

약물관련 이슈

노인 약물요법에서의 리스크 관리(2)

저자 최혁재
경희의료원 예제팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

고령화가 되면서 범불안장애, 우울증, 치매 같은 두뇌 관련 정신과적 질환이 급속도로 증가할 수 있으며, 다중약물요법에 의해 투여받는 약물에 의한 이차적 우울증의 증가도 발생할 수 있다. 이러한 정신과적 질환의 증상 치료를 위해 사용되는 항정신병약물의 사용이 오히려 초기 투여시의 뜻하지 않은 부작용 발생으로 낙상, 골절, 뇌졸중 및 사망률의 증가 같은 부작용을 유발할 수 있음이 각종 연구에서 밝혀졌다. 특히 치매환자에게서 흔히 나타나는 치매행동정신증상(BPSD)의 증상완화를 위해 사용되는 우울증 치료제에서 이런 경향이 뚜렷한 것으로 나타나 통념적인 항정신병약물의 무분별한 사용이 이루어지지 않도록 각별한 주의와 관찰이 필요하다.

키워드

범불안장애, 우울증, 치매, 치매행동정신증상(BPSD), 항정신병약물, 부작용

2. 안전한 노인 약물요법 관리를 위한 새로운 관찰점

(1) 두뇌 관련 정신과적 질환의 증가양상

고령화에 따른 질병의 발생은 흔히 순환기 질환, 고지혈증, 고혈압, 당뇨병 같은 성인병이나 그로 인해 후속적으로 발생하는 뇌졸중 등의 질병에 치우쳐 생각하기 쉽다. 여기에 인지장애 및 알츠하이머가 주가 되는 치매의 발생이 노인병의 대부분을 차지할 것이라고 생각하기 쉬운 것이다. 그러나 노년층으로 접어들면서 새로운 위협이 찾아온다. 국내에서 2013년 한해에 병원에서 진료를 받은 불안장애 환자 중 60세 이상의 노인 환자가 40.2%를 차지했다. 단순한 환자 비율뿐만이 아니라 최근 5년간의 증가율에서도 급격한 차이를 나타냈다. 50대 이하는 평균 증가율이 18%에 불과했지만, 60대 이상은 53%로 3배에 달했던 것이다. 불안장애는 증상에 따라 범불안장애, 공황장애, 공포증, 강박증, 외상후 스트레스 장애로 나뉘는데, 노인에게 가장 빈발하는 것이 범불안장애이다. 연령대에 관계없이 나타나는 범불안장애의 일반적인 증상을 보면, 일상적인 생활 속에서도 직접적인 불안을 다양하게 느끼는데, ‘학교에 간 자녀가 미끄러져서 다치지는 않는지’, ‘주방의 주전자에 물을 끓이다 말고 폭발해버리는 것은 아닌지’, ‘출근한 남편이 더 이상 자신을 사랑하지 않으면 어떻게 할 지’와 같은 확률이 극히 낮은 경우에 대한 불안감을 느끼는 것이다. 그러나 노인층에 나타나는 범불안장애의 성향은 손발이 조금만 차가워져도 큰 병이 생긴 줄 알거나 머리카락이 몇 개만 더 빠져도 탈모를 걱정하게 되는 성향을 나타낸다. 불안감이 커지게 되면 노르에피네프린이나 도파민 같은 스트레스와 관련된 호르몬 분비가 많아지면서 교감신경이 과도하

게 흥분되어 가슴이 두근거리거나 어지럼증, 흉통, 혈압상승 등의 증상이 나타나는데, 노인의 경우에는 이러한 증상도 다른 연령층보다 훨씬 심하게 나타난다는 것이다.

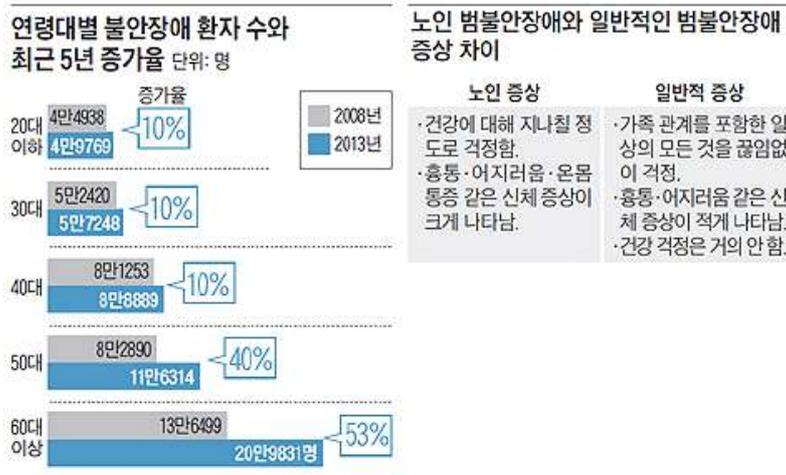


Fig. 1 노인 범불안장애 발생의 특이 양상(헬스 조선)

문제는 여기에서 그치는 것이 아니다. 이처럼 노인들이 불안장애에 걸리게 될 위험성이 높아지면서 제대로 치료가 되지 않으면 뇌졸중이나 혈관성 치매에 연이어 걸릴 위험이 커지는 것이다. 증상이 반복되면서 혈압이 높아지고 말초 혈관이 수축하는 것과 관련이 깊다.

노인에게서 증가하기 쉬운 이런 신경정신과적 증상은 범불안장애에 그치는 것이 아니다. 우리나라 성인 8명 중 1명이 우울증을 앓고 있는데, 고령이 될수록 그 비율이 높아지는 것으로 알려져 있다. 2012년 질병관리본부가 발표한 ‘한국 성인 우울 증상 경험’ 보고서에 의하면 70세 이상의 노년층에서 우울증의 비율이 17.9%로 가장 높은 것으로 나타났다. 더욱이 40대에 비하여 거의 50% 가까이 환자층이 증가했음에도 불구하고 정신 건강 상담을 받은 사람은 9.7%에 불과한 것으로 나타났다. 노인층에게서 우울증이 빈발하는 원인이라면 주로 은퇴 후 자신의 역할 상실에 따른 허탈감, 무기력감이 주가 되며, 이것은 부부 관계에 있어서도 남성의 사회적 이탈로 인한 역할의 상실도 원인이 된다. 범불안장애처럼 증상의 종류도 젊은 사람들의 것과 다른 편이다. 젊은 층이 우울, 슬픔 등의 심리적 문제를 호소하는 데 비해 노인은 주로 신체의 특정 부위가 아픈 현상으로 나타나거나 불면, 집중력과 기억력 저하 등의 특유의 증상을 보인다. 미국의 경우에도 이미 65세 이상의 노인 중 2백만명 이상이 우울증을 동반하고 있고, 자살률도 전 연령대에서 가장 높다. 노인의 우울증이 더 문제가 될 수 있는 것은 환자 자신이 증상을 단지 신체 노화로 여기는 경우가 많다는 것이다. 의료진도 별다른 이상이 없다고 판단하여 안정제 정도만 처방하는 경우도 많다. 중요한 것은 안정제는 직접적인 우울증 치료제가 아니라는 것이다. 여기에 2014년 9월 대한정신약물학회 추계학술대회에서 발표된 내용에 따르면, 노인들이 복용하는 과도한 약물에 의해서 우울증이 발생할 가능성도 염두에 두어야 한다는 것이었다. 베타 차단제, 벤조디아제핀계, 스타틴계열, 항콜린제제(위장관 질환 치료에 사용되는) 등에 의한 2차적인 우울증 발생 여부를 반드시 확인해보아야 한다는 것이다. 그 외에도 코르티코스테로이드, 파킨슨병 치료제, 항경련제, 프로톤펌프 억제제와 H2 차단제 등도 관련이 있다는 것이다.

노인성 치매의 가장 흔한 원인이 되는 알츠하이머병도 증가 추세에 있다. 만 60세가 경과하기 시작하

면서 치매 증상이 관찰되기 시작하지만, 알츠하이머병의 발병률은 실제로 만 65세 이후부터 급속히 증가하여 상승 추세가 지속되는 것으로 알려져 있다. 만 85세가 되면 이미 절반 정도의 노인이 치매 증상을 겪고 있을 것으로 추정된다. 노인정신의학회의 연구보고에 의하면, 향후 추정 치매환자수가 2019년 70만명, 2030년 109만명, 2050년 200만명으로 급속히 증가할 것으로 추계되고 있을 정도이다.

(2) 노인약물요법에서 항정신병약물 투여의 우려

위와 같이 노인에게서는 각종의 노화, 성인병 관련 질환 뿐만 아니라 두뇌와 관련된 질환의 증가가 어느 연령대보다도 높다고 할 수 있다. 그런데, 이 질환들을 치료하기 위한 약물의 사용에 있어서 우려할 만한 결과가 안전성 면에서 나타나고 있다는 것이다. 예를 들어 노인에게서 빈발하는 치매환자의 예를 보아도 순수하게 치매 증상을 치료하기 위한 약물들은 주로 아세틸-엘-카르니틴 (Acetyl-L-carnitine), 항산화비타민류(Antioxidant Vitamins), 항콜린에스테라제(Cholinesterase inhibitor), 도네페질(Donepezil), 갈란타민(Galantamine) 등이 있지만, 실제로는 치매 환자의 불규칙한 행동심리증상을 완화하기 위해서 항정신병 약물이 사용되는 경우도 많다. 그런데 이 항정신병약물의 사용이 사망의 위험을 높이는 것으로 알려져 있는 것이다. 미국 보훈부 청구자료를 활용한 후향적 코호트 연구¹⁾에서도 이 사실이 드러났다. 1999년부터 2008년까지의 10년간의 자료를 토대로 65세 이상의 노인 치매환자에게서 외래로 항정신병 약물로 리스페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 할로페리돌, 발프로산 등을 처방받은 환자 33,604명을 선정하였다. 이들을 다시 약물 개별적으로 투여받은 지 180일 이내의 사망률을 비교 산출하였다. 다변량모델²⁾과 성향점수기법³⁾을 이용하여 자료를 분석한 결과, 할로페리돌(Haloperidol), 리스페리돈(Risperidone), 올란자핀(Olanzapine), 발프로산(Valproic acid), 쿠에티아핀(Quetiapine)의 순서로 사망위험이 높은 것으로 드러났다. 의료기관의 중별 층화분석⁴⁾ 결과에서도 비슷한 결과가 나타났다. 즉, 할로페리돌 복용 후 첫 30일 시점에서 위험도가 가장 높게 나타났으며, 이후 급속도로 감소하는 것으로 나타났다. 다른 약제에서는 복용 후 120일간의 위험도에서 편차가 큰 것으로 나타났다. 주목할 만한 것은 최근 대체약물로 사용되는 발프로산의 경우에도 기존의 항정신병 약물과 비슷한 수준의 부작용 위험이 감지되었다는 것이다. 이는 우리나라의 2014년 국정감사에서도 지적된 부분이다. 조현병, 조울증 등에만 사용하도록 허가된 쿠에티아핀을 상당수의 요양기관에서 치매환자에게 투여하고 있는 것으로 드러난 것이다. 식약처가 치매 관련 환자에 사용을 허가하지 않았음에도 불구하고 무분별하게 사용되어 노인 환자의 사망 위험이 증가했다는 것이다. 쿠에티아핀은 노인에게 투여할 때, 위의 연구결과에서처럼

- 1) 전향적 코호트 연구는 약물노출과 유해사례발생과의 관련성이 연구시작시점 이후가 되나, 그 시점 훨씬 이전으로 거슬러 올라가 관련성을 추적확인하는 연구모델이 후향적 코호트연구이다. 객관적이고 신뢰할만한 과거기록이 있는 경우에만 가능하며, 관찰을 시작하는 과거의 시점에서 해당 질병의 발병이 없었다고 확인할 수 있는 사람들만 구성원이 될 자격을 지닌다. 전향적 코호트 연구에 비하여 추적관찰에 소요되는 긴 시간을 효율적으로 단축할 수 있는 장점이 있으며, 건강보험청구자료 등 대규모 데이터베이스를 이용하여 연구를 수행할 때 활발한 연구가 진행된다. 심실부정맥 유발 가능성이 제기 됨에 따라 2000년 자진 철회된 시사프라이드의 경우가 후향적 코호트 연구의 대표적인 예라고 할 수 있겠다.
- 2) 약물역학연구에서 교란변수를 보정하는 기법으로서 분석의 초점이 되는 변수의 성격에 따라 결정되고, 전술한 로지스틱회귀 분석이 대표적이다.
- 3) 약물역학분야에서는 관찰자료를 이용한 연구가 많은 편인데, 교란변수를 통제하기 어려우므로 관찰연구에서 밝혀진 인과성에 대한 근거수준을 강화하기 위해서 성향점수라는 조건부확률의 개념을 도입한다. 이에 의해 자료들을 여러개의 층으로 분류한 뒤, 각 층의 분석결과들을 가중평균함으로써 교란변수를 교정하게 된다.
- 4) 약물역학의 자료 분석단계에서 교란변수의 영향을 보정하는 방법으로서, 예를 들어 연령이 교란변수일 경우 연령군을 나누어 각 군마다 관련성 지표를 계산한 후 이를 다시 종합하면 교란변수의 영향을 보정한 지표를 산출할 수 있다. 표준화도 교란비뿔림을 통제하기 위하여 사용되는 방법의 하나로 층화분석방법의 일종이다. 경우에 따라 층화가 적절한 방법이 되지 못할 경우에는 로지스틱모형, 다변량분석, 성향점수 보정 등의 수학적 모델내에서의 분석방법을 사용한다.

특히 초기 투여에 주의를 요한다고 명시되어 있는 약물이다. 또한, 미국에서 환자를 관리하는 직원 편의를 위해 치매환자에게 투여되었다가 환자가 사망한 사례가 있는 약물로도 알려져 있다. 그런데 허가 질환에 해당하는 환자가 없음에도 불구하고 쿠에티아핀을 입고한 요양병원이 무려 153곳인 것으로 나타난 것이다. 사실 이런 위험성에 대한 우려는 예전부터 꾸준히 제기되어온 문제이다. 치매는 단순한 기억력 장애뿐만 아니라 초조함, 공격성, 편집증, 망상, 환각, 수면장애, 기분장애 등 매우 다양한 치매 행동정신증상(Behavioural and psychological symptoms of dementia, BPSD)을 동반하기 때문이다. BPSD는 치매 경과 전반에 걸쳐 발생하면서 환자와 간병인간의 일상적인 삶의 질을 심각하게 저하시키며, 환자의 60~80%에서 BPSD가 증상의 정도와 관계없이 존재하고, 환자의 일생동안에는 거의 100% 발생하기 때문에 이를 통제하기 위한 약물의 사용에 주의를 기울일 필요가 있는 것이다. 즉, 정신병원이나 요양병원에서 신체적 강박(physical restraint) 대신 약물적 강박(chemical restraint)의 목적으로 빈번하게 사용되었기 때문이다. 이 때문에 미국에서는 1980년대말에 장기요양시설에 입소중인 환자에게 항정신병약물을 포함한 일체의 약물 사용을 금지하였고, 이후 목적으로 항정신병약물 사용은 독립적인 BPSD의 치료에만 한정되었으며, 사용량도 반이하로 감소된 것으로 알려졌다.

그러나 전술한 연구와 유사한 연구 결과에서도 이 위험이 상존하고 있음은 확인되었다. 미국 메디케어, 메디케어, 사망률 자료 및 장기요양간호시설 국가설문조사 자료를 연계한 인구집단 코호트 연구에서도 할로페리돌, 아리피프라졸(Aripiprazole), 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈(Ziprasidone)을 복용하는 75,445명의 환자를 연구대상으로 하였다. 이들은 모두 65세 이상의 메디케어 가입자로서 2001년부터 2005년까지 장기요양시설에서 간호를 받은 환자라는 공통점을 가졌다. 콕스 비례위험모델⁵⁾을 이용하여 성분별로 180일 동안의 사망위험도를 확인한 결과, 할로페리돌의 사망 위험은 이전 연구결과와 유사하게 리스페리돈의 2배 수준으로 높았고, 단기효과로 인한 사망이 더 많은 것으로 나타났다. 위 두 가지 연구 결과를 종합할 때, 명확한 필요성이 있는 경우에만 항정신병 약물을 주의해서 사용해야 하며, 특히 초기 투여시에 가장 주의를 요한다는 명백한 사실 관계가 입증된 것이다. 특히 할로페리돌의 위험도가 두 연구 모두에서 가장 높았다는 것은 주목하지 않을 수 없는 결과라고 볼 수 있다. 이는 그동안 노인에게서 BPSD를 조절하는 약물에 대한 안전성의 우려가 리스페리돈과 올란자핀에 집중되어 있던 것에 대해 새로운 경고를 제시하는 것이라고 할 수 있다. 리스페리돈과 올란자핀은 전 세계 수십만명의 의사가 BPSD의 치료에 사용해 왔고, 이중맹검시험에서도 모두 안전하고 효과적임이 주장되어왔음에도 불구하고 2004년 영국 의약품안전성위원회(United Kingdom Committee of Safety of Medicine:CSM)가 뇌졸중의 발생위험이 높고 올란자핀의 경우에는 사망률도 증가시킨다는 보고와 함께 두 약물 모두 BPSD의 치료에 사용하는 것을 금지하는 권고안을 발표하였다. 2005년 미국 식품의약품안전청(FDA)도 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀, 아리피프라졸의 사용이 사망률을 1.6~1.7배 높인다는 안전성 경고를 발표했고, 이에 따라 우리 식약처도 이 약물들에 대해 안전성을 경고하면서 대처하였었다. 이 조치들은 전 세계적으로 논쟁을 지속시켰었고, 적절한 대체수단이 없는 상태에서 무조건적인 금지조치는 더 강력한 항정신병약물들의 투여를 불러올 것이라는 우려까지 낳았던 것이다. 그러나 그 이후 위 연구들에서도 나타난 것처럼 할로페리돌이 더 높은 위험성을 드러내었으며 뇌졸중 발생 위험도 더 높은 것으로 드러났다. 이는 향후에도 안전성에 대한 우려를 드러낸 약물들의 사용금지가 더 새로운 안전성의 문제를 촉발할 가능성이 높다는 것을 제기하는 것이다.

5) 환자의 발병연령, 성별, 질병의 중증도, 치료방법 등은 환자에 생존율에 영향을 미치게 되므로 보정이 필요하게 된다. 소위 이러한 '예후인자'들에 대하여 다변량분석방법을 적용하여 각각의 인자들이 위험률에 미치는 영향을 보정한다.

BPSD의 치료를 위해 투여되는 약물의 안전성 뿐만 아니라 노인에게서 가장 큰 위험도가 우려되는 낙상이나 골절을 유발할 수 있는 항우울제의 사용에 대해서도 안전성에 대한 확인과 검증은 동일하게 중요하다 할 수 있다. 영국 570개 1차 의료기관의 자료를 이용한 후향적 코호트 연구에서 1996년부터 12년 동안 65세 이상 100세 이하의 노인을 대상으로 우울증이 진단된 60,746명을 확인하고 2008년까지 추적관찰한 결과에서도 이 우려가 드러났다. 총 사망률, 자살 시도율, 심근경색증, 뇌졸중, 낙상, 골절, 위장관 출혈, 경련, 자동차 사고, 기타 약물부작용 및 저나트륨 혈증 유발을 결과변수로 하고, 삼환계 항우울제(TCA)와 세로토닌흡수차단제(SSRI)에 대하여 상대위험도를 비교하였을 때, SSRI가 낙상을 위시한 여러 부작용의 발생위험이 TCA보다 훨씬 높은 것으로 드러났다. 이 중에는 트라조돈(Trazodone), 미르타자핀(Mirtazapine), 벤라팍신(Venlafaxine) 등의 위험성이 두드러졌다. 즉, 항우울제의 종류에 의해서도 위험성 발생률의 차이가 존재한다는 것이다. 이는 다음의 연구결과와 같이 고려할 때, 더 주목할 만한 견해를 보여준다. 즉, 영국의 9개 신경정신과센터에서 모집한 환자에 대해 무작위배정 이중맹검법을 사용하여 치매환자에게 흔히 처방되는 두 가지 약물, 설햄랄린(Sertraline)과 미르타자핀에 대하여 우울증 치료효과와 안전성을 비교하였다. 대상자는 알츠하이머 질환을 확진 받았고, 4주 이상 지속되는 우울증 진단을 받았으며, 다른 항우울제를 사용하지 않는 노인들이었다. 결과를 보면, 위약군과 두 가지 약물군간의 우울증 척도 점수 차이가 13주째 별다른 차이를 나타내지 않았으며, 그 후 39주째까지도 변화가 없었다. 그에 비해 부작용은 위약군에 비해 모두 15% 이상 유의하게 상승하였으며, 각 군에서 5명의 환자가 사망하였다. 즉, 노인 치매환자에게 통상적으로 사용되는 항우울제의 효과와 부작용발현 간의 상관관계를 고려할 때, 항우울제의 통념적인 사용여부를 고려해봐야 한다는 것이다.

3. 결어

노인환자에게서 나타나는 여러 신체적 변화를 고려한 약물요법의 안전성 연구의 중요성은 강조되어야 한다. 특히 노인에게서 나타나는 치매, 범불안장애, 우울증 등의 두뇌 관련 정신과 질환의 높은 발생률을 고려할 때, 안전성의 충분한 고려 및 약물요법의 초기 시행시의 충분한 주의 없이는 생명을 위협할 수 있는 부작용으로 이어질 수 있다는 것도 의약계 전문가에게는 생명의 존엄성을 수호하는 차원에서도 확실하게 짚어가야 할 면이라고 할 수 있다. 더욱이 상당수의 노인에게서 치매가 발병한다고 할 때, 의사소통의 과정에서 잘 나타나기 어려운 감염이나 뇌혈관계 이상 같은 질환의 유무, 통증과 변비, 수면장애 및 기타 정서적 문제 같은 원인들이 동반 치료되지 않은 채로 약물투여가 일차적인 수단이 되는 것은 바람직하지 않다는 것이 앞의 연구 결과들에서도 의미되어진다. 그러므로 노인약학의 주안점으로서 건강과 관련된 습관, 예를 들어 흡연, 음주, 무분별한 약물복용 등의 문제, 약물상호작용에서 발생하는 문제, 전술했던 약물의 부작용으로 발생하는 이차적인 정신질환, 노화와 관련된 약역동학적 변화에 대한 연구는 끊임없이 진행되고 임상에서 그 연구결과가 적용되어야 할 필수성을 남겨준다고 할 수 있다.

약사 Point

1. 노인에게서 장기투여 약물의 부작용으로 인해 발생할 수 있는 이차적 우울증의 발현 등을 감안하여 복약지도를 실시할 필요가 있다.
2. 노인에게서 항정신병약물의 사용이 낙상, 골절, 뇌졸중 등의 부작용을 발생시킬 수 있음을 알고 복약지도시 주지시킬 필요가 있다.

■ 참고문헌 ■

- 1) 노인병 약물요법, 서국희 외 3인 공저, 중앙문화사, 2006
- 2) 헬스조선, http://health.chosun.com/site/data/html_dir/2014/07/29/2014072904309.html
- 3) 헬스조선, http://health.chosun.com/site/data/html_dir/2014/09/15/2014091502652.html
- 4) 쿠키뉴스, <http://news.kukinews.com/article/view.asp?arcid=0008673774&code=46121101&cp=nv>
- 5) Helen C. Kales, et al., Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia, *Am J Psychiatry*, 2012, 169:71-79
- 6) 쿠키뉴스, <http://news.kukinews.com/article/view.asp?arcid=0008757524&code=46111201&cp=nv>
- 7) K F Huybrechts, et al., Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study, *BMJ* 2012;344:e997 doi: 10.1136/bmj.e977(Published 23 February 2012)
- 8) Carol Coupland, et al., Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study, *BMJ* 2011;343:d4551doi:10.1136/bmj.d4551
- 9) Banerjee S et al., Sertaline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2001 Jul 30;378(9789): 403-411. Epub 2011 Jul 19