

항정신병약물 사용 중인 정신분열병 환자에서 올란자핀으로의 교체 방법에 관한 연구(I)* - 치료 효과 비교 -

안용민¹⁾ · 고경봉²⁾ · 구영진³⁾ · 김 린⁴⁾ · 민경준⁵⁾ · 박기창⁶⁾
서호석²⁾ · 송종호⁷⁾ · 우행원⁸⁾ · 유범희⁹⁾ · 이동우³⁾ · 이정태¹⁰⁾
한상익¹¹⁾ · 한선호¹²⁾ · 한창환¹³⁾ · 김용식³⁾¹⁴⁾†

The Study for Switching Methods to Olanzapine in Korean Schizophrenic Patients Treated with Other Antipsychotics(I)* - Comparison of Therapeutic Efficacy -

Yong Min Ahn, M.D.,¹⁾ Kyung Bong Koh, M.D.,²⁾ Young-Jin Koo, M.D.,³⁾
Leen Kim, M.D.,⁴⁾ Kyung-joon Min, M.D.,⁵⁾ Ki Chang Park, M.D.,⁶⁾
Ho-Suk Suh, M.D.,²⁾ Jong-Ho Song, M.D.,⁷⁾ Haing Won Woo, M.D.,⁸⁾
Bum-Hee Yu, M.D.,⁹⁾ Dong Woo Lee, M.D.,³⁾ Chung Tai Lee, M.D.,¹⁰⁾
Sang-Ick Han, M.D.,¹¹⁾ Sun Ho Han, M.D.,¹²⁾
Chang Hwan Han, M.D.,¹³⁾ Yong Sik Kim, M.D.³⁾¹⁴⁾†

접수일자 : 2002년 2월 19일

심사완료 : 2002년 7월 2일

*이 논문은 한국릴리 주식회사의 연구비 지원에 의해 수행되었음.

*이 논문은 2001년 4월 대한정신분열병학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

¹⁾을지의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Eulji University School of Medicine, Seoul

²⁾연세대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul

³⁾서울대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul

⁴⁾고려대학교 의과대학 신경정신과학교실 Department of Neuropsychiatry, Korea University Medical College, Seoul

⁵⁾중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul

⁶⁾연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Wonju Christian Hospital, Wonju Medical College, Yonsei University, Wonju

⁷⁾계요병원 Ke Yo Hospital, Uiwang

⁸⁾이화여자대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul

⁹⁾성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul

¹⁰⁾가톨릭대학교 의정부성모병원 정신과학교실

Department of Psychiatry Uijongbu St. Mary's Hospital The Catholic University of Korea College of Medicine, Uijongbu

¹¹⁾가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon

¹²⁾순천향대학교 의과대학 부속 서울병원 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Soonchunhyang University Hospital, Seoul

¹³⁾한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Kang-Dong Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon

¹⁴⁾서울대학교 의학연구원, 신경과학연구소

Seoul National University Medical Research Center, Neuroscience Research Institute, Seoul

[†]Corresponding author

연구목적 :

이 다기관 공동임상연구는 사용 중인 항정신병약물을 ‘직접 교체 방법’ 또는 ‘시작-감량 교체 방법’ 중 한 가지 방법으로 올란자핀으로 교체한 후 교체 방법에 따른 교체 성공률과 치료 효과를 비교 검정하기 위한 것이다.

방법 :

국내 13개 병원의 입원 및 외래에 내원한 환자들 중 ICD-10 진단기준으로 정신분열병에 해당하고, 임상적으로 항정신병약물 교체가 필요한 환자를 대상으로 하였다. 두 가지 교체 방법 중 한 가지를 무작위로 피험자에 적용하였으며, ‘직접 교체 방법’에 배정된 피험자에게는 사용중인 항정신병약물을 일시에 중단하고 10mg의 올란자핀을 바로 투여하였고, ‘시작-감량 교체 방법’에 배정된 경우는 10mg의 올란자핀 투여하고 2주에 걸쳐서 사용하던 약물을 감량하여 중단하였다. 올란자핀 사용기간은 총 6주이었으며, 용량은 5~20mg 범위 내로 제한하였다. 임상적인 효과는 PANSS, BPRS 및 CGI-S(Severity)를 이용하여 평가하였으며, 성공적인 교체는 증상악화(CGI-S 점수가 연속 2회 악화된 경우)나 추체외로 증상의 악화(Simpson-Angus Scale점수가 악화된 경우)없이 연구 기간을 종료한 경우로 정의하였다.

결과 :

총 103명의 정신분열병 환자를 대상으로 하였다. 피험자의 인구학적 특성과 기저상태의 정신병적 증상, 과거 항정신병약물 사용력, 올란자핀의 평균 최빈 사용용량 및 순응도에서 교체 방법에 따른 차이가 없었다. 성공적인 약물 교체율은 ‘직접 교체 방법’ 군에서 71.1%, ‘시작-감량 교체 방법’ 군에서 82.2%로 교체 방법에 따른 차이가 없었다. PANSS 기준의 치료 반응률도 ‘직접 교체 방법’ 군이 26.9%, ‘시작-감량 교체 방법’ 군이 31.1%로 차이가 없었다. 연구 완료 시점을 기준으로 PANSS 전체와 각 증후군 소척도, CGI-S 그리고 BPRS 점수가 올란자핀 교체 후에 감소하였으나 교체 방법에 따른 차이는 없었다. 약물 교체 후 각 임상 척도의 주별 변화도 두 교체 방법 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

결론 :

이 다기관 연구는 개방 임상연구로 제한점과 문제점들을 지니고 있지만, 올란자핀으로의 교체 방법에 따른 교체 성공률과 치료 효과에서 차이가 없음을 보여주고 있다. 그리고 항정신병약물 교체가 필요한 일부 정신분열병 환자에게 올란자핀으로 교체함으로써 치료 효과를 얻을 수 있음을 시사하고 있다.

중심 단어 : 올란자핀 · 항정신병약물 교체 · 치료 효과 · 정신분열병

서 론

기존의 정형 항정신병약물이 정신분열병 등의 정신병적 증상에 분명한 치료 효과를 지니고는 있지만, 상당수 환자에선 부분적인 또는 미미한 치료 반응만을 보이거나 또는 급, 만성 부작용 때문에 보다 나은 약물이 필요하다는 것은 이론의 여지가 없다.¹⁾ 새로이 임상에 도입된 비정형 항정신병약물들이 이런 기대를 충족시키는가에 대해서는 아직 논란이 많지만²⁾ 현재로서는 충분한 치료 반

응을 보이지 않는 양성증상, 잔류로 남아있는 음성증상, 동반된 기분장애 증상, 잔류성 또는 치료 반응을 보이지 않는 인지기능 저하, 양호한 약물 순응도에도 불구하고 재발하는 경우 등에는 정형 항정신병약물을 비정형 약물로 교체함으로써 임상적인 이득을 얻을 수 있다는 주장은 설득력을 더해가고 있다.³⁻⁵⁾ 정형 항정신병약물 사용에서 치료 반응을 보이지 않는 환자에게 다른 계열의 경형 약물 교체로 증상 호전을 가져올 수 있다는 것은 이미 알려져 있다. 비정형 항정신병약물의 사용 빈도가 계속 증가되는 현재의 임상 상황에서 비정형 항정신병약물

간의 교체가 과연 치료적인 이득을 줄 수 있는지에 대한 관심이 증가하고 있다.⁵⁾⁶⁾

사용하고 있는 항정신병약물을 다른 약물로 교체하기로 결정하였으면 그 다음은 어떻게 하면 안전하게 약물을 교체할 것인가가 고려 대상이 된다. 정형 항정신병약물 사용 경험에 의하면 교체 동안에 정신병적 증상이 악화되거나 콜린성 반동으로 인한 증상이나 추체외로 증상 등이 악화될 수도 있으며, 약물간의 상호작용으로 예상치 못한 부작용도 발생될 수 있다.⁷⁾ 일반적으로 항정신병약물의 교체는 기존 약물을 갑자기 끊고 나서 새로운 약물을 즉시 투여하는 방법(‘중단-시작 교체 방법’ 또는 ‘직접 교체 방법’)과 새로운 약물을 첨가한 후에 사용하던 약물을 감량하는 방법(‘교차 교체 방법’ 또는 ‘시작-감량 교체 방법’)으로 크게 나눌 수 있으며, 이를 새로운 약물의 증량 속도와 기존 약물의 감량 속도에 따라 더 세분화하기도 한다.⁷⁾ ‘직접 교체 방법’은 항정신병약물 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome)이나 무과립구증(agranulocytosis)과 같이 급격한 약물 교체가 필요할 때 적용되지만 정신병적 증상의 악화나 금단증상들이 발생할 가능성이 높다. ‘시작-감량 교체 방법’은 감량 속도가 지나치게 빠른 경우에는 증상 악화의 가능성이, 반대로 감량 속도가 지나치게 느릴 경우에는 과량의 약물 투여로 인한 부작용의 위험성이 증가된다.⁵⁾⁷⁾ 정형이건 비정형이건 관계없이 다른 항정신병약물로의 교체 시 임상 상황뿐만 아니라 사용하고 있는 약물과 교체하고자 하는 약물의 약리적 특성도 동시에 고려해야 하는데⁸⁾ 올란자핀(olanzapine)을 비롯한 비정형 항정신병약물로의 교체에 대한 체계적인 연구는 아직은 부족하다.⁹⁾¹⁰⁾

올란자핀으로의 교체와 관련해서 Joseph¹¹⁾은 ‘시작-감량 교체 방법’을 추천하면서, 입원 환자나, 소량의 고강도 약물을 사용하고 있거나, 임상적으로 급격한 약물 교체가 필요한 경우는 ‘직접 교체 방법’도 가능하다고 하였으나, 그들의 추천은 체계적인 임상연구를 바탕으로 한 것은 아니었다. 최근 Kinon 등¹²⁾은 올란자핀으로 교체하는 4가지 방법을 3주간 관찰한 결과, 전체적으로 안전성과 치료 효과 측면에서 교체 방법에 따른 큰 차이는 없었다고 하였다. 다만 초기에 가장 좋은 치료 효과를 보인 ‘기존 약물의 점진적인 감량과 치료용량의 올란자핀을 바로 투여하는 방법(시작-감량 교체 방법)’과 ‘기존 약물을 즉각적으로 중단하고 치료용량의 올란자핀을 처음부터 바로 투여하는 방법(직접 교체 방법)’을 우선적으

로 추천하였다. Kinon 등¹²⁾의 연구는 약물 교체 시에 올란자핀을 치료 용량으로 바로 사용할 수 있다는 점과 기존 약물을 즉각적으로 끊을 수 있다는 점을 강조하고 있다. 하지만 이를 받아들이기에는 그들¹²⁾의 연구는 교체 성공률에 대한 구체적인 언급이 없었으며, 관찰기간이 3주로 지나치게 짧아서 기존에 사용하였던 약물이 치료 효과나 안전성 측면에 영향을 미칠 수¹³⁾¹⁴⁾ 있다는 문제를 지니고 있다. 그리고 인종 및 민족에 따라 항정신병약물의 약역학적, 약동학적, 약물유전학적 특성에 차이가 크며¹⁵⁾¹⁶⁾ help-seeking behavior와 의료환경 등 항정신병약물의 반응성에 영향을 미치는 외부적인 요소도 외국과 다르기 때문에¹⁷⁾ 국내 환자에게 적용시키기 위해서는 추가적인 검정이 필요하다. 그러나 현재 국내에서는 체계적인 접근을 통한 자료가 없는 상태로 올란자핀으로의 교체에 대한 이 임상연구는 보다 나은 항정신병약물 사용에 기여하리라 생각한다.¹⁸⁾

이에 이 연구에선 국내 13개 병원이 참여하여 Kinon 등¹²⁾이 추천하는 2가지 교체 방법을 국내 정신분열병 환자에게 적용시켜서 효과 및 안전성을 검정하였다. 특히 이 연구에서는 사용하고 있었던 약물의 치료 효과를 최대한 배제하기 위하여 첫 방문을 기준으로 한 가지 항정신병약물 치료를 최소 4주 이상 지속적으로 그리고 그 종최근 2주 동안은 일정 용량으로 치료를 받았던 환자로 제한하였다. 그리고 기존 약물의 효과가 교체에 따른 치료 효과와 안전성에 영향을 미칠 수 있는 최대 기간인 6주¹³⁾¹⁴⁾ 동안 관찰하여 보다 명확한 결론과 교체 성공률도 얻을 수 있도록 하는 등 연구 설계를 강화하였다. 검정은 크게 치료 효과와 안전성 측면에서 관찰하였으며 여기서는 주로 치료 효과와 관련된 내용만을 제시하였으며, 나머지 안전성 측면은 후속 논문에서 발표하였다.

연구 방법

1. 대상 피험자

임상 면담과 병록지 조사를 통해 ICD-10 진단 기준에 의거한 18세 이상의 정신분열병 환자를 대상으로 하되, 환자 및 보호자가 임상연구를 이해하고 서면 동의한 경우에 한 하였다. 여성 환자의 경우는 피임에 동의해야 하며 정신과 의사의 임상적 판단에 따라 항정신병약물 교체가 필요하거나 적절하다고 판단된 환자로 제한하였다. 그리고 첫 방문을 기준으로 한 가지 항정신병약물치료를

Table 1. Comparison of the baseline characteristics between Direct Switch group and Start-taper Switch group

	Total N=103	Direct Switch N=56	Start-Taper Switch N=47	p-value
Age	33.4(± 8.3)	33.6(± 8.8)	33.0(± 7.8)	0.723*
Sex(Male : Female)	54 : 49	32 : 24	22 : 25	0.296**
Duration of illness(year)	8.2(± 7.2)	8.1(± 7.4)	8.3(± 7.1)	0.876*
Age of onset	25.3(± 7.2)	25.6(± 7.3)	24.8(± 7.1)	0.577*
Previous Antipsychotics				
Atypical : Typical	65 : 38	35 : 21	30 : 17	0.889**
High potency : non-high potency	92 : 11	50 : 6	42 : 5	1.000***
Dose of Previous Antipsychotics (Chlorpromazine equivalent, mg)	316.7(± 371.6)	365.6(± 481.2)	255.0(± 125.9)	0.114*
Duration of exposure to Previous antipsychotics(month)	11.0(± 17.4)	11.8(± 19.0)	10.0(± 15.3)	0.620*
Baseline PANSS-total	78.3(± 21.5)	77.1(± 21.1)	79.8(± 22.2)	0.524*
PANSS-positive	18.2(± 7.5)	18.1(± 7.3)	18.3(± 7.8)	0.908*
PANSS-negative	19.4(± 6.0)	18.4(± 6.2)	20.6(± 5.8)	0.070*
PANSS-general	40.7(± 10.8)	40.5(± 11.1)	40.9(± 10.6)	0.854*
Baseline CGI-S	4.01(± 1.21)	3.96(± 1.26)	4.06(± 1.15)	0.679*

Abbreviations : CGI-S=Clinical Global Impression-Severity, PANSS=Positive and Negative Syndrome scale

* : independent t-test

** : Pearson's chi-square test

*** : Fisher's exact test

최소 4주 동안 받았으며, 그중 최근 2주 동안은 일정 용량으로 치료를 받았던 자로 제한하였다. 제외 기준 중 한 가지라도 해당 사항이 있으면 연구에서 제외시켰다. 제외 기준으로는 1) 이전에 올란자핀 임상연구에 참여했거나, 첫 방문 1달 전에 다른 임상연구에 참여하였던 환자, 2) 임신부 또는 수유 중인 환자, 3) 위증하고 불안정한 상태의 신체적인 질환이 있거나, 교정되지 않는 갑상선 기능 항진 또는 저하증 환자, 또는 협우각 녹내장 환자, 4) 원인을 모르거나 해결되지 않은 1회 이상의 간질 경련이 있는 환자, 5) 현재 무과립구증이 있는 환자, 6) 현재 황달 그리고/또는 전체 bilirubin, SGPT/ALT, SGOT/AST, Gamma-glutamyl transferase(GGT) 또는 alkaline phosphatase 검사치가 정상치 상한가 보다 3배 이상 증가된 환자, 또는 HBsAg가 양성이면서 유의한 임상적 징후가 있는 환자, 7) 올란자핀에 대한 알레르기 반응 병력이 있는 환자, 8) 지난 2개월 이내에 DSM-IV에 의한 약물의존(니코틴과 카페인은 제외)이 있는 환자, 9) 4주 이내에 데포형 항정신병약물이나, 1주 이내에 가역적 단가아민 효소 억제제나 guanethidine, guanadrel 치료를 받았거나 또는 2주 이전에 비가역적 단가아민 효소 억제제, 6개월 이내에 remoxipride의 치료를 받은 환

자, 10) 다른 일차 중추신경계 약물 치료가 필요한 환자, 11) 현재 클로로자핀(clozapine) 치료를 받고 있는 환자, 12) 임상적으로 사용 중인 항정신병약물을 감량 및 중단할 수 없는 환자, 13) 최소 6주 동안 클로로프로마진(chlorpromazine) 등가 용량으로 800mg이상에 해당하는 서로 다른 계열의 2종류 이상의 항정신병약물 치료에 실패한 환자로 하였다.

선정 및 제외 기준에 따라 총 103명의 피험자가 이 연구에 등록되었다. 이 중에 56명은 '직접 교체 방법' 군에 나머지 47명은 '시작-감량 교체 방법' 군에 무작위 배정되었다. 전체 피험자의 평균 연령은 33.4(± 8.3) 세이며 남자 피험자는 52.4%이었고 평균 이환기간은 8.2(± 7.2)년이었다. 올란자핀 치료 전에 사용한 항정신병약물이 비정형 약물인 경우가 63.1%으로 정형 약물을 사용한 경우보다 많았고, 평균 사용기간은 약 11(± 17.4) 개월이었다(표 1).

2. 교체 방법의 무작위 배정 및 약물 투여

첫 방문 시 선정기준과 제외기준을 적용하기 위해 병력을 청취하고, 필요한 정신과적, 신체적 검진 및 실험실 검사를 시행하였다. 검사 결과를 확인할 때까지는 복용 중

인 항정신병약물을 계속 동일한 용량을 유지하였으며, 이 기간은 2~9일 사이로 하였다. 최종적으로 선정된 피험자는 두 번째 방문 때부터 무작위 배정표에 의거하여 '직접 교체 방법' 또는 '시작-감량 교체 방법' 중 한 가지를 선택하여 올란자핀으로 교체를 시작하였다. 약물 배설 기간은 없었으며, '직접 교체 방법' 군의 피험자는 무작위 배정 직후, 복용 중인 항정신병약물을 즉시 중단하고 당일 저녁 취침 전에 올란자핀 10mg을 투약하였고, 이후로는 일일 5~20mg 범위 안에서 임상의의 판단에 따라 용량을 조정하였다. '시작-감량 교체 방법' 군은 기존 항정신병약물의 사용량에 올란자핀을 일일 10mg을 추가하여 복용케 하였고 이후 2주에 걸쳐 기존 약물을 감량하였고 올란자핀은 일일 5~20mg을 사용하였다. 만약 2주 이내에 기존 약물을 중단하지 못하면 연구에서 탈락시켰다. 두 군 모두 올란자핀의 사용은 6주간으로 하였으며 일일 5mg 용량에 대해 내약성이 없으면 제외시켰다.

사용이 허락된 벤조디아제핀, 수면제 및 항콜린성 약제 이외의 중추신경계 작용 약물은 병용치 않도록 하였다. 사용 가능한 벤조디아제핀이나 수면제로는 lorazepam, temazepam, diazepam, oxazepam, chloral hydrate, flunitrazepam, lorazepam, chlordiazepoxide, loprazolam, alprazolam, triazolam이며 가능한 최단기간 그리고 최소량을 사용하도록 하였으며(최대 용량은 diazepam 등가 용량으로 40mg이내) 2개 이상의 벤조디아제핀을 동시에 사용해야 하는 환자는 탈락시켰다. 사용 가능한 항콜린제(용량)로는 benzotropine(6mg), amantadine(200mg), biperiden(6mg), procyclidine(15mg), trihexyphenidyl(6mg)이고, 급성 추체외로 중상의 예방 목적이 아닌 치료 목적으로만 사용할 수 있게 하였으며 2주 이상의 투여는 금지시켰다. 만약 무작위 배정 시에 이미 항콜린제를 투여하고 있었으면 올란자핀 치료 시작 후 첫 2주 이내에 중단하도록 했으나, 위중한 운동 금단증상이 발생한 경우에 한해서만 2주 이상 사용을 허용하였다.

3. 치료 효과의 평가 방법

치료 효과 판정을 위해 양성 및 음성 증후군 척도(Po-sitive and Negative Syndrome Scale : PANSS), CGI-S, Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS)를 시행하였다. 무작위 배정 후 상기 척도들을 적용하여 정신 증상의

기저치로 삼았으며, 올란자핀 투약 후 1주, 2주, 4주, 6주에도 각각 시행하여 정신 증상 변화를 평가하였다. 평가 시에 맹검법을 사용하지 않았으며, 사용한 PANSS는 한글판¹⁹⁾을 사용하였고 BPRS는 PANSS의 항목에서 추출하였으며 CGI-S는 7단계(1~7점) 평가 항목을 사용하였다.

두 가지 교체 방법의 치료 효과를 비교하기 위해서 첫째로는 성공적으로 교체가 이루어진 피험자의 백분률을 비교하였다. 성공적인 교체는 어떠한 증상의 악화(올란자핀 치료 개시 후에 CGI-S의 점수가 연속 2회에 걸쳐 악화된 경우)나 추체외로 부작용의 악화(Simpson Angus Scale(SAS)²⁰⁾의 평가 점수가 치료 개시 이후 악화된 경우) 없이 6주간의 임상연구를 마치는 것으로 정의하였다. 두 번째로는 치료 반응률을 비교하였다. 치료 반응군을 올란자핀 치료 개시 이후 PANSS 전체 점수가 20% 이상 감소된 피험자로 정의하였다. 세 번째로는 척도를 이용하여 '직접 교체 방법'과 '시작-감량 교체 방법'의 치료 효과를 직접 비교하였다.

그리고 전체 피험자를 대상으로 하여 성공적인 약물 교체가 이루어진 군과 그렇지 못한 군, 그리고 치료 반응군과 비반응군의 각종 특성을 비교하여 이를 예측할 수 있는 임상적인 특성이 있는지 동시에 알아보았다.

모든 기관에서 동일한 임상연구를 실행하고 임상척도 적용의 신뢰성을 높이기 위해서 13개 기관의 연구 실무자 중심으로 집중적인 토론과 교육을 시행하였다. 특히 비데오 중례를 통해서 평가자간의 신뢰도가 임상연구에 적절한 수준까지 이르도록 하였다.

4. 자료 분석

모든 연구 종료시점 분석은 intent-to-treat(이하 ITT) 분석 방법을 기본으로 하였다. 따라서 약물의 복용 여부, 계획서 이행 여부, 연구 중단, 그리고 중도 탈락 등과 관련 없이 기저 상태 및 무작위 배정 후 자료가 있는 모든 피험자는 분석대상에 포함시켰다. 결측치는 결측치 발생 시점을 기준으로 가장 마지막에 얻은 자료로 대체하는 Last-Observation-Carried-Forward(이하 LOCF) 방법을 사용하였다. 이런 식으로 PANSS 전체 및 각 증후군 소척도, BPRS, CGI-S의 기저상태와 연구 종료시점의 점수 차이를 대응표본 T 검정(paired t-test)으로 각 교체 방법군내의 변화를, 독립표본 T 검정(independent t-test)으로 교체 방법 간의 차이를 검정하였다. 그리고

변수에 따라서 카이제곱 검정, Fisher의 직접 확률 계산법 등도 이용하였다. 주별 분석은 관측치만을 대상으로 하여 1요인 반복분석법(one-factor repeated measures ANOVA)을 사용하였고 Greenhouse-Geisser 교정법으로 두 교체 방법 간의 차이를 비교하였다. 모든 통계 분석은 SPSS window version을 이용하였으며 유의수준은 0.05, 양측검정을 사용하였다.

연구 결과

연구 계획 위반 피험자는 총 18명이었고 ‘직접 교체 방법’ 군에 13명, ‘시작-감량 교체 방법’ 군에 5명으로 두 군간에 의미 있는 차이는 없었다(Fisher’s exact test, p-value=0.121). 첫 방문 이후에 심전도 검사를 시행한 피험자가 10명으로 가장 많았고, 기타 실험실 검사 미시행이 4명, 첫 방문 이후에 연구 동의를 얻은 경우와 연구 기간동안에 임신이 각각 2명과 1명이었다. 무작위 배정 직후 탈락되어 ITT 분석에서 제외된 피험자는 6명 인데 ‘직접 교체 방법’ 군은 4명, ‘시작-감량 교체 방법’ 군은 2명으로 두 군간에 차이는 없었다(Fisher’s exact test, p-value=0.686).

1. 피험자의 인구학적 특성 및 기저상태에서의 정신병적 증상 비교

연령, 성별, 발병 연령, 이환기간 등을 두 교체 방법군간에 차이를 보이지 않았다(표 1). ‘직접 교체 방법’ 군과 ‘시작-감량 교체 방법’ 군의 PANSS 전체 점수가 각각 $77.1(\pm 21.1)$ 점과 $79.8(\pm 22.2)$ 점으로 차이가 없으며 PANSS의 각 증후군 소척도 및 CGI-S 점수도 차이가 없었다.

사용하던 항정신병약물을 고강도 그리고 중, 저강도로 분류할 때, ‘직접 교체 방법’ 군은 50명(89.3%)의 피험자가, ‘시작-감량 교체 방법’ 군은 42명(89.4%)의 피험자가 고강도 항정신병약물을 사용하였다(Fisher’s exact test, p=1.000). 비정형 및 정형 항정신병약물로 구분할 때도 두 교체 방법군간에 차이가 없었다(Pearson’s chi-square test, p=0.889). 사용하고 있던 항정신병약물의 용량도 클로르프로마진 등가 용량으로 $365.6(\pm 481.2)$ mg과 $255.0(\pm 125.9)$ mg으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(independent t-test, p=0.114)(표 1).

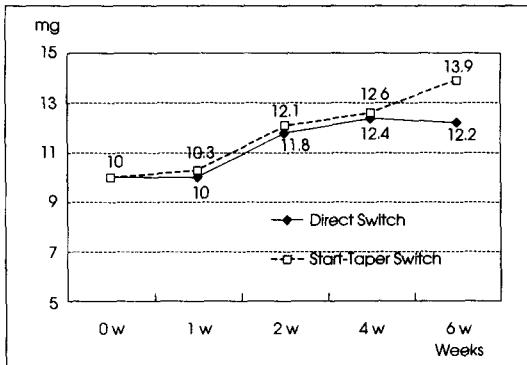


Fig. 1. Comparison of weekly prescribed dosage of olanzapine between Direct Switch group and Start-taper Switch group
Repeated measure ANOVA : df=1, F=0.089, p=0.766

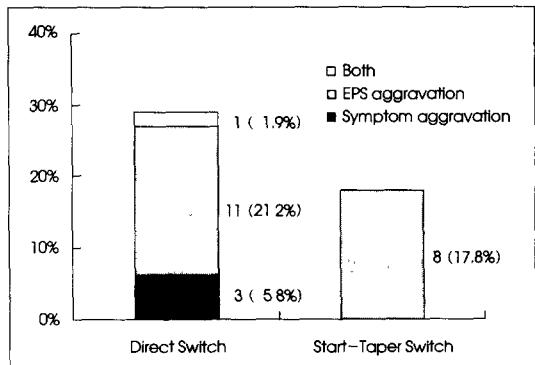


Fig. 2. Comparison of unsuccessful switch to olanzapine between Direct Switch group and Start-taper Switch group
Abbreviation : EPS=Extrapyramidal Symptoms
A unsuccessful switch was defined as patients with experiencing worsening of symptoms or with any exacerbation of EPS during olanzapine treatment
Symptom aggravation was defined as two successively worse ratings from baseline on Clinical Global Impression-Severity
EPS aggravation defined as an increase from baseline values in any post-baseline visit on Simpson Angus Scale

2. 올란자핀 사용의 비교

연구 기간 동안 전체 피험자들이 올란자핀을 가장 오랜 기간 복용하였던 최빈 용량의 평균은 일일 $12.8(\pm 6.5)$ mg이었다. ‘직접 교체 방법’ 군은 $12.4(\pm 5.8)$ mg, ‘시작-감량 교체 방법’ 군은 $13.3(\pm 7.3)$ mg으로 차이가 없었다(independent t-test, p=0.368). 각 주별로 처방된 올란자핀 용량에도 차이가 없었다(그림 1 ; repea-

Table 2. Comparison of the baseline characteristics between successful and unsuccessful switch to olanzapine

	Successful switch N=74	Unsuccessful switch N=23	p-value
Age	34.5(± 8.8)	31.6(± 5.4)	0.060*
Sex(Male : Female)	37 : 37	14 : 9	0.474**
Duration of illness	9.1(± 8.0)	5.7(± 4.1)	0.010*
Age of onset	25.5(± 7.7)	26.0(± 5.3)	0.800*
Duration of exposure to Previous antipsychotics(month)	11.2(± 18.7)	9.8(± 13.6)	0.735*
Baseline PANSS-total	80.8(± 23.3)	70.7(± 13.6)	0.013*
PANSS-positive	19.1(± 8.0)	15.1(± 4.8)	0.028*
PANSS-negative	19.9(± 6.6)	18.2(± 4.5)	0.262*
PANSS-general	41.8(± 11.6)	37.4(± 7.1)	0.088*
Baseline CGI-S	4.18(± 1.25)	3.43(± 0.90)	0.003*

Abbreviations : CGI-S=Clinical Global Impression-Severity, PANSS=Positive and Negative Syndrome scale

A successful switch was defined as patients who completed the 6 week therapy without experiencing worsening of symptoms (two successively worse ratings from baseline on CGI-S) and without any exacerbation of extrapyramidal side-effects (an increase from baseline values in any post-baseline visit on the Simpson Angus Scale)

* : independent t-test

** : Pearson's chi-square test

ted measure ANOVA, df=1, F=0.089, p=0.766). 5 일간 연속하여 약물을 복용하지 않는 비순응 피험자도 각각 3명으로 차이가 없었다(Fisher's exact test, p=1.0).

3. 성공적인 교체율의 비교

ITT분석 대상 97명중에서 76.3%인 74명이 정신병적 증상이나 추체외로 증상의 악화 없이 올란자핀으로 교체하여 6주간의 치료를 마쳤다. '직접 교체 방법' 군은 71.1%가, '시작-감량 교체 방법' 군은 82.2%가 성공적으로 교체하여 두 군간에 차이가 없었다(Pearson's chi-square test, p-value=0.201). 교체 실패 피험자를 사례별로 분석하면 '직접 교체 방법' 군에선 CGI-S악화가 3명(5.8%), SAS 악화가 11명(21.2%), 그리고 CGI-S와 SAS가 동시에 악화된 피험자가 1명(1.9%)이었지만 '시작-감량 교체 방법' 군에선 8명(17.8%) 모두가 SAS 악화이었다(그림 2).

교체 방법에 상관없이 전체 피험자를 교체 성공한 경우와 실패한 경우로 나누어서 각종 특성을 비교하였다(표 2). 성별, 발병 연령, 항정신병약물 치료기간 등에서 유의한 차이가 없었으나, 이환기간은 9.1년(±8.0)과 5.7년(±4.1)으로 성공적으로 교체한 피험자에서 유의하게 길었다(independent t-test, p=0.010). PANSS 전체 점수도 80.8(±23.3)점과 70.7(±13.6)점으로 교체 성공을 보인 피험자가 보다 높은 점수를 보였으며(indepen-

dent t-test, p=0.013), CGI-S상으로도 보다 심한 정신증상을 보였다(independent t-test, p=0.003). PANSS의 각 증후군 소척도를 비교하였을 때, 음성증후군이나 일반정신병리 소척도 점수에선 차이가 없었으나 양성증후군 소척도만이 교체 성공여부와 관련이 있었다(independent t-test, p=0.028).

4. 치료 반응률의 비교

PANSS의 전체 점수가 20%이상 감소한 경우를 치료 반응군으로 정의할 때, 전체의 28.9%(28명)가 올란자핀 교체이후 치료 반응을 보였다. '직접 교체 방법' 군은 약 26.9%(14명)에서, '시작-감량 교체 방법' 군에선 약 31.1%(14명)가 치료 반응을 보였으며 두 군간에 차이는 없었다(Pearson's chi-square test, p=0.650).

전체 피험자를 치료 반응군과 비반응군으로 나누어 정신 증상과 인구학적 특성을 비교한 결과, 연령, 성별, 발병 연령, 항정신병약물 치료기간 및 이환기간 등에서 차이가 없었다(표 3). 기저 상태에서의 증상은 치료 반응군이 비반응군에 비하여 보다 심하였다. 반응군의 PANSS 전체 점수 및 CGI점수는 각각 87.8점과 4.68점으로 비반응군의 74.6점과 3.72점에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다. PANSS의 각 증후군 소척도 중에서는 양성증후군 소척도 및 일반정신병리 소척도 점수만이 두 군간에 유의한 차이를 보였다.

Table 3. Comparison of the baseline characteristics between responders and non-responders to olanzapine

	Responders	Non-responders	p-value
	N=28	N=69	
Age	35.1(± 8.8)	33.3(± 8.0)	0.313*
Sex(Male Female)	14 : 14	37 : 32	0.824**
Duration of illness	9.3(± 8.8)	7.9(± 6.7)	0.406*
Age of onset	26.0(± 8.2)	25.5(± 6.8)	0.764*
Duration of exposure to Previous antipsychotics(month)	13.0(±19.0)	10.1(±17.0)	0.464*
Baseline PANSS-total	87.8(±22.4)	74.6(±20.4)	0.006*
PANSS-positive	21.6(± 9.3)	16.7(± 6.2)	0.015*
PANSS-negative	20.6(± 4.8)	19.2(± 6.6)	0.256*
PANSS-general	45.6(±11.9)	38.8(± 9.8)	0.005*
Baseline CGI-S	4.68(±106)	3.72(±1.17)	0.000*

Abbreviations : CGI-S=Clinical Global Impression-Severity, PANSS=Positive and Negative Syndrome scale
Responders were defined as patients whose PANSS total scores at endpoint were reduced greater than 20 % compared to baseline PANSS total score

* : independent t-test

** : Pearson's chi-square test

Table 4. Comparison of the changes of the PANSS, BPRS and CGI from baseline to LOCF endpoint between Direct Switch group and Start-taper Switch group

	Total(N=97)		Direct Switch(N=52)				Start-Taper Switch Group(N=45)				Between Group p-value
	Baseline	Change	Within group p-value	Baseline	Change	Within group p-value	Baseline	Change	Within group p-value		
PANSS											
Total	78.4±21.8	-13.4±17.8	<0.001	77.2±21.3	-13.8±20.1	<0.001	79.8±22.4	-12.9±14.8	<0.001	0.809	
Positive	18.1± 7.5	- 3.5± 6.5	<0.001	18.0± 7.2	- 3.8± 7.3	<0.001	18.3± 8.0	- 3.1± 5.3	<0.001	0.590	
Negative	19.5± 6.2	- 2.9± 3.6	<0.001	18.5± 6.3	- 2.8± 3.9	<0.001	20.6± 5.9	- 3.0± 3.3	<0.001	0.777	
General	40.8±10.9	- 7.0± 9.3	<0.001	40.7±11.2	- 7.2±10.5	<0.001	40.9±10.5	- 6.8± 7.8	<0.001	0.844	
BPRS	26.6±12.8	- 8.3±11.3	<0.001	26.6±12.8	- 8.7±12.9	<0.001	26.6±12.9	- 7.9± 9.2	<0.001	0.733	
CGI-S	4.00±1.22	- 0.69±0.97	<0.001	3.94±1.27	- 0.60±1.05	<0.001	4.07±1.16	- 0.8± 0.9	<0.001	0.306	

Abbreviations : BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale, CGI-S=Clinical Global Impression-Severity, PANSS=Positive and Negative Syndrome scale

When a single endpoint was analyzed, the last measure after randomization was used as the last observation carried forward (LOCF)

Within group p-value : paired t-test

Between group p-value : independent t-test

5. 치료 반응 척도의 비교

LOCF 대상 전체 피험자의 연구 종료 시점 분석에서 PANSS 전체, BPRS 그리고 CGI-S 점수가 각각 13.4(±17.8), 8.3(±11.3) 그리고 0.69(±0.97) 점의 통계적으로 유의한 감소를 보였다(표 4). ‘직접 교체 방법’ 군의 PANSS 전체 점수는 77.2(±21.3) 점에서 63.4(±19.3) 점으로 감소하여 평균 13.8(±20.1) 점이 감소하였고(paired t-test, p<0.001) ‘시작-감량 교체 방

법’ 군도 평균 12.9(±14.8) 점의 의미 있는 감소를 보였다(paired t-test, p<0.001). 그러나 두 군간의 PANSS 전체 점수의 감소 정도에는 차이가 없었다(independent t-test, p=0.809). 마찬가지로 PANSS의 양성 및 음성증후군 그리고 일반정신병리 소척도, BPRS 그리고 CGI-S들도 치료 개시 이후 두 군 모두에서 의미 있는 감소가 있었지만 교체 방법에 따른 차이는 없었다(표 4).

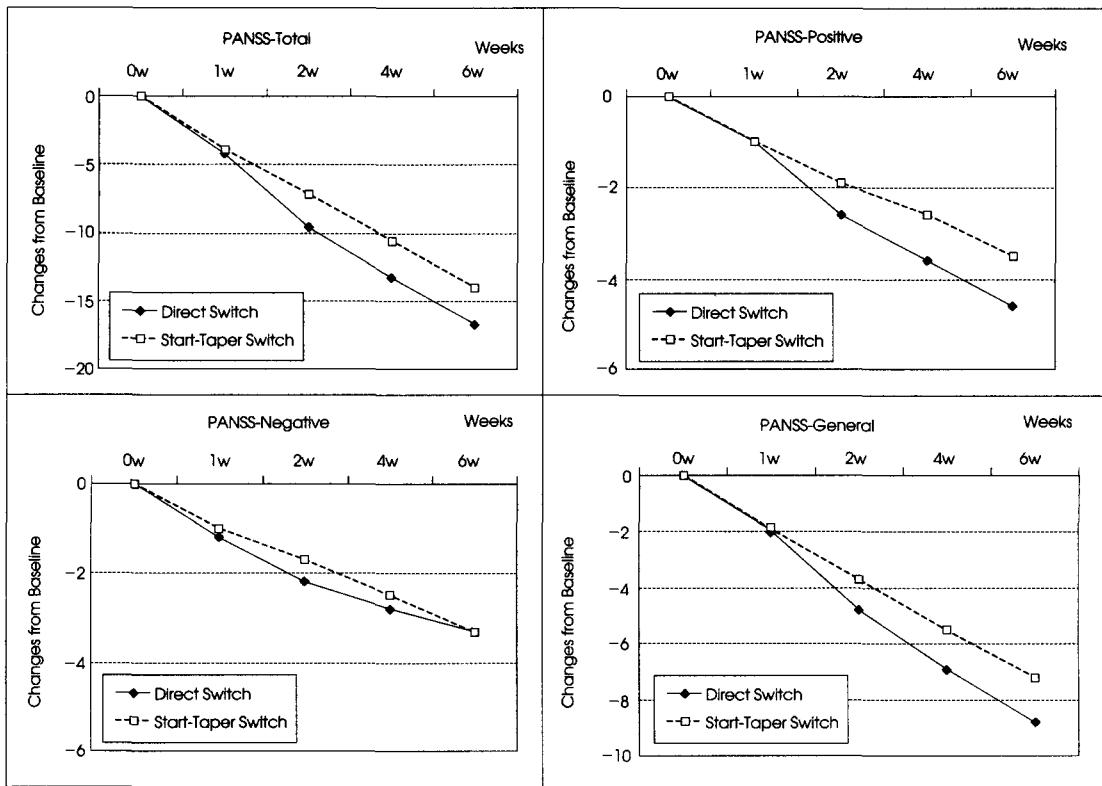


Fig. 3. Comparison of weekly changes of the PANSS between Direct Switch group and Start-taper Switching group (observed case analysis)

Abbreviation : PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale

For observed case analysis, only data from patients who completed the study till six week was analyzed (Direct Switch group N=44, Start-taper Switch group N=38)

Repeated measure ANOVA between Group : PANSS-total(df=1, F=0.599, p-value=0.441), PANSS-positive (df=1, F=0.520, p-value=0.473), PANSS-negative(df=1, F=0.185, p-value=0.668), PANSS-general(df=1, F=0.636, p-value=0.428)

약물 교체 후 임상 증상의 주별 변화를 관측치만을 대상으로 한 주별 분석에서도 비록 PANSS의 전체점수, 양성 및 음성증후군 그리고 일반정신병리 소척도 모두 '직접 교체 방법' 군에서 약 2주 이후부터 좀더 큰 점수의 감소를 보이긴 하였지만 두 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(repeated measure ANOVA, $p>0.05$) (그림 3). BPRS와 CGI-S도 PANSS와 비슷한 소견을 보였다.

고 찰

현재 임상에선 올란자핀으로 교체할 때도 정형 항정신병약물에 적용하는 교체 방법 및 원칙을 그대로 적용시키

는 경우가 많지만⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹¹⁾ 올란자핀으로의 교체에 대한 연구 결과가 별도로 필요하다.⁸⁾⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾⁽²¹⁾ 왜냐하면 항정신병약물을 안전하고 효과적으로 교체하기 위해서는 교체할 약물의 약리적 특성에 따라 교체 방법을 적절하게 선택해야 하기 때문이다. 이 연구에서는 기존 연구¹²⁾가 지니는 제한점 및 문제점을 극복하여 보다 체계적인 방법으로 올란자핀으로의 두 가지 교체 방법군을 체계적으로 비교하였다. 대상 환자군을 제한하여 기존에 사용하였던 약물의 효과를 최대한 배제하고자 하였다. 그리고 기존 약물이 약물 교체의 성공 여부를 결정할 수 있는 기간인 6주까지 관찰하여¹³⁾⁽¹⁴⁾ 성공적인 약물 교체율도 직접 구할 수 있었으며 이는 실제 임상 적용에 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

1. 교체 방법에 따른 성공적인 약물 교체율의 비교

항정신병약물 교체 시 가장 문제가 되는 것은 정신병적 증상의 악화와 기존 약물의 중단이나 새로운 약물의 추가로 발생할 수 있는 부작용의 출현이다.⁷⁾²²⁾ 이 연구에선 성공적인 교체 여부를 판정하기 위해서 CGI-S와 SAS 점수를 이용하였다. 그 결과 전체적으로 3/4에 해당하는 피험자가 정신병적 증상과 추체외로 증상의 악화 없이 성공적으로 올란자핀으로 교체할 수 있었다.

교체에 실패한 23명 중 대부분인 19명의 피험자들은 추체외로 증상의 악화로 교체를 실패하였는데, 이는 비록 올란자핀이 정형 항정신병약물에 비하여 추체외로 증상의 발생이 적다고는 하지만 성공적인 교체를 위해서는 관찰이 필요한 항목임을 시사한다.

일반적으로 임상에선 항정신병약물을 교체시에 기존 약물을 즉시 중단하는 ‘직접 교체 방법’을 널리 추천하지는 않는다. 기존 약물의 갑작스런 중단은 콜린성 반동증이나 금단성 운동곤란증의 증가뿐만 아니라 정신병적 증상도 악화시킬 가능성도 있기 때문이다.²³⁾²⁵⁾ 이 연구의 ‘직접 교체 방법’ 군은 71.1%의 성공적인 교체율을 보여 ‘시작-감량 교체 방법’ 군과 차이가 없고 세부적인 실패 사유 항목에서도 차이가 없어서, 실제로 비교적 안전하고 효과적으로 ‘직접 교체 방법’을 적용할 수 있음을 알 수 있었다. 이 연구에선 교체 방법과 상관없이 사용하였던 항정신병약물의 강도나 특성이 올란자핀으로의 교체에 영향을 미칠 가능성도 배제할 수 있었다. 두 교체 방법 군간의 사용하였던 정형과 비정형 약물 그리고 고강도와 중, 저강도 약물의 비율에는 차이가 없었다. 그리고 전체 피험자를 대상으로 기존 약물의 강도에 따라 분석하여도 고강도 약물 사용 피험자의 24.4%(21명), 중 및 저강도 약물 사용 피험자의 18.2%(2명)가 올란자핀으로의 교체 실패를 보여 차이가 없었다(Fisher's exact test, p-value=0.489). 그러나 비록 통계적인 유의성을 관찰하지는 못하였지만 ‘직접 교체 방법’ 군에서 교체 실패 비율이 보다 높았고 특히 정신병적 증상 악화 환자 모두가 이 군에 속하였다는 점은 기존 약물의 갑작스런 중단이 그 원인으로 작용할 가능성을 완전히 배제할 수는 없기 때문에 실제 임상에서는 유념할 필요는 있을 것으로 생각한다.

올란자핀으로 교체를 성공한 군이 실패한 군에 비하여 이환기간이 보다 길었고, 기저 상태에서 PANSS의 전체 점수 및 양성증후군 소척도 점수가 높을수록 교체 성공

률이 높았다. 이는 양성증상이 심하거나 이환기간이 긴 만성화된 피험자들도 중상 악화나 추체외로증상 악화 없이 성공적으로 올란자핀으로 교체할 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 그리고 비록 통계적인 유의성을 없었지만 ($p=0.06$), 교체 실패 군이 성공한 군에 비하여 보다 연령이 적었다. 이는 보다 체계적인 연구를 통한 검정이 필요하겠지만, 교체 실패의 대부분이 추체외로 증상의 악화 임을 고려할 때 젊은 연령층에서 보다 추체외로 증상 발생이 빈번한 것²⁶⁾과 연관이 있을 가능성을 배제할 수 없다.

2. 교체 방법에 따른 치료 반응의 비교

지금까지 언급한 성공적인 약물 교체는 CGI-S로 본 것이지만, 실제 임상에서는 한 항정신병약물에서 다른 약물로 교체시에 어떤 증상이 호전되는지에 관심을 더 두고 있다. 즉, 양성증상, 음성증상, 그리고 그 밖의 증상이 호전되는지 그리고 이것이 교체 방법에 따른 차이가 있는지가 중요한 관찰 대상이 된다.⁵⁾ 연구종료 시점 분석 상에서 BPRS, PANSS 전체 점수 그리고 PANSS의 각 증후군 소척도의 변화가 ‘직접 교체 방법’ 군과 ‘시작-감량 교체 방법’ 군간에 유의한 차이가 없었다. 마찬가지로 관측치만을 대상으로 한 주별 분석에서도 두 교체 방법 간에 유의한 차이가 없었다. 항정신병약물 교체시 나타날 수 있는 증상악화의 기전에 대해 여러 주장들이 있다.¹⁰⁾ 새로이 사용하는 약물의 증량 속도에 비하여 기존 약물을 너무 지나치게 빨리 중단해서 발생한 것이라는 주장²⁵⁾²⁷⁾이 있지만, 금단성 운동장애와 비슷한 기전 즉, 중뇌-변연계에서의 도파민 수용체의 과민성 때문²³⁾²⁴⁾이라는 주장도 있다. 이런 주장에 입각한다면 ‘시작-감량 교체 방법’ 군에 비해 ‘직접 교체 방법’ 군에서 증상 악화나 낮은 치료 효과를 교체 초기에 보일 가능성이 있겠다.²⁸⁾ 그러나 임상척도의 주별 분석에서 치료 초기부터 지속적으로 두 교체 방법군간의 의미 있는 차이를 관찰할 수가 없었으며, 오히려 2주 이후로 PANSS 전체 점수와 양성증후군 및 일반정신병리 소척도 점수의 감소가 ‘시작-감량 교체 방법’ 군에 비해 ‘직접 교체 방법’ 군에서 조금 더 큰 것으로 관찰되었다. 이 연구에선 약물 교체에 의한 효과를 판정할 수 있는 충분한 기간인 6주간¹³⁾¹⁴⁾을 관찰하였기 때문에 관찰기간을 연장한다고 해서 이 차이가 의미 있는 차이로 커질 것으로는 기대되지는 않는다. 또한 이 연구에선 올란자핀 치료 개시 이후

PANSS 전체 점수가 20%이상 감소된 피험자의 분율을 치료 반응률로 보았을 때, '직접 교체 방법' 군은 약 26.9%(14명)에서, '시작-감량 교체 방법' 군에선 약 31.1%(14명)가 치료 반응을 보여 차이가 없었다. 전체 피험자를 치료 반응군과 비반응군으로 나누었을 경우 치료 반응군에서 기저 상태의 증상이 보다 심한 것으로 관찰되었는데 두 교체 방법군간의 기저 상태의 정신병리에는 차이가 없으므로(표 1 참조) 교체 방법에 따른 치료 반응률은 차이가 없다고 보는 것이 더 타당하겠다. 요컨대 올란자핀으로 교체시 효과 측면에서는 임상적 판단에 의해 어느 방법을 사용한 교체도 가능하다고 하겠다.

이 연구의 피험자는 올란자핀 투여 이전에 항정신병약물을 충분한 기간동안 치료를 받았는데도 중등도 정도의 정신병적 증상을 보였으며, 경도에서 중등도에 해당되는 PANSS 음성증후군 소척도 점수를 보였다. 이를 대상군에서 올란자핀으로 교체하여 6주간 치료하였을 때 PANSS 전체 점수 및 각 소척도 점수가 유의하게 감소하며 약 30%의 피험자는 정의된 치료 반응을 보였다. 최근 국내 다기관 공동임상연구¹⁸⁾에선 8주간의 올란자핀 치료 후 약 70%의 피험자에서 BPRS 점수가 40%이상 감소되었다고 하며, 6주간 치료를 시도한 외국 연구들²⁹⁻³¹⁾도 이 연구의 치료 반응률보다 높은 수치의 치료 반응률을 보고하고 있다. 하지만 이 연구는 약물 교체를 위한 것으로서 올란자핀 투여 시 이미 장기간에 걸쳐서 항정신병약물 치료를 받았던 피험자를 대상으로 하였기 때문에 다른 연구들¹⁸⁾⁽²⁹⁻³¹⁾의 결과와 직접 비교할 수는 없겠다. 아무튼 이 연구 결과는 치료 효과가 충분치 않을 때 올란자핀으로 교체함으로써 치료 효과를 얻을 수 있는 가능성을³³⁾ 보여주는 것이다. 하지만 해석에 조심하여야 할 것은 이 연구가 개방형 연구로 대조군이 없다는 것이다. 그리고 기존 약물에 비해 교체한 약물이 더 치료 효과가 있다고 결론을 내리려면 사용하던 기존 약물의 용량을 증량하는 등의 시도에 대한 정보가 중요한데 이 연구에서는 이런 자료가 없기 때문에 이 연구 결과만으로 타 항정신병약물에 비해 올란자핀이 더 치료적이라는 해석은 무리가 따른다고 생각된다. 다만 이 임상 연구 결과는 정신분열병 치료에 대한 약물 선택 폭이 증가된 현재의 임상 상황에서 임상의가 장기적인 예후와 환자 삶을 위해 약물교체가 필요하다고 인지된다면 보다 적극적으로 교체를 고려해야 함²¹⁾을 간접적으로 시사하는 것으로 이해해야 할 것이다. 그리고 이 임상 연구는 올란자핀으로 교

체가 어떤 특성의 환자군에서 더 도움을 줄 수 있는가 하는 정보를 제공한다는 면에서 임상적인 의의가 있다고 하겠다.³²⁾ 기저 상태의 정신 증상이 심할수록 치료 반응이 더 좋다는 점은 기존 연구들³³⁾의 결과와 비슷한 것으로, 치료 반응의 예측에 관여하는 인자에서는 올란자핀이 정형 및 다른 비정형 항정신병약물과 큰 차이가 없음을 보여준다.

3. 연구의 제한점

이 연구의 첫 번째 제한점으로는 평가시 맹검법을 시행하지 않았다는 점이다. 그러나 항정신병약물 교체 방법은 무작위로 배정을 하였기 때문에 두 교체 방법의 교체 성공률과 반응률의 비교에 대한 정보는 제한적이나마 의의는 있다고 생각된다. 두 번째로는 이 연구는 사용하던 항정신병약물이 종추신경계에 미치는 효과의 상당 부분이 제거될 것이라고 예상되는 6주기간¹³⁾⁽¹⁴⁾까지만 관찰하였다는 것이다. 이 기간은 올란자핀으로 교체가 기존에 사용하던 항정신병약물 보다 치료 효과면에서 우수하다는 결론을 짓기에는 짧은 기간으로 보여진다. 따라서 일부 환자군에서는 치료 반응을 보였지만 이를 확정하기 위해서는 장기 추적연구가 필요하다. 그렇지만 이 연구의 목적인 교체 방법에 따른 치료 효과의 차이를 판정하기에는 문제가 없다고 생각된다. 세 번째로 이 연구에선 난치성 정신분열병 환자를 제외하였다는 점이다. 아직까지는 클로자핀을 제외한 비정형 항정신병약물들이 난치성 정신분열병 환자에서 정형 항정신병약물들에 비하여 우수한 치료 효과를 지녔다고 할 수 없다.³⁴⁻³⁶⁾ 특히 클로자핀에서 다른 항정신병약물로 교체할 때는 더욱 세심한 주의가 필요하기 때문에²¹⁾⁽³⁷⁾ 이 연구의 결과를 클로자핀 사용 환자에 직접 적용시키기에는 더 많은 정보가 필요하다.

이 다기관 공동임상연구는 국내 13개 병원이 공동으로 참여하여서 부작용이나 충분치 않은 치료 효과로 인하여 약물교체가 필요하다고 판단되어진 103명의 정신분열병 환자를 대상으로 하여 무작위로 '직접 교체 방법' 또는 '시작-감량 교체 방법' 중 한 가지 방법으로 올란자핀으로 교체하여 6주간 치료 후 그 치료 효과를 비교하였다. 그 결과, 76.3%에서 증상 악화나 추체외로 증상 악화 없이 성공적으로 올란자핀으로 교체할 수 있었으며, 교체 방법에 따른 차이는 없었다. 올란자핀으로의 교체 후 치료 반응률 그리고 관찰 기간내 치료 효과의

정도에서도 유의한 차이가 없음을 밝힐 수 있었다. 동시에 항정신병약물 교체가 필요한 일부 정신분열병 환자에게 항정신병약물을 교체함으로써 치료 효과를 얻을 수 있음을 시사하는 소견도 얻었다.

참고문헌

- Clin Psychiatry 61 : 833-840
- 1) Breier A, Buchanan RW(1996) : Clozapine ; Current Status and Clinical Applications. In : The New Pharmacotherapy of Schizophrenia Ed by Breier A, Am Psychiatric Press Inc., pp 1-25
 - 2) Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL (2000) : Atypical antipsychotic agents : a critical review. Am J Health Syst Pharm 57 : 238-255
 - 3) Masand PS, Berry SL(2000) : Switching antipsychotic therapies. Ann Pharmacother 34 : 200-207
 - 4) Malla AS, Norman RMG, Kotteda V, Zirul S(1999) : Switching from therapy with typical antipsychotic agents to risperidone : long-term impact on patient outcome. Clin Ther 21 : 806-817
 - 5) Weiden PJ, Scheifler, PL, Diamond, RJ, Ross, R(1999) : Switching medications, In Breakthroughs in antipsychotic medications, WW Norton & Company, New York NY pp115-129
 - 6) Bogan AM, Shellhorn E, Brown ES, McDanald C, Suppes T(2000) : Switching outpatients between atypical antipsychotics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 24 : 351-355
 - 7) Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM(1997) : Switching Antipsychotic Medications. J Clin Psychiatry 58 (Suppl 10) : 63-72
 - 8) Verghese C, De Leon J, Nair C, Simpson GM(1996) : Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. Biol Psychiatry 39 : 135-138
 - 9) Amery W, Marder S(1998) : Safety and switching issues of novel antipsychotics. Int J Psychiatry Clin Pract 2 : S43-S49
 - 10) Borison RL(1996) : Changing antipsychotic medication : Guidelines on the transition to treatment with risperidone. Clin Ther 18 : 592-607
 - 11) Joseph S(1997) : Symptom-Focused Psychiatric Drug Therapy for Managed Care. Haworth Press, pp250-253
 - 12) Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Malcolm S, Staufer VL(2000) : Strategies for switching from conventional antipsychotic drugs or risperidone to olanzapine. J
 - 13) Pickar D, Labarca R, Doran AR, Wolkowitz OM, Roy A, Breier A, Linnoila M, Paul SM(1986) : Longitudinal measurement of plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients. Correlation with psychosis and response to neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 43 : 669-676
 - 14) Weiden PJ, Aquila R, Emanuel M, Zygmunt A(1998) : Long-Term Considerations After Switching Antipsychotics. J Clin Psychiatry 59 (Suppl 19) : 36-49
 - 15) Lin KM, Poland RE, Nuccio I, Matsuda K, Hathuc N, Su TP, Fu PA(1989) : Longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. Am J Psychiatry 146 : 1307-1311
 - 16) Matsuda KT, Cho MC, Lin KM(1996) : Clozapine dosage, serum levels, efficacy, and side effect profiles : A comparison of Korean-American and Caucasian patients. Psychopharmacol Bull 32 : 253-257
 - 17) Emsley RA, Roberts MC, Rataemane S, Pretorius J, Oosthuizen PP, Turner J, Niehaus DJ, Keyter N, Stein DJ(2002) : Ethnicity and treatment response in schizophrenia : a comparison of 3 ethnic groups. J Clin Psychiatry 63 : 9-14
 - 18) 안용민, 강대엽, 권준수, 김창윤, 김철웅, 반진호, 신영민, 이기철, 이동우, 이중서, 조현상, 채정호, 김용식(2001) : 정신분열병 및 정신분열형 장애에 대한 올란자핀의 효과와 안전성. 선경정신의학 40 : 693-707
 - 19) 이중서, 안용민, 신현균, 안석균, 주연호, 김승현, 윤도준, 조경형, 구영진, 이지연, 조인희, 박영환, 김광수, 김용식(2001) : 한국판 양성 및 음성증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale). 신경정신의학 40 : 1090-1105
 - 20) Simpson GM, Angus JWS(1979) : A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand 46 (Suppl 212) : 11-19
 - 21) Taylor D(1997) : Switching from typical to atypical antipsychotics. Practice guidelines. CNS Drugs 8 : 285-292
 - 22) 주연호, 김용식(1988) : 급성기 및 급성기 이후의 정신분열병의 약물치료, 정신분열병의 약물치료. 김용식외 공저, 서울, 일조각, pp169-172
 - 23) Chouinard G, Jones BD, Annable L(1978) : Neuroleptic induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry 135 : 1409-1410
 - 24) Chouinard G, Jones BD(1980) : Neuroleptic induced

- supersensitivity psychosis : Clinical and pharmacological characteristics. *Am J Psychiatry* 137 : 16-21
- 25) Hunt JI, Singh H, Simpson GM(1988) : Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis : retrospective study of schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 49 : 258-261
 - 26) Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM(1986) : Extrapyramidal reactions to prochlorperazine and haloperidol in the United Kingdom. *Q J Med* 59 : 549-556
 - 27) Kahne GJ(1989) : Rebound psychosis following discontinuation of a high-potency neuroleptic. *Can J Psychiatry* 34 : 227-229
 - 28) Singh H, Hunt JI, Vitiello B, Simpson GM(1990) : Neuroleptic withdrawal in patients meeting criteria for supersensitivity psychosis. *J Clin Psychiatry* 51 : 319-321
 - 29) Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S(1996) : Olanzapine versus placebo and haloperidol : Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 14 : 111-123
 - 30) Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Grafe KA, Thieme ME (1997) : Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophriform disorders : results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 154 : 457-465
 - 31) Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson GD(1999) : Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 156 : 79-87
 - 32) Kane JM(2001) : Progress defined-short-term efficacy, long-term effectiveness. *Int Clin Psychopharmacol* 16 (Suppl 1) : S1-S8
 - 33) Bareggi SR, Mauri M, Cavallaro R, Regazzetti MG, Moro AR(1990) : Factors affecting the clinical response to haloperidol therapy in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 13 (Suppl 1) : S29-S34
 - 34) Hendersen DC, Nasrallah RA, Goff DC(1998) : Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia : safety, clinical efficacy, and predictors of response. *J Clin Psychiatry* 59 : 585-588
 - 35) Gupta S, Daniel DG(1995) : Cautions in the clozapine-to-risperidone switch. *Ann Clin Psychiatry* 7 : 149
 - 36) Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA(2002) : Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159 : 255-262
 - 37) Delassus-Guenault N, Jegouzo A, Odou P, Seguret T, Zangerlin H, Vignole E, Robert H(1999) : Clozapine-olanzapine : a potentially dangerous switch. A report of two cases. *J Clin Pharma Ther* 24 : 191-195

The Study for Switching Methods to Olanzapine in Korean Schizophrenic Patients treated with Other Antipsychotics(I)

- Comparison of Therapeutic Efficacy -

Yong Min Ahn, M.D., Kyung Bong Koh, M.D., Young-Jin Koo, M.D.,

Leen Kim, M.D., Kyung-joon Min, M.D., Ki Chang Park, M.D.,

Ho-Suk Suh, M.D., Jong-Ho Song, M.D., Haing Won Woo, M.D.,

Bum-Hee Yu, M.D., Dong Woo Lee, M.D., Chung Tai Lee, M.D.,

Sang-Ick Han, M.D., Sun Ho Han, M.D.,

Chang Hwan Han, M.D., Yong Sik Kim, M.D.

Department of Psychiatry, Eulji University School of Medicine, Seoul

Objectives : This randomized, multicenter, open-label, parallel clinical trial was carried to compare the therapeutic efficacy and the proportion of successful switch between 'direct switching method' and 'start-tapering switching method' when switching an antipsychotic to olanzapine.

Methods : This study included both inpatients and outpatients who fulfilled the criteria for schizophrenia as defined in the ICD-10 from 13 hospitals, and were in need to be appropriate for switching antipsychotics. Subjects were randomly assigned to one of the two switching methods. For 'direct switching method' group, previous antipsychotics were abruptly discontinued and 10mg of olanzapine was administered, whereas for 'start-tapering switching method' group, initially 10mg of olanzapine was administered and previous antipsychotics was gradually tapered for 2 weeks. Olanzapine was used for 6 weeks and the dose was adjusted within the range of 5–20mg. The therapeutic efficacy was measured with PANSS, BPRS, and CGI-Severity. A successful switching was defined as the completion of the 6 week trial without either worsening of the symptom (i.e. CGI-S score becomes worse twice consecutively) or the exacerbation of extrapyramidal symptoms (i.e. Simpson-Angus Scale scores becomes worse).

Results : 103 schizophrenic patients were participated in this study. There were no differences in baseline characteristics such as the demographic variables, the severity of symptoms, the history of previous antipsychotics treatments, the dosage of olanzapine used and the compliance between two groups. The proportion of successful switch was 71.1% for "direct switching method" and 82.2% for "start-tapering switching method", and there was no significant difference between the two switching methods. Also response rates to olanzapine based on total PANSS total scores were not different between the two groups (26.9% vs. 31.1%). At the time of completion of the trial, the scores of PANSS total, PANSS subscales, CGI-S and BPRS have significantly decreased after switching to olanzapine. But the changes of all scales measuring therapeutic efficacy in both endpoint and weekly analyses were not significantly different between the two switching methods.

Conclusion : Although this study trial has many limitations and problems as an open clinical trial, the results may suggest that there were no significant differences between the two switching methods in the therapeutic efficacy. It was also found that the additional therapeutic benefits could be obtained by switching their antipsychotics to olanzapine.

KEY WORDS : Olanzapine · Switching antipsychotics · Therapeutic efficacy · Schizophrenia.