KISEP Overviews 대한정신약물학회지 : 제12권 제2호 2001

새로운 항정신병약물 : 세로토닌 및 글루타메이트 수용체 관련 약물들

김 찬 형
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과학교실

ABSTRACT

Newer Antipsychotics : Serotonin and Glutamate Receptor Related Drugs

Chan-Hyung Kim, MD
Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Several decades of research attempting to explain schizophrenia regarding dopamine hyperactivity hypothesis have produced disappointing results. New hypotheses focusing on serotonin-dopamine interactions and hypofunction of the NMDA glutamate transmitter system have been emerging as potentially more promising concepts. The next generation of treatments for schizophrenia, whether they are based on dopamine, serotonin, or glutamate etc., should be effective on negative symptoms and cognitive deficits as well as positive symptoms. In this article, I review the brief overview of these hypotheses and new drugs based on the hypotheses. **(Korean J Psychopharmacol 2001;12(2):115-123)**

KEY WORDS : Schizophrenia · Serotonin · Glutamate.

서 론

과거 수십년 간 정신분열증의 병태생리와 병인에 관한 연구가 이루어 졌으나 만족할 만한 결과를 얻지 못했다. 그 질병의 이질성, 증상표현의 다양성, 치료반응의 다양성, 질병경과의 다양성으로 인해 이 정신분열증의 질병모형설정도에는 많은 근본적인 한계가 있다. 그럼에도 불구하고, 여러 가지 일관되게 관찰되는 임상소견들은 정신분열증 병태생리 연구의 방향을 제시하고 있고, 이와 함께 새로운 연구방법의 발달과 최근 비정형 항 정신병약물의 개발로 정신분열증의 병인규명에 있어 새로운 희망과 목표가 제시되고 있다.

교신저자 : 김찬형, 135 - 720 서울 강남구 도곡동 146 - 92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과학교실
전화 : 02) 3497 - 3340 · 전송 : 02) 3462 - 4304
E - mail : pr88@chollian.net

정신분열증을 포함한 정신증의 가설로는 초기에 transmethylation 가설, LSD 등의 환각현상에 기초한 세로토닌 가설 등이 있었다. 이후 1950년대 들어 chlorpromazine이 임상에 소개되어 항정신병효과가 있음이 알려지고, 그 작용이 도파민 수용체 특히 D_2 수용체의 봉쇄에 있다는 사실로 인해 도파민 가설이 정신분열증의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되었다. clozapine의 발견은 D_2 수용체 이외의 다른 수용체에 대한 연구가 활발해지는 계기가 되었다. 도파민 D_2 수용체 이외의 다른 도파민 수용체인 D_1, D_3, D_4에 대한 연구가 활발해 졌으며, 세로토닌 수용체에 대한 관심이

증가하고 세로토닌 수용체 아형과 다른 수용체 간의 상호작용에 대한 지식이 증가하였다. 근래에는 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체 길항제인 phencyclidine(PCP) 및 ketamine이 amphetamine보다 정신분열증에서 나타나는 증상인 양성증상, 음성증상 및 인지장애 증상을 가장 충실하게 유발하는 것으로 알려지면서 정신분열증의 PCP 모델이 현재로서는 가장 유력한 모델로 인정받게 되었다. 이에 따라 정신분열증과 글루타메이트 수용체에 대한 연구가 현재 매우 활발하게 진행되고 있다. 과거 정신분열증이 단일 신경전달물질이나 그 아형의 이상으로 설명하던 시대는 이미 지나갔고, 이후 유력한 신경전달물질간의 상호작용(예, 세로토닌-도파민 상호작용)에 초점을 맞춘 연구와 가설이 많이 제기되었다. 현재는 정신분열증의 경우 여러 신경물질 간의 신경망(neural network) 또는 신경회로(neural circuit)에 이상이 있을 것이라는 생각이 가장 유력하다. 그러나 아직 모든 신경전달물질 간의 통합적 이상 모델을 설정하는 데에는 한계가 있다.

항정신병약물의 목표설정에 있어서도 많은 변화가 있었다. 전형적 항정신병약물 시대에는 주로 정신분열증의 양성증상에 초점을 맞추었다고 볼 수 있다. 1980 년대 들어 음성증상에 대한 관심이 증가하였고 이후 신경심리학 및 검사법의 발달에 힘입어 정신분열증의 인지장애 증상에도 관심을 갖게 되었다. 특히 일부연구에서 정신분열증의 발달이전 즉, 정신분열증 발병 전구단계에서 이미 초기증상으로 인지장애가 나타난다는 연구들, 정신분열증 환자의 가족에게 비정형 항정신병약물을 투여하여 인지장애가 호전되었다는 보고들은 매우 흥미를 끌고 있으며 앞으로 가장 흥미와 논쟁을 불러 일으킬 만한 주제가 되고 있다. 이미 임상에 사용중인 항정신병약물은 추체외로 부작용을 상당부분 해결하였으며, 향후의 항정신병약물은 전형적 항정신병약물 치료에 저항적인 경우, 음성증상 및 인지장애 증상을 목표로 이에 효과 있는 약물이 개발될 것이다.

여기서는 정신분열증의 세로토닌 및 글루타메이트 가설과 이에 근거하여 개발중인 항정신병약물에 대하여 현재까지 알려진 내용에만 초점을 맞추어 기술할 것이다.

정신분열증과 도파민

도파민 가설은 여러 가지 한계와 문제점에도 불구하고 현재까지도 가장 정신분열증의 병인과 항정신병약물 효과의 기전에 있어 핵심적인 가설로 남아 있다. 오랫동안 항정신병약물의 치료용량과 도파민 D_2 수용체의 결합도 사이에 유의한 상관관계가 있다는 연구들[1,2]은 도파민 가설을 지지하는 중요한 근거가 되어 왔다. 도파민 가설은 근본적 문제와 한계 때문에 새로운 연구결과가 나올 때마다 계속 도전을 받아 왔으며, 수정된 도파민 가설은 피질과 피질하 도파민체계를 모두 포함하게 되었다. 즉, 중뇌의 ventral tegmental area의 도파민 신경세포는 과활성 상태에 의해 정신병적 증상이 초래되고, 반면 중뇌피질 도파민 경로의 전두피질 말단은 저활성 상태에 있어 이로 인해 정신분열증의 음성증상이 나타난다는 가설이다.[3,4]

그동안 제기되어 왔던 도파민 가설의 문제점은 다음과 같다. 첫째, 전형적 항정신병약물에 비해 효과가 우수한 clozapine의 경우 상대적으로 $5\text{-}HT_2$ 수용체에 대한 친화력이 D_2 수용체에 대한 친화력보다 높고, 임상적으로 유효한 치료농도에서 D_2 수용체에 대한 결합도는 30 60%로, haloperidol의 70 80%에 비해 매우 낮았다.[5,6] 이는 clozapine의 우수한 항정신병효과를 설명하는데 있어 D_2 수용체 길항효과 이외의 다른 기전이 있음을 강력히 암시한다. 둘째, 정신분열증 환자에서 병적인 중추 도파민 활성도에 대한 직접적인 증거가 일관되게 관찰되지 않았다. 최근 기능적 뇌 영상 연구들[7-9]에서 정신분열증 환자의 도파민 유리가 증가되어 있다는 소견은 도파민 가설을 지지하는 소견이다. 그러나 이들 연구에서도 정신분열증의 일부 환자에서만 도파민 유리의 증가가 관찰되어 여전히 제한점이 되고 있다.

정신분열증과 세로토닌

clozapine이 전형적 항정신병약물 치료에 효과가 없는 정신분열증 환자에서 우수한 치료효과가 있음이 밝혀진 이후, 항정신병약물의 작용기전에서 세로토닌의 중요성이 새롭게 부각되었다.[10,11] 이후 clozapine과 전형

적 항정신병약물과의 작용기전의 차이에 대한 연구가 이루어졌다. 그 결과 D_2 수용체에 비해 상대적으로 높은 5-HT_2 수용체에 대한 결합력이 전형과 비전형 항정신병약물을 구분짓는 근간이 될 것이라는 가설이 가장 일관되게 주장되었다. clozapine은 무과립구증과 고용량에서의 경련유발 등 심각한 부작용이 문제가 되었기 때문에, 최소한 무과립구증 등의 부작용이 없으면서 clozapine과 같은 치료효과를 보이는 약물개발이 초기의 과제였다. 이와 같은 가설을 근거로 risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone 및 sertindone(심장독성 문제로 개발이 중단된 상태임) 등이 개발되었다.[12]

현재 clozapine을 포함한 새로운 항정신병약물의 효과에 관여될 것으로 생각되는 세로토닌 수용체 아형으로는 5-HT_{2a}가 가장 유력하나, 이외에도 5-HT_{1a}, 5-HT_{2c}, 5-HT_3, 5-HT_6, 5-HT_7 등이 관여될 것으로 생각된다.[13] 이중에서도 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c} 및 5-HT_{1a}에 대한 연구가 많이 이루어졌다.

1. 5-HT_{2a} 수용체

5-HT_{2a} 수용체는 정신병의 병인과 치료, 음성증상, 기분장애, 추체외로 증상 등에 관여될 것으로 생각되어 왔다. 항정신병약물작용기전에 있어 5-HT_{2a} 수용체 길항제의 효과를 검증하기 위해 많은 임상연구가 시행되어 왔다. 우선 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2c} 길항제인 ritanserin은 단독 투여시 음성증상에는 어느정도 효과가 있었으나 haloperidol에 필적할 만한 항정신병 효과는 없었다.[14] ritanserine 이후 비교적 선택적인 5-HT_{2a} 길항제인 amperozide와 매우 선택적인 M100907에 대한 연구가 진행되었다. amperizide의 경우 몇몇 연구에서 항정신병효과가 있는 것으로 보고되었으나 매우 유의한 항정신병효과가 있다고 결론 내리기는 힘든 상태이다.[13]

선택적 세로토닌 5-HT_{2a} 길항제인 M100907은 전임상연구에서 유의한 효과가 있어 주목을 받아 왔다. 즉, M100907은 amphetamine 및 pencyclidine과 dizocilpin에 의한 운동성의 증가를 차단하고,[14-16] MK-801에 의한 prepulse inhibition의 장애를 차단했다.[17] 그러나 M100907은 3상 임상시험결과 placebo보다는 유의한 항정신병효과가 있었으나 haloperdol 보다는 효과면에서 떨어졌다.[18] 최근 정신분열증의 경우 질병경과 및 상태에 따라 도파민 순환(turnover)에 차이가 있다는 연구들이 보고된 이후 질병경과에 따른 약물치료의 차이가 필요할 것으로 생각되고 있다. 이는 급성기 정신분열증 환자의 경우 약물치료 후 관해기로 접어들면서 추체외로 부작용이 많아지는 임상관찰과도 일치된다. 따라서 M100907 3상 임상연구의 대상이 모두 급성기 정신분열증 환자였기 때문에 만성 환자나 관해기 정신분열증 환자에 있어 어떤 효과가 있는지는 아직 검증되지 않았다. 또한 동물실험결과 저용량의 haloperidol과 M100907을 병용투여 하였을 때 5-HT_{2a} 수용체 길항제는 도파민 활성도가 어느 정도 증가되어 있을 때 항정신병 효과를 보일 수 있다고 알려져 있다. 따라서 clozapine, risperidone, olanzapine 등과 같은 다소의 D_2 수용체 차단 작용이 있으며 5-HT_{2a} 차단이 있는 약물이 선택적 5-HT_{2a} 봉쇄 약물인 M100907 단독투여보다 급성기 정신분열증의 양성증상의 치료에 효과적일 수 있다. 반면 M100907은 오히려 관해기 만성 정신분열증 환자의 유지요법에 효과적일 수 있다는 의견이 있다.[19,20]

2. 5-HT_{1a} 수용체

현재까지 보고된 전임상연구결과를 고려하면, 5-HT_{1a} 수용체 효현제와 5-HT_{2a} 수용체 길항제는 서로 비슷한 작용이 있을 것으로 기대된다.[21,22] 5-HT_{1a} 수용체 효현제는 mPFC(medial prefrontal cortex)에서 도파민 유리를 증가시킬 수 있고, 고용량에서 striatum과 nucleus accumbens에서 DA유리를 감소시킨다. 이와 같은 대뇌 부위에 특이한 효과는 정신병증상과 인지기능을 효전시킬 수 있을 것으로 기대된다.[19] 또한 5-HT_{1a} 수용체 효현제로 D_2 수용체와 상호작용을 하여 mPFC에서 도파민 유리를 시키는데 관여함을 시사하는 연구들이 있다.

5-HT_{2a}/D_2 수용체 길항제와 5-HT_{1a}효현제/D_2 수용제 길항제는 서로 유사한 항정신병 효과를 보일 것으로 기대될 수 있다.[19] 임상에서 사용되는 비정형 항정신병 약물인 clozapine, quetiapine 및 ziprasidone은 5-HT_{1a} 수용체 부분 효현작용이 있다. 한 예로 5-HT_{1a} 수용체 효현작용과 D_2 수용체 차단작용이 있는 S16924

가 동물실험결과 clozapine과 유사한 비정형적 성질이 있는 것으로 보고되었다.[23,24)] 정신분열증 환자에서 항정신병약물에 5-HT_{1a}부분 효현제인 buspirone 등을 부가투여한 연구가 시행되고 있으며, 곧 결과가 발표될 것으로 기대된다.

3. 5-HT_{2c} 수용체

전형적 항정신병약물과 비전형적 항정신병약물 간에 5-HT_{2c} 수용체에 대한 친화도나 5-HT_{2c} 수용체와 D_2 수용체 간의 친화도 차이에 있어 전체적으로 유의한 차이가 없었다.[12,25)] 비정형 항정신병약물을 보면 clozapine, olanzapine, sertindole은 5-HT_{2a}와 5-HT_{2c} 수용체에 대한 친화도가 거의 동등하며, 반면 risperidone, quetiapine, ziprasidone은 5-HT_{2a}에 대한 친화도가 더욱 강하다. 5-HT_{2c} 수용체가 차단되면 포만감을 느낄 수 없기 때문에,[26)] 이와 같은 차이가 clozapine과 olanzapine이 체중증가가 많다는 점을 어느정도 설명할 수는 있으나, EPS의 차이점을 설명하기는 힘들다.

현재로서는 5-HT_{2c}의 중요성을 5-HT_{2a}와의 상호작용에서 찾을 수 있다. 이 두 세로토닌 길항제는 기능면에서 서로 간에 길항작용을 보인다. 비정형 항정신병약물의 조건으로 약한 5-HT_{2c} 길항효과와 상대적으로 강한 5-HT^{2a} 길항효과가 바람직하다는 의견이 있었으나,[27)] 아직 이 의견에 대해서는 확실한 결론을 내릴 수 없으며 향후의 연구결과를 기다리고 있는 실정이다.

정신분열증과 글루타메이트

정신분열증이 glutamate 수용체 체계의 이상과 관련이 있다는 생각은 오래전부터 있어 왔다. 김진수 등[28)]은 정신분열증 환자의 뇌척수액 glutamate농도가 저하되어 있다고 최초로 보고하였다. 이후 PCP의 정신병적 증상유발이 NMDA glutamate 수용체의 차단으로 인한다는 것[29)]이 알려진 이후 다시 관심을 끌고 있다.

1. Phencyclidine(PCP)

PCP는 1950년대 후반 전신마취제로 개발되었으나, 초기 임상연구 단계에서 약 30%의 환자에서 마취에서 깬 후 정신분열증과 유사한 정신병적 반응이 보고되었다.[30)] 이후 PCP는 마취제로의 개발이 중단되었으나, 정신분열증을 연구하는 학자들은 이에 관심을 갖게 되었다. PCP는 건강한 자원자에서 정신분열증에서 나타나는 증상과 유사한 집중력, 운동기능, 사고 등의 장애를 유발함이 보고되었고,[31)] 정신분열증 환자를 대상으로 한 연구에서도 급성 정신병적 증상을 유발하고, 이 PCP에 의한 정신병적 증상은 정신분열증 환자자신의 증세와 구분되지 않을 정도로 유사했다. 또한 PCP 투여 후 건강한 자원자들은 빨리 회복되는데 반해 정신분열증 환자들은 1회의 PCP 투여 후에도 수주간 증세가 지속됨이 관찰되었는데 이는 정신분열증이 정상인과 달리 매우 PCP에 취약한 생물학적 소인이 있음을 시사한다.[32)]

amphetamine이 주로 정신분열증의 양성증상과 유사한 증상을 유발하는데 반해, PCP는 정신분열증 환자에서 나타나는 양성, 음성 및 인지결손 증상의 세 증상군과 유사한 증상을 유발한다는 점에서 관심을 끌고 있다. 이와 같이 PCP가 정신분열증 유사증상을 유발하는 기전으로는 비경쟁적 NMDA glutamate 수용체 차단작용으로 알려져 정신분열증과 글루타메이트 간의 관련성에 대한 연구가 더욱 활발해지게 되었다. PCP이외의 NMDA 수용체 길항제인 ketamine과 MK-801도 PCP와 유사한 정신행동증상을 유발한다.

이후 정상 자원자에게 ketamine을 투여한 통제된 연구들이 많이 시행되었다. 정상인을 대상으로 시행하는 ketamine 유발연구에 있어 윤리적인 논쟁은 계속되고 있다. 이들 연구에서 ketamine은 정상인과 정신분열증 환자에서 양성증상, 음성증상뿐 아니라 인지결손증상과 유사한 증상을 유발하였다.[33-36)]

2. 글루타메이트 수용체와 정신분열증

글루타메이트는 aspartate와 함께 대표적인 흥분성 신경전달물질이다. 글루타메이트는 매우 광범위하게 대뇌의 거의 모든 신경세포에 영향을 미친다고 할 수 있다. 현재까지 알려진 글루타메이트 수용체 아형으로는 크게 ionotropic glutamate 수용체와 metabotropic glutamate 수용체가 있다. ionotropic 수용체는 이온통로의 개폐를 통해 Ca^{++}을 포함한 양이온 세포내 유입을 조절하며 결합하는 배위자에 따라 N-methyl-D-aspartate(NMDA), kainate 및 α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid(AMPA) 수

용체로 구분된다. NMDA 수용체의 특징은 voltage-dependence, slower kinetics 그리고 주로 Ca^{++} 이온의 유입증가와 관련된다.[37] Kainate와 AMPA 수용체는 ‘non-NMDA’ 수용체로도 불리우며, Na^{+}의 유입을 조절하며 상대적으로 NMDA 수용체에 비해 rapid kinetics의 특성이 있다.[38] 흔히 같은 신경세포에 NM-DA 수용체와 non NMDA 수용체가 함께 존재한다. 대개 non NMDA수용체가 먼저 자극되고, NMDA 수용체의 voltage-dependent한 특성으로 인해 탈분극화가 항진된다. NMDA 수용체 자극에 의한 Ca^{++}의 유입은 다른 세포과정에 이차적으로 영향을 미쳐 neuronal growth cone의 운동과 long-term potentiation에도 관여한다. 물론 과도한 Ca^{++}의 세포내 유입은 neuro-nal death를 초래할 수 있다. NMDA수용체 복합체는 strychnine-insensitive glycine 인식 부위를 포함하여 여러 다른 요인에 의해 조절된다. 이 glycine 조절부위에는 glycine, D-serine, D-alanine 등이 효현제로 작용한다. 한편 metabotropic glutamate 수용체는 sec-ond messenger system을 통해서 작용한다(표 1).

현재까지의 정신분열증에 대한 임상관찰과 주요 연구결과는 정신분열증의 신경전달물질체계 이상, 특히 글루타메이트 가설을 설정하는데 근간이 되었다. 이들을 정리하면, 1) 정상인에게 정신자극제를 반복투여하면 정신병적 증상이 유발될 수 있다. 2) 정신분열증 환자의 상당수는 정상인에서는 정신병적 증상을 유발하지 않는 낮은 농도의 정신자극제에 노출되어도 정신병적 증상이 악화되는데 이는 도파민 체계 등의 sensitization과 supersensitivity를 의미한다. 3) NMDA 수용체 길항제는 정상인에서 정신분열증에서 보이는 증상과 유사한 증상을 유발하고 안정적인 정신분열증 환자에서 정신병을 악화시킨다. 이는 정신분열증과 NMDA 수용체의 기능저하가 연관됨을 시사한다. 4) 정신분열증은 주로 특정시기인 후기 청소년기 또는 초기 성인기에 발병한다. 이는 신경발달 또는 신경전달물질 회로의 특정시기와 연관됨을 시사한다. NMDA 길항제인 ketamine의 경우 소아에서는 정신행동장애 유발이 거의 없는 반면 성인에서는 현저한 정신행동이상을 유발한다. 이는 간접적으로 NMDA수용체가 정신분열증과 연관됨을 시사할 수 있다.[5] 정신분열증은 상당수 환자에서 점진적으로 악화되는 질병경과를 밟는다. 이는 신경전달물질 체계의 병적인 감작화와 연관될 가능성을 시사한다.

또한 글루타메이트 수용체는 발달 중에 있는 뇌에서 neurite outgrowth, synaptogenesis 및 시냅스의 성장을 자극하고,[39,40] 글루타메이트를 포함한 흥분성 아미노산이 신경독성(neurotoxicity)에 매우 중요한 역할을 하고, 정신분열증의 병인과 연관된 corticostriatal, thalamocortical 및 corticocortical association 섬유 등을 포함한 신경연결통로(connecting tract)는 글루타메이트를 신경전달물질로 사용하고 이 부위에는 많은 글루타메이트 수용체가 존재하고,[41] 글루타메이트와 도파민 신경전달체계는 서로 밀접하게 연관되어 있고 각각은 서로의 활성도를 조절한다.[42] 실제 많은 동물실험의 PCP모델에 대한 연구와 인간을 대상으로한 keta-mine모델은 모두 정신분열증을 포함한 정신증에 글루타메이트가 관여됨을 강력히 시사하고 있다.

설치류와 원숭이 연구에서, NMDA 길항제의 급성투

Table 1. Glutamate receptor subtypes

	Ionotropic			Metabotropic		
Functional classes	NMDA	AMPA	Kainate	Class I	Class II	Class III
Gene families	NR1	GluR1	GluR5	mGluR1	mGluR2	mGluR4
	NR2A	GluR2	GluR6	mGluR5	mGluR3	mGluR6
	NR2B	GluR3	GluR7			mGluR7
	NR2C	GluR4	KA1			mGluR8
	NR2D		KA2			
	NR3A					
Effector mechanisms	Ligand-gated ion channels			Second messenger systems		
				↑IP3, $Ca2^{+}$	↓cAMP	

여는 정신분열증의 증상과 관련이 있다고 생각되는 hyperlocomotion, stereotyped behavior 항진, cognitive 및 sensorimotor gating 장애, 사회적 상호교류(social interaction)의 손상을 일으킨다. 이들 증상중 hyperlocomotion과 stereotyped behavior 항진은 정신분열증의 양성증상, 사회적 상호교류(social interaction)의 손상은 음성증상, 그리고 cognitive 및 sensorimotor gating 장애는 인지장애 및 기억장애와 각각 상응하는 것으로 가정하고 있다.

PCP를 포함한 다른 NMDA 길항제는 급성으로 전전두엽에서 도파민, 글루타메이트 및 아세틸콜린의 농도를 증가시키고, 도파민 신경원과 측 중격핵(nucleus accumbens)의 신경원 점화양상을 변화시킨다.[43] PCP를 반복해서 투여하면 현저한 행동 및 신경생화학적 변화를 유발할 수 있고, 이들 변화는 상당기간의 약물배설기 이후에도 계속 지속된다.[44,45] 이와 같은 도파민 신경원의 점화양상의 변화로 인해 스트레스와 같은 경미한 환경변화에 대해서도 부적절한 반응을 보이게 된다.[46] 만일 상기와 유사한 과정이 정신분열증의 정신병적 증상과 인지결핍의 원인이라면, NMDA 길항제 모형은 정신분열증의 약물치료에 새로운 방향 - 도파민보다는 글루타메이트를 목표로 한 약물 개발 - 을 제시할 것이다.[47]

글루타메이트는 중추신경계내에 광범위하게 존재하는 신경전달물질로 다른 신경전달물질과의 상호작용이 있는 것으로 알려져 있다. 전임상연구에서 GABAa 효현제, muscarine 길항제, nonNMDA 글루타메이트 길항제, α - 2 아드레날린 효현제, 5 - HT_{2a} 길항제 등이 NMDA길항제에 의해 유발된 행동 및 신경학적 이상을 교정하는 것으로 보고되었다.[48,49] 이는 글루타민 수용체가 도파민, 세로토닌 수용체 이외에도 콜린성, 아드레날린 및 GABA 수용체와 상호작용이 직접 또는 간접으로 있음을 시사한다.

3. 글루타메이트 약물들

글루타민 모델에 근거한 정신분열증의 약물치료는 NMDA수용체의 활성증가를 통해 PCP나 ketamine같은 약물에 의한 NMDA 저활성이 교정될 것이라는 가정에서 출발하였다. 그러나 NMDA glutamate 수용체를 직접 목표로 한 약물개발은 대부분 인지기능 장애나 신경독성 같은 부작용 때문에 성과를 거두지 못했다. 따라서 NMDA수용체 복합체 중 strychnine - insensitive glycine modulatory site 에 작용하는 약물개발에 관심을 갖게 되었다.

첫째로 NMDA수용체 중 glycine - B coagonist site에 작용하는 효현제를 투여하여 NMDA수용체 기능을 항진시키는데 초점을 맞추어서 약물개발이 이루어졌다. 1980년대 후반 glycine이 정신분열증의 음성증상에 효과가 있을 것이라는 가정하에 몇몇 임상연구가 시행되었으나 대부분 부정적인 결과를 보였다.[50,51] 이후 건강한 성인에게 glycine을 정맥주사하여 ketamine에 의해 유발된 행동효과를 완화시켰다는 보고가 있다.[52] 장기간의 고용량 glycine 경구투여와 부분적 효현제인 D - cycloserine 저용량 투여가 음성증상을 감소시키고 기분을 호전시키고, 집중력과 문제해결 능력을 향상시킬 수 있다는 연구들이 있다.[53-56] 최근 전형적 항정신병약물에 D - serine을 부가한 연구[57]는 정신분열증 환자에서 NMDA수용체의 항진이 치료효과가 있을 가능성을 시사한다. 그러나 clozapine에 glycine - B - agonist를 투여했을 때는 효과가 없었다는 보고가 있으며,[58,59] 아마도 clozapine이 NMDA 수용체에 효현제로 작용하는 특징때문이거나 clozapine을 투여받은 환자는 D - serine에 반응하지 않을 가능성이 시사된다. 40여년전에 항균제로 개발된 D - cycloserine은 저농도에서 NM - DA 수용체의 glycine 조절부위에 부분효현제로 작용한다. 과거의 문헌을 보면 결핵환자의 치료시 일일 500 2000 mg의 용량에서 우울증과 무감동증이 호전되었다는 보고[60]가 있었다. 정신분열증 환자를 대상으로 한 최초의 임상치험에서는 D - cycloserine 단독투여시 가역적인 증상의 악화가 관찰되었으며 일부 환자에서는 D - cycloserine 중단후 항정신병약물에 대한 반응이 이전보다 좋았다는 관찰이 보고된 바 있다.[61] 그러나 최근 일부연구에서 D - cycloserine 일일 50 mg이 단독투여와 항정신병약물에 부가투여 모두에서 양성증상, 추체외로증상, 우울증에는 변화없이 음성증상만을 호전시켰다는 결과는 매우 흥미롭다.[53,58] 특히 D - serine과 마찬가지로 clozapine을 복용중인 환자에게 D - cycloserine을 투여했을 때 오히려 음성증상의 악화가 있었다.[58] 이는 전형적 항정신병약물과 cloza -

pine 간에 glutamine 수용체에 있어서도 차이가 있다는 또다른 증거이다. 한편, 일부에서는 glycine transporter antagonist를 투여하여 NMDA수용체 기능을 항진시키려는 시도가 이루어지고 있다.[62] 이외에도 AMPA 수용체를 봉쇄하는 약물 등이 개발 또는 임상시험 단계에 있다.[63,64]

둘째, metabotropic glutamate 수용체나 voltagedependent ion channels에 작용하는 약물을 통해 hyper glutamatergic state를 완화시키려는 전략이다. 전 임상연구에서(쥐) groupII/III metabotropic-glutamate (mGluR II/III) 수용체에 작용하는 LY35474가 PCP에 의한 전전두엽 glutamate유리와 인지장애를 호전시켰다.[64] 이후 정신분열증 환자를 대상으로 LY354740에 대한 임상연구결과를 기다리고 있다.

항경련제인 lamotrigine에 대한 연구도 시행되어 왔다. lamotrigine은 sodium channel, P-and N-type calcium channels 및 potassium channel을 통해서 대뇌피질에서의 glutamate유리를 감소시킨다.[65-67] 건강한 성인에서 lamotrigine은 ketamine효과인 perceptual, psychiatric 및 amnestic effects를 감소시켰다.[68] 특히 이들 glutamate계 약물의 인지기능에 대한 기대를 갖게 한다. 정신분열증 환자에서 있을 것으로 생각되는 부적절하거나 과도한 글루타메이트 유리를 방지하는 약물은 정신분열증 환자에서 인지기능 이상을 회복시킬 가능성이 있다.[69]

결　　론

chlorpromazine이 개발된 이후 한동안은 항정신병약물 역사에 있어 침체기라고 볼 수 있다. 당시는 모든 전형 항정신병약물의 평균적치료효과는 동등하다는 것이 일관된 의견이었다. 1980년대 후반 clozapine의 독특한 임상효과와 추체외로부작용이 거의 없다는 연구결과는 정신분열증의 병태생리연구와 항정신병약물 개발에 촉매의 역할을 했다. 정신분열증의 생화학적 병인론과 항정신병약물기전의 양상도 많은 변화를 가져왔다. 초기에 도파민 등 단일 신경전달물질과 그 수용체 아형의 연구에서 여러 신경전달물질 간의 상호작용에 대한 가설로 그 개념이 확대되었다. 최근에는 neural network에 이상이 있다는 관점에서 통합된 가설들을 주장하고 있다. 과거의 전형적 항정신병약물이 주로 정신분열증의 양성증상을 호전시키고, 추체외로증상의 문제점이 있었다면 이제 추체외로 증상은 어느정도 해결이 되었다. 현재와 앞으로의 항정신병약물 개발의 목표는 정신분열증의 음성증상, 항정신병약물의 치료저항성, 인지장애, 정서장애 등의 개선에 초점이 맞추어질 것이며, 현재로서는 의견이 상충되기도 하나 정신분열증의 예방적 차원에서의 약물치료도 한 목표가 될 것이다. 최근 세로토닌계열 약물과 글루타메이트 계열 약물이 주로 연구되고 있으나 이들 약물이 단독으로 정신분열증의 모든 증상에 획기적일 것으로 기대하기는 힘들다. 아마도 전술한 목표 중 한가지에 효과적인 약물효과는 나타날 수 있을 것으로 기대된다. 이를 근거로 한동안 정신분열증 약물치료의 기본전략은 이론적 배경에 근거한 병합치료가 될 가능성이 있다.

중심 단어 : 정신분열증 · 글루타메이트 · 세로토닌.

참고문헌

1) Creese I, Burt DR, Snyder SH. *Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of anticshizophrenic drugs. Science 1976;192:480-483.*
2) Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 1976;261:717-719.*
3) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. *Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry 1991;148:1474-1486.*
4) Deutch AY. *The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. J Neural Transm Suppl 1992;36:61-89.*
5) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Hallidin C, Sedvall G. *Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992;49:538-544.*
6) Nyberg S, Nakashima Y, Nordstrom AL, Halldin C, Farde L. *Positron emission tomography of in vivo binding characteristics of atypical antipsychotics review of D2 of 5-HT2 receptor occupancy studies and clinical response. Br J Psychiatry 1996;168:40-44.*
7) Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Nagren K, Lehikoinen P, Ruotsalalainen U. *Striatal D2-dopamine receptor characteristics in neurolepticnaive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. Arch Gen Psychiatry 1994;51:116-123.*
8) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E. *Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad*

Sci USA 1996;93:9235-9240.
9) Breier A, Su T-P, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A. *Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:2569-2574.*
10) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, Clozaril Collaborative Study Group. *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-796.*
11) Meltzer HY. *Treatment of the neuroleptic non-responsive schizophrenic patient. Schizophr Bull 1992;18:515-542.*
12) Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, Luyten WHML, Van Gompel P, Lesage AS, et al. *Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. Psychopharmacol 1996;124:57-73.*
13) Meltzer HY, Nash JF. *Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. Pharmacol Rev 1991;43:587-604.*
14) Martin P, Water N, Carlsson A, Carlsson ML. *The apparent antipsychotic action of the 5-HT2a receptor antagonist M1-00907 in a mouse model of schizophrenia is counteracted by ritanserin. J Neural Transm 1997;104:561-564.*
15) Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH, Carr AA, Palfreyman MG. *The role of 5-HT2a receptors in antipsychotic activity. Life Sci 1995;56:2209-2222.*
16) Gleason SC, Shannon HE. *Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. Psychopharmacology 1997;129:79-84.*
17) Varty GB, Higgins GA. *Reversal of a dizocilpine-induced disruption of prepulse inhibition of an acoustic startle response by the 5-HT2 receptor antagonist ketanserin. Eur J Pharmacol 1995;287:201-205.*
18) Shipley J. M100907 Phase IIB Trial. *Presented at Hoechst Marion Roussel Conference on M100907. West Palm Beach Florida, April;1998.*
19) Ichikawa J, Meltzer HY. *Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999;249:Suppl 4:90-98.*
20) Meltzer HY. *The role of serotonin in antipsychotic drug action. Neuropsychopharmacology 1999;21:106S-115S.*
21) Millan MJ, Canton H, Lavielle G. *Targeting multiple serotonin receptors: mixed 5-HT1a agonists/5-HT1c/2 antagonists as therapeutic agents. Drug News Perspective 1992;5:397-406.*
22) Willins DL, Meltzer HY. *Direct injection of 5-HT2a receptor agonists into the medial prefrontal cortex produces a head-twitch responses in rats. J Pharmacol Exp Ther 1997;282:699-706.*
23) Millan MJ, Dekeyne A, Gobert A. *Serotonin (5-HT) 2c receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. Neuropharmacol 1998a;37:953-955.*
24) Millan MJ, Govert A, Newman-Tancredi A, Audinot V, Lejeune F, Rivet J-M, et al. *S16924((R-2-{1-[2,3-dihydro-benzo [1,4]digoxin-5-yloxy]-ethyl}-pyrrolodin-3y1)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethanone), a novel potential antipsychotic with marked serotonin 5-HT$_{1a}$ agonist properties: 1. Reciprocal and neurochemical profile in comparison with clozapine and haloperidol. J Pharmacol Exp Ther 1998b;286:1341-1355.*
25) Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Fredrick AU, Monsma FJ, Shen Y, et al. *Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. J Pharmacol Exp Ther 1994;268:1401-1410.*
26) Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. *Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2c receptor gene. Nature Medicine 1998;4:1152-1156.*
27) Meltzer HY, Fatemi SH. *The role of serotonin in schizophrenia and the mechanism of action on antipsychotic drugs. In Kane JM, Moller HJ, Awouters F (eds), Serotonergic Mechanisms in Antipsychotic Treatment. New York, NY, Marcel Decker; 1996. p.77-107.*
28) Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmuller B. *Low cerebrospinal glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci Lett 1980;20:379-382.*
29) Lodge D, Anis NA. *Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. Eur J Psychopharmacol 1982;77:203-204.*
30) Greifenstein F, Yoshitake J, De Valut M, Gajewski J. *A study of 1-arylcyclohexylamine for anesthesia. Anesth Analg 1958;37:283-294.*
31) Bakker C, Amini F. *Observations on the psychotomimetic effects of sernyl. Comp Psychiatry 1961;2:269-280.*
32) Itil T, Keskiner A, Kiremitci N, Holden J. *Effect of phencyclidine in chronic schizophrenics. Can Psychitar Assoc J 1967;12:209-212.*
33) Adler CM, Goldberg TE, Malhotra AK, Pickar D, Breier A. *Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. Biol Psychiatry 1998;43:811-816.*
34) Harborne GC, Watson FL, Healy DT, Groves L. *The effects of sub-anaesthetic doses of ketamine on memory, cognitive performance and subjective experience in healthy volunteers. J Psychopharmacol 1998;10:134-140.*
35) Krystal JH, Karper LP, Siebyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. *Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry 1994;51:199-214.*
36) Lathi AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. *Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1995;13:9-19.*
37) Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. *Voltage-dependent block by $Mg2^{+}$ of NMDA responses in spinal cord neurons. Nature 1984;309:261-263.*
38) Huettner JE. *Glutamate receptor channels in rat DRG neurons: activation by kianate and quisqualate and blockade of desensitization by Con A. Neuron 1990;5:255-266.*
39) McDonald JW, Johnstone MV. *Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. Brain Res Rev 1990;15:41-70.*
40) Kerwin RW. *Glutamate receptor, microyubule associated proteins and developmental anomaly in schizophrenia: an hypothesis. Psychol Med 1993;13:547-551.*
41) Huntley GW, Vickers JC, Morrison JH. *Cellular and synaptic localization of NMDA and non-NMDA receptor subunits in neocortex: organizational features related to cortical circuitry, function and disease. Trends Neurosci 1994;17:536-543.*
42) Grace AA. *Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity (review). Neuroscience 1991;41:1-24.*
43) Verma A, Moghaddam B. *NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortical function as assessed via spatial delayed alteration performance in rats: modulation by dopamine. J Neurosci 1996;16:373-379.*
44) Jentsch JD, Dazzi L, Chhatwal JP, Verrico CD, Roth RH. *Reduced prefrontal cortical dopamine, but not acetylcholine, release in vivo after repeated, intermittent phencyclidine administration to rats. Neurosci Lett 1998;258:175-178.*
45) Jentsch JD, Redmond DE, Jr Elsworth JD, Taylor JR, Youngren KD, Roth RH. *Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. Science 1997;277:953-955.*

46) Murase S, Grenhoff J, Chouvet G. *Prefrontal cortex regulates burst firing and transmitter release in rat mesolimbic dopamine neurons studies in vivo. Neurosci Lett 1993;157:53-56.*
47) Lipska BK, Weinberger DR. *To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. Neuropsychopharmacology 2000;23:223-239.*
48) Olney JW, Farber NB. *NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. Neuropsychopharmacol 1997;13:335-345.*
49) Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. *NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. J Psychiatry Res 1999;33:523-533.*
50) Waziri R. *Glycine therapy of schizophrenia (letter). Biol Psychiatry 1988;23:209-214.*
51) Costa J, Khaled E, Sramek J. *An open trial of glycine as an adjunct to neuroleptics in chronic treatment-refractory schizophrenics (letter). J Clin Psychopharmacol 1990;10:71-72.*
52) D'Souza DC, Gil R, Belger A, Zimmerman L, Tracy L, Larvey K, et al. *Glycine-ketamine interactions in healthy humans. Proceedings of the 36th Annual Meeting, American College of Neuropsychopharmacology;1997. p.286.*
53) Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Coyle JT. *Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 1995;152:1213-1215.*
54) Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, et al. *A placebo-controlled trial of d-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999;56:21-27.*
55) Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. *Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999;56:29-36.*
56) Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. *Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. Am J Psychiatry 1994;151:1234-1236.*
57) Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle J. *D-serine added to antipsychotics for treatment of schizophrenia. Biol Psychiatry 1998;44:118-119.*
58) Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Flood J, Darby DG, Coyle JT. *D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1996;153:1628-1630.*
59) Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle J. *D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1999;156:1822-1825.*
60) Crane GE. *Cycloserine as an antidepressant agent. Am J Psychiatry 1959;115:1025-1026.*
61) Simeon J, Fink M, Etil T. *d-cycloserine therapy of psychosis by symptom provocation. Compr Psychiatry 1970;11:80-88.*
62) Javitt DC, Sershen H, Hashim A, Lajtha A. *Reversal of phencyclidine-induced hyperactivity by glycine and the glycine uptake inhibitor glycododecylamide. Neuropsychopharmacology 1997;17:202-204.*
63) Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. *Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. J Neurosci 1997;17:2921-2927.*
64) Moghaddam B, Adams BW. *Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. Science 1998;281:1349-1352.*
65) Grunze HC, Greene RW, Moller HJ, Meyer T, Walden J. *Lamotrigine may limit pathological excitation in the hippocampus by modulating a transient potassium outward current. Brain Res 1998;791:330-334.*
66) Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, Bernardi D. *Lamotrigine inhibits $Ca2^{+}$ currents in cortical neurons: Functional implications. Eur J Pharmacol 1996;307:113-116.*
67) Wang SJ, Huang CC, Hsu KS, Tsai JJ, Gean PW. *Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amygdala neurons. Neuroreport 1996;7:3037-3040.*
68) Anand A, Charney DS, Cappiello A, Berman RM, Oren DA, Krystal JH. *Lamotrigine reduces the psychotomimetic-but not the mood elevating-effects of ketamine in humans. Prodeedings of the 36th Annual Meeting, American College of Neuropsychopharmacology;1997. p.251.*
69) Krystal JH, Belger A, D'Souza DC, Anand A, Charney DS, Aghajanian GK, et al. *Therapeutic Implications of the hyperglutamatergic effects of NMDA antagonists. Neuropsychopharmacology 1999;22:S143-S157.*