

정상인에서 Clozapine 및 Haloperidol 투여에 따른 혈청 Prolactin 및 Cortisol 농도의 변화

최낙경* · 이홍식*† · 김찬형* · 유계준*

Effects of Clozapine and Haloperidol on Serum Prolactin and Cortisol Levels in Healthy Volunteers

Nak Kyoung Choi, M.D.,* Hong Shick Lee, M.D.,*†
Chan Hyung Kim, M.D.,* Kae Joon Yoo, M.D.

서 론

최초로 항정신병 약물이 소개된 지 40여년이 지났으나, 아직도 정신분열증의 치료에는 어려운 점이 있다. 즉 기존 항정신병 약물치료에 약 20% 정도의 환자는 치료적 반응이 없다고 알려져 있다(Davis 등 1980) 이들 대부분은 음성증상이 주된 난치성 정신분열증 환자로서 이에 대한 새로운 약물치료의 시도가 주요한 관심의 대상이 되어왔다. 최근 난치성 정신분열증 환자에서 기존의 약물보다 치료효과가 우수하다고 밝혀져 있는 약물로는 대표적인 비전형적 항정신병 약물(atypical antipsychotics)로 분류되는 dibenzodiazepine계의 clozapine이 있다(Jull-Polsen 등 1985, Kane 등 1988)

특히 clozapine은 기존의 항정신병 약물에서 흔히 나타나는 추체외로 증상(extrapyramidal symptom)이나 만발성 운동장애(tardive dyskinesia)를 거의 유발하지 않고(Casey 1989, Kane 등 1988), 더우기 기존의 전형적 항정신병 약물과는 달리 혈청 prolactin 농도의 증가가 거의 없다는 보고도 있다(Gruen 등 1978, Kane 등 1988, Meltzer 1990)

*연세대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul

†Corresponding author

기존 항정신병 약물들은 도파민 D₂ 수용체 봉쇄효과에 의하여 항정신병 효과를 보인다고 알려져 있지만(Greese 등 1976), clozapine의 임상적 우수성은 도파민 D₂ 수용체 결합력은 chlorpromazine에 비해 10배나 약하지만(Peroutka 및 Snyder 1980; Richelson 1984), 두 약물간의 비교연구에서는 clozapine이 chlorpromazine에 비해 임상효과가 우수한 결과를 보였다(Claghorn 등 1987; Fischer-Cornelissen 및 Ferner 1976, Kane 등 1988) 또한 기존의 항정신병 약물을 만성적으로 투여할 경우 도파민 D₂ 수용체의 감수성이 증가하지만, clozapine은 만성적으로 투여해도 이러한 영향이 거의 없다(Cohen 및 Lipinski 1986, Lee 및 Tang 1984). 이러한 연구결과들을 종합하면, clozapine의 임상적 우수성은 도파민 수용체 봉쇄작용 이외의 다른 기전이 관여하리라고 추정된다

항정신병 약물의 작용기전은 규명하기 위한 방법으로 약물이 중추신경계에 미치는 영향을 간접적으로 알아볼 수 있는 신경내분비학적 방법이 많이 시도되고 있다 그러나 현재까지 clozapine의 prolactin 및 cortisol 분비기전은 명확히 알려져 있지 않은 상태이다 Prolactin은 뇌하수체 흡몬으로서 용기누루로(tuberoinfundibular pathway)의 도파민 신경세포(이하 TIDA 신경세포)의 억제 작용에 의해 그 분비가 조절된다 즉 TIDA 신경세포에서 분비된 도파민은 뇌하수체 문맥혈을 통해 뇌하수

체 전엽의 도파민 D₂ 수용체에 직접적으로 작용하여 prolactin 분비를 억제한다고 알려져 있다(Leong등 1983). 그러므로 도파민 수용체 차단효과가 있는 기존의 전형적 항정신병 약물 투여시에는 혈액내 prolactin 농도가 증가되며(Clemens등 1974), 그로 인해 종종 전형적 항정신병 약물을 투여받는 남자에서는 여성형 유방이나 발기부전이, 여자에서는 유즙분비나 월경불순과 같은 부작용이 생기기도 한다(Claghorn등 1987).

설치류를 이용한 동물실험에서 clozapine은 haloperidol과 마찬가지로 혈청 prolactin치를 증가시키는 것으로 보고됨으로써(Gudelsky등 1987; Meltzer등 1976), 인체에 대한 연구결과들과는 대조적인 경향을 보이고 있다. 일찌기 정상인을 대상으로 한 연구에서 clozapine투여시 prolactin농도가 변하지 않았다는 보고가 있었으며(Gruen등 1978), 정신분열증 환자를 대상으로 한 연구에서도 clozapine을 투여한 환자에 비해 haloperidol을 투여한 환자에서 혈청 prolactin농도가 6~7배 증가되었다는 연구결과도 있다(Kane등 1988). Meltzer(1990)도 clozapine투여 환자군이 전형적 항정신병 약물 투여 환자군에 비해 오전 8시부터 3시간 동안 측정된 혈청 prolactin농도가 현저하게 감소되어 있었으며, 이는 약물을 투여하지 않은 환자군에서보다 오히려 더 낮은 농도임을 보고하였다.

한편 clozapine이 세로토닌(5-HT) 수용체 길항작용을 한다는 사실이 이제까지의 여러 연구결과들에서 밝혀져 있다. 즉, clozapine이 세로토닌 수용체 효현제인 quipazine의 행동 효과를 억제한다는 보고(Friedman등 1985), lysergic acid diethylamide (LSD), 2,5-dimethyl-4-methylamphetamine의 세로토닌 효과를 억제하고(Fink등 1984; Rasmussen 및 Aghajanian 1988), 세로토닌 수용체 효현제인 MK-212에 의한 cortisol분비를 억제한다는 보고도 있다(Nash등 1988).

세로토닌은 시상하부에서 corticotropin releasing factor(이하 CRF)의 분비를 자극한다. CRF는 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone)의 분비를 자극하고, 부신피질자극호르몬이 부신피질에서 cortisol의 분비를 자극한다(Tuomisto 및 Mannisto 1985). 결국 세로토닌 수용체가 자극되면 cortisol분비가 증가하여 혈중 cortisol의 농도가 증가하게 된다. 그러나 이제까지의 clozapine의 cortisol분비에 대한 연구들은 대부분

세로토닌 효현제를 전처치하여 시행한 연구들이고 정상인에서 행해진 경우는 없었다. 현재까지 clozapine의 신경내분비적 연구들은 설치류를 대상으로 한 동물실험이나 정신분열증환자를 대상으로 시행한 연구가 대부분으로 객관적인 인체의 반응을 이해할 수 있는 정상인에서 행해진 연구는 극히 드물다.

따라서 저자들은 정상인에게 clozapine, haloperidol, 및 위약(placebo)을 각각 투여한 후 혈청 prolactin 및 cortisol농도의 변화를 비교분석하여, 전형적 항정신병 약물인 haloperidol과 달리 비전형적 항정신병 약물인 clozapine 투여시에는 prolactin농도 증가가 없고, cortisol의 농도는 감소할 것이라는 가설을 검증해 보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1 연구대상

연구대상자는 의과대학 남학생 10명이었다. 대상자의 선택기준은 연구에 자발적으로 참여한 사람, 남자, 이학적 검사소견상 이상이 없고 혈청전해질검사, 간기능검사, 갑상선 기능검사, 말초혈액검사, 소변검사 및 심전도 검사상 이상이 없는 사람이었다. 제외기준은 과거 병력상 간, 신장, 심장질환이 있었던 사람, 약물 알러지가 있는 사람, 백혈구 수치가 5,000/mm³ 이하이거나 과립혈구치가 2,500/mm³ 이하인 사람, 녹내장이나 전립선증이 있는 사람, 사춘기 이후 약물 및 알콜 남용의 과거력이 있는 사람인 경우였다

2 연구방법

1) 연구대상자 준비사항

연구전에 자원자들로부터 모두 서명동의서를 받았고, 최소 연구시작 7일전부터 일체 약물복용이 없도록 하였으며 또한, 연구시작 전날 밤 12시부터 소량의 물이외에는 금식하도록 하였다

2) 약물투여 및 혈액채취

연구 당일 대상자들이 완전히 수면에서 깨어나서 1시간이 경과한 오전 8시에서 8시 30분 사이에 전완정맥에 도관을 삽입하고, 헤파린을 이용한 마개(heparin lock)로 옹고되지 않도록 정맥을 확보한 후, 오전 9시를 기준 시점(base-line)으로 기준 혈청 호르몬 농도 검사를 위

한 최초 채혈 후 즉시 약물을 경구로 투여하였다. 이때 각 대상자에게 처음 투여하는 약물은 무작위로 선정하였다. Clozapine이나, haloperidol을 투여한 경우에는 적어도 7일 이상의 배설기간을 두고 약물을 투여하였다. 약물의 용량은 clozapine인 경우 50mg, haloperidol인 경우에는 3mg으로 하였으며 각각 경구 투여하였다. 모든 약물에 대해 약물 투여 후 30분 간격으로 각각 7ml씩 혈액을 4시간동안, 오후 1시까지 채취하였다. 대상자들은 각 약물의 투여실험이 끝날 때까지 금식하고, 화장실 이용 외에는 가급적 활동을 피하고 침대에 누워 휴식하도록 하였다.

3) 혈청 prolactin 및 cortisol 농도의 측정

채취한 혈액은 응고되도록 한 후 3,000rpm으로 5분간 원심분리하여 혈청을 얻은 후 이 혈청을 4℃에 냉장하여, 12시간내에 -80℃로 보관하였다. 혈청 prolactin농도는 prolactin assay kit(ABBOT PRO-LACTIN RIABEAD® II DIAGNOSTIC KIT, ABBOT Laboratories, South Pasadena, CA, USA)를 이용하고, cortisol농도는 cortisol assay kit (GammaCoat™^[125]) Cortisol Radioimmunoassay Kit, INSCAR Cooperation, Stillwater, MN, USA)를 이용하여 각각 standard double-antibody radioimmunoassay에 의하여 측정하였다.

3 통계 방법

각 약물투여시 기준시점에서의 prolactin, cortisol농도는 반복측정 분산분석(repeated measure ANOVA)을 이용하여 비교하였다. Haloperidol 및 clozapine이 혈청내 prolactin 및 cortisol의 농도에 미치는 영향을 비교하기 위해 각각의 대상자들로부터 prolactin, cortisol농도의 시간에 따른 곡선을 구하여 그 곡선의 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 Simpson의 원칙에 의해 계산한 후 이에 대하여 반복측정 분산분석(repeated measure ANOVA)을 하였고, 사후검정으로 Bonferroni t-test를 시행하였다.

결 과

1 대상자의 인구학적 특성

대상자는 의과대학 남학생 중 본 연구의 목적과 의의에 동의하는 자발참여자 10명으로 평균연령은 24.3±1

Table 1. Demographic data of healthy male volunteers (N=10)

Subject	Age(years)	Weight(kg)
1	24	74.5
2	26	62.0
3	24	63.5
4	23	62.0
5	25	63.5
6	23	90.0
7	23	73.0
8	25	84.0
9	26	60.0
10	25	60.5
Mean(SD)	24.3(1.1)	69.3(10.7)

Table 2. The effects of placebo, haloperidol and clozapine on serum prolactin level in healthy male volunteers

Drug	Basal prolactin (ng/ml)	Area under the curve* (ng/ml × 240min)
Placebo	20.01 ± 8.21	156.64 ± 29.79
Haloperidol	22.32 ± 9.16	418.43 ± 169.92
Clozapine	23.59 ± 9.36	258.71 ± 90.39

Each value is the mean ± SD

* Significant drug effect by repeated measure ANOVA (F=12.75, df=2,18, p < 0.01). p < 0.05, haloperidol compared to placebo and haloperidol compared to clozapine with Post Hoc Bonferroni t-test

1세였고, 체중은 69.3 ± 10.7kg이었다(Table 1).

모든 대상자는 정신병의 과거력이 없었고, 이학적 소견상 정상이었으며, 혈청전해질검사, 간기능검사, 갑상선기능검사, 말초혈액검사, 소변검사 및 심전도검사상 이상이 없었다.

2. 혈청 prolactin 농도효과

위약, haloperidol 및 clozapine 투여 후 혈청 prolactin농도의 변화는 Table 2와 Fig. 1에 제시되어 있다. Table 2에서 보듯이 같이 기준시점(약물투여직전)에서의 혈청 prolactin농도의 평균치는 위약투여시 20.01 ± 8.21ng/ml, haloperidol 투여시 22.32 ± 9.16ng/ml, clozapine투여시 23.59 ± 9.36ng/ml이었으며, 세 군간에 유의한 차이는 없었다(F=0.46, df=2, 18, p > 0.05).

각 약물투여 후 30분 간격으로 4시간동안의 혈청 prolactin 농도를 측정된 결과 위약, haloperidol 및

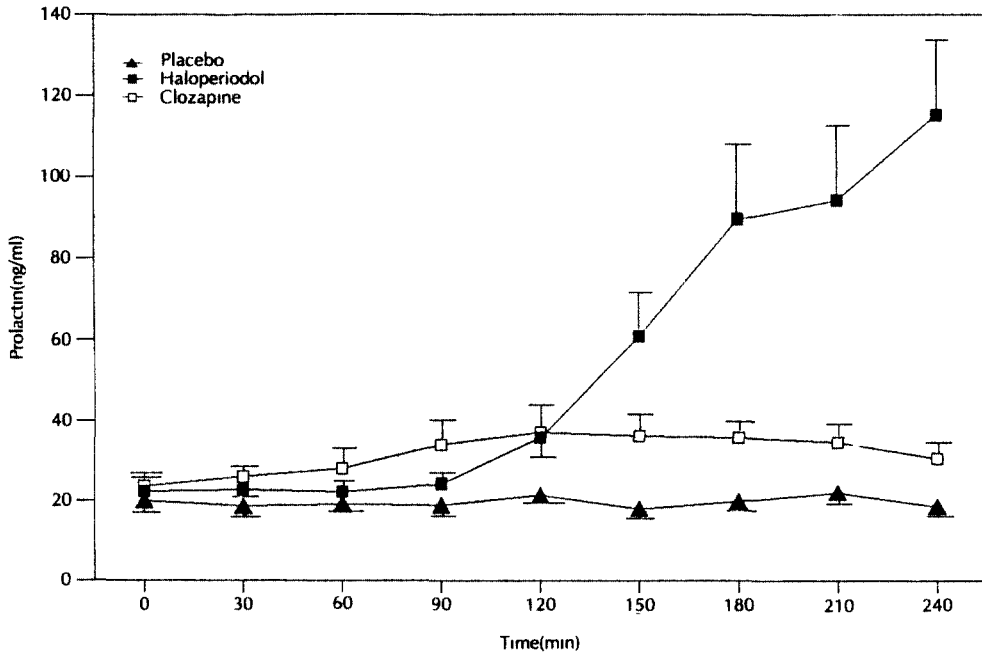


Fig. 1. Mean prolactin time-response curve in healthy male volunteers(N=10) after the admistration of placebo, haloperidol, and clozapine.

Table 3. The effect of placebo, haloperidol and clozapine on serum cortisol level in healthy male volunteers

Drug	Basal cortisol (ug/ml)	Area under the curve* (ug/dl × 240min)
Placebo	8.69 ± 2.16	54.37 ± 18.25
Haloperidol	9.05 ± 2.49	51.52 ± 12.74
Clozapine	8.34 ± 3.54	66.80 ± 40.29

Each value is the mean ± SD

* Not significant drug effect by repeated measure ANOVA(F=1.24, df=2.18, p > 0.05)

clozapine의 세가지 약물조건에 따른 AUC prolactin의 반복측정 분산분석에서는 약물효과가 유의하였다(F=12.75, df=2, 18, p < 0.01). Bonferroni 방법에 의한 사후검정결과, haloperidol 투여시가 위약투여시에 비하여 AUC prolactin치의 유의한 증가가 있었으며(t=4.97, df=9, p < 0.05), haloperidol 투여시가 clozapine 투여시에 비하여 AUC prolactin치의 유의한 증가가 있었다(t=3.04, df=9, p < 0.05). 그러나 clozapine 투여시는 위약투여시에 비해 AUC prolactin의 유의한 증가반응이 나타나지 않았다(t=1.94, df=9, p > 0.05)

3. 혈청 cortisol 농도효과

위약, haloperidol 및 clozapine 투여 후 혈청 cortisol농도의 변화는 Table 3과 Fig. 2에 제시되어있다 Table 3에서 보는 바와 같이 기준시점(약물투여직전)에서의 혈청 cortisol농도의 평균치는 placebo투여시 8.69 ± 2.16ug/dl, haloperidol투여시 9.05 ± 2.49ug/dl, clozapine투여시 9.34 ± 3.54ug/dl이었으며, 세 군간에 유의한 차이는 없었다(F=0.21, df=2.18, p > 0.05).

각 약물투여 후 30분 간격으로 4시간 동안의 혈청 cortisol 농도를 측정된 결과 placebo, haloperidol 및 clozapine의 세가지 약물조건에 따른 AUC cortisol의 반복측정 분산분석에서는 약물효과의 유의성은 없었다(F=1.24, df=2.18, p > 0.05)

고찰

본 실험에서 전형적 항정신병 약물인 haloperidol은 혈청 prolactin치를 증가시키는데 반해 대표적인 비전형적 항정신병 약물인 clozapine은 혈청 prolactin치를 증가시키지 않음을 확인하였다 또한 혈청 cortisol반응

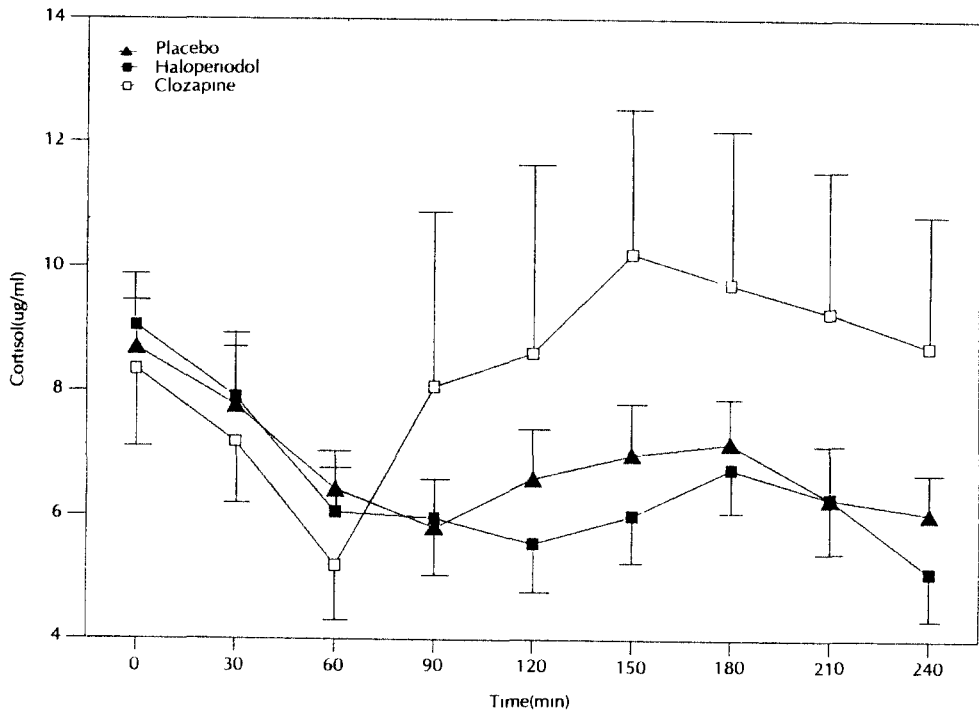


Fig. 2. Mean cortisol time-response curve in healthy male volunteers(N=10) after the administration of placebo, haloperidol, and clozapine

은 두 약물 모두 위약에 비해 유의한 변화가 없었다

본 연구결과는 일찌기 Gruen등(1978)이 시행한 연구결과와 일치하였다 이들은 단지 3명의 정상인에게 clozapine 12.5mg을 근육주하여 매 30분 간격으로 2시간 동안 혈청 prolactin농도를 측정한 결과 prolactin이 증가되지 않음을 관찰하였다 정상인을 대상으로 시행된 연구는 이들의 연구가 처음으로 그후 반복 연구된 바가 없었다 본 연구에서는 실험대상자 수가 10명으로 표본수가 크고, 투여 용량을 항정신병 약물로서의 상용량에 해당되는 50mg을 사용하였다는 것이 차이점이다 특히 본 연구는 같은 대상자에서 위약은 물론 대표적인 전형적 항정신병 약물인 haloperidol의 상용용량인 3mg을 대조 투여하여 검증하였기 때문에 더욱 신뢰되는 결과라고 하겠다

Prolactin에 대한 clozapine의 효과를 검증하기 위한 연구로서 쥐의 뇌하수체조직을 시험관 내에서 배양하여 이를 이용한 시험관내(in vitro) 실험이나, 생체내(in vivo) 동물실험 등이 일부 시행되어 왔다(Gudelsky등 1987, Meltzer등 1986)

설치류를 대상으로 clozapine과 haloperidol의 prolactin 농도반응에 대한 생체내(in vivo) 실험에서는 대조적인 결과를 보였다 Haloperidol을 투여했을 때는 투여 4시간이 지난 후에도 prolactin이 지속적인 고농도를 유지하였지만, clozapine을 투여했을 때는 한 두 시간만에 최고도에 달하였다가 떨어지는 결과를 보였다(Gudelsky등 1987, Meltzer등 1986), 한편 약력학적 연구결과에 의하면 clozapine은 투여 2시간 후에도 D₂ 수용체 차단효과가 지속되며, clozapine의 혈중농도는 약물투여 2시간 후에도 높은 수치를 유지하는 경향을 미루어 보면(Gudelsky등 1987, Meltzer등 1986), 이는 clozapine이 투여된 후 초기 1~2시간 이내에서만 혈청 prolactin치가 증가되는 이유가 단순히 기존 전형적 항정신병 약물과 약력학적인 특성이 다르기 때문만은 아니고 어떤 약물 특유의 생체내의 작용효과가 관여될 수 있음을 시사한다

또한 clozapine을 복용한 정상인이나 정신분열증 환자를 대상으로 시행한 임상 연구 시도 역시 극히 제한적이며 실험대상자수도 매우 적다 Meltzer(1989)는 6주

간 두 군의 정신분열증 환자들을 대상으로 haloperidol과 clozapine을 각각 투여한 후 혈청 prolactin 농도를 비교 연구한 결과, haloperidol 투여환자들은 초기상태에 비해 6배 내지 7배의 prolactin 상승이 있었음에 비하여, clozapine 투여군에서는 혈청 prolactin치가 약물 투여전의 기준치와 비교하여 차이가 없었음을 확인하였다 또한 clozapine을 투여중인 정신분열증 환자의 정맥에 도관을 삽입하여 30분 간격으로 3시간에 걸쳐 정맥혈을 채취한 후 기초 prolactin치를 전형적 항정신병 약물이 투여된 환자군과 비교한 결과, clozapine이 투여된 환자군에서는 전형적 항정신병 약물이 투여된 환자군에 비해 유의하게 기초 혈청 prolactin치가 낮았으며, 또한 약물이 투여되지 않은 환자군과도 유의한 차이가 없었다고 보고 되었다(Meltzer 1990)

정상인을 대상으로 시행된 본 연구결과에서도 haloperidol은 투여 후 유의하게 혈청 prolactin농도를 증가시켰고, clozapine은 이와달리 혈청 prolactin농도를 유의하게 증가시키지 않았다 이는 기존의 정신분열증 환자를 대상으로 한 연구결과들과도 일치되는 결과이다 그러나 동물실험에서 고용량 clozapine을 투여시 1~2시간에 haloperidol과 비슷한 정도의 높은 prolactin 농도반응을 보였다는 결과보고(Gudelsky 등 1987)와 clozapine 500mg의 고용량을 투여받는 환자에서 혈청 prolactin농도의 증가를 관찰한 보고(Ackenheil 등 1976)등을 고려해 볼 때 clozapine이 혈청 prolactin반응에 미치는 영향은 용량에 의존적일 가능성을 시사한다

Clozapine이 prolactin농도를 증가시키지 않는 특이한 효과에 대한 기전은 clozapine의 약동학적 연구결과들과 연관시켜 생각할 수 있다. 첫째 기전으로서 clozapine이 설치류의 정중용기의 TIDA 신경세포에 직접적으로 작용하여 도파민 분비를 증가시킨다는 가설로서 적어도 혈청 prolactin치를 증가시키지 않을 수 있음을 제시한다 최근 Ichikawa 및 Meltzer(1991)는 설치류를 대상으로 3주간 clozapine을 전처치한 후(10mg/kg/day) 3일에 걸쳐 투여를 급격히 종료시켰을 때 선조체에서 도파민 분비가 증가됨을 관찰하였으나 대조적으로 haloperidol인 경우 3주간 전처치(0.5mg/kg/day)한 후 같은 방법으로 투여중단한 경우 도파민 분비가 감소됨을 확인하였다. 둘째, clozapine은 정중용기의 도파민 D₁ 수용체를 차단하는 효과가 강하다. 즉 clozapine

을 전처치 한 설치류에서 선택적 D₁ 수용체 효현제(SKF38393)를 투여하면 뇌하수체 정중용기에 도파민의 전구물질인 DOPA의 축적이 억제되나, 선택적 D₂ 수용체 효현제(quinpirole)을 투여했을 때는 clozapine에 의한 설치류의 뇌하수체 정중용기에 도파민의 전구물질인 DOPA의 축적에 아무런 영향이 없다(Gudelsky 및 Meltzer 1989) 또한 강력한 D₁ 수용체 길항제인 SCH23390을 투여하면 clozapine에 의한 쥐의 뇌하수체 정중용기에 도파민의 전구물질인 DOPA의 축적이 억제됨을 보고한 연구결과가 이 결과를 더욱 지지한다(Gudelsky 및 Meltzer 1989) 그러므로 clozapine의 도파민 봉쇄효과, 즉 D₂ 수용체 봉쇄효과가 D₁ 수용체 봉쇄효과보다 약하다는 약리적 특성을 고려해볼 때 강력한 D₂ 수용체 차단제인 haloperidol에 비해 혈청 prolactin반응의 차이가 나타날 수 있다고 추정된다. 아직 clozapine의 D₁ 수용체에 대한 효과에 의한 prolactin 분비조절에 관한 연구는 충분하지 못하며 향후 이 분야에 대한 추적연구가 계속 필요하다고 본다

본 연구에서 clozapine은 혈청 cortisol농도를 증가시키지 않았으며 cortisol 농도반응은 haloperidol이나 위약의 경우와 차이가 없었다 Clozapine은 기존 항정신병 약물에 비해 강한 세로토닌 길항효과가 있다고 알려져 있다. 특히 5-HT₂ 수용체 길항효과가 주목을 받고 있다(Altar 등 1986, Koenig 등 1987) 강력한 세로토닌 효현제인 MK-212를 투여하였을 때 혈청 cortisol 분비 효과가 억제된다는 결과(Nash 등 1988)로 미루어 볼 때 본 실험 결과는 clozapine의 세로토닌 수용체 길항작용과는 일치되지 않는다 이러한 일치되지 않는 결과는 첫째, 정신분열증환자의 세로토닌 수용체의 변동을 생각해 볼 수 있겠다 즉 정상인과는 달리 세로토닌 수용체의 과민성이 있어 clozapine의 세로토닌의 수용체 길항작용이 증폭되어 나타났을 가능성이 있다 이는 세로토닌 수용체 과민성이 있는 환자만이 clozapine에 반응한다는 최근의 연구(Kahn 등 1993)와 맥락을 같이하며, clozapine의 세로토닌 수용체 길항효과는 세로토닌 수용체에 어떠한 변화가 있을 때 그 작용이 강하게 나타날 수 있는 가능성을 시사한다. 둘째, 본 실험에서 사용한 clozapine의 용량이 세로토닌 수용체 길항작용을 일으킬 정도로 충분하지 않았을 가능성이 있으며, 셋째, 실험시 간동안 대상자들이 받은 스트레스를 생각해 볼 수 있다. 대부분의 대상자들은 clozapine 투여 후 졸리움과 저혈

압증세를 보였는데 이것이 스트레스로 작용하여 clozapine의 cortisol 분비억제효과를 상쇄했을 가능성이 있다 그러므로 향후 정상인을 대상으로 MK-212등의 세로토닌 수용체 효현제를 이용한 도전연구(challenge study)가 필요하리라고 사료된다

요 약

목 적 :

정상인에서 clozapine이 정신분열증이나 동물실험에서와 마찬가지로 haloperidol과 다른 신경내분비 효과를 보이는지를 검증하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

10명의 건강한 남성 정상인에 대하여 위약, haloperidol(3mg) 및 clozapine(50mg)을 각 대상자마다 반복해서 경구투여한 후 30분 간격으로 4시간동안 prolactin 및 cortisol 농도를 측정하여 그 반응을 비교해 보았다.

결 과

1) 정상인에서 clozapine은 haloperidol과 달리 혈청 prolactin농도반응에서 유의한 차이를 유발하지 않았다. 즉 haloperidol 투여시에는 혈청 prolactin농도가 위약 투여시에 비해 유의하게 증가한 반면, clozapine 투여시에는 유의한 증가가 없었다

2) 정상인에서 clozapine 및 haloperidol 투여시의 혈청 cortisol 농도반응은 상호 유의한 차이가 없었다

결 론 :

이상의 결과는 기존 항정신병약물과 달리 clozapine이 비전형적 항정신병약물로 분류되는 기준의 하나로서 혈청 prolactin의 증가가 적다는 견해를 지지하며, clozapine이 기존의 전형적 항정신병 약물과는 다른 기전으로 도파민 수용체에 작용하여 prolactin 농도를 증가시키지 않음을 시사한다 또한 세로토닌 수용체 길항작용에 의한 것으로 알려진 cortisol농도의 감소는 정상인에서는 유발되지 않을 수 있다는 것을 시사한다.

중심 단어 Clozapine Haloperidol Prolactin
Cortisol 정상인

참고문헌

Ackenheil M, Matussek N, Hippus H(1976) : Prolactin

responses to clozapine in human subjects Read before the International Group for the Study of Affective Disorders, Munich, June 24

- Altar CA, Wasley AM, Neale RF, Stone GA(1986) Typical and atypical antipsychotic occupancy of D₂ and S₂ receptors an autoradiographic analysis in rat brain. Brain Res Bull 16 517-522
- Casey DE(1989) Clozapine Neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia Psychopharmacology 99(suppl) 32-37
- Claghorn JL, Honigfeld G, Abzzahab FS, Wanf R, Steinbook R, Tuason V, Klerman FL(1987) . The risk and benefit of clozapine versus chlorpromazine. J Clin Psychopharmacol 7 377-384
- Clemens JA, Smalsig FG, Sawyer GA(1974) Antipsychotic drugs stimulate prolactin release Psychopharmacology 40 123-127
- Cohen BM, Lpinski JF(1986) In vivo potencies of antipsychotic drugs in blocking alpha-1 noradrenergic and dopaminergic D₂ receptors . implications for drug mechanisms of action. Life Sci 39 · 2571-2580
- Creese I, Burt DR, Snyder SH(1976) Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs Science 192 481-483
- Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C (1980) Important issues in drug treatment of schizophrenia. Schizophr Bull 6 70-87
- Fink H, Morgenstern R, Oelssner W(1984) Clozapine-a serotonin antagonist? Pharmacol Biochem Behav 20 : 513-517
- Fischer-Cornelissen KA, Ferner UJ(1976) An example of European multicenter trials : multicenter analysis of clozapine. Psychopharmacol Bull 12 · 34-39
- Friedman RL, Sanders-Bush E, Barret RL(1985) Clozapine blocks disruptive and discriminative stimulus effects of quipazine. Eur J Pharmacol 106 · 191-195
- Gruen PH, Schar EJ, Langer G, Altman N, Leifer M, Frantz A, Halpern FS(1978) Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. Arch Gen Psychiatry 35 · 108-116
- Gudelsky GA, Koemg JI, Simonovic M(1987) . Differential effects of haloperidol, clozapine, and fluperlapine on tuberoinfundibular dopamine

- neurons and prolactin secretion in the rat. *J Neural Transm* 68 : 227-240
- Gudelsky GA, Meltzer HY(1989). Activation of tuberoinfundibular neurons following the acute administration of atypical antipsychotics *Neuropsychopharmacology* 2 45-51
- Ichkawa J, Meltzer HY(1991) : Differential effects of repeated treatment with haloperidol and clozapine on dopamine release and metabolism in the striatum and the nucleus accumbens. *J Pharmacol Ther* 256 348-357
- Juul-Polsen U, Noring J, Fog R, Gerlach J(1985) : Tolerability and therapeutic effect of clozapine : a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand* 71 : 176-185
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, The Clozaril Collaborative Study Group(1988) . Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic : a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796
- Kahn RS, Davidson M, Siever L, Gabriel S, Apter S, Davis KL(1993) : Serotonin function and treatment response to clozapine in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150 : 1337-1342
- Koenig JJ, Gudelsky GA, Meltzer HY(1987) : Stimulation of corticosterone and β -endorphin secretion in the rat by selective 5-HT receptor subtype activation. *European J Pharmacol* 137 : 1-10
- Lee T, Tang SW(1984) Loxapine and clozapine decrease serotonin(S₂) but do not elevate dopamine(D₂) receptor numbers in the rat brain. *Psychiatry Res* 12 277-285
- Leong DA, Frawley LS, Neil JD(1983) : Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Ann Rev Physiol* 45 : 109-127
- Meltzer HY(1989) : Clinical studies on the mechanism of action of clozapine : the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 99(suppl) 18-27
- Meltzer HY(1990) . The neuroendocrine profile of clozapine, an atypical antipsychotic Agent. *J Clin Psychiatry Monogr* 8 . 15-21
- Meltzer HY, Daniels S, Fan VS(1976) . Clozapine increases rat serum prolactin levels. *Life Sci* 17 : 339-342
- Meltzer HY, Nash JF, Koenig JJ(1986) : Clozapine Neuroendocrine studies of an atypical neuroleptics. *Clin Neuropharmacol* 9 . 316-318
- Nash JF Jr, Meltzer HY, Gudelsky GA(1988) Antagonism of serotonin receptor mediated neuroendocrine and temperature responses by atypical neuroleptics in the rat. *Eur J Pharmacol* 15 : 463-467
- Peroutka SJ, Snyder SH(1980) : Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, adrenergic and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 137 : 1518-1522
- Rasmussen K, Aghajanian GK(1988) : Potency of antipsychotics in reversing the effects of a hallucinogenic drug on locus coeruleus neurons correlates with 5-HT₂ binding affinity. *Neuropsychopharmacology* 1 . 101-107
- Richelson E(1984) : Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects. *J Clin Psychiatry* 45 : 331-336
- Tuomisto J, Mannisto P(1985) Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol Rev* 37 : 249-332

Effects of Clozapine and Haloperidol on Serum Prolactin and Cortisol Levels in Healthy Volunteers

Nak Kyoung Choi, M.D., Hong Shick Lee, M.D.,

Chan Hyung Kim, M.D., Kae Joon Yoo, M.D.

Department of Psychiatry, Yonsei University, College of Medicine, Seoul

Objects : The previous neuroendocrine studies of clozapine have found that it did not elevate prolactin level and inhibit cortisol release both in rats and in patients with schizophrenia. But neuroendocrine studies in normal subjects are only a few. Therefore the author examined the prolactin and cortisol levels after the administration of either placebo, haloperidol or clozapine in ten healthy male volunteers.

Methods : The prolactin and cortisol responses were examined for 4 hours after clozapine (50mg), haloperidol(3mg) or placebo administration. Subjects received each drug in a single blind random order at interval of at least 1 week.

Results : The results showed that haloperidol significantly elevated serum prolactin level but clozapine did not. And both haloperidol and clozapine did not alter serum cortisol level.

Conclusion : The major possibility of these effects could be related to clozapine's property to increase dopamine(DA) release, as well as to have a weak dopamine D₂ receptor blocking, and related to its ability to block serotonin 2(5-HT₂) receptors as well as to increase 5-HT release.

KEY WORDS : Clozapine · Haloperidol · Prolactin · Cortisol · Healthy volunteers.