

조현병에 대한 클로자핀 단독요법과 비정형 항정신병제 병합요법 시 혈액학적 변동성 비교 : 후향적 6개월 추적관찰 연구결과

인하대학교 의과대학 부속병원 정신건강의학과,¹ 국립정신건강센터²

신준환¹ · 오승민¹ · 김원형¹ · 배재남¹ · 이정섭¹ · 김철웅² · 김지현¹

Comparison of Hematologic Variability between Clozapine Monotherapy and Augmentation Therapy with Atypical Antipsychotics for Schizophrenia : Results from a 6-Month Retrospective Follow-Up Study

Junhwan Shin, MD¹, Seung-Min Oh, MD¹, Won-Hyoung Kim, MD¹, Jae-Nam Bae, MD, PhD¹,
Jeong-Seop Lee, MD, PhD¹, Chul-Eung Kim, MD, PhD² and Ji-Hyun Kim, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Inha University Hospital, Incheon,

²National Center for Mental Health, Seoul, Korea

Objectives : Clozapine is an antipsychotic agent commonly prescribed in patients with treatment-resistant schizophrenia. A drawback of using clozapine is risk of hematologic side effects ranging from mild neutropenia to fatal agranulocytosis. In clinical settings, other atypical antipsychotic agents are frequently combined with clozapine because some treatment-resistant patients would not respond to clozapine alone. Unfortunately, other atypical antipsychotics may also cause hematologic side effects, and the combination therapy might aggravate the possible neutropenic side effects. The purpose of this study was to investigate the difference in the incidence of hematologic side effects between clozapine monotherapy and augmentation therapy.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of 114 patients who were diagnosed with schizophrenia and being prescribed with clozapine in a single university hospital. White blood cell count (WBC) and absolute neutrophil count (ANC) were identified every 1 month in clozapine monotherapy group and clozapine-atypical antipsychotics augmentation therapy group.

Results : Compared with clozapine monotherapy group, augmentation therapy group showed no significant differences in WBC and ANC for the first 6 months of combination. Amisulpride augmentation showed temporary increases in WBC and ANC, especially compared with paliperidone augmentation.

Conclusion : Augmentation of amisulpride to clozapine might be associated with temporary increases in WBC and ANC during the first 3 months of combination. Further investigations should be carried out to clarify the clinical significance of our findings. (Korean J Schizophr Res 2017;20:61-68)

Key Words : Schizophrenia · Clozapine · Atypical antipsychotic agents · Neutrophils · Leukocytes · Agranulocytosis.

서론

조현병을 앓고 있는 환자 중 20~30%는 치료 저항성을 나타낸다. 일반적으로 6~8주 이상 충분한 용량의 항정신병 약제를 2개 이상 사용했을 때에도 치료 효과가 없는 경우를 치료 저항성 조현병이라 지칭하는데,^{1,2)} 이런 환자에게 우선적

으로 고려하는 항정신병 약제가 클로자핀(Clozapine)이다.^{3,4)} 클로자핀은 치료 저항성 조현병 환자에서 양성 증상 및 음성 증상의 유의한 호전을 보이며, 추체외로 부작용이 거의 없고, 혈청 프로락틴의 증가가 거의 없다는 특징을 가진다는 점에서 다른 항정신병 약제에 비해 임상적 유의성이 높다.^{5,6)} 하지만 이러한 장점에도 불구하고 일부환자에서는 무과립구증(agranulocytosis)이 발생할 수 있으므로,⁴⁾ 클로자핀을 복용하는 환자에게는 정기적인 모니터링이 반드시 필요하다.⁷⁾

클로자핀 외의 약물을 사용하는 경우에도 백혈구 수치와 관련한 혈액학적 부작용이 나타날 수 있다. 올란자핀(Olanzapine),⁸⁾ 리스페리돈(Risperidone),^{9,10)} 퀴티아핀(Quetiapine)¹¹⁾

Received: August 28, 2017 / Revised: September 16, 2017

Accepted: September 29, 2017

Address for correspondence: Ji-Hyun Kim, Department of Psychiatry,
Inha University Hospital, Incheon 22332, Korea
Tel: 032-890-3474, Fax: 032-890-3580
E-mail: damiankim@gmail.com

등의 비정형 항정신병 약물 사용시에도 호중구감소증(neutropenia)이 발생할 수 있다는 연구 결과가 종종 보고되어 왔다.

치료저항성 조현병 환자의 30~50%는 클로자핀에 대해서도 부분적인 치료 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 이런 경우 임상에서는 다른 항정신병 약제를 병합하여 사용하는 경우가 드물지 않는데,¹³⁾ 이는 도파민 D2 수용체의 점유율을 높이고 세로토닌 수용체, 글루타민 수용체, 아드레날린 수용체 등 다양한 수용체를 점유하여 약물 효과를 최적화하기 위한 것이다.¹⁴⁾ 클로자핀의 신경전달물질 수용체 결합 특성을 보완할 수 있는 아미선피라이드(Amisulpride), 할로페리돌(Haloperidol), 설피라이드(Sulpiride) 등을 주로 선택한다.^{15,16)} 클로자핀과 다른 항정신병 약물 병합 요법의 효과에 대해서는 여러 연구 결과가 발표되어 오고 있으나 그 효용성에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 2017년 Galling 등이 병합 요법의 효과에 대한 20개 연구 결과를 메타분석한 결과에 따르면, 병합 요법은 클로자핀 단독요법에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁷⁾ 오히려, 약물 부작용과 관련된 연구에서는 클로자핀 병합 요법 시 수용체 결합 특성에 따라 프로락틴 혈중 농도, 추체외로 부작용, 체중, 혈중 총 콜레스테롤 수치 등이 증가할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰⁾

일반적으로 다제 병합요법은 높은 약물 용량과 약물간 상호작용으로 인해 부작용 발생 가능성을 높이는데,²¹⁻²³⁾ 클로자핀과 다른 항정신병 약제 병합에 의해 각 약제의 혈액학적 부작용 가능성이 부가 또는 상승 효과(additive or synergistic effects)를 내기 때문일 수 있다. 그동안 클로자핀과 다른 비정형 항정신병 약제 각각의 혈액학적 부작용에 대한 비교는 꾸준히 연구되어 왔으나, 클로자핀 단독 요법과 다른 비정형 항정신병 약제의 병합 요법 간의 혈액학적 부작용의 차이에 대한 연구는 거의 발표되지 않았다. 클로자핀 사용의 지속 여부를 결정하는데 있어 가장 중요한 것이 혈액학적 부작용임을 감안하면 이에 대한 연구가 필수적이다.

이 연구는 클로자핀을 사용하는 조현병 환자를 대상으로 한 후향적 의무기록 조사를 통해 클로자핀 단독 및 병합요법이 환자의 전체 백혈구수 및 절대호중구수에 서로 다른 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상

1996년 5월부터 2015년 6월까지 인하대병원 정신건강의학과에서 DSM-IV 기준에 따라 조현병을 진단받고 클로자핀을 한 번이라도 처방 받은 외래 및 입원 환자 243명의 의무기록

을 분석하였다. 이들 중, 인하대병원에서 처음으로 클로자핀 복용을 시작하였으며 클로자핀만 6개월 이상 복용한 군을 클로자핀 단독요법군(이하 단독요법군)으로 정의하였다. 그리고 클로자핀을 6개월 이상 복용하던 중 증상 호전을 위해 다른 비정형 항정신병 약제를 함께 처방하여 6개월 이상 유지한 경우를 클로자핀 병합요법군(이하 병합요법군)으로 정의하였다.

선별 과정에서 48명은 정신과 의사에 의한 의무기록 확인 결과 조현병의 DSM-IV 진단 기준에 맞지 않는 것으로 판단되어 제외하였고, 56명은 클로자핀 최소 복용 기간에 맞지 않아 제외되었으며, 28명은 인하대병원에서 클로자핀 복용을 시작하지 않아 제외되었다. 최종 대상자는 114명이었으며 이중 단일요법군이 69명, 병합요법군은 45명이었다. 성별에 의한 분류로는 남자가 69명, 여자가 45명이었다.

방 법

인구학적 및 임상적 특성 중 연구 대상의 성별, 연령, 조현병 진단 후 치료받지 않은 기간, 학력, 체질량지수 등은 의사와 간호사가 작성한 진료기록 및 간호정보 조사지를 검토하여 후향적으로 평가하였다.

백혈구수(White Blood Cell Count : WBC)와 절대호중구수(Absolute Neutrophil Count : ANC)는 클로자핀을 단독으로 사용하기 시작한 지 6개월 시점부터, 병합요법군에서는 병합 항정신병 약제의 투약이 개시된 시점부터 4주(1개월) 간격으로 혈액 검사 결과를 확인하여 24주(6개월)까지의 수치를 후향적으로 확인했다. 한국 노바티스의 Clozapine Patient Monitoring Services (CPMS)에서 약물 투여 시작 후 최소 18주까지는 주 1회 혈액 검사를 시행하도록 한 권고²⁴⁾ 바탕으로 매주 혈액 검사 결과를 확인하려 하였으나 외래 진료 환자의 특성상 주로 4주 간격으로 내원하는 것을 고려하여 정하였다.

Fabrazzo 등의 연구에 따라 백혈구감소증(leukocytopenia)은 백혈구수 3500/ μ L 미만, 백혈구증가증(leukocytosis)은 15000/ μ L 초과, 호중구감소증(Neutropenia)은 절대호중구수 500~1500/ μ L, 호중구증가증(Neutrophilia)은 절대호중구수 7000/ μ L 초과로 정의하였다.²⁵⁾

자료 분석

클로자핀 단독요법군과 병합요법군 사이의 사회인구학적 요인의 차이는 독립표본 t 검정(independent sample t-test)과 카이 제곱 검정(Chi-squared test)을 통해 검증하였다. 클로자핀 단독요법군은 연구참여 시점부터, 병합요법군은 병합 시작 시점부터, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 시점에서 백혈구수와 절대호중구수의 차이는 독립표본 t 검정을 통해

확인하였다. 연구참여 시점부터 6개월까지 백혈구 및 호중구 수에 대한 각 군과 시간의 교호효과를 검증하기 위하여 참여자의 성별과 나이를 보정한 선형혼합모형(linear mixed model) 분석을 시행하였다. 병합한 비정형 항정신병 약물에 따라 병합요법군을 하위집단으로 나누어, 병합 시점 이후 매월 백혈구수와 절대호중구수의 차이를 비모수적 분석 방법인 Kruskal-Wallis test를 통해 비교하고, Bonferroni 방법으로 다중비교의 오류를 교정한 Mann-Whitney 검정으로 사후분석하였다. 병합약물군 사이의 시간에 의한 교호효과도 성별과 나이를 보정한 선형혼합모형 분석을 통해 분석하였다.

SPSS window용 version 21.0을 이용하여 자료를 분석하였다. 모든 통계적 유의수준은 양측검정에서 $p < 0.05$ 로 검증하였다.

결 과

사회인구학적 특징

의무기록 분석 종료 시점인 2016년 7월을 기준으로 클로자핀 단독요법 대상자의 수는 69명이고, 병합요법 대상자의 수는 45명이었으나 병합요법군 중 올란자핀을 처방 받은 2명은 작은 표본 수로 인해 통계 분석에서는 제외되어, 총 43명을 대상으로 분석하였다. 병합요법에 쓰인 약물에 따라 나누었을 때는 아리피프라졸(Aripiprazole)군이 17명, 아미설프라이드(Amisulpride)군이 14명, 팔리페리돈(Paliperidone)군이 12명이었다. 단독요법군과 병합요법군 사이에 성별, 발병 연령, 클로자핀 시작 연령, 발병 후 치료받지 않은 기간, 교육 수준, 체질량지수의 차이가 없었으나, 연구참여시점의 연령은 단독요법군이 29.6세, 병합요법군이 36.2세로($p = 0.002$) 유의한 차이를 보였다(표 1). 조사기간 중 임상적으로 의미 있는

백혈구감소증이나 호중구감소증이 나타난 사례는 없었다.

단독요법군과 병합요법군의 백혈구수 변화

각 군별 월별 백혈구수의 평균은 표 2와 같이 나타났으며 단독요법군과 병합요법군 간에 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 그림 1에서 보이는 바와 같이, 양 군의 백혈구수의 변화 양상을 비교하였을 때 병합요법 시작 후 초기 6개월간 시간에 의한 교호효과는 드러나지 않았다($df = 6, \chi^2 = 6.43, p = 0.377$).

단독요법군과 병합요법군의 절대호중구수 변화

각 군별 월별 절대호중구수의 평균은 표 2와 같다. 연구참여시점 및 2개월, 4개월째에 병합요법군의 절대호중구수 평균이 단독요법군의 절대호중구수 평균보다 유의하게 높았다(각각 $p = 0.003, p = 0.011, p = 0.005$)(그림 2). 병합요법 시작 후 초기 6개월 동안 절대호중구수에 대한 시간의 교호효과는 유의한 차이를 보이지 않았다($df = 6, \chi^2 = 6.09, p = 0.413$). 그림 2에 시간에 따른 양 군의 절대호중구수 변화 양상을 나타내었다.

병합한 약물에 따른 백혈구 및 절대호중구수 변화양상 비교

병합요법군을 병합한 약물에 따라 하위집단으로 나누어 분석한 결과를 표 3에 제시하였다. 전반적으로 아미설프라이드 병합군의 백혈구 및 절대호중구 수치가 병합 시작 1개월에서 4개월 시점까지 높아지는 경향을 보였으나, 통계적으로는 3개월 시점에서만 각 군 사이에 백혈구수($\chi^2 = 6.173, p = 0.046$)(그림 3)와 절대호중구수($\chi^2 = 6.706, p = 0.035$)(그림 4)의 차이가 있는 것으로 나타났다. 이를 Mann-Whitney 방법에 따라 하위집단 사이에서 비교하였을 때, 아미설프라이드군이 팔리페리돈군에 비해 더 높은 백혈구수(9608.0 대 6611.0 ; $z = 2.092, p = 0.036$) 및 절대호중구수(6488.2 대 3914.2 ; $z = 2.302, p =$

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the subjects

	Clozapine monotherapy group (n=69)	Clozapine-atypical antipsychotics augmentation group (n=43)	Statistical analysis*	
Characteristic			χ^2	p
Gender				
Male (N)	41	27	0.089	0.765
Female (N)	28	16		
Characteristic	Mean (SD)	Mean (SD)	t	p
Age of onset (years)	23.0 (8.47)	21.5 (8.17)	0.974	0.332
Age at study enroll (years)	29.6 (10.46)	36.2 (11.44)	-3.112	0.002†
Age of first clozapine use (years)	28.9 (10.29)	32.1 (11.50)	-1.559	0.122
Duration of untreatment (months)	8.6 (16.29)	5.9 (9.68)	0.870	0.386
Education (years)	12.4 (2.63)	12.4 (2.96)	0.032	0.975
BMI (kg/m ²)	24.2 (4.04)	24.4 (4.27)	-0.193	0.847

Abbreviations: BMI:body mass index. * : chi-squared test for gender, independent 2-sample t-test for the others, † : $p < 0.05$

0.021)를 보였으며, 이중 절대호중구수의 차이는 다중비교에 대한 Bonferroni 교정의 유의수준 0.0167에 근접하였다.

고 찰

이 연구는 국내에서 처음으로 6개월 이상의 클로자핀 단독 요법군과 병합요법군에서 나타나는 처방 초기 6개월 간의 혈액학적 영향을 비교 분석한 결과이다. 요컨대, 클로자핀과 다른 비정형 항정신병 약제를 병합 사용하는 첫 6개월 중 백혈구 및 절대호중구 수치는 백혈구감소증이나 호중구감소증 수준으로 떨어지지 않았으며, 클로자핀 단독치료를 하는 경우와

비교해도 유의한 차이를 보이지 않았다. 아미선프라이드를 병합할 경우 아리피프라졸과 팔리페리돈에 비해 백혈구 및 절대호중구 수치가 초기 4개월까지 좀더 높게 유지되는 양상이었으나, 통계적으로는 3개월 시점에서만 이런 차이가 유의하였다.

클로자핀을 사용할 때에는 백혈구 감소 뿐 아니라 증가가 나타나는 경우도 있다. Hummer 등의 연구에서는 클로자핀 투여 시 40.9%의 빈도로 일시적인 백혈구증가증이 나타났으며,²⁶⁾ Lieberman, Lambertenghi 등의 연구에서는 발생률이 0.6~7.7%로 보고되었다.^{6,27)} 이 연구에서는 투약 시작 후 1개월 시점에서 단독요법군 중 백혈구증가증 수준의 백혈구수

Table 2. Comparison of monthly mean WBC and ANC between clozapine monotherapy group and clozapine-atypical antipsychotics augmentation group

		Clozapine monotherapy group (n=69)	Clozapine-atypical antipsychotics augmentation group (n=43)	t	p
		Mean (SD)	Mean (SD)		
Baseline	WBC (/μL)	7127.5 (1843.83)	7921.3 (2678.51)	-1.817	0.072
	ANC (/μL)	4009.3 (1540.91)	5220.1 (2543.54)	-3.083	0.003*
1 month	WBC (/μL)	7775.9 (2747.95)	7359.2 (2429.2)	0.769	0.444
	ANC (/μL)	4555.7 (2570.14)	4669.5 (2263.24)	-0.223	0.824
2 months	WBC (/μL)	7163.8 (1767.84)	7808.5 (2250.10)	-1.541	0.127
	ANC (/μL)	4110.5 (1546.92)	5068.9 (1935.0)	-2.640	0.011*
3 months	WBC (/μL)	7353.2 (2049.29)	7717.2 (2644.43)	-0.729	0.468
	ANC (/μL)	4292.4 (1693.68)	4997.2 (2257.68)	-1.682	0.096
4 months	WBC (/μL)	6736.6 (1738.08)	7465.5 (1771.55)	-1.654	0.102
	ANC (/μL)	3697.5 (1480.30)	4788.0 (1469.29)	-2.926	0.005*
5 months	WBC (/μL)	7366.1 (1984.76)	7824.4 (2430.31)	-0.870	0.387
	ANC (/μL)	4246.2 (1698.86)	5087.1 (2148.40)	-1.838	0.070
6 months	WBC (/μL)	6912.7 (1685.47)	7290.0 (2474.05)	-0.752	0.455
	ANC (/μL)	3784.7 (1583.29)	4595.5 (2267.03)	-1.743	0.086

* : $p < 0.05$ for independent 2-sample t-test. ANC : Absolute Neutrophil Count, WBC : White Blood Cell Count

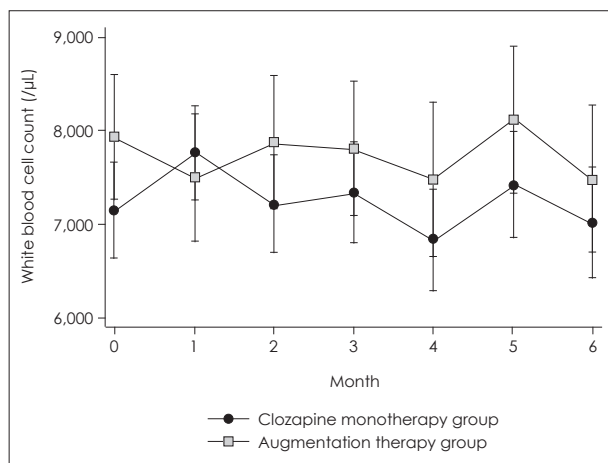


Fig. 1. Changes in white blood cell count for 6-month follow up with 95% confidence intervals. 95% confidence intervals were calculated from mixed linear model analysis adjusted for age and sex.

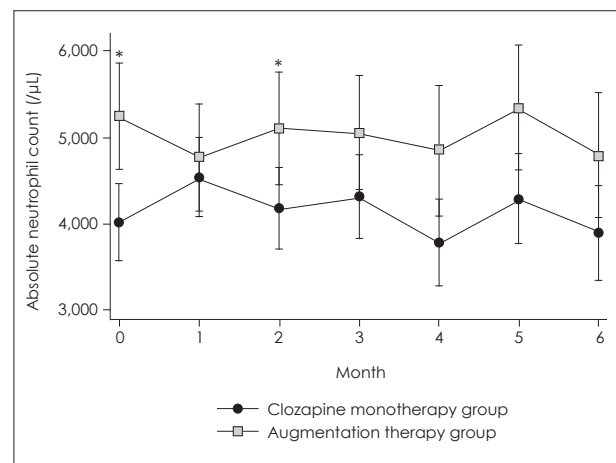


Fig. 2. Changes in absolute neutrophil count for 6-month follow up with 95% confidence intervals. * : Significant difference with $p < 0.05$. 95% confidence intervals were calculated from mixed linear model analysis adjusted for age and sex.

Table 3. Comparison of monthly mean WBC and ANC among each atypical antipsychotics augmentation groups

		Aripiprazole (n=17)	Amisulpride (n=14)	Paliperidone (n=12)	χ^2	p
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
Baseline	WBC (/μL)	8096.2 (2491.1)	7980.0 (2426.7)	7663.3 (3307.8)	1.396	0.498
	ANC (/μL)	5569.6 (2475.8)	5352.9 (2328.2)	4686.5 (2963.0)	2.456	0.293
1 month	WBC (/μL)	7100.7 (1601.1)	8436.7 (3251.3)	6512.7 (2002.2)	1.977	0.372
	ANC (/μL)	4615.0 (1441.7)	5684.6 (3242.4)	3631.6 (1568.7)	3.198	0.202
2 months	WBC (/μL)	7392.3 (2175.9)	8615.5 (2762.8)	7423.3 (1534.7)	1.429	0.490
	ANC (/μL)	5067.0 (1783.2)	5605.0 (2398.8)	4415.0 (1461.7)	2.042	0.360
3 months	WBC (/μL)	7063.3 (2383.9)	9608.0 (3163.2)	6611.0 (1110.4)	6.173	0.046*
	ANC (/μL)	4657.3 (2050.1)	6488.2 (2785.6)	3914.2 (856.0)	6.706	0.035*
4 months	WBC (/μL)	7565.6 (1921.3)	7841.4 (1580.1)	6876.7 (1909.7)	0.882	0.644
	ANC (/μL)	5008.8 (1495.3)	5030.9 (1391.8)	4173.5 (1594.2)	0.828	0.661
5 months	WBC (/μL)	8310.0 (3282.1)	8255.7 (2007.1)	7003.3 (1655.1)	1.875	0.392
	ANC (/μL)	5794.9 (2662.3)	5638.7 (1853.9)	3950.3 (1377.6)	4.023	0.122
6 months	WBC (/μL)	8825.6 (3382.6)	6514.3 (1121.2)	6357.8 (1349.6)	3.301	0.192
	ANC (/μL)	6232.7 (2959.1)	3690.3 (1111.4)	3662.3 (1011.9)	4.919	0.086

* : p<0.05 for Kruskal-Wallis test. ANC : Absolute Neutrophil Count, WBC : White Blood Cell Count

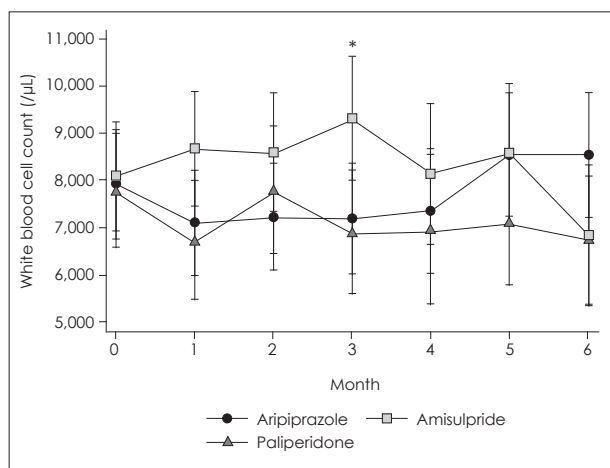


Fig. 3. Changes in white blood cell count for 6-month follow up according to augmented atypical antipsychotic agents with 95% confidence intervals. * : Significant difference with uncorrected p<0.05 for multiple comparison. 95% confidence intervals were calculated from mixed linear model analysis adjusted for age and sex.

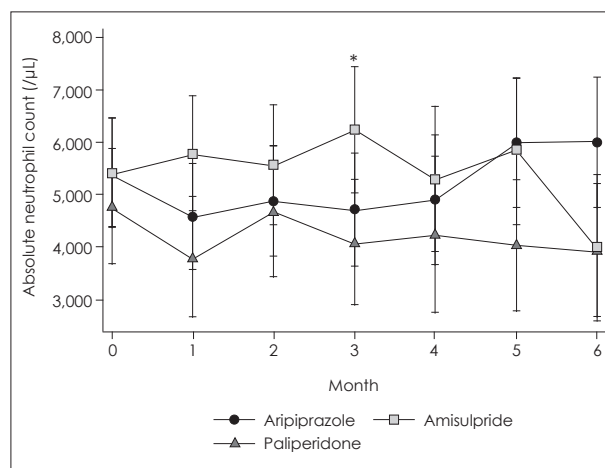


Fig. 4. Changes in absolute neutrophil count for 6-month follow up according to augmented antipsychotic agents with 95% confidence intervals. * : Significant difference with p<0.05. 95% confidence intervals were calculated from mixed linear model analysis adjusted for age and sex.

상승을 보인 표본은 69명 중 12명으로 약 17.4%의 비율로 나타나 이전 연구 결과에 비해서는 적었다. 하지만 추적 관찰 종료 시점인 6개월까지 단 한 번이라도 백혈구 증가증을 나타낸 환자는 20명으로 약 28.0%의 비율로 늘어나 6개월 이상 추적 관찰 시 과거 연구 결과와 유사한 수준으로 증가하는지 여부에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

Ingimarsson 등은 클로자핀을 처방 받은 조현병 환자 201명과 다른 항정신병 약제를 처방 받은 조현병 환자 410명을 대상으로 호중구감소증과 무과립구증의 발생 빈도에 대한 연구를 진행하였다.²⁸⁾ 그 결과 CPMS 기준 이하의 호중구감소

증을 나타낸 환자는 클로자핀군에서 5.3%, 비(非)클로자핀군에서는 6.8%로 오히려 비클로자핀군에서 더 높게 나타났다. 또한 Rettenbacher 등은 최소 6개월 이상 지속적으로 치료 받은 28명의 클로자핀 복용 환자와 104명의 그 외의 비정형 항정신병 약제를 복용하는 환자를 대상으로 호중구감소증의 발생에 대해 조사하였는데, 클로자핀군과 비(非)클로자핀군의 호중구감소증 발생률에 통계적인 차이가 없었으며 오히려 퀴티아핀(31.8%) 및 지프라시돈(Ziprasidone ; 15.4%) 등 일부 비정형 항정신병 약제는 클로자핀(11.8%)에 비해 높은 호중구감소증 발생률을 나타냈다.²⁹⁾ 항정신병약제 병합요법은 단독 요법에 비해 약물간 상호작용, 고용량의 항정신병 약제 처방

등으로 인한 부작용 발생 가능성이 높으므로,²¹⁻²³⁾ 병합요법을 시행할 경우 예상치 못한 상호작용으로 인해 호중구감소증이 더 자주 나타날 가능성을 간과할 수 없다. 그러나 이 연구에서는 병합요법 초기 6개월 이내에 클로자핀 처방 중단 기준에 해당하는 수준의 호중구감소증이 나타나지는 않았으며, 시간에 따른 전체 백혈구 및 호중구 수치 변화 정도 역시 단독투여군에 비해 유의하게 높아지지 않았다. Girardin 등이 보고한 바에 따르면 100,000명의 조현병 환자를 추적 관찰한 코호트에서 3년간 무과립구증에 의한 누적사망률은 1.7%로, 한 명의 사망 증례를 예방하기 위해 5000명의 환자에게 혈액검사를 하고 있는 것으로 조사되었다.³⁰⁾ 이를 바탕으로 추정하건대, 이 연구에서 시행한 6개월의 추적 관찰 기간은 클로자핀과 그 외의 비정형 항정신병 약물의 병합요법에 의한 혈액학적 부작용을 평가하기에 다소 부족한 기간일 수 있다. 향후 6개월 이상 수 년에 걸친 전향적 추적관찰 연구의 필요성을 시사하는 것으로 사료된다.

비교적 짧은 6개월의 관찰기간이었으나, 병합요법 시작 3개월까지 아미선프라이드 병합군의 백혈구수와 절대호중구 수가 증가하는 경향을 보이고, 특히 3개월 시점에서 팔리페리돈 병합군과 비교하여 절대호중구 수치의 차이가 Bonferroni 교정시 유의수준 $p=0.0167$ 에 근접한 결과($p=0.021$)는 주목할 만하다. 이 결과가 이후 시점까지 유의하게 유지되지는 않았으나, 무과립구증은 대부분 클로자핀 투여 3개월 이내에 발생한다는 점을 고려하면³¹⁾ 아미선프라이드를 클로자핀 사용 초기부터 병합하는 것이 도움이 될 가능성을 배제할 수 없다. 아미선프라이드 병합요법은 클로자핀과 아미선프라이드가 서로 다른 도파민 수용체에 작용하여 보상적인 효과를 얻을 수 있다는 가설에 기반한다.³²⁾ 2004년 Zink 등은 클로자핀과 아미선프라이드를 함께 처방한 15명의 환자에 대한 연구결과를 통해 아미선프라이드 처방의 이유는 양성 및 음성 증상과 침 흘림 등 부작용의 조절 등으로 다양하며, 15명 중 14명이 증상의 호전을 나타냈음을 보고하였다.³³⁾ Kampf 등은 아미선프라이드 병합요법 군이 위약 병합군에 비해 통계적으로 유의한 CGI(clinical global impression scale) 호전을 보고했으며,³⁴⁾ Genc 등은 아미선프라이드 병합요법군이 퀴티아핀 병합 요법 군에 비해 유의한 BPRS(brief psychiatric rating scale) 호전을 보였다는 결과를 발표하기도 했다.³⁵⁾ 그 외에도 아미선프라이드는 클로자핀에 의한 과다타액분비(hypersalivation) 조절에도 도움이 되는 것으로 알려져 있다.³⁶⁾ 즉, 클로자핀-아미선프라이드 병합요법은 조현병 증상뿐 아니라 클로자핀에 의한 부작용 조절에도 이점을 가지고 있다. 후속 연구를 통해 아미선프라이드가 클로자핀에 의한 호중구감소증에 보호인자로 작용

할 가능성이 추가로 밝혀진다면, 아미선프라이드 병합요법의 임상적 유용성을 더욱 강력하게 지지하는 증거가 될 것이다.

항정신병 약제는 아니지만, 클로자핀으로 인한 호중구감소증에 사용할 수 있는 약물로 리튬이 있다. 리튬은 백혈구증가를 유발하여 클로자핀 복용 환자에서 혈액 내 호중구 수를 증가시키는 효과가 있다.³⁷⁾ 인체 내 호중구의 90%는 골수에 존재하고 있지만 나머지는 혈액 내를 자유롭게 떠돌거나 혈관벽에 침착 되어 있다. 리튬은 이렇게 혈관벽에 침착 되어 있는 호중구를 분리하는 작용을 통해 절대호중구수를 증가시키며,³⁸⁾ 과립구형성자극인자(Granulopoiesis Stimulating Factor : GSF) 상승을 통해 절대호중구수를 증가시키는 효과도 있다.³⁹⁾

이 연구는 몇 가지 한계가 존재한다. 첫째는 짧은 추적 관찰기간이다. CPMS에서 지정한 초기 관찰기간 18주를 고려하여 6개월(24주) 동안의 추적 관찰을 시행하였으나 클로자핀 복용 환자에서 지속적인 혈액 검사가 필요함을 고려하면 추후 6개월 이상의 추적 관찰을 통한 후속 연구가 요구된다. 둘째, 단일 대학병원에서 비교적 적은 표본을 대상으로 한 연구라는 점에서 이번 연구 결과를 일반화하기에는 무리가 있다. 세 번째 한계는 의무기록에 기반한 후향적 연구라는 점이다. 병합요법의 기준이 명확하지 않은 상태에서 4명의 정신과 전문의의 진료 자료를 리뷰하였고, 병합하는 약물의 선택 역시 전적으로 각 정신과 전문의의 판단으로 이루어졌기 때문에 단독요법군과 병합요법군간의 표본수나 인구통계학적 특성에서 차이가 날 가능성이 존재할 수 밖에 없었다. 넷째, 단일 의료기관의 의무 기록을 검토하였기 때문에 타병원 진료를 함께 받고 있는 환자의 경우 절대호중구수, 백혈구수의 증가에 영향을 미칠 수 있는 다른 질병력이나 약물 복용력 파악이 완벽하게 이루어질 수는 없었다. 이런 한계점들을 극복하기 위해서는 향후 다기관 대규모 코호트를 구축하여 전향적 장기추적관찰 연구를 진행하여 신뢰성 높은 연구 결과를 얻을 필요가 있다. 다만 이 연구가 클로자핀 단독요법과 병합요법에서 발생하는 혈액학적 부작용의 차이에 대해 국내에서 첫 번째로 이루어진 것이며, 실제 임상 진료 환경에서 어떠한 강요도 없이 자연스럽게 진행된 치료 과정을 검토하였다는 점에서 의미가 있다.

결론

클로자핀에 다른 항정신병 약제를 병합할 경우, 병합을 시작한 지 6개월 이내에 백혈구 및 절대호중구 수치가 유의하게 더 감소하지는 않았다. 아미선프라이드 병합요법은 다른 비정형 항정신병 약제, 특히 팔리페리돈 병합요법에 비해 초기 3개

월 이내에 백혈구수 및 절대호중구수를 정상 범위 내에서 증가시키는 경향을 보였다. 추후 클로자핀과 비정형 항정신병 약제의 병합요법시 나타나는 혈액학적 부작용의 증가 혹은 감소에 대해 다기관 장기 추적관찰 등 후속 연구가 필요하다.

중심 단어: 조현병 · 클로자핀, 비정형 항정신병 약제 · 호중구 · 백혈구 · 무과립구증.

REFERENCES

- 1) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
- 2) Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, *et al.* Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012;197:1-6.
- 3) Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2016;173:166-173.
- 4) Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull* 2015;114:169-179.
- 5) 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.
- 6) Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989;50:329-338.
- 7) Fitzsimons J, Berk M, Lambert T, Bourin M, Dodd S. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:731-744.
- 8) Stubner S, Grohmann R, Engel R, Bandelow B, Ludwig WD, Wagner G, *et al.* Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004;37 Suppl 1:S70-78.
- 9) Etain B, Roubaud L, Le Heuzey MF, Mouren Simeoni MC. [A case of leukopenia in treatment with risperidone in an adolescent]. *Encephale* 2000;26:81-84.
- 10) Godleski LS, Sernyak MJ. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153:735-736.
- 11) Ruhe HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:311-313; discussion 313-314.
- 12) Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-526.
- 13) Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006324.
- 14) Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:323-330.
- 15) Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2010;24:965-971.
- 16) Pani L, Villagran JM, Kontaxakis VP, Alptekin K. Practical issues with amisulpride in the management of patients with schizophrenia. *Clin Drug Investig* 2008;28:465-477.
- 17) Galling B, Roldan A, Hagi K, Rietschel L, Walyzda F, Zheng W, *et al.* Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017;16:77-89.
- 18) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nakajima S, Nomura K, Takeuchi H, *et al.* Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:455-463.

- 19) Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, *et al.* A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63-72.
- 20) Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, *et al.* Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472-482.
- 21) Milton J, Lawton J, Smith M, Buckley A. Hidden high-dose antipsychotic prescribing: effects of p.r.n. doses. *Psychiatric Bulletin* 1998;22:675-677.
- 22) Harrington M, Lelliott P, Paton C, Okocha C, Duffett R, Sensky T. The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:414-418.
- 23) Paton C, Barnes TR, Cavanagh MR, Taylor D, Lelliott P. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing. *Br J Psychiatry* 2008;192:435-439.
- 24) Novartis. Clozaril Product Information. Available at: <https://www.novartis.co.kr/sites/www.novartis.co.kr/files/clozaril.pdf>. Accessed Aug-25-2017.
- 25) Fabrazzo M, Prisco V, Sampogna G, Perris F, Catapano F, Monteleone AM, *et al.* Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: A retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias. *Psychiatry Res* 2017;256:275-282.
- 26) Hummer M, Kurz M, Barnas C, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine-induced transient white blood count disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55:429-432.
- 27) Lambertenghi Delilieri G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000;85:233-237.
- 28) Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, Jonsdottir H, Sigurdsson E. Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry* 2016;16:441.
- 29) Rettenbacher MA, Hofer A, Kemmler G, Fleischhacker WW. Neutropenia induced by second generation antipsychotics: a prospective investigation. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:41-44.
- 30) Girardin FR, Poncet A, Blondon M, Rollason V, Vernaz N, Chalandon Y, *et al.* Monitoring white blood cell count in adult patients with schizophrenia who are taking clozapine: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:55-62.
- 31) Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaff JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-167.
- 32) Hotham JE, Simpson PJ, Brooman-White RS, Basu A, Ross CC, Humphreys SA, *et al.* Augmentation of clozapine with amisulpride: an effective therapeutic strategy for violent treatment-resistant schizophrenia patients in a UK high-security hospital. *CNS Spectr* 2014;19:403-410.
- 33) Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia--case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:26-31.
- 34) Kampf P, Agelink MW, Naber D. Augmentation of clozapine with amisulpride: a promising therapeutic approach to refractory schizophrenic symptoms. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:39-40.
- 35) Genç Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007;24:1-13.

- 36) Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:99-103.
- 37) Blier P, Slater S, Measham T, Koch M, Wiviott G. Lithium and clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:137-140.
- 38) Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:223-228.
- 39) Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:759-764.