

## Clozapine 중단과정에서 반동정신병 발병이후 유발된 비정형적 신경이완제약성증후군

김 찬 형 · 이 흥 식

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과학교실

### ABSTRACT

### A Case of Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome following Rebound Psychosis during Withdrawal of Clozapine

Chan-Hyung Kim, MD and Hong-Shick Lee, MD

Department of Psychiatry, Youngdong Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

We experienced one case of neuroleptic malignant syndrome (NMS) caused by a discontinuation of clozapine and rapid initiation of sulpiride and haloperidol injection. The patient was a 37-year-old man with a 15-year history of schizophrenia. He was maintained by clozapine (200 mg/day) for more than one year. His clinical status was relatively stable at the tapering time of clozapine. On the 3rd day of clozapine tapering (100 mg/day), insomnia, paranoid delusion, agitation, and irritability were observed. On the 7th day of clozapine tapering (clozapine, 25 mg/day), he developed rebound psychosis. He was initiated on sulpiride 200 mg/day. On the 5th day of sulpiride treatment (sulpiride, 600 mg/day), he had mental confusion, leukocytosis, liver enzyme elevation, marked elevation in CPK (100,000 U/L), and prominent autonomic dysfunctions without severe muscle rigidity and high fever. A diagnosis of atypical NMS was made. He was transferred to intensive care unit (ICU) and managed conservatively. Complete recovery of NMS occurred after 10 days. After he had been physically well for 1 week, and due to continued psychotic symptoms, he was restarted on clozapine at 25 mg twice daily, which was gradually increased to 300 mg/day, with no significant adverse effects noted in the next 18 weeks. (Korean J Psychopharmacol 1998 ; 9 (2): 188-192)

KEY WORDS : Clozapine · Atypical neuroleptic malignant syndrome · Rebound psychosis.

### 서 론

신경이완제 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome : 이하 NMS)은 항정신병약물 치료도중 나타

교신저자 : 이홍식, 135-270 서울 강남구 도곡동 146-92  
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과  
전화 : (02) 02-3497-3340 · 전송 : (02) 3462-4304  
E-mail : spr88@chollian.net

나는 고열, 근강直, 의식변화, 자율신경기능장애, 백혈구 증가 및 혈중 creatine phosphokinase(CPK)의 증가를 특징으로 하는 치명적인 특이체질 반응이라고 볼 수 있다. NMS의 실제에 대해서는 병태생리와 현상학적인 다양성과 함께 다른 항정신병약물에 의한 부작용과의 감별이 어렵다는 이유 때문에 논란이 많다.<sup>1,2</sup> 최근 고열이 없으면서 CPK치가 상승된 경우를 비정형적 신경이완제악성증후군(atypical NMS)로 분류하는

제안이 있었다.<sup>2)</sup> 그러나 현재까지 문헌에 NMS로 보고된 중증들의 경우 그 기준이 매우 다양하고, rigidity가 없는 환자들을 NMS로 진단하는 것이 가능한가에 대한 논란이 되고 있다.<sup>3,4)</sup> 최근 clozapine에 의해 유발된 NMS의 경우 추체외로 증상과 CPK치 증가가 경미한 중증들이 보고되어.<sup>5)</sup> NMS의 진단기준 자체에 대한 논란은 계속 남아 있다. 저자들은 1년 이상 장기간 clozapine 유지요법을 받던 환자에서 clozapine을 서서히 감량하여 중단하는 과정에서 반동정신병이 발병한 후 그 증상조절을 위해 sulpiride 경구투여와 haloperidol 근육주사후 고열과 현저한 근강직이 동반되지 않으면서 CPK의 현저한 상승(10만 U/L)을 보인 비정형적 NMS 1례를 경험하여 보고한다.

## 증 레

환자는 37세의 남자로 정신분열증 망상형으로 진단된 환자였다. 환자는 15년전 다른 여학생들이 모두 자기를 좋아한다는 과대망상 및 피해망상이 생겨 S대학 병원 외래 내원하여 mesoridazine 75 mg 투여받기 시작하여 3년동안 계속 외래 추적치료 받았으나 증세 더 옥 심해져 학교생활에 적응하지 못했고, 수업도 듣지 못할 정도였다고 한다. 환자는 2년 유급 뒤 대학을 충퇴하였으며, 그후 실망하여 약을 복용하지 않고 지내다가 7년전 피해망상이 심해지고, 어머니에게 물건을 던지고 폭언을 하는 등의 공격적 행동을 보여 개인 신경 정신과에서 5개월간 입원치료 받았다. 입원 초기에는 haloperidol, thioridazine을 투여받았으나 시력불선 명과 추체외부작용으로 약물복용 중단하고 mesoridazine 25 mg과 수면제를 복용하며 지내왔다고 한다. 환자는 이때부터 집에서 잔심부름 정도를 하며 수영, 음악감상 등으로 시간을 보냈으며, 때때로 불안, 긴장, 불면 등이 악화될 때는 복용하던 약물을 증량하는 등의 조치를 취하여 약물 중단하는 일 없이 지내왔다고 한다.

환자는 clozapine에 대한 이야기를 듣고 93년 3월 K정신병원에 입원하여 clozapine 25 mg부터 투여시작하여 300 mg까지 증량하였고, 그해 7월 초 clozapine 200 mg을 유지용량으로 복용하며 퇴원하였다. 퇴

원 후 본원 정신과 외래에서 계속 clozapine 200 mg을 투여 받았으며, 특별한 부작용은 없었고, 경한 관계사고, 관계망상, 막연한 불안감 및 사회적 철퇴 등의 증상이 계속되었다.

환자는 95년초 당시 보사부에서 연구용 clozapine을 수입금지 함에 따라 환자 및 보호자 동의하에 clozapine을 중단하고 다른 항정신병약물로 대체하기 위해 본원 정신과에 입원하였다. 입원 당시 시행한 혈액검사, 간기능 검사, 소변검사상 정상범주였고, 활력정후도 모두 안정적이었다. 입원 당시 환자는 clozapine 일일 150 mg으로 유지요법 받고 있었으며 7일동안 clozapine을 서서히 감량하여 중단한 후 sulpiride로 대체할 예정이었다. 환자는 clozapine 감량 3일째(clozapine 일일 75 mg) 불안, 불면, 안절부절 및 경한 관계망상을 보이기 시작해 clonazepam 1.0 mg을 투여하기 시작했으며, 입원 7일째(clozapine 25 mg) 갑자기 심한 초조불안, 관계망상, 피해망상, 거절증, 공격적 행동을 보여 clozapine 중단에 따른 반동정신병의 발병으로 생각되었다. 증상조절을 위해 sulpiride 200 mg, clonazepam 2.0 mg을 투여하였으며 입원 8일째 clozapine을 중단하고 sulpiride 600 mg으로 증량하였다. 그러나 관계망상, 피해망상 및 불안초초가 악화되어 haloperidol 5 mg, lorazepam 4 mg을 각각 근주했으며 간헐적으로 격리실 적용을 하였다. 입원 10일째 코카콜라색 소변이 나오고, 간기능검사에서 간효소치 상승(SGOT/SGPT, 1800/450), 전혈검사에서 백혈구 13600 /mm<sup>3</sup>으로 증가하여 항정신병약물은 모두 중단하였다. 체온은 계속 정상 범주 내에 있었으며, 입원 11일째부터 의식 혼란, 경도의 근강직, 미열(37.5°C)과 함께 혈압변동, 빈맥, 발한 등의 자율신경계장 애소견 및 CPK가 10만 U/L로 상승되어 NMS 의심 하에 즉시 중환자실로 전원하였다(Fig. 1). 당시 감염에 대한 내과적 검사를 시행하였으며 모두 음성소견이었다. 내과 신경과와 함께 집중치료를 시작했으며 중환자실로 옮긴 후 deep drowsy state로 의식이 급격히 나빠지고, 발한, 심계항진 등의 증상은 계속관찰되었다. 입원 16일째(중환자실 6일째)부터 3일간 37.4°C의 미열이 있었으며 이후 체온은 계속 정상범위를 유지하였다. 입원 18일째(중환자실 8일째)부터 의식은 점차

## Clozapine 중단파정에서 반동정신병 발병이후 유발된 비정형적 신경이완제약성증후군

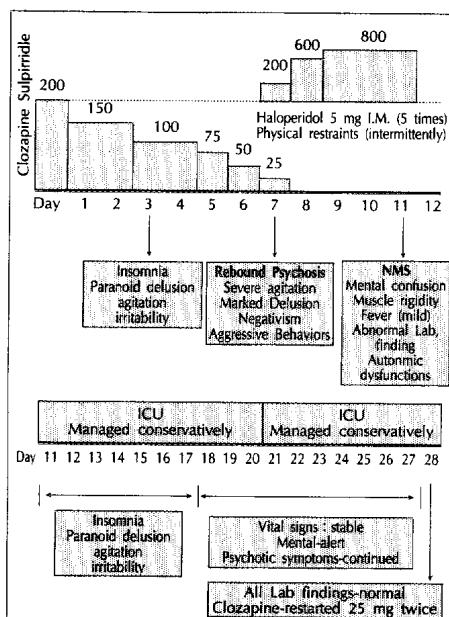


Fig. 1. Clinical course of the patient.

명료해지고 활력징후가 안정되기 시작했으며, 입원 21일째(증환자실 11일째) 생명징후 안정되고 의식명료해져 일반병동으로 전원하였다. 의식이 명료해지면서 심한 피해망상과 연상이완이 관찰되었다. 일반병동 전원 후 1주간의 관찰기를 거친후 CPK 300 U/L로 거의 정상 범주로 감소되었다(입원 28일째)(Fig. 1). 환자는 심한 피해망상과 연상이완 등의 정신병적 증상이 심하여 다시 폐쇄병동으로 전원하였다. 전원 당시 시행한 혈액검사상 백혈구 10,900/mm<sup>3</sup>(호중구 72%)였으며, 간기능검사상 SGOT 39, SGPT 52, CPK 364 U/L였으며, 소변검사상 이상소견 없었다. 폐쇄병동 전원 당시 치료팀과 환자보호자 상의하에 정신병증상을 조절하기 위해 다시 clozapine 투여를 결정하였으며, clozapine 25 mg(2일간)부터 투여한 후 300 mg까지 증량하였다. 이후 피해망상은 계속되었으나 공격적 행동은 없어지고, 자폐적 행동을 보이며 주로 대인관계를 거의 하지 않았다. 치료진은 더 이상 증량하지 않고 경과관찰하기로 하였다. Clozapine 투여 6주후부터 피해망상

현저히 감소되었으며, clozapine 투여 2달 후 퇴원하여 현재까지 본원에서 통원치료중이다. Clozapine 투여 후 매주 시행한 혈액검사상 이상소견 및 기타부작용은 없었다.

## 고찰

본 증례의 경우 DSM-IV<sup>6)</sup>에 의한 NMS의 연구기준에는 맞지 않았다. 즉, 심한 근강직과 고열이 동반되지 않았다. 그러나 본 증례의 경우 약 3일간 37.4°C의 미열과 경도의 근강직이 관찰되었으며, 발한, 의식수준의 저하, 혈압의 불안정, 백혈구 증가 및 CPK치의 증가가 있었다. 또한 내과 신경과의 협진 결과 감염이나 기타 신경학적 질환은 배제되었다. 본 증례는 임상양상과 경과, 기타 임상검사소견을 근거로 NMS의 가능성이 가장 높았다. NMS의 가장 특징적인 징후는 고열과 심한 근강직으로 알려져 있으나,<sup>6-8)</sup> 최근 고열이 없으면서 CPK치의 상승이 있는 증례가 보고 되었으며,<sup>2)</sup> clozapine 투여에 의한 NMS에서 추체외로 증상과 CPK의 상승이 경미할 수 있음이 제시되었다.<sup>5)</sup> 이들 증례는 비정형적 신경이완제약성증후군(atypical NMS) 또는 신경이완제약성유사증후군(NMS-like syndrome)로 분류하자고 제안되었으며,<sup>2,9)</sup> 본 증례도 이에 해당한다고 본다.

본 증례에서 NMS를 유발시킨 약물을 정확히 알기는 힘드나 임상과정에서 약물사용경과를 통해 추정할 수는 있다. 1년이상 장기간 clozapine을 사용하다가 서서히 감량하는 과정에서 정신병증상의 악화가 있었으며, 이는 clozapine의 중단이나 감량에 의해 유발되는 반동정신병(rebound psychosis)으로 생각된다.<sup>10,11)</sup> Clozapine 감량과정에서 정신병증상의 악화로 sulpiride(200 mg/day)가 2일간 clozapine과 함께 투여되었으며, 이후 clozapine 중단 후 3일간 더 sulpiride(600 mg/day)를 투여하다가 NMS가 발병되었다. Sulpiride를 투여하는 5일동안 haloperidol(총 5회)과 lorazepam(총 2회)의 근주를 시행하였으며, 간헐적으로 2회의 보호실적용과 신체적 강박(physical restraint)을 적용하였다. 본 증례에서 NMS를 유발한 가능한 원인으로는 sulpiride의 비교적 급격한 증량과 halope-

ridol의 근주가 주된 이유일 것으로 추정된다. 또한 환자의 agitation과 급성정신병증상의 악화로 간헐적인 보호실 적용과 신체적 강박이 위험요인으로 관여했을 가능성이 높다.<sup>12)</sup> 한편 본 증례는 심한 근강직과 고열이 없는 반면, 자율신경계 증상이 심하고 현저한 CPK치의 상승(10 U/L)을 특징으로 한다. 이들 임상양상은 장기간 복용하던 clozapine이 NMS의 경과에 어떤 영향을 미쳤을 가능성을 강력히 시사한다. 본 증례는 clozapine 중단후 5일째에 NMS가 발병한 것으로 생각되나 체내에 잔류된 clozapine이 NMS의 임상양상에 영향을 미쳐, 추체외로증상이 경미하게 나타났을 가능성이 있다. 비정형항정신병약물인 clozapine은 추체외로 부작용이 거의 없어, 한동안 NMS를 유발하지 않을 것으로 기대되었다.<sup>13)</sup> 초기에는 과거 NMS의 병력이 있는 환자에서 정신병증상을 목표로 다시 항정신병약물을 사용해야되는 경우 clozapine이 안전하게 선택될 수 있다고 제안되었다.<sup>14)</sup> 그러나 이후의 임상증례보고들에 의하면 clozapine 단독투여에 의한 NMS가 속속 보고되어 적어도 15종례 이상이 보고되었다.<sup>5)</sup> Clozapine에 의해 발생되는 NMS는 임상적으로 비정형적 양상을 나타내 근강직이 나타나지 않거나 경미하고, CPK의 상승이 현저하지 않다고 알려져 왔으나, 최근의 임상보고에 의하면 clozapine에 의한 NMS도 전형적 항정신병약물에서 나타나는 전형적인 NMS의 임상양상과 유사하다고 보고되고 있다.<sup>5)(15)(16)</sup>

본 증례의 경우 NMS에 특이한 치료는 하지 않고, 보존적 치료만 시행하였다. 본 증례의 경우 CPK치의 현저한 상승이 있었으나, 심한 근강직과 고열이 동반되지 않아 dantrolene을 투여하지 않았다. Clozapine 중단후 정신병증상이 급격히 악화되어, 이후 환자의 신체상태가 안정된 후 정신병증상의 조절을 위해 다시 clozapine을 투여하였다. Clozapine은 서서히 증량하여 일일 300 mg까지 증량하였으며, clozapine 투여 6주 후에야 정신병증상의 완화가 관찰되었다. 환자의 병력상 clozapine 중단후 발생된 정신병증상의 악화가 가장 심한 정신병적 상태였다. 본 증례는 clozapine 중단이나 감량과정에서 발생된 반동정신병의 치료에 더 많은 시간과 약물이 필요하다는 견해<sup>10)</sup>와 일치한다. 사용하던 clozapine을 중단할 경우에는 세심한 주의가 필

요하며 2주이상에 걸쳐 서서히 감량해야 한다. 또한 clozapine을 중단할 경우 다른 항정신병약물을 투여한 후 cross tapering하는 방법이 유용할 수 있다.<sup>10)</sup> 현재 어떤 항정신병약물이 clozapine의 교체약물로 적절한가는 분명치 않으나 상대적으로 항콜린작용이 강한 thioridazine이 유용할 수 있으며, 필요에 따라서는 항콜린성약물, 벤조디아제핀 및 cyproheptadine 등의 병용도 시도될 수 있을 것이다.

## 요 약

저자들은 만성정신분열증 환자에서 1년이상 장기간 clozapine 유지요법을 받던 환자에서 clozapine을 서서히 감량하여 중단하는 과정에서 반동정신병이 발병한 후 그 증상조절을 위해 sulpiride 경구투여와 haloperidol 근육주사후 고열과 현저한 근강직이 동반되지 않으면서 CPK의 현저한 상승(10만 U/L)을 보인 비정형적 NMS 1례를 경험하여 보고한다. 환자는 37세의 남자로 clozapine 150 mg을 감량하는 과정에서 감량 7일째(clozapine 25 mg/day) 반동정신병이 발병하였으며, 즉시 정신병증상조절을 위해 sulpiride가 투여되었고, sulpiride 투여 5일째 NMS가 발생되었다. NMS 발병전 심한 홍분과 정신병증상의 조절을 위해 haloperidol과 lorazepam을 근주했다. 환자는 심한 근강직과 고열이 동반되지는 않으면서 의식장애, 백혈구 증가, 간효소치증가, 현저한 CPK치 상승 및 현저한 자율신경이상증상을 보였다. 임상증상과 환자의 경과를 보아 비정형적 NMS로 진단되었다. 상기환자의 경우 NMS발병 후 중환자실에서 보전적치료를 시행하였으며, 10일후 NMS증상들은 조절되었다. 악화된 정신병증상의 조절을 위해 다시 clozapine이 투여되었으며 이후 혈액학적 부작용이나 기타부작용은 관찰되지 않았다.

**중심단어 :** Clozapine · 비정형적 신경이완제 악성증후군 · 반동정신병.

## 참 고 문 헌

- Levinson DF, Simpson GM(1986) : *Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms with fever: Heterogeneity of the "neuro-*

- leptic malignant syndrome". *Arch Gen Psychiatry* 43:839-48.
- 2) Nopoulos P, Flaum M, Miller DD(1990) : Atypical neuroleptic malignant syndrome (NMS) with an atypical neuroleptic: Clozapine-induced NMS without rigidity. *Ann Clin Psychiatry* 2: 251-3.
- 3) Addonizio G, Susman VL, Roth SD(198e7) : Neuroleptic malignant syndrome: Review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 22: 1004-20.
- 4) Weller M, Kornhuber J(1993) : Clozapine: A neuroleptic at risk of provoking neuroleptic malignant syndrome (NMS) or an alternative neuroleptic with positive NMS case histories? *Fortschr Neurol Psychiatr* 61(6):217-22.
- 5) Sachdev P, Krusk J, Kneebone M, Kissane D(1995) : Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: Review and report of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 15(5): 365-71.
- 6) American Psychiatric Association(1994) : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Press, pp739-42.
- 7) Levenson JL(1985) : Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 142(10):1137-45.
- 8) Pope HG, Keck PE, McElroy SL(1986) : Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 143(10): 1227-1223.
- 9) Theoharides TC, Harris RS, Weckstein D(1995) : Neuroleptic malignant-like syndrome due to cyclobenzaprine? *J Clin Psychopharmacol* 15(1) : 79-81.
- 10) Meltzer HY, Lee MA, Panjan R, Mason EA, Cola PA(1996) : Relapse following clozapine withdrawal: Effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. *Psychopharmacology* 124: 176-87.
- 11) Vergheese C, DeLeon J, Nair C, Simpson GM(1996) : Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry* 39: 135-8.
- 12) Keck PE, Pope HG, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA(1989) : Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 46: 914-8.
- 13) DasGupta K, Young A(1991) : Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 52: 105-7.
- 14) Weller M, Kornhuber J(1992) : Clozapine rechallenge after an episode of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 161: 855-6.
- 15) Reddig S, Minnema AM, Tandon R(1993) : Neuroleptic malignant syndrome and clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 5(1): 25-7.
- 16) Tsai G, Crisostomo G, Rosenblatt ML, Stern TA(1995) : Neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine treatment. *Ann Clin Psychiatry* 7(2): 91-5.