



Demographic Characteristics, Medication Profile and Treatment Outcome of Patients with Very Early-Onset Schizophrenia in One Hospital

SungKu Choi¹, Hye-Kyung Cho¹, and Min-Koo Lee²

¹Division of Medical Services, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

²Department of Information and Statistics, Chungnam National University, Daejeon, Korea

일병원에서 진단된 극조기발병조현병 환자의 인구학적 특성, 약물치료 양상 및 치료결과

최성구¹, 조혜경¹, 이민구²

국립정신건강센터 의료부,¹ 충남대학교 정보통계학과²

Objectives: Very early-onset schizophrenia (VEOS) is a type of psychosis having a low frequency, insidious onset, and devastating clinical outcome. In this study, the demographic features, information on medication, clinical outcomes, and intellectual capability of patients diagnosed with VEOS in a hospital were analyzed to provide therapeutic strategies for this type of schizophrenia.

Methods: Using the electronic medical records of the National Center for Mental Health, 69 patients with VEOS were identified based on the DSM-5 criteria of schizophrenia. The data were summarized and analyzed according to the demographic characteristics, medications used, intellectual strength measured by the full intelligence quotient (FIQ) score, and current clinical status measured by the Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) and various combinations of these parameters.

Results: The screened study group contained similar numbers of males and females. The younger the onset of psychosis, the lower the frequency. The study population included a significantly higher proportion of births in the winter season than that of the general population. The 3 most frequently used antipsychotic medications were risperidone and its derivatives, clozapine and olanzapine. Valproic acid and divalproex sodium were the most commonly added drugs for outcome augmentation. 53.5% of the study population had received benzodiazepines and/or hypnotics. The average FIQ of the study population was 69.4, which is quite low compared to previous Korean studies with similar populations. There was a weak negative correlation between FIQ and CGI-S, but it was not statistically significant. The average CGI-S score was 4.2, which meant that the patients were moderately ill.

Conclusion: This study demonstrated that patients with VEOS showed more frequent intellectual deficits at baseline and poorer outcomes than the control group. Risperidone, clozapine, valproic acid and their combinations were the most preferred medications for the treatment of psychosis. Benzodiazepines were quite commonly added for various reasons.

Key Words: Very early-onset schizophrenia; Outcome; Antipsychotics; Intelligence; Benzodiazepine.

Received: December 5, 2016 / Revision: January 12, 2017 / Accepted: February 4, 2017

Address for correspondence: SungKu Choi, Division of Medical Services, National Center for Mental Health, 127 Yongmasan-ro, Gwangjin-gu, Seoul 04933, Korea

Tel: +82-2-2204-0101, Fax: +82-2-2204-0386, E-mail: clipuni@gmail.com

서 론

조현병을 분류하는 한 전통적인 방법은 발병연령에 따라 분류하는 것이다. 발병연령 18세를 기준으로 18세 초과 연령에서 발병하는 후기발병조현병(late-onset schizophrenia, LOS)

혹은 성인기발병조현병(adult-onset schizophrenia, AOS)은 전체 조현병의 2/3를 차지하고 18세 이하에서 발병하는 조기 발병조현병(early-onset schizophrenia, EOS)은 1/3을 차지한다.¹⁾ 이 연령 절단기준은 임의적이지만 조기발병조현병이 성인기발병조현병에 비해 증상의 심각도가 더 높다는 증거가 많다.²⁻⁴⁾ 조기발병조현병은 10000~30000명의 18세 이전 소아기 아동 중 1명에서 발병하는 매우 드문 장애로, 임상적으로는 매우 다양한 양상으로 나타나지만 전형적인 양상은 7세 이후

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에 정신병적 증상이 시작되며 장애의 경과가 성인기에서 발병한 조현병에 비해서 심각하고 예후도 불량하다.⁵⁾ 알려진 임상양상은 병전 사회적 손상이 좀 더 흔했으며 발병 전 발달도 불량했고, 야뇨증, 요실금 등의 장애빈도도 높다.⁶⁻⁹⁾ 또 높은 빈도의 유전성,¹⁰⁾ 더 심한 음성증상¹¹⁾을 보인다는 보고도 있다. 생물학적으로도 조기발병조현병은 전체 뇌의 부피, 피질 두께, 백질의 발달에 결함이 있다. 뉴런 사이의 국소 연결성에 결함이 있고 이로 인하여 장거리 연결은 오히려 증가되어 있을 것으로 추정한다. 그 결과 피질의 두께가 얇아지는 결과를 초래했다고 해석한다.¹²⁾

조기발병조현병 중 13세 미만의 아동에서 조현병의 진단기준에 부합하는 정신병적 증상을 보이는 조현병의 아형을 특별히 극조기발병조현병(very early-onset schizophrenia, VEOS)이라고 하고, 이 집단은 증상의 심각도가 더 심하고 항정신병약물 치료에 저항성을 보인다.¹³⁾

본 연구는 일 정신전문병원에서 극조기발병으로 시작한 조현병 집단의 임상적 특징, 치료약물의 특성, 지적 능력, 현재 치료 반응 등을 제시하고자 한다. 이를 통해 조현병 치료에서 조기발견을 위한 모색, 정신치료적 중재를 동반한 항정신병약물 치료의 좀 더 현명한 치료전략 발견, 타당한 생물표지자의 발견 등에 통찰을 제공할 수 있을 것으로 기대한다.¹⁴⁾

방 법

대 상

본 연구는 국립정신건강센터의 임상시험심사위원회(IRB)의 심사를 받았다. 심사 결과 의무기록 자료의 후향적 검토를 통한 연구이며 연구 대상자 개인식별이 불가능하기 때문에 동의 면제되었다.

국립정신건강센터의 전자의무기록시스템에서 13세 이하에서 발병한 조현병 환자를 추출하였다. 이 환자들 중에서 연구자가 의무기록 열람을 통해 DSM-5의 조현병 진단기준에 의해 조현병으로 진단할 수 있고 현재 치료 상황도 조현병으로 진단되어 치료받는 환자를 선별하였다. 다음 단계는 앞에서 선별한 환자 중 본 센터에서 현재 치료를 받고 있는 중이거나 치료 상황에서 탈락했다고 하더라도 충분한 임상자료를 확보하여 치료약물, 임상심리검사 결과, 마지막 방문 당시 장애의 심각도를 평가할 수 있는 환자를 최종 선별하였다. 최종 선별된 환자 수는 69명이었다.

방 법

본 연구는 후향적 의무기록 조사를 통해 극조기발병조현병 환자의 인구학적 특성, 사용약물 양상, 지적 능력, 현재 임상

양상 등 4가지 영역을 평가하였다.

인구학적 특성

최종 선별된 극조기발병조현병 집단의 연령, 성별, 출생 월별 분포를 조사하였다.

사용약물 양상

연구 집단에서 현재 사용 중인 약물을 모두 조사하였다. 각 약물별로 용량을 제시하지는 않았다. 특히 benzodiazepine 계열 약물의 사용 여부를 판별하려고 하였다. 각 사용약물의 빈도, 최빈도 조합 패턴, benzodiazepine 사용 여부에 따른 임상양상의 차이를 제시하였다.

지적 능력

임상심리검사를 시행한 경우 전체 지능지수를 제시하였다. 소검사 점수를 제시하지 않은 것은 연구 대상자의 연령대가 넓게 분포하고 있고 시행 당시의 검사 도구가 KEDI-WISC, K-WAIS-III, K-WAIS-IV, K-WISC-III, K-WISC-IV 등으로 다양하고 소검사의 내용도 달라져서 비교할 수 없었기 때문이다. 지능지수와 현재 장애의 임상적 평가 사이의 상관관계를 통계학적으로 제시하였다.

현재 임상 양상

연구자는 연구 대상자의 전자의무기록상 최종 기술을 통해 최종 단계의 임상 상태를 Clinical Global Impression-Severity(CGI-S) 척도¹⁵⁾를 이용하여 평가하였다.

통계 분석

통계처리는 Statistical Package for the Social Science(SPSS: version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 통계적 검증은 양측검증을 사용하였으며 유의수준은 0.05를 기준으로 통계학적 의미 여부를 판단하였다. 소집단 간 차이를 판단하기 위해서 t-test를 사용하였고, 변수 간 상관관계는 Pearson의 상관분석을 통해 수행하였다.

결 과

인구학적 특성(Table 1)

전체 선별된 69명의 극조기발병조현병 환자 중에서 남자가 39명(56.5%), 여자가 30명(43.5%)이었다. 발병연령은 13세 발병이 35명으로 50.7%를 차지하였고 그 다음으로는 12세 발병이 19명(27.5%)으로 나타났으며, 발병연령이 낮을수록 발병빈도도 감소하였다. 동반된 장애는 지적장애가 29명으로 전체

Table 1. Demographic of the study population with the very early-onset schizophrenia

Variable	Age	Male, n (%)	Female, n (%)	Total, n (%)
Age of onset	6	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.4)
	7	1 (2.6)	0 (0)	1 (1.4)
	8	2 (5.1)	0 (0)	2 (2.9)
	9	0 (0)	2 (6.7)	2 (2.9)
	10	1 (2.6)	2 (6.7)	3 (4.3)
	11	2 (5.1)	4 (13.3)	6 (8.7)
	12	13 (33.3)	6 (20.0)	19 (27.5)
	13	19 (48.7)	16 (53.3)	35 (50.7)
Total		39 (56.5)	30 (43.5)	69 (100)

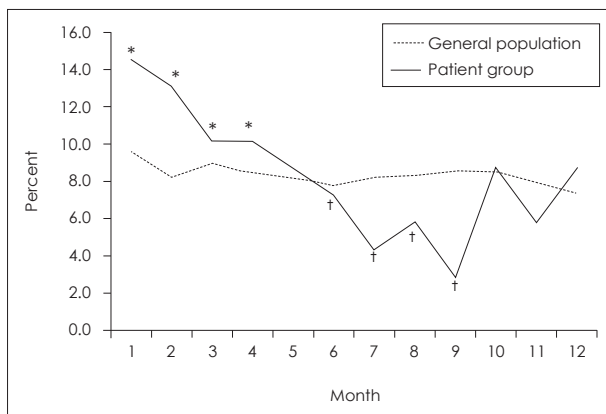


Fig. 1. Distribution of the birth-month of the very early-onset schizophrenia and 6-year average (2010–2015) of general population. *p=0.021 (one proportion test), †p=0.016 (one proportion test).

환자의 42%를 차지하였다. 다음으로는 뇌전증 4명(5.8%), 자폐스펙트럼장애 2명, 주의력결핍 과잉행동장애 2명 순이었다.

출생 월별 분포는 1월 출생이 14.5%, 2월 출생이 13%로 가장 최빈 출생 월 2개였고, 최저 출생 월 2개는 9월(2.9%)과 7월(4.3%)이었다(Fig. 1). 이 출생분포를 국가통계포털(<http://kosis.kr/>)에서 추출한 2010년부터 2015년까지 출생한 사람들의 매월 평균 출생 숫자 분포와 비교하였다. 이 두 분포는 1~4월 출생률을 정상군과 연구자군과 비율검증(one proportion test)으로 비교하면 p값이 0.021이었고, 6~9월 출생률을 정상군과 연구자군을 비교하면 p값이 0.016을 보여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 겨울이라고 생각되는 12~2월까지 환자군은 일반인구에 비해 3.7% 더 높은 출생률을 보였으며, 7~9월 사이에는 일반인구의 출생률이 환자군에 비해 4.1% 높았다.

사용약물 양상

항정신병약물 사용빈도

가장 많이 사용한 항정신병약물은 30명의 환자에서 사용된 비정형 계열의 risperidone이었고, 그 다음으로는 clozapine (17명), olanzapine(15명), quetiapine(12명), paliperidone(11

Table 2. Frequencies of used antipsychotics and mood stabilizers to the patients with VEOS

Medication	Frequency	Percent (%)
Conventional antipsychotics		
Haloperidol	9	13.0
Chlorpromazine	7	10.1
Levomepromazine	2	2.8
Perphenazine	1	1.4
Atypical antipsychotics		
Risperidone	30	43.5
Clozapine	17	24.6
Olanzapine	15	21.7
Quetiapine	12	17.4
Paliperidone	11	15.9
Sulpiride	8	11.6
Aripiprazole	7	10.1
Amisulpiride	3	4.3
Blonanserin	2	2.8
Ziprasidone	1	1.4
Zotepine	1	1.4
Mood stabilizers		
Divalproex sodium	25	36.2
Valproic acid	8	11.6
Topiramate	6	8.7
Lithium	4	5.8
Carbamazepine	3	4.3
Lamotrigine	1	1.4

Each patient has been prescribed of polypharmacy, summation of percentage exceeds 100%. VEOS: very early-onset schizophrenia

명) 순이었다. 6위로 사용한 약물은 전형 계열 약물인 haloperidol(9명)이었다. Risperidone과 risperidone의 대사체인 paliperidone을 한 가지 계열로 본다면 41명의 환자에게 사용되어 압도적으로 많이 사용한(59%) 계열의 약물이었다. 항정신병약물의 효과 증진을 위해 사용된 약물을 포함하면, divalproex sodium이 25명에게 사용되었고 valproic acid가 8명으로, 이 둘을 합치면 33명에게 사용되어 전체 환자의 절반 가까이(48%)에서 valproic acid 계열의 기분안정제가 효과 항진(augmenta-

tion) 목적으로 사용되었다(Table 2).

지나치게 다양한 조합을 피하기 위하여 risperidone과 paliperidone을 하나의 약물로 묶고, divalproex sodium과 valproic acid를 한 약물로 취급하여 정리한 통계에서도 처방된 약물의 조합은 매우 다양하였다(Table 3). 2명 이상에게 사용된 항정신병약물과 기분안정제의 조합은 13가지로, 총 43명의 환자에게 투여되었고 나머지 16명의 환자는 앞서 언급한 13가지 조합과도 달랐으며 한 명도 동일한 조합이 없었다. 가장 많은 조합을 사용한 환자는 olanzapine, aripiprazole, amisulpiride, carbamazepine, topiramate의 5가지를 사용하고 있는 환자였다. 항정신병약물을 단독으로 사용한 사례는 risperidone 9명, clozapine 3명, haloperidol 2명, olanzapine 1명 등 총 15명(21.7%)이었다.

치료저항성 조현병 치료의 표준 약제는 clozapine이다. 본 연구 집단에서는 17명의 환자(24.6%)만이 clozapine 단독 혹은 여러 약제의 조합을 처방받았다(Table 4). Clozapine과 가장 선호된 약물은 valproic acid 계열의 약물로, 17명의 clozapine

사용 환자 중 7명(41.2%)이 어떤 형태로든 valproic acid 혹은 divalproex sodium을 처방받았다.

Benzodiazepine 계열 혹은 hypnotics 사용

Benzodiazepine 계열의 약물은 37명의 환자에서 지속적으로 사용되어 절반 이상(53.6%)의 환자가 benzodiazepine 사용의 표준사용 권고인 1달 이내 사용을 초과하여 처방받았다. 2개 이상의 benzodiazepine 계열 약물을 처방받은 환자도 7명이었다. Benzodiazepine 계열 약물을 사용하고 있는 환자와 사용하지 않는 환자 집단 사이의 CGI-S를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

항콜린제와 propranolol의 사용

38명의 환자가 benzotropine을, 1명의 환자가 trihexyphenidyl을 처방받아서 전체 환자의 56.5%가 항콜린제를 사용하였다.

Propranolol은 22명(31.9%)의 환자가 처방받았다.

Table 3. List of antipsychotic medications as monotherapy or combination used more than 2 patients with VEOS

Medication	Frequency	Percent (%)
Risperidone	9	13.0
Risperidone+valproate	8	11.6
Clozapine	3	4.3
Clozapine+valproate	3	4.3
Olanzapine+valproate	3	4.3
Risperidone+quetiapine	3	4.3
Haloperidol	2	2.9
Olanzapine+quetiapine+topiramate	2	2.9
Risperidone+aripiprazole+valproate	2	2.9
Risperidone+haloperidol	2	2.9
Risperidone+olanzapine+valproate	2	2.9
Risperidone+quetiapine+valproate	2	2.9
Risperidone+sulpiride+valproate	2	2.9

VEOS: very early-onset schizophrenia

Table 4. Frequencies of clozapine or its combination with other antipsychotics and/or mood stabilizers used to the patients with VEOS

Combination	Frequency
Clozapine	
Monotherapy	3
+Valproate	3
+Valproate+aripiprazole	1
+Valproate+quetiapine	1
+Valproate+sulpiride	1
+Valproate+risperidone	1
+Valproate+amisulpiride	1
+Valproate+risperidone+sulpiride	1
+Risperidone	2
+Risperidone+olanzapine	1
+Risperidone+olanzapine+sulpiride	1
+Aripiprazole	1

VEOS: very early-onset schizophrenia

Table 5. Analysis of clinical outcome comparison between patients prescribed benzodiazepines and hypnotics or not

	Benzodiazepine	Frequency	Percent (%)	CGI-S (mean±SD)	p-value
Benzodiazepine user	Lorazepam	13	18.8	4.46±1.48	0.096
	Clonazepam	12	17.4		
	Diazepam	5	7.2		
	Clonazepam+zolpidem	3	4.3		
	Lorazepam+clonazepam	2	2.9		
	Lorazepam+diazepam	1	1.4		
	Lorazepam+diazepam+zolpidem	1	1.4		
	Total	37	53.6		
Benzodiazepine non-user		32	46.4	3.91±1.2	

t-test: F=2.57, df=67, p-value=0.096 (2-sided test), 96% confidence interval=-0.1-1.2. CGI-S: Clinical Global Impression-Severity

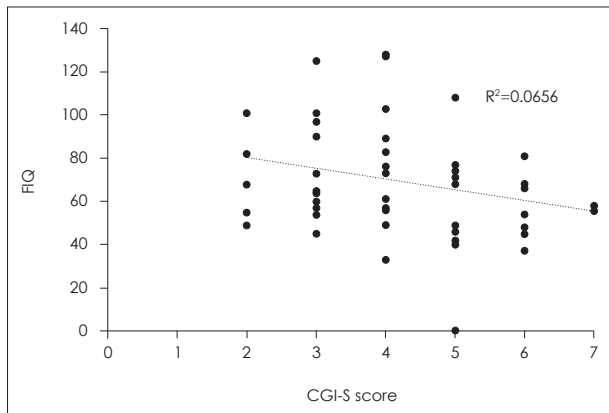


Fig. 2. Correlation between full intelligence quotients (FIQs) and clinical outcomes measured by CGI-S. Pearson's correlation coefficient: -0.256 ; p -value= 0.073 (2-sided test). CGI-S: Clinical Global Impression-Severity.

지적 능력

본 연구 대상자들에게 다양한 버전의 지능평가 도구를 사용하여 측정한 전체지능지수는 50명의 환자에서 수집할 수 있었으며, 평균은 69.4, 표준편차는 25.8이었다. 70 이하로 지적장애 수준의 지능지수를 보인 환자는 29명이었다.

지능지수와 현재 CGI-S 사이의 관계는 Pearson 상관지수가 -0.256 이었고 p 값은 0.073으로 통계적으로 유의한 관계를 보여주지는 않았다(Fig. 2).

현재 임상양상

CGI-S를 이용한 임상 양상은 전체 환자의 평균이 4.2, 표준편차가 1.38이었다. 남녀 CGI-S 평균과 표준편차는 각각 4.13 ± 1.44 , 4.3 ± 1.31 로, t -test, 양측검증으로 시행한 분석에서 두 기간의 통계적 유의성은 없었다($p=0.61$).

고 찰

극조기발병조현병의 연령기준을 임의로 13세 미만으로 정의한 이후¹⁶⁾ 대부분의 연구가 동일한 연령기준을 사용한다. 그러나 본 연구에서는 여러 가지 정신과적 증상을 보이는 환자가 평가를 받기 위해 본 센터를 방문한 연도에서 출생 연도 사이의 간격이 13년 이하인 환자를 대상으로 했기 때문에 일부 환자는 출생일을 기준으로 계산한다면 12년이 넘는 환자가 일부 포함되어 있다. 이 환자들을 연구 대상자에 포함시킨 이유는 첫 번째 방문 시점이 조현병 증상이 시작한 날보다 항상 늦기 때문에 1년 이내의 기간은 융통성 있게 포함시켰다. 여기에 추가 고려 정보는 최근 미국의 지역사회 치료 현장에서 첫 조현병 증상의 등장 이후 첫 치료에 이르기까지 평균 74주가 걸리고 당시 연구에 참여했던 피험자의 68%가 6개월이 넘는 치

료부재 정신병 유병기간(duration of untreated psychosis, DUP)을 보였다는 것¹⁷⁾이다. 이 결과가 2014년 미국의 결과라는 점을 고려한다면, 이보다 훨씬 과거의 우리나라의 상황도 이와 크게 다르지 않거나 훨씬 더 긴 DUP를 보였을 것으로 판단하였다. 또 연령기준의 임의성을 극복하기 위하여 체계적으로 접근한 연구 결과를 소개한다. 극조기발병조현병과 조기발병조현병의 임상양상이 동질적인지 알아보기 위하여 심각도, 기능 정도, 인구학적 변수와 정신병 발병연령 사이의 예측값을 1) 정신병 발병연령의 전통적인 절단점에 기반한 집단 비교, 2) 수신자 판단 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선 계산을 통한 방법으로 집단의 동질성을 구별할 수 있는지 알아보는 연구가 시행되었는데¹⁸⁾ 양성증상점수의 최하 3사분면에 대한 ROC 곡선을 적용한 결과 적정연령 절단점은 14세였다(민감도=0.62; 특이도=0.75). 기능 점수에 대한 최고 1사분면에 대해서는, 정신병의 연령에 대한 적정 구별연령은 14.7세였다(민감도=0.71; 특이도=0.70). 이 연구가 제시하는 것은 극조기발병과 조기발병 사이의 연령 절단점은 13세 전후가 아니라 14세 전후가 더 적절하다는 것이다. 따라서 본 연구에서 연령 절단점으로 사용한 13세의 타당성이 확보된다.

조현병 발현이 일반인구에 비해 계절적으로 겨울에 출생하는 사람들에게서 더 빈발한다는 연구가 꾸준히 있었다. Torrey 등¹⁹⁾이 29국의 250개 연구를 메타분석한 연구에서 북반구에서는 12월에서 5월에 이르는 겨울에 태어나는 사람들에게서 정신병의 발생 위험도가 5~8% 더 높다는 결론을 내렸다. 또 위도가 높아질수록 이런 경향이 강하다는 연구결과도 있었다.²⁰⁾ 이에 대한 가설도 여러 가지가 등장하였다. 그중의 한 가설은 겨울의 인플루엔자 같은 감염병의 유행과 연관이 있다고 주장하는 것이다.²¹⁾ 또 다른 가설은 겨울에 출생하면 태양 광선의 양이 적어서 비타민 D 합성의 문제가 생기고 비타민 D의 결핍이 뇌발달에 영향을 미쳐서 정신병에 이를 확률을 높인다는 것이다.²²⁾ 기전은 여전히 불분명하지만 빅데이터를 분석하여 겨울 출생 아동에서 조현병의 빈도가 높다는 결과를 제시한 외국의 여러 연구 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 겨울 출생 아동에서 극조기발병조현병의 비율이 높게 나타났다.

조기발병조현병 환자를 대상으로 clozapine과 olanzapine을 무작위배정, 이중맹검으로 비교한 임상시험이 있다.¹³⁾ 임상시험 대상군을 모으기가 매우 어렵기 때문에 향후 이런 유형의 연구가 등장하려면 많은 치료기관이 연합하지 않고는 불가능할 것이다. 결과는 clozapine 치료군에서 모든 결과 관련 지표에서 현저한 감소를 보였으나 olanzapine 치료군은 임상적인 호전 측면에서 일관성이 부족한 양상을 보였다. 치료효과 면에서 중등도 이상으로 clozapine 치료가 우월했으나 통계적으로는 음성증상의 경감만 유의한 결과를 보였다. 전반적

인 이상반응 측면에서는 clozapine이 불리했다. 치료저항성 조 기발병조현병의 치료에서 clozapine이 olanzapine에 비해 뚜렷 하게 우월하다는 것을 보이지는 못했지만 clozapine이 임상적 인 반응의 측면에서는 좀 더 우월했고 이상반응의 빈도는 더 높았다.

치료저항성 조현병은 전체 조현병의 30% 정도라고 추정하 며 clozapine이 치료제로 가장 선호된다. 그렇다고 해서 모든 환자들이 clozapine에 탁월한 반응을 보이는 것은 아니다. Clozapine에도 반응이 없거나 부분반응을 보이는 환자들도 있다. 이런 경우 clozapine의 효과를 증강시키기 위한 병합요 법을 한다. 2011년 5월 호주에서 시행한 중단연구²³⁾에 따르면 clozapine 사용 환자의 84.5%가 다른 약제의 병합요법을 받 으며, 이 중에서 항정신병약물을 72%, 항우울제 30%, 기분안 정제 17%, 항대사제 13%, 벤조다이아제핀 7%, 항콜린제 4% 를 사용했다고 한다. 그러나 이런 병합 약물들을 추가하였을 때 clozapine의 효과가 증강된다는 증거는 부족한 상태다. 이 에 대하여 유용한 정보를 제공하는 연구가 있다. 영국의 한 병원에서 153명의 환자를 대상으로 통상적인 치료 상황에서 관찰연구를 시행하였다.²⁴⁾ 치료저항성 조현병 환자에서 입원 과 퇴원했을 때 약물을 비교하였는데, 퇴원 무렵에는 한 환자 당 사용하는 약물의 수가 감소하여 약물치료가 정리되는 양 상을 보였다. Clozapine 사용 환자 수는 배로 증가하여 치료 저항성 조현병 환자들에게는 clozapine이 가장 효과적인 약 물로 선호된다는 것을 보여주었다. Clozapine과 가장 많이 병 합되었던 약물은 sodium valproate, lithium, amisulpiride, quetiapine 순서였으며, clozapine 단독요법에서 적절한 반응 을 보이지 않는 환자에서 어떤 약제가 도움이 되는지에 관한 정 보를 제공하였다. 극조기발병조현병이 대표적인 치료저항성 조현병의 아형이라면 치료저항성 조현병의 약물치료에 관한 연구 결과가 유용할 것이다. 본 연구에서 나타난 risperidone 계열 약물의 높은 사용에서 clozapine 사용을 좀 더 높일 필요 가 있다. 현재 임상양상도 CGI-S 평균이 4.2점으로 만족스럽 지 않다는 점을 고려하면 증거에 기반한 적극적인 clozapine 사용이 필요하다.

조현병의 치료에서 benzodiazepine 계열의 약물은 가장 흔 하게는 79%에서, 드물게는 22%까지 병용한다.²⁵⁻²⁸⁾ 환자들이 호소하는 불면, 불안, 불안정, 짜증, 다툼 등 사소한 모든 불편 함을 해소해 줄 목적으로 사용한다.^{29,30)} 그러나 benzodiaze pine 계열 약물들은 양날의 검을 가지고 있다. 치료저항성 조 현병에서 benzodiazepine의 병용은 어떤 이득도 제공하지 않 는다는 것이 여러 연구의 결론이다.³¹⁾ Benzodiazepine 계열의 약물은 단지 예측하지 못할 이상반응이나 약물의존, 중단할 때 반등효과 등에서 그치는 것이 아니다. Benzodiazepine 단

독 혹은 항정신병약물과 병합 사용과 환자의 사망 위험도 사 이의 관계에 대한 연구도 있다.³²⁾ 18~58세 사이 18953명의 사망 조현병 환자에서 2006년 7월 1일~2013년 12월 31일 사이의 모 든 사망원인 위험도와 benzodiazepine 사용 사이의 관계를 분 석하였다. 보정된 변수는 인구학적 변수, 동반 정신 및 신체적 질환, 기타 항정신성약물이었다. 18953명의 환자 중에서 13741 명(72.5%)이 benzodiazepine 약물 처방을 받지 않았고, 3746 명(18.3%)이 항정신병약물은 사용하지 않고 benzodiazepine 약물만 사용하였다. 1736명(9.2%)의 환자가 benzodiazepine과 항정신병약물을 병용하였다. 인구학적 임상적 변수를 통제했 을 때, 항정신병약물 없이 benzodiazepine 약물만 처방받은 환자의 사망위험은 benzodiazepine 약물을 사용하지 않는 환 자들에 비해서 208% 더 높았고[hazard ratio(HR)=3.08; 95% confidence interval(CI)=2.63-3.61; p<0.001], benzodiazepine 과 항정신병약물을 병용 사용한 집단은 사망위험이 48% 더 높 았다(HR=1.48; 95% CI=1.15-1.91; p=0.002). Benzodiazepine 이 처방된 환자의 사망원인은 자살, 독성사고(poisoning), 원인 미상 등이었다.

1996~2005년 사이 덴마크 중앙 Danish Register 자료를 이 용한 27633명의 조현병 혹은 기분장애 아닌 정신병의 연구³³⁾도 동일한 결론을 제시하고 있다. 항정신병약물의 병합사용이 사 망률에 미치는 영향을 알아보기 위한 연구에서 193명의 자연사 사건을 조사하였다. 이때 자연사 위험은 항정신병약물의 개수 에 영향받지 않았지만 24시간 이상의 반감기를 보이는 ben zodiazepine 약물들을 사용했을 때는 자연사의 위험이 증가 하였다[OR=1.78(95% CI=1.25-2.52)]. 핀란드에서 2588명의 조 현병 환자를 대상으로 한 코호트 연구³⁴⁾에서도 항정신병약물 을 단독으로 사용한 환자과 2가지 이상의 항정신병약물을 사 용한 환자들의 사망률은 차이가 없었다(HR=0.86; 95% CI= 0.51-1.44). 항우울제 사용 여부도 사망률에 관련이 없었다 (HR=0.57; 95% CI=0.28-1.16). 심지어 항우울제 사용은 자살 에 의한 사망을 현저하게 감소시켰다(HR=0.15; 95% CI=0.03- 0.77). 그러나 benzodiazepine의 사용은 사망률을 상당히 높였 다(HR=1.91; 95% CI=1.13-3.22). Benzodiazepine을 사용한 전 체 환자(904명)의 91.4%인 826명이 28일 이상 처방을 받아서 benzodiazepine의 사용 가이드라인을 어겼다. 가장 최근의 연 구³⁵⁾에서 핀란드 그룹은 항정신성약물과 관련된 사망에 초점 을 두고 빅데이터를 분석하였다. 그 연구는 중등도 내지 고용량 의 항정신병약물과 항우울제 사용은 전체 사망률을 15~40% 낮췄지만 benzodiazepine을 만성적으로 고용량 사용하면 사 망률을 70% 높인다는 결과를 제시하였다. 본 연구 집단에서 benzodiazepine 계열 약물의 만성적인 사용 빈도는 53.6%였다. 이는 외국 연구의 최고 빈도인 79%에는 미치지 못했지만 매우

높은 수준이다. 어떤 연구도 benzodiazepine 사용의 치료결과 향상에 대한 증거를 제시하지 않았기 때문에 이런 높은 사용률은 치료자의 새로운 의학적 정보에 대한 무지, 환자의 여러 증상 호소에 대한 불안, benzodiazepine 사용이 환자의 삶에 미칠 악영향에 대한 무관심을 반영한다. 국내에서도 빅데이터 분석을 통해 benzodiazepine 사용에 따른 사망률의 차이를 조사하여 그 결과를 전문가 집단과 공유하고 사안의 심각성을 알려야 한다.

1980년에서 2014년 사이의 조기발병정신병 관련 중단관찰 연구를 통해 임상적, 기능적, 인지적, 생물학적 질병 경과를 예측한 연구⁴⁾에서 발병 전의 지능지수가 낮을수록 추적관찰 기간 동안 병식 저하, 기능의 악화, 최종 진단이 조현병으로 확진될 가능성이 높다고 하였다. 본 연구에 포함된 69명의 대상자 중에서 지능검사를 확인할 수 있었던 50명의 환자는 평균 69.4의 전체 지능지수를 보여 매우 낮은 수준의 지적 능력을 보여 주었다. 지능지수와 CGI-S로 측정된 현재 임상양상 사이에 통계적으로 유의한 결과를 보여주지는 않았지만 상관지수 -0.27로, 지능지수가 낮을수록 임상양상도 불량한 패턴을 보여주었다.

국내에서도 몇 편의 조기발병조현병에 대한 연구가 있었다. 2001년 Bahn 등³⁶⁾의 연구는 1988~1999년 사이 일 대학부속 병원 신경정신과에 입원한 18세 이하에서 발병한 조기발병조현병 환자 148명의 의무기록을 검토하여 특징을 기술하였다. 대상 환자의 48.6%가 급성 발병이었고 공격성향과 난폭함이 주증상이었다. 이 환자 집단의 주증상은 망상이 82.4%, 음성 증상 70.9%, 환각 66.9%였다. 치료약물로는 약물 개발 단계의 시대적 상황을 반영하여, chlorpromazine 86명, haloperidol 84명, thioridazine 23명, risperidone 13명, perphenazine 10명 등이었다. 전체 지능지수 평균은 90.76이었고 언어성지능지수에서 동작성지능지수를 뺀 점수가 15점 이상인 환자가 44명으로 48%를 차지하였다. 저자들은 이 결과가 뇌기능장애를 시사하는 소견일 수 있다고 주장하였다.

1년 후 동일 병원에서 조기발병조현병(20세 이하) 환자와 후기발병조현병(35세 이상 발병) 환자 각각 48명과 55명을 비교하였다.³⁷⁾ 임상적 특징으로 조기발병조현병 환자들은 상대적으로 음성증상이 흔했고, 후기발병조현병 환자들은 상대적으로 환청과 공격성/폭력성이 더 많았다. 조기발병조현병 환자들의 37.8%가 언어성지능점수와 동작성지능점수의 차이가 14점 이상이었지만, 후기발병조현병 환자는 10%만이 이런 양상을 보였다.

2000년 1월 1일부터 2004년 8월 31일까지 일 대학병원 소아정신과 병동에 입원한 17명의 극조기발병조현병 환자와 16명의 조기발병조현병 환자를 비교한 연구가 2005년 발표되었

다.³⁸⁾ 극조기발병조현병의 전구기간이 평균 15.94개월인 데 비해 조기발병조현병은 그 기간이 평균 8.06개월로 두 집단 간에 현저한 차이가 있었다. 두 집단에서 관해에 이르기까지 걸린 시간은 극조기발병군이 평균 50.58일인 데 비해 조기발병군은 평균 30.06일로 역시 큰 차이를 보였다. 전체 지능(극조기발병군 평균 91.12, 조기발병군 평균 93.18), 언어성지능, 동작성지능은 평균 수준이었다. 사용약물은 극조기발병군의 경우 risperidone 58.5%, olanzapine 29.4%, clozapine 11.8%였고, 조기발병군에서는 risperidone 75%, olanzapine 12.5%, clozapine 12.5%였다.

이상의 3가지 국내 연구결과와 비교할 때, 본 연구 집단은 지능지수가 훨씬 낮았고, 치료반응도 더 불량하였다. Clozapine 사용 빈도는 많이 증가하였으나 국제적인 수준에는 미치지 못했다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 후향적 의무기록에 기반한 연구에 의한 제한점을 모두 가지고 있다. 의무기록의 충실도가 불량한 데에서 발생하는 문제, 의무기록 내용을 현재의 판단으로 임상 양상을 결정해야 하는 데서 오는 부정확성, 환자 19명의 지능지수 정보가 부재한 데에서 기인하는 선택 오류, 시대별로 다른 지능평가 도구를 사용한 것으로 인한 지능지수 결과를 수평적으로 비교하는 것의 어려움 등이다. 둘째, 대조군이 부재하다는 것에서 오는 결과 해석의 어려움이다. 따라서 본 연구에서 제시한 결과값이 정상대조군, 후기발병조현병, 조기발병조현병 집단에 비교하여 말할 수 없다는 제한이 있다. 셋째, 한 병원에 국한한 자료라는 것에서 오는 선택 오류(selection bias)이다. 각 병원마다 환자들이 방문하게 되는 선호도가 다르다. 따라서 본 연구의 대상자가 선택한 국립정신건강센터가 극조기발병조현병 환자 전체 집단을 대표할 수 없다.

조현병의 심각한 부담을 고려할 때,³⁹⁾ 질병의 결과가 보다 심각한 조기발병조현병 환자의 조기 발견이 매우 시급한 일이다. 각 국은 조현병 치료의 초점을 DUP를 낮추고 조기중재전략을 통해 질병의 경과를 바꾸려는 시도에 모든 노력을 다하고 있다.⁴⁰⁻⁴⁴⁾ 이런 노력의 가장 기본은 조기에 조현병을 발견하고 발견 즉시 치료 세팅에 들어갈 수 있도록 정신보건정책을 수립하는 일이다. 본 연구의 제한점에도 불구하고 국내 극조기발병조현병 환자들의 특성 및 치료 양상에서 나타난 정보는 향후 조현병의 치료 전략을 수립하는 데 도움이 되기를 기대한다.

결 론

본 연구는 국립정신건강센터에서 1976~2016년 사이 극조기발병조현병으로 발병한 환자 69명의 의무기록을 바탕으로

인구학적 특성, 사용약물 양상, 지적 능력, 현재 임상양상 등 4가지 영역을 평가하였다. 전체 선별된 69명의 극조기발병조현병 환자 중에서 남자가 39명(56.5%), 여자가 30명(43.5%)이었다. 발병연령은 13세 발병이 35명으로 50.7%를 차지하였다. 동반된 장애는 지적장애가 29명(42%)이었다. 출생 월별 분포를 일반인구의 출생 월별 분포를 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 가장 많이 사용한 항정신병약물은 30명의 환자에서 사용한 비정형 계열의 risperidone이었고, 그 다음으로는 clozapine(17명)이었다. 항정신병약물의 효과 증진을 위해 사용한 약제로는 valproic acid 계열이 33명(48%)이었다. 50명의 환자에서 조사한 지능지수의 평균은 69.4, 표준편차는 25.8이었다. 70 이하의 지적장애 수준의 지능지수를 보인 환자는 29명이었다. 지능지수와 현재 CGI 사이는 통계적으로 유의하지 않았다. 본 연구결과가 조현병의 조기발견과 조기치료를 위한 자료로 사용되기를 기대한다.

중심 단어: 극조기발병조현병; 임상결과; 항정신병약물; 지능; 벤조다이아제핀.

Acknowledgments

본 연구는 2016년 국립정신건강센터 임상연구비(2016-15)의 지원에 의해 수행되었음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Madaan V, Dvir Y, Wilson DR. Child and adolescent schizophrenia: pharmacological approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:2053-2068.
- Rabinowitz J, Levine SZ, Häfner H. A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;88:96-101.
- Reichert A, Kreiker S, Mehler-Wex C, Warnke A. The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:6.
- Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, Fraguas D, Parellada M, Arango C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr* 2015;1:14005.
- Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012;12:150.
- Hollis C. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry* 2003;182: 37-44.
- Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:457-465.
- Eggers C, Bunk D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull* 1997;23:105-117.
- Vourdas A, Pipe R, Corrigan R, Frangou S. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:13-22.
- Kumra S, Charles Schulz S. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:15-17.
- Pencer A, Addington J, Addington D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. *Psychiatry Res* 2005; 133:35-43.
- Baribeau DA, Anagnostou E. A comparison of neuroimaging findings in childhood onset schizophrenia and autism spectrum disorder: a review of the literature. *Front Psychiatry* 2013;4:175.
- Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 721-730.
- Vyas NS, Gogtay N. Treatment of early onset schizophrenia: recent trends, challenges and future considerations. *Front Psychiatry* 2012; 3:1-5.
- Guy W. Clinical global impressions. In: Guy W, editor. ECDEU assessment manual for psychopharmacology-revised. Rockville: National Institute of Mental Health;1976. p.218-222.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7 Suppl):4S-23S.
- Addington J, Heinsen RK, Robinson DG, Schooler NR, Marcy P, Brunette MF, et al. Duration of untreated psychosis in community treatment settings in the United States. *Psychiatr Serv* 2015;66:753-756.
- Lin A, Wardenaar KJ, Pontillo M, De Crescenzo F, Mazzone L, Vicari S, et al. Is it still correct to differentiate between early and very early onset psychosis? *Schizophr Res* 2016;170:211-216.
- Torrey EF, Torrey BB, Peterson MR. Seasonality of schizophrenic births in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:1065-1070.
- Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-593.
- Watson CG, Kucala T, Tilleskjor C, Jacobs L. Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:85-90.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the Northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007;137:447-452.
- Pai NB, Laidlaw M, Vella SC. Augmentation of clozapine with another pharmacological agent: treatment for refractory schizophrenia in the 'real world'. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:40-46.
- Tracy DK, Joyce DW, Sarkar SN, Mateos Fernandez MJ, Shergill SS. Skating on thin ice: pragmatic prescribing for medication refractory schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2015;15:174.
- Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006;57:1094-1101.
- Novick D, Bousono M, Suarez D, Olivares JM, Montejo AL, Haro JM, et al. Use of concomitant medication with antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:972-982.
- Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2004;65:151-155.
- Wu CS, Lin YJ, Liu SK. Benzodiazepine use among patients with schizophrenia in Taiwan: a nationwide population-based survey. *Psychiatr Serv* 2011;62:908-914.
- Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emer-

- gency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 2004;185:63-69.
- 30) **TREC Collaborative Group.** Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003;327:708-713.
 - 31) **Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J.** Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD003079.
 - 32) **Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS, Hiance-Steelesmith DL, Sweeney HA, Tam K, et al.** Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:661-667.
 - 33) **Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthoj BY, Nordentoft M, Lublin H, et al.** Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:103-108.
 - 34) **Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P.** Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476-483.
 - 35) **Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A.** Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-606.
 - 36) **Bahn GH, Cho AR, Baik HC, Kim KT, Yoon DJ.** The clinical characteristics of late-adolescent onset schizophrenia in psychiatric inpatients. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2001;7:1:93-101.
 - 37) **Bahn GH, Noh BG, Yoon DJ, Kim YH, Yeum TH.** Comparison of clinical characteristics between inpatients with early & late-onset schizophrenia. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2002;8:242-253.
 - 38) **Chung DS, Lim MH, Kim SK, Jung GM, Hwang JW, Kim BN, et al.** Comparison of demographic, clinical, psychological characteristics between childhood and adolescent-onset schizophrenia. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;16:219-230.
 - 39) **Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A.** Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399-409.
 - 40) **McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ.** EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-326.
 - 41) **Bergh S, Hjorthøj C, Sørensen HJ, Fagerlund B, Austin S, Secher RG, et al.** Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. *Schizophr Res* 2016;175:57-63.
 - 42) **Joa I, Johannessen JO, Auestad B, Friis S, McGlashan T, Melle I, et al.** The key to reducing duration of untreated first psychosis: information campaigns. *Schizophr Bull* 2008;34:466-472.
 - 43) **Cullberg J, Mattsson M, Levander S, Holmqvist R, Tomsmark L, Elingfors C, et al.** Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish "Parachute Project" and two comparison groups. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:274-281.
 - 44) **Carrión RE, Cornblatt BA, Burton CZ, Tso IF, Auther AM, Adelsheim S, et al.** Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project. *Am J Psychiatry* 2016;173:989-996.