부분 강박된 백서에서 클로자핀에 의해 유발된 간대성 근경련에 대한 단가아민계 작용 약물들의 영향

이상경* · 김 현* · 김선희* · 박철균** · 윤성환*** · 김영훈*†

Effects of Concomitant Treatment with Drugs Affecting Monoaminergic Systems on the Clozapine-induced Myoclonic Jerks in Partially Restrained Rats

Sang-Kyeong Lee, M.D.,* Hyun Kim, M.D.,* Sun-Hee Kim,
Cheol-Gyoon Park, M.D.,** Seong-Hwan Yoon, M.D.,*** Young-Hoon Kim, M.D.*†**

ABSTRACT

This study was performed to investigate the mechanism of the clozapine-induced seizures in partially restrained rats by concomitant treatment with drugs affecting monoaminergic systems. Partially restrained rats treated with acute single doses of 10mg/kg clozapine exhibited myoclonic jerks (MJs). Drugs affecting the monoaminergic systems, including 2mg/kg haloperidol, 5mg/kg propranolol, 2mg/kg ritanserin, 20mg/kg fluoxetine, and 20mg/kg imipramine, were concomitantly treated with clozapine to observe the effects of these drugs on the MJs. The drugs were given intraperitoneally either as acute single doses(haloperidol, propranolol, ritanserin, and fluoxetine) or as chronic doses for 21days(haloperidol, imipramine, ritanserin, and fluoxetine). The effects of the concomitant treatment of other drugs on the clozapine-induced MJs were evaluated by comparison of the total numbers of the MJs between the clozapine-treated and concomitantly treated groups. The results were as follows.

1) Concomitant treatment with acute single doses of haloperidol, propranolol, and fluoxetine reduced the total numbers of the clozapine-induced MJs, while concomitant treatment with ritanserin did not.

2) Concomitant treatment with chronic doses of imipramine and ritanserin increased the total numbers of the MJs, while concomitant treatment with fluoxetine reduced them. Concomitant chronic treatment with haloperidol did not affect the numbers of the MJs.

These results suggest that dopamine and serotonin, not noradrenalin may be involved in the clozapine-induced MJs in partially restrained rats. Future research needs to study the function of each subtype of monoaminergic receptors on the mechanism of the clozapine-induced seizure.

KEY WORDS : Clozapine · Myoclonic Jerk · Dopamine · Serotonin · Noradrenalin · Monoamine.

서 론

최근 기존의 전형적 항정신병 약물들이 가지는 한계로 인하여 새로운 항정신병 약물들이 등장하고 있고, 가장 대표적인 약물들 가운데 하나가 클로자핀(clozapine)이다. 클로자핀의 구조는 항우울제인 이미프라민(imipramine)과 매우 흡사하며 항우울제 개발 목적으로 삼환계 약물 디벤조다이아제핀(dibenzodiazepine) 중 하나로 개발되었다. 클로자핀의 특징은 전형적 항정신병 약물들의 중요한 부작용들인 단기적 및 장기적 추체외로 증상을 보이지 않는다는 점이다(Gudelsky 등 1989). 또한, 클로자핀은 난치성 정신분열병 환자의 양성증상 및 음성증상에 치료적 효과가 월등하다(이홍식 등 1995 ; Kane 등 1988). 그러나 클로자핀의 사용에는 몇 가지 제한점이 따르는데, 생명을 위협할 수 있는 혈

*인제대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 신경과학연구소
Department of Psychiatry, Medical College and Institute of Neuroscience, Inje University, Pusan, Korea
**해운대 성심병원 가정의학과
Department of Family Medicine, Haewoondae Sungsim Hospital, Pusan, Korea
***마산 동서울병원 정신과
Department of Psychiatry, Masan Dong-Suh Hospital, Masan, Korea
†교신저자 : 김영훈, 614 - 735 부산광역시 부산진구 개금동 633 - 165
전화) (051) 890 - 6190, 전송) (051) 892 - 4463

액학적 부작용과 경련을 들 수 있다. 클로자핀을 사용한 환자 가운데 4년 동안 경련이 발생할 가능성은 10%에 이른다(Devinsky 등 1991). 이 경련은 용량 의존적이라고 하나, 최근 연구에서는 뚜렷한 용량 의존성을 찾을 수 없다는 보고도 있다(Pacia와 Devinsky 1994).

한편, 클로자핀에 의한 경련을 부작용의 차원에서만 보는 것이 아니라 치료적 효과를 발현하는 기전의 일부로 보는 시각이 있다. 즉 클로자핀과 전형적 항정신병 약물의 차이가 클로자핀의 더 강한 경련 유발적 성향에서 유래되었을 것으로 보는 견해이다(Denny와 Stevens 1995 ; Stevens 등 1997 ; Stevens 등 1996 ; Wilson 1995). 이러한 견해들은 클로자핀이 뇌 특정부위의 국소적 흥분을 일으킴으로써 고유의 항정신병 효과를 발현시킬 가능성이 있음을 시사한다. 이런 측면을 고려한다면 클로자핀에 의하여 유발되는 경련의 이해를 위한 연구는 이를 해결하기 위한 과정이 될 뿐만 아니라, 클로자핀의 항정신병 약물 기전의 규명을 위한 의미 있는 작업이 될 수도 있을 것이다.

현재까지 클로자핀을 사람에게 투여하여 경련이 발생한 다양한 임상조건을 기술한 보고는 다수 있었다(Pacia와 Devinsky 1994 ; Treves와 Neufeld 1996 ; Wilson과 Claussen 1994). 그러나 이 경련의 기전에 대한 체계적이고 광범위한 기초 연구적 접근은 없었고, 단지 특정 신경전달물질과의 연관을 시사하는 소수의 연구가 있을 뿐이다(Squires와 Saederup 1991). 저자들이 확인한 바로는 상용용량의 클로자핀을 단독으로 투여하여 경련이 유발된 동물실험 자료 또는 연구는 없었으며, LD 50(median lethal dose)에 이르는 다량의 클로자핀을 동물에 투여하였을 경우 관찰 가능한 경련이 유발되며, 클로자핀이 다른 약물이 일으키는 경련의 역치를 낮춘다는 소수의 보고는 있다(Burke 등 1990). 그러나 이 경우의 경련은 클로자핀의 독성에 의하여 발생하였거나 다른 약물이 경련의 더 주된 원인이 되는 것으로, 임상적으로 흔히 사용되는 저용량에서 다른 경련유발 약물들과 병용처치하지 않은 상태에서 발생되는 경련과 구분될 필요가 있다. 그러므로 이로부터 얻은 결과를 바탕으로 치료용량에서 발생하는 경련과 결부시켜 인간에게 적용하거나 혹은 그 동물실험 결과를 일반화하는 데에는 많은 제한점이 따를 것이라고 생각한다. 즉, 치명적일 정도의 고용량이 아니면서 클로자핀 단독으로도 경련이 유발되는 모델을 찾아내어 실험을 진행하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 이에 부합되는 Denny와 Stevens(1995)의 동물실험 모형을 변형하여 경련기전연구에 사용하였다. 이 모델의 제안자들은 클로자핀에 의하여 유발되는 경련은 임상 상황에서 유발되는 경련과 대단히 유사하며, 그 생화학적 기전은 클로자핀에 의한 세로토닌(serotonin) 5 - HT_2 수용체의 길항작용과 관련될 것으로 추정하였다.

도파민(dopamine), 세로토닌, 노르아드레날린(neoradrenalin) 등의 단가아민(monoamine)은 클로자핀에 의하여 유발되는 경련 혹은 다른 경련 모델에서 경련과 관련이 있음이 보고되었다(Burke 등 1990 ; Pranzatelli 등 1995 ; Favale 등 1995 ; Amabeoku와 Syce 1997). 단가아민 가설은 정신분열병의 병인론으로서 많은 도전을 받고 있지만, 현재까지는 이를 압도할만한 가설이 없는 실정이다. 또한, 현재의 정신분열병의 약물치료는 상당부분 이 가설에 의지하여 이루어지고 있다. 전술한 동물모델에서 클로자핀의 경련유발효과와 독특한 치료적 특성과의 관련이 시사됨을 감안하여 단가아민계에 작용하는 약물을 처치하여 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 어떠한 영향을 주는가를 관찰한다면, 이 경련의 기전 뿐 아니라 클로자핀의 치료적 작용기전을 연구하는데도 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

현재로서는 클로자핀이 난치성 정신분열병 환자의 치료에 임상적 유용성이 있을 뿐만 아니라 앞으로 개발될 약물의 원형으로서 향후에도 작용기전에 관한 지속적 연구가 있어야 할 약물로 생각된다. 클로자핀에 의해 유발되는 경련은 그 빈도도 적지 않고 경련 그 자체의 기전이 항정신병 효과와 관련이 있다는 측면에서도 반드시 이에 대한 생화학적 연구가 필요하다고 본다. 그러나 국내외를 망라하여 그 기전에 대한 연구는 잘 되어 있지 않다.

이에 저자들은 상용용량에서도 경련을 유발할 수 있도록 백서를 부분 강박하여 클로자핀에 의하여 유발되는 경련이 단가아민계에 작용하는 약물들을 처치하여 어떤 변화를 보이는지 살펴봄으로써, 클로자핀에 의하여 유발되는 경련의 생화학적 작용기전을 추정하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 1회 및 장기 처치(21일간)시 클로자핀에 의한 경련유발 직전의 체중이 250 300g인 웅성 Sprague Dawley 백서(대한 실험 동물 센터)를 사용하였다. 이들은 일주일간 사육 상자 한 개당 네 마리씩 수용한 상태에서 물과 사료를 제한 없이 섭취하도록 적응시킨 다음 실험에 사용하였다. 본 실험에서는 8마리를 한 군으로 하여 관찰하였다.

2. 연구방법

1) 부분 강박된 백서에서 클로자핀에 의하여 간대성 근경련을 유발하는 실험

이 실험에서 백서의 부분강박을 위하여 사용한 도구는 폴리에틸렌으로 만든 투명한 원뿔형 백(bag)이다. 크기는 백서 한 마리가 들어가서 사지를 움직일 정도의 뿔모양으로 끝에는 백서가 빠져 나오지 못할 정도로 직경 2cm의 구멍을 뚫어 호흡할 수 있게

되어 있다. 이 백 내에서 부분강박의 의미는 걸어다니지는 못하지만 두부, 사지, 몸체의 움직임이 허용됨을 의미한다. 이 폴리에틸렌 백의 넓은 쪽은 백서가 안으로 들어가면 지혈겸자로 클램핑(clamping)할 수 있도록 유연하여야 한다. 백서가 넓은 입구로 들어가게 되면 구멍이 뚫린 좁은 입구 쪽으로 자연스럽게 달려가는데 그때 클램핑 하였다. 보통 백서들은 폴리에틸렌 백에 들어간 지 수분이 지나면 적응하여 조용해지며 간혹 수면에 들기도 한다(그림 1).

웅성 백서를 폴리에틸렌 백에 48시간의 간격을 두고 2회 적응훈련을 실시하였다. 실험 당일에는 클로자핀 또는 두 번째 vehicle을 주사한 직후 백서를 백 안으로 넣고 발생하는 경련을 관찰하기 위하여 90분간 비디오로 촬영한다. 비디오 촬영이 끝난 후 약물처치에 관하여 모르는 두 명의 숙련된 관찰자가 비디오를 통하여 15분간의 구간으로 나누어 총 90분간 간대성 근경련의 횟수를 계측하였다. 15분간 계측하는 이유는 이를 통하여 경련횟수의 시간적 추이를 알 수 있고, 특히 그 추이를 도시함으로써 원 실험자의 자료와 비교를 용이하게 하여 실험의 신뢰성을 높일 수 있기 때문이다. 통계적으로는 각 군의 백서들이 90분간 보이는 간대성 근경련의 총 횟수를 구하여 각 군끼리 비교하였다. 이 지표는 약물 처치를 통하여 유발되는 간대성 근경련의 정도를 나타내는 계측도구로 사용된다.

2) 약물처치방법

단가아민계에 작용하는 약물들이 클로자핀에 의하여 유발된 간대성 근경련에 미치는 영향을 보기 위하여 단가아민계에 작용하는 약물의 1회 처치시는 실험 당일 1회, 장기 처치시는 약물의 장기 처치에 의한 수용체의 변화가 충분히 일어났다고 판단되는 3주간의 약물 처치 후 클로자핀을 투여하였다(이중용 등 1995). 1회 및 장기 처치 시 클로자핀 투여 1시간 전에 생리식염수(대조군) 혹은 단가아민계에 작용하는 약물(실험군)의 마지막 투여를 하고 클로자핀은 1회만 처치하였다.

Fig. 1. The partially restrained rat in the polyethylene bag by clamping with a hemostat.

모든 약물들은 생리식염수에 녹여 복강내 주사하되 생리식염수에 잘 녹지 않는 클로자핀과 리탄세린(ritanserin)의 경우에는 glacial acetic acid에 먼저 녹여 생리식염수로 희석한 후 수소이온농도(pH)를 맞추기 위하여 수산화나트륨으로 pH 5.6으로 적정하였다. 각 약물들은 1ml/kg의 주입액으로 만들어져 주사되었으며, 모든 약물들은 아침 9시와 11시 사이에 투여되었다.

3) 약물 및 용량

클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 단가아민계에 작용하는 약물들이 미치는 영향에 대한 기존연구는 존재하지 않으므로 본 실험에서는 다른 경련유발 동물모형에서 사용된 용량을 참조로 하여 본 연구에서 사용할 용량을 결정하였다. 클로자핀이 용량 의존적으로 단위시간당 경련의 횟수를 증가시키는데, 1 4mg/kg의 미량에서는 경련을 거의 유발하지 않으므로 본 연구에서는 10mg/kg의 용량을 사용하였다(Denny와 Stevens 1995). 할로페리돌(haloperidol)은 2mg/kg(Nehlig 등 1993), 이미프라민은 20mg/kg(Abel 1994), 플루옥세틴(fluoxetine)은 20mg/kg(Prendiville와 Gale 1993), 리탄세린은 2mg/kg(Hagan 등 1995), 프로프라놀롤(propranolol)은 5mg/kg(Abel 1994)의 용량을 실험에 사용하였다. 클로자핀은 Novartis사, 플루옥세틴은 Lilly(Ireland)사로부터 제공받았고 나머지 약물들은 Sigma제(USA)를 사용하였다.

4) 통계처리

먼저 백서 한 마리가 90분간 보이는 간대성 근경련 횟수의 평균값(두 사람의 관찰자에 의한)을 구하고 이를 바탕으로 각 군별 mean±SD를 구하여 대체적인 경향성을 파악하였다. 각 실험군과 대조군의 계측치를 비교하기 위하여 비모수 검증인 Mann-Whitney test를 이용하여 각 군의 간대성 근경련의 총 횟수에 차이가 있는지 통계적 유의성을 검증하였고 통계프로그램은 SPSS for windows(V7.5)을 사용하였다.

결 과

1. 클로자핀에 의하여 유발된 간대성 근경련

일반 사육상자에서 클로자핀을 투여한 백서의 전반적 행동이나 체중 변화는 약물을 투여 받지 않은 백서와 비교하였을 때 별다른 차이를 보이지 않았다. 백서가 클로자핀을 투여 받아 백 안으로 들어가면 조용히 쉬거나 때로는 가벼운 수면상태에 드는 것처럼 보였다. 간대성 근경련은 사지의 갑작스런 신전과 함께 두부와 몸체를 위로 세차게 내미는 동작을 의미한다. 주사한지 10 15분이 경과하면 간대성 근경련이 시작되어 40 50분이 경과하면 횟수가 정점에 이르렀고 이후 차츰 감소하였다(그림 2). 간대성 근

경련은 단독으로 유발되기도 하지만, 15 30초 간격으로 2 4회의 군발 형태로 나타나기도 하였다. 이 경련은 때로 매우 심하며, 다른 약물과 함께 처치되어 경련이 증가된 경우 실험 테이블에서 떨어지거나 비디오 화면을 자주 벗어나는 모습을 보였다. 또한 비록 계측되진 않았지만 백 안에서 클로자핀을 투여 받은 백서는 자주 눈을 깜빡거렸으며 특히, 간대성 근경련을 보일 때를 전후해서 그 현상이 두드러지게 표현되었는데, 이러한 현상은 일반백서에서는 관찰하기 어려운 모습이었다.

2. 단가아민계에 작용하는 약물의 1회 처치가 클로자핀에 의하여 유발되는 간대 성 근경련에 미치는 영향

1) 대조군인 생리식염수와 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(N/S+Clo), 할로페리돌 2mg/kg과 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(Hal+Clo), 프로프라놀롤 5mg/kg과 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(Pro+Clo), 리탄세린 2mg/kg과 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(Rit+Clo), 플루옥세틴 20mg/kg과 클로자핀 10 mg/kg 병용 처치 군(Flu+Clo)의 90분간 간대성 근경련 횟수 mean±SD는 각각 206±30회, 55±39회, 124±84회, 232±91회, 113±49회이었다(그림 3).

2) Hal+Clo(U=0.0, p=.001), Pro+Clo(U=11.0, p=.027), Flu+Clo(U=0.0, p=.002)군에서는 대조군(N/S+Clo)에 비하여 경련의 횟수가 통계적으로 유의하게 감소하였다(그림 3).

3) Rit+Clo군에서는 대조군(N/S+Clo)에 비하여 경련 횟수에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다(U=23.0, p=.345, 그림 3).

3. 단가아민계에 작용하는 약물의 21일간 장기처치가 클로자핀에 의하여 유발되는 간대성 근경련에 미치는 영향

1) 대조군인 생리식염수와 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(N/S+Clo), 할로페리돌 2mg/kg과 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(Hal+Clo), 이미프라민 20mg/kg과 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(Imi+Clo), 리탄세린 2mg/kg과 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군(Rit+Clo), 플루옥세틴 20mg/kg과 클로자핀 10mg/kg 병용 처치 군 의(Flu+Clo) 90분간 간대성 근경련 횟수는 각각 mean±SD는 217±29회, 225±44회, 391±158회, 280±50회, 105±60회이었다(그림 4).

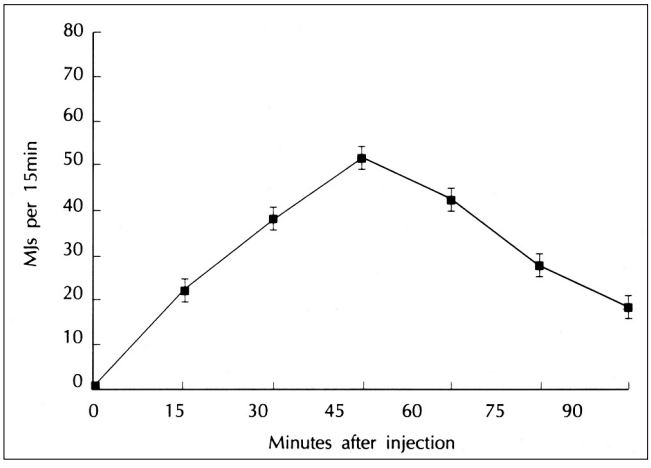

Fig. 2. Meen number of myoclonic jerks(MJs) per 15-minute recording period following the injection of 10mg/kg clozapine. Each point represents the average of all eight subjects. Present data are similar to the previous report(Epilepsy Res, 1996, 26 : 295-304).

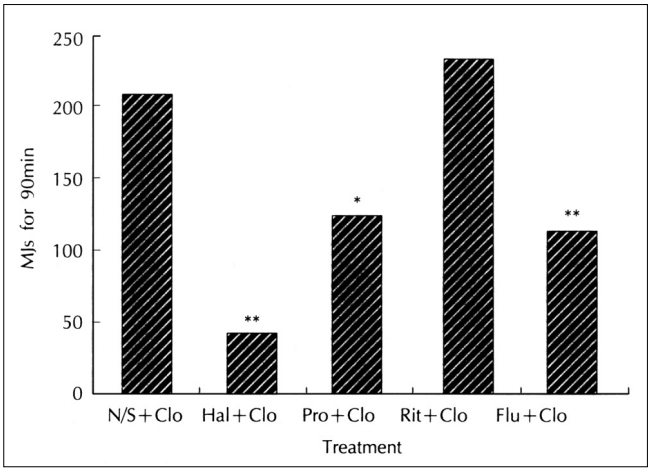

Fig. 3. Effect of concomitant treatment with single doses of haloperidol, propranolol, ritanserin, and fluoxetine on the myoclonic jerks(MJs) induced by clozapine in partially restrained rats during 90-minute recording sessions. Concomitant treatment with 2mg/kg haloperidol(Hal+Clo), 5mg/kg propranolol(pro+Clo), and 20mg/kg fluoxetine(Flu+Clo) significantly decreased the numbers of the MJs induced by treatment with 10mg/kg clozapine(N/S+Clo), while concomitant treatment with 2mg/kg ritanserin(Rit+Clo)did not. N/S represents normal saline. *p<.05, **p<.01.

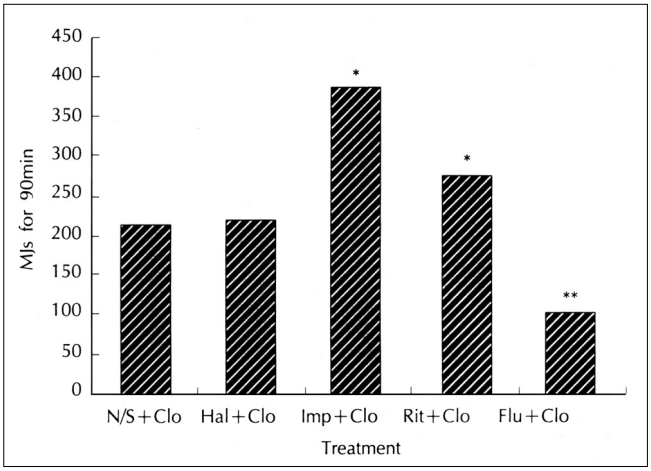

Fig. 4. Effect of concomitant treatment with chronic doses of haloperidol, imipramine, ritanserin, and fluoxetine on the myoclonic jerks(MJs) induced by clozapine in partially restrained rats during 90-minute recording sessions. Concomitant treatment with 20mg/kg inipramine(Imp+Clo), 2mg/kg ritanserin(Rit+Clo) significantly increased, and 20mg/kg fluoxetine(Flu+Clo) significantly decreased the numbers of the MJs induced by teatment with 10mg/kg clozapine(N/S+Clo), while concomitant treatment with 2mg/kg haloperidol(Hal+Clo) did not. N/S represents normal saline. *p<.05, **p<.01.

2) Imi+Clo(U=9.5, p=.018), Rit+Clo(U=8.0, p=.012) 군에서는 대조군에 비하여 경련의 횟수가 통계적으로 유의하게 증가한 반면, Flu+Clo군에서는 유의하게 감소하였다(U=5.0, p=.005, 그림 4).

3) Hal+Clo군에서는 대조군에 비하여 경련 횟수에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다(U=31.5, p=.958, 그림 4).

고 찰

저자들이 계측한 클로자핀 투여에 의한 경련의 횟수는 Stevens 등(1996)의 실험 치에 근접해 있었으며 90분간의 간대성 근경련의 횟수 이외에 15분으로 나눈 각 구간별 경련의 횟수도 유사하였다. 선행 연구자들의 경련모델의 특징은 독성에 이르는 다량의 클로자핀이 아닌 상용용량에 상응하는 용량에서도 부분 강박이 되면 간대성 근경련이 발생된다는 것이다. 그들에 따르면 이러한 경련이 킨들링(kindling) 내지 감작 현상(sensitization)을 보이고(Stevens 등 1997 ; Stevens 등 1996), 클로자핀을 투여 받은 환자에서 간대성 근경련의 발생에 대한 임상보고(Gouzoulis 1991)도 있어 본 연구 모델은 클로자핀에 의하여 유발된 경련모델로서 적합하다고 생각된다.

본 연구에서 할로페리돌의 1회 처치로 도파민 D_2 수용체를 차단시키면 클로자핀에 의하여 유발되는 경련이 감소하지만, 할로페리돌 장기처치로는 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 영향을 주지 않았다. 일반적으로 할로페리돌의 장기처치는 D_2 수용체 초과민성(supersensitivity)을 초래하므로(Burt 등 1977), 대개 1회 처치시의 D_2 수용체 차단과 반대의 기능을 가지게 되나 본 실험의 결과는 그러하지 않았다. 그 이유는 클로자핀이 할로페리돌의 장기투여에 미치는 영향과 관련될 것으로 추측된다. 실제 임상에서 클로자핀은 기존의 전형적 항정신병약물의 장기 투여 후 도파민 초과민성에 의하여 발생한 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)가 발생한 환자에서 대치약물로 사용할 수 있고 심지어 치료적 효과가 있다는 보고가 있다(Spivak 등 1997). 실험적으로도 백서에 6-hydroxydopamine을 장기 처치하면 도파민 신경의 파괴로 도파민 수용체 초과민성이 발생하여 아포몰핀에 의한 과잉행동을 강화시키는 특이한 현상이 발생하는데, 이에 대하여 클로자핀은 단 1회 처치로도 이를 억제하는 작용을 보였다(Schremmer 등 1990). 즉, 클로자핀 1회 투여가 할로페리돌 장기투여에 의한 도파민 수용체 초과민성을 상쇄하는 역할을 했을 가능성이 있다. 이를 확인하기 위하여 향후 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 대하여 할로페리돌의 사용기간에 따른 영향을 살펴볼 필요가 있을 것이다. 아울러 클로자핀의 D_2 수용체 차단작용이 D_1 수용체 차단작용보다 약하고(Stevens 등 1997) 어떤 경련모델에서는 D_1, D_2 수용체의 작용이 정반대가 될 수 있음을 감안하면, D_2 수용체의 길항제인 할로페리돌 뿐 아니라 효현제인 브로모크립틴(bromocriptine), D_1 수용체 효현제인 CY 208-243, 길항제인 SCH-23390을 사용한 실험도 필요할 것으로 생각된다(Burke 등 1990).

클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 대한 노르아드레날린계의 영향을 보기 위한 실험에서 프로프라놀롤 1회 처치에 의한 노르아드레날린 β 수용체의 차단 시에는 경련이 감소하였고, 이미프라민 장기 처치에 의한 β 수용체 하향조절(down-regulation) 시 (Kinnier 등 1980)에는 경련이 증가하였다. 이 결과는 동일한 생물학적 변화에 대하여 서로 반대되는 기능이 표현된 것으로 결국 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 β 수용체는 직접 관여하지 않음을 의미한다. 대신에, 이 양자의 약물이 각각 다른 기전에 의해서 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 영향을 주었을 것으로 짐작된다. 일차적으로 클로자핀은 5-HT_2 수용체에 대한 길항작용을 가지고 있고(Denny와 Stevens 1995) 이미프라민 및 리탄세린은 장기 처치시에 동일하게 클로자핀에 의하여 유발되는 경련을 증가시켰으며, 두 약물 모두 장기 처치 시 5-HT_2 수용체를 하향 조절하므로(Segawa와 Uehara 1982 ; Leysen 등 1986) 이 기전이 이미프라민의 경련 증진효과에 영향을 주었을 것으로 생각된다. 프로프라놀롤이 β 차단효과가 아닌 다른 기전으로 경련을 차단한다고 가정하면, 이러한 추정은 좀 더 간접적인 단서에서부터 출발하게 된다. 클로자핀은 흥분성 신경전달계의 하나인 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체의 신경전달을 증대시키고(Stevens 등 1997) 이 수용체는 경련과 연관이 있는데(Jones 등 1984), 클로자핀이 이 수용체를 통하여 경련을 유발하고 프로프라놀롤이 이를 억제하였을 가능성이 있다(Radisavljevic 등 1994).

전술하였듯이, 이미프라민 및 리탄세린 장기처치가 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 동일한 영향을 주었다는 사실은 클로자핀의 5-HT_2 길항작용과 이 경련이 관련됨을 강력히 시사한다. 또한, 1회 처치로도 세로토닌 재흡수 차단효과가 있어 세로토닌의 신경전달을 항진시키는 플루옥세틴(Dailey 등 1992)의 경련에 대한 억제도 클로자핀의 세로토닌 신경전달 억제가 경련유발의 기전과 연관됨을 일관되게 보여주고 있다. Pranzatelli 등(1995)도 클로자핀 사용중 진행성 간대성 근경련을 유발한 환자 6명 모두에서 세로토닌의 주요 산화대사산물인 5-HIAA(5-hydroxyindoleacetic acid)의 뇌척수액 농도가 감소되었다고 보고하였다. 또한, 이들은 일부 환자에서 세로토닌 전구물질인 5-hydroxy-l-tryptophan의 투여에 의하여 경련이 감소한다고 보고하였다. 이와 함께 세로토닌 재흡수 차단제인 플루옥세틴이 몇몇 경련에 효과를 보인다고 한 연구(Favale 등 1995 ; Buterbaugh 1978), 5-HT_{2C} 수용체를 가지지 않은 생쥐에서 경련이 유발된다고 한 연구(Tecott 등 1995), 5-HT_2 수용체의 신호전달을 매개하는 효소인 phospholipase C-β 동활효소(isoenzyme)가 적중된(targeted) 생쥐의 한 발현형(phenotype)이 바로 경련

이었다는 보고(Kim 등 1997)등도 주목할만하다. 전술한 바에 따르면, 플루옥세틴의 장기처치는 5 - HT_2 수용체의 하향조절을 야기하므로(Wong 등 1985 ; Wamsley 등 1987) 경련을 증가시켜야 하는데 본 연구의 결과에서 플루옥세틴의 장기처치는 경련을 감소시켰다. 그러나 경련을 증가시켜야 할 리탄세린 1회 처치는 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 영향을 주지 못하였다. 그러므로 세로토닌 신경전달의 전체적인 증강, 혹은 억제만으로는 이 경련에의 영향은 잘 설명되지 않는다. 경련모델은 실제 다양하며 서로 다른 경련모델에 대해서는 같은 약물 또는 동일한 신경전달계라고 하더라도 한 모델에서는 경련을 항진시키고 다른 쪽은 억제시키는 상반되는 결과를 보여준다. 세로토닌계가 5 - HTP (5 - hydroxy - tryptophan) 유발성 경련과 maximal electroc - onvulsion에 대하여 서로 반대되는 역할을 하고(Hagan 등 1995 ; Przegalinski 등 1994), 프로프라놀롤이 메트라졸(metrazol)에 의하여 유발되는 경련과 이소니아지드(isoniazid)가 유발하는 경련에 대하여 반대되는 결과를 나타낸다(Chocholova 등 1986 ; Paul과 Krishnamoorthy 1989). 따라서 본 연구의 경련모델에서도 세로토닌계의 전반적인 증강 또는 억제가 경련에 대하여 항상 일정한 역할을 할 것이라고 속단하기는 어렵다. 그리고 세로토닌계에 작용하는 약물들이 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 영향을 준 것으로 보아 세로토닌계가 이 경련과 관련되긴 하지만 반드시 5 - HT_2 수용체를 매개한다고 볼 수는 없다. 실제로 클로자핀에 의하여 유발되는 경련이 아닌 다른 경련모델에서는 5 - HT_{1A}, 5 - HT_{1C}, 5 - HT_{1D} 등의 수용체가 경련과 관련됨도 시사되고 있다(Hagan 등 1995 ; Przegalinski 등 1994). 따라서 본 연구는 향후 다양한 세로토닌 수용체에 대한 효현제 또는 길항제를 처치함으로써 세로토닌계의 이 경련에 대한 영향을 구체적으로 확인하는 것이 필요하다고 본다.

본 연구는 클로자핀에 의하여 유발되는 간대성 근경련 모델을 매개로 하여 단가아민계 및 그 수용체가 경련과 관련될 가능성을 시사하고 있다. 그러나 현 시점에서 단가아민계가 어떠한 기전을 통하여 경련을 유발하는지에 대하여서는 아직 불분명하다. 향후 수용체 후 신호전달에 대한 연구 등을 포함한 보완작업이 이루어진다면 이에 대한 이해에 보다 접근할 것으로 생각된다.

끝으로, 임상에서 정신분열병 환자에게 항정신병약물을 투여할 때 항우울제를 병용 투여할 필요를 느낄 때가 많다. 본 논문의 결과를 기초로 하여 경련유발 가능성을 고려한다면 세로토닌 수용체를 하향 조절하는 삼환계 항우울제들보다는 세로토닌 재흡수 차단제들을 사용하는 것이 보다 유리하다고 할 수 있다.

요 약

본 연구는 항정신병약물의 하나인 클로자핀 사용에 따르는 중요한 부작용 중의 하나인 경련의 기전을 이해하기 위하여 시행되었다. 기존의 클로자핀에 의하여 유발되는 경련모델은 실제 임상상황에 적용시키는데 난점이 있으므로 다른 연구자들의 모델을 변화시켜 본 연구에 이용하였다. 정신분열병의 병태 생리에 단가아민가설이 아직 중요한 위치를 점하고 있을 뿐 아니라, 클로자핀에 의하여 유발되는 경련과 단가아민의 관련성을 시사하는 몇몇 증거에 준하여, 단가아민에 작용하는 약물들이 이 모델에서 어떤 영향을 주는가를 관찰하였다. 연구결과는 다음과 같다.

1) 할로페리돌, 프로프라놀롤, 플루옥세틴의 1회 병합처치는 클로자핀에 의하여 유발되는 간대성 근경련을 감소시켰다. 리탄세린 1회 병합처치는 이 경련에 영향을 주지 않았다.

2) 이미프라민 및 리탄세린의 장기 병합처치는 클로자핀에 의하여 유발되는 간대성 근경련을 증가시켰으며, 플루옥세틴 장기 병합처치는 이 경련을 감소시켰다. 할로페리돌 장기 병합처치는 이 경련에 영향을 주지 않았다.

이상의 연구결과는 클로자핀에 의하여 유발되는 간대성 근경련에 도파민, 세로토닌계가 관여되나 노르아드레날린계는 관여되지 않음을 시사한다. 향후 단가아민계 신경전달물질의 수용체 아형에 따른 경련에의 영향을 살펴보는 실험이 보완될 필요가 있다. 이런 실험들을 바탕으로 클로자핀에 의하여 유발되는 경련에 대한 기전이 구체화되고 이에 따른 효율적인 관리지침이 세워지기를 기대한다.

중심 단어 : 클로자핀 · 간대성 근경련 · 도파민 · 세로토닌 · 노르아드레날린 · 단가아민.

참고문헌

이중용 · 김영훈 · 장환일(1995) : *Haloperidol* 장기투여로 유발된 백서 선조체의 *Dopamine* D_2 수용체의 초과민성에 대한 *lithium carbonate*와 *bromocriptine*의 영향. 신경정신의학 *34 : 895-906*

이홍식 · 김찬형 · 이희상 · 김도훈 · 송동호 · 유계준(1995) : 난치성 정신분열병 환자에서 *clozapine* 장기치료효과. 신경정신의학 *34 : 700-708*

Abel EL(1994) : *Alpha-adrenergic receptors mediate imipramine/alarm substance-induced reaction in rats. Physiol Behav 56 : 355-358*

Amabeoku GJ, Syce JA(1997) : *Propranolol-induced seizures in mice : the role of noradrenalin. Cell Mol Life Sci 53 : 646-651*

Burke K, Chandler CJ, Starr BS, Starr MS(1990) : *Seizure promotion and protection by D-1 and D-2 dopaminergic drugs in the mouse. Pharmacol Biochem Behav 36 : 729-733*

Burt DR, Creese I, Snyder SH(1977) : *Antischizophrenic drugs : chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. Science 196 : 326-328*

Buterbaugh G(1978) : *Effect of drugs modifying central serotonergic function on the response of extensor and nonextensor rats to maximal electroshock. Life Sci 23 : 2392-2404*

Chocholova L, Muller M, Mares P(1986) : *Influence of propranolol*

on rhythmic electrocorticographic activity induced by metrazol in rats. Physiol Bohemoslov 35：259-267

Dailey JW, Yan QS, Mishra PK, Burger RL, Jobe PC（1992）： *Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. J Pharmacol Exp Ther 260：533-540*

Denny D, Stevens JR（1995）： *Clozapine and seizures. Biol Psychiatry 37：427-433*

Devinsky O, Honigfeld G, Patin J（1991）： *Clozapine-related seizures. Neurology 41：369-371*

Favale E, Rubino V, Mainardi V, Lunardi G, Albano C（1995）： *Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. Neurology 45：1926-1927*

Gouzoulis E, Grunze H, von Bardeleben U（1991）： *Myoclonic epileptic seizures during clozapine treatment：a report of three cases. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 240：370-372*

Gudelsky GA, Nash JF, Berry SA, Meltzer HY（1989）： *Basic biology of clozapine：Electrophysiological and neuroendocrinological studies. Psychopharmacology 99：13-17*

Hagan JJ, Hatcher JP, Slade PD（1995）： *The role of 5-HT_{1D} and 5-HT_{1A} receptors in mediating 5-hydroxytryptophan induced myoclonic jerks in guinea pigs. Eur J Pharmacol 294：743-751*

Jones AW, Croucher MJ, Meldrum BS, Watkins JC（1984）： *Suppression of audiogenic seizures in DBA/2 mice by two new dipeptide NMDA receptor antagonists. Neurosci Lett 45：157-161*

Kane JM, Hongfeld G, Singer J, Meltzer HY（1988）： *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia：A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45：789-796*

Kim D, Jun KS, Lee SB, Kang NG, Min DS, Kim YH, Ryu SH, Suh PG, Shin HS（1997）： *Phospholipase C isoenzymes selectively couple to specific neurotransmitter receptors. Nature 389：290-293*

Kinnier WJ, Chuang DM, Costa E（1980）： *Down regulation of dihydroalprenolol and imipramine binding sites in brain of rats repeatedly treated with imipramine. Eur J Pharmacol 67：289-294*

Leysen JE, Van Gompel P, Gommeren W, Woestenborghs R, Janssen PA（1986）： *Down regulation of serotonin-S2 receptor sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-S2 anta-gonists：ritanserin and setoperone. Psychopharmacology Berl 88：434-444*

Nehlig A, Vergnes M, Marescaux C, Boyet S（1993）： *Cerebral energy metabolism in rats with genetic absence epilepsy is not correlated with the pharmacological increase or suppression of spikeave discharges. Brain Res 618：1-8*

Pacia SV, Devinsky O（1994）： *Clozapine-related seizures：experience with 5,629 patients. Neurology 44：2247-2249*

Paul V, Krishnamoorthy MS（1989）： *The effect of beta-adrenoceptor antagonists alone and in combination with a GABA-elevating agent on isoniazid-induced convulsions in rats. Indian J Physiol Pharmacol 33：175-178*

Pranzatelli MR, Tate E, Huang R, Haas RH, Bodensteiner J, Ashwal S, Franz D（1995）： *Neuropharmacology of progressive myoclonus epilepsy：Response to 5-hydroxy-l-tryptophan. Epilepsia 36：783-791*

Prendiville S, Gale K（1993）： *Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. Epilepsia 34：381-384*

Przegalinski E, Baran L, Siwanowicz J（1994）： *Role of 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in the 1-[3-（trifluoromethyl）phenyl] piperazine-induced increase in threshold for maximal electroconvulsions in mice. Epilepsia 35：889-894*

Radisavljevic Z, Cepeda C, Peacock W（1994）： *Norepinephrine modulates excitatory amino acid-induced responses in developing human and adult rat cerebral cortex. Int J Dev Neurosci 12：353-361*

Schremmer C, Morgenstern R, Fink H, Ott T（1990）： *Atypical neuroleptics suppress dopaminergic behavioral supersensitivity. Psychopharmacology Berl 100：399-403*

Segawa T, Uehara M（1982）： *Effect of methiothepin on imipramine-or mianserin-induced subsensitivity of serotonergic receptors. Life Sci 30：809-812*

Spivak B, Mester R, Abesgaus J, Wittenberg N, Adlersberg S, Goben N, Weizman A（1997）： *Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 58：318-322*

Squires RF, Saederup E（1991）： *A reviews of evidence for GABAnergic predominance/glutaminergic deficit as a common etiological factor in both schizophrenia and affective psychoses：more support for a continuum hypothesis of "functional" psychosis. Neurochem Res 16：1099-1111*

Stevens JR, Denny D, Szot P（1997）： *Sensitization with clozapine：beyond the dopamine hypothesis. Biol Psychiatry 42：771 -780*

Stevens JR, Denny D, Szot P（1996）： *Kindling with clozapine：behavioral and molecular consequences. Epilepsy Res 26：295-304*

Tecott LH, Sun LM, Akana SF（1995）： *Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5HT_{2C} serotonin receptors. Nature 374：542-546*

Treves IA, Neufeld MY（1996）： *EEG abnormalities in clozapine-treated schizophrenic patients. Eur Neuropsychopharmacol 6：93-94*

Wamsley JK, Byerley WF, McCabe RT, McConnell EJ, Dawson TM, Grosser BI（1987）： *Receptor alterations associated with serotonergic agents：an autoradiographic analysis. J Clin Psychiatry 48 Suppl：19-25*

Wilson WH（1995）： *Do anticonvulsants hinder clozapine treatment?. Biol Psychiatry 37：132-133*

Wilson WH, Claussen AM（1994）： *Seizures associated with clozapine treatment in a state hospital. J Clin Psychiatry 55：184-188*

Wong DT, Reid LR, Bymaster FP, Threlkeld PG（1985）： *Chronic effects of fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake, on neurotransmitter receptors. J Neural Transm 64：251-269*