

## 조현병 환자에서 장기지속형 항정신병 주사제 팔리페리돈 팔미테이트의 효능과 안전 : 24주 개방형 연구

계요의료재단 계요병원

강현구 · 함 응 · 손인기 · 백인호

### Safety and Effectiveness of Long Acting Injectable Antipsychotic Paliperidone Palmitate Treatment in Schizophrenics : A 24-Week Open-Label Study

Hyun-Ku Kang, MD, Woong Hahm, MD, In-Ki Shon, MD, In-Ho Paik, MD

Keyo Medical Foundation Keyo Hospital, Uiwang, Korea

**Objectives** We investigated the effectiveness and safety when treated in schizophrenics with paliperidone palmitate, a long acting injectable antipsychotic.

**Methods** This was a 24-week open-label study, performed at one center in Korea. The eligible patients with schizophrenia diagnosed by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) criteria were enrolled. Patients received long-acting paliperidone palmitate injection (234 mg, baseline; 156 mg, week 1 ; then once 4 weeks flexible dosing). Effectiveness assessments were measured by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), The Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S), The Personal and Social Performance (PSP) at baseline, week 1, every 4 weeks until 24 weeks or endpoint. Safety assessments were measured by The Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), body weight (BW) and incidence of adverse events. Oral antipsychotics were stopped or tapered off within next 14 days.

**Results** Of 20 patients recruited, 9 patients (45%) completed the study. Paliperidone palmitate produced a significant improvement in PANSS total score from baseline to endpoint. The response rate was 75% [mean change ( $\pm$  SD)  $-25.9 \pm 14.4$ , all  $p < 0.001$ ]. The CGI-S and PSP total scores significantly improved during 24 weeks (All  $p < 0.001$ ). Eighty percent of patients reported adverse events and most common adverse events ( $\geq 10\%$ ) in paliperidone palmitate were anticholinergic adverse event, extrapyramidal symptoms, weight gain, akathisia, insomnia, headache, agitation, anxiety and GI trouble. ESRS score is not statistically significant, but tends to get better at the end of the study when compared to baseline.

**Conclusions** Our study results demonstrated maintained effectiveness and safety of paliperidone palmitate treatment in schizophrenics. And provides both clinicians and patients with a new choice of treatment that can improve the outcome of long term therapy. Their potential effectiveness and safety should be better addressed by future randomized-controlled trials.

**Key Words** Paliperidone palmitate · Long-acting injection · Effectiveness · Safety · Schizophrenics.

Received: June 10, 2013 / Revised: July 9, 2013 / Accepted: July 9, 2013

Address for correspondence: In-Ho Paik, MD

Keyo Medical Foundation Keyo Hospital, 15 Ojeon-ro, Uiwang 437-020, Korea

Tel: +82-31-455-3333, Fax: +82-31-452-4110, E-mail: nppih@catholic.ac.kr

## 서 론

조현병 치료에서 항정신병약물의 유지요법은 정신증상의 완화 및 재발방지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 약물복용이 중단되었을 경우 높은 재발률을 나타내게 된

다.<sup>1,2)</sup> 실제 정신건강의학과 임상에서 조현병 환자의 항정신병 약물치료에 대한 순응도는 매우 낮아 Corrigan 등<sup>3)</sup>의 보고에서 연구 대상 환자들은 퇴원 후 일 년이 지나면 약물 순응도가 50% 이하로 나타났으며, 2년에서는 25%만이 약물을 복용하고 있었다고 하였다. 이러한 낮은 약물 순응도는 70% 이상

의 조현병 환자에서 항정신병약물의 효능부족과 부작용으로 인해 18개월 이내에 항정신병약 복용을 중단하게 되었다는 CATIE 연구 보고가 이를 뒷받침하고 있으며,<sup>4)</sup> 항정신병 약물 유지치료의 중단은 환자의 기능적 손상, 재발위험의 증가, 자살 행동 및 재입원 등 심각한 임상문제와 연관된다고 하겠다.<sup>5-7)</sup>

한편, 한국형 조현병 약물치료지침과 다른 연구들에서는 투여중인 기존 항정신병약물에서 효능부족과 다양한 부작용으로 인해 약물복용을 기피하는 낮은 치료순응을 보이게 되는 경우 다른 종류의 항정신병약물로의 교체 또는 장기 지속형 주사제 사용을 권장하고 있다.<sup>8-10)</sup>

1960년대에 정신과 임상에 소개된 장기지속형 주사제는 환자와 환자가족들에게 약물복용의 부담을 줄여주고, 병의 재발시 그 원인이 비순응 문제인지 약물의 효과부족 때문인지를 판단하기 쉽게 하며,<sup>11)</sup> 아울러 투여용량과 치료반응의 상관을 치료에 적용하여 보다 효과적인 치료와 재발 방지를 하는 것으로 알려져 있다.<sup>12)13)</sup> 그러나 초기 개발된 장기지속형주사제는 전형항정신병 약물(제1세대 항정신병약물)을 근간으로 개발되어 추체외로 증상과 지연성 운동장애의 발생이 비전형 항정신병약물(제2세대 항정신병약물)에 비해 상대적으로 높아 그 사용이 제한되게 되었다.<sup>14)15)</sup>

비전형 항정신병약물의 하나인 리스페리돈 장기지속형 주사제(이하 리스페리돈 주사)는 2004년 소개되었으며, 이는 비전형항정신병약과 장기지속형 주사제의 장점을 지니고 있어 조현병 유지치료에 널리 사용될 것으로 기대되었으며, 연구결과들에서도 조현병 재발 방지와 약물 부작용 발생면에서 만족스런 결과를 보고하고 있다.<sup>16-19)</sup> 그러나 이러한 리스페리돈 주사의 장점에도 불구하고 기대에 맞지 않게 2주 간격으로 약물을 투여하여야 하며, 초기투여시 효과를 얻기까지 2~3주가 소요되어 이 기간 동안 경구약물의 투여가 동반되어야 되고, 비싼 약가와 까다로운 보험적용기준 등으로 인해 정신과 임상에서 널리 사용되지는 못하였다.<sup>20)</sup> 이에 비해 팔리페리돈 장기 지속형 주사제(이하 팔리페리돈 주사, paliperidon palmitate)는 리스페리돈의 주활성 대사물질인 9-OH-risperidone인 팔리페리돈을 지방산(palmitate)과 결합시킨 형태로 안정적 혈중 농도와 25~49일의 긴 반감기로 4주 간격으로 주사를 하여도 충분한 치료효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>21)22)</sup> 또한 지용성 형태의 1세대 지속형항정신병약물에 비해 체내흡수율과 생체 이용률이 높고, 주사부위 통증이 적어 낮은 약물 순응도를 보이는 조현병 환자들에 보다 효과적인 것으로 보고되고 있다.<sup>23-27)</sup> 그러나 Cutler 등<sup>28)</sup>은 인종 및 생활양식의 다양성에 따른 약물의 효능과 안정성에 차이가 있음을 제시하면서, 이에 대한 연구의 필요성을 강조하였다.

이러한 앞서의 연구들을 근간으로 본 연구에서는 불충분

한 치료 효과와 낮은 순응도를 보이는 조현병 환자들을 대상으로 팔리페리돈 주사를 투여하였을 때 나타나는 효능과 안전에 대한 연구를 시행하였다.

## 방 법

### 연구 대상 및 방법

본 연구는 일 연구기관의 임상시험 심사위원회의 심사 후 승인을 받아 2012년부터 2013년 사이 일 연구기관에 입원한 조현병 환자 20명을 대상으로 24주간 개방 시행하였다.

연구 대상에 포함된 환자는 1) 18~65세의 성인 남녀, 2) 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, DSM-TV-TR)에 근거하여 정신과 전문의들에 의해 조현병으로 진단된 환자,<sup>29)</sup> 3) 담당 임상과의 임상적 판단으로 효과, 약물 순응도에 의해 다른 약물로 교체할 예정인 환자, 4) 환자가 본 시험 참여에 동의한 경우 이었다. Risperidone 또는 paliperidone에 과민반응이 있거나 물질 관련 장애와 항정신병약물 약성 중후군의 병력을 가진 환자는 제외되었고 임신부 또는 수유부, 자살 위험이 큰 환자, 그 외 심각한 심혈관 질환과 신장 기능 이상을 포함한 질환이 동반된 경우도 제외되었다.<sup>30)</sup>

연구에 참여한 모든 환자들에게 첫날 234 mg(paliperidone으로서 150 mg eq)의 주사제와 1주 후 156 mg(paliperidone으로서 100 mg eq)의 주사제가 투여되었다. 이후 4주 간격으로 주사제 용량의 조절에 유연성을 두어 환자의 상태에 따라 임상과의 판단으로 용량을 증감하여 투여하였고 총 8회의 주사제가 투여되었다. 이전에 사용하던 경구용 항정신병약물은 주사제 투여 이후 첫 2주 이내에 천천히 감량한 후 중단하였다.

모든 연구 대상 환자에게는 사전에 연구와 관련된 모든 과정들을 설명하였고 서면 동의서를 받았다.

### 효능 및 안전 평가

팔리페리돈 주사의 유효과 안전에 대한 평가는 팔리페리돈 장기지속형 주사제의 주사 직전에 기준 평가를 하였고 주사 후 1주, 4주, 8주, 12주, 16주, 24주 후에 각각 시행되었다.

### 효능 평가

조현병 환자의 일차 효능 평가 도구는 Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS)을 이용하였다.<sup>31)32)</sup> 부가적인 효능 평가를 위해 Clinical Global Impression Scale-Severity(이하 CGI-S)<sup>33)</sup>와 Personal and Social Performance Scale(이하 PSP)을 측정하였다.

PANSS는 총 30항목으로 구성되어 있으며 이 중 7개의 양성증상 항목, 7개의 음성증상 항목, 그리고 나머지 전반적인 정신병리에 대한 16개 항목으로 구성되어 있다. 평가는 1점에서 7점까지의 평가 기준에 따라 매기며, 점수가 높을수록 정신병리 상태가 심한 것으로 판단한다. PANSS 총점수로 평가한 임상적 호전은 기저치 PANSS 총 점수에 비해 20% 이상 감소한 경우로 정의하였다.<sup>34)</sup> 연구에 참여한 평가자는 2명이었고 연구시작 전에 입원환자를 대상으로 동일 환자에 대한 평가자 간의 신뢰도가 0.8 보다 높게 될 때까지 연습하였다.

CGI-S는 진단에 관계없이 정신질환의 심각도를 평가자가 종합적으로 평가하는 척도이며 1점(정상)부터 7점(최고도)까지 7단계로 구성된 단일 항목 척도이다. 정신질환을 가진 환자들의 증상의 중증도, 시간에 따른 증상의 변화 등을 평가할 수 있고 정신질환 약물에 대한 효과 등을 평가하기 위해 널리 사용되는 평가 도구이다.<sup>35)</sup>

PSP는 개인 및 사회 기능을 포함한 정신병리의 평가에 있어서 PANSS 및 CGI-S보다 더 민감하다고 알려져 있다.<sup>36)</sup> 한 달간의 자기관리, 사회적으로 유용한 활동, 대인 및 사회관계, 위협하고 공격적인 행동 등의 4개 항목을 6단계로 평가하여 1에서 100점까지로 측정되며 높을수록 환자의 기능이 우수한 것으로 평가한다.<sup>37)</sup>

### 안전 평가

약물의 안전은 55문항의 extrapyramidal symptom rating scale(이하 ESRS)<sup>38)</sup>을 측정하였다. ESRS는 항정신병약물로 인한 추체외로 증상과 지연성운동장애에 대한 평가에서 그 타당도와 신뢰도가 인정되어 있어 약물의 안전을 평가하는데 두루 사용되고 있다. 추가로 환자의 자발적인 보고나 임상 의의 판단에 따라 약물로 인한 이상 반응이 의심될 때 이에 대한 조사를 하였다. 그 외에 활력징후와 체중은 매 평가시 측정되었으며 혈액 검사 및 심전도 검사는 주사 직전 시작 시점과 12주, 24주에 시행하였다.

### 통계방법

모든 평가 자료의 통계처리는 SPSS Version 21.0 for Window를 사용하였다. PANSS 총 점수와 하위척도 점수, CGI-S 점수, ESRS 하위척도 점수에 대해서는 표본수가 모수적인 검증을 하기에 불충분하여 비모수적인 통계방법 wilcoxon signed rank test를 시행하였다. PSP와 체중변화는 paired t-test를 시행하였다. 중도 탈락 등의 결측 자료를 대체하기 위해서 가장 마지막에 얻은 자료를 결측 자료로 활용하는 last observation carried forward(이하 LOCF) 분석을 시행하였다. 결과는 평균 ± 표준 편차(standard deviation, 이하 SD)

로 나타내었고, 통계적 유의 수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 인구학적 특성 및 임상적 특성

연구에 참가한 조현병 환자 20명의 성별은 남성 4명, 여성 16명으로 구성되었으며 평균(± SD) 나이는  $44.5 \pm 10.1$ 세, 평균(± SD) 발병연령은  $26.2 \pm 4.6$ 세, 평균(± SD) 유병기간은  $18.3 \pm 9.7$ 년이었다. 연구 시작시점에서 기저 PANSS 총 평균(± SD) 점수는  $101.3 \pm 25.9$ 점, 기저 CGI-S 평균(± SD) 점수는  $5.6 \pm 0.4$ 점, 기저 PSP 평균(± SD) 점수는  $27.9 \pm 11.5$ 점으로 비교적 중증의 환자들이었다(Table 1).

팔리페리돈 주사를 사용하기 이전 사용된 경구용 항정신병 약물의 경우 olanzapine이 6명(30%)으로 가장 많았고, 평균(± SD) 용량은  $17.5 \pm 2.7$  mg이었다. 다음으로 paliperidone

**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics

	n = 20
Sex (male/female)	4/16
Age (years)	$44.45 \pm 10.05$
Duration of illness (years)	$18.3 \pm 9.7$
Age at onset	$26.2 \pm 4.6$
Number of hospitalizations	$4.1 \pm 1.5$
Subtype of schizophrenia	
Paranoid	17 (85%)
Undifferentiated	2 (10%)
Disorganized	1 (5%)
Residual	0 (0%)
Catatonic	0 (0%)
Baseline PANSS score	
Total score	$101.3 \pm 25.9$
Positive subscale	$28.9 \pm 7.9$
Negative subscale	$17.8 \pm 6.9$
General subscale	$54.8 \pm 16.0$
Baseline CGI-S	$5.6 \pm 0.4$
Baseline PSP	$27.9 \pm 11.5$

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression Scale-severity, PSP : Personal and Social Performance Scale

**Table 2.** Prior oral antipsychotics medications

Prior oral antipsychotics	Number of patients (%)	Dose (mean ± SD, mg)
Olanzapine	6 (30%)	$17.5 \pm 2.7$
Paliperidone	5 (25%)	$10.2 \pm 1.6$
Aripiprazole	3 (15%)	$40 \pm 8.7$
Risperidone	2 (10%)	$8 \pm 0$
Haloperidol	2 (10%)	$15 \pm 7.1$
Quetiapine	1 (5%)	800
Amisupride	1 (5%)	1200

이 5명(25%)이었으며 평균(± SD) 용량은 10.2 ± 1.6 mg이었다. 다음으로 aripiprazole, risperidone, haloperidol, quetiapine, amisupride 등의 약물을 사용되었다(Table 2).

**효능**

PANSS 총점의 평균(± SD)은 기저치 101.3 ± 25.9점에서 연구 종료시점에 75.4 ± 25.2점으로 감소하였다[평균(± SD) 변화량 ; -25.9 ± 14.4점 ; p < 0.001](Table 3). 기저치와 비교한 PANSS 총점의 평균(± SD) 변화는 첫 1주째부터 나타났으며, 4주째 -7.1 ± 5.2점으로 가장 크게 나타났고 모든 연구 시점에서 기저치보다 감소하였다(Fig. 1). 각 요인별 점수에서도 연구 종료 시점에서의 양성 하위 척도점수, 음성 하위 척도점수, 일반 하위 척도점수는 기저치보다 감소하였다(All p < 0.001)(Table 3). 연구 종료 시점에서 PANSS 총점이 기저치에 비해 20% 낮아져 임상적으로 호전을 보인 환자는 15명

(75%)이었다.

CGI-S 평균(± SD)은 기저치에서 5.6 ± 0.4점이었으나 연구 종료시점에서 4.3 ± 1.1점으로 낮아졌다(p < 0.001)(Table 3). 평균적으로 markedly ill 상태였던 환자들이 팔리페리돈 주사제 투여 이후 moderately ill 정도로 호전이 되었다. CGI-S로 평가한 임상적 호전은 기저치 CGI-S의 점수에 비해 2점 이상 호전된 경우로 정의하였는데 이 조건을 충족시키는 환자는 7명(35%)이었다.

PSP 총점의 평균(± SD)도 기저치에서 27.9 ± 11.5점에서 연구 종료시점에서 49.1 ± 16.5점으로 변화하였고(p < 0.001)(Table 3), 14명(70%)의 환자에서 10점 이상의 증가를 보였다.

**안전**

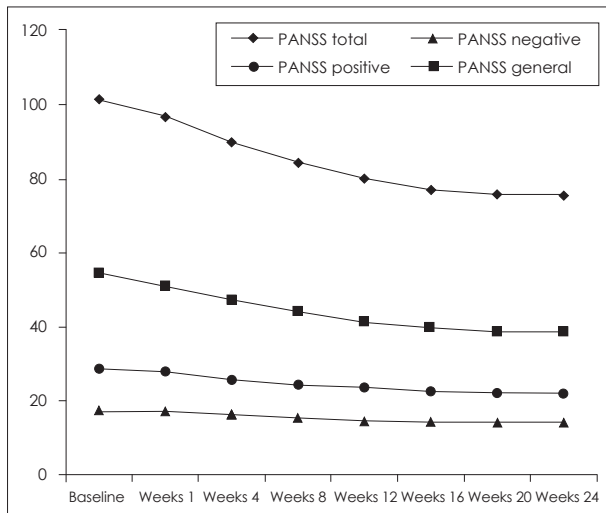
ESRS에서 파킨슨 증상 하위척도, 근긴장증 하위척도, 이상운동증 하위척도 등 세 영역에 대해 각각 분석하였다. 파킨슨 증상 하위척도 평균(± SD) 점수는 기저치에서 2.5 ± 4.0점이었으나 연구 종료시점에서 4.9 ± 9.5점으로 증가하였다. 근긴장증 하위척도 평균(± SD) 점수도 기저치에서 0.4 ± 1.0점에서 연구 종료시점 0.8 ± 2.1점으로 증가하였다. 이상운동증 하위척도 평균(± SD) 점수는 기저치 0.4 ± 1.4점에서 연구 종료시점 0.3 ± 0.8점으로 감소하였다(파킨슨 증상 하위척도 ; p = 0.183, 근긴장증 하위척도 ; p = 0.414, 이상운동증 하위척도 ; p = 0.593).

연구기간 동안 최소 한 가지 이상의 부작용이 보고된 환자는 18명(80%)이었다. 부작용은 항콜린성 작용(변비, 입마름 등)으로 8명(40%), 추체외로 부작용 6명(30%), 체중증가 6명(30%)이었다. 주사 부위 근육통을 호소한 환자도 3명(15%)이 존재했다(Table 4). 평균(± SD) 체중은 58.4 ± 7.6 kg에서 61.1 ± 8.2 kg으로 유의미하게 증가하였다(p = 0.001). 혈액 검사 결과는 연구 전후 모두 정상 범위 하에 있었고 EKG 또

**Table 3.** Mean changes from baseline to endpoint in symptom improvement\*

Measure	Baseline	Endpoint***	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
<b>PANSS score</b>			
Total score	101.3 ± 25.9	75.4 ± 25.2	<0.001
Positive subscale	28.9 ± 7.9	22.3 ± 8.3	<0.001
Negative subscale	17.8 ± 6.8	14.4 ± 8.2	0.003
General subscale	54.8 ± 16.0	38.8 ± 13.1	<0.001
CGI-S	5.6 ± 0.4	4.3 ± 1.1	<0.001
PSP	27.9 ± 11.5	49.1 ± 16.5	<0.001**

\* : Wilcoxon signed rank test, \*\* : Paired t-test, \*\*\* : Endpoint (last observation carried forward). PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression Scale-Severity, PSP : Personal and Social Performance Scale



**Fig. 1.** Mean total score change from baseline to endpoint in PANSS (All p < 0.01 vs. baseline. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale).

**Table 4.** Frequency of treatment-emergent adverse events (%)

Events	Total (n = 20)
Any adverse events	18 (80%)
Extrapyramidal symptoms	6 (30%)
Tardive dyskinesia	0 (0%)
Akathisia	5 (25%)
Insomnia	5 (25%)
Anxiety	3 (15%)
Anticholinergic adverse event	8 (40%)
Gastrointestinal trouble	2 (10%)
Agitation	3 (15%)
Sedation	0 (0%)
Headache	4 (20%)
Weight gain	6 (30%)

**Table 5.** Cumulative frequency and reasons for drop outs

	Baseline	1 week	4 week	8 weeks	12 weeks	16 weeks	20 weeks	24 weeks
Number of subjects	20	20	20	19	15	14	11	9
Cumulative frequency of drop outs (%)				1 (5%)	4 (20%)	5 (25%)	9 (45%)	11 (55%)
Reasons for drop outs								
Insufficient response								5
Adverse event								1
Subject non-compliant for other reasons								
Subject lost to follow-up								5

한 연구 기간 동안 이상 소견이 없었다.

### 병용약물 및 중도탈락

병용약물로는 연구 시작시점에서 20명 중 19명(95%)의 환자에서 항정신병약과 함께 benzodiazepine이 사용되고 있었으며 평균( $\pm$  SD) 용량은  $2.1 \pm 1.4$  mg이었다. 연구 종료시점에서는 9명 중 7명(78%)이 병용하고 있었으며 평균( $\pm$  SD) 용량은  $1.3 \pm 1.1$  mg이었다. 기존에 병용하지 않던 환자들 중에서 새로 병용하게 된 환자는 1명(5%)이었다. Anticholinergics는 연구 시작시점에서 20명 중 14명(70%)의 환자에서 benztropine이 사용되었고 평균( $\pm$  SD) 용량은  $2.3 \pm 1.0$  mg이었다. 연구 종료시점에서는 9명 중 4명(44%)으로 사용 비중이 감소하였으며 평균( $\pm$  SD) 용량은  $2.25 \pm 1.3$  mg이었다. Propranolol은 연구 시작시점에서는 20명 중 3명(15%)에서 사용되었으며 평균( $\pm$  SD) 용량은  $30 \pm 10$  mg이었다. 연구 종료시점에서는 9명 중 1명(14%)의 환자에서 20 mg이 사용되었다.

연구 종료시점에서 중도 탈락된 환자는 총 11명으로 55%였다. 탈락률은 첫 12주 동안 가장 높았다. 중도탈락의 이유로는 추적 관찰에 실패한 경우가 5명이었고, 불충분한 효과로 인해 다른 경구제제로 교체한 경우가 6명이었다. 약물의 부작용으로 인한 중도탈락은 1명이었다(Table 5).

## 고 찰

장기 지속형 항정신병 주사제는 조현병 환자들의 치료 순응을 높여 재발방지와 사회적응기능 개선에 도움을 주는 것으로 알려져 있으며,<sup>39)</sup> European Neuropsychopharmacology Consensus Conference에서 제시한 지침과 Kane<sup>40)</sup>의 연구에서는 장기항정신병약물을 투여 받는 모든 환자에서 장기지속형 주사제의 투여가 권장되고 있다.<sup>41)</sup> 따라서 비정형 항정신병약물의 장점과 장기지속형의 이점을 결합한 팔리페리돈 주사는 조현병 환자의 치료에 새로운 선택이 될 수가 있을 것이다.

본 연구의 결과 대상 조현병 환자의 PANSS 값 측정을 통

한 임상증상에서 치료 전에 비해 연구종료 시점에서 양성, 음성 및 일반정신병리가 호전되었다(all  $p < 0.001$ ). 또한 CGI-S와 PSP 값에서도 치료 전과 후에도 호전을 보였으며(all  $p < 0.001$ ), 특히 PSP 70점 이상의 기능저하 없음 또는 약간의 기능저하로 평가된 환자군의 비율이 0명(0%)에서 4명(20%)으로 증가하였다. 이러한 결과들은 팔리페리돈 주사가 조현병 치료에 효과적이었다는 앞서의 연구들과 일치되는 결과를 보였다.<sup>42)43)</sup>

안전에 대한 평가에서 ESRS 하위척도인 파킨슨 증상과 근긴장증 척도가 증가하였으나 통계적으로 의미가 없었고, 이는 심한 추체외로 증상으로 연구에서 탈락된(파킨슨 증상 하위 척도 35점 상승, 근긴장도 하위척도 8점 상승) 환자로 인해 나타난 결과였으며, 대부분의 대상 환자들에서 이들 척도들이 변화가 없거나 감소하는 양상을 보였다. 또한 연구기간 동안 대상환자 80%에서 최소 한 가지 이상의 부작용 증상을 호소하였고, 항콜린성 작용(40%), 추체외로 증상(30%), 체중증가(30%), 좌불안석증(25%), 불면(25%), 두통(20%), 주사부위 근육통(15%), 어지럼(10%), 빈맥(5%) 등의 순서였다. 이러한 부작용에 대한 호소는 치료초기에 집중되는 경향을 보였으며, 치료기간이 지나면서 호전되는 경향을 보였다. 따라서 이러한 부작용들은 추체외로 증상을 위시한 여타 부작용시 빈번히 투여하는 항콜린제, 베타차단제 혹은 항불안제와 같은 약물들의 사용빈도가 감소되는 경향을 보이는 것으로 미루어 팔리페리돈 주사 투여 초기 부작용들의 호소가 주사제 사용 전 투여 받았던 경구 약물, 또는 주사제와 경구약물의 상호작용일 가능성과 함께 Lee 등<sup>44)</sup>의 지적에서와 같이 치료받는 환자가 감당(tolerable)할 수 있는 정도의 안전한 범주에 속하는 것으로 생각되었다.

또 다른 부작용으로 치료초기에 비해 24주째에 7% 이상 체중의 증가가 30% 환자에서 관찰되었다. 이는 6~13% 환자에서 체중이 7% 이상 증가되었다는 Kramer 등<sup>43)</sup>의 연구와는 차이가 있었으며, 본 연구 대상 환자들 활동이 제한되고 식이조절이 원활하지 못한 병동환경과 연관이 되는 것으로 고찰되었다. 이와 함께 주사부위의 통증을 호소하는 환자가 3명

이 있었다. 2명의 환자는 다음 날 완화되었고, 1명은 약 4주간 발적, 부종과 통증이 지속되었으며, 이는 약물이 피하지방층 유입과 연관되는 것으로 생각되었다. Kramer 등<sup>43)</sup>은 약 10%의 환자에서 가벼운 발적, 부종 및 통증을 호소하였으나 빠른 시일에 소멸되었으며, 적절한 주사부위에 약물이 투입되었을 때 대부분 환자들에서 나타나지 않았다고 하였다.

끝으로 본 연구에서 대상 환자들의 중도 탈락률은 55%로 장기지속형 주사제에 대한 다른 연구들 20~60%와 유사한 수준이었다.<sup>17)18)</sup>

본 연구의 제한점 및 후속 연구에 대한 제안은 다음과 같다. 첫째, 20명이라는 적은 표본 숫자와 일 연구기관의 입원 환자만을 대상으로 한 점이 본 연구의 결과를 일반화하기에는 부족하다고 할 수 있다.

둘째, 본 연구에서는 적은 표본숫자 속에서도 중도 탈락한 환자의 결과를 활용하기 위해 LOCF 분석 방법을 사용하였다. 중도 탈락한 환자가 전체의 55%를 차지하고 중도 탈락자들은 PANSS 등 효능성 점수가 나빠질 가능성이 많기에 최종값의 귀무가설(H0 : 흔히 처리효과 없음)을 기각하기 어렵고 유효효과크기(effect size)에 부정적 영향을 미쳤을 가능성이 크다.

셋째, 참가 대상자들의 주사제 용량과 부가적 약물 사용을 통제하지 못했다.

넷째, 본 연구는 개방형 비맹검 시험으로 설계가 되었다. 이는 약을 교체한 이후 임상가가 효능에 대해 호의적으로 평가했을 가능성이 존재하며 대조군을 설정하지 않아 시간의 흐름에 따른 증상의 호전에 대한 가능성을 완전히 배제할 수 없다는 제한점이 있다.

추후 이러한 한계점을 보완하고 연구를 더 많은 인원을 대상으로 장기간에 걸쳐 확장한다면 본 연구에서 밝힌 팔리페리돈 주사의 효능과 안전을 더욱 강력하게 뒷받침할 수 있게 될 것이다.

**중심 단어:** 팔리페리돈 팔메이트· 장기 지속형 주사제· 효용· 안전· 조현병.

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- 1) Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(1 Suppl):2S-10S.
- 2) Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:173-188.
- 3) Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1203-1211.

- 4) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
- 5) Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, Kinon BJ, Stauffer V, Edwards SE, et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry* 2009;70:990-996.
- 6) Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176:109-113.
- 7) Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886-891.
- 8) Ahn YM, Kwon JS, Bahk WM, Kim CE, Park JI, Lee SY, et al. The feasibility test of Korean medication algorithm for the treatment with schizophrenic patients (II): the problem for applying algorithm to the real clinical situation and opinion of revision. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:35-49.
- 9) Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 16:14-17.
- 10) Shen WW. The need for depot atypical antipsychotics in the U.S. *Psychiatr Serv* 1998;49:727.
- 11) Glazer WM, Kane JM. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 1992;53:426-433.
- 12) Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L, Metalon L [corrected to Matalon L]. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;47:741-773.
- 13) Ereshefsky L, Saklad SR, Jann MW, Davis CM, Richards A, Seidel DR. Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *J Clin Psychiatry* 1984;45(5 Pt 2):50-59.
- 14) Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guidelines for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(12 suppl):5-19.
- 15) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- 16) Taylor DM, Young CL, Mace S, Patel MX. Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6-month follow-up of 100 patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1076-1083.
- 17) Lindenmayer JP, Eerdeken E, Berry SA, Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1084-1089.
- 18) Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003;160:1125-1132.
- 19) Lauriello J, McEvoy JP, Rodriguez S, Bossie CA, Lasser RA. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;72:249-258.
- 20) Park H, Bae SM, Ryoo JH, Kim SI, Lim WJ. Attitudes of Korean psychiatrists toward treatment long-acting injectable antipsychotic. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2009;48:182-189.
- 21) Dlugosz H, Nasrallah HA. Paliperidone: a new extended-release oral atypical antipsychotic. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2307-2313.
- 22) Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs* 2010;24:227-244.
- 23) Rabinow BE. Nanosuspensions in drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:785-796.
- 24) Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and

- cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2010;64:216-239.
- 25) **Samtani MN, Vermeulen A, Stuyckens K.** Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:585-600.
  - 26) **Owen RT.** Paliperidone palmitate injection: its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:463-471.
  - 27) **Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, et al.** Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:247-256.
  - 28) **Cutler A, Ball S, Stahl SM.** Dosing atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2008;13(5 Suppl 9):1-16.
  - 29) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
  - 30) **Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals Inc.** Invega Sustenna (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension: prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.pharmacy.umaryland.edu/programs/mhaformulary/formulary%20reviews/pdfs/2009/paliperidoneERinjectable.pdf>. Accessed November 20, 2009.
  - 31) **Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, et al.** Reliability and validity of the Korean version of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1090-1105.
  - 32) **Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S.** A new five factor model of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1994;65:299-322.
  - 33) **Guy W, editor.** ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration;1976.
  - 34) **Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Ancione M, et al.** Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153:238-243.
  - 35) **Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al.** The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003:16-23.
  - 36) **Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R.** Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:323-329.
  - 37) **Patrick DL, Burns T, Morosini P, Rothman M, Gagnon DD, Wild D, et al.** Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2009;25:325-338.
  - 38) **Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones BD.** Extrapyramidal rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980;7:233.
  - 39) **Gerlach J.** Oral versus depot administration of neuroleptics in relapse prevention. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;382:28-32.
  - 40) **Kane JM.** The use of depot neuroleptics: clinical experience in the United States. *J Clin Psychiatry* 1984;45(5 Pt 2):5-12.
  - 41) **Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, et al.** Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8:55-66.
  - 42) **Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, et al.** A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:235-244.
  - 43) **Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, et al.** Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13:635-647.
  - 44) **Lee JS, Kim CY.** Efficacy and tolerability of paliperidone palmitate in asian patients with schizophrenia. *Korean J Psychopharmacol* 2011;22(suppl 2):49-56.