

섬망 환자에서 Quetiapine과 Haloperidol의 치료 효과 비교 : 전향적, 무작위 연구

이유진* · 정한용*[†] · 이소영* · 김신겸* · 박준호*

Comparison on the Efficacy of Quetiapine Versus Haloperidol in the Treatment of Delirium : Prospective, Randomized Trial

Yu-Jin Lee, M.D.,* Han-Yong Jung, M.D., Ph.D.,*[†] Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D.,*
Shin Gyeom Kim, M.D.,* Joon Ho Park, Ph.D.*

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study is to examine the efficacy and side effects of quetiapine and haloperidol for the treatment of symptoms of delirium.

Methods : One hundred and seven patients with delirium were recruited and randomly assigned to receive a flexible-dose regimen of quetiapine or haloperidol over 7 days and seventy-seven patients completed the study (quetiapine group N=40, haloperidol group N=37). The severity of delirium was assessed by using Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) scores, the psychiatric and behavioral symptoms were assessed by Neurobehavioral Rating Scale (NRS) scores, and the cognitive status was measured by Mini-mental state examination Korean version (MMSE-K) scores. The side effects were measured by Drug Induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale (DIEPSS) scores.

Results : MDAS scores significantly improved in both treatment groups. NRS scores also significantly improved in both treatment group, but the group-by-time effect approached significance, likely caused by the greater decrease in scores of the quetiapine group. MMSE-K scores significantly improved only in the quetiapine group. Side effects associated with treatment were not significant in either treatment groups.

Conclusion : This study suggests that quetiapine is as efficacious as haloperidol in the treatment of delirium. In particular, quetiapine seems to improve psychiatric and behavioral problems of delirium and was more effective than haloperidol in cognitive improvement.

KEY WORDS : Delirium · Quetiapine · Haloperidol.

*순천향대학교 의과대학 부천병원 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

[†]교신저자 : 정한용, 420-767 경기도 부천시 원미구 중동 1174

전화) (032) 621-5063, 전송) (032) 621-5018, E-mail) hanyjung@schbc.ac.kr

서 론

섬망은 의식의 장애와 주의력 저하뿐만 아니라 정동, 사고, 언어 등 인지 기능 전반의 손상과 정신병적 증상을 유발하는 신경정신과적 증후군으로써, 수 시간 내지 수 일에 걸쳐 급격하게 발생하며 하루 중에도 증상의 기복을 보이는 것이 특징이다.¹⁾

섬망은 내과 및 외과 입원 환자의 10~40%에서 발생할 수 있으며 매년 입원하는 230만 명의 미국 노인에서 발생되며 1,700만 일의 입원 기간을 나타낸다.²⁾ 또한 섬망 환자는 사망률이 상당히 높아서 입원 기간 동안의 사망률은 4~65%에 이른다.³⁾

아직 섬망의 명확한 병태생리는 밝혀지지 않아 현재까지는 신경화학물질의 이상, 대사의 변화, 사이토카인의 영향, 뇌혈관장벽 투과성의 변화 등이 섬망의 가설로 알려지고 있으며 이 중 한 가지의 원인만으로 나타나는 것은 아니다.⁴⁾ 여러 원인 중 섬망에 관여하는 신경화학물질들이 잘 알려진 편으로 이 중에는 아세틸콜린, 도파민, 글루타메이트, 감마 아미노부티르산(γ -aminobutyric acid, 이하 GABA)과 세로토닌 등이 있다.⁴⁾ 아세틸콜린은 램(Rapid eye movement, 이하 REM) 수면, 주의력, 각성과 기억력에 관여하는 신경화학물질로써 항콜린성 약물이 사람에게서 섬망을 유발한다고 알려져 있고, 섬망 환자의 혈청 항콜린성 수치는 증가되며 증상이 호전될수록 수치는 감소된다고 한다. 도파민은 전두엽 피질에서 주의력을 유지하는데 관여하는 신경화학물질로써 도파민 억제제를 투여시 섬망이 호전되고, 도파민을 증가시키는 각성제, 레보도파, 부프로피온, 아만타딘 등과 같은 약물은 섬망을 유발할 수 있다.

또한 도파민이 증가하면 아세틸콜린이 감소하여 이 두 신경화학물질간의 상호작용으로 인해 섬망이 나타날 수 있다. 그 외에 글루타메이트와 GABA도 섬망과 관련이 되나, 도파민의 활성화와 아세틸콜린의 감소로 인해 섬망이 나타난다는 가설이 가장 널리 알려져 있으며 이에 약물 치료법은 항정신병 약물이 주 치료제로 권장되고 있다.⁴⁾

정형항정신병 약물의 주된 기전은 D₂ 수용체의 억제를 통한 정신병적 증상의 감소를 목표로 하고, 특히 haloperidol은 낮은 항콜린성 작용으로 인해 오랜 기간을 통해 그 효과가 입증되어 왔으며 섬망에서도 일차치료제로 선택되고 있다.⁵⁾

그러나 haloperidol과 같은 정형항정신병 약물은 추체외로계증상(extrapyramidal syndrome, 이하 EPS)의 발현율이 높고, 특히 섬망의 발생에 취약한 노인과 내과적인 질환이 많은 환자에게는 더욱 빈번하게 발생할 수 있다.⁶⁾

이로써 최근에는 추체외로계 부작용을 줄인 비정형항정신병 약물이 섬망의 치료에 널리 사용되고 있는 추세이다.

비정형항정신병 약물 중 quetiapine은 다양한 수용체를 자극하는 약물로써 D₂ 수용체보다 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체와 높은 친화성을 갖는다. 또한 H₁ 수용체와 α_1 -adrenergic 수용체에 친화성이 높고, 아세틸콜린성 무스카린 M₁ 수용체에는 친화성이 매우 미미하며, D₂ 수용체로부터 신속한 해리가 일어나는 특징을 지녔다.⁷⁾

이런 특징들로 인해 quetiapine은 낮은 추체외로증상과 상대적으로 경한 고프로락틴혈증을 보이고 수면의 질이 향상된다고 한다.⁷⁾ 또한 5-HT_{2A} 수용체에 친화적인 특성으로 인해 정신분열병 환자에서 전전두엽 피질의 도파민이 증가되어 인지기능 저하에 긍정적인 영향을 준다고 하고⁸⁻¹¹⁾ 알츠하이머 환자에서 수면주기의 호전으로 인지기능에 간접적인 효과까지 준다고⁷⁾ 하는 연구들이 있다. 그리고 haloperidol과 비교하여 적개심과 공격성 등이 유의하게 감소하고 알츠하이머 환자에서 행동장애가 감소하였다고 하는 등⁷⁾의 연구 결과들이 있다.

Quetiapine의 여러 장점으로 인해 섬망 치료에서의 사용이 증가하는 추세이며 연구도 활발히 진행중이다. Sasaki 등¹²⁾은 12명의 환자를 대상으로 1주일간, Kim 등¹³⁾은 12명의 환자를 대상으로 치료 후 3개월까지, Pae 등¹⁴⁾은 22명의 환자를 대상으로 quetiapine을 이용한 전향적 개방형 연구를 하였고 모든 연구 결과에서 quetiapine에 의한 유의한 호전을 보였다. 또한 22명의 환자를 대상으로 후향적으로 quetiapine과 haloperidol을 비교한 Schwartz와 Masand¹⁵⁾와 40명의 환자를 대상으로 전향적 개방형 연구를 시행한 Choi 등¹⁶⁾도 quetiapine이 haloperidol만큼이나 효과적이었고 약물간에 유의한 차이가 없었다고 했다.

그러나 기존의 연구들은 quetiapine을 단독 평가하거나 haloperidol과 비교시 그 대상의 수가 적고 섬망의 다양한 임상적 특징을 평가하기보다는 섬망의 중증도에 대한 평가만 이루어진 제한점들이 있다. 섬망의 임상 양상은 다양하여 불안 및 초조, 과각성 상태, 주의력 저하,

운동 활동의 증가 혹은 저하, 기분의 변화(불안정한 기분, 우울, 슬픔, 분노와 유쾌함 등), 지각의 변화(착각, 환각), 망상, 외해된 사고, 지리멸렬 언어, 기억력저하, 지남력 저하 등을 보일 수 있다.¹⁷⁾ 따라서 우울, 불안, 치매, 정신병증 등의 정신과적 질환과 비슷한 특성을 보이기도 하므로¹⁸⁾ 섬망 환자에서는 정신병적 증상, 행동장애 및 인지기능에 대한 평가가 같이 이뤄져야 한다.

본 연구는 대규모 환자를 대상으로 섬망 치료에서 quetiapine과 haloperidol의 효과를 전향적으로 비교하고자 하였다. 또한 섬망의 중증도 비교뿐 아니라, 섬망으로 인한 정신과적 증상 및 행동장애의 정도와 인지기능의 저하 정도를 비교하여 quetiapine의 임상적 효과와 안전성을 알아보려고 하였다.

방 법

1. 연구대상

본 연구는 2005년 9월부터 2008년 9월까지 순천향대학교 부천병원에 입원한 환자들 중 섬망이 의심되어 정신과에 자문을 의뢰한 환자들을 대상으로 하였다.

정신과 의사는 자문을 의뢰한 환자를 방문한 후 정신진단통계편람 제 4판(diagnostic and statistical manual of mental disorders text revision, 4th ed, 이하 DSM-IV-TR)에 의거하여 섬망으로 진단된 환자 및 보호자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 설명하고 연구 참가 동의서를 받았다.

이 연구는 순천향대학교 부천병원의 임상시험심사위원회의 승인을 받았다. 만 18세 이하인 경우, 연구 시점 기준 한 달내에 항정신병 약물을 투여받은 경우, 과거력상 정신병적 장애가 있는 경우, 물질 남용이나 알콜 금단 현상으로 인한 섬망이 의심되는 경우, 간질의 과거력이 있는 경우, 말기 질환으로 약 24시간 이내에 사망할 것으로 판단되는 경우 등은 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

1) 약물 투여

대상 환자들에게 연구 등록 순으로 순차적으로 haloperidol과 quetiapine을 할당하여 투여하였다. 약물의 용량은 임상 양상에 따라 치료를 담당한 정신과 의사가 조절하였다.

2) 섬망의 평가

투약을 결정한 정신과 의사 이외에 다른 한 명의 정신과 의사(평가자)가 환자의 치료 약물에 대한 정보 없이 섬망을 평가하였다. 평가자는 대상 환자를 약물 투여 이전과 투여 후 3일째, 7일째에 총 3회씩 방문하여 memorial delirium assessment scale(이하 MDAS)로 섬망의 중증도 변화를 평가하였다.

또한 섬망의 포괄적인 개념을 증상에 따라 구분하여 평가하기 위해 섬망에 따른 정신과적 증상 및 행동장애를 측정하는 neurobehavioral rating scale(이하 NRS)과 인지 기능 저하를 측정하는 mini-mental state examination-korean version(이하 MMSE-K)을 이용하였다.

(1) MDAS

섬망의 중증도의 변화를 평가하는 도구이다.¹⁹⁾ MDAS는 총 10개 항목으로 구성되어 각 항목당 증상이 없는 0점에서 3점까지 측정할 수 있으며 평가자의 객관적인 관찰에 의한다. MDAS에 포함된 항목은 DSM-IV에 의거한 섬망의 진단적 기준을 반영하며 기억력, 주의력, 지남력, 사고의 장애 등의 인지기능과 의식의 정도를 평가한다. 총점은 30점이고 13점을 절단 점수(양성 예측률 92.3%, 민감도 70.6%, 특이도 93.8%, 음성 예측률 75.0%)¹⁹⁾로 사용하여 그 미만일 때 증상의 유의한 개선으로 보았다.

(2) NRS

Brief psychiatric rating scale(이하 BPRS)의 대부분의 항목을 포함하고 인지기능의 저하, 정신과적 증상, 행동 장애 등의 광범위한 신경정신과적인 증상을 평가하는 도구로써 Levin이 1987년에 개발하였다.²⁰⁾ 총 27개 항목으로 구성되어 각 항목당 증상이 없는 0점에서 4점까지로 측정할 수 있으며 평가자의 관찰에 의해 측정된다. 섬망 역시 인지기능의 변화에 따른 정신과적 증상 및 행동의 변화가 자주 동반되는 질환으로서 NRS를 측정하여 증상의 변화여부를 확인하고자 하였다.

(3) MMSE-K

MMSE는 인지기능의 전반적인 기능을 평가하기 위해 가장 널리 쓰이는 도구²¹⁾로써 Folstein이 1975년에 개발하였다. 총 30개의 문항으로 구성되어 대상자의 대답 여부에 따라 각 항목당 0점 혹은 1점으로 측정한다. O'Ke-

effe²²⁾는 섬망의 증상의 변화를 반영하기 위하여 MMSE를 시간의 변화에 따라 반복 측정할 수 있다고 하였으며 MMSE 점수가 2점 하락했을 때 섬망의 발생에 민감하고 특이적인 지표가 되며, 3점 상승했을 때 섬망의 호전에 민감하고 특이적인 지표가 된다고 했다.²²⁾ 본 연구에서는 MMSE를 번역하여 국내에서 타당도를 거친 MMSE-K²¹⁾를 사용하였다.

3) 부작용의 평가

약물에 의한 추체외로증상 평가 척도 Drug Induced Extrapyramidal Symptom Scale(이하 DIEPSS)를 이용하였다. DIEPSS는 약물로 유발된 파킨슨 증후군, 정좌 불능, 근긴장증 및 대상자의 주관적인 경험과 일상생활에서의 활동(Activities of daily living, 이하 ADL)에 대한 영향까지 평가할 수 있는 포괄적인 도구로써 Inada가 1996년에 신뢰도와 타당도를 증명하였다.²³⁾ 총 9개의 항목으로 구성되어 증상이 없는 0점에서 4점까지 측정할 수 있다. 본 연구에서는 움직임이 제한되어 있거나 신체가 결박되어 있는 경우 등의 이유로 전 항목을 평가하기가 어려웠기 때문에 마지막 항목인 전체적인 심각도만 측정하였다.

4) 통계처리

통계방법은 Statistical Package for Social Science(이하 SPSS) version 12.0을 이용하여 전산 처리하였다. 모든 통계적 유의수준은 p-value 0.05 이하로 하였

다. 대상군의 성별 분포, 진단 분포는 Chi-square test를 이용하였고, 평균 연령의 분포는 independent t-test로 분석하였다. 약물과 시간변화에 따른 상호작용은 two-way analysis of variance(ANOVA)로 분석하였다. 상호작용이 발생한 경우 그 원인을 알기 위해 두 약물군간의 시간별 평균 점수 비교는 independent t-test를 이용하였으며 각 약물군에서 baseline과 3일째 및 baseline과 7일째간의 평균 점수 비교는 2-tailed paired t-test를 사용하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

107명의 환자가 연구에 포함되었으나 연구 기간 중 일반적 의학적 상태의 악화로 기관지 절개술을 시행한 경우, 일반적 의학적 상태의 호전으로 조기 퇴원한 환자 등은 연구에서 제외되어 최종적으로 77명의 환자가 등록되었다. quetiapine군과 haloperidol군이 각각 40명과 37명씩으로, 두 군간에 남녀 비, 평균 연령, 내과적 진단 분포에서 유의한 차이는 없었다(표 1).

2. 투여된 약물 용량

연구 기간 동안 투여된 약물의 용량은 임상 양상에 따라 조절하였다. quetiapine군의 평균 시작용량은 64.33 ± 34.57mg, haloperidol군의 평균 시작용량은 1.41 ±

Table 1. Demographic and clinical characteristics of delirium patients

	Quetiapine(n=40, 51.9%)	Haloperidol(n=37, 48.1%)
Sex*		
Male	22(55%)	20(54.1%)
Female	18(45%)	17(45.9%)
Age (years) †	63.9 ± 15.63	68.8 ± 14.05
Medical diagnosis		
Cancer	4(10.0%)	2(5.4%)
Gastrointestinal disease	2(5.0%)	4(10.8%)
Cardiovascular disease	5(12.5%)	3(8.1%)
Chronic renal disease	9(22.5%)	6(16.2%)
Pulmonary disease	5(12.5%)	1(2.7%)
Endocrine disease	1(2.5%)	0(0.0%)
Cerebrovascular disease	2(5.0%)	2(5.4%)
Post operation state	9(22.5%)	12(32.4%)
Others	3(7.5%)	7(18.9%)

* : Chi-square test($\chi^2=0.007$, df=1, p-value=0.93), † : independent t-test(t=1.44, df=75, p-value=0.16)

0.25mg이었고, quetiapine군의 최대 평균용량은 95.00 ± 72.64mg, haloperidol군의 최대 평균용량은 1.81 ± 0.51mg이었다.

3. 치료 효과의 평가

1) MDAS에 의한 치료 효과 평가

(1) 약물과 시간에 따른 상호 작용 효과

두 약물군의 baseline 평균 점수 비교시 quetiapine군은 19.35 ± 5.69, haloperidol군은 16.68 ± 5.57로 유의하게 차이가 났다($t = -2.18$, $df = 75$, $p = 0.032$). 그러므로 약물과 시간변화에 따른 상호작용을 알아보기 위하여 MDAS baseline 점수를 공변인으로 하여 공변량 분석을 실시하였다. 결과상, 약물과 시간에 따른 상호작용은 유의하지 않았다($F = 0.88$, $df = 1, 74$, $p = 0.352$).

(2) 각 약물군의 시간별 비교

Quetiapine군의 시간별 평균 점수는 baseline때 19.35 ± 5.69, 3일째는 14.88 ± 5.43, 7일째는 12.43 ± 6.35이었다. Baseline 점수와 3일째의 평균 점수 비교시 유의한 차이가 있었고($t = 5.48$, $df = 39$, $p < 0.001$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 유의한 차이가($t = 6.89$, $df = 39$, $p < 0.001$) 있었으며 7일째에는 섬망 진단의 절단점수인 13점 이하로 감소하였다(표 2).

Haloperidol군의 시간별 평균 점수는 baseline때 16.68

± 5.57, 3일째는 13.54 ± 6.08, 7일째는 11.95 ± 6.07이었다. Baseline 점수와 3일째의 점수 평균 비교시 유의한 차이가 있었고($t = 4.77$, $df = 36$, $p < 0.001$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 유의한 차이가($t = 6.55$, $df = 36$, $p < 0.001$) 있었으며 7일째에는 섬망 진단의 절단점수인 13점 이하로 감소하였다(표 2).

(3) 각 시간별의 약물군 비교

약물 투여 3일째와 7일째에 두 약물군간의 평균 점수의 유의한 차이(3일째 $t = -0.98$, $df = 75$, $p = 0.33$, 7일째 $t = -0.34$, $df = 75$, $p = 0.74$)는 없었다(표 2).

즉, 두 약물군 모두에서 3일째와 7일째에 유의한 호전이 있었고, 각 시간별 마다 두 약물군간의 평균 점수의 유의한 차이가 없었기에 상호작용이 나타나지 않은 것으로 보인다(그림 1).

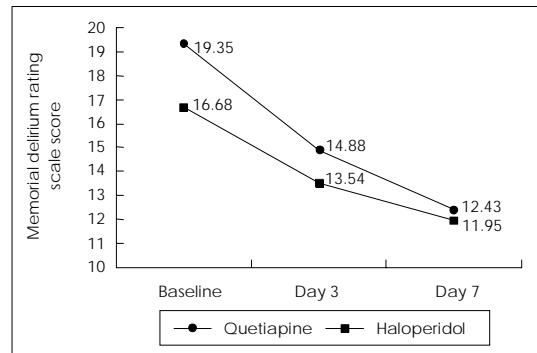


Fig. 1. Memorial delirium rating scale scores from baseline to day 3 and day 7 in two treatment groups.

Table 2. Clinical data of mean score changes over time

	Baseline	Day 3	Day 7	p*	p†
MDAS					
Quetiapine group	19.35 ± 5.69	14.88 ± 5.43	12.43 ± 6.35	<0.001	<0.001
Haloperidol group	16.68 ± 5.57	13.54 ± 6.08	11.95 ± 6.07	<0.001	<0.001
p‡	0.03	0.33	0.74		
NRS					
Quetiapine group	56.05 ± 17.03	45.00 ± 17.10	35.65 ± 19.30	<0.001	<0.001
Haloperidol group	45.57 ± 13.82	37.78 ± 16.85	33.16 ± 17.01	<0.001	<0.001
p‡	0.004	0.07	0.55		
MMSE-K					
Quetiapine group	10.31 ± 6.46	13.78 ± 6.21	16.46 ± 7.31	0.001	<0.001
Haloperidol group	12.89 ± 11.26	12.26 ± 7.08	13.66 ± 7.77	0.74	0.66
p‡	0.24	0.33	0.12		

* : comparisons between baseline and day 3 by paired t-test, † : comparisons between baseline and day 7 by paired t-test, ‡ : comparisons between two groups by independent t-test. MDAS : memorial delirium assessment scale, NRS : neurobehavioral rating scale, MMSE-K : mini mental state examination Korean version

2) NRS에 의한 치료 효과 평가

(1) 약물과 시간에 따른 상호작용 효과

두 약물군의 baseline 평균 점수 비교시 quetiapine군은 56.05 ± 17.03 , haloperidol군은 45.57 ± 13.82 로 유의하게 차이가 났다($t=-2.96$, $df=75$, $p=0.004$). 그러므로 약물과 시간변화에 따른 상호작용을 알아보기 위하여 baseline 점수를 공변인으로 하여 공변량 분석을 실시하였다.

결과상, 약물과 시간에 따른 상호작용 효과는 유의한 경향($F=3.28$, $df=1,74$, $p=0.074$)을 보여(표 3), 시간에 따른 두 약물의 변화 양상이 다른 경향이 나타난 명확한 원인을 알아보기 위해 각 약물군의 시간별 비교와 각 시간별의 약물군 비교를 시행하였다.

(2) 각 약물군의 시간별 비교

Quetiapine군의 시간별 평균 점수는 baseline때 56.05 ± 17.03 , 3일째는 45.00 ± 17.10 , 7일째는 35.65 ± 19.30 이었다. Baseline 점수와 3일째의 평균 점수 비교시 유의한 차이가 있었고($t=4.77$, $df=36$, $p<0.001$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 유의한 차이가($t=6.71$, $df=39$, $p<0.001$) 있었다(표 2).

Haloperidol군의 시간별 평균 점수는 baseline때 45.57 ± 13.82 , 3일째는 37.78 ± 16.85 , 7일째는 33.16 ± 17.01 이었다. Baseline 점수와 3일째의 평균 점수 비교시 유의한 차이가 있었고($t=4.41$, $df=36$, $p<0.001$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 유의한 차이가($t=6.48$, $df=36$, $p<0.001$) 있었다(표 2).

(3) 각 시간별의 약물군 비교

약물 투여 3일째에 두 약물군간의 평균 차이가 유의한 경향을 보였으나($t=-1.86$, $df=75$, $p=0.07$) 7일째에는 두 약물군간의 평균 점수의 유의한 차이($t=-0.60$,

$df=75$, $p=0.55$)가 없었다(표 2).

즉, 두 약물군 모두에서 3일째와 7일째에 유의한 호전이 있었으나, 각 시간별 약물군에 따른 평균 점수 비교시 3일째에서는 유의한 차이가 있었던 반면에 7일째에는 유의한 차이가 없었던 점으로 인해 약물과 시간에 따른 상호작용의 효과가 유의한 경향을 나타낸 것으로 보인다(그림 2).

3) MMSE-K에 의한 치료 효과 평가

(1) 약물과 시간에 따른 상호작용 효과

두 약물군의 baseline 평균 점수 비교시 유의한 차이가 없어서 반복측정 분산분석 시행하였다. 결과상, 약물과 시간변화에 따른 상호작용 효과를 보여($F=5.79$, $df=1,69$, $p=0.012$) (표 4), 시간에 따른 두 약물군의 변화 양상이 다른 명확한 원인을 알기 위해 각 약물군의 시간별 비교와 각 시간별의 약물군 비교를 시행하였다.

(2) 각 약물군의 시간별 비교

Quetiapine군의 시간별 평균 점수는 baseline때 10.31 ± 6.41 , 3일째는 14.00 ± 6.16 , 7일째는 16.46 ± 7.31 이었다. Baseline 점수와 3일째의 평균 점수 비교시 유의

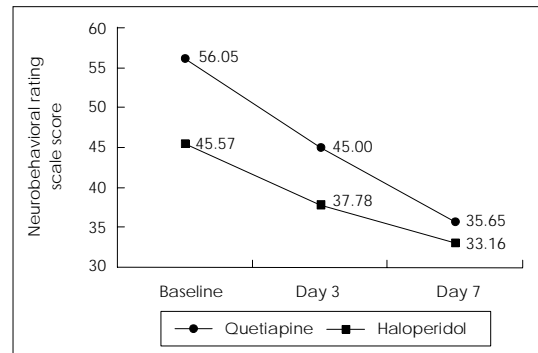


Fig. 2. Neurobehavioral rating scale scores from baseline to day 3 and day 7 in two treatment groups.

Table 3. Two-way analysis of variance with repeated measures with baseline scores as covariate in Neurobehavioral rating scale

	SS type III	df	MS	F	p-value
NRS Baseline	17868.43	1	17868.43	51.16	<0.001
Medication	214.26	1	214.63	0.61	0.44
Time	17.80	1	17.80	0.48	0.49
Medication × time	122.49	1	122.49	3.28	0.074

SS : sum of squares, MS : mean square

Table 4. Two-way analysis of variance with repeated measures in Mini-mental state examination-Korean version

	SS type III	df	MS	F	p-value
Medication	29.36	1	29.36	0.23	0.64
Time	461.77	1	312.49	8.64	0.002
Medication × time	309.41	1	242.89	5.39	0.012

SS : sum of squares, MS : mean square

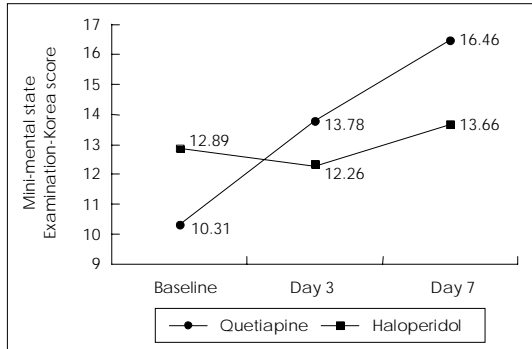


Fig. 3. Mini-mental state examination scores from baseline to day 3 and day 7 in two treatment groups.

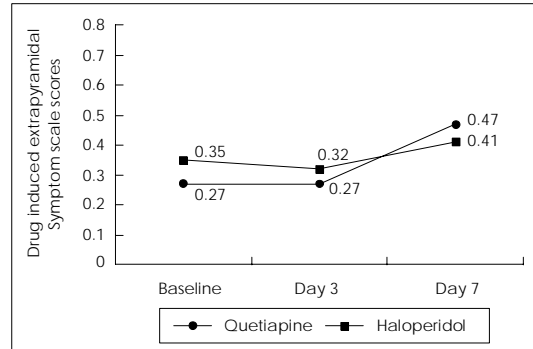


Fig. 4. Drug Induced extrapyramidal symptoms scale scores from baseline to day 3 and day 7 in two treatment groups.

한 차이가 있었고($t=3.83$, $df=35$, $p=0.001$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 유의한 차이가($t=5.26$, $df=35$, $p<0.001$) 있었다(표 2).

Haloperidol군의 시간별 평균 점수는 baseline때 12.89 ± 11.26 , 3일째는 12.26 ± 7.08 , 7일째는 13.66 ± 7.77 이었다. Baseline 점수와 3일째의 평균 점수 비교시 차이가 유의하지 않았고($t=-0.36$, $df=34$, $p=0.74$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 차이가 유의하지 않았다($t=4.51$, $df=34$, $p=0.66$)(표 2).

약물군에 따라 시간별 평균 점수의 변화가 달라 약물과 시간에 따른 상호작용의 효과가 나타난 원인이 될 수 있고, 각 시간별의 약물군 비교를 통해 그 원인을 더욱 명확히 알고자 하였다.

(3) 각 시간별의 약물군 비교

두 약물군의 baseline 점수와 3일째, 7일째의 점수는 각각 유의한 차이가 없었다(baseline때 $t=1.19$, $df=69$, $p=0.24$, 3일째는 $t=-0.97$, $df=70$, $p=0.33$, 7일째는 $t=-1.58$, $df=70$, $p=0.12$)(표 2).

즉 두 약물군의 시간별 치료 효과가 다르고, 또한 각 시간별 마다 두 약물군의 평균 점수가 유의하게 차이가 있었던 점으로 인해 약물과 시간에 따른 상호작용 효과가 나타난 것으로 보인다(그림 3).

4. 부작용에 대한 평가

두 군 모두에서 약물에 의한 심각한거나 치명적인 부작용이 발생하지 않아 부작용으로 인한 연구 도중의 조기 탈락은 없었다.

1) 각 약물군의 시간별 비교

Quetiapine군의 DIEPSS의 평균 점수는 baseline때 0.27 ± 0.45 , 3일째 0.27 ± 0.45 , 7일째 0.47 ± 0.51 이었다. Baseline 점수와 3일째의 평균 점수 비교시 차이가 유의하지 않고($t=0.00$, $df=29$, $p=1.00$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 차이가 유의하지 않았다($t=1.53$, $df=29$, $p=0.14$). Haloperidol군은 DIEPSS의 평균 점수가 baseline때 0.35 ± 0.54 , 3일째 0.32 ± 0.48 , 7일째 0.41 ± 0.50 이었다. Baseline 점수와 3일째의 평균 점수 비교시 차이가 유의하지 않고($t=0.30$, $df=36$, $p=0.77$), baseline 점수와 7일째의 평균 점수 비교시에도 차이가 유의하지 않았다($t=0.53$, $df=36$, $p=0.60$)(그림 4).

2) 각 시간별 약물 비교

두 약물군의 baseline 점수와 3일째, 7일째의 점수는 각각 유의한 차이가 없었다(baseline때 $t=0.69$, $df=65$, $p=0.49$, 3일째는 $t=0.51$, $df=65$, $p=0.61$, 7일째는 $t=$

-0.50, df=65, p=0.62).

3) 약물과 시간에 따른 상호작용 효과

약물과 시간변화에 따른 상호작용을 알아보기 위해 반복측정 분산분석을 시행하였을 때 약물과 시간에 따른 상호작용 효과가 유의하지 않았다($F=0.60$, $df=2,115$, $p=0.53$).

고 찰

본 연구 결과상 quetiapine과 haloperidol군은 임상 효과면에서 둘 다 효과적이었다. 섬망의 중증도를 평가한 MDAS에서 약물과 시간에 따른 상호작용이 유의하지 않아($p=0.352$) 두 약물군의 점수 변화 양상이 비슷한 것을 알 수 있었고, 두 약물군 모두에서 3일째와 7일째에 유의한 호전이 있었으며 7일째에는 섬망의 절단점수인 13점 미만으로 감소하였다.

이러한 결과는 Choi 등¹⁶⁾ 및 Schwartz와 Masand¹⁵⁾의 연구에서 quetiapine과 haloperidol간의 효과 차이가 없었다는 결과와 일치하고, quetiapine 단독 연구에서 섬망에 유의한 효과를 보인 Sasaki 등,¹²⁾ Kim 등,¹³⁾ Pae 등¹⁴⁾의 여러 논문들과도 일치한다. 이전의 연구들은 약물의 섬망에 대한 효과를 평가하기 위해 Delirium rating scale(이하 DRS)을 이용하였으나 본 연구는 섬망의 중증도를 더 잘 반영하며 특히 임상적 개입에 따른 치료 효과를 평가하기에 더 유용하다는 MDAS를¹⁹⁾ 사용하였다.

비정형항정신병 약물의 효과를 연구한 연구들 중 MDAS를 이용한 Han과 Kim²⁴⁾은 risperidone과 haloperidol간의 유의한 효과 차이가 없다고 하였고, Breitbart 등²⁵⁾은 olanzapine 단독 연구에서 섬망에 유의하게 효과가 있었다고 하는 등 비정형항정신병 약물의 섬망에 대한 효과는 입증되어가는 추세이다. 그러나 섬망의 효과를 판정하는 MDAS나 DRS상, 약물간의 비교에서 더 유의한 효과를 보인 연구 결과는 아직까지 없으며²⁶⁾ 본 연구 또한 quetiapine과 haloperidol의 치료 효과가 다르지 않다는 것을 보여주었다.

섬망에 따른 행동장애를 평가하는 NRS상에서는 약물군과 시간에 따른 상호작용이 유의한 경향($p=0.074$)을 보여 두 약물군간의 점수 변화 양상이 다른 경향을 보였다. 두 약물군 모두에서 3일째와 7일째에 유의한 호전

이 있었으나, 각 시간별 약물군에 따른 평균 점수 비교시 baseline과 3일째에 quetiapine군이 haloperidol군보다 유의하게 높았던 반면에 7일째에는 유의한 차이가 없어 quetiapine군이 haloperidol군보다 점수 하락폭이 큰 것을 알 수 있었다. 즉, quetiapine이 haloperidol보다 섬망에 따른 행동장애를 더욱 효과적으로 호전시킨다는 것을 시사한다.

섬망 환자의 전반적인 인지기능을 평가하는 MMSE-K는 3점 상승하였을 때 섬망 증상의 개선으로 본다는 O'Keefe²²⁾의 견해를 따랐다. MMSE-K상 약물과 시간에 따른 상호작용은 유의하였고($p=0.012$), quetiapine군은 약물 투여 3일 이내에 3점 이상이 상승함으로써 약물 투여 초기부터 인지기능의 호전이 있었다. 그러나 haloperidol군은 약물 투여 후 유의한 변화가 없어 인지기능의 호전을 보이지 않았다.

Sasaki 등¹²⁾와 Kim 등¹³⁾의 연구에서도 MMSE를 사용하여 quetiapine 투여에 따른 인지기능의 호전 정도를 평가하였는데 모두 임상적으로 유의한 호전을 보였다. Sasaki 등¹²⁾은 MMSE-J(Japanese version)상 baseline 때 19.6 ± 3.8 에서 섬망의 관해 후 24.0 ± 3.0 로 유의하게 상승하였고, Kim 등¹³⁾은 baseline 때 14.50 ± 5.90 에서 최고용량으로 증량되었을 때 21.17 ± 4.55 , 그로부터 한달 후에 24.27 ± 4.86 로 매 측정시 유의한 상승을 보였다. Choi 등¹⁶⁾의 비교 연구에서는 quetiapine군이 baseline 평균 16.16 ± 5.87 에서 1주일 후 20.47 ± 3.94 로 상승을 보였고 Haloperidol군도 13.10 ± 4.49 에서 1주일 후 19.48 ± 3.56 로 두 약물군 모두 유의한 상승을 보였으며 두 군간에 유의한 차이가 없었다는 결과를 보였다. 이는 quetiapine군만이 유의한 상승을 보였다는 본 연구 결과와 달랐다. Breitbart 등²⁷⁾은 1996년에 에이즈 환자 중 섬망을 보이는 30명을 대상으로 chlorpromazine과 haloperidol, lorazepam을 비교하는 최초의 이중맹검, 무작위 비교 연구를 시행하였는데 haloperidol군은 MMSE상 약물 투여 2일째 상승이 유의한 경향을 나타냈고($p<0.09$), 2일째에서 7일째에는 유의한 상승이 없었으므로 haloperidol이 인지기능에 별다른 호전을 나타내지 않음을 알 수 있다.

Breitbart 등²⁷⁾의 연구는 비록 비정형항정신병 약물과 haloperidol을 비교한 것은 아니나, haloperidol군이 섬망의 중증도를 평가하는 DRS에서는 임상적인 호전을 보인 반면 인지기능을 평가한 MMSE에서는 호전을 보

이지 않았다는 점이 본 연구 결과와 유사하다.

즉 본 연구에서는 이전의 섬망 연구와 달리 quetiapine 이 섬망에 따른 정신병적 증상 및 행동장애를 개선시키는데 통계적으로 유의한 경향을 나타내었고, 인지기능의 저하를 호전시키는데 효과적이었음을 입증하였다.

본 연구에서 quetiapine의 평균 시작 용량은 $64.33 \pm 34.57\text{mg}$ 이고 평균 최대 용량은 $95.00 \pm 72.64\text{mg}$ 으로 정신분열병이나 양극성 장애에서 통상적으로 쓰이는 600~800mg 보다 매우 적게 쓰였다. 이는 Kim 등¹³⁾의 $93.75 \pm 23.31\text{mg}$, Sasaki 등¹²⁾의 $63.5 \pm 44.4\text{mg}$, Choi 등¹⁶⁾의 $115.79 \pm 70.81\text{mg}$, Torres²⁸⁾의 25mg, 50mg과 유사하였다. 즉, 저용량의 quetiapine으로도 섬망이 효과적으로 치료될 수 있음을 알 수 있다.

약물 부작용은 두 약물군 모두에서 유의하지 않았으며, 약물간의 차이도 없었다. 섬망에 사용된 용량은 위에 언급한 대로 낮았기 때문에 통상적으로 haloperidol 군이 EPS 등의 부작용이 많다고 하나 본 연구에서는 부작용이 상대적으로 적다고 하는 quetiapine군과 차이가 없었다. 기존의 Choi 등¹⁶⁾의 연구에서도 haloperidol과 quetiapine은 부작용의 차이가 없었다고 하며 Kim 등,¹³⁾ Schwartz 등,¹⁵⁾ Torres 등²⁸⁾의 개방형 연구에서도 quetiapine은 심각한 부작용을 보이지 않았다. 그러나 연구 기간이 7일로 짧았던 점과 섬망이 특징적으로 호전과 악화를 반복하여 정확한 부작용의 평가가 어려운 점 등이 있어 장기적인 기간 동안 부작용에 대한 관찰이 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째로 위약 대조군이 포함되지 않았다는 것이다. 위약 대조군이 없이는 섬망의 증상 개선이 연구 약물로 인한 것인지, 질병의 자연스런 경과인지 혹은 내외과적인 기저질환의 치료로 인한 것인지 알기가 어렵다.²⁹⁾ 특히 수술 후 섬망의 예방을 위한 haloperidol과 위약대조군의 예방적 사용을 위한 비교 연구³⁰⁾에서 haloperidol군은 대조군과 비교하여 섬망의 예방에 있어서 차이가 없었다는 결과가 있듯이, 섬망의 치료에 항정신병 약물 사용의 유익성과 위험성에 대한 논란이 있을 수 있다.

두 번째로 연구기간이 7일로 짧아서 장기적인 평가가 이뤄지지 않았다는 것이다. 섬망은 수개월까지 지속될 수 있으며, 증상이 호전과 악화를 반복하는 특성이 있어⁴⁾ 단 기간의 평가만으로는 명확한 증상이나 부작용의 회복의 파악에 어려움이 있을 수 있다. 따라서 장기적인

연구가 시행이 되어 두 약물의 효과를 검증해야할 것으로 보인다.

세 번째로 아직 섬망의 치료에 필요한 항정신병제의 용량이 확립이 되지 않아 임상가의 판단에 따라 투여용량이 일정하지 않았다. 또한 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)은 정형항정신병 및 비정형항정신병 약물이 노인에게서 사망률을 높인다고 경고하고 있다. 그러나 현실적으로 항정신병 약물은 다양한 정신과적 질환에서 사용이 되고 있고 섬망에서 또한 일차치료제로 되어 있어 사용하되 주의가 필요할 것으로 보인다.

네 번째로 약물군별로 무작위 배정을 하였음에도 약물군에 따른 섬망 증상의 차이가 있는 상태에서 연구가 시작되었다. 이를 보완할 수 있게 향후 더욱 많은 표본 수를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

섬망으로 자문 의뢰된 환자 중 77명의 섬망 환자에서 quetiapine과 haloperidol의 치료 효과와 안전성을 비교하였다. 본 연구 결과상 quetiapine이 섬망의 표준 치료제인 haloperidol과 비교하여 효과의 차이가 없고, 안전하게 사용할 수 있으며, haloperidol보다 행동장애나 인지기능의 저하에 효과적일 수 있음을 시사한다. 향후에 quetiapine의 치료 효과에 대한 장기적인 연구들이 이루어져야하고 haloperidol을 대체할 수 있는 섬망의 일차 치료제가 될 수 있을 것으로 본다.

중심 단어 : 섬망 · Quetiapine · Haloperidol.

참고문헌

1. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ* 2002;325:644-647.
2. Lipowski ZJ. Delirium(acute confusional states). *JAMA* 1987;258:1789-1792.
3. Strain JJ, Lyons JS, Hammer JS, Fahs M, Lebovits A, Paddison PL, et al. Cost offset from a psychiatric consultation-liaison intervention with elderly hip fracture patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:1044-1049.
4. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8th edition. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005. p.1054-1059.
5. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. American

- Psychiatric Association;2004. p.29-66.
6. **Casey DE.** Acute extrapyramidal syndrome, in *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia*, edited by Nasrallah HA, Shriqui CL. Washington, DC. American Psychiatric Press;1995. p.535-550.
 7. **Savaskan E, Schnitzler C, Schröder C, Cajochen C, Müller-spahn F, Wirz-Justice A.** Treatment of behavioral, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:507-516.
 8. **Tyson PJ, Roberts KH, Mortimer AM.** Are the cognitive effects of atypical antipsychotics influenced by their affinity to 5HT-2A receptors? *Int J Neurosci* 2004;114:593-611.
 9. **Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, et al.** Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 2002;53:239-248.
 10. **Voruganti LP, Awad AG, Parker G, Forrest C, Usmani Y, Fernando ML, et al.** Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr Res* 2007;96:146-155.
 11. **Riedel M, Spellmann I, Strassnig M, Douhet A, Dehning S, Opqen-Rhein M, et al.** Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and premoninantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:360-370.
 12. **Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, Sumami T, Inoue T, Denda K, et al.** A prospective, open-label, flexible dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1316-1321.
 13. **Kim KY, Bader GM, Katlyar V, Gropper D.** Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:29-31.
 14. **Pae CU, Lee SJ, Lee CU, Lee C, Paik IH.** A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:125-127.
 15. **Schwartz TL, Masand PS.** Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2:10-12.
 16. **Choi HG, Park BS, Lee HJ, Choi JS, Jho KH, Shin YM.** A Prospective and Open-Label Trial of Quetiapine and Haloperidol in the Treatment of Delirium. *Korean Journal of Psychosomatic Medicine* 2005;13:85-94.
 17. **Breitbart W.** Diagnosis and management of delirium in the terminally ill. *Topics in palliative care*, vol 5. Oxford University Press.
 18. **Wise M, Brandt G.** Delirium. In *Text of neuropsychiatry*, 2nd ed. Yudofsky S. & Hales R. Washington, DC: American Psychiatric Association.
 19. **Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S.** The memorial delirium assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:128-137.
 20. **Levin HS, High WM, Goethe KE, Sisson RA, Overall JE, Rhoades HM, et al.** The neurobehavioural rating scale: assessment of the behavioral sequelae of head injury by the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:183-193.
 21. **Park JH, Park YN, Ko HJ.** Modification of the Mini-mental State Examination for use with the elderly in a non-western country: Part II. cut off points and their diagnostic validities. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991;6:875-882.
 22. **O'keeffe ST, Mulkerrin EC, Naveem K, Varughese M, Pillay I.** Use of serial Mini-Mental State Examinations to diagnose and monitor delirium in elderly hospital patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:867-870.
 23. **Inada T.** Evaluation and diagnosis of drug-induced extrapyramidal symptoms: commentary on the DIEPSS and guide to its usage. Tokyo: Seiwa Shoten Publishers;1996.
 24. **Han CS, Kim YK.** A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45:297-301.
 25. **Breitbart W, Tremblay A, Gibson C.** An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002;43:175-182.
 26. **Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT.** Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007;68:11-21.
 27. **Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al.** A double blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-237.
 28. **Torres R, Mittal D, Kennedy R.** Use of quetiapine in delirium: case reports. *Psychosomatics* 2001;42:347-349.
 29. **Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT.** Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007;68:11-21.
 30. **Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al.** Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1658-1666.