

상부위장관 출혈이 의심되는 클로자핀과 부스피론의 상호작용

성유미* · 김수인* · 연규월* · 임원정*†

Suspected Upper Gastrointestinal Bleeding by Interaction of Clozapine and Bupirone

Yumi Sung, M.D.,* Soo In Kim, M.D., Ph.D.,*
Kyu Wol Yun, M.D., Ph.D.,* Weonjeong Lim, M.D., Ph.D.*†

국문초록

서 론 :

치료저항성 환자 치료 시 선택될 수 있는 여러 약물들의 병용 투여에 의해 예측할 수 없는 심각한 부작용을 야기하는 약물 상호작용이 일어날 수 있다. 저자들은 만성 정신분열병 환자에서 클로자핀(clozapine)과 부스피론(bupirone)을 병용 투여한 후 상부위장관 출혈이 의심되는 사례가 있어 보고하고자 한다.

증 례 :

망상형 정신분열병으로 진단받은 69세 여자 환자로 입원 당시 혈색소가 약간 감소된 것을 제외하고는 신체 검사와 검사실 검사 상 다른 특이 소견은 없었다. 불안 증상이 심하여 부스피론 15mg을 올란자핀(olanzapine) 30mg과 같이 투여하였다. 하지만, 병력상 약물에 반응이 좋지 않고 본원 입원 치료에서 치료 반응이 없어 올란자핀을 클로자핀으로 교체하였다. 입원 11주째, 클로자핀으로 교체한 지 4주가 지난 후, 환자는 클로자핀 300mg과 부스피론 60mg을 복용하고 있었다. 이 시점에서 약 4일 동안 간헐적으로 복통, 발한, 저혈압, 구토, 발열과 함께 토혈, 흑색변 소견 보였지만, 위내시경과 위장조영촬영에서 상부위장관 출혈 소견은 발견되지 않았다. 모든 약물을 중단한 후, 상부위장관 출혈 의심 증상은 사라졌다. 이후 클로자핀만 단독으로 투여한 후, 정신병적 증상 호전을 보였고 상부위장관 출혈 소견도 재발하지 않았다.

고 찰 :

상부위장관 출혈은 클로자핀과 부스피론 각각의 약리학적 작용 및 부작용의 측면에서는 예상할 수 없었던 부작용이었으나, 정신분열병 치료를 위해 투여하고 있던 클로자핀에 추가적으로 항불안 효과가 있는 부스피론을 복합 투여하는 동안 발생하였으며 부스피론을 중단한 이후에는 동일한 부작용이 재발하지 않았다. 따라서, 저자들은 상부위장관 출혈 부작용의 발생 원인을 클로자핀과 부스피론 두 약물의 상호작용에 의한 것으로 보고 참고 문헌에 기초하여 몇 가지 가능한 기전들에 대해 고찰해 보았다. 두 약물의 상호작용에 대한 명백한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 상부위장관 출혈은 잠재적으로 생명에 치명적인 부작용이므로 클로자핀과 부스피론의 병용 투여 시 특별한 주의를 요한다.

중심 단어 : 클로자핀 · 부스피론 · 상부위장관 출혈.

서 론

정신병적 질환을 치료하기 위해 여러 가지 약물의 복합 투

여가 필요한 경우가 많은데, 새로운 약물들이 개발됨에 따라 미처 예상치 못한 약물들 간의 상호 작용으로 인해서 심각한 부작용이 발생할 수 있다. 대부분의 경우, 특정 약

*이화여자대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

†Corresponding author

물의 투여가 시작되거나 중단될 때, 혹은 용량 변화가 클 때 상호작용이 임상적으로 중요한 의미를 가지게 된다. 임상자들은 서로 다른 약물들을 병용 투여할 경우 각각의 약리 작용 기전뿐만 아니라, 대사에 관여하는 효소 및 용량에 따른 상호 작용의 변화 등에 대해 주의를 기울여 적절한 조합을 선택하고 적정 수준의 투여 용량을 결정하도록 해야 한다.¹⁾

클로자핀은 기존의 항정신병약물에 비해 추체외로 부작용이나 지연성 운동장애와 같은 부작용이 거의 없고,²⁾ 치료 저항성이거나 다른 약물에 의한 부작용을 견디지 못하는 정신분열병 환자의 30% 이상에서 매우 유용한 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 그러나 진정과다, 과도한 타액분비, 체중증가, 저혈압, 위장관계 부작용, 미열, 경련, 빈맥과 같은 다양한 부작용들과 함께 생명에 치명적일 수 있는 무과립구증의 빈도가 전형 항정신병약물에 비해 10배 이상 높다는 제한점이 있다.⁵⁾ 클로자핀의 대사는 주로 간의 cytochrome P450_{1A2}(CYP_{1A2})에 의해 조절되는데, CYP_{1A2} 작용을 활성화시키는 카바마제핀, 담배와 같은 물질은 혈중 클로자핀 농도를 떨어뜨릴 수 있고 CYP_{1A2}를 억제하는 카페인, erythromycin은 반대의 효과를 가져오게 된다. 또한 cytochrome P450_{2D6}(CYP_{2D6})을 억제하는 약물들 역시 혈중 클로자핀 농도를 상승시키는 것으로 알려져 있다.^{6,7)}

부스피론은 azaspiron계열의 항불안제로서 벤조디아제핀(benzodiazepines), 바비투레이트(barbiturates)와는 상이한 화학구조와 약리작용을 가지며 간에서 cytochrome P450_{3A4} 효소에 의해 대사가 이루어진다.⁸⁾ 진정, 수면유도, 근이완, 항경련 효과가 없으며 남용의 위험성이 적고 금단 증상이나 인지장애를 일으키지 않는다는 큰 장점을 가지고 있다.⁹⁾ 가장 흔한 부작용은 두통, 오심, 어지러움이며 드물게 수면장애를 나타내기도 하지만 전반적으로 경한 부작용들에 해당하며 약물들 간의 상호작용 역시 단가아민 산화 효소 억제제(monoamine oxidase inhibitors)와의 병용 투여를 금기하는 것 외에는 대개 크게 고려할 만한 수준은 아닌 것으로 알려져 있다.^{8,9)} 부스피론은 기본적으로 만성적인 불안 장애의 치료를 위해 사용되지만 다양한 정신과적 질환에서 다른 항정신성 약물과 함께 병용해서 사용되는 경우가 많기 때문에 약물 상호 작용에 의한 부작용 발생 여부는 매우 중요하다.⁹⁾ 문헌 상에서 클로자핀과 부스피론을 병용 투여한 경우 상부 위장관 출혈이라는 치명적인 부작용이 발생하였다는 사례 보고가 1례 있었으며¹⁰⁾ 본원에 입원한 정신분열병 환자의 치료 과정에서 이와 유사한 사례가 있어 보고하고자 한다.

중 례

69세 여자 환자로 23세인 1958년경에 산후우울증과 함

께 시작된 정신병증 삽화가 있는 후 한 달여 만에 증상이 소실된 과거력 있으며 33세인 1968년도에 마귀들이 무당이 되라고 말하는 환청과 자신이 무당이 되지 않으면 악령이 가족들을 해칠 것이라는 피해망상, 자살 시도 있어 서울 시내 모 정신병원에서 망상형 정신분열증 진단하에 처음으로 입원치료 받았다. 이후 4회 입-퇴원 반복하였고 모 대학병원 외래에서 클로프로마진(chlorpromazine) 50mg과 클로나제팜(clonazepam) 0.5mg의 약물치료 하면서 증상이 호전되었으나 완전한 관해 시기는 없었다.

2004년 6월 들어 동일한 환청과 피해망상이 악화되어 리스페리돈(risperidone) 1mg을 추가하였으나 손목을 긋는 자살 시도로 2004년 6월 26일 이대동대문 병원 정신과 폐쇄 병동에 입원하였다. 입원 후 시행한 뇌파검사와 뇌자기공명영상촬영에서 이상 소견은 없었고 손목 부위의 출혈로 인해 전혈구수치 상에서 혈색소와 적혈구용적률이 각각 9.5 g/dl, 28.8%로 낮아진 것 이외에는 혈액 검사 상에서도 다른 특이 소견은 없었다. 리스페리돈을 7mg까지 증량하여 유지하던 중 입원 1달 쯤 시행한 혈액 검사 상에서 전혈구수치가 정상 수준으로 교정되고, 수술 부위도 거의 회복되었다.

입원 5주가 지난 후에도 정신병적 증상은 전혀 호전 없어 올란자핀(olanzapine)으로 변경하여 10mg부터 시작하여 30mg까지 투여하였다. 환청 및 피해 망상과 더불어 과도한 불안, 우울감이 지속적으로 동반되어 부스피론 15mg도 병합 투여하기 시작하였다. 입원 8주 쯤, 약물 투여에도 불구하고 증상이 호전되지 않아 올란자핀을 서서히 감량하면서 클로자핀(clozapine)을 12.5mg부터 200mg까지 증량하였고 부스피론도 45mg까지 증량하여 유지하였다. 당시 환자의 전혈구 및 전해질, 간 기능, 신장 기능 등 혈액검사 상 이상 소견은 없었다. 10주 쯤, 올란자핀을 완전히 중단하고 클로자핀 300mg을 유지하면서 부스피론을 60mg 병용 투여하였다.

입원 11주째부터 약 4일 동안 간헐적으로 경한 복통을 호소하더니 발한, 저혈압, 구토, 발열과 함께 토혈, 흑색변 소견 보여 모든 투약 중단 후, 소화기내과에 협진 의뢰하였다. 상복부위장관 출혈 추정 하에 위내시경과 위장조영 촬영을 시행하였으나, 역류성 식도염 외에는 명백한 출혈 부위가 발견되지 않았다. 문헌 고찰 결과 클로자핀과 부스피론의 병용 투여 시 위장 검사 상에서는 특별한 출혈 부위가 발견되지 않으면서 상복부 위장관 출혈 부작용이 발생한 사례 보고가 있어 부스피론은 완전히 중단하고, 클로자핀 단독으로 250mg까지 다시 증량하여 치료 유지하였다. 이후 구토 및 토혈, 혈변 등의 증상을 비롯한 위장관출혈 의심 증상을 전혀 보이지 않았고, 정기적으로 시행한 혈액 검사 상 이상 소견 없이 안정 상태를 유지하였다. 4주간의 클로

자핀 단독 약물 투여로 정신병적 증상은 거의 소실되었으나 38℃ 미만의 주기적인 발열 상태가 지속되어 1주일 간 해열제 및 경험적 항생제 투여 치료를 집중 시행한 후 전신 상태 호전되었다. 정신과적으로도 호전되어 입원 22주째인 2004년 11월 27일 퇴원하였다.

고 찰

본 사례는 69세 정신분열병 여자 환자에서 여타 약물의 동시 투여 없이 클로자핀 치료에 부스피론을 병합 투여하였을 경우 상부위장관 출혈이 의심되는 사례 보고이다. 이 부작용은 그동안 외국에서 1997년에 33세 정신분열병 남자 환자에서 1례가 유일하게 보고되었으나¹⁰⁾ 국내에서는 아직 이러한 부작용 발생에 대한 보고가 없었다.

클로자핀과 부스피론을 병합 투여했을 때 상부위장관 출혈을 일으키는 가능한 원인들로 몇 가지를 살펴볼 수 있다. 우선 클로자핀이나 부스피론의 단독 효과를 생각해 볼 수 있다. 하지만, 본 사례의 경과 상 어느 한 쪽의 효과로 설명하기 어려우며 이제까지 각각의 약물에 대한 부작용 보고들을 참고하였을 때에도 단독으로 위장관 출혈을 일으킨 사례는 없었다. 클로자핀과 부스피론의 상호작용에 대한 문헌 역시 찾기 어려웠으나, 환자의 경과 상 상부위장관의 출혈 반응이 클로자핀과 부스피론을 병합 투여한 후에 발생하였고 부스피론을 중단하고 클로자핀만 단독 투여하였을 때는 상부위장관 출혈이 재발하지 않았던 점을 통해 클로자핀에 병용 투여된 부스피론의 역할이 중요한 것으로 보인다.

본 사례에서 클로자핀 농도를 확인할 수는 없었으나 부스피론과 병용 투여하는 동안 클로자핀의 혈중 농도가 상승했을 가능성이 있다. 부스피론이 클로자핀의 대사에 관여하는 효소를 억제하거나, 높은 단백질 결합력을 가진 부스피론이 클로자핀 대신 경쟁적으로 결합 단백질에 작용함으로써 결합되어 있지 않은 클로자핀 농도를 상승시킬 수 있다.^{11,12)} 부스피론의 cytochrome P450 효소에 대한 작용에 대해서는 밝혀진 것이 없으나, 할로페리돌(haloperidol)의 산화성 탈알킬화 반응을 억제함으로써 혈중 할로페리돌의 농도를 상승시킨다는 보고¹²⁾가 있다. 또한, 에리스로마이신(erythromycin), 플루오세틴(fluxetine), 플루복사민(flvoxamine), 카페인(caffeine) 등이 cytochrome P450 효소 체계를 억제함으로써 클로자핀 농도를 상승시키는 것으로 보고되어 왔다.^{7,14,15)}

최근 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRIs)로 인한 출혈 경향성이 보고되고 있으며 이에 대해 몇 가지 기전들이 제시되고 있다.^{16,17)} 비활성화된 상태에서 세로토닌 수용체(5-HT)가 발현되는

것은 신경세포를 제외하면 혈소판뿐이다. SSRIs의 경우 혈장 및 혈소판 내의 세로토닌 농도를 변화시키게 되며 이로 인해 혈소판의 5-HT 하향조절(downregulation)이 일어나 혈소판 기능 이상을 초래할 수 있다는 것이다.¹⁸⁾ 그리고, 클로자핀의 경우 5-HT 길항제이고 부스피론은 5-HT_{1A}의 효현제 역할을 한다.^{12,19)} 결국, 두 약물의 상호작용이 세로토닌 및 세로토닌 수용체 상에 변화를 가져와 SSRIs의 부작용과 같은 출혈을 일으켰을 가능성을 고려해 볼 수 있다.

이에 덧붙여 특이할 만한 점은 1997년도에 외국에서 보고된 1례와 같이 본 사례에서도 상부위장관 출혈 발생 부위를 객관적인 위장관 검사를 통해서 발견해 내지 못했다는 점이다. 토혈과 흑색변, 혈압 저하 및 일시적 발열 등의 징후를 통해 상부위장관 출혈의 증거가 명백함에도 불구하고 위내시경 및 위장조영 검사 상에서는 역류성 식도염 외에는 별다른 이상 소견이 없었고 역류성 식도염으로부터 출혈이 발생했을 가능성은 매우 희박하다. 또한, 위장관 내시경에서 상부위장관 출혈 의심 환자의 약 24%에서 원인을 밝히지 못했다는 보고²⁰⁾를 고려할 때, 본 사례에서 상부위장관 출혈을 배제할 수 없다.

상부위장관 출혈은 초기에 적절한 치료가 이루어지지 않으면 사망에까지 이를 수 있는 치명적인 부작용이다. 아직 약물 상호작용의 기전이나 부작용 발생의 원인을 명확하게 밝혀낼 수는 없지만, 본 사례에서 나타난 상부위장관 출혈은 클로자핀과 부스피론을 함께 투여할 경우 간과할 수 없는 것으로서 두 약물은 매우 신중하게 병용하여야 한다.

REFERENCES

- (1) McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):984-989.
- (2) Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(5):389-409.
- (3) McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-610.
- (4) Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):518-526.
- (5) 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(1):33-48.
- (6) Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39(1):1-14.
 - (7) Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(2):99-112.
 - (8) Sadock BJ, Sadock VA. **Buspirone**. In: *Synopsis of Psychiatry* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2003. p.1031-1033.
 - (9) Ninan PT, Muntasser S. **Buspirone and Gepirone**. In: Schatzbeg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*, 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing;2004. p.394-398.
 - (10) Good MI. Lethal interaction of clozapine and buspirone? *Am J Psychiatry* 1997;154(10):1472-1473.
 - (11) Kirkwood CK, Melton ST. **Anxiety disorders**. In: Di-Piro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. 5th ed. New York: McGraw-Hill;2002. p.1289-1310.
 - (12) Marder SR, Wirshing DA. **Clozapine**. In: Schatzbeg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*, 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing;2004. p.444.
 - (13) Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(6):435-456.
 - (14) Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, Flood JG, Fisch J, Goff DC. Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. *Arch Intern Med* 1996;156:675-677.
 - (15) Odom-White A, DeLeon J. Clozapine levels and caffeine. *J Clin Psychiatry* 1996;57:175-176.
 - (16) Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 2006;119(2):113-116.
 - (17) Dalton SO, Sorensen HT, Johansen C. Selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs* 2006;20(2):143-151.
 - (18) Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J, Ravindran A, Hrdina PD. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:184-190.
 - (19) Ninan PT, Muntasser S. **Buspirone and Gepirone**. In: Schatzbeg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*, 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2004. p.394.
 - (20) Kethu SR, Davis GC, Reinert SE, Ramzan UC, Moss SF. Low utility of endoscopy for suspected upper gastrointestinal bleeding occurring in hospitalized patients. *South Med J* 2005; 98(2):170-175.

Suspected Upper Gastrointestinal Bleeding by Interaction of Clozapine and Buspirone

Yumi Sung, M.D., Soo In Kim, M.D., Ph.D.,
Kyu Wol Yun, M.D., Ph.D., Weonjeong Lim, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Introduction : Unexpected serious and lethal drug interactions can be occurred by polypharmacy for treatment-resistant psychiatric disorders. We report a case who has suspected upper gastrointestinal bleeding after the combination of clozapine and buspirone.

Case : A 69-year-old woman with DSM-IV schizophrenia who was admitted to our hospital had no previous medical problems. Findings on physical exam, laboratory values, EEG, and a magnetic resonance imaging scans were no abnormality, except for slightly low level of hemoglobin at admission. Because of aggravating anxiety symptom, a trial of buspirone was begun from 15mg, in addition to olanzapine 30mg. And then olanzapine was switched to clozapine due to her treatment-refractory history and poor response on this admission. Moreover, At the admission 11 weeks later, after 4 weeks of starting buspirone and clozapine, she was placed on a regimen of clozapine 300mg and buspirone 60mg. At this point, she started to complaint nonspecific abdominal pain for 4 days and then hematemesis, melena and hypotension were developed suddenly with negative findings in gastroduodenoscopy. After stopping all medication, the suspected upper gastrointestinal bleeding was subsided. After the regimen was switched back to clozapine only, psychotic symptoms were improved without the recurrence of the adverse events.

Conclusion : We concluded that the upper gastrointestinal bleeding in this case was attributed to the drug interaction with clozapine and buspirone, although the definite mechanism is not clear. The clinicians should be very cautious to prescribe the combination of clozapine and buspirone due to a possible lethal adverse effect.

KEY WORDS : Clozapine · Buspirone · Upper gastrointestinal bleeding.
