

항정신병 약물에 의한 정좌불능증과 혈청 철분에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실
조은희 · 김영철 · 우행원

= Abstract =

A Study for Serum Iron Level in Neuroleptic Induced Akathisia

Eun Hee Jo · Young Chul Kim · Haing Won Woo

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Neuroleptic induced akathisia is an unusual state of subjective feeling of tension to move and objective motor restlessness, so frequently results in non-compliance. Several studies have suggested that akathisia is associated with low serum iron but there is no general agreement nowadays. Author investigated whether akathistic patients had lower indices of serum iron status than matched non-akathistic controls by 2 weeks-prospective study.

Methods : The subjects were 30 inpatients who were receiving antipsychotic medication. Akathisia severity was measured by Chouinard rating scale, then 15 akathistic patients were matched with 15 non-akathistic controls for age, sex, length of illness, duration of treatment, the highest dosage of antipsychotic medication, and use of antiparkinsonian agents. The frequency of acute dystonia and AIMS for other extrapyramidal side effects were examined, also. Venous blood samples of all subjects were analysed for serum Fe, ferritin, TIBC on the 1st, 7th, and 14th medication day.

Results : Sociodemographic factors, such as, sex, mean age, and clinical characteristics such as, length of illness, duration of treatment, the kinds and mean dosage of neuroleptics, were not different between the akathisia and the control group($p > 0.05$). The akathistic patients had significantly lower level of serum Fe than the control on 14th day($p < 0.05$), but no significant decrease during the 2 weeks follow-up($p > 0.05$). The frequency of acute dystonia, and anticholinergic medication were not different between the two groups($p > 0.05$), but AIMS score was significantly higher in the akathisia group($p < 0.05$).

Conclusion : Neuroleptic induced akathisia may be related to the low serum Fe. So, this study supports that low serum iron, via dopamine(D2) receptor hypofunction, increases the susceptibility to akathisia on antipsychotic medication.

KEY WORDS : Akathisia · Iron · Dopamine(D2) receptor.

서 론

정좌불능(증)(akathisia)은 항정신병 약물 투여후 급성¹²⁾ 또는 만성적³⁾으로 나타나는 추체의로계 부작용으로 환자가 불수의적인 좌불안석 상태로 가만히 있지 못하고 지속적으로 왔다갔다 하는 운동요소와 조바심이 특징이다⁴⁾⁵⁾. 정좌불능증의 기전에 대한 정설은 아직 없으나⁶⁾ 급성인 경우는 피질관련 도파민계(mesocortical dopaminergic system)의 차단효과⁷⁾⁸⁾이, 만성인 경우는 지발성 운동장애와 비슷한 도파민 수용체 과민성(DA receptor supersensitivity) 가설⁹⁾이 있다.

이외에도 최근 신경전달물질과 관련된 여러 효소의 작용에 대한 연구중 두뇌 철에 관한 것도 있다¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾. 두뇌에서 철은 운동기능에 중요한 선조체(striatum)·기저핵(basal ganglia)에 고농도로 분포하여¹³⁾¹⁴⁾ 산화효소나 단가아민효소(monoamine oxidase)같은 아미노산 대사에서 촉매작용을 하며¹⁵⁾ 도파민 수용체에 결합하여 수용체의 구조와 기능에 영향을 미친다¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾. 철 자체는 혈액뇌장벽을 통과할 수 없으나¹⁹⁾ 항정신병 약물이 결합하면 말초에서 내뇌로 이동하여 분포되며⁶⁾ 세포막 결합형 도파민수용체(membrane-bound DA receptor)의 합성²⁰⁾²¹⁾에 이용된다. 이외에도 두뇌 철은 GABA, 세로토닌, 아편계물질²²⁾²³⁾에도 영향을 준다. 쥐 실험에서 철의 결핍이 미상핵(caudate nucleus)의 도파민 수용체의 결합수(B max : maximum number of binding sites)를 감소시키거나¹⁶⁾¹⁷⁾²⁴⁾ 도파민 수용체(D2 receptor)의 감수성을 저하시켜 운동성 초조(motor restlessness)를 유발하였다가 철의 투여로 회복된 바 있다²¹⁾²⁵⁾. 사람에서도 정좌불능증 환자의 말초 혈액에서 철분 농도를 측정하여 대조군과 비교함으로써 정좌불능증과 철의 연관성을 규명하고자 하는 연구가 외국에서 있어왔다. 정좌불능증이 있는 경우 Fe, ferritin등의 철분 농도가 대조군보다 낮았다⁸⁾²⁶⁾²⁷⁾는 보고가 있었으나 다른 연구²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾에서는 그렇지 않아서 일치되지 않는 결과를 보이고 있다.

본 연구는 항정신병 약물을 투여받는 환자를 대상으로 정좌불능증이 있는 경우와 없는 경우로 나누어 2주일간 전향적 관찰방법으로 혈청 철분의 농도를 비교해 봄으로써 철분 농도와 정좌불능증 사이의 관련성을 확인해보고, 항정신병 약물의 투여가 혈액내 철분 농도에

영향을 미치는지를 조사해보고자 하였다.

방 법

연구 대상은 1996년 1월 1일부터 9월 30일까지 이대 동대문병원에 입원한 환자중 신환이거나 입원전 1개월 이상 약물복용 경력이 없는 사람들로써 항정신병 약물을 복용하고있는 상태로, 알콜이나 기타 약물의 남용이나 의존, 기질성 뇌 손상, 간질, 입원전에 철분제 투여를 받은 경우, 그리고 lithium을 투여받는 경우는 제외되었다. 그 결과 30명이 연구 대상(남자 16명, 여자 14명)이었으며 나이는 17세에서 59세까지로 평균 32.7세였다. 이들의 진단명은 DSM-IV(Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, IV, APA, 1994)³¹⁾에 의하여 정신분열병 23명, 망상장애 2명, 분열감각장애 1명, 인격장애 2명, 급성 및 일과성 정신병적 장애 2명이었다.

모든 대상자에서 입원후 24시간 이내에 haloperidol, chlorpromazine, thioridazine, risperidone중 1종 또는 2종 이상의 항정신병 약물을 경구투여 하였다. 환자와 보호자 면담, 병력지 검토를 시행한 후 환자의 성별, 나이, 병력 기간, 입원전 투약 및 치료기간을 조사하여 기록하였다. 정좌불능증의 정도는 저자를 포함한 정신과 의사 2명에 의해 Chouinard rating scale³²⁾을 이용하여 투약 첫날부터 제 1, 3, 7, 10, 12, 14일에 검사자들의 측정치의 평균값으로 구해졌다. 이중 가장 높은 점수를 선택하여 2~9점인 경우는 정좌불능증으로, 2점 미만인 경우는 대조군으로 하였다. 또 모든 환자에 투여되는 항정신병 약물의 종류와 사용한 최고 용량을 chlorpromazine 등가량³³⁾으로 조사하였고 정좌불능증을 포함한 추체의로계 증상을 완화시키기위해 항콜린성제제인 cogentin을 1일 2mg 사용하는 경우를 기록하였다. 급성 긴장이상반응(acute dystonia)의 빈도외에도 추체의로계 증상의 정도를 Abnormal Involuntary Movement Scale(이하AIMS)³⁴⁾을 사용하여 7항목의 총점을 구하였다. 철분 농도 검사는 투약 1일, 7일, 14일째 아침 7시에 정맥 혈액을 채취하여 본원 검사실로 보내어져 혈청 Fe, ferritin, TIBC(total iron binding capacity)의 농도를 측정하였는데 혈청 ferritin은 ¹²⁵I-radioimmunoassay방법으로, Fe, TIBC는 nitroso-PSAP법으로 측정되었다.

모든 자료 분석은 SAS PC+를 사용하여 전산처리 하였다. 두 집단간 사회인구학적 요인 및 병력상 특성, 투약 관련 자료와 Fe, ferritin, TIBC 농도의 차이는 χ^2 -test, t-test로 검증하였고, 제 1일, 7일, 14일에 시간변화에 따른 Fe, ferritin, TIBC 농도의 집단 내에서의 변화와 집단간 차이의 변화는 repeated measures ANOVA로 분석하였다. 또한 정좌불능증 점수에 대한 AIMS점수와 제 1일, 7일, 14일의 Fe, ferritin, TIBC농도의 상관관계를 Pearson's correlations로 측정하였으며, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 산정하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 양상

정좌불능군과 대조군은 각각 15명으로, 정좌불능군은 남자가 각각 7명과 8명, 대조군은 9명과 6명으로 두 집단간에 성별 차이는 없었다. 나이는 정좌불능군이 평균 29.1(표준 편차 : 10.15)세, 대조군이 36.44(11.66)세로 역시 두 집단간에 차이가 없었다. 환자의 병력상 조사된 이병기간은 정좌불능군이 41.81(45.80)개월, 대조군이 46.81(43.98)개월로 비슷하였고, 입원전 투약 및 치료기간은 각각 24.25(31.81)개월과 9.81(17.69)개월로 정좌불능군에서 다소 길었으나 유의한 수준은 아니었다($p > 0.05$)(Table 1).

2. 항정신병 약물의 종류와 용량

투여된 항정신병 약물은 두 집단 모두 haloperidol이 가장 많아서 정좌불능군에서 11명, 대조군에서 7명 이었고 chlorpromazine이나 thioridazine은 각각 2명씩, risperidone은 1명, 4명 그리고 haloperidol과 chlorpromazine을 병합투여한 경우가 각각 1명, 2명으로 약물의 종류에 대한 집단간의 차이는 유의하지 않았다($p > 0.05$). 사용한 항정신병 약물의 용량(chlorpromazine 등가량)도 정좌불능군에서 454.69 ± 126.23 mg/day, 대조군에서 498.44 ± 202.17 mg/day으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$)(Table 1).

3. 혈청 철분 농도의 집단간 차이와 시간에 따른 변화

제 1일, 7일, 14일에 측정된 혈청 철분 농도중 제 1일과 7일째의 Fe 농도 측정치가 정좌불능군에서 대조군에 비해 다소 낮았으나 유의하지 않은 반면 14일째의 측정치는 정좌불능군에서 유의하게 낮았다($p < 0.05$).

Table 1. Comparison of clinical features between akathisia and control group

	Akathisia group (n=15)	Control group (n=15)	p value
Age(years)	29.1 ± 10.15	36.44 ± 11.66	NS
Duration of illness(mo.)	41.81 ± 45.34	45.81 ± 43.98	NS
Duration of treatment	24.25 ± 31.81	9.81 ± 17.69	NS
Neuroleptic dose(mg/day)	454.69 ± 126.23	498.44 ± 202.17	NS
AIMS* sum score	8.81 ± 3.27	3.24 ± 2.22	0.001

Values are means ± S.D.

NS : Non significance at the level of $p < 0.05$ by t-test

* : Abnormal Involuntary Movement Scale

Table 2. Comparison of serum iron parameters between akathisia and control group

		Akathisia group(n=15)	Control group(n=15)	p value
Fe (μ g/dl)	1st(day)	87.44 ± 34.82	111.9 ± 39.99	NS
	7th	93.56 ± 48.56	120.6 ± 45.31	NS
	14th	79.5 ± 29.53	120.4 ± 49.30	0.007
Ferritin (ng/dl)	1st	77.82 ± 68.49	94.1 ± 69.54	NS
	7th	86.22 ± 90.51	97.2 ± 74.53	NS
	14th	68.43 ± 55.26	89.1 ± 71.48	S
TIBC (μ g/dl)	1st	347.3 ± 53.73	356.3 ± 54.88	NS
	7th	361.6 ± 65.01	378.5 ± 50.84	NS
	14th	374.3 ± 46.83	362.2 ± 65.33	NS

Values are means ± S.D.

S : Non significance at the level of $p < 0.05$ by t-test

그러나 ferritin, TIBC의 농도는 제 1일, 7일, 14일에 두 집단에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$)(Table 2). 이때 정좌불능증의 정도를 나타내는 정좌불능증 점수와 제 1일, 7일, 14일의 철분 농도(Fe, ferritin, TIBC)의 사이에는 상관관계를 찾지 못하였다.

2주간의 시간을 고려한 철분 농도의 변화를 repeated measures ANOVA로 분석한 결과도 Fe, ferritin, TIBC 모두 각 집단 내에서의 유의한 변화는 없었고 정좌불능군과 대조군간에도 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

4. 추체외로계 부작용의 빈도 및 심각도

항정신병 약물을 사용할 때 나타나는 추체외로계 부작용으로는 급성 긴장이상반응, 파킨슨씨 증후등은 흔하였으나 지발성 운동장애를 보인 환자는 없었으며 대

Table 3. Comparison of acute dystonia between akathisia and control group

	Akathisia group(n=15)	Control group(n=15)	p value
Acute dystonia	10	6	NS
None	5	9	NS

NS : Non significance at the level of $p < 0.05$ by χ^2 -test

부분의 경우 항콜린성제제를 투여받았다. 이때 2주일간 나타난 급성 긴장이상반응은 두 집단에서 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 3).

AIMS로 측정된 일반적인 추체의로계 증상의 정도는 대조군(3.24 ± 2.22)보다 정좌불능군(8.81 ± 3.27)에서 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 1). 이때 정좌불능군에서 정좌불능증 점수(akathisia score)와 AIMS점수의 상관관계를 측정해 보았으나 통계적으로 유의하지 않았다($r = 0.42$).

정좌불능증이나 그의 추체의로계 증상을 완화시키기 위해 정좌불능군에서 13명, 대조군에서 11명에게 항콜린성제제인 cogentin 2mg/day가 투여되어 두 집단에서 차이가 없었다($p > 0.05$).

고 안

항정신병 약물로 유발되는 정좌불능증과 철분의 연관성에 대한 Brown등²⁶⁾의 첫 연구에서는 정좌불능증이 있는 경우 대조군에 비해 혈청 Fe이 더 낮고 TIBC가 더 높다고 하였다. 그 이후 다른 학자들⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾에 의한 횡단면적인 연구에서는 대략 반수 정도에서 이와 일치하는 결과를 보여왔다. 본 연구는 전향적 방법으로 2주일간 3회 측정된 혈청 철분 농도에 있어서 혈청 Fe의 평균 농도가 대조군에 비해 정좌불능군에서 3회 모두 낮은 편이었으나 14일째의 측정치만 통계적으로도 유의해서 이전의 Brown등²⁶⁾, Fornazzari등²⁷⁾, Valles등³⁵⁾의 결과와 유사했다. 그러나 혈청 Fe 농도와 정좌불능증의 심각도와와의 상관관계는 찾을수 없어서 정좌불능증이 심할수록 혈청 Fe 농도가 낮다는 몇몇⁸⁾²⁶⁾의 연구 결과와 달랐다. 또한 ferritin, TIBC는 두 집단간 유의한 차이가 없어서 정좌불능증이 있는 경우 상대적으로 ferritin은 낮고 TIBC는 높다는 Brown등²⁶⁾, Fornazzari등²⁷⁾의 결과와 달랐다. 이들 연구⁸⁾²⁶⁾²⁷⁾³⁵⁾가 모두 횡단면적 연구인 반면, 전향적 연구방법으로 한 예인 1991년의 Sachdev와 Loneragan²⁸⁾의 연구는 정좌불능증 환자에서 철분 농도

와의 연관성을 발견하지 못했으며, O'Loughlin등³⁶⁾의 연구에서는 16일의 추적 기간중 2회 측정된 혈청 Fe의 농도 변화 및 정좌불능증과의 연관성은 없었으나 혈청 transferrin은 유의한 변화를 보인다고 했다. 그러나 이들 연구 모두가 혈청 철분 농도를 측정할 날이 항정신병 약물 투여후 며칠째인지는 기록하지 않고있는데 본 연구에서는 약물 투여 제 1일과 7일의 Fe 측정치는 유의하지 않았으나 14일째의 측정치가 두 집단 사이에 유의한 차이가 있었고 1일, 7일, 14일의 시간 추이에 따른 변화에서는 유의성이 없었다.

본 연구의 목적은 첫째, 치료 초기나 그 이후에 나타나는 급성 정좌불능증의 발현이 낮은 혈청 철분 농도와 관련이 있는지를 알아보고, 둘째, 항정신병 약물의 투여가 혈청 철분 농도의 변화를 초래할 것이라는 가설에 대해 검증하고자 하였던 것이다. 이에 대해 급성 정좌불능증의 발현은 상대적으로 낮은 혈청 Fe 농도와 관련이 있음을 알 수 있었다. 약물 투여후 14일째이면 급성기라고 할 수 있다. 이것은 두뇌 철분이 도파민(D2) 수용체의 형성과 구조에 중요한 역할을 하여 철의 부족은 도파민 수용체의 기능저하나 감수성저하(subsensitivity)를 유발하며, 투여된 항정신병 약물에 의해 도파민계 신경전달 감소가 초래되는 것과 함께 정좌불능증 발현에 더 취약하게 만든다는 기존의 이론¹²⁾²⁶⁾을 생각할 때 이에 합치하는 부분이다. 항정신병 약물의 투여가 혈청 철분에 미치는 영향은 본 연구에서 규명되지 않았다. 항정신병 약물이 혈청 Fe을 킬레이트하여 두뇌 조직으로 재분포시키므로³⁷⁾³⁸⁾ 약물 투여후 혈청 Fe의 농도가 감소할 것이라 생각할 수 있는데, 이에 대해 임상 실험으로 입증된 바는 아직 없다. 항정신병 약물을 오랜기간 투여한 경우 체내 철의 분포에 영향을 주어서 두뇌의 특정 구조물에 철이 축적되며 그 결과 도파민 수용체의 과민성이 나타나는 것으로 생각되는데⁶⁾, 동물 실험중 식이적으로 철분을 결핍시킨 쥐 실험에서 확인되었다¹⁸⁾³⁹⁾. 이와 함께 두뇌의 기저핵, 특히 담창구(globus pallidus)와 흑질(substantia nigra)에 축적된 철이 축매 작용을 하여 흑질선조체(nigrostriatal) GABA system에 자유기(free radical) 형성과 지질과산화(lipid peroxidation)를 유발하여 지질성 운동장애에서 보여지는 비가역적 두뇌 손상을 초래하는 것으로 생각된다⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾. 본 연구에서는 2주간의 시간이 이러한 혈청 철분의 변화를 초래하여 검사되기에는 부족

한 기간이었던 것으로 추측되며, 제 7일째 혈청 철분의 농도 차이가 집단간 유의하지 않다가 14일째에 정좌불능군에서 더욱 낮아진 것을 고려할 때, 장기간의 추적 연구를 시행한다면 유의성이 발견될 수도 있으리라 추론해 본다.

그외 정좌불능증의 소인(predisposing factor)이 되는 요소를 알아보기 위해 조사했던 변수들에 대해서 보면, 우선 사회인구학적 요인면에서 성별과 나이는 이전의 연구들²⁶⁾³⁵⁾과 같이 두 집단 사이에 유의한 차이가 없었다. 환자의 병력상 나타나는 임상적 특성중에서는 정신질환의 이병기간이 길거나 이전에 신경이완제에 노출된 경력이 있으면 정좌불능증이 덜 발생한다는 주장²⁶⁾²⁹⁾⁴³⁾도 있으나 다른 보고²⁶⁾²⁹⁾에서와 같이 본 연구에서는 환자들의 이병기간과 입원전의 투약 및 치료기간은 두 집단 사이에 차이가 없었다. 정좌불능증이 고역가 약물을 사용하거나⁴⁴⁾⁴⁵⁾ 약물의 고용량 투여, 또는 빨리 증량할 때 호발한다는 주장¹⁾⁴⁶⁾이 있는 반면, 그렇지 않다는 보고²⁶⁾²⁸⁾도 있는데 본 연구에서도 두 집단 사이에 항정신병 약물의 종류나 용량은 차이가 없었다. 전체 대상자중에 21명(70.0%)이 고역가 약물인 haloperidol을 투여 받았고 저역가 약물인 chlorpromazine이나 thioridazine은 4명(11.1%)에 투여되어 두 집단간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 비전형항정신병 약물인 risperidone이 4~8mg/day 용량으로 5명(16.7%)에서 투여되었는데, 이 약물은 세로토닌(5-HT)과 도파민(D2) 수용체 차단효과로 정좌불능증등의 추체의로계 부작용이 나타날 수 있지만 그 정도가 haloperidol보다 경한 것⁴⁷⁾으로 알려져있으나 본 연구에서는 두 집단간에 유의성이 드러나지 않았다. 급성 긴장이상반응은 약물 투여후 수 시간에서 수 일사이에 나타나는 추체의로계 부작용중 가장 흔한 것³³⁾으로 haloperidol등 고역가 약물 사용시 잘 나타나며⁴⁸⁾ 이전 약물 사용 경험이 없는 젊은 남자에서 호발한다는 주장⁴⁹⁾이 있다. 본 연구에서는 16명(53.3%)에서 목이나 어깨 근육의 사경, 얼굴근육 마비, 근육 연축, 연하곤란등의 증상으로 나타나서 두 집단간에 빈도의 차이가 없었으며 정좌불능증과의 연관성은 알 수 없었다. 그외의 추체의로계 부작용은 진전, 근육 긴장, 경직(rigidity), 운동완서(bradykinesia), 침흘림, 가면양 얼굴등의 파킨슨씨 증후군이 흔하였으나 지발성 운동장애는 없었다. AIMS점수는 정좌불능군에서 유의하게 높아 이전의 연구들⁸⁾⁴⁵⁾과 유

사하였는데 정좌불능증의 심각도와외 상관관계는 Barton 등⁸⁾의 연구와는 달리 유의성이 없었다. 이것은 급성 정좌불능증이 다른 추체의로계 증상이 생기는 기전과 같은 도파민 수용체 연결후 차단(D2 receptor postsynaptic blockade)에 의한 것임을 지지하는 것으로, 정좌불능증을 포함한 추체의로계 부작용에 취약한 개인의 생리적·신경적 특성이 있을 수 있음을 의미한다. Barton등⁸⁾은 AIMS 점수와 정좌불능증 점수간의 유의한 상관관계 결과를 보고 만성 정좌불능증과 지발성 운동장애의 공존 가능성을 인정했으며 현재 급성 정좌불능증과 만성 정좌불능증은 임상적·병태생리적으로 다른 것으로 생각되고 있다⁶⁾⁵⁰⁾. 본 연구에서는 급성 정좌불능증을 보인 데 두 집단에서 유의한 차이가 없어서 정좌불능증과 관련이 없다는 이전 연구들과 유사했다²⁶⁾³⁵⁾. Cogentin을 3~7일 이내 투여하여 2주이상 지속하였던 점을 고려하면 정좌불능증의 예방 또는 완화를 위한 이 약물의 투약이 효과적이지 않을 수도 있음을 시사하는 것이다.

본 연구는 2주간의 전향적 관찰상 항정신병 약물에 의한 급성 정좌불능증이 혈청 철분과 관련된다는 점을 알게되었다. 그러나 본 연구의 제한점을 생각해보면 우선, 두뇌 철의 기능을 실험하고자 하는데 있어 혈청 철분 검사를 시행하였던 것인데, 검사상 용이성, 환자의 순응성, 비용 등의 면에서 직접적인 두뇌 철분 농도 검사가 어려웠기 때문이다. 두뇌 철은 혈액뇌장벽의 보호로 교체(turnover)가 늦고 말초 혈액내 철분 농도 변화를 반영하는 농도 변화가 적으므로¹²⁾⁵¹⁾ 혈청 철분 농도가 두뇌 철의 농도를 정확하게 반영하지 않을 수도 있다. 중추신경계, 특히 도파민 수용체 부위의 철분 농도를 알기 위해서는 향후, 뇌척수액의 철분 농도를 측정하는 것이 보다 정확할 것이며 MRI나 MR Spectroscopy를 이용한 연구도 할 수 있을 것이다. 다른 제한점으로 대상 환자의 식이 조절 문제를 생각할 수 있는데 모두 입원 초기의 환자로 실험 기간 동안에는 병원에서 제공하는 규칙적인 일반 식사(general diet)를 하였으나 실험 이전의 식사 상태는 조절이 불가능하였던 점이다. 투약 첫날인 제 1일의 철분 농도 측정치에서 드러난 바 이번 연구에서 결과에 영향을 미치는 의미있는 변수는 아니었으나 원칙적으로 환자 개인별 영양 상태에 대한 평가와 제한이 필요했다고 하겠다. 본 연구가 만성 정좌불능증과 철분의 연관성, 이를 통한 만성 정

좌불능증의 기전을 이해하는 데는 부족하였으므로 앞으로 더 오랜기간 추적 관찰하는 전향적 연구가 필요할 것이다. 또한 급성 정좌불능증의 치료적 측면에서 환자에서 측정된 혈액내 철분 농도가 낮을 경우 철분 공급의 유효성에 대한 연구도 기대해 볼 만하다.

요 약

목 적 :

항정신병 약물에 의해 유발되는 정좌불능증은 운동성 초조를 보이는 주관적이면서 객관적인 이상상태로⁵²⁾ 적절히 조절되지 않으면 약물 치료의 순응도를 떨어뜨리는⁵³⁾⁵⁴⁾ 약물부작용이다. 혈청 철분 농도 저하가 정좌불능증과 연관이 있다고하였으나 일치되는 결과는 아니다. 저자는 혈청 철분 농도와 정좌불능증이 관련이 있는지 알아보고자 2주일간의 전향적 방법으로 연구하였다.

방 법 :

연구 대상은 본원에 입원하여 항정신병 약물을 복용하는 환자 30명이었다. 모든 대상자에서 정좌불능증의 정도를 Chouinard rating scale로 측정하여 2점을 기준으로 정좌불능군과 대조군으로 나누었다. 이들에게 성별, 나이, 이병기간, 입원전 치료기간을 조사하였고 투여되는 항정신병 약물의 종류와 용량을 chlorpromazine 등가량으로 환산하여 비교하였다. 추체의외계 부작용의 정도를 Abnormal Involuntary Movement Scale로 구하였고, 급성 긴장이상반응의 빈도와 부가약물의 유무도 비교해 보았다. 또한 투약 제 1일, 7일, 14일째에 정맥 혈액을 채취하여 혈청 Fe, ferritin, TIBC 농도를 측정하여서 혈청 철분에 대한 두 집단간의 차이와 시간에 따른 변화를 분석하였다.

결 과 :

정좌불능증의 소인이 되는 요소를 알아보기 위한 성별과 나이, 이병기간과 입원전 투약 및 치료기간, 그리고 투여된 항정신병 약물의 종류와 최고 용량은 모두 두 집단 사이에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 제 1일, 7일, 14일에 측정된 혈청 Fe, ferritin, TIBC 농도 중 14일째의 혈청 Fe 농도는 대조군($120.4 \pm 49.30 \mu\text{g}/\text{dl}$)에 비해 정좌불능군($79.5 \pm 29.53 \mu\text{g}/\text{dl}$)에서 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 그러나 약물 투여후 시간 경과에 따른 혈청 철분 농도의 변화는 정좌불능군 및 두 집단

사이에서 모두 유의하지 않았다($p > 0.05$). 항정신병 약물에 의한 추체의외계 부작용중 급성 긴장이상반응의 빈도 및 치료를 위한 항콜린성 약물 투여 여부는 두 집단에서 차이가 없었으나($p > 0.05$), AIMS 점수는 대조군(3.24 ± 2.22)보다 정좌불능군(8.81 ± 3.27)에서 유의하게 높았다($p < 0.05$).

결 론 :

2주간의 전향적 관찰 방법으로 시행된 이번 연구를 통하여 항정신병 약물 투여후 나타나는 급성 정좌불능증은 상대적으로 낮은 혈액내 Fe 농도와 연관성이 있음을 알 수 있었다. 이로써 급성 정좌불능증의 병태생리에 관련하여 두뇌 철(Fe)이 도파민 수용체에 관여하며 결국 정좌불능증의 발현 기전에 영향을 미치는 한 요소라고 추론할 수 있겠다.

References

- 1) Braude WM, Barnes TRE, Gore SM : *Clinical characteristics of akathisia : A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admission. Br J Psychiatry* 1983 ; 143 : 139-150
- 2) Van Putten T, Marder SR : *Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry* 1987 ; 48(suppl. 9) : 13-19
- 3) Barnes TRE, Braude WM : *Akathisia variants and tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry* 1985 ; 42 : 874-878
- 4) Van Putten T : *The many faces of akathisia. Compr Psychiatry* 1975 ; 16 : 43-47
- 5) Sachdev P, Loneragan C : *The present status of akathisia. J Nerv Ment Dis* 1991 ; 179 : 381-391
- 6) Gold R, Lenox RH : *Iron supplements in the treatment of akathisia. J Clin Psychiatry* 1995 ; 56 : 477-483
- 7) Marsden CD, Jenner P : *The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. Psychol Med* 1980 ; 10 : 55-72
- 8) Barton A, Bowie J, Ebmeier K : *Low plasma iron status and akathisia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 ; 53 : 671-674
- 9) Klawans HL : *The pharmacology of tardive dyskinesia. Am J Psychiatry* 1973 ; 130 : 82-86
- 10) Lozoff B, Brittenham G, Viteri FE : *Behavioral abnormalities in infants with iron deficiency anemia in*

- iron deficiency. *Brain Biochem and Behav* 1982 ; 183-194
- 11) Weinberg J : *Behavioral and physiological effects of early iron deficiency in the rat, in iron deficiency. Brain Biochem Behav* 1982 : 93-124
 - 12) Sachdev P : *The neuropsychiatry of brain iron. J Neuropsychi Clin Neurosciences* 1993 ; 5 : 18-29
 - 13) Hallgren B, Sourander P : *The effect of age on the non-hem iron in the human brain. J Neurochem* 1958 ; 3 : 41-51
 - 14) Hoeck A, Demmel U, Schicha H : *Trace element concentration in human brain. Brain* 1975 ; 98 : 49-64
 - 15) Youdim MBH, Sourkes TL : *Properties of purified, soluble monoamine oxidase. Can J Biochem* 1966 ; 44 : 1397
 - 16) Ashkenazi R, Ben-Schachar D, Youdim MBH : *Nutritional iron and dopamine binding sites in the rat brain. Pharmacol Biochem Behav* 1982 ; 17(suppl 1) : 43-47
 - 17) Youdim MBH, Ben-Shachar D, Ashkenazi R : *Modulation of brain receptor in striatum by iron ; Behavioral and biochemical correlates. Adv Neurol* 1983 ; 40 : 159-173
 - 18) Ben-Shacher D, Youdim MBH : *Neuroleptic induced dopamine receptor supersensitivity and tardive dyskinesia may involve altered iron metabolism. Br J Pharmacol* 1987 ; 90 : 95
 - 19) Youdim MBH : *Brain iron metabolism ; Biochemical and behavioral aspects in relation to dopaminergic transmission. Handbook of Neurochemistry* 1985 ; 10 : 731-756
 - 20) Ben-Shachar D, Finberg JPM, Youdim MBH : *Effects of iron chelators on dopamine D2 receptors. J Neurochem* 1985 ; 145 : 999-1005
 - 21) Youdim MBH, Ben-Shacher D, Yehuda S : *Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. Am Clin Nutr* 1989 ; 50(suppl) : 607-617
 - 22) Mackler B, Finch C : *Iron in central nervous system oxidative metabolism in iron deficiency. Brain Biochem Behav* 1982 : 31-38
 - 23) Taneja V, Mishra K, Agrwal KN : *Effect of early iron deficiency in rats on the gamma-aminobutyric acid shunt in brain. J Neurochem* 1986 ; 46 : 1670-1674
 - 24) Youdim MBH, Yehuda S, Ben-Shachar : *Behavioral and biochemical changes in iron-deficient rats ; The involvement of iron in dopamine receptor function in iron deficiency. Brain Biochem Behav* 1982 ; 39-56
 - 25) Weinberg J, Dallman PR, Levine S : *Iron deficiency during early development in the rat ; Behavioral and physiological consequences. Pharmacol Biochem Behav* 1980 ; 12 : 493-502
 - 26) Brown KW, Glen SE, White T : *Low serum iron status and akathisia. Lancet* 1987 ; 1 : 1234-1236
 - 27) Fornazzari L, Remington G, Jeffries J : *Akathisia, porphyria and low iron(letter). Can J Psychiatry* 1991 ; 36 : 548
 - 28) Sachdev P, Loneragan C : *Acute drug-induced akathisia is not associated with low serum iron status. Psychopharmacology* 1991 ; 103 : 138-139
 - 29) Barnes TR, Halstead SM, Little PW : *Relationship between iron status and chronic akathisia in an in-patient population with chronic schizophrenia. Br J Psychiatry* 1992 ; 161 : 791-796
 - 30) Nemes ZC, Halstead SM, Little PW : *Relationship between iron status and chronic akathisia in an in-patients population with chronic schizophrenia. Br J Psychiatry* 1992 ; 161 : 791-796
 - 31) American Psychiatric Association : *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Washington, DC : APA, 1994*
 - 32) Chouinard G, Ross-chouinard A, Annable L, Jones BD : *Extrapyramidal rating scale. Can J Neurol Sci* 1980 ; 7 : 233
 - 33) Silver JM, Yudofsky SC, Hurowitz GI : *Psychopharmacology and electroconvulsive therapy in Textbook of Psychiatry(Hales RE, Yudofsky SC, Talbot JA eds). 2nd Ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 1994, pp901-903 & 910*
 - 34) Rockville : *Abnormal involuntary movement scale(AIMS). Manual for psychopharmacology, revised. DHEW Pub. No. 76-338, National Institute of Mental health* 1976 : 534-537
 - 35) Valles V, Guillamat R, Vilaplana C : *Serum iron and akathisia. Biol Psychiatry* 1992 ; 31 : 1174-1175
 - 36) O'Loughlin V, Dickie AC, Ebmeier KP : *Serum iron and transferrin in acute neuroleptic induced akathisia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ; 54 : 363-364
 - 37) Borg BC, Cotzias GC : *Interaction of trace metals*

- with phenothiazine drug derivatives. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962 ; 48 : 617-652
- 38) Rajan KS, Manian AA, Davis JM : *Studies on metal chelation of chlorpromazine and its hydroxylated metabolites. Adv Biochem Psychopharmacol* 1974 ; 9 : 571-591
- 39) Youdim MBH, Green AR, Bloomfield MR, Mitchell BD, Heal DJ, Grahame-Smith DG : *The effect of iron deficiency on brain biochemistry and function in the rat. Neuropharmacology* 1979 ; 19 : 259-267
- 40) Hunter R, Blackwood W, Smith MC : *Neuropathological findings in three cases of persistent dyskinesia following phenothiazine medication. J Neurol Sci* 1968 ; 7 : 263-273
- 41) Campbell WG, Raskin MA, Gordon T, Shaw CM : *Iron pigment in the brain of a man with tardive dyskinesia. Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 364-365
- 42) Aruomae OI, Halliwell B, Laughton MJ : *The mechanism of initiation of lipid peroxidation ; Evidence against a requirement for an iron(II)-iron(II) complex. Biochem J* 1989 ; 258 : 617-620
- 43) Gibb WRG, Lees AJ : *The clinical phenomenon of akathisia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 ; 49 : 861-866
- 44) Van Putten T, May PRA, Marder SR : *Akathisia with haloperidol and thiothixene. Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 1036-1039
- 45) Sachdev P, Kruk J : *Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 963-974
- 46) Ayd FJ : *Survey of drug-induced extrapyramidal reactions. JAMA* 1961 ; 175 : 1054-1060
- 47) Kaplan HI, Sadock BJ : *Dopamine receptor antagonists, in Pocket handbook of psychiatric drug treatment. 2nd Ed. Williams & Wilkins, A Waverly Company, 1996, pp99 & 116-117*
- 48) 민성길 : *생물학적 치료. 최신정신의학, 제 3개정판, 일조각, pp567, 1995*
- 49) Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA : *Biological therapies, in Synopsis of Psychiatry Behavioral sciences Clinical psychiatry. 7th Ed. Williams & Wilkins, A Waverly Company, 1994, pp950*
- 50) Sachdev P : *Tardive akathisia, tardive dyskinesia, and serum iron status. J Clin Psychopharmacol* 1994 ; 14(2) : 147-149
- 51) Dallman PR, Siimes MA, Manies EC : *Brain iron ; Persistent deficiency following short-term iron deprivation in young rat. Br J Haematol* 1975 ; 31 : 209-215
- 52) Soni SD, Tench D, Routledge RC : *Serum iron abnormalities in neuroleptic-induced akathisia in schizophrenic patients. Br J Psychiatry* 1993 ; 163 : 669-672
- 53) Raskin DE : *Akathisia ; A side effect to be remembered. Am J Psychiatry* 1972 ; 129(3) : 345-347
- 54) Van Putten T : *Why do schizophrenics refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry* 1974 ; 31 : 67-72