정신분열증 환자에서 혈장 HVA 및 5-HIAA 농도와 정신병리와의 상관성

김용구*† · 박성근* · 김 인* · 이민수*

Relationships among Plasma Homovanillic Acid, 5-hydroxyindoleacetic Acid Concentrations and the Psychopathology of Schizophrenic Patients

Yong-Ku Kim, M.D.,*† Sung-Geun Park, M.D.,*
Leen Kim, Ph.D.,* Min-Soo Lee, M.S.*

ABSTRACT

The recent hypothesis about the pathophysiology of schizophrenia has been centered mainly on two theories, i.e. dopamine hypothesis and serotonin hypothesis. We investigate the correlations between plasma monoamine metabolite concentrations and clinical symptoms in schizophrenic patients. The first purpose of our study was to examine whether the plasma levels of HVA(homovanillic acid) and 5-HIAA(hydroxyindoleacetic acid) are significantly different in schizophrenics, compared to normal controls. And, with the intention of clarifying the interaction between dopaminergic system and serotoninergic system, the ratio of HVA/5-HIAA also was measured. The second purpose was whether the basal(pre-treatment) levels of these metabolites show the correlation with clinical symptoms. Finally, third purpose was whether basal HVA and 5-HIAA levels can be held as a predictor of treatment response. We used Scale for the Assessment of Positive Symptoms(SAPS) and Scale for the Assessment of Negative Symptoms(SANS) as the clinical symptom rating scales.

Our results were as followed, 1) only the level of basal plasma HVA was significantly differ in schizophrenics. 5-HIAA and HVA/5-HIAA were not. 2) basal HVA showed significant correlation with SAPS score, especially delusion subscale. 3) the higher was the basal HVA level, the more improvement in clinical symptoms was observed. The basal 5-HIAA level and the HVA/5-HIAA ratio did not show any significant findings.

These results support the dopamine hypothesis of schizophrenia, but fail to examine on the possible involvement of serotonin in schizophrenia.

KEY WORDS : Schizophrenia · Plasma homovanillic acid · Plasma 5-Hydroxyindoleacetic acid · Positive symptoms · Negative symptoms.

서 론

정신분열증은 다양한 원인으로 구성된 이질적인 집단으로 알려져 있으며, 이 질환의 원인을 밝혀내기 위한 생물학적인 연구로서 도파민, 세로토닌, glutamate, GABA, 그리고 신경펩타이드 등의 신경전달물질과 이에 상응하는 수용체의 복잡한 상호관계를 규명하려는 신경화학적 연구와 GH, PRL, cortisol, ACTH 등의 호르몬 및 신경펩타이드의 관계를 규명하려는 신경내분비적 연구, 그리고 바이러스, 자가면역 가설에 대한 면역학적 연구가 꾸준히 진행되어 왔다.

특히 1950년대 chlorpromazine이 우연히 발견되면서 새로운 전환점을 맞아 생물학적 조사에 그 초점이 맞추어지고 있다. 그러나 현재까지 이루어진 많은 연구들의 결과들은 일관되지 못하거나 심지어 서로 상반되는 결과를 보여주고 있다. 정신분열증이 뇌의 도파민 과활성화에 의해 발생된다는 초기의 도파민 가설

*고려대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
†교신저자 : 김용구, 136 - 705 서울시 성북구 안암동 5가 126 - 1
전화) (02) 920 - 5815, 전송) (02) 927 - 2836

이 Meltzer와 Stahl(1976)에 의해 제기되었지만, 이후에도 Bleich등(1988), Deakin등(1989), van Kammen등(1990)에 의해 각각 세로토닌과 글루타민, 노르아드레날린 등이 정신분열증의 병인과 관련이 있을 것이라는 가설이 제안되었다.

이중 현재까지 가장 활발히 연구되었고, 또 그 보편타당성이 전반적으로 수용되는 물질로는 도파민과 세로토닌을 들 수 있겠는데, 이들에 대한 연구에서 현재까지 일관된 결과를 보여주고 있지 못하는 것이 사실이다. 먼저 도파민 가설에 대한 연구들을 살펴보면, 뇌내 도파민계의 활성화를 가장 잘 반영할 수 있는 방법으로 뇌척수액내의 도파민 농도를 측정하는 방법이 있지만, 그 검사방법이 너무 침습적이라 유용성이 떨어져 이를 대신 반영할 수 있는 측정법에 대해 많은 연구들이 진행되어 왔다. 이중 혈장 homovanillic acid(이하 HVA)는 뇌와 말초의 도파민 뉴우론, 노르아드레날린 뉴우론 등의 여러 부위의 신경원들로부터 유래될 수 있는 도파민 대사산물이므로, 혈장 HVA의 몇 % 정도가 과연 대뇌 도파민으로부터 유래된 것일까에 대해서 의문이 생긴다. 그러나 Davidson등(1987)의 연구에 따르면 뇌내 도파민 대사가 혈장 HVA에 의해 잘 반영될 수 있다고 하며, 특히 Mass등(1993)은 말초에서 도파민 활성도를 직접 측정하는 것보다 그 대사산물인 혈장 HVA를 측정하는 것이 훨씬 더 중추신경계 도파민 활성도를 반영할 수 있다고 하였다. 또한 Pickar등(1990)도 혈장 HVA가 정신병적 증상과 일치된다고 보고하였는데, 이들 연구결과로 미루어 볼 때 현재 뇌내 도파민 활성도를 예측하는데 혈장 HVA를 사용하는 것에는 큰 무리가 없다는 것이 일반적인 견해이다.

그렇다면 과연 정신분열증환자가 정상대조군에 비해 혈장 HVA 농도의 차이가 있는가에 대한 의문이 제기될 수 있겠다. Miller등(1993)은 항정신병 약물이 투여되지 않은 상태에서 정신분열증 환자는 정상대조군에 비해 혈장 HVA가 높았다고 보고한데 반해, Davidson과 Davis(1988)는 오히려 낮았다고 보고한 바 있다. 그러나 그 외 대부분의 연구들(Kirch등 1988 ; van Putten등 1989 ; Markianos등 1992)은 유의한 차이가 없었다는 결과를 얻었다. 이에 최근의 연구방향은 단순한 혈장 HVA농도와의 관련성을 밝히려는 시도보다는 다양한 임상 증상들과의 관련성에 초점을 맞추고 있다. 즉, 김승현등(1995)의 연구에 따르면 정신분열증 환자군에는 높은 혈장 HVA농도군과 낮은 혈장 HVA농도군이 존재하며, 이를 증상과 연관시켰을 때 낮은 혈장 HVA군에 비해 높은 혈장 HVA군에서 BPRS 점수가 높게 나온다는 결과를 관찰하였다.

또한 최근에는 혈장 HVA농도가 치료반응의 예측자로서 의미를 갖고 있는지에 대한 연구들이 진행되었다. Bowers등(1987), Chang등(1990), Mazure등(1991), Davidson등(1991), van Putten등(1989)은 약물투여전 기준 혈장 HVA의 농도가 높으면 높을수록, 치료에 좋은 반응을 보인다고 하였는데 반해, Davila등(1988), Javaid등(1990)은 기준 혈장 HVA는 치료반응과 관련이 없고, 오히려 치료에 따른 혈장 HVA농도 변화가 치료반응과 더 유의한 상관관계를 보이므로 혈장 HVA농도가 예후의 지표로서 중요한 의의가 있을 것이라고 하였다.

이상에서와 같이 도파민을 중심으로 한 정신분열증의 연구가 다양한 각도에서 전개되고 있는 가운데, 한편으로 정신분열증 환자의 약 30% 정도는 항도파민 기전으로 작용하는 기존의 약물로는 반응을 보이지 않는다는 임상적 경험이 대두되기 시작하였다. 또한 정신분열증을 양성증상이 두드러지는 환자군(type I)과 음성증상이 두드러지는 환자군(type II)으로 나누어보는, 즉 이질적인 질병군으로 본 Crow(1980)의 견해가 받아들여지면서 세로토닌이 정신분열증의 어떠한 한 면, 특히 음성증상과 관계가 있지 않을까에 대한 연구들이 진행되고 있다.

세로토닌이 정신분열증과 관련이 있을 것이라는 생각은 매우 오래 전부터 시작되어 1950년대에 이미 Gaddum과 Hameed(1954), Wooley와 Shaw(1954) 등은 대뇌 세로토닌 수용체를 길항하는 물질인 LSD가 정신분열증과 유사한 증상을 유발한다는 것을 관찰하였다. 이후 Garelis등(1975), Freedman등(1981), Jackman등(1983), King등(1985)이 정신분열증 환자에서 혈소판 또는 혈중 세로토닌 농도가 증가되어 있음을 발견하였고, 이에 대해 Meltzer(1989)는 증가된 세로토닌에 의해 이차적으로 세로토닌 수용체가 하향조절(down-regulation)되는 것이 정신분열증과 관련있다고 하였다. 또한 Meltzer(1989)는 세로토닌이 도파민의 활성을 조절한다는 세로토닌-도파민 가설을 내세우기도 했다.

최근까지 세로토닌 대사산물인 5-hydroxyindoleacetic acid(이하 5-HIAA)가 세로토닌계의 활성도의 지표으로 고려될 수 있겠는가에 대한 많은 연구들이 진행되어 왔다. Stanley와 Mann(1983)은 뇌척수액 5-HIAA가 대뇌피질 및 hindbrain의 세로토닌 농도와 관련성이 있다고 보고하였고, Degrell과 Nagy(1990)는 뇌척수액과 혈장의 5-HIAA농도 사이에는 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다. 그러나 혈장 5-HIAA의 근원이 뇌라는 관련성이 적기 때문에, 뇌내 세로토닌과 혈장 5-HIAA간의 연관성은 아직 불확실한 것이 사실이다(Bryan과 Herber 1995).

또한 혈장 5-HIAA 농도가 치료반응 예측자로서 사용될 수 있는가에 대해서도, 치료반응이 양호한 군과 불량한 군 사이에 기준 혈장 5-HIAA농도에서 유의한 차이가 없었다는 Alfredsson과 Wiesel(1990)의 연구에서부터, 낮은 혈장 5-HIAA 농도군에서 치료후 BPRS의 변화폭이 크다는 국내연구(김승현 등 1995)에 이르기까지 그 결과와 의견에는 일관성이 부족하다.

이에 세로토닌계 단독보다는 세로토닌계와 도파민계와의 상관관계를 조사하려는 시도들이 진행되어, 높은 CSF HVA/5-HIAA

비는 정신분열증의 뇌구조 이상과 관련이 있으며(Lewine등 1991), 낮은 비는 clozapine에 좋은 반응을 보인다는 보고(Pickar등 1992)가 있었다. 또한 임상증상과의 상관관계에 대하여 Hsiao 등(1993)은 HVA/5-HIAA 비가 BPRS의 총점수와 역상관관계에 있었다고 보고한 바 있다.

이상의 연구 결과들을 토대로 본 연구에서는 첫째, 치료전 기준 혈장 HVA, 5-HIAA농도 및 HVA/5-HIAA 농도비가 정신분열증 환자군에서 정상대조군에 비해 유의한 차이를 보이는가, 둘째로 각각의 HVA, 5-HIAA 농도 및 HVA/5-HIAA 농도비가 양성 및 음성증상과는 어떠한 상관관계를 보이는가, 셋째로 이들이 기준 혈장 HVA, 5-HIAA 농도비가 치료 반응의 예측자로서 의미가 있는가에 대한 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상자는 1) 최소 6개월 이상 항정신병 약물의 복용력이 없고, 2) 정신병적 증상이 악화되어 새로 입원하는 20 40세 사이의 남자 3) 2명의 정신과 전문의가 DSM-IV 진단기준에 의거하여 정신분열증으로 진단된 17명을 대상으로 하였다. 정신분열증의 아형별로는 편집형 13명, 미분화형 4명이었다. 대상 환자의 평균 연령은 30.1±6.2세(20 40세 사이), 유병기간은 40±58개월(6 240개월 사이)이었으며, 4주간 투여된 haloperidol 용량은 14.9±4.8mg(9 25mg 범위)였다. 연구대상자는 이학적 검사 및 내과적 기본검사(혈액, 소변, 간기능, 신기능, 전해질, 심전도, 매독, 뇌파, 대변도말, B형간염 혈청검사)에서 정상이었다.

정상대조군은 환자군과 성별 및 연령을 일치시킨 17명으로, 의사, 행정직 직원중 정신질환 과거력이나 현병력이 없는 건강인을 선정하였다. 평균 연령은 31.1±5.5세(20 40세 사이)이었다.

2. 연구 방법

1) 채혈 및 보관

검사예정일 공복상태에서 오전 9시부터 10시 사이에 연구대상자로부터 상완정맥혈 10cc를 EDTA tube에 채취한 후 20분이내에 원심분리기로 혈장만을 분리(3800 RPM, 15min)하여 검사 전까지 -70℃에서 보관하였다.

2) 혈장 HVA 및 5-HIAA의 분석

혈장 HVA와 5-HIAA 농도는 Seegal등(1986)의 방법을 수정하여 전기화학 검출기(electrochemical detector)가 갖추어진 고성능 액체 크로마토 그래피(high performance liquid chromatography ; 이하 HPLC)를 이용하여 측정하였다.

(1) HPLC 기기

HPLC 기기는 Waters사(Waters Associates, Milford, MA, USA)의 model 510 pump, model 717 plus autosampler, Temperature control module(TCM)과 Shiseido사(Tokyo, Japan) model 2005 electrochemical detector를 이용하였다. 또한 기기의 작동과 자료의 분석을 위하여 Bus LAC/E card와 연결된 Millenium 2100 Chromatography Manager software가 구비된 IBM PC로 분석하였으며, 분석용 column으로는 Shiseido사(Tokyo, Japan)의 250×4.6mm I.D., 5μm particle size, reversed phase C_{18} column을 사용하였고, column temperature는 30℃를 유지하였다.

(2) 시약 및 표준 용액

모든 시약은 분석용 등급을 사용하였으며 sodium phosphate (dibasic), citric acid, isovanillic acid, EDTA(ethylene diamine tetra-acetic acid, disodium salt)는 Sigma사(ST, Lours, MO, USA), acetonitrile, tetrahydrofuran은 Burdick Jackson사(Muskegon, MI, USA), Iyophilized serum은 Bio-Rad사(Segrate, Italy), perchloric acid는 Wako Pure Chemical사(Osaka, Japan), phosphoric acid는 E. Merck사(Darmstadt, Germany)로부터 구입하였고, Milli-Q water system(Millipore Corp, Bedford, MA, USA)으로 제조된 3차 증류수를 사용하였다. 표준용액은 Sigma사로부터 HVA와 5-HIAA를 공급받아 사용하였으며, stock용액은 1mg/ml의 농도로 준비하여 -70℃에 보관하였다가 실험할 때마다 희석하여 사용하였다.

(3) 혈장 HVA 및 5-HIAA의 분석 조건

혈장내의 HVA 및 5-HIAA는 perchloric acid를 사용하여 추출하였다. 냉동 보관되어 있는 1ml의 sample을 4℃에서 서서히 해동하여, internal standard이 5-Hydroxy-indole-2-carboxylic acid 100ng을 넣고 충분히 vortex mixing한 후, 50μl perchloric acid를 넣은 다음 수십 초간 vortex mixing한 후 30분간 4℃에 방치하여 혈장 단백질을 완전히 침전시키고 13000 rpm으로 15분간 4℃에서 원심분리하였다. 분리 후 얻어진 상층액만을 취하여 40μl를 HPLC system에 주입하였다.

Mobile phase의 조성은 0.05M sodium phosphate(dibasic), 0.02M citric acid, 0.0053mM EDTA가 혼합된 phosphate buffer 용액 940ml와 acetonitrile에 10ml의 tetrahydrofuran을 혼합하여 최종부피가 1L가 되도록 하였고, PH는 3.2가 되도록 조정하고, 0.22μm pore size의 filter로 여과 후 ultra-sonicator로 30분 동안 탈기하여 사용하였다. Mobile phase의 유속은 1.2 ml/min이었으며, 사용된 amperometric detector의 전극전위는 +850mV vs Ag/AgCl의 electrode potential에서 1nA의 감도로 측정하였다. 상기 측정방법에 의한 혈장 HVA 및 5-HIAA의 농도는 환자의 혈장에서 얻어진 정점의 높이를 표준시약과 internal standard가 첨가된 drug free serum에서 정점의 높이간의 비로 내부표준시약 계산방법을 사용하여 원하는 농도를 구

하였다.

3) 임상증상의 평가

증상의 정도와 치료후 변화를 객관적으로 평가하기 위한 척도로서 Scale for the Assessment of Positive Symptoms(이하 SAPS ; Andreasen 1984a)와 Scale for the Assessment of Negative Symptoms(이하 SANS ; Andreasen 1984b)를 사용하였는데, 이는 정신분열증의 증상을 양성 증상과 음성증상으로 나누어 평가할 수 있고, 각각에 대해 국내 연구를 통해서도 검사자간 신뢰도(interrater reliability)가 모두 .9이상으로 높은 신뢰성을 보였으며(유재학과 양병환 1988), PANSS(Kay등 1987)에 비해서 그 항목의 수가 적고 평가 과정이 용이하여 실제 임상상황에서도 쉽게 사용하여 환자를 평가할 수 있는 척도로 알려져 있다. 정신병리에 대한 평가는 저자중 1인에 의해 평가되었으며(YK Kim), haloperidol 투여전과 haloperidol 투여 28일째 평가되었다. 투여전 SAPS 점수는 56.6±29.7점, SANS 점수는 24.5±22.5점이었고, 투여 28일째 SAPS 점수는 26.6±21.2점, SANS 점수는 20.3±20.1점이었다.

4) 통계처리

정신분열증군과 정상대조군간의 혈장 HVA 농도 및 혈장 5-HIAA 농도, HVA/5-HIAA 농도비의 평균치 차이는 Student's t-test로 분석하였으며, 정신분열증 환자에서 혈장 HVA 농도 및 혈장 5-HIAA 농도, HVA/5-HIAA 농도비와 양성 및 음성 증상과의 상관관계와 haloperidol 투여에 따른 치료반응과의 상관관계는 Pearson의 적률 상관계수로 분석하였다. 본 연구의 분석에 이용된 통계 program은 SPSS/PC+ version 4.0이었고, $p<0.05$(two-tailed)를 기준으로 통계적 의미를 부여하였다.

연 구 결 과

1. 정신분열증과 정상대조군간의 혈장 HVA 농도 및 혈장 5-HIAA 농도, HVA/5-HIAA 농도비의 평균치 차이(Table 1).

기준 혈장 HVA 농도의 경우 정신분열증군이 정상대조군보다 유의하게 증가되어 있었다(각각 8.1±3.1ng/ml, 5.9±1.0ng/ml, $p<0.05$). 기준 혈장 5-HIAA 농도 및 HVA/5-HIAA 농도비의 경우 정신분열증군과 정상대조군 간의 유의한 차이는 없었다.

2. 정신분열증 환자에서 혈장 HVA 농도 및 혈장 5-HIAA 농도, HVA/5-HIAA 농도비와 양성 및 음성 증상과의 상관관계(Table 2)

기준 혈장 HVA 농도와 SAPS 총점수($r=0.46$, $p<0.05$) 및 세부항목으로서 망상 점수($r=0.53$, $p<0.05$)에서 유의한 상관관계를 보였다. 기준 혈장 5-HIAA 농도 및 HVA/5-HIAA 비와 SAPS 및 SANS 점수간의 유의한 상관관계는 없었다.

Table 1. The mean levels of plasma HVA, 5-HIAA and HVA/5-HIAA ratio between schizophrenic patients and normal controls

	HVA*	5-HIAA	HVA/5-HIAA
Schizophrenics(N=17)	8.1±3.1	7.1±2.7	1.31±0.69
Normal controls(N=17)	5.9±1.0	6.9±3.2	0.85±0.20

mean±S.D.(ng/ml)
*t=2.82, df=32, $p<0.05$(by Student's t-test, two-tailed)

Table 2. Intercorrelation matrix between plasma HVA, 5-HIAA, HVA/5-HIAA ratio, SAPS and SANS in 17 schizophrenic patients

	Correlation coefficient		
	HVA	5-HIAA	HVA/5-HIAA
SAPS			
Hallucination	0.28	0.21	0.14
Delusion	0.53*	0.09	0.34
Bizarre behavior	0.08	0.19	-0.03
Positive formal thought	0.37	0.01	0.29
Total score	0.46*	0.14	0.29
SANS			
Affect	0.16	0.01	0.23
Alogia	0.37	-0.01	0.26
Avolition	0.08	0.17	-0.01
Anhedonia	0.08	0.16	-0.03
Attention	0.20	-0.08	0.26
Total score	0.20	0.07	0.15

*$p<0.05$(by Pearson's correlation test)
SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

Table 3. Intercorrelation matrix between plasma HVA, 5-HIAA, HVA/5-HIAA ratio and changes in SAPS and SANS in 17 schizophrenic patients

	Correlation coefficient		
	HVA	5-HIAA	HVA/5-HIAA
ΔSAPS(day 28 to baseline)	0.51*	0.27	0.12
ΔSANS(day 28 to baseline)	-0.08	0.30	-0.26

*$p<0.05$(by Pearson's correlation test)
SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

3. 정신분열증 환자에서 혈장 HVA 농도 및 혈장 5-HIAA 농도, HVA/5-HIAA 농도비와 haloperidol 투여에 따른 치료반응과의 상관관계(Table 3)

기준혈장 HVA 농도와 haloperidol 투여전과 투여 4주후의 SAPS 점수의 변화간의 유의한 상관관계($r=0.51$, $p<0.05$)가 관찰되었다. 기준혈장 5-HIAA 농도 및 HVA/5-HIAA 농도비의 경우 haloperidol 투여전과 투여 4주후의 SAPS 및 SANS 점수의 변화간의 유의한 상관관계는 없었다.

고 찰

본 연구에서는 정신분열증환자가 정상대조군에 비해 기준혈장

HVA농도가 유의하게 증가되어 있는 것으로 나타났는데, 이는 HPLC를 이용하여 동일한 방법으로 측정한 국내연구(우종인 등 1992 ; 구자일 등 1992 ; 김승현 등 1995)들의 결과들과는 그 수치면에서 다소 차이는 있으나, 정신분열증 환자군에서 기준혈장 HVA 농도가 증가되어 있다는 것에는 일치하는 결과이다. 즉 간단히 말하면, 비록 기존의 연구들이 이러한 상관관계가 없다고 한 것에 반해, 본 연구는 ' 도파민 활성 증가 '라는 기존의 고전적인 도파민 이론을 간접적으로 지지해주는 또 하나의 증거가 된다고 하겠다. 그러나 기준혈장 5 - HIAA 농도와 HVA/5 - HIAA 비에서는 정신분열증과 정상인간에 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 정신분열증환자에서 혈장 세로토닌이 증가되어있다는 기존의 연구와는 다소 차이가 나는 결과이며, 따라서 혈장 5 - HIAA 농도가 과연 인체내 세로토닌의 대사를 잘 반영해주는 간접적인 지표로서 유용한가에 대한 의문을 다시 한번 제시하는 소견으로 사료된다.

혈장 HVA 및 5 - HIAA 농도와 양성 및 음성증상의 정신병리간에 상관관계에 있어서는 혈장 HVA 농도와 양성증상(SAPS 점수)간에서만 유의한 상관관계를 보였는데, 이는 혈장 단가아민 대사물과 정신분열증 임상증상 사이에는 양의 상관관계를 보인다는 Davis등(1991)의 연구와 높은 혈장 HVA를 보이는 정신분열증 환자군이 낮은 혈장 HVA군에 비해 BPRS점수가 높았다는 김승현 등(1995) 등의 연구결과와 일치한다.

또한 본 연구에서 혈장 HVA 농도와 양성 척도(SAPS)중에 망상 항목에서만 유의한 상관관계를 보였다는 사실로 미루어 볼 때, 정신분열증에서 핵심적이고도 가장 흔히 나타나는 증상인 망상 항목이 환청, 사고장애등의 다른 항목에 비해 양성증상에서 그 비중이 더 크기 때문이 아닌가 추측된다. 이는 또한 Davis등(1991)이 주장한대로 혈장 단가아민 대사물과 정신분열증 임상증상간의 연관성에 의한 mesolimbic hyperdopaminergia를 반영한 결과로 볼 수 있겠다.

한편 혈장 5 - HIAA 농도와 양성 및 음성증상간에는 유의한 상관관계가 존재하지 않았는데, 혈장 5 - HIAA 농도가 얼마만큼 중추신경계의 세로토닌 농도를 반영할 수 있는지 의문이며, 정신분열증 환자를 대상으로 하여 혈장, 뇌척수액, 그리고 사후 뇌 연구에서 일관된 결과를 보이지 못하고 있어(Bryan과 Herber 1995), 과연 혈장 5 - HIAA가 세로토닌계를 반영해 줄 수 있는 지표가 될 수 있는가를 먼저 고려해봐야 할 것이다.

최근에는 세로토닌 단독보다는 세로토닌 - 도파민의 상호작용이 정상분열증의 정신병리와 관련이 있다는 가설하에, 높은 CSF HVA /5 - HIAA 농도비가 정신분열증의 뇌구조 이상과 관련이 있으며(Lewine등 1991), 낮은 CSF HVA/5 - HIAA 농도비는 cloz - apine에 좋은 반응을 보인다는 보고(Pickar등 1992), HVA/5 - HIAA 비가 BPRS의 총점수와는 역상관관계에 있었다는(Hsiao 등 1993)의 보고가 있었다. 이에 본 연구에서도 HVA/5 - HIAA 농도비와 양성 및 음성증상간에 상관관계를 조사하였으나, 본 연구에서는 HVA/5 - HIAA 농도비와 정신병리간에 상관성은 없었다.

기준 혈장 HVA, 5 - HIAA 그리고 HVA/5 - HIAA비 농도와 치료 반응과의 관계에선 HVA 농도만이 haloperidol 치료전과 치료 4주후의 증상호전도와 유의한 상관관계를 보였다. 이러한 결과는 haloperidol 투여전 기준 혈장 HVA 농도와 치료반응간에 유의한 상관성을 보고한 조주연 등(1996)과 일치하는 소견이며, van Putten(1989)은 기준 HVA농도가 높을수록 6주간의 항정신병약물 치료에 더 좋은 반응을 보이고 치료전 HVA농도가 12ng/ml 이상인 경우 더 좋은 반응을 보였다고 보고하였다. 또한 Bowers 등(1987)과 Mazure등(1991)도 기준 HVA농도가 높을수록 더 좋은 치료반응을 보인다고 보고하고 있고, 특히 Chang등(1990)은 치료전 HVA농도가 15ng/ml이상인 경우가 일반적으로 좋은 반응의 예측자라고 하였다. 그러나 반면 Davila등(1988)과 Davidson등(1991)은 약물투여전 혈장 HVA농도와 치료결과와는 의미 있는 상관관계를 나타내지 않았고, 그보다는 치료에 따른 혈장 HVA농도의 변화가 치료반응과 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다. 즉 치료반응군에선 HVA농도가 항정신병 약물 투여후 처음 며칠에 증가하고 장기간 투여시엔 기저치 혹은 그보다 낮은 상태로 돌아온다고 하며, 치료에 반응하지 않는 군은 혈장 HVA농도가 지속적으로 증가되었다고 보고하였다.

본 연구에서는 항정신병 약물의 신경전달물질에 미치는 영향을 배제하기 위해 6개월간 약물 복용력이 없는 환자 혹은 첫 발병 환자를 대상으로 하였다. 이는 항정신병약물이 완전히 배출되기까지는 적어도 6개월 이상의 기간이 소요되기 때문이다.

본 연구의 문제점으로는 첫째, 전체 대상수가 적었고, 둘째, 급성 및 만성정신분열증 환자를 같이 포함시켰다는 점, 셋째, 치료 4주후 혈장 HVA, 5 - HIAA 농도를 측정하지 못한 점, 넷째, 본 연구의 관찰기간이 4주동안에 국한해서 치료효과를 조사하여 항정신병약물의 치료작용을 충분히 평가할 수 없었던 점을 들 수 있다.

향후 본 연구의 문제점을 보완한 연구를 통해, 정신분열증 환자에서 도파민, 세로토닌 등의 단가아민 농도와 임상증상간의 상관관계를 일관성있게 규명할 수 있기를 기대하며, 특히 본 연구에서는 혈장 세로토닌이 정신분열증 환자의 음성증상의 생물학적 지표라는 가설을 지지하지 못했기 때문에, 앞으로 이에 대한 다각적인 연구가 필요하리라 본다.

결 론

본 연구는 정신분열증의 병인으로 간주되는 도파민과 세로토닌 가설을 각각의 대사물인 HVA와 5 - HIAA의 혈장 연구를 통해 조사하였다. 이들 물질의 치료전 기준혈장농도가 정신분열증 환자군과 정상대조군에서 차이가 있는지를 알아보고, 또한 이들 물질들과 양성 및 음성증상간의 상관관계를 알아 보고, 이들 물질

의 기준 혈장농도가 치료반응의 예측자로서 어떤 의미를 나타내는 가에 대해 알아보았다.

본 연구는 17명의 정신분열증 환자를 대상으로 하였으며, 혈장 HVA 및 5-HIAA 농도를 high performance liquid chromatography(HPLC)로 측정하고, 정신병리는 Scale for the Assessment of Positive Symptoms(SAPS)와 Scale for the Assessment of Negative Symptoms(SANS)으로 평가하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 정신분열증 환자군이 정상대조군에 비해 기준 혈장 HVA농도가 증가되었다. 그러나 양군간에 5-HIAA농도 및 HVA/5-HIAA농도비의 유의한 차이는 없었다.

2) 기준 혈장 HVA농도와 SAPS 총점수 및 망상점수에서 유의한 상관관계가 있었다. 그러나 5-HIAA 및 HVA/5-HIAA농도비와 SAPS, SANS간에 유의한 상관관계는 없었다.

3) 기준 혈장 HVA농도가 높을수록 치료전과 비교하여 치료 4주후 SAPS 점수가 유의하게 감소하였다.

본 연구의 결과는 정신분열증에서 도파민가설을 지지하고 있으나, 혈장 세로토닌이 정신분열증의 음성증상의 생물학적 지표라는 가설을 뒷받침할 만한 증거를 찾지 못했으며, 앞으로도 이에 대한 다각적이고도 심층적인 연구가 필요하리라 본다. 또한 세로토닌계는 도파민 기능을 조절하는 것으로 알려져 있어, 각각의 독립적인 과정에 관한 연구보다는 이들의 역동적인 상호작용에 관해 조사되어야 할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 정신분열증 · 혈장 homovanillic acid · 혈장 5-Hydroxyindoleacetic acid · 양성증상 · 음성증상.

참고문헌

구자일 · 오동열 · **양병환(1992)** : 정신분열증 환자의 임상반응에 따른 혈장 *homovanillic acid*와 혈장 *haloperidol*의 변화. 신경정신의학 *31 : 28-41*

김승현 · 이민수 · 곽동일**(1995)** : 정신분열증환자에서 *haloperidol*투여에 따른 임상효과와 혈장 *homovanillic acid*의 농도 및 혈장 *5-hydroxyindoleacetic acid* 농도와의 관계. 생물정신의학 *2(1) : 77-90*

유재학 · 양병환(1988) : 정신분열증의 양성증상 및 음성증상. 신경정신의학 *27 : 548-569*

우종인 · 권준수 · 이상익**(1992)** : 정신분열증환자에서 *haloperidol* 투여에 따른 치료반응과 혈장 *homovanillic acid* 농도 및 혈장 *haloperidol*과 *reduced haloperidol* 농도와의 관계에 대한 연구. 신경정신의학 *31 : 443-456*

조주연 · 기백석 · 박두병**(1996)** : 정신분열증환자의 혈장 *homovanillic acid* 농도와 치료반응과의 관계. 신경정신의학 *35 : 529-534*

Alfredsson G, Wiesel FA(1990) : *Relationship between clinical effects and monoamine metabolites and aminoacids in sulpiridetreated schizophrenic patients. Psychopharmacol 101 : 324-331*

Andreasen NC(1984a) : *Scale for the assessment of positive symptoms. Dept of psychiatry, College of Medicine, The Univ. of lowa, lowa City, lowa*

Andreasen NC(1984b) : *Scale for the assessment of negative symptoms. Dept of psychiatry, College of Medicine, The Univ. of lowa, lowa City, lowa*

Bleich A, Brown SL, Kahn R, van Praag HM(1988) : *The role of serotonin in schizophrenia. Schizophr Bull 114 : 297-315*

Bowers MB, Swigar ME, Jatlow PI(1987) : *Early neuroleptic response ; Clinical profiles and catecholamine metabolites. J Clin Psychopharmacol 7 : 83-86*

Bryan LR, Herber YM(1995) : *The role of serotonin in schizophrenia, in Psychopharmacology : The 4th generation of progress edited by Bloom FE and Kupfer DJ. Raven press. New York pp1215-1227*

Chang WH, Chen TY, Lin SK, Lung FW, Lin WL, Hu WH, Yeh EK (1990) : *Plasma catecholamine metabolites in schizophrenics ; Evidence for the two-subtype concept. Biol Psychiatry 27 : 510-518*

Crow TJ(1980) : *Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry 137 : 383-386*

Davidson M, Losonczy MF, Mohs RC, Lesser JC, Powchilk P, Freed LB, Davis BM, Mykytyn VV, Davis KL(1987) : *Effects of debrisoquin and haloperidol on plasma homovanillic and concentration in schizophrenic patient. Neuropsychopharmachol 45 : 561-563*

Davidson M, Davis KL(1988) : *A comparison of plasma homovanillic acid in schizophrenic patients and normal controls. Arch Gen Psychiatry 45 : 561-563*

Davidson M, Kahn RS, Knott P(1991) : *The effect of neuroleptic treatment on plasma homovanillic acid concentrations and schizophrenic symptoms. Arch Gen Psychiatry 48 : 910-913*

Davila R, Manero E, Zumarraga-Andia I, Andia I, Schweitzer JW, Friedhoff AJ(1988) : *Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. Arch Gen Psychiatry 45 : 564-567*

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M(1991) : *Dopamine in schizophrenia : A review and reconceptualization. Am J Psychiatry 148 : 168-178*

Deakin JFW, Slater P, Simpson MDC, Gilchrist AC, Skan WJ, Royston MC, Reynolds GP, Cross AJ(1989) : *Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. J Neurochem 52 : 1781-1786*

Degrell I, Nagy E(1990) : *Correlation between cisternal CSF and plasma concentrations of HVA, MHPG, 5-HIAA, DA and NA. Biol Psychiatry 27 : 1179-1182*

Freedmen DX, Belendiuk K, Belendiuk GW, Crayton JW(1981) : *Blood tryptophan metabolism in chronic schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 38 : 655-659*

Gaddum JH, Hameed KA(1954) : *Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. Br J Pharmacol 9 : 240-248*

Garelis E, Gillin JC, Wyatt RJ, Neff N(1975) : *Elevated blood serotonin concentration in unmedicated chronic schizophrenic patients : A preliminary study. Am J Psychiatry 132 : 184-186*

Hsiao JK, Colison J, Barko JJ, Doran AR, Konicki PE, Potter WZ, Pickar D(1993) : *Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 50 : 606-614*

Jackman H, Luchins D, Meltzer HY(1983) : *Platelet serotonin lev-*

els in schizophrenia：Relationship to race and psychopathology. Biol Psychiatry 18：887-902

Javaid JI, Sharma R, Janick P(1990)： *Plasma HVA in psychiatric patients；Longitudinal studies. Psychiopharmacol Bull 26：361-365*

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA(1987)： *The positive and negative symptoms scale for schizophrenia. Schizophr Bull 13：55-70*

King SR, Faull KF, Stahl SM, Mefford IN, Thiemann S, Barchas J, Berger PA(1985)： *Serotonin and schizophrenia：Correlations between serotonergic activity and schizophrenic motor behavior. Psychiatry Res 14：235-240*

Kirch DG, Jaskiw G, Linnolia M, Weinberger DR, Wyatt RJ(1988)： *Plasma amine metabolites before and after withdrawal from neuroleptic treatment in chronic schizophrenic inpatients. Psychiatry Res 25：233-242*

Lewine RR, Risch SC, Risbey E(1991)： *Lateral ventricle/brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. Am J Psychiatry 148：1189-1194*

Markianos M, Botsis A, Arvanitis Y(1992)： *Biogenic amine metabolites in plasma of drug-naive schizophrenic patients；associations with symptomatology. Biol Psychiatry 32：288-292*

Mass JW, Conteras SA, Miller AL(1993)： *Studies of catecholamine metabolism in schizophrenia/psychosis-I. Neuropsychopharmachol 8：97-109*

Mazure CM, Nelson CJ, Jatlow PI(1991)： *Plasma free homovanillic acid as a predictor of clinical response in acute psychosis. Biol Psychiatry 30：475-482*

Meltzer HY, Stahl SM(1976)： *The dopamine hypothesis of schizophrenia；A review. Schizophr Bull 2：19-76*

Meltzer HY(1989)： *Clinical studies on the mechanism of action of clozapine：The dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacol 99：S18-S27*

Miller AL, Maas JW, Contreras S, Seleshi E, True JE, Bowden C, Castiglioni J(1993)： *Acute effects of neuroleptics on uncom-plicated schizophrenic patients and controls. Biol Psychiatry 34：178-187*

Pickar D, Breier A, Hsiao JK, Doran AR, Wolkowitz OM, Pato CN, Konicki PE, Potter WZ(1990)： *Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis. Arch Gen Psychiatry 47：641-648*

Pickar D, Owen RR, Ritman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH(1992)： *Clinical and biologic response to clozapine in the patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. Arch Gen Psychiatry 49：345-353*

Seegal RF, Brosch KO, Bush-B(1986)： *High-performance liquid chromatography of biogenic amines and metabolites in brain, cerebrospinal fluid, urine and plasma. J Chromatography 377：131-144*

Stanley M, Mann JJ(1983)： *Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicidal victims. Lancet 1：214-216*

van Kammen DP, Petters J, Yao J, van Kammmen WB, Neylan T, Show D, Linnoila M(1990)： *Norepinephrine in acute exacerbations of chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 47：161-168*

van Putten T, Marder S, Aravagiri M, Chabert N, Mintz J(1989)： *Plasma homovanillic acid as a predictor of response to fluphenazine treatment. Psychopharmacol Bull 89-91*

Wooley DW, Shaw E(1954)： *A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. Proc Natl Acad Sci USA 40：228-231*