

항정신병약물에 의한 안구운동발작과 발작성 지각변화 증후군

동국대학교일산병원 정신건강의학과,¹ 동국대학교 의과대학 임상정신약물학연구소,² 계요정신건강병원 정신건강의학과,³ 을지대학교병원 정신건강의학과,⁴ 서울특별시 보라매병원 정신건강의학과,⁵ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁶ 서울대학교 의과대학 인간행동과학연구소⁷
정인원^{1,2} · 김임열³ · 윤 탁^{1,2} · 정성훈⁴ · 정희연^{5,6,7} · 김용식^{1,2}

Antipsychotic-Induced Oculogyric Crisis and Paroxysmal Perceptual Alteration

In Won Chung, MD, PhD^{1,2}, Imyel Kim, MD, PhD³, Tak Youn, MD, PhD^{1,2}, Seong Hoon Jeong, MD, PhD⁴, Hee Yeon Jung, MD, PhD^{5,6,7} and Yong Sik Kim, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Dongguk University International Hospital, Goyang,

²Institute of Clinical Psychopharmacology, Dongguk University College of Medicine, Goyang,

³Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang,

⁴Department of Psychiatry, Eulji University Hospital, Daejeon,

⁵Department of Psychiatry, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul,

⁶Department of Psychiatry and Behavioral Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

⁷Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

During antipsychotic drug treatment, clinicians occasionally encounter sudden attacks of oculogyric crisis (OGC) and/or paroxysmal perceptual alteration (PPA) which occur mostly in the afternoon or early evening lasting for minutes to hours and are eventually remitted with rests or short sleep and/or medications such as benzodiazepines, anticholinergics and so forth. Moreover, these attacks are usually accompanied with psychiatric symptoms such as various modalities of hallucinations and illusions, delusions, obsessive thoughts, panic attacks, agitation as well as autonomic symptoms. These accompanying psychiatric symptoms can be perceived as a worsening of psychiatric symptoms if the clinician does not understand the symptoms due to the side effects of antipsychotic drugs, which may result in increasing the dosage of antipsychotics instead of reducing doses or switching to less offending drugs. On the other hand, patients could easily recognize the symptoms as the adverse effects of drugs. This literature review and case-series study is aimed to raise awareness of OGC and PPA by providing clinical cases and author's views with the literature reviews about concepts, recognitions and managements from the works of Japanese authors who first reported the clinical importance of these attacks, particularly PPA. (Korean J Schizophr Res 2018;21:9-20)

Key Words : Schizophrenia · Antipsychotics · Oculogyric crisis · Paroxysmal perceptual alteration.

서 론

항정신병약물을 장기간 복용하고 있는 정신질환자에서, 안구가 갑자기 위로 치켜 떠져 지속되거나, 이와는 별도로 갑자기 물체가 또렷해지고 이상한 것이 보이거나, 몸이 붕 뜨거나 팔·다리가 늘어나는 것 같다는 느낌을 호소하는 경우가 있다. 이러한 증상들이 지속되면 괴롭다고 호소하거나 공황발작을

동반하여 매우 당황스러워 하는데, 자칫하면 정신병 증상의 악화로 오해할 수 있다.¹⁻³⁾ 본 저자들은 1998년에 출판한 '정신분열병의 약물치료'에서 항정신병약물의 부작용으로 안구운동발작(oculogyric crisis : OGC)과 발작성 지각 변화 증후군(Paroxysmal Perceptual Alteration Syndrome : PPA)을 소개한 바가 있다.⁴⁾ 이 증상들을 소개할 무렵에는 주로 1세대 항정신병약물의 사용 경험에 의한 것이었지만, 2세대 항정신병약물을 사용한 지 20여년이 지난 현 시점에서도 OGC와 PPA를 호소하는 환자들을 적지 않게 경험하고 있다. 본 소고에서는 저자들의 임상 경험과 문헌 고찰을 통하여 OGC와 PPA의 병태생리학적 관점과 동반되는 정신증상에 대해 기술하고, 진단 방법 및 증상 완화 방법을 제시하고자 한다. 본 소고는 항

Received: November 28, 2017 / Revised: March 20, 2018

Accepted: March 25, 2018

Address for correspondence: Yong Sik Kim, Department of Psychiatry, Dongguk University International Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: 031-961-7239, Fax: 031-961-7236, E-mail: kys@snu.ac.kr

정신병약물의 부작용인 OGC와 PPA를 중심으로 일련의 증례 연구로서 동국대학교 일산병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다(과제번호 2017-09-016-001).

OGC 및 PPA의 정의와 역사

OGC는 안구가 수초 내지 수시간 동안 지속적으로 같은 방향, 특히 위로 편위되는 특징을 보인다.⁵⁾ OGC는 1910~1930년대에 유행했던 기면성 뇌염(encephalitis lethargica, Economo's disease) 환자에서 처음 기술되었다.⁶⁻⁸⁾ 기면성 뇌염 후 6개월에서 수년 내에 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism)이 발생하고, 그 후 수 주에서 수년 내에 OGC가 나타나는데, 머리 젖힘(head retraction)이나 입 벌림(mouth opening) 등의 운동증상과 불안 등의 정신증상이 동반되었다.^{9,10)} OGC는 다발성 경화증(multiple sclerosis),¹¹⁾ 양측 시상경색(bilateral thalamic infarction),¹²⁾ 헤르페스 뇌염(herpes encephalitis),¹³⁾ 청소년 파킨슨 증후군¹⁴⁾ 등에서도 나타날 수 있다.¹⁰⁾

OGC는 도파민 수용체 길항제인 항정신병약물 및 항구토제 복용 시 10~60%에서 나타나는 부작용으로도 보고된다.^{5,10,15)} Bickerstaff와 Jacoby¹⁶⁾가 처음으로 페노티아진(phenothiazine) 유도체에 의한 OGC를 소개하였다.⁹⁾ Burke 등¹⁷⁾은 항정신병약물 투여 3개월 이내에 근육긴장이상증을 보이는 경우를 지연 발생 근육긴장이상(tardive dystonia)으로 정의하고, OGC를 그 한 유형으로 보았다.¹⁸⁾ Sachdev와 Tang¹⁹⁾은 OGC가 항정신병약물의 급성 부작용으로 주로 나타나지만 드물게 늦게 발생하는 지연발생(tardive) OGC의 증후군²⁰⁾도 있다고 하면서, 급성으로 발병하여 반복적으로 지속되는 급성지속(acute persistent) OGC와 늦게 발병하는 지연발생(tardive) OGC로 구분하였다.¹⁵⁾ 한편 Watanabe¹⁾는 항정신병약물의 투여 초기에 보이는 급성 OGC는 급성 근육긴장이상반응(acute dystonic reactions : ADR)으로 해석하고, 자신이 주로 기술한 만성 조현병 증례에서 보이는 만성(chronic) OGC는 지연발생 근육긴장이상(tardive dystonia)과는 또다른 개념이라고 주장하였다.²⁾

한편, 항정신병약물과 관련한 PPA로는 1985년에 Yamaguchi와 Nakai²¹⁾가 주로 항정신병약물 치료 중인 만성기 조현병 환자 10명의 증례에서 관찰한 일과성 지각변용(知覺變容)의 발작 증상을 정신병리학적 입장에서 기술한 '분열병의 정신병리 제14권'(동경대학 출판회)을 시초로 본다.^{1,2)} 하지만 Yamaguchi와 Nakai²¹⁾는 PPA를 증상 악화로 보았으며, 약물에 의한 부작용이라는 주장은 Higuchi 등^{22,23)}이 하였다. 반면 Abe³⁾는 뇌염후 파킨슨증에서 OGC의 동반 증상으로서 PPA는 1920년대 말에서 1930년대에 이미 보고되었고, 항정

신병약물에 의한 OGC와 PPA 동반 증례는 Simpson 등²⁴⁾이 1976년에 처음 보고하였다고 주장한다.

항정신병약물에 의한 PPA와 관련한 일본 학자들^{1,2,21,25,26)}의 보고는 ①지각의 과민증, ② 시각적 밝기 및 대비의 선명함 증가 등의 환각적 경험, ③ 사지가 당겨지는 느낌같은 신체상(body image) 이상 또는 신체상 장애(somatic schema disorder) 등 세 가지 지각 변화가 특징적으로 나타난다. 이러한 증상들은 짧고 반복적이며 주로 오후에 나타나며, 기분과 사고 증상이 동반되거나 이차적으로 발생하여 괴로움과 불편감을 호소하지만, 시간이 지나면서 쉬거나 자고 나면 없어진다. 그러나, 항정신병약물의 부작용이 아니라 증상의 악화로 오진 할 수 있으며, 치료하지 않으면 장기간 지속되기 때문에 PPA에 대한 정확한 이해가 임상적으로 중요하다.^{26,27)}

PPA의 개념에 대해, Higuchi 등²³⁾은 '지각변용의 갑작스럽고 짧은 삽화(a suddenly occurring brief episode of characterized by perceptual alteration : SEPA)'라거나, Uchida 등²⁶⁾은 항정신병약물에 의한 '시각 과민성 발작(visual hypersensitivity attack : VHA)'이라는 명칭을 제시하였지만, 여전히 일본의 다른 연구자들은 '지각변용의 발작'이라는 명칭을 사용한다. 일본 이외에서는 별다른 주의를 끌지 못하였는데,²⁷⁾ 본 저자들이 Pubmed에서 조사한 일본 이외의 해외 저자로는 2009년에 발표된 Pariwatcharakui와 Ketumarn²⁸⁾의 증례 보고가 처음으로 보인다. 이후 영어권에서는 PPA라는 용어를 사용하며,^{2,26,29,30)} 조현병, 범불안장애, 주요 우울장애, 양극성 장애 등의 환자에서 발생한 PPA는 주로 항정신병약물 사용과 연관있음을 보고하고 있다.³¹⁾

항정신병약물에 의한 OGC

OGC의 임상 증상

OGC는 일반적으로 항정신병약물 복용 4일 이내에 약 90%까지에서 경험할 수 있는 급성 부작용³²⁾이라고 알려져 있지만, 항정신병약물 복용 수주 또는 수개월 후에 나타날 수도 있다.^{15,20,33,34)} 즉, 약물에 의한 OGC는 도파민 수용체 차단제를 복용 후 수일 내에 나타나는 근육긴장이상반응에 해당하는 급성 OGC와 만성적으로 사용하면서 나타나는 만성 OGC로 나눌 수 있다. 만성 OGC는 항정신병약물과 항콜린제를 장기적으로 병용하다가 항콜린제를 중단하거나 항정신병약물을 변경하면서 발생할 수도 있다.¹⁰⁾ OGC를 유발하는 약물은 주로 도파민 수용체 차단제(dopamine-receptor blocking agents : DRBAs)로 1세대 및 2세대 항정신병약물들과 메토클로프라미드(metoclopramide)와 같은 항구토제들이다. 그 밖에, 카바마

제핀(carbamazepine)과 라모트리진(lamotrigine)과 같은 항경련제 또는 항우울제 복용 후에 발생한 증례들도 보고되었다.^{5,10)}

OGC의 임상증상은 매우 단순하고 미세하게 안구가 편위되는 단독 증상부터, 머리 젖힘이나 입 벌림, 눈꺼풀 연축, 혀 돌출 및 자율신경계 증상 등을 동반하는 심각하고 고통스러운 형태에 이르기까지 다양하다. 일반적으로 수분간 지속되지만, 수초에서 수시간까지 걸릴 수도 있다. 초조, 불안, 긴장뿐 아니라 환시, 환촉, 환청, 신체상(body schema) 왜곡, 우울증 또는 조증, 강박 행동 등이 동반될 수 있다.^{3,5,9,15,35-37)} OGC 삽화에서 동반되는 자율신경계 증상으로는 다량의 발한(환자의 표현은 식은 땀이라는 것이 많음), 침흘림, 동공 확장, 안면홍조 또는 창백^{1,23,36)}과 혈압 및 맥박 상승의 일시적 고혈압³⁸⁾ 등이 있다.³⁾ OGC는 간질 발작에서 흔히 보이는 강직성 안구 편위 또는 틱장애의 일부인 안구 틱(oculogyric tics)과 감별해야 하며,^{5,39,40)} 이는 병력 및 발작 양상, 뇌파 등으로 가능하다. OGC 자체는 생명에 지장이 없지만 환자 또는 주변 사람에게 고통을 줄 수 있다. 또한, 임상적으로 다양하고 간과되거나 때로는 정신병 증상의 악화로 오해될 수 있다.^{3,36)}

Sachdev와 Tang¹⁹⁾은 OGC라는 용어는 사실 몇 가지 이유에서 부적절하다고 하였다. 안구가 회전 운동(-gyric)하는 요소는 적고, 의학적 위기상태로 보기는 어려우며, 안구의 '발작'은 안구 근육의 장애라기보다는 운동, 행동, 생각 및 감정 등 다차원 장애의 한 측면이 있다는 것이다. 즉, OGC는 기분 장애, 사고 변화, 안구 편위(ocular deviation) 등 세 현상이 각각 서로 다른 지속 시간을 나타내면서 여러 조합의 형태로 나타난다.⁴¹⁾ 하지만 환자가 경험하게 되는 극심한 고통과 불안 등은 임상적으로 정신의학적인 응급상태로 보아야 하며, 우울하거나 불안한 증상이 OGC에 앞서 나타나 OGC 기간 내내 또는 그 이후까지 지속되는 경우가 가장 흔하다.⁴²⁾ 전구기 동안의 증상에 대하여 자세한 조사를 한 보고는 아직 없다. Leigh 등⁹⁾은 강박 사고가 안구 편위 동안에 발생하며 두 현상이 갑자기 동시에 끝나는 경우가 전형적이라고 하면서, 항정신병약물에 의한 OGC 연구가 안구 편위에만 관심이 집중되어 있고 이와 동반되는 정신적 현상에 대해서는 관심이 적다고 꼬집었다.

안구 증상

OGC의 안구 운동은 거의 대부분 위쪽으로 편위되며, 그 정도는 다양하다. 드물게 아래쪽 또는 바깥쪽으로 편위되는 경우도 있다.^{9,41)} OGC는 안구가 위 또는 밖으로 1~3초간 편위되는 안구 운동이상증(ocular dyskinesia)과 감별할 필요가 있다.²⁰⁾

Klawans와 Wiener⁴³⁾는 항정신병약물에 의한 근육긴장이상증을 전반성(torsion dystonia, opisthotonus)과 부분성

(torticollis, retrocollis, oculogyric crisis, trismus, involvement of one limb)으로 분류하고, 가장 침범당하기 쉬운 부위는 안구와 목이라고 했다. 항정신병약물에 의한 급성 OGC와 만성 OGC는 안구 운동으로 국한하여 보면 차이가 없다.¹⁾ 그러나, 급성 OGC는 단독으로 발현하는 경우가 드물고, 몸통, 목, 혀, 저작근 등의 근육긴장이상증을 동반하며, 파킨슨증을 동반하는 일이 많고, 외안근을 비롯한 근육 강직이 세기 때문에 종종 통증을 유발한다.¹⁾ 이에 비해서 항정신병약물을 장기 복용한 만성 조현병 환자에서 급작스럽게 나타나는 만성 OGC는 단독으로 발현하는 일이 많으나, 드물게 전반성으로도 나타날 수도 있다. 의식이 명료한 상태에서 갑자기 안구가 편위되고 수초에서 수시간까지 지속되는데, 환자가 아무리 힘을 주어도 눈이 정상 위치로 돌아오지 않는다고 호소한다. 파킨슨증을 동반하지 않으며, 통증은 드물고, 발작 중 불안 및 공포감 등의 정동증상을 동반하는 경우가 많다.¹⁾

정신 증상

만성 조현병 환자에서 반복적으로 나타나는 OGC는 특징적으로 기분 및 사고장애를 동반한다.¹⁾ 이는 함구증, 무력감, 불안 발작, 강박 사고, 숫자 세기, 발작성 우울증, 정신운동성 흥분, 반복적 고정 관념, 편집증, 신체 이질감, 이인증, 둔주 상태 또는 폭력성 등으로 나타난다. 이러한 정신증상 및 안구 증상은 모두 항콜린제에 반응을 보이므로, 두 증상을 콜린계 항진과 도파민계 저하의 부조화로 설명할 수 있지만,⁹⁾ 아직 확인되지 않았다. 항정신병약물에 의한 OGC 및 동반 정신증상들이 기본적으로는 뇌염후 파킨슨증에서의 OGC와 동일한 양상을 보이지만, 만성 OGC는 논란의 여지가 있다. 뇌염후 파킨슨증에서 보이는 일반적 정신증상인 슬픔, 두려움 또는 우울감이 지속되지만, OGC가 나타나면서 사고 과정이 지연되거나 반추적인 강박 사고로 대체될 수도 있다.⁹⁾

Watanabe¹⁾는 PPA를 독립적인 것으로 보기 때문에, OGC의 동반 증상으로 환시같은 지각장애가 있다고 하면서 OGC에는 지각장애를 포함시키지 않았다. 이에 반하여 PPA를 인정하지 않는 Abe³⁾는 항정신병약물에 의한 OGC의 동반 증상으로 환시,^{36,38,44)} 착각^{22,44)} 환청^{19,24,36,44-46)} 망상⁴⁴⁾ 및 긴장성 현상^{24,36)} 등을 기술하였는데, 그러면서 OGC가 없으면서 자율신경계 증상을 동반하는 정신증상이 항정신병약물 복용 환자에서 일시적으로 나타나는 경향이 있다고 하였는데, 이것이 바로 Watanabe가 주장하는 PPA로 추정된다고 하였다.

OGC가 나타나는 일간 시점

OGC는 대부분 오후 2시에서 8시 사이에 나타나므로 일주

기 리듬이 있음을 시사한다.⁴⁷⁾ 항정신병약물에 의한 급성 근육긴장이상증 삽화의 80% 이상은 오후에 나타나며,⁴⁸⁾ 동반되는 정신증상들도 오후에 나타나는 것으로 보고된다.^{1,3,49)} 이는 항정신병약물의 약동학적 변화보다는 내적 일주기 리듬과 연관이 있을 것으로 추정된다.⁵⁰⁾ 오후에 주로 나타나는 것은 하루 정신활동의 피로가 축적되면서 증상이 악화되기 때문이라는 주장이 있지만,⁵¹⁾ 오후 시간 동안에도 비교적 일정한 발현 비율을 보이고 있음을 볼 때 피로가 주 요인은 아니라는 주장⁴⁸⁾도 있다. 또한 대부분의 근육긴장이상증은 수면으로 완화되므로⁵²⁾ 오전 중에는 발현 비율이 낮을 가능성도 있다.²³⁾

증례 및 요약

증례 1

32세의 여성 조현병 환자로 클로자핀 100 mg, 리스페리돈 4 mg, 퀘티아핀 200mg, 아리피프라졸 5 mg, 팔리페리돈 주사제 150 mg 등을 유지하고 있었다. 수 년 전부터 눈이 올라가는 증상을 호소하였는데, 잠을 자면 눈 증상이 해소되었다. 리스페리돈을 중단하면서 눈 증상이 호전되었으나, 팔리페리돈 주사를 맞은 날에는 눈 증상이 반복되어서 주사제도 중단하였고, 이후에도 눈 증상은 간간히 있었으나 로라제팜과 트리헥시페니딜의 필요시(p.r.n) 처방으로 해결하였다. 또한, 아리피프라졸을 중단했음에도 약 6개월간 눈 증상이 반복되다가 수개월전부터는 눈 증상도 없어져, 현재 클로자핀 100 mg과 트리헥시페니딜, 프로프라놀롤, 로라제팜 등의 병용으로 안정 상태를 유지하고 있다.

증례 2

26세 여성 조현병 환자로 아리피프라졸 15 mg과 트리헥시페니딜 2 mg을 복용하면서 스트레스 받은 날 또는 1주일에 한두번 정도 오후 5~6시경에 눈이 올라가 시선이 고정되지 않는 증상과 집중력 저하 및 무기력증, 우울감 등을 호소하였다. 아리피프라졸을 10 mg으로 감량하고 트리헥시페니딜 4 mg으로 증량하면서 눈 증상이 상당히 호전되었다. 이후에도 스트레스를 받으면 안절부절 못해서 아리피프라졸을 7 mg으로 감량하니 관계 사고가 증가하고 눈 올라가는 증상이 더 심해져서 다시 10 mg으로 증량하였다. 이후 정신 증상은 호전된 반면 눈 증상이 매일 나타났지만, 트리헥시페니딜을 증량하면서 호전된 상태다.

증례 3

50세 양극성 장애 남성 환자로 5년전에 한달에 한번 정도

로 눈 올라가는 증상이 있었으나 트리헥시페니딜 2 mg으로 해소되었다. 2년전까지 클로자핀 200 mg, 설트랄린 75 mg을 복용하면서 기분 증상이 안정되어 전문직 업무를 잘 수행하였다. 하지만 기분 증상의 악화로 리스페리돈을 추가한 이후 스트레스를 받으면 눈이 올라가는 증상이 나타나서 리스페리돈을 중단하였다. 눈 증상은 이후에도 간헐적으로 지속되었으며 주로 오후 3, 4시경에 불안감을 동반하여 출현하였지만, 잠시 누워있거나 로라제팜 1 mg을 투여하면 해소되었다.

위의 증례들은 2세대 항정신병약물인 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 클로자핀 등의 장기 복용 시 부작용으로 OGC가 나타나는 것을 보여주고 있다. 클로자핀의 경우, 단독으로 복용하는 경우에는 발생하지 않는 것 같다. 증례들은 모두 만성 환자들이 오랜 기간 동안 항정신병약물을 복합적으로 사용하였기 때문에 OGC를 유발하는 약물을 특정하기는 어렵지만, 항정신병약물의 증감이 OGC의 발생과 완화에 연관이 있는 것으로 보여서 인과관계를 추론할 수 있겠다. 특히, 팔리페리돈 장기지속형 주사제를 맞는 당일에 OGC가 나타나기도 하였으며, 리스페리돈을 증량하였더니 OGC가 나타났고 중단하니 완화되었다. 이는 항정신병약물 중에서도 도파민-2 수용체 친화력이 고역가인 약물을 복용할 때 OGC가 상대적으로 많이 유발된다는 보고²⁴⁾와 일치한다.

OGC는 모든 증례에서 불편감 등 자발적 호소가 있었고, 대부분 스트레스를 받을 때, 주로 오후 시간에 나타났으며 수분 또는 수시간 지속되었다. 환청 등 정신병적 증상의 악화와 함께 OGC가 나타났으며, 운동 등으로 피로할 때면 한 물체만 집중적으로 보이거나 시야가 좁아지는 증상과 가스 밸브를 반복적으로 확인하는 등의 강박증상도 동반하였다. 모든 증례에서 항콜린제, 프로프라놀롤 또는 벤조디아제핀계 약물을 복용하거나, 휴식을 취하거나, 잠을 자고 나면 해소되었다. 특히 항정신병약물을 복합적으로 사용하는 경우에 OGC가 발생하면 임상적으로 정신병적 증상의 변화를 주시하면서 고역가 항정신병약물부터 우선적으로 감량 또는 중단을 시도하는 것이 OGC의 완화에 도움이 되었다. OGC 증상은 항정신병약물을 감량하거나 중단해도 수개월 동안 간헐적으로 반복되기 때문에 지속적으로 관리가 필요하다.^{15,18)} PPA의 경우는 도파민 부분효현제인 아리피프라졸이 효과적일 수 있지만,^{26,53)} 아리피프라졸 단독으로 사용하는 경우에도 OGC가 발생할 수 있다고 보여진다. 고역가 항정신병약물에서 많고 복용량이 증가함에 따라 발생률이 높아지나 엄격한 의미의 용량 의존적이라고 하기는 어렵다.^{1,2,25)}

항정신병약물에 의한 PPA

앞에서 언급한 바와 같이 항정신병약물에 의한 PPA는 Yamaguchi와 Nakai²⁰⁾가 만성 조현병 경과중 삽화성으로 지각 변용을 보이는 증례들을 정리해 처음 보고하였다. Watanabe²⁾는 이를 토대로 자신의 임상적 관찰을 추가하여 지각변용 발작의 증상학적 특징을 아래와 같이 소개하였다. ① 증상 발생 시점을 특정할 수 있을 정도로 급격히 시작하고, 수분 내지 수시간 내 서서히 경감한다. ② 자아 이질적(ego-dystonic)이어서 환자가 적극적으로 치료를 요구하는 경우가 많다. ③ 저녁, 피로 시 또는 긴장 시에 발현하는 경우가 많고, 침대에 눕거나 자면 경감되므로 다음날 아침까지 증상이 넘어가는 경우는 없다. ④ 지각 과민성, 시각, 청각 또는 신체감각의 변용을 주로 보인다. ⑤ 비 망상형의 증례에 많다. ⑥ 치료 및 예방에 항불안제가 유효하다.

Table 1. OGC의 진단 기준 제언^{a)}(Slow와 Lang¹⁰⁾에서 인용)

필수 증상	보조 증상
안구의 경직 및 동향 편위	불안과 불쾌감의 선행
수 분에서 수 시간 지속	안구 편위 ^{b)} 의 의식과 불쾌감
의식 유지	다른 강직증 동반 ^{c)}
	저도파민 상태 동반함
	항콜린제 또는 도파민제로 호전됨

a : 항정신병약물에 의한 것도 같은 진단 기준의 적용이 가능함. b : 소아나 발달지연이 있는 경우에는 판단하기 어렵기 때문에 보조 증상에 포함하지만 행동의 변화는 OGC동안에 분명함. c : 항정신병약물에 의한 OGC에서, 안구 운동 자체는 급성과 지연발생 간 차이가 없지만, 급성 OGC는 단독 발현이 드물고 다른 근육의 긴장이상증을 동반한다.¹⁾

Table 2. 발작성 지각변화(PPA) 증후군(Watanabe²⁾에서 인용)

1. 증상 발현 양식

오전 중의 발현은 드물다. 주로 오후(특히 저녁), 갑자기 혹은 짧은 전구증상을 수반하여 급격히 시작하며, 안정을 위하여 눕거나 잠들면 수 시간 이내로 서서히 경감되며, 최종적으로는 잔존 증상을 남기지 않고 완전히 소실된다.

2. 임상증상

의식은 명료(때로 과각성)하며, 증상은 자기 이질적이라서 환자는 지각의 이상을 강하게 자각하고, 종종 고통을 동반하기 때문에, 적극적으로 치료를 요구하는 경우가 많다. 다음의 증상이 단독 혹은 조합되어 발현한다.

(1) 지각 증상

a. 지각 과민 : '소리가 크게 들린다', '색이 선명하게 보인다', '그림자나 물건의 형태, 경계가 선명하게 보인다' 등

b. 비현실감 : '소리가 다가오듯이 느껴진다', '주위가 다가온다', '앞 사람이 다가와서 압도될 것 같다' 등

c. 공간 구조 변형 : '물건이 크게 보인다', '사람이 가까이 (멀어져) 보인다' 등

d. 신체감각 및 신체상 장애 : '손가락, 손발이 길어진다', '손발이 앞으로 끌어당겨지는 것 같다', '중력이 없어진 듯 몸이 공중에 뜨는 느낌이다' 등

(2) 정신 증상

a. 기분 장애 : 우울감, 불안, 초조감, 공포 등

b. 사고 장애 : '생각이 잘 되지 않는다', '한 가지 생각이 머리를 떠나지 않고, 다른 생각이 들지 않는다', '머리가 멍해져 아무것도 생각할 수 없다' 등

c. 욕동 장애

(3) 자율신경 장애

식은땀, 두근거림, 호흡 곤란감 등

(4) 운동 증상

안구 운동 이상 ; 안구운동발작이 전형적이고, 사지 근육의 긴장, 혀 내밀기 등도 동반 가능.

이중 몇 개의 기준을 만족하여야 PPA라고 진단할 수 있는지는 확립되어 있지는 않다(표 2).²⁶⁾ 대체로 이러한 지각 변화와 함께 자율신경계 증상, 기분 및 사고 장애 등의 특이적 증상 양상과, 이들 증상이 항정신병약물의 용량 증가로 악화되거나 감량으로 완화되며, 항콜린제와 항불안제, 베타 차단제 등으로 완화가 된다는 특성들을 종합하여 진단하고 있다.^{2,25,26,28,55)} 본 저자들은 지각 변화를 주요 특징으로 하는 PPA의 진단과 역학조사를 위해서는 일차적으로 환각현상에 대한 표준화된 측정도구를 사용하는 것이 필요하다고 생각한다. 지각 변화로 인한 환청, 환시, 그 밖의 감각 영역의 모든 환각 증상 평가를 목적으로 네덜란드의 Sommer 등⁵⁵⁾이 개발한 '정신병적 경험 질문지(Questionnaire for Psychotic Experiences : QPE)'가 도움이 될 것으로 생각되며, 현재 본 저자들이 한국판 제작을 진행하고 있다.

도파민2 수용체 차단작용이 강한 할로페리돌 등 고역가 항정신병약물이 주류를 이루었던 1987~1988년의 조사에서는 PPA가 4%로 보고되었다.¹⁾ 그 후에 Uchida 등²⁴⁾의 연구에서도 항정신병약물 투여환자 338명 중 3.25%에서 조사되었는데, 고역가 항정신병약물을 사용한 경우는 3.91%, 중간 또는 저역가 항정신병약물에서는 1.16%로 차이가 있었다. Magarinos⁵⁶⁾가 미국정신의학회에서 발표한 포스터에 따르면 스페인에서의 조사 결과도 유병률 3.9%로 보고되었다.^{2,57)} 2000년대 들어서 2세대 항정신병약물이 조현병 치료의 주류가 된 뒤 PPA의 발현은 감소되었지만, 특히 리스페리돈 복용 환자에서 PPA의 발생은 여전히 지속되고 있다.^{1,2,26)}

PPA에서의 환각 증상은 조현병에서 보이는 환각과는 분명하게 달라, 환자도 자신이 급성기에 경험하였던 환각 경험과는 다르다고 분명하게 구별한다.²³⁾ Watanabe²⁾에 따르면 PPA에서 종종 관찰되는 시각과민이나 시각변용(小視, 巨視, 後退視, 接近視 등)은 조현병 초기에서도 출현할 수 있는 증상이다. 그러나 PPA는 일전 환각과 유사하지만 증상의 발현 양식에 명확한 차이가 있다. 즉, 조현병의 환각은 환청을 주로 하는 데 비해, PPA에서는 시각증상이 많고, 뒤이어 신체감각 증상이 자주 관찰된다. 조현병의 환각은 서서히 발현하고 자기친화적이며 적어도 발병 초기에는 병식을 가지기 어려운 데 비하여, PPA의 증상은 갑자기 또는 짧은 전구 증상을 동반하여 급격히 시작하며 자아이질적이고, 환자가 병식을 가지고 있어서 휴식이나 수면 등으로 개선 방법을 찾는 등 자기 치유 노력이 관찰된다.^{1,2,25,26,57)} Uchida 등⁵⁷⁾도 시각의 과민성을 특징으로 한다는 것에 비중을 두어 PPA 대신 시각 과민성 발작이라는 용어를 사용하면서, 불안, 공포, 외로움 등과 같은 여러 가지 불쾌감이 동반되지만 정신병적 증상은 결코 생기지 않는다는 것을 강조하고 있다. 뿐만 아니라 PPA 증상의 감소에 따른 양성 및 음성 증후군 척도(PANSS) 총점 또는 소척도 점수의 감소도 없었다고 보고하고 있다.

PPA도 OGC와 마찬가지로 조현병만이 아니라 항정신병약물을 복용중인 다른 질환에서도 나타난다.^{2,25,28,29)} 일본 문헌에는 1994년 양극성 장애에서 이미 보고되었다.^{23,58,59)} 양극성 장애의 치료에 2세대 항정신병약물의 사용이 최근 증가하는 경향이므로 임상적 주의를 필요로 한다.

증례 및 요약

본 저자들이 진료실에서 자주 경험하고 있는 PPA로 고통받는 환자들에 대한 증례를 제시하면서, 한편으로 PPA 증상은 OGC와 달리 존재 여부와 그 특성을 기술하기 어려운 측면이 있어서 좀 더 정확한 이해를 돕고자 1차 자료인 일본 저자들이 제시한 증례들도 일부 요약하여 소개하였다.

증례 4

42세 남자 조현병 환자로 클로자핀 300 mg, 아빌리파이 10 mg, 팔리페리돈 3 mg, 설트랄린 75 mg, 로라제팜 1.5 mg, 프로프라놀롤 20 mg 등을 병용하고 있다. 수년전부터 타일이나 하얀 벽을 보면 레고 블럭같은 모습의 환영이 보이는데, 공황 발작이 올 때 같이 나타나며, 환영이 공황발작을 더 심하게 하기도 한다. 주로 저녁 8시 이후에, 2주 동안 3번 정도 빈도로 출현하고, 48분에서 2시간까지 지속된다. 처음에 겨우 인지할 정도의 말소리(환청)가 들리면 식은 땀이 나면서

사물이 다가오는 것처럼 두려워지고, 주변의 다른 사람들이 신경 쓰이면서(관계적 사고), 숨쉬기가 답답해지고 죽을 것 같고, 사람들로 인해서 강박 및 망상 관련 생각들이 증가한다. 손 떨림이나 가슴 두근거림은 1~2시간 가량 지속되고, 공황 발작이 올 때는 소리나 환영이 더 심해지는 것 같기도 하는데, 기도를 하면서 없어지길 기다린다.

증례 5

51세 남성 조현병 환자로 최근 들어, '머리 속이 번쩍 하는 발작'이 나타나게 되었는데, 특히 맑은 날의 오후 4~6시경에 많았다. 먼저 청각과민으로 시작하고, 그에 동반하여 "눈이 과민하게 된다. 벽의 조그만 얼룩이나 요철이 마음에 걸려 못 견디겠다. 텔레비전을 보아도 집중할 수 없다. 왜 이런 사소한 일이 마음에 걸리는가"라고 의아하게 생각했지만, 이러한 시각 변용은 지속되었고 두통이 동반되기도 하였다. 어찌할 방법을 몰라서 가만히 있다가 1~2시간 지나면 개운해지거나, 다른 사람과 이야기를 하면 조금씩 잊혀지기도 한다. 가족들은 병의 악화를 걱정했지만, 정작 환자는 '이것은 전혀 다른 병이라고 생각한다'라고 하였다. 클로나제팜 1~2 mg를 복용하면 30분 정도에 없어지며, 점심 식후에 예방적으로 복용하면 증상 발작은 없었다. 두통이 심할 때는 브로마제팜 2~5 mg를 추가 복용하였다(Yamaguchi와 Nakai²¹⁾에서 인용).

증례 6

41세 여성 조현병 환자로 관해 상태에서 갑자기 눈앞의 시야가 좁아지고 색채가 또렷하게 보이고, 또 명암의 대조나 경계가 분명해지고, 머리에 열감을 느꼈다. 발작증상의 발현 전에, 불안감이 서서히 높아지고, 머리가 멍해져 생각이 잘 안 되게 되고, 또 시야의 한 점으로부터 시선을 돌릴 수가 없었고, 우울한 기분이 드는 사이에 서서히 상태가 호전되었지만, 이후에도 같은 증상이 종종 출현하게 되었다. 발작 증상 중에 불안 및 우울한 기분은 이어지고, 주위의 소리가 민감하게 느껴지고, 두근거림, 가슴속 불쾌감도 시작되고, 불안이 심해져 가만히 있을 수 없어 걸어 돌아다니기도 하였다. 이상의 증상은 특히 일이 많아 바쁘게 보낸 날의 저녁에 잘 일어났고, 또 정신적 피로가 앞서 나타나기도 했다. 발작성 증상이 매일 같이 나타나고 쉽게 피로해지고, 우울 기분 등 신경쇠약 증상이 현저하게 지속되기 때문에 몇 번 입원하거나 직장에서 조퇴하여 안정을 취하는 사이에 호전되었다. 발작 증상은 신경안정제의 투여에 의해 빈도는 더욱 줄었다. 또 발작 증상이 있을 때 L-dopa 25 mg 정맥주사하면 금방 완화되었다(Watanabe¹⁾에서 인용).

증례 7

34세 여성 양극성 장애 환자로 올란자핀을 추가하여 20 mg까지 증량한 4일후부터 “갑자기 내 시야가 깜박이기 시작했고 무언가가 내 눈으로 뛰어든 것 같았으며, 벽의 격자 모양이 두드러져 보이고 주변 물체들의 모양과 색상이 보통때보다 더 생생하게 보였다. 가족과 이야기 할 때는 상대방의 목소리가 공명처럼 울리게 들렸고, 잠시 후에는 내 눈이 올라갔다. 이러한 현상에 두려움을 느꼈다.” 이러한 삽화는 일주일에 4번 씩 오후에 나타났으며 2시간 정도 지속되었다. 뇌파 및 이비인후과, 신경학 검사는 정상이었다. 뇌파상에서는 9 Hz의 알파파가 주를 이루면서 5~7 Hz의 세타파가 양측 전두엽 부근에 산재되어 있었으나 간질 뇌파는 관찰되지 않았다. 올란자핀을 12.5 mg으로 줄이면서 주 2회로 감소하였으며 눈 증상도 사라졌고 클로나제팜 1 mg 추가로 지각 현상도 없어졌으나, 조증 증상이 다시 악화되었다. 이에 조테핀 350mg을 투여하여 안정을 되찾았으나 지각 현상이 적어도 주 2회 다시 나타나서, 조테핀을 225 mg으로 감량하였더니 없어지고 조증 증상도 안정되었다(Nakajima 등²⁹⁾에서 인용).

위 증례들에서도 2세대 항정신병약물의 복용과 관련한 부작용으로 지각 변용이 나타났다. 모든 환자들은 주변 가족들과는 달리 이러한 증상 발작과 정신병적 증상을 분명하게 구분하고 있다. 이상한 물체가 보이거나, 동그라미가 떠서 보이거나, 타일이나 벽에서 환영이 보이거나 무엇인가 나오는 것 같은 지각 증상이 많다. 여러 증례에서 벽에 어떤 무늬나 반점들이 주변과 선명하게 대조를 보이면서 생생하게 감지되는 ‘벽 징후(wall signs)’⁶⁰⁾가 특징적이다. 또한 호흡곤란, 심계항진, 머리가 혼란스러움 등의 자율신경계 증상과 몸과 목이 굳고 숨이 차거나 영혼이 빠져나가는 느낌의 신체상 장애, 또는 공포심, 강박 및 망상 등이 동반되는데, 특히 스트레스가 있을 때 증가하고, 조용히 기다리거나 누워 있으면 완화되었다. 뇌파 검사상에서 간질파는 관찰되지 않는 등 신경학적 검사에서는 대부분 이상이 없었다. PPA가 항정신병약물의 부작용임에는 분명해 보이지만, 발생은 용량 비례보다는 개인 감수성의 정도에 따라 달라지는 것으로 보인다.⁵⁴⁾

OGC와 PPA : 동일 증후군인가, 독립 증후군인가?

앞서 언급한 바와 같이 Watanabe²⁾는 PPA를 OGC와 독립적으로 보고 있다. 왜냐하면 PPA 증후군은 대마초에 의한 정신병적 지각체험, 뇌각 환각증(peduncular hallucinosis)에

서 보이는 환각 체험, 편두통에서 출현하는 ‘이상한 나라의 엘리스 증후군’(Alis in Wonderland Syndrome) 등과 유사한 부류라고 주장한다. 반면, Abe³⁾는 OGC가 일차적인 증상이며, PPA는 안구증상이 없는 OGC의 한 증상이라고 반박한다. Uchida 등^{25,27)}은 OGC와 PPA의 동시발생률이 36.4~38.2%이며, 주로 오후에 갑자기 나타나는 등 현상학적 유사성이 있고, 둘 다 항정신병약물의 감소로 증상이 완화되고, 벤조디아제핀 또는 항콜린제의 사용으로 호전되므로, 공통 작용기전에 의한 감각 증상(PPA) 또는 운동 증상(OGC)이라고 주장한다.

사실 Watanabe^{1,2)}도 초기 보고에서 조현병 환자 223명 중, OGC가 18명, PPA가 5명이며, PPA와 OGC 동시 출현도 4명이라고 발표하였다. 그러면서, 클로르프로마진 등가용량이 200mg 미만에서는 OGC와 PPA의 발생은 적으며, 용량 의존적은 아니지만 복용량이 많아짐에 따라 발현율이 높아지는 경향을 보이지만 증상학적으로는 다른 것이라고 판단하였다. PPA가 사회 기능 및 전반적 기능수준(global assessment of functioning : GAF)이 높고, 병력이 더 짧은 환자에서 발생하는 경향이 있다는 언급은 Watanabe^{1,2)}와 Uchida 등⁵⁷⁾이 일치한다. 클로르프로마진 등가용량 1,600 mg 이상에서는 역으로 OGC의 발생은 적고,¹⁾ PPA를 보이는 환자는 비교적 낮은 용량의 항정신병약물을 복용 중인 경향이라는 사실은 OGC와 PPA의 유병률과 복용량 사이의 관계를 혼란스럽게 한다.²⁵⁾ 또한, 약물에 의한 추체외로 증상 평가 척도(Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale : DIEPSS)의 8가지 소항목 중 ‘근육긴장이상(dystonia)’ 점수만 항정신병약물의 감소로 호전된다.⁵⁷⁾ 이렇게 보면 OGC와 PPA는 항정신병약물의 부작용으로 유발되는 운동, 행동, 사고, 감정, 지각의 다차원적 현상이며,¹⁹⁾ 환자의 특성에 따라 PPA 및 OGC 발현 비중이 차이난다고 볼 수 있다. PPA 및 OGC가 정신병리학적으로 독립적인 현상인지 여부는 증례를 보는 관찰자의 시각 차이에 따른 결과일 수도 있다.⁶¹⁾ 그러나 정신병리학적으로 예를 들면 수동 경험과 같은 개념은 서로 다른 시각에서 보아야만 더 잘 이해되는 것 같이⁶²⁾ 두 가지의 시각에서 함께 보는 것이 PPA와 OGC의 이해에 도움이 될 수 있다.

만성 OGC와 PPA

만성적으로 재발하는 OGC는 다양하게 시작한 뒤 점차 만성화된다. 약물부작용에 의한 OGC는 항콜린성 제제를 조기에 중단하거나 항정신병약물을 교체했을 때 지속되거나 진행될 수 있기 때문에, 이와 별도로 자연발생 OGC를 구분할 필요가 있다. 증상 면에서 자연발생과 급성지속의 OGC를 구분

할 필요성은 적지만, 치료 효과 면에서는 급성지속 OGC가 항콜린제에 잘 반응하는 편이고 지연발생 OGC는 약물 반응이 좋지 않은 경향이라고 알려져 있다.¹⁸⁾ 그러나 이 점에 관해서는 좀 더 체계적인 조사가 필요하며, OGC의 지속성이 결국 비가역성으로 연결되는지도 의문이지만,¹⁵⁾ 앞서 기술한 본 저자들의 증례를 보면 비가역성이라고 단정하기는 어려운 것 같다.

Watanabe¹⁾는 OGC를 기술하면서, 항정신병약물의 투여 초기에 보이는 안구 발작(급성 OGC)은 급성 근육긴장이상반응의 약물 부작용으로 분류하여 제외하고 있다. 만성 OGC로 인정된 22증례에서 OGC가 처음 나타나기까지 항정신병약물 투여 기간은 평균 10년이 넘었으며, 투여 기간 2년 미만에서 OGC가 발현한 예는 관찰되지 않았고, 또한 지연발생 운동이상증(tardive dyskinesia : TD)과도 다른 것으로 보였다. 즉 TD는 적어도 수개월 이상 장기적인 항정신병약물 요법 후에 발현하는 뻣-혀-아래턱의 끊임없는 불수의 운동 또는 팔다리나 몸통의 무도-느린비틀림(choreo-athetoid) 운동이다.⁶³⁾ Watanabe¹⁾에 의하면, OGC 및 PPA를 가진 증례에서의 TD 합병률은 OGC 9.1%, PPA 0%로 모두 낮은 수치를 보였다. 그리고 TD는 항콜린제 투여 및 중단으로 각각 악화 및 호전되고, 항정신병약물의 증량으로 개선되기도 한다.^{1,64,65)} 따라서 TD와 OGC 및 PPA는 발현 기전이 전혀 다르다고 Watanabe¹⁾는 주장한다. 또한 만성 OGC 환자의 일부에서 다른 지연발생 운동이상증이 함께 나타난다면 OGC라기보다는 안구 운동이상증(ocular dyskinesia)으로 감별해야 한다.¹⁰⁾ 즉, 안구가 상향 바깥쪽으로 1~3초 동안 짧게 편위되고, 무도형 운동이상증(choreiform dyskinesia)이 나타나며, 테트라베나진에 잘 반응한다는 점에서 안구 운동이상증일 가능성이 많다.²⁰⁾

본 저자들이 1980년대 초에 만성병동에서 조사한 1세대 항정신병약물의 TD 빈도 결과에 의하면, 남자는 19.2~23.2% 여자의 경우는 16.7~21.7%의 빈도였다.^{66,67)} 그런데 최근의 메타분석 결과를 보면 1세대 항정신병약물은 30.0%, 2세대 항정신병약물은 20.7%⁶⁸⁾로 나타나서 발생빈도가 줄기는 하였지만 여전히 TD가 발생하는 것 같다.⁶⁹⁾ 또한 1세 항정신병약물을 투여 받은 양극성 장애 환자에서 다른 변인을 통제하고도 조현병 환자보다 TD의 유병률이 약 2배 이상 높았다.⁷⁰⁾ 최근에는 양극성장애에서도 항정신병약물의 사용이 증가하고 있다.⁷¹⁻⁷³⁾ 게다가 요즘은 조기 정신병에 대한 항정신병약물의 사용에 대해서도 논란의 주제 중 하나는 역시 TD의 발생 가능성이다.^{74,75)} 본 저자들의 보고한 1세대 항정신병약물 연구에 의하면 투약 기간이 2년 미만인 환자에서도 TD 유병률은 16.3%이었다.⁶⁷⁾ 그리고 Bergman 등⁷⁶⁾은 1세대 항정신병약물을 3개월이상 복용하는 성인의 20% 이상에서 TD가 발생하며

지속적으로 복용하는 경우 매년 5%씩 증가하고, 2세대 항정신병약물을 복용하는 경우 TD의 발생률은 중간 용량의 1세대 항정신병약물을 사용한 사람들의 비율과 동일하다고 하였다.

만성 OGC는 플루페나진,¹⁵⁾ 올란자핀,⁷⁷⁾ 퀘티아핀,⁷⁸⁾ 아미선프라이드⁷⁹⁾ 등을 복용하거나, 클로자핀⁸⁰⁾으로 교체한 1~2년 후에 나타난 증례들이 보고되었다. 최근 Ryu 등⁶⁹⁾은 1세대 항정신병약물 복용 경력이 없는 2세대 항정신병약물만을 복용한 80명의 조현병 환자 중 28명(35%)이 현재 또는 과거에 지연발생 운동이상증 또는 지연발생 근육긴장이상증이 있음을 확인하였다. 항정신병약물로는 리스페리돈, 아미선프라이드, 올란자핀, 아리피프라졸, 지프라시돈 또는 클로자핀 등을 복용하고 있었으며, 동반된 강박 증상도 지연발생 운동장애와 관련됨을 보고하였다. 일부 증례에서는 OGC가 부작용보다는 지연발생 운동장애처럼 보일 정도로 유발 약물이 중단된 후에도 지속되는데, 클로르프로마진¹⁵⁾ 및 팔리페리돈¹⁸⁾의 경우 약물을 중단한 이후 3개월에서 7개월까지 지속되기도 하였다.^{10,15,18)} 이렇게 볼 때, 적어도 합의된 진단 기준이 없는 상황에서 이루어진 현재까지의 연구와 증례 보고로는 급성지속 OGC와 지연발생 OGC, 그리고 Watanabe¹⁾가 주장하는 만성 OGC의 구분은 어려운 면이 있다.

PPA는 고역가 항정신병약물에서 잘 생기며, 항정신병약물 사용 전에는 보고가 없었다²⁵⁾는 점에서, Praharaj 등⁸¹⁾이 기술한 지연발생 PPA가 과연 지연발생이라고 할 수 있는지는 검토가 더 필요한 상황이지만, 트리헥스페니딜을 추가하거나 클로자핀을 중단하여도 지속되는 PPA가 있다. 이는 클로자핀 치료 후기에 나타나는 치료 저항성 또는 지연발생 증후군의 변형일 수도 있으므로,⁸²⁾ 지연발생 PPA로 명명할 것을 제안하고 있다.⁸³⁾ 약물 투여 후기에 나타날 뿐 아니라 약물을 중단해도 특징적으로 지속되기 때문에⁸¹⁾ 지연발생 PPA도 이론적으로 가능하다. 그렇지만 Watanabe¹⁾가 주장하는 PPA는 TD성 지연발생 증후군이라고 하기는 어렵다.

OGC와 PPA의 치료

OGC의 치료

약물에 의한 OGC는 약물을 중단하거나 감량하고,^{15,84)} 급성 증례에서는 벤즈트로핀 2 mg 정맥주사, 비페리딘 5 mg 또는 디펜하이드라민을 근육주사하여 수분 내에 완화시킬 수 있다.⁸⁴⁻⁸⁷⁾ 경구용으로는 항콜린제가 1차적으로 사용되지만 벤조디아제핀도 사용되는데, 반감기가 긴 클로나제팜이나 디아제팜이 가장 많이 사용된다.⁸⁸⁾ 최근 Cochrane 평가에서도 벤조디아제핀의 유용성을 부정하고 있지는 않다.⁸⁹⁾ 특히 클로

나제팜은 TD의 감소에 도움된다고 보고되었다.⁹⁰⁾

만성 OGC의 경우에는 상기 약제들이 효과적이지 않을 수 있어서 테트라베나진의 사용이 시도되었다.^{5,91)} 최근에는 테트라베나진의 변형 대사산물인 발베나진(valbenazine)이 TD에 FDA 승인을 받아서 주목을 받고 있다.^{91,92)} 임상연구에 의하면 발베나진은 6주간의 이중맹검 위약대조군 연구(KINECT 3)와 24주 연장 연구에서 부작용없이 TD의 유의한 호전을 보였다.⁹³⁾ 아직은 실제 임상 현장에서의 경험과 연구가 좀 더 필요하다.^{91,92)}

정신증상과 OGC의 호전을 위해서는 클로자핀이 대안이 될 수 있다.^{5,88,94,95)} 그러나 클로자핀 자체의 OGC 유발 가능성^{80,96,97)} 때문에 TD성 OGC의 치료 효과는 제한적일 수 있다.⁵⁾는 주장이 있지만 본 저자들의 임상 경험으로는 클로자핀이 지연발생 운동 장애의 원인 약물이라기보다는 과거 사용하던 약물에 의한 증상이 지속되고 있는 것으로 본다. 왜냐하면 클로자핀을 수년 이상 장기사용하는 환자들은 결국 OGC가 소실되기 때문이다. 클로자핀 6개월간의 치료 후 추체외로 증상 척도는 평균 52% 감소하고, 근육긴장이상증이 완전히 회복되거나 50% 감소하는 환자도 있다.⁹⁸⁾ 5년간 장기 추적에 의하면, TD가 3년 후 83%, 5년후 87.5% 감소하였다. 이는 클로자핀 일일 용량이 3년 후에는 400 mg, 5년후에는 428 mg으로 약간씩 증가한 것과도 연관이 있다.^{99,100)} 주장하지만, 본 저자들의 임상 경험으로는 정신증상의 호전이 있는 경우에 TD의 완화를 위하여 클로자핀의 증량하기 보다는 환자에 따라 일일용량으로 100~200 mg을 장기적으로 사용하다 보면 점차 해결되는 것으로 보여진다. 최근 Pinninti 등⁹¹⁾이 지금까지의 연구를 종합하여 볼 때 클로자핀 단독 사용으로 지연발생 근육긴장이상의 호전이 없는 경우는 있었지만 최소한 악화는 없었다고 보고하고 있는데 본 저자들도 동의한다.

Watanabe^{1,2)}가 주장하는 급성지속 OGC의 경우에도 항콜린제와 벤조디아제핀을 사용한다. 트리헥시페니딜 2~4 mg 혹은 벤트트로핀 1~2 mg을 경구 투여 하거나 로라제팜 0.5~1 mg을 사용한다.^{1,2)} 본 저자들은 로라제팜과 클로나제팜과 같은 벤조디아제핀을 좀더 선호한다. 물론 경우에 따라서는 항콜린제와 벤조디아제핀을 함께 사용한다. 1차 투여후 전혀 반응이 없으면 30분~1시간 후에 한번 더 투여하기를 권고한다. OGC와 환자가 공황발작이라고 많이 표현하는 정신증상이 같이 동반되거나, OGC 없이 환자들이 '멘붕'을 호소하는 경우에는 클로나제팜 0.5~1.0 mg를 단독으로 투여하여 효과를 보고 있고, 다른 약제와 병용해야 하는 경우도 적지 않다. 클로자핀을 새로 사용해야 하는 경우 정신병리가 문제가 되지 않으면 OGC의 경우 하루 50~100 mg의 낮은 용량으로도 도

움이 될 수 있다. 다만 증상이 호전되었다고 바로 중단하지 않고 유지하며, 클로자핀으로도 호전이 안 되는 경우에는 클로나제팜을 추천한다.¹⁰¹⁾

증상 자체에 대해서는 대부분의 환자는 잠깐 잠을 잔다는 등 자신들 나름의 대응책을 가지고 있다. 다만 자신의 대응책을 사용할 수 없는 예기치 못한 상황이나 순간에 OGC와 정신증상이 나타날지 몰라서 환자들이 걱정하는 경우에는, 예방적으로 항콜린제와 벤조디아제핀을 사용할 것을 권한다. 본 저자들은 증상 자체에 대한 신속한 대응 방법으로는 로라제팜을 주로 권장한다. 일반적으로 OGC와 동반 정신증상으로 예기치 않은 상황에서 곤욕을 치른 환자는 비상약을 항시 지참하게 하는 것이 심리적 안정에도 도움이 된다.

PPA의 치료

가능하다면 항정신병약물을 감량하고 비페리딘 등의 항콜린제를 투여하며,^{22,27)} 도파민 수용체 결합친화력이 일시적이고 낮은 항정신병약물로 교체하고,³⁰⁾ 베타 차단제 또는 벤조디아제핀을 투여한다.¹⁾ 본 저자들은 PPA와 OGC가 동반될 경우에는 앞서 언급한 OGC의 치료법을 그대로 적용한다. PPA만 있는 경우는 대부분 로라제팜이나 클로나제팜을 처방한다.

PPA환자들은 처음부터 이상하고 고통스러운 경험때문에 벗어나기 위하여 습관적으로 애를 쓰게 되므로 나름의 대응책을 갖게 된다.²³⁾ 항불안제 및 베타 차단제 사용으로 거의 48시간 이내 완화되지만,^{1,2)} 조현병 자체의 환각은 항정신병약물로 개선되므로 항정신병약물의 감량이 여의치 않다는 점이 문제다. 기존의 항정신병약물을 아리피프라졸로 대체할 경우 도움이 된다고 Yamashita 등²⁶⁾이 보고한 바 있다. 즉, 할로페리돌 3 mg 또는 리스페리돈 6 mg으로 치료하던 긴장형 조현병 환자에서 PPA 증상이 발생하였을 때, 리스페리돈을 중단하고 아리피프라졸 18 mg으로 교체하여 PPA가 해소되었다고 하였다. 환자는 주변의 모든 것들이 크게 보이고 가까이 있는 느낌이 들면서 생각이 멈추게 되고 자신의 몸이 굳어진다는 생각에 두렵고 가슴이 뛰는데, 가만히 누워 있으면 수분 내에 없어진다고 하였다. 하지만, 해당 증례의 근육긴장이상증은 5회의 전기경련치료 후에 호전을 보였으므로, PPA의 발생은 리스페리돈에 의한 것으로 볼 수 있겠지만, PPA의 해소는 리스페리돈의 중단에 의한 것인지, 아리피프라졸의 효과인지, 전기경련치료가 어떠한 역할을 하였는지 좀 모호하다. 또한, 아리피프라졸이 PPA를 일으키지 않는지도 확실하지 않고, 문헌에 보고된 낮은 용량의 아리피프라졸에 반응하지 않는 경우는 어떻게 할 것인가도 제한점이다. 최근의 보고에 의하면 아리피프라졸도 정좌불능증, 지연발생 운동이상

증, 급성 근육긴장이상증, 파킨슨증 등 다양한 운동 장애를 나타낸다고 한다. 그 기전은 아직은 분명하지 않으나 역시 도파민2 수용체와의 상호작용이 관여할 것으로 생각된다.¹⁰²⁾ 아리피프라졸의 단기 투여는 기존 지연발생 증후군의 빠른 호전을 가져 오지만, 평균 15.2±6.3 mg을 53.6±64.6주 장기간 사용하는 경우에서 지연발생 증후군을 유발하였다.¹⁰³⁾ 본 저자들은 결국 클로자핀을 투여하게 되고 호전이 없으면 클로나제팜이나 로라제팜 등을 병용하지만, 클로자핀의 부작용이 만만치 않고, 클로자핀 저항성 증례에서는 결국 클로자핀에 2세대 항정신병약물을 병용할 수밖에 없다는 점이 숙제로 남는다.¹⁰⁴⁾

정 리

항정신병약물을 장기적으로 투여 받는 환자에서 관찰되거나 호소하는 OGC 및 PPA와 이들 증상에 동반되는 운동, 행동, 사고, 감정, 지각 등의 정신증상들은 항정신병약물의 부작용으로 유발되는 다차원적 현상으로 이해할 필요가 있다. 치료자가 이에 대한 인식이 부족할 경우, 정신병적 증상의 악화로 판단하여 항정신병약물을 증량하기 쉽기 때문이다. OGC가 없이 동반되는 정신증상 혹은 PPA만 있는 경우는 더욱 그러하다. 비록 부작용이 적다 하더라도 2세대 항정신병약물로 발생하는 경우가 TD와 같이 적지 않다는 것을 인식할 필요가 있다. 다만, OGC 또는 PPA가 발생하였어도 정신증상의 악화로 인하여 항정신병약물을 증량해야 하는 경우도 있다. 정신증상, 특히 양성증상, 불안 및 우울증상 요인이 주관적인 항정신병약물 부작용 호소와 상당한 상호 관계가 있기 때문에¹⁰⁵⁾ 치료상 정신증상의 호전을 우선시 한다. OGC와 PPA가 지연 발생 운동장애 등과는 다른 측면이 있는지는 앞으로의 연구가 더 필요하다. 특히 OGC 또는 PPA에 동반되는 정신증상의 특징은 다른 정신증상과는 달리 환자가 자발적으로 고통을 호소하고 치료를 요구한다는 점이다. 스트레스나 피로와 관련되어 발생하기도 하고, 휴식이나 수면을 취하는 등 환자들 나름의 방식으로 이를 피하려고 노력한다.^{1,2)} 이에 따라 치료자의 입장에서 환자가 호소하거나 이를 극복하려는 스스로의 노력을 치료자와 보호자의 시각에 의한 왜곡 없이 이해함으로써 약물에 의한 부작용으로 인한 고통에서 벗어나도록 하여 환자들의 삶의 질을 조금이라도 더 높이도록 하는 것이 중요하겠다.

중심 단어: 항정신병 약물·안구운동발작·발작성 지각변화 증후군.

REFERENCES

- 1) Watanabe K. The syndromes of oculogyric crisis and paroxysmal perceptual alteration in chronic schizophrenic patients--a clinical inquiry into their pathophysiology. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1991; 93:151-189.
- 2) Watanabe K. Paroxysmal perceptual alteration in comparison with hallucination--a review of its clinical reports and discussion of its pathophysiological mechanism in the present day, when second generation antipsychotics are widely used. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2009;111:127-136.
- 3) Abe K. Psychiatric symptoms associated with oculogyric crisis: a review of literature for the characterization of antipsychotic-induced episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:70-74.
- 4) Jeong HY, Ahn YM, Kim YS. Chap 3. Physiologic and psychological side effects of antipsychotics. III. Psychologic side effects. 2. Paroxysmal perceptual alteration. In Kim YS (ed) *Pharmacological Treatment of Schizophrenia*. Ilchokak. Seoul;1998. p.70-71.
- 5) Barow E, Schneider SA, Bhatia KP, Ganos C. Oculogyric crises: Etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;36:3-9.
- 6) Oeckinghaus W. Encephalitis epidemica und Wilsonsches Krankheitsbild. *Dtsch Z Nervenkr* 1921;72:294-309.
- 7) Cheney G, Martins S. Postencephalitic paroxysmal oculogyric crises: report of cases. *Cal West Med* 1930;33:724-728.
- 8) Berger JR, Vilensky JA. Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). *Handb Clin Neurol* 2014;123:745-761.
- 9) Leigh RJ, Foley JM, Remler BF, Civil RH. Oculogyric crisis: a syndrome of thought disorder and ocular deviation. *Ann Neurol* 1987; 22:13-17.
- 10) Slow EJ, Lang AE. Oculogyric crises: a review of phenomenology, etiology, pathogenesis, and treatment. *Mov Disord* 2017;32:193-202.
- 11) Barton JJS, Cox TA, Calne DA. Involuntary ocular deviations and generalized dystonia in multiple sclerosis: a case report. *J Neuro-Ophthalmology* 1994;14:160-162.
- 12) Kakigi R, Shibasaki H, Katafuchi Y, Iyatomi I, Kuroda Y. The syndrome of bilateral paramedian thalamic infarction associated with an oculogyric crisis. *Rinsho Shinkeigaku* 1986;26:1100-1105.
- 13) Matsumura K, Sakuta M. Oculogyric crisis in acute herpetic brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:365-366.
- 14) Furumoto H, Kitano K, Wang DS, Matsumoto S, Moroo I. Oculogyric crisis as an initial symptom of juvenile parkinsonism-like disease. *Rinsho Shinkeigaku* 1989;29:1287-1289.
- 15) Sachdev P. Tardive and chronically recurrent oculogyric crises. *Mov Disord* 1993;8:93-97.
- 16) Bickerstaff ER, Jacoby E. Oculogyric crises with phenothiazine derivatives. *Br Med J* 1960;1:647.
- 17) Burke R, Fahn S, Jankovic J, Marsden C, Lang A, Gollomp S. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32:1335-1346.
- 18) Gupta R, Balhara Y. Antipsychotic induced chronic recurrent oculogyric crisis in a patient with obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology* 2014;231:3065-3066.
- 19) Sachdev P, Tang WM. Psychotic symptoms preceding ocular deviation in a patient with tardive oculogyric crises. *Aust NZ J Psychiatry* 1992;26:666-670.
- 20) Fitzgerald PM, Jankovic J. Tardive oculogyric crises. *Neurology* 1989;39:1434-1437.
- 21) Yamaguchi N, Nakai H. Attacks of altered perception in schizophrenics. In: Uchiyama Y, editor. *Psychopathology of schizophrenia*. Tokyo (Japan): Tokyo University Press;1985. p.295-314.
- 22) Higuchi H, Shimizu T, Hishikawa Y. Recurrent episodes of altered perceptions accompanied with or without acute dystonia in two schizophrenic patients. *Seishin Igaku* 1988;30:1213-1219.
- 23) Higuchi H, Shimizu T, Hishikawa Y. Recurrent paroxysmal episodes characterized by perceptual alteration in three schizophrenic

- patients on neuroleptic medication. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51:99-101.
- 24) Simpson GM, Varga E, Maher EJ. Psychotic exacerbations produced by neuroleptics. *Dis Nerv Syst* 1976;37:367-369.
 - 25) Uchida H, Suzuki T, Tanaka KF, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Recurrent episodes of perceptual alteration in patients treated with antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:496-499.
 - 26) Yamashita S, Miyaoka T, Nagahama M, Ieda M, Tsuchie K, Wake R, *et al.* Treatment of paroxysmal perceptual alteration in catatonic schizophrenia by switching to aripiprazole from risperidone: A case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;10:37-40.
 - 27) Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H. Antipsychotics-induced hyper-sensitivity of visual perception. *Eur Psychiatry* 2006; 21:343-344.
 - 28) Pariwatcharakul P, Ketumarn P. Antipsychotic-induced paroxysmal perceptual alteration in a patient with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:429-430.
 - 29) Nakajima S, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Kashima H. Antipsychotic-induced paroxysmal perceptual alteration in a patient with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:160-161.
 - 30) Kondo M, Ikejiri Y, Hanatani T, Sumi N. Disappearance of paroxysmal perceptual alteration by switching to aripiprazole in a schizophrenic patient. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2010;112:23-30.
 - 31) Praharaj SK, Sreejayan K, Acharya M. Paroxysmal perceptual alteration: drug-induced phenomenon or schizophrenic psychopathology? *Psychopharmacol Bull* 2012;45:44-47.
 - 32) Swett C. Drug-induced dystonia. *Am J Psychiatry* 1975;132:532-534.
 - 33) Schneider SA, Udani V, Sankhla CS, Bhatia KP. Recurrent acute dystonic reaction and oculogyric crisis despite withdrawal of dopamine receptor blocking drugs. *Mov Disord* 2009;24:1226-1229.
 - 34) Gardner DM, Abidi S, Ursuliak Z, Morrison J, Teehan MD, Tibbo PG. Incidence of oculogyric crisis and long-term outcomes with second-generation antipsychotics in a first-episode psychosis program. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:715-718.
 - 35) Ayd Jr. FJ. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1961;175:1054-1060.
 - 36) Thornton A, McKenna PJ. Acute dystonic reactions complicated by psychotic phenomena. *Br J Psychiatry* 1994;164:115-118.
 - 37) Sacks OW, Kohl M. L-dopa and oculogyric crises. *Lancet* 1970;2: 215-216.
 - 38) Abe K. Antipsychotic medications can induce transient psychotic episodes without oculogyric crises. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:164-166.
 - 39) Wyllie E, Luders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 1986;36:606-611.
 - 40) Jankovic J, Stone L. Dystonic tics in patients with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1991;6:248-252.
 - 41) Jelliffe SE. Psychologic components in postencephalitic oculogyric crises: contributions to a genetic interpretation of compulsive phenomena. *Arch Neurol Psychiatr* 1929;21:491-532.
 - 42) McCowan PK, Cook LC. Oculogyric crises in chronic epidemic encephalitis. *Brain* 1928;51:285-309.
 - 43) Klawans HL, Wiener WJ. Muscle stiffness and muscle pain. *Clin Ther* 1981;4:62-72.
 - 44) Benjamin S. Oculogyric crisis. In: Joseph AB, Young RR, editors. *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry*. Malden: Blackwell Science;1999. p.93-103.
 - 45) Chiu LPW. Transient recurrence of auditory hallucinations during acute dystonia. *Br J Psychiatry* 1989;155:110-113.
 - 46) Rogers DGC. Oculogyric crises and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989;155:569-570.
 - 47) Tan CH, Chiang PC, Ng LL, Chee KT. Oculogyric spasm in Asian psychiatric in-patients on maintenance medication. *Br J Psychiatry* 1994;165:381-383.
 - 48) Mazurek MF, Rosebush PI. Circadian pattern of acute, neuroleptic-induced dystonic reactions. *Am J Psychiatry* 1996;153:708-710.
 - 49) Sachdev P. Tardive oculogyric crisis and obsessional thoughts. *Br J Psychiatry* 1991;158:720-721.
 - 50) Nagayama H. Influences of biological rhythms on the effects of psychotropic drugs. *Psychosomat Med* 1999;61:618-629.
 - 51) Ouvrier RA. Progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Ann Neurol* 1978;4:412-417.
 - 52) Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988;50: 1-8.
 - 53) Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, *et al.* Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1400-1411.
 - 54) Uchida H, Suzuki T, Yamazawa R, Tomita M, Nemoto T, Kimura Y, *et al.* Reducing the dose of antipsychotic agents ameliorates visual hypersensitivity attack: an ideal treatment option in terms of the adverse effect. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:50-55.
 - 55) Wouts J. Questionnaire for psychotic experiences. Available from: <http://qpeinterview.com/>
 - 56) Magarinos M. Prevalence of paroxysmal perceptual alterations with antipsychotics. Poster. APA 2005 Annual Meeting. NR284. Atlanta. USA.
 - 57) Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Antipsychotic-induced paroxysmal perceptual alteration. *Am J Psychiatry* 2003;160:2243-2244.
 - 58) Fukuzako H, Hokazono Y, Takenouchi K, Matwinoto K, Takigawa M, Kodaina Y. Neuroleptic-induced paroxysmal perceptual alteration in a patient with manic-depressive psychosis. *Seishin Igaku* 1994;36:759-761.
 - 59) Ida Y, Hasegawa K. A case of manic-depressive psychosis with frequent attacks of altered perception induced by haloperidol treatment. *Seishinka chiriyogaku (Japanese Journal of Psychiatric Treatment)* 1995;10:413-418.
 - 60) Praharaj SK, Arora M, Ray P. Antipsychotic-induced paroxysmal perceptual alteration. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:184-186.
 - 61) Kocha H, Harima H. Genera and types of illnesses: The rule of classification of mental disorders. *Jpn J Psychopathol* 2010;31:7-17.
 - 62) Oyebo F. Preface to the 5th edition, Sim's symptoms in the mind, 5th ed, Saunders, 2015.
 - 63) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Association;2013.
 - 64) Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? *J Psychopharmacol* 2012;26:1167-1174.
 - 65) Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:37-49.
 - 66) Kim YS, Choi HJ. Prevalence of tardive dyskinesia. *Seoul J Medicine* 1982;23:90-99.
 - 67) Kim YS, Kim CH. Prevalence of tardive dyskinesia (II). *Neuropsychiatry* 1982;21:643-649.
 - 68) Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-e278.
 - 69) Ryu S, Yoo JH, Kim JH, Choi JS, Baek JH, Ha K, *et al.* Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study. *Clin Psychopharmacol* 2015;35:13-21.
 - 70) Kim CH, Kim YJ, Kim YS. A study on tardive dyskinesia in antipsychotics-medicated bipolar patients. *Seoul J Psychiatry* 1989;14: 133-142.

- 71) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guideline for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15:1-44.
- 72) Tohen M, Ng-Mak D, Rajagopalan K, Halpern R, Chuang CC, Loebl A. Patient characteristics associated with use of lurasidone versus other atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: analysis from a claims database in the United States. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19:16m02066.
- 73) Yu X, Correll CU, Xiang UT, Xu Y, Huang J, Yang F, *et al.* Efficacy of atypical antipsychotics in the management of acute agitation and aggression in hospitalized patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry* 2016;28:241-252.
- 74) Morrison AP, French P, Stewart SLK, Birchwood M, Fowler D, Gumley AI, *et al.* Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e2233.
- 75) Stain HJ, Mawn L, Common S, Pilton M, Thompson A. Research and practice for ultra-high risk for psychosis: a national survey of early intervention in psychosis services in England. *Early Interv Psychiatry* 2017;DOI: 10.1111/eip.12443.
- 76) Bergman H, Walker DM, Nikolakopoulou A, Soares-Weiser K, Adams CE. Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Health Technol Assess* 2017;21:1-218.
- 77) Praharaj SK, Jana AK, Sarkar S, Sinha VK. Olanzapine-induced tardive oculogyric crisis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:604-606.
- 78) Ghosh S, Dhruvajyoti B, Bhattacharya A, Roy D, Saddichha S. Tardive oculogyric crisis associated with quetiapine use. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:266.
- 79) Mendhekar DN, Lohia D, Kataria P. Tardive oculogyric crisis associated with amisulpride monotherapy. *J Postgrad Med* 2010;56:305-306.
- 80) Uzun O, Doruk A. Tardive oculogyric crisis during treatment with clozapine: report of three cases. *Clin Drug Investig* 2007;27:861-864.
- 81) Praharaj SK, Samal A, Sarkhel S, Sinha VK. Clozapine-induced persistent paroxysmal perceptual alteration. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1151-1152.
- 82) Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist* 2003;9:16-27.
- 83) Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39:19-49.
- 84) Frucht SJ. Treatment of movement disorder emergencies. *Neurotherapeutics* 2014;11:208-212.
- 85) van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999;319:623-626.
- 86) Cortese L, Pourcher-Bouchard E, Williams R. Assessment and management of antipsychotic-induced adverse events, *Can J Psychiatry* 1998;43:15S-20S.
- 87) Lee AS. Treatment of drug-induced dystonic reactions. *JACEP* 1979; 8:453-457.
- 88) Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Medical treatment of dystonia. *J Clin Movement Dis* 2016;3:19.
- 89) Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19: CD000205.
- 90) Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, Jacobson R, Kaup BA, Tamminga CA. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: A practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990;147:445-451.
- 91) Freudenreich O, Remington G. Valbenazine for tardive dyskinesia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2017;11:113-119.
- 92) Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectrums* 2016;21:16-23.
- 93) Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, *et al.* KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017;174:476-484.
- 94) Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 1997;12:483-496.
- 95) Spivak B, Mester R, Abesgaus J, Wittenberg N, Adlersberg S, Gonen N, *et al.* Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:318-322.
- 96) Chakraborty R, Chatterjee A. Clozapine-induced oculogyric crises. *Ann Pharmacother* 2007;41:1916.
- 97) Nebhinani N, Avasthi A, Modi M. Oculogyric crisis with clozapine: a case report and review of similar case reports in the literature. *Indian J Psychol Med* 2015;37:342-344.
- 98) Bassitt DP, Louzã Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:209-211.
- 99) Louzã MR, Bassitt DP. Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine 5 years' follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:180-182.
- 100) Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Develop Ther* 2013;7:1329-1340.
- 101) Pinninti NR, Faden J, Adityanjee A. Are second-generation antipsychotics useful in tardive dystonia? *Clin Neuropharmacol* 2015; 38:183-197.
- 102) Selfani K, Soland VL, Chouinard S, Huot P. Movement disorders induced by the "atypical" antipsychotic aripiprazole. *Neurologist* 2017;22:24-28.
- 103) Chen YW, Tseng PT. A review of differences in clinical characteristics between tardive syndrome induced or improved by aripiprazole treatment. *Acta Neurol Taiwan* 2016;25:88-94.
- 104) Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:165-182.
- 105) 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. *J Clin Psychopharmacol* 2010;25:83-90.