

Original Article

호스피스 병동의 암환자에서 섬망 발생 위험 요인

고혜진 · 윤창호 · 정승은 · 김아솔 · 김효민*

경북대학교 의학전문대학원 경북대학교병원 가정의학과, *칠곡경북대학교병원 가정의학과

Risk Factors Related to Development of Delirium in Hospice Patients

Hae Jin Ko, M.D., Ph.D., Chang Ho Youn, M.D., Ph.D., Seung Eun Chung, M.D.,
A Sol Kim, M.D., M.Sc. and Hyo Min Kim, M.D., M.Sc.*

Department of Family Medicine, Kyungpook National University Hospital,
Kyungpook National University School of Medicine, *Department of Family Medicine,
Kyungpook National University Medical Center, Daegu, Korea

Purpose: Delirium is a common and serious neuropsychiatric complication among terminally ill cancer patients. We investigated risk factors related to the development of delirium among hospice care patients. **Methods:** Between May 2011 and September 2012, we included patients who were mentally alert and had no psychiatric disease or drug addiction at the hospice ward of two local hospitals. Among them, participants who had been diagnosed with delirium by two doctors according to the DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition) criteria were grouped as Delirium Group. We analyzed results of psychometric and other laboratory tests performed at the time of patient's admission - psychometric tests included cognitive function (mini-mental status examination, MMSE), depression (Beck Depression Inventory, BDI), anxiety, and insomnia (Insomnia Severity Index, ISI). Logistic regression analysis was used to compare delirium and the related factors. Cox's proportional hazard model was performed using significant factors of logistic regression analysis. **Results:** Of the 96 patients who met the inclusion criteria, 41 (42.7%) developed delirium. According to the logistic regression analysis, primary cancer site, cognitive impairment (MMSE < 24), depression (BDI ≥ 16), and insomnia (ISI ≥ 15) were significant factors related to delirium. Among the four factors, depression (OR 5.130; 95% CI, 2.009 ~ 13.097) and cognitive impairment (OR 5.130; 95% CI, 2.009 ~ 13.097) were found significant using Cox's proportional hazard model. **Conclusion:** The development of delirium was significantly related to depression and cognitive impairment among patients receiving hospice care. It is necessary to carefully monitor depression and cognitive function in hospice care.

Key Words: Cognitive disorders, Delirium, Depression, Hospice care

Received February 24, 2014, Revised April 15, 2014, Accepted July 17, 2014

Correspondence to: Chang Ho Youn

Department of Family Medicine, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongduk-ro, Jung-gu,
Daegu 700-721, Korea

Tel: +82-53-420-5795, Fax: +82-53-420-5480, E-mail: ychfm@knu.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/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

섬망(Delirium)은 광범위한 뇌기능의 저하 때문에 일어나는 급격한 의식수준의 변화와 정신병적 증상을 보이는 증후군이다(1). 암환자를 대상으로 한 연구에서는 약 50~85%(2,3)로 높은 섬망 발생을 보였다. 섬망 발생 시 환자는 자신의 증상을 적절히 표현하지 못하여 치료가 지연되고(4) 신체적 합병증 발생과 사망 위험이 높아질 수 있다(5). 또한 치료 방향을 스스로 결정하고 인생 및 가족과 마지막을 정리할 수 있는 기회를 놓치게 되고, 환자뿐만 아니라 보호자에게까지도 큰 부담이 된다(6). 그러므로 말기암환자의 섬망은 임상적으로나 환자의 삶의 질적인 측면에서 매우 중요하게 고려되어야 할 문제이다.

일반적으로 알려진 섬망의 유발 인자는 고령, 남성, 치매, 약물, 우울, 불안, 통증, 감염, 저산소혈증, 발열, 빈혈, 저알부민혈증, 전해질 불균형, 환경적 요인 등 다양한 요인이 알려져 있다(7,8). 그러나 암환자를 대상으로 섬망 위험인자에 대해 연구는 부족한 실정으로 몇몇 선행 연구가 있었으나 이들은 대체로 혈액검사와 같은 검사소견에 대해 의존한 연구들이다(9,10). 정신심리학적 인자들과 섬망에 대한 연구, 특히 단독으로 호스피스 병동에 입원한 환자를 대상으로 한 연구는 찾아보기 힘들다.

섬망의 예측 가능한 인자들을 사전에 파악하고 대비하는 것이 호스피스 병동 입원 환자의 치료에 주요한 도움이 되리라 생각되므로, 본 연구에서는 입원 시 환자 상태에 따른 섬망 발생 위험인자를 분석하고 이를 통해 의료진이 섬망 발생을 예측할 수 있는데 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2011년 5월부터 2012년 9월까지 일개 지역의 두 개의 종합병원 내 호스피스 병동에 입원한 환자 중 의식 장애가 없고 인지 능력과 심리 상태에 대한 의사 표현 및 설문지 작성이 가능한 환자를 대상으로 하였다. 호스피스 병동 환자의 기준은 예상 기대 여명이 6개월 미만이고 적극적인 치료가 환자의 경과에 더 이상 도움이 되지 않으리라 고려되는 말기암환자가 대상이 되었다. 상기 기간에 입원한 환자 중 (i) 입원 시 다른 신체 질환이

나 약물 의존 등으로 정신심리검사 시행이 불가능한 경우, (ii) 우울증이나 정신분열증을 포함한 정신과적 질환으로 진단받은 경우, (iii) 연구에 동의를 철회한 경우, (iv) 입원 1일 이내 섬망이 발생한 경우, (v) 섬망 발생 1일 이내 사망한 경우는 제외하였다. 섬망 발생 여부는 DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th Edition-Text Revision) 진단기준(11)에 따라 2명 이상의 의사가 섬망으로 진단을 내리는 경우로 정의하였다. 본 연구는 지역 병원의 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board)에 의해 승인된 계획서를 통해 시행된 연구이다.

2. 연구 방법 및 도구

입원 시 호스피스 병동 주치의가 직접 환자 면담을 통해 아래 열거된 평가도구를 이용하여 정신심리검사를 시행하였다. 환자의 암 종류, 전이 여부, 통증 정도, 혈액학적 검사 결과, 진통제 사용 여부와 용량 등은 의무기록 조사를 통하여 조사하였다. 입원 당일의 상기 항목들에 대해 조사하고, 전향적으로 섬망 발생 여부를 확인하여 입원 기간 내 섬망이 발생한 경우 섬망군, 발생하지 않은 경우 비섬망군으로 분류하였다.

1) 인지기능 평가: 인지 기능의 평가 측정을 위해 한국판 인지기능검사(Mini Mental Status Examination-Korean, MMSE-K)를 사용하였으며 이는 다양한 인지기능들을 짧은 시간에 측정할 수 있도록 고안된 검사이다. MMSE-K는 11문항으로 무학인 경우 시간지남력, 계산, 언어기능에 추가 점수를 부여한다. 총점은 30점이며 24점 미만은 인지 장애로 본다(12,13).

2) 우울의 평가: 우울의 평가에는 1961년 개발된 이래 전세계적으로 사용되고 있고 국내에서 신뢰도가 입증된 Beck 우울평가 척도(Beck Depression Inventory, BDI)를 사용하였다. 총 21개 질문 문항으로 구성되어 있으며 9점 이하의 정상, 10~15점은 경도 우울, 16~23점은 중등도 우울, 24~63점은 중증 우울로 분류한다. 점수가 높을수록 우울 정도가 심한 것으로 평가되며 본 연구에서는 16점을 기준으로 하였다(14).

3) 불안의 평가: 불안의 평가를 위해 Beck 불안평가 척도(Beck Anxiety Inventory, BAI)를 이용하였다. 이는 불안의 인지적, 정서적, 신체적 영역을 포함하는 21문항으로 구성되어 있고 22~26점은 불안상태, 27~31점은 심한 불안상태, 32~63점은 극심한 불안 상태로 정한다(15). 본 연구에서는 22점을 기준으로 불안 여부를 정의하였다.

4) 수면의 평가: 불면증 척도(Insomnia Severity Index, ISI)

는 수면의 질과 관련된 7가지 항목으로 되어 있고, 최대 28점이다. 7점 이하는 불면증이 아니며, 8~14점 이상 시 불면증으로 고려할 수 있고, 15점 이상 시 임상적으로 불면증으로 생각할 수 있다(16). 본 연구에서는 15점을 기준으로 불면증 여부를 정의하였다.

5) **통증의 평가:** Numeric Rating Scale (NRS)은 0점(통증 없음)에서부터 10점(상상할 수 없을 정도의 심한 통증)까지 11단계로 나누어 자신의 통증 정도를 숫자로 표현한다. NRS 1~4점 시 경도의 통증, 5~6점 시 중등도 통증, 7~10점 시 중증의 통증으로 구분한다(17). 분석 시 5점을 기준으로 통증 여부를 정의하였다.

6) **혈액검사:** 혈액검사는 입원 혹은 전입된 당일 시행된 검사 결과를 바탕으로 하였다. 검사 항목 중 선행 연구에서 섬망과 관계되었다고 알려진(7) 혈색소, 백혈구, 중성구, 혈소판, 혈당, 크레아티닌, 알부민, 빌리루빈, 간효소 수치, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT), 칼슘, 나트륨, 칼륨을 조사하였다.

3. 통계 분석

모든 자료의 분석은 IBM SPSS Statistics version 21을 이용하였다. 입원 후 섬망이 발생한 섬망군과 그렇지 않은 비섬망군으로 분류하여 independent t-test, Pearson's Chi-square test, Fisher's exact test를 이용하여 기본적인 특성을 비교하였다. 섬망 발생에 대한 독립적인 위험인자를 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 로지스틱 회귀분석에서 유의한 결과를 보인 인자에 대해 Cox의 비례위험모형(proportional hazards model)을 이용하여 입원 시부터 섬망이 발생하기까지의 기간(day)에 대한 교차비를 구하였다. 통계적 유의 수준은 P값 0.05 미만으로 간주하였다.

결 과

1. 섬망 그룹 간 일반적인 특성 비교

연구기간 내 제외기준에 해당되지 않고 입원 시 모든

Table 1. Comparisons of the Baseline Characteristics between the Delirium Groups.

	Delirium (n=41)	Non-delirium (n=55)	P-value*
Age (years)	65.66±12.15	64.05±13.25	0.545
Sex			0.721
	Male	42 (76.4)	
	Female	13 (23.6)	
Education			0.160
	None	3 (5.5)	
	Elementary school	13 (23.6)	
	Middle school	11 (20.0)	
	High school	20 (36.4)	
	University	8 (14.5)	
Primary cancer site			0.011 [†]
	Stomach	12 (21.8)	
	Lung	14 (25.5)	
	Colon	3 (5.5)	
	Hepatobiliary	6 (10.9)	
	Prostate	2 (3.6)	
	Others	18 (32.7)	
Metastasis			0.622
	Yes	5 (9.1)	
	Bone metastasis	15 (27.3)	0.750
	Brain metastasis	1 (1.8)	0.884
Previous treatment			0.982
	Operation	20 (36.4)	
	Chemotherapy	36 (65.5)	0.770
	Radiotherapy	15 (27.3)	0.961
Opioid			0.884
	Morphine use	37 (67.3)	
	Dosage [†]	72.43±127.34	0.102
	Fentanyl patch use	39 (70.9)	0.048
	Dosage [§]	49.51±73.89	0.043
Onset time of delirium from admission day (days)	9.66±9.22	-	-

Data are presented as mean±standard deviation or number (%). *independent t-test for continuous variables and Pearson's Chi-square test for discrete variables, [†]Fisher's exact test, [‡]mgOME (oral morphine equivalents)/day, [§]mcg/day.

심리검사를 시행한 대상자는 총 96명이었고, 그 중 41명(42.7%)에서 섬망이 발생했다. 섬망군에서 입원 후 평균 9.66±9.22일(최소 1일, 최대 33일)에 섬망이 발생하였다. 대상자의 평균 나이는 섬망군 65.66세, 비섬망군 64.05세였고(P=0.545) 일차 암의 위치는 그룹별로 위암이 각각 3명(7.3%)과 12명(21.8%), 폐암이 각각 5명(12.2%), 14명(25.5%), 전립선암이 각각 10명(24.4%), 2명(3.6%)을 차지하였다(P=0.011). 모르핀은 섬망군에서 27명(65.9%), 비섬망군에서 37명(67.3%)이 사용하였고(P=0.884), 모르핀 투여량(mg oral morphine equivalents/day)은 각각 161.57과 72.43 (P=0.102)으로 두 군간 차이를 보이지 않았다. 펜타닐 패치는 두 군에서 각각 36명(87.8%), 39명(70.9%)이 사용하여 섬망군에서 유의하게 많이 사용하였고(P=0.048) 패치 투여량(mcg/day)도 각각 117.02와 49.51로 섬망군에서 높은 투여량을 보였다(P=0.043). 그 외 성별, 교육정도, 이전 수술이나 항암, 방사선 치료 여부, 전이 여부(골전이나 뇌전이 포함) 등에서는 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 섬망 그룹간 정신심리검사 및 혈액검사 결과 비교

MMSE 점수 평균은 섬망군과 비섬망군에서 각각

22.83점과 25.31점으로 섬망군에서 유의하게 낮았다(P=0.008). BDI는 각각 31.12점, 25.98점이었고, BAI는 각각 30.02점, 24.16점, ISI는 각각 15.68점, 11.95점으로 세 가지 심리검사 모두 섬망군에서 유의하게 높았다(BDI: P=0.021, BAI: P=0.041, ISI: P=0.031). NRS 점수, 백혈구, 헤모글로빈, 중성구, 혈소판, 혈당, 크레아티닌, 알부민, 간기능 검사 등 혈액검사는 두 군에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3. 섬망 발생과 관계된 요인에 대한 로지스틱 회귀 분석

중속변수를 섬망 발생으로 두고 각각의 요인들을 독립변수로서 시행한 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 일차 암의 위치에서 위암에 비하여 전립선암에서 섬망이 발생할 Odds ratio (OR)는 20.000 (95% CI 2.772~144.310)으로 유의한 결과를 보였고, 그 외 암들은 유의한 OR을 보이지 않았다. MMSE 24점 미만의 인지기능 장애가 있을 때 섬망이 발생할 OR은 4.725 (95% CI 1.885~11.844), BDI 16점 이상의 우울의 OR은 10.000 (95% CI 1.235~80.964), ISI 15점 이상의 불면의 OR은 2.902 (95% CI 1.255~6.713)으로 통계적으로 유의하게 나타났다. 그러나 BAI 22점 이상의 불안, NRS 5점 이상

Table 2. Comparisons of Psychosocial and Laboratory Features between the Delirium Groups.

		Delirium (n=41)	Non-delirium (n=55)	P-value*
Psychosocial factor	MMSE-K	22.83±4.80	25.31±4.17	0.008
	BDI	31.12±8.91	25.98±12.54	0.021
	BAI	30.02±12.33	24.16±14.66	0.041
	ISI	15.68±7.29	11.95±9.46	0.031
Pain (Numeric rating scale)		3.00±1.45	2.53±2.01	0.195
Laboratory results	WBC (*10 ³ /μL)	10.13±4.36	10.15±6.78	0.994
	Hemoglobin (g/dL)	10.43±1.91	10.83±2.09	0.338
	Neutrophil (%)	78.16±12.10	74.15±12.25	0.115
	Platelet (*10 ³ /μL)	233.49±137.85	281.24±128.59	0.084
	Glucose (mg/dL)	132.71±62.66	142.13±57.76	0.448
	Creatinine (mg/dL)	1.46±1.10	1.10±0.58	0.063
	Albumin (mg/dL)	3.81±3.23	3.18±0.60	0.160
	Total bilirubin (mg/dL)	1.44±2.26	1.71±3.78	0.686
	AST (U/L)	47.15±64.61	67.75±148.24	0.408
	ALT (U/L)	28.59±37.88	27.44±33.43	0.875
	PT (sec)	17.58±23.99	12.21±1.64	0.101
	aPTT (sec)	29.38±4.96	30.20±7.60	0.545
	Calcium (mg/dL)	9.41±1.15	9.16±1.09	0.271
	Sodium (mmol/L)	133.90±4.30	132.49±5.83	0.194
Potassium (mmol/L)	4.22±0.63	4.19±0.61	0.834	

Data are presented as mean±standard deviation. *independent t-test. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BAI: Beck anxiety inventory, BDI: Beck depression inventory, ISI: insomnia severity index, MMSE-K: mini-mental status examination-Korea, PT: prothrombin time, aPTT: activated partial thromboplastin time, WBC: white blood cell.

의 통증, 백혈구증가증, 빈혈, 중성구증가증, 혈소판감소증, 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 간효소치 상승, PT연장, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증, 모르핀 사용, 펜타닐 패치 사용 여부 등은 섬망 발생에 대해 유의한 OR을

보이지 않았다. 40초 이상의 aPTT연장, 칼륨 5.5 mmol/L 이상의 고칼륨혈증은 해당된 대상자가 없어 분석에서 제외하였다(Table 3).

Table 3. Logistic Regression Analysis of Factors Related to the Occurrence of Delirium.

Independent variables		OR	95% CI	P-value*
Sex	Female	1.000		
	Male	0.844	0.333 ~ 2.139	0.721
Old age	Age < 65 years	1.000		
	Age ≥ 65 years	1.232	0.547 ~ 2.776	0.614
Primary cancer site	Stomach	1.000		
	Lung	1.429	0.281 ~ 7.261	0.667
	Colon	6.667	0.987 ~ 45.036	0.052
	Hepatobiliary	3.333	0.588 ~ 18.891	0.174
	Prostate	20.000	2.772 ~ 144.310	0.003
Cognitive impairment	Others	2.889	0.676 ~ 12.345	0.152
	MMSE ≥ 24	1.000		
Depression	MMSE < 24	4.725	1.885 ~ 11.844	0.001
	BDI < 16	1.000		
Anxiety	BDI ≥ 16	10.000	1.235 ~ 80.964	0.031
	BAI < 22	1.000		
Insomnia	BAI ≥ 22	2.167	0.920 ~ 5.100	0.077
	ISI < 15	1.000		
Pain	ISI ≥ 15	2.902	1.255 ~ 6.713	0.013
	NRS < 5	1.000		
Leukocytosis	NRS ≥ 5	0.816	0.246 ~ 2.706	0.739
	WBC ≤ 10.0*10 ³ /μL	1.000		
Anemia (g/dL)	WBC > 10.0*10 ³ /μL	1.202	0.532 ~ 2.714	0.659
	Hemoglobin ≥ 10.0	1.000		
Neutrophilia	Hemoglobin < 10.0	1.431	0.612 ~ 3.344	0.408
	Neutrophil ≤ 75%	1.000		
Thrombocytopenia	Neutrophil > 75%	1.439	0.628 ~ 3.546	0.364
	Platelet ≤ 50*10 ³ /μL	1.000		
Hypoalbuminemia	Platelet > 50*10 ³ /μL	1.368	0.262 ~ 7.154	0.710
	Albumin > 3 mg/dL	1.000		
Hyperbilirubinemia	Albumin ≤ 3 mg/dL	0.492	0.196 ~ 1.237	0.132
	Total bilirubin < 2.0 mg/dL	1.000		
Liver enzyme elevation	Total bilirubin ≥ 2.0 mg/dL	1.400	0.417 ~ 4.704	0.586
	ALT ≤ 43 U/L	1.000		
PT prolongation	ALT > 43 U/L	0.625	0.196 ~ 1.993	0.427
	PT ≤ 13.5 sec	1.000		
Hypercalcemia	PT > 13.5 sec	1.156	0.444 ~ 3.012	0.767
	Calcium ≤ 10.8 mg/dL	1.000		
Hyponatremia	Calcium > 10.8 mg/dL	3.681	0.677 ~ 20.018	0.132
	Sodium ≥ 135 mmol/L	1.000		
Morphine use	Sodium < 135 mmol/L	0.755	0.334 ~ 1.703	0.498
Fentanyl patch use		0.938	0.398 ~ 2.210	0.884
		2.954	0.982 ~ 8.888	0.054

*Simple logistic regression analysis using occurrence of delirium as dependent variable. ALT: alanine aminotransferase, BAI: Beck anxiety inventory, BDI: Beck depression inventory, CI: confidence interval, ISI: insomnia severity index, MMSE: mini-mental status examination, NRS: numeric rating scale, OR: odds ratio, PT: prothrombin time, WBC: white blood cell.

Table 4. Odds Ratios of the Factors Related to Delirium Using Cox's Proportional Hazard Model.

Independent variables		OR	95% CI	P-value*
Depression	BDI < 16	1.000		
	BDI ≥ 16	6.564	1.571 ~ 27.422	0.010
Cognitive impairment	MMSE ≥ 24	1.000		
	MMSE < 24	5.130	2.009 ~ 13.097	0.001
Insomnia	ISI < 15	1.000		
	ISI ≥ 15	0.662	0.293 ~ 1.499	0.323
Primary cancer site	Stomach	1.000		
	Lung	0.447	0.078 ~ 2.557	0.365
	Colon	1.513	0.271 ~ 8.427	0.637
	Hepatobiliary	0.486	0.083 ~ 2.843	0.423
	Prostate	1.267	0.321 ~ 5.007	0.735
	Others	1.004	0.243 ~ 4.145	0.995

*Cox's proportional hazard model with enter method, using the significant variables in simple logistic regression analysis. BDI: Beck depression inventory, CI: confidence interval, ISI: insomnia severity index, MMSE: mini-mental status examination, OR: odds ratio.

4. 섬망 발생과 관계된 요인에 대한 Cox 회귀분석

로지스틱 회귀분석에서 분석한 20가지 임상변수 중 유의한 결과를 보였던 인자인 우울(BDI ≥ 16), 인지기능 저하(MMSE < 24), 불면(ISI ≥ 15), 일차 암 위치의 4가지 인자에 대해 입력 방법을 이용한 Cox 회귀분석을 시행하여 섬망 발생 기간까지의 상대위험비를 산출하였다. 우울에 대한 OR은 6.564 (95% CI 1.571 ~ 27.422), 인지기능 저하의 OR은 5.130 (95% CI 2.009 ~ 13.097)으로 유의하게 섬망 발생 및 발생기간에 영향을 주는 변수로 확인되었고 불면과 일차 암 위치는 유의한 결과를 나타내지 않았다(Table 4).

고찰

섬망은 말기암환자에게 발생할 수 있는 중요한 합병증으로 사망률에 지대한 영향을 주고 환자 및 보호자 모두에게 영향을 주는 상태로 이에 대한 의료진의 대처가 무엇보다 중요하다. 본 연구는 호스피스 병동에 입원한 말기암환자의 섬망 발생에 관계된 요인을 확인하기 위해 시행한 전향적 연구로, BDI 16점 이상의 우울과 MMSE 24점 미만의 인지기능 저하가 섬망 발생과 발생 시기에 유의하게 관계된 인자임을 확인하였다.

많은 연구에서 섬망이 암환자의 사망률을 증가시킨다고 보고하였고(18-20), 이는 환자뿐만 아니라 보호자에게까지 극심한 스트레스를 줄 수 있어(6) 섬망 발생과 발생 시기에 영향을 줄 수 있는 인자를 파악하는 것이 무엇보다 중요하다. 본 연구에서 비교적 의식이 명료하였던 호

스피스 병동 입원 환자 중 섬망 발생률은 42.7%였는데, 말기암환자 대상의 국내 선행연구에서 57.7%(9), 미국 연구에서 85%(3)의 발생률을 보이는데 비해 낮은 발생률을 보였다. 이들 연구는 사망 5주 이내의 비교적 상태가 좋지 않거나 너무 적은 수를 대상으로 하여 상대적으로 높은 발생률을 보였을 것으로 고려된다. 실제 비교적 많은 수를 대상으로 한 국외 연구에서는 약 43 ~ 50%(2,21) 정도로 본 연구와 비슷한 섬망 발생률을 보여, 본 연구 결과가 말기암환자의 일반적 섬망 발생률을 반영하고 있다고 볼 수 있다.

일반적으로 알려진 섬망의 유발 인자는 고령(65세 이상), 남성, 인지기능 저하, 치매, 항정신성 약물, 다약제 사용 등이 있고 촉진 인자로는 수면제나 마약성 진통제, 우울, 불안, 통증, 감염, 저산소혈증, 발열, 빈혈, 저알부민혈증, 전해질 불균형, 환경적 요인 등이 있다(7). 본 연구에서 입원 시 시행한 특성과 섬망 발생에 대한 단변량 분석 시 일차 암 위치, 인지기능 점수, 우울 점수, 불안 점수, 불면 점수에서 유의한 차이를 보였다. 상관관계 파악을 위해 섬망 발생을 종속변수, 각 요인을 독립변수로 두고 시행한 로지스틱 회귀 분석에서 유의한 인자는 일차 암 위치, 인지기능 저하, 우울, 불면이었으며, 저나트륨혈증을 포함한 혈액학적 이상소견이나 모르핀 사용 여부, 펜타닐 패치 사용 여부는 모두 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 국내 임종을 앞둔 말기암환자에 대한 후향적 분석 연구에서는 진정제 사용 여부와 저나트륨혈증이 섬망과 관계된 인자였고(9), 호주에서 시행된 연구에서 고령, 인지기능 저하, 저알부민혈증, 골전이, 혈액암이 섬망 발생과 연관되었다

(10). 일본에서 호스피스 병동 입원 환자를 대상으로 한 연구에서는 간부전, 마약성 진통제, 스테로이드 등을 유의한 인자로 보고하였다(22). 이렇듯 연구마다 섬망 발생 위험 인자가 다소 다르게 보고된 이유는 첫째로, 연구 대상자가 연구마다 차이가 크다는 것이 원인으로 고려된다. 국내 선행연구는 71명, 호주 연구는 113명, 일본 연구는 237명, 본 연구는 96명을 대상으로 하여 연구 대상자 수에서 차이가 크다. 둘째, 본 연구는 처음 연구 대상자 선정 기준으로 의식이 명료한 경우만을 하였는데, 위 연구들은 연구 기간 내 입원한 모든 환자를 대상으로 분석하였다는 것도 중요한 차이점이다. 본 연구에서는 정신심리검사를 시행하기 위하여 연구 대상자를 비교적 상대가 양호한 환자들로만 제한하였다는 점이 연구 결과 차이에 영향을 주었을 것이다. 때문에 혈액 검사 상 이상소견이 있는 비율이 상대적으로 적었고 aPTT 연장이나 고칼륨혈증은 아예 해당되는 대상자가 없었다. 셋째, 연구 방법이 다르다는 점도 원인일 것이다. 대부분의 연구들이 혈액학적 소견에 치중하였고, 호주 연구를 제외하고는 인지기능 점수를 평가한 연구는 없었다. 또한 본 연구에서 유의한 인자였던 우울이나 불안, 불면 등에 대해 분석한 연구는 없었으므로 직접적인 비교가 불가능하다.

본 연구의 흥미로운 결과는 입원 당일부터 섬망 발생까지의 기간을 고려하여 Cox의 비례위험모형에 의한 위험도 산출 시 섬망 발생에 영향을 줄 수 있는 주요 예측 인자는 BDI 16점 이상의 우울, MMSE 24점 미만의 인지기능 저하라는 점이다. 우울의 섬망 발생에 대한 상대 위험도는 약 6배, 인지기능 저하의 상대 위험도는 약 5배로 섬망 발생을 예측할 수 있는 주요인자였다. 일반 인구에서도 수술하거나 입원한 환자에서 우울과 섬망이 관계된다고 알려져 있다(23,24). 우울은 대뇌 백질의 상태와 회백질의 부피, 신경전달물질에 영향을 주어 뇌의 기능적 연결성을 감소시켜 섬망에 특이적으로 취약한 환경을 만든다(25). 우울은 말기암환자에서 특히 잘 동반되는 정신병리임에도(26) 말기암환자에서 우울과 섬망에 관한 연구는 거의 시행된 바가 없다. 이에 본 연구에서 말기암환자의 우울이 섬망과 유의하고 강하게 관계됨을 밝혀 그 의의가 크다고 하겠다. MMSE는 실제 완화의료에서 섬망을 평가하기 위한 도구로 흔히 사용되고 있다(27). MMSE가 섬망을 평가하기 위해 개발된 도구는 아니지만 여러 연구에서 완화의료 영역에서 사용할 수 있는 좋은 도구로 평가되고 있고 MMSE의 문항 중 특정 4~6가지 항목은 특히 섬망을 예견하는 데

좋은 지표로서 사용될 것이라 고려된다(28). 또한 여러 선행연구 결과에서 인지기능 저하는 섬망의 주요 유발 인자였고(7,10,29), 본 연구에서도 MMSE 점수가 낮은 경우 섬망 발생이 예측되었다는 결과를 종합할 때 MMSE와 같은 인지상태 평가를 호스피스 병동에 입원할 당시 통상적 검사로 시행해야 할 필요가 있겠다.

마약성 진통제 사용이 대부분의 연구에서 위험인자로 보고하였는데, 본 연구에서는 섬망군과 비섬망군 사이 opioid계 약물을 모두 모르핀으로 환산하여 계산했을 때 모르핀 사용 여부나 사용 용량에서는 차이가 없었으나, 펜타닐 패치 사용 여부와 사용 용량을 분석하였을 때 섬망군에서 더 많은 환자가 사용했고, 더 많은 용량을 쓰는 것으로 확인되었다. 그러나 로지스틱 분석이나 Cox 분석에서는 통계적으로 유의한 결과를 나타내지 않았다. 이는 본 연구 대상자의 대부분이 마약성 진통제를 사용하였다는 조건과, 비교적 적은 수를 대상으로 했다는 점에서 비롯되었다고 고려되며 향후 대상자 수를 늘여서 시행하는 연구에서는 유의한 결과가 기대된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 일개 지역 내 두 종합병원의 호스피스 병동의 환자를 대상으로 하였으므로 전체 호스피스 환자로 일반화할 수 없다. 둘째, 이전 연구에서 섬망의 위험요인으로 언급된 병실 환경, 시각장애, 카테터, 스테로이드나 항히스타민제, 시력이나 청력 장애, 뇌졸중의 과거력 등과 같은 인자(7,8)들을 반영하지 못했다. 셋째, 설문지를 통한 정신심리검사의 한계점이다. 가능한 이러한 편견을 최소화하고자 주치의가 직접 면담하여 정신심리평가를 시행하였으나 이 과정에서 주치의의 주관적인 의견이 개입되었을 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 넷째, 환자군의 선택에 있어 편견이 있을 수 있다. 앞서 언급하였듯이 한 지역 내 병원에 입원한 환자들 중에서 의식이 명료하고 연구에 동의한 경우만을 대상으로 정의하여 1년 이상의 긴 기간 동안 모집된 환자군의 수가 비교적 적다.

그러나 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 국내 선행연구들에 비해 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구로, 두 개 기관의 호스피스 특화된 병동에 입원한 환자만을 대상으로 하였다는 장점이 있다. 섬망에 대해 시행한 이전 연구들은 검사실 소견에 의존하는 경향이 있었으나 본 연구는 검사실 소견뿐만 아니라 정신심리검사에 대한 분석도 시행하였으며, 특히 우울이나 불안, 인지장애, 수면장애 등 다양한 방면

에 대해 시행하였다. 또한 전향적 연구의 장점을 살려 발생 기간까지 고려한 분석까지 시행하였으며, 모르핀의 교란을 최소화 하고자 사용 여부 파악은 물론 정량적 분석도 시행하였다는 것에도 의의가 있다.

결론적으로 호스피스 병동에 입원한 말기암환자에서 섬망 발생에 일차 암 위치, 인지기능 저하, 우울, 불면은 섬망과 유의한 상관관계를 가졌고, 특히 섬망 발생과 발생 기간까지 고려하였을 때 우울하거나 인지기능 장애가 있는 환자는 섬망 발생 위험이 매우 높았다. 섬망은 환자의 생존율에 직접적으로 영향을 줄 수 있는 말기암환자의 주요 합병증이다. 의료진은 입원 시나 입원 중 지속적으로 환자의 우울이나 인지기능을 평가하여 우울이나 인지기능 장애와 같은 기저 정신병리가 있는 환자에게 조기 증재를 통해 적극적으로 섬망을 예방해야 할 것이다.

요 약

목적: 섬망은 말기암환자에서 생길 수 있는 중요한 합병증으로 임상적으로나 삶의 질 적인 측면에서 매우 중요한 문제이다. 이에 호스피스 병동에 입원한 말기암환자에서 섬망 발생과 관계된 위험 요인들을 알고자 연구를 시행하였다.

방법: 2011년 5월부터 2012년 9월까지 일개 지역 두 개의 종합병원 내 호스피스 병동에 입원한 환자 중 의식이 명료하고 다른 정신과적 질환이나 약물 중독이 없는 환자를 대상으로 전향적으로 추적하여 섬망 발생 여부를 확인하였다. DSM-IV 진단기준에 맞게 2명의 의사에 의해 진단된 경우 섬망군으로 분류하였다. 입원 시 인지기능(mini-mental status examination, MMSE), 우울 점수(Beck depression inventory, BDI), 불안 점수, 불면 척도 (Insomnia Severity Index, ISI), 혈액검사 결과와 섬망 발생 여부를 로지스틱 회귀분석으로 비교하고, 유의한 항목에 대해 Cox의 비례위험모형으로 교차비를 구하였다.

결과: 선정기준에 부합하는 연구 대상자 96명 중 41명 (42.7%)에서 섬망이 발생하였다. 로지스틱 회귀분석 결과 일차 암 위치, 인지기능 장애(MMSE < 24), 우울(BDI ≥ 16), 불면(ISI ≥ 15)의 Odds ratio (OR)이 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 이들 4가지 인자에 대해 입력 방법을 이용해 시행한 Cox 회귀분석 결과, 우울의 OR 5.130 (95% CI 2.009~13.097), 인지기능저하의 OR 5.130 (95% CI 2.009~13.097)로 나타났다.

결론: 호스피스 병동에 입원한 말기암환자에서 우울

하거나 인지기능 장애가 있을 경우 섬망 발생의 위험이 유의하게 높았다. 호스피스 환자에게 우울이나 인지기능에 대한 주의 깊은 관찰이 필요할 것이다.

중심단어: 인지기능 저하, 섬망, 우울, 호스피스

REFERENCES

- Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, Ross RE, Cassel CK. The natural history of delirium in older hospitalized patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Ageing* 1997;26:169-74.
- Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160:786-94.
- Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry* 1983;140:1048-50.
- Lee PJ, Hahm BJ. Pharmacological treatment for delirium in cancer patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2010;49:20-5.
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-51.
- Cohen MZ, Pace EA, Kaur G, Bruera E. Delirium in advanced cancer leading to distress in patients and family caregivers. *J Palliat Care* 2009;25:164-71.
- Gleason OC. Delirium. *Am Fam Physician* 2003;67:1027-34.
- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-22.
- Cho HJ, Kim HK, Kim KK, Kim YI, Suh SY, Cho KH, et al. Delirium in the final weeks of terminally ill cancer patients. *Korean J Fam Med* 2009;30:285-91.
- Ljubisavljevic V, Kelly B. Risk factors for development of delirium among oncology patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:345-52.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2000.
- Park JH, Kwon YC. Standardization of Korean of the Mini-Mental State Examination (MMSE-K) for use in the elderly. Part II. diagnostic validity. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:508-13.
- Kwon YC, Park JH. Korean Version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:125-35.
- Park HJ, Kim HN, Kim IB, Jeon SA. Reliability of the beck depression inventory in adolescence. *J Korean Acad Fam Med* 2000;21:244-53.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-7.

16. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
17. Gwak JI, Suh SY. The assessment tools in palliative medicine. *Korean J Hosp Palliat Care* 2009;12:177-93.
18. Toscani P, Brunelli C, Miccinesi G, Costantini M, Gallucci M, Tamburini M, et al. Predicting survival in terminal cancer patients: clinical observation or quality-of-life evaluation? *Palliat Med* 2005;19:220-7.
19. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *Cancer* 2000;89:1145-9.
20. Jang JE, Kim SW, Kim YH, Kim SY, Kim JM, Shin IS, et al. Relationship between severity of delirium and mortality in patients with cancer. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2011;17:131-9.
21. Gagnon P, Allard P, Gagnon B, Mèrette C, Tardif F. Delirium prevention in terminal cancer: assessment of a multicomponent intervention. *Psychooncology* 2012;21:187-94.
22. 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.
23. Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Fox GC, Weinstein EJ, Nazir A, et al. Delirium in hospitalized patients: implications of current evidence on clinical practice and future avenues for research—a systematic evidence review. *J Hosp Med* 2012;7:580-9.
24. Hare M, Arendts G, Wynaden D, Leslie G. Nurse screening for delirium in older patients attending the emergency department. *Psychosomatics* 2014;55:235-42.
25. Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypotheses* 2011;77:140-3.
26. Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K. Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996;78:1131-7.
27. 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.
28. Fayers PM, Hjermstad MJ, Ranhoff AH, Kaasa S, Skogstad L, Klepstad P, et al. Which mini-mental state exam items can be used to screen for delirium and cognitive impairment? *J Pain Symptom Manage* 2005;30:41-50.
29. Sohn BK, Sung YB, Park EJ, Lee DW. The Incidence and related factors of Delirium in elderly patients with hip fracture after surgery. *J Korean Geriatr Soc* 2010;14:162-70.