

클로자핀을 복용중인 조현병 환자의 변비에 영향을 미치는 임상 요인

인제대학교 부산백병원 정신건강의학과

이민주 · 김성진 · 문정준 · 전동욱 · 정도운

Clinical Factors Affecting Constipation in Patients with Schizophrenia Taking Clozapine

Min-Joo Lee, MD, Sung-Jin Kim, MD, PhD, Jung-Joon Moon, MD,

Dong-Wook Jeon, MD, PhD, and Do-Un Jung, MD, PhD

Department of Psychiatry, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Objectives: To investigate clinical factors affecting constipation in patients with schizophrenia taking clozapine.

Methods: The participants were patients with schizophrenia taking clozapine and tested for the Therapeutic Drug Monitoring from September 1, 2020 to July 1, 2022 at a university hospital. To evaluate the effect of clozapine on constipation, clozapine dosage, clozapine concentration, and norclozapine concentration were investigated. To evaluate effects of drugs other than clozapine on constipation, dosage and type of other drug were investigated. Anticholinergic Drug Scale was used to evaluate anticholinergic action.

Results: A total of 56 patients were enrolled in the study. Clozapine daily dose, clozapine concentration, and norclozapine concentration were higher in the constipated patient group. Through logistic regression analysis, it was discovered that the risk of constipation increased as the norclozapine concentration increased, and the results remained similarly even after adjustments of related variables was performed.

Conclusion: It was discovered that among patients taking clozapine, the higher the norclozapine concentration, the higher the probability of constipation. Among patients taking clozapine, patients with high norclozapine concentration may need additional evaluation and management of constipation. (Korean J Schizophr Res 2022;25:54-61)

Keywords: Cholinergic antagonists; Clozapine; Constipation; Drug monitoring; Schizophrenia.

서 론

클로자핀은 치료저항성 조현병 환자에게서 양성증상을 감소시키는데 다른 항정신병약물보다 더 우수한 것으로 알려져 있다.¹⁾ 그러나 Young 등²⁾에 따르면 클로자핀을 복용하는 환자의 약 17%는 부작용으로 인해 약물을 도중에 중단하는 것으로 보고되었다. 이는 클로자핀의 여러가지 부작용 때문인데, 과립구감소증은 클로자핀의 드물지만 사망까지 이르게 할 수 있는 치명적인 부작용으로 1년 동안 0.8%, 5년 동안 0.38%의 누적 발생률을 보인다.³⁾ 그 외의 다른 부작용으로는 타액 분비항진, 체중 증가 및 당뇨병을 포함한 대사 장애, 진정, 경

련 및 변비가 포함된다.⁴⁾

이중에서 변비는 클로자핀의 대표적이고 흔한 부작용으로 알려져 있다. Shirazi 등⁵⁾의 연구에 따르면 클로자핀 복용으로 인한 변비의 유병률은 31.2%이며, 클로자핀을 제외한 다른 항정신병약물과 비교하여 변비가 발생할 가능성이 3배가량 높다고 보고되었다. 또한 Every-Palmer 등⁶⁾의 연구에 따르면 클로자핀으로 치료받은 환자의 대장통과시간(colonic transit time)이 다른 항정신병약물로 치료받은 환자에 비해 4배나 길었다. 클로자핀과 관련된 변비는 강한 항콜린 작용 특성 때문일 수 있는데, Chengappa 등⁷⁾의 연구에서는 클로자핀이 올란자핀에 비해 혈청 항콜린수치가 5배 가량 높은 것으로 보고되었고, 변비, 배뇨장애, 빈맥을 포함한 항콜린작용으로 인한 부작용의 정도도 유의하게 높았다. 또한 클로자핀을 복용하는 조현병 환자들 경우 18%~35%가 클로자핀 외의 항정신병제를 함께 복용하는 것으로 알려져있고,⁸⁾ 이외에도 항콜린제와 같이 항콜린부담을 증가시키는 약물을 동시에 병용

Received: September 7, 2022 / Revised: October 4, 2022

Accepted: October 4, 2022

Address for correspondence: Do-Un Jung, Department of Psychiatry, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: 051-890-6189, Fax: 051-890-5951

E-mail: gabriel.jdu@gmail.com

하는 경우가 흔하며 이것이 클로자핀과 관련된 변비의 위험성을 더욱 높일 수 있다.⁹⁾

Every-Palmer 등¹⁰⁾의 연구에서 클로자핀으로 인한 변비는 영상검사에서 73%에 이르는 것으로 보이나 실제 환자의 변비에 대한 자가 보고는 26%인 것으로 발표되었다. 이처럼 클로자핀으로 인한 변비는 환자의 증상만으로 평가하기 어려우며 의료진에게 변비가 없는 것으로 평가되기 쉽다. 이는 극단적인 경우 환자에게 위저운동성, 마비성 장폐색을 유발할 수 있으며 조기에 발견해 치료하지 않으면 사망에까지 이를 수 있다.¹¹⁾ Nielsen 등⁹⁾이 발표한 연구에 따르면 덴마크 전역의 병원 입원환자 통계에서 클로자핀에 의한 장폐색의 발병률은 0.8%로 이는 클로자핀에 의한 과립구감소증 발병률과 비슷한 수준이었다.

클로자핀으로 인한 변비가 잘 진단되지 않는 이유로는 조현병 환자의 특성과 환자가 복용하는 약물의 특성에 대해 생각해 볼 수 있다. Stubbs 등¹²⁾의 연구에 따르면 조현병 환자가 대조군에 비해 통증에 대한 역치가 유의미하게 높다고 발표했다. 또한 Bickerstaff 등¹³⁾의 연구에서는 조현병 환자가 자신의 통증에 대해 의료진과 의사소통하는 능력이 떨어진다고 보고하였으며, De Hert 등¹⁴⁾은 심각한 정신질환을 가진 환자들의 인지기능 장애로 인하여 자신의 신체증상을 잘 인지하지 못할 수 있다고 하였다. 또한 클로자핀은 항세로토닌 효과를 가지며 이는 장내통각신호를 감소시켜 환자로 하여금 변비 증상을 느끼기 힘들게 할 수 있으며, Seidel 등¹⁵⁾은 항정신병제 자체가 통증을 완화시킬 수 있다는 연구결과를 발표하였다. 이러한 특성들로 인해 조현병 환자는 변비를 잘 느끼지 못하거나 혹은 변비 증상을 의료진에게 잘 전달하지 못할 수 있다.

클로자핀과 관련된 변비가 잘 진단되지 않는 또 다른 이유는 클로자핀의 복용용량 만으로 클로자핀과 관련된 부작용의 유무를 예측하기 어렵기 때문일 수 있다. 클로자핀은 매우 가변적인 약리역학을 보여주며, 클로자핀 혈중농도는 연령, 성별, 유전학, 식이, 임상적, 약리학적, 약물 상호작용 및 기타 매개 변수에 의해 영향을 받아 같은 용량에서도 개인 간 및 개인 내에서 큰 차이를 나타낸다. 따라서 클로자핀 복용량으로 혈중농도를 예측하는 것에는 상당한 어려움이 있는 것으로 알려져 있다.^{16,17)} Ohlsen 등¹⁸⁾은 클로자핀을 복용하는 환자 103명을 대상으로 변비를 포함한 항정신병제의 전반적 부작용의 유무와 심각도를 평가하기 위한 평가도구 Antipsychotic Non-neurological Side Effects Rating Scale (ANNSERS)를 사용하여 클로자핀으로 인한 부작용과 클로자핀 복용용량, 클로자핀 혈중농도와 관계를 조사하였다. 클로자

핀 복용용량과 ANNSERS 총점은 유의미한 관계가 없었지만 클로자핀 혈중농도는 ANNSERS 총점과 약하지만 유의미한 관계를 보였다.

클로자핀으로 인한 변비는 임상적 중요성과 높은 유병률에 비해 연구가 적은 분야 중 하나이며, 혈중농도를 이용한 연구는 더욱 부족한 실정이다. 또한 저자들의 문헌검색에 따르면 국내 조현병 환자를 대상으로 클로자핀 혈중농도와 변비 사이의 상관관계를 확인한 연구는 확인되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 클로자핀을 복용중인 국내 조현병 환자를 대상으로 클로자핀 복용량, 혈장 클로자핀 농도, 혈장 노르클로자핀 농도가 변비에 미치는 영향을 파악해 보고자 하며 로지스틱 회귀분석을 통해 나이, 성별, 클로자핀 외 다른 항정신병제복용량, 항콜린약물 복용 정도 등 변비에 영향을 줄 수 있는 요인과의 관계도 조사하고자 한다.

방 법

대 상

본 연구는 2020년 9월 1일부터 2022년 7월 1일까지 인제대학교 부산백병원에서 조현병 진단을 받고 클로자핀 혈중농도 검사(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)를 시행한 만 19세 이상의 모든 환자를 대상으로 의무기록검토를 시행하였다. 이중에서 1) 혈중농도 검사 시점 이전 7일 동안 클로자핀 처방에 변화가 있어 검사결과가 항정상태에 이르지 못했을 것으로 예측되는 경우, 2) 클로자핀 사용 전에 이미 변비가 진단된 경우, 3) 배변 습관에 영향을 주는 질환(갑상선기능저하증, 파킨슨병, 대장암 등)에 진단된 경우를 제외한 56명의 환자가 연구에 포함되었다.

본 연구는 인제대학교 부산백병원 의생명연구윤리심의위원회(Institutional Review Board for Human Research)의 승인을 받아 수행하였다.

평 가

인구사회학적자료

의무기록을 통해 대상자들의 나이, 성별, 유병기간, 현재 복용중인 약물 종류 및 용량에 대하여 확인하였다. 대상자들이 클로자핀 외의 항정신병약물을 함께 복용하고 있는 경우가 흔하여, 이에 대한 정량적 비교를 위해 클로자핀을 제외한 전체 항정신병약물의 용량을 클로르프로마진 등가용량(Chlorpromazine doses equivalent, CPZE)¹⁹⁾로 환산하였다.

변비의 정의

본 연구에서는 Bailey 등²⁰⁾의 연구에서처럼 클로자핀 TDM을 시행하는 시점에 하제를 하나 이상 복용하는 환자를 변비가 있는 환자로 정의하였다.

혈중 클로자핀 농도

본 연구에 참여한 모든 환자들의 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도가 확인되었다. 노르클로자핀은 클로자핀의 주된 대사체로 주로 CYP1A2로 대사되며, 일부 선행연구에서 클로자핀 혈중농도 외에도 노르클로자핀 혈중농도가 변비 등의 약물부작용과 연관성이 있다는 보고가 있다.²⁰⁻²²⁾ 혈중농도검사는 일관적이고 대표성이 높은 수치를 얻기 위해 마지막으로 약을 복용한 시점으로부터 10-14시간 이후에 이루어졌다.²³⁾

항콜린성 약물척도(Anticholinergic Drug Scale, ADS)

ADS는 약물의 항콜린 부담 수준을 평가하기 위해서 Carnahan 등²⁴⁾에 의해 개발되었다. 각 약물 별로 전문가 패널이 0-3점까지 항콜린 점수를 설정하였으며, 점수가 0점이면 알려진 항콜린 작용 특성이 없음을 의미하고, 1점은 수용체 결합 연구에서 잠재적인 항콜린 작용이 있음을 나타내며, 2점은 높은 약물 용량에 대해 항콜린 작용 부작용이 가끔 보고된다는 것을 의미하고, 3점은 뚜렷한 항콜린 작용이 있음을 나타낸다. 총 ADS 점수는 피험자가 현재 복용 중인 약물에 대한 모든 ADS 점수의 합이다. 본 연구에서는 클로자핀 외에 다른 약물이 항콜린작용을 통해 변비에 영향을 줄 수 있는 정도를 파악하기 위해 사용하였다. 정신건강의학과 영역에서 널리 사용되는 다양한 항정신병약물, 항우울제, 기분안정제, 신경안정제 등이 ADS에 포함되며 본 연구에서는 비교적 최신에 갱신된 Eum 등²⁵⁾의 자료를 사용하였다. ADS에 포함되는 대표적인 약물들은 표 1에 나열하였다.

통계분석

범주형 자료의 경우 빈도와 백분율로, 연속형 자료의 경우 평균과 표준편차로 요약하였다. 대상자들을 위의 정의에 따라 변비가 있는 집단과 변비가 없는 집단으로 분류하였다. Kolmogorov-Smirnov test를 사용하여 변비가 있는 집단과 변비가 없는 집단에서 연속형 자료인 나이, 유병기간, 클로자핀 복용용량, 클로자핀을 제외한 클로르프로마진 등가용량, 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도, 클로자핀을 제외한 항콜린성 약물 척도에 대해 정규분포검정을 시행하였다. 집단 간 비교에서 연속형 자료가 정규분포를 만족하는 경우

Table 1. Anticholinergic drug scale score of commonly used psychiatric drugs

Antiparkinsonian	Score	Antipsychotics	Score	Antidepressants	Score	Benzodiazepines	Score	Mood stabilizers	Score
Benzotropine	3	Chlorpromazine	3	Amitriptyline	3	Alprazolam	1	Carbamazepine	2
Procyclidine	3	Clozapine	3	Clomipramine	3	Clonazepam	1	Divalproex sodium	1
		Haloperidol	0	Doxepin	3	Diazepam	1	Lithium	0
		Olanzapine	3	Fluoxetine	1	Flurazepam	1	Topiramate	0
		Perphenazine	1	Fluvoxamine	1	Lorazepam	1	Valproic acid	1
		Quetiapine	2	Imipramine	3	Midazolam	1		
		Risperidone	0	Nortriptyline	3	Triazolam	1		
				Paroxetine	2				
				Sertraline	1				
				Trazodone	1				
				Venlafaxine	0				

에는 독립 표본 t-검정을, 비정규분포 자료의 경우에는 Mann Whitney U-test를 이용하였다. 범주형 자료의 집단 간 비교에는 Pearson 카이제곱검정을 이용하였다.

변비에 영향을 줄 수 있는 요인을 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 클로자핀 복용량, 클로자핀 혈중 농도, 노르클로자핀 혈중 농도가 변비에 주는 영향을 분석하였고 이것을 모델 1로 설정하였다. 또한 변비에 영향을 줄 수 있는 관련 변수를 보정하기 위해 모델 1에 각각 다른 변수를 보정한 추가적인 모델을 설정하여 분석을 시행하였다. 모델 2에서는 변비에 영향을 줄 수 있는 인구사회학적자료인 나이와 성별을 보정하였고, 모델 3에서는 클로자핀을 제외한 다른 복용 약물들의 항콜린 정도를 통제하기 위해 클로자핀을 제외한 약물의 ADS, CPZE 값을 보정하였다. 모델 4는 모델 2과 모델 3에서 보정한 요인을 모두 포함하여 분석을 시행하였다.

통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정의하였고, 모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics for windows, version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

결 과

인구사회학적 및 임상적 특성

56명의 환자 전체의 인구사회학적 및 임상적 특성은 다음과 같다(표 2). 연속형 자료 중 나이, 유병기간, 클로자핀을 제외한 다른 항정신병약물의 복용량(CPZE), 클로자핀을 제외한 항콜린 부담이 있는 약물의 복용정도(ADS)는 정규분포를 만족하지 못하였고, 이 항목을 제외한 나머지 항목은 정규분포를 만족하였다. 전체 대상자 56명 중 변비를 가진 환자

집단은 19명(33.9%), 변비가 없는 환자 집단은 37명(66.1%)이었다. 변비가 있는 집단에서 여성의 비율은 총 19명 중에 15명(79%)이었고 변비가 없는 집단에서 여성의 비율은 총 37명 중에 28명(75.7%)이었으며 두 집단 간에 유의미한 차이는 보이지 않았다($p=0.784$). 변비가 있는 집단의 평균 나이는 41.53세이며 변비가 없는 집단의 평균 나이는 37.84세로 두 집단 사이에서 유의미한 차이는 확인되지 않았다($p=0.301$). 유병기간은 변비가 있는 집단에서 평균 170.58개월이었고 변비가 없는 집단에서 172.11개월이었으며 두 집단 사이에서 유의한 차이가 나타나지 않았다. 변비가 있는 집단에서 클로자핀 단일요법으로 치료받는 환자는 총 19명 중에 10명(52.6%)이었고 변비가 없는 집단에서 클로자핀 단일요법으로 치료받는 환자는 총 37명 중에 17명(45.9%)이었으며 두 집단 간에 유의미한 차이는 보이지 않았다($p=0.635$). 클로자핀 복용 용량은 변비가 있는 환자 집단에서 평균 347.37 mg이었었고 변비가 없는 환자 집단에서 281.08 mg이었으며 변비가 있는 집단에서 더 유의하게 높은 것으로 확인되었다($p=0.024$). 클로자핀을 제외한 다른 항정신병약물의 복용량(CPZE)은 변비가 있는 집단에서 평균 153.47 mg이었었고, 변비가 없는 집단에서 203.74 mg이었으며 두 집단 사이에서 유의한 차이가 나타나지 않았다. 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도는 변비가 있는 집단에서 각각 평균 0.70 mg/L, 0.36 mg/L이었었고, 변비가 없는 집단에서 0.55 mg/L, 0.23 mg/L이었으며 모두 변비가 있는 집단에서 더 유의하게 높은 것으로 확인되었다($p=0.035$, $p=0.001$). 클로자핀을 제외한 항콜린 부담이 있는 약물의 복용정도(ADS)는 변비가 있는 집단에서 3.11, 변비가 없는 집단에서 2.59로 두 집단 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Demographic and clinical characteristics (n=56)

	Constipation group (n=19)	Nonconstipation group (n=37)	p value
Sex			0.784
Male	4 (21.0)	9 (24.3)	
Female	15 (79.0)	28 (75.7)	
Age (years)	41.53±12.39	37.84±12.60	0.249
Duration of illness (months)	170.58±104.64	172.11±96.20	0.272
Type of therapy			0.635
Clozapine monotherapy	10 (52.6)	17 (45.9)	
Polypharmacy	9 (47.4)	20 (54.1)	
Clozapine daily dose (mg)	347.37±133.83	281.08±80.24	0.024
CPZE (mg, Except clozapine)	153.47±261.05	203.74±293.22	0.544
Plasma clozapine (ng/L)	0.70±0.26	0.55±0.23	0.035
Plasma norclozapine (ng/L)	0.36±0.15	0.23±0.10	0.001
ADS (except clozapine)	3.11±2.33	2.59±2.51	0.342

For continuous variables, mean±SD. For categorical variables, n (%). ADS, Anticholinergic Drug Scale; CPZE, Chlorpromazine Equivalent

Table 3. Results of logistic regression analysis on the occurrence of constipation (n=56)

	B	S.E.	Wald	DOF	p-value	Exp(B)
Model 1						
Clozapine Daily Dose (mg)	0.003	0.004	0.688	1	0.407	1.003
Plasma Clozapine (ng/L)	-0.494	1.824	0.073	1	0.786	0.610
Plasma Norclozapine (ng/L)	7.561	3.685	4.211	1	0.040	1922.492
Model 2						
Clozapine Daily Dose (mg)	0.004	0.004	0.849	1	0.357	1.004
Plasma Clozapine (ng/L)	-0.186	1.892	0.010	1	0.922	0.830
Plasma Norclozapine (ng/L)	7.690	3.773	4.155	1	0.042	2187.055
Sex	0.717	0.864	0.690	1	0.406	2.049
Age (years)	0.043	0.028	2.303	1	0.129	1.044
Model 3						
Clozapine Daily Dose (mg)	0.006	0.004	1.723	1	0.189	1.006
Plasma Clozapine (ng/L)	-1.174	2.008	0.342	1	0.559	0.309
Plasma Norclozapine (ng/L)	9.500	4.200	5.117	1	0.024	13359.972
ADS (except clozapine)	-0.042	0.142	0.087	1	0.768	0.959
CPZE (mg, except clozapine)	-0.002	0.001	2.831	1	0.092	0.998
Model 4						
Clozapine Daily (mg)	0.005	0.004	1.566	1	0.211	1.005
Plasma Clozapine (ng/L)	-0.840	2.086	0.162	1	0.687	0.432
Plasma Norclozapine (ng/L)	9.311	4.358	4.564	1	0.033	11056.948
Sex	0.735	0.892	0.679	1	0.410	2.085
Age (years)	0.032	0.031	1.030	1	0.310	1.032
ADS (except clozapine)	0.001	0.151	0.000	1	0.995	1.001
CPZE (mg, except clozapine)	-0.002	0.002	1.806	1	0.179	0.998

Model 1, clozapine related variables; Model 2, adjusted for sex, age; Model 3, adjusted for ADS, CPZE; Model 4, adjusted for sex, age, ADS, CPZE. ADS, Anticholinergic Drug Scale; CPZE, Chlorpromazine Equivalent

변비에 영향을 줄 수 있는 임상적 요인

인구사회학적 및 임상적 요인이 변비에 미치는 영향을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(표 3). 먼저 두 집단의 비교에서 유의한 차이를 보였던 클로자핀 복용량, 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도와 변비와의 관계를 모델 1로 설정하여 로지스틱 회귀분석을 통해 분석하였고 노르클로자핀 혈중농도가 증가할수록 변비의 발병률이 높아진다는 결과를 확인하였다($B=7.561$, $Wald=4.211$, $p=0.040$). 모델 2에서는 나이와 성별을 보정하였으며 노르클로자핀 혈중농도가 유의한 결과를 보였다($B=7.690$, $Wald=4.155$, $p=0.042$). 모델 3에서는 클로자핀을 제외한 다른 항정신병약물의 복용량(CPZE), 클로자핀을 제외한 항콜린 부담이 있는 약물의 복용정도(ADS)를 보정하였으며 여전히 노르클로자핀 혈중농도가 유의한 결과를 보였다($B=9.500$, $Wald=5.117$, $p=0.024$). 모델 2와 모델 3의 요인을 모두 보정한 모델 4에서도 노르클로자핀 혈중농도만이 유의한 결과를 보였다($B=9.311$, $Wald=4.564$, $p=0.033$).

고찰

본 연구에서는 클로자핀을 복용하는 조현병 환자들이 33.9%라는 높은 변비 유병률을 보이는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 이전에 발표된 국내외 연구를 뒷받침하는 결과이며 Jun 등²⁶⁾의 연구에 따르면 국내에서 일반 인구를 대상으로 자가보고를 통해 진단한 변비의 유병률이 16.5%였고, 변비를 보고한 환자 중 변비약을 복용하고 있는 비율이 8.2%임을 고려할 때 우리의 연구에서 클로자핀을 복용하는 조현병 환자의 변비약 복용비율이 상당히 높은 수치임을 알 수 있다. 또한 변비가 있는 집단에서 클로자핀 복용량이 더 높고, 혈중 클로자핀 및 노르클로자핀 농도도 더 높은 것으로 나타났다. 회귀 분석을 통해서 혈중 노르클로자핀 농도가 변비에 유의한 영향을 미친다는 사실도 확인할 수 있었다.

Centorrino 등²⁷⁾은 44명의 환자를 대상으로 클로자핀 복용량, 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도 등을 조사하여 흡연력, 성별, 부작용 등과의 관계를 조사하였으며 클로자핀 용량, 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도 모두 변

비와 관련이 없다고 발표하였다. 또한 Shirazi 등⁵⁾이 발표한 클로자핀과 관련된 변비를 주제로 한 메타분석 연구에서는 9편의 클로자핀 혈중농도에 관한 연구와 7편의 노르클로자핀 혈중농도에 관한 연구가 포함되었는데 모두 변비와 연관이 없다는 결과를 보였다. Shirazi는 연구에 참여한 대상자의 클로자핀 혈중농도가 일중변동이 존재하며, 개인간 차이가 있을 수 있기 때문에 한계점이 있다고 언급하였다. 반면에 클로자핀 혈중농도가 변비에 유의한 영향을 주는 것으로 확인된 연구도 일부 존재하였다. Every-Palmer 등⁶⁾은 대장통과시간(colonic transit time)이 클로자핀 혈중농도와 양의 상관관계를 가진다고 발표하였다. 또한 Bailey 등²⁰⁾은 클로자핀을 복용하는 202명의 환자를 대상으로 변비를 가진 환자 집단과 변비가 없는 환자 집단으로 나누어 여러 임상적 요인을 비교하였는데, 변비를 가진 환자 집단이 변비가 없는 환자 집단보다 평균 노르클로자핀 혈중농도가 29% 높다는 연구결과를 제시하였다. 위에서 제시한 연구들에서 볼 수 있듯이 변비와 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도의 관계는 한 차례의 메타분석연구⁵⁾에도 불구하고 여전히 합의가 이루어지지 않았다. 본 연구에서 시행된 회귀분석에 따르면 본 연구의 결과는 클로자핀 복용량, 혈중 클로자핀 농도 보다 혈중 노르클로자핀이 변비와 더 큰 관련성을 가진다는 Bailey 등²⁰⁾의 연구결과를 뒷받침한다.

클로자핀의 주된 대사체인 노르클로자핀은 클로자핀과 비슷하게 세로토닌 5HT_{2A}, 5HT_{2C} 수용체에 강한 친화력을 가진다.²⁸⁾ 클로자핀은 일반적으로 가장 높은 항콜린작용을 가진 항정신병약물로 알려져 있는데,^{7,29)} 클로자핀과 노르클로자핀은 다른 종류의 무스카린 수용체에 대해 작용제 혹은 길항제로 다양하게 기능한다.³⁰⁾ 현재까지는 노르클로자핀의 항콜린작용의 정도는 정확하게 알려지지 않았지만,^{31,32)} 노르클로자핀의 항콜린작용 정도를 추정해볼 수 있는 임상 연구가 몇가지 존재한다. Lu 등²¹⁾은 클로자핀을 단독으로 복용하는 집단과 클로자핀과 플루복사민(CYP1A2 저해제로써 노르클로자핀으로의 대사를 방해)을 동시에 복용하는 집단을 나누어 12주 동안의 체중변화를 비교하였다. 클로자핀과 플루복사민을 동시에 복용하는 집단에서 더 적은 체중증가가 관찰되었으며, 체중증가는 클로자핀 혈중농도와는 관계가 없었고, 노르클로자핀 혈중농도와 관계가 있었다. Szegedi 등²²⁾은 이전에 클로자핀을 복용하며 심한 진정작용을 호소하였던 환자를 대상으로 플루복사민 병용투여를 시작하여 300일동안 양성증상의 재발, 진정작용의 정도, 혈중 클로자핀 농도, 혈중 노르클로자핀 농도를 관찰한 증례를 보고하였다. 플루복사민을 병용투여하며 높아진 혈중 클로자핀 농도를 플루복사민

을 병용투여하기 전 수준인 350-500 ng/mL으로 낮추기 위해 클로자핀 복용용량을 조절하였고 노르클로자핀 혈중농도도 감소하자 환자는 진정작용을 호소하지 않은 것으로 확인되었다. 우리의 연구결과도 노르클로자핀의 항콜린작용정도가 더 강하다고 추론할 수 있으나 이러한 연구들의 결과는 항콜린작용 이외의 다른 요인이 관여하였을 가능성이 있어 노르클로자핀이 실제로 어느정도의 항콜린활성을 가지는지 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 Olanas 등³³⁾에 따르면 노르클로자핀은 클로자핀과는 다르게 델타 오피오이드 수용체에 강한 작용제로 기능하는데 오피오이드 작용제는 통증을 억제하여 변비의 위험을 높일 가능성이 존재한다.

이전에 수행된 연구들^{20,34)}에서는 다른 항콜린작용약물, 항정신병약물의 사용여부만을 조사하거나 관련한 요인을 조사하지 않은 연구도 있었다. 그러나 항콜린작용약물, 항정신병약물의 경우 약물의 종류, 용량에 따라 변비에 미치는 영향이 다르므로 정량화하여 비교할 필요가 있었다. 따라서 우리의 연구는 ADS와 CPZE를 사용하여 이러한 요인들을 정량화하였고, 클로자핀 관련 요인들과 함께 회귀분석하였다는 것이 강점으로 생각된다.

Park의 연구³⁵⁾에 따르면 2009년에 국내에서 항정신병제를 처방받는 환자 126,961명의 환자 중 2.93% 인 5,792명의 환자가 클로자핀을 처방받았다. Kim 등³⁶⁾은 종합병원 정신과 병동에 입원하여 클로자핀을 복용한 환자 53명 중 17명(32.1%)가 변비를 진단받았다고 보고하였다. 이는 해외의 연구결과와 크게 다르지 않다. 이처럼 국내에서도 적지 않은 수의 환자가 클로자핀을 복용하고 클로자핀으로 인한 변비를 진단받음에도 불구하고 국내 환자를 대상으로 클로자핀과 관련된 부작용, 특히 변비에 관한 연구는 부족한 실정이다. 특히 인종에 따라 클로자핀의 대사율이 달라진다고 알려져 있으나³⁶⁾ 저자들의 문헌검색에 따르면 현재까지 국내에서 클로자핀 혈중농도, 노르클로자핀 혈중농도와 클로자핀 부작용에 관련한 논문은 발표되지 않은 것으로 확인되었다. 따라서 이 논문은 한국인을 대상으로 클로자핀 부작용과 클로자핀 혈중농도의 관계에 대해 연구하였다는 것에 의미가 있으며, 특히 백인 등의 다른 인종에 대한 연구와 비교해 볼 수 있는 가치를 가진다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구에서는 변비를 정의하는 기준을 하제의 사용으로 정의하였다. 그러나 일부 환자들은 변비 증상을 가지고 있어도 하제 처방을 받지 않을 수도 있으며, 혹여 우리가 확인한 의무기록 이외의 다른 출처에서 하제를 취득하여 복용하였을 가능성도 있다. 또한 하제의 처방이 적절한 처방기준에 따라 이루어지지 않았을 경

우도 있을 수 있다. 둘째, 본 연구에서는 흡연의 정도나 기간 등에 대한 정보를 수집하지 못하였다. 흡연은 CYP1A2 유도 인자로서 클로자핀의 대사를 촉진하며 혈중 클로자핀 농도, 혈중 노르클로자핀 농도 나아가 변비에 영향을 미칠 수 있다.³⁷⁾ 셋째, 본 연구에서는 참여한 대상자들의 정규성을 검증하여 통계적 분석을 하였으나 연구에 참여한 전체 표본의 숫자가 부족하여 통계적 검정력이 부족하였을 수 있다. 넷째, 후향적으로 의무기록분석을 통해서 연구가 이루어졌다. 향후 본 연구의 결과를 검증하기 위해 상기 단점을 보완하여 충분한 샘플 수를 확보한 전향 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구 결과 클로자핀을 복용하는 환자들은 일반인구에 비해 변비의 유병률이 더 높으며 클로자핀을 복용하는 환자들 중 노르클로자핀 혈중농도가 높을수록 변비에 걸릴 가능성이 높은 것으로 나타났다. 또한 혈중 노르클로자핀 농도 모니터링은 클로자핀을 복용하는 조현병 환자의 변비에 대한 평가 및 관리에 도움을 줄 것으로 예상된다.

중심 단어: 변비; 약물농도감시; 조현병; 콜린성 길항제; 클로자핀.

ORCID iDs

Min-Joo Lee <https://orcid.org/0000-0002-8977-6280>
Sung-Jin Kim <https://orcid.org/0000-0002-7511-9001>
Jung-Joon Moon <https://orcid.org/0000-0001-5749-9648>
Dong-Wook Jeon <https://orcid.org/0000-0002-4614-5171>
Do-Un Jung <https://orcid.org/0000-0001-6480-6730>

REFERENCES

- 1) Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209:385-392.
- 2) Young CR, Bowers MB Jr, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998;24:381-390.
- 3) Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis--incidence and risk factors in the United States. *New England Journal of Medicine* 1993; 329:162-167.
- 4) Raja M, Raja S. Clozapine safety, 40 years later. *Current drug safety* 2014;9:163-195.
- 5) Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, *et al.* Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2016; 17:863.
- 6) Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, *et al.* Clozapine-treated patients have marked gastrointestinal hypomotility, the probable basis of life-threatening gastrointestinal complications: a cross sectional study. *EBioMedicine* 2016;5: 125-134.
- 7) Chengappa KR, Pollock BG, Parepally H, Levine J, Kirshner MA, Brar JS, *et al.* Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:311-316.
- 8) Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:15-24.
- 9) Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:592-598.
- 10) Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: a diagnostic accuracy study. *Schizophr Res* 2020;220:179-186.
- 11) West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: a potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;46:32-37.
- 12) Stubbs B, Thompson T, Acaster S, Vancampfort D, Gaughran F, Correll CU. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain* 2015;156:2121-231.
- 13) Bickerstaff LK, Harris SC, Leggett RS, Cheah KC. Pain insensitivity in schizophrenic patients. A surgical dilemma. *Arch Surg* 1988; 123:49-51.
- 14) De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, *et al.* Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-151.
- 15) Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004844.
- 16) Olsson E, Edman G, Bertilsson L, Hukic DS, Lavebratt C, Eriksson SV, *et al.* Genetic and Clinical Factors Affecting Plasma Clozapine Concentration. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17. doi:10.4088/PCC.14m01704.
- 17) Albitar O, Harun SN, Zainal H, Ibrahim B, Sheikh Ghadzi SM. Population Pharmacokinetics of Clozapine: a Systematic Review. *Biomed Res Int* 2020;2020:9872936.
- 18) Ohlsen R, Williamson R, Yusufi B, Mullan J, Irving D, Mukherjee S, *et al.* Interrater reliability of the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale measured in patients treated with clozapine. *Journal of Psychopharmacology* 2008;22:323-329.
- 19) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-693.
- 20) Bailey L, Varma S, Ahmad N, Gee S, Taylor DM. Factors predicting use of laxatives in outpatients stabilized on clozapine. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2015;5:256-262.
- 21) Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004;65:766-771.
- 22) Szegedi A, Wiesner J, Hiemke C. Improved efficacy and fewer side effects under clozapine treatment after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:141-143.
- 23) Jakobsen M, Larsen J, Svensson C, Johansen SS, Linnet K, Nielsen J, *et al.* The significance of sampling time in therapeutic drug monitoring of clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2017;135: 159-169.
- 24) Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug - related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2006;46:1481-1486.
- 25) Eum S, Hill SK, Rubin LH, Carnahan RM, Reilly JL, Ivleva EI, *et al.* Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic

- disorders. *Schizophrenia Research* 2017;190:129-135.
- 26) Jun DW, Park HY, Lee OY, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, *et al.* A population-based study on bowel habits in a Korean community: prevalence of functional constipation and self-reported constipation. *Digestive Diseases and Sciences* 2006;51:1471-1477.
 - 27) Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando JC, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Flood JG. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:119-125.
 - 28) Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J. Clozapine and N-desmethyldiazepam are potent 5-HT_{1C} receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1993;245:179-182.
 - 29) Tracy JJ, Monaco CA, Abraham G, Josiassen RC, Pollock BG. Relation of serum anticholinergic activity to cognitive status in schizophrenia patients taking clozapine or risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:184-188.
 - 30) Lameh J, Burstein ES, Taylor E, Weiner DM, Vanover KE, Bonhaus DW. Pharmacology of N-desmethyldiazepam. *Pharmacol Ther* 2007;115:223-231.
 - 31) Weiner DM, Meltzer HY, Weinberg I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT, *et al.* The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethyldiazepam in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;177:207-216.
 - 32) de Leon J, Odom-White A, Josiassen RC, Diaz FJ, Cooper TB, Simpson GM. Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:336-341.
 - 33) Olanas MC, Dedoni S, Ambu R, Onali P. Agonist activity of N-desmethyldiazepam at δ -opioid receptors of human frontal cortex. *European Journal of Pharmacology* 2009;607:96-101.
 - 34) Chougule A, Praharaj SK, Bhat SM, Sharma P. Prevalence and factors associated with clozapine-related constipation: an observational study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2018;38:42-46.
 - 35) Park SC, Lee MS, Kang SG, Lee SH. Patterns of antipsychotic prescription to patients with schizophrenia in Korea: results from the health insurance review & assessment service-national patient sample. *J Korean Med Sci* 2014;29:719-728.
 - 36) Kim CW, Lee TG, Kim JG. The Clinical Practice of clozapine in the Treatment of Inpatients with Schizophrenia and Other Psychotic Disorders: effect and Side Effect. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2003;9:61-68.
 - 37) Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:70-78.