주요 정신 질환자들의 흡연과 금연

조근호^{1,2} · 이계성³ · 김대진^{4*}

¹을지대학교 중독재활복지학과,
²을지병원 정신과, ³국립서울병원
 정신과, ⁴가톨릭대학교 서울성모병원
 정신과

접수일 : 2010년 5월 24일
 수정일 : 2000년 6월 22일
 승인일 : 2000년 6월 22일

*교신저자 : 김대진
 가톨릭대학교 의과대학
 서울성모병원 정신과
 서울시 서초구 반포동 505
 ☎ 137-701
 Tel: 02-2258-1260
 Fax: 02-594-3870
 E-mail: kdj922@chollian.com

Smoking and Smoking Cessation in the Patients with Major Psychiatric Disorders

Keun-Ho Joe^{1,2}, Kye-Seong Lee³, Dai-Jin Kim^{4*}

¹Department of Addiction Rehabilitation and Social Welfare, Eulji University; ²Department of Psychiatry, Eulji Hospital; ³Department of Psychiatry, National Seoul Hospital; ⁴Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Mentally ill patients presenting psychiatric symptoms or substance abusers have been reported to have serious smoking problems. In general, patients with psychiatric disorders have a higher prevalence rate of nicotine dependence and a higher daily cigarette consumption. Some studies reported that smokers with psychiatric disorders were more likely to fail to quit smoking than healthy people. Smoking prevalence in Korean male adults is above 40%, and it is not decreasing despite the nationwide health promotion services through public health centers. More individualized approaches will be required to decrease smoking prevalence. Identifying mental illnesses in smokers and adopting the most appropriate therapeutic tools should be considered. Quite a lot of clinical data have supported that nicotine replacement therapy and bupropion SR are effective for smoking cessation and safe among the mentally ill patients. However, varenicline should be used with a caution for the schizophrenics because of its action as partial dopamine agonist. Also, treating depressed smokers with varenicline is also cautious because of possible suicidality. In the meantime, the use of varenicline for the alcoholic smokers could be beneficial for treating alcoholism and nicotine dependence.

Key Words: Schizophrenia; Depressive disorder; Alcoholics; Smoking cessation

Copyright © 2010 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

서 론

흡연은 성인에 있어서 대표적인 기호 물질 중 하나로 인식되고 있으며, 2010년 12월 현재 성인 남성의 흡연율은 43.1%인 것에서 알 수 있듯이 약 절반에 가까운 남성이 흡연을 하고 있다. 우리나라의 성인 남성의 흡연율은 보건복지부에서 중요한 건강증진사업 중 하나로 금연 사업을 추진한 이래 하락하는 추세에 있었으나, 2008년 6월 40.4%를 저점으로 더 이상 하락하지 않고 비슷한 수준에서 유지되거나 약간

상승하는 경향을 보이고 있다.(1)

금연 장소에 대한 규정을 확대하거나, 보건소에서 금연클리닉을 운영하는 등의 적극적인 금연 정책에도 불구하고, 이렇게 흡연율의 하락이 정체되어 있는 이유는 여러 가지가 있을 수 있겠으나, 대중을 대상으로 한 금연 홍보의 한계일 수 있으며, 이는 개인별 특성을 고려한 개별화된 방식으로 금연을 유도하는 것이 필요하다는 의미일 수도 있을 것이다. 이러한 개인별 특성 중 하나가 정신질환일 것이다.

Lasser 등(2)은 정신과적 증상이 있는 환자들이 일반인 집

단에 비해 흡연율이 더욱 높다고 보고하였다. 그들은 미국에서는 약물남용을 포함한 정신 질환 환자들이 전체 인구에서 차지하는 비중이 최대 22% 정도로 추정되지만, 미국에서 시판되는 담배의 약 44%를 이들 정신 질환자들이 소비한다고 알려져 있다. 또한 이 논문에 따르면 정신 질환자들은 흡연율만 높은 것이 아니라 일일 흡연량도 일반인에 비해 많으며, 필터 끝까지 피우는 경향도 더 높다고 한다.

우리나라에서는 아직 정신 질환자를 대상으로 한 흡연율 통계는 별도로 산출되어 있지 않다. 이에 외국에서의 사례를 통해 추정해 볼 수 있는데, 미국에서는 일반인 중 현재 흡연자의 비율이 약 22.5%인 반면 양극성 장애(조울증) 환자 중 현재 흡연을 하는 사람의 비율은 68.8%, 정신분열병 환자 중 현재 흡연자의 비율은 49.4, 범불안장애 환자 중 현재 흡연자의 비율은 46.0%, 외상 후 스트레스 장애 환자 중 현재 흡연자의 비율은 45.3% 등, 대부분의 정신 질환에서 일반인에 비해 현재 흡연을 하고 있는 사람의 비율이 높았다. 또한, 금연에 성공하는 사람의 비율도 일반인의 경우 42.5%임에 반해, 양극성 장애 환자의 경우 16.6%, 정신분열병의 경우 27.2%, 외상 후 스트레스 장애 환자의 경우 28.4% 등으로, 정신 질환을 가지고 있는 경우 금연에 성공하는 사람의 비율이 낮았다.(3) 호주에서 1999년 13,600명을 대상으로 시행된 ‘정신보건 및 웰빙에 대한 국가 조사(National survey of mental health and well-being)’의 결과에 있어서도 알코올 사용 장애 환자는 현재 흡연자가 비흡연자에 비해 3.39배 많았으며, 정신병 환자에서는 흡연자가 비흡연자에 비해 2.83배 많았고, 정동장애 환자에서는 흡연자가 비흡연자에 비해 1.37배 많았다.(4) 더욱이 흡연자 중에서도 니코틴 의존군이 니코틴 비의존군에 비해 정동장애는 1.96배, 불안장애는 2.20배, 각종 물질 의존은 2.69배 발생 위험이 높다고 알려져 있다.(5) 즉, 물질 의존을 포함한 정신 질환자에서 흡연자의 비율이 높을 것이라는 경험적 가설이 대규모의 역학 연구에서 확인되고 있으며, 단순 흡연자보다는 니코틴 의존자에서 그 정신 병리가 더 심각할 것이라는 이론도 입증되고 있는 것이다.

그러나, 높은 흡연율에도 불구하고 정신 질환자에서의 흡연은 그동안 간과되어 왔던 것이 현실이다. 정신질환이라는 질환을 가지고 있는 환자가 질병의 이환으로 인해 겪는 괴로움을 흡연이라는 기호품으로 달래는 것은 충분히 용납할 만하며, 또한 이들에게 흡연으로 인해 발생하는 폐해라는 것이

그리 큰 문제가 되지 않을 것이라는 막연한 온정이 그 이유였다. 본 종설에서는 정신분열병, 주요우울장애 및 알코올 의존 등 대표적인 정신 질환에 있어 흡연이 갖는 의미와 흡연으로 인한 폐해를 재정리해 봄으로써, 이러한 치료자의 온정이 과연 정신 질환자들에 대한 적절한 배려인지 고찰해 보도록 하겠다.

본 종설에 참고한 논문들은 pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)를 활용하여 검색하였다. 논문 검색은 Schizophrenia, Depressive disorder, Alcoholics, Smoking cessation의 MeSH 검색어를 사용하여 수행하였으며, 초록의 내용을 검토하여 본 종설의 집필 방향과 일치하는 논문들을 선별하여 본 종설의 집필에 인용하였다.

본 론

1. 주요 정신 질환자에서의 흡연

1) 정신분열병과 흡연

다른 정신질환자에 비해 유독 정신분열병 환자의 흡연율이 높다. 연구에 따른 차이는 있지만, 정신분열병 환자의 약 90%가 흡연자라는 보고도 있다.(6) 이렇듯 정신분열병 환자에서 특히 흡연율이 높은 이유에 대한 대표적 학설이 ‘자가 치료 학설’이다. 이는 정신분열병 환자들이 자신이 겪고 있는 정신병적 증상 혹은 약물 치료로 인한 부작용을 호전시킬 목적으로 담배를 피운다는 것이다.(7) 그 첫 번째 근거로 흡연에 따른 정신분열병의 음성 증상 호전을 들 수 있다. 음성증상의 주된 원인은 전두엽 부위의 dopamine 농도의 상대적 결핍인데, 특히 고농도의 니코틴 함량을 가진 담배를 흡연하는 경우, 일시적으로 전두엽 해당 부위의 dopamine 농도의 상승이 유발되며 이는 환자에게는 음성 증상이 호전된 것으로 느껴질 수 있다는 것이다.(8,9) 항정신병약물 중 특히 음성증상의 호전에 효과가 있는 clozapine은 이러한 니코틴의 작용과 유사하게 전두엽과 변연계 사이의 dopamine 농도의 불균형을 조절하는 효과가 있다고 알려져 있다. 흥미로운 것은 전형적인 항정신병약물에서 clozapine과 같은 비전형 항정신병 약물로 투여 약물을 교체하는 경우, 정신분열병 환자의 흡연량이 감소하는 경향이 관찰된다는 점이다.(10) 즉 이 결과는 약물 치료를 통해 정신분열병 환자의 음성증상을 효과적으로 조절함으로써 환자들의 흡연량을 감소시킬 가능성을 제시한다.

또 다른 자가 치료 학설을 뒷받침하는 주장은, 흡연을 통하여 정신분열병 환자가 항정신병 약물의 부작용을 감소시키려 한다는 것이다. 니코틴은 간세포 내 미토콘드리아에 존재하며 각종 약물들의 대사에 관련되어 중간 전자 전달계 역할을 하는 'cytochrome p450 isoenzyme 1A2'의 활성을 촉진하는 작용을 한다. 이는 동일 효소를 통해 대사되는 다른 약물이 빨리 분해되도록 하여 혈중 농도를 낮추는 결과를 초래한다. 흔히 사용되는 항정신병약물 중 haloperidol, olanzapine, clozapine이나 amitriptyline과 같은 항우울 약물은 동일한 용량을 복용하여도 흡연자에서는 혈중 농도가 낮아진다.(11) 환자의 입장에서는 흡연을 함으로써 항정신약물에 의한 불쾌한 이상반응인 파킨슨병 유사 증상 (Parkinsonian symptom)이 감소하는 효과를 경험할 수 있다.(12) 또한 니코틴은 haloperidol과 같은 항정신병약물로 유발된 집중력 저하, 공간 기억력 감소, 정신운동성 지체와 같은 부작용을 극복하는 데 도움이 될 수 있다.(13) 그러나 치료적인 입장에서는 니코틴에 의해 혈중 정신분열병 치료 약물의 농도가 감소하기 때문에, 목표하는 정신분열병 치료 효과를 달성하기 위해서는 오히려 항정신병약물의 투여량을 증량해야 한다.(11)

정신분열병의 병태 생리에 대한 최근의 학설로, 질환의 원인이 뇌 내에서 일어나는 정보 처리 과정의 이상과 그에 따른 인지 결핍 때문이라는 주장이 설득력을 얻고 있다. 우리 뇌는 외부에서 들어오는 다양한 자극들 중 필요 없거나 자극의 정도가 뇌에서 처리하기에 지나치게 강한 경우에는 이를 무시하도록 설계되어 있다. 실험적으로 강렬한 자극을 주기 이전에 미리 낮은 강도의 사전 자극을 주면, 이후 강렬한 자극을 주더라도 무시되는 결과를 얻을 수 있는 데, 이를 전자극 억제(prepulse inhibition)라고 한다. 그런데 정신분열병 환자에서는 이러한 전자극 억제가 일어나지 않는다.(14,15) 또한 사방을 차폐시켜 놓고 불빛을 움직이면 우리의 눈은 반사적으로 불빛을 쫓아가게 되는데(smooth pursuit eye movement), 정상인에서는 눈이 불빛을 쫓아가지 않고 한 방향을 집중하여 바라보도록 주문하면 그대로 실행할 수 있지만, 정신분열병 환자에서는 흔히 이러한 집중이 실패하여 불빛을 쫓아 눈동자가 움직이게 된다.(16) 그런데, 흡연으로 인한 니코틴의 공급은 전자극 억제를 회복시키며(17), 움직이는 물체를 쫓아가지 않고 목표를 계속 바라볼 수 있는 주의집중력이 지속되도록 도와준다.(18,19) 즉, 정신분열병의

근본적 병리가 니코틴에 의해 호전되는 경향을 보이며, 정신분열병 환자는 흡연을 함으로써 자신의 정신이 맑아지는 느낌을 갖게 된다는 것이다.

요컨대 정신분열병 환자들은 자신들의 증상을 호전시키기 위하여나 혹은 부작용을 감소시키기 위하여 등의 자가 치료를 위한 목적으로 흡연을 하게 되며, 그로 인해 일반인에 비해 정신분열병 환자가 일반인에 비해 흡연인구가 많으며 흡연량 또한 더 많다는 것이다.

그러나 정신분열병 환자의 높은 흡연율은 이러한 자가 치료 이론으로 설명할 수 있는 부분 이외에 치료자의 흡연에 대한 관대한 태도도 영향을 주었을 것으로 사료된다. 1979년 영국에서 발행되는 정신과 학술지에 다음과 같은 기고문이 실렸다. 정신과 병원에서 35년간 근무했다고 자신을 소개한 저자는 자신의 경험으로는 만성 정신분열병을 가진 환자에서 악성 기관지 종양으로 사망한 단 하나의 사례도 없었으며 이러한 사실은 자신의 동료들과도 일치하는 결과였다고 주장하였다. 그리고 그는 만성정신병을 가진 환자들에서 일반인보다 폐암이 적게 발생하는 생화학적 이유가 있을 것이라고 주장하였다.(20) 이후에도 간헐적으로 흡연을 하는 정신분열병 환자에서 폐암의 발생이 적을 것이라는 연구 보고가 있었다.(21,22) 그 근거로 chlorpromazine을 포함한 항정신병 약물에 항암 기능이 있을 것이라는 주장에서부터, 정신분열병의 병리 상태 자체가 폐암에 저항적일 가능성이 있다는 다양한 학설이 제기되었다.(6,23,24) 물론 흡연하는 정신분열병 환자에서 폐렴으로 인한 사망은 일반인에 비해 높았던가 심장 질환에 의한 사망률을 일반 인구에서와 유사하다는 연구보고도 있었지만(25), 결과적으로 정신분열병 환자에서 흡연은 일반인에서의 흡연보다는 해로움이 덜할지 모른다는 정신과에서의 편견이 자리잡게 되었다.

정신분열병 환자들이 흡연을 하더라도 신체적인 문제가 일반인에 비해 덜 발생할 것이라는 이러한 일련의 주장들이 근거가 없다는 사실은 최근 발표된 대규모의 역학 조사를 통해 입증되었다. 영국에서 1963년에서 1994년까지 32년 동안 옥스퍼드 지역에서 축적된 진료기록 자료를 근거로 정신분열병 환자의 폐암 발생 빈도가 대조군에 비해 약 44% 정도 더 높다고 발표한 바 있다.(26) 또한 핀란드에서 1969년부터 1996년까지 26,996명을 대상으로 진행한 코호트 연구에 따르면 정신분열병 환자의 폐암 발생률이 일반인에 비해 약 2.17배 높다고 보고하였다.(27) 그러나 이 연구들은 흡연을

하는 정신분열병 환자들을 별도로 구분하여 통계를 산출하지 않았다는 점에서 정신분열병 환자에서 흡연과 폐암의 연관성에 대해 직접적인 근거가 입증되었다고 하기에는 한계가 있었다. 이런 이유에서 Tran 등에 의해 2009년 발표된 논문은 의미가 크다. 저자들은 1993년부터 2003년까지 11년 동안 3,470명의 프랑스 정신분열병 환자들을 대상으로 각종 암의 발생과 그 원인에 대해 추적한 결과를 발표하였다. 그 결과 폐암은 일반인에 비해 약 2배 정도 발생하였는데, 폐암이 걸린 정신분열병 환자의 92.3%가 흡연자였으며, 폐암 환자의 88.5%는 5년 이상의 흡연자였고, 84.6%의 폐암 환자는 10년 넘게 흡연을 한 정신분열병 환자들이었다. 결론적으로 폐암을 포함한 모든 암의 발생에 있어서 흡연이 발암 위험성을 2.59배 높인다고 하였다.(28)

정신분열병 환자에서의 흡연은 일반 인구에서와 마찬가지로 심혈관 질환의 위험률을 높인다. De Hert 등에 의하면, 흡연은 비만, 당뇨, 고혈압, 고지혈증과 함께 심혈관 질환의 주요한 위험 요인이며, 비흡연자에 비해 약 2-3배의 상대위험도를 보인다고 하였다.(29) 특히 심혈관 질환의 위험도를 높이는 요인들에 비해, 입원 등의 의료적 개입이 시작되는 상황에서 흡연 행동은 비교적 용이하게 확인할 수 있지만, 733명의 정신분열병 환자들을 대상으로 진행한 횡단연구 결과 치료적인 개입은 거의 없었다.(30)

전통적으로 정신과 의사들은 정신분열병 환자들의 흡연에 대해 관대한 태도를 견지해 왔다. 이는 심각한 정신병리로 인해 삶이 황폐해지는 경과를 밟는 정신분열병 환자들에 대한 연민이 아니었을까 추정해 본다. 객관적인 근거 자료는 빈약하지만, 많은 정신과 의사들이 ‘폐쇄병동에 입원해야 하는 정도의 심각한 정신 질환이 있는 환자에게, 담배까지 못 피우게 해서야...’와 같은 생각을 은연 중에 가지고 있었을 것이라는 의미이다. 우리나라의 국민건강증진법 시행규칙 제7조 2항에는 ‘의료기관·보건소·보건의료원·보건지소에서는 당해 시설의 전체를 금연구역으로 지정하여야 한다’라고 규정되어 있다.(31) 상당히 많은 정신과 병·의원에서 해당 규정을 준수하고 있겠지만, 여전히 많은 정신과 폐쇄병동에서는 병동 내에 별도의 흡연실을 유지하고 있다. 조만간 정신과 입원 병실에서의 흡연실 운영 여부에 대한 전국적인 실태 조사가 필요하다 하겠다.

앞서 언급한 바와 같이 흡연은 일반인에서만이 아니라 정신분열병 환자에서 폐암을 비롯한 각종 암이나 심혈관 질환

의 발생 원인이 된다는 것은 분명한 사실이다. 또한 중요한 것이 흡연은 예방 가능한 위험 요인이라는 점이다. 담배를 피우는 정신분열병 환자들에 대해 흡연을 용인하기 보다는 오히려 흡연과 관련된 질병의 발생에 있어 취약한 대상으로 간주하고 적극적으로 금연을 유도하는 것이 절실하다.

2) 주요우울장애와 흡연

우울증 환자의 흡연율이 일반 인구에 비해 높다는 것은 앞에서 이미 언급한 바와 같이 여러 연구에서 보고되었다. 우리나라에서의 보고에 있어서도 대조군에 비해 주요 우울장애 환자에서 니코틴 의존의 우도비는 2.0, 니코틴 금단의 우도비는 1.5로 일반 인구에 비해 니코틴 관련 질환의 비율이 높았다.(32)

흡연자와 비흡연자를 기준으로 우울증의 다양한 측면을 분석해 보면, 흡연을 하는 환자에서 우울 증상을 더 호소하며(33), 더 자주 그리고 더 심각한 우울증을 경험하고(34), 자살 사고와 자살 시도의 빈도가 더 높다고 한다.(35,36) 또한 우울증 경험이 있는 흡연자가 금연을 하는 경우 새롭게 우울증이 재발할 가능성이 높다는 보고도 있다.(37)

니코틴 의존의 치료에 있어서 일차적 약제로 공인된 bupropion SR이나 nortriptyline은 원래 우울증 치료 약제이다.(38) 치료의 대상이 되는 흡연자에게 우울 증상이 존재함과 무관하게 치료적 효과가 있다고 알려져 있기는 하지만(39), 본질적으로 항우울제인 이 약물들이 금연 치료에도 유효하다는 것은 이 두 질환 사이에 공통적인 생물학적 기전이 존재할 가능성을 제시한다.

니코틴이 뇌 내 수용체에 결합한 후에는 glutamate, GABA, dopamine, norepinephrine 등 다양한 신경전달물질과 복잡하게 상호작용을 야기하며 스트레스와 연관된 불안 행동을 증가시키게 되지만, 동물 실험의 결과는 스트레스 관련 불안 상황을 일관되게 나타내는 것이 아니라 니코틴의 투여 방식과 투여 용량, 투여 기간에 따라 불안이나 우울 행동이 악화되는 경우에서부터 반대로 불안이나 우울 행동이 감소되는 경향을 보이기도 한다. 그러나, 만성적인 노출에 따른 결과는 대부분 불안 증상이나 우울 증상을 악화시킨다는 공통된 결과를 나타낸다.(40)

우울 증상의 가장 심각한 형태인 자살의 시도 또한 흡연과 밀접한 관계가 있다. 비흡연자에 비해 흡연자에서 자살의 빈도가 높다. 이러한 역학 조사 결과에 대한 해석으로, 만성 흡

연자에서 단가아민 산화효소가 감소한 것이 자살 증가의 원인과 연결된다는 학설에서부터, 만성적 흡연에 따른 세로토닌의 감소가 충동성으로 이어지고 자살로 이어진다는 학설, 흡연으로 인해 발생한 만성적인 신체 질환이 우울감을 만들고 자살을 유발한다는 학설, 니코틴에 의한 우울증 자가 치료의 과정이 항우울제로 인한 치료에서 나타나는 자살의 증가와 유사하다는 학설 등이 있으며, 이 모든 가설을 종합하여 흡연의 행동 독성(behavioral toxicity)이라고 명명하기도 한다.(41)

흡연이 자살을 유발한 것인지, 자살의 위험이 높은 사람들이 흡연을 많이 한 것인지에 대해서 많은 학자들의 논란이 있었다. 이와 같은 논란에 대해 1995년부터 독일에서 진행되고 있는 후향적 코호트 연구의 결과는 흡연이 우울감이나 자살사고 및 자살 시도에 원인이 된다는 결론을 도출하여 제시하였다. 해당 연구에서는 3,021명의 14세에서 21세의 청소년을 대상으로 코호트를 구성하고, 흡연의 시작과 우울감의 시작 및 자살 사고와 행동에 대한 확인을 지속하고 있는데, 흡연한 이후에 새롭게 시작된 자살 사고는 니코틴 비의존군에서 비흡연군의 1.6배, 니코틴 의존군에서 비흡연군의 2.7배였다고 하며, 흡연 이후 새롭게 발생한 자살 시도는 니코틴 비의존군에서는 비흡연군의 3.1배, 니코틴 의존군에서는 비흡연군에 비해 4.5배였다고 한다.(42)

이렇듯 우울증과 흡연은 상호 연관성이 있다는 개연성은 높지만, 정확히 우울증 때문에 흡연이 시작된 것인지, 흡연이 우울증을 유발한 것인지에 대해서는 단정적으로 규정하기가 쉽지 않다. 이에 두 질환의 상호 관계에 대한 기존의 학설들에 대해 Wilhelm 등은 다음과 같이 정리하였다.(43)

(1) 원발성 우울증 모델(Primary depression model): 흡연자들은 원래 우울하였으며, 자신의 우울증을 극복하기 위한 자가 치료 방법의 일환으로 흡연을 시작한다. 이러한 주장은 니코틴이 기분을 고양시키며, 스스로 잘 살고 있다는 주관적 믿음을 갖도록 도와준다는 연구 결과에 기인한다.(44) 니코틴은 세로토닌 시스템의 활성을 증가시켜 항우울 효과를 유도한다는 연구 결과도 있다.(45,46)

(2) 원발성 흡연 모델(Primary smoking model): 흡연이 우울증보다 먼저 존재한다는 이론으로, 흡연자는 흡연 혹은 금연과 동반되어 우울증이 처음 발병하게 된다는 것이다. 흡연자는 비흡연자에 비해 단가아민 산화효소의 뇌 내 농도가 낮는데, 그로 인해 우울증이 발생할 위험성이 높아진다는 것

이다.(47)

(3) 양방향 모델(Bidirectional model): 흡연과 우울증은 상호 지속적으로 영향을 주고받으며, 그로 인해 두 질환의 공존률이 높아진다는 것이다. 예를 들면, 흡연은 생물학적으로 취약성을 가진 사람들에게 우울증의 발생 확률을 높이며, 발생한 우울증은 사회 학습과 같은 방식으로 다시 흡연을 지속하도록 영향을 준다는 것이다.

(4) 공통 요인 모델(Common-factor model): 몇몇 연구에서 흡연과 우울증상의 발생에 공통적으로 영향을 주는 유전적 취약성에 대해 보고된 바가 있다. 즉, 흡연과 우울증은 공통적인 유전적 요인을 공유하며, 질병을 유발할 만큼의 스트레스 상황을 경험하거나 하는 경우 흡연과 우울증이 둘 다 발생할 수 있다는 것이다.

이와 같은 정리에도 불구하고, 이들 모델 중 어느 하나가 다른 주장에 비해 우월하다던가 보다 명확한 근거를 갖고 있다는 의미는 아니다. 다만 우울증이나 흡연(니코틴 의존)이라는 두 질환이 역학적 결과뿐 아니라 병리생태 자체에 있어서도 밀접하여 연관되어 있다는 것만은 분명한 듯하다.

3) 알코올 의존과 흡연

물질 의존, 그 중에서도 알코올 의존은 흡연과 강력하게 연관되어 있는 질환 중 하나이다. 일련의 연구들에 따르면 알코올 의존 환자 중 약 80% 이상의 사람들이 현재 흡연을 하고 있다고 한다.(48) 그리고 흡연자의 약 26% 정도가 알코올 의존자인데, 미국에서의 이 수치는 비흡연자에서의 알코올 의존자 비율에 비해 약 10배에 가까운 값이라고 한다.(49) 흡연자 중에서 알코올 의존자는 알코올 비의존에 비해 니코틴 의존에 이르는 경우가 많다고 알려져 있으며, 일 연구 결과 일일 흡연량, Fagerström tolerance questionnaire (FTND) score, 혈중 니코틴 농도 등에 있어서, 알코올 의존 흡연자가 비알코올 의존 흡연자에 비해 더 높은 수치를 나타내었다(50). 그리고 일반인 4,075명을 대상으로 진행한 연구에서도 대상자 중 오랫동안 흡연을 한 흡연자일수록 FTND 점수와 흡연 욕구가 높았으며, 알코올 의존으로 동시에 진단된 경우 알코올 의존 정도도 더 심각한 수준인 것으로 보고되었다.(51) 즉, 알코올 의존과 니코틴 의존은 높은 빈도로 병발하며, 병발하는 경우 그 심각성이 악화되는 것으로 사료된다.

더구나 심각한 것은 흡연을 하는 알코올 의존자에서 신체적 이상 발생의 위험성이다. 개별적으로도 신체적 질병을 야

기하는 알코올 섭취와 흡연을 동시에 하는 사람에게 질병의 발생이 높을 것이라는 것은 상식적으로도 충분히 예상할 수 있다. 음주와 흡연이 암의 발생에 미치는 영향을 종합적으로 고려한 연구의 결과에 따르면, 두경부 암에 있어 음주와 흡연을 모두 하지 않는 사람에 비해 흡연을 하지 않는 음주자는 발병 위험도가 5.8배, 음주를 하지 않는 흡연자는 7.4배 발병 위험도가 7.4배 높다고 한다. 또한 음주를 하는 흡연자의 경우에는 그 위험도가 38배나 증가한다고 한다.(52) 폐암에 있어서도 음주를 하는 흡연자에서 폐암의 위험도가 높았으며, 음주량이 증가함에 따라 위험도가 증가하는 경향을 보였다.(53) 또한 관상동맥질환으로 인한 사망률에 있어서도 음주와 흡연을 하지 않는 사람에 비해, 흡연을 하는 알코올 비의존자는 두 배, 흡연을 하지 않는 알코올 의존자는 세 배, 그리고 흡연을 하는 알코올 의존자는 약 네 배가 더 높은 결과를 보인다고 한다.(54)

이러한 각종 암 및 관상동맥 질환의 위험성이 알코올과 니코틴을 함께 사용하는 환자에서 증가하는 이유에 대해 유전학 혹은 생화학적으로 설득력 있는 일련의 근거들이 제시되고 있다. 그 중 후두암에 있어서는 발암의 과정에 중요한 단계에 N-acetyltransferase 유전자형이 영향을 준다고 알려져 있는데, 니코틴에 의한 유전자형의 변이를 알코올이 촉진하여 유전자형의 변이가 더 용이하게 일어난다는 것이다.(55) 또한 폐암이나 소화기암 등에 있어서 p53은 발암억제 유전자로써 역할을 하게 되는데, 음주나 흡연을 하지 않는 집단에서는 약 14% 정도의 p53 유전자 변이가 나타난다. 그런데, 음주를 하지 않는 흡연자 집단에서는 42%, 음주를 하는 흡연자 집단에서는 76%에서 유전자 변이가 일어남으로써, 본래의 기능인 발암억제 기능이 일어나지 않아 발암의 위험성이 증가한다고 한다.(56,57) 그 외에도 항산화 과정에 관여하는 효소인 Glutathione-S-transferases의 유전자형에 알코올과 니코틴이 동시에 영향을 주어 폐암이나 방광암 등의 발생을 야기할 가능성에 대해서도 학문적인 연구가 진행된 바 있다.(58,59)

알코올 의존 환자들에게 담배를 끊게 하는 것에 대해 많은 논란들이 있었다. ‘알코올의 끊는 과정 때문에 힘든 상태인 환자에게 굳이 담배까지 끊게 함으로써 고통을 더 줄 필요가 있느냐?’하는 치료자들의 의견이 있다. 그 기저에는 알코올의 위해성에 비해 흡연의 위해성은 덜하지 않겠느냐 하는 치료자 혹은 환자들의 선입견이 있을 것으로 추정된다. 실제로

담배를 피우는 치료자는 담배를 피우지 않는 치료자에 비해 알코올 의존 환자에게 금연에 대한 권고를 하지 않았다고 한다.(60) 또한 알코올 의존 환자에게 금연을 유도하는 것이 혹시 알코올 의존의 재발을 촉진시키는 역기능을 하지 않을까 하는 우려도 있었다. 그러나, 현재까지의 연구 결과를 종합하여 볼 때, 알코올 의존 환자의 동기 수준에 따라 적절한 수준의 금연 치료를 제공하는 것이 알코올 의존의 악화를 야기하지는 않는다고 한다.(61) 즉, 앞서 언급한 각종 질환의 위험성이 두 약물을 동시에 사용하였을 때 급격히 증가한다는 결과를 고려한다면, 두 약물 모두를 중단하거나 줄이도록 하는 적극적인 노력이 필요하다 하겠다.

2. 주요 정신 질환자에 대한 금연 치료

주요 정신 질환을 가진 환자에서 금연 치료를 하는 것, 특히 치료 약물을 이용하여 금연을 유도하는 것이 혹시 정신 질환의 경과에 영향을 주지는 않을까 하는 우려가 치료자에게 존재해 왔던 것이 사실이다. 신체 혹은 정신 상태에 해로운 영향을 주는 흡연을 중지시키는 데 대한 치료의 당위성이, 해당 치료로 인해 기존의 정신적 질환이 오히려 악화된다면 받게 될 윤리적 도전은 실로 심각할 것이기 때문이다.

대부분의 정신 질환에 있어서 이러한 윤리적 고려는 견고한 학문적 근거에 뒷받침을 받고 있지 못하다. 즉, 단정적으로 어떠한 약물 치료가 해당 질환에 전혀 아무런 영향을 주지 않을 것이라고 확정적으로 결론을 내릴 수는 없다. 그러나 몇몇 임상 연구의 결과를 토대로 할 때 비교적 안정적인 것으로 판단하는 데 큰 무리가 없어 보이는 치료법이 있으며, 아직은 보다 면밀한 검토가 필요한 상태인 약물 치료도 있다.

정신분열병에 있어서도 이러한 형편은 동일하다. 다만, 니코틴 대체 제제와 bupropion SR 제제는 치료 효과와 안전성에 대해 어느 정도의 신뢰를 갖게 된 것으로 보인다.(62) 가장 일반적인 금연 유도제인 니코틴 대체 제제에 있어서, 비전형 항정신병 약물과 함께 니코틴 패치를 10주간 제공하여 금연을 유도한 결과, 10주에 있어서 금연율을 35.5%, 6개월 이후의 금연율은 14%를 나타내었다고 하며, 특이한 이상 반응은 없었다고 하였다.(63) 또한 58명의 정신분열병 환자에게 10주간 300 mg의 bupropion SR을 위약과 대조하여 투약한 결과, 10주째 위약 투여 군의 금연율이 10.3%였던 데 반해, bupropion SR 투여군은 34.5%였으며, 6개월 쯤에 있어서

는 위약 투여군에서는 금연 성공자가 없었던 데 반해, bupropion SR 투여군은 13.8%로 지속적으로 유의한 차이를 보였다.(64)

그에 반해 새로운 금연 유도제인 varenicline의 경우에는 아직은 신중한 입장이다. Varenicline은 부분적 dopamine 효현제로 개발된 약물인 관계로, dopamine의 상승이 주요한 생물학적 원인으로 생각되고 있는 정신분열병에서 이 약물을 사용하는 데 있어서는 보다 조심스러운 접근이 필요하다. 2007년 Freedman은 42세의 정신분열병 여자 환자에게 2 mg의 varenicline을 투여한 후 환청과 비정상적 행동이 악화되었으며, 약물을 중단한 이후 이전의 상태로 회복되었다는 사례보고를 하였다.(65) 그러나 최근에는 이에 대한 반론도 제기되고 있다. 2009년 Smith 등은 12명의 정신분열병 환자들에게 varenicline을 9주간 투여한 결과 흡연량이 감소하였으며, 인지기능도 회복하였다고 보고하였다.(66) 그리고 Anghelescu도 27세의 남성 정신분열병 환자에게 2 mg의 varenicline을 6개월간 투여한 결과 흡연을 중단하였으며, 음성 증상의 호전이 관찰되었다는 사례를 보고하였다.(67) 요컨대 정신분열병 환자에게 varenicline을 사용하는 것에 대한 안전성에 대해서는 아직 의문점이 있지만, 선별적인 대상에게는 적용 가능할 수 있을 것으로 기대된다.

주요 우울장애가 있는 흡연자에 있어서 금연 치료를 하는데 있어서 논란이 되는 주제 중 하나는 ‘우울증이 있는 흡연자와 우울증이 없는 흡연자의 치료가 달라야 하는 것인가?’이다. 즉, ‘우울증 여부가 흡연자를 구분하는 하나의 특성이 될 수 있는나?’의 문제이다. Brown 등은 우울증이 있는 흡연자는 자기 효능감이 낮고, 직업이 불안정하고, 사회적 지지가 낮고, 신체 건강이 나쁘기 때문에 금연이 더 어렵다고 하였다.(68) 또한 금연 치료의 실패는 우울증과 관련이 있기 때문에 금연과정에서 우울증에 대한 약물과 심리사회적 치료에 대한 고려가 필요하다는 연구 결과도 있다.(69) 이러한 결과들만을 고려한다면 우울증이 있는 흡연자는 약물 치료에 잘 반응하지 않는 특별한 대상이며, 이에 금연 치료를 함에 있어서 우울증에 대한 별도의 고려가 반드시 필요하다고 생각할 수 있다.

그러나, Hitsman 등이 2003년 발표한 메타 분석의 결과에서는 주요 우울 장애의 유무가 금연 치료 결과에 유의한 차이를 부여하지 않는다고 하였다. 그들은 다양한 연구 방법으로 디자인된 15건의 연구 결과를 종합하여 분석하였는데,

주요 우울 장애의 유무가 3개월 이하의 단기 금연율 혹은 6개월 이상의 장기 금연율 모두에 영향을 주지 않았다고 하였다.(70)

결론적으로, 주요 우울 장애가 있는 흡연자의 경우 패치나 껌을 이용한 니코틴 대체 요법은 정상인에서와 동일하게 금단과 흡연 갈망을 동시에 감소시킴으로써 유효한 치료적 효과를 달성하는 것으로 생각된다. 기존의 임상 연구 결과를 검토해 보면, 니코틴 껌을 이용한 12개월 금연 유지율에 대한 연구 결과 대조군에서 금연율 5.7%에 비해 15.1%의 높은 금연 성공율을 거두었다.(71) Bupropion SR은 우울증의 과거력과 무관하게 일반적인 수준의 치료효과를 기대할 수 있으며(72), 1년간 투약하는 경우 우울증의 존재와 무관하게 재발 예방에도 효과적이라고 알려져 있다.(73)

다만, 주요 우울 장애 환자의 금연 치료에 있어 약물 치료와 연관된 자살 사고 혹은 자살 시도의 위험성 증가에 대한 부분은 추가적인 고려가 필요하다. 미국에서는 2006년 5월부터 2007년 11월까지 varenicline을 복용한 환자 중 106명에서 자살 사고가 나타났으며, 27명에서 자살이 이루어졌다고 보고되었다. 또한 bupropion SR에서는 1985명 발매 이후 33명이 자살사고를 호소하였으며, 24명에서 자살이 이루어졌다고 보고되었다. 그런데, 자살과 관련된 문제가 발생한 사람 중에서 정신과 질환의 기왕력이 있는 사람의 비율은 varenicline에서는 약 1/2, bupropion SR에서는 약 1/4 정도였다. 이에 미국 식품의약품 안전청에서는 치료자들에게 향후 varenicline이나 bupropion SR을 이용하여 금연 치료를 하는 경우에, 우울 증상이나 자살 사고에 대해 보다 특별한 관심을 기울일 것을 주문하였으며, 해당 제약회사에서는 이와 같은 내용을 복약 설명서에 기재하도록 하였다.(74) 즉, 금연을 시도함에 있어서 우울증 여부를 확인하는 작업은 자살 위험성에 대한 확인을 위한 과정에서 필요한 과정이라고 사료되며, 이러한 확인 과정은 해당 환자가 정신과적 기왕력이 없는 경우에도 해당된다. 다만, 정신과적 증상이 있는 경우라고 하더라도, 약물 치료를 하는 모든 경우에, 정신과적 증상이 있는 모든 환자를 특별한 대상으로 간주할 필요는 없으며, 대부분의 경우 기존의 치료 지침에 따라 진행하면 될 것이다.

알코올 의존과 같은 중독성 질환을 가진 사람에서의 금연 또한 동일하다. 즉, 니코틴 대체 제제를 사용할 수도 있으며, bupropion SR을 투여한 임상 연구에 있어서도 알코올 의존

의 기왕력이 있는 대상자에서 위약 대조군에 비해 유의한 치료 성과를 거둔 바 있다.(72) 또한 dopamine에 대한 부분적 효현제인 varenicline은 그 자체로 알코올 의존에 치료 효과가 있을 가능성에 대한 학자들의 관심이 제기되어 왔다. 그리고 흡연과 음주를 동시에 많이 하는 대상자에게 varenicline을 투여한 결과 두 약물 모두의 섭취량이나 빈도 및 갈망이 감소하였다고 하였다.(75) 그러나 약물 중독자를 대상으로 금연 치료를 하는 경우에는 동반된 약물 중독 증상의 변화와 금연 과정에 부적 상관관계가 발생하지 않도록 하는 주의가 필요하다. 이를 위해서는 치료자가 주도적으로 금연을 강제하는 것보다는, 약물 중독자의 금연에 대한 동기를 확인하고 그 동기 수준에 따라 적절한 개입을 함으로써, 궁극적으로 금연을 해 나갈 수 있도록 접근하는 것이 보다 적당할 것이다.(76)

결 론

정신 질환을 가진 사람들은 흔히 일반 인구에 비해 더 많이 흡연하며, 흡연하는 질환자의 경우 다른 사람에 비해 일일 흡연량도 더 많다. 또한 연구에 따라서는 정신 질환이 있는 경우 금연 시도가 더 빈번히 실패한다고 한다. 현재 우리나라에서 성인 남성의 흡연자 비율은 여전히 40%를 넘고 있으며, 최근 몇 년 동안 감소하지 않고 있다. 아마도 향후 보다 성공적인 금연 치료를 위해서는 흡연자에 대한 개별화된 접근이 필요할 것이다. 그와 같은 차원에서 흡연자들의 정신 질환 여부를 명확히 하고 금연 치료를 시행하는 것이 바람직할 것이다.

정신분열병 환자는 자신의 증상을 호전시키거나 항정신병 약물의 부작용을 완화시키려는 목적으로 흡연을 하는 경우가 많다. 과거에는 정신분열병 환자는 폐암에 대해 특별한 보호인자를 가지고 있다는 주장도 있었으나, 대규모 역학연구의 결과 이는 사실이 아닌 것으로 확인되었다. 주요 우울장애 환자들 경우에는 우울증 때문에 흡연을 하게 되었다는 기존의 시각이, 최근의 연구에서는 흡연이 우울증이나 자살사고를 유발할 가능성이 있다는 의견이 제시되는 점에 보다 유의할 필요가 있다. 흡연을 하는 알코올 의존자의 경우에는 보다 신체적인 합병증이 상태로 발생할 가능성이 높다. 요컨대, 다양한 정신질환자에서 흡연자 비율이 높으며, 그에 따른 후유증도 더 심각하다.

정신 질환자들에게 금연을 위한 약물 치료를 시행하는 방법에 특별한 유의점이 있는 것은 아니다. 니코틴 대체 제제나 bupropion SR과 같은 약물은 정신분열병이나 우울증 혹은 약물 의존 환자에게 특별한 추가적인 고려 없이 안정적으로 사용할 수 있다. 다만, varenicline의 경우에는 정신분열병에서의 안전성은 아직 확립되어 있지 못하다. 우울증 환자에 있어서도 자살 시도의 가능성은 varenicline을 시도하는 경우 면밀히 검토해야 한다. 다만, 알코올 의존 환자에게는 오히려 적극적으로 varenicline을 사용하는 것이 두 약물의 폐해를 동시에 감소시킬 가능성도 있다.

요 약

정신증이나 신경증 혹은 약물 남용 등의 정신 질환을 앓고 있는 환자들에서 더 심각한 흡연문제를 가지고 있다고 알려져 있다. 일반적으로 정신과적 질환이 있는 환자들에서 니코틴 의존의 유병률이 높으며, 일일 흡연량도 높다고 한다. 또한 몇몇 연구에 따르면, 정신 질환이 있는 환자는 일반 인구에 비해 금연 시도가 실패할 가능성이 높다고 한다. 우리나라에서는 건강증진 사업의 일환으로 전국의 보건소에 설치된 금연클리닉을 통한 국가적인 금연 정책에도 불구하고 성인 남성의 흡연률은 40%를 상회하며, 좀처럼 낮아지지 않고 있다. 흡연률을 낮추기 위해서는 보다 개별화된 접근이 필요한 시점이라 하겠다. 이러한 관점에서 흡연자의 정신적인 질환을 사전에 확인하고 최적의 치료 수단을 제공할 수 있다면 가장 이상적인 치료법이 될 수 있을 것이다. 니코틴 대체 요법과 서방형 bupropion 제제는 정신 질환을 가진 환자에서 효과적인 비교적 안전하다고 알려져 있다. 그러나, varenicline은 고유한 부분적 도파민 효현제로써의 기능으로 인해 정신분열병 환자에게 사용하는 경우 각별한 주의가 필요할 수 있다. 우울증을 앓고 있는 흡연자의 경우에도 varenicline을 사용하는 것에는 혹시 모를 자살 위험성에 대해 유의하여야 한다. 반면, 알코올 의존자 중 흡연자를 치료함에 있어서는 varenicline이 알코올과 니코틴 두 약물 모두의 습관적 사용을 감소시키는 데 긍정적인 영향을 줄 가능성이 있다.

중심단어: 정신분열병; 우울 장애; 알코올 의존; 금연 치료

참고 문헌

1. Korean Association of Smoking & Health. Survey of smoking status in Korean, the second half year of 2009. [cited 2010 May 24]. Available from: http://www.kash.or.kr/user_new/main.asp.
2. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-10.
3. Ziedonis DM, Guydish J, Williams J, Steinberg M, Foulds J. Barriers and solutions to addressing tobacco dependence in addiction treatment programs. *Alcohol Res Health* 2006; 29: 228-35.
4. Degenhardt L, Hall W. The relationship between tobacco use, substance-use disorders and mental health: results from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 225-34.
5. Schumann A, Hapke U, Meyer C, Rumpf HJ, John U. Prevalence, characteristics, associated mental disorders and predictors of DSM-IV nicotine dependence. *Eur Addict Res* 2004; 10: 29-34.
6. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8: 93-102.
7. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 1021-34.
8. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1490-501.
9. Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 479-97.
10. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119: 124-6.
11. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005; 46: 262-73.
12. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189-94.
13. Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 429-36.
14. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 233-59.
15. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 156: 234-58.
16. Matsue Y, Osakabe K, Saito H, Goto Y, Ueno T, Matsuoka H, et al. Smooth pursuit eye movements and express saccades in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994; 12: 121-30.
17. Kumari V, Soni W, Sharma T. Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 321-6.
18. Larrison-Faucher AL, Matorin AA, Sereno AB. Nicotine reduces anti-saccade errors in task impaired schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 505-16.
19. Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 175-85.
20. Rice D. No lung cancer in schizophrenics? *Br J Psychiatry* 1979; 134: 128.
21. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med* 1979; 9: 611-8.
22. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 43-7.
23. Fox BH, Howell MA. Cancer risk among psychiatric patients: a hypothesis. *Int J Epidemiol* 1974; 3: 207-8.
24. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-7.
25. Masterson E, O'Shea B. Smoking and malignancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 429-32.
26. Goldacre M, Kurina L, Yeates D, Seagroatt V, Gill L. Use of large medical databases to study associations between diseases. *QJM* 2000; 93: 669-75.
27. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E, Tanskanen A, Lonnqvist J. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 573-8.
28. Tran E, Rouillon F, Loze JY, Casadebaig F, Philippe A, Vitry F et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer* 2009; 115: 3555-62.
29. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009; 24: 412-24.
30. Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. RICAVA Study Group. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 431-41.
31. National Legislation Information Center. National Health Promotion Law & Enforcement Regulations. [cited 2010 May 24]. Available from: <http://www.law.go.kr/main.html>.
32. The Epidemiological Survey of Psychiatric Illness in Korea. 2006. Seoul. Korean Ministry of Health and Welfare; 2006.
33. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA* 1990; 264: 1541-5.

34. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J, et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 670-9.
35. Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC. Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 328-34.
36. Malone KM, Waternaux C, Haas GL, Cooper TB, Li S, Mann JJ. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 773-9.
37. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 1929-32.
38. Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Treating tobacco dependence in light of the 2008 US Department of Health and Human Services clinical practice guideline. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 730-5; quiz 5-6.
39. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148: 33-40.
40. Picciotto MR, Brunzell DH, Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport* 2002; 13: 1097- 106.
41. Hughes JR. Smoking and suicide: a brief overview. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98: 169-78.
42. Bronisch T, Hoffer M, Lieb R. Smoking predicts suicidality: findings from a prospective community study. *J Affect Disord* 2008; 108: 135- 45.
43. Wilhelm K, Wedgwood L, Niven H, Kay-Lambkin F. Smoking cessation and depression: current knowledge and future directions. *Drug Alcohol Rev* 2006; 25: 97-107.
44. Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 36-43.
45. Balfour DJ, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 79-85.
46. Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H, Velazquez-Moctezuma J. Anti-depressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depression induced by neonatal treatment with clomipramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 39-46.
47. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 2003; 24: 75-82.
48. Miller NS, Gold MS. Comorbid cigarette and alcohol addiction: epidemiology and treatment. *J Addict Dis* 1998; 17: 55-66.
49. DiFranza JR, Guerrera MP. Alcoholism and smoking. *J Stud Alcohol* 1990; 51: 130-5.
50. Batel P, Pessione F, Maitre C, Rueff B. Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke. *Addiction* 1995; 90: 977-80.
51. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Schumann A, Thyrian JR, Hapke U. Strength of the relationship between tobacco smoking, nicotine dependence and the severity of alcohol dependence syndrome criteria in a population-based sample. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 606-12.
52. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-7.
53. Bagnardi V, Randi G, Lubin J, Consonni D, Lam TK, Subar AF, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in the Environment and Genetics in Lung Cancer Etiology (EAGLE) study. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 36-44.
54. Rosengren A, Wilhelmsen L, Wedel H. Separate and combined effects of smoking and alcohol abuse in middle-aged men. *Acta Med Scand* 1988; 223: 111-8.
55. Henning S, Cascorbi I, Munchow B, Jahnke V, Roots I. Association of arylamine N-acetyltransferases NAT1 and NAT2 genotypes to laryngeal cancer risk. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 103-11.
56. Ahrendt SA, Chow JT, Yang SC, Wu L, Zhang MJ, Jen J, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking increase the frequency of p53 mutations in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 3155-9.
57. Morita M, Saeki H, Mori M, Kuwano H, Sugimachi K. Risk factors for esophageal cancer and the multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract. *Surgery* 2002; 131(1 Suppl): S1-6.
58. Salagovic J, Kalina I, Stubna J, Habalova V, Hrivnak M, Valansky L et al. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers. *Neoplasma* 1998; 45: 312-7.
59. Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, Li ZY, Liu YT, Li SP et al. Glutathione-S-transferases M1 (GSTM1) and GSTT1 genotype, smoking, consumption of alcohol and tea and risk of esophageal and stomach cancers: a case-control study of a high-incidence area in Jiangsu Province, China. *Cancer Lett* 2002; 188: 95-102.
60. Bobo JK, Slade J, Hoffman AL. Nicotine addiction counseling for chemically dependent patients. *Psychiatr Serv* 1995; 46: 945-7.
61. Joe KH, Kim DJ. The comorbidity of alcohol dependence and nicotine dependence. *Korean J Psychopharmacol* 2008; 19: 85-93.
62. Hitsman B, Moss TG, Montoya ID, George TP. Treatment of tobacco dependence in mental health and addictive disorders. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 368-78.
63. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1835-42.
64. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 1092-6.
65. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1269.
66. Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S et al. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2009; 110: 149-55.
67. Anghelescu I. Successful smoking cessation and improvement of negative symptoms with varenicline in a stable schizophrenia patient. *J Neu-*

- ropsychiatry Clin Neurosci 2009; 21: 102-3.
68. Brown C, Madden PA, Palenchar DR, Cooper-Patrick L. The association between depressive symptoms and cigarette smoking in an urban primary care sample. *Int J Psychiatry Med* 2000; 30: 15-26.
 69. Hall SM, Munoz RF, Reus VI, Sees KL, Duncan C, Humfleet GL et al. Mood management and nicotine gum in smoking treatment: a therapeutic contact and placebo-controlled study. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 1003-9.
 70. Hitsman B, Borrelli B, McChargue DE, Spring B, Niaura R. History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 657-63.
 71. Kinnunen T, Doherty K, Militello FS, Garvey AJ. Depression and smoking cessation: characteristics of depressed smokers and effects of nicotine replacement. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 791-8.
 72. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 173-8.
 73. Cox LS, Patten CA, Niaura RS, Decker PA, Rigotti N, Sachs DP et al. Efficacy of bupropion for relapse prevention in smokers with and without a past history of major depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 828-34.
 74. US Food and Drug Administration. Postmarket reviews: the smoking cessation aids varenicline and bupropion: Suicidal ideation and behavior. *Drug Safety Newsletter* 2009;2:1-4. [cited 2010 May 24], Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm107318.pdf.
 75. McKee SA, Harrison EL, O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Shi J, Tetrault JM et al. Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 185-90.
 76. Zullino D, Besson J, Schnyder C. Stage of change of cigarette smoking in alcohol-dependent patients. *Eur Addict Res* 2000; 6: 84-90.