

새세대 항정신병 약물의 최근 현황

이 흥 식* · 전 지 용*

Recent Advances in the New Generation of Antipsychotics

Hong Shick Lee, M.D., Ph.D.,* Ji Yong Jeon, M.D.*

Beginning with the introduction of chlorpromazine, the majority of antipsychotics brought forth in clinical development were products of D₂ receptor screening programs. While structurally diverse, this family demonstrated comparable efficacy and extrapyramidal side effects profiles. Clozapine, a compound introduced over 30 years ago, has catalyzed a new phase of antipsychotic drug research. The search for a profile of atypicality, e.g., efficacy in refractory patients and negative symptomatology, reduced extrapyramidal side effects and minimal elevation of prolactin. Despite clozapine's favourable efficacy and extrapyramidal tolerability pattern, its administration is subject to some limitations due to serious adverse effects, especially agranulocytosis.

Therefore, new potential neuroleptics have been developed with clozapine as a "pharmacological yardstick". These drugs may be classified according to their pharmacodynamic site of action, e.g., selective dopamine antagonists like amisulpride, emonapride, raclopride and remoxipride, mixed serotonin-dopamine antagonists like risperidone, olanzapine, ICI 204636, amperozide, sertindole and zotepine, dopamine autoreceptor agonists like talipexole, roxindol, and SDZ 912, and other potential drugs such as ondansetron, sigma site antagonists, and indirect glutamate agonists.

The authors attempt to review the results of clinical trials in these new antipsychotic drugs with a rationale for the pharmacodynamic points of view.

Key words : New antipsychotics.

서 론

Chlorpromazine이 소개된 이래 지난 약 40여년간 D₂ 수용체가 항정신병 약물의 기본 작용부위로서 주목을 받아왔다. 현재까지 임상적에서 사용되는 대부분의 항정신병 약물들은 D₂ 수용체와 관련된 약물들이며, 비록 이들 약물들이 화학구조적으로는 다

양하지만 항정신병 효과면에서는 서로 비슷하다. 그러나 몇몇 임상적 제한점들이 제기되기 시작했다. 즉 첫째, 정신분열증 환자중 10~25%는 기존 항정신병 약물에 적절한 치료적 효과를 보이지 않으며(Kane 1987) 둘째, 양성증상에 비해 음성증상에서의 치료적 효과는 부정적이고(Johnstone 등 1978) 셋째, 모든 기존 항정신병 약물은 도파민 차단효과로 인해 전형적인 유형의 추체외로 부작용을 야기한다는 것이다. 더우기 운동장애가 있는 노인이나 여성환자에서는 만발성 운동장애(tardive dyskinesia)의 발병위험이

*연세대학교 의과대학 정신과학교실

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

높을 뿐 아니라 아직 이에 대한 적절한 치료적 대책이 없다는 것도 정신분열증의 장기적인 약물치료를 어렵게 한다(Casey 1989).

이상의 이유들과 관련하여 1980년대 중반부터 항정신병 효과는 우수하면서 부작용이 적고, 장기적인 적응성이 우수한 약물을 개발하는 것이 정신분열증의 약물 치료영역의 새로운 관심 분야가 되었다. 이와 관련하여 세로토닌(5-HT₂) 수용체에 강하게 작용하면서 반면에 D₂ 수용체에 상대적으로 약한 약물들이 관심의 대상이 되기 시작하였다. 일찌기 무과립구증의 부작용으로 인해 임상사용이 중단되었던 clozapine이 이중 대표적인 약물이다. 이 약물이 기존 항정신병 약물치료를 전혀 치료적 반응이 없던 난치성 정신분열증 환자에게 치료적 효과가 있고, 추체외로 부작용은 거의 나타나지 않는 임상적 장점으로 인해 (Kane 등 1988) 임상용이 가능해졌고, 이는 새로운 항정신병 약물 개발의 중요한 촉진제 역할을 하였다. 연이어 그 동안 축적된 신경 생화학적 이론과 기술을 바탕으로 특히 중추 신경계의 각종 수용체에 대한 약리학적 정보축적과 분자 생물학적 연구방법의 발전, 그리고 각 신경전달물질 수용체 아형의 새로운 발견 및 약리학적 특성의 규명 등으로 인해 보다 구체적이면서 선택적인 약리효과를 기대하는 항정신병 약물들이 속속 개발되기 시작하였다.

1980년 후반부터 국제적인 대형 제약 회사들은 나름대로의 가설하에서 음성증상에 효과적이고 안전하고 추체외로 부작용이 적을 것으로 기대되는 많은 신약을 개발하여 Phase II 혹은 Phase III 임상연구 단계 중에 있으며 이미 일부는 임상사용이 시작되고 있다. 이에 저자들은 최근 임상에 소개되고 있는 새로운 항정신병 약물들을 약동학적 작용부위에 따라 나누어, 현재까지 발표된 연구결과를 요약하여 각 약물의 정신약리학적 특성들을 정리하고자 한다. Clozapine에 관한 약리학적 특성 및 치료적 효과에 관해서는 저자가 이미 종설로서 발표하였던 바(이홍식과 김찬형 1994) 본 논문에서는 자세한 기술을 생략하였다.

선택적 도파민 길항제 : Selective DA Antagonists

1. 선택적 D₁ 길항제

최근 선택적인 D₁ 수용체 길항제가 정신분열증

치료제로서 개발되고 있다. 동물연구에서 benzazepine SCH 23390, benzonaphthazepine SCH 39166 및 NHC 01-0756 등이 D₂ 수용체 길항제에서 나타나는 추체외로 증상이나 프로락틴 분비와 같은 부작용은 적으면서 동등한 정도의 항정신병효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다(Barnett 1994). 비록 동물실험이기는 하나 haloperidol 반복 장기투여로 인해 야기된 만발성 운동장애(Tardive dyskinesia)와 이와 유사한 불수의적 운동장애가 호전되었다는 연구보고는 이 계열의 약물이 만발성 운동장애를 유발하지 않을 뿐 아니라 치료제로서의 가능성을 제시해 주고 있다(Barnett 1994). 현재 SCH 39166, NHC 01-0756 및 NHC 01-0687은 Phase I 혹은 Phase II 임상연구 단계로서 아직 유용한 임상정보는 없는 상태이다.

2. 선택적 D₂ 및 D₃ 길항제

새로 개발된 선택적 D₂-like 길항제는 대부분 대치된 benzamides의 화학적 구조로서, amisulpride, emonapride, raclopride, remoxipride 등이 이에 속한다. 이들 약물은 일반적으로 D₁-like, adrenergic, serotonergic, histamine 혹은 acetylcholine 수용체에는 영향을 주지 않는 것으로 알려졌다.

Benzamide 계열의 선택적 D₂-like 길항제는 기존 항정신병약물과 임상적 효과는 비슷하면서 추체외로 부작용은 적게 나타나는 것 같다. 특히 이 계열 약물은 음성증상에 대한 치료적 효능은 기존 항정신병약물보다는 다소 장점이 있어 보인다. 그러나 benzamide 유도체들은 추체외로 부작용이 전혀 없는 것은 아닌 것 같다. 빈도는 적지만 만발성 운동장애와 neuroleptic malignant syndrome에 대한 임상보고가 있었다. 그러나 난치성 환자에 대한 연구결과는 아직 없다.

1) Amisulpride

Amisulpride는 benzamide의 유도체로서 지용성이 강하므로 뇌-혈관 장벽을 잘 통과한다. 또한 행동 약리학적으로 비경형적 항정신병 약물의 특성을 갖고 있으며, sulpiride에 비해 D₂와 D₃ 수용체 분별효과가 5~7배정도 더 강한 것으로 보고되고 있다. 급성 정신분열증 환자를 대상으로 시행된 이중맹 임상연구에 의하면(Delker 등 1990), 일일 용량 500~1200mg에서 항정신병효과를 나타내며, 추체외로 부작용은 기존 항정신병약물보다 유의하게 적은 것으로 나타났다. 그러나 두 연구 모두 치료집단의 규모는 Type II er-

ror를 조절하기에는 연구대상자의 수가 너무 적다는 문제점이 지적되고 있다.

2) Emonapride

Emonapride는 D₂와 D₄ 수용체에 친화력이 매우 강하며 5-HT₂ 봉쇄효과도 있다. Kudo(1990)는 정신분열증 환자에 대한 이중맹 연구에서 emonapride(9-36mg/day) 역시 항정신병효과 및 추체외로 부작용에 대한 내구성이 우수한 것으로 보고한 바 있다.

3) Raclopride

Raclopride 역시 D₂와 D₃ 수용체에 대해 강력한 봉쇄효과가 있는 반면 D₄ 수용체에 대한 길항작용은 상당히 약하다. 정신분열증환자를 대상으로 시행된 예비연구에서 일일용량 4~16mg 범위에서 전통적인 항정신병약물과 유사한 항정신병 효과를 보였다. 파킨슨씨 증후군은 드물었지만 급성 근이상증이나 정좌불능의 부작용이 보고되고 있다(Cookson등 1989).

4) Remoxipride

Lewander등(1990)이 시행한 다기관(multicenter trial) 이중맹 공동연구 결과에 의하면 remoxipride(150~600mg/day)는 haloperidol(5~45mg/day)에 비해 급성 정신분열증 환자의 양성 및 음성 증상 모두에서 우수한 치료효과가 있는 것으로 나타났다. 그러나 어떤 연구에서는 양성증상에 대해서는 haloperidol이 더 효과적이라는 보고도 있다(Deo등 1990; Lindstrom등 1990). 부작용의 측면에서도 remoxipride는 일반적으로 haloperidol보다 우수하였다. 특히 추체외로 부작용이 적고 항콜린성 약물의 투여 횟수도 적었다(Lewander등 1990). Remoxipride와 thioridazine 비교연구에서는 임상적 효과가 있어 어떤 유의한 차이는 발견하지 못하였으나 부작용면에서, 특히 진정작용이나 항콜린성 효과, 체위성 저혈압은 thioridazine이 훨씬 많았다(McCreadie등 1988). 그러나 최근 불행히도 영국에서 부작용으로 재생불량성 빈혈(aplastic anemia)이 8례 임상보고 됨으로써 1993년부터 시판이 철회되었다.

세로토닌-도파민 길항제 (Serotonin-Dopamine Antagonists)

대표적인 '비정형적' 항정신병약물인 clozapine은 항도파민 효과가 비교적 약하다. D₂ 수용체에 대한

친화성은 최근에 발견된 D₄ 수용체를 제외하고는 비교적 낮으며(van Tol등 1991), 반면 무스카린성, 히스타민 H₁ 수용체와, 5-HT₂ 수용체에는 더 강력한 길항 효과가 있다. 이런 결과를 기초로하여 clozapine의 특이한 임상적 효과를 설명하는데 세로토닌-도파민 균형에 관한 가설이 제기되었다. 세로토닌과 도파민의 상호작용에 관해 기전이 설명되고 정신분열증 환자의 뇌척수액 혹은 혈장에서 세로토닌 이상이 보고됨으로써 정신분열증의 치료에서 도파민-세로토닌 가설이 구체화 되어졌고, 이와 관련하여 amperozide, ICI 204636, risperidone, sertindole, zotepine과 같은 새로운 5-HT/DA antagonists의 신 약물이 소개되기 시작하였다.

이 계열의 약물 중 D₂-like antagonism이 강한 것부터(예, risperidone, sertindole), 약한 것(예, amperozide, ICI 204636)까지 다양하게 소개되고 있다.

1. Risperidone

Risperidone은 5-HT₂와 D₂-like 수용체에 강력한 길항제이다. Risperidone의 생체이용률은 약 66%이고, 혈청 반감기는 2~10시간범위이다. 주된 대사물질인 9-hydroxy-risperidone은 약물학적으로 활성화되어 있고, 수용체에 대한 친화력이나 길항강도면에서 risperidone과 유사하며 반감기는 약 20시간 정도이다. 이 계열의 약물 중 최근 가장 주목을 받는 비정형적 항정신병 약물로서 1994년 FDA 공인을 받고 현재 세계적으로 약 20여개국에서 발매가 되고 있다.

Risperidone은 여러 이중맹 임상연구에서 대부분 haloperidol과 비교 평가되었으며, 일일용량 2~20mg 범주에서 양성 및 음성증상에 대한 항정신병효과가 있음이 검증되었고, 일일용량 4~8mg에서 가장 효과적이라고 제안되고 있다(Chouinard등 1993). 추체외로 증상에 대한 내구성은 haloperidol에 비해 risperidone이 훨씬 우수하였지만 이 효과는 risperidone과 haloperidol의 용량과 밀접한 관련이 있는 것 같다. 예를들어 risperidone 일일용량 16mg에서는 haloperidol 일일용량 10mg에 비해 추체외로 증상 빈도의 유의한 차이가 없었다.

만성 정신분열증 환자를 대상으로 risperidone(평균용량 12mg/day)과 haloperidol(평균용량 10.3mg/day)을 12주간 투여후의 비교연구에서 risperidone군이 haloperidone군에 비해 다소 양성 및 음성증상의 효과는 우수하고 빠르게 나타남이 보고되었다. 추체

외로 부작용은 두 집단 간의 유의한 차이는 없었지만 risperidone군이 haloperidole군 보다 항파킨슨약물이 10배정도로 적게 처방되었다(Claus 등 1992).

현재까지 임상연구결과를 요약하면 기존 항정신병 약물에 비해 정신분열증의 양성증상에 대해서는 유사한 효과를 보이나, 음성증상에서는 더욱 효과적인 것 같다. 추체의외로 부작용 유발 위험성은 적으나 이는 용량에 의존적인 것 같다.

2. Olanzapine

Apomorphine-induced catalepsy를 유발하지 않고 stereotype movement를 유발하지 않는 thienobenzodiazepines 계열의 약물로서 약리학적으로 비정형적 약물특성을 보인다. Clozapine과 유사한 수용체 작용 성향을 보이며, 특히 D₂ 수용체보다는 5-HT₂ 수용체에서의 친화력이 강하다. 최근 미국 및 캐나다에서 시행된 335명의 정신분열증 환자 대상의 위약-이중맹 Phase II 임상결과가 보고되었다(Tollefson 1994). 연구 디자인은 6주간 투여로 olanzapine을 고정 용량으로 일일용량 2.5~7.5mg, 7.5~12.5mg 및 12.5~17.5mg의 3군과 Haloperidol 10~20mg 및 위약 대조군으로 비교 연구하였다. 6주간 약물투여 결과 Haloperidol과 유사한 항정신병효과를 나타냈으며 특히 음성증상에서의 보다 우수한 효과는 물론 추체의외로 부작용이나 프로락틴 분비는 유의하게 적었다. 현재 Phase III가 진행중에 있다.

3. ICI 204636

ICI 204636은 D₂-like 수용체 뿐만 아니라 alpha2 아드레날린성 및 5-HT₂ 수용체에 강력한 길항효과를 보이는 dibenzothiazepine 계열의 약물이다. 동물실험결과에 의하면 ICI 204636의 생체이용률은 5~15%로 낮으며, 반감기는 약 1~3시간정도이다. 개방예비연구에서 일일 600~750mg 용량에서 추체의외로 부작용없이 환자의 약 반 수에서 정신병리가 호전됨을 보고하고 있다(Wetzel 등 in preparation).

4. Amperozide

Amperozide는 diphenylbutylpiperazine 계열로서 5-HT₂ 수용체에는 강력한 길항작용을 보이는 반면 D₂의 길항효과는 상대적으로 약하다(Svartengren과 Simonsson 1990). 동물실험에서 항공격성 효과가 입증되었으며 이 약물을 급성투여 했을 때 mesocortical dopaminergic system에서의 firing은 증가시키나, nigro-

striatal pathway에서는 이러한 변화를 발견하지 못하였다(Grenhoff 등 1990). 한 개방연구에서 amperozide를 4주간 투여한 결과 10명의 환자중 6명에서 임상적 호전이 있었으며 진전과 강직은 약물의 용량에 의존하여 나타났다(Axelsson 등 1991).

5. Sertindole

Sertindole은 중추 5-HT₂와 D₂-like 수용체에 대한 강력한 길항작용을 나타내는 fluorophenylindole 유도체이다. 한 동물실험에서 sertindole을 장기적으로 투여한 결과 ventral tegmental area에서는 dopaminergic neuron의 선택적 탈분극을 유도하였지만 substantia nigra에서는 일으키지 않았다(Skarsfeldt 1992). 현재까지 Phase II 임상시험이 진행 중으로 아직 보다 객관적인 임상결과는 부족한 상태이다.

6. Zotepine

Zotepine은 dibenzothiepine으로 일본에서 수년간 정신분열증환자와 조증환자에게 사용해오던 약이다. 이 약물은 5-HT₂ 및 D₂-like 수용체와 alpha 수용체에 대한 강력한 길항제로 보고되고 있다(Meltzer 등 1989). 생체이용률은 10%로 낮은 편이며 반감기는 약 14~16시간이다. Zotepine(평균 일일용량 309mg/day)과 haloperidol(평균 일일용량 14.5mg/day)의 비교연구에서 항정신병효과 면에서 유의한 차이는 없었으나, zotepine을 복용했던 환자들에서는 추체의외로 부작용은 통계적으로 유의하게 적은 것으로 보고되었다(Fleischhacker 등 1989). 음성증상이 심한 잠재형 정신분열증 환자에서 zotepine이 haloperidol 보다 더 우수하다는 보고도 있다(Barnas 등 1991).

도파민 자가수용체 효현제 (DA autoreceptor agonist)

신경말단의 자가수용체 (autoreceptors)는 도파민의 합성과 방출을 조절하는데 관여한다. 반면에 somatodendritic autoreceptor를 자극하면 신경의 firing rate가 억제된다(Roth 등 1987). 그러므로 자가수용체를 선택적으로 자극시킴으로써 도파민의 방출이 감소되어 정신병 증상이 호전되리라는 가설이 가능하다. 그러나 만약 자가수용체 효현제가 비선택적이라면 연접후 도파민 수용체도 자극하여 정신분열증상은 악화될 수도 있다. 또한 선택적 자가수용체 효현제 (autorece-

ptor-selective agonist)가 자가수용체를 자극하게 되면 단지 도파민성 tone을 감소시키기 때문에 전형적인 추체의로 부작용은 야기되지 않을 것으로 추정할 수 있다.

“선택적” 도파민 자가수용체 길항제로 개발된 Talipexol, Roxindole, Pramipexole, OPC-4392 등의 약물에 대한 초기 임상연구가 시도되었다. Roxindole과 OPC-4392는 도파민 자가수용체에 대한 효현제일 뿐 아니라 고전적인 normosensitive 연접후 도파민 수용체에 대한 길항효과도 갖고 있다(Arnt와 Hyttel 1984). 한편 부분적 도파민 효현제 (partial dopamine agonist)로서 SDZ 912가 개발되었으며, 이 약물은 자가수용체 특이성 (autoreceptor specificity)은 약하지만 dopamine D₂ 수용체에 대해 mixed agonist/antagonist profile을 보인다.

상기의 이 계열의 모든 약물의 임상연구 결과들은 현재까지 개방 임상실험결과 임에도 불구하고 SDZ-912를 제외하고는 뚜렷한 항정신병효과가 발견되지 않았다. 비록 음성증상이 어느 정도 감소되었다는 결과들이 있지만 아직 신빙성은 부족한 상태이며 향후 충분한 치료기간의 이중맹 임상연구로서 검증되어야 할 것이다. 실제 자가수용체 자극이외에도 다른 연접후 수용체에도 작용할 뿐 아니라 생체이용률이 매우 낮다는 점 등의 여러 제한점을 갖고 있어 향후 보다 많은 연구가 필요한 상태이다. Talipexol, roxindole 및 SDZ 912에 관한 임상결과를 요약하면 다음과 같다.

1. Talipexole

Talipexol은 alpha2 아드레날린성 수용체에서 다소 항진적 성질을 가진 자가수용체에 주로 작용하는 dopamine D₂-like 효현제이다. Talipexole을 12명의 망상형 정신분열증 환자에게 일일용량 0.3mg에서 1.2 mg까지 4주이상 투여한 개방 임상연구에서(Wiedemann등 1990), 최소한 21일간 약물치료를 받은 10명의 환자에서 추체의로 부작용 없이 단지 경도 내지 중등도 수준의 정신병리 향상을 나타냈다.

2. Roxindole

Roxindole은 적은 nanomolar range에서 D₂-like type에 대해 친화력을 가지고 있는 선택적 자가수용체 효현제이다. 그러나 D₁-like나 alpha1 및 alpha2, muscarinic, 5-HT₂ 등의 다른 수용체에 대한 친화력은 비교적 낮다. 더우기 roxindole은 5-HT 재흡수 억제와

5-HT_{1A} 효현효과도 있다(Benkert와 Wetzel 1994). 양성이나 음성증상이 있는 20명의 정신분열증 입원 환자에게 roxindole 일일용량을 0.3mg에서 30mg까지 증량하면서 4주간 투여한 개방 임상연구결과 양성증상이 현저한 집단(n=7)에서는 항정신병 효과가 없었으나, 음성증상이 현저한 환자(n=13)에서, 특히 잔류형 정신분열증 환자에서의 음성증상 점수(Scale for the Assessment of Negative Symptoms)가 유의하게 20% 감소하였다. 그러나 정신운동의 활성이 총 5명의 환자에서 관찰되어 즉각 투약을 중단하였다. Roxindole은 투여 대상환자에서 어떠한 추체의로 부작용도 발견되지 않았다.

3. SDZ 912

부분적 도파민 효현제 (partial dopamine agonist)로서 SDZ 912가 개발되었으며, 이 약물은 자가수용체 특이성 (autoreceptor specificity)은 약하지만 dopamine D₂ 수용체에 대해 mixed agonist/antagonist profile을 보인다. 망상형의 정신분열증 환자를 대상으로 시행된 4주간의 다기관 개방 임상연구에서(Naber등 1992) 4.2±3.2mg의 평균용량을 유지하였을 때 중등도 수준의 정신병리의 향상을 보고하였다. Naber등(1992)은 4주간의 이중맹 연구로서 SDZ 912 치료군(N=44)과 haloperidol 치료군(N=48)을 비교한 결과 BPRS와 SANS 총점수에서 두 그룹간의 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 또한 두 약물의 추체의로 부작용에 대한 tolerability 역시 어떠한 유의한 차이를 보이지는 않았다. 비록 음성증상이 어느 정도 감소되었다는 결과들이 있지만 아직 신빙성은 부족한 상태이며 향후 충분한 치료기간의 이중맹 임상연구로서 검증되어야 할 것이다.

기타 항정신병 약물 (Other Potential Antipsychotics)

1. Ondansetron

최근 5-HT₃ 수용체에 대한 길항작용이 항정신병 효과가 있을 것이라는 가능성이 제시되었다. Ondansetron은 진토효과가 있는 선택적 5-HT₃ 길항제이다. 현재까지 ondansetron의 개방 임상연구결과 아직 항정신병약물로서의 가치를 인정할 수 없는 상태이며 (DeVeauugh-Geiss등 1992) 좀더 객관적인 결과가 필요한 상태이다.

2. Rimcazole, Tiospirone, BMY 14802

선택적이지만 비교적 약한 σ "수용체 길항제"인 rimcazole에 대한 개방연구들은 다소 항정신병 효과가 있음을 시사하였지만(Davidson등 1982), rimcazole의 이중맹 임상연구결과 항정신병 효과를 발견하지 못하였다(Borison등 1991). 또한 σ/D_2 -like 혼합 길항제인 tiospirone의 이중맹 비교연구 역시 부정적인 결과를 보였다(Borison등 1992). 게다가 5-HT_{1A} 수용체에 대한 부분 효현효과가 있으면서 σ "길항제"인 BMY 14802 역시 개방 임상연구에서 항정신병 효과를 제시하지 못하고 있다(Borison등 1992).

3. Indirect Glutamatergic Agonists : glycine, milacemide

Phencyclidine(PCP)이 정상인에서 양성 및 음성 증상이 공존하는 정신병적 증상을 유발하고 이 약물이 NMDA 수용체에서 glutamate 작용을 길항하는 효과를 보이고, 또한 NMDA 수용체가 limbic area에 주로 분포되어 있다는 근거등을 기초로 indirect glutamate agonist가 정신병에 효과가 있을 것이라는 가설이 제시되었다. 간접적인 glutamatergic agonists로서 임상 시험된 약물은 glycine과 milacemide가 있으나 매우 초보적인 단계이다.

4. Glycine

전구물질인 glycine을 이용한 정신분열증 환자에 대한 개방 연구결과(Waziri 1988) 아직 치료효과를 인정할 만한 결과를 얻지 못하였으며 아직 초기 탐색단계로서 긍정적인 결과는 없으나 일부의 약물들이 시도된 바 있다. 즉 Tamminga등(1994)이 noncompetitive glutamate antagonist를 소수의 정신분열증 환자에게 투여한 결과 일시적이지만 증상이 악화됨을 관찰하였다.

5. Milacemide

Milacemide는 glycylamide와 glycine의 전구 약물로서 뇌-혈류 장벽을 더 잘 통과하는 성향이 있다. 만성 정신분열증환자에 대한 개방 임상연구에서 항정신병효과를 검증하지 못하였으며(Rosse등 1990), placebo-control 예비연구에서도 항정신병효과를 관찰할 수 없었다. 이상의 이러한 부정적인 결과들은 glycine이 이미 뇌에 과다하게 존재하고 있고, non-NMDA ionotropic과 metabolic glutamate receptors들

이 glycine modulatory site에서 결핍되어 있기 때문에 정신분열증의 치료에서 glutamatergic 신경전달의 촉진에 대한 역할을 완전히 배제할 수는 없다.

참고 문헌

- 이홍식·김찬형 : Clazapine의 약리학적 특성, 치료효과 및 부작용. 대한정신약물학회지 1994 ; 5 : 19-34
- Arnt J, Hyttel J : Postsynaptic dopamine agonistic effects of 3-PPP enantiomers revealed by bilateral 6-hydroxydopamine lesions and by chronic reserpine treatment in rats. *J Neural Transm* 1984 ; 60 : 205-223
- Axelsson R, Nilsson A, Christensson E, Bjork A : Effects of amperozide in schizophrenia : an open study of a potent 5-HT₂ receptor antagonist. *Psychopharmacology(Berlin)* 1991 ; 104 : 287-292
- Barnas C, Stuppach CH, Miller C, Haring C, Sperner-Unteweger B, Fleischacker WW : Zolotepine : treatment of schizophrenic patients presenting with predominantly negative symptoms : a double-blind study vs haloperidol. *Fortchr Neurol Psychiatr* 1991 ; 59(suppl 1) : 36-40
- Barnett A : Dopamine D₁ receptor antagonists as new antipsychotic drugs : An overview. *Neuropsychopharmacology* 1994 ; 10(3S) : 233S
- Benkert H, Wetzel H : New potential antipsychotics-Survey on pharmacodynamic approaches with special respect to dopamine autoreceptor agonist. *Neuropsychopharmacology* 1994 ; 10(3S) : 189S
- Borison RL, Diamond BI, Dren AT : Does sigma receptor antagonist predict clinical antipsychotic efficacy ? *Psychopharmacol Bull* 1991 ; 27 : 103-106
- Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI : Clinical efficacy of sigma antagonists, in *New Research Directions in the Development of Atypical and Other Novel Antipsychotic Medications*. In Meltzer HY, ed. New York, Raven, 1992, p203-210
- Casey DE : Clozapine : neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology(Berlin)* 1989 ; 99 : 47-53
- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan W, Labelle A, Beauclair L, Arnott W : A canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993 ; 13 : 25-40
- Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Penskens J, Heylen S : Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients : A multicenter double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992 ; 85 : 295-305
- Cookson JC, Natorf B, Hunt N, Silverstone T, Uppfeldt G : Efficacy, safety and tolerability of raclopride, a specific, D₂ receptor blocker, in acute schizophrenia. An open trial. *Int*

- Clin Psychopharmacol* 1989 ; 4 : 61-70
- Davidson J, Miller R, Wingfield M, Zung W, Dren AT : *The first clinical study of BW-234U in schizophrenia. Psychopharmacol Bull* 1982 ; 18 : 173-176
- Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, Gaertner MJ : *Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients : results of a double-blind study. Pharmacopsychiatry* 1990 ; 23 : 125-130
- Deo R, Soni S, Rastogi SC, et al : *Remoxipride and haloperidol in the acute phase of schizophrenia : a double-blind comparison. Acta Psychiatr Scand* 1990 ; 82(suppl 358) : 120-124
- DeVaugh-Geiss J, McBain S, Cooksey P : *The effects of a novel 5-HT₃ antagonist, ondansetron, in schizophrenia : results from uncontrolled trials, in New Research Directions in the Development of Atypical and Other Novel Antipsychotic Medications. In Meltzer HY, ed. New York, Raven, 1992, p225-232*
- Fleischhacker WW, Barnas C, Stuppach C : *Zotepine vs. haloperidol in paranoid schizophrenia : a double-blind trial. Psychopharmacol Bull* 1989 ; 25 : 97-100
- Grenhoff J, Tung CS, Ugedo L, Svensson TM : *Effects of amperozide, a putative antipsychotic drug, on rat midbrain dopamine neurons recorded in vivo. Pharmacol Toxicol* 1990 ; 66(suppl 1) : 29-33
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD : *Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. Lancet* 1978 ; 1 : 848-851
- Kane JM : *Treatment of schizophrenia. Schizophr Bull* 1987 ; 13 : 147-170
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, Clozaril Collaborative Study Group : *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia : a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 789-796
- Kudo Y : *Treatment of a new benzamide derivative emonapride (YM-09151) for schizophrenia, in Clinical Neuropharmacology : Proceedings from the 17th CINP Congress. In Yamachita I, Toru M, Coppen AJ, ed. New York, Raven, 1990, p180-181*
- Lewander T, Westerbergh SE, Morrison D : *Clinical profile of remoxipride : a combined analysis of a comparative double-blind multicentre trial programme. Acta Psychiatr Scand* 1990 ; 82(suppl 358) : 92-98
- Lindstrom L, Wieselgren I-M, Struwe G, et al : *A double-blind comparative multicentre study of remoxipride and haloperidol in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand* 1990 ; 82(suppl 358) : 130-135
- McCreadie RG, Todd N, Livingston M, Eccleston D, Watt JA, Tait D, Crocket G, Mitcheu MJ, Huitfeldt B : *A double-blind comparative study of remoxipride and thioridazine in the acute phase of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand* 1988 ; 78 : 49-56
- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC : *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ & serotonin₂ pki values. J Pharmacol Exp Ther* 1989 ; 251 : 238-246
- Nabar D, Gaussares C, Moeglen JM and the SDZ HDC 912 Collaborative Study Group : *Efficacy and tolerability of SDZ HDC 912, a partial dopamine D₂ agonist, in the treatment of schizophrenia. In New Research Directions in the Development of Atypical and Other Novel Antipsychotic Medications. In Meltzer HY, ed. New York, Raven, 1992, p99-107*
- Rosse RB, Schwartz BL, Leighton MP, Avis RE, Doutsch SI : *An open-label trial of milacemide in schizophrenia : an NMDA intervention strategy. Clin Neuropharmacol* 1990 ; 13 : 348-354
- Roth RH, Wolf ME, Deutch AY : *Neurochemistry of midbrain dopamine systems, in Psychopharmacology : The Third Generation of Progress. In Meltzer HY, ed. New York, Raven, 1987, p81-94*
- Skarsfeldt T : *Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurons in rats : acute and repeated treatment. Synapse* 1992 ; 10 : 25-33
- Svartengren J, Simonsson P : *Receptor binding properties of amperozide. Pharmacol Toxicol* 1990 ; 66(suppl 1) : 8-11
- Tamminga CA, Lahti AC, Cau XM : *Glutamate : Rationale for therapy in schizophrenia. Neuropsychopharmacology* 1994 ; 10(3S) : 807S
- Tollefson GD : *Olanzapine : A novel antipsychotic with a broad spectrum profile. Neuropsychopharmacology* 1994 ; 10(3S) : 805s
- van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Soeman P, Niznik HB, Civelli O : *Cloning of the gene for a human D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature* 1991 ; 350 : 610-614
- Waziri R : *Glycine therapy of schizophrenia. Biol Psychiatry* 1988 ; 23 : 210-211
- Wetzel H, Szegedi A, Hammes E : *ICI 204636 in the treatment of schizophrenic disorder with predominantly positive symptomatology : an open clinical trial(in preparation)*
- Wiedemann K, Benkert O, Holsboer F : *B-HT 920 : a novel dopamine autoreceptor agonist in the treatment of patients with schizophrenia. Pharmacopsychiatry* 1990 ; 23 : 50-55