

조현병 환자에서 1년간의 2세대 항정신병약물 지속적 투여가 혈소판 활성도에 미치는 영향: 후향적 연구

¹건양대학교 의과대학 정신건강의학과교실, ²건양대학교 명곡의과학연구소,
³건양대학교병원 진단검사의학과
오윤석¹ · 이종욱^{2,3} · 오홍석^{1,2} · 김승준^{1,2} · 이나현^{1,2} · 임우영^{1,2} · 김지웅^{1,2}

The Effect of Second-Generation Antipsychotics Administration for 1-Year on the Platelet Activities in Patients With Schizophrenia: Retrospective Study

Yoon-Seok Oh, M.D.,¹ Jong Wook Lee, M.D., Ph.D.,^{2,3} Hong-Seok Oh, M.D.,^{1,2}
Seung-Jun Kim, M.D., Ph.D.,^{1,2} Woo Young Im, M.D., Ph.D.,^{1,2}
Na-Hyun Lee, M.D.,^{1,2} Ji-Woong Kim, M.D., Ph.D.^{1,2}

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

²Konyang University Myunggok Medical Research Institute, Daejeon, Korea

³Department of Laboratory Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Objectives : This study was conducted to investigate the effect of 1-year administration of second-generation antipsychotics (SGAs) on the platelet activity in patients with schizophrenia through a retrospective review of the medical records.

Methods : The mean platelet component (MPC) value was used as an index of the platelet activity. The included subjects (N=24) were the patients who were confirmed to have taken SGAs continuously for one year after the first MPC measurement had been performed. The change of MPC was verified through a paired sample t-test.

Results : The result revealed that the mean MPC value was significantly decreased from 26.5 ± 1.4 g/dL to 25.6 ± 1.8 g/dL after 1-year administration of SGAs from the time of the first MPC measurement.

Conclusions : This study suggests that 1-year administration of SGAs may be related with increased platelet activity, and that close monitoring for risks such as cerebrovascular/cardiovascular or thromboembolic diseases may be necessary during SGAs treatment in clinical practice.

KEYWORDS : Second-generation antipsychotics; Mean platelet component; Platelet activity; Schizophrenia; Cerebrovascular/cardiovascular diseases.

서 론

2세대 항정신병약물(Second-Generation Antipsychotics, SGA)은, 조현병 치료를 위해 널리 사용되는 항정신병약물

군이다. 그러나, 2세대 항정신병약물은 체중 증가, 당뇨, 지질 이상 등의 대사성 증후군의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 왔다.¹⁾ 또한, 몇몇 연구들에서 항정신병 약물 투여가 혈전색전성 부작용의 가능성을 증가시킬 수 있음을 시사

Received: August 2, 2022 / Revised: August 23, 2022 / Accepted: September 16, 2022

Corresponding author: Ji-Woong Kim, Department of Psychiatry, College of Medicine, Konyang University, 188 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea

Tel : 042) 600-9190 · Fax : 042) 600-9090 · E-mail : cortex@konyang.ac.kr

하였다.²⁻⁵⁾ 항정신병약물과 관련하여 혈전색전증을 보인 754명의 환자들에 대한 연구에서, 1세대 항정신병약물에 비해 2세대 항정신병약과 혈전색전증 발생 간에 관련성이 강력함이 관찰되었다.²⁾ 특히, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈 등의 사용과 관련된 혈전색전증에 대한 보고가 증가되고 있다.⁴⁾ 이러한 부작용들은 급만성의 뇌혈관성/심혈관성 질환과 매우 관련 깊기 때문에 임상적으로 주요하게 관심을 가져야 하는 문제들이다.

저자들은 이전의 후향적 연구에서, 항정신병약물에 노출된 적이 없거나, 2주 이상 항정신병약물을 복용하지 않았던 조현병 환자에서, 3일에서 33일간의 2세대 항정신병약물(올란자핀, 퀘티아핀, 리스페리돈, 아리피프라졸 등) 투여가 혈소판 활성도를 증가시킴을 관찰했다.⁶⁾ 또한, 조현병 환자를 대상으로 클로자핀 투여 시작 후 수주 내에 측정된 혈소판 활성도가, 클로자핀 투여 전에 비해 유의하게 증가됨을 관찰하였다.⁷⁾ 이들 연구들에서, 혈소판 활성도의 지표로 평균혈소판요소(mean platelet component, MPC) 측정치를 사용하였다. 평균혈소판요소는 유세포 분석(flow cytometry)를 이용하여 얻는 측정치로, 혈소판 밀도와 밀접하게 관련되어 있고, 그 측정치가 혈소판의 탈과립화(degranulation) 과정이 진행될 때 감소하는 특징이 있다.^{8,9)} 즉, 혈소판의 활성화로 인해 혈액 응고가 증진되는데, 실제로 혈소판이 활성화될 때, 혈소판의 탈과립화가 이루어진다. 이로 인해 혈소판의 과립 밀도가 감소하게 되고, 이러한 과립 밀도의 감소가 평균혈소판요소의 감소로 측정되게 된다. 따라서, 평균혈소판요소의 감소는 혈소판의 활성화를 반영하는데, 위에서 언급한 연구들에서 2세대 항정신병약물 투여 시 평균혈소판요소 측정치의 감소가 관찰되었다. 그 외의 한 연구에서, 2세대 항정신병약물을 복용 중인 환자군에서 혈소판 활성 약물 비복용군에 비해 혈소판 활성이 증가되어 있음이 관찰되었다.¹⁰⁾ 하지만, 현재까지 항정신병약물과 혈소판 활성도의 관련성에 대한 연구는 매우 제한적으로만 진행되었다.

이러한 연구 결과들은, 2세대 항정신병약물이 대사성 부작용과 함께 혈소판 활성도 증가를 매개로 심뇌혈관성 질환의 위험성을 증가시킬 수 있음을 시사한다. 특히, 조현병 치료의 속성상, 2세대 항정신병약물은 단기간의 투여로 끝나지 않고, 장기간 유지되어야 한다. 따라서, 2세대 항정신병약물의 장기간 투여가 혈소판 활성도에 어떤 영향을 미치는가를 알아보는 것은 임상적으로 매우 중요한 의미를 갖는다. 따라서, 저자들은 약 1년간의 지속적인 2세대 항정신병약물 투여가 혈소판 활성도에 미치는 영향을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법

1. 연구 대상

2003년 8월 1일부터 2007년 4월 30일까지의 기간 동안 건양대학교병원 정신건강의학과에서 조현병/조현정동장애로 2세대 항정신병약물을 투여 받은 환자들 중, 의무기록 검토를 통해 다음과 같은 참여 기준을 만족하고 제외 기준에 해당하지 않는 환자들을 대상으로 하였다. 단, 건양대학교병원 정신건강의학과에서 1년간 클로자핀을 지속적으로 투여하였을 때 혈소판 활성도에 미치는 영향에 대해서는 이전의 연구에서 보고하였기에,¹¹⁾ 금번 연구에서는 2세대 항정신병약물을 1년간 지속적으로 복용했던 환자들 중, 클로자핀만을 1년간 지속적으로 투여 받은 환자들은 제외하고 연구를 진행하였다. 의무기록 검토기간을 위와 같이 한정된 것은 본원에서 평균혈소판요소 검사가 위 기간 동안만 시행가능하였기 때문이다.

참여 기준은 다음과 같다: 1) DSM-IV-TR의 조현병 진단 기준을 충족하는 환자, 2) 18-60세 사이의 환자, 3) 첫 평균혈소판요소 측정 이후 10-14개월 사이의 기간 동안 최소한 1회 이상 평균혈소판요소 측정이 이루어졌고, 이 기간 동안 중 마지막 평균혈소판요소 측정 시까지 지속적으로 2세대 항정신병약물을 꾸준히 복용한 것으로 확인된 환자. 이러한 참여 기준을 토대로 진행되었기에, 일부의 연구 대상자는 첫 평균혈소판요소의 측정이 약물 투여 되기 직전 이루어진 경우도 있었지만, 더 많은 연구 대상자들의 경우에서 첫 평균혈소판 요소의 측정이 이미 항정신병약물을 복용하고 있는 상태에서 이루어졌다. 따라서, 본 연구는 약물 투여 전의 상태와, 그 후로부터 1년이 지난 시점에서의 혈소판 활성도의 차이를 알아보기 위한 것은 아니다. 그보다는, 약물 복용 직전의 시점 혹은 약물 복용 시작 후 임의의 시점으로부터, 일반적이고 자연스러운 임상 진료 상황에서 2세대 항정신병약물을 지속적으로 복용하면서 1년이 경과한 시점에서의 혈소판 활성도의 변화를 알아보기 위한 연구이다.

제외 기준은 다음과 같다: 1) 내과적 혹은 신경학적 질환의 급성기 상태에 있는 환자, 2) 심방 세동 등 심장 질환의 과거력이 있는 환자, 3) 뇌졸중의 과거력이 있는 환자, 4) 항혈소판 또는 항응고 약물 복용 중인 자, 5) 약물 순응도 불량에 대한 명백한 증거가 있는 자(외래 방문을 중지하였거나, 직전 외래 방문 시의 처방일수보다 2주 경과한 시점까지 추가적인 외래 진료가 없었던 경우).

이러한 기준을 근거로 하여 총 24명이 최종 분석에 포함되었다.

본 연구는 건양대학교병원 연구 심의 위원회의 승인을 받았다(IRB file number: 2022-01-034).

2. 연구 방법

건양대학교병원 정신건강의학과에서는 조현병 환자 치료를 위해 2세대 항정신병약물을 투여할 경우, 모든 환자에게는 아니지만 혈액학적 부작용 등의 발생 여부 등을 모니터링하기 위해 전혈구계산(complete blood count, CBC) 검사를 비정기적으로 시행하였다. 이 때, 전혈구계산 검사 때마다 항상 평균혈소판요소치의 측정이 함께 이루어진 것은 아니지만, 상당수의 환자에게서 매번 혹은 불규칙한 간격으로 전혈구계산 검사 시 평균혈소판요소치 측정도 함께 이루어졌다. 이렇게 측정된 평균혈소판요소 측정치를 연구 분석을 위한 자료로 이용하였다. 또한, 정신건강의학과 이외의 타 임상과 진료 시 측정된 평균혈소판요소 측정치도 분석 시 함께 이용하였다. 이와 같은 방식으로 후향적으로 얻은 자료이기에, 평균혈소판요소의 측정 빈도, 측정 시점 등은 피험자 간에 차이가 있었다.

평균혈소판 요소의 측정은 이전에 시행되었던 저자들의 연구에서 기술하였던 방식과 동일한 방식으로 이루어졌는데,^{6,7,11)} 유세포분석(flow cytometry)을 이용하여 측정하였고, 유세포분석은 Bayer ADVIA 120[®] system를 이용하여 진행되었다.

3. 통계 분석

피험자의 일반적 특성 중 연속 변수는 (평균)±(표준편차)로, 범주형 변수는 백분율로 나타냈다. 평균혈소판요소의 첫 측정 시점과 그로부터 1년간의 2세대 항정신병약물 투여 후 시점에서의 평균혈소판요소 값을 비교하기 위하여 대응표본 t 검정(paired t-test)을 사용하였다. 후향적 연구라는 특성으로 인해 주기적 평균혈소판요소 값을 얻을 수 없었으므로, 첫 평균혈소판요소 측정 이후 10-14개월 사이의 기간 동안 측정된 모든 평균혈소판요소 값의 평균값을 1년 후의 평균혈소판요소치로 이용하여 분석하였다. 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년간의 2세대 항정신병약물 투여 후의 평균혈소판요소 값에 대해 Kolmogorov-Smirnov 검증 및 Shapiro-Wilk 검증을 통해 데이터의 정규성을 확인하였다. 수집된 자료는 IBM SPSS statistics (IBM SPSS Statistics for Windows Version 28.0.0.0 [190]; IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 을 기준으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 특성

총 24명의 대상자가 연구 기준에 부합하였다. 24명 중 남성이 10명(41.7%), 여성이 14명(58.3%)이었다. 최종 연구 대상자의 평균 연령은 35.5 ± 9.1 세였다(남성 29.7 ± 6.0 세, 여성 39.6 ± 8.8 세). 첫 평균혈소판요소 측정 당시 항정신병약물 비투여(antipsychotics free) 상태였던 대상자는 4명(19.7%)이었고, 20명(83.3%)은 이미 2세대 항정신병약물을 복용하고 있는 중에 첫 평균혈소판요소 측정이 이루어졌다.

24명 중 6명은 올란자핀을 지속적으로 투여받았고, 4명은 퀘티아핀을 지속적으로 투여 받았다. 14명은 1년간의 기간 동안 올란자핀, 퀘티아핀, 리스페리돈, 아리피프라졸, 지프라시돈, 아미של프라이드, 클로자핀 등의 항정신병약물 중 2가지 이상을 서로 상이한 시간 혹은 같은 기간 동안에 혼합하여 투여받았다. 이 14명 중 7명은 2가지의 항정신병약물을, 6명은 3가지의 항정신병약물을, 1명은 4가지의 항정신병약물을 연구 기간 동안 투여받았다(Table 1).

2. 2세대 항정신병약물 투약에 따른 평균혈소판요소 값의 변화

첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년간의 2세대 항정신병약물 투여 후의 평균혈소판요소 값은 각각 26.5 ± 1.4 g/dL와 25.6 ± 1.8 g/dL로, 1년간의 2세대 항정신병약물 투여 후 유의미하게 평균혈소판요소 값이 감소하였다($t: 2.52, p < 0.05$) (Table 2, Fig. 1).

1년간 올란자핀을 지속적으로 투여한 6명의 대상자의 경우, 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년 후의 평균혈소판요소 값은 각각 27.0 ± 1.2 g/dL와 25.7 ± 2.3 g/dL이었다. 1년

Table 1. Clinical characteristics of participants

Participants (numbers=24)	
Sex (numbers)	
Male	10 (41.7)
Female	14 (58.3)
Age at assessment (years)	
Male	29.7 ± 6.0
Female	39.6 ± 8.8
Total	35.5 ± 9.1
Antipsychotics-free patients (numbers)	4 (16.7)
Patients with ongoing antipsychotics medication	20 (83.3)
Kind of antipsychotics (numbers)	
Olanzapine	6 (25)
Quetiapine	4 (16.7)
Mixed	14 (58.3)

Table 2. The change of MPC values after 1 year administration of second-generation antipsychotics from the first MPC assessment time

	First MPC assessment (g/dl)	After 1 year (g/dl)	t	p
All patients	26.5±1.4	25.6±1.8	2.16	<0.05
Olanzapine (n=6)	27.0±1.2	25.7±2.3		
Quetiapine (n=4)	25.7±1.8	24.6±0.8		
Mixed (n=14)	26.5±1.4	25.8±1.8		
Antipsychotic-free patients (n=4)	27.9±1.5	26.5±1.6		
Patients with ongoing antipsychotics medication (n=20)	26.2±1.3	25.4±1.8	1.96	0.065

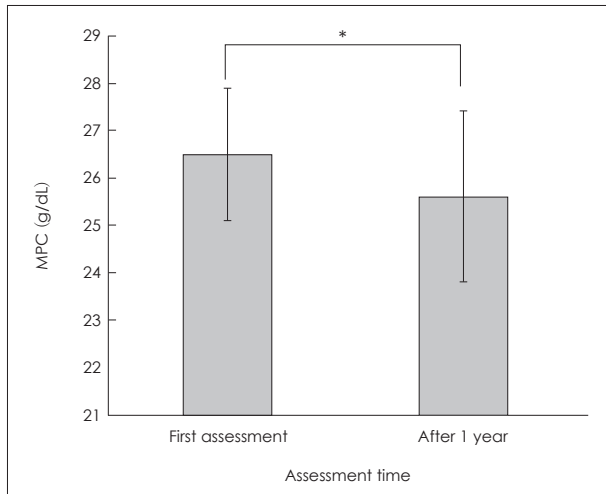


Fig. 1. The change of MPC values after 1 year administration of second-generation antipsychotics from the first MPC assessment time. *p<0.05.

간 퀘티아핀을 지속적으로 투여한 4명의 대상자의 경우, 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년 후의 평균혈소판요소 값은 각각 25.7±1.8 g/dL과 24.6±0.8 g/dL이었다. 2-4가지의 2세대 항정신병약물을 혼합하여 투여하였던 14명의 대상자의 경우, 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년 후의 평균혈소판요소 값은 각각 26.5±1.4 g/dL과 25.8±1.8 g/dL이었다(Table 2). 첫 평균혈소판요소 측정 당시 항정신병약물 비투여(antipsychotics free) 상태였던 대상자 4명의 경우, 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년 후의 평균혈소판요소 값은 각각 27.9±1.5 g/dL과 26.5±1.6 g/dL이었다. 첫 평균혈소판요소 측정 당시 이미 2세대 항정신병약물을 복용하고 있었던 대상자 20명의 경우, 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년 후의 평균혈소판요소 값은 각각 26.2±1.3 g/dL과 25.4±1.8 g/dL이었다(t: 1.96, p=0.065) (Table 2).

고 찰

본 연구를 통해 저자들은 첫 평균혈소판요소 측정 시점으로부터 1년간의 지속적인 2세대 항정신병약물 투여가 혈

소판 활성을 증가시킬 수 있음을 관찰하였다. 이는 항정신병약물 비투여(antipsychotics-free) 혹은 항정신병약물 비노출(antipsychotics-naïve) 환자들을 대상으로 단기간의(3일에서 33일의 기간) 2세대 항정신병약물 투여 시 혈소판 활성이 증가됨을 관찰한 저자들의 이전 연구⁶⁾에 추가하여, 중요한 임상적 의미를 갖는다.

먼저, 2세대 항정신병약물의 혈소판 활성 작용이 단기적으로 끝나지 않고 항정신병약물 복용 기간 내내 장기간 지속될 수 있음을 시사한다. 평균혈소판요소 감소는 활성화된 혈소판의 수가 증가되었음을 나타낸다. 즉, 혈소판 활성화는 특정 자극에 의한 혈소판의 탈과립화로부터 시작되어 혈소판 막에 변화가 이루어지는 현상으로 가장 잘 설명될 수 있는데, CD62p 등의 혈소판막 항원이 나타나게 된다. 평균혈소판요소는 이러한 혈소판막 항원 등의 측정치와 역 상관 관계를 보인다.⁹⁾ 특히, 평균혈소판요소 감소가 허혈성뇌질환¹²⁾이나 허혈성심장질환¹³⁾ 등의 병리와 밀접하게 관련되어 있음을 시사하는 연구들을 고려할 때, 평균혈소판요소 감소로 측정된 혈소판 활성의 증가가 단기적으로 끝나지 않고 지속될 경우, 그 만큼 조현병 환자들에게 추가적인 건강의 부담을 줄 수 있다.

추가로, 항정신병약물 비투여 혹은 항정신병약물 비노출 환자들만을 대상으로 했던 이전 연구와는 달리, 금번 연구에서는 4명의 약물 비투여 환자들을 제외한 20명의 환자들에서 지속적으로 항정신병약물을 복용하고 있던 특정 시점과 그로부터 1년 후의 혈소판 활성도를 비교하였다. 이는 결국, 단순히 2세대 항정신병약물에 의한 혈소판 활성의 초기 증가가 지속되는 것을 넘어, 2세대 항정신병약물 투여 기간에 추가적으로 혈소판 활성이 증가될 수 있는 가능성을 시사한다. 실제로, 첫 평균혈소판요소 측정 당시 항정신병약물 비투여 상태였던 대상자 4명의 경우, 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년 후의 평균혈소판요소 값은 각각 27.9±1.5 g/dL과 26.5±1.6 g/dL이었던 반면, 첫 평균혈소판요소 측정 당시 이미 2세대 항정신병약물을 복용하고 있었던 대상자 20명의 경우, 첫 측정 시의 평균혈소판요소 값과 1년 후의 평균혈소

판요소 값은 각각 26.2 ± 1.3 g/dL와 25.4 ± 1.8 g/dL이었다. 여기에서, 항정신병약물 비투여군에 비해, 항정신병약물을 이미 복용하고 있던 군에서 첫 측정 시(27.9 ± 1.5 g/dL vs. 26.2 ± 1.3 g/dL) 및 그로부터 1년 후의 평균혈소판요소 값(26.5 ± 1.6 g/dL vs. 25.4 ± 1.8 g/dL)이 모두 낮은 경향을 관찰할 수 있다. 이는 항정신병약물을 이미 복용하고 있던 군에서 첫 측정 시 및 그로부터 1년 후의 혈소판 활성이 전반적으로 더 증가되어 있음을 의미하며, 2세대 항정신병약물의 지속적 투여 기간이 길어질수록 혈소판 활성이 더 증가할 수 있다는 가능성을 시사한다. 실제로, 본 연구에서 항정신병약물을 이미 복용하고 있던 군에서 첫 측정 시(26.2 ± 1.3 g/dL) 및 그로부터 1년 후의 평균혈소판요소값(25.4 ± 1.8)의 차이가 통계적으로 유의하지는 않았지만, 감소의 경향성은 보여준 것으로 사료된다($t: 1.96, p=0.065$). 이를 보다 명확히 하기 위해서는 2년 혹은 3년 이상의 항정신병약물 투여 시 혈소판 활성도의 변화를 알아보는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

조현병 환자의 경과에서 심뇌혈관 질환의 높은 위험성^{14,15)}은 임상 의사가 주목해야 할 매우 중요한 요소이다. 이런 위험성의 증가는 몇가지 요인들과 관련 있는 것으로 추정되어 왔다.^{16,17)} 먼저, 유전적 요인 등의 조현병의 내적 인자와 관련하여 조현병 진단 그 자체가 심뇌혈관 질환의 위험성과 관련 있을 수 있다.¹⁷⁾ 활동 부족, 흡연 등 건강하지 못한 생활 습관도 영향을 미칠 수 있다.¹⁶⁾ 그리고, 항정신병약물이 인슐린 감수성, 비만, 지질 대사 등에 부정적 영향을 미침으로써 심뇌혈관 질환의 위험을 증가시킬 수도 있다.¹⁶⁾ 여기에 추가하여 본 연구는 2세대 항정신병약물은 혈소판 활성에 장기간 영향을 미침으로써 뇌혈관 질환의 위험성을 증가시킬 가능성을 시사한다. 다만, 이런 요인들은 독립적인 영향을 미치기도 하지만, 동시에 서로 상호작용 할 가능성이 있다. 예컨대, 2세대 항정신병약물에 의한 대사성 증후군은 산화 스트레스(oxidative stress)를 증가시키는데,¹⁸⁾ 이는 혈소판 및 내피세포(epithelial cell)의 트롬복산A2 (thromboxane A2), 프로스타글란딘 (prostaglandin), 산화질소합성효소(nitric oxide synthase)에 영향을 미침으로써 혈소판 응집을 증가시킬 수 있다.¹⁹⁾

또한, 항정신병약물 복용 환자들에서 정맥혈전색전증(venous thromboembolism)이 증가한다고 알려져 왔으며, 체중 증가, 진정작용, 혈소판 응집 증가 등의 요인이 그 기전일 것으로 추정되어 왔다.²⁰⁾ 여기서, 혈소판 응집 증가의 가능성은 체외 실험(in vitro)을 통하여 제기되었는데,²¹⁾ 본 연구는 실제 임상 상황에서 혈소판 응집력 증가가 항정신병약물에 의한 혈소판 활성 증가에 의해 매개될 가능성이 있음을 제시하였다는 점에서 의미가 있다.

저자들은 이전 연구에서, 클로자핀을 1년간 투여했을 경우, 평균혈소판요소 값에 유의한 차이가 관찰되지 않았음을 보고하였고,^{10,11)} 이는 본 연구의 결과와는 일치하지 않는 결과였다. 하지만, 이 연구 결과만을 토대로 클로자핀에 비해 다른 2세대 항정신병약물이 혈소판 활성을 보다 강하게 증가시킨다고 결론 짓기는 어렵다. 클로자핀은 1차선 항정신병약물(first-line antipsychotics)이 아니고, 일반적으로 여러 항정신병약물 투여에도 효과가 나타나지 않는 환자군을 대상으로 하기 때문에, 클로자핀 투여 이전에 이미 상당히 오랜 기간 다른 종류의 항정신병약물들을 투여 받고 있었을 가능성이 크다. 이로 인해 첫 측정시의 평균혈소판요소 값이 이미 상당히 낮아져 있을 가능성이 높았다. 실제로 이 연구에서 첫 측정시의 평균혈소판요소 값은 26.20 ± 1.30 g/dL로 상대적으로 낮게 관찰되었다. 이러한 점들을 고려한다면, 클로자핀을 복용하고 있는 환자군에서는 초기부터 이미 상당히 평소혈소판요소 값이 감소되어 있어서, 추가적인 유의한 감소가 있기까지는 좀 더 오랜 시간이 걸릴 가능성이 있다. 단, 본 연구가 후향적 연구인 관계로 최종 분석에 포함된 환자들의 약물 투약 기간을 정확히 알 수 없어, 이전 클로자핀 연구 대상자들과의 약물 복용 기간 비교가 불가능하며, 하나의 가능성으로만 생각해 볼 수 있는 문제이다. 이에 저자들은 클로자핀을 2년 및 3년간 지속적으로 투여했을 때의 혈소판 활성의 변화를 알아보려고 하는 연구를 진행 중이다.

본 연구의 결과에서 제시된 바와 같이, 2세대 항정신병약물을 첫 평균혈소판요소 측정 시점부터 1년간 지속적으로 복용중인 조현병 환자에서 지속적이거나 추가적인 혈소판 활성화가 이루어지고 있다면, 이는 임상적으로 중요하게 고려하여야 할 요소이다. 향후, 보다 많은 환자군을 대상으로 전향적 연구를 진행됨으로써, 이러한 논의가 활발히 이루어질 필요가 있다.

본 연구는 다음과 같은 방법론상의 제한점이 있다. 첫째, 연구 대상자의 수가 적어, 통계적 검증력에 한계가 있다. 둘째, 후향적 의무기록 검토 연구이고, 이로 인해 평균혈소판요소 값의 측정이 일정한 간격, 일정한 시간에 이루어지지 않았다. 셋째, 대조군이 포함되어 있지 않아, 평균혈소판요소 값의 감소가 질병 그 자체, 혹은 다른 요인에 의한 것인지, 2세대 항정신병약물에 의한 것인지 명확하게 구분하기 어렵다. 이러한 문제들은 본 연구가 제시하는 결론의 확증성에 한계를 부여한다. 넷째, 항정신병약물 비투여 혹은 항정신병약물 비노출 환자의 수가 적어, 이들 환자들에서의 혈소판 활성의 변화를 충분히 관찰하기 어려웠다. 향후, 보다 많은 환자들을 대상으로 전향적이고 계획된 대조군 비교 연구

가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구를 통해 첫 평균혈소판요소 측정 이후 1년간 지속적으로 2세대 항정신병약물을 꾸준히 복용 시, 평균혈소판요소값이 유의하게 감소함을 관찰하였고, 이는 1년간의 2세대 항정신병약물로 혈소판 활성이 증가될 수 있음을 시사한다. 따라서, 임상 진료 시 이와 관련될 수 있는 심뇌혈관질환, 혈전색전성 질환 등의 위험성에 대해 면밀한 모니터링이 필요할 수 있음을 시사한다.

Acknowledgments

None

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Hert MD, Detraux J, Winkel RV, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-126.
- Hagg S, Bate A, Stahl M, spigset O. Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. *Drug Saf* 2008;31:685-694.
- Hagg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002;16:765-776.
- Masopust J, Maly R, Valis M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012;66:541-552.
- Parker C, Coupland C, Cox JH. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.
- Kim HA, Lee JW, Kim SJ, Oh HS, Im WY, Kim JW. Second-generation antipsychotics activate platelets in antipsychotic-naive and antipsychotic-free patients with schizophrenia: a retrospective study. *Int J Psychiatry Med* 2020;55:105-113.
- Kim HA, Lee JW, Kim SJ, Oh HS, Im WY, Kim JW. Clozapine administration potentiate platelet activation in patients with schizophrenia: retrospective study. *Korean J Psychosomatic Med* 2018;26:188-193.
- Chapman ES, Sorette M, Hetherington E, Zelmanovic D, Kling G, Dugaillez J, Pujol-Moix N, Okrongly D. A rapid, automated flow cytometric method to measure activated degranulated platelets by density determination. *Thromb Haemost* 2003;89:1004-1015.
- Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D, Rampton DS, Newland AC. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the AD-VIA 120 haematology system. *Cytometry* 1999;38:250-255.
- Semiz M, Yücel H, Kavakçı O, Yıldırım O, Zorlu A, Yılmaz MB, Küçükdurmaz Z, Canan F. Atypical antipsychotic use is an independent predictor for the increased mean platelet volume in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J Res Med Sci* 2013;18:561-566.
- Jang EJ, Lee JW, Kim SJ, Oh HS, Lee Nh, Im WY, Kim JW. A retrospective study on the effect of 1-year clozapine administration on platelet activity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Korean J Psychosomatic Med* 2020;28:36-41.
- Kim DS, Ryu SH, Lee JW, Kim YD, Choi YC. Mean platelet component to measure platelet activation in ischemic stroke: preliminary study. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:223-226.
- Pawlus J, Hołub M, Kozuch M, Dabrowska M, Dobrzycki S. Serum myeloperoxidase levels and platelet activation parameters as diagnostic and prognostic markers in the course of coronary disease. *Int J Lab Hematol* 2010;32:320-328.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-1121.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PB, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-180.
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-136.
- Castillo-Sánchez M, Escuriola MF, Sanmartín MIF, Soltseva I, Baquero DB, Arno AG. Cardiovascular disease and mortality in people with schizophrenia or antipsychotic treatment: a cohort study in primary care. *Psychiatry Res* 2021 114233. Epub 2021 Oct 10.
- Roberts CK and Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* 2009;84:705-712.
- Santilli F, Lapenna D, La Barba S, Davi G. Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med* 2015;80:101-110.
- Jönsson AK, Schill J, Olsson H, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence. *CNS Drugs* 2018;32:47-64.
- Axelsson S, Hägg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:775-780.

국문초록**연구목적**

본 연구는 후향적 의무기록 검토를 통해 조현병 환자에서 1년간의 2세대 항정신병약물 투여가 혈소판 활성화에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행되었다.

방 법

혈소판 활성화의 지표로는 평균혈소판요소(mean platelet component, MPC) 값을 이용하였다. 첫 평균혈소판요소 측정 이후 1년간 지속적으로 2세대 항정신병약물을 꾸준히 복용한 것으로 확인된 조현병 환자 총 24명을 대상으로, 평균혈소판요소의 변화를 대응 표본 t 검정을 통해 검증하였다.

결 과

첫 측정 시 및 1년간의 2세대 항정신병약물 투여 후의 평균혈소판요소 값은 각각 26.5 ± 1.4 g/dL와 25.6 ± 1.8 g/dL로, 1년간의 약물 복용 후 유의하게 평균혈소판요소 값이 감소하였다.

결 론

본 연구는 1년간의 2세대 항정신병약물 투여 시 혈소판 활성화가 증가될 수 있음을 시사하며, 임상 진료 시 이와 관련될 수 있는 심뇌혈관질환, 혈전색전성 질환 등의 위험성에 대해 면밀한 모니터링이 필요할 수 있음을 시사한다.

중심 단어 : 2세대 항정신병약물; 평균혈소판요소(mean platelet component); 혈소판 활성화; 조현병; 뇌심혈관 질환.