

한국인 정신분열병 환자에서 비정형 항정신병 약물의 치료반응과 체중증가의 관련성에 대한 연구

고려대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 순천향대학교 의과대학 정신과학교실²

이재병¹ · 함병주¹ · 이화영² · 이민수¹

Association between the Weight Gain and Treatment Response to Atypical Antipsychotics in Korean Patients with Schizophrenia

Jae-Byung Lee, MD,¹ Byung-Joo Ham, MD,¹ Hwa-Young Lee, MD,² Min-Soo Lee, MD¹

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Objectives Atypical antipsychotics show better treatment efficacy, safety and tolerability than typical antipsychotics. Among the adverse events observed during treatment with antipsychotics, extrapyramidal syndrome (EPS) and negative symptoms has been greatly reduced. But still, weight gain is receiving growing attention. The aim of this study was to investigate the association between therapeutic response to atypical antipsychotics and weight gain in admission status.

Methods The study was conducted for Korean inpatients with schizophrenia in a university hospital in Seoul, between Jan 2006 and Dec 2010. Data was collected by reviewing the medical record of 39 consecutively hospitalized patients with Schizophrenia (DSM-IV) at a university hospital. Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), Body Mass Index (BMI) and body weights were measured.

Results No significant difference was observed for sex, age, illness onset age, family history of schizophrenia, numbers of hospitalization before treatment, educational years, marriage status, occupational status and subtype of schizophrenia between weight gainers and non-weight gainers. Regarding treatment response to atypical antipsychotics, weight gainers show significantly more PANSS decrease than non-weight gainers during admission period.

Conclusions Our findings suggest that it appears to be more likely to respond to atypical antipsychotics in weight gainers than non-weight gainers (that weight gainers appear to be more likely to respond to atypical antipsychotics than non-weight gainers). These results show that the antipsychotic-induced body weight gain is associated with therapeutic response of antipsychotics in Korean inpatients with schizophrenia.

Key Words Atypical antipsychotics · Weight gain · Treatment response · Schizophrenia.

Received: May 26, 2011 / Revised: June 17, 2011 / Accepted: July 25, 2011

Address for correspondence: Min-Soo Lee, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, 126-1 Anam-dong 5-ga, Seoungbuk-gu, Seoul 136-701, Korea

Tel: +82-2-920-5354, Fax: +82-2-923-3507, E-mail: leeminso@korea.ac.kr

서 론

정신분열병은 인간의 사고, 정동, 지각, 행동 등의 와해를 일으키는 질환으로서 증상뿐만 아니라 경과, 치료반응, 예후 면에서도 다양한 양상을 보인다. 정신분열병에 대한 일차적 치료는 항정신병 약물치료이며, 최근에는 음성증상에 효과적이고 부작용이 적은 비정형 항정신병 약물이 주로 사용되고 있

다.¹⁾²⁾ 비정형 항정신병 약물은 과거 주로 사용되었던 정형 항정신병 약물에 비하여 치료 효과와 부작용의 감소, 약물 순응도 면에서 우수한 결과를 보이며, 특히 추체외로 증상의 감소 및 음성증상의 개선에 좋은 효과를 보인다. 그러나 이와 같은 비정형 항정신병 약물의 우수한 효과에도 불구하고 체중증가의 부작용은 여전히 보고되고 있다.³⁾⁴⁾ 한 연구에서는 항정신병 약물을 투약하는 환자들의 50% 이상에서 체중증가가 보

고되었고,^{5,6)} 일부 연구에서는 1년간의 항정신병 약물치료 후, 80%의 환자에서 치료 전보다 7% 이상의 체중증가가 발생하였다고 보고하였다.⁷⁾

근래에 체중증가에 대한 사회적 관심이 높아지고, 체중증가로 인한 비만 및 비만 합병증의 중요성이 알려지면서 항정신병 약물 복용으로 유발되는 과도한 체중증가 현상은 약물 비순응도의 중요한 원인으로 대두되고 있다. Weiden 등⁸⁾은 체질량 지수(Body mass index, 이하 BMI)의 수치와 주관적인 체중증가에 대한 스트레스가 약물치료 비순응의 예측 인자임을 보고했고, 비만한 환자들은 정상 BMI를 가진 환자보다 두 배 이상 약물복용을 하지 않는다고 보고하였다. 게다가 이러한 체중증가가 정형 항정신병 약물보다 현재 정신분열병의 일차치료제로서 널리 쓰이고 있는 비정형 항정신병 약물에서 더욱 흔하다는 것이 알려지면서, 약물로 인한 체중증가는 더욱 주목을 받게 되었다.⁵⁾ Theisen 등⁹⁾은 clozapine과 같은 비정형 항정신병 약물을 투약한 환자군에서 64%의 비만군이 존재한다고 보고하였고, clozapine외의 비정형 항정신병 약물군에서 56%가 비만군에 해당됨을 보고하였다. 반면, 정형 항정신병 약물군에서는 30%의 환자가 비만하다고 보고되었고, 치료를 받지 않은 대조군은 28%가 비만하다고 보고되었다. 1년 이상 시행한 자연적 연구(naturalistic study)에서도 risperidone, quetiapine, olanzapine과 같은 비정형 항정신병 약물이 정형 항정신병 약물에 비해 높은 체중증가율을 보였다.¹⁰⁾

이와 같이 체중증가는 비정형 항정신병 약물의 주요 부작용이다. 그러나 임상에서는 항정신병 약물을 투여받은 환자들 중 임상 증상의 호전이 일어나면서 체중이 증가되는 현상을 흔히 경험하게 된다. 이에 대해 Czobor 등,¹¹⁾ Haya Ascher-vanum 등,¹²⁾ Garyfallos 등¹³⁾의 연구자들은 체중증가와 증상의 호전 사이에는 양성의 관련성이 있다는 점을 제시하였다. 그러나 국내의 경우, 위와 같은 항정신병 약물에 대한 치료반응과 체중증가의 관계에 대한 연구가 부족한 실정이다. 또, 위의 연구들 중 일부는 입원환경과 같이 환경변수를 통제하지 않은 상태에서 이루어졌다. 하지만 외래환경에서 환자들의 체중증가는 환자개인의 식생활과 운동량, 사회적 활동 등 다양한 변수에 의해 영향을 받을 수 있다. 반면, 보호병동에 입원한 환자들은 동일한 식생활(정규식사) 및 유사한 운동량과 사회적 활동(산책 및 병동 프로그램)을 유지하는 등 체중증가에 영향을 줄 수 있는 여러 변수들을 통제한 채, 환자의 치료반응과 체중증가의 상관관계에 대하여 보다 정확한 정보를 얻을 수 있다.

따라서, 본 연구는 국내의 입원 환자의 항정신병 약물치료 후 퇴원할 당시의 증상 호전도와 체중증가의 관계에 대해 알아보고자 하였다.

방 법

연구대상

본 연구의 대상은 전산화된 의무기록을 검색하여 2006년 1월 1일부터 2010년 12월 31일까지 대학병원 정신과에 입원하였고, 만 18~65세의 연령에 fourth revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(이하 DSM-IV)의 진단기준에 부합한다고 평가되는 정신분열병 환자들 중 연구대상 약물을 처음 투여받았거나, 적어도 2주 이상 중단한 후 다시 투약한 환자들을 선발대상으로 하였다. 또한, 입원기간 동안 한 종류의 항정신병 약물로 치료받은 자를 선발대상으로 하였다. 체중에 유의한 영향을 미칠 수 있는 다른 항정신병 약물이나 기분안정제, 항우울제 등을 지속적으로 병합 사용한 환자, 식이장애의 병력이 있는 환자, 명백한 중추신경계 질환의 병력이 있는 환자, 약물 과민반응이 있는 환자, 약물 및 알코올남용의 과거력이 있는 환자, 혹은 정신분열병을 제외한 다른 정신질환을 앓고 있거나 과거에 치료받은 과거력이 있는 환자, 체중에 영향을 미칠 수 있는 신체질환을 동반한 환자 등은 제외하였다. 대상군은 총 39명으로 남자 15명, 여자 24명이었다. 대상군의 입원기간은 최소 4주 이상, 최대 10주까지 정신과 보호병동에서 입원하였던 자들로 한정하였다. 본 연구는 본 연구진 소속 대학의 임상연구윤리위원회(IRB)의 승인 후에 수행되었다.

방법 및 평가 도구

연구방법

본 연구는 임상적인 실제에서 일어나는 자연적인 연구(naturalistic study)로서 비교의 대상이 되는 항정신병 약물의 투여는 임상적 판단에 따라 결정되었으며, 개개의 환자에 따라 자유롭게 용량조절이 이루어졌다. 항정신병 약물 이외의 다른 항정신병 약물이나 항콜린성 약물도 각 주치의의 임상적 판단에 따라 자유롭게 투여되었다.

연구는 대상환자의 입원 당시 및 외래병록지를 검토하여 후향적으로 이루어졌다. 대상 환자의 입원 당시의 신장 및 체중, 체질량 지수(BMI), 사회 인구학적 특성, 투여한 항정신병 약물의 종류와 Chlorpromazine 환산 용량 등을 평가하였다. 환자의 증상 및 약물에 대한 반응의 평가는 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Symptoms of Scale, 이하 PANSS)를 이용하여 환자의 입원 및 퇴원 시점에 측정하였다.

미국당뇨협회(American Diabetes Association), 미국정신의학회(American psychiatric Association), 및 미국임상내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists) 등

이 참여한 합의 도출 모임(consensus conference)¹⁴⁾에서는 항정신병 약물 투약 후 4주, 8주, 12주, 3개월 후, 1년 후의 체중을 측정하여 처음 체중의 5% 이상의 체중증가가 있을 때를 체중증가로 인해 약물을 교체해야 하는 시기로 제시하였다. 물론, 그 이후에도 항정신병 약물을 투약하다가 처음 체중의 5% 이상의 체중증가가 있다면 언제든지 약물 교체를 고려할 것을 권고하였다. 따라서 본 연구에서도 대상 환자들을 입원할 당시와 비교하여 퇴원할 당시에 체중증가가 5% 이상인 환자들을 '체중증가군', 5% 미만인 환자들을 '체중 비증가군'으로 구분하였다.

양성 및 음성 증후군 척도(PANSS)¹⁵⁾

이 척도는 모두 30항목으로 되어 있고 형식적이며 반구조화된 임상적 면담과 기타 정보의 출처에 근거하여 양성척도(7개 항목), 음성척도(7개 항목) 및 일반정신병리척도(16개 항목)를 정량화할 수 있게 구성되어 있으며, 각 항목당 심한 정도에 따라 1점에서 7점까지 평가하게 되어 있다. 이 척도는 정신과 전문의에 의해 측정되었다.

통계분석

사회인구학적 특성은 독립표본 t 검정(independent sample t-test)과 χ^2 -검정(χ^2 -test)을 통해 분석하였다. 체중증가군과 비증가군의 입원기간의 PANSS 총점 및 퇴원기간의 PANSS 총점을 반복측정 분산분석(repeated measure analysis of variance)을 사용하여 비교하였다. p값이 0.05 이하일 경우를

통계적으로 유의하다고 판단하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 12.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

인구사회학적 특성

연구대상군 39명 중 체중증가군은 9명(남성 3명, 여성 6명), 체중 비증가군은 30명(남성 12명, 여성 18명)으로 나타났다. 성별, 나이, 발병나이, 교육연수, 치료이전의 입원횟수, 가족력의 유무, 결혼상태, 고용상태, 정신분열병 아형 등에서 체중증가군과 체중 비증가군 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

약물 사용

체중증가군에서는 risperidone 1명, aripiprazole 1명, clozapine 1명, olanzapine 1명, quetiapine 1명, paliperidone 1명, amisulpride 3명이었고, 체중 비증가군의 경우 risperidone 7명, aripiprazole 9명, clozapine 3명, olanzapine 3명, quetiapine 4명, paliperidone 1명, amisulpride 1명, ziprasidone 2명의 약물 사용 분포를 보였다. 체중증가군과 체중 비증가군 사이에 항정신병 약물 사용 빈도의 유의한 차이는 없었다($p = 0.252$, 표 생략).

사용한 약물의 용량은 각 약물들의 chlorpromazine 100 mg에 대한 등가용량을 산출하여 비교하였다. 이는 Woods 등¹⁶⁾

Table 1. Demographic data of patients population between weight gainers and non-gainers

	Weight gainers	Non-weight gainers
Number	9	30
Sex	Male	12
	Female	18
Age at index admission (yr)	36.89 ± 14.97	35.63 ± 8.85
Age of onset (yr)	22.33 ± 9.61	25.25 ± 8.91
Education (yr)	11.56 ± 3.61	13.87 ± 2.66
No. of hospitalization before treatment	1.22 ± 1.48	2.33 ± 4.10
Family hx. of SPR (other psychosis)	2 (4)	2 (7)
Marital status	Unmarried	24
	Married	5
	Remarriage	1
Employment	Unemployed	17
	Student	2
	House wife	5
	Employed	6
Subtype of schizophrenia	Paranoid	23
	Undifferentiated	4
	Catatonic	1
	Residual	1
	Disorganized	1

의 보고를 참고하였으며, 이에 언급되지 않은 amisulpride는 Muller 등¹⁷⁾의 보고를, clozapine은 Simpson 등¹⁸⁾의 보고를, paliperidone의 경우 Tzimos 등¹⁹⁾의 보고를 참고하였다. 이에 따른 등가용량은 체중증가군에서 chlorpromazine 470.33 ± 342.047 g/day, 체중 비증가군은 chlorpromazine 478.27 ± 392.21 g/day이었고, 통계적으로 유의하지 않았다(p = 0.8) (Table 2).

입원기간, 체중, BMI

체중증가군의 입원시 평균 신장은 165.09 ± 10.03 cm, 평균 체중은 53.42 ± 11.68 kg이고, 평균 BMI는 19.46 ± 2.67이었다. 체중 비증가군의 입원시 평균 신장은 165.66 ± 7.64 cm, 평균 체중은 65.13 ± 12.27 kg, 평균 BMI는 23.67 ± 3.74이었다. 두 군의 평균 체중과 BMI는 각각 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있었다(p = 0.016, p = 0.003, 표 생략). 양군의 입원 기간은 체중증가군에서 평균 49.22 ± 6.72일, 체중 비증가군에서 평균 42.17 ± 8.51일로 통계적으로 유의한 차이를 보인다(p = 0.02, Table 2). 체중증가군의 퇴원시 평균 체중은 58.81 ± 11.22 kg, 평균 BMI는 21.47 ± 2.54이었고, 체중 비증가군의 퇴원시 평균 체중은 64.73 ± 11.83 kg, 평균 BMI는 24.77 ± 7.83이었다. 두 군의 퇴원시 평균 체중과 BMI에서는 유의한 차이는 보이지 않았다(p = 0.191, p = 0.223, 표 생략).

입/퇴원시의 체중 변화와 치료반응

체중증가군의 입원시 PANSS 점수는 113.33 ± 19.19, 퇴원시 PANSS 점수는 55.0 ± 10.76, 체중 비증가군의 입원시 PANSS는 96.27 ± 24.63, 퇴원시 PANSS는 63.07 ± 18.33이었다(Table 2). 각군의 입원시 PANSS 점수는 유의한 차이를 보이지 않았다(p = 0.99)(Table 2). 체중증가군과 비증가군의 입/퇴원시의 PANSS의 감소량을 치료반응으로 판단하였기 때문에 두 군의 PANSS의 감소량을 비교하기 위해 반복측정 분산분석을 시행하였고, 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p = 0.003)(Table 3)(Fig. 1).

고 찰

본 연구는 입원 중인 정신분열병 환자를 대상으로 비정형 항정신병 약물을 투여하였을 때 체중증가군에서 비증가군보다 PANSS 점수가 더 많이 감소하는 것을 보여준다. 입원 환경이라는 통제된 환경에서 환자들의 체중이 5% 이상 증가 되었을 경우가 체중이 5% 이하 증가되지 않았을 경우보다 항정신병 약물에 대한 치료적 반응이 더 컸다. 즉, 항정신병 약물의 투여시 나타나는 체중증가와 약물의 치료반응은 유의한 상관관계가 있고, 이는 체중증가가 클수록 치료반응이 더 우수하

Table 2. PANSS score, weight & BMI of weight gainers and non-weight gainers at admission & discharge

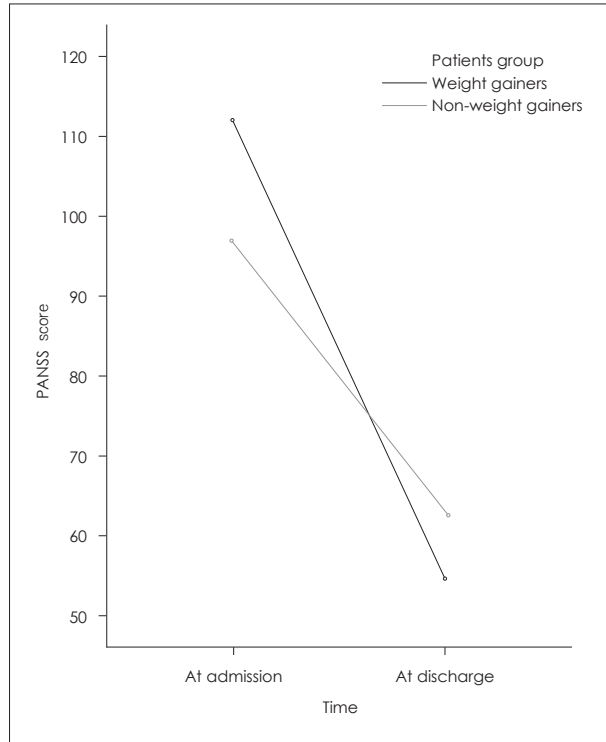
	PANSS at admission	PANSS at discharge	Weight at admission	Weight at discharge	BMI at admission	BMI at discharge	Index admission duration	PANSS at admission	P	CPZ-equivalent drug dose	P	Index admission duration	P
Weight gainers (n = 9)	113.33 ± 19.19	55.0 ± 10.76	53.42 ± 11.68	58.81 ± 11.22	19.46 ± 2.67	21.47 ± 2.54	49.22 ± 6.72	113.33 ± 19.19	0.99	165.09 ± 10.03	0.9	49.22 ± 6.72	0.02*
Non-weight gainers (n = 30)	96.27 ± 24.63	63.07 ± 18.33	65.13 ± 12.27	64.73 ± 11.83	23.67 ± 3.74	24.77 ± 7.83	42.17 ± 8.51	96.27 ± 24.63		165.66 ± 7.64		42.17 ± 8.51	

* : statistically significant result (p ≤ 0.05)

Table 3. Repeated ANOVA of PANSS score of weight gainers and non-weight gainers at admission & discharge

Source of variation	SS	Df	p
Time	27748.446	1	0.000
Time X group	1852.446	1	0.003
Error	6962.400	37	

SS : sum of square, MS : mean square

**Fig. 1.** Decrease of PANSS of weight gainers and non-weight gainers at admission & discharge.

다는 것으로 이는 기존의 연구결과들과 부합한다.¹¹⁻¹³⁾²⁰⁾²¹⁾

Clozapine과 olanzapine을 투약한 입원 환자들에게서 이중맹검, 무작위 배정, 전향적 연구를 통해 항정신병 약물의 효과를 PANSS로 측정하여 약물의 효과가 최대로 나타난 경우, 체중증가와 관련이 있다고 보고하였다.¹¹⁾

또한, 외래 환자를 대상으로 olanzapine과 haloperidol을 6주 동안 투약하였을 때 이중맹검, 무작위 배정, 전향적 연구를 통해 성별에 관계없이 급격한 체중증가가 일어난 군에서 치료 효과가 우수함을 보고하였다.¹²⁾

그리스인 정신분열병 입원환자를 대상으로 한 연구에서 olanzapine과 risperidone을 8주간 투여하고, PANSS로 항정신병 약물의 치료반응을 측정하였을 때도 체중증가와 PANSS의 감소 사이에서 유의한 상관관계를 보였다.¹³⁾

반면 체중증가와 항정신병 약물의 치료반응 사이의 연관성에 의미 있는 결과를 발견하지 못하였던 연구들도 제시되었다. Kalucy 등²²⁾은 증상 호전과 함께 일부 환자의 체중이 약간 증

가할 수는 있겠지만, 많은 환자에서 나타나는 과도한 체중증가는 증상 회복을 나타내는 지표일 수 없다고 주장하였다. Bustillo 등²³⁾은 10주와 1년간의 clozapine과 haloperidol군의 투약 관찰을 통해 체중증가와 증상호전 간에 큰 연관성이 없다고 보고하였다. 그러나 이 연구의 경우 clozapine 대상군이 19명에 불과하며, 모두 외래 환자이기 때문에 식이와 투약, 활동량에 대한 통제 여부가 불확실하다. 또한, flouxetine과 같이 체중에 영향을 줄 수 있는 약물 투약이 동반되었다는 점 역시 연구결과에 영향을 주었을 가능성이 있다.

Bai 등²⁴⁾은 여성에서 체중증가와 증상호전 간의 연관성이 발견되나, 남성에서는 그렇지 않다고 주장하였다. 이 연구는 측정도구가 Clinical Global Impression(이하 CGI)라는 점이 정신과적 증상을 정확히 평가하는 데 한계점으로 고려할 수 있다.

이와 같이 여러 선행 연구들이 환자들의 체중증가가 클수록 비정형 항정신병 약물에 대한 치료반응이 더 우수하다는 결과를 지지하고 있으나, 이들간의 연관성이 없다는 연구결과들도 보고되고 있기 때문에 현재까지도 체중증가와 비정형 항정신병 약물의 치료반응의 상관관계에 대한 일치된 결론이 존재한다고 단언키는 어려운 상황이다.

항정신병 약물의 치료반응에 따른 체중증가에 대한 기전은 아직 모두 밝혀지지 않은 상태이다.²⁵⁾ 비정형 항정신병 약물은 H₁수용체 및 5-HT₂, D₂수용체 등과 높은 친화도를 지니고 있고, 이를 통해 식욕의 조절에 관여하여 체중이 증가한다는 가설이 알려져 있다.²⁶⁾ 한편, 5-HT₂수용체가 차단되면 지방보다는 탄수화물의 산화를 증가시켜 식욕을 자극하고 지방축적을 유도한다.²⁷⁾ 5-HT_{2c}수용체를 knock-out시킨 쥐가 비만해진다는 점이나 5-HT_{2c}수용체 효현제인 fenfluramine이 비만 치료제로 쓰인다는 점이 이를 지지한다. 도파민은 식욕을 감소시키고 neuropeptide Y는 식욕을 자극하는데, 항정신병 약물은 도파민을 차단시키고 neuropeptide Y는 증가시키기 때문에 식욕이 증가한다는 가설도 제시되고 있다.²⁸⁾ 최근에는 도파민이나 세로토닌 등과 같은 모노아민보다 대사를 직접 조절하는 leptin이나 ghrelin과 같은 펩타이드 호르몬에 항정신병 약물이 작용한다는 가설이 제기되고 있다. Jin 등은 1999~2007년까지의 연구들을 분석한 결과, 비정형 항정신병 약물로 치료하였을 때 체중이 증가한 정신분열병 환자에서 ghrelin의 증가를 관찰하였고, 이를 중요한 지표로 제시하고 있다.²⁹⁾ 그러나 이는 장기 연구에서만 발견된다는 제한점이 있고, leptin이나 adiponectin에서는 아직 항정신병 약물과의 명확한 상관관계가 발견되지 않았다.

본 연구는 정신분열병의 진단으로 단일 병원에서 입원치료를 받은 환자들의 병상기록 검토를 통해 이루어진 후향적 연구이며, 실제적 임상 상황에서 임상의의 자율적인 판단에 의

해 치료가 이루어진 자연적인 연구이다. 자연적 연구는 실제 임상 상황을 보다 정확히 반영하여 임상가들이 치료 상황에 적용하는데 보다 유용한 측면이 있다고 하겠다.³⁰⁾ 자연적 연구는 통제된 연구에 비하여 임상적 실제에서 흔히 마주칠 수 있는 다양한 환자들이나 치료적 상황을 모두 포함하기 때문에 임상외에게 보다 유용한 정보를 제공하고, 향후 환자의 치료에 실질적인 도움을 줄 수 있는 장점이 있다.³¹⁾ 비정형 항정신병 약물을 비롯한 다른 약물의 종류 및 용량을 통제하지 않은 것도 이와 같은 맥락에서 해석해야 할 것이다. 특히, 비정형 항정신병 약물의 경우는 다양한 수용체 특성을 가지고 있음에도 불구하고 일반적으로는 그 치료 효과에는 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있어³²⁾ 어떤 비정형 항정신병 약물을 사용할 것인지의 개별 임상가의 경험과 판단에 의존한다.³³⁾

본 연구는 입원치료 환경을 통하여 환자들의 폭식이나 야식 등 불규칙적인 식사를 차단하고, 규칙적인 식사와 산책, 프로그램 등을 제공함으로써 연구대상군들에게 적절하고 동일한 영양과 활동량을 제공할 뿐 아니라, 규칙적인 투약을 가능하게 한다. 이는 궁극적으로 연구대상군의 식이량이나 활동량과 같은 체중증가의 변수를 통제하여 환자의 치료반응과 체중증가의 상관성에 대한 보다 정확한 정보를 얻을 수 있다.

본 연구에는 연구 방법론상의 몇가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 항정신병 약물에 대한 치료반응을 통제된 방법이 아닌 자연적, 실제 치료 환경에서 개방적으로 평가한 후향적 연구라는 점이다. 본 연구에서는 체중증가에 보다 큰 영향을 주는 것으로 알려진 olanzapine, clozapine과 같은 항정신병 약물과 체중증가에 상대적으로 적은 영향을 주는 것으로 알려진 ziprasidone, aripiprazole과 같은 여러 종류의 항정신병 약물을 처방하였다. 그러나 기존의 연구들은 엄격한 실험적 조건하에서 단기간 치료 후 결과를 조사하고, 환자 선택 및 제외 기준이 지나치게 엄밀하여 실제 임상 상황에서의 사용에 비하여 상당히 제한된 환자들을 대상으로 시행되어왔다. 이러한 제한점으로 인하여 이들 연구들에서의 치료적 효과와 실제 임상 상황에서의 효과는 차이를 보일 수 있다.³⁴⁾ 본 연구에서 여러 종류의 비정형 항정신병 약물을 사용하였고, 이들 약물마다 체중증가에 미치는 영향이 서로 다르다는 점이 제한점이 된다.³⁵⁾

둘째, 본 연구에 참여한 대상군의 수가 적다는 점이 제한점으로 볼 수 있다. 특히, 체중 비증가군(n = 30명)에 비해 체중증가군(n = 9명)의 수가 적는데, 향후 확대된 대상군과 두 군의 환자 수가 유사한 연구가 추가적으로 진행된다면, 본 연구결과에 대한 신뢰성도 높아질 것이다. 특히 본 연구는 3차 대학병원 한 곳에서만 수행된 연구이기 때문에 연구의 결과를 일반화하기에는 한계가 있어 향후 다양한 사회인구학적 분포를

가진 많은 수의 피험자들을 포함한 연구가 필요하다.

세 번째로 입원기간이 일정하게 통제되어 있지 않다는 점이다. 본 연구는 환자들의 입원기간을 4주 이상, 10주 이내로 정하여 연구에 포함시켰다. 비록 체중증가군과 비증가군의 평균입원기간은 크게 다르지 않지만, 비교적 단기간의 입원치료에서 서로 다른 입원기간은 항정신병 약물에 대한 반응 및 체중증가의 시점과 이들의 연관성을 파악하는데 있어서 제한점이 될 수 있다. 그러나 입원기간을 4주 이상으로 판단한 것은 Texas Implementation of Medication Algorithms(이하 TIMA) Schizophrenia Manual 등에서 환자가 치료 용량의 항정신병 약물을 투약하였을 때 치료반응 여부를 처음으로 판단하는 단계를 4주 후부터로 제시하였기 때문이다.³⁶⁾ 물론 위에서 언급하였듯이 미국당뇨협회(American Diabetes Association) 등이 항정신병 약물로 인한 체중증가를 파악하기 위해 체중 측정을 권고한 첫 시점이 4주 후이기도 하다.¹⁴⁾

여러 제한점에도 불구하고, 본 연구는 자연적 연구로서 실제 임상 상황을 보다 정확히 반영하여 연구를 진행하였기 때문에 임상적 상황에 쉽게 적용할 수 있는 장점이 있다. 또, 입원환자들을 대상으로 하여 규칙적인 투약 및 동일한 식이량, 활동량을 제공하여 체중에 영향을 줄 수 있는 생활 환경적 요소를 통제 한 것도 본 연구의 장점으로 볼 수 있다. 무엇보다도 본 연구는 한국인 정신분열증 환자에서 항정신병 약물의 치료반응과 체중증가의 관련 가능성에 대해 알아본 몇 안되는 선구적 연구임에 그 의의를 찾을 수 있다.

본 연구는 한국인 정신분열증 입원 환자군에서 항정신병 약물의 치료반응이 체중증가와와의 관련 가능성을 제시하고 있다. 따라서, 향후에는 이번 연구에서 보인 제한점들을 고려한 후속 연구로 본 연구의 결과를 확인하는 것이 필요하다.

중심 단어: 비정형적 항정신병 약물 · 체중증가 · 치료 반응 · 조현증.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22:1085-1096.
- 2) Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-465.
- 3) Rege S. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:369-381.
- 4) Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 10:55-62.
- 5) Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, In-

- fante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
- 6) Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:20-24.
 - 7) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
 - 8) Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-57.
 - 9) Theisen FM, Linden A, Geller F, Schäfer H, Martin M, Remschmidt H, et al. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 2001;35:339-345.
 - 10) Brixner DI, Said Q, Corey-Lisle PK, Tuomari AV, L'italien GJ, Stockdale W, et al. Naturalistic impact of second-generation antipsychotics on weight gain. *Ann Pharmacother* 2006;40:626-632.
 - 11) Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:244-251.
 - 12) Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhao Z, Kinon BJ. Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2005;5:3.
 - 13) Garyfallos G, Dimelis D, Kouniakos P, Sidiropoulos N, Karastergiou A, Lavrentiadis G, et al. Olanzapine versus risperidone: weight gain and elevation of serum triglyceride levels. *Eur Psychiatry* 2003;18:320-321.
 - 14) American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
 - 15) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
 - 16) Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-667.
 - 17) Müller MJ, Wetzel H, Eich FX, Rein W, Puech A, Benkert O; Amisulpride Study Group. Dose-related effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:554-560.
 - 18) Simpson GM, Josiassen RC, Stanilla JK, de Leon J, Nair C, Abraham G, et al. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1744-1750.
 - 19) Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:31-43.
 - 20) Jalenques I, Tauveron I, Albuissou E, Audy V. [Weight gain and clozapine]. *Encephale* 1996;22 Spec No 3:77-79.
 - 21) Wetterling T, Müsiggbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:316-321.
 - 22) Kalucy RS. Drug-induced weight gain. *Drugs* 1980;19:268-278.
 - 23) Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996;153:817-819.
 - 24) Bai YM, Lin CC, Chen JY, Lin CY. Weight gain among patients on clozapine. *Psychiatr Serv* 1999;50:704-705.
 - 25) Shrivastava A, Johnston ME. Weight-gain in psychiatric treatment: risks, implications, and strategies for prevention and management. *Mens Sana Monogr* 2010;8:53-68.
 - 26) Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001;24:59-73.
 - 27) Stanton JM. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophr Bull* 1995;21:463-472.
 - 28) Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
 - 29) Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res* 2008;100:70-85.
 - 30) Chengappa KN, Sheth S, Brar JS, Parepally H, Marcus S, Gopalani A, et al. Risperidone use at a state hospital: a clinical audit 2 years after the first wave of risperidone prescriptions. *J Clin Psychiatry* 1999;60:373-378.
 - 31) Jaffe AB, Levine J. Efficacy and effectiveness of first- and second-generation antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 17:3-6.
 - 32) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164:415-427.
 - 33) Taylor M, Shajahan P, Lawrie SM. Comparing the use and discontinuation of antipsychotics in clinical practice: an observational study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:240-245.
 - 34) Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:683-697.
 - 35) Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-363.
 - 36) Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, et al. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28:5-16.