

## Quetiapine Fumarate의 제형 변경 후 발생한 피부 발진 1예

권용석·임세원<sup>†</sup>

### A Case of Skin Eruption Occurred after Switching Formulation of Quetiapine Fumarate

Yong-Seok Kwon, M.D., Se-Won Lim, M.D.<sup>†</sup>

#### ABSTRACT

Adverse drug reactions are very common in clinical practice, and skin is one of the most frequent organs for adverse drug reactions. We report a case of a 71-year-old male patient who developed skin eruptions after switching formulation of quetiapine immediate release(IR) to quetiapine extended release(XR). He had been taking quetiapine IR(400mg/day) for treatment of manic episode which was developed one year ago. The patient showed great improvement of symptoms after taking quetiapine IR for about one year, thus dosage of medication was reduced to 50mg/day on the average. Unfortunately dose reduction has tended to worsen symptoms, so dose of quetiapine was increased again to 200mg/day with formulation changes to XR. Two days after he took new formulation, erythematous papules were occurred over his anterior neck and ventral side of left wrist. As he stopped quetiapine XR, the skin lesions gradually subsided. And he was successfully treated with readministration of quetiapine IR without any skin lesions.

**KEY WORDS** : Quetiapine · Hypersensitivity · Drug eruption · Formulation.

#### 서론

약물 사용으로 인한 가장 흔한 부작용 중 한가지는 피부에 발생하는 반응으로, 입원 환자에서 약 1%에서 3% 정도의 빈도로 발생하며<sup>1)2)</sup> 항생제에 의한 경우가 가장

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실  
Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

<sup>†</sup>교신저자 : 임세원, 110-746 서울 중로구 평동 108번지  
전화) (02) 2001-2213, 전송) (02) 2001-2211  
E-mail) knappe@paran.com

많다.<sup>3)</sup> 이러한 약물에 의한 피부 반응은 약물 투여의 중단을 초래할 만큼 심각한 피부 질환으로 발전하는 경우는 드물지만 다양한 임상양상과 중증도로 인해 주의 깊은 관찰이 필요하다.<sup>4)</sup> 정신과적 질환의 치료에 사용되는 약제들 중 lamotrigine이나 carbamazepine과 같은 항경련제 등은 과거 여러 연구에서 높은 초기 고용량, 빠른 용량 증가와 관련되어 심각한 형태의 피부 발진으로 나타난 경우가 성인에서 0.3%<sup>5)</sup> 정도이나, 비정형 항정신병 약물과 관련되어 나타난 피부 발진을 포함한 과민성 반응은 많지 않다.<sup>6-8)</sup>

Quetiapine fumarate(quetiapine)는 dibenzothiazepine

유도체로, 입증된 효능과 우수한 내약성으로 정신분열병과 양극성 장애 조증삽화의 치료에 널리 사용되는 비정형 항정신병 약물이다.<sup>9-12)</sup> 최근 미국에서는 양극성 장애 우울증삽화에서 단독 치료제로 허가를 받았으며,<sup>11)12)</sup> Cutler 등<sup>13)</sup>의 연구에서 효능이 확인되었다. 현재 흔히 사용되는 immediate release(이하 IR) 정제 quetiapine(quetiapine IR)은 약 7시간 정도의 반감기<sup>14)</sup>를 보이는 약동학적 특징으로 인해 일반적으로 치료 용량을 하루 2회에서 3회 정도로 나누어 복용하도록 하고 있다.

정신분열병 및 양극성 장애를 가진 환자들에서 항정신병 약물에 대한 순응도는 연령, 성별, 학력, 증상, 약물로 인한 부작용 및 병식 정도에 따라 차이를 보이며, 정신사회적 지지나 의료시설 접근성과 같은 환경적 조건도 관여한다.<sup>15-17)</sup> 또한 일일 투약 횟수 등과 같은 처방의 복잡성도 항정신병 약물의 순응도에 영향을 미치는 중요한 인자이다.<sup>18)</sup> 약물에 대한 비순응은 치료실패, 재발 및 입원이나 자살과 같은 심각한 결과를 초래할 수 있으므로<sup>19)</sup> 치료에 있어 중요하게 다루어져야 한다. 그 결과 하루 1회 복용 가능한 extended release(XR) 정제 quetiapine(quetiapine XR)이 개발되었으며, 이는 환자의 약물 순응도를 높이고 최적의 치료효과를 거둘 수 있도록 도움을 줄 것이다.<sup>16)</sup> 일반적으로 성분이 동일할 경우 이상반응도 대략 비슷할 것으로 추정하므로 제형의 변경에 따라 별도의 이상반응이 추가로 발생할 가능성을 임상현장에서 처방시 고려하는 경우는 드물다. 그러나 저자들은 1년 이상 quetiapine IR 정제를 사용 시 아무런 이상반응을 보이지 않던 환자에서 제형을 quetiapine XR로 변경한 후 피부발진이 발생한 사례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다. 본 증례는 피부발진 등의 증상이 약제 변경과 관련되어 발생하였을 가능성과 증례보고의 필요성에 대해 환자에게 설명하여 동의를 받은 후 작성되었다.

## 증 례

환자는 71세 기혼 남성으로 2008년 7월부터 비정상적으로 과민한 기분과 함께 사고의 비약, 주의 산만, 지나친 물건 구입, 수면에 대한 욕구 감소, 말이 많아짐, 관계 사고 등의 증상이 처음 발생하였다. 같은 해 11월 본원 정신과에 입원하였고, 당시 진단은 정신병적 증상을 동반한 조증삽화를 보이는 I형 양극성 장애였다. 병력상

정신과적 과거력은 없었으며, 모 내과의원에서 수년 전부터 고혈압으로 amlodipine besylate 5mg과 고지혈증으로 atorvastatin 10mg, 관상동맥혈전 예방 목적으로 aspirin 100mg 처방 받아 복용하고 있었다. 입원 후 lithium carbonate 900mg 및 quetiapine IR 400mg을 복용하였으며, 상기 증상이 호전되어 20일만에 퇴원하였다. 퇴원 후 외래 추적 관찰 중에도 약물 복용을 꾸준히 하여 증상의 악화 없이 관해 상태에 도달하였다. 입원시부터 경하게 있던 손떨림과 어눌한 발음 등의 부작용이 심하게 지속되어 lithium carbonate 투약 중지하였으며, quetiapine도 감량하여 IR 50mg(25mg 2정)으로 사용하였다. 환자의 복약 순응도는 우수하였으며 간헐적인 불면증 등의 증상이 있을 때마다 자의로 25mg에서 50mg으로 용량을 조절하였다.

그러던 중 2009년 9월부터 의기양양하고 과대한 기분과 함께 수면에 대한 욕구 감소, 정신 운동성 초조, 평소보다 말이 많아짐 등의 증상이 다시 발생하여 같은 해 10월 정규 외래 진료 시 quetiapine을 증량하였다. 증량 시 기존에 사용하던 IR 정제 대신 XR 정제를 사용하여 200mg으로 취침 전에 투약하였다. 환자 및 환자 보호자의 보고에 의하면 용량 및 제형을 변경하여 복약한 다음날 오후부터 양쪽 둔부의 가려움증이 발생하였고, 복약 2일째부터 양안의 충혈과 이물감, 눈부심 등의 증상과 함께 목, 왼쪽 손목 관절 굴측 부위 등에 홍반성 발진과 구진들이 발생하였다. Quetiapine XR 이외의 약물은 지속적으로 복용 중이었으며, 과거 피부 발진을 유발하였거나 이와 관련된 음식물 섭취의 기왕력은 없었고, 화장품 사용이나 피부에 접촉한 다른 물질도 없었다. 홍반성 발진과 구진은 가려움이나 통증을 동반하지 않았다. 복약 3일째에도 상기 증상이 지속되어 환자는 4일째부터는 자의로 quetiapine XR의 복용을 중단하였다. 중단한 지 4일째부터 양안의 충혈은 호전을 보였으나 피부병변은 지속되다가, 5일 이후 점차 목과 손목 등의 피부병변도 호전양상을 보였다고 한다. 환자는 복용을 중단한 지 9일째 다시 본원 외래 방문하였으며, 외래 관찰 시에는 양안의 충혈은 보이지 않았으나 왼쪽 손목의 피부병변은 경계가 불분명한 상태로 남아있었다. 이에 quetiapine XR로 제형 변경 후 피부병변이 발생하였을 가능성을 고려하여 제형을 원래대로 다시 quetiapine IR 75mg으로 교체하고 lithium 600mg을 병합하였다. 아울러 피부병변의 치료를 위해 hydroxyzine(antihista-

mine) 30mg을 함께 처방하였다. 피부병변은 IR로 제형을 다시 교체하고 hydroxyzine을 투여한 지 3일 후에는 거의 모두 소실되었다.

## 고 찰

특정 질병의 치료나 예방 등의 목적으로 사용하는 약제들은 허가된 용량을 적절한 경로를 통해 사용하여도 유해하거나 의도하지 않은 부작용을 보이는 경우가 임상에서 매우 흔하다.<sup>20)</sup> 약물로 인한 부작용은 여러 신체 기관에 발생하며 그 중 피부는 가장 흔히 발생하는 부분이나,<sup>21)</sup> 그 기전에 대한 증거는 제한적이다.<sup>22)</sup> 이와 같은 반응은 면역계를 통해 증대되는 것으로 여겨지며, 기전에 따라 크게 다음의 두 가지로 분류할 수 있다: 즉각반응(immediate-type)과 지연성 반응(delayed-type)이다.<sup>2)</sup> 즉각반응에 의한 부작용은 1형 과민반응(type I hypersensitivity)이라고도 불리며, 여러 연구를 통해 비만세포와 면역글로불린E(IgE) 등을 통해 매개되고, 지연성 반응에 의한 부작용은 지연성 과민반응(delayed-type hypersensitivity)이라고도 불리며 T세포에 의해 매개되는 것으로 여겨지고 있다.<sup>2)20-22)</sup>

즉각반응에 의한 피부 부작용은 발생 시점 이전에 과민반응을 일으키는 항원이 되는 약물이나 항원성을 지닌 약물-단백질 복합체 등에 의해 감작되어야 하고, 항원에 노출이 되면서 염증반응을 통해 반응이 나타나게 된다.<sup>2)</sup> 약물로 인한 피부 부작용은 다양한 병태생리기전으로 인해 임상양상과 증상, 중증도가 다양하게 나타나며,<sup>4)</sup> 스티븐-존슨 증후군이나 독성 표피괴사와 같은 심각한 피부 질환은 다행히 발생률은 낮으나 각각 5%, 30%의 사망률<sup>23)</sup>을 가질 만큼 치명적이므로 임상에서는 피부 발진에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다. 대부분의 피부 부작용은 항원을 제거하면 증상이 빠르게 호전되며, 정확한 원인물질에 대한 평가가 중요하지만 여러 종류의 약물을 복용하는 경우가 많아 원인물질을 찾는 것은 문제되는 경우가 많다.<sup>24)</sup> 가장 이상적인 증거는 의심되는 약물에 다시 노출시키는 것이지만, 치료상의 필요가 이를 정당화하지는 못한다.<sup>4)</sup> 그 결과 진단은 임상 병력, 투여 시기, 이전의 비슷한 반응의 유무 등을 토대로 한 가능성에 기초를 두게 된다.<sup>25)</sup>

Quetiapine은 정신분열병 및 양극성 장애 조증삽화 및 우울증삽화에서 FDA의 허가를 받은 비 정형 항정신

병 약물이며,<sup>13)</sup> 그 효능은 여러 연구를 통해 입증되었다.<sup>9-12)</sup> Quetiapine XR 정제는 하루 한 번 복용 가능하도록 하여 환자로 하여금 약물 치료를 지속하는데 도움을 줄 것으로 보이며,<sup>16)</sup> 정신분열병 환자를 대상으로 한 여러 연구를 통해 효과와 우수한 내약성이 확인되었다.<sup>11)26)</sup> Quetiapine XR 정제를 사용한 위약군과의 비교 연구에서 약물을 중단하게 되는 심각한 부작용은 드물었으며, 가장 많이 발생하는 부작용은 입마름, 졸림, 어지럼 등이었고 대부분 경도에서 중등도의 강도였다.<sup>11)13)27)</sup> 본 증례의 환자에서 사용한 quetiapine XR과 관련된 발진 등의 보고는 복용한 환자의 5% 미만에서 용량과 관련되어 발생했다고 추정되는 정도이다.<sup>27)</sup> 특히 quetiapine을 포함한 비 정형 항정신병 약물의 제형 변경과 관련되어 발생한 부작용은 현재까지 보고된 바가 없다.

중합체 필름 코팅은 고체 약제의 체내 방출을 조절하기 위해 자주 사용되며, 여러 천연 및 합성 고분자 물질들이 코팅 제제로 적합함이 알려졌다.<sup>28)</sup> 특정하고 필요한 약물 방출 형태를 얻기 위해서는 약제의 약동학, 약역학적 특징 및 약물 치료의 종류 등에 따라 코팅의 정도나 중합체, 가소체의 종류 및 양을 조절하여 다양한 제형을 얻는다.<sup>28)29)</sup> Quetiapine XR 정제의 필름 코팅에는 hypromellose, polyethylene glycol 400, TiO<sub>2</sub> 등이 포함되어 있으며 이는 IR 정제에서도 사용되었으나<sup>27)</sup> 방출형태의 조절을 위한 성분 함량 및 처리 공정 등에서 차이를 두고 있다.<sup>27)28)30)</sup>

본 증례는 비 정형 항정신병 약물인 quetiapine을 지속적으로 복용하던 환자가 IR 정제에서 XR 정제로 제형을 변경하였을 때 발생한 피부발진과 같은 과민성 반응에 대한 첫 번째 보고이다. 본 증례의 환자는 피부 발진이 발생하고 자의로 quetiapine XR의 투약을 중단한 지 9일째 이미 상당 부분 피부병변의 호전을 보인 상태로 의사를 방문하였으나, 제형의 변화가 증례에서 보이는 피부병변에 영향을 끼쳤음을 다음과 같은 이유로 추정할 수 있었다.

첫째, 환자가 보이는 피부발진의 발생 시점이 quetiapine IR 정제에서 quetiapine XR 정제로 변경한 2일째로 제형 변경의 시기와 일치하는 점, 둘째, quetiapine XR을 제외한 다른 약물은 용법, 제형 등의 변화 없이 꾸준히 복용하고 있었으며 새롭게 시작한 약물이 없다는 점, 셋째, 피부 발진의 발생 시점과 일치하여 피부 병변 부위와 접촉하였던 물질이 없다는 점, 넷째, quetiapine XR을 중

단한 지 4일째부터 피부발진의 호전을 보였다는 점 등이다. 피부발진과 함께 양안의 충혈, 눈부의 가려움증 등의 증상을 동반했다는 점에서 과민성 반응의 가능성이 높으며, 제형의 변경으로 인한 성분 및 함량의 변화나 제조 공정상의 차이가 기질적 특이성을 가진 환자에게서 과민반응을 일으켰을 가능성을 추정해 볼 수 있다.

본 증례에서 제한점으로 생각되는 것은 첫째, 약물 복용과 피부발진 발생에 대한 확인이 대부분 환자의 보고에 의해 이루어졌다는 점, 둘째, 윤리적인 문제로 인해 민감도와 특이도가 높은 경우 유발검사를 시행하지 못했다는 점, 셋째, quetiapine IR 정제와 quetiapine XR 정제의 구성 성분 차이나 제형별 특징에 대한 명확한 근거가 부족하다는 점 등이다. 이러한 제한점들로 인해 본 증례에서 quetiapine의 제형 변경과 피부발진과의 인과관계를 명확히 판단할 수는 없으며 단지 증상발생과의 시간적 연관성 측면에서 개연성이 추정된다고 할 수밖에 없다.

정신분열병과 양극성 장애의 치료에 있어 quetiapine의 효과는 매우 긍정적이며, 최근 개발된 XR 정제 역시 다양한 임상연구를 통해 효과와 내약성이 입증되었다. 항정신병 약물뿐 아니라 일반적인 약물의 제형 변경과 관련하여 발생한 피부발진과 같은 과민반응은 매우 드물며 본 증례의 경우도 증상은 경미한 편이었다. 그러나 피부과적 이상반응은 환자들의 약물 순응도를 저하시키는 요인이 될 수 있으므로 임상가는 성분이 동일한 경우라도 제형을 변경할 경우 초기에는 잠재적 이상반응 발생여부에 대해 주의를 기울이는 것이 필요할 것이다. 이에 저자들은 비록 명확한 인과관계를 입증할 수는 없었으나 quetiapine의 제형 변경 후 발생한 피부발진 환자의 증례를 보고하였으며, 향후 제형과 관련되어 나타나는 과민반응에 대한 구체적인 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

**중심 단어 :** Quetiapine · 과민성 반응 · 약진 · 제형.

## 참고문헌

- Bigby M, Stern R. Cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:866-876.
- Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001;53:357-379.
- van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998;51:703-708.
- Merk HF, Hertl M. Immunologic mechanisms of cutaneous drug reactions. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:228-235.
- GlaxoSmithKline. Lamictal. PRESCRIBING INFORMATION. <http://us.gsk.com/products/assets/us-lamictal.pdf>
- Fong SY, Au Yeung KL, Tosh JM, Wing YK. Clozapine-induced toxic hepatitis with skin rash. *J Psychopharmacol* 2005;19:107.
- Raz A, Bergman R, Eilam O, Yungerman T, Hayek T. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:156-158.
- Stanislav SW, Gonzalez-Blanco M. Papular rash and bilateral pleural effusion associated with clozapine. *Ann Pharmacother* 1999;33:1008-1009.
- Calabrese JR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-1360.
- Thase ME. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600-609.
- Kahn RS. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:832-842.
- Vieta E. 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.
- Cutler AJ. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:526-539.
- Nemeroff CB. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry* 2002;63:5-11.
- Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:119-124.
- Figuerola C. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:199-204.
- Colom F. Clinical factors associated to treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:549-555.
- Osterberg L. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
- Ascher-Svanum H. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006;67:453-460.
- Pirmohamed M. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998;316:1295-1298.
- Romano A. Diagnostic evaluation of delayed hypersensitivity to systematically administered drugs. *Allergy* 1999;

- 54:23-27.
22. **Roychowdhury S.** Mechanisms of Drug-induced Delayed-type Hypersensitivity Reactions in the Skin. *The AAPS Journal* 2005;7:834-846.
  23. **Wolkenstein P.** Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1995;13:56-68.
  24. **Aronson JK.** Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003;327:1222-1225.
  25. **Edwards IR.** Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
  26. **Ganesan S.** Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:21-32.
  27. **Seroquel XR.** PRESCRIBING INFORMATION. <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/seroquelxr.pdf>
  28. **Siepmann F.** Polymer blends for controlled release coatings. *J Control Release* 2008;125:1-15.
  29. **Frohoff-Hulsmann MA.** Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl cellulose as coating material for diffusion pellets I: Drug release rates from coated pellets. *Int J Pharm* 1999;177:69-82.
  30. **Hsu ER.** The effects of plasticizers and titanium dioxide on the properties of poly (vinyl alcohol) coatings. *Pharm Dev Technol* 2001;6:277-284.