ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2020;59(2):166-169
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received January 8, 2020
Revised February 1, 2020
Accepted February 3, 2020

Address for correspondence
In Ho Paik, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Keyo Hospital, 15 Ojeon-ro,
Uiwang 16062, Korea
Tel +82-31-455-3333
Fax +82-31-452-4110
E-mail npiph@catholic.ac.kr

Aripiprazole 및 Aripiprazole Monthly(Abilify Maintena) 대체 병합 투여로 증상 악화를 보인 만성 조현병 환자

계요병원 정신건강의학과

박명현 · 김수룡 · 함 웅 · 백인호

Worsening of Psychotic Symptoms in Patients with Chronic Schizophrenia after Switching to or Combining Aripiprazole and Aripiprazole Monthly (Abilify Maintena)

MyeongHyun Michelle Park, MD, Su Ryong Kim, MD,
Woong Hahm, MD, PhD, and In Ho Paik, MD, PhD

Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

Objectives Aripiprazole is an antipsychotic that functions as a partial agonist in hypodopaminergic states and a dopamine antagonist in hyperdopaminergic states.

Methods This paper reports a series of five clinical cases of worsening psychotic symptoms in schizophrenic patients related to the initiation of aripiprazole, oral and injection, as combination therapy.

Results In all five cases, the switching of aripiprazole improved the psychotic symptoms.

Conclusion Even with the suggestive relationship between aripiprazole therapy and the worsening of psychotic symptoms, further research is needed.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(2):166-169

KEY WORDS Schizophrenia · Aripiprazole · Combination therapy.

서 론

Aripiprazole은 도파민 D2 수용체와 세로토닌 5-HT1A 수용체의 강력한 부분 효현제(partial agonist)로 해당 수용체가 지나치게 자극을 받으면 기능을 차단하고, 자극이 부족한 상황에서는 활성화를 초래하여, 대뇌 도파민-세로토닌계 연결 부위를 안정화시키게 된다.¹⁾ 따라서 aripiprazole은 조현병 음성 증상의 원인의 하나로 생각되는 도파민 활성이 저하된 상황에서는 수용체를 자극하여 도파민의 역할을 강화하고, 수용체의 자극이 과잉된 상황에서는 길항제로 작용함으로써 양성 증상과 음성 증상 모두를 경감시키는 효과를 나타내는 근거가 되는 것으로 알려져 있다.²⁾

정신과 임상에서 aripiprazole의 부작용 프로파일에 대한 연구들에서 가장 빈번하게 접하게 되는 것은 정신병적 증상의 악화였다.³⁾ 조현병과 조현 정동장애 환자군에서 aripiprazole, risperidone, 치료 효과를 비교한 논문에서 aripiprazole을 투여받은 환자군에서는 15%가 정신병적 증상의 악

화로 투약을 중단한 것에 비해, risperidone 투약군은 5%, 위약군에서는 8%로 확인되었다.⁴⁾ 이러한 앞서의 연구 보고들을 근거로 항정신병약인 aripiprazole의 치료제로서의 특성은 조현병에 대한 치료 효과와 함께 때로는 정신병적 증상을 악화시킬 수 있음이 고찰되고 있다.

만성 조현병 환자에서 기존의 항정신병약물로 증상의 호전이 만족스럽지 못하여 aripiprazole 대체 혹은 병합 치료를 시행하였을 때 증상의 악화를 보인 5예를 확인하여 이를 보고하고자 한다.

본 연구는 계요병원 생명윤리위원회에 의해 심의가 면제되었다.

증례 1

이혼한 남자로 2016년 1월 본원에 입원되었다. 금번 입원은 1999년 첫 정신과 입원 이후 4번째 정신과 입원으로, 같이 생활하는 어머니를 경계하여 자신의 방문을 잠그고, 동생들이 자신을 해치려 한다며 가출하여 식구들과의 연락을 끊

었다. 또한 자신의 몸에 난 검은 점들이 들락날락하면서 자신을 괴롭혀, 기도를 통하여 이를 낮게 한다고 거리를 배회하고, 성당 신부를 찾아 다니기도 하였다. 금번 입원 전에는 자신을 괴롭히고 방해하는 세력이라며 행인에게 시비를 걸어 경찰에 연행되기도 하고, 동생이 자신을 속인다고 구타하여 가족들에 의해 모 대학 병원에서 약 4주간 입원 치료 후 당원으로 전원되었다.

대학병원 입원 후 3주간의 paliperidone 12 mg, olanzapine 15 mg 병합 투여로 충동적인 행동은 경감되었으나, 당원 전원 시에는 피해망상과 지속되는 환청 등으로 1주간 olanzapine 30 mg을 단독 복용하고 있었다.

내원 당시 Positive and Negative Symptom Scale total score(이하 PANSS-ts) 154로 당원에서는 olanzapine 30 mg 단독 투여로 약 2개월간 유지하였으나 환청과 망상과 함께 무감동 및 무망감을 보여, olanzapine의 감량과 paliperidone을 병합 투여하였다. 그 후 환청과 망상이 경감, 정서반응 등의 호전을 보여(PANSS-ts 96) paliperidone 12 mg, olanzapine 5 mg으로 약 1년간을 유지하였다.

환자는 동일한 약물로 지속적인 입원치료에도 폐쇄된 정서반응과 무망감을 보여, 4주간에 걸쳐 paliperidone을 중단, aripiprazole을 30 mg으로 대체 투여를 하였다. 약 3~4주가 경과되었을 때 환자는 갑작스러운 불안과 피해망상과 환청을 호소하면서 충동적이고 파괴적인 행동이 지적되었다(PANSS-ts 154).

이에 paliperidone 6 mg을 다시 투여하면서 약 2주간에 걸쳐 aripiprazole을 중단하였다. 그 후 paliperidone을 12 mg까지 증량하였고, 이후 once-monthly injectable paliperidone palmitate(이하 PDP)로 대체하여 현재에는 PDP 근주 150 mg, olanzapine 5 mg, quetiapine 150 mg으로 PANSS-ts 90으로 비교적 안정된 상태가 유지되고 있다.

증례 2

환자는 51세 미혼 여성으로 2019년 1월 본원에 입원되었다. 금번 입원은 1999년 첫 정신건강 의학과 입원 이후 8번째 입원으로, 자신을 남자라고 주장하며 이름을 바꿔달라 하고, 이를 달래는 가족들에게 욕설을 하고 주먹을 휘두르는 등 폭력적인 행동을 보였다. 환자는 하루 종일 잠도 자지 않고 집안을 돌아다니며 개인위생 관리가 전혀 되지 않았으며, 임의로 투약을 중단하면서 증상들이 더욱 악화되어 가족들에 의해 본원에 보호 입원되었다.

환자는 기존에 clozapine 150 mg을 복용하고 있던 환자로, 입원 후 초기 용량부터 다시 투약을 시작하였다. Clozapine을 150 mg까지 증량하였음에도 위생관리가 되지 않고 음성

증상이 현저하여, aripiprazole 병합 투여를 시작하여 입원 4주가 경과되었을 때 clozapine 350 mg, aripiprazole 30 mg까지 증량하였다.

환자의 낮은 투약 순응도를 고려하여 aripiprazole once-monthly injectable formulation(이하 AOM)으로 대체하였고 1주일 정도 비교적 안정적인 모습을 보였으나, 환자는 다시 폭력적인 모습을 보이며 옆 침대 환자의 뺨을 때리거나 치료진에게 욕을 하는 모습을 보였다(PANSS-ts 139). 이러한 파괴적인 증상들이 지속되어 3주 후 PDP 근주로 대체하였으며, 현재는 PDP 150 mg을 3주 간격으로 근주, clozapine 250 mg, aripiprazole 15 mg으로 비교적 안정적인 상태가 유지되어 현재 외래 통원치료 중에 있다(PANSS-ts 86).

증례 3

환자는 78세 기혼 여성으로 2018년 7월 본원에 입원하였다. 환자는 1964년 첫 정신과 입원 이후 20회 이상 입·퇴원을 반복해왔으며, 환청에 반응하여 결혼도 하지 않은 아들에게 자식이 있다거나, 아무도 없는 방 안에 누군가가 있다는 이야기를 하며 식사도 전혀 하지 않고 잠도 자지 않으려고 하였다. 환자는 새벽에 나가서 거리를 돌아다니기도 하고 혼자 자서 옷을 등 환청 증상이 잦았다. 환자는 가족들과 전혀 말을 하지 않고 가사일도 하지 않고 혼자 누워 있는 시간이 길어져 가족들에 의해 본원 입원하였다.

환자는 olanzapine 15 mg, aripiprazole 15 mg 투약하였으나 환청, 망상 및 사회적 고립 등의 증상이 지속되어 aripiprazole 25 mg까지 증량 후 AOM 400 mg 근주와 olanzapine 10 mg 병합 투여로 6개월간을 유지하였다(PANSS-ts 106).

그러나 환자는 환청의 증상을 심하게 호소하면서, 퇴원을 요구하고 치료진에게 발길질을 하는 등 공격적인 행동 다시 보이기 시작하여(PANSS-ts 150) PDP로 변경, 점차 증상에 호전을 보여 4주 후에는 안정화되었다.

현재 PDP 근주 150 mg 3주 간격, olanzapine 10 mg, aripiprazole 10 mg로 비교적 안정적인 상태(PANSS-ts 116)가 유지되고 있다.

증례 4

환자는 44세의 미혼 남자로 2019년 3월 본원에 입원되었다. 금번 입원은 1994년 발병, 첫 정신건강 의학과 입원 이후 3번째 입원으로, 내원 2개월 전부터 환자는 이웃집에서 시끄러운 소리가 난다며 조용한 방 안에서도 귀를 틀어막는 모습을 보였다. 환자는 이웃들이 자신을 괴롭히려 이상한 냄새를 풍긴다, 자신에게서 이상한 냄새가 난다며 하루에도 수차례 씻는 등 극심한 불안감을 호소하여 기존 병원에서 투약 조

절하였으나 환청 및 환취가 심화되어 지속적 치료를 위해 본원에 입원하였다.

입원 당시 투약 중이던 약물은 blonanserin 24 mg, valproic acid 500 mg, paliperidone 12 mg으로 내원 2개월 전부터 2주 전까지 타 병원 외래에서 점진적으로 증량하였다. 내원하여 blonanserin 24 mg 단독 투여하며 경과관찰하였으나 증상에 호전을 보이지 않아 olanzapine 20 mg까지 추가하며 blonanserin을 aripiprazole로 변경하였다. 입원 4개월째 AOM 400 mg 근주 시작하였고 olanzapine을 점차 감량하여 AOM 단독 투여하였다. 그러나 AOM 단독 투여 1개월 후 주변 환자들이 자신에게서 냄새가 난다고 하는 것 같다는 등의 피해사고를 보이며 폭력을 휘두르는 일이 반복되어 3개월간 olanzapine 20 mg까지 추가하였다(PANSS-ts 144). 그러나 환자는 증상의 호전을 보이지 않고 스스로 주사를 시행 후 작은 환청의 빈도가 늘어났다고 보고하여 AOM 투여 시작 4개월째 PDP로 변경하였다. 3주 후 환자는 주관적인 환청의 완화를 보고하였고 전반적인 증상의 안정화가 관찰되어 현재 PDP 150 mg 근주, olanzapine 10 mg으로 비교적 안정된 상태 유지하고 있다(PANSS-ts 94).

증례 5

환자는 50세의 기혼 여자로 2018년 8월 본원에 입원되었다. 금번 입원은 2011년 첫 정신과 입원 이후 9번째 정신과 입원으로, 어떤 힘이 자신을 조종하고 있으며 자기가 밥을 먹으면 다른 사람의 건강이 나빠질 것이며, 몸에 무언가가 붙어 있다는 등의 망상적 사고와 환청을 주소로 가족들에 의해 본원 입원하였다.

입원 후 투여받은 약물은 olanzapine 15 mg이었으며 임신을 해야 하니 약을 먹어서는 안 된다는 등 투약 순응도가 매우 좋지 않았다. Aripiprazole을 투약하여 30 mg까지 증량, AOM으로 대체하였다. 환자는 AOM 400 mg 근주, olanzapine 5 mg을 투약하며 경과관찰하였으나, 마귀가 자신의 몸에 들어와서 힘들게 한다는 등의 망상적 사고를 보이며, 병실 환자와 다투는 과민한 모습이 지속되어(PANSS-ts 142) PDP 근주로 변경, 4주 후 증상 완화를 보였다.

현재 PDP 근주 150mg, olanzapine 10 mg으로 비교적 안정된 상태가 유지되고 있다(PANSS-ts 84).

고 찰

이상의 다섯 증례를 통해 기존의 항정신병약 투여로 충분한 반응을 보이지 않았던 만성 조현병 환자들에서 aripiprazole 및 AOM 근주로 약물 변경 후 정신병적 증상 악화를

보인 사례들을 살펴보았다.

위 환자들은 증상의 악화를 보였을 때, 입원이 유지된 상태로 투약 전에 비해 새로운 생물학적 또는 정신사회적 스트레스 요인은 없었다. 그러므로 aripiprazole로의 투여 약물 변경이 정신병적 증상의 악화와 높은 상관관계를 가지는 것으로 생각되었다.

1~4증례들에서 정신 증상의 악화로 인한 폭력적인 행동의 발현은 자해와 타해의 위험성을 보여 수일간의 격리와 강박이 필요하기도 하였다. 이러한 폭력적인 행동의 발현에 대해 2016년 U.S. Food and Drug Administration은 조현병 환자에서 aripiprazole의 투여와 도박, 폭식, 쇼핑, 성관계 등에 대한 조절되지 않는 충동성 사이에 상관관계가 있을 가능성을 제시하며 안정성에 대해 경고하였다.⁵⁾ 이와 함께 aripiprazole의 D3 수용체는 변연계에 대부분 존재하는 D3 수용체에 대한 aripiprazole 효현 효과⁶⁾로 인한 보상회로의 각성이 급작스러운 충동적인 행동을 일으킬 가능성이 시사되었다.⁷⁾

또한 본 증례들에서 지적되는 AOM과 PDP 임상 효과의 차이는 선행된 연구에서 PDP는 주로 양성 증상을 보이는 환자군에서 더 효과적이며,⁸⁾ AOM은 유병 기간이 짧을수록 효과적이라고 보고하였다.⁹⁾ 따라서 이러한 연구 결과로 미뤄볼 때 본 연구의 증례들에서 보고된 환자는 유병 기간이 긴 행된 만성 조현병 환자들로서 기저의 증상 심각도가 높아 AOM에 비해 PDP가 보다 효과적인 경향을 보였을 가능성이 있다고 하겠다.

결 론

이상의 증례들에서 기대한 임상 효과에 비해 증상 악화를 보였던 aripiprazole과 AOM 투여군에 대한 보고를 하였으며, 앞으로 보다 광범위한 연구를 통해 PDP보다 AOM에 더 효과적인 임상 경과를 보일 환자군에 대한 평가가 필요할 것으로 보인다. 또한 aripiprazole 대체 투여 시 적절한 투여 방법에 대한 연구도 필요할 것으로 고찰되었다. 아울러 만성 조현병 환자들에서 두 가지 이상의 항정신병 약물을 투여할 경우 임상 증상에 대한 평가와 나타나게 되는 부작용에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

중심 단어: 조현병 · 아리피프라졸 · 병합치료.

Acknowledgments

None.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: In Ho Paik. Data curation: MyeongHyun Michelle Park. Formal analysis: MyeongHyun Michelle Park. Funding acquisition: In Ho Paik. Investigation: In Ho Paik. Methodology: Su Ryong Kim. Resources: Su Ryong Kim. Supervision: In Ho Paik. Validation: Woong Hahm. Writing—original draft: MyeongHyun Michelle Park. Writing—review & editing: MyeongHyun Michelle Park, In Ho Paik.

ORCID iDs

MyeongHyun Michelle Park	https://orcid.org/0000-0003-1617-4673
Su Ryong Kim	https://orcid.org/0000-0003-4653-1950
Woong Hahm	https://orcid.org/0000-0002-2606-2926
In Ho Paik	https://orcid.org/0000-0002-6996-7901

REFERENCES

- 1) DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004;26:649-666.
- 2) Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, Mak C, Jiang D, Schetz JA, et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:612-627.
- 3) Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123-136.
- 4) Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681-690.
- 5) fda.gov [homepage on the Internet]. FDA Drug Safety Podcast: FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). Silver Spring, MD: Food and Drug Administration [updated 2016 May 6; cited 2019 Dec 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-drug-safety-podcast-fda-warns-about-new-impulse-control-problems-associated-mental-health-drug>.
- 6) Roxanas MG. Pathological gambling and compulsive eating associated with aripiprazole. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:291.
- 7) Ahlskog JE. Pathological behaviors provoked by dopamine agonist therapy of Parkinson's disease. *Physiol Behav* 2011;104:168-172.
- 8) Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2014;29 Suppl 2:1409-1413.
- 9) Takaesu Y, Kishimoto T, Murakoshi A, Takahashi N, Inoue Y. Factors associated with discontinuation of aripiprazole treatment after switching from other antipsychotics in patients with chronic schizophrenia: a prospective observational study. *Psychiatry Res* 2016;236:71-74.