

조현병 환자에서 비전형항정신병약물 사용시 대사지표에 미치는 영향 조사 : 3년 추적연구

국립정신건강센터 정신건강과,¹ 임상심리과,² 삼성서울병원 임상연구센터³
배하현¹ · 윤해주² · 박은경³ · 이종일¹

The Effects on Metabolic Syndrome Parameters of Atypical Antipsychotic Agents in Schizophrenics Patients : 3 Years Retrospective Follow Up

Ha Hyun Bae, MD¹, Hai Joo Yoon, MA², Eun Kyung Park, RN³ and Jong Il Lee, MD, PhD¹

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

²Department of Clinical Psychology, National Center for Mental Health, Seoul,

³Department of Clinical Trial Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Objectives : Pharmacological treatment is critical on relapse prevention in patients with schizophrenia. However, atypical antipsychotic agents are known to cause weight gain more than typical agents despite their various effects. In addition, they are known to affect blood sugar, blood pressure, cholesterol, cardiac function, and sexual function. This study was designed to examine the effects on metabolic parameters when schizophrenic patients have been taken atypical antipsychotic agents.

Methods : This was a trial in 137 patients with DSM-IV-TR schizophrenia who were admitted or treated in mental hospital. Anthropometric measurement and blood testing were conducted at baseline, 12 month, 36 month, and sociodemographic and treatment history were collected from medical records. We conducted height, weight, waist circumference, blood pressure, FBS, total cholesterol, HDL, triglyceride, and QTc interval. Metabolic syndrome was diagnosed by ATPIIIa criteria.

Results : Aripiprazole showed the significant difference in the impact on weight, blood pressure, waist circumference, total cholesterol, HDL, triglyceride than paliperidone and olanzapine at 1-year and 3-year period. Olanzapine showed the significant increase of weight and triglyceride than paliperidone at 3-year period. The prevalence of metabolic syndrome increased in paliperidone at 1-year and in olanzapine at 3-year period compared to aripiprazole significantly.

Conclusion : We concluded that aripiprazole has less impact on the abdominal obesity, FBS, blood pressure, and cholesterol than paliperidone and olanzapine. Olanzapine showed the increase of long-term metabolic risk than other agents. There was needed the routine screening and multidisciplinary management of medical problems in schizophrenic patients for the prevention of metabolic syndrome. (Korean J Schizophr Res 2017;20:5-14)

Key Words : Schizophrenia · Atypical antipsychotics · Metabolic syndrome.

서 론

조현병 치료에서 약물복용은 재발방지에 중요하며 적절한 약물치료를 받지 못하면 심각한 후유증을 초래할 수 있다.¹⁾

조현병 환자에서 사망률은 일반인구에 비해 2배 높으며,²⁾ 유행기간이 길어지면서 비만 유행률 또한 높아지는데 약물의 사용, 생활습관, 음식습관, 그리고 신체건강에 대한 관심 부족 등이 영향을 미친다고 한다.³⁾

Second generation agent (SGA)는 first generation agent (FGA)보다 체중증가와 대사이상을 더 많이 일으킨다.⁴⁾ 특히 clozapine이나 olanzapine은 aripiprazole이나 paliperidone에 비해 체중증가와 이상지질을 유발할 가능성이 더 높고, 고혈당의 유발과 함께 당뇨병 발병에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.⁵⁻⁸⁾ 또한 clozapine과 olanzapine은 다른 항정신약물에 비해 대사증후군 발병률이 높다고 알려져 있

Received: January 2, 2017 / Revised: April 6, 2017

Accepted: May 22, 2017

Address for correspondence: Jong Il Lee, Department of Social Psychiatry and Rehabilitation, 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 2016년 국립정신건강센터 임상연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

다.⁹⁾ 대사증후군이 있는 경우 당뇨병에 걸릴 확률은 4배, 관상동맥질환이나 뇌졸중(stroke)은 2배 정도 높아진다고 한다.¹⁰⁾ 중증 정신질환자는 60% 이상 사망률이 증가하는데 주로 심혈관계 질환 때문이다. 심혈관계 위험인자의 평가를 위해 대사증후군이 유용한데 그 이유는 대사증후군 진단 구성요소가 심혈관계 질환 발병과 관련된 요소가 포함되어 있기 때문이다.¹¹⁾ 메타연구¹²⁾는 조현병에서 대사증후군 유병률은 평균 38.9%이고, 중증 정신질환 환자에서 진단 구성요소인 복부비만, 혈압, 혈당, 중성지방, 고밀도콜레스테롤(High Density Lipoprotein) 등의 이상소견이 높다고 보고하였다. 또한 약물별 분석에서 aripiprazole이 olanzapine이나 risperidone 항정신약물에 비해 가장 낮은 대사증후군 유병률을 보였다. QTc 수치의 증가는 심실부정맥(ventricular tachyarrhythmia)을 예측할 수 있는 표식자(maker)이며 급사(sudden death)의 위험인자이다. 그러나 SGA 약물은 대부분 QTc 수치를 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹³⁾

조현병에서 대사증후군의 발병은 항정신약물복용, 유전적 취약성, 제한된 신체건강서비스 이용, 해로운 생활습관, 운동 부족, 영양섭취의 불균형, 그리고 높은 흡연율에 기인한다.¹⁴⁾ 조현병 환자의 대사증후군 유병률 조사에서 민족간에서는 유의한 차이가 없었고, 장기간의 항정신약물 노출과 해로운 생활습관의 영향으로 유병기간이 길어지면서 대사증후군 유병률도 증가한다고 보고하였다. 따라서 조현병 환자는 대사증후군 위험인자 관리가 중요하며 비만, 이상지질, 고혈압, 고혈당과 당뇨병 등 내과적 요소와 잘못된 음식습관, 흡연, 활동 부족 등 행동적 요소를 관리하는 것이 중요하다.¹⁵⁾ 또한 조현병 환자들은 조기 사망이나 돌연사와 의미 있는 연관성이 있는데 심혈관계, 호흡기계, 그리고 신경계 질환 때문이다. 따라서 조현병을 치료하는 임상적사는 내과적 병발질환을 초기에 파악하고 치료하는 것이 중요하다. 그러나 조현병의 표준적인 위험평가에 내과적 위험인자는 과소평가되어 있는 것이 현실이다.¹⁶⁾ 또한 많은 조현병 환자들이 대사 문제에 대해 걱정을 하고 있지만 실제 소수의 조현병 환자만이 식이와 운동요법을 관심을 갖고 있다고 한다.¹⁷⁾

이 연구는 항정신약물의 사용이 대사이상을 초래할 수 있으며, 치료결과뿐만 아니라 삶의 질과 치료 순응에도 영향을 줄 수 있다는 점에서 3년의 후향적 추적조사를 통해 비전형 항정신약물들이 대사지표에 미치는 영향들에 대해 조사하고자 계획되었다.

연구대상과 방법

연구대상

이 연구는 임상에서 비전형항정신약물의 사용 시 대사증후군 지표에 미치는 영향에 대한 조사이다. 연구대상자는 2012년 2월부터 2015년 10월까지 전문정신병원에서 외래치료를 통해 항정신약물을 복용하는 환자를 대상으로 하였다. 연구대상자 선정기준은 DSM-IV-TR 진단기준¹⁸⁾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, 임신 중인 여성 환자로 정하였다. 조사방법은 시작시점과 복용 후 1년, 3년 등 3차례에 걸쳐 금식채혈을 통해 공복혈당(FBS), 총 콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤(HDL), 중성지방(TG)과 혈압, 체중 및 Body Mass Index (BMI), 허리둘레, QTc interval 등을 조사하였다.

분석방법은 시작시점의 검사수치와 항정신약물 사용 후 1년과 3년 시점의 수치의 증감변화를 비교분석하였고, 대사증후군 진단지표의 유병률을 비교분석하였다. 연구의 목적에 맞는 대상자로 aripiprazole 복용군 68명, paliperidone 군 49명, olanzapine 군 20명을 선정하였다. 군별로 각 항정신약물은 단독 복용이지만 이외 다른 정신과적 병용치료 약물은 통제하지 않았다. 이 연구는 국립서울병원 임상연구윤리위원회(institutional review board)의 승인을 받았다.

사회인구학적 특성과 유병률 조사

연구대상자들의 인구학적 특성, 유병기간, Clinical Global Impression-Severity (CGI-S), 항정신약물, 병용약물 유무, 대사질환의 진단과 치료 유무 등을 조사하였다. 조사된 정보는 연구대상자의 동의하에 의무기록과 면담을 통해 얻었다. 대사증후군은 adapted Adult Treatment Pannel (ATP-IIIa)²⁰⁾ 진단기준을 이용하여 유병률을 조사하였다. 또한 대사증후군 진단구성요소인 복부비만, 공복혈당, 혈압, 고밀도콜레스테롤(HDL), 중성지방 별로 유병률을 조사 비교하였다. 또한 insulin 저항성을 평가하기 위한 간접적인 방법인 혈중 중성지방을 고밀도콜레스테롤(HDL)로 나눈 값을 측정하였다. 이 수치는 ≥ 3.5 인 경우 insulin 저항성이 있는 것으로 판단하며, 심혈관계 질환 위험성이 높아지는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾

신체계측 및 혈액검사

모든 연구대상자는 국립서울병원 임상연구센터에서 키와 체중, 그리고 체질량지수(BMI)를 측정하였다. 신장 및 체중

결 과

사회인구학적 특성 및 신체계측

연구에 참여한 대상자는 aripiprazole 복용군 68명, paliperidone 복용군 49명, olanzapine 복용군 20명 등 총 137명이었다. 성별로는 남자 96명, 여자 41명이었다. 연구대상자의 평균나이는 aripiprazole군 36.2 ± 9.6 세, paliperidone군 40.7 ± 8.7 세, olanzapine군 37.1 ± 9.7 세였으며, 교육년수는 aripiprazole군 12.6 ± 2.7 년, paliperidone군 12.5 ± 2.7 년, olanzapine군 12.4 ± 2.4 년이었다. 성별, 평균나이, 교육년수는 각 군별 의미 있는 차이가 없었다. 평균 CGI-S는 aripiprazole군 4.19 ± 0.76 , paliperidone군 4.96 ± 0.82 , olanzapine군 5.35 ± 0.75 로 aripiprazole군이 paliperidone군 및 olanzapine군과 의미있는 차이를 보였다($p=.000$). 대상자들의 평균체중은 aripiprazole군 68.0 ± 15.4 kg, paliperidone군 70.9 ± 15.5 kg, olanzapine군 71.2 ± 14.0 kg이었고 BMI는 각각 24.4 ± 4.0 kg/m^2 , 25.3 ± 5.2 kg/m^2 , 24.4 ± 4.2 kg/m^2 를 보여 군간에 차이가 없었다. 평균 수축기 혈압은 aripiprazole군 121.4 ± 13.7 mm Hg, paliperidone군 117.2 ± 10.5 mm Hg, olanzapine군 118.5 ± 11.3 mm Hg이었고, 이완기 혈압은 각각 78.6 ± 10.5 mm Hg, 75.8 ± 8.7 mm Hg, 76.3 ± 6.5 mm Hg를 보여 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 복부비만을 측정하는 허리둘레는 aripiprazole군 86.8 ± 11.6 cm, paliperidone군 88.0 ± 12.2 cm, olanzapine군 87.4 ± 11.7 cm, 공복혈당은 90.7 ± 23.5 mg/dL, 88.6 ± 17.1 mg/dL, 91.6 ± 26.6 mg/dL, 총콜레스테롤은 188.1 ± 38.8 mg/dL, 175.1 ± 35.8 mg/dL, 187.5 ± 45.1 mg/dL, 고밀도콜레스테롤(HDL) 수치는 45.1 ± 11.7 mg/dL, 46.6 ± 11.8 mg/dL, 46.1 ± 10.5 mg/dL, 중성지방은 136.4 ± 86.5 mg/dL, 109.8 ± 60.0 mg/dL, 129.5 ± 97.8 mg/dL로 군간의 의미 있는 차이는 없었다. 평균 QTc interval 또한 415.7 ± 21.4 mm Hg, 417.3 ± 23.7 , 409.7 ± 23.2 mm Hg로 군간의 유의한 차이가 없었다(표 1).

대사지표 변화

1년동안 aripiprazole군은 1.1 kg 증가하였고, paliperidone군 5.2 kg, olanzapine군 4.7 kg 증가하여 paliperidone군과 aripiprazole군 비교시 $p=.007$, olanzapine 군과 aripiprazole군 비교시 $p=.047$ 로 유의한 차이를 보였다. 그러나 paliperidone군과 olanzapine군간에는 유의한 차이가 없었다. 수축기 혈압은 aripiprazole군은 평균 3.8 mm Hg 감소하고 olanzapine군은 5.7 mm Hg 증가하여 군간에 유의한 차이가 있었다($p=.010$). 이완기 혈압은 aripiprazole군은 4.6 mm Hg 감

은 상의를 탈의한 최소한의 옷을 입은 상태에서 신발을 벗고 측정하였다. 혈압은 충분한 휴식 후 앉은 자세에서 측정하였다. 모든 측정은 동일한 기계를 이용하여 측정하였다. 허리둘레는 선 자세에서 배꼽을 중심으로 장골(ilic crest)과 아래쪽 늑골(lower rib)사이의 중간지점을 측정하였다.

채혈은 최소한 12시간 금식을 이루어진 상태에서 정맥혈을 채혈하였다. 채혈분석은 국제검사인증을 받은 서울임상병리검사센터에 의뢰하여 실시하였다. 혈액검사를 통해 대사지표인 공복혈당, 총 콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤, 중성지방, 프로락틴을 조사하였고, 심전도를 통해 QTc interval을 측정하였다.

대사증후군 진단기준

대사증후군의 진단기준은 ATPIIIa의 진단기준을 이용하였다. 복부비만 기준은 아시아인의 대사증후군 진단기준²¹⁾인 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm의 기준을 적용하였다. 대사증후군은 허리둘레를 이용한 복부비만, 공복혈당, 혈압, 고밀도콜레스테롤, 중성지방 등 5개 검사지표를 이용하여 진단한다. ATPIIIa 진단기준은 복부비만을 포함한 5개 기준 중 3개 이상에서 이상 소견이 있으면 대사증후군으로 진단한다. 대사증후군 진단요소의 기준수치는 다음과 같다.

- 1) 복부비만 : 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm
- 2) 혈압 : 수축기 ≥ 130 mm Hg or 이완기 ≥ 85 mm Hg 또는 고혈압 치료 중
- 3) 공복혈당 ≥ 100 mg/dL 또는 제2형 당뇨병 진단을 받은 경우
- 4) 고밀도콜레스테롤(HDL) : 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL 또는 현재 치료 중
- 5) 중성지방 ≥ 150 mg/dL 또는 현재 치료 중

통계분석

분석방법에서 대상자들의 기본비교에서 연속변인에 대해서는 평균과 표준편차로 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.

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

Variables	Subjects	Paliperidone group (Mean±SD)	Olanzapine group (Mean±SD)	Aripiprazole group (Mean±SD)	p value
Total subject (N)		49	20	68	
Male (%)		35(71.4%)	17(85.0%)	44(64.7%)	
Female (%)		14(28.6%)	3(15.0%)	24(35.3%)	
Age (year)		40.7±8.7	37.1±9.7	36.2±9.6	.342 ^a .036 ^b .927 ^c
Education (year)		12.5±2.7	12.4±2.4	12.6±2.7	.968 ^a .993 ^b .940 ^c
Duration of illness (year)		15.9±7.4	14.3±6.1	14.6±7.8	.625 ^a .673 ^b .986 ^c
CGI-S		4.96±0.82	5.35±0.75	4.19±0.76	.170 ^a .000 ^b .000 ^c
Weight (kg)		70.9±15.5	71.2±14.0	68.0±15.4	.996 ^a .609 ^b .713 ^c
BMI (kg/m ²)		25.3±5.2	24.4±4.2	24.4±4.0	.745 ^a .559 ^b 1.000 ^c
Systolic pressure (mm Hg)		117.2±10.5	118.5±11.3	121.4±13.7	.920 ^a .190 ^b .653 ^c
Diastolic pressure mm Hg)		75.8±8.7	76.3±6.5	78.6±10.5	.982 ^a .271 ^b .609 ^c
Waist (cm)		88.0±12.2	87.4±11.7	86.8±11.6	.980 ^a .860 ^b .981 ^c
FBS (mg/dL)		88.6±17.1	91.6±26.6	90.7±23.5	.882 ^a .887 ^b .987 ^c
Total cholesterol (mg/dL)		175.1±35.8	187.5±45.1	188.1±38.8	.486 ^a .205 ^b .998 ^c
HDL (mg/dL)		46.6±11.8	46.1±10.5	45.1±11.7	.985 ^a .967 ^b 1.000 ^c
Triglyceride (mg/dL)		109.8±60.0	129.5±97.8	136.4±86.5	.652 ^a .210 ^b .943 ^c
QTc interval (ms)		417.3±23.7	409.2±23.2	415.7±21.4	.465 ^a .945 ^b .581 ^c

a : comparison between PAL & OLA group, b : comparison between PAL & ARI groups, c : comparison between OLA & ARI group. CGI-S : Clinical Global Impression-Severity, BMI : Body Mass Index, FBS : Fasting Blood Sugar, HDL : High-Density Lipoprotein

소하고, paliperidone군 1.0 mm Hg, olanzapine군 3.1 mm Hg 각각 증가하여 유의한 차이를 보였다($p<.05$). Paliperidone군과 olanzapine군간에는 유의한 차이가 없었다. 허리둘레에서 aripiprazole군은 0.3 cm 감소하였고, paliperidone군 5.6 cm, olanzapine군 3.8 cm 각각 증가하여 유의한 차이를 보였다($p<.05$). 그러나 paliperidone군과 olanzapine군간에는 유의한 차이가 없었다. 공복혈당에서는 aripiprazole군 1.4 mg/dL, paliperidone군 5.6 mg/dL, olanzapine군 1.0 mg/dL 증가하여 군간에 유의한 차이가 없었다. 총콜레스테롤에서는 aripiprazole군은 2.6 mg/dL 감소하고, paliperidone군 10.9 mg/dL, olanzapine군 23.1 mg/dL 증가하여 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($p=.013$). 고밀도콜레스테롤(HDL) 수치는 aripiprazole군은 4.5 mg/dL 증가하였고 paliperidone군 3.4 mg/dL, olanzapine군 4.5 mg/dL 각각 감소하여 유의한 차이가 있었다($p<.05$). Paliperidone군과 olanzapine군간에는 유의한 차이가 없었다. 중성지방에서는 aripiprazole군은 24.1 mg/dL 감소하였고 paliperidone군 41.2 mg/dL, olanzapine군 51.5 mg/dL 각각 증가하여 aripiprazole군과 olanzapine군 사이에 유의한 차이가 있었다($p=.000$). QTc interval에서는 aripiprazole군 11.5 ms, paliperidone군 0.0 ms, olanzapine군 5.7 ms 감소하여 세군간에 유의한 차이가 없었다.

3년 후의 대사지표 변화에서는 평균체중이 aripiprazole군

2.2 kg 증가하였고, paliperidone군 5.2 kg, olanzapine군 11.4 kg 증가하여 paliperidone군과 olanzapine군간($p=.031$)과 aripiprazole군과 olanzapine군간($p=.000$)에 유의한 차이가 있었다. 수축기 혈압에서 aripiprazole군은 2.3 mm Hg 감소하고 paliperidone군 5.0 mm Hg, olanzapine군 10.7 mm Hg 증가하여 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($p=.001$). 이완기 혈압은 aripiprazole군은 6.1 mm Hg 감소하고, paliperidone군 0.4 mm Hg, olanzapine군 4.1 mm Hg 증가하여 유의한 차이를 보였다($p<.05$). Paliperidone군과 olanzapine군간에는 유의한 차이가 없었다. 허리둘레에서 aripiprazole군 0.8 cm, paliperidone군 6.6 cm, olanzapine군 10.1 cm 증가하여 유의한 차이를 보였다($p=.000$). 그러나 paliperidone군과 olanzapine군간에는 유의한 차이가 없었다. 공복혈당에서는 aripiprazole군 2.8 mg/dL, paliperidone군 12.0 mg/dL, olanzapine군 5.8 mg/dL 증가하여 3군간에 유의한 차이가 없었다. 총콜레스테롤에서 aripiprazole군은 5.9 mg/dL 감소하고, paliperidone군 8.3 mg/dL, olanzapine군 22.6 mg/dL 증가하여 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($p=.004$). 고밀도콜레스테롤(HDL)에서는 aripiprazole군은 3.9 mg/dL 증가하였고 paliperidone군 1.8 mg/dL, olanzapine군 5.3 mg/dL 각각 감소하여 유의한 차이가 있었다($p<.05$). Paliperidone군과 olanzapine군간에는 유의한 차이가 없었다. 중성지방에서는 aripiprazole군은

Table 2. The change of biochemical metabolic parameters for 36 months

Variables	Subjects	PAL group (Mean \pm SD)	OLA group (Mean \pm SD)	ARI group (Mean \pm SD)	P1	P2
Weight (kg)	Baseline	70.9 \pm 15.5	71.2 \pm 14.0	68.0 \pm 15.4	1.000 ^a	.031 ^a
	12 month	76.1 \pm 16.1	75.9 \pm 13.5	69.1 \pm 13.5	.007 ^b	.122 ^b
	36 month	76.1 \pm 18.2	82.6 \pm 16.0	70.2 \pm 13.3	.047 ^c	.000 ^c
BMI (kg/m ²)	Baseline	25.3 \pm 5.2	24.4 \pm 4.2	24.4 \pm 4.0	1.000 ^a	.039 ^a
	12 month	27.2 \pm 5.5	25.8 \pm 3.6	24.5 \pm 4.1	.000 ^b	.014 ^b
	36 month	27.1 \pm 6.1	28.2 \pm 4.5	24.7 \pm 4.2	.020 ^c	.000 ^c
Systolic pressure (mm Hg)	Baseline	117.2 \pm 10.5	118.5 \pm 11.3	121.4 \pm 13.7	.353 ^a	.153 ^a
	12 month	119.7 \pm 10.8	124.2 \pm 9.7	117.6 \pm 11.5	.243 ^b	.081 ^b
	36 month	122.2 \pm 14.2	129.2 \pm 13.0	119.1 \pm 12.9	.010 ^c	.001 ^c
Diastolic pressure (mm Hg)	Baseline	75.8 \pm 8.7	76.3 \pm 6.5	78.6 \pm 10.5	.893 ^a	.368 ^a
	12 month	76.8 \pm 8.8	79.4 \pm 5.6	74.0 \pm 9.3	.037 ^b	.024 ^b
	36 month	76.2 \pm 11.4	80.4 \pm 9.5	72.5 \pm 9.3	.009 ^c	.001 ^c
Waist (cm)	Baseline	88.0 \pm 12.2	87.4 \pm 11.7	86.8 \pm 11.6	1.000 ^a	.356 ^a
	12 month	93.6 \pm 11.5	91.2 \pm 8.7	86.5 \pm 11.4	.000 ^b	.000 ^b
	36 month	94.6 \pm 14.3	97.5 \pm 10.2	87.6 \pm 11.0	.013 ^c	.000 ^c
FBS (mg/dL)	Baseline	88.6 \pm 17.1	91.6 \pm 26.6	90.7 \pm 23.5	1.000 ^a	1.000 ^a
	12 month	94.2 \pm 16.8	92.6 \pm 10.1	92.1 \pm 25.8	1.000 ^b	.320 ^b
	36 month	100.6 \pm 31.6	97.4 \pm 10.9	93.5 \pm 26.3	.771 ^c	1.000 ^c
Total cholesterol (mg/dL)	Baseline	175.1 \pm 35.8	187.5 \pm 45.1	188.1 \pm 38.8	.178 ^a	.065 ^a
	12 month	186.0 \pm 35.2	210.6 \pm 53.0	185.5 \pm 34.3	.783 ^b	.774 ^b
	36 month	183.4 \pm 38.0	210.1 \pm 49.8	182.2 \pm 34.3	.013 ^c	.004 ^c
HDL (mg/dL)	Baseline	46.6 \pm 11.8	46.1 \pm 10.5	45.1 \pm 11.7	1.000 ^a	.360 ^a
	12 month	43.2 \pm 9.9	41.6 \pm 10.2	49.6 \pm 12.2	.001 ^b	.017 ^b
	36 month	44.8 \pm 12.8	40.8 \pm 8.2	49.0 \pm 11.3	.004 ^c	.001 ^c
Triglyceride (mg/dL)	Baseline	109.8 \pm 60.0	129.5 \pm 97.8	136.4 \pm 86.5	.067 ^a	.002 ^a
	12 month	151.0 \pm 75.6	181.0 \pm 92.4	112.3 \pm 62.3	.069 ^b	.015 ^b
	36 month	142.0 \pm 69.8	240.8 \pm 118.6	121.3 \pm 77.6	.000 ^c	.000 ^c
QTc interval (ms)	Baseline	417.3 \pm 23.7	409.2 \pm 23.2	415.7 \pm 21.4	1.000 ^a	1.000 ^a
	12 month	417.3 \pm 29.6	403.5 \pm 19.7	404.2 \pm 23.2	.178 ^b	.015 ^b
	36 month	416.5 \pm 24.7	411.7 \pm 16.1	403.7 \pm 19.2	1.000 ^c	.371 ^c

P1 : p value at 12 month, P2 : p value at 36 month, a : comparison between PAL & OLA group, b : comparison between PAL & ARI group, c : comparison between OLA & ARI group. BMI : Body Mass Index, FBS : Fasting Blood Sugar, HDL : High-Density Lipoprotein, PAL : Paliperidone, OLA : Olanzapine, ARI : Aripiprazole

15.1 mg/dL 감소하였고 paliperidone군 32.2 mg/dL, olanzapine군 111.3 mg/dL 각각 증가하여 aripiprazole군과 유의한 차이를 보였다($p < .05$). 또한 paliperidone군과 olanzapine군 사이에도 유의한 차이가 있었다($p = .002$). QTc interval에서는 aripiprazole군 12.0 ms, paliperidone군 0.8 ms 감소하였고, olanzapine군은 2.5 ms 증가하여 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($p = .015$).

인슐린 저항을 간접적으로 평가하기 위한 TG/HDL ratio는 시작시점 aripiprazole군 2.96, paliperidone군 2.36, olanzapine군 2.81이었고 1년시점에서는 각각 2.27, 3.5, 4.35였으며, 3년 시점에서는 2.47, 3.17, 5.90으로 각각 증가하였다(표 2).

대사증후군 유병률 변화

항정신약물 사용 시작 시점에서 각 군간 대사지표 유병률에는 유의한 차이가 없었다.

1년 시점에서 ATP-IIIa 진단기준 대사증후군 유병률은 aripiprazole군이 시작시점 32.4%에서 1년 시점 16.7%, paliperidone군 16.3%에서 47.4%, olanzapine군 10.0%에서 45.0%로 조사되어 aripiprazole군과 paliperidone군간에 유의한 차이가 있었다($\chi^2 = 7.638$, $p = .014$), 허리둘레를 이용한 복부비만 유병률은 aripiprazole군 51.5%에서 51.5%, paliperidone군 44.9%에서 78.9%, olanzapine군 40.0%에서 60.0%로 군간에 유의한 차이가 없었다, 공복혈당 유병률은 aripiprazole군 19.1%에서 13.6%, paliperidone군 20.4%에서 31.6%,

Table 3. The change of prevalence of metabolic syndrome and markers in schizophrenic patients for 36 months

Subjects		PAL group	OLA group	ARI group	χ^2_0	χ^2_1	χ^2_2	P0	P1	P2
Variables										
Abdominal obesity (Waist circumference)	Baseline	44.9%	40.0%	51.5%	0.139 ^a	0.949 ^a	0.120 ^a	.793 ^a	.498 ^a	1.000 ^a
	12 month	78.9%	60.0%	51.5%	0.492 ^b	1.991 ^b	0.282 ^b	.575 ^b	.198 ^b	.760 ^b
	36 month	75.5%	85.0%	60.3%	0.814 ^c	0.046 ^c	1.042 ^c	.449 ^c	1.000 ^c	.398 ^c
Fasting blood sugar (FBS)	Baseline	20.4%	10.0%	19.1%	1.071 ^a	2.257 ^a	1.421 ^a	.486 ^a	.212 ^a	.270 ^a
	12 month	31.6%	25.0%	13.6%	0.030 ^b	1.315 ^b	5.169 ^b	1.000 ^b	.321 ^b	.034 ^b
	36 month	40.8%	30.0%	14.7%	0.909 ^c	0.743 ^c	0.426 ^c	.504 ^c	.528 ^c	.499 ^c
Blood pressure(BP)	Baseline	24.5%	20.0%	35.3%	0.161 ^a	2.451 ^a	3.254 ^a	.764 ^a	.185 ^a	.130 ^a
	12 month	31.6%	40.0%	18.2%	1.561 ^b	0.764 ^b	0.193 ^b	.230 ^b	.360 ^b	.704 ^b
	36 month	32.7%	55.0%	17.6%	1.666 ^c	11.148 ^c	10.539 ^c	.277 ^c	.002 ^c	.003 ^c
High-density lipoprotein (HDL)	Baseline	30.6%	30.0%	42.6%	0.003 ^a	0.703 ^a	1.883 ^a	1.000 ^a	.515 ^a	.264 ^a
	12 month	44.7%	65.0%	31.8%	1.758 ^b	3.716 ^b	0.033 ^b	.246 ^b	.065 ^b	1.000 ^b
	36 month	49.0%	65.0%	30.9%	1.132 ^c	0.795 ^c	2.983 ^c	8.437 ^c	.453 ^c	.097 ^c
Triglyceride(TG)	Baseline	20.4%	20.0%	36.8%	0.001 ^a	0.187 ^a	7.535 ^a	1.000 ^a	.746 ^a	.010 ^a
	12 month	42.1%	70.0%	25.8%	3.634 ^b	2.142 ^b	0.008 ^b	.067 ^b	.182 ^b	1.000 ^b
	36 month	44.9%	85.0%	26.5%	1.966 ^c	4.678 ^c	13.344 ^c	.187 ^c	.046 ^c	.000 ^c
Metabolic syndrome by ATPIIIa	Baseline	16.3%	10.0%	32.4%	0.459 ^a	0.620 ^a	3.910 ^a	.712 ^a	.517 ^a	.064 ^a
	12 month	47.4%	45.0%	16.7%	3.836 ^b	7.638 ^b	2.297 ^b	.056 ^b	.014 ^b	.183 ^b
	36 month	55.1%	85.0%	20.6%	3.893 ^c	3.110 ^c	18.021 ^c	.084 ^c	.094 ^c	.000 ^c

χ^2_0 : χ^2 at baseline, χ^2_1 : χ^2 at 12 month, χ^2_2 : χ^2 at 36 month. P0 : p value at baseline, P1 : p value at 12 month, P2 : p value at 36 month, a : comparison between PAL & OLA group, b : comparison between PAL & ARI group, c : comparison between OLA & ARI group. ATPIIIa : Adult Treatment Panel III, PAL : Paliperidone, OLA : Olanzapine, ARI : Aripiprazole

olanzapine군 10.0%에서 25.0%로 군간에 유의한 차이가 없었다. 혈압에서는 aripiprazole군 35.3%에서 18.2%, paliperidone군 24.5%에서 31.6%, olanzapine군 20.0%에서 40.0%로 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($\chi^2=11.148$, $p=.002$), 고밀도콜레스테롤(HDL)은 aripiprazole군 42.6%에서 31.8%, paliperidone군 30.6%에서 44.7%, olanzapine군 30.0%에서 65.0%로 군간에 의미 있는 차이는 없었다. 중성지방에서는 aripiprazole군 36.8%에서 25.8%, paliperidone군 20.4%에서 42.1%, olanzapine군 20.0%에서 70.0%로 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($\chi^2=4.678$, $p=.046$).

3년 시점에서 ATP-IIIa 진단기준 대사증후군 유병률은 aripiprazole군이 시작시점 32.4%에서 3년 시점 20.6%, paliperidone군 16.3%에서 55.1%, olanzapine군 10.0%에서 85.0%로 조사되어 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($\chi^2=18.021$, $p=.000$), 허리둘레를 이용한 복부비만 유병률은 aripiprazole군 51.5%에서 60.3%, paliperidone군 44.9%에서 75.5%, olanzapine군 40.0%에서 85.0%로 군간에 유의한 차이가 없었다. 공복혈당 유병률은 aripiprazole군 19.1%에서 14.7%, paliperidone군 20.4%에서 40.8%, olanzapine군 10.0%에서 30.0%로 aripiprazole군과 paliperidone군간에 유의한 차이가 있었다($\chi^2=5.169$, $p=.034$), 혈

압에서는 aripiprazole군 35.3%에서 17.6%, paliperidone군 24.5%에서 32.7%, olanzapine군 20.0%에서 55.0%로 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다($\chi^2=10.539$, $p=.003$), 고밀도콜레스테롤(HDL)은 aripiprazole군 42.6%에서 30.9%, paliperidone군 30.6%에서 49.0%, olanzapine군 30.0%에서 65.0%로 군간에 의미 있는 차이는 없었다. 중성지방에서는 aripiprazole군 36.8%에서 26.5%, paliperidone군 20.4%에서 44.9%, olanzapine군 20.0%에서 85.0%로 aripiprazole군과 olanzapine군간($\chi^2=13.344$, $p=.000$), paliperidone군과 olanzapine군간($\chi^2=7.535$, $p=.010$)에 유의한 차이가 있었다(표 3).

부작용 평가

36개월 동안 발생한 부작용에서 aripiprazole군은 insomnia 47명(38.2%), weight gain 29명(23.6%), headache 29명(23.6%), anxiety 29명(23.6%), somnolence 19명(15.4%), akathisia 14명(11.4%), tremor 등 EPS (Extra Pyramidal Syndrome)는 13명(10.6%), fatigue 9명(7.3%) 순이었다. Paliperidone군은 insomnia와 weight gain가 각각 19명(38.8%)이었고, EPS 18명(36.7%), anxiety와 somnolence 각각 16명(32.7%), sexual dysfunction 14명(28.6%), headache 13명(26.5%), constipation 11명(22.4%), increased sleep, dizziness, dry mouth

Table 4. Reported and observed side effects in schizophrenic patients

Subjects	Paliperidone group N (%)	Olanzapine group N (%)	Aripiprazole group N (%)
Side effects			
Insomnia	19 (38.8%)	6 (30.0%)	47 (38.2%)
Weight gain	19 (38.8%)	13 (65.0%)	29 (23.6%)
Headache	13 (26.5%)	7 (35.0%)	29 (23.6%)
Anxiety	16 (32.7%)	10 (50.0%)	29 (23.6%)
Somnolence	16 (32.7%)	10 (50.0%)	19 (15.4%)
Akathisia	3 (6.1%)	1 (5.0%)	14 (11.4%)
EPS	18 (36.7%)	7 (35.0%)	13 (10.6%)
Increased sleep	6 (12.2%)	7 (35.0%)	11 (8.9%)
Fatigue	3 (6.1%)	4 (20.0%)	9 (7.3%)
Constipation	11 (22.4%)	5 (25.0%)	7 (5.7%)
Agitation	2 (4.1%)	1 (5.0%)	7 (5.7%)
Dizziness	6 (12.2%)	3 (15.0%)	7 (5.7%)
Aggravation of psychosis	2 (4.1%)	2 (10.0%)	6 (4.9%)
Sexual dysfunction	14 (28.6%)	2 (10.0%)	5 (5.7%)
Dry mouth	6 (12.2%)	5 (25.0%)	1 (0.8%)

Total subjects : 200 (Aripiprazole group 123, Other antipsychotic group 77)

이 각각 6명(12.2%) 순이었다. Olanzapine군은 weight gain 13명(65.0%), anxiety와 somnolence가 각각 10명(50.0%), increased sleep, headache, 그리고 EPS가 각각 7명(35.0%), insomnia 6명(30.0%), constipation와 dry mouth이 각각 5명(25.0%) 순이었다(표 4).

고 찰

조현병은 일반인에 비해 낮은 기대수명과 함께 3배 높은 예기치 못한 죽음을 경험한다.²²⁾ 질병으로 인한 부정적인 생활습관과 항정신약물 치료로 유발되는 체중증가 등 대사성 부작용으로 심혈관계 질환으로 인한 사망이 증가하는 것으로 알려져 있다.²²⁾ 체중증가는 특히 복부비만과 함께 발생하는 경우 인슐린저항(insulin resistance)과 연관되면서 지질 이상과 당뇨, 그리고 고혈압 등과 같은 대사질환에 발생하게 되고, 결과적으로 심혈관계 질환의 위험이 높아지게 된다. 따라서 항정신약물을 복용 중인 조현병 환자의 대사성 지표의 평가는 중요한 치료적 지침으로 수행되어야 한다. 이 연구는 비전전형정신약물을 복용하는 137명의 조현병 환자의 3년동안의 대사성 지표를 조사한 연구로 중요한 의미를 가질 것으로 생각된다.

연구결과에서 aripiprazole군은 1년과 3년이 지난 시점 모두에서 paliperidone군과 olanzapine군에 비해 체중, 혈압, 복부비만, 총콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤(HDL), 중성지방 수치에서 유의한 차이를 보였다. Olanzapine군은 체중과 중

성지방 변화에서만 paliperidone군에 비해 3년 시점에서 유의한 증가를 보여주었다. 공복혈당과 QTc interval 수치에서는 세군간에 유의한 차이를 보이지는 않았지만 aripiprazole군이 작은 증가폭을 보였다. 따라서 3년의 기간 동안 대사지표 수치 변화에서 olanzapine군은 aripiprazole군과 paliperidone군에 비해, paliperidone군은 aripiprazole군에 비해 부정적 영향이 더 많았다. aripiprazole 약물은 partial agonist의 특징을 가진 비전전형정신약물로 체중증가와 혈당, 그리고 지질에 미치는 영향이 낮은 것으로 보고되고 있다.^{23,24)}

Casey는 1년 이상 비전전형정신약물을 복용중인 조현병 환자의 평균 체중증가를 조사한 연구²⁵⁾에서 olanzapine의 체중증가가 가장 높았고, risperidone과 quetiapine은 중등도의 체중증가를 유발하였으며, aripiprazole과 ziprasidone은 상대적으로 복용하는 첫 1년 동안 1 kg정도의 적은 체중증가를 유발하였다고 보고하였다. 이것은 본 연구의 1년 동안의 체중증가와 유사한 결과로 생각된다. Fleischhacker 등²⁶⁾은 750명의 급성 재발을 한 조현병 환자를 대상으로 한 비교연구에서 olanzapine 복용군이 aripiprazole 복용군에 비해 유의한 체중증가를 보고하였다. 또한 지질에 대한 평가에서도 aripiprazole군이 olanzapine군에 비해 부정적인 영향이 적은 것으로 보고하였다. 이 연구에서도 aripiprazole군은 paliperidone군, olanzapine군과 비교하여 지질에 대한 평가 모두에서 부정적 영향이 적었다. Olanzapine군은 paliperidone군과 비교하여 체중과 중성지방에서 3년 시점에서 유의한 증가를 보였다. Paliperidone을 복용하는 환자들은 첫 1년 동안은 olanzap-

ine군과 마찬가지로 대사지표의 부정적인 증가를 보여주었지만 시간이 경과되면서 부정적인 영향의 정도는 감소하고, olanzapine을 복용하는 환자들은 시간이 지속됨에 따라 대사지표의 부정적인 변화가 계속 일어난다는 것을 시사하는 결과였다. 임상에서 대사지표에 미치는 영향이 적은 약물로 교체 시 체중이 감소하고, 혈중 지질과 당 수치가 개선되는 것으로 보고되었다.²⁷⁾ 따라서 의사는 처방약물이 신체와 생물학적 지표에 미치는 영향을 조사해야 하며, 필요 시 적절한 의로써 비스를 받을 수 있도록 조치를 해야 한다. 부작용 예방을 위하여 심혈관계와 대사지표에 대한 영향에 대해 적절한 정보가 제공되어야 하며 항정신약물을 복용하는 환자는 가이드라인에 따라 정기적으로 혈당, 혈중지질, 체중, 복부비만, 혈압 등을 검사가 필요할 것으로 판단된다.²⁸⁾

Insulin 저항성을 평가하기 위한 간접적인 방법인 혈중 중성지방을 고밀도콜레스테롤(HDL)로 나눈 측정치는 ≥ 3.5 인 경우 insulin 저항성이 있는 것으로 판단하며, 심혈관계 질환 위험성이 높아지는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 이 연구에서 시작시점에서는 약물 세군 모두 3.5를 넘지 않았다. 그러나 1년 시점에서는 paliperidone군 3.50, olanzapine군 4.35로 인슐린 저항성이 있는 수준으로 증가하였고, 3년 시점에서는 olanzapine군만이 5.90으로 증가하여 인슐린저항성을 보이는 것으로 평가되었다. 앞서 설명했듯이 paliperidone군과는 달리 olanzapine 복용군이 시간이 지속됨에 따라 대사지표의 부정적인 변화가 계속 일어난다는 것을 시사하는 결과였다.

대사증후군 유병률은 ATP-IIIa 진단기준으로 1년 시점에서는 aripiprazole군과 paliperidone군간에 유의한 차이가 있었지만, 3년 시점에서는 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다. 복부비만과 고밀도콜레스테롤(HDL) 유병률은 1년과 3년 시점 모두에서 군간에 변화의 차이가 없었다. 공복혈당은 3년 시점에서만 aripiprazole군과 paliperidone군간에 유의한 차이가 있었다. 혈압과 중성지방 유병률에서는 1년과 3년 시점 모두에서 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 있었다. 중성지방은 3년 시점에 paliperidone군과 olanzapine군간에도 유의한 차이가 있었다. CATIE 연구²⁹⁾는 여러 항정신약물이 대사증후군 지표(parameters)에 미치는 영향이 서로 다르다는 것을 보고하였다. 1년 이상 항정신약물을 복용하고 있는 1103명을 대상으로 조사한 대사증후군 유병률 연구³⁰⁾에서도 aripiprazole, risperidone, olanzapine 순으로 대사증후군 유병률이 높아지는 결과를 보여 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 대사증후군을 구성하는 요소들이 관상동맥질환의 위험인자로 심혈관계 질환과 연관이 있고,³¹⁾ 조현병 환자가 일반인에 비해 낮은 기대

수명을 갖는다는 보고³²⁾를 고려할 때 항정신약물 처방에 따른 대사지표에 대한 치료적 가이드라인의 정립이 필요하다.

대사증후군을 구성하는 대사지표 유병률 비교에서는 혈압과 중성지방 유병률에서 1년과 3년 시점 모두에서 aripiprazole군과 olanzapine군간에 유의한 차이가 관찰되었다. 3년 시점에서 aripiprazole군과 paliperidone군간에 공복혈당 유병률에서 유의한 차이가 있었고, paliperidone군과 olanzapine군간에는 중성지방 유병률에서 유의한 차이가 관찰되었다. aripiprazole군은 복부비만 유병률을 제외한 다른 대사지표 유병률이 모두 감소하였고, paliperidone군과 olanzapine군은 모든 대사지표 유병률이 시간이 지남에 따라 증가하였다. 이 결과는 일부 비전형항정신약물을 제외한 약물들이 체중, 혈압, 혈당, 그리고 지질대사에 부정적 영향을 줄 수 있다는 것을 시사하였다. 특히 복부비만에서 2007년 일반인을 대상으로 실시한 국민영양실태조사(Korean national health and nutrition examination survey)³³⁾에서 보고된 복부비만 유병률은 27.5%, 여성 51.2%로 본 연구의 결과인 60~85%와는 차이가 있었다. 내장비만(visceral obesity)은 지방세포로부터 유리지방산(free fatty acid)의 분비를 증가시킴으로써 직접적으로 인슐린 저항을 증가시키고, 결국 대사증후군의 위험성을 높인다고 한다.³⁴⁾ 조현병 환자들은 약물복용, 고칼로리의 인스턴트 음식 등 취약한 음식습관, 높은 흡연과 알코올 섭취, 사회적 고립과 활동의 부족, 그리고 불규칙적인 생활습관 등으로 일반인에 비해 높은 비만 비율을 보인다고 한다.³⁵⁾ 따라서 조현병 환자들은 복부비만 측정 등 정기적 검사를 통한 관리·감독, 예방활동, 교육, 그리고 치료가 필요하다.

부작용에서는 aripiprazole군은 insomnia, weight gain, headache, anxiety, somnolence, akathisia, EPS 순이었고, paliperidone군은 insomnia와 weight gain, EPS, anxiety와 somnolence, sexual dysfunction, headache, constipation 순이었다. Olanzapine군은 weight gain, anxiety와 somnolence, EPS, increased sleep, headache, insomnia, constipation과 dry mouth 순이었다. Aripiprazole군의 경우 insomnia, anxiety 그리고 headache 등은 대체로 약물 사용 시 보고된 기존의 연구결과²⁶⁾와 비슷한 결과였다. Paliperidone이나 olanzapine의 경우에도 weight gain과 EPS, somnolence, sexual dysfunction 등 기존연구와 비교적 일치하는 연구결과²⁶⁾를 보여주었다. 체중이 증가한 대상자가 많은 이유는 이 연구가 3년의 기간 동안 조사된 연구로서 비교적 많은 체중증가가 일어난 것으로 설명이 가능할 것이다.

이 연구의 제한점으로 첫째, 대상자들이 전체 조현병 환자를 대변하지 못한다는 점이다. 일 전문정신병원에서 이루어

진 연구결과로 국내의 다양한 조현병 환자를 대표하지는 않지만 적절한 진단을 받은 대상자들을 상대로 진행된 연구로 연구결과에 신뢰성이 있다. 둘째, 대사증후군 영향을 줄 수 있는 변수에 대해 적절한 평가가 이루어지지 못했다. 즉, 항정신약물 단독 사용이 아닌 이외 다른 정신과적 병용치료 약물을 통제하지 않았다. 그러나 본 연구는 항정신약물 이외의 병용치료 약물과 환자의 일상생활 등 다양한 변수를 조작하지 않은 방식으로 진행되어 연구결과에 신뢰가 더 높을 것이다. 셋째, 연구에 참여한 외래환자들이 정확하게 금식의 여부와 시간을 지켰는지 여부이다. 외래환자의 경우 대상자 본인에게 의존할 수밖에 없어 정확한 확인을 할 수는 없었다. 넷째, 각 항정신약물군별 나이, CGI-S 등의 일부 유의한 차이에 대해 충분히 고려하지 못했다.

결론

본 연구는 조현병 환자를 대상으로 실시한 3년간의 후향적 추적연구로 다음과 같은 연구결과를 얻었다. 첫째, aripiprazole 복용 시 paliperidone이나 olanzapine에 비해 대사증후군과 구성 요소인 복부비만, 당뇨, 혈압, 콜레스테롤 등에 미치는 영향이 적었으며, 이 결과는 기존의 다른 연구결과와 일치하는 결과였다. 둘째, 대사이표에 대한 장기적인 부작용을 고려할 때 olanzapine이 다른 약물에 비해 지속적으로 시간 경과에 따른 부정적 결과를 보여주었다. 셋째, 조현병 환자들의 경우 대사이상 문제에 대한 시급한 진단과 치료개입이 필요하다. 결론적으로 조현병 환자의 경우 정신과적 증상뿐만 아니라 내과적 문제에 대해서 많은 관심과 지도감독이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 조현병 · 비전형항정신약물 · 대사증후군.

REFERENCES

- 1) Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front Neurosci* 2015;9:297-303.
- 2) Boke O, Aker S, Sarisoy G, Saricicek EB, Sahin AR. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2008; 38:103-112.
- 3) Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, *et al.* The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:291-302.
- 4) Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:33-51.
- 5) Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, 4th Edition. New York, NY: Cambridge University Press;2013.
- 6) De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009a;4:412-424.
- 7) Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, *et al.* Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175-187.
- 8) Schreiner A, Niehaus D, Shurique NA, Aadamsoo K, Korcsog P, Salinas R, *et al.* Metabolic effects of paliperidone extended release versus oral olanzapine in patients with schizophrenia: a prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:449-57.
- 9) Centorrino F, Masters GA, Talamo A, Baldessarini RJ, Öngür D. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:521-526.
- 10) Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, *et al.* Metabolic syndrome and risk of incidence cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-414.
- 11) Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-1132.
- 12) Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, *et al.* Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-347.
- 13) Hasnain M, Vieweg WV. QTc Interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28:887-920.
- 14) Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-318.
- 15) Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-318.
- 16) Ifteni P, Correll CU, Burtea V, Kane JM, Manu P. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res* 2014;155:72-76.
- 17) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Sugai T, *et al.* Attitudes toward metabolic adverse events among patients with schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12:427-436.
- 18) American Psychiatric Association. *The diagnostic and statistical manual of mental disorder*. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Press;1994.
- 19) McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-809.
- 20) Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752. *Circulation* 2005 Oct 25;112:2735-52. Epub 2005 Sep 12.
- 21) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation;

- International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
- 22) Koponen H1, Alaräisänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, *et al.* Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry* 2008;62:342-345.
 - 23) Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-17.
 - 24) McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, *et al.* A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:47-56.
 - 25) Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005;118:15-22.
 - 26) 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.
 - 27) Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62:22-31.
 - 28) Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, *et al.* Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness. *Encephale* 2009;35:330-339.
 - 29) 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 Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
 - 30) 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.
 - 31) Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36:239-245.
 - 32) Kim DH, Choi SY, Choi EK, Suh JW, Lee W, Kim YS. Distribution of coronary artery calcification in an asymptomatic Korean population: association with risk factors of cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Korean Circ J* 2008;38:29-35.
 - 33) Lim S, Shin H, Song JH, Kwak SH, Kang SM, Won Yoon J. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea; The Korean national health and nutrition examination survey for 1998-2007. *Diabetes Care* 2011;34:1323-1328.
 - 34) Goldstein BJ. Insulin resistance: from benign to type 2 diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:S3-S10.
 - 35) Haupt DW. Different metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:149-155.