

## Clozapine 치료에 따른 일과성 야뇨증\*

이홍식\*\*† · 전지용\*\* · 김찬형\*\* · 이희상\*\*

### Clozapine Related Transient Nocturnal Enuresis\*

Hong-Shick Lee, M.D.,\*\* Ji-Yong Jeon, M.D.,\*\*  
Chan-Hyung Kim, M.D.,\*\* Hee-Sang Lee, M.D.\*\*

#### 서 론

Clozapine은 중추신경계, 자율신경계, 심혈관계, 위장관계 및 혈액계 등에서 일련의 다양한 부작용을 유발하며 기존 항정신병약물의 부작용과는 그 양상이나 빈도에 있어 다소 차이가 있다(Claghorn등 1987; Kane등 1988). Clozapine은 기존의 전형적 항정신병 약물과 달리 추체외로 부작용 및 생식계의 부작용이 적은 것이 특징인 반면, 침흘림, 심계항진, 경련 및 파립구 감소증 등의 부작용은 기존 항정신병 약물보다 많은 것으로 알려져 있다(이홍식 등 1993; Baldessarini 및 Frankenburg 1991; Safferman등 1991).

Clozapine의 부작용은 대부분 심하지 않은 편이고 약물치료를 지속할 경우 점차 줄어들며, 약물용량의 조절이나 보조치료제 투여로서 비교적 잘 해소되는 편이다(Alphs등 1991).

Clozapine 치료시 나타나는 부작용으로는 졸리움, 침흘림, 심계항진, 현훈, 변비, 오심, 구토, 저혈압, 두통, 입마름 및 발열 등이 보고되고 있다(이홍식 등

\*본 논문의 요지는 1994년도 대한정신약물학회 춘계 학술대회에서 발표되었음.

*This paper was presented at the Annual Academic Meeting of the Korean Society of Psychopharmacology, March 19, 1994*

\*\*연세대학교 의과대학 정신과학교실

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

† Corresponding author

1993; Kane등 1988; Safferman등 1991). 그 중 clozapine의 비뇨기계 부작용으로 요실금을 비롯하여, 빈뇨, 급뇨, 뇨정체 등이 있으며 전체 부작용의 약 6% 내외를 차지한다(Safferman등 1991). 이러한 비뇨기계 증상들은 환자들은 무척 당황스럽게 만들 뿐 아니라 가족이나 의사에게 쉽게 얘기하지 않기 때문에 임상가들이 직접 물어보아야 하므로 더욱 그 양상을 정확히 알아내기가 쉽지 않다. 그러나 이러한 증상들을 확인하지 않으면 내과적인 합병증이나 약물 비순응을 초래하며, 더 나아가 환자나 가족에게 스트레스가 될 뿐아니라 사회적응력을 저하시키게 된다(Safferman등 1991).

저자들은 만성 정신분열증환자들에게 clozapine을 투여하면서 환자 및 간호사들의 보고를 매일 검토하던 중 야뇨증 4례를 체험하였기에 보고하고자 한다.

#### 증 례

##### 증 례 1:

환자는 29세 무직의 여자로서 7년간의 정신분열증의 병력을 갖고 있었다. 환자는 약물에 대한 비순응으로 인해 사회적 위축, 과격하고 공격적인 행동, 신체적 망상, 괴이한 행동 등을 주소로 광주 세브란스 정신병원에 입원하였다. 86년 모 정신병원에서 처음 정신분열증으로 진단받은 뒤 4차례 정신병원에 입원한 경력이 있었다.

입원 당시 정신상태 검사상 상황에 맞지 않게 웃으며, "예수님의 목소리가 들린다"고 하는 환청, 관

계망상, “배속에 동물이 들어 있어서 밥을 먹으면 안된다”고 하는 신체적 망상이 관찰되었다. 사고의 차단이 관찰되었고 다소간의 정신운동 지체가 관찰되었다. 환자의 진단은 DSM-III-R의 기준에 의해 만성 정신분열증, 미분화형이었으며, 입원전 환자는 haloperidol, thioridazine, remoxipride 등의 항정신병 약물치료 경력이 있었다.

입원 당시 신체 이학적 검사상 간기능검사, 혈액 검사, 심전도, 뇌파 모두 정상 범주로 이상소견은 발견되지 않았으며, 알레르기에 대한 기왕력은 없었다. 소변검사상 비중은 정상범위였고 현미경검사상 백혈구나 이스트 등 감염소견은 없었다. 비뇨기과적 기왕력이나 가족력은 없었다.

Clozapine을 25mg/day 부터 투여하기 시작하여 서서히 증량시켰으며, 약물투여후 200mg/day인 1주 후부터 망상이나 환청등이 감소하였고, 위생상태가 좋아지고 활동량이 증가하는 등 증세가 호전되는 모습이 관찰되었다.

Clozapine 투여 6주째(clozapine 일일 투여용량 400 mg) 야뇨증이 관찰되었으며 환자는 부끄러운듯 자신도 모르게 이불이 젖어 있었다고 보고하였다. 당시 소변검사상 감염소견은 없었고 환자의 체온도 정상 범주였다. 우선 환자에게 자세히 관찰할 것을 권유하였고, 저녁 8시 이후의 수분 섭취 제한과 잠자기전 소변보기 등을 교육하였다. 그 이후에도 주 2회 정도의 야뇨증세는 계속 관찰되었다. 환자는 심한 경우 10분 간격으로 소변을 보는 빈뇨 및 급뇨를 호소하였다.

Clozapine 투여 9주째, 즉 야뇨증세를 보인 3주후 부터 주 1회정도의 빈도로 다소 호전을 보였다. 야뇨증세에 대한 특별한 약물치료는 하지 않았고 교육적 행동요법만 지속적으로 실시하였고 환자는 비교적 잘 호응하였으며 점차 야뇨 빈도는 현격히 줄어들었고 clozapine 투여 20주째 이후 부터는 야뇨증세가 보아지지 않았다.

**증례 2 :**

29세 무직의 남자로 10여년의 정신분열증 병력을 갖고 있었다. 환자는 과대망상, 관계망상, 불안 초조 증세, 반복된 자살 충동을 주소로 광주 세브란스 정신병원에 입원하였다. 입원 전 환자는 perphenazine을 복용하였으나 약물에 대한 순응도 및 치료반응이 좋지 않았다.

입원 당시 정신상태 검사상 환자는 심한 죄책감으로

피로와 하였고, 두려워 하며 “잘못했어요, 내가 죄인이에요”를 연발하며 안절부절해 하였고, 빠르고 불안정한 어조로 이야기 하였으며 불안하고 우울한 표정이었다. 사고 과정상 연상의 왜해가 관찰되었고 질문에 부적절한 대답을 했으며 사고 내용상 “내가 세상을 정의롭게 구원하지 못했기 때문에 죄인이다”라는 생각에 집착하여 있었고 “내가 구원자이다”라는 과대 망상과 자신이 세상을 전쟁과 살인으로 부터 구원하지 못했다는 죄책감으로 피로와서 죽고 싶다는 반복된 자살 충동이 있었다. 지남력 기억력의 이상은 없었다. 환자의 진단은 DSM-III-R의 기준에 의해 만성 정신분열증, 미분화형이었다.

입원 당시 신체 이학적 검사상 간기능검사, 혈액 검사, 심전도, 뇌파 모두 정상 범주로 이상소견은 발견되지 않았으며, 알레르기에 대한 기왕력은 없었다. 소변검사상 비중은 정상범위였고 현미경검사상 백혈구나 이스트 등 감염소견은 없었다. 비뇨기과적 기왕력이나 가족력은 없었다.

Clozapine 투여 3주째 연 4일간(clozapine 일일투여용량 ; 300mg) 매일 저녁 계속 야뇨증세와 “정신이 깜박깜박 없어진다”는 증상을 호소하여 자세한 관찰 및 검사를 시행하였다. 소변검사상 감염소견은 발견되지 않았고 뇌파활형상 정상소견이었다. 우선 오후 8시 이후 수분섭취 제한과 자기전 소변 보기, 새벽에 일어나서 소변 보기등을 교육하였고 간호사가 새벽 2시경에 깨워주어 소변을 보게하는 조치도 취했다. 환자는 특별한 투약없이 약 일주간 매일 지속되던 야뇨증이 주 2~3회로 감소되기 시작했다. 이 환자에서 빈뇨나 급뇨는 관찰되지 않았다. 환자는 clozapine 투여후 약 8주후 부터는 clozapine의 투여용량의 감량이나 항야뇨제 투여 없이 야뇨증세를 보이지 않았다.

**증례 3 :**

27세 무직의 남자로 8년의 정신분열증 병력을 가지고 있었다. 환자는 모르는 남자가 자신에게 상스러운 욕을 하고 있다는 환청, 충동적이고 공격적인 행동, 간헐적인 자폐적 행동 등을 주소로 광주 세브란스 정신병원에 입원하였다. 입원 전 환자는 3차레정도 개인병원 및 대학병원에 입원한 경력이 있다.

입원 당시 정신상태 검사상 환자는 멍한 눈으로 한 곳을 뚫어지게 쳐다보며 대답을 하지 않고 있다가 갑자기 정신을 차리려는 듯한 모습을 보이며 적절하게

질문에 답을 하는 등의 모습도 보였다. 그러나 전반적으로 질문에 답하기 보다는 자신의 생각에 집착을 보이며 질문을 하려는 모습만을 보이거나 혼자 골똘히 생각을 하고 있는 모습이였다. 말의 양은 감소되어 있었고 반응시간도 느려져 있었다. 사고흐름의 차단이 관찰되었다. 자신에게 욕을 하는 환청이 들린다고 얘기하였으나 내용에 대해서는 정확히 기술하지 못했다. 다소 긴장된 모습이였다. 환자의 진단은 DSM-III-R의 기준에 의해 만성 정신분열증, 미분화형이였다.

입원 당시 신체 이학적 검사상 간기능검사, 혈액 검사, 심전도, 뇌파 모두 정상 범주로 이상소견은 발견되지 않았으며, 알레르기에 대한 기왕력은 없었다. 소변검사상 비중은 정상범위였고 현미경검사상 백혈구나 이스트 등 감염소견은 없었다 비뇨기과적 기왕력이나 가족력은 없었다.

Clozapine 투여 10주째에 3회의(clozapine 일일 투여용량; 400mg) 야뇨증이 관찰되었고 빈뇨 및 급뇨를 호소하였다. 소변검사 및 이학적 검사상 정상범주였기 때문에 이 환자에게도 8시 이후의 수분 섭취 제한과 잠자기 전 소변보기 등을 교육하였다. 환자는 교육적 행동요법에 잘 협조가 되지 않았고 야뇨증상은 지속되어 야뇨증 발생 9주후부터 imipramine을 일일용량 25mg로 시작하여 일일 50mg까지 증량하여 1달간 투여했으나 야뇨증상이 호전되지 않았고 야뇨증세는 주 4~5회정도로 지속되어 clozapine 투여 23주째부터 약물의 용량을 300mg/day로 감량시켰고 imipramine도 중단하였다. Clozapine의 용량 감량 이후 3일째부터 야뇨증상은 보이지 않았고 그후 외래 통원치료시에도 야뇨증세는 보이지 않았다.

#### 증 례 4 :

32세 무직의 남자로 10년간의 정신분열증 병력을 갖고 있었다. 환자는 고등학교 졸업이후 환청이 들리기 시작하여 그후로 10여차례 입원했었고 “뛰어내려라”라는 환청을 그대로 행동에 옮겨 고층에서 떨어져 골절상도 여러번 입었던 경력이 있다. 지시적 환청 및 TV를 보면 자신의 생각이 빨리 들어간다는 괴이한 망상 등을 주소로 광주 세브란스 정신병원에 입원하였다.

입원 당시의 정신상태 검사상 지나가는 사람이나 주변을 명하니 쳐다보며 바보스럽게 웃는 모습이 보였고 “그들이 내 생각을 가져갔다”, “나는 축지법을

쓸수 있다”, “밥을 먹는 것이 사람의 살을 먹는 것 같다”는 등의 망상과 “담배를 피우라고 한다”, “벽을 주먹으로 치라고 한다”는 내용의 지시적 환청이 관찰되었다. 사고의 차단이 관찰되었고 다소간의 정신운동 지체가 관찰되었다. 환자의 진단은 DSM-III-R 기준에 의해 만성 정신분열증, 미분화형이였다.

입원 당시 신체 이학적 검사상 간기능검사, 혈액 검사, 심전도, 뇌파 모두 정상 범주로 이상소견은 발견되지 않았으며, 알레르기에 대한 기왕력은 없었다. 소변검사상 비중은 정상범위였고 현미경검사상 백혈구나 이스트 등 감염소견은 없었다. 비뇨기과적 기왕력이나 가족력은 없었다.

Clozapine을 일일 25mg부터 투여하기 시작하였고, 약물투여 약 2주후부터 망상과 환청이 감소하기 시작하여 상당한 증상의 호전으로 clozapine 투여 20주째에 퇴원하였다.

입원하고 있는 동안 환자는 야뇨증의 증세를 보이지 않았다. Clozapine 투여 24주째인 퇴원 후 1달 반 무렵 보호자가 급뇨 및 빈뇨를 동반한 야뇨증세를 보고하였다(당시 clozapine 일일투여용량; 300mg). 환자에게 특별한 약물치료는 하지 않았고, 우선 환자에게 주의깊게 관찰하도록 하였고, 8시 이후의 수분 섭취 제한과, 잠자기전 소변보기 등을 환자와 가족에게 교육하였다. 그 이후로 환자는 약 3주간 주 2~3회정도의 야뇨증세를 호소하였으나 야뇨증세를 보인 4주후부터는 야뇨증은 호소하지 않았고 빈뇨 및 급뇨의 양상도 자연히 사라진 것으로 보고되었다(clozapine 일일투여용량; 300mg).

## 고 찰

항정신병 약물치료의 부작용의 빈도에 관한 연구 결과는 연구방법(전향적 또는 후향적) 및 연구기간, 약물의 용량수준, 약물투여 전략, 부작용 평가의 빈도, 병용 투여한 약물 등에 따라 차이가 날 수 있다 Clozapine의 부작용에 관한 정보는 대개 증례보고이거나 약물 임상시험 동안의 관찰에 의한 것으로 체계적인 연구는 매우 제한적이다.

저자들이 경험한 4례의 clozapine 치료에 따른 야뇨증을 고찰해 보면 남녀에 따른 차이는 없고, 모든 증례에서 기존 항정신병 약물치료로 인한 노실금이나 야뇨증의 과거력이 없었으며 기타 비뇨기과적 질환

력도 없었다. 그 중 3례는 야노증과 함께 빈뇨와 급뇨가 동반된 경우였다. 야노증은 clozapine 투여용량 일일 25mg에서 시작하여 서서히 증량하던 중 2례는 일일 300mg투여후부터, 그리고 2례는 일일 400mg 투여후 부터 용량이 증가될 때 발생하여 용량에 의존적인 경향을 보였다.

야노증이 발생한 경우 치료진은 환자가 수치심을 갖지 않도록 배려하였으며 clozapine의 부작용으로 야노증이 생겼을 가능성을 교육한 뒤 저녁에 수분섭취를 제한하고 잠들기 전에 소변보기를 의무화 하는 등의 교육적 일반행동요법을 시행하였다. 4례 중 3례는 clozapine 일일투여용량의 변화없이 4~14주 이내에 서서히 그리고 자연히 소실됨이 관찰되었고 나머지 1례 역시 clozapine 투여용량을 감량시킨 후 호전되었다.

저자들의 임상경험으로 미루어 볼 때 clozapine에 의한 야노증은 용량에 의존적이고 일시적임을 알 수 있었으며 치료적 대책으로써 저녁에 수분섭취제한, 잠자기 전에 소변보기 등의 일반적인 행동요법 및 교육을 실시한 뒤 야노증이 계속되면 imipramine을 소량(50mg정도) 투여해 보거나, clozapine 투여용량을 줄이는 것이 바람직하다고 본다. 한편 저자들의 경험상 야노증 발생과 환자의 정신증상의 악화나 변화와는 관계가 없었다.

Clozapine이 비뇨기계에 미치는 영향에 대한 임상 보고는 아직 증례보고 이외에는 없는 상태로써 임상 정보가 매우 부족한 편이다. 야노증의 부작용은 clozapine의 용량과 밀접한 관계가 있음을 시사하며, 이러한 비뇨기계 부작용은 clozapine의 muscarinic과 adrenergic transmission의 어떤 변화때문인 것으로 추정된다(Safferman등 1991). 항콜린성 효과, 즉 항무스카리닉 효과가 강한 삼환계 항우울제중 imipramine이 항야노 효과를 나타내는 것을 고려해 볼 때 (Jeorgensen등 1980 ; Mikkelsen등 1980) clozapine의 강한 항무스카린 작용과는 일치하지 않는 다소 역설적인 부작용으로 사료된다. 아마도 acetylcholine 대사의 증가가 관여할 가능성도 있다고 본다(Bleehen 1993).

한편 또다른 기전의 가능성으로써 아마도 clozapine이 교감신경계 조절하에 있는 방광근의 내부괄약근의 기능을 저하시킴으로써 비뇨기계 부작용을 야기할 수 있다. 일찌기 Rapoport등(1980)은 말초에

작용하는 및 수용체에서의 아드레날린 약화작용이 야노증의 작용기전으로 주장한 바 있다. 그러므로 아마도 clozapine의 1수용체 억제효과가 관여할 가능성도 있다고 생각된다.

## 요 약

저자들은 국내의 치료저항 정신분열증 환자를 대상으로 비정형적 항정신병 약물인 clozapine의 항정신병효과 및 부작용에 대한 임상시험을 하던 중, 약물로 인한 야노증 4례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

각 증례의 임상적 특징을 보면 1례에서는 야노증만이 있는 경우였고 나머지 3례는 야노증과 함께 빈뇨 및 급뇨가 동반된 경우였다. 2례는 일일 300mg 투여시부터, 그리고 2례는 일일 400mg 사용시 부터 야노증세가 나타났다. 투여기간과의 관계를 보면 3례는 비교적 약물투여 초기인 3~10주후부터, 그리고 1례는 비교적 늦은 약물투여 약 24주 후부터 발생하였다. 모든 증례의 경우 주 1~2회 빈도의 야노증세를 보였고, 3례는 4~14주내에 행동요법만으로 소실되었고, 1례는 행동요법에 효과가 없어서 imipramine을 투여하였으나 부분적인 효과만 있어 clozapine의 투여용량을 감소한 결과 수일내에 소실되었다. 이상의 경험에서 clozapine에 의한 야노증은 용량에 의존적이고 일과성임을 알 수 있었다.

중심 단어 : 정신분열증 · 클로자핀 · 야노증.

## 참고문헌

- 이홍식 · 이희상 · 남궁기 · 김찬형 · 최낙경 · 도정호 · 전지용 · 황영신 · 유계준 · 이호영(1993) : 치료저항 정신분열증 환자에서의 clozapine효과. 대한정신약물학회지 4 : 161-168
- Alphs LD, Meltzer HY, Bastanti B, Ramirez LF(1991) : Side effects of clozapine and their management. Pharmacopsychiat 24 : 46
- Baldessarini RJ, Frankenburg FR(1991) : Clozapine : A novel antipsychotic agent. New Engl J Med 324 : 746-754
- Bleehen T(1993) : Clozapine : Literature Review. Basle, Switzerland, Sandoz Pharma Ltd, pp75-87
- Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Stein

- book R, Tuason V, Klerman G(1987) : The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 7 : 377-384
- Jeorgensen OS, Lober M, Christiansen J, Gram LF(1980) : Plasma concentration and clinical effect in imipramine treatment in childhood enuresis. *Clin Pharmacokinet* 5 : 386-393
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, Clozaril Collaborative Study Group(1988) : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia : a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796
- Mikkelsen EJ, Rapoport JL(1980) : Enuresis : psychopathology, sleep stage and drug response. *Urol Clin North Am* 7 : 361
- Rapoport JL, Mikkelsen EJ, Zavadil A, Lee L, Gruenau C, Mendelson W, Gillin JC(1980) : Childhood enuresis II : Psychopathology, tricyclic antidepressants concentration in plasma and antidiuretic effect. *Arch Gen Psychiatry* 37 : 1144-1152
- Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B(1991) : Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 17 : 247-261

*J Korean Neuropsychiatr Assoc Vol 34, No 2, March, 1995*

—ABSTRACT—

**Clozapine Related Transient Nocturnal Enuresis : 4 Case Report**

Hong-Shick Lee, M.D., Ji-Yong Jeon, M.D.,  
Chan-Hyung Kim, M.D., Hee-Sang Lee, M.D.

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

We experienced four cases of transient enuresis in chronic schizophrenic patients following clozapine treatment. One case developed nocturnal enuresis only and the other three cases developed nocturnal enuresis combined with urgency and frequency. All cases developed nocturnal enuresis while taking clozapine with a dose of more than 300mg/day. Nocturnal enuresis was managed by behavioral education, but for one case nocturnal enuresis was managed by reducing clozapine dosage. It is suggested that clozapine-related nocturnal enuresis is dose-related and transient. Since Nocturnal enuresis may be embarrassing for patients and not readily volunteered, it is helpful for the physician to inquire carefully about them.

**KEY WORDS** : Clozapine · Nocturnal enuresis · Schizophrenia.