



대한조현병학회
Korean Society for Schizophrenia Research

2019 한국형 조현병 약물치료 지침서

한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정 실무위원회
대한정신약물학회 | 대한조현병학회

2019

한국형 조현병

약물치료 지침서

한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정 실무위원회

대한정신약물학회 | 대한조현병학회

서 문

2001년 발표된 한국형 조현병 약물치료 알고리즘 초판과 2006년의 개정판은 외국의 임상지침서와 국내의 약물연구결과 및 전문가 대상 설문조사를 기반으로 만들어진 내용을 담고 있다. 2006년 개정판 발표 이후 CATIE, CUtLASS 등의 대규모 임상연구결과들이 발표되었고 여러 국외 임상 지침서의 개정이 이루어졌다. 또한 새로운 항정신병약물이 개발되었으며 장기지속형 주사제의 초발환자에 대한 적용을 지지하는 연구도 발표되었다.

이에 관련학회인 대한조현병학회, 대한정신약물학회는 공동으로 알고리즘의 개정작업에 착수하였다. 2017년 2월 알고리즘 개정 실무위원회를 구성하여 수 차례의 회의를 통하여 국외의 임상지침서(Texas Medication Algorithm Project, 2008; The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team(PORT) psychopharmacological treatment recommendations, 2009; National Institute for Health and Care Excellence(NICE) guideline, 2014; British Association for Psychopharmacology(BAP) guideline, 2010; World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, 2012; Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guideline, 2016)와 국내의 연구결과를 검토하였다. 또한 관련조직으로 100명으로 이루어진 검토위원회를 구성하였다.

2017년 9월 개정 실무위원회에서 초안을 완성하였고 검토위원회 의견수렴을 위한 설문조사가 이루어졌으며 수렴된 결과를 바탕으로 2018년 4월 20일 ‘한국판 조현병 약물치료 알고리즘 3판 개발을 위한 공청회’를 시행하였다. 공청회에서 제기된 여러가지 제안들을 실무위원회에서 재검토하였고 본 2019년 개정판이 나오게 되었다.

본 알고리즘 개정판은 1) 정신병 증상에 대한 항정신병약물 치료 알고리즘, 2) 동반증상에 대한 치료 알고리즘, 3) 항정신병약물 사용에 의한 부작용의 치료 알고리즘, 3가지 영역으로 구성되어 있다. 정신병 증상에 대한 항정신병약물 알고리즘은 총 5단계의 항정신병약물 치료단계로 구성되어 있으며 원칙적으로 단일 약물치료를 우선으로 하였다. 제 1단계에서는 비정형 항정신병약물을 사용하도록 하였고, 제 2단계에서는 정형 또는 비정형 항정신병약물을 사용하도록 하였다. 제 3단계에서는 클로자핀을 사용하며, 제 4단계는 클로자핀과 강화제의 병용, 제 5단계는 항정신병약물의 병용치료 단계이다. 각 단계별로 ‘주요 판단시점’을 정하여 임상가가 약물치료의 방향을 결정하는 기준으로 삼도록 하였다. 하지만 되도록 임상가의 판단을 제한하지 않기 위해서 각 단계별로 여러가지 선택사항을 두었고 임상가의 판단에 따라 치료 단계를 건너뛸 수 있도록 하였다. 동반증상은 6개항목, 부작용의 경우 8개 항목을 선정하였는데 동반증상의 경우 최근에 관심이 높아진 음성증상, 자살, 약물남용의 항목을 추가하였다. 동반증상과 부작용의 치료 알고리즘에 있어서는 최근에 효과와 안정성이 검증된 새로운 약물에 관한 내용이 추가되었다. 또한 임신부 및 고령의 조현병 환자에 대한 약물치료 지침 내용도 새롭게 추가되었다.

2006년 알고리즘 개정판 발간 이후 국내에서도 조현병 약물치료에 대한 여러 연구들이 있었지만 아직 국내 환자들을 위한 최적의 약물치료 전략을 수립하기 위해서는 더 많은 임상 연구가 요구되는 상황이다. 이번 3판 알고리즘 개정판은 현재까지의 과학적 근거를 반영하였으나, 향후 축적될 임상경험 및 연구

결과를 토대로 계속적인 개정이 이루어지길 바라는 바이다. 하지만 어려운 국내 환경 속에서 개발된 이번 알고리즘 개정판은 임상진료와 연구 모두에서 지침이 될 수 있다는 점에서 의의를 가질 수 있을 것으로 생각된다.

끝으로 이번 알고리즘 개정작업에 지원해주신 대한정신약물학회와 대한조현병학회, 설문조사에 응해주셔서 정성들여 답변해주신 검토위원들과 설문지 발송과 코딩작업을 도와준 장진구 강사, 그리고 바쁜 가운데 많은 시간과 노력을 기울여주신 실무위원들께 진심으로 감사의 마음을 드린다. 특히 개정작업에서 간사를 맡아 지침서가 나올 수 있도록 애써 주신 이정석, 윤제연 간사에게 감사드린다

2019년 4월 1일

한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정 실무위원회

위원장 김 찬 형 (연세의대)

위원장 정 영 철 (전북의대)

한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정 실무위원회

위원장

김 찬 형 (연세대학교 의과대학 정신과학교실)

정 영 철 (전북대학교 의과대학 정신과학교실)

간 사

이 정 석 (국민건강보험 일산병원)

윤 제 연 (서울대학교병원 교육인재개발실, 서울대학교 의과대학 연건학생지원센터)

위 원

(가나다 순)

강 시 현 (국립정신건강센터)

남 범 우 (건국대학교 의과대학 정신과학교실)

이 승 재 (경북대학교 의과대학 정신과학교실)

이 승 환 (인제대학교 의과대학 정신과학교실)

최 준 호 (한양대학교 의과대학 정신과학교실)

주요 정신질환의 약물치료에 대한 한국형 알고리즘의 개발 원칙

정신약물학의 발전이 계속 이루어지면서 국외에서는 정신질환의 약물치료에 대한 임상 지침서나 알고리즘이 활발히 개발되고 지속적으로 개정되어 왔다. 국내 현실에 맞는 한국형 임상지침서나 알고리즘의 필요성을 실감하였던 대한정신약물학회는 2001년에 대한조현병학회와 공동으로 '주요 정신질환의 약물치료에 대한 한국형 알고리즘 프로젝트(Korean Medication Algorithm Project for Major Psychiatric Disorders, KMAP)'를 시작하였다. 한국형 알고리즘을 개발하게 된 이유는 약물반응의 인종간 차이, 국가간의 사회경제적 여건의 차이 등으로 인해 외국 임상자료를 그대로 사용하는 것에 문제가 있으며 환자를 위한 최선의 치료와 국내 임상약물 연구의 방향을 제시하기 위함이다. 한편으로는 알고리즘이 오히려 의사의 진료행위를 제한할 수 있다는 우려도 있는 것이 사실이지만, 한국형 조현병 약물치료 알고리즘이 개발된 후 18년이 지났지만 알고리즘으로 인해 진료가 제한받는 상황은 크게 없었던 것으로 생각된다.

1. KMAP의 원칙

1) 증상 개선과 삶의 질 향상을 우선적으로 지향한다.

약물을 선택함에 있어서 우선 환자의 증상이나 과거병력 등 임상요인으로 선택할 수도 있지만 환자의 경제적 상태 등 현실적인 측면도 고려해야 될 때가 있다. 하지만 지나치게 현실적인 측면만을 강조한다면 환자를 위한 최적의 치료를 제공한다는 근본 목표에서 벗어날 수 있다. 따라서 본 알고리즘은 '최선의 치료'를 지향하되, 크게 벗어나지 않는 범위 안에서 '현실 상황'을 반영하는 쪽으로 목표를 설정하였다.

2) 알고리즘이 임상가의 자율적인 판단을 구속하지 않는다.

모든 가능한 임상상황이 알고리즘에서 다루어지는 것은 아니다. 알고리즘의 목적은 임상가가 이것을 전적으로 따르게 하는 것이 아니라, 이를 기초로 하여 각 환자에 맞는 치료전략을 수립하는데 도움을 주는 것이다.

3) 본 알고리즘이 최종적인 것은 아니며 향후 지속적으로 개정을 한다.

국내에 새로운 약물이 도입되고 이에 대한 치료경험과 연구결과가 축적되고 있다. 본 알고리즘에서 권고하는 사항들은 개발 당시의 경험과 연구결과만을 포함하고 있으므로 앞으로도 지속적인 개정작업을 통해 시대에 뒤떨어지지 않으려 노력할 것이다.

4) 치료환경이 바뀌어도 일관된 치료를 받을 수 있어야 한다.

알고리즘은 표준화된 치료환경을 제공하기 때문에 환자가 알고리즘에 의한 치료를 받는다면 의사나 치료환경이 바뀐다 하여도 일관된 치료가 가능할 것이다.

2. KMAP의 제한점과 문제점 및 주의사항

1) 알고리즘이 모든 가능한 임상상황을 반영하지 못하며 모든 환자에게 적용할 수는 없다.

본 알고리즘은 현실 상황을 최대한 반영하려고 하였으나 현실 상황보다는 이상적인 약물치료에 더 초점을 맞추었다. 따라서 알고리즘은 실제 임상상황과는 다를 수 있으며 단지 임상상의 의사결정이나 판단을 돕기 위한 목적으로 만들어진 것이다.

2) 정신사회치료는 알고리즘에서 제외하였다.

본 알고리즘에서는 정신사회치료는 제외하고 약물치료만을 대상으로 하였다. 하지만 정신사회적 요인이 조현병의 치료, 재활에 있어 매우 중요하므로 약물치료와 함께 정신사회치료에 대해서도 고려하여야 적절한 치료를 제공할 수 있을 것이다.

3) 알고리즘은 임상행위의 적절성과 위법성 판단의 척도가 될 수 없다.

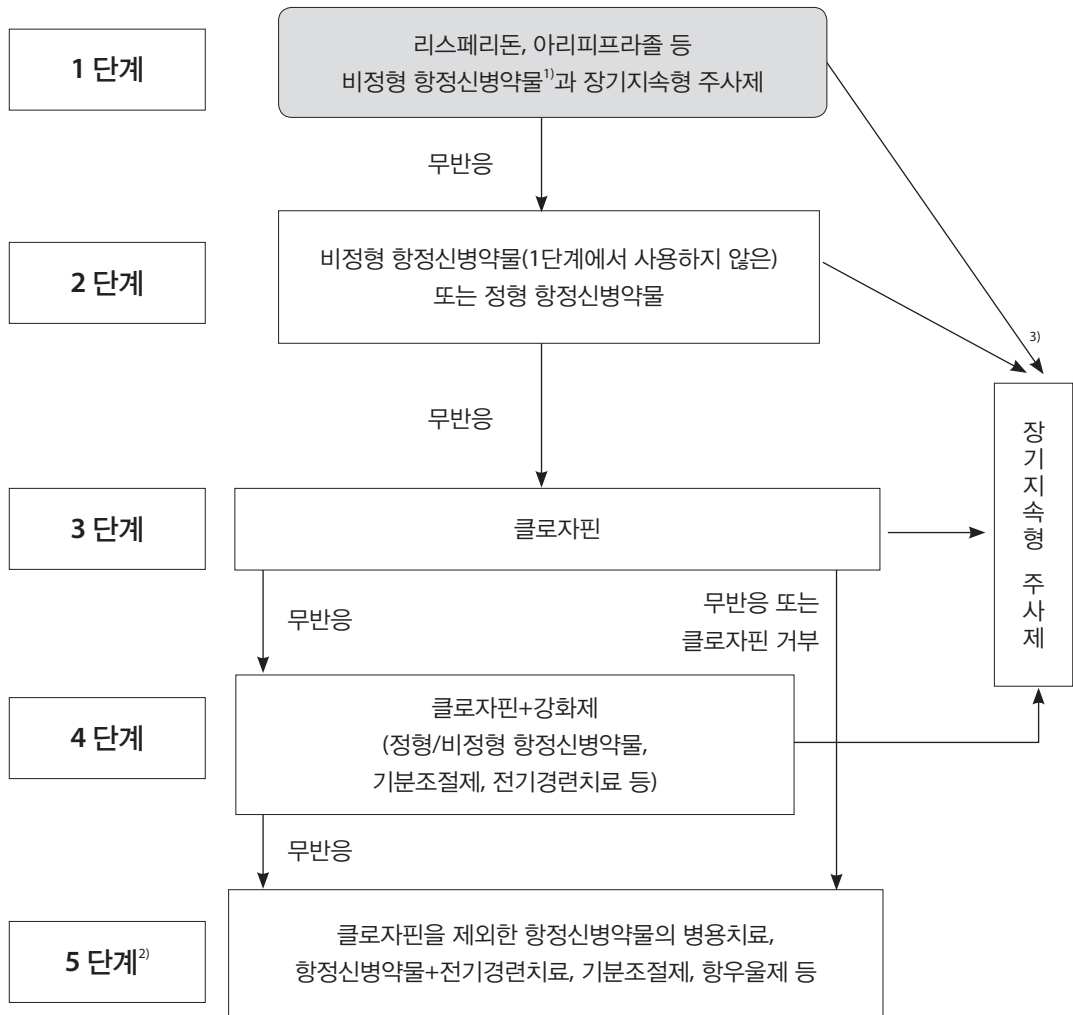
알고리즘에서 추구하는 것은 이상적인 치료이며 현실과는 괴리가 있을 수 있으므로 알고리즘을 따르지 않았다고 해서 위법적이거나 잘못된 치료라도 단정지을 수는 없다. 임상상은 실제 상황에서 알고리즘 뿐 아니라 최근의 경향이나 진료환경과 관련된 여러 요인을 종합하여 전문가의 판단에 따른 선택을 하게 되며 알고리즘이 치료 행위의 적절성과 위법성을 판단하는 근거가 될 수는 없다.

CONTENTS

서 문	iii
한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정 실무위원회	v
주요 정신질환의 약물치료에 대한 한국형 알고리즘의 개발원칙	vi
목 차	viii
알고리즘 1. 정신병 증상에 대한 항정신병약물 치료	1
알고리즘 2. 동반증상에 대한 치료	2
알고리즘 3. 항정신병약물 사용에 의한 부작용 치료	3
I. 2019 한국형 조현병 알고리즘 사용요약	4
II. 2019 한국형 조현병 알고리즘의 사용	5
1. 알고리즘 이용을 위한 지침	5
III. 정신병 증상에 대한 항정신병약물 알고리즘	6
1. 용 법	6
2. 비정형 항정신병약물을 제 1단계의 일차 약물로 사용하는 근거	8
3. 제 2단계에서 항정신병약물의 선택 및 근거	10
4. 제 3단계의 약물 치료 전략: 클로자핀	10
5. 제 4단계 및 제 5단계의 약물 치료 전략	11
1) 제 4단계	11
(1) 항정신병약물	12
(2) 기분조절제	12
(3) 항우울제	12
(4) 전기경련치료	13
(5) 기 타	13
2) 제 5단계	13
3) 항정신병약물 병용요법에서 단독요법으로의 변환	14
6. 장기지속형 주사제	14
7. 동반증상에 대한 치료 알고리즘	15
1) 초조 흥분	15
2) 우울	15
3) 강박증상	16

4) 음성증상	16
5) 반복적인 자살행동 및 자살위험	16
6) 약물 남용	16
8. 부작용에 대한 치료 알고리즘	17
1) 추체외로증상	17
2) 좌불안석증	18
3) 지속적인 고프로락틴 혈증 관련 부작용	18
4) 항정신병약물 악성 증후군	18
5) 심한 지연성 이상운동	19
6) 극심한 체중 증가	19
7) 당 대사 및 지질 대사의 심각한 이상	19
8) 심혈관계 부작용 및 QTc 간격의 연장	20
9. 특수집단의 치료	21
1) 여성 조현병 환자의 약물치료: 임신 관련	21
2) 고령 환자의 약물치료	21
10. 약물치료 기간	22
11. 외래 방문 빈도	22
12. 약물 교체	23
13. 약물 중단	23
14. 치료반응	24
IV. 주요 판단시점	26
1. 제 1단계, 제 2단계	26
2. 제 3단계	27
3. 제 4단계, 제 5단계	28
부록 I. 치료 효과 판정을 위한 간이 평가 척도	32
1. PANSS 양성증상 간이 척도	32
2. PANSS 음성증상 간이 척도	39
3. CGI-S	45
4. CGI-I	46
부록 II. 검토위원회 명단	47
참고문헌	49

알고리즘 1. 정신병 증상에 대한 항정신병약물 치료



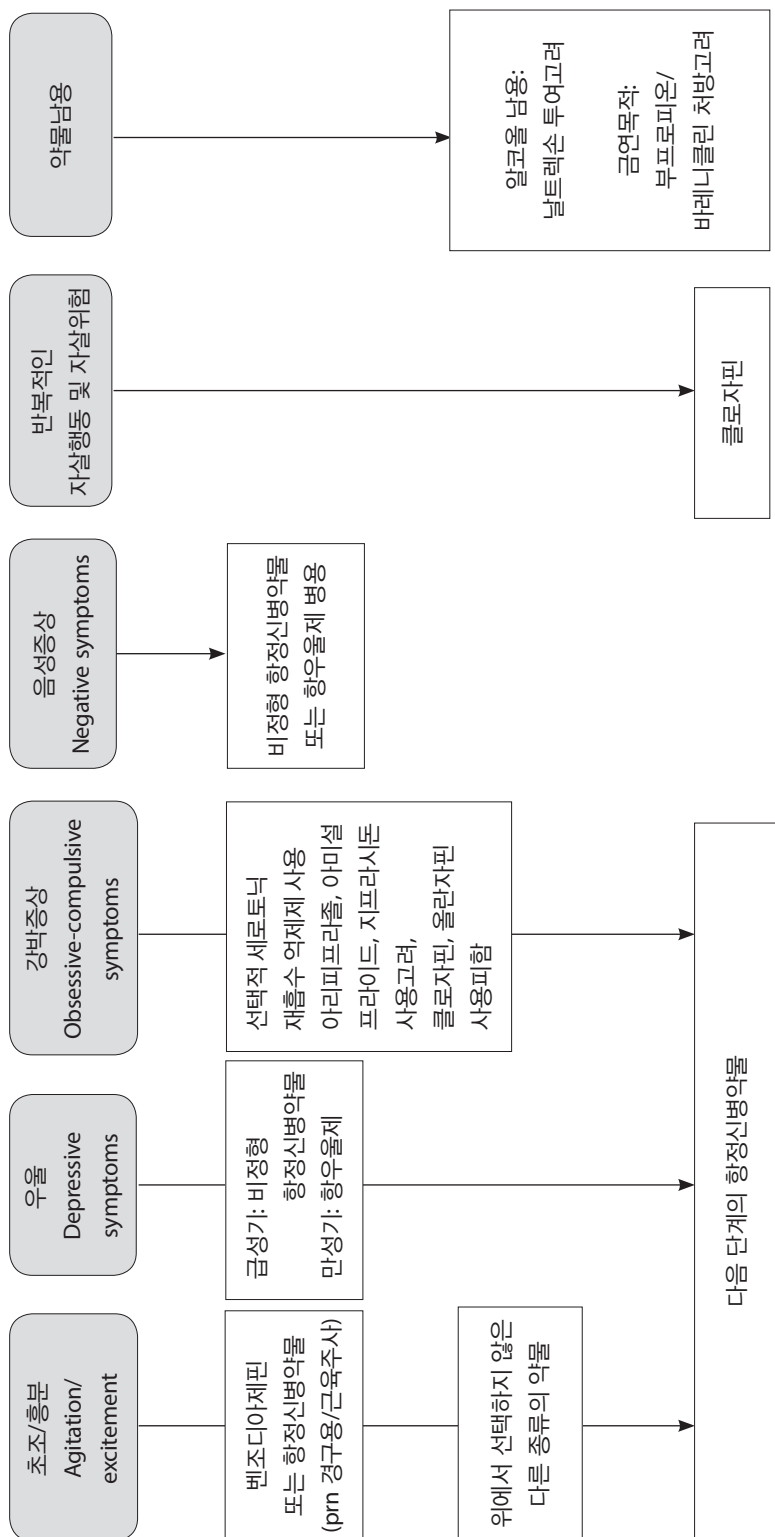
¹⁾ 올란자핀(olanzapine), 아미설프라이드(amisulpride), 퀘티아핀(quetiapine), 지프라시돈(ziprasidone), 팔리페리돈(paliperidone), 블로난세린(blonanserin), 조테핀(zotepine)이 허가되어 사용되고 있음.

²⁾ 임상상황에 따라 어떤 단계에서든 바로 병용치료 단계로 이동할 수 있음.

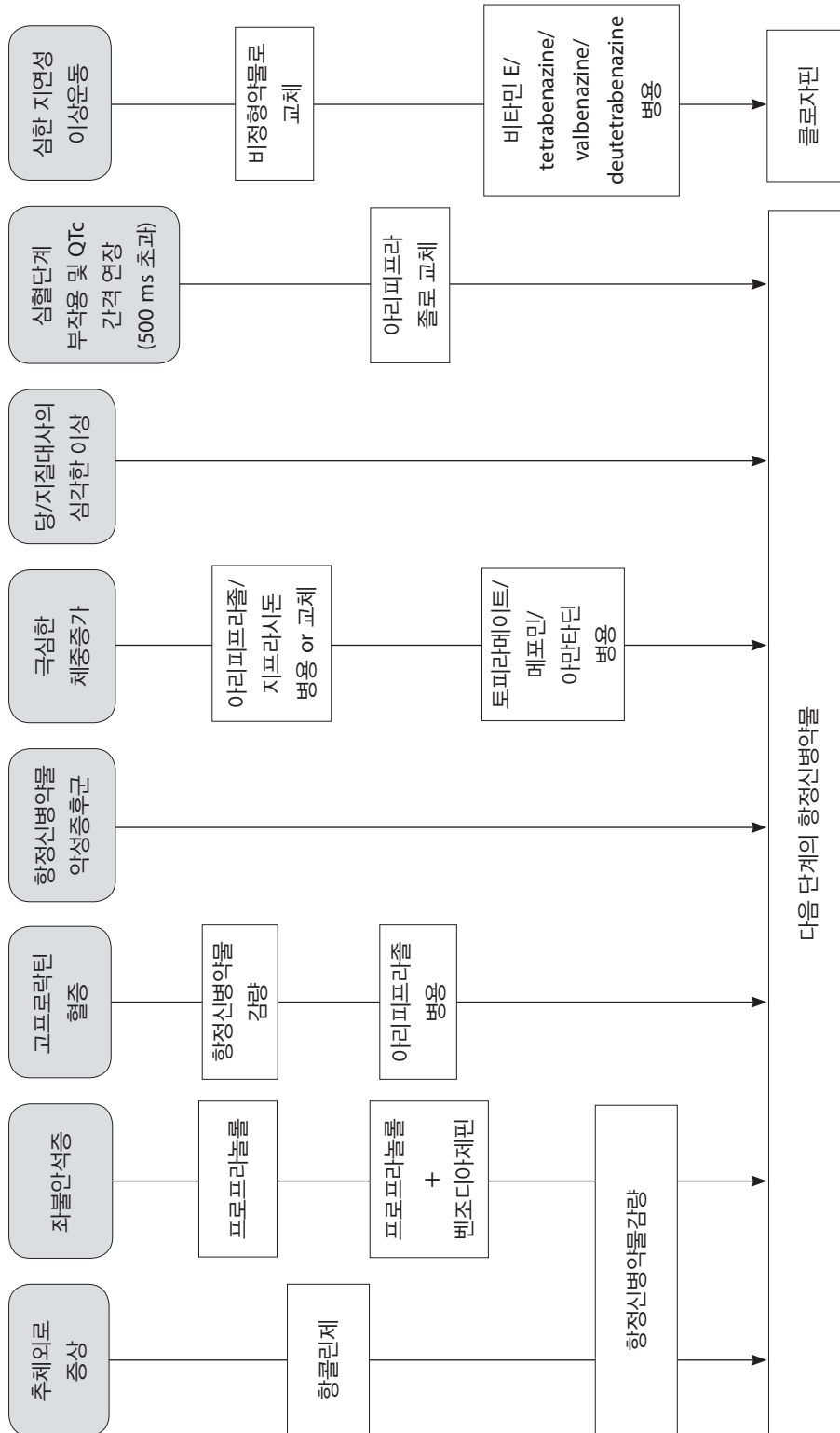
³⁾ 임상가의 판단에 따라 어떤 단계에서든 경구제로 내약성을 확인한 후 장기지속형 주사제를 사용할 수 있음.

※ 임상상황에 따라 어떠한 단계도 건너뛸 수 있음.

알고리즘 2. 동반증상에 대한 치료



알고리즘 3. 항정신병약물 사용에 의한 부작용 치료



I. 2019 한국형 조현병 알고리즘 사용요약

표 1. 조현병 약물치료 알고리즘 요약

<방문빈도>

약물을 변경하는 경우 안정화될 때까지 1주(최대 2주) 이내 방문토록 하며, 안정화된 후의 방문간격은 적어도 1개월(최대 3개월) 이내로 한다.

<평가빈도>

각 단계의 '주요 판단시점(Critical Decision Point)'에 평가를 시행한다.

<치료반응>

제 1, 2단계에서는 PANSS 양성증상 간이척도의 총점이 8점 이하이거나 CGI-S점수가 3점 이하인 경우를 치료반응이 있는 것으로 한다. 제 3, 4, 5단계는 양성증상 간이척도의 총점이 이전에 비해 20%이상 감소하거나 CGI-S가 2점 이상 감소, 또는 CGI-I가 2점(much improved)이상 호전된 경우 치료반응이 있는 것으로 한다.

<약물변경기준>

지속되는 증상 또는 받아들이기 어려운 부작용이 있을 때 약물을 변경한다.

<평가>

핵심증상, 기능장애와 부작용의 정도를 매 방문마다 평가한다. 동시에 PANSS 양성증상과 음성증상 간이척도, CGI-S, CGI-I를 이용한 평가도 시행한다.

< 약물교체 >

임상적으로 기존 약물을 갑자기 중단할 필요가 없다면, 새로운 약물을 치료용량까지 증량한 후 기존 약물을 1~3주(클로자핀은 3개월)에 걸쳐 감량한다.

< 약물용량 >

지침서 7, 8페이지의 표 3, 4, 5를 참조. 권장범위를 벗어나는 용량의 경우는 임상기록지에 그 이유를 기록하도록 한다.

II. 2019 한국형 조현병 알고리즘의 사용

1. 알고리즘 이용을 위한 지침

▶ 이 지침서의 5가지 목적:

- ▷ 첫째, 알고리즘의 구체적 이용 방법을 제공한다.
- ▷ 둘째, 임상에게 이 알고리즘에 의한 치료전략과 전술의 기본적인 논거를 제공한다.
- ▷ 셋째, 임상과의 자율적 판단을 위한 여러 선택사항을 설명한다.
- ▷ 넷째, 임상가가 이 알고리즘을 설명할 때 이용할 수 있도록 정보를 제공한다.
- ▷ 다섯째, 여기에서 제공된 정보는 병록지 작성 때에 참고되거나 추가로 기록될 수 있다.

이 알고리즘은 약물치료에 있어 필요한 사항을 안내하고자 함이지 그대로 따라 하라는 것이 아님을 유념하여야 한다. 임상과의 임상적 판단이 항상 우선한다. 알고리즘에서 벗어난 임상적 판단은 그 근거를 ‘알고리즘 임상 기록지(부록 II-2)’에 기록하도록 추천한다. 이는 환자가 지속적이고 일관된 치료를 받기 위함이다.

Ⅲ. 정신병 증상에 대한 항정신병약물 알고리즘

1. 용 법

항정신병약물의 일반적인 용량과 사용법은 조현병 환자의 임상적인 상태에 따라 달라질 수 있다. 통상적으로 환자가 초발(first-episode)인 경우와 재발 또는 만성인 경우 다른 용법을 적용한다.

초발환자의 경우 만성환자에 비해 항정신병약물의 부작용에 더 민감하다고 알려져 있다.¹⁾ 그래서 초발환자들은 만성환자에 비해 낮은 용량의 항정신병약물로 치료를 받아야 하며 대개 표준용량 범위내에서 가장 낮은 용량을 쓰는 것이 권고된다. 초발환자에서 저용량과 고용량의 항정신병약물의 효과와 부작용을 비교한 여러 연구에서 저용량의 항정신병약물이 고용량의 약물과 비슷한 정도의 효과를 보였으며 부작용은 고용량의 약물에서 더 많이 나타났다. 예를 들어, 초발환자에서 하루에 리스페리돈 2 mg을 투여한 경우 하루 4 mg의 용량에 비해 치료효과가 열등하지 않았으며, 하루 4 mg 투여 시 더 심한 추체외로 부작용을 경험하였다.²⁾ 하지만 이러한 연구결과를 모든 환자에게 적용하기는 어려울 것이며 환자 개인의 임상상황에 따라 용량은 달라져야 될 것이다. 여러 연구결과를 바탕으로 2012년 WFSBP 가이드라인은 초발환자에서 할로페리돌은 5 mg/day 미만, 리스페리돈은 4 mg/day 미만, 올란자핀은 10 mg/day 미만의 용량을 사용할 것을 권고하였지만 이러한 권고는 한국의 임상상황과는 맞지 않는다는 실무위원회 전문가들의 의견이 있었다. 또한 할로페리돌, 리스페리돈, 올란자핀 외의 항정신병약물에서는 초발환자 치료용량에 대해 권고할만한 근거가 현재까지 부족한 상황이다.

재발 또는 만성환자의 경우 초발환자보다 더 높은 용량의 항정신병약물을 사용하게 된다. 그렇지만 정형 항정신병약물의 경우 540~940 mg의 클로르프로마진 등가용량이 더 높은 용량의 약물보다 열등하지 않다고 알려져왔다.³⁾ 실제로 할로페리돌의 경우 표준용량 범위 중에서 낮은 용량(3~7.5 mg/day)이 높은 용량(7.5~15 mg/day)에 비해 효과가 떨어지지 않는다는 메타분석 연구가 있었다.⁴⁾ 비정형 항정신병약물의 경우 최적의 치료용량에 대한 연구가 많지 않아서 약품 제조회사에서 제공한 정보에 의존하는 상황이다. 따라서 본 지침서에는 제조회사의 정보에 근거하여 표 2, 3에 항정신병약물의 시작용량, 1일 복용횟수, 최대처방용량을 제시하였다. 통상적으로 최대처방용량보다 높은 용량에서는 부작용의 가능성이 높아지며 효과는 더 크지 않다고 알려져 있으나 개별 임상사례에 따라 더 높은 용량이 필요한 경우도 있을 수 있다.

표 2. 비정형 항정신병약물의 용법			
비정형 항정신병약물	시작 용량(mg)	1일 복용횟수	최대처방용량(mg)
클로자핀	12.5~25	2~4	900
올란자핀	5~10	1	20
리스페리돈	1~2	2	15
퀘티아핀 IR/XR	50	2	750 (IR) 800 (XR)
아리피프라졸	10~15	1	30
지프라시돈	40	2	160
아미선프라이드	100(음성증상우세) 400~800(양성음성증상 혼재 시)	1~2	1200
팔리페리돈	6	1	12
블로난세린	8	2	24
조테핀	25~50	2~4	450

1) 시작용량, 복용횟수, 최대처방용량은 각 약품 제조회사에서 제공하는 약품설명서에 따른 것임.

표 3. 정형 항정신병약물의 용법			
정형 항정신병약물	시작 용량(mg)	1일 복용횟수	최대처방용량(mg)
할로페리돌	1~15	1~2	100
클로르프로마진	50~150	2~4	1,000
설피리드	100~200	2~3	1,200
퍼페나진	4~24	1~3	56

1) 시작용량, 복용횟수, 최대처방용량은 각 약품 제조회사에서 제공하는 약품설명서에 따른 것임.

표 4. 장기지속형주사제의 용법

장기지속형주사제	제형(mg)	유효용량 (mg/day)	주사간격 (week)	비고
아리피프라졸	300, 400	300~400	4	아리피프라졸을 복용한 적이 없는 환자는 치료를 시작하기 전 경구용 아리피프라졸을 2주 이상 처방하여 내약성을 평가해야 한다
팔리페리돈 1개월 주사제형	25, 50, 100, 150	25~150	4	150 mg으로 시작, 1주 후 100 mg 투여, 이후 매달 25~150 mg 범위 내 투약. 투여하기 전 경구 팔리페리돈이나 경구 리스페리돈으로 내약성을 평가해야 한다.
팔리페리돈 3개월 주사제형	174, 263, 350, 525	175~525	12	이 약은 팔리페리돈 1개월 주사제를 최소 4개월 간 사용하여 충분히 치료된 경우에 사용한다. 직전 투여한 팔리페리돈 1개월 제형 용량의 3.5배 용량 환산
리스페리돈	25, 37.5	25~50	2	주사 시작 초 3주 동안 경구 항정신병약물 병용투여를 요함
할로페리돌 데카노이트	50	50~200	4	경구약 유지용량의 10~20배 용량

2. 비정형 항정신병약물을 제 1단계의 일차 약물로 사용하는 근거

2001년, 2006년의 지침서에서는 제 1단계의 일차약물로 비정형 항정신병약물을 선정하였다. 비정형 항정신병약물을 일차약물로 써야 한다는 것이 연구자들 사이에서 널리 받아들여져 왔지만 CATIE,⁵⁾ CUtLASS⁶⁾와 같은 대규모 연구들에서 어떤 비정형 항정신병약물은 정형 항정신병약물에 비해 효과면에서 뛰어나지 않음을 강조하면서 학계의 분위기가 달라졌다.

CATIE연구⁵⁾에서는 만성 조현병환자들을 대상으로 정형 항정신병약물인 퍼페나진에 비정형 항정신병약물인 올란자핀, 퀘티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈과 비교되었고 약물치료의 중단을 주된 변수로 보았다. 약물치료가 중단되기까지 걸리는 시간의 경우 올란자핀을 투여받은 환자들은 다른 비정형 항정신병약물이나 정형 항정신병약물인 퍼페나진을 투여한 환자들에 비해 더 긴 시간이 걸렸지만 다중비교교정(multiple comparison correction)을 했을 경우에는 통계적으로 유의미하지 않았다. 또한 PANSS의 양성/음성 척도에서도 군간 차이를 보이지 않았다. 하지만 이 연구에서는 피험자들이 64%의 너무 높은 탈락율을 보였으며 퍼페나진 투여군에서는 지연성 이상운동(tardive dyskinesia) 과거력이 있는 환자들이 배제되는 등 선택편향(selection bias)의 가능성이 있어 비판을 받아왔다.

CUtLASS연구⁶⁾에서는 삶의 질과 PANSS로 측정된 증상 개선정도에 대해 만성 조현병환자에서 정형 항정신병약물이 비정형 항정신병약물에 비해 열등하지 않음을 보여주었다. 하지만 이 연구는 227명이 연구에 참여하는 등 작은 표본크기와 각 정형, 비정형 항정신병약물들을 정형 vs 비정형으로만 나누어서 비교한 점, 그리고 정형 항정신병약물 중 가장 비정형에 가깝다고 알려진 설피라이드가 정형약물군의 49%

에서 사용된 점 때문에 많은 비판을 받고 있다.

Open-label로 시행된 EUFEST연구⁷⁾에서는 초발 조현병환자를 대상으로 하였다. 할로페리돌이 4가지의 비정형 항정신병약물(아미선프라이드, 올란자핀, 퀘티아핀, 지프라시돈)과 치료중단과 PANSS점수에 따라 비교되었다. 전체 치료중단율은 할로페리돌 투여군에서 유의미하게 높았으며 효과부족으로 인한 치료중단율도 할로페리돌 군에서 퀘티아핀을 제외한 비정형 항정신병약물보다 높았다. 다만 PANSS점수의 개선정도는 군간 유의미한 차이가 없었다.

그러나 이번 2019년 지침서 개정판에서도 제 1단계의 일차약물로 비정형 항정신병약물을 선정하기로 하였다. 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 정형 항정신병약물은 추체외로 부작용 발생 위험이 높다. 이런 부작용은 환자들의 약물에 대한 순응도와 삶의 질을 떨어뜨리는 중요한 원인 중 하나이다. 특히 추체외로 부작용, 항정신병약물 악성증후군과 같은 급성기 부작용뿐 아니라 지연성 이상운동과 같은 비가역적인 만성 부작용을 많이 발생시키는 것으로 알려져 있다. 현재까지 지연성 이상운동을 예방하기 위해서 가장 중요한 것은 정형 항정신병약물에 최대한 노출시키지 않는 것이다. 둘째, 한 메타분석 연구⁸⁾에 따르면 비정형 항정신병약물이 정형 항정신병약물에 비해 재발 방지에 더 우수한 효과를 보였다. 셋째, 이번 2019년 지침서 내용에 대한 검토위원들의 설문조사에서도 일차약물로 비정형 항정신병약물을 쓰는 것에 78.3%의 위원들이 찬성하였다.

다만 올란자핀, 클로자핀과 같은 특정 비정형 항정신병약물을 사용하는 환자의 경우 다른 약물에 비해 비만, 고혈압, 고지혈증, 내당능장애를 비롯한 대사증후군에 걸릴 확률이 높은 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 이에 따라 2009년 PORT가이드라인에서는 일차약물로 올란자핀과 클로자핀을 제외하였다. 또한 2016년 호주/뉴질랜드 가이드라인에서도 가능한 대사증후군 유발 가능성이 낮은 항정신병약물을 선택하도록 권고하고 있다. 따라서 대사증후군 유발 가능성이 높은 약물을 일차약물로 선택할 때는 주의를 기울여야 될 것으로 생각된다.

일차약물로 비정형 항정신병약물 중 특정 약물을 선택할 때는 치료효과, 부작용을 비롯한 여러가지 요인들을 고려해야 한다. 최근의 한 메타분석¹⁰⁾에서는 6주간의 급성기 치료에서 각 항정신병약물의 효과와 부작용을 비교하였다. 이에 따르면 전반적인 효과에서 클로자핀이 다른 모든 약에 비해 좋았으며, 클로자핀 다음으로는 아미선프라이드, 올란자핀, 리스페리돈이 그 외 약에 비해서 효과적인 것으로 나타났다. 하지만 클로자핀, 올란자핀은 타 약제에 비해 체중증가 부작용이 많았으며 리스페리돈은 프로락틴 증가 부작용이 많았다. 또한 이 메타분석은 6주간의 치료기간만을 대상으로 한 것이어서 장기간 치료를 지속해야 하는 조현병 환자의 치료에 일반화하기는 어렵다는 지적이 있었다. 따라서 본 지침서에서는 검토위원들에게 일차약물로 어떠한 비정형 항정신병약물을 선호하는지에 대해 응답을 받았으며 결과적으로 리스페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀, 팔리페리돈의 순으로 선호하는 것으로 나타났다. 하지만 검토위원들의 선호도는 어디까지나 참고자료로만 사용하는 것이 옳을 것이라 생각하여 본문에만 기술하였다.

3. 제 2단계에서 항정신병약물의 선택 및 근거

제 1단계에서 선택한 비정형 항정신병약물에 치료반응이 없다고 판단되면, 제 2단계에서는 다른 종류의 비정형 항정신병약물이나 정형 항정신병약물을 시도할 수 있다. 2006년 지침서의 경우, 제 1단계로 비정형 또는 항정신병약물을 시도한 뒤에도 충분한 반응이 없는 경우, 비정형 항정신병약물을 시도한 경우는 정형, 정형 항정신병약물을 시도한 경우에는 비정형 항정신병약물을 제 2단계에서 한 번 더 시도한 뒤에, 반응이 없는 경우 제 3단계로 이행할 수 있게 하였다. 하지만 2009년 PORT, 2012년 WFSBP, 2014년 NICE, 2016년 호주/뉴질랜드 가이드라인을 비롯하여 최근에 개정된 해외 가이드라인들은 모두 2가지 이상의 항정신병약물을 투여한 이후에도 충분한 치료반응을 보이지 않은 경우 제 3단계인 클로자핀 치료를 하도록 권고하고 있다. 따라서 본 지침서에서도 2가지 항정신병 약물을 쓴 뒤에도 반응이 없을 경우 바로 제 3단계로 이동하는 것으로 권고하였다.

2006년 지침서의 경우 제 2단계에서 정형 항정신병약물은 과거 정형 항정신병약물에 반응이 좋았던 경우로 한정을 하였다. 하지만 CATIE, CUtLASS 등 대규모 연구에서 비정형, 정형 항정신병약물 간의 치료효과 차이가 크지 않을 수 있다는 것이 밝혀졌기 때문에 본 지침서에서는 제 2단계에서 정형 항정신병약물의 선택은 임상가의 판단에 맡기기로 하였다.

4. 제 3단계의 약물 치료 전략: 클로자핀

제 2단계에서 치료반응이 없다고 판단되면 제 3단계에서는 클로자핀 단독요법을 시행한다. 화학적으로 상이한 최소한 두 가지의 항정신병약물(하나를 반드시 비정형 항정신병약물)을 충분한 치료 용량(클로르프로마진 등가용량 ≥ 600 mg/일)으로 각각의 약물마다 충분한 기간(4~8주) 동안 치료했음에도 불구하고 치료반응이 없다면 치료 저항성 조현병으로 판단할 수 있다.^{11,12)}

조현병 환자의 10~30%는 치료 저항성이고, 30%는 증상은 다소 호전되나 경중도의 양성 증상이 지속되는 부분적인 치료반응만을 보인다.¹³⁾ 양성증상은 관해되었으나 음성증상이나 인지기능 저하 증상이 지속되는 환자도 흔하다. 기능 수준을 고려한 광범위한 치료 저항성 기준을 적용하면 비정형 약물에 대한 치료 저항성은 55~65%에 이른다.¹⁴⁾ 치료 반응이 만족스럽지 못한 원인은 여러 가지가 있으며, 불충분한 용량 처방, 약물의 부분적 또는 완전 비순응이 대표적이다.¹⁵⁾ 특히 약물 비순응은 치료 저항성의 주요 원인이다.¹⁶⁾

치료 저항성 환자에서 취해야 할 첫 번째 임상적 조치는 항정신병약물의 용량, 지속 기간, 순응도 측면의 적절성을 판단하는 것이다. 물질 남용 병발도 치료 저항성을 일으키는 다른 주요 원인 중 하나이므로 이에 대한 평가도 필요하다. 치료 저항성 여부를 판단할 때 양성 증상, 음성 증상, 인지 기능 저하, 와해된 행동, 정동 증상, 사회적 기능 등 증상의 다양한 측면에 대한 평가를 고려해야 한다. 약물 순응도 확인을 위하여 필요 시 약물의 혈중 농도 검사 등을 시행할 수 있다.¹⁷⁾

치료 저항성으로 명확히 판명된 환자라면, 클로자핀 처방이 우선적으로 권장된다. 클로자핀은 치료 저항성 환자에서 가장 효과적인 항정신병약물이다.¹⁸⁾ CATIE-II 연구 및 CUtLASS-2에서 클로자핀은 올란자핀을 제외한 일부 비정형 항정신병약물들보다 치료 효능이 우월하였다.^{19,20)} 다른 비정형 항정신병약물이나 정형 항정신병약물에 비하여 클로자핀 효능의 우월성은 여러 많은 연구들에서 입증되었지만, 올란

자핀과의 비교는 아직 일관성 있는 결과가 보고되지 않았다. 하지만 연구 방법론의 차이(작은 표본 크기, 클로자핀의 낮은 치료 용량, 치료저항성에 대한 부정확한 정의)가 클로자핀에 비교하여 올란자핀의 비열 등성을 설명하는 것 같다.²¹⁾ 다른 여러 임상진료지침들도, 치료저항성 조현병 환자의 1차 치료 약물로 클로자핀을 추천하고 있다.^{15,21)} 하지만 Cochrane criteria를 이용한 메타 분석연구에서 다른 비정형 약물에 비해 클로자핀 우월성이 입증되지 않았는데,²²⁾ 이 연구에 포함된 27편의 연구 중 21편이 올란자핀과 리스페리돈을 비교군으로 한 연구였다. 이 연구는 치료 저항성 환자에 초점을 두지 않았으며, 클로자핀 평균 용량이 다소 낮았다.

클로자핀은 대사 관련 부작용부터 무과립구혈증까지 다양한 부작용 발생 가능성이 있기 때문에 치료 저항성이 아닌 환자에게 일차적으로 처방하는 것은 권장되지 않는다. 초발 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서, 클로자핀은 클로르프로마진(12주 중위 용량 600 mg, 400 mg으로 1년 추적 시점에서)에 비하여 호전과 관해 속도가 빨랐으며 운동계 부작용이 적었다. 하지만 52주 이후 관해율은 두 군간에 유의한 차이가 없었다.²³⁾ 클로자핀은 생명에 위협을 초래할 수 있는 백혈구 감소 부작용 발생 가능성 때문에 초발 환자에서 1차 약제로 사용은 추천되지 않는다.^{20,22)}

여러 연구들과 임상 진료 상황에서 클로자핀 평균 처방 용량은 치료 저항성 증상을 치료하기에 너무 낮은 용량이 흔히 처방되고 있다. WFSBP 지침에서는 평균 400 mg/day 클로자핀 처방을 권장한다.¹⁷⁾ 물론 일부 환자들은 100~200 mg/day에서 치료 반응을 보이기도 하며, 반면 일부 환자들은 900 mg/day 처방이 필요한 경우도 있었다.²⁴⁾ PORT 지침은 클로자핀 처방 시 300~800 mg/day의 충분한 용량으로 8주 이상의 충분한 기간 동안 처방할 것을 강조하고 있다. PORT 지침은 클로자핀에 충분한 치료 반응을 얻지 못한 환자에게 혈중 농도를 350 ng/mL 이상으로 유지할 것을 권장하고 있다.²¹⁾

5. 제 4단계 및 제 5단계의 약물 치료 전략

1) 제 4단계

클로자핀을 처방 받은 치료저항성 환자의 40%에서만 치료 반응이 나타나는 것으로 알려져 있다.²⁵⁾ 클로자핀에 치료 반응이 충분치 않은 환자는 치료 효과를 증진시키기 위하여 다른 항정신병약물이나 기분안정제, 항우울제 등의 약물을 추가하거나 전기경련요법 등의 비약물 치료를 병용하는 전략이 필요하다. 일부 환자들은 이러한 병용 치료로 치료적 이득을 얻을 수 있지만, 약물 상호 작용이나 부작용 발생 증가 가능성 등에 주의를 기울여야 한다. 이들의 치료 효능에 대한 근거는 다소 제한적이기 때문에 연구 결과 해석에 주의를 요한다.

제 4단계의 치료 전략에 대한 검토위원회의 답변은 전체 69명 중 88.4% (61명)이 클로자핀과 비정형 항정신병약물을 병용하는 전략을 1순위로 선택하였다. 클로자핀과 병용하는 비정형 항정신병약물 중 1순위로 선호하는 약물은 아미설프라이드(27.5%, 19명), 아리피프라졸(24.6%, 17명), 리스페리돈(17.4%, 12명) 순이었다.

(1) 항정신병약물

클로자핀에 치료 반응이 부족하면 클로자핀과 다른 항정신병약물의 병용치료를 고려해볼 수 있으며, 이런 병용 치료는 임상에서 흔히 시행되고 있다. 약물학적 관점에서 보면, 클로자핀처럼 도파민 길항 작용이 약한 약물은 D2 수용체 차단 작용이 강한 아미선프라이드, 설피라이드, 리스페리돈 등의 약물 병용이 우선적으로 권장된다.²⁶⁾

클로자핀 고정 용량을 복용 중인 조현병 환자에서 아미선프라이드를 병용 처방했을 때 이차 평가변수 (CGI, GAF, MARDs)에서 호전이 관찰되었다.²⁷⁾ 클로자핀 단독 치료에 부분적인 치료 반응을 보인 환자에서 클로자핀/아미선프라이드 병용과 클로자핀/퀴티아핀 병용의 효과성을 비교한 연구에서(n=50), 두 약제 모두 효과가 있었으며, 아미선프라이드 병용이 좀더 나은 호전 결과를 보였다.²⁸⁾ 클로자핀과 설피라이드 병용은 위약에 비하여 정신병리를 유의하게 호전시켰다.²⁹⁾ 클로자핀과 리스페리돈 병용 치료에 대한 효과성 연구는 가장 많이 보고되었으며, 유의한 호전이 있었던 연구들과^{17,30)} 유의성을 입증하지 못한 연구들이³¹⁻³³⁾ 공존한다.

클로자핀과 아리피프라졸 병용 치료 시 음성, 양성, 전반적인 정신병리에서 유의한 호전이 관찰되었다.^{34,35)}

퀴티아핀,²⁸⁾ 지프라시돈³⁶⁾과 클로자핀 병용에 관한 연구도 소수 보고된 바 있다. 피모자이드,³⁷⁾ 클로르프로마진³⁸⁾ 병용 치료 시 증상 측면에서 유의한 호전이 관찰되지 않았다.

(2) 기분조절제

클로자핀에 치료 반응이 부족한 환자에서 소듐 발프로에이트, 토피라메이트, 라모트리진, 리튬 등의 기분조절제 병용 처방을 고려해 볼 수 있다. 소듐 발프로에이트를 병용한 환자에서 양성 및 전체 정신병리가 호전되었다는 연구 결과가 있으며,²⁵⁾ 무작위대조시험을 대상으로 한 메타 분석 연구에서도 소듐 발프로에이트의 치료적 이득이 보고되었다.³⁹⁾

클로자핀과 토피라메이트 병용 시 양성 및 음성 증상이 호전되었다는 연구가 있으며,⁴⁰⁾ 무작위 대조시험을 대상으로 한 메타 분석 연구에서 토피라메이트가 양성 및 일반 정신병리를 유의하게 호전시킨 것이 보고되었으나,³⁹⁾ 동시에 어떤 이유에서든 약물치료 중단율이 유의하게 높았다.

라모트리진을 클로자핀과 병용 처방 시 양성, 음성 증상이나 정신병리 총점에서 호전은 관찰되지 않았다.^{41,42)} 클로자핀과 리튬 병용 치료는 효과는 뚜렷하지 않은 반면 신경학적 부작용 발생 등의 위험성 때문에 일반적으로 추천되지는 않는다. 하지만 조현정동장애 환자의 기분 증상에 대한 리튬의 치료 효과는 보고된 바 있다.⁴³⁾

(3) 항우울제

클로자핀과 플루옥세틴의 병합이 유의한 증상 호전을 가져오지 못했다는 연구 결과가 발표된 바 있다.⁴⁴⁾ 클로자핀과 플루복사민 병합은 CGI나 BPRS를 향상시키는 긍정적 결과가 보고되었으나, 플루복사민은 약물 상호 작용으로 클로자핀 혈중농도를 상승시킨다.⁴⁵⁾ 클로자핀과 머타자핀⁴⁶⁾ 또는 둘록세틴⁴⁷⁾을 병용 치료한 소수의 연구에서 일부 증상의 호전이 관찰되었다는 보고가 있다.

(4) 전기경련치료

전기경련치료는 클로자핀에 치료 반응이 없거나,⁴⁸⁾ 부작용으로 인하여 클로자핀을 처방하지 못하는 경우에 치료적 대안이 될 수 있다. 클로자핀에 치료 반응이 없는 환자 39명을 대상으로 시행한 전향적 무작위 배정 연구에서 전기경련치료 시행 후 정신증상 총점의 유의한 감소가 보고되었다.⁴⁹⁾ 소수의 논문만 포함되었기는 하나 메타분석 연구에서도 전기경련치료가 항정신병약물 병용 여부와 관계없이 전반적인 정신 증상을 호전시키는 것이 관찰되었다.⁵⁰⁾ 전기경련치료에 치료 반응이 가장 좋은 환자군은 긴장성 증상(catatonic feature)이 동반된 환자였으며, 전기경련치료에 병용되는 항정신병약물로는 클로자핀이 가장 선호되었다.⁵¹⁾

(5) 기 타

글루탐산성(glutamatergic) 약물인 글라이신(glycine)은 클로자핀과 병용 시 양성, 음성, 전체 증상에서 유의한 호전을 가져오지 못했다.⁵²⁾ 클로자핀을 복용 중인 치료 저항성 조현병 환자에서 NMDA 수용체 길항제인 메만틴(memantine)을 추가했을 때 음성증상의 유의한 호전이 관찰되었다.^{53,54)} 하지만 비정형 항정신병약물을 복용 중인 조현병 환자 138명에서 메만틴과 위약 추가 효과를 비교했을 때 두 군간에 유의한 차이는 없었다.⁵⁵⁾

이 외에 50명 환자에서 클로자핀에 미노사이클린(minocycline) 추가 시 음성증상이 호전되었다는 연구 결과가 있다.⁵⁶⁾ 38명 환자에서 클로자핀에 징코 빌로바(ginko biloba)를 추가 시 전체 정신병리와 음성 증상이 개선되었다는 연구 결과가 있다.⁵⁷⁾

기타 비약물치료법으로 반복 경두개 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)이 있으며, 클로자핀과 rTMS 병합은 이중맹검 연구에서 효과성이 입증되지 않았다.⁵⁸⁾

2) 제 5단계: 클로자핀을 제외한 항정신병약물의 병용치료, 항정신병약물+전기경련치료, 기분조절제, 항우울제 등

클로자핀을 거부하거나 부작용 때문에 클로자핀을 사용하지 못하는 경우, 그리고 클로자핀과 다른 강화제의 병용요법에도 효과가 없는 치료 저항성 환자에게 우선적으로 권장되는 치료법은 아직까지 없다.²⁶⁾ 일부 임상진료지침은 리스페리돈이나 올란자핀으로의 변경을 추천하고 있다.¹⁷⁾ 치료 저항성 환자에서 약물 변경 시 기존 치료제의 감량 및 새 치료제의 증량은 서서히 점진적으로 시도하는 것이 환자의 임상 상태를 안정적으로 유지하는데 도움이 된다.⁵⁹⁾ 클로자핀에 치료 반응이 없었던 환자라도, 클로자핀을 갑자기 중단하면 증상이 악화될 수 있다. 약물 비순응의 가능성이 있다면 장기지속형 주사제 처방을 고려해 볼 수 있다.²⁶⁾ Cochrane Schizophrenia Group's comprehensive Trials Register의 조사 결과, 클로자핀 이외의 항정신병약물 병용치료는 근거가 아직 충분치 않다.⁶⁰⁾ 임상 진료 현장에서 항정신병약물 병용치료가 흔히 이루어지고 있지만, 치료저항성 환자에서 클로자핀을 제외한 항정신병약물 병용치료에 대한 연구는 소수만이 보고되었다.⁶⁰⁾ 병용요법은 연구의 성격상 통제된 연구를 진행하기가 쉽지 않다. 약물 상호작용에 의한 위험성 증가가 없고, 어느 정도 안전성이 보장된다는 전제 하에 앞에서 언급된 약물들의 병용요법을 시도해 볼 수 있다. 입증된 근거가 부족하기는 하지만 개별 환자에게는 효과가 있을 수 있으므

로, 5단계에서는 정형/비정형약물의 병합, 비정형/비정형약물의 병합, 항정신병약물과 전기경련치료, 기분조절제 및 항우울제와 병용 등, 4단계에서 거론되었던 다양한 병용요법과 기타 치료법이 5단계에서도 적용될 수 있다. 하지만 명백한 치료적 이득이 없음에도 불구하고 고용량을 처방하거나, 서너 가지 이상의 항정신병약물을 병용하면서 다른 약물의 강화용법을 시도하여 환자가 불필요한 부작용을 겪고 있는지에 대한 세심한 임상적 관심을 기울여야 한다.

3) 항정신병약물 병용요법에서 단독요법으로의 변환

대부분의 임상진료지침에서 항정신병약물 단독처방을 권장하고 있지만, 실제 임상에서 조현병 환자의 2/3 이상이 두 가지 이상의 항정신병약물 병용치료를 받고 있다. 한 편의 무작위 대조시험 연구에서, 병용요법에서 단독요법으로 전환 시 치료 중단이 초래된 경우도 있었으나, 대상 환자의 2/3는 증상 악화나 재입원 없이 성공적인 전환이 이루어졌으며, 유의한 체중 감소가 관찰되었다.⁶¹⁾ 병용요법에서 단독요법으로 전환하는 개방형 연구에서, 54%가 임상적 안정성을 유지하였고, 23%는 증상 호전이 관찰되었고, 증상 악화 환자는 23%였다.⁶²⁾ 임상가들은 필요한 환자에게 적절한 항정신병약물 병용요법을 시행하는 것도 중요하나, 불필요한 병용요법으로 부작용 등의 위험성 증가에 노출된 환자에 대한 임상적 관심이 필요하다.

6. 장기지속형 주사제

일반적으로 조현병의 약물 비순응도(non-adherence)는 1년에 40%, 2년에 80%로 보고된다.⁶³⁾ 비순응을 어떤 기간 내의 한 시점 이상에서 2주 이상⁶⁴⁾ 또는 한 달 이상^{65,66)} 약을 복용하지 않은 것으로 정의할 때 초발 조현병 또는 정신증의 경우는 6개월에 39%,⁶⁴⁾ 1년 내에 39~60%로 비슷하거나 더 높다.⁶⁴⁻⁶⁶⁾ 이는 장기적인 치료 관점에서 볼 때 가장 중요한 문제이다. 치료제에 대한 부분적 순응은 입원 위험성을 증가시킨다.⁶⁷⁾

장기지속형 주사제는 치료 비순응을 보완할 수 있는 중요한 치료법이다. 장기지속형 주사제는 비순응 여부에 대한 확인이 용이하여, 비순응 발생 시 조기 개입을 가능하게 한다. 장기지속형 주사제는 경구 약물에 비하여 재발율과 재입원률을 감소시킨다.^{68,69)} 예전에는 장기지속형 주사제를 재발한 경험이 있는 환자에게 제한적으로 처방하도록 한 적이 있으나, 이제는 임상가의 판단에 따라 초발 조현병을 포함하여 질병의 어떤 단계에서든 처방이 가능하다.^{70,71)} 장기지속형 주사제는 처방 시 환자의 선호도를 고려하여 처방하는 것이 바람직하다.⁷⁰⁾

약물 별로 장기지속형 주사제 처방 시작에 관한 지침이 있으며, 이를 준수하여 처방해야 한다. 대부분의 비정형 장기지속형 주사제는 처방 전에 경구 약물에 대한 내약성을 확인해서 원치 않는 부작용 발생을 예방하는 것이 권장된다. 장기지속형 주사제의 부작용 발현 양상은 경구 약물과 동일하며, 추체외로 부작용이 가장 흔하다. 장기지속형 주사제는 고의나 부주의에 의한 약물 과다복용 위험성을 낮출 수 있는 장점이 있다. 하지만 용량 조절이 경구 약물만큼 유연하지 않으며, 약물 중단 시에도 부작용이 경구약에 비하여 오래 지속되는 단점이 있다. 또한 원하는 혈중 농도 항정상태 도달에 2~5개월이 소요되기도 한다.⁷²⁻⁷⁴⁾

일반적으로 장기지속형주사제도 팔리페리돈, 아리피프라졸 등의 비정형 주사제 처방이 임상적으로 선호되지만, 할로페리돌 데카노에이트 등 정형 주사제의 긍정적 치료 효과를 입증하는 근거도 다수 존재한다.⁷⁵⁾

7. 동반증상(Co-Existing Symptoms)에 대한 치료 알고리즘

알고리즘에서 언급되는 동반증상은 조현병의 악화 시 흔히 나타나는 비정신병적 증상들(흥분, 초조, 불면)이나, 우울증이나 물질남용처럼 질환의 경과를 복잡하게 만드는 질환들을 총칭한다. 발생빈도가 높으면서 항정신병약물 자체의 투약이 변경되거나, 추가 약물이 필요한 대표적인 6개의 항목을 선정하여 이에 대한 치료 알고리즘을 만들었다. 동반증상들의 치료는 항정신병약물의 유지치료 혹은 정신병에 초점을 맞춘 치료와는 대조적으로 제한적인 기간 동안 그리고 증상 지향적인 치료를 우선적으로 한다.

1) 초조 흥분

초조와 흥분은 종종 치료자로 하여금 조현병의 악화로 인지되고 입원을 고려하도록 만드는 증상들이다. 역사적으로 항정신병약물들은 이런 증상들과 정신병에 대한 치료 목적으로 사용되어 왔지만 상당수의 임상적들은 비정형 항정신병약물들이 질병의 급성 악화로 인한 초조와 흥분증상의 조절에는 덜 효과적이라고 보고하고 있다. 초조와 흥분은 종종 부딪히게 되는 임상적 증상으로서 그 원인을 잘 구별해야 하며 먼저 외부 자극을 줄이고 환자를 안심시키기 위해 구두적인 노력을 해야 한다.

호전적이고 공격적인 행동을 보이는 조현병 환자의 경우, 치료저항성 환자가 아닌 경우에도 클로자핀(1차) 또는 올란자핀(2차) 투여를 고려한다. 급성으로 조절을 요하는 행동이상을 보이는 환자에게는 할로페리돌 및 로라제팜 근육주사 투여가 가장 추천된다. 그렇지 않은 경우, 경구 투여가 권장되며, 증상의 강도에 따라 아래와 같은 치료적 중재를 시행할 것을 권장한다.

(1) 정도 및 중증도의 초조-흥분을 보이는 환자는 경구 투약으로서 로라제팜을 2~6시간마다 1~2 mg을 투여할 수 있고 이 경우 최대 투여량은 24시간 동안 10 mg이다. 또는 올란자핀을 2시간마다 5~10 mg으로 투여하여 24시간 동안 최대 30 mg까지 투여해볼 수 있다.

(2) 중증의 초조-불안을 보이는 환자는, 경구 약물투여를 거부하는 모습을 보일 수 있으며 중증도의 흥분과 안전불절함이 관찰되고, 발화량이 많아진 상태로 비논리적이고 공격적인 모습을 보이기도 하며, 크게 흥분한 모습을 보이거나 불안 또는 공포에 휩싸인 모습을 보이고, 자신과 타인 및 주변환경에 폭력적인 모습을 보일 수 있다. 이러한 경우에는 근육주사로서 할로페리돌 및 로라제팜 투여를 시도할 수 있다.

2) 우울

조현병 환자의 우울증상에 대한 약물치료는 우울장애와 다르지 않으며, 약물을 선택할 때 약물상호작용과 이전 항우울제에 대한 치료 반응을 고려해야 한다. 급성기에 동반된 우울증상은 조현병적 증상 호전과 더불어 개선될 수 있기 때문에 충분한 항정신병약물 치료를 하면서 기다려 본다. 퀴티아핀 등 일부 비정형 항정신병약물이 우울증상 개선 효능이 있는 것으로 알려져 있으며, 리스페리돈은 다른 비정형약물(아미선프라이드, 아리피프라졸, 클로자핀, 올란자핀, 퀴티아핀)에 비하여 우울증 치료 효능이 낮다고 보고되었다. 정형 항정신병약물은 우울증상 치료에 추천되지 않는다.

주요우울증 진단기준을 충족시키는 정신병 후 우울증(post-psychotic depression) 과 만성 안정화 환자의 우울증상 치료에 항우울제를 처방할 수 있다. 안전성과 복용의 편리함 그리고 효능의 이유로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, 이하 SSRI)가 조현병에 동반된 우울증을

위한 일차 선택약물로 추천된다. 그러나 SSRI는 그 자체로 좌불안석증(akathisia)을 초래할 수 있으므로 주의 깊게 관찰하여 투여 중인 항정신병약물에 기인된 것으로 잘못 해석하지 말아야 한다. 한가지 SSRI에 대해 치료반응을 보이지 않는다고 다른 SSRI에 대해서도 반응을 보이지 않을 것이라는 예측은 잘못된 것이다. 한가지 SSRI에 반응을 보이지 않는 환자들의 약 30%는 다른 SSRI에 반응을 보인다. SSRI, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 기타 항우울제를 투여할 때 항정신병약물과 약동학적 상호작용, 기타 부작용 발생 가능성을 고려해야 한다. 약물의 독성과 관련하여 특히 주의를 기울여야 하는 부분은 몇몇 항우울제들이 클로자핀의 대사를 억제하여 혈중농도를 상승시키고 경련을 유발할 위험성이 있다는 사실이다. 플루복사민과 네파조돈의 투여는 이런 이유로 클로자핀을 복용하고 있는 환자에서 배제되어야 한다.

3) 강박증상

조현병 환자에서 강박증상이 동반되는 경우는 흔하며, 항세로토닌성 작용을 가진 항정신병약물, 특히 클로자핀과 올란자핀 등이 강박증상을 악화시키거나 새롭게 일으킬 수 있다. 강박증상이 있는 조현병 환자에서 클로자핀 사용은 가급적 지양한다. 원인에 관계없이 조현병과 동반된 강박증상이 항정신병약물로 조절이 되지 않으면서 강박증상으로 인한 불안, 초조 등의 증상이 벤조디아제핀에도 반응하지 않으면, 기존 강박증 치료제인 SSRI 등을 사용할 수 있으며, 항정신병약물 중 아리피프라졸, 아미선프라이드, 지프라스돈 등의 사용을 고려한다.

4) 음성증상

비정형 약물이 정형 약물에 비하여 일차음성증상의 치료에 효과적이다. 비정형약물 중에서는 아미선프라이드와 올란자핀의 효능을 입증하는 연구가 다수 있으며, 퀘티아핀, 지프라스돈의 효능에 대한 연구가 일부 있다. 조현병 음성증상 치료에 항우울제 추가가 효과가 있을 수 있으며 그 중에서도 미르타자핀(mirtazapine), 셀레질린(selegiline), 둘록세틴(duloxetine), 씨탈로프람(citalopram), 플루복사민(flvoxamine)의 효능을 지지하는 연구가 있다.⁷⁶⁾

5) 반복적인 자살행동 및 자살위험

우울증과 자살은 조현병에서 비교적 흔한 편으로, 조현병 환자의 거의 반 정도는 경과 중에 우울증상을 보이며, 약 10%가 자살로 사망하는 것으로 알려져 있다. 클로자핀을 우선적으로 투여할 수 있다.

6) 약물 남용

클로자핀을 사용하고 있는 환자가 흡연을 시작하거나 중단할 때 혈중 약물농도를 반드시 확인하여야 한다. 알코올 남용의 공존병리가 있는 조현병 환자의 경우 날트렉손(naltrexone) 투여가 도움이 될 수 있으며, 금연을 위해서는 부프로피온(bupropion) 또는 바레니클린(varenicline) 처방이 도움이 될 수 있다. 벤조다이아제핀의 병용처방은 피한다.

8. 부작용에 대한 치료 알고리즘

조현병 및 이와 관련된 질환들을 항정신병약물 사용을 통해 치료하는 경우 가장 중요한 것은 약물 순응도이다. 약물의 순응도를 유지하기 위해선 부작용에 대한 적절한 대처가 중요하다. 일차적으로 어떤 약물을 선택하는 지에 따라 부작용이 예상되지만 전적으로 부작용의 발생만을 억제하기 위해 약물 선택을 하지는 않는다. 치료효과, 질병의 단계에 따른 약물 선택, 대사증후군의 발생 가능성, 체질적 특성을 고려한 약물 선택을 하게 되면서 부작용 발생을 최대한 피하려는 최선의 약물 선택이 필요하다.

최선의 노력에도 항정신병약물의 부작용은 발생할 수 있으며 급성 추체외로증상과 같이 발견도 빠르고 치료도 즉각적인 경우도 있지만 대사증후군과 같은 부작용은 주기적인 관찰, 평가, 실험실 검사를 통한 모니터링을 통해서 진단되어 치료기회를 갖는 경우도 있다. 최근의 항정신병약물 부작용에 대한 체계적 문헌고찰 내용에 따르면 문헌상 가장 많이 보고되는 부작용은 성기능장애, 대사장애, 체중증가이다. 특히, 남자 환자들에게선 성기능장애가 59%까지 보고되고 있다.⁷⁷⁾

항정신병약물의 부작용은 크게 신경학적 부작용과 비신경학적 부작용으로 나뉜다. 정형적 약물은 고역가 일수록 신경학적 부작용이 두드러지게 나타나고 심혈관계와 항콜린성 부작용과 진정작용은 적은 편이다. 비정형 약물의 등장으로 신경학적 부작용은 극적으로 감소했다.⁷⁸⁾ 하지만 비만이나 당뇨와 같은 대사질환의 빈도가 높아져 지속적인 극심한 체중증가, 당대사 및 지질대사 이상에 대한 관심이 필요하다.

1) 추체외로증상(extrapyramidal symptom, EPS)

추체외로증상은 항정신병약물 투여 후 일주일 내에 주로 나타나며 대개는 약물의 용량이 많을수록 발생 빈도가 높아지고 약물을 감량하거나 중단하였을 때 없어질 수 있다. 급성 근긴장이상증(acute dystonia)은 주로 고역가 정형 항정신병약물을 사용하였을 때 나타나지만 일부 비정형 항정신병약물을 사용하였을 때 도 나타난다. 추체외로증상의 경우 일차적으로 벤즈트로핀(benzotropine), 트리헥시페니딜(trihexyphenidyl)

표 5. 항추체외로증상 약물 및 용량

항추체외로증상 약물	시작 용량	1일 복용량
벤즈트로핀(Benzotropine)	1 mg bid	2~6 mg
트리헥시페니딜(Trihexyphenidyl)	2 mg bid	4~12 mg
프로싸이클리딘(Procyclidine)	2 mg bid	5~20 mg
디펜하이드라민(Diphenhydramine)	25 mg bid	50~200 mg
비페리덴(Biperiden)	1 mg bid	2~24 mg
아만타딘(Amantadine)	50 mg bid	100~300 mg
로라제팜(Lorazepam)	0.5~1 mg tid	1~8 mg
프로프라놀롤(Propranolol)*	10 mg bid	20~160 mg

*프로프라놀롤의 경우 좌불안석증의 치료약임.

등의 항콜린제의 투여가 추천된다. 투여용량은 표 5와 같다. 이와 같은 항콜린제는 구강건조, 변비, 인지 기능저하 등의 또 다른 부작용을 유발할 수 있기 때문에 이에 반응하지 않거나 항콜린성 부작용이 문제 될 경우, 다음 단계 비정형 항정신병약물로의 교체가 권장된다. 임상적 상황에 따라, 다음 단계의 비정형 약물로 교체하지 않고 투여 중인 항정신병약물 용량의 감소를 시행할 수 있다.

2) 좌불안석증(akathisia)

좌불안석증은 급성 추체외로증상에 속하지만 다른 추체외로증상과는 치료방법에 차이가 있어 따로 분리하여 다룬다. 정형 항정신병약물 사용시엔 약 25%에서 나타나는 흔한 부작용으로 움직이고자 하는 강한 욕구 내지 충동으로 불편감과 주관적인 불쾌감을 느끼며 내성이 생기지 않아 약물을 계속 유지해도 지속되며 약물순응도를 떨어뜨리는 주요 원인이다. 일차적으로 사용할 수 있는 약물은 프로프라놀롤(prop ranolol)이다. 프로프라놀롤, 벤조디아제핀, 항콜린제 모두가 인지기능 저하를 유발할 가능성이 있으므로, 우선 프로프라놀롤 단독으로 사용하고 이것으로 조절이 되지 않을 경우에 상기 약물들의 조심스런 병용치료가 추천된다. 임상적 상황에 따라, 투여 중인 항정신병약물 용량의 감소를 시행할 수 있다. 이상의 치료에 반응하지 않을 경우, 다음 단계 비정형 항정신병약물로의 교체가 권장된다.

3) 지속적인 고프로락틴 혈증(hyperprolactinemia) 관련 부작용

고프로락틴 혈증은 결절누두체경로(tuberoinfundibular pathway)의 도파민 D2 수용체가 항정신병약물에 의한 차단된 결과로 나타난다. 여성과 남성 모두에서 나타날 수 있다. 여성에서 생리불순을 표현하는 경우 외에는 다른 증상은 안 나타나거나 증상이 있어도 잘 호소하지 않는다. 혈중 정상수치는 남성은 <20 ng/mL, 여성은 <25 ng/mL이며 비정상 수치를 나타내는 경우 경증은 <50 ng/mL, 중등도는 51~75 ng/mL, 중증은 76~100 ng/mL이고 >100 ng/mL인 경우는 극심한 고프로락틴 혈증으로 판단한다. 250 ng/mL 이상의 고프로락틴 혈증은 프로락틴선종(prolactinoma) 때문일 수 있으므로 주의하여야 한다. 지속적인 고프로락틴 혈증은 여성에서 유루증(galactorrhea), 유방크기의 변화, 이차성 무월경과 같은 증상이 나타날 수 있으며 남성에서는 성욕감퇴와 발기부전 등과 같은 성기능 장애를 초래 할 수도 있다. 폐경기 여성에선 특히 골다공증에 대한 위험성이 높아지는데 의심되는 경우 골밀도검사가 도움이 될 수도 있다. 치료로는 임상적 허용 한도에서 항정신병약물 투여량을 감량하거나, 아리피프라졸 병용투여를 시도하거나, 또는 프로락틴 증가가 상대적으로 적은 아리피프라졸, 퀘티아핀, 블로난세린, 올란자핀으로 교체해볼 수 있다. 만약 교체가 용이치 않거나, 이미 고프로락틴 혈증 유발이 적은 약물을 사용하는 경우에는 브로모크립틴(bromocriptine) 추가 사용을 고려할 수 있다.

4) 항정신병약물 악성 증후군(neuroleptic malignant syndrome, NMS)

흔하게 나타나는 부작용은 아니지만 치명적일 수 있어 응급이 요구되는 부작용이다. 주로 항정신병약물의 특이약물반응(idiosyncratic drug reaction)으로 나타나며 약물의 종류, 용량, 시기 그 어느 것과는 상관없이 나타나 예측이 불가능하다. 과거 1966년부터 1997년까지의 보고된 증례를 모아보면 유병율은 약 0.2~3.2%로 추산되지만 최근에는 임상가의 인식이 높아지고 새로운 항정신병약물의 사용으로 0.01~

0.02% 정도일 것으로 추정된다.⁷⁹⁾ 고열, 심한 근육강직, 불안정한 혈압, 발한, 빈맥 등 자율신경계의 불안정을 나타내는 신체증후와 의식의 저하가 주요 증상이다. 검사상 크레아틴 인산활성효소(creatine phosphokinase)의 상승(>300 U/mL)이 특징적이고 진단적이며 수치의 저하가 경과의 호전을 나타낸다고 알려져 있다. 항정신병약물 약성 증후군이 의심되면 투여 중인 항정신병약물의 즉각적인 중단이 필요하다. 증상이 해소된 후에 동일한 항정신병약물을 다시 시도하는 것은 일반적으로 추천되지 않으며 정형 항정신병약물 투여 도중 발생했다면 비정형 약물로 교체하는 것이 적절하다. 하지만 지프라시돈, 아리피프라졸, 팔리페리돈, 아세나핀, 리스페리돈과 같은 비정형 약물에서도 발생이 보고된 바가 있으므로 주의를 요한다.

5) 심한 지연성 이상운동(tardive dyskinesia)

항정신병약물의 장기간 사용 시에 나타나는 지연성 발생 약물 부작용이다. 비정상적인 불수의적 운동 장애가 나타나며 입, 혀, 턱 주위에서 주로 나타난다. 정형 항정신병약물 사용시 15~30% 정도의 환자에서 나타난다고 보고되었다.

비정형 항정신병약물로의 교체 등의 적극적인 치료가 필요하며, 특히 심한 지연성 이상운동의 경우 클로자핀의 투여를 추천된다. 비타민 E, 테트라베나진(tetrabenazine), 발베나진(valbenazine), 듀테트라베나진(deutetrabenazine) 처방을 추가적으로 고려 가능하다.

6) 극심한 체중 증가

조현병환자의 체중증가에는 다양한 요인이 작용한다. 음성증상, 약물에 의한 식욕증가, 활동량이 적고 운동을 하지 않는 생활습관 등으로 체중증가가 흔히 나타난다. 과체중이 흡연, 당뇨병, 고지질혈증과 같은 다른 위험인자와 함께 하면 심혈관 질환의 이환률이 높아지고 사망률의 증가로 이어질 수 있다. 특히 젊은 여성 환자의 경우는 약물의 순응도를 떨어뜨리므로 적극적인 대처를 하는 것이 좋다. 다른 부작용은 환자 스스로가 조절할 수 없지만 체중조절은 본인의 의지나 동기로 가능하기 때문에 인지행동치료와 같은 접근을 통해 신체적 질환을 예방하고 사회적 적응을 돕도록 노력하도록 한다.

극심한 체중 증가로 인한 신체 합병증이 발생되었거나 또는 발생할 가능성이 높은 경우, 기존 신체 질환이 악화될 가능성이 있는 경우, 극심한 체중 증가로 인해 약물 순응도가 극도로 불량해진 경우 약물교체를 고려할 수 있다. 비교적 체중증가가 적은 약물들(지프라시돈, 아리피프라졸 등)로의 교체투여 혹은 아리피프라졸 병합요법이 추천된다. 만약 체중증가 위험성이 유의하게 높은 비정형 항정신병약물(클로자핀, 올란자핀 등)을 투여해야만 하고 다른 종류의 비정형 항정신병약물로 교체하거나 생활습관 교정 등의 방법으로는 체중 증가의 위험성을 조절하기 어려운 경우, 체중 증가를 줄이기 위하여 토피라메이트(topiramate), 메포민(metformin), 아만타딘(amantadine) 등의 병합투여를 고려할 수 있다.

7) 당 대사 및 지질 대사의 심각한 이상

항정신병약물 투여와 상관없이 조현병 자체로도 내당성(glucose intolerance) 과 제 2형 당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) 발생에 독립적인 위험인자가 된다는 증거들이 있다. 조현병과 당뇨병 간의 상호작용은 유전적, 환경적 요인 등 다인성인 것으로 보고 되고 있다. 내분비 스트레스

표 6. 항정신병약물의 부작용 평가항목 및 평가시기

	0 주	4 주	8 주	12 주	매년
과거력/가족력	X				X
몸무게, BMI	X	X	X	X	X
허리둘레	X	X		X	X
혈압	X	X		X	X
공복시 혈당	X			X	X
공복시 지질수치	X			X	X
일반 혈액검사(blood cell count)	X	x		X	X
EKG	X				X
EEG	X				X
임신반응검사	x				X

BMI, Body mass index; EKG, electrocardiography; EEG, electroencephalogram.

WFSBP 항정신병약물 부작용 가이드라인(2013)에서 인용

의 기능이상 및 부적절한 식이, 비만, 운동부족과 같은 생활패턴이 당뇨병 발생의 요인이 될 수 있다. 비정형약물이 정형약물에 비해 더 당뇨병 발병을 높이는데 연관된 것으로 보인다. 특히, 클로자핀과 올란자핀은 일반적으로 당뇨병과 관련이 있다고 보고되었다.⁸⁰⁾ 또한 고지질혈증도 특정 비정형 항정신병약물에서 더 많이 나타났다고 보고되는데 이는 당뇨병과 유사하게 다양한 요인과 관련되어 있고 비만과 부적절한 식이, 운동부족과 같은 생활패턴에서 관련성을 찾을 수 있다. 지질과 콜레스테롤 상승은 심장관상동맥질환과 관련되어 항정신병약물 투여시 총콜레스테롤, 저밀도지단백질(low density lipoprotein, LDL)과 고밀도지단백질(high density lipoprotein, HDL) 및 중성지방 수치를 반드시 측정해야 한다. 만약 저밀도지단백질 수치가 130 mg/dL 이상이면 내과진료를 받도록 하는 것이 추천된다. 당 대사 및 지질 대사 이상으로 신체적인 합병증이 발생되었거나 발생할 가능성이 높은 경우, 또는 기존 신체 질환이 악화될 가능성이 있는 경우, 비교적 대사 이상 유발이 적은 약물들(지프라스돈, 아리피프라졸 등)로 교체하는 것이 추천된다.

8) 심혈관계 부작용 및 QTc 간격의 연장

저혈압과 기립성 저혈압은 저역가 정형 항정신병약물과 클로자핀과 같은 일부 비정형 항정신병 약물의 약리작용 중 알파 교감신경의 억제 효과와 관련이 있다. 심한 기립성 저혈압은 낙상사고의 위험을 높이므로 급격한 자세변화를 피하도록 환자를 교육해야 한다. 이를 예방하기 위해선 항정신병약물을 낮은 용량에서 시작해서 천천히 증량하도록 하도록 한다. 빈맥은 이전 심장 질환과 관련이 있으며 항콜린작용이 있는 약물의 영향으로 나타날 수도 있지만 기립성 저혈압의 결과로도 나타날 수 있다. 심전도 검사를 통해

나타난 QTc 연장은 500 msec 초과시 torsade de pointes의 위험인자가 될 수도 있어 주의를 요한다. QTc 간격이 500 msec 을 초과하거나 종전에 비해 30~60 msec 이상 증가한 경우, 지프라스돈과 같이 QTc 간격 연장의 연관 가능성이 있는 해당 약물을 중단하고, QTc 간격에 미치는 영향이 적은 아리피프라졸 등의 항정신병약물로 교체하는 것이 추천된다.

9. 특수 집단의 치료

1) 여성 조현병 환자의 약물치료: 임신 관련

(1) 비정형 항정신병약제 중 클로자핀, 퀘티아핀, 아리피프라졸은 프로락틴을 상승시키지 않기에, 약물 치료중인 여성 조현병 환자의 가임능력을 손상하지 않는다.

(2) 임신부에게는 가능한 최소량의 약물을 처방하고, 특히 임신 후 첫 3개월 동안은 가능한 모든 처방 약물을 피하는 것이 좋다. 이후 임신주수가 증가함에 따라 함께 증가하는 혈류량을 감안하여 약물 처방 용량을 조절한다.

(3) 일반적인 경우와는 달리, 임신기간 동안에는 정형 항정신병약제의 투여가 비정형 항정신병약제에 비하여 선호된다. 그러나 만약 특정한 항정신병약제를 투여하고 있는 동안 환자가 임신하게 되었다면, 기 처방하고 있던 항정신병약제를 유지하고 가능한 처방하는 약물의 종류를 최소화하는 것이 좋다. 약물 교체 및 용량 조정 모두 증상악화와 약물 투여중지의 위험성을 고려하여 시행해야 한다.

(4) 임신부인 조현병 환자에게는, 항콜린성(anticholinergic) 부작용을 유발할 수 있는 항정신병약제는, 급성기에 단기간 사용하는 경우를 제외하고는 처방하지 않도록 한다. 또한 일상적으로 데포 제제의 투여를 유지하지 않아야 하는데, 이는 출생 후 태아가 수개월 동안 추체외로증상을 보일 수 있기 때문이다.

(5) 폐경기에 있는 여성 조현병 환자의 정신증상 조절을 위하여, 여성호르몬 보충치료(HRT) 병합을 고려할 수 있다.

2) 고령 환자의 약물치료

(1) 만발성 조현병(late-onset schizophrenia) 환자들은 상대적으로 보다 어린 나이에 발병한 조현병 환자들의 경우에 비하여, 일반적으로 절반 혹은 심지어 1/10 용량의 항정신병약물 사용시에도 치료반응을 보이는 경우가 많다.

(2) 노인 환자들은 항정신병약물의 부작용(항콜린성 부작용 및 대사증후군 관련 부작용 등)에 더욱 민감한 편이다. 특히 치매를 동반하고 있는 조현병 환자의 경우에는 항정신병약제 투여를 매우 신중하게 시행해야 한다.

(3) 행동문제 및 정도의 우울증상을 보이는 고령 조현병 환자의 증상 조절을 위하여 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 병용투여가 도움이 될 수 있다.

10. 약물치료 기간

1) 주요 판단시점(Critical Decision Points, CDPs)에는 항정신병 효과를 나타내는 최소 용량에 도달할 때까지의 기간(클로자핀 1개월 이내, 클로자핀 이외의 항정신병약물은 1~2주)도 포함된다. 한국형 알고리즘 2006년 개정판에서는 적정 용량의 항정신병약물을 최소한 3주간(클로자핀은 3개월간) 투여하도록 권장하였다. 치료적 용량의 항정신병약물을 1주일 동안 투여 받았음에도 불구하고 호전되지 않는 환자는 그 약물에 반응에 반응하지 않을 가능성이 높다는 견해도 있지만, 대부분의 국외 지침서 역시 적정 용량으로 증량한 후 2~4주, 4주, 3~6주 동안 투여하도록 권장하고 있어 한국형 알고리즘과 비슷하다.

2) 2019 개정판에서도 역시 처음 환자를 평가한 후(CDP #1), 제1~2단계에서는 1~2주에 걸쳐 적정 치료 용량으로 증량하며, 적정 용량까지 증량한 이후의 첫 평가(CDP #2)는 적정 용량 도달 후 2~4주째 치료 반응을 평가하고 향후 치료 방향을 설정한다. 평가 결과 부분적인 치료 반응을 보인다고 판단되면, 8~10주째 한 번 더 평가(CDP #3)를 할 수 있도록 함으로써 임상가가 증상의 심각도 등 치료 조건에 따라 유연하게 판단할 수 있도록 하였다.

3) 클로자핀을 사용하는 제3단계부터 시작하는 경우 처음 환자를 평가한 후(CDP #1) 4주일에 걸쳐 용량을 조절하고 4주마다 한번씩 임상적인 평가를 하되 클로자핀 투여 후 16주째를 두 번째 주요판단시점(CDP #2)으로 삼는다. 3단계의 세번째 주요판단시점(CDP #3)은 클로자핀 투여 후 28주째, 즉 치료용량으로 증량한 후 6개월째가 된다.

4) 제4~5단계에서는 제1~2단계에서와 마찬가지로 4~6주, 8~10주째에 주요판단시점(CDP #2, #3)을 두되, 클로자핀에 충분한 반응을 보이지 않는 환자에 대해 확립된 약물치료가 없기 때문에 치료의 난치성을 감안하여 12~14주째에 다시 한번 평가하도록 하였다(CDP #4).

5) 각 판단시점에서 약물 용량을 조절할 것인지 아니면 다른 약물로 변경할 것인지를 결정하는 것은 간단치 않지만, 표적 증상(주된 치료 대상이 되는 증상)에 변화가 없거나 그 외의 증상들이 악화된다면 해당 약물 투여를 계속하는 것은 별 의미가 없다.

6) 증상에 따라 항정신병약물 투여에 반응하는 시기는 다소간의 차이를 보이기도 한다. 대개 초조, 수면, 식욕 등은 첫 1~2주에 반응을 보이는 반면, 기본적 개인 위생관리나 대인관계 측면에서의 사회화(interpersonal socialization)는 2~3주에 좀 더 늦게 호전될 수도 있으며, 정신병적 증상은 2~6주가 지나서야 점차 줄어든다. 잔류 증상의 경우는 6~12주에 호전되기도 한다. 만성 환자의 경우, 이런 모든 증상들이 더 느리게 반응을 보일 수도 있다.

11. 외래 방문 빈도

1) 급성기 또는 약물 교체 후 안정화될 때까지 주 1회 방문하는 것을 우선적으로 권고한다. 이와 같은 방문 빈도가 비현실적인 경우, 안정화될 때까지 적어도 2주에 한번씩은 진료하도록 노력해야 한다. 안정화 된 후의 방문 간격은 적어도 1개월(최대 3개월) 이내로 한다.

12. 약물 교체

1) 권장용량으로 충실히 항정신병약물을 복용하였음에도 불구하고 2~3주 뒤에 아무 반응을 보이지 않는 경우, 다른 약물로의 변경을 고려하게 된다. 환자가 해당 약제에 무반응이라는 판단이 서더라도 약물 교체에 들어가기 전에 다음과 같은 사항은 고려해야 봐야 한다. (1) 약물의 순응도가 좋은가? (2) 진단은 적절한가? (3) 약물 남용의 문제가 있는가? (4) 숨겨져 있는 부작용이 있는가? (5) 증상을 악화시키는 사회 심리적 스트레스 요인이 계속 있는가? (6) 당뇨병과 같이, 진단을 받지 않거나 교정되지 않는 내과적인 문제가 있는가?

2) 약물교체시 새로운 약물은 통상적인 속도로, 증량을 저해할 정도의 부작용이 없는 한 치료 용량까지 증량한(add-on therapy) 이후에, 기존 약물의 용량을 1~3주(클로자핀은 3개월)에 걸쳐서 감량하는 overlap and taper(plateau cross-taper switch라고도 함)를 추천한다. 그 외 새로운 약물의 점진적인 증량과 기존 약물의 점진적인 감량을 동시에 진행하는 cross-titration, 기존 약물을 즉각 중단하고 새로운 약물을 증량하는 abrupt titration이 있다.

3) 약물을 교체하는 동안 환자의 정신상태, 새로운 약물의 부작용, 기존 약물의 감량에 따른 반동현상(rebound phenomena)을 면밀히 관찰해야 한다. 약물교체 동안 대표적인 잠재적 이상반응은 다음과 같다.^{81,82)}

(1) 나른함을 포함한 감기유사증상, 초조, 불안, 불면, 오심 및 설사를 증상으로 하는 콜린성 반동증(cholinergic rebound)이다. 클로자핀에서 리스페리돈이나 아리피프라졸로 변경할 때처럼, 무스카리닉 M1 수용체에 높은 친화성을 보이는 항정신병약물에서 M1수용체 친화성이 낮은 약물로 변경할 때 주로 발생한다. 약물교체를 서서히 할 것을 권하며, 단기간 항콜린성 제제를 사용하는 것도 권장된다.

(2) 클로자핀이나 퀘티아핀 같은 도파민 D2 수용체에 느슨하게 결합하는 약물을 변경할 때 잘 생기는 반동성 정신병(rebound psychosis)이다. 실제 정신병적 재발보다 일찍 발생하는 것이 특징이다. 또한 동일한 기전으로 조증, 초조, 공격성, 정좌불능, 금단성 운동이상증 또한 발생할 수 있다. 역시 약물교체를 서서히 할 것을 권하며, 필요하다면 베타차단제나 벤조디아제핀을 증상치료 목적으로 사용할 수 있다.

(3) 반동성 불면증은 클로자핀, 올란자핀 등 진정효과가 큰 약제에서 리스페리돈, 팔리페리돈, 아미선피리드, 아리피프라졸 같은 진정효과가 적은 약제로 변경 시 발생할 수 있다. 새로운 약제를 저녁보다는 오전에 복용하도록 하며, 단기 수면제를 처방해 볼 수 있다.

(4) 고프로락틴혈증을 일으키는 항정신병 약물에서 프로락틴 증가가 미미한 약제로 변경할 경우 원치 않는 임신이 가능할 수 있다. 이런 위험이 있는 여성환자에게는 적절한 교육과 함께 이 기간 동안 피임약도 사용해야 한다.

13. 약물 중단

1) 적극적인 항정신병약물의 유지가 재발 방지에 있어 매우 중요하다는데 이견은 없어 보이며, 따라서 충분한 기간 동안 항정신병약물 치료 후 약물중단을 시도하는 것이 약물 중단의 대원칙이다. 문제는 “어느 정도의 기간이 충분한 기간인가?”에 대한 것인데, 아직까지는 예후나 약물반응을 예측할 수 있는 신뢰성 있는 예측요인이 부재할 뿐만 아니라, 질병의 심각도, 위험인자, 개인적 상황 및 가족력 등을 다양하

게 고려해야 하므로, 약물 중단 시기는 합의에 의한 지침의 형태로 권장되는 수준이다.

2) 조현병 첫 발병군(first episode schizophrenia): 항정신병약물 투여를 시작하여 급성기 조현병 증상이 완전히 관해된 후 항정신병약물을 최소한 2년 이상 유지한 후 투여 중단을 고려하는 것이 가능하다.^{83,84)} 한편, 조현병 증상이 충분히 안정화 되지 않았을 경우에는 증상 안정화에 도달하는 시점까지 항정신병약물 투여를 유지해야 한다.

3) 재발 환자군: 치료에 반응을 보이는 재발 조현병 환자의 경우, 최소한 2~5년간 항정신병약물을 유지하기를 권고한다. 만약 약물 사용 중단을 시도할 경우, 적어도 3~6개월 동안 점진적인 약물 감량과 함께 면밀한 경과 관찰을 시행해야 한다. 약물 중단 후 일정기간 동안 의사의 추적관찰을 포함하여 환자의 정신상태나 사회적 기능의 변화를 모니터링 할 수 있는 가족이나 친구의 지지가 중요하며, 치료 재개에 대한 계획의 수립과 환자 및 가족들의 협조 체계 구축을 사전에 설정해 두는 것 또한 약물 중단 시기에 대한 고민만큼이나 중요하다.

14. 치료반응

1) 항정신병약물 알고리즘의 제 1~2단계의 치료반응은 양성증상 또는 전반적인 임상 증상의 호전을 기준으로 판정하였다. 2006년 개정판의 경우 양성증상의 호전만을 목표로 잡았지만 양성증상 외에 음성증상, 인지기능저하 등의 증상도 치료반응 평가의 기준이 될 수 있다는 검토위원들의 의견이 많아 전반적인 임상 증상도 평가기준에 포함시키기로 하였다.

2) 치료반응 평가를 위한 척도는 2006년 개정판에서도 사용되었던 PANSS에서 추출한 양성증상 간 척도(4개의 양성증상: 망상(delusion), 환각 행동(hallucinatory behavior), 의심/피해(suspiciousness/persecution), 이상한 사고내용(unusual thought content))를 이용하였다. 또한 전반적인 증상의 심각도를 평가하기 위해 CGI-S와 CGI-I도 추가로 이용할 수 있다(부록 I 참조).

3) 제 1~2단계에서의 양성증상 치료반응 평가 기준 양성증상 간 척도의 총점이 8점 이하일 경우로 정의하였다(표 7). 이는 증상의 심한 정도가 평균 최경도(minimal, 2점) 이하에 해당되는 것으로, 이렇게 함으로써 보다 적극적인 약물치료를 유도하고자 하였다. 총계 8점 이하라 하더라도 중등도(4점)이상으로 평가된 항목이 하나라도 있거나, 경도(3점)의 증상이 2개 이상 있으면 증상 완화가 불충분한 것으로 판단하였다. 또한 전반적 임상증상을 기준으로 볼 때는 CGI-S에서 경도(3점)이하인 경우 치료반응이 있는 것으로 판단하였다(표 8).

4) 본 2019 개정판은 제3단계에서 클로자핀을 사용하도록 하고 있다. 새로운 항정신병약물의 도입 이후 아직까지 치료저항성 조현병을 어떻게 정의할 것인지에 대해 일치된 견해는 없지만 대개 두 가지 비정형 약물 또는 한 가지 비정형 약물과 한 가지 정형 약물에 반응하지 않을 때를 치료저항성으로 본다. 따라서 제 3단계부터는 양성증상의 소실을 목표로 하는 것은 비현실적이라고 할 수 있다. 그러므로 치료반응 기준으로 절대치가 아닌 상대치를 제시하였다. 양성증상이 이전에 비해 적어도 20% 감소된다면 치료 반응이 있는 것으로 간주하여 동일한 치료를 지속하도록 하였다(표 7). 전반적인 임상증상을 기준으로 볼 때, CGI-S가 2점 이상 감소하거나 CGI-I가 2점(much improved) 이상으로 호전된 경우 치료반응이 있는 것으로 보았다(표 8).

표 7. 양성증상 간이척도에 따른 치료반응 기준

	양성증상 간이척도 총점
1단계	8점 이하 (단 4점 이상의 항목이 1개 이상이거나 3점 항목이 2개 이상이면 제외)
2단계	8점 이하 (단 4점 이상의 항목이 1개 이상이거나 3점 항목이 2개 이상이면 제외)
3단계	>20%의 증상호전
4단계	>20%의 증상호전
5단계	>20%의 증상호전

표 8. CGI-S와 CGI-I에 따른 치료반응 기준

	양성증상 간이척도 총점
1단계	CGI-S상 3점(경도) 이하
2단계	CGI-S상 3점(경도) 이하
3단계	CGI-S상 2점 이상 감소 또는 CGI-I상 2점(much improved) 이상 호전
4단계	CGI-S상 2점 이상 감소 또는 CGI-I상 2점(much improved) 이상 호전
5단계	CGI-S상 2점 이상 감소 또는 CGI-I상 2점(much improved) 이상 호전

5) 음성증상에 대한 적절한 치료반응의 정의는 환자의 과거 기능과 잠재력 평가에 의해 달라질 수 있다. 비록 본 2019 개정판에서 음성증상 기준을 제외하였지만, 현재까지의 연구 결과에 따르면 양성증상보다 음성 및 인지증상이 환자의 기능 수준에 더 큰 영향을 미치는 것으로 보인다. 따라서 치료반응을 판정하는 기준에서는 제외하였으나 초판에서 사용한 음성증상 간이 척도를 부록에 수록하여 임상에서 활용하도록 하였다. 이외에도 임상에서는 치료계획을 수립할 때 인지증상이나 기분증상 등 조현병 증상의 다양한 측면을 적극적으로 고려해야 한다.

6) 제 1~2단계의 알고리즘에 따라 치료하였던 환자의 경우, 제 3~5단계에서 20% 이상 호전되었는지는 제 1~2단계의 치료반응 정도와 비교하여 판정한다. 만약 제 3~4단계 치료법이 1~2단계 치료법보다 못하다면 다음 단계에서는 가장 효과적이었던 이전 항정신병약물로 되돌아가는 것이 타당하다. 제 1~2단계를 밟지 않고 바로 제 3~4단계부터 시작한 환자가 치료에 충분히 반응하지 않는 경우, 비정형 혹은 정형 항정신병약물에 대한 치료 반응이 불량하다는 확증이 없다면 제 1~2단계의 치료법을 처음부터 다시 시도하는 것이 좋다.

7) 클로자핀에 반응하지 않는다고 판단되었던 환자가 클로자핀을 서서히 중단한 이후 증상이 악화된다면 실제로는 이 약물에 부분적이거나 치료 반응을 보였던 것으로 판정할 수 있다. 이 경우에는 클로자핀을 재사용하거나 클로자핀의 효과를 강화하기 위해 또 다른 약을 추가해 볼 수 있다.

IV. 주요 판단시점(Critical Decision Point, CDP)

1. 제 1단계, 제 2단계

주요 판단시점은 약물치료의 과정에서 임상이가 현재의 약물 치료를 지속할 것인지, 약물 용량을 조절할 것인지 또는 알고리즘의 다음 단계로 넘어갈 것인지(즉, 다른 약물로 교체할 것인지)의 여부를 결정하는 시점을 말한다. 제1, 2단계에서 주요 판단시점은 적정 용량에 도달할 때까지의 기간(1~2주)을 포함하여 각각 4~6주, 8~10주째에 두었다.

2019 개정판에서는 주요 판단시점에서 정해진 반응 기준(표 7, 표 8 참조)에 따라 치료 단계의 변경 여부를 결정할 것을 권장하고는 있지만, 임상이의 판단에 따라 변경 가능하도록 하였다. 치료 반응척도 도구에 대해서는 부록 I에 기술되어 있다.

1) 첫 번째 주요 판단시점(CDP #1)

(1) 첫 번째 주요 판단시점은 “치료 0” 주로 환자가 알고리즘에 준하는 첫 치료를 받기 시작하거나 혹은 알고리즘에서 단계가 변화되는 시기를 말한다. 새로운 환자의 경우, 알고리즘의 어떤 단계에서 시작할지 그리고 어떤 약물을 처방할지는 절대적으로 임상이의 결정에 따른다. 임상이의 판단에 따라서 어떠한 단계도 건너뛸 수 있는데, 그 논리적 근거를 임상 기록지에 기재하도록 하였다. 예로 정형 항정신병약물에 명확히 반응을 보인 과거력이 있으며 임상적으로 비정형 항정신병약물을 선택해야 필요가 없다고 판단되면 제2단계부터 시작할 수 있다.

(2) 제1단계부터 시작할 경우, 리스페리돈, 아리피프라졸, 또는 기타 비정형 항정신병약물 중 하나를 임상상황에 따라 선택하며, 상황이 허용하는 한 이 결정 과정에 환자 및 가족을 참여시키는 것이 좋다. 환자가 과거에 이들 약물 중 어느 하나에 불량한 치료 반응을 보였다고 하더라도 그 약물을 배제하기 전에 적정 용량을 적정 기간 동안 투여했는지 확인해보아야 한다.

(3) 약물을 선택한 후에는 첫 1~2주 동안 치료 용량에 도달하도록 증량하며, 이후 2~4주 동안 내약성이나 용량 재조정의 필요성 등을 평가한다. 이 기간은 약물을 개시하고 용량을 조절할 뿐만 아니라 증상의 호전 또는 악화, 급격한 부작용의 발생 등을 감시하고 환자 및 가족에게 안정감을 제공해야 한다는 점에서 중요한 시기이다. 이를 통해 초기에 문제를 해결함으로써 부작용 혹은 증상 악화를 조절하여 입원 등을 예방할 수 있다. 증상 및 부작용을 감시하고 문제를 해결하는 데 환자 및 가족을 참여시키려는 노력이 중요한데, 이렇게 함으로써 약물 순응도를 높일 수도 있다. 환자 및 가족에 대한 교육적, 지지적 개입을 적극적으로 시행해야 하므로 초기에는 환자를 매주 보는 것이 권장된다. 증상이 호전됨에 따라 보다 적은 빈도로 환자를 보는 것도 가능해지며, 안정화되면 한 달에 한번 정도도 가능하다.

2) 두 번째 주요 판단시점(CDP #2)

(1) 두 번째 주요 판단시점은 치료 용량으로 약물을 조절한 시점(1~2주)으로부터 2~4주간 더 치료 용량으로 약물을 투여한 후의 시점, 즉 치료 개시 후 4~6주에 해당된다. 이 시점에서 다음의 사항에 대한 결정을 내려야 한다. 이보다 짧은 기간 혹은 긴 기간에 평가한 경우는 임상 기록지에 그 이유를 기록한다.

알고리즘의 다음 단계로 넘어갈 때에는 새로운 약물을 치료 용량까지 증량한 뒤에 기존의 약물을 서서히 감량하여 약 1~3주의 기간에 걸쳐서 교체하도록 한다.

- ◆ 환자가 동일 용량으로 유지 치료를 지속할 정도로 적절한 반응을 보이는지, 혹은
- ◆ 환자가 용량 조절을 필요로 할 정도로 단지 부분적인 치료 반응만을 보이는지, 혹은
- ◆ 환자가 알고리즘의 다음 단계로 옮길 필요가 있을 정도로 반응이 전혀 없었는지 평가한다.

(2) 제 1단계에서 2단계의 기간 동안에 발생할 수 있는 또 다른 문제는 약물에 대한 비순응이다. 부작용 등으로 인하여 첫 번째 항정신병약물에 대해 비순응을 보일 경우, 다음 단계의 항정신병약물 사용을 생각해 볼 수 있다. 그러나 반복적으로 항정신병약물에 비순응을 보이는 환자에게는 장기지속형 비정형 항정신병약물 주사제의 사용을 적극적으로 검토해야만 한다. 장기지속형 비정형 항정신병약물 주사제를 사용하는 경우 6~8주간의 적절한 시도가 요구되며, 이때도 완전한 치료반응, 부분적인 치료반응, 그리고 무반응의 결정이 요구된다.

3) 세 번째 주요 판단시점(CDP #3)

(1) 세 번째 주요 판단시점은 두 번째 주요 판단시점(CDP #2)으로부터 약 4주간 더 치료 용량으로 약물을 투여한 후의 시점(즉, 알고리즘에 준하는 약물 투여 시작 후 8~10주)에 해당된다. 무반응군 혹은 세 번째 주요 판단시점의 증상이 두 번째에 비해 더 이상 호전되지 않는 부분적인 치료 반응군은 다음 단계로 넘어가게 된다.

(2) 두 번째와 세 번째 주요 판단시점 사이에 호전을 보인 부분적인 치료 반응군의 경우는 반드시 다음 단계로 넘어가야 하는 것은 아니다. 임상주의 판단에 따라서 다음 단계로 넘어가지 않고 동일한 항정신병약물을 계속 사용할 수도 있다. 이는 CGI 등의 평가를 기준으로 하며 임상 기록지에 그 내용을 기록한다.

(3) 세 번째 주요 판단시점은 투약 후 8~10주 사이에 위치하지만 임상적인 판단에 따라서는 좀 더 이르거나 늦어질 수도 있는데, 그럴 경우 이유를 기록한다. 클로자핀으로 넘어가기 전인 제 2단계 환자들 중 할로페리돌을 복용하는 경우에는 혈청 농도 측정이 용량 조절과 단계 이행 결정에 도움이 될 수 있다.

2. 제 3단계

1) 클로자핀을 사용하는 경우에도 세 번의 주요 판단시점이 있다. 첫 번째 주요 판단시점은 제 1단계와 제 2단계 치료에 반응이 없어 클로자핀 투여를 시작하는 시점이 된다. 이 시점에서 클로자핀 투약이 시작되며 약 1개월에 걸쳐서 용량 조절이 이루어진다. 용량 조절 후 다음 3개월 동안 환자는 최소한 한 달에 한번씩 임상적인 평가를 받아야 하며, 용량 조절은 수시로 이루어진다.

2) 제 3단계에서 두 번째 주요 판단시점은 클로자핀 투여 후 16주째 즉, 1개월 간의 용량 조절 후 3개월

간의 치료 용량을 투여 받은 시점에 해당된다. 이 시점에서 클로자핀에 치료 반응을 보이면 유지 요법에 들어간다. 그러나 부분적인 치료 반응을 보이거나, 혹은 무반응인 경우는 혈청 농도를 측정한 후 약 350 ng/mL 이상의 혈청 농도에 도달할 수 있게 용량을 조절한다.

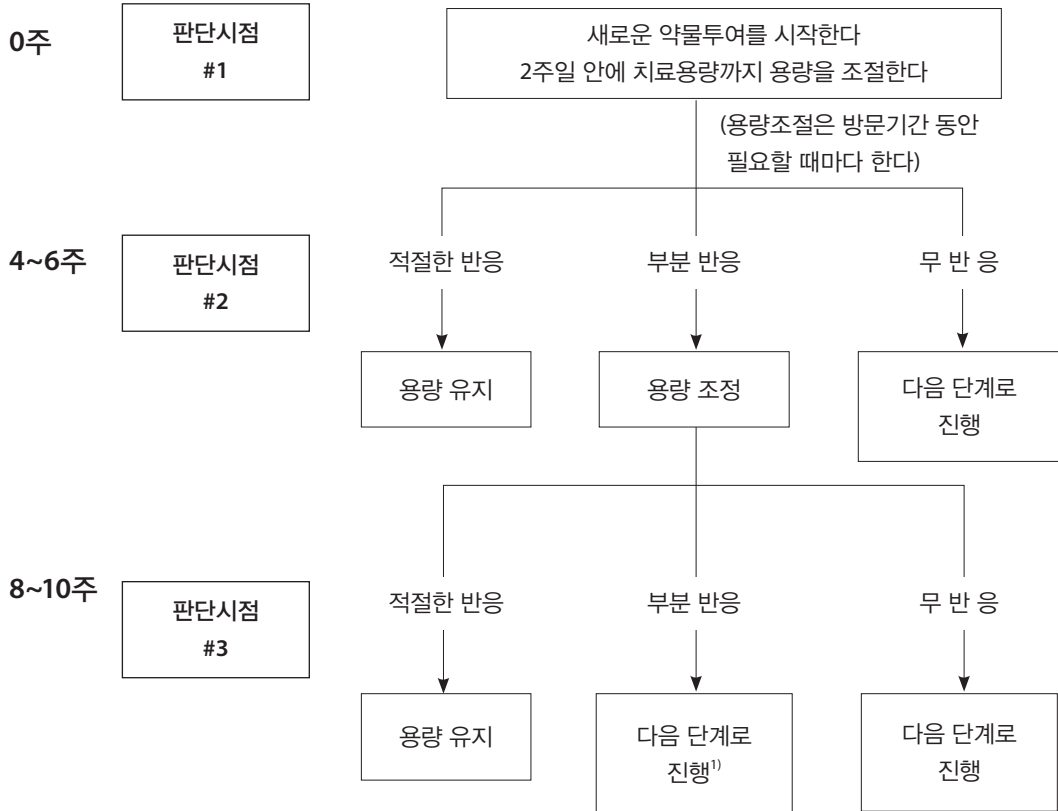
3) 제 3단계에서 세 번째 주요 판단시점은 28주째 즉, 치료 용량의 클로자핀 투여 시작 후 6개월에 해당된다. 이 시기에 부분적인 치료 반응을 보이면 용량을 증가시키거나 혹은 강화제를 추가하여 제 4단계로 이동한다. 치료 무반응일 경우는 임상주의 판단에 따라 알고리즘의 제 5단계로 넘어간다. 또는 클로자핀 치료 기간을 연장해 볼 수도 있는데, 이 때에는 그 내용과 근거를 임상 기록지에 기록한다.

3. 제 4단계, 제 5단계

1) 전술한 바와 같이, 제 1~2단계와 제 3단계에서는 부분적인 치료 반응을 보인 경우 항정신병약물의 용량을 조절한 후 세 번째 주요 판단시점(CDP #3)에서 치료 반응을 다시 평가하도록 하였다. 그러나, 제 4단계와 제 5단계에서는 치료의 난치성을 감안하여 CDP #3 후 약물 용량을 조절하여 4주간의 관찰 기간을 1회 더 갖도록 하였다.

항정신병약물 알고리즘을 위한 주요 판단시점

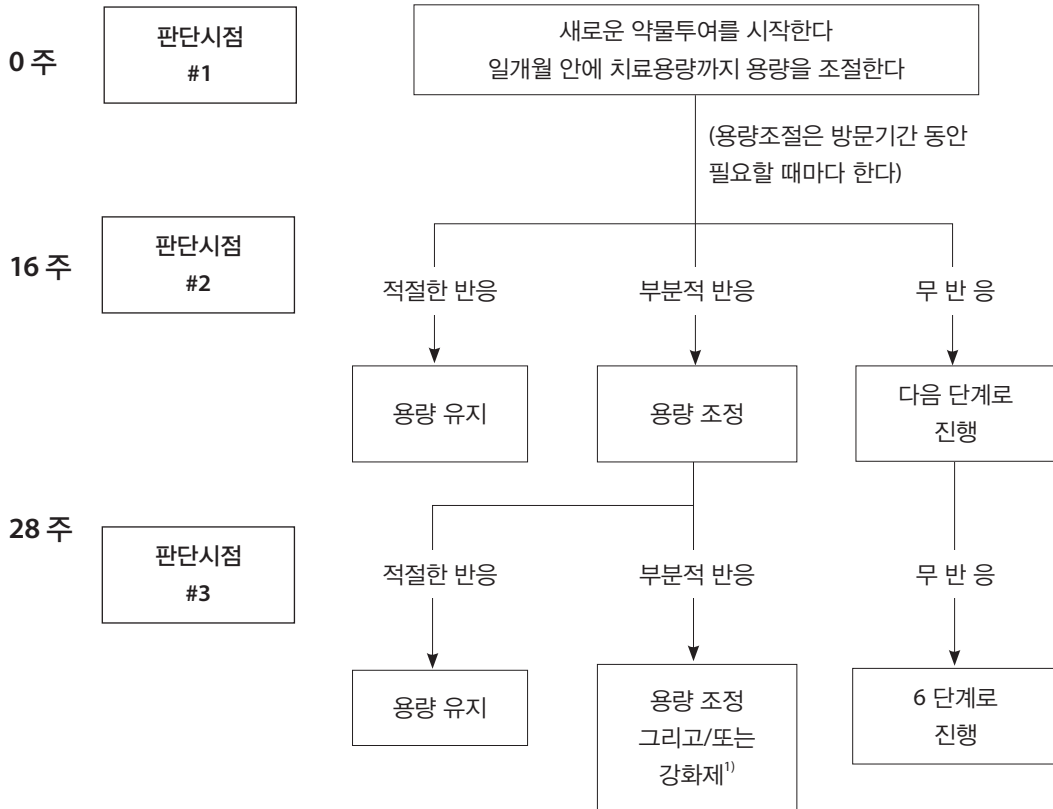
<제 1단계 및 제 2단계>



¹⁾ 반응 척도 평가 상에서는 비록 부분 반응이라고 하더라도, 임상적으로 치료효과가 분명하다면 용량 조절 및 투약 기간을 연장시킬 수 있음.

항정신병약물 알고리즘을 위한 주요 판단시점

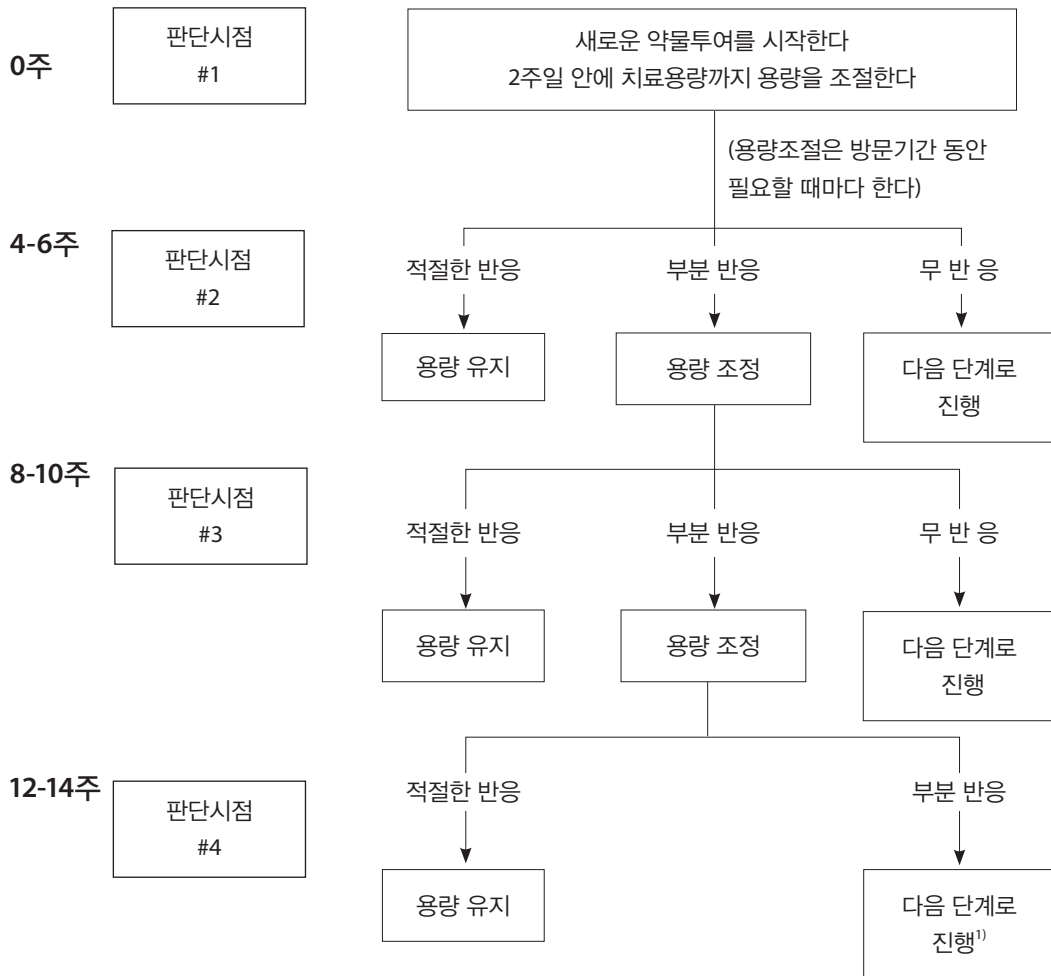
<제 3단계(Clozapine)>



¹⁾ 반응 척도 평가 상에서는 비록 부분 반응이라고 하더라도, 임상적으로 치료효과가 분명하다면 용량 조정 및 투약 기간을 연장시킬 수 있음.

항정신병약물 알고리즘을 위한 주요 판단시점

<제 4단계 및 5단계>



¹⁾ 반응 척도 평가 상에서는 비록 부분 반응이라고 하더라도, 임상적으로 치료효과가 분명하다면 용량 조절 및 투약 기간을 연장시킬 수 있음

부록 I 치료 효과 판정을 위한 간이 평가 척도

1. PANSS 양성증상 간이 척도(4-항목)

PANSS 양성증상 중 4개의 항목을 이용하여 조현병의 양성증상[망상(delusion), 환각 행동(hallucinatory behavior), 의심/피해(suspiciousness/persecution) 및 이상한 사고내용(unusual thought content)]을 평가한다. 이들 항목은 신뢰도와 타당도가 검증된 한국판 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)에서 추출된 것이다. 항목의 선정은 1999년부터 2000년에 걸쳐 시행되었던 한국판 PANSS 표준화 연구⁸⁵⁾에서 조사된 요인분석 결과와 KMAP 증상평가척도 작성을 위해 검토된 효과치 분석 결과에 근거하였다. 효과치 분석은 증상의 발생빈도, 치료효과에 따른 변화의 민감도, 전체 척도 점수 변화와의 상관관계 등을 참조하였다. 각 항목마다 평가에 필요한 정보를 얻기 위해 면담자가 지침으로 사용할 수 있는 질문 내용이 포함되어 있다. 약 5~10분 정도의 면담이 요구된다.

<PANSS 양성증상>

■ 척도 항목 및 응답점(Scale Items and Anchor Points)

<p>1. 망상(Delusion)</p> <p>근거가 없고 비현실적이며 그 개인에 특유한 믿음.</p> <p>면담 중에 표현되는 사고 내용과 그것이 사회적 관계와 행동에 미치는 영향에 근거하여 평가한다.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 요즘 잘 지내십니까? • 최근 뭔가 마음에 걸리는 것이 있습니까? • 삶과 그 목적에 대해 _____ 씨께서 생각하시는 바를 말씀해 주실 수 있습니까? • 특별한 인생관이 있습니까? • 어떤 사람들은 귀신이 있다고 믿는데, _____ 씨는 어떻게 생각합니까? • 다른 사람들의 마음을 읽을 수 있습니까? • 그렇다고 하는 경우: 어떻게 할 수 있습니까? • 다른 사람들이 _____ 씨의 마음을 읽을 수 있습니까? • 그렇다고 하는 경우: 그 사람들이 어떻게 그렇게 할 수 있습니까? <li style="padding-left: 40px;">누군가 자신의 마음을 읽으려고 할만한 이유가 있습니까? • 누가 자신의 생각을 조종합니까?
<p>1. 없 다 - 정의에 부합되는 소견이 없다.</p> <p>2. 최경도 - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.</p> <p>3. 경 도 - 한두 개의 망상이 있으나 모호하고 구체화되지 않았으며 집요하지 않다. 사고나 사회적 관계 또는 행동에 지장을 주지 않는다.</p> <p>4. 중등도 - 다수의 망상이 있으나 잘 형성되어 있지 않고 불안정하며 변화무쌍하게 배열되거나 소수의 잘 형성된 망상이 존재하며 때로 사고, 사회적 관계 또는 행동에 지장을 초래한다.</p> <p>5. 중고도 - 다수의 잘 형성된 망상이 집요하게 지속되고 때로 사고, 사회적 관계 또는 행동에 지장을 초래한다.</p> <p>6. 고 도 - 구체화되어 있고, 체계화되어 있을 수도 있는 집요한 일군의 망상이 있으며 사고, 사회적 관계 및 행동에 명백히 지장을 초래한다.</p> <p>7. 최고도 - 고도로 체계화되어 있거나 매우 많은 망상이 일련의 안정된 군집을 이루어 삶의 주된 측면을 지배한다. 흔히 부적절하고 무책임한 행동을 초래하여 환자 자신이나 타인의 안전을 위협할 수 있다.</p>

2. 환각행동(Hallucinatory behavior)

외적인 자극에 의해 유발된 것이 아닌 지각(청각, 시각, 후각 또는 신체적 영역)을 나타내는 언어적 보고나 행동.

주로 돌봐주는 사람이나 가족의 보고 및 면담 중의 구두보고와 신체적인 징후에 근거하여 평가한다.

- 이따금 이상하거나 생소한 경험을 하곤 합니까?
- 때로 남들이 듣지 못하는 소리나 목소리를 들을 수 있다고 얘기하는 사람이 있더군요.
_____ 씨도 들을 수 있습니까?
- 그렇지 않다고 하는 경우: 때로 라디오나 TV를 통해 개인적인 연락을 받습니까?
그렇지 않다고 하는 경우: 신이나 악마로부터는?
- 그렇지 않다고 하는 경우: 그렇다고 하는 경우: 어떤 것을 듣습니까?
그런 것들이 내 목소리만큼 또렷하고 크게 들립니까?
그런 목소리(소리, 전갈 등)를 얼마나 자주 듣습니까?
그것이 하루 중 특정한 시간에 일어납니까? 아니면 하루 종일 일어납니까?
- 목소리를 듣는 경우: 누구 목소리인지 알 수 있습니까?
뭐라고 얘기합니까?
목소리의 주인공이 착합니까? 아니면 악합니까?
듣기 좋은 목소리입니까? 아니면 불쾌한 목소리입니까?
그 목소리가 생각이나 활동을 중단시킵니까?
때로 명령이나 지시를 내립니까?
그렇다고 하는 경우: 예를 들면?
그런 명령(지시)에 항상 따릅니까?
- 그런 목소리(또는 소리)를 어떻게 생각합니까? 그 소리들이 실제로 어디서 오는 겁니까?
- 왜 이런 경험을 한다고 생각합니까?
- 이런 것들이 정상적인 경험입니까?
- 일상적인 것들이 때로 이상하거나 왜곡되어 보입니까?
- 때로 환영을 보거나 남들이 보지 못하는 것을 봄니까?
그렇다고 하는 경우: 예를 들면?
그런 환영들이 아주 실제적이거나 생생하게 보입니까?
- 때로 이상하거나 생소한 냄새 또는 다른 사람들이 말지 못하는 냄새를 맡습니까?
그렇다고 하는 경우: 설명해 주시겠습니까?
- 자신의 몸 속에서 이상하거나 생소한 감각을 느낍니까?
그렇다고 하는 경우: 그것에 대해 얘기해 주십시오.

1. **없 다** - 정의에 부합되는 소견이 없다.
2. **최경도** - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.
3. **경 도** - 한두 개의 환각이 확연하게 형성되어 있지만 드물게 나타나거나 일군의 모호한 지각 이상이 있지만 사고나 행동에 왜곡을 초래하지는 않는다.
4. **중등도** - 환각이 빈번하게 나타나지만 지속적이지는 않고 사고나 행동에는 단지 가벼운 영향만을 미친다.
5. **중고도** - 환각이 빈번하고 하나 이상의 지각 영역을 침해하기도 하며, 사고를 왜곡하거나 행동을 왜해시키는 경향이 있다. 이와 같은 경험에 대해 망상적인 해석을 할 수 있고 감정적인, 때로는 언어적인 반응을 보일 수도 있다.
6. **고 도** - 환각이 거의 지속적으로 존재하여 사고나 행동에 심한 장애를 초래한다. 환각 실제적인 지각으로 받아들이며, 이에 대해 빈번하게 감정적, 언어적 반응을 함으로써 개인적인 기능이 저해된다.
7. **최고도** - 환각에 거의 전적으로 몰입되어, 사고와 행동이 환각에 실질적으로 지배된다. 환각은 확고한 망상적 해석의 기반이 되며 명령 환각에 복종하는 것 같은 언어 및 행동을 보인다.

3. 의심/피해(Suspiciousness/persecution)

방어적 성향, 불신하는 태도, 의심스러워하는 과잉경계 또는 다른 사람들은 피해를 주는 사람을 의미한다는 노골적인 망상으로 나타나는 비현실적 또는 과장된 피해사고.

면담 중에 표현되는 사고 내용과 그것이 행동에 미치는 영향에 근거하여 평가한다.

- 대부분의 사람들을 믿을 수 있다고 생각합니까?
그렇지 않다고 하는 경우: 왜 믿지 못 합니까?
- _____ 씨께서 믿지 못하는 특별한 어떤 사람이 있습니까?
그렇다고 하는 경우: 누군지 말씀해 주실 수 있습니까?
왜 사람들(또는 특정한 사람의 이름)을 믿지 못합니까?
“모르겠다”거나 “말하고 싶지 않다”고 하는 경우: 믿지 못할 만한 이유가 뭔가 있습니까?
그 사람이 당신에게 뭔가 저지른 일이 있습니까?
지금도 그 사람이 _____ 씨에게 저지를 수 있는 일이 있습니까?
그렇다고 하는 경우: 설명해 주실 수 있습니까?
- 원가 있습니까?
원가 있습니까?
- 다른 사람들과 사이좋게 지냅니까?
그렇지 않다고 하는 경우: 문제가 됩니까?
- _____ 씨는 성질이 급합니까?, _____ 씨는 가끔 싸우곤 합니까?
그렇다고 하는 경우: 그런 싸움이 어떻게 시작됩니까?, 그런 싸움에 관해 얘기해주십시오.
얼마나 자주 그런 일이 일어납니까?
- 때때로 자제력을 잃기도 합니까?
- 대부분의 사람들을 좋아합니까?
그렇지 않다고 하는 경우: 왜 좋아하지 않습니까?
- 아마도 누군가 _____ 씨를 좋아하지 않는 사람이 있겠지요?
그렇다고 하는 경우: 어떤 이유로 그렇습니까?
- 다른 사람들이 _____ 씨가 없는 자리에서 자신에 대해서 얘기합니까?
그렇다고 하는 경우: 자신에 대해 뭐라고 얘기합니까?, 왜요?
- 누구든 _____ 씨를 염탐하거나 _____ 씨에 대한 음모를 꾸민 적이 있습니까?
- 때때로 위험에 처해 있다고 느낍니까?
그렇다고 하는 경우: 자신의 생명이 위험에 처했다고 말씀하시는 겁니까?

• 누군가 자신을 해치려 한다거나 심지어 죽이려는 생각을 가진 사람이 있습니까?

도움을 청하러 경찰서에 가신 적이 있습니까?

때로 _____ 씨가 직접 나서서 문제를 처리합니까? 때로 해를 끼칠지도 모르는 사람에 대해 어떤 조치를 취합니까?

그렇다고 하는 경우: 어떻게 했습니까?

1. **없 다** - 정의에 부합되는 소견이 없다.

2. **최경도** - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.

3. **경 도** - 태도에서 방어적인 모습 또는 때에 따라 공공연한 불신을 보이기도 하지만 사고, 대인관계 및 행동에 대한 영향은 극히 적다.

4. **중등도** - 불신감이 뚜렷하여 면담 또는 행동에서 드러나지만 피해망상의 증거는 없다. 또는 영성하게 형성된 피해망상이 시사되지만 이것이 태도와 대인관계에 영향을 미치지 않는다.

5. **중고도** - 현저한 불신감 때문에 대인관계에 중대한 장애를 초래하거나 또는 분명한 피해 망상이 대인관계 및 행동에 제한적인 영향을 미친다.

6. **고 도** - 분명하고 널리 퍼져있는 피해망상들이 체계화되어 있고, 대인관계를 심각하게 저해할 수 있다.

7. **최고도** - 체계화된 피해망상들이 그물처럼 엮여서 사고, 사회적 관계 및 행동을 지배한다.

4. 이상한 사고내용(Unusual thought content)

사고가 색다르거나 환상적이거나 또는 기괴한 것을 특징으로 하는데, 가능성이 희박하거나 비전형적인 것으로부터 왜곡되고 비논리적이며 분명히 부조리한 것까지의 범위를 포괄한다.

면담 중에 표현되는 사고 내용에 근거하여 평가한다

• 망상 항목에 포함된 초기 질문을 비롯하여 면담 중에 표현되는 사고 내용을 포괄적으로 평가한다.

1. **없 다** - 정의에 부합되는 소견이 없다.
2. **최경도** - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.
3. **경 도** - 사고 내용이 다소 독특하거나 그 개인에게 특유한 것이거나 또는 평범한 개념을 이상한 맥락으로 사용한다.
4. **중등도** - 생각이 자주 왜곡되고 때로는 기괴해질 수도 있다.
5. **중고도** - 다수의 색다르고 환상적인 생각(예: 왕의 양자이다, 사선에서 탈출했다 등) 또는 몇몇 분명히 부조리한 생각(예: 수백 명의 자식을 두었다, 신체의 특정 부위를 통해 외계로부터 라디오 메시지를 받는다)을 표현한다.
6. **고 도** - 다수의 비논리적이거나 부조리한 생각들 또는 몇몇 분명히 기괴한 성격을 띤 생각(예: 머리가 세 개다, 외계로부터의 방문자이다)을 표현한다.
7. **최고도** - 사고내용이 부조리하고 괴상하며 기괴한 생각들로 가득 차 있다.

2. PANSS 음성증상 간이 척도(4-항목)

조현병의 음성증상인 정동둔마(flat affect), 무동기증(amotivation), 비사회성(asociality), 무논리증(alogia)를 PANSS의 4개 항목 즉, 둔마된 정동(blunted affect), 감정의 위축(emotional withdrawal), 수동적/무감동적 사회적 위축(passive/apathetic social withdrawal) 및 대화의 자발성과 흐름의 결여(lack of spontaneity and flow of conversation)를 이용하여 평가한다. 이들 항목은 신뢰도와 타당도가 검증된 한국판 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)에서 추출된 것이다. 항목의 선정은 1999년부터 2000년에 걸쳐 시행되었던 한국판 PANSS 표준화 연구⁸⁵⁾에서 조사된 요인분석 결과와 KMAP 증상평가 작성을 위해 검토된 효과치 분석 결과에 근거하였다. 약 5~10분 정도의 면담이 요구된다.

<PANSS 음성증상 간이 척도>

■ 척도 항목 및 응답점(Scale Items and Anchor Points)

1. 둔화된 정동(Blunted affect): flat affect

표정, 감정의 변조(變調), 의사소통시의 몸짓이 감소되는 것을 특징으로 하는 감정 반응성의 축소. 면담 중에 관찰되는 정동의 색조와 감정적 반응성의 신체적 표현에 근거하여 평가한다.

1. 없 다 - 정의에 부합되는 소견이 없다.
2. 최경도 - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.
3. 경 도 - 표정 및 의사소통시의 몸짓에 변화가 있어서 딱딱하거나 억지로 하는 것 같거나 인위적이거나 또는 변조(變調)가 없는 듯이 보인다.
4. 중등도 - 표정의 범위가 감소되어 있고 표현적인 몸짓이 거의 없어서 단조로운 외양을 보인다.
5. 중고도 - 정동이 대체로 “무미건조해서” 표정의 변화는 드물게 있을 뿐이며 의사소통시의 몸짓이 빈약하다.
6. 고 도 - 감정이 거의 대부분의 시간 동안 매우 무미건조하고 결여되어 있다. 조절되지 않은 극도의 정동 표현이 흥분, 분노 또는 부적절하고 통제되지 않은 웃음 등으로 나타날 수 있다.
7. 최고도 - 표정의 변화나 의사소통시의 몸짓이 전혀 없다. 지속적으로 메마르거나 목석 같아 보인다.

2. 감정의 위축(Emotional withdrawal): amotivation

생활사건에 대한 흥미가 없고 참여하지 않으며 감정의 투입이 없다.

주로 돌봐주는 사람이나 가족의 보고와 면담 중에 관찰되는 대인관계행동에 근거하여 평가한다.

1. **없 다** - 정의에 부합되는 소견이 없다.
2. **최경도** - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.
3. **경 도** - 대개 주도적이지 않으며 때로 주위 사건에 대한 관심이 부족한 것으로 보이기도 한다.
4. **중등도** - 전반적으로 주위환경과 그로부터의 자극에 대해 감정적으로 멀어져 있으나 격려하면 개입시킬 수도 있다.
5. **중고도** - 명백히 주위 사람 또는 사건에 대해 감정적으로 고립되어 있어서 개입시키려는 모든 노력에 저항한다. 냉담하고 다루기 쉬우며 목적이 없어 보이지만 짧게나마 대화에 끌어들일 수 있으며, 개인적인 필요를 스스로 해결하기도 하지만 때로 다른 사람의 도움을 받아야 한다.
6. **고 도** - 흥미와 감정의 투입이 심하게 결여되어, 다른 사람과 제한된 대화만을 하며 흔히 개인적인 기능을 게을리 하여 감독을 필요로 한다.
7. **최고도** - 흥미와 감정의 투입이 극심하게 결여되어, 거의 전적으로 위축되어 있고 의사소통이 되지 않으며 전적으로 개인적인 필요를 게을리 한다.

3. 수동적/무감동적 사회적 위축(Passive/apathetic social withdrawal): asociality

수동성, 무감동증, 무력증 또는 무의욕증으로 인해 사회적 상호작용에 대한 흥미와 자발성이 결여되어 있다. 이로 인해 대인관계 형성이 저하되고 일상생활 활동에 소홀해진다. 주로 돌봐주는 사람이나 가족의 보고에 근거하여 평가한다.

- 요즘 어떻게 시간을 보내고 있습니까?
- 혼자 있는 것이 더 좋습니까?
- 다른 사람들과의 활동에 참여합니까?
 그렇지 않다고 하는 경우: 왜 안 합니까? _____ 다른 사람들을 두려워하거나 싫어합니까?
 그렇다고 하는 경우: 설명해 주시겠습니까?
- 그렇다고 하는 경우: 그것에 대해 말씀해 주십시오.
- 친구들이 많습니까?
 그렇지 않다고 하는 경우: 조금은 있습니까?
 그렇지 않다고 하는 경우: 있기는 합니까? _____ 왜 그렇습니까?
 그렇다고 하는 경우: 왜 친구가 조금 뿐입니까?
 그렇다고 하는 경우: 그 사람들이 친한 친구들입니까?
 그렇지 않다고 하는 경우: 왜 친하지 않습니까?

1. **없 다** - 정의에 부합되는 소견이 없다.
2. **최경도** - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.
3. **경 도** - 사회적 활동에 가끔 관심을 보이지만 주도적인 면은 부족하다. 대개 다른 사람이 먼저 접근할 때만 관계를 맺는다.
4. **중등도** - 대부분의 사회적 활동에 수동적으로 동참하지만 관심이 없고 기계적이다. 대개 뒷전으로 물러나는 경향이 있다.
5. **중고도** - 단지 소수의 사회적 활동에만 수동적으로 참여하는데, 실질적으로는 관심이 없거나 주도적이지 못하다. 대개 다른 사람들과 보내는 시간이 거의 없다.
6. **고 도** - 무감동적이고 고립되는 경향이 있어 사회적 활동에 거의 참여하지 않고 때로 개인적인 필요를 소홀히 한다. 자발적인 사회적 접촉은 아주 드물다.
7. **최고도** - 극심하게 무감동적이고 사회적으로 고립되어 있으며 전반적으로 자신에 대해 게을리 한다.

4. 대화의 자발성과 흐름의 결여(Lack of spontaneity and flow of conversation): alogia

무감동증, 무의욕증, 방어적인 태도 또는 인지결핍과 연관되어 정상적인 의사소통의 흐름이 감소되어 있다.

이는 언어적 상호작용 과정에서 유동성과 생산성이 감소된 것으로 나타난다.

면담 중에 관찰되는 인지-언어적 과정에 근거하여 평가한다.

1. **없** 다 - 정의에 부합되는 소견이 없다.
2. **최경도** - 의심스러운 정도의 병리; 정상 범위 내에서 가장 심한 정도일 수도 있다.
3. **경** 도 - 주도적으로 대화를 진행하는 모습이 적다. 환자의 대답은 간략하고 수식이 없어서 면담자가 직접적이고 답을 이끌어내는 질문을 해야 한다.
4. **중등도** - 자연스러운 대화의 흐름이 결여되어 있고 고르지 않거나 끊기는 양상을 보인다. 적절한 반응을 유도하고 대화를 진행시키기 위해서는 답을 이끌어내는 질문을 자주 해야 한다.
5. **중고도** - 심하게 결여된 자발성과 개방성으로 인해 질문에 대해 한두 개의 짧은 문장으로만 대답한다.
6. **고** 도 - 반응이 몇 개의 단어나 짧은 구절(예: '몰라요', '말할 수 없어요')만으로 제한될 정도로 대화를 회피하거나 줄이려 든다. 결과적으로 대화가 심하게 저해되고 면담이 비생산적으로 된다.
7. **최고도** - 기껏해야 가끔 한마디씩 말하는 정도로 언어 표현이 제한되어 있어 대화가 불가능하다.

4-항목 PANSS 양성 및 음성증상 평가 기록지

병원별 일련번호: _____ 날짜: ____ / ____ / ____ 면담자: _____

등록번호: _____ 알고리즘단계: _____ 주요 판단시점: _____

4-항목 PANSS 양성증상

NA	1	2	3	4	5	6	7
평가하지 않음	없음	최경도	경도	중등도	중고도	고도	최고도

1번 항목은 면담 중에 표현되는 사고 내용과 그것이 사회적 관계와 행동에 미치는 영향에 근거하여 평가한다.

2번 항목은 면담 중에 표현되는 사고 내용과 그것이 사회적 관계와 행동에 미치는 영향과 더불어 주로 돌봐 주는 사람이나 가족의 보고 및 면담 중의 구두보고와 신체적인 징후에 근거하여 평가한다.

3번 항목은 면담 중에 표현되는 사고 내용과 그것이 사회적 관계와 행동에 미치는 영향에 근거하여 평가한다.

4번 항목은 면담 중에 표현되는 사고 내용에 근거하여 평가한다.

1. 망상	NA	1	2	3	4	5	6	7	
2. 환각	NA	1	2	3	4	5	6	7	
3. 피해/의심	NA	1	2	3	4	5	6	7	
4. 이상한 사고 내용	NA	1	2	3	4	5	6	7	점수: _____

4-항목 PANSS 음성증상

1. 둔마된 정동	NA	1	2	3	4	5	6	7	
2. 감정의 위축	NA	1	2	3	4	5	6	7	
3. 수동적/무감동적 사회적 위축	NA	1	2	3	4	5	6	7	
4. 대화의 자발성과 흐름의 결여	NA	1	2	3	4	5	6	7	점수: _____

정보의 출처(있는 대로 표시하시오)

_____ 환자
 _____ 부모/친척
 _____ 치료진
 _____ 병록지

평가의 타당도가 의심스러우면 그 이유는?

_____ 약물에 의한 증상일 가능성
 _____ 라포의 부족으로 인한 불충분한 보고
 _____ 음성증상으로 인한 불충분한 보고
 _____ 비협조적인 환자
 _____ 사고형태의 장애로 인한 평가 곤란

평가에 대한 확신

_____ 기타 _____

_____ 1=전혀 확신하지 못한다 — 5=매우 확신한다

3. 전반적 임상 인상척도-심각도(Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)

전반적 임상 인상척도(Clinical Global Impression)는 정신질환을 앓고 있는 환자의 치료과정이나 연구에서 증상의 중증도, 증상의 경과, 치료율 및 치료의 효과를 측정하기 위해 사용되는 척도로, Guy 등(1976)⁸⁶⁾에 의해 개발되었다. 전반적 임상 인상척도에는 전반적 임상 인상-심각도(Clinical Global Impression-Severity, CGI-S), 전반적 임상 인상-호전(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I)이 있다. 이 중 전반적 임상 인상-심각도(CGI-S)는 특정 정신질환에 대한 심각도를 임상가가 총괄적으로 평가하는 척도이다. 평가는 임상가가 환자와의 면담을 통하여 얻은 전반적인 인상과 자신의 임상적 경험에 근거하여 이루어진다. 이와 같은 임상적 평가를 토대로 환자에게 1점(정상)부터 7점(최고도)까지 7단계로 점수가 부여된다. 전반적 임상 인상-호전(CGI-I)는 치료 후 전반적인 증상이 호전된 정도를 평가하는 척도이다.

<전반적 임상 인상척도-심각도(CGI-S)>

평가 및 점수 부여 가이드 라인

면담을 통하여 관찰되는 전반적인 인상에 근거하여 평가한다.

1. 1점(정상) = 보통, 정신적 장애가 있다고 볼 수 없다(normal, not at all ill).
2. 2점(최경도) = 경계치의 정신적 장애(borderline mentally ill). 환자만 주관적으로 느낄 수 있는 정도의 증상이다.
3. 3점(경도) = 약간의 정신적 장애(mildly ill). 가까운 가족이나 친구가 느낄 수 있는 정도의 증상이다. 사회적 기능에는 거의 지장이 없는 상태다.
4. 4점(중등도) = 보통의 정신적 장애(moderately ill). 제삼자에게 명백히 드러날 정도의 증상이다. 사회 기능에 다소 지장이 있으나, 어느 정도 사회 생활은 가능하며 입원을 고려할 정도는 아닌 상태다.
5. 5점(중증) = 뚜렷한 정신적 장애(markedly ill). 누가 봐도 증상이 명백하고 사회 기능에 지장이 있어 입원을 고려해야 할 정도의 상태다.
6. 6점(고도) = 심각한 정신적 장애(severely ill). 반드시 입원이 필요하다고 생각되는 고도의 심한 증상이다.
7. 7점(최고도) = 극심한 정신적 장애(extremely ill). 입원해서도 증상 조절이 어려울 정도로 최고도의 심각한 증상이다.

4. 전반적 임상 인상척도-호전(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I)

<전반적 임상 인상척도-호전(CGI-I)>

평가 및 점수 부여 가이드 라인

면담을 통하여 관찰되는 전반적인 인상에 근거하여 평가한다.

1. 1점 = 매우 많이 호전됨(very much improved). 거의 모든 것이 더 좋다. 좋은 수준의 기능, 최소한의 증상, 매우 실질적인 변화를 나타낸다.
2. 2점 = 많이 호전됨(much improved). 증상이 현저히 감소. 기능 수준이 좋아지지만 일부 증상은 남아있다.
3. 3점 = 약간 호전됨(minimally improved). 유의미한 증상의 감소가 거의 없으면서 약간 개선됨. 기본적인 임상상태, 치료수준 및 기능정도에 거의 변화가 없다.
4. 4점 = 변화 없음(no change). 본질적으로 증상에 변화가 없다.
5. 5점 = 약간 악화됨(minimally worse). 약간 악화되지만 임상적으로는 의미가 없을 수 있다. 기본적인 임상상태와 기능정도에 변화가 거의 없을 수 있다.
6. 6점 = 많이 악화됨(much worse). 증상이 임상적으로 유의미하게 악화되고 기능이 감소된다.
7. 7점 = 매우 많이 악화됨(very much worse). 심각하게 증상이 악화되고 기능이 감소된다.

부록 II 검토위원회 명단(가나다 순)

강 남 인	마음사랑병원	강 승 결	가천의대 길병원
강 웅 구	서울대학교병원	김 문 두	제주의대
김 병 조	예수병원	김 상 훈	조선의대
김 성 곤	부산의대	김 성 완	전남대학교병원
김 세 주	세브란스병원	김 승 현	고려대학교 구로병원
김 용 구	고려대학교 안산병원	김 원	인제의대 서울백병원
김 종 훈	가천의대 길병원	김 지 선	천안 순천향병원
김 지 웅	건양대병원	김 철 응	국립정신건강센터
김 희 철	계명의대	노 대 영	한림의대 춘천성심병원
문 은 수	부산의대	민 경 준	중앙의대
민 성 호	원주세브란스기독병원	박 민 철	원광대학교병원
박 선 철	인제의대 해운대백병원	박 성 혁	축령복음병원
박 영 민	인제의대 일산백병원	박 종 익	강원의대
박 주 언	계요병원	박 진 영	강남세브란스병원
배 치 운	가톨릭대학교 부천성모병원	백 종 우	경희의대
서 영 수	나눔과행복의원	서 정 석	건국대학교충주병원
석 정 호	강남세브란스병원	성 형 모	차의과대학 구미차병원
손 인 기	계요병원	송 제 헌	국립나주병원
송 후 림	명지병원	심 세 훈	천안 순천향병원
안 석 균	세브란스병원	양 종 철	전북의대
우 영 섭	가톨릭대학교 여의도성모병원	원 승 희	경북의대
윤 진 상	전남대학교병원	윤 호 경	고려대학교 안산병원
이 강 수	차의과대학 분당차병원	이 광 헌	동국대학교 경주병원

이 대 보	국립법무병원	이 상 렬	원광대학교병원
이 요 한	천주의성요한병원	이 종 국	국립부곡병원
이 종 훈	대구가톨릭의대	이 중 서	한림의대 강남성심병원
이 중 선	서울아산병원	이 호 선	성안드레아병원
장 세 현	봉생병원	장 용 이	서남병원
전 동 욱	인제의대 부산백병원	전 양 환	가톨릭대학교 인천성모병원
전 진 용	국립정신건강센터	정 영 은	제주의대
정 영 철	세브란스병원	정 종 현	가톨릭대학교 성빈센트병원
정 희 연	서울특별시 보라매병원	조 철 현	고려대학교 안암병원
천 은 진	영남의대	최 원 정	연세하나 정신건강의학과
홍 경 수	삼성서울병원	홍 정 완	남원성일병원
홍 진 표	삼성서울병원		

REFERENCES

1. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 2009;23:649-659.
2. Merlo MC, Hofer H, Gekle W, Berger G, Ventura J, Panhuber I, et al. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002;63:885-891.
3. Davis JM, Barter TJ, Kane JM, eds. *Antipsychotic drugs*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins 1989.
4. Donnelly L, Rathbone J, Adams CE. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001951.
5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
6. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-1087.
7. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-1097.
8. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 2013;18:53-66.
9. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-347.
10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-962.
11. NICE. National Collaborating Centre for Mental Health (UK) *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK);2014.
12. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:135-149.
13. Marder S. Defining and characterising treatment-resistant schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1995;10 Suppl 1:7s-10s.
14. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-1416.
15. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
16. Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl 2:20-26.
17. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, 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. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318-378.
18. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008;63:524-529.
19. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of

- prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-723.
20. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. 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;163:600-610.
 21. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
 22. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Nov 10:CD006633.
 23. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:995-1003.
 24. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-191.
 25. 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.
 26. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health* 2014;17:33-37.
 27. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:24-28.
 28. Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007;24:1-13.
 29. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-573.
 30. Weiner E, Conley RR, Ball MP, Feldman S, Gold JM, Kelly DL, et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2274-2283.
 31. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;92:90-94.
 32. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472-482.
 33. Akdede BB, Anil Yagcioglu AE, Alptekin K, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, et al. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1912-1919.
 34. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720-731.
 35. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Scimeca G, Di Nardo F, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127:93-99.
 36. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *J Psychopharmacol*

- 2009;23:305-314.
37. Friedman JL, Lindenmayer JP, Alcantara F, Bowler S, Parak M, White L, et al. Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine monotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1289-1295.
 38. Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, Yan WW. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99 Suppl:S87-S91.
 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* 2017;78:e498-e505.
 40. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Bellinghieri PM, Scimeca G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2011;25:667-674.
 41. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93:109-116.
 42. Vayisoglu S, Anil Yagcioglu AE, Yagcioglu S, Karahan S, Karci O, Gurel SC, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 2013;143:207-214.
 43. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2004;65:177-186.
 44. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Fabrazzo M, Monteleone P, Maj M, et al. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:141-145.
 45. Lu ML, Lane HY, Chen KP, Jann MW, Su MH, Chang WH. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:594-599.
 46. Berk M, Gama CS, Sundram S, Hustig H, Koopowitz L, D'Souza R, et al. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:233-238.
 47. Mico U, Bruno A, Pandolfo G, Maria Romeo V, Mallamace D, D'Arrigo C, et al. Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:303-310.
 48. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;171:215-224.
 49. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2015;172:52-58.
 50. Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr Res* 2010;118:201-210.
 51. Zervas IM, Theleritis C, Soldatos CR. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:96-105.
 52. Diaz P, Bhaskara S, Dursun SM, Deakin B. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of clozapine plus glycine in refractory schizophrenia negative results. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:277-278.
 53. de Lucena D, Fernandes BS, Berk M, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1416-1423.

54. Veerman SR, Schulte PF, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med* 2016;46:1909-1921.
55. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1322-1329.
56. Kelly DL, Sullivan KM, McEvoy JP, McMahon RP, Wehring HJ, Gold JM, et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:374-381.
57. Doruk A, Uzun O, Ozsahin A. A placebo-controlled study of extract of ginkgo biloba added to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:223-227.
58. de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, Lobato MI, Magalhaes PV, Favalli GP, et al. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res* 2011;188:203-207.
59. Sagud M. Treatment-resistant schizophrenia: challenges and implications for clinical practice. *Psychiatr Danub* 2015;27:319-326.
60. Sinclair D, Adams CE. Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry* 2014;12:253.
61. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry* 2011;168:702-708.
62. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KE, Nomura K, Takano H, Tanabe A, et al. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:133-142.
63. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:25-30.
64. Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:203-210.
65. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:286-290.
66. Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, Sohler NL, Craig TJ, Carlson GA, et al. Gaps in use of antipsychotics after discharge by first-admission patients with schizophrenia, 1989 to 1996. *Psychiatr Serv* 2002;53:337-339.
67. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886-891.
68. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-2071.
69. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-965.
70. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-472.
71. Nasrallah HA. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophr Res* 2018;3.
72. Knox ED, Stimmel GL. Clinical review of a long-acting, injectable formulation of risperidone. *Clin Ther* 2004;26:1994-2002.
73. Gopal S, Gassmann-Mayer C, Palumbo J, Samtani MN, Shiwach R, Alphs L. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:377-387.
74. Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R, et al. Pharmacokinetics, tolerability

- and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013;150:281-288.
75. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40:192-213.
 76. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:343-354.
 77. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2015;29:353-362.
 78. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin* 2011;29:127-148, viii.
 79. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011;1:41-47.
 80. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-1349.
 81. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl 1:4-17.
 82. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-472.
 83. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134:219-225.
 84. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;152:408-414.
 85. 이중서, 안용민, 신현균, 안석균, 주연호, 김승현, et al. 한국판 양성 및 음성증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale)의 신뢰도와 타당도. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1090-1105.
 86. Guy W. Clinical Global Impression: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised DHEW Pub. (ADM). Rockville, MD: National Institute for Mental Health. 1976:218-222.

2019 한국형 조현병 약물치료 지침서

인 쇄 Ⅵ 2019년 3월 26일

발 행 Ⅵ 2019년 4월 1일

발행처 Ⅵ 대한정신약물학회 / 대한조현병학회

기획·제작 Ⅵ (주)아이엠이즈컴퍼니 (중앙문화사/더라움)

04314 서울 용산구 원효로 89길 18-8 중앙빌딩

전화 : 02-717-5511 (대표) / 전송 : 02-717-5515

e-mail : ml@smileml.com
