한국형 정신분열병 약물치료 알고리듬의 임상 적용 가능성(IV) : 과거 항정신병약물 치료력이 약물 효과 및 알고리듬 적용에 미치는 영향

조현상[1] · 권준수[2] · 박원명[3] · 김창윤[4] · 신영철[5] · 전덕인[6] · 이상열[7] · 최용성[8] · 이홍식[1]
한국형 정신분열병 약물치료 알고리듬 적용 가능성 연구 그룹[9]

연세대학교 의과대학 정신과학교실,[1] 서울대학교 의과대학 정신과학교실,[2]
가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,[3] 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,[4]
성균관대학교 의과대학 정신과학교실,[5] 한림대학교 의과대학 정신과학교실,[6]
원광대학교 의과대학 정신과학교실,[7] 성안드레아 신경정신병원,[8] 대한정신약물학회 및 대한정신분열병학회[9]

ABSTRACT

The Feasibility Test of Korean Medication Algorithm for the Treatment with Schizophrenic Patients(IV) : Influences of a History of Antipsychotic Treatment on Effectiveness and Algorithm Application

**Hyun-Sang Cho, MD,[1] Jun-Soo Kwon, MD,[2] Won-Myong Bahk, MD,[3]
Chang Yoon Kim, MD,[4] Young Chul Shin, MD,[5] Duk-In Jon, MD,[6]
Sang-Yeol Lee, MD,[7] Yong-Seoung Choi, MD,[8] Hong-Shick Lee, MD[1] and
Feasibility of Korean Medication Algorithm for Schizophrenia Project Group[9]**

[1]Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
[2]Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
[3]Department of Psychiatry, College of Medicine, Catholic University, Seoul,
[4]Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,
[5]Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul,
[6]Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang,
[7]Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, WonKwang University, Iksan,
[8]St. Andrewe's Neuropsychiatric Hospital, Icheon,
[9]Korean College of Neuropsychopharmacology and Korean Academy of Schizophrenia, Korea

Objective : The Korean Medication Algorithm for the Treatment of Schizophrenia was developed by the extensive review and questionnaires. To evaluate the impact of a history of antipsychotic treatments on clinical response and algorithm application, using the data derived from the feasibility study of the Medication Algorithm for patients with schizophrenia. **Method** : Outcomes of treatment with the Medication Algorithm for 108 schizophrenics up

접수일자 : 2005년 9월 16일/심사완료 : 2005년 11월 23일
교신저자 : 이홍식, 135 - 720 서울 강남구 도곡동 146 - 92 연세대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (02) 2019 - 3342 · 전송 : (02) 3462 - 4304 E - mail : hslee96@yumc.yonsei.ac.kr

to 4 months are presented. Measures of changes included clinical symptoms, functioning, and side effects. Comparison was done between patients with and without a history of antipsychotic treatments. **Results** : 100 individuals (with a history=71 ; without a history=29) were analyzed for the comparison. Most of subjects without a history of antipsychotic treatments were administered on risperidone in the initial treatment. When compared with the subjects with a treatment history, the subjects without a history showed better treatment effects on clinical symptoms at the first evaluation. At 4-month, there were similar effects between the two groups except negative symptoms, in which the group with a history showed significantly more improvement than without a history. There were no significant differences in assessment of subjective opinion and well-being to drugs and quality of life, and objective evaluation of drug side effects. Among the subjects with a history, the ones starting with stage 1 showed higher positive symptoms, anxiety scores, and briefer duration of antipsychotic exposure than the ones starting with stage 2 or more advanced. **Conclusion** : This study suggests that despite some limitation, an antipsychotic treatment history may have an impact on application of medication algorithm and these data will be helpful for revision of the Medication Algorithm for the Treatment of Schizophrenia. **(Korean J Psychopharmacol 2006; 17(2):162-173)**

KEY WORDS : Schizophrenia · Medication algorithm · Feasibility · Antipsychotic history.

서 론

정신분열병의 치료는 항정신병약물 투여가 필수적으로, 최근에는 약물 선택이나 용량 결정, 투여 기간, 부작용 처치 등 치료 전략에 있어 근거중심(evidence-based)의 체계적인 접근이 요구되었다. 이러한 치료 전략은 미국정신의학회의 임상지침서,[1] Texas Medication Algorithm Project(이하 TMAP),[2] Expert Consensus Guideline Series[3]로 구체적으로 체계화되었다. 최근에는 TMAP에 의한 정신분열병의 약물치료를 실시한 경우 통상 방식에 의한 약물치료에 비해 임상 증상 및 인지 기능이 유의하게 더 호전되었다는 연구가 있다.[4]

국내의 경우, 최근 10년여 동안 여러 비정형 항정신병약물들이 도입되어 임상에 점차 널리 사용되어왔지만, 국내 환자들을 위한 적절한 약물 치료 전략을 수립하기에는 아직 충분한 임상 경험과 임상 연구가 축적되지 않았다.[5-7] 이에 일관성 있는 체계적 약물치료에 유용한 정보를 제공하고 국내 약물치료 체계 수립의 기준을 제시하기위해 TMAP을 근간으로 주요 정신장애에 대한 한국형 알고리듬 개발사업(Korean Medication Algorithm Project for Major Psychiatric Disorder, 이하 KMAP)이 대한정신약물학회와 대한정신분열병학회의 공동사업으로 시작되었다. 먼저 근거중심의 개발 방법으로 외국의 지침서와 국내외의 약물시험연구 결과를 참고로 하였고, 공식 합의에 의한 개발 방법으로 전문가들 대상의 설문조사와 공개 토론을 실시하였으며 이에 따라 ' 정신분열병 약물치료에 대한 한국형 알고리듬 지침서 '초판[8]을 발표하였다. 그러나 이 알고리듬을 뒷받침하는 국내 약물임상 연구가 절대적으로 부족하고, 알고리듬이 한국의 실제적 임상 상황을 잘 반영하지 못할 수 있다는 등의 문제점을 지니고 있었다. 따라서 이 알고리듬에 대한 시범적용연구(feasibility study)는 상기의 문제점을 다소 나마 보완할 수 있고, 향후 한국형 알고리듬 혹은 임상지침서의 개정판을 내는데 중요한 근거가 될 수 있을 것이다.

최근 연구에 따르면 조기 치료개입이 향후 임상 경과에 중요한 예후 인자이며,[9,10] 치료의 초기 경험이 장기 결과 및 약물치료 순응도에 유의미한 영향을 갖게 된다고 알려져 있다. 특히 첫 발병 정신분열병 환자의 치료는 성공적인 치료의 결정적인 요소로서 향후의 심각한 심리적, 직업적인 손상을 방지할 수 있다고 조기 개입 지지자들은 주장한다.[11] 또한 부분적으로 정신분열병이 신경변성(neurodegenerative) 장애라면[12] 치료반응은 약물 치료 시행시점에서의 질병 경과에 따라 변할 가능성이 있다. 따라서 알고리듬 지침서 개발에 있어 항정신병약물을 치료받지 않은 첫 발병 정신분열병 환자와 항정신병약물을 치료받은 경력이 있는 만성 정신분열병 환자들에 대한 그 차이의 특성을 조사해 보는것이 유용할 것으로 생각된다.

본 연구는 정신분열병의 약물치료에 대한 한국형 알고리듬 시범연구적용으로 얻은 다양한 정보를 이용하여, 과

거 약물 치료력 유무가 약물치료 알고리듬 치료단계 적용, 치료 효과, 시작 단계에 미치는 임상적 특성을 알아보고자 시행되었다.

대상 및 방법

1. 연구대상

전국 19개의 대학부속병원 정신과 및 정신병원에서 DSM-IV 진단기준에 의거하여 만 18세 이상의 정신분열병 또는 정신분열형 장애 환자로서, 항정신병약물치료를 처음으로 시도하는 경우, 항정신병약물 중단 이후 재발이나 악화되어 항정신병약물 사용이 다시 필요한 경우, 또는 항정신병약물 치료를 계속하고 있으나, 부족한 치료반응이나 부작용으로 인해 약물 교체가 필요한 경우가 포함되었다. 제외 기준으로는 한국형 알고리듬에서 포함하고 있지 않은 데포형 항정신병약물을 사용하고 있거나 사용이 필요할 것으로 예상되는 환자, 임산부 혹은 수유부, 임상시험 계획서 내용을 준수하기 어렵다고 예상되는 환자 또는 국내 다른 임상연구에 참여하는 환자로 하였다. 이 연구는 각 센터의 임상시험위원회로부터 승인을 받았으며, 대상 환자로부터 연구 동의서를 받은 후 시행되었다. 모두 108명이 연구에 참여하였고, 본 연구에서는 약물 종류나 용량에 있어 중요 측정 정보가 결손된 8명을 제외한 100명의 환자들의 정보가 분석되었는데 인구학적 및 임상적 특성은 표 1에 나타나 있다. 양 군 간에 연령, 성별, 교육수준, 진단명에서 통계학적인 차이는 없었으나, 약물 치료력이 있는 군이 없는 군에 비해 정신병원에서 치료받은 대상수가 유의하게 더 많았다.

2. 연구과정

19개 센터에서 21명의 연구자들이 이 연구에 참여하였고, 이들 중 일부는 알고리듬 개발에 직접 참여하였던 실무위원이 일부 포함되기는 하지만 대부분은 그렇지 않은 연구자들로 구성되었다. 각 연구자들은 연구 시작 전에 한국형 알고리듬 내용과 알고리듬 사용을 위한 지침서 내용을 자세히 교육 받았고, 토론을 통해 적용상의 의문사항에 대한 의견 교환을 하였다. 임상 coordinator가 각 센터의 연구자들을 방문하여 환자 기록지를 모니터하였고, 연구자들이 알고리듬에 준하는 치료를 할 수 있도록 지원하였다. 이 임상 coordinator는 약 한 달간의 교육을 통해 알고리듬 내용과 지침서 내용을 숙지하고, 모의 환자를 통한 환자 기록지 서술을 직접 시행하도록 교육을 받았다.

1) 알고리듬의 적용

이 알고리듬 시범연구는 비대조, 비맹검, 용량조절 가능 연구로서, 대상 환자들의 증상 호전을 위해서 치료 전략을 세울 때 한국형 약물 치료 알고리듬과 그 지침서를 참조하도록 하였다. 즉, 항정신병약물(항정신병약물 치료 알고리듬의 단계)의 선택, 항정신병약물 용량의 조절, 항정신병약물의 교체(항정신병약물 치료 알고리듬의 단계 이동), 각 단계별 항정신병약물의 사용 시도 기간, 병용 약제 선택과 용량, 부작용 및 동반증상에 대한 약물치료 내용 등을 결정 할 때 알고리듬과 그 지침서 내용[8]을 되도록 준수하도록 하였다. 그러나 알고리듬 내용을 적용하는 것이 현실적으로 어렵거나 부적절하다고 연구자가 판단되면, 알고리듬이나 지침서에서 벗어난 치료가 가능하도록 하였다.

(1) 항정신병약물의 선택 및 사용

항정신병약물을 선택할 때 한국형 알고리듬에서 추천하는 단계의 약물을 사용하도록 권고하였다. 항정신병약물을 처음 사용하는 환자의 경우, 1단계 약물(비정형 항정신병약물)을 사용하도록 하였고, 약물 중단으로 재발하였거나 약물 교체가 필요한 환자의 경우에는 과거 치료력 및 현 약물 치료력을 바탕으로 하여 적절한 단계의 항정신병약물을 사용하도록 하였다. 1~4단계(비정형 및 정형 항정신병약물 치료 단계) 그리고 5~1단계(clozapine augmentation 단계)와 6단계 (병용 단계)의 경우, 2주 안에 적어도 지침서에서 추천하는 최소 치료 용량까지는 증량하도록 하였으며, clozapine을 사용하는 5단계에서는 4주에 걸쳐서 증량하도록 하였다.

(2) 주요임상판단시점(Critical Decision Point) 및 항정신병약물의 교체

본 알고리듬에서는 주요임상판단시점에서 치료 반응을 평가하도록 하여, 항정신병약물 치료의 유지 및 교체를 결정하도록 하였다. 비정형 및 정형 항정신병약물을 사용하는 1~4단계에서는 항정신병약물 사용 시작 시점과

사용 후 5주, 8주를 주요임상판단 시점으로 하였다. clozapine을 사용하는 5단계에서는 사용 시작 시점과 16주, 28주를, 마지막 병용 치료 단계(6단계)는 사용 시작 시점 및 5주, 8주, 11주를 각각 주요임상판단시점으로 정의하였다. 본 알고리듬에서는 짧은 시간 내에 효과적인 치료 반응 평가를 위해 간이형 증상 평가척도(Brief Symptom Rating Scale)를 사용하였다. 주요 임상판단 시점에서 정의된 치료 반응을 보이면 유지 약물 치료를 하게 하였고, 부분 치료 반응을 보이는 경우에는 용량을 조절하여 다음 주요임상판단시점까지 계속 같은 항정신병약물 치료를 하도록 하였다. 각 단계의 마지막 주요임상판단시점에서도 부분적인 치료 반응을 보이거나, 어떠한 주요임상판단시점에서도 치료 무반응을 보이면, 다음 단계로 항정신병약물을 교체하도록 하였다. 알고리듬에서 정의하는 치료 반응으로, 1~4단계의 경우는 보다 적극적인 약물 치료를 위해서 엄격하게 정의하였지만(4개 항목의 양성증상의 합계가 8점 이하이고, 4개 항목의 음성증상의 합계가 14점 이하), 치료 저항성에 해당하는 5~6단계는 양성 증상이 20% 이상 감소하거나 또는 음성증상이 20% 이상 감소한 경우로 하였다. 그러나 이미 언급하였듯이 알고리듬 및 임상지침서의 내용과 달리 어떠한 시기에서도 약물을 교체할 수 있으며, 교체시 임상가의 판단에 따라서 단계를 건너뛸 수 있도록 하였으며, 정의된 치료 반응을 보이지 않더라도 임상적으로 분명히 치료 반응이 있다고 판단되면 동일한 단계에서 치료를 지속할 수 있도록 하였다.

2) 평가 척도

등록 시점, 주요임상판단시점, 종료 시점 그리고 주요임상판단시점과 상관없이 항정신병약물을 교체한 시점 등에서 각종 임상 척도를 적용하였다. 4개의 양성 증상(delusion, hallucinatory behavior, suspiciousness/persecution, unusual thought content)과 4개의 음성증상(blunted affect, emotional withdrawal, passive/apathetic social withdrawal, lack of spontaneity and flow of conversion)을 포함하는 간이형 증상 평가척도(Brief Symptom Rating Scale)를 기본으로 치료 효과를 판정하였다. 이 간이형 척도의 항목 선정은 Positive And Negative Syndrome Scale(PANSS) 한글 표준화 연구[13]에서 조사된 요인분석 결과와 효과치 분석을 근거로 하였다. 본 연구에서는 이 간이형 척도의 유용성을 검정하는 것이 필요하였고 이를 위해 Clinical Global Impression과 PANSS를 동시에 시행하였다. 부작용 평가를 위해서 UKU side effect rating scale(UKU)[14]과 Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale(LUNSERS)[15]을 시행하였으며, 환자의 약물 치료에 대한 만족도와 주관적 안녕감을 평가하기 위해 Drug Attitude Inventory(DAI-10),[16] Patient Preference Scale(PPS),[17] Naber의 Subjective Well-being under Neuroleptic treatment(SWN-20),[18] 한국형 WHO-삶의 질 평가 척도(WHO QoL)[19]를 시행하였으며, 전체

Table 1. Characteristics of subjects in this report

	Subjects without a history of antipsychotic treatment (N=29)	Subjects with a history of antipsychotic treatment (N=71)
Age (year)	31.3±8.7	32.2±8.8
Male, N (%)	13 (44.8)	37 (52.1)
Education (year)	14.0±2.6	13.2±2.6
Age at first psychiatric treatment	-	26.7±7.6
Diagnostic subtypes, N (%)		
Paranoid Schizophrenia	24 (82.8)	49 (69.0)
Undifferentiated Schizophrenia	4 (13.8)	20 (28.2)
Other subtypes or disorder	1 (3.4)[a]	2 (2.8)[b]
Treatment hospital, N (%)*		
General hospital	27 (93.1)	54 (76.1)
Psychiatric hospital	2 (6.9)	17 (23.9)

* : χ^2=3.888, df=1, p<0.05, a : schizophreniform disorder, b : catatonic and residual subtypes

적인 기능 평가를 위해서 Global Assessment of Functioning[20]를 시행하였다.

3) 연구 기간 및 중도 탈락

알고리듬에서 정의하는 치료반응군에 속하거나, 임상적으로 치료 반응을 보여서 약물 유지 치료 단계에 들어갈 경우는 연구를 완료하도록 하였으며, 치료 반응을 보이지 않은 경우는 4개월 시점까지 추적관찰 하여 평가하도록 하였다. 만약 clozapine을 사용하는 경우는 장기간의 치료 기간 관찰이 필요하므로 이 경우에만 7개월까지 추적관찰하도록 하였다. 중도 탈락 환자는 알고리듬에 준거한 치료를 시작하였으나 추적기간 이내에 알고리듬에 준거한 치료를 전면적으로 중단하는 경우로 정의하였다. 예를 들어서 약물 순응도가 매우 불량하여 임상적으로 데포 사용이 필요하다고 판단되는 경우, 중대한 이상반응 때문에 항정신병약물의 사용을 중단해야 하거나, 알고리듬 적용하는 치료가 불가능한 경우, 추적이 불가능한 경우로 하였다.

3. 통계 분석

알고리듬 시범연구적용에서 나온 다양한 정보를 등록시 정보를 바탕으로 대상 환자를 과거 항정신병약물 치료 유무에 따라 두 군으로 분류하였다. 양 군의 임상적 특성, 알고리듬 시작 단계, 항정신병약물의 종류 및 용량, 치료반응, 약물 치료에 대한 만족도와 주관적 안녕감, 삶의 질, 부작용 등을 종속변수로 하여, 각 변수의 특성에 따라 카이제곱 검정과 독립적인 두 표본 t 검정 혹은 비모수통계법인 Mann - Whitney U test를 시행하였다. 유의수준은 0.05로 하였고 통계분석은 윈도우용 SPSS 12.0을 사용하였다.

결 과

1. 등록 시 약물 선택 및 용량과 시작 단계(표 2)

과거 항정신병약물 사용력이 없는 군과 있는 군 사이에 약물의 최고 용량의 차이는 없었으나(각각 5.1±1.9 mg과 5.6±1.6 mg), 과거 약물 사용력이 없는 경우 대부분 risperidone(22명, 75.9%)을 선택하였으며, 과거 약물 사용력이 있는 경우 risperidone 41명(57.7%), olanzapine 11명(15.5%), quetiapine 9(12.7%) 등의 순이었다. 두 군 간의 risperidone, olanzapine, quetiapine의 사용된 최고 용량에 있어 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 한편, 항정신병약물 치료력이 없는 군은 대다수인 96.6%가 1단계로, 치료력이 있는 군은 76.1%가 1단계로, 23.9%가 2단계 이상에서 시작하였고 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이를 보였다(χ^2=5.860, df=1, p<0.05).

Table 2. Use of antipsychotics and stages of beginning

	Subjects without a history of antipsychotic treatment (N=29)		Subjects with a history of antipsychotic treatment (N=71)	
Use of Antipsychotics	N (%)	Max. dose (mg)	N (%)	Max. dose (mg)
Risperidone	22 (75.9)	5.1± 1.9	41 (57.7)	5.6± 1.6
Olanzapine	3 (10.3)	20.8± 5.2	11 (15.5)	17.7± 4.7
Quetiapine	3 (10.3)	500.0±264.6	9 (12.7)	666.7±167.7
Clozapine	-	-	6 (8.5)	439.6±215.1
Other atypicals	-	-	1 (1.4)	-
Typicals	1 (3.1)	-	3 (4.2)	-
Stage of beginning, N (%)*				
Stage 1	28 (96.6)		54 (76.1)	
ĺ Stage 2	1 (3.4)		17 (23.9)	
Stage 2	0		7	
Stage 3	1		4	
Stage 4	0		0	
Stage 5	0		6	

* : χ^2=5.860, df=1, p<0.05

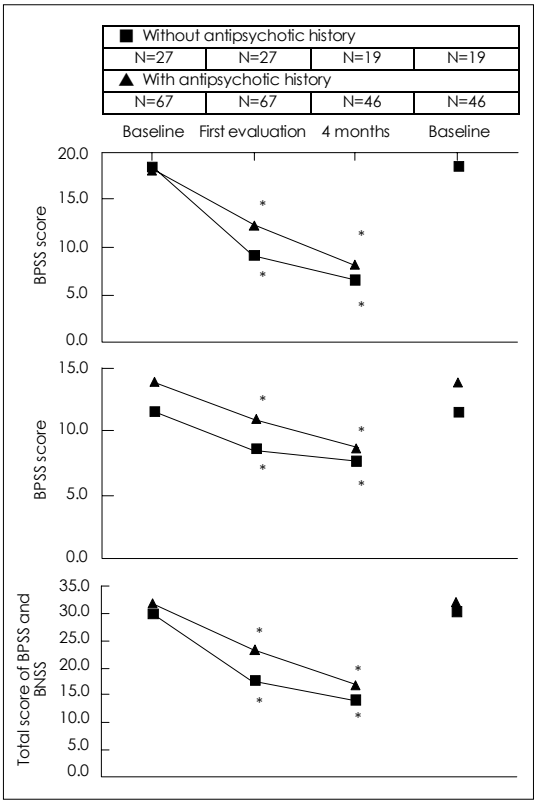

Figure 1. Change of Brief Symptom Rating Scale mean scores in patients with or without a history of antipsychotic treatment. All are statistically significant in paired t-tests between baseline and first evaluation or 4 months in each group with or without an antipsychotic treatment history (p<0.001). BPSS : Brief Positive Symptom Scale, BNSS : Brief Negative Symptom Scale.

Table 3. Treatment effects on symptoms in patients with or without a history of antipsychotic treatment

	Subjects without a history of antipsychotic treatment			Subjects with a history of antipsychotic treatment		
	Baseline score	Change in scores from baseline		Baseline score	Change in scores from baseline	
		First evaluation	4 months		First evaluation	4 months
Brief positive symptom scale	18.3± 3.9 (n=27)	9.3± 5.0 (n=27)*	12.3± 4.5 (n=19)	18.0± 4.5 (n=67)	5.5± 5.2 (n=67)	10.1± 5.4 (n=46)
Brief negative symptom scale	11.5± 4.6 (n=27)	3.0± 3.4 (n=27)	2.7± 2.9 (n=19)	13.8± 5.4 (n=67)	2.6± 3.8 (n=67)	5.0± 5.4 (n=46)*
Total score of positive and negative symptoms	29.8± 6.0 (n=27)	12.3± 6.8 (n=27)*	14.9± 6.1 (n=19)	31.8± 7.1 (n=67)	8.1± 7.8 (n=67)	15.2± 8.2 (n=46)
Conceptual disorganization	3.3± 1.7 (n=27)	1.4± 1.5 (n=27)	1.9± 1.6 (n=19)	3.6± 1.5 (n=65)	0.9± 1.2 (n=65)	1.6± 1.3 (n=44)
Total score of positive, negative, conceptual disorganization symptoms	33.1± 7.0 (n=27)	13.7± 7.7 (n=27)*	16.7± 6.9 (n=19)	35.4± 8.0 (n=65)	9.2± 8.5 (n=65)	17.3± 9.1 (n=44)
Total score of PANSS	86.5±13.9 (n=27)	29.8±19.3 (n=20)*	35.7±18.7 (n=16)	91.3±16.9 (n=54)	16.4±18.7 (n=47)	27.5±24.1 (n=38)
CGI	5.4± 0.8 (n=27)	2.0± 0.9 (n=27)*	3.6± 2.0 (n=25)	5.2± 0.9 (n=65)	1.4± 1.6 (n=65)	3.2± 1.7 (n=63)

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI : Clinical Global Impression, * : p<0.05 between subjects

2. 과거 약물 사용 유무에 따른 치료효과(그림 1, 표 3)

항정신병약물 치료력이 있는 군과 없는 군 내에서 각각 기저(baseline) 시점과 첫 번째 평가시점(그 단계의 두 번째 주요임상판단시점, 1~4단계의 경우 5주±1주) 그리고 기저 시점과 4개월째 평가시점에서의 점수변화를 분석하였을 때 모두 통계적으로 유의한 호전을 보였다(p<0.001)(그림 1). 양군 사이에서 기저 시점에서 첫 번째 평가시점(그 단계의 두 번째 주요임상판단시점, 1~4단계의 경우 5주±1주)까지의 각 치료 반응 척도의 점수변화를 비교하였을 때, 간이형 척도의 양성증상 점수(t=3.19, df=92, p<0.05)와 간이형 척도의 양성 및 음성증상의 총점(t=2.41, df=92, p<0.05), PANSS 총점

(t=2.63, df=65, p<0.05), CGI 점수(t=2.43, df=79, p<0.05)가 약물 사용력이 없는 군이 있는 군에 비해 유의하게 호전 정도가 컸다. 기저 점수에서 종료시점인 4개월째 평가까지의 점수 변화를 비교하였을 때에는 간이형 척도의 음성증상 점수만이 약물 사용력이 있는 군이 없는 군에 비해 유의한 점수 변화가 있었다(t= - 2.26, df=58, p<0.05).

3. 약물에 대한 태도, 선호도 및 삶의 질(표 4)

약물에 대한 부정적, 긍정적 태도를 측정하는 DAI - 10과 및 삶의 질과 관련된 두 척도, SWN - 20과 WHO QoL 척도에서는 어떠한 척도의 점수 변화도 양 군간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 복용 약물의 선호도를 측정하는 PPS 점수변화를 비교하였을 때, 4개월째의 평가 시에 과거 항정신병약물을 사용한 군이 사용하지 않은 군에 비해 현 복용 약물에 대한 낮은 전반적 선호도를 보였다(t= - 3.25, df=43, p<0.05).

4. 약물 사용력 유무에 따른 부작용 차이(표 5)

주관적 평가척도인 LUNSERS 점수를 과거 약물을 사용한 환자군과 사용한 적이 없는 군 사이에서 비교해 보았을 때, 부작용 증상(41문항) 점수에서는 첫 번째 평가 시점에서는 약물 치료력이 없는 군이 있는 군에 비해 높은 부작용의 경향을 보였으나(t= - 1.94, df=34, p=0.061), 기저 시점을 포함한 4개월 평가 시점에서는 부작용 점수의 통계적인 차이가 없었다. 그러나 LUNSERS의 불특정 증상(red herring symptoms) 점수는 첫 번째 평가시점(t= - 3.18, df=42, p<0.05)과 4개월째 평가 시점(t= - 2.65, df=28, p<0.05)에서 약물 과거력이 없는 군이 있는 군에 비해 그 점수가 유의하게 높았다. 그러나

Table 4. Satisfaction on antipsychotics and quality of life in patients with or without a history of antipsychotic treatment

	Subjects without a history of antipsychotic treatment			Subjects with a history of antipsychotic treatment		
	Baseline score	Change in scores from baseline		Baseline score	Change in scores from baseline	
		First evaluation	4 months		First evaluation	4 months
Drug attitude inventory						
Positive items	- 0.6± 3.8 (n=20)	2.2±4.2 (n=19)	2.7± 4.7 (n=14)	- 0.1± 3.9 (n=64)	1.6±3.5 (n=58)	3.1± 4.1 (n=39)
Negative items	- 1.1± 2.9 (n=20)	1.2±2.9 (n=18)	1.6± 2.5 (n=14)	- 0.1± 2.6 (n=64)	0.4±3.1 (n=57)	0.4± 3.4 (n=40)
Total items	- 1.7± 5.2 (n=20)	3.2±5.7 (n=18)	4.3± 5.7 (n=14)	- 0.2± 5.1 (n=64)	1.9±5.1 (n=57)	3.6± 5.9 (n=39)
Patient preference scale	2.9± 0.8 (n=14)	0.4±1.7 (n=14)	- 0.1± 1.6 (n= 8)*	3.6± 1.1 (n=54)	0.8±1.0 (n=50)	1.5± 1.3 (n=37)
SWN						
Positive items	29.2±10.8 (n=21)	-	2.5±15.0 (n=16)	30.0±10.9 (n=63)	-	2.1± 9.7 (n=42)
Negative items	26.2±12.7 (n=21)	-	- 1.6±12.8 (n=16)	23.7±10.9 (n=63)	-	- 4.3± 9.7 (n=42)
WHO QOL						
General health	6.1± 1.8 (n=19)	-	0.7± 1.8 (n=11)	6.1± 2.3 (n=49)	-	0.5± 1.7 (n=22)
Physical health	19.1± 4.9 (n=19)	-	3.1± 4.3 (n=11)	18.1± 4.3 (n=49)	-	0.9± 3.0 (n=22)
Social health	16.8± 6.3 (n=19)	-	1.1± 4.4 (n=11)	15.6± 5.7 (n=49)	-	1.2± 3.6 (n=22)
Environmental health	33.6± 8.2 (n=19)	-	3.4± 8.2 (n=11)	33.5± 8.3 (n=49)	-	2.5± 7.0 (n=22)
Total score	75.5±20.1 (n=19)	-	8.3±15.6 (n=11)	73.2±18.9 (n=49)	-	5.1±12.6 (n=22)

SWN : Subjective Well-being on Neuroleptics Scale, WHO QOL : World Health Organization Quality of Life Scale.
* : p<0.05 between subjects with and without a history of antipsychotic treatment in Mann-Whitney U-test

Table 5. Side effects induced by antipsychotics in patients with or without a history of antipsychotic treatment

	Subjects without a history of antipsychotic treatment			Subjects with a history of antipsychotic treatment		
	Baseline	First evaluation	4 months	Baseline	First evaluation	4 months
LUNSERS						
Side effects items	66.2±24.0 (n=13)	58.8±12.2 (n=11) †	54.7±10.2 (n=11)	77.6±32.3 (n=48)	69.3±23.5 (n=35)	57.1±13.5 (n=24)
Red herring items	13.8± 4.9 (n=13)	11.0± 1.4 (n=11)*	10.5± 0.7 (n=11)*	16.4± 7.2 (n=48)	14.5± 6.0 (n=35)	12.2± 3.1 (n=24)
UKU						
Psychic score	6.5± 5.3 (n=22)	-	4.1± 3.2 (n=17)	6.0± 4.4 (n=59)	-	4.2± 3.3 (n=47)
Neurologic score	0.6± 1.4 (n=22)	-	0.6± 0.9 (n=17)	0.9± 1.5 (n=59)	-	0.5± 0.9 (n=47)
Autonomic score	1.8± 2.5 (n=22)	-	1.4± 1.7 (n=17)	1.8± 2.4 (n=59)	-	2.1± 3.3 (n=47)
Other score	1.7± 2.0 (n=22)	-	2.3± 3.0 (n=17)	1.7± 2.0 (n=59)	-	2.1± 2.2 (n=47)
Total score	10.7± 9.5 (n=22)	-	8.4±6.9 (n=17)	10.7± 9.5 (n=59)	-	8.9± 7.0 (n=47)

LUNSERS : Liverpool University Neuroleptics Side Effect Rating Scale, UKU : UKU side effect rating scale. * : $p<0.05$ between subjects with and without a history of antipsychotic treatment in independent t-test. † : t=-1.94, df=34, p=0.061

객관적 부작용 평가척도인 UKU에서는 양 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

5. 과거 약물 사용군에서 1단계와 2단계 이상으로 등록된 환자들의 임상적 특징(표 6)

1단계로 시작한 환자군은 2단계 이상에서 시작한 환자군에 비해 과거 항정신병약물 치료 기간이 6개월 미만인 군이 유의하게 많았다(χ^2=8.689, df=3, $p<0.05$). 그러나 약물에 대한 과거 치료반응에서는 유의한 차이가 없었다. 등록 시 연령, 최초 정신과적 치료시의 연령, 입원 횟수에 있어서는 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 첫 입원 연령은 2단계 이상으로 시작한 환자들에 비해 1단계로 시작하는 환자들이 유의하게 더 많았다(t=2.21, df=52, $p<0.05$). 등록시의 정신병적 증상 점수들을 보면 전반적 인상 점수는 유의한 차이가 없었으나 간이척도점수 상에서 간이양성증상척도 점수가 1단계로 시작한 환자들에서 유의하게 높았고(t=2.26, df=66, $p<0.05$), 개념와해 점수는 1단계로 시작한 군에서 높은 경향을 보였다(t=1.99, df=44, p=0.053). 그러나 간이음성증상척도 점수는 양 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 등록 시 다른 동반증상들을 전반적인 심각도 점수를 비교했을 때 모두 1단계 환자들이 2단계 이상 환자들보다 점수가 더 높았으나 불안(t=2.12, df=66, $p<0.05$)만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 등록 시 항정신병약물에 의한 것으로 판단되는 부작용들의 전반적 심각도 점수에서는 추체외로 증상, 정좌불능증, 지연성 운동장애, 자율신경계 증상들이 2단계 이상 환자들이 1단계 환자들에 비해 다소 높았으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다.

고 찰

이 프로젝트는 정신분열병 약물치료에 대한 한국형 알고리듬을 국내에서 처음 개발한 후 많은 정신과 전문의와 센터가 참여하였고 다양하고 광범위한 평가도구를 적용하여 시행한 적용가능성 연구이다. 본 연구는 이로부터 얻은 다양하고 대단위의 정보를 근거로 과거 항정신병약물 치료경력 유무가 알고리듬의 단계 적용과 치료효과에 어떤 영향을 미치는지 알기 위한 것이었다. 주요 결과를 요약하면, 첫째, 약물 치료력이 없는 군이 있는 군에 비해 대부분 1단계에서 risperidone으로 시작하였으나 사용 용량의 차이는 없었다. 둘째, 항정신병약물 사

Table 6. Clinical characteristics at registration according to stages of beginning in patients with a history of antipsychotic treatment

	Subjects beginning at stage 1	Subjects beginning at stage 2 or more
Age at registration (years old)	32.5±8.6 (N=54)	30.8±9.5 (N=17)
Duration of antipsychotic treatments, N (%)*		
< 6 months	19 (41.3)	1 (10.0)
6-12 months	7 (15.2)	0 (0.0)
12-24 months	9 (19.6)	4 (40.0)
> 24 months	11 (23.9)	5 (50.0)
Response to antipsychotic treatments, N (%)		
Complete response	8 (16.0)	1 (7.1)
Partial response	40 (80.0)	11 (78.6)
No response	2 (4.0)	2 (14.3)
No. of previous admission	3.2±3.0 (N=40)	3.4±3.0 (N=15)
Age at first admission (years)*	27.6±7.7 (N=39)	22.7±6.5 (N=15)
Age at first psychiatric treatment (years)	26.4±7.0 (N=52)	24.1±8.1 (N=16)
Global severity of symptoms and side effects[α]		
Positive symptoms	5.5±2.2 (N=52)	4.4±1.8 (N=17)
Negative symptoms	3.5±3.0 (N=51)	3.8±1.3 (N=17)
Cognitive impairments	3.3±1.5 (N=51)	2.9±1.0 (N=17)
Agitation/irritablity	3.7±1.6 (N=53)	3.0±1.4 (N=15)
Depression	2.2±1.2 (N=53)	1.8±1.1 (N=15)
Insomnia	3.2±1.5 (N=53)	2.7±1.2 (N=15)
Obsessive-compulsive symptoms	1.7±1.1 (N=53)	1.5±1.0 (N=15)
Anxiety*	3.4±1.3 (N=53)	2.6±1.2 (N=15)
Extrapyramidal symptoms	1.1±0.5 (N=53)	1.5±0.8 (N=15)
Akathisia	1.2±0.7 (N=53)	1.4±0.7 (N=15)
Tardive dyskinesia	1.2±0.8 (N=53)	1.3±1.3 (N=15)
Autonomic nervous system effects	1.1±0.3 (N=53)	1.3±1.0 (N=15)
Weight gain	1.2±0.9 (N=53)	1.2±0.8 (N=15)
Scores of psychotic symptom scales		
Brief Positive Symptom Scale*	18.7±4.1 (N=51)	15.9±5.2 (N=17)
Brief Negative Symptom Scale	13.6±5.4 (N=51)	14.4±5.5 (N=17)
Conceptual disorganization†	3.8±1.6 (N=51)	3.1±1.0 (N=17)
Total score of the above scales	36.1±7.8 (N=51)	33.4±8.6 (N=17)

* : $p<0.05$ and † : $p=0.053$ in χ^2 or independent t-test. [α]Severity : 1=none, 2=minimal, 3=mild, 4=moderate, 5=moderate severe, 6=severe, 7=profound.

용에 따른 결과에서는 약물 사용력이 없는 군이 있는 군에 비해 첫 번째 평가시점에서 증상 호전 정도와 4개월째의 약물 선호도가 유의하게 더 높고, 주관적으로 평가된 약물부작용이 적었으나, 약물에 대한 태도 및 삶의 질 평가에서는 차이가 없었다. 셋째, 약물 치료력이 있는 환자군내에서 2단계 이상에서 사용한 환자들에 비해 1단계로 시작한 환자들은 유의하게 짧은 과거 항정신병약물 사용 기간과 심한 양성증상을 보였다.

먼저 대부분의 국내 임상의들은 약물치료 경력이 없는 정신분열병환자들의 경우 첫 선택 약물로 risperidone을 선호할 뿐만 아니라, 약물치료 경력이 있는 경우에도 반 이상에서 risperidone을 선택함을 알 수 있었다. 후자의

경우 약물치료 경력이 있는 환자들이 종합병원의 정신과보다는 정신병원에 입원한 환자들의 비율이 유의하게 더 많은 결과(표 1)로 볼 때 등록 이전에 비정형이 아닌 정형 항정신병약물을 사용했을 가능성이 있는데 실제 20%가 haloperidol 등의 정형 약물을 사용하였다. 다르게는 약물치료 경력이 있는 환자들이 과거 risperidone에 대한 치료반응이 좋았기 때문에 재투여했을 가능성을 배제할 수 없다. 이러한 국내에서 risperidone의 높은 사용율은 동아시아국가들의 정신분열병 환자들에 대한 항정신병약물 처방 연구[21]에서 비정형 약물들 가운데 risperodone이 가장 높다는 점에서 유사하다고 할 수 있다. 마지막으로, 본 연구가 시행된 시점에서 비정형 항정신병약물로 risperidone이 가장 먼저 도입되어 널리 사용되고 있었고, 이후 olanzapine이 사용되었으며, quetiapine은 사용되기 시작한 시점의 영향이었을 가능성도 많다.

항정신병약물 사용에 따른 치료 효과에서는 약물 사용력이 없는 군이 있는 군에 비해 첫 번째 평가시점, 즉 초기 수 주에 음성증상을 제외한 전반적인 증상 척도에서 유의한 호전을 보였다. 이는 등록시 기저 시점의 음성증상을 제외한($p=0.050$) 대부분의 기저 증상점수가 양군 간에 통계적 차이가 없다는 결과로 볼 때, 유의미한 것이기도 하다. 그러나 과거 약물치료력이 있는 경우 부분 반응이나 반응이 없는 경우가 85% 이상을 차지한다는 결과(표 6)로 볼 때 과거 약물치료력이 있는 군의 반응 특성에 따른 결과일 가능성도 있는 것으로 보인다. 한편 음성 증상의 경우 4개월째에 약물치료 경력이 있는 환자군이 없는 군에 비해 유의한 호전이 관찰되었다. 이는 약물 치료력이 있는 환자군이 없는 환자군에 비해 늦게 호전을 보이는 것으로 볼 수 있다. 다른 한편으로는, 약물치료력을 가진 대상자들이 없는 대상자들에 비해 기저 음성증상 점수가 유의하게 더 높아 호전 여지가 더 있었던 결과일 수 있는데, 과거 치료력이 있는 경우 치료 후 평균 약 6년 정도의 병력이 있고 이는 만성화 과정에서 음성 증상의 증가와 관련될 수 있다.[22] 또한 기존 항정신병약물의 치료로 인해 등록 당시 있던 추체외로계 부작용으로 인한 2차 음성증상(secondary negative symptom)[23]이 있었고, 이것이 새로운 비정형약물의 투여로 호전되어 나타난 효과일 수도 있음을 배제할 수 없다. 표로 제시하지는 않았으나 실제 haloperidol을 포함한 정형 약물과 비교적 추체외로 부작용이 많은 risperidone을 과거 사용한 비율이 약 48%로 많은 부분을 차지하였다.

주관적으로 느끼는 부작용 정도가 약물치료력이 없는 군이 있는 군에 비해 초기 수주에서 높은 경향을 보였는데, 이는 과거 약물에 대한 부작용 경험이 반영된 결과일 수도 있다. 이는 과장된 호소를 반영한다고 알려진, 일반 증상으로 인한 고통을 의미하는 불특정 부작용 증상의 정도[24]가 약물 과거력이 없는 군에서 유의하게 높았으며, 객관적인 부작용 평가에서는 유의미한 차이가 없었다는 결과들과 유사하다고 할 수 있다. 한편 삶의 질과 약물에 대한 주관적 행복감 및 태도에서 양 군 모두 비슷한 결과를 보여 차이가 없었으나 약물 선호도에 있어 치료력이 있는 군이 낮은 전반적인 선호도를 보였다. 후자의 결과가 치료력이 없는 경우 척도의 특성인 과거 약물과의 비교가 되지 못하기 때문에 나타난 것인지, 아니면 치료력이 있는 대상군에서 치료 결과에 대한 불만족인지는 명확하지가 않아 현 상태로는 그 의미를 정확하게 추정키는 어렵다. 약물 선호도에 있어서 치료력이 있는 군이 없는 군에 비해 4개월 시점에서 약물의 선호도가 유의하게 낮았는데, 이는 비교할 수 있는 약물에 노출된 경험이 있기 때문에 나타난 결과라고 생각할 수 있겠으나 치료력이 있는 대상수가 4개월 시점에서는 너무 적어($N=8$) 그 해석에 제한점이 있다.

약물 치료 경력이 있는 환자군 내에서 시작 단계에 따른 임상변인의 차이를 분석했을 때 2단계 이상으로 시작한 군이 개념와해를 포함한 양성 증상과 불안의 점수가 높았는데, 이는 음성 증상 보다는 드러나는 양성 증상의 정도가 치료약물 결정에 중요한 표시자로 되고 현실적인 임상 실제에서 중요함을 시사한다고 할 수 있다. 그러나 예측과는 달리 추체외로계 부작용이나 정좌불능증 등의 부작용이 단계의 결정에는 유의한 영향이 없었다. 이는 적은 대상수의 영향일 수도 있을 것이다.

본 논문의 제한점을 살펴보면 다음과 같다. 첫째, 등록시와 첫 평가시점, 4개월째의 대상자수가 다르고, 약물치료력이 없는 군의 숫자가 상대적으로 적어 비교에 다소의 제한점이 있었음을 부인할 수 없다. 둘째, 자가 보

고의 경우 데이터의 누락이 있어 어느 한 개의 평가 척도 내에서 하부항목들에서도 대상수가 일정하지 않았다. 이로 인해 통계 분석 시 대상수가 줄어들게 되었다. 넷째, 약물 치료력 유무에 따른 양 군에서 치료 setting, 즉 종합병원 정신과나 대형정신병원에서 치료 받은 대상수가 달라 치료반응이나 삶의 질 등의 평가에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 마지막으로, 첫 번째 평가 시점은 대상의 특성에 따라 시점이 반드시 동일하지는 않아 일반 약물시험연구에서처럼 모두 동일한 시점에서의 비교가 이뤄지기는 힘들었는데, 이는 알고리듬 적용의 특성상 불가피한 상황일 수도 있을 것이다.

여러 불완전한 결과나 제한점에도 불구하고 본 연구의 결과는 가치가 있다고 생각된다. 즉 본 연구는 국내 최초로 시행된 정신분열병 약물치료 알고리듬의 적용가능성 연구에 의한 정보를 분석하여 발표하는 여러 논문 중의 하나이다. 본 한국형 알고리듬 적용 결과, 항정신병 약물치료 과거력의 유무로 비교했을 때, 과거력이 없는 경우가 단기적인 증상 치료효과는 더 있었으나, 보다 장기적인 치료 결과나 살의 질 및 주관적 행복감, 약물에 대한 태도, 객관적인 부작용면에서 큰 차이가 없음을 알 수 있다. 향후에는 좀 더 많은 수를 대상으로 한 연구가 시행될 필요가 있으며 일상적인 치료로 시행했을 때와 알고리듬에 따라 치료했을 때를 비교해 보는 것이 필요할 수도 있을 것이다.

마지막으로, 이러한 결과들은 치료력 유무가 알고리듬 적용에 고려되어야 할 사항일 수도 있어, 향후 약물치료 알고리듬 재개정에 경험적 자료로 이용될 수도 있을 것이다. 예를 들어, 치료 경험이 없는 환자의 경우 알고리듬의 적용이 1단계에서부터 지침에 맞게 이용될 수 있겠으나, 약물 치료력이 있는 경우 상당수에서 과거치료반응을 고려하여 단계 적용을 더 탄력성 있게 운용하는 것이 필요할 것이다. 또한 약물 치료력을 가진 환자들에서 음성증상이 4개월 뒤 유의하게 호전 정도가 높음을 고려할 때, 과거 약물치료를 받았거나 만성인 환자와 첫 발병 혹은 약물치료 과거력이 없는 환자에서 알고리듬 이용과 단계 이동의 기준이 서로 다르게 적용하는 것도 고려되어야 함을 시사한다.

중심 단어 : 약물치료 알고리듬 · 정신분열병 · 적용 가능성 · 약물 치료력.

■알 림

한국형 정신분열병 약물치료 알고리듬 적용 가능성 연구그룹(가나다순) : 권준수(서울의대), 기백석(중앙의대), 김창윤(울산의대), 김철응(인하대), 박원명(가톨릭의대), 박종익(강원의대), 신영철(강북삼성병원), 안용민(서울의대), 양병환(한양의대), 윤보현(국립나주병원), 윤진상(전남의대), 이상열(원광의대), 이중서(한림의대), 이창화(을지의대), 전덕인(국민건강보험공단 일산병원), 정상근(전북의대), 정인원(동국의대), 조성남(국립부곡병원), 주연호(울산의대), 최용성(성안드레아병원), 한상익(가톨릭의대).

참고문헌

1) American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry 1997;154(Suppl. 4):1-63.*
2) Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crimson ML, Rush AJ, Shon JP. *The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. J Clin Psychiatry 1999;60:649-657.*
3) Expert consensus guideline series. *Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J Clin Psychiatry 2003;64 (Suppl 12):2-97.*
4) Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Chiles J, Kashner TM, Toprac M, *et al. The Texas medication algorithm project: clinical results for schizophrenia. Schizophr Bull 2004;30:627-647.*
5) Ahn YM, Kim DJ, Kwon JS, Bahk WM, Lee HS, Kim YS. *Korean Medication Algorithm Projects for Major Psychiatric Disorders (I)-The Benefit and risk of algorithm and the general considerations of developing medication algorithm. Korean J Psychopharmacol 2002;13:18-29.*
6) Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Shim JC, An SK, *et al. Designs and methods for the development of Korean Medication Algorithm for Schizophrenic Patients. Korean J Psychopharmacol 2003;14:108-118.*
7) Kim DJ, Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Min KJ, *et al. Korean Medication Algorithm Projects for Major Psychiatric Disorders (II)-Background, basic plan, organization of KMAP and principles, methods of algorithm development and limitation, caution when using KMAP. Korean J Psychopharmacol 2002;13:30-36.*
8) 한국형 정신분열병·양극성 장애 약물치료 알고리듬 개발위원회. 정신분열병 약물치료에 대한 한국형 알고리듬 지침서. 서울: 중앙문화사;*2001.*
9) McGorry PD. *Early intervention in psychotic disorders: beyond debate to solving problems. Br J Psychiatry 2005;187 (Suppl. 48):108-110.*
10) McGlashan TH. *Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. Schizophr Res 2001;51:47- 54.*
11) Birchwood M, Todd P, Jackson C. *Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. Br J Psychiatry 1998; 172:53-59.*
12) Lieberman JA. *Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biol Psychiatry 1999;46:729-739.*
13) Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Hoo YH, Kim SH, *et al. Reliability and validity of the Korean version of the Positive and Negative Syndrome Scale. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2001;40:1090-1105.*
14) Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. *The*

UKU side effect rating scale. Acta Psychiatr Scand 1987;76 (Suppl 334):1-100.
15) Day JC, Wood G, Dewey M, Bental RP. *A self-rating for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1995;166:650-653.*
16) Hogan TP, Awad AG. *Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: a re-examination comparing two measures. Psychol Med 1992;22:347-352.*
17) Tugwell P. *Patient preference scales. Agents Actions Suppl 1985;17:29-31.*
18) Naber D. *A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. Int Clin Psychopharmacol 1995;10 (Suppl. 3):133-138.*
19) Min SK, Lee CI, Suh SY, Kim DK. *Development of Korean version of WHO Quality of Life Scale Abbreviated Version (WHOQOL-BREF). J Korean Neuropsychiatr Assoc 2000; 39:571-579.*
20) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Press;1994. p.32.*
21) Chong MY, Tan CH, Fujii S, Yang SY, Ungvari GS, Si T, *et al. Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. Psychiatry Clin Neurosci 2004;58: 61-67.*
22) Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M, Robinson D, Schooler N, Keith S. *The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. J Clin Psychopharmacol 1998;18(2 Suppl 1):20-24.*
23) Tandon R, Milner K, Jibson MD. *Antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 8):21-28.*
24) Jung HY, Hoo YH, Shin HK, Jung EK, Kang UK, Roh MS, *et al. A validation study of Korean version of Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS). J Korean Neuropsychiatr Assoc 2002;41:138-145.*