

올란자핀의 체중증가 부작용 발생률 및 체중변화량

이경희 · 스리니바산 샨무감* · 렌가라잔 바스카란* · 산토쉬쿠마르 나가야-스리라만* ·
용철순* · 최한곤* · 우종수* · 유봉규*,#

영남대학교 임상약학대학원, *영남대학교 약학대학

(Received May 16, 2008; Revised August 8, 2008)

Incidence and Severity of Weight Gain Associated with the Use of Olanzapine for the Treatment of Schizophrenia

Kyung-Hee Lee, Srinivasan Shanmugam*, Rengarajan Baskaran*, Santhoshkumar Nagayya-Sriraman*,
Chul Soon Yong*, Han-Gon Choi*, Jong Soo Woo* and Bong Kyu Yoo*,#

Graduate School of Clinical Pharmacy, Yeungnam University, 317-1 Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu 705-802, Korea

*College of Pharmacy, Yeungnam University, 214-1 Dae-dong, Gyongsan 712-749, Korea

Abstract — Olanzapine, an atypical antipsychotic, has been widely used for the treatment of schizophrenia and bipolar disease. Although olanzapine is less associated with extrapyramidal symptoms and neuroleptic malignant syndrome compared to existing typical antipsychotics, the use of this drug has a problematic side effect of weight gain, which may cause metabolic syndrome such as type 2 diabetes. However, there are few hospitals practicing body weight monitoring of the patients on olanzapine or other atypical antipsychotics. The goal of this study was to identify the incidence and severity of weight gain associated with the use of the drug in Korea. We performed body weight monitoring of the patients who were on the drug in a hospital setting. Mean of the weight gain (as of one-month-transformation) was 4.33 and 3.39 kg for the male and female patients, respectively. The incidence in the young patients was higher than that observed in the old patients, and the severity was the highest in patients in their thirties followed by twenties or younger. This result suggests that the pattern of the weight gain associated with the use of olanzapine in Korea is similar to the reports performed and documented in US and European countries. Therefore, it appears that healthcare professionals in Korea should also watch on the weight gain issue in patients who are on olanzapine or other atypical antipsychotics.

Keywords □ olanzapine, weight gain, metabolic syndrome, incidence, severity

Olanzapine은 thienobenzodiazepine계열의 약물로서 중추신경계의 5HT_{2A/2C}, 5HT₆, D_{1,4}, H₁ 및 α₁-수용체 등에 강력한 친화성을 가지면서 길항적으로 작용하기 때문에 정신분열증과 양극성장애의 치료에 사용되는 비정형 항정신병 약물이다.¹⁻³⁾ 또한 이 약은 5HT₃, M₁₋₅ 수용체에도 중등도의 친화성이 있으며 미약 하지만 GABA_A, BZD 및 β-수용체에도 친화성이 있다.^{4,5)} 이 약의 정신분열증 치료작용에 대한 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않지만 주로 dopamine 수용체와 serotonin 수용체에 대한 이중적 길항작용에 의한 것으로 알려져 있으며 양극성장애 치료작용

에 대한 기전은 아직까지 거의 알려져 있지 않다.⁶⁻⁸⁾

Olanzapine은 이처럼 중추신경내에 존재하는 여러 가지 수용체에 대하여 친화성이 있기 때문에 다양한 부작용을 나타낸다. H₁ 수용체에 대한 길항작용은 수기현상 및 체중증가를 일으키고 α₁-수용체에 대한 길항작용은 기립성 저혈압, M₁₋₅ 수용체에 대한 길항작용은 변비와 타액감소 등 다양한 항콜린작용을 일으키는 것으로 보고되었다.⁹⁻¹¹⁾

이들 부작용 중 체중증가는 그 정도가 심하여 비만을 일으키는 사례가 많으며 비만은 제2형 당뇨병 등 각종 대사성질환을 일으키는 가장 큰 위험인자의 하나이므로 olanzapine의 체중증가는 매우 주의해야 할 부작용으로 지적되고 있다. 이 약의 발매회사인 미국 Lilly는 2003년 9월 FDA로부터 제품 라벨에 당뇨병 발생 위험성에 대한 경고문을 삽입하도록 명령받은 데 이어 지

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-810-2822 (팩스) 053-810-4654
(E-mail) byoo@ynu.ac.kr

난 2007년 2월에는 이 약의 복용과 관련하여 발생한 비만 및 당뇨병 등 대사성질환에 관한 약 3만 건의 소송에 대하여 7억 5000만 달러를 지급함으로서 합의한 사례가 있다.¹²⁾ 이어서 미국 Lilly는 이런 위험을 국내 제품 라벨에 표기하기로 하고 2007년 10월 자사 홈페이지를 통해 이 약이 체중증가, 콜레스테롤과 중성지방 증가, 혈당상승의 부작용이 있다는 사실을 고지하기에 이르렀다.¹³⁾ 우리나라 식약청 허가사항에는 비만 등 당뇨병 위험 인자를 가지고 있는 환자에 대해서는 이 약이 신중히 투여되어야 한다는 내용이 있을 뿐 경고나 금기사항으로는 되어 있지 않다.

국내에서 olanzapine은 자이프렉사는 상품명으로 출시되어 전문의약품으로 시판되고 있으며 정신분열증 및 양극성장애 치료제로 널리 사용되고 있다. 그러나 이 약의 체중증가, 비만 및 제2형 당뇨병의 발생 등 대사성질환 발생의 위험성에 대한 우리나라 임상의들의 경각심은 매우 낮은 수준에 머물러 있다. 또한 국내에서 유통되고 있는 이 약의 사용설명서에는 olanzapine의 체중증가 부작용에 대하여 간단한 언급만 하고 있을 뿐 특별한 경고표시가 되어 있지 않으며 더군다나 국내 환자를 대상으로 한 체중증가 부작용에 대한 체계적인 연구는 전혀 없는 형편이다. 따라서 본 연구는 olanzapine을 복용하고 있는 국내 정신분열증 환자에 있어서 체중증가 부작용의 발생현황과 심각도에 대하여 조사하고자 한다.

연구 방법

본 연구는 경북 경산시에 소재한 한 병원의 정신과병동에 2007년 1월 1일부터 7월 31일까지의 기간 내에 정신분열증으로 입원 하여 olanzapine을 복용한 환자 101명의 의무기록부에 기록된 정보를 이용하였으며 입원기간이 2주 미만이거나 이 약의 복용기간이 2주 미만인 환자를 제외한 나머지 43명의 환자에 대하여 체중변화를 조사하였다. 본 연구에서 체중변화는 입원당일 및 입원 후 매주 한 번씩 측정한 체중을 이용하였으며 통계 및 그래프는 1개월을 기준으로 하였다. 예를 들어 olanzapine을 복용한 기간이 2개월이고 그 기간 동안 체중증가량이 10 kg^o였다면 체중변화량의 1개월 환산 값은 5 kg^o으로 간주하였다. 환자의 병력과 다른 약물과의 상호작용 등을 고려하지 않았다.

결과 및 고찰

본 연구에서 조사된 환자 43명의 특성은 Table I에 나타낸 바와 같이 입원시 평균 나이는 35.2 ± 5.1 세 이었으며 남성이 62.8%(27명), 여성이 37.2%(16명)로서 남성이 여성보다 거의 두 배 정도 많았다. 평균입원기간은 약 3개월 정도로 비교적 짧은 편이었다. 환자가 olanzapine을 복용한 평균기간은 약 12주로서 평균입원기간인 3개월과 근접하는 것으로 보아 이 약이 정신분

Table I – Patient demographics

average age (year-old)	$35.2 \pm 5.1^*$
number of male	27 (62.8%)
number of female	16 (37.2%)
average length of stay (month)	$2.9 \pm 1.4^*$
average duration of administration (week)	$11.7 \pm 3.6^*$
olanzapine dose range (mg/day)	2.5~20
average baseline weight (kg)	$62.8 \pm 3.4^*$

*Standard deviation.

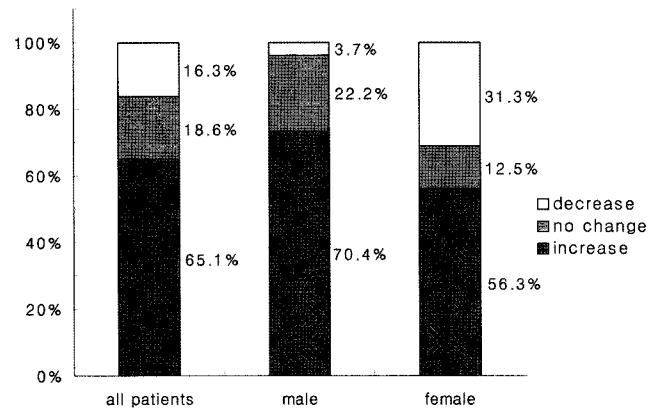


Fig. 1 – Weight gain pattern of patients by gender.

열증환자 치료에 널리 사용되고 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서 선정된 43명의 환자에게 투여된 olanzapine의 용량범위는 2.5~20 mg인 것으로 나타나 상용량범위를 초과하여 투여된 환자는 없었다.

Olanzapine을 복용하는 전체 환자들의 체중변화양상은 Fig. 1과 같이 체중이 증가한 환자가 65.1%, 체중이 변하지 않은 환자가 18.6%, 체중이 감소한 환자가 16.3%인 것으로 나타났다. 성별을 구분하여 조사해 보면 남성 환자의 경우에 체중이 증가한 환자는 70.4%인 반면, 여성 환자의 경우에는 체중이 증가한 환자가 56.3%로서 여성 환자가 남성 환자에 비하여 olanzapine의 체중증가 부작용이 훨씬 적게 나타남을 알 수 있었다. 체중이 감소한 환자는 남성 환자의 경우 3.7%에 불과하였지만 여성 환자의 경우에는 31.3%나 되었다. 이 결과는 미국 및 유럽지역에서 실시된 olanzapine의 체중증가 부작용의 남·여 성별 차이에 관한 연구결과와도 일치하는 것으로서 우리나라 환자의 경우에도 체중증가 부작용은 서양인의 경우와 유사한 양상을 나타내는 것을 알 수 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾

Olanzapine 복용기간 동안 환자의 체중변화량은 복용기간 동안의 변화량을 복용기간(단위: 개월 수)으로 나눈 값인 1개월 환산 값으로 계산하여 Fig. 2에 나타내었다. 전체 환자 중에서 체중증가를 보인 환자들의 1개월 환산 값은 3.69 ± 1.26 kg였으며 체중감소를 보인 환자들의 1개월 환산 값은 -1.78 ± 0.78 kg으로 나타났다. 성별을 구분하여 조사한 체중변화량의 1개월 환산 값

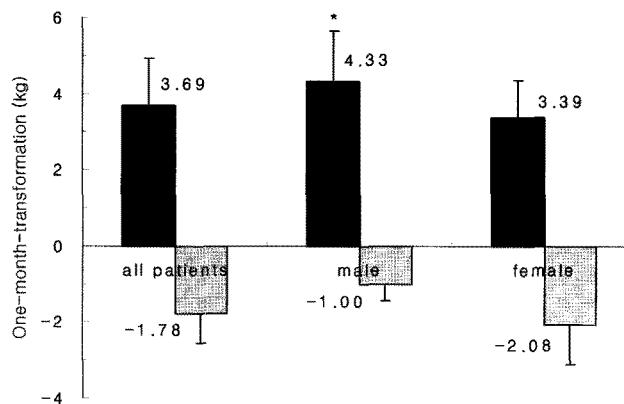


Fig. 2 – Average one-month-transformation of weight gain by gender, * $p<0.01$ versus female.

은 남성 환자의 경우 체중증가를 보인 환자들의 1개월 환산 값은 4.33 ± 1.32 kg였으며 체중감소를 보인 환자들의 1개월 환산 값은 -1.00 ± 0.45 kg이었다. 반면에 여성 환자의 경우 체중증가를 보인 환자들의 1개월 환산 값은 3.39 ± 0.96 kg였으며 체중감소를 보인 환자들의 1개월 환산 값은 -2.08 ± 1.04 kg인 것으로 나타났다. 이 결과로 볼 때, 체중증가 부작용의 심각도는 남성 환자의 경우가 여성 환자의 경우보다 통계적으로 유의성 있게(p -value<0.01) 크다는 것을 알 수 있었다. 한편 복용기간 동안 체중증가의 추이는 첫 1개월 동안이 가장 뚜렷하였다.

Olanzapine 복용기간 동안 환자의 체중변화양상을 연령별로 구분하여 조사한 결과는 Fig. 3에 나타내었다. 30대 이하의 비교적 젊은 환자는 40대 이상의 장년층 또는 노년층 환자에 비하여 체중증가 부작용이 흔하게 나타났으며 특히 30대 환자의 경우 체중변화가 없거나 체중이 감소한 환자는 7.4%에 불과하였지만 체중이 증가한 환자는 92.6%나 되었다. 반면에 50대의 환자군에서는 체중이 증가한 환자의 비율이 32.5%이었으며 체중변화가 없거나 체중이 감소한 환자가 66.5%나 되었다. 60대의 환자군에서도 체중이 증가한 환자와 감소한 환자의 비율이 50대 환자의 경우와 큰 차이가 없었다. 이 결과는 olanzapine의 체중증가 부작

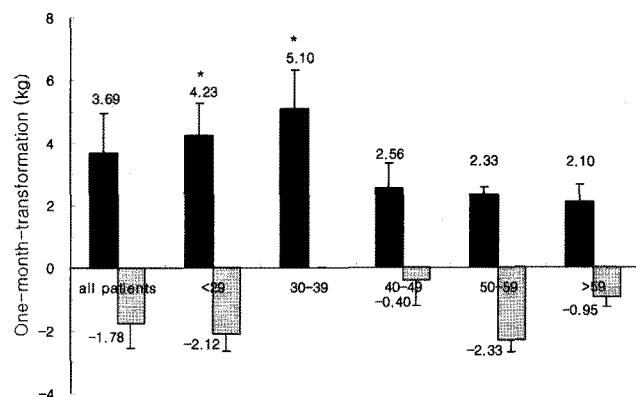


Fig. 4 – Average one-month-transformation of weight gain by age group. * $p<0.01$ versus patients over 39 years old.

용이 청년기 환자에서 주로 발생하고 장년기 이후의 환자에서는 발생률이 낮아진다는 외국의 보고와 일치하는 것으로서 우리나라 환자와 미국 및 유럽지역 환자 사이에 차이가 없음을 나타낸다.^{17,18)}

Olanzapine을 복용하는 기간 동안 환자의 연령별 평균체중변화량 1개월 환산 값은 Fig. 4에 나타내었다. 20대 이하와 30대 환자의 경우 체중증가를 보인 환자들의 1개월 환산 값은 각각 4.23 ± 1.02 , 5.10 ± 1.21 kg로 전체환자의 3.69 ± 1.26 kg보다 높았으며 40대, 50대, 60대 이상 환자의 경우에는 각각 2.56 ± 0.79 , 2.33 ± 0.79 및 2.10 ± 0.54 kg으로 전체환자의 경우보다 낮게 나타나 연령별로 뚜렷한 대조를 이루었다. 특히 20대 이하와 30대 환자의 1개월 환산 값이 40대 이상 환자의 경우와 비교하여 통계적으로 매우 유의성 있게(p -value<0.01) 높게 나타난 것으로 보아 청년기 환자는 olanzapine의 체중증가 부작용이 흔히 발생할 뿐만 아니라 부작용의 심각도 역시 높은 것을 알 수 있었다. 30대 환자의 경우 1개월 환산 값이 5.10 ± 1.21 kg은 이 약의 투여기간이 통상 2개월 이상인 점을 감안할 때, 체중이 2개월 만에 적어도 10 kg 이상 증가하는 것을 의미하며 이는 상당한 수준의 비만으로 이어져 장차 제2형 당뇨병 등 대사성질환을 일으

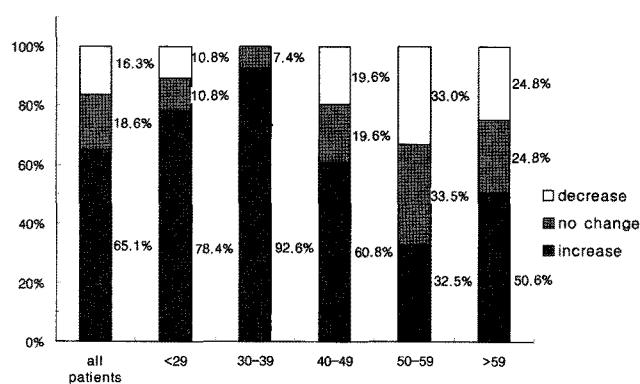


Fig. 3 – Weight gain pattern by age group.

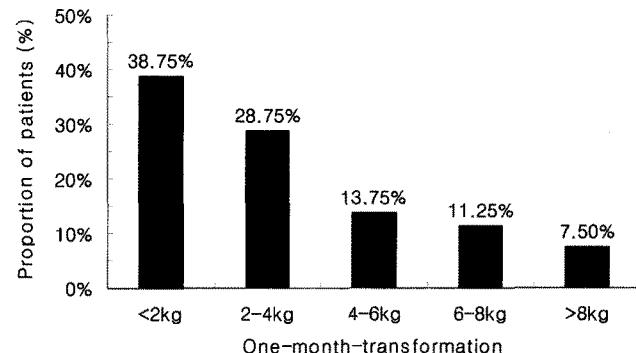


Fig. 5 – Proportion of patients by one-month-transformation of weight.

킬 수 있는 가능성을 암시하는 결과로 사료된다.

Fig. 5는 본 연구에서 olanzapine의 복용기간 동안 체중이 증가한 환자의 체중증가량 1개월 환산 값의 분포를 나타내었다. 체중이 증가한 환자의 38.75%는 1개월 환산 값이 2kg 미만으로 비교적 경미한 것으로 나타났지만 4kg 이상 증가한 환자도 32.5%나 되는 것으로 나타나 olanzapine 복용과 연관된 체중증가는 우리나라 환자에서도 상당히 심각함을 알 수 있었다. 또한 본 연구에서 선정된 환자 43명 중 입원기간이 가장 긴 환자 4명의 경우 olanzapine을 복용한지 8주 후 체중은 각자의 기준 체중에서 평균 $10.4 \pm 5.2\%$ 의 체중증가를 보였으며 12주 후에는 $13.76 \pm 7.2\%$ 의 체중증가를 보였다. 본 연구에서 olanzapine을 2개월 이상 복용하다가 중단한 환자들의 체중변화추이를 살펴본 결과에 의하면 체중이 증가된 환자의 경우 1개월 이후부터 서서히 줄어들기 시작하여 약 4개월이 지나면 각자의 기준체중으로 돌아왔다. 그러나 체중변화가 거의 없거나 약간(1개월 환산 값으로 2kg 미만) 감소한 환자의 경우에는 복용중단후 체중이 기준체중 이하로 감소하였다. 마지막으로 본 연구는 경북 경산시에 소재한 한 병원의 정신과 병동에 입원한 43명의 환자만을 대상으로 조사한 결과이므로 연구의 한계점으로 지적될 수 있다. 또한 체중변화와 함께 환자의 혈당치 및 lipid profile에 관한 변화를 동시에 추적하여 olanzapine의 당뇨병 발생위험과 직접적으로 연계시키지 못한 것도 이 연구의 한계점이다. 추후 연구에서는 olanzapine 복용으로 인한 체중변화와 대사성질환을 연계할 수 있도록 병원 의료진은 이 약으로 치료받는 입원환자에게 기초적 임상검사를 정기적으로 실시할 것이 요망된다.

결 론

정신분열증 및 양극성장애의 치료에 사용되는 olanzapine은 미국 및 유럽지역의 환자에게 심각한 체중증가 부작용을 일으켜 대사성질환을 일으킬 수 있는 위험이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구의 결과에 의하면 olanzapine은 우리나라 환자에게도 체중증가 부작용을 일으키는 것으로 확인되었으며 외국의 경우와 마찬가지로 여성보다는 남성에게 발생율이 높게 나타났다. 특히 30대 및 20대 이하 환자의 경우 체중증가 부작용이 심각하게 나타나므로 이 약을 30대 이하의 젊은 환자에게 사용시 제2형 당뇨병 등 대사성질환 발생위험에 대하여 세심한 주의를 기울여야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

This work was supported by the grant from Korea Research Foundation for the Institute for Drug Research, Yeungnam University (KRF-2006-005-J01102).

참고문헌

- 1) Lund, B. and Perry, P. : Olanzapine: an atypical antipsychotic for schizophrenia. *Expert Opin. Pharmacother.* **1**, 305 (2000).
- 2) Bhana, N., Foster, R., Olney, R. and Plosker, G. : Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* **61**, 111 (2001).
- 3) Matza, L., Baker, T. and Revicki, D. : Efficacy of olanzapine and ziprasidone for the treatment of schizophrenia: a systematic review. *CNS Drugs* **19**, 499 (2005).
- 4) Yatham, L., Goldstein, J., Vieta, E., Bowden, C., Grunze, H., Post, R., Suppes, T. and Calabrese, J. : Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J. Clin. Psychiatry* **66**(Suppl 5), 40 (2005).
- 5) Eli Lilly and Company. ZyprexaTM (olanzapine). <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf> (accessed on May 9, 2008 May).
- 6) McClellan, J. : Olanzapine and pediatric bipolar disorder: evidence for efficacy and safety concerns. *Am. J. Psychiatry* **164**, 1462 (2007).
- 7) Strawn, J. and Delbello, M. : Olanzapine for the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Expert Opin. Pharmacother.* **9**, 467, (2008).
- 8) Ketter, T., Houston, J., Adams, D., Risser, R., Meyers, A., Williamson, D. and Tohen, M. : Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J. Clin. Psychiatry* **67**, 95, (2006).
- 9) Chengappa, K., Pollock, B., Parepally, H., Levine, J., Kirshner, M., Brar, J. and Zoretich, R. : Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* **20**, 311 (2000).
- 10) Mulsant, B., Gharabawi, G., Bossie, C., Mao, L., Martinez, R., Tune, L., Greenspan, A., Basteian, J. and Pollock, B. : Correlates of anticholinergic activity in patients with dementia and psychosis treated with risperidone or olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* **65**, 1708 (2004).
- 11) Isaac, M. and Isaac, M. : Olanzapine and weight gain. *Am. J. Psychiatry* **162**, 1764 (2005).
- 12) http://lawprofessors.typepad.com/mass_tort_litigation/zyprexa/index.html (accessed on May 8, 2008).
- 13) http://www.symbax.com/prescribing/consumer_safety.jsp (accessed on May 8, 2008).
- 14) Smith, E., Rothschild, A., Heo, M., Peasley-Miklus, C., Caswell, M., Papademetriou, E., Flint, A., Mulsant, B. and Meyers, B. : Weight gain during olanzapine treatment for psychotic depression: effects of dose and age. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **23**, 130 (2008).
- 15) Meyer, J. : A retrospective comparison of weight, lipid, and

- glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 425 (2002).
- 16) Kinon, B., Kaiser, C., Ahmed, S., Rotelli, M. and Kollack-Walker, S. : Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* **25**, 255 (2005).
- 17) Lipkovich, I., Citrome, L., Perlis, R., Deberdt, W., Houston, J., Ahl, J. and Hardy, T. : Early predictors of substantial weight gain in bipolar patients treated with olanzapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* **26**, 316 (2006).
- 18) Fleischhaker, C., Heiser, P., Hennighausen, K., Herpertz-Dahlmann, B., Holtkamp, K., Mehler-Wex, C., Rauh, R., Remschmidt, H., Schulz, E. and Warnke, A. : Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J. Neural. Transm.* **114**, 273 (2007).