정신분열병에 대한 리스페리돈의 효과 및 안정성(장기투여연구)

이민수*† · 김용구* · 강병조* · 김광수* · 김영훈* · 김희철* · 나 철* · 노승호*
백인호* · 연병길* · 오병훈* · 윤도준* · 윤진상* · 이종범* · 이 철* · 전태연*
정인과* · 정인원* · 지익성* · 채정호* · 한상익* · 서광윤*

Efficacy and Safety Profile of Risperidone in Schizophrenia : Long-term Follow-up Study

Min Soo Lee, M.D.,*† Yong Ku Kim, M.D.,* Byung Jo Kang, M.D.,* Kwang Soo Kim, M.D.,* Young Hoon Kim, M.D.,* Hee Cheol Kim, M.D.,* Chul Na, M.D.,* Seung Ho Rho, M.D.,* In Ho Paik, M.D.,* Byeong Kil Yeon, M.D.,* Byoung Hoon Oh, M.D.,* Doh Joon Yoon, M.D.,* Jin Sang Yoon, M.D.,* Jong Bum Lee, M.D.,* Chul Lee, M.D.,* Tae Youn Jun, M.D.,* In Kwa Jung, M.D.,* In Won Chung, M.D.,* Ik Seung Chee, M.D.,* Jeong Ho Chae, M.D.,* Sang Ick Han, M.D.,* Kwang Yoon Suh, M.D.*

국문초록

연구목적 :

정신분열병 환자에서 리스페리돈의 장기 치료 효과와 안전성을 조사하기 위해 다기관 개방연구를 시행하였다.

방 법 :

DSM-IV 진단기준에 의거하여 정신분열병으로 진단된 환자중 리스페리돈 장기투여에 동의한 환자 116명을 대상으로 하였다. 임상 시험전에 연구자들을 대상으로 PANSS workshop을 통해 PANSS, ESRS에 대한 표준화 작업으로 평가자간 신뢰도를 높였다. 1주일간의 약물배설기간후 리스페리돈을 56주간 투여하였으며, 기준점, 8주후, 16주후, 24주후, 32주후, 40주후, 48주후, 56주후에 평가되었다. 용량은 제1일에는 리스페리돈 1mg씩 1일 2회, 제2일에는 2mg씩 1일 2회, 제3-7일에는 3mg씩 1일 2회 투여하였고, 이후 환자의 임상상태에 따라 임의로 증량하였으며, 최대 일일 16mg을 초과하지 않도록 하였다. 임상증상과 부작용은 PANSS, ESRS, CGI로 평가되었다.

접수일자 : 1998년 9월 29일
심사완료 : 1998년 11월 27일
*대한신경정신의학회
Korean Neuropsychiatric Association
†*Corresponding author*

결 과 :

116명중 87명(75%)이 56주의 장기연구를 완결하였다. 치료종결시점인 56주후 PANSS 총점수가 20% 이상 호전된 환자는 87명중 80명(92.0%)이었다. PANSS 총점수는 기준점, 투여 8주후, 16주후, 24주후, 32주후, 48주후에서 각각의 시점사이에서 유의한 감소를 보였다. PANSS 양성증상, 음성증상, 일반정신병리 점수에서 8주후부터 유의한 감소를 나타내었으며 장기투여동안 지속적인 감소를 보였다. CGI에서 기준점, 8주후, 16주후, 24주후, 48주후 각각의 시점사이에 유의한 감소를 보였다. ESRS에서 연구기간동안 모든 항목에서 유의한 변화를 보이지 않았다. 활력징후, 일반혈액학, 생화학, 심전도검사에서 유의한 변화는 없었으나, 체중에서 유의하게 증가되었다.

결 론 :

다기관 개방연구를 통해 정신분열병 환자에 대한 리스페리돈의 장기투여는 양성증상뿐만 아니라 음성증상에도 효과적이며, 추체외로 부작용이 적었고, 안전하였다.

중심 단어 : 정신분열병 · 리스페리돈 · 장기투여.

서 론

1950년대에 대표적인 환각제인 lysergic acid diethylamide(이하 LSD)가 정신분열병과 유사한 증상을 유발하고, LSD의 구조가 세로토닌과 유사하다는 점에서 정신분열병의 원인으로 세로토닌 가설이 처음으로 제기되었다.[1] 1985년에는 세로토닌 5-HT_2 수용체에 강한 길항작용과 도파민 D_2 수용체에 약한 길항작용을 갖고 있는 항정신병 약물인 세토페론을 정신분열병 환자에게 투여하였을 때, 추체외로 부작용을 야기하지 않으면서 음성증상을 호전시켰으며 양성증상에 대해서는 효과가 없었다는 연구 결과[2]가 보고되었다. 또한 5-HT_2 수용체만을 선택적으로 억제하는 리탄세린과 도파민 수용체를 억제하는 할로페리돌을 정신분열병 환자에게 병합투여하였을 때, 음성증상이 호전되고 추체외로 부작용이 감소되었다.[3] 비슷한 시기에 Kane등[4]은 5-HT_2 수용체를 차단하는 클로자핀이 전형적 항정신병 약물에 비해 만성 정신분열병 환자의 치료에서 유의한 임상적 효과를 보였다고 보고하였다. 최근에는 Kapur와 Remington[5]이 세로토닌-도파민 상호작용에 관한 신경학적 기초와 임상적 관련성을 제기하였다. 즉 세로토닌계는 중뇌의 도파민 신경원 기시부위와 전뇌의 도파민 말단 부위에서 각각 도파민 기능을 억제하고 있는데, 세로토닌 길항제를 투여하면 선조체에서 도파민계의 탈억제(disinhibition)를 유발하게 되어 신경이완제에 의한 추체외로 증상을 호전시키며, 전전두엽에서 유사한 작용이 음성증상을 호전시킨다고 하였다.

리스페리돈은 이러한 세로토닌-도파민 길항제(serotonin-dopamine antagonist ; SDA)의 개념에 의해 도입된 새로운 정신병 질환의 치료제로서 5-HT_2와 D_2 수용체 모두에 길항작용을 하는데 D_2에 비하여 5-HT_2에 약 25배 정도의 더 강한 친화성을 보이며, 이는 클로자핀보다 훨씬 강하다.[6] 이외도 D_3, D_4, α_1과 α_2 아드레날린 수용체 및 히스타민 H_1 수용체에도 길항작용을 하지만, 아세틸콜린 수용체에 대한 길항 작용은 없는 것으로 알려져 있다. 약리학적으로 리스페리돈의 세로토닌 HT_2 수용체 길항작용은 리탄세린의 작용과 유사하고 할로페리돌의 200배이며 도파민 D_2 수용체 길항작용은 할로페리돌과 유사하다고 보고[7]되었다.

정신분열병 치료에 대한 리스페리돈의 임상적 효용성에 대해서는 1988년에 Roose등[8]이 처음으로 개방 연구를 통해 치료 효과가 있음을 처음으로 보고한 이래 많은 개방 연구와 이중맹검연구들이 있었다.[9-19] 국내에서도 정신분열병 환자를 대상으로한 개방 연구와 비교 연구를 통해 리스페리돈의 효용성을 보고한 바 있다.[20-24] 또한 국내의 39개 의과대학병원이 참여한 다기관 연구에서도 8주간의 리스페리돈의 효과와 안전성을 평가한 바 있다.[25]

이러한 연구들을 종합해 볼 때 리스페리돈은 4 8 mg 용량 범위에서 최대의 효과가 있었으며, 양성증상뿐 아니라 음상증상에도 효과적이며, 추체외로 부작용은 전형적 항정신병 약물에 비해 훨씬 적었다는데 일치하고 있다.

그러나 대다수의 연구들이 8주이내의 단기간 동안 시행되었기 때문에 8주 이후의 장기 투여에도 효과가 지속되는가에 대한 의문이 제기된다. 현재까지 리스페리돈의 장기투여에 관한 보고는 국내외를 망라하여 소수에 불과하다.[26-30]

이에 본 연구에서는 377명을 대상으로 8주동안 시행된 다기관 개방연구[25]를 완수한 정신분열병 환자중에서 향후 1년간의 장기투여를 동의한 116명을 대상으로 하여 총 56주의 다기관 개방연구를 통해 장기투여시 리스페리돈의 임상효과와 안전성을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1996년 4월부터 1996년 9월까지 국내 39개 대학병원 정신과에 입원중인 혹은 증상이 악화되어 입원한 정신분열병 환자를 대상으로 8주간의 리스페리돈 개방연구[25]를 완수한 환자중에서 향후 1년간 리스페리돈 장기투여 연구에 동의한 19개 대학병원의 116명 환자를 대상으로한 다시설 개방 연구이다.

연구대상자의 포함기준은 ① 18 65세의 성인 남녀, ② 정신장애 진단통계편람 제4판(DSM-IV)[31]의 기준에 의해 정신분열병으로 진단된 환자, ③ 환자가 본 시험 참여에 동의한 경우이었다.

제외기준은 ① 본 시험중 임신가능성이 있는 여성으로서 적당한 방법으로 피임을 하고 있지 않는 여성, ② 임부 또는 수유부, ③ 지속형(depot) 항정신병 약물을 투여받고 있는 환자, ④ 임상적으로 기질성 또는 신경질환이 있는 환자, ⑤ 임상검사치가 임상적으로 관련성있는 비정상을 나타내는 경우, ⑥ 심전도 검사결과가 임상적으로 연관된 비정상을 나타내는 경우, ⑦ DSM-IV 기준에 의한 물질사용(substance use) 환자, ⑧ 다른 임상시험에 포함된 환자이었다.

대상 환자 혹은 보호자에게 리스페리돈 장기투여 연구에 관해 설명을 한 후, 구두로 동의한 환자를 대상으로 연구를 시행하였다.

2. 연구방법

1) 약물투여

연구대상 환자들은 리스페리돈 투여전에 다른 항정신병 약물 및 항파킨슨 약물을 복용하였던 경우, 이를 모두 투여중지한 후 위약을 1회 1정씩 1일 2회 7일간 투여하여 총 7일간의 약물 배설기간을 가진 후 리스페리돈을 투여하였다. 단, 약물배설기간중 환자의 증상이 심하게 악화되어 연구자가 판단할 때 리스페리돈의 투여가 요구된다고 생각되는 경우에는 약물배설기간중 리스페리돈 투여를 시작할 수 있었다. 또한 본 연구시작전 1주일이상 항정신병 약물 및 항파킨슨 약물을 복용하지 않은 환자의 경우에는 약물배설기간 없이 리스페리돈을 투여할 수 있었다.

약물배설기간이 끝나면 다음 계획에 따라 리스페리돈을 투여하였다. 즉, 약물 투여 제1일에는 리스페리돈 1mg씩 1일 2회, 제2일에는 2mg씩 1일 2회, 제3-7일에는 3mg씩 1일 2회 투여하였다. 제7일째 CGI(Clinical Global Impression) 결과가 호전되어 있으면 용량을 그대로 유지하고 "unchanged", "minimal worse", "much worse", "very much worse"인 경우 리스페리돈 3mg정을 오전에 1정, 오후에 2정으로 용량을 증량한다. 제14일째 CGI 결과가 "worse"인 경우 매주 3mg씩 증량하였다. 단, 1일 최고 16mg을 초과하지 않도록 하며, 제29일째부터는 가능한 용량을 변경하지 않는 것을 원칙으로 하였다.

전체 리스페리돈 투여기간은 1주간의 약물배설기간 후 총 56주간 투여하였다. 리스페리돈이외의 다른 항정신병 약물은 병용투여하지 않는 것을 원칙으로 하였다. 다만 리스페리돈 투여중 추체외로 증상이 나타날 경우, ESRS(Extrapyramidal Symptom Rating Scale)로 측정후 Parkinsonism, Dystonia and Dyskinesia (이상 questionnaire and behavioral scale)의 각 항목중(10, 11, 12 제외) 1개 이상에서 "moderate" 이상 또는 Parkinsonism 혹은 Dystonia(이상 physician's examination)의 각 항목중 1개이상에서 3점이상일 때 항콜린제(benztropine)를 투여하였다. 만일, 수면 유도제나 진정제가 필요한 경우 로라제팜을 투여하였다. 단, 본 시험중 투여된 모든 약물에 대해서는 의약품명, 적응증, 투여량, 투여경로 및 투여기간 등을 증례기록서에 빠짐없이 기재하도록 하였다.

2) 정신병리 및 부작용의 평가

임상증상 및 부작용의 리스페리돈 투약직전에 기준 평가를 하고 약물 투여 8주후, 16주후, 24주후, 32주후, 40주후, 48주후 그리고 56주후에 각각 시행되었다(표 1).

Table 1. Summary of the study design

Visit	1	2	3	4	5	6	7	8
Time	baseline	week 8	week 16	week 24	week 32	week 40	week 48	week 56
Physical examination	×							
Vital sign	×	×			×			×
Weight	×	×						×
Lab, EKG	×	×			×			×
PANSS	×	×	×	×	×	×	×	×
CGI	×	×	×	×	×	×	×	×
ESRS	×	×	×	×	×	×	×	×
Global evaluation								×

Lab ; Laboratory examination

(1) PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale) 평가

정신분열병 환자의 정신병리는 " Positive and Negative Syndrome Scale " (이하 PANSSS)로 평가하였다. PANSS척도는 Kay등[32]이 만든 엄격한 기준에 의해 시행되며, 양성척도 7개 항목, 음성척도 7개 항목, 일반정신병리척도 16개 항목으로 구성되어 있고, 각 항목은 1점에서 7점까지 평가하도록 되어있다. 총 점수(total score)는 이들 세 척도의 합으로 되어 있다.

(2) CGI (Clinical Global Impression) 평가

CGI[33]는 정신장애의 전반적인 질병의 심각도와 호전도를 평가하도록 되어있다. 심각도 평가는 " not ill "을 1, " extreme severely ill "을 7로 점수화하였으며, 호전도는 기준점과 비교한 변화를 알아보기 위해 " very much improved "를 1, " very much worse "를 7로 점수화하여 그 평균점수를 비교한다.

(3) ESRS(Extrapyramidal Symptom Rating Scale) 평가

ESRS[34]는 추체외로 부작용을 평가하도록 되어있다. 이 평가척도는 추체외로 증상의 세 부분에 대한 평가항목(① 파킨슨 증상 : Parkinsonism, ② 근긴장이상 : Dystonia ③ 운동장애 : Dyskinesia)으로 구성되어 있다. 이 평가척도는 항정신병약물로 인한 추체외로 증상과 지연성운동장애에 대한 평가에서 그 타당도와 신뢰도가 인정되어 있다.[34]

(4) 부작용의 보고

본 시험기간중 발생된 모든 부작용은 리스페리돈과의 관련성에 상관없이 부작용의 발생 및 소실 시기, 심한정도, 발생빈도, 리스페리돈과의 관련성, 관련조치 및 결과에 대하여 증례기록서에 기록하도록 하였다.

(5) 평가자간 신뢰도

연구 시작전에 본 시험에 참여하는 모든 연구자들은 평가자간 신뢰도를 높이기 위해 PANSS, CGI, ES RS에 대한 workshop에 참석하여, PANSS 평가 연습을 위한 video tape를 사용하여 연습을 하였다. 또한 동시 평가한 후 평가자간 일치도(inter-rater reliability)가 0.8이상인 상태로 안정될 때까지 연습을 하도록 하였다. 또한 ESRS는 3회의 연습과정후 신뢰성이 확립된 상태에서 ESRS 평가척도를 사용하도록 하였다.

(6) 효과 평가 기준

치료반응군의 기준은 PANSS 총점수가 리스페리돈 투여전 기준 점수에 비해 약물 투여후 20% 이상 호전된 경우를 치료 반응군으로 정의하였다.

3) 안전성 평가

환자선정기간동안 정신병에 대한 병력, 내과적 병력, 신체검사 및 신경학적 검사, 활력징후검사(맥박, 혈압), 혈액학(헤모글로빈, 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수), 혈액생화학(나트륨, 칼륨, 클로라이드, 총단백, 포도당, 총빌루루빈, 알카리포스파타제, γ-GTP, sGOT, sGPT, BUN, 크레아티닌, 요산, VDRL, CPK), 뇨검사(단백, 포도당, 잠혈), 심전도검사(standard 12-lead ECG), 흉부 X-ray 촬영에서 이상소견이 없는 환자가 본 연구에 참여하도록 하였다. 리스페리돈의 안정성을 평가하기위해 활력징후(맥박, 혈압), 혈액학, 혈액생화학, 심전도를 기준점과 리스페리돈 투여 8주후, 32주후, 및 56주후에 실시하였으며, 체중은 기준점과 투여 8주후 및

56주후에 측정되었다.

4) 투약 중지 및 탈락 기준

투약 중지 및 탈락 기준은 ① 환자가 연속 3일 이상 리스페리돈을 복용하지 않은 경우, ② 심각한 부작용을 나타내는 경우, ③ 연구자가 환자의 안전을 위해 본 시험을 중지하는 것이 옳다고 판단한 경우, ④ 환자가 본 시험 참여에 대한 동의를 철회한 경우로 정하였다. 중지 및 탈락한 경우에도 그 날짜 및 이유를 증례기록지에 기재하도록 하였으며, 모든 경우 분석을 위해 최종 평가를 하였다.

5) 자료분석

통계방법은 SPSS/PC+을 이용하여 전산처리하였다. 분석방법은 약물투여전을 기준으로 하여 약물투여 8주후, 16주후, 24주후, 32주후, 40주후, 48주후, 56주후에 PANSS, CGI, ESRS 점수 변화를 one-way repeated-measure ANOVA으로 분석하였고, 사후 검정은 Modified Bonferroni t-test로 비교하였다. 혈액학, 혈액생화학, 심전도, 체중은 Student′ t-test로 비교하였다. 범주형 자료의 분석은 chi square test으로 분석하였다. 유의수준은 p 값을 0.05 이하로 정하였다.

연 구 결 과

1. 인구학적 자료

8주간의 다시설 개방연구에 참여하여 연구를 완수한 343명의 정신분열병 환자 중에서 19개 대학병원의 116명이 리스페리돈 장기투여에 동의하였다. 이중 87명(75%)이 1년간의 장기연구를 완결하였고, 29명(25%)이 중도탈락하였다. 탈락사유는 5명이 불충분한 약물반응, 3명이 비협조, 1명이 검사 미실시, 20명이 추적조사가 이루어지지 않았다.

총 56주를 완료한 87명의 정신분열병 환자들의 평균 연령은 28.3±8.9세(16 65세 범위)였고, 남자는 53명, 여자는 34명이었다(표 2). 첫 정신병적 증상의 발병 연령은 24.6±8.9세(14 60세 범위)였고, 첫 정신과 입원 연령은 26.0±7.2세(16 64세 범위)였다. 이전 입원 횟수는 평균 2.12.6회(0 19)였다. 아형별로는 미분화형 41명(47%)으로 가장 많았고, 망상형이 38명(44%), 붕괴형 6명(7%), 긴장형 1명(1%), 잔류형 1명(1%) 순이었다. 정신과적 혹은 신경학적 질환의 가족력이 있는 경우는 87명중 18명(20.7%)이었으며, 질환별로는 정신분열병, 우울증, 정신지체, 간질순으로 많았다. 56주 동안 투여된 리스페리돈 용량은 표 3과 같다. 리스페리돈 투여전 다른 항정신병 약물을 투여받고 있었던 환자는 87명중 53명(60.9%)이었다.

Table 2. Demographic data

Characteristic	N=87
Men/Women	53/34
Mean(SD) age(years)	28.3 (8.9)
Age at onset of psychiatric symptom	24.6 (8.9)
Age at time of first admission	26.0 (7.2)
Mean number of previous hospitalization	2.1 (2.6)
Schizophrenia(%)	
Paranoid	41 (44%)
Undifferentiated	38 (47%)
Disorganized	6 (7%)
Residual	1 (1%)
Catatonic	1 (1%)
Family hx(yes/no)	18/69

mean(S.D.)

2. 치료효과

1) PANSS

PANSS 총점수의 경우 기준점, 투여 8주후, 16주후, 24주후, 32주후, 40주후, 48주후, 그리고 종료 시점인 56주후를 비교시 시점에 따른 유의한 변화를 보였다($F=148.6$; $df=7/602$; $p<0.001$)(표 4). 각 시점별 사후 검정에서 리스페리돈 투여전인 기준점에 비해 투여 8주후 유의하게 감소되었으며, 8주후, 16주후, 24주후, 32주후, 48주후까지 각각의 시점사이에 유의한 차이를 나타내었다.

리스페리돈 투여8주후 PANSS 총점수가 20%이하로 감소된 경우는 87명중 70명(80.5%)이었으나, 투여 56주후 PANSS 총점수가 20%이하로 감소된 경우는 87명중 80명(92.0%)으로 증가되었다.

PANSS 양성척도상 시점에 따른 유의한 차이를 나타내었으며, 기준점과 비교해 8주후 유의한 감소, 8주후부터는 24주후, 40주후, 56주후에 각각의 시점간에 유의한 차이를 나타내었다. PANSS 음성척도상 시점에 따른 유의한 차이를 보였으며, 기준점, 8주후, 24주후, 48주후에 각각의 시점간에 유의한 점수의 차이를 나타내었다. PANSS 일반정신병리척도상 시점에 따른 유의

Table 3. Mean daily dose during a 56-week treatment with risperidone

Mean daily dose	Day 1	Day 2	Day 3 - 7	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32	Week 40	Week 48	Week56
Risperidone (mg) mean(S.D)	2	4	6	7.7 (2.3)	6.5 (2.5)	5.5 (2.5)	6.0 (2.4)	5.5 (2.6)	5.3 (2.4)	5.0 (2.2)

Table 4. Mean(±S.D) scores on the Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS), PANSS factors, and Clinical Global Impression(CGI) scale over a 56-week treatment with risperidone

	Baseline	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32	Week 40
Total pANSS	61.8 (19.5)	36.2 (15.7)	33.9 (16.2)	31.8 (15.8)	30.7 (16.2)	29.6 (16.5)
PANSS factors						
Positive	16.7 (6.0)	8.2 (4.7)	7.7 (4.9)	6.8 (4.7)	6.7 (4.9)	6.1 (4.6)
Negative	15.8 (7.5)	9.7 (5.2)	9.3 (5.1)	9.0 (5.1)	8.6 (5.1)	8.3 (5.0)
General	30.8 (10.3)	9.1 (8.4)	17.8 (8.2)	16.7 (8.0)	15.9 (8.1)	15.6 (8.6)
CGI	4.2 (1.0)	2.5 (1.1)	2.3 (1.0)	2.2 (0.9)	2.1 (1.0)	2.1(1.0)

One-way repeated measure ANOVA
PANSS total score : F=148.6 ; df=7/602 ; p<0.001
Positive symptoms : F=151.8 ; df=7/602 ; p<0.001
Negative symptoms : F=66.9 ; df=7/602 ; p<0.001
General psychopathology : F=114..3 ; df=7/602 ; p<0.001
CGI : F=117.9 ; df=7/602 ; p<0.001
*significantly different between two points(Student t-test, p<0.05)

한 차이를 나타내었으며, 기준치, 8주후, 16주후, 24주후, 32주후에 각각의 시점간에 유의한 차이를 나타내었다.

2) CGI

CGI의 전반적인 질병의 심각도 평가에서 기준점, 투여 8주후, 16주후, 24주후, 32주후, 40주후, 48주후, 그리고 종료시점인 56주후를 비교시 시점에 따른 유의한 변화를 보였다(F=117.9 ; df=7/602 ; p<0.001). 각 시점별 사후 검정에서 기준점, 8주후, 16주후, 24주후, 48주후에 각각의 시점사이에 유의한 차이를 나타내었다(표 4).

CGI의 질병의 호전도에선 " much improved " 이상의 호전이 리스페리돈 투여 8주후 63.2%에서 투여 24주후 67.8%, 투여 40주후 70.1%, 투여 56주후 78.2%로 증가되었다(표 5).

3. 추체외로 증상

ESRS의 Questionnaire, Parkinsonism, Dystonia, Dyskinesia 평가점수에서 연구기간동안 시점에 따른 유의한 변화를 보이지 않았다(표 6).

4. 부작용

연구종결 시점인 56주후에 리스페리돈 투여동안 환자에게 발생한 부작용 혹은 이로 인해 약물을 사용한 적이 있는가에 대한 질문에 대해 " 있었다 "고 응답한 연구자는 39명(44.8%), " 없었다 "고 응답한 연구자는 48명(55.2%)였다. 리스페리돈 투여동안 추체외로 부작용을 보고한 경우는 87명중 35명(40.2%)으로, 이중 31명(35.6%)은 리스페리돈 투여 8주전에 나타났으며, 4명(4.6%)은 8주후부터 56주사이에 나타났다. 이로인해 benztropine(Cogentin)을 투여한 경우가 26명(29.8%), propranolol(Inderal) 14명(16.0%), 기타 약물이 4명(4.6%) 이었다. 연구기간동안 운동이상증(dyskinesia)이 발생된 경우는 1명(1.1%)이었다. 또한 리스페리돈 투여 56주후 호소한 일반적인 부작용으로는 변비 6명(6.9%), 불면 4명(4.6%)이었다.

Table 5. Number(percentage) of patients in each CGI-C category over a 56-week treatment with risperidone

	week 8	week 24	week 40	week 56
Very much worse	-	-	-	-
Much worse	-	-	-	-
Minimally worse	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
Unchanged	9 (10.3)	3 (3.4)	4 (4.6)	2 (2.3)
Minimally improved	21 (24.2)	23 (26.5)	21 (24.2)	16 (18.4)
Much improved	46 (52.9)	50 (57.5)	48 (55.2)	52 (59.8)
Very much improved	9 (10.3)	9 (10.3)	13 (14.9)	16 (18.4)
Total	87 (100)	87 (100)	87 (100)	87 (100)

Table 6. Mean(±S.D) scores on the Extrapyramidal Symptom Rating Scale and Clinical Global Impression over a 56-week treatment with risperidone*

	Baseline	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32	Week 40	Week 48	Week 56
Questionnaire	1.6 (2.4)	1.8 (2.5)	1.7 (2.3)	1.5 (2.0)	1.5 (1.9)	1.3 (1.9)	1.3 (1.8)	1.2 (1.8)
Parkinsonism	3.9 (5.2)	4.5 (5.3)	4.6 (5.7)	4.4 (5.3)	4.7 (5.7)	4.5 (5.5)	3.6 (4.5)	3.5 (4.7)
Dystonia	0.11 (0.64)	0.05 (0.34)	0.08 (0.48)	0.13 (0.64)	0.14 (0.82)	0.14 (0.87)	0.11 (0.78)	0.12 (0.86)
Dyskinesia	0.7 (2.5)	0.9 (2.3)	0.7 (1.9)	0.7 (1.9)	0.6 (1.6)	0.6 (1.5)	0.6 (1.5)	0.5 (1.2)

*There was no significant changes over a 56 week in all items of ESRS.

5. 안전성 분석(Safety analysis)

1) 활력징후

혈압, 맥박수의 활력징후는 기준점과 비교해 8주후, 32주후, 56주후에 유의한 변화는 없었다(표 7).

2) 이학적 검사

일반 혈액학적 검사, 생화학적 검사, 심전도 검사 등을 포함한 이학적 검사상에서 기준점과 비교해 8주후, 32주후, 56주후에 유의한 변화는 없었으나, 체중은 기준점에 비해 8주후 유의한 증가를 보였으며, 또한 56주후의 체중은 8주후보다 유의하게 증가되었다(표 8).

6. 리스페리돈 사용에 대한 전반적 평가

리스페리돈 투여 이전에 다른 항정신병 약물을 사용한 적이 있는 환자는 87명중에 71명(81.6)이었다. 이전 약물에 비해 리스페리돈 투여가 아주 좋았다(much better)고 응답한 사람은 9명(12.7%), 좋았다(better)는 37명(52.1%), 약간 좋았다(slightly better)는 18명(25.4%), 동일하였다(identical)는 7명(9.8%)였으며, 약간 나빴다(slightly worse), 나빴다(worse), 아주 나빴다(much worse)는 응답자는 없었다(표 9).

87명의 평가자에 대한 질문에선 이전 약물에 비해 리스페리돈 투여가 아주 좋았다(much better)는 12명(13.7%), 좋았다(better)는 53명(60.9%), 약간 좋았다(slightly better)는 16명(18.4%), 동일하였다(identical)은 6명(7.0%)이었으며, 약간 나빴다(slightly worse), 나빴다(worse), 아주 나빴다(much worse)는 응답자는 없었다(표 9).

Table 7. Vital sign

Time	Systolic blood pressure	Diastolic blood pressue(mmHg)	Heart rate (b.p.m)
Baseline	111 (11)	72 (9)	86 (11)
Week 8	113 (15)	72 (10)	84 (11)
Week 32	115 (15)	76 (9)	84 (11)
Week 56	118 (12)	76 (9)	84 (12)

mean(S.D)

고 찰

본 연구는 116명의 정신분열병 환자를 대상으로 하여 56주동안 리스페리돈의 항정신병적 효과와 안전성을 조사한 다기관 개방 연구이다.

본 연구를 완수한 환자는 116명중 87명으로 25%가 도중 탈락하였는데, Mertens[28]은 111명의 정신분열병 환자를 대상으로 1년간 리스페리돈 투여중에 58%의 환자가 도중 탈락하였다고 보고하였고, Lindstrom등[29]은 59명의 만성정신분열병 환자를 대상으로 1년간 리

Table 8. Laboratory analysis

	Baseline	Week 8	Week 32	Week 56
Hematological parameter				
Hemoglobin (g/dl)	13.8 (1.6)	13.6 (1.8)	14.1 (1.4)	13.9 (1.6)
RBC (106/mm^3)	4.6 (0.5)	4.5 (0.6)	4.6 (0.5)	4.5 (0.7)
WBC (/mm^3)	6706 (1543)	6197 (1761)	6115 (1398)	6277 (1814)
neutrophil (%)	58 (10)	56 (9)	55 (9)	57 (9)
lymphocyte (%)	31 (10)	33 (8)	34 (9)	33 (9)
eosinophil (%)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
basophil (%)	0.9 (0.8)	0.6 (1.0)	0.7 (0.6)	0.7 (0.9)
Platelet (103 /mm^3)	243 (76)	256 (96)	238 (69)	244 (58)
Biochemical parameter				
Sodium (mEq/l)	141 (3)	142 (3)	142 (3)	141 (4)
Potassium (mEq/l)	3.9 (0.4)	4.0 (0.3)	4.0 (0.3)	4.0 (0.3)
Chloride (mEq/l)	107 (3)	107 (3)	108 (3)	107 (4)
Total protein (g/dl)	7.0 (0.6)	7.1 (0.5)	7.1 (0.4)	7.1 (0.4)
Glucose (mg/dl)	91 (15)	90 (14)	97 (17)	97 (32)
Total bilirubin (mg/dl)	0.7 (0.3)	0.7 (0.3)	0.7 (0.3)	0.7 (0.2)
Alkaline phosphatase (U/l)	114 (56)	107 (55)	119 (58)	117 (59)
gamma-GTP (U/l)	20 (12)	19 (8)	20 (11)	22 (10)
sGOT (U/l)	21 (7)	21 (9)	23 (13)	23 (9)
sGPT (U/l)	23 (15)	21 (11)	26 (25)	23 (13)
BUN (mg/dl)	10 (3)	10 (3)	11 (3)	11 (4)
Creatinine (mg/dl)	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	1.0 (0.2)	1.0 (0.1)
Uric acid (mg/dl)	5.0 (1.4)	5.6 (1.4)	5.2 (1.5)	5.3 (1.6)
CPK (U/l)	77 (39)	87 (61)	88 (46)	74 (48)
EKG parameter (ms)				
QRS	85 (14)	84 (12)	85 (9)	86 (8)
QT	360 (39)	363 (39)	375 (32)	374 (37)
QTC	401 (20)	406 (26)	411 (20)	415 (37)
PR	147 (20)	149 (20)	149 (20)	151 (21)
Other				
Weight (Kg)	63.3 (9.8)	65.4 (9.9)*	67.3 (11.0)**	

*significantly different from baseline(Student t-test, t=4.43 ; df=86 ; p<0.05) mean(S.D)
**significantly different from week 8(Student t-test, t=2.20 ; df=86 ; p<0.05)

스페리돈 투여동안 탈락율이 45.8%, Bressa등[27]은 음성증상이 현저한 정신분열병 외래 환자 18명을 대상으로 1년간 장기투여에서 탈락율이 27.8%로 보고하였다.

본 연구에서는 PANSS를 사용하여 임상 효과를 측정한 결과 기준점에 비해 투여 8주후에 양성증상, 음성증상, 일반정신병리증상에서 모두 유의한 호전을 나타내었는데, 이러한 결과는 이미 이전의 다시설 개방연구들[12)13)19)25)]에서 입증된 바 있다.

그러나 현재의 리스페리돈 연구의 관심은 8주 이상의 장기간의 투여에서도 리스페리돈의 효과가 지속되겠는가 하는 문제에 있었으며, 이의 일환으로 시행된 본 연구에서는 8주후에도 정신병적 증상의 호전을 보였다는데 중요한 의미를 갖는다고 생각된다. 우선 PANSS 총점수에선 투여 8주 이후에도 투여 48주후까지 꾸준하게 유의한 호전을 나타내었는데, 특히 CGI의 전반적인 질병의 심각도 평가에서도 8주후부터 48주후까지 지속적으로 유의한 호전을 나타내어 이러한 PANSS의 결과와 일치하고 있다. PANSS를 좀 더 세분해 볼 때 양

Table 9. Investigator-rated and patient-rated global evaluation at week 56*

	Investigator (N=87)	Patients (N=71)
Much better	12 (13.7%)	9 (12.7%)
Better	53 (60.9%)	37 (52.1%)
Slightly better	16 (18.4%)	18 (25.4%)
Identical	6 (7.0%)	7 (9.8%)
Slightly worse	0	0
Worse	0	0
Much worse	0	0

*There was no significant difference between two groups.

성점수는 연구종결시점인 56주까지, 음성점수는 48주까지, 일반정신병리점수는 32주까지 지속적인 호전을 나타내었다. 본 연구와 동일한 연구방법으로 시행된 이전 연구들이 없었기 때문에 엄격하게 비교할 수는 없지만, Mertens[28]은 111명의 정신분열병 환자를 대상으로 1년간 리스페리돈 투여후 치료반응은 조기부터 나타나 첫 2주에 BPRS총점수의 23% 감소되었고, 4주말엔 35% 감소, 이후 7개월까지 꾸준한 호전을 보였으며, 연구종결 시점에서 62%의 환자가 BPRS 50%이하로 감소되었다고 보고한 바 있다. 또한 Bressa등[27]은 음성증상이 현저한 정신분열병 외래 환자 18명을 대상으로 1년간 장기투여에서 투여후 1개월과 비교해 BPRS 총점수는 4개월부터, PANSS 총점수는 6개월부터 유의한 차이를 보였다고 보고하였고, Lindstrom등[29]은 59명의 만성 정신분열병 환자를 대상으로 PANSS 총점수와 PANSS 요인들(양성, 음성, 불안/우울, 흥분성, 인지)에서 1년후에 모두 유의한 호전을 나타내었다고 보고한 바 있다.

이러한 결과들을 종합해 볼 때 리스페리돈은 8주이후에도 양성증상, 음성증상, 그리고 불안, 우울, 흥분성 등의 요소들을 포함하고 있는 일반정신병리에서 장기투여로 꾸준한 효과를 나타낼 수 있음을 시사하고 있다.

그러나 일부 연구에서는 리스페리돈이 치료저항성 정신분열병의 음성증상에는 효과가 없었다는 부정적 견해도 있었다. Smith등[30]은 치료 저항성 정신분열병 환자 25명 대상으로 6개월 추적조사에서 리스페리돈이 전형적 항정신병 약물에 반응하지 않는 만성 정신분열병 환자의 일부에선 양성증상엔 효과적이나 음성증상엔 효과가 없었으며, 기준치에서 높은 음성 점수를 보인 환자는 리스페리돈에 대해 나쁜 반응의 예측인자라고 보고하였다. 또한 Carpenter[35]도 리스페리돈의 음성증상에 대한 효과는 단지 이차적인 음성증상에 효과가 있는 것이며, 일차적인 음성증상에도 효과적인지는 의문이라고 주장한 바 있다.

본 연구에서 PANSS 총점수가 기준점에 비해 56주후에 20%이하로 감소된 경우는 87명중 80명으로 92%에서 치료반응자였다. Mertens[28]의 보고에서는 111명의 정신분열병 환자를 대상으로 1년간 리스페리돈 장기투여후 62%의 환자가 BPRS 50% 이하로 감소하고 37%에서 BPRS 75%로 감소되었고, Lindstrom등[29]에서는 만성 정신분열병 환자에서 1년간 리스페리돈 투여후 20% 이상 호전된 자가 54%였으며, Smith등[30]의 보고에선 1년이상 장기간 입원한 치료저항성 정신분열병 25명을 대상으로 장기투여후 BPRS 총점수가 20% 이상 감소된 경우가 36%였다고 보고하고 있다. 이에 대하여 본 연구에서는 다른 연구들에 비해 리스페리돈에 높은 반응율을 나타내고 있는데, 이러한 차이는 연구방법상 연구대상에 그 이유를 들 수 있겠다. 즉 리스페리돈의 장기 효과가 적었던 연구들은 만성정신분열병 혹은 치료저항성 정신분열병을 대상으로 하였기 때문에 본 연구의 결과와는 다소 차이가 있을 수 있음이 예상된다.

ESRS 평가 점수에선 모든 항목에서 연구기간동안 유의한 차이를 보이지 않았다. Mertens[28]은 리스페리돈을 1년간 투여중(평균 8.2mg/day) 추체외로 부작용이 나타난 환자는 22명으로 항파킨슨 약제를 투여받았으나, 리스페리돈 투여 이전에 항파킨슨 약제를 투여받은 경우는 37명으로 훨씬 적은 숫자였으며, 더욱이 연구종결 시점에서 추체외로 부작용은 없었던 것으로 조사되었다. Bressa등[27]은 음성증상이 현저한 정신분열병 외래 환자 18명을 대상으로 1년간 장기투여 후(평균 26mg/day), 추체외로 부작용은 1년 장기투여후 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. Lindstrom등[29]은 평균 9.4mg/day 용량으로 1년간 투여후 ESRS의 모든 점수에서 1년후 유의하게 감소되었다고 보고하였다. 본 연구의 결과는 추체외로 부작용이 약 6개월에 걸쳐 감소하며 이후에는 경미한 정도로 유지되거나 유의한 변화가 없게 된다고 이전의 외국의 장기연구들과 비슷하다.

그러나 본 연구에서는 추체외로 부작용이 발생한 경우가 44.8%으로 이전 연구에 비해 비교적 많은 수를 차지하고 있으나, 발생 시점을 보면 8주전에 대부분이 발

생되었으며, 8주에서 56주 사이에서는 4명에 불과하였다. 이러한 분포는 이전에 저자들이 지적하였듯이 1주일 이내에 6mg까지 증량시키는 약물투여방법이 외국의 환자와는 다르게 우리 환자에게는 추체외로 증상의 발현을 높게 만드는 것으로 추정된다.[26] 이러한 결과는 리스페리돈의 약역학이 인종간 차이를 나타낼 수 있음을 시사하며, 이에 관해서는 앞으로 연구가 필요할 것으로 보인다.

리스페리돈의 안전성 면에서는 리스페리돈 투여전과 투여 8주후, 32주후, 56주후 생명징후와 이학적 검사 및 심전도 검사에서 유의한 변화를 보이지 않았다. 이러한 결과는 이전의 장기투여 연구들[27-29]과 일치하고 있다. 다만 체중이 기준점에 비해 8주후 약 2kg의 유의한 증가를 보였으며, 56주후에는 8주후에 비해 2kg의 유의한 증가를 나타내어 1년동안 대략 4kg의 체중증가를 나타내었다. 이러한 결과는 리스페리돈을 1년 투여후 체중이 평균 2.1kg 증가되었다고 보고한 Mertens[28]의 결과보다 높은 수치이다.

추체외로 이외의 부작용으로는 종결시점에서 변비, 불면을 호소한 환자들이 많았던 것으로 조사되었다. 이러한 결과는 장기 투여후 빈번한 부작용으로 집중곤란, 진정, 나름함, 기억장애가 있었다는 Mertens[28]의 연구와 차이를 보이고 있다.

본 연구의 제한점과 향후의 연구방향으로는 첫째, 약물배설기간을 7일간으로 선정하여 실제적인 치료적 기준점을 잡는데 충분하지 않았다. 본 연구의 환자들중 약물배설기간을 가진 환자가 전체 60.9%였으며, 1주의 약물배설기간후에도 ESRS 기준점이 높았다. 윤리적 문제가 해결된다면 좀 더 충분한 기간을 갖는 것이 바람직하겠다. 둘째, 개방연구의 문제점으로 관찰자 편견 혹은 환자 편견이 생길 수 있고, 대조 연구가 아니기 때문에 연구결과를 일반화시키는데 어려움이 있다. 본 연구에서는 이러한 점을 고려하여 평가 척도의 신뢰도를 높이기 위해 노력하였으나, 향후에 리스페리돈의 장기효과를 객관적으로 평가할 수 있는 이중맹 비교연구가 필요하다. 셋째, 대상 환자의 선택에서 정신분열병 환자를 대상으로 하였으나, 좀 더 동질적인 군을 선택할 필요가 있다. 만성 정신분열병 혹은 치료저항성 정신분열병 환자에서 리스페리돈의 장기치료의 효용성이 조사되어져야 하겠다. 넷째, 리스페리돈의 음성증상에 대한 효과를 좀 더 정확하게 평가하기 위한 일차적 음성증상과 이차적 음성증상을 구분하여 평가할 수 있는 척도의 사용이 필요하다.

결론적으로 정신분열병 환자에 대한 리스페리돈의 장기투여가 양성증상과 음성증상 그리고 일반적 정신병리 증상에서 유의한 효과를 나타내었다. 또한 추체외로 부작용은 장기투여에서 유의하게 감소되었다. 안전성면에서 체중을 제외한 활력징후, 심전도, 실험실 검사에서 유의한 변화는 없었다. 이는 리스페리돈이 장기치료에서 유용한 약물임을 입증하는 결과로 사료된다.

참고문헌

1) **Woolley DW, Shaw E**(1954) : A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. Proc Natl Acad Sci USA 244 : 228-231
2) **Ceulemans D, Gelders Y, Hoppenbrouwers ML**(1985) : Effect of serotonin antagonism in schizophrenia : a pilot study with setoperone. Psychopharmacology(Berl) 85 : 329-332
3) **Reyntjens A, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML**(1986) : Thymosthenic effects of ritanserin(R 55667), a centrally acting serotonin-S2 receptor block. Drug Development Research 8 : 205-211
4) **Kane J, Honigfeld G, Singer J**(1988) : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics : a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45 : 789-796
5) **Kapur S, Remington G**(1996) : Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry 153 : 466-476
6) **Leyson JE, Janssen PMF, Megens AAHP, Schotte A**(1994) : Risperidone : a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacological profile. J Clin Psychiatry 55(suppl 5) : 5-12
7) **Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Awounters F, Schellenkens KHL, Megens AAHP, Meert TF**(1988) : Pharmacology of risperidone(R 64 766), a new antipsychotic with serotonin S_2 and dopamine D_2 antagonistic properties. J Pharmacol Exp Ther 244 : 685-693
8) **Roose K, Gelders Y, Heylen S**(1988) : Risperidone (R-64 766) in psychotic patients. Acta Psychiatr Belg 88 : 233-241
9) **Castelao JF, Ferreira L, Gelders YG, Heylen LE**(1989) : The efficacy of the D-2 and 5HT-2 antago-

nist risperidone(R 64766) in the treatment of chronic psychosis. Schizophr Res 2 : 411-415
10) **Meco G, Bedini L, Bonifati V, Sonsini U**(1989) : Risperidone in the treatment of chronic schizophrenia with tardive dyskinesia. Curr Ther Res 46(5) : 876-883
11) **Bersani G, Bressa GM, Meco G, Marini S, Pozzi F**(1990) : Combined serotonin 5-HT_2 and dopamine-D_2 antagonism in schizophrenia : clinical, extrapyramidal and neuroendocrine response in a preliminary study with risperidone(R64766). Hum Psychopharmacol 5 : 225-231
12) **Gelders YG, Heylen SLE, Vanden BG, Reyntjens AJM, Janssen PAJ**(1990) : Pilot clinical investigation of risperidone in the treatment of psychotic patients. Pharmacopsychiatry 23 : 206-211
13) **Ishigooka J**(1991) : Clinical experience with risperidone in Japan-multicenter early phase II trial. In : Risperidone : major progress in antipsycotic treatment. Ed by Kane JM, Oxford, Oxford Clinical Communications, pp40-43
14) **Moller HJ, Pelzer E, Kissling W, Riehl T, Wernicke T**(1991) : Efficacy and tolerability of a new antipsychotic compound(risperidone) : results of a pilot study. Pharmacopsychiatry 24(6) : 185-189
15) **Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S**(1992) : Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients : a multicenter double-blind comparative study. Acta Psychiatr Scand 85 : 295-305
16) **Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, Macewan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W**(1993) : A canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 13 : 25-40
17) **Marder SR, Meibach RC**(1994) : Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 151(6) : 825-835
18) **Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, Casacchia M**(1997) : Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia : an open study. 95 : 40-43
19) **Jeste DV, Klausner M, Brecher M, Clyde C, Jones R, ARCS study group**(1997) : A clinical evaluation of risperidone in the treatment of schizophrenia : A 10-week, open-label, multicenter trial. Psychopharmacol 131 : 239-247
20) **박순원, 정해익, 강병조**(1993) : 만성정신분열증 환자의 Risperidone 치료 효과. 신경정신의학 32(5) : 744-757
21) **백운수, 강병조, 김승팔**(1994) : Risperidone의 임상적 안정성. 33(2) : 453-461
22) **강대엽, 이충순, 최진숙, 김형섭, 한광수, 황태연, 김융희, 이정식**(1996) : 만성정신분열증 환자에 대한 리스페리돌 효과 및 안정성 비교 시험. 용인정신의학보 3(1) : 61-77
23) **민성길, 이충순, 김철응, 강대엽**(1994) : 만성정신분열증 환자치료에 있어 Risperidone과 Haloperidol의 이중맹 비교. 대한정신약물학회지 5 : 156-167
24) **박민철, 피상순, 이상렬**(1995) : 만성 정신분열증 환자에서 Risperidone 치료효과와 안정성. 대한정신약물학회지 6 : 89-99
25) **이민수, 김용구, 김영훈, 연병길, 오병훈, 윤도준, 윤진상, 이철외 34인**(1998) : 정신분열병에 대한 리스페리돈의 효과와 안정성. 신경정신의학 37 : 60-74
26) **이홍식, 김찬형, 전덕인, 전지용, 송동호**(1997) : 치료저항 정신분열증 환자에서 Risperidone 장기 효과. 대한정신약물학회지 8 : 208-217
27) **Bressa GM, Bersani G, Meco G, Boucique E, Pozzi F**(1991) : One year follow-up study with risperidone in chronic schizophrenia. New Trends Exp Clin Psychiatr 7 : 169-177
28) **Mertens C**(1991) : Long-term treatment of chronic schizophrenic patients with risperidone. In : Risperidone : major progress in antipsychotic treatment. Ed by Kane JM, Oxford : Oxford Clinical Communication, pp44-48
29) **Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G**(1995) : Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. Clin Ther 17(3) : 402-412
30) **Smith RC, Chua JW, Lipetsker B, Bhattacharyya A**(1996) : Efficacy of risperidone in reducing positive and negative symptoms in medication-refractory schizophrenia : an open prospective study. J Clin Psychiatry 57 : 10 : 460-466
31) **American Psychiatric Association**(1994) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Association
32) **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA**(1987) : The positive and negative syndrome(PANSS) for schizophrenia. Biol Psychiatry 20 : 219-222
33) **Guy W**(1976) : Assessment Manual for Psychoph-

armacology. Rockville MD, US Department of Health Education and Welfare, pp 218-222
34) **Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones BD**(1980) : Extrapyramidal Symptom Rating Scale. Can J Neurol Sci 7 : 233
35) **Carpenter WT**(1995) : Serotonin-dopamine antagonists and treatment of negative symptoms. J Clin Psychopharmacol 15(suppl 1) : 30s-35s

ABSTRACT *J Korean Neuropsychiatr Assoc Vol 38, No 1, January, 1999*

Efficacy and Safety Profile of Risperidone in Schizophrenia : Long-term Follow-up Study

Min Soo Lee, M.D., Yong Ku Kim, M.D., Byung Jo Kang, M.D., Kwang Soo Kim, M.D., Young Hoon Kim, M.D., Hee Cheol Kim, M.D., Chul Na, M.D., Seung Ho Rho, M.D., In Ho Paik, M.D., Byeong Kil Yeon, M.D., Byoung Hoon Oh, M.D., Doh Joon Yoon, M.D., Jin Sang Yoon, M.D., Jong Bum Lee, M.D., Chul Lee, M.D., Tae Youn Jun, M.D., In Kwa Jung, M.D., In Won Chung, M.D., Ik Seung Chee, M.D., Jeong Ho Chae, M.D., Sang Ick Han, M.D., Kwang Yoon Suh, M.D.,

Korean Neuropsychiatric Association

Objectives : The purpose of this study was to evaluate the long-term efficacy and safety of risperidone in the treatment of Korean schizophrenic patients.

Method : This multicenter open label study included 116 schizophrenic patients drawn from 19 university hospitals. After a wash-out period of 1 week, the patients were treated with risperidone for 56 weeks and evaluated at 8 points : at baseline, and the 8th, 16th, 24th, 32nd, 40th, 48th, 56th weeks of treatment. The dose was started at 2mg of risperidone on day 1, and increased to 4mg on day 2, and 6mg on day 3 ~7 and adjusted to a maximum of 16mg/day according to the individual's clinical response. The psychiatric and neurological status of the patients was assessed by PANSS, CGI, and ESRS scales.

Results : Eighty-seven(75%) of 116 patients completed the 56-week trial of risperidone. Clinical improvement(as defined by a 20% of reduction in total PANSS score at end point) was shown by 92.0% of the patients. The mean dose of risperidone was 5.0mg/day in the 56 week follow-up. PANSS total scores showed significant improvements between consecutive two points at baseline, 8th, 16th, 24th, 32nd, and 48th week of treatment. CGI scores showed significant reductions between consecutive two points at baseline, 8th, 16th, 24th, and 48th week of treatment. Three PANSS factors(positive, negative, general) showed a significant improvement from the 8th week of treatment, and, after then, remained improved in the rest of the study period. ESRS showed no significant change during the 56 week trial. Laboratory parameters showed no significant changes during the course of treatment.

Conclusions : This multicenter long-term open study suggests that risperidone is a antipsychotic drug with long term efficacy and safety in the treatment of schizophrenic patients.

KEY WORDS : Schizophrenia · Risperidone · Long-term efficacy · Safety.