

# Benzodiazepine의 재평가 및 적절한 사용

국립서울병원 일반정신과,<sup>1</sup> 연세대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>2</sup> 의학행동과학연구소<sup>3</sup>

박 성 혁<sup>1</sup> · 김 찬 형<sup>2,3</sup>

## The Reappraisal and Appropriate Use of Benzodiazepine

Sung-Hyouk Park, MD<sup>1</sup> and Chan-Hyung Kim, MD, PhD<sup>2,3</sup>

Department of General Psychiatry<sup>1</sup>, Seoul National Hospital, Seoul, Department of Psychiatry<sup>2</sup>, Institute of Behavioral Science in Medicine<sup>3</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### ABSTRACT

Benzodiazepine (BDZ) has the possibilities of development of tolerance, withdrawal symptoms, and abuse/addiction, as well as chronically adverse effects. Although many guidelines have proposed the restricted prescription of them, their uses in many psychiatric areas as well as primary practice are still widespread. So we tried to reappraise the clinical characteristics of BDZ and then to consider the appropriate use. Firstly, meta-analyses on long-term use of BDZ indicated the cognitive impairment, which could be improved after discontinuation of BDZ. Next, there have been some evidences that the long-term use of BDZ does not develop tolerance, contrary to our concern, and maintains good anxiolytic effects. Also, physiological dependence should be discriminated from abuse/addiction, assuming the reality that the risk of BDZ abuse/addiction is surely overestimated. These issues are discussed in detail. (Anxiety and Mood 2005;1 (1): 31-36)

KEY WORDS : Benzodiazepine · Drug tolerance · Cognitive aspects · Substance abuse.

### 서 론

불안(anxiety)을 해결하려는 인간의 노력은 알코올에서 아편제제(opiate)를 거쳐 브로마이드(bromide)와 바비튜레이트(barbiturate)의 개발로 이어졌다. 그러나 이러한 약제의 치료효과(therapeutic effect)는 조기에 내성(tolerance)이 생길 수 있고, 남용(abuse) 및 중독(addiction; 본 논문에서 사용된 중독의 개념은 DSM-IV-TR의 의존(substance dependence)에 해당하는 것으로 생리적 의존(physiological dependence)과 구분하기 위해 의존이라는 용어 보다는 중독이란 용어를 대신해서 사용함)의 위험이 높다. 게다가 부작용도 심하고, 과량복용시에 치명적이라는 점 등

에서 치료적 제한점이 많았다.<sup>1</sup> 1960년대에 소개된 benzodiazepine(이하 BDZ)은 기존 약의 단점을 최소화하면서도 불안에 효과적이고 다른 약과 병용치료 시에도 안전하였다. 이러한 이유로 BDZ은 널리 사용되게 되었고 많은 환자들이 성공적으로 치료되었다.

1961년부터 발표된 남용 및 중독에 대한 보고들은 BDZ이 남용약물(drug of abuse)이 될수 있다는 견해의 근거가 되고 있다. 또한, BDZ으로 치료를 하다보면 치료효과에 까지 내성이 발생하여 장기 치료(long-term treatment)시 효과에 대한 의문까지 제기되었다. 이후로, BDZ의 사용을 규제해야 한다는 주장들이 나왔고, 이러한 움직임은 의사들이 BDZ을 처방하는데 있어서 제한하는 형태로 나타나게 되었다.<sup>2</sup> 예를 들면, 공황장애 치료의 경우 미국정신의학회(American Psychiatric Association(APA)) 지침에 이러한 움직임이 잘 반영되어 있다. 즉, 공황장애를 치료할 때 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI))가 주로 사용되는 약물로 치료 초기부터 사용하고 BDZ은 급성 불안의 조절에만 제한적으

접수일자 : 2005년 9월 12일 / 심사완료 : 2005년 10월 15일  
**Address for correspondence**  
Chan-Hyung Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Yongdong Severance Hospital, 146-92 Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel : +82-2-2019-3340, Fax : +82-2-3462-4304  
E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

로 사용하도록 제안되었다.<sup>3</sup>

이러한 지침에도 불구하고 BDZ은 현실적으로 매우 자주 처방되는 약물 중 하나이다. 한 연구에 따르면, 공황장애 치료 초기에 환자의 64%에서 처방되는 BDZ의 경우 10년 뒤 처방되는 비율이 여전히 높아 58%에 이를 정도로 흔히 처방되고 있다.<sup>4</sup> 같은 연구에서 SSRI의 경우 치료 초기 13%의 환자에서 사용되었고, 10년 뒤에도 33%환자에게만 처방하여 BDZ에 비해 처방율이 낮았다. 또한, 공황장애로 6주간 SSRI로 치료를 받은 뒤에도 증상이 남아 있는 경우 다음 단계로 취할 치료전략에 대한 설문<sup>5</sup>은 BDZ의 많은 사용에 대한 또 다른 답을 주고 있다. 그 보고에서 BDZ을 추가하겠다고 답한 임상사가 거의 1/3에 이르러, 인지행동치료의 추가(34%)나 SSRI 용량의 증가(26%)와 더불어 임상사의 중요한 치료전략임을 알 수 있다.

이러한 현상은 우리나라에서도 다르지 않아 BDZ을 사용 지침에서 제시한 기간보다 더 장기간 사용하게 되는 것을 보게 된다. 이러한 상황에서 BDZ에 대해 재평가하고 적절한 사용에 대해서 알아 보는것이 필요하다. 이에 저자들은 BDZ의 효과와 부작용뿐만 아니라, 남용이나 중독의 위험 측면에서 평가해 보고자 한다. 효과의 측면에서는 정신과에서 BDZ의 가장 중요한 효과인 항불안효과에 대해서 알아보고, 부작용의 측면에서는 인지기능에 미치는 영향을 중심으로 살펴볼 것이다. 또한 남용이나 중독의 위험이라는 측면에서 BDZ의 적절한사용을 중심으로 고찰을 하겠다.

## 본 론

### Benzodiazepine의 효과

불안은 공황장애(panic disorder), 범불안장애(generalized anxiety disorder), 사회공포증(social phobia), 및 다른 정신과적 질환에서 흔히 볼 수 있는 증상이다. BDZ은 다양한 질환에서 보이는 불안을 치료할 목적으로 흔히 사용되는데, 공황장애와 범불안장애를 중심으로 BDZ의 항불안 효과(anxiolytic effect)에 대해서 알아보겠다. 공황장애 환자를 대상으로 한 다기관 단기연구<sup>6</sup>에서 alprazolam으로 치료받은 환자의 82%가 중등도 이상의 호전을 보였으나 위약을 복용한 환자는 43%가 호전을 보였다. Clonazepam과 lorazepam도 공황장애환자의 치료에서 효과적이었다.<sup>7,8</sup> 범불안장애 환자를 대상으로 한 단기연구에서 BDZ은 범불안장애의 치료에 효과적이었고 BDZ 종류에 따라 별다른 차이를 보이지는 않았다.<sup>9-11</sup> 이러한 연구들을 볼 때 BDZ은 불안의 단기치료에서 효과적이라고 할수 있다.

항불안효과가 장기적으로 유지되는가에 대해서는 아직 논

란이 있을 수 있다. BDZ의 장기치료 시 치료적 효과에 대한 내성이 생겨 효과가 없어지거나 효과를 유지하기 위해서 용량을 증가시켜야할 것이라는 부정적인 시각이 있다.<sup>12</sup> 그러나 공황장애 환자를 대상으로 한 장기연구<sup>13</sup>에서 BDZ 단독군은 시간이 지남에 따라 안정된 상태를 유지하였다. 또한, 항우울제 병합치료군과 비교 시 유의한 차이를 보이지 않았고, BDZ의 용량이 늘어나지 않았다. 다른 연구에서도 BDZ의 용량은 안정되거나, 오히려 줄어드는 경향이 있었다.<sup>14-16</sup> 범불안장애환자를 대상으로 한 22주에 걸친 장기연구의 경우 대다수의 환자에서 항불안효과가 유지되었고 BDZ의 용량이 늘어나지 않았다.<sup>17</sup> 이러한 결과는 장기치료 시 내성이 발생하지 않고 BDZ의 항불안효과가 지속됨을 의미하고, 불안에 대한 BDZ 장기치료를 지지한다. 이처럼 BDZ은 불안의 단기치료뿐만 아니라, 장기치료에서도 유의한 효과를 보인다고 할 수 있다. 게다가 BDZ의 항불안효과는 SSRI나 buspirone보다 빨리 시작되어 급성기 불안의 조절에 장점이 있다.<sup>18-20</sup> 또한, SSRI나 buspirone은 항불안효과를 나타내기 위해서는 꾸준히 복용해야 하는것에 비해 BDZ의 경우 필요한 경우에만 복용하는 것도 가능하다.

### Benzodiazepine의 부작용

#### 인지(Cognition)에 대한 부작용

최근에 인지에 대한 관심이 커지면서 BDZ이 인지에 미치는 영향에 대한 연구도 많이 진행되고 있다. BDZ이 인지에 미치는 급성기 영향으로는 진정(sedation), 졸림(drowsiness), 집중력 장애(attention impairment), 정신운동 장애(psychomotor slowing), 전향성 기억상실(anterograde amnesia) 등이 알려져 있다.<sup>21,22</sup> BDZ이 기억에 미치는 영향중 가장 일관되게 보고되는 것은 BDZ을 복용한 뒤에 새로운 정보에 대한 일시적인 학습 장애가 용량 의존적(dose-dependent)으로 일어난다는 것이다.<sup>23</sup> 진정은 BDZ을 투여 받은 환자의 1/3에서 나타나고,<sup>24</sup> BDZ의 용량, 종류, 및 개인의 취약성에 의해 영향을 받는다고 알려져 있다.<sup>25</sup> 기억상실이 BDZ의 진정작용에 의해 집중력(attention)이 감소되어 나타나는 이차적 현상일 가능성이 있다.<sup>22</sup> 그러나 BDZ의 장기투여 시 진정작용에 대해서 내성이 생긴 경우라도 기억상실이 지속되었고,<sup>26,27</sup> 기억상실의 경우 완전한 내성(full tolerance)이 일어나지 않을 수 있다. 또한, BDZ 길항제(antagonist)인 flumazenil을 투여하였을 때 이러한 두 가지 효과가 반전되는 시간적 경과가 서로 달랐다.<sup>22,28</sup> 이는 BDZ에 의한 진정작용과 기억상실이 관련은 있으나, 서로 다른 현상임을 의미한다.

BDZ 장기치료가 환자의 인지 미치는 영향을 보고자 할 때 불안이 인지 미치는 영향에 대해서 고려해야 한다. 왜냐하면, BDZ 장기치료로 인한 불안의 감소가 인지 미치는 영향을 줄 수 있기 때문이다. 즉, 불안은 집중력손상을 일으킬 수 있다는 보고<sup>29</sup>를 고려할 때, 불안에 대한 치료가 직접적으로 인지기능을 향상시킬 수 있다. 하지만, BDZ 장기치료가 인지 미치는 영향을 연구한 이전 보고들에서는 불안이 인지 미치는 영향에 대해 고려하지 않은 경우가 많았다.<sup>30</sup> 또 한 가지 고려해야 할 점은 환자가 자신의 인지손상에 대해 인식하지 못하거나 중요하지 않게 생각하는 경우가 있다는 것이다.<sup>30</sup> 이는 아마도 많은 인지기능검사가 일상생활에서 필요한 인지적 요구량을 정확히 평가하지 못하는 것과 관련될 수 있다.<sup>30</sup>

BDZ 장기치료 시 기억력, 주의 집중력, 일반 지능, 운동 속도와 미세운동 조정, 반응 시간, 각성, 정신운동 속도, 개념추적능력(conceptual tracking ability) 및 정보처리 속도를 포함한 인지 영역에서 손상이 일어난다는 보고가 많이 있다.<sup>31</sup> 그러나 BDZ의 장기 투여는 기억력 및 주의 집중력의 손상과 관련없고,<sup>32</sup> 대부분의 인지적 능력(cognitive skill)이 유지되고 인지적 문제에 관한 불평과 별관련이 없다는 주장도 있다.<sup>33</sup>

Barker 등<sup>31</sup>은 BDZ 장기치료 시 인지 저하가 일어나는지 알아보기 위해 기존의 연구를 바탕으로 감각 처리, 정신운동 속도, 비언어 기억, 시공간 능력, 처리 속도, 문제 해결, 주의 집중력, 언어 기억, 일반 지능, 운동 조절/수행, 작동 기억 및 언어 추론의 12가지 인지기능에 미치는 영향에 대해 메타분석을 시행하였다.<sup>31</sup> 총 13개의 연구가 분석에 이용되었고, BDZ을 투여 받은 평균기간은 9.9년, BDZ의 양은 diazepam 등 가량으로 하루에 평균 17.2 mg이었다. 환자군은 정상대조군에 비해 12가지 인지기능영역에서 모두 수행이 저조하여 유의미한 인지 손상을 보였다. 그러나 이 연구에서는 환자군에서 BDZ으로 치료받기 전과 후를 비교한 것이 아니기 때문에 BDZ의 영향으로만 보기는 어렵다. 더구나, BDZ 장기치료를 받은 불안장애 환자와 약을 복용하지 않은 환자를 비교한 연구<sup>27</sup>에서 정신운동기능, 운동 속도, 지속적 주의력, 언어 기억에서 별 다른 차이를 보이지 않았다. 이는 BDZ 장기치료를 받는 불안장애환자에서 보이는 인지기능의 손상이 BDZ에 의한 영향만을 생각하기보다는 불안장애 자체의 영향도 고려해야 한다는 것을 의미한다.

Barker 등<sup>34</sup>은 BDZ을 중단하면 인지기능이 돌아오는 지 보기위해 첫 번째 메타분석에 이용된 연구들 중 BDZ을 중단하고 평균 3개월간 추적 평가한 9개의 연구들을 대

으로 두번째 메타분석을 시행하였다. 이 보고에 따르면, 환자는 인지기능의 모든 영역에서 향상을 보였지만, 정상대조군에 비해 여전히 저조하였다. 정상대조군에 비해 수행정도가 저조한 것이 BDZ을 끊음으로 인해서 불안증상의 악화와 관련있지 않나하는 추측이 가능하다. 그러나 BDZ을 끊은 후에 불안증상이 악화되지 않았으므로 정상대조군보다 수행이 저조한 것이 불안증상의 악화에 의한 것으로 보이지는 않는다. 이 보고들은 대조군을 BDZ 치료를 받지 않은 환자군으로 하지 않고 정상대조군으로 하여 질환의 영향을 배제하기 어려웠다. 하지만 BDZ으로 장기간 치료받는 경우 인지기능 장애가 나타날 수 있고, 그러한 경우 약물을 중단하면 인지기능이 향상될 수 있음을 보여준 것이라고 할 수 있다.

#### 기타부작용

BDZ 과량복용으로 치명적인 경우는 드물다. 그러나 알코올 등의 다른 중추신경계 억제제와 함께 복용하는 경우 진정에 대한 효과가 상승하여 심한 중추신경계 억제, 호흡 억제, 또는 저혈압을 일으켜 위험할 수 있다. 이러한 증상의 심각도는 BDZ의 농도보다는 함께 복용한 약물의 종류와 양과 관련이 있다.<sup>35,36</sup> 또한, 매우 드물게 행동의 비억제(disinhibition)를 일으켜 공격성 증가, 분노 폭발, 과민함, 흥분 등을 보일 수 있다. 노인에서는 고관절 골절(hip fracture)의 위험을 증가시킨다는 보고가 있다.

#### 내성, 금단증후군, 남용 및 중독 위험

##### 내성(Tolerance)

BDZ의 효과에 대해 내성이 생기는 정도는 각각 다른 것으로 알려져 있다. BDZ의 항불안효과에 대해서는 시간이 지나도 내성이 발생하는 경우가 드물었다.

##### 금단 증후군(Withdrawal syndrome)

BDZ 치료를 중단하였을 때 나타나는 증상은 반동현상(rebound), 금단(withdrawal), 재발(relapse/recurrence)의 3가지 범주로 구분된다. 반동현상은 약을 끊고 바로 치료받기 전에 있었던 증상이 치료받기 전보다도 더 악화된 상태로 나타나는 것을 의미한다. 따라서 BDZ을 급격하게 끊게 되면 반동현상으로 심한 불안과 불면을 경험하게 된다. 이때 환자들은 종종 BDZ을 다시 사용하고 반동현상은 가라앉게 된다. 이는 약물의 효과에 대한 잘못된 느낌을 갖게 만들어 심리적 의존(psychological dependence)으로 이어지게 된다.<sup>37</sup> 이러한 반동현상은 BDZ을 중단했을 때

에만 생기는것은 아니고, 다른 정신과약에서도 흔히 볼 수 있다.

금단이란 치료받기 전에는 없던 새로운 증상이 생기는 것이다. 금단증상은 중독을 일으킬 수 있는 약물을 장시간 복용했을 경우 혈중 또는 조직 내의 약물의 농도가 떨어지는 경우에 일어날 수 있다.<sup>38</sup> 증상은 대개 약을 끊고 1~2주간 나타나고 기간은 약물과 개인에 따라서 다르다. 약물과 관련된 4가지 요인이 금단 증상의 심각도와 기간을 결정하는데 있어 중요하다고 알려져 있다(Table 1).<sup>39</sup> 첫째는 치료기간이다. 오랜 기간 BDZ을 복용했수록 약을 끊었을 때 금단증상을 경험하기 쉽다. 두 번째는 약물의 용량이다. 이는 치료기간과 함께 금단증상에 영향을 준다. 저용량에서도 오랜 기간 치료를 받으면 금단증상을 경험할 수 있고,<sup>38,40</sup> 고용량에서 단기간 치료를 했을 때에도 금단증상이 일어날 수 있다.<sup>38,41</sup> 셋째로는 BDZ의 약물학적 반감기이다. 반감기가 짧은 BDZ을 복용했던 환자에서 금단증상이 더 심하고 더 빨리 나타난다.<sup>38,42</sup> 넷째로는 약물을 중단하는 속도이다. BDZ을 빨리 줄이거나 중단하려고 할수록 금단증상이 더 심하고 더 빨리 나타난다. 이 외에도 임상적인 변수 또한 금단증상과 관련있다.<sup>39</sup> 먼저, 약물을 줄일 때 우울이나 불안이 남아있을 경우 금단증상의 강도가 높고 약을 끊을 가능성이 떨어진다. 또한, 미네소타 다면적 인성검사(Minnesota Multiphasic Personality Inventory) 및 아이젠크 성격검사(Eysenck Personality Questionnaire)에서 의존 소척도 및 신경증 척도에서 높은 점수를 보였던 경우에 금단의 어려움과 관련 있었다. 그리고 공황장애와 알코올 또는 물질 남용의 과거력이나 가족력은 금단증상의 강도의 중요한 예상인자이다.

재발이란 치료받기 전에 존재했던 원래의 증상이 비슷한 정도의 강도로 서서히 돌아오는 것이다. 금단과 재발을 구분하는것이 임상적으로 중요하다. 금단과 재발은 증상의 시작과 경과의 측면에서 차이가 있다. 금단은 대개 1주 이내에 시작되어서 시간이 지날수록 호전되는 양상을 보이고 재

발은 대개 1주 이후에 시작되어서 치료를 하지 않으면 시간이 지날수록 악화되는 양상을 보인다.<sup>38</sup>

**남용 및 중독의 위험**

우선 DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders-IV-Text Revision)<sup>43</sup>에 나온 남용과 중독의 개념부터 살펴보겠다. DSM-IV-TR은 남용과 중독을 약을 복용하는 사람에게 생긴 행동학적이고 생리적 결과의 측면에서만 정의한다. 남용은 중독의 기준을 만족하지는 않지만, 유의한 물질 관련 문제를 일으킴에도 불구하고 지속적으로 사용하는 것이다. 물질 남용의 기준에는 내성이나 금단증상과 강박적으로 약물을 복용하는 행위는 포함되지 않는다. 중독은 남용보다 더 심한 형태의 물질사용 장애를 가리키는 개념으로서 생리적 의존(physiological dependence)이 있는지 여부를 세부적으로 표시하게 되어 있다. 생리적 의존이란 내성과 금단증상을 가리키는 것으로서, 생리적 의존은 중독의 진단에 있어서 꼭 필요하거나 충분한 조건은 아니다. 생리적 의존은 중독과도 다른 개념으로서 이 둘을 구분하는것은 임상 의사에게 있어서 중요하다.<sup>38</sup> 생리적 의존은 신경계에 영향을 주는 물질을 지속적으로 사용함으로써 자연적으로 생기는 생리적 적응의 결과이다.<sup>38</sup>

BDZ을 항불안제로 장기치료 시 대부분의 환자에서 항불안효과에 대한 내성이 생기지 않았다. 용량의 증량도 일어나지 않았고,<sup>44</sup> 약물과 관련된 문제가 일어나지도 않았다. 그러나 약물 중단 시에 금단증상이 일어나 생리적 의존을 보였다. BDZ의 용량을 증량하며 도취감(euphoria)을 목적으로 강박적인 사용을 하는 경우는 알코올 등 다른 물질을 남용하는 소수의 환자에서만 보였다.<sup>45,46</sup> 이는 BDZ을 항불안제로 장기치료 시 대부분의 환자에서 남용이나 중독이 일어나지는 않는것을 의미한다. 금단증상이 나타난 것은 약을 끊을 때 주의하라는 의미이지 중독을 의미하는 것은 아니다.<sup>47</sup>

BDZ 남용 또는 중독자는 대개 다른 물질남용의 과거력이 있거나 현재 물질남용의 문제를 가지고 있는 경우가 많다. 이들 또는 이들의 가족에서 BDZ에서 도취감을 보일 수 있다고 한다.<sup>48</sup> 이들은 기분이 고양되거나 알코올이나 코카인 같은 다른 남용 약물의 부작용을 치료할 목적으로 BDZ을 사용한다.

기존의 걱정과는 달리 BDZ을 치료적 목적으로 장기간 사용하는 환자에서 BDZ의 용량을 증량하거나 유효성 목적으로 사용하는 남용자는 매우 드물었다.<sup>49</sup> 또한, BDZ을 치료적 목적으로 장기간 사용하는 환자에서 BDZ을 중단했

**Table 1.** Benzodiazepine의 금단증상과 관련된 약물과 임상적 변수<sup>39)</sup>

Drug variables
Longer duration of treatment
Higher dose
Shorter half-life
More rapid taper
Clinical variables
Higher pre-taper anxiety and depression
More personality pathology (e.g. neuroticism, dependency)
Panic disorder diagnosis
History of alcohol or drug dependence/abuse

을 때 갈망(craving)을 보고한 경우는 없거나 적었다.<sup>50</sup> BDZ이 널리 사용되는 것에 비해 BDZ 남용 및 중독의 위험성은 매우 낮은 편으로, 이러한 위험성은 기존에 알려진 것 보다 낮고 바비투레이트나 알코올에 비해 낮다.<sup>51</sup> 1991년 APA에서 발표된 보고<sup>52</sup>를 보면 BDZ 남용이 알코올, 아편제제, 코카인 등을 남용하는 사람에서 흔하지만, BDZ 자체는 남용약물이 아니라고 정의하고 있다.

## 결 론

지금까지 BDZ의 효과, 부작용, 및 남용 및 중독의 위험에 대해서 살펴보았다. BDZ은 대부분의 환자에서 불안의 단기 및 장기 치료에 있어서 유의한 효과를 보였고 항불안 효과에 대해서 내성이 발생되지 않았다. BDZ은 인지에 영향을 줄 수 있고 이러한 영향은 약물을 중단함으로써 호전될 수 있었다. BDZ을 치료적 목적으로 장기간 사용 후 약을 끊을 때 금단증상이 일어날 수 있다. 금단은 생리적 의존에 해당하는 증상으로 그 자체로 중독을 의미하지는 않는다. 불안을 치료할 목적으로 BDZ을 사용한 경우에 BDZ에 남용 또는 중독된 경우는 매우 드물었다. BDZ에 대한 남용 및 중독의 위험성은 분명히 과대평가된 부분이 있다.

저자는 지금까지의 내용을 바탕으로 BDZ을 적절히 사용하는데 있어서 고려할 점을 살펴보았다. 불안은 장기 치료를 필요로 하는 만성질환이므로, 지속적인 치료의 필요성을 남용이나 중독으로 판단해서는 안 될 것이다.<sup>38</sup> 즉, BDZ으로 잘 치료될 수 있는 환자에게 남용이나 중독에 대한 과장된 판단으로 적절한 치료를 제공하지 못하는 경우가 있어서는 안 되겠다. 임상 의사는 BDZ을 처방하는데 있어서 편안하게 느낄 필요가 있을 것 같다.<sup>52</sup> 그러나, BDZ을 처방하기 전에 약물의 인지에 대한 영향을 비롯한 부작용, 금단증상, 및 남용/중독의 위험에 대해서 고려하여야 한다.<sup>52</sup> BDZ을 처방받는 환자 개개인과 질환의 다양성을 고려할 때, 하나의 정해진 사용 지침이 정해질 수는 없겠지만, 약물의 유익성(benefit)-위험성(risk) 비율(ratio)을 최적화하기 위해 점검(monitoring)하는 것을 게으르지 않게 하는 것이 중요하다.<sup>47</sup> BDZ으로 유발되는 인지장애는 일상생활에서 느껴지지 않을 정도로 중요하지 않은 것일 수 있다. 그러나 노인과 같이 기존의 인지 능력의 용량이 적은 경우에는 약간의 인지 감소도 중요한 의미를 가질 수 있다. BDZ을 투여하기 전에 환자에게 인지에 미치는 영향에 대해 설명하고, 환자의 불안이 호전되었다면 BDZ을 중단하는 시도를 하여 인지 향상을 피하는 것이 도움이 된다. BDZ을 투여 후 중단할 때 금단이 생길 수 있으므로 금단의 가능성에 대해서도 환

자에게 설명하는 것이 필요하다. 불안을 치료하는데 BDZ의 필요한 용량을 필요한 기간 동안 투여하되 그 중에서도 최소용량과 최단기간을 선택하는 것이 금단을 줄이는데 좋다. BDZ을 중단할 때는 서서히 감량하는 것도 도움이 된다. 그러나, 치료적 목적으로 BDZ을 투여하다가 생긴 금단은 임상적으로 조절(management) 가능한 것으로서, 금단에 대한 걱정으로 불안의 치료가 제한을 받아서는 안 되겠다. 알코올 등 약물 남용의 문제가 있는 환자를 포함하여 남용의 위험이 높은 환자에게는 남용의 위험이 높은 BDZ의 처방을 피하는 것이 중요하다.<sup>38</sup> 일반적으로 작용의 시작이 빠른 약물이 도취감을 유발하는 효과가 커서 남용의 가능성이 크다. 그리고 반감기가 짧아서 빨리 몸에서 제거되는 약물일수록 효과를 유지하기 위해서 반복 복용하는 등 남용의 가능성이 크다. BDZ 남용자는 일반적으로 diazepam, lorazepam, 및 alprazolam 등을 선호하고 oxazepam과 chlordiazepoxide 등은 덜 선호하는 것으로 알려져 있다.<sup>38</sup> 따라서 BDZ 남용의 고위험군에서 BDZ을 처방해야 될 때에는 diazepam, lorazepam, 및 alprazolam 등을 피해서 처방하는 것이 좋다.

**중심 단어** : 벤조다이아제핀 · 약물 내성 · 인지적 측면 · 물질 남용.

## REFERENCES

1. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 2nd ed. Maryland: Williams & Wilkins; 1997.
2. Costa e Silva JA. Introduction: the implications for public health of controls on the benzodiazepines. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9(suppl 6):S391-S392.
3. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder. Am J Psychiatry 1998;155(suppl 5):1-34.
4. Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, Salzman C, Spencer M, Machan JT, et al. Are Benzodiazepines Still the Medication of Choice for Patients With Panic Disorder With or Without Agoraphobia? Am J Psychiatry 2003;160:1432-1438.
5. Scott EL, Pollack MH, Otto MW. Clinician response to treatment refractory panic disorder: a survey of psychiatrists. J Nerv Ment Dis 1999;187:755-757.
6. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial, 3: discontinuation effects. Arch Gen Psychiatry 1988;45:429-436.
7. Charney DS, Woods SW. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. J Clin Psychiatry 1989;50:418-423.
8. Pollack MH, Rosenbaum JF, Tesar GE, Herman JB, Sachs GS. Clonazepam in the treatment of agoraphobia. Psychopharmacol Bull 1987;23:141-144.
9. Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety. J Clin Psychopharmacol 1984;4:125-129.
10. Rickels K, Csanalosi I, Greisman P, Cohen D, Werblowsky J, Ross HA, et al. A controlled clinical trial of alprazolam for the treatment of anxiety. Am J Psychiatry 1983;140:82-85.
11. Ruiz AT. A double-blind study of alprazolam and lorazepam in the treatment of anxiety. J Clin Psychiatry 1983;44:60-62.

12. Stevens JC, Pollack MH. Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. *J Clin Psychiatry* 2005;66 (suppl 2):21-27.
13. Worthington JJ 3rd, Pollack MH, Otto MW, McLean RY, Moroz G, Rosenbaum JF. Long-term experience with clonazepam in patients with a primary diagnosis of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:199-205.
14. Nagy LM, Krystal JH, Woods SW. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder: 2.5-year naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:993-999.
15. Pollack MH, Otto MW, Tesar GE. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:257-263.
16. Davidson JR. Continuation treatment of panic disorder with high potency benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1990;51 (suppl A):31-37.
17. Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983;250:767-771.
18. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *Br J Psychiatry* 1992;160:191-202.
19. Boerner RJ, Moller HJ. The value of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of panic disorder with and without agoraphobia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997;1:59-67.
20. den Boer JA. Pharmacotherapy of panic disorder: differential efficacy from a clinical viewpoint. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 8):30-36.
21. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH, Bird S. An examination of differences in the time course of oxazepam's effects on implicit vs explicit memory. *J Psychopharmacol* 1998;12:338-347.
22. Barbee JG. Memory, benzodiazepines, and anxiety: integration of theoretical and clinical perspectives. *J Clin Psychiatry* 1993;54 (suppl 10):86-97.
23. Curran HV. Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol Psychol* 1986;23:179-213.
24. Salzman C. Behavioural side effects of benzodiazepines. In: Kane JM, Lieberman JA, editors. *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. New York: Guilford Press;1992. p.139-152.
25. Lader MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *European Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl 9):S399-S405.
26. Ghoneim MM, Mewaldt SP, Berie JL. Memory and performance effects of single and 3-week administration of diazepam. *Psychopharmacol* 1981;73:147-151.
27. Lucki I, Rickels K, Geller AM. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacol* 1986; 88:426-433.
28. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P. Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil on postoperative performance following total intravenous anesthesia with midazolam and alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:441-446.
29. Crowe SF. *Neuropsychological Effects of the Psychiatric Disorders*. Melbourne, Australia: Hardwood Academic;1998.
30. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005;66 (suppl 2):9-13.
31. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.
32. Golombok S, Moodley P, Lader M. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 1988;18:365-374.
33. Chaves ML, Bianchin M, Peccin S. Chronic use of benzodiazepines and cognitive deficit complaints: a risk factor study. *Ital J Neurol Sci* 1993;14:429-435.
34. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:437-454.
35. Greenblatt DJ, Allen MD, Noel BJ, Shader RI. Special article: acute overdosage with benzodiazepine derivatives. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:497.
36. Divoll M, Greenblatt DJ, Lacasse Y, Shader RI. Benzodiazepine overdose: plasma concentrations and clinical outcome. *Psychopharmacol (Berl)* 1981;73:381-383.
37. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 2004;65 (suppl 5):7-12.
38. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005;66 (suppl 2):28-33.
39. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98 (suppl 393):95-101.
40. Roy-Byrne PP, Hommer D. Benzodiazepin withdrawal: overview and implications for the treatment of anxiety. *Am J Med* 1988;84: 1041-1052.
41. Pecknold JC. Discontinuation reactions to alprazolam in panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27 (suppl 1):155-170.
42. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986;315: 854-859.
43. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR*. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
44. Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, MAH C, Gao X, Salzman C, et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatric services* 2003;54: 1006-1011.
45. DuPont RL. Abuse of benzodiazepines: the problems and the solutions: a report of a committee of the Institute for Behaviour and Health. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988;14 (suppl 1):1-69.
46. Wood JH, Winger G. Abuse liability of flunitrazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17 (suppl 2):1S-57S.
47. Rosenbaum JF. Attitudes towards benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry* 2005;66 (suppl 2):4-8.
48. Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Knapp C, Ciraulo AM, Greenblatt DJ, Shader RI. Liability to alprazolam abuse in daughters of alcoholics. *Am J Psychiatry* 1996;153:956-958.
49. Woods JH, Katz JL, Winger G. Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev* 1992;44:151-347.
50. Lucki I, Volpicelli JR, Schweizer E. Differential craving between recovering abstinent alcoholic-dependent subjects and therapeutic users of benzodiazepines. *NIDA Res Monogr* 1991;105:322-323.
51. Uhlenhuth EH, Dewit H, Blater MB, Johanson CE, Mellinger GD. Risks and benefits of long-term benzodiazepine use. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:161-167.
52. Salzman C. The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse [editorial]. *Am J Psychiatry* 1991;148: 151-152.