

5년 동안 추적한 만성 조현병 환자에서 대사증후군의 예측인자

국립나주병원 정신건강의학과,¹ 계요의료재단 계요병원²
조재길¹ · 윤보현¹ · 전봉희¹ · 박수희¹ · 송제현¹ · 정하란¹ · 홍계현²

Predictors of Metabolic Syndrome in Chronic Schizophrenic Patients Followed for 5 Years(2011-2016)

Jae-Gil Joe, M.D.,¹ Bo-Hyun Yoon, M.D., Ph.D.,¹ Bong-Hee Jeon, M.D.,¹ Su-Hee Park, M.D.,¹ Je-Heon Song, M.D.,¹ Ha-Ran Jeong, M.D.,¹ Kye Hyun Hong, M.D.²

¹Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea
²Department of Psychiatry, Keyo Medical Center, Uiwang, Korea

ABSTRACT

Objectives : To investigate changes in, and predictors of, metabolic syndrome(MetS) status over a 5-year period in chronic schizophrenic patients and to identify factors associated with the prevention of or recovery from MetS.

Methods : In total, 107 patients, all of whom provided written informed consent, were followed from 2011 to 2016 at Naju National Hospital for this study. MetS was defined according to the revised National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III guidelines.

Results : During follow-up period, 22(20.5%) patients were newly diagnosed to MetS, 14(13.1%) were disappeared, 77(66.4%) were not changed[MetS : 34(31.8%), No MetS 37(34.6%)]. Common significant factors in the two changed groups were triglyceride and waist circumference, not dose and type of antipsychotic medication. Multiple logistic regression analysis revealed that female gender(odds ratio[OR]=2.846, 95% confidence interval[CI] : 1.020-7.942), attending two or more outpatient visits per month(OR=3.155, 95% CI : 1.188-8.379) and taking antidepressant medication(OR=3.991, 95% CI : 1.048-15.205) were significantly associated with MetS after controlling for other confounding variables. Type and dose of antipsychotic medication were not significantly associated with MetS.

Conclusions : Triglyceride and waist circumference were important manageable indicator of MetS. Adoption of a healthy lifestyle is more important than adjusting the dose or type of antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia patients with MetS.

KEY WORDS : Chronic schizophrenia · Metabolic syndrome · Predictors · Antipsychotics.

서론

조현병 환자들은 일반인에 비해 사망이 많고 기대여명이 낮으며 사망률의 60%이상이 신체적 질환 때문이라고 알려져 있다.^{1,2)} 그중에서도 순환기계 합병증이 조현병 환자의

주요 사망원인 중 하나이며,³⁾ 이는 조현병 환자에서의 대사증후군(metabolic syndrome)의 높은 유병률과 관련 있다.⁴⁾ 대사증후군이란 순환기계 질환의 위험인자들인 복부비만, 고혈압, 이상지질혈증, 당대사 이상 등이 개인에게 함께 공존해서 나타나는 경우를 일컫는다.⁵⁾ 대사증후군의 정의

Received: October 25, 2016 / Revised: November 10, 2016 / Accepted: November 15, 2016

Corresponding author: Bo-Hyun Yoon, Department of Psychiatry, Naju National Hospital, 1328-31 Senam-ro, Sanpo-myeon, Naju 58213, Korea

Tel : 061) 330-4101 · Fax : 061) 330-5150 · E-mail : yoonbh@chollian.net

에 대해서는 아직 통일되지 않아 여러 기준이 있으며 그중에서도 revised National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III(NCEP-ATP III)가 흔히 사용된다.⁶⁾

조현병 환자에서 대사증후군의 유병률은 인종과 기준에 따라 다르지만, 메타분석에서는 평균 유병률이 32%라고 보고하였다.⁷⁾ 조현병 환자를 대상으로 국내에서 시행된 대사증후군 유병률 연구에서는 일반인에 비해 2~3배 높은 43.0~54.7%로 보고되었다.⁸⁻¹⁰⁾

조현병 환자에서 대사증후군의 유병률이 높게 나타나는 이유로는 조현병으로 인한 불규칙적인 생활습관,¹¹⁾ 낮은 신체 활동,¹²⁾ 음성증상¹³⁾ 때문이라고 알려져 있으며, 조현병 치료제로 처방되는 항정신병약물 또한 체중증가를 일으키고 당뇨와 이상지질혈증의 발생 위험을 증가시켜서 대사증후군의 유병률을 높인다는 보고도 있다.¹⁴⁾ 항정신병약물의 종류에 따라서도 체중증가의 위험도가 다른데 Clozapine과 Olanzapine이 체중증가를 가장 많이 일으키는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

2004년 미국의 Food and Drug Administration(FDA)에서는 항정신병약물을 사용 후 발생할 수 있는 당뇨에 대해 경고하였다.¹⁶⁾ 이후 American Diabetes Association(ADA)와 American Psychiatric Association(APA)에서는 조현병 환자에서의 대사증후군의 관리를 위해, 약물 복용 전, 4주, 8주, 12주 후, 이후로는 분기별, 그 뒤로는 매년, 마지막으로 5년에 한번 씩 대사증후군의 위험인자인 개인력, 가족력, 체중, 복부둘레, 고혈압, 당뇨, 고지혈증에 대해서 지속적으로 관찰하고 관리해줘야 한다고 권고하였다.¹⁷⁾ 일부 학자들은 조현병 환자에서 대사증후군의 유병률이 높은 이유로 항정신병약물이 중요하다고 여겨 조현병 환자에서 체중증가가 적은 약물로의 교체를 권고하기도 하였다.¹⁸⁾

하지만 이러한 노력에도 불구하고, 조현병 환자들에 대한 실질적인 관심이 적고, 권고에 대한 학자들의 의견이 상이하며 통합된 지침이 없어 실제 임상 현장에서는 이에 대한 관리가 어려운 실정이다.¹⁹⁾

조현병은 치료에 잘 반응하지 않고 재발도 잦으며 만성화되는 질환이나,²⁰⁾ 만성화된 조현병 환자를 대상으로 한 연구들은 많지 않아 임상에서 적용하기 어려운 실정이었다.²¹⁾ 국립나주병원에서는 오랜 유병기간을 지닌 만성 조현병 환자에서의 대사증후군의 특징을 확인하고자 2012년도에 평균 유병기간이 18년인 조현병 환자를 대상으로 대사증후군의 유병률 연구를 진행한 바가 있었다.¹⁰⁾ 이번 연구는 후속연구로서 연구에 참여한 환자들 대상으로 5년이 지난 시점에서 장기적인 변화를 관찰하고 대사증후군의 발병과 관련되어 있는 인자를 살펴보고자 한다.

1. 대 상

본 연구는 2011년 11월부터 2012년 1월 사이에 국립나주병원에서 시행하였던 '만성 조현병 입원 환자에서 대사증후군의 유병률 연구'에 참여한 213명의 환자들 중 2016년 3월 1일부터 9월 31일까지 조사당시에 병원에 입원치료를 받고 있어서 추적조사가 가능한 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 국립나주병원 임상윤리위원회의 승인을 얻었으며(승인번호 : NNH-EC-2016-15), 연구에 참여한 피험자들은 연구에 대한 설명을 듣고 동의서에 서명 한 후에 참여하였다. 피험자에 대한 인구학적 정보와 임상력은 환자와의 면담 및 의무 기록지를 참조하였으며, 필요한 경우에는 담당 의사 및 가족으로부터의 정보를 참고하였다. 이전에 시행하였던 신체계측 및 혈액학적 검사 자료는 환자의 동의를 받아 이용하였다. 연구에 참여하였던 213명 중 107명이 본 연구에 동의를 하여 참여하였다.

2. 신체계측 및 혈액학적 검사

모든 피험자들을 대상으로 체중, 복부둘레, 체질량지수(body mass index : 이하 BMI, kg/m²), 그리고 혈압을 측정하였다. 체중은 가장 가벼운 환의를 착용한 상태로 측정하였으며, 모든 환자에게 동일한 전자저울을 사용하였다. 허리둘레는 세계보건기구 기준에 따라 늑골 하단과 골반 장골 능 사이의 중간 부위에서 0.1cm까지 측정하였다. 혈압은 누운 상태에서 5분 이상 안정한 뒤에 측정하였다. 모든 혈액검사는 오전 6시에서 6시 30분 사이에 공복 시에 시행하였으며, 공복 혈당(fasting blood glucose), 콜레스테롤(total cholesterol), 중성 지방(triglyceride), 고밀도지단백-콜레스테롤(HDL-cholesterol)을 측정하였다.

3. 대사증후군의 정의

대사증후군의 진단은 revised NCEP-ATP III를 사용하였다.⁶⁾ 다음 5가지 항목 중 3가지 이상의 기준을 만족할 때 대사증후군을 진단한다.

- 1) 복부비만 : 아시아인의 복부둘레 기준인 남성 ≥90cm, 여성 ≥80cm
- 2) 고중성지방혈증 : 중성지방 ≥150mg/dL 또는 치료 중
- 3) 저고밀도지단백-콜레스테롤혈증 : 남성 <40mg/dL, 여성 <50mg/dL 혹은 치료 중
- 4) 고혈압 : 수축기 혹은 이완기 혈압 ≥130/85 mgHg 또는 치료 중
- 5) 공복 고혈당 : 공복 혈당 ≥100mg/dL 또는 치료 중

4. 약물의 용량 및 구분

연구 대상자들이 여러 가지 약물을 복용하여 이에 대한 기준을 마련하기 위해 세계보건기구에서 정의한 Defined daily dose(DDD)를 이용하였다.²²⁾ DDD 항목에 없었던 Blonanserin, Nemonapride의 경우 Risperidone의 등가용량으로 환산한 후에 DDD 값을 구하였다.²³⁾ 약물 별로 체중증가 정도가 다른 것을 구별하기 위해 Stahl등이 제시한 기준을 사용하여 위험도를 상, 중, 하로 나눴다.²⁴⁾ 기준에 없는 약물들은 하 그룹에 포함시켰으며 서로 다른 그룹에 속하는 약제를 함께 사용하고 있는 경우에는 위험도가 높은 그룹에 포함시켰다. 본 연구에서 '상'에 해당하는 약물은 Clozapine, Olanzapine이었으며, Paliperidone, Quetiapine, Risperidone이 '중'에 해당하였고, Amisulpride, Aripiprazole, Blonanserin, Haloperidol, Ziprasidone, Zotepine이 '하'에 해당하였다.²⁴⁾

5. 자료의 분석

자료의 일반적인 특성은 기술통계를 이용하여 기술하였다. 5년 동안 대사증후군의 변화에 대한 비교는 자료의 특성에 따라 Paired t-test나 Wilcoxon signed-ranks test를 사용하였다. 대사증후군의 유무에 따른 비교는 자료의 특성에 따라 Chi-square test 혹은 Independent t-test를 사용하였다. 대사증후군 유무를 종속변수로 하고 성과 연령을 보정한 단변량 회귀분석에서 유의하게 나온 변수를 중심으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 모든 통계분석은 SPSS 22.0을 이용하였고 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. 조사대상자의 특성

본 연구에 참여한 107명을 대상으로 평균 연령은 50.3 ± 8.58 세였고 58(54.2%)명이 남성이었으며 평균 유병 기간은 25.08 ± 7.92 년이었다. 처방한 항정신병약물의 평균 용량은 3.25 ± 2.10 DDD였고 평균 개수는 2.12 ± 0.84 개였으며, 체중증가 위험도가 높은 항정신병약물 사용한 환자는 46명(43.0%)이었다. 항정신병약물에 추가로 기분 조절제를 사용한 환자는 31명(29.0%), 항불안제를 사용한 환자는 44명(41.0%), 항우울제를 사용한 환자는 23명(21.5%)이었다(Table 1).

2. 조사대상자의 5년간의 변화 비교

Revised NCEP-ATP III 기준에 따라 2011년 유병률은 44.9%(48명)였고, 2016년 대사증후군 유병률은 52.3%(56명)로 5년 동안의 대사증후군의 유병률 변화는 통계적으로

유의한 차이를 보이지 않았다.

대사증후군의 인자들에서 기준에 충족되는 수를 비교하였을 때, 공복 혈당은 2011년에 비해 감소하였으며($p < 0.001$) 고밀도지단백-콜레스테롤($p = 0.010$), 수축기혈압($p < 0.001$), 이완기혈압($p < 0.001$)은 2011년에 비해 유의하게 증가하였다. 2011년과 2016년 대사증후군 인자들의 평균을 비교하였을 때, 2016년에서 공복 혈당($p < 0.001$), 고밀도지단백-콜레스테롤($p < 0.001$), 복부둘레($p = 0.026$), 수축기혈압($p = 0.005$)이 통계적으로 유의하게 높았다. 2016년 항정신병약물 용량의 평균은 3.25 ± 2.10 DDD이었고 2011년 2.20 ± 1.27 DDD에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.001$) 내과적 질환(고혈압, 당뇨, 이상지질혈증)에 진단된 환자 수는 2011년 17(15.9%)명에서 2016년 33(30.8%)명으로 증가하였고 이는 통계적으로 유의하였다(Table 2).

3. 대사증후군의 유무에 따른 비교

2011년에 대사증후군이 없었던 59명(55.1%)과 대사증후군이 있었던 48명(44.9%)을 나눠서 비교하였다. 2011년에 대사증후군이 없었던 59명 중에서 22명(37.3%)이 5년 후에 새롭게 대사증후군에 진단되었다. 2011년에 대사증후군이 있었던 48명 중에서 14명(29.2%)이 5년 후에 대사증후군에서 회복되었다. 2011년에 대사증후군이 없었던 59명을 대상으로 2016년에 대사증후군이 있는 22명(37.3%)과 없는 37명(62.7%)으로 나눠서 비교하였을 때, 공복 혈당($p = 0.009$), 총콜레스테롤($p = 0.032$), 중성지방($p < 0.001$), 고밀도지단백-콜레스테롤($p < 0.001$), 복부둘레($p < 0.001$), 수축기혈압($p = 0.029$), 이완기혈압($p < 0.001$), 체질량지수($p < 0.001$)에

Table 1. Demographic and clinical characteristics in patients with schizophrenia

Variables	N=107
Age, mean(SD)	50.3(8.58)
Male, n(%)	58(54.2)
Duration of illness, mean(SD)	25.08(7.92)
≤ 20 years, n(%)	34(32.4)
21–30 years, n(%)	47(44.8)
> 30 years, n(%)	24(22.9)
Number of admission, mean(SD)	14.50(5.61)
Antipsychotics	
Number of type, mean(SD)	2.12(0.84)
Sum of DDD, mean(SD)	3.25(2.10)
Weight gain risk	
Low, n(%)	16(15)
Moderate, n(%)	45(42.1)
High, n(%)	46(43)
With mood stabilizer, n(%)	31(29)
With anxiolytics, n(%)	44(41.1)
With antidepressant, n(%)	23(21.5)

DDD : defined daily dose

Table 2. Changes from 2011 year to 2016 year in patients with schizophrenia

	2011 year	2016 year	Statistics
Metabolic syndrome*	48(44.9)	56(52.3)	0.121
Subcomponent*			
Fasting blood glucose	45(42.1)	21(19.6)	<0.001 [†]
Triglyceride	53(49.5)	48(44.9)	0.256
HDL-cholesterol	50(46.7)	66(61.7)	0.010 [‡]
Waist circumflex	76(71.0)	76(71.0)	0.593
Systolic blood pressure	7(6.5)	33(30.8)	<0.001 [‡]
Diastolic blood pressure	15(14.0)	44(41.1)	<0.001 [‡]
BMI ≥ 25kg/m ²	59(55.1)	56(52.3)	0.711
Mean values of subcomponents of metabolic syndrome [†]			
Fasting blood glucose	97.9 ± 16.1	121.5 ± 14.1	<0.001 [‡]
Total cholesterol	169.7 ± 44.6	172.6 ± 36.2	0.472
Triglyceride	164.0 ± 93.9	157.9 ± 121.2	0.526
HDL-cholesterol	47.6 ± 14.1	41.9 ± 13.0	<0.001 [‡]
Waist circumflex	91.2 ± 10.1	93.4 ± 11.4	0.026 [‡]
Systolic blood pressure	108.7 ± 13.6	121.5 ± 14.1	0.005 [‡]
Diastolic blood pressure	74.3 ± 10.5	82.2 ± 11.5	0.124
BMI	25.8 ± 4.8	25.7 ± 4.9	0.792
Medication [†]			
Total DDD of antipsychotics	2.20 ± 1.27	3.25 ± 2.10	<0.001 [‡]
Total DDD of mood stabilizer	0.24 ± 0.40	0.21 ± 0.37	0.395
Total DDD of antidepressant	0.24 ± 0.36	0.22 ± 0.37	0.660
Total DDD of anxiolytics	0.16 ± 0.43	0.22 ± 0.63	0.328
Medical history (Hypertension, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia)*	17(15.9)	33(30.8)	<0.001 [‡]

* : Wilcoxon signed-ranked test (n(%)), † : Paired t-test (mean ± SD), ‡ : p < 0.05. HDL-cholesterol : high density lipoprotein cholesterol, BMI : body mass index, DDD : defined daily dose

서 통계적으로 유의한 차이가 있었으며 항정신병약물의 종류나 용량, 다른 약물의 사용에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 2011년에 대사증후군이 있었던 48명을 대상으로 2016년에 대사증후군이 있는 34명(70.8%)과 없는 14명(29.2%)으로 나눠서 비교하였을 때, 방문횟수(p=0.011), 중성지방(p=0.010), 복부둘레(p<0.001), 체질량지수(p<0.001)에서 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 항정신병약물의 종류나 용량, 다른 약물의 사용에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

4. 조사 대상자의 특성에 따른 대사증후군 교차비

성과 연령을 보정하여 변수 수준에 따른 대사증후군의 유병률을 교차 비로 측정하였다. 외래 방문 횟수가 '1달에 1회 미만'인 군에 비해 '1달에 1회 이상'인 군에서 대사증후군의 유병률이 2.799배(95% C.I. 1.152-6.804) 높았다. 항정신약물의 용량을 비롯한 다른 인자들은 대사증후군의 유병률에 유의한 영향력을 주지 않았다(Table 4).

5. 다변량 로지스틱 회귀분석

대사증후군의 유병률에 영향을 미치는 변수를 알아보기 위해 단순분석에서 통계적으로 의미가 있었던 변수들과 일

반적으로 대사증후군의 유병률에 영향을 미친다고 알려진 변수들을 독립변수로 하고 대사증후군의 유무를 종속변수로 하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 '여성'인 경우(OR=2.846, 95% C.I. 1.020-7.942), 방문횟수가 '1달에 1회 이상'인 경우(OR=3.155, 95% C.I. 1.188-8.379), '항우울제를 함께 사용'했을 경우(OR=3.991, 95% C.I. 1.048-15.205)가 대사증후군이 생길 가능성이 높을 것으로 나타났다. 항정신병약물의 종류와 용량은 대사증후군의 유병률에 영향을 미치지 않았다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 평균 유병기간인 25년인 만성 조현병 환자를 대상으로 5년이 지난 시점에서 대사증후군의 장기적인 변화를 살펴보았다. 약물을 복용하지 않은 조현병 환자나 평균 유병기간이 9년인 환자를 대상으로 변화를 관찰한 기존의 연구들은 있었으나,^{25,26)} 평균 유병기간이 25년인 만성 조현병 환자를 대상으로 한 연구는 없는 실정이었다. 한번 발병하면 치료가 잘 되지 않고 재발이 잦아 만성적인 경과를 밟게 되는 조현병의 특성상, 유병기간이 긴 만성 조현

Table 3. Patient characteristics in the different subgroups

	Patients without metabolic syndrome at both assessment (N=37)	Patients with metabolic syndrome at 2016 year, not at 2011 year(N=22)	Statistics	Patients with metabolic syndrome at 2011 year, not at 2016 year(N=14)	Patients with metabolic syndrome at both assesment (N=34)	Statistics
Age*	49.5(8.99)	49.1(9.70)	0.878	51.6(8.02)	51.5(7.69)	0.964
Sex: Male †	22(59.5)	11(50.0)	0.479	9(64.3)	16(47.1)	0.278
Duration of illness*	25.03(8.05)	24.41(7.29)	0.771	25.07(15.78)	25.56(12.63)	0.855
Age at first onset*	22.89(5.74)	25.00(7.62)	0.239	26.21(7.57)	26.06(8.45)	0.953
Outpatient visit : ≥Once a month †	15(50.0)	8(50.0)	1.000	6(66.7)	7(21.9)	0.011 †
Smoking : Yes †	15(40.5)	8(36.4)	0.789	5(35.7)	13(38.2)	0.870
Fasting blood glucose*	76.59(10.95)	85.73(14.88)	0.009 †	83.93(22.35)	96.82(32.59)	0.183
Total cholesterol*	166.22(33.88)	188.36(42.84)	0.032 †	158.21(21.85)	175.26(35.95)	0.106
Triglyceride*	99.54(64.01)	245.45(196.93)	<0.001 †	117.43(37.22)	181.53(85.33)	0.010 †
HDL-cholesterol*	50.70(10.81)	34.27(7.55)	<0.001 †	43.50(16.34)	36.46(10.74)	0.085
Waist circumflex*	85.02(10.52)	100.46(9.18)	<0.001 †	88.57(5.91)	99.83(8.17)	<0.001 †
Systolic blood pressure*	115.24(13.49)	123.32(13.24)	0.029 †	126.21(15.78)	125.29(12.63)	0.832
Diastolic blood pressure*	77.49(8.51)	90.50(14.37)	<0.001 †	81.71(9.97)	82.18(10.12)	0.886
BMI ≥ 25kg/m ² *	22.50(4.31)	28.64(4.32)	<0.001 †	23.59(2.16)	28.04(4.11)	<0.001 †
Total DDD of antipsychotics †	3.12(2.09)	3.33(2.27)	0.718	3.86(2.48)	3.09(1.88)	0.247
Antipsychotics : weight gain risk †			0.581			0.759
Low	6(16.2)	4(18.2)		1(7.1)	5(14.7)	
Moderate	16(43.2)	12(54.5)		5(35.7)	12(35.3)	
High	15(40.5)	6(27.3)		8(57.1)	17(50.0)	
Total DDD of mood stabilizer*	0.20(0.38)	0.24(0.39)	0.712	0.07(0.27)	0.26(0.38)	0.093
Total DDD of antidepressant*	0.18(0.83)	0.34(0.71)	0.441	0.18(0.27)	0.26(0.47)	0.522
Total DDD of anxiolytics*	0.24(0.37)	0.12(0.27)	0.185	0.14(0.36)	0.23(0.38)	0.494
Medical history(Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia) : Yes †	7(18.9)	1(4.5)	0.119	6(42.9)	19(55.9)	0.412

* : Independent t-test (mean ± SD), † : Chi-square test (n(%)), ‡ : p < 0.05. HDL-cholesterol : high density lipoprotein cholesterol, BMI : body mass index, DDD : defined daily dose

병 환자에서 대사증후군의 유병률의 변화를 관찰하는 것은 중요하며 임상적으로도 가치가 있다.

본 연구 결과, 만성 조현병 환자의 대사증후군 유병률은 52.3%였다. 이는 일반인 대사증후군의 유병률 18.8%보다 2.78배 높은 수치이며,²⁷⁾ 국내에서 시행한 만성 조현병 환자의 유병률 43.0~54.7%와 유사한 결과였다.⁸⁻¹⁰⁾

유병기간이 긴 만성 조현병 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 5년 동안 유병률이 44.9%에서 52.3%로 증가하였지만 통계적으로 유의하지 않았다. 반대로 초발 조현병 환자를 3년 동안 관찰한 코호트 연구에서는 비정형 항정신병약물을 복용하였을 때 유병률이 5.6%에서 30.6%로 통계적으로 유의하게 증가하여 본 연구결과와 상반 되었다.²⁵⁾ 조현병 초기에는 증상의 변화가 심하여 그에 따른 환자의 행동이나 생활습관의 변화가 많은데 비해 만성 조현병 환자에서는 증상이 이미 고착되어 개인의 건강과 관련된 행동의 변화가 많지 않다.²⁰⁾ 이러한 점을 생각해보았을 때 초발 조현병 환자에 비해 만성 조현병 환자에서 대사증후군의 유

병률의 변화가 적다고 생각해볼 수 있다.

본 연구에서는 대사증후군의 발병과 회복에 관련 있는 인자를 알아보고자, 2011년에 대사증후군이 없었던 군과 있었던 군을 각각 나눠서 비교를 하였다. 대사증후군에 발병에는 공복 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤, 복부둘레, 수축기혈압, 이완기혈압, 체질량지수에서 통계적으로 유의미한 차이가 있었으며 대사증후군의 회복에는 중성지방, 복부둘레, 체질량지수에서 통계적으로 유의미한 차이가 있었다. 발병과 회복에 관련 있는 대사증후군의 세부인자들에 차이가 있었고 중성지방과 복부둘레는 발병과 회복에 모두 관련이 있었다. 이는 메타분석에서 대사증후군에서 복부둘레가 가장 영향력 있는 인자라고 했던 보고와 일치되며,⁷⁾ 대사증후군에서 복부비만과 이상지질혈증이 가장 중요한 역할을 한다고 했던 코호트 연구와 일치되는 결과이다.²⁶⁾ 따라서 대사증후군을 관리하는 데 있어서 다른 인자들보다 복부둘레와 중성지방에 신경을 써야 할 것이다. 이번 연구에서는 대사증후군의 영향을 준다고 알려

진 나이,²⁸⁾ 유병기간,²⁹⁾ 항정신병약물¹⁴⁾에서는 유의한 차이가 없었다.

본 연구에서는 대사증후군의 요인에 대해 추가적으로 알

Table 4. Sex and age adjusted odds ratios for prevalence of metabolic syndrome by related variables

	N	%	OR*	95% C.I.†	
Outpatient visit					
<Once a month	36	33.0%			
≥Once a month	53	48.6%	2.799	1.152	6.804
Marital status					
Without spouse	54	49.5%			
With spouse	37	33.9%	2.343	0.911	6.026
Duration of illness					
≤25 years	64	59.8%			
>25 years	43	40.2%	0.615	0.255	1.486
Smoking					
No	66	61.7%			
Yes	41	38.3%	1.393	0.541	3.585
Antipsychotics : Sum of DDD					
≤2DDD	38	35.5%			
>2DDD	69	64.5%	1.349	0.582	3.127
Antipsychotics : Weight gain risk					
Mild	16	15.0%			
Moderate	45	42.1%	0.834	0.260	2.677
High	46	43.0%	0.871	0.276	2.747
With antidepressant					
None	84	78.5%			
Use	23	21.5%	2.588	0.947	7.072

* : Odds ratio, † : Confidence interval. DDD : defined daily dose

아보고자 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 로지스틱 회귀 분석에서는 여성의 경우, 외래에 한 달에 한번 이상 방문한 경우, 항우울제를 사용한 경우 대사증후군의 유병률과 관련이 있는 것으로 나타났고 항정신병약물의 용량이나 종류는 대사증후군의 유병률과 관련이 없었다.

조사대상자의 남녀 간 성별에 통계적으로 유의한 차이가 없었음에도 불구하고 대사증후군의 유병률과 관련된 여러 변수를 통제하였을 때, 여성이 남성에 비해 대사증후군의 유병률을 2.8배 높인다는 결과를 보였다. 이는 5년 전에 시행되었던 선행 연구와 일치된 결과이며,¹⁰⁾ 평균 유병기간 15년 인 조현병 환자 231명을 대상으로 수행된 연구와도 일치된 결과였다.³⁰⁾ 국내에서 일반인을 대상으로 한 연구에서 폐경 이후 호르몬의 변화로 인한 복부 비만으로 인해 여성의 경우 남성보다 대사증후군의 유병률이 높다는 보고가 있었다.²⁷⁾ 조현병 환자와 일반인에서 비슷한 경과를 보인다는 점으로 미루어볼 때, 호르몬의 변화로 인해 여성 조현병 환자에서 대사증후군의 유병률이 높다고 생각해 볼 수 있다.

외래에 한 달에 한번 이상 방문한 환자들에서 방문 횟수가 적은 사람들에 비해 대사증후군의 유병률이 3.1배 높았다. 외래에 자주 방문한다는 것은 조현병의 증상이 잘 조절되지 않음을 시사한다. 증상이 심할 경우에 인지기능의 저하나 사회적 위축으로 인해 신체활동이 저하되고 생활습관이 불규칙해져서 대사증후군의 유병률이 높아지게 된다.¹³⁾ 따라서 조현병 환자에서 대사증후군의 유병률을 낮추기 위해서는 적극적인 치료를 통해 정신증상의 관해에 도달하는

Table 5. Multiple logistic regression analysis of prevalence of metabolic syndrome

	B	S.E.	Wals	OR*	95% C.I.†	
Constants	-1.755	2.061	0.725	0.102		
Sex						
Female	1.046	0.524	3.991	2.846	1.020	7.942
Age	0.019	0.040	0.218	1.019	0.942	1.101
Outpatient visit						
≥Once a month	1.149	0.498	5.318	3.155	1.188	8.379
Duration of illness						
>25 years	-0.772	0.599	1.658	0.462	0.143	1.496
Antipsychotics : Sum of DDD						
>2DDD	0.477	0.525	0.825	1.611	0.576	4.508
Antipsychotics : Weight gain risk						
Mild			0.116			
Moderate	-0.289	0.850	0.116	0.749	0.142	3.962
High	-0.221	0.844	0.069	0.801	0.153	4.192
With mood stabilizer						
Use	0.420	0.515	0.664	1.522	0.554	4.178
With anxiolytics						
Use	-0.627	0.519	1.459	0.534	0.193	1.478
With antidepressant						
Use	1.384	0.682	4.114	3.991	1.048	15.205

* : Odds ratio, † : Confidence interval. DDD : defined daily dose

것이 중요하다. 적극적인 치료를 했음에도 불구하고 증상의 조절이 잘 되지 않는 경우가 있으며,³¹⁾ 그런 경우에는 운동을 시키거나 식단 조절을 하는 등 직접적인 개입을 하는 것이 대사증후군의 유병률을 낮추는데 효과적이었다는 보고가 있었다.³²⁾ 하지만 정신과 의사는 현실적으로 직접적인 개입을 하기에 어려운 측면이 있으므로 다방면의 전문가가 팀을 구성하여 대사증후군을 관리하는 것이 필요할 것이다.¹⁶⁾

항우울제를 함께 사용하는 경우 대사증후군의 유병률을 3.9배 높였다. 임상에서는 조현병 환자에서 동반된 우울증상이나 음성증상이 있는 경우에 추가로 항우울제를 처방하는 경향이 있다.³³⁾ 우울증상이나 음성증상이 있는 경우에는 불균형적인 식이 섭취를 하고 신체적 활동이 적어지므로 대사증후군의 유병률을 높이게 되고,³³⁾ 이에 대해 식이조절 및 운동을 통한 행동적 접근이 효과적이라는 보고도 있었다.³⁴⁾ 하지만 국내에서는 입원중인 조현병 환자를 대상으로 운동요법을 시도하여 대사증후군의 발병을 낮춘 몇몇 연구만 있고, 외래 환자 대상으로 시행된 연구가 없는 실정으로 아직까지는 조현병 환자의 대사증후군 관리에 대한 지침이나 전문적인 프로그램 개발이 많이 부족한 실정이다.³⁶⁾ 따라서 만성 조현병에서의 대사증후군 관리에는 생활습관을 개선을 위한 전문적인 프로그램 개발이 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 항정신병약물의 종류나 용량이 조현병 환자에서의 대사증후군과의 관련성이 없음을 확인하였다. 초발환자나 항정신병약물을 거의 복용하지 않았던 초기 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서는 3~12개월 동안 항정신병약물을 복용한 후에 대사증후군의 유병률을 높였다는 보고가 있어 약에 처음 노출되는 환자에서 대사증후군과 항정신병약물의 관련성은 잘 알려져 있다.³⁷⁻³⁹⁾ 또한 평균 유병기간이 14년인 환자를 대상으로 한 CATIE 연구에서도 약물의 종류에 따라 3개월 동안의 체중의 변화가 다름을 보고하여 만성 조현병 환자에서 항정신병약물과 대사증후군의 관련성을 제시하였다.⁴⁰⁾ 그러나 CATIE 연구 이후 평균 유병기간이 8~13년인 환자를 대상으로 한 연구들에서 항정신병약물의 용량, 종류, 사용기간이 대사증후군의 유병률에 영향을 미치지 않는다고 보고하여 만성 조현병 환자에서 대사증후군과 항정신병약물의 관련성에 의문을 제기하였다.⁴¹⁻⁴³⁾ 본 연구 결과와 종합했을 때, 약을 처음 복용하는 환자들에 비해 오랜 기간 동안 항정신병약물을 복용한 환자들에서는 항정신병약물이 대사증후군에 미치는 영향이 줄어든다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 만성 조현병 환자에서 대사증후군의 장기적인 변화와 관련요인을 분석하였는데 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 한 정신과 전문병원의 입원환자를 대상으로 하였기 때문에, 모든 조현병 환자에 대해 일반화하기에는

어려운 점이 있다. 둘째, 지속적으로 관찰하기 보다는 두 시점에서 비교를 하였기에 5년간의 변화를 시간의 흐름대로 보여주기 어려운 측면이 있다. 이번 연구에서는 생활습관, 신체활동 정도, 양성증상, 음성증상 같은 환자의 정신증상 등에 대해 측정하지 않았는데 이러한 변인들이 대사증후군에 미치는 영향에 대해 추후 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 만성적인 경과를 밟는 조현병 환자의 특성을 고려하여 오랜 유병기간을 지닌 조현병 환자를 대상으로 하여 대사증후군의 장기적인 변화에 대해 비교하고 관련된 요인을 알아보기 위해 시도되었다. 그동안 많은 임상가들은 항정신병약물에 의한 체중증가로 인해 조현병 환자에서 대사증후군의 유병률이 높다고 생각하는 경향이 있었다.⁴⁴⁾ 하지만 만성 조현병에서 장기적으로 복용한 약물이 대사증후군에 미치는 영향은 적으며, 호르몬의 변화로 인한 자연적인 경과나 조절 되지 않는 증상, 생활습관이 보다 많은 관련이 있다. 따라서 항정신병약물의 변경 및 용량조절보다 증상에서의 회복과 사회로의 복귀, 건강한 생활 습관이 만성 조현병 환자에서 대사증후군을 낮추고 사망률을 감소시키는데 더욱 중요할 것으로 보인다. 그러기 위해서는 통합된 관리 체계와 생활습관을 개선하기 위한 전문적인 프로그램이 필요하다.

REFERENCES

- (1) Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-1131.
- (2) Lambert TJ, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust* 2003;178:67-70.
- (3) Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101-104.
- (4) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
- (5) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- (6) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
- (7) Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-A

systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013; 39:306-318.

- (8) **Nam YY, Kim CS, Ahn CW, Park KM, Ryu B, Kim CH.** Clinical Correlates of Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Schizophrenia. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17: 335-341.
- (9) **Lee HY, Choi JE.** Prevalence of the Metabolic Syndrome among Outpatients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Korean J Schizophr Res* 2012;15:39-45.
- (10) **Kang KD, Sea YH, Yoon BH.** Prevalence of metabolic syndrome in chronic schizophrenic inpatients. *J Korean Soc Biol Psychiatry* 2012;18:281-289.
- (11) **McCreadie R, Macdonald E, Blacklock C, Tilak-Singh D, Wiles D, Halliday J, Paterson J.** Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *BMJ* 1998;317:784-785.
- (12) **Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, De Herdt A, Sweers K, Knapen J, van Winkel R, De Hert M.** Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.
- (13) **Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R.** Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;11:51-57.
- (14) **Haupt DW.** Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:149-155.
- (15) **Krakowski M, Czobor P, Citrome L.** Weight gain, metabolic parameters, and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapine, olanzapine or haloperidol. *Schizophr Res* 2009;110:95-102.
- (16) **Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF.** Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia; Risk Factors, Monitoring, and Healthcare Implications. *Am Health Drug Benefits* 2011;4:292-302.
- (17) **American Diabetes Association/American Psychiatric Association.** Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.
- (18) **Lin CC, Bai YM, Wang YC, Chen T'T, Lai IC, Chen JY, Gau SS, Liou YJ.** Improved body weight and metabolic outcomes in overweight or obese psychiatric patients switched to amisulpride from other atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:529-536.
- (19) **Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B.** Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1037-1042.
- (20) **Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH.** The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:50-57.
- (21) **Hert MD, Schreurs V, Vancampfort D, Winkel RV.** Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
- (22) **WHO[homepage on the Internet].** Oslo: WHO ATC/DDD index 2016. [updated 2015 DEC 16; cited 2016 SEP 4]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index.
- (23) **Inada T, Inagaki A.** Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:440-447.
- (24) **Stahl SM, Mignon L, Meyer JM.** Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-179.
- (25) **Hert MD, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, Wampers M, Scheen A, Peuskens J, van Winkel R.** Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
- (26) **Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K.** The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *J Psychiatr Res* 2009;43:1106-1111.
- (27) **Park EO, Su Choi SJ, Lee HY.** The Prevalence of Metabolic Syndrome and Related Risk Factors Based on the KNHANES V 2010. *J Agric Med Community Health* 2013;38:1-13.
- (28) **Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J.** CLAMORS Study Collaborative Group. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;104:1-12.
- (29) **Alm eras N, Despr es JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C, Mottard JP, Bouchard RH.** Development of an atherogenic metabolic risk profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65:557-564.
- (30) **Boke O, Aker S, Sarisoy G, Saricicek EB, Sahin AR.** Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2008;38:103-112.
- (31) **Lieberman JA.** Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:9-12.
- (32) **Papanastasiou E.** Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3:141-162.
- (33) **Mao YM, Zhang MD.** Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:701-713.
- (34) **Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE.** Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-1121.
- (35) **Gabriele JM, Dubbert PM, Reeves RR.** Efficacy of behavioural interventions in managing atypical antipsychotic weight gain. *Obes Rev* 2009;10:442-455.
- (36) **Son MA, Lee YM, Jung KA.** The effects of a combined exercise program on obesity and metabolic syndrome factors for chronic psychiatric inpatients. *J Korean Biol Nurs Sci* 2014; 16:105-112.
- (37) **Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, L opez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-**

- Rössler A, Grobbee DE. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-1097.
- (38) McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050-1060.
- (39) Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, Lieberman JA. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009;111:9-16.
- (40) Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, Rosenheck RA, Daumit GL, Hsiao J, Swartz MS, Stroup TS, Lieberman JA. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008;101:273-286.
- (41) Grover S, Aggarwal M, Dutt A, Chakrabarti S, Avasthi A, Kulhara P, Somaiya M, Malhotra N, Chauhan N. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in India. *Psychiatry Res* 2012;200:1035-1037.
- (42) Gordon PC, Xavier JC, Louzã MR. Weight gain, metabolic disturbances, and physical health care in a Brazilian sample of outpatients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:133-138.
- (43) Yazici MK, Anil Yađcıođlu AE, Ertuđrul A, Eni N, Karahan S, Karaađaođlu E, Tokgözođlu SL. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:69-78.
- (44) Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:460-466.

연구목적

본 연구는 대사증후군의 예방과 회복을 위해 5년 동안 추적이 가능한 만성 조현병 환자에서 대사증후군의 변화와 예측인자를 조사하였다.

방 법

2011년부터 2016년까지 추적이 가능하며 동의서에 동의한 107명의 환자가 본 연구에 포함되었다. Revised National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III(NCEP-ATP III)를 이용하여 대사증후군을 정의하였다.

결 과

추적 관찰 기간 동안 22명(20.5%)의 환자가 새롭게 대사증후군에 진단되었고 14명(13.1%)는 대사증후군에서 회복되었다. 77명(66.4%)은 변화가 없었다(대사증후군이 있는 환자:34명[31.8%], 대사증후군이 없는 환자 : 37명[34.6%]). 복부둘레와 중성 지방이 대사증후군의 유무가 변화된 환자들에서 중요한 인자였다. 다른 변수를 통제한 다변량 회귀분석에서 여성(OR=2.846, 95% C.I. 1.020-7.942), 1달에 1회 이상 외래 방문(OR=3.155, 95% C.I. 1.188-8.379), 항우울제 병합치료(OR=3.991, 95% C.I. 1.048-15.205)가 대사증후군의 유병률에 유의한 영향을 주었다. 반면에 항정신병 약물의 종류나 용량은 대사증후군의 유병률에 영향을 주지 못했다.

결 론

만성 조현병 환자에서 약제의 변경 및 용량조절보다 증상에서의 회복과 건강한 생활 습관이 대사증후군에 중요하다.

중심 단어 : 만성 조현병 · 대사증후군 · 예측 인자 · 항정신병약물.