

ORIGINAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2014;53(6):370-378  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

## 조현병 환자에서 항정신병약물 병용요법 분석 : 임상적 관련인자 및 처방현황 조사

국립서울병원 정신건강과,<sup>1</sup> 정신보건연구과,<sup>2</sup> 임상심리과,<sup>3</sup> 국립서울병원 임상시험센터<sup>4</sup>  
최진영<sup>1</sup> · 강시현<sup>1</sup> · 이종일<sup>1</sup> · 하유정<sup>2</sup> · 윤해주<sup>3</sup> · 박은경<sup>4</sup> · 박동연<sup>1</sup>

### Clinical Correlates and Description Profiles of Antipsychotic Polypharmacy for Patients with Schizophrenia

Jinyoung Choi, MD<sup>1</sup>, Shi Hyun Kang, MD, PhD<sup>1</sup>, Jong-Il Lee, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Yujeong Ha, MPH<sup>2</sup>, Hai Joo Yoon, MA<sup>3</sup>, Eunkyung Park, RN<sup>4</sup>, and  
Dong Yeon Park, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Psychiatry, <sup>2</sup>Mental Health Research, <sup>3</sup>Clinical Psychology,  
Seoul National Hospital, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Clinical Trial Center, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

**Objectives** Despite increasing use of antipsychotic polypharmacy (APP), few studies have investigated APP for Korean patients with schizophrenia. The aim of this study was to identify the sociodemographic and clinical correlates and recent prescription profiles of APP in schizophrenia patients.

**Methods** A total of 297 schizophrenia patients were recruited and interviewed using standardized assessment instruments in Seoul National Hospital. Differences in demographic and clinical characteristics between APP and antipsychotic monopharmacy (APM) groups were analyzed. The prescriptions of psychotropic drugs were collected by a review of medical records.

**Results** In comparison with the APM group, the APP group showed association with earlier onset, lower employment rate, and higher scores for Clinical Global Impression-Severity and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ( $p < 0.001$ ). In particular, the BPRS positive ( $p < 0.001$ ) and affective symptom scores ( $p < 0.001$ ) of the APP group were higher those of the APM group. The most frequent combination pattern of APP was second generation antipsychotics (SGA)+SGA, followed by SGA+first generation antipsychotics (FGA), and SGA+SGA+FGA. For antipsychotics, it was risperidone+quetiapine, followed by clozapine+risperidone, risperidone+sulpiride, and risperidone+haloperidol.

**Conclusion** The current study suggests that the usage of APP for schizophrenia could be related to symptom severity affected by positive and affective symptoms. The prescription profile reflects that the proportion of atypical antipsychotics on APP has increased.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2014;53(6):370-378

**KEY WORDS** Antipsychotic polypharmacy (APP) · Schizophrenia · Clinical correlates · Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) · Prescription profiles.

Received July 28, 2014  
Revised August 24, 2014  
Accepted September 23, 2014

**Address for correspondence**  
Dong Yeon Park, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Seoul National Hospital,  
398 Neungdong-ro,  
Gwangjin-gu,  
Seoul 143-711, Korea  
Tel +82-2-2204-0377  
Fax +82-2-2204-0394  
E-mail hyperma@korea.kr

## 서론

전통적으로 조현병 치료 지침에서는 항정신병약물의 단독 요법(antipsychotic monotherapy)이 권장되어 있고,<sup>1,2)</sup> 항정신병약물 병용요법(antipsychotic polytherapy)은 clozapine 사용에도 불구하고 충분한 효과를 얻지 못하였거나 다른 약물로 교체하는 기간 중에만 사용하도록 제시되어 있다.<sup>3)</sup> 그럼

에도 불구하고, 실제 임상에서는 2가지 이상의 항정신병약물을 병용하는 다중약물요법이 적지 않게 사용되고 있으며,<sup>4)</sup> 특히 치료 저항성 조현병에서 항정신병약물 병용요법의 빈도가 높은 편으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

1990년대 이후 비정형 항정신병약물이 계속 개발되었다. 정형 항정신병약물에 비하여 약력학적으로 다양한 기전을 가지며, 추체외로 부작용이 적다는 장점으로 인해 비정형 항정

신병약물을 중심으로 항정신병약물 병용요법이 확산된 면이 있다. 미국 조현병 외래 환자 대상의 연구에 따르면 1993년 3.3%였던 빈도가 2004년 13.7%로 증가하였다.<sup>6)</sup> 치료 상황과 국가에 따라 항정신병약물 병용요법의 빈도에 차이가 있지만, 최근 연구에 따르면 대략 10~30%,<sup>7)</sup> 많게는 69%<sup>8-10)</sup>에 이른다. 한국을 포함한 아시아 지역의 조현병 입원 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 2001년에는 병용요법의 빈도가 46%, 2004년에는 38.3%, 2009년에는 43.4%로 다소 감소 추세를 보였지만, 여전히 1/3 이상의 환자가 병용요법을 처방 받고 있는 것으로 나타났다.<sup>11)</sup>

한편, 항정신병약물 병용요법의 치료 효과와 유용성에 대해서는 아직도 논란의 여지가 많다. 항정신병약물 병용요법을 반대하는 근거로는 불필요한 항정신병약제의 총 용량과<sup>12)</sup> 부작용<sup>13,14)</sup> 및 경제적 부담<sup>15,16)</sup>이 증가한다는 연구 결과들이 제시된다. 이와 함께 효능에 대한 충분한 근거가 불명확하다는 이유로,<sup>12)</sup> 조현병의 치료에 항정신병약물 병용요법이 일차적으로 권장되지는 않는다. 반면, 일부 비정형 항정신병약물 병용요법 결과, 치료저항성 조현병 환자에서 증상의 호전을 보이고, 병용요법 적용 이후 기존의 부작용은 감소한다는 긍정적인 결과를 보였다.<sup>17)</sup> 또한, 2009년 발표된 항정신병약물 병용요법에 대한 메타 분석연구 결과, 특정 상황에서는 단일요법에 비해 병용요법 치료 군에서 치료의 유지 및 효과 면에서 긍정적인 결과를 보인다고 보고하였다.<sup>7)</sup> 양성 증상 조절에 병용요법이 효과적이라는 연구결과들도 보고되었으나 대부분 clozapine과 병합치료를 관한 것이며,<sup>18)</sup> 연구디자인에 한계가 있고 잘 고안된 이중 맹검 연구나 체계적인 증거가 부족한 실정이다. 최근 항정신병약물 병용요법에 대한 임상들의 성향 비교 연구에서는 임상경험이 많은 의사가 높은 병용요법 처방률을 보였는데,<sup>19)</sup> 이것은 근거 중심보다는 임상경험 중심의 처방 경향을 반영하고 있다.

기존의 항정신병약물 병용요법에 관한 연구들은 비록 연구디자인에 있어서 제약이 있고 그 결과들이 상충되기는 하지만, 병합요법의 빈도나 추세, 그리고 치료 효과와 유용성 등에 대해서는 자료가 풍부한 편이다. 그러나, 현재까지는 항정신병약물 병용요법과 관련된 정신병리, 사회적 기능, 부작용 등 임상적인 모든 영역을 다루는 총체적인 연구 결과가 없는 상황이고, 관련 인자들에 대한 단편적인 연구나 이를 종합한 메타 검색 연구 몇 편들이 보고된 것이 전부이다. 국내에서는 2000년대 이후로 신약 비정형 항정신병약물들이 치료 상황에 도입되면서 조현병 환자에게 더욱 다양한 약물 치료가 적용되고 있음에도 불구하고, 연구 편수나 자료가 외국에 비해서 상당히 적은 편이다. 국내의 경우, 연구 대상군에 따라 차이가 있지만, 9.0%에서 44.4%까지 항정신병약물

병용요법이 이루어지고 있는 것으로 보고되었다.<sup>20)</sup> 825명의 조현병 외래 환자에서 57명이 항정신병약물 병용요법을 받고 있다는 결과가 2003년에 보고되었다.<sup>21)</sup> 2011년 보고된 연구에서는 467명의 입원 환자를 대상으로 구체적인 항정신병약물의 병합 패턴에 대한 결과를 보고하였으나, 사회인구학적 특징, 정신병리, 부작용을 비롯한 임상적 특징에 대한 평가는 하지 않았다.<sup>22)</sup> 또한 최근의 국내외 연구들은 2010년 이전의 자료를 이용하여 항정신병약물 조합 및 처방경향에 대해 분석하고 있어, 이후 수년이 지난 현재의 항정신병약물 병합요법의 처방 조합 및 경향에 대한 구체적 자료가 필요한 시점이다.

이에 본 연구에서는 항정신병약물 병용요법과 관련된 사회인구학적, 임상적 인자를 탐색하기 위해, 조현병으로 치료 받고 있는 환자들을 대상으로 항정신병약물 병용요법 치료 군과 단독요법 치료군으로 나누어, 두 군 간의 사회인구학적 특징과 정신병리, 약물만족도, 부작용을 비롯한 제반 임상적인 특징들을 비교하고자 하였다. 아울러, 병용요법군에서 사용된 항정신병약물의 최근 처방 현황을 파악하고자 하였다.

## 방 법

### 대상군

국립서울병원 정신건강과에서 Diagnostic and Statistical Manual of Mental, 4th Edition, Text Revision 기준에<sup>23)</sup> 근거하여 조현병으로 진단받고 입원 혹은 외래 치료를 통해 항정신병약물을 복용하는 환자를 대상으로 하였으며, 2013년 5~11월에 걸쳐 두 가지 이상 항정신병약물을 투여받고 있는 병용요법 치료군(이하 병용요법군) 184명을 무작위로 선정하였다. 병용요법군과 사회인구학적, 임상적 특징을 비교분석하기 위한 대조군으로, 한 가지 항정신병약물을 처방받는 단독요법 치료군(이하 단독요법군) 113명을 모집하여 총 297명이 연구에 참여하였다.

대상군 선정기준은 다음과 같다. 나이가 18세 이상 65세 이하이고, 유병기간이 1년 이상이며, 최근 3개월 이내에 임상적으로 안정적인 환자, 즉 기간 동안 항정신병약물의 종류 및 용량의 변화가 50% 미만인 환자<sup>24)</sup> 제한하였다. 다른 정신과적 진단이나 정신 기능에 영향을 미칠 수 있는 신체적 질환이 있는 경우 연구에서 제외하였다. 이 연구는 국립서울병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았고, 연구 대상의 환자로부터 연구 참여에 대한 서면 동의를 획득한 후에 이루어졌다.

### 방법 및 평가 척도

대상군의 의무기록을 분석하여 항정신병약물 병합형태와 약물 종류, 용량을 분석하고 동시에 처방되는 항콜린성약물,

베타차단제, 항우울제, 기분조절제, 벤조다이아제핀계 약물에 대한 자료를 수집하였다. 의무기록 분석과 환자 및 보호자 면담을 통해 사회인구학적, 임상적 특징 및 정보를 수집하였다. 정신과 의사들과 숙련된 연구 간호사가 표준화된 임상 척도를 사용하여 각 참여자를 평가하고 기록하였다. 판단이 불확실하거나 연구자들 간 의견이 일치되지 않은 경우에는 대상군에서 제외하였다.

정신증적 증상의 심각성 정도를 평가하기 위해 Clinical Global Impression-Severity(이하 CGI-S),<sup>25)</sup> Brief Psychiatric Rating Scale(이하 BPRS)<sup>26)</sup>을 사용하였다. BPRS는 전체 18개의 문항으로 Shafer<sup>27)</sup>에 의한 5분류(양성 증상, 음성 증상, 정동 증상, 적대성, 흥분성)로 나누어서 비교하였다. 약물에 대한 만족도를 평가하기 위해 7점 척도인 Medication Satisfaction Questionnaire(이하 MSQ)<sup>28)</sup>를 축약하여 5점 척도로 평가하였다. 추체외로증상 및 정좌불능 부작용 평가를 위해 Simpson-Angus Scale(이하 SAS),<sup>29)</sup> Abnormal Involuntary Movement Scale(이하 AIMS)<sup>30)</sup> 평가 척도를 사용하였다.

**통계 분석**

병용요법군과 단독요법군의 인구사회학적 특성과 임상적 특징 및 임상적 평가 척도 점수, 병용된 약물 등에 대하여 범주형 변수의 경우는 빈도(%)를 제시하였고, 연속형 변수의 경우는 평균과 표준편차(standard deviation)를 제시하였다. 병용요법군에서의 약물의 종류, 병합 형태, 용량에 대해서는 기술적 통계 수치를 추가적으로 제시하였다. 병용요법군과 단독요법군을 비교하기 위해서, 연속형 변인의 경우에는 이표본 t-검정, 범주형 변인의 경우에는 카이제곱 검정 또는 Fisher의

정확검정을 사용하였다. 통계적 유의 수준은 p<0.05로 하였고, 통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

**결 과**

**사회인구학적 특징**

연구에 참여한 대상군 297명의 평균 나이는 45.7±8.5세였고, 남/녀의 비율은 144/153명이었다. 이들의 평균 교육 연수는 11.9±3.0년이였다.

병용요법과 단독요법을 처방 받는 두 군 사이의 사회인구학적 특성을 비교 분석한 결과는 표 1에 제시되어 있다. 병용요법군 184명과 단독요법군 113명의 성별(남자비율 병용요법군 : 51.6%, 단독요법군 : 43.5%)과 연령(병용요법군 평균 45.0±8.5세, 단독요법군 평균 46.8±8.4세)에 있어서 유의한 차이는 나타나지 않았다. 학력과 관련해서도 두 군 간의 유의미한 차이를 보이지 않았다(병용요법군 평균 11.8±2.9년, 단독요법군 평균 11.95±3.1년). 직업 상태와 관련해서는 병용요법군에서 직업이 없는 비율이 유의미하게 높았다(병용요법군 87.5%, 단독요법군 77.0%, p=0.018). 결혼상태와 사회경제적 수준을 대변할 수 있는 의료보험 형태에서는 두 군 간의 유의미한 차이가 없었다.

**임상적 특징 및 관련 척도**

대상군 297명의 평균 발병 나이는 25.0±7.6세, 평균 입원 회수는 3.9±3.7회로 나타났다. 유병기간, 입원 횟수, 가족력에 있어서는 두 군 간의 유의미한 차이를 보이지 않았다. 발병 나

**Table 1.** Comparisons of sociodemographic characteristics between APM and APP group

	APM (n=113)	APP (n=184)	p-value
Age (years)	46.82±8.4	44.97±8.5	0.068
Sex			
Male	49 (43.5%)	95 (51.6%)	0.189
Female	64 (56.6%)	89 (48.4%)	
Education (years)	11.81±3.1	11.95±2.9	0.683
Occupation			
Employed	26 (23.0%)	23 (12.5%)	0.018
Unemployed	87 (77.0%)	161 (87.5%)	
Marital status			0.162
Never married	74 (65.5%)	137 (74.5%)	
Married/cohabitation	23 (20.4%)	23 (12.5%)	
Divorced/separated	16 (14.2%)	24 (13.0%)	
Type of medical security			0.281
Medical insurance	56 (49.6%)	103 (56.0%)	
Medicaid aid	57 (50.4%)	81 (44.4%)	

APM : Antipsychotic monopharmacy, APP : Antipsychotic polypharmacy

이는 병용요법군이 24.15±7.23세, 단독요법군이 26.27±7.86세로 두 군 간의 유의미한 차이를 보여(p=0.018), 병용요법군이 단독요법군에 비해 평균 2살 이상 일찍 발병함을 관찰할 수 있었다.

Clinical Global Impression-Severity 비교 결과 병용요법군이 3.13±0.76점, 단독요법 군이 2.76±0.67점으로 유의한 차이를 보였으며(p<0.001), 이를 통해 병용요법군의 증상이 상대적으로 더 심한 것을 알 수 있었다. MSQ로 측정한 약물만족도 비교 결과 두 군의 유의한 차이가 없었으며, 병용요법군에서 약물만족도 평가 결과 만족 50.0%, 보통 29.9%, 매우 만족 14.7%의 순서로 나타났다. AIMS와 SAS를 t 검정 분석으로 비교한 결과, 병용요법군에서 각각 0.2±0.82점/1.26±2.52점, 단독요법군에서 각각 0.3±1.28점/1.15±2.27점으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 2).

**BPRS 척도**

Brief Psychiatric Rating Scale 점수를 비교한 결과, 병용요법군의 총점은 14.03±8.306점, 단독요법군은 9.90±6.973

점으로 병용요법군이 유의하게 높았다(p<0.001). BPRS 세부항목들을 Shafer<sup>27)</sup>에 의한 기준으로 분류한 항목별 점수 비교에서는, 양성 증상과 정동 증상에서 병용요법군에서 각각 3.76±3.6점, 4.83±3.6점이며, 단독요법군이 각각 2.03±2.74점, 3.44±2.78점으로 유의한 차이를 보였다. 양성 증상 항목에는 사고내용, 개념적인 와해, 환각행동, 과대성이 포함되고, 정동증상 항목에는 불안, 죄책감, 우울한 정동, 신체적 염려 증상이 포함되어 있다. 음성 증상, 저항성, 흥분성 항목에서는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(표 3).

**병용요법군의 처방 현황 분석**

184명의 병용요법군 중에서 가장 흔한 병합형태는 비정형+비정형 항정신병약물의 조합이었다(n=91, 49.5%). 비정형+정형 조합이 51명(31.0%), 비정형+비정형+정형 조합이 12명(6.5%)으로 그 뒤를 이었다(표 4).

병용요법군에서 가장 흔히 사용된 항정신병약물의 조합은 표 5에 제시하였다. Risperidone-quetiapine의 조합이 8.2%(n=15)로 가장 많았고, 그 뒤로 clozapine-risperidone, ris-

**Table 2.** Comparisons of clinical characteristics between APM and APP group

	APM (n=113)	APP (n=184)	p-value
Age of onset	26.27±7.86	24.15±7.23	0.018
Duration of disease (years)	20.03±8.42	20.79±8.23	0.443
Number of admission	3.69±3.19	4.10±4.00	0.357
Familial history			0.425
Yes	26 (23.2%)	50 (27.2%)	
No/unknown	87 (77.0%)	184 (72.8%)	
CGI-S	2.76±0.67	3.13±0.76	<0.001
MSQ			0.568
Excellent	22 (19.5%)	22 (14.7%)	
Good	57 (50.4%)	92 (50.0%)	
Fair	29 (25.7%)	55 (29.9%)	
AIMS	0.3±1.28	0.2±0.82	0.414
SAS	1.15±2.27	1.26±2.52	0.717

AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale, APM : Antipsychotic monopharmacy, APP : Antipsychotic polypharmacy, SAS : Simpson-Angus Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity, MSQ : Medication Satisfaction Questionnaire

**Table 3.** Comparisons of BPRS score between APM and APP group

	APM group (n=113)		APP group (n=184)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
BPRS total score	9.90	6.973	14.03	8.306	<0.001
BPRS positive symptom score	2.03	2.740	3.76	3.591	<0.001
BPRS negative symptom score	1.86	2.329	2.47	2.643	0.043
BPRS affective symptom score	3.44	2.784	4.83	3.630	<0.001
BPRS resistance symptom score	1.96	2.287	2.18	2.136	0.414
BPRS activation symptom score	0.46	0.846	0.57	0.909	0.322

APM : Antipsychotic monopharmacy, APP : Antipsychotic polypharmacy, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, SD : Standard deviation

peridone-haloperidol, risperidone-sulpiride의 조합이 5.4% (n=10) 동일한 수치로 뒤를 이었다. 각 항정신병약물들의 평균 용량도 표 5에 기술하였다.

각 군에서 사용된 항정신병약제의 총 용량을 클로로프로마진 등가용량으로 전환하여 계산하였을 때, 병용요법군에서는 평균 607.24±288.00 mg, 단독요법군에서는 평균 292.84±133.48 mg으로 통계적으로 유의하게 차이가 있었다(p<0.001). 결과적으로 병용요법군이 단독요법군에 비해 약 2배 정도의 항정신병약물 용량을 처방 받고 있었다.

본 연구에서는 병용요법군과 단독요법군에서의 항콜린성 약물, 벤조디아제핀계, 베타차단제, 항우울제, 기분조절제의 처방률을 비교해보았다. 그 결과 처방된 약물의 개수는 병용요법군에서 2.77±1.32개로 단독요법군의 2.18±1.43개에 비해 많은 약물을 동시에 처방하는 것으로 나타났다(p<0.001). 두 군 간에 각 약물별로 동시에 처방된 비율을 비교한 결과, 항콜린성 약물과 벤조디아제핀계가 처방되는 비율은 병용요법군에서 각각 73.9%, 69.0%, 단독요법군에서 62.8%, 51.3%로 두 약물 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.044,

p=0.002). 실제로 병용요법군에서 추체외로부작용과 관련된 약제가 더 많이 처방됨을 확인하였다.

## 고 찰

본 연구에서는 항정신병약물 병용요법과 관련된 사회인구학적, 임상적 인자를 탐색하기 위해, 일 정신과 전문병원에서 조현병으로 치료받고 있는 환자 297명을 대상으로 항정신병약물 병용요법 치료군과 단독요법 치료군으로 나누어 두 군 간의 사회인구학적, 임상적인 특징들을 비교해 보았다. 그 결과, 병용요법군에서 직업이 없는 비율이 유의미하게 높았고, 단독요법군에 비해 일직 발병함을 관찰할 수 있었다. 약물만족도와 추체외로관련 부작용에서는 두 군 간에 유의미한 차이가 없었다. CGI-S와 BPRS를 통해, 증상이 심할수록 병용요법이 처방되는 것으로 나타났다. 특히, 병용요법군은 양성 증상과 정동 증상이 더 심한 것으로 평가되었다.

기존의 항정신병약물 병용요법에 관한 연구들에서는 정신병리, 사회적 기능, 부작용 등 임상적인 모든 영역을 다루는 총체적인 자료 및 결과가 없는 상황이고, 관련 인자들에 대한 단편적인 연구나 이를 종합한 메타 검색 연구 몇 편들이 보고된 정도다. 1970~2009년까지 발표된 항정신병약물 병용요법에 대한 연구 147편을 분석한 메타 연구에 의하면, CGI-S, Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS), PANSS 양성 증상, PANSS 음성 증상, BPRS, BPRS 정신증, Global Assessment Functioning (이하 GAF) 척도들로 증상의 심각도 및 정신병리를 평가했을 때 항정신병약물 병용요법과 유의미한 연관성을 보이는 연구들은 없었다.<sup>31)</sup> Xiang 등<sup>11)</sup>은 2001~2009년 동안 치료받은 아시아 조현병 환자를 대상으로 항정신병약물 병용요법과 양성 증상, 음성 증상, 추체외로부작용 등과의 연관성을 평가하기 위해 환자들을 단독요법군

**Table 4.** Combination patterns of antipsychotics for patients with antipsychotics polypharmacy

Combination of antipsychotics	n	%
SGA+SGA	91	49.5
SGA+FGA	57	31.0
SGA+SGA+FGA	12	6.5
FGA+FGA	9	4.9
SGA+FGA+FGA	7	3.8
SGA+SGA+SGA	6	3.3
FGA+FGA+FGA	1	0.5
More than 4 antipsychotics	1	0.5
Total	184	100.0

FGA : First-generation antipsychotic, SGA : Second-generation antipsychotic

**Table 5.** Prescription of antipsychotics for patients with antipsychotics polypharmacy [mean dose (mg)±standard deviation]

Combination	n	%
Risperidone (5.86±2.46) & quetiapine (244.45±127.92)	15	8.2
Clozapine (378.85±146.43) & risperidone (2.54±1.84)	10	5.4
Risperidone (5.76±1.96) & haloperidol (11.29±7.09)	10	5.4
Risperidone (5.25±3.16) & sulpiride (410.00±228.28)	10	5.4
Risperidone (5.56±3.27) & chlorpromazine (143.75±94.25)	7	3.8
Risperidone (8.06±2.83) & zotepine (150.00±103.51)	6	3.3
Haloperidol (11.33±7.26) & quetiapine (212.50±233.32)	6	3.3
Olanzapine (15.00±4.47) & risperidone (4.33±1.03)	5	2.7
Paliperidone (10.20±2.68) & quetiapine (250.00±165.83)	5	2.7
Quetiapine (591.67±185.52) & aripiprazole (12.92±9.54)	5	2.7
Clozapine (371.43±82.19) & aripiprazole (16.00±8.29)	5	2.7
Total	184	100

(n=3855)과 병용요법군(n=2906)으로 나누어 비교 분석하였다. 이 연구에서 양성 증상, 음성 증상, 추체외로부작용 모두 항정신병약물 병용요법과 유의한 연관이 있다고 보고되었다. 그러나, 증상 및 부작용에 대한 표준화된 척도를 사용하지 않은 점은 이 연구의 제한점이라고 할 수 있겠다. 국내 연구에서는 2001~2008년 동안 치료받은 조현병 환자 467명을 대상으로 단독요법군(n=205)과 병용요법군(n=262)으로 나누어 항정신병약물 병용요법과 GAF 척도를 비교 분석하였는데, 유의한 연관성이 관찰되지 않았다.<sup>22)</sup> 본 연구에서는 병용요법과 정신과적 증상의 심각도 간의 구체적이고 객관적인 연관성 분석을 위해, BPRS 척도를 Shafer<sup>27)</sup>의 5가지 세부 항목인 양성 증상, 음성 증상, 정동 증상, 적대성, 흥분성으로 나누어 비교하였다. 그 결과 병용요법군은 단독요법군에 비해서 BPRS 총점 자체가 4점 이상 높았고(p<0.001), 세부항목에서는 양성 증상 항목에서 1.7점 이상(p<0.001), 정동 증상에서 1.3점 이상(p<0.001) 더 높은 점수를 보였다. 음성 증상, 적대성, 흥분성에 대해서는 단독요법군과 유의한 차이를 보이지 않았다.

이를 통해 양성 증상과 정동 증상이 심한 환자에서 항정신병약물 병용요법이 처방될 가능성이 크다는 것을 고려해 볼 수 있다. 알려진 것처럼, 조현병 환자의 1/5~1/3은 한 가지 항정신병약물로 양성 증상이 조절되지 않는다.<sup>32)</sup> 본 연구 결과에 의하면 단독 요법으로 조절되지 않는 양성 증상이 심각한 환자일수록, 효과적인 증상 개선을 기대하며 병용요법을 선택한 것으로 추론할 수 있다. 또한, 정동 증상은 조현병 환자에서 흔히 동반되는 증상으로, 최근 연구에서는 조현병 환자의 50%에서 우울증이 동반이환 되는 것으로 보고되었다.<sup>33)</sup> 장기간 치료를 받는 조현병 환자에서 우울증이 동반된 경우에 삶의 질 저하와 전반적인 기능 저하를 보인다는 연구 결과도 보고된 바 있다.<sup>34)</sup> 많은 연구결과에서 알려진 바와 같이 비정형 항정신병약물은 우울증, 불안감동의 정동 증상에도 효과적이다.<sup>35,36)</sup> 본 연구에 참여한 조현병 환자들에서도 동반된 정동 증상을 효과적으로 조절하고, 삶의 질을 개선시키기 위해 항정신병약물 병용요법이 사용되었을 가능성이 시사되었다. 실제로, 본 연구에서 항정신병약물의 병합형태를 조사했을 때, 가장 흔한 병합형태는 비정형+비정형 조합이었고(49.5%), 비정형+정형 조합(31.0%), 비정형+비정형+정형 조합(6.5%)이 그 뒤를 이으며, 병합요법에서 비정형 항정신병약물이 주를 이루었다. 한편, BPRS 척도에서 세부항목으로 평가된 정동증상은 독립된 증상이라기보다는 심한 양성 증상과 관련이 있는 증상으로 볼 수도 있겠다.

여러 연구들에서 조기 발병 조현병은 심한 인지 손상, 잠행성 발병 및 만성화의 특징을 가진 것으로 보고되고 있다.<sup>37)</sup>

본 연구 결과에서는 단독요법군에 비해 병용요법군에서 더 어린 나이에 발병한다는 것을 보여주었다. 이것은 약물에 대한 반응성이 낮고 증상이 심한 조기 발병 조현병 환자들에게 병용 요법을 사용한 것으로 해석할 수 있겠다. 또한 전반적인 증상 정도를 평가하는 CGI-S 점수를 비교한 결과, 병용요법군에서 높은 CGI-S 점수와 의 연관성도 보여주었는데, 이 결과 역시 임상 상황에서 환자의 증상이 심각할수록 병용 요법을 선택하는 경향을 반영한 것으로 보인다. 본 연구에서는 항정신병약물 병합요법과 관련된 사회적 인자를 탐색하기 위해 다양한 사회인구학적 특징들을 비교해 보았다. 그 결과 병용요법군과 단독요법군 간의 학력, 결혼상태, 건강보험 형태에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군 간에 건강 보험 형태에서 차이를 보이지 않았다는 결과로 비추어 볼 때, 본 기관의 환자들에 대한 병용요법 선택에 있어서 약제비용 등의 경제적인 면은 크게 영향을 끼치지 않았다고 추론할 수 있겠으며, 두 군 간에 학력과 결혼상태에 의미 있는 차이가 없다는 점이 이를 뒷받침해준다. 그러나 병용요법군에서 무직 비율이 유의미하게 높았다. 이는 병용요법군 환자일수록 증상이 심각하고, 사회적 기능저하도 크다는 것으로 생각할 수 있으며, 직업 여부가 항정신병약물 병합요법과 관련된 사회인구적 인자로 고려될 수 있겠다.

항정신병약물 병용요법을 반대하는 근거로, 부작용이 증가한다는 연구 결과들이 다수 보고되었다. 항콜린성약물의 사용빈도를 높이며, 장기적으로 사망률을 높일 수도 있다는 연구 결과도 보고된 바 있다.<sup>38)</sup> 본 연구에서도 단독요법군에 비해 병용요법군에서 항콜린성약제와 벤조다이아제핀계의 높은 처방률을 보여주었는데, 이는 병용요법군에서 추체외로 부작용이 더 많았음을 보여주는 결과라고 하겠다. 본 연구에서는 연구 평가 시점의 약물 부작용을 객관적으로 평가하기 위해 AIMS, SAS 점수를 평가하였다. 두 군의 점수를 비교한 결과, 두 군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 밝혀졌는데, 이는 부작용 조절을 위한 약물 요법을 통해 부작용이 적절하게 조절되고 있음을 시사한다. 또한, 약물 만족도를 평가하는 MSQ 점수에서도 두 군 간의 유의한 차이가 없었는데, 이는 병용요법에 대한 환자들의 주관적인 만족도가 단독요법과 별 차이가 없음을 추론할 수 있다.

본 논문의 결과에서 항정신병약물 병용요법의 처방 패턴 중 가장 흔히 처방된 것은 비정형+비정형 조합(49.5%)이었다. 이것은 비정형+정형 조합이 가장 흔한 패턴(42.4%)이며, 비정형+비정형 조합이 낮은 비율(1.8%)로 나타났음을 보고한 메타분석 연구<sup>31)</sup>와는 다른 결과이다. 이 메타분석 연구는 Gallego 등<sup>31)</sup>이 1970년대부터 2009년까지의 연구들을 분석한 것이기에 비정형 항정신병약물이 본격적으로 사용된

2000년대 이후의 현실을 잘 반영하지 못 하는 면이 있는 것으로 생각된다. Xiang 등<sup>11)</sup>은 2001~2009년 동안 3번의 시점에서 아시아 조현병 환자들을 대상으로 항정신병약물 병용요법의 패턴을 조사하였는데, 2001년에는 정형+정형 조합(26.5%)이 가장 많았고, 2004년(20.1%)과 2009년(21.2%)에는 정형+비정형 조합이 가장 많았다. 또한 이 연구에서 비정형+비정형 항정신병약물 조합은 2001년도에 가장 낮은 비율(3.9%)을 보였으나, 2004년에는 5.5%, 가장 최근인 2009년에는 13.8%를 보이며 처방률의 현저한 증가를 보였다. 본 연구의 결과는 비교적 최근 약물 처방 추세를 잘 반영한 Xiang 등<sup>11)</sup>의 연구결과와 비슷한 경향성을 보인다. 본 연구결과는 Xinag 등<sup>11)</sup>의 연구 결과보다 4년 후인 2013년의 자료로, 현재까지 발표된 연구들 중 가장 최신의 항정신병약물 병합요법의 처방 패턴을 보여주고 있다. 지금까지 조현병 치료가 항정신병약물 단독요법을 원칙으로 한 주요 이유는 정형 항정신병약물이 대부분 유사한 작용기전을 가지고 있다는 데 있다. 이러한 약물을 병용요법한다는 것이 단독요법을 하는 것보다 더 나은 장점이 없다는 이유였다. 이에 반해 비정형 항정신병약물은 다양한 약력학적 기전을 가지고 있어서 어떤 수용체에 강하게 작용하느냐에 따라 각각의 약물 특성이 결정된다. 이러한 비정형 항정신병약물들의 병합을 통해, D2 수용체 점유율을 최적화하고, 다양한 수용체에 작용하여 더 좋은 치료 효과를 거둘 수 있다는 기대가 반영된 결과로 보인다.

본 연구 결과, 병용요법에서 가장 흔히 처방된 약물은 risperidone이었으며, 가장 흔한 조합은 risperidone-quetiapine 병용요법(8.2%)이었고 clozapine-risperidone 병용요법(5.4%)이 그 뒤를 이었다. Risperidone-quetiapine 병용요법에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. D2 수용체에 대한 quetiapine의 해리 속도는 haloperidole보다 500배 이상 높다.<sup>39)</sup> 이렇게 높은 해리상수를 가지고 있는 항정신병 약물은 체내에서 분비되는 도파민에 의해 수용체에서 쉽게 해리되기 때문에<sup>40)</sup> 추체외로 증상과 고프로락틴혈증이 상대적으로 적다고 알려져 있다. 이러한 점에서 볼 때 D2 수용체에 '느슨한 결합'을 하는 quetiapine에 '단단한 결합'을 하는 risperidone과 같은 약물을 병용 투여한다면, D2 수용체의 점유율이 높이고 다양한 수용체 활성을 조절할 수 있음을 예측할 수 있다. Clozapine-risperidone 병용요법은 치료-저항성 조현병과 조현정동장애에 검증된 치료방법으로 과거 여러 연구에서 그 효과가 보고되었다.<sup>41,42)</sup>

한편, 항정신병약물 병용요법 처방 사유에 대해서는 상지에서 기술한 약리학적인 근거외에도 여러 요인들이 작용할 것으로 고려되며, 다음과 같은 요인을 생각해볼 수 있겠다. 첫째, 현재까지 항정신병 병용요법에 대한 합의된 치료 지침이

없는 실정에서, 임상가들의 성향이나 배경 등이 항정신병 약제 처방에 영향을 끼칠 가능성을 생각해볼 수 있다. 즉, 임상가에 따라 병합요법의 약제 선택이 달라질 수 있다. 이에 대한 최신 연구들 중 Correll 등<sup>19)</sup>이 발표한 연구에 따르면, 임상 경험이 많은 의사에서 병용요법 처방률이 높다는 결과를 보였다. 또한, 217명의 정신과 의사를 대상으로 병용요법에 대한 임상가들의 성향과 근거에 대해 조사한 일본의 연구 결과,<sup>43)</sup> 정신병원에서 근무하는 상황과 같은 임상가의 배경이 병용요법 처방에 영향을 끼치는 것으로 나타났다. 둘째, 약제 선택에 있어서 의료보험,약품단가와 같은 정책적 요인, 기관에 따른 환자군의 사회경제적 상태와 같은 진료 외적인 요인들이 영향을 끼친다는 사실이다. 구체적으로는 타병원에 비해 일병원이 의료급여 환자의 비율이 높다는 점과 이에 따른 약제 선택에 미친 영향도 고려되어야 한다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 첫째, 본 연구는 특정 일병원에서 치료받고 있는 조현병 환자 300여 명을 대상으로 진행한 연구결과로, 본 연구결과를 조현병 환자 전체로 일반화하기에는 어려움이 있을 수 있다. 앞서 기술한 대로, 본원 환자군의 특성에 의해 진료외적인 요인이 약제 선택에 미친 영향이 있을 것이다. 둘째, 수면유도나 진정 작용을 위한 것으로 추정되는 소량의 quetiapine, zotepine 등의 비정형 항정신병 약제를 병용한 경우도 병용요법에 포함시켰다는 점이다. 수면유도 효과와 항정신병 효과를 구분할 수 있는 약물 용량 기준이 명확하지 않아 병용요법에서 제외하기에는 한계가 있지만, 향후 추적관찰 및 평가를 통해 좀 더 명확한 병용요법 기준을 선정할 수 있을 것이라고 생각한다. 셋째, 본 연구는 후향적 연구이므로, 병용 요법을 위한 항정신병약물을 선택한 시점의 정신과적 증상과 이후 부작용의 변화에 대한 평가에 한계가 있다는 점이다.

이러한 제한점에도 불구하고, 표준화된 임상 척도를 사용하여 항정신병약물 병용요법과 관련된 총체적인 임상 및 사회인구학적 인자를 도출하였으며, 항정신병약물 병용요법의 최신 처방 경향을 잘 보여준 점이 본 연구의 의의라고 할 수 있겠다. 이를 통해, 구체적인 근거나 합의가 부족한 상태에서 처방이 증가하고 있는 항정신병약물 병용요법의 사용 근거를 제시하고, 부적합한 약물 사용을 줄여 효과를 최대화하는 방법을 도출하는 데 기여할 것으로 생각한다. 향후 다기관 혹은 많은 사례 수를 포함한 후속 연구가 진행된다면, 조현병 약물치료를 보다 명확한 근거와 방법을 제시할 것으로 기대한다.

## 결론

2000년대 이후로 조현병 환자에게 더욱 다양한 약물 치료가 적용되고 있음에도 불구하고, 항정신병약물 병용요법과 관련된 정신병리, 사회적 기능, 부작용 등 임상적인 모든 영역을 다루는 총체적인 연구 결과가 없는 상황이고, 현재의 항정신병약물 병합요법의 처방 조합 및 경향에 대한 구체적인 자료가 필요한 시점이다.

본 연구는 국내 조현병 환자를 대상으로 병용요법군과 단독요법군의 사회 인구학적 자료와 CGI, BPRS, AIMS, SAS 척도 점수를 비교 분석하였고, 최근 병합요법의 구체적인 처방 현황을 알아보았다. 연구결과, 항정신병약물 병합요법군은 단독요법군에 비해 BPRS 총점이 높았으며, 항목별 비교에서는 양성 증상, 정동 증상 세부 항목에서 점수가 유의하게 높았다. 병합요법군은 단독요법군에 비해서 발병나이가 유의하게 어리고, CGI 점수가 유의하게 높았다. 또한 학력에 차이가 없음에도 병용요법군에서 직업을 가진 비율이 유의하게 낮았다. 단독요법군에 비해서 병용요법군에서 항콜린성약제와 벤조다이아제핀계의 높은 처방률을 보여주었지만, MSQ로 측정된 약물만족도와 AIMS와 SAS로 평가한 약물 부작용 비교 결과 두 군 간의 유의한 차이가 없었다. 가장 흔히 처방되는 항정신병약물 병합요법의 패턴은 두 가지 비정형 항정신병약물의 병합요법이었으며, 구체적 약물조합은 risperidone-quetiapine으로 나타났다.

본 연구를 통해, 조현병 환자들은 정신증적 증상, 특히 양성 증상과 정동 증상이 심할수록 항정신병약물을 병용 처방 받는 것으로 해석된다. 병용요법시 추체외로부작용이 증가 되는 것으로 추정되나 부작용 조절약물을 통해 실제 부작용은 완화될 수 있으며, 환자들의 주관적 만족도도 단독요법을 받는 환자들과 차이가 없음을 알 수 있었다. 또한, 항정신병약물 병용요법에서 비정형 항정신병약물의 비율이 증가하고 있음을 관찰할 수 있었다.

**중심 단어** : 항정신병약물 병용요법 · 조현병 ·

임상적 관련인자 · Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS) · 처방현황.

### Acknowledgments

본 연구는 2013년 국립서울병원 내부연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

1) Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline

series. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 11:3-80.

2) Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.

3) 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.

4) Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS One* 2008;3:e3150.

5) Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Donà S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:305-309.

6) Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:26-36.

7) Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-457.

8) Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, Tang WK, Ungvari GS. Clinical and social determinants of antipsychotic polypharmacy for Chinese patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:47-52.

9) Koen L, Magni P, Niehaus DJ, le Roux A. Antipsychotic prescription patterns in Xhosa patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)* 2008;11:287-290.

10) Santone G, Bellantuono C, Rucci P, Picardi A, Preti A, de Girolamo G. Patient characteristics and process factors associated with antipsychotic polypharmacy in a nationwide sample of psychiatric inpatients in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:441-449.

11) Xiang YT, Wang CY, Si TM, Lee EH, He YL, Ungvari GS, et al. Antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia in Asia (2001-2009). *Pharmacopsychiatry* 2012;45:7-12.

12) Fusion Medical Education LLC. Optimizing pharmacotherapy to maximize outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:122-133.

13) Jerrell JM, McIntyre RS. Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:283-290.

14) Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:527-542.

15) Baandrup L, Sørensen J, Lublin H, Nordentoft M, Glenthøj B. Association of antipsychotic polypharmacy with health service cost: a register-based cost analysis. *Eur J Health Econ* 2012;13:355-363.

16) Stahl SM, Grady MM. High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. *Psychiatr Serv* 2006;57:127-129.

17) Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:409-415.

18) Remington G, Saha A, Chong SA, Shammi C. Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs* 2005;19:843-872.

19) Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshanskiy V, Kishimoto T, et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res* 2011;131:58-62.

20) Kim W, Woo YS, Bahk WM, Jung YE, Chae JH, Jun TY, et al. Changes in the antipsychotic drugs usage in the psychiatric inpatients at a university hospital between 1997 and 2003. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:475-479.

21) Kwon JS, Kim ET, Ha TH, Roh KS, Choi JS, Kim YS. Drug prescribing patterns of outpatients with schizophrenia in a university hospital. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:683-690.

22) Choi HJ, Jung SH, Kang MH, Lee JS, Bae JN, Kim CE. Antipsychotics prescribing patterns of patients with schizophrenia admitted to Korean general hospital psychiatric unit: 2001 to 2008. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011;9:17-22.

- 23) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 24) Xu MQ, Xing QH, Zheng YL, Li S, Gao JJ, He G, et al. Association of AKT1 gene polymorphisms with risk of schizophrenia and with response to antipsychotics in the Chinese population. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1358-1367.
- 25) Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: NIMH Psychopharmacology Research Branch;1976.
- 26) Overall JE, Beller SA. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) in geropsychiatric research: I. Factor structure on an inpatient unit. *J Gerontol* 1984;39:187-193.
- 27) Shafer A. Meta-analysis of the brief psychiatric rating scale factor structure. *Psychol Assess* 2005;17:324-335.
- 28) Gharabawi GM, Greenspan A, Rupnow MF, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Zhu Y, et al. Reduction in psychotic symptoms as a predictor of patient satisfaction with antipsychotic medication in schizophrenia: data from a randomized double-blind trial. *BMC Psychiatry* 2006;6:45.
- 29) Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970;212:11-19.
- 30) Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp Community Psychiatry* 1988;39:1172-1177.
- 31) Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012;138:18-28.
- 32) Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:898-911.
- 33) Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:383-402.
- 34) Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:186-197.
- 35) Quintin P, Thomas P. [Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes]. *Encephale* 2004;30:583-589.
- 36) Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-991.
- 37) Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013;22:539-555.
- 38) Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-127.
- 39) Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:161-166.
- 40) Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-369.
- 41) Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996;57:395-397.
- 42) Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:334-336.
- 43) Kishimoto T, Watanabe K, Uchida H, Mimura M, Kane JM, Correll CU. Antipsychotic polypharmacy: a Japanese survey of prescribers' attitudes and rationales. *Psychiatry Res* 2013;209:406-411.