

# Paliperidone으로 교체한 조현병 환자에서 8주 후 Metabolic Parameter와 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 점수의 변화

인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학교실

정태영 · 최영민 · 김봉석 · 이동우 · 김민숙 · 박준현

## Changes in the Metabolic Parameters and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Scores of Patients with Schizophrenia 8 Weeks after Switching to Paliperidone

Tae-Yeong Jeong, MD, Young-Min Choi, MD, Bongseog Kim, MD,  
Dong-Woo Lee, MD, Min-Sook Gim, MD, Jun-Hyun Park, MD

Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives** The purpose of this study was to examine the changes in metabolic parameters and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores of patients previously treated with atypical antipsychotic drugs other than paliperidone, after 8 weeks of treatment with paliperidone.

**Methods** Changes in body weight, body mass index, leptin, lipid levels, fasting glucose, and PANSS scores of patients who switched from other atypical antipsychotic drugs to paliperidone were measured after 8 weeks of treatment with paliperidone. We compared these results with those of patients who had not been treated with antipsychotic drugs for at least 2 weeks prior to treatment with paliperidone (antipsychotic drug-free patients).

**Results** The antipsychotic drug-free group (n = 9) did not show significant changes in metabolic parameters, but showed a significant improvement in total and subscale scores of PANSS. In the group that switched from other atypical antipsychotic drugs to paliperidone (n = 13), body weight, body mass index and fasting glucose level significantly increased, while total and subscale scores of PANSS significantly improved.

**Conclusions** Paliperidone treatment will benefit patients with schizophrenia who have been antipsychotic drug-free or who have had difficulty with other atypical antipsychotic drugs, with regard to their psychopathological state. However, if patients have been treated with other atypical antipsychotic drugs before switching to paliperidone, they could gain body weight or their fasting glucose level could increase over a short period because of a change in receptor number and sensitivity caused by the previously prescribed antipsychotic drugs, and hence, paliperidone should be prescribed with caution for these patients.

**Key Words** Paliperidone · Metabolic parameter · PANSS · Schizophrenia.

Received: December 28, 2011 / Revised: February 10, 2012 / Accepted: March 26, 2012

Address for correspondence: Tae-Yeong Jeong, MD

Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-1087, Fax: +82-2-936-8069, E-mail: highview7@hanmail.net

## 서 론

최근 10여년간 비정형 항정신병 약물 사용의 경험은 이전의

정형 항정신병 약물에 비해 전혀 새로운 것이었다. 이들은 양성 증상, 음성 증상, 정동 증상뿐만 아니라 정형 항정신병 약물이 인지 증상을 악화시키는 것과는 달리 인지장애의 치료에

도 효과적이었다. 또한 추체외로 증상이 적어서 약물치료에 대한 저항감도 현저히 줄었다.<sup>1)</sup>

그러나 비정형 항정신병 약물의 사용이 증가하면서 정형 항정신병 약물에서는 크게 부각되지 않았던 체중 증가, 이상지질혈증, 혈당 증가 등이 주요한 부작용으로 새롭게 대두되었다. 이전까지의 치료가 질환의 효과적인 개선이 우선이었다면 최근의 경향은 증상의 개선뿐만 아니라 삶의 질의 향상까지 포함하게 되었다. 따라서 삶의 질과 관련된 문제들, 즉 체중 증가, 이상지질혈증, 혈당 증가 등에 대한 관심이 높아지고 있으며, 이런 문제들은 심혈관계 질환 또는 인슐린 저항성 당뇨 이환율을 증가시키고 사망률을 증가시킬 뿐만 아니라 치료에 대한 순응도도 떨어뜨리는 요인으로 작용한다.<sup>2)</sup>

Paliperidone은 도파민 D<sub>2</sub> 수용체와 세로토닌 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에 길항 작용을 하며 extended-release osmotic release technology 제형으로 개발된 새로운 비정형 항정신병 약물이며 조현병의 치료제로서 2006년에 미국 Food and Drug Administration의 공인을 받았고, 국내에서는 2007년도에 식약청 허가를 받아 시판 중에 있다.

Paliperidone은 risperidone의 active metabolite이다. Risperidone은 위를 통해 흡수가 되고 나면 간에서 CYP 2D6와 3A4라는 효소에 의해 7-OH-risperidone, 9-OH-risperidone, acid compound, 9-OH-acid 등 4개의 metabolite로 전환된다. 이 4개의 metabolite중 유일한 active metabolite인 9-OH-risperidone이 바로 paliperidone이다.<sup>3)</sup>

Paliperidone에 대한 6주간의 대규모 3개 단계 허가 임상 시험(3상 연구) 결과,<sup>4,6)</sup> 정신병리 평가 척도인 PANSS의 총 점수가 위약 대조군보다 유의미하게 감소하였으며 paliperidone 6 mg 복용 집단에서는 약 0.6 kg, 9~12 mg 복용 집단에서는 약 1 kg의 체중 증가 경향을 보였다. 임상적으로 의미있는 지질, 공복 혈당 수치의 변화는 없었다.

위에서 언급한 단계 허가 임상 시험<sup>4,6)</sup>의 연구 설계를 살펴보면, paliperidone 복용군의 경우 연구 시작 최소 3일 전부터 이전에 복용하고 있던 다른 항정신병 약물을 복용하지 않도록 하여 다른 항정신병 약물의 영향을 배제하였다.

2007년 식약청의 허가를 받아 국내에서 시판된 이후 국내에서 실시된 paliperidone과 관련한 임상 연구는 드물다. 또한 실제 임상 진료 현장에서 여러 가지 이유로 인해 다른 항정신병 약물에서 paliperidone으로 교체하는 경우, 많은 임상 의들은 paliperidone을 처방하기 시작하면서 이전까지 처방해 왔던 다른 항정신병 약물을 일정기간 서서히 감량하는 경우가 많아 본 연구의 설계가 실제적인 측면에서 의미가 있다고 할 수 있겠다.

본 연구의 목적은 다른 비정형 항정신병 약물에서 paliperidone으로 교체하는 환자와 항정신병 약물 비투여 상태로

paliperidone을 복용하기 시작한 환자에서 paliperidone 복용 8주 후 체중, 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당 변화를 비교해 보는 것이다. 또한 paliperidone 복용 이후의 정신병리의 정도를 평가하여 paliperidone의 효능성에 대해 알아 보고자 하였다.

## 방 법

### 연구 대상

본 연구는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition 진단 기준상 조현병에 해당하고 연구자의 판단에 따라 paliperidone 복용이 필요한 18세 이상 65세 이하의 외래 또는 입원 환자 중에서 최근 3개월 이내에 paliperidone을 복용한 경험이 없으며, 각 항정신병 약물의 반감기를 고려하여<sup>7)</sup> 최근 2주 이상 항정신병 약물 비투여 상태인 환자 또는 최근 2주 이내에 4주 이상 paliperidone 이외의 다른 비정형 항정신병 약물을 정기적으로 복용해왔지만 정신병적 증상 호전에 대한 효과가 부족하였거나 약물 순응도가 낮았거나 약물 부작용으로 인해 항정신병 약물의 교체가 필요한 환자를 대상으로 하였다. 환자 본인 또는 보호자, 법적 대리인이 동의서에 서명하여야 연구에 참여할 수 있도록 하였다. Risperidone 또는 paliperidone에 과민증이 있는 환자, 중증의 소화기관 협착 환자(병리학적 또는 의인성)나 연하곤란이 있는 환자 또는 정제를 삼키는 데 유의한 어려움이 있는 환자, 수유부, 갈락토스 불내성, Lapp 락타아제 결핍증, 혹은 글루코스-갈락토스 흡수장애의 유전적 질환을 가진 환자는 본 연구에서 제외하였다. 벤조디아제핀계 약물이나 항콜린성 약물, 소화제 등의 약물을 복용하고 있는 경우는 본 연구 대상에 포함하였다. 본 연구는 병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받아 시행되었다.

### 연구 방법

#### 약물 용량 및 약물 투여방법

연구 시작 1일째부터 paliperidone은 1일 1회 경구 투여하였다. 연구 기간 동안, 연구자는 환자의 정신병리 상태를 판단하여 paliperidone을 1일 1회 3~12 mg 용량 범위에서 조절할 수 있도록 하였다. 이전에 다른 비정형 항정신병 약물을 복용하다가 paliperidone으로 교체하는 환자의 경우, 연구 시작 1일째부터 paliperidone을 1일 1회 경구 투여하며 이전까지 복용해왔던 다른 비정형 항정신병 약물은 연구 기간인 8주 기간 중 첫 3주 내에 점차 약물 용량을 줄여나가도록 하였다.

연구 기간 동안의 식이 요법

입원 환자는 병원 표준 식이를 하며, 외래 환자는 평소 식사 습관을 유지하도록 교육하였다.

체질량 지수

피험자의 신장(m)과 체중(kg)을 측정하여 body mass index (이하 BMI,  $kg/m^2$ ) 공식을 통해 체질량 지수를 측정하였다. 최소한의 의복을 착용한 상태로 신체계측을 한 후 의복의 무게 0.5 kg을 제외하였으며 총 두 차례(paliperidone 복용 시작 전, paliperidone 복용 8주 후) 체질량 지수를 측정하였다.

혈액 검사

Leptin, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol(이하 HDL-C), triglyceride(이하 TG), fasting glucose 수치를 측정 하였다. 모든 혈액표본은 공복혈을 채혈하였으며 총 두 차례(paliperidone 복용 시작 전, paliperidone 복용 8주 후) 혈액 검사를 시행하였다.

Low density lipoprotein cholesterol(이하 LDL-C)

LDL-C 농도는 Friedwald(1972)공식을 이용하였다.

$$LDL-C = Total\ cholesterol - HDL-C - TG / 5$$

(단, TG가 400 mg/dL 이하)

Paliperidone 복용 시작 전, paliperidone 복용 8주 후에 시행한 혈액검사(total cholesterol, HDL-C, TG) 결과를 상기 공식에 대입하여 LDL-C 결과값을 산출해 내었다.

정신병리 평가

정신병리는 Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS)로 평가하였다. 이 척도는 Kay 등<sup>8)</sup>이 개발한 정신병리 측정 도구로 총 30개 항목으로 구성되어 있는데, 이 중 7개 항목은 양성 증상을, 7개 항목은 음성 증상을, 그리고 나머지 16개 항목은 전반적인 정신병리에 대한 것이다. 평가는 1점에서 7점까지의 평가기준에 따라 점수화하며, 점수가 높을수록 정신병리 상태가 심한 것으로 판단한다. 정신병리 측정은 연구자가 시행하였다. 총 두 차례(paliperidone 복용 시작 전,

paliperidone 복용 8주 후) 정신병리를 평가하였다.

통계 분석

한 집단 내에서 paliperidone 복용 전과 복용 8주 후 피험자들의 체중, 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당 수치 및 PANSS 점수의 변화를 알아보기 위해 Wilcoxon signed ranks test를 이용하여 분석하였다. 두 집단 간의 차이를 비교하기 위해 연속형 변수에 대해서는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석 하였으며 범주형 변수에 대해서는 Fisher's exact test로 분석 하였다. p값은 0.05 이하를 통계적인 유의성이 있는 것으로 하였다. 모든 자료는 SAS enterprise guide 4.1(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 프로그램을 사용하여 분석하였다.

결 과

인구학적 요소 및 약물 용량

총 23명의 환자가 본 연구 시작 시점에 참여 하였으며 이들 중 1명은 연구 기간 중에 개인적인 사유로 연구 참여를 중단하여 최종 22명이 본 연구를 완료하였다. 연구를 완료한 22명 중 9명은 paliperidone 복용 이전에 항정신병 약물 비투여 환자였으며 13명은 본 연구 참여 전까지 paliperidone 이외의 다른 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있었다. 이들 13명 중 7명은 risperidone을 복용하고 있었으며, 3명은 olanzapine, 3명은 quetiapine을 복용하고 있었다. 다른 비정형 항정신병 약물의 평균 복용 용량은 chlorpromazine 등가 용량으로  $411.54 \pm 218.09$  mg이었다.<sup>9)</sup>

항정신병 약물 비투여 상태에서 paliperidone을 복용하기 시작한[antipsychotic drug-free(F) → paliperidone(P) : FP] 집단과 다른 비정형 항정신병 약물에서 paliperidone으로 교체한[other atypical antipsychotic drug(O) → paliperidone (P) : OP] 집단 간의 성별(p = 1.000), 나이(p = 0.794)는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

8주 간의 paliperidone 평균 복용 용량의 경우, FP 집단은  $7.39 \pm 1.77$  mg, OP 집단은  $8.18 \pm 2.00$  mg이었으며 두 집단간 통계적으로 유의미한 차이는 없었다(p = 0.357)(Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics

	Previous medication		p value
	None (n = 9)	Other atypical antipsychotics (n = 13)	
Male (%)	44.4	53.8	1.000
Age (years), mean ± SD	37.22 ± 10.15	38.00 ± 11.32	0.794
Dose of pre-switch medication (mg)*, mean ± SD	—	411.54 ± 218.09	—
Dose of paliperidone during 8 weeks (mg), mean ± SD	7.39 ± 1.77	8.18 ± 2.00	0.357

\* : chlorpromazine equivalent dose. SD : standard deviation

**Paliperidone 복용 전과 복용 8주 후의 체중, 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당 및 정신병리**

항정신병 약물 비투여 상태에서 Paliperidone을 복용하기 시작한[antipsychotic drug-free(F) → paliperidone(P) : FP] 집단(9명)

Paliperidone 복용 8주 후 체중, 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당의 유의미한 변화는 없었다. 정신병리의 경우, paliperidone 복용 8주 후 PANSS 총 점수( $p = 0.008$ ), 양성 증상 점수( $p = 0.007$ ), 음성 증상 점수( $p = 0.036$ ), 전반적 정신병리 점수( $p =$

$0.007$ )가 모두 통계적으로 유의미하게 감소하였다(Table 2).

다른 비정형 항정신병 약물에서 Paliperidone으로 교체한[other atypical antipsychotic drug(O) → paliperidone(P) : OP] 집단(13명)

Paliperidone으로 교체한 8주 후 체중( $p = 0.004$ ) 및 체질량 지수( $p = 0.004$ ), 공복 혈당( $p = 0.033$ )이 유의미하게 증가하였다. 정신병리의 경우 PANSS 총 점수( $p = 0.002$ ), 양성 증상 점수( $p = 0.003$ ), 음성 증상 점수( $p = 0.003$ ), 전반적 정신병리 점수( $p = 0.002$ ) 모두 통계적으로 유의미하게 감소하였다(Table 3).

**Table 2.** Metabolic parameters and PANSS score : baseline and 8 weeks later with paliperidone taken by patients (FP group) who had been previously antipsychotic drug-free (n = 9)

Measure	Baseline		p value
	Mean ± SD		
Body weight (kg)	64.11 ± 14.87		0.441
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.84 ± 5.21		0.553
Leptin (ng/mL)	6.38 ± 5.68		0.953
Total cholesterol (mg/dL)	170.44 ± 41.81		0.123
HDL-C (mg/dL)	46.44 ± 11.06		0.327
TG (mg/dL)	98.44 ± 54.01		0.110
LDL-C (mg/dL)	104.31 ± 32.07		0.173
Fasting glucose (mg/dL)	86.67 ± 12.41		0.400
PANSS			
Total	97.33 ± 12.91		0.008
Positive	27.22 ± 6.46		0.007
Negative	20.11 ± 3.76		0.036
General	50.00 ± 6.91		0.007

BMI : body mass index, FP : antipsychotic drug-free prior to taking paliperidone, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, SD : standard deviation, TG : triglyceride

**Table 3.** Metabolic parameters and PANSS score : baseline and 8 weeks later with paliperidone taken by patients (OP group) who had previously taken other atypical antipsychotic drugs (n = 13)

Measure	Baseline		p value
	Mean ± SD		
Body weight (kg)	67.76 ± 9.93		0.004
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.29 ± 4.62		0.004
Leptin (ng/mL)	10.02 ± 10.04		0.116
Total cholesterol (mg/dL)	198.15 ± 44.41		0.249
HDL-C (mg/dL)	42.15 ± 7.54		0.084
TG (mg/dL)	180.46 ± 126.33		0.753
LDL-C (mg/dL)	120.27 ± 38.65		0.722
Fasting glucose (mg/dL)	90.38 ± 13.72		0.033
PANSS			
Total	83.38 ± 26.22		0.002
Positive	23.00 ± 9.22		0.003
Negative	16.85 ± 6.95		0.003
General	43.54 ± 11.62		0.002

BMI : body mass index, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, OP : switch from other atypical antipsychotic drug to paliperidone, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, SD : standard deviation, TG : triglyceride

**Table 4.** Mean changes in metabolic parameters and PANSS score from baseline to endpoint (8 weeks later)

Measure	Previous medication		p value
	None (n = 9) Mean ± SD	Other atypical antipsychotics (n = 13) Mean ± SD	
Body weight (kg)	0.37 ± 2.54	2.25 ± 2.41	0.164
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.11 ± 0.94	0.87 ± 0.93	0.096
Leptin (mg/dL)	0.37 ± 3.57	3.39 ± 6.90	0.262
Total cholesterol (mg/dL)	22.56 ± 42.47	10.15 ± 29.06	0.601
HDL-C (mg/dL)	3.33 ± 10.10	3.38 ± 6.13	0.794
TG (mg/dL)	35.44 ± 66.95	29.23 ± 133.27	0.556
LDL-C (mg/dL)	12.13 ± 27.85	2.78 ± 24.91	0.656
Fasting glucose (mg/dL)	5.00 ± 13.19	6.62 ± 8.70	0.948
PANSS			
Total	-33.89 ± 20.69	-26.69 ± 19.52	0.393
Positive	-12.22 ± 5.97	-9.62 ± 8.09	0.471
Negative	-4.67 ± 5.41	-3.69 ± 3.07	0.512
General	-17.00 ± 11.10	-13.38 ± 9.85	0.556

BMI : body mass index, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, SD : standard deviation, TG : triglyceride

**Paliperidone 복용 8주 동안의 체중, 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당 및 정신병리 점수 변화량의 두 집단 간 비교**

Paliperidone을 복용하기 전 체중, 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당, 정신병리 점수에 대해 두 집단을 비교하였을 때, 중성 지방의 경우 OP 집단이 FP 집단에 비해 통계적으로 유의미하게 높았으며(p = 0.036), 그 이외의 측정 항목들의 경우 두 집단간 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. Paliperidone 복용 8주 동안의 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당, 정신병리 점수 변화량에 대해 분석한 결과 두 집단 사이에 통계적으로 유의미한 차이는 없었다(Table 4).

**고 찰**

본 연구결과, FP 집단과 OP 집단 간 8주 동안의 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당의 변화량은 유의미한 차이가 없었다. 하지만 각 집단 내에서 paliperidone 복용 전과 복용 8주 후를 비교해 보았을 때에는 의미 있는 결과가 나왔다.

Paliperidone에 대한 6주간의 대규모 3개 단계 허가 임상 시험<sup>4-6)</sup>을 사후분석 한 Canuso 등<sup>10)</sup>에 의하면 risperidone을 복용해 오다가 3일 이내에 risperidone 복용을 중단하고 paliperidone으로 교체한 집단의 6주 추적연구 결과 0.7 ± 3.2 kg 의 체중 증가가 있었으며 임상적으로 의미있는 지질, 공복 혈당 수치의 변화는 없었다. 본 연구에서 FP 집단은 체중, 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당의 수치의 유의미한 변화가 없었으나 OP 집단에서는 체중 및 체질량 지수, 공복 혈당이 증

가하였다. OP 집단의 경우, 이전에 복용해 왔던 risperidone, olanzapine 또는 quetiapine으로 인해 체중 증가나 공복 혈당을 상승시킨다고 알려진 뇌내 수용체의 변화 상태가 paliperidone으로 교체한 이후에도 일정 기간 남아 있었을 가능성을 고려해 볼 수 있다. Samaha 등<sup>11)</sup>에 의하면 항정신병 약물을 정기적으로 복용했을 경우 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 수가 증가하고 도파민 수용체에 대한 과민성이 증가하였다. Choi<sup>12)</sup> 등의 연구에서는 risperidone에 지속적으로 노출된 경우 세로토닌 5-HT<sub>1A</sub> 수용체의 수가 증가하였다. 또 다른 연구에서는 항정신병 약물을 복용해 오다가 중단한 후에도 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 수가 증가하고 도파민에 대한 과민성 증가가 나타났다고 하였다.<sup>13)</sup> 비정형 항정신병 약물의 뇌내 수용체에서의 작용과 대사성 부작용과의 연관성에 대한 연구<sup>14)</sup>에서 체중의 증가는 히스타민 H<sub>1</sub> 수용체, 세로토닌 5-HT<sub>2C</sub> 수용체를 길항하는 작용과 가장 관련성이 있었으며, 세로토닌 5-HT<sub>1A</sub> 수용체, 아드레날린 α<sub>2</sub> 수용체, 도파민 D<sub>2</sub> 수용체를 길항하는 작용 역시 체중의 증가와 관련성이 있다고 보고되었다.<sup>15-20)</sup> 이상지질혈증 발생에 대하여 수용체 결합 부위와의 관련성에 대해서는 현재까지 명확하게 알려져 있지 않으나 이상지질혈증 발생과 관련하여 지방과 탄수화물대사의 전사 조절 인자인 peroxisome proliferator-activated receptor(이하 PPAR)가 중요한 역할을 한다고 알려져 있으므로 비정형 항정신병 약물이 PPAR에 얼마나 영향을 미치는 지에 따라 이상지질혈증이 나타난다고 추측할 수 있다.<sup>21,22)</sup> 한편, 세로토닌 5-HT<sub>2C</sub> 수용체, 히스타민 H<sub>1</sub> 수용체, 무스카린 M<sub>3</sub> 수용체를 길항하는 작용이 혈당을 높인다고 알려져 있다.<sup>22,23)</sup> Mertens 등<sup>24)</sup>은 ris-

peridone을 1년 투여 후 체중이 평균 2.1 kg 증가하였다고 보고하였고, 국내의 장기간 연구에서는 8주간의 risperidone 복용 후 체중이 기준점에 비해 약 2 kg의 유의한 증가를 보였으며, 56주 후에는 8주 후에 비해 2 kg의 유의한 증가를 나타내어 1년 동안 대략 4 kg의 체중 증가가 보고되었다.<sup>25)</sup> Olanzapine의 경우 다른 항정신병 약물에 비해 체중 증가 및 당대사 이상이 더 흔한 것으로 보고되었다.<sup>26)</sup> 게다가 최근의 연구에서 olanzapine 복용이 체지방 축적 증가를 유발하였고 이는 중성 지방 증가와 인슐린 수치 증가와 관련되는 것으로 나타났다.<sup>27)</sup> Kim 등<sup>28)</sup>은 olanzapine을 투여한 환자 13명을 6주까지 추적 조사하여 통계적으로 유의하게 체중, 혈장 렙틴, 인슐린, 공복 혈당이 증가함을 보고한 바 있다. McEvoy 등<sup>29)</sup>의 연구에서 quetiapine을 복용한 환자군 중 50%가 체중이 7% 이상 증가하였으며 olanzapine 군에서는 80%, risperidone 군에서는 58%가 7% 이상의 체중 증가를 보였다. Quetiapine은 여성에서 risperidone보다 체질량 지수와 체중이 증가하는 정도가 낮았다.

한편, FP 집단과 OP 집단 모두 PANSS의 모든 영역에서 유의미한 점수 감소가 있었다. 3개의 대규모 단기 허가 임상 연구<sup>4-6)</sup>에서 paliperidone이 정신병리의 호전에 우수한 효과가 있었으며 Turkoz 등<sup>30)</sup>에 의하면 paliperidone 복용이 조현병의 음성 증상의 유의미한 호전을 가져다 주었다. 또한 Dirks 등<sup>31)</sup>에 의하면 olanzapine에서 paliperidone으로 교체한 군의 6주 추적 연구결과 PANSS의 모든 영역에서 호전을 보였다. 이전 연구결과를 바탕으로 본 연구결과를 살펴 보았을 때 PANSS 점수의 유의미한 감소는 paliperidone 복용의 결과일 것이다. Paliperidone은 osmotically controlled release oral delivery system을 이용해 만들어진 제형으로 이러한 delivery system은 약물의 혈중 농도를 안정적으로 유지시켜 주므로 뇌내 도파민 D<sub>2</sub> 수용체를 70~80% 수준에서 지속적으로 차단할 수 있는 장점이 있다. Risperidone은 CYP 2D6와 3A4에서 대사되어 같은 경로에서 대사되는 약물과 상호작용을 일으킬 가능성이 있으나 paliperidone은 4가지 주요 간 대사 경로에서 각각 10% 이하로 대사되므로 다른 약물과의 상호작용이 덜하다.<sup>32,33)</sup> 이런 이유들로 인해 항정신병 약물 비투여 상태에서 paliperidone을 복용하기 시작하거나 다른 비정형 항정신병 약물에서 paliperidone으로 교체한 이후 정신병리의 유의미한 호전이 있었다고 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 연구 참여 인원이 적었으며 비교적 단기간에 이루어 졌다는 점이다. 둘째, 위약 대조군이 없어 8주 동안의 항목별 수치 변화가 paliperidone 약물로 인한 수치 변화인지에 대해서 명확히 밝힐 수 없는 한계점이 있다. 다만 paliperidone에 대한 이전 선행 연구<sup>4-6,24,25)</sup>의 결과를

토대로 살펴보았을 때 paliperidone이 이러한 연구결과에 영향을 미쳤다고 추론할 수 있다. 셋째, 일부 소수 환자의 경우 다른 비정형 항정신병 약물에서 paliperidone으로 교체하는 과정에서 연구 기간인 8주의 첫 3주 이내에 다른 항정신병 약물을 완전히 중단하지 못하였다. 하지만 이들 소수 환자의 자료를 제외한 나머지 환자의 자료만으로 통계분석을 해 본 결과, 소수 환자의 자료가 포함된 것이 전체 연구결과 변화에 영향을 미치지 않았다. 넷째, 입원 환자는 병원 표준 식이를 하도록 하였고 외래 환자는 평소 식사 습관을 유지하도록 하였기 때문에 입원 환자와 외래 환자 간의 식이에 차이가 있을 수 있다는 점이다. 다섯째, 각 집단 내에서 paliperidone 복용 전과 복용 8주 후를 비교해 보았을 때에는 의미 있는 결과가 나왔지만 FP 집단과 OP 집단 간 8주 동안의 체질량 지수, 렙틴, 지질, 공복 혈당의 변화량은 유의미한 차이가 없었다. 이러한 결과는 항목별 평균의 표준편차가 커서 두 집단 간 비교에서는 8주 동안의 항목별 변화량이 차이가 없다는 결과가 나온 것으로 보인다.

향후 더 많은 인원을 대상으로 장기간에 걸친 연구가 있어야 할 것이다.

결론적으로, 처음 발병한 조현병 환자 또는 약물 순응도가 낮아서 항정신병 약물을 복용하고 있지 않던 환자가 paliperidone을 복용하거나 다른 비정형 항정신병 약물에서 paliperidone으로 교체하는 경우 환자의 정신병적 증상이 호전될 수 있을 것이다. 다만, 다른 비정형 항정신병 약물을 복용해 오다가 paliperidone으로 교체하는 환자에서는 이전에 복용해 왔던 항정신병 약물로 인한 뇌내 수용체의 변화 상태가 영향을 끼쳐서 단기간에 걸쳐 체중 및 체질량 지수 증가와 공복 혈당 상승이 나타날 수 있으므로 이에 대해 주의가 필요하다.

**중심 단어:** 팔리페리돈 · 대사 변수 · PANSS · 조현병.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Son HI, Kwak KP, Sakong JK, Song CJ, Lee KH. The effect of atypical antipsychotics on weight. *Dongguk Journal of Med* 2004;11: 135-144.
- 2) Lee JB, Seo WS. Metabolic syndrome of second generation antipsychotic drugs. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2007;13:138-146.
- 3) Marino J, Caballero J. Paliperidone extended-release for the treatment of schizophrenia. *Pharmacotherapy* 2008;28:1283-1298.
- 4) Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;90: 147-161.
- 5) Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-

- bo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93:117-130.
- 6) **Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, et al.** Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007;62:1363-1370.
  - 7) **Cho HS, Kwon JS.** Pharmacological Actions of Antipsychotics. In: Lee HS, editor. *Clinical Neuropsychopharmacology*. Seoul: ML Communications;2009. p.115-133.
  - 8) **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
  - 9) **Marangell LB, Silver JM, Goff DC, Yudofsky SC.** Psychopharmacology and Electroconvulsive Therapy. In: Hales RE, Yudofsky SC, editors. *Textbook of clinical psychiatry*. Vol II. Washington DC: American Psychiatric Publishing;2003. p.1047-1150.
  - 10) **Canuso CM, Youssef EA, Bossie CA, Turkoz I, Schreiner A, Simpson GM.** Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:209-215.
  - 11) **Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S.** "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 2007;27:2979-2986.
  - 12) **Choi YK, Moran-Gates T, Gardner MP, Tarazi FI.** Effects of repeated risperidone exposure on serotonin receptor subtypes in developing rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:187-194.
  - 13) **Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, et al.** Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:174-180.
  - 14) **Nasrallah HA.** Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13:27-35.
  - 15) **Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH.** From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3456-3459.
  - 16) **Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T, Sakata T.** Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 2001; 50:385-391.
  - 17) **Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, et al.** AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004;428:569-574.
  - 18) **Wetterling T.** Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001;24:59-73.
  - 19) **Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB.** Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002;359:2086-2087.
  - 20) **Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L.** Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:195-200.
  - 21) **Arulmozhi DK, Dwyer DS, Bodhankar SL.** Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice. *Life Sci* 2006;79:1865-1872.
  - 22) **Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y.** Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokin* 2005;20:368-378.
  - 23) **Silvestre JS, Prous J.** Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27:289-304.
  - 24) **Mertens C.** Long-term treatment of chronic schizophrenic patients with risperidone, in *Risperidone: Major Progress in Antipsychotic Treatment*. In: Kane JM, editor. Oxford: Oxford Clinical Communication;1991. p.44-48.
  - 25) **Lee MS, Kim YK, Kang BJ, Kim KS, Kim YH, Kim HC, et al.** Efficacy and safety profile of risperidone in schizophrenia: long-term follow-up study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:116-127.
  - 26) **Melkersson K, Dahl ML.** Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64:701-723.
  - 27) **Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RC Jr, Lieberman JA, Harp JB.** Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005;162:118-123.
  - 28) **Kim YR, Kwon YJ, Park IJ, Jung HY, Woo KM, Cho MH.** Body weight, body mass index, plasma leptin, insulin and fasting glucose level in schizophrenic patients receiving olanzapine. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1240-1246.
  - 29) **McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al.** Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050-1060.
  - 30) **Turkoz I, Bossie CA, Dirks B, Canuso CM.** Direct and indirect effects of paliperidone extended-release tablets on negative symptoms of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:949-958.
  - 31) **Dirks B, Youssef E, Bossie C, Turkoz I, Canuso C.** Effects of paliperidone ER in patients with schizophrenia previously treated with olanzapine. *Proceeding of the International Congress on Schizophrenia Research*;2007 March 28-April 1, Colorado, USA.
  - 32) **de Leon J, Wynn G, Sandson NB.** The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics* 2010;51:80-88.
  - 33) **Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, Mannens G, Hendrickx J, Sterkens P, et al.** Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:769-779.