

마약 유도 정신증과 조현병의 연관성: 생물학적, 임상적 특성 및 치료*

김 주 은[†]

충남대학교

심리학과

부교수

임 태 선

충남대학교

심리학과


박사과정

마약 사용은 다양한 정신장애를 동반하며, 특히 조현병과 같은 정신병적 장애와 높은 공존율을 보인다. 최근 대규모 추적 연구들은 단순한 공존을 넘어, 마약 유도 정신증이 조현병으로 전환될 가능성을 반복적으로 제시하고 있다. 이에 본 개관 연구에서는 마약 유도 정신증과 조현병의 진단 기준과 임상적 특징을 비교하고, 마약 사용이 조현병으로 전환되는 생물학적 및 임상적 근거를 심층적으로 검토하였다. 구체적으로, 대마, 암페타민, 환각제 등 특정 마약이 정신병적 증상과 장애를 유발하는 신경학적 메커니즘과 마약 유도 정신증과 조현병의 뇌 기전 및 유전자 연관성을 분석하였다. 또한, 마약 사용과 조현병 발병 간 선후 관계에 대한 논란을 분석하고, 자가치료 이론의 한계점을 검토하였다. 각 마약 유도 정신증의 임상적 특징을 조현병과 비교하여 양성 증상, 음성 증상, 인지 기능 측면에서 차이를 구체적으로 분석하여 임상현장에서 구별할 수 있도록 하였다. 마지막으로, 마약사용장애와 조현병의 이중장애를 가진 내담자를 위한 통합 치료의 필요성을 강조하며, 국외 근거기반 임상 가이드라인을 소개하고, 한국 상황에 적합한 치료 접근 방안을 제안하였다.

주요어 : 마약 유도 정신증, 조현병, 뇌기전, 임상적 특징, 이중장애 통합치료

* 이 논문은 2024학년도 충남대학교 학술연구비 지원을 받아 수행된 연구임.

† 교신저자(Corresponding Author) : 김주은 / 충남대학교 심리학과 부교수 / (34134) 대전시 유성구 대학로 99 / Tel: 042-821-6362 / E-mail: jueunkim@cnu.ac.kr

 Copyright ©2025, Clinical Psychology in Korea: Research and Practice
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

마약 사용은 현재 심각한 사회문제로 부상하고 있다. 유엔 마약 및 범죄 사무소(United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2024)의 World Drug Report 2024에 따르면, 2022년 전 세계의 마약 사용자는 2억 9,200만 명으로 10년 전보다 20% 증가했으며, 성인 인구의 5.6%가 마약을 사용하고 있다고 보고하고 있다. 이러한 증가세는 국내에서도 유사하게 나타나고 있다. 국내 마약사범은 1999년 처음으로 10,000명을 초과한 이후, 2015년까지 대체로 10,000명 내외를 유지해 왔다. 그러나 2016년에 14,214명으로 증가한 이후 지속적인 상승세를 보였으며, 특히 최근 2022년 18,395명에서 2023년 27,611명으로 역대 최고치를 돌파하며 급격한 증가세를 나타내고 있다(대검찰청, 2019, 2023). 하수에 남아있는 마약류 종류와 양을 측정하는 하수역학 분석을 통해 메스암페타민과 암페타민은 4년 연속 전국 모든 하수처리장에서 검출되었으며, 수도권 중심으로는 코카인도 검출되었다(식품의약품안전처, 2023). 마약사범의 암수율(범죄가 실제 발생했음에도 검거되지 않는 인원의 비율)이 최대 28.57배임을 고려한다면, 국내 실제 마약 사용자는 최대 78만 명이 될 가능성도 있다(박성수, 백민석, 2019).

마약 사용은 다양한 정신건강 문제와 공존할 가능성이 높으며, 특히 조현병과 같은 정신병적 장애와 공존율이 높다(Siddiqui et al., 2024). 1990년부터 2017년까지 123개의 연구를 포함하는 메타분석 연구(Hunt et al., 2018)에서는 조현병과 불법 마약사용 27.5%, 대마초 사용 26.2%, 자극제 사용 7.3% 순으로 공존율이 나타났다. 국내 마약류 사용자 540명 대상의 조사에서는, 응답자의 73.3%가 정신병적 증상으로 인해 진단 및 치료를 받은 경험이 있는

것으로 나타났다(국립정신건강센터, 2022). 특히 이들 중 15%는 환각 및 망상으로 인해 치료를 받았으며, 9.6%는 조현병과 유사한 정신병적 증상을 경험한 것으로 보고되었다. 이러한 결과는 마약 사용이 정신병적 증상 및 장애와 밀접하게 연관되어 있음을 시사하며, 마약 사용과 정신건강 문제 간의 상호작용을 보다 심층적으로 이해할 필요가 있음을 보여준다.

마약 유도 정신증과 조현병의 정의와 진단

마약 유도 정신증(drug-induced psychosis)은 마약을 사용하는 중 또는 일시적으로 사용을 중단한 금단기간 동안 망상이나 환각을 경험하는 상태를 의미한다(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed, Text Revision [DSM-5-TR]; American Psychiatric Association, 2022/2023). 마약 유도 정신증은 마약 사용 전에는 정신병적 증상이 없었던 경우와 파킨슨병 치료제나 심혈관 질환 치료제와 같은 의약품 사용의 부작용으로 인한 증상이 아닌 경우에만 진단할 수 있다. 또한 마약 사용자가 자신이 경험하는 망상이나 환각이 마약에 의한 것이 아니라 현실이라고 믿는 상태여야 한다. 즉, 환자가 자신이 경험하는 망상이나 환각이 마약으로 인한 것이라는 자각하고 있거나 현실이 아니라는 인식이 있다면 정신병적 장애로 진단하지 않는다. 마약 유도 정신증적 증상은 며칠에서 몇 주간 지속될 수 있는데, 만약 마약 사용을 중단한 지 1개월 정도가 지난 후에도 여전히 증상이 지속된다면 조현병 스펙트럼 장애(schizophrenia spectrum

disorder)로 전환된 것인지 확인해 볼 필요가 있다.

반면에, 아래 마약 유도 정신증과 조현병의 진단기준을 제시한 표 1과 같이, 조현병을 진단하기 위해서는 반드시 마약을 사용하지 않는 단약 상태에서 증상을 평가해야 한다. 조현병 진단 기준에는 망상, 환각, 또는 와해된 언어 중 적어도 하나의 증상이 필수적으로 포함되어야 하며, 와해된 행동, 긴장성 행동, 또는 음성 증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상들은 최소 6개월간 지속되어야 한다.

연구의 목적과 방법

본 개관 연구는 마약 유도 정신증에서 조현병으로 전환 비율이 어느 정도로 나타나는지에 대해 대규모 연구들을 통해 먼저 알아보고, 이러한 전환을 설득력 있게 주장할 수 있는 생물학적 근거가 있는지에 대해 뇌 기전, 신경학적 메커니즘, 유전자 연구들을 살펴보고자 한다. 이러한 생물학적 이해를 바탕으로 대마, 암페타민, 환각제 별 마약 유도 정신증과 조현병의 임상적 특징들과 차이점을 분석하고 마약 유도 정신증과 조현병이 공존하는 경우에 사용할 수 있는 근거기반 치료 가이드라인과 매뉴얼을 제시함으로써 임상 현장에 있는 실무자들이 두 심리 장애를 구분하고 치료하는 방안을 알 수 있도록 하는 것이 본 연구의 목적이다.

마약 유도 정신증과 조현병에 관계에 대해 리뷰한 논문들이 존재하는데 대다수가 다른 마약이 아닌 대마 유도 정신증만의 특징을 리뷰한 연구들이며, 2017년 이후의 최신 논문들은 포함되어 있지 않다(Casadio et al., 2011;

Murray et al., 2017; Rubio et al., 2012; Smit et al., 2004). 우리나라는 젊은 층의 대마 사용도 늘어나고 있는 있지만, 메스암페타민(즉, 필로폰)의 사용이 많고 이와 관련된 정신증 증상도 빈번하여 이에 대한 리뷰도 필요한 실정이다. 선행 연구 중에 메스암페타민 유도 정신증과 조현병의 차이에 대한 하나의 연구가 존재하나(Wearne & Cornish, 2018), 이 연구에는 생물학적 근거나 치료 방안 등은 포함되어 있지 않아 두 장애의 연결점이 되는 메커니즘에 대한 이해가 어렵고 임상현장에서 참고할 수 있는 치료 방안 등에 대한 부분이 부재하다. 또한 대마, 암페타민 계열, 환각제 유도정신증은 모두 포함하는 한 리뷰 연구가 존재하지만(Tomašić et al., 2024) 각 장애의 대한 간단한 특징만을 정리하였으며 조현병과의 차이나 치료 가이드 라인과 매뉴얼 분석 등이 제외되어 있어 임상현장에서 참고하기에는 한계가 있다.

본 연구는 문헌 검색단계에서 연구 목적에 맞는 국내외 논문 중 2024년 9월까지 동료심사를 거치고 출판된 연구들을 포함하였다. PubMed, MEDLINE, PsycINFO, Google Scholar, DBpia 데이터 베이스를 사용하였으며, 그 외에 놓친 연구들이 있는지 선행 리뷰 안에 인용된 개별 연구들을 추가적으로 탐색하여 확인하였다. 치료에 대한 가이드라인 및 근거기반 치료는 위에서 언급한 데이터 베이스 외에 추가적으로 미국 국립 약물 남용 연구소(National Institute on Drug Abuse [NIDA]), 미국 물질남용 및 정신건강 서비스국(Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA]), 영국의 국립 건강 및 임상 우수성 연구소(National Institute for Health and Care Excellence [NICE])의 국가 정책 연구 데이터 베이스를 사용하였다. 검색어로는 ‘마약 유도

표 1. DSM-5-TR 진단

마약 유도 정신증	조현병
<p>A. 다음 증상 중 하나 혹은 둘 다 존재한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 망상 2. 환각 <p>B. 병력, 신체 검진 또는 검사 소견에 (1)과 (2) 둘 다의 증거가 있다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 진단기준 A의 증상이 물질 중독이나 물질 금단 동안 혹은 직후에, 혹은 치료약물 노출 후에 발생함 2. 수반된 물질/치료약물이 진단기준 A의 증상을 일으킬 만한 능력이 있음 <p>C. 장애가 물질/약물치료로 유발된 것이 아닌 정신병적 장애로 더 잘 설명되지 않는다. 독립적인 정신병적 장애라는 증거로 다음이 포함될 수 있다. 증상이 물질/치료약물 사용 시작보다 선행한다. 증상이 급성 금단 혹은 심한 중독의 중단 이후에도 상당한 기간(예, 약 1개월) 동안 계속된다. 혹은 물질/약물치료로 유발된 것이 아닌 독립적인 정신병적 장애의 다른 증거(예, 재발성 비물질/치료약물 관련 삽화의 병력)가 있다.</p> <p>D. 장애가 섬망의 경과 중에만 발생되지는 않는다.</p> <p>E. 장애가 사회적, 직업적, 또는 다른 중요한 기능 영역에서 두드러지고 임상적 주목을 보증할 정도로 충분히 심할 때에만 물질 중독이나 물질 금단의 진단 대신에 내려져야 한다.</p>	<p>A. 다음 증상 중 둘(혹은 그 이상)이 1개월의 기간(성공적으로 치료가 되면 그 이하) 동안의 상당 부분의 시간에 존재하고, 이들 중 최소한 하나는 (1) 내지 (2) 혹은 (3) 이어야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 망상 2. 환각 3. 와해된 언어(예, 빈번한 탈선 혹은 지리멸렬) 4. 극도로 와해된 또는 긴장성 행동 5. 음성 증상(예, 감퇴된 감정 표현 혹은 무의욕증) <p>B. 장애의 발병 이래 상당 부분의 시간 동안 일, 대인관계 혹은 자기관리 같은 주요 영역의 한 가지 이상에서 기능 수준이 발병 전 성취된 수준 이하로 현저하게 저하된다(혹은 아동기 또는 청소년기에 발병하는 경우, 기대 수준의 대인관계적·학문적·직업적 기능을 성취하지 못함).</p> <p>C. 장애의 지속적인 징후가 최소 6개월 동안 계속된다. 이러한 6개월의 기간은 진단기준 A에 해당하는 증상(예, 활성화 증상)이 있는 최소 1개월(성공적으로 치료되면 그 이하)을 포함해야 하고, 전구 증상이나 잔류 증상의 기간을 포함할 수 있다. 이러한 전구기나 잔류기 동안 장애의 징후는 단지 음성 증상으로 나타나거나, 진단기준 A에 열거된 증상의 2가지 이상의 약화된 형태(예, 이상한 믿음, 흔치 않은 지각 경험)로 나타날 수 있다.</p> <p>D. 조현정동장애와 정신병적 양상을 동반한 우울 또는 양극성 장애는 배제된다. 왜냐하면 ① 주요우울 또는 조증 삽화가 활성화 증상과 동시에 일어나지 않기 때문이거나, ② 기분 삽화가 활성화 증상 동안 일어난다고 해도 병의 활성화 및 잔류기 전체 지속 기간의 일부에만 존재하기 때문이다.</p> <p>E. 장애가 물질(예, 남용약물, 치료약물)의 생리적 효과나 다른 의학적 상태로 인한 것이 아니다.</p> <p>F. 자폐스펙트럼장애나 아동기 발병 의사소통장애의 병력이 있는 경우, 조현병의 추가 진단은 조현병의 다른 필요 증상에 더하여 뚜렷한 망상이나 환각이 최소 1개월(성공적으로 치료되면 그 이하) 동안 있을 때에만 내려진다.</p>

정신증(drug-induced psychosis), '향정신성 약물(psychoactive drugs)', '조현병(schizophrenia)', '조현스펙트럼 장애(schizophrenia spectrum disorder)', '정신병적 장애(psychotic disorder)', '대마(cannabis, marijuana)', '암페타민(amphetamine)', '메스암페타민 또는 필로폰(methamphetamine)', '환각제(psychedelics, LSD)', '신경생물학적 메커니즘(neurobiological mechanism)', '임상적 특징(clinical characteristics)', '근거기반 치료(evidence-based treatment)', '치료 가이드 라인(treatment guideline)', '심리 또는 약물 치료(psychological or pharmacological therapy)' 등의 용어를 사용하였다.

마약 유도 정신증에서 조현병으로의 전환

최근의 많은 대규모 연구들은 마약 유도 정신증이 조현병(Murrie et al., 2020; Starzer et al., 2018)이나 다른 조현병 스펙트럼 장애(Rognli et al., 2023)로 전환될 가능성이 높다는 것을 보여주고 있다. 공통적으로 대마초가 조현병을 일으킬 확률을 가장 높게 보고 있으며, 그 다음은 다중마약 사용, 암페타민, 환각제 등의 순으로 보고하고 있다(Rognli et al., 2023; Starzer et al., 2018).

예를 들어, 1980년부터 2018년까지의 25개의 종단연구(34,244명)를 분석한 한 메타분석 연구(Murrie et al., 2020)에서는 마약 종류를 통틀어 마약 유도 정신증적 장애가 조현병으로 전환되는 비율을 25%로 보고했다. 포함된 연구들을 통틀어 환자들을 추적한 기간이 평균적으로 4년 정도로 나타났으며, 설문이나 자가 보고 방식으로 마약중독이나 조현

병을 측정한 연구들을 제외하고, DSM 또는 ICD(International Classification of Diseases) 진단 기준에 따라 진단된 연구들만 포함시켜 연구의 정확성을 높였다. 조현병으로 전환되는 비율이 가장 높은 마약은 대마초로 34%였으며, 환각제가 26%, 암페타민 계열 마약이 22%로 뒤를 이었다. 반면, 오피오이드, 알코올, 진정제 계열 마약은 각각 12%, 10%, 9%로 상대적으로 낮은 전환률을 보였다.

연구들을 통틀어 가장 긴 기간 동안 환자들을 추적하여 마약 사용자들의 조현병 전환률을 분석한 연구는 Starzer 등(2018)의 연구로, 덴마크 주민등록 시스템과 정신과 병원 데이터인 정신건강 중앙 연구등록부를 이용하여 6,788명의 환자들을 20년간 추적하였다. 이 연구에서는 마약의 종류와 상관없이 마약사용장애를 가진 사람에게 이후 조현병이 발병할 확률을 26%로 보고하였다. 이 연구에서도 대마초 사용자의 조현병 전환률이 가장 높았으며, 그 비율을 41.2%로 보고하였다. 이는 앞의 메타분석 연구의 34%보다 더 높은 수치로, 장기간 추적하여 누적된 전환률임을 감안할 때 대마초 사용의 조현병 발병 위험성이 장기간에 걸쳐 더욱 명확히 드러날 수 있음을 시사한다. 그 다음으로는 다중 마약 사용자가 35%, 암페타민 사용자가 32.3%, 환각제 사용자가 27%의 전환률을 보였다. 대상자의 50%는 마약사용장애 진단 후 3년 이내에 조현병이 발병하였고, 나머지 50%는 여러 해에 걸쳐 비슷한 수준으로 발병하는 경향을 보였다. 그리고 16세-25세의 젊은 층에서 조현병 전환사례가 가장 많았다.

조현병뿐만 아니라 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애(단기 정신병적 장애, 망상장애, 조현형 장애, 명시되지 않은 정신병적 장애)

에까지 포함)로의 전환률을 조사한 연구에서도 앞선 연구들과 비슷한 결과를 보인다. Rognli 등(2023)에서는 3,187명의 정신과를 방문한 환자를 6년간 추적한 결과, 마약사용장애에서 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애로의 전환률이 27.6%로, 조현병에 비해 1-2% 높지만 크게 차이나는 결과는 아니었다. 이 연구에서도 마찬가지로 대마의 전환률이 36%로 가장 높았고, 그 다음으로 다중 물질 사용자가 32%, 암페타민이 25%로 나타났으며, 알코올이 13.2%로 가장 낮은 전환률을 보였다. 이 연구에서도 앞선 Starzer 등(2018)의 연구와 비슷하게, 18세-30세의 젊은 층에서 조현병 전환사례가 가장 많았다.

최근 연구에서는 대마초 사용 빈도와 THC (Delta-9-tetrahydrocannabinol [Δ 9-THC]) 농도에 따라 전환률이 유의미하게 달라질 수 있음을 보여주고 있다. THC는 대마초에 포함된 주요 정신활성 물질로, 강력한 환각 효과와 정신 변화를 유발하는 성분이다. 미국 마약단속국 (Drug Enforcement Administration)의 자료에 따르면, 대마 제품에 포함된 THC 농도는 1995년 4%에서 2014년 12%, 2018년 14.88%로 급격히 증가해왔다(Elsohly et al., 2016; Elsohly et al., 2021). Di Forti 등(2019)의 연구에서는 2010년부터 2015년 사이 11개 센터에서 정신증으로 진단된 환자 901명과 동일한 나이, 성별, 인종을 가진 정신증 비진단군 1,237명을 비교하여 대마초와 정신증의 관계를 분석하였다. 분석 결과, 매일 대마초를 사용하는 사람은 사용하지 않는 사람에 비해 정신증 발병 위험이 3.2배 높았다. 특히 THC 함량이 10% 이상인 고용량 대마초를 사용하는 경우, 비사용자 대비 정신증 발병 위험이 5배 높았다. 반면, THC 함량이 10% 미만인 저용량 대마초를 사용

하는 사람들은 비사용자에 비해 발병 위험이 약 2.5배 높았으며, 고용량 사용자와 저용량 사용자 간 발병 위험은 약 2배 차이를 보였다.

마약사용장애와 조현병의 인과관계(자가치료 이론에 대한 비판)

마약사용장애와 조현병 중 무엇이 먼저 발병하는가, 즉 마약사용장애와 조현병 중 어느 것이 원인이며 결과인지에 대한 논란은 오랫동안 지속되어 왔다. 현재까지도 각 방향의 연구들이 존재하지만, 마약사용이 조현병 발병 위험을 높인다는 증거가 비교적 조금 더 많이 제시되고 있다. 반대로 조현병의 음성 증상을 다루기 위해 마약을 사용한다는 자가치료이론(self-medication theory)은 매우 제한된 설명력을 가지거나 적합하지 않다는 평가가 다수이다.

자가치료 이론은 Khantzian(1987, 1997)에 의해 제안되었으며, 중독성 물질 사용이 다른 정신질환이나 스트레스 등 어려운 상황에 대처하기 위해 스스로 선택하는 일종의 치료적 방법일 수 있다는 가설이다. 이 이론에 기반하여, 한때 정신병적 증상이 먼저 발생한 후 무의욕증, 감정 둔마, 언어 빈곤과 같은 조현병의 음성 증상에 대처하기 위해 마약 사용이 뒤따라 나타날 수 있다는 의견이 제기되었다(Archie et al., 2013; Negrete, 2003).

그러나, 이 이론은 다음의 몇 가지 측면에서 비판을 받고 있다. 먼저, 여러 연구에서 정신병보다 마약 사용이 먼저 발생한다는 설득력 있는 시간적 근거가 발견되고 있다(Di Forti et al., 2007; Kuepper et al., 2011; Schimmelmann et al., 2011). 대표적으로, 대마를 사용하기 시

작하는 평균적인 나이대가 첫 정신병 증상을 보인 나이대보다 어리며, 두 장애를 모두 가진 환자의 60-90% 정도에서 대마사용이 정신병적 증상보다 더 먼저 나타난다고 보고한 연구가 있다(Dragt et al., 2012). 또한, 조현병과 마약중독을 가진 환자들에게 마약을 하는 동기에 대해 직접 설문조사로 물어본 연구들에서, 마약을 사용하는 주된 동기는 조현병의 음성 증상에 대한 대처보다는 쾌락추구, 기분 고양을 위한 목적이 더 많다고 보고하였다(Bianconi et al., 2016; Goswami et al., 2004).

더욱이, Smit 등(2004)의 리뷰연구에서는 정신병적 증상과 마약사용의 선후관계를 밝히기 위해, 대마초 사용 이전에 정신병적 증상이 없었던 사람들만을 포함하거나 대마초 사용 이전의 정신병적 병력의 영향을 통계적으로 통제된 연구만을 분석하였다. 그 결과, 대마초 사용 이전의 정신병 가능성을 제외한 후에도 대마초 사용과 조현병 간의 상관관계가 높게 나타난다는 것을 발견했다. 이 결과는 자가치료 이론의 가능성을 배제한 상황에서도 대마초 사용이 이후 조현병 발병 위험을 증가시킬 수 있다는 것을 보여준다.

조현병과 마약 유도 정신증의 생물학적 특성

조현병과 마약중독: 뇌 기전의 유사점과 차이점

이 섹션에서는 조현병과 마약중독의 생물학적 연관성을 이해하기 위해, 두 장애에서 나타나는 뇌 기전의 변화를 살펴보고, 유사점과 차이점을 분석하여 마약중독이 정신증을 유발

하는 뇌 기능 및 구조적 변화의 원인을 탐구하고자 한다. 이후 섹션에서는 마약 사용이 조현병으로 전환되는 생물학적 메커니즘을 보다 자세히 제시하여, 대마초, 메스암페타민, 환각제 사용에 따른 마약 유도 정신증의 생물학적 과정을 살펴볼 것이다.

조현병의 뇌 기전

조현병 증상에 대한 도파민 가설은 도파민의 과잉 또는 불균형이 조현병의 양성 증상(환각, 망상)을 일으킨다고 설명한다. 중뇌의 중앙에 위치한 복측피개부(ventral tegmental area [VTA])는 도파민 신경세포가 밀집된 영역으로 도파민을 생성하여 뇌의 여러 영역으로 전달한다. 주로 두 가지 경로를 통해 도파민을 전달하는데 첫째, 중뇌-변연계 경로(mesolimbic pathway)를 통해 측좌핵(nucleus accumbens [NAc])으로 전달하며, 둘째 중뇌-피질 경로(mesocortical pathway)를 통해 전두엽으로 전달한다.

측좌핵으로 도파민이 과도하게 방출될수록 도파민 수용체의 과민성이 증가하는데, 도파민 수용체가 지속적으로 도파민 자극에 노출되면, 그에 대한 반응이 점차 과장되거나 과민해진다. 그로 인해 도파민이 평소보다 적게 방출되더라도 신경세포가 과도하게 활성화될 있는데, 이를 감각(sensitization)이라고 한다(Laruelle, 2000). 이로 인해 외부 자극에 대해 신호가 왜곡되어 지각과정과 사고 과정에 문제를 일으킬 수 있으며, 이는 망상, 환각, 과대사고로 이어진다.

반면, 측좌핵에서 도파민이 과도하게 방출되면, 전두엽과 같은 고차원적인 인지 기능을 담당하는 뇌 영역에서 도파민의 기능적 저활

성화가 일어난다. 뇌는 과하게 방출되는 도파민을 조절하기 위한 상쇄반응으로 전두엽에서 도파민 신호를 억제한다. 전두엽에 도파민이 충분히 공급되지 않으면 집중적 저하, 충동 억제 약화, 계획 능력 저하 등의 문제가 일어나는데, 이는 조현병의 음성 증상과 인지 기능 저하와 연결된다(Davis et al., 1991).

마약중독으로 인한 뇌 변화와 조현병 뇌 기전의 유사점

조현병의 원인이 되는 중뇌-변연계 경로에서의 도파민 과활성화와 전두엽의 도파민 저활성화는 중독에서도 유사하게 나타난다. 대부분의 마약들이 측좌핵에 도파민을 과도하게 방출하도록 유도한다(Xu et al., 2020). 측좌핵은 편도체, 시상하부와 함께 보상회로와 동기 부여에 관여하고 있어, 이 부분이 과활성화되면 쾌락 추구, 중독 행동이 심해진다. 동시에 전두엽과 같은 고차원적인 기능을 수행하는 피질에는 도파민이 제대로 전달되지 않아, 의사결정, 판단 등의 복잡한 사고 과정이 약화된다. 즉, 측좌핵의 도파민 과잉과 전두엽의 도파민 저활성으로, 감정적인 충동 및 중독 행동은 증가하고 이를 조절하는 인지 기능이 감소되어 중독 문제가 심해지게 된다(Perez-Rando & Guirado, 2022).

더불어 측좌핵과 피질, 그리고 해마를 통합하는 더 큰 신경 네트워크의 병리적인 문제가 조현병과 중독행동 모두에 관련되어 있다(Chambers et al., 2001). 해마는 단순히 기억을 저장하는 역할만 하는 것이 아니라, 전두엽에 흥분신호를 전달하여 고차원적인 인지 기능을 지원하는 역할도 한다. 조현병 환자들은 해마 뉴런들의 세포체 크기 감소를 보이고(Arnold et

al 1995), 해마가 줄어들면서 측좌핵 부피의 증가를 보이는 것으로 알려져 있다(Harrison, 1999). 대마초 같은 마약의 지속적 사용도 해마의 부피 감소를 일으킬 수 있다는 MRI(magnetic resonance imaging) 연구가 여럿 존재한다(Demirakca et al., 2011; Yucel et al., 2008). 해마의 손상으로 정상적인 흥분성 신호를 전두엽의 피질로 전달하지 못해, 결과적으로 중뇌-피질 경로에서는 심각한 도파민 저활성 상태가 더욱 심해진다. 또한 조현병 환자들에서 측좌핵, 전전두엽과 관련된 영역에서 피질 두께가 감소한다는 연구들이 있는데(Gutman et al., 2022), 메스암페타민 환자들에서도 이 영역들에서 피질 두께가 감소하여 충동성과 정신병적 증상이 강해진다는 연구가 있다(Stacy et al., 2024). 즉, 해마의 약화와 측좌핵 영역의 피질 감소는 마약중독과 조현병에서 공통적으로 나타나며, 이는 도파민 불균형을 촉진시키는 메커니즘이 된다.

마약중독으로 인한 뇌 변화와 조현병 뇌 기전의 차이점

조현병에서 마약중독보다 더 광범위한 영역에서 회백질 및 백질의 부피 감소를 나타내는 것으로 보고된다(Honea et al., 2005). 이 조현병 리뷰 연구에서는 전두엽, 해마 뿐만 아니라 측두엽, 소뇌, 기저핵(미상핵 포함)에서 회백질 및 백질의 부피 감소를 보여주었다. 구체적으로, 포함된 총 15개 연구 중 9편에서 좌측 내측 측두엽, 8편에서 좌측 상측두회, 8편에서 좌측 해마겔이랑, 8편에서 좌측 내측 전두회 및 하전두회에서 일관된 구조적 감소가 보고되었다. 그에 반해, 마약중독에서는 특정한 신경망 중심으로 국소적인 구조적 변화를 보였

다(Pando-Naude et al., 2021). 이 메타분석 연구에서는 시상과 대상피질에서 회백질 부피 감소가 나타났으며, 백질 부피 감소는 전방 시상 방사에서 확인되었다.

각 마약사용이 정신병적 증상을 일으키는 신경학적 메커니즘

앞서 마약중독으로와 조현병으로 인한 뇌 변화 사이의 공통점을 논의했다면 이제는, 각 마약성분의 작용점에 따라 나타나는 정신병적 요소를 살펴볼 필요가 있다. 대마초와 조현병에 대한 연구가 가장 많이 이루어지고 있기 때문에 이를 먼저 다루고, 국내에서 불법적으로 가장 많이 사용되는 마약인 메스암페타민(필로폰; 암페타민 계열)의 뇌 작용과 조현병 전환으로의 메커니즘을 분석한다. 또한, 환각 또는 망상과 직접적인 연결점이 있는 환각제(LSD, 실로시빈, 메스칼린 포함)사용에 따른 뇌 신경학적 변화를 알아보고 이러한 변화가 조현병을 발병시키는 메커니즘을 다룬다.

대마초가 정신병적 증상을 일으키는 신경학적 메커니즘

대마초의 THC 성분은 우리 몸에서 자연적으로 생성되는 내인성 카나비노이드(endogenous cannabinoid) 시스템의 CB1(cannabinoid receptor type 1) 수용체와 결합하는 것으로 알려져 있다(Casadio et al., 2011; Murray et al., 2017). CB1은 신경세포 간의 신호를 조절하는 역할을 하는데 특별히 GABA(gamma-aminobutyric acid, 감마아미노뷰티르산)과 같은 억제성 신경전달물질과 글루탐산(glutamic acid)과 같은 흥분성 신경전달물질의 신호전달을 미세하게 조정하는

역할을 한다. 즉, 원래 CB1은 신경세포가 과도하게 활성화되어 있는 경우, GABA 방출을 유도하여 안정되게 만들고, 신경세포가 저활성화 되어 있을 때는 글루탐산의 방출을 유도하여 흥분상태를 일으키는 등 항상성을 유지하도록 돕는다.

그러나 대마초의 THC가 CB1 수용체와 결합하면 신경 전달 신호에 혼란을 주어 GABA 방출을 억제하고 글루탐산의 방출은 증가시킨다(Bossong & Niesink, 2010). 도파민 분비를 조절하는 신경 회로에서 GABA의 억제성 조절능력이 약화되면, 흥분성 신경전달물질인 글루탐산이 과도하게 작용하여, 결과적으로 측좌핵에서 도파민이 과도하게 방출하게 된다. 이는 과대망상이나 환각 같은 조현병의 양성 증상을 촉발한다. 즉, THC의 만성적인 사용은 GABA의 억제효과를 감소시키고 글루탐산의 과잉 활성화를 유발하여, 도파민 시스템을 불안정하게 만들어, 조현병과 유사한 정신병 증상이 나타날 수 있다.

CB1 수용체는 뇌의 여러 영역에서 발견되는데 특히 해마, 편도체, 전두엽 영역에서 밀도가 높은 것으로 알려져 있다(Burns et al., 2007). THC는 내인성 카나비노이드와 같이 자연적으로 발생한 물질이 아니기 때문에 완전한 작용제(full agonist: 수용체와 결합하여 최대 수준의 신경자극 반응을 유발하는 물질)로 활동하지 않고 부분적 작용제(partial agonist: 수용체와 결합했을 때 부분적인 활성화만 유도하는 물질)로 기능하여 정상적인 신경신호전달을 방해한다.

THC가 해마에 있는 CB1 수용체에 결합하면, 기억을 형성하는 과정에 혼란이 생기고 단기기억 상실 등을 경험할 수 있다(Schoeler & Bhattacharyya, 2013). 용량에 따라 다르지만,

THC가 편도체의 CB1 수용체와 결합하면, 불안감이나 공포가 증가할 수 있고(Rubino et al., 2008), 전두엽의 CB1 수용체와 결합하면 논리적인 사고나 판단력이 떨어져 혼란스러운 생각이 증가하고 비정상적인 사고를 유발할 수 있다(Cohen & Weinstein, 2018). 즉, THC가 중추 신경계의 여러 영역에서 신경회로를 왜곡시키는 이러한 현상은 앞서 설명한 해마 손상 및 전두엽 기능 저하와 같은 조현병의 병리적 변화와 밀접하게 연관되어 있다.

메스암페타민이 정신병적 증상을 일으키는 신경학적 메커니즘

메스암페타민 역시 도파민의 과도한 활성화를 일으키지만, 그 방식은 대마초와 다르다. 메스암페타민은 도파민 수송체인 DAT(dopamine transporter)와 VMAT2(vesicular monoamine transporter 2)를 직접적으로 교란하여 도파민 수치를 급격히 증가시키는 방식으로 작용한다(Bramness & Rognli, 2016; Lappin & Sara, 2019).

DAT는 원래 시냅스에서 사용된 도파민을 다시 세포 내부로 재흡수하여 도파민의 농도를 조절하는 역할을 한다. 그러나 메스암페타민이 DAT에 결합하면 이 수송체의 작동 방향을 역전시켜, 세포 내부에 저장된 도파민을 급속도로 시냅스 외부로 방출하게 만든다. 이로 인해 도파민 수용체는 과도하게 자극을 받고, 도파민 수용체가 비정상적으로 자극되면 신경 신호의 과활성화가 일어나, 이는 환각, 망상 등의 정신병적 증상으로 이어질 수 있다.

VMAT2는 도파민과 같은 모노아민을 신경 소포(vesicle)에 저장해, 신경 세포에서 적절하게 방출되도록 조절하는 중요한 역할을 한다. 그러나 메스암페타민이 VMAT2의 기능을 억제

하면, 도파민은 소포에 저장되지 않은 채로 세포질 내에 남게 되어 자유롭게 돌아다니게 된다. 이로 인해, 도파민이 시냅스 틈으로 더 많이 방출되며, 결과적으로 도파민 시스템이 과도하게 자극하게 되어 정신병적 증상을 일으킬 수 있다.

환각제가 정신병적 증상을 일으키는 신경학적 메커니즘

환각제는 대마초나 메스암페타민과는 달리 도파민 방출에 직접적으로 관여하지 않고, 세로토닌 수용체(특히 5-hydroxytryptamine 2A receptor [5-HT2A])에 영향을 미쳐 도파민에 간접적인 영향을 주는 것으로 알려져 있다(Ham et al., 2017; Liechti, 2017).

5-HT2A 수용체는 세로토닌 수용체 중 하나로, 주로 뇌의 대뇌피질, 해마, 그리고 다른 중추신경계 영역에 존재한다. 이 수용체는 세로토닌이 결합할 때 활성화되어 다양한 신경 전달 경로를 자극한다. 그러나 환각제들은 자연적인 세로토닌보다 훨씬 더 강하게 5-HT2A 수용체에 결합하여 비정상적인 신경 활성화를 유발하는데, 자연적 세로토닌은 부분적 작용제(partial agonist)로 작용하지만, 환각제는 일반적으로 완전한 작용제(full agonist)로 작용하여, 뉴런의 과활성화를 유도하게 된다. 5-HT2A 수용체가 이렇게 과도하게 활성화되면, 뇌의 감각 처리 및 인지 기능에 혼란이 생긴다. 환각제는 특히 시각, 청각, 감각의 왜곡을 일으키며, 시각적으로 색상이 더 선명하게 보이거나, 사물이 움직이는 것처럼 보일 수 있다. 또는 시각정보와 청각정보의 통합오류로 소리가 시각적 이미지로 전환되는 등의 감각 경험이 발생할 수도 있다.

또한, 세로토닌은 도파민 조절 역할을 하기 때문에 조현병 발병의 간접적인 원인이 될 수 있다(Vollenweider et al, 1999). 5-HT_{2A} 수용체는 도파민 시스템의 조절자로, 도파민이 과도할 경우 활동을 억제하는 것으로 알려져 있다. 그러나 환각제를 사용하면 세로토닌 시스템의 과도한 자극으로 인해 원래의 기능인 도파민 조절 및 억제 기능이 상실될 수 있는데, 이는 도파민 시스템의 과활성화로 이어져, 정신병적 증상이 나타날 수 있는 가능성을 높게 된다.

마약중독과 조현병 관련 유전자

마약중독과 조현병은 모두 높은 수준의 유전 가능성을 보이기 때문에, 두 장애가 유전적 요인을 공유하는지에 대한 의문이 꾸준히 제기되어 왔다. 최근에 수행된 대규모 전유전체 유전 상관관계 연구(genome-wide genetic correlations)들은 물질사용장애(특히 대마초 사용장애)와 조현병 간에 유전적 요인이 일부 중첩될 수 있음을 시사하고 있다. 그러나 구체적인 유전자 종류가 일관되게 나타나지 않고 있으며, 이 상관관계가 두 장애의 발병 원인에 기인한 것인지 아니면 다른 요인들에 의해 나타나는 것인지는 아직 확실하지 않다.

쌍둥이 연구와 가족 연구에 따르면, 마약의 종류에 따라 중독에 대한 유전 확률이 다르지만, 대체로 마약중독(예, 대마초, 코카인, 암페타민)의 유전 가능성은 40-60% 범위로 보고된다(Goldman et al., 2005; Verweij et al., 2010). 반면에, 연구마다 상이하지만 조현병의 유전 가능성은 마약중독보다 더 높게 나타나는 경향이 있으며, 조현병의 유전 확률을 대략 60-80% 범위 정도로 보고하고 있다(Hilker et

al., 2018; Lichtenstein et al., 2009).

마약중독과 조현병 관련 유전 상관관계에 대한 대표적인 전유전체 연구로 정신의학 유전체 컨소시엄(Psychiatric Genomics Consortium [PGC])의 한 협력 연구(Pasman et al., 2018)는 총 184,765명을 대상으로 대마초 사용과 조현병 간의 유전적 상관관계를 분석한 결과 $r_g = 0.25$ 로 보고했다. 이는 대마초 사용을 유발하는 유전적 요인의 약 25%가 조현병 발병에 기여하는 유전적 요인과 겹칠 수 있음을 시사한다. 구체적인 유전자 종류로, 신경세포간의 부착과 상호작용을 돕는 CADM2(cell adhesion molecule 2)와 NCAM1(neural cell adhesion molecule 1) 유전자가 두 장애에 중요한 역할을 하는 것으로 보고했는데, 아직 후속 연구에서 일관된 결과가 나오지는 않았다.

최근 2,181명을 대상으로 한 전유전체 유전 상관관계 연구(Cheng et al., 2023)에서는 대마초사용장애와 관련된 유전자와 조현병 발병과 관련된 유전자의 21개의 위치가 겹치는 것을 확인했다. 또한 대마초 사용장애와 조현병은 $r_g = .35$ 의 수준으로 유전적 상관관계가 있음을 보고하였다. 또한, Verweij 등(2017)의 연구에서도 6,931명을 대상으로 다유전자 위험 점수(polygenic risk score)를 분석하여 대마초 사용과 조현병 사이의 상관관계를 $r_g = .22$ 로 보고한 바 있다.

단일 유전자로서 대마초와 조현병의 공통 유전자로 가장 많이 연구된 것은 COMT(catechol-O-methyltransferase) 유전자로, 초기연구들이 두 장애 발병을 연결 짓는 후보 유전자로서의 가능성을 보여주었으나 후속연구에서 일관된 증거를 보이지 않아 확정하기 어려운 것으로 보인다. COMT는 도파민, 노르에피네프린

표 2. 마약 유도 정신증

	생물학적 원인	임상적 특징	조현병과 차이
대마 유도 정신증	THC ^a 가 내인성 카나비노이드 시스템의 CB1 ^b 수용체와 결합 - 억제성 신경전달물질 GABA ^c 방출 억제 - 흥분성 신경전달물질 글루탐산 방출 증가	양성 증상, 음성 증상, 인지 증상 모두 나타남	대마유도 정신증에서 조현병보다 양성 증상이 심함 대마유도 정신증에서 예민성, 우울, 불안과 같은 신경적 증상 더 많음 조현병에서 음성 증상이 더 심함
암페타민 계열 유도 정신증	도파민 수송체인 DAT ^d 와 VMAT2 ^e 를 교란하여 도파민 수치의 급격한 증가 - DAT와 결합하여 도파민을 시냅스 외부로 방출 - VMAT2 기능을 억제하여 도파민을 신경소포에 저장되지 않고 세포질에 남게 함	일반적으로 양성 증상, 인지 증상이 많이 나타남. 음성 증상은 드물	암페타민 유도 정신증에서 과대망상과 시각환각이 조현병보다 많이 나타남 조현병에서 사고장애, 와해된 언어, 사고방송 망상이 더 자주 나타남 조현병에서 인지 증상 결합이 더 심함
환각제 유도 정신증	세로토닌 수용체(특히 5-HT2A ^f)에 영향을 미쳐 도파민에 간접적으로 영향 - 세로토닌 수용체(5-HT2A)와 결합하여 뉴런의 과활성화 유도 - 세로토닌의 도파민 조절역할 상실.	일반적으로 양성 증상, 음성 증상이 많이 나타남. 인지 증상에 대한 상반된 결과가 존재함	(연구수가 제한적임) 환각제 유도 정신증에서 환시가 더 빈번하게 나타남 조현병에서 음상증상이 더 심함

주. ^aTHC = delta-9-tetrahydrocannabinol; ^bCB1 = cannabinoid receptor type 1; ^cGABA = gamma-aminobutyric acid; ^dDAT = dopamine transporter; ^eVMAT2 = vesicular monoamine transporter 2; ^f5-HT2A = 5-hydroxytryptamine 2A receptor

프린, 에피네프린과 같은 카테콜아민 계열의 신경전달물질을 분해하는 데 중요한 기능을 수행하는 효소이다. 초기에, Caspi 등(2005)과 Henquet 등(2009) 연구에서는, COMT를 코딩하는 유전자의 Val 대립형질(COMT의 효소활성이 높여 도파민 분해가 빠르게 하는 형질)을 가진 사람들이 대마초를 사용한 후 정신병적 증상으로 발전할 확률이 높다는 것을 보고했

다. 실험적으로도, Henquet 등(2006) 연구에서 COMT 유전자의 Val 대립형질을 가진 사람들에게 대마의 THC를 투여했을 때 정신병적 경험이나 인지적 손상에 더 민감하게 반응하는 것이 보였다. 그러나, Kantrowitz 등(2009) 연구에서 COMT 유전자가 대마초와 조현병 간의 명확한 연결 고리가 아니라는 결과를 발표했는데, 이후에 수행된 전유전체 유전 상관

관계 연구에서도 COMT가 대마초 사용과 조현병의 공통 유전자로 나타나지 않았다 (Zammit et al., 2011). 특별히 COMT가 다른 정신질환과도 관련성이 크다는 점이 발견되어 (Taylor, 2018), 이 유전자가 대마초와 조현병 간의 주요한 유전적 연결고리인지 아니면 기존의 다른 공통된 정신질환의 영향인지 구분하기 어렵다는 분석이 있다.

대마초 외에 메스암페타민에서도 조현병과 관련된 후보 유전자에 대한 연구가 있으나 대마초보다 전유전체 유전 상관관계 연구의 수가 현저히 적다. 예를 들어, 메스암페타민의 경우 글루탐산성 신경전달에 관여하는 것으로 알려져 있는 GRIA3(glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 3)가 메스암페타민 중독과 조현병에서 공통적으로 나타나는 것이 보고된 적이 있다(Iamjan et al., 2018). 그러나 아직 전유전체 유전 상관관계에서는 메스암페타민의 의존과 조현병과의 유전적 상관성을 찾지 못했다(Ikeda et al., 2013).

마약 유도 정신증과 조현병의 임상적 특성

마약 유도 정신증과 조현병의 각각의 임상적 특성이 비슷하기 때문에 구별하는 것은 매우 어렵다. 마약 유도 정신증은 마약 사용을 중단한 후에는 짧은 시간 안에 사라지는 것이 보통이고, DSM-5-TR는 마약 중단 후에도 6개월 이상 지속될 경우에는 조현병으로 진단하는 것을 제안하고 있다. 그러나 임상 현장에서는 실제 마약을 사용하지 않고 있는지를 확인하기가 어려운 경우가 많기 때문에, 정신병적 증상들이 마약으로 인한 것인지 또는 1차

적인 문제가 조현병인 것인지 혼란스러운 경우가 흔하다. 그럼에도 불구하고 두 장애를 임상적으로 구분하는 것은 매우 중요한데, 이는 치료 계획과 예후 예측에 직접적인 영향을 미치기 때문이다. 마약 유도 정신증은 대개 마약 중단과 해독 후에 증상이 호전될 가능성이 크지만, 조현병은 만성적이며 복잡한 뇌기능 장애로 지속적인 정신과적 치료와 모니터링이 필요하다. 따라서 임상적 구분은 환자의 장기적인 치료 방침을 결정하는 데 중요한 역할을 한다.

그러므로 마약 종류별로 나타나는 정신병적 증상에 대한 이해가 필요하고 조현병과의 증상적 차이점을 파악하는 것이 중요하다(표 2 참조). 이에, 대마 유도 정신증(cannabis-induced psychosis), 암페타민 계열 유도 정신증(amphetamine-induced psychosis), 환각제 유도 정신증(hallucinogen-induced psychosis)의 각각의 특징적인 증상들을 양성 증상(positive symptoms), 음성 증상(negative symptoms), 인지 증상(cognitive symptoms)으로 나누어 소개하고자 한다. 양성 증상은 환각, 망상, 사고장애, 혼란스러운 언어와 행동 등을 포함하며, 음성 증상에는 감정 둔마, 사회적 위축, 정신운동 지체, 의욕 결핍이 포함된다. 인지 증상은 단기 기억, 작업 기억, 집행 기능, 추상적 사고 능력, 의사결정, 주의력 감소, 인지능력 저하를 의미한다. 또한 각 마약 유도 정신증의 증상과 조현병의 증상들을 비교하여 구분할 수 있는 차이점이 있는지를 증상별로 살펴보고자 한다. 드물지만 이러한 양성, 음성, 인지 증상 외에 심리적, 행동적 특성의 차이가 보고된 적이 있을 경우 이를 포함시켜 소개하였다.

대마 유도 정신증(cannabis-induced psychosis)

많은 연구들이 대마 유도 정신증에서 양성 증상, 음성 증상, 인지 증상이 모두 나타날 수 있다고 보고하고 있다. Tomašić 등(2024), Pearson과 Berry(2019), Wilkinson 등(2014), Arendt 등(2008)의 리뷰 연구와 회고적 연구들은 대마 유발 정신증이 조현병과 매우 유사한 특징을 보인다고 보고한다. D'Souza 등(2009)의 실험 연구에서도 대마초의 THC 성분을 22명의 건강한 성인에게 투여하여 이중맹검, 무작위, 위약 대조로 실행하여 분석한 결과 대마초로 인한 양성 증상(지각의 변화, 환각, 망상), 음성 증상(정서 둔마, 사회적 위축), 그리고 인지 증상(작업기억, 언어 회상, 집중력 감소)을 모두 확인했다고 보고했다.

양성 증상과 관련하여, 대마 유도성 정신증을 겪는 사람들에게서는 편집성 망상과 환각이 가장 흔하게 나타난다고 보고하고 있다. 연구에 따라 차이가 있지만, 대체로 대마 유도성 정신증 환자의 20-30%가 편집성 망상을 경험하는 것으로 알려져 있으며(Pearson & Berry, 2019), 환각 중에서는 환청이 57.9%, 환시는 21.1%로 나타났다(Nestoros et al., 2017). 또한 혼란한 사고 및 과대망상도 대마 유도성 정신증을 환자들에게서 자주 관찰된다(Kulhalli et al., 2007).

음성 증상과 관련하여, 대마 유도 정신병에서 나타나는 '무동기 증후군(amotivational syndrome)'은 오랜 기간 연구되어 왔다(Lane et al., 2005; Paule et al., 1992; Volkow et al. 2016). 일상 활동에 대한 의욕 상실과 목표 설정 능력 저하를 보이고, 감정적 반응이 둔해져 긍정적이거나 부정적인 상황에서도 강한 감정

반응을 보이지 않으며, 그 결과 사회적 관계에서의 위축과 고립된 생활로 이어질 수 있다. 무동기 증후군은 주로 메솔림빅 경로에서 도파민 결핍이 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있는데, 대마 사용 자체가 강력한 보상 자극이 되기 때문에, 다른 자극이 동기 부여 역할을 상실하게 된다는 해석도 있다(Volkow et al., 2016).

인지 증상에 대한 연구들은 대마의 고용량 사용이 단기 기억, 작업 기억, 추상적 사고 능력, 의사 결정, 주의력에 부정적인 영향을 미친다고 보고하고 있다(Hart et al., 2001; Lundqvist, 2005; Ranganathan & D'Souza, 2006; Solowij et al., 2002). 인지 기능 저하는 대마 사용을 중단한 직후 바로 회복되지 않을 수 있고, 많은 연구들은 4주 이상 이러한 증상이 지속될 수 있다 보고한다(Bolla et al., 2002; Bolla et al., 2005; Eldreth et al., 2004). 인지 기능 회복 기간에 대해서는 연구 결과가 다양한데, 대마를 끊은 후 짧게는 3개월 만에 인지 기능이 회복된다고 보고한 연구도 있고(Fried et al., 2005), 길게는 2년에 걸쳐 회복되었다고 보고한 연구도 있다(Solowij, 1995). 또한 고용량 대마 사용자의 정의가 연구마다 상이하여 (예, 일주일에 5개 이상의 대마초 롤; Fried et al., 2005, 일주일에 53-84개의 대마초 롤; Bolla et al., 2005), 인지 기능 저하를 일으키는 고용량이 어느 정도인지를 예측하고 일반화하는 데에는 아직 한계가 있다.

대마 유도 정신증과 조현병의 차이

대마 유도 정신증과 조현병의 양성 및 음성 증상이 매우 유사하게 나타난다는 연구들이 존재하지만, 반면에 대마 유도 정신증에서 조

현병보다 환각과 망상이 더 강렬하고 오래 지속된다고 보고하는 연구도 상당히 많다 (Baeza et al., 2009; Baldacchino et al., 2012; Dubertret et al., 2006; Grech et al., 2005; Katz et al., 2010). 이 연구들에서는 대마 유도 정신증이 더 생생하고 구체적인 시각적 및 청각적 왜곡을 동반하며, 조현병보다 망상의 내용이 더 공격적이고, 피해망상으로 발전할 가능성이 높다고 보고한다. 이는 대마초의 THC 성분이 급작스럽게 도파민 시스템의 과활성을 유도하여 정신병적 양성 증상을 발생시키기 때문일 수 있다.

반면에, 대마 유도 정신증에서 조현병보다 음성 증상은 덜 나타난다는 연구들이 다수이다(Baeza et al., 2009; Baldacchino et al., 2012; Bersani et al., 2002; Compton et al., 2004). 조현병은 전두엽 피질의 두께 감소 및 도파민 수용체 감소 등 지속적인 신경 손상을 일으키기 때문에, 일시적으로 도파민 시스템을 자극하는 대마 유도 정신증에 비해 음성 증상이 더 나타날 수 있다.

최근 한 연구에서는 대마 유도 정신증과 1차 정신병적 장애가 정신과적 특성에서 차이가 있음을 보여준다(Rubio et al., 2012). 49명의 대마 유도 정신증을 가진 환자와 104명의 대마사용장애를 동반하지만 1차 정신병적 장애를 가진 조현병 환자들의 다양한 심리적, 정신과적 특성을 비교한 이 연구에서는 대마 유도 정신증 환자들에서 신경증적(neurotic) 특징이 더 많이 나타난다고 보고했다. 구체적으로, 대마 유도 정신증 환자들이 조현병 환자들보다 대인관계 예민성, 우울, 공포성 불안과 같은 증상을 더 많이 보고하는 경향을 보였다. 반대로 대마 유도 정신증 환자들이 조현병 환자들보다 통찰력이 더 높아 대마 유도 정신증

환자들이 조현병 환자보다 상대적으로 자신의 상태를 더 잘 인식하는 차이를 보여 주었다.

대마 유도 정신증 환자가 조현병 환자보다 정신병적 증상에 대한 자각, 통찰력이 높았다는 또 다른 연구도 존재한다(Woolridge et al., 2023). 이 연구에서는 추가적으로 대마 유도 정신증 환자에서 조현병보다 병전 사회기능 수준이 더 양호했으며 안구운동조절 능력이 더 원활했다고 보고했는데, 이는 조현병 환자들의 시각적 주의 조절과 반응억제 능력이 대마 유도 정신증 환자보다 더 저하되어 있음을 의미한다. 대마 유도 정신증 환자에서 조현병 환자들보다 반사회적 성향이 더 많이 나타난다는 연구들이 있는데(El-Serafi & Hewedi, 2014; Núñez & Gurpegui, 2002), 대마초 사용이 충동성이 증가시키고 사회적 규범을 무시하는데 기여한 것으로 볼 수 있다.

암페타민 계열 유도 정신증(amphetamine-induced psychosis)

암페타민 계열 유도 정신증에서는 양성 증상과 인지 증상이 많이 나타나는 반면 음성 증상이 나타나는 경우는 드물다(Henning et al., 2019; Tomašić et al., 2024; Zerdazi et al., 2022).

특히, 메스암페타민 관련 정신증적 증상은 특히 결정(crystal) 형태의 메스암페타민 사용 시 심각하게 나타나는 것으로 알려져 있으며(Lappin et al., 2016), 일본의 메스암페타민 중독자 451명을 분석한 결과 마약을 사용하기 시작한 후 첫 정신증 에피소드까지 평균 1.7년 - 4.4년 정도가 걸린다고 보고하였다(Matsumoto et al., 2002). 이러한 정신증적 증상은 마약을 중단한 후 1개월 이내에 사라지는 경우가 많으나, 약 30%는 1개월에서 6개월까

지 지속되고(Deng et al., 2012), 메스암페타민을 오래 사용했던 경우 6개월 이상 지속되었다는 보고가 있다(Ujike & Sato, 2004).

양성 증상과 관련해서는 피해망상(persecutory delusion)이 특징적으로 많이 나타난다. 한 연구(Voce et al., 2018)에서는 최근 일 년간 메스암페타민을 사용한 사람들($n = 113$)의 68.1%가량이 피해망상을 경험한다고 보고했다. 이와 비슷하게, 메스암페타민 사용자 309명을 대상으로 한 연구(McKetin et al., 2013)에서도 가장 많이 경험하는 양성 증상은 의심과 같은 피해망상으로 71%의 환자가 이를 경험했다고 보고했다.

또 다른 양성 증상인 환각과 관련하여, 암페타민 계열 유도 정신증에서는 환청이 48.5%, 환시는 46.5%로 높은 비율을 차지하며, 촉각적 환각도 자주 보고된다(Wearne & Cornish, 2018). 특히 메스버그(meth bug)와 같이 피부 아래나 위에서 벌레가 기어 다닌다고 느끼는 촉각적 환각 현상이 흔하며, 이는 환자가 피부를 심하게 긁거나 문질러 상처를 내는 등의 결과를 초래할 수 있다(Rusyniak, 2013).

인지 기능 저하는 작업 기억과 단기 기억의 저하로 두드러지게 나타나며, 이는 문제 해결 능력이나 계획 수행에 심각한 손상을 초래할 수 있다. 암페타민 사용 후 전두엽의 피질 두께가 얇아지거나 뉴런의 가지치기(dendrite pruning)가 증가해 시냅스 수가 감소하고, 전두엽에서의 신경 연결이 손상되는 등의 신경 가소성 변화가 일어나 충동적 행동이나 장기적인 계획 수행에 어려움을 겪게 될 수 있다(Robinson & Kolb, 2004).

반면에, 암페타민 계열 마약의 사용으로는 음성 증상이 드물게 나타나며, 특히 대마초와

비교했을 때 음성 증상이 나타날 확률이 훨씬 낮은 것으로 알려져 있다(Wearne & Cornish, 2018). 그러나 만성 암페타민 계열 마약 남용자에서 음성 증상이 존재한다는 케이스가 간혹 보고되기도 한다(Hides et al., 2015; Okada et al., 2016). 장기간 암페타민 남용 시 중뇌-피질 경로(mesocortical pathway)에서 도파민 뉴런에 신경독성이 발생할 수 있으며, 이는 도파민 뉴런의 손상이나 도파민 합성 능력의 저하로 이어질 수 있다. 이럴 경우 이 경로에 도파민 수치가 감소하면서, 음성 증상이 나타날 가능성도 무시할 수 없다.

암페타민 계열 유도 정신증과 조현병의 차이

암페타민 계열 유도 정신증은 환각과 망상의 종류와 관련하여 조현병과 차이를 보인다. 암페타민 계열 유도 정신증에서 과대망상과 환시의 비율이 조현병보다 높은 것으로 보고되고 있다(Harris & Batki, 2000; Srisurapanont et al., 2003). 특별히 환시의 비율이 암페타민 계열 유도 정신증에서 48.5%로 비율이 높는데 비해, 조현병에서는 20%로 낮은 비율로 나타난다고 보고했다(Shelly et al., 2016).

이에 반해 양성 증상의 사고장애나 와해된 언어증상 등은 조현병에서 더 자주 나타났다(Bell, 1965). 예를 들어, 자신의 생각이 다른 사람들에게 방송되거나 전달되고 있다는 사고전파(thought broadcasting)는 조현병 환자에게서 빈번히 나타나지만, 암페타민 계열 유도 정신증에서는 상대적으로 낮게 보고된다(Shelly et al., 2016).

인지 증상의 결합은 암페타민 유도 정신증보다 조현병에서 더 심각하다는 연구들이 다

수 존재한다(Bramness et al., 2012; Hermens et al., 2009; Robinson & Kolb, 2004; Yui et al., 2000). Robinson과 Kolb(2004)의 연구에서는 만성 암페타민 사용자들이 추상적 사고와 문제 해결에서 결함을 보였으나, 조현병 환자에 비해 이러한 결함의 심각성이 훨씬 덜한 것으로 나타났다. Bramness et al.(2012)의 연구에서도 조현병 환자들이 암페타민 사용자보다 집행 기능 및 장기적 계획 수립에서 더 큰 어려움을 겪는다고 보고했다.

그 외에도 메스암페타민 유도 정신증 환자에서 조현병 환자보다 메스암페타민의 강한 각성 효과로 폭력적 행동, 충동적 범죄가 많았다고 보고한 연구들이 있다(Razak et al., 2023; Zhu et al., 2024). 메스암페타민 환자에서 조현병 환자보다 응급실에서 신체적 결박이나 억제를 해야 하는 빈도가 조현병보다 높고 감정적인 반응(특히 우울)이 많았으며(Razak et al., 2023), 청소년기 비행경험이 메스암페타민 유도 정신증 환자 79.2%대 조현병 환자 25.9%로 메스암페타민 유도 정신증에서 훨씬 높았다(Sekiguchi, 2021). 반면에, 조현병 환자에서 메스암페타민 유도 정신증 환자보다 반복적인 정신과입원경험이 2배 정도 많이 보고되었다(Razak et al., 2023).

환각제 유도 정신증(hallucinogen-induced psychosis)

환각제 유도 정신증에 관한 연구들에 따르면, 양성 증상과 음성 증상이 두드러지게 나타나며, 인지 기능에 대해서는 저하된다는 연구 결과가 있는 반면, 인지 능력에 영향을 주지 않거나 오히려 향상된다는 상반된 결과들이 있어 논란이 있다.

환각제 유도 정신증의 양성 증상으로 가장 흔하게 보고되는 것은 시각적 지각 장애로, 특히 청각-시각 공감각(audio-visual synesthesia)이 자주 나타난다(Beckmann et al., 2020; Liechti, 2017). 이 증상은 소리를 들을 때 색깔이나 형태 같은 시각적 이미지를 동시에 경험하는 것으로, 서로 다른 감각이 연결되어 나타나는 환각을 의미한다. 또한, 점, 선, 기하학적 패턴과 같은 기본적인 시각적 형태를 보는 초기 시각 이미지(elementary imagery)를 경험하는 경우도 흔하다. 그 외에도 공간과 시각에 대한 왜곡이 일어나기도 하고 이인화, 비현실감 경험이 동반되기도 한다(De Gregorio et al., 2016).

이러한 양성 증상은 대체로 환각제 사용 후 48시간 이내에 사라지는 경우가 많지만(De Gregorio et al., 2016), 일부에서는 환각제를 사용한 후 며칠, 몇 주, 또는 심지어 수년 후에 환각제를 복용한 후 겪었던 지각적 왜곡이 다시 나타나는 플래시백 환각(flashback hallucination)이 있다고 보고하고 있다(Leo et al., 2013).

음성 증상으로는 정서적 둔감과 사회적 위축이 주로 보고된다(De Gregorio et al., 2016; El-Khoury & Sahakian, 2015; Liechti, 2017). Ham 등(2017)의 쥐 연구에서는 환각제 만성 투약 후 사회적 행동 감소와 쾌감 상실(anhedonia) 상태가 나타났으며, 이는 자당 선호도(sucrose preference)가 감소하는 것으로 나타났다. Robinson과 Kolb(2004)도 동물 모델에서 환각제가 도파민 시스템을 교란시켜 사회적 상호작용과 쾌락 추구 행동을 억제하는 결과를 보고하였다. 인간 연구에서도 사회적 고립, 정서적 둔감, 사회적 상호작용의 어려움 등의 음성 증상이 관찰되었으며, 장기적인 환각제 사용 후 사회적 기능의 저하가 보고되었다(Evans et

al., 2023)

반면에, 환각제 유도 정신증의 인지 기능에 대해서는 연구 결과가 상반된 양상을 보인다. 고용량 또는 장기 사용에서는 인지 저하의 위험이 존재하지만, 저용량 및 단기적 사용에서는 오히려 인지 기능이 향상될 수 있다는 연구들도 있다. 예를 들어, Johnson 등(2019)은 실로시빈 복용 후 주의력, 작업 기억, 문제 해결 능력이 감소하는 경향이 있다고 보고하였으며, LSD에서도 인지적 혼란과 작업기억 장애가 나타났다(De Gregorio et al., 2016). 그러나 몇몇 동물 연구에서는 LSD 사용 후 학습 및 기억력이 일시적으로 상승하거나, 저용량 사용으로 연합 학습이 향상되는 결과도 보였다(Pouyan et al., 2023). 또한 실로시빈 인간 연구에서도 저용량 사용이 창의적 사고와 인지적 유연성을 일시적으로 증진시킬 수 있다는 보고가 있다(Mason et al., 2021).

환각제 유도 정신증과 조현병의 차이

환각제 유도 정신증과 조현병의 증상을 비교한 연구는 매우 제한적이다. 그러나 조현병에서 환청이 두드러진 반면, 환각제 유도 정신증에서는 환시가 1차 정신병적 장애보다 더욱 두드러지게 나타난다고 분석한 연구가 있다(Beckmann et al., 2020). 환각제 유도 정신증에서는 환각 성분의 작용으로 인해 일차 시각 피질(primary visual cortex)의 흥분이 과도하게 증가되어 기하학적 무늬나 복잡한 시각적 환영 형태의 경험이 빈번하기 때문이다(Kometer & Vollenweider, 2016).

음성 증상은 환각제 유도 정신증보다 조현병에서 더 빈번하고 심각하게 나타나는 것으로 알려져 있다. 즉, 조현병 환자는 정서적

둔감, 사회적 상호작용의 회피, 의욕 상실 등의 증상이 비교적 지속적이고 뚜렷하게 나타나는 반면, 환각제 유도 정신증에서는 이러한 증상이 상대적으로 덜 보고된다(Ham et al., 2017).

치료 방안

임상 가이드라인

임상 현장에서 마약중독과 조현병을 동반한 내담자들을 치료하기 위한 가장 포괄적이고 엄격한 연구에 기반한 가이드라인은 영국의 국립 건강 및 임상 우수성 연구소(NICE)에서 2011년에 발간한 'Psychosis with Coexisting Substance Misuse' 라는 문서이다. 이 가이드라인은 마약중독과 조현병을 동반한 환자들을 다루는 치료와 관리에 있어 중요한 지침으로 330페이지에 걸쳐 상세히 서술되어 있다. 2016년에 NICE는 더욱 최근에 발표된 연구들을 추가적으로 검토한 결과, 2011년에 제시한 가이드라인이 여전히 유효하다는 것을 발표했다.

NICE 가이드라인 바탕으로, 캐나다에서는 2017년에 'Canadian Schizophrenia Guideline: Schizophrenia and Other Psychotic Disorders with Coexisting Substance Use Disorders' 라는 가이드라인을 출간하여 문화적으로 적합한 임상 지침을 제시한다. 미국 보건복지부 산하 물질남용 및 정신건강 서비스국(SAMHSA)에서도 이와 비슷한 지침을 2019년에 'First-Episode Psychosis and Co-Occurring Substance Use Disorders'라는 근거기반 가이드로 발간하여 배포했다.

모든 가이드라인은 공통적으로 마약중독과 조현병을 겪는 내담자들에게 통합치료(integrated treatment)를 제공할 것을 권고한다. 통합치료는 한 치료 팀이 마약중독과 조현병을 두 문제로 분리하지 않고 하나의 치료계획으로 다루며, 두 질환이 상호영향을 미치는 것을 고려하여 두 문제를 동시에 해결하는 것을 의미한다.

통합치료의 의미를 잘 이해하기 위해서는 순차 치료(serial treatment)와 병렬 치료(parallel treatment)와의 차이점을 알아야 한다. 순차 치료는 한가지 질환을 먼저 치료한 후, 다른 질환을 다루는 방식으로, 예를 들어 마약중독을 먼저 해결한 후 그 다음에 조현병을 다루는 것을 말한다. 그러나 이 접근법의 문제는 한 질환의 치료 중 다른 질환이 악화될 위험이 있다는 것이다. 즉 마약중독 치료가 끝나기 전에 조현병 증상이 심해질 수 있으며, 이로 인해 마약중독 치료 자체가 중단될 가능성이 있다.

한편, 병렬 치료는 두 질환을 동시에 치료하되, 각각 다른 치료팀이 독립적으로 진행하는 방식이다. 즉, 마약중독은 중독전문팀이, 조현병은 정신과 팀이 각기 다른 프로그램에서 동시에 치료하는 것이다. 각 영역에서의 전문화된 프로그램을 제공받는다는 이점이 있기는 하지만 두 팀 간의 긴밀한 조정이 이루어지지 않으면, 환자는 치료 과정에서 혼란을 겪을 수 있다. 예를 들어, 한 팀은 조현병 증상 완화를 위해 치료 약물 사용을 권장하는 반면, 다른 팀은 중독 습관을 버리기 위해 치료 약물 사용을 최소화하도록 권고할 수 있다. 이런 차이는 환자의 치료 동기를 약화시키거나 어느 팀의 지시를 따를지 혼란을 초래할 수 있다. 또한 각 팀에서 내담자에게 중복된

서비스에 참여하도록 하는 경우나 상담 내용적으로 권고하는 내용들이 상충될 경우 내담자는 치료 과정에서 불안을 느낄 수 있다. 이러한 이유로, 두 질환을 동시에 다루며 상호간의 영향을 관리할 수 있는 통합치료가 가장 효과적인 접근법으로 간주된다.

가이드라인에 따르면 임상 현장에서 서비스를 제공하기 전에 먼저 확인해야 할 몇 가지 핵심 사항이 있다. 첫째, 마약을 마지막으로 사용한 시기를 파악하는 것이다. 이는 현재 나타나는 증상이 단순히 약물 사용으로 인한 것인지, 혹은 더 근본적인 정신병적 증상에 영향을 미치는 다른 요인이 있는지를 구별하는 데 도움이 된다. 둘째, 가족 내 조현병 이력을 확인하는 것도 중요하다. 조현병은 강한 유전적 소인을 가진 질환으로 가족력이 있는 환자의 경우, 치료를 계획할 때 조현병 관리에 대한 내용에 대해 우선순위를 더 높게 설정하는 것이 효과적인 맞춤형 치료가 될 수도 있다. 셋째, 내담자의 정신과 입원 이력을 확인할 때, 정신병적 증상이 있었는지, 그 증상의 심각도는 어떠한지, 그리고 그 증상이 마약 사용 이전에 나타났는지 여부를 정확히 파악해야 한다. 이 과정에서 조현병을 본격적으로 겪기 전에 나타나는 미묘한 변화들, 즉 전조증상(prodromal symptoms)을 주의 깊게 살펴볼 수 있다.

추가적으로, NICE 가이드라인은 조현병과 마약중독을 겪는 환자와 그 가족들을 인터뷰한 질적 연구를 분석하여 치료 환경에서 지켜야 할 중요한 부가적 원칙들을 제시하고 있다. 두 장애를 동시에 겪는 환자를 비롯하여 환자의 가족은 부정적 낙인에 대한 두려움이 매우 클 수 있으므로, 비밀 보장의 중요성이 특별히 중요하며, 오랫동안 환자와 치료 관계를

맺을 수 있는 임상가의 존재가 중요하다고 강조하고 있다(NICE, 2011). 또한, 캐나다 임상 지침(Canadian Schizophrenia Guidelines; Crockford & Addington, 2017)에서는 조현병 환자들이 심장질환이나 암 등으로 일반 인구보다 일찍 사망하는 경우가 많으므로, 마약중독과 조현병을 가진 환자의 건강 상태에 대한 지속적인 모니터링이 필수적임을 강조하고 있다.

조현병과 마약중독 공존을 다루는 근거기반 치료

아직까지 조현병과 마약중독이 공존치료에 강력한 효과를 입증하는 무작위 대조 임상시험(randomized controlled trials [RCT]) 연구가 부족하다. SAMHSA(2019)에 따르면, 이중 진단을 다루기 위한 치료법 중 현재 강력한 증거를 보여주는 개입은 아직 없다고 볼 수 있으며, 일부 제한된 증거(limited evidence of effectiveness)를 보여주는 간단한 동기증진/기술교육(brief motivational enhancement/skills training) 또는 인지행동치료와 동기상담이 결합된 치료(cognitive behavioral therapy + motivational interviewing)만이 존재한다.

간단한 동기증진/기술교육은 두개의 RCT 연구에서 일반적 상담(treatment as usual [TAU])보다 효과가 있는 것으로 보고된다(Bonsack et al., 2011; Kavanagh et al., 2004). 이 개입은 4회기에서 9회기 사이로 진행되며, 조현병 환자의 마약 사용에 대한 양가감정을 다루고 마약 사용을 줄이기 위한 전략을 포함한다. 구체적으로 환자와 함께 조현병과 마약 사용 간의 상호작용에 대해 함께 알아보고, 동기강화상담의 인터뷰 기법을 기반으로 환자가 스스로 행동 목표를 설정하도록 돕는다. 또한, 조현병

환자들이 정신적 압박이나 약물 부작용, 사회적 어려움으로 인해 지속적인 불쾌감을 느끼고, 이러한 불쾌감이 마약 사용을 부추길 수 있으므로 이에 대해 다룬다. 그러나 이러한 개입의 효과 및 신뢰성은 아직 제한적이다. Bonsack 등(2011) 연구에서는 효과가 3개월에서 6개월 동안 유지되었으나, 12개월 후에는 지속되지 않았고, Kavanagh et al.(2004) 연구는 참여자 수가 13명으로 적어 신빙성이 높지 않다.

인지행동치료와 동기강화상담을 결합한 치료에 대한 연구 결과는 일관되지 않지만, 일부 연구에서 효과를 보여주는 제한된 증거가 있다. 2010년 이전 RCT 연구들에서는 인지행동치료와 동기강화상담 결합치료가 조현병의 음성 증상이나 일상생활 기능, 12개월 후의 마약 재발 감소에 TAU 보다 유의미하게 효과적이었다고 보고했다(Barrowclough et al., 2001; Haddock et al., 2003; Kemp et al., 2007). 그러나 2010년 이후 출판된 RCT 연구들에서는 인지행동치료와 동기강화상담을 결합한 치료가 TAU로 설정한 심리교육이나 단기 개입만큼만 효과가 있을 뿐 그 이상의 유의미한 효과를 보이지 않았다고 보고했다(Barrowclough et al., 2014; Cather et al., 2018; Hjorthøj et al., 2013; Madigan et al., 2013). 이러한 차이는 시간이 지나면서 TAU에서 이중 진단을 다루는 일반적 심리교육이나 단기 개입 방법이 발전되었기 때문일 수 있다(Barrowclough et al., 2010).

최근에 출판된 메타분석 논문(Siddiqui et al., 2024)에 따르면, 좀 더 포괄적인 기준 (즉, 마약 뿐만 아니라 알코올을 포함한 물질중독과 조현병 스펙트럼 장애를 진단을 받지 않아도 정신병적 증상을 동시에 보이는 대상자 포함)을 사용한 결과, 조현병과 마약중독이 공존을

다루는 심리치료의 효과를 검증한 RCT 연구의 수는 35편으로 나타났다. 그러나 여전히 연구의 질 평가에서는 낮은 수준의 논문이 다수 포함된 것으로 평가되었으며, 전체적인 심리치료의 효과성은 미미한 수준이었다. 그럼에도 불구하고, 앞선 SAMHSA(2019)의 결과와 일관되게, 동기강화상담 단독 치료나 또는 동기강화상담과 인지행동치료를 결합한 치료가 그 중에서도 가장 효과적인 것으로 나타났다.

특히, 이전 세대보다 여러 종류의 마약을 함께 사용하는 다중 마약 사용이 증가하면서, 조현병과 유사한 증상을 보이는 환자들도 늘어나 이에 대한 가이드라인이 필요하다는 현장의 목소리가 커지고 있다. 그러나 다중 마약 사용의 조합이 워낙 다양하다 보니, 정신증까지 고려한 연구는 거의 이루어지지 않았으며, 이에 대한 공식적인 임상 지침도 제시된 바 없다.

다만, 정신증을 고려하지 않은 다중 마약 사용 치료에 대한 근거기반 지침은 SAMHSA(2019)에서 제시된 바 있다. 그러나 이 지침 역시 구체적인 심리치료 기법이나 약물 치료의 효과성보다는 넓은 범주의 접근법만을 다루고 있다. 예를 들어, 코카인과 아편류를 병용하는 환자의 경우, 심리 상담과 약물 치료를 병행한 유관 관리(예, 소변 검사를 통한 약물 모니터링 및 보상 제공)가 가장 효과적인 개입 방식으로 보고되었지만, 보다 세부적인 지침은 부족한 실정이다. 현재 이러한 제한된 증거로 인해, 위에서 소개한 가이드라인에서는 조현병과 마약중독 두 치료에 인지행동치료가 효과적이며 동기강화상담이 마약중독 치료에 많이 사용되고 있다는 점을 고려하여, 내담자의 증상 우선순위에 따라 각 증상에 맞

게 MI와 CBT 매뉴얼에서 필요한 부분을 선택하여 개입하는 것을 권장한다. 이에 관해서는 아래 몇몇의 매뉴얼을 통해 구체적인 회기의 예시들을 확인할 수 있다.

조현병 증상 때문에 병원이나 센터를 방문한 내담자가 마약중독이 있을 때, 마약 사용을 다루는 치료에 대해서는 호주에서 2015년에 발간한 “A Matter of Substance: Working with Substance Use in Early Psychosis” 매뉴얼에 각 회기가 구체적으로 제시되어 있다. 이 매뉴얼은 동기강화 상담의 마약 사용 변화 단계를 파악하는 회기, 내담자의 마약 사용 이력 및 습관을 기록하는 CBT 개입, 그리고 당장 마약을 끊을 수 없다면 피해를 감소(harm reduction)시키는 전략으로 수정하는 방법 등을 다룬다. 또한, 마약 사용과 관계없는 대체 행동을 세우고, 재발을 방지하기 위한 감정 조절 방법도 함께 다룬다.

반대로, 중독 관련 센터나 병원에 마약중독 문제로 방문한 환자들을 대상으로 조현병 증상을 치료할 때, “Cognitive Behavioral Therapy for Psychosis Handouts(2021)” 매뉴얼을 활용할 수 있다. 이 매뉴얼은 마약문제를 가진 대상자를 염두해두고 만들어진 것은 아니나, 조현병 치료에 효과적인 CBT 회기들이 포함되어 있어, 내담자의 증상에 따라 취사 선택하여 사용 가능하다. 이 매뉴얼은 망상의 수준과 망상과 관련된 사건 및 인물을 다루는 방법, 음성 증상을 개선하기 위한 행동 활성화 회기, 그리고 환각 재발에 대처하는 메타인지적 기법을 통해 CBT 기반 전략을 수립하는 방안을 제시하고 있어 조현병 개입에 익숙하지 않은 마약중독 전문가들에게 도움이 될 수 있다.

추가적으로, 마약 유도 정신증의 특징 중

인지 증상의 감퇴가 빈번히 나타나므로, 마약중독자들을 대상으로 인지재활(cognitive remediation)을 효과적으로 실시하는 방법을 제안한 연구도 있다(Maurage et al., 2024). 인지재활은 언어 훈련, 기억력, 판단기능, 충동 억제 등을 증가시키는 훈련으로 직접 전문가가 매뉴얼을 통해 진행할 수도 있고, 컴퓨터 프로그램을 통해(예, Cogmed, Brain Fitness, INSIGHT) 실시할 수도 있다. 반복되는 훈련이 많고 장기간의 시간 투자가 필요하기 때문에 처음 마약중독 정신증 환자에게 이 훈련의 필요성과 장점을 구체적으로 설명하는 것이 필요하다. 치료 동기가 낮은 마약사용장애 환자들이 많으므로, 컴퓨터 프로그램을 통해 훈련하는 경우에는 동기강화상담이 접목하는 것을 권장한다. 또한 마약 해독치료를 실시하는 급성기에 실시하는 것 보다, 급성기를 지난 후에 단기 입원 중 한번 정도만 실시하고 그 후에 외래 치료를 통해 장기적으로 꾸준히 실시하는 것을 권장한다. 또한 마약의 종류에 따라 인지훼손의 종류가 다른 경우가 있으므로(예, 아편계 마약사용자의 경우 의사결정 능력의 심각한 훼손이 있음) 내담자별로 개별화된 접근을 하도록 추천하고 있다.

위에서 설명한 심리적 개입 외에도 약물 치료에 대한 연구들이 존재하지만, 결과적으로 아직까지는 약물치료는 효과가 없는 것(no evidence of effectiveness)으로 판단하고 있다(SAMHSA, 2019). 특히, 가장 많이 연구된 약물은 2세대 항정신병 약물인 클로자핀(clozapine)이다. 몇몇 연구들은 클로자핀이 리스페리돈(risperidone) 같은 다른 항정신병 약물보다 조현병 증상과 마약 사용 감소에 효과적이라고 보고하였다(Murthy & Chand, 2012; San et al., 2007; Zimmet et al., 2000). 그러나 이러한 연구

들이 대부분 무작위 대조 임상시험(RCT)이 아니었으며, 유일한 RCT 연구(Schnell et al., 2014)는 대상자 수가 12명으로 적어 신뢰할 만한 결론을 도출하기 어렵다.

참고로 마약뿐만 아니라 알코올까지 포함한 물질중독과 조현병이 공존하는 환자를 대상으로 하는 3편의 RCT 논문은 출판되어 있다(Coles et al., 2021). 이 리뷰 연구에서는 제 2세대인 올라자핀(olanzapine)이나 아리피프라졸(aripiprazole)의 장기지속형 항정신병 주사제(long-acting injectable antipsychotics)가 다른 제형의 항정신병 약물보다 증상 감소에 효과가 있음을 보고하고 있다. 그러나 이 연구들은 알코올 사용장애 환자를 다수 포함하고 있어 마약사용장애 환자들을 단독으로 조사하였을 때 효과가 있는지 여부는 확실하지 않다.

클로자핀을 포함한 2세대 항정신병 약물은 1세대 항정신병 약물(예, 할로페리돌, 클로르프로마진)보다 주체외로 증상(즉, 근육 경직, 느린 움직임, 불수의적 운동) 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 그러나 2세대 약물은 체중 증가와 당뇨와 같은 대사성 부작용을 일으킬 수 있다(Hirsch et al., 2017). 이럴 경우, 환자가 체중 감소를 목적으로 한 각성제 마약에 대한 욕구가 증가할 수 있다. 또한, 코카인 중독자에게 클로자핀을 투여했을 때, 혈중 코카인 농도가 급격히 증가하여 실신 상태를 초래한 연구 결과가 보고된 바 있다(Farren et al., 2000).

결론 및 한국상황에서 마약중독과 조현병 공존 치료에 대한 제언

본 리뷰 연구 결과, 마약이 정신병적 증상

을 일으키는 신경학적 메커니즘에 대한 연구가 다수 되어 있으며 대마는 카나비노이드 시스템, 암페타민은 도파민 수송체, 환각제는 세로토닌 수용체에 영향을 미쳐 정신증을 유발할 가능성이 높은 것으로 나타났다. 또한 대마 유도 정신증, 암페타민 계열 유도 정신증, 그리고 환각제 유도 정신증과 조현병이 양성, 음성, 인지 증상에서 비슷한 임상적 특징을 다수 보이는 것으로 나타났다. 즉, 대마 유도 정신증은 양성, 음성, 인지 증상을 모두 보였고, 암페타민 계열 정신증에서 음성 증상은 드물게 나타났지만 양성 증상과 인지 증상을 많이 보였고, 환각제 유도 정신증은 양성, 음성 증상이 많이 나타나고 인지 증상에 대한 논란이 존재했다. 그럼에도 각 양성, 음성, 인지 증상의 종류나 빈도, 강도와 결합의 영역에서 마약 유도 정신증과 조현병의 차이점이 있었고 일부연구에서는 성격특성이나 행동특성 등 차이점을 보여주는 연구결과가 있어 두 장애를 구분할 수 있는 근거들이 제시되었다.

우리나라는 최근 마약 문제가 심각한 사회 문제로 대두되면서 현재 식약처 소속의 마약 중독재활센터가 전국적으로 확대하여 설치되었고, 보건복지부 산하 중독관리통합지원센터도 마약 내담자 사례관리 및 치료를 확대하여 제공하고 있다. 수요에 비해서는 미미하지만 일부 병원에서도 복지부의 지원을 받아 마약 환자의 입원, 외래 치료를 진행하고 있다. 그러나 조현병과 같은 공존장애와 마약사용의 상호작용에 대한 이해가 부족하고, 아직은 이에 대한 공식적인 가이드라인이 없는 실정이다.

국내 중독관련 외래 센터에서는 마약중독 방문 내담자가 늘어남에 따라 정신병적 증상에 대한 대처 가이드라인이 필요하다. 한국에

서의 중독 센터 업무는 사례관리 차원이 더 많지만, 마약중독자가 폭증함에 따라 심리치료도 함께 진행하고 있다. 현재 마약중독 치료는 마약에 대한 이해, 갈망 다루기, 재발방지 정도의 차원에서 다뤄지고 있는데, 앞으로 급성 금단 기간 1달이 지난 후에 병원에서 퇴원을 하여 센터로 오는 사람 중에 마약 사용을 중지하고 있는 중에 이러한 조현병 증상들이 1차적 질환으로 나타날 가능성이 높다.

이에 대응하여, 앞서 언급한 조현병의 특징들과 마약 유도 정신증의 차이점들을 센터들에서 숙지할 수 있도록 근무자들을 위한 실무 매뉴얼들이 필요하다. 또한 이 두 장애들이 뇌 기전에서 어떠한 연결성을 가지고 있으며, 부정적인 사이클로 서로 어떠한 영향을 줄 수 있는지에 대한 내담자 및 가족에게 교육을 할 수 있는 매뉴얼도 필요하다. 조현병 증상이 심각해질 경우 병원에 의뢰를 하되, 약물처치의 부작용들을 긴밀히 의논하고 병원에서 이루어지는 치료와 센터에서 주어지는 치료사이의 상충되는 메시지는 없는지에 대해 체크해야 한다.

우리나라에서는 필로폰 사용이 많고, 이로 인해 피해망상이 빈번히 나타나기 때문에, 조현병의 망상 증상을 실제 마약 치료현장에서 자주 목격할 수 있다(국립정신건강센터, 2022). 피해망상을 마약사용으로 인한 부작용으로 볼 수도 있지만, 피해망상 자체가 결국 하나의 장애가 되어 단약 후에도 지속적으로 나타날 수 있기 때문에 마약 치료 현장에서도 피해망상을 다루는 방법에 대해서 조현병 매뉴얼을 활용할 필요가 있다. 본 연구에서 살펴본 것처럼, 엄격한 연구에 기반한 NICE의 임상 가이드라인(2011)에서는 마약중독과 조현병을 동반한 환자에게 통합치료를 제공할 것을 강조

했다. 현재 국내 중독 관련 센터에서 소변 검사를 통해서 마약 검사를 실시하는 경우는 드물다. 그러나 이러한 검사가 중요한 이유는 내담자의 단약 상태를 제대로 확인해야 조현병 같은 진단이 추가로 필요한 것인지를 정확히 알 수 있기 때문이다. 보통 많은 경우에 단약을 하고 있다고 구두로 보고하지만 실제로는 마약을 사용하고 있는 경우들이 빈번하여 자기 보고 형식으로는 마약사용의 중단을 확인하기 어렵다. 소변검사를 통해 단약이 확인된 후 한 달 이후에도 조현 증상이 계속되는 것을 확인할 수 있다면 이 두 장애의 존재를 체크하고 부정적인 사이클을 빨리 끊을 수 있는 통합치료가 실시되어야 한다.

더 나아가, 병원에서는 조현병뿐만 아니라 다양한 마약중독 공존 장애에 대해 이중진단 클리닉(dual diagnosis clinic)을 설치하여 다학제적 팀이 통합치료를 진행할 필요가 있다. 국외에서는 중독 전문 병원에서는 두 가지 문제를 동시에 다루기 위해서 일주일에 여러 차례 방문하여 집중외래 치료를 받는 이중진단클리닉들이 속속들이 생겨나고 있다(Case Western Reserve University, n.d.; Stanford Medicine, n.d.; UCLA Health, n.d.). 조현병을 비롯한 공존장애에 대한 특화된 클리닉을 설치하여 통합치료를 실시하여 한 장애가 다른 장애에 악영향을 주는 경우들을 미리 막는 것이 매우 중요하다. 국내 대마의 사용이 급속도로 늘어가고 있으며, 특히 20대 젊은 층에서 확산되고 있다. 이와 관련하여 조현병의 발병시기가 10대 후반-20대에 많은 것(Gogtay et al., 2011)과 앞서 언급했던 대마와 조현병의 발병의 위험이 20대에 높다는 연구들을 유념할 필요가 있다(Rognli et al., 2023; Starzer et al., 2018). 20대 젊은 층의 대부분은 대마는 안전하다는 인식

을 가지고 있어, 이에 대한 사실 중심의 예방 교육이 절실히 필요하다. 본 연구에서 살펴본 대규모 장기 연구들에서 대마의 THC 농도가 이전보다 훨씬 높아짐으로 인해, 대마사용으로 조현병을 발병할 확률이 35%-41.2% 정도로 높다는 연구결과들이 있었는데, 이를 국내 예방 교육에 담아 정확한 사실을 전달하는 것이 중요하다.

현재 국내에서는, 특별히 젊은 층에서 이전보다 여러 마약을 섞어서 쓰는 다중 마약 사용(poly-drug use)이 더 빈번하게 나타난다. 여러가지 마약을 동시에 복용하면 환각, 망상, 혼란 같은 정신병적 증상이 더욱 심각해질 수 있다(Shevlin et al., 2017). 각 마약의 신경 독성 효과가 누적되면서, 뇌기능이 장기적으로 손상될 수 있어, 정신병 발병 위험이 높아지고 증상이 만성화될 가능성이 높다. 각성제를 쓰면서 나타나는 수면의 문제와 예민해지는 현상을 진정제 계열의 마약으로 대처하는 방식 또한 마약의 작용이 서로 상충하면서 뇌의 화학적 균형을 급속도로 무너뜨릴 수 있으므로, 다중 마약 사용의 위험성에 대한 예방 교육뿐만 아니라 조현병에 대한 모니터링이 필요하다. 본 연구에서 분석한 선행 연구 중, 다중 마약 사용자가 조현병으로 전환될 확률이 35%에 이른다는 추적 연구 결과가 있었음에도(Starzer et al., 2018), 다중 마약 사용과 정신 증 치료에 대한 연구는 거의 이루어지지 않아 근거기반치료가 제안되지 않고 있다. 이는 다중마약 사용과 조현병을 모니터링 할 필요성 뿐만 아니라 향후 이 분야에서 활발한 연구가 필요함을 시사한다.

이러한 다중 마약 사용이 단순히 여러 불법 마약들을 사용하는데 국한되는 것이 아니며, 의료용 마약성 약물(예, 수면제, 최면제, 다이

어트약, ADHD 약 등)들의 오남용도 포함한다. 마약을 끊는 중에 마약성의 치료 약물을 과다하게 복용하여 신체적으로 중독 상태를 유지하고자 하는 경우들이 빈번하다. 이는 '교차중독(cross-addiction)'으로 하나의 중독이 다른 중독으로 넘어간 형태로, 실제로는 완전한 단약의 상태가 아니라고 볼 수 있다(Buga et al., 2017; Sinclair et al., 2021). 이러한 경우 이미 신체의 화학적 균형이 무너진 상태에서 새로운 약물에 적응하려는 신체반응이 겹쳐서 조현병의 증상의 강도와 빈도가 증가할 수 있으므로(Alexander et al., 2011; Frauger et al., 2015) 의료용 마약성 약물 사용에 대한 지속적인 모니터링이 반드시 요구된다.

현재 국내에서 마약치료에 대한 연구는 시작점에 있으며, 이에 대한 국가의 보조도 시작되었다. 본 논문에서 기술한 대로 마약중독과 조현병을 동시에 다루는 치료법에 대한 연구가 많이 되어 있지 않아 동기강화상담과 인지행동치료 정도를 제외하고는 거의 존재하지 않고, 그 두 치료도 아직까지 근거가 확실하지 않다. 이에, 마약중독과 조현병 각각을 다루는 근거기반치료를 기반으로 진행하되, 한국적 요소(예, 가족의 영향이 서구보다 높음 등)를 고려하여 문화적으로 적합한 치료가 개발, 실시될 필요가 있다. 한국 상황에서의 마약중독 치료에 대한 근거기반적 연구는 현재 매우 제한적인데, 많은 치료들이 보호관찰소, 교도소에서 진행되었기 때문에, 단약효능감 외에 실제적인 단약 행동에 대한 치료 효과를 보는 것이 어렵다(김주은, 2020). 이에, 실제 단약 행동에 기여하는 정도를 파악할 있도록 법적인 환경 외에 외래 센터와 병원 등에서의 활발한 연구가 요구된다.

참고문헌

- 국립정신건강센터 (2022). 2021년 마약류 사용자 실태조사.
https://www.ncmh.go.kr/ncmh/board/commonView.do?no=4268&fno=84&menu_cd=04_03_00_02
- 김주은 (2020). 마약중독의 근거기반치료. *Korean Journal of Clinical Psychology*, 39(2), 186-201.
<https://doi.org/10.15842/kjcp.2020.39.2.008>
- 대검찰청 (2019). 마약류 범죄백서.
<https://www.spo.go.kr/site/spo/ex/board/List.do?cblIdx=1204>
- 대검찰청 (2023). 마약류 범죄백서.
<https://www.spo.go.kr/site/spo/ex/board/List.do?cblIdx=1204>
- 박성수, 백민석 (2019). 마약류 범죄의 압수율 측정에 관한 질적 연구. *한국경찰연구*, 18(1), 151-170.
<https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE09258258>
- 식품의약품안전처 (2023). 하수역학 기반 마약류 실태조사 결과.
https://www.mfds.go.kr/brd/m_739/list.do
- Alexander, J., Cheng, Y. H., Choudhary, J., & Dinesh, A. (2011). Phentermine (Duromine) precipitated psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(8), 684-685.
<https://doi.org/10.3109/00048674.2011.580721>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Ed, Text Revision*. American Psychiatric Publishing.
<https://www.appi.org/products/dsm>
- Archie, S., Boydell, K. M., Stasiulis, E., Volpe, T.,

- & Gladstone, B. M. (2013). Reflections of young people who have had a first episode of psychosis: What attracted them to use alcohol and illicit drugs? *Early Intervention in Psychiatry*, 7(2), 193-199.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00355.x>
- Arendt, M., Mortensen, P. B., Rosenberg, R., Pedersen, C. B., & Waltoft, B. L. (2008). Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 65(11), 1269-1274.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1269>
- Arnold, S. E., Franz, B. R., Gur, R. C., Gur, R. E., Shapiro, R. M., Moberg, P. J., & Trojanowski, J. Q. (1995). Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *The American Journal of Psychiatry*, 152(5), 738-748.
<https://doi.org/10.1176/ajp.152.5.738>
- Baeza, I., Graell, M., Moreno, D., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., González-Pinto, A., Paya, B., Soutullo, C., de la Serna, E., & Arango, C. (2009). Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: Influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 129-137.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.005>
- Baldacchino, A., Hughes, Z., Kehoe, M., Blair, H., Teh, Y., Winderatt, S., & Crome, I. B. (2012). Cannabis psychosis: Examining the evidence for a distinctive psychopathology in a systematic and narrative review. *The American Journal on Addictions*, 21(S1), S88-S98.
<https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00295.x>
- Barrowclough, C., Haddock, G., Tarrier, N., Lewis, S. W., Moring, J., O'Brien, R., Schofield, N., & McGovern, J. (2001). Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1706-1713.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1706>
- Barrowclough, C., Haddock, G., Wykes, T., Beardmore, R., Conrod, P., Craig, T., Davies, L., Dunn, G., Eisner, E., Lewis, S., Moring, I., Steel, C., & Tarrier, N. (2010). Integrated motivational interviewing and cognitive behavioural therapy for people with psychosis and comorbid substance misuse: Randomised controlled trial. *BMJ*, 341, c6325.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c6325>
- Barrowclough, C., Marshall, M., Gregg, L., Fitzsimmons, M., Tomenson, B., Warburton, J., & Lobban, F. (2014). A phase-specific psychological therapy for people with problematic cannabis use following a first episode of psychosis: A randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 44(13), 2749-2761.
<https://doi.org/10.1017/S0033291714000208>
- Beckmann, D., Lowman, K. L., Nargiso, J., McKowen, J., Watt, L., & Yule, A. M. (2020). Substance-induced psychosis in youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(1), 131-143.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.006>
- Bell, D. S. (1965). Comparison of amphetamine

- psychosis and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 111(477), 701-707.
<https://doi.org/10.1192/bjp.111.477.701>
- Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G. D., & Pancheri, P. (2002). Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(2), 86-92.
<https://doi.org/10.1007/s00406-002-0366-5>
- Bianconi, F., Bonomo, M., Marconi, A., Koliakou, A., Stilo, S. A., Iyegbe, C., Gurillo Muñoz, P., Homayoun, S., Mondelli, V., Luzzi, S., Dazzan, P., Prata, D., La Cascia, C., O'Connor, J., David, A., Morgan, C., Murray, R. M., Lynskey, M., & Di Forti, M. (2016). Differences in cannabis-related experiences between patients with a first episode of psychosis and controls. *Psychological Medicine*, 46(5), 995-1003.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715002494>
- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., & Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59(9), 1337-1343.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000031422.66442.49>
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., Matochik, J. A., & Cadet, J. L. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage*, 26(2), 480-492.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.012>
- Bonsack, C., Gibellini Manetti, S., Favrod, J., Montagnin, Y., Besson, J., Bovet, P., & Conus, P. (2011). Motivational intervention to reduce cannabis use in young people with psychosis: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80(5), 287-297.
<https://doi.org/10.1159/000323466>
- Bosson, M. G., & Niesink, R. J. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 92(3), 370-385.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>
- Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E.-M., Medhus, S., Tanum, L., & Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis-a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*, 12, Article e221.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-221>
- Bramness, J. G., & Rognli, E. B. (2016). Psychosis induced by amphetamines. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(4), 236-241.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000254>
- Buga, S., Banerjee, C., Zachariah, F., Mooney, S., Patel, P., & Freeman, B. (2017). Cross addiction - a case presentation. *Oncology-Hematology*, 38(1), 39-42.
https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A11%3A9563099/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A122633548&crl=c&link_origin=scholar.google.com
- Burns, H. D., Van Laere, K., Sanabria-Bohórquez, S., Hamill, T. G., Bormans, G., Eng, W., Gibson, R., Ryan, C., Connolly, B., Patel, S., Krause, S., Vanko, A., Van Hecken, A., Dupont, P., De Lepeleire, I., Rothenberg, P.,

- Stoch, S. A., Cote, J., Haggmann, W. K., ... Hargreaves, R. J. (2007). [¹⁸F] MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(23), 9800-9805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703472104>
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R. M., & Di Forti, M. (2011). Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(8), 1779-1787. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.007>
- Case Western Reserve University. (n.d.). *Integrated dual disorder treatment*. <https://case.edu/socialwork/centerforebp/practices/substance-abuse-mental-illness/integrated-dual-disorder-treatment>
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., & Craig, I. W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.026>
- Cather, C., Brunette, M. F., Mueser, K. T., Babbitt, S. F., Rosenheck, R., Correll, C. U., & Kalos-Meyer, P. (2018). Impact of comprehensive treatment for first episode psychosis on substance use outcomes: A randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, 268, 303-311. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.055>
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., & Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 50(2), 71-83. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01134-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01134-9)
- Cheng, W., Parker, N., Karadag, N., Koch, E., Hindley, G., Icick, R., Shadrin, A., O'Connell, K. S., Bjella, T., Bahrami, S., Rahman, Z., Tesfaye, M., Jaholkowski, P., Røddevand, L., Holen, B., Lagerberg, T. V., Steen, N. E., Djurovic, S., Dale, A. M., ... Andreassen, O. A. (2023). The relationship between cannabis use, schizophrenia, and bipolar disorder: A genetically informed study. *The Lancet Psychiatry*, 10(6), 441-451. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00143-8)
- Cohen, K., & Weinstein, A. (2018). The effects of cannabinoids on executive functions: Evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—A systematic review. *Brain Sciences*, 8(3), Article e40. <https://doi.org/10.3390/brainsci8030040>
- Coles, A. S., Knezevic, D., George, T. P., Correll, C. U., Kane, J. M., & Castle, D. (2021). Long-acting injectable antipsychotic treatment in schizophrenia and co-occurring substance use disorders: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, Article e808002. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.808002>
- Compton, M. T., Furman, A. C., & Kaslow, N. J. (2004). Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: Preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophrenia Research*, 71(1), 61-64.

- <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.005>
 Crockford, D., & Addington, D. (2017). Canadian schizophrenia guidelines: Schizophrenia and other psychotic disorders with coexisting substance use disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry, 62*(9), 624-634.
<https://doi.org/10.1177/0706743717720196>
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *The American journal of Psychiatry, 148*(11), 1474-1486.
<https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- De Gregorio, D., Comai, S., Posa, L., & Gobbi, G. (2016). d-Lysergic acid diethylamide (LSD) as a model of psychosis: Mechanism of action and pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences, 17*(11), Article e1953.
<https://doi.org/10.3390/ijms17111953>
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N., Welzel, H., Skopp, G., Mann, K., & Hermann, D. (2011). Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. *Drug and Alcohol Dependence, 114*(2-3), 242-245.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.09.020>
- Deng, X., Huang, Z., Li, X., Li, Y., Wang, Y., Wu, D., Gao, B., & Yang, X. (2012). Long-term follow-up of patients treated for psychotic symptoms that persist after stopping illicit drug use. *Shanghai Archives of Psychiatry, 24*(5), 271-278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4198875>
- Di Forti, M., Morrison, P. D., Butt, A., & Murray, R. M. (2007). Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: The chicken or the egg? *Current Opinion in Psychiatry, 20*(3), 228-234.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280fa838e>
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H. E., Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Tortelli, A., Velthorst, E., Bernardo, M., Del-Ben, C. M., ... Murray, R. M. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): A multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry, 6*(5), 427-436.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)
- Dragt, S., Nieman, D. H., Schultze-Lutter, F., van der Meer, F., Becker, H., de Haan, L., Dingemans, P. M., Birchwood, M., Patterson, P., Salokangas, R. K. R., Heinimaa, M., Heinz, A., Juckel, G., Graf von Reventlow, H., French, P., Stevens, H., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., & Linszen, D. H. (on behalf of the EPOS group). (2012). Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 125*(1), 45-53.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01763.x>
- D'Souza, D. C., Sewell, R. A., & Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: Human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 259*, 413-431.
<https://doi.org/10.1007/s00406-009-0024-2>
- Dubertret, C., Bidard, I., Adès, J., & Gorwood, P.

- (2006). Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophrenia Research*, *84*(1-3), 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.006>
- Eldreth, D. A., Matochik, J. A., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*, *23*(3), 914-920. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.032>
- El-Khoury, J., & Sahakian, N. (2015). The association of *Salvia divinorum* and psychotic disorders: A review of the literature and case series. *Journal of Psychoactive Drugs*, *47*(4), 286-292. <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1073815>
- El-Serafi, D., & Hewedi, D. (2014). Clinical profile of cannabis-induced psychosis in comparison to schizophrenia. *Middle East Current Psychiatry*, *21*(4), 230-236. <https://doi.org/10.1097/01.XME.0000452617.54016.3a>
- ElSohly, M. A., Chandra, S., Radwan, M., Majumdar, C. G., & Church, J. C. (2021). A comprehensive review of cannabis potency in the United States in the last decade. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *6*(6), 603-606. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.12.016>
- ElSohly, M. A., Mehmedic, Z., Foster, S., Gon, C., Chandra, S., & Church, J. C. (2016). Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014): Analysis of current data in the United States. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 613-619. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004>
- Evans, J., Robinson, O. C., Argyri, E. K., Suseelan, S., Murphy-Beiner, A., McAlpine, R., Luke, D., Michelle, K., & Prideaux, E. (2023). Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: A mixed methods study. *Plos One*, *18*(10), Article e0293349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293349>
- Farren, C. K., Hameedi, F. A., Rosen, M. A., Woods, S., Jatlow, P., & Kosten, T. R. (2000). Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, *59*(2), 153-163. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00114-3)
- Frauger, E., Amaslidou, D., Spadari, M., Allaria-Lapierre, V., Braunstein, D., Sciortino, V., Thirion, X., Djezzar, S., & Micallef, J. (2015). Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse among the general population and individuals with drug dependence. *European Addiction Research*, *22*(3), 119-126. <https://doi.org/10.1159/000439273>
- Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, *27*(2), 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.11.003>
- Gilder, D. A., Gizer, I. R., Lau, P., & Ehlers, C. L. (2014). Stimulant dependence and stimulant-associated psychosis: Clinical characteristics and age of onset in a Native American community sample. *Journal of Addiction Medicine*, *8*(4), 241-248. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000039>
- Gogtay, N., Vyas, N. S., Testa, R., Wood, S. J.,

- & Pantelis, C. (2011). Age of onset of schizophrenia: Perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 504-513.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr030>
- Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), 521-532.
<https://doi.org/10.1038/nrg1635>
- Goswami, S., Mattoo, S. K., Basu, D., & Singh, G. (2004). Substance-abusing schizophrenics: Do they self-medicate? *American Journal on Addictions*, 13(2), 139-150.
<https://doi.org/10.1080/10550490490435795>
- Grech, A., Van Os, J., Jones, P. B., Lewis, S. W., & Murray, R. M. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European Psychiatry*, 20(4), 349-353.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.09.013>
- Gutman, B. A., van Erp, T. G. M., Alpert, K., Ching, C. R. K., Isaev, D., Ragothaman, A., Jahanshad, N., Saremi, A., Zavaliangos-Petropulu, A., Glahn, D. C., Shen, L., Cong, S., Alnaes, D., Andreassen, O. A., Doan, N. T., Westlye, L. T., Kochunov, P., Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., ... Wang, L. (2022). A meta-analysis of deep brain structural shape and asymmetry abnormalities in 2,833 individuals with schizophrenia compared with 3,929 healthy volunteers via the ENIGMA Consortium. *Human Brain Mapping*, 43(1), 352-372.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25625>
- Haddock, G., Barrowclough, C., Tarrier, N., Moring, J., O'Brien, R., Schofield, N., Quinn, J., Palmer, S., Davies, L., Lowens, I., McGovern, J., & Lewis, S. (2003). Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse: 18-month outcomes of a randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 183(5), 418-426.
<https://doi.org/10.1192/bjp.183.5.418>
- Ham, S., Kim, T. K., Chung, S., & Im, H. I. (2017). Drug abuse and psychosis: New insights into drug-induced psychosis. *Experimental Neurobiology*, 26(1), 11-24.
<https://doi.org/10.5607/en.2017.26.1.11>
- Harris, D., & Batki, S. L. (2000). Stimulant psychosis: Symptom profile and acute clinical course. *American Journal on Addictions*, 9(1), 28-37.
<https://doi.org/10.1080/10550490050172209>
- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122(4), 593-624. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.593>
- Hart, C. L., Van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 757-765.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00273-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00273-1)
- Henning, A., Kurtom, M., & Espiridion, E. D. (2019). A case study of acute stimulant-induced psychosis. *Cureus*, 11(2). Article e4126. <https://doi.org/10.7759/cureus.4126>
- Henquet, C., Rosa, A., Delespaul, P., Papiol, S., Fañanás, L., Van Os, J., & Myin Germeys, I. (2009). COMT Val¹⁵⁸Met moderation of cannabis induced psychosis: A momentary

- assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(2), 156-160.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01265.x>
- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fañanás, L., Drukker, M., Ramaekers, J. G., & van Os, J. (2006). An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met moderation of Δ-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2748-2757.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301197>
- Hermens, D. F., Lubman, D. I., Ward, P. B., Naismith, S. L., & Hickie, I. B. (2009). Amphetamine psychosis: a model for studying the onset and course of psychosis. *Medical Journal of Australia*, 190(S4), S22-S25.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02370.x>
- Hides, L., Dawe, S., McKetin, R., Kavanagh, D. J., Young, R. M., Teesson, M., & Saunders, J. B. (2015). Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users. *Psychiatry Research*, 226(1), 91-96.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.077>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biological Psychiatry*, 83(6), 492-498.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hirsch, L., Yang, J., Bresee, L., Jette, N., Patten, S., & Pringsheim, T. (2017). Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: A systematic review of population-based studies. *Drug Safety*, 40, 771-781.
<https://doi.org/10.1007/s40264-017-0543-0>
- Hjorthøj, C. R., Fohlmann, A., Larsen, A. M., Gluud, C., Arendt, M., & Nordentoft, M. (2013). Specialized psychosocial treatment plus treatment as usual (TAU) versus TAU for patients with cannabis use disorder and psychosis: The CapOpus randomized trial. *Psychological Medicine*, 43(7), 1499-1510.
<https://doi.org/10.1017/S0033291712002255>
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., & Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2233-2245.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2233>
- Hughes, A., Simpson, R., Crlenjak, C., Hetrick, S., Nicoll, M., Elkins, K., Cementon, E., & Leicester, S. (2015). *A matter of substance: Working with substance use in early psychosis*. Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health.
<https://www.orygen.org.au/Training/Resources/Psychosis/Manuals/A-Matter-of-Substance>
- Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Saunders, J. B. (2018). Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 191, 234-258.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>
- Iamjan, S. A., Thanoi, S., Watiktinkorn, P.,

- Reynolds, G. P., & Nudmamud-Thanoi, S. (2018). Genetic variation of GRIA3 gene is associated with vulnerability to methamphetamine dependence and its associated psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, 32(3), 309-315.
<https://doi.org/10.1177/0269881117750153>
- Ikeda, M., Okahisa, Y., Aleksic, B., Won, M., Kondo, N., Naruse, N., Aoyama-Uehara, K., Sora, I., Iyo, M., Hashimoto, R., Kawamura, Y., Nishida, N., Miyagawa, T., Takeda, M., Sasaki, T., Tokunaga, K., Ozaki, N., Ujike, H., & Iwata, N. (2013). Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1864-1870.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.94>
- Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2019). Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & Therapeutics*, 197, 83-102.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.010>
- Kantrowitz, J. T., Nolan, K. A., Sen, S., Simen, A. A., Lachman, H. M., & Bowers, M. B. (2009). Adolescent cannabis use, psychosis and catechol-O-methyltransferase genotype in African Americans and Caucasians. *Psychiatric Quarterly*, 80, 213-218.
<https://doi.org/10.1007/s11126-009-9108-4>
- Katz, G., Durst, R., Shufman, E., Bar-Hamburger, R., & Grunhaus, L. (2010). Cannabis abuse and severity of psychotic and affective disorders in Israeli psychiatric inpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 51(1), 37-41.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.03.008>
- Kavanagh, D. J., Young, R., White, A., Saunders, J. B., Waws, J., Shockley, N., Jenner, U., & Clair, A. (2004). A brief motivational intervention for substance misuse in recent onset psychosis. *Drug and Alcohol Review*, 23(2), 151-155.
<https://doi.org/10.1080/09595230410001704127>
- Kemp, R., Harris, A., Vurel, E., & Sitharthan, T. (2007). Stop using stuff: trial of a drug and alcohol intervention for young people with comorbid mental illness and drug and alcohol problems. *Australasian Psychiatry*, 15(6), 490-493. <https://doi.org/10.1080/10398560701439665>
- Khantzian, E. J. (1987). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. In C. G. Leukefeld & F. M. Tims (Eds.), *The cocaine crisis* (pp. 65-74). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1837-8_7
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231-244.
<https://doi.org/10.3109/10673229709030550>
- Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2016). Serotonergic hallucinogen-induced visual perceptual alterations. In: Halberstadt A. L., Vollenweider F. X., Nichols D. E. (Eds.), *Behavioral neurobiology of psychedelic drugs* (pp. 257 - 282). Springer.
https://doi.org/10.1007/7854_2016_461
- Kreider, V., & Sivec, H. (2021). *Cognitive-behavioral therapy for psychosis:*

- Intensive training handouts* [Training handout]. Northeast Ohio Medical University.
<https://www.neomed.edu/>
- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H. U., Höfler, M., & Henquet, C. (2011). Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*, *342*, d738.
<https://doi.org/10.1136/bmj.d738>
- Kulhali, V., Isaac, M., & Murthy, P. (2007). Cannabis-related psychosis: Presentation and effect of abstinence. *Indian Journal of Psychiatry*, *49*(4), 256-261.
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.37665>
- Lane, S. D., Cherek, D. R., Pietras, C. J., & Steinberg, J. L. (2005). Performance of heavy marijuana-smoking adolescents on a laboratory measure of motivation. *Addictive behaviors*, *30*(4), 815-828.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.08.026>
- Lappin, J. M., Roxburgh, A., Kaye, S., Chalmers, J., Sara, G., Dobbins, T., Burns, L., & Farrell, M. (2016). Increased prevalence of self-reported psychotic illness predicted by crystal methamphetamine use: Evidence from a high-risk population. *International Journal of Drug Policy*, *38*, 16-20.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.10.018>
- Lappin, J. M., & Sara, G. E. (2019). Psychostimulant use and the brain. *Addiction*, *114*(11), 2065-2077.
<https://doi.org/10.1111/add.14708>
- Laruelle, M. (2000). The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies. *Brain Research Reviews*, *31*(2-3), 371-384.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00054-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00054-5)
- Hermle, L., Simon, M., Ruchow, M., Batra, A., & Geppert, M. (2013). Hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and flashback - Are they identical? *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*, *1*(4), Article e121.
<https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000121>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *The Lancet*, *373*(9659), 234-239.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Liechti, M. E. (2017). Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacology*, *42*(11), 2114-2127. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.86>
- Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *81*(2), 319-330.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.02.017>
- Madigan, K., Brennan, D., Lawlor, E., Turner, N., Kinsella, A., O'Connor, J. J., Russell, V., Waddington, J. L., & O'Callaghan, E. (2013). A multi-center, randomized controlled trial of a group psychological intervention for psychosis with comorbid cannabis dependence over the early course of illness. *Schizophrenia Research*, *143*(1), 138-142.

- <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.018>
- Mason, N. L., Kuypers, K. P., C., Reckweg, J. T., Müller, F., Tse, D. H. Y., Da Rios, B., Toennes, S. W., Stiers, P., Feilding, A., & Ramaekers, J. G. (2021). Spontaneous and deliberate creative cognition during and after psilocybin exposure. *Translational Psychiatry, 11*, Article e209. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01335-5>
- Matsumoto, T., Kamijo, A., Miyakawa, T., Endo, K., Yabana, T., Kishimoto, H., Okudaira, K., Iseki, E., Sakai, T., & Kosaka, K. (2002). Methamphetamine in Japan: The consequences of methamphetamine abuse as a function of route of administration. *Addiction, 97*(7), 809-817. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00143.x>
- Maurage, P., Rolland, B., Pitel, A. L., & D'Hondt, F. (2024). Five challenges in implementing cognitive remediation for patients with substance use disorders in clinical settings. *Neuropsychology Review, 34*(3), 974-984. <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09623-1>
- McKetin, R., Lubman, D. I., Baker, A. L., Dawe, S., & Ali, R. L. (2013). Dose-related psychotic symptoms in chronic methamphetamine users: Evidence from a prospective longitudinal study. *Journal of the American Medical Association Psychiatry, 70*(3), 319-324. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.283>
- Murray, R. M., Englund, A., Abi-Dargham, A., Lewis, D. A., Di Forti, M., Davies, C., Sherif, M., McGuire, P., & D'Souza, D. C. (2017). Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology, 124*, 89-104. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.018>
- Murrie, B., Lappin, J., Large, M., & Sara, G. (2020). Transition of substance-induced, brief, and atypical psychoses to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin, 46*(3), 505-516. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz102>
- Murthy, P., & Chand, P. (2012). Treatment of dual diagnosis disorders. *Current Opinion in Psychiatry, 25*(3), 194-200. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328351a3e0>
- National Collaborating Centre for Mental Health. (2011). *Psychosis with coexisting substance misuse: The NICE guideline on assessment and management in adults and young people*. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109783>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2016). *Surveillance report 2016: Coexisting severe mental illness (psychosis) and substance misuse-Assessment and management in healthcare settings* (NICE guideline CG120). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851442>
- Negrete, J. C. (2003). Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry, 48*(1), 14-21. <https://doi.org/10.1177/070674370304800104>
- Nestoros, J. N., Vakonaki, E., Tzatzarakis, M. N., Alegakis, A., Skondras, M. D., & Tsatsakis, A. M. (2017). Long lasting effects of chronic heavy cannabis abuse. *The American journal on addictions, 26*(4), 335-342.

- <https://doi.org/10.1111/ajad.12529>
- Núñez, L. A., & Gurpegui, M. (2002). Cannabis induced psychosis: a cross sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *103*(3), 173-178.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.10079.x>
- Okada, N., Takahashi, K., Nishimura, Y., Koike, S., Ishii-Takahashi, A., Sakakibara, E., Satomura, Y., Kinoshita, A., Takizawa, R., Kawasaki, S., Nakakita, M., Ohtani, T., Okazaki, Y., & Kasai, K. (2016). Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine associated psychosis versus schizophrenia: A multi channel near infrared spectroscopy study. *Addiction Biology*, *21*(2), 489-503.
<https://doi.org/10.1111/adb.12224>
- Pando-Naude, V., Toxto, S., Fernandez-Lozano, S., Parsons, C. E., Alcauter, S., & Garza-Villarreal, E. A. (2021). Gray and white matter morphology in substance use disorders: A neuroimaging systematic review and meta-analysis. *Translational psychiatry*, *11*, Article e29.
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01128-2>
- Pasman, J. A., Verweij, K. J. H., Gerring, Z., Stringer, S., Sanchez-Roige, S., Treur, J. L., Abdellaoui, A., Nivard, M. G., Baselmans, B. M. L., Ong, J.-S., Ip, H. F., van der Zee, M. D., Bartels, M., Day, F. R., Fontanillas, P., Elson, S. L., de Wit, H., Davis, L. K., MacKillop, J., ... Vink, J. M. (2018). GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nature Neuroscience*, *21*(9), 1161-1170.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>
- Paule, M. G., Allen, R. R., Bailey, J. R., Scallet, A. C., Ali, S. F., Brown, R. M., & Slikker, W. (1992). Chronic marijuana smoke exposure in the rhesus monkey. II: Effects on progressive ratio and conditioned position responding. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *260*(1), 210-222.
https://europepmc.org/article/MED/1731038?utm_source=chatgpt.com
- Pearson, N. T., & Berry, J. H. (2019). Cannabis and psychosis through the lens of DSM-5. *International journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(21), Article e4149.
<https://doi.org/10.3390/ijerph16214149>
- Perez-Rando, M., & Guirado, R. (2022). The medial prefrontal cortex (mPFC) and addictions. In V. B. Patel & V. R. Preedy (Eds.), *Handbook of substance misuse and addictions*. Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-67928-6_25-1
- Pouyan, N., Younesi Sisi, F., Kargar, A., Scheidegger, M., McIntyre, R. S., & Morrow, J. D. (2023). The effects of lysergic acid diethylamide (LSD) on the positive valence systems: A Research Domain Criteria (RDoC)-informed systematic review. *CNS drugs*, *37*(12), 1027-1063.
<https://doi.org/10.1007/s40263-023-01044-1>
- Ranganathan, M., & D'Souza, D. C. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: A review. *Psychopharmacology*, *188*, 425-444.

- <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0508-y>
 Razak, N. S. A., Wahab, S., Sidi, H., Chemi, N., & Ahmad, N. (2023). Predictors of methamphetamine-induced psychosis: A comparison of socio-demographic factors, clinical factors and psychopathology with acute episode schizophrenia. *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences*, 13(6), 1141-1159.
<http://dx.doi.org/10.6007/IJARBS/v13-i6/17569>
- Robinson, T. E., & Kolb, B. (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 47(Suppl 1), 33-46.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.06.025>
- Rognli, E. B., Heiberg, I. H., Jacobsen, B. K., Høy, A., & Bramness, J. G. (2023). Transition from substance-induced psychosis to schizophrenia spectrum disorder or bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 180(6), 437-444.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.22010076>
- Rubino, T., Guidali, C., Vigano, D., Realini, N., Valenti, M., Massi, P., & Parolaro, D. (2008). CB1 receptor stimulation in specific brain areas differently modulates anxiety-related behaviour. *Neuropharmacology*, 54(1), 151-160.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.06.024>
- Rubio, G., Marín-Lozano, J., Ferre, F., Martínez-Gras, I., Rodríguez-Jimenez, R., Sanz, J., Jimenez-Arriero, M. A., Carrasco, J. L., Lora, D., Jurado, R., López-Trabada, J. R., & Palomo, T. (2012). Psychopathologic differences between cannabis-induced psychoses and recent-onset primary psychoses with abuse of cannabis. *Comprehensive Psychiatry*, 53(8), 1063-1070.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.04.013>
- Rusyniak, D. E. (2013). Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *The Psychiatric clinics of North America*, 36(2), 261-275.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.02.005>
- San, L., Arranz, B., & Martinez-Raga, J. (2007). Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *European Addiction Research*, 13(4), 230-243.
<https://doi.org/10.1159/000104886>
- Schimmelmann, B. G., Conus, P., Cotton, S. M., Kupferschmid, S., Karow, A., Schultze-Lutter, F., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2011). Cannabis use disorder and age at onset of psychosis: A study in first-episode patients. *Schizophrenia Research*, 129(1), 52-56.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.023>
- Schnell, T., Koethe, D., Krasnianski, A., Gairing, S., Schnell, K., Daumann, J., & Gouzoulis Mayfrank, E. (2014). Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: A randomized study. *The American Journal on Addictions*, 23(3), 308-312.
<https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2014.12126.x>
- Schoeler, T., & Bhattacharyya, S. (2013). The effect of cannabis use on memory function: An update. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 4, 11-27.
<https://doi.org/10.2147/SARS25869>
- Sekiguchi, Y., Okada, T., & Okumura, Y. (2021).

- Treatment response distinguishes persistent type of methamphetamine psychosis from schizophrenia spectrum disorder among inmates at Japanese medical prison. *Frontiers in Psychiatry*, 12, Article e629315.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.629315>
- Shelly, J., Uhlmann, A., Sinclair, H., Howells, F. M., Sibeko, G., Wilson, D., Stein, D. J., & Temmingh, H. (2016). First-rank symptoms in methamphetamine psychosis and schizophrenia. *Psychopathology*, 49(6), 429-435.
<https://doi.org/10.1159/000452476>
- Shevlin, M., McElroy, E., Murphy, J., Hyland, P., Vallieres, F., Elklit, A., & Christoffersen, M. (2017). Cannabis and psychosis: The impact of polydrug use. *Drugs and Alcohol Today*, 17(3), 186-194.
<https://doi.org/10.1108/DAT-03-2017-0014>
- Siddiqui, S., Mehta, D., Coles, A., Selby, P., Solmi, M., & Castle, D. (2024). Psychosocial interventions for individuals with comorbid psychosis and substance use disorders: Systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Schizophrenia bulletin*, Advance online publication.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbae101>
- Sinclair, D. L., Sussman, S., Savahl, S., Florence, M., Adams, S., & Vanderplasschen, W. (2021). Substitute addictions in persons with substance use disorders: A scoping review. *Substance Use & Misuse*, 56(5), 683-696.
<https://doi.org/10.1080/10826084.2021.1892136>
- Smit, F., Bolier, L., & Cuijpers, P. (2004). Cannabis use and the risk of later schizophrenia: A review. *Addiction*, 99(4), 425-430.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00683.x>
- Solowij, N. (1995). Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sciences*, 56(23-24), 2119-2126.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00197-E](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00197-E)
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., & Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287(9), 1123-1131.
<https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1123>
- Srisurapanont, M., Ali, R., Marsden, J., Sunga, A., Wada, K., & Monteiro, M. (2003). Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6(4), 347-352.
<https://doi.org/10.1017/S1461145703003675>
- Stacy, P., Frantz, J., Miller, G., Merrill, B., & Gainer, D. (2024). A Narrative Review of the Pathophysiology and Treatment of Methamphetamine-Associated Psychosis. *International Journal of Mental Health and Addiction*, Advance online publication.
<https://doi.org/10.1007/s11469-024-01323-y>
- Stanford Medicine. (n.d.). *Addiction medicine dual diagnosis clinic*.
https://med.stanford.edu/psychiatry/patient_care/addiction.html
- Starzer, M. S. K., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (2018). Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 343-350.

- <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17020223>
 Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2019). *First-episode psychosis and co-occurring substance use disorders: Evidence-based resource guide series* (Publication No. PEP19-PL-Guide-3). National Mental Health and Substance Use Policy Laboratory. <https://store.samhsa.gov/product/first-episode-psychosis-and-co-occurring-substance-use-disorders/pep19-pl-guide-3>
- Taylor, S. (2018). Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 177(2), 199-210. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32556>
- Tomašić, L., Peček, M., & Petrović, Z. K. (2024). Substance-Induced Psychosis: A Narrative Review. *Current Addiction Reports*, 11(1), 55-67. <https://doi.org/10.1007/s40429-023-00528-w>
- UCLA Health. (n.d.). *Dual diagnosis intensive outpatient program*. <https://www.uclahealth.org/hospitals/resnick/partial-hospitalization-intensive-outpatient/adult-partial-hospitalization-intensive-outpatient-programs/dual-diagnosis-intensive-outpatient-program-iop>
- Ujike, H., & Sato, M. (2004). Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1027(1), 279-287. <https://doi.org/10.1196/annals.1316.035>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2024). *World Drug Report 2024*. United Nations.
- <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>
- Verweij, K. J. H., Abdellaoui, A., Nivard, M. G., Sainz Cort, A., Ligthart, L., Draisma, H. H. M., Minică, C. C., Gillespie, N. A., Willemsen, G., Hottenga, J.-J., Boomsma, D. I., & Vink, J. M. (2017). Genetic association between schizophrenia and cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 171, 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.09.022>
- Verweij, K. J. H., Zietsch, B. P., Lynskey, M. T., Medland, S. E., Neale, M. C., Martin, N. G., Boomsma, D. I., & Vink, J. M. (2010). Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: A meta analysis of twin studies. *Addiction*, 105(3), 417-430. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02831.x>
- Voce, A., McKetin, R., Burns, R., Castle, D., & Calabria, B. (2018). The relationship between illicit amphetamine use and psychiatric symptom profiles in schizophrenia and affective psychoses. *Psychiatry Research*, 265, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.015>
- Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A. E., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., Bloomfield, M. A. P., Curran, H. V., & Baler, R. (2016). Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 292-297. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>
- Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Hell, D., & Leenders, K. L. (1999). 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in

- psilocybin-induced psychosis in man-A PET study with [¹¹C] raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 20(5), 424-433.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00108-0)
- Wearne, T. A., & Cornish, J. L. (2018). A comparison of methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: A review of positive, negative, and cognitive symptomatology. *Frontiers in Psychiatry*, 9, Article e491.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00491>
- Wilkinson, S. T., Radhakrishnan, R., & D'Souza, D. C. (2014). Impact of cannabis use on the development of psychotic disorders. *Current Addiction Reports*, 1, 115-128.
<https://doi.org/10.1007/s40429-014-0018-7>
- Woolridge, S. M., Wood Ross, C., Voleti, R., Harrison, G. W., Berisha, V., & Bowie, C. R. (2023). A neuropsychological approach to differentiating cannabis induced and primary psychotic disorders. *Early Intervention in Psychiatry*, 17(6), 564-572.
<https://doi.org/10.1111/eip.13348>
- Xu, L., Nan, J., & Lan, Y. (2020). The nucleus accumbens: A common target in the comorbidity of depression and addiction. *Frontiers in Neural Circuits*, 14, Article e37.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2020.00037>
- Yucel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., & Lubman, D. I. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of General Psychiatry*, 65(6), 694-701.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.6.694>
- Yui, K., Ikemoto, S., Ishiguro, T., & Goto, K. (2000). Studies of amphetamine or methamphetamine psychosis in Japan: relation of methamphetamine psychosis to schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 914(1), 1-12.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05178.x>
- Zammit, S., Owen, M. J., Evans, J., Heron, J., & Lewis, G. (2011). Cannabis, COMT and psychotic experiences. *The British Journal of Psychiatry*, 199(5), 380-385.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.091421>
- Zerdazi, E. H., Curis, E., Karsinti, E., Icick, R., Fortias, M., Batel, P., Cottencin, O., Orizet, C., Gay, A., Coeuru, P., Deschenau, A., Lack, P., Moisan, D., Pelissier-Alicot, A. L., Plat, A., Trabut, J. B., Kousignian, I., Boumendil, L., Vicaut, E., Prince, N., ... Bloch, V. (2022). Occurrence and severity of cocaine-induced hallucinations: Two distinct phenotypes with shared clinical factors but specific genetic risk factors. *Drug and Alcohol Dependence*, 232, Article e109270.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109270>
- Zhu, L., Ni, T., & Guan, F. (2024). Methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: A call for special attention. *The American Journal of Psychiatry*, 181(2), 168.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230467>
- Zimmet, S. V., Strous, R. D., Burgess, E. S., Kohnstamm, S., & Green, A. I. (2000). Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: A retrospective survey. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(1), 94-98.

김주은 · 임태선 / 마약 유도 정신증과 조현병의 연관성: 생물학적, 임상적 특성 및 치료

<https://doi.org/10.1097/00004714-200002000-00016>

원고접수일 : 2024. 12. 31.
수정원고접수일 : 2025. 02. 18.
게재확정일 : 2025. 02. 20.

Association between Drug-induced Psychosis and Schizophrenia: Biological and Clinical Features and Treatment*

Jueun Kim^{1)†} Taesun Lim²⁾

¹⁾Department of Psychology, Chungnam National University, Associate Professor

²⁾Department of Psychology, Chungnam National University, Ph.D. Student

Drug-use is associated with various psychiatric disorders-particularly, psychotic disorders such as schizophrenia, which exhibit high comorbidity rates. Recent large-scale studies suggest that drug-induced psychosis may transition to schizophrenia, indicating a relationship beyond mere coexistence. This review study compares the diagnostic criteria and clinical features of drug-induced psychosis and schizophrenia. It explores biological and clinical evidence supporting this transition and examines how specific drugs cannabis, amphetamines, and hallucinogens-induce psychotic symptoms. The neurobiological and genetic links between the conditions are discussed, along with controversies surrounding the causal relationship between drug use and schizophrenia onset. The study critiques self-medication theories and compares clinical characteristics, such as positive and negative symptoms and cognitive functions, to differentiate the disorders in clinical practice. Finally, it emphasizes integrated treatment for individuals with substance-use disorder and schizophrenia, reviews evidence-based international guidelines, and proposes culturally tailored approaches for the Korean context.

Keywords : drug-induced psychosis, schizophrenia, neurobiological mechanisms, clinical features, dual diagnosis integrated treatment

* This work was supported by the 2024 Academic Research Fund of Chungnam National University

† Corresponding Author: Jueun Kim / Department of Psychology, Chungnam National University, Associate Professor
/ (34134) 99 Daehakro, Yuseong-gu, Daejeon, Republic of Korea / Tel: 042-821-6362 / E-mail:
jueunkim@cnu.ac.kr