

Supplementary Table 1. VigiBase⁴³⁾에 근거한 클로자핀 약물유해반응과 관련된 주요 사망 원인 8 가지

순위	사망자수*	약물유해반응*	상대사망률	치료저항성 조현병 자체의 영향 (혹은 클로자핀 이외의 위험요인)	클로자핀과의 연관성
1 위	2,077	광의 폐렴 (폐렴 ⁷⁾ †, 하기도감염, 흡인)	30% (2,077/6,983)	덴마크 레지스트리에서 위험도 70% (0.45/0.64) ^{8,9)} : 흡연, 비만, 동반질환, 병용 약물, 순응도 저하 ¹⁰⁾	덴마크 레지스트리에서 위험도 30% (0.19/0.64) ^{8,9)} : 지역사회획득폐렴 및 흡인폐렴과의 연관성 ¹⁰⁾ †, 폐렴은 클로자핀 독성을 유발함 ⁵⁾
2 위	1,449	심정지 및 급사	90% (1,449/1,614)	조현병 환자 [†] 에서 심혈관계 질환으로 인한 사망 ↑ (급사의 수가 일반인구의 4 배) ¹¹⁾	불명확 ¹²⁾ (항정신병약물과의 연관성 미약함 [†]); 조현병 환자의 급사 사례 중 약 10%가 부정맥과 관련되어 있을 수 있음 ¹¹⁾ †
3 위	550	광의 무과립구증 (무과립구증, 백혈구 감소, 호중구감소증, 호중구 감소, 과립구감소증)	2% (550/34,931)	일부 경도의 호중구감소증 사례들은 동시발생 질환(바이러스 감염)으로 설명될 수 있음 ¹³⁾	무과립구증은 특이약물반응임. 면역 관련성, 특정 HLA 와 연관될 수 있음 ¹⁴⁾
4 위	539	광의 심근염 (심부전, 심근염 ^{††} , 심근증)	12% (539/4,586)	호주 ^{††} (> 전세계의 사례의 1/2): 과잉진단의 가능성 ^{15,16)} , 발프로산(저해제)	빠른 속도의 클로자핀 적정이 호주에서는 매우 중요함 ¹⁷⁾
5 위	326	광의 변비 (변비, 독성거대결장, 마비성 장폐색증)	12% (326/2,814)	입원 환경 ¹⁸⁾ , 병용하는 항콜린성 약물 ^{19,20)}	다른 심각한 약물유해반응의 3 배 가량으로 흔함 ¹⁸⁾ . 용량 ^{§§} -의존성일 가능성 있음 ²¹⁾
6 위	319	광의 부정맥 (빈맥, 부정맥)	5% (319/6,927)	TdP 위험요인 ^{†††} : 여성>65 세, 기저 심질환, 일부 병용 약물, 전해질 이상 ²²⁾	용량 ^{§§} -의존성일 가능성 있음 ²¹⁾
7 위	308	광의 발작 (발작, 전신강직간대발작)	5% (308/6,231)	뇌전증의 병력 ^{***} 23)(조현병 환자 ^{†††} 에서 위험도 증가 가능성 있음) ²⁴⁾	발작 환자에게 가장 심각한 약물유해반응 ²⁵⁾ 용량 ^{†††} -의존성일 가능성 있음 ²¹⁾
8 위	299	광의 실신 (저혈압, 실신, 기립성저혈압)	7% (299/4,058)	노인 연령 ²⁶⁾	빠른 적정의 가능성 ^{†††} 27,28)

HLA, human leukocyte antigen; TdP, Torsades de Pointes

* 한 환자에게서 두가지 이상의 약물유해반응이 보고된 경우(e.g., 폐렴, 흡인), 사망자수는 1로 계산되었다.

† 약물유해반응은 주요하게 중복되는 양상을 기준으로 분류되었다. 예를 들면, 광의 폐렴은 다음 중 어느 것이라도 진단받은 환자라면 모두 포함되었다: 폐렴, 하기도 감염, 흡인. 한 환자가 중복되는 진단(e.g., 폐렴, 흡인)을 가진 경우 1명으로 계산되었다.

‡ VigiBase에 따르면 폐렴으로 인한 사망자수는 1,654이며, 상대사망률은 33% (1,654/4,951)로, 흔히 사용되는 다른 항정신병약물에서보다 높은 것으로 나타났다⁷⁾.

§ 클로자핀과 지역사회획득폐렴 간의 연관성은 면역글로불린의 감소와 인터루킨-1 수용체 길항작용의 증가로 설명할 수 있다. 클로자핀과 흡인폐렴 간의 연관성은 연하능력의 감소와 진정 효과, 침 분비 증가로 설명할 수 있다. 폐렴은 클로자핀의 혈중 농도 상승과 양성 피드백을 유발하는 사이토카인의 분비와 관련이 있는데, 이는 약물유해반응을 증가시키며 부정맥의 발생에도 기여할 수 있다.

¶ Vohra¹¹⁾는 조현병 환자들의 사망과 기대수명의 감소 중 약 50%가 심혈관질환에 의한 것이며 급성 심장사의 발생률이 일반적인 인구 대비 약 4 배 높다고 보고했다. 대다수의 돌연사는 허혈성 심장 질환과 관련된 위험 요인들로 인해 발생하지만, 약 10%의 돌연사는 원인을 밝히기 어렵지만 심장 부정맥과 관련이 있다고 추정된다.

** Papola 등의 메타 분석¹²⁾에 따르면, 항정신병약물과 뇌졸중, 급성 심부전 및 심근 경색 사이의 연관성은 약하다.

†† VigiBase에 따르면, 3,048 건의 사망 사례 중 170 명이 심근염으로 인해 사망했으며, 심근염의 상대 치사율은 3% (170/3,048)이다⁴⁵⁾

††† 전세계 클로자핀 유발 심근염 사례의 절반 이상이 호주에서 발생한 것으로 나타났다. Winckle 등¹⁵⁾은 호주의 한 표본에서 20 건의 심근염 케이스 중 65%(13/20)가 실제 심근염 진단 기준을 충족하지 못했고¹⁶⁾, 25%(5/20)에서는 심근염 발생을 설명할 수 있는 상기도감염의 병력이 있었음을 발견했다.

§§ 이러한 부작용은 일반적으로 용량-의존성이 있는 것으로 설명되지만, 사실 클로자핀과 노르클로자핀을 합산한 총 혈중 농도에 의해 설명될 수 있기 때문에²¹⁾ 정확히는 농도-의존성으로 표기하는 것이 더 좋을 수 있다.

¶¶ 항정신병약물 복용 환자에서의 TdP 사례는 일반적으로 다수의 위험 요인이 함께 작용하여 발생한 것으로 설명된다. 클로자핀 TdP 사례 또한 여러 서로 다른 위험 요인을 가진 환자에서 발생하는 것으로 추정된다²²⁾.

*** Pacia 와 Devinsky²³⁾가 중앙화된 클로자핀 데이터베이스에서 미국의 5,629 명의 환자를 대상으로 조사한 결과, 전신강직간대발작의 유병률은 1.3% (5,629 명 중 71 명)였으며, 이러한 발작은 시기와 용량에 따라 두 가지 유형으로 나타났다: 1) 적정 기간에는 저용량(<300mg/day)에서 발작이나 간질 병력이 있는 환자에게 발생하며, 2) 유지 기간에는 고용량(≥600mg/day)에서 발생한다.

†††† 정신증이 있는 환자에게는 간질이 더 흔히 나타난다. 일부 형태의 간질(특히 측두엽 간질)은 정신증과 관련이 있다. 조현병 환자들(적어도 일부의 환자들)의 간질 발병 위험은 일반인구에 비해 높을 수 있지만, 이는 논란의 여지가 있다²⁴⁾

††††† 실신과 기립성 저혈압을 피하는 가장 좋은 방법은 적정 기간 중에 기립성 변화를 모니터링하는 것이다^{27,28)}