

조현병 환자의 금연 약물 치료

인제대학교 의과대학 부산백병원 정신건강의학과실
김성진 · 정도운 · 김유나

Pharmacotherapy for Smoking Cessation in Patients with Schizophrenia

Sung-Jin Kim, MD, Do-Un Jung, MD, PhD and You-Na Kim, MD

Department of Psychiatry, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Schizophrenia is a major chronic mental illness with various symptoms that is often accompanied by substance use disorders. Patients with schizophrenia have a higher smoking rate than the general population and a lower smoking cessation success rate. Further, their motivation for smoking cessation is often low. Individuals with schizophrenia that are past or present cigarette smokers are more difficult to treat in terms of psychotic symptoms, are more likely to have physical illnesses, and have higher mortality rates. A variety of treatments, both pharmacological and non-pharmacological, are used to aid smoking cessation in patients with schizophrenia. Among these, bupropion, varenicline, and nicotine replacement therapy can be safely used in patients with schizophrenia, and several studies have demonstrated their effects. Cigarette smoking is an important health problem. The study of smoking cessation in individuals with schizophrenia may help improve their ability to function and their quality of life through active evaluation and treatment. (Korean J Schizophr Res 2018;21:21-27)

Key Words : Schizophrenia · Smoking · Nicotine · Drug therapy.

서 론

조현병은 주요 만성 정신질환 중 하나이다. 조현병 환자들은 다른 동반 정신 질환을 갖는 경우가 많으며, 특히 물질 사용 장애의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 조현병 환자 중 약 절반은 평생 중 한번 이상 물질 사용 장애를 겪는 것으로 보고 되었다.¹⁾ 물질 사용 장애가 동반될 경우 전반적 기능 저하, 취업 및 거주 의 어려움, 재입원률 증가 등 다양한 문제와 연관되어 있어 조현병 환자들에게 부정적인 영향을 줄 수 있다.²⁾ 또한 조현병과 물질 사용 장애가 공존하는 환자들의 경우는 질병이나 증상 등 의학적 문제가 발생할 가능성이 더 높으며, 치료적 접근 및 비용적 측면에서도 어려움이 있다.³⁾ 니코틴 의존은 조현병 환자에서 가장 흔한 물질 사용 장애이다.⁴⁾ 담배는 물질 사용 장애와 관련한 대표적인 물질로 다양한 중독 증상과 금단 증상을 가진다. 담배는 술이나 마리화나, 코카인에 비

해서 더 중독적이라는 연구도 있으며,⁵⁾ 암이나 심혈관계 질환 등의 다른 신체 질환들과도 연관성이 높다.^{6,7)}

전세계 187개국의 흡연을 추이를 조사한 한 연구에서 15세 이상 일반 인구의 흡연율은 1980년 남자 41.2%, 여자 10.6%에서 2012년 남자 31.1%, 여자 6.2%로 감소하였다.⁸⁾ 미국의 경우 지난 40여년 동안의 금연 노력으로 약 800만명의 흡연과 연관된 조기 사망을 줄일 수 있었고, 금연의 효과만으로 기대수명을 약 2.3년 연장할 수 있었다.⁹⁾

정신질환을 가진 환자들은 일반 인구 대비 약 2배 정도 높은 흡연율을 나타내며,¹⁰⁾ 특히 조현병 환자의 경우 약 6배 높은 흡연율을 보였다.¹¹⁾ 하지만, 이렇게 높은 흡연율에 비해서 조현병 환자의 금연 치료는 일반 인구보다 성공률이 낮고,⁴⁾ 조현병이라는 주요 정신질환에 가려져 정신과 의사들에게 상대적으로 주목을 받지 못하는 경우가 많다.¹²⁾

저자들은 조현병 환자들의 높은 흡연율과 관련된 요인들을 살펴보고, 조현병 환자들의 금연을 돕기 위한 약물 치료에 대해 전반적으로 고찰하고자 한다.

Received: January 2, 2018 / Revised: March 13, 2018

Accepted: March 16, 2018

Address for correspondence: Do-Un Jung, Department of Psychiatry, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busan-jin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: 051-890-6189, Fax: 051-894-2532, E-mail: gabriel.jdu@gmail.com

본 론

조현병 환자들의 흡연 실태

조현병 환자들의 흡연율은 역학 조사의 방법과 대상자에 따라 다소 차이는 있으나 대략 50~90%에 이르며, 남성이 여성에 비해 비율이 높은 것으로 나타났다.¹¹⁾ 조현병 환자는 일반 인구에 비해 흡연율이 약 5배 높으며, 하루에 더 많은 개피의 담배를 피우고, 한 개피의 담배에서 니코틴을 더 많이 흡입하며, 니코틴 의존의 유병률 또한 더 높았다. 이에 반해 금연율은 현저히 낮았다.¹¹⁾ 담배를 더 많이 피우는 조현병 환자일수록 양성 증상이 더 심하였고, 더 자주 입원하였으며, 동반 물질 사용 장애 비율도 더 높았고, 자살의 위험성도 더 높았다.¹³⁾

조현병 환자들은 일반 인구에 비해 높은 신체 질병 이환율과 사망률을 가지고 있으며,¹⁴⁾ 그 중에서도 흡연을 하는 조현병 환자들은 비흡연 환자들에 비해 더 높은 사망률을 나타내었다. Kelly 등¹⁵⁾의 연구에 따르면, 35세부터 54세까지의 조현병 환자들 중 흡연군이 비흡연군에 비해 2.1배 더 높은 사망 위험률(mortality hazard ratio)을 보였다. 사망 원인으로는 흡연군 사망자의 약 43%가 심장 문제를 가진 것으로 확인된 반면 비흡연군 사망자는 19%에 불과하였고, 심장 질병 관련 사망 위험률은 흡연군에서 12배나 더 높았다. 또한, 담배를 많이 피울수록 사망 위험률이 증가하였다.

조현병 환자들의 흡연과 관련된 요인들

조현병 환자의 높은 흡연율에는 다양한 생물학적, 심리적, 사회적 요인들이 관여하는 것으로 알려져 있다. 흡연은 일부 항정신병약물들의 대사에 영향을 줄 수 있으며, 이는 환자들의 약물 부작용을 줄일 가능성이 있다. 니코틴은 주로 cytochrome P450 1A2 induction을 통해서 olanzapine, clozapine, haloperidol 등의 대표적인 항정신병약물들의 혈중 농도를 낮추는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾ 조현병 환자들 참여 몇몇 연구 결과를 보면 흡연을 하는 경우 비흡연 조현병 환자에 비해 항정신병 약물로 인한 파킨슨 증상 및 정좌불능증의 빈도가 낮다고 보고되었으며, 복용하는 항정신병약물의 용량이 더 높은 것으로 나타났다.^{13,17)}

흡연은 조현병 환자들에게 자가치료(self-medication)로 작용할 수 있다. 조현병 환자들은 감각 게이팅(sensory gating)의 이상으로 인해 불필요한 정보를 걸러 내지 못하여 인지 기능 장애가 나타난다. 니코틴은 감각 게이팅을 향상시키며, 조현병 환자는 인지 기능을 향상시키기 위해 흡연을 이용할 수 있다.¹⁸⁾ 또한 담배에 포함된 니코틴은 조현병 환자들의 중

격핵(nucleus accumbens) 및 전전두피질(prefrontal cortex)에서 중변연계-피질 도파민성 활동(mesolimbico-cortical dopaminergic activity)을 증가시킨다.¹⁹⁾ 이 영역의 도파민 증가는 음성증상을 야기하는 것으로 알려진 전두엽 기능저하를 일시적이고 호전시키는 효과를 가져올 것으로 추정된다.¹⁹⁾ 흡연을 하는 조현병 환자들에게 금연 상황을 만들면 주의력과 시공간 작업기억 등 일부 인지기능의 저하가 나타났으며,²⁰⁾ 흡연을 하지 않는 조현병 환자들에게 니코틴을 투여하면 주의력 등 인지기능 개선을 보였다.²¹⁾

조현병 환자들의 흡연은 정신사회적 관점에서도 설명될 수 있다. 조현병 환자들의 대부분은 낮은 사회적 및 직업적 기능을 가지며, 고립되어 생활하는 경우가 많다. 흡연은 무료함을 달래줄 수 있으며, 스트레스를 줄이고 편안함을 느낄 수 있게 도와주며, 불안과 우울한 기분을 감소시켜준다.^{19,22)} 또한 흡연은 니코틴의 포함 유무와 관계없이 조현병 환자들의 음성 증상을 완화시켜주는 것으로 확인되었다.²³⁾

조현병 환자들의 금연을 돕기 위한 약물치료

조현병 환자들의 니코틴 의존 치료는 일반 인구 집단에서와 마찬가지로 약물 치료와 비약물 치료로 구분할 수 있으며, 이들을 함께 사용하는 것도 고려될 수 있다. 하지만, 조현병 환자는 일반 인구를 대상으로 할 때보다 치료에 대한 순응도, 약물 사용시 고려해야 할 부작용이나 약물상호작용, 조현병 증상의 변화 등에 대해 많은 주의가 필요하다.

Bupropion

Bupropion은 norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor이며, 금연 중의 금단 증상이나 부정적인 감정 상태에 도움을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ Bupropion은 대표적인 금연 치료 약물이며,²⁵⁾ 조현병 환자들을 대상으로도 bupropion의 금연 치료 효과에 대해 많은 연구가 이루어졌다.

George 등²⁶⁾은 조현병 환자에서 bupropion이 위약 대조군에 비해 유의한 금연 효과를 가진다고 보고하였다. 10주 동안의 투약이 끝난 뒤 평가한 최근 7일 사이의 금연 비율과 마지막 4주 동안의 금연 비율은 bupropion을 복용한 집단에서 유의하게 높았으며, 호기 일산화탄소 농도도 bupropion군에서 유의한 치료×시간 상호작용(Medication×Time interaction)을 보였다. Evins 등²⁷⁾도 bupropion의 금연 효과에 대해 53명(bupropion 25명, placebo 28명)의 조현병 환자들을 대상으로 이중 맹검 위약 대조군 연구를 시행하였으며, 12주간의 bupropion 치료 후 유의한 금연 효과를 보였다. 조현병 환자에서 니코틴 패치와 bupropion을 함께 사용했을 때, 니코틴 패치를

Table 1. Summary of studies on effects of smoking treatment medications in patients with schizophrenia

Author	Medication	Method	N (MA±SD, M:F)	Tests	Results
George et al., 2002	BUP/PLA	Double-blind RCT, Outpatients, Schizophrenia, Schizoaffective disorder, 10 weeks	BUP=16 (45.4±11.9 ; 10:6), PLA=16 (40.9±9.4 ; 8:8)	Abstinence rates (verified by CO level), Expired CO, Cigarette amounts, T-QSU	BUP superior to PLA in smoking abstinence rate at week 10 (BUP 50.0%, PLA 12.5%) (p<0.05), weeks 7–10 (BUP 37.5%, PLA 6.3%) (p<0.05). BUP had significant medication × time interactions in Expired CO (p<0.01).
Evins et al., 2005	BUP/PLA	Double-blind RCT, Outpatients, Schizophrenia, Schizoaffective disorder, 12 weeks	BUP=25 (46.0±9.4 ; 19:6), PLA=28 (45.5±8.3 ; 20:8)	Abstinence rates (verified by CO level), Expired CO, Cigarette amounts, WSWs	At week 12, abstinence rate was 16% in BUP, 0% in PLA (p=0.043). At weeks 9–12, the results were same. BUP had significant medication effect in Expired CO (p=0.029). No significant difference was found in WSWs.
George et al., 2008	BUP+TNP/PLA:TNP	Double-blind RCT, Outpatients, Schizophrenia, Schizoaffective disorder, 10 weeks	BUP:TNP=29 (41.2±9.2 ; 17:12), PLA:TNP=29 (39.3±6.9 ; 18:11)	Abstinence rates (verified by CO level), Expired CO, Cigarette amounts	Continuous abstinence rate (weeks 7–10) was significantly higher in BUP:TNP (27.6%) than in PLA:TNP (3.4%) (p<0.03). At week 10, significant differences was not found.
Evins et al., 2007	BUP:TNP/PLA:TNP	Double-blind RCT, Outpatients, Schizophrenia, 12 weeks	BUP:TNP=25 (44.8±9.2), PLA:TNP=26 (43.6±10.9)	Abstinence rates (verified by CO level), Expired CO, Cigarette amounts, WSWs	BUP:TNP had significant smoking reduction effect at week 12 (BUP:TNP 60%, PLA:TNP 31%) (p=0.036). Continuous abstinence rate (weeks 5–8) was significantly higher in BUP:TNP (52%, 19%) (P=0.014). But, continuous abstinence rates did not differ between groups after week 8.
Jeon et al., 2016	VA/PLA	Double-blind RCT, Outpatients, Schizophrenia, 8 weeks	VA=29 (41.1±8.9 ; 26:3), PLA=30 (41.5±8.8 ; 29:1)	mNWS, QSU-brief, mCEQ, Expired CO, Cigarette amounts	VA had significant medication × time interactions in Expired CO (p=0.046), mCEQ (p=0.002), cigarette amounts (p=0.007).
Williams et al., 2012	VA/PLA	Double-blind RCT, Outpatients, Schizophrenia, Schizoaffective disorder, 24 weeks	VA=84 (40.2±11.9 ; 65:19), PLA=43 (43.0±10.2 ; 33:10)	Abstinence rates (verified by CO level), Expired CO, Cigarette amounts	At week 12, VA superior to PLA in smoking cessation effect (VA 19.0%, PLA 4.7%) (p=0.046). At week 24, VA was 11.9%, PLA was 2.3% (p=0.09).
Evins et al., 2014	VA:CBT/ PLA:CBT (weeks 52-76 were no treatment follow up period)	Double-blind RCT, Outpatients, Schizophrenia, Bipolar disorder, Schizoaffective disorder, 76 weeks	VA:CBT=40 (51.4±9.6 ; 24:16), PLA:CBT=47 (45.7±10.3 ; 31:16)	Abstinence rates (verified by CO level in weeks 12–64, based on self-report in weeks 12–76), Expired CO, Cigarette amounts	At week 52, abstinence rate was 60% in VA:CBT, 19% in PLA:CBT (p<0.001). In weeks 12–64, continuous abstinence rate was 64.45% in VA:CBT, 15% in PLA:CBT (P=0.004). In weeks 12–76, VA:CBT was 30%, PLA:CBT was 11% (P=0.03).

Table 1. Summary of studies on effects of smoking treatment medications in patients with schizophrenia (continued)

Author	Medication	Method	N (MA \pm SD, M:F)	Tests	Results
Chou et al., 2004	TNP/CON (weeks 9-12 were no treatment follow up period)	RCT, Outpatients, Schizophrenia, 12 weeks	TNP=26 (38.4 \pm 9.5 ; 22:4), PLA=42 (38.7 \pm 11.7 ; 39:3)	Abstinence rates (verified by CO level), Expired CO, Cigarette amounts, FTQ	TNP had significant medication \times time interactions to 12 weeks follow-up in FTQ, cigarette amounts, Expired CO ($p<0.01$).
Baker et al., 2006	TNP:MI:CBT/RC (from week 11, no treatment follow up period)	RCT, Outpatients, Psychotic disorder, 12 months	TNP:MI:CBT=147 RC=151	Abstinence rates (verified by CO level), Expired CO, Cigarette amounts, FTND, RMQSQ	TNP:MI:CBT (attended all sessions) superior to RC in smoking reduction rate (above 50%) and smoking abstinence rate at month 3, 6, 12 ($p<0.01$), continuous abstinence rate at month 3 ($p<0.001$).

BUP : bupropion, CBT : cognitive behavior therapy, CO : carbon monoxide, CON : control, FTND : Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTQ : Fagerstrom Tolerance Questionnaire, MA \pm SD : participants' mean age and standard deviation, M:F : ratio of male to female, MI : motivational interviewing, mCEQ : modified Cigarette Evaluation Questionnaire, mNWS : Minnesota Nicotine Withdrawal scale, N : number of participants, PLA : placebo, QSU-brief : Brief Questionnaire of Smoking Urge, RC : routine care, RCT : randomized controlled trial, RMQSQ : Readiness and Motivation to Quit Smoking Questionnaire, TNP : transdermal nicotine patch, T-QSU : Tiffany Questionnaire for Smoking Urges, VA : varenicline, WWS : Wisconsin Smoking Withdrawal Scale

단독으로 사용하는 것보다 금연 비율이나 흡연량 감소 정도가 더 높다는 연구들도 있었다.^{28,29)} 일부 연구에서는 bupropion이 대조군에 비해 유의한 치료효과를 갖지 않는다고 보고하였나,³⁰⁾ 메타 분석 연구 결과는 bupropion의 금연 효과를 뒷받침해준다. 7개의 무작위 대조군 연구를 바탕으로 시행된 메타 분석 연구(N=260)에서는 bupropion이 위약에 비해 치료 종료 시점(risk ratio(RR)=2.57)과 6개월 시점(RR=2.78)에서 유의하게 높은 금연 비율을 보였다.³¹⁾ Weiner 등³²⁾은 4개의 bupropion 연구를 종합하여 메타 분석(N=226)을 시행하였으며, bupropion의 4주 금연 비율이 위약에 비해 2.7배 높다고 보고하였다.

조현병 환자가 bupropion을 복용할 경우, 약물 기전에 따른 도파민의 변화에 의한 정신 증상의 악화, cytochrome P450에 작용하여 기존에 복용하는 항정신병약물의 농도에 영향을 줄 가능성, 항정신병약물과 함께 복용할 경우 경련의 위험성이 증가할 가능성 등에 대한 우려들이 제시되었다. 한 증례보고에서 clozapine 500 mg을 복용 중인 조현병 환자가 bupropion XR 150 mg을 한달 동안 함께 복용하면서 시각적 이상 지각과 뇌파 이상이 발생되었으며, bupropion 복용을 중단한 후 증상이 소실되었다고 보고하였다.³³⁾ 하지만 현재까지의 연구 결과를 종합해 볼 때 bupropion은 조현병 환자에서 사용할 경우에도 정신 증상을 악화시키지 않으며, 안전한 약물로 평가되고 있다.³¹⁾

Varenicline

Varenicline은 금연 치료와 관련해 최근 들어 각광받고 있는 약물로써, alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)에 대한 partial agonist이며, alpha7 nAChR에는 full agonist로 작용한다.³⁴⁾ 이런 기전을 통해 varenicline은 nicotine reward를 감소시키고, 적정수준의 도파민 농도가 유지되도록 하여 금단 증상들을 완화시킬 수 있다.³⁵⁾

여러 연구들은 조현병 환자의 금연 치료에 있어서도 varenicline이 좋은 치료 방법이 될 수 있음을 보여주고 있다. Jeon 등³⁶⁾은 60명의 조현병 환자들을 대상으로 varenicline의 흡연량 감소 효과에 대한 이중 맹검 위약 대조군 연구를 시행하였으며, 8주의 연구 기간 동안 흡연량과 호기 일산화탄소 농도, Modified Cigarette Evaluation Questionnaire (mCEQ)에서 유의한 치료 \times 시간 상호작용이 있음을 보고하였다. 다른 연구에서도 varenicline은 조현병 및 조현정동장애 환자에서 흡연량 감소 뿐만 아니라 금연 효과가 있었고,³⁷⁾ varenicline의 복용과 인지행동치료를 함께 시행한 경우에 인지행동치료만 단독으로 시행한 집단에 비해 유의하게 높

은 금연 효과가 있는 것으로 나타났다.³⁸⁾ Fatemi 등³⁹⁾은 조현병 및 조현정동장애 환자들을 대상으로 varenicline, bupropion, 위약의 흡연량 감소 효과를 비교하여 유의한 차이를 확인할 수 없었다고 보고하였으나, 연구 참여 환자수가 17명으로 적었다. Cochrane group⁴⁰⁾에서 시행한 메타 분석 연구에는 137명의 조현병 환자가 포함되었으며, 3개월 간의 varenicline 치료가 종료된 시점에 금연 비율이 위약보다 varenicline 집단에서 유의하게 높았다(RR=4.74). Roberts 등⁴¹⁾은 조현병, 조현정동장애, 양극성정동장애 등이 포함된 중증정신질환을 가진 흡연 환자들을 대상으로 bupropion, varenicline, 니코틴 대체 치료와 관련해 네트워크 메타 분석을 시행하였다. 9개의 연구, 356명의 환자들이 포함되었으며, bupropion과 varenicline은 위약에 비해 금연 치료에 우월한 효과를 가진 것으로 나타났다(odds ratio(OR)=4.51, 5.17). Bupropion과 varenicline 사이에는 유의한 차이가 확인되지 않았다.

Varenicline이 자살사고나 다른 정신증상에 영향을 주는 부작용을 가질 수 있다는 보고도 있었으나,⁴²⁾ 조현병이나 정신증 환자를 대상으로 시행된 이중 맹검 위약 대조군 연구들에서는 varenicline이 위약에 비해 정신과적 부작용 증가는 없다고 보고되었다.^{37,43)}

니코틴 대체 치료(Nicotine replacement therapy)

니코틴 대체 치료는 니코틴이 포함된 패치나 껌, 스프레이 등의 방법을 통해 흡연을 중단하면서 발생할 수 있는 금단 증상이나 흡연 욕구를 줄이는데 사용된다.⁴⁴⁾

Chou 등⁴⁵⁾은 68명의 조현병 환자들을 대상으로 니코틴 패치의 효과에 대해 평가를 시행했으며, Fagerstrom Tolerance Questionnaire에 의한 니코틴 의존 점수, 흡연량, 호기 일산화탄소 농도 등의 결과에서 니코틴 패치를 사용한 집단이 대조군에 비해 유의한 흡연량 감소 효과를 가지는 것을 확인할 수 있었다.

조현병 환자에서 니코틴 대체 치료는 여러 연구들에서 단독 치료보다는 다른 치료 기법과 함께 사용할 때 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 조현병 등의 정신증을 가진 환자들에게 동기부여 상담이나 인지 행동 치료를 니코틴 대체 치료와 함께 제공하는 경우, 모든 치료 회기를 수료한 환자들에서 일상적인 방식의 금연 책자를 제공한 집단에 비해 유의하게 높은 금연 비율이 확인되었다.⁴⁶⁾ 조현병이나 조현정동장애 환자들에서 흡연과 관련해 돈을 이용한 수반적 강화(contingent reinforcement)를 주면서 니코틴 대체 치료를 함께 시행한 경우에도, 수반적 강화를 단독으로 시행하는 경우보다 유의하게 높은 금연 효과를 확인할 수 있었다.⁴⁰⁾

최근에는 전자담배를 이용하여 금연을 시도한 연구가 진행되었는데, 14명의 금연 의도가 없는 조현병 환자들에게 전자담배를 사용하게 한 뒤 52주 동안 흡연 행동을 평가했을 때, 흡연량이 50% 이상 감소했거나 금연에 성공한 환자들이 전체 연구참가자의 64.3%에 해당한다는 보고가 있다.⁴⁷⁾

기타 약물들

Naltrexone은 opioid antagonist로써 알코올 의존의 치료에 쓰이는 대표적인 약물이며, 일부 연구에서는 금연에도 도움이 된다는 보고가 있다.⁴⁸⁾ 하지만, 조현병 환자의 금연 치료에 naltrexone을 단독으로 사용하여 효과를 평가한 연구는 아직 시행되지 않았으며, Meszaros 등⁴⁹⁾이 알코올 및 니코틴 의존을 함께 가진 79명의 조현병 또는 조현정동장애 환자들에게 naltrexone의 효과를 평가하기 위해 시행한 연구에서는 위약 집단에 비해 유의한 효과가 나타나지 않았다.

이외에도 조현병 환자를 대상으로 clozapine, galantamine, atomoxetine 등 다양한 기전의 약물들이 금연 치료 효과 향진을 위해 연구되었으나 유의한 결과는 아직 없었다.⁵⁰⁻⁵²⁾

결론

조현병 환자들은 다양한 정신 증상으로 인해 만성적인 고통을 받는 경우가 많으며, 이는 환자 개인에게 기능적 손실을 줄 뿐 아니라 가족 및 사회적으로도 큰 부담을 야기한다.⁵³⁾ 입원, 약물 치료, 재활 치료, 사회적 생산성의 저하 등 다양한 측면에서 경제적 부담이 발생하며, 이를 해결하기 위해 많은 시간과 노력을 함께 필요로 한다.⁵⁴⁾

흡연은 전 세계적으로 주요 건강 문제이며, 심혈관 질환이나 암 등의 신체적 질환을 유발하고, 사회 및 경제적으로 많은 손실을 야기한다.⁵⁵⁾ 조현병 환자들에서 흡연 문제가 함께 있을 때, 질병 치료 및 사회경제적인 여러 문제들은 더욱 심각해질 수 있다. 니코틴 의존을 비롯한 물질 장애를 가진 조현병 환자들은 물질 의존이 없는 환자들보다 낮은 치료 순응도, 정신 증상의 증가, 거주의 어려움, 신체적 질환의 증가, 사망률 증가 등의 문제를 가지며, 결과적으로 치료에 필요한 사회 및 경제적 자원의 증가까지 발생할 수 있다.^{3,56)}

많은 임상적 의미가 있음에도 불구하고, 조현병에 동반된 흡연 문제는 정신과 의사들에게 외면 받는 경우가 종종 있다. 흡연을 하는 정신질환자가 일차진료의사의 진료를 받을 경우 약 38%에서 금연에 대한 조언과 상담을 받는 반면, 정신과 의사의 진료 동안에는 그 비율이 12%에 불과하다는 보고가 있다.⁵⁷⁾ 또한, 입원한 정신과 환자의 경우 단지 1%만 흡

연 상태에 대한 체계적인 평가가 이루어지며, 대부분의 경우 이러한 흡연 문제는 다른 정신 질환의 치료에 급급한 나머지 전반적인 치료 계획에 포함되지 않는 것으로 알려져 있다.⁵⁷⁾

이번 문헌 고찰을 통해 조현병 환자의 금연 치료에 bupropion, varenicline, 니코틴 대체 치료 등은 효과적이며 안전한 치료라는 것을 확인할 수 있었다. 약물 치료들과 함께 환자의 상황에 맞는 조언, 기본적 금연 교육, 인지행동치료, 동기강화 치료 등의 적절한 비약물적 치료를 시행한다면 금연 치료 효과는 더욱 배가 될 것으로 예상된다. 대부분의 연구들에서 금연 비율을 약물의 효과를 확인하기 위한 치료 목표로 설정했으나, 일부 연구들에서는 흡연량 감소 효과를 치료 목표로 설정하기도 하였다. 흡연량 감소 효과가 있다고 해서 금연 비율이 높아질 것이라 단언할 수는 없지만, 흡연량 감소는 니코틴 의존의 심각성을 감소시키고 금연에 대한 동기를 향상시켜 금연의 가능성을 증가시키므로 의미 있는 치료 목표라고 볼 수 있다.⁵⁸⁾

조현병 환자에서 흡연 상태를 평가하고 치료하는 것은 단순히 동반된 물질 장애를 치료한다는 것 이상으로 환자의 기능과 삶의 질에 도움을 줄 수 있는 중요한 문제이며, 따라서 정신과 의사들의 보다 적극적인 관심과 노력이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 니코틴·약물치료·조현병·흡연.

REFERENCES

- Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:402-408.
- Blanchard JJ, Brown SA, Horan WP, Sherwood AR. Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clin Psychol Rev* 2000;20:207-234.
- Dickey B, Azeni H, Weiss R, Sederer L. Schizophrenia, substance use disorders and medical co-morbidity. *J Ment Health Policy Econ* 2000;3:27-33.
- Kelly C, McCreddie R. Cigarette smoking and schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6:327-331.
- Kandel D, Chen K, Warner LA, Kessler RC, Grant B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend* 1997;44:11-29.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, *et al.* Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:155-164.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731-1737.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, *et al.* Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311:183-192.
- Holford TR, Meza R, Warner KE, Meernik C, Jeon J, Moolgavkar SH, *et al.* Tobacco control and the reduction in smoking-related premature deaths in the United States, 1964-2012. *JAMA* 2014;311: 164-171.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284:2606-2610.
- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-157.
- Thorndike AN, Stafford RS, Rigotti NA. US physicians' treatment of smoking in outpatients with psychiatric diagnoses. *Nicotine Tob Res* 2001;3:85-91.
- Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-1194.
- Goff DC, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, *et al.* Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005;66:183-194; quiz 147, 273-184.
- Kelly DL, McMahon RP, Wehring HJ, Liu F, Mackowick KM, Boggs DL, *et al.* Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:832-838.
- Hukkanen J, Jacob P, 3rd, Peng M, Dempsey D, Benowitz NL. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:836-838.
- Barnes M, Lawford BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K, *et al.* Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:575-580.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, *et al.* Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998;24:189-202.
- Lyon ER. A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 1999;50:1346-1350.
- Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, *et al.* Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:649-659.
- Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, Mufti RS, Dyer MA, Weiss AP, *et al.* The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:480-490.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143:993-997.
- Smith RC, Infante M, Ali A, Nigam S, Kotsaftis A. Effects of cigarette smoking on psychopathology scores in patients with schizophrenia: an experimental study. *Subst Abuse* 2001;22:175-186.
- Lerman C, Roth D, Kaufmann V, Audrain J, Hawk L, Liu A, *et al.* Mediating mechanisms for the impact of bupropion in smoking cessation treatment. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:219-223.
- Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, *et al.* A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-1202.
- George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, *et al.* A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:53-61.
- Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:218-225.
- George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, *et al.* A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:1092-1096.
- Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh

- E, *et al.* A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:380-386.
- 30) Bloch B, Reshef A, Cohen T, Tafla A, Gathas S, Israel S, *et al.* Preliminary effects of bupropion and the promoter region (HTTLPR) serotonin transporter (SLC6A4) polymorphism on smoking behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;175:38-42.
- 31) Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-353.
- 32) Weiner E, Ball MP, Buchholz AS, Gold JM, Evins AE, McMahon RP, *et al.* Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: a new randomized trial and a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:95-102.
- 33) Castelnovo A, Zambrelli E, Canevini MP, Cavallotti S, Scarone S, D'Agostino A. Occipital seizures and visual pseudohallucinations associated with the addition of bupropion to clozapine: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:97-99.
- 34) Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2006;70:801-805.
- 35) Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, *et al.* Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007;52:985-994.
- 36) Jeon DW, Shim JC, Kong BG, Moon JJ, Seo YS, Kim SJ, *et al.* Adjunctive varenicline treatment for smoking reduction in patients with schizophrenia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016;176:206-211.
- 37) Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:654-660.
- 38) Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, *et al.* Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:145-154.
- 39) Fatemi SH, Yousefi MK, Kneeland RE, Liesch SB, Folsom TD, Thuras PD. Antismoking and potential antipsychotic effects of varenicline in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind placebo and bupropion-controlled study. *Schizophr Res* 2013;146:376-378.
- 40) Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD007253.
- 41) Roberts E, Eden Evins A, McNeill A, Robson D. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for smoking cessation in adults with serious mental illness: a systematic review and network meta-analysis. *Addiction* 2016;111:599-612.
- 42) Ahmed AI, Ali AN, Kramers C, Harmark LV, Burger DM, Verhoeven WM. Neuropsychiatric adverse events of varenicline: a systematic review of published reports. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:55-62.
- 43) Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, *et al.* Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-2520.
- 44) Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000146.
- 45) Chou KR, Chen R, Lee JF, Ku CH, Lu RB. The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud* 2004;41:321-330.
- 46) Baker A, Richmond R, Haile M, Lewin TJ, Carr VJ, Taylor RL, *et al.* A randomized controlled trial of a smoking cessation intervention among people with a psychotic disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1934-1942.
- 47) Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Cappello GC, Polosa R. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:446-461.
- 48) King AC, Meyer PJ. Naltrexone alteration of acute smoking response in nicotine-dependent subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:563-572.
- 49) Szombathyne-Meszaros Z, Dimmock J, Ploutz-Snyder R, Batki S. Oral naltrexone treatment for alcohol dependence in schizophrenia is not effective for smoking cessation. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:176A.
- 50) de Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Does clozapine decrease smoking? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:757-762.
- 51) Kelly DL, McMahon RP, Weiner E, Boggs DL, Dickinson D, Conley RR, *et al.* Lack of beneficial galantamine effect for smoking behavior: a double-blind randomized trial in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;103:161-168.
- 52) Sacco KA, Creedon C, Reutenauer EL, Vessicchio JC, Weinberger AH, George TP. Effects of atomoxetine on cognitive function and cigarette smoking in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;107:332-333.
- 53) Awad AG, Voruganti LN. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics* 2008;26:149-162.
- 54) Rice DP. The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 1:4-6; discussion 28-30.
- 55) Allender S, Balakrishnan R, Scarborough P, Webster P, Rayner M. The burden of smoking-related ill health in the UK. *Tob Control* 2009;18:262-267.
- 56) Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35 Suppl:S93-100.
- 57) Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, *et al.* Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1691-1715.
- 58) Tidey JW, Colby SM, Xavier EM. Effects of smoking abstinence on cigarette craving, nicotine withdrawal, and nicotine reinforcement in smokers with and without schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2014;16:326-334.