

## 급성기 조증에서 Quetiapine 단독요법의 효과와 안전성 : 다기관 개방연구

윤보현<sup>1</sup> · 박원명<sup>2</sup> · 이정구<sup>3</sup> · 원승희<sup>4</sup> · 전덕인<sup>5</sup> · 이상열<sup>6</sup>  
김세주<sup>7</sup> · 이홍석<sup>2</sup> · 홍진표<sup>8</sup> · 정상근<sup>9</sup> · 우영섭<sup>2</sup> · 민경준<sup>10</sup>

국립나주병원,<sup>1</sup> 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>2</sup> 마산동서병원,<sup>3</sup> 대구가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>4</sup>  
한림대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>5</sup> 원광대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>6</sup>  
연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소 정신과학교실,<sup>7</sup> 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,<sup>8</sup>  
전북대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>9</sup> 중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실<sup>10</sup>

### ABSTRACT

#### The Efficacy and Safety of Quetiapine Monotherapy in Patients with Acute Mania : A Multi-Center, Open-Label Trial

Bo-Hyun Yoon, MD,<sup>1</sup> Won-Myong Bahk, MD,<sup>2</sup> Jung Goo Lee, MD,<sup>3</sup>  
Seung-Hee Won, MD,<sup>4</sup> Duk-In Jon, MD,<sup>5</sup> Sang-Yeol Lee, MD,<sup>6</sup>  
Se Joo Kim, MD,<sup>7</sup> Hong-Seock Lee, MD,<sup>2</sup> Jin Pyo Hong, MD,<sup>8</sup>  
Sang-Keun Chung, MD,<sup>9</sup> Young Sup Woo, MD<sup>2</sup> and Kyung Joon Min, MD<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Naju National Hospital, Naju,

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, The Korea Catholic of University, Seoul,

<sup>3</sup>Dong Suh Mental Hospital, Masan,

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu,

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang,

<sup>6</sup>Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, WonKwang University, Iksan,

<sup>7</sup>Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, Asan Medical Center, Collge of Medicine, University of Ulsan, Seoul,

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju,

<sup>10</sup>Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

**Objective :** Recently, the atypical antipsychotics such as quetiapine, olanzapine, risperidone, aripiprazole and ziprasidone are increasingly used in the management of acute manic patients as the monotherapy. But there are only a few reports on the use of these drugs in the treatment of bipolar disorder in Korea. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of quetiapine monotherapy in patients with acute mania. **Method :** This study is multi-center, open-label, 6-week evaluation of the efficacy of quetiapine in bipolar mania. In this study, patients with a DSM-IV diagnosis of bipolar I disorder (manic or mixed episodes) were included to treatment with quetiapine (flexibly dosed up to 800 mg/day). Clinical improvements were rated by Young Mania Rating Scale (YMRS), Clinical Global Impression-Bipolar Version (CGI-BP), Brief Psychiatric Rating Scale

접수일자 : 2006년 6월 12일 / 심사완료 : 2006년 7월 8일

교신저자 : 박원명, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 3779-1250, 1051 · 전송 : (02) 780-6577 E-mail : wmbahk@catholic.ac.kr

(BPRS) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Adverse events were measured using Simpson-Angus Rating Scale (SARS) and Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), and subjective reports of patients were evaluated. Global Assessment Scale (GAS) was used to evaluate the general functioning of patients. All assessments were done at baseline and at days 7, 14, 21, and 42 except GAS (at days 21 and 42). Analyses were focused on change from baseline to day 42. **Results** : Total 78 (male=30, female=48) patients were included and 59 patients (75.6%) completed the study. The mean initial dose of quetiapine was  $268.0 \pm 223.2$  mg/day and mean daily dose at day 42 was  $585.3 \pm 244.5$  mg/day. YMRS and CGI-BP were significantly improved at day 7, 14, 21, and 42 as compared to baseline. Mean scores of BPRS and MADRS were also significantly decreased at the each assessment points. Fifty-two patients (66.7%) showed response (more than 50% of decrease in YMRS score from baseline) and 35 patients (44.6%) reached remission (YMRS score  $\leq 12$ ) at day 21. GAS showed the improvements of patient's global functioning at days 21 and 42 of quetiapine monotherapy compared to baseline. There was no significant difference between baseline and any assessment points on SARS and BARS scores. **Conclusions** : The data showed that quetiapine monotherapy has favorable effects across a broad range of mood symptoms with minimal adverse events in addition to functional improvement in acute manic patients. This result suggests that quetiapine may be preferred for patients with acute mania as one of the first-line agents. (Korean J Psychopharmacol 2006;17(4):374-383)

**KEY WORDS** : Quetiapine monotherapy · Mania · Efficacy · Safety.

## 서론

양극성 장애 I형은 조증과 우울증 상태가 반복적으로 나타나며, 초기에 적절한 치료를 받지 않는 경우에는 잦은 재발과 함께 만성화되어 심각한 기능의 장애를 유발하는 정신 질환이다. 이 때문에 양극성 조증의 효과적인 치료 목표는 원치 않는 부작용을 최소화하면서 가능한 빠른 시간 내에 급성기 증상을 해소시키는 것이다.

Lithium과 divalproex는 급성기 조증의 모든 임상적 형태, 즉 유쾌성(euphoric), 혼재성(mixed) 및 정신병적(psychotic) 조증에 전통적으로 사용되는 일차적인 기분조절제이다.<sup>1)</sup> 그러나 이들 약제는 치료 효과가 늦게 나타나며, 치료 효과 또한 항상 만족스러운 편이 아니기 때문에 실제 임상에서는 다른 항정신성 약물(psychotropic drug), 특히 항정신병약물과의 병용이 흔한 편이다.<sup>1,2)</sup>

항정신병약물은 급성기 조증 뿐 아니라 유지기에도 기분조절제와 함께 흔히 사용되는데, 유지기 환자의 절반 이상이 퇴원 이후에도 6개월이 넘게 항정신병약물로 유지하고 있다는 보고도 있었다.<sup>3-5)</sup> 양극성 장애에서 항정신병약물의 사용이 많은 이유로는 기분조절제에 병용함으로써 치료효과가 더욱 빨리 나타나며, 초조 및 정신병적 행동의 효과적 조절이 가능하기 때문이다.<sup>6,7)</sup> 그러

나 정형 항정신병약물(typical antipsychotics)은 조증 환자에서 우울증을 유발하거나,<sup>8)</sup> 추체외로계 부작용,<sup>9)</sup> 지연성 운동장애(tardive dyskinesia),<sup>10)</sup> 그리고 악성 신경이완제 증후군(neuroleptic malignant syndrome)<sup>11)</sup>을 유발하기 때문에 최근에는 사용이 현저히 감소하고 있다.

한편 비정형 항정신병약물은 정형 항정신병약물에서 나타나는 부작용이 적고 양극성 장애에서 항조증 효과뿐 아니라 및 항우울 효과도 있는 것으로 보고되면서 사용이 점차 증가하고 있다.<sup>12,12)</sup>

초기에 발표된 대부분의 알고리즘 혹은 치료지침에서는 비정형 항정신병약물을 급성기 조증에서 기분조절제와 함께 병용하는 약물로 추천하였다.<sup>1,2)</sup> 그러나, 비정형 항정신병약물의 급성기 조증에 대한 항조증 효과가 점차로 입증되면서 최근에 나온 국내외 알고리즘 혹은 치료지침에서는 급성기 조증에서 quetiapine, olanzapine 및 risperidone 등, 비정형 항정신병약물의 단독 사용도 일차적 선택으로 권고하고 있다.<sup>13,14)</sup>

비정형 항정신병약물 중 risperidone과 olanzapine 단독요법은 급성기 조증 환자를 대상으로 이중맹검 무작위 위약 혹은 유효약물 대조 연구(double-blind, randomized, placebo/active-controlled trial)를 통해 효과와 안전성이 이미 보고되었으나,<sup>15-19)</sup> quetiapine 단

독요법이 양극성 장애에 효과적임은 비교적 최근에 보고되기 시작하였다.<sup>20-22)</sup> 국내의 경우, 양극성 조증에 기분조절제와 quetiapine을 병합 사용한 결과는 몇 개의 연구에서 보고된 바 있으나,<sup>23-25)</sup> 급성기 조증에서 quetiapine 단독요법에 대한 연구는 없었다. 이에 저자들은 국내의 다기관을 대상으로 급성기 조증 환자에 6주간 단독으로 투여한 quetiapine의 효과와 안전성을 평가하고자 본 연구를 시도하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 국내의 대학병원 및 정신과 전문병원을 포함한 10개 병원에서 시행한 다기관 연구로 2005년 8월 1일부터 2005년 12월 31일까지 진행되었다. 연구 대상은 18세 이상의 남녀환자로서 DSM-IV<sup>26)</sup>의 진단 기준상 양극성 장애 I형으로 현재 조증 삽화(manic episode) 혹은 혼재성 삽화(mixed episode)가 있으며, 이미 이전에 1회 이상의 조증 혹은 혼재성 삽화에 대한 병력을 가지고 있는 환자였다. 이들 중 본 연구를 위한 선별 검사에서 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS)<sup>27)</sup>의 점수가 20점 이상이면서, 4개의 YMRS 8점 항목(irritability, speech, content, disruptive/aggressive behavior) 가운데 2개 이상의 항목에서 최소한 4점 이상인 경우를 대상으로 하였다.

제외기준으로는 임신 혹은 수유 중인 여자 환자, 본 연구 시작 1개월 이내에 clozapine으로 치료받은 경우, 신체적 질환 혹은 물질로 유발된 조증 삽화인 경우, 본 연구에 포함되기 전에 이미 3주 이상을 입원한 경우, 급속순환형(rapid cycling)인 경우, 과거력상 quetiapine, clozapine에 반응이 불충분하거나 혹은 약물사용이 부적합한 경우 등은 제외하였다. 또한 다음과 같은 약물을 사용 중인 경우도 역시 제외하였다. 즉, 항고혈압제를 복용하면서 최근 1개월 이내에 용량이 안정화되지 않은 경우, 최근 2주 이내에 항우울제를 사용한 경우, 최근 1개월 이내에 lorazepam 혹은 등가량으로 일일 4 mg을 초과하여 지속적으로 사용한 경우, cytochrom P450 3A4 억제제를 최근 2주 이내에 사용한 경우, 그리고 최근 2주 이내에 장기 지속형 항정신병약물 주사제를

사용한 경우이다.

본 연구의 환자들에게 임상연구에 대한 과정을 설명한 후 동의서를 받은 경우에 한해 연구에 참여하도록 하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 약물의 투여

본 연구에 사용된 quetiapine의 투여 절차는 다음과 같다: 연구 시작 1일째에는 100 mg, 2일째는 200 mg, 3일째는 300 mg, 4일째는 400 mg을 투여한 후에 제 5일째부터는 환자의 상태에 따라 600 mg으로 증량이 가능하며, 제 7일째부터는 800 mg까지 투여가 가능하도록 정하였으나, 부득이한 경우에는 임상 상태에 따라 용량의 조절이 가능하도록 하였다.<sup>20-22)</sup>

배제기준에 열거한 약물의 사용은 연구기간 동안 금지되었다. 신체적 혹은 비정신과적 질환의 치료를 위해 안정된 상태로 용량의 변화가 없이 지속적으로 투여 받고 있는 약물은 연구기간 동안 허용되었다. 수면의 유도를 위해 zolpidem 10 mg이 필요에 따라 1일 1회 허용되었다.

흥분상태의 조절을 위해 lorazepam의 사용이 허용되었는데, 연구시작 1일부터 4일까지는 6 mg/day, 5일부터 7일까지는 4 mg/day, 8일부터 10일까지는 2 mg/day, 11일부터 14일까지는 1 mg/day가 허용되었으며, 이후에는 사용을 금하였다. Lorazepam은 정신과적인 평가전 6시간 이내에는 사용을 금하였다. 항콜린성 약물은 추체외로계 증후군이 발생하는 경우에는 사용하도록 하였다.

#### 2) 효과의 평가

임상 효과의 평가는 YMRS<sup>27)</sup>를 사용하였다. Clinical Global Impressions-Bipolar(이하 CGI-BP)<sup>28)</sup> 척도가 YMRS의 임상적인 변화에 대한 근거로서 동시에 측정되었다. 임상 상태의 심각도와 정신병리의 평가를 위해 다른 임상 평가척도로서 Brief Psychiatric Rating Scale(이하 BPRS)<sup>29)</sup>과 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(이하 MADRS)<sup>30)</sup>이 사용되었다. 전반적인 기능에 대한 평가는 Global Assessment Scale(이하 GAS)<sup>31)</sup>을 사용하였다. GAS를 제외한 임상효과에 대한 평가는 quetiapine 투여 전과 투여 후 7, 14,

21, 28, 42일에 시행하였으며, GAS의 평가는 약물 투여 전과 투여 후 28, 42일에 시행하였다.

임상 효과에 대한 일차적인 지표로는 약물 투여 전과 약물 투여 후 21일의 YMRS 점수를 비교하는 것이며, 이차적으로는 약물 투여 전과 약물 투여 후 42일의 YMRS 점수를 비교하는 것이다. 이와 함께 YMRS로 평가한 반응률(약물투여 전 점수에 비해 50%이상 감소한 경우)과 관해율(YMRS 점수가 12점 이하로 감소한 경우)을 동시에 평가하였다.<sup>19-22)</sup>

이와 함께, 각 평가시점에서 측정된 CGI-BP, BPRS, MADRS 및 GAS의 점수와 약물 투여 전 점수를 각각 비교하여 분석하였다.

### 3) 안전성의 평가

활력 징후(vital sign) 및 체중에 대한 측정이 약물 투여 전과 투여 후 7, 14, 21, 28, 42일에 시행되었다. 추체외로게 증후군에 대한 평가를 위해 Simpson-Angus Rating Scale(이하 SARS)<sup>32)</sup>과 Barnes Akathisia Rating Scale(이하 BARS)<sup>33)</sup>이 약물 투여 전과 약물 투여 후 7, 14, 21, 28, 42일에 측정되었다. 또한 평가자로 하여금 매 방문 시 마다 환자들의 주관적인 부작용에 대한 보고를 평가하도록 하였다.

### 4) 자료의 분석

약물 투여 전 기저치에 대한 평가가 완료된 환자들 중에 quetiapine을 1회 이상 복용하였으며, 최소한 1회의 약물 투여 후 평가를 시행한 환자의 자료는 intent-to-treatment (ITT) 대상군에 포함시켰다. 자료는 last observation carried forward(LOCF) 방법에 의해 분석되었다. 통계적인 방법은 반복측정 변량분석(repeated measures of ANOVA)를 이용하였다. 통계적인 유의성은  $p < .05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 인구통계학 및 임상적 특성

총 78명의 환자가 연구에 포함되었다. 이들 가운데 남자는 30명(38.5%), 여자는 48명(61.5%)이었으며, 평균 연령은  $37.4 \pm 12.0$ 세 이었다. 연구자들의 임상적 진단에 따른 분류 결과, 경조증 삽화 5명(6.4%), 조증

삽화 68명(87.2%), 혼재성 삽화 5명(6.4%)이었으나, YMRS와 MADRS 점수를 기준으로 하는 McIntyre등<sup>34)</sup>의 분류에 의해서 조증 삽화 50명(44.9%), 혼재성 삽화 28명(35.9%)으로 구분되었다. 대상 환자의 인구통계학적 특성과 임상적 특성은 표 1에 요약하였다.

6주간의 연구를 종료한 환자는 59명(75.6%)이었으며, 19명(24.4%)이 중도 탈락되었다. 중도 탈락은 약물 투여 후 7일에는 없었으나, 14일에 9명(47.4%)으로 가장 많았으며, 21일에 4명(21.1%), 그리고 42일에 6명(31.5%)이었다.

### 2. 약물 투여

Quetiapine의 평균 투여 용량은 약물 투여 후 1일에  $268.0 \pm 223.2$  mg/day, 2일에는  $325.6 \pm 205.6$  mg/day, 3일에는  $391.0 \pm 191.3$  mg/day, 4일에는  $448.7 \pm 188.3$  mg/day, 5일에는  $516.0 \pm 204.7$  mg/day, 6일에는  $562.2 \pm 227.5$  mg/day, 7일에는  $584.0 \pm 230.1$  mg/day이었으며, 14일에는  $623.0 \pm 218.1$  mg/day, 21일에는  $624.1$

**Table 1.** Summary of baseline demographic data and clinical characteristics (ITT, LOCF)

Characteristics	N=78
Gender, N (%)	
Male	30 (38.5)
Female	48 (61.5)
Age (year)	$37.4 \pm 12.0$
Weight (kg)	$63.2 \pm 11.7$
BMI, mean (kg/m <sup>2</sup> )	$23.4 \pm 3.5$
Bipolar I disorder, subtype, N (%) <sup>a</sup>	
Manic	50 (64.1)
Mixed	28 (35.9)
Associated psychotic features, N (%)	
Yes	35 (44.9)
No	43 (55.1)
YMRS score	$35.3 \pm 7.6$
CGI-BP severity of illness score	$4.8 \pm 1.0$
MADRS score	$10.5 \pm 9.5$
BPRS score	$45.3 \pm 13.7$

<sup>a</sup> : Subtypes are divided by the scores of YMRS and MADRS (McIntyre et al. 2005).<sup>34)</sup>

ITT : intent-to-treat, LOCF : last observation carried forward, BMI : body mass index, YMRS : Young mania rating scale, CGI-BP : clinical global impression-bipolar version, MADRS : Montgomery-Åsberg depression rating scale, BPRS : brief psychiatric rating scale

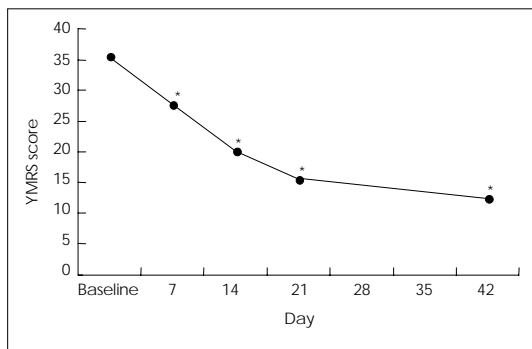
$\pm 235.0$  mg/day, 그리고 42일에는  $585.3 \pm 244.5$  mg/day 이었다.

병용 투여 약물로는, benzodiazepine이 약물 투여 후 7일에 32명(41.0%)에게 투여되었으며, 14일에는 23명(29.5%), 21일에는 17명(21.8%), 42일에는 15명(19.2%)에게 투여되었다. Zolpidem은 약물 투여 후 7일에 12명(15.4%), 14일에는 9명(11.5%), 21일에는 8명(10.3%), 42일에는 2명(2.6%)에게 투여되었으며, 항콜린성 약물은 약물 투여 후 7일에 2명(2.6%), 14일에 2명(2.6%), 21일에 1명(1.3%), 42일에 1명(1.3%)에게 투여되었다.

### 3. 임상 효과에 대한 판정

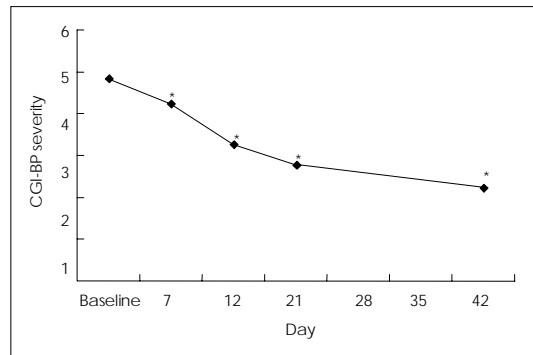
Quetiapine 투여 전과 투여 후에 평가한 YMRS 총점을 반복측정 변량분석을 이용하여 비교한 결과, 통계적으로 유의하게 감소되었으며( $p < .001$ ), 이를 사후 분석한 결과 약물 투여 후 7일, 14일, 21일 및 42일 시점 모두에서 기저치에 비해 통계적으로 유의하게 감소되었다(각각  $p < .001$ ) (그림 1). 또한 CGI-BP에 의한 질병의 심각도를 약물 투여 전후 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이를 보였고( $p < .001$ ), 사후 분석 결과, 기저치에 비해 약물 투여 후 7일, 14일, 21일 및 42일에 통계적으로 유의한 호전을 보였다(그림 2).

YMRS의 각 항목별로 quetiapine 투여 전과 21일, 42일의 점수를 비교한 결과(그림 3), 약물 투여 후 21일에는 파탄적/공격적 행동(disruptive/aggressive behavior), 수면(sleep), 자극과민성(irritability)의 항목에서 호전이 뚜렷하였고, 50% 미만의 호전을 보인 항목은 언어-사고장애(language)와 병식(insight)의 2개 항목이었다. 42일째에는 병식을 제외한 모든 항목에서 50% 이상의 호전을 보였으며, 파탄적/공격적 행동, 수면, 고조된 기분(elated mood)의 항목에서의 호전이 가장 뚜렷

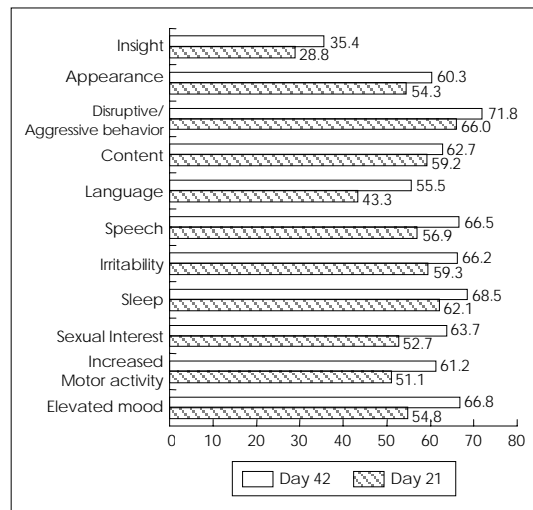


**Figure 1.** Changes of YMRS scores over time (ITT, LOCF). \* : indicates statistically significant difference from baseline (repeated measures of ANOVA ;  $p < .001$ ). YMRS : young mania rating scale, ITT : intent-to-treat, LOCF : last observation carried forward.

호전이 뚜렷하였고, 50% 미만의 호전을 보인 항목은 언어-사고장애(language)와 병식(insight)의 2개 항목이었다. 42일째에는 병식을 제외한 모든 항목에서 50% 이상의 호전을 보였으며, 파탄적/공격적 행동, 수면, 고조된 기분(elated mood)의 항목에서의 호전이 가장 뚜렷



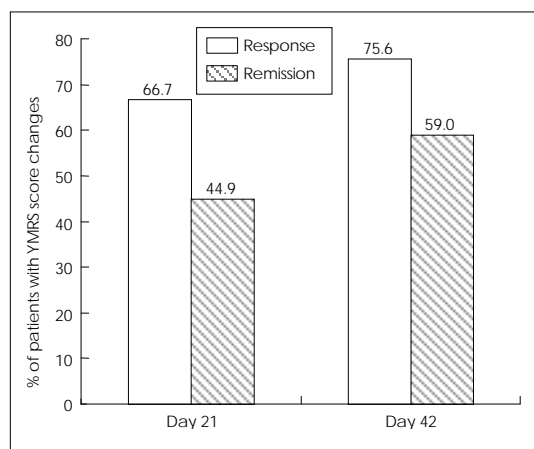
**Figure 2.** Changes of CGI-BP severity of illness scores over time (ITT, LOCF). \* : indicates statistically significant difference from baseline (repeated measures of ANOVA ;  $p < .001$ ). CGI-BP : clinical global impression-bipolar version, ITT : intent-to-treat, LOCF : last observation carried forward.



**Figure 3.** Percent change from baseline in YMRS item scores at days 21 and 42 (ITT, LOCF). All items were significantly different from baseline (repeated measures of ANOVA ;  $p < .001$ ). YMRS : Young mania rating scale, ITT : intent-to-treat, LOCF : last observation carried forward.

하였다. 또한 YMRS의 각 항목에 대해 반복측정 변량분석을 시행한 결과, 통계적으로 유의하였으며(p<.001), 이를 사후 분석한 결과도 역시 약물 투여 후 21일 및 42일 모두에서 통계적으로 유의한 호전을 보였다(각각 p<.001).

YMRS로 평가한 반응률(response rate)과 관해율(remission rate)을 살펴본 결과, quetiapine 투여 후 21일에는 52명(66.7%)이 그리고, 42일에는 59명(75.6%)



**Figure 4.** YMRS response and remission rates at days 21 and 42 (ITT, LOCF). YMRS response defined as a decrease from baseline score of  $\geq 50\%$  and YMRS remission defined as a YMRS score of  $\leq 12$ . YMRS response and remission rates were statistically significant different from baseline (repeated measures of ANOVA ; p<.001). YMRS : Young mania rating scale, ITT : intent-to-treat, LOCF : last observation carried forward.

이 치료 반응을 보인 것으로 나타났으며, quetiapine 투여 후 21일에 35명(44.9%), 그리고 42일에는 46명(59.0%)의 환자가 관해된 것으로 나타났다(그림 4).

BPRS의 총점 또한 약물 투여 후 통계적으로 유의한 감소를 보였으며(p<.001), 사후 분석한 결과, 약물 투여 후 7일, 14일, 21일 및 42일째 모두에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다(각각 p<.001)(표 2). 한편, 그림에서는 제시하지 않았으나, 정신병적 증상의 동반 유무에 따라서는 BPRS 점수의 변화가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

약물 투여 전후의 MADRS의 총점을 비교한 결과 역시, 통계적으로 유의한 감소를 보였고(p<.001), 이를 사후 분석한 결과, 약물 투여 후 7일, 14일, 21일 42일 시점 모두에서 통계적으로 유의한 호전을 보였다(각각 p<.001)(표 2).

약물 투여 후 21일과 42일에 평가한 GAS를 약물 투여 전과 반복측정 변량분석으로 비교한 결과, 통계적으로 유의한 호전을 보였으며(p<.001), 사후 분석에서도 약물 투여 후 21일과 42일 모두 기저치에 비해 유의한 호전을 보였다(각각 p<.001)(표 2).

#### 4. 부작용의 평가

SARS를 이용하여 추체외로계 부작용을 평가한 결과, 약물 투여 전과 약물 투여 후의 점수는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, BARS를 이용하여 평가한 장시 정좌불능증의 정도 또한, 약물 투여 전후에 통계적으로 유

**Table 2.** Changes of BPRS, MADRS, GAS, SARS, BARS and weight over time (ITT, LOCF)

	Baseline	Day 7	Day 14	Day 21	Day 42	p*
BPRS	45.3±13.7	39.0±14.3 <sup>†</sup>	34.0±13.1 <sup>†</sup>	30.6±11.9 <sup>†</sup>	28.6±11.4 <sup>†</sup>	<.001
MADRS	10.5± 9.5	8.4± 8.5 <sup>†</sup>	6.1± 6.9 <sup>†</sup>	4.8± 6.2 <sup>†</sup>	4.7± 6.0 <sup>†</sup>	<.001
GAS	33.7±13.0			51.1±16.7 <sup>†</sup>	57.2±17.6 <sup>†</sup>	<.001
SARS	0.6± 2.4	0.8± 2.1	0.5± 1.4	0.4± 1.0	0.5± 1.7	N.S.
BARS	0.4± 1.3	0.4± 1.0	0.3± 0.9	0.3± 1.0	0.2± 0.7	N.S.
Weight (kg)	63.2±11.7	63.8±11.0	63.8±10.9	64.0±10.8	64.3±10.5	N.S.
Male	70.2±11.6	70.4±11.2	70.3±11.0	70.3±11.0	70.2±10.3	N.S.
Female	58.9± 9.6	59.7± 8.8	59.8± 8.9	60.1± 8.7	60.6± 8.8	N.S.

\* : Repeated measures of ANOVA were done to examine to treatment effect over time, † : indicates statistically significant changes from baseline on post-hoc analysis (p<.001). BPRS : brief psychiatric rating scale, MADRS : Montgomery-Åsberg depression rating scale, GAS : global assessment scale, SARS : Simpson-Angus rating scale, BARS : Barnes akathisia rating scale, ITT : intent-to-treat, LOCF : last observation carried forward, N.S. : statistically not significant

의한 차이가 없었다(표 2).

약물 투여 전과 투여 후의 체중을 비교한 결과, quetiapine 투여 후 평균  $1.0 \pm 4.3$  kg의 체중이 증가하였으나, 통계적으로 유의한 정도는 아니었다. 체중의 변화를 성별로 구분할 때, 여자에서  $1.7 \pm 4.9$  kg의 체중증가가 있었던 반면에 남자에서는 체중  $0.0 \pm 3.0$  kg의 체중 증가가 있었으나, 남녀간의 체중의 차이 역시 통계적으로 유의하지 않았다(표 2).

환자들이 주관적으로 호소한 주된 부작용은 졸리움( $n=8$ , 10.3%), 어지러움( $n=3$ , 3.8%), 구갈( $n=3$ , 3.8%) 등이었으며, 이를 평가 시점에 따라 구분한 결과, 약물 투여 후 7일에 10명(12.8%), 14일에 3명(4.3%), 21일에 5명(7.7%), 42일에 7명(11.9%)으로 나타났다.

## 고 찰

급성기 조증은 흥분상태 및 충동 조절의 어려움으로 인해 환자 자신 또는 타인에 위험을 줄 가능성이 높아, 대개의 경우에는 입원치료가 고려되며, 증상의 신속한 조절을 위해 기분조절제와 함께 항정신병약물을 흔히 사용한다. 또한 최근에는 비정형 항정신병약물 단독요법이 급성기 조증에서 현저한 항조증 효과가 있음이 입증되고 있다.<sup>15-22</sup> 양극성 조증의 치료에 어떤 비정형 항정신병약물을 선택할 것인지는 환자의 개인적인 요인을 고려해야 함과 동시에 약물의 입증된 효과 및 안전성에 근거를 두어야 한다. 이에 따라 본 연구는 국내의 급성기 조증 환자를 대상으로 quetiapine의 임상효과 및 안전성을 평가하기 위해 시도한 연구 중의 하나이다.

Quetiapine의 항조증 효과는 약물 투여 후 7일부터 투여 전에 비해 통계적으로 유의하게 나타났으며, 치료 후 42일째까지 지속적으로 유지되었다. 조증 증상의 호전은 YMRS의 모든 항목에 걸쳐 고르게 나타났으며, YMRS의 8점 항목인 4개 문항(자극과민성, 말-속도와 양, 내용, 파탄적/공격적인 행동)<sup>27</sup>에서도 유의한 호전을 보였다. 이러한 결과는 위약 대조군을 이용한 quetiapine의 연구의 결과<sup>20-22</sup>와 일치하는데, 모든 연구에서 quetiapine 투여 후 7일, 혹은 4일에도 위약 대조군에 비해 항조증 효과가 우월함을 보고하고 있다. 또한 quetiapine 투여 후 21일의 YMRS에 의한 반응률 및 관

해율은 각각 66.7%와 44.9%였으며, 약물 투여 후 42일의 반응률 및 관해율은 각각 75.6%와 59%로 나타났다. 이는 quetiapine을 단독으로 사용한 기존의 외국 연구<sup>20-22</sup>에서 보고된 약물 투여 후 21일의 반응률(42.6 ~ 52.3%)과 관해율(27.7~46.7%)에 비해 다소 높았다. 그러나, quetiapine과 기분조절제를 병용하여 직접 비교하기에는 무리가 있지만, 본 연구의 결과는 약물 투여 후 21일에 약 70%의 반응률,<sup>35</sup> 그리고 약물 투여 후 28일에 73.9%의 반응률과 47.0%의 관해율을 보고한 국내의 이전 연구 결과<sup>25</sup>와는 대체로 유사하였는데, 이러한 차이는 약물에 대한 치료적인 반응이 인종간에 차이가 있기 때문일 수 있다. 한편, olanzapine과 risperidone의 단독요법에서 반응률은 본 연구의 결과와 유사하였으며,<sup>15-19</sup> 또한 급성기 조증에서 비정형 항정신병약물간의 항조증 효과를 비교한 메타분석(meta-analysis)<sup>36</sup>에서 비록 통계적으로 유의하지는 않았으나, quetiapine이 olanzapine과 risperidone보다는 치료반응률이 비교적 낮음을 보고하고 있기 때문에 비정형 항정신병약물간의 치료 효과에 대한 비교 또는 치료반응률에 대한 비교는 향후 더 많은 연구가 진행된 이후에 가능할 것으로 보인다.

일부의 연구자들은 대개의 조증에 대한 임상연구가 실제 임상에서 치료하는 환자들 보다 덜 심한 환자들을 등록하여 임상연구를 진행하여 나온 결과만을 비판하고 있는데,<sup>22</sup> 본 연구에 포함된 환자들은 평균 YMRS 점수가 35점으로 quetiapine을 대상으로 하였던 기존의 연구들<sup>20-22</sup>(평균 YMRS 점수가 33점)보다는 약간 높은 점수를 보였다. 이로써 증상이 비교적 심한 조증 환자에서도 quetiapine 단독요법의 항조증 효과가 있음을 시사하고 있다.

정신병적 증상은 조증, 특히 심한 조증에서는 비교적 흔하게 동반된다. Quetiapine은 정신분열병에서 그 효과가 입증된 바와 같이<sup>37,38</sup> 조증에서 정신병적 증상이 동반된 경우에 그 효과가 더 좋을 것으로 예견하였으나, 정신병적 증상의 동반 유무와는 상관없이 모두 치료적인 효과를 보였다.<sup>20-22</sup> 또한, 본 연구는 양극성 장애의 우울증상에 대한 효과를 평가하도록 고안되지 않았지만, MADRS의 점수로 평가한 결과, quetiapine 단독요법이 우울증상의 호전에 지속적이고 유의한 효과가 있음을 확

인하였으며, 이는 이전의 연구결과와도 일치하였다.<sup>20-22)</sup>

약물치료에 있어서 치료적인 효과와 함께 안전성과 내약성은 치료효과를 평가하는 중요한 지표이다. 본 연구의 치료탈락율은 24.3%로 기존의 연구들(약 39%)에 비해서 낮았는데,<sup>20-22)</sup> 이는 본 연구가 개방형 연구로서 엄격한 실험설계에 의하지 않았던 점, 그리고 연구 기간이 6주라는 비교적 짧은 기간임을 고려해야 한다. 또한 약물의 부작용으로 인한 치료탈락율이 7.7%이었는데, 이는 기존의 연구에서 보였던 약물로 인한 치료탈락율 5.7%와 거의 유사하였다.<sup>20-22)</sup> 항정신병약물의 부작용 중 추체외로계 증후군(EPS)은 특히 약물 순응에 커다란 영향을 미친다.<sup>39)</sup> 비록 비정형 항정신병약물이 추체외로계 증후군을 유발할 가능성이 낮다고 하지만, 이는 약물에 따라 차이가 있다. Quetiapine은 추체외로계 부작용을 유발할 가능성이 매우 낮은 것으로 보고하고 있으며,<sup>20-22,37,38)</sup> 본 연구에서도 SARS와 BARS를 통해 약물 투여 전과 비교한 결과, 약물 투여 후에 추체외로계 부작용에 대한 효과가 거의 없음을 확인할 수 있었다. 또한 주관적으로 보고한 부작용으로 가장 빈번한 것으로 졸리움, 어지러움, 구갈 등이었는데, 이는 기존의 연구결과와 유사하였다.<sup>20-22)</sup> 졸리움에 동반되는 진정 효과는 급성기 조증에서 효과적인 치료효과일 수 있으나, 장기적인 관점에서는 치료의 순응에 방해될 줄 수 있다. Quetiapine 치료 시에 나타나는 이러한 부작용은 치료 초기에 나타나서 점차로 사라지는 것으로 보고되고 있다.<sup>22)</sup>

상당수의 양극성 장애 환자들은 장기간의 유지치료가 필요하며, 약물로 인한 부작용에 대해서는 정신분열병 환자에 비해 훨씬 더 참을성이 없는 것으로 보고하고 있다.<sup>40)</sup> 이러한 내약성의 측면에서 볼 때, 체중의 증가는 양극성 장애 환자를 치료할 때 중요한 이슈가 될 수 있다. 본 연구에서 6주간 quetiapine 단독요법 후에 전체 환자에서 평균 1.0 kg의 체중 증가가 있었으나, 약물 투여 전에 비해 통계적인 유의성은 없었다. 이러한 체중의 증가는 여자 환자에게서 더욱 현저하였으나, 성별차는 통계적으로 유의하지 않았다. 기존의 연구에서도 quetiapine으로 인한 체중의 증가가 위약 투여군에 비해 좀 더 현저하게 나타나고 있음을 보고하고 있는데, 평균 1~3kg의 체중 증가를 보고하고 있다.<sup>20-22)</sup> 그러나 이는 risperidone 투여 후의 체중 증가와 유사한 정도였으며,<sup>41)</sup> olanza-

pine 투여 후의 체중 증가에 비해서는 낮았다.<sup>18,19)</sup>

본 연구의 결과를 요약하면, 급성기 조증에서 6주간의 quetiapine 단독요법은 항조증 효과뿐 아니라 항우울 효과를 보였으며, 추체외로계 부작용을 포함한 부작용의 측면에서도 안정성과 내약성이 있는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 급성기 조증에서 quetiapine이 일차 선택약물로 사용될 수 있음을 확인하였다.

끝으로 본 연구는 국내의 급성기 조증 환자를 대상으로 quetiapine 단독요법의 효과 및 안전성을 확인하기 위해 시도된 첫 다기관 임상연구라는 의의가 있으나, 대상의 수가 비교적 적으며, 대조군을 포함한 통제된 연구가 아닌 한계가 있다. 향후에 더 많은 대상군을 포함한 통제된 대조군 연구 등이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구목적** : 최근에 비정형 항정신병약물을 양극성장애에 사용하는 경향이 증가하고 있다. 본 연구는 급성기 조증 환자에서 비정형 항정신병약물인 quetiapine의 6주간 단독 요법의 효과와 안전성을 평가하고자 시행하였다.

**방 법** : DSM-IV에 의해 양극성 조증으로 진단된 남녀 환자를 대상으로 다기관 개방성 전향적 연구 설계로 진행하였다. 환자들은 6주간 임상적인 판단에 따라 결정된 용량의 quetiapine을 복용하였다. 임상적인 호전은 Young Mania Rating Scale (YMRS)와 Clinical Global Impression-Bipolar version (CGI-BP), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), 그리고 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)로 평가하였다. 추체외로계 부작용에 대한 평가는 Simpson-Angus Rating Scale (SARS)과 Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)를 이용하였으며, 전반적인 부작용에 대한 주관적인 보고를 동시에 평가하도록 하였다. 평가시점은 약물 투여 전과 약물 투여 후 7일, 14일, 21일, 42일에 평가하였다. 이와 함께 전반적인 기능에 대한 평가는 Global Assessment Scale (GAS)를 이용하여 약물 투여 전과 투여 후 21일 및 42일에 비교하였다.

**결 과** : 총 78명(남자 30명, 여자 48명)의 양극성 조증 환자가 등록되었으며, 이들 가운데 19명(24.4%)이 중도 탈락되었다. Quetiapine의 초기 투여 용량은 268.0



## 급성기 조증에서 Quetiapine 단독요법

±223.2 mg/day였으며, 7일, 14일, 21일, 42일에서의 일일 평균 용량은 각각 584.0±230.1 mg/day, 623.0±218.1 mg/day, 624.1±235.0 mg/day, 585.1±244.5 mg/day이었다. YMRS와 CGI-BP로 평가한 임상적인 호전은 quetiapine 투여 후 7일, 14일, 21일, 42일에서 투여 전에 비해 통계적으로 유의하였다. MADRS와 BPRS에서도 약물 투여 후 7일, 14일, 21일, 42일에서 투여 전에 비해 통계적으로 유의한 호전을 보였다. GAS로 평가한 전반적인 기능은 quetiapine 투여 후 21일, 42일에서 투여 전에 비해 유의하게 향상되었다. SARS와 BARS를 이용한 부작용의 평가에서 약물 투여 전과 투여 후에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Quetiapine 투여 후 체중의 증가는 유의하지 않았으며, 남녀간의 성별차이도 보이지 않았다. 환자들이 주관적으로 호소한 부작용은 졸리움, 어지러움, 구갈 등의 순으로 나타났다.

**결론**: 본 연구의 결과, 급성기 조증 환자에서 quetiapine의 단독요법은 우수한 항조증 효과 및 항우울 효과를 보였으며, 추체외로계 부작용을 포함한 약물로 인한 부작용에서 비교적 안전한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 quetiapine이 급성기 조증의 단독치료제로서 일차로 선택될 수 있는 약물 중의 하나임을 시사한다.

**중심 단어**: Quetiapine 단독요법 · 조증 · 효과 · 안전성.

## 참고문헌

- 1) American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2002;159:1-50.
- 2) Suppes T, Dennehy EB, Swann AC. *Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000*. J Clin Psychiatry 2002;63:288-299.
- 3) Sernyak MJ, Woods SW. *Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness*. Psychopharmacol Bull 1993;2:375-381.
- 4) Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Balistreri TM, Kizer DI, West SA. *Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 1996;57:147-151.
- 5) Zarate CA, Jr, Tohen M. *Antipsychotic drug treatment in first-episode mania: a 6-month longitudinal study*. J Clin Psychiatry 2000;61:33-38.
- 6) Kane JM. *The role of neuroleptics in manic-depressive illness*. J Clin Psychiatry 1988;49:12-13.
- 7) Alderfer BS, Allen MH. *Treatment of agitation in bipolar disorder across the life cycle*. J Clin Psychiatry 2003;64 (Suppl. 4):3-9.
- 8) Yatham LN. *The role of novel antipsychotics in bipolar disorders*. J Clin Psychiatry 2002;63 (Suppl. 3):10-14.
- 9) Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allan GA. *Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia*. Am J Psychiatry 1988;145:1455-1456.
- 10) Kane JM, Smith JM. *Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979*. Arch Gen Psychiatry 1982;39:473-481.
- 11) Hermesh H, Alzenberg D, Weizman A, Lapidot M, Mayor C, Munitz H. *Risk for definite neuroleptic malignant syndrome: prospective study in 223 consecutive inpatients*. Br J Psychiatry 1992;161:254-257.
- 12) Jones RM, Thompson C, Bitter I. *A systematic review of the efficacy and safety of second generation antipsychotics in the treatment of mania*. Eur Psychiatry 2006;21:1-9.
- 13) Keck PE, Perlis R, Otto M, Carpenter D, Ross R, Docherty J. *The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2004*. Postgrad Med; 2004. p.1-120.
- 14) Shin YC, Bahk WM, Kim W, Cho HS, Seo JS, Min KJ, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (II): manic episode*. Korean J Psychopharmacol. In press.
- 15) Segal J, Berk M, Brook S. *Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial*. Clin Neuropharmacol 1998;21:176-180.
- 16) Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, et al. *Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Psychiatry 2004 Jun;161:1057-1065.
- 17) Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. *Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study*. Br J Psychiatry 2005 Sep;187:229-234.
- 18) Tohen M, Jacob TG, Drundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. *Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study*. The Olanzapine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57:841-849.
- 19) Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. *Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania*. Olanzapine HGEH study Group. Am J Psychiatry 1999;156:702-709.
- 20) Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2005;66:111-121.
- 21) McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. *Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania-a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15:573-585.
- 22) Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. *Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies*. Curr Med Res Opin 2005;21:923-934.
- 23) Bahk WM, Yoon BH, Lee KU, Chae JH. *Combination of mood stabilizers with quetiapine for treatment of acute bipolar disorder: an open label study*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2004;19:181-185.
- 24) Pae CU, Lee CU, Kim JJ, Lee CU, Bahk WM, Lee SJ, et al. *Switching to quetiapine in patients with acute mania who were intolerant to risperidone*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2004;19:47-51.
- 25) Pae CU, Kim TS, Kim JJ, Lee SJ, Lee CU, Lee C, et al. *Long-term treatment of adjunctive quetiapine for bipolar mania*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29:763-766.
- 26) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
- 27) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br J Psychiatry 1978;133:429-435.
- 28) Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. *Modification of the Clinical Global Impression (CGI) scale for*

- use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997; 73:159-171.
- 29) Overall J, Gorham D. *The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep* 1962;10:799-812.
  - 30) Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389.
  - 31) Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. *The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-771.
  - 32) Simpson GM, Angus JW. *A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970;33:11-19.
  - 33) Barnes TR. *A rating scale for drug-induced Akathisia. Br J Psychiatry* 1989; 154:672-676.
  - 34) McIntyre RS, Riccardelli R, Binder C, Kusmakar V. *Open-label adjunctive topiramate in the treatment of unstable bipolar disorder. Can J Psychiatry* 2005;50:415-422.
  - 35) Pae CU, Ghaemi N, Kim TS, Kim JJ, Lee SJ, Lee CU, et al. *Rapid titration versus conventional titration of quetiapine in the treatment of bipolar mania: a preliminary trial. Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:327-330.
  - 36) Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RMA, Keck PE. *Atypical antipsychotics in the treatment of mania: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry* 2006;67:509-516.
  - 37) Arvanitis LA, Miller BG. *Multiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. Biol Psychiatry* 1997;42:233-246.
  - 38) Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. *A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. Psychol Med* 2000; 30:95-105.
  - 39) Jibson MD, Tandon R. *New atypical antipsychotic medications. J Psychiatr Res* 1998;32:215-228.
  - 40) Grossman LS, Harrow M, Goldberg JF, Fichtner CG. *Outcome of schizoaffective disorder at two long-term follow-ups: comparisons with outcome of schizophrenia and affective disorders. Am J Psychiatry* 1991;148:1359-1365.
  - 41) Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. *Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomized controlled trial. Br J Psychiatry* 2003;182:141-147.