



조현병 및 조현정동장애 환자에서 항정신병약물에 의한 체중증가에 미치는 메트포르민의 영향: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

신혜연¹ · 천부순^{2*}

¹덕성여자대학교 약학대학, ²*인제대학교 약학대학 인제약학연구소
(2018년 8월 10일 접수 · 2018년 9월 7일 수정 · 2018년 9월 7일 승인)

The Effect of Metformin on Antipsychotic-induced Weight Gain in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials

Hye Yeon Sin¹ and Pusoon Chun^{2*}

¹College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 03169, Republic of Korea

²College of Pharmacy and Inje Institute of Pharmaceutical Sciences and Research, Inje University, Gyeongnam 50834, Republic of Korea

(Received August 10, 2018 · Revised September 7, 2018 · Accepted September 7, 2018)

ABSTRACT

Background: In this systematic review and meta-analysis, the effect of metformin on weight loss was assessed to determine whether metformin should be recommended for the prevention or treatment of weight gain in patients receiving antipsychotic medication for the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. **Methods:** The PubMed, Embase, and Cochrane Library databases were searched for all published randomized controlled trials (RCTs) from inception to June 2018. In addition, the references of relevant articles were also examined. Using Review Manager 5, the pooled estimates of the weighted mean difference (WMD) of the changes in body weight and body mass index (BMI) and the corresponding 95 % confidence intervals (CIs) were calculated. **Results:** The meta-analysis included 15 RCTs. The pooled analysis showed that compared with placebo, metformin led to significant reductions in body weight (WMD: -2.09, 95% CI: -2.59, -1.60; $p < 0.00001$) and BMI (WMD: -0.90, 95% CI: -1.08, -0.72; $p < 0.00001$). The effect of metformin on weight loss was greater in patients receiving olanzapine than in patients receiving clozapine (body weight, WMD: -2.39, 95% CI: -3.76, -1.02; $p = 0.0006$ for olanzapine; -1.99, 95% CI: -3.47, -0.51; $p = 0.009$ for clozapine; BMI, WMD: -1.15, 95% CI: -1.74, -0.57, $p = 0.0001$ for olanzapine; WMD: 0.76, 95% CI: -1.23, -0.28; $p = 0.002$ for clozapine). **Conclusion:** Metformin can be recommended to manage olanzapine-induced weight gain in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. The magnitude of the reductions in body weight and BMI implies that the use of metformin to attenuate olanzapine-induced weight gain can minimize the risk of coronary heart disease.

KEY WORDS: Metformin, body weight, body mass index, schizophrenia, schizoaffective disorder

조현병(schizophrenia)은 망상, 환각, 무욕증(avolition), 정서적 둔마(affective flattening), 상황에 맞지 않는 행위 및 긴장 증적인 행동을 보이며 비논리적인 언어를 사용하고 집중력, 기억력, 수행능력의 부족 등으로 인해 직장생활, 대인관계, 자기관리 등의 기능이 현저히 저하되는 정신질환이다.¹⁾ 조현병의 치료에는 약물요법이 주축이며 대부분의 경우 항정신병 약

물치료 없이는 정신사회적 재활프로그램을 효과적으로 수행할 수 없으므로 항정신병 약물은 조현병의 약물치료에서 핵심이 된다.²⁾ 조현병의 치료를 위한 항정신병 약물로 국내에서는 현재 1세대 항정신병약물인 chlorpromazine, haloperidol과 2세대 항정신병약물인 aripiprazole, clozapine, olanzapine, paliperidone, risperidone, quetiapine, ziprasidone, zotepine 등이

*Correspondence to: Pusoon Chun, College of Pharmacy and Inje Institute of Pharmaceutical Sciences and Research, Inje University, 197 Inje-ro, Gimhae, Gyeongnam 50834, Republic of Korea
Tel: +82-10-3245-5683, Fax: +82-55-320-3940
E-mail: pusoon@inje.ac.kr

사용되고 있다.³⁾ 일단 조현병으로 진단되면 1세대 항정신병 약물 혹은 clozapine을 제외한 2세대 항정신병 약물의 사용이 권장되지만 1세대 항정신병 약물을 사용하는 경우 추체외로 계 증상(extrapyramidal symptom, EPS)이 발생할 위험이 있어 2세대 항정신병 약물이 더 선호된다. Clozapine의 경우 조현병의 치료에 우수한 효과를 발휘함에도 불구하고 과립백혈구감소증의 부작용으로 인해 1차선택약이 되지 못하고 타 약물로 치료에 실패한 경우에 사용된다.⁴⁾ 조현병의 약물치료에 있어 항정신병 약물이 근간이 되지만 2세대 항정신병 약물에 의한 체중증가와 대사장애는 약물사용을 중단하는 주요원인이 되기도 하여 olanzapine과 clozapine의 경우 약 9%, quetiapine과 ziprasidone의 경우는 3~4%, risperidone은 약 2%에 이르는 환자가 약물치료를 중단했던 것으로 보고되었다.^{5,6)} 항정신병 약물에 의한 체중증가와 대사장애는 복합적인 작용에 의한 것으로 추측되는데 약물과 도파민 경로, 세로토닌 경로 등 다양한 신경호르몬 경로와의 상호작용, 약물과 히스타민 수용체와의 상호작용, 도파민 수용체 길항작용에 의한 고프로락틴혈증과 그에 따른 인슐린 감수성의 저하 등이 관련되는 것으로 알려졌다.⁷⁾ 2세대 항정신병 약물에 의한 체중증가와 대사장애는 조현병 환자에게 고혈당, 이상지질혈증(dyslipidemia) 등의 심혈관계 질환을 초래하기도 하여^{8,9)} SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)은 항정신병 약물을 사용하는 모든 조현병 환자를 대상으로 치료시작 전, 치료시작 후 1개월 및 3개월 제, 그 후로 매해 체중, 체질량지수, 허리둘레를 모니터링 할 것을 권장한다.¹⁰⁾ Metformin은 제2형 당뇨병의 예방 및 치료를 위한 1차선택약물로^{11,12)} 간에서의 포도당 생성과 장에서의 포도당 흡수를 억제하고 말초 조직에서의 인슐린감수성을 향상시킴으로써 혈당개선 효과를 발휘한다.¹³⁾ Metformin의 이러한 작용에 근거하여 인슐린저항성을 가진 비만환자에게 metformin을 사용시 식후 저혈당을 막고 배고픔을 경감시켜 탄수화물에 대한 욕구를 감소시키는 등으로 체중감소를 가져올 가능성이 제기되었다.^{14,15)} 더하여, metformin에 의한 렙틴저항성(leptin resistance) 개선, 그렐린(ghrelin) 감소, 글루카곤양펩티드-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1) 상승, 프로오피오멜라노코르틴(proopiomelanocortin, POMC) 상승, 신경펩타이드 Y(neurotensin, NPY) 감소 등이 동물실험 및 임상시험에서 증명됨에 따라 metformin이 식욕감퇴를 야기하며 그로 인해 체중감소를 가져올 것에 대한 기대가 더 커지게 되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 이러한 가능성과 기대에도 불구하고 metformin은 미국 식품의약처(U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA)로부터 비만치료제로 승인 받지 못했다.¹²⁾ 하지만 metformin에 의한 체중감소는 많은 임상시험을 통해 꾸준히 증명되고 있으며 Zheng 등은 메타분석을 통해 항정신병 약물치료를 받는 조현병 환자에서 metformin은 placebo에 비해 체중 0.61 kg, 체질량지수(body mass index, BMI) 0.69 kg/m² 감소를 보고하면서 항정신병약물에 의한 체

중증가를 감소시키기 위해 metformin의 병용이 적절한 것으로 제안했다.¹⁹⁾

본 연구는, 선행 메타분석이 수행된 이후에 발표된 연구결과까지 포괄적으로 검색하여 분석함으로써 항정신병 약물치료를 받는 조현병 및 조현정동장애 환자에게서 metformin에 의한 체중감소의 정도를 평가하고, 그 정도에 근거하여 항정신병 약물요법에 의한 체중증가를 경감하기 위해 metformin의 병용을 제안하는 것이 과연 적절한가를 알아보려고 수행되었다.

연구 방법

문헌 검색

데이터베이스 PubMed, Embase, Cochrane Library를 이용하여 2018년 6월 말 현재까지 발표된 연구를 대상으로 문헌검색을 수행하였으며 출판 일자의 시작점과 출판 언어에 제한을 두지 않았다. 검색어로 ‘body weight change’, ‘body weight loss’를 ‘metformin’과 ‘AND’로 연결하여 문헌을 검색한 후 ‘randomized clinical trial’, ‘clinical trial’, 혹은 ‘trials’를 검색 필터로 사용했다. 또한, 데이터베이스 검색으로 수집된 논문의 참고문헌을 자료원으로 활용하여 수기검색을 추가하였다.

문헌의 선정 및 자료추출

항정신병 약물치료를 받는 조현병 환자의 체중에 대한 metformin의 영향을 관찰한 무작위배정비교임상시험(randomized controlled trial, RCT) 연구로서 metformin 투여군 및 placebo 투여군에서의 체중변화를 산출할 수 있는 데이터를 보여주는 연구를 선정했다. 반면, 대조군에게 placebo가 아닌 약물을 사용한 연구는 배제하였다. 선정된 연구로부터 추출된 자료는 다음을 포함한다: metformin 및 placebo 군의 나이, 남녀 성(gender) 비, 투약한 항정신병 약물 명, 체질량지수의 기저치(baseline), metformin의 복용량, 연구기간, metformin 혹은 placebo 복용군에서의 체중 및 체질량지수 변화량. 문헌의 선정 및 자료추출의 전 과정은 두 명의 연구자가 독립적으로 수행하여 공통으로 선정한 문헌 및 자료를 선택하였으며 의견이 일치하지 않은 경우는 논의를 통해 결정하였다.

문헌의 질평가(Quality assessment)

본 메타분석에 포함된 문헌의 질평가는 무작위배정비교임상시험의 평가도구인 Cochrane’s risk of bias (ROB)로 수행했으며 다음의 각 항목을 평가하였다: 무작위 배정 순서 생성(random sequence generation), 배정순서 은폐(allocation concealment), 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel), 결과 평가에 대한 눈가림(blinding of outcome assessment), 불완전한 결과 자료(incomplete outcome data), 선택적 결과 보고(selective reporting). 각각의 연구는 개별 항목에 대

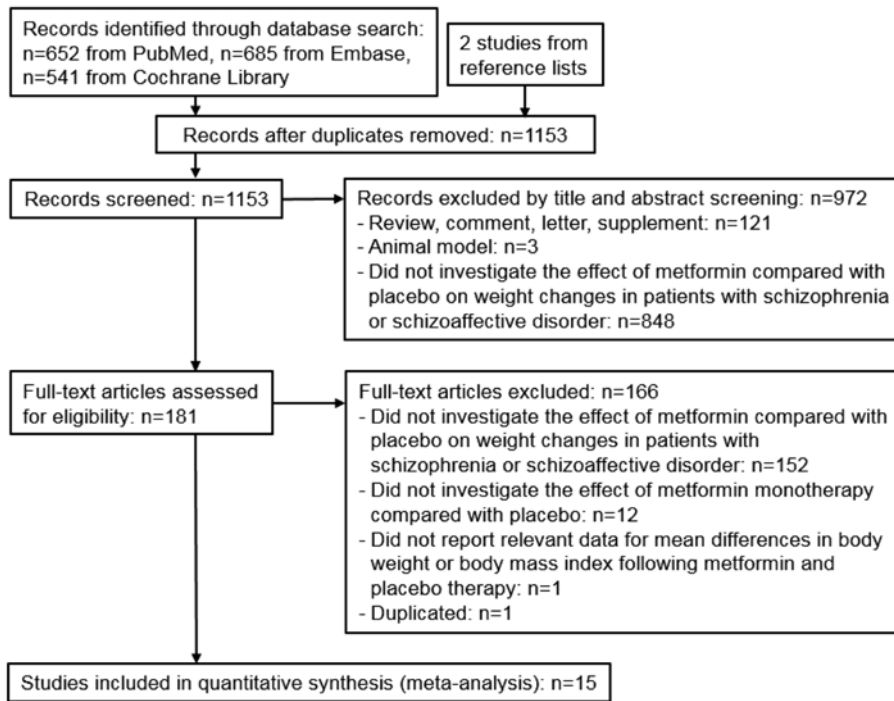


Fig. 1. Flow of the study selection process for a systematic review and meta-analysis

해 비뚤림의 가능성이 낮은 경우 ‘낮음’(low risk of bias), 비뚤림에 대한 위험을 판단하기 어려운 경우 ‘불확실’(unclear risk of bias), 비뚤림 위험이 높은 경우 ‘높음’(high risk of bias)으로 평가하였다.²⁰⁾ 문헌의 질 평가는 두 연구자가 독립적으로 수행하였으며 두 연구자의 평가가 불일치한 경우 합의점을 찾을 때까지 충분히 논의한 후 판정하였다.

자료의 통합 및 분석

자료의 통합 및 분석은 Review Manager Version 5.1 (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom)로 수행하였다. Metformin 및 placebo 복용 전 후의 체중(kg) 및 체질량지수 변화량(kg/m²)의 가중 평균 차이(weighted mean difference, WMD)를 산출한 후 통합된 요약 추정치(pooled estimates)와 95% 신뢰구간(confidence intervals, CIs)을 구했다. 한 개의 연구가 metformin 복용 군을 둘로 나누고 metformin 투여량을 다르게 사용한 경우 각각의 용량에 의한 결과를 독립된 연구결과로 하여 분석하였다. 연구들간의 이질성은 Higgin’s I² 통계량이 25% 미만인 경우 이질성이 ‘없음’, 25~50%인 경우 ‘낮음’, 50~75%인 경우 ‘중등도’, 75% 이상인 경우 ‘높음’으로 해석했으며²¹⁾ Higgin’s I² 통계량이 50% 미만인 경우 고정효과모형(fixed effect model)을, 50% 이상인 경우는 변량효과모형(random effect model)을 적용하였다.²²⁾ 요약 추정치는 Z-test의 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였고 출판비뚤림(publication bias)은 funnel plot으로 관찰하였다.

연구 결과

문헌 검색

데이터베이스 PubMed, Embase, Cochrane Library의 검색을 통해 각각 652개, 685개, 541개의 문헌이 검색되었으며 중복제거 후 1151개 문헌을 수집했다. 데이터베이스 검색에 더하여, 선행된 메타분석 논문의 참고문헌 목록을 수기검색하는 과정에서 논문 2개가 추가되었다. 제목과 초록을 검토하여 종설, 논평, 선행연구의 증보 등 121개 문헌, 동물을 대상으로 한 연구 3개, 조현병 혹은 조현정동장애(schizoaffective disorder) 환자를 대상으로 metformin과 placebo의 효과를 비교 관찰한 연구가 아닌 848개 문헌을 배제한 후 181개 문헌을 일차적으로 선택하였다. 이후 전문(full-text)을 검토하여 본 메타분석에 부적절한 문헌 166개를 배제하고 최종적으로 15개의 연구를 선정했다. 문헌 166개가 배제된 사유는 다음과 같다: 조현병 혹은 조현정동장애 환자를 대상으로 metformin과 placebo의 효과를 비교 관찰한 연구가 아닌 문헌 152개, metformin 단독 사용에 의한 체중감소 효과를 placebo 효과와 비교한 연구가 아닌 문헌 12개, metformin 및 placebo에 의한 체중 혹은 체질량지수의 변화량을 평균차이로 산출할 수 있는 데이터를 보여주지 않은 문헌 1개, 중복 논문 1개(Fig. 1).

문헌의 질평가

본 연구에 포함된 15편의 무작위배정비교임상시험 연구에²³⁻

37) 대해 비뚤림 위험을 평가하였다. ‘무작위 배정 순서 생성’ 항목에서 4개 연구가^{24,26,30,37)} ‘불확실’로, 그 외 연구들은 ‘낮음’으로 평가되었다. ‘배정순서 은폐’의 경우도 4개 연구가^{24,26,29,30)}

‘불확실’로, 그 외 연구들은 ‘낮음’으로 평가되었다. ‘연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림’의 경우는 3개 연구가^{25,29,30)} ‘불확실’로, 그 외 연구들은 모두 ‘낮음’으로 평가되었다. ‘결과 평가에 대한

Table 1. Characteristics of the included studies

Study	Country	Age (years) (mean±SD)		Male; Female		Follow-up duration	Metformin dose (mg/day)	Medication for schizophrenia/schizoaffective disorder		Baseline BMI (kg/m ²)	
		Metformin group	Placebo group	Metformin group	Placebo group			Metformin group	Placebo group	Metformin group	Placebo group
Baptista et al. 2006	U.S.A.	47.9±10.6 for men; 47.4±5.9 for women		10;9	12;6	14 weeks	850~1750	O	O	23.1±2.8	23±3.3
Klein et al. 2006	U.S.A.	13.3±2.4	12.9±2.4	9;9	12;8	16 weeks	500 for W1; 1000 for W2; 1700 for W3 to W14	O (11); R (14); Q (14)		26.7±5.4	28.7±7
Baptista et al. 2007	Venezuela	42.4±11.7; 46.2±11.3	43.2±14.5; 46.0±9.1	23;13	19;17	12 weeks	850~2550	O	O	25.0±4.9	26.18 ±5.7
Arman et al. 2008	Iran	11.3±2.5	8.9±4.3	11;5	10;6	12 weeks	1,000	R	R	17.4±2.8	17.0 ± 4.4
Wu et al. 2008	China	25.4±3.9	24.8±3.5	10;8	10;9	12 weeks	750	O	O	21.3±0.6	21.6±0.6
Carrizo et al. 2009	Venezuela	39.6±9.7	38.3±8.7	31	30	14 weeks	1,000	C	C	28.7±5.3	27.4±5.7
Tao et al. 2012	China	26.8±9.6	27.5±10.12	NR	NR	12 weeks	750	O (31)	O (30)	21±0.6	20.9±0.7
Wang et al. 2012	China	26.8±4.2	25.6±4.6	15;17	19;15	12 weeks	1,000	R(8); S (6); C (10); O (8)	R(8); S (8); C (11); O (7)	24.7±10	24.3±1.2
Chen et al. 2013	Taiwan	41.8±7.2	41.4±10.2	13;15	15;12	24 weeks	1,500	C	C	25.9±3.9	25.7±4.3
Jarskog et al. 2013	U.S.A.	41.4±11.5	45±10.3	52;23	49;22	16 weeks	2,000	M ^a (49); M ^b (26)	M ^a (50); M ^b (21)	34.3±5.1	34.7±6.6
de Silva et al. 2015	Sri Lanka	33.5±9.9	35.3±10.7	6;28	8;24	24 weeks	1,000	A (2); S (1); C (5); O (10); R (16)	C (6); O (8); R (18)	30.1±5.4	27.5±4.4
Herbani et al. 2015	Iran	47.2±10.4	45.8±10.2	10;9	7;11	20 weeks	500	C	C	29.3±3.4	27.9±3.9
Chiu et al. 2016	Taiwan	42.1±8.4 for 500 mg/d; 50.3±6.1 for 1,000 mg/d	44.2±10.0	8;10 for 500 mg/d; 8;11 for 1,000 mg/d	8;10	12 weeks	500 (18); 1,000 (19)	C	C	24.6±3.5 for 500 mg/d; 26.6±3.2 for 1,000 mg/d	26.7±3.8
Rado et al. 2016	U.S.A.	33.5±10.1	39.1±8.6	7;5	5;8	24 weeks	500 for W1 to W6; 1000 for W7 to W12; 1500 for W13 to W18; 2000 for W19 to W24	O	O	28.3±4.5	31.7±7.6
Wu 2016	China	26±4.5 for male; 26.1±4.7 for female		81;120		24 weeks	1,000	C (17), O (51), R (27), S (8)	C (12), O (45), R (28), S (13)	24.6±1.3	24.8±1.2

A: aripiprazole, C: clozapine, I: iloperidone, O: olanzapine, Q: quetiapine, R: risperidone, S: sulpiride, Z: ziprasidone, M^a: clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, or risperidone, M^b: aripiprazole, fluphenazine, haloperidol, loxitane, perphenazine, thiothixene, or ziprasidone, BMI: body mass index, W: week

눈가림'의 경우 연구기간에 걸쳐 피험자들의 체중이 가려질 수 없었으므로 모든 연구가 '높음'으로 평가되었다. 반면, '불완전한 결과 자료'와 '선택적 결과 보고' 항목에서는 모든 연구가 '낮음'으로 평가되었다(Supplementary Fig. S1).

연구대상의 특징

본 메타분석에서 총 981명이 분석되었다. 그 중 50%(495명)가 metformin 복용군에 속했으며 1일 복용량은 500~2550 mg으로 다양했다. 연구대상자들의 평균 나이를 볼 때 2개 연구가^{24,26)} 소아를 대상으로 했고 그 외는 25~45세의 성인을 대상으로 했다. 체중 및 체질량지수의 변화량은, 연구시작점에 측정된 기저치(baseline levels)와 metformin 및 placebo를 복용하고 3~6개월째에 측정된 값으로 분석되었다. 연구참여자가 metformin 혹은 placebo와 병용한 항정신병 약물로는 clozapine (287명 이상)과 olanzapine (276명 이상)이 가장 흔히 사용되었고 risperidone (151명 이상)의

사용이 그 다음으로 흔했다. 연구참여자의 기저치 체질량지수를 볼 때, 9개 연구에^{24,25,28,31-36)} 참여한 619명이 25 kg/m² 이상에 해당하여 과체중(overweight)³⁸⁾ 수준에 있었다(Table 1).

Metformin이 항정신병 약물을 복용 중인 조현병/조현정동장애 환자의 체중에 미치는 영향

항정신병 약물을 복용 중인 조현병 혹은 조현정동장애 환자에서 metformin이 체중 변화에 미치는 영향을 분석했을 때 metformin 군은 placebo 군에 비해 체중감소가 더 크게 나타났다(WMD: -2.09; 95% CI: -2.59, -1.60; p<0.00001; I²: 29%) (Fig. 2).^{23-33,35-37)} 한편, 연구대상자들의 기저치 체질량지수가 25 kg/m² 이상으로 과체중 수준에 있었던 연구만으로 분석했을 때에도 placebo 군에 비해 metformin 군에서 유사한 정도의 체중감소 효과가 관찰되었다(WMD: -2.20; 95% CI: -2.83, -1.58; p<0.00001; I²: 0%).^{24,25,28,31-33,35,36)} 더하여, metformin에 의한 체

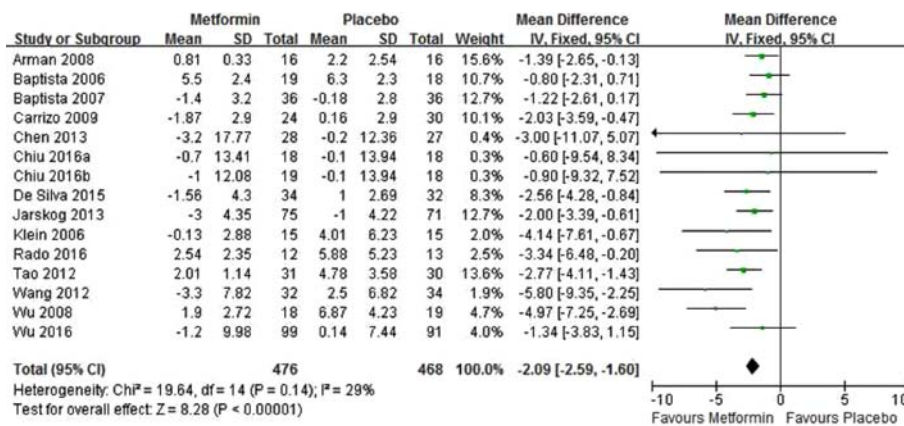


Fig. 2. Forest plot showing the effect of metformin compared with placebo on the changes in body weight. Squares represent study-specific weight mean difference (WMD); horizontal lines represent 95% CIs; diamond represents the summary pooled WMD

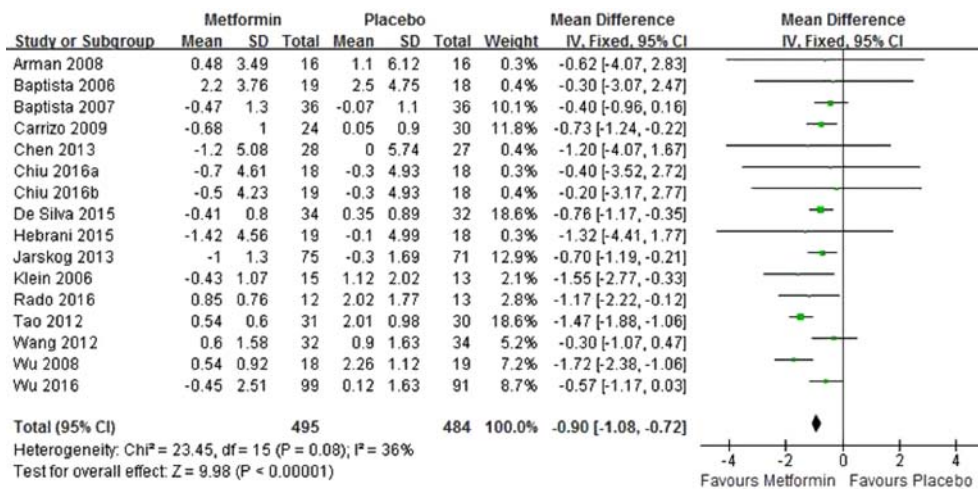


Fig. 3. Forest plot showing the effect of metformin compared with placebo on the changes in body mass index. Squares represent study-specific weight mean difference (WMD); horizontal lines represent 95% CIs; diamond represents the summary pooled WMD

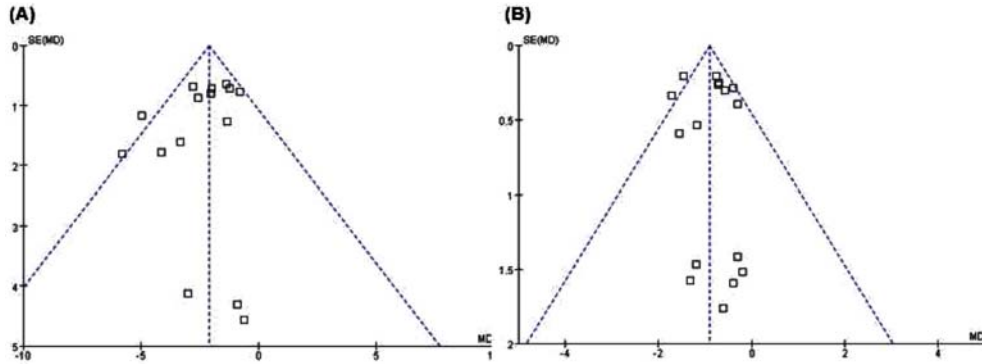


Fig. 4. Funnel plots for publication bias of the included studies for the effect of metformin compared with placebo on the changes in body weight (A) and body mass index (B), respectively

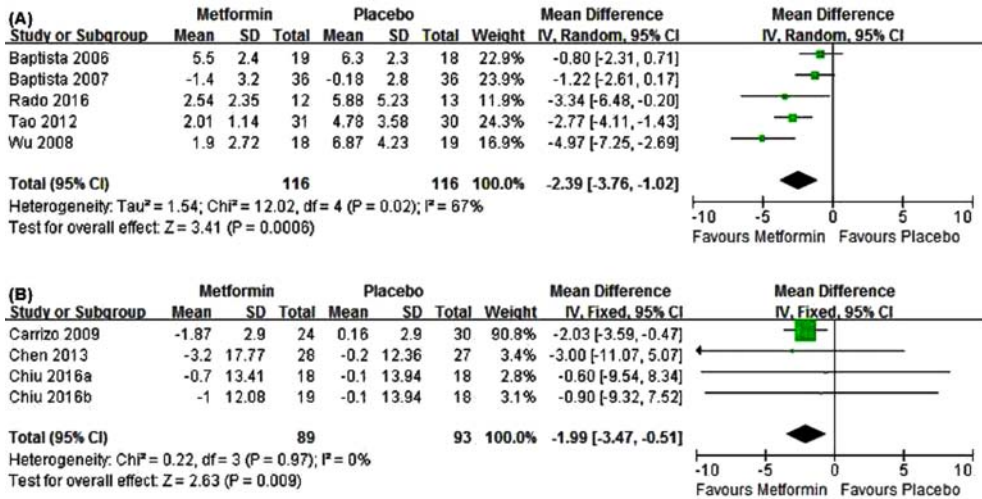


Fig. 5. Forest plots of the effect of metformin compared with placebo on the changes in body weight in patients on olanzapine (A) and clozapine (B), respectively

질량지수의 변화량을 분석했을 때 placebo 군에 비해 metformin 군에서 체질량지수의 감소가 더 컸다(WMD: -0.90; 95% CI: -1.08, -0.72; p<0.00001; I²: 36%) (Fig. 3).²³⁻³⁷ 또한, 연구 시작점에 과체중이었던 연구대상자만을 분석했을 때에도 placebo 군에 비해 metformin 군에서 유사한 정도의 체질량지수 감소가 관찰되었다(WMD: -0.91; 95% CI: -1.11, -0.71; p<0.00001; I²: 28%).^{24,25,28,31-36} 더하여, 소아를 대상으로 한 연구를^{24,26} 배제한 후 연구시작점에서의 체질량지수에 무관하게 성인환자만으로 분석했을 때, 체중의 경우 소아를 포함했을 때와 거의 차이가 없었다(체중, WMD: -2.17; 95% CI: -2.72, -1.63; p<0.00001; I²: 29%; 체질량지수, WMD: -0.89; 95% CI: -1.06, -0.71; p<0.00001; I²: 42%) (Supplementary Fig. S2, S3). 이들 분석에서 연구들간 이질성은 없거나 낮은 수준이었으며, 분석에 포함된 연구들은 표본수가 많거나 작은 연구들로 표본 수가 중간 정도인 연구가 누락되어 출판편향이 개입되었을 가능성이

보였다(Fig. 4). 한편, metformin에 의한 체중 감소효과를 metformin과 병용한 항정신병 약물에 따라 분석했을 때, metformin에 의한 체중 감소효과는 clozapine을 복용한 군에 비해 olanzapine을 복용한 군에서 더 우수했다(olanzapine 복용군, WMD: -2.39; 95% CI: -3.76, -1.02; p=0.0006; I²: 67%; clozapine 복용군, WMD: -1.99; 95% CI: -3.47, -0.51; p=0.009; I²: 0%) (Fig. 5). Metformin에 의한 체질량지수 감소 역시 clozapine을 복용한 군에 비해 olanzapine을 복용한 군에서 더 컸다(olanzapine 복용군, WMD: -1.15; 95% CI: -1.74, -0.57; p=0.0001; I²: 68%; clozapine 복용군, WMD: -0.76; 95% CI: -1.23, -0.28; p=0.002; I²: 0%) (Fig. 6). 한편, metformin의 복용기간에 따른 효과를 비교했을 때, metformin 복용기간이 12주인 연구에서의 체중 감소가 14~24주인 연구에서의 체중감소보다 더 컸으며(12주, WMD: -2.63; 95% CI: -3.92, -1.33; p<0.0001; I²: 57%; 14~24주, WMD: -1.83; 95% CI: -2.59, -

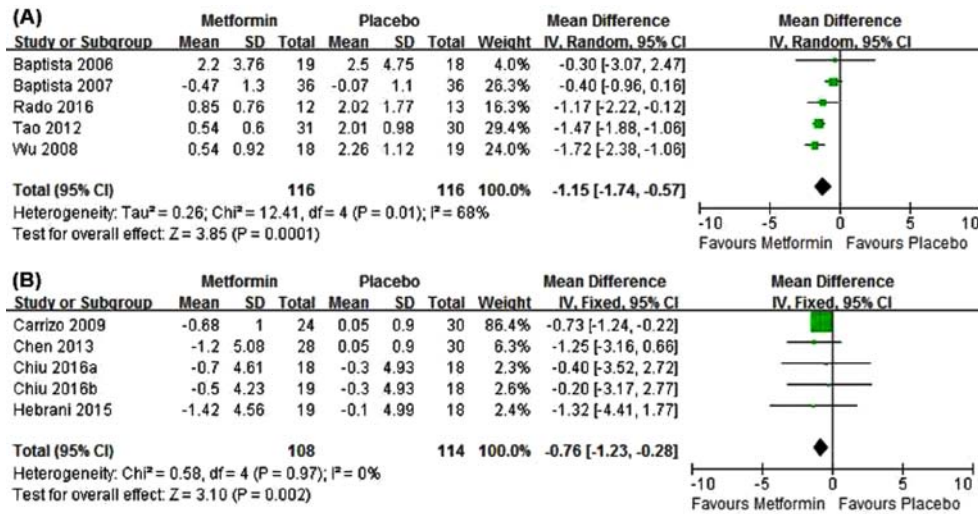


Fig. 6. Forest plots of the effect of metformin compared with placebo on the changes in body mass index in patients on olanzapine (A) and clozapine (B), respectively

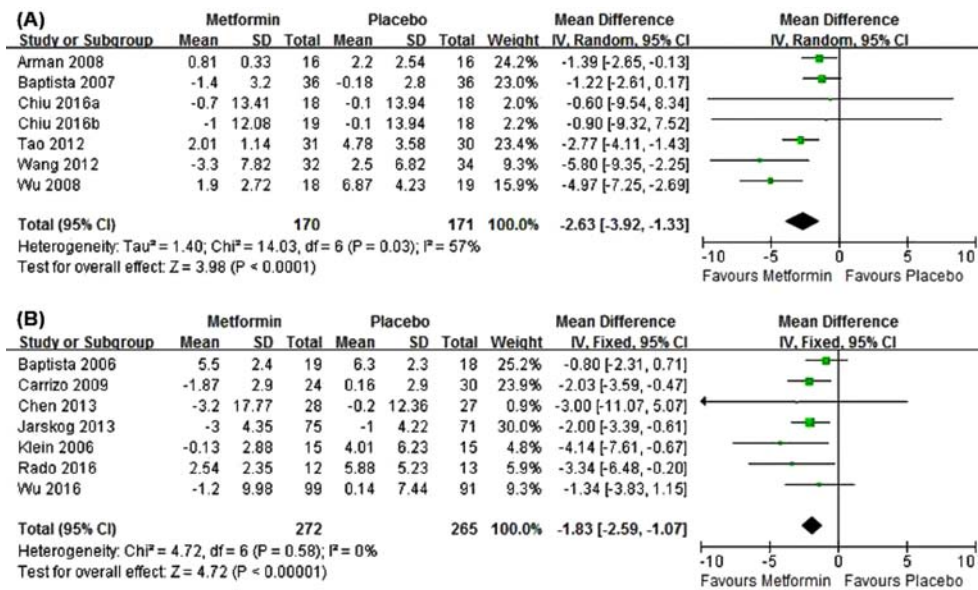


Fig. 7. Forest plots of the effect of metformin compared with placebo on the changes in body weight after treatment duration of 12 weeks (A) and 14 to 24 weeks (B), respectively

1.07; p<0.00001; I²: 0%) (Fig. 7), 마찬가지로 복용기간이 14~24주인 연구에 비해 복용기간이 12주인 연구에서 체질량 지수의 감소가 더 컸다(12주, WMD: -0.94; 95% CI: -1.54, -0.35; p=0.002; I²: 65%; 14~24주, WMD: -0.76; 95% CI: -1.05, -0.48; p<0.00001; I²: 0%) (Fig. 8). 한편, metformin의 용량에 따른 효과를 분석하였을 때, 1일 복용량이 850~2,250 mg (고용량)이었던 연구에^{23-26,28,30-33,35-37} 비해 500 mg 혹은 750 mg (저용량)이었던 연구에서^{27,29,35} 체중 감소가 더 컸으며(저

용량, WMD: -3.29; 95% CI: -4.44, -2.14; p<0.00001; I²: 34%; 고용량, WMD: -1.82; 95% CI: -2.37, -1.27; p<0.00001; I²: 4%), 마찬가지로 고용량을 사용한 연구에^{23-26,28,30-37} 비해 저용량을 사용한 연구에서^{27,29,34,35} 체질량지수의 감소도 더 컸다(저용량, WMD: -1.52; 95% CI: -1.87, -1.18; p<0.00001; I²: 0%; 고용량, WMD: -0.68; 95% CI: -0.88, -0.47; p<0.00001; I²: 0%) (Supplementary S4, S5).

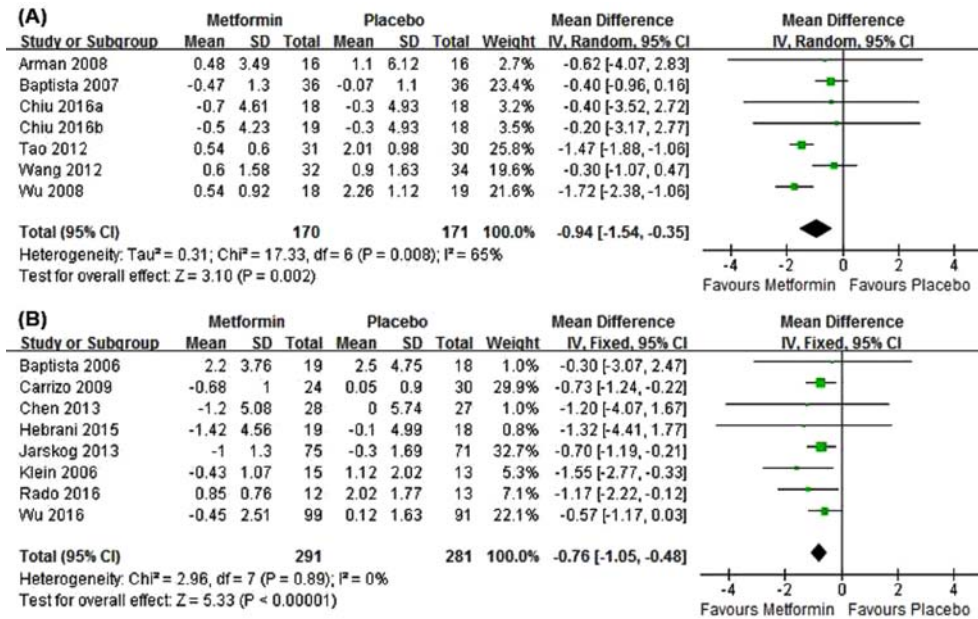


Fig. 8. Forest plots of the effect of metformin compared with placebo on the changes in body mass index after treatment duration of 12 weeks (A) and 14 to 24 weeks (B), respectively

고찰

본 연구에서, metformin 3~6개월 동안의 복용은 항정신병약물을 사용하는 조현병 혹은 조현정동장애 환자의 체중 2.1 kg, 체질량지수 0.9 kg/m²을 감소시킨 것으로 나타났다. 본 연구에서 관찰된 metformin에 의한 체중감소 효과는, Zheng 등이 선행한 메타분석에서¹⁹⁾ 관찰된 체중 0.61 kg, 체질량지수 0.69 kg/m²의 감소에 비해 우수하다고 할 수 있다. 효과 크기에 있어서의 이러한 차이는, 본 연구가 Zheng 등의 메타분석 이후에 발표된 5편의 연구를 포함시켜 분석한 때문으로 일부 설명된다. 소아를 배제하고 성인환자만으로 metformin에 의한 체중감소 효과를 분석했을 때 소아를 포함했을 때의 효과와 차이가 없었다. 한편, 연구 시작점에서 과체중이었던 환자만을 대상으로 metformin에 의한 체중 변화를 분석했을 때도 정상 체중에서와 큰 차이를 보이지 않았다. 한편, metformin의 복용량에 따른 효과를 분석하였을 때 체중과 체질량지수 모두 1일 복용량이 850~2,250 mg(고용량)이었던 연구에 비해 1일 복용량이 500 mg 혹은 750 mg(저용량)이었던 연구에서 감소 효과가 더 우수했다. 더하여, metformin의 복용기간에 따른 효과를 비교했을 때 metformin 복용기간이 12주(단기간)인 연구에서 복용기간이 14~24주(장기간)인 연구보다 체중과 체질량지수가 더 크게 감소했다. 이러한 경향은 Zheng 등이 선행한 메타분석에서도 나타났다. Metformin에 의한 체중감소 효과가 고용량 복용군에 비해 저용량 복용군에서 우수하게 나타난 것에는 연구기간에 의한 영향을 고려해야 할 것으로 생각된다. 체중에 대한 영향의 분석에서, 저용량 복용군 중 100%, 고용

량 복용군 중 40.9%가 단기간 복용군에 속했으며, 체질량지수에 대한 영향의 분석에서는, 저용량 복용군의 78.4%, 고용량 복용군의 43.6%가 단기간 동안 복용했다. 즉, metformin에 의한 체중감소 효과는 metformin의 1일 복용량보다는 복용기간의 영향을 받는 것으로 보이며 복용기간이 길어지면서 체중감소 효과가 줄어든 것으로 보인다. Metformin의 효과는 또한 환자가 복용한 항정신병약물에 따라 다르게 나타났다. 체중의 경우 olanzapine을 복용한 군에서 2.39 kg, clozapine을 복용한 군에서는 1.99 kg이 감소했으며, 체질량지수의 경우는 olanzapine을 복용한 군에서 1.15 kg/m², clozapine을 복용한 군에서는 0.76 kg/m²이 감소했다. 이러한 경향은 Zheng 등이 선행한 메타분석에서도 나타났으며 McEvoy 등이 수행한 임상연구의⁶⁾ 결과에 의해서도 지지된다. 비록, olanzapine이 clozapine보다 체중을 더 많이 증가시킨다고 하더라도 본 연구에서 관찰된 olanzapine 복용군과 clozapine 복용군에서의 metformin 효과는 복용기간에 의한 영향이 고려되어야 한다. Olanzapine 복용군의 26.7%, clozapine 복용군의 60%가 장기간 복용군에 속했으므로 clozapine 복용군에서 관찰된 효과는 장기간 복용에 따른 효과의 감소가 감안되어야 할 것으로 여겨진다.

St Jeor 등(1997)은 임상시험을 통해 성인에서의 체중 2.27 kg(기저치의 3%에 해당)의 감소가 총콜레스테롤(TC) 3.87 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 9.67 mg/dL, 수축기 혈압(SBP) 3.7 mmHg, 확장기 혈압(DBP) 3.9 mmHg의 감소를 가져왔음을 증명했다.³⁹⁾ 한편, Anderson 등(2001)은, 체중 매 1 kg의 감소는 TC 2.28 mg/dL, LDL-C 0.91 mg/dL, 중성지방(TG) 1.54 mg/dL, SBP 0.68 mmHg, DBP 0.34 mmHg, 혈당

3.6 mg/dL의 감소를 가져왔으며 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-C)은 0.2% 증가시켰다고 발표했다.⁴⁰⁾ 반면 대한의학회는, 체중 매 1 kg 감소시 SBP 1.1 mmHg, DBP 0.9 mmHg씩의 감소를 제시하고 있다.⁴¹⁾ Anderson 등(2001)은 또한, 체질량지수가 23~33 kg/m² 범위에 있는 환자에서, 체질량지수가 1 kg/m²씩 증가할 때마다 주요 관상동맥 심질환 위험이 남성에서는 9.1%씩, 여성에서는 15.6%씩 증가하고 비만 남성에서는 15.8%씩, 비만 여성에서는 14.3%씩 증가했다고 보고했다.⁴⁰⁾ 한편 Brown 등(2016)은, 체중감소가 기저치의 5~10%인 경우 유의한 수준의 TC, LDL-C, TG의 감소가 관찰되었으나 체중감소가 기저치의 5% 미만인 경우는 오직 TC만이 유의한 수준으로 감소했음을 보고했다.⁴²⁾

본 메타분석에서 관찰된 metformin에 의한 체중감소 효과를 상기 내용에 근거하여 임상적 유의성을 평가할 때, 조현병 혹은 조현정동장애의 치료를 위해 olanzapine을 복용하는 환자에게 체중증가를 경감시키기 위해 metformin의 병용을 제안할 수 있는 것으로 판단되며 특히 비만환자의 경우는 강한 수준으로 권고할 수 있을 것으로 여겨진다.

본 메타분석이 선행 메타분석 이후에 발표된 연구까지 포괄적으로 검색하여 면밀한 분석을 수행했음에도 불구하고 metformin 외 체중변화에 영향을 줄 수 있는 식이, 운동, 복용 순응도에 대한 통제가 불가능했으며, ‘비만 환자에서의 효과’ 및 ‘성별에 따른 효과’를 분석할 수 없었던 점, 연구 수가 충분하지 못해 ‘metformin과 병용된 항정신병약물에 의한 영향’ 및 ‘저용량 metformin에 의한 효과’를 파악하기 위한 분석에서 교란변수를 배제한 하위그룹분석을 수행할 수 없었던 점 등의 한계점을 가진다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 조현병 혹은 조현정동장애의 치료를 위해 항정신병약물을 복용하는 환자에서 metformin에 의한 체중 및 체질량지수에 대한 감소 효과를 각각 수치로 나타내고 효과의 크기를 임상적 유의성에 근거하여 해석한 것에 의의를 가진다.

결 론

조현병 혹은 조현정동장애의 치료를 위해 olanzapine을 복용하는 환자에게 metformin을 병용한다면 체중증가를 경감시킬 뿐 아니라 관상동맥질환의 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되며 특히 비만환자의 경우 큰 효과를 거둘 것으로 여겨진다.

참고문헌

- American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc., 2013
- Crismon M. L., Argo T, Buckley P. Schizophrenia, In: DiPiro J, Talbert R, Yee G *et al.*, Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 9th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2013:1022-8
- BIT Druginfo. Available from <https://www.druginfoc.co.kr>. Accessed June 25, 2018.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of schizophrenia. Part 3: Update 2015 management of special circumstances: depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation 2015;16:142-70.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, *et al.* Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353(12):1209-23.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, *et al.* CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163(4):600-10.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. Acta Psychiatr Scand 1999;100(1):3-16.
- Hasnain M, Vieweg WV, Fredrickson SK. Metformin for atypical antipsychotic-induced weight gain and glucose metabolism dysregulation: review of the literature and clinical suggestions. CNS Drugs 2010;24(3):193-206.
- Pringsheim T, Kelly M, Urness D, *et al.* Physical Health and Drug Safety in Individuals with Schizophrenia. Can J Psychiatry 2017;62(9):673-83.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of schizophrenia. SIGN Publication 131. Edinburgh (Scotland): SIGN 2013.
- Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, *et al.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Ann Intern Med 2017; 166(8):572-8.
- Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S3.
- Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. Diabetes Care 1990;13(6):696-704.
- Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, *et al.* Modulation of hunger by plasma glucose and metformin. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3):1133-41.
- Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013;121(1):27-31.
- Kusaka I, Nagasaka S, Horie H, *et al.* Metformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability? Diabetes Obes Metab 2008;10(11):1039-46.
- Aubert G, Mansuy V, Voirol M-J, *et al.* The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. Metabolism 2011;60(3):327-4.
- Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014;21(5):323-9.
- Zheng W, Li XB, Tang YL, *et al.* Metformin for Weight Gain and Metabolic Abnormalities Associated With Antipsychotic Treatment: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. J Clin Psychopharmacol 2015;35(5):499-509.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 Available from <http://www.cochrane.org>

- /handbook-5-1.cochrane.org/. Accessed July 25, 2018.
21. Xuan C, Zhang BB, Li M, *et al.* No association between APOE ϵ 4 allele and multiple sclerosis susceptibility: a meta-analysis from 5472 cases and 4727 controls. *J Neurol Sci* 2011;308(1-2):110-6.
 22. Choi YY, Sohn HS, Shin HT. Clinical benefits of self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: A systematic Review and Meta-analysis. *Kor J Clin Pharm* 2010; 20(3):183-92.
 23. Baptista T, Martínez J, Lacruz A, *et al.* Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 2006;51(3):192-6.
 24. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163(12):2072-9.
 25. Baptista T, Rangel N, Fernández V, *et al.* Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):99-108.
 26. Arman S, Sadramely MR, Nadi M, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 2008;29(8):1130-4.
 27. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, *et al.* Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165(3):352-8.
 28. Carrizo E, Fernández V, Connell L, *et al.* Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2009;113(1):19-26.
 29. Tao F. Efficacy of metformin for treatment of olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia. *Xiandai Shiyong Yixue* 2012;24:58-9, 97.
 30. Wang M, Tong JH, Zhu G, *et al.* Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2012;138(1):54-7.
 31. Chen CH, Huang MC, Kao CF, *et al.* Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013;74(5):e424-30.
 32. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, *et al.* Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170(9):1032-40.
 33. de Silva VA, Dayabandara M, Wijesundara H, *et al.* Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain in a South Asian population with schizophrenia or schizoaffective disorder: A double blind, randomized, placebo controlled study. *J Psychopharmacol* 2015; 29(12):1255-61.
 34. Hebrani P, Manteghi AA, Behdani F, *et al.* Double-blind, randomized, clinical trial of metformin as add-on treatment with clozapine in treatment of schizophrenia disorder. *J Res Med Sci* 2015;20(4):364-71.
 35. Chiu CC, Lu ML, Huang MC, *et al.* Effects of Low Dose Metformin on Metabolic Traits in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients: An Exploratory Twelve-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *PLoS One* 2016;11(12):e0168347.
 36. Rado J, von Ammon Cavanaugh S. A Naturalistic Randomized Placebo-Controlled Trial of Extended-Release Metformin to Prevent Weight Gain Associated With Olanzapine in a US Community-Dwelling Population. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(2):163-8.
 37. Wu RR, Zhang FY, Gao KM, *et al.* Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2016;21(11):1537-44.
 38. Centers for disease control and prevention. Overweight & Obesity. Available from <https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>. Accessed August 1, 2018.
 39. St Jeor ST, Brunner RL, Harrington ME, *et al.* A classification system to evaluate weight maintainers, gainers, and losers. *J Am Diet Assoc* 1997;97(5):481-8.
 40. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9 Suppl 4:326S-334S.
 41. Korean Academy of Medical Sciences. Evidence-based Recommendations for Hypertension in Primary Care 2014.
 42. Brown JD, Buscemi J, Milsom V, *et al.* Effects on cardiovascular risk factors of weight losses limited to 5-10. *Transl Behav Med* 2016; 6(3):339-46.

Study	Amman 2008	Baptista 2006	Baptista 2007	Carrizo 2009	Chen 2013	Chiu 2016a	Chiu 2016b	De Silva 2015	Hebrani 2015	Jarskog 2013	Klein 2006	Rado 2016	Tao 2012	Wang 2012	Wu 2008	Wu 2016
Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Fig. S1. Risk of bias of the studies included in the meta-analysis of the effects of metformin compared with placebo on the changes in body weight and body mass index in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder

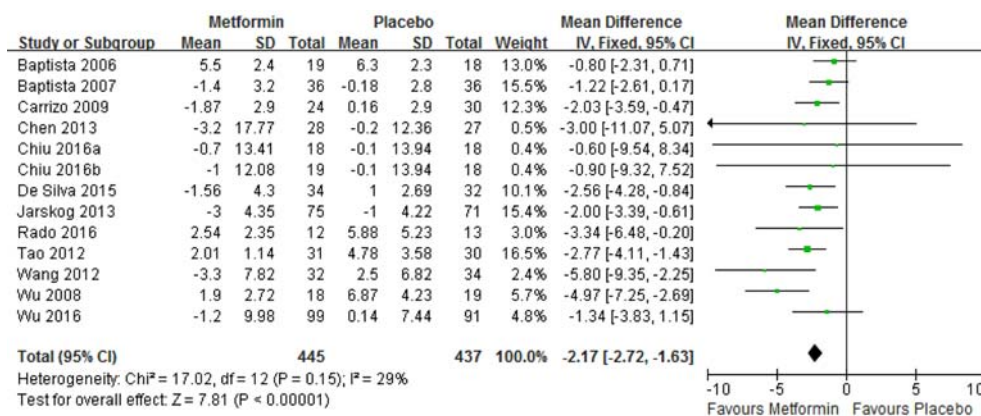


Fig. S2. Forest plot showing the effect of metformin compared with placebo on the changes in body weight in adult patients. Squares represent study-specific weight mean difference (WMD); horizontal lines represent 95% CIs; diamond represents the summary pooled WMD

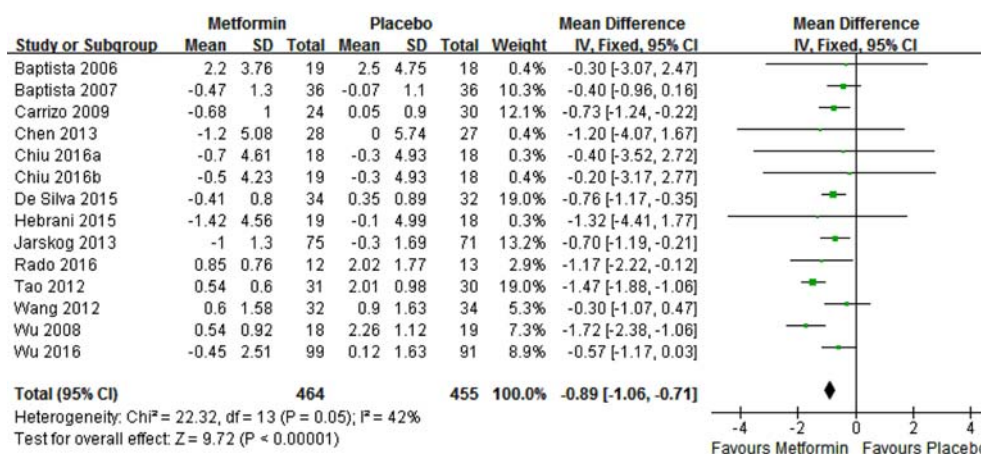


Fig. S3. Forest plot showing the effect of metformin compared with placebo on the changes in body mass index in adult patients. Squares represent study-specific weight mean difference (WMD); horizontal lines represent 95% CIs; diamond represents the summary pooled WMD

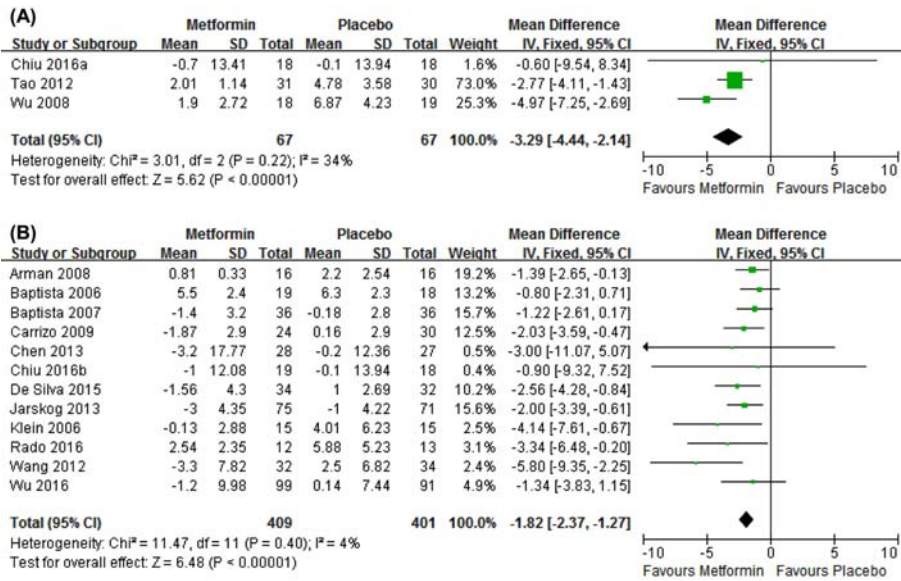


Fig. S4. Forest plots of the effect of metformin compared with placebo on the changes in body weight according to the daily doses of metformin: (A) 500 mg/day or 750 mg/day; (B) 850 mg/day to 2,250 mg/day

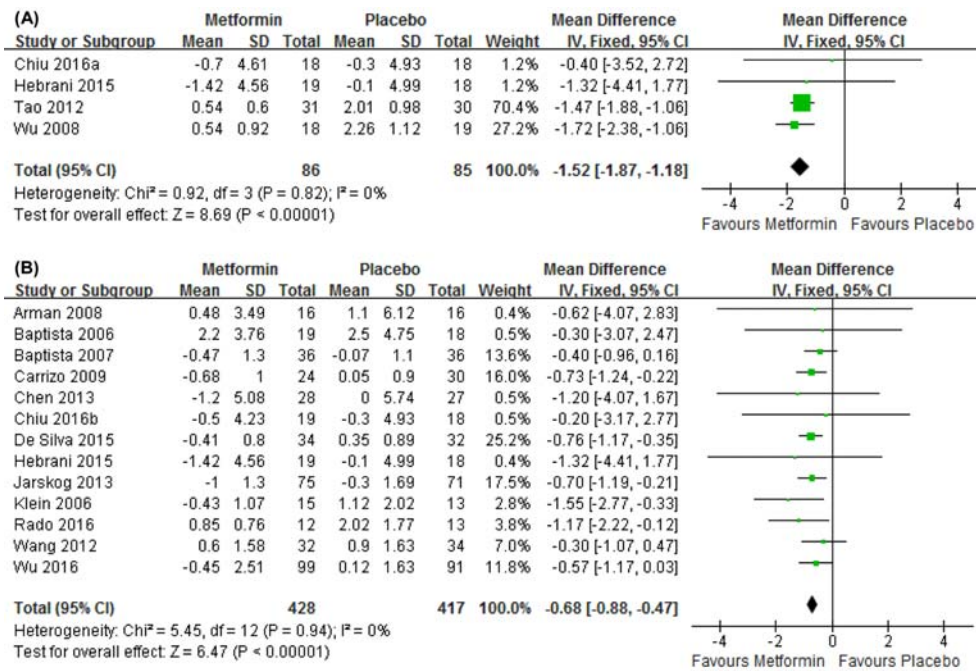


Fig. S5. Forest plots of the effect of metformin compared with placebo on the changes in body mass index according to the daily doses of metformin: (A) 500 mg/day or 750 mg/day; (B) 850 mg/day to 2,250 mg/day