

입원 환자의 섬망 치료에서 멜라토닌의 효과에 관한 후향적 연구

경희대학교병원 정신건강의학과
양정우 · 김종우 · 강원섭 · 이상민 · 김영종 · 백종우

Melatonin for Treatment of Delirium in Hospitalized Patients : Retrospective Trial

Jung Woo Yang, M.D., Jong Woo Kim, M.D., Ph.D., Won Sub Kang, M.D., Ph.D.,
Sang Min Lee, M.D., Ph.D., Young Jong Kim, M.D., Ph.D., Jong-Woo Paik, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : Delirium is one of the most common mental illnesses that can affect cognitive function. Melatonin has been shown to be effective in the treatment of insomnia, and recent studies have shown a protective effect to prevent delirium. This study was conducted to investigate the efficacy of melatonin in delirium patients.

Methods : All patients were referred to psychiatric department for insomnia and symptoms of delirium, and were diagnosed delirium by the DSM-5 diagnostic criteria. We compared base line severity of delirium with K-DRS-R-98-R (Korean version of Delirium Rating Scale revised 98) and after taking 2mg of melatonin, retrospectively. The side effects were also identified by referring to the medical records.

Results : A total 21 patients had taken melatonin for insomnia and delirious symptoms. The K-DRS-R-98 scores were decreased from 15.24 ± 2.64 before treatment to 6.57 ± 5.42 after treatment. And CGI-S scores were also decreased from 4.14 ± 0.48 before treatment to 2.81 ± 0.93 after treatment ($p < 0.05$).

Conclusions : This study illustrates the possibility of melatonin as an effective treatment option for delirious symptoms such as disorientation, motor agitation, lability of affect and hallucinations as well as insomnia, with less concerns of drug side effect. Further study with a larger sample and prospective design will be required to confirm these results.

KEY WORDS : Delirium · Melatonin · Antipsychotics.

서 론

섬망은 신체 질환이나 약물의 중독 등 기저 의학적 상태의 변화에 의해 나타나는 뇌의 기능장애로 인한 증후군이다. 이는 인지 변화를 동반하는 주의, 의식의 장애와 함께 수면, 정신운동 초조나 지체, 지각의 장애가 동반되기도 한다. 섬망은 환자의 사망률을 높이고 치매와 같은 지속적 인지 장

애의 위험도를 높이는 등 불량한 예후와 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 특히 입원한 노인 환자에게 인지 기능의 저하, 행동 장애로 인한 외상이나 흡인성 폐렴 등의 중요한 의학적 문제를 일으킬 수 있는 위험요인이다. 섬망의 치료에 있어 대부분의 임상연구들은 항정신병약제나 진정약물들에 초점을 맞춰왔다. 이런 약물들은 섬망에 동반하는 초조 혹은 행동 증상들을 감소시키는데 효과적이긴 하지만,

Received: September 3, 2018 / Revised: October 2, 2018 / Accepted: October 4, 2018

Corresponding author: Jong-Woo Paik, Department of Psychiatry, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea

Tel : (02) 958-8419 · Fax : (02) 957-1997 · E-mail : paikjw@khu.ac.kr

이런 약물들이 예후를 좋게 하는지에 대한 근거는 부족한 것으로 알려져 있다.³⁾ 또한 항정신병약제는 추체외로 증상, 과다 진정, 심전도 상의 corrected QT (QTc) 연장 등의 부작용으로 인해 일부 환자에서는 그 사용이 제한적일 수 있다.^{3,4)} 따라서 항정신병약제는 섬망의 치료에 널리 사용됨에도 불구하고 FDA의 승인을 받지 못했으며, 섬망의 예방과 치료의 효과에 대해서도 논란이 있다.^{3,5)}

섬망의 병태생리는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 대사의 이상, 전해질 이상, 염증, 유전적 요인, 생리적 스트레스가 작용할 수 있으며 수면-각성 주기의 교란이나 신경 염증, 산화스트레스 반응이 콜린성 결핍과 같은 신경전달물질의 균형을 깨뜨려 섬망의 발생에 기여할 수 있다는 주장이 제기되고 있다.⁶⁻⁸⁾ 이러한 상황에서 수면각성주기의 정상화에 도움을 줄 수 있는 멜라토닌 계열의 약물치료제로 사용할 가능성에 대해 논의가 진행되어 왔다. 멜라토닌은 송과체에서 분비되며 생식계 조절, 신경면역반응, 생체 시계 등 다양한 영역에 관여하는 호르몬이다. 멜라토닌은 melatonin₁ (MT₁) 수용체를 통해 시교차 상핵(suprachiasmatic nucleus)의 전기활성을 억제하고, melatonin₂ (MT₂) 수용체에 대한 작용을 통해 24시간 주기 리듬을 조절하여 수면-각성 주기의 교란에 대한 치료적 효과가 있는 것으로 알려져 있다.^{9,10)} 또한 알츠하이머 치매나 경도인지장애에서 멜라토닌이 직접적인 항산화작용과 항염증 작용을 통해 신경보호약제로 작용할 수 있다는 기전도 제시되었다.¹¹⁻¹⁴⁾ 멜라토닌은 비타민 E의 2배, 글루타치온의 4배, 만니톨의 14배의 활성으로 자유 라디칼 제거에 작용할 수 있다.¹²⁾ 또한 in vitro 연구에서 멜라토닌은 아밀로이드 베타(A β)의 전구체인 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein, APP)에 결합하여 아밀로이드 베타의 생성을 차단하고, 베타 병풍(β sheet) 구조를 파괴함으로써 아밀로이드 베타의 신경독성을 저해할 수 있다는 연구 결과가 있으며,¹²⁻¹⁴⁾ 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)의 타우 단백질의 비정상적 과인산화를 저해한다는 보고도 있다.¹²⁾ 실제 섬망 환자를 대상으로 한 연구에서, 섬망 환자의 소변 중 멜라토닌의 대사체인 6-sulphatoxymelatonin (6-SMT)을 측정했을 때, 저활동성 섬망 환자는 6-SMT의 상승이, 과활동성 섬망 환자는 그 농도가 감소되어 있다는 보고가 있었으며¹⁵⁾ 수술 후 섬망 발생에 있어 수술 1시간 후의 Δ 멜라토닌의 농도의 저하가 섬망 발생의 독립적 위험요인이라는 보고도 있었다.¹⁶⁾

이처럼 멜라토닌이 섬망의 발생과 관련이 있다는 근거가 축적되고 있으며, 수면-각성 주기 교정, 신경보호 효과, 산화스트레스 조절에 관여하여 섬망의 발생과 증상 변화에 연

관이 있다는 가설은 섬망의 병태생리를 이해하는데 새로운 시각을 제시하고 있다. 실제 멜라토닌 수용체 MT₁/MT₂에 선택적으로 작용하는 합성 멜라토닌 유사체인 라멜테온(ramelteon)을 이용한 연구에서, 수술 전 라멜테온의 사용이 섬망의 발생에 예방적 효과가 있다는 보고가 있으며,^{17,18)} 이미 발생한 섬망에서 라멜테온을 투여하여 증상이 호전된 증례 보고도 있다.¹⁹⁻²²⁾ 본 연구에서는 불면을 동반한 섬망 증상을 보여 정신건강의학과에 자문 의뢰되어 멜라토닌의 서방형 제제를 단독 투여한 환자를 대상으로 투약 전후의 수면 및 섬망 증상의 변화 여부를 후향적 의무기록 검토를 통해 분석하였다. 이를 통해 섬망 증상에 대한 멜라토닌의 치료효과를 알아보고자 하였다.

방 법

1. 대 상

2016년 6월 1일부터 2018년 4월 31일까지 일 대학병원에 입원하여 불면을 동반한 섬망 증상을 보여 정신건강의학과에 자문 의뢰된 환자들 중, 멜라토닌 서방형 제제 2 mg을 1일 1회 취침 전에 경구 복용한 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 해당 환자들은 섬망 증상 조절을 위해 멜라토닌을 단독으로 투여하였으며, 이후 섬망 증상을 조절하기 위한 항정신병약제는 처방되지 않았다. 또한 과거력 상 치매, 우울증, 정신증, 기질성 뇌질환 등 다른 정신과적 질환의 병력이 있는 경우, 불면이나 섬망 증상에 대하여 이미 항정신병 약물을 투여 받은 경우, 섬망의 병태 생리나 치료가 일반적인 섬망과는 다른 알코올 및 물질 금단 관련 섬망이 의심되는 경우, 의사 소통이 불가능하여 증상을 평가하기 어렵거나 약제의 경구투여가 불가능한 경우는 제외하였다. 이 연구는 경희대학교병원의 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인(KHUH 2018-06-031)을 받았다.

2. 방 법

상기 환자들은 정신건강의학과 의사가 불면의 양상과 함께 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5) 기준에 의거하여 섬망의 진단에 부합하는지 평가하였다. 치료의 효과는 투약 전, 투약 개시 후 첫 3일은 매일, 이후 격일로 총 5일간 평가한 기록을 검토하였다. 또한 섬망 증상의 일중 변동을 고려하여, 반복 평가는 자문 의뢰를 통한 최초의 섬망 평가 시각과 동일한 시점에 시행하였다. 치료 전과 비교한 치료 후 효과 판단의 기준점은 최종 평가 시점을 기준으로 하였다. 일차적 유효성 평가

척도로 한국판 섬망 평가 척도-98 개정판(Korean version of Delirium Rating Scale-Revised-98, K-DRS-R-98)²³⁻²⁵⁾을 사용하여 섬망 증상의 초기 심각도 및 약제 투여 후의 증상 변화 여부를 평가하였고, 수면의 변화는 K-DRS-R-98의 수면-각성주기 하위 척도를 사용하였다. 또한 이차적 유효성 평가 척도로 전반적인 환자 질병 상태의 심각도, 기능 수준 및 호전 정도를 평가하기 위하여 Clinical Global Impression-Severity Score (CGI-S)²⁶⁾를 사용하였다. 또한 섬망의 발생 원인, 기저 질환, 멜라토닌 서방형 제제 투여 이후 부작용의 발생 여부를 의무기록을 통해 검토하였다.

3. 임상적 평가도구

1) Korean version of Delirium Rating Scale-Revised-98 (K-DRS-R-98)

K-DRS-R-98은 섬망 증상의 심각도 및 변화 여부를 특이적이고 신뢰성 있게 평가할 수 있는 도구로 섬망 평가 척도 개정판(DRS-R-98)²³⁾의 한국판이며 Lee²⁴⁾ 및 Lim²⁵⁾의 연구로 표준화되었다. 이 척도는 진단과 초기 평가를 위한 3개의 항목과 13개의 심각도 항목(수면 각성주기, 지각 장애, 망상, 정동의 변화, 언어, 사고 과정, 정신운동 초조, 정신운동 지체, 지남력, 집중력, 단기 기억, 장기 기억, 시공간 능력)으로 구성되어 있다. 심각도 항목은 반복 평가를 통해 시간에 따른 증상의 변화를 파악하는데 사용될 수 있다.

2) Clinical Global Impression (CGI)

CGI는 임상가의 관점에서 대상자의 전체적 기능 수준 및 질병의 중증도를 평가하기 위한 평가 도구로 임상 양상의 변화를 파악할 수 있다. Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)²⁶⁾는 1~7점까지 측정하며, 증상이 심할수록 점수가 높아진다.

4. 통계분석

연구 대상자들의 인구 역학적 특성을 확인하기 위해 기술통계량을 분석하였다. 또한, 투약 전후에 따른 K-DRS-R-98 심각도 점수 및 하위 척도 점수, CGI-S 점수의 변화량(투약 후 점수-투약 전 점수)에 대한 기초통계 분석과 함께, 투약 전후의 변화 유무를 확인하기 위해 윌콕슨 부호 순위 검정(wilcoxon signed rank test)을 시행하였다. 해당 분석은 통계프로그램 SPSS 23 (Statistical Package for Social Science, version 23.0, IBM Corporation, Chicago, IL, USA)과 R3.5.1 (<https://cran.r-project.org>)을 이용하여 분석하였고, 모든 통계량의 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 일반 인구학적 특징 및 임상적 특징

연구 기간 동안 21명의 환자에게 멜라토닌이 투약 되었으며, 남자는 7명, 여자는 14명이었다. 환자들의 평균 나이는 77.67세(SD=8.18)였으며, 투약 전 수술을 받은 사람은 9명(42.86%)이었다. 멜라토닌 투약 전 남자 기준 450 ms, 여자 기준 470 ms 이상의 QTc 연장을 보인 환자는 총 12명(57.14%)이었으며 인구학적 특징 및 임상적 특징은 Table 1과 같다.

2. 약물 치료 효과 비교

K-DRS-R-98 심각도 점수는 멜라토닌 투약 전 15.24 ± 2.64 에서 6.57 ± 5.42 으로 감소되었고($p < 0.001$, Fig. 1). CGI-S 점수는 4.14 ± 0.48 에서 2.81 ± 0.93 로 감소하였다(Fig. 2). K-DRS-R-98 하위 척도는 환각, 정동 변화, 수면, 지남력, 운동성 초조, 망상, 사고 과정의 이상, 단기 기억력의 순으로 호전을 보였으며, 운동성 지연, 언어 이상, 장기 기억은 통계적으로 유의한 증상의 호전이 관찰되지 않았다(Fig. 3). 또한 투약 전 K-DRS-R-98 심각도 점수 16점 미만인 환자는 9명이 있었으며 이들 군은 13.54 ± 1.56 에서 4.58 ± 4.8 으로 감소하였다(Table 2). 또한 평가 기간의 의무기록을 토대로 검토했을 때 약물로 인한 부작용은 확인되지 않았다.

Table 1. Demographic data of patient with delirium

Variable	N(%) or mean \pm SD, median (IQR)
Age (year)	77.67 \pm 8.18, 77.5 (8.50)
Sex	
Male	7 (33.33)
Female	14 (66.67)
Underlying problem	
cancer	5 (23.81)
fracture	10 (47.62)
pulmonary disease	3 (14.29)
cardiovascular disease	6 (28.57)
metabolic disease	7 (33.33)
cerebrovascular disease	1 (4.76)
Possible cause of delirium	
Metabolic/endocrine disturbance	2 (9.52)
Infectious disease	5 (23.81)
Neoplasm	1 (4.76)
Organ insufficiency	2 (9.52)
Pain	3 (14.29)
Post Op. status	9 (42.86)
Cardiovascular disease	1 (4.76)

N : Number, S.D : Standard Deviation, IQR : InterQuartile Range

고찰

섬망은 사망률 증가 등의 심각한 문제와 연관이 있으며 치매와 같은 인지기능 저하로 이행되는 경우도 있다.²⁷⁾ 본

연구에서 불면과 섬망 증상을 보이는 환자에서 멜라토닌 서방정의 효과를 알아보려고 하였다. 그 결과 멜라토닌 서방정 투약 이후 K-DRS-R-98의 심각도 점수, CGI-S에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다.

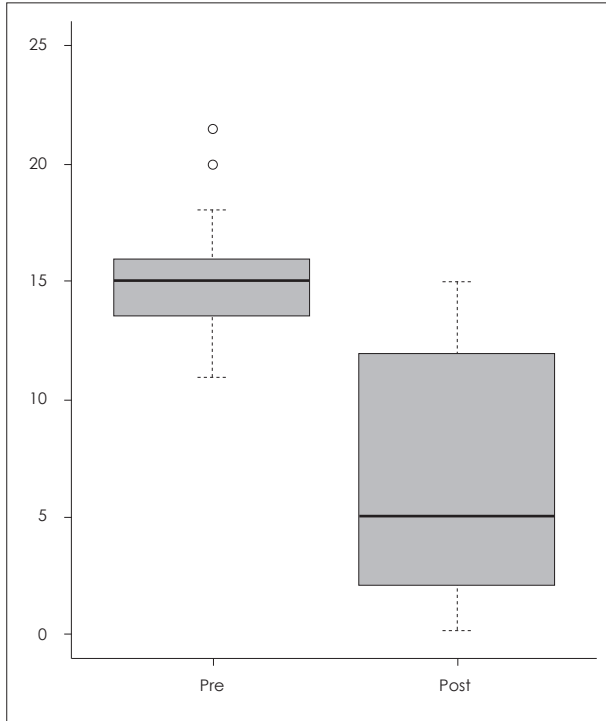


Fig. 1. Comparison of K-DRS-R-98 before and after treatment with melatonin in patients with delirium. $p < 0.05$. K-DRS-R-98 : Korean version of Delirium Rating Scale-Revised-98, pre : pre-treatment, post : post-treatment.

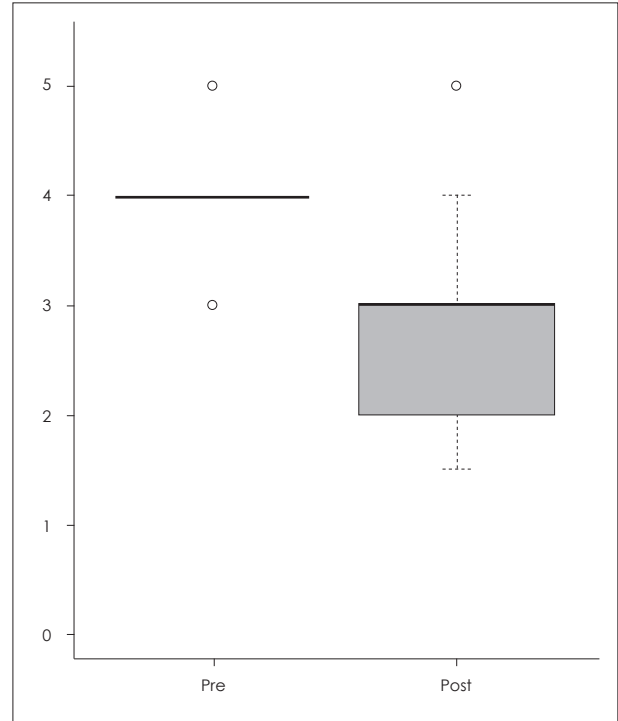


Fig. 2. Comparison of CGI-S before and after treatment with melatonin in patients with delirium. $p < 0.05$. CGI-S : Clinical Global Impression-Severity, pre : pre-treatment, post : post-treatment.

Fig. 3. K-DRS-R-98 sub-scale change. Mean difference of K-DRS-R-98 sub-scale score from baseline over time after treatment. K-DRS-R-98 : Korean version of Delirium Rating Scale-Revised-98, pre : pre-treatment, post : post-treatment.

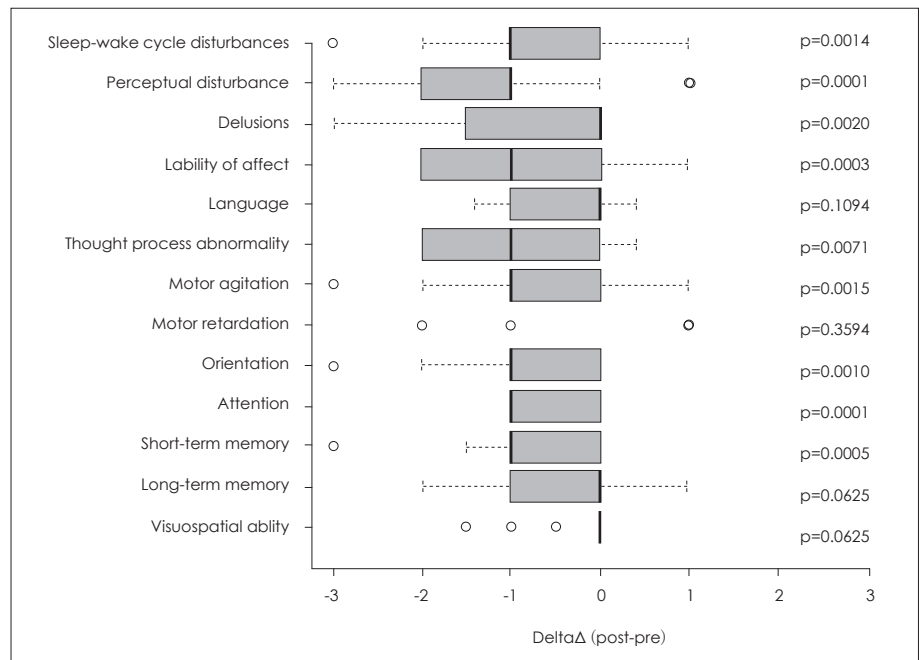


Table 2. Comparison of K-DRS-R-98 severity score and CGI-S after treatment in patients with initial K-DRS-R-98 severity score was less than 16

Variable	K-DRS-R-98 severity, score initial < 16 (n=9)	
	PRE	POST
	Mean±SD	Mean±SD
K-DRS-R-98 severity	13.54±1.56	4.58±4.8
CGI-S	4±0.43	2.5±0.8

K-DRS-R-98 : Korean version of Delirium Rating Scale-Revised-98, CGI-S: Clinical Global Impression-Severity, PRE : pre-treatment (initial), POST : post-treatment

최근의 연구를 통해 라멜테온이 섬망 발생에 예방적 효과가 있음이 밝혀졌고,¹⁷⁾ 이미 발생한 섬망에서 치료적 효과가 있다는 증례도 보고된 바 있다.¹⁹⁻²²⁾ 또한 급성 유기인계 살충제 중독으로 인한 섬망에 멜라토닌 2.9mg을 8주간 투여하여 유의한 증상의 호전을 보고한 연구도 있었다.¹²⁾ 기존의 연구 결과에 부합하여 본 연구에서도 멜라토닌 사용 시 섬망의 증상이 호전되었으며, 섬망의 하위 증상으로 수면의 호전과 더불어 지각 장애, 망상, 정신운동 초조 등의 증상도 함께 호전되는 결과를 보였다.

본 연구는 치료적 효과와 더불어 안전성에 있어 특별한 부작용이 관찰되지 않았다는 점에서 임상적 의의가 있다. 기존의 항정신병 약제를 이용한 섬망의 치료는 정신 운동 초조 등의 증상에 대한 높은 진정 효과와 함께 비교적 우수한 안정성이 관찰되었으나 일부 부작용이 보고되었다. 항정신병 약제는 과다 진정이나 QTc 연장, 추체외로 증상 등의 의학적 문제를 야기할 수 있다.²⁸⁾ 경구 haloperidol과 olanzapine의 치료효과를 비교한 연구²⁹⁾에서 두 군 모두 DI (Delirium Index) 점수의 호전을 보였으나 haloperidol 사용군의 13%에서 경도의 파킨슨양 증상이 보고되었다. 또한 추체외로 증상도 보고된 바 있는데, 섬망 환자에게 저수면유발성 약제군(haloperidol, risperidone)과 고수면유발성 약제군(olanzapine, quetiapine)을 투여하여 그 결과를 비교한 연구³⁰⁾에서 저수면 유발성 약제군의 13.04%, 고수면 유발성 약제군의 34.62%에서 추체외로 증상의 발현이 관찰되었다. 섬망 환자에서 risperidone과 haloperidol의 부작용을 비교한 연구³¹⁾에서는 risperidone 투여군의 6.5%, 경구 haloperidol 투여군의 31.4%, 주사제 haloperidol 투여군의 32.8%에서 과다 진정, 추체외로 증상 등의 부작용이 보고된 바 있다. 따라서 약물의 기전상 추체외로 증상과 QTc연장 등의 문제를 유발하지 않는 멜라토닌의 사용은 보다 안정성을 강화하면서 불면에 대한 효과와 함께 섬망을 효과적으로 치료할 가능성을 제시한다.

섬망은 조기에 발견하여 치료하지 않으면 재원 기간을

늘리고 장기간의 치료를 필요로 하는 경우로 이어진다. 일반적으로 섬망의 평가 척도로 널리 쓰이는 K-DRS-R-98 심각도 점수의 절단점은 16점이 추천된다.²⁵⁾ 본 연구에서는 DSM-5에 의거하여 섬망의 진단기준을 만족하는 환자를 연구 대상으로 하였으나, K-DRS-R-98의 심각도 점수 16점 미만의 환자 9명이 연구에 포함되었다. 이들 환자군은 일반적 섬망 상태에 비해 심각도가 경한 아증후군 섬망상태 (Subsyndromal delirium, SSD)를 시사하는 것으로 추정할 수 있다. 아증후군 섬망이란 섬망의 핵심적인 증상을 보이지만 섬망의 진단기준을 완전히 만족하지 않는 상태를 일컫는 임상 용어다.³²⁾ 아증후군 섬망은 아직 섬망의 진단 기준에 부합하지는 않는 상태임에도, 향후 추적 검사에서 섬망으로 발전하는 경우가 많으며, 이러한 증상이 있던 환자들은 아증후군 섬망이 없는 환자와 비교하여 향후 인지기능 및 일상 기능의 저하 경향을 보이는 등 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. K-DRS-R-98의 심각도 점수 16점 미만의 환자에 대한 분석에서도 K-DRS-R-98의 심각도 점수, CGI-S 항목에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 이는 임상적으로 아증후군 섬망 상태를 보이는 환자에게 멜라토닌을 이용한 적극적 조기 개입을 시도해볼 수 있는 가능성을 시사한다.

또한 본 연구에서 멜라토닌 서방정을 처방 받은 21명의 환자 중 12명(57.14%)이 투약 전 QTc 연장 소견을 보였다. 이는 QTc 연장을 동반한 불면 및 섬망 증상을 보이는 환자에게는 항정신병 약제보다 심독성이 적은 멜라토닌을 처방하여 임상적 안전성을 고려한 선택으로 추정된다. 항정신병 약제의 QTc 연장의 부작용이 심각하게 우려되는 섬망 환자의 경우 치료 약제로 멜라토닌을 고려할 수 있는 가능성을 제시한다는 점에서 본 연구의 임상적 의의가 있다.

본 연구의 제한점으로는 연구 대상자의 수가 적으며, 단기간의 추적 관찰을 통한 연구 설계로 인해 섬망의 치료 효과와 부작용을 평가하는 것에 한계가 있다는 점이 있다. 투약 이후의 심전도 검사를 통한 QTc의 변화도 추적하지 못하였다. 또한 위약 대조군이 포함되지 않은 연구로, 본 연구에서 보인 섬망 증상의 호전이 자연 경과로 인한 것인지 약물로 인한 것인지 명확하지 않다. 더불어 후향적 연구 설계로 인한 선택편향(selection bias)의 가능성과 함께 의무기록만을 검토하여 부작용에 대한 면밀한 평가가 이루어지지 못했다. 마지막으로 정신건강의학과에 자문 의뢰되는 섬망 환자의 경우 과활동성 섬망이 주를 이루기 때문에, 저활동성 섬망에도 치료적 효과가 있는지를 밝히지 못한 점이 있다. 이러한 약점을 보완하고 본 연구의 결과를 확인하기 위하여

향후 대규모 섬망 환자군을 대상으로 기존의 치료제인 항정신병약제 투여군 또는 위약 대조군과 멜라토닌 투여군 간의 치료적 효과와 부작용을 비교할 수 있는 전향적 이중맹검연구와 함께 섬망의 병태생리 및 기전에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서는 총 21명의 환자가 불면을 동반한 섬망 증상으로 멜라토닌을 단독으로 투여받았고 K-DRS-R-98 심각도 점수 및 CGI-S를 통한 평가에서 투약 후 섬망 증상의 호전을 보였다. 또한 약물의 기전 상 추체외로 증상과 QTc 연장 등의 부작용을 유발하지 않는 멜라토닌은 보다 안정성을 강화하면서 불면에 대한 효과와 함께 섬망을 효과적으로 치료할 가능성을 제시할 것으로 생각된다.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-922.
- Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:7-21.
- 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.
- Markowitz JD, Narasimhan M. Delirium and Antipsychotics: A Systematic Review of Epidemiology and Somatic Treatment Options. *Psychiatry (Edgmont)* 2008;5:29-36.
- William B, Yesne A. Evidence-Based Treatment of Delirium in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:11:1206-1214.
- Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008;24:45-65.
- Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:764-772.
- Van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, De Rooij SE. Time course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1704-1709.
- Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythm: rationale for the development of specific melatonin agonist. *Sleep Med* 2004;5:523-532.
- de Rooij SE, van Munster BC. Melatonin deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *Rejuvenation Res* 2013;16:273-278.
- Srinivasan V, Kaur C, Pandi-Perumal S, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and its agonist ramelteon in Alzheimer's disease: possible therapeutic value. *Int J Alzheimer's Dis* 2011; 741974.
- Zhao LB, Zhen GD, Zhang Y, Pan YY, Du GH, Zhou SZ, Li ZF. Observation and analysis of clinical efficacy of melatonin on AOPP-induced delirium patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:1494-1498.
- Pappolla MA, Sos M, Omar RA, Bick RJ, Hickson-Bick DL, Reiter RJ, Efthimiopoulos S, Robakis NK. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci* 1997;17:1683-1690.
- Wang JZ, Wang ZF. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006;27:41.
- Balan S, Leibovitz A, Zila SO, Ruth M, Chana W, Yassica B, Rahel B, Richard G, Neumann E, Blagman B, Habot B. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15:363-366.
- Yoshitaka S, Egi M, Morimatsu H, Kanazawa T, Toda Y, Morita K. Perioperative plasma melatonin concentration in postoperative critically ill patients: its association with delirium. *J Crit Care* 2013;28:236-242.
- Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg* 2002;94:338-339.
- Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H. Preventive Effects of Ramelteon on Delirium A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:397-403.
- Kimura R, Mori K, Kumazaki H, Yanagida M, Taguchi S, Matsunaga H. Treatment of delirium with ramelteon: Initial experience in three patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33: 407-409.
- Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, Yamashita S, Tanaka I, Otsuka S, Wake R, Horiguchi J. Marked improvement in delirium with ramelteon: Five case reports. *Psychogeriatrics* 2012; 12:259-262.
- Tsuda A, Nishimura K, Naganawa E, Otsubo T, Ishigooka J. Ramelteon for the treatment of delirium in elderly patients: a consecutive case series study. *Int J Psychiatry Med* 2014;47: 97-104.
- Ohta T, Murao K, Miyake K, Takemoto K. Melatonin Receptor Agonists for Treating Delirium in Elderly Patients with Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1107-1110.
- Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Kanary K, Norton J, Jimeron 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.
- Lee Y, Ryu J, Lee J, Kim HJ, Shin IH, Kim JL, Trzepacz PT. Korean version of the delirium rating scale-revised-98: reliability and validity. *Psychiatry Investig* 2011;8:30-38.
- Lim KO, Kim SY, Lee YH, Lee SW, Kim JL. A validation study for the Korean version of Delirium Rating Scale-Revised-98 (K-DRS-98). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45: 518-526.

- (26) **Guy W.** Clinical Global Impression(CGI) Modified From: Rush J, John A. Handbook of psychiatry Measures Washington, DC: American Psychiatric Association;2000. p.100-102.
- (27) **Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF.** Delirium in elderly patients and the risk of post discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. JAMA Psychiatry 2010; 304:443-451.
- (28) **Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA.** Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med 2005;353:2335-2341.
- (29) **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.
- (30) **Lee SJ, Jeong JH, Kim TW, Lim HK, Seo HJ, Hong SC, Han JH.** Comparison of Treatment Response of Antipsychotics According to Sedative Effect in the Treatment of Patients with Delirium. Korean Journal of Psychopharmacology 2014; 25:168-174.
- (31) **Miyaji S, Yamamoto K, Hoshino S, Yamamoto H, Sakai Y, Miyaoka H.** Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. Psychiatry Clin Neurosci 2007;61:275-282.
- (32) **Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L.** The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical in patients. J Am Geriatr Soc 2003;51:754-760.

국문 초록

연구목적

섬망은 신체 질환과 같은 기저 의학적 상태의 변화에 의해 나타나는 뇌의 기능장애로 환자의 사망률을 높이고 치매의 위험도를 높이는 등 불량한 예후와 연관되어 있다. 기존 섬망의 치료에 주로 사용된 항정신병약제는 치료 효과에 대한 논란이 있으며 추체외로 부작용 등에 대한 우려가 있다. 따라서 수면 주기 조절 및 섬망 예방 효과가 있는 것으로 알려진 멜라토닌 투여를 통해 섬망 호전 정도와 안전성을 조사하고자 하였다.

방법

불면을 동반한 섬망 증상으로 정신건강의학과에 진료 의뢰되어 멜라토닌 2mg을 투여 받은 환자를 대상으로 의무기록을 통해 섬망 증상의 초기 중증도 및 멜라토닌 투여 후의 섬망 증상 변화 여부를 한국판 섬망 평가 척도-K-DRS-R-98과 CGI-S를 통해 확인하였으며 부작용을 검토하였다.

결과

총 21명의 환자가 불면을 동반한 섬망 증상으로 멜라토닌을 투여받았다. K-DRS-R-98 심각도 점수는 투약 전 15.24±2.64에서 투약 후 6.57±5.42로 감소하였으며 CGI-S 점수는 4.14±0.48에서 2.81±0.93로 감소하였다(p<0.05). 의무기록 상 부작용은 관찰되지 않았다.

결론

약물의 기전 상 추체외로 증상과 QTc연장 등의 문제를 유발하지 않는 멜라토닌의 사용은 보다 안정성을 강화하면서 불면에 대한 효과와 함께 섬망을 효과적으로 치료할 가능성을 제시할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 섬망 · 멜라토닌 · 항정신병약제.