

치료 위저항성 조현병: 치료 비순응을 중심으로

경북대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 경북대학교병원 정신건강의학과²
김혜림^{1,2} · 이승재^{1,2}

Pseudo-Resistant Schizophrenia: Non-Adherence to Treatment

Hyerim Kim, MD^{1,2} and Seung Jae Lee, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu,

²Department of Psychiatry, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Treatment-resistant schizophrenia (TRS) has been defined as the persistence of positive symptoms despite two or more trials of antipsychotic medication of adequate dose and duration. TRS is a serious clinical problem and occurs in approximately 30% of patients with schizophrenia. It is important that patients who do not adequately respond to antipsychotics be reevaluated to exclude or address causes other than non-responsiveness to medication, that is, the possibility of pseudo-resistance. In particular, non-adherence to oral antipsychotic treatment should be monitored to rule out pseudo-resistant cases of TRS. Moreover, patients with TRS who take their medication as required may have subtherapeutic antipsychotic plasma levels, secondary to pharmacokinetic factors. In this paper, we review the concept and exclusion of pseudo-resistance, especially owing to non-adherence or pharmacokinetic factors, and present methods to enhance drug adherence. (Korean J Schizophr Res 2020;23:51-57)

Key Words: Adherence · Pharmacokinetics · Pseudo-resistance · Schizophrenia · Treatment-resistance.

서론

치료 저항성 조현병(treatment-resistant schizophrenia, TRS)은 다양하게 정의되고 있으나 기본적으로 충분한 기간 동안 적절한 용량의 항정신병약물을 두 가지 이상 시도하였음에도 양성증상이 지속되는 경우로 정의되어 왔다.¹⁾ 비정형항정신병약물의 등장에도 불구하고 조현병 환자의 25~33% 정도가 TRS에 해당하는 것으로 추정하고 있다.²⁾ TRS는 환자에게 지속적인 증상으로 인해 고통을 주는 것뿐만 아니라 보호자에게는 지속적인 부담을 초래하며 임상에게도 치료에 대한 허무감, 비관주의, 지적 관심의 소실 등 부정적인 문제를 유발하게 된다.³⁾ 이런 문제들이 임상적으로 심각함에도 불구하고 “TRS=만성 조현병”이라는 등식 하에 임상주의 관심에서 벗어나 있다가 최근에서야 TRS에 대한 합의 진단이 제시되

는 등 TRS에 대한 보다 체계적인 연구가 진행되고 있다.¹⁾

사실 조현병은 이질적인 증상군에 하나이며 이 또한 다양한 시간적 경과를 보이기 때문에 TRS 진단을 내리는 것도 쉽지 않을뿐더러 기준을 만드는 것 자체도 쉽지 않음은 예상할 수 있다.⁴⁾ 문제를 더욱 복잡하게 만드는 것은 TRS 기준을 충족하는 것으로 보이나 실제로 그렇지 않은 위저항성(pseudo-resistance) 사례들이 많이 존재한다는 점이다. 임상적으로 볼 때, TRS 진단은 TRS 진단 요건을 충족시키는 것만큼이나 위저항성과 관련된 요인들, 즉 임상적인 반응을 저해할 수 있는 많은 혼재된 요인들을 배제하는 것도 중요하다.³⁾ 따라서 본 논문에서는 조현병 치료에 있어 치료 위저항성의 개념과 관련된 요인들을 살펴보고자 한다. 특히 치료 비순응 및 약동학적 요인(예, 투약은 적절히 하였으나 약물 농도가 부족한 경우)을 살펴보고 임상현장에서 투약 순응도를 평가하는 방법과 순응도를 높일 수 있는 방법들을 고찰하고자 한다.

Received: October 9, 2020 / Revised: October 12, 2020

Accepted: October 12, 2020

Address for correspondence: Seung Jae Lee, Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, 680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: 053-420-5752, Fax: 053-426-5361
E-mail: jayleemd@knu.ac.kr

치료 저항성 대 위저항성 조현병

TRS에 대한 정의도 쉽지 않으나 위저항성과 관련하여서는 워낙 많은 인자가 관여하고 있어 이를 정의하는 것은 훨씬 어

렵다. 최근 Potkin 등⁵⁾은 TRS의 원인이 약역학적(pharmacodynamics) 요인인 반면 위저항성의 원인은 임상적 또는 약동학적(pharmacokinetic) 요인이라고 정의하였다. 따라서 TRS는 기본적으로 적절한 용량과 충분한 기간의 항정신병 치료를 전제로 하며, 조기발병과 긴 이환기간과 관련되어 있으며, 치료 반응군과는 다른 생물학적 특징이 있을 것으로 보였다. 한편, 위저항성은 부정확한 진단, 불충분한 용량 혹은 기간의 항정신병약물 치료, 부족한 치료순응 또는 투약 순응도, 치료반응을 가리는 부작용 또는 동반된 내과적 질환, 정신병을 유발하는 물질의 사용(이상 임상적 요인), 불충분한 항정신병 약물의 혈중 농도(약동학적 요인) 등과 관계되어 있다(표 1).

위저항성 개념은 TRS에 대조되는 개념이라기 보다는 TRS 진단을 위해 배제되어야 할 요소, 즉 전제 조건으로서의 의미가 있다. 따라서 위저항성의 감별은 치료저항성 조현병의 치료 알고리즘에서 중요한 결정점(decision point)의 하나로 자리잡고 있다.^{6,7)} TRS로 의심되는 환자에서 위저항성 사례를 감별해 내는 것은 그 자체로 임상적인 의의가 있다고 판단되며, 이는 TRS를 정의하고 임상적 특성을 규정하고 치료법을 개발하는데 있어 가장 필수적인 요소이다.

위저항성의 치료 비순응 요인

TRS가 의심이 되는 경우 우선 확인해야 하는 것은 투약 순응도이다. 조현병에서 낮은 투약 순응도는 익히 잘 알려진 사실이며, 조현병 환자들의 병식 부족 문제⁸⁾와 얽혀 임상자에게는 큰 난제임에 틀림없다.⁹⁾ 대표적인 예로 미국에서 시행된 대규모 자연적 연구인 Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) 1단계 연구(1,493명)에서 연구시작 18개월 내에 74% 환자가 약물을 중단하거나 다른 약제로 변경하였다고 보고하였다.¹⁰⁾ 그 이유로 효과 부족(25%), 부작용(15%)에 비해 환자측 결정이 60%로 가장 높았는데, 이는 조현병 환자 약물치료에 있어 치료 비순응의 심각성을 보여주는 당시로서는 놀라운 결과였다. 통상적으로 중증정신질환을 앓고 있는 사람들에서 보이는 투약 비순응 정도는 40~50%로 추정되고 있다.^{11,12)} 뿐만 아니라 투약 비순응 비율은

Table 1. Possible factors of pseudo-resistance in the treatment of schizophrenia

| |
|--|
| Incorrect diagnosis |
| Inadequate dose or duration of antipsychotic treatment |
| Insufficient antipsychotic plasma levels |
| Non-adherence to treatment |
| Adverse events or comorbid conditions masking response |
| Substance use disorders |

관찰기간이 길어질수록 증가하였는데, 1년간 추적에서 36%였던 비순응 비율이 4년간 추적을 하였더니 61%의 환자가 어떠한 시점에 비순응을 보였다고 한다.¹³⁾ 또한 환자, 보호자, 의료진이 각각 평가하는 환자의 투약 순응도에도 차이가 있는데, 대개 의료진은 자신의 환자들이 투약을 잘 하고 있다고 과잉 추정하는 경향을 보였다.¹⁴⁾ 한 가지 주지할 점은 투약 순응도에 대한 평가가 평가자에 따라 다르듯, 투약 비순응과 관련된 기존 자료들의 대부분은 주관적인 환자의 보고나 임상자의 평가에 의존하고 있어 비순응의 정도를 보다 정확히 평가할 수 있는 방법의 개발이 여전히 필요하다.⁹⁾

한편, 낮은 투약 순응도는 치료 위저항성의 요인 중 하나에 그치지 않고 TRS와도 관련되어 있어 문제를 더욱 복잡하게 만든다.¹⁵⁾ 즉 치료 비순응으로 인해 치료되지 않은 채로 증상의 지속 기간이 길어지면 결국 치료에 저항을 보일 가능성 또한 높아진다는 것이다. 치료 비순응 자체가 TRS의 예측 인자일 뿐만 아니라, 실제로 치료 비순응 예측 인자와 TRS 예측 인자가 공통되는 부분이 많은데, 남자, 조기 발병, 좋지 못한 병전 기능, 물질사용장애 등이 그것이다.^{8,15)} 이러한 자료에 근거해 보면, 임상적 위저항성 환자의 치료 비순응 문제를 해결하기 위해 노력을 하면서 동시에 TRS로 발전할 가능성 또한 염두에 두고 그에 따른 치료법도 고민해야 한다.

위저항성의 약동학적 요인

조현병 환자가 투약 순응도가 좋더라도 항정신병약물의 혈중 농도가 치료 농도 이하로 측정되는 경우에 치료 위저항성 환자로 분류될 수 있다. 한 연구에 따르면 치료 저항성 조현병으로 분류된 환자의 35%에서 항정신병약물의 혈중 농도가 치료 농도 이하로 측정되었고, 이러한 환자들은 적절한 약물 농도를 유지한 환자들에 비해 입원률이 80% 정도 높았다.¹⁶⁾ 따라서 TRS 환자로 분류하기에 앞서 항정신병약물의 혈중 농도에 대해서 고려해 보는 것이 임상적으로 중요한 의미를 가진다. 특히 약물의 효능이 낮거나 낮은 용량에서도 심각한 부작용을 보일 때 항정신병약물의 혈중 농도를 측정하는 것이 유용할 수 있다. 하지만 실제 임상에서는 환자의 거부와 비용 등의 문제로 혈중 약물 농도를 측정하는 경우는 드물며, 약물농도와 항정신병 반응 간의 명확한 관계를 보인다는 믿음만한 증거도 아직은 부족하다. 항정신병약물 중에는 거의 유일하게 clozapine만이 치료 약물 모니터링을 위한 혈중 약물 농도의 측정에 대한 근거가 있다.¹⁷⁾

또한 항정신병약물의 농도에 영향을 미칠 수 있는 다양한 인자들에 대해서도 고려해야 한다. 이런 인자에는 흡연, 병용

약물과의 상호작용, 사이토크롬 P450 (CYP) 효소계 유전자다형성 등이 있다. 담배를 통해 흡입되는 polycyclic hydrocarbons은 CYP1A2 촉진제로 작용하며, 이를 통해 대사되는 olanzapine과 clozapine의 농도를 떨어뜨릴 수 있다.¹⁸⁾ 이런 경우 50% 정도의 용량 증가가 필요하다. 약물상호작용에 있어 carbamazepine은 CYP1A2/3 촉진제로 간으로 대사되는 거의 모든 항정신병약물의 농도를 떨어뜨릴 수 있다(신장으로 배설되는 amisulpride와 간 대사를 우회하는 paliperidone은 제외).^{19,20)} 반대로 fluoxetine, paroxetine, bupropion 등 항우울제는 CYP2D6 억제제로 aripiprazole과 risperidone의 농도를 높이게 되므로 이들 약제는 용량을 줄일 필요가 있다.^{19,20)} 반대로 이들 항우울제를 중단할 경우 항정신병약물의 농도가 떨어질 수 있으므로 정신병적 증상의 악화에 주의하여야 한다. 물론 이런 현상을 TRS로 오인할 수도 있을 것이다.

한편 CYP2D6의 유전자다형성은 약물의 약동학적 측면에 중요한 요인으로 인구의 1~5%에서는 ultra-rapid metabolizer로 높은 대사기능을 보이는 반면, 0~10%에서는 poor metabolizer로 낮은 대사기능을 보이는 것으로 알려져 있다.²¹⁻²³⁾ 특히나 ultra-rapid metabolizer인 환자에서는 항정신병약물이 빠르게 대사되어 약물의 복용량과 투여 기간이 적절하고 순응도가 좋더라도 혈중 약물 농도가 치료 농도 이하로 낮아 치료 반응이 저하될 수 있다.²¹⁻²³⁾ 따라서 실제 임상에서 치료 반응이 없는 조현병 환자에게 용량을 증량하거나 투약을 변경하기 전에 혈중 약물 농도가 떨어져 있을 가능성에 대해 검토하여야 한다. 물론 가까운 장래에 다양한 항정신병약물의 혈중 농도 검사가 신빙성 있게 이루어진다면 위저항성 환자를 보다 정밀하게 분별할 수 있을 것이다.

투약 순응도를 평가하는 방법

치료 저항성을 판단하기 위해서는 우선 환자에 대해서 투약 순응도를 정확하게 평가해보는 것이 중요하다. 투약 순응도를 평가하는 방법은 크게 주관적인 방법과 객관적인 방법으

로 나눌 수 있다(표 2). 주관적인 평가 방법은 쉽게 사용 가능한 반면 타당성이 낮고 약물 비순응을 과소평가할 수 있는데, 치료 효과와 부작용에 기반한 임상주의 평가, 환자나 다른 보호자의 보고, 투약 일지, 투약 순응도에 대한 Drug Attitude Inventory나^{24,25)} Medication Adherence Rating Scale과^{26,27)} 같은 평가 척도의 사용 등이 있다. 객관적인 평가 방법은 조금 더 정확하게 평가 할 수 있으며, 방법에는 투약 캡을 열 때마다 시간이 기록되는 Medication Event Monitoring System (MEMS)를 이용한 전자 모니터링, 혈중 약물 농도나 생물학적 표지자의 측정, 약물소지비율(medication possession ratio) 평가, 삼킬 수 있는 디지털 센서(electronic ingestible event marker)를 이용한 평가 등이 있으나 실제 임상 상황에서는 적용하기 어려운 방법들이다. 연구에서 어떤 평가 방법을 사용하느냐에 따라서 조현병 환자의 약물 비순응의 유행률은 0%에서 49.5%로 나타날 수 있다.^{11,14)} 각 평가 방법마다 장단점이 있으며, 표준화된 평가 방법이 있는 것은 아니다.

투약 순응도를 증가시키는 방법

실제 임상 상황에서 약물 순응도 평가를 하기 위한 가장 첫 번째 단계는 환자와 약물 투약에 대해 탐색할 수 있는 시간을 충분히 갖는 것이다. 장기간 투약을 하다 보면 투약 순응도가 떨어지는 것은 정상적인 반응이라고 받아주면서 처방 받은 모든 약을 복용하는 데 있어서 어려움은 없는지, 약을 복용하지 않고 스스로 질병에 대처하려고 노력하지는 않았는지에 대해서 비판단적인 자세로 질문을 하는 것이 필요하다. 투약과 관련된 여러가지 질문에서 투약 비순응이 드러나면 일주일 동안 약을 복용하지 않은 일 수에 대한 자세한 질문을 통해 정량화를 하는 것이 도움이 된다. 즉, 투약 순응도 평가에서 무엇보다도 중요한 것은 환자가 약물을 복용하는 것에 대해서 공개적으로 논의할 수 있는 허용적인 환경을 만들어주는 것이다.

Table 2. Methods for evaluating medication adherence

| Subjective ratings | Objective ratings |
|--|--|
| Patient self-report of medication adherence | Electronic medication monitoring system (e.g., MEMS) |
| Clinician's assessment based on observation | Pill count |
| Diary of medication-taking record | Biological marker |
| Rating scales/questionnaires (e.g., DAI, MARS) | Observing intake of oral medication |
| | Monitoring the medication possession ratio |
| | Plasma drug levels |
| | Electronic ingestible event marker |

DAI: Drug Attitude Inventory, MARS: Medication Adherence Rating Scale, MEMS: Medication Event Monitoring System

기본전략

환자의 투약 결정 과정에 환자를 참여시키는 것은 투약 순응도를 높이는 데 중요하다.^{28,29} 임상에서는 환자의 말을 경청하고 질병 및 약물에 대한 환자의 관점을 이해해야 하며 치료에 대한 선호도가 사실에 근거하는지 확인해 봐야 한다. 가능하다면 환자가 약물을 선택할 수 있도록 기회를 주는 것이 좋으며, 또한 환자가 동의한다면 투약 결정 과정에 환자의 주 보호자를 참여시키는 것도 도움이 될 수 있다. Clozapine 이외의 항정신병 약물의 효능에는 거의 차이가 없지만 부작용은 현저하게 다를 수 있으므로 약물의 선택은 종종 약물의 부작용과 제형에 의해 좌우될 수 있다.⁹

또다른 전략으로는 약물 복용 방법을 단순화하여 투약 순응도를 높이는 것이다.³⁰ 또한 건강증으로 인해 투약을 제대로 하지 못하는 경우에는 요일별 약통을 사용하는 것이 도움이 될 수 있다.

약물 치료를 시작하기 전에 환자에게 부작용에 대해 알려 주는 것도 중요하다. 약물의 용량을 점진적으로 증량하거나 부작용 및 해결방법에 대해서 환자에게 설명해 주는 것은 부작용으로 인해 투약 비순응이 발생할 가능성을 줄일 수 있다. 치료 중에 나타나는 부작용을 해결하는 것은 외래에서 부작용을 얼마나 잘 발견 하느냐에 따라 달려있는데 환자가 임상과의 좋은 치료 동맹을 맺고 있다면, 환자는 부작용에 대해서 스스로 잘 이야기 할 것이다. 외래에서 간단한 체크리스트를 사용하는 것도 부작용을 감지하는 데에 도움이 될 수 있는데, Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS),³¹ Glasgow Antipsychotics Side Effect Scale (GASS),³² Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNERS),^{33,34} 등이 있다. 약물의 부작용을 줄일 수 있는 방법에는 몇가지가 있는데, 약물 복용 시간을 변경하거나 용량을 감량하거나 부작용 예방 약을 처방 하거나 항정신병 약물을 교체하는 것이다.

환자가 약물을 복용할 때 투약 여부에 대해서 관리감독을 하는 것도 약물 순응도를 높이는 데 도움이 되며, 구강붕해정이나 물약 형태의 약물로 처방하는 것이 관리에 더 용이할 수 있다.

정신사회적 중재(Psychosocial interventions)

정신건강교육(Psychoeducation)

정신건강교육은 질병 및 치료에 대한 지식과 이해를 높이는 것을 목표로 하는 중재 치료이다.³⁵ 교육은 개인, 단체 또는 가족 치료 형태로 이루어질 수 있으며, 단회부터 20회 이상

으로 진행될 수 있다. 여러 선행 연구들을 통해 정신건강 교육은 환자의 지식 수준 향상, 증상 완화, 재발률 감소, 삶의 질 향상 등의 효과가 나타난다고 밝혀진 바 있다.^{36,37}

행동 중재(Behavioral interventions)

행동 중재는 학습이론을 근거로 하여 부적응적 행동을 소거하거나 적응 행동의 증가와 형성을 목표로 하는 치료이며, 치료 전략으로는 기술 훈련, 행동 시연, 행동 모델링, 강화 등이 있다. 이전의 많은 연구들에서 행동 중재가 투약 순응도를 개선하는 데 유용한 것으로 밝혀졌다.³⁸⁻⁴⁰ 환자의 습관과 일과에 맞춰 약물 복용 시간을 특정 규칙적인 행동과 결합하는 행동 중재 요법을 시행하여 투약 순응도를 높일 수 있다. 한 연구에 따르면, 환자로 하여금 식사시간과 같은 일상생활에서 늘 하는 행동과 연결하여 투약 시간을 기억하는 단서를 개발하도록 하고, MEMS를 사용하여 다음 투약 시간을 확인하기 위해 캡에 표시된 데이터를 정기적으로 확인하도록 하는 행동 중재 프로그램을 시행하였는데 이 프로그램을 시행한 군에서 유의하게 약물 순응도의 개선을 보였다.⁴¹ 조현병 환자에서 항정신병 약물의 이점에 관한 정보, 올바른 자가 투약, 약물 효과의 평가와 부작용 확인에 초점을 맞춘 행동 중재는 약물 순응도를 향상시킨다.⁴²

동기 강화 면담(Motivational interviewing)

동기 강화 면담은 환자가 양가감정을 탐색하고 해결할 수 있도록 도와줌으로써 행동 변화를 유도하는 환자 중심의 면담으로 정의된다. 주요 면담 기술에는 반영적 경청, 요약, 유발 질문, 양가감정 탐색, 행동과 목표 사이의 불일치감 만들기 등이 있다. Kempt 등⁴³에 의해 개발된 순응치료(compliance therapy)는 동기 강화 면담과 인지적 접근에 기반한 중재 치료로 4~6회기의 순응치료를 시행한 집단이 지지적 면담만 시행한 집단에 비해 치료 직후와 18개월 후에 투약 순응도가 향상되었다. 따라서 동기 강화 면담에 기반한 순응 치료는 환자들로 하여금 투약에 대한 부정적 인식을 개선시키고 치료에 대한 변화를 이끌어 내어 투약 순응도를 높여줄 수 있는 효과적인 중재가 될 수 있다.

인지적 접근(Cognitive approaches)

인지적 접근은 신경인지재활과 전통적 인지 수정 모델을 포함한 중재 치료이다. 그 중 대표적인 인지적응훈련(Cognitive Adaptation Training)은 조현병 환자의 실행기능(executive function)의 장애가 일상적인 작업 수행으로 이어진다는 원칙에 기반하여 일련의 보상 전략을 사용하여 진행되는 치료

방법으로 인지기능 저하를 보이는 조현병 환자의 사회 적응을 개선시키는 데 도움이 되고, 약물 순응도 또한 높여주었다.^{44,45)}

항정신병약물 장기지속형 주사제

항정신병약물 장기지속형 주사제(long-acting injections, LAI)는 투약 순응도를 높이고 재발 위험을 줄임에 있어 중요한 전략이다. 초발 조현병환자 86명을 1년간 연구한 결과, 경구 항정신병약물을 투여한 군은 33%의 재발율을 보인 반면, LAI를 투여한 군은 5%의 재발율을 보였다.⁴⁶⁾ 또 다른 연구에서도 LAI군의 재발 위험률이 경구제 투여군에 비해 30% 정도 낮았다.⁴⁷⁾ 또한 한 역학 연구에 따르면 LAI는 매일 복용하는 경구 약에 비해 입원 및 사망률을 줄이는 데에 20~30% 더 큰 효능이 있으며, 이는 대부분 투약 순응도가 높았기 때문이었다.⁴⁸⁾

서비스 중재 및 재정적 혜택(Service interventions/Financial incentives)

일반적으로 환자에게 외래 대기시간을 줄여주고, 응급진료 접근이 용이하도록 하는 등 의료 서비스에 쉽게 접근할 수 있도록 제공한다면 투약 순응도가 향상될 수 있다. 보다 구체적으로 항정신병약물의 수가는 투약 순응도에 장애물이 될 수 있다.⁴⁹⁾ 약물 복용에 대한 재정적 혜택을 주는 것은 논란의 여지가 있고 윤리적 문제를 제기하지만 행동 치료로 하나로도 볼 수 있다.⁵⁰⁾ 항정신병약물의 순응도를 높이기 위한 재정적 혜택의 무작위 대조 시험의 결과가 최근에 발표되었다.⁵⁰⁾ 중재 그룹의 환자는 항정신병약물 장기지속형 주사제를 맞을 때마다 일정금액 재정적 혜택을 받았고, 대조군은 재정적 혜택 없이 장기지속형 주사제를 맞았다. 1년의 시험 기간 동안 중재 그룹에서 순응도가 훨씬 좋았다. 또한 두 그룹은 임상 증상 호전에 대한 임상사의 평가에는 차이가 없었지만 환자가 측정된 삶의 질은 중재 그룹에서 더 높았다. 이는 적당한 재정적 혜택은 약물을 유지하는 데에 대한 순응도를 높이는데 효과적이라고도 볼 수 있으며, 재정적 혜택이 건강 행동을 수정할 수 있다는 이전 연구 결과들과도 일치한다.^{51,52)} 최근 국내에서도 정신병적 장애 환자의 약물소지비율을 조사한 결과 소득이 높거나 아니면 약물에 대한 비용부담이 없는 의료보호 환자가 유의하게 높았는데, 이런 소견은 투약 순응도와 재정적 여건의 관련성을 명확히 존재함을 시사한다.⁵³⁾

결 론

약 30% 정도에 달하는 것으로 알려진 치료 저항성 조현병

환자는 임상사에게는 여전히 난제이다. 이질적인 증상 집단인 조현병 환자에서 치료 저항성 조현병에 대한 진단기준을 정의하는 것도 어려운 일이지만, 마련된 진단기준을 충족하는 것으로 보이나 실제로는 그렇지 않은 환자군을 배제하는 것도 임상적으로는 매우 중요한 문제이다. 소위 치료 저항성 조현병으로 오인하게 하는 위저항성 요인들은 임상사가 노력하면 교정이 가능한 부분이므로 그만큼 임상적인 의의가 있다. 본 고찰에서는 특히 치료 비순응의 문제, 그리고 충분한 투약이 이루어졌음에도 약동학적인 문제로 치료용량에 미치지 않아 효과가 부족한 경우에 대해 조명하였다. 아울러 투약 순응도를 평가하는 방법에 있어서의 개선이 여전히 필요하며, 투약 순응도를 높일 수 있는 방법에 대하여 살펴 보았다. 치료 저항성 조현병을 분별하고 연구와 치료를 지속한다면 조현병 치료에 있어서의 난제가 풀릴 것으로 기대한다.

중심 단어: 순응도·약동학·조현병·치료 저항성·치료 위저항성.

ORCID iDs

Hyerim Kim <https://orcid.org/0000-0002-8103-3474>
Seung Jae Lee <https://orcid.org/0000-0003-3648-9824>

REFERENCES

- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, *et al.* Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-229.
- 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.
- Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, *et al.* Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2019;80:18com12123.
- Kinon BJ. The group of treatment resistant schizophrenias. heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS). *Front Psychiatry* 2018;9:757.
- Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer JP, Agid O, Marder SR, *et al.* The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr* 2020;6:1.
- Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health* 2014;17:33-37.
- Lee JS, Yun JY, Kang SH, Lee SJ, Choi JH, Nam B, *et al.* Korean Medication Algorithm for Schizophrenia 2019, Second Revision: Treatment of Psychotic Symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:386-394.
- Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1158-1166.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:

- 911-936.
- 10) 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.
 - 11) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892-909.
 - 12) Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:232-241.
 - 13) Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1542-1550.
 - 14) Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, *et al.* A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;133:129-133.
 - 15) Bozzatello P, Bellino S, Rocca P. Predictive factors of treatment resistance in first episode of psychosis: a systematic review. *Front Psychiatry* 2019;10:67.
 - 16) McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, *et al.* Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137:39-46.
 - 17) Horvitz-Lennon M, Mattke S, Predmore Z, Howes OD. The role of antipsychotic plasma levels in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174:421-426.
 - 18) De Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55:491-493.
 - 19) Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013;27:1021-1048.
 - 20) Flockhart D. Drug interactions: cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine 2007 [cited 2020 Oct 8]. Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>
 - 21) Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23:31-35.
 - 22) Bernard S, Neville KA, Nguyen AT, Flockhart DA. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist* 2006;11:126-135.
 - 23) Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit* 2006;28:382-387.
 - 24) Hogan TP, Awad A, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983;13:177-183.
 - 25) Yoon BH, Bahk WM, Lee KU, Hong CH, Ahn JK, Kim MK. Psychometric properties of Korean version of drug attitude inventory (KDAI-10). *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:480-487.
 - 26) Thompson K, Kulkarni J, Sergejew A. Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000;42:241-247.
 - 27) Chang JG, Roh D, Kim CH. The reliability and validity of the Korean version of medication adherence rating scale. *Korean J Psychopharmacol* 2015;26:43-49.
 - 28) Hemingway S. Medicines adherence-involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence: NICE clinical guideline 76. *Ment Health Nurs* 2009;29:10.
 - 29) Wilder CM, Elbogen EB, Moser LL, Swanson JW, Swartz MS. Medication preferences and adherence among individuals with severe mental illness and psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv* 2010;61:380-385.
 - 30) Pfeiffer PN, Ganoczy D, Valenstein M. Dosing frequency and adherence to antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2008;59:1207-1210.
 - 31) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised 1976 (Abnormal Involuntary Movement Scale [AIMS]) Rockville Maryland: National Institute of Mental Health;1976. p.534-537.
 - 32) Waddell L, Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *J Psychopharmacol* 2008;22:238-243.
 - 33) Day J, Wood G, Dewey M, Bentall R. Liverpool university neuroleptic side effect rating scale. *Br J Psychiatry* 1995;166:650-653.
 - 34) Jung HY, Kim JH, Ahn YM, Kim SC, Hwang SS, Kim YS. Liverpool university neuroleptic side-effect rating scale (LUNSERs) as a subjective measure of drug-induced parkinsonism and akathisia. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:41-45.
 - 35) Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*;2011.
 - 36) Hasan AA, Callaghan P, Lymn JS. Evaluation of the impact of a psycho-educational intervention for people diagnosed with schizophrenia and their primary caregivers in Jordan: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015;15:72.
 - 37) Alhadidi MM, Abdullah KL, Yoong TL, Hadid LA, Danaee M. A systematic review of randomized controlled trials of psychoeducation interventions for patients diagnosed with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2020;66:542-552.
 - 38) Boczkowski JA, Zeichner A, DeSanto N. Neuroleptic compliance among chronic schizophrenic outpatients: an intervention outcome report. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:666.
 - 39) Razali SM, Hasanah CI, Khan A, Subramaniam M. Psychosocial interventions for schizophrenia. *J Ment Health* 2000;9:283-289.
 - 40) Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:365-373.
 - 41) Cramer JA, Rosenheck R. Enhancing medication compliance for people with serious mental illness. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:53-55.
 - 42) Eckman TA, Wirshing WC, Marder SR, Liberman RP, Johnston-Cronk K, Zimmermann K, *et al.* Technique for training schizophrenic patients in illness self-management: a controlled trial. *Am J Psychiatry* 1992;149:1549-1555.
 - 43) Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998;172:413-419.
 - 44) Velligan DI, Bow-Thomas CC, Huntzinger C, Ritch J, Ledbetter N, Prihoda TJ, *et al.* Randomized controlled trial of the use of compensatory strategies to enhance adaptive functioning in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1317-1328.
 - 45) Velligan DI, Diamond PM, Maples NJ, Mintz J, Li X, Glahn DC, *et al.* Comparing the efficacy of interventions that use environmental supports to improve outcomes in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102:312-319.
 - 46) Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Hellemann GS, Gretchen-Doorly D, *et al.* Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:822-829.
 - 47) Kane JM, Correll CU. Optimizing treatment choices to improve adherence and outcomes in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2019;80: IN18031AHIC.
 - 48) Tihoonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtala J, Hoti F, Jedenuis E, *et al.* Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686-693.
 - 49) Gibson TB, Jing Y, Kim E, Bagalman E, Wang S, Whitehead R, *et al.* Cost-sharing effects on adherence and persistence for second-

- generation antipsychotics in commercially insured patients. *Manag Care* 2010;19:40-47.
- 50) Priebe S, Yeeles K, Bremner S, Lauber C, Eldridge S, Ashby D, *et al.* Effectiveness of financial incentives to improve adherence to maintenance treatment with antipsychotics: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f5847.
- 51) Burton A, Marougka S, Priebe S. Do financial incentives increase treatment adherence in people with severe mental illness? a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010;19:233-242.
- 52) Schierenberg A, van Amsterdam J, van den Brink W, Goudriaan AE. Efficacy of contingency management for cocaine dependence treatment: a review of the evidence. *Curr Drug Abuse Rev* 2012;5: 320-331.
- 53) Heo JU, Kim DW, Oh ST, Choi WJ, Park J. Clinical characteristics, drug adherence to antipsychotics and medical use trends in patients first diagnosed with psychotic disorder: a preliminary study. *Kor J Schizophr Res* 2019;22:35-50.