

Blonanserin 투여 중 조증을 보인 28세 조현병 환자의 증례

고려대학교 의과대학 안암병원 정신건강의학교실,¹ 고려대학교 의과대학 안산병원 정신건강의학교실,²

고려대학교 의과대학 구로병원 정신건강의학교실³

박소영¹ · 김용구² · 이종하³

A Case of Blonanserin-Induced Mania in Schizophrenia

So-Young Park, MD¹, Yong-Ku Kim, MD² and Jong-Ha Lee, MD³

¹Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Anam Hospital, Seoul,

²Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Ansan Hospital, Ansan,

³Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Guro Hospital, Seoul, Korea

Schizophrenia is a psychiatric disease which requires a long term treatment. Thus, patient's therapeutic compliance can be very crucial to the disease's prognosis. Moreover, the adverse effects of drugs are also important to determine the patient's therapeutic compliance. The atypical antipsychotic drugs have been improved in the way to strengthen therapeutic effects and to reduce adverse effects. Blonanserin, an atypical antipsychotic, is a selective serotonin-dopamine agonist which blocks the dopamine D2/D3 receptors and serotonin 5-HT2A receptor. Blonanserin is well known to include parkinsonism, akathisia and insomnia. In this case report, Blonanserin treatment was given to patients who admitted to the closed ward due to psychotic symptoms such as idea of reference, persecutory delusion, auditory hallucination and blunted affect. The patients showed manic symptoms including elated mood, talkativeness, hyperactivity after the increase of Blonanserin dose up to 24 mg. Such manic symptoms were improved after Blonanserin dose was decreased to 16 mg. Many researches have reported newly-evoked manic/hypomanic episodes in schizophrenic patients after the use of atypical antipsychotics such as Risperidone, Olanzapine and Ziprasidone. However, there is no report of Blonanserin-induced manic/hypomanic episode. Therefore, further study is necessary to evaluate the manic/hypomanic episodes which are thought to be the adverse effects of Blonanserin. (Korean J Schizophr Res 2012;15:46-49)

Key Words : Blonanserin · Schizophrenia · Atypical antipsychotics · Mania.

서 론

조현병은 환자의 인생 전반에 걸쳐 다양한 양상으로 영향을 미치는 만성정신질환으로, 환청, 망상, 왜곡된 언어와 행동을 주로 보이는 급성기 이후 만성적으로 위축된 활동, 둔마된 정동, 사회 직업 기능의 저하, 잔류 증상을 주로 보이는 경과를 밝는다.^{1,2)} 지금까지 조현병에서 가장 효과적인 치료로 알려진 방법은 약물 치료이다. 1950년대부터 항정신병약물의 개발 및 실용화가 시작되었으며 현재에는 비정형 항정신병약물이 개발되어 조현병의 치료제로 사용되고 있다.²⁾ 조현병의 급성기 증상의

완화도 중요하지만 장기적으로 유지치료를 필요로 하기 때문에 약물의 치료 효과뿐 아니라 우수한 내약성 또한 중요하다. 이러한 측면에서 비정형 항정신병약물은 전형적 항정신병약물에 비하여 추체외로부작용, 인지기능의 저하 등의 신경학적인 부작용이 적은 장점을 가지고 있다.³⁾ 뿐만 아니라 비정형 항정신병약물은 조현병 뿐만 아니라 양극성 장애의 조증 삽화치료를 포함한 여러 가지 다양한 정신과 질환에서도 복합 혹은 단독 치료제로써 사용되고 있다. Blonanserin은 비정형 항정신병약물로 선택적인 세로토닌- 도파민 길항제로써 2008년 출시되었으며 국내에는 조현병 치료제로 승인 받아 2010년 소개된 약물이다.⁴⁾ 조현병 환자에서 blonanserin 경구제제는 여러 연구를 통하여 효과가 있는 것으로 나타났으며, 적정 용량은 일일 8~24 mg으로 나타났다.^{5,6)} 조현병 환자에서 blonanserin의 치료 효과는 위약 대조 연구와 haloperidol, risperidone과의 비교 연구를 통해 검증되었다.⁷⁾ 또한 국내에서 진행된 blo-

Received: April 30, 2012 / Revised: May 21, 2012

Accepted: May 22, 2012

Address for correspondence: Yong-Ku Kim, Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Ansan Hospital, 516 Kojan 1-dong, Ansan 425-707, Korea

Tel: 031-412-4930, Fax: 031-412-5981

E-mail: yongku@korea.c.kr

nanserin과 risperidone의 8주간 비교연구에서, 두 군 사이에 치료효과에 유의한 차이가 없으며 두 군 모두 치료 효과는 2주째부터 나타나기 시작하였다는 결과를 보여주었다.⁴⁾ 그러나 blonanserin은 아직 다른 비정형 항정신병약물 처럼 양극성 장애의 조증 삽화치료에 적응증을 받지 못한 상태로 최근 저자들은 오히려 조현병 환자에서 blonanserin 약물 치료 중 조증 삽화가 발생한 증례를 경험하였기에 이에 보고하고자 한다.

증 례

정신과적 과거력이 없는 28세의 남자 환자가 내원 6개월 전부터 직장 동료들과 동네 주민들이 환자의 몸에 센서를 붙여서 감시한다는 피해망상, 자신을 조종한다는 조종망상, 관계망상, 자신을 비난하는 내용의 환청을 주소로 일 대학병원 응급실 내원하였다. 응급실 내원시 환자의 Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS) 총점 120점(양성척도점수 34점, 음성척도점수 33점, 일반정신병리척도점수 53점)이었으며 급성기 행동 조절을 목적으로 haloperidol 2.5 mg와 lorazepam 2 mg을 각각 세 번씩 둔부 근육 주사한 뒤 자세한 진단적 평가 및 치료를 위하여 정신건강의학과 보호병동에 입원하였다. 환자는 내외과적 기저 질환은 없었으며 입원시 시행한 뇌 자기공명 영상 검사, 뇌파, 혈액 검사 상에서도 특이소견은 관찰되지 않았다. 환자는 환청, 관계망상, 피해망상의 양성증상 이외에도 둔마된 정동, 사회적 고립, 무의욕증 등의 음성증상도 동반되었으며 망상과 환청으로 인하여 불안 및 초조감도 호소하였다. 입원 당시 환자의 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS) 점수는 16점으로 체크되었지만 이는 YMRS의 8번 척도인 사고 내용상에서 환자가 피해망상과 조종망상이 뚜렷하게 존재하였기에 8점, 11번 척도인 병식에서 3점으로 체크되어 산출된 점수일 뿐, 이를 제외한 고양된 기분, 활동의 증가, 증가된 성적 관심 등은 0점으로 체크되었으므로 기분 증상이 존재한다고 보기에는 무리가 있는 것으로 판단되었다. 환자의 증상, 과거력 및 기질적인 원인과 관련된 검사에서의 특이소견 없음 등을 근거로 조현병 판단하에 약물 치료를 시작하였다. 환자는 blonanserin 2 mg을 하루 두 번 분복 하면서 투약을 시작하였다. 또한 젊은 남자인 점, 키 173 cm, 몸무게 68 kg의 날씬한 체구, 항정신병약물의 투약이 처음인 점을 고려하여 부작용 예방을 목적으로 benztropine 0.5 mg씩 하루 두 번 함께 투약하였다. 입원 8일째, 환자는 blonanserin 20 mg까지 증량하면서 환청과 조종망상은 사라졌다고 보고하였으며 관찰상에서도 혼잣말하거나 혼자 웃는 모습 등은

줄어들었다. 하지만 관계사고와 피해사고가 지속되어 blonanserin 24 mg까지 더 증량하였다. 환자는 blonanserin 증량하는 과정에서 20 mg 유지하면서부터 점차 정좌불능증과 목과 어깨 부위의 경직을 호소하여 benztropine 2 mg씩 하루 두 번으로 증량하고, propranolol 20 mg (10~10)과 diazepam 4 mg (2~2)도 추가하였다. 환자는 입원 16일, 즉 blonanserin 24 mg로 증량 유지한 상태로 4일째부터 과도하게 크게 웃는 등 부적절하게 고양된 기분증상을 보였는데 이런 모습은 무표정한 모습으로 병동 내에서 제한적인 활동과 교류만을 보였던 이전 모습과는 확연히 달랐다. 환자는 주치의와 면담이나 치료진과 이야기할 때 과도하게 큰 제스처를 쓰거나 거수경례를 하기도 하고 기분이 좋다며 병실 내에서 갑자기 춤을 추는 등의 모습을 보였고 큰소리로 웃으면서 아래 위로 뛰는 등의 부적절한 모습을 보였다. 환자 스스로도 기분이 좋다고 보고하였고 당시 YMRS 점수는 36점(고양된 기분, 다변, 주의 산만, 목표 지향적 활동 증가, 정신운동성 초조 등)이었다. 환자는 스스로 기분이 좋아진 이유에 대하여 자세히 설명하지 못하였고 당시 간호사와 여자 치료진에게 성적인 관심 또한 증가된 상태로 이를 직접적인 언어로 표현하기도 하였다. 새로 발생한 환자의 증상이 약물로 인한 부작용인지 기존의 망상과 관련한 증상인지 감별이 필요하고 환자가 blonanserin 투약으로 환청과 피해망상 등의 양성증상이 호전되고 있는 추세였기에 24 mg 투약을 유지하면서 10일간 경과 관찰하였다. 환자는 입원 23일째, blonanserin을 24 mg으로 10일간 유지하던 상태로 PANSS 총점 92점(양성척도점수 21점, 음성척도점수 24점, 일반정신병리척도점수 47점)으로 입원 초기에 비해 약 23%정도의 호전을 보이고 있는 상태였으나 병동 내에서의 관계사고 남아 있는 상태였으며 현실 검증력이 여전히 떨어진 모습을 보였다. 또한 환자는 benztropine과 propranolol, diazepam 등의 사용에도 불구하고 경직된 자세, 목과 어깨의 경직이 지속되었고, 이와 더불어 부적절하게 고양된 기분과 이로 인한 병동 내에서의 과도한 활동(체력 단련을 위한 팔굽혀 펴기, 런닝 머신 이용 등 과도한 운동) 등의 조증 삽화에 합당한 모습들이 지속적으로 관찰되었다. 조증 삽화가 의심되는 환자의 행동들을 blonanserin에 의한 부작용으로 판단하고 blonanserin을 16 mg까지 감량하고 잔존하는 관계사고 등의 조현병 양성 증상 완화를 목적으로 olanzapine을 추가 투약하였다. 입원 28일째 blonanserin 16 mg로 감량하고 olanzapine 10 mg 투약하면서 병동내의 관계사고와 피해사고가 다소 증가하여 olanzapine을 20 mg까지 증량하였다. Blonanserin을 16 mg으로 감량 후 환자의 고양된 기분과 과 활동성이 점차 줄어드는 등 기분증상의 완화가 관찰되었다. 당시 blonanserin 감량 후 환자

의 YMRS 점수는 11점, PANSS 총점은 54점(양성척도점수 30점, 음성척도점수 11점, 일반정신병리척도점수 13점)이었으며 약물 유지한 상태로 경과 관찰하였다. 환자는 모호한 피해사고와 관계사고가 지속되어 blonanserin을 20 mg으로 다시 증량하였다. 이 후 환자가 현실감각을 회복하고 행동상의 문제를 보이고 있지 않으며 환자와 보호자가 외래 통원치료에 대한 의지를 보여, 입원 40일째에 blonanserin 20 mg, olanzapine 20 mg 유지하면서 퇴원하였다. 환자는 퇴원 당시 YMRS점수는 3점, PANSS 총점은 59점(양성척도점수 33점, 음성척도점수 14점, 일반정신병리척도점수 12점)이었다. 환자는 퇴원 후 2달째 외래 통원 치료 중이다. Olanzapine 20 mg 복용 유지하는 상태에서 경직증상이 지속되어 blonanserin을 12 mg으로 감량하여 유지하면서 benvtropine을 1.5 mg씩 하루 두 번 투약하고 있다. 환자는 모호한 관계사고 남아 있는 상태이나 이로 인한 행동상의 큰 문제없이 아버지의 직장에서 일하면서 지내고 있으며 뚜렷한 기분 증상은 보이고 있지 않다(그림 1, 2).

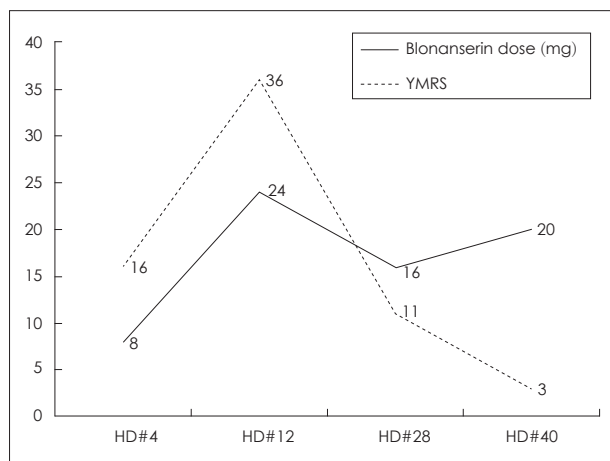


Fig. 1. Young Mania Rating Scale (YMRS) Scale Change correspond to Blonanserin dose. HD : hospitalized day.

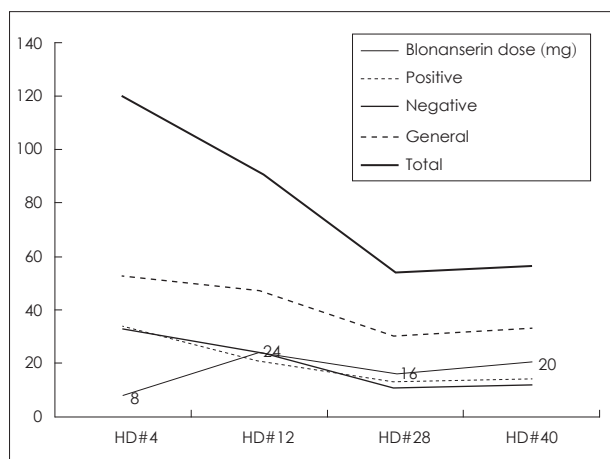


Fig. 2. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Change correspond to Blonanserin dose (mg). HD : hospitalized day.

고 찰

Blonanserin은 [2-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5, 6, 7, 8, 9, 10-hexa-hydrocyclooctal]pyridine]으로서, 도파민 수용체인 D2와 D3 수용체와 세로토닌 수용체인 5-HT2A 수용체에 길항제로 작용하는 선택적인 세로토닌-도파민 길항제이다.^{4,5,8)} Blonanserin은 기존의 비정형 항정신병약물에 비해 5-HT2A 수용체보다 D2 수용체에 대한 친화성이 높은 특징을 가지고 있으며, haloperidol이나 risperidone보다 20배에서 94배까지 D2 수용체에 대한 친화성이 높다고 보고되어 있다.^{4,6)} 또한 Blonanserin은 앞서 언급한 수용체 이외에 다른 D1, D4, D5 도파민 수용체, 5-HT1A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3 세로토닌 수용체, 히스타민 수용체 H1, 무스카린 수용체 M1 등에 결합이 적은 것으로 알려져 있어 전반적으로 부작용의 빈도가 적을 것으로 기대가 되고 있다.^{4,6)} Blonanserin은 성인 조현병 환자에서 대체로 내약성이 좋고, 부작용이 있어도 심하지 않은 경우가 대부분이라는 관찰 결과가 여러 연구를 통해 보고되었다.⁵⁻⁸⁾ 국내에서 시행한 8주간 risperidone과의 비교연구에서도 전체 부작용 보고율이 blonanserin군 83.8%, risperidone군 85.8%로 두 군간의 차이는 없었으며, blonanserin군 중에서 가장 흔한 이상반응은 정좌불능증(35.4%), 진전(32.3%), 근육 경직(24.3%) 순이었다.⁴⁾ 현재까지 blonanserin 투약과 관련하여 조증 삽화의 발생에 대한 연구는 보고되지 않았다. 본 증례에서 조현병으로 진단을 받은 환자는 blonanserin 24 mg를 10일간(20 mg으로 4일간 투약, 약 16일동안 24 mg까지 증량하였음) 투약 후 조증 삽화가 발생하였으며 blonanserin 감량 및 다른 비정형 항정신병약물인 olanzapine 투약 후 증상의 호전을 보였다. 환자가 경과를 통해 약물 복용과 함께 새로운 증상이 발생한 점, 약물 감량과 함께 증상의 완화된 점, 이전 병력이나 기질적인 문제의 배제 등을 고려하였을 때 환자의 조증 증상이 약물과 관련된 것으로 판단되었다. 다른 비정형 항정신병약물 투약 중 조증/경조증 삽화가 발생하였다는 보고들이 있다. 2000년에 발표된 비정형 항정신병약물에 의한 조증/경조증 증례에 대한 종설에서는 olanzapine 유발 증례 10건, risperidone 유발 증례 16건을 보고하였고, 2004년에 발표한 논문에서는 risperidone 유발 증례 6건, olanzapine 유발 증례 5건, ziprasidone 유발 증례 11건등을 포함하여 총 비정형 항정신병약물에 의해 발생한 34개의 조증/경조증의 증례를 보고하였으며 각각 증례에서는 약물의 감량 혹은 약물의 중단함으로써 조증/경조증 증상의 완화를 보여주었다.^{9,10)} 비정형 항정신병약물 중에서 조증/경조증 유발과 가장 관련이 있는 것으로 보고된 zip-

rasidone은 5HT_{2A} 수용체와 친화력이 높고 상대적으로 다른 비정형 항정신병약물에 비하여 5-HT_{2A}/D₂ 비율이 높다.^{9,10)} 이러한 비정형 항정신병약물들로 인한 조증/경조증의 증상이 나타나는 기전으로 비정형 항정신병약물의 소량 사용 시에 5-HT_{2A} 수용체는 막지만, D₂ 수용체를 막지 못하여 전두엽에서 도파민의 방출을 해체시키고 약물의 이러한 작용이 조증 증상을 유발하는 것이라는 가설이 제기되고 있다.^{11,12)} 또 다른 관점에서는 5-HT_{2A}와 D₂ 수용체의 혼란된 방어 작용이 5-HT_{1A} 수용체의 능력을 강화시켜서 결국에 전두엽 도파민의 방출을 늘리는 결과를 가져오는 것이 아닌가 하는 설도 있다.^{11,12)} 이런 맥락에서 볼때, blonanserin도 5-HT_{2A} 수용체에 대한 높은 친화력으로 인하여 조증/경조증 증상이 유발될 수 있다고 유추해 볼 수 있겠다.

본 증례에서 환자의 고양된 기분, 과도한 활동 등의 조증삽화에 해당하는 증상들이 실제 환자의 조현병의 증상의 일환으로 나타난 것인지, blonanserin 약의 부작용으로 인한 것인지 혹은 조현 정동 장애들의 질환의 일환으로 나타난것인지에 대한 의문점이 생길수 있겠다. 이에 대하여 추후 환자의 경과를 보며 지속적으로 관찰해야 할 것으로 생각된다. 또한 blonanserin의 감량과 함께 항조증효과가 있는 olanzapine의 투약하여 환자의 조증 삽화에 해당하는 증상들이 blonanserin의 감량과의 인과관계가 확실하지 않은 측면이 있다. 하지만 이러한 제한점에도 불구하고 blonanserin 투약으로 인한 조증의 발생 가능성이 높다고 판단되었기에 이에 대하여 논의하고자 하였다.

결론

저자들은 본 증례를 통해 blonanserin 24 mg까지 투약하면서 조증 삽화가 발생된 환자에 대해 보고하였다. 환자는 blonanserin을 투약하면서 조현병 양성 증상의 호전을 보였으나 조증 삽화에 합당한 증상들을 보였고 blonanserin 감량 후 기분 증상이 호전되었다. Blonanserin은 도파민-세로토닌 길항 작용을 통하여 항정신병 효과를 나타내는 약물로서 아직까지 국내에서 많은 임상 연구가 없는 약물이다. 현재까지 이루어진 연구들에서 blonanserin의 조현병 치료에 대한 효과는 risperidone과 비슷하고 음성증상에서는 haloperidol보다

효과가 더 낮다고 보고되었다. Blonanserin은 기타 수용체에 대한 친화성이 적은 편으로 기타 비정형 항정신병약물보다 부작용이 적을 것으로 기대가 되고 있다. 향후 조현병 환자에 대한 blonanserin의 효과 뿐 아니라 부작용 및 이와 관련된 약역학에 대한 보다 체계화된 연구가 필요할 것으로 생각되며 이를 통하여 조현병 환자에게는 좀더 안정적인 약물로서 사용을 기대할 수 있고 임상 의사들이 약물을 선택함에 있어서도 도움이 될 것으로 사료된다.

중심 단어 : Blonanserin · 조현병 · 비정형 항정신병 약제 · 조증.

REFERENCES

- 1) Anonymous. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). London: National Institute for Health and Clinical Excellence;2009.
- 2) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161:1-56.
- 3) Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs 2007;21:911-936.
- 4) Yang J, Bahk WM, Cho HS, Jeon YW, Jon DI, Jung HY, *et al.* Efficacy and tolerability of Blonanserin in the patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, risperidone-compared trial. Clin Neuropharmacol 2010;33:169-175.
- 5) Deeks ED, Keating GM. Blonanserin: a review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs 2010;24:65-84.
- 6) Ishibashi T, Nishikawa H, Une T, Nakamura H. [Pharmacological profiles and clinical effects of blonanserin (Lonasen) on schizophrenia]. Nihon Yakurigaku Zasshi 2008;132:351-360.
- 7) Garcia E, Robert M, Peris F, Nakamura H, Sato N, Terazawa Y. The efficacy and safety of blonanserin compared with haloperidol in acute-phase schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. CNS Drugs 2009;23:615-625.
- 8) Ohno Y, Okano M, Imaki J, Tatara A, Okumura T, Shimizu S. Atypical antipsychotic properties of blonanserin, a novel dopamine D₂ and 5-HT_{2A} antagonist. Pharmacol Biochem Behav 2010;96:175-180.
- 9) Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. J Clin Psychiatry 2000;61:649-655.
- 10) Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G, Aubry JM. Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: an updated review of reported cases. J Clin Psychiatry 2004;65:1537-1545.
- 11) Lane HY, Lin YC, Chang WH. Mania induced by risperidone: dose related? J Clin Psychiatry 1998;59:85-86.
- 12) Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT (2A) and D (2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT (1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. J Neurochem 2001;76:1521-1531.