Mirtazapine 사용후 정좌불능증(Akathisia)을 보인 환자 3례

이승환*† · 남 민* · 정영조*

Three Cases of Mirtazapine Induced Akathisia

Seung-Hwan Lee, M.D.,*† Min Nam, M.D., Ph.D.,* Young-Cho Chung, M.D., Ph.D.*

ABSTRACT

The mirtazapine is a relatively new antidepressant that has noradrenergic and specific serotonin antagonist action(NaSSAs). This has been known as one of the most safest drugs because of its few side effects. Until now, there have been only one case report that mirtazapine causes a EPS side effect(restless leg syndrome). But the peculiar mechanism of this drug makes it impossible to explain the exact reasons why the mirtazapine could induce EPS symptoms. Authors observed three cases of mirtazapine induced akathisia. We could not explain the phenomenon the other way except akathisia. So here we presents the three case of mirtazapine induced akathisia and a few possible hypothesis of this phenomenon.

KEY WORDS : Mirtazapine · Akathisia.

서 론

정좌불능증이란 사지, 특히 하지와 관련된 운동성 안정 불능(motor restlessness)의 증상을 말하며 내적인 불안감과 긴장을 근육계통의 운동을 통하여 해소하는 특징이 있다. 주로 가만히 앉아있는 것이 불가능하거나 불쾌한 감정과 연관되고, 앉아있을 때 몸을 비비꼬거나 다리를 움직이는 증상도 보인다. 항정신병 약물과 관련된 추체외로 부작용의 하나로 나타나는 경우가 대부분이지만, 간혹 항우울제 사용 후에도 정좌불능증이 관찰되곤 하였다. 정좌불능증을 나타낸다고 보고된 삼환계 항우울제로는 imipramine, desipramine, clomipramine 그리고 amitriptyline 등이다(Zubenko등 1987 ; Krishnan등 1984 ; Sandyk 1984). 단가아민 재흡수 억제제로는 tranylcypromine이 연관된다고 보고되며(Zubenko등 1987), SSRIs는 fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, paroxetine등 네가지 약 모두에서 정좌불능증이 보고되고 있다(Goff등 1991 ; Bouchard등 1989 ; Lipinski등 1989 ; Baldwin등 1991 ; Poyurovsky등 1995 ; LaPorta 1993 ; Shihabuddin과 Rapport 1994 ; Opler 1994 ; Adler와 Angrist 1995).

비교적 새로운 항우울제인 mirtazapine은 noradrenergic and specific serotonin antagonist(NaSSAs)로서 1994년 네델란드에서 처음 시판되었고 미국에서는 1996년에 항우울제로 소개되었다. 기존의 항우울제들이 효소를 억제하거나 재흡수를 차단한 것과 다르게, mirtazapine은 수용체를 차단하여 항우울제의 역할을 한다. Mirtazapine은 부작용이 적은 안전한 약으로 알려져 있고, 이 약의 5-HT2 수용체 차단효과는 급성 정좌불능증을 예방하는 효과를 갖지만, mianserine에 의해 유도되는 것과 비슷한, 서서히 발현되는 하지불편증후군(restless leg syndrome)을 유발할 수 있다(Poyurovsky등 1997). 현재 mirtazapine 사용 후 5내지 6주 후에 발생한 하지불편증후군 2 case가 보고되었지만(Markkulas와 Lauerma 1997), 이 약이 정좌불능증을 유발한다는 보고는 없었다. 저자들은 mirtazapine 사

*인제대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of medicine, Inje University, Koyang, Korea
†교신저자 : 이승환, 411-706 경기도 고양시 일산구 대화동 2240번지
전화) (031) 910-7260, 전송) (031) 910-7268
E-mail) LSHPSS@ilsanpaik.ac.kr

용후 생긴 정좌불능증을 관찰하였기에 이에 보고한다.

증 례

증 례 1 :

여자 48세로 ' 우울하고 잠을 못자며 불안하고 심하면 가슴이 아프다 '는 증상을 주소로 내원하였다. 현 병력상 4년 전 남편과의 이혼으로 인한 심리적 불안을 경험하고 있었고 자식들을 키우기 힘들고 경제적으로 독립할 수 없다는 것에 두려움을 느끼고 있었다. 과거력상 3년전부터 우울증으로 2차례 정신과 입원치료 하였다. 여러 정신과 병원을 다니며 약물치료를 받았으나 수면조절이 항상 완전하게 되지 않았으며 치료진에게 잠만 푹 잘 수 있게 해달라는 호소를 하고 있었다. 진단은 우울증이었고 내외과적인 문제는 관찰되지 않았다. 환자는 입원하여 치료를 시작하였고 입원 2주전부터 입원 일까지 복용중인 약물은 없었다. Mirtazapine 30mg, alprazolam 1.0mg을 저녁에 투약하기 시작하여 내원 3일에 mirtazapine을 45mg으로 증량하였으나 여전히 불면을 계속 호소하였다. 이때까지는 정좌불능증으로 의심되는 소견은 관찰할 수 없었다. 내원 5일에 mirtazapine을 60mg으로 증량하였고 alprazolam 3mg을 투여하였다. 내원 7일경 불면 및 불안이 더욱 심해지며 가만히 앉거나 누워있을 수가 없고 가슴이 답답하여 병동을 왔다갔다 배회하는 증상이 발생하였다. 환자는 다리가 저리고 불편하며 가만히 앉아 있을 수 없다는 주관적인 증상도 호소하고 있었다. Lorazepam을 근주하면서 관찰하였고 근주시에만 잠시 증상의 호전을 보여 마음이 차분해지는 모습이었지만, 1시간정도 경과하면 다시 불안, 초조 증상이 나타나는 양상을 보였다. 이러한 불안, 초조 양상은 환자가 입원당시에 보였던 불안과는 다른 정좌불능증으로 의심되었다. Mirtazapine을 중단하였고 약을 trazodone 100mg과 diazepam 30mg로 변경 후, 불면증에는 큰 호전이 없었지만, 내적 불안감과 가만히 앉거나 누워있을 수가 없고, 가슴이 답답하여 병동을 왔다갔다 배회하는 등의 증세는 더 이상 보이지 않았다.

증 례 2 :

60세 여자로 ' 기분이 우울하고 잠들기가 힘들고 꿈이 많고 의욕이 없는 증세 '로 내원하였다. 3년전부터 친지들이 외국에서 가져온 melatonin을 간헐적으로 복용한 과거력이 있었고, 약 3개월 전부터 개인 신경정신과의원에서 trazodone과 alprazolam을 처방받은 병력이 있었으나 복용이 불규칙적이었고, 치료 시작 시점 2주전부터 복용중인 약물은 없었다. 환자는 성격이 예민하고 남들이 신경정신과 약을 오래 복용하면 죽는다는 말에 신경을 많이 쓰고 있었다. 진단은 우울증 이었고 다른 신체적인 동반 질환은 없었다. 잠을 푹 자는 것을 원하여 mirtazapine 30mg과 alprazolam 0.5mg을 처방하였다. 투여 첫 날부터 오히려 잠은 더 잘 수가 없고 다리근육이 저리며 뭐라고 표현하기 힘든 불편감을 호소하였고, 가만히 있을 수가 없어 걸어다니거나 주물러야 증상이 조금 완화된다고 호소하였다. 정좌불능증을 의심하여 시행한 Barnes akathisia scale(Barnes 1989)의 global clinical assessment 상 4점(marked akathisia)으로 관찰되었다. 이런 증상들 때문에 약물 투여를 중단하였고, 중단 2일 후 다리 근육이 저린 불편감은 상당히 완화되고 있었다. 이 당시 측정한 Barnes akathisia scale score는 1점(questionable)이었다. 5일 후 이 환자에게 다시 mirtazapine 7.5mg과 lorazepam 0.25mg을 투여하였는데 투여당일에 바로 다리근육이 저리고 뭐라고 표현하기 힘든 불편감을 호소하였다. 이 후 약을 nefazodone으로 바꾸었으며 이 같은 불편감을 호소하지 않고 우울증과 불면증의 호전을 보였다.

증 례 3 :

68세 남자로 ' 식욕이 전혀 없고, 사람 만나는 것이 꺼려지고, 우울하고 잠을 잘 수 없다 '는 증세로 내원 하였다. 현 병력상 직장에서 정년퇴직 후 기분이 우울하던중 2년 전 부인의 사망 후 더욱 의기 소침해 하는 양상을 보이고 있었다. 과거력 상 2년 전부터 개인 신경정신과 의원에서 치료를 받았는데 약을 꾸준히 복용하지 않았고, 증상이 심할 때면 약을 복용하고 증상이 호전되면 스스로 판단하여 약을 끊었다고 한다. 치료시작 당시와 2개월 전까지 복용중인 약물은 없었다. 진단은 우울증이었고 mirtazapine 15mg, alprazolam 0.25mg으로 투약 시작하였다. 투여 첫 날 잠은 조금 잤다고 했으나 만족스러워하지는 않았다. 투약 4일째에 한 곳에 가만히 있지 못하고 병실을 왔다갔다하고, 손을 떠는 증세를 보이기 시작하였다. 5일째 mirtazapine 30mg, alprazolam 1.5mg을 투여하면서 증세는 더욱 심해졌다. 이 때 시행한 Barnes akathisia scale의 global clinical assessment 상 4점(marked akathisia)이었다. Mirtazapine 투여를 중단하고 lorazepam을 근주하면서 약 2일에 걸쳐 한 곳에 가만히 있지 못하고 병실을 왔다갔다하고 손을 떠는 증세는 호전되는 양상을 보였다. 이 후 다시 mirtazapine 15mg을 투여하였는데 2일째에 다시 손을 떨고 한 곳에 가만히 있지 못하는 모습 보였고. 이 당시 Barnes akathisia scale의 global clinical assesment상 3점(moderate akathisia)으로 측정되었다. 정좌불능증을 확인하고 inderal 40mg을 사용하였더니 증상의 호전을 보였으나 우울증상은 큰 호전을 보이지 않아 약물사용을 중단한 후 nefazodone으로 변경하였고, 더 이상의 정좌불능 증세는 관찰되지 않았다.

고 찰

정좌불능증은 진단적으로 3가지 양상을 요구한다. 첫째가

안정불능(restlessness)의 주관적인 혹은 객관적인 존재이며, 둘째는 유발 약물에 노출된 병력, 그리고 셋째는 직접 관련된 내과적 원인이 없어야 한다는 것이다(Sachdev 1995a). 정좌불능증은 급성 정좌불능증, 지연성 정좌불능증, 금단 정좌불능증 등 3가지 종류가 있는데, 신경정신과에서 흔히 관찰되는 것은 급성 정좌불능증이다. 정좌불능증의 유병률은 정확치 않으나 5~45%로 다양하다(Sachdev 1995b ; Sachdev와 Kruk 1994 ; Barnes와 Braude 1985 ; Miller와 Fleischhacker WW 2000).

정좌불능증의 감별점으로는 표 1에 예시된 바와 같이 여러 질환을 생각해 볼 수 있다. 이중 하지불편증후군과의 감별이 중요한데 Markkula와 Lauerma(1997)는 mirtazapine 사용 후에 그리고 Paik등(1989)은 mianserine 사용 후에 각각 하지불편증후군을 보고한 바 있다. 이들의 보고를 보면 약물 투여 후 5~6주 이후에 초조증상이 시작된 점, 증상이 약물 투여 1~2시간 후에 나타나고 약물 중지 후 증상이 경감된 점, 그리고 정신병의 증후가 없었고 다른 내과적 질환이나 조증도 관찰되지 않은 점 등이 하지불편증후군의 공통된 특징이라고 보고하였다. SSRIs로 인해 유발된 정좌불능증은 흔히 치료 초기에 나타나는 반면, 하지불편증후군은 약물 투여 후 5~6주후에 나타나며 증상이 초저녁이나 저녁에 더 나빠짐을 감별 점으로 들 수 있다(Walters 1995). 저자들의 사례의 경우 내외과적인 질환이 없었고, 치료 시작 당시 복용중인 약물이 없었다는 점, 그리고 안정불능의 주관적 혹은 객관적인 양상이 존재한다는 점에서 정좌불능증을 의심할 수 있었다. 또한 진단적 객관성을 높이기 위해 Barnes가 고안한 척도를 사용하였고, 치료 초기에 증상이 시작되어 낮과 밤 모두에 증상이 계속된 점이 정좌불능증 진단을 뒷받침한다고 할 수 있다.

정좌불능증의 병리로 흔히 중추 도파민 수용체의 차단작용을 제시한다. Sachdev와 Saharov(1998)는 쥐 실험을 통해 선택적 도파민 길항제인 SCH23390과 선택적 도파민2 길항제인 raclopride가 인간의 정좌불능증에 해당하는 정서적 배변현상을 증가시킴을 관찰하였다. 하지만 선택적 도파민1 효현제인 SKF82958과 도파민2 효현제인 quinpirol은 기존 haloperidol의 효과를 역전시키지 못하였다. 이들은 정좌불능증이란 뇌의 D1과 D2수용체 차단의 상승(synergy) 효과에 의한 것이지 각각의 특이한 작용 때문은 아니라고 생각하였다.

Table 1. Differential diagnosis of akathisia

Psychiatric	Psychomotor agitation
Neurologic	Parkinson's disease
	Restless legs(Ekbom's) syndrome
	Subthalamic lesion
	Peripheral neuropathies
	Myelopathies
	Myopathies
	Tardive dyskinesia
Deficiency	States Iron
	Folate
Metabolic states	Hyperthyroidism
	Hypoparathyroidism
	Chronic renal failure(dialysis)
	Hypoglycemia
Other	Pregnancy
	Vascular(including venous) disease

최근의 SSRIs들은 선택적으로 뇌의 5-HT기능을 증가시킨다. SSRIs는 노르아드레날린성 수용체와의 불필요한 상호작용이 없으며 콜린성 또는 H1-히스타민 차단 효과도 매우 적다. 하지만 과량으로 시냅스 안에 축적된 5-HT는 모든 종류의 5-HT 수용체를 자극함으로써 문제를 일으킨다. 5-HT2수용체는 5-HT 2a와 5-HT 2c 두 가지 중요한 아형을 갖는다. 5-HT 2a는 대뇌피질에 주로 분포하며, 5-HT 2c는 맥락총(choroid plexus)에 분포한다. 이들이 대뇌피질에 고농도로 존재하므로 이들 수용체가 자극되면 불면, 불안 그리고 초조 증세가 나타나는 것이다(Leysen 1996). mCPP(m-chlorophenylpiperidine) 같은 5-HT2 agonist들이 같은 증상을 나타내며(Lawlor 등 1990), ritanserine 같은 5-HT2 antagonist들은 불안을 경감시키고 서파수면을 유도한다(Idzikowski 등 1987). 기저핵 내의 5-HT2 수용체의 역할은 명확하진 않지만 도파민 분비에 대한 tonic inhibition 작용을 하는 것으로 생각된다. Lane(1998)은 이들 약물의 serotonin 활성작용이 복측피개영역(ventral tegmenal area ; VTA)에서 dopamine 활성의 억제를 유발하기 때문으로 설명하였고 특히 5-HTc 수용체의 관련성을 주장하였다. Di Mascio 등(1998)과 Sachdev와 Brune(2000)은 전기생리 실험을 통해 VTA의 도파민 neuron의 basal firing rate의 억제는 SSRIs의 공통된 작용기전이며 이러한 작용은 SSRIs의 치료작용 이외에 정좌불능을 유발하는 기전이 된다고 주장하였다.

Horiguchi등(1999)은 GABAergic hypoactivity, noradrenergic hyperactivity, serotonergic/dopamine dysfunction등도 정좌불능증의 병리에 관여할 수 있다고 주장하였고 철 결핍과 과혈당등도 정좌불능증 발생의 위험요인으로 꼽았다. 이렇듯 정좌불능증의 병리는 어느 한 가지만으론 설명이 안되며 아직 명확한 설명을 못하고 있는 실정이다.

Mirtzapine은 기존의 항우울제들이 효소를 억제하거나 재흡수를 차단한 것과는 다르게, 수용체를 차단하여 항우울제의 역할을 발휘한다. 이 약은 central α2- adrenergic auto receptor를 차단하여 α2 수용체의 억제성 효과를 억제중단(disinhibit) 시키기 때문에 전 시냅스에서 노르에피네프린의 분비를 증가시킨다. 중뇌에 위치한 봉선핵(raphe nucleus)의 세로토닌성 세포체는 노르아드레날린성 신경세포의 입력을 받는다는 것은 잘 알려져있다. Mirtazapine은 이 곳에서도 노르에피네프

린의 분비를 증진시키므로 증가된 노르에피네프린은 이곳의 5-HT dendrite와 세포체의 α1 수용체(흥분성)에 작용하여 세포를 활성화시킨다. Mirtazapine의 central α2- adrenergic auto receptor의 결합력은 central and peripheral α1 수용체 결합력에비해 약 30배 정도 강하기 때문에 α1 수용체에 결합하기 위한 경쟁에서 노르에피네프린에게 지므로 상대적으로 노르에피네프린이 α1수용체에 작용하여 세로토닌의 분비를 증진시키는 것이다(Nutt 1997, 그림 1). 세로토닌 분비를 증가시키는 또 다른 기전은 세로토닌 전 시냅스에 α2 heteroreceptor가 존재하는데 mirtazapine이 이 수용체를 차단하여 α2 수용체의 억제성 효과를 억제중단 시키고 세포 활성을 초래하기 때문이다. Mirtazapine은 serotonin 5-HT2, 5-HT3 receptor antagonist 이므로 neural cleft내의 증가된 serotonin은 5HT1-mediated neurotransmission의 최종적 증가(net increase)를 보인다.

이처럼 mirtazapine이 NE 이외에 5-HT를 증가시킴으로 증가된 5-HT가 SSRIs의 경우처럼 기저핵 내 VTA의 도파민의 차단으로 이어져 정좌불능증을 유발한다고 생각해 볼 수 있다. 그러나 Poyurovsky등(1999)은 저용량의 mianserine이 5-HT2a/2c antagonist로 작용을 하여 정좌불능증을 치료 할 수 있다고 주장하였다. 그러므로 5HT2 차단 작용을 가지는 mirtazapine이 정좌불능증을 초래한 사실은 이 주장과 정면으로 대치되는 것이다.

또 한 가지 가능한 설명은 mirtazapine 초기 투여용량이 높았기 때문에 정좌불능증이 생겼을 가능성이다. Mirtazapine은 용량과 관련하여 linear kinetic을 보이며 초기용량은 15mg/d로 취침 전 투여하고 권장되는 용량의 범위는 15~45mg이다. 그러나 정확한 용량의 범위는 아직 결정되어 있지 않다. 이 약은 독특한 약리적 성질을 가지며 저용량에서는 항히스타민 성질을 보이고(drowsiness, sedation) 용량이 증가하면서 noradrenergic transmission이 증가하여 항히스타민효과에 역작용(counter-acting) 한다. 그러므로 과도한 진정을 방지하기 위해서는 15mg 이하의 용량은 쓰지 않는 것이 좋다. 간질환에서 30%이상, 신장질환에서 30~50%이상의 청소율(clearance) 감소가 예상되므로 주의해야 한다. 노인에서도 용량을 감량해야 한다. 우리의 예에서 초기 투여용량이 1, 2례에서 30mg으로 높았고 alprazolam와 병용 처방 한 점을 지적해 볼 수 있다. 3례에서는 15mg이 시작 용량이었으나 나이가 68세로 많았고 역시 alprazolam와 같이 처방한 점등이 문제일 수 있다.

Mirtazapine의 대사가 주로 간에서 이루어지며 CYP IIIA4, IID6, IA2를 통해 이루어지며 이중 IIIA4의 비중이 가장 크며, alprazolam도 CYP IIIA4와 IA2를 통해 대사 되지만 IIIA4의 비중이 가장 크다(Shiloh등 1999). 그러므로 이 두 약물의 상호작용으로 부작용의 발현을 촉진할 가능성이 있다.

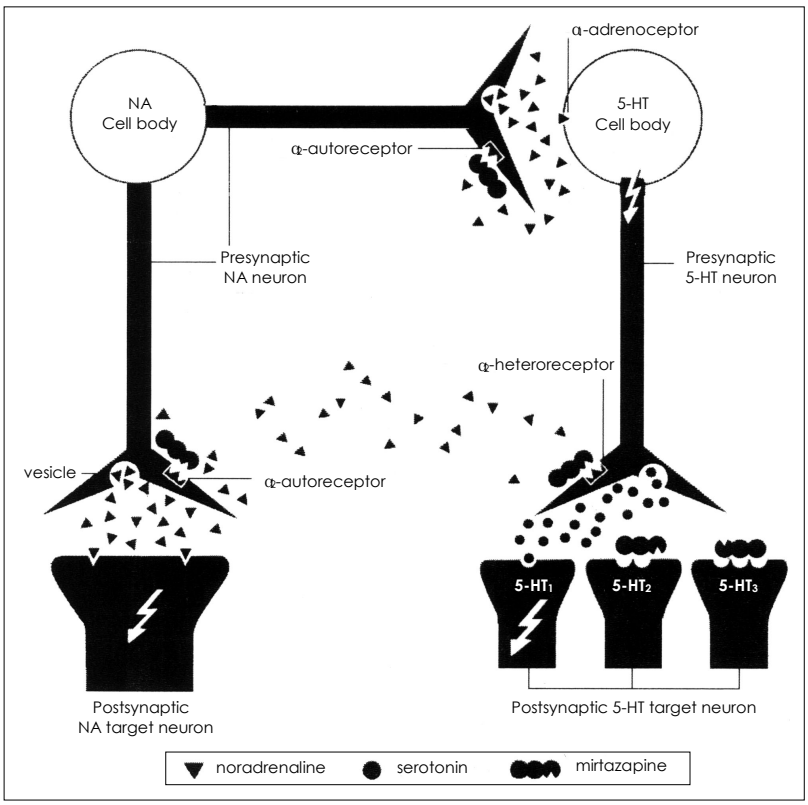

Fig. 1. Mirtazapine : mode of action.

결 론

Mirtazapine은 그 작용기전상 NE과 5-HT의 작용을 증가시키며, 5-HT 2, 3 수용체의 차단작용으로 인해 부작용을 획기적으로 줄인 약물이다. SSRIs는 serotonin을 증가시키며 특히 5-HT2 수용체에 작용하여 VTA에서 dopamine 활성의 억제를 유발하기 때문에 정좌불능증을 초래한다고 생각되고 있다. 이러한 기전은 정좌불능증의 병리에 주요 기전으로 이해되어 왔다. 하지만 5-HT 수용체 차단작용을 가진 mirtazapine이 정좌불능증을 보인다는 것은 5-HT 수용체 이론만으로 정좌불능증을 설명하는데 한계가 있다는 것을 암시한다. 저자들은 mirtazapine 사용후 이론상으론 발생하기 어려운 정좌불능증의 출현을 보고하며 초기 투여용량의 주의를 기울일 것을 제안한다.

중심 단어 : Mirtazapine · 정좌불능증.

참고문헌

Adler LA, Angrist BM(1995) : *Paroxetine and akathisia. Biol Psychiatry 37 : 336-337*

Baldwin D, Fineberg N, Montgomery S(1991) : *Fluoxetine, fluvoxamine and extrapyramidal tract disorders. Int Clin Psychopharmacol 6 : 51-58*

Barnes TRE(1989) : *A rating scale for drug induced akathisia. Br J Psychiatry 154 : 672-676*

Barnes TRE, Braude WM(1985) : *Akathisia variants and tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 42 : 874-878*

Bouchard RH, Pourcher E, Vincent P(1989) : *Fluoxetine and extrapyramidal side effects. Am J Psychiatry 146 : 1352-1353*

Di Mascio M, Di Giovanni G, Di Matteo V, Prisco S, Esposito E (1998) : *Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the spontaneous activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. Brain Res Bull 46 : 547-554*

Goff DC, Midha KK, Brotman AW, Waites M, Baldessarini RJ (1991) : *Elevation of plasma concentrations of haloperidol after the addition of fluoxetine. Am J Psychiatry 148 : 790-792*

Horiguchi J, Yamashita H, Kuramoto Y, Mizuno S(1999) : *Recent progress in akathisia. Nihon Shinkey Seishin Yakurigaku Zasshi 19 : 1-9*

Idzikowski C, Cowen PJ, Nutt DJ, Mills FJ(1987) : *The effects of chronic ritanserin treatment on sleep and the neuroendocrine response to L-tryptophan. Psychopharmacol 93 : 416-420*

Krishnan KRR, France RD, Ellinwood EH(1984) : *Tricyclic-induced akathisia in patients taking conjugated estrogens. Am J Psychiatry 141 : 696-697*

Lane RM(1998) : *SSRI-induced extrapyramidal side effects and akathisia : implications for treatment. J Psychopharmacology 12 : 192-214*

LaPorta LD(1993) : *Sertraline-induced akathisia. J Clin Psychopharmacol 13 : 19-20*

Lawlor BA, Newhouse PA, Balkin TJ(1990) : *A preliminary study of the effects of nighttime administration of the serotonin agonist mCPP on sleep architecture and behavior in healthy volunteers. Biol Psychiatry 29 : 281-286*

Leysen JE(1996) : *5-HT2 receptor subtypes : central localization, roles, and possible therapeutic applications of agonists and antagonists. Eur Neuropsychopharmacol 6(suppl 4) : 40-41*

Lipinski JF, Mallya G, Zimmerman P, Pope HG(1989) : *Fluoxetine-induced akathisia : clinical and theoretical implications. J Clin Psychiatry 50 : 339-342*

Markkula J, Lauerma H(1997) : *Mirtazapine-induced Restless Legs. Human Psychopharmacology 12 : 497-499*

Miller CH, Fleischhacker WW(2000) : *Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. Drug Safety 22 : 72-81*

Nutt D(1997) : *Mirtazapine : Pharmacology in relation to adverse effects. Acta Psychiatr Scand Suppl 96 : 31-37*

Opler LA(1994) : *Sertraline and akathisia. Am J Psychiatry 151 : 620-621*

Paik IH, Lee C, Choi BM, Chae YL, Kim CE(1989) : *Mianserin-induced restless legs syndrome. British J Psychiatry 155 : 415-417*

Poyurovsky M, Meerovich I, Weizman A(1995) : *Beneficial effect of low-dose mianserin on fluvoxamine-induced akathisia in an obsessive-compulsive patient. Int Clin Psychopharmacol 10 : 111-114*

Poyurovsky M, Shardorodsky M, Fuchs C, Schneidman M, Weizman A(1999) : *Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT2 antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 174 : 238-242*

Poyurovsky M, Weizman A(1997) : *Serotonergic agents in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia : open-label study of buspirone and mianserin. Int Clin Psychopharmacology 12 : 263-268*

Sachdev P(1995a) : *Akathisia and restless legs. Cambridge, New York, Melbourne : Cambridge University Press, pp37-39*

Sachdev P(1995b) : *The epidemiology of drug-induced akathisia. Part Ⅰ : Acute akathisia. Schizophrenia Bulletin 21 : 431-449*

Sachdev P, Brune M(2000) : *Animal models of acute drug-induced akathisia-a review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 24 : 269-277*

Sachdev P, Kruk J(1994) : *Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. Arch Gen Psychiatry 51 : 963-974*

Sachdev P, Saharov T(1998) : *Effects of specific dopamine D1 and D2 receptor antagonists and agonists and neuroleptic drugs on emotional defecation in a rat model of akathisia. Psychiatry Research 81 : 323-332*

Sandyk R(1984) : *Persistent akathisia associated with early dyskinesia(letter). Postgrad Med J 60 : 916*

Shihabuddin L, Rapport D(1994) : *Sertraline and extrapyramidal side effects(letter). Am J Psychiatry 151 : 288*

Shiloh R, Nutt D, Weizman, A(1999) : *Atlas of psychiatric pharmacotherapy. London, Martin Dunitz Ltd, pp24-25*

Walters AS(1995) : *Toward a better definition of restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disorder 10 : 634-642*

Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF(1987) : *Antidepressan-related akathisia. J Clin Psychopharmacol 7 : 254-257*