정신분열병에서 Quetiapine의 치료 효능과 안전성

김 찬 형
연세대학교 의과대학 정신과학교실 및 의학행동과학연구소

ABSTRACT

Efficacy and Safety of Quetiapine in Patients with Schizophrenia

Chan-Hyung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Atypical antipsychotics have an improved tolerability profile, and are less likely to cause debilitating extrapyramidal symptoms (EPS) than are the conventional antipsychotics. Quetiapine, the fourth atypical antipsychotic, was marketed in Korea as well as in the United States and is also available in over 85 countries worldwide. The aim of this review is to describe the efficacy, safety, and tolerability of quetiapine in treating patients with schizophrenia. Based upon a review of published findings, quetiapine has shown efficacy in a broad symptom range and a good tolerability profile featuring placebo-level EPS and prolactin across the recommended dose range, and a favorable long-term weight profile. In addition, quetiapine has beneficial calming properties and successfully treats the symptoms of aggression, hostility and anxiety that can accompany acute exacerbations of schizophrenia. In conclusion, quetiapine is well tolerated and clinically effective in the treatment of schizophrenia. **(Korean J Psychopharmacol 2006;17(Supplement 1):14-26)**

KEY WORDS : Atypical antipsychotics · Efficay · Safety · Quetiapine · Schizophrenia.

서 론

정신분열병의 치료는 1세대 항정신병약물인 chlorpromazine의 발견과 함께 혁명적으로 발전하였다. 일세대 항정신병약물은 많은 정신분열병 환자의 정신병적 증상 개선에 지대한 역할을 하였으나, 이들 약물과 연관된 부작용들, 특히 급성 추체외로 증후군과 지연성 운동장애를 포함한 운동장애는 의사나 환자모두에게 최소한 동등한 항정신병 효과를 가지면서 추체외로 부작용을 일으키지 않는 항정신병약물의 개발을 촉진하게 되었다. 따라서 치료용량 범위 내에서 우수한 항정신병효과를 보이면서 추체외로 부작용이 거의 없는 소위 '비정형 항정신병약물(atypical antipsychotics)'의 개발은 정신분열병의 약물 치료에 있어 또 다른 혁명적 발전이라고 할 수 있다. 이와 같이 현재 비정형 항정신병약물은 clozapine으로부터 시작되었다. 1988년 Kane 등[1]은 치료저항성 정신분열병 환자의 치료에 clozapine이 chlorpromazine에 비해 현저히 효과적이었고 추체외로부작용도 거의 없음을 보여주었다. 그러나 clozapine은 기존 전형 항정신병약물에 비해 10배이상 무과립구증의 유발이 높아 주기적인 혈액검사를 전제로 2차 약물로만 사용이 가능하게 되었

교신저자 : 김찬형, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 정신과학교실 및 의학행동과학연구소
전화 : (02) 2019-3340 · 전송 : (02) 3462-4304
E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

다. Quetiapine은 clozapine과 비슷한 효과를 가지면서 혈액 부작용이 없는 약을 개발하려는 시도 중 1984년에 합성된 약물이다. 국내 및 미국에서는 네 번째로 판매된 비정형 항정신병약물로 정신분열병의 치료에 대해 1997년 9월에 미국 FDA의 공인을 받았으며 국내에서도 2000년부터 임상에 사용되고 있다.

본 종설에서는 정신분열병 환자의 치료에 있어 quetiapine의 효능과 안전성, 그리고 내약성을 검증한 중요한 국내외 임상연구들을 검토하여 임상실제에서 quetiapine 사용에 지침을 제공할 목적으로 기획되었다.

치료효능

정신분열병 환자에 대한 quetiapine의 치료 효과 및 효능에 대해서는 우선 전반적 효과 및 양성 증상, 그리고 음성 증상, 정동증상, 인지장애 및 공격성에 대해 검토될 것이다.

1. 전반적 증상

1) 위약 대조 연구

Quetiapine에 대한 핵심적인 위약 대조군 임상 연구에는 중등도에서 중증의 정신분열병 입원환자를 대상으로 6주 동안 무작위, 이중 맹검, 대조군을 이용한 초기 3편의 연구가 있다.[2-4] 이들 연구결과를 토대로 정신분열병의 치료 약물로 항정신병 효과 및 안전성이 입증되어 허가를 받게 되었다. 이들 연구는 quetiapine이 위약에 비해 유의한 항정신병효과가 있는지를 검증할 뿐 아니라 적절한 치료용량을 정하는 것이 중요한 목적이었다. Borison 등의 연구[2]는 quetiapine을 최고 하루 750 mg까지 임상상태에 따라 투여할 수 있는 가변용량 연구였다. 반면 Arvanitis와 Miller의 연구[3]는 quetiapine의 다섯 가지 고정 용량을 haloperidol(일일 12 mg) 및 위약과 비교하였다. 마지막으로 Small 등의 연구[4]는 quetiapine 저용량군(하루 250 mg이내) 및 고용량군(하루 750 mg이내)을 위약군과 비교하였다. 국내에서는 정신분열병 환자를 대상으로 위약 대조군 연구나 다른 항정신병약물 과의 비교 연구는 시행되지 않았으며 quetiapine의 임상효과와 안전성에 대한 개방연구[5]가 한 편 보고되었다. 이상의 위약 대조군 임상 연구에서, quetiapine은 위약에 비해 BPRS 전체 점수에서 유의한 감소를 보였다.[2-4] 또한 고용량의 quetiapine은 위약에 비해 CGI-S(CGI-Severity of Illness) 점수가 유의하게 감소되었다.[3,4]

다른 항정신병약물과 비교한 임상 연구를 보면, 일일 450 mg의 quetiapine이 일일 50 mg보다 BPRS 전체 점수를 감소시키는데 효과적이었으며,[6] 일일 600 mg의 quetiapine이 일일 20 mg의 haloperidol과 비교될만한 BPRS의 호전을 가져왔다(하루 600 mg의 quetiapine이 haloperidol보다 증상 감소가 더 컸지만, 이 약물 사이의 차이는 통계적 유의성에 도달하지는 못하였다).[7] 최근의 post hoc reanalysis에서 BPRS 전체 점수의 30% 감소를 기준으로 한 반응율에 있어 quetiapine은 haloperidol보다 유의하게 우월하였다($p=.042$).[8]

치료반응군(BPRS 전체 점수의 40% 이상의 감소로 정의)을 보면, 고정용량 연구에서 quetiapine 150 mg, 300 mg, 600 mg에 대한 치료반응을 보이는 환자들의 비율은 모두 위약보다 유의하게 높았다($p<.0083$).[3] 저용량(250 mg)과 고용량(750 mg)을 투여한 연구에서도, quetiapine의 두 용량 모두 위약군보다 치료반응군의 비율이 높았으나, 고용량군에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었다.[4] 이와 같은 결과는 정신분열병 환자에서 전반적 항정신병효과를 얻기 위해서는 충분한 용량이 중요함을 시사하며, 초기약물증량 전략에서 유의한 부작용이 없으면 600 mg까지는 증량하는 전략이 필요함을 의미한다.

2) 다른 항정신병약물과의 비교 연구

무작위배정 이중맹검 상태에서 다른 항정신병약물과 quetiapine간의 비교임상연구(6~24주의 기간)가 여러 편 보고 되었다. Peuskens와 Link[9]는 6주 동안 quetiapine의 가변 용량(최고 750 mg까지)을 chlorpromazine(하루 750 mg까지)과 비교하였다. King 등[6]이 수행한 6주 연구에서는 quetiapine의 고정 용량을 비교하였다. Copolov 등[10]은 6주 동안 quetiapine 하루 평균 455 mg의 용량과 haloperidol 하루 8 mg을 비교하였다. 8주 동안 quetiapine 하루 600 mg을 haloperidol 하루 20 mg과 비교한 연구도 있다.[7,11] 마지막으로, Velligan 등[12]은 24주 동안 quetiapine 300 mg과 600 mg을 12 mg의 haloperidol과 비교하였다.

Haloperdol과의 비교연구에서 평균 455 mg의 quetiapine과 평균 8 mg의 haloperidol은 모두 PANSS 전체 점수의 유의한 감소를 보였다.[10] 치료군에 따른 차이가 유의하지는 않았으나, 점수 감소의 폭은 임상적으로 유의하였다(quetiapine : −18.7±1.63, haloperidol −22.1±1.63). 또 다른 약물과의 비교 이중맹검 연구에서 quetiapine으로 치료받은 환자들(하루 600 mg)은 haloperidol로 치료받은 환자들(하루 20 mg)에 비해 양적으로 PANSS 점수의 더 큰 향상이 치료 중 4주(각각 −9.05와 −5.82 ; p=.061)와 종결시점인 12주(각각 −11.50과 −8.87 ; p=.234)에서 관찰되었으나, 이 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.[7] 나아가 4주와 12주 사이에 PANSS 전체 점수의 20% 이상의 감소를 반응이 있다고 정의하였을 때, haloperidol보다 quetiapine으로 치료받은 환자에서 치료 반응률이 유의하게 더 높았다. 이상에서 quetiapine의 전반적 항정신병효과를 보면 haloperidol과 동등한 유의한 효과가 있음이 입증되었으며, quetiapine의 경우 최소 400 mg이상에서 항정신병효과가 있으며 용량에 따라 항정신병효과가 증가됨을 알 수 있다.

최근 비정형 항정신병약물이 정신분열병의 1차 치료약물로 사용됨에 따라 과연 비정형 항정신병약물 간에 치료 효과 면에서 차이가 있는가는 매우 흥미로운 주제이다. 약물간의 치료효과의 차이를 보기 위해서는 충분한 환자를 대상으로 직접적인 비교연구가 필요하나 실제 이는 매우 어렵다.

Quetiapine과 다른 비정형 항정신병약물과의 비교 연구는 매우 흥미롭다. Mullen 등[13]은 quetiapine과 당시 가장 널리 사용되던 비정형 항정신병약물인 risperidone과 비교하는 4개월 개방 무작위배정 연구 결과를 보고하였다. 대부분의 임상 연구가 급성 발병한 입원 환자를 대상으로 시행되는데 반해 이 연구는 외래 치료를 받는 정신분열병 및 기타 정신병 환자를 대상으로 시행되어 quetiapine과 risperidone의 내약성과 치료효과를 비교했다는 점에서 의의가 있다. 연구 결과 전반적으로 quetiapine과 risperidone 사이에 항정신병효과의 차이는 없었으며, 추체외로 부작용 면에서는 quetiapine이 더 우수하였다. Sacchetti 등[14]은 quetiapine과 risperidone, olanzapine을 비교하였다. 이 연구는 다기관 무작위 가변용량 연구로 16주간에 걸쳐 평가되었다. 연구 결과 항정신병 효과에 있어 3종의 약물 간에 유의한 차이는 없었다. Tandon과 Jibson[15]은 quetiapine과 risperidone, olanzapine, ziprasidone, aripiprazole의 치료 효과를 간접 비교하였다. 방법적인 한계가 있기는 하나, 결론적으로 5종의 비정형 항정신병약물은 치료효과 면에서 유의한 차이가 없었으며, 부작용 및 내약성의 차이는 보고되지 않았다.

3) 장기 효과 연구

정신분열병은 만성경과를 밟는 질환이다. 정신분열병의 경과는 다양하지만, 많은 환자들은 일생 중 반복적인 정신병적 삽화를 경험하며 점진적으로 퇴행의 과정을 밟아 궁극적으로 증상이 지속되고 기능장애가 남게 된다. 이와 같이 많은 정신분열병 환자는 만성화의 과정을 겪기 때문에 정신분열병의 장기 경과를 개선하기 위해 장기간 항정신병약물치료는 필수적인 것으로 생각된다. 따라서 항정신병약물이 개발되어 허가받는 과정에서는 주로 급성 악화된 정신분열병 환자를 대상으로 위약에 비해 유의한 항정신병 효과를 검증하지만 실제 임상에서는 과연 단기적으로 항정신병효과가 있었던 약물이 그 효과가 계속 유지되는가, 장기 투여 시 또 다른 정신병적 증상의 개선을 가져오는가, 그리고 장기 투여 시 문제가 되는 부작용은 없는가가 매우 중요한 문제이다. 임상 실제에서는 이미 quetiapine이 도입된 후 장기사용의 경험이 많이 축적되어 있으나, quetiapine의 장기 사용에 관한 임상연구는 비교적 적게 보고 되었다. 처음부터 장기 효과와 부작용을 검증하기 위해 시도된 장기 연구는 매우 드물며, 흔히 단기 임상시험이 종료된 후 동의한 환자를 대상으로 장기 연장연구를 시행한다. 이런 소위 "연장 장기 임상연구"는 약물에 대한 어느 정도의 단기 치료반응을 보였던 환자, 그 중에서도 환자와 보호자가 동의한 환자만 포함되기 때문에 환자 선정에 있어 어느 정도의 제한점을 안고 있다. 반면 임상실제에서도 6~8주간 단기반응이 없거나 환자나 보호자가 투약을 거부하는 경우 다른 항정신병약물로 교체하는 경우가 대부분이기 때문에 임상 실제를 반영할 수 있다는 장점도 있다. Buckley[16]는 최대 156주까지 quetiapine 사용 후 임상경과에 대해 평가하였다. 이 연구는 개방 연

장 연구로 quetiapine이 단기 항정신병효과가 장기 투여 시에도 계속 유지되는 것으로 보고하였다.

Kasper 등[17]도 단기 연구후 장기연장연구 결과를 보고하였다. 이 연구는 유럽, 캐나다 및 남아프리카 공화국에서 시행된 3상 개방연구 후 장기 연장 자료를 분석하였으며 최대 208주까지 장기추적 자료가 포함되었다. 여기서 quetiapine의 평균 유지용량은 일일 472.4 mg이었으며 치료효과가 잘 유지되고 내약성도 양호한 것으로 나타났다. 이 연구결과 BPRS, CGI, 및 SANS점수가 처음 13주간은 현저히 개선되었으며 이후 65주까지는 다소 그러나 지속적인 개선을 보였으며 78주 이후(대략 10%의 환자만 지속적인 약물 복용을 함)에는 개선효과가 유의하였으며 일부 환자에서는 지속적인 개선이 관찰되었다. 부작용 및 안전성 측면에서는 전체 674명의 환자 중 56.5%가 적어도 하나 이상의 부작용을 보고하였으며 37.8%는 약물치료와 관련된 부작용을 경험한 것으로 평가되었다. 약물과 관련된 부작용을 빈도가 높은 순으로 보면 졸리움(8.3%), 기립성 저혈압(5.6%), 어지러움(5.0%)이었다. 전체 674명중 4명이 장기 추적 도중 사망하였는데 심폐마비, 자동차 사고, 뇌출혈, 및 대장암으로 이들 4명은 모두 quetiapine과 직접적인 관련은 없는 것으로 평가되었다. 추체외로 부작용은 8.8%에서 1회 이상 보고 되었으며 이들 중 3명만 추체외로 부작용으로 인해 약물투여가 중지되었으며 진전이 있었던 1명만 심한 증상으로 평가되었다. 이 결과를 보더라도 quetiapine은 추체외로 부작용 유발이 매우 적고 경미하다는 것을 알 수 있다. 이 연구에 포함된 환자는 대부분 만성 정신분열병 환자로 이미 기존에 다른 약물을 복용하던 환자였다. 약물투여 첫 4주 동안 추체외로 부작용을 평가하는 SANS척도와 AIMS척도 점수에서 유의한 감소가 있었으며 65주까지는 역시 서서히 지속적인 감소가 관찰되었으며 그 이후에는 유지되었다. 이상의 결과는 quetiapine이 장기 사용시 주관적인 추체외로 부작용 호소 빈도가 현저히 낮을 뿐 아니라 객관적인 평가척도 점수에서도 매우 우수하다는 것을 지지한다. 혈압, 맥박 등 생명징후 상에도 특별한 이상소견이 없었으며 2.8%의 환자에서 약물과 관련된 경미한 백혈구 감소증이 보고되었다. 이들 중 1명(0.1%)에서 무과립구증이 발생하였다. 평균 체중 증가는 26주말 3.2±6.9 kg, 52주말 3.4±8.6 kg, 208주말 4.9±11.9 kg였다. 그러나 역시 환자 들 간의 개인차가 매우 많았다. 14.8%의 환자가 항파킨슨 약물을 1회 이상 복용하였으며 1.9%의 환자가 항콜린성 약물을 복용하였다.

Quetiapine과 haloperidol decanoate 간의 장기유지치료효과를 비교한 연구[18]에서는 48주후 quetiapine군이 양군 간의 전반적인 증상 관해율에는 유의한 차이가 없었으나, quetiapine의 경우 음성 증상 호전과 낮은 추체외로부작용에서 비교약물보다 우월하였다. 그러나 아직 quetiapine과 비정형 장기주사제제와의 비교연구는 시행되지 않았다.

2. 양성 증상

일반적으로 항정신병약물의 전반적 항정신병효과는 주로 양성 증상을 반영한다. 따라서 quetiapine의 양성 증상에 대한 효과는 이미 위에서 전반적 항정신병효과에 대해 언급이 되어 있기 때문에 여기서는 간략히 기술할 것이다. 위약 대조군 임상 연구들에서, BPRS 양성 증상군 점수의 변화로 평가되는 정신분열병의 양성 증상의 감소에 있어 quetiapine의 효능은 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우월하였거나,[3,4] 근소하게 나았었다.[2] 다른 전형 항정신병약물과의 비교를 보면 BPRS 양성 증상군 점수의 감소에 있어 quetiapine과 haloperidol은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.[2] Chlorpromazine과 비교한 6주 단기연구에서도 quetiapine군(평균용량 일일 407 mg)과 chlorpromazine군(평균 일일 용량 384 mg) 간에 PANSS 양성 증상 호전에 있어 유의한 차이가 없었다.[9] 저용량 투여군(하루 250 mg)과 고용량 투여군(하루 750 mg)을 대상으로 한 연구에서, 두 용량 모두에서 위약군보다 양성 증상이 더 호전되었으나, 고용량 투여군에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였다.[4]

Quetiapine과 risperidone의 비교연구에서는 PANSS 양성 척도 점수 호전에서 두 약물간에 유의한 차이가 없었다.[13] 최근 quetiapine과 olanzapine, risperidone을 비교한 연구에서는 8주간의 단기투여후 PANSS 전체 점수 호전이 quetiapine군(34.3%), olanzapine군(30.4%), risperidone군(29.0%)로 나타났으며 PANSS 양성 증상 호전도 비슷한 경향을 보인다고 하였다.[14] 현재까지의 임상연구결과와 임상경험을 근거로 하면 quetiapine

과 다른 비정형 항정신병약물간의 항정신병효과 특히 양성 증상에 대한 효과는 유의한 차이가 없는 것 같다. 항정신병약물의 양성 증상에 대한 효과는 특히 약물 적정 스케줄과 목표 용량에 따라 영향을 받을 수 있다. 특히 급성 악화된 정신분열병 환자에서는 특히 용량 증량 전략이 중요하다. 그간의 실제 임상 경험을 통해 볼 때 quetiapine의 경우에도 환자 상태에 따라 빠른 증량과 높은 용량이 필요한 경우가 있고 또 반대의 경우도 존재한다. 이 부분에 대해서는 본 특집의 다른 논문 '정신분열병 치료에 Quetiapine의 적정 용량 및 약물교체 전략'에 자세히 기술되어 있다.

2. 음성 증상

치료 효과 측면에서 비정형 항정신병약물의 장점 중 하나는 전형 항정신병약물에 비해 음성 증상 개선 효과가 우수하다는 점이다. 전반적으로 고정 용량을 사용한 연구[3]에서 각각의 용량에서 모두 음성 증상의 호전이 관찰되었는데, 하루 300 mg 사용군에서 가장 큰 향상이 있었다. 이 연구에서는 haloperidol을 투여 받은 환자들도 quetiapine과 유사하게 SANS 점수의 개선이 관찰되었으나 6주간의 단기연구였고 quetiapine과 haloperidol 모두 음성 증상 개선 정도가 크지 않다는 점을 고려한다면 정확한 평가는 어렵다. 반면, 위약을 투여 받은 환자들은 SANS 점수가 더 악화되었다. 저용량(하루 250 mg)과 고용량(하루 750 mg)을 비교한 임상 연구[4]에서 고용량을 투여 받은 환자들이 위약에 비해 음성 증상의 호전이 더 우월하였다.

음성 증상 개선이라는 측면에서 비정형 항정신병약물이 전형 항정신병약물에 비해 더 우수하다는 데에는 현재 이견이 없는 것 같다. 그러나 비정형 항정신병약물이 음성 증상을 개선하는 정도가 아직 임상의나 환자, 보호자가 만족할 만한 수준에는 이르지 못했다는 문제와 함께 비정형 항정신병약물에 의한 음성 증상 개선이 주로 추체외로 부작용이나 우울증상의 호전에 의한 2차 음성 증상에만 국한되고 정신분열병의 핵심적인 1차 음성 증상에는 효과가 없을 것이라는 비판이 제기되고 있다. 이런 관점에서 Tandon[19]의 연구는 후자에 대한 어느 정도의 답을 줄 수 있다. 이 연구에서는 quetiapine의 치료 효과를 검증한 4편의 무작위 대조군연구(N=1106)를 경로분석을 이용하여 음상증상 개선효과가 1차 음성 증상에 의한 것인지 아니면 2차 음성에 의한 것인가를 분석하였다. 이 연구에서 전체 음성 증상의 호전 중 44.2%는 직접적인 음성 증상 호전에 기인하고 47.5%는 양성 증상호전에 의한 것으로 분석되었다. 반면 추체외로 부작용이나 우울증의 호전에 기인된 부분은 매우 적은 것으로 평가되었다. Tandon은 결론적으로 quetiapine이 정신분열병 환자에서 음성 증상을 유의하게 호전시키며 이는 상당부분 직접적인 음성 증상 개선효과에 의한 것으로 보고하였다.

한편 음성 증상 개선에 있어 비정형 항정신병약물 간에 차이가 있는지는 매우 흥미로운 문제이다. 이 문제에 대한 해답을 얻기 위해서는 충분한 환자를 대상으로 각 약물에 있어 최적의 용량을 투여한다는 전제하에 비정형 항정신병약물 간의 직접적인 비교 연구가 시행되어야 하나 실제 이런 연구는 거의 시행되지 못했다. 그러나 Riedel 등[20]은 44명의 음성 증상이 현저한 정신분열병 환자를 대상으로 무작위 배정하여 quetiapine과 risperidone의 효과를 12주간 직접 비교하는 임상 연구를 보고하였다. 이 연구에서 최종 평균 투여용량은 quetiapine 하루 589.7 mg, risperidone 하루 4.9 mg이였다. 이 연구결과 PANSS와 SANS점수상 음성 증상 개선에 있어 두 약물 사이에 유의한 차이는 없었으며 수용체에 대한 약리작용에서 예측할 수 있는 바와 같이 quetiapine이 risperidone에 비해 추체외로 부작용 유발이나 고프로락틴혈증 유발이 유의하게 적었다.

전체적으로 보고된 임상연구와 그 동안의 임상 경험에 근거하면 quetiapine이 정신분열병의 음성 증상의 치료에 있어 적절한 용량을 사용한다면 risperidone 및 olanzapine과 유사한 효능이 있는 것으로 생각된다. 그러나 음성 증상의 호전을 보기 위해서는 1년 이상의 장기추적연구가 필요하고 quetiapine을 포함한 비정형 항정신병약물이 정말 유의하게 1차 음성 증상을 호전시키는지 아니면 추체외로증후군이나 우울증과 연관된 2차 음성 증상만을 호전시키는지에 대해서도 좀 더 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

3. 인지 증상

집행기능, 주의력, 작동기억, 이차 기억, 각성 등의 장

애가 첫 번째 정신병적 삽화 이후 지속되는 정신분열병의 특징이며, 이는 적절한 항정신병 약물 치료로 양성 증상이 소실된 이후에도 지속적으로 관찰된다.[21] 또한 일부 연구에서 정신분열병 환자의 이차 기억의 결여가 직업 기능, 사회적 기능, 지역사회 생존 등과 같은 기능 평가의 가장 중요한 예측인자로 보고 되었다.[22,23] Chlorpromazine이나 haloperidol과 같은 전형 항정신병약물이 인지기능에 대해 특별한 효과가 없는데 반해,[24,25] 비정형 항정신병약물들(clozapine, risperidone, olanzapine, ziprasidone)은 인지 기능의 측면에서도 향상을 가져오는 것으로 알려져 있다.[26]

Quetiapine이 여러 가지의 인지기능 영역에서 효과가 있는가에 대한 몇 편의 연구가 시행되었다. Sax 등[27]의 연구에서는 quetiapine 투여 후 2개월 동안 정신분열병 환자의 주의력 수행에 어떤 변화가 있는가를 연구하였다. 치료 이전에 10명의 정신분열병 환자의 주의력 수행은 대조군에 비해 유의하게 더 나빴다. Quetiapine 치료 동안 환자들의 주의력 수행이 향상되었고, 2개월 말에는 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없을 정도로 호전되었다. 이 연구는 대상수가 적고 추적 기간이 2개월로 비교적 단기간이었다는 한계가 있었으나 quetiapine이 정신분열병 환자에서 주의력 수행을 호전시킬 수 있음을 시사하였다. 6개월 동안 quetiapine과 haloperidol 양군 간의 임상효과 및 인지기능을 비교한 연구결과를 보면,[28] 치료 6개월 이후 quetiapine군은 추체외로 증후군이 거의 없었으며 정신병적 증상과 정동증상을 호전시켰다. 또한 quetiapine 치료군의 경우 인지 기능, 특히 언어적 추론, 언어의 유창함, 즉각 기억, 집행 기능, 시공간적 추적 등의 유의한 향상이 있었다. 반면 haloperidol을 복용한 환자들은 일반적 임상 상태의 호전만 보였을 뿐, 양성 증상이나 음성 증상, 정동, 인지기능에는 유의한 호전이 없었다. 즉 이 연구에서는 haloperidol과 비교할 때, quetiapine은 정신병적 증상과 인지 기능 모두의 호전과 관련되었다. 또 다른 연구[29]에서는 quetiapine과 haloperidol을 24주간 투여하면서 집행기능, 기억, 주의력의 호전정도를 비교하였다. 정신분열병 환자 58명이 무작위로 haloperidol(하루 12 mg)과 quetiapine군(하루 300 mg이나 600 mg)에 배정되었다. 하루 600 mg의 고용량의 quetiapine을 투여 받은 환자들은 haloperidol을 투여 받은 환자들에 비해 전반적인 인지 기능의 향상이 있었는데 특히 집행기능, 주의력, 언어 기억력에서의 호전이 관찰되었다. 이 연구[29]에서 quetiapine과 haloperidol의 인지 기능에 대한 효과의 차이는 단지 benztropine 사용이나 약물 부작용, 증상의 변화 때문은 아니었다. 이 결과는 고용량의 quetiapine 치료(하루 600 mg)가 haloperidol이나 저용량의 quetiapine 치료(하루 300 mg)보다 좀 더 많은 이점이 있으며, quetiapine에 의한 인지기능 개선도 치료 용량과 관련이 될 수 있음을 시사하여 향후 약물유지 용량 선택에 참고할 수 있을 것이다.

한편, 자연적 치료 환경에서 quetiapine과 전형 항정신병약물의 효능을 검사한 연구를 보면, 외래로 통원중인 40명의 정신분열병 환자를 무작위로 배정하여 전형 항정신병약물을 계속 복용하는 군(N=20)과 quetiapine으로의 교체군(N=20)으로 나누어 정신병적 증상 및 인지기능 등을 관찰한 연구가 있다.[12] 이 연구에서 치료 6개월 후 quetiapine의 평균 용량은 하루 319±143 mg이었고, 전형 항정신병약물의 평균 용량은 chlorpromzaine 당량을 기준으로 348±348 mg이었다. 정신병적 증상인 양성 증상과 음성 증상의 호전에 있어 두 약물 간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 추체외로 증후군은 유의하게 차이가 있어, 전형 항정신병약물을 복용한 환자의 60%가 benztropine을 복용한 반면 quetiapine 복용 환자는 benztropine을 복용하지 않았다. Quetiapine은 전형 항정신병약물과 비교하여 전반적인 신경인지 기능과 개시력(initiation), 언어 기억을 향상시켰고, 이 치료 효과들은 부작용이나 증상의 호전 또는 benztropine 사용과는 무관하였다. 또한 치료 6개월 후 quetiapine을 복용하는 환자는 전형 항정신병약물을 복용한 환자보다 회상을 도와주는 문맥의 의미를 더 잘 이해하였다.[30] Quetiapine 치료군은 또한 자유 연상 동안에 관입(intrusion)의 횟수가 더 적었는데, 이는 아마도 방해(interruption)를 최소화한 결과로 해석되었다. 그러므로 실제 임상에서 전형 항정신병약물로 증상이 잘 조절되고 있는 환자의 경우라도 quetiapine으로 약물을 교체할 경우 추가적으로 신경인지 기능의 개선을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

또 다른 연구[31]에서는 19명의 정신분열병 환자를 대상으로 quetiapine을 6주간 투여한 후 주의력, 언어 작동기억, 집행기능, 언어적 유창성, 운동 수행의 변화를 측

정하였다. 연구 종결시점에서 quetiapine의 평균 용량은 하루 391±214mg이었다. BPRS 전체 점수와 BPRS 양성 증상 점수로 평가하였을 때, quetiapine은 유의하게 전체적인 정신병리와 양성 증상을 호전시켰으며, 음성 증상은 다소 호전되었으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 이 연구에서 quetiapine 투여 후 추체외로 증후군이나 지연성 운동장애에 대한 평가에서 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, 주의력과 미세운동 수행, 작동기억이 각각 호전되었다. 이상의 연구결과를 종합하면[27-31] 정신분열병 환자에서 quetiapine은 인지 기능의 다양한 영역에서 유의한 호전을 가져오는 것으로 생각된다. 그러나 어떤 유형의 정신분열병 환자에서 특히 효과적인지 또한 비정형 항정신병약물 간에 인지기능 개선에 있어 어떤 차이가 있는지에 대해서는 아직 연구가 부족한 실정이다.

4. 정동 증상

정신분열병 환자 중 대략 60%이상은 우울증상이 있으며, 이 증상은 환자의 삶의 질뿐만 아니라 사회적 기능과 직업 기능에 부정적인 영향을 미치고, 또한 자살성공(10%)과 자살시도(30~50%)와도 밀접한 관련이 있다.[32,33] 정신분열병에서 자살과 가장 흔하게 연관되는 것이 우울증상이기 때문에,[23] 항정신병약물은 정신병적 증상에 대한 효과 뿐 아니라 정동 증상에 대한 치료효과도 요구된다. 최근 정신분열병 환자에서 우울증, 공격성, 자살을 감소시키는데 있어 clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone 등의 비정형 항정신병약물이 치료효과가 있다는 보고가 있어 임상의사들의 관심을 끌고 있다. 현재까지의 임상연구결과를 종합하면 clozapine의 경우 자살행동을 감소시키는데 효과가 있다고 판명되었으며, quetiapine을 포함한 다른 비정형 항정신병약물도 정도의 차이는 있으나 정신병적 증상뿐 아니라 우울증상과 공격성을 향상시키는 것으로 대부분 의견의 일치를 보고 있다.[34]

몇몇 연구에서 정신분열병 환자의 정동 증상에 대한 quetiapine의 효과가 검증되었다. Lee와 Meltzer[35]는 기존의 임상연구결과를 분석한 결과 quetiapine은 haloperidol에 비해 BPRS 요인 I(신체적 관심, 불안, 죄책감, 우울한 기분)과 Kay의 우울 요소(PANSS 세부항목의 합 : 불안, 죄책감, 우울, 신체적 관심, 집착)에서 유의한 호전이 있었으며, 전반적으로 quetiapine은 정신분열병과 연관된 우울증상의 치료에 있어 haloperidol이나 위약보다 유의한 효과가 있다고 보고하였다. 또한 위약과 haloperidol을 대조군으로 저용량(하루 250 mg)과 고용량(하루 750 mg)을 지정하여 시행한 연구결과의 분석에서도,[36] quetiapine의 경우 위약이나 haloperidol에 비해 하루 150 mg을 투여 받은 환자군에서 정동증상의 유의한 호전이 있었다. 저용량(하루 250 mg)과 고용량(하루 750 mg)을 비교한 연구에서는, BPRS 요인 I과 BPRS 정동군 점수에 있어 고용량으로 치료받은 환자군의 반응율이 위약보다 유의하게 더 높았다. 다기관, 이중맹검, 무작위 연구에서, 전형 항정신병약물에 부분적인 반응을 보인 정신분열병 환자에서 quetiapine(하루 600 mg)과 haloperidol(하루 20 mg)이 비교되었다.[37] 이 연구 결과 quetiapine은 우울증상의 치료에 있어 haloperidol에 비해 우월하였는데, 이 효과는 양성 증상, 음성 증상, 추체외로 증후군의 호전에 의한 것이 아니라, 우울증상에 대한 quetiapine의 직접적인 효과의 결과로 해석되었다.

현재까지의 연구결과나 임상경험으로 보면 quetiapine은 정신분열병 환자에서 동반되는 우울 증상 뿐 아니라 정신병적 장애에 우울증상이 동반된 경우, 양극성장애의 조증 및 우울증에도 효과가 있다. 현재 단극형 우울증에 대해 효과가 있는가에 대한 대규모 임상 연구가 계획 단계에 있다. Quetiapine의 우울 증상에 대한 효과에 대해서는 본 특집의 다른 논문 'Quetiapine의 기타 사용'에 자세히 언급되어 있다. 이상과 같이 quetiapine은 정신분열병 환자를 대상으로 한 연구결과와 간접적으로 다양한 질환에서의 항우울 효과 그리고 그동안의 임상 경험을 통해 볼 때 다른 비정형 항정신병약물에 비해 정신분열병의 정동 증상 개선에 우수한 효과가 있을 가능성이 충분하며 이에 대해서는 향후 지속적인 연구와 임상 경험이 필요할 것이다.

5. 공격성

정신분열병은 특히 급성 정신병적 기간 동안 공격적 행동이 문제가 될 수 있다. 망상이 있을 때 폭력적 행동의 위험은 특히 높다. 따라서 항정신병약물의 주요 치료목표 중 하나는 이와 같은 공격 행동의 조절에 있으며,

한동안 임상 현장에서는 전형 항정신병 약물이 그 역할을 수행하였다. 그러나 전형 항정신병약물은 추체외로 증상이나 정좌불안 같은 부작용의 발생률이 높고, 이런 부작용 자체가 공격성을 증가시키는 요인이 될 수 있으므로, 최근 정신분열병 환자에서 공격성과 적개심의 조절에 있어 특히 비정형 항정신병약물에 대한 기대가 높아지고 있다.

Keck 등[34]은 예비 연구에서 비정형 항정신병약물이 정신병적 증상과 연관된 적개심과 공격적 행동을 줄이는 것으로 보고하였다. 또한 정신분열병 환자의 공격성과 적개심에 대한 quetiapine의 효능을 고정용량, 위약/haloperidol 대조 연구에서 조사되었으며 여기서 공격성과 적개심은 BPRS 적개심군 점수(불안, 긴장, 적개심, 의심, 비협조성, 흥분)를 사용하여 평가되었다.[36] Quetiapine은 넓은 용량 범위에서 위약에 비해 적개심 점수의 유의한 감소가 있었으며, halopeidol과는 유의한 차이가 없었다. 단, quetiapine의 경우 haloperidol과는 달리 정신병적 증상의 감소와는 독립적으로 환자의 공격성을 감소시키는 것으로 나타나, 공격성 감소에 보다 직접적으로 작용할 가능성이 있을 것으로 생각되었다. 이후 보고된 몇 편의 연구에서 quetiapine이 공격행동 및 적개심 증상에 효과가 있다고 보고되었다. Giner 등[38]은 정신분열병 환자의 적개심 증상에 quetiapine의 효과를 보는 비대조, 자연 경과 관찰연구를 시행하였다. 연구에 참여한 정신과 의사들은 통상적인 임상 치료 과정의 일부로 686명의 환자를 대상으로 quetiapine을 투여하고 BPRS의 적개심 항목에서 4점 이상의 점수를 가지는 환자들을 포함하여 현저한 적개심 증상을 보이는 환자 소집단을 따로 평가하였다. 치료 반응 기준은 적개심 군집(hostility cluster)이나 적개심 요인(hostility factor)이 20% 이상 감소한 경우로 정의하였다. 6개월 이상 quetiapine 치료를 받은 환자들의 반응률은 적개심 군집 점수와 적개심 요인에서 68.4% 이상으로, 특히 심한 적개심을 보이는 환자군에서는 78% 이상이 반응하였다. 또한 전체 환자 중 심한 적개심을 보이는 환자의 수도 현저하게 감소하였다. 또한 Arango와 Bernardo[39]가 시행한 사후 분석 연구 결과에서는 quetiapine이 적개심과 공격성을 감소시키는데 위약보다 우수한 효과를 보이지만, 이는 독립적인 것이 아니라 정신병적 증상의 호전과 연관성이 있다고 하였다. 이 연구는 6주간 정신분열병 환자에게 quetiapine을 투여한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구 3건의 자료를 분석한 것으로 quetiapine은 BPRS에서 추출된 적개심 척도 모두에서 위약보다 유의하게 우수한 효과를 보였다. 사후 분석 결과 적개심의 감소는 quetiapine의 진정 효과와 관련성이 높지 않았지만, 양성증상의 호전과는 일차적인 관련성이 있었다. 이 결과들은 quetiapine이 정신분열병 환자에서 공격성과 적개심 증상을 호전시키는 것으로 생각되며, 급성 악화된 정신분열병 환자에서 공격행동 조절을 목적으로 quetiapine이 사용될 수 있음을 시사한다.

안전성과 내약성

초기 위약대조군 연구에서 10% 이상 보고된 부작용으로는 두통(quetiapine 19% 대 위약 18%), 졸리움(quetiapine 18% 대 위약 11%), 현기증(quetiapine 10% 대 위약 4%)으로, 대부분 경도 내지 중등도이며 일반적으로 약물복용 초기에 발생하였다가 시간이 지나면서 감소되는 양상을 보인다.[36] 또한 이들 위약대조군 연구에서 부작용으로 인한 약물복용 중단은 quetiapine과 위약 사이에 유의한 차이가 없었다.[36] 임상 연구에서 quetiapine의 일반적인 내약성은 우수한 편이다. 이후의 실제 임상 경험에서도 quetiapine은 내약성이 우수하다. 그러나 일부 환자의 경우 특히 노인 환자의 경우 졸리움 또는 어지러움을 호소하는 경우가 있어 서서히 증량해야 하는 경우가 있다. 부작용 및 내약성 측면에서 quetiapine의 가장 큰 장점은 clozapine을 제외한 비정형 항정신병약물 중 추체외로부작용과 고프로락틴혈증 유발이 가장 적다는 점이다.

1. 추체외로 증후군

전형 항정신병약물은 높은 급성 추체외로 증상 발생이 가장 큰 문제이다. 또한 장기 투여시 지연성 운동장애가 종종 발생한다. 초기 위약대조 연구에서 quetiapine에 의한 추체외로 증후군의 발생은 quetiapine의 전체 치료 용량 범위 내에서 위약과 유의한 차이가 없었다.[36] 추체외로 부작용을 경감시키기 위해 추체외로 부작용 조절 약물을 처방받은 환자비율에 있어서도 quetiapine

은 위약과 유의한 차이가 없었으며(12.6% : 8.6%), 이들 환자도 교체 이전의 항정신병 약물에 의한 추체외로 증후군으로 인해 약물을 처방받았을 가능성이 매우 높다. Quetiapine 고정용량 연구에서 추체외로 증후군의 발생율은 haloperidol을 투여 받은 환자에 비해 유의하게 낮았다.[3] 결과적으로 임상연구에서 quetiapine은 용량과 관계없이 추체외로 증후군의 발생율이 위약과 유의한 차이가 없다고 결론지을 수 있다. 이와 같이 quetiapine이 거의 위약 수준의 추체외로 증후군을 유발한다는 점은 용량 의존적으로 추체외로 증후군이 발생하는 것으로 알려진 risperidone, olanzapine, ziprasidone과 구분될 수 있다.[40] 결론적으로 quetiapine은 비정형 항정신병약물 중 clozapine과 함께 추체외로 부작용 면에서는 가장 우수한 약물이라고 볼 수 있다. 임상실제에서도 quetiapine은 추체외로부작용이 문제가 되는 경우 가장 권장할 만한 비정형 항정신병약물이다.

2. 내분비계

1) 프로락틴과 성기능

일반적으로 항정신병 약물은 도파민 차단작용으로 인해 고프로락틴혈증을 유발할 수 있고 이는 약물 비순응의 중요한 원인 중 하나이다. 현재까지의 임상연구결과를 종합하면 quetiapine은 clozapine과 함께 치료용량 범위 내에서 프로락틴증가가 가장 없는 비정형 항정신병약물로 분류될 수 있다(표 1). 3편의 임상 연구 결과를 분석한 보고를 보면,[41] 3편의 임상연구에서 사용된 quetiapine의 모든 용량에서 6주간의 치료 이후에도 혈중 프로락틴 농도에 대한 영향이 위약과 유의한 차이가 없었다. 정신분열병 환자에서 quetiapine과 haloperidol을 비교한 연구를 보면, quetiapine군은 haloperidol 군에 비해 혈중 prolactin치의 유의한 감소가 있었다.[7,10] 여러 편의 증례보고에서 다른 항정신병약물로 유발된 고프로락틴혈증과 유즙분비가 있는 환자에서 quetiapine으로 교체한 후 정상화 되었다고 보고되었다.[42-49] 비정형 항정신병약물 간에 혈중 프로락틴증가의 차이를 본 연구도 보고된 바 있다. Svestka 등[50]은 무작위, 대조군, 이중 맹검 연구에서 정신분열병(N=32) 및 정신병적 정동장애 여성환자(N=10) 42명을 대상으로 quetiapine과 olanzapine의 안전성과 효능을 비교하였다. 6주간 olanzapine은 하루 10~20 mg, quetiapine은 하루 50~700 mg 범위내에서 투여되었으며 quetiapine군의 경우 olanzapine에 비해 혈중 prolactin수치가 유의하게 낮았

Table 1. Effects of quetiapine on plasma prolactin

Study	Comparator and dosage	Number of Subjects	Mean change of prolactin levels from baseline
Arvanitis[3]	Q 75 mg	19	−0.51 ng/mL
	Q 150 mg	25	−2.10 ng/mL
	Q 300 mg	31	−0.21 ng/mL
	Q 600 mg	28	−0.76 ng/mL
	Q 750 mg	28	−1.03 ng/mL
	Placebo	19	+1.99 ng/mL
Small[4]	Q≤750 mg/d	96	−19.0 μg/L
	Q≤250 mg/d	94	−19.9 μg /L
	Placebo	96	−14.9 μg /L
King[6]	Q25 mg bid	200	−19.9 μg /L
	Q225 mg bid	209	−20.6 μg /L
	Q150 mg tid	209	−19.1 μg /L
Emsley[7]	Q600 mg/d	143	−601.39 mU/L*
	H20 mg/d	145	−20.51 mU/L
Copolov[10]	Q50−800 mg/d (mean=455 mg)	179	−16.53 μg /L**
	H1−16 mg/d (mean=8 mg)	177	+5.90 μg /L

Q=quetiapine, H=haloperidol
* : quetiapine versus haloperidol, p<0.001
** : quetiapine versus haloperidol, p<0.0001

다. 또한 몇 편의 임상연구에서 quetiapine은 risperidone에 비해 유의하게 prolactin 증가에 대한 영향이 적은 것으로 나타났다.[51,52]

혈중 prolactin 증가는 성기능장애와도 밀접한 관련이 있다. 약물에 의한 성기능장애는 환자의 약물 순응도에 영향을 주는 중요한 요인 중 하나이다. 몇 편의 주요 연구결과를 보면, Knegtering 등[52]은 무작위 배정하여 quetiapine군과 risperidone군을 비교한 결과 6주말에 ASFQ(Antipsychotic and Sexual Functioning Questionnaire)를 이용하여 평가한 결과 risperidone을 복용한 환자들이 quetiapine을 복용한 환자에 비해 리비도 및 오르가즘 등의 성기능장애가 더욱 많았다. Byerly 등[53]도 6주간의 개방연구에서 항정신병약물로 유발된 성기능장애 환자를 대상으로 haloperidol을 quetiapine으로 교체한 후 risperidone과 비교하여 quetiapine의 항정신병 효능 및 prolactin관련 효과를 연구하였다. 이 연구에서도 저자들은 항정신병약물에 의해 성기능장애가 나타난 환자에서 quetiapine은 좋은 선택이 될 수 있다고 결론 내렸다.

이상의 연구결과를 보면 quetiapine은 비정형 항정신병약물 중에서도 특히 고프로락틴 혈증 및 성기능 장애 유발이 적은 약물임을 알 수 있다. 실제 임상에서도 과거 고프로락틴혈증에 따른 부작용이나 약물유발 성기능장애가 있었던 환자에서는 quetiapine을 우선 선택약물로 고려할 수 있으며, 다른 전형 또는 비정형 항정신병약물에 의해 고프로락틴 혈증이나 성기능장애가 유발되어 문제가 되는 환자에서는 quetiapine의 교체를 우선 고려할 수 있다.

2) 체중증가 및 당뇨

최근 체중증가는 비정형 항정신병약물과 관련된 부작용으로 사회문화적 상황과 맞물려 주목을 받고 있다. 이는 특히 내과적 합병증과 약물 비순응과 연관된 부작용이다. 이 부작용은 비정형 항정신병 약물 간에도 상당한 차이가 있다.[54,55] 6주간의 임상 연구에서 quetiapine 투여 이후 중등도의 체중 증가(2.08 kg)가 관찰되었다.[56] 그러나 1년 이상 장기 투여 시에는 quetiapine으로 인한 체중 증가는 0.41 kg에 불과하였다.[55] 이 결과는 이전에 출판된 다른 항정신병 약물에 대한 연구결과와 비교해 보면, quetiapine이 체중증가의 측면에서 좀 더 만족할만한 결과를 보인다고 할 수 있다. Quetiapine만을 투여 받는 정신분열병 환자들을 대상으로 한 개방표지 대조군 연구와 개방표지 비대조군 연구가 있었다.[55] 563일간의 평균 치료기간 동안 치료받은 178명의 환자들의 평균 체중 증가는 0.41 kg이었다. 단지 1%의 환자들이 체중 증가로 약물을 중단하였고, quetiapine 단독치료로 인한 체중증가는 용량이나 성별과는 별다른 관계가 없었다. Quetiapine은 좀 더 만족할만한 체중 변화를 일으키거나 체중을 정상화하는 효과를 갖는 것 같은데, 저체중 환자(BMI<18.5 kg/m^2)에서는 체중의 상승을 일으키고 심각하게 비만한 환자(BMI≥35 kg/m^2)에서는 체중의 감소를 일으키는 성향이 있는 것 같다. 이 분석을 통해 quetiapine으로 인한 장기적인 체중변화는 많지 않다고 결론 내릴 수 있다. 그러나 일반적으로는 quetiapine으로 인한 체중증가는 clozapine, olanzapine보다는 적으나 risperidone, ziprasidone보다는 많은 것으로 생각되고 있다.

체중증가와 관련하여 과연 비정형 항정신병약물이 당뇨를 유발하는지 또는 당뇨의 위험성을 높이는 지에 대해서는 관심 있는 주제이다. 그동안의 역학 연구결과를 보면 일반적으로 고혈당과 2형 당뇨가 정신분열병 환자에서 일반인구보다 더 흔한 것으로 알려져 왔다.[57,58] 최근 수많은 보고에서 비정형적 항정신병 약물이 고혈당과 당뇨와 연관된다고 알려졌다.[59,60] 현재까지 알려진 증거들을 통해 비정형적 항정신병 약물들이 정신분열병 환자에서 당대사에 영향을 미치고 당뇨를 일으킬 가능성이 높다고 알려졌다.[60] 현재까지의 결론은 비정형 항정신병약물이 직접적으로 당뇨를 유발시킨다는 직접적인 증거는 없으나 가능성은 있을 것으로 생각하고 이에 대한 연구가 진행 중이다. 간접적으로는 체중증가 등이 당뇨의 위험성을 증가시키거나 당뇨의 유전적 소인을 가진 환자에서 당뇨발병을 앞당길 수 있다고 생각된다. 따라서 당뇨의 가족적 소인이 있거나 당뇨의 위험인자가 있는 환자에서 quetiapine등의 비정형 항정신병약물 사용은 피하는 것이 좋고, quetiapine투여 후 체중증가가 현저한 경우는 주기적으로 당뇨에 대한 평가를 하는 것이 좋다.

3. 심혈관계

Quetiapine을 포함한 항정신병 약물들은 기립성 저혈압을 일으키며 특히 초기 적정기간 중에 더 심한 편이다. 이 증상들은 α_1 길항 효과에 의한 것으로 생각된다. 기립성 저혈압과 혼절의 위험도는 적절한 수분 공급과 quetiapine의 용량 적정을 권장대로 준수함으로써 최소화될 수 있다. 일부 비정형 항정신병 약물들을 포함한 약물들은 QT 기간의 연장을 포함한 심전도 변화를 일으킬 수 있다. 이 위험도는 본질적으로 비정형 항정신병 약물보다 thioridazine이나 droperidol과 같은 약물의 경우 더 높다.[61] 이 QT 기간의 연장은 약물 유발 부정맥이나 설명되지 않는 급사를 일으킬 수 있다. QT 기간이 심박동수에 영향받기 때문에, 보통 수정되어 QTc라고 불리운다. 임상 연구에서 quetiapine을 투여받은 환자들의 심전도 기록을 검토하였을 때, QTc 기간의 평균 변화는 거의 없었으며 quetiapine의 혈중 농도와 QTc 기간의 변화 사이에도 유의한 연관이 없었다.[61] 항정신병 약물과 QTc 연장을 재고할 때, quetiapine의 치료와는 관련이 적다고 할 수 있다.[62]

4. 기타부작용

증상이 없으며 일시적이고 가역적인 혈중 transminase의 증가(일차적으로 aspartate transaminase[AST])가 임상 연구에서 quetiapine으로 치료받는 환자에서 관찰되고 있다.[36] 위약대조 연구에서 정상범주 상한선의 3배 이상 간효소가 증가된 환자의 비율은 quetiapine의 경우 약 6%였으며 위약의 경우 1%였다.[43] 이 간효소 증가는 보통 치료 첫 3주 동안 발생하였으며 지속적인 치료시 치료 이전 수준으로 회복된다.[36]

일부 전통적 항정신병약물(thioridazine, chlorpromazine)[63]이나 연령 증가, 고혈압, 당뇨, 흡연, 음주, 식이결핍, 외상 등과 연관되어 백내장 유발 위험이 높아진다는 보고[64]가 있다. 비글 개를 대상으로 한 전임상 연구에서는 6~12개월 동안 약물을 사용한 이후 quetiapine과 백내장 사이에 연관 가능성이 있을 수 있다고 보고되었다.[65] 그러나 이 연구에서 동물에 투여된 quetiaapine의 용량은 체중대비해 인간에서 권장되는 최고 용량의 4배였다. 1997년 9월 인증을 받은 뒤 2002년 1월까지 quetiapine은 세계적으로 30만 명 정도의 환자에게 처방되고 있다. 이 기간 동안 quetiapine을 복용하였던 환자에서 수정체 이상은 매우 드물었다(10만 명당 1명 이하 발생으로 정의할 때). 현재까지의 국내외 임상 경험을 통해 볼 때 quetiapine이 유의하게 다른 항정신병약물에 비해 수정체 이상의 빈도가 높다는 증거는 아직 없다.

결 론

현재까지의 정신분열병 환자를 대상으로한 임상연구결과와 그 간의 임상경험을 종합해 보면 quetiapine은 정신분열병 환자의 양성 증상, 음성 증상, 정동증상, 인지기능장애 등의 핵심증상을 유의하게 개선시켰다. 이들 정신분열병 환자의 증상개선효과를 극대화 하기 위해서는 적절한 용량 증량전략과 충분한 용량의 투여가 매우 중요하다. 전반적으로 quetiapine 최초 허가 시에 권장되었던 초기 목표 용량 일일 400 mg은 600 mg으로 증량될 필요성이 있다. 정신분열병 환자의 증상과 개인의 체질, 과거 치료약물의 영향 및 치료환경이 다양하다는 측면에서 quetiapine도 환자 개개인에 따라 증량속도 및 목표용량이 개별화 될 필요가 있으며 이는 현재까지의 임상연구결과와 임상경험을 통해 확인되었다. Quetiapine은 안전성 및 내약성 측면에서 비교적 안전하며 크게 우려할 만한 단일 부작용은 아직까지 없는 것으로 생각된다. 현재 사용되고 있는 다른 비정형 항정신병약물과 비교하였을 때 추체외로부작용은 가장 적은 편에 분류되며 고프로락틴혈증 유발도 적은 편으로 분류된다. 체중 증가와 당뇨의 위험에 있어서는 중간 정도에 해당되며, QT기간 연장을 포함한 심혈관계 부작용도 특별한 문제가 없다. 단지 진정작용과 어지러움으로 인해 일부 환자에서는 초기 적정을 더 서서히 할 필요가 있으며 노인에서는 기립성 저혈압에 대한 가능성이 있으므로 서서히 증량하고 미리 이에 대한 사전 교육 및 감시가 필요할 것이다.

중심 단어 : 비정형 항정신병약물 · 치료효과 · 안전성 · quetiapine · 정신분열병.

참고문헌

1) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, Clozaril Collaborative Study Group. *Clozapine for the treatment-resistant*

schizophrenia: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-796.

2) Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG, and the U.S. SEROQUEL Study Group. *ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 1996;16: 158-169.*
3) Arvanitis LA, Miller BG, and the Seroquel Trial 13 Study Group. *Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. Biol Psychiatry 1997;42:233-246.*
4) Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG, and the Seroquel Study Group. *Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Arch Gen Psychiatry 1997;54:549-557.*
5) Lee HS, Kang DY, Song DH, Kim YS, Jon DI, Kim SJ, *et al. Open clinical trial to assess the efficacy and safety of quetiapine in patients of schizophrenia. Korean J Psychopharmacol 2004; 15:51-57.*
6) King DJ, Link CG, Kowalcyk B. *A comparison of bid and tid dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 1998;137:139-146.*
7) Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM, on behalf of the PRIZE Study Group. *A comparison of the effects of quetiapine ('Seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. Int Clin Psychopharmacol 2000;15: 121-131.*
8) Nasrallah HA, Barker N, Emsely R. *Patterns of clinical response in patients with schizophrenia treated with quetiapine or haloperidol after a suboptimal response to a fluphenazine trial. Presented at the 40th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 9-13, 2001; Waikoloa, Hawaii.*
9) Peuskens J, Link CG. *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1997;96:265-273.*
10) Copolov DL, Link CG, Kowalcyk B. *A multicenter, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. Psychol Med 2000; 30:95-105.*
11) Goldstein JM, Buckley P, Emsley R. *Comparison of the effects of quetiapine and haloperidol in a cohort of patients with treatment-resistant schizophrenia. Presented at the 4th annual meeting of the College of Psychiatric and Neurologic pharmacists; March 25-28, 2001; San Antonio, Tex.*
12) Velligan DI, Prihoda T, Sui S. *Effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes. Presented at the 40th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 9-13, 2001; Waikoloa, Hawaii.*
13) Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D, for the QUEST study group. *A Comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. Clin Ther 2001;23:1839-1854.*
14) Sachetti E, Panariello A, Regini C, Valsecchi P. *Quetiapine in hospitalized patients refractory to treatment with first generation antipsychotics: a 4-week, flexible-dose, single-blind, exploratory, pilot trial. Schizophr Res 2004;69:325-331.*
15) Tandon R, Jibson MD. *Comparing efficacy of first-line atypical antipsychotics: no evidence of differential efficacy between risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone and aripiprazole. Int J Psychiatr Clin Pract 2005;9:204-212.*
16) Buckley PF. *Efficacy of quetiapine for the treatment of schizophrenia: a combined analysis of three placebo-controlled trials. Curr Med Res Opin 2004 Sep;20:1357-1363.*
17) Kasper S, Brecher M, Fitton L, Jones AM. *Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open label treatment of schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2004;19:281-289.*
18) Glick ID, Marder SR. *Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2005;66: 638-641.*
19) Tandon R. *Quetiapine has a direct effect on the negative symptoms of schizphrenia. Hum Psychopharmacol 2004;19:559-563.*
20) Riedel M, Muller N, Strassnig M, Spellmann I, Engel RR, Musil R, *et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone with treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005;255:432-437.*
21) Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, *et al. Neuropsychological deficit in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1994;51: 124-131.*
22) Green MF. *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996;153:321-330.*
23) Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. *The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. Schizophr Res 1997; 25:21-31.*
24) Heaton R, Crowley T. *Effects of psychiatric disorders and their somatic treatments on neuropsychological results. In: Filskov S, Bell TJ, eds. Handbook of Clinical Neuropsychology. New York, NY: John Wiley & Sons;1981:481-525.*
25) Spohn HE, Strauss ME. *Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. J Abnorm Psychol 1989;98:367-380.*
26) Meltzer HY, McGurk SR. *The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. Schizophr Bull 1999;25:233-255.*
27) Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr. *Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. Schizophr Res 1998;33:151-155.*
28) Purdon SE, Hellewell JSE. *The effect of quetiapine in improving cognitive impairment in schizophrenia. Presented at the 8th International Congress on Schizophrenia Research; April 28-May 2, 2001; Whistler, British Columbia, Canada.*
29) Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, *et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? Schizophr Res 2002;53: 239-248.*
30) Mueller J, Velligan D, DiCocco M, Ritch J, Maples N. *Quetiapine improves verbal memory in patients with schizophrenia Presented at the 42nd annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; June 10-13 2002; Boca Raton, Fla.*
31) Meltzer HY, Lee MA. *Quetiapine improves cognitive function in schizophrenia. Presented at the 8th International Congress on Schizophrenia Research; April 28-May 2, 2001; Whistler, British Columbia, Canada.*
32) Siris SG. *Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. Am J Psychiatry 2000;157: 1379-1389.*
33) Siris SG. *Suicide and schizophrenia. J Psychopharmacol 2001; 15:127-135.*
34) Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. *The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2000;61 (suppl 3):4-9.*
35) Lee M, Meltzer H. *Quetiapine is significantly superior to haloperidol and placebo in improving mood in patients with schizophrenia. Presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry; July 1-6, 2001; Berlin, Germany.*
36) Goldstein J. *Quetiapine fumarate (Seroquel): a new atypical*

antipsychotic. Drugs Today 1999;35:193-210.
37) Emsley R, Buckley P, Jones AM. *Treatment of depressive symptoms in partially refractory schizophrenia: efficacy of quetiapine versus haloperidol. Presented at the 40th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 9-13, 2001; Waikoloa, Hawaii.*
38) Giner J, Gibert J, Jimenez J, Bovio H, Herranz S, Perez A, *et al. The effect of quetiapine on aggressive/hostility symptoms in patients with schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 2002;12 (Suppl 3):S270.*
39) Arango C, Bernardo M. *The effect of quetiapine on aggression and hostility in patients with schizophrenia. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2005;20:237-241.*
40) Tandon R, Jibson MD. *Extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment: scope of problem and impact on outcome. Ann Clin Psychiatry 2002;14:123-129.*
41) Hamner MB, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG, Hong WW. *Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel. Psychopharmacol Bull 1996;32:107-110.*
42) Haddad PM, Hellewell JSE, Wieck A. *Antipsychotic induced hyperprolactinaemia: a series of illustrative case reports. J Psychopharmacol 2001;15:293-295.*
43) Reznik I, Benatov R, Sirota P. *Long-term efficacy and safety of quetiapine in treatment-refractory schizophrenia: A case report. Int J Psychiatry in Clinical Practice.*
44) Cappuccio C. *Resolution of hyperprolactinemia and gynecomastia following substitution of risperidone with quetiapine. Int J Neuropsychopharmacol 2000;3 (Suppl):S146-S147*
45) Reznik I, Benatov R, Sirota P. *Long-term efficacy and tolerability of quetiapine in treatment-refractory schizophrenia: A case study. J Clin Psychiatry 1999;60 (suppl):16.*
46) Emsley RA. *Partial response to antipsychotic treatment: the patient with enduring symptoms. J Clin Psychiatry 1999;60 (Suppl):10-13.*
47) Schaller JL, Behar D. *Quetiapine for refractory mania in a child (letter). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:498-499.*
48) Weiden PJ. *Quetiapine ('Serequel'): A new 'atypical' antipsychotic. J practic psychiatry Behav Health 1997;3:368-374.*
49) Morrison J, Remick RA, Leung M, Wrixon KJ, Bebb RA. *Galactorrhea induced by paroxetine. Can J Psychiatry 2001;46:88-89.*
50) Svestka J, Synek O, Zourkova A. *A double-blind comparison of olanzapine and quetiapine in treatment of acute exacebations of schizophrenic or schizoaffective disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13 (Suppl 4):S292.*
51) Zhong X, Switzer D, Russo J, Potter L, Mullen J. *A comparison of the efficacy and safety of quetapine and risperidone. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13 (Suppl 4):S340.*
52) Knegtering R, Castelein S, Bous H, van der Linde J, Bruggeman R, Kluiter H, *et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. J Clin Psychopharmacol 2004;24:56-61.*
53) Byerly M, Lescouflair E, Weber MT, Sugno RM, Fisher R, Carmody T, *et al. An open-label trial of quetiapine for antipsychotic-induced sexual dysfunction. J Sex Marital Ther 2004;30:325-332.*
54) Sussman N. *Review of atypical antipsychotics and weight gain. J Clin psychiatry 2001;62 (suppl 23):5-12.*
55) Brecher M, Rak IW, Melvin K, Jones M. *The long-term effect of quetiapine (Seroquel) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. Int J Psychiatr Clin Pract 2000;4:287-291.*
56) Jones A, Rak I, Ranjwalla J, Brecher M. *Weight changes in patients treated with quetiapine. Presented at the 153rd annual meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill.*
57) Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. *Diabetes mellitus in schizophrenic patients. Compr Psychiatry 1996;37:68-73.*
58) Nasrallah HA, Mulvihil T. *Iatrogenic disorders associated with conventional vs atypical antipsychotics. Ann Clin Psychiatry 2001;13:215-227.*
59) Henderson DC. *Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? CNS Drugs 2002;16:77-89.*
60) Newcomer JW, Jaupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, *et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2002;59:337-345.*
61) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. *QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000;355:1048-1052.*
62) Glassman AH, Bigger JT Jr. *Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001;158:1774-1782.*
63) Isaac NE, Walker AM, Jick H. *Gorman M. Exposure to phenothiazine drugs and risk of cataract. Arch Ophthalmol 1991;109:256-260.*
64) Johnson GJ. *Limitations of epidemiology in understanding pathogenesis of cataracts. Lancet 1998;351:925-926.*
65) Seroquel [prescribing information]. *Wilmington, Del: AstraZeneca Pharmaceuticals, LP; Revised Jan 2001.*