



파킨슨 병 이외의 적응증을 가진 환자의 Pramipexole 혹은 Ropinirole 사용과 관련된 충동 조절 장애: 주제 범위 문헌 고찰

정태현^{1†} · 서승민^{1†} · 송현진² · 전나경^{1*}

¹전남대학교 약학대학, ²플로리다 대학교 약학대학
(2020년 10월 24일 접수 · 2020년 12월 7일 수정 · 2020년 12월 10일 승인)

Impulse Control Disorders associated with Pramipexole/Ropinirole Use in Non-Parkinson's Disease: A Scoping Review

Tae hyun Jeong^{1†}, Seung Min Suh^{1†}, Hyun Jin Song², and Nakyung Jeon^{1*}

¹Chonnam National University College of Pharmacy, Gwangju 61186, Republic of Korea

²University of Florida College of Pharmacy Department of Pharmaceutical Outcomes and Policy, Gainesville, Florida 32610, United States of America
(Received October 24, 2020 · Revised December 7, 2020 · Accepted December 10, 2020)

ABSTRACT

Background: Dopamine receptor agonists (DRAs) have been associated with impulse control disorders (ICDs) in Parkinson's disease (PD) in preliminary studies. Whether the association holds true when DRAs are used to treat non-PD, such as restless legs syndrome, prolactinoma, and several mood disorders is uncertain. **Objective:** The present study aimed to understand the research gaps related to the risk of ICDs associated with pramipexole or ropinirole (PRX/ROP) use as a treatment for specific underlying diseases, excluding Parkinson's disorders. **Methods:** We conducted a scoping review, systematically searching databases to identify literature on the types, prevalence, and factors associated with ICD in non-PD patients receiving PRX/ROP. All relevant information that helped understand the epidemiology of ICDs among non-PD patients taking PRX/ROP were extracted and analyzed. We also evaluated the potential associations between PRX/ROP and ICDs, utilizing the Naranjo scale or statistical analysis, depending on the type of literature. **Results:** We included 24 articles (19 case reports or case series and 5 population-based studies) in this scoping review. Evaluating the 19 case reports or case series using Naranjo scores led to the discovery of a possible link between PRX/ROP exposure and ICDs. However, important information to assess causality is frequently missing. Moreover, the population-based studies lack diversity in the study populations and enough study samples to draw conclusive results. **Conclusion:** Our scoping review suggests that the currently available literature requires more details in future case reports and for well-powered studies in various disease conditions where PRX/ROP is frequently used.

KEYWORDS: Scoping review, impulse control disorder, restless legs syndrome, pramipexole, ropinirole

충동 조절 장애(impulse control disorder, ICD)란, 충동으로 인해 긴장감이 증가하고 이를 해소하기 위해 자신이나 타인에게 해가 되는 행동을 반복하는 것이 특징인 정신질환의 일종이다.¹⁾ 이러한 증상은 환자 자신 뿐 아니라 환자 가족 등 그 보호자들의 삶의 질을 급격히 떨어뜨리며, 실직, 파산, 이혼, 자살, 범죄 등으로 이어지기도 한다.²⁾ 특히 파킨슨 환자 중 이러한

충동 조절 장애를 동반하는 경우가 많은데, 그 유병율은 환자 집단에 따라 6%에서 많게는 58%에 이르는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 충동 조절 장애의 발병율은 파킨슨 환자 중 도파민 효현제인 pramipexole 혹은 ropinirole (PRX/ROP)를 사용한 환자에서 특히 높은 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 파킨슨 환자를 대상으로 한 선행 연구는 이들 약물을 사용할 경우 충동 조절 장애가

[†]These authors contributed equally to this work qualifying as the first authors.

*Correspondence to: Nakyung Jeon, Chonnam National University College of Pharmacy, College of Pharmacy Building #1-407, Yongbong-ro 77, Buk-gu, Gwangju 61186, Republic of Korea
Tel: +82-62-530-2929
E-mail: nakyung.jeon@jnu.ac.kr

발병할 수 있음을 밝혀냈다.⁶⁾ PRX/ROP의 도파민 D2, D3 수용체에 대한 높은 친화력이 파킨슨 환자의 충동 조절 장애 발생 병인에 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있어, 앞서 말한 연관성을 뒷받침하는 이론적 근거가 존재한다.⁷⁾ 충동 조절 장애는 단일 질환이 아니며 다양한 임상적 증상으로 나타난다.⁵⁾ 특히, PRX/ROP 사용과 관련된 충동 조절 장애로 병적 도박(pathological gambling), 성욕 과잉(hypersexuality), 충동적-강박적 쇼핑(impulsive-compulsive shopping), 폭식(binge-eating) 등이 흔히 보고 되었다.^{7,8)}

PRX/ROP는 파킨슨 치료에 가장 널리 사용되는 의약품인 만큼 대부분 파킨슨 환자를 대상으로 연구가 진행되었다.^{3,9,10)} PRX/ROP 복용 용량이 높을 수록, 사용 기간이 길수록 충동 조절 장애 위험이 높다고 알려졌으며, 환자 관련 위험 인자로는 파킨슨 진단 당시 연령(어릴수록 위험이 높음), 남성 환자, 흡연, 음주, 결혼 유무, 도파민 수용체 다형성(dopamine receptor variants) 등이 있다.^{3,9,10)}

반면, PRX/ROP는 뇌의 도파민 부족 혹은 불균형으로 인해 초래되는 기타 질환 치료제로도 사용된다. 하지 불안 증후군(restless leg syndromes, RLS), 프로락틴종(prolactinoma), 우울증 및 양극성 장애 등의 기분 조절 장애가 대표적인 예다. 파킨슨 병이 노인, 특히 남성에 흔하게 발생하는 반면, 이러한 기타 질환 환자군은 상대적으로 연령이 젊으며, 하지 불안 증후군 및 프로락틴종의 경우 여성에게 더 빈번한 질환인 등 역학적 특성이 질환군마다 특이적이다.^{11,12)} 따라서, 이러한 비파킨슨 환자에서 PRX/ROP로 인한 충동 조절 장애의 역학적 양상은 파킨슨 환자에서 관찰된 것과 다를 수 있을 것으로 짐작해 볼 수 있다. 하지만 이와 관련된 연구는 파킨슨 환자를 대상으로 한 연구에 비해 드물어 PRX/ROP로 인한 충동 조절 장애를 포괄적으로 이해하고 분석하는데 한계가 있다.

본 연구에서는 PRX/ROP의 파킨슨병 이외의 적응증 치료를 위해 PRX/ROP를 사용한 환자를 대상으로, PRX/ROP 사용과 관련된 충동 조절 장애의 종류, 발병률, 위험 요인 혹은 위험도 등을 연구한 기존 문헌을 탐색한다. 또한, 해당 주제에 대한 근거의 유형 및 연구 간극(research gap)에 대해 고찰하고자 한다.

방 법

주제 범위 문헌 고찰(Scoping Review)

주제 범위 문헌 고찰이란 체계적 문헌 고찰과 구별되는 비교적 새로운 문헌 고찰 연구 방법으로서, 연구 주제와 관련된 문헌의 잠재적인 규모와 범위를 가늠하는 예비 평가이다.¹³⁾ 체계적 검색 방법으로 선별된 문헌을 성격(nature) 및 특징(feature) 따라 검토 및 분류하는 점에서는 전통적인 체계적 문헌 고찰과 유사하지만, 주제 범위 고찰은 보다 광범위한 연구 질문을 다루며, 해당 연구 주제와 관련된 근거를 수집하고 현

황을 조사하고자 하기 때문에, 포함된 문헌의 질을 평가하지 않는다는 점에서 구별된다.¹³⁾ 연구 순서는 Arksey *et al.*¹⁴⁾에서 제시한 바에 따라 1) 연구 질문 도출, 2) 문헌 검색, 3) 문헌 선정, 4) 자료 추출 및 5) 결과 수집, 요약, 보고 등 5단계를 거쳐 진행되었다.

문헌 검색

연구 대상(P-Population)은 연령이나 성별에 제한을 두지 않았고, 파킨슨 환자만을 대상으로 한 연구는 제외했다. 약물 노출(I-Intervention)은 PRX 혹은 ROP로 제한했다. 이들 약물을 복용하지 않은 환자군을 비교군(C-Comparison)으로 두거나 특별한 비교군이 없는 연구도 검색 범위에 포함시켰다. 결과 변수는(O-Outcome) 충동 조절 장애의 발생으로 정의했고, 연구 방법은(T-Type) 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial), 횡단 연구(cross-sectional study), 코호트 연구(cohort study), 환자-대조군 연구(case-control study), 환자 사례 연구(case reports) 등 모든 역학적 연구 방법(epidemiological study)을 포함하였다.

문헌 검색을 위해 국외 데이터베이스로 Ovid에서 제공하는 MEDLINE (~2020.05.18)과 EMBASE (~2020.05.18)를 활용했고, 출판 언어는 영어로 제한했다. 효과적인 검색을 위해 PICOT 각각에 대한 대체적 용어를 통제어 및 자연어로 검색하고 불리언연산자(AND, OR 등)를 사용하는 등 체계적인 검색 전략(Search Strategy)을 세웠다(Appendix 1).

문헌 선정

문헌 고찰 소프트웨어인 Covidence (<https://www.covidence.org/>)를 이용하여 검색된 문헌을 검토 후 최종 선정했다. 선정 및 제외 기준에 따라 제목 및 초록을 우선 검토하였고, 이 과정이 불충분할 경우 원문을 살펴보았다. PRX/ROP 사용과 관련된 충동조절장애의 발생 위험도(risk) 혹은 발생률(incidence)을 평가했거나, PRX/ROP 사용 후 충동조절장애가 발생한 환자의 임상적 특징을 보고한 문헌을 포함시켰다. 단, 연구 대상자가 파킨슨 환자에 제한적이거나 대상 질환이 불분명 한 경우에는 최종 문헌에서 제외했다. 총 4명의 연구자가 2명씩 한 팀(NJ와 HS, 그리고 TJ와 SS)이 되어 독자적으로 문헌을 검토했고, 문헌을 평가하는 과정 및 결과에 이견이 있는 경우 기존 팀에 속한 2명의 연구자를 포함하여 3명 이상의 연구자가 논의를 거쳐 의견을 조정했다.

자료 추출

환자 사례 보고(case report) 및 환자 사례군 연구(case series research)의 경우, 연구에 보고된 환자 개별적으로 나이, 성별, PRX/ROP 적응증, 충동 조절 장애 발병 이전까지 PRX/ROP 복용 기간 및 복용 용량, 충동조절장애의 종류, 치료 및 치료 효

과를 수기로 추출했다. 또한, Naranjo scale을 이용하여, PRX/ROP와 충동조절장애와의 인과관계를 평가했다(TJ와 NJ).¹⁵⁾ Naranjo scale은 약물과 부작용 발생 간의 인과관계를 평가하기 위해 고안된 10개의 질문으로 구성된 질문지다. 이 질문지에는 약물 투여와 약물유해사례 발생 간의 시간적 인과관계, 약물의 투여 중단 혹은 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응, 약물 이외의 다른 원인 및 환자의 기저질환이 관여할 개연성 평가, 과거 약제에 대한 유사 반응의 존재 유무, 위약 투여에 대한 반응, 약물 농도 측정 여부, 약물유해사례를 뒷받침할 수 있는 객관적인 검사 유무 등에 대한 항목이 포함되어 있다. 각 질문에 대해 Yes, No, 또는 Do not know로 답하여 -1, 0, +1, 또는 +2의 값을 매긴 후, 10개 질문에 대한 값들을 더한 점수에 따라 인과성을 평가했다. 그 이외 인구 집단 기반 연구(population-based research)의 경우, 기본적인 서지 정보를 비롯하여, 연구 대상자 수, 연구 대상 질환, 남성 환자의 비율, 연구 대상자의 평균 나이, PRX/ROP 복용한 환자 수, 충동 조절 장애의 종류, 충동 조절 장애 종류별 발병률, PRX/ROP 복용 유무에 따른 발병률 그리고 기타 위험 요인 등을 추출했다. 추가적으로, PRX/ROP 복용 유무에 따라 충동 조절 장애의 발병률 차이의 유의성 여부도 추출했는데, 해당 정보가 없을 경우 Chi-square test (또는 Fisher-exact test)를 이용해 0.05 유의수준으로 평가했다. 추출된 정보는 미리 작성된 서식에 따라 정리했다.

결 과

본 문헌 고찰에 최종적으로 포함된 논문은 2007부터 2019년도까지 국제적으로 보고된 19개의 환자 사례 및 환자 사례군 연구와 5개의 인구 집단 기반 연구 등 총 24편이었다. 분석 대상 논문의 선택 과정은 Fig. 1과 같다. 선정된 학술 검색 엔진을 통해 검색된 논문 715편을 2명의 연구자가 논문 제목 및 초록

을 중심으로 1차 검토를 했다. 선정 기준과 배제 기준에 따라 검토한 결과, 부적합한 연구 611편을 제외하고 총 104편을 선정하였다. 2차 검토로는 104편 논문의 전문을 2명의 연구자가 각각 읽고 검토했다. 그 결과, 연구 목적이 선정 기준에 부합하지 않는 연구 25편, 파킨슨 환자만 제한적으로 연구 대상자에 포함된 연구 13편, 중복된 논문 12편, 부적합한 연구설계 21편, 적응증이 확실하지 않는 연구 9편을 제외하고 최종 24편을 선정했다. 최종 선정된 환자 사례 및 환자 사례군 연구는 미국 (7), 이탈리아(2), 대한민국(1), 캐나다(1), 일본(2), 영국(1), 아르헨티나(1), 스페인 및 이탈리아(1), 호주(1), 스위스(1), 브라질(1)에서 조사되었고, 기타 집단 연구의 경우 독일(2), 미국 (2), 프랑스(1)에서 이루어졌다.

환자 사례 및 환자군 사례 연구

본 문헌 고찰을 통해 선정된 19편의 연구에서, PRX/ROP 복용 후 충동 조절 장애를 보인 총 36명의 환자 사례를 확인했다 (Table 1). 절반 정도(N=17, 47.2%)가 남성이었고, 평균 연령은 57.0세(Standard Deviation, SD=14.35)였다. PRX/ROP에 대한 적응증으로는 RLS 환자가 전체의 66.7% (N=24)로 가장 많은 환자 사례가 보고 되었고, 그 다음으로는 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase (PTPS) 결핍증(PTPS deficiency, N=3), 섬유근통(fibromyalgia, N=3), 제 2형 양극성 장애(type 2 bipolar disorder, N=1), 주요우울장애(major depression, N=1), 핵상안근마비(supranuclear palsy, N=1), 페리 증후군(Perry syndrome, N=1) 등이 있었다. 보고된 충동 조절 장애의 종류는 병적 도박(pathological gambling, N=21), 성욕 과잉(hypersexuality, N=12), 충동적 구매(compulsive shopping, N=4), 폭식(binge eating, N=4), 편당(punding, N=2), 발모벽(trichotillomania, N=1), 피부뜯기장애(dermatillomania, N=1) 다양했으며, 일부 환자의 경우 두가지 이상의 ICD를 보이기도

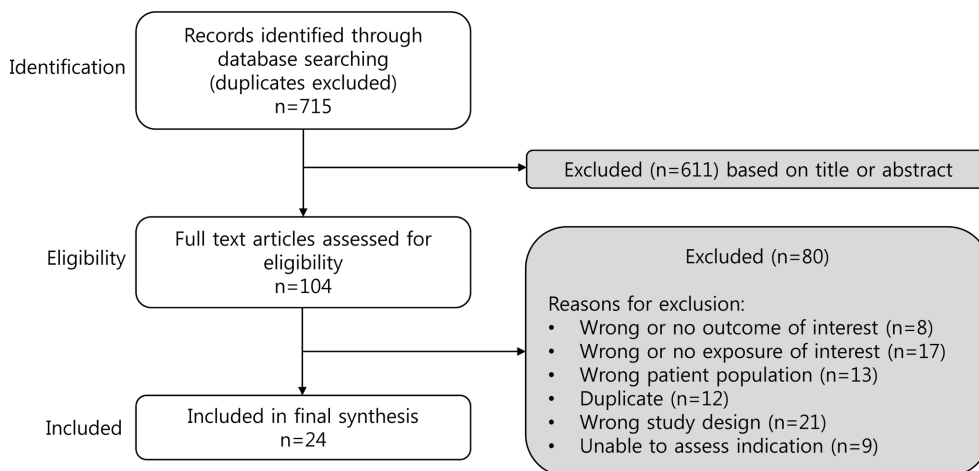


Fig. 1. Flow chart for study selection process.

Table 1. Cases of impulse control disorder associated with the use of pramipexole or ropinirole

Case No.	Reference	Country	Sex/Age	Indication	PRX or ROP dose	PRX/ROP duration	ICD type	ICD treatment	Effectiveness of ICD Treatment	Naranjo Scale Scores
1	Kolla et al. (2010) ⁽²¹⁾	USA	M/61	Restless leg syndrome	PRX 1 mg/d	Not reported	Hypersexuality; Pathological gambling	Discontinuation	ICD resolved	6
2			M/65	Restless leg syndrome	PRX 2 mg/d	Few months	Pathological gambling	Cognitive behavioral therapy	ICD resolved	4
3	Larson et al. (2015) ⁽²⁸⁾	USA	M/62	Behavioral variant of frontotemporal dementia	PRX 2.5 mg/d	Not reported	Punding	Discontinuation	ICD resolved	4
4	Maruno et al. (2016) ⁽²⁷⁾	Japan	F/62	Major Depression (Cotard's Syndrome)	PRX 1 mg/d	4 months	Disinhibition	Discontinuation	ICD resolved	4
5			M/31	PTPSD	PRX 0.033 mg/kg/d	34 months	Pathological gambling	Discontinuation	ICD resolved	5
6	Porta et al. (2016) ⁽²⁹⁾	Italy	M/27	PTPSD	PRX 0.033 mg/kg/d	35 months	Compulsive shopping	Switched to levodopa	ICD resolved	5
7			M/16	PTPSD	PRX 0.032 mg/kg/d	33 months	Hypersexuality	Dose reduction	ICD resolved	5
8	Quickfall et al. (2017) ⁽³⁰⁾	Canada	F/52	Restless leg syndrome	PRX 0.75 mg/d	2-3 months	Pathological gambling	Dose reduction	ICD resolved	5
9	Strejilevich et al. (2011) ⁽²⁶⁾	Argentina	M/56	Bipolar Disorder	PRX 1.25 mg/d	44 weeks	Pathological gambling	Switched to bupropion	ICD resolved	4
10			M/64	Restless leg syndrome	PRX 0.5 mg/d	8 months	Pathological gambling	Discontinuation	ICD resolved	5
11	Tippmann-Feikert et al. (2007) ⁽³¹⁾	USA	F/54	Restless leg syndrome	PRX 0.75 mg/d	17 months	Pathological gambling	Discontinuation	ICD resolved	5
12			F/56	Restless leg syndrome	PRX 0.75 mg/d ROP 3.0 mg/d	17 months	Pathological gambling	Switched to gabapentin	ICD resolved	7
13			F/53	Restless leg syndrome	PRX 0.7 mg/d ROP 0.25 mg/d	1 months	Pathological gambling	Discontinuation	ICD resolved	5
14			F/60	Restless leg syndrome	PRX 0.5 mg/d	1 months	Pathological gambling	Switched to gabapentin	ICD resolved	5
15			F/47	Restless leg syndrome	PRX 0.5 mg/d	6 months	Binge eating; Hypersexuality	Discontinuation	ICD resolved	5
16	Cornelius et al. (2010) ⁽²³⁾	USA	M/59	Restless leg syndrome	ROP 4 mg/d	12 months	Hypersexuality; Binge eating; Compulsive shopping	Discontinuation	ICD resolved	5
17			M/79	Restless leg syndrome	ROP 4 mg/d	3 months	Compulsive shopping; Binge eating	Not reported	Not reported	4
18	d'Orsi et al. (2011) ⁽³²⁾	Italy	M/71	Restless leg syndrome	PRX 0.18 mg/d	5 months	Pathological gambling; Hypersexuality	Switched to gabapentin and clonazepam	ICD resolved	5

ICD: Impulse control disorder; PRX: Pramipexole; PTPSD: 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency; ROP: Ropinirole

Table 1. Continued

Case No.	Reference	Country	Sex/Age	Indication	PRX or ROP dose	PRX/ROP duration	ICD type	ICD treatment	Effectiveness of ICD Treatment	Naranjo Scale Scores
19		USA	M/77	Restless leg syndrome	PRX 0.375 mg/d	Not reported	Pathological gambling	Not reported	Not reported	4
20	Driver-Dunckley et al. (2007) ⁽²¹⁾		M/58	Restless leg syndrome	PRX 0.125 mg/d	Not reported	Pathological gambling	Not reported	Not reported	4
21			F/58	Restless leg syndrome	PRX 0.125 mg/d	Not reported	Pathological gambling	Not reported	Not reported	4
22			F/74	Restless leg syndrome	PRX dose not reported	Not reported	Hypersexuality	Not reported	Not reported	2
23			F/79	Restless leg syndrome	PRX 2.125 mg/d	Not reported	Hypersexuality	Not reported	Not reported	4
24			F/73	Restless leg syndrome	ROP dose not reported	Not reported	Pathological gambling; Hypersexuality	Not reported	Not reported	4
25			F/52	Fibromyalgia	PRX 4.5 mg/d	6 months	Pathological gambling	Discontinuation	ICD resolved	5
26	Holman et al. (2009) ⁽³³⁾	USA	F/59	Fibromyalgia	PRX 4.5 mg/d	12 months	Pathological gambling	Discontinuation	ICD resolved	5
27			F/53	Fibromyalgia	PRX 4.5 mg/d	12 months	Pathological gambling; Compulsive shopping	Discontinuation	ICD resolved	5
28	Kim et al. (2008) ⁽³⁴⁾	Korea	M/83	Supranuclear palsy	PRX 0.25 mg/d	1 months	Hypersexuality	Switched to levodopa	ICD reappeared 3 weeks later with less intensity	6
29	Tajima-Pozo et al. (2011) ⁽²⁵⁾	Spain, Italy	M/52	Restless leg syndrome	PRX 0.7 mg/d	6 months	Paraphilia	Switched to clonazepam	ICD improved	5
30	Evans et al. (2009) ⁽³⁵⁾	Australia	F/58	Restless leg syndrome	ROP 2 mg/d	Immediately	Trichotillomania; Dermatillomania	Discontinuation	Trichotillomania improved only	4
31	Jones et al. (2011) ⁽³⁶⁾	UK	M/62	Restless leg syndrome	ROP dose not reported	2 years	Pathological gambling	Switched to gabapentin and clonazepam	Residual cravings for gambling	5
32	Fabiani et al. (2015) ⁽³⁷⁾	Brazil	F/40	Restless leg syndrome	PRX 0.5 mg/d	3 months	Kleptomania	Dose reduction	ICD reduced	4
33	Mishima et al. (2015) ⁽²⁴⁾	Japan	F/41	Perry syndrome	PRX dose not reported	Less than 1 year	Pathological gambling; Compulsive eating	Not reported	Not reported	3
34	Kalinaga et al. (2019) ⁽³⁸⁾	USA	F/47	Restless leg syndrome; Depression	PRX 2-3 mg	Less than 1 year	Pathological gambling	Switched to fluoxetine and gabapentin	ICD resolved	4
35	Hidalgo et al. (2013) ⁽³⁹⁾	Switzerland	F/50	Restless leg syndrome	PRX 0.18 mg/d	2 weeks	Hypersexuality	Switched to roflotin	ICD resolved	5
36			M/62	Restless leg syndrome	PRX 0.35 mg/d	6 weeks	Hypersexuality	Discontinuation	ICD resolved	6

ICD: Impulse control disorder; PRX: Pramipexole; ROP: Ropinirole

Table 2. Comparison studies related to the effects of Pramipexole or Ropinirole on impulse control disorder incidences

Reference	Study design	Country	Total sample size (# of exposed)	Distribution of male	Mean age	Outcome type	Treatment duration	Mean treatment dose	ICD incidences	Crude odds ratio [95% confidence interval]	P-value
Bayard et al. (2013) ¹⁶⁾	Case-control	France	89 (50)	31%	57.2 years	Binge eating; Pathological gambling; Trichotillomania; Kleptomania; Compulsive shopping; Hypersexuality	11 months (median)	PRX: 0.36 mg/d; ROP: 0.75 mg/d	Exposed: 2.0% Non-exposed: 2.6%	0.776 [0.05-12.8]	0.86
Heim et al. (2016) ¹⁷⁾	Case-control	USA	58 (36)	48%	62.2 years	Binge eating; Punding; Pathological gambling; Hypersexuality; Compulsive shopping; Hoarding	Not reported	with ICD: 1.23 mg/d without ICD: 0.58 mg/d	Exposed: 36.1% Non-exposed: 45.5%	0.67 [0.13-1.99]	0.48
Voon et al. (2011) ¹⁵⁾	Cross-sectional	Germany	140 (78)	30%	56.2 years	Binge eating; Punding; Pathological gambling; Hypersexuality; Compulsive shopping	Not reported	with ICD: 0.64 mg/d without ICD: 0.27 mg/d	Exposed: 7.7% Non-exposed: 6.5%	1.2 [0.3-4.5]	0.77
Montagna et al. (2011) ¹⁸⁾	Randomized controlled trial	Germany	403 (203)	30%	55.6 years	Not reported	12 weeks (mean)	Not reported	Not reported	Not applicable	
Lipford et al. (2012) ¹⁹⁾	Cohort study	USA	50 (50)	19%	60.0 years	Binge eating; Pathological gambling; Hypersexuality; Compulsive shopping	8 years (mean)	with ICD: 1.33 mg/d; without ICD: not reported	Exposed: 10.0% Non-exposed: 0.0%	Not applicable	

ICD: Impulse control disorder; PRX: Pramipexole; ROP: Ropinirole

했다. PRX의 경우 평균적으로 1.42 mg/day (범위: 0.125~4.5 mg/day)로 복용 시, ROP의 경우 평균 3.25 mg/day (범위: 2.0~4.0 mg/day) 복용 시 ICD가 발병했다. ICD가 발병하기까지 PRX/ROP에 노출된 기간이 짧게는 복용 직후에 발병하기도 했으며 길게는 35개월로 환자마다 큰 차이가 있었다. Naranjo scale를 사용해서 PPX/ROP 사용과 ICD 발병 사이의 인과관계를 살펴본 결과, 15명의 환자 사례의 경우 Possible (average score=4) 나머지 21명은 Probable (average score=5)로 평가되었다. 23명의 환자에서 PRX/ROP의 사용 중단 시 ICD 증상이 사라지거나 완화되었으며, 5명의 환자에서 PRX/ROP의 용량을 감소시켰을 때 ICD 증상이 완화되었다. 36번 환자의 경우, 약물을 재투여 시 ICD 증상이 다시 나타난 것으로 보고되었다(Appendix 2).

정신질환의 치료 목적으로 PRX를 복용한 경우, 다른 약물과 동시에 복용한 것이 보고되었다. 예를 들면, 코타르증후군(Cotard's syndrome, 4번 환자)을 치료하기 위해 lorazepam, duloxetine, mirtazapine을, 제 2형 양극성 장애(9번 환자)의 치료를 위해 lamotrigine, lithium carbonate, quetiapine, citalopram을, 우울증 및 불안 증세(29번 환자)의 치료를 위해 paroxetine을 사용한 이력이 확인됐다.

인구 집단 기반 연구

최종 선정된 5편의 인구 집단 기반 연구는 모두 RLS 환자를 대상으로 수행된 연구였고, 단면조사연구(cross-sectional study) 1편,¹⁶⁾ 환자-대조군(case-control) 연구 2편,^{17,18)} 무작위대조시험(randomized clinical trial; RCT) 1편,¹⁹⁾ 후향적코호트연구(retrospective cohort study; RCS) 1편²⁰⁾이었다(Table 2). ICD가 전혀 발생하지 않은 Montagna *et al.*¹⁹⁾을 제외하고, 나머지 4개의 연구에서, PRX/ROP를 복용한 환자 경우 ICD의 발생률(incidence)은 2.0~36.1(%)였다. 그룹간 ICD 발생 빈도를 보고한 일부 연구의 경우, Chi-square test를 사용해서 PRX/ROP 복용 유무에 따른 ICD 발생률을 비교했는데 그 차이가 통계적으로 유의하지 않았다.¹⁶⁻¹⁸⁾ PRX/ROP 사용 관련 충동 조절 장애 발생 위험 요인을 밝혀낸 연구는 없었다. 다만, 5편의 연구를 서로 비교해 볼 때, 평균 치료 기간 및 치료 용량이 길수록 ICD 발병률이 높은 경향을 보였다.

고 찰

본 연구는 주제 범위 문헌 고찰이라는 연구 방법을 통해 파킨슨 환자를 제외한 모집단을 대상으로 PRX/ROP 사용과 관련한 ICD 발생 위험에 대해 연구한 현존하는 문헌에 대한 개괄을 제공했다. 주제 범위 문헌 고찰은 특정 영역에 대한 근거의 특성 및 범위, 연구 간극 등을 파악하여 향후 연구 방향을 안내해 주는 역할을 하기 때문에 전통적인 체계적 문헌 고찰

을 수행할 지 여부에 대한 배경 정보를 제공하기 위해 종종 사용된다.²¹⁾ 명확하게 정제된 연구 질문에 대한 평가 수단으로 전통적인 체계적 문헌 고찰이 유용한 반면, 주제 범위 문헌 고찰은 훨씬 더 광범위하고 탐색적인 연구 질문을 다루는데 적합하다.¹³⁾ 또한 방법론 적으로 살펴보면, 주제 범위 문헌 고찰은 포함된 문헌의 질을 평가하지 않는 점, 자료 합성 방법으로 문헌의 내용을 재해석하기 위한 질적 분석을 사용한다는 점에서 전통적인 체계적 문헌 고찰과 다르다.²¹⁾

본 주제 범위 문헌 고찰 결과 파킨슨 환자의 PRX/ROP 사용과 관련된 충동 조절 장애 위험 연구가 주로 환자 사례 및 사례군 연구를 중심으로 진행되었으며, 인구 집단 기반 연구의 경우 연구 대상이 RLS 환자에 제한적 이었음을 확인했다. 환자 사례 연구와 인구집단 기반 연구로 나누어 PRX/ROP 사용과 ICD 발생 간의 인과 관계 여부를 파악한 결과 문헌 검토에 포함된 연구들의 방법론 및 연구 범위 등의 제한점으로 인해 결론을 내리기에 무리가 있음을 확인했다.

환자 사례 및 사례군 연구는 2007년부터 꾸준히 발표 되고 있었다. 보고된 충동 조절 장애의 종류는 다양했으나, 파킨슨 환자에서 보고된 것 과 마찬가지로 병적 도박, 강박적 쇼핑, 그리고 성욕 과잉이 상대적으로 빈번했다.²²⁾ Naranjo scale로 평가한 결과, PRX/ROP와 ICD 인과관계는 Possible 혹은 Probable 이었다. 다만, 논문에 보고된 내용이 불충분하여, Naranjo scale의 항목 중 50% 이상의 환자 사례에 있어 평가가 불가능한 질문이 다수 있었다. 예를 들면, Naranjo scale 평가에서 용량과 부작용 발생 간의 연관성을 묻는 항목(8번 항목)이 있는데, 36개 중 9개²³⁻²⁶⁾의 사례에서 약물 중단 혹은 용량 감량을 했는지 여부를 판단할 수 있는 정보가 부족했다. 또한, 용량 조절을 했다고 하더라도, 재투여 혹은 기존 용량으로 다시 증량했을 때(re-challenge) ICD가 재발하는지 여부를 시험했는지 알 수 없는 연구가 대부분이었다. Placebo 약물을 투여 했을 때 동일한 부작용이 발생하는지(6번 항목) 그리고 혈중 PRX/ROP 농도 측정 여부(7번 항목) 등을 묻는 항목은 36 환자 사례 전부에서 시험되지 않았다. 일부 환자²⁷⁻³⁰⁾는 기존에 우울 장애, 양극성 정동 장애 등의 정신 질환을 가지고 있었는데, 이들 질환 혹은 질환 치료를 위해서 복용중인 정신과 계통 약물이 충동조절장애를 일으킬 수 있다는 직접적인 근거가 부족하긴 하지만, PRX/ROP와 충동조절장애의 인과관계를 좀더 보수적으로 평가하기 위해서 이들 정신 질환 혹은 약물이 대체 원인일 수 있다고 판단했다.

반면, 파킨슨 이외의 적응증을 대상으로 한 인구 집단 기반 연구는 RLS 환자에 제한적이었다. PRX/ROP 가 Prolactinoma 혹은 MDD 등 희귀질환이거나 기존 허가된 약물로 치료가 어려운 경우에 오프라벨(off-label)로 사용되고는 있으나, RLS와 파킨슨 질환만이 허가된 적응증이 반영된 것으로 보인다. 윤리적 문제, 환자 모집의 어려움, 진료 기록의 부정확성 등의

문제로 오프라벨 약물의 안전성에 대한 인구집단기반의 실태 파악이 어려운 것으로 사료된다.

파킨슨 환자를 대상으로 한 연구에서 PRX/ROP 사용과 관련한 충동조절장애 발생 위험이 충분히 시사되었다.^{3,9,10} 특히, 파킨슨 발병 연령이 낮을수록, 남성일수록, PRX/ROP를 고용량으로 복용할수록, 흡연 또는 음주를 할수록, 정신 질환을 동시에 앓고 있을수록 충동 조절 장애 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있다.^{3,9,10,31,32} 본 고찰에 포함된 5개의 인구집단 기반 연구를 검토한 결과, 남성 환자 비율이 높은 파킨슨 질환에 비해 RLS의 경우 여성 환자의 비율이 52-80%로 높았다. 한 연구에서는 남성에 비해 여성환자에서 충동 조절 장애가 더 흔히 발생했음을 보고했다(P-value: 0.04).¹⁵ 또한 RLS 환자가 PRX/ROP를 고용량으로 장기간 복용했을 때 충동 조절 장애의 발생률이 높은 경향을 관찰했다. Heim *et al.*¹⁸에서는 증강현상(augmentation)이 발생하지 않는 RLS 환자에 비해 증강현상이 나타난 환자의 경우, ICD 발병률이 5.65배 높았다고 보고했는데, 임상현장에서 RLS 환자가 증강현상을 보일 경우 약물 용량을 증량하는 것이 일반적이라는 점을 감안할 때, ICD 발생이 증강 현상과 관련된 것인지 혹은 증강 현상을 보상하기 위해 고용량의 PRX/ROP를 사용했기 때문인지 평가하는데 한계가 있었다. 주의할 점은 5개의 연구 모두 연구 대상자 수가 충분하지 않았고, 충동 조절 장애의 위험 인자를 밝히고자 하도록 설계 혹은 분석된 연구가 아니었기 때문에, 더 큰 환자 수를 확보하여 고용량 혹은 장기간 PRX/ROP 사용이 실제로 RLS 환자의 충동조절장애 위험을 통계적으로 유의하게 높이는지를 알아보는 연구가 추후 필요한 것으로 보인다.

결 론

PRX/ROP 사용으로 인한 ICD 발병 위험에 대해 국제적으로 발간된 문헌들을 고찰한 결과, 연구 방법, 내용 및 범위가 매우 제한적이어서 파킨슨 이외의 적응증 치료에 PRX/ROP를 복용한 환자들에게 발생한 충동 조절 장애의 역학적 특성을 포괄적으로 이해하고 분석하는데 한계가 있었다. PRX/ROP 사용으로 인한 ICD 발병 위험 가능성이 이론적으로 그리고 경험적으로 뒷받침되고 있는 가운데, 다양한 적응증을 대상으로 한 근거 수준이 높은 연구가 진행될 것을 기대한다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Kim J, Yu Y. A psychological approach on impulse control disorder criminal. *Korean Crim Psychol Rev* 2015;11(3):53-76.
2. Leroi I, Harbisetar V, Andrews M, McDonald K, Byrne EJ, Burns A. Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27(2):160-6.
3. Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013;3(2):105-38.
4. Molde H, Moussavi Y, Kopperud ST, Erga AH, Hansen AL, Pallesen S. Impulse-control disorders in Parkinson's disease: a meta-analysis and review of case-control studies. *Front Neurol* 2018;9:330.
5. Gatto EM, Aldinio V. Impulse control disorders in Parkinson's disease. A brief and comprehensive review. *Front Neurol* 2019;10:351.
6. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, *et al.* Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63(7):969-73.
7. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 2015;69(4):183-9.
8. Rizzo A, Sauerbier A, Antonini A, *et al.* A european multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol* 2016;23(8):1255-61.
9. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, *et al.* Dopamine agonists and impulse control disorders: A complex association. *Drug Saf* 2018;41(1):19-75.
10. Schreiber L, Odlaug BL, Grant JE. Impulse control disorders: updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front psychiatry*. 2011;2:1.
11. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16(4):283-95.
12. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8(1):3-6.
13. Sucharew H, Macaluso M. Methods for research evidence synthesis: The scoping review approach. *J Hosp Med* 2019;14(7):416-8.
14. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005;8(1):19-32.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
16. Voon V, Schoerling A, Wenzel S, *et al.* Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol* 2011;11(1):117.
17. Bayard S, Langenier MC, Dauvilliers Y. Decision-making, reward-seeking behaviors and dopamine agonist therapy in restless legs syndrome. *Sleep* 2013;36(10):1501-7.
18. Heim B, Djamshidian A, Heidebreder A, *et al.* Augmentation and impulsive behaviors in restless legs syndrome: Coexistence or association? *Neurology* 2016;87(1):36-40.
19. Montagna P, Hornyak M, Ulfberg J, *et al.* Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and

- RLS-related impairment of mood. *Sleep Med* 2011;12(1):34-40.
20. Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13(10):1280-5.
 21. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467-73.
 22. Leeman RF, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease: clinical characteristics and implications. *Neuropsychiatry (London)* 2011;1(2):133-47.
 23. Kolla BP, Mansukhani MP, Barraza R, Bostwick JM. Impact of dopamine agonists on compulsive behaviors: A case series of pramipexole-induced pathological gambling. *Psychosomatics* 2010;51(3):271-3.
 24. Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, *et al.* Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(5):249-55.
 25. Cornelius J. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* 2010;33(1):81-7.
 26. Mishima T, Fujioka S, Kurisaki R, *et al.* Impulse control disorders and punding in Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(11):1381-2.
 27. Tajima-Pozo K, Bardudo E, Aguilar-Shea AL, Papanti D. Paraphilia as adverse drug reaction to dopamine agonist (Pramipexole). *Acta Neuropsychiatr* 2011;23(2):89.
 28. Strejilevich SA, Martino DJ, Igoa A, Manes F. Pathological gambling in a bipolar patient treated with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(1)E2-3.
 29. Maruo J, Haraguchi Y, Tateishi H, *et al.* Abnormal behaviours during pramipexole treatment for Cotard's syndrome: a case report. *Psychogeriatrics* 2016;16(4):283-6.
 30. Larson ER. Neuropsychological findings in a case of punding before and after cessation of pramipexole. *Clin Neuropsychol* 2015;29(1):166-78.
 31. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, *et al.* Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018;91(3):e189-201.
 32. Lizarraga KJ, Fox SH, Strafella AP, Lang AE. Hallucinations, delusions and impulse control disorders in Parkinson disease. *Clin Geriatr Med* 2019;36(1):105-18.