KJFP
https://doi.org/10.21215/kjfp.2019.9.1.10
eISSN 2233-9116
Korean J Fam Pract. 2019;9(1):10-16

Original Article

Korean Journal of Family Practice

호스피스 완화 병동에서 불응성 증상 조절을 위한 할로페리돌과 로라제팜의 사용

남궁욱, 김정민, 어현선, 정은진, 김정아, 이수형, 박기현*
서울특별시 서울의료원 가정의학과

Use of Haloperidol and Lorazepam for Intractable Symptoms in the Hospice Palliative Care Unit

Wook Namkoong, Jungmin Kim, Hyunseon Eo, Eunjin Chung, Junga Kim, Soohyoung Lee, Kihyon Park*
Department of Family Medicine, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Background: Terminally ill cancer patients suffer from refractory symptoms, and the last option of treatment is to consider sedatives. However, due to concerns that sedation may shorten survival time, some people prefer not to take sedatives. The purpose of this study was to investigate the effects of sedative administration on survival time among terminally ill cancer patients.

Methods: Two hundreds and thirty-seven patients who were hospitalized to the hospice care unit of public hospitals in Seoul from January, 2015 to March, 2016 were analyzed retrospectively. The univariate and multivariate Cox's proportional hazard regression model was used to determine independent factors related to survival time.

Results: The usage of sedation was necessary because the incidence of insomnia was 61.4% in the lorazepam only group, and the incidence of delirium was highest in the haloperidol group and the haloperidol with lorazepam group. Interestingly, multivariate analysis showed that male (HR, 1.766; P <0.001), decreased consciousness (HR, 1.803; P=0.003), anorexia (HR, 1.506; P=0.012), resting dyspnea (HR, 1.757; P<0.001), elevated serum bilirubin (HR, 1.657; P=0.001), and the haloperidol with lorazepam group (HR, 0.535, P<0.001) were each significantly associated with survival time. Furthermore, patients in the haloperidol with lorazepam group survived longer than patients with no such medications.

Conclusion: There is no evidence that treatment with sedative medication shortens the survival time of patients with terminally ill cancer with refractory symptoms.

Keywords: *Palliative Care; Terminal Cancer; Sedatives; Haloperidol; Lorazepam*

서 론

2016년 기준 통계청 자료에 따르면 전체 사망자의 27.8%가 암으로 사망하였으며, 인구 10만 명 당 암 사망률은 153.0명으로 지속적으로 증가하고 있는 추세이다.[1] 암 사망자 수가 점차 늘어남에 따라 근치적 접근이 불가능한, 수개월 안에 사망할 가능성이 있는 말기 암 환자에 대한 종합적인 돌봄에 대한 관심도 커지고 있다.[2] 2014년 기준 국내 전체 암 사망자의 13.8%에 해당하는 환자들이 완화의료 전문기관을 이용한 것으로 나타났으며, 국내 완화의료 서비스 이용률도 2008년 이후 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.[3] 말기 암 환자들은 통증, 오심, 구토, 호흡곤란, 불면, 불안, 우울과 같은 신체적 또는 심리적인 불응성 증상을 경험을 하게 되는데,[4-6] 임종이 다가올수록 그 증

Received March 13, 2018 **Revised** October 2, 2018
Accepted October 17, 2018
Corresponding author Kihyon Park
Tel: +82-2-2276-8513, Fax: +82-2-2276-7377
E-mail: knuck0@seoulmc.or.kr
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4374-3886

Copyright © 2019 The Korean Academy of Family Medicine
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

KJFP
Korean Journal of Family Practice

상은 더욱 악화될 가능성이 있다. 적극적인 치료에도 증상이 조절이 되지 않는 불응성 증상들은 때때로 원인을 알지 못하거나 통상적인 치료에 반응을 하지 않아 진정제(sedatives)를 이용하여 환자의 증상을 완화시키기도 한다.[7] 진정제를 투약할 경우 발생할 수 있는 의식 저하, 호흡 억제 등의 부작용들은 남은 생존 기간에 영향을 줄 수 있다 하여 진정제 사용에 부정적이거나 소극적이었으며,[8] 일각에서는 진정제 투약이 윤리적 문제를 일으킬 소지가 있다는 점을 지적하였다.[9]

일본, 유럽 국가 등 국외에서는 완화적 진정에 대한 연구 끝에 임상에서 실제적으로 완화 돌봄에 이용할 수 있는 임상 지침을 만들어 활용하고 있다.[10-12] 국제 호스피스 완화의료 협회(International Association for Hospice and Palliative Care)에서는 완화의료에 필요한 약물 33개를 지정하였으며, 여기에는 lorazepam, haloperidol 같은 진정제도 포함되어 있다.[13] Lorazepam과 haloperidol 같은 진정제는 완화의료 전문기관에서 흔하게 사용되는 약물임에도 불구하고, 아직 국내에는 lorazepam과 haloperidol 투약이 말기 암 환자의 생존기간에 미치는 영향에 대한 연구가 부족한 상태이다.

본 연구에서는 일개 완화의료 전문기관에 입원한 말기 암 환자를 대상으로 lorazepam 및 haloperidol 같은 진정제 투약이 생존 기간에 미치는 영향을 비교하고, 이를 바탕으로 완화의료 전문기관에 입원한 말기 암 환자의 불응성 증상을 완화시키기 위해 사용되는 진정제 투약에 대한 의견을 제시하고자 한다.

Table 1. General characteristics of patients (n=237)

Variable	Value
Gender	
Male	140 (59.1)
Female	97 (40.9)
Age (y)	68.58±12.85/71 (60–78)
Type of primary cancer	
Hepatobiliary cancer	49 (20.7)
Lung cancer	39 (16.5)
Stomach cancer	28 (11.8)
Colorectal cancer	35 (14.8)
Pancreatic cancer	23 (9.7)
Gynecological cancer	11 (4.6)
Head and neck cancer	14 (5.9)
Urinary tract cancer	12 (5.1)
Others	26 (11.0)
Previous treatment	
Operation	97 (40.9)
Chemotherapy	161 (67.9)
Radiotherapy	59 (24.9)
No treatment	49 (20.7)
Comorbidities	
Hypertension	93 (39.2)
Diabetes mellitus	68 (28.7)
Heart disease	44 (18.6)
ECOG PS	
1	9 (3.8)
2	53 (22.4)
3	120 (50.6)
4	55 (23.2)
Use of sedatives	145 (61.2)

Values are presented as number (%), mean±standard error, or medians (interquartile range).
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

방 법

1. 연구대상

2015년 1월 1일부터 2016년 3월 31일까지 대도시 일개 종합병원 호스피스 완화 병동에 입원 또는 전과되어 사망한 237명의 말기 암 환자를 대상으로 진행한 후향적 연구이다. 연구 대상은 만 18세 이상의 말기 암 환자로, 연구 기간에 2회 이상 입원한 환자의 경우는 마지막 입원을 기준으로 하였다. 입원 기간 중 혈액검사를 시행하지 않은 환자, 퇴원 또는 전원이 되어 생존 유무를 확인할 수 없는 경우, 연구 종료일인 2016년 3월 31일까지 생존한 경우, midazolam을 이용한 지속 진정 치료를 받은 경우는 본 연구에서 제외하였다.

본 연구는 서울의료원 윤리심사위원회에 자료 사용에 대한 승인을 받아 진행되었다(IRB No. 2017-11-009-001).

2. 연구방법

대상 환자들의 진정제 투약 패턴에 따라서 진정제 비투약군, haloperidol 투약군, lorazepam 투약군, haloperidol 및 lorazepam 투약군으로 분류하여, 연구 대상자들의 일반적 특성, 임상적 특성, 혈액 검사 결과, 생존기간에 미치는 영향 등을 함께 비교 분석하였다.

일반적 특성으로 성별, 나이 같은 인구 통계학적 자료와 원발암 병소, 암 전이 상태, 수술, 화학요법, 방사선 치료, 보존적 치료와 같은 암 치료 과거력, 동반질환에 관한 자료를 기록하였다. 임상적 특성으

Table 2. Indications for sedation

Refractory symptom	Haloperidol (n=17)	Lorazepam (n=44)	Haloperidol with lorazepam (n=84)
Pain	2 (11.8)	9 (20.5)	21 (25.0)
Delirium	14 (82.4)	5 (11.4)	64 (76.2)
Dyspnea	2 (11.8)	4 (9.1)	7 (8.3)
Insomnia	1 (5.9)	27 (61.4)	20 (23.8)
Nausea, vomiting	2 (11.8)	0 (0)	2 (2.4)
Psychological distress	3 (17.6)	4 (9.1)	11 (13.1)
Seizure	0 (0)	4 (9.1)	0 (0)

Values are presented as number (%), unless otherwise indicated.

로 Eastern Cooperative Oncology Group Status (ECOG) 기능 상태지수, 활력 징후, 의식 상태, 식이 상태, 안정 시 호흡곤란, 흉수, 복수 유무를 호스피스 완화 병동에 입원 또는 전과된 시점을 기준으로 조사하였다. 혈액검사는 입원 혹은 전입된 날 이후 시행한 첫 혈액 검사 결과를 바탕으로 총 빌리루빈, 크레아티닌, C-반응성 단백질, 칼륨, 백혈구, 헤모글로빈 수치를 확인하였으며, 말기 암 환자의 생존기간에 미치는 요소를 보다 객관적으로 분석하고자 객관적 예후 지수(Objective Prognostic Score)에 포함된 고빌리루빈혈증(총 빌리루빈 >2.0 mg/dL), 크레아티닌 상승(크레아티닌 ≥1.5 mg/dL), 백혈구 증가증(백혈구 >11,000/mL), ECOG 기능 상태 지수 4점, 식욕부진, 호흡곤란 유무를 파악하였다. 객관적 예후 지수 항목의 하나인 젖산탈수소효소상승 유무는 대부분의 환자에게서 해당 검사를 진행하지 않았기에 본 연구에서는 제외하였다. 이전에 발표된 연구[14]와 같이 임종 전 24시간 동안 투약된 마약성 진통제 투여량을 Oral morphine equivalent (OME)로 환산하여 용량에 따라 120 mg OME/d, 120–299 mg OME/d, 300 mg OME/d 이상 사용군으로 나누어 생존기간에 미치는 영향을 같이 비교하였다.

생존기간은 호스피스센터에 입원 혹은 전과된 날을 기준으로 사망한 날까지의 기간으로 정의하였으며, 최종 추적 관찰 날짜는 원내 사망 날짜로 정의하였다.

Table 3. Clinical characteristics of patients

Variable	No use (n=92)	Haloperidol (n=17)	Lorazepam (n=44)	Haloperidol with lorazepam (n=84)	P-value
Gender					0.561
Male	50 (54.3)	9 (52.9)	28 (63.6)	53 (63.1)	
Female	42 (45.7)	8 (47.1)	16 (36.4)	31 (36.9)	
Age (y)					0.040
Median (interquartile)	74 (62.0–79.8)	74 (63.5–81.0)	64 (54.3–76.5)	70 (61.0–76.0)	
Mean±standard deviation	70.1±13.1	71.8±10.3	64.6±13.9	68.4±12.0	
ECOG PS					0.075
ECOG PS ≤3	63 (68.5)	12 (70.6)	38 (86.4)	68 (81.0)	
ECOG PS 4	29 (31.5)	5 (29.4)	6 (13.6)	16 (19.0)	
Metastasis	67 (72.8)	14 (82.4)	36 (81.8)	73 (86.9)	0.130
Mental status					0.138
Alert	72 (78.3)	15 (88.2)	41 (93.2)	72 (85.7)	
Altered	20 (21.7)	2 (11.8)	3 (6.8)	12 (14.3)	
SBP (mmHg)	120.0 (101.5–132.3)	130.0 (110.0–142.5)	120.0 (105.5–130.0)	120.0 (110.0–138.8)	0.242
DBP (mmHg)	70.0 (60.3–80.0)	80.0 (62.5–87.5)	70.0 (60.0–89.5)	77.5 (70.0–81.8)	0.700
Blood test					
Total bilirubin (mg/dL)	0.9 (0.5–5.9)	1.2 (0.7–2.9)	0.8 (0.4–3.2)	0.9 (0.5–2.2)	0.503
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.6–1.6)	0.8 (0.7–1.1)	0.8 (0.5–1.0)	0.8 (0.5–1.1)	0.130
CRP (mg/dL)	6.4 (2.6–9.5)	9.6 (2.7–15.0)	6.9 (3.2–12.5)	6.1 (3.0–10.4)	0.374
Potassium (mmol/L)	4.4 (4.0–4.9)	4.3 (3.5–5.0)	4.4 (4.1–4.8)	4.4 (4.0–4.7)	0.625
WBC count (/mm3)	11.4 (7.5–18.2)	10.3 (8.6–13.8)	11.5 (6.6–16.7)	9.7 (6.5–13.8)	0.229
Hemoglobin (g/dL)	10.3 (8.8–11.7)	9.6 (8.2–11.5)	10.4 (8.6–11.9)	10.2 (9.3–11.9)	0.430
Anorexia	67 (72.8)	16 (94.1)	32 (72.7)	64 (76.2)	0.290
Resting dyspnea	29 (31.5)	8 (47.1)	15 (34.1)	26 (31.0)	0.616
Pleural effusion	36 (39.1)	9 (52.9)	16 (36.4)	33 (39.3)	0.690
Ascites	28 (30.4)	5 (29.4)	13 (29.5)	31 (36.9)	0.760
Elevated bilirubin	31 (33.7)	4 (23.5)	13 (29.5)	23 (27.4)	0.749
Elevated creatinine	24 (26.1)	2 (11.8)	4 (9.1)	10 (11.9)	0.026
Elevated WBC	50 (54.3)	7 (41.2)	23 (52.3)	34 (40.5)	0.258
Use of opioids					0.005
<120 mg OME/d	77 (83.7)	9 (53.0)	26 (59.1)	49 (58.3)	
120–299 mg OME/d	11 (12.0)	5 (29.4)	12 (27.3)	27 (32.2)	
≥300 mg OME/d	4 (4.3)	3 (17.6)	6 (13.6)	8 (9.5)	

Values are presented as number (%), median (interquartile range), unless otherwise indicated, or mean±standard error.
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; Elevated bilirubin, total bilirubin >2 mg/dL; Elevated creatinine, creatinine >1.5 mg/dL; Elevated WBC; white blood cell count >11,000/mm^3; OME, oral morphine equivalent.
P-values are analyzed by chi-square test and Kruskal-Wallis test.

3. 통계분석

연구 대상자들의 일반적 특성, 임상적 특성, 혈액 검사 결과 자료의 표시는 연속형 변수에 해당하는 경우 평균과 표준편차, 중위수와 사분범위로 나타내었고, 범주형 변수에 해당하는 경우에는 대상 빈도와 백분율로 산출하여 표시하였다. 진정제 투약에 따른 차이를 비교하기 위해 Chi-square test, Kruskal-Walllist test를 이용하였다. Cox's proportional hazard model 통하여 생존기간과 연관된 독립인자를 파악하고, 각 인자들의 사망 위험도(hazard ratio, HR)를 분석하여

Table 4. Univariate Cox's proportional hazards anaylysis for factors affecting survival time

Variable	No. of patients	Survival time*	HR (95% CI)†	P-value‡
Gender				0.008
Female	97	15	1	
Male	140	13	1.433 (1.097–1.872)	
Age (y)				0.266
<71	119	12	1	
≥71	118	14	0.864 (0.668–1.118)	
ECOG PS				0.111
≤3	181	15	1	
4	56	7	1.284 (0.950–1.736)	
Metastasis				0.459
No	47	12	1	
Yes	190	13	0.886 (0.642–1.222)	
Mental status				0.001
Alert	200	15	1	
Altered	37	7	1.791 (1.257–2.551)	
Anorexia				0.014
No	58	18	1	
Yes	179	12	1.459 (1.081–1.969)	
Resting dyspnea				0.002
No	159	16	1	
Yes	78	9	1.551 (1.177–2.044)	
Pleural effusion				0.116
No	143	14	1	
Yes	94	11	1.234 (0.949–1.603)	
Ascites				0.092
No	160	15	1	
Yes	77	11	1.270 (0.962–1.676)	
Elevated bilirubin				0.004
No	166	15	1	
Yes	71	11	1.524 (1.148–2.024)	
Elevated creatinine				0.005
No	197	15	1	
Yes	40	8	1.644 (1.167–2.318)	
Elevated WBC				0.014
No	123	16	1	
Yes	114	10	1.381 (1.068–1.784)	
Use of opioids				
<120 mg OME/d	161	12	1	
120–299 mg OME/d	55	16	0.753 (0.553–1.025)	0.071
≥300 mg OME/d	21	18	0.687 (0.435–1.086)	0.108
Use of sedatives				
No use	92	10	1	
Haloperidol	17	9	0.945 (0.561–1.594)	0.833
Lorazepam	44	15	0.762 (0.532–1.093)	0.140
Haloperidol+lorazepam	84	18	0.515 (0.380–0.700)	0.000

HR, hazard ratio; CI, confidence interval, ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Elevated bilirubin, total bilirubin >2 mg/dL; Elevated creatinine, creatinine >1.5 mg/dL; Elevated WBC, white blood cell count >11,000/mm^3; OME, oral morphine equivalent.
*Median survival days. †By univariate Cox's proportional hazards regression anaylysis. ‡By log-rank test.

생존율에 미치는 영향을 평가하였다. 본 연구의 통계분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, P<0.05에 해당하는 경우 분석 결과의 통계적 유의성이 있다고 정의하였다.

결 과

연구 대상자 총 237명의 일반적 특성을 살펴보면 남자 140명(59.1%), 여자 97명(40.9%)이었으며, 평균 연령은 68.5세(±12.8)였으며 중앙 연령은 71세였다. 원발암 병소는 간 및 담도암이 49명(20.7%)으로 가장 많았으며, 그 뒤로 폐암 39명(16.5%), 대장암 35명(14.8%), 위암 28명(11.8%), 췌장암 23명(9.7%), 두경부암 14명(5.9%) 비뇨기계 암 12명(5.1%), 부인과 암 11명(4.6%)순이었으며 기타 암으로는 혈액암, 흑색종, 원인 불명암 등이 포함되었다. 입원 또는 전과 당시 암의 전이가 확인된 환자는 190명(80.2%)이었으며, 과거 암 치료력으로 수술을 시행한 환자 97명(40.9%), 항암제 치료 환자 161명(67.9%), 방사선 치료를 받은 환자 59명(24.9%), 보존적 치료만 받은 환자는 49명(20.7%)인 것으로 확인되었다.

고혈압 93명(39.2%), 당뇨 68명(28.7%), 심장 질환 44명(18.6%)순으로 질환이 동반되었다. ECOG 기능 상태 지수는 3점이 120명(50.6%), 4점 55명(23.2%), 2점 53명(22.4%), 1점 9명(3.8%)으로 순이었다(Table 1).

본 연구 대상 환자들은 조절되지 않는 섬망, 불면, 통증, 우울, 불안, 호흡곤란 등과 같은 증상들로 인해 진정제를 사용하였다. 진정제 종류에 따른 투약 사유를 살펴보면, haloperidol 투약군과 haloperidol 및 lorazepam 투약군에서 섬망이, lorazepam 투약군은 불면이 가장 흔한 사유였다(Table 2).

Table 3는 활력 징후, 혈액 검사 및 객관적 예후 지수 항목을 활용하여 haloperidol과 lorazepam 투약에 따라 분류한 군들이 서로 동질적 조건임을 비교하고자 하였다. Lorazepam 투약군 연령 중앙값 64세, haloperidol 및 lorazepam 투약군 70세, 진정제 비투약군 및 haloperidol 투약군 연령 74세로 연령에 따른 차이는 통계적으로 유의하였다(P=0.040). 성별, ECOG 기능 상태 지수, 고혈압, 당뇨, 심장질환 같은 기저질환, 암 치료 과거력, 암 원격 전이 유무, 입원 또는 전과된 당일의 의식 상태, 활력 징후, 혈청 총 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, C-반응성 단백질, 칼륨, 백혈구, 헤모글로빈, 식욕 부진, 안정 시 호흡곤란, 흉수 및 복수 모두 각 군 간의 유의한 차이를 보이지는 않았다. 객관적 예후 지수(OPS) 항목 중 혈청 크레아티닌 상승(크레아티닌 ≥1.5 mg/d)에 해당하는 경우 그룹 간 유의한 차이를 보였다(P=0.026). 임종 24시간 동안 투약된 마약성 진통제 사용량은 진정제 투약 유무와 상관없이 120 mg OME/d 미만인 경우가 가장 많았다(P=0.005).

Table 5. Multivariate Cox's proportional hazards anaylysis for factors affecting survival time

Variable	HR (95% CI)*	P-value†
Male	1.766 (1.321–2.359)	0.000
Altered mental status	1.803 (1.218–2.669)	0.003
Anorexia	1.506 (1.095–2.071)	0.012
Resting dyspnea	1.757 (1.303–2.371)	0.000
Elevated bilirubin	1.657 (1.226–2.238)	0.001
Elevated creatinine	1.355 (0.945–1.943)	0.098
Elevated WBC	1.261 (0.968–1.642)	0.085
Use of sedatives		
No use	1	
Haloperidol	1.050 (0.605–1.823)	0.862
Lorazepam	0.719 (0.497–1.042)	0.082
Haloperidol+lorazepam	0.535 (0.391–0.733)	0.000

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; Elevated bilirubin, total bilirubin >2 mg/dL; Elevated creatinine, creatinine >1.5 mg/dL; Elevated WBC, white blood cell count >11,000/mm^3.
*By multivariate Cox's proportional hazards regression anaylysis. †By log-rank test.

Cox's proportional hazard model을 이용한 단변량 분석 결과, 남성, 의식 저하, 식욕 부진, 안정 시 호흡곤란, 혈청 총 빌리루빈 상승, 혈청 크레아티닌 상승, 백혈구 증가증, haloperidol 및 lorazepam 모두 사용에 해당하는 경우가 생존 기간과 연관성이 있었다(Table 4). 이를 바탕으로 생존기간에 영향을 주는 요인에 대한 다변량 분석을 시행한 결과 남성(HR, 1.766; P<0.001), 의식 저하(HR, 1.803; P=0.003), 식욕 부진(HR, 1.506; P=0.012), 안정 시 호흡곤란(HR, 1.757; P<0.001), 혈청 총 빌리루빈 상승(HR, 1.657; P=0.001), haloperidol 및 lorazepam 모두 사용(HR, 0.535; P<0.001) 모두 생존 기간에 대한 의미가 있는 독립적인 예후인자로 확인되었다(Table 5).

고 찰

본 연구는 서울시 소재의 일개 공공병원 호스피스 완화 병동에 입원한 말기 암 환자 237명을 대상으로 진정제 투약에 따른 사망위험도 차이 및 생존기간에 미치는 영향을 비교 분석하여 향후 말기 암 환자의 불응성 증상을 중재하기 위한 적절한 진정제 투약 지침에 대한 근거 자료로 이용하고자 시행되었다.

연구 기간 동안 전체 환자의 61.2%가 진정제를 투약 받았는데, 이는 2014년 국내에서 연구된 진정제 사용 빈도 44.8%[15]에 비해 많은 편이었다. 또한, 대만 27.9%,[16] 중국 33.6%,[9] 일본 60%,[17] 이스라엘 21.2%[18] 등과 같이 조사된 외국의 연구 결과와 비교하여도 적지 않은 빈도로 진정제를 사용한 것이었다. 본 연구 결과를 포함하여 다른 연구[19]에서도 말기 암 환자에게 있어 haloperidol을 포함한 항정신병 약물, benzodiazepine 계열의 항불안제 약물, 마약성 진통제 투약이 남은

여명을 단축시키지 않았다는 것을 확인할 수 있었다.

Ahn 등[20]의 연구에서 말기 암 환자의 대부분은 통증, 호흡곤란, 불면, 섬망 등의 사유로 진정제를 투약 받았다. 본 연구에서는 haloperidol 투약군, haloperidol 및 lorazepam을 같이 투약한 군에서 섬망이 가장 흔한 진정제 투약 사유였다. 말기 암 환자에게 있어 섬망은 완화적 진정이 요구되는 가장 흔한 사유로 알려져 있다.[9,15,16,20] Cho 등[21]은 말기 암 환자의 섬망 발생률이 임종 10일 전 51.2%에서 임종 3일 전 87.8%로 증가되었다고 발표했다. 섬망은 말기 암 환자에 있어 생존에 영향을 주는 주요 합병증이기에,[22-24] 섬망 발생 시기에 즉각적이고 적절한 조치가 무엇보다 중요하다고 할 수 있다. 섬망 이외에도 말기 암 환자는 통증, 호흡곤란, 불면과 같은 불응성 증상들로 고통을 받게 되는데, 이런 불응성 증상들로부터 환자의 고통을 경감시키기 위해서는 진정제 투약이 고려되어야 한다.

국내외 연구[17,19,25]에서 진정제 투약이 말기 암 환자의 생존 기간에 영향을 미치지 않는다고 밝힌바 있음에도 불구하고, 환자와 보호자들은 진정제 투약이 의식을 저하시켜 여명을 단축시킬 수 있다는 선입견을 갖고 진정제 투약에 대한 거부감을 보이기도 한다. 이로 인해 임종을 앞두고도 진정제를 이용한 치료가 지연된다면 불필요하게 환자의 고통을 방치하는 결과를 초래하게 될 것이다.

이상의 연구 결과를 볼 때 불응성 증상이 동반된 말기 암 환자에게 진정제 투약이 여명을 단축시킨다는 근거는 없다고 할 수 있으며, 말기 암 환자의 삶의 질이 중요한 만큼 진정제 투약에 따른 존엄한 삶의 마무리가 될 수 있도록 의료진의 적극적인 노력이 필요하다. 따라서 진정제 투약이 필요한 상황이라고 판단된다면 환자의 증상 완화를 위해 지체 없이 시행되어야 한다.

본 연구는 haloperidol, lorazepam 투약이 말기 암 환자 생존기간에 미치는 영향에 대해 국내에서는 처음으로 진행된 연구였다는 점에서 의미가 있다고 할 수 있지만 다음과 같은 연구의 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 일개 호스피스 완화 병동에 입원한 환자의 의무기록을 바탕으로 진행한 후향적 연구로, 연구 대상자가 237명에 단일 기관에 한정되어 있기에 전체 말기 암 환자에게 적용하여 일반화 하기에는 한계가 있다. 둘째, 진정제 투약 시작을 결정할 객관적인 평가 항목 없이 의사의 임상적인 판단에 따라 진정제가 투약되었다. 셋째, 말기 암 환자의 생존 기간에 영향을 줄 수 있는 환자 개개인의 다양한 변인이 있지만 이를 모두 통제시키지 못하여 본 연구 결과에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다. 향후 진정제 약물 용량, 투약 기간 및 투약 경로 등이 포함된 많은 수의 다기관 연구가 반복되어 진행된다며 이러한 한계점을 극복할 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

연구배경: 말기 암 환자들은 증상 조절이 되지 않는 신체적, 심리적 불응성 증상으로 고통을 받게 되는데 이때 마지막 치료로 진정제 투약을 고려하게 된다. 그러나 진정제 투약이 남은 생존기간을 단축시킨다는 우려 때문에 일각에서는 진정제 사용에 부정적이거나 소극적이기도 하다. 본 연구에서는 진정제 투약이 생존기간에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

방법: 2015년 1월 1일부터 2016년 3월 31일까지 서울시 거점 공공병원 호스피스 완화병동에 입원 또는 전과되어 사망한 237명의 말기 암 환자를 대상으로 후향적 의무기록 조사를 시행하였다. 진정제 투약이 필요하였던 불응성 증상을 분석하였으며, Cox's proportional hazard regression model을 이용한 단변량, 다변량 분석을 통하여 생존기간과 관련된 독립인자를 구하고 생존에 미치는 영향을 평가하였다.

결과: 진정제 사용이 필요한 사유를 살펴보면, lorazepam 사용군은 불면이 61.4%, haloperidol 사용군과 haloperidol 및 lorazepam 모두 사용한 군에서는 섬망이 각각 82.4%, 76.2%로 가장 많았다. 생존기간에 영향을 주는 요인에 대한 다변량 분석을 시행한 결과 남성(hazard ratio [HR], 1.766; P<0.001), 의식 저하(HR, 1.803; P=0.003), 식욕 부진(HR, 1.506; P=0.012), 안정시 호흡곤란(HR, 1.757; P<0.001), 혈청 총 빌리루빈 상승(HR, 1.657; P=0.001), haloperidol 및 lorazepam 모두 사용(HR, 0.535; P<0.001) 모두 생존 기간에 대한 의미가 있는 독립적인 예후인자로 확인되었다.

결론: 불응성 증상이 동반된 말기 암 환자에게 진정제 투약이 생존기간을 단축시킨다는 근거는 없다고 할 수 있다. 진정제 투약이 필요한 상황이라고 판단된다면 환자의 증상 완화를 위해 지체 없이 시행하여 존엄한 삶의 마무리가 될 수 있도록 해야 한다.

중심단어: 완화의료; 말기 암; 진정제; 할로페리돌; 로라제팜

REFERENCES

1. Statistics Korea. Annual report on the cause of death statistics 2016 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2017 [cited 2017 Sep 22]. Available from: http://kostat.go.kr/assist/synap/preview/skin/doc.html?fn=synapview363268_5&rs=/assist/synap/preview
2. Yun YH, Rhee YS, Nam SY, Chae YM, Heo DS, Lee SW, et al. Public attitudes toward dying with dignity and hospice. Palliative care. Korean J Hosp Palliat Care 2004;7:17-28.
3. Ministry of Health and Welfare, National Cancer Center. Hospice palliative care introduction for palliative team members [Internet]. Goyang: National

Cancer Center; 2016 [cited 2017 Nov 22]. Available from: http://www.ncc.re.kr/main.ncc?uri=manage01_8.
4. Chiu TY, Hu WY, Chen CY. Prevalence and severity of symptoms in terminal cancer patients: a study in Taiwan. Support Care Cancer 2000; 8: 311-3.
5. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B. Palliative sedation: a review of the research literature. J Pain Symptom Manage 2008; 36: 310-33.
6. de Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. J Palliat Med 2007; 10: 67-85.
7. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. J Clin Oncol 2012; 30: 1378-83.
8. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Bilker WB, Kimmel SE, Strom BL, et al. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: cohort studies in medicaid and dually-eligible medicaid-medicare beneficiaries of five states. J Clin Exp Cardiolog 2013; Suppl 10: 1-9.
9. Gu X, Cheng W, Chen M, Liu M, Zhang Z. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. BMC Palliat Care 2015; 14: 5.
10. Cherny NI, Radbruch L; Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. Palliat Med 2009; 23: 581-93.
11. Morita T, Bito S, Kurihara Y, Uchitomi Y. Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. J Palliat Med 2005; 8: 716-29.
12. Verkerk M, van Wijlick E, Legemaate J, de Graeff A. A national guideline for palliative sedation in the Netherlands. J Pain Symptom Manage 2007; 34: 666-70.
13. International Association for Hospice and Palliative Care. Essential medicines for palliative care for World Health Organization EML 2013, IAHPC application to WHO with evidence [Internet]. Houston: IAHPC [cited 2017 Nov 22]. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/PalliativeCare_8_A_R.pdf
14. Good PD, Ravenscroft PJ, Cavenagh J. Effects of opioids and sedatives on survival in an Australian inpatient palliative care population. Intern Med J 2005; 35: 512-7.
15. Kim JY, Min HG, Kang MK, Cho GC, Bae SY, Baik DW, et al. Use of palliative sedation for intractable symptoms in the hospice palliative care unit. Korean J Fam Pract 2014; 4: 137-42.
16. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. J Pain Symptom Manage 2001; 21: 467-72.
17. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage 2001; 21: 282-9.
18. Stone P, Phillips C, Spruyt O, Waight C. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. Palliat Med 1997; 11: 140-4.
19. Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, Čubranić A. The impact of combined use of opioids, antipsychotics, and anxiolytics on survival in the hospice setting. J Pain Symptom Manage 2018; 55: 22-30.
20. Ahn MH, Yeom CH, Lee HR. The factual survey of using sedative agents in terminal cancer patients. J Korean Acad Fam Med 2002; 23: 521-6.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Radha Krishna LK, Poulose VJ, Goh C. The use of midazolam and haloperidol in cancer patients at the end of life. Singapore Med J 2012; 53: 62-6.