

한국형 중독 치료지침서(II) : 알코올 금단의 약물 치료

건국대학교 의학전문대학원 충주병원 정신건강의학교실,¹
가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 정신건강의학교실,²
국립서울병원 정신건강의학과 중독센터,³ 다사랑중앙병원,⁴ 을지대학교 중독재활복지학과⁵
김희연¹ · 이해국² · 이계성³ · 조근호⁴ · 최삼욱⁵ · 서정석¹

Korean Addiction Treatment Guidelines Series (II): Pharmacological Treatment of Alcohol Withdrawal

Hui-Yeon Kim, MD¹, Hae-Kook Lee, MD, PhD², Kye-Seong Lee, MD³,
Keun-Ho Joe, MD⁴, Sam-Wook Choi, MD⁵ and Jeong-Seok Seo, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Konkuk University Chungju Hospital, School of Medicine,
Konkuk University, Chungju, Korea

²Department of Psychiatry, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea

³Department of Psychiatry, Addiction Center, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

⁴Dasarang Central Hospital, Uiwang, Korea

⁵Department of Addiction Rehabilitation and Social Welfare, Eulji University, Seoul, Korea

Objectives In development of Korean addiction treatment guidelines, the aim of this study was to investigate the experts' consensus regarding current pharmacological practice in treatment of alcohol withdrawal.

Methods Using recommendations from foreign clinical guidelines, which were either lacking in evidence or could not be directly applied to Korea, the executive committee developed a questionnaire consisting of 17 questions. Using a nine-point scale, members of the Korean Addiction Psychiatry, who were experts (n=150) with sufficient experience in treatment of alcohol use disorder, were asked to evaluate the appropriateness of each item on the questionnaire. We classified the experts' opinion according to three categories, based on the lowest scores of 6.5 or greater as a first-line/preferred treatment, 3.5-6.5 as a second-line/reasonable treatment, and lower than 3.5 as a third-line/inappropriate treatment. The consensus was determined by chi-square test ($p < 0.05$). Response rate was 70.4% (81/115).

Results The results of the survey from the experts were as follows: 1) Symptom triggered therapy (STT) was the most appropriate strategy in treatment of alcohol withdrawal (95% CI 7.41-8.04). 2) Prophylactic benzodiazepine was recommended for management of expecting alcohol withdrawal in out-patient-department patients. 3) Among benzodiazepines, lorazepam was the most preferred. 4) For patients with severe withdrawal, lorazepam 7.4 mg/day (95% CI 6.48-8.25, maximum dose=20 mg) was recommended. 5) Risperidone, quetiapine, and haloperidol were the first-line drugs for patients with alcohol withdrawal and combined psychotic symptoms. 6) 127.5 mg (95% CI 111-145) for 2.8 months of prophylactic thiamine and 213.5 mg (95% CI 190-240) for 6.2 months of thiamine for Wernicke-Korsakoff's syndrome were recommended.

Conclusion We hope that these Korean addiction treatment guidelines, added by the Korean experts' consensus, will be helpful in promoting the efficacy of treatment for alcohol withdrawal.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:67-75

KEY WORDS Addiction · Guidelines · Alcohol withdrawal · Benzodiazepine · Symptom triggered therapy · Thiamine.

Received February 15, 2013
Revised March 1, 2013
Accepted March 4, 2013

Address for correspondence

Jeong-Seok Seo, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Konkuk University Chungju Hospital,
School of Medicine, Konkuk University,
82 Gugwon-daero, Chungju 380-704,
Korea

Tel +82-43-840-8470

Fax +82-43-845-8470

E-mail sjs52632@daum.net

서론

알코올 금단은 일반 의학적 상태나 다른 정신질환에 의하지 않으면서, 과량의 알코올을 장기간 사용하다가 사용을 중

단하거나 용량을 줄인 후 수시간에서 수일 이내에 자율신경계 기능의 항진, 손떨림의 증가, 불면, 오심 및 구토, 일시적인 환각 또는 착각, 정신운동성 초조, 불안, 대발작 중에서 2개 이상의 증상이 나타나고, 이로 인하여 일상 기능에 심각한 문

제가 야기될 때를 의미한다.¹⁾

알코올 금단의 치료는 우선 금단 증상의 완화 및 정신증, 섬망, 경련과 같은 금단 합병증을 예방하는데 일차적 목표가 있으며 장기적으로는 알코올 금단에 대한 급성기 치료 이후에 지속적인 단주 치료로 연계될 수 있는 기회를 제공하는 것이다.^{2,3)}

2006년 실시한 전국 정신질환실태 역학조사에 의하면 알코올 사용장애의 평생 유병률은 남자 25.5%, 여자 6.9%, 전체 16.2%로 우리나라 성인 정신질환의 평생 유병률 1위를 기록하였으며, 특히 2001년의 조사 결과와 비교하였을 때 알코올 사용장애 인구는 점점 증가 추세에 있어 주요한 정신질환 중의 하나라고 할 수 있다.^{4,5)} 알코올 사용장애의 증가로 인하여 알코올 금단의 증가가 예상되지만 현재 알코올 금단의 정확한 유병률 및 현황에 대한 실태 조사나 연구는 부족한 실정이다.

또한 알코올 금단의 치료 약물로서 benzodiazepine, 항경련 약물, 항정신병 약물 등 다양한 범주의 약물 중에서 gamma amino butyric acid 수용체의 교차내성을 이용하여 작용개시 시간이 빠르고, 작용기간이 긴 benzodiazepine이 표준 치료로 인정받고 있다. 그러나 어떤 benzodiazepine이 알코올 금단 치료에 있어서 더 효과적인지는 명확하지 않다. 그리고 치료 전략에 있어서도 금단 증상의 정도에 따른 해독 치료(symptom triggered therapy, 이하 STT), 용량 부하 요법(lo-dosing dose therapy, 이하 LDT), 정해진 계획대로 약물을 투여하는 금단 치료(fixed-schedule therapy, 이하 FST) 등의 전략을 사용할 수 있기 때문에^{6,7)} 이러한 다양한 치료법을 표준화하고 효율적인 치료의 제공을 위하여 치료지침서의 필요성이 대두되었다.

치료지침서란 치료자와 환자들이 질병에 대한 적절한 치료를 제공하거나 제공받는데 있어서 필요한 판단과정을 돕기 위하여 체계적으로 개발된 안내서를 말하며, 각 나라마다 다양한 질병들에 대하여 지침서를 통해 치료 권고안을 제공하고 있다.⁸⁾ 우리나라에서도 우울증, 외상 후 스트레스 장애 등과 같은 정신질환뿐만 아니라 뇌졸중, 고혈압, 당뇨병 등의 다양한 신체 질환에 대한 치료지침서가 개발되어 이용 가능한 것도^{9,10)} 지침서를 통하여 질병의 치료와 관리에 대한 권고안을 제공하려는 목표 하에 가장 최신의 근거를 기초로 하여

적절한 진료 권고안을 제공하고, 치료행위의 질을 평가하며, 치료와 관련된 의사결정에 도움을 제공할 수 있기 때문이라고 생각한다.⁵⁾

이러한 지침서의 목적과 필요성을 인지하여 한국중독정신의학회에서는 2011년에 한국형 알코올 및 도박중독 치료지침서를 개발하기로 결정하였고, 그 방법으로 국내의 현실에 가장 적합한 외국 지침서를 수용개작하기로 하였다.

본 연구는 중독 치료지침서의 개발과정에서 외국의 권고안을 직접 국내에 적용하기 부적합하거나 국내 근거가 부족한 17문항의 권고안에 대하여 국내 전문가들을 대상으로 시행한 설문 조사 중에서 알코올 금단의 약물 치료에 대한 6문항의 결과이다.

방 법

검토위원회

중독 치료지침서 개발 실무위원회는 한국중독정신의학회 정회원인면서 특히 알코올 사용장애 환자의 진료 경험이 풍부한 정신건강의학과 전문의를 검토위원으로 정하여 1, 2차에 걸쳐 총 2회 동안 모두 150명에게 전자우편을 통하여 설문을 발송하였다. 그 중에서 수련병원 소속은 50명, 종합병원 및 정신과 전문병원 소속은 60명, 의원 및 기타 소속은 40명이었다. 총 81명(70.4%)이 설문에 응답하였으며 수련병원 소속이 34명, 종합병원 및 정신과 전문병원 소속이 32명, 의원 및 기타 소속은 15명이었다. 35명은 전자우편 발송에 실패하였다(표 1).

조사 방법

지침서의 수용개작 과정

알코올 사용장애 치료지침서는 수용개작의 기준인 임상진료지침 수용개작 매뉴얼 Ver 1.0¹¹⁾에 따라서 개발위원회 및 실무위원회에 의하여 개발되었다. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation(이하 AGREE 도구)¹²⁾를 이용하여 알코올 사용장애에 대한 외국의 지침서들을 검토하였으며 초기 선별작업을 거쳐서 미국, 영국, 호주의 세 가지 지침서를 선택하였다. 이후 AGREE평가, 최신성 평가, 수용성과 적

Table 1. The type of affiliations and response rate

Type of work	n of subjects	n of response	n of sending failure	Response rate (%)
Residency training hospitals	50	34	7	79.1
General/Mental hospitals	60	32	14	69.5
Private practitioners	40	15	14	57.6
Total	150	81	35	70.4

용성 평가 등을 포함한 실무위원회의 평가를 거쳐서, 최고 점수를 획득한 호주 지침서를 수용개작 하여 한국형 중독 치료 지침서를 개발하기로 결정하였다. 보다 자세한 수용개작의 과정은 한국중독정신의학회 홈페이지의 질환별 자료의 중독 일반자료실에 있는 중독 치료지침서를 통하여 살펴볼 수 있다.¹³⁾

설문지 제작

이미 근거를 충분히 조사하여 그 결과를 기반으로 만들어진 외국 지침서를 수용개작하기 때문에 근거를 찾기 위한 반복 과정을 없앨 수 있다는 것이 수용개작의 장점이다. 그러나 외국과 국내의 의료 현황이 같지 않으며 문화적으로, 그리고 수련 배경이 다양하기 때문에 외국의 임상연구 결과를 국내에 바로 적용하기 어려운 부분들이 발생하기 마련이다. 마찬가지로 수용개작 하는 과정에서 호주 지침서의 권장 강도가 낮은 D(근거 수준 IV) 또는 S(standard of care)에 해당되거나, 국내 권장 사항으로 직접적으로 사용하기 어려운 항목에 대해서는 실무위원회의 수 차례에 걸친 회의를 통하여 국내 전문가들의 의견을 수렴할 필요가 있다고 판단한 부분을 선별한 후, 호주 지침서 또는 외국 연구의 근거를 정리하여 설문지를 작성하였다.

그 결과 초기 설문지는 총 17문항이었으며, 1) 선별-문제 음주 관련 3문항, 2) 문제 음주자에 대한 단기 개입 관련 2문항, 3) 알코올 금단 치료 관련 7문항, 4) 알코올 의존의 약물 치료 3문항, 5) 알코올 의존의 정신사회치료 2문항으로 구성하여 작성하였다. 이후 본 연구를 위하여 알코올 금단 치료와 관련 있는 7문항 중에서, 최종적으로 6문항을 포함하여 모두 17문항에 대한 설문 조사를 진행하기로 결정하였다.

평가 척도 및 평가 방법

평가 척도는 미국의 전문가 컨센서스 지침서¹⁴⁾에서 사용한 RAND corporation사에서 개발한 9점 척도 수정판을 사용하였다. 이 척도는 기존의 외국 지침서에서 전문가 의견을 수렴하기 위하여 사용하던 척도로서, 국내에서도 양극성 장애¹⁵⁾

와 우울장애 진료지침서 개발에 사용된 방법이다.

각 문항에 대하여 전문가들이 실제 사용하고 있는 임상 실례를 1~3점은 부적절한 치료(3차 치료 전략, 가장 낮은 선호도), 4~6점은 중등도의 적절한 치료(2차 치료 전략, 중등도의 선호도), 7~9점은 가장 적절한 치료(1차 치료 전략, 가장 높은 선호도)로 구분하여 표시하도록 요청하였다(그림 1). 이때 각 문항의 95% 신뢰구간의 최저값이 6.5점 이상인 경우에 가장 높은 선호도(1차 치료 전략), 3.5점 이하면 가장 낮은 선호도(3차 치료 전략), 3.5~6.5점 사이에 해당하는 경우에는 중등도의 선호도(2차 치료 전략)를 의미한다.

또한 9점 척도를 3군으로 나누어서 3군 간의 선택 빈도를 카이제곱 검정(chi-square test)으로 전문가 컨센서스 여부를 검정하였다.

자료 분석

수집된 자료는 Statistical Package for the Social Sciences 12.0 프로그램을 사용하여 분석을 시행하였다. 컨센서스의 여부를 판단하기 위하여 1~3점, 4~6점, 7~9점 간의 유의성을 카이제곱 검정으로 분석하였고, 각 항목에 대한 평균값과 95% 신뢰구간(95% confidence interval, 이하 CI)을 산출하였다.

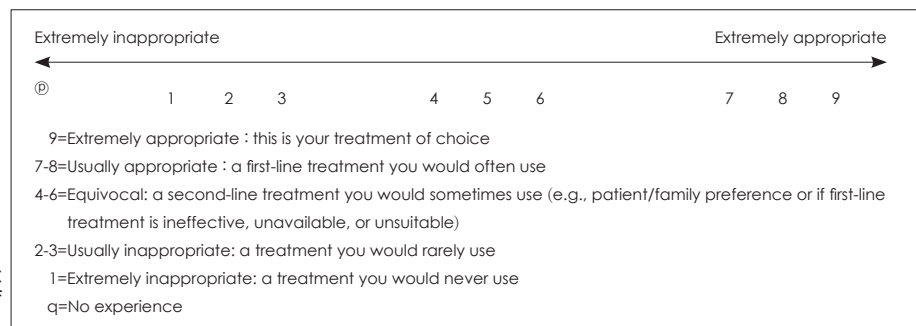
결 과

중독 치료지침서를 개발하는 과정에서 호주 지침서의 권고안 중에서 직접 국내에 적용하기 어렵거나 또는 국내 전문가의 의견수렴이 필요하다고 생각되는 17가지 항목에 대하여 조사를 진행하였고, 그 중에서 알코올 금단과 관련 있는 6문항에 대한 결과는 다음과 같다.

금단 치료의 세 가지 전략

알코올 금단의 세 가지 치료 전략 즉, 금단 증상의 정도에 따른 해독 치료(STT), 용량 부하 요법(LDT), 정해진 계획대로 약물을 투여하는 금단 치료(FST) 중에서 STT가 가장 적절한 치료 전략이었으며(95% CI 7.41-8.04), LDT, FST는 2

Fig. 1. RAND Corporation's 9-point scale for rating appropriateness of medical decisions.



차 치료 전략이었다(표 2).

예방적 benzodiazepine의 사용

국내 전문가들은 입원 치료의 권유를 거절하고 외래 치료를 요구하는 환자에게서 알코올 금단이 예상될 때, 예방적 benzodiazepine의 사용을 적절하다고 판단하였다(95% CI 7.66–8.16).

알코올 금단 치료 약물로서 여러 benzodiazepine 간의 유용성 평가

Alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, diazepam, lorazepam, oxazepam 중에서 lorazepam이 가장 높은 선호도를 보였으며(95% CI 8.22–8.57), 그 외 약물들은 중등도의 선

호도를 보였다. 그러나 clonazepam과 oxazepam은 전문가의 컨센서스가 없는 것으로 나타났다(표 3).

금단 증상의 심각도에 따른 약물 용량

심한 알코올 금단 증상을 보이는 환자에게 lorazepam을 하루 평균 7.4 mg(95% CI 6.48–8.25)의 용량으로 시작하는 것으로 나타났으며, 이 때 최고 용량은 20 mg이었다(표 4).

심한 정신병적 증상을 보일 때 각 항정신병 약물에 대한 적절성 평가

정신병적 증상이 심각하여 충분한 benzodiazepine을 사용함에도 불구하고 호전되지 않을 때에 항정신병 약물을 사용한다면, 각각의 약물에 대한 적절성을 평가하도록 하였다. 그

Table 2. Three strategies using benzodiazepine for alcohol withdrawal

Treatment regimens	Mean (SD)	95% CI	χ^2 test	p value
STT	7.73 (1.383)	7.41–8.04	28.688	0.000
LDT	5.83 (1.833)	5.40–6.25	16.080	0.000
FST	5.73 (1.800)	5.31–6.15	11.378	0.003

STT : Symptom triggered therapy, LDT : Loading dose therapy, FST : Fixed-schedule therapy, SD : Standard deviation, 95% CI : 95% confidence interval

Table 3. Preference of benzodiazepine in alcohol withdrawal

Benzodiazepine	Mean (SD)	95% CI	χ^2 test	p value
Lorazepam	8.40 (0.779)	8.22–8.57	66.462	0.000
Chlordiazepoxide	6.51 (1.902)	6.04–6.97	23.045	0.000
Diazepam	5.71 (1.788)	5.29–6.13	15.750	0.000
Clonazepam	4.62 (1.869)	4.17–5.07	5.676	0.059*
Oxazepam	4.29 (2.077)	3.64–4.95	5.463	0.065*
Alprazolam	3.47 (1.734)	3.06–3.88	26.171	0.000

* : No consensus. SD : Standard deviation, 95% CI : 95% confidence interval

Table 4. Daily dosage of benzodiazepine according to severity of alcohol withdrawal symptoms

Severity	CIWA-Ar	Chlordiazepoxide (mg)			Diazepam (mg)			Lorazepam (mg)		
		Mean (SD)	Min	Max	Mean (SD)	Min	Max	Mean (SD)	Min	Max
Mild	<10	46.7 (37.1)	5	200	9.4 (7.6)	1	40	2.9 (1.5)	0.5	8
Moderate	10–20	77.8 (51.7)	5	250	14.9 (10.0)	2	50	4.7 (2.3)	1.0	12
Severe	>20	113.6 (72.3)	10	300	21.9 (13.8)	5	60	7.4 (3.8)	2.0	20

CIWA-Ar : Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Min : Minimum doses, Max : Maximum dose, SD : Standard deviation

Table 5. Preference of antipsychotics for alcohol withdrawal with psychotic symptoms

Antipsychotics	Mean (SD)	95% CI	χ^2 test	p value
Risperidone	7.28 (1.547)	6.92–7.64	71.360	0.000
Quetiapine	6.86 (1.609)	6.47–7.24	40.829	0.000
Haloperidol	6.81 (1.807)	6.40–7.22	42.494	0.000
Olanzapine	6.17 (1.979)	5.69–6.65	14.179	0.001
Amisulpride	5.09 (1.772)	4.48–5.69	8.971	0.011
Aripiprazole	4.91 (1.878)	4.40–5.42	11.164	0.004
Ziprasidone	4.18 (1.892)	3.64–4.72	13.000	0.002

SD : Standard deviation, 95% CI : 95% confidence interval

Table 6. Dosage and duration of thiamine for Wernicke-Korsakoff's syndrome prevention and treatment

	Thiamine dosage (mg)				Duration (months)			
	Mean (SD)	Min	Max	95% CI	Mean (SD)	Min	Max	95% CI
Prevention	127.5 (75.0)	30	300	110.6–144.4	2.8 (2.8)	0.25	12	2.18–3.47
Treatment	213.5 (117.7)	30	600	186.9–240.0	6.2 (5.7)	0.25	36	4.94–7.49

Min : Minimum dose, Max : Maximum dose, SD : Standard deviation, 95% CI : 95% confidence interval

결과 risperidone(95% CI 6.92–7.64), quetiapine(95% CI 6.47–7.24), haloperidol(95% CI 6.40–7.22) 순으로 높은 선호도를 보였으며, aripiprazole, olanzapine, ziprasidone, amisulpride는 2차 약물이었다(표 5).

베르니케-코르사코프 증후군에 대한 예방적 또는 치료적 thiamine 용량과 치료 기간

베르니케-코르사코프 증후군의 예방을 위하여 하루 평균 127.5 mg(95% CI 110.58–144.42)의 thiamine을 투여하며, 금단이 안정된 후에 평균 2.8개월(95% CI 2.18–3.47)을 더 투여하는 것으로 조사되었다. 또한 베르니케-코르사코프 증후군의 치료를 위해서는 하루 평균 213.5 mg(95% CI 186.9–240.0)의 thiamine을 사용하며 치료 기간도 6.2개월(95% CI 4.94–7.49)로 예방적 사용량보다 고용량으로 더 오랜 기간 투여하는 것으로 나타났다(표 6).

고 찰

알코올 금단의 약물 치료 전략

호주 중독 치료지침서에서는 세 가지 전략을 알코올 금단의 약물 치료로서 권장하고 있다. 그 중에서 알코올 금단 증상의 정도에 따른 해독 치료(STT)는 중등도의 금단 증상이 발생했을 때나 특정 척도의 기준 점수 이상으로 심한 금단 증상을 보이는 때에만 정해진 용량의 약물을 투여하는 방법으로, 환자의 상태에 따른 개인별 치료이며 따라서 정해진 계획대로 투여하는 방법보다 적은 용량을 사용하게 되고, 전체 치료 기간도 감소하게 된다는 장점이 있다. 또한 여러 연구들에 의하여 비용면에 있어서도 유리하고, 지나친 약물 사용으로 인한 과진정이나 약물 유발성 섬망 등을 줄일 수 있다는 STT의 장점이 알려져 있으나, 음주력이나 과거 금단 증상의 발생 경험 등에 대한 정확한 정보와 함께 환자 상태에 대한 엄격한 평가가 동반되지 않으면 부적절하게 적용될 수 있어 주의가 필요하다.^{6,16–18)} 다시 말해서 환자의 상태에 대한 지속적인 관찰과 평가가 필요하므로 외래 치료에서는 적절하지 않아 대부분의 경우 입원 치료를 필요로 하게 되고, 심한 신체적 혹은 정신과적 동반질환이 있어 금단 평가 척도를 사용하기 부적절한 경우에는 평가에 제약이 따를 수 있어서 적

용하기 곤란하며, 이러한 치료 전략에 익숙하고 숙련된 치료진이 아닐 경우에는 오히려 정해진 계획대로 치료하는 방법(FST)이 더 선호된다. 두 번째 전략은 용량 부하 요법(LDT)으로 알코올 금단의 초기 시기에 고용량의 benzodiazepine을 빠르게 투여하는 방법이다. 과거 혹은 현재 심한 알코올 금단 증상 및 섬망, 경련과 같은 금단 합병증이 있는 환자의 치료로서 적절한 전략이다. 세 번째는 정해진 계획대로 약물을 투여하는 전략(FST)으로 알코올 금단 치료를 위해서 고정된 용량 간격으로 benzodiazepine을 투여한다. 이 치료 방법은 외래 및 입원 치료 상황에서 적절하게 사용할 수 있으나 benzodiazepine의 오남용을 막기 위하여 약물의 용량을 철저히 관찰 및 감독하는 것이 중요하며 특히, 외래 치료 상황에서 환자가 계속하여 알코올을 섭취하는 경우에 benzodiazepine의 투약은 중단되어야 한다.

알코올 금단으로 입원한 환자의 경우 금단 증상 및 환자 상태에 대한 객관적이고 규칙적인 평가와 함께 STT가 권고되며¹⁹⁾ 이번 조사 결과에서도 세 가지 치료 전략 중에서 STT가 1차 치료로서 확인되었고, 나머지 치료는 2차 치료 전략인 것으로 나타났다. 그러나 입원 치료 상황에서 다른 치료 방법에 비하여 STT가 안전하면서도 효과적인 치료 전략이며 심각한 합병증인 금단 섬망의 발생을 줄였다는 연구 결과도 있지만²⁰⁾ 환자의 만족도면에서 다른 치료 전략과 큰 차이가 없었다는 연구 보고도 있기 때문에²¹⁾ 세 가지 치료 전략 중에서 어느 것이 더 우월하다고 권장하기에는 연구 결과가 부족하다.

본 연구도 세 가지 치료 전략 각각에 대한 적절성을 평가했기 때문에 임상 실제에서의 사용 현황에 대해서는 확인할 수 없었다. 즉 실제 임상에서는 한 가지 전략만을 사용하기보다는 기본적으로 LDT와 FST를 사용하면서 금단 증상 및 환자의 상태 변동에 따라 STT를 사용하는 것이 임상 현실일 가능성이 높지만 이러한 현황을 확인하거나 세 가지 치료를 혼합한 전략의 치료 효과나 장, 단점에 대한 연구는 부족한 실정이며 따라서 이에 대하여 향후 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Benzodiazepine의 예방적 사용

호주 지침서에 의하면 알코올 금단 증상의 발생이 예상되는 경우 입원을 하여 benzodiazepine 등의 약물 치료를 권장하며, 외래 치료를 하는 경우에는 지속적인 음주 가능성이 있

기 때문에 예방적인 benzodiazepine의 사용은 지양할 것을 권고한다. 그러나 조사 결과, 우리나라의 경우에는 발생할 수 있는 안전 사고 등에 대한 설명 및 주의 깊은 관찰과 자가 보고에 대한 교육하에 외래 치료 상황에서도 benzodiazepine을 예방적으로 사용하고 있는 것으로 확인되었다.

다시 말해서 알코올 금단이 이미 발생하였거나, 심각한 합병증으로 인하여 입원 치료가 반드시 필요한 상황이 아니면 환자 스스로 자신의 상태를 잘 평가하고자 하는 의지가 있는 경우에는 알코올 금단의 발생을 예방하기 위하여 외래 치료 상황에서도 예방적인 benzodiazepine을 사용한다는 의미로 볼 수 있다. 또한 이러한 결과는 외래 통한 추적 관찰을 유지하던 환자가 갑자기 음주를 한 경우처럼 입원을 권고하기 어렵거나 권고하더라도 환자가 입원을 거부하는 경우 등을 고려한 결과로 볼 수 있다. 그러나 효과적인 알코올 금단의 예방을 위해서는 적절한 약물 용량이 중요하며 신체적 혹은 정신적으로 심각한 상태가 아니어야 하고, 환자 스스로 자신의 상태에 대한 평가와 함께 안정적인 사회적, 환경적 지지 체계 역시 필요하다. 이는 알코올 사용 장애 환자의 증가 추세에 따라 외래 치료 환자도 점점 늘어나는 상황에서 앞으로 주의를 기울여야 할 부분이다.²²⁾

심각한 금단 증상의 과거력이 있거나 경련 및 섬망의 경험 이 있는 경우, 이전에 알코올 해독 치료를 여러 번 받은 경우, 신체적, 정신적 질환이 동반된 경우, 최근 음주량이 많은 경우, 지지 체계가 부족한 상황에서는 입원 치료가 필요하다.²³⁾ 그러나 외래 치료 역시 약물 복용법 및 약물 부작용, 예상되는 금단 증상과 증상 악화시의 대처법 등에 대하여 환자와 보호자에게 교육하고, 규칙적인 평가 방법에 대하여 알려줌으로써 입원치료와 마찬가지로 효과적이고 안전한 알코올 금단 치료를 제공할 수 있으며 이 경우에는 면밀한 관찰은 어렵기 때문에 일반적으로 FST방법을 통한 benzodiazepine의 사용이 권고된다.²⁴⁾

Benzodiazepine 사이의 효용성

여러 연구들에 의하여 알코올 금단의 치료 약물로서 benzodiazepine이 가장 적절하며, 심각한 금단 증상을 줄이고 섬망이나 경련의 발생률을 감소시키며, 약물로 인한 부작용 면에 있어서도 유리하다고 밝혀져 왔다.²⁵⁾ 호주 지침서는 benzodiazepine 중에서도 diazepam을 1차 선택 약물로 권고한다. Diazepam은 1시간 이내의 빠른 작용시간과 함께 길게는 며칠까지 약물 효과가 지속되는 특징이 있기 때문에 투약 사이의 증상 재발을 예방할 수 있고, 더불어 알코올 금단 환자가 보이는 초조 증상을 빠르게 조절할 수 있다는 장점이 있다.²⁶⁾ 그러나 이러한 긴 작용 시간으로 인하여 지나친 진정 작

용의 위험성이 있어 노인 환자나 최근의 두부 외상 병력이 있는 경우 혹은 간기능이나 호흡기능이 저하된 환자 그리고 기타 심각한 신체 질환이 있거나 지나치게 비만인 환자의 경우에는 오히려 작용 시간이 상대적으로 짧은 lorazepam, midazolam, oxazepam 등의 투약이 권고된다.⁶⁾ 또한 작용시간이 짧은 benzodiazepine 일수록 더욱 간단한 간대사 과정을 거치며 활성 대사산물이 없기 때문에, 간기능이 저하된 경우나 노인 환자에게도 더욱 안전하게 사용할 수 있고, 만약 임상적으로 상태가 악화되어 약물을 사용할 수 없는 경우에도 쉽게 중단할 수 있다는 장점이 있다. 즉 알코올 금단 경련이나 섬망을 예방하기 위해서는 작용 시간이 긴 benzodiazepine이 더욱 효과적이지만 간기능이 저하된 환자 혹은 노인 환자 등은 작용 시간이 짧은 benzodiazepine의 선택이 권장되며, 결국 환자 개개인에 따라서 적절한 약물의 선택이 중요하다고 하겠다.²⁷⁾

이번 연구 결과 lorazepam의 적절성이 가장 높게 측정되었으며 이는 조사 대상으로 수련 병원 및 종합 병원뿐만 아니라 정신과 전문 병원의 전문의 그리고 개원의까지 포함한 본 연구의 특성상 야간 응급 검사가 어려운 병원 환경 혹은 간기능을 비롯한 혈액 검사가 쉽지 않은 임상 상황에서 안정성을 고려하여 lorazepam을 선호하는 국내 현실을 반영한 결과로 볼 수 있다. 결국 어떤 benzodiazepine을 선택하는지는 치료자의 경험과 환자 측면으로 나누어 생각할 수 있으며, 환자 측면에서 금단 증상의 심각도와 간기능의 저하 등을 포함한 신체 상태 그리고 이전에 사용했던 약물에 대한 반응성 등을 고려하여 환자에게 적절한 치료 약물을 선택하도록 주의를 기울일 필요가 있다. 이번 연구 결과 특히 oxazepam과 clonazepam은 전문가의 컨센서스가 없는 것으로 나타났으며 이는 국내 사용이 저조한 결과를 반영하는 것으로 보인다. 보다 정확한 효능 비교를 위해 향후 알코올 금단의 치료 약물로서 각 benzodiazepine의 효과나 적절성을 비교한 연구가 필요하다.

알코올 금단 증상의 심각도에 따른 약물의 용량

주의 깊은 판단 하에 어떤 benzodiazepine을 선택할지를 결정한 후에는 약물 용량을 결정한다.²⁶⁾ 이때 적절한 평가 척도를 사용하여 너무 많거나 너무 적은 용량의 약물이 투약되는 일의 발생을 최소화 할 필요가 있다.²⁸⁾

본 연구에서는 Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol 척도를 사용하여 금단 증상의 심각도에 따른 약물 용량을 알아보려고 하였으며, 이 척도는 금단 증상의 심각도를 평가하기 위하여 규칙적으로 사용함으로써 적절한 benzodiazepine의 총량을 판단하고, 외래 치료를 통한 추적 관찰

에 있어서도 도움을 줄 수 있기 때문에 알코올 금단 환자에게 적절하게 적용할 것이 권고된다. 10점 이하의 경우 경한 금단, 10~20점은 중등도의 금단 그리고 20점 이상은 중증의 금단으로 평가하며⁶⁾ 환자 상태에 따라서 일정한 시간 간격으로 사용하는 것이 좋지만, 다른 신체적 혹은 정신과적 상태로 인하여 유사한 증상을 보일 수도 있기 때문에 진단 도구로 사용할 수는 없다는 한계점이 있다.²⁹⁾

그 결과 심각한 알코올 금단 증상을 보이는 경우 하루 평균 7.4 mg, 최대 20 mg의 benzodiazepine을 사용하는 것으로 조사되었으나, 약물의 최소 용량과 최대 용량 사이의 범주가 넓어 치료자에 따라 다양한 용량의 약물을 사용하는 것으로 보인다. 이와 같이 알코올 금단 증상의 심각도에 따라 다양한 용량의 benzodiazepine을 선택하고 있기 때문에 중독 치료 지침서 개발 실무회의에서는 논의를 거쳐 심한 금단 환자에게 하루 평균 6~12 mg의 lorazepam으로 시작할 것을 권장하였다.⁵⁾

항정신병 약물에 대한 평가

알코올 금단 환자에게 항정신병 약물만을 투약할 경우, 경련의 역치를 낮추어 경련의 위험성을 증가시키고 섬망의 발생을 예방할 수 없기 때문에 일반적으로 1차 선택약물로 사용하지 않는다.²⁵⁾ 즉 환각이나 초조 등의 심각한 정신병적 증상의 조절을 위하여 항정신병 약물의 사용이 요구되는 경우에는 적절한 용량의 benzodiazepine과 병행하여 사용한다. 그러나 여러 항정신병 약물의 효과 및 우월성에 대한 연구가 아직 부족하고 일반적으로 치료자의 경험 등에 따라서 선택하는 경향이 있다.²⁶⁾ 미국에서는 고역가인 haloperidol의 사용을 권고하며,^{24,30)} 영국에서는 haloperidol 또는 olanzapine을 권장하였다.³¹⁾

본 연구에서는 amisulpride, aripiprazole, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone에 대해 각각의 적절성을 조사한 결과 risperidone, quetiapine, haloperidol이 1차 선택 약물로, 나머지 약물들은 2차 약물로 나타났다. 즉 외국의 연구 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 haloperidol의 선호도가 높게 나타났지만 점차 비정형 항정신병 약물에 대한 선호도가 증가함에 따라 risperidone과 quetiapine의 선호도 역시 높게 나타난 것으로 생각된다. 그 이외의 약물들의 적절성 및 효과에 대한 연구는 아직 미비하여 앞으로 이에 대한 연구가 필요하다고 하겠다.

베르니케-코르사코프 증후군의 thiamine 용량과 기간

베르니케-코르사코프 증후군은 thiamine(비타민 B1)의 부족으로 인하여 발생하는 뇌손상을 말하며 만성적 알코올 사

용 장애 환자에서 가장 흔히 발생한다. Thiamine의 부족은 만성적인 음주때문에 경구 섭취가 불량한 경우 혹은 정상적인 섭취를 하더라도 흡수장애가 있는 경우 발생할 수 있다. 호주 지침서에 의하면 베르니케-코르사코프 증후군이 의심되면 적어도 하루에 500 mg 이상의 thiamine을 비경구로 투여한 후에 3~5일이 경과하면 하루 300 mg으로 감량하여 경구 혹은 비경구로 약 1~2주 정도 지속해서 투약할 것을 권장하고 있다. 또한 비교적 건강하면서 경구 영양 섭취가 양호한 환자에서 베르니케-코르사코프 증후군의 발생을 예방하기 위해서는 처음 3~5일 정도는 하루 300 mg의 thiamine을 유지하다가 이후 100 mg으로 1~2주 정도 유지하며, 음주를 지속하는 환자의 경우 하루 100 mg의 thiamine을 복용할 것을 권고한다. 하지만 베르니케-코르사코프 증후군의 예방 및 치료를 위한 thiamine의 적절한 용량, 횟수, 투여 경로, 투여 기간 등에 대한 체계적인 연구는 부족하며, 각 연구마다 권장하는 thiamine의 용량과 투여 기간도 다양하다.³²⁾

이번 연구 결과 베르니케-코르사코프 증후군의 예방을 위해서 하루 평균 130 mg의 thiamine을 약 3개월간 사용하며, 치료 용량은 그보다 많은 220 mg으로 약 6개월을 유지하는 것으로 나타났다. 그러나 외국의 연구들에 의하면³³⁾ 하루 평균 1000 mg 이상의 thiamine을 사용할 것을 권고하기도 하며, 예방적 thiamine의 처방도 제안하고 있어, 국내 조사 결과와 비교하였을 때 다소 높은 용량으로 볼 수 있다. 고용량의 thiamine을 정맥 주사하는 치료방법이 베르니케-코르사코프 증후군의 치료를 위하여 효과적이라는 국내 연구 결과도 있으나³⁴⁾ 이에 대한 적절한 설명을 위해서는 thiamine의 대사 과정을 비교하거나 용량에 따른 효과를 비교한 추후 연구들이 도움이 될 수 있겠다. 이러한 배경에서 중독 치료 지침서 개발 실무위원회는 베르니케-코르사코프 증후군의 치료를 위하여 100~500 mg의 thiamine을 사용할 것을 권장하였다.⁵⁾

본 연구의 제한점으로는 첫째, 조사 대상의 대부분이 수련 병원, 종합 병원 및 정신과 전문병원 소속이었고, 개원의 및 기타 소속보다 설문 조사에 대한 응답률이 높게 나타났다는 점이다. 이는 알코올 금단의 치료 및 예방을 위하여 외래 치료보다는 입원 치료가 권고되는 현실을 반영한 결과로 볼 수 있으나 임상 실재를 더 반영하기 위해서는 다양한 근무 형태를 고르게 포함시킬 필요가 있겠다. 둘째, 설문 대상자가 적어서 결과를 일반화 하기가 어려울 수 있다. 셋째, 설문 조사라는 방법론적인 특성상 발생할 수 있는 치료 상황의 이해 및 적절성 표현의 한계로 인해 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 따라서 추후 더 많은 표본을 대상으로 다양한 근무 형태를 고르게 포함한 연구가 병행될 필요성이 있다.

이와 같은 제한점에도 불구하고 본 연구는 호주 지침서의 수용 개작을 통한 중독 치료지침서의 개발 과정에서, 특히 알코올 금단의 약물 치료에 대한 최근의 국내 현황을 파악하고자 한 연구로서 그 의의가 있다고 할 수 있다.

결 론

중독 치료지침서 개발 과정 중에 국내 전문가 의견을 수렴한 결과 국내 알코올 금단의 치료는 주로 STT를 주 전략으로 하고, lorazepam을 주 치료 약물로 사용하며 알코올 금단이 예상될 때에 예방적 benzodiazepine을 적절하게 사용하는 것으로 확인되었다. 또한 정신병적 증상을 동반한 알코올 금단에 대하여 benzodiazepine과 함께 haloperidol, risperidone, quetiapine을 병행 사용하며, 베르니케-코르사코프 증후군의 치료를 위하여 약 220 mg의 thiamine을 6개월 정도 투약하는 것으로 조사되었다.

중독 치료지침서 개발로 인하여 보다 효율적이고 적절한 치료 개입을 통해 알코올 금단 증상을 신속하게 완화시키고 심각한 합병증을 예방하며, 장기적으로는 지속적인 단추 치료로 이어지기를 기대한다.

중심 단어 : 중독 · 치료지침서 · 알코올 금단 · 벤조디아제핀 · 금단 증상의 정도에 따른 해독 치료 · 티아민.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000. p.216.
- 2) Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J Jr. Alcohol withdrawal syndrome. Am Fam Physician 2004;69:1443-1450.
- 3) Kasser C, Geller A, Howell E, Wartenberg A. Detoxification: principles and protocols. American Society of Addiction Medicine; Accessed 2008 January 7. Available from <http://www.asam.org/publ/detoxification.htm>.
- 4) Seoul National University College of medicine. The Epidemiological Survey of Psychiatric Illnesses in Korea. Seoul: Ministry of Health & Welfare;2006. p.1-15.
- 5) Kim SG, Shin YC, Lee HK, Lee TG, Gee SW, Lee SG, et al. Addiction Treatment Guidelines Series. Seoul: Korean academy of addiction psychiatry, Ministry of health & welfare alcohol project supporting committee research paper;2011.
- 6) University of Sydney. Guidelines for the treatment of alcohol problems. Sydney: University of Sydney;2009. p.1-255.
- 7) Williams D, McBride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. Alcohol Alcohol 1998;33:103-115.
- 8) Field MJ, Lohr KN. Guidelines for Clinical Practice: from Development to Use. Washington, DC: National Academy Press;1992.
- 9) Cpg.or.kr [homepage on the internet]. Clinical practice guideline for stroke. Seoul: Korean Guideline Clearinghouse. Available from <http://cpg.or.kr>.
- 10) Guideline.or.kr [homepage on the internet]. Hypertension treatment guidelines, Depressive disorders treatment guidelines. Seoul: Korean Medical Guideline Information Center. Available from <http://www.guideline.or.kr>.
- 11) Kim SY, Kim NS, Shin SS, Kim DW, Jee SM, Lee SJ. Manual for Guideline Adaptation ver 1.0. Seoul: Korea Centers For Disease Control & Prevention, Clinical research coordinating center, Guidelines supporting center;2009. p.1-115.
- 12) AgreeTrust.org [homepage on the internet]. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation. Available from <http://www.agreetrust.org>.
- 13) Addictionacademy.org [homepage on the internet]. Addiction Treatment Guidelines Series. Available from <http://www.addictionacademy.org>.
- 14) Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. Postgrad Med 2000;Spec No:1-104.
- 15) Seo JS, Min KJ, Kim W, Seok JH, Bahk WM, Song HC, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2006 (I). J Korean Neuropsychiatr Assoc 2007;46:453-460.
- 16) Lange-Asschenfeldt C, Müller MJ, Szegei A, Angheliescu I, Klawe C, Wetzel H. Symptom-triggered versus standard chlormethiazole treatment of inpatient alcohol withdrawal: clinical implications from a chart analysis. Eur Addict Res 2003;9:1-7.
- 17) Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. Arch Intern Med 2002;162:1117-1121.
- 18) Hecksel KA, Bostwick JM, Jaeger TM, Cha SS. Inappropriate use of symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal in the general hospital. Mayo Clin Proc 2008;83:274-279.
- 19) Lohr RH. Treatment of alcohol withdrawal in hospitalized patients. Mayo Clin Proc 1995;70:777-782.
- 20) Jaeger TM, Lohr RH, Pankratz VS. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients. Mayo Clin Proc 2001;76:695-701.
- 21) Elholm B, Larsen K, Hornnes N, Zierau F, Becker U. Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered versus fixed-schedule treatment in an outpatient setting. Alcohol Alcohol 2011;46:318-323.
- 22) Prater CD, Miller KE, Zylstra RG. Outpatient detoxification of the addicted or alcoholic patient. Am Fam Physician 1999;60:1175-1183.
- 23) Myrick H, Anton RF. Treatment of alcohol withdrawal. Alcohol Health Res World 1998;22:38-43.
- 24) Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J Jr. Alcohol withdrawal syndrome. Am Fam Physician 2004;69:1443-1450.
- 25) Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA 1997;278:144-151.
- 26) 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.
- 27) Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2004;18:293-335.
- 28) Sullivan JT, Swift RM, Lewis DC. Benzodiazepine requirements during alcohol withdrawal syndrome: clinical implications of using a standardized withdrawal scale. J Clin Psychopharmacol 1991;11:291-295.
- 29) Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. CMAJ 1999;160:675-680.
- 30) Work Group on Substance Use Disorders, Kleber HD, Weiss RD, Anton RF, Rounsaville BJ, George TP, et al. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 2006;163(8 Suppl):5-82.

- 31) National Clinical Guideline Centre. Alcohol-Use Disorders: Diagnosis and Clinical Management of Alcohol-Related Physical Complications. London: NICE clinical guideline;2010. p.1-30.
- 32) Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD004033.
- 33) Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 2007;6:442-455.
- 34) Lee SJ, Lee SY, Ha RY, Kim ES, Jung YC, Namkoong K. Screening and treating Wernicke's encephalopathy among alcoholic patients in a university hospital. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2011;50:323-328.