

조현병 환자의 입원 치료시 약물처방 경향의 변화 : 일 대학병원에서 1996~2000년과 2006~2010년의 차이 비교

한양대학교 의료원 정신건강의학과,¹ CHA의과대학교 분당차병원 정신건강의학교실²

황인환¹ · 김대호¹ · 오대영²

Psychotropic Prescription Patterns for Inpatients with Schizophrenia : 10-Year Comparison in a University-Affiliated Hospital in South Korea

In-Hwan Hwang, MD,¹ Daeho Kim, MD,¹ Dae-Young Oh, MD²

¹Department of Psychiatry, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Bundang CHA Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Objectives Previous literature on the prescription change among patients with schizophrenia mainly focused on antipsychotics. This study investigated chronological change in the patterns of discharge medication among inpatients with schizophrenia at a psychiatric inpatient unit of a university-affiliated hospital.

Methods All admission records at a psychiatric unit of Hanyang University Guri Hospital with discharge diagnosis of schizophrenia during two different five-year time frames (1996–2000 and 2006–2010) were reviewed including the demographic and clinical data and discharge medications. The data were gathered from a total of 207 patients (95 in 1990s and 112 in 2000s).

Results The frequency in use of atypical antipsychotics ($p < 0.01$), antidepressants ($p < 0.05$), beta-blockers ($p < 0.01$), and benzodiazepine ($p < 0.01$) was significantly higher in 2000s. Anticholinergic drugs were less likely used in 2000s ($p < 0.01$). We did not find significant differences in the equivalent dose of antipsychotic drugs, the use of mood stabilizers and cholinergic drugs between two time frames.

Conclusions Increased proportion of atypical antipsychotics and decreased use of anti-parkinsonian drugs are in line with literature. Our results show that more diverse classes of psychotic medications are used for schizophrenia in recent years. It is likely that psychiatrists are becoming more conscious of negative symptoms, anxiety, and depression in the pharmacotherapy of schizophrenia as well as positive symptoms of the illness.

Key Words Schizophrenia · Medication · Prescription · Psychotropic drugs · Antipsychotics.

Received: February 24, 2014 / Revised: March 17, 2014 / Accepted: April 9, 2014

Address for correspondence: Daeho Kim, MD

Department of Psychiatry, Hanyang University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 471-701, Korea

Tel: +82-31-560-2274, Fax: +82-31-554-2599, E-mail: dkim9289@hanyang.ac.kr

서 론

조현병 치료에 항정신병 약물의 사용은 필수적이며, 조현병의 호전 혹은 악화와 밀접한 관련이 있다. 즉, 꾸준한 약물 복용은 조현병의 재발을 방지하기 때문에, 환자들의 약물 순응도는 조현병의 예후와 직결되고, 정신의학자들은 약물 순응도를 치료의 매우 중요한 요소로 간주해왔다.¹⁾²⁾

조현병 환자들에게서 약물 순응도가 떨어지고, 자의적으로

약물 복용을 중단하는 데는 병식의 부족과도 관련이 있지만 약물의 부작용과도 밀접한 관련이 있다.¹⁾ 때문에 환자들에게 꾸준한 약물 복용을 강조하기 위해선, 우선 처방하는 정신과 의사들이 적절한 항정신병 약물을 처방하고, 특히 약물의 부작용을 적극적으로 관리해 주어야 한다.³⁾

항정신 효과의 증대와 약물로 인한 부작용의 감소를 위한 방향으로 항정신병 약물이 개발되어 왔다. 1950년대에 전형 항정신병 약물이 개발되고, 이로 인한 추체외로부작용이 보고되

며 항정신병 약물의 부작용이 인식되기 시작하였고, 이러한 신경운동계통의 부작용을 줄이기 위해 1990년대에 들어 risperidone, olanzapine, quetiapine과 같은 비정형 항정신병 약물이 개발되었다. 비정형 항정신병 약물은 기존의 전형 항정신병 약물에 비해 치료 효과가 좋으면서, 추체외로부작용 등의 부작용은 줄어들어, 점차로 전형 항정신병 약물을 대체하게 되었다.⁴⁾

우리나라에서는 1995년 이후에 risperidone이 소개된 후, olanzapine, quetiapine 순으로 도입이 되었고, 이후로도 새로운 비정형 항정신병 약물이 지속적으로 도입되며, 약물 처방 경향의 변화도 나타났다. 이런 변화에 발맞추어 2006년에는 국내 실정을 반영하여 ‘한국형 정신분열병 약물치료 지침서 2006’이 개발되었다. 지침서에는 1차 선택약제로 risperidone, olanzapine과 같은 비정형항정신병 약물을 추천하였고, 우울증상이 있는 경우 우울장애와 마찬가지로 항우울제를 사용하며, 안전성과 효능의 이유로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)가 1차 선택약제로 추천되었다. 추체외로부작용에 대해서는 항콜린제와 같은 항파킨슨 약물이 추천되었으며, 좌불안석증에서는 베타차단제(beta-blockers)와 벤조디아제핀(benzodiazepine), 항콜린제(anticholinergic drugs)의 조심스러운 사용이 권유되었다. 또한 공격성이 두드러지는 경우를 제외하고는 기분 조절제의 병합은 효과적이라는 근거가 제한적이었다는 치료지침을 발표하였다.⁵⁾

그럼에도 실제 임상 상황에서 조현병 환자들의 약물 처방의 변화와 추세에 대한 문헌은 부족한 실정이다. 그리고 이전 연구들 대부분은 항정신병 약물 사용에 국한되어 연구가 진행되었다. 또한 임상상황에서 다종약물요법(polypharmacy)은 흔히 사용되고 있지만, 이에 대한 알고리즘이나 진료가이드라인 문헌은 부족하며, 처방의사의 개인적인 성향이 많이 반영되기도 한다.^{6,7)}

이 연구는 한 대학병원 정신건강의학과에 입원하여 조현병으로 최종 진단된 환자들의 퇴원처방을 조사하여 정신작용제(psychotropic agent)의 종류 및 용량을 시기별로 분석하였다. 이번 연구는 한 대학병원 단위이기는 하지만, 정신과 약물 처방 변화를 이해하고, 실제로 임상에서 처방되는 다양한 정신작용제의 내용이나 처방패턴을 이해하는 기초 자료로서의 의미가 있을 것으로 생각된다.

방 법

연구 대상 및 과정

이 연구는 1996~2000년, 2006~2010년 기간 중 한양대학교 구리병원 정신건강의학과에서 퇴원한 환자 중 국제질병분류

10판(International Classification of Diseases-10)의 진단기준에 따라 조현병으로 진단된 환자 244명을 조사대상으로 하여, 의무기록지 조사를 통해 퇴원약물로 처방된 정신작용제의 내용과 용량을 조사하였다. 1990년대의 37명은 의무기록이 소실되어 제외하였고, 총 207명 중 1990년대(1996~2000년)에 퇴원한 95명, 2000년대(2006~2010년)에 퇴원한 112명을 대상으로 하였다.

이상의 의무기록을 한 명의 정신과 전문의가 조사하여 사회인구학적 특성(성별, 연령, 결혼상태, 교육, 고용상태, 수입, 종교)과 임상적 변인(유병기간, 입원 횟수, 해당 입원의 재원일), 퇴원 시점에서 처방된 정신과 약물을 조사하였다. 이 연구는 해당병원의 연구윤리위원회의 사전 승인 후 진행되었다. 보다 자세한 소견은 같은 자료를 이용한 사전 연구에 나타나 있다.^{8,9)}

정신작용제

정신작용제는 퇴원시 처방된 전형 항정신병 약물, 비정형 항정신병 약물, 주사제형의 항정신병 약물, 항우울제, 기분조절제, 항콜린성 약물, 콜린성 약물, 베타차단제, 벤조디아제핀으로 분류하였다. 항정신병 약물은 개개 약물과 용량을 조사하였고, 용량은 chlorpromazine 등가용량으로 환산하였고,¹⁰⁻¹²⁾ 특히 처방된 항정신병 약물의 종류가 2가지 이상인 경우에는 각 약물의 등가용량을 더하여 처방용량을 비교하였다. 그 외 정신작용제는 해당 계통 약물의 유무로 평가하였다.

자료 분석

수집된 자료는 통계프로그램인 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) 18 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였고, 두 시점의 차이를 비교하기 위해 t 검정이나 카이제곱 검정(chi-squared test)을 실시하여 유의성을 검토하였다. 통계적 유의 수준은 양방향 $p < 0.05$ 로 하였으며, 항목별 값이 자유도(df)에 상응하는 기대 빈도에 미치지 못한 경우에는 통계적 유의성을 두지 않았다. 또한 Fisher's exact test는 셀 값이 5보다 작을 때 카이제곱 검정을 대신하여 사용하였다. 양 군의 차이, 즉 성별 등이 다른 변인의 차이에 영향을 주는지 알아보기 위해 로그회귀분석을 시행하였으며, 영향을 주지 않음을 확인하였다.

결 과

기본적 특징

환자의 기본적 특징은 Table 1에 나타나 있다. 전체 대상군의 사회인구학적 특성을 보면 전체 207명 중 남자 101명(48.8%), 여자 106명(51.2%)이고, 평균 나이는 33.1세[standard devia-

Table 1. Sociodemographic characteristics of patients with schizophrenia in the 1990s and 2000s (n = 207)

	1990s (n = 95)	2000s (n = 112)	χ^2	p
Sex			10.56	0.001
Male	58 (61.1)	43 (38.4)		
Female	37 (38.9)	69 (61.6)		
Marital status			1.22	0.75
Married	29 (32.6)	41 (36.6)		
Divorced	4 (4.5)	5 (4.5)		
Widowed	0	1 (0.9)		
Never married	56 (62.9)	65 (58.0)		
Education			3.03	0.39
Less than high school	23 (25.8)	18 (16.1)		
High school graduate	52 (58.4)	73 (65.2)		
University graduate	13 (14.6)	20 (17.9)		
Graduate school	1 (1.1)	1 (0.9)		
Employment			2.23	0.53
Unemployed	44 (50.6)	47 (42.0)		
Employed	15 (17.2)	28 (25.0)		
Student	9 (10.3)	13 (11.6)		
Housewife	19 (21.8)	24 (21.4)		
Monthly income*			2.91	0.41
Less than 2000	34 (39.5)	34 (30.6)		
2000-3999	36 (41.9)	60 (54.1)		
4000-5999	13 (15.1)	14 (12.6)		
More than 6000	3 (3.5)	3 (2.7)		
Religion			6.25	0.28
Christianity	22 (25.9)	45 (40.2)		
Catholicism	8 (9.4)	11 (9.8)		
Buddhism	7 (8.2)	9 (8.0)		
Others	3 (3.5)	2 (1.8)		
None	45 (52.9)	44 (39.3)		

Data are n (%). Statistical analysis used either chi-square or Fisher's exact test. * : household income in US dollars

tion(이하 SD) = 10.40이었다. 유병기간은 평균 66.4개월[95% confidence interval(이하 CI) = 31.6-34.4], 입원 횟수는 평균 1.6회(95% CI = 1.2-2.0), 재원 일수는 평균 56.5일(95% CI = 51.5-61.5)이었다.

1990년대와 2000년대 두 시대의 환자군을 비교했을 때 결혼상태, 교육 정도, 고용상태, 수입, 종교는 통계적 차이를 보이지 않았으나, 2000년대 환자군의 연령이 34.9세(SD = 11.0)였고, 1990년대가 평균 30.8세(SD = 9.2)로 2000년대 환자가 연령이 높았다($p = 0.01$). 그리고 2000년대 환자군에 처방된 정신작용제의 수는 3.0가지(SD = 1.3)였고, 1990년대가 2.5가지(SD = 1.0)로 2000년대 환자군에 처방된 약물수가 더 많았다($p = 0.004$). 그러나 입원기간 및 입원 횟수, 유병기간은 두 군 사이에 통계적 차이를 보이지 않았다(Table 2).

항정신병 약물

1990년대, 2000년대 두 시기에 조현병 진단으로 퇴원한 총 207명의 대상군은 모두 항정신병 약물을 처방 받고 있었다. 처

방되고 있는 항정신병 약물 중 전형 항정신병약물은 bromperidol, chlorpromazine, haloperidol, loxapine, perphenazine, pimozide가 있었고, 비전형 항정신병 약물로는 amisulpride, aripiprazole, olanzapine, paliperidone, quetiapine, sulpiride, risperidone, ziprasidone이 있었다.

1990년대 퇴원시 환자들의 항정신병 약물 처방은 risperidone(41.2%), chlorpromazine(18%), haloperidol(16.7%), olanzapine(7.9%) 순으로 많았고, 2000년대에는 risperidone(30.4%), quetiapine(17.7%), amisulpride(13.9%), olanzapine(10.1%) 순으로 많았다. 2000년대 퇴원 환자군의 항정신병 약물 처방 분포 중 haloperidol, chlorpromazine, loxapine과 pimozide는 1990년대 퇴원 환자군에 비하여 유의하게 적었으며, quetiapine, amisulpride, aripiprazole, paliperidone, ziprasidone, sulpiride은 2000년대에만 사용했었기 때문에 유의하게 많았다. 양 시대에 사용된 약 중 risperidone, olanzapine, clozapine 등의 비전형 약물은 유의한 차이가 없었다. 1990년대에만 사용되었던 thioridazine, perphenazine, bromperidol

Table 2. Clinical characteristics of patients with schizophrenia in the 1990s and 2000s (n = 207)

	1990s (n = 95)		2000s (n = 112)		Statistics	
	Mean	SD	Mean	SD	t	p
Age	30.8	9.2	34.9	11.0	-2.82	-0.005
Hospital days	56.8	35.8	56.3	37.4	0.09	0.93
No. of hospitalization	1.6	3.1	1.6	2.9	0.07	0.95
Duration of illness	57.3	80.4	74.0	83.9	-1.46	0.15
Psychotropics (no)	2.5	1.0	3.0	1.3	-2.95	0.004
CPZ equivalent	760.9	542.2	834.0	510.0	-0.99	0.32
	n (%)		n (%)		χ^2	p
No. of antipsychotics					6.64	0.04
1	70 (73.7)		64 (57.1)			
2	25 (26.3)		47 (42.0)			
3	0 (0)		1 (0.9)			
Antipsychotics					66.56	<0.001
Only typical	36 (37.9)		2 (1.8)			
Only atypical	39 (41.1)		104 (92.9)			
Both	20 (21.1)		6 (5.4)			
Antidepressant					6.34	0.012
Yes	1 (1.1)		10 (8.9)			
None	94 (98.9)		102 (91.2)			
Mood stabilizer					0.35	0.76
Yes	6 (6.3)		5 (4.5)			
None	89 (93.7)		107 (95.5)			
Beta blocker					8.13	0.006
Yes	15 (15.8)		37 (33.0)			
None	80 (84.2)		75 (97.0)			
Benzodiazepine					10.60	0.002
Yes	19 (20.0)		46 (41.1)			
None	76 (80.0)		66 (58.9)			
Anticholinergic					7.48	0.007
Yes	73 (76.8)		66 (58.9)			
None	22 (23.2)		46 (41.1)			
Cholinergic					0.06	1.000
Yes	4 (4.2)		4 (3.6)			
None	91 (95.8)		108 (96.4)			

Statistical analysis used either chi-square or Fisher's exact test. CPZ : chlorpromazine

은 통계적 유의성이 없었다.

항정신병 약물 처방 경향을 보면, 1990년대에는 전형 항정신병 약물만 사용한 경우가 37.9%인 것에 비해 2000년대에는 단지 1.8%만이 전형 항정신병 약물만을 사용하고 있었고, 98.3%는 비전형 항정신병 약물 단독 혹은 병용 처방이 이루어지고 있었다(Table 2). 또한 비전형 항정신병 약물은 2000년대에 들어 유의한 처방 증가를 보이고 있었으며(98.2% vs. 62.1%, chi-square test = 44.7, p < 0.01)(Table 3), chlorpromazine 등 가용량으로 계산한 항정신병 약물의 처방 용량은 두 시대에서 차이를 보이지 않았다(Table 2).

기타 정신작용제

항우울제(8.9% vs. 1.1%, chi-square test = 6.3, p < 0.05),

베타차단제(33.0% vs. 15.8%, chi-square test = 8.1, p < 0.01), 그리고 벤조디아아제핀(41.1% vs. 20.0%, chi-square test = 10.6, p < 0.01)의 사용 빈도는 1990년대에 비하여 2000년대에 유의한 증가를 보였다. 반면, 항콜린성 약물은 2000년대에 유의한 감소를 보였다(58.9% vs. 76.8%, chi-square test = 7.5, p < 0.01). 기분안정제, 콜린성 약물의 사용 빈도는 1990년대, 2000년대간 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 3).

두 시대 사이에 빈도의 유의미한 차이를 보인 항콜린성 약물, 베타차단제, 벤조디아아제핀, 항우울제와 비전형 항정신병 약물의 처방 유무와의 상관관계를 확인해 보았고, 베타차단제만이 상관성을 보였다(Table 4).

항정신병 약물별로 항콜린성 약물, 베타차단제, 벤조디아아제핀, 항우울제와의 상관관계의 결과는 Table 5에 나타나 있

Table 3. Frequency of psychotropic prescription in the discharge medication for schizophrenia in the 1990s and 2000s

	Total (n = 207)		χ^2	p
	1990s (n = 95)	2000s (n = 112)		
Atypical antipsychotics	59 (62.1)	110 (98.2)	66.56	<0.001
Antidepressant	1 (1.1)	10 (8.9)	6.34	0.012
Mood stabilizer	6 (6.3)	5 (4.5)	0.35	0.758
Benzodiazepine	19 (20.0)	46 (41.1)	10.60	0.002
Beta blocker	15 (15.8)	37 (33.0)	8.13	0.006
Anticholinergics	73 (76.8)	66 (58.9)	7.48	0.007
Cholinergics	4 (4.2)	4 (3.6)	0.06	1.000

Data are n (%). Statistical analysis used either chi-square or Fisher's exact test

Table 4. Use of psychotropic medications in atypical vs. typical antipsychotics

	Atypical antipsychotics (n = 169)	Typical antipsychotics (n = 38)	Statistics	
			χ^2	p
Anticholinergic			1.77	0.251
Yes	110 (65.1)	29 (76.3)		
None	59 (34.9)	9 (23.7)		
Beta blocker			5.27	0.023
Yes	48 (28.4)	4 (10.5)		
None	121 (71.6)	34 (89.5)		
Benzodiazepine			1.29	0.334
Yes	56 (33.1)	9 (23.7)		
None	113 (66.9)	29 (76.3)		
Antidepressant			2.61	0.222
Yes	11 (6.5)	0 (0.0)		
None	158 (93.5)	38 (100)		

Data are n (%). Statistical analysis used either chi-square or Fisher's exact test

다. 이 중 통계적으로 유의미한 결과를 보인 것은 risperidone 과 항콜린성 약물, haloperidol과 항콜린성 약물 및 베타차 단제, chlorpromazine과 항콜린성 약물 및 베타차단제, paliperidone 처방과 베타차단제 처방, quetiapine과 항콜린성 약물 및 베타차단제 처방이었다.

고찰

1996~2000년과 2006~2010년에 이르는 10년 사이에 변화된 정신작용제의 사용 경향을 살펴보면, 비정형 항정신병 약물 사용의 유의미한 증가를 보이고 있었으며, 이는 기존의 국내외의 여러 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 국내의 기존 연구 결과를 보면, 일 대학병원에서 비정형 항정신병 약물이 처방 되어 퇴원한 환자수를 비교한 연구에서, 1997년에는 57.6%, 2003~2004년에는 93.7%, 2009~2010년에는 98.7%로 점차 증가하는 것으로 나타났다. 또한 2가지 이상의 항정신병 약물이 사용된 경우도, 1997년 4.8%, 2003~2004년에는 9.0%, 2009~2010년에는 16.1%로 증가하였다.¹³⁾ 또 다른 연구에서는 2002년에 일 대학병원 정신건강의학과 외래 환자를 대상으로 항정신병 약물의 처방 경향을 분석하였고, 처방되고 있는

항정신병 약물 중 비정형 약물의 처방 비율이 88.1%로 높은 비중을 차지하는 등 여러 국내의 연구 결과는 본 연구의 결과와 비슷한 경향을 보였다.¹⁴⁻¹⁶⁾

또한 국외의 기존 연구 결과를 보면, 미국 샌디에이고 자치주에서 의료보장(Medicaid) 자료를 이용하여 1999년과 2004년 사이 15962명의 조현병 환자에게 처방된 항정신병 약물 사용을 비교한 결과, 1999년은 전형 항정신병 약물이 비율이 24.9%, 비정형 약물이 61.1%였던 것에 비해, 2004년에는 전형 항정신병 약물이 7.6%로 감소하였고, 비정형약물이 71.0%로 증가한 것을 보이고 있다.¹⁷⁾ 호주의 의료보험(Health Insurance Commission) 자료를 통해, 1995년과 2001년에 처방된 항정신병 약물을 비교한 연구도 있는데, 세계보건기구(World Health Organization)에서 정한 1000명당 하루에 처방 받는 약물의 용량을 표현한 defined daily dose(이하 DDD)라는 단위를 이용하여 비교한 결과, 1995년에는 비정형 항정신병 약물의 사용이 0.3 DDD였던 것에 반해, 2001년에는 3.8 DDD로 증가한 것을 확인하였다.¹⁸⁾ 또한 스페인 보건부 자료를 통하여 1985년부터 2000년까지 처방된 항정신병 약물의 처방 빈도를 조사한 결과, 비정형 항정신병 약물의 처방이 1985년에 1.5 DDD, 2000년에는 5.7 DDD로 증가하는 등¹⁹⁾ 국외의 여러 연구들

Table 5. Concurrent psychotropic prescription with individual vs. other antipsychotics in the patients with schizophrenia (n = 207)

	Risperidone	Haloperidol	Olanzapine	Chlorpromazine	Clozapine	Amisulpride	Aripiprazole	Paliperidone	Quetiapine	Ziprasidone
Anticholinergic	71 (74.7%) p = 0.023*	19 (86.4%) p = 0.031*	14 (56.0%) p = 0.150	23 (92.0%) p = 0.003*	5 (41.7%) p = 0.056	16 (72.7%) p = 0.371	5 (50.0%) p = 0.198	5 (62.5%) p = 0.522	11 (39.3%) p = 0.001†	5 (62.5%) p = 0.522
Beta blocker	24 (25.3%) p = 0.546	2 (9.1%) p = 0.050†	8 (32.0%) p = 0.268	3 (12.0%) p = 0.080	3 (25.0%) p = 0.647	7 (31.8%) p = 0.298	2 (20.0%) p = 0.520	5 (62.5%) p = 0.025*	12 (42.9%) p = 0.021*	4 (50.0%) p = 0.111
Benzodiazepine	34 (35.8%) p = 0.135	6 (27.3%) p = 0.431	8 (32.0%) p = 0.555	7 (28.0%) p = 0.445	2 (16.7%) p = 0.213	8 (36.4%) p = 0.379	4 (40.0%) p = 0.387	3 (37.5%) p = 0.485	11 (39.3%) p = 0.225	4 (50.0%) p = 0.216
Antidepressant	8 (8.4%) p = 0.063	0 (0.0%) p = 0.281	0 (0.0%) p = 0.234	0 (0.0%) p = 0.234	0 (0.0%) p = 0.510	2 (9.1%) p = 0.330	2 (20.0%) p = 0.092	0 (0.0%) p = 0.641	1 (3.6%) p = 0.547	1 (12.5%) p = 0.359

Beta blocker with haloperidol vs. other antipsychotics was significant at 0.0497. *, positive, † : negative correlation

에서와 마찬가지로 본 연구에서도 비정형 항정신병 약물 처방의 증가를 확인하였다.

본 연구에서는 비정형 항정신병 약물의 유의미한 처방 증가 외의 다양한 정신작용제의 처방 경향에 대해서도 살펴보았으며, 2000년대에 들어 항우울제, 베타차단제, 벤조다이아제핀 사용의 유의미한 증가와 항콜린성 약물의 유의미한 감소를 확인하였다. 이는 비정형 항정신병 약물의 임상적 효과와 낮은 빈도의 추체외로부작용과 같은 장점을 시사하며, 비정형 항정신병 약물을 1차 약물로 선택하는 최근의 알고리즘도 잘 반영하고 있는 것으로 보인다.¹⁵⁾ 그러나 일부 전형 약물, loxapine, chlorthio, bromperidol 등은 2000년대에는 생산되지 않았으며, 비정형 약물 중 risperidone과 olanzapine을 제외하고는 1990년대는 상용화되지 않았다는 점도 고려해야겠다. 또한, 2000년대에는 한 가지 종류의 항정신병 약물을 처방한 단독요법보다는 2가지 이상의 항정신병 약물을 처방한 복합요법이 더 증가하였다. 이는 필요이상으로 많은 약물 투여 가능성의 우려도 있으나, 본 연구에서는 chlorpromazine 등가용량으로 환산하여 계산한 총합은 시대별로 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

항우울제 처방도 2000년대에 증가하는 것으로 나타났는데 이는 조현병 환자의 우울증상 조절의 중요성이 대두된 맥락으로 이해할 수 있다. 조현병 환자들에게 우울장애의 동반율이 높고, 이러한 경우 우울감, 절망감과 관련한 부정적 평가로 인하여 삶의 질의 저하, 자살사고 및 자살시도의 증가와 같은 여러 부정적 영향을 미친다는 것이 알려져 있다.²⁰⁻²⁴⁾ 정신병 증상의 개선만을 목표로 항정신병 약물만 처방하는 것이 아니라, 항우울제 처방과 같은 복합약물요법의 경향성은 환자들의 여러 증상적 측면에 관심을 가지고 이에 대한 개입을 통해 주관적 고통을 줄이고, 사회적 기능과 삶의 질을 개선하려는 노력의 일환으로 볼 수 있겠다.

베타차단제와 벤조다이아제핀의 처방 증가도 관찰되었다. 베타차단제는 항정신병 약물의 부작용인 좌불안석증, 진전, 불안(특히 사회 불안이나 수행 불안)에 주로 사용되는 약물이며, 벤조다이아제핀은 추체외로부작용, 불안, 불면에 주로 사용되고 있는 약물이다.⁵⁾ 조현병의 치료에서 베타차단제가 주로 추체외로부작용의 일종인 좌불안석증에 주로 쓰이는 현실을 고려할 때, 이는 예상외의 경향이다. 왜냐하면 추체외로부작용은 전형 항정신병 약물에 비해 비정형 항정신병 약물에서 덜 나타난다고 알려져 있기 때문이다.²⁵⁾ 이 연구는 사용된 약물의 이어나 추체외로부작용 여부를 조사하지 않았기 때문에 정확한 이유는 알 수는 없지만, 다음과 같은 추론은 가능하다. Table 5의 각 항정신병 약물과 베타차단제의 상관을 보면, paliperidone과 quetiapine 사용과 정적, haloperidol과 부정

관계였다. Paliperidone에 비해 quetiapine은 좌불안석증의 빈도가 낮은 것으로 알려졌으나 좌불안석증의 경우 불면이나 불안이 동반하기 때문에 이를 조절하기 위한 결과로도 추론할 수 있겠다. Haloperidol의 경우 전형 약물이기 때문에 오히려 베타차단제의 사용이 적은 것은 반대의 결과이나, 약물 용량, 동시 투여 약물들을 고려해야 하기 때문에 현재의 자료로는 원인을 추정하기 어렵다. 베타차단제는 좌불안석증 외에 진전이나 불안 조절을 목적으로 사용될 가능성도 있다.

벤조다이아제핀 처방 증가는 우선 clozapine과 olanzapine을 제외한 비정형 약물의 진정효과가 적은 것과 관련 있는 것으로 보인다. 특히 이 연구의 대상이 된 급성기 입원 환자의 경우 정신병 증상으로 인한 흥분, 불면, 초조, 불안에 대한 진정이 필요했을 것이며 이에 대한 추가로 처방되었을 가능성이 있다. 또한 조현병의 불안 증상에 대한 적극적 대처로 볼 수 있다. 과거에는 조현병 환자의 불안은 양성증상에 가려지거나, 항정신병 부작용과 연관지어 생각되며 저평가되어 왔고, 평가를 위한 척도도 부족한 실정이다.²⁶⁾ 하지만 조현병 환자의 불안은 정신운동 초조를 유발하여 환자들의 삶의 질을 저하시킨다고 알려졌기 때문에,²⁷⁾ 양성증상의 조절뿐만 아니라 불안, 초조, 불면 등에 고려가 처방 경향에 나타난 것으로 보인다.

2000년대에 들어 항콜린성 약물 사용은 감소한 것으로 나타나고 있다. 항콜린성 약물은 급성 근육긴장이상증, 파킨슨 증후군과 같은 추체외로부작용의 예방 및 치료에 사용되는 대표적인 약물이다.²⁸⁾ 반면 항콜린성 약물의 사용은 인지기능 저하²⁹⁾와 지연발생운동이상증을 악화시킬 수 있다는 보고³⁰⁾가 있어, 장기적인 처방에 대해서는 논란의 여지가 있다. 따라서 본 연구의 결과는 비정형 항정신병 약물의 추체외로부작용 감소와 같은 장점을 반영한다고 볼 수 있다.

1990년대와 2000년대를 비교하였을 때 기분안정제와 콜린성 약물의 처방은 비슷한 경향을 보였다. 조현병 환자들에게서 충동성, 기분 불안정, 특히 공격성이 있는 경우에 기분안정제를 처방하는 것이 효과적이라는 의견이 있지만, 현재까지 축적된 근거로 볼 때 기분 조절제의 병합이 효과적이라는 근거는 제한적이다. 조현병 환자들에게서 보이는 충동성, 공격성은 주로 양성증상과 관련되어 있는 경우가 많아, 이런 경우 항정신병 약물의 증량이 이루어지는 경우가 많을 것으로 생각되며, 기분안정제 처방의 제한된 효과로 인해 두 시대에서 처방 경향의 변화는 보이지 않고 있다. 콜린성 약물은 항정신병 약물의 항콜린성 부작용에 대해 사용되고 있으며, 항콜린성 부작용은 전형 항정신병 약물, 비정형 항정신병 약물의 차이로 나타나기 보다는 각 약물의 무스카린성(muscarinic) 수용체의 친화성 정도에 따라 나타나는 부작용이다. 2000년대에 들어 비정형 항정신병 약물의 사용 증가와 항콜린성 부작용과는 큰

연관이 없으며, 이는 콜린성 약물의 큰 변화 없는 처방 경향으로 나타나고 있다.

새로운 항정신병 약물에 기대하는 것은, 항정신병 효과의 증가와 부작용의 감소이고, 이로 인해 약물의 종류와 용량을 최소화하여 환자의 순응도 증가일 것이다. 조현병에 대한 이해가 증가하고 새로운 항정신병 약물 개발이 이루어졌음에도, 환자에게 처방되는 약물의 종류가 증가한 것은 조현병의 다양한 증상군(불안, 우울 등), 또한 환자의 삶의 질, 정신사회적 기능 회복과 사회 복귀, 사회적 비용 저하와 같은 다 측면적 개입과 고려를 반영한 것으로 판단된다.³¹⁾ 그렇다고 새로운 항정신병 약물에 이점만 있는 것은 아니다. 대표적으로 여러 비정형 항정신병 약물은 비만, 대사증후군, 심혈관계 질환과 관련이 있으며, 필요한 경우 이와 관련된 모니터링이 권장되며, 경우에 따라 내과적 처치의 추가, 항정신병 약물의 변경 등이 가능하다.³²⁾

이 연구의 제한점은 일 대학병원 입원 환자를 대상으로 그 대표성의 문제다. 외래 기반이나 정신병원, 의원의 환자군에 비해 유병기간이 적은 급성기의 환자 또한 양성증상이 심한 환자군이 과도표현될 가능성이 있다. 이는 처방되는 약물 수의 증가로 나타날 수 있을 것이다. 또한 최근 연구나 처방 가이드라인에 접근이 용이하며, 비교적 보험 삭감과 약제비용에 대한 예민성이 적은 대학병원의 처방패턴은 의원이나 정신병원과 다를 수 있다. 또한 차트 리뷰를 통한 정보수집으로 인해 처방된 약물의 종류와 용량을 통해 환자들의 증상, 부작용의 유무 등을 유추하였다는 제한점이 있다. 그리고 처방하는 의사의 성향이 약물 처방 경향에 영향을 미칠 수 있는데, 1990년대에서 2000년대로 오며 2명의 의사가 바뀐 점도 제한점이라 할 수 있겠다. 마지막으로 이 연구는 퇴원시점의 횡적인 조사로 입원이나 외래 치료 중의 약물 종류나 용량 변화, 특히 약물 변경에 대한 점은 고려하지 못하였고 향후 이런 경향에 대한 연구가 필요하다. 그리고 치료 반응과 부작용을 같이 조사하여 보다 효과와 부작용 측면을 처방 패턴에 대입하여 분석하는 연구도 필요할 것이며, 약물경제적 측면의 변화, 타 대학병원과의 비교를 보는 연구도 필요하겠다.

이러한 제한점에도 불구하고, 이 연구를 통해 최근 수년간 조현병 환자에게 더욱 다양한 종류의 정신과 약물이 사용되었음을 확인하였다. 또한, 항정신병 약물뿐만 아니라, 다양한 정신작용제의 처방 경향을 분석하여 환자들의 정신병적 증상뿐만 아니라 약물 부작용, 우울, 불안 등을 조절하여 삶의 질을 개선하고자 하는 최근의 경향을 살펴본 점에서 의의가 있다고 생각한다.

중심 단어: 조현병·약물·처방·정신작용제·항정신병 약물.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **Turner MS, Stewart DW.** Review of the evidence for the long-term efficacy of atypical antipsychotic agents in the treatment of patients with schizophrenia and related psychoses. *J Psychopharmacol* 2006; 20(6 Suppl):20-37.
- 2) **Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E.** A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012;12:20.
- 3) **Goff DC, Hill M, Freudenreich O.** Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl 2:20-26.
- 4) **Friedman JH.** Atypical antipsychotics in the EPS-vulnerable patient. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 1:39-51.
- 5) **Kwon JS, Ahn YM, Kim JH.** Korean Medication Guideline for Schizophrenia 2006. Seoul: Korean Medication Algorithm Task Force for Schizophrenia;2006.
- 6) **Roh D, Chang JG, Kim CH, Cho HS, An SK, Jung YC.** Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a 5-year comparison. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:52-60.
- 7) **Best-Shaw L, Gudbrandsen M, Nagar J, Rose D, David AS, Patel MX.** Psychiatrists' Perspectives on Antipsychotic Dose and the Role of Plasma Concentration Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* (in press).
- 8) **Jung HJ, Kim D, Oh HY, Park YC.** Patterns of delusions and hallucinations in schizophrenia: comparison between the 1990s and the 2000s. *Korean J Biol Psychiatry* 2013;20:80-85.
- 9) **Oh HY, Kim D, Park YC.** Nature of Persecutors and Their Behaviors in the Delusions of Schizophrenia: Changes between the 1990s and the 2000s. *Psychiatry Investig* 2012;9:319-324.
- 10) **Woods SW.** Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-667.
- 11) **Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT.** Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol* 2003;23: 657-659.
- 12) **Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC.** Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 2010;67:255-262.
- 13) **Shim IH, Woo YS, Jun TY, Kim KS, Bahk WM.** Changes in antipsychotic drug usage in the psychiatric inpatients at a university hospital between 1997, 2003-2004 and 2009-2010. *Korean J Psychopharmacol* 2012;23:57-64.
- 14) **Kwon JS, Kim ET, Ha TH, Roh KS, Choi JS, Kim YS.** Drug prescribing patterns of outpatients with schizophrenia in a university hospital. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:683-690.
- 15) **Choi HJ, Jung SH, Kang MH, Lee JS, Bae JN, Kim CE.** Antipsychotics prescribing patterns of patients with schizophrenia admitted to Korean general hospital psychiatric unit: 2001 to 2008. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011;9:17-22.
- 16) **Sim K, Lee NB, Chua HC, Mahendran R, Fujii S, Yang SY, et al.** Newer antidepressant drug use in East Asian psychiatric treatment settings: REAP (Research on East Asia Psychotropic Prescriptions) Study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:431-437.
- 17) **Gilmer TP, Dolder CR, Folsom DP, Mastin W, Jeste DV.** Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004. *Psychiatr Serv* 2007; 58:1007-1010.
- 18) **Mond J, Morice R, Owen C, Korten A.** Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:55-61.
- 19) **Santamaria B, Pérez M, Montero D, Madurga M, de Abajo FJ.** Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *Eur Psychiatry* 2002;17:471-476.
- 20) **Micallef J, Fakra E, Blin O.** [Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression]. *Encephale* 2006;32(2 Pt 1):263-269.
- 21) **Acosta FJ, Aguilar EJ, Cejas MR, Gracia R.** Beliefs about illness and their relationship with hopelessness, depression, insight and suicide attempts in schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2013;25:49-54.
- 22) **Kao YC, Liu YP.** Suicidal behavior and insight into illness among patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Q* 2011;82: 207-220.
- 23) **Jovanović N, Podlesek A, Medved V, Grubišič J, Mihaljević-Pešić A, Goran T, et al.** Association between psychopathology and suicidal behavior in schizophrenia. A cross-sectional study of 509 participants. *Crisis* 2013;34:374-381.
- 24) **Górna K, Jaracz K, Wrzyszczyńska L, Rybakowski F.** Quality of life and depression in schizophrenic patients. *Adv Med Sci* 2007;52 Suppl 1:108-111.
- 25) **Weiden PJ.** EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract* 2007;13:13-24.
- 26) **Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, Llorca PM, Léo H, Baylé FJ.** [Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the literature]. *Encephale* 2006;32(6 Pt 1):1003-1010.
- 27) **Baylé FJ, Blanc O, De Chazeron I, Lesturgeon J, Lançon C, Caci H, et al.** [Pharmacological management of anxiety in patients suffering from schizophrenia]. *Encephale* 2011;37 Suppl 1:S83-S89.
- 28) **Rashkis HA, Smarr ER.** Protection against reserpine-induced Parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1957;113:1116.
- 29) **Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M.** Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* 2009;30:87-92.
- 30) **Straker M.** Clinical factors in tardive-dyskinesia. *Psychiatr J Univ Ott* 1980;5:28-33.
- 31) **Rahiminejad F, Akhondzadeh S.** Pharmacotherapy of schizophrenia: polypharmacy approaches. *Acta Med Iran* 2010;48:203-208.
- 32) **Pramyothin P, Khaodhilar L.** Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:460-466.