

일 대학병원 정신건강의학과 병동에서의 비정형 항정신병제 처방 경향 : 11년 관찰 연구

서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 분당서울대학교병원 정신건강의학과²
박성열¹ · 신상호² · 김의태²

Prescription Pattern of Atypical Antipsychotics in a University Psychiatric Ward : 11-Year Observational Study

Sung Yeol Park, MD¹, Sangho Shin, MD² and Euitae Kim, MD²

¹Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul,

²Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Objectives : This study investigated the prescribing patterns of atypical antipsychotics for the various psychiatric disorders in the psychiatric ward of a University hospital.

Methods : We reviewed the medical records of patients who were discharged from an open psychiatric ward from May, 2003 through April, 2014. The association between psychiatric disorders and prescription pattern of atypical antipsychotics was analyzed.

Results : The study included 3091 patients' prescription of psychiatric medication. 60% of prescription included antipsychotics; quetiapine was the most frequently prescribed antipsychotics, but the average dosage was the lowest among all the atypical antipsychotics. According to the diagnoses, prescription rates and dosage of antipsychotics were different. Prescription rates of antipsychotics were the lowest in patients with anxiety disorders, and the mean dosage were the lowest in those with delirium, dementia, and amnesic and other cognitive disorders.

Conclusion : This observational study shows prescription patterns of atypical antipsychotics for the treatment of psychiatric disorders in a University hospital; atypical antipsychotics were widely used for the treatment of the various disorders, and there were differences in prescription patterns for each disorders. The results of this study may be used to identify the proper atypical antipsychotics effective on certain psychiatric disorders and to propose expanding the indications of each atypical antipsychotics in the future. (Korean J Schizophr Res 2016;19:68-77)

Key Words : Atypical antipsychotics · Prescription pattern · Psychiatric ward · Off-label.

서 론

과거에 비해 항정신병제의 처방이 점차 증가하고 있고, 그 처방의 범위 또한 점차 확대되고 있으며,¹⁾ 특히 비정형 항정신병제의 처방이 빠른 속도로 증가하고 있다. 비정형 항정신

병제는 1989년 clozapine, 1993년 risperidone의 FDA 승인을 시작으로 olanzapine(1996년), quetiapine(1997년), ziprasidone(2001년), aripiprazole(2002년), paliperidone(2006년) 등이 사용되면서 정형 항정신병제의 처방을 빠른 속도로 대체해 나가고 있다.^{2,3)} 비정형 항정신병제가 정형 항정신병제에 비해 단독요법으로 사용할 수 있는 경우가 많고, 효과면에서도 뒤쳐지지 않으며,⁴⁾ 음성 증상에 대해서는 더 좋은 효과를 보이고 있고, 급성 부작용이 적다는 점이 비정형 항정신병제 처방을 선호하게 만들었을 것으로 보인다.^{5,6)} 또한 비정형 항정신병제를 복용하는 환자에서 정형 항정신병제를 복용하는 환자에 비해 치료 순응도가 높은 것도 우월한 효과, 낮은 부작용 발생률의 결과일 것이며, 이는 결국 처방의 증가로 이어

Received: October 5, 2016 / Revised: October 12, 2016

Accepted: October 14, 2016

Address for correspondence: Euitae Kim, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173 beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: 031-787-7435, Fax: 031-787-4058

E-mail: euitae.kim@gmail.com

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료 기술 연구 개발 사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HI15C3104).

지게 되었다.⁷⁾

이러한 처방 경향은 정신병적 장애에만 국한되지 않고 여러 다른 장애에도 확대되고 있다. 이러한 사용 범위의 확대에는 off-label 처방의 증가가 큰 비중을 차지하고 있다.⁸⁾ Off-label 처방은 임상 의사의 경험을 바탕으로 승인된 범위 외의 진단에 사용되는 것을 의미하는데, 이는 임상 연구의 한계를 극복하고자 발생하는 필연적인 결과라 할 수 있다. 보통 약물 개발을 위한 임상 연구는 대상 진단 및 증상을 구체화하여 그에 대한 효과 및 심각한 부작용 발생 여부에 따라 새로운 약물의 실효성이 검증되어진다. 이 과정에서 예상하지 못 했던 긍정적인 효과, 즉 실험 대상으로 삼은 증상 외의 다른 증상에 대한 효과는 검증에서 배제된다. 이러한 효과는 약물이 시중에 나온 후 임상가들의 경험에 의해서 사용되면서 그 적용 범위가 확대되게 되고, FDA 승인에 영향을 주기도 한다.

항정신병제 또한 임상가의 경험을 바탕으로 FDA 승인된 목적 외에도 여러 진단 및 증상 호전을 목적으로 처방되고 있다. 흔하게는 주요우울장애, 강박장애, 외상후스트레스장애, 성격장애, 뚜렛 증후군, 자폐증, 치매에서의 정신운동성 초조 등의 증상 호전을 목적으로 비정형 항정신병제의 처방이 이루어지고 있다. 이러한 사용이 나중에 FDA 승인으로 이어진 경우도 많은데, 양극성 장애의 우울 삽화에 대한 quetiapine 단독요법(monotherapy)이라든지, 주요우울장애에 대한 quetiapine XR이나 aripiprazole의 부가요법(augmentation therapy), 주요우울장애와 양극성장애의 우울 삽화에 대한 olanzapine/fluoxetine 병합요법(combination therapy), 자폐스펙트럼장애에서의 risperidone 과 aripiprazole 사용 등 FDA 승인들이 그 예라 할 수 있겠다.⁹⁾

국내 연구에서도 항정신병제의 처방 빈도 증가 및 처방 범위의 확대를 보고하였고,¹⁰⁾ 비정형 항정신병제가 정형 항정신병제를 빠르게 대체하고 있었다.¹¹⁾ 이전 연구에서 우리는 2003~2008년도 기간에 비하여 2009~2014년도 기간 동안 정신건강의학과입원 환자에게 처방되는 약물의 개수가 증가했으며, 그 중 항정신병제, 항불안제, 수면제의 처방 비율이 증가한 것을 볼 수 있었다. 특히 항정신병제의 경우 정신병적 장애에 국한되지 않고 기분장애, 불안장애, 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지 장애에서 비정형 항정신병제 처방이 증가한 것을 확인할 수 있었다.¹⁰⁾ 그러나 진단에 따라 쓰이는 항정신병제의 종류나 용량에 대해서는 확인하지 못 하였다.

이에 본 연구에서는 이전 연구의 연장선에서 실제로 임상에서 어떤 진단에 비정형 항정신병제가 처방되는지, 각각에서 처방되는 비정형 항정신병제의 종류와 용량에는 차이가 있는지 살펴봄으로써, 실제 임상 의사들은 어떤 효과를 기대

하고 각각의 비정형 항정신병제를 처방하는지 확인하고자 하였다.

방 법

연구 대상 및 방법

2003년 5월부터 2014년 4월까지 11년간 분당서울대학교병원 정신건강의학과 개방병동에서 퇴원한 환자를 대상으로 진단 및 처방 약제를 후향적으로 분석하였다. ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision) 진단명에 따른 퇴원기록지 주진단명을 추출하여 이에 대응하는 DSM-IV TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision) 진단 분류에 따라 진단군을 나눴으며, 진단명을 빈도가 높은 기분 장애(mood disorders), 조현병 및 기타 정신병적 장애(schizophrenia and other psychotic disorders), 불안 장애(anxiety disorders), 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애(delirium, dementia, and amnesic and other cognitive disorders), 그 외 기타 진단군으로 분류하였다. 기분 장애의 경우 대상자 수가 많아 우울 장애(depressive disorders)와 양극성장애(bipolar disorders)로 구분하여 추가 분석하였다. 기타 진단군에는 유아, 소아, 청소년기에 처음 진단되는 장애(disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence), 물질사용장애(substance-related disorders), 해리장애(dissociative disorders), 성장애 및 성정체성장애(sexual and gender identity disorders), 섭식장애(eating disorders), 성격장애(personality disorders), 달리 분류되지 않는 기분장애(mood disorder : NOS) 등이 포함되었다. 조사 기간 동안 2회 이상 입원한 경우에는 조사 기간 동안의 마지막 퇴원 기록을 기준으로 조사하여 중복되는 환자가 없도록 하였다.

약물 처방은 퇴원 시 처방된 약물 중 비정형 항정신병제의 종류와 용량을 확인하였으며, 조사 대상이 된 비정형 항정신병제에는 amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone 이 있었다. 각 항정신병제의 용량은 chlorpromazine 등가용량으로 변환하여 비교하였으며, 등가용량 변환에는 Gardner 등의 연구¹²⁾를 참고하였다. 진단별 전체 항정신병제 용량의 비교에는 정형 항정신병제의 변환된 등가용량도 포함하여, 각 진단군에 사용된 항정신병제의 전체 용량 수준을 비교하였다. 이해를 용이하게 하기 위해 본 논문에서 사용되는 용량 수치는 해당 약물 고유의 용량이 아닌 chlorpromazine 등가용량으로 환산한 수치를 사용하여 기술하였다.

본 연구는 분당서울대병원의 연구윤리위원회에서 승인을

받았다(IRB No. B-1411/276-106).

통계 분석

데이터 분석 및 통계 처리는 IBM SPSS statistics version 22 를 사용하였다. 측정된 값에 대하여 각각의 데이터 특성에 따라 평균 및 표준편차를 산출하고, 빈도분석, 독립표본 t 검정, 카이제곱 검정을 이용하였다.

결 과

사회인구학적 특징

11년의 연구기간에 포함된 전체 퇴원 환자는 4282레이었으나 중복된 경우를 제외하여, 환자 수는 3091명이었으며, 이 중 67.8%인 2094 명이 여성이었다. 평균나이(\pm SD, Standard Deviation)는 51.7세(\pm 20.40)였다. 결혼 상태는 기혼이 56.3%로 가장 많았고, 직업은 주부가 33.7%, 무직이 21.7%였다. SES는 66.5%가 상, 중, 하 중에 중으로 평가되었고, 이전에 정신건강의학과에 입원한 횟수는 평균 0.44회였으며, 첫 입원이 2371명(76.7%)으로 가장 많았다. 입원 연도에 따라서 보면 조사기간 동안 입원 환자가 점점 증가하는 것을 확인할 수 있었고, 평균 재입원수는 25.4일이었었다(표 1).

진단 분포

우울장애로 진단된 경우가 1111명(36%)로 가장 많았고, 그 다음으로 양극성장애가 918명(30%)였다. 조현병 및 정신병적 장애가 231명(8%), 불안장애가 197명(6%), 인지장애는 187명(6%), 순서였다. 그리고 기타 진단군은 447명(14%)였다(그림 1).

항정신병제 처방 경향

조사기간인 2003년부터 2014년까지 11년간의 항정신병제 처방 건수를 비교했을 때, 기간이 짧은 2003년과 2014년을 제외하고 나머지 기간 동안의 항정신병제를 처방하지 않은 환자의 수는 비슷하게 유지되지만 항정신병제를 사용한 환자의 수는 점점 증가하여 가장 최근인 2013년이 가장 많은 처방 건수를 보이는 것을 확인할 수 있었다(그림 2).

Chlorpromazine 등가용량으로 계산한 1인당 평균 항정신병제의 용량은 약 191 mg 이었으며, 연도별 용량 변화를 보면 조사 시작 시점인 2003년 이후 점점 증가하여 2006년부터 2009년까지는 225 mg 이상의 평균 용량까지 증가했다가 2010년 들어서면서 다시 감소하여 2011년부터 2013년에는 164 mg 에서 172 mg 수준을 보였다(그림 3). 진단군에 따라서는 조현병 및 정신병적 장애에서 392 mg으로 가장 고용량

으로 처방되었고, 그 다음으로 양극성장애, 불안장애, 기타 진단군, 우울장애, 신경인지장애 순이었다(그림 4).

전체 3091명의 환자 중 약 60%인 1873명의 환자에게 항정신병제가 처방이 되었으며, 그 중 quetiapine 처방이 818명으로 40% 를 차지하여 가장 많았다. 그 다음으로 olanzapine, risperidone, aripiprazole, amisulpride, clozapine, ziprasidone, paliperidone 순으로 처방되었다(그림 5B). 약제에 따른 평균 처방 용량은 paliperidone이 chlorpromazine 등가용량 446 mg으로 가장 고용량으로 처방이 되었으며, 그 다음으로 ziprasidone, clozapine, aripiprazole, risperidone, olanzapine, amisulpride, quetiapine 순이었다(그림 6).

진단군에 따라서 보면 우울장애는 1111명이었고, 이 중 469명에게 항정신병제가 처방이 되었다. 이 중 37%인 174명의 환자에게 quetiapine 처방이 되었고, 그 다음으로 olanzapine, amisulpride, risperidone, aripiprazole 순이었다(그림 5A) 항정신병제 처방용량은 paliperidone이 450 mg으로 가장 고용량으로 처방되는 경향을 보였고, 그 다음으로 clozapine, risperidone, olanzapine, aripiprazole 순이었으며, quetiapine 이 가장 저용량으로 처방되었다(그림 6).

다음으로 많은 비율을 차지했던 양극성장애 환자는 918명이었으며, 이 중 약 87%인 798명에 항정신병제가 처방되었다. 가장 많이 처방된 약물은 quetiapine으로 400명의 환자에게 처방되었다. 그 다음으로 olanzapine, risperidone, aripiprazole, clozapine, ziprasidone 순으로 이어졌다. Clozapine과 ziprasidone은 67명으로 같은 수치를 보였다(그림 5). 양극성장애 환자에서도 paliperidone이 가장 고용량인 600 mg 수준으로 처방되었고, quetiapine이 117 mg 수준으로 가장 저용량으로 처방되었다(그림 6).

조현병 및 정신병적 장애는 231명이 진단되었고, 항정신병제의 본래 목적답게 약 99%인 228명에서 항정신병제가 처방되었다. 이 중 28%인 80명에게 risperidone이 처방되었다. 그 다음으로 clozapine, quetiapine, olanzapine이 비슷한 수치였고, aripiprazole, paliperidone, amisulpride가 뒤따랐다(그림 5). 전반적으로 대부분의 항정신병제가 다른 진단군에 비해 높은 용량으로 처방되었으며, ziprasidone이 445 mg 수준으로 가장 높은 용량으로 처방되었고, olanzapine, paliperidone, amisulpride 가 비슷한 수준으로 뒤따랐다. Quetiapine은 113 mg 수준으로 가장 낮은 용량 수준으로 처방되었다(그림 6).

그 다음 불안장애는 197명이 진단되었다. 이 중 약 39%인 76명에게 항정신병제가 처방되었으며, quetiapine 처방이 가장 많았는데, 39%인 31명이었다. 그 다음으로는 olanzapine,

Table 1. 사회인구학적 정보

	전 체		우울장애		양극성장애		정신병적 장애		불안장애		신경인지장애		기 타	
	(n=3091)		(n=1111)		(n=918)		(n=231)		(n=197)		(n=187)		(n=447)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
성별														
F	2094	67.75	826	74.35	652	71.02	121	52.38	109	55.33	112	59.89	274	61.3
M	997	32.25	285	25.65	266	28.98	110	47.62	88	44.67	75	40.11	173	38.7
나이														
평균±SD	51.68±20.40		60.07±18.53		42.65±15.58		37.41±16.00		45.26±16.90		771±14.26		48.91±20.99	
결혼상태														
기혼	1739	56.26	752	67.69	451	49.13	63	27.27	111	56.35	120	64.17	242	54.14
미혼	845	27.34	137	12.33	359	39.11	148	64.07	59	29.95	10	5.35	132	29.53
이혼	100	3.24	28	2.52	47	5.12	4	1.73	6	3.05	2	1.07	13	2.91
별거	30	0.97	12	1.08	6	0.65	1	0.43	2	1.02	2	1.07	7	1.57
사별	221	7.15	133	11.97	17	1.85	6	2.6	7	3.55	37	19.79	21	4.7
미상	156	5.05	49	4.41	38	4.14	9	3.9	12	6.09	16	8.56	32	7.16
직업														
주부	1040	33.65	508	45.72	273	29.74	37	16.02	44	22.34	57	30.48	121	27.07
무직	672	21.74	209	18.81	199	21.68	80	34.63	25	12.69	85	45.45	74	16.55
학생	464	15.01	94	8.46	174	18.95	70	30.3	32	16.24	3	1.6	91	20.36
자유업	198	6.41	68	6.12	65	7.08	6	2.6	27	13.71	8	4.28	24	5.37
회사원	159	5.14	52	4.68	54	5.88	8	3.46	13	6.6	1	0.53	31	6.94
전문직	139	4.5	51	4.59	44	4.79	6	2.6	18	9.14	4	2.14	16	3.58
군인	32	1.04	8	0.72	9	0.98	4	1.73	5	2.54	2	1.07	4	0.89
기타	211	6.83	70	6.3	56	6.1	10	4.33	20	10.15	8	4.28	47	10.51
미상	176	5.69	51	4.59	44	4.79	10	4.33	13	6.6	19	10.16	39	8.72
SES														
상	340	11	115	10.35	106	11.55	21	9.09	26	13.2	20	10.7	52	11.63
중	2054	66.45	775	69.76	600	65.36	154	66.67	128	64.97	109	58.29	288	64.43
하	153	4.95	55	4.95	40	4.36	23	9.96	8	4.06	7	3.74	20	4.47
미상	544	17.6	166	14.94	172	18.74	33	14.29	35	17.77	51	27.27	87	19.46
이전 정신과 입원력														
평균±SD	0.44±1.22		0.29±0.89		0.69±1.56		0.49±1.13		0.32±0.86		0.36±0.83		0.33±1.35	
입원 연도														
2003	96	3.11	25	2.25	39	4.25	1	0.43	5	2.54	9	4.81	17	3.8
2004	223	7.21	75	6.75	72	7.84	11	4.76	17	8.63	25	13.37	23	5.15
2005	236	7.64	90	8.1	68	7.41	14	6.06	17	8.63	21	11.23	26	5.82
2006	266	8.61	77	6.93	87	9.48	30	12.99	17	8.63	16	8.56	39	8.72
2007	272	8.8	98	8.82	95	10.35	20	8.66	11	5.58	7	3.74	41	9.17
2008	265	8.57	101	9.09	73	7.95	20	8.66	15	7.61	18	9.63	38	8.5
2009	251	8.12	86	7.74	77	8.39	15	6.49	14	7.11	13	6.95	46	10.29
2010	290	9.38	113	10.17	86	9.37	25	10.82	17	8.63	20	10.7	29	6.49
2011	307	9.93	129	11.61	83	9.04	22	9.52	16	8.12	13	6.95	44	9.84
2012	349	11.29	111	9.99	114	12.42	23	9.96	27	13.71	18	9.63	56	12.53
2013	443	14.33	168	15.12	109	11.87	39	16.88	33	16.75	22	11.76	72	16.11
2014	93	3.01	38	3.42	15	1.63	11	4.76	8	4.06	5	2.67	16	3.58
재원일수														
평균±SD	25.35±34.33		21.96±28.78		29.63±36.54		35.32±51.62		27.72±53.19		26.26±23.64		18.44±18.48	

amisulpride, risperidone 순으로 처방되었다(그림 5). 평균 처방용량 수준은 paliperidone이 500 mg으로 가장 높은 용량으로 처방되었고, 그 다음으로 ziprasidone, risperidone이 뒤따랐으며, quetiapine, clozapine이 비슷하게 가장 낮은 용량 수준으로 처방되었으나, clozapine 처방 건수는 1명이었다(그림 6).

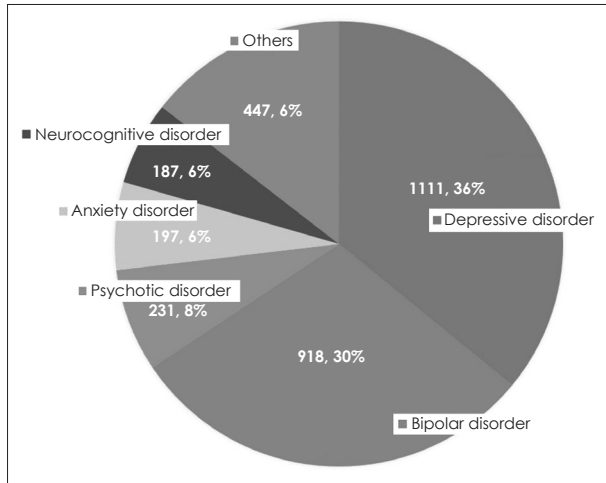


Fig. 1. 진단 분포: 우울장애 1111명(36%), 양극성장애 918명(30%), 조현병 및 정신병적 장애 231명(8%), 불안장애 197명(6%), 신경인지장애 187명(6%), 기타 진단군 447명(14%).

신경인지장애에는 섬망, 치매, 경도인지장애 등을 포함하였고 187명이 진단되었다. 이 중 54%인 101명의 환자에게 항정신병제가 처방되었고, quetiapine이 80명에게 처방되어 가장 많이 처방되었다. 그 다음으로는 olanzapine, risperidone 순이었으며, quetiapine 외의 항정신병제 처방 건수는 다소 낮은 수치를 보였다(그림 5). 항정신병제 처방 용량 수준은 전반적으로 낮은 용량을 보였으며, 가장 높은 용량으로 처방되는 경향이 있던 paliperidone 처방은 없었다. Amisulpride가 129 mg으로 가장 높은 용량 수준으로 처방되었으나 처방 건수가 1명이었으며, 그 다음으로 olanzapine, risperidone, clozapine, aripiprazole이 뒤따랐고, 가장 많이 처방된 quetiapine의 경우 42 mg으로 가장 낮은 용량 수준을 보였다(그림 6).

그 외 진단 빈도가 낮았던 기타 진단군에는 447명의 환자가 포함되었으며, 이 중 45%인 201명에게 항정신병제가 처방되었다. 처방빈도 순서는 전체 환자군에서의 순서와 같이 quetiapine, olanzapine, risperidone, aripiprazole, amisulpride, clozapine, ziprasidone, paliperidone 순서였다(그림 5). 처방 용량 수준은 ziprasidone이 450 mg으로 가장 높은 용량 수준을 보였으나, 처방 건수가 2건밖에 되지 않았고, 그 다음으로 aripiprazole이 225 mg의 용량을 보였다. 가장

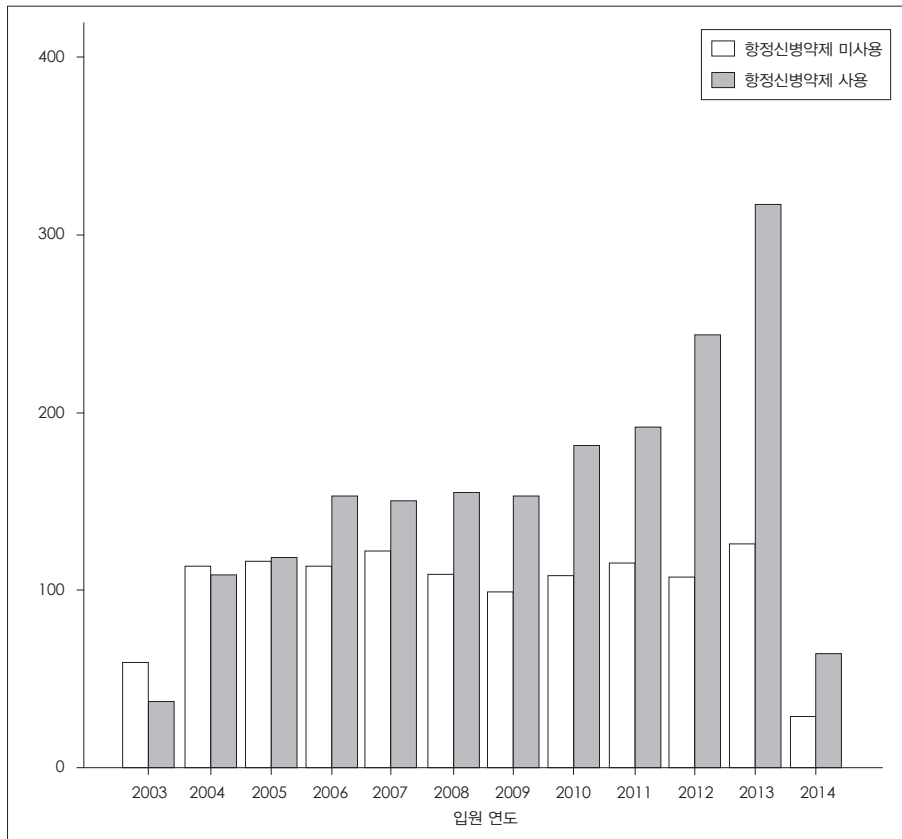


Fig. 2. 입원 연도별 항정신병제 처방 빈도.

Fig. 3. 연도별 1인당 평균 항정신병제 처방 용량(chloropromazine 등가용량).
* : 평균 처방 용량 계산에는 항정신병제를 처방받은 환자만을 포함시킴.

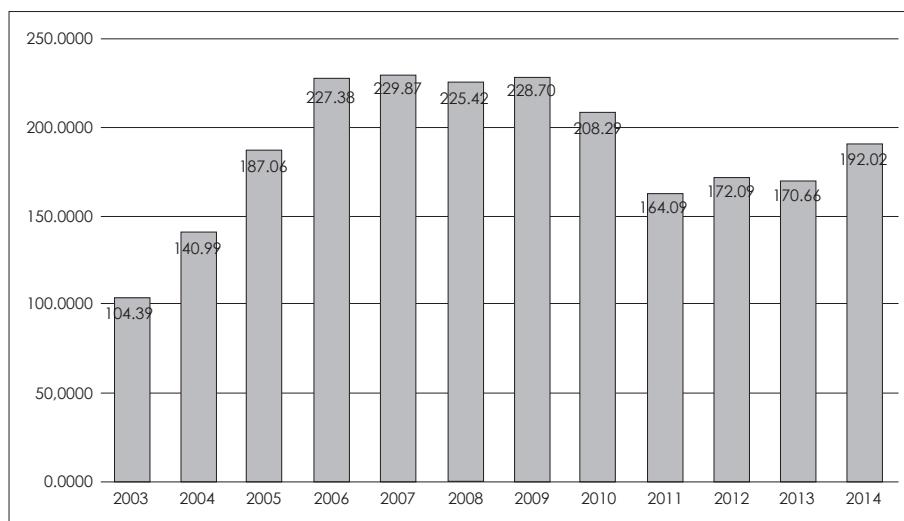
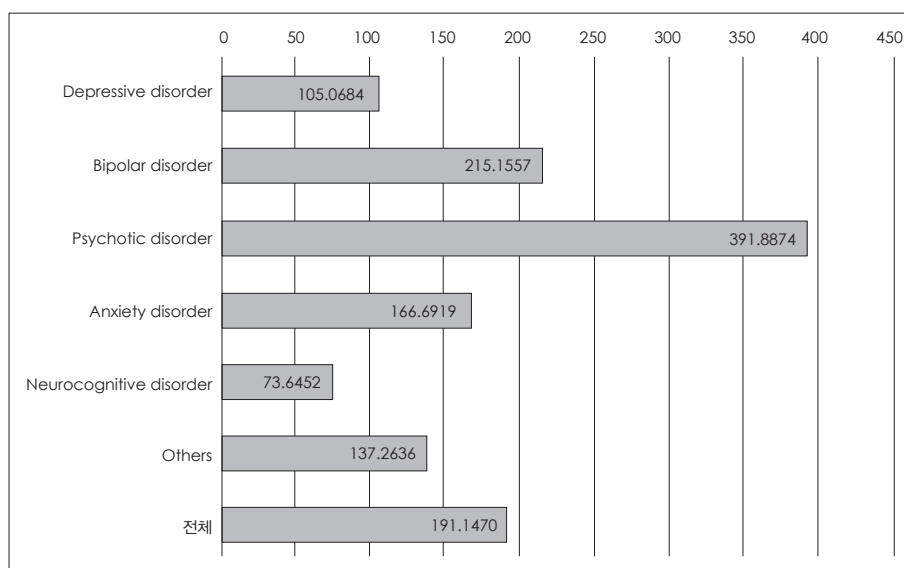


Fig. 4. 진단별 1인당 평균 항정신병제 처방 용량(chloropromazine 등가용량). * : 평균 처방 용량 계산에는 항정신병제를 처방받은 환자만을 포함시킴.



낮은 용량으로는 quetiapine이 67 mg 정도로 확인되었다(그림 6).

고 찰

본 연구는 2003년 5월부터 2014년 4월까지 11년간 일 대학병원의 정신건강의학과 개방 병동에 입원하여 치료받고 퇴원을 한 환자의 항정신병제 처방 경향을 보여주고 있다. 조사기간 동안 항정신병제를 처방하는 환자수가 처방하지 않는 환자수 대비하여 점점 증가하는 것을 알 수 있으며, 2010년 이후로 이전보다 더 가파르게 증가하는 것을 확인할 수 있다. 그러나 1인당 평균 처방 용량에 있어서는 2010년 이후에 다소 감소한 것을 확인할 수 있었다. 이는 항정신병제의 소량

처방이 증가했음을 보여주는 것이라 할 수 있다. 이전에 같은 자료로 분석한 연구에 따르면, 2003~2008년 기간에 비하여 2009~2014년 기간에 환자 1인당 처방 약물의 개수가 증가하였고, 이러한 경향은 불안장애, 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서 두드러졌다고 하였으며, 우울장애에서 항정신병제의 사용이 크게 증가했는데 항우울제 단독사용으로 효과가 없을 경우 항우울제를 추가하는 것보다는 비정형 항정신병제를 추가하는 경우가 늘어난 결과라 보고하였다.¹⁰⁾ 이러한 결과와 관련 지어 보았을 때, 본 연구에서 보인 결과는 비정형 항정신병제가 점차 우울장애, 불안장애, 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애 등 정신병적 장애가 아닌 질환에 비교적 저용량으로 처방되는 경우가 많아진 것으로 볼 수 있다. 진단별 평균 처방 용량에서도 우울장애, 불안장애, 섬망,

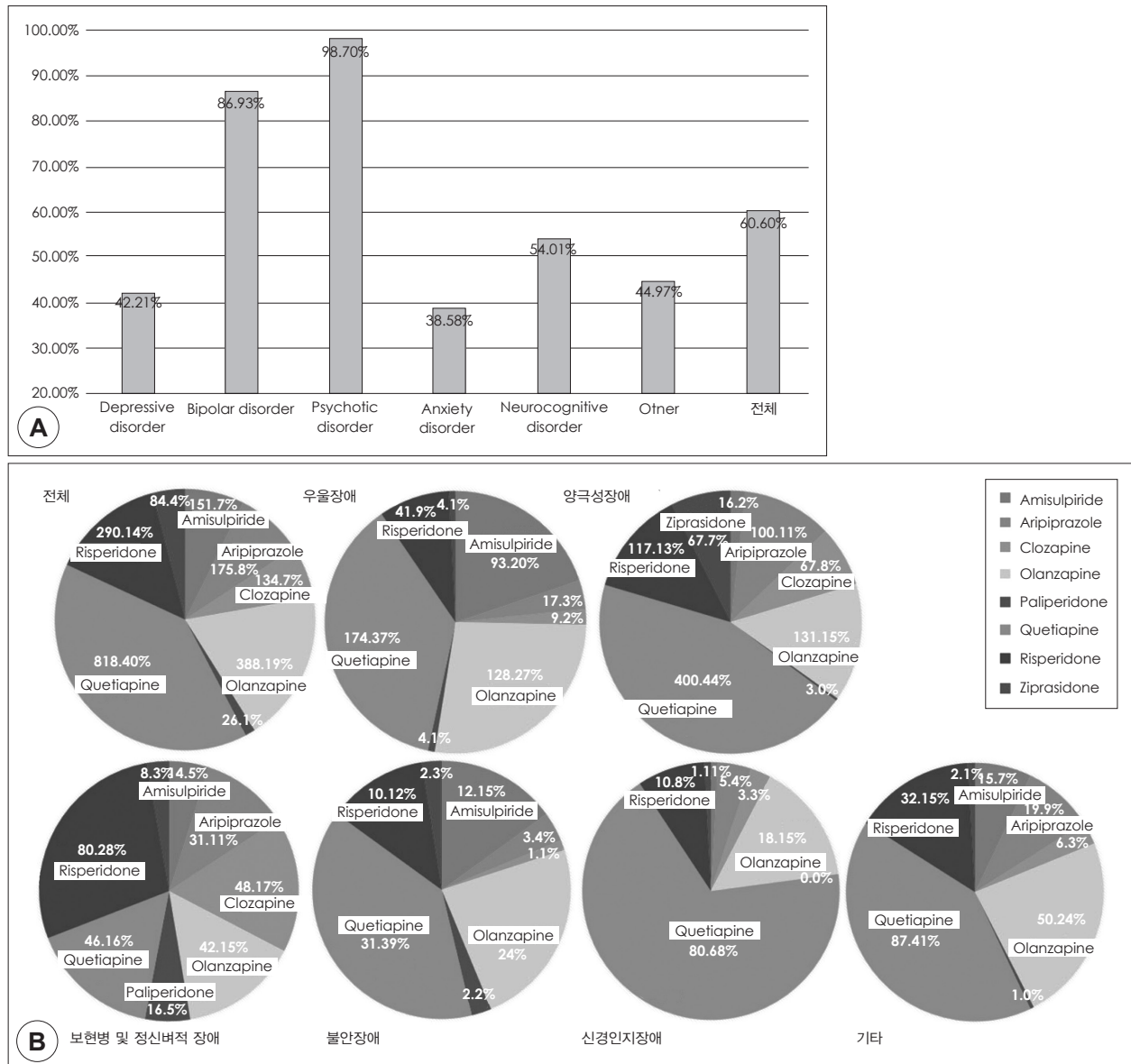


Fig. 5. 진단별 항정신병제 처방 빈도.

치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서는 정신병적 장애나 양극성장애에 비해 저용량으로 처방되는 것을 확인할 수 있었다(그림 6).

2007년 프랑스에 있는 7개 정신병원 입원 환자의 비정형 항정신병제 처방에 대해 조사한 연구에서도 정신병적 장애 외에 양극성 장애와 비정신병적 장애 환자에서 비정형 항정신병제 처방이 비율이 높은 것을 확인할 수 있었으며, 본 연구와 유사하게 정신병적 장애와 비정신병적 장애 환자의 처방 사이에 비정형 항정신병제 용량의 유의한 차이가 있음을 보고하였다.¹³⁾

본 연구 결과에서 각 항정신병제의 처방 빈도를 보면 정신병적 장애를 제외한 모든 진단에서 quetiapine의 처방 빈도

가 가장 높은 것을 볼 수 있다. 이는 quetiapine이 소량 처방으로 수면 유도 효과가 있어 대부분의 정신과적 질환에서 발생할 수 있는 불면 증상에서 사용하기 용이하며, 행동 문제 발생시 진정 효과가 있어 여러 진단에서 광범위하게 사용되었을 것이라 추측할 수 있다.¹⁴⁾ 또한 노인 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 점도 처방 빈도를 높이는 데 영향을 줬을 것이다.¹⁵⁾ Olanzapine 또한 다양한 진단에서 높은 빈도로 처방되고 있는데 이는 olanzapine이 급성기 증상에 빠른 진정 효과를 보이며, 장기적인 사용에는 대사증후군 위험이 증가하나 입원 상황과 같이 증상의 호전이 더 우선시되는 상황에서 급성 부작용이 적다는 것과 연관이 있을 것으로 보인다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 양극성 장애에서는 quetiapine, olanzapine, risperi-

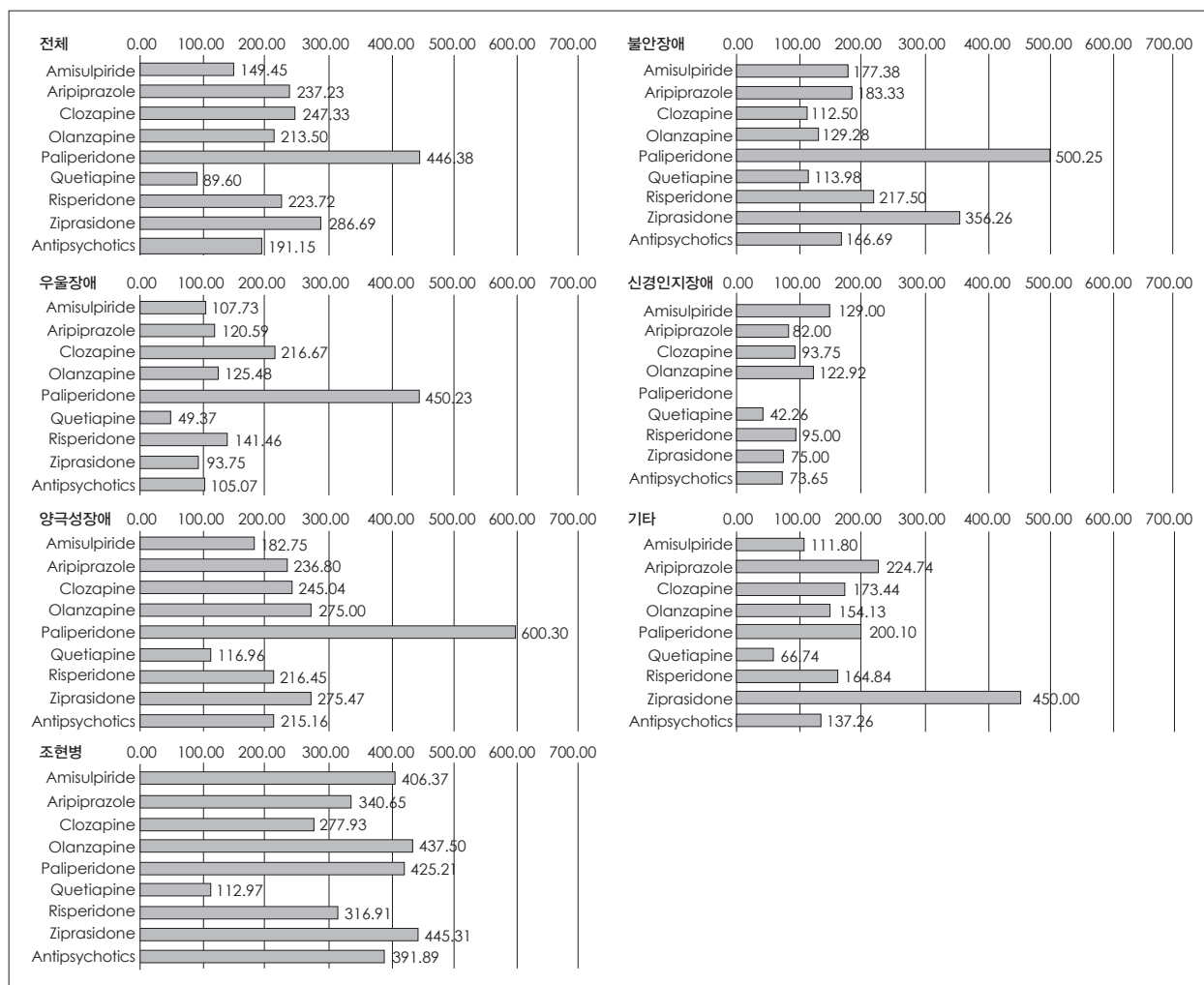


Fig. 6. 진단별 1인당 항정신병제 평균 처방 용량(Chloropromazine 등가용량). *: 평균 처방 용량 계산에는 항정신병제를 처방받은 환자만을 포함시킴.

done, aripiprazole 순서로 많이 처방되고 있는데 이는 양극성 장애에서 olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole이 단독요법 및 기분조절제와의 병합요법 모두에서 효과적이었다는 보고와 일치하는 처방 경향이라 할 수 있다.^{16,19-22)} Risperidone은 다른 진단에 비해 정신병적 장애에 가장 높은 빈도로 처방되었는데 이는 risperidone이 입원 치료가 필요한 정신병적 장애 환자에서 난폭한 행동 등의 행동 문제에 효과적이며,²³⁻²⁴⁾ 치료 반응률이 높고 반응까지 걸리는 시간이 짧았으며,²⁵⁻²⁷⁾ 재원 기간을 더 단축시키는 결과²⁶⁻²⁸⁾를 보였다는 다른 연구 결과들과 일치하는 처방 경향이라 할 수 있다.¹⁶⁾ Amisulpride는 상대적으로 우울장애와 불안장애에서 높은 빈도로 사용되고 있어서 두 진단에서 공통적으로 보이는 부정적인 정동(negative affect)이나 불안 증상에 amisulpride가 효과적이라는 연구 결과와 부합하는 경향으로 볼 수 있다.²⁹⁻³¹⁾

최근 비정형 항정신병제의 off-label 사용 경향에 대해 발

표한 연구가 있었는데, 이 연구에 따르면 주요우울장애, 불안장애, 치매에서의 행동 장애, 심한 노인성 초조 증상, 강박장애, 외상후스트레스장애, 섭식장애, 물질사용장애, 불면증, 자폐장애, 주의력결핍 과잉행동장애, 투렛 증후군 등에 비정형 항정신병제가 흔하게 사용된다고 하여, 본 연구와 같이 정신병적 장애 외에도 여러 질환에서 흔하게 사용되는 것으로 조사되었다.^{32,33)} 질환 별로 항정신병제의 효과에 대해 연구한 보고를 살펴보면 노인성 신경인지장애에서 정신병적 증상, 초조 증상, 기타 행동 증상에 quetiapine, olanzapine, risperidone이 유의하게 효과가 있었다는 연구 결과가 있었으며,³⁴⁾ quetiapine은 범불안장애, risperidone은 강박장애에 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{8,33)} 이는 본 연구에서 신경인지장애에서 quetiapine, olanzapine, risperidone순으로 처방을 많이 하는 결과를 보인 것과, 불안장애에서 quetiapine이 가장 높은 빈도로 처방된 경향과 유사한 결과를 보였다. 그리고 불안장애 내에서 강박장애만 따로 구분하여 분석하였을

때, 환자 수가 많지는 않았지만 risperidone이 높은 빈도로 처방되는 것을 확인할 수 있었고, 이 또한 앞서 말한 risperidone 이 강박장애에 유의한 효과를 보였다는 연구 결과가 일치하는 처방 경향이라 할 수 있다.^{8,35,36)}

그러나 이렇게 비정형 항정신병제의 처방 범위가 확대되고, 처방 빈도가 증가하면서 부정적인 결과에 대한 우려도 또한 증가하고 있다.^{2,16)} 항정신병제의 처방이 증가함에 따라 의료 비용의 증가가 초래된다는 보고가 있으며,^{37,38)} 노인에서 항정신병제와 관련된 사망률이 유의하게 증가했다는 연구 보고도 있다.^{39,40)} 장기적인 부작용으로 비정형 항정신병제가 대사증후군을 유의하게 증가시킨다는 것은 이미 널리 알려진 사실이다.^{15,23)}

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있을 수 있다. 첫 번째로 일 대학병원의 자료를 대상으로 연구를 진행했다는 점이다. 비교적 적은 수의 정신건강의학과 전문의가 대부분의 처방에 대한 결정권을 가지고 있다는 점에서 그 경험이 제한적일 수 있다. 조사 대상인 대학병원은 수련병원으로서 전공의들이 환자의 주치의를 맡고 있지만, 약물 치료에 있어서 도제 제도라는 수련 환경의 특성상 담당 전문의의 처방 성향과 많이 관련이 되어있으며, 이는 담당 전문의의 과거 경험과 많이 관련되어 있을 것이다. 그러나 이러한 처방 경향이 전문의의 오랜 경험의 결과로 나오는 것이기 때문에 실제적이고 경험적인 임상 효과를 강력하게 반영할 수 있다는 장점도 있다. 두 번째로 일반적으로 알려진 입원 환자의 진단 분포에 비해 기분 장애의 빈도가 높은 것을 볼 수 있다. 이는 개방 병동만을 운영했던 병원의 특성과 연관되어 있을 것이다. 하지만 이러한 분포로 인해서 정신병적 장애 외에 다른 진단에 대한 항정신병제 처방 경향을 파악하기에는 좀더 좋은 조건일 수 있다고 할 수 있다. 세 번째로 개방 병동 입원 환자의 특성상 증상의 심각도가 높은 경우, 예를 들어 자살 사고나 정신병적 증상이 심한 환자들과 같이 보호 병동 입원의 적응증이 되는 경우는 본 연구의 분석에는 포함되지 않기 때문에 이러한 환자들의 비정형 항정신병제 처방 경향은 반영이 되지 않는다는 한계가 있었다. 네 번째로 본 연구는 후향적인 관찰 연구로서 실제로 약물 치료로 어떤 효과가 있었는지, 부작용은 어떤 것들이 있었는지 구체적으로 파악할 수 없는 상태로, 환자가 퇴원을 했으므로 증상이 호전되었을 것이라는 가정에 연구를 진행한 것이 제한점이 될 수 있다.

결 론

본 연구는 개방병동 입원 환자에서 비정형 항정신병제가

어떻게 처방되고 있는지 알아 봄으로써 실제 임상에서의 사용경향을 확인하고자 하였다. 과거 여러 연구에서 여러 정신과적 증상에 대한 비정형 항정신병제의 효과들이 확인 되었고, 그에 따라 여러 질환으로 처방이 확대되고 있는 것을 관찰할 수 있었으며, 본 연구에서도 과거 연구들에서 보인 비정형 항정신병제의 효과들과 일치하는 처방 경향을 보이고 있는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 연구를 통해 실제 임상에서 비정형 항정신병제의 처방 경향에 대한 자료가 축적된다면 향후 약물치료의 적응증 확대에 기여할 수 있을 것이며, 이는 제한된 약물을 좀더 효율적으로 사용하는데 도움이 될 것이다. 또한 이를 토대로 다양한 정신행동 문제에서 비정형 항정신병제가 도움이 될 수 있음을 규명할 수 있는 추가적인 연구가 향후 필요할 것으로 보인다.

중심 단어: 비정형 항정신병제 · 처방 경향 · 정신건강의학과 병동 · Off-label.

REFERENCES

- 1) Olsson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 2012;69:1247-1256.
- 2) Crystal S, Olsson M, Huang C, Pincus H, Gerhard T. Broadened use of atypical antipsychotics: safety, effectiveness, and policy challenges. *Health Affairs* 2009;28:w770-w781.
- 3) Rothbard AB, Kuno E, Foley K. Trends in the rate and type of antipsychotic medications prescribed to persons with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2003;29:531-540.
- 4) Diatta T, Blazejewski S, Portier A, Lignot S, Quesnot A, Moore N, Fourrier-Réglat A. Patterns and frequency of atypical antipsychotic prescribing in psychiatric medical centers: a cross-sectional national survey. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2007;21:371-378.
- 5) Kerwin R, Taylor D. New antipsychotics. *CNS Drugs* 1996;6:71-82.
- 6) Thomas CS, Lewis S. Which atypical antipsychotic?. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:9.
- 7) Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *American Journal of Psychiatry* 2002;159:103-108.
- 8) Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, Shekelle PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-1369.
- 9) Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2012;18:1-20.
- 10) Byun SJ, Kim ET. Changes in Psychotropic prescription patterns in patients admitted to an open psychiatric ward: 11-year comparison in a University Hospital. *Korean Journal of Biological Psychiatry* 2015;22:4.
- 11) Kwon JS, Kim ET, Ha TH, Roh KS, Choi JS, Kim YS. Drug prescribing patterns of outpatients with schizophrenia in a university hospital. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association* 2003; 42:683-690.
- 12) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing.

- American Journal of Psychiatry 2010;167:686-693.
- 13) Bret MC, Bret P, Pariente A, Fourier-Reglat, A. The use of atypical antipsychotics in French psychiatric hospitals. *Pharmacy World & Science* 2007;29:551-556.
 - 14) Migler BM, Warawa EJ, Malick JB. Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug. *Psychopharmacology* 1993;112:299-307.
 - 15) McManus DQ. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:292-298.
 - 16) McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug class review: atypical antipsychotic drugs;2010.
 - 17) McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry* 2007;164:1050-1060.
 - 18) Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, *et al.* Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomized trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:279-288.
 - 19) Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, *et al.* Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009;112:36-49.
 - 20) Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, *et al.* Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomized placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009;194: 40-48.
 - 21) Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:442-455.
 - 22) Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disorders* 2007;9:551-560.
 - 23) Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:622-629.
 - 24) Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, *et al.* Overt Aggression and Psychotic Symptoms in Patients With Schizophrenia Treated With Clozapine, Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:225-228.
 - 25) Snaterse M, Welch R. A retrospective, naturalistic review comparing clinical outcomes of in-hospital treatment with risperidone and olanzapine. *Clinical Drug Investigation* 2000;20:159-164.
 - 26) Taylor DM, Wright T, Libretto SE, Risperidone Olanzapine Drug Outcomes Studies in Schizophrenia UKIG. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry* 2003;64:589-597.
 - 27) Kasper S, Rosillon D, Duchesne I. Risperidone Olanzapine Drug Outcomes studies in Schizophrenia (RODOS): Efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:179-187.
 - 28) Lucey JV, Libretto SE. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study in Ireland: a cost analysis. *Ir J Med Sci* 2003;172:195-201.
 - 29) Danion JM, Rein W, Fleuret O, Amisulpride Study Group. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *American Journal of Psychiatry* 1999;156: 610-616.
 - 30) Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W, Amisulpride Study Group. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *Journal of Affective Disorders* 1997;43:95-103.
 - 31) Lecrubier Y, Puech AJ, Aubin F, Boyer P. Improvement by amisulpride of the negative syndrome in non-psychotic subjects: A preliminary study. *Psychiatrie & Psychobiologie* 1988;3:329-333.
 - 32) Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Motala A. Off-label use of atypical antipsychotics: an update;2011.
 - 33) Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *Journal of Managed Care Pharmacy*;2012. p.18.
 - 34) Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Catie-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *American Journal of Psychiatry* 2008;165:844-854.
 - 35) Maina G, Pessina E, Albert U, Bogetto F. 8-week, single-blind, randomized trial comparing risperidone versus olanzapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18:364-372.
 - 36) Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70:863-868.
 - 37) Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI, Herrmann N, Rochon PA. Antipsychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;20:749-753.
 - 38) Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010;121:4-10.
 - 39) Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, Yaffe K. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:957-970.
 - 40) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-1943.