

정신분열병 환자에서 12주간 지프라시돈과 리스페리돈 투여에 의한 체중 증가 및 대사성 부작용 비교

안용민^{1,2} · 이규영¹ · 김광수³ · 김도관⁴ · 김영훈⁵ · 김창윤⁶
김철웅⁷ · 민성호⁸ · 박민철⁹ · 신영민¹⁰ · 조현상¹¹ · 김용식^{1,2}

서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 서울대학교 의과대학 인간행동의학 연구소,²
가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,³ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실,⁴
인제대학교 의과대학 신경정신과학교실,⁵ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,⁶
인하대학교 의과대학 정신과학교실,⁷ 연세대학교 원주의과대학 정신과학교실,⁸
원광대학교 의과대학 신경정신과학교실,⁹ 서울특별시립 북부노인병원,¹⁰ 연세대학교 의과대학 정신과학교실¹¹

ABSTRACT

Body Weight Gain and Metabolic Changes in Patients with Schizophrenia during 12-Week Randomized Treatment of Ziprasidone and Risperidone

Yong Min Ahn, MD,^{1,2} Kyu Young Lee, MD,¹ Kwang-Soo Kim, MD,³ Doh-Kwan Kim, MD,⁴
Young-Hoon Kim, MD,⁵ Chang-Yoon Kim, MD,⁶ Chul-Eung Kim, MD,⁷ Seongho Min, MD,⁸
Min-Chul Park, MD,⁹ Young-Min Shin, MD,¹⁰ Hyun-Sang Cho, MD¹¹ and Yong-Sik Kim, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

²Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

³Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea, Medical College, Seoul,

⁴Department of Psychiatry, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

⁵Department of Neuropsychiatry, Inje University School of Medicine, Busan,

⁶Department of Psychiatry, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine, Seoul,

⁷Department of Psychiatry, Inha University College of Medicine, Incheon,

⁸Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju,

⁹Department of Neuropsychiatry, Wonkwang University School of Medicine, Iksan,

¹⁰Department of Psychiatry, Seoul Bukbu Geriatric Hospital, Seoul,

¹¹Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : Body weight gain and metabolic syndrome are frequent adverse side effects of atypical antipsychotics. However, ziprasidone has been reported to have less effect on body weight and other metabolic parameters of patients, such as blood glucose and cholesterol. In this study, changes in the body weight and metabolic parameters were compared between the treatment groups of ziprasidone and risperidone in the patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. **Methods :** Patients shown acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder

접수일자 : 2006년 2월 3일/ 심사완료 : 2007년 3월 20일

이 연구는 한국화이자제약회사(주)의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

교신저자 : 김용식, 110-744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 2072-2204 · 전송 : (02) 744-7241 E-mail : kys@snu.ac.kr

diagnosed by DSM-IV diagnostic criteria were randomly assigned to ziprasidone 40–80 mg b.i.d. (N=56) or risperidone 1–4 mg b.i.d. (N=56) for 12 weeks. Body weight was measured before treatment and at 1st, 2nd, 4th, 6th, 12th week after treatment. The serum levels of glucose and cholesterol were checked before treatment and 12th week after treatment, and serum levels of prolactin before treatment and at 4th and 12th week after treatment. **Results** : Less gain of body weight was shown in the patients treated with ziprasidone compared to those treated with risperidone. Mean body weight gain for 12 weeks were 0.8 kg and 3.5 kg in the ziprasidone and risperidone group, respectively. There was significant difference in weight gain between these two groups from 4th week. Serum prolactin elevation was higher in the risperidone group than in the ziprasidone group. However, there were no significant differences in the effects on the level of blood glucose and cholesterol between two treatment groups. **Conclusion** : This study shows that ziprasidone had less effect on body weight and prolactin compared to risperidone in the patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Korea. Although further studies are necessary to investigate the long-term effects, the less effect of ziprasidone on body weight and serum prolactin in schizophrenia and schizoaffective patients in Korea may help to enhance treatment compliance and lessen the cardiovascular risks. (Korean J Psychopharmacol 2007;18(2):92–102)

KEY WORDS : Ziprasidone · Risperidone · Weight gain · Metabolic effects · Schizophrenia.

서론

체중 증가와 대사성 부작용은 정형 항정신병약물을 사용할 당시에도 흔한 부작용이었으나, 최근 비정형 항정신병약물의 사용이 증가함에 따라 더욱 주목 받고 있다. 이는 과거에 가장 문제가 되었던 운동성 부작용들이 비정형 항정신병약물의 등장 이후 상당 부분 해결됨에 따라 체중 증가와 대사성 부작용이 상대적으로 부각되고 있기 때문이기도 하지만¹⁾ 실제로 비정형 항정신병약물 중 일부는 정형 항정신병약물에 비하여 체중 증가 및 대사성 부작용을 더 흔하게 그리고 더 심하게 유발하기 때문이기도 하다.²⁾ 또한 체중 증가와 대사성 부작용이 삶의 질, 약물 순응도, 자아상, 지역사회에 대한 적응 수준에 부정적인 영향을 미치고, 다양한 의학적 합병증을 야기할 수 있다는 인식이 높아지고 있다.^{3,4)} 아직까지 클로자핀을 제외한 비정형 항정신병약물들의 적응증이 구분되어 있지 않으며 약물 처방에 있어서 효과의 측면보다는 부작용에 따라 항정신병약물을 선택하는 경향이 있기 때문에, 체중 증가와 대사성 부작용 등 장기 사용시 문제가 되는 부작용들은 항정신병약물 선택에 중요한 영향을 미친다.⁵⁾

항정신병약물에 의한 체중 증가는 여러 정형 항정신병약물들과 비정형 항정신병약물들에 의해 공통적으로 유발되는 부작용이지만, 약물에 따라 체중이 증가하는 정도는 차이가 있는 것으로 알려져 있다.^{2,6-9)} 한 메타분석 연구

에서는 10주간 항정신병약물들을 투여하였을 때 클로자핀(clozapine)은 평균 4.45 kg, 올란자핀(olanzapine)은 4.15 kg, 리스페리돈(risperidone)은 2.10 kg, 서틴돌(sertindole)은 2.92 kg, 지프라시돈(ziprasidone)은 0.04 kg의 체중 증가를 유발한다는 결과를 보고하였다.²⁾ 또한 Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness(CATIE) 연구 결과, 7% 이상의 체중 증가를 보인 환자 비율은 올란자핀은 30%, 퀴티아핀(quetiapine)은 16%, 리스페리돈은 14%, 페페나진(perphenazine)은 12%, 지프라시돈은 7%로 보고되었다.¹⁰⁾

체중 증가와 연관이 있는 대사성 부작용에는 제2형 당뇨병과 고지혈증이 있다. 클로자핀과 올란자핀에서 이들 부작용에 관한 보고가 많으나 증례 보고와 단면적 연구가 대부분이고 무작위배정 대조군 연구는 드물다.¹¹⁾ 리스페리돈의 경우 이들 부작용의 관련성은 아직 명확하지 않은 것으로 알려져 있다.^{12,13)} 그 밖의 비정형 항정신병약물에 대해서는 보고가 많지 않다.

고프로락틴혈증(hyperprolactinemia)은 유즙분비, 월경 곤란, 성기능 장애를 유발하며, 골다공증, 유방암과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{14,15)} 비정형 항정신병약물 중에서는 리스페리돈과 아미설프라이드(amisulpride)에 의하여 고프로락틴혈증이 자주 유발되는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 그 밖의 항정신병약물들의 경우는 프로락틴(prolactin)이 일시적으로 상승했다가 수 개월 이내에 다시 정상화된다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 항정신병약물에 의한 프로락

된 상승과 관련이 있는 것으로 알려진 위험 인자들로는 여성, 출산 후 시기 및 폐경 이전 시기, 소아·청소년 등이 있다.¹⁵⁾

이러한 대사관련 부작용을 상당히 개선 시킨 새로운 약물이 필요한 상황에서 지프라스idon이 국내에 도입되어 사용되기 시작하였다. 외국 자료에 의하면 지프라스idon은 다른 비정형 항정신병약물에 비하여 프로락틴 상승이 미약하며, 체중 증가를 거의 유발하지 않는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 한 메타분석 연구에서 분석에 포함된 다섯 가지 항정신병약물 중 지프라스idon에 의한 체중 증가가 가장 적었다.^{21,22)} 다른 항정신병약물에서 지프라스idon으로 교체하였을 때 체중, 지질 대사, 당 대사 등의 건강 지표가 호전되었다는 보고도 있었으며,^{21,22)} 지프라스idon과 리스페리돈을 비교한 최근의 8주 무작위 대조군 연구에서는 지프라스idon이 리스페리돈에 비하여 체중 증가와 프로락틴 상승을 유의하게 적게 유발하는 것으로 보고되었다.²³⁾

체중 증가나 대사성 부작용이 인종이나 민족 간에 상당한 차이가 있을 가능성을 감안하면 정확한 국내 자료가 있어야 하겠지만, 현재까지 지프라스idon의 체중 증가나 대사성 부작용에 대한 국내 자료는 부족하다. 본 연구는 급성기 정신분열병 및 분열정동장애 국내 환자를 대상으로 지프라스idon을 12주간 투여하였을 때 체중, 혈당, 지질 대사, 혈중 프로락틴의 변화를 리스페리돈 투여군과 직접 비교하였다. 리스페리돈은 정신병적 장애 환자에 가장 선호되는 대표적인 비정형 항정신병약물로, 국내에서 사용량이 가장 많고, 기존에 체중 증가와 대사성 부작용에 관한 국내 자료가 충분히 축적되어 있기 때문에 새로운 약물인 지프라스idon을 이 약물과의 비교하는 것은 상당한 의미가 있을 것으로 여겨진다. 특히 현재까지 지프라스idon과 리스페리돈의 무작위 배정을 통한 연구에서 이 두 약물의 부작용을 일대일로 비교한 연구는 외국에서도 한 건밖에 이루어지지 않았으며,²³⁾ 지프라스idon의 안전성에 대한 외국 연구들이 단기간 연구의 경우 대부분 8주 이내가 많았고, 12주간 지프라스idon 치료와 관련된 안전성에 대한 보고가 있었지만 개방표지 관찰시험(open-label observational study)이었다.²⁴⁾ 한편으로 장기 연구는 6개월 이상의 장기 결과 뿐이어서 중간 시기의 결과는 추정치에 의존할 수밖에 없다. 이와 같은 배경에서 본 연구는 국내 환자를 대상으로 12주 동안 지프라스idon 또는 리스페리돈의 무작

위 배정을 통해 치료 받은 환자 군에 있어서 체중 및 대사성 부작용의 차이를 일대일로 비교하였다.

연구 방법

1. 연구대상

대상자는 18세 이상 65세 이하 연령의 남성 또는 여성으로 DSM-IV에 의거하여 정신분열병 또는 분열정동장애의 진단기준에 따라 진단된 환자로 제한하였다. 본 연구에는 광주세브란스 정신병원, 삼성서울병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 서울의료원, 성모병원, 원광대학교병원, 원주기독병원, 인제대부속병원, 인하대부속병원 등의 총 10개 기관이 참여하였다.

무작위배정 전 12시간 이내에 항정신병약물을 복용한 환자, 과거에 리스페리돈을 투여 받았던 환자의 경우 치료 반응이 없거나 리스페리돈을 견디지 못하여 리스페리돈 투여를 중지한 환자, 임상 시험 등록 전 4주 이내에 리스페리돈을 지속적으로 투여 받았던 환자, 기존의 항정신병약물에 치료저항성을 보이는 환자, 무작위 배정 시 클로자핀을 복용하고 있는 환자, 이전 3개월 내에 약물남용으로 진단 받은 환자, 자신이나 남에게 상해를 입힐 즉각적인 위험이 있는 환자, 기질적 정신질환이 있는 환자는 제외되었다. 임신부 혹은 수유부, 임상적으로 의미 있는 실험실검사 이상치가 있는 환자, 급성 또는 만성 간염환자도 제외되었다. 연구기간 동안의 환자의 입원 및 퇴원은 연구자의 임상적 결정에 따라 자유롭게 허용되었다. 이 연구는 헬싱키 선언(2000년 10월 개정)²⁵⁾에 입각하여 실시되었으며, 각 기관별 윤리심의위원회의 심사 및 대상자로부터 연구 참여에 관한 서면 동의를 얻었다.

2. 약물 치료

환자에 따른 치료자의 약물 선택 왜곡을 피하기 위하여 피검자들을 지프라스idon군 또는 리스페리돈군으로 무작위 배정하여 치료를 시작하였다. 무작위 배정 후, 해당 평가자의 맹검상태를 유지하는 단일맹검(single-blind)으로 연구가 시행되었다. 환자와 각 기관의 연구자에게는 치료군 배정에 있어서 맹검이 유지되지 않았지만, 해당 기관의 평가자들은 연구자와는 독립적으로 맹검이 유지된 상태에서 환자에 대한 평가를 시행하였다. 지프라스idon과 리

스페리돈은 제약회사에서 추천하는 용량으로 적정하였다. 즉, 지프라시돈군에 배정된 환자들은 1~2일째에 지프라시돈 40 mg 1일 2회 투여하고 3일에 80 mg 1일 2회로 증량하여 투약하였다. 3~7일까지 80 mg을 1일 2회 투약하였으며 이후에는 환자의 임상상태를 고려하여 3가지 용량(40 mg 1일 2회, 60 mg 1일 2회, 80 mg 1일 2회) 중에 선택하여 조절하였다. 단, 80 mg 1일 2회 투여에 반응이 좋지 않은 환자들은 4일째부터 용량을 조절할 수 있게 하였다. 리스페리돈에 배정된 환자들은 1일째 리스페리돈 1 mg 1일 2회 투여하고, 2일째 2 mg 1일 2회로 증량하였으며 3일에 3 mg 1일 2회로 증량하여 투약하였다. 3~7일까지 3 mg 1일 2회 투약하였으며 이후에는 환자의 임상상태를 고려하여 4가지 용량(1 mg 1일 2회, 2 mg 1일 2회, 3 mg 1일 2회, 4 mg 1일 2회) 중에 선택하여 조절하였다. 단, 3 mg 1일 2회 투여에 반응이 좋지 않은 환자들은 4일째부터 용량을 조절할 수 있게 하였다. 벤조디아제핀(benzodiazepine)과 항콜린제(anticholinergics)는 필요에 따라 병용이 허용되었으나 항정신병 약물, 항우울제, 기분안정제는 병용이 금지되었다.

3. 평가 및 분석

치료 시작 전의 체중(기저체중) 그리고 치료 시작 후 1주, 2주, 4주, 6주, 12주에 각각 체중을 측정하였다. 대사성 효과를 평가하기 위하여 치료 시작 전에 그리고 치료 시작 후 12주(또는 중도탈락)에 혈당, 혈중 콜레스테롤, 혈중 프로락틴을 포함한 실험실적 검사를 시행하였다. 4주에는 추가적으로 혈중 프로락틴 검사를 시행하였다. 혈액 채취는 아침에 시행되었으며, 10시간 이상 공복을 유지한 상태에서 이루어졌다.

모든 분석은 관측된 자료만을 이용하였다. 체중의 경우, 기저치와 각 주별의 변화량 차이를 95% 신뢰구간을 산출하여 두 약물의 체중에 대한 효과를 비교하였다. 그리고 체중증가가 시험 약물에 의한 것인지 또는 체중에 영향을 미치는 다른 변인에 의한 것인지를 확인하기 위해서 여러 변인을 고려한 일반선형 분석을 추가 실시하였다. 또한 임상적으로 의미 있는 정도의 심각한 체중 증가를 보인 환자들의 유무의 차이도 있는지 비교하였다. 체중증가 평가의 기준은 Addington 등²³⁾의 논문에 의거하여, 2주에 3%이상의 체중증가, 12주에 7%이상의 체중증가를 '임

상적으로 유의미한 체중증가'라고 정의한 후, 카이제곱 검정(chi-square test)을 시행하였다.

체중 분석과 비슷한 방법으로 기저치와 4주 그리고 12주에서의 혈중 프로락틴 변화 정도로 두 약물의 프로락틴에 대한 효과를 비교하였다. 한편 '임상적으로 유의미한 프로락틴 증가'를 기저 프로락틴 수치가 정상 범위일 경우는 정상범위 상한치의 2배 이상 증가했을 때로 정의하고, 기저 프로락틴 수치가 정상 범위 이상으로 증가된 경우는 기저치의 2배 이상 증가했을 때로 정의하여, '임상적으로 유의미한 프로락틴 증가'가 있었던 환자들의 비율이 두 군간에 차이가 있는지를 카이제곱 검정(chi-square test)으로도 비교하였다. 두 약물군에서 각각의 변인들에 따른 프로락틴 증가량의 차이를 비교하였다. 혈당과 콜레스테롤(cholesterol)은 두 약물군 간에 기저치와 12주 사이의 변화량의 차이를 반복측정 분산분석(Repeated measures ANOVA)으로 비교하였다.

결 과

1. 대상자의 인구학적 특성 및 실험실 검사 결과

지프라시돈 투여군 56명, 리스페리돈 투여군 56명, 총 112명의 피험자가 본 연구에 참여하였다. 이들의 평균 연령, 성비, 정신분열병 발생 연령은 표 1과 같으며 두 약물간 유의한 차이가 없었다. 연구 시작 전 2개월 동안 항정신병약물을 복용한 적이 없는 환자를 '약물 비투여(antipsychotic-free)'로 정의하였을 때, 과거 항정신병 약물 복용 여부는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 과거 항정신병약물의 클로르프로마진 등가용량 및 사용 기간에 있어서도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

연구 시작 시점에 해당하는 기저 시점에서의 체중, 프로락틴, 혈당의 수치에는 두 군간 의미 있는 차이가 없었다. 다만 혈중 콜레스테롤의 경우, 지프라시돈군이 리스페리돈군에 비하여 유의한 수준으로 높았다(표 1).

12주간의 연구 기간 동안에 지프라시돈군은 26명, 리스페리돈군은 15명이 중도 탈락되어 지프라시돈군의 중도 탈락율이 리스페리돈군에 비해 유의하게 높았다($p=0.031$). 이 중 이상반응으로의 탈락은 각각 5명과 4명으로, 두 약물간에 차이가 없었다. 그 외의 탈락에는 지프라시돈군의 경우, 동의 철회 14명, 불충분한 치료반응

Table 1. Comparison of baseline characteristics between ziprasidone group and risperidone group

	Ziprasidone	Risperidone	p-value
	(N=56) Mean (±SD)	(N=56) Mean (±SD)	
Age	36.9 (± 9.9)	34.2 (± 8.8)	0.197*
Gender (male : female)	27 : 29	35 : 21	0.128†
Age at onset of schizophrenia	25.0 (± 5.0)	30.4 (± 9.4)	0.785*
Previous antipsychotics use (AP-free : AP user)	26 : 30	21 : 35	0.338†
CPZ equivalent dose of prior antipsychotics (mg/day) †	215.5 (±120.2)	333.2 (±422.2)	0.128*
Duration of exposure to prior antipsychotics (days)	85.3 (±189.6)	154.9 (±619.8)	0.563*
Basal weight (kg)	61.1 (± 10.8)	63.1 (± 12.3)	0.430*
Basal level of prolactin (ng/ml)	22.0 (± 28.5)	23.8 (± 33.7)	0.762*
Basal level of cholesterol (mg/dL)	185.3 (± 35.3)	170.7 (± 32.8)	0.025*
Basal level of glucose (mg/dL)	111.6 (± 46.3)	108.9 (± 33.5)	0.723*

* : independent t-test, † : Pearson's chi-square test, ‡ : Doses equivalent to 100 mg/day of chlorpromazine (CPZ) are 2 mg/day for risperidone and 60 mg/day for ziprasidone

5명, 선정기준 위반 1명, 추적관찰 실패 1명이 있었으며, 리스페리돈군의 경우에는 동의철회 4명, 불충분한 치료 반응 4명, 추적관찰 실패 2명, 임상시험계획서 위반 1명이 있었다. 탈락군만을 대상으로 하여, 상기 언급한 각종 변인들 중에서 차이가 있는지 알아보았지만, 두 약물간에 유의미한 차이를 보인 항목은 없었다. 임상 시험 기간 동안 사용하였던 약물의 용량은 일 평균 클로르프로마진 등가용량으로 환산하여 비교하였다. 지프라시돈군의 일 평균 용량은 132.3(±26.2) mg, 리스페리돈 일 평균 용량은 4.9(±1.6) mg이었으며, 클로르프로마진 등가용량으로 환산한 평균 용량은 각각 220.5(±43.6) mg, 243.3(±78.6) mg으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.060).

2. 체중의 비교

지프라시돈군의 기저 체중은 61.1 kg(95% confidence interval(이하 CI), 58.2~64.1 kg)이고 리스페리돈군의 기저 체중은 63.1 kg(95% CI, 59.9~66.5 kg)으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 1). 각 주별 체중 변화량을 비교하였을 때 첫 1주부터 지프라시돈군에 비하여 리스페리돈군에서 체중 증가가 더욱 크게 있었지만, 두 약물간에 통계적으로 유의한 차이를 보인 것은 4주부터이며 이와 같은 유의한 차이는 12주까지 지속되었다(그림 1). 12주의 평균 체중 변화량은 지프라시돈군 0.81 kg(95% CI, -0.09~1.71 kg) 증가, 리스페리돈군 3.48

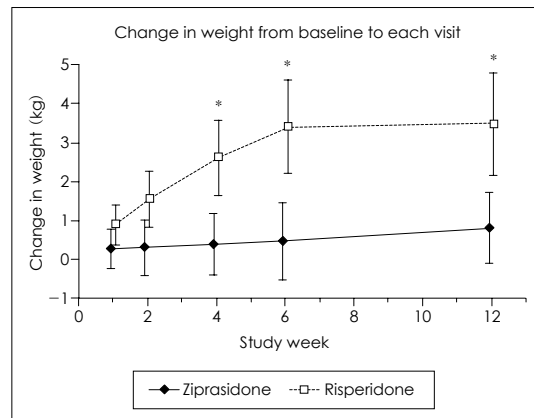


Figure 1. Comparison of change in weight from baseline to each visit. Range bars indicate 95% confidence intervals. The asterisks (*) denote significant differences between ziprasidone and risperidone group.

kg(95% CI, 2.18~4.77 kg) 증가로 두 군간에 유의한 차이가 있었다.

지프라시돈에 의한 체중 증가가 리스페리돈에 의한 것보다 적다는 것을 확인하기 위해서 본 연구에서는 일반 선형모형을 이용하여 체중 증가와 관련이 있을 것으로 추정되는 여러 인구학적 및 임상 변인들이 체중에 미치는 영향을 살펴보았다(표 2). 그 결과, 약물 투여 초기(2주)에는 체중 증가에 영향을 미치는 요인으로 시험 약물의 종류, 기저 체중, 과거 항정신병약물 투여 여부 및 그 용량이었으며, 치료 종료 시점인 12주에는 시험 약물의 중

류와 기저 체중만이 체중 증가를 결정하는 요인으로 나타났다.

‘임상적으로 유의미한 체중 증가’를 보인 환자 비율에서도 리스페리돈군이 보다 높았다. 2주에 3% 이상 체중이 증가한 환자들의 비율은 지프라시돈군 21.3%, 리스페리돈군 48.0%로 유의한 차이가 있었다. 12주에 7% 이상 체중이 증가한 환자들의 비율 역시 지프라시돈군 20.0%, 리스페리돈군 56.4%로 유의한 차이가 있었다(표 3).

3. 혈중 프로락틴 수준의 비교

기저 혈중 프로락틴 수준은 지프라시돈군 22.0 ng/mL (95% CI, 14.3~29.7 ng/mL), 리스페리돈군 23.8 ng/

mL(95% CI, 14.4~33.2 ng/mL)로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 4주와 12주에 각각 프로락틴의 평균 변화량을 비교했을 때 4주와 12주 모두 리스페리돈군의 프로락틴 변화량이 지프라시돈군보다 유의하게 큰 결과를 보였다(그림 2). 12주의 평균 프로락틴 변화량은 지프라시돈군 16.2 ng/mL(95% CI, 6.2~26.3 ng/mL), 리스페리돈군 51.9 ng/mL(95% CI, 38.3~65.5 ng/mL)이었다.

4주에 임상적으로 유의미한 프로락틴 증가가 있었던 환자들의 비율은 지프라시돈군 30%, 리스페리돈군 73.7%로 유의한 차이가 있었다(표 4). 12주에 임상적으로 유의미한 프로락틴 증가가 있었던 환자들의 비율은 지프라시돈군 23.1%, 리스페리돈군 74.2%로 역시 유의한 차이가 있었다(표 4).

Table 2. Clinical and demographic variables affecting weight increases from general linear model

	p-value
Model parameters at 2 weeks	
Study drug	0.008
Antipsychotic naïve status	0.025
Baseline weight	0.012
Age	0.261
Gender	0.152
Duration of follow up	0.723
CPZ Equiv. dose of prior antipsychotics	0.033
CPZ Equiv. dose of study drug	0.251
Model parameters at 12 weeks	
Study drug	<0.001
Antipsychotic naïve status	0.089
Baseline weight	<0.001
Age	0.211
Gender	0.579
Duration of follow up	0.523
CPZ Equiv. dose of prior antipsychotics	0.955
CPZ Equiv. dose of study drug	0.227

CPZ: chlorpromazine, Equiv.: equivalent

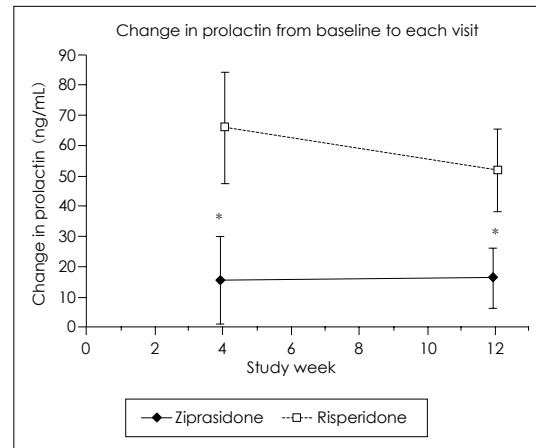


Figure 2. Comparison of change in prolactin from baseline to each visit. Range bars indicate 95% confidence intervals. The asterisks (*) denote significant differences between ziprasidone and risperidone group.

Table 3. Comparison of No. of subjects with clinically important weight gain

	Ziprasidone (n,%)	Risperidone (n,%)	p-value
Weight increased by more than 3% from baseline to week 2			0.006
Yes	10 (21.3%)	24 (48.0%)	
No	37 (78.7%)	26 (52.0%)	
Weight increased by more than 7% from baseline to week 12			0.002
Yes	6 (20.0%)	22 (56.4%)	
No	24 (80.0%)	17 (43.6%)	

Statistical analysis : Pearson's chi-square test

지프라스돈과 리스페리돈의 대사성 부작용 비교 연구

지프라스돈군과 리스페리돈군 각각에서 성별과 과거 항정신병약물 사용 여부에 따른 12주의 프로락틴 변화량의 차이를 비교하였다(표 5). 지프라스돈군에서는 성별에 따른 프로락틴 변화량의 유의한 차이가 없었던 반면, 리스페리돈군에서는 여자가 남자보다 프로락틴 변화량이 유의하게 더 컸다. 지프라스돈군에서는 과거 항정신병약물 사용력 여부에 따라 프로락틴 변화량에 유의한 차이가 있어서 과거 항정신병약물 투여군은 12주에 프로락틴 수치가 유의한 정도는 아니지만 다소 감소하고, 과거 항정신병약물 비투여군은 프로락틴이 증가하는 양상을 보였다. 반면, 리스페리돈군에서는 이러한 차이가 없어서 과거 항정신병약물 투여에 상관없이 프로락틴이 상승하는 양상을 보였다. 환자의 연령 및 연구 약물의 용량은 프로락틴 변화량과 유의한 상관관계를 보이지 않았다(연령 : Pearson correlation=-0.072, p=0.557, 시험약물용량 :

Pearson correlation=-0.008, p=0.949).

4. 그 외 대사성 지표에 미친 효과의 비교

두 약물군 간에 대사성 효과를 반영하는 대표적인 지표인 혈당과 콜레스테롤 수준의 변화량을 비교하였다. 기저 상태에서 두 군간의 혈당은 유의한 차이를 보이지 않았으나(지프라스돈군 111.6±46.3 mg/dL, 리스페리돈군 108.9±33.5 mg/dL, t=0.356, df=92, p=0.723), 콜레스테롤 수준은 지프라스돈군(185.6±35.1 mg/dL)이 리스페리돈군(167.7±29.9 mg/dL)에 비하여 유의하게 높게 측정되었다(t=2.645, df=92, p=0.010). 반복측정 분산분석을 이용하여 평가하였을 때, 전체 대상자에서 약물 치료 전후 혈당수준의 변화에 대한 주요 효과는 관찰되었으나 [지프라스돈군 -8.9±41.8 mg/dL, 리스페리돈군 -11.3±38.2 mg/dL, F(1, 92)=6.024, p=0.016], 집단에 대한 주요 효과는 관찰되지 않았다 [F(1,92)=1.291, p=0.259]. 치료에 의한 변화와 집단 사이의 상호작용 또한 관찰되지 않았다. 즉 치료 전후에 따른 혈당 변화에 있어서 두 약물군에 의한 유의한 영향은 관찰되지 않았다 [F(1,92)=0.085, p=0.772]. 콜레스테롤 수준의 경우, 같은 반복측정 분산분석을 통하여 콜레스테롤 수준의 치료 전후의 집단간 차이를 비교하였을 때, 전체 대상자에서 치료 전후의 콜레스테롤 수준에 대한 주요 효과는 관찰되었으나 [지프라스돈군 0.59±24.6 mg/dL, 리스페리돈군 13.7±32.0 mg/dL, F(1,92)=5.853, p=0.018], 혈당 수준과 마찬가지로 집단에 대한 주요 효과는 관찰되지 않았다 [F(1,92)=3.089, p=0.082]. 그러나 치료에 의한 변화와 집단 사이에서 유의한 상호작용이 관찰되어, 치료 전후의 콜레스테롤 수준 변화가 약물 집단에 따라 영

Table 4. Comparison of numbers of subjects with prolactin elevation

	Ziprasidone	Risperidone	p-value
At 4-week			
2 * upper limit of normal			
Normal to normal	28 (70.0%)	10 (26.3%)	<0.001
Normal to abnormal	12 (30.0%)	28 (73.7%)	
At 12-week			
2 * upper limit of normal			
Normal to normal	20 (76.9%)	8 (25.8%)	<0.001
Normal to abnormal	6 (23.1%)	23 (74.2%)	

Statistical analysis : Pearson's chi-square test

Table 5. Comparison of the prolactin changes from baseline to week 12 according to sex and antipsychotics naïve status in each drug treated group

	Ziprasidone			Risperidone		
	N	Mean (±SD)	p-value	N	Mean (±SD)	p-value
Sex						
Male	12	6.0 (±14.7)	0.186	23	39.3 (±38.5)	<0.001
Female	18	21.8 (±45.4)		16	99.9 (±49.4)	
Antipsychotics naïve status						
Free	17	29.1 (±37.3)	0.018	13	72.4 (±56.2)	0.497
User	13	-2.3 (±28.4)		26	60.1 (±50.8)	

Statistical analysis : independent t-test

향을 받은 것으로 나타났다 [F(1,92)=4.915, p=0.029]. 하지만 이러한 치료 전후와 집단 간의 유의한 상호작용이 기저상태의 콜레스테롤 수준이 두 약물군에서 유의하게 차이가 있던 점에서 기인했을 가능성을 배제할 수 없으며, 이를 고려하여 콜레스테롤 기저치를 공변인으로 삼아 공변량 분석으로 재분석하였다. 그 결과, 치료 전후에 따른 콜레스테롤 수준의 변화에 있어서, 두 약물군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 관찰되었다 [F(1, 91)=1.902, p=0.171].

고 찰

본 연구는 무작위 배정으로 지프라스idon 또는 리스페리돈을 투약 받은 두 군의 정신분열병 및 분열정동장애 환자군 간의 체중 변화와 대사성 효과를 비교하였다. 체중과 혈중 프로락틴의 증가 정도는, 지프라스idon이 리스페리돈에 비하여 유의하게 적음이 국내 환자에서 나타났다. 하지만 혈당과 콜레스테롤 수준에 미치는 영향은 두 약물군 간에 유의한 차이가 없었다.

체중 증가에 대한 본 연구의 결과는 외국에서 시행된 기존의 단기 위약 대조군 결과와 대체적으로 일치하였다. 기존 4주 연구에서는 지프라스idon 투여 시 체중 증가가 거의 없거나 있다 하더라도 1 kg 미만으로 보고되었으며,³⁾ 10주 메타분석에서는 지프라스idon 투여 시 0.04 kg, 리스페리돈 투여 시 2.10 kg 증가된 것으로 보고된 바 있다.²⁾ 국내 연구는 주로 리스페리돈의 단기간(12주 이내) 사용 연구들에 국한되어 있는데, 보통 적게는 0.6 kg, 많게는 2.7 kg의 체중 증가를 보고하고 있다.²⁶⁻²⁹⁾ 이러한 기존 연구 결과를 통해서 지프라스idon이 리스페리돈에 비해 체중 증가 효과가 국내 정신분열병 환자에서도 적을 것으로 추정되었던 바, 본 연구 결과에서도 같은 결과를 얻었다. 본 연구에서는 6주에 지프라스idon군 0.5 kg, 리스페리돈군 3.4 kg의 체중 증가가 있었으며, 12주에 지프라스idon군 0.8 kg, 리스페리돈군 3.5 kg의 체중 증가가 있었다. 즉, 두 약물 모두 국내외의 다른 연구에 비해서 다소 높은 정도의 체중 증가를 보이기는 했지만, 지프라스idon이 리스페리돈에 비해 체중 증가 효과가 적음을 확인할 수 있었다.

리스페리돈과 지프라스idon의 체중 증가에 미치는 효과

의 차이는 비교적 치료 초기부터 나타나는 것으로 관찰되었다. 그림 1에서와 같이 1주 후부터 지프라스idon군(0.28 kg, 0.36~1.42 kg)은 유의한 체중 증가가 없었던 것에 반해, 리스페리돈군은 유의한 체중 증가(0.89 kg, 95% CI -0.22~0.79 kg)를 보이기 시작하였고, 2주 후에는 리스페리돈군에서 '임상적으로 유의한 체중 증가'를 보인 환자들의 분율이 지프라스idon군에 비해 유의하게 더 큰 것으로 나타났다(표 2). 본 연구에서는 일반적인 단기간 연구의 추적 기간보다는 긴 12주간을 관찰하여서 리스페리돈에 의한 체중 증가가 약 6주 이후로는 뚜렷하지 않음을 부수적으로 관찰할 수 있었다.

특히 본 연구에서는 리스페리돈과 지프라스idon을 무작위 배정함으로써, 기저 체중, 치료자의 약물 선택 등에 의한 선택적 왜곡을 극복하였다는 점에서 더욱 의미가 있겠다. 또한 식이, 운동, 정신병적 증상의 상태 등의 요인들의 체중에 대한 영향을 완전히 배제할 수 없지만, 리스페리돈과 지프라스idon의 무작위 배정을 통해 두 군 간의 체중변화를 비교함에 있어서 위 요인들의 영향을 최소화할 수 있었다. 본 연구에서 두 약물군간에 기저 체중에는 의미 있는 차이가 없었다. 임상가는 실제 임상 상황에서 치료 전 환자의 체중이 클수록 체중 증가 효과가 적은 약물을 사용하는 경향이 있는데, 일반적으로 기저 체중이 많을수록 항정신병약물에 의한 체중 증가 정도는 적은 것으로 알려져 있으므로,^{7,30,31)} 무작위 배정을 통하지 않고 두 약물에 의한 체중 증가 효과를 직접 비교하는 것은 문제가 있다. 본 연구에서도 체중 증가를 결정하는 요인으로 사용하는 약물의 종류 이외에 기저 체중이 중요한 영향 요소가 될 수 있음을 관찰할 수 있었다. 치료 초기인 2주 후에는 기존의 항정신병 약물의 사용 여부와 그 용량이 체중 증가 정도에 중요한 요소로 작용하였지만, 12주 후에는 이 요소들이 체중 증가에 중요한 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. Weiden 등²¹⁾은 기존의 항정신병 약물 치료를 받던 정신분열병 환자들이 지프라스idon으로 투약을 변경한 후 6주 동안 관찰한 결과 체중의 감소가 있었음을 보고하였으며, 최근 Montes 등²²⁾ 또한 리스페리돈이나 올란자핀 투여를 받던 정신분열병 환자들이 지프라스idon으로 투약을 변경한 경우 6개월 동안 체중의 감소가 있었음을 보고하였다. Montes 등²²⁾의 보고에서는 지프라스idon으로 변경한 후 처음 3개월의 체중 감소가 3

개월에서 6개월 동안의 체중감소에 비해서 더 많이 있었음을 보였다. 이처럼 기존의 항정신병약물 치료 여부는 지프라스idon 투약에 의한 체중변화에 영향을 주나, 그 영향은 투약 변경 후 초반에 더 큰 영향을 준다고 할 수 있다. 이는 지프라스idon 외의 항정신병약물에 의한 체중증가의 효과가 지프라스idon으로의 변경 후 소멸되는 과정과 지프라스idon의 체중 증가에 대한 영향이 없는 특성이 투약 변경 후 경과에서 나타나는 것으로 사료된다. 종합하면, 항정신병약물 유지 치료 시에, 사용하는 항정신병약물의 종류와 기저 체중이 체중변화에 중요한 결정 요인임을 이해할 수 있겠다.

프로락틴에 관한 결과도 기존 보고와 대체로 일치하였다. 리스페리돈과 지프라스idon을 8주 투여하면서 프로락틴 수준을 비교한 외국의 자료에서 리스페리돈군은 남자의 59%, 여자의 77%에서 임상적으로 유의미한 상승을 보였고, 지프라스idon군은 남자의 14%, 여자의 22%에서만 임상적으로 유의미한 상승을 보여서 두 군간에 현저한 차이를 나타냈다.²³⁾ 리스페리돈 투여 시 여성의 고프로락틴혈증(>24.2 µg/L) 유병률이 88%라고 보고한 횡단면적 연구도 있었다.¹⁶⁾ 본 연구에서도 4주, 12주 모두에 지프라스idon의 프로락틴 증가량이 리스페리돈의 증가량에 비해 유의하게 낮았으며, 프로락틴 정상범위 상한치의 2배 이상 상승한 비율 역시 지프라스idon군(30% 이하)이 리스페리돈군(70% 이상)에 비해 유의하게 낮았다. 국내 리스페리돈 연구에서 프로락틴 상승은 투여 직후부터 1~2주에 가장 많이 상승하며²⁹⁾ 4주에 최고치에 이르고^{26,27)} 이후에는 약간 감소하거나²⁶⁾ 유지되는²⁹⁾ 것으로 나타났다. 본 연구에서도, 리스페리돈에 의한 프로락틴 상승은 4주 이내에 일어나서 12주에는 이에 비해 약간 감소한 상태로 유지되는 양상을 보여 국내의 다른 연구와 일치된다. 6개월 이상 장기적으로 리스페리돈을 투여한 환자들에서, 고프로락틴혈증 발생 비율이 70% 이상이라는 국내 보고³²⁾를 감안할 때, 리스페리돈의 고프로락틴 혈증은 장기적으로 계속 유지되는 것으로 보인다.

프로락틴 변화량에 영향을 미치는 변인으로 기존 문헌에서 항정신병약물의 용량, 기존에 항정신병약물 투여 경력, 성별, 연령 등이 제기된 바 있다.^{15,33,34)} 국내의 리스페리돈에 대한 연구들에서도 여자 환자가 가장 두드러진 위험 요인으로 지적되었지만^{32,35-37)} 리스페리돈의 용량과

프로락틴의 상승과는 상관이 없는 것으로 보고되고 있다.³²⁾ 본 연구에서도 투약 후 여성에서 프로락틴의 증가가 더 컸는데, 리스페리돈군에서는 여성이 남성에 비해 프로락틴 증가량이 유의하게 큰 반면, 지프라스idon군에서는 성별간의 차이를 관찰하지 못했다. 한편으로 여성의 경우 생리 주기에 의해 혈중 프로락틴 수치가 영향을 받으나, 본 연구에서는 여성 환자에서 생리주기를 고려하여 프로락틴을 측정하지는 못하였으며, 이는 제한점으로 남게 되었다. 본 연구에서 항정신병약물의 용량과 연령은 프로락틴 상승과 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 또한 리스페리돈은 과거 항정신병약물 투여 여부에 상관없이 프로락틴을 상승시키는 효과가 있었던 데 반하여 지프라스idon군은 그렇지 않았다. 지프라스idon군에 속한 환자들 중에 기존에 항정신병약물에 투여 된 적이 없는 환자군은 프로락틴이 상승하는 데 반하여, 항정신병약물을 투여하고 있던 환자군에서는 오히려 프로락틴이 감소하는 것으로 나타났다. 지프라스idon도 프로락틴 상승을 어느 정도 유발하기는 하지만, 다른 항정신병약물에 비해서는 그 효과가 상대적으로 적은 것으로 알려져 있어 기존의 항정신병약물에 의해 유발된 프로락틴의 증가가 지프라스idon으로의 투약 변경 후 감소된 양상으로 관찰된 것으로 사료된다. 따라서 다른 항정신병약물에 의한 고프로락틴 혈증이 임상적으로 문제가 되는 경우 지프라스idon으로 교체하여 프로락틴을 어느 정도 낮출 수 있다는 기대도 할 수 있으나 차후 약물변경연구를 통해 자세한 결과를 얻을 수 있을 것이다.

본 연구에서는 기저치 콜레스테롤 수준을 보정할 경우, 12주간의 치료에서 콜레스테롤 변화에 미치는 두 약물간의 효과에는 차이가 없는 것으로 나타났다. 하지만 리스페리돈군에서 평균 13.7 mg/dl(기저 콜레스테롤의 약 8%) 정도의 상승을 보인 반면, 지프라스idon군은 거의 상승하지 않았다. 콜레스테롤이 10% 상승할 때 관상동맥질환의 위험도가 20~30% 증가하며 반대로 콜레스테롤을 10% 낮출 때 위험도가 20~30% 감소한다는 보고가 있다.³⁸⁾ 따라서 기존 연구에서 리스페리돈은 콜레스테롤 상승과 별다른 관련이 없는 약물로 알려져 왔지만,¹²⁾ 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 장기간의 추적 연구가 필요할 것이다. 혈당에 미치는 영향은 두 약물 간에 유의한 차이가 없었다. 이는 지프라스idon과 리스페리돈이 혈

당에 유의한 영향을 미치지 않는다는 기존 연구 보고와 일치한다.¹¹⁾ 그러나 복부 비만을 동반한 체중 증가가 인슐린 저항성을 높여서 궁극적으로 제 2 형 당뇨병의 발생 위험을 증가시킨다는 보고가 있으므로, 당뇨병이 항정신병약물 투여 초기뿐만 아니라 장기적인 투여 시에 나타날 가능성도 있다. 최근의 종설에 따르면 리스페리돈에 의해 발생하는 당뇨병의 약 60%는 3개월 이내에 발생하지만 나머지 약 40%는 3개월 이후에 발생한다고 한다.³⁹⁾ 따라서 리스페리돈과 지프라시돈이 고혈당 또는 당뇨병을 유발하는지에 대해서는 보다 장기적인 추적 조사가 필요하다.

본 연구에서 체중 증가 및 프로락틴 상승이 리스페리돈 군에 비해 지프라시돈군에서 통계적으로 유의하게 적었으며, 이는 지프라시돈이 대사성 부작용에 대한 영향이 적다는 연구결과를 얻었다. 향후 대단위의 장기 추적 연구가 필요하겠지만, 지프라시돈이 기존 항정신병약물들로 인한 대사성 부작용의 위험을 감소시킬 가능성 또한 시사되었다. 이와 같은 지프라시돈의 특성은 항정신병약물 복용 유지에 있어서 긍정적인 영향을 미칠 것으로 사료된다.

요 약

체중 증가와 대사성 부작용은 비정형 항정신병약물에 의해 자주 발생한다. 그러나 지프라시돈의 경우 체중, 혈당 및 혈중 콜레스테롤에 대한 영향이 상대적으로 적은 것으로 보고되고 있다.

본 연구에서는, 정신분열병 및 분열정동장애 환자를 대상으로 지프라시돈 및 리스페리돈 투여 후 체중과 혈중 대사성 지표들에 미치는 영향을 비교 분석 하였다. 증상의 급성 악화를 보인 정신분열병이나 분열정동장애 환자를 대상으로, 무작위 배정을 통해 지프라시돈 40~80 mg (N=56) 또는 리스페리돈 1~4 mg (N=56)을 12주간 투여하는 과정에서 체중, 혈중 프로락틴, 혈당 및 혈중 콜레스테롤의 변화를 비교 분석하였다.

리스페리돈 투여 군에 비해 지프라시돈 투여 군에서 체중 증가가 적었다. 지프라시돈 군에서 12주 치료 후 평균 체중 증가는 0.8 kg이었으며, 리스페리돈 군의 경우에는 3.5 kg이었다. 또한 리스페리돈 군의 혈중 프로락틴 증가량이 지프라시돈 군보다 유의하게 큰 결과를 보였다. 그

러나 혈당과 혈중 콜레스테롤의 변화량은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

연구 결과, 지프라시돈은 리스페리돈에 비해서 한국 정신분열병 및 분열정동장애 환자에서 체중 및 혈중 프로락틴에 영향을 덜 주는 것으로 보여졌으며, 이는 지프라시돈이 치료 순응도의 증진 및 심혈관계 부작용의 감소에 기여할 수 있음을 시사하는 바이다.

중심 단어 : 지프라시돈 · 리스페리돈 · 체중증가 · 대사성 효과 · 정신분열병.

참고 문헌

- Allison DB, Casey DE. *Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl 7):22-31.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
- Russell JM, Mackell JA. *Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. CNS Drugs* 2001;15:537-551.
- Wetterling T. *Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. Drug Saf* 2001;24:59-73.
- Sprague DA, Loewen PS, Raymond CB. *Selection of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia. Ann Pharmacother* 2004;38:313-319.
- Stanton JM. *Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. Schizophr Bull* 1995;21:463-472.
- Wetterling T, Mussigbrodt HE. *Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? J Clin Psychopharmacol* 1999;19:316-321.
- Brixner DI, Said Q, Corey-Lisle PK, Tuomari AV, L'italien GJ, Stockdale W, et al. *Naturalistic impact of second-generation antipsychotics on weight gain. Ann Pharmacother* 2006;40:626-632.
- Haupt DW. *Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16 (Suppl 3):149-155.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry* 2004;161:1334-1349.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-1026.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. *Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. BMJ* 2002;325:243.
- Haddad PM, Hellewell JS, Wieck A. *Antipsychotic induced hyperprolactinaemia: a series of illustrative case reports. J Psychopharmacol* 2001;15:293-295.
- Haddad PM, Wieck A. *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. Drugs* 2004;64:2291-2314.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. *Prevalence of*

- hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 (Suppl 2):55-68.
- 17) Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:57-61.
 - 18) Grunder G, Wetzell H, Schlosser R, Angheliescu I, Hillert A, Lange K, et al. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999;45:89-97.
 - 19) Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:133-135.
 - 20) Daniel DG. Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl 19):40-49.
 - 21) Weiden PJ, Daniel DG, Simpson G, Romano SJ. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:595-600.
 - 22) Montes JM, Rodriguez JL, Balbo E, Sopenana P, Martin E, Soto JA, et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:383-388.
 - 23) Addington DE, Pantelis C, Dineen M, Benattia I, Romano SJ. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1624-1633.
 - 24) Kudla D, Lambert M, Domin S, Kasper S, Naber D. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Results of a multi-centre observational trial. *Eur Psychiatry* 2006 Nov 28; [Epub ahead of print]
 - 25) Crigger BJ. Declaration of Helsinki revised. *Irb* 2000;22:10-11.
 - 26) Park H, Choi K, Lim C. Weight gain associated with atypical antipsychotic drugs. *Korean J Psychopharmacol* 2000;11:335-342.
 - 27) Chae J, Yoon S, Pae C, Jun T, Park Y, Bahk W, Kim K. Comparison of risperidone and olanzapine use in the treatment of inpatients with schizophrenia. *Korean J Psychopharmacol* 2000;11:247-253.
 - 28) Kim C, Lee T, Kang S, Cho J, Lee S, Cho D, et al. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of inpatient of schizophrenia or schizophreniform disorder: 6 weeks, open-labelled, prospective study. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2003;9:160-168.
 - 29) Cho J, Kang S, Lee S, Kim J, Joo M. The Prospective comparison of therapeutic efficacy and safety of risperidone, olanzapine, and quetiapine in inpatients with chronic schizophrenia or chronic schizoaffective disorder. *J Korean Soc Biological Therapies Psychiatry* 2004;10:172-183.
 - 30) Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurtzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:437-440.
 - 31) Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-465.
 - 32) Park N, Bae J, Kang M, Kim C. Risperidone induced hyperprolactinemia and its clinical complications. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:35-39.
 - 33) Markianos M, Hatzimanolis J, Stefanis C. Prolactin and TSH responses to TRH and to haloperidol in schizophrenic patients before and after treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:513-516.
 - 34) Markianos M, Sakellariou G, Bistolaki E. Prolactin responses to haloperidol in drug-free and treated schizophrenic patients. *J Neural Transm Gen Sect* 1991;83:37-42.
 - 35) Chung Y, Park K, Kim D, Park K. Prolactin response to the administration of risperidone and haloperidol in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Korean J Psychopharmacol* 2000;11:343-349.
 - 36) Cheon J, Cho W, Oh B. The effect of risperidone on serum prolactin concentrations. *J Korean Soc Biological Psychiatry* 1998;5:253-262.
 - 37) Kim K, Sung Y, Chae J, Bahk W, Lee T, Lew T. Changes in serum prolactin levels after the administration of risperidone in schizophrenic patients: Gender Difference. *Korean J Psychopharmacol* 1999;10:158-165.
 - 38) LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 1990;81:1721-1733.
 - 39) Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19 (Suppl 1):1-93.