

장기 의식장애

김대영

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과

Prolonged Disorders of Consciousness

Daeyoung Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Prolonged disorders of consciousness comprise a spectrum of impaired consciousness where arousal is preserved with impaired awareness, which last more than 4 weeks. Vegetative state is a prototype of the prolonged disorders of consciousness. A patient in the vegetative state has no signs of awareness. The minimally conscious state is characterized by inconsistent but reproducible signs of awareness and is regarded as a transitional state of recovery of consciousness. Differentiating patients in minimally conscious state from those in vegetative state is still challenging. Utilizing standardized neurobehavioral assessment tools could improve diagnostic accuracy. Recent advances in neuroimaging and electrophysiologic tools may aid the diagnosis and prognostication. Treatment for recovery of consciousness is still limited. More research on the diagnosis and treatment of prolonged disorders of consciousness is needed not only for improved care of patients with prolonged disorders of consciousness but also a greater understanding of human consciousness.

J Korean Neurol Assoc 38(1):9-15, 2020

Key Words: Consciousness disorders, Vegetative state, Minimally conscious state, Coma, Unresponsive wakefulness syndrome

서 론

의식은 자기 자신에 대한 그리고 자신과 주위 환경과의 관계에 대한 인식의 상태로 정의된다.¹ 의식은 각성(arousal)과 인식(awareness)이라는 두 가지 요소를 가지고 있다. 각성은 의식의 수준(level of consciousness)이라고도 하며, 눈을 뜨고 자극을 받아들일 수 있는 상태를 이른다. 각성에 관여하는 주된 신경해부학적 구조는 상향각성계(ascending arousal system)로, 감각 신호가 뇌간에서부터 시상을 거쳐 대뇌피질을 활성화하는 데 중요한 역할을 한다. 인식은 의식의 내용(content of consciousness)이라고도 하며, 인지와 정서적 반응 등 대뇌피질 수준에서 이루어지는 모든 기

능의 총합이라 할 수 있다. 정상적인 의식 상태를 유지하기 위해서는 이들 두 가지 요소가 모두 정상적이어야 한다. 정상인의 의식 변화는 수면의 형태로 나타나는데, 이러한 정상적인 의식 상태의 변화는 각성과 인식의 변화가 긴밀히 연관되어 있어 각성이 줄면 인식도 줄어든다. 그러나 병적 상태에서는 이러한 각성과 인식의 분열이 흔히 관찰된다.

의식의 손상은 다양한 병적 상태에 의하여 나타날 수 있고 의식 손상의 중증도나 지속시간 또한 다양하다. 이 중 심각한 뇌손상으로 인하여 혼수(coma) 상태에 빠진 환자들은 점진적인 의식 상태의 변화를 거쳐 완전히 의식을 회복하기도 하지만 일부는 각성은 회복되나 인식이 회복되지 않은 채로 매우 긴 시간 동안, 때로는 여생 동안 심각한 의식장애 상태를 유지한다. 이러한 장기 의식장애(prolonged disorders of consciousness)는 환자 와 가족 등의 보호자 그리고 의료 종사자들에게 복합적인 어려움을 안긴다. 본 종설에서는 장기 의식장애의 정의와 진단 및 예후, 치료에 대하여 소개하고자 한다.

Received October 3, 2019 Revised November 6, 2019

Accepted November 6, 2019

Address for correspondence: Daeyoung Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,
Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro,
Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7800 Fax: +82-42-252-8654
E-mail: bigbread.kim@gmail.com

본 론

1. 장기 의식장애 및 연관 상태

1972년 Jennett과 Plum²이 심각한 뇌손상에서 생존한 환자들에게서 보이는 독특한 의식 상태를 지속식물상태(persistent vegetative state)라 소개하였다. 이후 뇌손상에 따른 의식 이상에 대한 지식의 발전과 더불어 최소의식상태(minimally conscious state, MCS), 최소의식상태에서 벗어남(emergence from the MCS)과 같은 용어가 소개되었다.³ 현재의 분류는 환자에게서 관찰되는 행동 특성과 이러한 특성으로 추론한 의식수준을 바탕으로 한 것으로, 병태생리기전에 따른 분류가 아니라는 단점이 있다.⁴ 그러나 현재 분류에 따른 용어들이 정의가 명확하며 임상적으로 또 사회적으로도 널리 통용되고 있어 본 고찰에서는 이들 용어를 따른다. 장기 의식장애는 뇌손상의 발생 이후 최소 4주 이상 의식장애가 있는 경우를 지칭한다.

1) 혼수(coma)

혼수는 각성과 인식이 모두 소실된 상태이다. 보통 심각하고 전 반적인 양반구의 손상에 의하여 나타난다. 임상적으로 자발적인 각성이나 자극에 의한 각성이 완전히 소실된 상태이다. 뇌파에서는 수면-각성의 주기가 보이지 않는다. 혼수는 일시적인 상태이다. 따라서 혼수가 장기 의식장애로서 존재하는 경우는 극히 예외적이며, 대체로 2주 내에 식물상태 등 다른 상태로 이행된다.¹

2) 식물상태(vegetative state)

식물상태는 각성과 인식이 분열된 상태로, 환자는 눈을 뜨고 있거나 자극에 의하여 눈을 뜨고 뇌파에서는 수면-각성의 주기가 관찰되지만 자기 자신 혹은 환경에 대한 인식이 없고 다른 사람과의 상호작용이 없다. 언어의 이해나 시각, 청각, 촉각 자극에 대한 의식적지각(conscious perception)이 없으며 의미 있는 표현이나 자발적인 혹은 자극에 대한 의도적인 활동도 없다. 다만 하품, 씹기, 울기, 웃음, 신음 등과 같은 형태의 정형적 운동이 관찰될 수 있으나 이러한 행동은 전후 사정이나 주변 상황과 무관하게 목적성 없이 나타난다. 식물상태에서는 적절한 치료를 받는다면 수년 이상 생존할 수 있다. 식물상태가 1개월 이상 지속되는 경우 지속식물상태라는 용어가 사용되어 왔다. 또한, 1995년 American Academy of Neurology (AAN)는 식물상태가 비외인성 뇌손상 3개월 이후까지 지속될 때와 외인성 뇌손상 1년 이후까지 지속될 때는 영구적(permanent)이라 판단할 수 있다고 권고하였다.⁵ 그러나 상당수의

환자에서 의식의 회복이 이러한 특정 기간 이후에도 이루어지기 때문에 Aspen Neurobehavioural Conference Workgroup은 지속 식물상태라는 용어를 사용하지 말고 뇌손상의 원인과 손상 후 경과 시간을 표기하도록 권고하였다.⁶ 같은 맥락에서 AAN이 American Congress of Rehabilitation Medicine 및 National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research와 공동으로 개정한 2018년 지침에서는 영구적이라는 용어 대신 만성(chronic)이라는 용어를 그 경과 기간과 함께 사용하도록 권고(권고 수준 B)하고 있다.⁷ 식물상태라는 명칭과 관련해서는 “식물”이라는 표현이 가지는 부정적 느낌을 배제하기 위하여 2010년 무반응각성상태(unresponsive wakefulness syndrome)라는 용어가 제안되었고, 식물상태와 동일한 의미로 사용되고 있다.⁸

3) 최소의식상태(minimal conscious state)

최소의식상태는 과거에는 식물상태와 구분되지 않았으나 두 가지 상태에서 예후가 유의하게 다르다는 것이 밝혀지면서 최소의식상태라는 용어가 제안되었다.³ 최소의식상태는 보통 혼수 혹은 식물상태로부터 의식이 호전되어가는 과도기적 상태이다. 식물상태와는 다르게 인식이 일관성 없이(inconsistent) 부분적으로 보존되어 자신 혹은 환경에 대한 인식을 시사하는 행동을 보이는 것이 특징이다.³ 최소의식상태를 진단하기 위해서는 다음 중 한 가지 이상의 행동이 비록 일관되지 않지만 반사적 행동과 구분될 만큼 뚜렷한 재현성을 보이거나 길게 지속되어야 한다: (1) 명령 추종(command following), (2) 몸짓 혹은 언어를 통한 긍정/부정의 표현, (3) 이해할 수 있는 명료한 언어 구사(intelligible speech), (4) 외부 환경 자극에 의하여 유발되는 의도적이거나 분별력 있고 비반사적인(nonreflexive) 행동(예를 들어, 감정적 자극에 적절한 웃음이나 울음 반응, 질문에 직접적 반응으로 나타나는 발성이나 몸짓, 분명한 연관성을 가지고 사물에 신체를 뻗치는 반응, 사물을 그 특성에 맞게 만지거나 잡는 반응, 두드러지는 자극에 시야를 지속적으로 고정하거나 움직이는 자극을 따라보는 안구 운동 등).

일관성 없는 의식의 징후(inconsistent signs of consciousness)가 최소의식상태의 특징이기 때문에 진단을 위해서는 시간을 두고 여러 차례 반복하여 평가하여야 한다. 다만 인식을 시사하는 행동이 이해할 수 있는 말과 같은 고차원적 반응을 보인다면 한, 두 번의 평가로도 인식이 보존되어 있음을 알 수 있고 최소의식상태를 진단할 수 있다.

최소의식상태는 그 정의상 넓은 범위의 의식 상태를 포함하기 때문에 Bruno 등⁹은 행동 반응의 복잡성에 기반하여 최소의식상태-플러스(MCS-plus)와 최소의식상태-마이너스(MCS-minus)라는 하

위 범주를 제안하였다. 최소의식상태-플러스는 명령 추종, 이해할 수 있는 말, (사고나 느낌을 전달할 수 없는)비기능적인 의사소통 등의 높은 단계의 행동 반응을 보이는 상태이며 최소의식상태-마이너스는 따라보기(visual pursuit), 통증에 대한 국소화, 감정 자극에 대한 적절한 웃음이나 울음 등 낮은 단계의 행동 반응을 보이는 상태이다.

4) 최소의식상태로부터 벗어남(emergence form the MCS)

최소의식상태의 특징은 일관성은 없지만 재현성이 있는 행동 반응이다. 최소의식상태의 환자가 이전과 달리 믿을 수 있고 일관성 있는(reliable and persistent) 반응을 보이는 경우 최소의식상태로부터 벗어나는 상태라고 볼 수 있다. Aspen Neurobehavioural Conference Workgroup은 다음의 행동 중 한 가지 이상이 믿을 수 있고 일관성 있게 보이는 경우 최소의식상태로부터 벗어남을 진단할 것을 제안하였다.³

기능적인 상호 의사소통(functional interactive communication): 연속된 두 번의 평가에서 6개의 기본적인 상황 지남력 질문에 모두 정확한 예/아니오 대답을 한다. 상황 지남력 질문의 예는 “당신은 앉아있습니까?”, “내가 지금 천장을 가리키고 있습니까?” 등이다.

두 가지 다른 도구의 기능적인 사용(functional use of two different objects): 연속된 두 번의 평가에서 최소 두 가지 이상의 도구를 일반적으로 적절하게 사용한다. 빗을 머리로 가져가거나 연필을 종이로 가져가는 행동을 보일 때도 이 기준을 만족할 수 있다.

5) 잠금증후군(locked-in syndrome)

잠금증후군은 의식장애는 아니나 의상장애로 오인될 수 있다는 점에서 언급할 필요가 있다. 잠금증후군은 각성과 인식이 정상이나 사지마비와 조음불능(anarthria)이 있어 운동 조절과 말소리 능력이 손상된 상태이다.¹⁰ 주로 배쪽 다리뇌(pons) 병변으로 인하여 피질척수로(corticospinal pathway)와 피질연수로(corticobulbar pathway)가 손상되어 나타난다. 환자는 정상 감각 능력을 보이나 안구를 움직이는 것 외에는 운동반응이 없어 식물상태 등의 의식장애로 오인될 수 있어 주의를 요한다.

2. 의식장애의 진단과 예후

의식장애의 정확한 진단은 이후의 치료 계획 수립과 예후 예측, 보호자 상담과 교육에 필수적이다. 그러나 진단의 정확도는 놀랍게도 낮다. Andrew 등¹¹의 1996년 보고에 따르면, 식물상태를 주소로 의뢰된 40명의 환자를 분석한 결과 17명에서 눈 주시나 버튼

으로 의사소통이 가능하여 43%에서 식물상태로 오진되었음을 보였는데, 오진된 환자들은 대부분 심한 시각장애를 가지고 있었다. Schnakers 등¹²의 2009년 연구에서도 이러한 상황은 크게 변하지 않아, 103명의 환자를 전향적으로 추적하며 JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)를 사용하여 평가하였을 때 임상적으로 식물상태가 진단된 44명의 환자 중 18명(41%)이 식물상태가 아닌 최소의식상태로 판단되었다.¹²

장기 의식장애는 환자의 행동 반응에 기반하여 진단한다. 그러나 동반된 신경학적 결손들이 정확한 진단에 혼돈을 일으키는 경우가 흔하고 반복적인 자세한 진찰로만 발견할 수 있는 미세한 의식의 징후들을 쉽게 놓치기도 한다. 다양한 신경계 혼돈 인자들을 폭넓게 고려하고 체계적으로 평가하기 위해서는 표준화신경행동평가(standardized neurobehavioral assessment) 도구를 사용하는 것이 도움이 된다.¹³ AAN의 2018년 지침에서도 장기 의식장애 진단의 정확도를 높이기 위하여 타당성과 신뢰성 있는 표준화신경행동평가를 사용할 것을 권고하였다(권고수준 B).⁷ American Congress of Rehabilitation Medicine은 표준화신경행동평가 도구에 대한 체계적 고찰을 통하여 CRS-R¹⁴이 내용의 타당성에서 가장 우수한 도구로, 그 외 Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique (SMART),¹⁵ Sensory Stimulation Assessment Measure (SSAM),¹⁶ Western Neuro Sensory Stimulation Protocol (WNSSP),¹⁷ Wessex Head Injury Matrix (WHIM),¹⁸ Disorders of Consciousness Scale¹⁹을 임상에서 사용할 수 있는 도구로 권고하였다.²⁰

CRS-R은 청각, 시각, 운동, 입운동/언어, 의사소통, 각성의 6가지 세부 척도로 구성되어 있고 총점 범위는 0점에서부터 23점까지이며 타당화된 한국어판을 사용할 수 있다(Table).^{14,21,22} 이들 세부 척도는 의식 회복의 미세한 징후들을 확인할 수 있도록 구성되어 있으며, 특히 식물상태와 최소의식상태를 감별하는데 유용하다.¹³ 각 항목들에 대한 구체적인 평가 방법이 제공되고 있고, 특히 반응의 일관성 혹은 재현성을 평가할 수 있도록 청각 세부 척도의 명령에 따른 운동(movement to command) 항목에서는 기준 관찰과 4회의 시도 절차가 구체적으로 제시되어 있다(CRS-R 도구를 사용하기 전 시행 및 채점 지침을 세심히 숙지할 필요가 있다).²³ CRS-R을 포함한 표준화신경행동평가는 주기적으로 시행되어야 하며, 시행 전 각성을 촉진하기 위한 조치를 취하고, 평가 중에도 각성의 저하가 보이면 이러한 조치를 반복하여 취해야 한다.^{7,23}

뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)이나 전산화단층촬영(computed tomography, CT)과 같은 구조영상검사는 의식장애의 평가에서 뇌손상의 종류와 위치, 범위를 확인하기 위하여 좋은 도구이나 혼수나 식물상태와 최소의식상태 혹은 잠금증

후군을 감별하는 데에는 효용성이 매우 제한적이다. 다만 뇌손상의 범위 혹은 시간에 따른 병변이나 위축의 변화 추이 등이 예후 예측에 대한 정보를 줄 수 있다. 한 연구에 따르면 외상식물상태 환자 80명을 대상으로 시행한 MRI에서 뇌량(corpus callosum)이나 등기쪽 상부 뇌간(dorsolateral upper brainstem), 대뇌부챗살(corona radiata)에 병변이 있을 경우 1년 후 식물상태로 남을 확률이 높았다.²⁴ 구조영상 중 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI)은 물분자의 확산의 비등방성을 측정하여 백질 경로들의 구조적 온전함을 정량적으로 살펴볼 수 있는 기법이다. 정량적 백질 경로 지표들은 예후 예측이나 식물상태로부터 최소의식상태를 감별하는데 환자군 단위에서는 의미 있는 연관성을 보였으나,²⁵⁻²⁸ 개개 환자에게 임상적으로 적용하기에는 아직 부족하다.

기능영상은 뇌의 대사활성이나 혈류 등 구조영상보다 좀 더 도

Table. Korean version of JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)

청각기능척도
4 — 명령에 대한 일관된 운동반응 ^a
3 — 명령에 대한 재현성 있는 운동반응 ^a
2 — 소리의 위치 추적
1 — 청각적 놀람 반응
0 — 반응 없음
시각기능척도
5 — 물체 인지 ^a
4 — 물체 위치 파악-물체 방향으로 손을 뻗기 ^a
3 — 시선 추적 ^a
2 — 시선 고정 ^a
1 — 시각적 놀람 반응
0 — 반응 없음
운동기능척도
6 — 물체를 기능적으로 사용함 ^b
5 — 자동적 운동반응 ^a
4 — 손으로 물체 다루기 ^a
3 — 통증 자극의 위치 추적 ^a
2 — 굴곡 회피 반응
1 — 비정상 자세 취하기
0 — 반응 없음/이완 상태
구강운동/언어기능척도
3 — 명료한 언어구사 ^a
2 — 발성/구강 운동
1 — 구강의 반사적 운동
0 — 반응 없음
의사소통척도
2 — 기능적(정확함) ^b
1 — 비기능적(의도적임) ^a
0 — 반응 없음
각성척도
3 — 집중함
2 — 자극 없이 눈 뜨기
1 — 자극 시 눈 뜨기
0 — 각성시킬 수 없음

Adapted from reference 22.

^a최소의식상태에 해당함; ^b최소의식상태에서 벗어남을 의미함.

움이 되는 정보를 제공한다. 양성자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 연구에 따르면 장기 의식장애 환자에서 뚜렷한 대사저하를 보이며, 특히 양측 전두두정피질(frontoparietal cortex)에서 대사저하가 두드러지고, 이 영역의 대사 회복이 의식 회복과의 연관성을 보였다.²⁹⁻³¹ 휴지기(resting-state)의 기능자기공명영상(functional MRI, fMRI) 분야에서는 기본상태신경망(default mode network)을 이용한 연구가 비교적 많이 이루어졌다. 기본상태신경망의 활성이 의식의 정도와 연관성을 가져 환자군 단위에서 식물상태와 최소의식상태 간의 차이를 보인다.³²⁻³⁴ fMRI는 여러 자극에 대한 반응 평가가 용이하다는 장점이 있다. 의식장애 환자에게 어떠한 지시를 하고, 이를 환자가 수행하는 상상을 함에 따라 특정 심상(mental imagery)과 연관된 뇌부위에서 활성이 증가한다면 환자가 지시를 수행하고 있음을 확인할 수 있다.³⁵⁻⁴⁰ 이러한 활성 패러다임(active paradigm) fMRI 기법이 기존의 신경행동평가를 통하여 확인되지 않던 의식적인식(conscious awareness)의 징후를 찾아내는 두드러지는 성과를 보이기는 하였으나 연구 대상자가 지시 수행 행동을 보였으나 fMRI에서 반응이 나타나지 않는 등의 불완전성으로 인하여 현재로서는 통상적인 검사로 사용되기 곤란하다.⁴¹

뇌파(electroencephalography, EEG)는 의식장애의 급성기에 뇌전증 활동(epileptic activity)을 확인하고 예후를 확인하는데 도움을 주지만 장기 의식장애에서는 비특이적인 전반적 서파가 주를 이루어 통상적으로 단시간 기록된 뇌파의 시각적 분석은 식물상태와 최소의식상태를 감별하거나 예후를 판단하기에 비교적 유용성이 낮다. 그러나 눈 감고 뜨기와 소리 자극, 광 자극 모두에서 뇌파 반응성을 보이는 경우에는 최소의식상태 진단에 높은 특이도와 낮은 민감도를 보이며, 세 가지 중 한 가지에서만 반응성을 보이는 경우는 높은 민감도를 보이지만 특이도가 낮다.⁴² 장기 뇌파(long-term EEG)를 이용한 연구에 따르면 식물상태에서는 수면과 각성의 행동 양상이 보인다 하더라도 뇌파에서는 수면-각성 패턴이 관찰되지 않는 반면 최소의식상태 환자에서는 행동상의 수면-각성 패턴에 따라 어느 정도의 뇌파 변화가 동반되며, 특히 행동상의 수면시에 랩(rapid eye movement, REM) 수면과 비램수면 간의 전환 주기가 관찰된다.^{43,44}

뇌파를 활용한 다른 전기생리학적 기법으로 유발전위(evoked potential, EP)가 있다. 유발전위는 외인성(exogenous)과 내인성(endogenous)으로 나눌 수 있는데, 전자는 감각이나 운동 자극에 대한 신경계의 전기 반응으로 통상 유발전위라 부르며, 후자는 자극 이후나 운동 이전에 이루어지는 인지 과정에 의하여 나타나는 전기 활동으로 통상 사건관련전위(event-related potential, ERP)라

한다. 심폐소생 이후 혼수 환자에서 정중신경(median nerve)을 자극할 때 두정부에서 기록되는 전위 변화인 체성감각유발전위(somatosensory EP)의 소실은 불량한 예후(사망, 장기 의식장애 혹은 지속적인 간호를 요하는 심각한 장애)를 시사하는 소견이다. 저산소성 식물상태 환자 43명을 대상으로 한 연구에 따르면 체성감각유발전위의 보존이 의식 회복의 유의한 예측인자이다(odd ratio [OR] 17.9, 95% confidence interval [CI] 1.4-6,511.4).⁴⁵ 사건 관련전위 중 P300은 주로 오드볼 패러다임(oddball paradigm)에 의하여 유발되는데, 오드볼 패러다임이란 반복되는 흔한 자극 사이에 불규칙하게 흔치 않은 자극을 제시하는 것으로, P300은 의사결정 과정과 연관된 전위라 알려져 있다. 외상식물상태 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 P300의 형성은 의식 회복을 예측한다(OR 34.3, 95% CI 2.6-5.7).⁴⁶ 특히 이 연구에서의 오드볼 패러다임은 흔한 자극으로 ‘삐’ 소리를 제시하고, 흔치 않은 자극으로 환자의 이름을 부르는 음성을 제시하였는데, 이와 같은 자연스럽게 친밀한 자극이 P300 신호를 증강시키고 좀 더 높은 예측력을 보인다.^{47,48} 외상성과 비외상성이 혼합된 장기 의식장애 환자들을 대상으로 한 연구에 따르면 오드볼 패러다임에 의하여 유발된 부정합 음성도(mismatch negativity, P300보다 좀 더 빠른 자극 후 150-250 ms 사이에 나타나는 전위)의 존재가 의식상태의 호전을 예측하였다.⁴⁹

새로운 구조영상 기법이나 기능영상, 전기생리검사들을 이용한 최소의식상태와 식물상태의 감별 그리고 장기 의식장애 환자의 예후 예측에 대한 연구들이 다양하게 이루어지고 있기는 하나 이 기법들 대부분이 임상 현장에서 일상적으로 사용하기에는 아직 한계가 있다. AAN는 2018년 지침에서 반복적인 신경행동평가에도 불구하고 의식적인식의 근거에 대한 모호함이 지속될 경우 기능영상이나 전기생리검사를 활용한 평가를 사용해 볼 수 있다고 권고하고 있으나 권고수준은 C로 낮다(권고수준 C는 도움이 될 수도, 되지 않을 수도 있음을 의미한다).^{7,50} 이러한 환자에서 만약 기능영상이나 전기생리검사가 의식적인식의 보존을 시사할 경우에는 좀 더 자주 신경행동평가를 시행하여 인식의 회복의 징후를 찾으면서 재활 치료의 강도를 낮추는 결정을 뒤로 미룰 것을 권고하였다(권고수준 C).⁷

전술한 바와 같이 최소의식상태는 의식이 회복되어 가는 과도기적 단계이며 식물상태보다 예후가 양호하여 좀 더 적극적인 재활 치료를 요한다. AAN의 2018년 체계적 문헌고찰에서도 이 점이 확인되는데, 이에 따르면 외상성과 혼합성 병인의 장기 의식장애에서 식물상태 대비 최소의식상태가 심각한 장애보다 나은 임상 결과와 회복과 연관된다.⁵¹ 또한 외상성 병인이 비외상성 병인에 비하여 좋은 예후를 보여, 외상식물상태 환자에서 발병 6개월 시점에

서 의식 회복의 누적 비율은 67% (58-76%)인 반면 비외상식물상태 환자에서는 17% (5-30%)로 보고되었다. 예후 예측인자를 고려함에 있어서도 외상성과 비외상성을 구분하는 것이 바람직하다. 외상성 장기 의식장애에서 나온 예후와 연관되는 인자들 중 중등도 이상의 신뢰도를 보이는 것으로는 fMRI에서 익숙한 목소리가 환자의 이름을 부를 때 유발되는 연합청각피질의 활성화, 사건관련전위에서 P300, 뇌파의 반응성이다. 비외상 장기 의식장애에서는 체성감각유발전위의 형성이 나온 예후와 연관된 예측인자로서 중등도 이상의 신뢰도를 보였다. 외상성과 비외상성 환자들이 혼합된 연구들에서는 뇌파의 비선형 분석으로 도출한 approximate entropy value가 0.8 이상인 경우와 사건관련전위에서 부정합 음성도의 존재가 나온 예후와 연관된 예측인자이다.⁵¹

3. 의식장애의 치료

의식장애 환자의 치료의 주된 목표는 의식 회복을 촉진하는 것과 합병증을 예방하는 것이다. 의식 회복의 촉진을 위하여 다양한 약물, 신경 조절, 재활 치료 등이 시도되고 있으나 아직 유용성에 대한 근거는 불충분하다. 약물 치료로는 아만타딘(amantadine), 브로모크립틴(bromocriptine), 레보도파(levodopa), 메틸페니데이트(methylphenidate), 모다피닐(modafinil), 졸피렘(zolpidem) 등이 시도되고 있는데 이 중 비교적 충분한 환자들을 대상으로 한 전향적 임상시험이 이루어진 약물은 아만타딘과 졸피렘 두 가지이다.

아만타딘은 도파민 효현제이자 N-메틸-D-아스파르테이트(N-methyl-D-aspartate, NMDA) 길항제이다. Giacino 등⁵²은 184명의 외상식물상태와 외상최소의식상태 환자들을 대상으로 시행한 위약 대조군 연구에서 외상 후 4-16주의 환자에게 하루 200-400 mg의 아만타딘 혹은 위약을 4주간 투여하였는데, 아만타딘을 투여받은 군에서 유의하게 빠른 회복을 보였고, 4주 간의 연구약 투여 이후 2주간 약효 세척 기간 동안 아만타딘 투여군에서 뚜렷한 회복 속도의 감소를 보였다. 이러한 결과를 바탕으로 AAN의 2018년 지침에서는 외상 후 4-16주 사이의 외상식물상태나 최소의식상태 환자에게 의학적 금기나 위험성이 없다면 아만타딘 100-200 mg을 하루 2회 투여할 것을 권고하고 있다(권고수준 B).⁷

졸피렘은 GABA_A 수용체와의 복합적 상호작용을 통하여 진정수면 작용을 하는 중추신경계 억제제이다. 그러나 졸피렘이 역설적으로 장기 의식장애 환자에게 일시적인 각성을 유발한 증례들이 보고되어 화제가 되었다.⁵³ 그러나 비교적 큰 규모의 이중맹검 위약 대조 연구에 따르면 84명의 대상자 중 오직 4명(4.8%)만이 치료에 분명한 반응을 보였다.⁵⁴ 여기서 분명한 반응이란 전형적으로 1-2시간 동안

움직임이나 사회적 상호작용, 지시 수행, 의사소통의 시도, 기능적 사물 사용이 증가하는 것이었다. 현재까지의 연구들에 따르면 졸피렘에 의한 의식 회복은 수시간 이내로 일시적이고 주로 손상 수개월이 지난 만성기에서 효과가 관찰되며, 이러한 효과가 나타나는 환자는 소수이며 이를 예측할 만한 인자는 불분명하다.⁵³

장기 의식장애 환자의 의식 회복을 위한 신경조절요법으로는 뇌 심부자극술(deep brain stimulation, DBS), 척수자극술(spinal cord stimulation)과 같은 침습적 방법과 반복경두개자극술(repulsive transcranial magnetic stimulation), 경두개직류자극술(transcranial direct-current stimulation)과 같은 비침습적 방법들이 시도되고 있다. 그러나 신경조절요법의 효과는 아직 불충분하고 뚜렷한 행동적 호전은 드물며, 대부분의 연구들이 적은 대상자 수나 연구 설계상의 문제를 안고 있어 현재로서는 좀 더 다양한 시도와 충분한 검증이 필요하다.⁵⁵

결론

영구적식물상태라는 용어를 배척하는 2018년 AAN의 지침이 시사하듯 과거 생각하였던 것보다 더 많은 환자들이 장기 의식장애에서의 회복을 보이고 있다. 그러나 아직 의식의 회복을 촉진할 수 있는 치료법은 제한적이며, 특히 비의상 장기 의식장애에서는 더욱 그러하다. 더불어 잘못된 장기 의식장애의 진단으로 인하여 적절한 치료의 기회를 잃을 위험도 존재한다. 따라서 뇌손상을 다루는 임상자들은 장기 의식장애의 체계적 진단법에 익숙하여야 하며, 장기 의식장애 환자에게 시도해볼 수 있는 검사나 치료 기법의 효용성과 한계를 이해하여야 한다. 장기 의식장애의 진단과 예후 예측 및 치료에 대한 더 많은 연구를 통하여 장기 의식장애 환자의 진료뿐 아니라 인간의 의식에 대한 이해를 높일 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Posner JB, Plum F. *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2007;5-6.
2. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;299:734-737.
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
4. Bayne T, Hohwy J, Owen AM. Reforming the taxonomy in disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2017;82:866-872.
5. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: assessment and management of patients in the persistent vegetative state (summary statement). *Neurology* 1995;45:1015-1018.
6. Giacino JT, Kalmar K. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:166-174.
7. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology* 2018;91:450-460.
8. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, Leon-Carrion J, Sannita WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68.
9. Bruno MA, Vanhauwenhuysse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011;258:1373-1384.
10. Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol* 1979;221:77-91.
11. Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996;313:13-16.
12. Schnakers C, Vanhauwenhuysse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neuro-behavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;9:35.
13. Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, Laureys S. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res* 2005; 150:397-413.
14. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK coma recovery scale-revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:2020-2029.
15. Gill-Thwaites H, Munday R. The Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique (SMART): a valid and reliable assessment for vegetative state and minimally conscious state patients. *Brain Inj* 2004;18:1255-1269.
16. Rader MA, Ellis DW. The Sensory Stimulation Assessment Measure (SSAM): a tool for early evaluation of severely brain-injured patients. *Brain Inj* 1994;8:309-321.
17. Ansell BJ, Keenan JE. The Western neuro sensory stimulation profile: a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:104-108.
18. Shiel A, Horn SA, Wilson BA, Watson MJ, Campbell MJ, McLellan DL. The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin Rehabil* 2000;14:408-416.
19. Pape TL, Heinemann AW, Kelly JP, Hurder AG, Lundgren S. A measure of neurobehavioral functioning after coma. Part I: theory, reliability, and validity of disorders of consciousness scale. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:1-17.
20. Seel RT, Sherer M, Whyte J, Katz DI, Giacino JT, Rosenbaum AM, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795-1813.
21. Han HJ, Kim EJ, Lee HJ, Pyun SB, Joa KL, Jung HY. Validation of Korean version of Coma Recovery Scale-Revised (K-CRSR). *Ann Rehabil Med* 2018;42:536-541.

22. Kim EJ. *A reliability and validity study on Korean version of coma recovery scale-revised (K-CRSR)*. Incheon: Inha University, 2016.
23. The Center for Outcome Measurement in Brain Injury. Introduction to the JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). [online] 2006 [cited 2019 Jul 6]. Available from: URL:<http://www.tbims.org/combi/crs>.
24. Goodwin L. Use of MRI in prediction of recovery from persistent vegetative state. *J Insur Med* 1998;30:113-114.
25. Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, Stevens RD, Sanchez P, Tollard E, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology* 2012;117:1300-1310.
26. Luyt CE, Galanaud D, Perlberg V, Vanhauzenhuyse A, Stevens RD, Gupta R, et al. Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest: a bicentric pilot study. *Anesthesiology* 2012;117:1311-1321.
27. Abe H, Shimoji K, Nagamine Y, Fujiwara S, Izumi SI. Predictors of recovery from traumatic brain injury-induced prolonged consciousness disorder. *Neural Plast* 2017;2017:9358092.
28. Zheng ZS, Reggente N, Lutkenhoff E, Owen AM, Monti MM. Disentangling disorders of consciousness: insights from diffusion tensor imaging and machine learning. *Hum Brain Mapp* 2017;38:431-443.
29. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage* 1999;9:377-382.
30. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:121.
31. Thibaut A, Bruno MA, Chatelle C, Gosseries O, Vanhauzenhuyse A, Demertzi A, et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehabil Med* 2012;44:487-494.
32. Vanhauzenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010;133:161-171.
33. Soddu A, Vanhauzenhuyse A, Demertzi A, Bruno MA, Tshibanda L, Di H, et al. Resting state activity in patients with disorders of consciousness. *Funct Neurol* 2011;26:37-43.
34. Soddu A, Vanhauzenhuyse A, Bahri MA, Bruno MA, Boly M, Demertzi A, et al. Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp* 2012;33:778-796.
35. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
36. Boly M, Coleman MR, Davis MH, Hampshire A, Bor D, Moonen G, et al. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage* 2007;36:979-992.
37. Monti MM, Vanhauzenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010;362:579-589.
38. Bardin JC, Fins JJ, Katz DI, Hersh J, Heier LA, Tabelow K, et al. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain* 2011;134:769-782.
39. Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V. Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Front Hum Neurosci* 2011;5:5.
40. Monti MM, Pickard JD, Owen AM. Visual cognition in disorders of consciousness: from V1 to top-down attention. *Hum Brain Mapp* 2013;34:1245-1253.
41. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014;10:99-114.
42. Estraneo A, Loreto V, Guarino I, Boemia V, Paone G, Moretta P, et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2379-2385.
43. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, Riedner B, Gosseries O, Schnakers C, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain* 2011;134:2222-2232.
44. Cologan V, Drouot X, Parapatics S, Delorme A, Gruber G, Moonen G, et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma* 2013;30:339-346.
45. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Cozzolino A, Saltalamacchia A, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology* 2013;80:464-470.
46. Cavinato M, Frea U, Ori C, Zorzi M, Tonin P, Piccione F, et al. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state. *Brain Inj* 2009;23:973-980.
47. Qin P, Di H, Yan X, Yu S, Yu D, Laureys S, et al. Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness. *Neurosci Lett* 2008;448:24-28.
48. Vanhauzenhuyse A, Laureys S, Perrin F. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocrit Care* 2008;8:262-270.
49. Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, Schmalohr D, Schneck M, Semmler A, et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2441-2453.
50. Edlund W, Gronseth G, So Y, Franklin G. *Clinical practice guideline process manual*. St Paul (MN): American Academy of Neurology, 2004;1-57.
51. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Comprehensive systematic review update summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology* 2018;91:461-470.
52. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819-826.
53. Sutton JA, Clauss RP. A review of the evidence of zolpidem efficacy in neurological disability after brain damage due to stroke, trauma and hypoxia: a justification of further clinical trials. *Brain Inj* 2017;31:1019-1027.
54. Whyte J, Rajan R, Rosenbaum A, Katz D, Kalmar K, Seel R, et al. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:101-113.
55. Xia X, Yang Y, Guo Y, Bai Y, Dang Y, Xu R, et al. Current status of neuromodulatory therapies for disorders of consciousness. *Neurosci Bull* 2018;34:615-625.