

## 조기발병 정신분열병 환아에서 SPECT로 측정된 국소 뇌혈류량 이상 : SPM(Statistical Parametric Mapping) 분석

조수철<sup>1)</sup> · 황준원<sup>1)</sup> · 김봉년<sup>1)</sup> · 김재원<sup>1)</sup> · 신민섭<sup>1)</sup>  
이동수<sup>2)</sup> · 이호영<sup>2)</sup> · 김양렬<sup>3)</sup> · 김효원<sup>1)</sup>

서울대학교 의과대학 정신과학교실, 소아·청소년 정신과,<sup>1)</sup> 핵의학교실,<sup>2)</sup> 정신과학교실<sup>3)</sup>

### Regional Cerebral Perfusion Abnormalities Assessed with Brain SPECT in Early-onset Schizophrenia : Statistical Parametric Mapping Analysis

Soo-Churl Cho, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Jun-Won Hwang, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Boong-Nyun Kim, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Jae-Won Kim, M.D.<sup>1)</sup>, Min-Sup Shin, Ph.D.<sup>1)</sup>, Dong-Soo Lee, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Ho-Young Lee, M.D.<sup>2)</sup>, Yang-Yeol Kim, M.D.<sup>3)</sup> and Hyo-Won Kim, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2)</sup>Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>3)</sup>Department of Neuropsychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives :** A voxel based investigation of cerebral blood flow was conducted to identify functional differences during resting state between children with early-onset schizophrenia and normal controls.

**Methods :** 19 children and adolescents with early-onset schizophrenia (8 boys and 11 girls, mean age  $14.0 \pm 1.7$  years old) and 17 comparison children (13 boys and 4 girls, mean age  $11.0 \pm 1.9$  years old) were examined by HMPAO-SPECT. The SPECT images were compared using statistical parametric mapping analyses, controlling for age and sex.

**Results :** Increased cerebral blood flow in left medial and inferior frontal gyrus, right superior and middle frontal gyrus, both inferior temporal gyrus, and right cerebellar tonsil was found in children and adolescents with early-onset schizophrenia compared to control subjects. In addition, decreased cerebral blood flow in right thalamus, left posterior cingulate gyrus, right anterior cingulate gyrus and relatively wide areas from left medial frontal gyrus to superior parietal lobule were found in children and adolescents with early-onset schizophrenia compared to control subjects.

**Conclusion :** The results of the current study provide additional evidences for brain areas involving the onset of schizophrenia in early age.

**KEY WORDS :** Early-onset Schizophrenia · SPECT · Regional Cerebral Blood Flow.

## 서 론

조기발병 정신분열병은 18세 이전에 발병한 정신분열병

으로 정의되며,<sup>1,2)</sup> 성인기발병 정신분열병에 비해 발병 전 기능의 장애와 인지기능의 저하가 더 심하며 신경해부학적인 병변도 더 심한 것으로 알려져 있다. 현상학, 신경심리학, 신경생물학적으로 소아기발병 정신분열병과 성인기발병 정신분열병을 비교한 National Institute of Mental Health (NIMH) 연구<sup>3,4)</sup>에서 소아기 발병 정신분열병은 성인기발병 정신분열병과 연속적인 질병이며 기본적인 병태생리를 공유한다는 강한 증거가 제시된 바 있다. 조기발병 정신분열병은 성인기발병 정신분열병에 비해 보다 동질적인 집단을 대표할 가능성이 높으며 조기발병 정신분열병에 대한 연구는 정신분열병의 병태생리와 원인적 요인에 대한 단서를 제공

접수완료 : 2006년 12월 20일 / 심사완료 : 2007년 4월 3일

Address for correspondence : Hyo-Won Kim, M.D., Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University, College of Medicine, 28, Yeongeon-Dong, Jongno-Gu, Seoul, Korea

Tel : +82.2-2072-2928, Fax : +82.2-747-2471

E-mail : shingubi@hanmail.net

본 연구의 결과는 2006년 미국소아청소년 정신의학회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

할 수 있다.

정신분열병의 원인에 대한 연구 중 뇌영상 연구를 통하여 뇌의 구조나 기능의 변화를 규명하고자 하는 연구는 중요한 부분을 차지해왔다. 성인기발병 정신분열병의 구조적 뇌영상 연구에서 가장 일관되게 보고되고 있는 것은 측뇌실(lateral ventricle)의 용적증가와 전체 뇌용적, 회색질, 백질의 경도의(2~3%) 용적 감소이다.<sup>5,6)</sup> 부위별 용적에 대한 종합분석(metaanalysis)에서는 해마(hippocampus),<sup>7)</sup> 시상(thalamus),<sup>8)</sup> 전두엽(frontal lobe)<sup>9)</sup>의 용적감소가 보고되었다.

단일광자방출 컴퓨터촬영(single photon emission computerized tomography, 이하 SPECT), 양전자 단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET)을 이용한 기능적 뇌영상 연구에서는 전두엽과 측두엽(temporal lobe)의 혈류나 활성의 변화에 대한 보고들이 있어왔다. Zakzanis 등<sup>10)</sup>은 13편의 SPECT를 이용한 연구와 5편의 PET를 이용한 연구에 대한 종합분석에서 전체 뇌 용적, 하측두엽(inferior temporal lobe), 상측두엽(superior temporal lobe)의 기능저하를 보고하였다. 90편의 기능적 뇌영상 연구에 대한 종합분석<sup>11)</sup>에서 정신분열병 환자에서 전두엽의 기저 뇌혈류와 과제-수행 활성화 상태에서의 뇌혈류나 뇌활성이 감소되어 있다는 결과도 있었다. 이러한 결과는 정신분열병에서의 전두엽 기능 저하는 인지적 부하(cognitive demand)가 주어졌을 때 더 크게 나타날 가능성을 시사한다.<sup>12)</sup>

조기발병 정신분열병에 대한 구조적 뇌영상 연구도 활발히 진행되어 왔는데 회색질의 용적 감소와 뇌실의 확장을 보여, 성인기발병 정신분열병에서 보이는 전형적인 소견을 동일하게 보였다.<sup>13)</sup> 성인기발병 정신분열병에서와 달리 측두엽 구조의 변화가 보이지 않는다는 것이 소아기발병 정신분열병의 핵심양상으로, 소아기발병 정신분열병에서는 해마 용적의 감소를 보이지 않는다는 보고도 있었다.<sup>14,15)</sup>

Matsumoto 등<sup>14)</sup>은 우측 상측두이랑(superior temporal gyrus)의 용적 감소를 보고하였으며, 다른 연구에서는 발병 초기에는 상측두이랑의 용적의 변화가 없으나 2년 추적관찰한 후에는 상측두이랑의 변화를 보였다는 것을 보고하였다. 반면에 시상은 그 용적이 감소하였다는 것이 일관되게 보고되고 있다.<sup>15,16)</sup> 24명의 아동기발병 정신분열병 환자와 52명의 대조군을 비교한 연구에서 전체 뇌용적을 보정하였을 때 소뇌 충부(cerebellar vermis)와 하후엽(posterior inferior lobe)의 용적감소를 보이기도 하였다.<sup>17)</sup>

조기발병 정신분열병의 기능적 뇌영상 연구는 구조적 뇌영상 연구에 비해 적었던 것이 사실이다. Xenon-133 SPECT를 이용하여 10명의 정신분열병 청소년과 성별, 나이를 고

려하여 뽑은 대조군을 비교한 연구에서 전두엽 기능저하를 보였고,<sup>18)</sup> 청각적 지속수행검사를 수행하는 동안의 대뇌의 대사율을 비교한 연구에서는 모서리이랑(supramaginal gyrus), 하전두이랑(inferior frontal gyrus), 절연체(insular)의 대사율 증가와 상전두이랑(superior frontal gyrus)과 중전두이랑(middle frontal gyrus)에서의 대사율의 감소를 보고하였다.<sup>19)</sup>

이제까지 조기발병 정신분열병에 대한 뇌영상 연구는 주로 자기공명영상법(magnetic resonance imaging, 이하 MRI)을 이용한 구조적 뇌영상 연구가 대부분이었다. 성장 중인 소아, 청소년에 대한 방사선 노출에 대한 윤리적인 고려 때문에 방사선 동위원소를 이용한 SPECT나 PET를 이용한 연구는 거의 없었으며 정상대조군과의 차이를 본 연구도 거의 없었던 것이 사실이다. 또한 이제까지의 조기발병 정신분열병의 뇌영상 연구 중 대부분이 조기발병 정신분열병 환자의 성인기에서의 뇌영상을 대조군과 분석한 연구가 대부분이었다. 이런 경우 항정신병약물에 의한 효과를 배제할 수 없으며 정신분열병에서 보이는 뇌구조나 기능의 이상이 정신분열병의 발달 초기에 시작된 것인지 질병의 경과에 따른 것인지를 밝힐 수 없다는 한계가 있다. 이에 본 연구에서는 조기발병 정신분열병 아동에서의 국소 뇌혈류를 SPECT를 통해 측정하고 정상 대조군과의 차이를 살펴보고자 하였다.

## 방 법

### 1. 대 상

연구를 실시하기 전에, 이 연구의 성질과 목적에 대해 아동과 부모에게 충분히 설명하였고, 부모에게 동의서를 받았다. 이 연구의 프로토콜은 서울대학교 병원의 핵의학과와 정신과의 윤리위원회에서 승인되었고, 서울대학교병원의 임상시험심의를 통과한 바 있다.

8명의 남아와 11명의 여아 등 전체 19명의 오른손을 사용하는 정신분열병 아동이 이 연구에 참여하였다. 아동의 진단은 DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Forth Edition)<sup>20)</sup>에 따라, 적어도 두 명 이상의 소아정신과 의사가 진단에 일치할 보였을 때 내려졌다. 지능과 학습능력의 평가를 위해 한국어판 웨슬러 지능검사<sup>21)</sup>를 실시하였으며, 전체 지능지수 80 미만의 경계성 지능 또는 정신지체가 공존하는 경우 본 연구의 대상에서 제외하였다. 병력상 학습의 부진이 시사되는 경우에는 기초학습기능검사<sup>22)</sup>를 실시하여 학년과 지능에서 기대되는 수준에 비해 유의하게 읽기, 쓰기, 산수 등의 결손이 관찰되는 경우도 본 연구 대상에서 제외시켰다. 이 외에도 뇌성마비 등 후천성

뇌손상의 뚜렷한 병력, 경련성 장애나 기타 신경과적 질환 및 교정되지 않은 감각장애의 뚜렷한 병력, 좌측 또는 혼재성 우세수부, 전반적 발달 장애가 공존하는 경우 등도 본 연구의 배제 기준에 해당되었다. 19명의 대조군 아동의 평균 연령은 14.0세(SD 1.7)이었고, 평균 지능은 93.2(SD 10.8)였다(Table 1). 1명의 아동에서 강박장애가 공존하였으며 다른 일축 장애가 동반된 아동은 없었다. 16명의 아동이 첫 발병이었다. SPECT 촬영 당시 16명이 항정신병약물을 투약 중이었으며, 촬영 전 2주 동안 투여된 항정신병약제의 평균 클로르프로마진 등가용량(chlorpromazine equivalent dose)은 135mg이었다. 이 중 촬영 전에 1개월 이상 항정신병약물을 투약한 아동은 5명이었다.

대조군은 지난 3년 동안 서울대학교병원 소아정신과에서 뇌 SPECT study를 받은 아동을 대상으로 후향적으로 모집하였다. 대조군은 주로 소아과에서 의뢰되었는데, 이학적 검사 및 뇌영상(MRI, SPECT) 및 뇌파 상에서 특이한 기질적 원인을 찾을 수 없어 소아정신과로 의뢰된 경우였다. 대조군을 대상으로는 심리학적 평가 및 정신과적 면담을 거쳐 평가하였으며, 모두에게 CBCL(Child Behavior Checklist)을 실시하였다. 그 결과 CBCL에서 심리적 문제가 두드러지지 않고(T<70), 정상 범위의 지능의 소유자이며, 발달력상 언어의 지연이 있지 않은 대상을 선정하였다. 정상 대조군의 선정기준은 (1) 뇌영상 및 뇌파에 대한 전문가의 판독에서 비정상적 소견을 갖지 않을 것, (2) 정신과적 면담 및 임상적 척도 등에서 어떠한 정신과적 문제의 증거도 발견되지 않을 것, (3) 의식소실, 신경학적 질환 등의 병력이 없을 것, (4) 심각한 행동적 문제가 없을 것 등이었다. 정상 대조군의

대부분은 긴장성 두통의 진단을 가졌다. 이러한 선정기준을 통해 13명의 남아와 4명의 여아 등 총 17명의 아동을 선정할 수 있었다. 17명의 대조군 아동의 평균 연령은 10.4세(SD 2.2)이었고, 평균 지능은 101.3(SD 11.2)였다(Table 1). 이들 중 11명의 정신과적 진단은 상세불명의 신체형 장애(주소는 학교 시험과 관련된 긴장 및 스트레스에 동반한 긴장성 두통이었다)였다. 5명은 아무 진단도 받지 않았고(그들의 주소는 교통 사고 등 정도의 신체 손상 후 검진을 위해서였다), 1명은 정도의 우울 증상을 동반한 적응 장애였다.

## 2. 과 정

### 1) 영상의 획득

모든 대상자는 양외위로 눈을 감은 채 어두운 조명의 조용한 방에 누워서 검사를 받았다. 555MBq Tc-99m-HMPAO가 도입되었으며, SPECT 영상은 triple head gamma camera(Prism 3000 ; Picker International, Cleveland, OH) with a low-energy, high-resolution parallel hole collimator를 사용하여 획득하였다. Energy window는 140 keV with a 15% width로 설정하였다. 120 frame을 step-and-shoot mode로 획득하였는데, 각 frame은 20초간 획득한 것이었다. Frame은 128×128 pixel 크기로, transaxial image는 Metz filter(x=1.5~2.0)를 통해 64×64 matrix로 재구성되었으며, 모든 영상은 Chang's method를 사용하여 attenuation에 대해 교정하였다.<sup>23)</sup> 마지막으로, 대뇌 피질의 상부에서 the orbito-meatal line에 수직인 소뇌의 기저면까지 걸친 40~50개의 영상을 재구성하였다.

### 2) 영상의 분석

정신분열병과 대조군 간의 Tc-99m-HMPAO SPECT 영상의 정량적 차이를 분석하기 위해 Statistical Parametric Mapping(SPM)<sup>24,25)</sup>를 사용하였다. SPM2(Statistical Parametric Mapping 2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) software를 사용하여, 모든 영상은 대상자간의 해부학적 변이성을 제거하기 위해 SPM software에서 제공된 the Tc-99m-HMPAO SPECT standard template로의 spatial normalization과정을 거쳤다.<sup>25)</sup> Affine transformation은 template상의 뇌를 등록시킬 때 사용할 12개의 optimal parameter 중 어느 것을 사용할지 결정하기 위해 수행하였다. Transformation이 된 영상과 template 간의 미묘한 차이는 discrete cosine transformation에서 사용된 사전 정의된 smooth basis function의 가중치 합을 사용한 비선형적 등록 방법에 의해 제거하였다. Spatial normalization을 거친 영상은 isotropic Gaussian kernel with 16

Table 1. Demographic variables in patients

Variables	Schizophrenia (n=19)	Control (n=17)	p value*
AGE			
Mean(SD)	14.0( 1.7)	11.0( 1.9)	<.001
Gender			
Boys	8	13	<.001
KEDI-WISC			Not significant
Mean(SD)	93.2(10.8)	101.3(11.2)	
Range	82-120	100-121	
No. of patients receiving antipsychotics on the date of scan			
Risperidone	12		
Olanzapine	3		
Clozapine	1		
None	3		

\* : by t-tests or  $\chi^2$ -squared test as appropriate. KEDI-WISC : Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for children

mm FWHM을 사용한 convolution에 의해 smoothing을 거쳤다. Smoothing의 목적은 신호 대 잡음 비를 증가시키고, 미묘한 해부학적 구조물의 변이를 설명하기 위해서이다. 각 voxel의 수는 개체간의 전반적 CBF 차이를 제거하기 위해 뇌 전체 수(SPM에서 proportional scaling) 대비로 normalization 되었다. Spatial normalization과 count normalization 후, 집단 간의 차이는 매 voxel마다 성별, 연령을 보정한 analysis of covariance(ANCOVA) 검정을 사용하여 측정되었다. 이 때  $p < .001$ 인 voxel 50개 이상이 모인 군집은 집단간에 유의한 차이를 보이는 영역으로 간주되었다.

3) 임상변수의 분석

두 집단 간의 임상변수 중 범주형 변수의 비교에는  $\chi^2$ -square test를 사용하였으며, 연속 변수의 비교에는 t-test를 사용하였다. 이 때 통계적 유의성은  $p < .05$ 로 정하였다. 통계 프로그램으로는 Window용 SPSS 12.0을 사용하였다.

결 과

1. 정신분열병 아동군에서 대조군에 비해 혈류의 증가를 보인 영역

Fig. 1과 Table 2에서처럼, 5개의 voxel 군집에서 정신분열병 아동군의 뇌혈류가 대조군에 비해 유의하게 증가된 것으로 나타났다( $p < .001$ ) (Fig. 1, Table 2). 이러한 혈류 증가 영역은 좌측 내전두이랑(medial frontal gyrus)에서 하전두이랑에 이르는 영역(Talairach coordinates  $x = -34, y = 54, z = -4$ , voxel numbers : 1312,  $Z = 4.86, p < .001$ ), 우측 상전두이랑과 중전두이랑(Talairach coordinates  $x = 40, y = 46, z = -8$ , voxel numbers : 923,  $Z = 4.12, p < .001$ ), 좌측 하측두이랑(inferior temporal gyrus) (Talairach coordinates  $x = -48, y = -6, z = -30$ , voxel numbers : 61,  $Z = 3.70$ ,

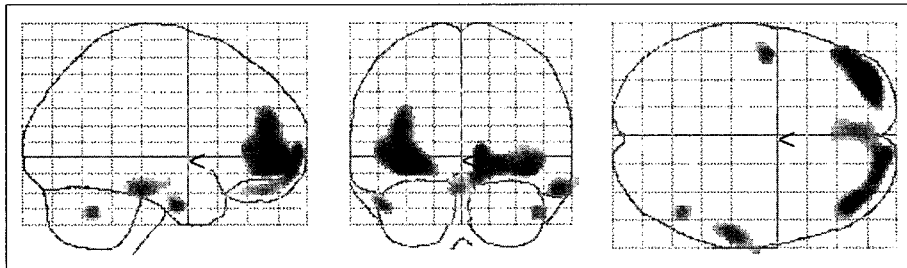


Fig. 1. Brain areas with significantly increased perfusion in children with schizophrenia compared to controls ( $p < .001$ ). Z-map (mean image of early-onset schizophrenia minus mean image of control) is displayed on a glass brain. The colored areas indicate statistically significant increase of cerebral blood flow in children with schizophrenia by analysis of covariance covarying for age and gender ( $p < .001$ ).

Table 2. Brain areas with significantly increased perfusion in children with schizophrenia compared to controls ( $p < .001$ )

Number of voxels	Brain regions included in cluster	Side	Coordinates (x, y, z)	Peak Z-value	p value
1312	Medial and inferior frontal gyrus	Left	-34, 54, -4	4.86	<.001
923	Superior and middle frontal gyrus	Right	40, 46, -8	4.12	<.001
61	Inferior temporal gyrus	Left	-48, -6, -30	3.70	<.001
178	Inferior temporal gyrus	Right	58, -28, -20	3.69	<.001
51	Cerebellar tonsil	Right	46, -58, -34	3.51	<.001

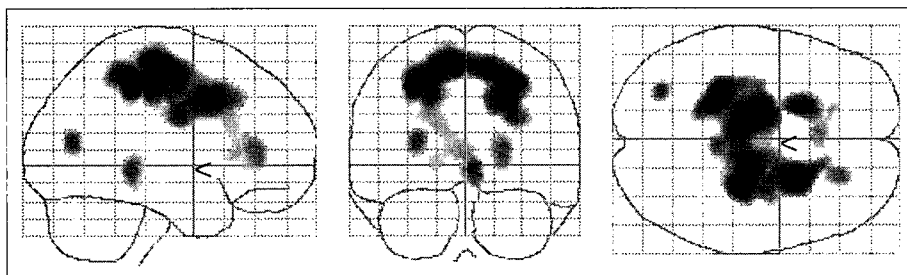


Fig. 2. Brain areas with significantly decreased perfusion in children with schizophrenia compared to controls. Z-map (mean image of control minus mean image of early-onset schizophrenia) is displayed on a glass brain. The colored areas indicate statistically significant decrease of cerebral blood flow in children with schizophrenia by analysis of covariance covarying for age and gender ( $p < .001$ ).

**Table 3.** Brain areas with significantly decreased perfusion in children with schizophrenia compared to controls (p<.001)

Number of voxels	Brain regions included in cluster	Side	Coordinates (x, y, z)	Peak Z-value	p value
6811	Superior parietal lobule	Left	-28, -36, 48	5.14	<.001
216	Thalamus	Right	4, -36, -2	3.81	<.001
129	Posterior cingulate gyrus	Left	-28, -72, 14	3.80	<.001
248	Anterior cingulate gyrus	Right	22, 38, 8	3.66	<.001

p<.001), 우측 하측두이랑(Talairach coordinates x=58, y=-28, z=-20, voxel numbers : 178, Z=3.69, p<.001), 우측 소뇌 편도(Talairach coordinates x=46, y=-58, z=-34, voxel numbers : 51, Z=3.51, p<.001)였다.

**2. 정신분열병 아동군에서 대조군에 비해 혈류의 감소를 보인 영역**

Fig. 2와 Table 3에서처럼, 4개의 voxel 군집에서 정신분열병 아동군의 뇌혈류가 대조군에 비해 유의하게 감소된 것으로 나타났다(p<.001) (Fig. 2, Table 3). 이러한 혈류 감소 영역은 좌측 내전두이랑에서 좌측 상두정엽(superior parietal lobule)과 우측 중심앞이랑(precentral gyrus)에 이르는 영역(Talairach coordinates x=-28, y=-36, z=48 ; voxel numbers : 6811, Z=5.14, p<.001), 우측 시상(Talairach coordinates x=4, y=-36, z=-2, voxel numbers : 216, Z=3.81, p<.001), 좌측 후측 띠이랑(posterior cingulate gyrus) (Talairach coordinates x=-28, y=-72, z=14, voxel numbers : 129, Z=3.80, p<.001), 우측 전측 띠이랑(anterior cingulate gyrus) (Talairach coordinates x=22, y=38, z=8 ; voxel numbers : 248, Z=3.66, p<.001) 등이었다.

**고 찰**

본 연구의 결과 정신분열병 아동·청소년과 대조군의 기능적 뇌영상에서 유의한 차이가 관찰되었다. 정신분열병 아동·청소년은 대조군에 비해 좌측 내전두이랑, 우측 상전두이랑과 중전두이랑(superior and middle frontal gyrus), 양측 하측두이랑, 좌측 소뇌 편도에 비해 뇌혈류가 증가되어 있었으며, 좌측 상두정엽과 우측 중심앞이랑, 좌측 내전두이랑, 우측 시상, 좌측 후측 띠이랑, 우측 전측 띠이랑에서는 뇌혈류가 감소되어 있었다.

본 연구에서 관찰되는 우측 상전두이랑과 중전두이랑의 활성화 소견은 성인기 정신분열병 환자에서 관찰되는 'hypofrontality'와는 상반된 결과이다. 정신분열병 환자에서 'hypofrontality'를 보고한 대부분의 연구는 성인 정신분열병 환자를 대상으로 하였으며, 소아기 발병 정신분열병 환자를 대상으로 연속수행검사(continuous performance test) 시행시의 hy-

pofrontality를 보고한 연구는 발병한지 평균 5년이 지난 뒤에 PET 영상을 획득한 것이었다.<sup>19)</sup> 발병초기의 성인 정신분열병 환자와 평균 7.4년간 치료 받은 환자의 PET 영상을 대조군과 비교한 연구에서는,<sup>26)</sup> 발병 초기 환자들에서 'hyperfrontality'가 관찰되고 치료를 오래 받은 환자군에서는 그 정도가 감소하는 경향을 보고하면서, 다른 연구에서 관찰된 'hypofrontality'가 질병의 지속기간이나 약물의 효과와 관련되었을 가능성이 제시하기도 하였다. 본 연구에서 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 혈류증가 소견을 보이는 것은 발병 초기 아동을 대상으로 한 것과 연관될 가능성이 높으며, 'hypofrontality'가 정신분열병이 진행됨에 따라 나타나는 결손일 가능성을 시사한다. 소아기발병 정신분열병 아동을 대상으로 대뇌 용적의 변화를 추적관찰한 연구<sup>27)</sup>에서 발병초기에는 상전두이랑과 중전두이랑의 용적이 대조군과 차이가 없으나 질병이 진행됨에 따라 감소하는 결과를 보인 것도 이런 가설을 뒷받침한다. 배외측 전전두피질은 정신분열병에서 결손된 핵심인지기능의 하나인 실행기능을 관장하는 뇌영역으로 알려져 있다.

본 연구에서는 또한 좌측 내 전전두피질(medial prefrontal cortex)의 앞쪽 부분(anterior rostral part) (Talairach coordinates x=-34, y=54, z=-4)의 뇌혈류 증가를, 뒤쪽 부분(caudal part) (Talairach coordinates x=-10, y=-22, z=60)의 뇌혈류 감소를 보이고 있다. 내 전전두피질은 social cognition에 관여하는 부위로 정신분열병에서 self-knowledge, person perception, mentalizing 등 social cognition에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 정신분열병 환자에서 이 부위의 용적 감소나, social cognition 과제 수행 시 활성도가 증가하지 않는 특성이 보고되어 왔다.<sup>28)</sup> Vidal 등<sup>27)</sup>은 소아기발병 정신분열병 아동을 5년간 추적관찰한 연구에서 내 전전두피질의 용적 감소가 배측에서 복측으로(dorsal-to-ventral pattern)으로 진행된다는 것을 보고하였는데, 본 연구에서 배측-뒤쪽 내 전전두엽(dorsal-caudal medial frontal cortex)의 혈류증가와 복측-앞쪽 내 전전두엽(ventral-rostral medial frontal cortex)의 혈류감소를 보이는 것은 이러한 내 전전두엽의 용적감소와 일치하는 소견이다.

조기발병 정신분열병에서는 성인기발병 정신분열병에서 보

이는 측두엽의 용적 감소가 일관되게 관찰되지 않으며,<sup>29)</sup> 전두엽과 두정엽의 용적감소가 사춘기 이전에 나타나는데 비해, 측두엽의 용적 감소는 천천히 나타나는 것으로 보고되고 있다.<sup>27)</sup> 본 연구에서 관찰되는 하측두이랑의 혈류증가는 조기발병 정신분열병에서 측두엽의 구조적 이상은 관찰되지 않더라도 기능적 이상은 존재할 가능성을 시사하는 것으로 PET를 이용한 Jacobsen 등<sup>19)</sup>의 기존 연구와 일치하는 소견이다.

본 연구에서 관찰된 좌측 상두정엽과 우측 중심앞이랑 역시 소아기발병 정신분열병에서 발병 초기부터 두정엽의 결손이 관찰되며 시간이 지남에 따라 감각운동피질(sensorimotor cortex)이나 배외측 전전두엽의 결손이 진행된다는 기존의 연구<sup>27)</sup>나 성인기 정신분열증 환자에서 작업기억력 과제(working memory task) 수행 시 나타나는 정상적 두정엽 활성화가 감소된다는 결과와 일치하는 소견이다.<sup>30)</sup>

우측 전측 띠이랑은 본 연구에서 혈류저하가 관찰된 영역 중 하나이다. 띠이랑 용적의 감소는 성인기 및 소아기 정신분열병에서 일관되게 보고되고 있는 소견 중의 하나이며,<sup>31)</sup> 본 연구의 결과는 이러한 기존의 연구와 일치하는 소견이다. 전측 띠이랑은 인지적, 감정적, 운동기능을 담당하는 부분으로 나뉘어있고 선택적 주의력과 목표지향적 행동에서의 통합적 기능을 하는 것으로 보인다.<sup>32)</sup> 전측 띠이랑의 조절 기능은 전측 띠이랑이 변연계와 전두엽을 포함한 다양한 뇌영역과의 연결되어 있다는 것을 시사한다.

Andreasen<sup>33)</sup>은 인지과제를 수행하는 동안 대조군에서 관찰되는 소뇌의 활성화 증가 소견이 정신분열병에서는 관찰되지 않는다는 것을 보고하면서, 피질-소뇌-시상-피질 회로(cortico-cerebellar-thalamic-cortical circuit)의 발달 장애로서의 정신분열병의 모델을 제시하였다. 또한 정보의 처리, 우선 순위설정, 재인, 표현 과정의 협동부전(incoordination)을 'cognitive dysmetria' 라고 표현하였다. 이 연구에서 관찰되는 우측 시상의 혈류증가, 좌측 소뇌 편도의 혈류 저하는 이러한 Andreasen의 가설을 뒷받침하는 결과이며, 조기발병 정신분열병에서 소뇌용적의 감소<sup>34)</sup>와 시상 용적의 감소<sup>16,35)</sup>를 보고한 이전 연구들과 뒷받침하는 소견이다.

이 연구의 한계점으로는 일반적으로 조기발병 정신분열병은 남아에서 더 흔히 발병하는 알려져 있는데 비해, 본 연구에는 여아가 남아보다 더 많이 포함되어 있었다는 것을 들 수 있겠다. 이러한 특성은 기존에 본 대학병원을 방문한 정신분열병 환자들의 임상적, 심리학적 특성을 분석한 연구에서도 나타났던 것으로,<sup>36)</sup> 이러한 인구학적 요인의 차이가 본 대학병원에 의뢰된 환자의 특징인지, 전체 조기발병 정신분열병의 특징인지를 밝히기 위한 역학연구가 필요하다.

또한 본 연구에서는 정신분열병 군과 대조군의 연령, 성별

의 차이를 보였다는 점 역시 한계로 지적될 수 있겠다. 이 연구에서는 소아청소년에 대한 방사선 동위원소 노출에 대한 우려 때문에, 연령, 성별 짝짓기된 대조군을 구하는데 어려움이 있었다. 이러한 한계를 극복하기 위해, 영상 분석 시 연령, 성별의 영향을 보정한 ANCOVA를 시행하였다. 향후 방사선 노출의 위험이 없는 fMRI(functional MRI)를 이용한 연구가 이런 문제점을 해결하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

정신분열병 군 중 16명이 SPECT 촬영 당시에 항정신병약물을 복용하고 있었다는 것도 역시 이 연구의 한계점 중의 하나이다. 16명 중 1개월 이상 항정신병약물을 투약한 환자는 5명이고, 촬영 전 2주동안 투여된 평균 항정신병약물의 평균 클로르프로마진 등가용량도 135mg으로 소량에 해당하지만, 기능적 뇌영상 연구에서는 항정신병약물의 사용이 교란요인으로 작용할 수 있으므로, 추후 이를 통제된 연구가 필요하다.

## 결론

결론적으로, 이 연구는 내 전전두피질, 배외측 전전두피질, 전측 띠이랑, 시상, 몇몇 측두엽 영역과 소뇌로 이어지는 'schizophrenic circuit'의 이상이 정신분열병의 원인이라는 가설을 조기발병 정신분열병에서 확인하였다. 뿐만 아니라, 전측 띠이랑, 시상, 소뇌의 이상은 아동기부터 나타나지만, 전두엽의 이상은 시간이 지남에 따라 나타나는 이상일 가능성을 제시함으로써 정신분열병의 원인을 이해할 수 있는 근거를 제공하였다. 추후 다양한 과제활성시의 뇌 활성도를 측정하는 기능적 뇌영상 연구가 필요하다.

**중심 단어** : 조기발병 정신분열병 · 단일광자방출 전산화단층촬영 · 국소 뇌혈류량.

## References

- 1) Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med* 1998;27:184-188.
- 2) Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387:167-178.
- 3) Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zemetkin A, Zahn T, et al. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bulletin* 1994;20:697-712.
- 4) Jacobsen LK, Rapoport JL. Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:101-113.
- 5) Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.

- 6) Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998;172:110-120.
- 7) Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:433-440.
- 8) Konick LC, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:28-38.
- 9) Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122:69-87.
- 10) Zakzanis KK, Poulin P, Hansen KT, Jolic D. Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2000;30:491-504.
- 11) Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:243-256.
- 12) Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-124.
- 13) Lee YS. Childhood onset schizophrenia in developmental aspect. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;16:173-182.
- 14) Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Hadjulis M, Pipe R, Murray R, et al. Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1299-1304.
- 15) Dasari M, Friedman L, Jesberger J, Stuve TA, Findling RL, Swales TP, et al. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatry Res* 1999;91:155-162.
- 16) Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, Albus KE, Kaysen D, Vaituzis AC, et al. Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:617-624.
- 17) Jacobsen LK, Giedd JN, Berquin PC, Krain AL, Hamburger SD, Kumra S, et al. Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1663-1669.
- 18) Chabrol H, Guell A, Bes A, Moron P. Cerebral blood flow in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 1986;143:130.
- 19) Jacobsen LK, Hamburger SD, Van Horn JD, Vaituzis AC, McKenna K, Frazier JA, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;75:131-144.
- 20) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition ed. Washington, DC;1994.
- 21) Shin MS, Cho S, Chun SY, Chun SY. A study of the development and standardization of ADHD diagnostic system. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;11:91-99.
- 22) Korean Educational Development Institute. Individual basic learning skill test;1989.
- 23) Chang L. A method of attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978;25:638-643.
- 24) Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotactic atlas of the human brain Stuttgart: Thieme;1988.
- 25) Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial realignment and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 1995;2:165-189.
- 26) Szechtman H, Nahmias C, Garnett ES, Firnau G, Brown GM, Kaplan RD, et al. Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:523-532.
- 27) Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:11650-11655.
- 28) Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:268-277.
- 29) Hendren RL, De Baacker I, Pandina GJ. Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:815-828.
- 30) Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A. Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage* 2001;13:433-446.
- 31) Marquardt RK, Levitt JG, Blanton RE, Caplan R, Asarnow R, Siddarth P, et al. Abnormal development of the anterior cingulate in childhood-onset schizophrenia: a preliminary quantitative MRI study. *Psychiatry Res* 2005;138:221-233.
- 32) Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:417-424.
- 33) Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9985-9990.
- 34) Keller A, Castellanos FX, Vaituzis AC, Jeffries NO, Giedd JN, Rapoport JL. Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:128-133.
- 35) Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005;10:434-449.
- 36) Chung DS, Lim MH, Kim SK, Jung GM, Hwang JW, Kim BN, et al. Comparison of demographic, clinical, psychological characteristics between childhood and adolescent-onset schizophrenia. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;16:219-230.