



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

조현병 스펙트럼 장애의 클로자핀 장  
기 유지 치료에서 클로자핀 및 병용  
치료제의 처방

2022년 2월

서울대학교 대학원  
의학과 정신과학전공  
김재원

# 조현병 스펙트럼 장애의 클로자핀 장기 유지 치료에서 클로자핀 및 병용 치료제의 처방

지도 교수 권준수

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2021년 10월

서울대학교 대학원

의학과 정신과학전공

김재원

김재원의 의학석사 학위논문을 인준함

2022년 1월

위원장	조	주	연	(인)
부위원장	권	준	수	(인)
위원	김	세	현	(인)

## 초 록

연구목적 : 치료 저항성 조현병의 치료에는 클로자핀이 사용되지만, 40~70%의 환자만이 클로자핀에 반응하는 것으로 알려져 있다. 더불어, 치료 저항성 조현병은 다양한 증상 차원을 포함한다. 그러므로 클로자핀에 반응하지 않는 경우 클로자핀에 항정신병약물, 기분 조절제, 항우울제 등의 약물을 병합하는 치료가 흔히 사용된다. 그러나 한국의 클로자핀의 장기 유지 치료에서 클로자핀 및 병용 약물 요법의 처방 양상에 대해서 연구가 되어 있지 않다. 본 연구는 서울대학교병원의 클로자핀과 병용 정신과 약물의 장기 유지 치료 양상에 대해 조사하였다.

방법 : 클로자핀 장기 유지 치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들이 분석대상이 되었다. 클로자핀 장기 유지 치료는 클로자핀 시작 10년 후에 클로자핀을 유지하고 있는 경우로 정의하였다. 이 시점에서의 약물 처방을 성별, 항정신병약물 병합 여부에 따라 비교하였고, 1년 시점에서의 약물 처방과도 비교하였다.

결과 : 2000년 1월부터 2018년 12월의 기간 동안 클로자핀 처방이 있는 2896명의 환자중 227명이 분석 대상이었다. 10년 시점의 클로자핀 일일 유지 용량의 평균은  $243 \pm 134$  mg였다. 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제의 병용 비율은 각각 42.3%, 19.4%, 51.5%, 가장 흔히 처방된 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제는 각각 아리피프라졸, 발프로산, 설프랄린이었다. 병용 항정신병약물의 일일 클로자핀 등가용량의 평균은  $10.5 \pm 8.5$  mg였다. 남성 환자들이 고빈도의 항정신병약물과 항우울제를 처방받았고, 기분 조절제를 병용하는 경우 더 많은 개수를 처방받았다. 클로자핀에 항정신병약물을 병합하는 환자들이 단독 치료군에 비해 남성의 비율이 높고, 고용량의 클로자핀, 더 높은 빈도의 기분 조절제, 항우울제를 처방받았다. 1년 시점에 비해 10년 시점에서 클로자핀 일일 용량의 감소, 항정신병약물 및 항우울제 병용 비율의 증가, 병용치료제 미사용군 비율의 감소가 있었다.

결론 : 서울대학교병원에서 클로자핀을 장기 유지 치료 중인 환자들은 지역 특이적인 클로자핀 및 병용 정신과

약물 처방 패턴을 보였으며 시간에 따른 처방의 차이가 있었다. 본 연구는 실제 처방 자료를 기반으로 치료 저항성 조현병 환자 치료에 중요한 임상 정보를 제공할 수 있으나 더 많은 임상 정보를 포함하여 대규모, 다기관에서의 추가 연구가 필요하다.

**주요어 :** 치료 저항성 조현병, 클로자핀, 다제약제  
**학 번 :** 2020-20787

## 목 차

제 1 장 서 론 .....	1
제 1 절 연구의 배경 .....	1
제 2 장 본 론 .....	4
제 1 절 연구의 방법 .....	4
제 2 절 결과 .....	7
제 3 절 고찰 .....	15
제 3 장 결 론 .....	20
참고문헌 .....	22
Abstract .....	26

## 표 및 그림 목차

[그림 1] Flow chart of analysis .....	5
[표 1] Gender differences in prescription pattern of clozapine and combined agents .....	8
[표 2] Prescription pattern of clozapine and combined agents according to number of augmentation antipsychotics at year 10 .....	11
[표 3] Number of antipsychotic prescription for clozapine augmentation at year 10 .....	12
[표 4] Number of mood stabilizer prescription for clozapine augmentation at year 10 .....	13
[표 5] Number of antidepressant prescription for clozapine augmentation at year 10 .....	13
[표 6] Prescription change between year 1 and year 10 .....	14

# 제 1 장 서 론

## 제 1 절 연구의 배경

클로자핀은 1958년 개발된 최초의 비정형 항정신병약물이다. 클로자핀은 정형 항정신병약물과 비교해 우월한 치료효과를 보이고 강직, 추체외로 증상 등의 신경학적 부작용이 없어 1970년대 정신과 임상에 도입되었다가, 무과립구증(agranulocytosis) 발생 위험으로 판매와 임상시험이 중단되었다. 이후 클로자릴 환자 모니터링 시스템(Clozaril Patient Monitoring System, CPMS)의 보완과 함께 1989년 미국에서 사용을 승인받아 다시 시판되었으며,<sup>1, 2</sup> 우리나라에서는 1995년부터 사용을 시작하였다.<sup>3</sup> 이후 다양한 2세대 비정형 항정신병약물의 사용이 가능해졌지만, 클로자핀은 여전히 다른 항정신병약물에 비해 우월한 효능을 지닌다.<sup>4</sup> 두 가지 항정신병약물을 적정 용량, 적정 기간 사용하였으나 치료반응이 없는 경우를 치료저항성 조현병으로 정의한다.<sup>5</sup> 2019 한국형 조현병 약물치료 지침서에서는 치료 저항성 조현병 환자의 최초 치료로 클로자핀 치료를 권장하고 있으며,<sup>6</sup> 미국, 캐나다를 비롯한 외국의 조현병 치료 가이드라인에서도 비슷한 상황이다.<sup>7-10</sup>

클로자핀의 치료를 적절하게 한 경우에도 40~70%의 치료 저항성 조현병 환자는 클로자핀에 저항성을 보인다고 알려져 있다.<sup>11, 12</sup> 클로자핀 저항성을 보이는 경우 정신병적 증상의 추가적 호전을 위해 다른 항정신병약물을 병용한다. 이중 맹검 연구를 통한 클로자핀과 리스페리돈, 아리피프라졸, 아미선프라이드 등 항정신병약물 병용치료의 효과성이 보고되고 있다.<sup>13-17</sup> 또한 외국의 대규모 코호트 연구에서도 클로자핀 단독 치료에 비해 다른 항정신병약물을 병용하는 경우

재입원률을 낮추는 것으로 보고되기도 하였다.<sup>18</sup> 클로자핀 및 항정신병약물 병용 처방 양상은 국가 및 지역별로 차이를 보이는 것으로 알려졌는데,<sup>19-22</sup> 아직 우리나라에서 클로자핀 유지 치료 시 항정신병약물 병용 요법의 양상에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

조현병은 망상, 환청 등의 정신병적 증상 외에도 흥분/초조, 우울, 강박 증상, 음성 증상, 반복적인 자살행동 및 자살위험, 약물 남용 등의 증상이 흔히 동반된다.<sup>23, 24</sup> 클로자핀은 기분 불안정성, 우울증상에 대한 효과를 지니는 것으로 알려지기도 하였으나, 다양한 증상 차원에 대한 광범위한 치료 효능에는 제한점을 지닌다.<sup>25</sup> 이로 인해 항정신병약물 외에도 항우울제, 기분조절제 등과 같은 다른 영역의 정신과 약물의 병용의 필요성이 있으며 실제로 흔히 처방되고 있으나,<sup>13-17</sup> 이 역시 아직 국내에서의 병용 양상에 대해서 연구가 필요한 상황이다.

본 연구진이 클로자핀을 1년 동안 유지치료 중인 환자들의 정신과 약물 처방을 조사한 선행연구에 따르면 클로자핀 유지 치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들은 성별에 따른 항정신병약물과 항우울제 병용 양상에 차이가 있었다. 다수의 항정신병약물을 병용하는 환자들이 1개의 항정신병약물을 병용하는 환자들에 비해 고용량의 클로자핀을 사용하였으며, 항정신병약물을 병용하는 환자들이 클로자핀 단독치료군에 비해 항우울제의 병용 비율이 높았다.<sup>26</sup> 그러나 클로자핀을 장기 유지 치료 중인 환자들의 클로자핀 및 병용 정신과 약물 처방에 대해서는 조사되지 않았다. 이전 연구에 따르면 헝가리에서 1년 이상 클로자핀을 유지치료 중인 환자들은 평균 12.2년 동안 클로자핀을 처방받았다.<sup>27</sup> 이를 참고하여, 본 연구에서는 클로자핀을 시작하여 10년 동안 유지하고 있는 환자들의 클로자핀 및 병용 정신과 약물 처방을 조사하여 클로자핀 장기 유지치료 중인 환자에서의 약물 사용을 조사, 비교하였다.

본 연구에서는 클로자핀 처방 건수가 많은 서울대학교병원에서의 약물 처방 데이터베이스를 이용하여 분석하였다. 조사 기간 동안 클로자핀을 처방 받은 조현병 스펙트럼 장애 환자중에서, 클로자핀을 시작하여 10년 간 유지한 장기 유지치료군을 추출해 냈으며, 10년 시점의 약물 처방 내역을 조사하였다. 이를 통해 클로자핀 장기 유지 치료(Long-term maintenance) 정보와 관련 병용 처방 내역에 대한 조사와 분석을 시행하였다.

## 제 2 장 본 론

### 제 1 절 연구의 방법

#### 연구 대상군

서울대학교병원의 전자의무기록 검색 데이터베이스인 SUPREME 0.9를 이용하여, 2000년 1월부터 2018년 12월까지 서울대학교병원에서 클로자핀을 처방받은 2,896명의 환자들을 일차적으로 추출하였다. 이 중 서울대학교병원에서 클로자핀을 시작하였고, 조현병 스펙트럼 장애 (조현병, 조현정동장애, 상세불명 정신병적 장애 등)의 진단이 있는 1,421명의 환자들을 추출하였다. 이 중 10년 시점에서 클로자핀을 유지하고 있는 227명의 환자들을 연구대상자로 선정하였다. 인구학적 정보로는 클로자핀 개시 당시의 나이, 성별을 조사하였다. 연구대상자의 선별은 R version 4.0.2을 이용하였다. 본 연구는 서울대학교병원 임상연구윤리센터의 승인을 받아 진행되었다 (IRB 승인번호 2003-240-1115).

#### 임상 데이터

연구대상자들의 진단을 조현병, 조현정동장애, 상세 불명의 정신병적 장애로 구분하여 조사하였다. 두 가지 이상의 진단이 있는 경우, 한 가지 진단만을 선택하였는데, 조현정동장애의 진단이 있는 경우 조현정동장애, 조현병과 상세 불명 정신병적 장애의 진단이 있는 경우 조현병, 그 외의 경우를 상세 불명의 정신병적 장애로 정의하였다. 클로자핀 처방 시작 후 10년 시점의 클로자핀, 병용 중인 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 처방 정보를 취득하였다. 장기지속형 주사제는 사용 시점 및 간격이 약물별로 상이하여, 특정 시점에서의 약물 처방 정보를 통해 조사할 경우 정보 비뮴림(Information bias)이 발생할 수

있어 항정신병약물은 경구용 제제만을 조사하였다. 병용 중인 항정신병약물의 일일 용량은 올란자핀 등가 용량(olanzapine equivalent dose)으로 환산되었다.<sup>28, 29</sup>

### 통계 분석

통계 분석은 SPSS 23.0 프로그램을 이용하였다. 성별에 따라 클로자핀 시작 연령, 10년 시점에서 클로자핀의 일일 용량, 병용 항정신병약물의 병용 비율 및 일일 용량 및 개수, 병용 항우울제와 기분조절제의 병용 비율 및 개수를 비교하였다. 병용하는 항정신병약물의 유무에 따라 항정신병약물을 병용하지 않는 단독치료군,

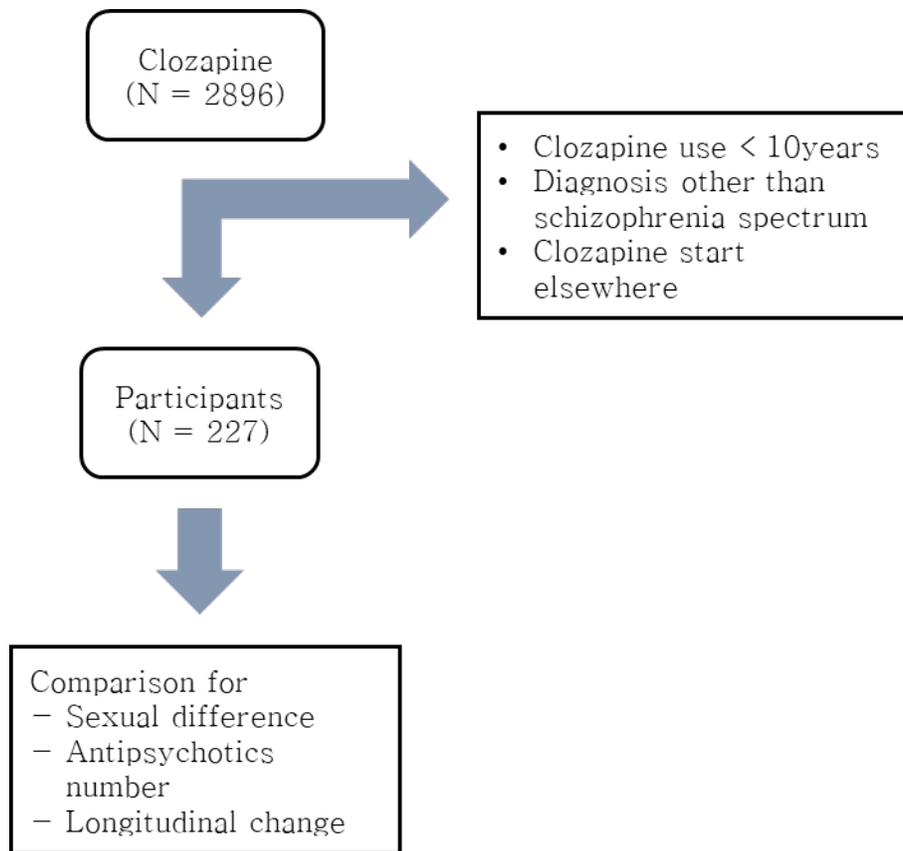


Figure 1. Flow chart of analysis

항정신병약물을 병용하는 병합군으로 나누어 남성 비율, 클로자핀 시작 나이, 클로자핀 일일 용량, 항우울제 및 기분조절제의 병용 비율을 비교하였다. 단독치료군의 경우 정의상 병용 항정신병약물이 없으므로, 병합군의 항정신병약물 일일 용량만을 조사하였다. 10년 시점의 병용 항정신병약물, 기분 조절제, 항우울제의 약물별 사용빈도와 용량을 조사하여 나열하였다. 연구대상자들의 1년 시점에서의 클로자핀 일일 용량, 병용 중인 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제의 각각의 비율, 병용 정신과 약물을 사용하지 않은 병용치료제 미사용군의 비율을 10년 시점의 결과와 비교하였다.

성별에 따른 진단, 항정신병약물 및 항우울제 및 기분조절제의 병용 비율, 병용치료제 미사용군의 비율은 카이 제곱 검정 혹은 Fisher의 정확한 검정을 이용해 비교하였다. 성별에 따른 클로자핀 시작 나이, 10년 시점의 클로자핀 일일용량, 병용 항정신병약물의 일일용량, 병용 항정신병약물, 항우울제, 기분조절제의 개수의 비교를 위해 독립 t검정을 수행하였다. 병용 항정신병약물 유무에 따른 성비, 기분조절제와 항우울제의 병용 비율을 비교하기 위해 카이 제곱 검정 혹은 Fisher의 정확한 검정을 하였다. 클로자핀 시작 나이, 클로자핀 용량의 비교를 위해 독립 t검정을 하였다. 연구 대상자들의 1년 시점과 10년 시점에서의 클로자핀 일일 용량, 병용 중인 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 각각의 비율, 병용치료제 미사용군의 비율의 비교를 위해 대응 t 검정을 하였다.

## 제 2 절 결과

### 인구학적 특징과 클로자핀 및 병용 치료제 처방

2000년 1월부터 2018년 12월 사이에 총 2,896명의 환자가 클로자핀 처방 이력이 있었다. 그 중 1,421명의 환자가 조현병 스펙트럼 장애 진단이 있고 클로자핀을 시작한 것으로 조사되었고, 794명 (55.9%)이 남성, 627명 (44.1%)이 여성이었다. 진단으로는 조현병 997명 (70.2%), 조현정동장애 160명 (11.3%), 상세불명 정신병적 장애 264명 (18.5%)였다. 클로자핀 시작 연령의 평균은  $31.0 \pm 12.2$ 세였다 (표 1).

10년 시점에서 클로자핀을 유지하고 있는 환자는 227명으로, 남자 128명 (56.4%), 여자 99명 (43.6%)였다. 10년 시점의 클로자핀 일일 용량의 평균은  $243 \pm 134$ mg, 항정신병약물 병용 비율은 42.3%, 일일 용량과 개수의 평균은 각각  $10.5 \pm 8.5$ mg,  $1.1 \pm 0.2$ 개였다. 기분조절제의 병용 비율과 개수의 평균은 19.4%,  $1.2 \pm 0.5$ 개 였으며, 항우울제의 병용 비율과 개수의 평균은 각각 51.5%,  $1.0 \pm 0.2$ 개였다. 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 중 어느 약물도 병용하지 않는 병용치료제 미사용군은 63명 (27.8%)였다.

Table 1. Gender differences in prescription pattern of clozapine and combined agents

	Total	Male	Female	<i>t</i> or $\chi^2$	<i>p</i>
Number	N=1421	N=794	N=627		
Diagnosis				5.570	0.062
Schizophrenia (N, %)	997 (70.2%)	552 (69.5%)	445 (70.9%)		
Schizoaffective (N, %)	160 (11.3%)	80 (10.1%)	80 (12.8%)		
Psychotic NOS (N, %)	264 (18.5%)	162 (20.4%)	102 (16.3%)		
Clozapine					
Start age(years)	31.0 ± 12.2	29.3 ± 10.9	33.2 ± 13.4	5.937	<0.001
Medication at year 10					
	Total	Male	Female	<i>t</i> or $\chi^2$	<i>p</i>
Number	N= 227	N = 128	N = 99		
Clozapine					
Daily dose at year 10 (mg/day)	243 ± 134	257 ± 140	226 ± 125	-1.732	0.085
Other antipsychotics at year 10					
Combination rate (N, %)	96 (42.3%)	62 (48.4%)	34 (34.3%)	4.544	0.033
Daily dose (mg/day)	10.5 ± 8.5	10.4 ± 8.0	10.6 ± 9.4	0.095	0.925
Number	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.412	0.165
Mood stabilizer					
Combination rate (N, %)	44 (19.4%)	22 (17.2%)	22 (22.2%)	0.906	0.398
Number	1.2 ± 0.5	1.4 ± 0.7	1.1 ± 0.2	-2.439	0.022
Antidepressants					
Combination rate (N, %)	117 (51.5%)	77 (60.2%)	40 (40.4%)	8.720	0.003
Number	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	-0.391	0.696
Monotherapy (N, %)	63 (27.8%)	26 (20.3%)	37 (37.4%)	8.104	0.004

## 성별에 따른 처방 양상 비교

서울대학교병원에서 클로자핀을 개시한 조현병 스펙트럼 장애 환자들의 성별에 따른 약물 처방을 비교하였을 때, 클로자핀 시작 연령이 남자  $29.3 \pm 10.9$ 세, 여자  $33.2 \pm 13.4$ 세로 유의한 차이가 있었다 ( $t = 5.937, p < 0.001$ ). 성별에 따른 진단에는 유의한 차이가 없었다 ( $\chi^2 = 5.570, df = 2, p = 0.062$ ). 10년 시점에서 클로자핀 일일 용량의 평균은 남자가  $257 \pm 140$ mg, 여자는  $226 \pm 125$ mg로 유의한 차이가 없었다 ( $t = -1.732, p = 0.085$ ). 항정신병약물 병용 비율은 남자 48.4%, 여자 34.3%였으며 유의한 차이가 있었다 ( $\chi^2 = 4.544, df = 1, p = 0.033$ ). 병용 항정신병약물의 일일 용량의 평균은 남자  $10.4 \pm 8.0$ mg, 여자는  $10.6 \pm 9.4$ mg로 유의한 차이가 없었다 ( $t = 0.095, p = 0.925$ ). 병용 항정신병약물의 개수의 평균은 남자  $1.0 \pm 0.2$ 개, 여자  $1.1 \pm 0.3$ 개로 유의한 차이가 없었다 ( $t = 1.412, p = 0.165$ ). 기분 조절제 병용 비율은 남자 17.2%, 여자 22.2%로 성별에 따라 유의한 차이를 보이지 않았으며 ( $\chi^2 = 0.906, df = 1, p = 0.398$ ), 개수의 평균은 남자  $1.4 \pm 0.7$ 개, 여자  $1.1 \pm 0.2$ 개로 유의한 차이가 있었다 ( $t = -2.439, p = 0.022$ ). 항우울제의 병용비율은 남자에서 60.2%, 여자에서 40.4%로 유의한 차이를 보였으며 ( $\chi^2 = 8.720, df = 1, p = 0.003$ ), 항우울제의 개수의 평균은 남자와 여자 모두  $1.0 \pm 0.2$ 개로 유의한 차이가 없었다 ( $t = -0.391, p = 0.696$ ). 병용치료제 미사용군은 남자 26명 (20.3%) 여자 37명 (37.4%)로 성별에 따른 유의한 차이가 있었다 ( $\chi^2 = 8.104, df = 1, p = 0.004$ ).

### 항정신병약물 병용 여부에 따른 처방 양상 비교

클로자핀을 10년 장기 유지 치료 중인 환자들의 항정신병약물 병용에 따른 처방 양상을 비교하였다 (표 2). 클로자핀에 항정신병약물을 병용하지 않는 '단독 치료군', 항정신병약물을 병용하는 '병합군'으로 분류하였다. 연구대상자 중 단독 치료군, 병합군의 수는 각각 131명, 96명이었으며, 남성의 비율이 병합군에서 유의하게 높았다 ( $\chi^2 = 4.544$ ,  $df = 1$   $p = 0.033$ ). 클로자핀 시작 나이는 유의한 차이가 없었으며 ( $t = 0.500$ ,  $p = 0.618$ ), 클로자핀의 일일 용량은 평균은 단독치료군이  $218 \pm 113\text{mg}$ , 병합군  $278 \pm 153\text{mg}$ 으로, 병합군의 클로자핀 일일 용량이 유의하게 높았다 ( $t = -3.283$ ,  $p = 0.001$ ).

단독 치료군과 병합군의 기분조절제 병용 비율은 각각 13.7%, 27.1%로 Fisher의 정확한 검정을 통한 비교에서 병합군의 기분조절제 병용 비율이 유의하게 높았다 ( $\chi^2 = 6.312$ ,  $df = 1$   $p = 0.017$ ). 항우울제 병용의 경우 단독치료군이 44.3%, 병합군이 61.5%로 역시 병합군에서 항우울제 병용 비율이 유의하게 높았다 ( $\chi^2 = 6.550$ ,  $df = 1$   $p = 0.010$ ).

Table 2. Prescription pattern of clozapine and combined agents according to number of augmentation antipsychotics at year 10

	No antipsychotic	With antipsychotics	<i>t</i> or $\chi^2$	<i>p</i>
Number	131	96		
Sex (Male %)	50.4%	64.6%	4.544	0.033
Clozapine				
Start age (years)	29.0 ± 9.2	28.4 ± 8.2	0.500	0.618
Daily dose (mg/day)	218 ± 113	278 ± 153	-3.283	0.001
Antipsychotics				
Daily dose (mg/day)*	N/A	10.5 ± 8.5		
Mood stabilizers				
Combination (N, %)	18 (13.7%)	26 (27.1%)	6.312	0.017
Antidepressants				
Combination (N, %)	58 (44.3%)	59 (61.5%)	6.550	0.010

#### 개별 병용 정신과 약물 처방 패턴

연구대상자들 중 클로자핀에 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제를 병용 중인 경우 약물 종류에 따른 개별 병용 약물들의 사용 빈도와 용량의 평균 및 범위를 조사하였다. 10년 시점에서 병용 항정신병약물을 처방중인 96명의 환자들은 총 105건의 항정신병약물을 처방받았다 (표 3). 병용중인 항정신병약물은 아리피프라졸 47건 (20.7%), 리스페리돈 12건 (5.3%), 팔리페리돈 및 올란자핀 각 9건 (4.0%), 아미선프라이드 8건 (3.5%) 등의 순서였다. 올란자핀 등가용량으로 환산하지 않은 병용 항정신병약물 용량의 평균과 범위는 각각 아리피프라졸 13.8 ± 9.5mg (2 - 35mg), 리스페리돈 2.4 ± 2.2mg (1 - 8mg), 팔리페리돈 6.3 ± 3.2mg (3 - 12mg), 올란자핀 11.7 ± 8.3mg (5 - 30mg), 아미선프라이드 418.8 ± 331.6mg (50 - 800mg) 등이었다.

Table 3. Number of antipsychotic prescription for clozapine augmentation at year 10

	Number (%)	Daily dose (mg)	Range (mg)
Aripiprazole	47 (20.7)	13.8 ± 9.5	2-35
Risperidone	12 (5.3)	2.4 ± 2.2	1-8
Paliperidone	9 (4.0)	6.3 ± 3.2	3-12
Olanzapine	9 (4.0)	11.7 ± 8.3	5-30
Amisulpride	8 (3.5)	418.8 ± 331.6	50-800
Blonanserin	5 (2.2)	8.8 ± 4.4	4-16
Haloperidol	5 (2.2)	4.5 ± 3.3	2-10
Quetiapine	4 (1.8)	278.1 ± 271.3	12.5-600
Ziprasidone	3 (1.3)	106.7 ± 46.2	80-160
Pimozide	1 (0.4)	2	
Sum	105 (45.4%)		

기분조절제는 44명의 연구대상자로부터 총 54건 (23.8%) 처방되었다 (표 4). 각각의 기분조절제 처방의 건수는 발프로산이 26건 (11.5%)으로 절반 가량을 차지했다. 그 외 라모트리진 및 토피라메이트 각 8건 (3.5%), 리튬 7건 (3.1%) 등의 순이었다. 기분조절제 용량의 평균과 범위는 발프로산 762.5 ± 565.5mg (125 - 2,000mg), 라모트리진 112.5 ± 94.5mg (25 - 300mg), 토피라메이트 143.8 ± 154.0mg (25 - 400mg), 리튬 792.9 ± 255.7mg (450 - 1,200mg) 등이었다. 병용 항우울제는 117명의 연구대상자로부터 총 121건 (53.3%) 처방되었다 (표 5). 그중 설트랄린이 77건 (33.9%)로 전체의 절반 이상을 차지했고, 에스시탈로프람 19건 (8.4%), 플루옥세틴 13건 (5.7%), 파록세틴 5건 (2.2%) 등의 순이었다. 항우울제 용량의 평균과 범위는 설트랄린 93.8 ± 74.8mg (25 - 300mg), 에스시탈로프람 26.6 ± 21.5mg (5 - 80mg), 플루옥세틴 43.9 ± 24.7mg (10 - 100mg), 파록세틴 34.5 ± 31.4mg (12.5 - 90mg) 등이었다.

Table 4. Number of mood stabilizer prescription for clozapine augmentation at year 10

	Number (%)	Daily dose (mg)	Range (mg)
Valproate	26 (11.5%)	762.5 ± 565.5	125–2000
Lamotrigine	8 (3.5%)	112.5 ± 94.5	25–300
Topiramate	8 (3.5%)	143.8 ± 154.0	25–400
Lithium	7 (3.1%)	792.9 ± 255.7	450–1200
Gabapentin	2 (0.9%)	400.0 ± 282.8	200–600
Carbamazepine	1 (0.4%)	300	
Oxcarbazepine	1 (0.4%)	300	
Pregabalin	1 (0.4%)	150	
Sum	54 (23.8%)		

Table 5. Number of antidepressant prescription for clozapine augmentation at year 10

	Number (%)	Daily dose (mg)	Range (mg)
Sertraline	77 (33.9%)	93.8 ± 74.8	25–300
Escitalopram	19 (8.4%)	26.6 ± 21.5	5–80
Fluoxetine	13 (5.7%)	43.9 ± 24.7	10–100
Paroxetine	5 (2.2%)	34.5 ± 31.4	12.5–90
Clomipramine	4 (1.8%)	37.5 ± 14.4	25–50
Fluvoxamine	2 (0.9%)	75.0 ± 35.4	50–100
Nortriptyline	1 (0.4%)	75	
Sum	121 (53.3%)		

#### 1년 시점과 10년 시점의 처방 양상 비교

연구대상자들의 1년 시점과 10년 시점에서의 클로자핀 및 병용 정신과 약물의 처방 내역을 비교하였을 때 1년 시점의 클로자핀 일일 용량이  $260 \pm 110\text{mg}$ 로 유의하게 높았다 ( $t = 2.083$ ,  $p = 0.038$ ). 항정신병약물의 병용 비율은 1년 시점에서 26.0%로 유의하게 낮았다 ( $t = -4.625$ ,  $p < 0.001$ ). 기분 조절제의 병용 비율에는 두 시점에서 유의한 차이가 없었다 ( $t = -0.377$ ,  $p = 0.706$ ). 항우울제 병용 비율은 1년 시점에서 32.2%로 10년 시점보다 유의하게 낮았다 ( $t = -5.791$ ,

$p < 0.001$ ). 병용치료제 미사용군의 비율은 1년 시점이 44.1%로 10년 시점보다 유의하게 높았다 ( $t = -4.808, p < 0.001$ ).

Table 6. Prescription change between year 1 and year 10

	Year1	Year10	t	p
Clozapine daily dose	260 ± 110	243 ± 134	2.083	0.038
Antipsychotics				
combination rate (N,%)	59 (26.0%)	96 (42.3%)	-4.625	<0.001
daily dose	10.3 ± 7.7	10.5 ± 8.5		
number	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2		
Mood stabilizer				
combination rate (N,%)	42 (18.5%)	44 (19.4%)	-0.377	0.706
number	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.5		
Antidepressant				
combination rate (N,%)	73 (32.2%)	117 (51.5%)	-5.791	<0.001
number	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2		
Monotherapy	100 (44.1%)	63 (27.8%)	-4.808	<0.001

### 제 3 절 고찰

클로자핀을 10년 동안 장기 유지치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들은 227명이었다. 이중 128명 (56.4%)이 남성, 99명 (43.6%)이 여성이었다. 클로자핀 장기 유지 치료 중인 연구대상자들은 10년 시점에서 평균 243mg의 클로자핀을 복용 중이었으며, 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제의 병용 비율은 각각 42.3%, 19.4%, 51.5%였다. 27.8%의 연구대상자는 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제를 사용하지 않는 병용치료제 미사용군이었다. 항정신병약물 병합군에서 병용 중인 항정신병약물의 일일 용량의 올란자핀 등가 용량의 평균은 10.5mg였다. 이와 관련하여 외국에서 클로자핀을 처방중인 환자들의 항정신병약물 병용 비율은 10~80% 정도로 보고가 일관되지 않고, 국가별로도 차이를 보였다.<sup>30-34</sup> 연구대상자들의 항정신병약물 병용 비율 역시 1년에서는 26.0%, 10년에서는 42.3%로 유의한 차이가 있었다. 또한 클로자핀의 일일 용량, 항우울제의 병용 비율, 병용치료제 미사용군의 비율 역시 두 시점에서 상이했는데, 치료 저항성 조현병 환자에서 클로자핀과 병용 정신과 약물의 처방 패턴에 지역적 차이에 더불어 유지 치료의 기간에 따른 차이가 있는 것으로 보인다.

10년 시점의 클로자핀 일일 용량은 성별에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다. 항정신병약물과 항우울제의 병용 비율은 남자가 여자에 비해 높았다. 또한 본 조사에서 클로자핀을 복용하고 있는 환자 중에서 남자가 여자에 비해 약 1.3배로, 다른 연구에서 제시된 1.5보다는 다소 낮았으나 남성의 비율이 높다는 점은 동일하였다.<sup>22</sup> 조현병에서 남성은 여성보다 높은 수준의 정신병적 증상, 낮은 치료반응을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>35-37</sup> 또한, 조현병에 동반된 강박 증상의 경우 남자가 여자보다 높은 비율을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>38</sup> 즉, 정신병적 증상,

강박증상의 성별에 따른 차이가 항정신병약물과 항우울제를 병용 중인 환자들의 비율 차이로 이어졌을 것으로 해석할 수 있다. 기분 조절제의 병용 비율은 성별의 차이가 없으나 남자의 경우 더 많은 개수의 기분 조절제를 병용하고 있었는데, 선행 연구에서 클로자핀을 1년 유지 치료한 환자에서는 기분 조절제 병용 비율, 개수 모두 성별의 차이가 없었다.<sup>26</sup> 즉, 클로자핀 유지 치료 환자에서 성별에 따른 기분 증상의 발현비율에는 차이가 없으나 장기 유지치료할 경우 남성의 기분 증상의 치료 반응이 더 좋지 않을 가능성이 시사된다. 성별에 따른 임상 증상, 약물치료 반응, 부작용 등의 정보를 포함한 추가 연구가 필요하겠다.

클로자핀 단독치료군에 비해서 항정신병약물 병합군에서 남성 비율이 높았는데, 성별에 따른 비교에서 살펴본 것처럼 남성의 치료 반응이 여성에 비해 좋지 않은 것으로 추론해볼 수 있다. 항정신병약물 병합군은 클로자핀 일일 용량이 단독 치료군에 비해 높았는데, 병합군의 정신병적 증상의 치료 반응이 단독 치료군에 비해 좋지 않은 것으로 해석할 수 있다. 병합군은 기분 조절제, 항우울제의 병용 비율 역시 단독 치료군보다 높았는데, 병합군이 단독 치료군에 비해 흥분/초조, 우울, 강박 증상, 음성 증상, 반복적인 자살 행동 및 자살 위험, 약물 남용 등의 동반 증상을 갖는 경우가 많은 것으로 추론해볼 수 있다.<sup>14, 15</sup> 클로자핀에 반응하지 않는 극치료 저항성 조현병(Ultra-resistant schizophrenia)에 대해,<sup>12</sup> 2019 한국형 조현병 약물치료 지침서에서는 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제, 전기경련치료 등의 치료법을 병용하도록 하고 있다.<sup>6</sup> 본 연구에서도 극치료 저항성 조현병 환자들에서 고용량의 클로자핀에 더해 항정신병약물을 병용하고, 더 많은 동반 증상에 대해 기분 조절제, 항우울제를 고빈도로 병용하고 있었던 것으로 보인다.

병용 항정신병약물의 종류는 아리피프라졸, 리스페리돈, 팔리페리돈,

올란자핀, 아미설프라이드 등의 순서로 많이 처방되었다. 아리피프라졸과 리스페리돈이 전체의 절반 이상을 차지했고 아리피프라졸이 가장 많았다. 아리피프라졸은 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub> 수용체의 부분 작용제로써 클로자핀의 수용체 작용을 보조하며, 클로자핀의 병용 요법으로써 좋은 효과성과 내약성이 있다는 보고들이 있다.<sup>15</sup> 아리피프라졸은 클로자핀 병용 약물로 사용되었을 때 전체 정신병적 증상, 음성 증상, 우울 증상 등에 명확한 호전을 보이는 것이 반복적으로 확인되고 있으며,<sup>14, 16, 17</sup> 클로자핀과 아리피프라졸의 병합 요법이 조현병 환자의 재입원률 감소에도 가장 우월한 효과를 나타내는 것이 알려져 있다.<sup>18</sup>

병용하고 있는 기분조절제로는 발프로산이 단독으로 절반 가량이었다. 발프로산은 항정신병약물의 보조 약물로 쓰일 때 항정신병작용을 추가적으로 보조하며, 동반된 기분 불안정성을 위한 기분 조절제로도 사용될 수 있다. 다른 한편, 클로자핀은 경련 역치를 낮추어 경련 유발의 위험성을 높이는데 이에 대해 발프로산은 항경련제로써 부가적인 장점을 지닌다.<sup>39</sup> 이전 보고에서도 발프로산의 경우 클로자핀과 가장 흔하게 병용하는 기분 조절제로 알려져 있다.<sup>15, 40</sup> 병용 항우울제로는 설프랄린의 처방이 절반 이상이였다. 그 밖에도 에스시탈로프람, 플루옥세틴을 포함한 세로토닌 재흡수 억제제 계열의 약제가 절대 다수를 차지했다. 클로자핀에 항우울제를 병용할 경우 양성, 음성 증상에 추가적인 효과가 있는 것이 알려져 있다.<sup>14, 15</sup> 또한 조현병 환자에서 강박증 및 강박증상의 유병률은 3.8 - 59.2%로 일반 인구집단의 1.1 - 3.5%에 비해 유의미하게 높으며, 클로자핀을 처방받는 경우 강박증 증상, 항우울제 병용 비율이 높다는 보고가 있다. 클로자핀 유발 강박 증상의 치료에도 세로토닌 재흡수 억제제 계열의 항우울제를 사용한다.<sup>41, 42</sup> 특히 설프랄린의 경우 클로자핀을 포함한

다른 항정신병약물과의 상호작용이 적은 것으로 알려져<sup>43</sup> 흔히 사용된 것으로 추측해 볼 수 있겠다.

연구 대상자들의 10년 시점에서의 병용 치료제의 종류별 처방 빈도를 1년 시점에서의 결과와 비교하면 변화가 있었다. 구체적으로, 클로자핀 일일 용량의 감소, 항정신병약물과 항우울제의 병용 비율의 증가, 병용치료제 미사용군의 비율의 감소가 있었다. 즉, 클로자핀을 장기 유지 치료하는 경우 클로자핀의 필요 용량이 감소하지만, 클로자핀에 대한 저항성과 동반 정신과 증상의 비율이 높아지는 것으로 추론된다. 기분 조절제의 병용 비율에는 두 시점에 유의한 차이가 없었는데, 클로자핀 장기 유지 치료 중인 치료 저항성 조현병 환자들의 동반 기분 증상의 비율은 1년 이후에 안정화되는 것으로 보인다. 이와 관련하여 조현병 환자들을 장기 추적 관찰하였을 때 동반 우울 증상을 보이는 환자의 비율이 안정적으로 유지된다는 보고들이 있었다.<sup>44, 45</sup> 본 연구의 결과와 이전 보고들을 종합적으로 고려할 때, 치료저항성 조현병 환자들의 클로자핀 저항성과 동반된 강박 증상은 시간이 지남에 따라 증가하지만 동반된 기분 증상은 비교적 일정하게 유지되는 것으로 추론된다.

본 연구는 단일 기관에서 클로자핀을 10년 이상 장기 유지 치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들의 병용 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 처방을 전수 조사하여 국내 치료 저항성 조현병 환자들의 장기 유지 치료 시 정신과 약물 처방 패턴을 보여주고 있다. 본 연구에는 몇 가지 제한점이 있었다. 첫째, 코호트 연구의 디자인이지만 후향적 의무기록 연구이므로 사전에 조사되지 않은 약물의 사용 이유, 효과, 부작용 등의 임상 정보를 포함할 수 없었다. 둘째, 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 이외의 약물 처방과 전기경련요법 등 비약물적 치료에 대한 정보 또한 포함되지 못하였다. 셋째, 단일 기관 환자들의

처방 정보만을 조사하여 본 연구결과를 일반화하는 데 한계가 있었다. 넷째, 연구 대상자들의 동반 신체질환, 실험실 검사 등에 대한 정보가 포함되지 않았다. 클로자핀 유지 치료 및 병용 치료제 처방에 대해 증상의 중증도, 약물의 사용 이유, 효과성, 부작용, 비약물적 치료, 기질적 신체질환에 대한 영향 등을 포함하여, 다기관에서의 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 제 3 장 결 론

본 연구에서는 클로자핀을 10년간 장기 유지 치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들의 클로자핀과 병용 치료제 처방에 대해 조사하였다. 클로자핀을 장기 유지 치료 중인 환자들의 27.8%가 항정신병약물, 기분 조절제, 항우울제를 병용하지 않았다. 여성에 비해 남성에서 항정신병약물, 항우울제 병용 비율이 높고, 기분 조절제를 병용하는 경우 처방된 기분 조절제의 개수가 더 많았다. 항정신병약물 병합군은 단독 치료군에 비해 남성의 비율이 높고, 고용량의 클로자핀을 사용하며 기분 조절제 및 항우울제의 병용 비율이 높았다. 병용 항정신병약물로는 아리피프라졸, 기분조절제는 발프로산, 항우울제는 설프랄린의 처방이 가장 많았다. 연구 대상자들의 1년 시점과 10년 시점의 정신과 약물 처방에 차이가 있었으며, 장기 유지 치료 시에 클로자핀 일일 용량의 감소, 항정신병약물과 항우울제 병용 비율의 증가, 병용치료제 미사용군 비율의 감소를 보였다. 본 연구는 클로자핀 장기 유지 치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들의 병용 정신과 약물 처방을 조사하여 장기 유지치료 중인 치료 저항성 조현병 환자에서 약물 처방에 성별의 차이가 있음을 확인하였고, 구체적으로 남자 환자들의 질병 부담이 높을 것으로 예측되었다. 또한 항정신병약물 병합군이 단독 치료군과 비교하여 인구학적 분포, 처방에 차이가 있고, 질병 부담이 높을 가능성이 시사되었다. 클로자핀을 장기 유지 치료할 경우 클로자핀 요구량의 감소, 클로자핀 저항성의 증가, 동반 강박 증상의 감소, 동반 기분 증상의 안정화하는 추세를 보일 것으로 추론된다. 더 많은 임상정보를 포함하여, 대규모 집단을 대상으로 한 다기관 협력 연구를 통해 국내 치료 저항성 조현병 환자들의 처방에 대한 역학적 정보를 수립할 수 있을 것으로 기대된다.



## 참고 문헌

1. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *History of psychiatry* 2007;18(1):39-60.
2. Hippus H. A historical perspective of clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(12):22-23.
3. Kim SH. Current Status of Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Korean Journal of Schizophrenia Research*;24(1):1-7.
4. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2016;209(5):385-392.
5. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry* 2017;174(3):216-229.
6. Lee JS, Yun JY, Kang SH, et al. Korean Medication Algorithm for Schizophrenia 2019, Second Revision: Treatment of Psychotic Symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci* Aug 31 2020;18(3):386-394.
7. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophrenia bulletin* 2010;36(1):94-103.
8. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, 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. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2012;13(5):318-378.
9. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2017;62(9):604-616.
10. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2020;177(9):868-872.
11. Samanaite R, Gillespie A, Sendt K-V, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. Biological predictors of clozapine response: a systematic review. *Frontiers in psychiatry* 2018;9:327.
12. 이견석. 치료저항성 조현병: 정의와 임상양상. *Korean J Schizophr Res Vol* 2020;23:2.
13. Taylor D, Smith L, Gee S, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012;125(1):15-24.
14. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, Kisely S. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A

- systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* Aug 2018;52(8):751-767.
15. Wagner E, Lohrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol* Apr 2019;33(4):423-435.
  16. Roerig JL. Clozapine augmentation strategies. *Ment Health Clin* Nov 2019;9(6):336-348.
  17. Bartoli F, Crocamo C, Di Brita C, Esposito G, Tabacchi TI, Verrengia E, Clerici M, Carra G. Adjunctive second-generation antipsychotics for specific symptom domains of schizophrenia resistant to clozapine: a meta-analysis. *Journal of psychiatric research* 2019;108:24-33.
  18. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA psychiatry* 2019;76(5):499-507.
  19. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophrenia research* 2012;138(1):18-28.
  20. Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Moodie E, Tamblyn R, Naidu A. Underprescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the Canadian province of Québec. *Clin Schizophr Relat Psychoses* Apr 2013;7(1):33-41.
  21. Xiang YT, Buchanan RW, Ungvari GS, et al. Use of clozapine in older Asian patients with schizophrenia between 2001 and 2009. *PLoS One* 2013;8(6):e66154.
  22. Bachmann C, Aagaard L, Bernardo M, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2017;136(1):37-51.
  23. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatric Clinics* 2003;26(1):115-139.
  24. Yun J-Y, Lee JS, Kang SH, et al. Korean treatment guideline on pharmacotherapy of co-existing symptoms and antipsychotics-related side effects in patients with schizophrenia. *Korean Journal of Schizophrenia Research* 2019;22(2):21-33.
  25. Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar disorders* 2015;17(3):235-247.
  26. Kim J, Kim SH, Jang J-H, Moon S-Y, Kang TU, Kim M, Kwon JS. Prescription Pattern of 1 Year Clozapine Maintenance and Augmentation Agents in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Korean Journal of Biological Psychiatry* 2021;28(2):50-57.
  27. Gaszner P, Makkos Z. Clozapine maintenance therapy in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004;28(3):465-469.

28. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* Jun 2010;167(6):686-693.
29. Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in J apan. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015;69(8):440-447.
30. Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother* Jun 2008;42(6):852-860.
31. Harrison J, Janlöv M, Wheeler AJ. Patterns of clozapine prescribing in a mental health service in New Zealand. *Pharm World Sci* Aug 2010;32(4):503-511.
32. Tungaraza TE, Ahmed W, Chira C, Turner E, Mayaki S, Nandhra HS, Edwards T, Farooq S. Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. *Ther Adv Psychopharmacol* Mar 2017;7(3):103-111.
33. Yi W, She S, Zhang J, Wu H, Zheng Y, Ning Y. Clozapine Use in Patients with Early-Stage Schizophrenia in a Chinese Psychiatric Hospital. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2827-2836.
34. Verdoux H, Pambrun E. Clozapine use pattern in persons with and without treatment for Parkinson's disease in real-world conditions: a naturalistic study in a community-based sample. *Acta Psychiatr Scand* Dec 2014;130(6):487-497.
35. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological medicine* 2016;46(15):3231-3240.
36. Bozzatello P, Bellino S, Rocca P. Predictive factors of treatment resistance in first episode of psychosis: a systematic review. *Frontiers in psychiatry* 2019;10:67.
37. Kinon BJ. The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS). *Frontiers in psychiatry* 2019;9:757.
38. Singh A, Beniwal RP, Bhatia T, Deshpande SN. Prevalence and clinical correlations of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Asian journal of psychiatry* 2019;39:48-52.
39. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* May 2017;78(5):e498-e505.
40. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry* Jul 2007;52(7):457-463.
41. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *CNS drugs* 2004;18(14):989-1010.
42. Sa AR, Hounie AG, Sampaio AS, Arrais J, Miguel EC, Elkis H. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Comprehensive psychiatry* 2009;50(5):437-442.

43. Spina E, Avenoso A, Salemi M, Facciola G, Scordo M, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(06):213-217.
44. Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25(1):157-172.
45. An der Heiden W, Könnecke R, Maurer K, Ropeter D, Häfner H. Depression in the long-term course of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2005;255(3).

## Abstract

# Prescription pattern of long-term clozapine maintenance and augmentation agents in schizophrenia spectrum disorders

Jaewon Kim

College of Medicine, Dept. of Psychiatry

The Graduate School

Seoul National University

Despite indication of clozapine for treatment-resistant schizophrenia (TRS), only 40 ~ 70% of TRS patients show response to clozapine. Moreover, TRS encompass various symptom dimensions. Therefore, augmentation with other antipsychotics, mood stabilizers, and antidepressants for clozapine is frequently applied. However, the long-term prescription pattern of clozapine and combined medications in Korea is yet to be examined. This study aims to investigate the long-term maintenance treatment pattern of clozapine and augmentation agents in Seoul National University Hospital. The patients with schizophrenia spectrum disorders under long-term clozapine maintenance, defined as ten-year clozapine continuation, were subjected for analysis. Medication data at ten-year time-point after clozapine initiation was extracted and analyzed. Among total 2896 patients having clozapine prescription experience from January 2000 to December 2018, 227 patients were on long-term clozapine maintenance. Average

maintenance dose of clozapine was  $243 \pm 134$  mg/day. Combination rate of antipsychotics, mood stabilizers, and antidepressants were 42.3%, 19.4%, 51.5%, respectively. Most frequently prescribed drug in each category was aripiprazole, valproate, and sertraline. Mean olanzapine equivalent dose of combined antipsychotics was  $10.5 \pm 8.5$  mg/day. Male patients were prescribed higher rate of antipsychotics and antidepressants. In case of mood stabilizer augmentation, male patients were prescribed larger number of medications. Patients with combined antipsychotics were more likely to be male, and prescribed higher dose of clozapine and higher rate of mood stabilizers and antidepressants compared to patients without combined antipsychotic. Compared to 1 year, Participants were prescribed lower dose of clozapine, higher rate of combined antipsychotics and antidepressants, and lower rate of clozapine monotherapy at 10 year. Patients under long-term clozapine maintenance showed region specific clozapine-related prescription patterns with time-dependent prescription change. The present findings based on the real-world prescription data could provide valuable clinical information on the treatment of TRS-related conditions. Further studies with more clinical variables, larger sample, and under multiple study sites are warranted.

**Keywords** : Treatment-resistant schizophrenia, clozapine, polypharmacy

**Student Number** : 2020-20787