

항정신병약물로 유발된 고프로락틴혈증에서 Aripiprazole 병용요법을 사용했을 때, 각기 다른 반응을 보인 2예

조진우 · 오승민 · 김철웅

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 정신건강의학과교실

Different Responses of Aripiprazole Combination Treatment in Antipsychotics-Induced Hyperprolactinemia: 2 Cases

Jin-Woo Cho, MD, Seung-Min Oh, MD, and Chul-Eung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Inha University School of Medicine, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Hyperprolactinemia is a well-known neuroendocrine side effect to antipsychotic agent. Combined treatment of aripiprazole is recognized as an effective solution against hyperprolactinemia caused by antipsychotic agent. We report 2 progressive clinical cases where both are treated with combined use of aripiprazole which has a unique mechanism of action to resolve olanzapine and amisulpride-induced hyperprolactinemia. **Korean J Psychopharmacol 2015;26(2):58-60**

Key Words Aripiprazole combination therapy · Hyperprolactinemia · Olanzapine · Amisulpride.

Received: January 7, 2015 Revised: February 16, 2015 Accepted: February 17, 2015

Correspondence author: Chul-Eung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Inha University School of Medicine, Inha University Hospital, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-3475, Fax: +82-32-890-3580, E-mail: kce320@inha.ac.kr

서론

고프로락틴혈증(hyperprolactinemia)은 기상 2시간 후 공복 수치가 남성에서 20 ng/mL 이상, 여성에서 25 ng/mL 이상인 상태로 정의한다.¹⁾ 고프로락틴혈증은 임신, 수유, 뇌하수체종양 이외에도 만성 신부전, 갑상선 질환, 약물 등 다양한 외부요인의 작용으로 인해 발생한다.²⁾ 혈중프로락틴이 25~200 ng/mL인 경우 약물에 의한 프로락틴 상승을 고려할 수 있다.³⁾ 고프로락틴혈증을 유발하는 약물로는 항정신병약물, 항우울제, 항고혈압제, phenothiazine, H2-blocker 등이 있다.^{2,4)} 이 중 항정신병약물은 회색용기갈대기로(tubuloinfundibular pathway)의 D₂ 수용체에 길항작용을 함으로써 혈중 프로락틴 농도를 상승시킨다.^{2,3)}

고프로락틴혈증은 거대유방, 유루증, 난소기능부전, 성욕감소, 월경이상, 불임, 요로 및 질 점막의 위축, 성교통 그리고 골밀도 저하 등을 유발하며,^{2,5)} 남성 및 여성의 유방암의 위험인자이다.^{5,6)} 또한, 적대감, 불안, 우울과도 연관이 있어,⁷⁾ 항정신병약물을 복용하는 정신과 환자들에게서 주의를 요한다. 최근, 항정신병약물로 유발된 고프로락틴혈증을 어떻게 해결할 것인가에 대한 연구가 많이 진행되고 있다.³⁾

정형 항정신병약물과 sulpiride, amisulpride, risperidone, paliperidone 등 비정형 항정신병약물의 일부는 고프로락틴혈증을 자주 유발하는 것으로 알려져 있고,²⁾ clozapine, quetiapine은 최대용량에서도 고프로락틴혈증을 일으키지 않으며, olanzapine의 경우 일반적으로 프로락틴 수치에 영향을 주지 않으나, 고용량에서 고프로락틴혈증이 발생하는 경우가 있다.^{3,5,7)} aripiprazole은 혈중 프로락틴수치를 오히려 낮추기도 한다.⁸⁾

항정신병약물로 유발된 고프로락틴혈증에서 bromocriptine 등 도파민 효현제를 사용하여 프로락틴을 낮추는 방법을 사용하기도 하였으나,⁹⁾ 정신병적 증상의 악화로 이어질 수 있다는 염려가 있어,⁷⁾ 최근에는 항정신병 효과가 있는 aripiprazole 병합요법을 사용하여 효과를 입증한 연구가 많이 보고되고 있다.^{8,10)}

저자들은 amisulpride, olanzapine 두 항정신병약물과 aripiprazole을 함께 사용하였을 때, 혈중 프로락틴 수치에 각기 다른 변화를 보인 두 증례를 경험하여 각각의 기전에 대한 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

증례 1

27세 여자 환자가 3개월 전부터 시작된 피해망상, 관계사고 등의 정신병적 증상으로 첫 입원치료를 하였다. 조현병 진단에 따라 aripiprazole 30 mg/d, lorazepam 1 mg/d를 사용하였고 다소 안정은 되었으나 입원 지속이 필요한 상태에서 18일 만에 보호자 임의로 자의퇴원하였다.

외래 경과관찰 중, 감춰왔던 환청 증상에 대해 스스로 보고하며 심한 불편감을 호소하여 재입원하였다. 환청이 지속되어 amisulpride를 추가하여 총 amisulpride 800 mg, aripiprazole 30 mg/d, procyclidine 15 mg/d, lorazepam 0.5 mg/d를 사용하였다. 약간의 관계사고 이외에 다른 증상은 호전되어 퇴원하였다.

환자의 amisulpride 도입 전 프로락틴 수치는 3 ng/mL였다. 1주일 후 혈중 프로락틴 검사를 시행하여 222 ng/mL로 증가된 소견을 보였고 2주차에는 273 ng/mL로 더욱 높아진 결과를 보였다.

증례 2

27세 여자 환자가 1개월 전부터 시작된 환청, 환시, 관계사고, 사고방송, 지리멸렬함, 부적절한 정동 등의 정신병적 증상으로 첫 입원치료를 하였다. 조현병 진단에 따라 olanzapine 30 mg/d, lorazepam 2.5 mg/d를 사용하다가 변화를 보이지 않아 50 mg/d까지 증량하였다.

환자는 입원 당일 시행한 혈중 프로락틴이 34 ng/mL로 다소 높았고 olanzapine 도입 후부터 더욱 높아지기 시작하여 도입 1주일 뒤에는 84 ng/mL, 3주일 뒤에는 108 ng/mL로 증가되었다. 이에 aripiprazole 10 mg을 도입하였고 5일 후 측정된 혈중 프로락틴은 19 ng/mL로 정상 범위 내로 감소하였다.

고 찰

증례 1에서는 aripiprazole 유지 중에 amisulpride를 병합투여 후 고프로락틴혈증이 발생하였고, 증례 2에서는 olanzapine으로 인해 유발된 고프로락틴혈증이 aripiprazole을 추가한 후 개선되었다. 두 증례 모두 기왕에 고프로락틴혈증이 나 프로락틴 관련 질병을 진단받은 적이 없어서 약물에 의한 고프로락틴혈증으로 볼 수 있다.

aripiprazole은 도파민 D₂ 수용체의 강력한 부분적 효현제로 작용하는 특성을 가지고 있어서, 고프로락틴혈증을 유발하지 않고, 오히려 위약군에 비해 혈중프로락틴을 떨어뜨린다.^{8,11)} 932명의 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서, aripip-

razole의 용량과 관계없이 혈중프로락틴을 떨어뜨린다는 결과를 보였다.¹²⁾

risperidone 사용으로 유발된 고프로락틴혈증에서 aripiprazole을 병합 사용하는 경우, 프로락틴이 정상화된다는 여러 보고가 있다. 이는 aripiprazole이 risperidone에 비해 도파민 D₂ 수용체에 친화력이 강하기 때문인데, 이미 존재하는 risperidone이 hypo-dopaminergic state를 만들어 놓으면, aripiprazole이 부분적 효현제로 작용하여 고프로락틴혈증을 해결하는 것으로 보인다.⁸⁾

olanzapine은 프로락틴 농도에 거의 영향이 없는 약물로 알려져 있지만, 고용량에서는 발생하는 경우가 있다.^{3,5,7)} olanzapine으로 유발된 고프로락틴혈증에서 aripiprazole 추가 후 호전되었다는 증례보고는 한 차례뿐으로, 그 기전에 대해서 연구된 바가 없으나 risperidone의 경우와 유사한 것으로 생각된다.¹³⁾

그러나, sulpiride, amisulpride와 같은 benzamide 계열 항정신병약물로 유발된 고프로락틴혈증에서는 aripiprazole 병합요법이 큰 효과가 없다.^{8,11)} amisulpride는 상대적으로 친수성 약물(protein-bound fraction in plasma of around 17%)로 혈액뇌관문(blood-brain barrier)을 통과하기 어려워, 혈액뇌관문 바깥에 있는 뇌하수체의 D₂ 수용체를 우선적으로 차단한다. 친수성인 amisulpride의 특성상, 충분한 항정신병효과를 발휘하기 위해서는 고용량이 필요하고, 회색용기갈대기로(tubuloinfundibular pathway)에는 더욱 많은 양이 작용하게 된다. 이러한 이유로 amisulpride는 타 약제에 비해 프로락틴을 훨씬 증가시킨다.¹¹⁾

D₂ 수용체에 대한 친화력은 aripiprazole이 amisulpride에 비해 더욱 강하지만 비슷한 용량일 경우, amisulpride가 차지하고 있는 회색용기갈대기로의 D₂ 수용체에 수적으로 충분하게 작용할 수 없다.^{8,11)} 200~300 mg의 amisulpride와 10~15 mg의 aripiprazole을 병용할 경우 프로락틴 농도를 정상화시킨다는 보고는 위의 이론을 뒷받침한다.¹⁴⁾

다른 가설로, Kapur와 Seeman¹⁵⁾은 항정신병약물이 D₂ 수용체를 점유하고, 유해작용을 하는 것이 약물 고유의 수용체 결합능력과 반감기에 의해 결정된다고 주장하였다. 이 모델에 따르면, 모든 항정신병약물은 D₂ 수용체에 결합하는 비율은 비슷하지만, 그것으로부터 얼마나 빨리 분리되는지가 차이가 있다. 짧은 반감기를 갖고 수용체에서 빨리 분리되는 약물은 항정신병적 효과에 충분하게 도파민 활성 감소를 유발하고, 추체외로 효과나 고프로락틴혈증은 발생시키지 않는다.

증례 1에서 aripiprazole과 amisulpride의 병용치료에도 고프로락틴혈증이 유지되었는데, 이는 약물의 친수성 및 소수

성 특성에 따른 차이로 잘 설명된다. 특이하게도 친수성의 항정신병약물인 amisulpride는 혈액뇌관문 바깥의 회색용기 깔때기로 D₂ 수용체 점유율이 높다. 약물 자체의 D₂ 수용체 친화력은 aripiprazole이 더욱 큼에도 불구하고, 소수성인 약물 특성 때문에 혈액뇌관문을 잘 통과하지 못하여 뇌하수체 D₂ 수용체 점유율이 amisulpride에 비해 낮다.¹¹⁾

amisulpride로 유발된 고프로락틴혈증에서 20 mg 이상의 고용량의 aripiprazole이 효과가 있을 수도 있다⁸⁾고 했으나, 본 증례에서는 30 mg의 aripiprazole을 사용하였음에도 고프로락틴혈증이 유발되었다. 현재까지 고용량의 amisulpride에 의한 고프로락틴혈증은 약물 중단 외에 만족한 해결법이 없어 추후 연구가 더욱 필요하겠다.

요 약

고프로락틴혈증은 거대유방, 유루증, 난소기능부전, 성욕 감소, 월경이상, 불임, 요로 및 질 점막의 위축, 성교통, 골밀도 저하, 유방암의 위험인자로 항정신병약물의 흔한 부작용이다. 항정신병약물로 유발된 고프로락틴혈증에서 aripiprazole 병합요법이 효과적이라고 알려져 있다. 저자들은 amisulpride, olanzapine으로 유발된 고프로락틴혈증에 aripiprazole을 추가하였을 때, 각기 다른 변화를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 고프로락틴혈증 · Aripiprazole 병용요법 · Olanzapine · Amisulpride.

REFERENCES

- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(suppl 1):53-67.
- Voicu V, Medvedovici A, Ranetti AE, Rădulescu FŞ. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:955-968.
- Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(suppl 2):S108-S114.
- Leung AK, Pacaud D. Diagnosis and management of galactorrhea. *Am Fam Physician* 2004;70:543-550.
- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-2314.
- Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, Hodgson RE. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies. *Schizophr Res* 2009;114:6-16.
- Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry* 2003;182:199-204.
- Chen CK, Huang YS, Ree SC, Hsiao CC. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1495-1499.
- Miller DE, Sebastian CS. Olanzapine-induced hyperprolactinemia and galactorrhea reversed with addition of bromocriptine: a case report. *J Clin Psychiatry* 2005;66:269-270.
- Wolf J, Fiedler U. Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:197-198.
- Paulzen M, Gründer G. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is not reversed by addition of aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:149-151.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123-136.
- Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res* 2009;107:218-222.
- Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O'Keane V, Aitchison KJ. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol* 2008;22:244-253.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-369.