

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2017;56(4):160-167
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

조현병 환자에서 항우울제 사용 분석 : 임상적 관련인자 및 처방현황

국립정신건강센터 정신건강의학과

김정원 · 최진영 · 강시현 · 이종일 · 박동연

Antidepressants Use in Schizophrenia : Clinical Correlates and Prescription Profiles

Jungwon Kim, MD, Jinyoung Choi, MD, Shi Hyun Kang, MD, PhD,
Jong-Il Lee, MD, PhD, and Dong Yeon Park, MD, PhD

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

Objectives To identify recent prescription patterns, as well as the demographic and clinical correlates of antidepressants (ADs) usage in schizophrenic patients.

Methods A total of 297 patients diagnosed with schizophrenia enrolled at Seoul National Hospital in 2013. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) was used to evaluate current psychiatric symptoms. Bivariate comparisons were used to assess the usage of concomitant psychotropics, demographic and clinical characteristics of ADs users compared with non-users. Multivariate analysis of covariance was performed consecutively.

Results The rate of ADs usage was 26.3% and the most commonly used ADs were selective serotonin reuptake inhibitors. ADs users more often took benzodiazepine than ADs non-users ($p=0.005$), whereas there were no significant demographic and other clinical difference between the two groups. Regarding BPRS, somatic concern ($p=0.022$), anxiety ($p=0.001$) and depressive mood ($p=0.009$) scores were higher, and excitement ($p=0.006$) and hostility ($p=0.04$) scores were lower among ADs users compared to non-users, although there was no significant difference in the other scores of BPRS between the two groups. Moreover, among 5 components of BPRS, scores of affective symptoms ($p<0.001$) were significantly higher, and scores of activation symptoms ($p=0.014$) were significantly lower in ADs users compared to non-users.

Conclusion This study suggests that the usage of ADs could be related to affective symptoms regardless of positive and negative symptoms of schizophrenia. Further studies are required in order to confirm the clinical correlates of ADs usage and the interactions between affective symptoms and psychotic symptoms. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2017;56(4):160-167**

KEY WORDS Antidepressant · Schizophrenia · Clinical correlates · Brief Psychiatric Rating Scale.

Received May 19, 2017
Revised August 27, 2017
Accepted August 29, 2017

Address for correspondence
Dong Yeon Park, MD, PhD
Department of Psychiatry,
National Center for Mental Health,
127 Yongmasan-ro, Gwangjin-gu,
Seoul 04933, Korea
Tel +82-2-2204-0113
Fax +82-2-2204-0395
E-mail dongyeonp@gmail.com

서 론

조현병 환자에서 우울증상은 흔하게 발생하며,^{1,2)} 연구들에서는 7~81%의 다양한 유병률을 보고하고 있다.³⁻⁶⁾ 국내 연구들에서는 24~47%의 유병률을 보고하였다.^{7,8)}

실제 임상 현장에서 우울증은 조현병의 전반적인 경과에서 중요한 문제로 고려된다.³⁾ 정신증 발현 이전의 전구증상으로서 우울증상이 나타나는 경우가 조현병 환자의 81%에 이른다는 연구 결과가 있다.⁹⁾ 환청이나 망상적 사고 등의 정신증

증상에 대한 반응으로 급성기 시기에 우울증상이 동반되기도 하며,¹⁰⁾ 정신증 증상이 관해됨에 따라 병식 형성에 이어진 심리적 결과로 볼 수 있는 후기 정신병적 우울증의 유병률은 7~75%에 이른다고 한다.¹¹⁾ 조현병 환자에서 우울증은 일상 기능저하와 유의미하게 관련되어 있으며,¹²⁾ 삶의 질의 저하는 물론 자살과 같은 불량한 예후와 밀접하다.¹³⁾ 또한, Kay와 Sevy¹⁴⁾가 조현병의 우울증상이 양성증상 및 음성증상과 달리 독립적인 증후군이라고 주장한 바 있으며 이는 추체외로 증상을 비롯한 약물부작용 및 음성증상과 관련성이 없는

것으로 나타났다.

조현병 환자가 경험하는 우울증상은 이처럼 유병률이나 임상적 측면에서 매우 중요함에도 불구하고, 이에 대한 약물 치료에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어지지 않았으며, 그 결과들이 일관되지 않은 양상이다.

조현병 치료 가이드라인에 의하면, 우울증상을 겪는 조현병 환자에 대해 비정형 항정신병약물 적정량을 충분 기간 사용하여 정신증 자체를 치료한 뒤에도 증상이 심각하거나 주요 우울증의 진단 기준을 충족하는 우울증상이 지속되는 경우에 항우울제를 사용하도록 제시되어 있다.^{15,16)} 조현병에서 항우울제의 치료적 효과와 유용성에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있으며 무작위대조군 임상시험에서 상이한 결과들이 보고되었고,^{11,17)} 급성 항정신병약물과 항우울제 두 계열의 약물을 병행해서 사용하는 것이 더 효과적이라는 최근 메타분석 연구가 있었다.¹⁸⁾

실제 임상에서 조현병 환자에 대한 항우울제 처방은 드물지 않은데, 연구에서 밝혀진 처방률은 상황별, 지역별로 매우 다양하고,³⁾ 연구 접근법에 따라서도 상이해서 11~43%로 알려져 있다.¹¹⁾ 서구 국가에서 1990년대 15%였는데 최근 10년 동안에는 40%로 증가했다는 연구 결과가 있다.^{19,20)} 한편 Xiang 등²¹⁾의 연구에 의하면 2009년 아시아 국가의 조현병 환자에서 항우울제 평균 사용률은 10%에 그치는데 이는 서구 국가에 비해 매우 적은 수치이다. 이 연구에서 최근 아시아에서 조현병 환자에 대한 항우울제 처방률이 가장 높은 국가는 싱가포르였으며, 22.0%로 보고되었다.

조현병 환자에서 항우울제 사용에 관한 기존의 연구는 그 편수가 적을 뿐만 아니라, 효용성 검증에 내용이 집중되어 있고, 항우울제 사용과 관련된 정신병리, 부작용, 다른 계열의 약물 사용 등 임상적인 다양한 영역을 망라하는 총체적인 연구 결과가 없는 상황이다. 또한 국내의 경우, 조현병 환자에 대한 항우울제 처방에 관한 연구는 거의 없으며 조현병 환자의 우울증상에 대한 소수의 연구^{7,8)}가 있을 뿐이다. 특히 조현병 환자에서 항우울제 사용에 대한 대부분의 연구가 비정형 항정신병약물이 상용화되기 전의 시기에 진행된 연구들이기에, 최근 임상 상황을 반영하는 연구와 자료가 필요한 때이다.

이에 본 연구에서는 외래에서 치료받고 있는 대규모 조현병 환자군에 대한 다중약물요법의 분석의 일환으로 항우울제의 처방현황 및 임상적 관련성을 분석하고자 한다. 구체적으로는 항우울제 사용군과 비사용군으로 나누어 두 군 간의 사회 인구학적 특징과, 정신병리, 약물처방 현황, 부작용을 비롯한 제반 임상적인 특징들을 비교하였다.

방 법

대 상

국립서울병원(현 국립정신건강센터, 이후 생략) 정신건강의학과에서 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision²²⁾ 기준에 의해 조현병으로 진단받고 2013년 5월~11월에 걸쳐 항정신병약물을 처방 받은 환자를 대상으로 모집하였다. 총 297명의 조현병 환자가 모집되었다.

대상군 선정의 기준은 다음과 같다. 18세 이상 65세 이하의 연령, 1년 이상의 유병기간, 최근 3개월 이내 항정신병약물의 종류 및 용량 변화가 50% 미만인, 임상적으로 안정적인 환자를 대상군으로 포함하였다. 조현병 외 다른 정신과적 진단을 받았거나 정신 기능에 영향을 미칠 수 있는 신체적 질환이 있는 환자는 대상군에서 제외하였다. 이 연구는 국립서울병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았고(승인번호 2013-04), 연구 대상이 되는 환자에게 연구 참여에 대한 서면 동의를 획득한 후에 시행되었다.

방법 및 평가 척도

대상군의 의무기록을 분석하여 항우울제 사용 여부와 약물 종류, 용량을 파악하고 그와 동시에 처방되는 항정신병약물, 기분조절제, 항콜린성약물, 벤조다이아제핀계 약물 사용에 대한 자료를 수집하였다. 의무기록 분석 외에도 환자 및 보호자 면담을 통해 사회인구학적, 임상적 특징 및 정보를 취득하였다. 정신과 의사들과 숙련된 연구 간호사가 표준화된 임상 척도를 사용하여 각 참여자의 임상적 특징을 평가하였다. 판단이 불확실하거나 연구자들 간 의견이 일치하지 않는 경우에는 대상군에서 제외하였다.

정신증적 증상의 심각성을 평가하기 위해 Clinical Global Impression-Severity(이하 CGI-S)²³⁾를 사용하였고, 전반적인 정신과적 증상을 자세하게 평가하기 위해 Brief Psychiatric Rating Scale(이하 BPRS)²⁴⁾을 사용하였다. 전체 18개의 세부항목으로 구성된 BPRS 척도를 이용하여 먼저 평가한 후, BPRS 세부항목들을 5가지 하위척도(양성증상, 음성증상, 정동증상, 저항성, 활동성)로 포괄분류한 Shafer²⁵⁾의 척도를 통해 추가 비교분석을 하였다. Shafer²⁵⁾의 척도에서 양성증상 항목은 BPRS의 세부항목 중 '개념의 와해', '과대사고', '환각 행동' 및 '이상한 사고 및 생각의 내용'을, 음성증상 항목은 '감정적 위축', '행동 지체' 및 '둔마단 정동'을, 정동증상 항목은 '신체적 염려', '불안', '죄의식' 및 '우울'을, 저항성 항목은 '적대감', '의심' 및 '비협조성'을, 그리고 활동성 항목은 '긴장', '매너리즘과 자세' 및 '흥분'의 항목을 포함한다. 추체외로증상

및 정좌불능 부작용 평가를 위해 Simpson-Angus Scale(이하 SAS),²⁶⁾ Abnormal Involuntary Movement Scale(이하 AIMS)²⁷⁾ 평가 척도를 사용하였다.

통계분석

참여자를 항우울제 사용 여부에 따라 두 군으로 나누어 인구통계학적, 임상적 특징을 비교 분석하였다. 항우울제 사용군과 비사용군의 인구사회학적 특성과 임상적 특징 및 임상적 평가 척도 점수, 병용된 약물 등에 대하여 범주형 변수의 경우는 빈도(%)를 제시하였고, 연속형 변수의 경우는 평균과 표준편차를 제시하였다. 항우울제 사용군에서 약물의 종류, 용량에 대해서는 기술적 통계 수치를 추가적으로 제시하였다. 항우울제 사용군과 비사용군을 비교하기 위해서, 연속형 변인의 경우에는 t검정(t-test), 범주형 변인의 경우에는 카이제곱검정(chi-square test)을 사용하였다. 임상적 특징 중 항우울제 사용 여부에 따라 유의한 집단 차이를 나타낸 변인이 있을 경우 그 변인이 항우울제 사용군과 비사용군 간의 BPRS 점수에 미칠 가능성을 배제하기 위해 중다공변량분석(Multivariate

analysis of covariance, 이하 MANCOVA)을 시행하였다. 통계적 유의 수준은 p<0.05로 하였고, 기술통계치와 다변량 분석을 위해 Statistical Package for the Social Sciences 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

항우울제 사용군과 비사용군의 사회인구학적 특징

연구에 참여한 대상군 297명의 평균 나이는 45.7±8.5세였고 남/녀의 비율은 144/153명이었다. 이들의 평균 교육 연수는 11.9±3.0년이었다.

78명의 항우울제 사용군(이하 사용군)과 219명의 항우울제 비사용군(이하 비사용군) 간의 사회인구학적 특성을 비교 분석한 결과는 표 1에 제시되어 있다. 두 군 간 성별(여성 비율 : 사용군 47.4% ; 비사용군 53.0%)과 연령(사용군 44.1±9.1세, 비사용군 46.2±8.3세)에 있어서 유의한 차이는 나타나지 않았다. 결혼 여부, 직업상태, 학력 및 의료보험과 관련해서도 두 군 간의 유의미한 차이를 보이지 않았다. 즉 사회인구학적 특징에서는 항우울제 사용여부와 관련해 유의미한 차이점은 발견되지 않았다.

Table 1. Demographics and illness characteristics of a total of 297 schizophrenic patients with versus without current antidepressant use

	AD user	AD nonuser
N (% , stratified)	78 (26.3)	219 (73.7)
Demographics		
Age (years, mean±SD)	44.1±9.1	46.2±8.3
Female (%)	47.4	53.0
Married (%)	15.4	12.3
Employment (%)	10.3	7.3
Education (years, mean±SD)	12.2±2.5	11.8±3.1
Medical insurance (%)	51.6	53.9
Other clinical characteristics		
Family history of psychiatric illness (%)	28.2	24.7
Onset age (years, mean±SD)	23.7±8.2	25.4±7.3
Illness duration (years, mean±SD)	20.2±8.6	20.6±8.2
Number of admission (mean±SD)	4.4±4.4	3.8±3.4
CGI-S score (mean±SD)	3.0±0.6	3.0±0.8
AIMS (mean±SD)	0.2±0.9	0.2±1.1
SAS (mean±SD)	1.4±2.5	1.1±2.4
Current psychotropic use (%)		
Antipsychotics	100	100
Antidepressant	100**	0
Mood stabilizer	37.7	34.6
Benzodiazepine	75.6*	57.5
Anticholinergics	74.4	68.3

* : p<0.01, ** : p<0.0001 vs. antidepressant nonuser. AD : Antidepressant, SD : Standard deviation, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity, AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale, SAS : Simpson-Angus Scale

항우울제 사용군과 비사용군의 임상 특징 및 관련 척도

사용군과 비사용군 간의 임상적 특징, 정신의학적 약물 사용 및 부작용 등을 비교 분석한 결과는 표 1에 제시되어 있다. 대상군의 평균 발병나이는 25.0±7.6세, 평균 입원 횟수는 3.9±3.7회로 나타났다. 가족력, 평균 발병 나이, 유병기간, 입원횟수에 있어서 사용군과 비사용군 간의 유의미한 차이는 보이지 않았다. CGI-S 비교 결과 두 군 간 유의미한 차이는 발견되지 않았다(사용군 3.0±0.6점 ; 비사용군 3.0±0.8점). AIMS(사용군 0.2±0.9점 ; 비사용군 0.2±1.1점)와 SAS(사용군 1.4±2.5점 ; 비사용군 1.1±2.4점)를 비교한 결과에서도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 동시에 처방되는 약물을 살펴 보면, 두 군에서 기분조절제(사용군 37.7% ; 비사용군 34.6%)와 항콜린성 약물(사용군 74.4% ; 비사용군 68.3%) 처방에 있어서 유의한 차이점은 없었다. 그러나 벤조디아제핀계 약물 처방률을 비교한 결과 두 군 간의 유의미한 차이를 보여(사용군 75.6% ; 비사용군 57.5%, chi-square=8.0, df=1, p=0.005), 항우울제 사용군이 비사용군에 비해 벤조디아제핀계 약물을 더 많이 처방 받음을 관찰할 수 있었다.

항우울제 사용군과 비사용군의 BPRS 비교

항우울제 사용군과 비사용군 간의 BPRS 척도의 총점, 18가지 세부항목 점수, Shafer²⁵⁾의 기준에 의한 5가지 포괄 분류된

항목 점수를 살펴보면 표 2에 제시된 바와 같다. 우선 BPRS 총점에 대해서는, 두 군 간 유의미한 차이는 없는 것으로 나타났다(사용군 13.3±7.8점 ; 비사용군 12.1±8.2점).

BPRS 척도의 18가지 세부항목 점수들을 각각 비교하면, 신체적 염려(사용군 1.4±1.2점 ; 비사용군 1.0±1.1점, $t=-2.5$, $df=293$, $p=0.013$), 불안(사용군 1.7±1.6점 ; 비사용군 1.1±1.3점, $t=-3.2$, $df=113$, $p=0.002$), 우울(사용군 1.4±1.4점 ; 비사용군 0.9±1.1점, $t=-2.5$, $df=115$, $p=0.014$) 항목에서 항우울제 사용군이 항우울제 비사용군에 비해 유의미하게 높았다. 반면, 흥분 항목은 항우울제 비사용군에 비해 사용군이 유의미하게 낮았다(사용군 0.1±0.4점 ; 비사용군 0.4±0.8점, $t=3.6$, $df=267$, $p<0.001$). 한편, 그 외 양성증상(개념의 와해, 과대사고, 환각행동 및 이상한 사고 및 생각의 내용)과 음성증상(감정적 위축, 행동 지체 및 둔마된 정동)에 해당하는 BPRS 세부항목 점수들에서는 두 군의 유의미한 차이가 없었다.

BPRS의 증상 세부항목들을 5가지 하위척도로 포괄 분류

한 Shafer²⁵⁾의 기준에 의거하여 비교했을 때는, 신체적 염려, 불안, 죄책감, 우울을 포함하는 정동증상에서 항우울제 사용군이 비사용군에 비해 유의미하게 높은 점수가 나타났다(사용군 5.6±3.7점 ; 비사용군 3.9±3.2점, $t=-3.6$, $df=118$, $p<0.001$). 활동성 척도에서 항우울제 사용군이 비사용군보다 점수가 유의하게 낮았다(사용군 0.5±0.8점, 비사용군 0.9±1.3점, $t=3.1$, $df=236$, $p=0.003$). 나머지 양성증상, 음성증상, 저항성 척도 비교 시에는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다.

앞서 기술했듯이 사회인구학적, 임상적 특징 및 관련 척도 가운데 항우울제 사용군과 비사용군 간에 통계적으로 유의미한 차이를 보였던 변인은 BPRS 항목을 제외하면 벤조다이아제핀계 약물의 사용빈도가 유일하였다. 이러한 집단 간 차이가 BPRS 점수에 영향을 미쳤을 가능성을 배제하기 위해 벤조다이아제핀계 약물을 공변량으로 지정하여 MANCOVA를 실시한 결과, 항우울제 사용군은 신체적 염려($F=5.3$, $df=1$, $p=0.022$), 불안($F=11.0$, $df=1$, $p=0.001$) 그리고 우울($F=7.0$,

Table 2. Comparisons of BPRS scores between AD users and nonusers in schizophrenia

	AD user (n=78)		AD nonuser (n=219)	
	Mean	SD	Mean	SD
Somatic concern	1.4*	1.2	1.0	1.1
Anxiety	1.7**	1.6	1.1	1.3
Emotional withdrawal	0.8	1.1	0.7	1.2
Conceptual disorganization	0.3	0.7	0.4	0.8
Guilty feeling	1.1	1.1	0.9	1.0
Tension	0.3	0.5	0.4	0.7
Mannerisms and posturing	0.1	0.3	0.1	0.5
Grandiosity	0.2	0.6	0.4	1.1
Depressive mood	1.4**	1.4	0.9	1.1
Hostility	0.6*	1.1	0.9	1.2
Suspiciousness	0.9	1.1	0.9	1.3
Hallucinatory behavior	1.4	1.8	1.4	1.8
Motor retardation	0.7	0.8	0.7	0.8
Uncooperativeness	0.3	0.7	0.4	0.9
Unusual thought content	1.1	1.4	0.9	1.5
Blunted affect	1.0	1.0	0.8	1.1
Excitement	0.1**	0.4	0.4	0.8
Disorientation	0.1	0.2	0.1	0.3
BPRS positive symptom score	3.0	3.1	3.1	3.5
BPRS negative symptom score	2.5	2.3	2.2	2.6
BPRS affective symptom score	5.6***	3.7	3.9	3.2
BPRS resistance symptom score	1.9	1.7	2.2	2.4
BPRS activation symptom score	0.5*	0.8	0.9	1.3
BPRS total score	13.3	7.8	12.1	8.2

Positive symptom score including conceptual disorganization, grandiosity, hallucinatory behavior and unusual thought content ; Negative symptom score including emotional withdrawal, motor retardation and blunted affect ; Affective symptoms score including somatic concern, anxiety, guilty feeling and depressive mood ; Resistance symptom score including hostility, suspiciousness and uncooperativeness ; Activation symptom score including tension, mannerisms and posturing and excitement. Mean ± SD of BPRS scores were compared using multivariate analysis of covariance. * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, *** : $p<0.001$ vs. antidepressant nonuser. BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, AD : Antidepressant, SD : Standard deviation

df=1, p=0.009) 항목에서 지속적으로 비사용군보다 점수가 높게 측정되었다. 한편, 흥분 항목에서 여전히 항우울제 사용군이 비사용군에 비해 유의하게 점수가 낮았다(F=7.6, df=1, p=0.006). 그리고, 적대감의 항목에서 항우울제 사용군이 비사용군에 비해 유의하게 점수가 낮은 것이 추가적으로 나타났다(F=4.2, df=1, p=0.04).

Shafer²⁵⁾의 기준에 의거한 5가지 하위 증상 척도에 대해서도 MANCOVA를 실시한 결과, 정동증상 척도 점수는 항우울제 사용군이 비사용군에 비해 여전히 유의미하게 높았으며(F=14.0, df=1, p<0.001), 활동성 척도 역시 여전히 항우울제 사용군이 비사용군에 비해 유의하게 낮았다(F=6.2, df=1, p=0.014).

우울증상의 유병률

BPRS 척도(0 점=정상~6점=극심)에 의거하여 전체 환자 중에서 정동증상을 경도(BPRS 점수≥2)라도 경험한 환자들의 비율을 계산하였다. 본 연구의 297명의 조현병 환자들 중에서, 신체적 염려, 불안, 죄책감 그리고 우울에 대한 빈도는 각각 33.3%(99명), 34.7%(103명), 23.6%(70명), 그리고 29.3%(87명)로 나타났다.

항우울제 사용군에서 항우울제 처방 현황

본 연구에 참여한 환자들의 항우울제 처방률은 26.3%(78명/297명)였으며, 사용된 항우울제는 표 3에 제시하였다. 계열별로 보면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)가 가장 흔하게 사용되었고(75.7%, 59명/78명), 그 다음으로 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, 이하 SNRI)가 사용되었다(12.8%, 10명/78명). 세부 약물별로 살펴보면 escitalopram이 가장 흔히 처방되었고(32.0%, 25명/

78명), sertraline이 두 번째로 흔하게 사용되었으며(24.4%, 19명/78명), 세 번째로 자주 사용된 것은 fluoxetine이었다(10.3%, 8명/78명). 그 다음으로 paroxetine, venlafaxine이 모두 각각 9.0%(7명/78명)로 사용되었다. 하루 평균 사용량을 살펴보면, 가장 흔하게 사용된 escitalopram은 12.5±5.9 mg/day, 그 다음으로 흔하게 사용된 sertraline의 경우 88.8±55.9 mg/day였고, fluoxetine은 25.0±9.3 mg/day가 사용되었다. 사용된 항우울제의 종류와 용량은 표 3에 기술하였다.

고 찰

본 연구를 통해, 조현병 환자에서 항우울제 사용군과 비사용군 간의 사회인구학적 차이는 없었으며, 항우울제 사용군의 높은 벤조다이아제핀계 약물 사용률을 제외하고는 임상적 인자들에 있어서도 두 군 간의 유의미한 차이는 없다는 것을 관찰하였다. 특히, CGI-S, BPRS 총점에 있어서도 두 군 간의 차이는 없었다. 그럼에도 불구하고, 신체적 염려, 불안, 우울 및 활동성 등의 BPRS 정동증상 관련 세부항목에서는 두 군 간 차이가 나타났다. 이에 두 군 간의 차이를 보인 유일한 인자인 벤조다이아제핀계 약물의 영향을 고려하여 추가 분석을 시행하였을 때, 18가지 세부항목 중에서는 우울과 불안, 5가지 하위척도 중에서는 정동증상 점수가 항우울제 사용군에서 비사용군에 비해 유의미하게 높은 것으로 나타났다. 반면 활동성은 항우울제 사용군에서 비사용군에 비해 유의미하게 낮은 것으로 확인되었다. 조현병 환자들의 항우울제 복용률은 26.3%였으며, 그 중에서 SSRI가 가장 많이 처방된 항우울제 계열이었다.

먼저 항우울제 사용에 따른 사회인구학적 인자를 분석한 결과를 살펴보면, 항우울제 사용군과 비사용군에서 그 차이는 없는 것으로 나타났다. 항우울제와 관련된 인구사회학적

Table 3. Usage frequency and mean dosages of specific antidepressants taken by patients with schizophrenia

Antidepressants	AD user (n)	Frequency of AD user (%)	Dosage (mean±SD mg/day)
Selective serotonin reuptake inhibitor	59	75.7	
Escitalopram	25	32.0	12.5±5.9
Sertraline	19	24.4	88.8±55.9
Fluoxetine	8	10.3	25.0±9.3
Paroxetine	7	9.0	15.0±4.8
Venlafaxine	7	9.0	85.7±28.3
Duloxetine	3	3.8	40.0±17.3
Mirtazapine	3	3.8	22.5±13.0
TCA	1	1.3	50.0
Others	5	6.4	
Total	78	100	

AD : Antidepressant, SD : Standard deviation, TCA : Tricyclic antidepressant

인자에 대한 연구가 많지 않지만, 여성 또는 백인이 그렇지 않은 경우에 비해 항우울제 사용과 유의미하게 연관되며, 짧고 유병기간이 짧을수록 항우울제를 일찍 시작하게 되고, 알코올 등의 물질 남용 병발과 높은 학력수준이 오랜 기간의 항우울제 사용과 유의미한 연관이 있음을 밝힌 기존 연구가 있다.^{28,29)} 이는 본 연구 결과와는 일치하지 않는데, 이에 대해 향후 더 많은 후속 연구들이 필요할 것으로 생각된다. 사회인구학적 요소 이외에 가족력, 발병연령, 유병기간, 입원횟수 등의 임상적 특징에서도 두 군 간의 유의미한 차이는 없는 것으로 나타났다.

증상의 심각도 및 정신병리에 대해서는, 항우울제 사용군과 비사용군 간 CGI-S 점수는 물론 BPRS 총점에서도 유의미한 차이가 없었다. 특히, 양성증상과 음성증상과 같은 조현병의 핵심증상을 BPRS 척도로 세분화해서 측정했을 때 두 군 간에 유의미한 차이가 없었다. 그럼에도 불구하고, 항우울제 사용군은 비사용군에 비해 BPRS 척도에서 정동증상, 세부항목으로는 신체적 염려, 불안 및 우울증상이 유의미하게 높은 것으로 나타났고, 활동성 항목 점수는 유의미하게 낮은 결과를 보였다. 즉, 항우울제를 사용하는 조현병 환자에서, 양성증상이나 음성증상의 일차적 증세와 상관없이 우울, 불안증상이 동반될 수 있음을 시사한다. 이는 조현병 환자에서 정동증상은 별도의 독립된 증상 범주로 평가될 수 있으며, 정동증상 자체를 치료 목표로 설정하여 항우울제나 항불안제 등의 약물치료와 더불어 다양한 비약물적 치료를 시도할 수 있음을 뜻한다. 이는 양성증상과 음성증상만으로는 조현병 증상의 다양성을 적합하게 설명하지 못하며, 우울증상을 독립적인 조현병의 증상 범주로 보는 모델이 조현병의 치료와 예후를 향상시킬 수 있다고 주장하는 Kay와 Sevy¹⁴⁾의 연구 결과와 일치하는 면이 있다. 한편 항우울제 사용군에서 BPRS 세부척도의 흥분항목과 포괄 분류의 활동성 항목 점수가 낮은 것은, 항우울제 사용군에서 정동증상이 빈번하게 나타나고 상대적으로 조증 증상과 유사한 흥분 증상이 적게 나타난다는 일관된 결과로 해석할 수 있겠다.

본 연구에서 우울증상을 경험하는 조현병 환자의 빈도는 30% 내외로 확인되었다. 서구의 기존 연구들에서는 조현병 환자를 대상으로 우울장애 혹은 우울증상 유병률을 7~81%까지 다양하게 보고하였다.⁴⁻⁶⁾ 국내 연구의 경우 1981년 입원 중인 조현병 환자 129명을 대상으로 한 횡단연구에서 Hamilton Depression Rating Scale(이하 HAM-D)의 30점 이상을 기준으로 한 우울증의 빈도가 급성에서는 24%, 만성에서는 29%인 것으로 나타났다.⁸⁾ 또한 2011년 병원 및 시설에 입원 중인 141명의 조현병 환자에 대해 한국판 역학연구센터 우울척도(Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale)

를 시행하여 16점 이상을 우울증상의 절단점으로 한 횡단연구는 우울증상의 유병률을 46.6%로 보고하였다.⁷⁾ 여러 연구에서 유병률의 범위가 넓게 나타나는 것은 이질적인 연구 대상, 연구 방법, 진단 기준, 정신증의 상태, 상이한 치료 기간 등의 차이에서 기인하는 것으로 고려된다.³⁾ 특히, 연구마다 우울증의 진단 기준 및 측정 도구가 다르고, 같은 측정도구를 사용하더라도 척도의 절단점에 따라 우울증의 유병률이 달라질 수 있다.

본 연구에서 297명의 조현병 환자들 중 78명(26.3%)이 항우울제를 복용하고 있는 것으로 나타났다. 우울증상을 겪는 조현병 환자에게 항정신병약물에 더해 항우울제를 함께 처방하는 것은 임상 현장에서 흔하지만, 항우울제 사용률과 처방 현황에 대한 세부적인 연구들은 많지 않은 편이다.^{6,13)} 서구 국가에서 항우울제 처방률은 1990년대 15% 정도에 머물렀으나 2000년대 이후에는 40%까지 증가하였다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 반면 아시아 국가에서 조현병 환자에 대한 항우울제 처방률은 매우 낮으며 그 비율은 2000년대에도 10%를 겨우 넘는 데 그쳤다.³⁾ Xiang 등²¹⁾에 의하면 예외적으로 싱가포르에서 조현병 환자에 대한 항우울제 처방률이 가장 높았는데 2009년 기준 22.0%였다. 본 연구에서 26.3%의 항우울제 사용률이 의미하는 바는, 다른 아시아 지역에 비해 본 기관에서 조현병 환자의 우울 및 불안 등의 정동증상을 비교적 적극적으로 평가하고 치료하고 있음을 시사한다고 볼 수 있겠다.

본 연구에서 사용된 항우울제의 종류를 살펴보면 SSRI가 가장 많았는데, 연구 대상자 전체에서 SSRI의 처방률은 19.9%였으며 모든 항우울제 중에서는 75.6%를 차지하였다. 조현병 환자에서 사용하는 항우울제의 종류에 관한 기존 문헌에 의하면, 이전에는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA) 계열 약물이 가장 흔히 처방되었으나 최근 연구에서 가장 흔히 처방되는 항우울제는 SSRI 또는 SNRI 계열 약물이다.³⁾ 우울증상을 겪는 조현병 환자에서 비정형 항정신병약물과 SSRI의 병용은 세계적으로 정신과 임상가들에게 가장 흔한 선택이라고 한다.³⁰⁾ SSRI 계열 약물은 TCA 계열 약물에 비해 우울증상을 유의미하게 향상시키고 부작용도 적다고 하는데, 효과가 있는 것으로 알려진 항우울제로는 SSRI 계열의 fluoxetine, fluvoxamine, citalopram 외에도 trazodone, ritanserin 등이 있다.³⁾ 또한, bupropion이 조현병에서 우울증상을 완화시키는 데에 효과가 있다고 하는 최근 연구 결과가 있다.³¹⁾ 조현병 환자에게 항우울제로서 SSRI가 가장 많이 처방되는 것은, 노르에피네프린 및 도파민 재흡수에 대한 억제와 같은 약물상호작용이 가장 적은 SSRI의 특징에 기인하는 것으로 설명할 수 있다. SSRI 중에서도 escitalopram은 부작용 측면에서 가장 안전한 SSRI이

며 cytochrome P450 매개 약물상호작용이 가장 적은 것으로 알려져 있다.³²⁾ 본 연구에서도 escitalopram이 사용된 전체 항우울제 중에서 32.0%의 비율을 보여, 가장 많이 사용된 항우울제로 밝혀졌다. 본 연구에서 두 번째로 많이 사용된 sertraline의 경우 다른 SSRI 계열 약물과 비교했을 때 $\alpha 1$ 수용체에 대한 길항 작용으로 인한 항불안 효과가 있다고 밝혀져 있다.³²⁾ 이는 항우울제 사용군에서 비사용군에 비교했을 때 BPRS 불안 항목의 점수가 높고 벤조디아제핀계 약물 병용률이 높은 것과도 연관된다고 볼 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 특정일 병원에서 치료받고 있는 조현병 환자들을 대상으로 하였기에, 연구 결과를 조현병 환자 전체로 일반화하기에는 제한이 있을 수 있다. 연구 대상 환자들이 증상 및 약물의 변화가 심하지 않은 안정기 환자들이라는 점 또한 같은 맥락에서 제한점으로 고려될 수 있다. 둘째, 횡단면적 연구라는 본 연구의 특성상, 정동증상을 비롯한 정신과적 증상과 부작용 등이 일회성으로 평가된 점은 제한점이라고 할 수 있겠다. 즉, 항우울제 사용 전의 전반적 증상 및 정동증상의 정도가 항우울제 사용에 미치는 직접적인 영향에 대해서는 평가하기 어려운 면이 있다. 셋째, 조현병 환자의 정동증상을 평가함에 있어 HAM-D, Calgary Depression Scale for Schizophrenia(이하 CDSS) 등과 같은 정동증상에 대한 특정 척도를 사용하지 않은 점은 제한점으로 생각된다. 본 연구는, 조현병 환자의 우울증상 평가 시 BPRS 정동증상 세부 항목 점수도 이용 가능함을 제시하는 연구³³⁾를 근거로 하였지만, 조현병 환자에서 정동증상을 평가하는 데 가장 적합한 CDSS를 사용했다면 보다 정확한 평가가 가능했을 것으로 사료된다.³⁴⁾ 넷째, 우울증상의 유병율을 산출함에 있어서 정도가 약한 환자까지 포함됨으로써 실제 유병율에 비해 과다 산출되었을 수 있다. 다섯째, 환자의 병식 및 삶의 질과 같은 우울증상 관련 인자들³⁵⁾에 대한 평가가 이루어지지 않았는데, 이는 향후 연구에서 추가적으로 평가할 필요가 있겠다. 마지막으로, 항우울제 외에도 병행하고 있는 인지치료, 그룹재활치료, 바이오피드백(biofeedback), 경두개자극자극술(transcranial magnetic stimulation) 등의 비약물적 치료 여부는 고려되지 않았다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 300명에 가까운 많은 수의 조현병 환자에서 항우울제 사용과 관련된 사회인구학적 및 임상적 인자를 비롯한 정신병리 상태를 조사하였다. 연구 결과, 26.3%의 많은 환자들이 항우울제를 복용하고 있었으며, SSRI가 가장 많이 처방되고 있었고, 항우울제 사용군에 있어서 비사용군에 비해 벤조디아제핀계 약물 사용률이 유의미하게 높았다. BPRS를 통해 정신병리를 평가하였을 때, 항우울제 사용군과 비사용군 간에 양성 및 음성증상의 유의미

한 차이는 없었으나 우울과 불안 등의 정동증상이 항우울제 사용군에서 높게 측정되었다. 이는, 약물순응도가 높은 안정된 조현병 환자에서 우울과 불안 등의 정동증상이 정신증 증상과 구분되는 독립된 정신병리일 수 있음을 의미한다. 결국, 조현병 환자에서 정동증상은 삶의 질과 장기적 예후에 상당한 영향을 끼치므로,^{13,17,35)} 향후 조현병 환자에게 주의 깊은 정동증상의 평가 및 치료가 권유된다. 조현병 환자에서 항우울제 사용에 대한 연구가 거의 전무했던 국내 연구의 상황을 고려하면, 본 연구는 항우울제 사용의 최신 처방 경향을 반영할 뿐만 아니라, 항우울제를 처방하는 근거와 기준을 제시하는 데 기여할 것으로 보인다. 앞으로 조현병 환자의 삶의 질과 예후 개선을 위해 다기관 혹은 더욱 많은 사례 수를 포함한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구는 국내 조현병 환자 297명을 대상으로 항우울제 사용군과 비사용군의 사회인구학적 자료와 CGI-S, AIMS, SAS 및 BPRS 척도의 점수를 분석함으로써 두 군을 비교하였고, 항우울제의 구체적인 처방 현황을 살펴보았다. 그 결과 항우울제 처방률은 26.3%였으며, SSRI 계열 약물이 전체 항우울제 중에서 75.7%로서 가장 많았다. 항우울제 사용군이 비사용군에 비해 벤조디아제핀계 약물을 유의미하게 많이 복용하는 것 외에는 다른 인구통계학적, 임상적 인자에서 유의미한 차이가 없었다. 두 군 간 BPRS 척도에 대해 비교했을 때 총점을 비롯하여 양성증상과 음성증상은 두 군 간 차이가 없었던 데 반해, 정동증상의 경우 항우울제 사용군에서 비사용군에 비해 유의미하게 점수가 높은 것이 확인되었으며 그 세부항목으로는 우울과 불안 점수가 유의하게 높았다.

본 논문을 통해 조현병 환자들은 우울, 불안 등의 정동증상이 심할수록 항우울제를 처방받음을 알 수 있었고, 조현병 환자에서 정동증상은 정신증 증상과 구분되는 별개의 정신병리인자 치료의 중요한 목표일 수 있음이 제시되었다. 따라서 본 연구진은 임상현장에서 조현병 환자에게 적극적으로 정동증상을 평가하고 이에 대해 약물, 비약물적 치료를 시도할 것을 제안한다. 본 연구를 바탕으로 앞으로 조현병 환자의 우울증에 대한 적극적인 평가와 치료가 이뤄지기를 기대한다.

중심 단어 : 항우울제 · 조현병 · 임상적 관련인자 · 간이정신병리평가척도.

Acknowledgments

본 연구는 2013년 국립서울병원 내부연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No 2013-04).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Buckley PF, Miller BJ, Lehrner DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:383-402.
- 2) Hausmann A, Fleischhacker WW. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:83-96.
- 3) Mao YM, Zhang MD. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:701-713.
- 4) Hirsch SR, Jolley AG, Barnes TR, Liddle PF, Curson DA, Patel A, et al. Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1989;2:259-264.
- 5) Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1643-1648.
- 6) Ritsner M, Kurs R, Gibel A, Hirschmann S, Shinkarenko E, Ratner Y. Predictors of quality of life in major psychoses: a naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:308-315.
- 7) Jeong J, Won S, Chang S. Prevalence and predictors of depressive symptoms among the inpatients with schizophrenia. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2011;17:121-130.
- 8) Jeon MS, Kim YS. A study of depressive symptoms in schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1981;20:84-93.
- 9) Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:105-118.
- 10) Birchwood M, Iqbal Z, Upthegrove R. Psychological pathways to depression in schizophrenia: studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:202-212.
- 11) Micallef J, Fakra E, Blin O. [Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression]. *Encephale* 2006;32(2 Pt 1):263-269.
- 12) Jin H, Zisook S, Palmer BW, Patterson TL, Heaton RK, Jeste DV. Association of depressive symptoms with worse functioning in schizophrenia: a study in older outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:797-803.
- 13) Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:186-197.
- 14) Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:537-545.
- 15) Siris SG. Treating 'depression' in patients with schizophrenia: a thorough differential diagnosis determines the best treatment approach. *Current Psychiatry* 2012;11:35-39.
- 16) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- 17) Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33:589-599.
- 18) Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry* 2012;73:486-496.
- 19) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A. Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1035-1043.
- 20) Lehman AF, Steinwachs DM. Patterns of usual care for schizophrenia: initial results from the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Client Survey. *Schizophr Bull* 1998;24:11-20; discussion 20-32.
- 21) Xiang YT, Ungvari GS, Wang CY, Si TM, Lee EH, Chiu HF, et al. Adjunctive antidepressant prescriptions for hospitalized patients with schizophrenia in Asia (2001-2009). *Asia Pac Psychiatry* 2013;5:E81-E87.
- 22) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 23) Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: NIMH Psychopharmacology Research Branch;1976.
- 24) Overall JE, Beller SA. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) in geropsychiatric research: I. Factor structure on an inpatient unit. *J Gerontol* 1984;39:187-193.
- 25) Shafer A. Meta-analysis of the brief psychiatric rating scale factor structure. *Psychol Assess* 2005;17:324-335.
- 26) Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970;212:11-19.
- 27) Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp Community Psychiatry* 1988;39:1172-1177.
- 28) Bianchi S, Bianchini E, Scanavacca P. Use of antipsychotic and antidepressant within the Psychiatric Disease Centre, Regional Health Service of Ferrara. *BMC Clin Pharmacol* 2011;11:21.
- 29) Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, et al. Special section on CATIE baseline data: baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006;57:1094-1101.
- 30) Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001;47:185-197.
- 31) Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:203-215.
- 32) Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press;2013.
- 33) Goldman RS, Tandon R, Liberzon I, Greden JF. Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology* 1992;25:49-56.
- 34) Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1994;11:239-244.
- 35) Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:297-303.