학과 의사가 임상적 판단에 따라 항정신병약물의 투약 여부, 약물 및 용법을 추천하였고, 실재 투약 여부와 용법 및 기간은 각 임상과의 주치의가 최종 결정하였다. 자문조정시 기록지에 항정신병약물을 투약할 경우 섬망 호전시 투약을 중단하거나 다시 자문조정을 의뢰할 것을 명시하였다.

3) 항정신병약물 투약 유형의 범주화

섬망으로 확진 받은 환자의 경우 자문의뢰일 및 CAM-ICU가 양성으로 평가된 날은 환자에게 섬망 증상이 있었던 것으로 정의하였다. 투약기록지상의 복용 여부를 기준으로 섬망 이환기간 중 한번이라도 항정신병약물을 투약 받은 경우를 항정신병약물 투약군, 그렇지 않은 경우를 비투약군으로 구분하였다. 항정신병약물 투약군은 다시 약물 투약 유형에 따라 섬망 증상이 있는 기간 동안에만 항정신병약물을 투약한 최적투약군(optimal use group), 증상 조절이 필요한 경우만 사용한 필요투약군(PRN use group), 섬망 증상이 호전된 후에도 일정기간 투약을 유지한 지속투약군(Continuous use group)으로 분류하였다. 본 병원의 원칙상 자문조정을 최대 24시간 이내에 완료하는 점, CAM-ICU의 개발자들이 적어도 24시간 이상의 추적 평가 후 호전여부를 판단할 것을 추천하는 점,[19] CAM-ICU를 이용한 선행 약물 연구에서 섬망 증상이 없는 2일 째에 투약을 중단한 점[20]을 고려하

여 항정신병약물의 투약 유형을 다음과 같은 기준에 따라 셋으로 분류하였다. 총 섬망 이환일수에 비해 항정신병약물의 투약 일수가 ±1일 이내인 경우는 최적투약군, 섬망 이환일수에 비해 투약 일수가 2일 이상 많은 경우는 지속투약군, 섬망 일수에 비해 투약일수가 2일 이상 적은 경우는 필요투약군으로 분류하였다.

4) 자료 분석

항정신병약물 투약군과 비투약군간의 비교를 위하여 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square test), 연속범주에 대해서는 독립표본 T 검정(Independent samples T-test)을 시행하였다. 최적 투약군, 지속 투약군, 필요투약군간 비교를 위하여 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square test), 연속범주에 대해서는 일원배치 분산분석(One-way ANOVA)을 사용하였다. 투약 유형에 따라 섬망 이환기간에 차이가 있는지 비교를 위하여, 퇴원시까지 섬망이 지속된 환자를 제외하고, 입원시 섬망이 회복되어 섬망회복시점을 정확히 알 수 있는 섬망 회복 환자만을 대상으로 추가 분석을 시행하였다. 수집된 자료는 SPSS 23(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였으며 통계적 유의수준은 유의확률 <0.05을 기준으로 하였다. 사후 검정을 위한 다중비교 시 통계적 유의수준은 Bonferroni 교정을 사용하여 유의확률 <0.016으로 하였다.

결 과

1. 항정신병약물 투약군과 비투약군간 비교

자문조정이 의뢰된 전체 섬망 환자 중 64%가 항정신병약물을 한번 이상 투여 받았으며, 평균 7.4일 동안 하루 평균 클로르프로마진 53mg에 해당하는 항정신병약물을 투여 받았다. 항정신병약물 투약군과 비투약군 사이에서 나이, 성별, 중환자실 입실 여부, 수술 여부 등 임상적 지표에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 임상 결과에 있어서 총 입원기간, 퇴원 시 섬망 회복률, 입원 중 사망률에서는 두군간 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 항정신병약물 투약군이 비투약군에 비하여 섬망 이환일수가 유의하게 길었다(9.08±10.93 vs 5.83±7.06 ; p=0.02)(Table 1).

2. 항정신병약물 투약 유형에 따른 임상 경과 비교

Table 2에서 볼 수 있듯이 지속투약군, 최적투약군, 필요투약군 간의 비교에서 나이, 중환자실 입원 경험에 유의한 차이가 관찰되었다. 지속투약군이 최적투약군에 비하여 유의하게 나이가 어렸으나(t=-2.48, p=0.015), 지속투약군과 필요투약군, 최적투약군과 필요투약군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 지속투약군은 최적투약군에 비하여 중환자실 입실을 경험한 환자의 비율이 높았으나(χ^2=7.308, p=0.007), 필요투약군과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 최적투약군과 필요투약군간 중환자실 입실 경험한

Table 1. Comparison between antipsychotics use group and non-antipsychot

		Antipsychotics use		t/χ^2	p
		No(N=77)	Yes(N=135)		
Clinical characteristics					
Age		72.49±12.82	72.22±13.09	0.147	0.883
Sex	Male %	59.7%(46)	56.3%(76)	0.238	0.626
ICU admission, %		20.8%(16)	20.7%(28)	0.000	0.995
Operation	None	51.9%(40)	50.4%(68)	0.070	0.965
	Postoperative	33.8%(26)	35.6%(48)		
	Delayed	14.3%(11)	14.1%(19)		
Clinical outcome					
Hospital stay, N		26.34±26.94	26.65±22.98	−0.086	0.928
Mortality, %		11.7%(9)	9.6%(13)	0.223	0.636
Delirium day, N		5.83±7.06	9.08±10.93	−2.344	0.020*
Delirium recovery, %		48.1%(37)	46.7%(63)	0.038	0.846
Antipsychotics					
Number of day[a]			7.44±10.51		
Daily mean dose[b], mg/day			53.22±45.56		
At discharge, %			45.2%(61)		

ICU : Intensive care unit, ICU admission : percentage of patients who had been admitted to the ICU at any time during the entire period of hospitalization, None : patients with delirium who had not undergone surgery during the admission period or had delirium before surgery. Postoperative : postoperative patients who developed delirium within five days of surgery, Delayed : postoperative-delayed delirium, postoperative patients who developed delirium more than five days following surgery, a : the sum of the days on which psychotropic medication was administered even once, b : the average of the antipsychotic medication administered per day, converted to chlorpromazine equivalent dose. In this table, the value in parentheses indicates the number of patients. * : p<0.05

환자의 비율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 항정신병약물 투약에 있어서 지속투약군이 최적투약군 및 필요투약군에 비해 유의하게 투약일수가 길었으며($p<0.001$), 투약 용량에서는 최적투약군, 필요사용군, 지속사용군 순으로 적어지는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 필요투약군 환자의 16.9%가 퇴원 시에 항정신병약물을 처방 받아 지속투약군 65.5%, 최적투약군 64.0% 비하여 유의하게 적었다($p<0.001$). 입원기간은 최적사용군이 필요투약군에 비해 유의하게 짧았고($p=0.007$) 지속투약군에 비해서도 짧은 경향을 보였으나($p=0.022$), 필요투약군과 지속투약군 사이에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 섬망 이환기간은 지속투약군과 최적투약군 모두 필요투약군에 비하여 유의하게 짧았고($p<0.001$), 지속투약군과 최적투약군사이의 차이는 관찰되지 않았다. 섬망 회복률에 있어서는 지속투약군이 93.1%로 32.0%인 최적투약군, 35.7%인 필요투약군에 비해 유의하게 회복률이 높았고($p<0.001$), 최적투약군

Table 2. Comparison of clinical characteristics, prescription pattern and clinical course by antipsychotics prescription strategy

		Group			F/χ^2	p
		Continuous use(N=29)	Optimal use(N=50)	PRN use(N=56)		
Clinical characteristics						
Age		67.31±16.37	75.04±11.28	72.25±12.15	3.311	0.040*
Sex	Male, %	41.4%(12)	60.0%(30)	60.7%(34)	3.346	0.188
ICU admission %		37.9%(11)	12.0%(6)	19.6%(11)	7.578	0.023*
Operation	None	41.4%(12)	48.0%(24)	57.1%(32)	7.798	0.099
	Postoperative	31.0%(9)	44.0%(22)	30.4%(17)		
	Delayed	27.6%(8)	8.0%(4)	12.5%(7)		
Benzodiazepine use, %		37.9%(11)	24.0%(12)	33.9%(19)	2.016	0.365
Antipsychotics						
Number of daya		16.81±3.12	5.7±0.81	7.28±0.97	12.722	0.000*
Daily mean doseb, mg/day		41.88±50.24	73.91±56.04	64.83±59.98	2.980	0.054
At discharge, %		65.5%(19)	64.0%(32)	17.9%(10)	28.872	0.000*
Clinical outcome						
Hospital stay		32.14±23.87	18.04±18.04	31.5 ±24.47	6.003	0.003*
Delirium day		6.14±8.59	5.68±5.86	13.64±13.66	9.398	0.000*
Delirium recovery(%)		93.1%(27)	32.0%(16)	35.7%(20)	32.146	0.000*
Mortality(%)		0%(0)	6.0%(3)	17.9%(10)	8.203	0.017*

a,b : See the legend in Table 1. In this table, the value in parentheses indicates the number of patients. * : $p<0.05$

Table 3. Comparison of clinical characteristics, prescription pattern and clinical course by antipsychotics prescription strategy in patients recovered from delirium before discharge

		Group			F/χ^2	p
		Continuous use(N=27)	Optimal use(N=16)	PRN use(N=20)		
Clinical characteristics						
AGE		67.41±16.84	75.13±10.8	74.85±11.31	2.294	0.110
Sex	Male, %	44.4%(12)	75.0%(12)	55.0%(11)	3.803	0.149
ICU admission		37.0%(10)	18.8%(3)	20.0%(4)	2.431	0.297
Operation	None	40.7%(11)	43.8%(7)	50.0%(10)	6.618	0.158
	Postoperative	33.3%(9)	56.3%(9)	40.0%(8)		
	Delayed	25.9%(7)	0%(0)	10.0%(2)		
Benzodiazepine Use, %		33.3%(9)	6.3%(1)	25.0%(5)	4.085	0.130
Antipsychotics						
Number of daya		12.78±13.29	3.94±3.71	2.45±2.01	8.987	0.000*
Daily mean doseb, mg/day		30.38±26.85	64.86±54.38	79.75±56.09	7.364	0.001*
At discharge, %		63.0%(17)	25.0%(4)	10.0%(2)	15.129	0.001*
Clinical outcome						
Hospital stay		29.52±22.56	26.31±27.36	34.6±24.68	0.533	0.589
Delirium day		4.11±3.03	4.00±3.74	9.40±4.01	15.447	0.000*
Mortality (%)		0%(0)	6.3%(1)	20.0%(4)	6.373	0.041*

a,b : See the legend in Table 1. In this table, the value in parentheses indicates the number of patients. * : $p<0.05$

과 필요투약군은 섬망 회복률에서 차이를 보이지 않았다. 지속투약군은 필요투약군에 비하여 유의하게 낮은 사망률을 보였고(p=0.015) 최적투약군은 필요투약군에 비해 사망률이 낮은 경향성(p=0.063)을 보였다. 지속투약군과 최적투약군 사이의 사망률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

3. 섬망에서 회복된 환자들 내에서의 투약 유형에 따른 임상 경과 비교

퇴원 전 섬망에서 회복된 환자들을 대상으로 한 임상 경과의 비교는 Table 3으로 정리하였다. 여기서 세 투약군간 입원기간의 차이는 관찰되지 않았으나, 필요투약군에서 섬망 이환일수가 다른 두군에 비해 유의하게 길었다(p<0.001) (Fig. 1). 사망률은 지속투약군이 필요투약군에 비하여 유의하게 낮았으나(p=0.015) 최적투약군과 필요투약군, 지속투약군과 최적투약군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 나이, 중환자실 입실 유무는 군간 차이를 보이지 않았다. 지속투약군은 세군 중 가장 긴 평균 13일간 항정신병약물을 투여 받았으며, 하루 평균 투여 용량은 30.8mg으로 필요투약군 79.8mg에 비해 유의하게 적었고(p=0.001), 최적투약군 64.9mg에 비해서도 적은 경향성을 보였다(p=0.056). 지속투약군은 퇴원시에도 지속적으로 항정신병약물을 투약하는 경우가 63.0%로 필요투약군 10.0%에 비해 많았으며(p<0.001), 최적 투약군 25.0%에 비해서도 많은 경향을 보였다(p=0.027). 항정신병약물을 필요시에만 사용한 필요투약군 20명 중 12명의 경우 자문의뢰시 QTc가 450ms 이상으로 자문조정 담당의가 필요시 투약(PRN)을 권유하였으며, 다른 8명의 경우 규칙적인 투약(routine)을 권유하였으나 주치의 판단에 따라 필요시에만 처방하였다.

고 찰

본 연구를 통해 섬망이 호전된 후에도 항정신병약물 투약을 유지하는 처방 유형은 섬망 이환기간에만 투약을 유지하는 유형과 입원기간, 섬망 이환기간에서 차이를 보이지 않으며, 오히려 섬망이 회복된 상태임에도 퇴원시 불필요하게 항정신병약물을 투약 받는 것과 관련이 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 섬망 이환기간 중 최소기간에만 항정신병약물을 투약할 것을 권고하는 기존의 지침들을 지지하는 결과이다.[12,14,15] 필요시에만 항정신병약물을 투약 받은 환자들은 입원기간에서는 다른 군과 차이를 보이지 않았으나, 다른 두 군에 비해 긴 섬망 이환기간과 높은 사망률을 보였다. 기존의 지침들은 항정신병약물을 필요시에만 사용하는 것에 대한 명확한 권고를 제시하지 않고 있으며 항정신병약물을 필요시에 투약하게 되는 요인 및 그 임상 결과에 대한 연구도 부족한 상태로 이들 환자군에 대한 보다 많은 관심이 필요하겠다.

본 연구에서 섬망으로 자문조정이 의뢰된 환자 중 64%의 환자들이 항정신병약물을 투약 받았는데, 이 비율은 자문조정 환자를 대상으로 한 선행연구들이 보고한 내과병동 섬망 환자의 77%,[21] 국내 일종합병원 섬망 환자의 59%[22] 및 70%[23]와 유사한 수준이었다. 항정신병약물 투약군과 비투약군간 비교에서는 입원기간 및 입원 중 사망률에서 유의한 차이를 확인 할 수 없었다. 이는 항정신병약물의 투약 유무가 섬망의 이환기간, 입원기간, 사망률과 관련을 보이지 않았다는 기존의 연구와 일치하는 결과로[5] 섬망에서 항정신병약물의 사용이 근본적 치료가 아닌 행동 문제에 대한 대증적 조절임을 확인할 수 있었다. 항정신병약물 투약군이 비투약군에 비해 섬망 이환기간이 길었는데, 이는 섬망 기간이 길어질 경우 한 번이라도 항정신병약물을 투약 받을 가능성이 높아지기 때문일 것으로 생각된다.

섬망이 회복된 후에도 지속적으로 항정신병약물을 처방받은 지속투약군은 다른 군의 섬망이 회복된 환자들에 비해 퇴원시 항정신병약물의 투약을 유지한 비율이 상대적으로 높았다. 지속투약군은 중환자실 입실을 경험한 환자의 비율이 높았는데, 이는 중환자실에서의 항정신병약물 투약이 중

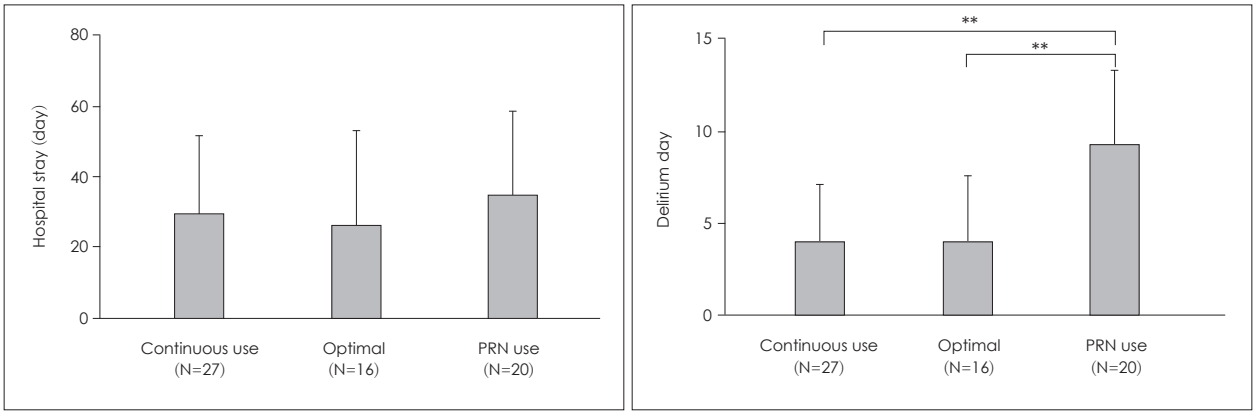

Fig. 1. Clinical course according to antipsychotics prescription strategy in patients recovered from delirium before discharge. ** : p< 0.001.

환자실 퇴실 후 항정신병약물 투약을 증가시키는 위험 요인이라는 기존의 연구와 일치하는 결과다.[24] 상대적으로 지속 투약군 환자들이 젊어 섬망의 재발가능성이 낮을 것으로 예상됨에도 섬망에서 회복된 후에도 투약을 유지한 것은 주치의들이 재발방지 목적으로 투약을 유지했기보다 항정신병약물 중단의 중요성을 간과해 투약을 유지했을 가능성을 시사한다. 섬망에 대한 자문조정에 있어서 주치의에 대한 적극적인 교육, 체계화된 섬망 추적 관찰 시스템 구축 등 정신건강의학과 전문가의 보다 적극적인 역할이 필요하겠다.

최적투약군의 56%도 섬망이 회복되지 않은 상태에서 항정신병약물 투약을 유지한 상태에서 퇴원하였다. 퇴원 시 항정신병약물의 투약이 섬망이 회복된 이후의 불필요한 투약의 위험요인이라는 기존의 연구결과[25,26]에 비추어 볼 때, 최적사용군으로 분류된 환자도 잠재적으로 불필요한 항정신병약물의 장기 투약에 노출될 위험이 있다. 섬망 호전 후에도 항정신병약물을 지속적으로 투약하는 것은 임상적 이득이 뚜렷하지 않았으며, 특히 노인에서 폐렴, 낙상 및 입원률의 증가와 같은 부정적 예후와 관련이 있음이 보고되고 있어 임상가들의 주의가 필요하겠다.[27-29]

필요투약군의 경우 다른 두 군에 비하여 섬망 이환기간이 길고 사망률이 높았는데, 이는 필요에 따른 항정신병약물의 사용이 환자의 부정적 예후와 관련되어 있을 가능성을 시사한다. 저칼륨혈증, 심혈관약물의 복용, 폐혈증, 간부전 등과 관련이 있는 QTc의 증가[30] 또는 심한 호흡기 질환 등과 같이 항정신병약물을 적극적 사용을 어렵게 하는 동반 질환이 환자의 임상 경과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 이외에도 섬망으로 인한 심한 정신운동성 초조 증상의 지속이 치료적 개입의 어려움, 대사량의 증가 및 신체적 강박의 증가에 따른 부작용 증가 등으로 이어져 부정적 임상 경과를 초래했을 가능성도 있다.[31,32] 그간 상대적으로 연구가 부족했던 신체 질환으로 인해 항정신병약물을 적극적으로 사용할 수 없는 환자들의 임상적 특성에 대한 추가적 연구가 필요함을 확인할 수 있었다.

이번 연구에는 몇가지 제한점이 있다. 첫째, 섬망의 다양한 원인을 고려해 볼 때, 이를 충분히 반영할 수 있을 만큼 대상자의 수가 많지 않았다. 특히 입원의 원인이 된 증상 및 질환, 동반질환, 항정신병약물 이외의 약물의 투약력 등 섬망의 임상적 경과에 영향을 줄 수 있는 정보가 고려되지 않았다. 또한 일병원에서 특정 기간 내의 환자만을 대상으로 하여 지역적, 계절적 요인이 반영되었을 가능성을 배제할 수 없다. 추후 섬망의 경과에 영향을 줄 수 있는 다양한 요인을 분석에 포함한 더 많은 인원을 대상으로 다기관 연구가 필요하겠다. 둘째, 정신건강의학과로 섬망으로 자문조정이 의뢰된 환자만을 대상으로 하였다. 일부 저활동형(hypoactive subtype) 섬망 환자의 경우 해당과에서 발견이 이루어지지 않았을 수 있으며, 증상이 심하지 않은 경우 자문의뢰를 하지 않고 직접 약물치료를 하였을 가능성도 있다. 결과적으로 정신건강의학과 자문의뢰가 필요할 만큼 증상이 심하거나 치료가 어려운 환자만이 대상군에 포함되었을 가능성이 있다. 마지막으로 치료 전략을 무작위로 배정하지 않았으므로 환자의 특징이 약물 처방 유형과 임상결과에 영향을 주었을 수 있다. 즉 항정신병 약물의 부작용 발생시 위험이 큰 환자들이 필요투약군에 포함되고, 비교적 항정신병약물의 부작용으로 인한 위험성이 적은 환자들이 지속사용군에 포함되어 결과에 영향을 주었을 수 있겠다.

본 연구는 섬망 치료 시 항정신병약물의 처방 유형에 따라 임상 경과에 차이가 있음을 확인함으로써 향후 항정신병약물의 처방 유형이 실제 섬망의 임상 결과에 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요함을 밝혔다는 점에서 중요하다. 또한 외국의 사례와 같이 국내에서도 섬망이 호전된 후에도 항정신병약물이 불필요하게 투약되는 경우가 적지 않음을 확인할 수 있었다. 앞으로 섬망 치료 시 효과를 최대화하고 부작용을 최소화할 수 있는 항정신병약물 처방 지침에 대한 연구와 불필요한 항정신병약물의 처방을 최소화하기 위한 임상적 노력이 필요하겠다.

REFERENCES

(1) **Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS.** Delirium in elderly people. Lancet 2014;383:911-922.

(2) **American Psychiatric Association.** The Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders(5th ed.; DSM-5). New York: American Psychiatric Association;2013. p.596-602

(3) **Peritogiannis V, Stefanou E, Lixouriotis C, Gkogkos C, Rizos DV.** Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. Psychiatry Clin Neurosci 2009;63:623-631.

(4) **Yoon HJ, Park KM, Choi WJ, Choi SH, Park JY, Kim JJ, Seok JH.** Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. BMC Psychiatry 2013;13:240.

(5) **Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM.** Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Geriatr Soc 2016;64:705-714.

(6) **Friedman JI, Soleimani L, McGonigle DP, Egol C, Silverstein JH.** Pharmacological Treatments of Non-Substance-Withdrawal Delirium: A Systematic Review of Prospective Trials. Am J Psychiatry 2014;171:151-159.

(7) **Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J.** Antipsychotics for delirium. Cochrane Database Syst Rev. John Wiley & Sons, Ltd;2007. p.1-17.

(8) **Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, Devlin JW.** Preventing ICU Sub-

syndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Crit Care Med 2016;44:583-591.

(9) **Fok MC, Sepehry AA, Frisch L, Sztramko R, Borger van der Burg BLS, Vochteloo AJH, Chan P.** Do antipsychotics prevent postoperative delirium? A systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2015;30:333-344.

(10) **Kim DH, Huybrechts KF, Patorno E, Marcantonio ER, Park Y, Levin R, Abdurrob A, Bateman BT.** Adverse Events Associated with Antipsychotic Use in Hospitalized Older Adults After Cardiac Surgery. J Am Geriatr Soc 2017;65:1229-1237.

(11) **Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC.** Risk of Mortality Among Individual Antipsychotics in Patients With Dementia. Am J Psychiatry 2012;169:71-79.

(12) **National Clinical Guideline Centre UK.** Delirium: Diagnosis, Prevention and Management. the National Institute for Health and Clinical Excellence;2010. p.299-376.

(13) **Hu Hua, Deng Wei, Yang Hui, Liu Yu.** Olanzapine and Haloperidol for Senile Delirium: A Randomized Controlled Observation. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006;42:188-190.

(14) **Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R, American College of Critical Care M.** Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2013;41:263-306.

(15) **Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner H-J, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G.** Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015(DAS-Guideline 2015)-short version. Ger Med Sci 2015;13:4-8.

(16) **Meagher DJ, McLoughlin L, Leonard M, Hannon N, Dunne C, O'Regan N.** What Do We Really Know About the Treatment of Delirium with Antipsychotics? Ten Key Issues for Delirium Pharmacotherapy. Am J Geriatr Psychiatry 2013;21:1223-1238.

(17) **Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK.** Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit(CAM-ICU). Crit Care Med 2001;29:1370-1379.

(18) **Heo EY, Lee BJ, Hahm BJ, Song EH, Lee HA, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Lee SM.** Translation and validation of the Korean confusion assessment method for the intensive care unit. BMC Psychiatry 2011;11:94.

(19) **Ely EW.** The Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) The Complete Training Manual. Nashville: ICU Delirium and Cognitive Impairment Study Group. Vanderbilt University Medical Center;2016. p.16-21.

(20) **Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF.** Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients(Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2013;1:515-523.

(21) **Briskman I, Dubinski R, Barak Y.** Treating delirium in a general hospital: a descriptive study of prescribing patterns and outcomes. Int Psychoger 2010;22:328-331.

(22) **Bae JH, Kang WS, Paik JW, Kim JW.** Changing trends in the occurrence and management of delirium for 5 years in a university hospital. Korean J Psychosom Med 2012;20:112-119.

(23) **Paik SH, Min S, Ahn JS, Park KC, Kim MH.** Symptomatic and Clinical Profiles Across Motoric Subtypes in Delirium. Korean J Psychosom Med 2015;23:79-85.

(24) **Flurie RW, Gonzales JP, Tata AL, Millstein LS, Gulati M.** Hospital delirium treatment: Continuation of antipsychotic therapy from the intensive care unit to discharge. Am J Health Syst Pharm 2015;72:133-139.

(25) **Herzig SJ, Rothberg MB, Guess JR, Stevens JP, Marshall J, Gurwitz JH, Marcantonio ER.** Antipsychotic use in hospitalized adults: rates, indications, and predictors. J Am Geriatr Soc 2016;64:299-305.

(26) **Jasiak KD, Middleton EA, Camamo JM, Erstad BL, Snyder LS, Huckleberry YC.** Evaluation of Discontinuation of Atypical Antipsychotics Prescribed for ICU Delirium. J Pharm Pract 2013;26:253-256.

(27) **Tolppanen A-M, Koponen M, Tanskanen A, Lavikainen P, Sund R, Tiihonen J, Hartikainen S, Taipale H.** Antipsychotic Use and Risk of Hospitalization or Death Due to Pneumonia in Persons With and Those Without Alzheimer Disease. Chest 2016;150:1233-1241.

(28) **Bozat-Emre S, Doupe M, Kozyrskyj AL, Grymonpre R, Mahmud SM.** Atypical antipsychotic drug use and falls among nursing home residents in Winnipeg, Canada. Int J Geriatr Psychiatry 2015;30:842-850.

(29) **Johnell K, Jonasdottir Bergman G, Fastbom J, Danielsson B, Borg N, Salmi P.** Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. Int J Geriatr Psychiatry 2017;32:414-420.

(30) **Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V.** Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. Int J Clin Pharm 2017;39:16-25.

(31) **Kooi AWvd, Peelen LM, Raijmakers RJ, Vroegop RL, Bakker DF, Tekatli H, Boogaard Mvd, Slooter AJC.** Use of Physical Restraints in Dutch Intensive Care Units: A Prospective Multicenter Study. Am J Crit Care 2015;24:488-495.

(32) **Chevrolet JC, Jolliet P.** Clinical review: Agitation and delirium in the critically ill-significance and management. Crit Care 2007;11:214.

국문초록

연구목적

섬망의 증상을 조절하기위해 일반적으로 항정신병약물이 사용되지만, 투약 기간 및 용법과 같은 처방 양상과 환자의 임상 경과 사이의 연관성에 대한 연구는 아직 부족한 상태이다. 이 연구를 통해 섬망을 경험한 환자에서 항정신병약물의 처방 양상에 따라 임상 경과에 차이가 있는지 확인하고자 하였다.

방 법

서울의 일 종합병원에서 섬망으로 자문조정이 의뢰된 입원 환자 중 2016년 7월부터 2017년 2월까지 퇴원한 212명을 대상으로 하였다. 환자의 전자의무기록을 후향적으로 검토하여 입원 기간, 사망, 인구통계학적 자료 및 임상적 요인을 조사하였고, CAM-ICU를 통해 섬망 지속 기간을 측정하였다. 항정신병약물의 처방 유형에 따라 지속투약군, 최적투약군, 필요투약군으로 나누어 임상 경과를 비교하였다.

결 과

항정신병약물을 섬망 회복 후에도 지속적으로 투약 받은 지속투약군은 섬망 증상이 있는 기간에만 투약 받은 최적투약에 비하여 입원 기간 및 섬망 이환기간에 유의한 차이가 없었으며, 퇴원시 불필요한 항정신병약물 처방을 받은 비율이 높았다. 섬망 이환기간에 비해 짧은 기간 항정신병약물을 사용한 필요투약군은 다른 두 군에 비해 섬망 이환기간이 길고 사망률이 높았다.

결 론

이 연구의 결과는 섬망 이환기간에만 항정신병약물을 투여하는 것이 적절함을 시사한다. 또한 섬망이 회복된 후에 불필요하게 항정신병약물이 처방되는 것을 최소화하기위한 정신건강의학과 자문의의 적극적인 개입이 필요하겠다.

중심 단어 : 섬망 · 항정신병약물 · 처방 유형 · 임상 경과 · CAM-ICU.