

치료저항성 조현병: 정의와 임상양상

한양대학교병원 정신건강의학과
이건석

Treatment-Resistant Schizophrenia: Terminology and Clinical Features

Kounseok Lee, MD, PhD

Department of Psychiatry, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

Schizophrenia is one of serious mental illnesses and is often described as a heterogeneous disorder. Approximately one-third of schizophrenia cases are treatment-resistant schizophrenia (TRS). The aim of this study was to review the definitions and clinical features of TRS. Though it was found that the criteria for TRS were considerably diverse, the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) consensus criteria were recently introduced. According to the TRRIP criteria, TRS should be suspected if symptoms persist alongside psychotic symptoms despite sufficient treatment for ≥ 12 weeks, or two or more symptoms persist significantly for ≥ 6 weeks. The clinical characteristics of TRS includes an earlier age of onset, more severe and familial form, possibly more rural residence, unlikely association with male sex, and an increase in cognitive deficits. (Korean J Schizophr Res 2020;23:45-50)

Key Words: Clinical feature · Clozapine · Compliance · Schizophrenia · Treatment-resistance.

서 론

조현병은 시대와 장소에 상관없이 전 세계 인구의 약 1%에 영향을 미치는 정신장애이다.¹⁾ 1950년대 chlorpromazine을 조현병 환자의 치료에 사용하는 것을 시작으로 조현병 치료를 위한 약물의 개발은 지속되고 있다. 하지만, 모든 조현병 환자들이 항정신병약물에 효과적으로 반응하지는 않는다. 치료저항성 조현병(treatment-resistant schizophrenia, TRS)이란 각각 다른 종류의 항정신병약물을 2~3차례 시도한 후에도 치료반응에 실패한 경우를 일컫는다. 대개는 항정신병약물을 최대용량으로 3~6주간 투약했을 때, 반응이 없거나(no response) 극소 반응(little response)을 보일때를 일컫는다. 또는 4~10주간 치료했을 때 부분 반응(partial response)을 보인 경우로 정의하기도 한다. 초기 TRS는 만성적이거나 좋지 않은 예후를 갖는 조현병의 일부 양상을 염두에 둔 개념적 정의였으나,

1988년 clozapine의 임상적 유효성을 제시한 연구에서 최초로 학술적으로 정의되었다. 본 논문에서는 TRS의 정의와 유병률, 임상경과에 대해 알아보고, clozapine에 치료저항성을 보이는 극치료저항성 조현병에 대하여 정리하고자 한다.

치료저항성 조현병 (Treatment-resistant schizophrenia)의 정의

최초의 정의: Kane's criteria

TRS를 정의하는 것은 이 분야에서 주요 난제였고 연구마다 서로 다른 기준을 사용하였지만 대부분은 두 가지 다른 항정신병 약물들을 사용하였음에도 치료에 실패하는 것을 최소의 기준으로 제시하고 있다. 치료저항성이 처음으로 언급된 것은 1988년 Kane²⁾의 연구에서이다. 그는 clozapine 투약을 고려함에 있어 이전 항정신병약물에 적절하게 반응하지 않는 조현병으로 정의하였다. 치료저항성을 정의하는데 있어서 1) 지속되는 양성증상: 간이정신증상검사(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) 양성증상 평가 문항 2가지 이상에서 중등도(4점) 이상일 경우, 2) 현재 적어도 중등도 이상의 심각도 수준: BPRS 총점이 45점 이상, 또는 임상총괄평가척도(Clinical Global Impression Scale, CGI)에서 4점 이상으로 평가될

Received: September 28, 2020 / Revised: October 11, 2020

Accepted: October 11, 2020

Address for correspondence: Kounseok Lee, Department of Psychiatry, Hanyang University Medical Center, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: 02-2290-8481, Fax: 02-2298-2055
E-mail: dual@hanyang.ac.kr

때, 3) 질병의 지속: 지난 5년간 좋은 사회적 또는 직업적 기능이었던 기간의 부재, 4) 약물내성상태(drug refractory condition): 적절한 항정신병약물 치료에도 불구하고 반응을 보이지 않는 경우 즉, 적어도 3개의 기간 동안 2개 이상의 약물을 chlorpromazine 등가용량 1,000 mg 이상 사용하였음에도 불구하고 유의미한 증상의 호전을 보이지 않거나, BPRS 점수가 20% 이상 감소하지 않았거나, haloperidol을 6주 이상 사용하였음에도 내성을 보이는 경우로 정의하였다.

이후 개정된 기준(modified Kane's criteria)에서는 기존의 정의에 비해서 독립된 치료기간이 3개에서 2개로, chlorpromazine 등가용량이 일일 1,000 mg에서 400~600 mg으로 완화되었다.³⁻⁶⁾

치료지침에서의 정의

미국정신의학회(American Psychiatric Association, APA)에서는 적절한 기간(최소 6주) 및 용량(치료 범위)으로 여러 번(최소 2 회)의 항정신병약물 치료에 대한 증상 반응이 거의 없거나(little) 전혀 없는 것(no response)으로 정의하였다.⁷⁾

세계생물정신의학회(World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP)의 지침에서는 2가지 이상(그 중 적어도 1가지가 비정형) 항정신병약물로 치료하였음에도 불구하고 2회 이상의 치료실패가 있는 경우로 정의하였다.⁸⁾ 치료실패는 약물을 충실히 복용하였음에도 불구하고, 정신병리 또는 치료 목표의 현저한 개선이 없는 경우(no significant improvement)를 기준으로 하였다.

영국의 국립보건임상연구소(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)의 지침에서는 4~6주 이상의 치료기간 중 2개(그 중 적어도 1가지가 비정형) 항정신병약물로 치료하였음에도 불구하고 만족할만한 수준의 임상적 호전을 보이지 않을 때로 정의하였다.⁹⁾

국내의 경우 조현병 약물치료 지침서에서 화학적으로 상이한 최소 두 가지의 항정신병약물(하나는 반드시 비정형 항정

신병약물)을 충분한 치료 용량(chlorpromazine 등가용량 ≥ 600 mg/일)으로 각각의 약물마다 충분한 기간(4~8주) 동안 치료했음에도 불구하고 치료반응이 없다면 치료 저항성 조현병으로 판단한다고 하였다.¹⁰⁾ 상기 내용들은 표 1에 비교하여 정리하였다.

비록 각 지침마다 다양하기는 하지만 공통된 기준은 적어도 1가지 이상의 비정형 항정신병약물을 포함한 2가지 이상의 항정신병약물을 적절한 용량으로 충분한 기간 사용하였음에도 불구하고 임상적인 호전을 보이지 않는 경우를 TRS로 정의한다고 볼 수 있다. 다만, 치료반응성에 대한 정의는 지침마다 달라서 이에 대한 적절한 정의가 필요할 것이다.

TRRIP 그룹의 합의기준(Consensus criteria)

다양한 연구 결과들을 종합하여 정신증의 치료반응과 저항(Treatment Response and Resistance in Psychosis, TRRIP) 워킹 그룹은 2017년 TRS에 대한 진단 및 용어에 대한 합의기준을 제시하였다.¹¹⁾ TRS를 정의할 때 기존에는 양성증상의 호전 실패를 주로 고려하였으나, 이는 양성증상 이외 사회적 기능 등에 대한 평가도 고려하여 장기적으로는 환자의 회복을 고려하였다는 점에서 의의가 있다. 지침에 따르면 TRS의 기준은 최소기준과 적정기준으로 나뉘며 각 기준은 현재 증상, 적정치료, 증상영역, 시간경과로 정의하였다. 현재 증상은 평가도구, 치료기간, 환자의 주관적인 불편감 평가 영역으로 되어 있다. 적정치료는 지난 치료에 대한 평가, 치료기간, 약물농도, 치료를 위하여 사용하였던 항정신병약물의 갯수, 현재 순응도에 따라 평가하게 되어있다.

최소기준(Minimum requirement)

최소기준은 현재 증상(current symptoms)으로는 표준화된 평가척도(BPRS, Scale for the Assessment of Positive and Negative Symptoms, Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)에서 중등도 이상의 중증도, 12주 이상의 기간

Table 1. Definitions of treatment-resistant schizophrenia (TRS) in treatment guidelines

Guideline	Prior treatment failures (antipsychotics uses)		Treatment duration (weeks)	Definition of treatment failure
	No. of treatment	Atypical antipsychotics		
APA	≥ 2 failures	≥ 1	≥ 6	Little or no symptomatic response
WFSBP	≥ 2 failures in different chemical classes	≥ 1	2-8	No significant improvement in psychopathology and/or target symptoms
NICE	≥ 2 sequential failures	≥ 1 non-clozapine	4-6	Illness has not responded adequately
KMAP	≥ 2 failures in different chemical classes	≥ 1	4-8	No response

APA: American Psychiatric Association, WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry, NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, KMAP: Korean Medication Algorithm Project for Schizophrenia

을 요구하였고, 주관적 불편감 평가는 반드시 필요하지 않으나 필요하다면 검증된 도구(예, 사회적 및 직업적 기능 평가 척도, Social and Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS)를 이용한 평가를 권고하였다.

적정치료(adequate treatment) 영역에서는 지난 치료의 반응에 대하여 평가하는데 이러한 정보들은 환자, 보호자의 보고, 진료기록, 약물 개수, 투약일지 등을 통하여 평가하도록 권고하였다. 치료의 기간은 치료농도에서 6주 이상의 치료기간으로 정의하였고, 각 치료 삽화의 최소 또는 평균 기간을 통하여 산정하도록 하였다. 치료농도는 일일 chlorpromazine 등 가용량 600 mg 이상으로 각 약물의 최소농도와 평균 농도를 기록하도록 하였다. 그간 사용하였던 항정신병약물은 각각 다른 항정신병약물을 2개 이상으로 적절하게 치료하였을 때로 정의하였다. 현재 순응도(current adherence)는 처방 받은 약물의 80% 이상을 적정하게 복용하였을 때로, 순응도에 대한 평가는 적어도 두 가지 이상의 출처(약물 개수, 투약 기록의 검토, 환자 또는 보호자의 보고)로부터 평가해야 한다고 권고하였다.

증상 차원(symptom dimension) 영역은 양성, 음성, 인지 증상 차원으로 정의하였다. 시간 경과는 조기 발생(치료 시작 이후 1년 이내 발생), 중기 발생(치료 시작 이후 1~5년 기간 중 발생), 지연 발생(치료 시작 이후 5년 이후 발생)으로 정의하였다. 해당 내용은 표 2에 정리하였다.

적정기준(Optimum requirement)

현재 증상에 대한 평가로는 표준화된 평가척도를 이용한 전향적인 치료의 평가로, 심각도는 6주 이상의 관찰 기간 동안 증상이 중등도 이상이거나 20% 미만의 증상 감소를, 기간은 치료저항의 기간이 12주 이상으로 정의하였다. 주관적 불편감의 평가는 반드시 필요하지 않으나 필요하다면 SOFAS와 같은 검증된 도구를 이용한 평가를 권고하였다.

적정치료 영역에서는 기존 치료받았던 항정신병약물의 수에 대한 정의, 현재 순응도에 대한 영역이 다소 추가되었지만 나열하여 보면, 지난 치료의 반응에 대하여 평가하는데 이러한 정보들은 환자, 보호자의 보고, 진료기록, 약물 개수, 투약일지 등을 통하여 평가하도록 권고하였다. 치료의 기간은 치료농도가 되었을 때 6주 이상 유지되는 기간으로 정의하였고, 각 치료 삽화의 최소 또는 평균 기간을 통하여 산정하도록 하였다. 치료농도는 일일 chlorpromazine 등가용량 600 mg 이상으로 각 약물의 최소농도와 평균 농도를 기록하도록 하였다. 그간 사용하였던 항정신병약물은 2개 이상의 다른 항정신병약물을 사용하였고 또한 최소 1가지 이상의 장기지속형 주

Table 2. Definitions of treatment-resistant schizophrenia (TRS) and ultra-treatment resistant schizophrenia (UTRS)

TRS definition (minimum)	
Disease status	
Severity	≥ Moderate symptom severity
Functional impairment	≥ Moderate impairment
Treatment response	
Non-response	< 20% symptom reduction over ≥ 6 weeks
Treatment resistance	≥ 2 different antipsychotics
Dosage	Equivalent to ≥ 600 mg chlorpromazine daily
Duration	≥ 12 weeks
Adherence	≥ 80% prescribed doses
UTRS definition	
Disease status	Meet above criteria
Treatment response	Meet above criteria
Clozapine treatment	
Non-response	Midpoint of target dosage range
Duration	≥ 3 months

This is a summary of the definition by the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Group (Howes et al., 2016)

사제를 적어도 4개월 이상 사용하였을 때로 기준을 강화하였다. 현재 순응도에 대한 것도 최소기준과 동일하지만, 추가적으로 치료기간 중 사전에 환자에게 고지를 하지 않은 상태에서 최소 2주 이상의 독립된 기간동안 적어도 2회 이상 혈중농도를 통하여 순응도를 확인한 경우로 강화된 기준을 제시하였다. 그 외 증상영역과 시간경과는 최소기준과 동일하다.

적절한 치료 반응(Adequate treatment response)의 정의

TRRIP 그룹은 치료저항성 뿐만 아니라 적절한 치료반응에 대해서도 정의하였는데, 증상심각도, 치료기간, 기능의 영역을 통하여 정의하였다. 증상 심각도는 증상이 없거나, 경도의 심각도 상태를 말하고, 치료기간은 최소 12주간의 치료 이후에 치료 반응이 지속되는 경우, 기능적 평가는 표준화된 평가척도(예, SOFAS)에서 경미한 수준 이상이 되지 않는 않아야 하는 것으로 정의하였다. 조금 덜 엄격한 치료반응의 정의로는 6개월 이상 안정적으로 유지되는 정도를 넘지 않는 양성 및 음성증상, 기능 수준은 정도를 넘지 않는 정도(SOFAS 점수가 60점 초과)를 말한다.

치료저항성 조현병의 유병률

연구에 따라 다르지만 조현병으로 치료받는 환자들 중 약 30~50%가 치료저항성을 가지고 있을 것으로 추정되고 있다.¹²⁻¹⁵⁾ 일반적으로 조현병은 남성의 유병률이 더 높은 것으로

알려져 있으나,¹⁶⁾ TRS의 경우 성별에 따른 유병률의 차이는 없는 것으로 나타났다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 이러한 TRS 환자의 약 30~60%에서 clozapine 치료에 반응하는 것으로 알려져 있다.²⁰⁻²²⁾

일반적으로 도시지역에서의 거주는 조현병 발병의 위험을 높인다는 기존의 연구와는 달리,²³⁾ TRS의 경우 시골 거주가 위험 요인이 될 수 있다는 보고가 있다. 이는 지리적인 차이로 인해 지역에 따라 처방 지침이나 병태 생리의 차이가 나타날 것으로 추측하였다.¹⁹⁾ 첫 조현병 진단 당시 TRS 환자들은 입원가능성이 높고, 직전 해에 항정신성 약물을 사용하거나 30일 이상 정신병원에 입원했을 가능성이 더 높은 것으로 보고되었다.

유전적 경향은 TRS 환자의 경우 조금 더 가족적인 경향을 나타내고 있었다.²⁴⁾ 조현병 환자의 일차친족을 대상으로 한 연구에서 TRS 1차 친족의 조현병 비율은 TRS가 아닌 환자의 경우와 비교하였을 때, 건강대조군이나 TRS가 아닌 조현병 집단보다 유의미하게 높은 것으로 나타났다.²⁵⁾

치료저항성 조현병의 원인과 임상적 특성

치료저항의 원인으로 우선 환자측 변수로는 약물 순응도를 들 수 있다. 또한 동반되는 물질사용장애가 있는 경우, 사회적 지지의 수준, 치료에의 협조정도, 신체적 동반 질환, 부작용, 내성 등이 원인이 될 수 있다. 의사측 변수로는 이전 약물 시도의 적절성, 다약제의 사용 등이 원인이 될 수 있다.

Kinon²⁶⁾은 다음의 요인들이 TRS 환자의 치료반응성에 영향을 미친다고 하였고, 이러한 원인들은 각각이 따로 또는 합하여 치료결과에 영향을 미친다고 하였다. 각 요인들은 다음과 같다. 병전 적응이 좋지 않은 경우, 정신병의 가족력, 성별(남성), 치료 초기 기능이 좋지 않은 경우, 발병시기가 어린 경우, 질병 초기에 입원한 경우, 자살위험도, 물질 사용 장애, 치료받지 않은 기간(duration of untreated psychosis, DUP)이 긴 경우, 치료 초기 음성증상, 양성증상이나 일반 정신병리 증상이 낮을 때, 중추신경계의 연결성이 손상된 경우, 대상피질(cingulate cortex)나 시상(thalamus)에서 글루타메이트(glutamate)의 활성도가 높은 경우, 도파민 D2 binding potential이 낮은 경우, 항정신병약물로 인해 유발된 추체외로 증상(extrapyramidal symptoms, EPS)이 발생한 경우, 초기 항정신병약물 치료에 있어 반응이 좋지 않은 경우, 동반질환, 재발 또는 지속되는 정신병, 약물 순응도가 좋지 않은 경우, 다유전적 요인, 거주지역, 인종 등이었다.²⁶⁾ 다만, 이러한 요인들은 TRS의 명확한 예측인자는 아니다.

임상적으로 TRS 환자들은 다른 정신질환을 가진 이들과

비교할 때, 좋지 못한 치료 경과를 보인다. 이들은 일상 생활의 과업에 있어 낮은 성취율을 보이고, 낮은 결혼율, 높은 시설 거주율을 보이는 것으로 알려져 있다.²⁷⁾ 치료비는 미국의 경우 다른 관해된 조현병 환자들에 비해 3배에서 11배까지 많이 드는 것으로 나타났다.²⁸⁾ 병전 낮은 사회적 기능, 긴 DUP,²⁹⁾ 이른 연령에서의 발병도 하나의 특징으로 제시되고 있다.^{17,19,30,31)} 하지만 다른 연구에서는 질병의 지속기간이 교란 변수가 될 수 있다는 의견도 있다.¹⁸⁾

브라질에서 이루어진 무작위 전향적 연구에서 2가지 이상의 항정신병약물을 사용하였음에도 치료에 실패한 경우를 TRS로 정의하였을 때, TRS를 예측하는 가장 중요한 예측 인자는 기저 PANSS 점수가 낮은 경우였다.³²⁾

덴마크에서 이루어진 코호트 연구에서 TRS 환자는 그렇지 않은 경우에 비해서 동반된 성격 장애가 더 많았고, 시골 거주, 학력이 높은 경우, 과거 자살기도가 있는 경우에서 더 많이 나타난다고 보고하고 있다.¹⁹⁾ 또한 처음 조현병 진단을 받았을 당시 TRS 환자에서 조금 더 입원치료를 받았던 경우가 많았던 것으로 보고되고 있으나, 이는 국가간 치료지침 등의 차이를 고려해야 할 것이다.

TRS 환자의 경우 인지기능에서도 TRS가 아닌 조현병 환자에 비해 낮은 것으로 나타났다. 특히 언어 학습과 기억력에서 더 큰 장애를 가지고 있었다.^{33,34)} 또한 처리속도와 실행기능에 있어서도 더 큰 장애를 나타내는 것으로 나타났다.³⁵⁾

극치료저항성 조현병 (Ultra-treatment resistant schizophrenia)

Clozapine은 1958년 합성되고 임상적 적용가능성에 대한 연구를 거듭하여 1972년 조현병 환자의 치료에 상업적 사용이 시작되었으나, 무과립구증(agranulocytosis)을 유발할 위험성으로 인하여 1975년 임상적 사용이 중단되게 되었다.^{36,37)} 하지만, 1990년 미국 식품의약품 안전청(U.S. Food and Drug Administration)에서 주기적인 혈액 검사를 전제로 약물사용을 다시 허가받은 이래로 clozapine은 현재까지 TRS 환자의 치료에 유일하게 효과가 있는 것으로 알려진 약물이다.³⁸⁾ 하지만 불행하게도 모든 TRS 환자들이 clozapine에 적절하게 효과를 보이는 것은 아니다.³⁹⁾ 극치료저항성 조현병(ultra-treatment resistant schizophrenia, UTRS)이란 clozapine 사용 이후에도 적절한 반응을 보이지 않는 경우를 말한다. UTRS는 정신병적 증상의 영향으로 인하여 도파민, 글루타메이트 또는 다른 수용체의 약물에 대한 항정신병 약물의 약리학적 효과가 급격하게 낮은 상태이다.²⁶⁾

Clozapine 치료 저항성은 8주 이상 혈중농도 350 µg/L 이상의 적절한 치료에도 불구하고 치료반응을 보이지 않는 경우로 정의한다.⁴⁰⁾ 증상에 대한 평가는 BPRS를 기준으로 20% 미만으로 호전을 보이면서 그 총점이 45점 이상인 경우, 5년 이상의 기간 동안 사회적 직업적 기능에서 안정적인 기간을 보이지 않은 경우로 전반적 기능 평가 척도(Global Assessment of Functioning Scale) 점수 40점 이하, CGI 점수 4점 이상인 경우로 정의한다.⁴⁰⁾

UTRS의 유병률은 연구에 따라 다르지만, 대개 clozapine을 치료받는 환자들 중의 40~70%가량에서 여전히 증상의 호전을 보이지 않는 것으로 알려져 있다.⁴¹⁾ UTRS의 원인은 밝혀져 있지 않지만, 주요 원인 중의 하나로 유전적 다형성으로 인하여 치료에 저항을 보이는 것으로, 이전 연구에서 DRD3 Ser9Gly, HTR2A His452Tyr, C825T GNB3의 다양성이 반복적으로 확인되고 있다.⁴¹⁾ 임상적으로는 클로자핀 치료에 대한 좋은 반응을 보이는 집단은 상대적으로 낮은 연령, 낮은 PANSS 음성 척도, 편집형(paranoid type)의 경우로 알려져 있다.⁴²⁾ 또한 clozapine 치료 저항성을 보이는 조현병 환자의 경우 clozapine 신속대사자(rapid metabolizer)일 경우를 고려하여야 한다. Clozapine은 사이토크롬(cytochrome) P450 1A2 (CYPIA2)에 의해 주로 대사되는데, 고속대사자는 동일 용량을 투여하더라도 혈중 농도가 낮아져 효과가 불충분하게 된다. 또한 일부 젊은 남성 흡연자의 경우 일일 투여량이 900 mg일 경우에도 치료에 실패할 가능성이 있음이 보고된 바 있다.⁴³⁾

따라서 약물농도 확인이 항상 권고되는 바는 아니지만, UTRS 환자의 경우 처방되는 clozapine 용량이 적절한 수준으로 처방된 이후 약 8~12주 이후 약물농도 확인을 통한 순응도 및 치료농도 확인이 필요할 수도 있다. 아니면 입원 등을 통하여 환자의 생활습관, 순응도 등을 확인하여 볼 수도 있다.

TRRIP 그룹의 합의지침에서는 TRS의 정의와 동일하지만, 추가적으로 적절한 clozapine 치료에도 불구하고 치료저항성의 기준을 충족할 경우로 정의하고, 최소기준과 적정기준 모두에서 동일하게 정의하였다.¹¹⁾

결 론

조현병 환자에서 적절한 약물치료에도 주요 정신장애 증상이 지속된다면 TRS를 의심해 봐야할 것이다. 초발 조현병 환자에서는 치료 초기 음성증상, 기저상태 또는 치료 중 인지기능의 저하, 치료 초기 약물남용 증상, 첫 치료 중 EPS의 발생

등이 좋지 않은 반응성을 보이는 위험인자이다. 임상적 경과로는 12주 이상 충분한 치료에도 불구하고 정신병적 증상이 지속되거나, PANSS 기준으로 6주 이상 2가지 이상의 증상이 유의미하게 지속될 경우 주의가 필요한 상태이다. 하지만, TRS 환자로 명명하기 이전에 치료순응도를 고려하면서 환자의 유전적 요인 등에 대한 철저한 평가를 하는 것이 치료에 도움이 될 것이다. 또한 각각 다른 시기에 약물농도를 측정하는 등 객관적인 치료순응도의 확인이 필요할 것이다.

중심 단어: 임상양상·조현병·치료순응도·치료저항성·클로자핀.

ORCID ID

Kounseok Lee <https://orcid.org/0000-0002-6084-5043>

REFERENCES

- 1) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e141.
- 2) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
- 3) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-544.
- 4) Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:287-302.
- 5) Kinon BJ, Kane JM, Johns C, Perovich R, Ismi M, Koreen A, et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:309-314.
- 6) Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11 Suppl 2:67-71.
- 7) 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.
- 8) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, 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.
- 9) National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence;2014.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:511-533.
- 13) Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized

- trial. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:683-697.
- 14) Lieberman JA. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:9-12.
 - 15) Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2000;71:373-384.
 - 16) Thorup A, Waltoft BL, Pedersen CB, Mortensen PB, Nordentoft M. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study. *Psychol Med* 2007;37:479-484.
 - 17) Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, *et al*. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 1997;154:475-482.
 - 18) Teo C, Borlido C, Kennedy JL, De Luca V. The role of ethnicity in treatment refractory schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2013;54:167-172.
 - 19) Wimberley T, Stovring H, Sorensen HJ, Horsdal HT, MacCabe JH, Gasse C. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3:358-366.
 - 20) Povlsen UJ, Norrning U, Fog R, Gerlach J. Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71:176-185.
 - 21) Kuha S, Miettinen E. Long-term effect of clozapine in schizophrenia a retrospective study of 108 chronic schizophrenics treated with clozapine for up to 7 years. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1986;40:225-230.
 - 22) Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99 Suppl:S18-S27.
 - 23) Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1118-1123.
 - 24) Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kahler AK, Akterin S, *et al*. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013;45:1150-1159.
 - 25) Joobar R, Rouleau GA, Lal S, Bloom D, Lalonde P, Labelle A, *et al*. Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2005;77:35-41.
 - 26) Kinon BJ. The Group of Treatment Resistant Schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS). *Front Psychiatry* 2018;9:757.
 - 27) Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, Latte G, Formato MV, Prinziavali E, *et al*. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;65:34-48.
 - 28) Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29: 63-76.
 - 29) Schennach R, Riedel M, Musil R, Moller HJ. Treatment Response in First-episode Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012;10:78-87.
 - 30) Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1652-1659.
 - 31) Reichert A, Kreiker S, Mehler-Wex C, Warnke A. The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:6.
 - 32) Kayo M, Tassell I, Hiroce V, Menezes A, Elkins H. Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? *Clinics* 2012;67:1479-1482.
 - 33) Joobar R, Rouleau GA, Lal S, Dixon M, O'Driscoll G, Palmour R, *et al*. Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. -nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr Res* 2002;53:229-238.
 - 34) de Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, Buonaguro EF, Latte G, Iasevoli F. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Res* 2013;210:387-395.
 - 35) Frydecka D, Beszlej JA, Goscimski P, Kiejna A, Misiak B. Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2016;235:133-138.
 - 36) Hippus H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:22-23.
 - 37) Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007;18:39-60.
 - 38) Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-526.
 - 39) Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, *et al*. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:290-295.
 - 40) Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olié JP, *et al*. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:28-33.
 - 41) Samanait R, Gillespie A, Sendt KV, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. Biological predictors of clozapine response: a systematic review. *Front Psychiatry* 2018;9:327.
 - 42) Okhuijsen-Pfeifer C, Sterk A, Horn I, Terstappen J, Kahn R, Luyckx J. Demographic and clinical features as predictors of clozapine response in patients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;111:246-252.
 - 43) Maccall C, Billcliff N, Igrubde W, Natynczuk S, Spencer E, Flanagan R. Clozapine: more than 900 mg/day may be needed. *J Psychopharmacol* 2009;23:206-210.