

남자 정신분열병 환자의 소뇌기능과 정신증상 및 인지기능간의 연관성

김서영* · 전용호** · 권영준* · 정희연* · 황보영*** · 심세훈*†

Correlations of Cerebellar Function with Psychotic Symptoms and Cognitive Function in Schizophrenic Patients

Seo Young Kim, M.D.,* Yong Ho Jun, M.D.,** Young Joon Kwon, M.D.,*
Hee Yeon Jeong, M.D.,* Bo Young Hwang, M.D.,*** Se Hoon Shim, M.D.*†

ABSTRACT

Objectives : There is increasing evidence that the cerebellum plays an important role in cognition and psychiatric symptoms as well as motor coordination. The concept of cognitive dysmetria has been making cerebellar function in schizophrenia the focus of current studies. In other words, disruption in the cortico-cerebellum-thalamic-cortical circuit could lead to disordered cognition and clinical symptoms of schizophrenia. The purposes of this study were to determine cerebellar dysfunction in male schizophrenic patients semiquantitatively with ICARS and to investigate the clinical and cognitive correlates of ICARS in patients.

Methods : We compared the scores of cerebellar neurologic sign using ICARS in 47 male patients with a DSM-IV-TR diagnosis of schizophrenia with 30 gender and age-matched healthy control subjects. The semi-quantitative 100-point ICARS consists of 19 items divided into 4 unequally weighted subscores : posture and gait disturbances, kinetic functions, speech disorders and oculomotor disorders. All subjects were also assessed with cognitive function test. Cognitive functions were evaluated by Korean-Mini Mental Status Examination (K-MMSE), Verbal fluency test, and Clock drawing test. The patients were administered Korea version of Positive and Negative Symptom Scale(K-PANSS) to assess the symptom severity.

Results : Schizophrenic patients had significantly higher scores on the ICARS than control subjects with posture and gait disturbances, kinetic functions, and oculomotor disorders. They also showed more significant impairments in cognitive function tests than control subjects. There was a significant correlation between ICARS and negative symptoms of patients. In cognitive function test, Clock drawing test was significantly associated with negative symptoms. In addition, Clock drawing test was negatively correlated with the total score of ICARS.

*순천향대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

**고운마음신경정신과 Goodmind Neuropsychiatry Clinic, Bucheon, Korea

***순천향대학교 의과대학 예방의학교실

Department of Preventive medicine, College of medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

†교신저자 : 심세훈, 330-721 충남 천안시 봉명동 23-20

전화) (041) 570-2282, 전송) (041) 574-7992, E-mail) shshim2k@korea.com

Conclusion : In this study, we confirmed that schizophrenic patients have significant impairments in cognitive and cerebellar function, and that those were related with negative symptoms of schizophrenic patients. These results support a role of the cerebellum in schizophrenia. It is meaningful that we used a structured, and reliable procedure for rating neurological soft signs, ICARS. We hope that future prospective studies using a similar design help that rate of neurological sign should have been visible with the progression of illness.

KEY WORDS : International Cooperative Ataxia Rating Scale(ICARS) · Male schizophrenia · Cognitive function · PANSS.

서 론

Kraepelin이 처음 평형(equilibrium), 진전(tremor), 되풀이운동장애-손바닥반복뒤집기(adiadochokinesia) 등이 관찰되는 조기치매(dementia praecox)의 소뇌형(cerebellar form)에 대해서 기술¹⁾한 이후 정신분열병에서 소뇌의 역할은 여러 연구들을 통해서 강조되어 왔다. 종종 연성 신경학적 징후(neurologic soft sign)로 표현되었던 이것은 모든 정신분열병환자에서 관찰되는 것은 아니지만, 일반인에 비해 꽤 높은 빈도를 보이는 것으로 알려져 있으며,^{2,3)} 정신분열병 환자의 가족이나 형제들에서도 높은 빈도를 보인다고 보고되었다.⁴⁾ 이 연구들의 결과가 무엇을 의미하는지는 확실치는 않으나, 신경학적 이상소견은 종종 불량한 병전 적응상태,³⁾ 음성증상,⁵⁾ 나쁜 예후⁵⁾ 등과 같은 질환의 심각도를 예측하는 것과 연관되어 왔기 때문에, 정신분열병에서 심각한 뇌 손상을 의미하는 것으로 간주되었다. 이와 관련하여 많은 연구자들이 정신분열병에서 신경학적 검사를 통해 소뇌기능을 확인하고 이것이 정신분열병의 다른 임상증상-인지기능의 장애 혹은 정신병적 증상-과 어떤 연관성이 있는가에 대해 보고하였다. Wong은 37명의 정신분열병 환자를 대상으로 신경학적 징후와 신경인지기능 및 정신 사회적 수행의 연관성에 대하여 보고하였다.⁶⁾ Andreason은 대뇌 고위기능 조정곤란(Cognitive dysmetria)이라는 개념을 통해 정신분열병의 병리 기전에서 소뇌의 역할에 대해 기술하였고,⁷⁾ 항정약물을 전혀 사용하지 않은 정신분열병 환자를 대상으로 소뇌기능의 이상을 관찰하고 다른 임상양상과 비교한 바 있다.^{8,9)} 국내에서도 김등은 정신분열병 환자의 인지기능과 연성 신경학적 징후를 약물을 투여하기 전과 후로 나누어 비교하여 보고

하였다.¹⁰⁾

대부분의 연구에서 공통적인 결과는 정신분열병에서 소뇌기능이상 소견이 나타나며 이는 환자의 인지기능의 장애뿐 아니라 정신병적 증상, 특히 음성증상과 관련이 있다는 것이었다.⁶⁻¹⁰⁾ 그러나, 이 연구들에서 정신분열병 환자들의 소뇌기능이상에 대한 빈도는 연구자들에 따라 50~65% 정도로 차이를 보였다.^{2,11)} 이 차이는 아마도 소뇌기능 이상, 즉 신경학적 이상에 대한 정의나 개념에 있어 연구자들마다 차이가 있었기 때문인 것으로 생각된다. 대부분의 연구자들은 '신경학적 이상'에 대해 '적어도 1개 이상의 신경학적 징후가 존재할 때³⁻¹⁰⁾' 혹은 '적어도 2개 이상의 신경학적 징후가 존재할 때¹²⁾'로 정의내려 평가하였으며 이로 인해 정확한 신경학적 이상에 대한 연구자간의 혼돈이 있어왔다.¹¹⁾ 이에 대한 보완의 방법으로 정신분열병환자에서 NES(Neurological Evaluation Scale)¹³⁾와 같은 신경학적 이상을 평가하는 척도가 개발되기도 하였으나 이 척도 또한 정신분열병 환자에만 특이적인 신경학적 이상소견의 항목으로 구성되어 민감성이 떨어진다는 지적이 있었다.¹¹⁾ 그렇다면, 정신과 영역뿐 아니라 다른 영역에서 신경학적 이상을 평가하는 도구로 사용하는 척도를 통해 정신분열병 환자의 신경학적 이상을 보는 것은 객관성을 부여한다라고 볼 수 있겠고, 이 때 사용하는 척도가 신경학적 이상을 정량화할 수 있는 것이라면 더욱 신뢰성을 가질 수 있겠다.

1997년 세계 신경과학 연맹의 운동실조 그룹(the World Federation of Neurology Ataxia Research Group)에서는 위원회를 조직하여 증상의 심한 정도에 따라 소뇌성 운동실조(cerebellar ataxia)를 반정량화할 수 있는 척도인 International Cooperative Ataxia Scale(이하 ICARS)를 만들어 보고하였다.¹⁴⁾ ICARS의 연구는 소뇌기능 이상에 영향을 줄 수 있는 약물에 대한 연구에

서 시작된 것으로 평가시간이 30분이 넘지 않으면서도 대다수가 인정할 수 있도록 구체적으로 구체화하여 소뇌기능 이상을 설명하고 정량할 수 있는 척도로 만들어 졌다.¹⁴⁾

본 연구는 ICARS를 이용하여 이전 여러 연구들에서 보고하였던 정신분열병환자에서 신경학적 이상을 반정량적으로 평가하고, 이것이 인지기능 및 임상증상과 어떤 연관성을 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

정신분열병 환자군은 2005년 12월 1일부터 2007년 3월 20일까지 충청도 소재의 한 대학병원 신경정신과에서 입원 및 외래 통원 환자 중 약물 치료를 받고 있는 환자들 중에서 모집하였다. 두 명의 정신과 전문의가 정신병의 진단과 통계 편람 제 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder ; DSM-IV4th edition, American Psychiatric Association, 1994)¹⁵⁾에 근거하여 정신분열병을 각각 진단하여 합의하였다. 환자군은 남자 총 47명으로 모두 항정신병 약물을 투여 중이었다. 연령이 인지 기능에 미치는 영향을 배제하기 위해 연령은 만 18~45세로 대상군을 제한하였다. 정신 증상 및 인지 기능 결함을 야기할 수 있다고 알려진 신경과적 질환이나 전신질환을 가진 환자도 제외하였다. 시각, 청각 및 기타 신체 장애로 검사 수행이 불가능한 경우, 환자가 협조하지 않아 검사 수행이 불가능한 경우도 제외하였다. 실험 전 대상환자 및 보호자에게 본 연구의 취지와 목적 및 방법에 대한 설명을 했고 자의로 서면 동의를 하였다. 정신분열병 환자들은 뇌자기공명상이나 컴퓨터단층촬영 혹은 뇌파 검사중 최소한 1가지 이상을 실시하여 기질적 이상소견이 없음을 확인하였다. 정상인 집단은 대학병원 남자직원 및 의과대학 남학생 집단으로 모두 정신과적 병력 및 가족력은 없었으며, 뇌손상 및 약물 투여 병력이 없었다.

2. 연구 방법

1) 임상증상과 정신병리의 측정

Kay 등¹⁶⁾이 개발한 양성 및 음성 증상 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)의 한

국 표준화판인 K-PANSS를 사용하여 정신병리의 측정을 하였다. JS Lee 등¹⁷⁾이 검증한 PANSS 한국어판의 신뢰도(평가자자간, 검사-재검사 신뢰도, 내적 일치도)는 각 하위 척도 별로 $r=.73-.95$ 이며 환자군의 경우 평균 PANSS 총점은 평균 69.3(SD=17.3)점이었다.

2) 인지기능 평가

(1) 언어유창성 검사(Verbal Fluency Test : VF)¹⁸⁾

언어능력을 평가하는 검사로 지정된 범주에 따라서 적절한 단어를 말하도록 하여 평가한다. 이 검사는 전두엽의 기능도 어느 정도 반영하는 것으로 알려져 있다. 검사 방법은 1분간 동물 이름을 생각나는 대로 말하도록 하고 같은 요령으로 슈퍼마켓에서 살 수 있는 물건 이름을 말하도록 한다. 각 질문에 대해 대답하는 단어의 수를 점수로 산정한다.

(2) 시계그리기 검사(Clock Drawing Test : CDT)¹⁹⁾

문화와 언어, 교육상태에 큰 영향을 받지 않으며, 환자가 쉽게 수행할 수 있는 단순한 검사로 전반적인 인지손상뿐 아니라 시각-분석 기능의 변화에도 민감한 검사²⁰⁾이다. CDT를 평가하는 방법 중에 Watson 방법²¹⁾과 Sunderland 방법²²⁾ 2가지를 모두 사용하여 두 값의 합을 구하였다. Watson 방법은 시간기입을 주로 평가한다. 환자에게 원안에 시간을 순서대로 기입하고 누가 봐도 시계처럼 보이게 그리고 11시 10분을 표시하도록 한다. 평가는 시계를 사분해서 각각의 1/4에 3개의 숫자가 들어가는 것이 정상이다. 만일 사분한 가상의 라인에 숫자가 결핍 경우는 그 숫자는 시계방향으로 다음의 1/4에 속하게 된다. 정확히 3개가 아닌 경우 처음의 세 1/4에서는 1점을 마지막 1/4에서는 4점을 준다. 정상은 0-3, 비정상은 4-7점이다. Sunderland 방법은 시계바늘을 주로 본다. Watson 방법과 같은 방법으로 환자에게 지시를 하지만, 시계모양과 숫자를 보면서 비정상일 경우 1-5, 정상은 6-10점이다.

(3) 간이 정신상태검사(Mini-Mental status examination : MMSE)

본래 기질성 정신장애와 기능성 정신장애를 구별하기 위하여 Folstein 등²³⁾이 개발한 것으로 본래 목적 외에도 인지기능 장애의 정도를 정량적으로 평가할 수 있고, 반복적인 측정으로 인지기능의 변화를 관찰할 수 있는

장점이 있다. MMSE는 지남력에 관한 10문항(10점), 3가지 물건에 대한 기억등록(3점), 계산능력에 따른 주의 및 집중(5점), 기억회상(3점), 언어능력에 관한 5문항(8점), 그리고 겹친 오각형을 그리는 구성능력(1점)에 관한 문항들로 이루어져 있다. 총 30점 만점이며 점수가 낮을수록 장애가 심하다. 본 연구에서는 YE Kang 등²⁴⁾이 개발한 한국형 간이 정신상태검사(Korean Mini-Mental State Examination ; K-MMSE)를 사용하였다.

3) 소뇌기능 평가

소뇌기능의 평가를 위하여 Trouillas 등이 제안한 ICARS¹⁴⁾를 사용하였다. 이의 번역작업에는 정신과 전문의 3명과 임상심리사 2명이 참여하여 3차례의 회합을 거쳐 최종문안이 결정되었다. 평가자간의 검사의 일치도를 위해 환자의 평가는 정신과 전문의 1인이 하였다.

ICARS는 소뇌기능을 다차원적으로 평가하는 도구로 자세와 보행의 장애(postural and stance disorders) 7항목(총점 34점), 운동능력(kinetic functions) 7항목(총점 52점), 언어장애(speech disorders) 2항목(총점 8점), 안구운동장애(oculomotor disorders) 3항목(총점 6점)으로 총 19항목(총 100점)으로 구성되어 있다. 각 세부 항목의 평가는 최하 0점부터 최고 1점에서 8점까지 문항별로 나뉘어져 있고 정상일 경우 0점, 기능에 이상이 있을수록 높은 점수로 평가하게 되어 있으며,

Schimitz-Hubsch와 Storey에 의해 신뢰도와 타당도,²⁵⁾ 내적일치도²⁶⁾가 확인되었다.

4) 약물의 영향 평가

환자군에서 ICARS의 점수가 추체외로증상이나 지연성운동장애와 같이 약물사용으로 인한 부작용과 관련이 있는지 여부를 확인하기 위하여 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)²⁷⁾를 시행하였다.

3. 자료분석 및 통계

환자군과 정상 대조군의 인구학적 특성 및 ICARS의 차이는 독립 표본 t 검정(Independent t-test)을 사용하였다. 발병연령이나 유병기간이 미칠 수 있는 영향을 고려하여 이를 통제하고, 항정신병 약물에 노출된 환자로 이루어진 환자군이므로 사용했던 약물을 통제된 뒤 환자군내에서 ICARS와 인지기능, PANSS의 상관관계를 편상관분석(Partial correlation test)을 사용하여 평가하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였고, 수집된 자료의 통계적 분석은 SPSS/PC Window용 12.0판을 사용하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 특성

환자군 47명, 정상 대조군 30명으로 총 77명이 검사

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the schizophrenic patients and normal control subjects

		Schizophrenic patients (N=47)	Controls (N=30)
Mean age (years)		30.0	29.4
Age distribution (years)	20-29	23	20
	30-39	19	8
	40 over	5	2
Education (years)	7-9	2	0
	10-12	24	11
	12 over	21	19
Marital status	Married	21	14
	Unmarried	23	15
	Separation	3	1
Diagnosis	Paranoid	36	
	Disorganized	3	
	Undifferentiated	8	
Age of onset (years)		25.4	
Duration of illness (years)		4.5	
Medication	Typical antipsychotics	19	
	Atypical antipsychotics	24	
	Clozapine	4	

를 완료하였다. 평균 연령은 25.4세(환자군 30세, 대조군 29.4세)였으며, 연구대상의 결혼상태와 교육수준의 사회인구학적 특성은 표 1에 제시하였다. 환자군의 평균 교육수준은 13.5년이었고, 정상 대조군의 경우는 15.0년으로 두 집단 간에 통계적으로 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다($t=-2.646, p=.07$).

2. 정신분열병 환자군과 정상 대조군의 소뇌기능 비교

소뇌기능 검사인 ICARS 점수를 비교하기 위하여 두 집단의 ICARS 세부항목의 점수와 총점을 독립 표본 t 검정을 통해 비교하였다. 정신분열병 환자군의 ICARS 총점($t=10.504, p=.000$)과 세부항목중 자세와 보행의 장애($t=10.279, p=.000$), 운동 장애($t=7.089, p=.000$), 안구운동($t=6.226, p=.000$)에서 정신분열병 환자군이 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 높았다(표 2).

3. 정신분열병 환자군과 정상 대조군의 인지기능 비교

두 집단의 인지기능을 독립 표본 t 검정을 통해 비교한 결과, MMSE($t=-8.372, p=.002$) 및 시계그리기검

사($t=-10.083, p=.000$) 그리고 언어유창성 검사($t=-14.961, p=.000$)로 시행한 인지기능은 정상 대조군이 환자군에 비해 유의미하게 높은 점수를 보였다(표 2).

4. 정신분열병 환자군내에서 소뇌기능검사 ICARS의 소항목점수와 인지기능, 임상 증상과의 연관성

환자군내에서 소뇌기능검사 ICARS의 소항목점수와 인지기능, 임상 증상과의 연관성을 알아보기 위하여, ICARS의 점수에 영향을 줄 가능성이 있는 것으로 알려진 발병연령, 유병기간, 노출된 항정신병 약물을 통제된 뒤 편상관분석을 시행하였다. 분석 결과, ICARS의 소항목 중 자세와 보행의 장애, 운동능력이 인지기능 검사 중 시계그리기검사와 유의미한 관련성을 보였다. 다시 말하면, 정신분열병 환자가 자세와 보행의 장애($r=-.046, p=.042$), 운동능력($r=-.052, p=.048$) 소항목에서 높은 점수를 가질수록 시계그리기검사에서는 낮은 점수가 관찰되었다. 또, ICARS 총점수와 시계그리기 검사는 유의미한 부적 상관관계를 보였다($r=-.496, p=.039$). PANSS로 평가한 정신분열병 환자의 임상 증상과 ICARS를 비

Table 2. Comparison of the scores of ICARS and cognitive function in schizophrenic patients and controls

	Schizophrenic patients (N=47)		Controls (N=30)		t value
	Mean	±SD	Mean	±SD	
ICARS	I	2.85 ± .977	1.00 ± .000		10.279*
	II	3.31 ± 2.529	.00 ± .000		7.089**
	III	.10 ± .402	.04 ± .204		.442
	IV	.89 ± .813	.00 ± .000		6.226**
	Total	7.26 ± 3.186	1.10 ± .403		10.504**
Cognitive function	MMSE	26.76 ± 1.657	29.50 ± .731		-8.372*
	CDT	13.51 ± 2.962	19.60 ± 1.830		-10.083**
	Verbal fluency	9.74 ± 1.224	14.03 ± 1.217		-14.961**

* : $p<.05$, ** : $p<.001$. ICARS : International cooperative ataxia rating scale, I : postural and stance disorders, II : kinetic functions, III : speech disorders, IV : oculomotor disorders

Table 3. Partial correlations between cognitive functions, the subscores of the PANSS & ICARS in schizophrenic patients

	Cognitive function			PANSS			
	MMSE	CDT	Verbal fluency	Positive symptom	Negative symptom	General psychopathology	PANSS total
ICARS I	-.078	-.046*	-.112	-.071	.187	.320	.330
ICARS II	.170	-.052*	.171	-.029	.183	.070	.086
ICARS III	-.191	-.131	-.080	-.076	.059	-.122	-.116
ICARS IV	-.000	-.110	.185	.045	.168	.137	.167
ICARS total	.155	-.496*	-.037	-.008	.270*	.201	.227

* : $p<.05$. ICARS : International cooperative ataxia rating scale, I : postural and stance disorders, II : kinetic functions, III : speech disorders, IV : oculomotor disorders

교해보았을 때에는 환자의 음성증상($r=.270, p=.010$)만이 ICARS 점수와 연관되어 있었다. 즉 음성증상이 심할수록 ICARS 총점수가 높은 것으로 나타났다. 환자의 인지기능과 임상 증상과의 관계를 살펴보았을 때에는 시계그리기검사($r=-.593, p=.000$), 언어유창성 검사($r=-.411, p=.006$)가 음성증상과 유의하게 연관이 있었다(표 3).

5. 혼란변수의 평가

정신분열병 환자에서 발병연령, 유병기간, 노출된 항정신병 약물의 종류 및 AIMS 점수가 ICARS의 점수에 영향을 줄 가능성이 있는 것으로 보고 이에 대해 평가해 보았다.

1) 발병연령과 유병기간

발병연령 및 유병기간과 ICARS 점수간의 연관성을 확인하기 위하여 이변량 상관분석을 시행하였다. 본 연구에서는 발병연령($r=-.21, p=.087$) 및 유병기간($r=.16, p=.091$)이 ICARS의 점수에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

2) 노출된 항정신병 약물

노출된 항정신병 약물이 환자의 ICARS와 인지기능 검사 및 PANSS 점수에 영향을 주었는지 확인하기 위하여, 각 약물에 대해 일원량 배치분석(One way ANOVA)을 시행하였고, 항정신병 약물과 AIMS 점수에 대해서 이변량 상관분석(Pearson correlation test) ($t=.341, p=.067$)을 시행한 뒤, AIMS와 ICARS간 선형 회귀분석(Linear regression test) ($\beta=.193, p=.096$)을 시행하였다. 본 연구에서 항정신병 약물은 환자의 ICARS와 인지기능 검사 및 PANSS 점수와 통계학적으로 유의한 연관성은 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구는 이전 여러 연구들을 통해 보고된 정신분열병 환자에서 신경학적 이상을 세계 신경과학 연맹에서 증상의 심한 정도에 따라 만든 ICARS를 통해 반정량적으로 평가하여 정신분열병에서 소뇌가 하는 역할에 대해 알아보고, 이것이 정신분열병의 다른 주된 임상증상인 인지기능 이상 및 정신병적 증상과 어떤 연관성이 있는가를 알아보고자 하였다.

본 연구에서, 정신분열병 환자들은 정상 대조군과 비교하였을 때 ICARS에서 자세와 보행장애, 운동기능 및 안구운동장애뿐만 아니라 총점에서도 통계학적으로 유의한 높은 점수를 나타냈다. 즉, 유의한 소뇌기능 이상이 관찰되었다. 자세와 보행장애, 운동기능에서 두드러지는 점수 차이는 항정신병약물을 사용하지 않은 정신분열병환자를 대상으로 한 Ho 등⁹⁾의 연구에서 정상 대조군과 비교하였을 때 롬버그 검사(Rhomberg test)와 보행(Tandem gait)에서 두드러진 이상조건을 보인 것과 유사하였다. 또, 이와 같은 결과는 Mohr 등²⁸⁾의 연구에서도 일관되게 보고되었으며 Krebs 등²⁹⁾ 정신분열병환자가 다른 정신질환 및 정상 대조군에 비해 운동통합(motor integration) 이상이 가장 두드러진 신경학적 이상요소라고 보고하였다. 정신분열병 환자에서 도약 안구운동의 이상(영어), 추적 안구 운동의 이상, 낮은 추적율 등의 안구운동장애³⁰⁻³¹⁾ 또한 정신분열병의 특적으로 문헌상에서 보고된 바 있으며, 본 연구의 결과와 일치하였다.

정신분열병 환자의 인지기능의 손상은 오래 전부터 여러 학자들을 통해 연구되어 왔으며 정신분열병의 병태생리와 관련하여 많은 결과들이 보고되어 왔다.¹⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾ 정신분열병에서 인지기능 손상은 주로 집중과 정보처리 과정, 실행기능³²⁾이라고 불리는 사회적 인식, 작동기억, 언어시각적 기억과 학습에서 나타난다³³⁾³⁴⁾고 알려져 있어 본 연구에서는 이러한 부분을 알아볼 수 있는 시계그리기 검사와 언어유창성 검사, 간이 정신상태검사를 시행하였다. 정신분열병 환자는 정상 대조군과 비교하였을 때 3가지 인지기능검사 모두에서 통계학적으로 유의하게 손상되어 있었으며, 이는 다음의 선행 연구들의 결과와 일관된 결과였다. Bozikas 등³⁵⁾와 Herrmann 등³⁶⁾은 정신분열병 환자와 정상 대조군에서 간이 정신상태검사와 시계 그리기 검사를 시행하였을 때, 정신분열병 환자가 유의하게 손상되어 있음을 보고하였고, Caley 등³⁷⁾은 정신분열병 환자의 언어유창성 검사가 정상 대조군보다 훨씬 손상되었음을 보이며 이는 정신분열병 환자가 정보를 의미있게 구성하고 부호화하는 데 결함이 있음을 주장하기도 하였다.

PANSS로 평가한 정신분열병 환자의 임상 증상과 ICARS를 비교해보았을 때 ICARS 점수는 환자의 음성증상과 연관되어 있었다. 즉 음성증상이 심할수록 ICARS 총점수가 높은 것으로 나타났으며 환자의 양성증상은

관련성을 보이지 않았다. 정신분열병환자의 정신병리증에서 음성증상은 신경학적 손상과 높은 연관성을 보이는데, Buchanan은 특히 감각통합부분의 손상과 관계되었음을 보고하였고,³⁸⁾ Tiryaki 등의 연구에서도 음성증상이 두드러진 환자일수록 신경학적 평가척도 전반적인 부분에서 대조군과 두드러진 차이를 보인다고 하였다.³⁹⁾ Flashman 등은 정신분열병 환자를 신경학적 손상이 있는 그룹과 신경학적 손상이 없는 그룹으로 나누어 평가하였을 때, 신경학적 손상이 있는 그룹에서 음성증상이 더 많이 보였다고 하였다.⁴⁰⁾ Chen 등은 PANSS 척도의 음성증상과 감각통합부분간에 관련성이 있음을 보고하기도 하였으며,⁴¹⁾ Scheffer 등⁴²⁾ 또한 BPRS⁴³⁾의 음성증상과 감각통합부분간의 연관성에 대해 보고하였다.

환자의 인지기능과 임상 증상과의 관계를 살펴보았을 때에는 시계그리기 검사, 언어 유창성 검사가 음성증상과 유의하게 연관이 있었다. 이러한 결과는 관련된 선행 연구 결과³⁶⁾⁴⁴⁾들과 유사한 결과이나, 정신분열병 환자에서 시계그리기 검사가 음성증상보다는 양성증상과 관련이 있음을 보고한 Bozikas의 연구결과³⁵⁾와는 다른 결과였다.

정신분열병 환자에서 신경학적 이상과 인지기능 손상의 관련성에 대해서는 여러 연구들을 통해 보고된 바 있으며⁶⁻¹⁰⁾⁴⁰⁾ 이들 연구에서 신경학적 이상은 집중과 정보처리과정, 실행기능과 같은 전전두엽 피질이 담당하고 있는 인지기능과 관련된다고 하였다. 본 연구에서는 ICARS의 소항목 중 자세와 보행의 장애, 운동능력, 안구운동장애가 인지기능 검사 중 시계그리기 검사와 유의미한 관련성을 보였는데, 즉 정신분열병 환자가 자세와 보행의 장애, 운동능력, 안구 운동장애 소항목에서 높은 점수를 가질수록 시계그리기 검사에서는 낮은 점수가 관찰되었다. 신경학적 이상을 가진 정신분열병 환자가 보다 인지기능의 손상을 보이는 것은 신경심리검사를 이용한 연구뿐 아니라 뇌영상 연구들에서도 일관되게 보고되어 왔으며,⁹⁾⁴⁵⁻⁴⁷⁾ 이러한 결과들을 통해 소뇌가 여러 종류의 기억, 감각인식, 문제해결, 시각공간 집중 등 넓은 영역의 인지활동중에 활성화됨이 확인되었다.⁴⁸⁾⁴⁹⁾ 전두엽이나 두정엽, 측두엽과 같은 뇌의 다른 영역 또한 인지기능을 매개하지만, 본 연구에서는 신경학적 이상과 인지기능의 손상은 소뇌기능의 이상과 관련이 있었을 것 같다. 소뇌가 운동기능과 인지기능에 중요한 역할을 한다면 소뇌기능검사를 통해 나타난 신경학적 이상은 어

떤 의미를 보이는지 생각해보아야 할 것이다. Andreason은 대뇌고위기능의 조정곤란(Cognitive dysmetria)이라는 개념을 통해 이를 설명하고 있으며⁵⁰⁾ 본 연구에서도 이러한 개념과 일치된 결과를 확인할 수 있었다.

이 연구의 제한점으로 첫째, 검사도구로 사용한 ICARS에 대한 한국인을 대상으로 한 표준화없이 사용하였고, 그리하여 조음곤란(dysarthria)의 유창성 항목을 배제하고 정신분열병 환자군과 대조군을 비교하였다. 이로 인해 언어장애 항목에서 점수는 결과해석에 반영하지 못하였다. 둘째, 약물에 대한 엄격한 통제가 이루어지지 못하였다는 점이다. 급성기 정신분열병 입원환자나 어느 정도 증상이 조절되어 통원치료를 받고 있는 정신분열병 환자에서 항정신병 약물을 투약하지 않고 신경심리검사나 신경학적 검사를 실시하기는 매우 어렵기 때문에 항정신병 약물을 복용하고 있는 환자에서 약물세척 기간 없이 검사를 시행하였다. 항정신병 약물의 내인성 항콜린 효과와 항콜린 약물이 신경학적 상태나 기억 수행에 부정적 영향을 미칠 수 있으나,⁵¹⁾ 항정신병 약물이 도입되기 이전에도 정신분열병의 신경학적 이상이나 기억력 결함이 보고되었으며,⁵²⁾ 항정신병약물에 노출되지 않은 초발 정신분열병 환자에서도 이러한 결함들이 증명⁸⁻¹⁰⁾⁴²⁾⁵³⁾되었기 때문에 본 연구 결과에서 나타난 결함을 단순히 정신분열병 자체에 고유한 것이 아닌 항정신병 약물에 의한 효과로만 단정할 근거는 없다. 또 이를 확인하기 위해 AIMS와 연관성을 보았을 때에도 유의한 결과는 나타나지 않았다. 넷째, 젊은 남자환자만을 대상으로 했고, 환자군이 적었기 때문에 변수에 따른 오류가 있을 가능성이 있으며 일반화하기에는 어려움이 있을 수 있다. 또, 본 연구의 환자군에서 망상형 아형이 많아 이들이 정신분열병 환자를 대표한다고 할 수는 없다. 다섯째, 본 연구에서 사용한 신경인지기능검사의 항목들이 비록 여러 영역의 인지기능을 평가할 수 있는 것이지만, 세 가지 검사만으로 인지기능의 전체를 평가하기에는 무리가 따를 수 있겠다. 이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 정신분열병 환자들의 연성신경학적 징후를 평가하는데 있어 ICARS라는, 구조화되어 다른 검사자들에게도 통용될 수 있는 도구를 사용했다는 것에서 의미가 있다고 볼 수 있겠다.

종합하면, 본 연구에서 저자들은 정신분열병 환자들이 인지기능과 소뇌기능에서 심각한 손상을 가지고 있고, 특히 이것은 환자들의 음성증상의 정도와 상관관계가 있

다는 것을 확인하였다. 이 결과는 정신분열병에서 소년의 역할에 대해 지지하고 있다. 향후 유사한 연구에서는 질병의 경과에 따라 신경학적 징후의 변화에 대해 설명할 수 있기를 기대한다. 정신분열병 환자에서 신경학적 이상의 존재와 그것이 다른 증상과 가지는 연관성을 연구하는 것은 정신분열병의 병태생리를 알고 치료하는데 도움이 될 것이다.

요 약

목 적 :

소년이 운동조절 뿐아니라 인지기능과 정신과적 증상에도 중요한 역할을 하고있다는 증거들은 많다. 정신분열병에서 소년기능은 많은 연구들에서 대뇌고위기능의 조정곤란(Cognitive dysmetria)이라는 개념을 통해 주목 받아왔다. 다시말하면, 전전두엽-소뇌-시상핵-전전두엽 회로의 이상은 정신분열병에서 인지기능의 손상과 임상증상으로 나타날 수 있는 것이다. 본 연구의 주 목적은 남자 정신분열병 환자에서 소년기능이상을 ICARS를 통해 반정량적으로 평가하고, 이것이 임상 및 인지기능과 어떤 연관성이 있는지 알아보는 것이다.

방 법 :

저자들은 DSM-IV-TR 진단기준에 따라 정신분열병으로 진단된 47명의 남자 정신분열병 환자와 이와 성별과 나이를 맞춘 건강한 대조군 30명을 소년의 신경학적 징후를 ICARS로 점수화하여 비교하였다. 반정량적으로 100점의 총점을 가진 ICARS는 자세와 보행, 사지운동기능, 언어장애, 안구운동장애의 4개의 구획으로 나뉘어 19개 항목으로 구성되어 있다. 모든 실험군은 한국형 간이정신상태검사(K-Mini Mental status examination, MMSE), 언어유창성 검사(Verbal fluency test), 시계그림검사(Clock drawing test)를 통해 인지기능검사를 받았다. 환자군에서 임상증상의 심각도는 한국형 양성 및 음성 증상 척도Positive and Negative Symptom Scale(PANSS)로 평가하였다. 환자군에서 ICARS의 높은 점수가 추체외로증상이나 지발성운동장애와 같이 약물사용으로 인한 부작용과 관련이 있는지 여부를 확인하기 위하여 Abnormal Involuntary Movement Scale(AIMS)를 시행하였다. 실험군과 변수들에서 통계적 유의성을 보기위해 독립표본 t 검증과 편상관분석을 사용하였다.

결 과 :

정신분열병 환자들은 대조군에 비해 ICARS-자세와 보행장애, 운동기능, 안구운동장애-에서 유의하게 높은 점수를 보였다. 환자들은 인지기능검사에서도 보다 심각한 손상을 보였다. ICARS 점수와 PANSS로 평가한 환자들의 음성증상 총점과는 유의한 상관관계가 있었으며, 인지기능검사에서는 시계그림검사, 언어유창성 검사가 음성증상과 유의하게 연관이 있었다. 또, 시계그림검사는 ICARS 점수와 연관이 있었다. 정신분열병 환자에서 발병연령, 유병기간 및 AIMS 점수가 줄수있는 혼란변수는 회귀분석을 사용하여 평가하였으며, AIMS 점수는 ICARS의 점수와 연관성을 보이지 않았다.

결 론 :

정신분열병은 발달학적 혹은 신경발달학적 질환으로 개념내려지고 있다. 대부분의 연구자들은 정신분열병을 가진 환자들이 대뇌고위기능의 조정곤란(Cognitive dysmetria)이라고 불리는 전전두엽-시상핵-소뇌회로의 이상으로 인해 고통받고 있다고 하였다. 본 연구에서 저자들은 정신분열병 환자들이 인지기능과 소년기능에서 심각한 손상을 가지고 있고, 특히 이것은 환자들의 음성증상의 정도와 상관관계가 있다는 것을 확인하였다. 이 결과는 정신분열병에서 소년의 역할에 대해 지지하고 있다. 또, 정신분열병 환자들의 연성신경학적 징후를 평가하는데 있어 ICARS라는, 구조화되어 다른 검사자들에게도 통용될 수 있는 도구를 사용했다는 것에서 의미가 있다고 볼 수 있겠다. 향후 유사한 연구에서는 질병의 경과에 따라 신경학적 징후의 변화에 대해 설명할 수 있기를 기대한다.

중심 단어 : 정신분열병 · 소년 · 인지기능 · International Cooperative Ataxia Rating Scale(ICARS).

참고문헌

1. Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia (1919). Translated by Barclay RM; edited by Robertson GM. New York, Robert E Krieger:1971. p.77-83.
2. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. Am J Psychiatry 1988;145:11-18.
3. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders. Organicity in schizophrenia with premorbid asociality and emotionally

- unstable character disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:845-853.
4. Kinney DK, Woods BT, Yurgelun-Todd D. Neurologic abnormalities in schizophrenic patients and their families, II: neurologic and psychiatric findings in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:665-668.
 5. Johnstone EC, Macmillan JF, Frith CD, Benn DK, Crow TJ. Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episode. *Br J Psychiatry* 1990;157:182-189.
 6. Wong AH, Voruganti LN, Heslegrave RJ, Awad AG. Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;23 :139-146.
 7. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998;24:203-218.
 8. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, Smith M. Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995;152:191-196.
 9. Ho BC, Mola C, Andreasen NC. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: Clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *J Biol Psychiatry* 2004;55:1146-1153.
 10. Kim JG, Lee SI, Hong KS, Ahn SY, Kim JH, Kim EY. Cognitive Dysfunction and Soft Neurological Signs in Schizophrenic Patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:923-935.
 11. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull*. 2005;31:962-977.
 12. King DJ, Wilson A, Cooper SJ, Waddington JL. The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1991;158:770-775.
 13. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale(NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;27:335-350.
 14. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997;12:145:205-211.
 15. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Association:1994.
 16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276.
 17. Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, et al. Reliability and Validity of the Korean Version of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40(6) :1090-1105.
 18. 한국 신경인지기능 연구회편. 임상 신경인지기능 검사집. 서울. 하나의학사:1997. p.28-40.
 19. Leach L, Kaplan E, Rewilak D, Richards B, Proulx GB. Kaplan Baycrest Neurocognitive Assessment Manual: the Psychological Corporation:2000.
 20. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-561.
 21. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1235-1240.
 22. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:725-729.
 23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189-198.
 24. Yeon Ok Kang, Deuck Ryeul Na, Sng Hye Han. Validity of K-MMSE on dementic patients J of Korean Neurolog Assoc 1997;15:300-308.
 25. Schmitz-Hubsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Bonato S, Fancellu R, et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. *Mov Disord* 2006 :2 :699-704.
 26. Storey E, Tuck K, Hester R, Hughes A, Churchyard A. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale(ICARS). *Mov Disord* 2004;19: 190-192.
 27. Fann WE, Stafford JR, Malone RL, Frost JD Jr, Richman BW. Clinical research technique in tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1977;134:759-762
 28. Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Honicke S, et al. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psy Clin N* 1996;246:240-248.
 29. Krebs M, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamps J, Olie J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;45:245-260.
 30. Schmid-Burgk W, Becker W, Diekmann V, Jurgens R, Kornhuber HH. Disturbed smooth pursuit and saccadic eye movements in schizophrenia. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;232:381-389.
 31. Iacono WG, Bassett AS, Jones BD. Eye tracking dysfunctions is associated with partial trisomy of chromosome 5 and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1140-1141.
 32. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-125.
 33. Marder SR, Fenton W, Youens K. Schizophrenia, IX:

- cognition in schizophrenia- The MATRICS initiative. *Am J Psychiatry* 2004;161:25.
34. Morice R, Delahunty A. Frontal/Executive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22:125-640
 35. Bozikas VP, Kosmidis MH, Gamvroula K, Hatzigeorgiadou M, Kourtis A, Karavatos A. Clock Drawing Test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;121:229-238.
 36. Herrmann N, Kidron D, Shulman KI, Kaplan E, Binns M, Soni J, et al. The use of clock tests in schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 1999;21:70-73.
 37. Caley A, Venables PH, Monk AF. Evidence for distinct verbal memory pathologies in severely and mildly disturbed schizophrenics. *Schizophr Bull* 1983;10:247-264.
 38. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT, Jr. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990;147:290-294.
 39. Tiryaki A, Yazici MK, Anil AE, Kabakci E, Karaagaoglu E, Gogus A. Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *Eur Arch Psy Clin N* 2003;253:221-227.
 40. Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:526-532.
 41. Chen YL, Chen YH, Mak FL. Soft neurological signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:84-89.
 42. Scheffer RE. Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2004;70:19-26.
 43. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
 44. Kolb B, Whishaw IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:435-443.
 45. Kim JJ, Andreasen NC, O'carry DS, Wiser AK, Ponto LLB, Watkins GL, et al. Direct comparison of the neural substrates of recognition memory for words and faces. *Brain* 1999;122:1069-1083.
 46. Andreasen NC, O'carry DS, Arndt S, Cizadlo T, Hurtig R, Rezaei K. Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5111-5115.
 47. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266:458-461.
 48. Andreasen NC, O'carry DS, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins GL, et al. The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. *Hum Brain Mapp* 1999b;8:226-234.
 49. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and fingertapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 1997;17:9675-9685.
 50. Andreasen NC, Nopoulos P, O'carry DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: Cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999a;46:908-920.
 51. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptics and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989;98:367-380.
 52. Goldberg TE, Gold JM. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. In: *Psychopharmacology*. 4th ed, Ed by Bloom FE and Kupfer DJ, New York, Raven Press;1995. p.1245-1257.
 53. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-131.