

알코올 금단 섬망의 발생 및 경과에 영향을 미치는 위험 요인

국민건강보험 일산병원 정신건강의학과,¹ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,²
연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소³

고 강^{1,2} · 최수희^{1,3} · 남궁기^{2,3} · 이병욱^{1,3}

Risk Factors Associated with the Development and the Course of Alcohol Withdrawal Delirium

Kang Ko, MD^{1,2}, Soo-Hee Choi, MD^{1,3},
Kee Namkoong, MD, PhD^{2,3} and Byung Ook Lee, MD^{1,3}

¹Department of Psychiatry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

²Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives The aim of this study was to analyze the clinical variables associated with the occurrence, duration, and severity of alcohol withdrawal delirium (AWD) in patients with alcohol dependence.

Methods We conducted a retrospective case-control study in alcohol dependent inpatients admitted to the psychiatric department, between 2006 and 2012 (n=863). Multivariable logistic and linear regression models were used for analysis of risk factors associated with development of AWD and the duration of illness, respectively. And multivariable logistic regression models were applied for assessment of risk factors associated with seclusions or physical restraints, which reflect the severity of AWD.

Results Significant predictors for the occurrence of AWD included higher body temperature, lower platelet count, lower serum potassium, higher drinking amount, history of AWD, and history of head trauma or structural brain lesion. Variables associated with prolongation of delirium included higher body temperature, higher drinking amount, and less use of benzodiazepine during the AWD episode. Significant predictors for severe AWD included higher systolic blood pressure, longer duration of harmful alcohol use, and higher drinking amount.

Conclusion Easily determinable parameters, such as vital signs and past history related to drinking are significantly associated with not only development of AWD, but also its severity and duration. Therefore, when initially assessing alcohol dependent patients, clinicians should keep these parameters in mind in order to prevent occurrence of risky withdrawal delirium and behavioral problems.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2012;51:430-438

KEY WORDS Alcohol withdrawal delirium · Risk factor · Duration · Severity.

Received August 3, 2012
Revised September 11, 2012
Accepted September 26, 2012

Address for correspondence

Byung Ook Lee, MD
Department of Psychiatry,
National Health Insurance Corporation
Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro,
Ilsandong-gu, Goyang 410-719, Korea
Tel +82-31-900-0262
Fax +82-31-900-0343
E-mail byungook@yahoo.com

서 론

알코올 금단 증상 중 가장 심각하고 사망률이 높은 것은 알코올 금단 섬망(alcohol withdrawal delirium)으로 의식의 혼탁, 환각과 함께 심한 초조, 빈맥, 고혈압, 발열 등의 자율 신경계 항진 증상이 함께 나타나는 것이 주된 특징이다. 알코올 금단 섬망은 해독 치료(detoxification)를 받는 알코올 의존 환자의 5% 이상에서 발생하며, 지각장애, 지남력장애 등으로 인한 사고의 위험이 높고 흡인성 폐렴, 부정맥 등의 치명적인 신체 질환을 동반하는 경우가 많아 적절한 치료를

받지 않은 경우 5~15%의 높은 사망률을 보인다.^{1,2)}

알코올 금단 섬망의 위험성을 고려하였을 때 금단 섬망을 조기에 발견하고 효과적인 치료를 제공하는 것은 임상적으로 매우 중요하다. 벤조다이아제핀을 이용한 해독 치료가 일반화되면서 알코올 금단 섬망으로 인한 사망률을 0~1%까지 낮출 수 있었는데, 이는 적절한 치료를 통하여 금단 섬망의 사망률을 충분히 감소시킬 수 있음을 의미한다.³⁾ Khan 등⁴⁾의 연구에서도 응급실에서 조기에 알코올 금단 섬망을 발견하고 치료를 시행했을 때 유의미하게 사망률이 낮았음을 보고하여, 금단 섬망의 조기 발견과 효과적인 치료가 환자의

예후에도 중요한 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다.

이에 따라, 알코올 금단 섬망의 발생을 예측할 수 있는 위험요인을 밝히기 위한 여러 연구들이 진행되어 왔다. 현재까지 알려진 알코올 금단 섬망의 위험 요인들로는 금단 섬망의 과거력 및 해독 치료 횟수,⁵⁻⁷⁾ 마지막 음주 후의 경과 시간,³⁾ 38°C 이상의 체온, 150 mm Hg보다 높은 수축기 혈압, 알코올 금단 경련,⁸⁾ 혈소판 감소증,⁹⁾ 저칼륨혈증, 기질적 뇌병변의 존재,¹⁰⁾ alanine aminotransferase(이하 ALT), gamma glutamyl transpeptidase(이하 GGTP)의 증가¹¹⁾ 등이 있다. 그러나 선행 연구들은 연구 대상자가 많지 않고, 연구 대상자의 구성이나 임상 변인들에서도 차이가 있으며, 연구 간에 상충되는 결과들이 보고되어, 이를 일반적으로 임상에 적용하는 데에는 어려움이 있다.

따라서, 충분한 수의 환자들을 대상으로 활력 징후와 검사 소견 및 음주 관련 임상 변인 등 실제 임상에서 확인할 수 있는 요인들을 포함한 예측 모델을 구성한다면 알코올 금단 섬망의 유발을 예측할 수 있는 위험인자를 밝혀내는 데 도움이 될 것이다. 또한 선행 연구들에서는 알코올 금단 섬망의 발생 유무에 주로 초점을 맞추었으므로, 지속 시간이나 중증도(severity)와 같은 알코올 금단 섬망의 경과에 있어 차이를 유발하는 요인들에 대해서는 연구가 많지 않다. 알코올 금단 섬망의 경과와 관련된 선행 연구로서 벤조디아제핀 약물 치료가 알코올 금단 섬망의 지속 시간과 사망률을 감소시킨다는 보고¹²⁾가 있으나 약물 치료 이외의 많은 요인들이 알코올 금단 섬망의 경과에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 알려진 바가 없다.

알코올 금단 섬망 환자들 중, 정도의 지남력장애 정도만 동반하여 금단 섬망이 잠시 나타났다가 큰 위험 없이 자연스레 소실되는 환자들과, 격리나 신체강박 등을 필요로 할 정도로 위험한 행동 증상을 동반하고 장기간 섬망이 지속되는 환자들 간에는 어떠한 차이가 있을 것이다. 금단 섬망의 경과에 있어 차이를 유발하거나 영향을 미치는 요인들이 무엇인지 알 수 있다면 금단 섬망의 발생을 예방하는 것에서 더 나아가, 이미 금단 섬망이 발생한 환자들에서도 고위험군을 선별하고 보다 적극적인 치료를 제공함으로써 자해나 타해의 위험이 있는 심각한 행동 증상의 발생을 예방하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

따라서 본 연구에서는 선행 연구들을 통해 밝혀진 알코올 금단 섬망의 위험 인자들을 다양하게 포함하여 어떠한 위험 인자가 금단 섬망의 발생에 더 많은 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다. 또한 기본적으로 쉽게 확인할 수 있는 활력 징후나 음주 관련 과거력이 선행 연구들에서 금단 섬망의 발생에 유의하게 영향이 있다고 밝혀진 만큼 섬망의 발생뿐만

아니라 그 경과에도 일정 수준 이상의 영향을 미치는 위험 요인일 것이라는 가설을 세우고 이에 대한 분석을 진행하였다.

방 법

대 상

의무기록 검토를 통해 2006년 3월부터 2012년 2월까지 국민건강보험 일산병원에서 국제질병분류 제10판(International Classification of Disease-10)¹³⁾ 진단 코드 F10.0~F10.9로 입원 치료를 받은 총 863명 중 정신건강의학과에서 알코올 해독 치료를 받은 환자 총 646명을 대상으로 하였다. 연구 참여 환자군들 간의 생물학적 균일성(homogeneity)을 유지하기 위하여 남자 환자들만을 대상으로 하였으며 1축 진단상 기질성 정신장애, 조현병, 양극성 장애, 알코올, 카페인, 니코틴 이외의 다른 물질 남용 또는 의존을 동반 질환으로 가지고 있는 환자군 및 치료 도중 자의 퇴원하였던 환자군은 제외하였다. 총 98명의 알코올 금단 섬망 환자를 선별하였고, 독립 변수가 섬망의 발생에 미치는 영향을 검증하기 위하여 입원 당시 이미 금단 섬망이 시작된 24명을 배제한 뒤 해독 치료 기간 중 알코올 금단 섬망이 발생한 74명의 환자를 섬망군으로 정의하였다.

성별, 사회경제적 상태, 결혼 상태에서 유의한 차이를 보이지 않으면서 알코올 금단 섬망이 발생하지 않은 알코올 의존 환자 97명을 무작위로 선택하여 대조군으로 정의하였다.

본 연구는 병원 내 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 얻어 시행되었음을 밝혀 둔다.

방 법

알코올 의존과 알코올 금단 섬망의 진단은 입원 당시 환자의 치료를 맡은 정신건강의학과 의사 2인에 의하여 정신 장애의 진단 및 통계 편람 제 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition)¹⁴⁾에 의거하여 내려졌으며 정신건강의학과 의사 1인이 진단을 다시 한번 확인하였다.

연구 대상의 음주 관련 임상 변인, 활력 징후 및 임상 병리 검사 결과를 조사하였으며 연구 기간 중 반복 입원한 환자의 경우는 첫 번째 입원 기간 동안의 병력지를 조사하였다.

음주 관련 임상 변인으로는 음주 기간, 일평균 음주량, 이전의 해독 치료를 위한 정신건강의학과 입원 횟수, 최대 단주 기간, 알코올 금단 섬망의 과거력, 알코올 금단 경련의 과거력, 입원 당시 알코올 금단 경련의 발생 유무, 두부 외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변의 유무, 알코올 사용장애의 가족력을 포함하였고, 입원 시점에 정신건강의학과 의사와 간호사

가 작성한 입원 기록 및 간호정보조사지를 통해 조사하였다. 일평균 음주량은 하루 동안 평균적으로 섭취하는 술의 양을 분석에 사용하였고 단위로는 표준잔(standard drink)¹⁵⁾을 사용하였다. ‘두부 외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변의 유무’는 입원 당시 담당의사의 병력 청취에 따른 입원기록 및 입원 당시 시행하였던 영상 검사에 대한 영상의학과 전문의의 공식 판독 소견으로 판정하였다. 두부외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변이 있으면서 이와 관련된 정신과적 증상이 있거나 F00~F09에 해당하는 진단 코드를 포함한 경우에는 ‘기질성 정신장애’에 해당하는 것으로 간주하고 배제 기준에 따라 제외하였다. 동반 신체 질환의 경우 ICD-10에 따른 Charlson Comorbidity Index¹⁶⁾에 따라 점수화하였다.

활력 징후로는 수축기 혈압과 체온을 확인하였고, 일 중 변동에 의한 오차를 최소화하기 위하여 입원 및 진단 시점부터 24시간 동안의 수치 중 가장 높은 수치를 분석에 사용하였다.

임상 병리 검사 결과는 일반적으로 알코올 금단이나 섬망의 경과에 영향을 미친다고 알려져 있는 혈액 검사로 혈액소, 적혈구 용적률(hematocrit), 평균 적혈구 용적(mean corpuscular volume) 및 혈소판 수치를 포함하였고 간기능 검사로 aspartate aminotransferase(이하 AST), ALT, GGTP, 빌리루빈, 알부민, 암모니아, 일반 화학 검사에서는 혈액요소질소, 크레아티닌, 아밀라아제, 나트륨, 칼륨, 염화물(chloride)을 포함하였다. 모든 임상 병리 검사 결과는 입원 및 진단 시점에서 24시간 이내에 처음으로 시행한 검사 결과를 사용하였다.

알코올 금단 섬망의 지속 시간은 간호 기록상 알코올 금단 증상과 함께 지각, 또는 주의력장애가 동반되면서 지남력장애가 처음 나타난 시각부터 지남력, 지각 또는 주의력장애가 모두 소실되고 이후 24시간 동안 연속적으로 지남력장애, 지각장애, 주의력장애가 나타나지 않았던 시점까지를 금단 섬망의 경과 시간으로 정의하였다. 금단 섬망으로 인한 행동 증상의 중증도를 간접적으로 반영하는 변인으로서 금단 섬망 기간 동안 격리 또는 신체 강박의 시행 여부를 조사하였다. 또한 기존 연구에서 알코올 금단 섬망의 지속 시간을 줄여 준다고 알려진¹²⁾ 벤조디아제핀계 약물 사용량을 조사하여 금단 섬망 기간 동안의 사용량을 lorazepam 등가로 환산하여 분석에 사용하였다.

자료 분석

섬망군과 대조군 사이의 음주 관련 임상 변인, 임상 병리 검사 결과 및 활력 징후의 차이를 비교하기 위하여 t 검정 및 카이 제곱 검정을 시행하였다.

각각의 변인들이 알코올 금단 섬망의 발생을 얼마나 잘 설

명할 수 있을 지 확인해보기 위하여 다변량 로지스틱 회귀 분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하였다. 일변량 분석에서 유의미하게 차이를 보였던 변수와 함께 선행 연구에서 알코올 금단 섬망의 발생과 연관이 있었던 변수들을 추가적으로 포함하여 최대 모델에서는 다음과 같은 독립 변수들을 포함하였다 : 체온, 수축기 혈압, 혈액소, 평균 적혈구 용적, 혈소판 수치, AST, 나트륨, 칼륨, 염화물, 내원 당시 알코올 금단 경련 유무, 알코올 금단 섬망의 과거력, 이전의 해독 치료 횟수, 일평균 음주량, 음주 기간, 두부 외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변의 유무, 동반 신체 질환, 알코올 사용 장애의 가족력.

알코올 금단 섬망이 발생한 환자들에서 섬망의 경과에 영향을 미치는 요인들을 알아보기 위해 알코올 금단 섬망의 지속 시간을 종속 변수로 하여 다변량 선형 회귀분석(multivariate linear regression analysis)을, 격리 또는 신체 강박의 시행 유무를 종속 변수로 하여 다변량 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 최대 모델에서 포함한 변수들은 알코올 금단 섬망의 위험 인자 분석에서 사용하였던 독립 변수들과 금단 섬망이 지속되는 동안 시간당 사용한 벤조디아제핀계 약물의 용량이었다. 변수의 선택은 선형 회귀분석의 경우 단계 입력법(stepwise)으로, 로지스틱 회귀 분석의 경우 후진 제거법을 사용하였다. 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였고 통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) for windows 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 진행하였다.

결 과

음주 관련 임상 변인, 활력 징후 및 임상 병리 검사 비교

음주 관련 임상 변인에서는 섬망군이 대조군에 비하여 음주 기간이 길고 일평균 음주량이 많았다. 또한 섬망군에서 알코올 금단 섬망과 알코올 금단 경련의 과거력이 더 많았고 입원 당시 경련이 있었던 경우가 더 많았다. 이외의 변수들은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1). 섬망군에서 대조군에 비하여 활력 징후 중 체온이 유의미하게 높았다. 임상 병리 검사상 GGTP, 빌리루빈, 암모니아, 크레아티닌 키나아제 농도가 섬망군에서 유의미하게 높았고 적혈구 용적률, 혈소판 수치, 칼륨, 염화물 농도가 섬망군에서 유의미하게 낮았다(표 2).

금단 섬망 발생의 위험 인자

로지스틱 회귀 분석에서 모형의 적합도를 나타내는 지표인 -2 log likelihood 는 168.144로 통계적으로 유의한 수준이었다($\chi^2=54.853$, $df=7$, $p<0.001$). 금단 섬망군과 대조군 총

Table 1. Demographics and clinical variables of alcohol dependence patients with and without AWD

Variables	AWD group (n=74)		Non-AWD group (n=97)		t/ χ^2	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Age (years)	51.65	8.73	50.24	7.41	-1.118	0.3
Education (years)	11.11	3.23	11.92	3.14	0.808	0.1
Duration of harmful alcohol use (years)	22.62	10.49	18.52	9.13	-2.67	0.009**
Drinking amount (standard drinks/day)	18.79	6.41	16.35	6.67	-2.411	0.02*
Number of prior detoxifications	4.19	7.96	4.74	7.45	0.447	0.7
Longest duration of abstinence (weeks)	1.22	2.15	1.02	2.16	-0.589	0.6
Comorbidity	1.55	1.11	1.44	1.14	-0.582	0.6
	n	%	n	%		
Previous AWD history	28	37.84	17	17.53	9.324	0.003**
Previous seizure history	14	18.92	7	7.21	4.997	0.03*
Seizure on admission	13	17.57	4	4.12	8.646	0.004**
Head trauma history or structural brain lesion	18	24.32	12	12.37	3.567	0.07
Family history of alcohol use disorder	19	25.68	21	21.65	0.280	0.7
Socio-economic status						
High	7	9.46	7	7.22	0.998	0.7
Middle	65	87.84	89	91.75		
Low	2	2.70	1	1.03		
Marriage						
Married	56	75.68	80	82.47	2.808	0.3
Unmarried	15	20.27	11	11.34		
Divorced/Separated	3	4.05	6	6.19		

* : p<0.05, ** : p<0.01. AWD : Alcohol withdrawal delirium, SD : Standard deviation

Table 2. Biochemical variables of alcohol dependence patients with and without AWD

Variables	AWD group (n=74)		Non-AWD group (n=97)		t	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Vital signs						
Blood pressure (mm Hg) [†]	142.65	16.39	141.38	17.58	-0.485	0.6
Body temperature (°C) [‡]	37.27	0.58	36.97	0.49	-3.410	0.001**
Laboratory tests						
Hemoglobin (gr/dL)	13.36	1.93	15.40	12.40	1.590	0.1
Hematocrit (%)	38.56	5.03	40.47	6.19	2.23	0.03*
MCV (μ^3 /dL)	96.43	6.79	96.41	7.25	-0.022	0.9
Platelet count (/mm ³)	129.29	88.69	205.26	219.35	3.09	0.002**
AST (U/L)	162.57	118.52	168.18	343.34	0.133	0.9
ALT (U/L)	69.14	46.30	80.47	181.76	0.517	0.6
GGTP (U/L)	536.38	503.53	359.27	414.96	-2.387	0.02*
Total bilirubin (g/dL)	1.84	1.10	1.38	0.96	-2.729	0.007**
Albumin (g/dL)	3.72	0.75	3.93	0.56	1.919	0.06
Ammonia (μ g/dL)	61.88	39.56	49.06	24.03	-2.523	0.01*
BUN (mg/dL)	10.99	6.87	11.63	7.30	0.577	0.6
Creatinine (mg/dL)	0.79	0.42	0.83	0.28	0.645	0.5
Sodium (mEq/L)	137.40	5.48	138.49	5.37	1.295	0.2
Potassium (mEq/L)	3.61	0.53	3.94	0.52	4.009	<0.001***
Chloride (mEq/L)	100.40	7.50	102.66	5.93	2.187	0.03*
Creatine kinase (U/L)	811.19	1863.17	242.97	386.15	-2.267	0.03*

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001, † : Systolic blood pressure in first 24 hours after admission, ‡ : Highest axillary temperature in first 24 hours after admission. AWD : Alcohol withdrawal delirium, MCV : Mean corpuscular volume, AST : Aspartate aminotransferase, ALT : Alanine aminotransferase, GGTP : Gamma-glutamyl-transpeptidase, BUN : Blood urea nitrogen, SD : Standard deviation

171명 중 일부 결측값을 제외한 총 163명을 대상으로 분석한 결과 추정 모델의 평균 예측치는 74.7%였다. 금단 섬망이 있었던 환자 73명 중 50명(68.5%)에서 금단 섬망이 발생할 것으로 예측하였고 금단 섬망이 없었던 환자 89명 중 71명(79.8%)을 금단 섬망이 발생하지 않을 것으로 예측하였다. 알코올 의존 환자들 중 체온이 높은 경우, 혈소판 수치가 낮은 경우, 칼륨 수치가 낮은 경우, 일평균 음주량이 많은 경우, 금단 섬망의 과거력이 있는 경우, 두부 외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변이 있는 경우에는 그렇지 않은 경우에 비하여 알코올 금단 섬망 발생에 있어 높은 교차비를 나타내었다(표 3).

금단 섬망의 지속 시간에 영향을 미치는 요인

섬망군에서 금단 섬망의 평균 지속 시간은 37.67시간[standard deviation(이하 SD)=27.27]이었으며 금단 섬망이 지속되는 동안 투여한 벤조디아제핀 계 약물의 시간당 평균 용량은 lorazepam 등가로 환산하였을 때 0.66 mg(SD=0.33)이었다. 금단 섬망군 74명 중 일부 결측값을 제외한 72명에서 선행 회귀 분석을 실시하였고 체온, 일평균 음주량, 시간당 투여한 벤조디아제핀계 약물의 용량을 포함한 모델의 설명력은 39.8%($R^2=0.398$)로 통계적으로 유의한 수준이었다($F=14.985$, $p<0.001$). 알코올 금단 섬망이 나타난 환자들 중에서 체온이 높은 경우, 일평균 음주량이 많은 경우, 그리고 시간당 투여한 벤조디아제핀계 약물의 용량이 적은 경우 금단 섬망이 오랜

시간 동안 지속되는 것으로 나타났다(표 4).

섬망 기간 중 격리 또는 신체 강박의 실시에 영향을 미치는 요인

금단 섬망군 74명 중 격리 또는 신체 강박 처치를 받은 사람은 61명(81.08%)이었다. 일부 결측값을 제외한 72명에서 체온, 혈압, 평균 적혈구 용적, 혈소판 수치, 염화물, 일평균 음주량, 음주 기간, 알코올 금단 섬망의 과거력, 알코올 사용 장애의 가족력을 포함한 추정 모델의 평균 예측치는 88.9%였다. 격리 또는 신체 강박 처치를 받은 60명 중 58명(96.7%)을 격리 또는 신체 강박 처치가 필요할 것으로 예측하였고 그렇지 않은 환자 12명 중 6명(50.0%)에서 격리 또는 신체 강박이 필요치 않을 것으로 예측하였으며 통계적으로 유의한 수준이었다($-2 \log \text{likelihood}=36.013$, $\chi^2=28.868$, $df=9$, $p<0.001$). 금단 섬망이 나타난 환자들 중에서 입원 당시 수축기 혈압이 높은 경우, 음주 기간이 긴 경우, 일평균 음주량이 많은 경우에는 격리 또는 강박 처치를 받는 데 있어 높은 교차비를 나타내었다(표 5).

고 찰

본 연구에서는 충분한 수의 섬망군 환자를 대상으로 금단 섬망 발생의 위험 인자를 조사하였고, 금단 섬망의 지속 시간

Table 3. Independent clinical correlates of AWDs development in patients with alcohol dependence

Variables	B	Standard error	Wald	df	p	Exp (B)(C.I.)
Body temperature (°C) [†]	0.971	0.360	7.282	1	0.007**	2.640 (1.304-5.344)
Platelet count (/mm ³)	-0.007	0.002	8.832	1	0.003**	0.993 (0.989-0.998)
Potassium (mEq/L)	-0.831	0.373	4.961	1	0.03*	0.436 (0.210-0.905)
Drinking amount (standard drinks/day)	0.064	0.031	4.174	1	0.04*	1.066 (1.003-1.133)
Seizure on admission	1.284	0.686	3.505	1	0.06	3.612 (-0.942-13.856)
Prior AWD history	1.021	0.453	5.069	1	0.02*	2.775 (1.141-6.748)
Head trauma history or structural brain lesion	1.221	0.538	5.146	1	0.02*	3.390 (1.181-9.732)

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, † : Highest axillary temperature in first 24 hours after admission. AWD : Alcohol withdrawal delirium

Table 4. Independent clinical correlates of duration of delirium in patients with AWD

Variables	B	Standard error	Beta	t	p	CI 95%
Body temperature (°C) [†]	19.230	4.537	0.407	4.239	<0.001***	10.177-28.284
Drinking amount (standard drinks/day)	0.991	0.407	0.231	2.433	0.02*	0.178-1.803
Dose of benzodiazepine (mg/hour) [*]	-31.936	7.981	-0.386	-4.001	<0.001***	(-47.863-16.010)

* : $p<0.05$, *** : $p<0.001$, † : Highest axillary temperature in first 24 hours after admission, * : Mean dosage of benzodiazepine used during period of delirium. AWD : Alcohol withdrawal delirium

Table 5. Independent clinical correlates of isolation or physical restraint apply in patients with AWD

Variables	B	Standard error	Wald	df	p	Exp (B)(C.I.)
Blood pressure (mm Hg) [†]	0.076	0.034	4.909	1	0.03*	1.079 (1.009-1.155)
Body temperature (°C) [‡]	1.562	0.970	2.592	1	0.1	4.771 (0.712-31.963)
MCV (μ^3 /dL)	0.100	0.076	1.753	1	0.2	1.105 (0.953-1.282)
Platelet count (/mm ³)	-0.008	0.005	2.829	1	0.09	0.992 (0.982-1.001)
Chloride (mEq/L)	-0.121	0.075	2.557	1	0.1	0.886 (0.765-1.028)
Duration of harmful alcohol use (years)	0.190	0.081	5.421	1	0.02*	1.209 (1.030-1.418)
Drinking amount (standard drinks/day)	0.297	0.126	5.563	1	0.02*	1.345 (1.051-1.722)
Previous AWD history	-1.627	1.234	1.739	1	0.2	0.196 (0.017-2.207)
Family history of alcohol use disorder	3.465	1.861	3.467	1	0.06	31.989 (0.833-1228.247)

* : $p < 0.05$, † : Systolic blood pressure in first 24 hours after admission, ‡ : Highest axillary temperature in first 24 hours after admission.
 AWD : Alcohol withdrawal delirium, MCV : Mean corpuscular volume

이나 격리 또는 강박의 시행 여부 등 중증도와 경과에 영향을 미치는 인자들에 대해서도 알아보았다. 본 연구의 결과 체온, 혈소판 수치, 칼륨 농도, 일평균 음주량, 금단 섬망의 과거력, 두부 외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변의 존재 여부를 통해 알코올 금단 섬망의 발생을 74.7% 예측할 수 있었으며, 이는 선행 연구의 결과와 대부분 일치하는 소견이다. 본 연구에서는 이에 더하여 금단 섬망의 경과에 영향을 미치는 요인들에 대하여 알아보았다. 그 결과 입원 당시 체온과 혈압이 높고 장기간 많은 양의 음주를 지속한 경우 섬망이 장기간 지속되거나 격리 또는 강박 조치가 필요할 정도의 심한 행동 증상이 동반될 위험성이 있는 것으로 나타났다.

본 연구의 결과 금단 섬망의 발생에 영향을 미치는 여러 요인들 중 두부 외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변이 있었던 경우[odds ratio(이하 OR)=3.39, $p=0.02$]가 가장 높은 교차비를 보였고 체온이 높은 경우(OR=2.64, $p=0.007$)가 두 번째로 높은 교차비를 나타냈다. 내원 당시 경련이 있었던 경우도 통계적으로 유의하지는 않았지만 높은 교차비(OR=3.61, $p=0.06$)를 보였다.

두부 외상의 과거력 또는 기질성 뇌병변이 있는 경우가 금단 섬망의 발생에 있어 가장 높은 교차비를 나타낸 것은 Eyer 등¹⁰⁾의 연구 결과와 일치하는 것으로 금단 섬망의 발생이 뇌 취약성을 가장 우선적으로 반영한다는 의미로 해석할 수 있겠다. 뇌 취약성이 섬망의 발생에 영향을 미치는 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 직접적인 뇌실질의 손상 또는 신경전달물질에 의한 이차적인 기전을 통하여 섬망을 유발하는 것

으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 따라서 알코올 의존 환자들이 내원하였을 때 뇌 취약성에 대한 상세한 병력 청취와 영상 검사를 시행한다면 금단 섬망의 발생을 예측하고 적절한 치료를 제공하는 데 많은 도움을 받을 수 있을 것이다.

높은 체온이 금단 섬망의 위험 인자라는 소견은 선행 연구들에서는 상반된 결과를 보였는데 Fiellin 등¹⁾의 연구에서는 체온이 알코올 금단 섬망에 미치는 영향이 유의미하지 않았으나 이후에 이루어진 Monte 등⁸⁾의 연구에서는 38°C 이상의 체온이 알코올 금단 섬망의 유의미한 예측 인자로 나타났다. 본 연구에서는 체온 1°C의 변화가 알코올 금단 섬망 발생의 교차비를 약 2.64배 만큼 높이는 것으로 나타나(OR=2.64, $p=0.007$) Monte 등⁸⁾의 연구 결과와 함께 체온이 알코올 금단 섬망의 주요한 예측 인자임을 뒷받침하고 있다. 이는 뇌 취약성과 함께 알코올 금단으로 인한 자율 신경계 항진 증상이 금단 섬망의 발생에 일정정도 이상의 영향을 미친다는 것을 의미할 수 있겠다.

이외에는 혈소판 수치가 낮은 경우, 혈중 칼륨 농도가 낮은 경우, 일평균 음주량이 많은 경우 금단 섬망 발생의 위험도가 높았다.

낮은 혈소판 수치가 금단 섬망의 위험 인자라는 소견은 혈소판 감소증이 알코올 금단 섬망, 경련의 발생과 연관이 있었다는 이전의 연구 결과와 일치하는 소견이다.⁹⁾ 하지만 혈소판 감소증은 금단 섬망의 발생에 대하여 6%의 낮은 양성 예측도와 99%의 높은 음성 예측도를 보였으므로 알코올 의존 환자들이 입원하였을 때 혈소판 감소증만으로 선별리 금단

섬망을 예측하기 보다는 혈소판 감소증 이외의 다른 예측 인자들을 함께 고려할 필요가 있겠다. 칼륨 농도가 금단 섬망의 위험 인자라는 소견 역시 선행 연구들과 일치하는 결과인데 그 기전으로는 저칼륨혈증, 바소프레신의 반동 상승, 칼륨의 과도한 세포내 이동 등의 가능성이 제기되어 왔다.^{5,18)} 그러나 최근에는 저칼륨혈증이 알코올 금단 증상으로 유발된 혈중 카테콜아민 농도의 증가나 구토, 발한 등의 결과로 나타나는 것이며 알코올 금단 섬망을 직접적으로 유발하지는 않는다는 견해도 제기되었다.^{19,20)} 때문에 저칼륨혈증이 직접적으로 금단 섬망의 발생에 영향을 미치는지, 금단 증상과 그로 인한 교감 신경계의 항진을 간접적으로 반영하는지에 대한 추가적인 연구의 필요성이 있겠다.

알코올 금단 섬망의 과거력이 있는 경우가 알코올 금단 섬망의 예측 인자로 나타났는데 이 역시 선행 연구들과 일치하는 결과로 점화 이론(kindling theory)으로 설명할 수 있다. 금단 증상이 반복되면서 뇌세포의 흥분성(neuronal excitability)의 변화가 일어나 금단 증상이 점차 심해지면서 금단 섬망의 위험이 높아지는 것이다.^{21,22)}

본 연구에서는 일평균 음주량이 금단 섬망의 예측 인자로 나타난 반면 AST, ALT, GGTP 등의 간 기능 검사들은 유의미한 예측 인자로 나타나지 않았다. 이는 간 기능 검사 수치가 중증의 알코올 금단 증상²³⁾이나 알코올 금단 섬망의 발생¹¹⁾과 연관 있다는 선행 연구들과 상반된 결과이다. 이러한 결과는 간 기능 검사 수치들이 독립적인 알코올 금단 섬망 발생의 예측 인자이기보다 다량의 알코올 섭취를 간접적으로 반영하는 지표이기 때문²⁴⁾이었을 것으로 추정해 볼 수 있다.

한편, 본 연구에서는 섬망군과 대조군에서 동반 신체 질환에 따른 유의미한 차이가 나타나지 않았다. Lee 등²⁵⁾이 일 정 신병원에 입원한 환자들을 대상으로 진행한 연구에서도 금단 섬망군과 대조군 간에 동반 신체 질환에 따른 차이는 없었다. 반면 진료과를 한정하지 않고 일반 병원에 입원하였던 환자들을 대상으로 하였던 선행 연구에서는³⁾ 급성 동반 신체 질환이 금단 섬망의 발생에 유의미한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이는 정신건강의학과에 입원한 환자들과 타과에 입원한 환자들 사이가 가지고 있던 동반 질환에 차이가 있었기 때문으로 추정된다. 본 연구의 대상자들에서도 금단 섬망의 발생과 연관된다고 알려져 있는 신체 질환인 관상동맥질환, 감염, 외상, 수술 등³⁾은 동반 질환 빈도가 높지 않았다. 따라서 본 연구에서 유의미하게 나타나지는 않았지만 입원한 환자의 전신 상태가 좋지 않거나 감염, 외상, 수술 등 중증의 동반 신체 질환을 가진 경우 금단 섬망 발생의 위험성을 염두에 두어야만 할 것이다.

가장 최근에 이루어진 국내 연구²⁶⁾에서도 진전, 금단 섬망

의 과거력, 높은 homocysteine 농도, 오심과 구토가 금단 섬망 발생의 위험 인자로 나타났다. 진전, 오심과 구토는 알코올 금단 증상으로 인한 자율 신경계 과활성을 반영하므로 본 연구에서 체온이 위험 인자로 밝혀진 것과 유사한 임상적 의미를 갖는다. 높은 homocysteine 농도 역시 자율 신경계 과활성보다 영향력은 떨어지지만 알코올에 의한 신경 독성 및 알코올 금단 경련과 연관되어 진전 섬망의 발생에 영향을 미치는 것으로 나타났는데²⁷⁾ 이는 내원 당시의 알코올 금단 경련이 금단 섬망 발생의 위험성을 높이는 경향($OR=3.61$, $p=0.06$)을 보인 본 연구의 결과와 일치한다.

본 연구의 결과, 알코올 금단 섬망의 경과에 영향을 미치는 인자로 밝혀진 것은 체온, 수축기 혈압 등의 활력 징후와 일평균 음주량, 음주 기간 등의 알코올 섭취량과 연관된 임상변인들이다. 이는 다량의 지속적인 알코올 섭취로 인한 중추 신경계나 자율 신경계의 변화가 알코올 금단 섬망의 경과에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

알코올 금단 섬망의 지속 시간은 체온이 높고 일평균 음주량이 많을수록 길게 나타났다. 고체온과 많은 일평균 음주량은 본 연구와 선행 연구^{8,22)}들에서 금단 섬망 발생의 위험 인자로 밝혀졌기 때문에 금단 섬망의 발생과 진행 경과 양쪽에 영향을 미치는 중요한 요인으로 볼 수 있겠다. 특히 체온의 경우 입원 환자를 대상으로 가장 먼저 측정하는 활력 징후의 하나로 측정 방법이 매우 단순하면서도 금단 섬망의 발생과 지속 시간을 모두 예측할 수 있는 인자라는 점에서 임상적인 의의를 갖는다.

Gunther 등²⁸⁾의 연구에 의하면 섬망의 지속 시간은 실행 기능과 기억을 관장하는 상측 전두엽 및 해마의 용적과 가장 밀접하게 관련되어 있다. 장기간에 걸친 다량의 알코올 섭취시 뇌위축을 유발할 수 있는데, 전두엽, 변연계, 소뇌, 그리고 특히 상측 전두엽(superior frontal cortex)이 음주로 인한 손상에 가장 취약한 것으로 알려져 있다.^{29,30)} 따라서 일평균 음주량이 많을수록 금단 섬망의 지속 시간이 길게 나타난 본 연구의 결과는 다량의 음주로 인한 전두엽 용적의 저하와 관련이 있을 것이라고 추정해 볼 수 있을 것이다. 반면 본 연구의 결과 두부 외상의 과거력이나 기질적인 뇌병변의 존재 유무는 섬망의 지속 시간에 유의미하게 영향을 미치지 못하였다. 이는 두부 외상의 과거력이나 기질적인 뇌병변의 존재 유무가 뇌 용적이나 뇌 위축의 정도를 반영하지 못하였기 때문으로 추정된다.

또한 시간당 벤조디아제핀 사용량이 많은 경우 알코올 금단 섬망의 지속 시간을 감소시켜 주는 것으로 나타나 벤조디아제핀이 알코올 금단 섬망의 치료에 효과적이라는 기존 연구⁷⁾의 결과를 재확인할 수 있었다.

알코올 금단 섬망 환자에서 격리 또는 신체 강박 실시를 유의하게 예측할 수 있는 인자로는, 수축기 혈압이 높은 경우, 일평균 음주량이 많은 경우, 그리고 음주 기간이 긴 경우 등으로 밝혀졌다. 수축기 혈압은 알코올 금단 환자들에서 교감 신경계의 활성도를 반영한다고 알려져 있는데,³¹⁾ 본 연구의 결과, 수축기 혈압이 10 mm Hg 높은 경우 격리 또는 신체 강박 실시의 교차비가 10.79로 높게 나타났다. 이는 수축기 혈압이 높은 환자들일수록 교감 신경계가 활성화되어있기 때문에 불안, 초조 등으로 인한 행동상의 문제가 더욱 심해지고 격리 또는 신체 강박을 실시할 위험성이 높아졌기 때문으로 생각된다. 한편, 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamo-pituitary-adrenal axis)은 공격성의 조절에 중요한 역할을 하며³²⁾ 알코올 금단 환자들에서도 시상하부-갑상선-부신축의 이상과 공격성의 연관성이 알려져 있다.³³⁾ 따라서, 알코올 금단 환자들에서 시상하부-갑상선-부신축이 항진되어 코티솔(cortisol)과 카테콜아민 분비가 늘어나게 되면서 공격성과 함께 체온과 혈압이 상승하게 되므로, 수축기 혈압이 높은 환자들에서 금단 섬망이 지속되는 동안 격리 또는 신체 강박의 위험도가 높았던 것으로 생각해볼 수 있다.

음주 기간이 길거나 일평균 음주량이 많은 경우 역시 격리 또는 강박 처치의 위험을 높이는 것으로 나타났다. 따라서, 알코올 금단 환자 중, 음주 기간이 길고 음주량이 많았던 환자에게는 보다 적극적인 해독 치료를 통하여 행동문제를 예방하는 것이 중요해졌다.

알코올 금단 섬망은 과활동성 섬망의 형태로 나타나는 경우가 많으므로 동반되는 위험한 행동 증상이 잘 조절되지 않는 경우가 많아 이에 따른 위험성을 미연에 방지하는 것이 금단 섬망의 중요한 치료 목표 중 하나이다. 본 연구에서는 비록 격리 또는 강박 처치라는 간접적인 변인을 사용하였지만 섬망으로 인한 위험한 행동 증상의 발생을 임상 변인이나 검사 소견을 통해 예측해 보았다는 데 의미를 부여할 수 있을 것이다.

본 연구에는 다음과 같은 제한점 및 고려할 점이 있었다. 첫 번째, 후향적 연구 방법을 사용함으로써 전향적 연구에 비하여 신뢰할 수 있는 정보의 양이나 종류가 제한적이었다. 두 번째, 정신건강의학과에 입원한 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 상대적으로 동반 질환의 중증도가 높은 환자들은 제외되었을 가능성이 높았다. 그러나 본 연구의 결과 섬망의 경과에 제독 치료를 위하여 사용하는 약물의 용량과도 밀접한 관계를 갖고 있었기 때문에, 정형화된 제독 치료를 받지 않는 타과 입원 환자들을 함께 포함하였을 경우 교란 요인으로 작용할 수도 있었을 것이다. 세 번째, 위험 인자 중 ‘두부 외상의 과거력 또는 기질성 뇌병변의 유무’를 정의하는 데

어 선택 편향(selection bias)이 나타났을 가능성이 있었다. 내원 당시의 병력 청취 및 X선 검사와 같은 일정한 기준을 가지고 위험 인자를 규정하였음에도 불구하고 내원 당시에 기질성 뇌병변을 확인할 수 있는 대표적인 뇌영상 검사인 뇌 전산화 단층촬영을 시행한 비율이 연구 대상 중 30명(17.5%)뿐이었기 때문이다. 때문에 본 연구에서는 영상 검사상 이상 소견이 있는 경우에 더하여 두부 외상의 과거력만 존재하는 경우도 함께 포함하여 분석을 시행함으로써 선택 편향으로 인한 영향을 최소화하고 영상 검사상 병변이 명확히 드러나지 않는 외상으로 인한 microvascular injury나 axonal injury까지 분석에 포함할 수 있도록 하였다. 마지막으로, 알코올 금단 섬망으로 인한 행동 증상의 중증도를 직접 측정하지 못하고 격리, 집중 관찰 또는 강박 처치의 필요성을 통하여 간접적으로 측정하였다는 점이다. 선행 연구들 중 알코올 금단 섬망의 중증도를 측정하고 이에 영향을 미치는 요인들을 분석한 연구는 없었기 때문에 본 연구가 섬망의 중증도에 대한 첫 연구로써 충분한 의미를 가질 수 있었다. 그러나, 보다 정확하고 임상적으로 유의한 결과를 도출해내기 위해서는 섬망의 중증도를 보다 직접적, 객관적으로 평가할 수 있는 척도를 사용하여 평가하고 본 연구에서와 같은 결과를 나타내는지를 확인할 필요가 있겠다.

결론

후향적 의무기록 검토를 통해, 해독 치료 중인 646명의 알코올 의존 환자 중, 74명의 남성 알코올 금단 섬망 환자를 선별하였고, 체온이 높은 경우, 혈소판 수치가 낮은 경우, 혈중 칼륨 농도가 낮은 경우, 일평균 음주량이 많은 경우, 금단 섬망의 과거력이 있는 경우, 두부 외상의 과거력 또는 기질적 뇌병변이 있는 경우가 알코올 금단 섬망 발생의 위험 인자로 나타났으며, 본 모델로 섬망의 발생을 74.7% 예측할 수 있었다. 또한, 일평균 음주량이 많을수록, 체온이 높을수록, 시간당 사용한 벤조디아제핀 약물의 용량이 적을수록 금단 섬망의 지속 시간이 길게 나타났으며 수축기 혈압이 높을수록, 음주 기간이 길고 일평균 음주량이 많을수록, 격리 또는 강박을 시행할 위험이 높게 나타났다.

본 연구를 통해, 알코올 의존 환자의 평가 중 가장 기본적인 활력 징후와 일평균 음주량, 음주 기간 등을 통해 금단 섬망의 발생을 예측하여 미리 적절한 치료를 제공할 수 있을 뿐만 아니라, 일단 금단 섬망이 발생한 경우에도 고위험군을 사전에 선별하여 섬망으로 인한 위험한 행동 증상을 억제하는데 도움이 될 수 있음을 알게 되었다. 본 연구에서는 알코올 금단 섬망의 경과에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인들을 본

석하고자 하였으나 후향적 연구라는 한계점이 있었으므로 다양한 표본을 대상으로 한 전향적 연구가 금단 섬망의 경과에 차이를 유발할 수 있는 요인들과 그 기전을 밝히는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 알코올 금단 섬망 · 위험 인자 · 지속 시간 · 중증도.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abus* 2002;23:83-94.
- 2) Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405-1412.
- 3) Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 1996;11:410-414.
- 4) Khan A, Levy P, DeHorn S, Miller W, Compton S. Predictors of mortality in patients with delirium tremens. *Acad Emerg Med* 2008;15:788-790.
- 5) Cushman P Jr. Delirium tremens. Update on an old disorder. *Postgrad Med* 1987;82:117-122.
- 6) Brown ME, Anton RF, Malcolm R, Ballenger JC. Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol Psychiatry* 1988;23:507-514.
- 7) Lechtenberg R, Worner TM. Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. *Arch Neurol* 1990;47:535-538.
- 8) Monte R, Rabuñal R, Casariego E, Bal M, Pértiga S. Risk factors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome in a hospital setting. *Eur J Intern Med* 2009;20:690-694.
- 9) Berggren U, Fahlke C, Berglund KJ, Blennow K, Zetterberg H, Ballidin J. Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol Alcohol* 2009;44:382-386.
- 10) Eyer F, Schuster T, Felgenhauer N, Pfäb R, Strubel T, Saugel B, et al. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal—predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2011;46:427-433.
- 11) Wetterling T, Kanitz RD, Veltrup C, Driessen M. Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1100-1102.
- 12) Thompson WL, Johnson AD, Maddrey WL. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1975;82:175-180.
- 13) World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization;1992.
- 14) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 15) Turner C. How much alcohol is in a 'standard drink'? An analysis of 125 studies. *Br J Addict* 1990;85:1171-1175.
- 16) Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1288-1294.
- 17) Trzepacz P, van der Mast R. The neuropathophysiology of delirium. In: Lindsay J, Rockwood K, MacDonald A, editors. *Delirium in Old Age*. Oxford: Oxford University Press;2002. p.51-90.
- 18) Kress JP, Hall JB. Delirium and sedation. *Crit Care Clin* 2004;20:419-433, ix.
- 19) Martín C, González Buitrago JM, Laso FJ. [Adrenergic regulation of potassium homeostasis]. *Med Clin (Barc)* 1991;96:424-427.
- 20) Wojnar M, Bizoń Z, Wasilewski D. The role of somatic disorders and physical injury in the development and course of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:209-213.
- 21) Schuckit MA, Tipp JE, Reich T, Hesselbrock VM, Bucholz KK. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction* 1995;90:1335-1347.
- 22) Essardas Daryanani H, Santolaria FJ, Gonzalez Reimers E, Jorge JA, Batista Lopez N, Martin Hernandez F, et al. Alcoholic withdrawal syndrome and seizures. *Alcohol Alcohol* 1994;29:323-328.
- 23) Kraemer KL, Mayo-Smith MF, Calkins DR. Independent clinical correlates of severe alcohol withdrawal. *Subst Abus* 2003;24:197-209.
- 24) Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003;98 Suppl 2:31-43.
- 25) Lee CH, Lee E, Park SH, Jung SY, Park SJ, Soek JH, et al. Prediction of the development of alcohol withdrawal delirium. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004;43:559-563.
- 26) Lee JS, Lee BH, Ji H, Jang GH, Shin HE. Clinical factors correlated to elirium tremens during acute alcohol withdrawal of inpatients with alcohol dependence. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:164-169.
- 27) Lutz UC. Alterations in homocysteine metabolism among alcohol dependent patients—clinical, pathobiochemical and genetic aspects. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:47-55.
- 28) Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, et al. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study*. *Crit Care Med* 2012;40:2022-2032.
- 29) Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997;79:983-998.
- 30) Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, et al. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:1078-1089.
- 31) Hawley RJ, Major LF, Schulman EA, Linnoila M. Cerebrospinal fluid 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and norepinephrine levels in alcohol withdrawal. Correlations with clinical signs. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1056-1062.
- 32) McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ, Loeber R. Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:38-43.
- 33) Ozsoy S, Esel E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, dehydroepiandrosterone sulphate and their relationships with aggression in early and late alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:340-347.