

## 조기정신증에서 정신병적 증상 발현 후에 약물반응도가 증가되어 관해된 사례

강원대학교병원 정신건강의학과,<sup>1</sup> 강원대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실<sup>2</sup>

김 정 훈<sup>1</sup> · 박 중 익<sup>1,2</sup>

### Symptom Remission Related to Increased Drug Response after Conversion Into Schizophrenia in Early Psychosis : A Case Report

Jung Hoon Kim, MD<sup>1</sup> and Jong-Ik Park, MD, PhD, LLM<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Kangwon National University Hospital, Chuncheon,

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

In recent years, early intervention is the paradigm in psychosis treatment. The logic of early intervention paradigm is based on the view that the earliest possible detection and intervention for psychosis will deliver the best outcome for patients. Therefore, in recent decades, most of studies focused on indentifying people with psychosis as early as possible, reducing the duration of untreated psychosis. However, while there are well documented and sometimes serious side effects associated with antipsychotic medication in the short-term, the iatrogenic risks of atypical antipsychotic medication are underscored. Furthermore, against this paradigm, the recent of longitudinal studies of schizophrenia suggest a new paradigm shift in treatment timing of psychosis. In this respect, this case which showed symptom remission after conversion into schizophrenia in early psychosis suggests wondering about the time of treatment. Similar cases have not been reported. And review of the effects of timing, in fact, has yet to be done. If similar cases would be reported in the future more, treatment timing may be the next paradigm shift in the therapeutics of early psychosis. (Korean J Schizophr Res 2016;19:89-93)

**Key Words :** Early psychosis · Schizophrenia · Treatment timing · Antipsychotics.

## 서 론

조현병은 정신질환 중 가장 흔하게 입원을 하는 질환의 하나로써 이로 인한 사회경제학적 비용은 상당하다고 알려져 있다. 영국의 경우 1996년 조현병으로 인한 입원비용이 전체 국민보건서비스 사업예산의 약 5.37%를 차지한다고 발표되었고,<sup>1)</sup> 국내의 경우 2005년 한 해 조현병 치료에 국가 전체의 료비의 1.6%를 지출하고 있으며, 조현병에 의한 노동력 상실 등의 간접 비용을 포함하면 사회적으로 3조 2510억 원의 비용이 부담된다고 보고되었다.<sup>2)</sup> 따라서 조현병의 치료는 만성적인 경과를 밟는 특성을 감안할 때 개인적인 차원에서 뿐만 아니라 사회경제적인 비용의 차원에서도 매우 중요하다고 볼

수 있다. 조현병은 한 번 만성화되면 증상이 소실된 이후에도 기능회복이 어렵기 때문에 가능하면 조기에 진단하고 조기 개입(early intervention)을 하는 것이 더 좋은 예후를 가진다는 것이 현재의 일반적인 인식이다.<sup>3)</sup> 이러한 근거는 조현병 발병 직후부터 처음 치료받기까지의 기간(Duration of Untreated Psychosis : DUP)이 발병 이후의 예후와 유의미하게 상관관계가 있다는 많은 연구결과들로 인한 것이다.<sup>4-6)</sup> 이런 주장은 정신병적 증상(psychotic symptom)이 완전히 발현되기 이전인 '전구기(prodromal period)'에 개입한다면 더 좋은 예후를 가질 수 있을지 모른다는 논리로 발전하였고, 조기 정신병 개입(early psychosis intervention)의 초석이 되었다.<sup>7,8)</sup>

그러나 한편으로는 치료의 조기 개입보다는 치료 시기가 더 중요하다고 보는 경우도 있으며,<sup>9,10)</sup> 조기 약물 치료로 인해 장기적으로 발생할 약물 부작용의 위험성에 대해 경고하는 연구결과도 보고되었다.<sup>11,12)</sup> 또한, 약물의 투여와 관련된 비용효과적인 측면뿐만 아니라 윤리적인 측면에서 고려해 본다면 지나치게 조기부터 약물을 사용하여 부작용 가능성을

Received: April 8, 2016 / Revised: June 18, 2016

Accepted: August 12, 2016

Address for correspondence: Jong-Ik Park, Department of Psychiatry, Kangwon National University School of Medicine, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea

Tel: 033-258-9171, Fax: 033-254-1376

E-mail: lugar@kangwon.ac.kr

높이는 일이 없도록 하는 것이 중요한 것이다.<sup>13)</sup>

본 증례는 망상(delusion) 등 정신병적 증상이 명확하지 않은 소아환자에게 일찍부터 약물치료를 시작하였으나 약물반응도가 좋지 않은 상태로 만성화된 경과를 밟다가 오히려 약물을 중단하고 증상이 만개(full-blown)한 상태가 된 이후에 관해(remission)가 온 경우로, 적절한 치료시기가 언제인지에 대한 논의가 필요하여 보고하고자 한다. 환아는 만 8세부터 10년 동안 저용량의 항정신병 약물을 지속적으로 사용하였으나 여전히 명확하지 않은 정신병적 증상을 계속 가지고 있었으며, 고등학교를 간신히 졸업한 이후에 사회적 기능이 심하게 저하되어 있고 약물효과가 분명하지 않다는 판단하에 치료를 중단하였다. 그러나 약물치료를 중단한 지 4개월 후에 환청, 피해망상, 종교망상, 기이한 행동 등 정신병적 증상이 심하게 발현되었고, 입원하여 고용량의 항정신병 약물로 치료를 받은 이후에 증상이 관해되어 퇴원하였다. 이후에 소량의 약물을 유지함에도 불구하고 사회적인 기능이 전구 증상이 생긴 이후에 가장 좋아져서 직업활동을 할 정도로 호전되었다. 본 증례는 전구증상에 대한 적절한 치료 시기가 과연 언제인지에 대하여 논의해 보고자 하며, 전환(conversion)을 억제하기 위한 초기 약물 치료의 장단점에 대해서도 살펴보고자 한다.

## 증 례

환자는 2004년 초등학교 3학년 무렵 학교에서 수업을 받던 중에 자신의 얼굴이 하얀 편임에도 얼굴이 까맣게 변했다고 하며 책으로 가리고 다니거나 가면을 쓰는 모습이 관찰되기 시작했다고 한다. 이러한 증상을 주소로 소아정신과의를 방문하여 신체이형장애(body dysmorphic disorder) 진단받고 통원치료를 하였다고 한다. 당시 투약한 약물은 risperidone 0.25 mg, fluvoxamine 50 mg를 사용하였고, 놀이치료를 병행하였다. 15개월 정도를 투약하면서 점차 불안증상이 호전되어 얼굴을 들고 다니기 시작하였고 더 이상 책으로 가리고 다니거나 가면을 쓰는 일이 없었다고 하였다. 완전 관해(full remission)로 판단되어 치료를 종료하였고, 이후 증상의 재발 없이 약 1년 간 특별한 문제없이 지냈다고 하였다.

그러나 환자가 2007년 11월경부터 다시 얼굴이 까맣다고 하면서 외출을 하지 않고 집에서만 지내기 시작하였고, 반드시 외출할 일이 있으면 모자, 마스크, 가면 등으로 얼굴을 가려야만 밖으로 나가려고 했다고 한다. 다른 사람들이 자신의 까만 얼굴을 보고 비웃는다고 하면서 모르는 사람들에게 욕을 하고 피해 다녔으며 가면을 썼음에도 불구하고 우산으로

가리고 다니기도 하였다고 한다. 다시 모 대학병원 정신건강 의학과를 방문한 후 조기정신증을 의심하고 기타 정신병적 장애(Psychotic disorder NOS) 진단 하에 한 달간 입원 치료를 하였고, 별로 호전되지 않은 상태에서 이후 통원 치료를 받았는데 증상은 악화·호전을 보였다.

당시 환자의 정신병적 증상에 대한 평가를 보면 PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) total 85, CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States) 6/3/3으로 모두 월 10회 이상에 해당되었다(그림 1).<sup>14)</sup> 그러나 조현병으로 진단할 명확한 환청이나 피해망상은 분명치 않았고, 신체에 대한 지나친 강박증상으로 인하여 사회적 기능이 매우 떨어졌기 때문에 환자는 2007년 12월부터 2014년 4월까지 risperidone 2~4 mg의 투약을 지속적으로 유지하였다. 2013년엔 환자가 고등학교를 졸업하였으나 지속되는 증상으로 인하여 대학은 진학하지 않고 특별한 외부 활동 없이 투약 유지하며 집에서 지냈다고 하였다.

환자는 저용량의 항정신병약을 투약하였으나 명확하지 않은 정신병적 증상은 지속되었으며 약물의 용량과 관계없이 증상이 악화, 호전을 보였다. 따라서 계속적인 항정신병약물의 투여에 대한 필요성이 의심되어서 환자 및 보호자와의 협의 끝에 약물 투약을 중단하였다. 2014년 6월부터 투약을 중지한 상태에서 외래에서 정기적으로 경과를 관찰하였다. 환자는 이후 약 3개월 간 증상이 크게 악화되거나 호전되는 모습은 보이지 않았다.

낮동안 활동 없이 집에서만 지내고 있어 부모가 환자를 거주지 근처 교회에 다니도록 권유하였고 환자는 투약 중지 3개월 경에 거주지 근처 교회를 다니며 밴드부나 합창단을 하는 등의 활동을 하였다. 그러나 투약 중지 4개월 뒤인 2014년

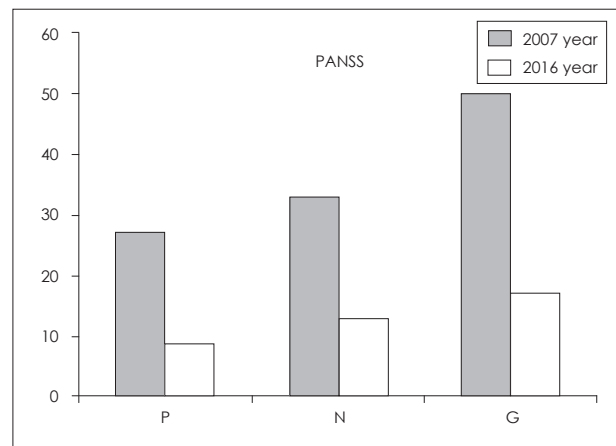


Fig. 1. Comparisons of PANSS score between 2007 year and 2016 year. P : Positive Scale Total Score, N : Negative Scale Total Score, G : General Psychopathology Scale Total Score.

10월경부터는 성경책을 지속적으로 보면서 하나님의 말씀이 들리고, 그 말씀을 다 듣고 싶다며 성경책을 외우기 시작하였다고 하였다. 하루에 2~3시간 자면서 하나님의 목소리를 듣고 새벽에 일찍 일어난다고 하며, 새벽 내내 중얼거리는 모습을 보였다고 하였다. 환자는 항상 성경책을 가지고 다녔으며 외출할 때뿐만 아니라 집안에서도 화장실을 가거나 식사를 할 때도 성경책을 소지하고 모든 활동을 하였다고 한다. 투약 중단 5개월 뒤인 2014년 11월 부터는 환자는 하나님의 목소리라며 이상한 목소리를 내기 시작하였고 자신의 행동은 하나님이 시켜서 하는 것이다 라는 말을 하였고 하나님의 말씀에 따라 춤을 추어야 한다며 사거리에서 춤을 추고 있는 모습이 관찰되었다. 이에 따라 외래를 통하여 본원 정신건강의학과에 2번째 입원을 하였다.

환자는 주변 사람들이 자신의 것을 빼앗으려 하고 자신에게 모욕적이고 상스러운 얘기를 할 때가 있으나 자신은 하나님의 말씀을 따라 그런 사람들을 용서하려 노력 중이라고 하였다. 또, 환청에 대해서는 부정하였으나 대화 시에 사고단절(thought block)을 보였으며 하나님의 목소리가 들리며 하나님이 자신의 생각이나 마음을 조종할 때가 있다고 얘기하는 모습을 보였다. 또한 환자는 의료진이나 다른 환자들이 없는 장소에서 큰 소리로 노래나 기도를 하면서 누군가와 대화하는 모습을 보였다. 면담 시 일정한 주제를 가지고 얘기하지 못하며 사고 이탈(tangentiality)이 관찰되었으며, 추상적 사고(abstract thinking)에 장애를 보이며 쉬운 속담의 뜻도 전혀 이해하지 못하며 공통적인 단어들의 특징들도 유추하지 못하였다. 이와 함께 모든 행동을 할 때 성격책을 항상 가지고 다니는 종교와 관련된 망상이 있었다.

조현병 진단 하에 환자에게 약물을 다시 투여하기 시작하였고, risperidone 6 mg까지 사용하였다. 치료가 진행됨에 따라 환청, 피해 망상, 수면 문제 등의 증상이 호전되었고 1달간 입원 치료 후에 정신병적 증상이 많이 호전되어 퇴원하였다. 통원치료 3개월만에 risperidone 2 mg까지 감량하였으며, 양성증상과 음성증상을 모두 호전되어 PANSS 34점까지 저하되었다.

2016년 3월 현재 정신병적 증상이 거의 소실되었으나 경미한 신체증상이 남아 있는 상태이며, 환자의 증상이 호전됨에 따라 사회적 기능도 회복되었으며, 현재 공공기관에서 업무 보조를 할 수 있을 정도의 기능을 유지하고 있다.

## 고 찰

정신증은 가장 증상이 심각하고 질병부담이 큰 정신질환

중의 하나로 지난 20년간 증상에 따른 변화를 단계별로 나누고 가능한 한 조기에 발견하고 진단하는 것이 일반적인 관점이었다.<sup>15,16)</sup> 이러한 조기 개입이라는 패러다임이 생성되게 된 이유에는 조기에 발견하여 치료하는 것이 더 좋은 예후를 갖게 되며 비용-효과적인 면에서도 효율적이라는 근거들이 있었기 때문이다.<sup>17,18)</sup> 가장 핵심적인 논리는 치료가 지연된 정신증 질환이 좋지 않은 예후들을 가져온다는 것이었고,<sup>19,20)</sup> 2005년 메타-분석을 통한 자료에서도 이에 대해 뒷받침을 하는 결과가 있었다.<sup>21)</sup> 이와 함께 첫 정신병적 증상 발생 후 치료까지 걸린 시간 DUP (Duration of Untreated Psychosis)와 항정신병 약물에 대한 반응의 반비례 관계 및 예후에 있어서 환자의 사회적 기능의 저하와도 관계가 있음이 보고되었다.<sup>22)</sup> 최근엔 영상의학의 발달과 함께 DUP가 길수록 뇌의 구조적인 변화가 있다는 신경영상학적 근거들도 제시되고 있다.<sup>23)</sup>

그러나 약물치료가 항상 장점만 가지는 것은 아니며 항정신병 약물의 다양한 부작용에 대한 연구들에 의하면 체중증가<sup>24,25)</sup> 및 대사증후군<sup>26,27)</sup> 등 오히려 약물투여로 인하여 신체적인 건강은 물론 사회적인 기능에 부정적으로 작용을 할 수도 있다는 점을 반드시 고려해야 한다. 아울러 조현병이 만성 질환이라는 점을 감안하면 투약이 평생동안 이루어질 수 밖에 없는 현실에서 약물순응도라는 측면만 강조할 것이 아니라 장기적인 사용에 따른 부작용에 관해서도 주의를 해야 한다. 예를 들면 항정신약물과 심혈관질환의 연관성이 사망률과 관계가 있다는 보고는<sup>28)</sup> 무조건적인 약물복용에 대한 고민이 필요할 수도 있다는 점을 시사한다.

한편, 최근 연구에서 조기개입이 초기 2년 예후는 좋으나 5년 예후가 오히려 좋지 않다는 보고<sup>29)</sup>는 조현병의 치료에서 조기개입은 무조건 좋다는 패러다임에 대한 검토의 가능성을 보여준다. 본 사례와 같이 기존에 10년 간 약물을 사용하였으나 환자의 증상이 크게 호전되지 않았고, 투약을 중단한 이후 환자의 정신병적 증상이 완전 발현(conversion)된 이후 오히려 약물 반응성이 좋아졌고 사회적 기능이 급격하게 회복되었다는 사실에서 조기 정신병에서 적절한 약물 치료의 시기에 대한 임상 의사의 고민이 요구된다. 앞에서 언급한대로 비록 조현병의 진단기준을 만족시키지 않더라도 임상적으로 약물 치료가 필요하다고 판단되는 전구기에 어느 정도 약물효과가 도움이 된다고 하더라도 투약여부가 정신증의 장기적인 경과에 어떤 영향을 끼칠 것인가에 대해서는 어느 누구도 확답을 내리기는 어려울 수 있다고 판단된다. 아울러 장기적인 항정신병약물의 사용에 따른 부작용을 감안한다면 더욱 더 약물을 투여하는 것이 조심스러워 질 수 밖에 없다.



조울증 환자의 경우에는 여러 가지 삽화 중 조증 삽화 이후의 치료가 다른 삽화 이후의 치료보다 더 효과적이라는 보고들이 있다.<sup>30)</sup> 경조증의 증상이 약물에 충분한 반응을 보이지 않다가 조증 삽화 이후에 더욱 약물에 반응을 보이는 사례를 통해서 조울증의 경우에도 치료 시점에 따라 예후가 달라진다는 것을 의미한다고 볼 수 있다. 본 증례의 경우처럼 조현병도 조울증과 비슷하게 약물 투여의 시점을 언제로 결정할 것인지가 예후에 영향을 줄 가능성도 시사된다.

이번 증례는 약물 중단 이후에 정신병적 증상이 발현된 상황이 오히려 약물반응도는 물론 사회적 기능의 회복을 가져온 경우로 보이나, 추적 기간이 짧으므로 이러한 효과가 지속될지에 대해서 지속적인 추적 관찰이 필요하다. 또한 약물 중단 전에 투여하였던 소량의 약물이 정신병적 증상의 악화를 예방했을 가능성도 배제할 수 없다는 한계가 있다. 즉, 기존의 약물 치료의 패러다임에서 말하는 조기 개입을 통한 저용량 항정신병약 사용 전략의 한 예가 될 수 있기 때문이다. 이러한 한계점에 대한 검증 및 효과적인 약물 치료 시기에 대해 보다 정확한 결과를 얻기 위해서는 다양한 형태의 연구가 필요하다고 볼 수 있다. 그 중에서도 대규모 무작위 이중 맹검 위약 대조군의 조건을 만족시키는 임상 연구들이 다수로 나오고 이를 체계적으로 분석한 메타분석 결과가 가장 강력한 증거가 되겠으나 이러한 연구군의 모집은 윤리적인 측면에서 연구디자인을 기획하는 것은 현실적으로 무척 어려울 수 있다. 이러한 문제로 인한 실험설계에 어려움이 있다는 점에서 기존의 문헌고찰을 통해 여러 가지 가능성에 대해 살펴볼 수 있는데, 현재까지의 문헌고찰에 의하면 본 증례처럼 전구증상 혹은 정신병적 증상이 불안정하게 존재하다가 약물을 중단하고 재발한 이후 치료하여 이전보다 경과가 호전된 경우는 보고된 적이 없다. 대부분의 사례에서는 정신병적 삽화가 있게 되면 환자는 이전보다 정신적, 사회적 기능이 저하되고, 삽화가 반복될수록 환자의 예후는 계단식의 악화를 겪게 된다. 이번 사례는 이례적인 경우로써 정신병에서 조기 약물 투여가 증상의 발현을 억제할 수 있다는 논리가 반드시 타당하지는 않을 수 있다는 가능성을 제시하며 치료 시기에 대해서도 고민하게 만든다. 또한 꼭 윤리적인 요인을 고려하는 것이 아니더라도 어느 정도의 경과를 지켜보는 것이 임상적인 측면에서 필요할 수 있다는 점을 시사한다고 볼 수 있겠다.

## 결 론

그 동안 정신증에 관한 치료는 조기 개입이라는 패러다임

으로 치료를 해왔다. 빠른 치료가 더 좋은 예후를 가져올 수 있다는 생각하에 정신증의 전구기를 밝힐 수 있는 민감한 척도를 개발하는 등 DUP를 줄이기 위한 것에 초점을 맞춰왔다. 그러나 그 동안 항정신병 약물 사용으로 인한 장기적인 부작용에 대해 간과한 면이 있다. 또한 최근의 연구 결과에서는 조기 개입으로 인한 치료가 그 동안의 패러다임과 다르게 좋지 않은 예후를 가져올 수 있다는 시사점을 보여주는 결과들도 있었다. 이는 적절한 치료시기라는 것에 대해 재고해야 하는 것을 의미하겠다. 이런 논점에서 봤을 때 이번 사례도 치료 시기라는 것에 대해 의문을 갖게 한다. 환자의 조기 정신증이 10년 동안 낮은 약물반응도를 보이다가, 투약 중단 이후 정신병적 발현 후에 오히려 약물반응도가 증가하였다. 즉, 예후가 더 좋은 치료시기라는 것이 있는지에 대해 생각하게 해주며 조울증에서 조증 삽화 이후 치료에 대한 예후가 증가되는 것처럼 조현병에서도 특정 시점에서 치료 예후가 더 좋을 수 있는 가능성을 제기해준다. 추후에 비슷한 사례들이 더 많이 보고가 되고, 이를 바탕으로 추가적인 연구가 이루어진다면 이러한 가능성에 대해 좀 더 구체적인 접근이 가능해 질 것이라고 사료된다.

**중심 단어:** 조기정신증·조현병·치료시기·항정신병약물.

## REFERENCES

- 1) Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004;184:346-351.
- 2) Chang SM, Cho SJ, Jeon HJ, Hahm BJ, Lee HJ, Park JI, *et al.* Economic burden of schizophrenia in South Korea. *J Korean Med Sci* 2008;23:167-175.
- 3) Thomas H, McGlashan and Jan Olav Johannessen, Early Detection and Intervention With Schizophrenia: Rationale. *Schizophr Bull* 1996;22:201-222.
- 4) Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-1804.
- 5) Malla AK, Norman RM, Joober R. First-episode psychosis, early intervention, and outcome: What have we learned? *Can J Psychiatry* 2005;50:881-891.
- 6) Clarke M, Whitty P, Browne S, McTigue O, Kamali M, Gervin M, *et al.* Untreated illness and outcome of psychosis. *Br J Psychiatry* 2006;189:235-240.
- 7) Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK, Horneland M, Joa I, Mardal S, *et al.* Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2001;51:39-46.
- 8) Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-164.
- 9) McGlashan, Thomas H. "Treatment Timing vs Treatment Type in First-episode psychosis: a paradigm Shift in Strategy and effectiveness." *Schizophrenia Bulletin* 2012;38.5:902-903.
- 10) Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, *et al.* Five-year follow-up of a randomized multicenter tri-

- al of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-171.
- 11) Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry* 2002;17:129-138.
  - 12) Tschoner A, Eng J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, *et al.* Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-1370.
  - 13) Francey SM, Nelson B, Thompson A, Parker AG, Kerr M, Macneil C, *et al.* Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010;119:1-10.
  - 14) Shin YM, Jung HY, Kim SW, Lee SH, Shin SE, Park JI, *et al.* A descriptive study of pathways to care of high risk for psychosis adolescents in Korea. *Early Interv Psychiatry* 2010;4:119-123.
  - 15) McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *Br J Psychiatry* 1998;172:3-6.
  - 16) McGorry PD, Yung AR. Early intervention in psychosis: an overdue reform. *Aust NZ J Psychiatry* 2003;37:393-398.
  - 17) McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007a;164:859-860.
  - 18) Edwards J, McGorry PD. Implementing Early Intervention in Psychosis: A Guide to Establishing Early Psychosis Services. Dunitz, London;2002.
  - 19) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-episode outcome patients-a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-983.
  - 20) Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. Does treatment delay in first episode psychosis really matter? *Psychol Med* 2003;33:97-110.
  - 21) Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-1804.
  - 22) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-episode outcome patients-a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-983.
  - 23) Keshavan MS, Amirsadri A. Early intervention in schizophrenia: current and future perspectives. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:325-328.
  - 24) Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62:22-31.
  - 25) Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, Hetrick S, Rodriguez-Sanchez JM, Perez-Iglesias R, *et al.* Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-562.
  - 26) Muench J, Carey M. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:278-282.
  - 27) Tschoner A, Eng J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, *et al.* Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-1370.
  - 28) Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-179.
  - 29) Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, *et al.* Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-771.
  - 30) Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, *et al.* Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986;13;255:3138-3142.