



조현병(調絃病 : Schizophrenia)의 모든 것 이해하기(2)

저자 김성철

영남대학교 임상약학대학원 겸임교수

약학정보원 학술자문위원

개요

조현병은 뇌의 기질적 이상은 없는 상태에서 사고, 정동, 지각, 행동 등 인격의 여러 측면에 장애를 초래하는 뇌 기능 장애를 말한다. 주로 환각, 망상, 행동이상 등이 나타나는 일종의 만성 사고장애이다. 전세계 인구 중 조현병 증상으로 영향을 받고 있는 사람은 0.3~0.7% 정도인 것으로 알려져 있고, 평생 유병률은 1%로 의외로 높은 편이다. 통계청 조사에 따르면, 2016년 기준으로 한국에서는 남녀 모두 평생 유병률이 0.5% 정도이다. 발병률이 가장 높은 연령층은 남자의 경우 15~24세(평균 21.4세), 여자는 25~34세(평균 26.8세)이며, 낮은 사회경제적 계층에서 정신분열증이 많은 것으로 나타난다는 하향이동가설이 우세하게 강조되며, 문화적 차이는 발생빈도에는 별 영향이 없고 단지 질병의 양상에 영향을 주는 것으로 생각된다. 특히 조현병 환자의 하나의 특징은 술, 정신자극제 등 물질남용을 같이 가지고 있는 수가 많고 담배를 많이 피우는 것으로 알려져 있다.

조현병은 정신질환 중 가장 극단적이라고 불리기도 하는데, 일상생활에 심각한 장애와 위험성을 초래하는 경우가 많기 때문이다.

수 년 동안 조현병의 개념은 많은 논쟁에 휩싸여 왔다. 이 장애에 대해 다양한 정의가 진전되고 수많은 치료 전략도 제시되었지만, 어떤 치료 전략도 동일하게 효과적이거나 충분하다고 증명되지 않았다. 비록 논란의 여지가 있지만, 임상가들 사이에서 받아들여지고 있는 두 가지 일반적 요소가 있는데 첫번째는 조현병은 아마도 하나의 요인이 유발하는 항상 동일한 특성을 가진 질병이 아니라 유전적 소인, 생화학적 기능장애, 생리적 요인, 그리고 사회심리 스트레스 등의 다양한 변수의 조합에서 기인한 점이라는 것이고 두번째는 조현병을 치료하는 유일한 치료란 지금도 없지만 앞으로도 없을 것이라는 점이다.

키워드

정신분열증, 조현병의 원인, 양성증상, 음성증상

항정신병약물(Major Tranquilizer)

1. 처방의약품의 목록

1) Phenothiazine계

- Chlorpromazine HCl : 네오마핀정(환인), 염산클로르프로마진정(명인) 50mg, 100mg / 염산클로르프로마진(명인) 200mg
- Levomepromazine maleate : 티세르신정(명인) 25mg, 50mg, 100mg
- Perphenazine : 페르페나진정(명인) 4mg

2) Butyrophenone계

- Bromperidol : 부롬정(명인) 5mg, 10mg
- Haloperidol : 페리돌정(환인), 할로페리돌정(명인) 1.5mg / 페리돌정(환인), 할로페리돌정(명인) 3mg / 페리돌정(환인), 할로페리돌정(명인) 5mg / 페리돌정(환인), 할로페리돌정(명인), 할로페리돌(참) 10mg / 페리돌정(환인), 할로페리돌정(명인) 20mg

3) Thioxanthene계

- Chlorprothixene : 트라진정(대화), 클록센정(참) 100mg

4) Dibenzodiazepine계

- Clozapine : 클로자릴정(노바티스) 25mg, 100mg

5) Thiepin계

- Olanzapine : 자이프렉사정(릴리) 2.5mg, 5mg, 10mg
- Zotepine : 로도핀정(영진) 25mg, 50mg, 100mg

6) Dihydroindolone계

- Molindone HCl : 모반정(참) 10mg, 25mg

7) Benzisoxazole계

- Risperidone : 리스페달정(얀센) 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg

8) Benzamide계

- Sulpiride : 곱마틸정(대웅), 설피딘정(명인), 막틸정(바이넥스) 200mg

9) Lithium계

- Lithium carbonate : 리단정(부광), 탄산리튬정(환인) 300mg

2. 작용 기전

약리작용		치료효과	부작용
Dopamine 차단	중뇌~ 변연계	항정신병 작용 (환각, 망상)	
	흑질~ 선조체		추체외로 증상(EPS) : Parkinson's disease, acute dystonia, tardive dyskinesia
	시상하부~ 뇌하수체		내분비계 장애 : Hyperprolactinemia, 여성화 유방, 월경장애
α ₁ -adrenaline 수용체 차단		진정	기립성 저혈압, 반사성 빈맥, 현훈, 저체온
ACh 수용체 차단(항콜린)		항파킨슨	구갈, 변비, 시야혼탁, 기억장애
H ₁ -histamine 수용체 차단		진정	졸리움

1) Phenothiazines

이 약은 대뇌에서 감정 또는 구토를 통제하는 부분에 작동하여 신경이 과도하게 흥분하면 분비되는 물질 (Noradrenaline, Dopamine, Serotonin)의 생산과 분비를 통제함으로써 흥분을 억제하고 불안, 긴장, 걱정, 오심, 구토 등을 진정시키는 약이다.

기본적으로는 Dopamine 수용체를 차단하나 치환기(Aliphatic, Piperazine, Piperidine)의 종류에 따라 작용하는 수용체나 나타나는 부작용이 다양하다.

2) Butyrophenones

항정신분열증 작용은 D₂ Dopamine 수용체에 대한 작용과 높은 연관성은 발견되나 작용기전은 불분명하다. 주로 Dopamine 수용체(D₂>>D₁)에 결합하여 다른 수용체(α-Adrenergic, Muscarinic, Histamine, 5-HT₂)에는 거의 결합하지 않거나 약하게 결합하며 항구토작용을 갖는다.

3) Thioxanthenes

Butyrophenones과 비슷하나 다른 수용체와의 작용이나 부작용에 약간의 차이가 있다. 대체로 D₁, D₂, α-Adrenergic 수용체에 결합하는데 특히 5-HT₂ 수용체에 강하게 결합한다. 한편 Histamine이나 Muscarinic 수용체에는 거의 결합하지 않는다. 항구토작용은 없으며 약간의 진정 작용과 비교적 강한 EPS 작용을 가지고 있다.

4) Dibenzodiazepines, Clozapine

Dopamine 수용체에 대한 작용은 다른 전통적인 정신분열증 치료제에 비해서 적다. 특히 Clozapine은 추체외로 작용이 적다. Clozapine은 Dopamine 수용체 뿐만 아니라 5-HT₂ 수용체에도 작용하고 GABA의 turnover도 증가시켜 다른 정신분열증치료제의 사용을 통해서 효과가 없는 positive & negative 증상에 효과가 있으며 다른 약물에 의해서 효과가 없는 환자의 약 50-60%에서 효과를 보인다.

5) Thiepins

강력한 전형적 Neuroleptic Agent로서 현저한 Dopamine 수용체 길항 작용을 나타낸다.

6) Dihydroindolones

Molindone은 Medium Potency를 지닌 정신분열증 치료약으로 매우 강력한 추체외로 작용을 지니나 비교적 약한 진정작용 및 항콜린성 작용을 갖는다. 보통 투여 시작 후 3-6주가 지나야 효과가 느껴지기 시작한다.

7) Benzisoxazoles

Risperidone은 Haloperidole과 비교하여 Dopamine 수용체에 대한 친화도는 비슷하나 5-HT 수용체에 대한 친화도는 약 200배 높다. 특히 정신분열증의 negative 증상에 효과를 나타내며 낮은 용량에서는 추체외로 증상을 나타내지 않는다.

8) Nemonapride

Nemonapride는 Atypical Neuroleptic Agent로서 Dopamine D₂ 수용체 길항 작용이 있다. 진정 효과와 catalepsy를 나타낸다. 항불안 작용을 나타내나 그 기전은 아직 확실하지 않다.

9) Sulpiride

Sulpiride는 Dopamine D₂ 수용체 길항 작용과 Antiserotonergic 작용을 모두 가지고 있는 다른 Benzamides와는 달리 비교적 Dopamine D₂ 수용체에 선택적이다.

10) Lithium

세포내에서 IMP(Inositol Monophosphate) → Inositol 단계를 차단시켜 Phosphoinositides의 재합성을 위한 Inositol이 부족하게 되어 뇌세포 내의 신호 전달에 필요한 Lipids의 농도를 감소시키는 세포내 기전은 잘 알려져 있으나, Mood Stabilizing Agent로서의 정확한 작용 기전은 잘 알려져 있지 않다. NE 및 Dopamine의 유리를 감소시킬 수 있다. 가장 많이 사용되는 Mood Stabilizer로서 특히 조울증(Manic & Depressive ; Bipolar)과 단극성(Unipolar) 우울증의 재발 방지, Acute Mania 치료 및 항우울제 작용 강화 등의 목적으로 사용된다.

3. 복용지도 원포인트

약사의 Key Point		환자에 대한 공통 복용지도 가이드라인
주된 작용	<p>자발 운동 억제 작용 조건 회피 억제 작용 항 Amphetamine 작용 항 Apomorphine 작용 항 Serotonin 작용 정온 작용 등</p>	<p>이 약은 흥분을 억제하여 불안, 긴장, 걱정, 환각, 망상 등을 억제하는 약입니다.</p>
주된 작용	<p>진토 작용 (Phenothiazines) 항재채기 작용 (Chlorpromazine) 제토, 정온, 진정 작용 (Perphenazine) 위십이지장 혈류 증가 작용(시상하부에 작용), 위십이지장 운동 항진 (Sulpiride) 항우울 작용 (Sulpiride) 항조증 작용(Lithium)</p>	<p>이 약은 구역, 구토를 억제하는 약입니다. 이 약은 재채기를 억제하는 약입니다. 이 약은 이명, 현훈을 개선하는 약입니다. 이 약은 중추에 작용하여 위장의 혈류를 증가하여 점막을 수복시키는 약입니다. 이 약은 기분을 좋게 하고 의욕을 높이는 약입니다. 이 약은 조증을 억제하는 약입니다.</p>
사용상의 공통 주의사항	<p>제토 작용이 있으므로 타 약물에 기인된 중독 증상, 장폐색, 뇌종양 등에 의한 구토 증상을 불현성화 할 수 있다.</p>	<p>다른 약물을 복용하고 있으면 처방의사나 조제약사에 게 알려야 합니다.</p>
	<p>타액 분비가 적어지므로 2차적으로 충치가 초래될 수 있다.</p>	<p>구갈, 구강건조증이 나타날 때는 설탕이 함유되지 않은 딱딱하고 신맛이 나는 캔디, 껌 등을 씹던가 얼음 조작을 물고 있는 것이 좋습니다.</p>
	<p>기립성 저혈압이 나타날 수 있다.</p>	<p>약 복용 후 얼마 지나지 않아서부터 급히 일어하면 현훈, 어지러움 등이 초래될 수 있으므로 특히 아침 에 천천히 일어나도록 명심을 하여야 합니다.</p>
	<p>과량 투여로 경면에서 혼수까지의 중추 신경의 억제와 혈압 강하와 추체외로 증 후군이 나타난다. 처치 방법은 대증 요 법과 보조 요법, 조기 위세척이 유효하 다.</p>	<p>아침에 일어나기 싫거나 의식을 잃거나 혈압이 심하 게 떨어지거나 손발이 떨리는 증상이 나타나면 복용 량이 많은 경우이므로 신속히 처방의사나 조제약사에 게 알려야 합니다.</p>
	<p>신경이완제 약성증후군(NMS) ⇔말린 증 후군(Marlin Syndrome) 항이노호르몬 부적합 분비 증후군 (SIADH) 추체외로 증후군(EPS) 항콜린 작용</p>	

구분		D ₁ & D ₂ 수용체 차단	D ₂ 수용체 차단 + D ₃ & 4 ₂ 수용체 차단	D ₂ & 5-HT ₂ 수용체 차단	D ₂ & M 수용체 차단	중뇌-변연계 D ₂ 수용체의 선택적 결합
일반명	상품명					
Clozapine	Clozaril(노바티스)	+	+(D ₄)	+	+	+
Zotepine	Lodopine(영진)	+	+	+	-	-
Risperidone	Rispedal(얀센)	-	-	+	-	-
Olanzapine	Zyprexa(릴리)	+	-	+	+	+
Quetiapine	Seroquel(아스트라)	+	-	+	-	+
Amisulpiride	Solian(사노피)	-	+(D ₃)	-	-	+
Ziprasidone	Zeldox(화이자)	-	-	+	-	+

구분	장점	단점
정형 항정신병제	<ul style="list-style-type: none"> 양성증상 환자에게 효과적 테포 제제사용 가능 정맥이나 근육주사가 가능(극도로 초조하거나 과격한 환자에게 유리) 	<ul style="list-style-type: none"> 보다 많은 부작용(EPS, TD, 성기능 장애, hyperprolactinemia) 약물 순응도의 저하 주관적인 안녕감의 저하 이차적인 음성증상과 우울증상 우울증상, 음성증상 및 인지기능 장애의 치료 효과 부족 난치성 환자의 치료 효과 불량
비정형 항정신병제	<ul style="list-style-type: none"> 보다 넓은 치료영역 음성증상, 우울증상 및 인지기능 장애의 치료효과 우수 난치성 환자의 부분적 치료 효과 보다 나은 주관적인 안녕감과 삶의 질 보다 적은 부작용(EPS, TD, 성기능 장애) 전체 치료비용의 절감 	<ul style="list-style-type: none"> 체중증가(Ziprasidone, Amisulpiride 는 예외) Agranulocytosis(Clozapine) ; 초기 18주 매주 혈액 검사 강한 진정작용 일부 약물에선 hyperprolactinemia과 성기능 장애(Amisulpiride, Risperidone) 테포 제제 및 정맥이나 근육주사 사용 불가능 (조만간 가능 예정)

(보충 자료)

▶ 신경이완제 악성증후군(NMS ; Neuroleptics Malignant Syndrome) : 이상고열, 근경축, 정신 상태 변화, 자율신경의 불안정(불규칙한 혈압, 빈맥, 발한, 심부전) 야기

▶ 말린 증후군(Malin Syndrome) : 무동합목, 강도의 근강직, 연하곤란, 빈맥, 혈압변동, 발한 등이 나타나면서 발열이 나타나면 투약 중지

⇒ 체냉각, 수액에 의한 수분 결합, 산소 흡입을 포함한 호흡 관리 등의 전신 관리와 적절한 조치를 수행한다.

▶ 추체외로 증후군(EPS ; Extra Pyramidal Pathway Syndrome) : 운동장애, 수지진전, 연축, 정좌 불능, 근강직 등(BRAMs ; Brady Kinesia, Rigid Tremour, Abnormal Posture, Muscle Rigidity)

⇒ 투약 중지

▶ 항이뇨호르몬 부적합 분비 증후군 (SIADH ; Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone) : 저나트륨혈증, 저삼투압혈증, 요중 나트륨 배설량의 증가, 고장뇨, 경련, 의식 장애

⇒ 투여를 중지하고 수분 섭취의 제한 등 적절한 조치를 취함

▶ 항콜린 작용 : 변비, 마비성 장폐색, 구갈, 요폐, 시야 혼탁 등

① 자주 : 구갈, 발한, 변비, 시각조절장애, 시각장애, 배뇨장애

② 때때로 : 조홍, 동공산대, 안내압항진, 홍채조절장애

③ 매우 드물게: 녹내장

▶ 피질 하부의 뇌장해(뇌염, 뇌종양, 두부 이상 후유증 등)가 의심되는 환자에는 투여하지 않는 것이 원칙이나 특히 필요한 경우에 한하여 신중히 투여하되 고열 반응이 나타나면 전신을 얼음으로 차게 하거나 해열제를 투여하는 등 적절한 조치를 해야 한다.

▶ 고령자나 유아 및 어린이에게의 투여는 추체외로 증상, 탈력감, 운동실조, 배설장애 등이 나타나기 쉽다.

▶ 고온 환경에 있는 자에게는 특히 주의하여 투여하여야 한다.

⇒ 고열 반응이 나타날 수 있다.

▶ 졸음, 주의력·집중력·반사운동능력 등의 저하가 나타날 수 있으므로 투약 중의 환자는 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계 조작에 종사하지 않도록 주의한다.

▶ 치료 초기에 기립성 저혈압이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량 등 적절한 조치를 한다.

▶ 이 약 투약 중에는 알코올 섭취를 하면 안된다.

▶ 이 약의 진토 작용에 의하여 다른 약제로 인한 중독, 장폐색, 뇌종양 등에 구역, 구토 증상이 불현화될 수 있다.

▶ 이 약 치료 중에 원인 불명의 돌연사가 보고되어 있다.

▶ Phenthiazine계 약물은 안과적 이상이 보고되어 있다.

▶ 이 약은 갑자기 투여를 중지하면 구역, 구토, 불면 등의 급성 금단 증상이 나타날 수 있으므로 점차적으로 감량해야 한다.

▶ 이 약을 다량으로 취급하는 경우에는 때때로 과민 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 장갑 등을 사용하고 자주 손과 얼굴 등을 씻어 노출 피부면에 대한 일반적인 보호 수단을 강구한다.

경과 및 합병증

조현병의 예후는 일반적으로 상당히 불량하며, 아직까지 완치를 위한 특별한 치료법은 없다.

약물치료를 하는 도중에 투약을 중단할 경우, 1년 후의 재발률은 약 70%이며 지속적으로 항정신성약물을 투여할 때는 약 23%로 감소된다. 25~30년의 치료 추적기간 동안의 조사에 따르면 환자의 1/3만이 회복 또는 증상이 소실되었고 그 밖의 환자는 주 증상이 지속되고 있거나 여전히 입원치료를 하고 있다. 이는 보통 333물로 대변되는데, 전체 환자의 3분의 1은 약물과 상담 치료만으로 일상생활이 가능하고, 다른 3분의 1은 일상생활이 가능하지만 주기적으로 진찰을 받아야 하며, 나머지 3분의 1은 약조차 듣지 않아 일상생활이 거의 불가능하고 심하면 입원조치를 취하게 된다.

조현병으로 첫 입원 치료 후 5년에서 10년 추적 관찰한 연구들의 결과를 보면 10~20% 정도의 환자들이 좋은 결과를 가지는 것으로 되어있다. 절반 정도의 환자는 결과가 좋지 않아 반복적인 입원, 증상의 악화, 우울 삽화의 경험 등을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 모든 조현병 환자가 좋지 않은 경과를 가지는 것은 아니다. 가령 최소 20~30%의 환자들은 어느 정도 정상적인 삶을 살 수 있는 것으로 추정된다.

기분장애 환자들에 비해서 예후가 나쁘고, 초기에 치료할 경우 예후가 좀 더 나은 편이다. 생각보다 높은 1%나 되는 유병율을 가지고 있기 때문에 초기치료에 대한 관심이 높아지고 있다.

약사 Point

1. 약국임상에서 조현병 환자를 접할 기회는 매우 드물지만 본 질병을 이해하고 치료약물에 대하여 확실하게 숙지하여야 한다.
2. 말린증후군 또는 세로토닌증후군 등 치료약물의 부작용에 대한 용어를 이해하여야 한다.
3. 조현병환자의 특성을 이해하여야 한다.

참고문헌

1. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. BMJ. 2007;335(7610):91-5
2. 대한 조현병학회
3. MSD 매뉴얼-일반인용-조현병
4. 국립정신 건강센터
5. McCreadie R. Recent advances in the drug treatment of schizophrenia. Primary Care Psychiatry. 2000;6(1):9-14
6. Goren JL, Levin GM. Evaluations of New Drugs. Pharmacotherapy. 1998;18(6):1183-1194
7. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical Antipsychotics Part I: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Efficacy. The Annals of Pharmacotherapy. 1999;33:73-85
8. Herfindal ET, Gourley DR. Textbook of Therapeutics. Drug and Disease Management 7th ed. p1217-1226
9. 김성철 : 복약지도가이드라인(2014)