

## 양극성 장애 환자에서 비정형 항정신병약물 치료 후에 나타나는 지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상의 유병률 및 위험요인

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학과교실,<sup>1</sup> 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정신건강의학과교실,<sup>2</sup> 삼성생명과학연구소,<sup>3</sup> 국립서울병원<sup>4</sup>

이아람<sup>1</sup> · 김주현<sup>1</sup> · 백지현<sup>1</sup> · 김지선<sup>2</sup> · 최미지<sup>3</sup> · 윤세창<sup>1</sup> · 하규섭<sup>2,4</sup> · 홍경수<sup>1,3</sup>

### Tardive Dyskinesia and Tardive Dystonia with Second-Generation Antipsychotics in Bipolar Disorder Patients Unexposed to First-Generation Antipsychotics

Ahram Lee, MD,<sup>1</sup> Joo Hyun Kim, MD,<sup>1</sup> Ji Hyun Baek, MD,<sup>1</sup> Ji Sun Kim, MD,<sup>2</sup> Mi Ji Choi, RN,<sup>3</sup> Se Chang Yoon, MD,<sup>1</sup> Kyooseob Ha, MD,<sup>2,4</sup> Kyung Sue Hong, MD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

<sup>3</sup>Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Seoul National Hospital, Seoul, Korea

**Objectives** Second-generation antipsychotics (SGAs) are frequently used in the treatment of bipolar disorder. However, there is still no consensus on their risk of tardive movement syndromes especially for first-generation antipsychotics (FGAs)-naïve patients. This study aimed to investigate the prevalence and associated factors of SGAs-related tardive dyskinesia and tardive dystonia in patients with bipolar disorder, in a naturalistic out-patient clinical setting.

**Methods** The authors assessed 78 non-elderly patients with bipolar (n = 71) or schizoaffective disorder (n = 7) who received SGAs with a combined use of mood stabilizers for more than three months without previous exposure to FGAs. Multiple direct assessments were performed and hospital records longer than one recent year describing any observed tardive movement symptoms were also reviewed.

**Results** The prevalence rates of tardive dyskinesia and tardive dystonia were 7.7% and 6.4%, respectively. These patients were being treated with ziprasidone, risperidone, olanzapine, quetiapine, or paliperidone at the time of the onset of the movement symptoms. Tardive dyskinesia was mostly observed in the orolingual area, and tardive dystonia was most frequently detected in oromandibular area. A past history of acute dystonia was significantly associated with presence of both tardive movement syndromes.

**Conclusions** Our findings suggest that SGAs-related tardive movement syndromes occur in a substantial portion of bipolar disorder patients. Acute dystonia, a reported risk factor of tardive movement syndromes in the era of FGAs is confirmed as a risk factor of both tardive dyskinesia and tardive dystonia that were induced-by SGAs.

**Key Words** Antipsychotics · Tardive dyskinesia · Tardive dystonia · Bipolar affective disorder.

Received: July 14, 2015 / Revised: August 7, 2015 / Accepted: August 21, 2015

Address for correspondence: Kyung Sue Hong, MD

Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3584, Fax: +82-2-3410-0050, E-mail: hongks@skku.edu

## 서 론

양극성 장애 환자의 치료에서 비정형 항정신병약물(atypical antipsychotics, second-generation antipsychotics, SGAs)

은 조증 및 우울증의 증상 조절에 효과를 보인다는 것이 알려져지면서 사용이 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 또한, 정형 항정신병약물(typical antipsychotics, first-generation antipsychotics, FGAs)과 비교하였을 때 상대적으로 급성 추체외로계 부작용(extra-

pyramidal adverse effect)의 발생 위험이 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>2-5)</sup> 이러한 점은 지연성 운동 증후군(tardive movement syndromes)의 발생 위험성 역시 낮을 것이라는 추정을 가능케 했다. 그러나 비정형 항정신병약물 치료 후에 나타나는 지연성 운동 증후군에 대해서는 아직까지 연구가 충분히 이루어지지 않은 상태이다.<sup>6)</sup>

지연성 운동장애(tardive dyskinesia)에 대한 연구는 대다수가 정형 항정신병약물이 많이 사용되던 1980~1990년대에 이루어졌다. Dinan과 Kohen<sup>7)</sup>이 정형 항정신병약물을 복용하며 외래를 다니는 양극성 장애 환자를 대상으로 조사한 결과 지연성 운동장애의 유병률은 22%였으며, Waddington과 Youssef<sup>8)</sup>가 입원하고 있는 양극성 장애 환자를 대상으로 조사한 결과는 40%에 이르렀다. 반면, 비정형 항정신병약물 치료 환자에서 보고된 지연성 운동장애의 발생률은 정형 항정신병약물에 비해 낮은 것으로 알려져 왔다. Eberhard 등<sup>9)</sup>은 2주 이상 risperidone으로 치료받고 있는 조현병 및 양극성 장애 환자를 대상으로 5년간의 전향적 연구를 진행하여 12.6%의 지연성 운동장애 발생률을 보고하였다. Ghaemi 등<sup>10)</sup>이 비정형 항정신병약물을 복용하는 양극성 장애 환자 34명을 대상으로 시행한 연구에서는, 총 51회의 비정형 항정신병약물 치료 시행이 있었고, 이 중 4회에서 지연성 운동장애가 관찰되었다(7.8%). 가장 최근의 연구<sup>11)</sup>는 268명의 기분장애 또는 불안장애로 비정형 항정신병약물을 복용한 환자들의 후향적 분석으로, 5.9%의 지연성 운동장애 유병률을 보고하였다. 그러나 양극성 장애 환자에서 비정형 항정신병약물과 정형 항정신병약물의 지연성 운동장애를 직접 비교한 연구는 찾을 수 없었다. 또한, 그동안 시행된 비정형 항정신병약물에 의한 지연성 운동장애 연구에서는 대다수의 환자가 정형 항정신병약물에 상당 기간 노출되었던 과거력을 가지고 있다.<sup>9-12)</sup> 이러한 제한점은 유병률 및 관련인자에 관한 타당한 평가를 어렵게 하는 요인이 된다. 따라서 발병 초기부터 비정형 항정신병약물로만 치료받은 환자에서 지연성 운동장애의 유병률과 위험 요인을 조사해 볼 필요가 있다.

지연성 근긴장이상에 대한 연구는 지연성 운동장애에 비해 매우 적고, 일관된 평가 도구가 없어 유병률 추정이 어렵다. Van Harten과 Kahn<sup>13)</sup>이 1982년부터 1996년까지 발표된 정형 항정신병약물을 사용하는 조현병 환자 대상의 13개 연구를 종합하여 분석한 결과, 지연성 근긴장이상(tardive dystonia)의 평균 유병률은 5.3%였다. 비정형 항정신병약물 치료 이후 나타난 지연성 근긴장이상은 조현병에서 소수의 증례 보고<sup>14-16)</sup>만이 발표되었을 뿐이다. 양극성 장애 환자를 대상으로 한 연구는 유병률이나 위험 요인에 대한 임상 연구는 물론이고 아직까지 증례 보고조차 되어 있지 않다.

지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상은 임상 양상이나 경과에서 차이가 나고 위험요인도 다른 것으로 알려져 있다.<sup>17)18)</sup> 그러나, 두 운동장애는 감별이 어려운 경우도 있고, 같은 환자에서 동시에 발생하기도 한다.<sup>19)</sup> 특정 집단에서 두 장애의 발생의 상호 연관성이 보고되기도 하였다.<sup>20)21)</sup> 따라서 지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상을 동일한 대상군에서 평가하여 유병률과 위험 요인들을 비교 평가하고, 상호 연관성을 파악하는 연구가 필요할 것이다.

이러한 배경에서 본 연구는 발병 이후 정형 항정신병약물 치료를 받은 적이 없고 3개월 이상 비정형 항정신병약물로 치료받아 온 양극성 장애 혹은 조현정동장애 환자를 대상으로 대표적 지연성 운동 증후군인 지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상의 유병률을 조사하고 구체적인 임상적 양상을 파악하는 것을 목적으로 하였다. 아울러, 연구 대상의 인구학적, 임상적 특성들이 지연성 운동장애 및 지연성 근긴장이상의 발생에 어떠한 관련성을 보이는가에 대한 조사를 시행하였다.

## 방 법

### 연구 대상

대상 환자군은 2012년 9월부터 2014년 5월까지 서울과 경기도에 위치한 두 개의 대학병원 정신건강의학과 양극성 장애 클리닉에서 외래 통원 치료를 받고 있는 환자 중에 모집하였다. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition(이하 DSM-IV) 진단 기준에 의해 양극성 장애 혹은 조현정동장애로 진단받고 3개월 이상 비정형 항정신병약물을 복용하였으며, 정형 항정신병약물에는 노출된 적이 없는 환자를 대상으로 하였다.<sup>22)</sup> 노인 환자의 경우 자연 발생적 운동장애(spontaneous dyskinesia)로 인하여 유병률에 영향을 줄 수 있기 때문에<sup>3)</sup> 18세 이상 60세 이하의 성인 환자로 연령을 제한하였다. 과거력상 정형 항정신병약물 또는 확인되지 않은 항정신병약물을 투여받은 경우, 운동장애를 동반할 수 있는 신경과적 질환 및 두부 외상, 두부 수술의 과거력이 있는 경우, 신체적 장애, 심각한 치과 질환, 틱 장애가 있는 경우 등은 제외하였다. 이상의 기준을 적용하여 최종 선정된 환자군은 총 78명으로, 그 중에서 49명은 1형 양극성 장애, 22명은 2형 양극성 장애, 그리고 7명은 조현정동장애로 진단받았다. 모든 연구 참여자에게는 연구에 관하여 충분한 설명을 제공하고 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인된 동의서에 서면 동의를 받았다.

### 평가 방법

모든 대상 환자군에 대하여 2명의 임상가가 직접 면담 및

후향적 진료 기록 조사를 통하여 진단적, 임상적 평가를 시행하였다.

지연성 운동장애는 비정상 불수의 운동척도(abnormal involuntary movement scale, 이하 AIMS)<sup>23)</sup>를 사용하고, 지연성 근긴장이상은 추체외로 증상 평가 척도(extrapyramidal symptom rating scale, 이하 ESRS)<sup>24)</sup>를 사용하여 평가하였다. 안구 운동 발작(oculogyric crisis)은 평가 현장에서 증상이 나타나지 않는 경우가 대부분으로, 환자 및 보호자의 보고를 통하여 증상의 빈도, 발생 시점, 구체적인 양상을 평가하였다. 지연성 운동장애의 진단은 Schooler와 Kane<sup>25)</sup>이 제안한 연구 진단 기준(하나 이상의 신체 부위에서 AIMS 3점 혹은 둘 이상의 신체 부위에서 AIMS 2점 이상)과 함께, DSM-IV의 연구 기준<sup>26)</sup>을 사용하였다. 지연성 근긴장이상은 Burke 등<sup>17)</sup>이 제안한 진단 기준(1) 근긴장이상이 존재함, 2) 항정신병약물 치료 중 또는 중단 후 3개월 이내에 근긴장이상이 발생함, 3) 윌슨 병을 포함한 이차성 근긴장이상을 일으킬 수 있는 원인들과 관련된 신경학적 징후가 없음, 4) 근긴장이상의 가족력이 없음을 사용하였으나, 대상자 가족 전체의 근긴장이상의 가족력을 확인할 수 없는 경우라도, 1)~3)의 기준을 만족하면 진단에 포함하였다.

모든 대상자에 대하여 4주 이상의 간격을 둔 2회의 평가를 시행하였으며, 2회의 평가 중 한 차례만 지연성 운동 증후군이 관찰된 경우는 다시 4주 이상의 간격을 둔 1회의 추가 평가를 통하여 지연성 운동 증후군의 존재 여부를 확정하였다.

다음 항목에 대해서 후향적 진료 기록 조사를 시행하였다. 1) 질병의 시작시점부터 사용한 모든 비정형 항정신병약물의 종류, 치료 시작 연령, 약물 사용 기간, 2) 지연성 운동 증후군의 발생과 완화에 영향을 미칠 수 있는 항콜린성 약물, 항우울제, 기분 안정제, benzodiazepine 등의 병용 약물의 사용력, 3) 급성 추체외로계 증상(파킨슨 증상, 좌불안석, 급성 근긴장이상)의 발생력, 4) 지연성 운동장애 및 근긴장이상 진단의 과거력.

### 통계 분석

지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상의 '유병률(prevalence)'은 4주 이상의 간격을 둔 2회 이상의 평가에서 운동 증상이 나타난 환자를 전체 대상자의 수로 나눈 값으로 하였다. 평가 시점에서는 진단 기준을 만족시키지 않으나 진료 기록 및 환자/보호자 보고상 지연성 운동 증상이 있었던 환자를 추가로 조사하였고, 이들을 직접 평가에서 운동 증상이 나타나는 환자와 함께 '발병이력(history)'이 있는 환자로 정의하였다.

지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상은 현재까지 알려진

예측요인(predictor)이 서로 다르기 때문에<sup>18)</sup> 인구학적, 임상적 관련 요인 분석을 따로 시행하였다. 연구 대상을 지연성 운동 증상의 발생 여부에 따라 '지연성 운동 증상 비발생군'(평가 시점 및 과거 기록상에 모두 지연성 운동 증상이 나타나지 않음), '지연성 운동장애 발생군'(평가 시점 또는 과거 기록상에 지연성 운동장애가 관찰됨), '지연성 근긴장이상 발생군'(평가 시점 또는 과거 기록상에 지연성 근긴장이상이 관찰됨)으로 나누었다. 비발생군과 지연성 운동장애 발생군 간에, 그리고 비발생군과 지연성 근긴장이상 발생군 간에, 관련 요인이 될 수 있는 변수들을 비교하였는데, 연속형 변수의 경우 Mann-Whitney 검정을, 범주형 변수의 경우 Fisher's exact 검정을 사용하였다. 이전 연구들에서 지연성 운동 증상과 관련 변인이라고 알려져 있는 연령, 성별, 약물 사용 기간, 추체외로 부작용의 발생력 여부와의 연관성을 확인해보고, 이번 연구를 통해 추가로 조사하고자 하였던 진단, 발병 연령, 비정형 항정신병약물의 치료 시작 연령, 기분 조절제 사용력과 연관성도 확인해보고자 하였다. 지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상에 대한 관련 가능 변인들의 독립적인 효과를 확인하기 위하여 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 모든 통계는 SPSS for Window ver. 22.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용했으며, p-value < 0.05를 통계적 유의수준으로 정하였다.

## 결 과

### 인구학적, 임상적 특징

연구에 참여한 총 78명의 대상자 중 남자는 25명(32.1%), 여자는 53명(67.9%)이었으며, 평가 시점에서 측정된 대상 환자들의 평균 연령은  $33.3 \pm 10.3$ 세였다. 발병 연령 및 비정형 항정신병약물 치료 시작 연령의 평균값은 각각  $23.5 \pm 8.8$ 세,  $27.7 \pm 9.6$ 세로 나타났다. 연구 대상의 인구학적, 임상적 특징을 지연성 운동 증상 비발생군, 지연성 운동장애 발생군, 지연성 근긴장이상 발생군으로 나누어 Table 1에 기술하였다. 지연성 운동 증상의 발생 이전까지(지연성 운동 증상 비발생군의 경우 현재까지)의 병용약물 사용력을 살펴본 결과, 기분 안정제 중에서 lithium을 44명(56.5%), divalproex를 49명(62.8%), lamotrigine을 7명(9.0%), carbamazepine을 5명(6.4%)의 환자가 사용한 것으로 나타났으며, 그밖에 benzodiazepine 66명(84.6%), 항우울제 14명(17.9%) 등의 약물 사용이 확인되었다.

### 유병률 및 구체적 양상

지연성 운동장애 및 지연성 근긴장이상의 발병이력 및 유

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the subjects (n = 78)

| Variables                            | Non-TMS group<br>(n = 65) |                     |   | TMS groups           |        |                         |        | Comparison between groups |                |                         |                |                       |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|---|----------------------|--------|-------------------------|--------|---------------------------|----------------|-------------------------|----------------|-----------------------|
|                                      |                           |                     |   | Tdk only<br>(n = 13) |        | Tdk and Tdt*<br>(n = 8) |        | Non-TMS vs. Tdk only      |                | Non-TMS vs. Tdk and Tdt |                |                       |
|                                      | Median                    | Interquartile range | % | n                    | Median | Interquartile range     | Median | Interquartile range       | U <sup>†</sup> | p                       | U <sup>†</sup> | p                     |
| Age (years)                          | 33.0                      | 37.0                |   | 35.0                 | 36.0   | 34.0                    | 28.0   | 367.5                     | 0.460          | 231.0                   | 0.608          |                       |
| Age at illness onset (years)         | 23.2                      | 38.0                |   | 24.7                 | 26.0   | 25.2                    | 26.0   | 379.0                     | 0.559          | 225.5                   | 0.542          |                       |
| Age at first exposure to SGA (years) | 27.4                      | 36.0                |   | 29.4                 | 34.0   | 29.0                    | 25.0   | 367.5                     | 0.460          | 213.0                   | 0.406          |                       |
| Duration of SGA use (months)         | 65.8                      | 180.0               |   | 67.4                 | 180.0  | 60.0                    | 84.0   | 413.0                     | 0.898          | 253.5                   | 0.908          |                       |
| Gender                               | n                         | %                   | n | %                    | n      | %                       | n      | %                         | $\chi^2$ †     | p                       | $\chi^2$ †     | p                     |
| Male                                 | 21                        | 32.3                | 4 | 30.8                 | 3      | 37.5                    |        |                           | 0.012          | 1.000                   | 0.087          | 1.000                 |
| Female                               | 44                        | 67.7                | 9 | 69.2                 | 5      | 62.5                    |        |                           |                |                         |                |                       |
| Diagnosis                            |                           |                     |   |                      |        |                         |        |                           |                |                         |                |                       |
| Bipolar I disorder                   | 40                        | 61.5                | 9 | 69.2                 | 7      | 87.5                    |        |                           | 1.725          | 0.357                   | 3.408          | 0.136                 |
| Bipolar II disorder                  | 20                        | 30.8                | 2 | 15.4                 | 0      | 0.0                     |        |                           |                |                         |                |                       |
| Schizoaffective disorder             | 5                         | 7.7                 | 2 | 15.4                 | 1      | 12.5                    |        |                           |                |                         |                |                       |
| History of lithium combination       | 40                        | 61.5                | 4 | 30.8                 | 2      | 25.0                    |        |                           | 4.170          | 0.065                   | 3.900          | 0.065                 |
| History of divalproex combination    | 40                        | 61.5                | 9 | 69.2                 | 4      | 50.0                    |        |                           | 0.274          | 0.757                   | 0.396          | 0.705                 |
| History of extrapyramidal symptoms   |                           |                     |   |                      |        |                         |        |                           |                |                         |                |                       |
| Akathisia                            | 18                        | 27.7                | 1 | 7.7                  | 1      | 11.1                    |        |                           | 2.352          | 0.169                   | 0.854          | 0.671                 |
| Acute dystonia                       | 0                         | 0.0                 | 4 | 30.8                 | 5      | 55.6                    |        |                           | 21.081         | $5.01 \times 10^{-4}$   | 34.384         | $4.90 \times 10^{-5}$ |
| Parkinsonism                         | 13                        | 20.2                | 4 | 30.8                 | 2      | 22.4                    |        |                           | 0.737          | 0.464                   | 0.053          | 1.000                 |

\* : 8 subject who showed tardive dystonia were also included in tardive dyskinesia group. † : values were derived from the Mann-Whitney U tests. ‡ : values were derived from the Fisher's exact tests. TMS : tardive movement syndromes involving tardive dyskinesia and tardive dystonia, SGA : second-generation antipsychotic, Tdk : tardive dyskinesia, Tdt : tardive dystonia

병률을 Table 2에 기술하였다. 78명의 대상자 중 발병이력은 13명(16.7%)에서 확인되었다. DSM-IV 및 Schooler와 Kane의 연구 기준을 적용한 지연성 운동장애의 평가 시점의 유병률은 각각 7.7%와 2.6%였다. 지연성 근긴장이상의 발병이력은 8명(10.3%)에서 확인되었고, 지연성 근긴장이상의 평가 시점의 유병률은 6.4%였다. 지연성 근긴장이상을 진단받은 모든 환자는 지연성 운동장애 진단을 함께 받았다.

지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상이 발생한 환자에서 증상이 나타난 신체 부위는 Table 3에 요약되어 있다. 두 운동 증상이 같은 환자에서 나타난 경우, 그 양상이 확연히 구분되어 정확한 감별이 가능할 때, 둘 다 발현된 것으로 평가하였다. 지연성 운동장애는 혀 부위, 입술과 입 주변 등에서 호발하는 것으로 확인되었다. 지연성 근긴장이상의 경우, 구강-하악 부위에서 가장 높은 빈도로 나타났으며, 입 벌림, 이악물기, 하악의 측방 편위 등의 양상이었다.

**Table 2.** History and prevalence of tardive movement syndromes (n = 78)

|  | History* |      | Prevalence† |     |
|--|----------|------|-------------|-----|
|  | n        | %    | n           | %   |
| Tardive dyskinesia                           |          |      |             |     |
| DSM-IV criteria                              | 13       | 16.7 | 6           | 7.7 |
| Schooler and Kane criteria                   | N/A      | N/A  | 2           | 2.6 |
| Tardive dystonia                             |          |      |             |     |
| Total  | 8        | 10.3 | 5           | 6.4 |
| Oculogyric crisis                            | 1        | 1.3  | 1           | 1.3 |
| Both tardive dyskinesia and tardive dystonia | 8        | 10.3 | 5           | 6.4 |

\* : the rate of all diagnosed cases based on past histories and current examinations, † : the rates of cases diagnosed during the current direct examinations. DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, N/A : not applicable

지연성 운동 증상의 발병 이전 및 발병 당시에 사용되었던 비정형 항정신병약물의 종류는 Table 4에 제시되었다.

비정형 항정신병약물 복용 시작 시점부터 운동 증상의 발생 시점까지 약물 사용 기간은, 중앙값이 지연성 운동장애 환자군에서 45개월(범위 3~106개월), 지연성 근긴장이상 환자군에서 34.5개월(범위 3~106개월)로 나타났다.

**Table 3.** Distribution patterns of tardive movement symptoms

| Body region            | Subjects |       |
|------------------------|----------|-------|
|                        | n        | %     |
| Tardive dyskinesia*    | 13       | 100.0 |
| Face                   | 3        | 23.0  |
| Oral                   | 5        | 38.5  |
| Jaw                    | 3        | 23.0  |
| Lingual                | 6        | 46.2  |
| Upper limb             | 2        | 15.4  |
| Lower limb             | 0        | 0.0   |
| Head/neck/trunk        | 1        | 7.7   |
| Tardive dystonia†      | 8        | 100.0 |
| Blepharospasm          | 0        | 0.0   |
| Cervical dystonia      | 1        | 12.5  |
| Oromandibular dystonia | 4        | 50.0  |
| Orofacial dystonia     | 1        | 12.5  |
| Laryngeal dystonia     | 0        | 0.0   |
| Limb dystonia          | 1        | 12.5  |
| Axial dystonia         | 1        | 12.5  |
| Oculogyric crisis      | 1        | 12.5  |

\* : body regions of tardive dyskinesia were categorized based upon the ECDEU (early clinical drug evaluation) assessment manual,<sup>23)</sup> † : types of tardive dystonia were categorized based upon the classification of Tarsy and Simon<sup>39)</sup>

**Table 4.** Antecedent and offending drugs in patients with tardive movement syndromes

| Tardive movement syndromes  | Antecedent drug exposure |   | Offending drug exposure |   |                                   |
|-----------------------------|--------------------------|---|-------------------------|---|-----------------------------------|
|                             | Drug                     | n | Drug                    | n | Ranges of maximal daily dose (mg) |
| Tardive dyskinesia (n = 13) | Risperidone              | 7 | Ziprasidone             | 4 | 20–120                            |
|                             | Ziprasidone              | 7 | Olanzapine              | 3 | 10–30                             |
|                             | Olanzapine               | 6 | Risperidone             | 2 | 2–4                               |
|                             | Quetiapine               | 4 | Quetiapine              | 2 | 200–800                           |
|                             | Paliperidone             | 3 | Paliperidone            | 1 | 11                                |
|                             | Aripiprazole             | 1 | Aripiprazole            | 1 | 2.5                               |
|                             | Amisulpride              | 1 |                         |   |                                   |
| Tardive dystonia (n = 8)    | Risperidone              | 4 | Risperidone             | 2 | 2–4                               |
|                             | Ziprasidone              | 4 | Ziprasidone             | 2 | 80                                |
|                             | Olanzapine               | 4 | Quetiapine              | 2 | 200–800                           |
|                             | Quetiapine               | 3 | Olanzapine              | 1 | 30                                |
|                             | Paliperidone             | 2 | Paliperidone            | 1 | 11                                |

Antecedent drug means atypical antipsychotic that had ever been used before the onset of tardive movement syndromes. Offending drug means atypical antipsychotic that was used at the onset of tardive movement syndromes

**관련 요인**

지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상에 대한 관련 가능 변인들의 독립적인 효과를 분석하기 위하여 일변량 분석을 먼저 실시하였다. 그 결과 일변량 분석에서 지연성 운동장애 발생군은 비발생군에 비해 급성 근긴장이상의 발생력( $p = 5.01 \times 10^{-4}$ )이 유의하게 높은 것으로 나타났다. 지연성 근긴장이상 환자군 역시 비발생군에 비해 급성 근긴장이상 발생력이 현저히 높은 것을 확인할 수 있었다( $p = 4.90 \times 10^{-5}$ ).

일변량 분석에서 유의한 차이를 보였던 변수들을 설명변수로, 그 외의 변수들을 공변량으로 두고, 지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상에 대한 관련 가능 변인들의 독립적 효과를 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 발병 연령과 비정형 항정신병약물의 치료 시작 연령은 두 개의 독립 변수 사이의 상관 관계가 매우 커서, 두 개의 독립 변수가 결과에 미치는 영향을 따로 분리하여 산출하기 어려워, 관련성이 더 높을 것으로 예상되는 비정형 항정신병약물의 치료 시작 연령을 분석 항목으로 선택하였다. 하지만 분석 결과에서 유의한 변수는 확인되지 않았다.

추가적으로 지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상의 발생이 상호 연관될 가능성에 대하여 분석한 결과, 두 지연성 운동 증상 사이에 유의한 관련성이 시사되었다( $\chi^2 = 44.571, p = 5.49 \times 10^{-8}$ ).

**고 찰**

정형 항정신병약물에 노출되지 않은 양극성 장애 환자들 중에서 3개월 이상의 비정형 항정신병약물을 복용했던 외래 환자 총 78명 중, DSM-IV 연구 기준의 지연성 운동장애 발병이력은 16.7%로, 평가 시점에서의 유병률은 7.7%로 추정되었다. 그리고 Schooler와 Kane의 연구 기준으로 평가 시점에서의 유병률은 2.6%였다. 이는 Dinan과 Kohen<sup>7)</sup>과 Waddington과 Youssef<sup>8)</sup>가 발표한 정형 항정신병약물을 사용한 후에 양극성 장애 환자들에게서 나타난 지연성 운동장애 유병률 22~40%에 비해서 현저히 감소한 결과였다. 또한, 양극성 장애 환자에서 비정형 항정신병약물에 의해 나타나는 지연성 운동장애를 연구한 Eberhard 등,<sup>9)</sup> Ghaemi 등,<sup>10)</sup> Coplan 등<sup>11)</sup>의 연구와 유사한 결과이다. Ryu 등<sup>27)</sup>이 조현병 환자를 대상으로 거의 동일한 디자인으로 시행한 연구 결과(DSM-IV 연구 기준의 유병률 12.5%, Schooler와 Kane의 연구 기준 유병률 5.0%)보다도 낮은 수준이었다.

본 연구에서 조사된 지연성 근긴장이상의 발병이력은 10.3%로, 평가 당시의 유병률은 6.4%로 나타났으며, 비정형 항정신병약물 사용 후 발생한 양극성 장애 환자의 지연성 근

긴장이상 유병률에 대한 최초의 연구 결과이다. 이는 van Harten과 Kahn<sup>13)</sup>이 정형 항정신병약물을 사용한 조현병 환자 대상의 13개 연구를 종합하여 분석한 결과인 평균 유병률 5.3%보다 약간 높은 수준이다. Ryu 등<sup>27)</sup>이 조현병 환자를 대상으로 한 비정형 항정신병약물에 의한 지연성 근긴장이상의 유병률보다는 낮은 수준이었다.

지연성 근긴장이상 증상을 보였던 환자들은 모두 지연성 운동장애 증상이 발생하였으며, 또한 두 지연성 운동 증상의 발생에 유의한 상호 관련성이 확인되었다. 이는 van Harten 등<sup>21)</sup>이 보고한 지연성 운동장애가 있는 환자에서 지연성 근긴장이상이 발생할 가능성이 8.7배 증가한다는 결과와 일치되는 소견이다.

본 연구에서 지연성 운동장애 혹은 지연성 근긴장이상 발생군에서 비발생군에 비해 유의하게 높은 급성 근긴장이상의 발생력이 나타났다. 이는 Sachdev<sup>28)</sup>가 정형 항정신병약물을 사용한 조현병과 양극성 장애 환자를 대상으로 한 연구에서와 일치되는 결과이다. Ryu 등<sup>27)</sup>이 비정형 항정신병약물로 치료 중인 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서도 급성 근긴장이상 발생력은 지연성 근긴장이상의 위험 요인으로 나타났다. Nasrallah 등<sup>29)</sup>이 조사한 바에 따르면 양극성 장애 환자에서 정형 항정신병약물과 연관된 급성 근긴장이상 유병률은 26.1%로 나타났다. 반면에, 양극성 장애 환자에서 비정형 항정신병약물 복용 후에 나타난 급성 근긴장이상의 유병률은 각 약물별로 보고가 되고 있는 정도이며, risperidone 5.0%,<sup>30)</sup> olanzapine 1.3~7.2%,<sup>31)32)</sup> quetiapine 3.8%,<sup>33)</sup> ziprasidone 11.4%,<sup>34)</sup> aripiprazole 3.9%<sup>35)</sup>로 나타났다.

정형 항정신병약물과 기분안정제를 병합하였을 때 지연성 운동장애의 발생에 미치는 영향은 lithium에 대해서만 제한적으로 연구되었다. 그런데, lithium 복용 환자에서 지연성 운동장애의 발생률이 낮다는 보고<sup>36)37)</sup>와 lithium 병용이 지연성 운동장애의 위험 인자라는 상반된 보고들<sup>7)29)38)</sup>이 존재한다. 본 연구에서는 지연성 운동 증상 발생군과 비발생군의 lithium 사용력은 유의한 차이가 없는 것으로 나왔는데 이는 조증 및 우울 증상의 호전에 효과적인 비정형 항정신병약물의 개발과 divalproex 같은 기분조절제의 대체 사용으로 인해 lithium을 사용했던 대상군의 표본 수가 적었던 것과 lithium의 복용량, 복용 기간처럼 함께 영향을 줄 수 있는 점을 함께 보지 않고 이분법적(dichotomous)인 사용력만을 보았다는 점이 고려되어야 할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 먼저, 본 연구는 표본의 수가 적은 단면적, 후향적 연구로서 항정신병약물의 누적 용량, 항정신병약물 이외의 약물 복용 기간 및 용량 등의 변수들을 모든 환자에서 정확하게 판단하기 어려웠다. 들

재, 본 연구에서는 자연 발생적 운동장애(spontaneous dyskinesia)로 인하여 유병률에 영향을 줄 수 있어 60세 이상이 연구 대상에서 제외되어 위험요인으로 알려진 연령에 대한 평가가 어려웠다. 사례수가 적은 것과 모집된 대상 환자군의 성별 중 여성이 2배로 편중되어 있다는 점은 지연성 운동 증후군과 성별과의 관련성 분석에 대한 편향성(bias)을 야기할 수 있다. 세 번째로, 정형 항정신병약물 간에도 수용체 결합 양상에서 서로 차이가 나고, 추체외로계 증상이나 지연성 운동장애를 일으키는 정도가 다를 것으로 예상된다. 따라서 각 약물별로 세분화하여 지연성 운동장애 유병률을 평가하는 것이 필요하나 사례수의 부족과 사용 약물이 증도에 변경된 환자를 포함한 후향적 연구라는 제한점 때문에 본 연구에서는 약물별 유병률을 산출하기 어려웠다.

DSM-IV 및 Schooler와 Kane의 연구 기준을 적용한 지연성 운동장애의 평가 시점의 유병률은 각각 7.7%와 2.6%, 지연성 근긴장이상의 평가 시점의 유병률은 6.4%로 나타났다. 두 지연성 운동의 발생이 상호 유의한 연관성을 갖고 있는 것으로 확인되었다.

지연성 운동장애와 지연성 근긴장이상이 급성 근긴장이상의 발생력과 강한 연관성을 보이는 것으로 확인되었으며, 이에 대해서는 본 연구가 단면적 및 후향적 연구임을 고려할 때 전향적 연구를 통한 후속 검증이 필요할 것이다.

**중심 단어:** 항정신병약물·지연성 운동장애·지연성 근긴장이상·양극성 장애.

#### Acknowledgments

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업(A120887)의 지원에 의하여 이루어졌음.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146-1154.
- 2) Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 9:16-20.
- 3) Jeste DV. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 9:21-24.
- 4) Casey DE. Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr* 2006;11(7 Suppl 7):25-31.
- 5) Meyer JM. Antipsychotic safety and efficacy concerns. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 14:20-26.
- 6) Sachdev PS. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28:255-274.
- 7) Dinan TG, Kohen D. Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: relationship to lithium therapy. *Br J Psychiatry* 1989;155:55-57.
- 8) Waddington JL, Youssef HA. Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: aging, cognitive dysfunction, course of illness, and exposure to neuroleptics and lithium. *Am J Psychiatry* 1988;145:613-616.
- 9) Eberhard J, Lindström E, Levander S. Tardive dyskinesia and antipsychotics: a 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:35-42.
- 10) Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Pardo TB, Goodwin FK. Extrapyramidal side effects with atypical neuroleptics in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:209-213.
- 11) Coplan J, Gugger JJ, Tasleem H. Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting. *J Affect Disord* 2013;150:868-871.
- 12) Woods SW, Morgenstern H, Saks JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:463-474.
- 13) van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophr Bull* 1999;25:741-748.
- 14) Bassitt DP, de Souza Lobo Garcia L. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:155-156.
- 15) Papapetropoulos S, Wheeler S, Singer C. Tardive dystonia associated with ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2005;162:2191.
- 16) Sevincok L, Balci V, Akyildiz U. Tardive dystonia associated with low-dose of amisulpride: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:573-574.
- 17) Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32:1335-1346.
- 18) Giménez-Roldán S, Mateo D, Bartolomé P. Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia. A comparison of risk factors and prognosis. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:488-494.
- 19) Kane JM. Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press;1995. p.1485-1495.
- 20) Sachdev P. Tardive blepharospasm. *Mov Disord* 1998;13:947-951.
- 21) van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS. The inter-relationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study II. *Schizophr Res* 1997;26:235-242.
- 22) Crane GE. Persistent dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1973;122:395-405.
- 23) Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale, in ECDEU: Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare;1976.
- 24) Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones B. The extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980;7:233.
- 25) Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-487.
- 26) American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-4. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 27) Ryu S, Yoo JH, Kim JH, Choi JS, Baek JH, Ha K, et al. Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:13-21.
- 28) Sachdev P. Risk factors for tardive dystonia: a case-control comparison with tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:98-103.
- 29) Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allan GA. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145:1455-1456.
- 30) Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in

- bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:75-84.
- 31) **Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al.** A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1218-1226.
  - 32) **Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al.** Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-1017.
  - 33) **Nasrallah HA, Brecher M, Paulsson B.** Placebo-level incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) with quetiapine in controlled studies of patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 2006;8(5 Pt 1): 467-474.
  - 34) **Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K.** Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:741-748.
  - 35) **Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626-637.
  - 36) **Waddington JL, Brown K, O'Neill J, McKeon P, Kinsella A.** Cognitive impairment, clinical course and treatment history in out-patients with bipolar affective disorder: relationship to tardive dyskinesia. *Psychol Med* 1989;19:897-902.
  - 37) **Kane JM.** Tardive dyskinesia in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 5:43-47.
  - 38) **Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S.** Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:342-346.
  - 39) **Tarsy D, Simon DK.** Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:818-829.