

항정신병약물 치료 후 인지기능 변화 차이 연구 : 장기 지속형 주사제와 경구제 비교의 예비 연구

서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 분당서울대학교병원 정신건강의학과,² 서울대학교 의과대학 정신건강의학교실³
성기영¹ · 김서영² · 김의태^{2,3}

Change in Cognitive Function after Antipsychotics Treatment : A Pilot Study of Long-Acting Injectable versus Oral Form

Kiyoung Sung, MD¹, Seoyoung Kim, MD², and Euitae Kim, MD, PhD^{2,3}

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

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

³Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : This study investigated whether long-acting injectable (LAI) paliperidone is different from its oral form in terms of the effect on cognitive function in schizophrenia spectrum and other psychotic disorders.

Methods : We reviewed the medical records of patients in Seoul National University Bundang Hospital who were diagnosed as having schizophrenia and/or other psychotic disorders based on DSM-5 from 2016 to 2017. Seven patients were treated with oral paliperidone and 11 were treated with paliperidone palmitate. All patients underwent clinical and neuropsychological assessment, including the Korean version of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) at their first visit or within one month of their initial treatment. MCCB was repeated within three to 12 months after the initial assessment.

Results : There was no significant difference between the two groups in most cognitive domains including speed of processing, attention and vigilance, working memory, verbal learning, visual learning and reasoning and problem solving domain. However, patients treated with paliperidone palmitate showed better improvement in social cognition domain than those taking oral paliperidone. The standardized values of social cognition domain scores had significantly improved over time in patients under paliperidone palmitate, demonstrating a significant time-by-group interaction.

Conclusion : Our results show that long-acting injectable paliperidone could be helpful in some aspects of improving cognitive function in schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. Further studies with other antipsychotics are necessary to generalize the results. (Korean J Schizophr Res 2018;21:74-80)

Key Words : Schizophrenia · Long-acting injectables · Cognitive function · Paliperidone.

서론

조현병은 양성 증상, 음성 증상과 함께 인지기능의 저하를 동반하는 만성적인 경과를 보이는 질환이다.¹⁾ 발병 이후의 만성적인 경과에는 발병 시 나이, 발병의 방식(mode of onset), 병

전 기능(premorbid functioning), 증상이 발생한 시점부터 최초 치료를 받게 된 기간(duration of untreated psychosis) 등 여러 가지 요인들이 영향을 미치며,^{2,3)} 재발이 반복될수록 인지기능의 저하가 진행되어 사회적 기능의 장애를 유발하게 된다.³⁾

조현병의 치료제인 항정신병약물은 망상과 같은 사고 장애, 환청과 같은 지각 장애 등의 증상을 호전시킬 뿐 아니라 인지기능의 저하를 막거나 지연시키는 것으로 보고되고 있다.⁴⁾ 아직까지 항정신병약물이 조현병 환자의 인지기능 저하와 신경계에 미치는 영향, 그리고 그 기전이 정확하게 밝혀지는 않았지만, 비정형 항정신병약물이 조현병 환자에서 발견되는 이마관자엽 피질의 회색질(frontotemporal cortical gray matter) 감소를 막는다는 연구 결과와^{5,6)} 정형 항정신병약물

Received: August 3, 2018 / Revised: September 3, 2018

Accepted: September 16, 2018

Address for correspondence: Euitae Kim, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: 031-787-7435, Fax: 031-787-4058
E-mail: euitae.kim@snu.ac.kr

이 논문은 2015년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2015R1C1A1A01054583).

에 비해 비전형 항정신병약물의 신경 보호 효과가 더 크다는 연구 결과^{7,8)} 등을 볼 때 비전형 항정신병약물이 조현병에서의 인지 기능 개선에 효과적일 것으로 추정되고 있다.

조현병이 발병한 이후에는 증상 조절과 사회적 기능의 악화를 막기 위해 항정신병약물을 이용한 지속적인 치료가 중요하다.⁹⁾ 하지만 많은 조현병 환자들에서 병식 부족, 약물 부작용으로 인한 거부감 등의 이유로 약물 치료에 대한 순응도가 저하되는 것으로 보고되고 있고¹⁰⁻¹²⁾ 이는 조현병 증상의 악화와 재발 위험도를 증가시키는 요인으로 작용하는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 따라서 이러한 약물 순응도의 문제를 극복하고자 항정신병약물의 장기 지속형 주사제가 개발되어, 현재 임상에서 널리 쓰이고 있다.

항정신병약물의 장기 지속형 주사제는 기존의 경구 투약에 비해 여러가지 장점을 가지고 있다. 즉, 매일 투약할 필요가 없는 장기 지속형 주사제는 유지치료에 필요한 약물 순응도를 향상시켜 조현병의 증상을 조절하고, 재발률 및 재입원률을 감소시키는 것으로 보고되고 있으며 비전형 항정신병약물의 신경 보호 효과를 통해 뇌 실질 감소의 위험을 낮출 수 있을 것으로 기대하고 있다.^{14,15)} 이런 점에서, 영국 국립 보건임상 연구원(national institute for clinical excellence : NICE)의 가이드라인에서는 약물 순응도의 문제가 중요한 경우 장기 지속형 주사제를 고려해야 한다고 제시하고 있다.¹⁶⁾ 약물 순응도를 올리는 것 외에도 장기 지속형 주사제는 주사 용량과 혈중 약물 농도 사이에 상관관계가 높고, 경구 투약에 비해 안정적인 혈중 약물 농도를 보이며, 예후를 향상시킨다는 연구가 있다.^{17,18)} 이와 같이 경구형 항정신병약물과 장기 지속형 주사제의 비교 연구 결과들이 계속 나오고 있지만, 양성 증상, 음성 증상만큼 직장이나 학교 생활 등 사회 기능에 영향을 미치는 인지기능¹⁹⁾에 관해 두 제형의 차이에 관한 연구는 거의 없는 상황이다.

본 연구에서는 경구 팔리페리돈 또는 팔리페리돈 장기 지속형 주사제로 치료를 받은 환자군을 대상으로, 투약 방법에 따른 조현병 환자의 인지기능 변화의 차이를 살펴보고자 하였다. 이를 위해 제형을 달리한 두 군을 대상으로 치료 전과 치료 후의 인지기능을 측정하여 치료에 따른 인지기능의 변화를 비교하였다.

방 법

연구 설계 및 대상

본 연구는 의무기록 검토를 통한 후향적 연구이다. 대상 환자군은 2016년 1월부터 2017년 12월까지 분당서울대학교

병원 정신건강의학과에 내원하여 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5)의 진단 기준으로 조현병 스펙트럼과 다른 정신병적 장애(Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders)로 진단을 받은 환자 중 만 17세 이상 및 65세 미만의 남녀, 경구 팔리페리돈 또는 팔리페리돈 장기 지속형 주사제를 투약 중인 환자를 대상으로 하였다. 대상자 중 정동 장애 등 조현병 스펙트럼과 다른 정신병적 장애 외 다른 정신 질환이 있는 자, 두부손상이나 경련성 질환 등 신경계 질환이 있는 자, 인지 기능에 영향을 미치는 내과 또는 외과적 질환이 있는 자, 알코올 또는 약물 남용이나 의존 상태, 인지기능 검사가 불가능한 지적 수준 또는 비협조 상태에 있는 자는 제외하고 분석하였다. 본 연구는 분당서울대병원 임상연구심의위원회(institutional review board)의 심의를 통과하였다.

자료의 수집

의무기록 검토를 통해 연구 참여자들의 성별, 나이, 교육 연수, 유병 기간, 증상이 발생한 시점부터 최초 치료를 받게 된 기간(duration of untreated psychosis), 한국판 웨슬러 성인 지능 검사²⁰⁾로 측정된 지능 지수(intelligence quotient), 투약력, 항정신병약물의 종류와 용량 등을 조사하였다. 항정신병약물의 용량은 올란자핀 등가 용량으로 환산하였다.²¹⁾

임상증상의 평가를 위해 양성 및 음성 증후군 척도(positive and negative syndrome scale),²²⁾ 임상 전반적 임상 척도-심각성(clinical global impression-severity), 해밀턴 우울증 평가척도(Hamilton depression rating scale)²³⁾의 점수를 수집하였다.

연구 대상자들의 인지기능 평가는 한국판 The Korean Version of The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)²⁴⁾를 통해 이루어졌다. 경구 투약군, 주사 치료군에서 내원 후 기저 상태에서 1회 측정 후 3개월에서 12개월 사이에 1회 반복 측정하였으며, 두 측정치의 변화량을 계산하였다. MCCB 검사는 처리 속도(speed of processing), 주의 및 경각(attention and vigilance), 작업 기억(working memory), 언어 학습(verbal learning and memory), 시각적 학습(visual learning and memory), 추리력과 문제 해결 능력(reasoning and problem solving), 그리고 사회 인지(social cognition)의 7가지 인지 영역으로 구분되어 있으며, 각 영역의 T 점수와 전체 종합 T 점수를 계산하였다.²⁵⁾

통계 분석

경구 투약군과 주사 치료군 간의 인구 통계학적 변인과 임상 지표, 신경 심리 검사 결과의 차이 분석은 연속형 변수는 Mann-Whitney 검정, 범주형 변수는 Fisher's exact test를 실시하였다. 기저 상태, 그리고 3개월에서 12개월 사이에 반복 측정된 MCCB 검사의 두 측정치를 통해 구한 변화량은 반복 측정 분산 분석, 선형 혼합 모형을 통해 분석하였다.

결 과

연구 대상의 특성

위 조건을 만족하는 대상 환자군은 총 18명 선정되었으며, 그 중에서 경구 팔리페리돈을 투약하며 치료를 받는 환자 7명은 경구 투약군, 나머지 11명은 팔리페리돈 장기 지속형 주사제로 치료를 받는 주사 치료군으로 분류하였다. 경구 투약군 7명과 주사 치료군 11명의 인구학적 정보 및 임상증상 지표는 표 1에 제시되었다. 성별, 교육 연수, 유병 기간, 증상이 발생한 시점부터 최초 치료를 받게 된 기간, 양성 및 음성 증후군 척도 총점, 지능지수, 해밀턴 우울증 평가척도 점수 간에는 두 군에서 유의미한 차이를 보이지 않았다(표 1). 그러나 나이, 올란자핀 등가 용량으로 변환한 항정신병약물의 용량은 차이가 있었다. 경구 투약군은 25.00 ± 9.09 세로, 주사 치료군 38.91 ± 16.11 세에 비해 나이가 적었고, 유의한 차이를 보였다(Mann-Whitney $U=16.000$, $p=0.04$). 또한 경구 투약군의 올란자핀 등가 용량은 11.4 ± 6.3 mg으로, 주사 치료군의 올란

자핀 등가용량 24.0 ± 6.0 mg에 비해 유의하게 낮았다(Mann-Whitney $U=5.500$, $p<0.01$). 그 외에 다른 항정신병약물의 병합 사용, 항우울제, 기분 조절제, 항불안제의 사용 빈도는, 두 군에서 유의한 차이가 없었다.

유병기간(경구 투약군 29.6 ± 25.0 개월 ; 주사 치료군 89.9 ± 110.8 개월, Mann-Whitney $U=24.000$, $p=0.32$)과 증상이 발생한 시점부터 최초 치료를 받게 된 기간(경구 투약군 26.3 ± 26.0 개월 ; 주사 치료군 51.4 ± 60.5 개월, Mann-Whitney $U=31.000$, $p=0.74$)은 모두 유의한 차이를 보이지 않았으며, 지능지수(경구 투약군 100.8 ± 14.1 ; 주사 치료군 81.9 ± 17.1 , Mann-Whitney $U=10.000$, $p=0.05$)도 역시 유의한 차이를 보이지 않았다.

인지 기능

MCCB 검사를 통해 측정된 기저 상태에서의 인지 기능 평가는 두 군에서 다소 차이를 보였다(표 2). MCCB에 포함된 9개의 인지 기능 검사 중 처리 속도 영역에 포함된 간편 조현병 인지 기능 평가 : 기호쓰기(경구 투약군 60.9 ± 14.0 ; 주사 치료군 42.1 ± 16.2 , Mann-Whitney $U=14.000$, $p=0.03$), 주의 및 경각 영역에 포함된 연속 수행 검사 : 같은 짝(경구 투약군 3.0 ± 0.3 ; 주사 치료군 1.7 ± 1.1 , Mann-Whitney $U=5.000$, $p<0.01$), 작업 기억 영역에 포함된 글자-숫자 따라하기(경구 투약군 13.1 ± 2.7 ; 주사 치료군 8.4 ± 3.4 , Mann-Whitney $U=9.000$, $p=0.01$), 시각적 학습에 포함된 간편 시공간 기억검사-개정판(경구 투약군 27.0 ± 5.0 ; 주사 치료군 19.6 ± 8.7 , Mann-

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the paliperidone treatment group and the paliperidone palmitate treatment group at baseline

	Paliperidone (oral form) (N=7)	Paliperidone palmitate (LAI) (N=11)	p-value
Age (years)	25.0 ± 9.1	38.9 ± 16.1	0.04*
Female	3 (42.9%)	9 (81.8%)	0.14
Education (years)	13.3 ± 2.1	13.5 ± 3.6	0.60
Duration of illness (months)	29.6 ± 25.0	89.9 ± 110.8	0.32
DUP (months)	26.3 ± 26.0	51.4 ± 60.5	0.74
PANSS	71.2 ± 15.5	63.7 ± 13.2	0.61
IQ [†]	100.8 ± 14.1	81.9 ± 17.1	0.05
HDRS	12.0 ± 9.9	9.5 ± 8.2	0.71
CGI-S	4.9 ± 1.2	4.3 ± 1.2	0.47
Antipsychotics dose [‡] (mg)	11.4 ± 6.3	24.0 ± 6.0	<0.01*
Concurrent medication			
Other antipsychotics	2 (28.6%)	6 (54.5%)	0.37
Antidepressants	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Mood stabilizer	1 (14.3%)	2 (18.2%)	1.00
Anxiolytics	2 (28.6%)	7 (63.6%)	0.34

Data presented as mean \pm SD or N (%). * : $p<0.05$, [†] : by K-WAIS-IV, [‡] : Olanzapine equivalent dose. DUP : Duration of Untreated Psychosis, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, IQ : Intelligent Quotient, HDRS : Hamilton Depression Rating Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity

Table 2. Result of MCCB at baseline

	Paliperidone (oral form) (N=7)	Paliperidone palmitate (LAI) (N=11)	p-value
Speed of processing			
Trail making test	26.0 (9.0)	31.0 (45.0)	0.38
Brief assessment of cognition in schizophrenia : symbol coding	64.0 (23.0)	49.0 (27.0)	0.03*
Category fluency : animal naming	21.0 (11.0)	16.0 (6.0)	0.07
Attention and vigilance			
Continuous performance test-identical pairs	3.0 (0.6)	2.0 (1.9)	<0.01*
Working memory			
Wechsler memory scale-iii : spatial span	20.0 (5.0)	18.0 (10.0)	0.21
Letter-number span	12.0 (4.0)	9.0 (3.0)	0.01*
Verbal learning			
Hopkins verbal learning test-revised tm	27.0 (6.0)	23.0 (5.0)	0.10
Visual learning			
Brief visuospatial memory test revised	29.0 (11.0)	19.0 (12.0)	0.04*
Reasoning and problem solving			
Neuropsychological assessment battery : mazes	23.0 (8.0)	13.0 (9.0)	0.04*
Social cognition			
Mayer-salovey-caruso emotional intelligence test : managing emotion	94.0 (10.0)	79.0 (14.0)	0.03*

Data presented as median (IQR). * : $p < 0.05$. MCCB : MATRICS Consensus Cognitive Battery, IQR : Interquartile Range

Whitney $U=16,500$, $p=0.04$), 추리력과 문제 해결 능력 영역에 포함된 신경심리 평가용 통합 검사 : 미로(경구 투약군 22.0 ± 4.0 ; 주사 치료군 14.6 ± 7.7 , Mann-Whitney $U=15,000$, $p=0.04$), 사회 인지 영역에 포함된 정서지능검사 : 정서 관리(경구 투약군 93.0 ± 6.8 ; 주사 치료군 82.6 ± 9.3 , Mann-Whitney $U=14,000$, $p=0.03$)에서 경구 투약군이 유의하게 원점수가 높았다. 이는 7개 영역 중 언어 학습 영역을 제외한 다른 6개 영역에 해당되나, 나이와 성별이 보정되지 않은 원점수 결과이다.

군의 상호작용이 확인되지 않았고($F=0.255$, $df=1$, $p=0.62$), 사회 인지 영역에서는 시간과 군의 상호작용이 확인되었다($F=13.89$, $df=1$, $p<0.01$)(그림 1). 선형 혼합 모형을 통한 분석 시에도 사회 인지 영역에서 시간과 군의 상호작용이 확인되었다($F=16.28$, $df=1$, $p<0.01$). 종합 T 점수(composite score)에 대해서는 시간에 대한 주효과($F=2.55$, $df=1$, $p=0.13$), 시간과 군의 상호작용이 확인되지 않았다($F=1.22$, $df=1$, $p=0.29$)(그림 1).

인지 기능 변화

MCCB 검사를 통해 기저 시점에서 측정된 인지 기능은, 일정 기간이 지난 후 추적 시점에 1회 반복 측정되었으며 팔리페리돈 경구 투약군의 평균 추적 기간은 3.86 ± 2.27 개월, 팔리페리돈 장기 지속형 주사 치료군의 평균 추적 기간은 5.00 ± 3.58 개월로 유의한 차이를 보이지 않았다(Mann-Whitney $U=31,000$, $p=0.54$). MCCB로 측정한 인지 기능의 변화는 성별, 연령이 보정된 T 점수를 기반으로 분석하였다(표 3). 반복 측정 분산 분석을 이용해 분석한 결과, 처리 속도 영역의 범주 유창성 검사 : 동물 이름대기 검사에서 시간에 대한 주효과 [$F=8.94$, degree of freedom (df)=1, $p=0.01$]가 확인되었다. 시간과 군의 상호작용은 처리 속도 영역의 선로잇기 검사($F=5.85$, $df=1$, $p=0.03$), 사회 인지 영역의 정서지능검사($F=13.89$, $df=1$, $p<0.01$)에서 확인되었으며, 개별 검사가 아닌 인지 기능 영역을 대상으로 분석했을 때에는 처리 속도 영역에서는 시간과

고 찰

본 연구에서는 조현병 스펙트럼과 다른 정신병적 장애에서 치료제의 투약 방법에 따른 인지기능 변화의 차이를 살펴보고자 팔리페리돈 경구 투약군과 팔리페리돈 장기 지속형 주사 치료군의 인지기능 변화를 분석하였다. 인지기능 평가는 MCCB를 사용하였고, 기저 상태에서의 검사 결과와 치료 이후의 검사 결과를 비교하여 두 군의 차이를 분석하였다.

분석 결과 MCCB의 전체 종합 T 점수는 경구 투약군과 장기 지속형 주사 치료군에서 시간에 대한 주효과 및 시간과 군의 상호작용은 없었다. 하지만 MCCB의 7가지 인지 영역 중 사회 인지 영역에서는 시간에 대한 유의성은 없었지만, 시간과 군의 상호작용이 유의하게 나타났다. 경구 투약군에서는 사회 인지 영역 T 점수의 평균이 감소했지만, 장기 지속형 주사 치료군에서는 사회 인지 영역 T 점수가 오히려 증가하

Table 3. Comparison of MCCB T score with paliperidone versus paliperidone palmitate

	Paliperidone (oral form) (N=7)		Paliperidone palmitate (LAI) (N=11)		Time		Time*group	
	Baseline	Post	Baseline	Post	F	p	F	p
Speed of processing	46.0±10.5	45.0±9.2	33.7±14.6	31.0±15.5	1.19	0.29	0.26	0.62
TMT	47.0±5.5	52.9±8.7	42.0±18.6	35.4±18.3	0.02	0.88	5.85	0.03*
BACS-SC	47.3±15.1	46.9±12.1	32.5±13.1	34.5±15.6	0.24	0.63	0.57	0.46
CF-AN	46.9±10.5	38.6±5.2	38.5±7.7	36.9±6.5	8.94	0.01*	4.20	0.06
Attention and vigilance	49.0±4.4	48.1±8.6	31.6±15.3	34.8±16.2	0.39	0.54	1.18	0.29
CPT-IP	49.0±4.4	48.1±8.6	31.6±15.3	34.8±16.2	0.39	0.54	1.18	0.29
Working memory	46.0±8.0	48.0±8.2	35.6±13.0	33.6±9.8	0.00	0.98	1.12	0.31
WMS-III-SS	53.9±8.9	52.7±9.1	48.1±15.3	42.0±11.5	2.63	0.12	1.23	0.28
LNS	39.9±7.4	43.6±6.1	28.4±8.9	31.1±9.8	3.98	0.06	0.09	0.76
Verbal learning	44.0±10.4	40.1±7.1	36.8±5.2	35.1±5.8	2.61	0.13	0.38	0.55
HVLT-RTM	44.0±10.4	40.1±7.1	36.8±5.2	35.1±5.8	2.61	0.13	0.38	0.55
Visual learning	46.6±10.5	45.9±10.5	39.9±11.0	36.3±13.0	1.24	0.28	0.56	0.47
BVMTR	46.6±10.5	45.9±10.5	39.9±11.0	36.3±13.0	1.24	0.28	0.56	0.47
Reasoning and problem solving	48.7±9.3	47.4±14.3	43.0±10.3	43.4±6.2	0.04	0.84	0.13	0.72
NAB-mazes	48.7±9.3	47.4±14.3	43.0±10.3	43.4±6.2	0.04	0.84	0.13	0.72
Social cognition	47.1±7.2	37.1±8.1	33.0±11.5	35.9±12.2	4.19	0.06	13.89	<0.01*
MSCEIT-ME	47.1±7.17	37.1±8.1	33.0±11.5	35.9±12.2	4.19	0.06	13.89	<0.01*
Composite score	44.9±10.5	40.9±12.4	27.7±12.5	27.0±14.2	2.55	0.13	1.22	0.29

Data presented as means±SD. * : p<0.05 by repeated measures ANOVA. TMT : Trail Making Test, BACS-SC : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : Symbol Coding, CF-AN : Category Fluency-Animal Naming, CPT-IP : Continuous Performance Test-Identical Pairs, WMS-III-SS : Wechsler Memory Scale-III-Spatial Span, LNS : Letter-Number Span, HVLT-RTM : Hopkins Verbal Learning Test-Revised TM, BVMTR : Brief Visuospatial Memory Test Revised, NAB-Mazes : Neuropsychological Assessment Battery-Mazes, MSCEIT-ME : Mayer-Salovey-Coruso Emotional Intelligence Test-Managing Emotion

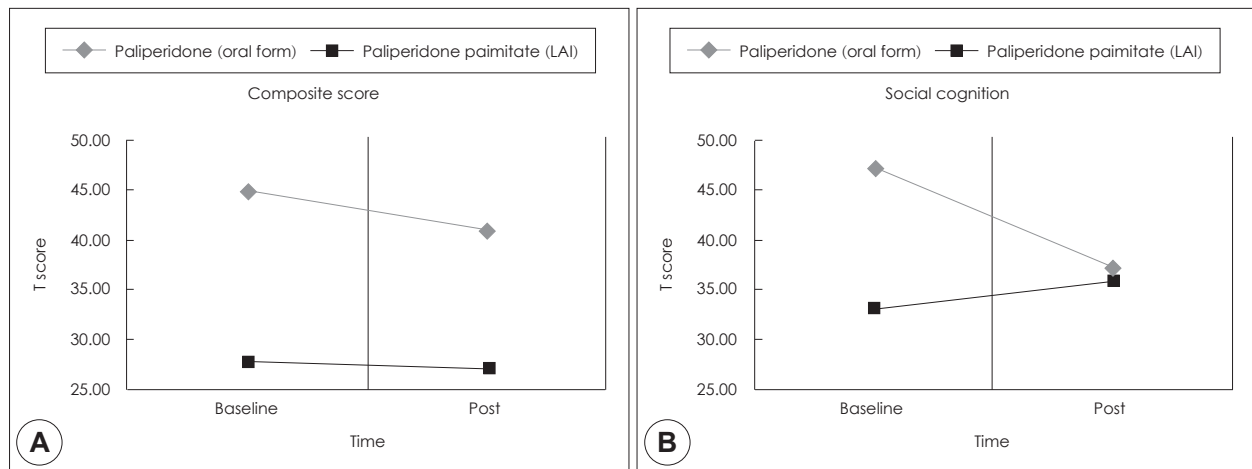


Fig. 1. Cognitive change with paliperidone versus paliperidone palmitate. (A) Composite score of MCCB before and after the treatment with paliperidone or paliperidone palmitate. (B) Social cognition of MCCB before and after the treatment with paliperidone or paliperidone palmitate.

여 치료 전보다 치료 후의 인지기능 점수가 높아져 보였다. 그러나 Wilcoxon signed rank 검정 시, 경구 투약군에서 사회 인지 영역 T 점수의 감소는 유의성을 보였고(p=0.018), 장기 지속형 주사 치료군에서 사회 인지 영역 T 점수의 변화는 유의성을 보이지 않았다(p=0.168). 이는 장기 지속형 주사 치료제가 사회 인지 영역의 인지 기능 유지에 도움이 될 수 있다는 가능성을 보여준다.

인구학적 정보에서 나타났던 두 군의 나이 차이는, MCCB의 T 점수 산정 시 보정되었지만 두 군의 올란자핀 등가 용량 차이는 본 연구의 주된 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 비정형 항정신병약물이 조현병 환자의 인지기능을 향상시킬 수 있다는 측면에서,²⁶⁾ 장기 지속형 주사 치료군에서 올란자핀 등가 용량이 유의하게 높은 것이, 경구 투약군에 비해 더 큰 인지기능 향상 효과로 나타나는 등 인지기능의 차이를 유

발할 수 있다.

장기 지속형 주사 치료군에서 경구 투약군 보다 높은 나이, 긴 유병 기간, 증상이 발생한 시점부터 최초 치료를 받게 된 기간이 길었으며, 이는 더 만성적인 경과로 진행되었을 가능성을 시사한다. 정신증의 양성 증상 등 전통적인 증상이 완화와 악화를 반복하는 것에 비해, 인지기능은 만성적으로 진행될수록 안정적, 점진적으로 저하되는 것으로 알려져 있다.^{27,28)} 이러한 이유로 본 연구의 장기 지속형 주사 치료군의 기저상태 인지기능 원점수와 T 점수가 더 낮았고, 유의한 차이는 아니지만 지능지수도 낮게 측정되었을 것이다. 비정형 항정신병약물에 의해 인지 기능의 변화가 나타난다면 인지기능 저하가 이미 많이 진행되어 측정 결과가 낮으면 낮을수록, 상승할 수 있는 측정 범위가 클 수 밖에 없을 것이다. 이러한 투약 방법에 따른 차이는, 조현병 스펙트럼과 다른 정신병적 장애 환자의 임상 진료에서 병식이 부족하거나 가족 등 지지 체계 부재로 약물 순응도가 떨어져서 재발이 잦은 경우에 치료제로서 장기 지속형 주사제를 선택하기 때문에 나타나는 결과이다. 이는 기저 상태에서 인지기능이 동일한 대상자를 선정하여 분석하는 무작위 임상 시험 연구가 아닌 후향적 관찰 연구에서는 불가피한 점으로 여겨진다.

본 연구는 항정신병약물의 경구 투약과 장기 지속형 주사의 예후, 재원 기간, 재발률 등의 기존 분석과는 다른, 인지기능 변화의 차이라는 새로운 분석의 파일럿 연구로서 의의가 있다. 제한점은 첫째, 연구 대상자 수가 적고, 인지기능 변화에 대한 추적 기간이 짧은 것이다. 둘째, 교란변수의 존재이다. 항정신병약물의 용량 차이, 기저 상태의 인지기능 차이가 결과에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다. 또한 후향적 관찰연구에서 발생하는 연구 대상군 간의 차이도 교란변수로 작용할 것이며, 본 연구에서는 질환의 만성적인 경과가 영향을 미쳤을 수 있다. 이러한 제한점을 보완하기 위하여 더 많은 연구 대상자와 더 긴 추적 관찰 기간의 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

본 연구는 조현병 스펙트럼과 다른 정신병적 장애에서 투약방법에 따른 인지기능 변화를 비교하였고, 팔리페리돈 경구제에 비해 장기 지속형 주사제의 인지기능에 대한 치료적 이점의 가능성을 제시한 연구이다. 발병 후 빠른 치료가 인지기능 측면에서 유리하다는 기존의 연구 결과²⁹⁾와 함께, 장기 지속형 주사제의 치료가 인지기능의 호전에 장점이 될 수 있을 것이다. 본 연구의 결과 확인을 위해 충분한 연구 대상자수를 확보하여 한계점이 보완된 후속 연구가 필요하며, 투

약방법에 따른 조현병 환자의 인지기능 변화 차이를 더욱 분명히 밝힌다면 실제 임상에서 치료 시 투약방법 선택에 도움이 될 것이다.

중심 단어: 조현병·장기 지속형 주사제·인지기능·팔리페리돈.

REFERENCES

- 1) Weinberger D, Marenco S. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. Schizophrenia, 2nd edition. Blackwell publishing;2003. p.326-348.
- 2) Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. Can J Psychiatry 2005;50: 892-900.
- 3) Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, *et al.* Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. J Clin Psychiatry 1996;57: 5-9.
- 4) Miyamoto S, Miyake N, Jarskog L, Fleischhacker W, Lieberman J. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. Mol Psychiatry 2012;17:1206.
- 5) Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, *et al.* Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 1993;33:236-246.
- 6) Lieberman JA, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Lantos G, Alvir J. Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 1992.
- 7) Parikh V, Evans DR, Khan MM, Mahadik SP. Nerve growth factor in never-medicated first-episode psychotic and medicated chronic schizophrenic patients: possible implications for treatment outcome. Schizophr Res 2003;60:117-123.
- 8) Parikh V, Khan MM, Terry A, Mahadik SP. Differential effects of typical and atypical antipsychotics on nerve growth factor and choline acetyltransferase expression in the cortex and nucleus basalis of rats. J Psychiatr Res 2004;38:521-529.
- 9) Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. J Clin Psychiatry 1996.
- 10) Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. Ther Adv Psychopharmacol 2013;3:200-218.
- 11) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Eng J Med 2005; 353:1209-1223.
- 12) Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. Schizophr Bull 1997;23:637.
- 13) Keith SJ, Pani L, Nick B, Emsley R, San L, Turner M, *et al.* Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 2004;55:997-1005.
- 14) Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. J Clin Psychiatry 2013;74:957-965.
- 15) Nasrallah H. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era. Acta Psychiatr Scand 2007;115:260-7.
- 16) National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management: updated edition 2014. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- 17) Ereshefsky L, Mascarenas CA. Comparison of the effects of different

- routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:18-23.
- 18) Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, *et al.* Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:617-624.
 - 19) Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006;32: S44-S63.
 - 20) Yum T, Park Y, Oh K, Kim J, Lee Y. The manual of Korean-Wechsler adult intelligence scale. Seoul: Guidance 1992.
 - 21) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-693.
 - 22) Kay SR, Fiszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13: 261.
 - 23) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56.
 - 24) Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165: 203-213.
 - 25) Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008;165:214-220.
 - 26) Keefe RS, McEvoy JP. Negative symptom and cognitive deficit treatment response in schizophrenia: American Psychiatric Pub;2008.
 - 27) Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2: 531.
 - 28) Srinivasan L, Thara R, Tirupati S. Cognitive dysfunction and associated factors in patients with chronic schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2005;47:139.
 - 29) Nuechterlein KH, Ventura J, Subotnik KL, Bartzokis G. The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2014;75:25.