클로자핀의 지연된 사용이 치료저항성 조현병 환자의 급성기 약물 반응에 미치는 영향

¹국민건강보험 일산병원 정신건강의학과, ²연세대학교 의과대학 의학행동과학 연구소,
³국민건강보험 일산병원 연구분석팀
양소영^{1,2} · 최정규³ · 박선영^{1,2} · 박재섭^{1,2}

Effect of Delayed Clozapine Initiation on Acute Treatment Response in Treatment-Resistant Schizophrenia

So Yung Yang, MD^{1,2}, Jung-Kyu Choi, PhD³, Sunyoung Park, MD^{1,2}, and Jaesub Park, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang,

²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

³Institute of Health Insurance & Clinical Research, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Objectives: Recent studies have reported that delayed initiation of clozapine can affect clinical response in patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). This study aimed to explore the relationship between delayed initiation of clozapine and acute treatment response.

Methods: Sixty-five inpatients with TRS who started clozapine for the first time were included through a retrospective chart review. Acute treatment response was defined as a 30% reduction in the Positive and Negative Syndrome Scale score or a Clinical Global Impression of Improvement score of 1 (very much improved) or 2 (much improved) at 4 weeks after initiating clozapine.

Results: After meeting the TRS criteria, the mean delay for initiating clozapine was approximately 13.8 months. The delay was shorter in patients who showed a better response to clozapine in logistic regression analysis ($p=0.037$).

Conclusion: Our findings suggest that reducing the delay in initiating clozapine increases the effectiveness of clozapine in patients with TRS. (Korean J Schizophr Res 2021;24:52-59)

Keywords: Clozapine; Treatment delay; Treatment resistant schizophrenia; Treatment response.

서 론

약 30%의 조현병 환자가 치료저항성(treatment-resistant schizophrenia, TRS)으로 알려져 있다.¹⁾ ‘치료저항성’은 2세대 항정신병약물을 포함하여 적어도 2개 이상의 서로 다른 항정신병약물을 적절한 치료 용량으로 4-8주 이상 유지하였음에도 불구하고 정신병적 증상이 충분히 호전되지 않는 상태로

정의되며, 보통 연구에서는 400 mg/day에서 600 mg/day 정도의 클로르프로마진(chlorpromazine) 등가 용량이 적절한 치료 용량으로 제시된다.²⁻⁶⁾

치료저항성에 영향을 주는 인자는 다양하며 연구에 따르면 임상인자로서 병전 적응이 좋지 않거나 치료 초기 기능이 좋지 않은 경우, 정신병의 가족력, 남성인 경우, 발병 시기가 어린 경우, 질병 초기에 입원한 경우, 자살위험도, 물질 사용 장애가 동반된 경우, 치료 초기 음성증상이 심한 경우, 약물 순응도가 좋지 않은 경우, 다유전적 요인, 중추신경의 연결성이 손상된 경우 등이 있다.⁷⁻⁹⁾ 다만 이러한 요인들은 TRS의 명확한 예측 인자는 아니다.

클로자핀(clozapine)은 TRS 환자에게서 유의한 효과를 보인 유일한 약물이며,¹⁰⁾ 치료 반응률은 연구마다 다양하나 대체로 30%-60% 정도로 보고되고 있다.^{11,12)} 클로자핀은 다른

Received: May 20, 2021 / Revised: June 4, 2021

Accepted: July 6, 2021

Address for correspondence: So Yung Yang, Department of Psychiatry, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea

Tel: 031-900-3562, Fax: 031-900-0343

E-mail: soryul@naver.com

본 연구는 국민건강보험 일산병원의 연구비 지원으로 이루어졌음(NHMC2020CR078).

2세대 항정신병약물과 비교하였을 때 낮은 재입원율과 낮은 약물중단률뿐만 아니라 전반적인 증상에 있어서도 더 나은 결과를 보여준다.^{13,14)}

클로자핀이 가지는 우수한 효과에도 불구하고, 잘 알려진 부작용인 무과립구증(agranulocytosis)과 심근염(myocarditis)로 인해 조현병 치료 가이드라인에서는 사용 시작 시점을 다른 약물에 반응하지 않는 경우로 제한하고 있다.^{15,16)} 그러나 전세계적으로 클로자핀의 처방은 필요한 치료 시점 이상으로 지연되는 경향을 보이며,^{17,18)} 이러한 지연의 이유는 클로자핀 부작용에 대한 임상가와 환자의 염려, 클로자핀에 대한 임상가의 지식 및 처방 경험 부족 등이 거론되고 있다.¹⁹⁾ 클로자핀 시작이 지연된 동안 환자는 장기적으로 2, 3개 이상의 항정신병약물을 병용하게 되는 경우가 많고, 치료저항성이 발생한 이후 클로자핀 시작 이전의 평균적인 기간은 4-5년에 이르며, 그 기간 동안 평균적으로 4.3-5.5개의 다른 항정신병약물을 사용하게 된다.^{17,18,20,21)}

클로자핀의 치료 반응에 영향을 미치는 인자는 메타연구들에 따르면 젊은 연령, 비교적 적은 음성증상, 조현병의 유형이 편집형(paranoid schizophrenia subtype)인 경우와, 짧은 질병 이환기간, 늦은 발병 연령, 적은 입원력, 적은 다른 항정신병약물 사용 이력 등이 있다.^{22,23)} 정신증 미치료 기간(duration of untreated psychosis, DUP)은 잘 알려진 치료 반응 예측인자로 이 기간이 길수록 전반적인 항정신병약물 치료에 있어 부정적인 치료 결과가 나타나며, 치료저항성의 발생 가능성이 높은 것으로 보고되었다.^{24,25)} 또한 지속되는 정신병적 증상이나 잦은 재발 역시 치료저항성과 연관된 증상 중 하나이다.⁷⁾ 이러한 견지에서 클로자핀 사용이 지연되면서 정신병적 증상이 계속되는 환자들의 치료 반응 역시 나쁠 수 있다는 가설이 제시되었고 몇몇 연구에서 이러한 경향이 확인된 바 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 그러나 이 연구들은 방법론적으로 치료저항성의 시작 시기에 대한 정의가 다양하며, 치료 반응의 평가 시기 역시 다양하다는 한계점을 가지고 있다.

따라서 본 연구에서는 투약 순응도와 치료 반응 평가가 비교적 정확히 이루어질 수 있는 입원 환자를 대상으로 클로자핀 시작 이전 치료저항성이 발생한 시점부터 실제 클로자핀이 사용된 시점 사이의 기간을 계산하였다. 급성기 치료 반응의 평가 시점은 정확한 환자 증상의 변화를 평가하기 위해 환자가 입원한 상태에서 약물 시작 시점 4주 전후로 설정하였다. 저자들은 TRS 환자에서 치료저항성이 발생한 시점으로부터 클로자핀이 사용되기까지의 기간이 길수록 클로자핀 투약 이후 급성기 치료 반응이 나쁠 것으로 가정하고 연구를 시작하였다.

방 법

연구 대상

2011년부터 2020년 기간 동안 국민건강보험 일산병원 정신건강의학과 병동에 입원하여 클로자핀을 처음으로 시작한 환자를 대상으로 하였다. 연구 방법은 후향적 의무기록 조사 방식으로 시행되었고, 조사 시기는 2021년 2월이었다. ICD-10 기준상 조현병, 조현정동장애, 달리 분류되지 않은 정신병적 장애로 진단된 조현병 스펙트럼 장애 환자군을 포함하였으며, 진단은 의무기록 검토를 통하여 확인하였다. 상기 포함 기준을 만족하는 환자 중 19세 미만이거나 65세 이상인 자는 제외하였으며, 파킨슨병 등 신경학적 질환이 있는 자, 지적장애 환자도 치료 반응을 명확하게 판별하기 어려우므로 제외하였다.

자료수집 과정에서 해당 기간 동안 146명이 입원중에 클로자핀을 처방 받은 것으로 확인되었다. 그 중 포함 기준에 맞지 않는 62명이 제외되었고, 상기한 제외 기준에 따라 65세 이상의 노인 5명, 파킨슨병 환자 1명, 지적장애 환자 1명은 제외하였다. 환자가 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)로 인해 클로자핀을 시작한 경우는 치료 저항성이 아니라 기존 약물의 부작용으로 인해 약물을 교체한 경우이므로 추가적으로 제외하였다. 7명의 환자는 클로자핀 시작 4주 이내 부작용으로 인해 약물을 중단했는데, 사유는 절대호중구수(absolute neutrophil count) 감소가 3명, 심근염 의심 증상이 발생한 경우 2명, 심한 장폐색증(ileus)이 1명, 심한 진정작용이 나타난 경우가 1명이었다. 1명의 환자는 클로자핀을 증량하던 중에 클로자핀 사용에 대한 동의를 철회하여 투약이 중단되었다(그림 1).

최종적으로 연구에 포함된 환자는 총 65명으로, 이 환자들을 대상으로 나이, 성별, 진단, 교육년수, 사회경제적 상태, 발병연령, 유병기간, 입원력, 치료저항성이 발생한 시기 등 인구학적 변인을 조사하였고, 클로자핀 처방과 관련한 변인으로 클로자핀 시작 일자 및 시작 당시의 나이, 퇴원시 클로자핀 용량 등을 조사하였다.

본 연구는 국민건강보험 일산병원 임상시험심사위원회 심사에서 승인을 받았으며, 후향적 연구 방법을 사용한 최소위험연구에 해당하는 것을 이유로 서면동의 면제되었다(No. 2020-09-010).

평가방법

본 연구에서 치료저항성은 다른 치료지침서에서 제시된 바에 따라 서로 다른 2가지 항정신병약물(그 중 한 가지는 2세대 항정신병약물)을 클로르프로마진 600 mg/day 이상의 용량으

로 각각 4주 이상 사용하였음에도 불구하고 치료 반응이 없는 경우로 정의하였다.^{5,15,29)} 의무기록을 기반으로 치료저항성이 발생한 시점을 조사하고 그 이후부터 처음 클로자핀이 투약된 시점까지의 간격을 클로자핀 투약이 지연된 기간으로 보았다(그림 2).

임상증상은 클로자핀 투여 시작 전 1주 이내 그리고 투여 4주 후에 시행된 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 점수를 통해 평가하였고 PANSS 점수가 누락된 경우 기록된 Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)를 참고하였다. PANSS를 구성하는 총 30개 항목은 각각의 고유한 정의를 가지며, 증상의 심한 정도에 따라 1점(증상이

없음)에서 7점(최고도)사이로 평가하고 최소점은 30점 최고점은 210점이다.³⁰⁾ CGI-I는 약물투여가 시작된 후 환자의 전반적인 임상 상태를 약물투여 직전의 1주 기간과 비교하여 1에서 7점으로 평가한다.³¹⁾ 좋은 치료 반응군(good responder)은 PANSS 점수가 클로자핀 사용 이전보다 30% 이상 호전된 경우 또는 CGI-I가 1 (very much improved) 또는 2 (much improved)인 경우로 정의하였고, 이에 해당되지 않는 경우를 나쁜 치료 반응군(poor responder)으로 정의하였다. 과거 연구들에서 TRS에서 치료 반응을 평가할 때 평가지표의 20%~50% 이상의 호전을 기준으로 하였으며 20%를 절단점으로 하는 경우가 가장 많았는데,²³⁾ 본 연구에서는 입원 현장에서 임

Fig. 1. Methodology for the inclusion of study subjects. TD, Tardive dyskinesia.

Fig. 2. The example of schematic treatment course of multiple episode patients.³³⁾ Definitions of delay in initiating clozapine in this study was demonstrated. 'Onset of treatment-resistant schizophrenia (TRS)' refers to a state which treatment resistance has developed intrinsically in the patients. This condition is difficult to recognize until failure of a 2nd antipsychotic drug is demonstrated in the hospital. 'Diagnosis of TRS' refers to non-response to 2nd antipsychotics trial at adequate dose and more than 4 weeks of duration. AP, antipsychotics; DUP, duration of untreated psychosis.

상가의 실질적인 기대치를 반영하여 30% 절단점을 설정하였다.^{32,33)} PANSS 점수 변화의 계산은 PANSS의 최저점을 고려하여 $[(\text{클로자핀 시작 전 1주 이내 PANSS 총점}) - (\text{클로자핀 시작 4주 이후 PANSS 총점})] / (\text{클로자핀 시작 전 1주 이내 PANSS 총점} - 30) \times 100 (\%)$ 으로 하였다.³³⁾

통계분석

모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, USA)를 사용하였고 $p < 0.05$ 유의수준에서 시행되었다. 좋은 치료 반응군과 나쁜 치료 반응군의 인구학적 및 임상적 특징을 비교하기 위해 연속형 변수인 경우 t-검정(Student's t-test)을, 범주형 변수인 경우 피어슨 카이제곱검정(Pearson's chi-square test) 또는 피셔 정확검정(Fisher's exact test)을 사용하였다. 클로자핀 시작 지연과 인구학적 또는 임상적 변인의 관련성을 밝히기 위해서는 다중회귀분석(multiple regression)을 이용하였다. 연구의 주요 가설은 단변량 로지스틱 회귀분석(univariate logistic regression)과 기존에 클로자핀 약물 반응과 관련이 있다고 알려진 연령, 성별, 발병연령, DUP, 유병기간, 과거 입원 횟수를 변인으로 통제한 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하였다.²³⁾

결 과

분석에 포함된 전체 65명의 환자 중 86.2%가 조현병, 9.2%가 달리 분류되지 않은 정신병적장애, 4.6%가 조현정동장애

였다. 환자들의 평균 발병 연령은 23.3세였고 정신과적 치료를 시작하기 전 약 14.1개월간의 DUP가 있었다. 치료저항성은 평균적으로 발병 이후 약 98.4개월, 치료시작 이후 약 84.3개월만에 발생하였고, 발병 이후 약 112.0개월 만에 클로자핀 투약이 시작되어, 치료저항성이 발생해서 클로자핀이 투약되기까지는 약 13.8개월의 지연된 기간이 있었다. 환자들이 클로자핀을 시작한 평균 나이는 33.3세였으며, 이번 입원을 제외하고 약 3.2번의 입원 이력이 있었으며 환자들의 퇴원시 클로자핀의 평균 투약 용량은 300.3 mg/day이었다. PANSS가 클로자핀 시작 전 1주 이내와 시작 4주 후 모두 조사된 환자는 46명으로 전체의 70.8%였고 나머지 환자들은 CGI-I를 통해 치료 반응을 평가하였다(표 1).

전체 65명의 환자 중 좋은 치료 반응군은 31명, 나쁜 치료 반응군은 34명으로 약 47.7%의 환자가 클로자핀에 좋은 반응을 보였다. 두 군 사이에 나이, 성별, 교육연수, 사회경제적 상태, 진단, 발병연령, DUP, 질병이환기간, 과거 입원 횟수, 퇴원시 클로자핀 용량, PANSS 완료 여부에는 차이가 없었다(표 1).

클로자핀 시작 지연과 관련하여 인구학적 및 임상적 변인과의 관련성을 분석한 결과 성별, 교육연수, 사회경제적상태, DUP와는 관련이 없었으나, 연령이 높을수록($p=0.032$), 발병연령이 어릴수록($p=0.016$) 클로자핀의 시작이 지연되는 경향이 관찰되었다(표 2).

치료 반응에 따라 분류한 두 군의 클로자핀 시작 지연은 나쁜 치료 반응군에서는 평균 19.65개월, 좋은 치료 반응군에서는 평균 7.35개월로 좋은 치료 반응군이 평균적으로 더 짧은

Table 1. Descriptive statistics of demographic and clinical characteristics between poor responder and good responder groups

Characteristics	Total (n=65)	Poor responder (n=34)	Good responder (n=31)	t or χ^2	p
Age, mean (SD)	33.3 (10.6)	34.6 (10.4)	31.8 (10.69)	-1.282	0.200
Sex, male, n (%)	27 (41.5)	13 (38.2)	14 (45.2)	0.320	0.571
Education, years, mean (SD)	13.0 (2.1)	13.2 (2.1)	12.7 (2.11)	-0.234	0.815
SES, high, n (%)	18 (28.6)	11 (33.3)	7 (23.3)	0.770	0.380
Diagnosis, n (%)				3.404*	0.168
Schizophrenia	56 (86.2)	31 (91.2)	25 (80.6)		
Psychosis NOS	6 (9.2)	1 (2.9)	5 (16.1)		
Schizoaffective disorder	3 (4.6)	2 (5.9)	1 (3.2)		
Age of onset, year, mean (SD)	23.3 (8.0)	23.4 (7.8)	23.3 (8.4)	-0.171	0.864
DUP, month, mean (SD)	14.1 (50.2)	22.5 (66.4)	4.9 (19.0)	-0.967	0.334
Duration of illness, month, mean (SD)	112.0 (85.9)	123.9 (93.3)	100.0 (76.4)	-1.110	0.267
Delay in initiating clozapine, month, mean (SD)	13.8 (27.1)	19.7 (6.0)	7.4 (11.1)	-0.679	0.497
Previous number of hospitalization, mean (SD)	3.2 (2.9)	3.1 (3.5)	3.3 (2.2)	-1.272	0.203
Dose of clozapine at discharge, mg, mean (SD)	300.3 (118.3)	309.0 (142.8)	290.0 (85.1)	-0.530	0.958
PANSS score recorded, n (%)	46 (70.8)	23 (67.6)	23 (74.2)	0.336	0.562

*: Fisher's exact test. SD, standard deviations; SES, socioeconomic status; NOS, not otherwise specified; DUP, duration of untreated psychosis; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale

Table 2. Result of variables related to delay in initiating clozapine

	Beta	t	p	CI
Age	0.406	2.193	0.032	0.091-1.995
Sex	-0.039	-0.291	0.772	-16.73-12.484
Education years	-0.113	-0.883	0.381	-4.762-1.846
Socioeconomic status	0.026	0.208	0.836	-0.036-0.044
Age of onset	-0.450	-2.476	0.016	-2.750- -0.291
Duration of untreated psychosis	-0.204	-1.580	0.120	-0.249-0.029

CI, confidence interval

Table 3. Result of logistic regression analysis for variables related to clozapine response

	B	SE	Wald	d.f.	p	OR	CI
Sex	-0.160	0.591	0.073	1	0.787	0.852	0.787-0.852
Age	-0.497	0.436	1.301	1	0.254	0.608	0.254-0.608
Age of onset	0.487	0.440	1.224	1	0.269	1.627	0.269-1.627
Duration of untreated psychosis	-0.014	0.013	1.214	1	0.270	0.986	0.270-0.986
Duration of illness	0.039	0.037	1.117	1	0.291	1.040	0.291-1.040
Delay in initiating clozapine	-0.039	0.019	4.356	1	0.037	0.962	0.037-0.962
Previous number of hospitalization	0.138	0.133	1.081	1	0.298	1.149	0.298-1.149

SE, standard error; d.f., degrees of freedom; OR, odds ratio; CI, confidence interval

기간 지연된 것으로 나타났다. 그러나 Mann-Whitney U test로 단순 비교하였을 때($p=0.497$) (표 1)나 단변량 로지스틱 회귀분석으로 검증했을 때($p=0.095$), 클로자핀 시작 지연과 클로자핀 치료 반응의 연관성이 유의한 수준으로 나타나지는 않았다. 환자의 나이, 성별과 과거 연구에서 치료 반응과 관련 있을 것으로 추정된 변인들 중 본 연구에서 조사된 변인인²³⁾ 발병연령, DUP, 질병 이환기간, 과거 입원 횟수 등을 통제하여 비교하였을 때는 나쁜 치료 반응군에서 클로자핀 시작 지연 기간이 유의하게 더 긴 것으로 나타났다($p=0.034$) (표 3).

고 찰

본 연구는 TRS 환자에서 클로자핀의 시작 지연이 클로자핀에 대한 나쁜 치료 반응과 연관성을 보일 것이라는 가설을 검증한 후향적 의무기록 조사 연구이다. 과거 유사한 가설을 검증하기 위한 연구들이 있었으나 치료저항성의 시작 시기에 대한 정의가 일관되지 않고 치료 반응의 평가 시기 역시 다양하다는 한계점을 가지고 있었다. 따라서 본 연구에서는 보다 정확한 분석을 위해 치료 저항성의 발생 시점을 치료지침에 제시된 정의에 따라 설정하고, 환자군을 입원 환자로 제한하여 약물 순응도에 대한 정확성을 높였으며, 치료 반응을 투약 시작 후 4주 시점에서 시행한 척도검사를 통해 평가하여 치료 시작 초기부터 치료 반응의 차이가 발생할 수 있는지를 확인하고자 하였다. 연구 결과 다른 변인에 대한 고려 없이 치료

반응에 따른 환자군 간에 클로자핀 시작 지연 기간을 비교하였을 때는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나, 기존에 치료 반응에 영향을 주는 인자로 알려진 DUP, 질병 이환기간, 과거 입원횟수를 통제하였을 때, 클로자핀의 시작 지연 기간이 나쁜 치료 반응군에서 유의하게 긴 것을 확인하였다. 이는 과거 본 연구와 동일한 가설에 대해 유사한 변인을 공변량으로 분석했던 연구와 일치하는 결과이다.²⁸⁾

본 연구에서 클로자핀 시작 시 평균 나이는 약 33세였으며 시작 이전 평균적인 입원 횟수는 약 3.2회였다. 외국 연구에서 클로자핀을 시작한 나이는 17-26세(덴마크), 26세(싱가폴), 29세(아일랜드)로 본 연구보다 젊은 경우가 있었고, 그 외에는 33세(인도), 35세(일본), 36세(터키), 34-40세(영국), 37-40세(뉴질랜드), 39세(캐나다) 등 본 연구와 비슷하거나 늦은 연령인 경우가 있었다.³⁴⁾ 과거 국내 대학병원에서 진행된 연구에서 클로자핀 시작 나이는 평균 30세,³⁵⁾ 정신건강의학과 전문병원에서 진행된 연구에서는 평균 38세로²¹⁾ 의료기관마다 차이를 보였다. 영국의 한 연구에서도 의료기관별로 클로자핀 처방 패턴에 차이가 있음이 보고되기도 하였으며,³⁶⁾ 이는 표준화된 치료 지침이 있음에도 불구하고 이에 대한 실제적인 적용이 의료기관별로 차이가 있음을 의미한다. 의료기관별 차이가 나타나는 이유에 대해서는 연구가 부족하나, 클로자핀의 치명적인 부작용과 관련되어 지속적인 혈액학적 모니터링이 필요한 상황에서 이에 대한 충분한 검사나 내과적인 접근이 뒷받침되지 못하는 환경에서는 임상 의사 클로자핀을 적극적으로 시작

하기 보다는 항정신병약물 병용요법 등 다른 방법을 선택할 가능성에 대해 추측해볼 수 있다. 실제로 몇몇 연구들에서는 임상가가 클로자핀의 시작을 결정하는 데 있어 혈액학적 모니터링이 중요한 방해 인자로 제시된 바 있다.³⁴⁾

본 연구에서 클로자핀 시작이 지연된 평균적인 기간은 13.78 개월로 외국에서 조사한 다른 연구들 보다 짧았다.²⁶⁾ 이러한 차이는 상기한 의료기관별 차이에 기인할 가능성도 있다. 클로자핀의 시작이 지연되는 이유와 환자의 인구학적 및 임상적인 인자들의 연관성에 대해 분석한 몇개의 연구가 있었으나 이질적인 결과를 보였고, 환자의 연령이 높을수록 치료가 지연되는 경향성만이 비교적 일관되게 확인되었다.^{26,34)} 본 연구에서도 이전 연구들과 마찬가지로 환자의 높은 연령과 클로자핀 시작 지연이 유의한 연관성을 보였으며, 추가적으로 환자의 이른 발병 연령과 클로자핀의 시작 지연이 연관성이 관찰되었는데, 이는 클로자핀이 성인기 이전에는 치료제로 흔히 선택되지 않기 때문일 것으로 추정된다.^{37,38)} 그 외 환자의 인구학적 또는 임상적 인자와 클로자핀의 시작 지연과의 연관성은 관찰되지 않았다. 과거 리뷰 연구에 따르면 심각한 부작용 및 대사증후군에 대한 임상가의 우려와 주기적 피검사에 대한 부담이 클로자핀의 시작을 지연시키는 원인이 될 수 있음이 지적되었다.^{34,38)} 임상가의 태도가 클로자핀의 사용에 영향을 주는 부분을 고려한 한 연구에서는 클로자핀 처방에 전담하는 전담 직원의 배치가 클로자핀 처방률을 증가시킬 수 있는 요인으로 확인된 바 있다.³⁹⁾ 종합적인 연구에 따르면 클로자핀 사용에 따른 치명적인 부작용(혈액학적 부작용, 심근염, 혈전증, 장폐색증 등)으로 사망하는 비율은 높지 않은 것으로 보이나, 초기에 발견되는 부작용들이 치명적으로 이어질 수 있고 환자의 불편이 수반되는 경우가 많으므로, 부작용으로 인한 치료 중단률은 높은 편으로 나타났다.^{21,40,41)} 실제 본 연구에서도 연구의 포함 기준과 제외 기준에 부합하였던 77명의 환자들 중 7명의 환자가 4주 이내에 발생한 약물 부작용으로 인해 제외되었는데, 이 중 치명적일 수 있는 호중구 감소나 심근염 의심 증상이 나타난 환자가 5명(6.5%)으로 심각한 부작용의 확률이 결코 간과할 수 있는 수준은 아닌 것으로 나타났다. 그러나 혈액학적 부작용이 대부분 치료 시작 초기에 나타나며 꾸준한 혈액검사 모니터링으로 어느정도 예방할 수 있는 바,^{21,42)} 이러한 부작용이 치료로써 얻어지는 이득을 상회한다고 보기는 어렵다.⁴⁰⁾ 따라서 이러한 상황과 본 연구의 결과를 종합하면 TRS가 발생한 환자에 있어 클로자핀 치료가 지연되는 것은 나쁜 치료 반응과 연관될 가능성이 있으므로 가능한 한 빨리 도입하는 것을 고려해 볼 수 있으며, 이때 부작용에 대해 신중하게 모니터링하는 것이 필요하다고 할 수 있

겠다.

본 연구의 강점은 입원 환자를 대상으로 함으로써 자세한 병력청취 기록을 통해 치료저항성의 발생 시점을 비교적 명확히 확인할 수 있었던 점과, 환자의 투약과 증상의 변화 추이가 치료진에 의해 정확하게 측정될 수 있었던 점을 들 수 있다. 또한 치료 반응의 평가기간을 투약 시작 후 4주로 설정하여 비교적 초기부터 치료 반응의 차이를 확인할 수 있다는 점을 밝힘으로써, 국내 급성기 입원 병동의 현실적인 재원 기간을 고려했을 때(약 38일),⁴³⁾ 연구 결과의 임상적 활용도가 높을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 단일 의료 기관에서 비교적 드물게 발생하는 환자를 대상으로 한 연구로 대상자 수가 적고 병원이 갖는 환경 및 지역적 특성과 관련된 편향이 있을 수 있어 연구 결과를 전체 조현병 환자에게 일반화하기에 제한이 있다. 둘째, 방법론적으로 후향적 의무기록 연구로 실제 임상 현장에서 일어나는 상황이 반영될 수 있었으나, 병용투여약물이나 클로자핀의 증량 속도 등 대상 환자의 약물 사용과 반응에 영향을 미칠 수 있는 다른 변인들이 사전에 통제되지 못했다는 점이 있다. 이러한 부분은 차후 전향적인 설계를 이용한 후속 연구로 보완이 필요하다. 셋째, 본 연구의 주요 가설에 대한 통계분석에서 단순 분석 방법을 사용했을 때는 두 군간의 유의한 차이는 나타나지 않았으며, 다른 변인을 통제한 분석에서만 유의한 결과가 나타났다. 이는 대상군의 크기가 작았던 것이 원인이 되었을 것으로 생각되며 보다 분명한 연관성을 밝히기 위해서는 환자군의 규모를 늘린 추가적인 연구가 필요하다. 넷째, 과거 연구에서 클로자핀에 대한 치료 반응은 4주 이후에도 나타날 수 있음이 제시된 바 있었으나,^{28,44)} 본 연구에서는 클로자핀 반응에 대한 평가 시점을 투약 시작 후 4주로 설정했기 때문에 이후에 나타날 수 있는 추가적인 반응에 대해서는 평가할 수 없었다.

결론

본 연구는 TRS 환자에서 클로자핀의 치료 시작이 지연된 경우 투약 시작 후 4주 이내의 급성기 치료 기간에서도 임상 의사가 기대할만한 치료 반응의 차이가 나타날 수 있음을 시사한다. 따라서 조현병 환자에서 치료저항성이 발생된 경우 클로자핀의 도입 시점을 늦추지 않는 것이 치료의 효과를 높이는 데 도움이 될 가능성이 있을 것으로 생각된다.

중심 단어: 조현병; 치료 반응; 치료저항성 치료지연; 클로자핀.

ORCID iDs

So Yung Yang <https://orcid.org/0000-0001-7310-6795>
 Jung-Kyu Choi <https://orcid.org/0000-0001-5176-0534>
 Sunyoung Park <https://orcid.org/0000-0003-1973-0073>
 Jaesub Park <https://orcid.org/0000-0003-2597-2204>

REFERENCES

- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- Lally J, Gaughran F. Treatment resistant schizophrenia-review and a call to action. *Ir J Psychol Med* 2019;36:279-291.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJ, Birnbaum ML, *et al.* Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-229.
- Gillespie AL, Samanaita R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry* 2017;17:1-14.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK);2014.
- Lee K. Treatment-Resistant Schizophrenia: terminology and Clinical Features. *Korean J Schizophr Res* 2020;23:45-50.
- Kinon BJ. The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS). *Front Psychiatry* 2019;9:757.
- Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, *et al.* Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 1997;154:475-482.
- Schennach R, Riedel M, Musil R, Möller HJ. Treatment response in first-episode schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012; 10:78.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64:5-19.
- Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, *et al.* A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:274-285.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:951-962.
- Wheeler A, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *J Psychopharmacol* 2009;23:957-965.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318-378.
- Norman R, Lecomte T, Addington D, Anderson E. Canadian treatment guidelines on psychosocial treatment of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:617-623.
- Taylor DM, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry* 2003;64:30-34.
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012;201:481-485.
- Kim SH. Current status of clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Korean J Schizophr Res* 2021;24:1-7.
- Wheeler AJ, Feetam CL, Harrison J. Pathway to clozapine use: a comparison between a patient cohort from New Zealand and a cohort from the United Kingdom. *Clin Drug Investig* 2014;34:203-211.
- Kang SH, Lee HW. Prescribing pattern of clozapine and clinical factors associated with discontinuation of clozapine. *Korean J Schizophr Res* 2019;22:1-7.
- Okhujsen-Pfeifer C, Sterk A, Horn I, Terstappen J, Kahn R, Luykx J. Demographic and clinical features as predictors of clozapine response in patients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 111:246-252.
- Griffiths K, Millgate E, Egerton A, MacCabe JH. Demographic and clinical variables associated with response to clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021; 51:376-386.
- Altamura A, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res* 2001;52: 29-36.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-1804.
- Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, *et al.* The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res* 2018;268:114-122.
- Shah P, Iwata Y, Brown EE, Kim J, Sanches M, Takeuchi H, *et al.* Clozapine response trajectories and predictors of non-response in treatment-resistant schizophrenia: a chart review study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270:11-22.
- Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, *et al.* Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:290-295.
- Lee JS, Yun JY, Kang SH, Lee SJ, Choi JH, Nam B, *et al.* Korean Medication Algorithm for Schizophrenia 2019, second revision: treatment of psychotic symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:386-394.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261.
- Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs;1976.
- Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2318-2325.
- Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res* 2017;250: 65-70.
- Thien K, O'Donoghue B. Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:18-23.

- 35) Cho JW, Kim WH, Shin JH, Kim JH, Lee JS, Bae JN, *et al.* Reason for clozapine discontinuation. *Korean J Schizophr Res* 2016;19:17-24.
- 36) Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. Postcode prescribing for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;182:281-283.
- 37) Cirulli G. Clozapine prescribing in adolescent psychiatry: survey of prescribing practice in in-patient units. *Psychiatr Bull* 2005;29:377-380.
- 38) Farooq S, Choudry A, Cohen D, Naeem F, Ayub M. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *B J Psych Bull* 2019;43:8-16.
- 39) Gee S, Vergunst F, Howes O, Taylor D. Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:16-24.
- 40) Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:33-48.
- 41) Laker M, Duffett R, Cookson J. Long-term outcome with clozapine: comparison of patients continuing and discontinuing treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:75-78.
- 42) Young CR, Bowers Jr MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998;24:381.
- 43) Jeon YH, Jung MY. The determinants of the length of stay in hospital for schizophrenic patients: using from the Health Insurance Claim Data of inpatients. *J Digit Conver* 2020;18:257-263.
- 44) Conley RR, Carpenter Jr WT, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1243-1247.