

# Olanzapine으로 항정신병약물을 교체한 정신분열병 환자에서 주관적 성기능 변화에 영향을 미치는 요인

이현정<sup>1</sup> · 윤혜리<sup>1</sup> · 황석현<sup>2</sup> · 김세현<sup>1,2</sup> · 정동청<sup>1</sup> · 이남영<sup>1</sup> · 김용식<sup>1,2</sup> · 안용민<sup>1,2</sup>

서울대학교병원 신경정신과,<sup>1</sup> 서울대학교 의과대학 정신과학교실, 인간행동의학연구소<sup>2</sup>

## Factors Influencing the Subjective Sexual Function in Patients with Schizophrenia Switched to Olanzapine

Hyun Jeong Lee, MD,<sup>1</sup> Hyeri Yoon, MD,<sup>1</sup> Samuel S.-H. Hwang, MA,<sup>2</sup> Se Hyun Kim, MD,<sup>1,2</sup>  
Dong Chung Jung, MD,<sup>1</sup> Nam Young Lee, MD,<sup>1</sup> Yong Sik Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup> and Yong Min Ahn, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul,

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Science, Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objective** Sexual dysfunction is highly prevalent in both untreated and treated patients with schizophrenia. Sexual dysfunction is a major cause of poor quality of life, negative attitude to therapy and treatment non-compliance. We thereby conducted this study to better understand the predictors of subjective sexual dysfunction.

**Methods** The subjects consisted of 83 patients (46 men; 37 women) who participated in an open label study on switching antipsychotics to olanzapine. All subjects met the Tenth Revision of International Classification of Diseases diagnostic criteria for schizophrenia. To better understand the predictors of subjective sexual dysfunction, we used the Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating scale (LUNSERS), a comprehensive self-rating instrument for assessing and quantifying the subjective adverse events during antipsychotic treatment. All patients were taking antipsychotics at the initiation of the study and were assessed using LUNSERS, the Simpson-Angus Scale (SAS), the Barnes Akathisia Rating scale (BARS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Clinical Global Impression (CGI), and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). They were also checked for their serum prolactin levels and vital signs before and after a 6-week treatment with olanzapine. In order to identify the cross-sectional and longitudinal predictors of LUNSERS hormonal side effect, we carried out multiple regression analyses.

**Results** Prolactin levels, LUNSERS hormonal side effect, CGI, PANSS, SAS, AIMS, and BARS decreased after a 6-week treatment with olanzapine. At initial evaluation, cross-sectional predictors of LUNSERS hormonal side effect were red herring and allergic reaction subscale, but after the 6-week treatment with olanzapine, none of the variables were found to significantly predict LUNSERS hormonal side effect. Longitudinal predictors of LUNSERS hormonal side effect were LUNSERS extrapyramidal system side effect and prolactin levels.

**Conclusion** These findings suggested relationships among prolactin, extrapyramidal symptom, motor function and sexual dysfunction. After switching to olanzapine, sexual function of the patients improved subjectively. More studies are warranted as these results have significant implications for quality of life and treatment adherence.

Korean J Psychopharmacol 2011;22:80-88

**Key Words** Sexual dysfunction · Prolactin · Extrapyramidal symptom · Olanzapine · LUNSERS.

Received: January 12, 2011 Revised: February 12, 2011 Accepted: March 3, 2011

Correspondence author: Yong Min Ahn, MD, PhD

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-2455, Fax: +82-2-744-7241, E-mail: aym@snu.ac.kr

## 서론

성기능은 생물학적, 심리학적 영향을 받는 인간의 복합적인

기능이다. 성기능 장애와 성기능 불만족은 다양한 성행위의 측면—욕망(desire), 흥분(arousal), 극치감(orgasm), 해소(resolution)—중 어떤 한 부분이라도 만족스럽지 못할 때 나타

날 수 있다.<sup>1,2)</sup>

정신분열병 환자에서 성기능 장애는 정신분열병의 증상과 정신병리, 긴 질병의 경과와 치료의 사회 경제적인 측면, 당뇨병과 같은 동반 이환된 질환, 항정신병약물과 병용 약물의 사용 등으로 인하여 나타날 수 있다.<sup>3)</sup> 우선, 치료받지 않은 정신분열병 환자의 경우를 살펴보면 성기능 장애는 정신분열병의 경과 진행과, 정신운동수행의 장애, 증상과 질병의 사회적인 측면(욕구감소, 대인 관계형성의 어려움과 기회감소) 등에서 연유한다.<sup>3)</sup> 약물을 사용하는 경우에는 정신분열병의 증상으로 인한 성기능 장애는 줄어들 수 있으나 약물 자체가 성기능 장애와 연관될 수 있다.<sup>4)</sup> 이와 같은 이유로 인하여 성기능 장애는 치료받거나 혹은 치료받지 않은 정신분열병 환자에서 흔히 나타나는 문제이며, 정신분열병으로 진단된 여자환자의 96%, 그리고 남자 환자의 82%까지 나타나는 보고가 있다.<sup>1,5)</sup> 이는 삶의 질과도 연관되는데,<sup>6,7)</sup> 정형 또는 비정형 항정신병약물로 치료받고 있는 정신분열병 환자에서 성기능 장애가 있는 경우 전반적인 삶의 질(global quality of life)과 삶의 즐거움 정도(level of enjoyment in their life)에서 더 낮은 점수를 보였다.<sup>6)</sup>

항정신병약물은 도파민, 히스타민, 콜린성,  $\alpha$ -아드레날린 수용기에 영향을 줌으로써 욕망 감소, 과다 진정, 말초 혈관 확장 감소, 몸무게 증가 등을 일으켜 성기능 장애를 초래할 수 있으며,<sup>8,9)</sup> 도파민 수용기에 영향을 끼쳐 간접적으로 혈중 프로락틴 수치의 증가를 초래할 수 있다. 상대적으로 정확한 자료와 원인규명이 부족하지만, 항정신병약물로 인한 혈중 프로락틴 수치의 증가는 성적 욕망의 감소, 성적 흥분과 극치감의 문제를 일으킬 수 있다.<sup>9)</sup> 또한, 항정신병약물은 추체외로 부작용을 유발할 수 있는데, 이는 성기능 장애와 연관이 있다는 보고가 있다.<sup>10-12)</sup>

항정신병약물 중 정형 항정신병약물을 쓰는 경우에서 성기능 장애가 더 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>13-16)</sup> 비정형 항정신병약물 중에서는 risperidone이 용량에 비례하여 프로락틴의 상승을 쉽게 가져온다. 이로 인하여 risperidone을 사용하는 환자의 60~70%에서 성기능 장애가 동반되고 이는 정형 항정신병약물인 haloperidol과 비슷한 정도이다.<sup>16)</sup> 이에 반하여 olanzapine은 프로락틴의 상승을 상대적으로 덜 초래하여 성기능 장애의 빈도가 낮다는 보고가 있다.<sup>17,18)</sup> 그러나 앞에서 언급하였듯이 성기능의 장애는 여러 기전을 통해 나타나므로 프로락틴 수치만으로 설명하기에는 문제가 있을 것이다. olanzapine은 D<sub>2</sub> 결합력은 낮으나, 히스타민 수용체의 차단으로 인한 과잉 진정, 콜린성 수용체의 차단으로 인한 발기 기능 장애, 아드레날린 수용체의 차단으로 인한 사정 문제 등의 성기능 장애를 유발할 가능성이 있다.

정형 항정신병약물 치료 시 성기능 장애가 동반될 경우 환자들의 치료 순응도가 저하될 가능성이 크다.<sup>7)</sup> 그러므로, 정례적으로 환자에게 성기능에 대해서 질문을 하는 것이 치료 결과 향상에 도움이 될 수 있다.<sup>19)</sup> 그러나 성기능 장애에 대한 문제는 실제 임상 상황에서는 경시되는 경향이 있다.<sup>15)</sup>

본 연구는 Ahn 등<sup>20)</sup>의 연구에 참여하였던 환자 중 한국형 Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale(이하 LUNSERS)을 작성한 사람을 대상으로 주관적 성기능 장애를 포함한 전반적인 부작용과 정신과적 증상에 대한 평가를 시행하여, 성기능 장애의 예측인자를 밝히고자 하였다. 성기능에 대한 논의를 꺼리는 환자와 의사의 요인,<sup>21,22)</sup> 약물 부작용의 상당한 정도가 환자의 주관적 경험과 관련이 있다는 점을 고려하여<sup>23)</sup> 자가 보고형식의 부작용 평가를 사용하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

본 연구는 2002년도에 진행되었던 '항정신병약물 사용 중인 정신분열병 환자에서 olanzapine으로의 교체방법에 관한 연구(I)'<sup>20)</sup>에 참여한 환자 중 한국형 LUNSERS를 작성한 83명(46 남성; 37 여성)을 추출하여 분석하였다. 개방연구 기간은 6주였으며, olanzapine과 기존에 사용하던 항정신병약물의 병용 투여 가능 기간은 olanzapine 투여 후 첫 2주로 제한하였다. olanzapine의 시작 용량은 10 mg으로 취침 전에 복용하게 하였고, 이후로는 일일 5~20 mg 범위 안에서 임상의의 판단에 따라 용량을 정하도록 하였다. 임상면담과 병록지 조사를 통해 Tenth Revision of International Classification of Diseases 진단 기준에 의거한 18세 이상의 정신분열병 환자들로, 환자 및 보호자에게 서면 동의를 받았다.

첫 방문 시 혈압, 맥박, 체온, 체중 등의 활력징후를 측정하였고, 이상반응을 수집하였다. 항정신병약물을 사용하면서 나타나는 이상반응을 평가하기 위하여, 피험자 스스로가 느끼는 이상반응을 측정할 수 있는 LUNSERS를 이용하였다.<sup>20,24)</sup> LUNSERS는 총 51개 항목으로 구성되며, 지난 한 달 간의 경험을 0점(전혀 없다)에서 4점(아주 심하다)으로 평가하게 되어 있다. 이는 7가지 소척도로 분류되는데, 그 항목은 정신적 부작용(psychic side effects), 추체외로 부작용(extrapyramidal side effects), 호르몬 관련 부작용(hormonal side effects), 항콜린성 부작용(anticholinergic side effects), 기타 부작용(miscellaneous side effects), 자율신경계 부작용(autonomic side effects), 알레르기 반응(allergic reactions), 그리고 불특정 증상(red herrings)

으로 이루어져 있다.

성기능의 평가를 위해서 LUNSERS의 호르몬 관련 부작용 소척도를 사용하였는데, 이는 ‘젖가슴이 커지거나 아프다’, ‘월경 양이 많아졌다(여성만)’, ‘성욕이 증가했다’, ‘성적 절정감을 느끼기 어렵다’, ‘성욕이 떨어졌다’, ‘월경이 없어졌다(여성만)’ 항목으로 구성되어 있다. 정신적 부작용 소척도에는 낮 동안 일상생활에서의 과다 진정 정도, 피로 등의 항히스타민성 증상이 포함되었으며, 추체외로 부작용 소척도에는 근육의 뻣뻣함과 경직, 서행 운동증, 안절부절못함, 과다 침 분비, 떨림, 몸이 제멋대로 움직이는 증상이 포함되어 있다. 항콜린성 부작용 소척도를 통해서는 구갈, 변비, 배뇨, 시야의 문제 증상을 평가하였으며, 자율신경계 부작용 소척도에는 어지러움, 구역감, 심계항진, 과다 발한, 설사 증상을 평가하였다.<sup>24)</sup> 평가 시점은 첫 방문 시와 연구 시작 후 6주 후로 하였다. 본 연구에서는 LUNSERS에서의 각각의 소척도 항목의 총 점수를 각 소척도 항목의 개수로 나눈 표준화 점수[예: 정신적 부작용 소척도/정신적 부작용 소척도 항목의 개수(10)]를 사용하였다.

객관적 척도를 통한 이상 반응에 대한 평가로 추체외로 증상 평가를 위한 Simpson-Angus Scale(이하 SAS),<sup>25)</sup> 정좌불능증과 지연성 운동장애 평가를 위해 Barnes Akathisia Rating Scale(이하 BARS)<sup>26)</sup>과 Abnormal Involuntary Movement Scale(이하 AIMS)<sup>27)</sup>을 각각 사용하였다. SAS와 BARS는 모든 항목의 합을 평가에 이용하였으며, AIMS는 1번부터 7번 항목의 합계를 이용하였다. 정신증상에 대한 평가를 위해 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS), Clinical Global Impression(이하 CGI)을 시행하였다. PANSS는 한글판<sup>28)</sup>을 사용하였고, CGI는 7단계 평가항목을 사용하였다. 객관적 척도의 평가 시점도 첫 방문 시와 연구 시작 후 6주 후로 하였다.

또한 혈중 프로락틴 농도를 측정하였다. 실험실 검사는 선정 및 제외 기준을 위해서 등록 시에 시행한 검사 결과를 기저치로 하였지만 이외의 모든 자료는 연구시작 직후 시행한 점수를 기저치로 하였고, olanzapine 투여 시작 후 6주에 각각 상기 항목을 재평가하였다.

## 통계분석

CGI, PANSS 전체 및 각 증후군 소척도, SAS, AIMS, BARS, 체중, 프로락틴 혈중농도, LUNSERS 전체 및 소척도의 기저상태와 연구 종료시점의 대응표본 t검정(paired t-test)으로 검정하였다. 호르몬 관련 부작용의 단면적, 종적 예측 인자를 알기 위하여, 호르몬 관련 부작용을 결과 변수로 설정하고, 이를 예측할 수 있는 인자로 나이, 몸무게, 프로락틴의

수치, LUNSERS 소척도들의 표준화 점수, CGI, PANSS 총점 및 양성증후군 소척도, 음성증후군 소척도, 일반 정신병리 소척도, SAS, AIMS, BARS에 대하여 상관분석을 시행하였다. 단면적 분석은 기준치와 6주 시점에서 다중회귀분석을 시행하였고, 종적 분석은 연구 시행 6주간의 각 항목의 변화량에 대하여 다중회귀분석을 시행하였다. 모든 분석은 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) 17.0 statistical package(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)로 수행하였으며, 양측성 검정으로 유의수준은  $p < 0.05$ 였다.

## 결 과

### 피험자들의 인구학적 특성

83명 전체 피험자의 평균 연령은  $34.08 \pm 8.4$ 세였고, 평균 이환 기간은  $8.4 \pm 7.6$ 년이었으며, 모두 항정신병약물을 복용하고 있었다. 연구기간 동안 성기능에 영향을 줄 수 있는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors)나 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants)를 복용하고 있는 환자는 없었다(Table 1). olanzapine 교체 연구 전 항정신병약물의 평균사용기간은  $11.94 \pm 18.51$ 개월이었다(Table 1). 연구 시작 전 가장 많이 사용한 항정신병약물은 risperidone으로 62.7%가 사용하였으며, 정형 항정신병약물은 haloperidol이 14.5%로 가장 흔하게 사용되고 있었다(Table 3). 항콜린성약물을 복용하는 환자가 30명, 복용하지 않는 환자가 53명이었고, LUNSERS 호르몬관련 부작용 척도는 두 군간에 차이가 없었다( $p = 0.84$ ).

6주 후 평균 olanzapine 사용량은 일일  $12.8 \pm 6.0$  mg이었다.

### 치료 반응의 비교

기존의 항정신병약물을 olanzapine으로 변경한 이후 몸무게는  $67.58 \pm 12.06$  kg에서  $69.91 \pm 11.56$  kg으로 증가하였고( $p < 0.001$ ), 프로락틴 수치는  $77.95 \pm 62.83$   $\mu$ g/L에서  $24.27 \pm 20.2$   $\mu$ g/L으로 감소하였다( $p < 0.001$ ). LUNSERS 총점은  $37.8 \pm 23.46$ 에서  $21.92 \pm 16.12$ 로 감소하였다( $p < 0.001$ ). LUNSERS 소척도의 표준화 점수를 비교해 보았을 때 각각의 소척도 항목들의 표준화 점수 감소량은 6주간의 연구 기간 동안 유의미한 차이를 보였다( $p < 0.001$ ). 그 중 LUNSERS 호르몬 관련 부작용 소척도의 세부 항목 중 ‘성적 절정감을 느끼기 어렵다’ 항목과 ‘성욕이 감소하였다’의 두 가지 항목의 점수 감소량이 유의미한 차이를 보였다( $p = 0.02$ ,  $p < 0.001$ ). 또한, CGI( $p < 0.001$ ), PANSS( $p < 0.001$ ), SAS( $p < 0.001$ ), AIMS( $p = 0.01$ ), BARS( $p < 0.001$ )도 6주간

**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics of subjects\*

|                                 | Total (n=83) | Female (n=37) | Male (n=46) | p      |
|---------------------------------|--------------|---------------|-------------|--------|
| Age                             | 34.08±8.40   | 34.27±8.75    | 33.94±8.19  | 0.86   |
| Weight                          | 67.58±12.00  | 62.05±11.46   | 72.02±10.58 | <0.001 |
| Duration of illness             | 8.40±7.60    | 8.40±7.00     | 8.40±8.20   | 1.00   |
| Type of previous antipsychotics |              |               |             |        |
| Risperidone                     | 53 (63.9%)   | 26 (70.3%)    | 27 (58.7%)  | 0.28   |
| Typical antipsychotics          | 30 (36.1%)   | 11 (29.7%)    | 19 (41.3%)  |        |
| Duration of medication (month)  | 11.94±18.51  | 11.32±18.38   | 12.46±18.80 | 0.78   |
| Amount of medication            | 21.20±55.70  | 6.85±6.91     | 32.42±72.48 | 0.02   |
| SSRI/TCA administration, n (%)  | 0            | 0             | 0           |        |
| CGI                             | 3.98±1.19    | 3.78±1.11     | 4.13±1.24   | 0.19   |
| PANSS total                     | 78.12±21.44  | 72.19±18.56   | 82.89±22.58 | 0.02   |
| PANSS positive                  | 18.54±7.89   | 17.11±7.34    | 19.70±8.21  | 0.14   |
| PANSS negative                  | 19.02±5.70   | 17.76±5.25    | 20.04±5.91  | 0.07   |
| PANSS general                   | 40.55±10.60  | 37.32±8.98    | 43.15±11.18 | 0.01   |

\*data are given as mean±SD unless otherwise indicated. SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, TCA: tricyclic antidepressant, CGI: clinical global impression, PANSS: Positive and Negative Symptom Scale

**Table 2.** Baseline side effect characteristics of subjects\*

|                                              | Total (n=83) | Female (n=37) | Male (n=46) | p      |
|----------------------------------------------|--------------|---------------|-------------|--------|
| SAS                                          | 3.34±3.80    | 3.81±3.99     | 2.96±3.64   | 0.31   |
| AIMS                                         | 4.42±11.45   | 5.68±12.46    | 3.41±10.6   | 0.37   |
| BARS                                         | 1.93±2.92    | 1.86±2.72     | 1.98±2.92   | 0.86   |
| Prolactin (ng/mL) n=64 (F: 29, M: 35)        | 77.95±62.88  | 120.40±63.87  | 42.78±34.00 | <0.001 |
| Hyperprolactinemia, n (%)                    | 51 (61.4%)   | 27 (93.1%)    | 24 (68.6%)  | 0.03   |
| LUNSERS total score (n=51)†                  | 37.80±23.50  | 40.46±25.79   | 35.65±21.44 | 0.36   |
| LUNSERS subscale (standard score)†           |              |               |             |        |
| Hormonal side effects subscale (n=6)†        | 0.60±0.56    | 0.67±0.56     | 0.54±0.57   | 0.30   |
| Psychic side effects subscale (n=10)†        | 1.31±0.72    | 1.35±0.73     | 1.28±0.71   | 0.66   |
| Extrapyramidal side effects subscale (n=7)†  | 0.76±0.69    | 0.83±0.79     | 0.69±0.59   | 0.35   |
| Anticholinergic side effects subscale (n=5)† | 0.84±0.69    | 0.85±0.70     | 0.84±0.69   | 0.95   |
| Autonomic side effects subscale (n=5)†       | 0.68±0.63    | 0.61±0.65     | 0.75±0.62   | 0.31   |
| Allergic reaction subscale (n=4)†            | 0.32±0.51    | 0.43±0.65     | 0.24±0.36   | 0.12   |
| Miscellaneous side effects subscale (n=4)†   | 0.73±0.48    | 0.77±0.44     | 0.69±0.51   | 0.45   |
| Red herrings subscale (n=10)†                | 0.45±0.42    | 0.51±0.49     | 0.40±0.35   | 0.23   |

\*data are given as mean±SD unless otherwise indicated, †number of scale. SAS: Simpson-Angus scale, AIMS: Abnormal Involuntary movement scale, BARS: Barnes akathisia rating scale, LUNSERS: Liverpool University neuroleptic side effect rating scale

의 연구기간 동안 유의미한 점수 감소를 보였다(Table 4).

#### LUNSERS hormonal side effects의 단면적인 예측인자

기저치 변수들에 대해서 상관분석을 시행했을 때 LUNSERS 호르몬 관련 부작용과 연관성을 보이는 것은 LUNSERS 소척도 중 정신적 부작용, 추체외로 부작용, 항콜린성 부작용, 알레르기 반응, 기타 부작용, 불특정 증상이었다(Table 5). 이에 대해서 다중회귀분석을 통한 기저의 호르

몬 관련 부작용의 단면적인 예측인자는 불특정 증상 소척도와 알레르기 부작용 소척도였다. 그 외 나이, 몸무게, 프로락틴 수치, PANSS, CGI, AIMS, BARS, SAS는 연관성을 보이지 않았다(Table 6).

6주째에서 LUNSERS 호르몬 관련 부작용은 몸무게, LUNSERS 소척도 중 정신적 부작용, 추체외로 부작용, 항콜린성 부작용, 기타 부작용, 알레르기 반응, 불특정 증상 소척도와 의 연관성을 상관분석에서 보였다(Table 5). 그러나 다중회



**Table 3.** Previous antipsychotics before switching to olanzapine at enrollment

|                 | Total (n) | %     | Dose (mg) | Male (n) | %     | Dose (mg) | Female (n) | %     | Dose (mg) |
|-----------------|-----------|-------|-----------|----------|-------|-----------|------------|-------|-----------|
| Risperidone     | 52        | 62.7  | 4.5±1.9   | 26       | 56.5  | 4.6±1.9   | 26         | 70.3  | 4.3±2.0   |
| Bromperidol     | 4         | 4.8   | 13.1±10.7 | 3        | 6.5   | 15.8±11.2 | 1          | 2.7   | 5         |
| Chlorpromazine  | 6         | 7.2   | 200±141.4 | 6        | 13.0  | 200±141.4 | 0          | 0.0   |           |
| Haloperidol     | 12        | 14.5  | 12.3±13.4 | 6        | 13.0  | 14±16.7   | 6          | 16.2  | 10.7±10.4 |
| Nemonapride     | 1         | 1.2   | 9         | 1        | 2.2   | 9         | 0          | 0.0   |           |
| Perphenazine    | 1         | 1.2   | (-)*      | 0        | 0.0   | 0         | 1          | 2.7   | (-)*      |
| Pimozide        | 1         | 1.2   | 2         | 1        | 2.2   | 2         | 0          | 0.0   |           |
| Thioridazine    | 1         | 1.2   | 100       | 1        | 2.2   | 100       | 0          | 0.0   |           |
| Trifluoperazine | 3         | 3.6   | 18.3±2.9  | 1        | 2.2   | 20        | 2          | 5.4   | 17.5±3.5  |
| Zuclopenthixol  | 2         | 2.4   | 20±14.1   | 1        | 2.2   | 10        | 1          | 2.7   | 6.9±6.9   |
| Total           | 83        | 100.0 |           | 46       | 100.0 |           | 37         | 100.0 |           |

\*missing data

**Table 4.** Changes of clinical variables between baseline and 6-week follow-up of patients with schizophrenia

|                                               | Baseline    | 6-week      | p-value† |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------|----------|
| CGI                                           | 3.98±1.19   | 3.18±1.03   | <0.001   |
| PANSS total                                   | 78.12±21.44 | 61.82±16.02 | <0.001   |
| PANSS positive                                | 18.54±7.89  | 13.84±5.21  | <0.001   |
| PANSS negative                                | 19.02±5.70  | 15.80±5.14  | <0.001   |
| PANSS general                                 | 40.55±10.60 | 32.18±7.40  | <0.001   |
| SAS                                           | 3.34±3.80   | 1.28±2.16   | <0.001   |
| AIMS                                          | 4.42±11.45  | 2.70±7.78   | 0.01     |
| BARS                                          | 1.93±2.92   | 0.65±1.49   | <0.001   |
| Weight                                        | 67.58±12.06 | 69.91±11.56 | <0.001   |
| Prolactin (ng/mL)                             | 77.95±62.88 | 24.27±20.20 | <0.001   |
| LUNSERS total score (n=51)*                   | 37.80±23.50 | 21.92±16.12 | <0.001   |
| LUNSERS subscale (standard score)†            |             |             |          |
| LUNSERS hormonal side effects subscale (n=6)* | 0.60±0.56   | 0.39±0.53   | <0.001   |
| 1. Swollen or tender chest                    | 0.22±0.56   | 0.13±0.51   | 0.24     |
| 2. Period problems                            | 0.35±0.79   | 0.16±0.69   | 0.30     |
| 3. Increased sex drive                        | 0.41±0.83   | 0.31±0.70   | 0.33     |
| 4. Difficulty in achieving climax             | 0.69±1.13   | 0.43±0.91   | 0.02     |
| 5. Reduced sex drive                          | 0.84±1.30   | 0.46±0.99   | <0.001   |
| 6. Periods less frequently                    | 1.49±1.73   | 1.19±1.71   | 0.26     |
| Psychic side effects subscale (n=10)*         | 1.31±0.72   | 0.78±0.61   | <0.001   |
| Extrapyramidal side effects subscale (n=7)*   | 0.76±0.69   | 0.35±0.37   | <0.001   |
| Anticholinergic side effects subscale (n=5)*  | 0.84±0.69   | 0.46±0.41   | <0.001   |
| Autonomic side effects subscale (n=5)*        | 0.68±0.63   | 0.34±0.40   | <0.001   |
| Allergic reactions subscale (n=4)*            | 0.32±0.51   | 0.19±0.37   | <0.001   |
| Miscellaneous side effects subscale (n=4)*    | 0.73±0.48   | 0.49±0.40   | <0.001   |
| Red herrings subscale (n=10)*                 | 0.45±0.42   | 0.28±0.29   | <0.001   |

\*the number of question, †standard score: sum of subscale/the number of question, ‡paired t-test. CGI: Clinical Global Impression, PANSS: Positive and Negative Syndrome scale, SAS: Simpson-Angus scale, AIMS: Abnormal Involuntary movement scale, BARS: Barnes akathisia rating scale, LUNSERS: Liverpool University neuroleptic side effect rating scale

귀 분석을 시행했을 때 단면적인 예측인자는 없었다(Table 6).

작용의 변화치에 대하여 상관분석을 시행했을 때 프로락틴의 표준변화량(프로락틴 변화량/기저의 프로락틴 수치)과 LUNSERS 소척도 중 정신적 부작용, 추체외로 부작용, 항콜린성 부작용, 기타 부작용, 자율신경계 부작용, 알레르기 반

### LUNSERS hormonal side effect의 종적 예측인자

연구시작에서 종료(6주)까지 LUNSERS 호르몬 관련 부

**Table 5.** Correlation of demographic and clinical variables with cross sectional LUNSERS hormonal side effects

|                                                | Baseline             |        | Week-6               |        | $\Delta^{\S}$        |        |
|------------------------------------------------|----------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|
|                                                | Hormonal side effect |        | Hormonal side effect |        | Hormonal side effect |        |
|                                                | r                    | p      | r                    | p      | r                    | p      |
| Age                                            | 0.036                | 0.744  | 0.179                | 0.106  | 0.143                | 0.197  |
| Weight                                         | -0.021               | 0.851  | -0.217*              | 0.050  | -0.089               | 0.426  |
| Weight $\Delta$ ST <sup>†</sup>                |                      |        |                      |        | 0.205                | 0.063  |
| Prolactin                                      | 0.220                | 0.080  | 0.133                | 0.301  | 0.203                | 0.113  |
| PRL $\Delta$ ST <sup>†</sup>                   |                      |        |                      |        | 0.296*               | 0.020  |
| CGI                                            | -0.205               | 0.064  | 0.165                | 0.136  | 0.090                | 0.418  |
| PANSS total                                    | -0.087               | 0.432  | 0.095                | 0.393  | 0.133                | 0.231  |
| PANSS positive                                 | -0.136               | 0.219  | 0.051                | 0.646  | 0.063                | 0.574  |
| PANSS negative                                 | -0.013               | 0.907  | 0.078                | 0.483  | 0.099                | 0.375  |
| PANSS general                                  | -0.068               | 0.540  | 0.116                | 0.298  | 0.169                | 0.127  |
| SAS                                            | 0.074                | 0.505  | 0.203                | 0.065  | 0.085                | 0.442  |
| AIMS                                           | -0.076               | 0.495  | -0.107               | 0.338  | 0.021                | 0.852  |
| BARS                                           | 0.063                | 0.573  | -0.122               | 0.270  | 0.185                | 0.093  |
| LUNSERS subscale (standard score) <sup>‡</sup> |                      |        |                      |        |                      |        |
| Psychic side effects subscale                  | 0.392 <sup>†</sup>   | <0.001 | 0.318 <sup>†</sup>   | 0.003  | 0.340 <sup>†</sup>   | 0.002  |
| extrapyramidal side effects subscale           | 0.430 <sup>†</sup>   | <0.001 | 0.313 <sup>†</sup>   | 0.004  | 0.441 <sup>†</sup>   | <0.001 |
| Anticholinergic side effects subscale          | 0.342 <sup>†</sup>   | 0.002  | 0.358 <sup>†</sup>   | 0.001  | 0.349 <sup>†</sup>   | 0.001  |
| Autonomic side effects subscale                | 0.207                | 0.060  | 0.165                | 0.136  | 0.235*               | 0.033  |
| Allergic side effects subscale                 | 0.454 <sup>†</sup>   | <0.001 | 0.240*               | 0.029  | 0.233*               | 0.034  |
| Miscellaneous side effects subscale            | 0.363 <sup>†</sup>   | 0.001  | 0.235*               | 0.032  | 0.267*               | 0.015  |
| Red herrings                                   | 0.524 <sup>†</sup>   | <0.001 | 0.408 <sup>†</sup>   | <0.001 | 0.434 <sup>†</sup>   | <0.001 |

\*correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), <sup>†</sup>correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed), <sup>‡</sup>standardized value ( $\Delta$ /baseline value), <sup>§</sup>change of the variables (week-6 value-Baseline value), <sup>‡</sup>standard score: sum of subscale/the number of question. LUNSERS: Liverpool University neuroleptic side effect rating scale, CGI: clinical global impression, PANSS: Positive and Negative Syndrome scale, SAS: Simpson-Angus scale, AIMS: Abnormal Involuntary movement scale, BARS: Barnes akathisia rating scale

**Table 6.** Regression model of cross-sectional and longitudinal predictors of LUNSERS hormonal side effect at baseline and 6-week follow-up

|                      |         |                           | Predictor | $\beta$ | t      | P     | R <sup>2</sup> | Adj. R <sup>2</sup> | F | df     | p |
|----------------------|---------|---------------------------|-----------|---------|--------|-------|----------------|---------------------|---|--------|---|
| Baseline             |         |                           |           |         |        |       |                |                     |   |        |   |
|                      | Model 1 | RH                        | 0.524     | 5.539   | <0.001 | 0.275 | 0.266          | 30.684              | 1 | <0.001 |   |
|                      | Model 2 | RH                        | 0.394     | 3.618   | 0.001  | 0.318 | 0.301          | 18.637              | 2 | <0.001 |   |
|                      |         | L_Allergic                | 0.245     | 2.248   | 0.027  |       |                |                     |   |        |   |
| 6-week               |         |                           |           |         |        |       |                |                     |   |        |   |
| Changes <sup>†</sup> | Model 1 | L_EPS_change <sup>†</sup> | 0.417     | 3.549   | 0.001  | 0.174 | 0.160          | 12.597              | 1 | 0.001  |   |
|                      | Model 2 | L_EPS_change <sup>†</sup> | 0.406     | 3.602   | 0.001  | 0.252 | 0.227          | 9.939               | 2 | <0.001 |   |
|                      |         | PRL_change ST*            | 0.280     | 2.448   | 0.016  |       |                |                     |   |        |   |

\*standardized value (change/baseline value), <sup>†</sup>change of the variable (week-6 value-Baseline value). RH: red herrings, L\_Allergic: LUNSERS Allergic reactions subscale, L\_EPS\_change: changes in LUNSERS extrapyramidal side effects subscale for 6 weeks, PRL\_change\_ST: standardized value of changes in prolactin for 6 weeks (change in prolactin for 6weeks/baseline prolactin level)

응, 불특정 증상이 상관성을 보였다(Table 5). 이에 대해서 다중회귀분석을 시행했을 때 LUNSER 추체외로 부작용 소척도 점수의 변화량(6주 후 소척도 점수-기저 소척도 점수)과 프로락틴의 표준변화량이 호르몬 관련 부작용의 종적 예측 인자임을 알 수 있었다(Table 6).

## 고 찰

본 연구는 기존에 복용하고 있던 항정신병약물을 olanzapine으로 교체한 정신분열병 환자들을 대상으로 주관적 성기능 장애의 예측인자를 알아보기 위한 연구이다. 이를 위하여 기존에 사용하던 항정신병약물을 olanzapine으로 변경하여 6주 뒤 증상의 변화 정도와 약물 부작용의 정도, 프로락틴 수치를 측정하여 변화하는 성기능 장애에 대한 예측인자를 알고자 하였다.

정형 항정신병약물과 risperidone을 사용하다가 olanzapine으로 교체한 후 정신병리와 부작용의 호전을 보였으며, 이는 이전의 연구 결과들과 부합되는 소견이다.<sup>29-31)</sup> LUNSER 호르몬 관련 부작용 소척도의 예측인자를 단면적으로 고찰했을 때 연구 시작전에는 불특정 증상 항목이 LUNSER 호르몬 관련 부작용의 예측인자임을 알 수 있었다. 불특정 증상-‘콧물이 난다’, ‘동상에 걸렸다’, ‘머리카락이 빠진다’, ‘소변이 평소보다 진해졌다’, ‘손톱이 쉽게 부스러진다’, ‘입안이 험다’, ‘얼굴에 기름기가 많이 낀다’, ‘얼굴이 화끈 달아오른다’, ‘목 근육통이 생겼다’, ‘관절이 아프다’-항목은 항정신병 약물의 부작용과 관련이 없는 것으로 알려져 있는 증상으로, 이는 척도를 작성하는 사람이 부작용을 제대로 보고하는지, 단지 일반 증상(general symptomatology)으로 인한 고통(distress)을 표현하는 것인지를 구별하기 위해 의도적으로 포함되었다. 이 항목의 점수가 20점 이상인 경우 일반적으로 과장된 호소를 하는 경향이 있다는 보고가 있다.<sup>32,33)</sup> 본 연구에서는 연구시작 전 표준화하지 않은 불특정 증상 항목의 총 점수가 4.47점이었으나 연구 시작 6주 뒤에는 2.9점으로 감소하였다. 표준화하여 시행한 paired t-test에서도 유의미한 감소를 보였다( $p < 0.01$ ). 본 연구에서는 불특정 증상 항목의 총 점수가 20점에는 미치지 못했으나 연구 6주 뒤보다 연구 시작 전에 성기능 장애 정도가 심하다고 보고한 것은 증상을 과보고 할 경향성 즉, 민감한 사람들이 일반적으로는 크게 불편감을 느끼지 않는 상황에서도 성기능 장애의 보고 정도가 높은 것으로 생각해 볼 수 있을 것이다. 또한 불특정 증상 항목이 PANSS, SAS, AIMS와 낮은 상관성을 보였다( $r = -0.012$ ,  $p = 0.914$ ,  $r = 0.027$ ,  $p = 0.06$ ,  $r = -0.027$ ,  $p = 0.806$ ). 이는 환자들에게 있어서 임상

의들이 측정한 객관적인 정신병리나 부작용 이외에 주관적인 불편감을 느끼고 있고, 이러한 불편감이 주관적으로 느끼는 성기능의 저하와 관련이 있다는 것을 다시 한번 시사한다고 볼 수 있다.

6주째는 LUNSER 호르몬 관련 부작용 정도가  $0.60 \pm 0.56$ 에서  $0.39 \pm 0.53$ 로 유의미한 감소를 보였으나( $p < 0.001$ ) 이것을 설명할 수 있는 예측인자는 없었다. 약물 변경시 과거 약물의 사용과 관련한 부정적인 경험이 새로 교체한 약물의 효과와 부작용에 많은 영향을 미치지만<sup>34-36)</sup> olanzapine으로 교체하여 정신병리 등의 증상이 호전된 이후에는 정신병리나 불특정 증상과 관련된 주관적인 부작용에 대한 보고는 감소하고, 실제 약물로 인한 보다 객관적인 부작용만을 보고하는 것으로 생각해 볼 수 있다.<sup>35)</sup> 이전의 연구들에서 olanzapine으로 항정신병약물을 교체한 이후에 증상 호전을 보인다는 보고가 있으며,<sup>20,29-31)</sup> 본 연구에서도 PANSS, CGI 등 객관적인 정신병리의 지표가 호전된 것을 관찰할 수 있었다. 또한, 이전의 연구들과 유사하게 olanzapine이 정형 항정신병약물이나 risperidone보다 프로락틴의 증가, 추체외로 증상, 성기능 장애와 같은 약물 부작용이 적었다.<sup>13,14,29,30)</sup> 이러한 결과는 olanzapine과 성기능 장애의 연관성을 연구한 국내 논문은 아직 없다는 점에서도 의미가 있다.

성기능 장애의 예측인자를 알기 위해 시행한 LUNSER 호르몬 관련 부작용의 예측인자를 종적으로 고찰했을 때 6주 동안 호르몬 관련 부작용의 호전 정도는 프로락틴 수치의 호전 정도( $\beta = 0.280$ ,  $p = 0.016$ ), LUNSER 소척도 중 추체외로 증상의 호전 정도( $\beta = 0.406$ ,  $p = 0.001$ )와 연관이 있었다. 이는 우선, 프로락틴 보존성 항정신병 약물(prolactin-sparing antipsychotics)들이 성기능 장애를 덜 유발한다는 이전의 연구결과와 일치한다고 할 수 있다.<sup>13,14)</sup> 또한, LUNSER 호르몬 관련 부작용의 호전 정도가 LUNSER의 추체외로 증상의 주관적 호전 정도와 연관성이 있다는 본 연구의 결과는 추체외로 증상이 성기능의 장애와 연관성이 높다는 이전의 연구결과와도 일치한다. 파킨슨양 증상 중 특히 운동증상은 성활동이 활발한 남성의 76.7%, 여성의 78.1%가 성기능의 악화와 연관이 있었으며,<sup>11)</sup> 강직, 진전, 부동과 같은 운동기능장애와 미세 손놀림의 어려움은 성적 유희와 성적 흥분의 감소를 초래할 수 있으며,<sup>10)</sup> 좌측 운동기능이상 증상은 절정감의 감소와 연관성이 있다는 보고가 있다.<sup>12)</sup>

추체외로 증상은 뇌의 도파민 활성경로 중 흑질선조체 경로(nigrostriatal pathway)의 차단으로 인해 나타나는 부작용이며, 고프로락틴 혈증은 누두결절 경로(tubero-infundibular pathway)의 차단으로 인해 나타나는 부작용이다. 대다수의 정형 항정신병약물과 risperidone은 D<sub>2</sub> 수용체 결

합력이 강하여 추체외로 증상을 일으키기 쉬운 반면 olanzapine은 D2 결합력이 상기의 약제보다 약하여 고프로락틴 혈증, 추체외로 증상의 위험이 낮다고 할 수 있다.<sup>29)</sup> 본 연구에서는 이전의 항정신병약물을 D2 결합력이 낮은 olanzapine으로 교체하여 다른 부작용의 호전 정도보다, 추체외로 증상과 프로락틴의 호전 정도가 성기능의 개선과 연관성을 보였을 것으로 생각되며, 6주라는 상대적으로 짧은 연구기간 동안에는 추체외로 증상이 빨리 호전되는 반면, 프로락틴의 감소가 충분하지 않았을 가능성이 있다(Table 6).

마지막으로 olanzapine의 경우 히스타민 수용체의 차단과, 콜린성 수용체의 차단, 아드레날린 수용체의 차단 등을 통해서 성기능에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각하였다. 이를 위해 LUNSERS 정신적 부작용, 항콜린성 부작용, 자율신경계 부작용, 기타 부작용과의 상관성을 단면적, 종적으로 분석하여 보았으나 유의미한 결과는 관찰되지 않았다.

본 연구의 제한점은 첫째, 전체 대상군이 83명으로 적은 수였다는 점이다. 그러나 단일 약제를 평균 11.9개월 간 지속적으로 복용한 과거력을 지닌 환자를 대상으로 하여 단일 약제의 영향을 비교적 잘 반영했다고 할 수 있다. 둘째, 본 연구에서는 성기능에 영향을 미칠 수 있는 SSRI/TCA 병용에 대한 조사는 시행하였으나, 그 외 성기능에 영향을 줄 수 있는 흡연, 스트레스, 결혼 유무, 대인관계 정도 등을 고려하지 않았다. 추후 성기능 평가 연구를 시행할 때 다양한 변수에 대한 통제가 필요하다고 생각된다. 셋째, 6주간의 연구 기간은 상대적으로 짧다. olanzapine으로 약물을 교체한 후 장기적으로 성기능 장애에 영향을 줄 수 있는 지연성 운동장애, 체중증가로 인한 부작용, 대사관련 부작용 등에 대한 장기적인 안정성을 평가하지 못했다. 이에 대해서는 추후 보다 지속적인 연구가 시행되어야 할 것이다. 넷째, LUNSERS의 호르몬 관련 부작용 소항목이 약물과 성기능 장애의 상관관계에 대한 연구에 흔히 사용되는 객관적 척도가 아니라는 점이다.<sup>24)</sup> 항히스타민성 부작용인 과잉진정은 정신적 부작용 소항목에 포함되어 있고, 항콜린성 부작용은 항콜린성 부작용 소항목에 포함되어 있으나, UKU side effect rating scale의 네 가지 항목—erectile dysfunction, ejaculation, orgasmic dysfunction, dry vagina—은 한 가지의 포괄적인 항목(성적 절정감을 느끼기 어렵다)으로 대체되어  $\alpha$ -아드레날린 수용기를 통한 성기능 장애 평가에 있어 제한적인 면이 있을 수 있다.

## 요 약

본 연구는 기존의 항정신병약물을 olanzapine으로 변경

하여 복용한 정신분열병 환자들을 대상으로 나이, 몸무게, 병력들을 조사하고, 프로락틴 혈중 농도, LUNSERS, CGI, PANSS, AIMS, SAS, BARS를 시행하여 주관적인 성기능 장애에 대한 예측인자를 알아보고자 하였다. 6주간의 연구 기간 동안 주관적인 성기능 장애는 호전된 것으로 평가되었으며, 추체외로 증상의 호전 정도가 이에 대한 종적인 예측인자를 알 수 있었다. 또한 프로락틴의 표준변화량(프로락틴의 혈중 농도 변화량/기저치의 프로락틴 혈중 농도)도 종적인 예측인자를 알 수 있었다. 그러나, 다른 히스타민 수용체 차단, 콜린성 수용체의 차단, 아드레날린 수용체의 차단과 성기능 장애와는 뚜렷한 연관성을 보이지 않았다. 성기능 장애는 환자의 삶의 질과 치료 결과에 영향을 끼치는 인자로서 더욱 이러한 부작용에 대한 관심과 평가가 필요할 것으로 생각된다.

**중심단어:** 성기능 장애 · 프로락틴 · 추체외로 증상 · Olanzapine · LUNSERS.

## Acknowledgments

이 논문은 한국릴리 주식회사의 연구비 지원에 의해 수행되었음.

## REFERENCES

1. Taylor D, Paton C, Kerwin R. *Prescribing Guidelines*. 9th ed. UK: Informa publication; 2007. p.132-137.
2. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:201-209.
3. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002;181:49-55.
4. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:137-141.
5. Bitter I, Basson BR, Dossenbach MR. Antipsychotic treatment and sexual functioning in first-time neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:19-21.
6. Olsson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:331-338.
7. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004;19:415-422.
8. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(suppl 1):69-82.
9. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-2314.
10. Bronner G. Sexual dysfunction and Parkinson's disease: a need for further understanding. *Eur J Neurol* 2008;15:1146-1147.
11. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther* 2004;30:95-105.
12. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Loss of libido in Parkinson's disease. *J Sex Med* 2009;6:1024-1031.
13. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ, et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:408-413.
14. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiter H, van den Bos



- ch RJ. *What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning?* *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 (suppl 2):109-123.
15. Dossenbach M, Hodge A, Anders M, Molnár B, Peciukaitiene D, Krupka-Matuszczyk I, et al. *Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation.* *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:195-201.
16. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, Anders M, Khalil A, Arasz-kiewicz A, et al. *Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study.* *Eur Psychiatry* 2006;21:251-258.
17. Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. *The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations.* *Schizophr Res* 1997;26:41-54.
18. Costa AM, de Lima MS, Faria M, Filho SR, de Oliveira IR, de Jesus Mari J. *A naturalistic, 9-month follow-up, comparing olanzapine and conventional antipsychotics on sexual function and hormonal profile for males with schizophrenia.* *J Psychopharmacol* 2007;21:165-170.
19. Kelly DL, Conley RR. *Evaluating sexual function in patients with treatment-resistant schizophrenia.* *Schizophr Res* 2003;63:195-196.
20. Ahn YM, Koh KB, Koo YJ, Kim L, Min KJ, Park KC, et al. *The study for switching methods to olanzapine in Korean schizophrenic patients treated with other antipsychotics(I)- comparison of therapeutic efficacy.* *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:876-889.
21. Friedman S, Harrison G. *Sexual histories, attitudes, and behavior of schizophrenic and "normal" women.* *Arch Sex Behav* 1984;13:555-567.
22. Raja M, Azzoni A. *Sexual behavior and sexual problems among patients with severe chronic psychoses.* *Eur Psychiatry* 2003;18:70-76.
23. Awad AG, Hogan TP. *Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome.* *Acta Psychiatr Scand (suppl)* 1994;380:27-32.
24. Jung HY, Joo YH, Shin HK, Chung EK, Kang UG, Roh MS, et al. *A validation study of Korean-version of Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS).* *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:138-145.
25. Simpson GM, Angus JW. *A rating scale for extrapyramidal side effects.* *Acta Psychiatr Scand (suppl)* 1970;212:11-19.
26. Barnes TR. *A rating scale for drug-induced akathisia.* *Br J Psychiatry* 1989;154:672-676.
27. Guy W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology.* Washington DC, US: Rockville, Md. : U. S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs;1976.
28. 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.
29. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
30. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial.* *Lancet* 2008;371:1085-1097.
31. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. *Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST).* *Schizophr Res* 2009;115:97-103.
32. Day JC, Wood G, Dewey M, Bentall RP. *A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients.* *Br J Psychiatry* 1995;166:650-653.
33. Morrison P, Gaskill D, Meehan T, Lunney P, Lawrence G, Collings P. *The use of the Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) in clinical practice.* *Aust N Z J Ment Health Nurs* 2000;9:166-176.
34. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. *The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic placebo effect.* *J Neurosci* 2006;26:12014-12022.
35. Hwang SS, Jung DC, Ahn YM, Kim SH, Kim YS. *The effects of psychopathology on subjective experience of side effects of antipsychotics in patients with schizophrenia.* *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:83-90.
36. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. *Nonspecific medication side effects and the placebo phenomenon.* *JAMA* 2002;287:622-627.