

클로자핀 투약시 나타나는 발열의 원인

¹중앙보훈병원 정신건강의학과, ²서울대학교 의과대학 정신건강의학과
송지혜¹ · 제성석¹ · 이재종¹ · 이승윤¹ · 이승훈¹ · 이은영¹ · 소형석¹ · 최하연^{1,2} · 최진희¹

A Review on the Cause of Fever During Clozapine Treatment

Jihye Song, M.D.,¹ Sunguk Je, M.D.,¹ Jaejong Lee, M.D.,¹ Seungyun Lee, M.D.,¹
Seung-Hoon Lee, M.D.,¹ Eunyoung Lee, M.D.,¹ Hyungseok So, M.D.,¹
Hayun Choi, M.D.,^{1,2} Jinhee Choi, M.D.¹

¹Department of Psychiatry, Veteran Health Service Medical Center, Seoul, Korea
²Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Clozapine is accepted as the “gold standard” antipsychotics for treatment-resistant schizophrenia. Clozapine rarely causes extrapyramidal syndrome and tardive dyskinesia, which are common with other antipsychotics, and only a transient elevation of hyperprolactinemia has been reported. Despite such clinical usefulness, there are limitations to the use of clozapine due to adverse drug reactions (ADR). Fever is a common in adverse drug reactions associated with clozapine. At initiation of clozapine most fatal ADR such as agranulocytosis and neuroleptic malignant syndrome associated with fever, in which case clozapine should be discontinued immediately. However, as benign causes of fever are much more frequent than life-threatening ADR, clozapine should not be discontinued unconditionally in the event of fever during clozapine initiation. In addition, fever may occur at any time during the maintenance of clozapine treatment. In particular, since the risk of pneumonia does not decrease over time, and clozapine has a higher risk of pneumonia than other antipsychotic drugs, it is recommended to adjust clozapine dosage through therapeutic drug monitoring.

KEYWORDS : Clozapine; Fever; Adverse drug reactions; Differential diagnosis; Discontinue.

서 론

치료 저항성 조현병은 최소한 두 가지의 항정신병약물을 충분한 치료 용량으로 충분한 기간 동안 치료함에도 불구하고 치료 반응이 없는 경우이다. 조현병 환자의 10%~30%는 치료 저항성이며, 30%는 경증도의 양성 증상이 지속되는 부분적인 치료반응만을 보인다.¹⁾ 클로자핀은 치료 저항성 조현병의 약물치료의 “최적표준(gold standard)”으로 받아들여지고 있다.^{2,3)} 클로자핀 치료를 시작하는 시기 동안 심

각하지 않은 발열은 짧은 기간 동안 빈번하게 발생한다. 드물지만 무과립구증, 신경이완제 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome, NMS), 심근염 등과 같은 생명을 위협하는 약물 이상반응과 연관된 발열 또한 일어날 수 있다.^{4,5)} 또한 클로자핀의 사용은 폐렴 등 감염으로 인한 발열의 위험과도 연관이 있다.

클로자핀 투약 시 발생하는 약물 이상반응 관리에 대한 불충분한 지식과 생명을 위협적인 부작용 빈도에 대한 과대 평가로 인해 클로자핀을 “위험한” 약으로 받아들여 불필요

Received: October 31, 2022 / Revised: November 24, 2022 / Accepted: December 4, 2022

Corresponding author: Jinhee Choi, Department of Psychiatry, Veteran Health Service Medical Center, 53 Jinhwang-do-ro 61-gil, Gangdong-gu, Seoul 05368, Korea
Tel : 02) 2225-1336 · Fax : 02) 2225-3947 · E-mail : sunshine1015@hanmail.net

하게 중단되는 경우가 있다. 이로 인해 환자는 자신의 질병에 유일하게 효과적인 치료를 받을 수 있는 기회를 잃게 된다.^{5,6)} 클로자핀의 적절한 사용을 널리 알리기 위해, 클로자핀 사용에 대한 실제 이득-위험 균형의 지식을 증대하는 것이 필수적이다.⁵⁾

발열은 클로자핀 투약 환자에서 다양한 범위의 임상적 상황과 연관된 아주 흔한 초기 증상이다. 따라서, 임상적 의사 결정을 체계화하고 최적화하기 위해, 임상 실제에서 클로자핀 사용 중 발열 원인에 대한 총괄적인 관점을 갖추는 것은 중요하다. 본 중설에서는 클로자핀 사용 환자에서 발생하는 발열의 감별진단에 대해 탐색하고, 임상 실제에서 발열 발생시 클로자핀을 즉시 중단해야 하는지에 대한 여부를 고찰한다.

본 론

1. 클로자핀의 특징 및 부작용

클로자핀은 치료 저항성 조현병에서 특히 효과적인 치료로 인식되는 최적 표준 치료제로 사용되고 있는 약제이다.²⁾ 정신증 환자의 공격성과 폭력성의 치료에 효과를 보였고,⁷⁾ 조현병에서 자살의 위험 감소가 증명되었다.⁸⁾ 또한 치료 저항성 양극성 장애에서도 우수한 것으로 보고되고 있다.^{2,9,10)} 클로자핀은 세로토닌-도파민 길항제로서, 비정형 항정신병제 중 가장 복잡한 약리학적 프로파일을 갖고 있다. 클로자핀은 도파민 D2 수용체 점유율이 아직 밝혀지지 않은 기전으로 더 낮게 나타나며, 추체외로 부작용 및 지연성 운동이상증을 거의 일으키지 않으며 고프로락틴혈증도 일시적인 상승만 보고되었다.¹¹⁾ 그러나 클로자핀은 무과립구증을 포함하여 심근염, 흡인성 폐렴, 장폐색증, 체중 증가 및 발열, 발작, 신경이완제 약성증후군 등을 포함한 다양한 부작용을 나타낼 수 있다.^{2,12)}

클로자핀의 경구 생체이용률은 60%-70%이며, 경구 투여 약 2시간 반 이후 최대 혈중농도에 도달하고, 반감기는 약 14시간이다. 간에서 주로 사이토크롬P450 1A2 (CYP1A2)에 의해 대사된다. 동일 용량에서 여성은 남성보다 혈중농도가 높고, 연령이 높을수록 농도가 상승한다. 흡연은 농도를 저하시키며, 서양인에 비해 동아시아에서 혈중 농도가 높게 나타난다.¹²⁻¹⁴⁾ 임상에서 약물 상호작용을 염려해야 될 약은 클로자핀의 혈중 농도를 상승시키는 약으로서 플루복사민, 플루옥세틴, 파록세틴, 리스페리돈, 시프로플로사신 등 플루오르퀴놀론계 항생제, 에리스로마이신 등의 매크로라이드 항생제, 시메티딘, 라니티딘, 케토코나졸, 경구 피임약, 카페인 등이 있다. 반대로 농도를 저하 시키는 약물로는 카바마

제핀, 페니토인, 결핵약인 리팜핀, 오메프라졸 등이 있다.¹²⁾

2. 클로자핀 투약 시의 발열

클로자핀은 치료 시작 시기에 짧은 기간의 양성의 발열이 빈번하게 나타날 수 있지만, 드물게는 치명적일 수 있는 무과립구증, 신경이완제 약성증후군, 심근염 등의 부작용도 발생할 수 있다.^{15,16)} 이는 대개 치료 시작 첫 1달 이내에 발생하는데, 치료 유지 시기에도 심각한 여러 부작용이 발생할 수 있다. 특히, 폐렴의 경우 다른 항정신병약물에 비해 클로자핀에서 빈번히 발생하는데, 시간이 지남에도 그 위험이 감소하지 않으므로 유의해야 한다. 임상에서 중요한 문제는 항정신병약물을 즉시 중단해야 하는지 결정하는 것이다.⁵⁾

1) 클로자핀에 의한 무과립구증과 호중구감소증

클로자핀에 의한 혈액학적 이상에는 대표적으로 무과립구증과 호중구 감소증이 있다. 클로자핀으로 인한 무과립구증은 고열, 무기력, 인후통과 점막질환이 동반되며,¹⁷⁾ 38%의 경우에 1달 안으로 발생률이 정점을 보이고 89%가 1년 이내에 발생한다.⁵⁾ 무과립구증이란 혈중 백혈구 수가 급격히 감소하여 호중구 수가 500미만인 상태이며, 이 경우 면역기능을 제대로 발휘할 수 없게 되어 심각한 세균감염으로 이어질 수 있다.¹²⁾ 클로자핀 치료 시작 시에는 무과립구증을 예방하기 위해 정기적인 혈액검사가 권고된다. 클로자핀 치료 시작 전과 투여 후 18주까지는 매주, 그 이후에는 매달 정기적으로 혈액검사를 시행하여 백혈구와 호중구 수를 모니터링한다.¹²⁾ 클로자핀에 의한 무과립구증과 호중구 감소증의 발생률은 각각 약 0.7%, 3%이며²⁾ 발생 위험은 용량에 비례하지 않는다. 호중구 감소로 인한 사망은 드물지만,⁵⁾ 무과립구증의 경우 3%-4%에서 사망에까지 이른다.^{18,19)} 그러나 감염의 징후가 보이기 전에 클로자핀을 중단하는 경우에는 사망률이 급격히 감소하므로 감별진단이 중요하다.

발열 발생 시 혈액학적 이상을 감별하기 위해 전혈구검사를 시행한다. 만약 무과립구증이 진단되면 즉시 클로자핀을 중단한다. 호중구 감소증의 경우 인종에 따라 호중구 수치가 1500 혹은 1000 미만에서 중단을 고려하며, 필요에 따라 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)를 투여하거나 리툼을 사용해볼 수 있다는 연구 결과가 있다.^{2,20,21)} 무과립구증의 경우 재사용이 권고 되지 않으며, 호중구 감소증의 경우에는 호중구 수가 정상화될 때까지 클로자핀의 사용을 중단하고 클로자핀에만 잘 반응한 경우에 한하여 재투여를 고려해볼 수 있다.^{22,23)}

2) 클로자핀에 의한 신경이완제 악성증후군(Neuroleptic malignant syndrome, NMS)

클로자핀에 의한 NMS의 경우 치료 시작 시기에 약 0.2% 정도로 발생률이 낮지만 생명의 위협을 줄 수 있으므로^{5,24)} 38.9도 이상의 고열이 발생하는 경우 신속하게 NMS를 고려해야 한다. 이 외에 빈맥, 고혈압 또는 저혈압, 의식의 변화, 백혈구 증가, 크레아티닌키나제(creatinase, CK) 상승 등이 동반된다. 클로자핀에 의한 NMS에서 발열은 50%~90%에서 보고되며 10일 이상 지속되고 7%에서 심각하다. 다른 항정신병약물에 의한 NMS와 다르게 클로자핀에 의한 경우, 발열이 NMS 진단 2.2일 전인 초기에 나타나며 경직, 떨림의 발생빈도가 낮다는 점이 특징이다. 또한 CK상승이 지연되어 나타나며, 이전 NMS병력이 낮은 심각도와 높은 빈도로 나타난다.^{5,15)} NMS가 의심되는 경우 클로자핀은 즉시 중단한다. 증상 호전 시까지 수액치료를 하고, 모니터링을 위해 중환자실 치료를 고려한다.¹⁹⁾ 중증의 환자와 재발성 환자의 경우에는 전기경련요법을 고려하며, 클로자핀을 재사용하는 경우에는 천천히 증량한다.^{2,19,25)}

3) 폐 령

클로자핀을 사용하는 환자군에서 일반적으로 감염의 위험이 높아지는데, 특히 폐렴의 경우 클로자핀을 사용하지 않는 군이나 다른 항정신병약물을 사용하는 군에 비해 위험이 증가하므로 주의가 필요하다. 클로자핀 사용군에서 비사용군에 비해 특히 치료 시작 첫 1달 동안 폐렴 발생 가능성이 2배 높았다는 보고가 있으며^{5,26)} 모든 항정신병 약물 중 클로자핀이 폐렴의 위험과 가장 높은 관련이 있다는 결과가 있다.^{5,26)}

클로자핀 사용군에서 폐렴의 빈도가 높은 것은 클로자핀으로 인한 진정, 과다침분비 및 삼킴 장애와 벤조디아제핀의 공동 처방으로 인한 흡인 폐렴 위험 증가와 관련이 있을 수 있다.^{5,27-29)} 폐렴으로 인한 사망률이 다른 2세대 항정신병 약물보다 클로자핀 사용군에서 높은 것은 감염 시 방출되는 사이토카인에 의해 클로자핀 대사가 억제되기 때문일 수 있다.^{5,30,31)} 폐렴 중 심한 염증은 CYP1A2 발현을 억제하는 사이토카인을 분비하며 클로자핀 혈중농도를 증가시켜 클로자핀 중독(intoxification) 증상인 진정, 떨림, 과다침분비, 보행장애, 구음장애, 흡인 또는 섬망의 위험을 더욱 증가시킨다.^{5,32)} 이러한 증상들은 클로자핀 중독이 아닌 폐렴에 의한 것으로 오인될 수 있다.

클로자핀은 동시에 감염이 발생하더라도 치료제 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)을 기반으로 용량을 조절하며 투약을 지속할 수 있다. TDM을 사용할 수 없는 경

우, 특히 염증의 명백한 징후가 있을 때 클로자핀 중독을 방지하기 위해 용량을 절반으로 줄이는 것이 안전하다.^{5,33)} 벤조디아제핀은 진정, 삼킴 장애, 폐렴과 관련이 있기 때문에 임상적으로는 흡인 폐렴 위험을 줄이기 위해 벤조디아제핀을 감량하거나 중단하는 것을 고려할 필요가 있다. 또한 강력한 CYP1A2 억제제인 시프로플록사신, 노르플록사신 등의 항생제를 사용하지 않는 것이 권장된다.³²⁾

4) 클로자핀에 의한 염증반응

클로자핀에 의해 직접적으로 유도되는 양상으로 보이는 전신 염증 과정으로는 클로자핀 유발 발열, 동반 증상없이 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)만 증가하는 경우와 클로자핀에 의한 루푸스 등이 있다. 염증이 국소적으로 진행되면 심근염, 장막염, 폐렴/폐포염, 간염, 췌장염, 신염, 대장염 및 피부과적 장애 등으로 나타날 수 있다.⁵⁾

(1) 클로자핀 유발 발열

클로자핀 유발 발열은 치료 시작 1달 이내에 증상이 나타난 경우에만 진단이 가능하며, 주로 약물 투여 후 5-15일 사이에 나타나며 3-5일 동안 지속되는 경도 내지 40도 미만의 고열이 특징이다.^{4,34)} 0.5%-50%의 환자에게서 클로자핀 유발 발열이 나타난다고 보고된다. 이는 발열을 정의하는 명확한 기준이 부족하기 때문에 일관되지 않는 결과를 보이는 것으로 생각된다.³⁵⁾ CRP의 증가 소견이 없고, 발열이 클로자핀 노출 외에 다른 병인을 찾을 수 없으며 호산구 증가 이외의 모든 검사상 이상소견이 없어야 한다.⁵⁾ 경미한 독감 유사 또는 위장 증상이 때때로 나타날 수 있다.⁴⁾ 클로자핀 유발 발열은 용량 의존적이지 않으며, 장기적인 내약성과도 무관하다. 빠른 증량 속도가 아마도 위험 요소로 작용할 수도 있다.³⁶⁾ 클로자핀은 다른 항정신병약제보다 약물에 의한 발열의 빈도가 높다.³⁵⁾ 치료를 중단하지 않더라도 치료 시작 후 8-16일 이내에 대부분 호전되므로 클로자핀을 중단할 필요는 없다.³⁷⁾

(2) C-반응성 단백질(CRP) 단독 상승을 동반한 발열

클로자핀은 치료 첫 2주 이내에 전신면역반응으로 CRP 상승을 유발할 수 있다. CRP의 상승을 동반하지 않는 클로자핀 유발 발열과는 다르게 관련 증상 없이 단독으로 CRP만 상승하는 경우에는 치료를 중단하지 않고 클로자핀 TDM을 측정하고, 증량을 천천히 하며 염증의 다른 징후에 대한 면밀한 모니터링이 이루어져야 한다.⁵⁾

(3) 클로자핀 유발 루푸스

클로자핀 유발 루푸스는 치료 첫 주 이내에 발생하며,^{5,38-41)}

발열, 전신 관절통 및 근육통이 특징이며 CRP의 상승과 관련 항핵항체 양성 소견이 나타난다. 보고된 사례에서는 클로자핀 치료가 중단되었으며, 계속 투여하는 경우 신기능을 면밀히 모니터링하는 것이 권장된다.⁵⁾

(4) 심근염

클로자핀으로 인한 심근염은 87%의 경우가 30일 이내에 발생하였으며, 15%~24%의 높은 사망률과 연관이 있다.^{5,24,42)} 열은 심근염의 2/3이상의 환자에서 보고되는 가장 흔한 증상으로 빈맥, 호흡곤란, 흉통, 저혈압, 말초부종이 나타나기 전에 단일 증상으로 발생 가능하다.^{5,24,42-45)} 불특정 증상으로는 피로, 독감 유사 증상, 설사 또는 목 통증이 동반될 수 있다.

CRP와 트로포닌의 상승은 심근염의 매우 민감한 지표이다.^{5,43,44,46)} 심전도의 변화 및 호산구 수는 임상에서 도움이 될 만큼 특이적이지 않다. 심근염은 심초음파 검사, 심장 자기 공명 영상 또는 심근 내막 생검을 통해 확진이 가능하다.^{5,42,43,46)}

심근염이 의심되는 경우 클로자핀을 즉시 중단한다.^{2,5,24,45)} 트로포닌 수치가 정상 범위의 상한선의 2배 이상이거나 심전도에서 ST 상승을 보이는 경우, 클로자핀 중단이 권고되며 클로자핀의 재사용은 권장되지 않는다.^{2,23,47)} 클로자핀의 빠른 적정속도는 심근염의 위험 요소일 수 있으므로^{5,24,45,48)} 심근염을 예방하기 위해서는 클로자핀을 천천히 증량하며 대사속도에 따른 개인화된 증량이 필요하다.³²⁾

(5) 간염

보고된 클로자핀 유발 간염 사례에서⁴⁹⁾ 클로자핀 치료 시작 후 평균 34일에 발생하였으며, 대부분 첫 8주 이내에 발생했다. 발열은 89%에서 나타났고, 복통, 메스꺼움, 혼수 등이 동반되며 황달은 22%에서 나타났다. CRP 및 아미노기전이효소는 항상 상한 수준의 3배 이상으로 유의하게 상승하였고, 고호산구증가증 및 혈청 빌리루빈 상승도 관찰되었다.⁵⁾ 클로자핀 치료 동안 아미노기전이효소의 상한 수준의 최대 2배 이상의 상승이 빈번하므로^{2,46)} 다른 간염 증상, 아미노기전이효소 및 백혈구 수치를 면밀히 모니터링하면서 클로자핀을 계속 투여할 수 있다. 클로자핀 유발성 간염이 진단되는 경우에는 클로자핀을 즉시 중단한다.^{2,5)}

(6) 신염

클로자핀 유발 신염은 평균적으로 클로자핀 치료를 시작한지 28일 이내에 발생한다.⁴⁹⁾ 열은 항상 발생하고 빈맥, 메스꺼움, 구토 및 설사와 같은 불특정 증상이 나타나며, 배뇨곤란은 흔하지 않았다. 모든 케이스에서 CRP와 크레아티닌이 상승하였고, 대부분에서 호산구증가증과 단백뇨가 발생

하였다. 신염의 전형적인 증상인 발진은 관찰되지 않았으며, 아직까지 사망한 사례는 보고되지 않았다. 클로자핀 유발성 신염이 진단되면 클로자핀 투여를 즉시 중단해야 한다.⁵⁾

5) 폐색전증

지금까지 발표된 클로자핀 사용군에서 폐색전증이 발생한 사례의 절반 이상(58%)이 치료 첫 1달 이내에 발생했다.^{29,50)} 증상으로는 발열, 빈맥, 피로감이 주로 나타나며, 호흡곤란, 흉통, 실신, 객혈 및 CRP 상승이 나타날 수 있다.^{5,51)} 하지 부종 및 통증 발생시 심부정맥 혈전증을 의심하여 혈전용해제를 투약하는 경우 자칫 잘못하면 혈전이 떨어져 나가며 폐색전증이 발생할 수 있다. 이보다는 드물지만 심부정맥 혈전의 증거가 없이 폐색전증이 발생할 가능성도 있다.¹²⁾ 진단은 피브리, D-이합체 수치와 흉부 X선 검사를 시행하고 컴퓨터단층촬영 폐혈관조영술로 확진한다.⁵⁾ 일반 인구에 비하여 클로자핀과 연관된 폐색전증의 경우는 약 28배의 높은 치명률을 보이므로⁵²⁾ 특히 비만, 흡연, 부동상태(immobility) 등의 위험인자를 가진 경우에는 더욱 주의하여야 한다.⁵¹⁾ 폐색전증이 재발하는 경우에는 클로자핀을 중단하는 것이 타당해보인다.^{2,5)}

3. 클로자핀 치료 시작 2달 이내의 발열

클로자핀 치료를 시작한지 1-2달 이내에 열이 발생하는 경우, 특히 무과립구증, NMS 및 심근염을 우선적으로 배제해야 하므로 임상 양상에 관계없이 최소한 백혈구, CRP, CK, 트로포닌이 포함된 혈액검사를 한다. 호중구 수가 500 미만인 경우 무과립구증을 진단하고 클로자핀을 즉시 중단한다.⁵⁾ 클로자핀으로 인한 NMS는 초기에 발생하는 발열 증상이 단일 증상일 수 있으므로 의식 변화, 자율신경장애, 강직 등의 임상양상과 백혈구와 CK 수치를 확인한다. 심근염을 배제하기 위해 빈맥, 호흡곤란, 흉통 등의 임상양상과 CRP, 트로포닌 수치도 확인한다.^{5,43)} CRP상승이나 호산구 증가가 보이면 간기능, 신기능, 리파아제, 흉부X선 검사, 소변검사, D-이합체 등을 검사하여 염증과 동반된 여러 감염 질환을 감별한다. 검사에서 발열의 원인이 확인되지 않으면 클로자핀 유발 발열을 고려할 수 있다.^{2,5,34)} CRP의 상승과 호산구 증가는 중증의 부작용을 경고하는 중요 신호일 수 있지만 특이성이 거의 없으며 클로자핀의 면역 조절 효과의 일시적인 징후일 수 있다. 보다 구체적인 마커와 클로자핀 TDM을 면밀히 모니터링하고, 수치가 정상화될 때까지 클로자핀 증량을 잠시 중단하도록 한다.⁵⁾

4. 클로자핀 유지 치료 시의 발열

클로자핀 치료를 시작한 후 1-2개월 이상 약물을 유지하고 있는 시기에도 발열은 발생할 수 있다. 특히 폐렴의 경우에는 시간이 지남에 따라 발생 위험이 감소하지 않으므로,²⁶⁾ 환자에게 치명적일 수 있는 폐렴 가능성에 대하여 항상 염두에 두어야 한다.⁵⁾ NMS와 무과립구증은 치료 시작 시점에서 훨씬 더 자주 발생하지만 치료 과정에서 언제든지 발생할 수도 있다.^{5,15,46)} 의사는 클로자핀을 사용하는 환자에게 이러한 위험에 대해 경고해야 하고, 발열의 원인을 감별 진단하고 필요한 경우 클로자핀 용량을 조정할 수 있도록 환자에게 발열이 있는 경우 의사에게 상담을 받을 수 있도록 교육해야 한다.⁵⁾

결론 및 추후 연구 과제

본 논문에서는 클로자핀의 특성, 클로자핀 사용군에서 열이 발생하는 경우에 치료 시작과 유지 시기에 우선적으로 감별해야 하는 질환 및 클로자핀 투약 중단에 필요성에 대하여 살펴보았다. 발열과 관련된 치명적인 부작용의 대부분은 치료 시작 시기에 발생하며, 발생 빈도는 드물지만 진단되면 즉시 중단한다. 그러나 발열의 양성 원인은 생명을 위협하는 부작용보다 훨씬 빈번하므로 치료 시작 시기에 발열이 발생하더라도 무조건 클로자핀을 중단하는 것은 타당하지 않다. 또한 발열은 클로자핀 중독으로 이어질 수 있으므로 특히, 폐렴의 경우 TDM 검사를 통하여 클로자핀 1일 투여량을 조정하도록 권장된다.

본 논문의 한계점으로는 본 논문에 언급되지 않거나 아직 밝혀지지 않은 가능한 발열의 원인이 있다는 점이다. 두 번째로 클로자핀과 부작용의 인과관계에 대한 표준화된 기준이 부족하며, 세 번째로 치료 전략은 증거 기반이 아닌 경험적인 전략이라는 점이 있다. 마지막으로 각 연구마다 발열을 정의하는 기준과 측정 방식이 일관되지 않았다는 점을 한계점으로 볼 수 있다. 향후 발열의 병태생리를 밝히고 그에 대한 적절한 대처방안을 찾기 위한 연구가 지속적으로 필요할 것으로 생각된다.

Acknowledgments

None

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

(1) 한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정 실무위원회. 2019 한

국형 조현병 약물치료 지침서, 대한정신약물학회, 대한조현병학회;2019. p.10.

(2) Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013;74:603-613; quiz 613.

(3) Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2017;62:772-777.

(4) Lowe CM, Grube RRA, Scates AC. Characterization and clinical management of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother* 2007;41:1700-1704.

(5) Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: a narrative review. *Schizophr Res* 2019;211:1-9.

(6) Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, Coma Fusté A, Furu K, Garuoliené K, Hoffmann F, Hollingworth S, Huybrechts KF, Kalverdijk LJ, Kawakami K, Kieler H, Kinoshita T, López SC, Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Mahesri M, Nishtala PS, Piovani D, Reutfors J, Saastamoinen LK, Sato I, Schuiling-Veninga CCM, Shyu Y-C, Siskind D, Skurtveit S, Verdoux H, Wang L-J, Zara Yahni C, Zoëga H, Taylor D. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:37-51.

(7) Chengappa KN, Vasile J, Levine J, Ulrich R, Baker R, Gopalani A, Schooler N. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2002;53:1-6.

(8) Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.

(9) Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2015;17:235-247.

(10) Delgado A, Velosa J, Zhang J, Dursun SM, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Clozapine in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020;125:21-27.

(11) Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 8:14-17; discussion 18-19.

(12) 김용식, 안용민, 정성훈, 신영민. 클로자핀 임상사용의 실제: 클로자핀에 대한 89가지 궁금증, 2판; 서울대학교출판문화원;2013. p.10-23, 75-82, 92-94, 173-174.

(13) Ng CH, Chong SA, Lambert T, Fan A, Hackett LP, Mahendran R, Subramaniam M, Schweitzer I. An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:163-168.

(14) Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker W, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: in-

- fluence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology* 1989;99:S38-S40.
- (15) **Belvederi Murri M, Bugliani M, Calcagno P, Respingo M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, Amore M.** Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D* 2015; 15:45-62.
 - (16) **Stroup TS, Gray N.** Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018;17:341-356.
 - (17) **Schulte PF.** Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother* 2006;40:683-688.
 - (18) **Gerson SL.** G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1994.
 - (19) **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.
 - (20) **Whiskey E, Taylor D.** Restarting clozapine after neutropenia. *CNS Drugs* 2007;21:25-35.
 - (21) **Spencer BW, Williams HR, Gee SH, Whiskey E, Rodrigues JP, Mijovic A, MacCabe JH.** Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) can allow treatment with clozapine in a patient with severe Benign Ethnic Neutropenia (BEN): a case report. *J Psychopharmacol* 2012;26:1280-1282.
 - (22) **Gurrera RJ, Gearin PF, Love J, Li KJ, Xu A, Donaghey FH, Gerace MR.** Recognition and management of clozapine adverse effects: a systematic review and qualitative synthesis. *Acta Psychiatr Scand* 2022;145:423-441.
 - (23) **Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU.** When can patients with potentially life-threatening adverse effects be re-challenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012;134:180-186.
 - (24) **Rohde C, Polwiartek C, Kragholm K, Ebdrup B, Siskind D, Nielsen J.** Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:47-53.
 - (25) **Scheftner WA, Shulman RB.** Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*;1992.
 - (26) **Kuo CJ, Yang SY, Liao YT, Chen WJ, Lee WC, Shau WY, Chang YT, Tsai SY, Chen CC.** Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:648-657.
 - (27) **Cicala G, Barbieri MA, Spina E, de Leon J.** A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:219-234.
 - (28) **Clark SR, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, Forrester T, Baune BT, Siskind DJ.** Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res* 2018;192:50-56.
 - (29) **Schmidinger S, Hofer A.** Pulmonary embolism and aspiration pneumonia after reexposure to clozapine: pulmonary adverse effects of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34: 385-387.
 - (30) **de Leon J, Diaz FJ.** Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27: 1059-1063.
 - (31) **Ruan CJ, Zhen XY, Ge XL, Li WB, Jose de Leon M.** Case report pneumonia can cause clozapine intoxication: a case report. *Psychosomatics* 2017;58.
 - (32) **De Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, Wang C.** Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr* 2020;33.
 - (33) **Ruan CJ, de Leon J.** Thirty years of both ignorance and clinical experience suggest that clozapine intoxication during co-occurring infections and inflammation may have higher morbidity and mortality than is currently believed. *Psychosomatics* 2019;60:221-222.
 - (34) **Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J.** Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res* 2012; 140:204-213.
 - (35) **Jeong SH, Ahn YM, Koo YJ, Kang UG, Kim YS.** The characteristics of clozapine-induced fever. *Schizophr Res* 2002;56: 191-193.
 - (36) **Burk BG, Ward AH, Clark B.** A case report of acute hypothermia during initial inpatient clozapine titration with review of current literature on clozapine-induced temperature dysregulations. *BMC Psychiatry* 2020;20:1-8.
 - (37) **Kohen I, Afzal N, Hussain S, Manu P.** Increases in C-reactive protein may predict recurrence of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother* 2009;43:143-147.
 - (38) **Buzina N, Eterovic M.** Life-threatening lupus-like syndrome associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36: 532-534.
 - (39) **Rami AF, Barkan D, Mevorach D, Leitersdorf E, Caraco Y.** Clozapine-induced systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother* 2006;40:983-985.
 - (40) **Wickert WA, Campbell NR, Martin L.** Acute severe adverse clozapine reaction resembling systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1994;70:940-941.
 - (41) **Wolf J, Sartorius A, Alm B, Henn FA.** Clozapine-induced lupus erythematosus. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:236-238.
 - (42) **Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, Alawami M, Kenedi C.** A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol* 2018;259:122-129.
 - (43) **Knoph KN, Morgan III RJ, Palmer BA, Schak KM, Owen AC, Leloux MR, Patel M, Leung JG.** Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: a systematic review. *Schizophr Res* 2018;199:17-30.
 - (44) **Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, Topliss DJ, Elsik M, McNeil JJ.** Diagnostic characteristics of clozapine-in-

- duced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin Psychiatry* 2010;71:4443.
- (45) **Ronaldson K, Fitzgerald P, McNeil J.** Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:231-240.
- (46) **Raja M, Raja S.** Clozapine safety, 40 years later. *Curr Drug Saf* 2014;9:163-195.
- (47) **Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ.** A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:458-465.
- (48) **Chopra N, de Leon J.** Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: a case report verified with autopsy. *Int J Psychiatry Med* 2016;51:104-115.
- (49) **Lally J, Al Kalbani H, Krivoy A, Murphy KC, Gaughran F, MacCabe JH.** Hepatitis, interstitial nephritis, and pancreatitis in association with clozapine treatment: a systematic review of case series and reports. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:520-527.
- (50) **Sarvaiya N, Lapitskaya Y, Dima L, Manu P.** Clozapine-associated pulmonary embolism: a high-mortality, dose-independent and early-onset adverse effect. *Am J Ther* 2018;25:e434-e438.
- (51) **Poudyal R, Lohani S.** Clozapine associated pulmonary embolism: systematic review. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2019;9:300-304.
- (52) **Paciullo CA.** Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1825-1829.

국문초록

클로자핀은 치료 저항성 조현병 약물치료의 “최적 표준(gold standard)”으로 받아들여지고 있다. 클로자핀은 다른 항정신병약물에서 흔히 나타나는 추체외로 증후군, 지연이상 운동증을 거의 일으키지 않고 고프로락틴의 일시적인 상승만 보이는 한편, 발열 등의 약물 이상반응이 흔하게 나타난다. 치료 시작 시기에 드물게 무과립구증, 신경이완제 악성증후군과 같은 치명적인 부작용과 연관된 발열이 발생할 수 있으며, 이 경우 클로자핀을 즉시 중단해야 한다. 그러나 발열의 양성 원인은 생명을 위협하는 부작용보다 훨씬 빈번하므로 치료 시작 시기에 발열을 보이는 경우 무조건 클로자핀을 중단하는 것은 타당하지 않다. 또한, 치료 유지 시기에도 언제든지 발열은 발생할 수 있다. 특히 폐렴의 위험은 시간이 지남에 따라 감소하지 않으며, 클로자핀은 다른 항정신병약물 보다 폐렴의 위험이 높으므로 항상 이를 염두에 두고 치료제 모니터링을 통하여 약물 용량을 결정하는 것이 권장된다.

중심 단어 : 클로자핀; 발열; 약물 이상반응; 감별진단; 치료 중단.