

조현병 환자에서 항정신병약물 유지치료 시 치료결과에 대한 연구

국립정신건강센터 정신건강과,¹ 가톨릭대학교 서울성모병원 정신건강과,²

국립정신건강센터 임상심리과,³ 삼성서울병원 임상연구센터⁴

배하현¹ · 나의현² · 윤해주³ · 박은경⁴ · 이종일¹

A Study on Discontinuation Rate on Maintenance Treatment of Antipsychotic Agents in Schizophrenic Patients

Ha Hyun Bae, MD¹, Eui Hyeon NA, MD², Hai Joo Yoon, MA³, Eun Kyung Park, RN⁴ and Jong-Il Lee, M.D., PhD¹

¹Department of Psychiatry, National Center for Mental Health, Seoul,

²Department of Psychiatry, The Catholic Of Korea Seoul ST, Mary's Hospital, Seoul,

³Department of Clinical Psychology, National Center for Mental Health, Seoul,

⁴Department of Clinical Trial Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Objectives : Relapse prevention is a major therapeutic goal in the treatment of schizophrenia. However, many patients experience multiple functional impairments and treatment resistance due to recurrence. This study was designed to investigate the follow-up of patients with using antipsychotic drugs and to compare the total treatment failure rate, withdrawal reasons, and duration period of antipsychotic drugs.

Methods : The subjects were 1963 patients who taking antipsychotic drugs under the diagnosis of schizophrenia. We selected 1836 patients using 10 antipsychotic drugs according to frequency of using. The rate of total treatment failure of them was divided into 6-month, 1-year, 2-year, 3-year, and 5-year according to the time of drug withdrawal. We compared the total treatment failure rate at 1 and 3-year between 10 antipsychotic drugs.

Results : The total treatment failure rate of clozapine was lowest compared with the other 9 antipsychotic drugs in all the surveyed periods. When evaluating actual number of subjects, olanzapine, sulpiride, risperidone, aripiprazole, amisulpride, and haloperidol were lower significantly compared with ziprasidone at 1-year in the total treatment failure rate, but there was no significant difference between them except clozapine at 3-year. The results of the analysis based on the number of prescriptions showed that the total treatment failure rate of the atypical antipsychotic drug was lower than that of the typical antipsychotic drug at 1-year, but the difference was decreased over time except quetiapine and ziprasidone.

Conclusion : In conclusion, although there is some controversy about which drug to prescribe to the patient, the clinician needs a proper prescription considering various factors such as efficacy, side effects, price, and formulations of each drug. (Korean J Schizophr Res 2017;20:69-76)

Key Words : Schizophrenia · Antipsychotic drugs · Total treatment failure.

서론

조현병 치료에서 항정신약물의 주요 역할은 급성 양성증상의 조절과 유지치료 시기에서 재발방지이다.¹⁾ 조현병 환자는

병식부족, 비순응, 그리고 효과부족 등의 이유로 약물을 중단하며, 임상 의사 또한 약물의 효능이나 부작용 등 여러 이유 때문에 항정신약물을 교체한다. 따라서 항정신약물은 종류에 따라 효과가 다르기 때문에 최종적인 임상적 결과는 약물에 따라 다를 수 있다.

조현병 환자가 약물을 복용하지 않을 시 1년 내에 50% 이상이 재발을 한다고 한다.²⁾ 최소한 1년 동안 항정신병약물로 안정된 조현병 환자 53명을 대상으로 실시한 또 다른 연구³⁾에서 약물을 중단했을 때 78%가 1년내에 재발하였고, 98%가 2년 내에 재발하였다고 보고하였다. 조현병 환자 566명을 대상으

Received: March 27, 2017 / Revised: September 26, 2017

Accepted: October 23, 2017

Address for correspondence: Jong-Il Lee, Department of Psychiatry, National Center for Mental Health, 127 Youngmasan-ro Gwangjin-gu, Seoul 04933, Korea

Tel: 02-2204-0120, Fax: 02-2204-0385

E-mail: lji7542@naver.com

본 연구는 Janssen Korea Ltd. 지원을 받아 수행된 연구임.

로 진행한 28주간의 비교연구에서 치료중단율(all-cause discontinuation)은 olanzapine군 42.7%, aripiprazole군 50.2%로 서로 유의한 차이가 없었다. 그러나 효과부족으로 인한 중단은 olanzapine군이 유의하게 적었다.⁴⁾ 444명의 조현병 환자가 참여한 연구에서 olanzapine과 risperidone이 quetiapine과 ziprasidone 항정신약물보다 중단하는 시점까지의 시간이 길었다. 그러나 약물을 부작용으로 중단하는 경우 집단 간 유의한 차이는 없었다.⁵⁾ 조현병에서 15개의 항정신약물을 비교한 메타 연구⁶⁾에서 총치료실패율(total treatment failure)은 amisulpride, olanzapine, clozapine, paliperidone, risperidone 등이 다른 약제보다 적었다. Haloperidol은 quetiapine과 aripiprazole 보다 좋지 않았다. EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial) 연구⁷⁾에서 12개월 동안의 약물중단율은 haloperidol 72%, amisulpride 40%, olanzapine 33%, quetiapine 53%로 비전형항정신약물이 haloperidol과 같은 일차성 약제에 비해 비율이 낮았다. 그러나 증상 조절 면에서는 모든 약이 비슷했다.

조현병 환자에게 어떤 약물을 사용하는 것이 가장 좋은 것인가에 대해서는 논란의 여지가 있는데, 그 이유는 효능, 순응도, 부작용, 가격 등 고려해야 할 요소가 너무 많기 때문이다. 부작용은 약물중단의 주요한 원인이며, 약물치료 시 2주일 내에 불안과 우울증상의 악화, 그리고 좌불안석(akathisia)의 발생은 약물교체의 강력한 원인이 된다고 한다.⁸⁾ 정신병을 가진 환자들은 치료에 대한 비순응이 다른 질환에 비해 높다고 하며,⁹⁾ 조현병과 조현병동장애 환자의 50% 정도가 처방받은 약의 70% 이하를 복용한다고 한다.¹⁰⁾ 또한 조현병 환자의 낮은 예후와 사회적 기능의 저하와는 일관성 있는 연관관계를 보인다.¹¹⁾

재발방지는 조현병 치료의 중요한 치료목표 중 하나이나 많은 환자들은 반복되는 재발로 인하여 일상생활에 필요한 많은 기능의 저하와 치료저항성을 가중시킨다. 또한 비전형적 항정신병약물의 개발이 조현병 치료에 많은 영향을 주었지만 그 결과 또한 긍정적인 것만은 아니다. 이 연구는 기존의 국내 연구에서는 전형적 항정신병약물과 비전형적 항정신병 약물을 비교하는 선행 연구가 많지 않아 국내 항정신약물을 사용하는 조현병 환자의 경과를 조사함으로써 여러 약물의 사용 지속 기간과 중단 이유 등을 비교 조사하고자 계획하였다.

연구대상과 방법

연구대상

연구대상은 미국정신의학회 정신질환 진단편람 4판(이하

DSM-IV)¹²⁾에 의해 조현병 진단을 받고 국립정신건강센터(구, 국립서울병원)에서 2002년부터 2011년까지 입원 혹은 외래 치료를 통해 항정신병약물을 복용하는 환자를 대상으로 하였다. 총 1963명이 연구의 조사대상으로 선정되었다. 조현병 이외의 다른 일차적 정신과 진단이 있는 경우 연구에서 제외하였다. 이 연구는 국립서울병원 IRB (Institutional Research Board) 승인을 받았고, 후향적 연구로 연구대상자로부터 연구 참여에 대한 동의는 받지 않았다.

연구 방법

대상자들의 의무기록을 통해 성별, 나이, 교육수준 등 인구학적 특성, 복용하는 항정신약물의 종류, 약물의 사용시점을 기준으로 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년이내로 나누어 기간별 약물 사용 중단율을 조사하였다. 약물사용 중단율은 어떠한 이유로든지 사용을 중단하는 총치료실패율(total discontinuation rate)로 조사하였다. 또한 약물사용 대상자 빈도순으로 10개의 항정신약물을 선정하여 1년과 3년이내 총 치료실패율을 상호 비교하였다. 10개의 항정신약물은 olanzapine (이하 OLA), risperidone (이하 RIS), quetiapine (이하 QUE), aripiprazole (이하 ABI), amisulpride (이하 AMI), clozapine (이하 CLO), ziprasidone (이하 ZIP), haloperidol (이하 HAL), chlorpromazine (이하 CPZ), sulpiride (이하 SUL)로 정하였다. 또한 약물별 지속적으로 복용한

사용기간을 조사하였다. 대상자가 연구기간동안 사용하던 약물을 중단 후 새로운 항정신약물을 복용하는 경우 trial 별로 추가를 하여 총 대상자로 합쳐서 총 치료실패율을 조사하였다. 항정신병약물 병용치료 하는 경우는 일차대상자 1836명 중 94명이었고, 총 trial 5057명 중 1878명이었다. 병용치료 중인 경우 대상자의 주요 항정신병약물 한 개를 선정하여 비교분석하였다. 항정신병약물 중단사유는 효과부족, 부작용, 순응도 불량, 그리고 신체질병, 환자의 경제사정, 임상연구 참여, 타원전원, 추적치료 중단, 약품품질, 미상 등을 기타로 분류하여 조사하였고 충분한 증상 호전에 의한 약물 투여 중단의 치료 결정은 고려되지 못했다.

통계 분석

분석방법에서 대상자들의 기본비교에서 연속변인에 대해서는 평균과 표준편차로 표시하였고 Chi-Square 분석을 이용하여 약물 집단 간 비교 분석을 실시하였다. 통계분석은 SPSS 14.0 version으로 이루어졌으며, 통계적 유의수준은 p value < .05로 검증하였다.

결 과

사회인구학적 특징

연구에 등록된 대상자는 총 1963명이었고, 평균 나이는 42.60 ± 10.959 세였고, 성별비율은 남자 990명(50.4%), 여성 973명(49.6%)명이었다. 평균 교육연수는 11.83 ± 3.101 년이었다. 직업 분포는 무직인 대상자가 1490명(75.9%)으로 가장 높게 나타났다. 항정신병약물을 처음 사용하는 환자 수는 553명(28.2%)이었다. 연구대상자들의 항정신병약물 첫 복용 평균 나이는 30.07 ± 11.10 세였다(표 1).

항정신병약물 빈도수

항정신병약물에 따른 빈도는 일차대상자인 1963명을 대상으로

Table 1. Sociodemographic characteristics

Variable	N=1963
Age (years)	42.60 ± 10.959
Sex	
Male	990 (50.4%)
Female	973 (49.6%)
Education (years)	11.83 ± 3.101
Occupation	
Part-time	125 (6.4%)
Full-time	145 (7.4%)
Student	28 (1.4%)
Homemaker	175 (8.9%)
Unemployed	1490 (75.9%)
치료 여부	
Antipsychotic naive	553 (28.2%)
Ex-affected Antipsychotic	1410 (71.8%)
첫 복용나이	30.07 ± 11.098

로 비교하였을 때 RSP 732명, HAL 508명, OLA 180명, SUL 119명, CLO 61명, QUE 55명, CPZ 54명, ABI 51명, AMI 48명, ZIP 28명, 기타 127명이었다(표 2). 약물사용 건수를 기준으로 총 횟수는 5533건이었으며, 항정신병약물 종류별 빈도수는 RIS 1842명, HAL 945명, OLA 708명, SUL 422명, CLO 277명, ABI 250명, QUE 227명, AMI 181명, CPZ 121명, ZIP 84명, 기타 476명 순이었다(표 3).

기간별 항정신병약물 총치료실패율과 중단이유

일차대상자 1963명 중 10종류의 항정신병약물을 사용한 1,836명을 대상으로 어떤 이유에서든지 중단되는 총치료실패율을 기간별로 분류한 결과 6개월 이내에서는 CLO군이 11.5%로 가장 낮았고, QUE (43.6%), OLA (45.6%), SUL (46.2%), RIS (49.5%), HAL (51.6%), ABI (52.9%), AMI (56.3%), CPZ (57.4%), ZIP (78.6%) 순으로 높았다. 1년 이내의 총치료실패율에서는 CLO (18.1%), SUL (60.5%), ABI (60.7%), AMI (62.6%), RIS (63.7%), OLA (64.0%), HAL (65.2%), QUE (65.4%), CPZ (66.7%), ZIP (89.3%) 순으로 높았다. 3년 시점에서는 총치료실패율이 CLO (37.8%), SUL (83.2%), CPZ (83.4%), HAL (83.7%), ABI (84.2%), RIS (85.6%), OLA (87.4%), AMI (89.7%), QUE (92.7%), ZIP (96.5%) 순으로 높았다(표 2). 10개 항정신약물 사용 건수 5,057명을 기준으로 평가한 총치료실패율은 6개월 시점에서는 CLO군이 21.6%로 가장 낮았고, OLA (41.3%), SUL (44.0%), RIS (44.3%), AMI (44.8%), ABI (45.6%), QUE (47.8%), HAL (52.3%), CPZ (52.5%), ZIP (65.5%) 순이었다. 1년 시점에서는 CLO (31.7%), ABI (59.2%), OLA (59.8%), RIS & SUL (60.5%), AMI (60.8%), HAL (67.3%), QUE (68.6%), CPZ (70.5%), ZIP (81.0%) 순이었다. 3년 시점에서는 CLO

Table 2. Discontinuation rate according to period and reasons of discontinuation on 10 antipsychotics of trial 1 (N=1836)

Antipsychotic agent (N)	Discontinuation rate					Reasons of discontinuation			
	Within 6 month	Within 1 year	Within 2 years	Within 3 years	Within 5 years	Lack of efficacy	Adverse event	Poor adherence	Others
OLA (180)	45.6%	64.0%	80.7%	87.4%	94.6%	29 (17.1%)	36 (21.2%)	58 (34.1%)	47 (27.6%)
RIS (732)	49.5%	63.7%	79.7%	85.6%	92.8%	156 (23.0%)	139 (20.5%)	183 (26.9%)	201 (29.6%)
QUE (55)	43.6%	65.4%	83.6%	92.7%	98.2%	22 (40.7%)	5 (9.3%)	13 (24.1%)	14 (25.9%)
ABI (51)	52.9%	60.7%	76.4%	84.2%	96.1%	17 (35.7%)	5 (10.2%)	12 (24.5%)	15 (30.6%)
AMI (48)	56.3%	62.6%	79.3%	89.7%	95.8%	19 (41.3%)	8 (17.4%)	8 (17.4%)	11 (23.9%)
ZIP (28)	78.6%	89.3%	92.9%	96.5%	100%	13 (45.9%)	5 (17.9%)	2 (5.6%)	8 (30.6%)
CLO (61)	11.5%	18.1%	29.6%	37.8%	52.5%	4 (12.5%)	15 (46.9%)	8 (25.0%)	5 (15.6%)
HAL (508)	51.6%	65.2%	76.2%	83.7%	90.0%	95 (20.8%)	127 (27.8%)	126 (27.6%)	109 (23.8%)
CPZ (54)	57.4%	66.7%	77.8%	83.4%	88.9%	16 (33.3%)	10 (20.9%)	12 (25.9%)	10 (20.9%)
SUL (119)	46.2%	60.5%	77.3%	83.2%	89.1%	30 (28.3%)	15 (14.2%)	40 (37.7%)	21 (19.8%)

OLA : olanzapine, RIS : risperidone, QUE : quetiapine, ABI : aripiprazole, AMI : amisupride, ZIP : ziprasidone, CLO : clozapine, HAL : haloperidol, CPZ : chlorpromazine, SUL : sulpiride

Table 3. Discontinuation rate according to period and reasons of discontinuation on 10 antipsychotic of total trials (N=5057)

Antipsychotic agent(N)	Discontinuation rate					Reasons of discontinuation N(%)			
	Within 6 month	Within 1 year	Within 2 years	Within 3 years	Within 5 years	Lack of efficacy	Adverse event	Poor adherence	Others
OLA(708)	41.3%	59.8%	77.3%	84.9%	93.7%	134 (20.2%)	115 (17.3%)	237 (35.7%)	177 (26.7%)
RIS(1842)	44.3%	60.5%	76.4%	83.4%	91.8%	348 (20.6%)	302 (17.9%)	557 (32.9%)	484 (28.6%)
QUE(227)	47.8%	68.6%	83.6%	92.9%	98.7%	79 (38.0%)	25 (12.0%)	46 (22.1%)	58 (27.9%)
ABI(250)	45.6%	59.2%	78.8%	88.8%	98.8%	76 (30.8%)	29 (11.7%)	67 (27.1%)	75 (30.4%)
AMI(181)	44.8%	60.8%	79.0%	86.2%	97.8%	50 (28.2%)	47 (26.6%)	33 (18.6%)	47 (26.6%)
ZIP(84)	65.5%	81.0%	89.3%	94.1%	100%	32 (38.1%)	11 (13.1%)	12 (14.3%)	29 (34.5%)
CLO(277)	21.6%	31.7%	45.0%	56.5%	74.8%	8 (3.9%)	41 (19.8%)	68 (32.9%)	90 (43.4%)
HAL(945)	52.3%	67.3%	78.8%	85.8%	92.1%	204 (23.5%)	196 (22.6%)	256 (29.3%)	214 (24.6%)
CPZ(121)	52.5%	70.5%	80.3%	86.9%	95.1%	43 (37.4%)	18 (15.7%)	31 (26.9%)	23 (20.0%)
SUL(422)	44.0%	60.5%	75.4%	83.9%	90.5%	98 (25.7%)	40 (10.5%)	156 (40.8%)	88 (17.0%)

OLA : olanzapine, RIS : risperidone, QUE : quetiapine, ABI : aripiprazole, AMI : amisupride, ZIP : ziprasidone, CLO : clozapine, HAL : haloperidol, CPZ : chlorpromazine, SUL : sulpiride

Table 4. Comparison of discontinuation rate of 10 antipsychotic agents in first trials

OLA	$\chi^2=0.501$ p=.526	$\chi^2=0.595$ p=.432	$\chi^2=1.762$ p=.225	$\chi^2=0.818$ p=.403	$\chi^2=0.751$ p=.583	$\chi^2=64.082$ p=.000	$\chi^2=0.008$ p=1.000	$\chi^2=0.009$ p=1.000	$\chi^2=0.009$ p=1.000
$\chi^2=0.134$ p=.731	RIS	$\chi^2=0.169$ p=.725	$\chi^2=1.060$ p=.283	$\chi^2=0.325$ p=.575	$\chi^2=1.352$ p=.331	$\chi^2=86.437$ p=.000	$\chi^2=0.801$ p=.376	$\chi^2=0.265$ p=.722	$\chi^2=0.235$ p=.708
$\chi^2=0.019$ p=1.000	$\chi^2=0.135$ p=.773	QUE	$\chi^2=0.198$ p=.819	$\chi^2=0.018$ p=1.000	$\chi^2=1.545$ p=.247	$\chi^2=29.320$ p=.000	$\chi^2=0.623$ p=.459	$\chi^2=0.465$ p=.628	$\chi^2=0.426$ p=.537
$\chi^2=0.540$ p=.512	$\chi^2=0.352$ p=.553	$\chi^2=0.495$ p=.550	ABI	$\chi^2=0.089$ p=.818	$\chi^2=2.443$ p=.150	$\chi^2=24.178$ p=.000	$\chi^2=1.974$ p=.182	$\chi^2=1.233$ p=.339	$\chi^2=1.373$ p=.295
$\chi^2=0.062$ p=.866	$\chi^2=0.004$ p=1.000	$\chi^2=0.097$ p=.838	$\chi^2=0.140$ p=.837	AMI	$\chi^2=1.752$ p=.232	$\chi^2=26.027$ p=.000	$\chi^2=0.866$ p=.331	$\chi^2=0.630$ p=.463	$\chi^2=0.613$ p=.515
$\chi^2=4.982$ p=.030	$\chi^2=6.037$ p=.015	$\chi^2=3.802$ p=.070	$\chi^2=6.043$ p=.022	$\chi^2=4.633$ p=.038	ZIP	$\chi^2=29.047$ p=.000	$\chi^2=0.864$ p=.448	$\chi^2=0.523$ p=.743	$\chi^2=0.797$ p=.570
$\chi^2=39.370$ p=.000	$\chi^2=47.210$ p=.000	$\chi^2=26.987$ p=.000	$\chi^2=19.916$ p=.000	$\chi^2=22.635$ p=.000	$\chi^2=36.843$ p=.000	CLO	$\chi^2=90.685$ p=.000	$\chi^2=35.464$ p=.000	$\chi^2=51.889$ p=.000
$\chi^2=0.030$ p=.856	$\chi^2=0.617$ p=.435	$\chi^2=0.002$ p=1.000	$\chi^2=0.813$ p=.362	$\chi^2=0.136$ p=.752	$\chi^2=5.014$ p=.024	$\chi^2=50.437$ p=.000	HAL	$\chi^2=0.025$ p=1.000	$\chi^2=0.001$ p=1.000
$\chi^2=0.090$ p=.871	$\chi^2=0.294$ p=.662	$\chi^2=0.018$ p=1.000	$\chi^2=0.691$ p=.426	$\chi^2=0.193$ p=.683	$\chi^2=3.408$ p=.073	$\chi^2=28.034$ p=.000	$\chi^2=0.049$ p=.881	CPZ	$\chi^2=0.025$ p=1.000
$\chi^2=0.699$ p=.464	$\chi^2=0.480$ p=.540	$\chi^2=0.533$ p=.506	$\chi^2=0.010$ p=1.000	$\chi^2=0.115$ p=.861	$\chi^2=6.729$ p=.009	$\chi^2=28.180$ p=.000	$\chi^2=1.265$ p=.289	$\chi^2=0.772$ p=.404	SUL

□ : comparison of discontinuation rate at 1-year, ■ : comparison of discontinuation rate at 3-year. N : 1,836. OLA : olanzapine, RIS : risperidone, QUE : quetiapine, ABI : aripiprazole, AMI : amisupride, ZIP : ziprasidone, CLO : clozapine, HAL : haloperidol, CPZ : chlorpromazine, SUL : sulpiride

(56.5%), RIS (83.4%), SUL (83.9%), OLA (84.9%), HAL (85.8%), AMI (86.2%), CPZ (86.9%), ABI (88.8%), QUE (92.9%), ZIP (94.1%) 순으로 높았다(표 3).

대상자를 대상으로 분석한 중단사유에 대해서는 ZIP, QUE, CPZ, ABI 항정신약물 등이 효과부족으로 중단한 비율이 높았고, AMI, HAL, CLO, RIS, OLA 약물 등이 부작용으로 중단한 비율이 높았다. 순응 면에서는 SUL, OLA, CLO, RIS 약물 등이 낮은 순응 때문에 중단한 비율이 높았다(표

2). 1년과 3년 이내의 총치료실패율을 10개 항정신약물간에 비교분석한 결과는 CLO 약물의 경우 나머지 9개 약물과 1년과 3년 시점 모두에서 유의한 차이를 보였다. OLA ($\chi^2=4.982$, p=.030), RIS ($\chi^2=6.037$, p=.015), ABI ($\chi^2=6.043$, p=.022), AMI ($\chi^2=4.633$, p=.038), HAL ($\chi^2=5.014$, p=.024), 그리고 SUL ($\chi^2=6.729$, p=.009) 등이 1년 시점에서만 ZIP 약물과 비교하여 유의미하게 낮은 중단율을 보였다. 3년 시점에서는 CLO 약물을 제외한 어떤 약물간에도 총치료실패율에서 유의한 차이가

Table 5. Comparison of discontinuation rate of 10 antipsychotic agents in total trials

OLA	$\chi^2=0.713$ p=.436	$\chi^2=9.863$ p=.001	$\chi^2=2.447$ p=.140	$\chi^2=0.222$ p=.726	$\chi^2=5.275$ p=.020	$\chi^2=89.946$ p=.000	$\chi^2=0.356$ p=.574	$\chi^2=0.361$ p=.680	$\chi^2=0.151$ p=.735
$\chi^2=0.127$ p=.752	RIS	$\chi^2=13.855$ p=.000	$\chi^2=4.765$ p=.027	$\chi^2=0.927$ p=.399	$\chi^2=6.717$ p=.006	$\chi^2=109.126$ p=.000	$\chi^2=2.759$ p=.100	$\chi^2=1.007$ p=.377	$\chi^2=0.065$ p=.828
$\chi^2=5.711$ p=.018	$\chi^2=5.567$ p=.020	QUE	$\chi^2=2.402$ p=.153	$\chi^2=5.029$ p=.031	$\chi^2=0.123$ p=1.000	$\chi^2=83.654$ p=.000	$\chi^2=8.205$ p=.004	$\chi^2=3.456$ p=.080	$\chi^2=10.579$ p=.001
$\chi^2=0.021$ p=.881	$\chi^2=0.153$ p=.731	$\chi^2=4.518$ p=.036	ABI	$\chi^2=0.664$ p=.459	$\chi^2=1.945$ p=.206	$\chi^2=67.901$ p=.000	$\chi^2=1.484$ p=.253	$\chi^2=0.288$ p=.610	$\chi^2=3.054$ p=.088
$\chi^2=0.067$ p=.865	$\chi^2=0.006$ p=1.000	$\chi^2=2.699$ p=.117	$\chi^2=0.108$ p=.766	AMI	$\chi^2=3.530$ p=.064	$\chi^2=44.620$ p=.000	$\chi^2=0.016$ p=1.000	$\chi^2=0.030$ p=1.000	$\chi^2=0.499$ p=.539
$\chi^2=14.370$ p=.020	$\chi^2=14.194$ p=.000	$\chi^2=4.640$ p=.033	$\chi^2=13.021$ p=.000	$\chi^2=10.594$ p=.001	ZIP	$\chi^2=40.133$ p=.000	$\chi^2=4.457$ p=.031	$\chi^2=2.788$ p=.107	$\chi^2=5.827$ p=.016
$\chi^2=63.019$ p=.000	$\chi^2=81.815$ p=.000	$\chi^2=68.090$ p=.000	$\chi^2=40.404$ p=.000	$\chi^2=37.895$ p=.000	$\chi^2=63.928$ p=.000	CLO	$\chi^2=112.298$ p=.000	$\chi^2=34.820$ p=.000	$\chi^2=64.186$ p=.000
$\chi^2=10.224$ p=.002	$\chi^2=12.556$ p=.000	$\chi^2=0.130$ p=.752	$\chi^2=5.803$ p=.017	$\chi^2=2.928$ p=.103	$\chi^2=6.623$ p=.010	$\chi^2=113.283$ p=.000	HAL	$\chi^2=0.099$ p=.890	$\chi^2=0.848$ p=.365
$\chi^2=5.094$ p=.027	$\chi^2=4.819$ p=.028	$\chi^2=0.135$ p=.808	$\chi^2=4.480$ p=.040	$\chi^2=3.013$ p=.088	$\chi^2=2.885$ p=.104	$\chi^2=52.036$ p=.000	$\chi^2=0.492$ p=.538	CPZ	$\chi^2=0.637$ p=.479
$\chi^2=0.071$ p=.802	$\chi^2=0.000$ p=1.000	$\chi^2=4.125$ p=.049	$\chi^2=0.114$ p=.745	$\chi^2=0.003$ p=1.000	$\chi^2=12.684$ p=.000	$\chi^2=55.928$ p=.000	$\chi^2=5.987$ p=.017	$\chi^2=4.028$ p=.055	SUL

□ : comparison of discontinuation rate at 1-year, ■ : comparison of discontinuation rate at 3-year. N : 5,057. OLA : olanzapine, RIS : risperidone, QUE : quetiapine, ABI : aripiprazole, AMI : amisupride, ZIP : ziprasidone, CLO : clozapine, HAL : haloperidol, CPZ : chlorpromazine, SUL : sulpiride

없었다(표 4). 총치방건수 5,057명을 대상으로 분석한 결과에서도 CLO 약물은 총치료실폐율에서 나머지 9개 약물과 비교하여 1년과 3년시점 모두에서 유의미하게 낮은 중단율을 보였다. OLA는 QUE ($\chi^2=5.711$, p=.018), ZIP ($\chi^2=14.370$, p=.000), HAL ($\chi^2=10.224$, p=.002), CPZ ($\chi^2=5.094$, p=.027), RIS는 QUE ($\chi^2=5.567$, p=.020), ZIP ($\chi^2=14.194$, p=.000), HAL ($\chi^2=12.556$, p=.000), CPZ ($\chi^2=4.819$, p=.028), QUE는 ZIP ($\chi^2=4.640$, p=.033), ABI는 QUE ($\chi^2=4.518$, p=.036), ZIP ($\chi^2=13.021$, p=.000), HAL ($\chi^2=5.803$, p=.017), CPZ ($\chi^2=4.480$, p=.040), AMI는 ZIP ($\chi^2=10.594$, p=.001), SUL은 QUE ($\chi^2=4.125$, p=.049), HAL ($\chi^2=5.987$, p=.017)과 비교하여 1년 시점 총치료실폐율에서 낮은 중단율을 보였다(표 4). 3년시점 분석에서는 OLA는 QUE ($\chi^2=9.863$, p=.001), ZIP ($\chi^2=5.275$, p=.020), RIS는 QUE ($\chi^2=13.855$, p=.000), ABI ($\chi^2=4.765$, p=.027), ZIP ($\chi^2=6.717$, p=.006), QUE는 ZIP ($\chi^2=4.640$, p=.033), AMI는 QUE ($\chi^2=5.029$, p=.031), HAL은 QUE ($\chi^2=8.205$, p=.004), ZIP ($\chi^2=4.457$, p=.031), SUL은 QUE ($\chi^2=10.579$, p=.001), ZIP ($\chi^2=5.827$, p=.016)와 비교하여 낮은 중단율을 보였다(표 5).

항정신병약물 별 지속기간 비교

항정신약물 별 지속기간 비교에서 일차대상자 1836명 분석

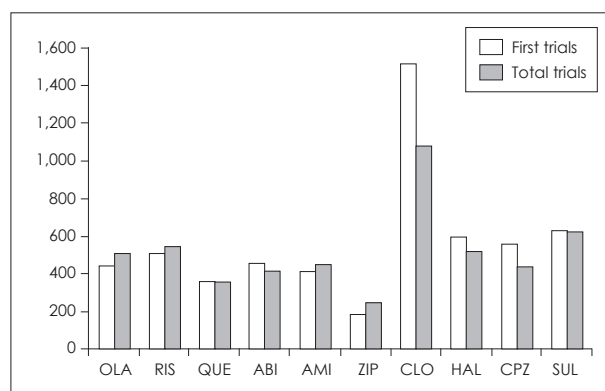


Fig. 1. The period of continuation in antipsychotic drugs (days). OLA : olanzapine, RIS : risperidone, QUE : quetiapine, ABI : aripiprazole, ZIP : ziprasidone, CLO : clozapine, HAL : haloperidol, CPZ : chlorpromazine, SUL : sulpiride.

에서는 CLO 1536일, SUL 632일, HAL 592일, CPZ 554일, RIS 505일, ABI 455일, OLA 446일, AMI 410일, QUE 357일, ZIP 174일 순이었다. 그러나 사용건수 총 5057명을 분석한 결과는 CLO 1087일, SUL 629일, RIS 549일, HAL 515일, OLA 512일, AMI 448일, CPZ 437일, ABI 416일, QUE 350일, ZIP 242일 순이었다(그림 1).

고 찰

조현병 치료는 일생을 통해 이루어지는 경우가 많다. 따라서 환자나 가족에게는 큰 부담이 될 수 있다. 따라서 유지치료와 치료 순응은 환자의 장기치료에 주요한 요소이며, 재발방지를 통한 좋은 예후를 보장하는 핵심적인 요소이기도 하다.¹³⁻¹⁶⁾ 그러나 EUFEST 연구⁷⁾의 결과는 완전한 항정신약물은 없다는 것을 암시하고 있다.

이 연구는 조현병 환자를 대상으로 여러 항정신병약물을 사용할 때 약물 중단 비율과 이유 그리고 약물별 지속기간 등을 분석하였다. 연구결과 clozapine과 ziprasidone 약물을 제외하고 조현병 환자들은 어떤 이유에서든지 약물을 사용한 후 6개월 내에 절반 정도가 중단을 하는 것으로 조사되었다. Kane 등⁴⁾의 연구결과인 28주 이내에 olanzapine 42.7%, aripiprazole 50.2%가 약물을 중단한 비율과 이 연구의 결과인 45.6%, 52.9%는 유사한 결과를 보여주는 것이라고 생각된다. 대체로 사용 후 1년이 되면 60%내외의 환자들이 약물을 중단하고, 3년이 되면 85%내외의 환자들이 약물을 중단하는 것으로 조사되었다. Clozapine의 경우 5년 이후에도 25% 이상의 환자들이 약물을 지속적으로 사용하고 있었지만 ziprasidone은 모두 중단되었다.

약물을 중단하는 이유는 약물에 따라 차이가 있었고 이 결과는 clozapine을 제외하고 전형적항정신약물과 비전형항정신약물과의 효과적 측면에서는 큰 차이가 없다는 연구결과¹⁷⁾를 일부 지지하는 결과로 보인다. 대부분의 항정신약물이 clozapine을 제외하고 효과 면에서 비슷하다면 약물의 선택은 처방하는 의사와 환자의 선호도, 그리고 발생할 수 있는 부작용에 따라 우선적으로 결정될 것으로 판단된다.¹⁸⁾ 그러나 효과부족으로 인한 약물중단비율이 ziprasidone과 quetiapine, 그리고 aripiprazole 등이 다른 비전형항정신약물에 비해 높은 것은 증상조절 측면에서 대부분의 항정신약물이 비슷하다는 연구⁴⁾와 상반되는 결과였다. 임상에서 앞서 열거한 약물들이 주로 병용으로 처방이 많이 이루어지는 것과 간접적인 연관이 있을 것으로 생각된다. Clozapine 약물의 경우 부작용으로 인한 중단비율이 타 약물에 비해 상대적으로 적은 것은 의외의 결과로 생각된다. 추정컨대 clozapine 약물이 치료 저항성 환자들에게 우선적으로 처방되는 약물임을 고려할 때 심각한 부작용이 아니면 다른 약물의 선택할 수 없어 지속적으로 사용을 하는 것으로 추정된다. 효능 부족과 부작용, 그리고 낮은 치료순응은 흔히 높은 약물중단 비율과 관련이 있으며, 그 결과 치료약물 변경을 초래한다.¹⁹⁾ 1년 추적연구에서 90.4%의 조현병 환자들이 처방 받은 약물을 지시대로 복용

하지 않는다는 연구결과²⁰⁾를 고려하면 임상에서 처방 시 각 약물의 효능과 부작용 등 특성을 고려한 신중한 처방이 필요할 것으로 판단된다.

다른 연구²¹⁾는 olanzapine과 risperidone이 quetiapine과 ziprasidone 항정신약물보다 중단하는 시점까지의 시간이 길었다고 보고하였다. 이 연구에서도 항정신약물 중단시점이 risperidone 549일, olanzapine 512일로 quetiapine 350일, ziprasidone 242일로 차이가 있었다. 이 연구의 결과는 약물의 효능, 부작용, 순응을 고려한 효과적인 측면에서 약물간에 차이가 있을 수 있음을 암시하는 결과로 판단된다.

이 연구에서는 clozapine을 제외하고 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만 5년 시점 총치료실패율은 clozapine, sulpiride, risperidone, haloperidol, olanzapine 순으로 높아져 15개의 항정신약물을 비교한 메타연구⁶⁾와는 다른 연구결과를 보여주었다. 전형적항정신약물과 비전형항정신약물간에 총치료실패율에서 의미 있는 차이는 없었다. 많은 연구^{6,22)}에서 전형적 항정신약물에서 비전형적 항정신약물로 교체 시 더 효과적이라고 보고한 것과는 다른 결과였다. 이 결과는 이 연구에 참여한 대상자들의 특성에서 원인을 찾아야 할 것으로 생각된다. 연구대상자의 구성에서 보험과 급여 등 약물 사용의 제한이 있을 수 있는 요인들이 배제되지 못한 것이 일부 영향을 미친 것으로 판단된다. 1년과 3년 시점의 총치료실패율을 10개 항정신약물간에 비교분석한 결과는 clozapine이 나머지 약물과 1년과 3년 시점 모두에서 유의한 차이를 보이고 있어 난치성 환자에서 사용하는 약물의 특성을 보여주고 있었다. 1년시점에서 olanzapine, sulpiride, risperidone, aripiprazole, amisulpride, haloperidol 등이 ziprasidone과 비교하여 총치료실패율에서 유의하게 낮았다. 그러나 3년시점에서는 clozapine을 제외하고는 어떠한 약물도 총치료실패율에서 약물간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 총 사용건수 5,057명의 총치료실패율을 비교분석한 결과에서도 clozapine은 1년과 3년시점 모두에서 다른 약물에 비해 유의하게 낮은 중단율을 보였다. Olanzapine, risperidone, aripiprazole 등이 haloperidol, chlorpromazine, quetiapine, 그리고 ziprasidone과 비교하여 1년시점에서 낮은 중단율을 보였으나, 3년시점에서는 quetiapine, ziprasidone과 유의한 차이를 보여주었다. Haloperidol과 sulpiride 또한 quetiapine, ziprasidone과 비교하여 3년시점에서는 낮은 중단율을 보여주었다. 이 결과는 비전형항정신약물간에도 효능적인 측면에서 차이가 있을 수 있음을 암시하고 있으며, 시간이 경과하면서 비전형항정신약물과 전형적항정신약물간의 중단율 차이가 줄어드는 점을 고려할 때 효능, 부작용, 순응 등 효과적인 측면뿐

만 아니라 다른 외적인 요인들이 항정신약물의 중단에 많은 부분 관여하는 것으로 추정하였다. 재발방지는 조현병 치료의 중요한 치료목표 중 하나이다. 많은 환자들은 반복되는 재발로 인하여 일상생활에 필요한 많은 기능의 저하와 치료저항성을 가증시킨다. 따라서 장기적인 약물복용 등 치료를 받아야 되는 조현병 환자의 경우 약물치료 초기부터 면밀한 치료계획과 함께 약물의 특성을 고려한 처방이 필요할 것으로 판단된다.

약물복용지속기간으로 분석한 결과에서는 일차 대상자 중 일부 약물의 사용자가 너무 적어 정확한 결과로 해석하기에 어려움이 있어 모든 사용건수를 합쳐 조사한 결과 clozapine이 1,087일로 제일 길었고, ziprasidone이 242일로 제일 짧았다. 그 다음으로는 quetiapine이 350일로 약물복용지속기간이 짧았다. 전반적으로 clozapine을 제외하고는 전형적항정신약물과 비전형항정신약물간에 차이는 없었다. 최근에는 임상에서 비전형항정신약물을 우선적으로 사용하는 추세이지만 복용지속기간 면에서는 전형적항정신약물과는 차이를 보이지 않았다. 이 연구에서는 약물을 사용하는 조현병 환자군이 대체로 만성화된 환자가 많아 다른 연구⁵⁾에 비해 약물복용기간이 평균적으로 긴 결과를 보였지만 복용기간의 순서는 비교적 일치하였다.

이 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 첫째, 이 연구는 특정 일 전문정신병원에서 치료받고 있는 조현병 환자를 대상으로 진행한 연구로 연구결과를 일반화하기에는 어려움이 있을 수 있다. 둘째, 항정신병약물의 사용용량 및 병용사용에 대한 고려가 충분히 이루어지지 않았다. 정확한 결과를 위해서는 한 종류의 약물사용 위주로 분석이 이루어져야 하는데 여러 조현병 증상조절을 위해 부수적으로 병용 사용한 항정신약물 대상자에 대한 배제가 이루어지지 않았다. 셋째, 각 약물의 대상자 수가 일정하지 않아 통계적으로 일부 의미 있는 결과를 신뢰하는데 문제가 있을 수 있는 점이다. 넷째, 이 연구는 의무기록을 중심으로 후향적으로 분석한 연구결과로 정확한 결과로는 일부 부족한 점이 있을 것으로 생각된다.

결론

이 연구는 10년이라는 긴 시간에 걸쳐 항정신약물을 사용한 조현병 환자 1836명을 대상으로 총 약물처방 건수 5057명을 분석한 연구로 다음과 같은 결론을 얻었다. 첫째, 항정신약물의 종류에 따라 차이는 있지만 조현병 환자들은 어떤 이유에서든지 약물을 사용한 후 6개월 내에 50%내외의 환자가 약물을 중단하였다. 둘째, 항정신약물간에도 효능적인 측면

에서 차이가 있으며, 시간이 경과하면서 비전형항정신약물과 전형적항정신약물간에 초기에 보였던 중단율의 차이가 줄어들었다. 이 결과는 시간이 경과하면서 약물의 효과, 부작용, 순응 등의 효능적인 측면뿐만 아니라 다른 외적인 요인들이 항정신약물의 중단에 많은 부분 관여하는 것을 암시하는 결과였다. 셋째, 장기적인 약물복용 등 치료를 받아야 되는 조현병 환자의 경우 약물치료 초기부터 면밀한 치료계획과 함께 약물의 특성을 고려한 처방이 필요할 것으로 판단된다. 결론적으로 환자에게 어떤 약물을 처방하는지에 대해서는 논란의 여지가 있지만, 임상에서는 각 약물의 효능, 부작용, 가격, 제형 등 여러 요소를 고려한 적절한 처방이 필요하다고 생각된다.

중심 단어: 조현병 · 항정신병약물 · 충치료실패율.

REFERENCES

- 1) Pincus HA. From PORT to policy to patient outcomes: crossing the quality chasm. *Schizophr Bull* 2010;36:109-111.
- 2) Huang SS, Lin CH, Loh el-W, Yang HY, Chan CH, Lan TH. Antipsychotic formulation and one-year rehospitalization of schizophrenia patients: a population-based cohort study. *Psychiatr Serv* 2013;64:1259-1262.
- 3) Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1835-1842.
- 4) Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, Xu W, Stauffer VL, Watson SB, et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-581.
- 5) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-622.
- 6) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013 Sep 14;382:951-962.
- 7) Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-1097.
- 8) Nyhuis AW, Faries DE, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kinon BJ. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2010;10:75.
- 9) Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216-226.
- 10) Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl 2):20-26.
- 11) Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-517.
- 12) American Psychiatric Association. The diagnostic and statistical

- manual of mental disorder. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Press;1994.
- 13) Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:453-460.
 - 14) Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Salkever D, Slade EP, Peng X, *et al.* The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2010;10:2.
 - 15) Peuskens J, Olivares JM, Pecena J, Tuma I, Bij de Weg H, Eriksson L, *et al.* Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. *Curr Med Res Opin*;2010. p.501-509.
 - 16) Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(Suppl 1):7-57.
 - 17) Geddes JI, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-1376.
 - 18) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
 - 19) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
 - 20) Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Naradzay J, Loebel AD. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;98:8-15.
 - 21) Lieberman JA1, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
 - 22) Voruganti L, Cortese L, Owyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, *et al.* Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002; 57:201-208.