

만성 정신분열증 환자에서 Clozapine 투여에 따른 체온과 혈청 Cortisol 치의 변화*

김찬형** · 이종섭*** · 이홍식**

Body Temperature and Serum Cortisol Level Changes during the Clozapine Treatment in Patients with Chronic Schizophrenia*

Chan-Hyung Kim, M.D.,** Jong-Sub Lee, M.D.,*** Hong-Shick Lee, M.D.**

This study was purposed to examine the body temperature and the serum cortisol levels during 8-week clozapine trial in 22 chronic male schizophrenics, and to assess the correlations of the body temperature and the cortisol levels with their treatment responses. The rectal body temperature were recorded three times a day at 0800, 1400, and 1600 hours prior to medication administration. Blood samples were obtained at 0800 hours every 2 weeks during the study period for the serum cortisol assay. The psychopathology was also assessed every 2 weeks until the end of the 8 week clozapine treatment using the Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS). Both the rectal body temperature and the serum cortisol levels were significantly decreased during the 8 week clozapine trial($p < 0.05$). After the 8 week clozapine treatment, the mean change for PANSS total scores were significantly correlated with the mean change for rectal body temperature($p < 0.05$), but not with the change of serum cortisol levels. Our results suggest that rectal body temperature may be a probable therapeutic predictor for clozapine treatment in chronic schizophrenics.

Key words : Body temperature · Cortisol · Clozapine · Schizophrenia.

서 론

포유동물에서의 체온은 다양한 신경전달물질에 의해 매우 좁은 범위내에서 일정하게 조절된다. 열생산과 열

*본 연구는 1994년도 연세의대 연구강사연구비의 지원으로 이루어졌음.

This study was supported by research instructor grant from Yonsei University College of Medicine in 1994.

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

***건국대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Konkuk University College of Medicine, Seoul, Korea

소실에는 말초조절기전과 중추조절기전이 모두 필수적이며 이들은 상호관련되어 있는 것으로 생각된다 (Zeisberger 1987). 중추신경계의 체온조절중추는 시상하부이고 시상하부의 전안 전부(preoptic anterior area)와 전안후부(preoptic posterior area)가 열생산과 열소실에 관여하는 다양한 물리적 과정과 화학적 과정들을 통합하여 감지한다(Hellon과 Taylor 1982). 일반적으로 시상하부의 전안 전부에서 세로토닌이 열생산의 일차적인 신호로 작용하고(Meyers 1981), 도파민과 아드레날린성 효현제가 열소실의 신호로 작용하는 것으로 알려져 있다(Lee등 1991).

항정신병약물은 시상하부의 체온조절과 말초의 혈관 운동조절을 방해하여 고체온 또는 저체온을 유발하는 것으로 알려져 있다. DeMet등(1986)은 신경연접전 부위에 apomorphine을 투여했을 때 시상하부의 후회 열보준부위에서 대사속도가 현저히 감소하고, 대사속도의 감소는 도파민합성의 감소와 연관되어 도파민합성이 감소하면 연접후 도파민 세포의 집화율이 감소하고 열전환 활성도의 감소를 가져와 체온저하를 유발한다고 보고하였다. 항정신병 약물의 작용기전유 검토해볼 때 항정신병약물에 의한 연접 전후 도파민수용체의 차단으로 연접간의 도파민 농도가 증가되면 연접 전 자가수용체(presynaptic autoreceptor)의 자극으로 연접전 집화율과 도파민합성이 감소되고 연접후의 도파민유리가 감소되어 결과적으로 연접후 도파민세포의 집화율도 감소되므로(DeMet등 1986), 정신분열증에서의 증상호전을 기대할 수 있을 것이다(Heh등 1988). 이와 같은 결과를 고려하면 체온이 항정신병 약물의 중추신경계내에서의 활성도를 반영하는 지표로 이용이 가능하며(Heh등 1988) 나아가 정신분열증의 증상호전의 치료 예측인자로서의 가능성도 고려해 볼 수 있을 것이다.

ACTH와 cortisol은 특징적인 일중변동(circadian rhythm)을 보이는 호르몬으로 알려져 있다. 특히 이들 호르몬의 분비가 도파민이나 세로토닌과 연관성이 있기 때문에 정신분열증에서도 ACTH나 cortisol의 분비양상에 이상이 있을 것으로 유추할 수 있다(Powchik등 1987). 정신분열증에서 비정상적 DST(dexamethasone suppresion test)가 보고된 바가 있으나(Banki등 1984; Meyers 1984) 일관된 결과는 얻지 못하였다.

한편 비정형적 항정신병 약물인 clozapine이 기존 전형적 항정신병약물치료에 효과가 없는 환자에서 우수한 효과가 있을 뿐 아니라 기존 전형적 항정신병약물에 잘 듣지 않는 것으로 알려진 음성증상에도 유의한 효과가 있음이 보고되면서(Kane등 1988) 정신분열증의 생화학적 원인 규명에 있어 새로운 진기가 되고 있다. Clozapine은 기존 전형적 항정신병약물과는 달리 도파민 D₂ 수용체에 대한 차단효과가 약하고 대신 D₁ 수용체 차단효과가 상대적으로 강하며 이외에도 세로토닌, 아세틸콜린 및 히스타민 수용체 억제효과가 강하다(Meltzer등 1989a). 또한 기존의 전형적 항정신병 약물이 혈청 prolactin를 상승시키는데 반하여 clozapine은 혈청

prolactin의 상승을 거의 일으키지 않는 약리적 특성이 있다(Coward 1992).

이상의 연구결과 및 가설을 토대로 만성 정신분열증 환자에서 첫째, clozapine치료에 따른 체온과 혈청 cortisol치의 유의한 변화가 있는가를 알아보고 둘째, clozapine의 치료반응과 체온의 변화, 혈청 cortisol의 변화 사이에 유의한 상관성이 있는가를 검증하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 연세대부속 광주세브란스정신병원에 입원한 남자환자들 중 1) DSM-III-R(APA 1987) 기준에 의하여 만성 정신분열증으로 진단된 환자, 2) 환자 및 보호자가 서면으로 임상 연구에 동의한 자, 3) 최소한 2회 이상 정신과 입원치료 경력이 있으면서 최소한 2개월 이상 기존의 항정신병 약물 치료에도 불구하고 치료적 효과가 나타나지 않았거나 투여 약물의 부작용으로 인해 약물 복용 순응에 문제가 있는 환자, 4) 18세 이상 60세 이하인 사람, 5) 전체 BPRS점수가 45점 이상으로 평가된 환자를 대상으로 하였다.

제외기준은 1) 중추신경계 질환, 간질, 간, 신장, 심장의 이상병력이 있는 환자, 2) 약물 알러지가 있는 환자, 3) 백혈구 수치가 5000/mm³ 이하이거나 중성혈구치가 2500/mm³ 이하인 환자, 4) 기타 항정신병 약물치료에 의한 백혈구 감소증의 경력이 있는 환자, 5) 녹내장이나 전립선증이 있는 환자, 6) 임신부 및 수유부, 7) 약물 및 알콜 남용의 과거력이 있는 환자, 8) 최근(8주내) depot 항정신병약물 치료를 받은 경험이 있는 환자로 이들은 연구에서 제외하였다.

2. 연구방법

대상환자 모두 최소한 7일이상의 약물배설(wash-out) 기간을 갖도록 하고 clozapine 투여 전 기준상태에 대한 임상증상평가, 혈청 cortisol치 및 체온측정을 시행하였다. Clozapine 투여 첫 용량은 25mg을 취침전 1회로 2일간 복용시킨뒤 50mg을 2회분복으로 2일간, 75mg을 3회 분복으로 2일간 그 이후는 환자의 임상상태 및 내약성에 따라 증량하였으며 최대 용량은 600mg으로 하였다.

1) 임상 증상의 평가

임상증상의 평가는 연구평가도구에 속련된 정신과 전문의에 의해 다음의 평가척도를 이용해 평가하였다.

(1) Positive & Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay등 1987): 정신병 환자의 양성정신병리, 음성정신병리 및 일반정신병리를 평가하고 양성 및 음성 정신분열증을 분류할 수 있도록 고안된 척도로서 양성 정신병리 7문항, 음성정신병리 7문항, 그리고 일반적인 정신병리 16문항 총 30개의 문항으로 구성되어 있다.

(2) Clinical Global Impression(CGI; Guy 1976): 정신병 환자의 전반적인 정신병의 심도(severity)와 치료에 따른 호전정도(improvement)를 평가하도록 되어 있다.

(3) Simpson-Angus Ratings Scale(Simpson과 Angus 1970): 추체의로개부작용을 평가하도록 되어 있다.

각각의 평가척도는 7인 이상의 약물배출기간을 가진 뒤 기초상태를 평가하며 clozapine투약을 시작한 후 2주간격으로 8주까지 반복 평가하였다.

2) 체온 측정

개별의 체온측정은 전자체온계를 이용하여 직장내 체온을 측정하였다. 체온측정하는 방은 실온($20 \pm 2^\circ\text{C}$)을 유지하게 했으며 대상환자들은 체온 측정전 30분간 침상에 누워있도록 했으며 오전 8시, 정오 12시 및 오후 4시 3회에 걸쳐 측정했다. 이상의 측정방법으로 7일 이상의 약물배출기간을 가진 뒤 기준체온을 측정했으며 이후 항정신병약물치료에 따라 1주에 2일(화, 금) 측정하였다.

3) 혈청 cortisol치의 측정

혈청 cortisol검사를 위해 환자들은 검사 전날 자정부터 금식하도록 하였다. 다음날 채혈 30분전 부터 절대 안정 시킨후 오전 8시에 상완에서 정맥혈을 채취하였다. 채혈된 혈액은 상온에서 즉시 원심분리 후 분리된 혈청을 -70°C 에서 보관하였다. 혈청 cortisol치는 cortisol assay kit(GammaCoat™^[125I] Cortisol Radioimmunoassay Kit, INSCAR Cooperation, Stillwater, MN, USA)를 이용하여 표준 이중-항체 방사면역측정법(standard double-antibody radioimmunoassay)에 의하여 측정하였다. 혈청 cor-

tisol의 측정은 7일 이상의 약물배출기간을 가진 뒤 기초 혈청 cortisol을 측정하며 그후 2주간격으로 8주까지 측정하였다.

4) 자료분석

본 연구에서 측정하고자 하는 변수는 PANSS총점, 양성점수, 음성점수, 일반정신병리척도 점수, 혈청 cortisol치, 체온이었다.

각 치료주의 평균체온은 주당 6회의 체온측정치를 6으로 나눈 평균값을 구했으며, 각 주의 오전체온은 각 주의 화요일, 금요일 오전 8시에 측정한 체온의 평균값, 정오체온은 정오 12시에 측정한 체온의 평균값, 그리고 오후 체온은 오후 4시에 측정한 체온의 평균값을 구하였다. PANSS 총점, 양성점수, 음성점수, 일반정신병리척도 점수, 혈청 cortisol치 및 체온 각각에 대해 기초평가치에서 각 주의 값을 뺀 것을 Δ 값으로 정의하여 분석에 이용하였다.

이상의 변수에 대해 다음과 같은 통계처리를 시행하였다.

(1) Clozapine 치료기간(0주, 2주, 4주, 6주, 8주)에 따른 혈청 cortisol, 직장체온, PANSS 점수, Simpson-Angus 척도 점수에 대한 비교를 repeated measure one way ANOVA를 이용해 분석하였으며 유의한 결과와 있으면 Bonferroni's t-test를 이용하여 사후검증하였다.

(2) 체온의 변화값(Δ 값)과 PANSS 총점, 양성척도 점수 및 음성척도점수의 변화값(Δ 값)과의 상관관계를 Pearson's correlation을 이용하여 검증하였다.

(3) 혈청 cortisol치의 변화값(Δ 값)과 PANSS 총점, 양성척도점수 및 음성척도점수의 변화값(Δ 값)과의 상관관계를 Pearson's correlation을 이용하여 검증하였다.

결 과

1. 연구대상의 인구학적 특성

22명의 남자 정신분열증 환자가 본 연구의 대상이었으며 이들의 평균연령은 27.0(7.0)세, 평균체중은 68.0(11.7)Kg, 평균발병연령은 19.5(5.4)세, 과거 정신병원입원회수는 평균 3.7(2.6)회였으며 정신분열증의 아형으로는 미분형 13명, 잔류형 4명, 망상형 4명 그리고

Table 1. Demographic characteristics of the subjects(N = 22)

Characteristics	Values
Age(yrs)*	27.0(7.0)
Weight(kg)*	68.0(11.7)
Onset age(yrs)*	19.5(5.4)
No. of previous hospitalization*	3.7(2.6)
Schizophrenic subtypes** (by DSM-III-R)	
Undifferentiated	13(59.1)
Residual	4(18.2)
Paranoid	4(18.2)
Disorganized	1(4.5)

*Values represent mean(SD)

**Values represent frequency(%)

혼란형 1명이였다(Table 1).

2. 체온과 혈청 cortisol의 변화

Clozapine 치료기간에 따른 평균체온의 변화를 반복 측정 one-way ANOVA를 이용하여 분석한 결과 치료 기간에 따른 유의한 변화가 있었다($F = 13.44$; $df = 4$; $p = 0.000$). Bonferroni's t-test 결과 clozapine 치료 6주, 8주에서 약물투여전 기준체온에 비해 유의한 체온의 감소가 있었다($p < 0.05$)(Table 2).

Table 2. Rectal body temperature and serum cortisol levels during clozapine treatment

	Baseline	2 week	4 week	6 week	8 week	F*	p
Rectal body temperature(℃)							
8 AM	36.86 ± 0.29	36.62 ± 0.30 ^a	36.71 ± 0.40	36.62 ± 0.29 ^a	36.55 ± 0.36 ^a	6.29	0.000
12 MD	37.20 ± 0.21	37.05 ± 0.26	36.96 ± 0.30 ^b	36.83 ± 0.21 ^b	36.89 ± 0.22 ^b	14.34	0.000
4 PM	37.13 ± 0.31	37.17 ± 0.12	37.11 ± 0.21	36.96 ± 0.21 ^a	36.95 ± 0.16 ^a	4.42	0.003
Total	37.06 ± 0.18	36.95 ± 0.17	36.94 ± 0.24	36.80 ± 0.15 ^a	36.80 ± 0.17 ^b	13.34	0.000
Serum cortisol(μ l/dl)							
	19.75 ± 4.92	14.10 ± 4.81 ^b	12.63 ± 4.36 ^b	11.88 ± 4.29 ^b	12.39 ± 5.72 ^b	13.17	0.000

Each value represents mean \pm SD ; * repeated one-way ANOVA ; ^a $p < 0.05$ compared to baseline by Post-hoc Bonferroni's t-test.

Table 3. PANSS scores and Simpson-Angus scale scores during clozapine treatment

	Baseline	2 week	4 week	6 week	8 week	F*	p
PANSS							
Positive	25.82 ± 7.06	20.27 ± 6.98 ^a	18.68 ± 6.00 ^b	17.41 ± 4.74 ^a	16.59 ± 4.47 ^a	27.59	0.000
Negative	34.45 ± 8.43	32.05 ± 7.69	28.55 ± 7.20 ^b	26.82 ± 7.15 ^a	26.05 ± 6.06 ^a	33.71	0.000
General	65.09 ± 10.95	54.32 ± 10.45 ^a	49.36 ± 10.01 ^b	44.86 ± 9.55 ^a	43.41 ± 7.59 ^a	67.92	0.000
Total	125.36 ± 22.18	106.64 ± 22.26 ^a	96.59 ± 21.08 ^b	89.09 ± 19.06 ^a	86.05 ± 14.70 ^a	72.70	0.000
Simpson-Angus scale							
Total	4.36 ± 4.16	1.59 ± 1.10 ^b	1.41 ± 0.85 ^b	1.23 ± 0.69 ^a	0.91 ± 0.87 ^a	11.09	0.000

Each value represents mean \pm SD ; * repeated one-way ANOVA ; ^a $p < 0.05$ compared to baseline by Post-hoc Bonferroni's t-test ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale.

Clozapine 치료기간 동안의 오전(8시) 체온변화, 정오(12시) 체온 변화, 오후(4시) 체온 변화 각각을 반복 측정 one way ANOVA를 이용하여 분석결과 오전(8시) 체온($F = 6.29$; $df = 4$; $p = 0.000$), 정오(12시) 체온($F = 14.34$; $df = 4$; $p = 0.000$), 오후(4시) 체온($F = 4.42$; $df = 4$; $p = 0.003$) 모두에서 유의한 체온의 감소가 있었다. Bonferroni's t-test 결과 오전(8시) 체온은 clozapine 치료 2주, 6주, 8주에서 약물투여전 기준체온에 비해 유의한 체온의 감소가 있었고($p < 0.05$), 정오(12시) 체온은 clozapine 치료 4주, 6주, 8주에서 약물투여전 기준체온에 비해 유의한 감소가 있었고($p < 0.05$), 오후(4시) 체온은 6주, 8주에서 약물투여전 기준체온에 비해 유의한 감소가 있었다($p < 0.05$)(Table 2).

Clozapine 치료기간에 따른 평균 cortisol치의 변화를 반복측정 one way ANOVA를 이용하여 분석한 결과 치료기간에 따른 유의한 변화가 있었다($F = 13.17$; $df = 4$; $p = 0.000$). Bonferroni's t-test 결과 clozapine 치료 2주, 4주, 6주, 8주 모두에서 약물투여전 기준 cortisol치에 비해 유의한 cortisol치의 감소가 있었다($p < 0.05$)(Table 3).

Table 4. Correlation between baseline temperature, baseline cortisol levels and baseline PANSS scores

	Body temperature			Cortisol	
	8 AM	12 MD	4 PM	Total*	8 AM
PANSS					
Positive	0.0365(0.872)	0.2847(0.199)	0.0548(0.809)	0.1560(0.488)	0.2488(0.262)
Negative	0.2729(0.219)	0.1687(0.453)	0.3389(0.123)	0.3949(0.069)	0.3512(0.109)
General	0.1631(0.468)	0.1628(0.469)	0.3032(0.170)	0.3155(0.153)	0.3527(0.107)
Total	0.1959(0.382)	0.2351(0.292)	0.2960(0.181)	0.3556(0.104)	0.3868(0.075)

Each value represents Pearson's correlation coefficient(P value) ; * Total = (8 AM+12 MD+4 PM)/3 ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale.

3. PANSS 점수 및 Simpson-Angus 척도 점수의 변화

1) PANSS 점수의 변화

Clozapine 치료기간에 따른 PANSS 전체점수의 변화를 반복측정 one way ANOVA를 이용하여 분석한 결과 치료기간에 따른 유의한 감소가 있었다($F = 72.70 ; df = 4 ; p = 0.000$). Bonferroni's t-test 결과 clozapine 치료 2주, 4주, 6주, 8주 모두에서 약물투여전 기준 PANSS 전체점수에 비해 유의한 감소가 있었다($p < 0.05$)(Table 3).

Clozapine 치료기간에 따라 PANSS 양성척도점수, 음성척도점수, 일반정신병리척도점수 변화 각각의 반복측정 one way ANOVA를 이용하여 분석한 결과 모두 유의한 감소가 있었으며(Table 3), Bonferroni's t-test 결과에서도 PANSS 양성척도점수, 일반정신병리척도 각각은 clozapine 치료 2주부터 8주까지 약물투여전 기준 PANSS 양성척도점수, 기준 일반정신병리척도 점수에 비해 유의한 감소가 있었고($p < 0.05$), PANSS 음성척도점수는 clozapine 치료 4주부터 8주까지 약물투여전 기준 PANSS 음성척도점수에 비해 유의한 감소가 있었다($p < 0.05$)(Table 3).

2) Simpson-Angus 척도의 변화

Clozapine 치료기간에 따른 Simpson-Angus 척도 점수 변화를 반복측정 one way ANOVA를 이용하여 분석한 결과 치료기간에 따른 유의한 감소가 있었다($F = 11.09 ; df = 4 ; p = 0.000$). Bonferroni's t-test 결과 clozapine 치료 2주, 4주, 6주, 8주 모두에서 약물투여전 기준 PANSS 전체점수에 비해 유의한 감소가 있었다($p < 0.05$)(Table 3).

4. 체온 및 혈청 cortisol치와 임상증상 간의 상관성

1) 약물투여전 기준값의 상관관계

Table 4에 제시된 바와 같이 clozapine 투여전 기준 체온(오전 8시, 정오 12시, 오후 4시, 전체체온), 기준 혈청 cortisol치와 PANSS점수(양성척도점수, 음성척도점수, 일반정신병리척도점수, 전체점수) 각각 사이에 유의한 상관관계는 없었다.

2) Clozapine 치료 8주후 변화의 상관관계

Clozapine 투여 8주후의 변화값(Δ 값 = 약물투여전 기준 값 - 약물투여 8주후 값)을 이용하여 체온 변화값(Δ 값), 혈청 cortisol 변화값(Δ 값)과 PANSS 변화값(Δ 값) 각각의 상관관계를 Pearson's correlation analysis를 이용하여 분석한 결과 전체 체온변화값(Δ 값)은 PANSS 양성척도점수 변화값(Δ 값)($r = 0.4843, p = 0.022$), PANSS 일반정신병리척도 변화값(Δ 값)($r = 0.4670, p = 0.028$), PANSS 총점 변화값(Δ 값)($r = 0.4741, p = 0.026$)과 각각 유의한 정 상관성이 있었고, 오전 체온변화값(Δ 값)은 PANSS 양성척도점수 변화값(Δ 값)($r = 0.4688, p = 0.028$), PANSS 일반정신병리척도 변화값(Δ 값)($r = 0.4979, p = 0.018$), PANSS 총점 변화값(Δ 값)($r = 0.4933, p = 0.018$)과 각각 유의한 정 상관성이 있었고, 정오 체온변화값(Δ 값)은 PANSS 양성척도점수 변화값(Δ 값)과 유의한 정 상관성이 있었으며($r = 0.4297, p = 0.046$), 오후 체온변화값(Δ 값)은 PANSS 양성척도점수, 음성척도점수, 일반정신병리척도점수, 전체점수의 변화값(Δ 값)과 각각 유의한 상관성이 없었다(Table 5).

Clozapine 투여 8주후 cortisol변화값(Δ 값)과

Table 5. Correlation between Δ body temperature, Δ cortisol and Δ PANSS scores during clozapine treatment

	Body temperature			Cortisol	
	8 AM	12 MD	4 PM	Total*	8 AM
PANSS					
Positive	0.4688(0.028)	0.4297(0.046)	-0.0714(0.752)	0.4843(0.022)	0.3188(0.148)
Negative	0.1224(0.588)	-0.0382(0.866)	0.0434(0.848)	0.0815(0.718)	0.1854(0.409)
General	0.4979(0.018)	0.3920(0.071)	-0.1044(0.644)	0.4670(0.028)	0.2087(0.351)
Total	0.4993(0.018)	0.3695(0.091)	-0.0699(0.757)	0.4741(0.026)	0.3043(0.169)

Δ = baseline value - 8 week clozapine value : Each value represents Pearson's correlation coefficient(P value) :

* Total = (8 AM+12 MD+4 PM) / 3 : PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale.

PANSS총점, 양성척도점수, 음성척도점수 및 일반정신병리척도의 변화값(Δ 값) 각각의 Pearson's correlation analysis 결과 유의한 상관관계는 없었다.

고찰

본 연구결과 만성 정신분열증 환자에서 clozapine투약 6주부터 투약전 기준상태에 비해 주간 평균 체온 및 혈청 cortisol치의 유의한 감소를 보였으며 이는 기존의 연구결과(Meltzer 1989a; Nash등 1988)와 일치하였다. Nash등(1988)은 동물실험에서 5-HT₂효현제인 MK-212를 투여한후 증가된 체온과 cortisol이 clozapine투여후 억제되는 것을 관찰하였으며, Meltzer(1989b)는 정신분열증 환자에서 MK-212 도전 투여시 나타나는 cortisol분비증가가 clozapine 투여후 억제되었다고 하였다. 또한 clozapine치료를 받는 정신분열증 환자의 cortisol치가 약물치료를 받지 않는 정신분열증 환자나 전형적 항정신병약물치료를 받는 정신분열증 환자의 cortisol치에 비해 유의하게 더 낮았다고 보고하였다(Meltzer 1989a). Heh등(1988)은 8명의 정신분열증 환자에게 6주간 clozapine과 haloperidol을 투여하여 경구 체온변화를 비교한 결과 clozapine 투여후 체온 감소가 haloperidol 투여후의 체온감소 보다 유의하게 더 크며 clozapine 투여 3주째의 체온감소와 BPRS 점수의 호전도 간에 유의한 상관관계를 보고하여 clozapine 투여후 체온의 변화가 치료반응과 관련될 수 있음을 시사하였다. 이상과 같이 clozapine이 haloperidol과 같은 전형적 항정신병 약물과 비교하여 체온과 혈청 cortisol에 미치는 영향이 다른 것은 clozapine이 haloperidol과 같은 기존 전형적 항정신병 약물과 약리적 기전이 다르기 때문일 것으로 판단되는데, 이는 clozapine이 기존 전형적 항정신병약물과는 달리 도파민 D₂ 수용체에 대한 차

단효과가 약하고 대신 D₁ 수용체 차단효과가 상대적으로 강하며 이외에도 5-HT₂ 수용체억제효과가 강하다는 보고(Meltzer등 1989)와 일치하고 있다.

Clozapine 투여에 따른 치료반응과 체온의 변화 간의 상관관계를 보면 전체적으로 clozapine 투약 8주후의 주간 전체체온의 변화와 8주후 전체 PANSS 총점의 변화 간에는 유의한 정 상관성을 보였으며 이는 체온의 변화가 clozapine의 치료반응의 지표로서 의의가 있을 가능성을 시사하는 것이다. 이 결과는 Heh등(1988)의 연구에서 clozapine은 haloperidol과 달리 투약 3주째 BPRS의 변화와 체온감소 간에 유의한 정 상관성이 있었다는 예비 연구결과를 지지한다. 특히 본 연구에서는 체온의 일중 변동을 고려하여 오전 8시, 정오 12시, 오후 4시의 체온 변화 각각과 PANSS 척도의 양성척도, 음성척도 및 일반정신병리척도 사이에서도 각각 정 상관성을 보였다. 흥미로운 것은 clozapine 투여 8주후 PANSS 양성척도의 변화는 오전 8시 체온, 정오 12시 체온과 정 상관성이 있었고, PANSS 음성척도점수의 변화는 각각 체온변화와 상관성이 없는데, PANSS 일반정신병리척도는 오전 8시 체온의 변화와 정 상관성이 있었다. 이와 같은 결과는 정신분열증의 양성증상의 변화는 체온변화와 상관성이 있는 반면 음성증상은 체온변화와 상관성이 없음을 시사하며, 오전 8시, 정오 12시, 오후 4시의 체온 중에서는 특히 오전 8시의 체온이 정신분열증의 증상변화와 상관됨을 시사한다. 그러나 본 연구에서 체온과 함께 측정된 혈청 cortisol 농도는 체온과 같이 clozapine 치료후 유의하게 감소되었으나 PANSS 점수의 변화와는 전혀 유의한 상관성이 없었다. 이상을 요약하면 오전 8시 체온의 변화가 clozapine 치료시 PANSS 양성증상과 일반정신병리증상의 호전을 반영하는 치료반응의 지표로서 가능성이 있다는 것을 시사한다.

한편 본 연구는 낮시간 동안 3회(오전 8시, 정오 12시, 오후 4시)의 체온만 측정하고 밤시간 동안 체온을 측정하지 못한 제한점이 있기 때문에 정신분열증 환자가 체온의 일중주기에 장애가 있는가에 대한 결론을 내리 수는 없다. 그러나 본 연구에서 clozapine 투약전 기준체온에서 주간 오전 8시의 평균체온이 $36.86 \pm 0.29^\circ\text{C}$, 정오 12시의 평균 체온이 $37.2 \pm 0.21^\circ\text{C}$, 오후 4시의 평균 체온이 $37.13 \pm 0.31^\circ\text{C}$ 였다. 일반적으로 정상 성인의 직장내 체온은 36.6°C 에서 37.2°C 범위로 수변과 관련하여 일중주기에 따라 일정하게 변화하고 오전 4~6시경에 체온이 가장 낮고 이후 오후 4~5시경까지 계속 체온이 상승한다고 알려져 있다(Morris 등 1990). 인종 간에 일중 체온 변동에 차이가 없다는 가정하에 본 연구의 정신분열증 환자군의 일중 체온변동에 장애가 있음을 시사한다. Morgan과 Cheadle(1976)은 정신분열증 환자는 정상인과 비교해 일중체온변동에 이상이 있었다고 보고했다. 이후 정신분열증 환자는 정상인에 비해 체온이 유의하게 낮았다고 보고(McDonald와 Param 1985)가 있으며, Douglas와 Toogood(1987)는 기초체온에 있어 정상인과 정신분열증 간에 차이가 없었으나, 정신분열증 환자들이 열-스트레스에 정상인보다 더 빨리 적응한다고 보고하였는데, 이는 정신분열증 환자가 과도한 도파민 신경전도 때문에 열-스트레스에 과보상반응을 보이기 때문일 수 있다는 가설을 제기했다. 본 연구에서 흥미로운 것은 8주간의 clozapine 치료를 받은 후 오전 8시체온 $36.55 \pm 0.36^\circ\text{C}$, 정오 12시체온 $36.89 \pm 0.22^\circ\text{C}$, 오후 4시체온 $36.95 \pm 0.16^\circ\text{C}$ 로 오후 4시 체온이 가장 높아졌다. 이는 만성 정신분열증 환자의 일중 체온변동의 장애가 clozapine 치료로 정상화되는 경향이 있음을 시사하는 것으로 향후 더욱 객관적인 연구를 통해 이에 대한 검증이 이루어져야 할 것이다.

본 연구결과를 해석하는 데에는 많은 주의가 필요하다. 본 연구는 경구체온보다 일정하다고 알려진 직장내 체온을 측정할 장점은 있으나 체온이나 cortisol이 일중 변동에 따라 변동이 있고 또한 clozapine의 약리작용 이외에도 많은 비특이적 요소들이 체온과 cortisol에 영향을 주기 때문이다. 우선 대상환자가 항정신병약물 치료로 정신병적 증상이 감소됨으로써 환자의 흥분성과 긴장도가 감소하여 내적으로 근육수축에 의한 열발생이 줄어들고 이에 따라 저체온이 유발될 가능성이 있다. 특히 본 연구기간동안 PANSS항목의 흥분(excitement)과

긴장(tension) 항목과 Simpson-Angus 척도 점수에서 각각 약물투여 8주후 투약전 기준상태에 비해 유의한 감소가 있었기 때문에 본 연구에서 측정된 체온감소가 clozapine이 중추신경계에 미친 영향이외에 신체적 흥분이나 긴장의 감소로 인한 말초적 영향도 고려되어야 할 것이다. 또한 clozapine에 의한 혈장 cortisol농도의 감소도 시상하부-뇌하수체-부신 축에 대한 비특이적 스트레스의 감소와 clozapine치료로 정신병적증상의 호전에 기인될 수 있다고(Meltzer 1989a) 보고된 바 있다.

한편 clozapine에 의한 체온저하가 중추신경계의 변화에 의한 것이 아니라 말초에서 혈관운동계의 변화에 의해 초래될 가능성도 고려되어야 한다. 그러나, 과거 항정신병약물이 주로 시상하부에 직접작용하여 저체온을 유발한다고 보고들(Chai 등 1976; Chai와 Lin 1977)과 이들 연구에서 원숭이에게 chlorpromazine을 혈액 내로 투여한 경우와 뇌실내로 직접주입한 경우 모두 체온의 감소가 있었고, 특히 chlorpromazine을 시상하부의 전안 전부(preoptic anterior hypothalamus)와 연수에 직접주사한 경우 매우 민감하게 저체온 반응이 일어났다. 이와 같이 항정신병약물로 의해 유발되는 저체온 반응은 주로 중추신경계를 통해 일어나지만 말초신경계의 영향도 어느정도 공존할 것으로 생각된다. 또 한가지 가능성은 기존의 사용하던 약물의 효과에 의해 체온 변화가 나타날 가능성이 있으나 본 연구대상이 최소 7일 이상의 약물배출기를 가졌기 때문에 기존 약물의 효과는 어느 정도 배제되었다고 볼 수 있다.

결론적으로 오전 8시의 직장내 체온의 변화가 clozapine의 치료반응, 특히 PANSS 양성증상의 치료반응의 지표로 이용가능성이 있음을 시사하며 향후 이중맹 대조군 연구나 기존 전형적 항정신병 약물과의 비교연구를 통해 확인되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 22명의 남자 만성정신분열증 환자를 대상으로 8주간 clozapine치료에 따른 체온과 혈청 cortisol치의 변화양상을 알아보고, 또한 체온과 혈청 cortisol치의 변화와 clozapine 치료반응 간의 상관성을 검증하기 위해 본 연구를 시행하였다. 체온은 직장내 체온을 1일 3회(8시, 12시, 16시) 투약과 식사전 측정하였으며, 혈청 cortisol 측정을 위한 채혈은 8시에 시행하였다. 임상

증상은 PANSS로 평가하였다. 직장체온, 혈청 cortisol 치, PANSS 평가는 1주 이상의 약물 배출기를 둔 후 기준상태(baseline)를 평가하였으며 직장체온의 경우 매주 2일(화, 금), 혈청 cortisol과 PANSS 평가는 2주간격으로 8주까지 시행하였다.

연구결과 직장내 체온, 혈청 cortisol 치는 clozapine 투약 8주후 약물투약전 기준치에 비해 각각 유의한 감소가 있었다. clozapine 투여 8주 후 주간 평균 체온의 변화는 PANSS 전체점수의 변화, 특히 양성척도 점수, 일반정신병리척도 점수의 변화와 유의한 상관관계가 있었다. Clozapine 투여 8주후 PANSS 양성척도의 변화는 오전 8시 체온, 정오 12시 체온과 정 상관성이 있었고, PANSS 일반정신병리척도는 오전 8시 체온의 변화와 정 상관성이 있었으나, PANSS 음성척도 점수의 변화는 체온변화와 상관성이 없었다. 혈청 cortisol 치의 변화는 PANSS 점수의 변화와 유의한 상관성이 없었다.

결론적으로 오전 8시의 직장내 체온의 변화가 clozapine의 치료반응, 특히 PANSS 양성증상의 치료반응의 지표로 이용가능성이 있음을 시사하며 향후 이중맹대조군 연구나 기존 전형적 항정신병 약물의 비교연구를 통해 확인되어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 체온 · 혈청 코티졸 · 클로자핀 · 정신분열증.

참고 문헌

American Psychiatric Association(1987) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd edition revised, APA. Washington D.C.

Banki CM, Arato M, Rihmer Z(1984) : *Neuroendocrine differences among subtypes of schizophrenic disorder*. *Neuropsychobiology* 11 : 174-179

Chai CY, Lin MT(1977) : *The enhancement of chlorpromazine induced hypothermia by lesions in the anterior hypothalamus*. *Br J Pharmacol* 61 : 77-82

Chai CY, Fann YD, Lin MT(1976) : *Hypothermic action of chlorpromazine in monkeys*. *Br J Pharmacol* 57 : 43-49

Coward DM(1992) : *General pharmacology of clozapine*. *Br J Psychiatry* 160(suppl 17) : 5-11

DeMet E, Coopersmith R, Chicz-Demet A(1986) : *Decreased 2-deoxyglucose uptake in brain regions following stimulation of dopaminergic autoreceptors*. *Soc Neurosci Abstr* 12

Douglass AB, Toogood RW(1987) : *Temperature regulation and dopamine in schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 22 : 1048-

1050

Guy W(1976) : *EDCEU Assessment Manual for Psychopharmacology* : publication ADM 76338, Rockville, Md, US Dept. of Health Education and Welfare, pp218-222

Hellon RF, Taylor DCM(1982) : *An analysis of thermal afferent pathway in the rat*. *J Physiol* 326 : 319-328

Heh CW, Herrera J, DeMet E, Potkin S, Costa J, Sramek J, Hazlett E, Buchsbaum MS(1988) : *Neuroleptic induced hypothermia associated with amelioration of psychosis in schizophrenia*. *Neuropsychopharmacology* 1 : 149-156

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, the Clozaril Collaborative Study Group(1988) : *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics : A double-blind comparison with chlorpromazine*. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA(1987) : *The Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) for Schizophrenia*. *Schizophr Bull* 13 : 55-70

Lee HS, Meltzer HY(1991) : *Buspiron does not produce a 5-HT_{1A}-mediated decrease in temperature in man*. *J Neural Transm* 86 : 71-76

McDonald C, Param C(1985) : *Body temperature in psychiatric disorders*. *Biol Psychiatry* 20 : 817-824

Meltzer HY(1989a) : *Clinical studies on the mechanism of action of clozapine : the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia*. *Psychopharmacology* 99 : 18-27

Meltzer HY(1989b) : *Clozapine : Clinical advantages and biological mechanisms*, In : *Schizophrenia : a specific focus*, Ed by Schulz C, Tamminga C, New York, Oxford Press, pp450-477

Meltzer HY, Bastini B, Ramirez L, Matsubara S(1989) : *Clozapine : New research on efficacy and mechanism of action*. *Eur Arch Psychiatr Neural Sci* 238 : 332-339

Meyers RD(1981) : *Serotonin and thermoregulation : Old and new review*. *J Physiol Paris* 77 : 505-513

Meyers ED(1984) : *Serial dexamethasone suppression tests in male chronic schizophrenic patients*. *Am J Psychiatry* : 904-911

Morgan R, Cheadle AJ(1976) : *Circadian body temperature in chronic schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 129 : 350-354

Morris M, Lack L, Dawson D(1990) : *Sleep-onset insomniacs have delayed temperature rhythms*. *Sleep* 13 : 1-14

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 : 463-469

Powchik P, Davis BM, Davis KL(1987) : *The neuroendocrinology of schizophrenia*, In : *Handbook of Schizophrenia*, Vol 2, Ed by Henn FA and Delisi LE, Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V., pp337-376

Simpson G, Angus J(1970) : *A rating scale for extrapyramidal effects*. *Acta Psychiatr Scand suppl* 212

Zeisberger E(1987) : *The roles of monoaminergic neurotransmitters in thermoregulation*. *Can J Physiol Pharmacol* 65 : 1395-1401