



새로운 강자 등극, 월 1회로 조현병 치료 아빌리파이 메인테나

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

오크카와 룬드벡의 아빌리파이 메인테나주사(Ability Maintena[®], 성분명: aripiprazole)는 dopamine D2, D3, 5-HT2A, 5-HT1A 수용체의 부분작용제(partial agonist) 비정형항정신병약제(atypical antipsychotics)이며, 국내에서 2015년 12월 '정신분열병(조현병)의 치료'에 승인되었다.



Abilify Maintena[®](aripiprazole)

조현병(schizophrenia)은 만성적이고 재발이 반복되는 정신병적 장애(psychotic disorder)를 나타내면서 사회적, 직업적 기능에 심각한 문제를 일으키는 질환이다. 조현병은 약물치료가 가장 중요한데, 이는 다른 치료법보다 접근이 쉽고 외부적 요인에 의한 방해가 적으며 증상 개선을 위한 직접적인 개입이 가능하기 때문이다. 하지만 많은 환자들이 질병 특성상 스스로 치료를 포기한다는 것이 문제이다. 따라서 조현병 치료 목표는 증상억제도 중요하지만 재발률을 줄이고 환자의 사회복귀를 도와주는 것이다.

조현병에 사용하는 항정신병약제는 1세대(first generation antipsychotics, FGAs)와 2세대(second generation antipsychotics, SGAs) 또는 정형(typical antipsychotics)과 비정형(atypical antipsychotics)으로 구분하고, 제형에 따라 경구제와 주사제로 구분하는데, 주사제 중 장기지속형 제제(long-acting injection, LAI)는 약물의 순응도를 높이고 조현병의 재발을 방지하는 데 매우 도움이 된다. 현재 LAI로는 인베가 서스티나(성분명: paliperidone) 및 리스페달콘스타(성분명: risperidone)가 있다.

Aripiprazole은 D2 수용체에 대한 작용으로 정신병적 증상이나 조증 증상을 개선하며, D3 수용체에 대한 작용으로 인지기능 개선과 항우울 효과와도 관계가 있다. 또한 5-HT2A, 5-HT1A에 대한 작용으로 인지기능 개선, 항우울 효과와 더불어 추체외로 부작용의 감소 효과가 있을 것으로 알려져 있다.

아빌리파이 메인테나 LAI는 매월 1회 사용하여 4주간 약효가 지속되는 편리한 방법으로 매일 약제를 복용해야 하는 불편함을 개선하고, 환자의 복약순응도 및 삶의 질을 개선시킨다.

본 약제와 기존의 LAI 약제 간의 경쟁에서 어떤 약제가 더 우수한 평가를 받을지 귀추가 주목된다.

조현병(schizophrenia)이란 어떤 질환인가?

정신분열병(精神分裂病, schizophrenia)은 내적 정신기능이 깨어져 사고, 감정, 행동이 통합되지 못하고 분열(splitting) 혹은 이완(loosening)되는 것이라는 의미로 어감이 부정적이고 다중인격과 같은 상태로 오해하게 할 소지가 있어 조현병으로 개칭하게 되었다. 조현(調絃)이란 '현악기 줄을 고르다'라는 의미로, 조현병은 신경계나 정신이 제대로 튜닝이 안 된 상태로 마음의 기능에 문제가 생긴 병이라는 의미를 가지고 있다.

조현병은 만성 정신질환으로 재발이 반복될수록 항정신병약제에 대한 치료반응이 떨어지고, 다음 재발까지의 간격이 짧아지며 인지기능이 손상되고 음성증상이 악화되기에 이른다. 이로 인해 조현병 환자는 병전 기능을 회복하고 본래의 삶의 질을 갖는 것이 점점 더 어려워지게 되며 만성화된다.

조현병의 치료 목표는 급성기의 증상 조절뿐만 아니라 재발을 최대한 억제함으로써 질병의 진행을 차단시키는 것이다. 하지만, 환자들은 장기간 약제를 복용하면서 순응도가 저하되는데, 이는 약제의 부작용으로 인한 거부감과 조현병에 대한 인식 부족일 수 있다. 따라서 낮은 순응도를 보이는 조현병 환자들에게 경구약제가 아닌 장기지속형주사제(long-acting injection, LAI)를 사용하는 것은 비순응과 부분순응 문제를 해결할 수 있는 좋은 해결책이 될 것이다.

▲임상적 양상

조현병의 임상적 양상은 양성증상(positive symptom)과 음성증상(negative symptom)으로 구분하고 양성증상은 정신병적 증상과 와해증상으로 구분한다.

•양성증상

정신병적 증상으로 환각(hallucination)과 망상(delusion)이 있다. 환각은 조현병에서 가장 흔한 증상으로 외부자극이 없는데도 마치 있는 것처럼 느끼는 증상이며, 감각의 종류에 따라 환청, 환시, 환촉, 환미, 환후 등으로 나눈다. 망상은 객관적으로 사실이 아닌 것을 사실이라고 믿는 증상이며, 내용에 따라 관계망상, 피해망상, 과대망상, 성적망상, 신체망상, 종교망상, 험무망상 등으로 나눈다.

와해증상은 언어와 행동이 와해(disorganization)되는 증상으로 사고과정이 일관되지 않은 연상의 이완(우원증, 사고이탈, 지리멸렬 등)이 대표적인 증상이며, 언어빈곤, 사고차단, 학구증, 신어조작증, 음향연상, 음송증, 반향언어증, 반향행동증, 거부증, 긴장성 혼미, 긴장성 흥분, 상동증, 매너리즘 등이 나타난다. 위생불량이나 상황에 맞지 않는 부적절하고 괴이한 행동은 사회생활에서의 황폐화를 반영한다.

•음성증상

음성증상은 정신기능이 감소 혹은 소실된 것을 의미하는데, 장기적으로 조현병은 감정적 표현과 반응이 둔마되며, 무의욕, 무쾌감, 무논리, 주의력 손상, 실어증 등을 나타낸다. 이러한 증상으로 인해 환자들은 사회생활

과 대인관계로부터 위축되고 기피하게 된다.

▲DSM-5 조현병 진단기준

2013년 미국정신의학회(American Psychiatric Association)의 정신장애의 진단 및 통계편람 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-5) 진단기준이 개정되었다. DSM-5의 조현병 진단기준은 DSM-4와 비교하여 큰 차이는 없고 일부분만 수정되었다.

A. 증상에 관련된 기준:

전체 5개 증상 가운데 2개 이상이 적어도 1달 중 상당한 기간 동안 나타나야 한다. 3개 증상(망상, 환각, 와해된 언어) 중 한 개 증상 이상은 반드시 있어야 한다.

1. 망상
2. 환각
3. 와해된 언어(예: 빈번한 탈선 혹은 지리멸렬)
4. 심하게 와해된 행동 혹은 긴장증적 행동
5. 음성증상(예: 감정 표현의 저하 또는 무욕증)

B. 사회적, 직업적 기능의 손상:

장애가 발병한 이후로 상당한 기간 동안 직업, 대인관계, 개인관리와 같은 주요 영역 중 한 가지 이상의 영역에서 기능 수준이 발병 이전과 비교하여 현저하게 떨어져 있다. 소아기나 청소년기에 발병한 경우에는 대인관계, 학업, 취업에서 기대되는 수준을 성취하지 못한다.

C. 6개월 기간:

지속적인 장애의 징후가 최소 6개월 이상 지속되어야 한다. 이 기간 동안 진단기준 A에 부합하는 증상이 적어도 1개월은 포함되어야 한다.

D. 분열형정동장애, 기분장애 배제기준:

물질이나 일반 신체적 상태로 인한 질병을 배제하여야 한다. 기준에 자폐장애나 다른 전반적 발달장애의 병력이 있을 경우에는 현저한 망상이나 환각이 적어도 한 달 이상 지속될 때에만 정신분열병의 진단을 추가할 수 있다.

E, F (생략)

그밖에 WHO ICD-10(International classification diseases-10)에서는 정신분열병 후 우울증, 단순형, 기타 및 비특이형을 아형으로 제시하고 있다. 이러한 분류는 장애의 경과와 예후를 미리 예측하는 데 도움을 준다.

조현병은 dopamine (DA)과 어떤 관계가 있는가?

조현병 치료제들은 모두 DA 수용체 억제작용이 있고, 그 효과는 D2 수용체 억제강도와 상관이 있으므로 조현병의 원인은 DA 과활성 가설이 가장 유력하다. 실제적으로 DA 분비를 촉진하는 amphetamine에 중독되면 조현병 증상과 유사한 피해망상, 환청 등이 나타난다. 조현병의 망상, 환청과 같은 양성증상은 중뇌-변연

계경로(mesolimbic pathway)에서의 DA 과활성(overactivity)과 관련이 있다. 또한, 결절-깔때기경로(tuberoinfundibular pathway)는 내분비기능과 관련이 있는데 항정신병약제를 사용하면 이 경로의 DA 활성이 억제되어 혈중 prolactin 수치가 상승한다. 이 밖에 우울증과 양극성장애의 조증에 있어서도 DA의 역할이 중요한 것으로 알려져 있다.

▲Dopamine (DA) 가설

조현병 원인의 신경화학적 가설(dopamine, serotonin, glutamate, acetylcholine, GABA 등)이 있다. 이 중 DA 가설이 가장 유력한데, 항정신병약제는 여러 수용체에 작용하지만 주로 치료적 기전과 관계되어 언급되는 것은 DA 수용체이기 때문이다. DA는 운동기능의 조절, 새로운 것들에 대한 탐색, 주의력, 성취감, 무언가를 하고 싶은 마음 즉, 내적 동기의 활성화 등과 연관이 있는 뇌내 신경전달물질이다. 정신질환 가운데 조현병, 우울증, 강박증, 주의력결핍과잉행동장애(ADHD), 중독 등 다양한 질환들이 DA 분비이상과 관련된다. DA 가설은 피질하부위의 DA 수용체의 과활성이 조현병을 일으키고, 항정신병약제는 이들 DA 수용체를 길항하는 작용을 가진다는 이론이다. 그러나 DA 기능저하(음성증상)는 복내측전전두피질(ventromedial prefrontal cortex), DA 기능항진(양성증상)은 변연계(limbic system)에 동시에 존재한다는 사실이 밝혀졌다. 또한, synapse 전(前) DA 기능의 과활성을 시사하는 뇌 영상 연구결과들이 발표되면서, 선조체(striatum) 또는 전전두피질(prefrontal cortex)의 DA 합성 증가, 외부 자극에 대한 DA 유리반응 증가, synapse 내 DA 기저농도의 증가 등도 확인되었다. DA 관문 가설(dopamine gating hypothesis)은 DA 과활성 상태가 되면 외부로부터의 불필요한 자극을 적절히 차단하지 못하게 되고 이로 인해 정보의 과유입이 이루어져 결국 감각적 또는 인지적 혼란이 일어난다는 이론이다.

▲Dopamine 수용체

현재 5개의 DA 수용체가 존재한다고 알려져 있는데, 크게 D1, D5 수용체와 D2, D3, D4 수용체로 구분한다. 이 중 D1, D5 수용체는 adenylate cyclase (AC)를 촉진하고, D2, D3, D4 수용체는 AC를 억제한다. 또한, DA 수용체들은 조직에 따라 달리 분포하는데 미상핵(caudate nucleus)과 피각(putamen)에 D1과 D2 수용체, 전전두피질(prefrontal cortex)에 D1, D4 수용체, 중격측좌핵(nucleus accumbens)과 같은 일부 변연계에 D3 수용체, 뇌하수체에 D2 수용체가 존재한다. 항정신병약제의 치료효과는 주로 D2 수용체를 매개로 나타나며, 약제를 장기간 사용하면 D2 수용체가 증가하여 지연성운동장애(tardive dyskinesia)를 일으킬 수 있다.

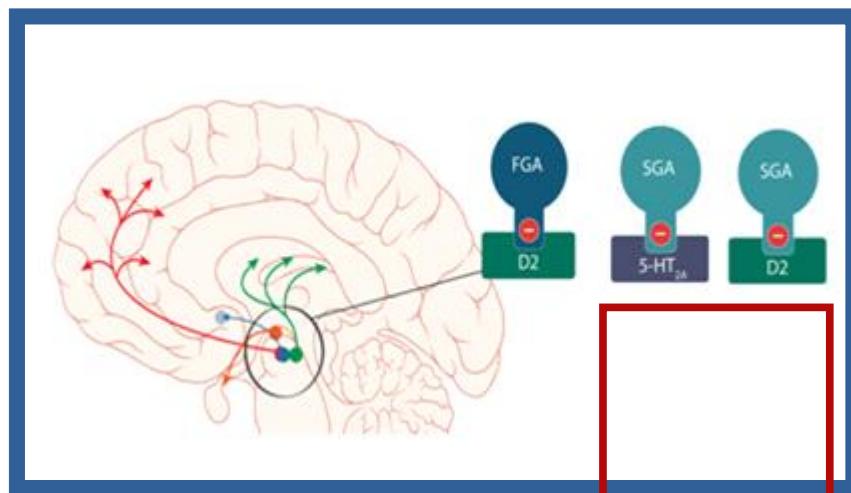
▲Dopamine 수송체(transporter)

Dopamine 수송체는 synapse로 분비된 단가아민(monoamine)들을 재흡수함으로써 신경 전도에 있어 핵심적인 조절기능을 하고 있다.

항정신병약제는 어떻게 구분하는가?

항정신병약제는 1954년 chlorpromazine을 선두로 1970년대 haloperidol, fluphenazine, thioridazine, haloperidol 등 1세대(first generation antipsychotics, FGAs) 또는 정형항정신병약제(typical antipsychotics)들이 사용되기 시작하였는데, 이들 약제는 추체외로부작용(extrapyramidal side effect, EPSE)을 비롯한 여러 가지 부작용 때문에 약제 사용에 많은 제한점이 있었다. 1971년 clozapine이 최초의 2세대(second generation antipsychotics, SGAs) 또는 비정형항정신병약제(atypical antipsychotics, AAP)로 등장한 이후, 1990년대 FGA들이 지닌 여러 약점을 보완한 risperidone, olanzapine 등이 추가되면서 조현병 치료에 새로운 전기를 마련하였다.

FGA와 SGA의 차이는, FGA는 D2 수용체 길항제로 주로 작용하는 반면, SGA는 D2 수용체 이외에도 5-HT_{2A} 수용체 길항제 등으로도 작용을 한다는 점이다. 하지만 FGA와 SGA들을 구분하는 것에 의문이 제기하기도 하는데, 이는 두 세대 간 약리학적 특성과 치료 효과 및 부작용의 차이가 뚜렷하지 않고 동일 세대 내에서도 서로 다르기 때문이다.



FGA and SGA

조현병의 약물치료 원칙은 무엇인가?

조현병의 약물치료는 초기에 주로 나타나는 양성증상을 치료하는 급성기 치료와 재발을 예방하고 사회적, 직업적 기능을 증진시키는 만성기 치료로 나눌 수 있다.

▲ 급성기 치료

급성기는 조현병이 처음 발병하거나 재발했을 때 나타나는데, 이 시기는 정신병적 사고와 행동의 중증도를 줄이는 것이 목표이다. 처음 정신병적 증상이 나타난 환자들은 여러 번 재발한 환자들보다 치료 반응률이 높으

며, 낮은 용량에도 반응하지만 체중증가와 추체외로 부작용은 더 잘 나타날 수 있다.

경구 항정신병약제의 선택은 환자의 특성에 따르지만, 일반적으로 FGA에 비해 부작용이 적고 음성증상, 인지 기능 개선에도 도움이 되는 SGA를 1차적으로 선택한다. 이들 약제 간에서 양성증상에 대한 효과는 대부분 큰 차이가 없으므로 주로 환자의 과거 약제복용 경험과 부작용, 동반된 증상, 체중 등 신체적 상태, 비용 등을 고려한다.

SGA의 경우 clozapine을 제외하고는 어떤 약제가 다른 약제보다 효과적이라는 근거는 없다. Clozapine은 다른 항정신병약제에 반응이 없는 환자에게 좀 더 효과적이지만 무과립구증(agranulocytosis)의 위험도가 높아 보통 다른 항정신병약제를 사용할 수 없거나 반응이 없는 경우에 사용한다.

경구 약제를 거부하거나 양성증상이 심하거나 환자가 흥분하여 자신이나 타인에게 위해를 가할 가능성이 있는 상황에서는 주사제를 사용한다. 주사제 중 장기지속형주사제(LAI)는 경구약제에 비해 약물 혈중농도의 기복이 적으면서 부작용도 적고 재발방지에도 효과적이다.

부작용은 약제마다 다르지만, 크게 신경학적 부작용과 비신경학적 부작용으로 나눌 수 있다. 신경학적 부작용으로 흑질-선조체경로(nigro-striatal pathway)의 DA 수용체와 관련된 추체외로 부작용(extrapyramidal side effect, EPSE)은 급성 또는 지연성으로 파킨슨증후군, 정좌불능증(akathisia), 근긴장이상증(acute dystonia) 등의 증상이 나타난다. 또한, 치명적일 수 있는 신경학적 부작용으로 신경이완제약성증후군(neuroleptic malignant syndrome, NMS)이 있다. 비신경학적 부작용으로 자율신경계 부작용(진정 작용, 입마름, 배뇨장애, 변비 등), 혈액계 부작용(무과립구증 등), 내분비계 부작용(prolactin 호르몬 분비에 의한 유루증, 무월경, 성욕감퇴 등)과 성기능 부작용, 체중증가 및 대사성 부작용 등이 있다.

▲만성기 치료

한국형 조현병 치료지침이나 Texas Medication Algorithm Project의 치료지침에 따르면, 치료 처음 두 단계에서 항정신병약제를 단독으로 사용하고, 3단계에서는 clozapine을 사용한 후에도 효과가 부족한 경우 마지막 방법으로 병용요법을 시도해볼 것을 권고하고 있다.

2012년 World Federation of Societies of Biological Psychiatry의 치료지침에 따르면, 치료저항성 환자들에게도 단독요법 사용을 권고하고 병용요법에 대해서는 추가적인 논의가 필요하다고 언급하였다. 또한 National Collaborating Centre for Mental Health 치료지침에서도 약제 교체기간 이외에는 두 가지 항정신병약제를 동시에 사용하지 말 것을 권고하고 있다.

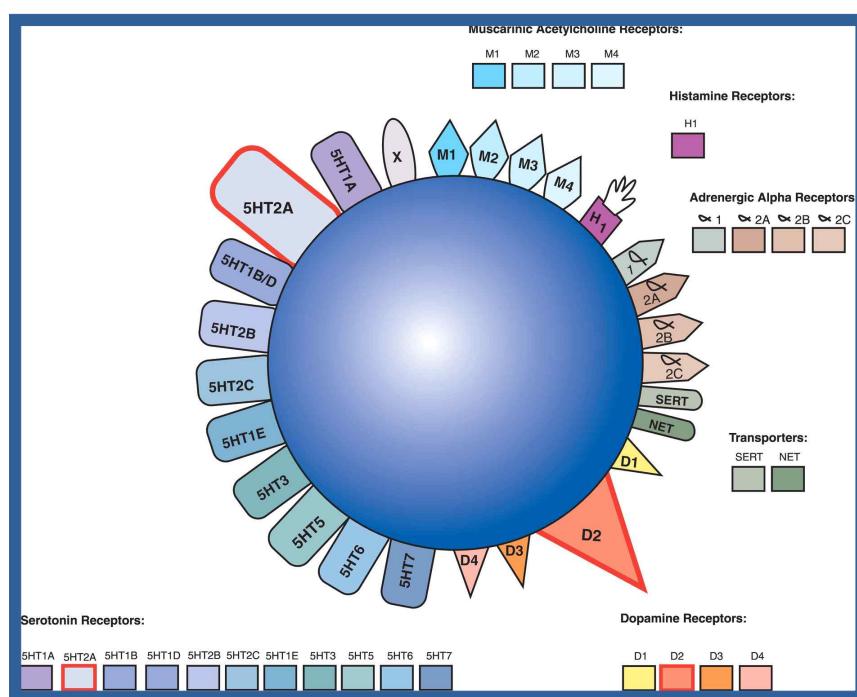
2세대 항정신병약제(SGA)에는 어떤 약제들이 있는가?

SGA는 주로 D2 및 5-HT2A 수용체 길항제 등으로 작용하지만, 수용체에 대한 친화성 및 부작용에 따라 risperidone, paliperidone, ziprasidone 등은 dopamine-serotonin 수용체에 길항작용을 하고, clozapine, olanzapine, quetiapine 등은 dopamine-serotonin 수용체 길항작용 이외에 다른 다양한 수용체에도 길항작용을 하며, amisulpride는 dopamine 수용체에 특이적인 작용을 가지고 있다.

SGA는 FGA와 동등한 치료효과를 지니면서 부작용 면에서는 매우 우수한 특성을 가지는 것으로 평가되고 있는데, 가장 중요한 장점은 추체외로 부작용의 위험성이 허가된 최대용량 범위에서 월등히 낮다는 점이다.

■ 경구제

적절한 약물 농도를 유지하면 약 70%에서 환각, 망상, 의심과 같은 조현병의 양성증상이 사라지거나 감소된다. 경구 SGA는 clozapine (1971년)을 비롯하여, risperidone (1994년), olanzapine (1996년), quetiapine (1997년), ziprasidone (2001년), aripiprazole (2002년), paliperidone (2007년), amisulpride (2008년), blonanserin (2008년) 등이 있으며, 각 약제별로 결합하는 수용체가 다르고 이에 따라 약효 및 부작용이 다르게 나타난다.



Receptor Binding Properties of SGAs (www.stahlonline.cambridge.org)

SGA 결합 수용체와 그 강도

Class Receptor	FGA Haloperidol	SGA							
		Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone	
D ₁	++	-	+	++	++	+	+	+	
D ₂	++++	+++	++++	+	++	+	+++	+++	
D ₃	+++	+++	++++	+	++	+	+++	+++	
D ₄	+++	-	++	++	++	++	+++	++	
5HT _{1A}	-	-	+++	+	-	+	+	+++	
5HT _{2A}	++	-	+++	++	+++	++	++++	++++	
5HT _{2A}	-	-	++	++	++	++	++	++++	
Alpha ₁	+++	-	++	+++	++	+++	++++	++	
Alpha ₂	-	-	-	+	+	-	++	-	
H ₁	++	-	-	+++	+++	++	++	++	
M ₁	-	-	-	+++	+++	+	-	-	

▲ Clozapine

Clozapine은 약제내성 조현병 또는 심한 추체외로 부작용(특히, 지연이상운동 등)을 일으키는 조현병 환자의 치료에 사용하며, 병력과 최근 임상 상태로 미루어 보아, 자살 행동 위험이 있는 조현병 또는 정동장애 환자의 자살 행동 위험 감소에 사용한다. 다른 항정신병약제에 비해 추체외로 부작용(근육강직, 떨림, 운동장애)이 적으나 약제 복용기간에는 정기적인 혈액검사를 받아야 한다.

▲ Risperidone

Risperidone은 조현병을 비롯하여 중등도에서 중증인 알츠하이머형 치매 환자의 초조, 공격성 또는 정신병 증상의 단기치료(6주까지)로 사용한다. 양극성 장애와 관련된 조증 삽화의 치료를 위한 기분안정제의 부가요법으로 사용하며, 파괴적 행동(공격성, 충동성 및 자해적 행동)이 두드러지는 정신지체 또는 평균 이하의 지적 능력을 갖는 소아, 청소년 및 성인의 행동장애(conduct disorder)와 기타 파탄적 행동장애(disruptive behavior disorder)의 치료에도 사용한다.

▲ Olanzapine

Olanzapine은 clozapine과 분자구조가 가장 유사한 약제로 조현병과 양극성장애에 사용한다. 특히 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재 삽화와 우울 삽화의 급성 치료에 사용하며, 본 약제 투여로 조증 삽화에 반응을 보인 환자들에 있어서 양극성 장애의 재발방지에도 사용한다. 또한 장기요법제로 적합하여 만성 조현병에 우선적으로 추천되고 신경부활제, 진정제, 수면제 등의 약제 병용투여에도 부작용이 적다. 하지만, histamine-1 수용체, muscarine 수용체를 차단하여 변비, 출음, 체중 증가, 대사성 부작용 등이 나타날 수 있다.

▲ Quetiapine

Quetiapine은 조현병과 양극성장애에 사용한다. 특히 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재 삽화와 우울 삽화의 급성 치료에 사용하며, 본 약제 투여로 조증 삽화에 반응을 보인 환자들에 있어서 양극성 장애의 재발방지에도 사용한다.

D2 수용체에 낮은 친화도를 보이며 5-HT2A, 5-HT2C에는 높은 친화도를 보여 추체외로 부작용이 상대적으로 적고 인지기능을 개선하는 효과가 있다. 또한 본 약제의 대사체인 norquetiapine은 항불안제인 buspirone과 유사한 5-HT1A 수용체 작용 효과와, 항우울제인 venlafaxine, duloxetine 등과 유사한 norepinephrine 재흡수 억제 효과를 보여 항우울 및 항불안 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

▲ Ziprasidone

Ziprasidone은 조현병과 양극성장애 1형의 치료에 사용한다. 특히 양극성장애 1형과 관련된 조증 혹은 혼재 삽화의 급성치료와 치료 유지를 위한 보조요법에 사용한다. Norquetiapine과 같이 norepinephrine 재흡수 억제 작용 및 5-HT1A, 5-HT1D 수용체에 대한 작용을 통하여 항우울 및 항불안 효과를 보일 것으로 예상한

다.

본 약제는 식사와 함께 복용할 때 흡수와 생체이용률이 높아지며, 부작용으로 다른 비정형 항정신병약제와는 달리 체중증가와 대사성 부작용이 거의 없으나, QTc 연장의 가능성이 보고된 바 있다.

▲Aripiprazole

Aripiprazole은 조현병과 양극성 장애와 관련된 급성 조증 및 혼재 삽화의 치료에 사용하며, 주요 우울장애 치료의 부가요법제로 사용한다. 또한 자폐장애와 관련된 과민증과 뚜렷장애에도 사용한다.

본 약제는 D2, D3 수용체의 부분 작용제로 대부분의 약제와는 다른 작용 기전을 가지고 있다. D2 수용체에 대한 작용은 정신병적 증상이나 조증 증상에 대한 효과와 관련되며 D3 수용체에 대한 작용은 인지기능 개선과 항우울 효과와 관계되어 있을 것으로 생각된다. 또한 5-HT2A, 5-HT1A에 대한 작용 역시 가지고 있어 인지기능 개선, 항우울 효과와 더불어 추체외로 부작용의 감소 효과를 보일 것으로 알려져 있다.

▲Paliperidone

Paliperidone은 risperidone의 활성대사체로 조현병과 정동장애의 급성 치료에 사용한다. 본 약제는 risperidone과 거의 유사하며 기립성저혈압, 대사성 부작용 등 일부 부작용 측면에서는 risperidone에 비하여 개선되었다고 알려져 있다. 그러나 paliperidone은 risperidone과는 달리 조현병 이외의 다른 정신과적 질환에 대한 효과의 근거는 아직 부족하다.

▲Amisulpride

Amisulpride는 serotonin 수용체에 대한 작용이 없이도 비정형 항정신병약제의 임상적 특성을 지닌다. 즉, serotonin 수용체에 친화성이 없는 반면, D2와 D3 수용체에 매우 선택적인 dopamine 길항제이다. 또한 뇌 연계(limbic system)에 위치하는 dopamine 수용체에는 선택적으로 작용하고, 선조체(striatum)에 위치하는 dopamine 수용체에는 친화성이 적은 특징으로 인해 추체외로 부작용 발생이 적은 것으로 알려져 있다.

▲Blonanserin

Blonanserin은 조현병의 양성 및 음성증상 모두에 효과적이다. Haloperidol에 비해서는 추체외로 부작용이 적으며 risperidone에 비해서는 prolactin 증가가 적다.

▲기타

Iloperidone, asenapine, lurasidone은 미 FDA 승인은 되었으나 국내에는 아직 소개되지 않았다.

■ 장기지속형주사제(long-acting injection, LAI)

조현병 치료를 위한 LAI의 개발은 1960년대부터 본격화되었다. 최초의 장기지속형주사제는 FGA의 fluphenazine enanthate와 haloperidol decanoate의 데포(depot)형이었다. 이 중 haloperidol decanoate는 아직도 사용하고 있지만 SGA로 대체되고 있다. SGA로 2003년 매 2주 1회 LAI 리스페달 콘스타(성분명: risperidone)가 등장하였으며, 2010년 매 4주 1회 LAI 인베가 서스티나(성분명: paliperidone palmitate)도 개발되면서 LAI에 관심이 많아졌다.

리스페달 콘스타 주사는 매 2주 1회 주사를 맞아야 하는 번거로움과 초기 3~4주 동안 경구약제를 함께 병용해야 한다는 제한점이 있다. 반면, 인베가 서스티나 주사는 초기의 경구약제 병용을 최소화하였고 매 4주 1회 주사로 순응도를 높였으며, 대규모 다기관 임상연구를 통해 조현병의 급성기 치료에 효과가 있을 뿐만 아니라 재발을 억제하는 측면에서도 효과가 입증되었다.

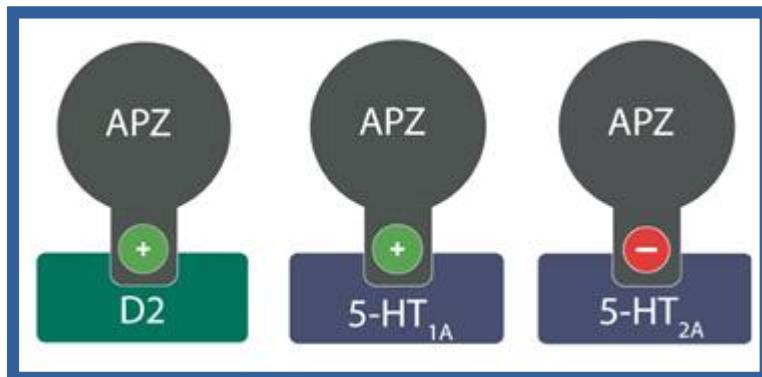
아빌리파이 메인테나는 언제 어떻게 승인되었는가?

오츠카와 룬드벡의 아빌리파이 메인테나(Abilify maintena®, 성분명: aripiprazole)는 매 1개월 1회 주사하는 dopamine D2 부분효능제(dopamine D2 partial agonist)로서 미 FDA와 유럽 EMEA는 2015년 7월에, 국내에서는 2015년 12월 '정신분열병(조현병)의 치료'에 승인되었다.

본 약제는 성인에 근육주사로만 투여한다. 약제의 권장되는 시작 및 유지용량은 매달 400mg이다(투여 간격은 26일 이상). 또한 경구용 아리피프라졸을 복용한 적이 없는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전 경구용 아리피프라졸로 내약성을 확립해야 하며, 경구용 아리피프라졸의 반감기로 인하여 2주 동안 내약성이 충분히 평가되어어야한다.

아빌리파이 메인테나는 어떤 약제인가?

Aripiprazole의 조현병 치료 기전은 확실하지 않지만, 주로 D2와 5-HT1A 수용체에 부분적으로 효능 작용을 하여 dopamine 시스템을 안정화시키는 기전과 5-HT2A 수용체에 길항작용의 복합작용을 통해 이루어진다. 주요 부작용으로 기립성저혈압은 alpha1 adrenergic receptor의 길항작용에 의한다.



Aripiprazole (APZ) and Receptors (출처: Psychopharmacology institute)

다른 SGA와 마찬가지로 고용량은 조현병이나 양극성 조증에 사용되며, 저용량은 주요 우울증의 부가요법과 자폐에서의 자극과민성(irritability)에 대한 치료제로 승인을 받았다. 부작용 측면에서는 좌불안석증(akathisia)의 발현빈도가 약 20%로 높지만 ziprasidone과 마찬가지로 체중증가나 대사성 부작용의 가능성은 매우 낮다.

아빌리파이 메인테나는 위약대조군 대비 재발위험을 장기간 낮추는 것으로 확인되었으며, 내약성은 경구용 아빌리파이와 유사했고 환자의 개인적, 사회적 기능 향상에 통계적으로 유의한 결과가 나타났다고 보고되었다.

아빌리파이 메인테나는 어떤 임상시험이 진행되었는가?

단기간(12-week) 연구로, 급성적으로 재발된 성인 조현병 환자 대상, 무작위, 이중맹검, 위약대조군 대비 aripiprazole once-monthly(AOM) 400 mg/d 투여군과의 3상 임상시험(study 1)이 진행되었다. 장기간 연구로는 성인 조현병 환자 대상, 이중맹검, 위약대조군 대비, 무작위 회수(randomized-withdrawal) 유지요법에 대한 3상 임상시험(study 2)이 진행되었다.

연구결과, 단기간 연구에서 AOM 400 mg 투여군이 위약대조군에 비해 수용가능한 안전성 및 내약성을 보였으며, 장기간 연구에서 본 약제 400 mg/d 투여군 269명의 환자들에서 증상 재발에 소요된 기간이 위약 대조군 134명에 비해 훨씬 짧았고, 또한 시험이 종료된 시점에서의 재발률에 있어서도 본 약제 투여군 10%로 위약대조군 40%와 비교하여 유의하게 낮았다. 가장 흔하게 보고된 부작용은 불면·진전·두통이었으며, 내약성이 우수한 것으로 보고되었다.

또한 인베가 서스티나와의 직접 비교 연구를 통해 비열등함과 우월성을 확인하였고, 리스페달 콘스타 주사제와의 비교는 경구용 아빌리파이와 경구용 리스페달과의 간접비교를 통해 임상적 유용성을 확인하였다.

결론

조현병은 재발할수록 치료가 어려워진다는 측면에서 발병 초기 1~2년 사이의 적극적인 치료가 매우 중요하다. 최근 조현병 치료는 재발을 방지하는 목적을 위해 약제의 제형이 점진적으로 개선되었고 또한 비교적 쉬운 투여방법을 통해 장기간 치료 및 관리가 가능한 형태로 발전하고 있다.

조현병은 질병의 특성상 환자 스스로가 질병을 인정하지 않는 경우가 많으며, 약제를 꾸준히 복용해야 한다는 사실도 인지하기 어려우므로 치료에 어려움이 많다. 이를 해결하기 위해 개발된 것이 장기지속형주사제(LAI)라 할 수 있다.

LAI는 경구제보다 약제 중단률이나 부작용으로 인한 입원률도 낮고 기타 부작용은 경구제보다 낮거나 유사한 장점이 있다. 하지만, LAI는 추체외로 부작용이 더 높게 보고되고 있고 또한 경구용 약제로 내약성을 충분히

평가하고 치료를 시작하여야 한다는 불편함은 아직 남아있다는 단점도 있다. 그러므로 LAI 약제들 간 약물 순응도 및 복용력, 재발 및 이상반응 여부 등에 대한 차이에 대해 더 연구가 필요할 것이다.

아빌리파이 메인테나는 2세대 비정형 항정신병약제이며, 1개월마다 1회 사용으로 4주간 약효가 지속되는 방법으로서 매일 약제를 복용해야하는 불편함을 개선하고 환자의 복약순응도 및 삶의 질을 개선시킬 것으로 예상한다.

본 약제를 포함하여 LAI 개발의 가장 큰 목적과 기대 효과는 환자의 재발 방지를 통한 환자의 사회적 기능과 삶의 질의 개선이라 할 수 있다. 매일 복용해야 하는 경구제와 달리 LAI는 월 1회 주사하는 편의성과 낮은 재발률로 처방의 폭이 넓어질 것으로 예상한다.

참고자료

식약처 허가사항

- J Korean Neuropsychiatr Assoc 2015;54(1):69-75
J Korean Neuropsychiatr Assoc 2014;53(6):370-378
Korean J Schizophr Res Vol. 17. 1, 2014
대한정신약물학회지 2013;24:137-146
J Korean Med Assoc 2011 October; 54(10): 1061-1069
Korean J Psychopharmacol 128 2004;15(2):125-134
Korean J Psychopharmacol 396 2004;15(4):393-400
기타 각종 인터넷 자료