

클로자핀 중단 이유

인하대학교병원 정신건강의학과

조진우 · 김원형 · 신준환 · 김지현 · 이정섭 · 배재남 · 김철웅

Reason for Clozapine Discontinuation

Jin-Woo Cho, MD, Won-Hyoung Kim, MD, Jun-Hwan Shin, MD, Ji-Hyun Kim, MD, PhD,
Jeong-Seop Lee, MD, PhD, Jae-Nam Bae, MD, PhD and Chul-Eung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Objectives : Approximately 30% of individuals diagnosed with schizophrenia suffer from treatment-resistant schizophrenia. Clozapine is underutilized in the management of treatment-resistant schizophrenia. To understand contributing factors, we analyzed the time course and causes of clozapine discontinuations that occurred over a 20-year period in a clinical setting.

Methods : The reasons for discontinuation and duration of clozapine treatment from a retrospective database of 138 patients with schizophrenia who had prescribed clozapine at least a month were reviewed, with the motives for discontinuation coded. The causes for termination were analyzed.

Results : Over two-thirds of the patient had ceased clozapine. The two most common causes for discontinuation were side-effects (50%), and own decision (30%). Somnolence accounted for 34% of all side-effects induced discontinuations. Hematological problems accounted for 23% of side-effect. The Maximal treatment dose of clozapine was higher in continuation group (442.36 mg) than in discontinuation group (397.26 mg). The CGI-S score when prescribing clozapine last was higher in discontinuation group than in continuous group. The patients who took atypical antipsychotics before clozapine tended to cease clozapine because of side-effects than who took typical agent.

Conclusion : Future studies should seek various methods to relieve side-effects of clozapine. Prospective researches using more objective tools are needed to clarify the reason for clozapine discontinuation. (Korean J Schizophr Res 2016;19:17-24)

Key Words : Schizophrenia · Clozapine · Antipsychotics · Treatment discontinuation · Side-Effect.

서론

약 1%의 평생 유병률이 보이는 조현병 환자 중 약 30%는 1세대 혹은 2세대 항정신병약물 치료에 반응을 보이지 않는다.¹⁾ 기존의 항정신병약물에 효과가 없는 치료저항성 조현병 환자에서 클로자핀(clozapine)은 양성 증상 및 음성 증상의 유의한 호전을 가져오며,²⁻⁶⁾ 추체외로 부작용, 지연성 운동장애, 고프로락틴혈증과 같은 항정신병약물에 의한 부작용이 매우 적다.^{2,7)} 2009년에 진행된 대규모의 환자를 대상으로 한 연구 결과, 클로자핀 사용을 지속할 때 입원율이 감소하고,

강제적인 치료과정이 줄어든 것이 관찰되었다.⁸⁾ 또한, 클로자핀을 사용하는 환자는, 다른 항정신병약물을 사용하는 환자에 비해 독립적이며, 직업활동을 하고 있는 경우가 많았다.⁹⁾ 이 밖에도 수많은 연구에서, 자살률 및 공격적인 행동에 효과를 나타내는 것이 입증되었다.¹⁰⁾

클로자핀은 뛰어난 장점에도 불구하고, 여러 가지 부작용을 가지고 있어 처방이 지연되고,^{11,12)} 충분히 사용되지 않고 있다.¹³⁾ 클로자핀은 심한 졸림, 저혈압, 고용량 사용시 경련 유발, 대사 부작용 등과 밀접하게 연관되어 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 또한, 1%이하로 드물지만 치명적인 부작용인 무과립구혈증의 가능성이 있어서, 주기적인 피검사를 통한 혈액학적 모니터링을 해야 한다.¹⁶⁾

이러한 부작용과 번거로운 검사들이 클로자핀 중단율을 높이며, 임상가들로 하여금 클로자핀 처방을 꺼리게 한다.¹⁷⁾ 환자의 50% 가량이 클로자핀의 높은 부작용에 부담을 느껴

Received: February 3, 2016 / Revised: April 20, 2016

Accepted: May 23, 2016

Address for correspondence: Chul-Eung Kim, Department of Psychiatry,
Inha University Hospital, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea
Tel: 032-890-3475, Fax: 032-890-3558
E-mail: kce320@inha.ac.kr

치료에 잘 따르지 않는 것으로 보고된 바 있다.^{18,19)} 하지만 기존 연구는 대부분 1년 이하의 연구이므로²⁰⁾ 실제 임상 현장에서 클로자핀 중단과 관련된 요인들을 보여줄 수 없다는 한계가 있다.

이에 따라, 저자들은 일 대학병원에서 20년간의 의무기록을 후향적으로 조사해서, 클로자핀의 중단 시점과 그 이유를 분석해 보고자 한다.

연구 방법

연구 대상

1996년 5월부터 2015년 6월까지 인하대병원 정신건강의학과에서 클로자핀을 처방 받은 외래 및 입원 환자 243명의 의무기록을 분석하였다. 이 중, 조현병으로 진단 받고, 최소 1개월 이상 클로자핀을 투여 받은 환자만을 연구 대상으로 하였다.

클로자핀을 처방 받은 243명 중, 48명은 진단상의 이유로, 56명은 클로자핀 처방기간이 1개월 미만이었어서, 2명은 의무기록이 미흡하여 제외하였다. 최종 대상 환자는 137명이었으며 이들 중 남자는 73명 여자는 64명이었다. 발병 평균 연령은 22.3세, 클로자핀을 처방 받기까지 걸린 시간은 평균 7.2년이었다.

의무기록 분석 종료 시점인 2015년 6월을 기준으로 클로자핀을 계속해서 사용하고 있는 경우를 클로자핀 유지군으로 정의하면, 잠재적 치료 중단군이 클로자핀 유지군에 포함되어 바이어스(bias)가 발생할 수 있어, 조사 종료 시점을 기준으로 이전 2년 이상 클로자핀을 처방 받아 온 대상자들을 클로자핀 유지군(이하 유지군)으로 정의하였다.

방 법

연구 대상의 성별, 학력, 결혼 상태, 동거 유무, 직업 유무, 경제 상태, 동반 사용된 항정신병약물, 클로자핀의 용량 및 투여 기간 등 인구학적 및 임상적 특성은 정신건강의학과 의사와 간호사가 작성한 진료 기록 및 간호정보 조사지를 검토하여 후향적으로 이루어졌다. 또한 클로자핀을 중단한 경우, 중단 사유에 대해 분석하고 그 사유가 약물 부작용인 경우,

어떠한 부작용이었는지 조사하였다.

클로자핀 중단 원인은 기존 연구들을 참고하여 6개의 범주로 나누어 조사하였다 ; 약물 부작용, 환자의 결정, 전원, 치료 실패, 임신, 사망이 범주에 대한 정의는 표 1에 서술하였다.^{9,17,20)} 클로자핀을 마지막으로 처방하였을 때, 부작용을 호소한 대상자를 약물 부작용을 나타낸 것으로 분류하였다. 부작용 호소가 없었으나 환자가 중단을 요청하거나 전원한 경우에는 환자의 결정 또는 전원으로, 클로자핀 사용해도 증상이 지속되어 의료진의 결정에 의해 클로자핀을 중단한 경우를 치료 실패로 정의하였다.

중단 원인이 부작용에 해당되는 경우에, 8가지 원인으로 나누어 추가로 분류하였다 ; 혈액학적 이상, 졸림, 경련, 심혈관계 이상, 자율신경계 이상(어지럼증, 침 분비과다), 소화기계 문제(구역, 변비, 간수치 이상), 신경학적 이상, 기타.

자료 분석

클로자핀 유지군과 중단군 사이의 사회인구학적 요인과 임상적 요인의 차이는 독립표본 t 검정(independent samples t-test)과 카이 제곱 검정(Chi-square test)을 통해 검증하였다. 또한 중단 원인 및 그 중단원인이 약물 부작용일 때, 각각 클로자핀 사용기간에 따라 어떠한 차이를 나타내는지 분석하였다. 클로자핀으로 치료를 받는 동안 클로자핀 중단이 얼마나 발생되었는지 분석하기 위하여 Kaplan-Meier 생존 분석을 실시하였다.

SPSS window용 version 21.0을 이용하여 자료를 분석하였다. 모든 통계적 유의수준은 양측검정에서 0.05 미만으로 하였다.

결 과

사회인구학적 특징

의무기록 분석 종료 시점인 2015년 6월을 기준으로 클로자핀을 계속해서 사용하고 있는 대상자의 수는 41명이고, 중간에 중단한 대상자의 수는 96명이었다. 클로자핀 유지군의 평균 사용 기간은 126.5개월이었다. 중단군과 유지군의 사회

Table 1. Factors for clozapine discontinuation

Factors for clozapine discontinuation	Operational description
Own decision	The patient's decision to cease treatment without apparent reason
Side effect	Ceasing treatment owing to medical complications induced by clozapine
Hospital transfer	To move the hospital by the convenience of the patient
Treatment failure	Failure to make an adequate clinical improvement
Pregnancy	To discontinue the medication for fetal safety
Death	To stop treatment owing to death

인구학적 특징에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 2).

조사 종료 시점에 여타의 항정신병약물이 클로자핀과 함께 처방되었고, 클로자핀을 처방 받은 기간의 50%이상 동반해서 사용된 경우를 병용요법으로 보고, 이를 분석하여 클로자핀 중단에 영향을 주었을 가능성에 대해 고려하였다. 단, 항정신병약물을 클로자핀으로 교체하는 경우는 제외하였다.

유지군의 68%에서 클로자핀과 병용한 항정신병약물이 있었으나, 중단군에서는 37%만이 항정신병약물을 동반 사용하였다(표 2). 유지군에서 13명(32%)이 aripiprazole을 병용하였으며, quetiapine, amisulpride, risperidone을 병용한 경우가 각각 3명(7%)이었다. 그 외에도 blonanserine, olanzapine, paliperidone, paliperidone palmitate 등이 동반 사용되었다.

클로자핀 중단까지 걸리는 기간

초기 12개월 동안 33%의 환자가 클로자핀을 중단하였다. 50%의 환자가 클로자핀을 중단하게 되는 기간은 43개월로, 클로자핀을 처방 받은 환자들의 절반 이상이 4년 안에 클로자핀을 중단하였다. 10년 이상 클로자핀을 계속 유지하는 환자 수는 35%였다(그림 1).

클로자핀 중단 원인과 약물 부작용

클로자핀 중단 원인의 결과는 다음과 같다. 약물 부작용으로 인해 중단하게 되는 경우가 50%에 해당하였고, 그다음

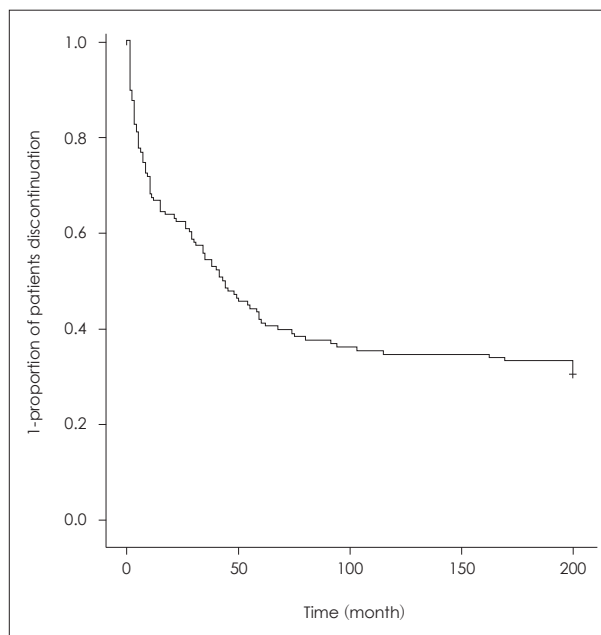


Fig. 1. Kaplan-Meier Survival plot for time to discontinuation.

Table 2. Sociodemographic and clinical characteristics of the subjects

	Total	Continuation, n (%)	Discontinuation, n (%)	χ^2	p-value
Whole Sample	137	41 (30.4)	96 (69.6)		
Gender					
Male	73	23 (56.1)	50 (52.1)	0.186	0.666
Female	64	19 (43.9)	46 (47.9)		
Education					
0-12	75	24 (64.9)	51 (60.7)	0.188	0.665
>12	47	13 (35.1)	33 (39.3)		
Married					
Single	102	30 (73.2)	72 (76.6)	0.528	0.768
Married	25	9 (22.0)	16 (17.0)		
Divorced	8	2 (4.9)	6 (6.4)		
Living arrangement					
Living alone	17	3 (7.3)	14 (15.1)	1.538	0.215
Living with family	117	39 (92.7)	79 (84.9)		
Job					
No	86	23 (57.5)	63 (66.3)	0.946	0.331
Yes*	49	17 (42.5)	32 (33.7)		
Economic status					
Low	37	10 (25.6)	27 (30.0)	0.253	0.615
High	92	29 (74.4)	63 (70.0)		
Concomitant antipsychotics					
No	74	13 (31.7)	61 (63.5)	11.722	0.001
Yes	63	28 (68.3)	35 (36.5)		

* : full-time, part-time, homemaker, student

으로 환자 자신의 결정(30%), 전원(15%), 치료에 대한 반응 미흡(3%)이 뒤따랐다. 임신 및 사망으로 인한 약물 중단이 각각 1례(1%)가 있었다.

클로자핀 중단에 이르게 한 부작용으로는 졸림(34%, 전체 중단 가운데 16%)이 가장 흔했다. 백혈구감소증, 호중구감소증 등 혈액학적 이상(23%), 자율신경계 이상(17%), 소화기계 증상(8%), 신경학적 이상(6%), 경련(4%), 심혈관계 이상(4%) 등의 순서로 나타났다. 기타는 4%였다.

클로자핀 사용기간별 중단 원인과 부작용의 관계

클로자핀 사용 중단까지 걸리는 기간을 1~12개월, 13~43개월, 44개월 이상으로 나누어 분석하였다(그림 2). 모든 구간에서, 약물의 부작용에 따른 중단이 가장 많았다. 특히 12개월 이전이 23명으로, 투약 초반에 상당수의 환자들이 약물

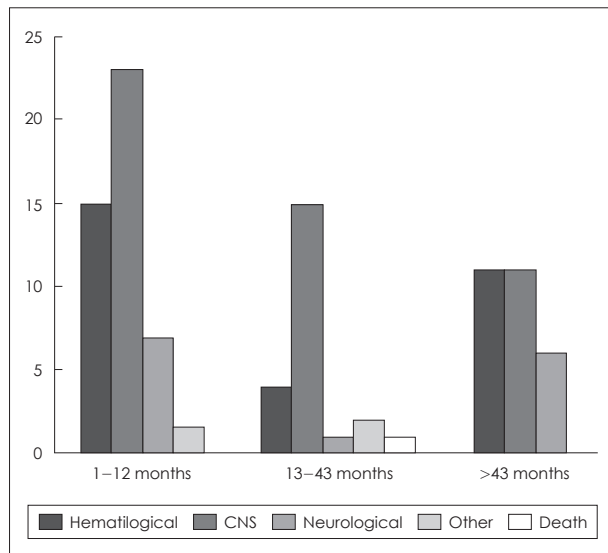


Fig. 2. Number of patients ceasing clozapine by general reason and treatment duration.

부작용 때문에 클로자핀을 중단했다.

클로자핀 중단 원인이 부작용인 경우에, 위의 구간별로 나누어 각각의 부작용을 조사하였다(그림 3). 8가지 항목을 재분류하여, 중추신경계 이상(졸림+경련), 혈액학적 이상, 자율신경계 이상, 신경학적 이상, 기타(심혈관계 이상+소화기계 증상+기타) 항목 5가지로 묶어서 분석하였다. 12개월 이전에 졸림 등 중추신경계 이상(13명)으로 중단하는 경우가 가장 많았으며 혈액학적 이상으로 인한 중단은 구간에 상관없이 비교적 일정한 비율을 보였다.

클로자핀을 중단한 군과 유지하는 군의 차이

클로자핀을 중단한 군과 그렇지 않은 군에서, 어떠한 임상적 차이가 있는지를 조사하였다(표 3). 발병 연령, 클로자핀

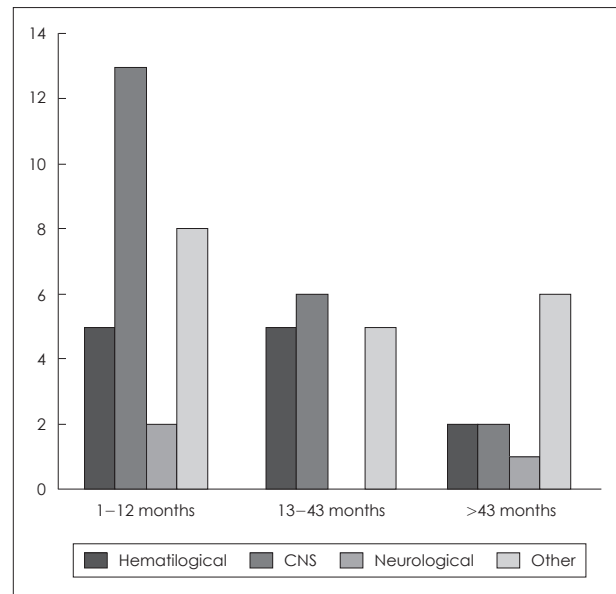


Fig. 3. Number of patients ceasing clozapine for medical reasons by treatment duration.

Table 3. Comparison between continuation group and discontinuation group

	Continuation, Mean (SD)	Discontinuation, Mean (SD)	t	p
Age of onset	21.13 (7.53)	22.80 (8.04)	-1.124	0.263
Age at clozapine start	29.85 (12.52)	29.52 (10.74)	0.158	0.875
Duration of untreatment	10.19 (32.26)	9.79 (19.48)	0.082	0.935
Hospitalization number before using clozapine	2.93 (3.28)	2.13 (2.54)	1.377	0.174
Hospitalization number in the use of clozapine	0.63 (1.75)	0.50 (0.88)	0.553	0.581
Body mass index (BMI)	23.37 (3.01)	24.15 (4.56)	-1.054	0.295
Clozapine maximal dose*	442.36 (90.40)	397.26 (95.34)	2.362	0.020
Clozapine last prescription dose*	279.29 (137.00)	260.27 (127.06)	0.710	0.480
Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scale before starting clozapine	5.71 (1.12)	5.75 (1.18)	-0.201	0.842
Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scale when prescribing clozapine last	3.12 (0.78)	3.93 (1.06)	-4.356	<0.001

* : the subjects was excluded prescribed less than 300 mg of clozapine maximal dose

Table 4. Clinical characteristics of the subjects

	Total	Side effect, n (%)	Other reason, n (%)	χ^2	p-value
Number of previous antipsychotics					
0	27	11 (40.7)	16 (59.3)	4.228	0.472
1	41	24 (58.5)	17 (41.5)		
2	16	8 (50.0)	8 (50.0)		
3	7	3 (42.9)	4 (57.1)		
4	3	1 (33.3)	2 (66.7)		
5	2	2 (100.0)	0 (0)		
Previous antipsychotics					
Typical Antipsychotics	20	4 (20.0)	16 (80.0)	13.263	<0.001
Atypical Antipsychotics	50	34 (68.0)	16 (32.0)		

시작 연령, 클로자핀 사용 전후 입원 횟수에는 차이가 없었다. 클로자핀 최대 용량을 300 mg 이상 사용한 대상자만을 비교하였을 때, 클로자핀 최고 용량은 유지군이 442.36 mg, 중단군이 397.26 mg으로 유의한 차이를 보였으나, 클로자핀 중단시 처방 용량의 차이는 보이지 않았다. 전반적 임상 인상 심각도(Clinical Global Impression scale-Severity : CGI-Severity)를 사용하여 측정한 클로자핀 시작 당시의 증상 심각도는 중단군과 그렇지 않은 군의 차이는 없었으나 마지막 클로자핀 처방시 평가한 증상 심각도는 중단군이 유지군에 비해 유의하게 높았다.

부작용으로 인해 중단한 군과 다른 이유로 인해 중단한 군의 차이

클로자핀의 부작용으로 약물 중단한 군과 다른 이유로 중단한 군의 임상적 차이를 분석하였다(표 4). 클로자핀 이전에 비정형 항정신병약물을 처방 받았던 경우, 부작용에 의한 중단(68%)이 많았으며, 정형 항정신병약물을 사용했던 군은 부작용에 의한 중단(20%)이 그 밖의 다른 이유로 인한 중단(80%)에 비해 적었다.

고 찰

클로자핀을 처방 받은 환자 중 6개월 이내에 클로자핀을 중단한 비율은 23%, 12개월 이내에 클로자핀을 중단한 비율은 33% 였다. Pai 등은 6개월 안에 50%, 12개월에는 66%가 중단한 것으로 보고하였다.⁹⁾ 그러나, 그에 앞서 시행된 연구에 따르면 치료 시작 1년 안에 35% 환자가 클로자핀을 중단한 것이 관찰되어, 본 연구와 비슷한 결과를 보였다.²¹⁾ 가장 최근 발표된 한 논문에서는 1년 내에 클로자핀을 중단한 비율이 24%로 나타나기도 하였다.¹⁷⁾

이러한 중단율은 클로자핀 외의 다른 항정신병약물 연구

에서 밝혀진 중단율에 비해 낮은 것으로 생각된다. 1432명의 만성 조현병 환자를 대상으로 진행된 대규모 연구에서, 클로자핀을 제외한 비전형항정신병약물 및 perphenazine을 임의로 처방 받은 대상자의 74%가 18개월 안에 치료를 중단하였다.²²⁾ 모든 종류의 비전형항정신병약물 연구를 조사한 meta 분석에서, 7~12개월 사이에 중단된 비율이 38%였다.²³⁾ 또한 초발 조현병 환자 498명을 대상으로 한 olanzapine, haloperidol 약물 비교 연구에서도 12개월 내에 중단된 비율이 각각 33%, 72%로서 본 연구에 비해 비슷하거나 높은 결과를 나타냈다.²⁴⁾ 초발 환자들은 치료 반응이 높은 것으로 알려져 있기 때문에,²⁵⁾ 대상자의 다수가 만성 환자인 본 연구의 클로자핀 중단 비율이 상대적으로 더 낮다고 생각할 수 있다.

이전 연구 결과²⁶⁻²⁹⁾와 마찬가지로, 클로자핀 투여 초반에 중단되는 경우가 상당수였다. 그리고 5년 가량 클로자핀을 처방 받고 있는 경우, 대부분이 10년 이상 투약을 지속하는 것으로 나타났다.

본 연구에서 약물 부작용에 의한 중단은 50%로 나타났는데, 이전 연구에서 약물 부작용에 의한 중단 비율은 5%³⁰⁾에서 50% 이상^{31,32)}까지 다양하게 보고되었다. 환자의 결정에 의해 중단된 비율은 30%로, 다른 연구에서 25~50%를 나타낸 것에 비교하면, 비교적 낮은 수치이다.^{9,33,34)} 약물 부작용에 의한 중단과 환자의 결정에 의한 중단은 각 연구마다 상당한 차이가 있었다. 약물을 중단하고자 환자가 결정을 내릴 때에는 약물 부작용에 의해 내리게 되는 경우가 매우 많아, “약물 부작용”과 “환자의 결정”을 구분하는 것은 어려운 문제이다. 더구나 의무기록에 의존해야 하는 후향적 연구의 특성상 더욱 그러하다. 이는 기존의 자연적인 연구(naturalistic study)에서 반복적으로 제기되는 한계점이다.¹⁷⁾ 또한 기존 연구에서 약물 중단 이유를 지나치게 환자의 결정으로 돌리려 한다는 지적이 있어 왔다.^{35,36)} 따라서 환자의 결정과 약물 부작용에 의한 클로자핀의 중단을 보다 명확하게 알 수 있는

대규모의 전향적 연구가 필요하다.

치료 실패로 인한 클로자핀의 중단이 3%로 매우 낮았는데, Kane 등은 치료저항성 조현병 환자의 70%에서, 클로자핀에 반응을 보이지 않았다고 보고하였다.³⁷⁾ 실제 임상 현장에서는 치료 반응이 부족하여도 클로자핀 이외의 다른 항정신병 약물로 변경하거나 중단하는 것이 매우 어렵기 때문에 클로자핀을 중단하지 못하고 사용하는 경우가 상당수 존재한다. 이러한 상황을 고려할 때, 본 연구에서의 치료 실패로 인한 중단 비율은 매우 적은 결과를 보인 것으로 생각할 수 있다. 실제로 이전에 발표된 여러 클로자핀 중단 연구들은, 치료 실패에 따른 약물 중단을 약 3%로 본 연구와 비슷한 결과를 보고하였다.^{9,17,27)}

약물 부작용으로 인한 중단 가운데는 졸림(34%)이 가장 흔한 이유로 밝혀졌다. 다른 연구에서는 졸림 항목을 따로 조사하지 않은 경우가 많았다. 이에 대해 고찰해보면, 졸림은 항정신병약물을 복용하는 사람들이 흔히 불편감을 느끼는 항목이다. 이러한 차이는, 졸림을 “환자의 결정”으로 볼 것인가, 아니면 “약물 부작용” 항목에 포함시켜야 할 것인가에 대한 연구자의 관점 차이로 생각된다.

혈액학적 이상에 의한 약물 중단은 전체 중단원인의 12%였다(부작용의 23%). 여러 연구에서, 혈액학적 이상으로 인해 클로자핀을 시작하지 6개월 이내에 중단하는 비율이 높다고 보고하였다.²¹⁾ Young 등에 의하면, 95%의 혈액학적 이상에 따른 약물 중단이 6개월 이전에 일어난다고 하였다.³⁸⁾ 그러나 이번 연구에서는 혈액학적 이상으로 인한 중단 비율이 구간에 상관없이 비교적 일정했다. 클로자핀을 사용한지 5년 이상 된 환자에서 지연성 무과립구혈증이나 범호중구감소증이 발생한 증례가 상당수 보고되어 있다. 따라서, 수년간 클로자핀에 의한 혈액학적 부작용이 없었더라도 모니터링을 소홀히 하면 치명적인 결과를 가져올 수 있으므로 유의해야 한다.

클로자핀 최대 용량을 300 mg 이상 사용한 대상자만을 비교하였을 때, 클로자핀 최고 용량은 유지군이 442.36 mg, 중단군이 397.26 mg으로 유의한 차이를 보였으나, 클로자핀 중단시 처방 용량에는 차이가 없었다. 클로자핀의 혈중 농도를 분석하지 않았기 때문에 클로자핀이 조현병 환자 개인의 치료 농도까지 충분히 쓰였는지는 분명치 않다. 그러나 유지군의 마지막 처방시 전반적 임상 인상 척도 점수가 중단군에 비해 낮은 것을 고려해 볼 때, 유지군에서 클로자핀에 의해 증상이 더 많이 호전되었고 이는 최고 용량의 차이에서 기인했다고 추정해 볼 수 있다.

한편, 기존에 사용하던 항정신병약물의 종류에 따라 중단

하는 이유가 다른 것이 관찰되었다. 비정형 항정신병약물을 사용하다가 새로 클로자핀을 처방 받은 환자들은 약물 부작용에 의한 중단(68%)이, 그 밖의 다른 이유로 인한 중단(32%)에 비해 높았다. 반면에 정형 항정신병약물을 사용한 환자들은 약물 부작용으로 인한 중단(20%)이 적고, 다른 이유로 인한 중단(80%)이 많았다. 정형 항정신병약물은 비정형 항정신병약물에 비해 부작용이 많이³⁹⁾ 정형 항정신병약물을 처방받다가 클로자핀으로 교체한 군이 부작용에 대한 불편감이 적어 클로자핀 중단에 영향을 미쳤을 수 있다.⁴⁰⁾

유지군의 68%에서 클로자핀과 병용한 항정신병약물이 있었으나, 중단군에서는 37%만이 병용요법을 사용하였다. 병용요법은 단일요법에 비해 치료효과를 향상시키며, 이는 치료 실패로 인한 약물중단의 가능성을 줄인다.⁴¹⁾ 또한 유지군에서 병용요법을 사용한 경우의 32%가 aripiprazole을 사용하였는데, aripiprazole은 약물기전 상 클로자핀의 부작용을 감소시키는 효과를 나타낼 수 있다. Aripiprazole은 D2 부분효현제로서, 클로자핀의 작용 결과로 인해 발생한 저도파민성 환경을 개선시켜서 부작용을 줄인다.⁴²⁾ 클로자핀과 aripiprazole 병용요법 연구에서, 병용요법군이 단일요법군에 비해 추체외로 부작용이 현저히 적게 관찰되기도 하였다.⁴³⁾ 이러한 부작용 감소가 클로자핀 유지와 연관이 있을 가능성이 있으며, 이에 대한 연구가 더 필요하다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 지닌다. 첫째, 후향적 연구로 중단의 이유가 불분명한 경우가 다소 포함되었다. 가령, 약물에 대한 부작용을 호소하다가 갑자기 추적관찰이 안 되는 경우, 이를 부작용으로 볼 것인가 아니면 환자의 결정으로 볼 것인가 결정하는 데에 어려움이 있었다. 특히 1개월 이내에 클로자핀을 중단한 경우는 의무기록에서 그 이유를 정확하게 파악하기 어려워 대상에서 제외하였는데, 차후에는 구조화된 면담 등을 사용한 전향적 연구설계에 따라 이러한 환자군을 포함하여 분석하는 것이 의미 있을 것으로 보인다.

둘째, 단일병원의 데이터를 바탕으로 진행된 연구이기 때문에, 본 연구에서 도출된 경향성을 일반적으로 적용하기에 어려움이 따른다. 다른 병원 및 다른 지역의 데이터를 포함한 연구를 진행한다면 임상적으로 더 큰 의미를 지닐 수 있을 것이다.

이번 연구는 치료저항성 조현병에서 최선의 선택약제인 클로자핀을 중단하는 이유와 그 원인에 대한 이해를 제공한다. 특히 실제 임상에서, 어떠한 강요나 불필요한 과정 없이 자연적으로 진행된 치료 과정을 검토하였다는 이점이 있다.

결론

본 연구에서 가장 흔한 클로자핀 중단 사유는 부작용이었다. 부작용 중 졸림, 혈액학적 이상, 자율신경계 이상, 소화기계 증상, 신경학적 이상, 경련, 심혈관계 이상 순으로 많았다. 클로자핀의 부작용은 클로자핀의 감량이나 부작용을 감소시키는 다른 약물에 의해 많은 경우 해결될 수 있다.¹²⁾ 클로자핀의 중단을 줄이기 위해 부작용을 경감시킬 수 있는 다양한 방법 및 약제들에 대한 연구가 더 필요하다. 또한, 클로자핀의 중단 사유에 대하여 보다 더 객관적인 도구를 이용한 전향적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

중심 단어: 조현병 · 클로자핀 · 항정신병약물 · 치료 중단 · 부작용

REFERENCES

- 1) Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, Lawson AH, Scher-Svanum H. Treatment response trajectories and antipsychotic medications: examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2012;137:141-146.
- 2) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
- 3) Meltzer HY, Bartani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenia patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology* 1989;99:S68-S72.
- 4) Glick ID, Correll CU, Altamura AC, Marder SR, Csemansky JG, Weiden PJ, *et al.* Mid-term and long-term efficacy and effectiveness of antipsychotic medications for schizophrenia: a data-driven, personalized clinical approach. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1616-1627.
- 5) Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-723.
- 6) McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, *et al.* Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-610.
- 7) Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: Guidelines for clonical management. *J Clin Psychiatry* 1989;50:329-338.
- 8) Wheeler A, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *J Psychopharmacol* 2009;23:957-965.
- 9) Pai NB, Vella SC. Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:39-44.
- 10) Henneen J, Baldessarini R. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;73:139-145.
- 11) Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012;201:481-485.
- 12) Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:411-422.
- 13) Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012;6:134-144.
- 14) Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and

metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19(Suppl 1):1-93.

- 15) Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000966.
- 16) Fitzsimons J, Berk M, Lambert T, Bourin M, Dodd S. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:731-744.
- 17) Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, Konicki PE, Jaskiw GE. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:30-39.
- 18) Patel M, de Zoysa N, David A. Cross-sectional study of patients perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1548-1556.
- 19) Zygumunt A, Olfson M, Boyer C, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1653-1654.
- 20) Taylor D, Douglas-Hall P, Olofinjana B, Whiskey E, Thomas A. Reasons for discontinuing clozapine: matched, case-control comparison with risperidone long-lasting injection. *Br J Psychiatry* 2009;94:165-167.
- 21) Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1999;175:576-580.
- 22) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
- 23) Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008016.
- 24) Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Verquouwe Y, Keet IP, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-1097.
- 25) Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:519-525.
- 26) Ciudad A, Haro JM, Alonso J, Bousono M, Suarez D, Novick D, *et al.* The Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: 3-year results of antipsychotic treatment discontinuation and related clinical factors in Spain. *Eur Psychiatry* 2008;23:1-7.
- 27) Taylor M, Shajahan P, Lawrie SM. Comparing the use and discontinuation of antipsychotics in clinical practice: an observational study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:240-245.
- 28) Hodgson R, Belgamwar R, Al Tawarah Y, Mackenzie G. The use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in North Staffordshire. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:141-147.
- 29) Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006;21:41-47.
- 30) Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini PA, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, *et al.* Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:451-458.
- 31) Laker MK, Duffett RS, Cookson JC. Long-term outcome with clozapine: comparison of patients continuing and discontinuing treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:75-78.
- 32) Seabourne A, Thomas CS. The use of clozapine in South Manchester. *Psychiatric Bull* 1994;18:618-619.
- 33) Krivoy A, Malka L, Fischel T, Weizman A, Valevski A. Predictors of clozapine discontinuation in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:311-315.
- 34) Atkinson JM, Douglas-Hall P, Fischetti C, Sparshatt A, Taylor DM. Outcome following clozapine discontinuation: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1027-1030.

- 35) Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997;23:637-651.
- 36) Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Han X, Pyne JM, Thapa P, *et al.* A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:211-216.
- 37) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
- 38) Young C, Bowers M, Mazure C. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998;24:381-390.
- 39) Longden E, Read J. Assessing and reporting the adverse effects of antipsychotic medication: A Systematic Review of clinical studies, and prospective retrospective, and cross-sectional research. *Clin Neuropharmacol* 2016;39:29-39.
- 40) Scheepers FE, de Wied CC, Hulshoff Pol HE, van de Flier W, van der Linden JA, Kahn RS. The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. *Neuropsychopharmacol* 2001;24:47-54.
- 41) Leung JG, Chengappa KN, Ivanov E, Gandotra G, Kahn CE, Weber JS, *et al.* Antipsychotic agents used to augment clozapine during long-term inpatient hospitalizations. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:263-267.
- 42) Clarke LA, Lindenmayer JP, Kaushik S. Clozapine augmentation with aripiprazole for negative symptoms. *J Clin Psychiatry* 2006;67:675-676.
- 43) Benedetti A, Di Paolo A, Lastella M, Casamassima F, Candiracci C, Litta A, *et al.* Augmentation of clozapine with aripiprazole in severe psychotic bipolar and schizoaffective disorders: a pilot study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2010;6:30-35.