한국형 정신분열병 약물치료 알고리듬의 임상 적용 가능성(II) : 적용상의 문제점 및 향후 개정 방향

안용민[1,2] · 권준수[1,2] · 박원명[3] · 김철응[4] · 박종익[5] · 이상열[6] · 이중서[7] · 이창화[8]
장홍석[9] · 전덕인[10] · 정상근[11] · 정인원[12] · 조현상[13] · 주연호[14] · 최용성[15] · 김용식[1,2]
이홍식[16] · 한국형 정신분열병 약물치료 알고리듬 적용 가능성 연구 그룹[17]

서울대학교 의과대학 정신과학교실,[1] 서울대학교 의과대학 인간행동의학연구소,[2]
가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,[3] 인하대학교 의과대학 정신과학교실,[4]강원대학교 의과대학 정신과학교실,[5]
원광대학교 의과대학 신경정신과학교실,[6] 한림대학교 의과대학 정신과학교실,[7]
을지대학교 의과대학 정신과학교실,[8] 축령복음병원,[9] 의료보험공단 일산병원 정신과,[10]
전북대학교 의과대학 정신과학교실, 의과학연구소,[11] 동국대학교 의과대학 정신과학교실,[12]
연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원,[13] 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,[14]
성안드레아 신경정신병원,[15] 연세대학교 의과대학 광주세브란스병원 정신과학교실,[16]
한국형 정신분열병 약물치료 알고리듬 적용 가능성 연구 그룹[17]

ABSTRACT

The Feasibility Test of Korean Medication Algorithm for the Treatment with Schizophrenic Patients(II) : The Problem for Applying Algorithm to the Real Clinical Situation and Opinion of Revision

Yong Min Ahn, MD,[1,2] Jun Soo Kwon, MD,[1,2] Won Myong Bahk, MD,[3] Chul Eung Kim, MD,[4] Jong Ik Park, MD,[5] Sang-Yeol Lee, MD,[6] Jung Seo Yi, MD,[7] Chang Hwa Lee, MD,[8] Hong Seok Jang, MD,[9] Duk-In Jon, MD,[10] Sang-Keun Chung, MD,[11] In-Won Chung, MD,[12] Hyun Sang Cho, MD,[13] Yeon Ho Joo, MD,[14] Yong-Seoung Choi, MD,[15] Yong Sik Kim, MD,[1,2] Hong Shick Lee, MD[16] and Feasibility of Korean Medication Algorithm for Schizophrenia Project Group[17]

[1]Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
[2]Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
[3]Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul,
[4]Department of Psychiatry, School of Medicine, Inha University, Incheon,
[5]Department of Psychiatry, Kangwon National University College of Medicine, Kangwon National University Hospital, Chunchon,
[6]Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan,
[7]Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Kang-Nam Sacred Heart Hospital, Seoul,
[8]Department of Psychiatry, Eulji University College of Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon,
[9]Chookryung Evangelic Hospital, Namyangju,

접수일자 : 2005년 9월 20일/심사완료 : 2005년 11월 13일
교신저자 : 권준수, 110 - 799 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (02) 2072 - 2972 · 전송 : (02) 744 - 7241 E - mail : kwonjs@snu.ac.kr

[10]*Department of Psychiatry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Seoul,*
[11]*Department of Psychiatry, Institute for Medical Science, College of Medicine, Chonbuk National University, Chonju,*
[12]*Department of Psychiatry, Dongguk Universivity College of Medicine, Seoul,*
[13]*Severance Mental Health Hospital, Yonsei University College of Medicine, Gyeonggi,*
[14]*Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul,*
[15]*St. Andrew's Neuropsychiatric Hospital, Icheon,*
[16]*Department of Neuropsychiatry, Kwangju Severance Psychiatric Hospital,*
Yonsei University College of Medicine, Gwangju,
[17]*Feasibility of Korean Medication Algorithm for Schizophrenia Project Group, Korea*

Objectives : The Korean College of Neuropsychopharmacology and the Korean Academy of Schizophrenia developed the Korean medication algorithm project for schizophrenia (KMAP) to aid clinical decisions. The purpose of this study was to investigate problems and revision of Korean Medication Algorithm for Schizophrenia after feasibility test. **Methods** : A total of 108 schizophrenia patients were enrolled at 19 centers and treated according to the algorithm. Prescribing investigators were able to change the recommended treatment strategies of the algorithm if necessary. All subjects were assessed over a 4-month period. Appropriateness of choice, dosage, duration and switch of antipsychotics and definition of treatment response were examined. **Results** : Compliance of 1st choice antipsychotics in KMAP was favorable. Atypical antipsychotics which is a 1st stage drug selected first was above 84%, especially in case of no previous medical history was nearly all. In case that shift of stage was needed, there is a trend that combination treatment stage (6th stage) and clozapine treatment stage (5th stage) were preferred to rather than 3rd stage and 4th stage (typical antipsychotics and atypical antipsychotics treatment stage). The rates of switching antipsychotics at the time points other than CDP (critical decision points) was low and the reason was almost the side effects. So the compliance of CDPs in KMAP was good in case of insufficiency of treatment response. Also the reasons why many investigators continued using current antipsychotics without switching despite insufficiency of treatment response were definition of treatment response, discrepancy between brief symptom rating scale for negative symptom and decision of clinicians. In addition, compliance of co-existence symptoms and side effect of medication in KMAP was favorable. **Conclusion** : It is some difference from clinical practice such as stage of antipsychotics, definition of treatment response and usefulness of brief symptom rating scale for negative symptom. But the majority apart from points of preceding paragraph is feasible in clinical practice. These results are essential to revise the next version of KMAP. **(Korean J Psychopharmacol 2006;17(1):35-49)**

KEY WORDS : Schizophrenia · Korean Medication Algorithm · Feasibility test · Problem · Revision.

서 론

정신분열병과 관련된 임상지침서나 알고리듬 중에서 대표적인 것으로는 미국 정신의학회의 임상지침서(1997년),[1] Patient Outcome Research Team(이하 PORT)이 추천하는 Protocol(1995년),[2] International Psychopharmacology Algorithm Project(이하 IPAP)의 약물 알고리듬(1994년),[3] Expert Consensus Guideline Series for the treatment of Schizophrenia(1996년, 이하 Expert Consensus Guideline),[4] 그리고 Texas Medication Algorithm Project(이하 TMAP)[5]등이 있으며 급변하는 새로운 약물의 개발과 기타 제반 환경의 변화로 TMAP와 미국 정신의학회의 임상지침서는 각각 2003년과 2004년에 개정되어 사용되고 있다.

하지만 이미 개발된 외국의 임상지침서나 알고리듬을 그대로 국내에 적용하는 데에는 많은 문제점이 따른다. 첫째는 사용 가능한 항정신병약물이 외국과 다를 뿐만 아니라 임상가의 약물에 대한 선호도에 차이가 있는 등 진료 부분에서 뚜렷한 차이가 난다. 둘째는 인종간의 항정신병약물 대사 관련효소[6] 등의 차이로 인해 치료 효과, 치료 용량 그리고 부작용 발생 빈도의 차이가 발생할 수 있다. 셋째는 의료 보험과 같은 정책 및 진료 외적 요소가 다르다는 것이다.[7,8] 이로 인해 국내 환자를 대상으로 국내 실정에 맞는 임상지침서 또는 알고리듬의 개발 또

한 시급히 해결해야 되는 것 중 하나가 되었다. 이에 따라 대한정신약물학회와 대한정신분열병학회는 Korean Medication Algorithm Project(KMAP)[7,8]란 task force team을 만들어 한국 내 정신분열병 환자의 효과적인 약물 치료를 위한 알고리듬 개발을 착수하게 되었다.

KMAP는 의료 보험이나 보호 정책 등 진료 외적인 요소보다는 환자 삶의 질적 향상과 장기적인 예후를 알고리듬의 최우선 목표로 하였다.[7,8] 국내 환자들을 대상으로 한 임상 연구가 절대적으로 부족한 상황에서 10명으로 구성된 KMAP 실무위원들은 외국의 임상지침서나 알고리듬들 중에서 국내 적용 가능한 것을 바탕으로 하여 한국형 알고리듬을 개발하기로 하였다. 지향하는 목표가 KMAP의 알고리듬 개발과 동일한 점, 약물 치료에만 초점을 맞추었다는 점, 알고리듬 개발 과정이 자세히 보고되고 있어서 한국형 알고리듬 개발시 시행 착오를 줄일 수 있다는 점 등으로 인하여 TMAP의 알고리듬을 선택하였다. 한국형 알고리듬은 개발 이전부터 목표를 위해 달성하기 위해 몇 가지 기본적인 원칙을 설정하였는데, 첫 번째 원칙은 알고리듬의 내용이 ' 과학적인 근거 '를 기준으로 하되 이에 크게 벗어나지 않는 범위 안에서 ' 국내 현실적 측면 '을 참조한다는 것이다. 두 번째 원칙은 알고리듬의 단계별 약물 선정에서 진료 외적 요소를 배제하고 환자의 삶의 질적 향상과 장기적인 예후를 최우선으로 하였다. 세 번째 원칙은 알고리듬이 임상의의 자율적인 판단을 구속하지 않도록 하자는 것이다. 마지막으로 환자가 치료 환경이 바뀌어도 지속적이고 일관된 계획 하에서 치료를 받도록 하는 것이다.[8] 이러한 목표와 원칙하에 TMAP의 세부적인 내용 중 국내 현실에 맞지 않는 부분에 대해 실무위원들의 집중적인 토론과 국내 문헌을 바탕으로 수정하여 초안을 완성하였다. 이후 이 초안의 중요 부분에 대해서 32개의 문항을 만들어 국내 48명의 전문가들로부터 설문조사[9]와 공개 토론을 거쳐 한국형 알고리듬 첫판을 최종 완성하였다.

개발된 임상지침서나 알고리듬이 실제 임상에 적용되는 것이 상당히 중요하지만, 실제는 그렇지 못한 경우가 많다. 이런 이유들 중의 하나가 개발된 임상지침서나 알고리듬이 실제 임상 상황과 떨어져 있는 이론이나 지식을 포함하고 있거나, 이를 적용하는 것이 임상가들에게 적절한 진료 행위를 오히려 방해할 수 있는 요소를 포함하고 있기 때문이다. 한국형 알고리듬의 경우, 외국의 것을 인용하였기 때문에 실제 국내 임상 적용시 더 많은 문제점을 보일 가능성이 있으며, ' 진료외적 요인을 배제하고 환자의 삶의 질을 향상시키는 방향 '으로 되어 있어 국내 의료 정책 상황과도 상당한 차이를 보일 수 있다. 따라서 한국형 알고리듬이 실제 임상에서 적용이 가능한지, 그리고 적용시 어떠한 문제가 발생되는지에 대한 검정이 반드시 필요할 것으로 보인다. 이는 또한 향후 알고리듬의 재개정에 중요한 자료로 이용될 것으로 보인다.

따라서 본 연구에서는 21명의 연구자들이 공동으로 참여하여 108명의 정신분열병 환자를 대상으로 한국형 알고리듬을 적용하여, 항정신병약물의 선택, 교체, 용량, 치료 반응 정의와 평가 방법, 동반 증상 및 부작용에 대한 치료 방법에 대한 문제점을 검정하고자 하였다.

연구방법

본 논문은 정신분열병 약물 치료를 위한 한국형 알고리듬의 임상적용 연구의 연속 논문으로 연구 방법에 대하여는 앞선 I편의 논문(치료효과 측면에서의 분석)에서 자세히 기술하였기에 II편인 본 논문에서는 간략하게 기술하고자 한다.

1. 연구대상

연구대상은 DSM-IV에 의거하여 만 18세 이상의 정신분열병 또는 정신분열형장애로 진단된 환자를 대상으로 하였으며 포함기준과 제외기준은 I편의 논문과 동일하다.

2. 연구 진행

이 연구는 비대조, 비맹검, 용량조절 가능 연구로, 연구자들은 대상 환자들의 증상 호전을 위해서 치료 전략을 세울 때 한국형 약물 치료 알고리듬과 그 지침서를 참조하도록 하였다. 즉, 항정신병약물 선택(항정신병약물 치료 알고리듬의 단계), 항정신병약물 용량의 조절, 항정신병약물 교체(항정신병약물 치료 알고리듬의 단계 이동), 각 단계별 항정신병약물의 사용 기간, 병용 약제 선택과 용량, 부작용 및 동반증상에 대한 약물 치료 내용 등을 결정할 때 알고리듬과 그 지침서 내용을 되도록 준수하도록 하였다. 하지만 알고리듬에 따라 치료를 진행시키

는 과정에서 어떠한 내용이든 연구자의 임상적 판단이 옳다고 생각되면 알고리듬이나 지침서의 내용과는 다른 치료를 할 수 있도록 하였으며, 이런 경우에는 해당 진료 내용과 그 사유를 자세히 기록하도록 하였다.

1) 항정신병약물의 선택 및 사용

항정신병약물을 선택할 때 한국형 알고리듬에서 추천하는 단계의 약물을 사용하도록 권고하였다. 처음으로 항정신병약물을 사용하는 환자의 경우 1단계 약물(비정형 항정신병약물)을 사용하도록 하였고, 약물 중단으로 재발하였거나 약물 교체가 필요한 환자의 경우에는 과거 치료력 및 현재까지의 약물 치료력을 바탕으로 하여 적절한 단계의 항정신병약물을 사용하도록 하였다(그림 1). 그리고 1 - 4단계(비정형 및 비정형 항정신병약물 치료 단계) 그리고 5 - 1단계(클로자핀 증강 치료 단계)와 6단계(병용 치료 단계)의 경우, 2주 안에 적어도 지침서에서 추천하는 최소 치료 용량까지는 증량하도록 하였으며(그림 2), 클로자핀을 사용하는 5단계에서는 4주에 걸쳐서 증량하도록 하였다.

2) 주요임상판단시점 및 항정신병약물의 교체

알고리듬의 지침서에서 제시하고 있는 각 단계 주요 임상판단시점(critical decision points)에서 치료 반응을 평가하도록 하여, 각 단계 약물 치료의 유지 및 교체를 결정하도록 하였다. 비정형 및 정형 항정신병약물을 사용하는 1 - 4단계에서는 항정신병약물 사용 시작 시점과 사용 후 5주, 8주를 주요임상판단시점으로 하였다(그림 2). 그러나 클로자핀을 사용하는 5단계에서는 사용 시작 시

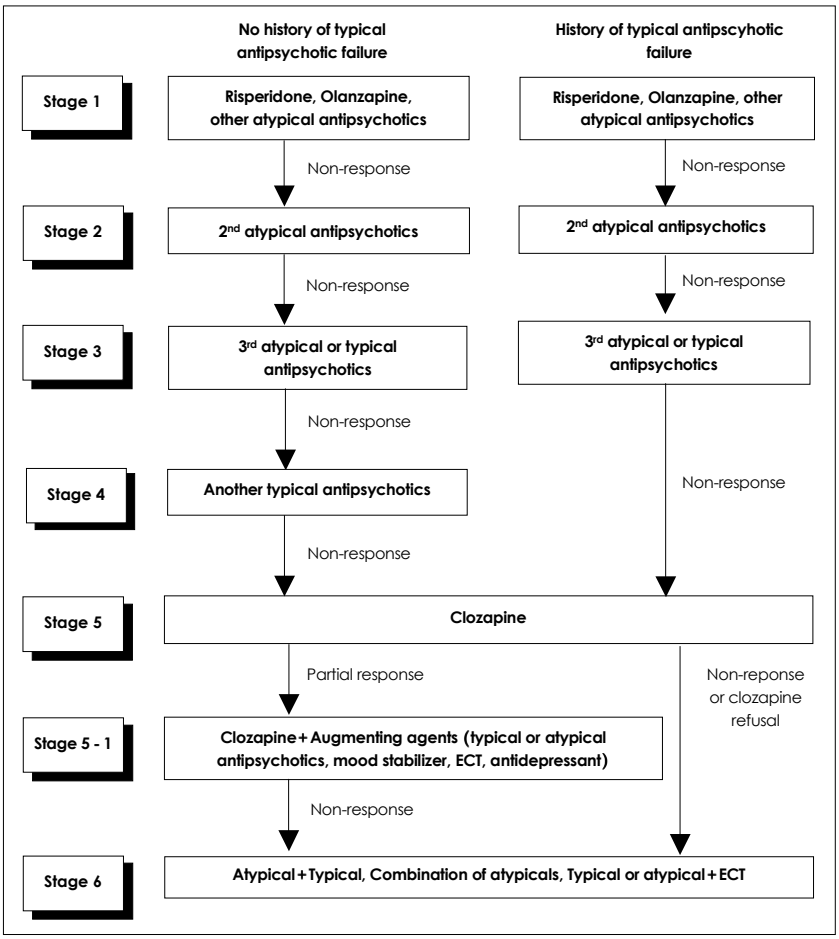

Figure 1. Algorithm for antipsychotic use.

점과 16주, 28주를 마지막 병용 치료 단계(6단계)는 사용 시작 시점 및 5주, 8주, 11주를 각각 주요임상판단시점으로 정의하였다. 알고리듬에서는 짧은 시간에 그리고 효과적으로 치료 반응을 평가하기 위해서 4개의 양성 증상과 4개의 음성 증상을 포함하는 간이형 척도(Brief Symptom Rating Scale)를 사용하도록 하였다. 각 주요임상판단시점에서 이 간이형 척도로 치료 반응을 평가하여, 알고리듬에서 정의하는 치료 반응을 보이면 유지 약물 치료를 하게 하였고, 부분적인 치료 반응을 보이면 약물 용량을 조절하여 다음 주요임상판단시점까지 계속 같은 항정신병약물 치료를 하도록 하였다. 각 단계의 마지막 주요임상판단시점에서도 부분적인 치료 반응을 보이거나, 어떠한 주요임상판단시점에서라도 치료 무반응을 보이면, 다음 단계로 항정신병약물을 교체하도록 하였다(그림 1).

알고리듬에서 정의하는 치료 반응으로, 1 - 4단계의 경우는 보다 적극적인 약물 치료를 위해서 엄격하게 정의하였지만(4개 항목의 양성증상의 합계가 8점이하이고, 4개 항목의 음성증상의 합계가 14점 이하), 치료 저항성에 해당하는 5 - 6단계는 양성 증상이 20% 이상 감소하거나 또는 음성증상이 20% 이상 감소한 경우로 하였다. 그러나 앞서 언급하였듯이 알고리듬 및 임상지침서의 내용과 달리 어떠한 시기에서도 약물을 교체할 수 있으며, 교체시 임상가의 판단에 따라서 단계를 건너뛸 수 있도록 하였으며, 정의된 치료 반응을 보이지 않더라도 임상적으로 분명히 치료 반응이 있다고 한다면 계속 동일한 단계에서 치료를 할 수 있도록 하였다.

3) 평가 척도

등록시점, 주요임상판단시점, 종료시점 그리고 주요임상판단시점과 상관없이 항정신병약물을 교체한 시점 등에서 각종 임상 척도를 사용하여 평가하였다. 앞서 언급하였듯이 알고리듬에서 추천하는 4개의 양성 증상(delusion, hallucinatory behavior, suspiciousness/persecution, unusual thought content)과 4개의 음성 증상(blunted affect, emotional withdrawal, passive/apathetic social withdrawal, lack of spontaneity and flow of conversion)을 포함하는 간이형 척도를 기본으로 치료 효과를 판정하였다. 이 간이형 척도의 항목 선정은 PANSS 한글 표준화 연구[10]에서 조사된 요인분석 결과와 효과치 분석을 근거로 하였다. 효과치 분석은 증상의 발생 빈도, 치료 효과에 따른 변화의 민감도, 전체 척도 점수 변화와의 상관관계 등을 이용하였다. 본 연구에서는 이 간이형 척도의 유용성을 검정하는 것이 필요하였고 이를 위해서 Clinical Global Impression - Severity(이하 CGI - S), Clinical Global Impres-sion - Improvement(이하

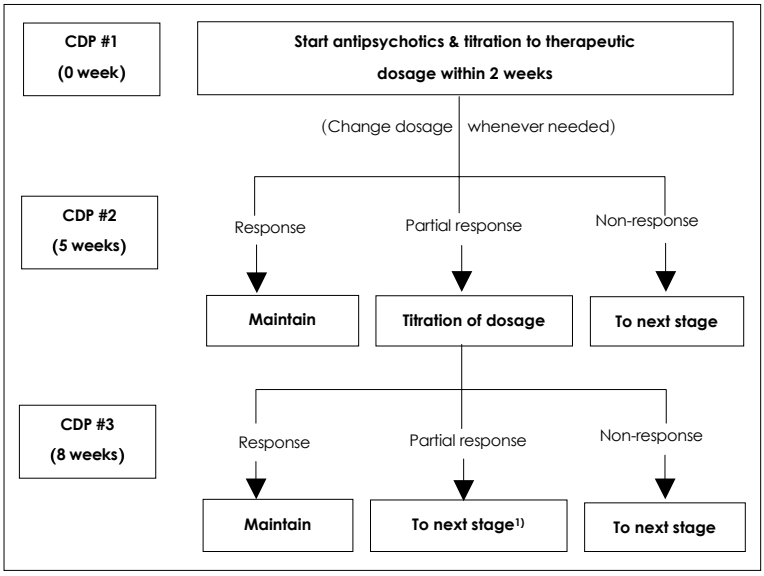

Figure 2. Critical Decision Points (C-DP) at stage 1, 2, 3, 4 in Korean Medication Algorithm for schizophrenia. 1) possible to maintain the stage if the clinical response exists.

CGI-I), 그리고 일부 환자에서는 Positive and Negative Symptom Scale(이하 PANSS)[10]를 동시에 시행하였다.

4) 부작용 및 동반증상에 대한 처치

KMAP에서는 총 6개의 부작용(정좌불능증, 기타 추체외로 증상, 지속적인 고프로락틴혈증 관련 부작용, 항정신병약물 악성증후군, 심한 체중 증가, 심한 지연성 운동장애)에 대한 알고리듬을 제시하고 있다. 이에 따르면 추체외로 부작용시에는 항콜린제를 사용하고 반응이 없으면 다음 단계 약물을 사용하도록 되어 있고, 정좌불능증에서는 먼저 프로프라놀롤(propranolol)을 사용하고 이후 벤조디아제핀과 병용치료 후 무 반응시 다음 단계 항정신병약물을 사용하도록 되어 있다. 지속적인 고프로락틴혈증 관련 부작용의 경우, 프로락틴의 정기적인 검사와 항정신병약물 용량을 감소하고 그래도 문제가 지속되면 다음 단계 약물을 사용하도록 하였다. 항정신병약물 악성증후군, 심한 체중 증가, 심한 지연성 운동장애의 경우는 다음 단계의 항정신병약물을 선택하도록 하였다.

또한 4개의 동반증상(초조/흥분, 우울증, 강박증, 불면증)에 대한 치료 전략도 제시하였다. 초조/흥분의 경우 첫 번째 선택으로 벤조디아제핀 또는 정형 항정신병약물 병용을 권유하고 있으며, 우울증상에서는 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI), 네파조돈, 벤라팍신, 미르타자핀과 같은 항우울제를, 강박증상에서는 SSRI나 크로미프라민을 추천하고 있으며, 불면증에서는 벤조디아제핀 또는 졸피뎀을 첫 번째 선택 약으로 추천하고 무반응시 트라조돈을 추천하고 있다. 항정신병약물 치료 중 이러한 부작용이나 동반증상 발생시, 알고리듬 내용을 따르도록 추천하였다. 그러나 연구자의 판단에 따라서는 알고리듬과 다른 치료를 할 수 있도록 하였으며, 제시되지 않은 부작용이나 동반증상이 있을 경우에는 그 내용과 치료력을 기록하도록 하였다.

5) 연구 기간

알고리듬에서 정의하는 치료반응군에 속하거나, 임상적으로 치료 반응을 보여서 약물 유지 치료 단계에 들어갈 경우는 연구를 완료하도록 하였으며, 치료 반응을 보이지 않는 경우는 4개월 시점까지 추적 관찰하여 평가하도록 하였다. 단 클로자핀을 사용하는 경우는 7개월까지 추적 관찰하도록 하였다.

4. 중도 탈락

I편의 논문과 동일한 중도 탈락 기준을 적용하였다.

5. 분 석

KMAP의 임상 적용 가능성의 정도를 평가하였다. 이를 위해서 첫 번째 선택한 단계 및 단계 이동이 적절한가에 대해, 주요임상판단시점의 적절성에 대해, 간이형 임상척도가 정신분열병의 효과에 대한 측정도구로서 적절한가에 대해, 지침서에서 추천하는 항정신병약물의 용량이 잘 지켜지고 있는지에 대해, 그리고 부작용과 동반 증상을 위한 알고리듬 치료 전략은 적절한가에 대해서 알아보았다.

연구결과

본 연구에서는 19개 기관에서 21명의 연구자가 참여하였다. 총 108명(남자 53명, 여자 55명)의 환자가 알고리듬에 의한 치료를 받았다. 알고리듬에 따른 치료를 받은 환자들의 인구학적 및 임상적 특성을 살펴보면 평균 연령은 32.1세였고 남녀간 통계학적 차이는 없었다. 절반 이상의 환자 군들은 무직 및 미혼상태였으며 정신과적 가족력도 25% 가량 되었다. 등록 당시 PANSS 점수는 90점으로 중등도 이상의 증상을 지니고 있었으며 이에 대한 자세한 결과는 연속논문의 제 I 편의 표에 정리되어 있다.

1. 첫 번째 선택한 단계 및 치료 용량의 적절성

치료 단계의 적절성을 평가하기 위해서 첫 번째 선택된 단계를 알아보았다. 108명의 환자 중에서 약 84%에 해당하는 91명의 환자가 1단계인 비정형 항정신병약물을 선택하였다. 과거 치료력이 없는 환자만을 대상으로 할 경우, 거의 대부분의 환자(96.9%)가 1단계 약물을 선택하여 연구자 대부분이 알고리듬을 준수하였다(표 1). 과거 치료력이 있는 경우는 약 79%가 1단계를 선택하였고, 2단계(비정형 항정신병약물), 3단계(비정형 또는 정형 항정신병약물), 5단계(클로자핀)를 선택하는 경우가 각각 7.9%, 5.3%, 7.9%이었다. 2단계 이상의 약물을 선택하는 이유로 가장 많은 것은 과거 치료시에 불

Table 1. First choice antipsychotics and shift of stage

			Number (%)
1st choice antipsychotics	Total	1st stage	91 (84.3%)
		Above 2nd stage	17 (15.7%)
	No history of prior treatment	1st stage	31 (96.9%)
		Above 2nd stage	1 (3.1%)
	History of prior treatment	1st stage	60 (78.9%)
		Above 2nd stage	16 (21.1%)
Shift of stage	From 1st stage	To 2nd stage	14 (51.9%)
		To 5th stage	1 (3.7%)
		To 6Th stage	6 (22.2%)
	From 2nd stage	To 5th stage	2 (7.4%)
	From 3rd stage	To 5th stage	1 (3.7%)
	From 5th stage	To 5 - 1th stage	2 (7.4%)
	From 5 - 1th stage	To 2nd stage	1 (3.7%)

Table 2. Dosages of antipsychotics

	Effective dose recommended treatment strategies of KMAP (mg)	Dose in clinical practice		
		Highest dose (mg)	Lowest dose (mg)	Mean dose (mg)
risperidone	2 - 8 (N=60)	8	2	5.6± 1.7
olanzapine	10 - 30 (N=15)	25	7.5	17.7± 5.4
quetiapine	300 – 750 (N=14)	850	300	621.4±197.8
clozapine	150 - 600 (N= 5)	650	275	505.0±160.5
haloperidol	6 - 20 (N= 3)	20	5	18.3± 2.9
zotepine	150 - 300 (N= 1)	200	200	200

KMAP : Korean Medication Algorithm Project

충분한 치료 반응을 보여서였고(10명), 그밖에 과거 정형 항정신병약물에 대한 치료 효과가 좋았던 경우(2명), 부작용(3명), 기타(2명) 등이 있었다. 1단계를 선택하는 경우와 2단계 이상을 선택하는 경우를 서로 비교했을 때 임상적 증상(PANSS, CGI - S, GAF) 면에서는 뚜렷한 차이가 없었다.

처음으로 선택한 약물의 비율을 살펴보면 리스페리돈을 가장 선호하였으며, 각 약물들에 대해 한국형 알고리듬에서는 유효 치료 용량을 제시하였는데(표 2), 이를 살펴보면, 최고, 최저 용량 및 평균 용량 모두 알고리듬에서 추천된 용량을 준수한 것을 알 수 있었다.

2. 단계 이동의 적절성

항정신병약물 치료 단계의 적절성을 알아보기 위한 또 다른 분석으로 부작용이나 불충분한 치료 반응으로 단계 이동한 경우를 알아보았다(표 1). 그 결과 단계를 이동한 환자는 총 25명(23.1%)이었으며, 횟수로는 총 27회 이었다. 1단계 약물의 경우, 가장 많은 경우가 2단계 약물인 또 다른 비정형 항정신병약물로 이동하였고, 다음으로 많은 경우가 6단계인 2개 이상의 항정신병약물의 병용 치료를 선택하였다. 2단계, 3단계에선 비록 그 숫자가 적었지만 단계를 건너뛰어 바로 5단계 약물(클로자핀)을 사용하였다. 5단계의 경우는 5 - 1단계인 클로자핀 증강 치료 단계를 선택하였다.

3. 주요임상판단시점의 적절성

항정신병약물의 치료 반응을 평가하여 약물 유지 치료나 교체를 결정하도록 하는 주요임상판단시점이 적절한가에 대한 분석을 하였다. 알고리듬에서 추천하는 주요임상판단시점과 상관없이 단계를 이동하는 경우는 총 8건

으로 전체 단계 이동 건수(27건)의 약 29.6%에 해당되었다. 그리고 8건 중에서 5건은 부작용으로 인한 단계 이동이었고, 치료효과 불충분의 경우는 3회로 전체 단계 이동의 11%에 불과하였다.

하지만 주요임상판단시점에서 무반응을 보이거나, 각 단계의 마지막 주요임상판단시점에서 부분적인 치료 반응을 보이면 단계를 이동하여 새로운 항정신병약물로 교체하도록 알고리듬에서는 추천 하였으나, 표 3에서 보다시피 일부만이 단계 이동을 하였다. 1 - 4단계의 경우 마지막 주요임상판단시점에서 22명의 환자들이 부분적인 치료반응을 보였지만, 단계를 이동한 경우는 4명(18.2%)에 불과하였고, 중간 주요임상판단시점에서 무반응을 보였지만 단계를 이동한 경우도 32.4%에 불과하였다.

표 3에서 보인 결과를 좀더 자세히 분석해 보았다. 각 평가시점(주요판단시점 또는 약물 부작용 등으로 인하여 약물 교체가 필요한 시점)에서 항정신병약물을 교체하지 않고 유지한 경우의 사유를 정리해 보았다(표 4). 각 평가시점에서 약물을 유지하였던 건수는 총 157건이었는데, 이중 알고리듬에서 정의한 치료반응을 보여서 약물을 유지하였던 건수는 약 26.8%인 42건에 불과하였고, 알고리듬에서 추천한 치료 반응은 보이지 않지만, 좀 더 기다릴 필요가 있었던 경우가 46.5%로 대부분을 차지하였다. 그밖에 임상적으로 치료 반응이 있었다고 판단한 경우가 22.3%이었다. 이는 상당 수의 환자에서 알고리듬에서 적용하는 치료 반응의 정의를 따르지 않은 것으로 나타났다. 특히 1 - 4단계에서 마지막 주요 판단시점과 일치되는 두 번째 평가시점에서도 비록 정의된 치료반응은 아니지만 충분한 치료반응을 보였던 경우와 임상적으로 좀더 기다릴 필요가 있었던 경우가 각각 31.1%와 37.8%가 되어 2/3이상의 환자에서 알고리듬에서 추천한 치료 반응을 준수하지 않았던 것으로 보인다.

4. 간이형 임상척도의 유용성

한국형 알고리듬에서는 간이형 임상척도를 통해 약물의 반응 유무를 검정하였는데 이 척도의 유용성을 살펴보기 위해 PANSS 총점, PANSS 양성증상, PANSS 음성증상, 간이형 양성증상 척도, 간이형 음성증상 척도, CGI 점수간의 상관관계를 비교해 보았다. 비교는 등록시점에서의 점수와 등록 후 마지막 평가시점까지의 변화량을 알아보았다. 등록시점의 경우, 간이형 양성증상 척도는 PANSS 총점, PANSS 양성증상, 그리고 CGI - S와 통계적으로 유의미한 상관관계를 보이고 있지만, 간이형 음성증상 척도는 PANSS 총점, PANSS 음성증상과는 상관관계를 보이지만 CGI - S와는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. 그리고 연구 종료시점까지의 변화

Table 3. Shift of stage according to treatment response at Critical Decision Points (CDP)

stages		
1 - 4 stage	Shift to next stage among partial responders at last CDP	4/22 (18.2%)
	Shift to next stage among non-responders at mid CDP	9/28 (32.4%)
5 - 6 stage	Shift to next stage among partial responders at last CDP	1/ 2 (50%)
	Shift to next stage among non-responders at mid CDP	0/ 2 (0%)

Table 4. The reason for continuation of same stage

		1st measurement	2nd measurement	3rd measurement	4th measurement	Total
In cases that manifest treatment response recommended algorithm		24 30.8%	12 26.7%	3 12.5%	3 30.0%	42 26.8%
In cases that does not manifest treatment response recommended algorithm	Clinically, manifest treatment response	11 14.1%	14 31.1%	8 33.3%	2 20.0%	35 22.3%
	Necessary to wait a little longer clinically	40 51.3%	17 37.8%	12 50.0%	4 40.0%	73 46.5%
	Not accepted by patients	3 3.8%	2 4.4%	1 4.2%	1 10.0%	7 4.4%

Table 5. Pearson correlation of changes of some scales at end points

	PANSS-T	PANSS-P	PANSS-N	4-BPSS	4-BNSS	CGI-S
PANSS-T	1	.693**	.718**	.579**	.281*	.463**
PANSS-P		1	.307**	.673**	.162	.482**
PANSS-N			1	.157	.490**	.249
4-BPSS				1	.182	.529**
4-BNSS					1	.117
CGI						1

Pearson correlation * : means statistical significance (p-value<0.05), *(p-value<0.01)
PANSS-T : Positive and Negative Symptom Scale-Total score, PANSS-P : Positive and Negative Symptom Scale-Positive symptom score, PANSS-N : Positive and Negative Symptom Scale-Negative symptom score, 4-BPSS : 4-Brief Positive Symptom Scale, 4-BNSS : 4-Brief Negative Symptom Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity

Table 6. Treatment of co-existing symptoms

	Agitation/Excitement	Depression	Obsession and Compulsion	Insomnia	Anxiety
N	6	6	1	21	33
Medication (N)	Clonazepam (4) Lorazepam (1) Diazepam (1)	Fluoxetine (3) Sertraline (3)	Fluoxetine (1)	Zolpidem (12) Lorazepam (6) Brotizolam (5) Clonazepam (2) Triazolam (2) Diazepam (2) Chlorpromazine (1) Flurazepam (1)	Lorazepam (18) Clonazepam (8) Diazepam (5) Paroxetine (2) Alprazolam (1) Zolpidem (1)

량을 비교하였을 경우에도, 이와 비슷한 소견을 보여서 양성증상과 달리 음성증상은 CGI-S의 변화량과 의미있는 상관관계를 보이지 못하였다(표 5).

5. 동반증상에 대한 알고리듬의 적절성

전체 환자를 대상으로 볼 때 61명에서 동반증상을 보였으며 이를 살펴보면, 알고리듬에 나와있는 동반증상으로 심한 초조/흥분을 보인 경우가 6명이었으며, 우울증상은 6명, 강박증상 1명, 그리고 불면증이 21명이었다. KMAP에는 제시되지 않았지만 동반증상으로 불안을 호소한 환자가 33명이었으며 이 경우 대부분 벤조다이아제핀을 사용하였다. KMAP에서 제시된 동반증상을 보인 환자의 대부분은 알고리듬에서 제시하는 약물을 사용하였다. 다만 불면증의 경우, 알고리듬에서 추천하는 트라조돈을 사용한 경우가 없었고, 알고리듬에서 추천하지 않는 저역가 항정신병약물을 불면증 치료에 사용한 경우가 1명 있었다(표 6).

6. 부작용에 대한 알고리듬의 적절성

전체 환자 중에서 72명이 부작용을 호소하였고, 건수로는 126건 이었다. 가장 많은 부작용은 추체외로증상으로 52건(41.3 %) 이었고, 이어서 정좌불능증(22건, 17.5%), 변비(14건, 11.1%), 과진정(13건), 입마름(10건) 순이었으며, 그밖에 타액분비과다(5건), 체중증가(3건), 어지러움(3건), 위장장애(2건) 등도 있었다. 추체외로증상의 경우, 알고리듬에서는 항콜린제 추가를 권고하고 있으나 이를 지키는 경우는 46명(88.5%)이었고, 나머지는 벤조디아제핀이나, 항콜린제와 벤조디아제핀을 병용하였다. 정좌불능증의 경우, 베타차단제를 권고하고 이에 반응이 없는 경우에 벤조디아제핀 병용 치료를 권하는데, 거의 모든 환자들에서 이를 지켰으며 단지 2명(9.1%)의 환자는 항콜린제만을 사용하였다.

7. 알고리듬 적용 위한 소요 시간 및 설문조사

본 연구에서는 면담을 시행하고, 알고리듬을 적용하기

위한 각종 척도를 적용하여 치료 효과를 판정하는데 필요한 시간을 측정하였다. 그 결과, 첫 등록시점에서는 평균 38.9(±14.2)분이 소요 되었으며, 이는 이후 평가에서도 거의 일정한 수준으로 유지되었다. 그리고 참여 연구자를 대상으로 한 설문 조사에서는 약 50%의 연구자들이 알고리듬 적용이 진료 업무에 부담이 된다고 응답하였고, 알고리듬 적용에 있어서 진료외적 환경의 개선이 필요하다는 의견에 대하여 70%(14명)가 동의를 하였으며, 개선이 된다면 한국형 알고리듬을 임상에 적극적으로 사용하겠다는 의견이 60%(12명)이었다.

토 론

본 연구는 한국형 알고리듬 지침서 초판 이후 실제 임상에서 적용시켜, 국내 적용 가능성의 정도, 적용시의 문제점 및 적용을 위한 제반 사항에 대한 분석을 통하여 추후 재개정될 알고리듬에 귀중한 자료로 이용될 수 있다는 점에서 그 의미가 있다.

1. 약물선택 및 용량의 적절성

108명의 환자 중에서 약 84%에 해당하는 환자들에서 1단계에 해당하는 비정형 항정신병약물을 사용하였다. 주로 선택한 비정형 항정신병약물로는 리스페리돈이 60%(63명)로 가장 많았으며 다음으로 올란자핀(14명)과 쿼티아핀(12명)의 순이었다. 이 결과로부터 실제 임상에서 정신분열병의 첫 치료에 비정형 항정신병약물을 사용하는 것에 대해서는 대부분 임상가들이 동의하고 있다는 사실을 알 수 있었다. 한국형 알고리듬 개발 당시 설문 조사[9]에서 비싼 약물 사용을 제한하려는 국내 의료 정책 등의 이유로 정형 항정신병약물을 1차 선택약물에 포함하자는 의견이 전체 검토 위원 48명 중에서 8명(16.7%)이었던 것을 보면, 본 연구 결과는 임상가들이 여러 가지 진료 외적 제한에도 불구하고 환자의 삶의 질과 높은 치료 효과를 위해 비정형 항정신병약물을 보다 더 선호함을 보여준다. 현재 대부분의 임상지침서는 모두 정형 항정신병약물을 1차 약물에서 배제하는 쪽인데, 미국 정신의학회의 임상지침서[11] 정도만 과거 이들 약물이 효과적이었거나 이들 약물을 선호하는 환자에게 1차 약물로 사용할 수 있다는 입장이다.

한국형 알고리듬에서는 개발 당시인 2001년의 한국내 임상 경험과 임상연구를 바탕으로 하여 리스페리돈과 올란자핀을 최우선적으로 추천하였지만 실제 임상가들은 이들 약물 이외에도 새로이 도입된 비정형 항정신병약물도 사용하고 있었다. 새로 개정된 미국 정신의학회의 임상지침서[11]와 2004년에 개정된 TMAP[13]에서도 지프라시돈, 아리피프라졸 등 최근 약물들이 목록에 추가되어 있어서 향후 한국형 알고리듬 재개정시 이에 대한 검토가 필요할 것으로 보인다.

한국형 알고리듬에서는 약물의 용량에 대해 구체적으로 기술하고 있는데, 실제 본 연구에서는 대부분 권고된 용량을 사용하였다. 다만 쿼티아핀의 최고 용량에 있어서는 최근에 개정된 미국 정신의학회의 임상지침서[11] 및 Expert Consensus Guideline[12]에서는 각각 850 mg과 950 mg까지 가능한 것으로 보고하고 있어 한국형 알고리듬에서 권고하는 750 mg과는 차이가 있었다.

2. 약물 치료 단계의 적절성

단계 이동시, 1, 2단계에서 3단계 및 4단계를 거치지 않고 바로 5단계 또는 6단계로 이동한다는 점은 알고리듬에서 정형 항정신병약물과 클로자핀의 위치를 다시 고려해야 함을 시사한다. 초판 TMAP 알고리듬의 경우, 정형 항정신병약물이 4번째 단계에 있었던 것과 달리 개정판[13]에서는 반드시 거칠 필요가 없는 2A 단계에 설정하고 바로 3단계인 클로자핀을 사용할 수 있도록 해서 정형 항정신병약물의 사용을 더욱 제한하고 동시에 클로자핀까지의 과정을 훨씬 단축시켰다. 이는 클로자핀이 다른 정형 및 비정형 항정신병약물에 비해 그 효과의 우수성[14]과 함께 실제 임상에서의 안정성이 어느 정도 확보된 때문이라 생각할 수 있다. 본 연구에서도 클로자핀과 관련된 단계로 이동한 경우를 살펴보면 1단계에서 5단계로 1명, 2단계에서 5단계로 2명, 3단계에서 5단계로 1명 등 이전 단계를 거치지 않고 바로 클로자핀을 사용한 경우가 전체 단계 이동의 15%에 달하였다. 따라서 국내에서도 이미 클로자핀에 대한 선호도가 상당하다고 추정 할 수 있고, 재개정시 정형 항정신병약물의 위치와 클로자핀의 단계에 대한 재검토가 필요할 것으로 보인다.

병용치료와 관련해서 거의 모든 임상지침서나 알고리듬에서 병용 치료를 여러가지 단독 치료에도 불구하고 치

료 효과가 없을 경우에 마지막으로 시도하는 것에는 큰 이견이 없는 것 같다. 재개정된 TMAP[13]에서는 클로자핀 사용단계(3단계), 클로자핀 증강 치료 단계(4단계)에서도 치료 실패한 이후, 병용 치료 전(6단계)에 다시 한 번의 단독 치료를 권고하고 있어(5단계) 여전히 병용 치료를 최대한 나중에 사용하는 것을 고려하고 있다.[15] 이는 두 가지 이상의 항정신병약물의 병용치료가 단독 치료에 비해 치료 효과가 더 있다는 뚜렷한 증거는 없으면서 오히려 복잡한 약물 처방으로 인하여 약물 순응도가 떨어지고 약물 상호 작용으로 인하여 부작용이 증가되기 때문이다.[16] 그러나 실제 임상 상황에서는 병용 치료를 하는 경우가 많으며,[17] 이는 국내에서는 더욱 심한 것 같다.[18] 본 알고리듬 적용 연구에서도 1단계에서 바로 6단계로 이동하여 항정신병약물 병용 치료를 한 경우가 전체 이동 건수의 약 22.2%를 차지하였다. Dewan 등[17]은 통상적으로 임상가들은 한 개의 항정신병약물 치료로 반응을 얻지 못하면 다음 단계 약물의 단독 치료 효과에 대한 확신이 부족하기 때문에 흔히들 병용치료를 사용하게 되며, 이런 믿음의 부족이 알고리듬을 적용(implementation)할 때 하나의 장애물로 크게 작용한다고 지적한 바 있다. 그렇다면 한국형 알고리듬 재개정시, 이론적인 바탕을 근거로 하여서 계속적으로 병용 치료를 마지막 치료 전략으로 할 것인지 또는 현실적인 임상 행위 패턴을 받아들여서 병용 치료 단계를 상향 조정할 것인지에 대한 합의가 다시 한번 이루어져야 할 것으로 보여진다.

3. 주요임상판단시점, 치료 반응 기준 및 간이형 임상척도의 적절성

한국형 알고리듬에서는 주요임상판단시점에서 치료 무반응을 보이거나 마지막 주요임상판단시점에서 부분적인 치료 반응을 보이면 단계를 이동하여 항정신병약물을 교체하도록 하였으나 본 임상적용 연구에서는 사용하고 있었던 약물을 계속 유지하는 경향이 강하였다. 즉, 약물 교체가 필요한 54건 중에서 약물 교체를 한 경우는 14건(약 25%)에 지나지 않았다. 그리고 단계를 이동하지 않은 이유로, 충분한 치료 반응을 보이지는 않지만 좀 더 기다릴 필요가 있다고 임상가가 판단하였거나, 알고리듬에서 정의된 치료반응을 보이지는 않지만 임상적으로 충분한 치료 반응을 보인 것으로 분석되었다. 이러한 결과에 대한 원인으로, 첫째 알고리듬에서 추천하고 있는 주요임상판단시점이 부적절하거나 둘째, 치료 반응의 정의 또는 치료반응을 평가하는 척도의 문제 그리고 셋째 알고리듬 자체 보다는 임상가의 임상행위 양상 때문에 발생한 것으로 추론할 수 있다.

첫째, 주요임상판단시점의 경우, 약물을 교체한 전체 27건 중에서 치료 효과의 불충분으로 주요임상판단시점이 아닌 시점에서 약물을 교체한 경우가 3회(11%)에 지나지 않으므로, 임상가가 약물 교체 시기로 주요임상판단시점을 대부분 준수한 것으로 보여진다. 다만, 부분적인 치료 반응을 보이더라도 약물을 교체하는 마지막 주요임상판단시점이 너무 빨라서 전체 약물 치료 기간이 짧지 않나 하는 의문을 가지게 한다. 부분적인 치료 반응을 보일 경우에 얼마나 치료 기간을 유지해야 할 것인가에 대해서는 아직 확정적인 증거는 없다. Weiden 등[19]은 정형 항정신병약물의 경우, 증상이 안정화된 만성 정신분열병 환자에서는 좀 더 오랜 치료 기간이 필요하지만 대다수의 환자에서는 치료 용량으로 6주 이상 사용한 후 치료 반응을 평가하도록 권고하고 있다. 하지만 비정형 항정신병약물의 경우엔 아직 충분한 근거 자료가 있지는 않으며 일부 연구에서는 비정형 항정신병약물의 지연성 치료 효과를 강조하고 있다. Moller 등[20]은 리스페리돈을 사용한 386명의 정신분열병 환자들을 조사하였더니 PANSS 점수가 치료 첫 4주 동안에 가장 호전되었지만 12개월 동안 계속 점수가 지속적으로 감소하였다고 하며, Lindstrom 등[21]은 리스페리돈을 1년간 사용한 것 보다 2년간 사용한 경우에 사회적 기능이 더 많이 호전된다고 하였다. 하지만 리스페리돈을 대상으로 1년간 추적한 한국의 한 연구[22]에서는 리스페리돈 치료 첫 8주간의 치료 반응이 장기적인 치료 반응을 예측할 수 있으므로, 8주간의 치료에도 불구하고 충분한 치료 반응이 없으면 약물 교체를 하는 것이 나을 것이라는 주장도 있다. 한국형 알고리듬에서는 클로자핀을 제외한 비정형, 정형 항정신병약물을 최대로 시도해 볼 수 있는 기간을 최대 8주로 하였다. 이는 1999년도 TMAP 첫판에서 추천하는 10주, 최근에 나온 2003년도 판에서의 12주에 비하여 짧다. 2003년에 발표된 Expert Consensus Guideline[4]에서도 부분적인 치료 반응을 보

이는 경우에는 최대 10주에서 11주까지 시도할 수 있다고 추천하고 있어서 한국형 알고리듬보다 치료 기간을 길게 잡고 있다. 따라서 한국형 알고리듬 개발 당시, 초기에 보다 적극적인 약물 치료 및 교체로 환자의 증상을 최대한으로 교정하고자 하는 시도가 실제 임상가들에게 설득력 있게 받아들여지지 않은 것 같으며, 이에 대한 재고가 필요할 것으로 보여진다.

두 번째 원인으로 치료 반응을 평가하는 척도와 치료 반응의 정의 문제를 들 수 있겠다. 알고리듬에서 추천하는 치료 반응이 없었음에도 불구하고 연구자들이 임상적으로 충분한 치료 반응을 보인다고 판단한 경우가 17명으로, 약 1/3에 해당하는 환자가 추천하는 척도와 임상적인 판단이 일치하지 않았다. 한국형 알고리듬에서 추천하는 각각 4개의 양성 및 음성 증상 척도를 PANSS, CGI와 직접 비교 분석해 본 결과, 간이형 양성증상 척도에 비하여 간이형 음성증상 척도가 CGI와의 관련성이 떨어지는 것으로 분석되었다. 즉, 임상가들이 증상의 심각도를 평가하거나 치료 반응을 평가하고 약물 교체를 고려할 때 음성 증상보다는 양성 증상에 더 기초하기 때문으로 이러한 결과가 나온 것으로 생각된다. 이를 보다 구체적으로 알아보기 위해서 비록 간이 척도상에서는 호전이 없었지만, 임상가가 판단하기에 어느 정도 호전이 있었다고 판단한 환자 37명만을 대상으로 분석해보면, 간이형 양성증상 척도는 7.4점의 호전을 보인 것에 비하여, 간이형 음성증상 척도는 2.4점의 호전만을 보였다. 그렇다면 알고리듬의 정의에서 음성 증상을 포함해야 하는가 하는 의문을 가지게 한다.[16] 1999년도 TMAP[5]에서는 치료 반응의 정의에 양성증상과 음성증상을 모두 포함시켰지만, 2003년도 개정판[13]에서는 음성증상은 제외하고 양성증상만을 가지고 치료 반응을 정의하였다. 비록 음성증상이 양성증상에 비하여 환자의 기능에 상당히 중요하기는 하지만, 음성증상의 호전을 치료 목표로 하기에는 새로운 비정형 항정신병약물이 핵심 음성증상(core negative symptoms)을 호전시키는지에 대한 근거가 아직 충분치 않기 때문에 제외하였다고 한다.[16]

마지막 고려해야 할 사항은 알고리듬 자체보다는 임상가의 임상 행위 패턴의 문제를 들 수 있다. 일반적으로 알고리듬에 준하는 치료에 비하여 통상적인 치료를 하는 경우에 약물 교체가 보다 적다고 한다.[16] Miller 등[16]의 연구에 의하면 12개월 동안 약물을 교체한 환자의 비율을 조사한 결과, 알고리듬에 준하는 치료의 경우 약 52%가 첫 3개월 동안 약물을 교체한 것에 비하여 통상적인 치료를 하는 경우에는 19%이었다고 한다. 한국형 알고리듬에서는 급성기 치료에서 치료 효과를 극대화하기 위해서 보다 적극적인 약물 치료와 교체를 권고하였고 연구에 앞서 충분한 교육을 통해서 이를 주지하였지만, 임상가들의 임상 행위가 바뀌지 않은 것으로 보여진다. 실제로 알고리듬이나 임상지침서가 임상가의 임상 행위를 쉽게 바꾸지 못한다고 한다.[23] 앞서 언급한 Miller 등[16]의 연구를 보면 약물 교체가 많았던 알고리듬에 준하는 치료가 통상적인 치료에 비하여 초기 치료가 더 뚜렷하였지만, 연구 종료 시점인 12개월에서는 치료 효과에는 차이가 없었다는 점을 고려할 때, 잔류증상이나 음성증상의 조절을 위해 보다 적극적인 치료가 필요한 것인지 아니면 충분한 기간을 기다리는 것이 장기적인 예후 측면에 더 좋은지에 대한 입증은 더 필요해 보인다.

4. 항정신병약물 부작용의 치료 적절성

한국형 알고리듬에서는 추체외로부작용, 정좌불능증, 항정신병약물 악성증후군, 심한 지연성운동장애, 지속적인 고프로락틴혈증, 심한 체중증가의 6가지 부작용 항목을 두고 있다. 본 연구 결과 추체외로부작용과 정좌불능증이 전체 부작용의 60% 이상을 차지하였고 체중증가가 3명 이었다. 그 외 알고리듬에선 정의 하지 않은 항콜린성부작용도 상당부분 호소하였다. 정좌불능증의 경우 대부분 알고리듬에서 권고하고 있는 치료를 따랐으나, 추체외로부작용의 경우는 10% 정도에서 벤조디아제핀 단독 치료나 벤조디아제핀과 항콜린제 병용 치료를 하고 있었다. 이를 토대로 재개정될 알고리듬에서는 상당부분 차지하고 있는 항콜린성부작용의 추가 여부와 함께 추체외로부작용의 처지에 대한 올바른 지침을 강조하는 것이 도움이 될 것으로 보인다. 또 한가지는 약물 특유의 부작용에 대한 명시가 필요할 수도 있겠다. 본 연구에서 5단계 약물인 클로자핀의 경우 모든 환자에서 타액분비 과다를 호소하였다. 클로자핀 투여 후 타액분비 과다 발생 빈도는 0~80%까지 연구자마다 다양하였으며[24-26] 치료법 역시 용량을 낮춘다든지, 항콜린성약물, 클로니딘 패취, 아트로핀등 여러 가지 선택이 가능하기 때문에 이

러한 약물 특유의 부작용에 대해서는 새 개정판에 명시하는 것도 검토해 볼 여지가 있겠다.

5. 동반증상에 대한 치료의 적절성

한국형 알고리듬에서는 비교적 발생빈도가 높으면서 항정신병약물 자체의 투약이 변경되거나, 추가 약물이 필요한 대표적인 4개 항목으로 초조와 흥분, 우울증상, 강박증상, 불면증을 선정하였다. 실제 임상에 적용한 결과 동반증상으로 심한 초조/흥분을 보인 경우가 6명, 우울증상이 6명, 강박증상 1명, 그리고 불면증 21명이었다. 또한 한국형 알고리듬에는 제시되지 않았지만 동반증상으로 불안을 호소한 환자도 33명이나 되었다. 정신분열병에서 특정 불안 장애 뿐만 아니라 비특이적인 불안은 상당히 흔하며, 불안에 대한 통상적인 치료 즉 항불안제 뿐만 아니라 항정신병약물에 의한 치료로도 효과가 있는 것으로 알려져 있다.[27,88] 한국형 알고리듬에서는 초조와 흥분의 경우, 항정신병약물 치료의 표적이 되는 증상이기는 하지만, 정형 항정신병약물에 비하여 비정형 항정신병약물들이 초조와 흥분증상 조절에는 덜 효과적이라는 보고가 있어[29] 이 증상을 동반증상으로 따로 분류한 바 있다. 이번 연구에서 임상가들은 환자가 호소하는 불안증상에 대하여 항정신병약물 이외에 벤조디아제핀을 중심으로 한 항불안제를 대부분 사용하였으며, 정신분열병에서 불안증상이 차지하는 중요한 의미[30]를 고려한다면 불안 증상에 대한 치료 지침을 제시하는 것이 더 적절해 보인다. 또한 TMAP 개정판에는 한국형 알고리듬에서는 없는 공격성/적개심의 항목도 있다. 미국 정신의학회의 임상지침서에도 자살위험이나 공격적 행동을 포함하고 있으며, Expert Consensus Guideline에서도 공격성/폭력 항목이 있어 과연 초조와 흥분 항목을 공격성에 포함하여 하나로 할 것인지 아니면 따로 분리를 해야 될지에 대한 논의도 필요하다고 하겠다. 대부분 알고리듬에서 권고하는 대로 동반 증상에 대한 치료를 했다고 할 수 있지만 불면증의 경우 한국형 알고리듬에서는 벤조디아제핀, 졸피뎀, 트라조돈을 사용하도록 권고하였지만 실제로는 트라조돈을 사용한 경우는 없었고 일부에서는 저역가의 정형 항정신병약물을 사용한 예도 있었다. 트라조돈의 경우 부작용인 진정작용[31]을 이용해 수면 유도에 도움이 되는데 이에 대한 검토 및 평가가 필요할 것 같다.

6. 알고리듬 적용시 임상가의 부담

알고리듬이나 임상지침서가 실제 임상에 적용되어 치료의 새로운 전략으로 정착되기 위해서는 알고리듬 적용을 방해하는 여러 요소를 반드시 고찰해야만 할 것이다. 즉 알고리듬 자체의 내용 뿐만아니라 여러 가지 자원적인 요소에 대한 분석이 필요하다. 자원이란 인적, 재정적, 행정적인 지원뿐만 아니라 알고리듬 적용을 위한 시간 소요 등 모든 유형 및 무형 지원 사항을 모두 포함하게 되는데, 본 연구에서는 약 40분에 해당하는 면담 시간이 소요되어, 직접적인 비교가 힘들지만 양극성장애 환자를 대상으로 TMAP 적용 연구에서 약 30분 소요된 것[32]에 비하면 보다 시간이 많이 소모된 것으로 보여진다. 이를 반영하듯이 참여 연구자의 반수는 알고리듬 적용이 환자 진료 업무에 부담을 준다고 설문 응답을 하였다. 하지만 본 연구는 알고리듬의 적용 가능성 분석을 위한 여러 가지 척도 등을 동시에 사용하였기 때문에, 실제로 알고리듬을 적용시킬 때는 본 연구와 같은 정도의 부담을 주지 않을 것으로 생각된다. 연구자를 대상으로 하여 실시한 설문조사에서도 비록 이번 임상 적용 연구가 진료 업무에 상당한 부담이 되었지만, 60% 이상의 연구자들이 한국에서의 알고리듬 사용에 대하여 긍정적인 반응을 보였으며, 알고리듬의 적용에 있어서 가장 큰 제한점은 알고리듬 자체나 진료 업무 보다는 의료 보험 및 보호 정책과 같은 진료외적인 요소라는데 70%가 응답하여 본 한국형 알고리듬 사용 및 적용에 대해서는 지지를 보냈다.

7. 연구의 제한점

본 연구는 한국형 알고리듬에 따라 처음으로 실제 임상상황에 적용하였다는 점에서 큰 의미가 있지만 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 대상 환자군의 숫자가 적고, 치료 기간이 짧다는 문제가 있다. 이로 인하여 얻어진 결과를 일반화하기에 다소 무리가 있는 항목이 있었다. 예를 들어서 항정신병약물 치료 단계에 대한 평가에서 4 단계 약물을 이용한 증례가 전혀 없었는데, 이를 바탕으로 하여 이 단계가 필요 없다고 최종 확정하기 위해서는 상당한 주의가 요망된다. 둘째, 참여하였던 연구자들이 대부분 한국 내 대학병원 정신과나 대형정신병원

의 연구자들로 구성되어 있어서 이것이 개인병원에서도 적용이 가능할 지 의문이 된다. 왜냐하면 한국 내 의료 정책이 종합병원과 개인병원에 미치는 영향이 각기 다르기 때문이다. 셋째, 이 연구에선 알고리듬의 적용 가능성과 문제점을 파악하기 위해서 되도록이면 알고리듬에 준하는 치료를 하되, 임상가의 판단에 따라서는 알고리듬에서 벗어난 치료도 가능토록 하였다. 따라서 여기서 나온 일부 소견들은 과학적인 근거 보다는 임상가의 경험에 의존한 결과가 개입되었을 가능성이 있겠다.

결 론

본 연구는 국내에서 정신분열병 약물 치료 한국형 알고리듬을 실제 임상 상황에 적용시킨 후 적용상의 문제점을 파악하여 향후 개정 방향에 자료로 사용하고자 하였다.

19개 병원에서 정신분열병 및 정신분열형장애로 진단된 환자 108명을 대상으로 21명의 연구자들에 의해 한국형 알고리듬에 따라 치료를 시작하였다. 가능하면 알고리듬에 의해 치료를 하되 그 적용이 어려운 경우 임상적 판단에 의한 치료도 가능하도록 하였으며 총 치료 기간은 4개월로 하였다. 알고리듬에서 제시하고 있는 항정신병약물의 선택, 용량 조절, 사용 시도 기간과 교체, 치료 반응의 정의 등에 대한 적절성을 살펴보았다.

약 84%의 환자에서 1단계 약물인 비정형 항정신병약물이 선택되었으며, 특히 과거 치료력이 없는 경우에는 거의 대부분에서 1단계 약물이 선택되어 알고리듬 내용이 준수되었다. 하지만 단계를 이동할 경우, 병용 치료 단계(6단계)와 클로자핀 사용 단계(5단계)가 조기부터 시행되는 경우가 많아서 일부 단계 특히 3단계, 4단계(정형 또는 비정형 항정신병약물 사용 단계)를 건너뛰는 경향이 강하였다. 단계 이동하는 시점인 주요임상판시점이 아닌 시점에서 항정신병약물 교체 한 경우는 약 30% 정도이었고, 이것도 대부분은 부작용 때문으로 치료 부족으로 인하여 약물을 교체할 경우 이 시점을 준수한 것으로 관찰되었다. 하지만 치료 반응군에 속하지 않음에도 불구하고, 항정신병약물을 교체하지 않고 유지하는 경우가 많았는데, 이는 알고리듬에서 제시하는 치료 반응의 정의와 간이형 임상척도 특히 음성 증상 척도가 임상가의 판단과 차이가 있었기 때문으로 보인다. 그 외 동반증상 및 부작용에 대한 알고리듬의 내용은 준수한 것으로 관찰되었다.

한국형 알고리듬을 적용한 결과, 항정신병약물 단계 구성, 치료 반응의 정의, 간이형 음성 척도 측면에서 실제 임상 상황과 상당한 차이가 있었지만, 나머지 부분에서는 비교적 임상 상황에 적용 가능한 것으로 나왔다. 이는 향후 한국형 알고리듬의 재개정에 중요한 자료가 될 것으로 생각된다.

중심 단어 : 정신분열병 · 알고리듬 · 적용 연구 · 문제점 · 개정방향.

■ 감사문

한국형 정신분열병 약물치료 알고리듬 적용 가능성 연구그룹(가나다순) : 권준수(서울의대), 기백석(중앙의대), 김창윤(울산의대), 김철응(인하대), 박원명(가톨릭의대), 박종익(강원의대), 신영철(강북삼성병원), 안용민(서울의대), 양병환(한양의대), 윤보현(국립나주병원), 윤진상(전남의대), 이상열(원광의대), 이중서(한림의대), 이창화(을지의대), 전덕인(국민건강보험공단 일산병원), 정상근(전북의대), 정인원(동국의대), 조성남(국립부곡병원), 주연호(울산의대), 최용성(성안드레아병원), 한상익(가톨릭의대).

참고문헌

1) Herz MK, Liberman RP, Lieberman JA. *American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1997;154(Suppl 4):1-63.*
2) Lehman AF, Steinwachs DM, and the co-investigators of the PORT project. *Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. Schizophrenia Bull 1998;24:1-10.*
3) Jobson KO, Potter WZ. *International Psychopharmacology Algorithm Project Report. Psychopharmacol Bull 1995;31:457-459, 491-500.*
4) Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. *The Expert Consensus guideline series. Optimazing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 12):5-94.*
5) Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. *The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. J Clin Psychiatry 1999;60:649-657.*
6) Poolsup N, Li Wan Po A, Knight TL. *Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. J Clin Pharm Ther 2000;25:197-220.*
7) Kim DJ, Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Min KJ, *et al. Korean Medication Algorithm Projects for major psychiatric disorders (ii)-background, basic Plan, organization of KMAP and principles, methods of algorithm development and limitation, Caution when using KMAP- Korean J Psychopharmacol 2002;13:30-37.*
8) Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Shim JC, An SK, *et al. Designs and methods for the development of Korean Medication Algorithm for schizophrenic patients. Korean J Psychopharmacol 2003;14:108-118.*

9) Ahn YM, Kwon JS, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Bhak WM, *et al. Questionnaire for developing the Korean Medication Algorithm for the treatment of schizophrenia. Korean K Psychopharmacol 2004;15:219-235.*
10) Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, *et al. Reliability and validity of the Korean version of the Positive and Negative Syndrome Scale. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2001; 40:1090-1105.*
11) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161 (Suppl l):1-56.*
12) Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. *The Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J Clin Psychiatry 2003;64 (Suppl 12):5-94.*
13) Miller AL, Hall CS, Crismon ML, Chiles JA. *TIMA Procedural Manual. Schizophrenia Module. Version: January 8;2003.*
14) Kane JM, Marder SR, Schooler NR, Wirshing WC, Umbricht D, Baker RW, *et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: A 6-month randomized and double-blind comparison. Arch Gen Psychiatry 2001;58:965-972.*
15) Miller AL, Craig CS. *Combination antipsychotics: pros, cons, and questions. Schizophr Bull 2002;28:105-109.*
16) Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Chiles J, Kashner TM, Toprac M, *et al. The Texas Medication Algorithm Project: Clinical Results for Schizophrenia. Schizophrenia Bull 2004;30:627-647.*
17) Dewan NA, Conley D, Svendsen D, Shon SP, Staup JR, Miller AL, *et al. A quality improvement process for implementing the Texas Algorithm for Schizophrenia in Ohio. Psychiatric Services 2003;54:1646-1649.*
18) Kim BL, Kang YH, Hong KS, Yu BH, Kim SP. *Antipsychotics Maintenance therapy of schizophrenic patients; a survey on the psychiatrists' practice in extended Seoul Metropolitan areas. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1997;36:43-54.*
19) Weiden PJ, Aquila R, Emanuel M, Zygmunt A. *Long-term considerations after switching antipsychotics. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl 19):36-49.*
20) Moller HJ, Gagiano CA, Addington DE, Von Knorring L, Torres-Plank JF, Gaussares C. *Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:99-106.*
21) Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G. *Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. Clin Ther 1995;17:402-412.*
22) Ahn YM, Kim SU, Jeong SH, Kim Y, Kang UG, Kim YS. *Prediction of the long-term response of risperidone to schizophrenia by acute phase response profile in clinical setting. Korean J Psychopharmacol 2003;14:252-258.*
23) Lomas J. *Words without ation? The production, dissemination, and impact of consensus recommendations. Annu Rev Public Health 1991;12:41-65.*
24) Lieberman JA. *Maximizing clozapine treatment: managing side effects. J Clin Psychiatry 1998;59 (Suppl 3):38-43.*
25) Miller DD. *Review and management of clozapine side effects. J Clin Psychiatry 2000;61 (Suppl 8):14-17.*
26) Young CR, Bowers MB, Mazure CM. *Management of the adverse effects of clozapine. Schizophrenia Bull 1998;24:381-390.*
27) Braga RJ, Petrides G, Figueira I. *Anxiety disorders in schizophrenia. Compr Psychiatry 2004;45:460-468.*
28) Kasper S. *Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. Depress Anxiety 2004;20:44-47.*
29) Lindenmayer JP. *Treatment refractory schizophrenia. Psychiatr Q 2000;71:373-384.*
30) Muller JE, Koen L, Soraya S, Emsley RA, Stein DJ. *Anxiety disorders and schizophrenia. Curr Psychiatry Rep 2004;6:255-261.*
31) Haria M, Fitton A, McTavish D. *Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. Drugs Aging 1994;4:331-355.*
32) Suppes T, Swann AC, Dennehy EB, Habermacher ED, Mason M, Crismon ML, *et al. Texas Medication Algorithm Project: Development and feasibility testing of a treatment algorithm for patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2001;62:439-447.*