

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2019;58(1):2-11
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received January 21, 2019
Revised January 22, 2019
Accepted January 23, 2019

Address for correspondence

Jung-Seo Yi, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Hallym University College of Medicine,
Kangnam Sacred Heart Hospital,
1 Singil-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07441, Korea
Tel +82-2-829-5187
Fax +82-2-849-4469
E-mail yjis@hallym.or.kr

항정신병약물 임상역사의 역사와 미래

한림대학교 의과대학 강남성심병원 정신건강의학과

이 중 서

History and Future of Antipsychotic Drugs

Jung-Seo Yi, MD, PhD

Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

After the discovery of antipsychotic drugs, the nature of clinical practice entered a period of inexorable transition. The advances of psychopharmacotherapy have interacted in complex ways with clinical practice, and the economics and policy of mental health care systems. The study of the mechanisms of action of these drugs has guided the development of hopefully improved treatment, and stimulated biological research on the pathophysiology of severe mental disorders. Despite the considerable effort to modify and change existing antipsychotic drugs, progress has been modest. This review describes the history of antipsychotic drugs and their impact on clinical practice and the study of psychiatric disorders, and offer prospects for future developments. Although finding new knowledge and methodologies to bring innovative discovery is imperative, as of now, it is important to provide comprehensive care, including the optimal use of existing antipsychotic drugs.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(1):2-11

KEY WORDS First-generation antipsychotics · Second-generation antipsychotics · History · Future.

서론

정신질환의 치료약물을 찾으려는 노력은 오래전부터 계속되어 왔다. 고대 그리스에서는 체액설에 근거하여 하제인 hellebore를 사용했다고도 하나,¹⁾ 20세기 중반까지 대부분의 정신과 약물은 경험에 의존해서 사용되었다. 하지만 1900년대 중엽 정신분석학이 주류를 점하고 있던 미국에서도 정신질환에 대한 체인성(somatogenic) 관점은 꾸준히 1940~1960년 American Journal of Psychiatry에 실린 논문의 대다수는 생물학 분야에서 나왔다.²⁾

흔히 1950년대 초반의 항정신병약물 발견을 ‘우연의 결과(serendipity)’라고 한다. 이는 발견의 토대가 되는 생물학적 기초 이론의 부재를 적시하고 있지만, 한편으로는 고대로부터 이어져 온 노력을 간과한, 지나치게 단순한 시각이라고 할 수 있다. 조현병은 독립된 질병으로 개념화될 때부터 기질적인 이상에 기인한다고 추정되었다. 항정신병약물의 발견은 간접적이긴 하지만 조현병의 생물학적 원인병리론을 뒷받침했고 이후 정신질환의 생물학적 연구와 약물치료의 초석이 되었다. 정신 약물학은 원인 불명의 정신질환을 이해하는

통로이며 정신의학의 임상 진료를 발전시키는 든든한 기반으로 평가받는다. 많은 부분 그렇게 볼 수 있고 혁신을 가져왔다고 할 수도 있지만, 미심쩍은 부분도 있고 부정적인 결과를 낳기도 하였다.³⁾

항정신병약물 발견 이전의 정신의학

1940년대 초반 캐나다에서는 조현병과 정동장애의 치료에 장뇌(camphor)나 metrazol을 대체한 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)과 인슐린으로 유발한 저혈당 혼수요법(insulin-induced hypoglycemic coma)이 주로 사용되었다. 이들 치료법은 흔히 몇 주 내지 몇 개월 이내에 극적인 효과를 보이기도 했지만, 70~80%의 환자가 재입원하고 다시 시행했을 때 효과가 불충분하기도 하였다. 따라서 조현병 환자의 60~70%는 일단 입원하면 사회로 복귀하지 못하였다. 이외에도 테레빈유나 기름에 섞은 유탄을 주사하여 발열을 일으키거나 산소와 이산화탄소의 혼합 기체나 질소를 흡입시키거나 망간을 투여하는 등 다양한 방법이 시도되었다.^{4,5)} 따라서 이 시기에 그나마 효과가 있었다고 할 수 있는

약물치료는 혼수, 경련, 발열, 기면 등 정신 생리적 기능에 위태로운 변화를 초래하는 방법들이었다.⁵⁾

1935년 포르투갈의 신경과 의사 Moniz와 신경외과 의사 Lima에 의해 확립되기 시작한 전전두엽 백질절제술은 1936년 미국에 도입되어 신경과 의사 Freeman과 신경외과 의사 Watts에 의해 뇌엽절제술로, 그리고 다시 Freeman에 의해 경안와뇌엽절제술로 변모해갔다. 영국에서는 1943~1954년 사이에 약 10000례의 전전두엽 백질절제술이 시행되었는데, 70%가 어느 정도 호전되었고 18%는 퇴원할 수 있었다. 반면에 6%는 사망, 1%는 뇌전증, 1.5%는 전두엽 증후군을 보였다. 이로 인해 1950년대 들어서면서 이 치료법에 반대하는 목소리가 커지게 되었다.^{6,7)}

한편으로 심한 초조나 폭력에 대해서는 격리, 신체 강박과 더불어 paraldehyde, barbiturate, hyoscine-apomorphine 등을 혼합해서 투여하였다.⁴⁾

항정신병약물의 발견

정형, 재래의, 1세대 항정신병약물

Chlorpromazine의 발견 이후 40가지 이상의 1세대 항정신병약물이 개발되었다. 이들 약물은 소위 양성 증상의 치료에 효과적이지만 음성 증상과 인지결핍, 우울 증상 및 이와 연관된 정신 사회적 기능 저하나 자살에는 효과가 없었고 불쾌감, 장시 정좌불능증, 추체외로계 부작용(extrapyramidal side effects, 이하 EPS), 지연성 운동장애 등을 초래하였다.

Chlorpromazine

Phenothiazine 계열의 약물은 chlorpromazine의 발견 이전에도 정신질환 치료제로서의 가능성이 타진된 바 있다. 1942년 조울증의 치료와 재발 방지를 위해 phenbenzamine의 투여가 시도되었는데, 고무적인 결과에도 불구하고 연구가 이어지지 않았다. 1950년에는 조울증 환자에게 항히스타민-수면제를 투여하여 초조와 조증 삽화의 기간을 줄일 수 있다는 보고가 있었으나 별다른 주목을 받지는 못하였다.⁸⁾

1950년 12월 Rhône-Poulenc에서 합성된 chlorpromazine은 사용 시험을 위해 1951년 4월부터 프랑스 등 여러 나라 의사들에게 제공되었다. 파리 소재 군 병원인 Hôpital Val-de-Grâce에 근무하던 외과 의사 Laborit도 그중 하나였는데, 그는 수술 후 쇼크를 방지하기 위한 약물로 1949년부터 promethazine 등을 혼합한 소위 '신경활동억제 콕테일(cocktail lytique)'을 사용하고 있었다.⁹⁾ Laborit는 수술 전 chlorpromazine 50~100 mg을 정맥 주사했을 때 쇼크를 방지할 뿐 아니라 이완과 진정을 유도한다는 점을 관찰하고 정신질

환 등 다른 질환의 치료에도 유용하리라 추정하였다. 1951년 피험자로 자원한 동료 정신과 의사가 투여 후 실신하는 일이 벌어지면서 정신과 책임자로부터 더 이상의 시험을 금지당하기도 하였지만, Laborit는 미심쩍어 하는 같은 병원 정신과 의사들을 꾸준히 설득하였다. Chlorpromazine은 1952년 1월 19일 심한 초조가 동반된 24세 조증 환자에게 ECT, petidine, pentotal 등 기존 치료법과 함께 투여되었다. 환자는 빠르게 진정되어 몇 시간 안정된 상태를 보였고 2월 7일경에는 정상 활동을 할 정도로 호전되어 퇴원할 수 있었다.⁸⁾ 이 증례는 2월 25일 학회 모임에서 보고되었다.¹⁰⁾

파리의 Hôpital Sainte-Anne에 근무하던 Deniker는 Laborit의 실험을 전해 듣고 소르본 대학 정신과 교수였던 Delay와 함께 1952년 3월 chlorpromazine의 임상시험을 시작하였다. 이들은 이 약물을 단독으로 투여했을 때 Hamon 등¹⁰⁾의 사용량보다 4~6배 많은, 1일 75~100 mg이 필요하다고 제시하였다.⁸⁾ 현재의 기준으로는 소량에 불과하지만, New York 주립병원의 경우 폭력 발생과 격리 일수가 90~95%까지 줄어들었다고 한다.¹¹⁾ 이 약물의 적정 용량은 1956년까지도 논란거리로 남아 있었는데, 북미에서 Lehmann과 Hanrahan¹²⁾은 1일 800 mg까지 고용량을 사용하기도 했으나 일반적으로는 150~500 mg이 사용되었다.¹³⁾

Delay와 Deniker¹⁴⁾는 chlorpromazine 투여로 야기되는 정신상태의 변화로 외부 자극에 대한 무관심이나 반응의 둔화, 치우치지 않는 정동과 감정, 자발성·집착·지적 능력의 저하를 기술하고 이를 신경이완 증후군(neuroleptic syndrome)이라 칭하였다. Chlorpromazine의 사용은 폭발적으로 증가하여 1952년에는 프랑스에서 428 kg이 사용되었는데 비해 1953년에는 75157 kg이, 그리고 1957년이 되면서 세계적으로 백만 kg 이상이 사용되었다.¹⁵⁾

Haloperidol

화학자였던 Janssen은 아버지가 설립한 제약회사에서 보다 강력한 진통제 개발을 위해 meperidine의 변형을 추진하였는데, 이 과정에서 1958년 2월 haloperidol이 합성되었다. 이 약물은 쥐에게 투여했을 때 아편계 약물보다 진통 효과는 낮았으나 chlorpromazine을 투여했을 때와 유사하게 진정과 강경증(cataleptic) 상태를 유발하였다. 이 약물은 단기간의 동물 시험을 거쳐 1958년 4월 16일 'hypermotricity'를 보이는 25세 건강한 여자에게 투여되었는데, 3시간 이상 진정 상태가 지속되었다.¹⁶⁾ 이를 토대로 벨기에 연구진은 초조가 심한 18명의 환자에게 투여한 후 '기면 없이 진정되어 식사에 지장을 주지 않고 정신치료적 접근이 가능해졌'으며,¹⁷⁾ '환각 해소(hallucinolytic) 작용은 어떤 다른 신경 이완제보다

강하다'고 보고하였다.¹⁸⁾ 이들은 'haloperidol 사용 시(chlorpromazine이나 reserpine과 달리) 일반적으로 파킨슨병 증상이 발생한다'고 하여,¹⁹⁾ 신경 증상을 초래할 정도의 phenothiazine 용량을 사용할 때 효과가 더 낮다는 기존 견해를 지지하였다.²⁰⁻²²⁾ 이런 결과를 토대로 1965년에는 심한 EPS 없이 가벼운 신경학적 억제를 일으키면서 치료적으로 유용한 용량을 가리키는 신경이완 역치(neuroleptic threshold)라는 용어가 제시되기도 하였다.²³⁾

Delay 등²⁴⁾은 haloperidol 임상시험을 통해 종래의 치료에 반응하지 않던 일부 만성적인 망상에 효과적임을 확인하였다. 한편으로 이들은 벨기에 연구진과는 달리 치료 효과와 EPS와의 상관성에 의문을 제기하여, 중등도의 신경학적 증상이 있을 정도의 용량이 바람직하지만, 효과와 신경학적 증상이 반드시 병행하지는 않는다고 함으로써 2가지를 나누어 고려할 것을 주장하였다. 이후 미국 국립정신건강연구소(National Institute of Mental Health, 이하 NIMH)에서 시행한 chlorpromazine, fluphenazine, thioridazine의 비교 연구에서 thioridazine이 신경학적 부작용은 적지만 동등한 효과를 보인다고 보고되면서 효과가 반드시 EPS와 연관되지 않는다는 점이 보다 확실해졌다.²⁵⁾

Haloperidol은 1969년 미국에서 시판 허가를 받기까지 우여곡절을 겪긴 하였으나 2세대 항정신병약물 도입 이전까지 가장 많이 사용된 약물로 추정된다.¹⁶⁾

비정형, 새로운, 2세대 항정신병약물

이들 약물은 치료 저항성 증례, 음성, 인지, 우울 증상에 보다 효과적이며 더 나은 삶의 질과 기능 회복을 가져다주리라라는 희망을 주었다. 하지만 약물에 따라 약간의 차이가 있을 뿐²⁶⁾ 치료 효과는 1세대 약물로부터 크게 나아지지 않았고 일부 2세대 약물은 심각한 대사장애가 문제시 되고 있다. 그럼에도 불구하고 2세대 약물은 EPS와 항콜린성 약물의 사용 그리고 이로 인한 이차적인 음성 증상 또는 인지 장애를 줄여주었다. 또한 체중 증가와 대사장애는 chlorpromazine, thioridazine 등과 haloperidol, molindone 등의 차이와 다를 바 없다는 의견도 있다. 종합하면 부족하나마 1세대 약물에 비해 조금은 발전했다고 할 수 있다.²⁷⁾

Clozapine

Clozapine은 스위스의 제약사인 Wander AG의 항우울제 개발 작업 중 1958년 합성된 삼환계 화합물 중의 하나이다. 이 약물은 chlorpromazine과 유사한 특성을 보이긴 하나 강경증을 유발하지 않아 초기에는 널리 받아들여지지 않았다. 1962년 시행된 2건의 임상시험 중 하나는 실패했으나 다른

1건과 이후에 이루어진 2건을 통해 항정신병 효과가 있고 EPS를 초래하지 않는다는 사실이 확실해졌다. 1967년 개발사가 거대 제약사인 Sandoz로 흡수되면서 임상시험이 확장되었고 그 결과 1972년 스위스와 오스트리아, 1975년에는 핀란드 등에서 Leponex란 상품명으로 판매되기 시작하였다.

미국에서는 1974년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, 이하 FDA)의 요구에 맞춰 2상 임상시험이 시작되었다. 임상시험 자원자였던 건강한—당시에는 흔한 일이었다고 하는데—남자 죄수가 25 mg을 투여받은 후 맥박 수 증가를 보이다가 75 mg 투여 후 기립성 저혈압으로 기절하는 사건이 일어났다. 이를 통해 낮은 용량으로 시작하여 서서히 치료 용량까지 높여나가는 표준적인 투여법이 수립되었다.²⁸⁾

1975년 핀란드에서는 시판 4개월 만에 18명의 환자들이 혈액 이상을 보였다. 그중 16명에서 무과립구증(agranulocytosis)이 발생했고 절반이 사망함으로써 유럽 각국에서 판매가 중지되었다.²⁸⁾ 무과립구증은 chlorpromazine 사용 초기부터 발생하여 1954~1957년 사이에 15건 이상이 보고된 바 있다.²⁹⁾ 1976년 발간된 조사에서 무과립구증의 발생률은 기존 항정신병약물이 1000명당 0.04~6.80례, clozapine이 0.10~7.09례로 핀란드에서의 발생 건수를 제외하면 큰 차이를 보이지 않았다.³⁰⁾ 후속 연구를 통해 무과립구증이 사용 첫 3개월 이내에 주로 발생한다는 점이 밝혀졌고 이에 따라 18주 동안 매주 전체혈구계산(complete blood cell count) 검사를 하는 방법이 제시되었는데,³¹⁾ 이는 과거 chlorpromazine으로 인한 무과립구증에 대한 대책과 동일한 것이었다.²⁹⁾

이처럼 후속 연구와 대응책이 제시되었음에도 Sandoz²⁸⁾는 1976년 이 약물에 대한 연구를 중단했고 연구자들과 이미 사용 중이던 환자들에게만 공급을 지속하였다. 이후 clozapine의 효과에 대한 보고가 이어지고 조기 발견하면 무과립구증에 대처할 수 있다는 인식이 확대되면서 Sandoz는 1982년 이 약물에 대한 재평가를 결정하였다. 당시 미국에서는 고비용의 입원치료를 줄이려는 정책이 점증하고 있었고 시판 허가를 받으면 5년간 독점권을 보장해주는 법령이 제정되어 FDA의 승인을 받는다면 큰 수익을 거둘 수 있는 유리한 환경이 조성되어 있었다. 이에 따라 1984년부터 치료저항성 환자를 대상으로 이 약물과 chlorpromazine을 비교하는 임상시험이 시작되어 성공적인 결과를 보임으로써³²⁾ 1989년 마침내 시판 허가를 받게 되었다.²⁸⁾

기타 2세대 항정신병약물

이와 같이 부작용이 적고 치료저항성 환자에게도 효과적인 약물의 발견은 정신병을 더 잘 치료할 수 있으리라는 낙관론

으로 이어졌고, ‘안전한 clozapine’을 개발하려는 노력을 통해 소위 비정형 항정신병약물의 개발이 붓물을 이루었다. Clozapine의 작용기전은 정확히 밝혀지지 않는다고는 다양한 신경전달물질에 대한 작용이 합해져서 glutamate계와 dopamine계를 정상화시키는 것으로 보이는데,^{33,34)} 이를 설명하려는 다양한 가설들이 제시되어 왔다. 이중 가장 큰 영향을 미친 것은 Janssen 등³⁵⁾이 제시하고 Meltzer 등³⁶⁾에 의해 확산된 dopamine-serotonin 길항 가설로, amisulpride 이외의 2세대 약물들은 모두 이 모형에 따라 개발되었다.

‘비정형’이란 용어는 1970년대 후반 기존 약물과 대비해 clozapine의 특성을 가리키는데 쓰이다가,³⁷⁾ 이후 2세대 약물을 지칭하는 일반적인 용어로 자리 잡았다. ‘비정형성’의 정의로는 추체외로계 부작용, 장기간 사용 후의 지연성 운동장애, 고프로락틴혈증이 적다는 점이 거론되었으나³⁸⁾ 합치된 기준이 도출되지는 못하였다.

Aripiprazole

1970년대 후반 Otsuka 연구진은 전임상 연구에서—이 또한 ‘우연히’라는 부사를 붙이기도 하는데—항정신병 기능을 가진 화합물을 발견하였다.³⁹⁾ 이중 기존 약물의 작용 기전인 시냅스 후 D₂ 수용체 차단과는 달리 시냅스 전 D₂ 자가수용체 효현 활성을 통해 dopamine 활성을 낮추는 OPC-4392가 주목을 받았다. 주로 선조체 dopamine계에서 발현되는 D₂ 자가수용체가 활성화되면, 피질의 dopamine 활성에는 별다른 영향을 주지 않고, 선조체에서의 dopamine 합성을 낮출 수 있다는 점 때문이었다.³⁹⁾ OPC-4392는 전임상 연구에서 강경증 유발 없이 정신병 모형에 효과를 보였으나, 임상 연구에서는 활성화(activation)로 인해 양성 증상을 악화시켰다. 이에 따라 시냅스 전 D₂ 자가수용체 효현 활성은 유지하면서 시냅스 후 D₂ 수용체 차단 작용을 강화하여 aripiprazole이 태어나게 되었다.⁴⁰⁾

이와 같은 작용 기전으로 인해 이 약물은 dopamine계 안정제(dopamine system stabilizer) 또는 3세대 약물로 불리기도 한다.⁴¹⁾ 최근에는 이 약물의 활성 대사물인 dehydroaripiprazole과 유사한 brexpiprazole, 그리고 cariprazine 등 시냅스 전·후 D₂, D₃ 수용체 부분 효현제가 개발되어 2015년 FDA의 승인을 받았다.^{42,43)} 이외에도 시냅스 전 D₂ 수용체 부분 효현제이면서 시냅스 후 D₂ 수용체 길항제이고 glutamate계에도 작용하는 lumateperone(ITI-007) 등이 개발 중에 있다.⁴⁴⁾

국내에서의 항정신병약물의 사용

Min⁴⁵⁾에 따르면 1954~1956년까지 10회에 걸쳐 개최된 군

진정신의학회 집담회에서 1955년 10월과 12월 reserpine의 임상경험이 발표되었다. 대한신경정신의학회 학술대회에서는 1958년 chlorpromazine의 임상예, 1961년 trifluoperazine과 perphenazine 임상예와 부작용 관련 발표가 있었다. 국내 학술지에는 1959년 chlorpromazine 치험보고가 최초로 게재되었는데 조현병, 조울증, 정신신경증, 진행성 마비, 만성 약물중독에 효과적이라고 기술되었다. Chlorpromazine은 1960년 국내 시판 허가를 받았는데, 당시에는 처방전 없이 누구나 약국에서 구입할 수 있었다고 한다.⁴⁶⁾

1962년 신경정신의학회 수록된 광고를 보면 항정신병약물로는 chlorpromazine, 항불안제로는 chlordiazepoxide와 meprobamate가 주로 사용되었다. 이후의 광고에는 1970년 fluphenazine, 1971년 thioridazine, 1973년 haloperidol, 1978년 fluphenazine decanoate와 perphenazine, 1982년 loxapine과 pimozide, 1986년 clopenthixol, 1987년 haloperidol decanoate와 cis-clopenthixol, 1992년 bromperidol 등의 1세대 항정신병약물이 실렸고, 2세대 약물로는 1995년 risperidone이 최초로 등장하였다.⁴⁵⁾

‘항정신병’이라는 용어의 타당성

Delay와 Deniker⁴⁷⁾는 1955년 chlorpromazine 등의 약물을 신경 이완제라 칭하자고 제안하였다. 이 용어는 유럽에서는 쉽게 받아들여졌으나 미국에서는 치료 효과가 아니라 부작용의 특성을 나타낸다는 점에서 부적절하다고 간주되었고 대신 정온제(tranquillizer)라는 용어가 선호되었다. 이후 1955년과 1959년 각각 발견된 항불안제 meprobamate와 chlordiazepoxide가 정신병에는 효과가 없다는 점과 대비되면서, 강력(major) 정온제라고 불리게 되었다.²¹⁾ 또 다른 용어로는 정신이상, 흥분, 혼란 없이 분별 있고 차분함을 의미하는 정신안정제(ataraxic)가 한동안 통용되었고,⁴⁸⁾ 기분을 정상화하는 효과에 착안하여 chlorpromazine에 대해 orthotimic이라는 용어가 제안되기도 하였다.⁴⁹⁾

‘항정신병(antipsychotic)’이라는 용어를 누가 언제부터 사용했는지는 확실하지 않으나, Lehmann⁴⁾은 1956년 자신이 비유적으로 이 용어를 사용했다고 하였다. 그 이유는 당시에 그 자신을 비롯한 북미의 연구자들 모두 chlorpromazine을 진정, 억제 작용이 있는 새로운 약물로만 생각했을 뿐 항정신병 효과가 있다고는 여기지 않다가, 2년 이상 지난 후에야 이 약물이 만성 조현병을 호전 또는 관해 시킨다는 사실을 받아들여지게 되었기 때문이었다.⁴⁾ 실제로 1956년 열린 학술모임에서 이 약물은 조증, 급성 정신병적 상태, 조현병에 효과적이고 신경증에 대해서는 잠재력은 있으나 부작용의 문제

가 있으며 우울증에는 효과가 없다는 쪽으로 의견이 수렴되어⁸⁾ 항정신병 효과가 특별히 강조되지는 않았다.

하지만 1954년경부터는 chlorpromazine과 reserpine이 조현병에 특유의 효과가 있다는 견해가 대두되기 시작하였다 고도 한다.²¹⁾ 1959년 Lehman⁵⁰⁾은 약물을 효과에 따라 치유 약물, 교정약물, 대증약물로 구분하고 chlorpromazine과 reserpine을 급·만성 정신병적 상태에 대한 교정약물, 즉 근본 원인은 차치하고 1차적인 장애에 가까운 핵심 증상을 해소하는 약물²¹⁾의 전형으로 분류하였다. 그리고 1962년에는 Medline에 등재된 논문에서 최초로 ‘항정신병약물’이라는 용어가 등장한다.⁵¹⁾

1964년 NIMH 연구 보고에서는 phenothiazine을 투여하면 조현병적 정신병의 특징적인 증상 거의 대부분이 호전되므로 정온제라는 용어 대신 넓은 의미에서 항조현병(anti-schizophrenic) 약물로 간주해야 한다고 하였는데,²⁵⁾ 오래 호응을 받지 못했다.^{21,48)}

Chlorpromazine의 최초 상품명은 Largactil로 신경절 차단(gangliolytic), adrenolytic, 항세동(antifibrillatory), 항부종(antiedema), anti-shock, 항전간(anticonvulsant), 항구토(anti-emetic) 등 광범위한 작용이 있음을 강조하였다.⁸⁾ British Journal of Psychiatry에 최초로 reserpine 광고가 실렸던 1956년부터 광고 내용을 추적하면, 1960년에는 Stelazine(trifluoperazine)을 제외한 다른 약물들은 조현병에 더해 불안, 노인의 초조, 아동의 행동 문제 등에 효과가 있음을 홍보하고 있다. 일부 약물의 경우 1980년까지도 광범위한 효과를 선전하고 있지만, 1970년이 되면 Serenace(haloperidol), Melleril(thioridazine) 등은 조현병에 특화된 약물임이 강조되고 1975년 Redeptin(fluspirilene) 광고에서는 dopamine 수용체에 특수하게 작용하여 항정신병 효과를 보인다고 내세우고 있다.²¹⁾

영국과 미국의 교과서 내용을 시기별로 추적해봤을 때도 1960년대 후반부터는 이들 약물을 조현병을 비롯한 정신병에 특화된 치료제로 기술하기 시작하여 1970년대 이후로는 ‘항정신병’ 또는 ‘항조현병’이란 용어와 함께 dopamine 가설이 실리게 된다.^{15,21)}

이들 약물이 정신병적 증상을 경감 또는 소실시키는 효과가 있긴 하나 오늘날에 이르기까지 기분장애를 비롯하여 다양한 정신질환의 치료에 사용되는 데도 불구하고 ‘항정신병 약물’로 호칭되는 이유는 무엇일까? 논란의 여지는 있으나 다음과 같은 이유를 추정해 볼 수 있다.

첫째, chlorpromazine을 비롯한 약물이 조증 등의 치료에 효과적이긴 하였으나 lithium이 양극성 장애의 1차 치료제로, imipramine이나 iproniazid가 항우울제로 자리 잡으면

서, 임상시험을 통해 입증되지는 않았으나 각각의 약물군이 특정 질환군에 효과가 있다는 관점이 흥미하게 되었다.¹¹⁾

둘째, 규정의 변화를 들 수 있다. 미국 FDA에서는 1962년부터 시판 허가를 받으려면 약물의 적응증을 분명히 하고 통제된 연구를 통해 효과와 안전성을 입증하도록 제도화하면서 약물군과 특정 질환군 간의 연결이 강화되었다.¹¹⁾

셋째, 자연성 운동장애는 1957년 최초로 증례 보고되었으나 1960년대 중반 이후에야 체계적으로 연구되기 시작했다.^{52,53)} 항정신병약물 사용 후 시간 경과와 더불어 부작용에 대한 지식이 증대되면서 이들 약물에 대한 열광이 사그라들게 되었고 대체할만한 약물이 없는 조현병 및 정신병적 장애로 그 사용 범위가 좁아지게 되었다.⁵⁴⁾

넷째, 정신의학계 내부에서의 필요성을 들 수 있다. 19세기에 의학의 한 분과로 자리한 정신의학은 항정신병약물 등 약물치료를 통해 다른 의학 분야의 진료와 어느 정도 보조를 맞출 수 있게 되었다. 즉 추정되는 병태생리에 따라 질병군마다 다른 치료제를 동원할 수 있다고 자처할 수 있게 되었다. 또한 미국에서 관리의료(managed care)의 도입과 더불어 의료비에 대한 압박이 커져가는 상황에서 의사 이외의 정신 치료 종사자와의 경쟁에 대응해 약물을 처방할 수 있는 의사로서의 자격을 활용할 수 있었다. 그리고 약물 및 생화학적 연구를 통해 정신의학이 신뢰성 있고 지속 발전이 가능한 과학으로 자리매김 되기를 원하였다. 또한 정신질환자에 대한 약물 사용을 화학적인 구속복이라고 비난하는 반정신의학에도 대처할 수 있었다.^{15,21)}

다섯째, 서구에서는 항정신병약물의 사용 이전부터 인권이 강조되고 사회적, 직업적 치료가 도입되면서 탈원화가 시작되었다고 한다.⁵⁵⁻⁵⁷⁾ 정신의학계와 마찬가지로 국가와 사회 또한 지역사회 내의 환자를 약물로 구속한다는 인상을 피하고 싶어 했다.⁵⁴⁾

여섯째, 기분전환용 약물(recreational drugs)의 사용이 늘면서 ‘약물’과 ‘치료제’를 구분하려 하였고 투여 후 정신상태의 변화가 전면에 드러남으로써 치료제에 대한 인상이 흐려지는 것을 꺼리게 되었다.⁵⁷⁾

그럼에도 불구하고 항정신병약물은 다양한 정신질환과 증상에 사용되고 있다. 연구에 따라 다르지만 비인가 처방(off-label use)이 항정신병약물을 사용하는 성인의 40~75%, 소아의 36~93.2%를 차지한다.⁵⁸⁾ 2004년부터 현재까지 미국에서 비인가 질환에 대한 마케팅으로 배상금을 낸 39건 중 항정신병약물이 6건을 차지한다[abilify(2007, 2016), zyprexa(2009), geodon(trade names : zeldox ; 2009), seroquel(2010), risperdal과 invega(2013)].⁵⁹⁾ 한편으로 적응증이 넓어져 거의 대부분의 2세대 항정신병약물은 양극성장애에 급성 조증 치료

및 유지 치료에 허가를 받았고 이에 더해 aripiprazole은 주요 우울장애에 치료의 부가요법에, quetiapine은 주요우울장애와 양극성장애에 우울삽화 치료의 부가요법에 허가를 받았다. 이들 약물의 항우울 작용 기전을 ‘해석’하는 여러 가설이 제시되고는 있지만, 다음과 같은 질문이 제기되기도 한다. 주요 우울장애와 양극성장애에 우울 삽화의 병태생리는 다른가? 지나치게 단순화된 질문이긴 하지만, 항정신병 기전인 dopamine 활성 억제와 항우울 기전인 dopamine 활성 증진을 어떻게 조화시킬 수 있는가?⁶⁰⁾

항정신병약물이 조현병 연구와 치료에 끼친 영향

Chlorpromazine을 비롯한 항정신병약물의 발견을 통해 정신의학은 처음으로 정신병적 상태에 대해 신뢰할 수 있을 만한 약물을 갖게 됨으로써 조현병을 비롯한 정신질환 치료와 연구에 큰 변화를 맞게 되었다.

진단의 변화

조현병 치료에 항정신병약물이 사용되면서 이전처럼 심하게 와해된 환자 그리고 와해형과 긴장형이 현저히 줄고 편집형과 미분화형이 늘어났다.²⁷⁾ 조현병의 아형 분류는 오래 전부터 그 타당성에 대해 논란이 지속되어 왔으나,⁶¹⁾ 정신장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, 이하 DSM) 5판에서 삭제된 데에는 이와 같은 변화도 일조했으리라 생각할 수 있다.⁶²⁾

DSM-III가 만들어진 배경의 하나는 정신 약물학의 발전에 따른, 체계적이고 신뢰성 있는 진단 기준에 대한 요구였다. 그리고 잘 정의된 진단기준은 다시 특정 치료법의 발달과 더더욱 정교해지는 정신 약물학 연구를 촉진 시켜왔다.⁶³⁾ 반면에 이들 진단분류 체계는 환자의 주관적 경험을 철저하게 파악하여 정신병리를 이해하고 정밀한 진단을 수립하려는 노력을 약화시켰고, 여러 질환에 적응증을 가진 새로운 약물의 개발은 이런 추세를 더욱 강화하였다.⁶⁴⁾

정온 작용이 아닌 항정신병 작용에 근거한 약물 효과의 판정¹⁾

항정신병약물이란 명칭에서 보듯이 1세대 약물들의 효과에 기대어 정신병적 증상이 조현병의 핵심 증상이라는 관점이 팽배함으로써 음성 증상과 인지결핍 등은 행동안 등한시되었다. D₂ 수용체 차단을 통한 항정신병 효과에 치중한 약물의 개발은 결국 오늘날의 충족되지 못한 필요(unmet needs)로 이어진다.

정신병 재발 방지 효과의 확인¹⁾

항정신병약물 발견 이전에는 조현병 재발 방지라는 개념은 존재조차 하지 않았다. 1975년 정신의학 최초의 메타분석을 통해 이들 약물의 재발 방지 효과가 확인되었다.⁶⁵⁾ 최근의 메타분석 결과에 따르면 항정신병약물 유지치료를 한 환자군에서 체중 증가, 운동장애, 진정 등이 유의하게 많긴 하지만 재발과 재입원, 공격적 행동이 적고 증거는 불충분하나 삶의 질이 향상되는 것으로 나타났다.⁶⁶⁾ 한편으로 최근 일부 환자들은 현재와 같이 지속적인 투약이 필요하지만 일부는 이와 달리 투약 간격을 늘리더라도 안정된 상태가 유지된다는 점에서 확실적인 유지치료를 재고해야 한다는 주장도 있다.⁶⁷⁾

지역사회 정신의학의 부상

노숙자나 수형자로 자리를 바꾸었을 뿐이라는 비판도 있지만, 항정신병약물은 많은 환자들이 지역사회로 복귀하는데 큰 역할을 했다. 이에 따라 지역사회 정신보건이 확충, 개선되고 다양한 치료기법이나 외래치료 명령제 등의 제도들이 도입되었다. 항정신병약물의 사용과 더불어 조현병에 대한 낙인이 줄었다고도 하나⁸⁾ 질병과 환자에 대한 일반 대중들의 인식을 개선하기 위한 노력의 필요성은 외려 커졌다고 할 수 있고 그 방법에 대한 고민은 더욱 복잡해지고 있다.⁵⁴⁾ 그리고 환자의 자율성 및 권익의 보호와 치료적 필요 및 사회의 안전 확보라는 상충되는 가치의 조화라는 난제에 직면해 있다.

과학적인 효과 검증 방법의 확립

항정신병약물 사용 초기까지는 치료법의 효과나 위험, 환자 선정 기준 등에 대한 검토 없이 임상시험이나 치료가 이루어졌다. 이에 대한 비판이 늘어나면서 무작위 배정, 이중 맹검, 체계적인 측정 방법, 통계 분석 등을 통해 효과와 부작용을 검증하는 방법론이 자리잡아가게 되고¹⁾ 이는 오늘날의 소위 근거중심 치료(evidence-based treatment)로 이어진다.

하지만 통제된 조건에서 효과와 안전성을 검증하는 임상시험 결과는 ‘어떤 조건에서 어떤 환자에게 어떤 치료가 효과가 있는지’에 대한 임상에서의 궁금증을 풀어주지 못한다.⁶⁸⁾ 이에 따라 임상시험 결과를 임상 실제로 더욱 잘 이입시키기 위해 유효성(effectiveness) 연구가 고안되었으나, 아직 만족스러운 해답을 제시하지는 못하고 있다.

정신 약물학과 생물정신의학의 발전

항정신병약물, 항우울제, lithium 등의 발견이 초래한 가장 중요한 결과는 신경생물학의 발전이라는 견해가 있다. 1963년 Carlsson과 Lindqvist⁶⁹⁾는 chlorpromazine과 haloperidol이 dopamine을 포함한 catecholamine의 생성에 영향을 준다고

보고하였고 1965년 van Rossum⁷⁰⁾은 haloperidol이 dopamine 수용체를 차단하여 그 활성을 억제한다고 보고하였다. 이를 토대로 조현병의 dopamine 가설이 대두되었는데, 이는 다시 조현병을 항정신병약물 치료가 필요한 별개의 생물학적 질병 과정으로 구체화하였고⁵⁴⁾ 약물이 기저의 생화학적 이상을 되돌려 놓을 것이라는 개념을 강화하는 순환논리를 낳았다.^{3,21)} 항우울제 등 뒤이은 약물의 발견 그리고 여러 가지 신경전달물질과 그 수용체의 역할에 대한 연구들이 쌓이면서 약물의 작용기전, 정신질환의 병태생리 등에 대한 가설이 제시되기 시작하였다.⁴⁾ 이를 통해 정신질환의 생물학적 기전을 밝힐 수 있으리라는 희망이 커져가면서 정신 약물학, 나아가 생물정신의학의 발전으로 이어졌다.

약물 중심 치료의 대두

정신질환을 뇌의 이상으로 보는 환원적 모형은 한 사람으로서의 환자의 경험을 간과하는 결과를 낳았다. 이에 따라 과거 역동정신의학이 주류를 이루던 시대의 ‘뇌가 없는(brainless)’ 정신의학으로부터 ‘마음이 없는(mindless)’ 정신의학으로 바뀌었다는 지적이 있다.⁷¹⁾ 오늘날 정신의학에서 의미나 가치에 대한 환자의 주관성, 의사-환자 관계 등을 도외시하지는 않으나 과거에 비해 중요도는 현저히 낮아졌다.⁷²⁾

약물치료의 약진은 임상 진료 및 이를 둘러싼 제도의 경제적, 정책적 측면과 복잡하게 얽혀 있다. 전인적 치료보다는 서둘러 진단을 내리고 처방전을 발급한 후 최소한의 후속 조치에 그치는 진료와 경제적으로는 이득이 더 크다. 간편성, 효율성, 경제성 등이 강조되는 약물 중심 치료는 마음이 빠진 최소한의 진료를 조장하였고³⁾ 생물정신사회적 치료를 통합하고 적용하는 책임자로서의 정신건강의학과 의사의 역할⁷³⁾을 잃게 하였다.

항정신병약물의 미래

지난 반세기 동안 D₂ 수용체 차단 이외의 새로운 작용 기전을 가진 항정신병약물의 개발이 시도되어 왔으나, 어느 하나 기대를 만족시키지 못하고 있다. 기존 항정신병약물의 작용 기전을 통해 정신질환의 병태생리를 이해하고 다시 이를 통해 더 나은 약물을 개발하려는 전략은 한계에 봉착해 있다. 가장 효과가 뛰어나다고 하는²⁶⁾ clozapine은 마법의 산탄총(magic shotguns)으로 분류되듯 그 작용 기전이 매우 복잡하고 다면적이어서 여전히 미지로 남아 있다. 이처럼 정신질환의 원인병리 뿐 아니라 약물의 작용 기전도 규명하지 못한 현재로서는 마법의 탄환(magic bullet), 즉 부작용 없이 특정 질환을 표적으로 하는 이상적인 화합물의 개발은 어려운 수

밖에 없다.³³⁾ 이런 점에서 하나의 분자표적(molecular target)에 선택적인 약물과 여러 가지 분자표적에 선택적으로 비선택적 작용을 하는 약물 중 어느 쪽이 더 효과적인 약물의 개발로 이어질지에 대해 논의가 지속되고 있다.

현재로서는 1) 어느 정도 D₂ 수용체에 친화성이 있으면서 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, glutamate, nicotine 등 유망해 보이는 수용체와 결합하되, 곤란한 부작용과 관련되는 α₁, H₁, M₁, M₃ 수용체 활성이 배제된 약물의 개발,^{33,74)} 2) 기존 약물에 반응하지 않는 환자 또는 음성 증상이나 인지 장애 등 특정 증상 영역의 치료를 목표로 하는 단일 표적 약물의 개발,⁷⁵⁾ 3) (아마도 D₂ 수용체 이외의) 새로운 작용기전을 가진 약물의 개발이 모두 시도되고 있다.⁷⁶⁾

조현병은 다유전자적 질환으로 작은 효과를 가진 다수의 유전적 변이가 모여 발병으로 이어진다고 추정되며⁷⁷⁾ 후생적 요인이 상당한 역할을 한다. 정신질환은 동일한 진단에 내려진 환자라도 각기 다른 증상 양상을 보인다. 이런 점에서 새로운 치료제 개발을 위한 모형으로 유전적으로 조작된 동물을 활용하는 데 제한이 있다. 더욱이 정신질환, 특히 환각이나 망상, 음성 증상 등 복잡한 추상적 구성체를 동물 모형으로 구현하는 작업은 쉽지 않다. 인지 장애 등 일부 증상 영역 동물 모형의 가능성이 제시되고는 있지만^{78,79)} 인지 기능이 다른 정신 기능과 연관된다는 점⁸⁰⁾은 갈 길이 단순치 않음을 가리킨다. 또한 정신의학은 기저의 기질적 원인을 배제하는데 도움이 되는 검사 방법 이외에는 진단, 치료의 선택, 경과 예측 등을 가능케 하는 생물학적 표지자(biological marker)를 갖지 못하고 있다.

이런 한계의 이유로는 여러 가지를 들 수 있겠지만, 가장 기본적으로는 진단분류 체계에 있다고 할 수 있다. 조현병은 단일 질환이 아니라 이질적인 증후군의 복합체로 이해되고 있다.^{3,11,81,82)} 조현병의 현재 구성 개념은 정신병과 동의어에 가깝다고 할 수 있으며 이처럼 이질적인 구성체의 병태생리를 규명하려는 노력은 실패할 수밖에 없다는 주장도 있다.⁸³⁾ 현재의 진단 기준이 일상적인 임상 진료에서 사용하기에는 너무 구체적이고 연구에 사용하기에는 너무 개략적이라는 오래전 비판⁸⁴⁾은 여전히 유효하다.

이런 문제를 극복하기 위해 DSM-5에서는 조현병의 진단 기준을 크게 바꾸지는 않았으나 평가해야 할 증상 영역을 제시함으로써 차원적 모형의 병용을 권하고 있다.⁶²⁾ 또 다른 시도로 미국 NIMH에서는 Research Domain Criteria를 제시한 바 있다.⁸⁵⁾ 이들 접근법에는 나름대로의 장단점이 있으므로^{86,87)} 귀추를 지켜봐야 하겠지만 이와 같은 접근법이 정신질환에 대한 이해와 치료에 어느 만큼은 새로운 지식을 가져다 주리라 생각된다.

과학적 개념의 정의는 설득력 있게 설명할 수 있는 근거가 뒷받침될 때에만 타당성이 확립된다. 정신의학의 연구 대상이 되는 체계는 너무 복잡해서 설명보다는 주로 기술이 이루어져 왔고 제시된 설명도 정확한 재현이 가능한 여타 자연과학에 비하면 그 힘이 미약하다. 인간의 뇌나 정신질환의 근저와 같은 복잡계에 대해 타당한 설명을 하려면 증상, 행동, 경험에 대한 일인칭적 진술을 포함하는 정신병리학과 뇌의 구조와 기능 등 신경생물학 정보 모두를 알아야만 한다.⁸⁸⁾ 의식적인 경험을 정리, 분류하여 타당하고 신뢰할 수 있는 개념의 정립을 목적으로 하는⁸⁹⁾ 정신병리학 그리고 이를 바탕으로 하여 특정 질병을 속고하고, 비교하고, 설명하고 통제할 수 있는 대상으로 만들어주는 근본과정⁹⁰⁾이며 의학적 접근법이라고 내세울 수 있는 표식인⁷¹⁾ 진단분류학의 새로운 방법론 모색이 절실하다. 현재로서는 조금이나마 정신질환의 실체에 가깝게 다가가기 위해, 진단분류 체계나 정신병리 적도의 단순한 적용을 넘어 더욱 폭넓고 깊이 있게 자료를 수집하고 표현형(phenotype)을 세분하는 작업이 이루어져야 한다.⁸¹⁾ 이를 통해 일관성 있고 공고한 신경생물학 연구 결과를 쌓지 못한다면 또 다른 ‘우연한 발견’을 기다려야 할 수밖에 없을 것이다.

결론

항정신병약물은 조현병의 치료를 비롯해 정신의학 임상과 연구 전반에 커다란 진전을 가져왔으나, 동시에 해결하지 못한 많은 문제들을 남겨두고 있다. 효과가 완벽하고 부작용이 없는 치료제를 개발하기 위해 관련 분야의 힘을 모아야겠지만, 정신건강의학과 의사로서는 우선 기존 약물을 적절히 사용하여 치료 결과를 극대화할 수 있도록 노력해야 한다. 이를 위해서는 기존 약물 각각의 효능과 한계 그리고 부작용뿐 아니라 여러 측면에서 차별점을 분명히 밝혀 개개 환자의 치료에 적용해 나가야 할 것이다.

중심 단어 : 1세대 항정신병약물 · 2세대 항정신병약물 · 역사 · 미래.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Ahonen M. Mental Disorders in Ancient Philosophy. Switzerland: Springer International Publishing;2014. p.28-29.
- 2) Baumeister AA, Hawkins MF. Continuity and discontinuity in the historical development of modern psychopharmacology. *J Hist Neurosci* 2005;14:199-209.
- 3) Baldessarini RJ. [Commentary: the current state of psychopharma-

- cology and psychiatry.] *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2011;4:5-8.
- 4) Lehmann HE. Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 1993;8:291-303.
- 5) Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:152-162.
- 6) Luigjes J, de Kwaasteniet BP, de Koning PP, Oudijn MS, van den Munckhof P, Schuurman PR, et al. Surgery for psychiatric disorders. *World Neurosurg* 2013;80:S31.e17-e28.
- 7) Robison RA, Taghva A, Liu CY, Apuzzo ML. Surgery of the mind, mood, and conscious state: an idea in evolution. *World Neurosurg* 2013;80:S2-S26.
- 8) López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:113-135.
- 9) Kunz E. Henri Laborit and the inhibition of action. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:113-117.
- 10) Hamon J, Paraire J, Velluz J. [Effect of R. P. 4560 on maniacal agitation]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1952;110:331-335.
- 11) Carpenter WT Jr, Davis JM. Another view of the history of antipsychotic drug discovery and development. *Mol Psychiatry* 2012;17:1168-1173.
- 12) Lehman HE, Hanrahan GE. Chlorpromazine; new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. *Arch Neurol Psychiatry* 1954;71:227-237.
- 13) Delay J, Deniker P. Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry. *J Clin Exp Psychophatol* 1956;17:19-24.
- 14) Delay J, Deniker P. Cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. CR 50e Congrès des aliénistes et neurol. de Langue Fse 1952;38:503-513.
- 15) Moncrieff J. An investigation into the precedents of modern drug treatment in psychiatry. *Hist Psychiatry* 1999;10:475-490.
- 16) Granger B, Albu S. The haloperidol story. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:137-140.
- 17) Divry P, Bobon J, Collard J. Le R1625, nouvelle thérapeutique symptomatique de l'agitation psychomotrice. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1958;58:878-888.
- 18) Divry P, Bobon J, Collard J. [Report on the neuropsychopharmacological activity of haloperidol (R 1625)]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1960;60:7-19.
- 19) Divry P, Bobon J, Collard J, Pinchard A, Nols E. [Study & clinical trial of R 1625 or haloperidol, a new neuroleptic & so-called neurodysleptic agent]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1959;59:337-366.
- 20) Deniker P. Experimental neurological syndromes and the new drug therapies in psychiatry. *Compr Psychiatry* 1960;1:92-102.
- 21) Moncrieff J. Magic bullets for mental disorders: the emergence of the concept of an “antipsychotic” drug. *J Hist Neurosci* 2013;22:30-46.
- 22) Hasse HJ. [Definition and mode of action of the psychomotor Parkinson syndrome therapeutically induced by serpasil and largactil]. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1956;131:201-214.
- 23) Haase HJ, Janssen PAJ. The Action of Neuroleptic Drugs: a Psychiatric, Neurologic and Pharmacological Investigation. Chicago: Yearbook Medical Publishers;1965.
- 24) Delay J, Pichot P, Lempérière T, Elissalde B, Peigne F. [A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960;118:145-152.
- 25) Guttmacher MS. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia; effectiveness: The National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Service Center, Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:246-261.
- 26) Leucht S, Cipriani A, Spinelli 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.
- 27) Tandon R. Antipsychotic treatment of schizophrenia: two steps for-

- ward, one step back. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:263-264.
- 28) Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007;18:39-60.
 - 29) Pisciotto AV, Ebbe S, Lennon EJ, Metzger GO, Madison FW. Agranulocytosis following administration of phenothiazine derivatives. *Am J Med* 1958;25:210-223.
 - 30) Anderman B, Griffith RW. Clozapine-induced agranulocytosis: a situation report up to August 1976. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:199-201.
 - 31) Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with Clozaril. A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand* 1977;56:241-248.
 - 32) Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:62-67.
 - 33) Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:353-359.
 - 34) Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics* 2017;14:750-761.
 - 35) Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-5₂ and dopamine-D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:685-693.
 - 36) Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and Serotonin₂ pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;251:238-246.
 - 37) Rebec GV, Bashore TR, Zimmerman KS, Alloway KD. "Classical" and "atypical" antipsychotic drugs: differential antagonism of amphetamine- and apomorphine-induced alterations of spontaneous neuronal activity in the neostriatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1979;11:529-538.
 - 38) Meltzer HY, Bastani B, Ramirez L, Matsubara S. Clozapine: new research on efficacy and mechanism of action. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989;238:332-339.
 - 39) Casey AB, Canal CE. Classics in Chemical Neuroscience: aripiprazole. *ACS Chem Neurosci* 2017;8:1135-1146.
 - 40) Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, et al. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D₂ receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:329-336.
 - 41) Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010;16:488-501.
 - 42) McEvoy J, Citrome L. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia: a review of this novel serotonin-dopamine activity modulator. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;9:177-186.
 - 43) Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D₃-preferring D₃/D₂ receptor partial agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;10:109-119.
 - 44) Kumar B, Kuhad A, Kuhad A. Lumateperone: a new treatment approach for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Barc)* 2018;54:713-719.
 - 45) Min SK. The past, present and future of psychopharmacology in Korea. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2006;4:11-23.
 - 46) Bahk WM, Lee HS. Chapter 1. Historical overview of Psychopharmacology. In: Bahk WM, Kim CH, editors. *Clinical Neuropsychopharmacology* 2nd ed. Seoul: Sigma Press;2014. p.3-11.
 - 47) Delay J, Deniker P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *Int Rec Med Gen Pract Clin* 1955;168:318-326.
 - 48) King C, Voruganti LN. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27:168-175.
 - 49) González Monclús E. Tratamientos farmacológicos y biológicos en los inicios de la clínica psiquiátrica universitaria del Profesor Sarró. In: Anton P, coord. *Medio Siglo de Psiquiatría en España*. Madrid: ELA;1992. p.81-83.
 - 50) Lehmann HE. Concepts, rationale and research. In: Kline NS, editor. *Psychopharmacology frontiers: second international congress of psychiatry psychopharmacology symposium*. London: J & A Churchill Ltd;1959. p.21-30.
 - 51) Mapp Y, Nodine JH. Psychopharmacology: II tranquilizers and antipsychotic drugs. *Psychosomatics* 1962;3:458-463.
 - 52) Macaluso M, Flynn A, Preskorn SH. Tardive dyskinesia: a historical perspective. *J Psychiatr Pract* 2017;23:121-129.
 - 53) Schonecker M. [Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen]. *Nervenarzt* 1957;28:550-553.
 - 54) Kirkby KC. Social context and health consequences of the antipsychotics introduction. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:141-146.
 - 55) Shepherd M. Neuroleptics and the psychopharmacological revolution: myth and reality. *Hist Psychiatry* 1994;5:89-96.
 - 56) Bennett D. The drive towards the community. In: Berrios GE, Freeman H, editors. *150 years of British Psychiatry, 1841-1991*. London: Gaskell/Royal College of Psychiatrists;1991. p.321-332.
 - 57) DeGrandpre R. The cult of pharmacology: how America became the world's most troubled drug culture. Durham, NC: Duke University Press;2006.
 - 58) Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N, et al. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des* 2015;21:3280-3297.
 - 59) Wikipedia. [homepage on the Internet]. San Francisco, CA: Wikimedia Foundation. List of off-label promotion pharmaceutical settlements. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_off-label_promotion_pharmaceutical_settlements.
 - 60) Dean CE. Psychopharmacology: a house divided. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1-10.
 - 61) Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B. The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14:645-652.
 - 62) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing;2013.
 - 63) Frances A, Mack AH, Ross R, First MB. The DSM-IV classification and psychopharmacology. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, Ltd.;1995. p.823.
 - 64) Taylor MA, Vaidya NA. Psychopathology in neuropsychiatry: DSM and beyond. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:246-249.
 - 65) Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975;132:1237-1245.
 - 66) 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.
 - 67) Remington G, Fervaha G, Foussias G, Agid O, Turrone P. Antipsychotic dosing: found in translation. *J Psychiatry Neurosci* 2014;39:223-231.
 - 68) Depp C, Lebowitz BD. Clinical trials: bridging the gap between efficacy and effectiveness. *Int Rev Psychiatry* 2007;19:531-539.
 - 69) Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxyamphetamine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963;20:140-144.
 - 70) van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966;160:492-494.
 - 71) Eisenberg L. Mindlessness and brainlessness in psychiatry. *Br J Psychiatry*

- chiatry 1986;148:497-508.
- 72) Bracken P, Thomas P, Timimi S, Asen E, Behr G, Beuster C, et al. Psychiatry beyond the current paradigm. *Br J Psychiatry* 2012;201:430-434.
- 73) Olfson M, Weissman MM, Gottlieb JF. Essential roles for psychiatry in the era of managed care. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:206-208.
- 74) Kondej M, Stepnicki P, Kaczor AA. Multi-target approach for drug discovery against schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2018;19:E3105.
- 75) Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br J Pharmacol* 2017;174:3136-3160.
- 76) Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 2012;17:1206-1227.
- 77) International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-752.
- 78) Cadinu D, Grayson B, Podda G, Harte MK, Doostdar N, Neill JC. NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update. *Neuropharmacology* 2018;142:41-62.
- 79) Nikiforuk A. Assessment of cognitive functions in animal models of schizophrenia. *Pharmacol Rep* 2018;70:639-649.
- 80) Preissmann D, Dépré M, Schenk F, Gisquet-Verrier P. Anxiety modulates cognitive deficits in a perinatal glutathione deficit animal model of schizophrenia. *Brain Res* 2016;1648:459-468.
- 81) Forray C, Buller R. Challenges and opportunities for the development of new antipsychotic drugs. *Biochem Pharmacol* 2017;143:10-24.
- 82) Keshavan MS, Lawler AN, Nasrallah HA, Tandon R. New drug developments in psychosis: challenges, opportunities and strategies. *Prog Neurobiol* 2017;152:3-20.
- 83) van Praag HM. Kraepelin, biological psychiatry, and beyond. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 Suppl 2:29-32.
- 84) Blashfield RK, Draguns JG. Toward a taxonomy of psychopathology: the purpose of psychiatric classification. *Br J Psychiatry* 1976;129:574-583.
- 85) Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-751.
- 86) Miller R. Validating concepts of mental disorder: precedents from the history of science. *Biol Cybern* 2014;108:689-699.
- 87) Esterberg ML, Compton MT. The psychosis continuum and categorical versus dimensional diagnostic approaches. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:179-184.
- 88) Lilienfeld SO, Treadway MT. Clashing diagnostic approaches: DSM-ICD versus RDoC. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:435-463.
- 89) Jaspers K. General Psychopathology. Translated by Hoenig J, Hamilton MW. Manchester: Manchester University Press;1963.
- 90) Oyeboode F. Sims' Symptoms in the mind: an introduction to descriptive psychopathology. 5th ed. Edinburgh: Saunders Elsevier;2015.