

## 난치성 정신분열증환자의 Clozapine 장기치료효과

이흥식\*† · 김찬형\* · 이희상\* · 김도훈\* · 송동호\* · 유계준\*

### Efficacy of Long-term Treatment with Clozapine in Refractory Chronic Schizophrenia

Hong-Shick Lee, M.D.,\* Chan-Hyung Kim, M.D.,\* Hee-Sang Lee, M.D.,\*  
Do-Hoon Kim, M.D.,\* Dong-Ho Song, M.D.,\* Kae-Joon Yoo, M.D.\*

#### 서 론

Dibenzodiazepine계열의 약물인 clozapine은 chlorpromazine이나 haloperidol같은 기존 항정신병 약물 치료에 치료적 반응을 보이지 않는 난치성 정신분열증 환자들에서 임상적 효과가 있다고 보고되고 있다(이흥식 등 1993; Kane 등 1988; Meltzer 등 1989). 특히 clozapine은 정신분열증의 양성증상 뿐 아니라 무감동, 감정둔마, 사회적 철퇴, 은둔, 흥미소실 등의 음성증상 호전에 도움이 됨으로써 환자의 사회적 재적응과 생활의 질을 향상시킨다(Meltzer 등 1990). 또한 추체외로 부작용을 거의 유발하지 않을 뿐만 아니라 만발성 운동장애에 치료적 효과가 있다는 장점 때문에(Liberman 등 1991) 다른 항정신병 약물에 치료적 반응이 적은 환자들이나 신경근육계 부작용에 예민한 환자들에서 매우 효과적인 약물로 권유되고 있다(Kane 등 1988; Meltzer 등 1989).

정신분열증 환자는 대부분 만성적 질병과정을 밟고 재발의 가능성이 높기 때문에 항정신병 약물의 장기 투여 및 유지요법이 중요하다. 그러나 기존 전형적 항정신병 약물들은 장기 복용시 만발성 운동장애의 부작용 가능성이 있고(Casey와 Keepers 1988) 또한 초기에 보이던 항정신병 치료효과가 나타나지 않는 문제점이 지적되고 있다(Kane 1987). 그러나 흥미롭

게도 현재까지 clozapine 단독사용시 만발성 운동장애가 발생했다는 임상보고가 없으며(Casey 1989), 더우기 최근 clozapine의 장기치료를 시 기존 전형적 항정신병 치료보다 환자의 재입원을 및 재입원에 따른 가족들의 경제적 부담이 유의하게 감소되었다는 연구결과들(Honigfeld와 Patin 1990; Revicki 등 1990)은 clozapine이 만성 정신분열증 환자의 장기 약물 치료에 대한 이점을 제시하고 있다.

그러나 clozapine은 무과립구증(agranulocytosis)의 발생위험율이 1~2%로 기존 항정신병 약물에 비해 약 10배이상 높은 것으로 보고되어(Krupp과 Barnes 1989; Liberman 등 1988) 일차 항정신병 약물로서의 광범위한 임상적 사용에 제한요인이 되고 있다(Anderson과 Griffith 1977). 그러나 최근 연구에서는 주기적인 혈액학적 검사를 시행함으로써 무과립구증에 의한 치명적인 부작용이 예방될 수 있고, 무과립구증 부작용의 75%가 약물투여 18주내에 나타난다는 연구결과(Krupp 및 Barnes 1992)는 clozapine 장기 치료의 임상적 유용성을 제시한다.

이에 저자들은 한국인 난치성 정신분열증 환자를 대상으로 12개월간 clozapine 장기치료에 관한 치료 효과, 부작용 및 내약성에 관한 자료를 제시할 목적으로 본 전향적 개방 임상연구를 시행하였다.

#### 연구대상 및 방법

##### 1. 연구 대상

본 연구는 clozapine을 12개월 투여하는 전향적

\*연세대학교 의과대학 정신과학교실

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

†Corresponding Author

개방 임상연구로 시행되었다. 연구 대상자는 연세의대 부속 영동세브란스병원 정신과와 광주 세브란스정신병원의 입원 또는 외래 환자들로서 연구 대상의 포함 기준은, 1) DSM-III-R(APA 1987)기준에 의해 만성 정신분열증으로 진단된 환자, 2) 최소한 2회이상 정신과 입원 치료 경력이 있으면서 최소한 2개월 이상 기존 항 정신병 약물 치료에도 불구하고 치료적 효과가 나타나지 않았거나 투여 약물의 부작용으로 인해 약물 복용 순응에 문제가 있는 치료적 저항을 보이는 환자, 3) 연구에 동의한 18세 이상 60세 이하인 사람, 4) 전체 BPRS 점수가 45점 이상으로 평가된 환자로 하였다.

제외기준은, 1) 간, 신장, 심장의 이상병력이 있는 환자, 2) 약물 알러지가 있는 환자, 3) 백혈구 수치가  $5000/mm^3$  이하이거나 중성혈구치가  $2500/mm^3$  이하인 환자, 4) 기타 항 정신병 약물치료에 의한 백혈구 감소증의 경력이 있는 환자, 5) 녹내장이나 전립선 증이 있는 환자, 6) 임신부 및 수유부, 7) 약물 및 알콜 남용의 과거력이 있는 환자, 8) 최근(8주내) depot 항 정신병 약물 치료를 받은 경험이 있는 환자 등이었다.

약물 투여전의 기초평가(baseline evaluation)로는 생명징후(혈압, 맥박, 체온 및 체중) 측정과 함께 혈액검사(complete blood count with differential), 소변검사, 간기능 검사, 심전도검사를 시행하였으며 이상의 이학적 검사에서 임상적 의미가 있는 명백한 이상 소견을 보이는 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

상기 대상자중 환자 및 보호자에 대해 clozapine 장기치료효과에 관한 연구목적, 방법, 기대되는 효과 및 부작용 등에 관한 설명을 하고 이에 서면으로 동의한 환자(가족포함) 24명을 대상으로 12개월의 장기치료효과에 관한 연구를 시행하였다. 24명중 3명은 약물복용순응(drug compliance)이 불량하고 혈액검사를 거부하여 clozapine투여 4~5개월에 중도탈락되었으며 최종적으로 21명이 12개월간의 약물효과에 대한 검증을 완결하였다.

## 2. 연구 방법

### 1) 평가 방법

약물의 임상적 효과 및 부작용 평가는 연구평가 도구에 숙련된 정신과 전문의에 의해 Positive & Negative Syndrome Scale(PANSS; Kay등 1987) 및 Clinical

**Table 1.** Characteristics of patients receiving clozapine for a 12-months(N=21)\*

Characteristics		
Age		29.0( 7.6)
Sex	Male : Female	15 : 6(71.4 : 28.6)
Age at first onset of illness(years)		20.6( 5.6)
Duration of illness(years)		9.5( 4.5)
No. of previous hospitalization		4.2( 2.8)
Diagnosis(DSM-III-R schizophrenic subtypes)		
Undifferentiated		13(61.9)
Residual		3(14.3)
Paranoid		3(14.3)
Disorganized		2( 9.5)

\*Values represent mean(SD) or frequency(%)

Global Impression(CGI; Guy 1976)을 시행하였으며, 약물의 부작용에 대한 평가는 Simpson-Angus Ratings Scale(Simpson 및 Angus 1970) 그리고 Adverse Event/Somatic Symptoms Scale을 이용하여 평가하였다.

1주이상의 약물 washout후 기초평가를 하고 약물 투여후 상기의 임상 척도 평가 및 생명징후 등을 매 2주 간격으로 12주 동안 반복 시행하였으며, 12주 이후부터는 4주에 1회씩 반복 평가하였다.

### 2) 치료 약물 투여

Clozapine 투여 첫 용량은 25mg을 취침전 1회로 2일간 복용 시킨뒤 50mg을 bid로 2일간, 75mg을 tid로 2일간 그 후 부터는 환자의 임상 상태 및 약물의 내약성에 따라 증량하였으며 필요시 최대용량은 일일 용량 800mg까지 투여하였다. 유지용량은 일일 150~400mg범위였다. 투약 기간 중 clozapine으로 기인될 수 있는 과립구감소증이나 무과립구증을 확인하기 위하여 혈액검사(백혈구치와 감별혈구치)을 clozapine 투여 첫 3개월 동안은 매주 시행하였으며 그 후 6개월까지는 최소한 2주에 1회 빈도로, 6개월 이후부터 최소한 4주에 1회씩 주기적인 혈액검사를 반복하였다. 혈액검사에서 백혈구의 감소 경향이 있는 경우에는 2~3일 간격으로 반복 검사하였다. 간기능 검사와 심전도검사는 약물투여 3개월, 12개월째에 각각 시행하였다.

### 3) 자료분석

본 연구에서 얻어진 결과들은 SPSS 프로그램(version 3.1)을 이용하여 처리하였다. 치료전(기초평가)

**Table 2.** Long-term efficacy of clozapine on psychopathology over a 12-months period\*

Scale scores	Baseline	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
<b>PANSS</b>													
Positive	24.1	18.6	16.7	16.1	15.5	14.9	15.2	15.7	15.7	15.2	14.1**	14.2	13.9
	( 6.7)	( 5.9)	( 4.9)	( 4.8)	( 4.0)	( 4.1)	( 6.4)	( 4.4)	( 5.3)	( 4.7)	( 3.5)	( 4.7)	( 4.9)
Negative	34.3	29.3	28.1	27.1	27.0	27.2	28.6	27.6	27.3	24.0	23.2**	21.6**	20.2**
	( 8.9)	( 7.0)	( 6.2)	( 7.6)	( 7.2)	( 7.4)	( 8.6)	( 8.4)	( 9.0)	( 8.7)	( 8.6)	( 8.9)	( 7.4)
Total	120.3	98.0	89.2	85.5	83.4	83.0	86.2	85.4	85.3	79.8	76.9**	73.4**	70.9**
	(24.9)	(20.3)	(16.4)	(17.7)	(14.4)	(14.5)	(19.0)	(17.1)	(21.3)	(21.7)	(18.6)	(22.1)	(20.2)
CGI severity	6.0	4.7	4.6	4.3	4.6	4.6	4.5	4.4	4.5	4.0	3.8	3.6	3.4
	( 1.1)	( 1.2)	( 1.4)	( 1.5)	( 1.6)	( 1.5)	( 1.3)	( 1.5)	( 1.4)	( 1.4)	( 1.4)	( 1.5)	( 1.4)
Simpson-angus	4.2	1.8	1.0	1.0	0.7	0.8	0.9	0.8	0.4	0.5	1.0	1.1	0.4
	( 4.9)	( 0.8)	( 0.8)	( 1.0)	( 1.4)	( 1.2)	( 1.2)	( 0.8)	( 0.7)	( 1.1)	( 1.8)	( 1.7)	( 0.9)

\*All rating scale scores significantly decreased compared to baseline for month 1 through 12 by paired t-test( $p < 0.05$ ).

\*\* $p < 0.05$  compared to 3 month by paired t-test.

과 clozapine 치료기간에 따른 PANSS, CGI 및 Simpson & Angus 척도 점수 간에 paired t-test를 시행했으며 유의수준은 0.05이하로 하였다.

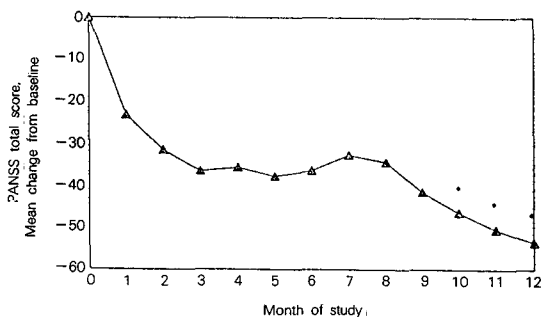
## 결 과

### 1. 대상 환자의 인구학적 특징

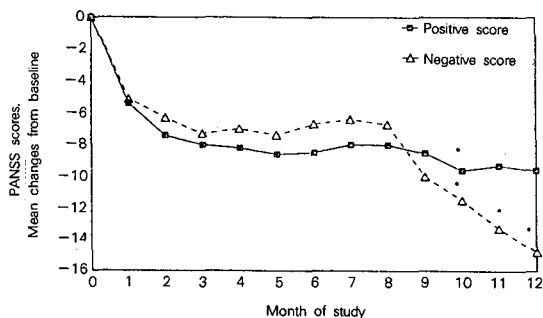
본 연구에서 최종적으로 12개월 동안에 장기 clozapine 효과를 검증한 환자는 21명(남자 15명, 여자 6명)이었다. 이들의 평균연령은  $29.0 \pm 7.4$ 세, 초발연령은  $20.6 \pm 5.6$ 세, 유병기간은  $9.5 \pm 4.5$ 년, 평균 과거입원 회수는  $4.2 \pm 2.8$ 회였다. DSM-III-R 기준에 의한 정신분열증의 아형분포는 미분형이 13명(61.9%)으로 가장 많았으며 그외에 잔류형 3명, 망상형 3명, 그리고 혼란형 2명 순이었다(Table 1).

### 2. 항정신병효과

PANSS 전체점수, 양성척도점수, 음성척도점수 및 CGI 점수 모두에서 기초평가시에 비해 치료 1개월부터 12개월까지 전기간에 걸쳐 유의한 감소가 있었다(Table 2). PANSS 전체점수는 약물투여 3개월에 비해 9개월까지 유의한 차이가 없이 유지되는 경향을 보였으나 약물치료 10개월 부터는 3개월에 비해 유의한 차이가 있었으며( $t = 2.70, p = 0.014$ ) 이후 계속 유지되었다(Fig. 1). PANSS 음성점수 역시 3개월에 비해 10개월부터( $t = 2.32, p = 0.032$ ) 유의한 차이가 지속되었으며, PANSS 양성점수는 3개월에 비해 10개월만 유의한 차이를 보였고( $t = 2.20, p = 0.04$ )(Fig. 2) 11,



**Fig. 1.** Mean change from baseline in PANSS total scores for patients treated with clozapine over a 12-month period(N=21). \*Indicates  $p < 0.05$  by paired t-test compared to the 3rd month.



**Fig. 2.** Mean change from baseline in PANSS positive and negative scores for patients treated with clozapine over a 12-month period(N=21). \*Indicates  $p < 0.05$  by paired t-test compared to the 3rd month.

**Table 3.** Time at first appearance of 20% or 50% decrease in total PANSS score

Time	20% or more decrease			50% or more decrease		
	N	% of Subjects (N=21)	% of improvers (N=16)	N	% of subjects (N=21)	% of improvers (N=5)
3 months	14	66.7	87.4	1	4.8	20
6 months	1	4.8	6.3	—	—	—
9 months	1	4.8	6.3	1	4.8	20
12 months	—	—	—	3	14.3	60
Total	16	76.3	100	5	23.9	100

12개월에는 각각 유의한 차이가 없었다.

12개월 동안의 clozapine치료후 PANSS전체점수가 기초평가시에 비해 20%이상 감소된 경우를 치료반응군으로 정의했을 때, 대상환자 21명중 16명(76.3%)이 치료반응군이었으며 이중 5명은 50%이상의 감소를 보였다. 치료기간에 따른 치료반응을 살펴보면 PANSS전체점수가 20%이상 감소된 환자 16명 중 14명(87.4%)은 clozapine투여 3개월 이내에, 그리고 6개월, 9개월에 각각 1명씩 20%이상의 감소가 시작되었으며, 50% 이상 감소된 환자 5명은 3개월, 9개월째에 각각 1명씩, 그리고 3명은 12개월부터 50%이상의 감소가 있었다(Table 3).

### 3. 용량 및 부작용

대체로 대상 환자들은 투여약물에 비교적 잘 적응하였다. Clozapine 치료 기간에 따른 부작용과 약물의 평균 일일 용량은 Table 4에 제시하였다. 대상 환자의 일일 clozapine 평균 투여용량은 치료 3개월째 308.8±132.6mg이었고 치료 12개월째의 유지용량은 246.1±116.7mg이었다. 12개월간의 Clozapine투여 동안 나타난 부작용들로는 침흘림(81%), 졸리움(81%), 변비(57%) 등이 매우 흔한 부작용이었으며 그외에 부작용의 양상을 clozapine의 투여기간을 3개월씩 4분기로 나누어 보면 특히 3대 주요 부작용인 침흘림, 졸리움 및 변비는 clozapine투여 첫 3개월에 비해 마지막 3개월(10~12개월)에는 각각 14.3%, 23.8% 및 4.8%로 유의하게 감소되는 양상을 보였다( $p<0.05$ )(Table 4). Simpson-Angus척도점수 역시 기초평가에 비해 clozapine투여 1개월 부터 12개월까지의 전기간에 걸쳐 유의한 감소가 있었다(Table 2). 약물투여 첫 3개월에서 3명의 환자가 유의한 진전이나 강직없이 단순한 hypokinesia가 임상적으로 관찰되었으며 이 역시 마지막 3개월에서는 1명으로 줄어드는 경향을 보였다. 대상환자 중에서 clozapine투여 12

월 동안 혈액학적 검사에서 과립구감소증이나 무과립구증을 보인 환자는 없었다.

## 고 찰

본 연구는 국내에서 시행된 난치성 정신분열증 환자의 clozapine 장기효과를 검증한 최초의 연구결과로써 치료저항 정신분열증 환자에서 clozapine의 항정신병효과에 대한 이전의 외국 연구결과들을 지지하였다(Meltzer등 1989; Owen등 1989; Small등 1987). 현재까지 전향적인 방법으로 clozapine의 장기투여에 따라 임상적 효과를 검증한 연구결과는 매우 드물다(Davies등 1991; Meltzer등 1989).

과거 외국의 clozapine의 장기효과를 보고한 연구들은 대부분 후향적 연구로 의무기록지의 자료를 분석했기 때문에 결과의 신뢰도와 타당도에 문제가 있다고 본다. 그러나 본 연구는 비록 개방연구라는 제한성은 있으나 1년간의 장기 clozapine효과를 추적 검증한 전향적 연구라는 장점을 안고 있다. 즉 치료팀은 매주 연구회의를 통해 환자의 임상양상, 부작용 및 혈액검사 결과를 검토하여 clozapine의 처방 및 치료계획을 결정하였다. Clozapine 투여환자들은 지사제, 변비약, 소화제 등의 내과적 약물 이외에 수면제, 항불안제, 항파킨슨 약물, 혹은 다른 항정신병 약물들은 전혀 동시 투여된 바가 없으므로 clozapine의 중추신경계의 효과를 설명하는데 객관성을 유지하였다.

본 연구결과는 기존 항정신병약물치료에 만족할 만한 치료효과가 없는 만성정신분열증 환자에서 clozapine 투여 후 양성증상은 물론 음성증상에 있어 약물투여 1개월부터 12개월까지 전기간에 걸쳐 유의한 호전을 보였다. Clozapine의 장기효과를 검증하기 위해 단기치료효과 검증 시점인 치료 3개월을

**Table 4.** Side effects and mean daily dosage during clozapine treatment(N=21)

	1-3 month	4-6 month	7-9 month	10-12 month	Over a 12-month
Side effects <sup>a</sup> #					
Central nervous system					
Drowsiness/sleepness	11(52.4)	13(61.9)	13(61.9)	5(23.8)*	17(81.0) <sup>-</sup>
Dizziness/vertigo	2( 9.5)	2( 9.5)	2( 9.5)	—	3(14.3)
Headache	—	1( 4.8)	2( 9.5)	1( 4.8)	3(14.3)
Extrapyramidal disturbance					
Hypokinesia	3(14.3)	3(14.3)	3(14.3)	1( 4.8)	6(28.6)
Hyperkinesia	—	—	—	—	—
Rigor	—	—	—	—	—
Tremor	—	—	—	—	—
Akathisia	—	—	—	—	—
Cardiovascular					
Tachycardia	3(14.3)	2( 9.5)	2( 9.5)	2( 9.5)	4(19.0)
Hypotension	4(19.0)	3(14.3)	3(14.3)	3(14.3)	5(23.9)
Autonomic					
Hypersalivation	14(66.7)	14(66.7)	11(52.4)	3(14.3)*	17(81.0)
Sweating	1( 4.8)	1( 4.8)	2( 9.5)	—	3(14.3)
Dryness of mouth	1( 4.8)	—	—	1( 4.8)	1( 4.8)
Visual disturbance	3(14.3)	1( 4.8)	—	—	2( 9.5)
Gastrointestinal					
Constipation	8(38.1)	5(23.8)	3(14.3)	1( 4.8)*	12(57.1)
Nausea/vomiting	2( 9.5)	—	3(14.3)	—	4(19.0)
Genitourinary					
Urinary difficulty	2( 9.5)	4(19.0)	3(14.3)	4(19.0)	6(28.6)
Mean daily dosage(range)	308.8 (75-600)	268.8 (25-600)	259.4 (37.5-800)	246.1 (75-500)	270.8 (25-800)

#Each value is frequency(%) \*p<0.05 compared to 3rd month by paired t-test

기준시점으로 했을때 PANSS전체점수는 clozapine투여 10개월부터 다시 유의한 호전을 보였다. 양성증상은 장기치료에 따른 유의한 호전이 없었으나 음성증상의 경우 PANSS전체점수와 마찬가지로 clozapine투여 10개월째부터 약물투여 3개월째에 비해 유의한 호전이 계속 유지되었다. 즉 clozapine치료기간이 10개월이상 장기기간 지속될 때 임상적으로 더욱 호전되는 양상을 보여주었다.

또한 치료반응의 정도를 PANSS전체점수가 기초평가에 비해 20%이상 호전되는 경우를 치료반응이 있다고 정의했을때, 전체 환자중 76.3%(16명)이 치료반응군에 해당되며 23.9%(5명)에서는 50%이상의 감소를 나타냈다. PANSS 전체점수가 20%이상 감소된 16명을 분석하면 이들중 14명은 치료 3개월부터 20%이상의 호전을 보이기 시작하였고 치료 6개월과

9개월부터 각각 1명씩 20%이상의 감소를 나타내었다. 또한 흥미로운 것은 PANSS전체점수의 50%이상 감소된 5명중 3명은 약물투여 12개월째에 50%이상의 호전을 나타냈다. 이와 같은 결과는 clozapine투여 초기에 치료반응이 좋은 환자가 장기치료에서도 더욱 효과적이었다는 것을 시사한다. Clozapine의 장기적 치료효과, 특히 음성증상에 대한 효과는 10개월 이상 장기투여시 더욱 유의한 호전을 기대할 수 있었으며 난치성 정신분열증 환자에서 치료적 반응의 가능성을 충분히 검증하기 위해서는 적어도 10개월 이상 투여하는 것이 바람직할 수 있다는 가능성을 제시해주며 이는 Meltzer(1989)의 견해와 일치한다.

Owen등(1989)은 clozapine의 장기 효과를 검증한 결과, 2~5개월 간 치료한 경우 48%에서 호전되었음을 보고하였다. 한편 Meltzer등(1989)은 51명의

만성 정신분열증 환자를 대상으로 개방적 연구계획에 의해 clozapine을 1년간 장기투여한 결과 전체 BPRS 점수의 20% 이상 호전된 경우가 40%(20명)으로써 이중 6주째 6명(30%), 12주 5명(25%), 26주가 6명(30%) 이었으며 26주후에 치료반응군으로 판명된 환자가 3명(15%)라고 보고하였다. 이상의 결과를 비교해 볼때 외국의 clozapine 장기치료효과에 비해 한국인을 대상으로한 본 연구결과는 더 우수한 효과를 보였다. 이는 Meltzer등(1989)의 연구에 비해 대상자의 수가 적었으며 또한 치료 저항의 기준이 다소 덜 엄격했다는 차이점은 고려되어야 하나 기초 평가 당시의 BPRS점수와 CGI점수가 비슷했기 때문에 어느 정도의 비교가 가능하다고 본다.

또한 clozapine치료와 치료 반응이 나타나는 시기와의 관련성을 살펴볼 때 단기적 연구에서 항정신병 효과는 8주 내에 대부분 나타났으며 그 후는 유지되는 양상을 보였다. 이 결과는 clozapine의 항정신병 치료효과 유무에 대한 임상적 판단을 위하여 최소한 8~12주 이상의 약물투여기간이 필요하다는 것을 제시한다.

본 연구의 평균 일일 용량 수준은 3개월말을 기준으로 했을 때 일일  $308.8 \pm 132.6\text{mg}$ (75~600mg 범위), 12개월말을 기준으로 했을 때  $246.1 \pm 116.7\text{mg}$ (75~500mg 범위)으로 서구의 일일 300~600mg에 비해 평균투여 용량은 다소 적었다. 일일 25mg으로 시작하여 환자의 임상적 상태와 부작용을 고려하여 최고 800mg까지 증량시켰으나 유지용량은 대부분 150~300mg 범위였다. 이는 미국의 300~600mg(Kane등 1988), 유럽의 200~400mg(Naber등 1989)보다 다소 낮은 편이다. 이에 보다 객관적인 정보를 위해서는 향후 고정 용량연구가 필요하다고 보겠다.

약물투여기간 동안 환자들은 clozapine에 비교적 잘 적응하였다. 본 연구에는 12주간의 단기 효과 검증후 24명이 장기치료효과 임상연구를 시작하였으며 이들중 3명이 4~5개월째에 연구에서 중도탈락했으며 이들 3명 모두 약물부작용때문이 아니고 지방 환자로 퇴원후 통원치료단계에서 거리상의 문제와 혈액검사에 약속을 지키지 않아 연구진에 의해 제외된 경우이다. Clozapine장기통원치료에서 약물순응에 가장 중요한 요인은 지속적인 혈액검사로 생각된다. 12개월간에 걸쳐 나타난 clozapine의 부작용으로는 지속적인 침흘림(81%), 일시적인 졸리움(81%)

및 변비(57%)가 가장 흔한 부작용이었으며, 그외 배뇨장애(29%), 저혈압(24%), 심계항진(19%), 오심(19%), 현훈(14%) 등의 순으로 나타났다. 서구인에 대한 임상보고에서도 침흘림, 졸리움, 심계항진, 현훈 등이 흔한 부작용으로 보고되고 있다(Honigfeld 및 Patin 1990; Safferman등 1991). 본 연구에서 나타난 부작용 양상과 서구인의 보고를 비교할 때 양쪽에서 침흘림과 졸리움이 가장 흔한 부작용인 것은 일치하나 그 빈도는 서구인에 비해 약 2~3배 정도 높게 나타났다. 한편 서구인에서 3.8%정도 보고된(Honigfeld 및 Patin 1990) 정좌불안이 본 연구 대상 환자에서는 한명도 관찰되지 않았다. 물론 그들의 연구대상자 수에 비해 본 연구의 대상자 수가 적었다는 점을 고려하더라도 서구인에 비해 clozapine 약력학의 차이가 있을 가능성을 제시한다. Clozapine의 투약기간과 부작용과의 관계에서 졸리움, 침흘림, 변비는 첫 3개월간에 비해 마지막 3개월동안 매우의하게 감소되는 경향을 보였다. 비록 clozapine의 용량이 고려되어야 하겠으나 이 결과는 clozapine 장기투여시 부작용이 감소되어 내약성이 더 좋아질 수 있다는 긍정적인 결과로 생각된다.

연구 대상자 중 clozapine 첫 3개월 투여 동안 3명만이 hypokinesia를 보였을 뿐 강직, 정좌불안 등의 추체외로 부작용은 관찰할 수 없었다. Clozapine의 약물순응도가 높은 요인 중 아마도 추체외로증상(특히 정좌불안)이 없는 요인도 크게 기여하리라 생각된다. 기존 전형적 항정신병 약물로 장기간 치료한 경우 최소한 40% 이상의 환자에서 정좌불안 등의 추체외로증상이 나타나며, 이것이 환자의 약물 순응과 약물치료의 부정적 태도의 가장 중요한 요인으로 지적되고 있다(Gibb 및 Lees 1986).

연구팀의 관심사였던 과립구감소증이나 무과립구증 등의 혈액학적 부작용은 본 연구대상 환자 1년 추적평가에서 발견되지 않았다는 점과 대부분의 이상혈액소견이 약물투여 18주 이내에 나타난다는 이전 연구결과(Krupp과 Barnes 1992)을 고려할 때 약물 복용 6개월 이상의 환자에서는 혈액검사 빈도를 월 1회로 시행하였던 본 연구팀의 혈액학적 검사계획의 타당성은 지지하는 것으로 사료되나 이에 대한 보다 많은 추적연구와 임상경험이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 clozapine장기투여는 기존 약물치료에 치료반응을 보이지 않는 난치성 만성정신분열증 환

자에서 임상적 유용성이 매우 우수하다는 것을 알 수 있었다. 특히 clozapine투여 10개월부터 음성증상을 포함한 전반적인 정신증상이 더욱 유의하게 호전되고 부작용이 현저히 감소된 본 연구결과는 치료반응을 기대하기 위해 보다 장기적인 투여가 바람직하다는 것을 제안하며 향후 보다 객관적인 이해를 위해 이중맹 대조군 연구가 필요하다고 생각된다.

## 요 약

### 연구목적 :

저자들은 난치성 만성정신분열증 환자를 대상으로 clozapine의 장기치료효과 및 부작용을 알아보기 위해 12개월간 clozapine을 투여하는 전향적 개방 임상연구를 시행하였다.

### 방 법 :

12주 clozapine단기치료를 마친 환자 중 24명(남자 18명, 여자 6명)을 대상으로 12개월의 clozapine 장기치료효과를 평가하였다. 연구대상 환자중 3명은 혈액검사의 비순응으로 중도탈락되어 최종적으로 21명이 검증되었다. 대상환자의 정신증상과 추체의외로 부작용의 평가는 PANSS, CGI 및 Simpson-Angus평가척도를 이용하여 기초평가에서 3개월까지는 2주간격으로 그 이후는 1달 간격으로 시행하였다.

### 결 과 :

PANSS전체점수, 양성척도점수, 음성척도점수 및 CGI점수 모두 clozapine투여 1개월부터 유의한 호전이 있었다. 단기치료평가 시점인 투여 3개월과 비교하여 PANSS전체점수 및 음성척도점수는 약물투여 10개월째부터 유의한 효과의 지속을 보였다. 12개월간의 치료후 PANSS전체점수가 20% 이상 감소된 치료반응 환자는 16명(76.3%)였으며 5명(23.9%)은 50% 이상의 감소가 있었다. 치료기간동안 나타난 흔한 부작용은 침흘림(81%), 졸리움(81%), 변비(57.1%) 순이었으며 이들은 모두 첫 3개월에 비해 마지막 3개월(10~12개월)에 유의하게 감소되었다.

### 결 론 :

Clozapine 장기치료는 지속적인 항정신병 효과를 유지하였으며 특히 단기효과 검증기간인 약물투여 첫 3개월에 비해 마지막 3개월에서 치료효과가 우수하고 부작용이 감소되었다. 이상의 결과는 clozapine 장기치료가 난치성 만성 정신분열증 환자의 약물치료에

임상적으로 유용성이 있음을 제시한다.

중심 단어 : 클로자핀 · 장기치료효과 · 정신분열증.

## 참 고 문 헌

- 이홍식 · 이희상 · 남궁기 · 김찬형 · 최낙경 · 도정호 · 전지용 · 황영신 · 유계준 · 이호영(1993) : 치료저항 정신분열증 환자에서의 clozapine효과. 대한정신약물학회지 4 : 161-168
- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 3rd ed, Revised, American Psychiatric Association, Washington, D.C., pp187-198
- Anderman B, Gritffith RW(1977) : Clozapine-induced agranulocytosis : A situation report up to August 1976. Eur J Clin Pharmacol 11 : 199-201
- Casey DE, Keepers GA(1988) : Neuroleptic side effects : acute extra-pyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In : Psychopharmacology : Current trends. Ed by Casey DE, Christensen AV. Springer, New York, p74-83
- Casey DE(1989) : Clozapine : neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. Psychopharmacology 99 : S 47-S53
- Davies MA, Conley RR, Schulz SC, Bell-Delaney J(1991) : One-year follow-up of 24 patients in a clinical trial of clozapine. Hosp Community Psychiatry 42 : 628-629
- Gibb WRG, Lees A(1986) : The clinical phenomenon of akathisia. J Neural Neurosurg Psychiatry 49 : 861-866
- Guy W(1976) : ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology : Publication ADM 76338, Rockville, Md, US Dept. of Health Education and Welfare.
- Honigfeld G, Patin J(1990) : A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. Hosp Community Psychiatry 41 : 882-885
- Kane(1987) : Treatment of schizophrenia. Schizophr Bull 13 : 147-170
- 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
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA(1987) : The positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) for Schizophre-

- nia. *Schizophr Bull* 13 : 55-70
- Krupp P, Barnes P(1989)** : Leponex-associated granulocytopenia : a review of the situation. *Psychopharmacology* 99 : S118-S121
- Krupp P, Barnes P(1992)** : Clozapine-associated agranulocytosis : Risk and aetiology. *Br J Psychiatry* 160 (suppl 17) : 38-40
- Lieberman JA, Johns CA, Kane Jm, Rai K, Pisciotta AV, Saltz BL, Howard A(1988)** : Clozapine induced agranulocytosis : non-cross-reactivity with other psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 49 : 271-277
- Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J(1991)** : The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 158 : 503-510
- Meltzer HY(1989)** : Duration of a Clozapine Trial in Neuroleptic-Resistant Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 672
- Meltzer HY, Bastini B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J(1989)** : A prospective Study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 99 : S68-S72
- Meltzer HY, Burnett S, Bastini B, Ramirez LF(1990)** : Effects of Six Months of Clozapine Treatment on the Quality of Life of Chronic Schizophrenic Patients. *Hosp Community Psychiatry* 41 : 892-897
- Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H(1989)** : Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia-anterspective study of 387 patients. *Psychopharmacology* 99 : S73-S76
- Owen RR, Beake BJ, Marby D, Dessain EC, Cole JO (1989)** : Response to clozapine in chronic psychotic patients. *Psychopharmacol Bull* 25 : 253-256
- Revicki DA, Luce BR, Weschler JM, Brown RZ, Adler MA(1990)** : Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 41 : 850-854
- 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
- Simpson G, Angus JSW(1970)** : A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 212 : S9-S11
- Small JG, Mistein V, Marhenke JD, Hall DD, Kellams JJ(1987)** : Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiatry* 48 : 263-267



## Efficacy of Long-term Treatment with Clozapine in Refractory Chronic Schizophrenia

Hong-Shick Lee, M.D., Chan-Hyung Kim, M.D., Hee-Sang Lee, M.D.,  
Do-Hun Kim, M.D., Dong-Ho Song, M.D., Kae-Joon Yoo, M.D.  
*Department of Psychiatry, Yonsei University, College of Medicine, Seoul*

**Objects :** The long-term efficacy of clozapine treatment was examined in an open prospective study, in order to ascertain whether the short-term therapeutic gains of clozapine would persist during long-term maintenance therapy and whether it is safe and well tolerated.

**Methods :** We investigated clozapine's efficacy and its side effects in 21 patients with refractory chronic schizophrenia, who had previously been treated with different kinds of classical antipsychotic drugs but with insufficient clinical effect or distressing extrapyramidal side effects, over a one-year period. None of the patients received concomitant medications such as hypnotics or anticholinergics during the study period.

**Results :** Psychopathology and extrapyramidal symptoms were assessed every 4 weeks until the end of the 24 weeks using the PANSS, CGI and Simpson-Angus Scale. All rating scores demonstrated a significant improvement from the 4th week through the 48th week of the study period compared with the baseline. A clinically significant improvement in both PANSS total and negative scale scores was to start at the 10th month and continue through the 12th month of the study period, compared with the 3rd month period, the standard short-term evaluation period. 16(76.3%) of the 21 patients responded within 9 months with a 20% or more decrease in the total PANSS. Using a 50% or higher decrease in the total PANSS, we found 5 responders, within up to 12 months of treatment. Of these, one responded at 3 months, another one at 9 months, and another three at 12 months. The tolerability of clozapine was generally found to be good. Hypersalivation(81%), drowsiness(81%) and constipation(57%) were the most common side effects; all of these side effects showed a significant decrease on 9–12 months of clozapine administration compared with the first three months of drug administration.

**Conclusion :** These results suggest that clozapine may be a useful antipsychotic drug for the long-term treatment of chronic schizophrenics, despite the need for regular blood monitoring. A trial of clozapine should last 10 months or longer if one wishes to identify the possible responders.

**KEY WORDS :** Long-term efficacy · Clozapine · Schizophrenia.