

클로자핀 처방 패턴 및 클로자핀 중단과 관련된 임상 요인

국립정신건강센터 성인정신과
강 시 현 · 이 혜 원

Prescribing Pattern of Clozapine and Clinical Factors associated with Discontinuation of Clozapine

Shi Hyun Kang, MD, PhD and Hey Won Lee, RN

Department of Adult Psychiatry, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

Objectives: Clozapine is the drug of choice in treatment-resistant schizophrenia. However, its use is often delayed and a significant proportion of clozapine treated patients fails to respond and experience potentially dangerous side-effects. The aim of this retrospective study was to describe the clinical characteristics of patients started on clozapine and the rate and reason of discontinuation of clozapine.

Methods: Medical records of 83 patients started on clozapine during the period of 2012–2016 were reviewed.

Results: Clozapine started on patients in chronic phase; the mean age of start was 38.1 years old and the mean number of psychiatric admission was 6.5. A majority (80.7%) of the patients had been subjected to antipsychotic polypharmacy prior to clozapine and most (61.5%) of them were being treated with polypharmacy including clozapine. Overall, 39 (47.0%) subjects had continued clozapine whereas 15 (18.1%) discontinued it; 29 (34.9%) were lost to follow-up. The most common reason for discontinuation was side-effects (n=13) including six life-threatening cases, most of which occurred within 6 months of its start.

Conclusion: This study demonstrated that there is some evidence of delays to clozapine use, high rates of polypharmacy and significant rate of discontinuation during the early phase of clozapine treatment. (Korean J Schizophr Res 2019;22:1-7)

Key Words: Clozapine · Antipsychotics · Prescribing pattern · Discontinuation · Side effect.

서 론

클로자핀(clozapine)은 화학적으로 상이한 두 가지 항정신병약물을 클로르프로마진(chlorpromazine) 등가용량 600 mg/일 이상의 충분 용량으로 4~8주 이상 충분 기간 치료했음에도 불구하고 치료반응이 없다고 판단되는 치료 저항성 환자에서 우선적으로 처방 고려되는 항정신병약물이다.^{1,2)} 클로자핀이 다른 항정신병약물에 비하여 치료 저항성 환자에서 갖는 치료 효능의 우월성은 대규모 대조군 연구^{3,4)} 뿐 아니라 메타분석연구⁵⁾에서도 입증되었다. 클로자핀은 정신증상 호전 뿐 아니라 재입원을 감소,⁶⁾ 자살 및 자해 행동 감소⁷⁾ 및

재발의 위험 요인으로 알려진 물질 남용의 경감 효과가 있다.⁸⁾

클로자핀이 갖는 치료 효능의 우월성에도 불구하고, 전세계적으로 클로자핀은 임상에서 필요보다 적게 처방되고 있으며,⁹⁾ 처방 시작이 지연되고 있다.¹⁰⁾ 클로자핀의 저조한 처방을 설명하는 여러 가지 이유가 있는데, 클로자핀 부작용에 대한 임상 의사와 환자의 염려, 클로자핀에 대한 임상 의사의 지식 및 처방 경험 부족¹¹⁾ 등이 거론되고 있다. 치료 저항성으로 판정된 환자에서 클로자핀 시작이 지연되면 클로자핀 처방 이후에도 효능 측면에서 환자가 얻는 치료적 이득이 감소된다는 보고가 있다.^{12,13)} 치료 저항성 환자에서 충분 용량의 클로자핀 처방에도 불구하고 40~70%의 환자에서 클로자핀 치료 효과가 나타나지 않았다는 연구가 있으며,¹⁴⁾ 클로자핀을 처방 받은 치료 저항성 환자의 40%만 치료 반응이 있다고 최근 메타분석 연구는 보고하였다.¹⁵⁾

클로자핀 처방 환자는 치료 저항성이기 때문에 클로자핀 단독 처방에 치료 반응이 충분치 않다면 치료 효능 강화를 위하여 항정신병약물이나 기분안정제 병용이 필요할 수 있는

Received: November 23, 2018 / Revised: March 8, 2019

Accepted: March 14, 2019

Address for correspondence: Shi Hyun Kang, Department of Adult Psychiatry, National Center for Mental Health, 127 Yongmasan-ro, Gwangjin-gu, Seoul 04933, Korea

Tel: 02-2204-0110, Fax: 02-2204-1490

E-mail: drshe@hanmail.net

이 논문은 국립정신건강센터 임상연구사업(2018-01)으로 지원된 연구임.

며¹⁶⁾ 임상적으로 의미가 있다. 일부 환자는 이런 병용 치료로 치료적 이득을 얻을 수 있지만, 약물 상호 작용이나 부작용 발생 가능성이 증가할 수 있다.¹⁷⁾ 하지만 현실적으로 클로자핀과 다른 약물의 병용을 필요로 하는 환자군이 있기 때문에 클로자핀 치료 효능 강화를 위한 병용 처방에도 임상적 관심을 가질 필요가 있다.¹⁵⁾

아울러 부작용 측면에서 클로자핀은 다른 항정신병약물에 비하여 진정, 침흘림, 배뇨 및 배변 장애 등의 비교적 경미한 부작용 뿐 아니라 백혈구 감소, 경련, 심근염 등 치명적일 수 있는 심각한 부작용 발생 가능성이 크기 때문에 부작용 측면에 대하여 임상의 뿐 아니라 환자 보호자의 관심도 높은 경향이 있다.¹⁸⁾

저자들은 클로자핀 처방이 임상적으로 지연되어 만성화가 진행된 환자에서 시행되고, 치료 저항성 환자임에도 불구하고 클로자핀의 다양한 부작용 발현으로 인하여 투여 초기에 중단율이 높을 것이라고 가정하였다. 이에 저자들은 본 연구에서 최근에 클로자핀을 처음 시작한 주요 정신증 환자들을 대상으로, 후향적 의무기록분석을 통하여 클로자핀 시작 환자군의 만성화 관련 임상 특성과 병용 처방율, 클로자핀 중단율 및 중단 이유, 중단시기, 중단과 관련된 병용 처방 영향, 클로자핀 중단을 초래한 부작용에 관하여 확인하고자 한다.

방 법

대상 및 방법

2012~2016년 기간 동안 국내 일 정신건강의학과 전문병원 입원 및 외래에서 클로자핀을 처음 시작한 연속된 주요 정신증 환자 83명을 대상으로 하였다. 본 연구에 포함된 환자의 진단은 ICD-10 진단 기준 상 조현병, 조현정동장애, 양극성 정동장애였으며, 진단은 의무기록 검토를 통하여 확인하였다. 연구 방법은 의무기록 후향적 조사 방식으로 시행되었으며, 조사 시기는 2018년 5월이었다.

연구 대상자의 나이, 성별, 진단, 교육년수, 발병나이, 유병기간 등 인구학적 변인을 조사하였고, 클로자핀 처방과 관련하여 클로자핀 시작 시 나이 및 유병기간, 클로자핀 처방이유, 클로자핀 처방 전 입원 횟수, 조사 시점의 클로자핀 유지 여부를 조사하였다.

처방 현황과 관련해서 클로자핀 용량 및 처방기간, 항정신병약물 병용 여부 및 종류, 기타 정신과 약물-기분안정제, 항우울제, 항콜린제, 벤조디아제핀, 베타차단제, 변비약 병용 여부 및 종류, 정신과 병용약물 총 개수 등 병용 처방 관련 정보를 추가 조사하였다.

대상자들은 조사 시점의 클로자핀 유지 여부에 따라 클로자핀 유지군, 중단군, 추적관찰 소실군으로 나누어졌다. 위에서 나열한 구체적인 처방 관련 정보 획득 시점에 차이를 두었다. 유지군은 조사 시점의 상태를, 중단군은 중단 시점의 처방 상태를, 추적관찰 소실군은 본원 마지막 진료 시점의 처방 상태를 조사하였다.

클로자핀 유지군과 중단군 간에 클로자핀 처방 기간에 의한 차이가 있기 때문에 중단군의 클로자핀 평균 처방기간에 해당하는 시점에서의 처방 관련 정보를 유지군에서 단면적으로 추가 조사하였다. 클로자핀 중단군에서는 중단 이유를 상세히 조사하였다.

본 연구는 국립정신건강센터 임상시험심사위원회 심사에서 후향적 연구 방법 사용을 사유로 심의 면제되었다.

자료 분석

클로자핀 유지군과 중단군 간의 인구학적 및 임상 변인의 차이를 확인하기 위하여 독립표본 t-검정과 교차분석을 시행하였다. 기술통계는 평균±표준편차로 제시하였다. 통계분석은 IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 통계적 유의수준은 양측검정에서 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

클로자핀 시작 환자의 임상적 특성 및 병용 처방 특성

전체 대상 환자 83명 중에서 여자가 54.2%(n=45)였다. 전체 대상자의 평균 나이는 42.5±12.9세, 발병 나이는 22.1±8.8세(10~44세), 전체 유병기간은 20.4±9.9년(4~42년)이었다. 클로자핀 시작 시 평균 나이는 38.1±12.9세(13~64세), 유병기간은 15.8±9.8년(1~37년)이었다(표 1). 클로자핀 처방 전 정신과 평균 입원 횟수는 6.2±5.4회(0~29회)였다. 클로자핀 투여 전에 두 가지 이상의 항정신병약물 병용 치료를 받은 환자는 전체 대상자의 80.7%(n=67)였다. 대부분이 클로자핀 시작 전에 이미 항정신병약물 병용 치료를 받았으며 만성화가 진행된 환자에서 처방이 시작되었음을 확인할 수 있었다.

진단적 분포는 조현병 64명(77.1%), 양극성 정동장애 10명(12.0%), 조현정동장애 9명(10.8%) 순이었다. 양극성 정동장애는 클로자핀의 허가된 적응증은 아니기 때문에 처방 사유를 구체적으로 조사해 보았다. 환자들은 진단적으로 모두 난치성 조증 삽화였고, 7명은 정신병적 증상이 동반되어 있었고, 대부분 타해를 일으킬 정도의 충동성이 동반되어 있거나 정동 증상으로 인하여 법적 문제가 반복적으로 발생한 병력

Table 1. Demographic comparison between clozapine continuation group and discontinuation group

	Total subjects (n=83)	Continuation of clozapine (n=39)	Discontinuation of clozapine (n=15)	F or χ^2	p
Number of female, n (%)	45 (54.2)	24 (61.5)	6 (40.0)	2.035	0.223
Age at onset, y	22.1±8.8	22.7±8.5	19.8±7.7	0.564	0.258
Age at starting clozapine, y	38.1±13.0	40.1±12.5	35.6±9.5	1.898	0.214
Duration of illness, y	20.4±9.9	22.0±9.2	20.1±9.6	0.188	0.504
Duration of illness at starting clozapine, y	15.8±9.8	17.0±9.0	15.8±9.2	0.284	0.664
Number of admission before using clozapine	6.2±5.4	6.3±5.2	6.3±6.9	0.204	0.988
Dosage of clozapine last prescription, mg/d	281.5±155.5	310.9±160.2	188.3±130.9	0.688	0.011
Duration of clozapine, months	27.2±22.6	44.5±15.7	4.5±5.2	16.586	<0.001
Type of clozapine prescription, n (%)				0.620	0.892
Clozapine monotherapy	32 (38.6)	17 (43.6)	5 (33.3)		
Clozapine+1 antipsychotics	36 (43.4)	14 (35.9)	7 (46.7)		
Clozapine+≥2 antipsychotics	15 (18.1)	8 (20.5)	3 (20)		

Mean±standard deviations

Table 2. Comparison of concurrent psychiatric medications between clozapine continuation group and discontinuation group

	Total subjects (n=83)	Continuation of clozapine (n=39)	Discontinuation of clozapine (n=15)	F or χ^2	p
Number of concomitant psychiatric medications	2.2±1.5	2.0±1.5	1.7±1.3	0.025	0.551
Mood stabilizer, n (%)	39 (47.0)	16 (41.0)	5 (33.3)	0.270	0.758
Antidepressants, n (%)	17 (20.5)	9 (23.1)	5 (33.3)	0.593	0.498
Anticholinergics, n (%)	43 (51.8)	20 (51.3)	5 (33.3)	1.404	0.362
Benzodiazepine, n (%)	40 (48.2)	14 (35.9)	8 (53.3)	1.364	0.355
Beta-blocker, n (%)	23 (27.7)	10 (25.6)	3 (20.0)	0.189	0.999
Constipation medication, n (%)	32 (38.6)	16 (41.0)	3 (20.0)	2.100	0.208

Mean±Standard deviations

이 있어 클로자핀 처방이 결정되었다.

클로자핀 처방 이유는 치료 저항성(66명, 79.5%), 부작용(8명, 9.6%), 자살 위험성(1명, 1.2%) 등이었다. 클로자핀 처방 결정과 관련된 부작용은 지연성 운동장애(n=3), 수분 과다섭취(n=2), 추체외로부작용 및 고프로락틴혈증(n=3) 등이었다. 자살 위험성을 보인 환자는 약 4개월 간 지속된 반복적인 자해 행동을 주사로 입원하여 2주간 입원 치료에도 불구하고 초조 및 자해 행동이 지속되어 클로자핀 처방이 결정되었다.

클로자핀 처방력을 살펴보면, 병용처방 비율이 단독처방보다 높았다. 클로자핀 단독 처방은 38.6%(n=32), 한 가지 항정신병약물 병용은 43.4%(n=36), 두 가지 이상 항정신병약물 병용은 18.1%(n=15)로, 항정신병약물 병용 처방율은 61.5%를 차지하였다(표 1). 항정신병약물 별 병용 건수는 리스페리돈(risperidone) 15건(21.1%), 아리피프라졸(ariprazole) 13건(18.3%), 팔리페리돈(paliperidone) 12건(16.9%), 아미של프라이드(amisulpride) 11건(15.5%) 순으로 병용 빈도가 높았고, 퀘티아핀(quetiapine) 5건, 올란자핀(olanzapine)과 브로난세린(blonanserin) 각각 4건, 할로페리돌(haloperidol) 3건이었다. 지프라시돈(ziprasidone), 설피리드(sulpiride), 팔리페리

돈 장기지속형 주사제 병용은 각각 1건이었다.

기분안정제 병용 처방율은 47%(n=39)였고 두 가지 이상의 기분안정제 병용 처방율은 7.2%(n=6)였다. 소듐 발프로에이트(sodium valproate)가 32건(70%)으로 가장 흔하게 병용 처방되었고, 리튬(lithium) 7건(15.2%), 토피라메이트(topiramate) 5건, 라모트리진(lamotrigine) 2건 순이었다.

항우울제 병용 환자는 17명(20.5%)이었으며, 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제가 9건, 삼환제 항우울제가 6건 등이었다. 부작용 관련 병용 처방률을 살펴보면 항콜린제 51.8%(n=43), 벤조디아제핀 48.2%(n=40), 변비약 38.6%(n=32), 베타 차단제 27.7%(n=23) 순이었다(표 2).

클로자핀 중단과 관련된 특성

연구 대상자 83명 중에서 조사 시점에 클로자핀 지속 환자는 47.0%(n=39)였고 평균 처방 기간은 44.5±15.7개월이었다. 클로자핀 중단 환자는 18.1%(n=15)였으며, 추적 관찰이 소실된 환자는 34.9%(n=29)로, 이 두 군을 합하면 53%이었다. 클로자핀 중단 이유는 부작용(n=13, 86.7%)이 대부분이었고, 효과 불충분(n=1), 환자 및 보호자 요구(n=1) 등이었다. 클로

자핀 중단 환자에서 중단 시기는 투여 초 6개월 이내가 73.3% (n=11), 12개월 이내 중단이 93.9%(n=14)로 대부분을 차지하였다. 나머지 1명은 클로자핀 시작 19개월 시점에 중단하였다.

추적 관찰 소실 환자까지 중단군에 포함시켜 분석해 보면 6개월 이내 중단율은 28.9%, 1년 이내 중단율은 37.3%, 2년 이내 중단율은 49.4%였다.

클로자핀 중단군과 유지군 간에 클로자핀 용량 및 처방 기간에 유의한 차이가 있었다. 유지군의 가장 최근 용량과 중단군의 마지막 처방 용량은 각각 310.9 ± 160.2 mg/day와 188.3 ± 130.9 mg/day ($F=0.688$, $p=0.011$)이었다. 클로자핀 처방 기간은 두 군에서 각각 44.5 ± 15.7 개월, 4.5 ± 5.2 개월($F=16.586$, $p<0.001$)이었다. 이 외에 다른 변인간에 두 군간 유의한 차이는 없었다(표 1). 두 군간 병용 처방을 비교했을 때, 병용 약물 총개수, 항정신병약물, 기분안정제, 항우울제, 벤조디아제핀, 항콜린제, 베타 차단제 등 처방 빈도에 유의한 차이는 관

찰되지 않았다(표 2). 저자들은 중단군에서 클로자핀 평균 처방 기간이 4.5 ± 5.2 개월인 점을 고려하여, 유지군에서 평균 4.5개월 시점의 단면적 처방 상태를 조사하여 동일한 비교 분석을 시행하였으나 처방 요인에서 유의한 차이는 역시 관찰되지 않았다(결과 미제시).

클로자핀 중단을 초래한 부작용

저자들은 부작용에 의한 클로자핀 중단 환자 13명을 부작용의 치명성을 기준으로 두 군으로 구분해 보았다. 치명적일 수 있는 부작용으로 인한 클로자핀 중단 환자는 46.2%(n=6)였으며, 이에 포함된 부작용은 백혈구 증가가 동반된 발열(폐렴 의심, 원인 불명의 발열, 독성 간염,¹⁹⁾ 지속적인 설사로 저칼륨혈증이 발생한 장염 의심, 백혈구 저하, 백혈구 저하가 동반된 간염 등이었다. 이 환자들은 모두 클로자핀 투여 2~5주 이내의 초기에 발열, 빈맥 등 생체활력 이상 증후 발생을 경

Table 3. Side effects causing discontinuation of clozapine

Sex/ age	OPD/ ADM	Side effects	Maximal dose of clozapine (mg/d)	Duration of clozapine treatment	Accompanying/ detailed side effects
Potential life-threatening side effects					
M/44	ADM	Fever, leukocytosis	125	13 d	BT 39℃, WBC 11,000–22,000/mm ³ , R/O pneumonia
M/36	ADM	Fever, mild leukocytosis	150	38 d	Sustained fever (37.8–38.2℃) from day 14 to day 38 after CLZ start, sweating, nausea, abdominal pain, WBC 9,160–11,780/mm ³ , R/O fever of unknown origin
F/46	ADM	Toxic hepatitis ¹⁹⁾	300	47 d	Fever, leukocytosis (11,000–16,500/mm ³), pleural effusion at day 35 after CLZ start
F/48	ADM	Leukopenia	100	87 d	Sustained leukopenia (3,500–3,900/mm ³ , ANC 1,400–1,800/mm ³) from day 35 to day 87 after CLZ start
F/30	ADM	Diarrhea, abdominal pain	300	91 d	Diarrhea, abdominal pain from day 50 to day 91 after CLZ start, hypokalemia, R/O colitis *H/O tachycardia (100–140/min), dizziness, headache during first 3 weeks of CLZ treatment
F/31	OPD	Hepatitis with leukopenia	300	6.3 m	Elevated LFT from month 4 to month 6.3 after CLZ start (AST/ALT 300→130 with conservative treatment), Leukopenia (3,500–3,900/mm ³ , ANC 1,300–1,600/mm ³) *H/O fever (37.4–38.3℃), tachycardia (111–118/min), general myalgia, at day 19 and improved with conservative treatment in 3 days
Not life-threatening side effects					
F/27	OPD	Sedation	50	1 d	
M/26	OPD	Dizziness	100	11 d	Nausea, constipation
F/32	OPD	Weight gain	50	14 d	2 kg/1 week
M/41	OPD	Weight gain	150	63 d	Sedation, constipation
M/24	OPD	Drooling	200	9 m	Cough and frequent awakening due to drooling at night
M/29	OPD	Drooling	200	10 m	
M/48	OPD	Nocturia	400	19 m	

OPD: outpatient department, ADM: admission, CLZ: clozapine, H/O: history of, d: days, m: months, BT: body temperature, WBC: white blood cell, ANC: absolute neutrophil count, LFT: liver function test

험하였다(표 3).

치명적이지 않은 부작용에 의한 중단 환자는 53.8%(n=6)였으며, 이에 포함된 부작용은 졸림, 어지럼증, 체중 증가, 침흘림, 야뇨증이었다. 졸림(투여 1일)이나 어지럼증(투여 11일)에 의한 중단은 투여 매우 초기에 발생하였고, 침흘림(투여 9~10개월)이나 야뇨증(투여 19개월)에 의한 중단은 늦은 시기에 발생하였다(표 3).

고 찰

저자들은 본 연구에서 최근 클로자핀을 시작한 주요 정신증 환자 83명을 대상으로 클로자핀 시작 시 만성화 관련 임상 특성을 조사하고 클로자핀 중단과 관련된 이유와 중단 시기, 부작용 등에 관하여 확인하였다.

본 연구에서 클로자핀 시작 시 평균 나이는 38세, 평균 유병 기간은 16년, 클로자핀 처방 전 정신과 입원 횟수는 평균 6.2회였고, 클로자핀 시작 전 항정신병약물 병용치료를 받은 환자가 환자가 81%여서, 임상적으로 상당히 만성화가 진행된 환자에서 클로자핀 처방이 시작되었음을 확인하였다. 외국 연구를 살펴보면 클로자핀 처방 나이는 17~26세(덴마크), 26세(싱가폴), 29세(아일랜드)로 약간 이른 경우가 일부 있었고, 다수의 연구에서 34~40세(영국), 37~40세(뉴질랜드), 39세(캐나다), 35세(일본)로 본 연구 대상보다 약간 이르거나 비슷한 나이에 처방되었다.²⁰⁾ 최근 일부 연구들은 초발 정신증 환자에서 치료 반응이 충분치 않을 때 클로자핀을 초기에 처방하는 것이 예후 향상에 도움이 되며, 클로자핀 처방 지연 시 치료 효과도 감소된다고 보고하였다.^{21,22)} 본 연구에서 클로자핀 시작이 지연되고 있음이 확인되었고, 치료 효과 향상을 위한 클로자핀 적시 사용을 위하여 클로자핀 처방 지연을 일으키는 원인들에 대한 추가 연구가 필요하다.

국내 일 대학병원에서 시행된 연구²³⁾에서 클로자핀 시작 나이는 약 30세, 클로자핀 시작 전 정신과 입원 평균 회수는 3회 미만으로, 본 연구와 다소 차이가 있었다. 이는 의료기관 별로 클로자핀 처방 패턴에 차이가 있을 가능성을 시사한다. 영국의 보고에 의하면 의료기관 별로 클로자핀 처방 패턴에 16배의 차이가 있다고 한다.²⁴⁾ 이는 국내 뿐 아니라 외국에서 클로자핀 관련 진료지침의 실제 적용이 의료기관 별로 차이가 있다는 것을 의미한다. 클로자핀 처방 지연과 관련된 의료기관 별 차이에 관한 추가 연구가 조현병의 표준적인 진료를 위하여 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 클로자핀 평균 처방 기간 44.5개월의 클로자핀 유지율은 47%였다. 이는 조 등의 연구²³⁾에서 50%의 환자

가 클로자핀을 중단하는 기간이 43개월이었던 것과 다소 부합하는 결과이다. 외국 연구에 의하면 6개월 이내 클로자핀 중단율은 30%, 2년 이내 중단율은 45%로 보고된 바 있다.²⁵⁾ 본 연구에서 추적 소실 환자를 중단군으로 간주하면 6개월 이내 중단율은 28.9%, 1년 이내 중단율은 37.3%, 2년 이내 중단율은 49.4%였으며, 이는 외국 연구²⁶⁾와 유사하다. 일부 연구는 1년 이내 클로자핀 중단율을 24%로 더 낮게 보고하였고,²⁷⁾ 어떤 연구는 1년 이내 중단율을 66%로 높게 보고하여,²⁸⁾ 클로자핀 지속 기간에 영향을 미치는 요인-가령, 치료저항 발생 후 클로자핀 처방 지연,¹³⁾ 클로자핀 증량 속도 등-이 존재할 가능성이 있으며, 이에 관한 추가 연구가 클로자핀 치료 성적 향상을 도모하는데 도움이 될 것이다.

저자들은 클로자핀 지속군과 중단군 간에 용량과 지속 기간을 제외한 다른 임상적 변인들-가령, 클로자핀 시작 시 유병기간, 클로자핀 시작 전 입원 횟수, 병용 약물-간에 유의한 차이를 발견하지 못했다. 이는 클로자핀 처방 초기에는 질병의 만성화나 병용 처방 여부가 클로자핀 중단과 관련성이 크지 않다고 볼 수 있다. 조 등²³⁾의 연구에서 클로자핀 유지군은 중단군에 비하여 항정신병약물 병용 비율이 68.3%로 유의하게 높았는데, 이는 본 연구의 유지군에서 클로자핀 사용 기간(44.5개월)보다 더 긴 사용 기간(126.5개월)과 관련이 있을 것으로 생각된다. 클로자핀 처방을 지속하면서 치료 반응이 부족하다고 판단되면 추가적인 병용 처방이 필요한 환자군이 생긴다고 추정해 볼 수 있다.

이전 연구에서 부작용으로 인한 클로자핀 중단율은 5%²⁹⁾에서 50% 이상³⁰⁾까지 넓은 범위로 보고되었다. 본 연구에서 클로자핀 중단이 확인된 환자 15명 중에서 부작용에 의한 중단이 86.7%로 대다수를 차지하였다. 전체 부작용 중에서 치명적일 수 있는 부작용에 의한 중단이 46.2%를 차지하여, 클로자핀 부작용이 결코 간과할 수 없는 문제임을 확인하였다. 심각한 부작용은 비교적 투여 초기 2~5주 이내에 발열, 빈맥 등 생체활력 이상 증후가 있었거나 투여 4개월 이내에 발생했다. 통상적으로 클로자핀 시작 후 의무적인 혈액학적 검사 기간이 18주로 권고되는데, 이 기간 동안 백혈구 수치 뿐 아니라 발열, 빈맥, 간기능 및 위장관 증상 등의 이상 소견 발생에 대해서도 임상적 주의를 기울여야 하겠다.

모든 종류의 부작용에 의한 처방 6개월 이내 클로자핀 중단율은 73.3%, 12개월 이내 중단율은 93.3%였다. 따라서 부작용에 의한 클로자핀 중단은 투약 초기 단계에 거의 발생함을 확인하였으며, 이는 조 등의 연구 결과와 일치한다.²³⁾

비록 증례수가 충분하지는 않지만, 중단을 결정할 정도의 부작용 발생 시점에 부작용 간에 차이가 있는 것 같다. 졸림,

어지럼증, 체중 증가와 원인 불명의 발열이 가장 초기에 발생하였고, 빈맥, 백혈구 저하가 다음 순서였으며, 간수치 증가는 투여 초기에, 침흡림은 비교적 늦게, 배뇨 장애는 가장 나중에 발생되었다. 조 등²³⁾의 연구에서도 졸림 등에 의한 부작용은 투여 초기일수록 빈도가 높은 것으로 보고하였다.

본 연구에서 클로자핀의 높은 병용 처방률을 확인하였다. 항정신병약물 병용 처방률은 56.6%였으며, 이는 이전 연구에서 보고된 항정신병약물 병용 처방률인 10.4%³¹⁾와 큰 차이가 있었다. 기분안정제 병용 처방은 47%, 항콜린제와 벤조디아제핀 병용도 각각 51.8%와 48.2%였다. 본 연구 대상이 이미 만성화가 진행된 환자이기 때문에 병용 처방률이 높았을 가능성이 있다. 병용 약물이 클로자핀 단독에 치료 효과가 부족하여 처방된 것인지, 클로자핀 처방 전부터 복용하던 약을 중단하지 않은 것인지는 조사되지 않았으며, 향후 클로자핀의 효율적인 병용 처방에 관한 근거를 확보할 수 있는 후속 연구가 필요하겠다.

본 연구의 병용처방 약물과 관련해서는 비교적 진료지침의 권고에 부합하는 결과를 확인하였다. 클로자핀 치료 반응 부족 시 항정신병약물 병용이 흔히 시행되며, 추천되는 약물은 D2 수용체 차단 작용이 강한 아미선프라이드, 리스페리돈, 설피리드 등이다.³²⁾ 아리피프라졸은 클로자핀과 병용 시 음성, 양성, 전반적인 정신병리 호전이 보고되었다.^{33,34)} 본 연구에서 병용된 항정신병약물은 리스페리돈, 아리피프라졸, 팔리페리돈, 아미선프라이드 순이었고, 이 네 가지 약제가 전체 병용 항정신병약물의 70%를 차지하였고, 병용 약물 결정은 대체로 진료지침에 따라 이루어지는 것을 확인할 수 있었다.

클로자핀 효과 부족 시 기분조절제 병용도 고려할 수 있다. 소듐 발프로에이트 병용 시 양성 및 전체 정신병리가 호전되며¹⁵⁾ 무작위대조시험을 대상으로 한 메타 분석 연구에서도 치료적 이득이 보고되었다.³⁵⁾ 본 연구에서 소듐 발프로에이트 병용 비율이 기분안정제 중에서 70%를 차지하였다. 리튬은 클로자핀과 병용 시 효과는 뚜렷하지 않은 반면 신경학적 부작용 위험성 때문에 일반적으로는 추천되지는 않지만, 조현정동장애 환자의 정동 증상에 치료 효과가 있다.³⁶⁾ 본 연구에서 기분안정제 중 리튬 처방이 15.2%를 차지하였고, 이는 연구대상에 조현정동장애와 양극성 정동장애가 포함되었기 때문으로 생각된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖고 있다. 첫째, 추적 소실된 환자 비율이 34.9%로 다소 높았으며, 이전 연구들은 추적 소실을 부작용 또는 환자의 결정 등으로 임의로 추정하기도 하였으나, 연구자들은 추적 소실의 의미를 판단하는 것이 적절하지 않다고 생각하여 유지-중단군 비교 시 분석에서

제외하였다. 둘째, 한 개 의료기관의 환자를 대상으로 시행된 연구이기 때문에 대상자 수가 충분히 크지 않을뿐더러, 본 병원이 갖는 기관 및 지역 특성과 관련된 편향 가능성이 있어서 결과를 일반화하는데 한계가 있다.

본 연구는 후향적 의무기록 분석이라는 특성 상 환자 동의 절차가 없기 때문에 연구 기간 동안 클로자핀을 시작한 연속된 모든 환자가 분석에 포함되었으며, 이는 실제 임상에서 벌어지고 있는 치료 결과를 사실적으로 보여준다는 점에서 임상적 가치가 있다.

결론

클로자핀 시작이 임상적으로 다소 지연되고 있으며, 항정신병약물을 포함한 다른 정신과 약물들과 병용 처방률이 높았다. 치료저항성 환자였지만 연구 기간 내 클로자핀 유지율은 50% 미만이었다. 클로자핀 중단 이유는 대부분 부작용이었고, 중단의 73%는 투여 6개월 이내에 발생하였다. 치명적일 수 있는 부작용 발생은 결코 드물지 않으며, 대개 4개월 이내에 증후가 발생하는 경향이 있으므로 이 시기에 임상가의 특별한 관심과 주의가 요구된다.

중심 단어: 클로자핀 · 항정신병약물 · 처방 패턴 · 치료 중단 · 부작용.

REFERENCES

- 1) National Collaborating Centre for Mental Health (UK) Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK);2014.
- 2) McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:135-149.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Wheeler A, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *J Psychopharmacol* 2009;23:957-965.
- 7) Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry* 2003;182:505-508.
- 8) Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-

- occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:637-643.
- 9) Stahl SM. Clozapine: is now the time for more clinicians to adopt this orphan? *CNS Spectr* 2014;19:279-281.
 - 10) 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.
 - 11) Tungaraza TE, Farooq S. Clozapine prescribing in the UK: views and experience of consultant psychiatrists. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5:88-96.
 - 12) Uçok A, Cikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Ozturk M, Tabak O, *et al.* Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:290-295.
 - 13) Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res* 2017;250:65-70.
 - 14) Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:165-182.
 - 15) Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-Analysis. *Can J Psychiatry* 2017;62:772-777.
 - 16) Wagner E, Lohrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies-a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol* 2019;30:Epub ahead of print
 - 17) Muscatello MRA, Bruno A, Fazio PD, Segura-Garcia C, Fandolfo G, Zoccali R. Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2329-2345.
 - 18) Berardis DD, Rapini G, Olivieri L, Nicola DD, Tomasetti C, Valchera A, *et al.* Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9:237-256.
 - 19) Kang SH, Lee JI. Eosinophilia, pleural effusion, hepatitis, and jaundice occurring early in clozapine treatment. *Clin Psychopharmacol Neuroscience* 2013;11:103-105.
 - 20) Thien K, O'Donoghue B. Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:18-23.
 - 21) Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:369-373.
 - 22) Thien K, Bowtell M, Eaton S, Bardell-Williams M, Downey L, Ratheesh A, *et al.* Clozapine use in early psychosis. *Schizophr Res* 2018;199:374-379.
 - 23) Cho J, Kim W, Shin J, Kim JH, Lee JS, Bea JN *et al.* Reason for clozapine discontinuation. *Korean J Schizophr Res* 2016;19:17-24.
 - 24) Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. Postcode prescribing for schizophrenia. *Br J psychiatry* 2003;182:281-283.
 - 25) Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. *J Psychopharmacology* 2002;16:169-175.
 - 26) 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. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999;175:576-580.
 - 27) 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.
 - 28) Pai NB, Vella SC. Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:39-44.
 - 29) Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Ceconi 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.
 - 30) 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.
 - 31) Harrison J, Janlov M, Wheeler AJ. Patterns of clozapine prescribing in a mental health service in New Zealand. *Pharm World Sci* 2010;32:503-511.
 - 32) Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health* 2014;17:33-37.
 - 33) Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, *et al.* Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720-731.
 - 34) Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Bellinghieri PM, Scimeca G, *et al.* Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127:93-99.
 - 35) Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e498-e505.
 - 36) Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2004;65:177-186.