

조현병 환자에서 항정신약물이 대사지표에 미치는 영향 조사 - 1년 추적연구

국립서울병원 정신건강과¹, 국립서울병원 임상심리과², 국립서울병원 임상시험센터³
정선화¹ · 임선진¹ · 윤해주² · 박은경³ · 이종일¹

A Study on Changes of Metabolic Parameters with Antipsychotic Treatment in Schizophrenic Patients : 1 Year Prospective Naturalistic Study

Sun Hwa Jeong, MD¹, Seon Jin Yim, MD¹, Hai Joo Yoon, MA², Eun Kyung Park, RN³ and Jong Il Lee, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, Seoul,

²Department of Clinical Psychology, Seoul National Hospital, Seoul,

³Department of Clinical Trial Center, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

Objectives : Schizophrenia patients are known to be more prone to metabolic disease than normal people. This study aimed to identify the changes in metabolic parameters of schizophrenia patients using atypical antipsychotic drugs for 1 year.

Methods : A total of 200 schizophrenia patients were recruited and categorized into the aripiprazole-treatment group and control group taking 5 atypical antipsychotic drugs. Comparative analysis were between groups. The prescriptions of psychotropic drugs were collected by a review of medical records. Blood was collected after fasting for 12 hours at the starting point of treatment and the 12th month, and patient medical records were evaluated for basic information and treatment history. Physical measurement, the prevalence of metabolic syndrome and metabolic parameters were studied using ATP-III diagnostic criteria.

Results : From the study, the aripiprazole-treatment group had a mean weight increase of 0.6 kg and the control group had a mean weight increase of 6.5 kg at the 1 year follow-up, showing a significant difference between the two groups. There were also significant differences between the two groups in waist size, systolic and diastolic blood pressure, fasting blood sugar, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and prolactin level. Along with meaningful improvement of the symptoms, aripiprazole-treatment group showed less effect on in abdominal obesity, diabetes, blood pressure, cholesterol and prolactin than other atypical antipsychotic drugs.

Conclusion : Therapeutic intervention such as diagnosis, treatment, weight management and diet improvement is necessary for schizophrenia patients. Psychiatric symptoms as well as internal medicine-related problems such as metabolic disease need to be addressed in case management. (Korean J Schizophr Res 2015;18:59-65)

Key Words : Schizophrenia · Atypical antipsychotic drugs · Metabolic parameters.

서론

조현병 치료에는 약물치료는 조현병 치료에서 재발을 막기 위한 중요한 치료법 중 하나이다. 최근 다양한 항정신약물이 개발되면서 조현병 치료는 새로운 전기를 맞았으나, 일부 비전형 항정신약물(atypical antipsychotic drugs)이 안정된 치료 효과에도 불구하고 체중증가, 당뇨와 고혈압, 지질이상(dyslip-

idemia), 혈청 프로락틴의 증가 등 다양한 부작용을 보이는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 체중증가는 삶의 질과도 관련되는데 111명의 외래통원치료 중인 조현병 환자를 대상으로 조사한 결과 체중이 증가할수록 삶의 질은 떨어지는 것으로 조사되었으며,^{3,4)} 치료순응을 저하시키는 요인으로 보고되었다.^{5,6)} 항정신약물을 복용 중인 조현병 환자의 경우 50%에서 체중증가를 호소하며, 대사 관련 지표에 다양한 부정적 영향을 주는 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ 그러나 CATIE 연구¹⁰⁾는 항정신약물이 대사증후군 지표에 미치는 영향이 서로 다르다는 것을 보고하였다. 1년 이상 비전형항정신약물을 복용 중인 조현병 환자의 평균 체중증가를 조사한 연구¹¹⁾에서 olanzapine의 체중증가가 가장 높았고, risperidone과 quetiapine은 olanzapine보다

Received: June 23, 2015 / Revised: September 12, 2015

Accepted: September 18, 2015

Address for correspondence: Jong Il Lee, Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, 398 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 04933, Korea
Tel: 02-2204-0104, Fax: 02-2204-0394

E-mail: lji7542@naver.com

본 연구는 2010년 국립서울병원 내부연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

적은 체중증가를 유발하였으며 aripiprazole과 ziprasidone은 1년 동안 1 kg 정도의 체중증가를 유발하여 상대적으로 가장 낮은 체중증가를 보였다. 조현병 환자를 대상으로 26주 무작위 대사증후군 발생 비교연구¹²⁾에서 olanzapine 치료군의 대사증후군 유병률은 41.6%였고, aripiprazole 치료군에서는 27.9%의 유병률을 보였다. 발생률 또한 olanzapine군에서 27.4%, aripiprazole군에서 15.7%로 양군간에 의미 있는 차이를 보였다. 본 연구는 항정신약물의 사용이 다양한 대사 이상을 초래할 수 있으며, 치료적 결과뿐만 아니라 삶의 질과 치료 순응에 영향을 줄 수 있다¹³⁾는 점에서 1년 동안의 추적조사를 통해 비전형 항정신약물들이 대사지표에 미치는 영향들에 대해 조사하고자 계획되었다.

대상 및 방법

연구 대상

연구대상자는 2010년 2월부터 2013년 10월까지 국립서울병원에서 입원 및 외래치료를 통해 비전형 항정신약물을 복용하는 환자를 대상으로 하였다. 연구대상자 선정기준은 DSM-IV-TR 진단기준¹⁴⁾에 의거 조현병으로 진단 받은 환자, 18~55세의 나이의 환자, 동의서에 서면으로 동의한 환자를 대상으로 하였고, 배제기준으로는 진단기준에 의거 니코틴과 카페인을 제외한 물질사용 장애가 있는 경우, aripiprazole을 복용하는 실험군에서 약물교체 시점 이외의 기간에 다른 항정신약물을 병용 투여하는 경우, 임신 중인 여성 환자, 임신예방을 위해 피임약을 복용 중인 여성 환자, 여성 호르몬을 복용 중인 환자로 정하였다. 조사방법은 연구 시작시점과 복용 후 52주 등 2차례에 걸쳐 금식채혈을 통해 대사지표인 공복혈당(Fasting Blood Sugar), 총 콜레스테롤(Total cholesterol), 고밀도콜레스테롤(High-Density Lipoprotein, 이하 HDL), 중성지방(Triglyceride)과 혈압, 체중 및 BMI, 허리둘레, QTc interval, 프로락틴 등을 조사하였다.

분석방법은 시작시점의 대사지표 수치와 항정신약물 사용 후 52주 시점의 검사 수치의 증감변화를 비교분석하였고, 대사증후군과 진단지표의 유병률을 비교분석하였다. 연구의 목적과 방법에 대해 설명한 후 자발적으로 검사에 동의한 환자를 선정하였고, 최종적으로 aripiprazole 복용군 123명, aripiprazole 이외의 비전형 항정신약물(risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine, amisulpride) 복용군 77명이 52주 연구기간을 모두 마쳤다. Aripiprazole은 dopamine partial agonist로서 기존의 다른 비전형 항정신약물과 약물학적 기전에 차이가 있어 본 연구에서는 aripiprazole 복용군과 aripipra-

zole 이외의 비전형 항정신약물 복용군인 두 군으로 나누어 비교 분석하였다.^{15,16)} 최종 연구대상자 중 초발 또는 3개월 이상 약물을 복용하지 않아 재발한 급성상태의 환자는 약물군 34명, 대조군 40명이었다. 이 연구는 국립서울병원 임상연구윤리위원회(Institutional review board)의 승인을 받았다.

사회 인구학적 특성과 유병률 조사

조사를 위해 연구대상자들의 성별, 나이 등 인구학적 특성, 유병기간, 교육수준, Clinical Global Impression-Severity (CGI-S), 복용하는 항정신약물의 종류, 병용약물 유무, 조사시점의 당뇨와 고혈압 그리고 고지혈증의 진단과 치료 유무 등을 조사하였다. 조사된 정보는 연구대상자의 동의하에 의무기록과 면담을 통해 얻었다. 약물군은 aripiprazole을 사용하는 복용군(이하 실험군)과 다른 비전형 항정신약물을 사용하는 복용군(이하 대조군) 등 두 군으로 나누어 비교분석을 하였고 대사증후군 진단구성요소인 복부비만, 공복혈당, 혈압, HDL, 중성지방 별로 유병률을 조사 비교하였다. 치료지침을 위해 질병에 대한 치료율을 조사하였다. 당뇨병은 공복혈당 ≥ 126 mg/dL 또는 현재 치료 중, 혈압은 수축기혈압 ≥ 140 mmHg 또는 이완기혈압 ≥ 90 mmHg 또는 현재 치료 중, 지질 이상은 총콜레스테롤 > 200 mg/dL 또는 HDL 남성 < 40 mg/dL, 여성 < 50 mg/dL 또는 TG ≥ 150 mg/dL 또는 현재 치료 중으로 진단기준을 적용하였다.

신체계측 및 혈액검사

모든 연구대상자는 국립서울병원 임상연구센터에서 키와 체중, 그리고 체질량지수(Body Mass Index, 이하 BMI)를 측정하였다. 신장 및 체중은 입원환자는 환의를 착용한 상태에서 측정하였고, 외래환자는 상의를 탈의한 최소한의 옷을 입은 상태에서 신발을 벗고 측정하였다. 혈압은 10분 동안 충분한 휴식 후 앉은 자세에서 측정하였다. 모든 측정은 동일한 기계를 이용하여 측정하였다. 허리둘레는 선 자세에서 배꼽을 중심으로 장골(iliac crest)과 아래쪽 늑골(lower rib)사이의 중간지점을 측정하였다. 채혈은 최소한 12시간 금식을 이루어진 상태에서 아침에 정맥혈을 채혈하였다. 채혈분석은 국제검사인증 받은 서울임상병리검사센터(Seoul Clinical Laboratories)에 의뢰하여 실시하였다. 혈액검사를 통해 대사지표인 공복혈당, 총 콜레스테롤, HDL, 중성지방, 프로락틴을 조사하였다. 또한 심전도를 통해 QTc interval을 조사하였다.

대사증후군 진단기준

대사증후군의 진단기준은 미국 콜레스테롤 교육프로그램

(National Cholesterol Education Program, NCEP)의 adapted Adult Treatment Panel(ATP-IIIa)의 진단기준¹⁷⁾을 이용하여 조사하였다. 대사증후군 진단기준 중 복부비만 기준은 세계 보건기구(WHO)에서 권유한 아시안 복부비만기준¹⁸⁾인 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm의 기준을 적용하였다. ATP-IIIa 진단기준은 복부비만을 포함한 5개 기준 중 3개 이상에서 이상 소견이 있으면 대사증후군으로 진단한다. 대사증후군 진단 요소의 기준수치는 다음과 같다.

- 1) 복부비만(Abdominal obesity) : 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm
- 2) 혈압 : 수축기(systolic) ≥ 130 mmHg or 이완기(diastolic) ≥ 85 mmHg 또는 고혈압 치료 중인 경우
- 3) 공복혈당 ≥ 100 mg/dL 또는 제2형 당뇨병 진단을 받은 경우
- 4) HDL(High-Density Lipoprotein) : 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL 또는 현재 치료 중
- 5) 중성지방(Triglyceride) ≥ 150 mg/dL 또는 현재 치료 중

통계분석

대상자들의 기본비교에서 연속 변인에 대해서는 평균과 표

준편차로 표시하였고, t-검증을 이용하여 집단비교를 실시하였다. 그 외 빈도분석에 따른 집단비교는 척도의 성질 상 비모수 통계방식인 Kruskal-Wallis Test(Chi-Square, χ^2)를 이용하여 비교하였다. 대사증후군 유병률 비교, 대사증후군 5개 진단지표의 비교 등은 χ^2 -test를 이용하여 검증을 하였다. 통계분석은 SPSS 14.0 version으로 이루어졌으며, 통계적 유의수준은 p value $< .05$ 로 검증하였다.

결 과

사회인구학적 특성 및 신체계측

연구에 참여한 대상자는 aripiprazole 복용군(실험군) 123명, 기타 항정신약물 복용군(대조군) 77명 등 총 200명이었다. 대조군 구성은 risperidone 23명(29.9%), paliperidone 18명(23.4%), olanzapine 19명(24.7%), quetiapine 8명(10.4%), amisulpride 9명(11.7%)이었다. 성별로는 실험군은 남자 84명, 여자 39명, 대조군은 남자 50명, 여자 27명이었다. 연구대상자의 평균나이, 교육수준, 평균유병기간은 양군간의 유의한 차이는 없었다. 평균 CGI-S는 실험군 4.4 ± 0.9 , 대조군 5.2 ± 0.8 로 대조군이 실험군에 비해 질병의 심각도가 높았다($p =$

Table 1. Characteristics of demographic and biochemical parametric markers of total subjects

	Aripiprazole group (Mean \pm SD)	Other antipsychotic group (Mean \pm SD)	p value
Total subject (N)	123	77	
Male (%)	84 (68.3)	50 (64.9%)	
Female (%)	39 (31.7)	27 (35.1%)	
Age (year)	36.1 ± 9.4	38.5 ± 9.8	.082
Education (year)	12.8 ± 2.4	12.3 ± 2.7	.171
Duration of illness (year)	11.9 ± 7.2	13.8 ± 8.3	.094
CGI-S	4.4 ± 0.9	5.2 ± 0.8	.000
Weight (kg)	71.2 ± 18.1	67.7 ± 12.6	.093
Height (cm)	168.4 ± 8.4	168.4 ± 8.4	
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 5.3	23.6 ± 3.8	.008
Systolic pressure (mmHg)	122.9 ± 13.1	115.8 ± 10.2	.000
Diastolic pressure (mmHg)	79.8 ± 10.2	74.9 ± 7.8	.000
Waist (cm)			
Male	90.2 ± 12.1	84.9 ± 10.5	.040
Female	83.9 ± 13.7	84.9 ± 10.4	.164
FBS (mg/dL)	90.3 ± 20.5	86.4 ± 14.1	.109
Total cholesterol (mg/dL)	188.3 ± 39.3	175.1 ± 34.5	.011
HDL (mg/dL)			
Male	42.8 ± 9.3	48.1 ± 10.9	.003
Female	51.1 ± 10.9	56.8 ± 11.2	.000
Triglyceride (mg/dL)	137.8 ± 82.4	93.4 ± 44.7	.000
Prolactin (mg/dL)	24.4 ± 43.9	17.1 ± 14.1	.173
QTc interval (ms)	415.3 ± 21.6	413.9 ± 21.5	.698

CGI-S : Clinical Global Impression-Severity, BMI : Body Mass Index, FBS : Fasting Blood Sugar, HDL : High-Density Lipoprotein

.000). 대상자들의 평균체중은 실험군 71.2 ± 18.1 kg, 대조군 67.7 ± 12.6 kg로 차이가 없었지만 BMI는 25.3 ± 5.3 kg/m², 23.6 ± 3.8 kg/m²를 보여 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=.008$). 평균 수축기 혈압은 실험군 122.9 ± 13.1 mmHg, 대조군 115.8 ± 10.2 mmHg, 이완기 혈압은 79.8 ± 10.2 mmHg, 74.9 ± 7.8 mmHg를 보여 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=.000$). 복부비만을 측정하는 허리둘레는 실험군은 평균 88.2 ± 12.9 cm(남성 90.2 ± 12.1 cm, 여성 83.9 ± 13.7 cm), 대조군은 평균 84.9 ± 10.4 cm(남성 84.9 ± 10.5 cm, 여성 84.9 ± 10.4 cm)를 보여 남성에서 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=.040$). 대상자의 총 콜레스테롤 평균 수치는 실험군 188.3 ± 39.3 mg/dL, 대조군 175.1 ± 34.5 mg/dL($p=.011$), 중성지방은 137.8 ± 82.4 mg/dL와 93.4 ± 44.7 mg/dL($p=.000$)로 양군간에 유의한 차이가 있었다. 평균 HDL 수치는 실험군 45.4 ± 10.5 mg/dL(남성 42.8 ± 9.3 mg/dL, 여성 51.1 ± 10.9 mg/dL), 대조군 50.0 ± 11.5 mg/dL(남성 48.1 ± 10.9 mg/dL, 여성 56.8 ± 11.2 mg/dL)로 유의한 차이를 보였다($p=.000$). 그 외 공복혈당, 프로락틴 수치, QTc interval은 양군간의 유의한 차이가 없었다(표 1).

급성기 대상자들은 실험군 34명과 대조군 40명이었고, 평균 CGI-S는 각각 5.2 ± 0.8 , 5.6 ± 0.5 로 양군간에 유의한 차이가 있었다($p=.022$). 평균나이는 실험군 34.7 ± 10.5 세, 대조군 36.1 ± 9.1 세, 교육수준은 13.2 ± 2.4 년과 12.1 ± 2.9 년, 평균 유병기간은 10.0 ± 7.2 년과 11.7 ± 7.4 년으로 양군간의 유의한 차이가 없었다. 평균체중은 실험군 64.0 ± 18.0 kg, 대조군 68.8 ± 12.1 kg, BMI는 23.0 ± 4.3 kg/m², 23.8 ± 3.7 kg/m², 평균 수축기 혈압은 118.6 ± 16.1 mmHg, 115.9 ± 7.9 mmHg, 이완기 혈압은 78.1 ± 12.4 mmHg, 74.0 ± 6.4 mmHg, 허리둘레는 83.9 ± 12.4 cm, 85.1 ± 10.4 cm, 평균 공복혈당은 88.6 ± 22.5 mg/dL, 83.3 ± 7.2 mg/dL, 총 콜레스테롤은 174.7 ± 37.4 mg/dL, 171.5 ± 35.5 mg/dL, 중성지방은 97.4 ± 52.9 mg/dL, 88.7 ± 36.4 mg/dL, HDL은 46.9 ± 11.1 mg/dL, 48.2 ± 11.0 mg/dL, 프로락틴 평균 수치는 9.7 ± 14.0 mg/dL, 19.9 ± 10.9 mg/dL, 평균 QTc interval은 414.1 ± 22.3 mmHg, 413.6 ± 21.9 mmHg로 양군간의 유의한 차이가 없었다.

1년간의 대사 지표의 변화

1년 동안의 추적조사에서 실험군은 평균 체중이 0.6 kg 대조군은 6.5 kg 증가하여 유의한 차이를 보였다($p=.000$). 또한 수축기 혈압은 실험군 -3.8 mmHg 감소, 대조군은 5.4 mmHg 증가하였고, 이완기 혈압은 실험군 -4.4 mmHg 감소, 대조군은 2.5 mmHg 증가하여 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=.000$). 허리둘레에서는 남성에서 실험군 0.4 cm, 대조군 6.9 cm

증가하였고, 여성에서는 실험군은 -0.6 cm 감소하고 대조군은 6.5 cm 증가하여 유의한 차이를 보였다($p=.000$). 공복혈당에서도 실험군 0.7 mg/dL, 대조군 5.8 mg/dL이 증가하여 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=.007$). 총콜레스테롤은 실험군 -4.4 mg/dL 감소, 대조군은 22.5 mg/dL 증가, 중성지방은 실험군 -8.2 mg/dL 감소, 대조군 54.0 mg/dL 증가, 프로락틴은 실험군 -17.5 mg/dL 감소, 대조군은 19.8 mg/dL이 증가하여 양군간에 유의한 차이가 있었다($p=.000$) QTc interval에서도 실험군 -9.2 ms 감소, 대조군 1.3 ms 증가로 양군간의 유의한 차이가 있었다($p=.004$). HDL 콜레스테롤은 남성에서 실험군은 1.5 mg/dL 증가, 대조군은 -5.1 mg/dL 감소, 여성에서는 실험군 5.0 mg/dL 증가, 대조군 -2.2 mg/dL 감소로 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=.000$, 표 2).

급성기 대상자들은 1년 동안 실험군은 평균 체중이 4.1 kg 대조군은 8.0 kg 증가하여 유의한 차이가 없었다. 그러나 BMI의 변화는 각각 0.9와 2.7 kg/m²이 증가하여 유의한 차이가 있었다($p=.012$). 혈압에서도 수축기 혈압은 실험군 -1.0 mmHg 감소, 대조군은 6.6 mmHg 증가하였고($p=.018$), 이완기 혈압은 실험군 -5.4 mmHg 감소, 대조군은 4.0 mmHg 증가하여 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=.000$). 허리둘레는 실험군 1.9 cm, 대조군 7.9 cm 증가하여 유의한 차이를 보였다($p=.006$). 공복혈당은 실험군 -1.5 mg/dL 감소, 대조군 7.1 mg/dL이 증가($p=.023$), 총콜레스테롤은 실험군 5.7 mg/dL, 대조군은 22.4 mg/dL 증가($p=.023$), 중성지방은 실험군 24.0 mg/dL, 대조군 62.8 mg/dL 증가($p=.013$), HDL 콜레스테롤은 실험군 1.3 mg/dL 증가, 대조군은 -4.0 mg/dL 감소($p=.016$)하여 양군간에 유의한 차이가 있었다. 프로락틴은 실험군 -1.4 mg/dL 감소, 대조군은 20.3 mg/dL이 증가하여 양군간에 차이가 있었다($p=.008$). QTc interval은 실험군 -13.1ms 감소, 대조군 -2.8 ms 감소로 양군간의 유의한 차이가 없었다($p=.082$).

대사증후군 구성요소에 따른 유병률 변화

ATP-IIIa 진단기준 대사증후군 유병률은 실험군이 시작 시점과 52주시점 에서 35.0% vs. 21.6%, 대조군은 8.1% vs. 40.3%로 52주시점에 유의한 변화에 의한 차이가 있었다($\chi^2=7.709$, $p=.005$). 허리둘레를 이용한 복부비만도 실험군 55.2% vs. 52.0%, 대조군 36.0% vs. 66.2%로 유의한 차이를 보여주었다($\chi^2=3.908$, $p=.033$). 공복혈당은 실험군 18.4% vs. 17.1%, 대조군 9.3% vs. 19.5%($\chi^2=0.186$, $p=.401$), HDL 콜레스테롤 실험군 39.8% vs. 33.3%, 대조군 23.3% vs. 44.2%($\chi^2=2.367$, $p=.083$), 중성지방에서는 실험군 39.8% vs. 34.1%, 대조군은 9.3% vs. 46.8%($\chi^2=3.164$, $p=.052$)로 시작시점에서는 유의한

차이가 있었지만 52주시점에서는 양군간에 유의한 차이가 없어 실험군에서 유의한 긍정적 변화가 관찰되었다(표 3). 급성기 대상자들에서는 대사증후군 유병률이 실험군은 시작시점과 52주시점에서 20.6% vs. 17.6%, 대조군은 7.5% vs. 40.0%($\chi^2=4.396$, $p=.032$), 복부비만은 실험군 41.2% vs. 44.1%, 대조군 37.5% vs. 70.0%($\chi^2=5.058$, $p=.022$), 혈압은 실험군 23.5% vs. 8.8%, 대조군 17.5% vs. 35.0%($\chi^2=7.117$, $p=.007$)로 시작시점에서는 유의한 차이가 없었지만 52주시점에서는

Table 2. The change of biochemical metabolic parameters for 52 weeks

			Aripiprazole group (Mean \pm SD)	Other antipsychotic group (Mean \pm SD)	p value
Weight (kg)		Baseline	71.2 \pm 18.1	67.7 \pm 12.6	.000
		12 month	71.8 \pm 16.6	74.2 \pm 13.2	
BMI (kg/m ²)		Baseline	25.3 \pm 5.3	23.6 \pm 3.8	.008
		12 month	25.4 \pm 5.1	25.9 \pm 4.0	
Systolic pressure (mmHg)		Baseline	122.9 \pm 13.1	115.8 \pm 10.2	.000
		12 month	119.1 \pm 11.3	121.2 \pm 11.9	
Diastolic pressure (mmHg)		Baseline	79.8 \pm 10.2	74.9 \pm 7.8	.000
		12 month	75.4 \pm 9.7	77.4 \pm 8.2	
Waist (cm)	Male	Baseline	90.2 \pm 12.1	84.9 \pm 10.5	.000
		12 month	90.6 \pm 11.7	91.8 \pm 9.0	
	Female	Baseline	83.9 \pm 13.7	84.9 \pm 10.4	
		12 month	83.3 \pm 14.3	91.4 \pm 11.5	
FBS (mg/dL)		Baseline	90.3 \pm 20.5	86.4 \pm 14.1	.007
		12 month	91.0 \pm 20.4	92.2 \pm 12.9	
Total cholesterol (mg/dL)		Baseline	188.3 \pm 39.3	175.1 \pm 34.5	.000
		12 month	183.9 \pm 34.1	197.6 \pm 40.9	
HDL (mg/dL)	Male	Baseline	42.8 \pm 9.3	48.1 \pm 10.9	.000
		12 month	44.3 \pm 10.6	43.0 \pm 10.1	
	Female	Baseline	51.1 \pm 10.9	56.8 \pm 11.2	
		12 month	56.1 \pm 10.6	54.6 \pm 10.4	
Triglyceride (mg/dL)		Baseline	137.8 \pm 82.4	93.4 \pm 44.7	.000
		12 month	129.6 \pm 74.3	147.4 \pm 80.3	
Prolactin (mg/dL)		Baseline	24.4 \pm 43.9	17.1 \pm 14.1	.000
		12 month	6.9 \pm 14.9	36.9 \pm 34.2	
QTc interval (ms)		Baseline	415.3 \pm 21.6	413.9 \pm 21.5	.004
		12 month	406.1 \pm 23.5	415.2 \pm 23.6	

BMI : Body Mass Index, FBS : Fasting Blood Sugar, HDL : High-Density Lipoprotein

Table 3. The change of prevalence of metabolic syndrome and markers in schizophrenic patients for 52 weeks

		Aripiprazole group (Mean \pm SD)	Other antipsychotic group (Mean \pm SD)	χ^2	p value
Abdominal obesity (Waist circumference)	Baseline	55.2%	36.0%	7.497	.005
	12 month	52.0%	66.2%	3.908	.033
Fasting blood sugar (FBS)	Baseline	18.4%	9.3%	3.364	.049
	12 month	17.1%	19.5%	0.186	.401
Blood pressure (BP)	Baseline	39.0%	18.6%	10.138	.001
	12 month	22.0%	40.3%	7.709	.005
High-density lipoprotein (HDL)	Baseline	39.8%	23.3%	5.885	.011
	12 month	33.3%	44.2%	2.367	.083
Triglyceride (TG)	Baseline	39.8%	9.3%	23.098	.000
	12 month	34.1%	46.8%	3.164	.052
Metabolic syndrome by ATPIIIa	Baseline	35.0%	8.1%	20.355	.000
	12 month	21.6%	40.3%	7.709	.005

1) Abdominal obesity : male ≥ 90 cm, female ≥ 80 cm, 2) FBS ≥ 100 mg/dL or current ongoing treatment, 3) BP : systolic ≥ 130 mmHg or diastolic ≥ 85 mmHg or current ongoing treatment, 4) HDL-C : male < 40 mg/dL, female < 50 mg/dL or current ongoing treatment, 5) TG ≥ 150 mg/dL or current ongoing treatment. ATPIIIa : Adult Treatment Panel III

실험군이 대조군에 비해 유의하게 낮은 유병률을 보여주었다. 공복혈당은 실험군 8.8% vs 8.8%, 대조군 7.5% vs. 12.5%, HDL 콜레스테롤은 실험군 35.3% vs. 32.4%, 대조군 25.0% vs. 42.5%로 시작시점 및 52주시점 모두에서 양군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 중성지방은 실험군 23.5% vs. 29.4%, 대조군 7.5% vs. 50.0%로 시작시점에서는 실험군이 유의하게 유병률이 높았으나($\chi^2=4.422$, $p=.038$), 52주 종료시점에서는 양군간에 유의한 차이가 없었다($\chi^2=3.232$, $p=.059$). 질병기준에 따른 유병률에서 당뇨병이 52주시점에 실험군 6.5% vs. 대조군 10.4%($\chi^2=0.971$, $p=.234$), 고혈압 12.2% vs. 15.6%($\chi^2=0.466$, $p=.316$), 고지혈증 63.4% vs. 75.3%($\chi^2=3.087$, $p=.054$)로 양군간의 유의한 차이는 보이지 않았지만 대조군이 실험군에 비해 높은 질병 유병률을 보여주었다. 치료율에서는 당뇨병은 실험군 100%, 대조군 87.5%, 고혈압은 실험군 46.7%, 대조군 50.0%였고, 고지혈증의 경우 실험군 6.4%, 대조군 3.4%가 조사시점에 치료를 받고 있었다.

부작용 평가

발생한 부작용에서 실험군은 불면(38.2%), 체중증가(23.6%), 두통(23.6%), 불안(23.6%), 졸림(15.4%), akathisia(11.4%), 진전 등 추체외로 증후군(10.6%) 순이었다. 대조군은 체중증가(50.6%), 추체외로 증후군(35.1%), 불안(33.8%), 불면(29.9%), 졸림(28.6%), 성적 부작용(27.3%) 순이었다.

고 찰

Aripiprazole은 체중증가와 혈당, 그리고 지질에 미치는 영향이 낮은 것으로 보고되고 있다.¹⁹⁻²¹ 이는 본 연구에서도 확인 할 수 있었으며 모든 대사지표에서 양군간에 유의한 변화의 차이를 보여 임상에서 사용하고 있는 비전형 항정신약물들이 대사지표에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 점과 aripiprazole과 같은 일부 약물들은 영향이 적을 수 있다는 점을 본 연구를 통해 확인할 수 있었다.^{22,23} 대사증후군 유병률은 ATP-IIIa 진단기준으로 시작시점에는 실험군이 35.0%로 대조군 8.1%에 비해 유의하게 높은 유병률을 보여주었다. 그러나 52주 종료시점에서는 대조군이 40.3%로 실험군 21.6%에 비해 유의하게 높은 유병률을 보여 52주 동안의 양군간에 유의한 변화 차이를 보여주었다. 1년 이상 항정신약물을 복용하고 있는 1,103명을 대상으로 조사한 대사증후군 유병률 연구²⁴에서 30대 조현병 환자의 평균 유병률은 42.5%, aripiprazole을 복용하는 97명의 평균 대사증후군 유병률은 23.7%로 낮은 유병률을 보여주었고, 이 결과는 본 연구와 유사한 결과였

다. 대사증후군을 구성하는 대사지표 유병률 비교에서는 모든 지표에서 실험군은 52주 후 유병률이 감소하였고, 대조군은 모두 증가하였다. 한편, 본 연구에서 대조군이 실험군에 비해 약물교체 및 급성기 환자 모두에서 프로락틴의 유의한 증가가 관찰되었고, 실험군은 약물교체는 물론 약물을 처음 사용하는 급성상태에서도 프로락틴 수치가 감소하는 결과를 보여주었다. Aripiprazole 약물이 프로락틴에 미치는 영향이 적고, 오히려 수치를 낮출 수 있다는 연구^{25,26}와 일치하는 결과였다. 이 연구의 제한점으로 첫째, 대상자들이 전체 조현병 환자를 대변하지 못한다는 점이다. 일 전문정신병원에서 이루어진 연구결과로 국내의 다양한 조현병 환자를 대표하지는 않지만 적절한 진단을 받은 대상자들을 상대로 진행된 연구로 연구결과에 신뢰성이 있을 것으로 생각된다. 둘째, 대사증후군 영향을 줄 수 있는 변수에 대해 적절한 평가가 이루어지지 못했다. 그러나 본 연구는 naturalistic prospective 연구방식으로 항정신약물 이외의 병용치료 약물과 환자의 일상생활 등 다양한 변수를 조작하지 않은 방식으로 진행되어 연구결과에 신뢰가 더 높을 것으로 판단된다. 셋째, 연구에 참여한 외래환자들이 정확하게 금식의 여부와 시간을 지켰는지 여부이다. 외래환자의 경우 대상자 본인에게 의존할 수밖에 없어 정확한 확인을 할 수는 없었다. 넷째, 실험군을 제외하고는 대상자의 수가 적어 비전형 항정신약물별로 비교분석을 하지 못한 점이다. 기존의 연구결과에서 aripiprazole에 비해 대사지표에 높은 영향을 미치는 약물들로 대조군을 형성하였지만 개별의 약물 비교가 이루어지지 않은 점은 정확한 비교분석에 일부 영향을 주었을 것으로 추정된다. 그러나 본 연구는 조현병 환자를 대상으로 실시한 52주간의 추적연구로 다음과 같은 연구결과를 얻었다. 첫째, 조현병 환자의 치료에서 다양한 비전형 항정신약물 투여 시 임상적으로 의미 있는 증상의 호전이 있었다. 둘째, aripiprazole 복용 시 대사증후군과 구성 요소인 복부비만, 당뇨, 혈압, 콜레스테롤 등에 미치는 영향이 다른 비전형 항정신약물에 비해 적었으며, 이 결과는 기존의 다른 연구결과와 일치하는 결과였다. 셋째, aripiprazole 약물이 프로락틴에 미치는 영향이 적었으며, 일부 경우에는 오히려 감소시키는 결과를 보여주었다. 넷째, 조현병 환자들의 경우 지질이상 등 대사이상 문제에 대해 치료율이 너무 낮았다. 따라서 조현병 환자에서 대사이상 문제에 대한 시급한 진단과 치료개입이 필요할 것으로 판단된다.

결 론

본 연구는 국내 조현병 환자를 대상으로 aripiprazole 복용

군과 5개 비전형 항정신약물을 복용하는 대조군으로 나누어 기저 대사지표와 1년 후 추적 대사 지표를 비교 분석하였고 aripiprazole 복용군이 대조군에 비하여 복부비만, 당뇨, 혈압, 콜레스테롤, 프로락틴 등에 미치는 영향이 유의하게 적었다. 임상가는 이러한 점을 고려하여 조현병 환자의 정신과적 증상뿐만 아니라 내과적 문제에 대해서 많은 관심과 지도감독이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 조현병 · 비전형 항정신약물 · 대사 지표.

REFERENCES

- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, *et al.* Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-1349.
- Haupt DW. Different metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:149-155.
- Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, *et al.* Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:337-345.
- Faulkner G, Cohn T, Remington G, Irving H. Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:174-178.
- Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J *et al.* Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:244-251.
- Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, *et al.* Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004; 19:415-422.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs; mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
- Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27: 639-661.
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids : a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-17.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trialsof Intervention Effectiveness(CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
- Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005;118:15-22.
- L'Italiani GJ, Casey DE, Kan HJ, Carson WH, Marcus RN. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1510-1516.
- Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, *et al.* Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004; 19:415-422.
- American Psychiatric Association: The diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Press;1994.
- Ma GF, Raivio N, Sabria J, Ortiz J. Agonist and antagonist effects of aripiprazole on D2-like receptors controlling rat brain dopamine synthesis depend on the dopaminergic tone. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18:1-9.
- Takahata K, Ito H, Takano H, Arakawa R, Fujiwara H, Kimura Y, *et al.* Striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy by the partial agonist antipsychotic drug aripiprazole in the human brain: a positron emission tomography study with [¹¹C]raclopride and [¹¹C]FLB457. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;222:165-172.
- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- The asia-pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney, Australia, Health Communications Australia Pty Limit;2000.
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-17.
- McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, *et al.* A comprehensive of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 18):47-56.
- Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swanink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:510-517.
- Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62:22-31.
- Saravane D, Fève B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, *et al.* Avec le soutien institutionnel du laboratoire Lilly. Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness. *Encephale* 2009;35:330-339.
- Ko YK, Soh MA, Kang SH, Lee JI. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients using antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:80-88.
- Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:143-164.
- Hanssens L, L'Italiani G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry* 2008;8:95.