

할로페리돌과 아리피프라졸을 복용하는 조현병 환자에서의 운전능력 관련 정신운동수행

국립서울병원 정신건강의학과,¹ 정신보건연구과,² 안산 윤신경정신과의원,³ 하버드의대 매사추세츠종합병원 정신과 중독의학센터⁴

한지현¹ · 박세진² · 이종일¹ · 장안기¹ · 강시현¹ · 소민아¹ · 이경진¹ · 고은상³ · 노성원^{2,4}

Psychomotor Performance Relevant to Driving Ability in Patients with Schizophrenia Treated with Haloperidol and Aripiprazole

Ji Hyun Han, MD¹, Se Jin Park, MPH², Jong Il Lee, MD, PhD¹, An Kee Chang, MD¹, Shi Hyun Kang, MD, PhD¹, Minah Soh, MD¹, Kyung Jin Lee, MD¹, Eun Sang Koh, MD³ and Sungwon Roh, MD, PhD^{2,4}

¹Department of Psychiatry, ²Mental Health Research, Seoul National Hospital, Seoul,

³Ansan Yoon Neuropsychiatric Clinic, Ansan, Korea

⁴Center for Addiction Medicine, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Objectives : This study aimed to compare psychomotor performance related with automobile driving in patients with schizophrenia under the treatment of a typical antipsychotic agent, haloperidol, or an atypical antipsychotic agent, aripiprazole.

Methods : We evaluated driving ability of schizophrenia patients by using the cognitive perceptual assessment for driving (CPAD). Twelve patients receiving haloperidol monotherapy and 18 taking aripiprazole monotherapy participated in this study and the results of CPAD were compared with each other.

Results : Of 30 participants, 15 (50%) of the patients passed the CPAD to be regarded as competent to drive, 3 (10%) of the patients failed the CPAD considered to be severely impaired. Controlling for sex, age, education, duration of illness, there were no significant differences in the CPAD results between two treatment groups. We observed a trend that patients who received aripiprazole showed a higher total score of the CPAD than haloperidol-treated patients (55.2 ± 4.9 vs. 45.7 ± 8.4 , $p=0.080$).

Conclusion : There were no significant differences in the psychomotor performance relevant to driving ability between haloperidol and aripiprazole groups. But our results suggest that aripiprazole might have the neurocognitive advantage over haloperidol. Future study with a large sample size and diverse antipsychotics is warranted. (Korean J Schizophr Res 2012;15:99-105)

Key Words : Schizophrenia · Haloperidol · Aripiprazole · Driving · Psychomotor performance.

서 론

인지기능의 장애는 조현병의 주요한 질병 특성 중 하나로서 발병 초기부터 관찰되며 대개 정신병적 증상이 호전된 뒤에도

꾸준히 지속되는 결함이다.¹⁾ 조현병 환자에서 정보처리 속도, 주의집중력, 작업 기억, 언어 학습 및 기억력, 시각 학습 및 기억력, 추론능력 및 문제해결능력, 언어 이해, 사회적 인지 등이 일반인에 비해 저하되어 있음이 여러 연구에서 확인되었다.²⁾ 이러한 인지기능 저하는 양성증상 그 자체보다 삶의 질, 기능적 결과 및 예후에 미치는 영향이 더욱 큰 것으로 알려져 있다.³⁾

한편 운전 능력은 조현병 환자의 재활과 자조의 측면에서 중요한 역할을 한다. 운전은 현대사회의 필수적인 이동 수단이자 직업 수단이 되기도 하며, 때로는 외래 약물 순응도에 영향을 미치기 때문이다. 운전은 주의지속력, 주의분할력, 시지각능력, 판단력과 같은 다양한 인지기능과 적절한 감각기능 및 운

Received: August 22, 2012 / Revised: September 20, 2012

Accepted: September 24, 2012

Address for correspondence: Sungwon Roh, Department of Mental Health Research, Seoul National Hospital, 51 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-711, Korea

Tel: 02-2204-0292, Fax: 02-2204-0280

E-mail: swroh@korea.kr

This study was supported by a grant from National Center for Mental Health Research and Education, Seoul National Hospital, Ministry of Health and Welfare, Korea.

동기능 등을 필요로 하는 복잡한 작업이다.⁴⁾ 증상이 안정화된 이후에도 조현병 환자들은 일반인에 비해 운전과 관련된 인지능력의 저하가 관찰되는데,^{5,6)} 이것은 조현병의 정신병리 그 자체 혹은 항정신병 약물의 부작용인 진정, 항콜린성 부작용, 추체외로 증상 등의 영향일 수 있다. 독일의 경우 약 40%의 조현병 환자가 자동차를 운전하고 있는 것으로 보고되기도 했으나,⁷⁾ 대체로 이들은 동일 연령대의 정상인에 비해 교통사고의 위험도가 높다는 연구 결과가 있다.⁸⁾

운전과 관련된 인지기능에 미치는 항정신병 약물의 효과를 비교하는 것은 활발히 논의되고 있는 주제이다. 현재까지의 연구 결과를 종합해보면 비정형 항정신병 약물이 정형 항정신병 약물에 비해 인지기능에 좀더 나은 영향을 미치는 것으로 보이나,^{9,10)} 운전과 관련해서는 연구가 부족한 실정이다. 특히 각 비정형 항정신병 약물의 작용 기전이 상이하므로 각 인지기능 영역에 미치는 영향도 다를 것으로 생각되지만 운전과 관련된 인지기능에 대한 비정형 항정신병 약물의 효과를 직접 비교한 논문은 많지 않다.

Grabe¹¹⁾은 clozapine군과 정형 항정신병 약물군을 비교하여 전체적 운전능력은 두 군 모두 동일하게 저하되어 있으나 스트레스 내성과 정보 통합능력을 반영하는 소항목 검사에서 clozapine군이 우수하였음을 보고하였다. Kagerer¹²⁾는 haloperidol군과 비정형 항정신병 약물군을 비교하여 비정형 항정신병 약물군에서 운전 능력의 우월함을 보고하였다. Soyka⁶⁾는 haloperidol군과 risperidone군을 비교하여 risperidone군에서 운전능력과 정신운동 수행의 이점을 보고하였다. Brunner¹³⁾는 amisulpride, quetiapine군이 정형 항정신병 약물군에 비해 운전관련 인지기능이 우월함을 보고하였다.

기존 연구들의 제한점은 운전과 관련된 인지기능에 미치는 정신병리 및 추체외로 증상과 같은 부작용의 영향을 고려하지 못하였다는 점이다. 본 연구의 목적은 항정신병 약물을 정기적으로 복용하는 증상이 안정된 조현병 환자에서 비정형 항정신병 약물인 aripiprazole군과 정형 항정신병 약물인 haloperidol군의 운전과 관련된 인지기능을 평가하고 비교하는 것이다.

방 법

대 상

조현병 환자군은 18세 이상 65세 미만의 국립서울병원 환자 30명(남자 16명, 여자 14명)을 대상으로 하였다. 환자들은 DSM-IV-TR¹⁴⁾에 의거하여 조현병으로 진단된 환자들이며 임상적으로 증상이 안정되고 단일 종류의 항정신병 약물을 복용하고 있으며 최근 3개월 간 용량에 변동이 없는 환자들로서 외래 통원 치료 중이거나 개방병동 또는 낮병동에 입원 중인 환자들이었

다. 임상적으로 필요한 경우 항불안제, 항콜린성 약물, 베타차단제, 항우울제, 기분안정제와 같은 약물의 병용투여는 허용되었다. 환자군은 haloperidol 복용군 12명(mean daily dose=7.96±6.76 mg), aripiprazole 복용군 18명(mean daily dose=18.17±8.53)으로 구성되었다. 간질이나 정신지체, 뇌종양, 뇌졸중 등의 기질적 뇌질환의 과거력이 있거나 알코올 등의 물질사용장애나 의식손상을 동반한 두부 외상, 뇌수술, ECT의 과거력을 가진 경우는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 국립서울병원 연구윤리위원회의 승인을 얻었고 연구 참여자들은 자발적 의사로 참여에 동의하였으며 서면 동의를 작성하였다.

대상자의 임상상태 평가

연구에 참여한 환자군을 대상으로 정신건강의학과 전문의들이 정신병리 증상의 평가를 위해 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)¹⁵⁾를 시행하였다. 또한 현재 복용하고 있는 약물의 부작용을 평가하기 위해 Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)¹⁶⁾를 시행하였다.

운전관련 인지능력 평가

외국의 경우 인지기능장애 환자들의 운전능력을 평가하기 위해 computerized Act & React Test system (ART90)이나 운전 시뮬레이터를 사용하기도 하지만 국내에는 아직 도입되지 않은 실정이므로 우리는 국내에서 개발되고 표준화된 검사인 Cognitive Perceptual Assessment for Driving (CPAD)를 이용하여 환자들을 평가하였다. CPAD는 뇌손상 장애인의 운전과 관련된 정신운동기능을 평가하기 위해 2004년 개발한 표준화되고 전산화된 신경인지검사도구이다.¹⁷⁾ 서울대학교 심리과학 연구소에서 개발한 '운전적성검사도구'¹⁸⁾를 기초로 하였고 그 외의 운전과 관련 있는 인지-지각능력평가 검사항목을 선정, 추출한 뒤 새롭게 구성하여 이를 컴퓨터 프로그램으로 제작한 것이다.

CPAD는 타당도와 신뢰도가 입증된 미국의 운전자 인지행동검사(Cognitive behavioral driver's inventory : CBDI)¹⁹⁾와 유의한 상관관계가 있음이 확인되었다.¹⁷⁾ 또한 다수의 임상 환자와 지역사회 정상인을 대상으로 그 유의성과 검증력이 평가되었으며, 자동차 운전 면허 시험의 일종인 코스 검사와 유사한 장내기능운전시험 뿐 아니라 실제 도로주행 검사의 결과와의 비교연구를 통해 그 타당도가 입증되었다.²⁰⁾ 또한, 선행연구에서 저자들은 CPAD를 사용하여 안정화된 정신분열증 환자 45명의 운전능력을 평가하여 그 임상적용 가능성을 고찰한 바 있다.⁵⁾

CPAD의 하드웨어는 개인용 컴퓨터, 모니터, 스피커 그리고 입력장치인 키보드, 마우스, 조이스틱으로 구성되며 환자는 검

사 전 검사방법에 대한 설명을 듣고 연습을 통해 이해와 숙달이 이루어진 뒤 검사를 시행하였다. CPAD는 다음과 같은 검사들로 구성되어 있다.¹⁷⁾

Depth perception test(거리지각 능력)

운전 시 거리를 인지하는 능력을 측정하는 검사로 컴퓨터 화면의 위로 갈수록 좁아지는 두 개의 세로 선에 여러 작은 옆 선이 있고, 가운데 위아래로 움직이는 가로의 화살표 막대와 양측의 옆 선이 일치할 때 버튼을 누르도록 하였다. 3회 연습시행 후 느린 속도에서 20회, 빠른 속도에서 20회 시행하여 정반응 수와 반응 시간을 측정하였다.

Sustained attention test(주의 지속력)

운전 시 필요한 지속적 주의 능력을 평가하는 검사로 컴퓨터 화면에 “ㅂ”자 8개를 불규칙하게 배치해 놓고 피검자로 하여금 화면을 지속적으로 주시하고 있다가 글자의 방향이 바뀌는 경우 버튼을 누르도록 하였다. 3회 연습 시행 후 40회를 시행하여 정반응 수를 측정하였다.

Divided attention test(주의 분할력)

운전 시 동시에 여러 대상에 일정한 수준의 주의를 배분하여 대상의 변화되는 정보를 추출하는 능력을 보는 검사이다. 컴퓨터 화면에 12개의 작은 사각형으로 이루어진 도형을 원의 형태로 배치시키고 그 사각형의 왼쪽 또는 오른쪽 변이 없거나 조이스틱을 그 쪽으로 움직이도록 하였다. 또한 “땡”하는 소리의 청각자극을 검사 사이사이에 무작위로 주어 시각 자극에 반응하면서 동시에 청각 자극에 반응하여 조이스틱에 설치되어 있는 버튼을 누르도록 하였다. 3회 연습 시행 후 40회를 시행하여 정반응 수를 측정하였다.

Stroop test(억제조절능력, 판단력)

운전 시 발생할 수 있는 방해에 대한 조절 능력 및 억제 조절 능력을 보는 검사로 화면에 “빨강”, “노랑”, “녹색”의 문자를 그 의미와 다른 색깔로 제시하되 제시되는 글자의 뜻과 상관없이 빨강색 글자가 나오면 왼쪽, 녹색글자가 나오면 위쪽, 노랑색 글자가 나오면 오른쪽으로 조이스틱을 움직이도록 하였다. 3회 연습시행 후 40회를 시행하여 정반응 수와 반응 시간을 측정하였다.

Digit span test(작업 기억, 주의집중력)

1부터 9까지의 숫자를 이용하여 세 자리부터 아홉 자리까지의 숫자를 스피커를 통해 제시하고 키보드의 숫자 키를 이용해

들은 숫자를 입력하도록 하였으며 기억해낸 가장 긴 자리 수를 측정하였다.

Field dependence test(시지각능력)

운전 시 복잡한 환경 속에서 특정 대상을 지각하는 능력을 평가하는 검사로 큰 사각형 안에 많은 선들로 이루어진 도형을 그려놓고 그 안에서 지정한 크기의 정사각형이 있으면 조이스틱을 좌로, 없으면 우로 움직이도록 하였다. 3회 연습 후 40번 반복하여 정반응 수를 측정하였다.

Trail making test A(시각적 주사능력, 미세손동작 협응능력)

운전 시 단순 및 복잡한 차례를 찾아내고(sequencing), 시각적 주사(visual scanning)와 시각-운동 협응능력(visuomotor coordination)을 검사하는 것으로, 화면에 1부터 16까지의 숫자를 섞어 놓고 순서대로 숫자를 마우스로 클릭해 나가도록 하였으며 소요되는 시간을 측정하였다.

Trail making test B(시각적 주사능력, 미세손동작 협응능력, 주의 이동 및 변환기능)

“가, 나, 다, 라, 마, 바, 사, 아”의 8개 문자와 “1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8”의 8개의 숫자를 섞어 놓고 1→가→2→나 등으로 숫자→문자→숫자→문자의 순서로 이어서 마우스로 클릭해 나가도록 하였으며 소요되는 시간을 측정하였다.

시행된 8가지 하위항목 각각의 정답개수와 반응시간을 측정하여 총 10가지 하위 항목의 변수를 도출하고, 각각의 비중만큼 점수를 계산하여 최종적으로 검사의 합격여부를 결정짓는 CPAD 점수는 아래와 같이 산출된다.¹⁷⁾

CPAD 점수=0.0940V1+0.0787V2+0.1133V3+0.1130V4+0.0656V5+0.1099V6+0.0519V7+0.1223V8+0.1198V9+0.1315V10(V1 : depth perception test 정반응 수, V2 : sustained attention test 정반응 수, V3 : divided attention test 정반응 수, V4 : Stroop test 정반응 수, V5 : digit span test의 자리 수, V6 : field dependence 정반응 수, V7 : depth perception test 반응시간, V8 : Stroop test 반응시간, V9 : Trail making test A 반응시간, V10 : Trail making test B 반응시간)

CPAD는 이전 연구^{17,20)}에 따라 53점 이상인 경우 합격, 42점 이하의 불합격, 그 사이의 점수인 경우 경계군으로 정하고 있다. Choi 등이 실제 도로 주행검사에 대한 CPAD 점수의 양성 예측률과 음성 예측률을 구한 결과 모두 100%였고, 경계군의 경우 81.8%가 실제 도로 주행검사에서 합격을 한 것으로 나타나 정확한 합격을 예측을 위해서는 추가적 검사가 요구되지만

CPAD는 실제 도로 주행검사 결과를 미리 예측하는데 유용하다고 판단된다.²⁰⁾

통계분석

두 약물군의 인구학적 및 임상적 특성을 비교하기 위해 비모수검정을 시행하였다. 두 군 간의 성별 차이는 Chi-square test를 시행하였고 이 외의 연속형 변수는 Mann Whitney U test를 시행하였다.

두 약물군간 CPAD 검사 결과의 차이를 비교하기 위해, 성을 포함하여 두 군간 유의한 차이를 보인 인구학적 및 임상적 변수들을 보정한 공분산분석(Analysis of covariance, ANCOVA)을 최종 CPAD총점 및 10개의 CPAD 세부 항목별로 각각 시행하였다. 모든 분석의 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였으며, SAS version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) software를 이용하여 분석하였다.

결 과

대상자의 특징

두 약물군 간 인구학적 및 임상적 특성을 보면 연령과 교육연수는 유의수준 $p < 0.05$ 하에 유의한 차이를 보였으며, 이의 성별, 유병기간은 통계적으로 유의하지는 않았지만 두 군간 차이성을 보이고 있었다. Haloperidol군은 aripiprazole군에 비해 연령이 높고(48.8 ± 8.5 vs. 41.1 ± 7.3 , $p = 0.012$), 교육연수가 낮았으며(11.4 ± 2.8 vs. 13.4 ± 2.6 , $p = 0.046$), 남자가 적게 포함되었고(33.3% vs. 66.7% , $p = 0.073$), 유병기간이 긴(258.5 ± 78.0 vs. 176.7 ± 116.4 , $p = 0.050$) 경향성을 보였다.

두 군 간 PANSS 총점, ESRS점수에서는 유의한 차이를 보

이지 않았다(표 1).

전반적 운전능력

먼저 전체적 운전능력 평가를 위해 변수를 보정하지 않은 CPAD 총점을 분석하였다(그림 1). 전체 환자 30 중 15명(50.0%)이 CPAD 검사의 합격군에 속하였다. 이 중 haloperidol군에서 3명(25.0%), aripiprazole군에서 12명(66.7%)이 합격군에 속하였다. 경계성군에 속한 12명(40.0%) 중 haloperidol 군은 6명(50%), aripiprazole 군은 6명(33.3%)이었다. 전체 환자 중 3명(10.0%)이 불합격군으로 판정되었는데, 모두 haloperidol 복용 환자들이었다.

두 약물군의 CPAD 검사결과 비교

두 약물군간 CPAD 검사결과 차이 검정을 위해 연령, 교육연수 및 성별, 유병기간을 보정하기 전과 후의 값을 CPAD 세부항목 및 총점 별로 각각 비교하였다(표 2). 여기서 성별과 유병기간은 유의수준 $p < 0.05$ 에서 유의하지는 않았지만 매우 근사한 경향성을 보여 보정변수에 포함시켰다.

변수를 보정하기 전 aripiprazole군은 haloperidol군에 비해 CPAD 총점이 유의미하게 높았다(55.2 ± 4.9 vs. 45.7 ± 8.4 , $p = 0.001$). 각 세부 항목 검사 결과에서는 depth perception test 반응시간을 제외한 모든 항목에서 aripiprazole군이 haloperidol군에 비해 유의하게 점수가 높거나 그러한 경향을 보였다. 연령, 교육연수, 성별, 유병기간의 변수를 보정한 후, 두 군을 비교했을 때 이러한 유의한 차이가 소실되었다. 그러나 두 군의 CPAD총점 비교에서는 비록 통계적으로 유의하지 않으나 aripiprazole군이 haloperidol군에 비해 CPAD 총점이 높은 경향을 보였다(55.2 ± 4.9 vs. 45.7 ± 8.4 , $p = 0.080$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the subjects

Variables	Haloperidol (n=12)	Aripiprazole (n=18)	p-value
Age	48.8±8.5	41.1±7.3	0.012
Gender			0.073
Male	4 (33.3%)	12 (66.7%)	
Female	8 (66.7%)	6 (33.3%)	
Education (year)	11.4±2.8	13.4±2.6	0.046
Duration of illness (month)	258.5±78.0	176.7±116.4	0.050
Clinical settings			
Outpatient department	10 (83.3%)	17 (94.4%)	
Inpatient Day hospital	1 (8.3%)	1 (5.6%)	
Open ward	1 (8.3%)	0 (0.0%)	
PANSS	63.3±18.9	67.5±19.4	0.611
ESRS	13.1±15.1	8.9±10.4	0.297

Values are shown as Mean±SD or number (%). PANSS : positive and negative syndrome scale, ESRS : extrapyramidal symptom rating scale

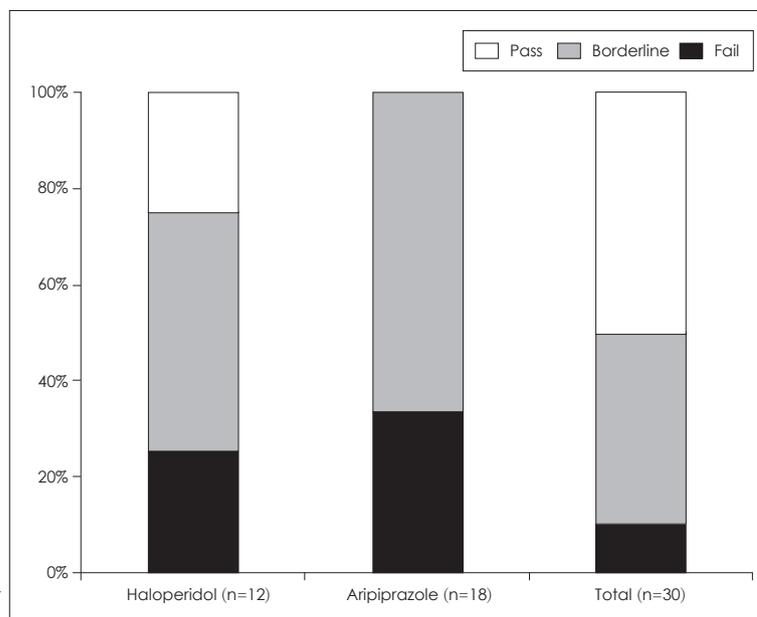


Fig. 1. Global driving ability of schizophrenia patients.

Table 2. CPAD performance for all variables of schizophrenia patients

CPAD variables	Haloperidol (n=12)	Aripiprazole (n=18)	Unadjusted p-value	Adjusted statistics*	
				F (df)	p-value
Depth perception NCR	26.0±7.1	33.2±5.7	0.002	1.19 (1, 23)	0.286
Depth perception RT (s)	7.1±1.3	6.5±0.9	0.191	0.33 (1, 23)	0.570
Sustained attention NCR	32.2±6.2	36.4±6.1	0.075	2.39 (1, 23)	0.136
Divided attention NCR	30.4±12.5	42.1±8.6	0.008	0.93 (1, 23)	0.345
Stroop test NCR	31.7±9.7	36.7±5.6	0.058	0.49 (1, 23)	0.489
Stroop test RT (s)	1.4±0.4	1.1±0.3	0.070	2.14 (1, 23)	0.157
Digit span (digit number)	4.3±2.8	6.6±1.1	0.006	2.56 (1, 23)	0.124
Field dependence NCR	22.5±5.9	27.4±7.2	0.052	1.46 (1, 23)	0.239
Trail making A RT (s)	73.9±31.9	38.7±19.1	<0.001	3.12 (1, 23)	0.091
Trail making B RT (s)	90.7±31.8	54.2±24.8	0.001	1.94 (1, 23)	0.177
CPAD total score	45.7±8.4	55.2±4.9	0.001	3.35 (1, 23)	0.080

Values are shown as Mean±SD. * : Adjusted for sex, age, education, and duration of illness. CPAD : cognitive perceptual assessment for driving, NCR : numbers of correct response, RT : reaction time

고 찰

진료상황 특히 외래에서 조현병 환자들이 흔히 궁금해하는 것은 그들이 운전을 할 수 있는지 여부이다. 또한 환자들은 그들이 복용하는 약물이 운전능력에 어떠한 영향을 미치는지 궁금해한다. 의사들은 그들의 운전 안정성에 대해 상담하고 약물 사용 시 고려해야 할 입장에 처해 있다. 그러므로 항정신병 약물이 운전기능에 미치는 영향은 약물을 선택하고 처방하는데 있어 중요한 고려사항이 될 수 있다.

이번 연구에서 haloperidol과 aripiprazole을 복용하는 조현병 환자에서 운전 능력과 관련있는 것으로 알려져 있는 인지기능 검사를 시행하여 그 결과를 비교하였다. CPAD 점수를 이용하여 산출한 전반적 운전능력 평가에서 전체 환자 중 50%

가 합격군에 속하였고 10%는 합격하지 못하였다. 이 결과는 조현병 환자 44.4%가 합격, 17.7%가 불합격하였던 Koh 등의 연구⁹⁾와 전체 환자 중 10~30%가 운전이 적합하지 않은 것으로 밝혀진 기존의 외국 연구 결과^{11,21)}와 일치한다. 이는 증상이 안정화된 이후에도 상당 수의 조현병 환자에서 운전능력 관련 인지능이 저하되어 있음을 의미한다. 한편 40%라는 상대적으론 많은 수의 환자군이 추가적 평가가 필요한 경계성군에 속하였는데 이는 좀더 정교하게 환자를 평가할 수 있는 운전능력 평가도구 개발의 필요성을 시사한다.

성별, 연령, 교육연수, 유병기간의 차이를 고려하지 않았을 때 aripiprazole군은 haloperidol군에 비해 CPAD 총점과 대부분의 세부항목에서 높은 점수를 보였다. 그러나 두 군 간의 결과 차이는 이들 변수를 보정한 뒤 통계적 유의성이 소실되었다. 이

는 운전관련 인지 능력에 있어 약물의 성별, 연령, 교육연수, 유병기간과 같은 대상군의 특성이 미치는 영향이 강력히 고려되어야 함을 의미한다. 그러나 인구학적 및 임상적 변수의 효과를 배제한 뒤에도 비록 통계적으로 유의한 수준은 아니었으나 aripiprazole군이 haloperidol군에 비해 CPAD 총점이 높은 경향이 발견되었다.

Aripiprazole는 D2와 D3 도파민 수용체 및 5-HT1A 세로토닌 수용체에 강한 친화력을 갖고 결합하며 5-HT2A와 5-HT2C 수용체에 길항작용을 한다.^{22,23} 다른 항정신병 약물과 달리 M1-muscarinic cholinergic 수용체나 H1-histamine 수용체, alpha-1 adrenergic 수용체에 대한 친화력이 적은 것이 특징이다. 이러한 독특한 기전으로 인해 aripiprazole은 조현병의 양성증상 및 음성증상에 효과적일 뿐만 아니라 체중증가 및 운동장애 등의 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.²⁴ Kern²⁵은 aripiprazole이 olanzapine과 동등한 정도의 인지기능 호전 효과를 보이며 verbal learning면에서는 olanzapine보다 우월하다고 보고하였다. 또한 Levoyer 등²⁶의 연구에서 aripiprazole 복용 환자에서 집중력과 작업 기억의 호전이 관찰되었다. 인지기능 호전효과 및 진정작용과 운동장애 부작용이 적은 특성과 관련되어 aripiprazole군이 운전관련 인지기능에 이점을 가질 것으로 기대되나 이는 이 연구 결과를 통해서도 확인하기 어려웠고 더 많은 환자군에서 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이 연구의 결과는 다음과 같은 제한점을 고려하여 해석되어야 한다. 첫째, 환자군의 선택 문제이다. 연구대상자로서 자발적으로 검사에 동의하고 약 1시간 정도 소요되는 검사시간을 견딜 능력이 있는 환자들만이 연구에 포함되었다. 또한 상대적으로 순응도가 높으며 기능이 좋은 외래환자를 주 대상으로 하였으므로 이 연구 결과는 전체 조현병 환자에게 일반화하기는 어려울 것이다. 둘째, 이 연구는 naturalistic design을 따르고 있다. 즉, 환자들은 무작위로 약물군에 배정되지 않았으며 임상가의 판단에 따라 항정신병약물의 종류와 용량이 결정되어 이미 처방 받고 있었다. 또한, 약물 치료 전후를 비교하지 않았으므로 관찰되는 운전관련 인지기능이 약물에 의한 것인지 인과적 관련성을 확인할 수 없다. 그리고 몇몇 환자들에서 임상적으로 필요한 경우 anticholinergics, benzodiazepine 등 부가적인 약물이 사용되고 있었는데 이에 대한 영향이 고려되지 않았다. 셋째, CPAD의 한계를 들 수 있다. 비록 객관적이고 신뢰할 만한 도구를 이용하였으나 CPAD 검사결과를 통해 환자의 운전 가능 여부를 직접적으로 예측할 수는 없다. 이번 연구에서 사용한 CPAD는 외국에서 뇌손상 환자의 운전기능평가에 이용되는 CBDI와 유의한 상관관계가 확인되었고, 실제 도로주행 검사의 결과와의 비교연구를 통해 그 타당도가 입증되긴 하였

으나²⁰ 조현병 환자에서의 적용은 임상적으로 검증되지 않았고 따라서 본 연구 결과를 통해 조현병 환자의 운전 가능 여부를 판단할 수는 없다. 실제 운전능력은 이 연구의 영역을 벗어나는 운전시 필요한 다른 요소들-운전 경험, 인격 특성, 동기 수준, 대처기술 등을 고려해서 보다 전반적으로 평가해야 할 것으로 보이며 조현병 환자의 운전능력을 정확히 반영할 수 있는 검사도구의 개발이 이루어져야 할 것으로 판단된다.

본 연구의 의의는 조현병 환자들의 운전능력을 평가할 수 있는 검사도구가 전무한 실정에서 CPAD 검사를 도입하여 환자들의 운전관련 인지능력을 객관적으로 측정하고 단일 항정신병 약물복용 환자군을 대상으로 하여 약물군 간의 비교를 시도한 것에 있다. 또한 기존의 조현병 운전능력 평가 연구들에 포함되지 않았던 PANSS, ESRS 등을 측정하여 운전능력에 영향을 미칠 수 있는 정신병리, 약물 부작용의 영향을 최소화하였다.

향후 다양한 약물군을 포함한 대규모, 무작위 환자에서의 운전능력 연구가 활성화되기를 기대한다. 앞으로는 환자군의 무작위 배정, 약물 투여 전후의 비교 등의 방법으로 운전관련 인지기능에 미치는 개별 약물의 효과를 밝힐 수 있는 연구가 필요하다. 항정신병 약물의 용량, 병용 약물의 양, 기존의 운전경험, 운전시 동기사수준 등이 함께 고려되어야 할 것이며 또한, 높아지는 환자들의 욕구에 맞춰 조현병 환자의 운전능력을 평가하기 위한 객관적이고 정교한 도구의 개발이 필요하다. 특히 CPAD로 판단하기 어려운 경계성군의 평가를 위해 가상 운전 시뮬레이터와 추가적 평가도구의 개발이 필요할 것이다.

결론

많은 조현병 환자들에게 운전 능력은 재활과 자조의 측면에서 중요한 관심사이다. 약물이 운전기능에 미치는 영향은 이제 약물 선택에 있어 중요한 고려사항이 될 수 있다. 이 연구는 정형 항정신병 약물인 haloperidol 단일요법으로 치료받는 군과 비정형 항정신병 약물인 aripiprazole 단일요법 환자군의 운전관련 인지기능을 객관적 검사 도구인 CPAD로 측정하여 비교하였다. 두 약물군의 운전관련 인지능력이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않으나 aripiprazole군이 haloperidol군에 비해 CPAD 총점이 높은 경향을 관찰하였다. 향후 더 많은 환자군과 다양한 항정신병 약물군을 포함한 연구에서 약물이 운전관련 인지기능에 미치는 영향과 기전이 밝혀지기를 기대한다.

중심 단어: 조현병 · 할로페리돌 · 아리피프라졸 · 운전 · 정신운동수행.

■ 감사의 글

이 논문은 국립서울병원의 재원으로 국립정신보건연구센터의 지원을 받아 수행된 연구이며, 운전능력 평가검사의 시행에 도움을 준 박은경, 신영애 연구간호사의 노고에 깊이 감사 드립니다.

REFERENCES

- 1) Velligan DI, Miller AL. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: the place of atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60:25-28.
- 2) Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:29-39.
- 3) Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-330.
- 4) Marshall SC, Molnar F, Man-Son-Hing M, Blair R, Brosseau L, Finestone HM, *et al*. Predictors of driving ability following stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2007;14:98-114.
- 5) Koh ES, Lee JI, Park SJ, Park SW, Han JH, Roh SW. Application of cognitive perceptual assessment for driving in patients with schizophrenia. *Korean J Schizophr Res* 2010;13:133-140.
- 6) Soyka M, Winter C, Kagerer S, Brunnauer M, Laux G, Möller HJ. Effects of haloperidol and risperidone on psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. *J Psychiatr Res* 2005;39:101-108.
- 7) Brunnauer A, Laux G, Zwick S, David I, Schmauss M, Messer Th, *et al*. Mobility behaviour of patients with mental illness. *Dtsch Z Nervenheilkd* 2008;27(suppl):120-121.
- 8) Edlund MJ, Conrad C, Morris P. Accidents among schizophrenic outpatients. *Compr Psychiatry* 1989;30:522-526.
- 9) Harvey PD, Keefe RSE. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:176-184.
- 10) Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1996;6:13-20.
- 11) Grabe H, Wolf T, Grätz S, Laux G. The Influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1999;40:196-201.
- 12) Kagerer S, Winter C, Möller HJ, Soyka M. Effects of haloperidol and atypical neuroleptics on psychomotor performance and driving ability in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2003;47:212-218.
- 13) Brunnauer A, Laux G, Zwick S. Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:483-489.
- 14) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc;2000.
- 15) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13: 261-276.
- 16) Chouinard G, Margolese HC. Manual for the extrapyramidal symptom rating scale (ESRS). *Schizophr Res* 2005;76:247-265.
- 17) Lee JW, Jang SJ, Kim DA, Park SW, Jung WK, Yoo JH, *et al*. Development and application of cognitive perceptual assessment for driving of people with brain injury: comparison with cognitive behavioral driver's inventory. *J Korean Acad Rehab Med* 2004;28:523-531.
- 18) Kim MU, Kim C, Kwon KD. Report on verification study of restandardization and predictive validation of driving aptitude test. Seoul: Seoul National University;2003.
- 19) Engum ES, Cron L, Hulse CK, Pendergrass M, Lambert W. Cognitive behavioral driver's inventory. *Cognit Rehabil* 1988;6:34-50.
- 20) Choi SW, Jang SJ, Park SW, Lee JT, Park OT. Application of cognitive perceptual assessment for driving (CPAD) for the brain injured patients: a preliminary study. *J Korean Acad Rehab Med* 2008; 32(3):273-279.
- 21) Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Moeller HJ. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:155-160.
- 22) Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, *et al*. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:381-389.
- 23) Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol* 2002;441:137-140.
- 24) Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, *et al*. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1400-1411.
- 25) Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, McQuade RD, Carson WH, *et al*. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;187: 312-320.
- 26) Levoyer D, Drapier D, Fadier-Salice G, Millet B. Clinical impact of aripiprazole in patients suffering from schizophrenia. *L'Encéphale* 2007;33(3 Pt 1):332-338.