

## 정신분열병과 면역학적 이상\*

정 희 연<sup>1)3)†</sup> · 김 용 식<sup>2)3)</sup>

## Schizophrenia and Immunological Abnormalities\*

Hee Yeon Jung, M.D., Ph.D.,<sup>1)3)†</sup> Yong-Sik Kim, M.D., Ph.D.<sup>2)3)</sup>

## ABSTRACT

There have been vast amount studies regarding immunologic dysregulation in schizophrenia. The mechanism of immune pathogenesis in schizophrenia still is unclear, even though various immune dysfunction have been reported. We endeavored to report on two major hypothesis on immunologic dysregulation in schizophrenia, the infection hypothesis and autoimmune hypothesis. We went on to focus on the autoimmune hypothesis, which has received the most attention over the years. We explored the accumulated data and the rational behind the autoimmune hypothesis and the implications of the autoimmune hypothesis for future research in the pathogenesis of schizophrenia.

**KEY WORDS** : Schizophrenia · Immune dysregulation · Autoimmune hypothesis.

## 서 론

정신분열병의 원인으로 면역 조절곤란(immune dysregulation)에 대한 가설은 20세기 초반부터 존재하였다. Bruce와 Peebles<sup>1)</sup>가 조발성 치매(dementia praecox)의 급성기에 백혈구 증가증과 체온 상승이 있고, 회복되

거나 만성화되면 전체 백혈구 수가 감소한다고 보고 하였다. 또 1918년에 인플루엔자의 대유행 후 정신분열병과 비슷한 양상의 인플루엔자 후(post-influenzal) 정신병 및 뇌염 후(post-encephalitic) 정신병이 발생함이 학계에 보고되기도 하였다. 이와 같은 최초의 면역 이상 가설은 정신분열병이 접촉전염성 질환이라는 개념에서 파생되었다. Lehmann-Faciuss<sup>2)</sup>는 정신분열병에서 항뇌 항

\*본 연구는 보라매병원 임상공동연구비(03-1996-6)의 지원으로 이루어진 것임.

<sup>1)</sup>서울대학교 보라매병원 신경정신과

*Department of Neuropsychiatry, Seoul National University, Boramae Medical Center, Seoul, Korea*

<sup>2)</sup>서울대학교병원 신경정신과

*Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

<sup>3)</sup>서울대학교 의과대학 인간행동과학연구소

*Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

†교신저자 : 정희연, 156-707 서울 동작구 신대방2동 보라매길 31

전화) (02) 870-2120, 전송) (02) 870-2709, E-mail) hyjung@snu.ac.kr

체(antibrain antibody)의 존재에 대해 최초로 보고하였다. 그러나 정온제가 정신분열병의 치료법에 도입되면서 연구 활동의 중심이 도파민 가설로 옮겨갔다. 이 시기까지는 면역계의 요소와 기능에 대한 전반적인 이해가 부족했기 때문에 면역 이상 가설은 한동안 연구자들의 관심 밖에 놓여 있었다. 1960년대에 Heath 등<sup>3)</sup>이 정신병적 증상이 활발한 정신분열병 환자의 혈청에서 'taraxein'이란 단백질을 분리하였다고 발표한 후 다시 면역 이상 가설이 조명 받기 시작하였으나, 이는 이후 면역글로불린으로 밝혀졌다. 1970년대에 들어서 Torrey와 Peterson<sup>4)</sup>이 정신분열병이 바이러스 감염과 관련 되어 있을 것이라는 가설을 제기하였고, 이 시기 이후 인간의 면역 체계에 대한 지식이 점차 늘어나고 실험 기법도 발달하게 됐다. 또 정신분열병의 도파민 가설이 약화됨에 따라 면역 이상 가설이 재등장하게 되었다. 면역 이상 가설을 주장하는 사람들은 정신분열병이 자가 면역 질환으로 분류되는 것만으로도 할지라도, 이 질환의 생화학적 결과가 전적으로 신경전달물질의 감소나 신경학적 형태에만 해당하는 것이 아니며, 정신분열병은 정신병적 증상을 나타낼 수 있는 면역계 또는 면역 이상을 일으킬 수 있을 것이라고 결론 내린다. 또한 우리 면역계의 효과는 비록 진화론적 목적이기는 하나 감염과 싸우는 것에만 국한된 것이 아니다. 따라서 면역계의 기능 이상은 뇌를 포함한 신체 조직에 광범위하게 파괴적인 결과를 가져올 수도 있다고 주장한다.<sup>5)</sup>

지금까지 수많은 연구에서 정신분열병 환자의 면역 이상에 대해 보고를 하였지만, 그 중 비교적 다수의 사람들에게 의해 연구되었고 또 반복적으로 관찰한 결과를 정리해보면 다음과 같다. 1) 정신분열병을 앓는 일부 환자에서 염증의 징후가 관찰되는 것을 포함한 림프구의 형태학적 변화에 대한 보고는 상당히 많았으나 결과가 서로 상충되는 것도 많았다.<sup>6)</sup> 2) 면역 세포의 수와 구성의 변화에 대한 것으로 환자의 말초 혈액이나 뇌척수액(cerebrospinal fluid, 이하 CSF)에서의 CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> T 세포, CD8<sup>+</sup> T 세포, CD5<sup>+</sup> B 세포 및  $\gamma\delta$  T 세포 수준의 변화에 대한 보고가 비교적 일관성 있게 발표되었다.<sup>7)</sup> 또한 단핵구 및 자연세포독성 세포(natural killer cell) 숫자의 증감에 대한 보고도 많았지만, 이는 너무나 비특이적이어서 교란 변수에 더 민감할 수 있어 정신분열병의 원인이 되는 면역 병리를 증명하는 데는 별 도움이 안된다. 3) 정신분열병 환자의 혈청내 감마 글로불린의 변화를 관찰하

여 항체 생산이 증가되어 있다는 보고 역시 많았으나 일관성이 없다. 4) 혈중 시토카인(cytokine)의 증가가 보고되었는데 그 중 특별히 인터루킨-2(이하 IL-2), 인터페론- $\gamma$ (이하 IFN- $\gamma$ ), IL-6가 가능성이 크다. 5) 항바이러스 항체의 증가는 몇 가지 항신경성(neurotrophic) 바이러스에 대한 항체에 관한 것으로 대부분은 herpes 바이러스에 집중되어 있다. 최근 가족에서 심한 신경학적 질환을 일으키는 Borna disease 바이러스에 대한 관심이 커지고 있다. 6) 그 밖에 정신분열병 환자에서 혈액뇌 장벽(blood brain barrier, 이하 BBB)에 장애가 있다는 보고가 있는데 이는 자가 면역 질환 가설과도 상관성이 있다.

위에 기술된 바와 같이, 많은 연구에도 불구하고 관찰된 면역 이상 소견들이 정신분열병의 발병 기전과 관련이 있다는 가설에는 아직 회의가 많다. 그 주된 이유는, 정신분열병 자체가 매우 이질적인 질환으로 이런 이질성에 의해 면역학적 연구에서 얻은 결과 역시 광범위한 이질성을 보인다는 점이다. 구체적으로 많은 연구에서 항정신병체 치료, 병의 유병기간과 현재 임상 상태, 영양 상태, 물질남용 또는 공존 신체질환과 같이 면역 반응에 변화를 가져오고 명백한 면역 이상을 초래할 수 있는 외적 요인들을 통제하는데 실패하였기 때문이다. 그렇지만 지금까지 정신분열병에서 확인된 면역계를 변화시키는 요인 중 일부는 자가 면역을 발생시키거나 유지하는 것을 촉진할 수 있다. 예를 들면 정신분열병 환자의 혈청에서 IL-6의 증가는 비교적 일관성 있는 결과인데, IL-6가 증가하면 B 세포를 활성화하여 체액(humoral) 면역 반응을 증가시켜 국소 면역글로불린 G(이하 IgG) 합성과 BBB의 장애를 촉진하게 되어 결과적으로 CNS의 자가 면역 질환의 악화를 매개할 수도 있다.<sup>8)9)</sup> 또한 성숙한 T 세포가 결핍된 쥐는 인지 결함과 행동 이상을 보이는데 이는 T 세포가 회복되면 없어지는 것으로 보아 적응성 면역계가 인지 기능에 필요하다는 것을 시사하는 연구도 있다.<sup>10)</sup> Jun 등<sup>11)</sup>에 의하면 한국인에서 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, 이하 CTLA-4)의 기능을 조절하는 것으로 알려진 CTLA-4 유전자의 엑손 1에 있는 position 49에서의 A/G single nucleotide polymorphism(이하 SNP)의 유전자형과 대립유전자의 분포가 환자와 건강한 대조군에서 차이를 보인다고 보고하였는데, 이러한 SNP에서의 차이는 전신홍반루푸스(이하 SLE), 다발성 경화증, 하시모토 갑상샘염, Graves'disease, 1형 당뇨병과 같은 다양한 자가

면역 질환에서 또한 발견되므로, 이런 다형태(polymorphism)는 면역 반응의 발달에서의 취약성을 증가시킬 가능성이 있다. 이와 같은 다양한 근거를 바탕으로 정신분열병에서의 면역학적 이상이 있을 가능성을 규명하려는 연구는 꾸준히 이어져왔고, Knight는 1980년대 이후 뇌변연계에 영향을 미치는, 뇌신경 세포막 수용체에 높은 친화력을 갖는 자가 항체를 분비하는 B 림프구의 forbidden clones의 발생으로써 정신분열병이 발생한다는 면역질환 모델을 지속적으로 주장하고 있다.<sup>12-14)</sup>

## 본 론

### 1. 사람의 면역 체계

사람의 몸은 외부에서 침입하는 생명을 위협하는 미생물에 방어하기 위하여 고도로 분화된 면역 체계가 발달되어 있다. 모든 세포는 뱃속질(bone marrow)의 다능성 줄기 세포(pluripotent stem cell)에서 유래되고 림프구성(lymphoid) 및 골수성(myeloid) 전구 세포(progenitor)로 분화된 다음 점차 성숙한 세포형으로 분화되어 나간다. 이에 따라 면역계는 크게 두 가지, 즉 면역 방어를 위한 비특이적 반응을 하는 골수성(myeloid) 구획과 특정 표적에 대해 정교한 형태로 방어하는 림프성(lymphatic) 구획으로 나눌 수 있다. 또한 방벽(barriers)의 유형에 따른 기능적 차이로 구분하면 세포(cellular)와 체액(humoral) 면역 두 가지 요소로 나누어 진다.

계통발생적으로는 '선천성(innate)' 면역 체계가 더 원시적이고 비특이적인 자연적 면역으로 일차 방어 역할을 하는데 여기에 속하는 세포 요소로는 단핵 세포, 대식 세포, 과립백혈구, 자연세포독성 세포가 있고 체액 면역 요소로는 급성기 단백질(acute phase proteins)과 보체(complement) 시스템이 있다. 이와 기능적 조화를 이루는 것으로 사람을 포함한 고등동물에서 볼 수 있는 좀 더 진화한 형태의 '적응성(adaptive)' 면역 체계는 T 및 B 세포를 포함하는 세포 요소와 특정 항체를 포함한 체액 요소로 구성되어 있고, 기억 기능과 조건화(conditioned)할 수 있다. 즉, 특정 항원에 다시 노출되었을 때 이를 적으로 인식하고 특정 면역 반응을 시작할 수 있다. 후천적 면역성에 관계한다. 적응성 면역계내에서 또 다른 세포 및 체액 면역계의 활성의 조화를 찾을 수 있는데, 세포 요소에는 T helper-1(이하 TH-1)계의 활성이 증가되어 활성 '면역전달물질(immunotransmitter)'인 IL-2, NF-

γ, 종양괴사인자(tumor-necrosis-factor-α, 이하 TNF-α)를 생산한다. 체액 요소는 T helper-2(이하 TH-2)계를 통해 주로 활성화되며 이때 도우미 세포(helper cell)는 주로 IL-4, IL-10, IL-6를 생산한다. TH-1과 TH-2 계는 여러 가지 시토카인의 활동에 의해 중개되는데, 시토카인은 면역계에서 결정적이고도 서로 상당히 중복되는 양상으로 조절하는 기능을 하며, 고도로 복잡한 방식으로 많은 신경전달물질과 상호작용을 한다. 분비하는 세포의 종류에 따라 단핵구, TH-1, TH-2, TH-3 시토카인으로 분류된다.

최근 들어 면역 기능을 가지고 있는 것으로 알려진 몇 가지 단백질이 손상되지 않은 정상적 CNS에서 독특한 비면역 기능을 가지고 있다는 사실이 알려졌다. Stevens 등<sup>15)</sup>은 발달 중인 시각계(visual system)에서 시냅스 연결을 재형성 하는 보체 연쇄반응의 물질(molecules of the complement cascade)을 발견하였다. 이는 면역계와 신경계가 같은 물질을 서로 다른 용도로도 사용한다는 것을 보여준다. 이런 분자의 중복(molecular overlap)이 두 시스템 사이에 이롭거나 또는 해로운 Crosstalk point로 작용할 수 있는데, 또한 이는 여러 가지 신경학적 질환을 위한 새로운 치료 방향에 단서를 제공한다. 정상적 뇌 발달과 가소성(plasticity)에 관여하는 선천성 및 적응성 면역계 단백질에 의한 정확한 분자적 기전을 규명하기 위해서 더 많은 연구가 요구된다.<sup>16)</sup>

### 2. 정신분열병에서의 면역학적 이상

정신분열병에서의 면역 이상은 아래 사실 중 하나 또는 세 가지 경로의 결합으로 개념화할 수 있다. 첫째, 정신분열병 환자의 면역학적 반응 시스템의 광범위한 비특이적 활성화, 둘째, TH-1계의 활성화, 셋째, 일부 환자군에서 TH-2계의 활성화의 가능성이다. 이 중 뒤의 두 가지는 자가 면역 과정 측면을 보이는 일부 정신분열병 환자에서 의미가 있을 수 있다.

#### 1) 면역계의 과활성화-시토카인 변화를 중심으로

정신분열병에서 시토카인 변화에 대해서는 지난 10년간 집중적으로 많은 연구가 이루어졌다. 임상적 관련성과 연계되어 보고된 주요 연구 결과는 (표 1)에 정리되어 있다.

IL-2는 T-helper 세포(CD4+)에 의해 생산되며 T 세포가 중개하는 면역성의 조절에 중요한 역할을 한다. IL-2는 쥐의 선조체와 중간뇌 세포에서 도파민 분비를

**Table 1.** Cytokine alterations in schizophrenia with clinical association

Cytokine	Major findings	Clinical associations
IL-2	Increased level (also lower levels noted in some studies) <sup>18-25)</sup>	Age of onset <sup>17)</sup> Bizarre behavior <sup>26)</sup> Formal thought disorder <sup>26)</sup> Positive symptoms <sup>25)</sup> Relapse prone <sup>27)</sup> Decrease after treatment <sup>21)25)</sup>
Soluble IL-2 Receptor	Increased levels <sup>20)28)</sup>	Epilepsy in younger patients <sup>29)</sup> Acute psychosis <sup>29)30)</sup> Poor prognosis <sup>31)</sup> Lower in positive symptoms <sup>31)</sup> First degree relative <sup>29)</sup> Tardive dyskinesia <sup>30)</sup>
IL-4	Increased CSF level <sup>31)</sup>	
IL-6	Increased level <sup>32-35)</sup>	Younger age <sup>36)</sup> Illness duration <sup>37)</sup> Acute exacerbation <sup>38)</sup> Negative symptoms <sup>37)</sup> Neuroleptic malignant syndrome <sup>39)</sup> Delayed responders <sup>33)</sup> Treatment resistance <sup>33)</sup>
Soluble IL-6 Receptor	Increased levels <sup>40)</sup>	Paranoid symptomatology <sup>41)</sup>
IL-10	Increased levels <sup>18)</sup>	Decrease in levels after treatment <sup>42)</sup>
IL-12	Increased levels <sup>43)</sup>	Decrease in levels after treatment <sup>44)</sup>
TNF $\alpha$	Increased levels <sup>23)45)</sup>	Negative symptoms <sup>46)</sup> Neuroleptic malignant syndrome <sup>39)</sup>
IFN- $\gamma$	Increased levels <sup>47-49)</sup> Decreased mitogen stimulated levels <sup>50)</sup>	

modified from Strous and Shoenfeld, 2006<sup>51)</sup>

촉진한다. 생쥐에서도 IL-2가 시상하부의 노르에피네프린 회전(turnover)을 증가시키고 전두 피질에서의 도파민 회전을 증가시킨다.<sup>52)</sup> TNF  $\alpha$ 로 소교 세포(microglia)를 활성화시키면 IL-2 분비가 촉진될 수 있고,<sup>45)</sup> 고용량의 재조합형 IL-2로 치료받은 암 환자에서 항정신병약제에 반응하는 환각과 망상을 보였다는 보고가 있다.<sup>53)</sup> IL-2는 정신분열병 환자의 CSF에서 증가하거나 또는 변화가 없으나 혈청에서는 감소했다는 보고가 있다. Cazzullo 등<sup>47)</sup>은 약을 복용해 본 적이 없거나 현재 복용하고 있지 않는 정신분열병 환자에서 정상인에 비해 IL-2와 IFN-  $\gamma$ 의 생산이 높았다고 보고하였다. 혈청 IL-2는 PANSS 양성 증상 점수와 의미있는 역상관을 보이고,<sup>35)</sup> Homovalinic acid 수준과는 양의 상관성을 보였다.<sup>37)</sup> 또한 CSF의 IL-2 증가가 재발의 경향성이 높은 정신분열병 환자의 정신병 증상과 상관성이 있기 때문에 이것으로 재발을 예측할 수

있다는 주장이 있었으나,<sup>27)</sup> 약물에 의한 허상(medication artifact)일 수 있다는 비판을 받았다. 혈중 IL-2 수준과는 달리 생체 밖 연구에서 mitogen 자극시 T 세포의 시토카인 생산 능력을 측정한 결과 IL-2 생산 능력이 감소되는 것을 관찰했다는 주장이 있었으나 이를 부정하는 논문도 적지 않다.<sup>17)18)24)54)55)</sup> Rothermundt 등<sup>56)</sup>은 이런 현상은 종종 체내에서의 IL-2 과잉생산 후 림프구의 탈진(exhaustion)의 결과로 해석할 수 있다고 하였으나, 자가 항체 양성인 급성기 환자군에서는 실제 림프구의 IL-2생산 능력의 저하를 발견하였다는 보고도 있다.<sup>56)</sup> 항정신병제로 치료 후 IL-2가 감소하였다는 보고가 있었으나,<sup>25)37)</sup> 국내 급성기 환자를 대상으로 한 연구에서는 8주 동안의 haloperidol 치료,<sup>57)</sup> 4주간의 risperidone 치료,<sup>58)</sup> 6주의 항정신병제 치료 후 혈중 농도의 변화를 관찰하지 못하였다고 보고하였다.<sup>59)</sup>

sIL-2 수용체가 CSF에서는 감소하였으나 환자의 혈청에서는 증가하였다는 연구가 있고,<sup>28)60)</sup> Rapaport 등<sup>60)</sup>은 코카시안 뿐 아니라 한국인에서도 치료 전 혈중 sIL-2 농도가 대조군에 비해 높았으며 이는 연령, 성별, 약물 치료, 유병 기간과는 상관없이 있었다고 보고하였다. 또한 Maes 등<sup>61)</sup>은 혈장 sIL-2R과 또다른 면역 활성화의 지표가 되는 transferrin 수용체(TfR) 사이에 상관성이 있다고 보고하였다. 이 소견은 정신분열병 환자의 전신적 면역 활성을 시사하는 것으로 볼 수 있으나, 좀 더 많은 증거가 필요하다.

IL-6는 대식 세포, 단핵구, T 및 B 세포에서 분비되고 다른 시토카인과 마찬가지로 CNS의 활성화된 별아교 세포(astrocyte)와 소교 세포에 의해 생산된다. 손상이나 염증 후에 회복을 촉진하는, 소위 항신경 시토카인에 속한다. 뉴런의 발달과 기능에도 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 설치류에서 IL-6는 해마와 전두 피질의 세로토닌과 도파민 활성을 증가시킨다.<sup>52)</sup> 지금까지는 정신분열병 환자에서 IL-6의 증가,<sup>19)33)36)62)</sup> IL-6이 높은 것과 유병기간의 상관성,<sup>19)37)</sup> 그리고 IL-6이 높은 것과 치료 저항성과의 상관성<sup>33)</sup>도 보고되었다. 즉, 좋지 못한 경과를 보이는 환자에서 특히 혈청내 IL-6이 높다는 것을 시사한다. 또한 항정신병약제가 IL-6계의 기능 저하를 일으키는 데<sup>36)</sup> butyrophenon 보다는 phenothiazine에서 좀 더 심하다.<sup>33)</sup> IL-6가 관심의 초점이 되는 이유는 CNS에서 자가 면역 질환의 악화를 매개할 수도 있고,<sup>63)</sup> B 세포의 분화, 국소적 IgG 생성, 그리고 BBB의 장애에 관여할 수 있기 때문이다.<sup>9)64)</sup> 또한 시상하부에서 GHRH와 TSH 분비를 유도할 수 있고 시험관내 실험에서 뇌하수체 세포에서 프로락틴과 성장호르몬의 분비를 자극하고,<sup>65)</sup> 시험관내에서 뉴런을 자극하여 도파민과 다른 카테콜라민을 분비시키는 역할도 하는 것으로 생각되기 때문이다.<sup>66)</sup>

IFN- $\gamma$ 는 T-helper 세포(CD4+)에 의해 생산되며 IL-2와 기능적으로 밀접한 관련이 있고 T 세포가 중개하는 면역성의 조절에 중요한 역할을 한다. Inglot 등<sup>67)</sup>은 Liopolysaccharide 또는 Phytohemagglutinin 자극에 반응하여 인터페론이 증가하는 환자는 양성증상이 더 우세한 반면 인터페론이 낮은 환자는 음성증상이 더 많더라는 보고를 하였다. Arolt 등<sup>68)</sup>은 한 달 치료 후 IFN- $\gamma$ 가 감소하는 것과 IL-2가 의미 있는 상관성이 있다고 하였다. Preble와 Torrey<sup>49)</sup>는 IFN positive 환자가 IFN neg-

ative 환자에 비해 최근에 병이 시작되었거나 악화되었고 약물치료를 하지 않거나 적은 양의 약을 먹고 있을 가능성이 크다고 하였다. 또는 시험관내 실험에서 IFN- $\gamma$ 의 생산이 감소되어 있다는 보고도 있다.<sup>56)69)</sup>

## 2) T-helper cell type 1면역 활성화(pro-inflammatory)

TH-1계의 특징은 IFN- $\gamma$ 와 IL-2의 생산이다. 정신분열병 환자의 일부에서 TH-1 면역계가 활성화되었다는 증거가 있다. 예를 들면 sIL-2R이 혈청에서는 증가하였다는 것과 IL-2와  $\alpha$  인터페론 아형의 mitogen으로 자극된 시토카인 반응이 증가되었다는 것이다.<sup>30)</sup>

## 3) T helper cell type 2면역활성(anti-inflammatory)

TH-2 활성화 시스템의 구성 요소는  $\beta$  림프구 기능을 조절하는데, 정신분열병 환자에서는 IL-10을 포함하는 다양한 시토카인의 증가와 CSF내에서 IL-4의 증가를 볼 수 있었다는 연구가 많다.<sup>18)</sup> 또한 sICAM-1이 TH-1 세포 활성화에 의해 주로 나타나는데 일부 정신분열병 환자에서 감소되어 있다는 보고가 있다.<sup>31)</sup> 그 의미는 TH-1 세포 기능에서 TH-2계 활성화로 이동했다는 것을 반영한다. 따라서 sICAM-1이 감소되었다는 것은 적어도 일부 환자에서는 세포 면역계의 활성이 감소되어 있을 가능성을 시사한다. 이는 체액 면역이 더 우세한 정신분열병 환자에서 세포 매개 면역이 상대적으로 부족할 수 있다는 일부 연구자들의 의견과 일치한다.<sup>70)71)</sup> 이에 반해 정신분열병 환자에서 Ig가 증가되어 있다는 연구의 수는 많지 않지만, 정신분열병 환자의 1/3에서 항체가(antibody titer)가 높은 것과 같은 면역학적 이상을 보였다는 보고가 있었고,<sup>72)</sup> 이런 연구 결과들을 근거로 정신분열병의 자가 면역 가설이 나왔다. 특별히 음성증상이 우세한 환자의 CSF에서 Ig G가 증가,<sup>73)</sup> 환자의 혈청에서 Ig G, Ig M, Ig A 농도의 증가, 모든 Ig G는 정상 수준 또는 감소, Ig E의 증가(특히 치료반응이 나쁘거나 정상인에서), 및 항정신병약제 사용시 B 세포가 활성화하고 항체생성이 증가한다는 것<sup>74)75)</sup>과 같은 결과가 발표되었으나 Ig에 대한 결과는 일관성이 없다. 또한 정신분열병 환자에서 신체내 항원에 대한 항체로 예를 들면, 열충격 단백질(heat shock protein, 이하 HSP)에 대한 항체가 존재한다는 연구 결과 역시 일부 환자에서는 TH-2 면역계의 활성화를 보여주는 것으로 해석할 수 있다. Riedel 등<sup>76)</sup>은 정신분열병 환자가 대조군에 비해 특정 항원에 대한 피부 반응이 의미

있게 감소되었음을 보고하였다. 이런 소견은 결국 생체내에서 type 1 매개 세포 면역 반응이 상당히 약화되었다는 것을 의미하며, 이를 바탕으로 정신분열병 환자에서 상대적으로 TH-2으로 이동되어 있다는 가설이 더 힘을 얻는다.

### 3. 정신분열병의 발병기전으로서의 면역 이상에 대한 주요 가설

#### 1) 감염 가설

이 가설의 근거는 1차 세계대전 후 인플루엔자의 세계적인 유행 이후 정신분열병과 유사한 정신병이 발생하였다는 역사적 사실과 겨울 태생, 도시 태생, 기근이나 인구가 밀집된 시기의 출생, 임신 중 산모의 열병(바이러스 감염과 같은), 난산 및 생애 첫 1년 동안 고양이노출과 같은 위험 인자들이 정신분열병의 발병률 증가와 상관이 있다는 역학 연구 결과에서 찾을 수 있다.<sup>77)</sup> 지금까지 확인된 감염원은 없지만, 주로 연구된 것은 몇 가지 항신경성 바이러스에 대한 항체 연구이다. Herpes 바이러스에 대한 것이 가장 많았고 그 밖에 Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Mump virus, Rubella 및 Measles virus, Toxoplasma gondii, Influenza A virus에 대한 항체 발견 등이 잇달아 보고되었지만, Fukuda 등<sup>78)</sup>은 Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, Measles, Rubella, Mumps, Influenza, Japanese encephalitis virus에 대한 항체를 급성 정신병적 상태의 정신분열병 환자와 치료 후 8주가 지난 환자에서 비교한 결과 항체 역가에서는 두 군간에 차이가 없었다고 보고하였다. 최근에는 가족에서 심한 신경학적 질환을 일으키는 Borna disease 바이러스에 대한 관심이 커지고 있는데, 정신분열병 환자의 3~45%에서 혈청내 항체가 발견되지만 정신병적 장애가 없는 대조군에서는 0~5%만이 발견되었다고 보고되었다.<sup>79-83)</sup> 그러나 이에 반해 Richt 등<sup>84)</sup>은 정신병 환자에서 Borna disease 바이러스에 대한 항체를 찾기 못하였다고 보고하였다.

항바이러스 항체 또는 항원을 찾기 위한 시도는 많았으나 일치된 연구 결과를 얻는데는 실패하였고 확인된 바이러스나 세균은 없다. 감염이 되었을 때 그로 인한 활동성 질환이 있다고 추정하는 것은 일정한 기간 동안에 한 개체에서 특정 항체가 증가하는 것을 근거로 한다. 또한 말초에서의 감염 징후가 CNS 감염을 의미하는 것은 아닌 경우도 있으므로 혈장보다는 CSF에서의 결과가 더 신

뢰성이 높다. 그런데도 발표된 연구의 대부분은 이런 점을 고려하지 못했고, 그 때문에 감염 병리(infectious pathology)를 제대로 증명할 수 없었다.<sup>85)</sup> CNS 감염은 보통 소교 세포 활성화와 관련있고 BBB의 장애도 예상된다. 정신분열병 환자에서 BBB의 투과성(permeability)이 높아졌다는 증거로는, 조사한 환자의 19~29%에서 투과성이 증가한 징후가 보인다는 연구<sup>41)73)86)87)</sup>와 이런 환자에서는 뇌혈관의 염증을 시사하는 sICAM-1의 농도가 증가되어 있고, very late antigen-4(이하 VLA-4)-positive CD4+(T helper cell) 및 CD8+ 세포(cytotoxic T cell)이 증가되어 있다는 연구<sup>41)88)</sup>를 들 수 있다. 물론 이런 연구들의 재현이 좀 더 필요하지만, 더 미묘한 감염일 경우 BBB의 투과성에서의 변화가 감지되지 않을 수도 있다는 것을 생각해야 한다. 만약 감염이 CNS에만 국한되어 있다면 급성기 단백질(이하 APP)의 변화는 기대할 수 없다. 따라서 이런 단백질을 혈청에서 측정하는 것은 실제 일어난 면역 상황을 완전히 파악하기 위한 부가적인 표지자로서 쓸모가 있을 뿐이다. CNS 감염일 경우 CSF내에서는 면역 세포와 시토카인과 같은 pro-inflammatory 면역 세포 활성화의 표지자가 증가할 것으로 예상된다. 시토카인 생산 실험으로 알 수 있는 말초에서의 면역 세포의 기능적 능력은 감염에 저항하는 개인의 잠재력에 대한 중요한 표지가 된다.

감염원에 노출된 효과는 물론, 개인의 유전적인 감수성에 따라서 크게 달라진다. T, B 림프구 또는 염증 매개체를 부호화(encoding)하는 유전자의 변화는 많은 감염성 질환에 대한 감수성이 높아지는 것과 상관이 있다. 또한 다양한 시토카인, chemokine, 인터페론 및 T 세포에서의 다형태는 감염에 대한 감수성과 이후 질환의 발달과 상관이 있다. 정신분열병과 관련성이 있는 면역계의 유전자로는 IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , sICAM-1, HLA-DRB-1, 세포독성 T-lymphocyte antigen-4(CTLA-4) 등을 들 수 있다.<sup>77)</sup> 국내에서 정신분열병 환자를 대상으로 시행한 일련의 유전자 연구 결과 IL-4 promoter와 IL-4 수용체 유전자에서의 다형태,<sup>89)</sup> IL-10 유전자 다형태,<sup>89)</sup> 그리고 TNF- $\alpha$  유전자 다형태<sup>89)</sup>는 정신분열병 발병과의 상관성이 없다고 하였다. 그러나 Jun 등<sup>11)</sup>은 한국인에서 CTLA-4의 기능을 조절하는 것으로 알려진 CTLA-4 유전자의 exon 1에 있는 position 49에서의 A/G SNP의 유전형과 대립유전자의 분포가 환자와 건강한 대조군에서 유의한 차이를 보

인다고 보고하였다. 이런 유전적 다형태는 면역 반응 발달에서의 취약성을 증가시킬 가능성이 있다.

최근 정신분열병에서의 면역 염증 과정을 증명하기 위한 동물모델이 만들어졌다. 뇌의 발달, 도파민과 GABA의 분화를 조절하고 시냅스 성숙에 관여하는 면역/염증 반응의 핵심 물질인 시토카인은 감염이나 뇌 손상 후에 유도된다. 새끼 설치류에 시토카인을 주사하여 실험한 결과, IL-1과 epidermal growth factor(이하 EGF)가 이후에 가장 심하고 지속적인 행동 및 인지 이상을 일으키고 이런 현상의 대부분은 항정신병약제로 개선되었다.<sup>90)</sup> Nyffeler 등<sup>91)</sup>은 임신한 생쥐에게 합성 시토카인 유리촉진제인 PolyI:C를 1회 주사한 후 태어난 새끼가 성장한 후 다수의 정신분열병 관련 행동 결함을 보였다고 하였다. 출생 전, 초기 뇌 발달에 면역활성으로 유도된 장애는 GABA A 수용체의 변연계에서의 발현에 심대한 변화를 일으키므로 이후에 자라서 행동 결함을 일으킨다고 주장하였다.

## 2) 자가 면역 가설

자가 면역 가설은 정신분열병과 특정 형태의 자가 면역 질환 사이에 임상적 유사성이 많다는 점에서 아이디어를 얻었다. 1960년대 초에 Burch는 정신분열병의 발병 연령, 성별에 따른 차이, 관해와 재발을 반복하는 임상적 경과가 류마티스 관절염과 같은 자가 면역 질환과 유사하다고 하였고,<sup>92)</sup> 이후 몇몇 연구에서도 다른 자가 면역 질환과 정신분열병과의 유사성에 대해 보고하였지만 그것만으로는 충분한 증거가 되지는 못했다. Knight 등<sup>93)</sup>은 자가 면역 기전이 정신분열병의 유전적 소인을 설명할 수 있을지에 대해 고찰하였다. 예를 들면, 루프스와 같은 자가 면역 질환이 갖는 관해와 재발을 반복하는 임상 경과, 같은 가계내에서는 발병 연령의 상관성이 있다는 것, 약물이나 신체적 손상 또는 감염으로 유발될 수 있고, 일관성 쌍생아에서의 불일치율이 비슷하고, 인슐린 의존형 당뇨병과 비슷하게 겨울철 출생이 많다는 점 등이다. 또한 정신분열병 환자의 친족에서 자가 면역 질환의 발생이 더 많다는 연구<sup>94)</sup>와 정신분열병과 류마티스 관절염과는 강한 역상관성을 갖고 있다고 보고한 연구<sup>95)</sup> 역시 자가 면역설을 지지하는 근거가 된다. 앞서 기술된 바와 같이 소교 세포의 활성화, BBB 장애와 같은 비특이적 염증의 표지자와 아울러 IL-6 증가, sIL-2 수용체의 증가, CD5+ B 림프구 수의 증가와 같은 면역 이상 소견 역시 자가 면역 과정에 대한 근거로 해석할 수 있다.<sup>96-98)</sup> 그

러나 아직 왜 자가 면역 질환이 발생하는지 잘 모른다. 한 가지 가설은 이중 단백질 면역 반응을 유도하고 이에 따라 생산된 항체가 그 사람의 특정 단백질과 교차 반응한다는 것이다. 정신분열병에서는 교차 반응하는 항체가 특정 뇌 구조를 표적으로 할 것으로 가정할 수 있다. 정신분열병에서는 뇌의 여러 영역에서 문제가 발생하기 때문에 국소 영역 보다는 세포 구조에 초점을 맞추는 것이 더 적절하다. 만약 특정 항체가 발견된다면 그 기능적 역할을 규명하는 것이 필수적이다. 뇌 신경이 아닌 다른 세포에 대한 자가 항체를 찾는 것은 정신분열병의 연구에서는 별로 가치가 없다고 본다. 만약 자가 면역 반응이 CNS에만 국한된다면 급성기 단백질의 변화는 예상할 수 없다.

Rose와 Bona<sup>99)</sup>는 자가 면역 질환의 기준을 재정립하였는데, 어떤 질환이 실제 자가 면역에서 기원한 것이라고 하려면 아래와 같은 몇 가지 증거가 필요하다고 하였다. 첫째는 질병의 특징적 병변의 항체나 림프구성 세포가 사람에서 사람 또는 사람에서 동물로의 전달성(transmissibility)을 갖거나 또는 실험실에서 질환에 특징적인 기능적 결함을 재생하는 것과 같은 간접 증거, 둘째, 실험동물에서 자가 면역 질환을 재생하거나 표적 장기로부터 자가반응 T 세포나 자가 항체를 분리해 내는 것과 같은 직접 증거, 마지막으로 자가 면역 질환을 설명하는 표지자가 존재하는 것과 같은 정황 증거가 요구된다고 하였다. Jones 등<sup>7)</sup>은 이런 기준에 따라 정신분열병이 자가 면역 질환임을 시사하는 증거를 아래와 같이 기술하였다.

### (1) 정황 증거

먼저 환자나 그 가족에서 다른 자가 면역 질환과의 상관성이 높다는 것을 들 수 있다. 알려진 바와 같이, 정신분열병 환자의 친척은 1형 당뇨병<sup>100)</sup>과 갑상샘 항진증<sup>94)</sup>에 걸릴 위험성이 더 높고, 항갑상샘 항체의 유병률이 일반인 집단에 비해 거의 두 배나 더 높다. 그리고 SLE는 정신분열병 환자에서 비교적 자주 발생하는데 특히 phenothiazine이나 dibenzodiazepine antipsychotics 사용 후 발생하기도 한다.<sup>101-103)</sup> 약물에 의해 유발된 루프스의 기전에 대해서는 아직 잘 알지 못하지만, 정신분열병 환자의 일부는 자가 면역 질환의 발생에 대한 취약성이 있다는 것을 의미하는 것 일지도 모른다. 또한 뇌 루프스는 정신분열병과 유사한 정신병을 일으킨다. 이에 반해 류마티스 관절염과는 강한 역상관이 있는데,<sup>95)</sup> 이런 역상관성은 같은 면역학적 원인을 공유한 질환이 있을 때 어

느 한 질환에 걸리면 다른 질환에 대해서는 상대적으로 면역성을 갖게 된다는 반직관적(counterintuitive)인 상관성으로 이해되기도 한다. 또 이에 대한 설명으로 prostaglandin 합성, T-와 B 림프구 활성화, 혈청 IL 수용체 농도, IGF-II 수준, HLA 다형성의 차이와 같은 요인들도 거론된다.<sup>95)</sup>

정신분열병과 다른 자가 면역 질환을 동시에 앓고 있는 환자에 대한 증례는 보고되어 있지만 정신분열병 환자에서 일반인 집단보다 자가 면역 질환의 발생률이 더 높은지를 알아보기 위한 대규모의 역학연구는 되어 있지 않다. 그 밖에 CSF내에서 활성화 림프구 수가 증가되었다는 보고<sup>104)105)</sup>와 정신분열병 환자 14명 중 12명에서 몇 가지 신경 세포에 fluorescein-tagged antihuman 항체가 표지되지만 19명의 대조군에서는 없었다<sup>106)</sup>는 연구 결과와 같이 병이 침범한 장기에 면역 세포가 존재하는 것과 특정 major histocompatibility complex (이하 MHC) 일배체형(haplotypes)과의 상관성,<sup>107-111)</sup> 혈청내 자가 항체의 농도가 높음, 그리고 장기에 항원-항체 복합체가 침착된 것도 정황 증거에 해당한다. 또한 면역억제제 증상이 호전되는 것도 들 수 있다. 예를 들면 Levin 등<sup>112)</sup>이 면역억제제인 azathioprine을 단기간 사용한 결과 정신분열병 환자의 일부에서 정신증상이 호전되었다고 보고한 것이다. 치료제인 haloperidol 또는 clozapine과 같은 일부 항정신병제는 면역억제 기능이 강한다,<sup>112)</sup> 만약 정신분열병이 자가 면역반응에 의한 것이라면 이런 약물이 뇌 신경전달물질 수용체에 대해 직접적인 대항제로 작용하면서 동시에 자가 면역반응을 억제하는 상승 효과(synergistic effect)가 있을 것이다.<sup>7)</sup>

#### (2) 간접 증거

동물 모델에서 자가 면역성을 유발하는 것을 관찰하는 것 또는 표적 장기에서 자가 면역 세포나 항체를 찾는 것을 말하는데, 정신분열병에서 이를 증명할 수 있는 적절한 실험 방법은 없다. 가장 근접한 예로 이중끈(double-stranded) DNA에 대한 자가 면역 항체가 특징인 SLE에 대한 연구가 간접적인 증거가 될 수 있다. SLE 환자의 14~75%가 기분 및 행동 장애 또는 정신병적 증상을 보인다. 최근 항DNA 항체의 한 subset이 NMDA glutamate 수용체의 NR2 subunit와 교차 반응한다는 것이 알려졌다.<sup>113)</sup> 만약 SLE 환자에서의 정신병 증상이 항DNA 항체가 glutamate 수용체와 상호작용한 결과에 의한 것

이라면 정신분열병 환자의 일부에서도 신경전달물질 수용체와 자가 항체와 유사한 반응을 일으킬 수도 있을 것이다.

#### (3) 직접 증거

가장 확실한 것은 환자의 T 세포나 항체를 환자에게서 건강한 사람에게로 직접 전달하여 그 질환의 특징적 병변을 유발할 수 있는 것을 들 수 있다. 1960년대에 Heath 등이 활동성 정신병적 증상이 있는 정신분열병 환자의 혈청에서 "tarexin"이라는 단백질을 분리해냈다.<sup>3)</sup> 원숭이에게 정맥 주사하면 정신분열병 환자에서 보이는 것과 유사한 뇌파 변화를 보였고, 건강한 자원자에게 정맥 주사한 경우 비슷한 뇌파 변화를 보이고 동시에 정신분열병의 활성화기와 비슷한 정신병적 증상을 유발하였다. 이는 이후 면역글로불린으로 밝혀졌지만 그 특이성은 확인되지 않았다. 같은 연구진이 septum pellucidum에 특이성을 갖는 토끼에서 유도된 항체를 사용한 또 다른 연구에서는, 고양이에게 주사하면 국소적 뇌파 변화를 일으킬 수 있다는 것을 보여주었다.<sup>3)</sup> Bergen 등<sup>114)</sup>은 급성기 정신분열병 환자의 혈액에서 정제한 Ig G를 리세스 원숭이의 CSF내로 주사하였다. 환자 혈청 중 22%, 건강한 대조군 혈청의 7%가 원숭이에서 뇌파 이상을 유발할 수 있었다. Heath의 연구 결과와 비슷하지만 Heath의 연구에서는 건강한 대조군으로부터 얻은 혈청을 사용했을 때는 이상이 없었다는 데에서 차이가 난다. 환자로부터 얻은 혈청에서 정제한 Ig G를 쥐의 CSF내로 뇌수조내 주사(intracisternal injection)한 결과 감각운동피질에 미세구조 이상과 lipid peroxidation의 활성화가 일어났는데 이는 정신분열병 환자의 뇌에서 발견되는 변화와 유사한 것이었다.<sup>115)</sup>

이런 초기의 실험들은 일부 정신분열병 환자에서 나온 자가 항체가 다른 사람에게도 병을 옮길 수 있다는 가설을 지지한다. 그렇지만 어떻게 그런 효과가 발생하는지에 대한 설명은 많이 부족하다. 최근에는 환자의 혈액에서 정제한 자가 항체가 M1 muscarinic acetylcholine 수용체(mAChR)에 특이성이 있고, 이는 시험관내 실험에서 적절한 기능을 할 수 있음이 밝혀졌다.<sup>116)</sup> 이런 항체는 natural ligand가 수용체에 결합하는 것을 저해하고 M1 mACh 수용체를 활성화시키는 작용제와 유사한 활성을 갖는다.

### 4. 정신분열병에서의 자가 항체

1930년대 초에 정신분열병 환자의 사후 뇌에서 보이



는 특정 항원에 반응하는 항체가 정신분열병 환자의 혈청에서 발견되었다는 보고가 있었지만,<sup>2)</sup> 오랜 세월 동안 잊혀 있다 1960년대가 되면서 몇몇 연구자들이 다시 정신분열병 환자의 혈청에서 다양한 항체 항체의 존재에 대해 보고하기 시작하였다. 사람은 누구나 다 일정한 수준의 자가 항체를 가지고 있지만 자가 면역 질환에서는 병적 수준으로 높아져 있다. 연구자들은 환자에서 높은 수준의 자가 항체가 있음을 일관성 있게 찾지 못하였고, 일부는 특정 항체를 찾았다는 이전 연구를 재현할 수 없었다. 정신분열병이 자가 면역 질환이라는 것은 환자에서 얻은 자가 항체를 생쥐나 다른 실험동물에 주사하게 되면 명확하게 증명할 수 있을 것이다. 만약 실험동물이 정신분열병 증상을 나타낸다면 자가 면역 질환이라는 것이 확실하게 된다.<sup>5)</sup> 그러나 이후 많은 연구가 있었지만 일관성 있는 결과를 얻지는 못했다. 현재까지 알려진 주요 자가 항체는(표 2)에 나와 있다.

### 1) 항뇌 항체

현재까지 정신분열병의 항뇌 항체에 대한 연구는 논란만 많았을 뿐이지 추시 확인되었다고 볼 수는 없다. 그럼에도 불구하고 많은 연구자들이 아직도 정신분열병에 대한 항뇌 항체를 연구할만한 가치가 있다고 생각하는 것은 아래와 같은 사실에 근거한다.

#### (1) 뇌 조직에 대한 자가 항체

정신분열병 환자의 28~95%에서 혈청내 항뇌 항체가 존재한다는 보고가 줄을 이었지만,<sup>2)3)117)119)146-148)</sup> 이후 다른 많은 연구자들은 이 결과를 재현할 수 없었다. Pandey 등<sup>121)</sup>이 정신분열병 환자의 48%에서 혈청내에 항뇌 항체가 있다고 보고한 이후 특정 뇌 부위에 대한 항체를 발견했다는 보고도 이어졌다. 해마,<sup>5)125)132)137)</sup> 사이막(septum),<sup>118)128)137)149)</sup> 띠이랑(cingulate gyrus),<sup>118)128)137)</sup> 편도,<sup>5)118)</sup> 및 이마 피질(frontal cortex)<sup>118)</sup>에 대한 항체를 발견했다는 보고가 있었지만 대부분이 재현되지 못했다. 그 밖에 뇌 세포의 특정 구조에 대한 항체의 존재를 보고한 연구도 많았다. 정신분열병 환자에서 자가 항체 발생이 더 많았다고 보고된 것으로는 세포막 항원,<sup>125)</sup> ganglioside,<sup>131)</sup> GFAP,<sup>150)</sup> 사람 신경모세포종 세포주의 P80-85 단백질,<sup>151)</sup> S100 및 neuron-specific enolase,<sup>152)</sup> 신경절 세포(neuronal cell),<sup>130)153)</sup> myelin basic protein<sup>150)152)</sup>에 대한 항체들이었으나 역시

**Table 2.** Autoantibodies detected in people with schizophrenia compared with control

Autoantibody to	Findings	Reference
Brain	Significantly higher	117-122)
	None detected	120)123)124)
	No difference	125-127)
Brain septal region	No difference	13)
	Significantly higher	128)
Brain lipids	No difference	129)
Cerebellum	Significantly higher	130)
Gangliosides	No difference	131)
Hippocampus	No difference	132)
Cell nuclei	Significantly higher	133)134)
	No difference	135)136)
	Present in sera	137)
Lymphocyte nuclei	Significantly higher	138)
DNA	Significantly higher	139)
	None detected	133)
Anticardiolipin	Significantly higher	140)
Heat shock proteins	Significantly higher	141)142)
Gastric parietal cells	Higher frequency	135)
	Present in sera	137)
Platelets	Significantly higher	143)
Neurotransmitter receptors	Significantly higher	116)144)145)

Quoted from Jones et al., 2005<sup>7)</sup>

대부분은 재현되지 못했다. 특이성이 떨어지기는 하지만 이런 항뇌 항체의 존재를 증명하는 것은 항원-항체 병리가 정신분열병의 병태생리에 중요한 역할을 하는지를 검증할 수 있는 첫 번째 단계가 될 수 있다. 신경 세포나 아교 세포의 특정 구조에 대한 항체에 초점을 맞추면 더 신뢰성 있는 정보를 얻을 수 있을 것이다. 아울러 위양성 결과를 예방하고 항체의 특이성을 증명하기 위해서는 각 연구에서 검사된 항체의 교차 반응성의 가능성을 고려해야만 한다.

#### (2) 항수용체 항체

Graves disease, 중증 근무력증, 알레르기성 호흡기 질환 등은 항수용체 항체와 관련되어 있다. 정신분열병에서도 오래 전부터 수용체의 기능에 주목해 왔다. 신경전달물질 수용체에 대한 항체도 연구되어 대뇌 M<sub>1</sub> cholinergic muscarinic 수용체,<sup>144)</sup> nicotinic acetylcholine 수용체,<sup>154)</sup> dopamine D<sub>2</sub> 수용체, 별아교 세포 M<sub>1</sub> 및 M<sub>2</sub> muscarinic cholinergic 수용체,<sup>116)</sup>  $\mu$ -opioid 및 sero-

tonin (5-HT<sub>1A</sub>) 수용체에 대한 자가 항체가 환자의 혈청에서 유의하게 더 높다는 보고가 있다. 자가 항체가 변연계의 도파민 수용체를 차단한다고 주장하거나 또는 NMDA 수용체 복합의 PCP 결합부위에 대한 자가 항체를 주장하는 사람도 있다. 또한 최근에는 Ganzinelli 등<sup>155)</sup>이 정신분열병 환자 혈청의 대뇌 M<sub>1</sub> cholinergic muscarinic 수용체에 대한 자가 항체가 수용체를 활성화시켜 쥐의 이마 피질에서 nitric oxide synthase (nNOS) mRNA 유전자 발현을 유발시켰다는 보고를 하였다. 자가 항체가 작용제와 유사한 작용을 함으로써 대뇌 muscarinic acetylcholine 수용체의 기능적 활성화에 영향을 미친다는 것이다. 아직은 조사한 환자 수가 많지 않고, 또 이런 항체의 일부는 정신분열병에 대한 특이성이 부족함에도 불구하고, 적어도 일부 환자에서는 신경전달물질 수용체에 대한 자가 면역 반응이 있음을 시사한다.

Borda 등<sup>116)</sup>의 신경전달물질 수용체 특이적 항체에 대한 연구결과는 정신분열병에서 자가 면역 반응이 어떻게 발생하는지를 이해하는 데 상당한 기여를 하였다. 기능적 항체는 수용체 매개 신경전달을 저해하거나 자극하는데, 이와 관련된 신체 질환의 예로, congenital heart block 이 있는 아동의 혈청에서 나온 Ig G는 신생아 심장에 있는  $\beta$  adrenoreceptor와 mACh 수용체와 결합하여 활성화 한다.<sup>156)</sup> 또한 Trypanosoma cruzi 감염에 의해 유도되는 심근병증이 발생하는 Chagas' disease에서는 T. cruzi의 리보솜 단백질에 대한 항체가 인간의 심장에 있는  $\beta$ 1 adrenergic 수용체와 교차 반응하여 지나치게 수용체를 활성화시키고, 결국은 수용체 탈감작과 세포내 이동을 일으킨다.<sup>157)</sup> 피부경화증(scleroderma)과 Sjogren's syndrome에서도 M3 mACh 수용체에 대한 기능적 자가 항체가 존재한다.<sup>158)</sup> 기능적 항체가 신경전달물질 수용체에 결합하면 정상적인 ligand의 결합을 방해하여 수용체 세포내 이동을 일으켜서 기능적 신경전달물질 수용체의 숫자를 감소시킨다. 이것의 예로 중증 근무력증을 들 수 있는데, 자가 항체가 신경근육이음부(neuromuscular junction)에 있는 시냅스 후 nicotinic acetylcholine 수용체에 결합하여 수용체 세포내 이동을 증가시켜서 기능적 수용체의 수를 감소시킨다.

만약 신경전달물질 수용체에 대한 자가 항체가 기능적 역할을 한다면 항체의 표적이 되는 특정 수용체 시스템에 근거한 효과적인 치료가 연구되어야 한다. 이것이 바로 정신분열병에서의 면역치료 전략을 세우는 근거가 될 것이다.

### (3) 시냅스 이음부에 대한 자가 항체

신경전달물질 수용체 특이적 자가 항체와 유사한 효과를 가진다. 예를 들면 Lambert-Eaton 근무력증 증후군에서는 L-, N- or P/Q-type voltage-gated calcium channels(이하 VGCC)에 특이성을 가진 자가 항체가 결합하면 신경 말단에 있는 active zone particles에 형태학적 변화(예, cross-linking)가 일어나서 신경전달물질의 분비가 억제된다. VGCC 연관 시냅스 단백질의 하나인 synaptotagmin이 항체의 표적이다.<sup>159)160)</sup> 시냅스에서 이와 같은 자가 항체가 매개하는 손상이 정신분열병에서 다른 유전적 돌연변이나 신경발달학적 이상과 같은 병원성 과정(pathogenic process)으로 일어나는 임상적 표현형과 유사한 증상을 발생시키지는 알 수 없다. 그러나 중증 근무력증에서의 예와 마찬가지로 여러 가지 서로 다른 병적 과정이 원인이 되지만 결국은 비슷한 임상 표현형이 관찰되는 현상일 가능성도 생각해봐야 한다.<sup>7)</sup>

## 2) 기타 자가 항체

수 많은 항체가 조사되었으나 불과 몇 가지만 재현되었다. 예를 들면 cardiolipin에 대한 항체,<sup>140)161-163)</sup> 항핵 항체,<sup>134-136)164)165)</sup> 항 ds DNA 항체,<sup>139)162)166)</sup> 항 histone 항체<sup>127)167)168)</sup> 및 갑상선에 대한 항체,<sup>138)162)169)</sup> 가슴샘에 대한 항체<sup>170)171)</sup> 및 항립포구 항체<sup>138)169)172)</sup>에 대한 보고가 있었다.

## 3) 열충격 단백질에 대한 항체

HSP 역시 정신분열병의 발병 원인과 관계되는 신경발달학적 이상이나 면역 조절 곤란의 관점에서 볼 때 관심을 끄는 물질이다.<sup>173)</sup> HSP는 신경 세포를 보호하는 기능을 갖고 있으므로 이에 대한 항체의 존재는 신경보호 기능을 억제하는 요인으로 작용할 수도 있다. 또한 HSP에 대한 항체는 CNS에서의 여러 가지 자가 면역 질환에서 증가한다. 따라서 정신분열병 환자에서 HSP 항체의 존재는 자가 면역 기전이 관여됨을 시사하는 한 증거가 될 수도 있다. Kilidireas 등<sup>141)</sup>은 정신분열병 환자의 혈청에서 60-kilodalton(kDa) 열충격 단백질(HSP60)에 대한 항체가 발견되는 빈도가 정상대조군에 비해 더 높다고 보고하였다. 초기에 발표한 높은 빈도는 동일한 연구자를 포함한 여러 연구에서 의해서 추시되지 못하였고,<sup>151)</sup> 동일한 연구 방법을 사용한 저자의 추시 연구에서는 적은 수의 환자를 대상으로 했을 때는 양성 반응의 결과를 얻

었지만 대상 수를 확대하면서 부정적으로 바뀌는 양상을 보여 환자의 혈청에서 HSP 60의 존재를 확인할 수 없었다. 이 후에도 환자의 혈청에서 HSP 60의 존재에 대해서는 산발적으로 보고되고 있다.<sup>72)88)174)175)</sup> Kim 등<sup>142)</sup>은 정신분열병 환자의 혈청에서 HSP 90 및 HSP 70에 대한 항체가 유의하게 증가되어 있고 치료 후 HSP 70에 대한 높은 항체 수준의 빈도가 감소하였다고 보고하였다. 최근 Pae 등<sup>176)</sup>은 국내의 정신분열병 환자와 정상인을 대상으로 HSP 70 유전자의 다형태를 조사한 결과 HSPA1B 다형태가 존재할 가능성을 시사하였다. HSP에 대한 연구는 아직 단순한 선별 수준으로 면역학적 이상이 있음을 재확인하는 정도에 머물고 있다. 대부분의 연구는 각각의 독립적인 샘플에서 재현되지 못했다. 또한 대부분이 말초 혈액에서 이루어졌다는 것과 정신분열병의 단계, 증상 유형이나 경과와 같은 여러 가지 임상변인의 통제가 불충분했다는 문제를 안고 있다. HSP에 대한 자가 항체가 실제 존재한다면 HSP의 다양한 신경보호 역할을 방해할 가능성이 있으므로 뇌 손상으로 인한 자가 면역 기전에서는 중요한 의미가 있을 것이다.

##### 5. 자가 항체가 어떻게 신경계로 들어가는가?

대개 자가 항체가 생성된다고 하더라도 BBB를 통과하기는 어렵다고 생각하는데, 이것이 자가 면역 가설에서의 한 문제이다. BBB는 CNS를 보호하는 역할을 하는데, 지용성 화합물은 통과할 수 없으나 수용성 화합물은 통과할 수 있다. 이는 일반적으로 항체는 CNS로 들어갈 수 없으므로 자가 항체나 면역계의 다른 요소들이 통과하려면 BBB에 장애가 발생해야 한다는 것을 의미한다.<sup>5)</sup> 그러나 적어도 한 가지 항체는 BBB를 통과하는 것으로 보고되었다.<sup>177)</sup> 또한 활성화된 B 세포는 완전한 BBB를 통과하여 CNS로 들어가서 항체를 생산한다는 증거도 있다.<sup>177)</sup> 그러나 대개의 경우 BBB 자체가 염증과 같은 병리로 손상되어야 가능하다. 예를 들어, 다발경화증에서 BBB 손상으로 보체와 항체가 뇌로 들어간다. Huetra 등<sup>178)</sup>의 연구에 따르면 DNA의 peptide mimetop으로 면역된 생쥐가 DNA 및 NMDA 수용체와 반응하는 루프스와 유사한 항체를 생산하는데, lipopolysaccharide 치료로 BBB에 장애를 일으키면 면역된 생쥐의 해마 신경 세포 손상을 일으켜 기억장애가 발생한다. Epinephrine은 대뇌 혈류량을 증가시키고 BBB 누출을 일으킬 가능성이 있는데 실제 epinephrine을 준 후 BBB 장애로 인한 외측 편도의 신경

세포를 손상시켜 공포-조건화(fear-conditioning) 패러다임에 대한 반응 결핍으로 인한 행동장애를 일으킨다는 것과 epinephrine이 항체 매개 신경독성을 허용하는 물질로 작용할 수 있음이 보고되었다. BBB가 열리게 만드는 물질은 해당 영역의 뇌 부위가 뇌독성 항체에 취약하게 만들고 항체는 뇌조직에 침투하여 인지 능력뿐 아니라 정서적 행동까지 변화를 일으킬 수 있다는 것이다. 최근 Mayilyan 등<sup>179)</sup>은 lectin 경로를 통해 보체 시스템을 활성화시키는 mannan-binding lectin(이하 MBL) 및 MBL associated serine proteases(이하 MASP)-2가 매개하는 보체 활성화 능력이 정신분열병 환자에서 건강한 대조군에 비해 증가되어 있다고 보고하면서 정신분열병에서의 BBB장애에 대한 가설을 제시하였다(그림 1). MBL 경로의 활성이 높아지면 보체의 활성화를 과도하게 촉진시키고 미생물의 침입과 같은 활성화제(activator)에 의해 촉발되는 염증 매개 물질을 분비시킨다. 정신분열병 환자에서 이런 염증 매개물의 활성이 만성적으로 낮은 상태이고 동시에 혈장 kallikrein-kinin system의 활성이 증가되어 있으며 중성구의 과립감소가 있음이 보고되었다.<sup>180)</sup> 뇌에서는 미세순환이 BBB의 투과성을 증가시킬 수 있고 이렇게 되면 혈액과 뇌 사이에 큰 단백질의 교환이 촉진되고, 신경계에 특이적인 단백질이 혈액내로 들어가면 자가 항체가 생길 수 있다. 혈중에 새로운 면역복합체가 형성되면 전체 면역복합체의 농도가 증가하게 되어 조직에 침착하게 되고 전형적 경로(classical pathway)를 통해 보체를 활성화시키게 된다. 이는 BBB에 더 큰 손상을 입힌다. 만성적으로 낮은 수준의 염증은 보체 단백질 생합성을 상향 조절하게 유도할 수 있고 이는 조직 손상을 일으키는 사이클을 증폭시키게 된다. 그러나 이런 관점은 정신분열병 환자에서 MBL-MASP 복합체의 MASP-2 활성이 증가된 원인에 대한 정보가 많이 부족하다는 것 때문에 혼란이 오기도 하는데, 이는 아마도 미생물의 침입으로도 시작할 수 있을 것이다.

BBB가 장벽으로 작용하여 면역계로부터 뇌를 보호한다는 정설에 반하여, 일부 과학자들은 특정 핵심 면역계 단백질이 건강한 사람의 뇌에서 발견되고 활성화된다는 것을 발견하였다. 예를 들면, 이식된 장기를 식별하고 거부반응을 일으키는 것을 매개하는 면역계 단백질 중 큰 집단에 속하는 MHC 1 단백질들이 자라고 있는 뇌나 성인의 뇌에서 적절한 연결(connections)을 유지하는 것을 돕는다는 사실에 대한 증거가 많다. 또한 전형적 보체 연

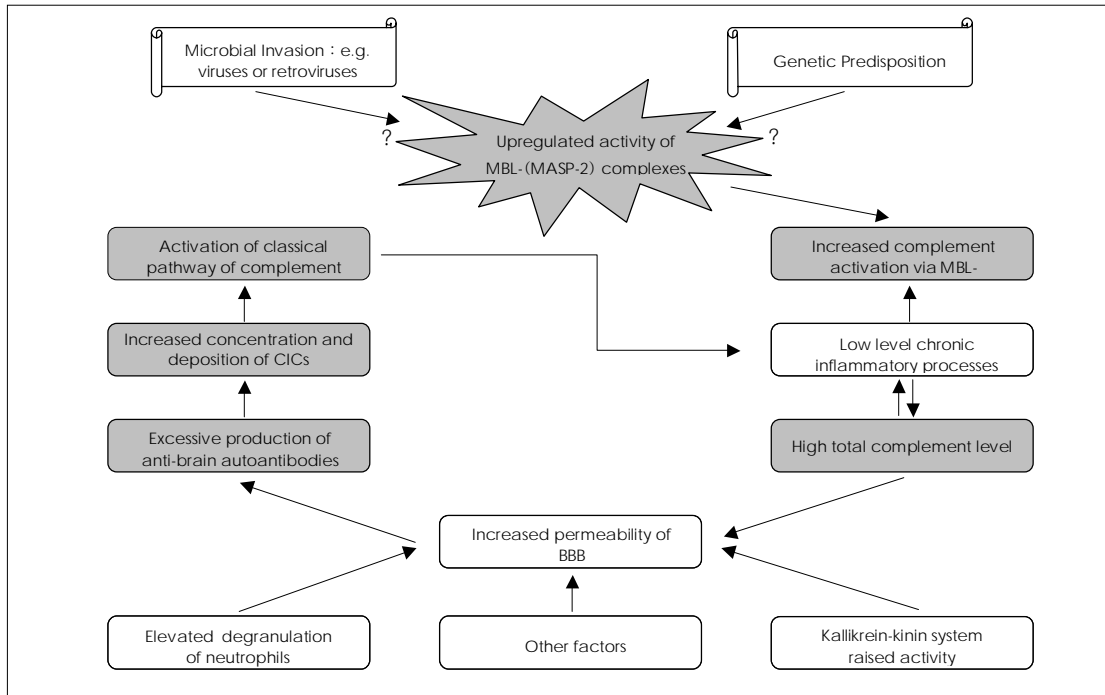


Fig. 1. Involvement of complement activity and activation in the pathogenesis of schizophrenia : A hypothesis (quoted from Mayilyan et al., 2006.<sup>179)</sup>).

쇄반응(complement cascade)이 새끼 생쥐 뇌의 pruning synapses에서 중요한 역할을 한다. CNS에서의 각종 면역계 요소의 역할에 대해서는 오랫동안 관심이 없었다. 뇌의 여러 가지 유형의 세포는 BBB가 손상 당하거나 질병에 의해 장애를 입지 않는 한 핵심적 면역 물질, 특히 MHC 1과 같은 물질은 합성하지 않는다고 생각해 왔기 때문이다. 이 가설은 전래의 실험 방법으로는 정상인에서 MHC 1 단백질을 발견하지 못하고 있었을 때는 강한 지지를 받았지만 이런 연구 방법은 중요한 기술적 한계를 갖고 있다. 최근 일부 뇌과학 연구자들은 다른 조직보다 뇌에서 차별적으로 작용하는 화학 시약을 사용하기도 하고 유전자 조각 선별검사(gene chip screenings)와 같은 새로운 기술을 사용하여 MHC 1 family를 포함하고 뇌에서 발현하는 면역계 단백질을 찾아냈고, 이 단백질들의 CNS에서의 역할과 이런 역할이 붕괴되면 질병을 발생시킬 수 있을지에 대해 계속 연구 중이다.<sup>181)</sup>

정신분열병의 경우 BBB 손상과 T 세포 침윤에 대한 명확한 직접적 증거는 아직 없다. 그러나 앞서 언급되었듯이 일부 연구에서는 정신분열병 환자에서 BBB 투과성이 높아진 증거가 있다는 주장을 한다. 앞에서 기술된 정신

분열병에서 확인되는 면역계를 변화시키는 요인 중 일부는 자가 면역을 발달시키거나 유지하는 것을 촉진할 수 있다.<sup>7)</sup> 예를 들면 정신분열병 환자의 혈청에서 IL-6가 증가되어 있는 것은 비교적 일관성 있는 결과인데, IL-6가 증가하면 B 세포를 활성화하여 체액 면역 반응을 증가시켜 국소 Ig G 합성과 BBB의 장애를 촉진함으로써 CNS의 자가 면역 질환의 악화를 매개할 수도 있다. 또한 내인성 중추신경계 Ig G 생산이 보고되었다.<sup>73)86)87)</sup> 일부에서는 fibrin 분해 산물이 존재한다는 것을 근거로 정신분열병 환자의 뇌에서 염증이 있을 지도 모른다고 주장한다.<sup>6)</sup> 그러나 다른 연구진들은 염증의 표지자인 neopterin과 macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ 가 없다는 것을 근거로 CNS 염증의 증거를 부인하였다.<sup>182)</sup> 또한 sICAM-1이 일부 환자에서 보이고 이것이 BBB 손상이나 투과성이 높아진 것을 의미한다고 주장하는 연구가 있다.<sup>88)183)</sup> ICAM은 세포와 세포가 직접 접촉하고 이동하는 데에 관여한다. 시토카인이 세포 표면에 세포부착 분자의 발현을 증가시켜 세포와 세포가 직접 접촉하도록 함으로써 생리작용을 매개하기도 한다. 배아 발생이나 상처 치유 과정에서 세포이동 백혈구의 혈관내피 세포 밖으

로의 이동 및 림프구의 귀소(homing) 등에 중요한 역할을 한다. 이것은 혈관의 염증, 동맥경화증 고지혈증, 각종 암 환자에서 증가한다고 하나 아직 그 임상적 의의에 관해서는 논란이 있다. 최근 그 뿐만 아니라 정형 및 비정형약제 모두 BBB의 변화를 일으킬 수 있다.<sup>184)</sup> 일부 연구자들은 CSF/혈청 albumin의 비율을 근거로 BBB의 투과성을 조사한 결과 환자에서는 15~30% 정도 증가되어 있다는 것을 발견하였다.<sup>73)88)93)185)</sup> 이상과 같은 연구 결과에서 BBB의 투과성이 증가된 것이 정신분열병에서의 면역병리 유전 기전의 가능성을 이해하는데 중요한 역할을 할 가능성이 있음을 알 수 있다. 따라서 정신분열병의 자가 면역기전에서 BBB 장애의 역할을 설명할 수 있는 두 가지 가능성이 있다. 첫째는, 정신분열병 환자가 기능적으로 중요한 수용체나 뇌 구조에 대한 자가 항체를 생산하더라도 이런 항체들은 BBB가 손상되어 있는 환자 또는 CNS에서 국소적으로 그런 항체를 생산하는 환자에서의 병태생리에 중요한 역할을 할 것이다. 다른 설명으로는, 정신분열병 환자에서 면역계를 거치지 않는 CNS 손상이 자가 항원을 분비하고 이어서 질병의 증상을 일으키는 자가 항체가 생길 수 있다는 것이다.<sup>7)</sup>

## 6. 자가 항체가 매개한 자가 면역 질환의 결과로 정신분열병이 발생하는가?

정신분열병 외에도 자가 면역 기전이 거론되는 정신 질환에는 연쇄상구균 감염 후 틱장애 및 강박장애가 있다. 이 질환에서는 항기저핵 자가 항체가 가장 유력하다.<sup>186)</sup> 최근 자폐증에서도 특정 뇌 부위와 반응하는 자가 항체에 대한 보고가 있다.<sup>187)</sup>

상기 자료들을 보면 적어도 정신분열병 환자의 일부에서는 자가 항체가 발병에 중요한 역할을 할 수도 있다는 것을 알 수 있다. 더구나 기능적 특성을 가진 신경전달물질 수용체에 특이한 항체의 발견<sup>116)</sup>은 자가 면역 가설에 대한 우리의 이해 수준을 상당히 넓혔다. 그럼에도 불구하고 그 기전은 전혀 예상 밖이다. 앞부분에 기술되어 있는 것과 같이 수용체 매개 신경전달을 방해하거나 자극하는 기능성 자가 항체는 이미 여러 가지 다른 질환에서 보고되었다. 자가 항체가 신경전달물질 수용체와 결합하여 정상적인 ligand와의 결합을 방해하여 그 결과 수용체의 내재화가 일어나 기능적 신경전달물질 수용체의 수가 감소하게 만든다. 여기에 해당하는 예로 말초신경계 질환으로는 중증근무력증에서 신경근육 이음부에 있는 시냅스 후 nicotinic acetylcholine 수용체에 결합하는 자가 항체에 의한 신경전달의 붕괴를 들 수 있다. CNS에서는 Rasmussen's encephalitis가 해당되는데, 이때는 자가 항체가 ionotropic glutamate 수용체에 선택적으로 결합하여 보체 경로의 활성화를 통해 신경 세포를 파괴한다.<sup>188)</sup> 시냅스 이음부위 내부와 주변 역시 자가 항체의 표적이 될 수 있고 그 결과 신경전달물질에 특이성을 갖는 자가 항체에서 본 것과 같은 기능적 효과를 가져올 수 있다. 이는 앞서 기술한 Lambert-Eaton 근무력증 증후군을 예로 들 수 있다. 자가 항체가 매개된 시냅스 손상이 이미 알려진 유전자 돌연변이나 신경발달 이상과 같은 정신분열병에서 추정하는 병적 과정으로 인해 일어나는 임상적 표현형과 유사한 결과를 낼 수 있는지에 대해서는 모른다. 그러나 다양한 병적 과정이 매우 유사한 최종 단계의 임상 표현형을 가져올 수 있다는 것이 잘 알려져 있기 때문에 일부 환자에서는 자가 항체가 시냅스의 파괴를 초래하여 같은 임상적 증상을 일으킬 수도 있을 것으로 추정된다.

7. 항정신병제가 면역계에 미치는 영향과 치료 기전과의 관련성

만약 정신분열병이 자가 면역 질환이라면 면역 억제제에 반응할 것이라고 예측할 수 있다. 항정신병제의 면역학적 효과는 이미 1960년대부터 보고 되었고,<sup>189)</sup> 세포 매개 면역을 조절할 수 있을 것이라고 생각되었다.<sup>33)</sup> Haloperidol과 clozapine은 강력한 면역억제 능력이 있음을 보여주었는데<sup>190)</sup> 이런 특성이 정신병을 개선시키는 작용과 연관있을 지도 모른다.

항정신병제의 효과는 정신분열병 환자의 면역 활성 과정을 변화시키는 것과 관련이 있다. 좀 더 구체적으로, 조증에 비해 정신분열병 환자에서 항정신병제로 치료 후 혈장에서 IL-6, sIL-6R, TFR 농도가 더 낮아진다.<sup>61)</sup> Muller 등<sup>191)</sup>은 항정신병제로 치료 후 sIL-2R은 증가하고 sIL-6R은 감소한다고 보고하였다. sIL-2R은 IL-2와 결합하여 불활성화시키는 반면 sIL-6R은 IL-6와 활성 복합체를 형성하므로 이 현상은 활성화된 시토카인 기능을 하향 조절시킬 수 있다고 설명하였다. Kim 등<sup>48)</sup>은 정신분열병 환자에서 TH-1/TH-2 시토카인(IFN- $\gamma$ /IL-4) 비율이 높았으나 8주간의 항정신병제로 치료 후 그 비율이 감소하였다고 보고하였다. Kim 등<sup>192)</sup>은 항정신병제가 정신분열병 환자에서 시토카인 중 하나인 Vascular endothelial growth factor(이하 VEGF)의 VEGF 수용체

의 혈청 농도를 감소시키며 이는 도파민 신경계를 통한 것으로 추정된다고 하였다. 그 밖에 처음 치료하는 정신분열병 환자에서 치료 전 관찰된 T suppressor 림프구가 약물 치료 후 감소하고, 치료 받은 적이 없는 환자는 림프구의 절대치가 증가되어 있는 반면 약물로 치료된 환자에서는 B 림프구가 증가되어 있다.<sup>193)</sup> 또한 항정신병약제는 BBB 장애와 밀접한 관련이 있는 T helper(CD4+)에 대한 여러 가지 Adhesion molecules receptor(VLA-4와 LFA-1)의 비율을 증가시킨다.<sup>22)</sup> 최근 약물 치료 후 정신분열병 환자의 음성 증상과 IL-1ra 및 sIL-2R $\alpha$  사이에 상관성이 있다는 보고가 있었다. 또한 항정신병약제는 약의 종류에 따라 면역계에 미치는 영향에 차별성이 있다. Haloperidol은 시토카인 수준에 별 변화를 주지 못하는 것으로 알려져 있으나 거의 대부분의 연구가 환자의 말초 혈액에서 시토카인 변화를 측정했기 때문이다. Haloperidol은 생체 밖과 시험관내 연구에서의 결과가 다르다. Chlorpromazine은 내독성 속(endotoxic shock)의 동물 모델에서 혈청 시토카인 수준에 영향을 주고 시험관내 시토카인 생산에도 영향을 준다. 두 가지 약물은 시험관내 연구에서 TNF- $\alpha$  생산을 감소시키고 TNF- $\beta$ 의 생산을 증가시키고 IL-12의 생산에는 영향을 못 미친다. IL-2를 감소시키는 효과는 Haloperidol과 risperidone이 clozapine에 비해 더 작다.<sup>18)</sup><sup>194)</sup> Haloperidol과 clozapine의 가장 두드러진 차이는 Clozapine이 IL-6와 TNF- $\alpha$  계를 자극하여 약물 부작용을 유발한다는 것이다.<sup>195)</sup> 또한 Clozapine이 앞서 언급된 두 가지 시토카인의 주요 근원이 되는 단핵구/대식 세포에 의해 대표되는 선천성 면역계에 영향을 주는데 반해 olanzapine이나 risperidone은 IL-6와 TNF- $\alpha$  혈중 농도에 영향을 주지 못하거나 오히려 낮추는 효과를 갖는다.<sup>196)</sup><sup>197)</sup>

현재까지의 연구 결과로 결론을 이끌어내기에는 문제가 많다. 연구 자체가 적었고 결과도 불안정하다(예를 들면 Chlorpromazine은 동물 실험만 되어 있고 Olanzapine과 Risperidone은 생체내 실험만 되어 있음). 그나마 가장 일관된 결과는 Chlorpromazine, Haloperidol, Clozapine 및 Risperidone의 면역 조절 활성을 조사한 연구에서 생체내 뿐 아니라 생체 밖과 시험관내 실험에서 Proinflammatory 시토카인인 IL-2가 감소하였다는 것이다.<sup>198)</sup> 더욱이 Haloperidol과 Clozapine은 생체 밖/시험관내 연구에서 sIL-2R의 농도를 증가시킨다. 이와 같은 결과로 볼 때 항정신병약제는 공통적으로 IL-2 시스

템 활성을 억제한다는 것을 시사한다. 더욱이 Anti-inflammatory 시토카인인 IL-10은 Chlorpromazine, Haloperidol, Clozapine<sup>199)</sup>으로 시행한 시험관내 연구뿐 아니라 Chlorpromazine<sup>200-202)</sup>과 Risperidone<sup>194)</sup>으로 치료받고 있는 정신분열병 환자의 혈청에서 증가한다. 항정신병제의 부작용 측면에서 본다면 자료가 좀 적은 편이다. 지연운동 이상증과 혈청 sIL-2Rs 사이의 상관성에 대한 보고<sup>30)</sup>가 있는데 이는 면역학적 이상을 보이는 환자에서는 다양한 신경정신의학적 약물 부작용에 대한 위험성이 더 클 수도 있다고 해석할 수 있다.

## 8. 정신분열병에서 면역치료의 적용 가능성

이상과 같은 면역 이상에 대한 자료들을 근거로 정신분열병에서의 면역치료의 가능성을 생각할 수 있다. 면역치료로 면역계를 조정하거나 다시 균형을 잡아줌으로써 자가 면역 조건을 치료하는 데 도움 될 수 있다. 시토카인 합성 장애와 연결된 면역 기전이 정신분열병의 시작과 연장에 중요한 역할을 할 수 있다. 따라서 시토카인에 영향을 주는 항체로 치료하는 것도 하나의 방법이 될 수 있을 것이다. 이런 항시토카인 요법이 1970년대 초반에 제창되었고,<sup>203)</sup> 자폐증과 같은 다양한 신경정신 질환에서 시행되었다. 정신분열병에서는 TH-1 자가 면역 질환의 양상에 대해 항INF- $\gamma$ 와 항TNF $\alpha$  항체가 유망한 것으로 보고되었다.<sup>204)</sup> 그러나 불행하게도 이런 항체 요법의 일부는 부작용이 많아서 환자가 견디내지 못하였다. 아직은 이런 혁신적인 치료를 뒷받침할 수 있는 더 이상의 자료가 없다. 자연적 자가 항체가 질병의 병태생리에 기여한다면 면역글로블린 요법도 augmentative management 방법으로 이용할 수 있을 것이다. 또한 만성 환자에서 azathioprine으로 치료시 정신병 증상에서 호전이 있었다는 연구가 있었다.<sup>205)</sup> 신경전달물질과 상호작용하고 면역계 및 CNS에서의 염증 조절에 관여하는 것으로 알려진 cyclooxygenase-2(COX-2) 저해제가 정신분열병에서의 augmentative management의 한 방법으로 제안되기도 있는데,<sup>206)</sup> 아직은 그 효과를 뒷받침 해줄 수 있는 자료가 없다. Adams 등<sup>12)</sup>은 정신분열병이 자가 면역 질환이라는 Knight의 모델에 입각하여 단기간의 prednisone 사용을 제안하였는데, Knight 등<sup>14)</sup>은 정신분열병에서의 면역 억제를 위한 약물로 이미 자가 면역 질환에서 효과와 부작용이 충분히 조사된 Corticosteroid와 세포독성 약물의 병용을 다시 제안하였다. 예를 들면 저용

량의 Dexamethasone과 Azathioprine을 병용하는 것인데, 치료의 목표는 완치가 아니고 정신병적 증상의 감소에 두고 기능을 보존하거나 회복하는데 둔다. 그리고 이런 치료의 대상은 활동성 자가 면역 과정이 일어나고 있는 초발 환자 또는 기존의 치료제에 불충분한 반응을 보이는 환자가 적격이라고 주장하였다. Wank<sup>207)</sup>는 adoptive immunotherapy로 환자의 림프구를 시험관내에서 활성화시켜서 다시 주입하는 방법으로 장기간 시험적 치료를 한 증례(양극성 장애 노인환자, 편집성 정신분열병 젊은 남자, 자폐증 소년)를 보고하였다. 그는 주사 후 환자 자신이 증상과 기능의 호전을 보았다고 주장하였다.

### 9. 자가 항체 연구의 문제점

앞선 수 많은 연구에서 얻은 교훈은 비특이적 항체를 단순히 선별하는 것은 별로 가치가 없다는 것이다. 비특이적 항체에 대한 항체의 변화를 평가하는 것이 필요하다. 대부분의 연구 결과는 각각의 독립적인 샘플에서 재현되지 못했고, 특정 항체를 이용하여 정신분열병의 임상적 혹은 생물학적 아형을 발견하는데 성공하지 못했다. 또한 대부분의 연구는 말초 혈액에서 조사되었고 CSF연구는 거의 없었다. 혹 있었다 하더라도 면역글로불린과 시토키인에 집중되어 있다. CSF에서 특히 세포학적 검사를 하려면 특별한 기법이 필요하다. 또 어떤 신경면역학적 질환, 예를 들면 다발경화증이나 중증근무력증 같은 질병에서 CSF 세포의 변화가 말초혈액에서 직접 반영되지 않는다는 사실에서도 CSF 연구가 필요하다.

그 밖에 정신분열병을 대상으로 하는 연구에서 항상 지적되는 것으로 교란 변수의 통제, 예를 들면 항정신병체 치료, 유병기간, 약물 오남용, 정신병의 심각도, 기저의 신체질환, 전신건강상태, 질병 자체의 이질성 등을 제거하기 위한 노력이 충분하지 않았다는 것이다. 비특이적인 소견을 정신분열병과 관련짓는 통계적 오류와 확립되지 못한 실험방법으로 일어난 기술적 오류를 제거하지도 못했다. 정신분열병의 병의 단계에 따른 항체 항체 역가에 대한 통제가 소홀 하였고, 증상이나 경과에 따른 소집단화가 부족하였다. 환자의 소집단화 문제는 정신병리에 따른 구분도 부족하여, 급성/ 만성, 정신병적/잔재성, 편집형/붕괴형, 정신분열병/정신분열정동 장애가 종종 한 연구 대상군에 섞여버려, 정신병리와 면역학적 결과의 상관성이 충분히 재현되지 못했다. 이 모든 것이 면역기능 연구에 심각한 비뚤림을 제공함에 따라 결과의 일반화나 타당도

에 영향을 준다. 정신분열병 환자를 임상적 특성에 따른 소집단화시키는 것만으로는 충분하지 않으므로, 발달한 신경심리학적 방법, 구조 및 기능적 MRI 기법, 경과에 대한 평가, 치료 반응을 면역학적 병리와 연관 지어 보는 것이 필요할 것이다. 초발 환자는 비교적 초기 단계에 있으므로 활동성 면역병리가 있을 가능성이 있고 그 밖에 최근 발병할수록 교란 변수가 줄어들기 때문에 이상적인 대안이라고 생각할 수 있다.<sup>85)</sup> 대조군에서의 문제는 특히 연령 통제가 제대로 이루어지지 않았다는 것이다. 연령의 증가에 따라 비특이적 항체가 많아지기 때문에 우리가 알지 못하는 항체를 찾을 때는 곤란하다. 사후 뇌를 항원으로 사용한 경우 전체를 갈아서 사용하는데, 공급도 힘들고 사후 경과 시간 및 개인간의 항원성의 차이 등에 동질성을 보장받기 어렵다. 시료에 섞인 결체 조직, 혈청 성분 등 다양한 인체 항원에 대한 비특이적 자가 항체가 많이 존재할 것으로 추측된다. 정상인에는 있고, 정신분열병에는 없는 자가 항체의 존재 가능성을 증명하기 위해서 또 고려해야 할 문제는 실험 기법상, 방법이 예민할수록 시료내에 남아 있는 인체 면역글로불린과의 비특이적 반응이 문제가 된다는 점이다. 또한 건강한 사람의 CNS에서의 각종 면역계 요소의 존재와 역할을 믿지 않았거나, 실제로 모르고 있기 때문에 면역 이상에 대한 관심이 상대적으로 적었다는 사실도 중요한 문제로 생각할 수 있다.<sup>181)</sup>

## 결 론

정신분열병은 종종 파괴적인 결과를 낳는 심한 정신질환 중 하나이다. 병의 원인을 규명하기 위해 많은 연구를 해왔고 정상적인 뇌 신경 전달을 자극하거나 차단함으로써 임상적 증상과 징후가 발생한다는 것은 알려져 있지만 아직도 확실한 병의 원인은 잘 모른다. 현재까지 정신분열병의 원인으로 면역 이상 가설과 자가 면역 병인론을 지지하는 정황 증거 및 간접 증거는 상당히 많이 축적되어 있다. 그러나 지금까지의 연구는 아직 선별 단계를 넘어서지 못했다는 것과 너무나 다양한 결과를 얻었으며 결정적으로 재현이 잘되지 않았다는 것이 문제이다. 정신분열병이 갖는 이질성에서 비롯된 문제 및 치료와 관련된 많은 교란변수의 철저한 통제와 면역학적 실험기법의 발달이 동반되면, 이 분야에서의 연구는 지속적으로 확대되어 발전하게 될 것이다. 정신분열병에서 자가 면역 가설이 여전히 흥미롭지만 항체나 시토키인 생산이 어떤 과정

을 통해 신경 세포 및 아교 세포 기능을 저해하는지, 또 이것이 어떻게 임상적 수준으로 표현되는지에 대해서는 잘 모른다. 또한 분자 수준에서의 항체와 시토카인의 비정상적 생산이 무엇을 설명하는지도 완전히 이해되지 못하고 있다. 게다가 항체 항체 또는 자가 항체가 실제 존재한다 하더라도 정신분열병에만 특이한 것이 아닐 수도 있다. 대부분의 면역 이상의 결과는 일부 환자군에서 발견되는데, 이런 면역학적 다양성이 언젠가는 질환의 아형에서의 변이를 설명할 수 있게 될지도 모른다. 정신병과 유사한 임상 양상을 보이는 질환(예를 들면, SLE)을 후보 질환으로 삼아서 연구하는 것이나 사람에서 일어나는 면역 염증 과정과 임상 양상과의 관계를 설명하기 위한 동물 모델을 통한 실험이 유망한 연구 방법으로 생각된다. 향후 연구에서 정신분열병 환자에서의 면역학적 이상에 대한 좀 더 일관된 이론이 나오거나 특정 자가 항체를 확인하게 되고 그 항체로 매개되는 자가 면역 반응을 규명하게 된다면, 이를 통해 정신분열병에서 면역치료법 전략을 마련하게 되는 전기가 될 것으로 기대되고 있으나 이는 추후 더 검증되어야 할 것으로 생각한다.

**중심 단어** : 정신분열병 · 면역조절곤란 · 자가면역가설.

## 참고문헌

1. Bruce LC, Peebles AMS. Clinical and experimental observations on catatonia. *J Ment Sci* 1903;49:614-628.
2. Lehmann-Facijs H. Serologisch-analytische Versuche mit Liquores und Seren von Schizophrenen. *Allg Z Psychiatrie* 1939;110:232-243.
3. Heath RG, Krupp IM. Schizophrenia as an immunologic disorder. I. Demonstration of antibrain globulins by fluorescent antibody techniques. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16(1):1-9.
4. Torrey EF, Peterson MR. The viral hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1976;2:136-146.
5. Jacobs K. Schizophrenia and the immune system. *Harvard Sci Rev*:2006. p.46-48.
6. Korsehenhausen DA, Hampel HJ, Ackenheil M, Penning R, Muller N. Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. *Schizophr Res* 1996;19:103-109.
7. Jones AL, Mowry BJ, Pender MP, Greer JM. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunol Cell Biol* 2005;83:9-17.
8. Brett FM, Mizisin AP, Powell HC, Campbell IL. Evolution of neuropathologic abnormalities associated with blood-brain barrier breakdown in transgenic mice expressing interleukin-6 in astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:766-775.
9. Frei K, Malipiero UV, Leist TP, Zinkernagel RM, Schwab ME, Fontana A. On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur J Immunol* 1989;19: 689-694.
10. Kipnis J, Cohen H, Cardon M, Ziv Y, Schwartz M. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8180-8185.
11. Jun TY, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Han H. Polymorphism of CTLA-4 gene at position 49 of exon 1 may be associated with schizophrenia in the Korean population. *Psychiatry Res* 2002;110:19-25.
12. Adams DD, Knight JG, Manning P, Smith G. An informative case of Graves' disease with implications for schizophrenia. *J Clin Lab Immunol* 2004;53:13-25.
13. Knight JG, Knight A, Menkes DB, Mullen PE. Auto-antibodies against brain septal region antigens specific to unmedicated schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1990;28: 467-474.
14. Knight JG, Menkes DB, Highton J, Adams DD. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007;12:424-431.
15. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 2007; 131:1164-1178.
16. Fourgeaud L, Boulanger LM. Synapse remodeling, compliments of the complement system. *Cell* 2007;131: 1034-1036.
17. Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, DeLeo M, Yang ZW, Shurin G, et al. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:668-672.
18. Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, Vismara C, Trabaton D, Clerici M, et al. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:947-957.
19. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994;51:1-10.
20. Gaughran F, O'Neill E, Cole M, Collins K, Daly RJ, Shanahan F. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;29: 263-267.
21. Kim YK, Lee MS, Suh KY. Decreased interleukin-2 production in Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1998;43:701-704.
22. Muller N, Riedel M, Hadjamu M, Schwarz MJ, Acken-



- heil M, Gruber R. Increase in expression of adhesion molecule receptors on T helper cells during antipsychotic treatment and relationship to blood-brain barrier permeability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:634-636.
23. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevasis CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001;47:13-25.
  24. Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A, Homo-Declache F, Ginestet D, Loo H, et al. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989;146:609-616.
  25. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Changes in serum interleukin -2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:940-947.
  26. O'Donnell MC, Catts SV, Ward PB, Liebert B, Lloyd A, Wakefield D, et al. Increased production of interleukin-2 (IL-2) but not soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in unmedicated patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res* 1996;65:171-178.
  27. McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995;152:1291-1297.
  28. Barak V, Barak Y, Levine J, Nisman B, Roisman I. Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995;6:61-69.
  29. Rapaport MH, Torrey EF, McAllister CG, Nelson DL, Pickar D, Paul SM. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in schizophrenic monozygotic twins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243:7-10.
  30. Rapaport MH, Lohr JB. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:311-315.
  31. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997;159:2994-2999.
  32. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 1999;37:97-106.
  33. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 1998;32:9-15.
  34. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:346-351.
  35. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002;57:247-258.
  36. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995;29:141-152.
  37. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000;44:165-175.
  38. Naudin J, Mege JL, Azorin JM, Dassa D. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20:269-273.
  39. Kaminska T, Szuster-Ciesielska A, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Kandefer-Szerszen M. Serum cytokine level and production of reactive oxygen species (ROS) by blood neutrophils from a schizophrenic patient with hypersensitivity to neuroleptics. *Med Sci Monit* 2003;9:CS71-75.
  40. Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;26:221-225.
  41. Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 Suppl 4: 62-68.
  42. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battista Tura GJ, Pioli R, Boin F, et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res* 2002;54:281-291.
  43. Kim SJ, Lee BH, Kim YK. Changes of Interleukin-12 and Transforming Growth Factor Beta 1 before and after Antipsychotic Treatments in Schizophrenic Patients. *Korean J Biol Psychiatry* 2005;12:143-150.
  44. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002;7:1107-1114.
  45. Kowalski J, Blada P, Kucia K, Madej A, Herman ZS. Neuroleptics normalize increased release of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha from monocytes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;50:169-175.
  46. Erbağcı AB, Herken H, Koyluoğlu O, Yılmaz N, Tarakcioğlu M. Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment.

- Mediators Inflamm 2001;10:109-115.
47. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Colombo F, Zagliani A, et al. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; 47:293-298.
  48. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1129-1134.
  49. Preble OT, Torrey EF. Serum interferon in patients with psychosis. *Am J Psychiatry* 1985;142:1184-1186.
  50. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis. *Biol Psychiatry* 1996;40:1294-1297.
  51. Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun* 2006;27: 71-80.
  52. Zaleman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res* 1994;643:40-49.
  53. Denicoff KD, Rubinow DR, Papa MZ, Simpson C, Seipp CA, Lotze MT, et al. The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Ann Intern Med* 1987;107:293-300.
  54. Bessler H, Levental Z, Karp L, Modai I, Djaldetti M, Weizman A. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995;38:297-302.
  55. Hornberg M, Arolt V, Wilke I, Kruse A, Kirchner H. Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;15:237-242.
  56. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998;37:186-193.
  57. Kim YK, Lee MS, Suh KY. The effect of haloperidol on serum levels of Interleukins in schizophrenic patients. *J Korean Neuropsychiatric Assoc* 1997;36:80-84.
  58. Kim DJ, Kim W, Yoon SJ, Go HJ, Choi BM, Jun TY, et al. Effect of risperidone on serum cytokines. *Int J Neurosci* 2001;111:11-19.
  59. Na KS, Kim YK. Monocytic, Th1 and th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007;56:55-63.
  60. Rapaport MH, McAllister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DL, et al. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;35:767-771.
  61. Maes M, Meltzer HY, Buckley P, Bosmans E. Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;244:325-329.
  62. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:228-233.
  63. Dunn AJ. The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in the neurochemical and neuroendocrine responses to endotoxin. *Brain Res Bull* 1992;29:807-812.
  64. Muraguchi A, Hirano T, Tang B, Matsuda T, Horii Y, Nakajima K, et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med* 1988;167:332-344.
  65. Spangelo BL, Judd AM, Isakson PC, MacLeod RM. Interleukin-6 stimulates anterior pituitary hormone release in vitro. *Endocrinology* 1989;125:575-577.
  66. Hama T, Kushima Y, Miyamoto M, Kubota M, Takei N, Hatanaka H. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neuroscience* 1991;40:445-452.
  67. Inglot AD, Leszek J, Piasecki E, Sypula A. Interferon responses in schizophrenia and major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1994;35:464-473.
  68. Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP, Kirchner H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry* 2000;5:150-158.
  69. Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:279-284.
  70. Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res* 1997;26:227-233.
  71. Schwarz MJ, Riedel M, Ackenheil M, Muller N. Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:29-33.
  72. Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Muller N. Antibodies to heat shock proteins in schizophrenic patients: implications for the mechanism of the disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1103-1104.
  73. Muller N, Ackenheil M. Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: relationship to negative symptomatology. *Schizophr Res* 1995;14:223-228.
  74. Gallien M, Schnetzler JP, Morin J. Antinuclear antibodies and lupus cells in 600 hospitalized, phenothiazine treated patients. *Ann Med Psychol* 1977;1:237-248.
  75. Zarrabi MH, Zucker S, Miller T, Derman RM, Romano GS, Hartnett JA. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients. *Ann Intern Med* 1979;91:194-199.
  76. Riedel M, Spellmann I, Schwarz MJ, Strassnig M, Si-

- korski C, Moller HJ, et al. Decreased T cellular immune response in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2007;41:3-7.
77. Yolken RH, Torrey EF. Infectious agent and gene-environmental interactions in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 2006;6:97-109.
  78. Fukuda R, Sasaki T, Kunugi H, Nanko S. No changes in paired viral antibody titers during the course of acute schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999;40:57-62.
  79. Bechter K, Bauer M, Estler HC, Herzog S, Schuttler R, Rott R. [Expanded nuclear magnetic resonance studies in Borna disease virus seropositive psychiatric patients and control probands]. *Nervenarzt* 1994;65:169-174.
  80. Chen CH, Chiu YL, Wei FC, Koong FJ, Liu HC, Shaw CK, et al. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Mol Psychiatry* 1999;4:33-38.
  81. Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, et al. Clinical investigation of the relationship between Borna disease virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:412-415.
  82. Waltrip RW 2<sup>nd</sup>, Buchanan RW, Carpenter WT Jr., Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A, et al. Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;23:253-257.
  83. Yamaguchi K, Sawada T, Naraki T, Igata-Yi R, Shiraki H, Horii Y, et al. Detection of borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:696-700.
  84. Richt JA, Alexander RC, Herzog S, Hooper DC, Kean R, Spitsin S, et al. Failure to detect Borna disease virus infection in peripheral blood leukocytes from humans with psychiatric disorders. *J Neurovirol* 1997;3:174-178.
  85. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2001;15:319-339.
  86. Ahokas A, Koskiniemi ML, Vaehri A, Rimon R. Altered white cell count, protein concentration and oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid of many patients with acute psychiatric disorders. *Neuropsychobiology* 1985;14:1-4.
  87. Kirch DG, Kaufmann CA, Papadopoulos NM, Martin B, Weinberger DR. Abnormal cerebrospinal fluid protein indices in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1985;20:1039-1046.
  88. Schwarz MJ, Ackenheil M, Riedel M, Muller N. Blood-cerebrospinal fluid barrier impairment as indicator for an immune process in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1998;253:201-203.
  89. Pae CU, Park JM, Kim KS. Interleukin-10 Gene Polymorphism in Patients with Schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:972-979.
  90. Nawa H, Takei N. Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: implication of specific cytokines. *Neurosci Res* 2006;56:2-13.
  91. Nyffeler M, Meyer U, Yee BK, Feldon J, Knuesel I. Maternal immune activation during pregnancy increases limbic GABAA receptor immunoreactivity in the adult offspring: implications for schizophrenia. *Neuroscience* 2006;143:51-62.
  92. Burch PRJ. Schizophrenia: some new etiological considerations. *Br J Psychiatry* 1964;110:818-824.
  93. Knight J, Knight A, Ungvari G. Can autoimmune mechanisms account for the genetic predisposition to schizophrenia? *Br J Psychiatry* 1992;160:533-540.
  94. Gilvarry CM, Sham PC, Jones PB, Cannon M, Wright P, Lewis SW, et al. Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr Res* 1996;19:33-40.
  95. Gorwood P, Pouchot J, Vinceneux P, Puechal X, Flipo RM, De Bandt M, et al. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: a negative association at a dimensional level. *Schizophr Res* 2004;66:21-29.
  96. Ganguli R, Brar JS, Chengappa KN, Yang ZW, Nimgaonkar VL, Rabin BS. Autoimmunity in schizophrenia: a review of recent findings. *Ann Med* 1993;25:489-496.
  97. Kroemer G, Martinez C. Cytokines and autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61:275-295.
  98. Ruschen S, Stellberg W, Warnatz H. Kinetics of cytokine secretion by mononuclear cells of the blood from rheumatoid arthritis patients are different from those of healthy controls. *Clin Exp Immunol* 1992;89:32-37.
  99. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993;14:426-430.
  100. Wright P, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Cannon M, Sharma T, et al. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr Res* 1996;20:261-267.
  101. Gold MS, Sweeney DR. Perphenazine-induced systemic lupus erythematosus-like syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1978;166:442-445.
  102. Goldman LS, Hudson JI, Weddington WW, Jr. Lupus-like illness associated with chlorpromazine. *Am J Psychiatry* 1980;137:1613-1614.
  103. Wickert WA, Campbell NR, Martin L. Acute severe adverse clozapine reaction resembling systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1994;70:940-941.
  104. Nikkila HV, Muller K, Ahokas A, Miettinen K, Rimon R, Andersson LC. Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. *Am J Psychiatry* 1999;156:1725-1729.
  105. Nikkila HV, Muller K, Ahokas A, Rimon R, Andersson LC. Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:99-105.
  106. Heath R, Krupp I, Byers L, Liljekvist J. Schizophrenia

- as an immunologic disorder: 2. Effects of serum protein fractions on brain function. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16:10-23.
107. Grosskopf A, Muller N, Malo A, Wank R. Potential role for the narcolepsy- and multiple sclerosis-associated HLA allele DQB1\*0602 in schizophrenia subtypes. *Schizophr Res* 1998;30:187-189.
  108. Herbon N, Werner M, Braig C, Gohlke H, Dutsch G, Illig T, et al. High-resolution SNP scan of chromosome 6p 21 in pooled samples from patients with complex diseases. *Genomics* 2003;81:510-518.
  109. Sasaki T, Matsushita M, Nanko S, Fukuda R, Kennedy JL, Tokunaga K. Schizophrenia and the HLA-DRB1 gene in the Japanese population. *Am J Psychiatry* 1999;156:771-773.
  110. Wright P, Dawson E, Donaldson PT, Underhill JA, Sham PC, Zhao J, et al. A transmission/disequilibrium study of the DRB1\*04 gene locus on chromosome 6p 21.3 with schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;32:75-80.
  111. Wright P, Donaldson PT, Underhill JA, Choudhuri K, Doherty DG, Murray RM. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:1530-1533.
  112. Levine J, Gutman J, Feraro R, Levy P, Kimhi R, Leykin I, et al. Side effect profile of azathioprine in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1997;36:172-176.
  113. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001;7:1189-1193.
  114. Bergen JR, Grinspoon L, Pyle HM, Martinez JL Jr., Pennell RB. Immunologic studies in schizophrenic and control subjects. *Biol Psychiatry* 1980;15:369-379.
  115. Vilkov GA, Bardakch'ian EA, Stepanenko EM, Siletskii O. [Ultrastructural and biochemical evidence of brain damage by the serum IgG fraction of the blood of schizophrenics]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1984;84:767-770.
  116. Borda T, Gomez R, Berria MI, Sterin-Borda L. Antibodies against astrocyte M1 and M2 muscarinic cholinergic receptor from schizophrenic patients' sera. *Glia* 2004;45:144-154.
  117. DeLisi LE, Weber RJ, Pert CB. Are there antibodies against brain in sera from schizophrenic patients? Review and prospectus. *Biol Psychiatry* 1985;20:110-115.
  118. Henneberg AE, Horter S, Ruffert S. Increased prevalence of anti-brain antibodies in the sera from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994;14:15-22.
  119. Kuznetsova NI, Semenov SF. Detection of anti-brain antibodies in the sera of patients with neuropsychiatric disorders. *Zh Nevropatol Psychiatry* 1961;61:869-874.
  120. Logan DG, Deodnar SD. Schizophrenia, an immunologic disorder? *JAMA* 1985;212:1703-1704.
  121. Pandey RS, Gupta AK, Chaturvedi UC. Autoimmune model of schizophrenia with special reference to anti-brain antibodies. *Biol Psychiatry* 1981;16:1123-1136.
  122. Teplizki HA, Sela B, Shoenfeld Y. Autoantibodies to brain and polynucleotides in patients with schizophrenia: a puzzle. *Immunol Res* 1992;11:66-73.
  123. Sundin U, Thelander S. Antibody reactivity to brain membrane proteins in serum from schizophrenic patients. *Brain Behav Immun* 1989;3:345-358.
  124. Whittingham S, Mackay IR, Jones IH, Davies B. Absence of brain antibodies in patients with schizophrenia. *Br Med J* 1968;1:347-348.
  125. Kelly RH, Ganguli R, Rabin BS. Antibody to discrete areas of the brain in normal individuals and patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1987;22:1488-1491.
  126. Plioplys AV, Thibault J, Bouchard JP, Cockburn C, Hawkes R. Anti-CNS antibodies in neurological and psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1514-1521.
  127. Schott K, Batra A, Richartz E, Sarkar R, Gunthner A, Bartels M, et al. Anti-brain antibodies in mental disorder: no evidence for antibodies against synaptic membranes. *J Neural Transm* 1998;105:517-524.
  128. Heath RG, McCarron KL, O'Neil CE. Antiseptal brain antibody in IgG of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989;25:725-733.
  129. Pelonero AL, Pandurangí AK, Calabrese VP. Autoantibodies to brain lipids in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990;147:661-662.
  130. Shima S, Yano K, Sugiura M, Tokunaga Y. Anticerebral antibodies in functional psychoses. *Biol Psychiatry* 1991;29:322-328.
  131. Stevens A, Weller M. Ganglioside antibodies in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:728-730.
  132. Yang ZW, Chengappa KN, Shurin G, Brar JS, Rabin BS, Gubbi AV, et al. An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1994;24:449-455.
  133. Johnstone EC, Whaley K. Antinuclear antibodies in psychiatric illness: their relationship to diagnosis and drug treatment. *Br Med J* 1975;2:724-725.
  134. Spivak B, Radwan M, Bartur P, Mester R, Weizman A. Antinuclear autoantibodies in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:266-269.
  135. Ganguli R, Rabin BS, Brar JS. Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1992;32:735-738.
  136. Zorrilla EP, Cannon TD, Kessler J, Gur RE. Leukocyte differentials predict short-term clinical outcome following antipsychotic treatment in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43:887-896.
  137. Ganguli R, Rabin BS, Kelly RH, Lyte M, Raġu U. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in a-

- cute schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1987;496:676-685.
138. Mellso G, Whittingham S, Ungar B. Schizophrenia and autoimmune serological reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:194-196.
  139. Sirota P, Firer MA, Schild K, Tanay A, Elizur A, Meytes D, et al. Autoantibodies to DNA in multicase families with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993;33:450-455.
  140. Chengappa KN, Carpenter AB, Keshavan MS, Yang ZW, Kelly RH, Rabin BS, et al. Elevated IGG and IGM anticardiolipin antibodies in a subgroup of medicated and unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:731-735.
  141. Kilidireas K, Latov N, Strauss DH, Gorig AD, Hashim GA, Gorman JM, et al. Antibodies to the human 60 kDa heat-shock protein in patients with schizophrenia. *Lancet* 1992;340:569-572.
  142. Kim JJ, Lee SJ, Toh KY, Lee CU, Lee C, Paik IH. Identification of antibodies to heat shock proteins 90 kDa and 70 kDa in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52:127-135.
  143. Shinitzky M, Deckmann M, Kessler A, Sirota P, Rabbs A, Elizur A. Platelet autoantibodies in dementia and schizophrenia. Possible implication for mental disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1991;621:205-217.
  144. Borda T, Perez Rivera R, Joensen L, Gomez RM, Sterin-Borda L. Antibodies against cerebral M1 cholinergic muscarinic receptor from schizophrenic patients: molecular interaction. *J Immunol* 2002;168:3667-3674.
  145. Chengappa KN, Yang ZW, Schurin G, Farooqui SM, Robin BS, R. G. Antibodies to D-2 receptor in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993 (33, Suppl):97A.
  146. Abramson HA. Schizophrenic sera contain antibody against brain. *J Asthma Res* 1967;4:229-231.
  147. Fessel WJ. Autoimmunity and mental illness. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6:320-323.
  148. Fessel WJ. The "antibrain" factors in psychiatric patients' sera. I. Further studies with a hemagglutination technique. *Arch Gen Psychiatry* 1963;8:614-621.
  149. Baron M, Stern M, Anavi R, Witz IP. Tissue-binding factor in schizophrenic sera: a clinical and genetic study. *Biol Psychiatry* 1977;12:199-219.
  150. Rimon RH, Halonen P, Lebon P, Heikkila L, Frey H, Karhula P, et al. Antibrain antibodies and interferon in the serum and the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Adv Biol Psychiatry* 1983;12:161-167.
  151. Mazeh D, Sirota P, Patya M, Novogrodsky A. Antibodies to neuroblastoma cell line proteins in patients with schizophrenia. *J Neuroimmunol* 1998;84:218-222.
  152. Jankovic BD, Djordjievic D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int J Neurosci* 1991;60:119-127.
  153. Sugiura M, Yokoi Y, Maruyama S, Ishido T, Tokunaga Y, Sasaki K. Detection of anti-cerebral autoantibodies in schizophrenia and Alzheimer's disease. *J Clin Lab Immunol* 1989;28:1-3.
  154. Mukherjee S, Mahadik SP, Korenovsky A, Laev H, Schnur DB, Reddy R. Serum antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994;12:131-136.
  155. Ganzinelli S, Borda T, Sterin-Borda L. Regulation of m1 muscarinic receptors and nNOS mRNA levels by autoantibodies from schizophrenic patients. *Neuropharmacology* 2006;50:362-371.
  156. Baeman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ, Hubscher O, Arana R, Borda ES. Circulating antibodies against neurotransmitter receptor activities in children with congenital heart block and their mothers. *Faseb J* 1994;8:1170-1176.
  157. Whitney KD, McNamara JO. Autoimmunity and neurological disease: antibody modulation of synaptic transmission. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:175-195.
  158. Cavill D, Waterman SA, Gordon TP. Antidiotypic antibodies neutralize autoantibodies that inhibit cholinergic neurotransmission. *Arthritis Rheum* 2003;48:3597-3602.
  159. Lang B, Newsom-Davis J. Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 1995;17:3-15.
  160. Takamori M, Komai K, Iwasa K. Antibodies to calcium channel and synaptotagmin in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Am J Med Sci* 2000;319:204-208.
  161. Firer M, Sirota P, Schild K, Elizur A, Slor H. Anticardiolipin antibodies are elevated in drug-free, multiply affected families with schizophrenia. *J Clin Immunol* 1994;14:73-78.
  162. Koliaskina GG, Burbaeva OA, Tsutsulkovskaya MY. Circulating immune complexes and autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;36:106.
  163. Metzger WS, Canoso RT, Newton JE. Anticardiolipin antibodies in a sample of chronic schizophrenics receiving neuroleptic therapy. *South Med J* 1994;87:190-192.
  164. DeLisi LE, Goodman S, Neckers LM, Wyatt RJ. An analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1982;17:1003-1009.
  165. Sirota P, Firer M, Schild K, Zurgil N, Barak Y, Elizur A, et al. Increased anti-Sm antibodies in schizophrenic patients and their families. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993;17:793-800.
  166. Levy-Soussan P, Berneman A, Poirier MF, Galinowski A, Loo H, Olie JP, et al. Differences in the natural autoantibody patterns of patients with schizophrenia and normal individuals. *J Psychiatry Neurosci* 1996;21:89-95.
  167. Chengappa KN, Carpenter AB, Yang ZW, Brar JS, Rabin BS, Ganguli R. Elevated IgG anti-histone antibodies in a subgroup of medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1992;7:49-54.
  168. Villemain F, Magnin M, Feuillet-Fieux MN, Zarifian E, Loo H, Bach JF. Anti-histone antibodies in schizophrenia and affective disorders. *Psychiatry Res* 1988;24:

- 53-60.
169. Legros S, Mendlewicz J, Wybran N. Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fractions in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1985;235:9.
  170. Singal DP, Grof P, MacCrimmon D. Antibodies to thymocytes in sera of normal controls and of patients with schizophrenia. *J Immunol* 1975;114:1425-1427.
  171. Watanabe M, Funahashi T, Suzuki T, Nomura S, Nakazawa T, Noguchi T, et al. Antithymic antibodies in schizophrenic sera. *Biol Psychiatry* 1982;17:699-710.
  172. Kagami M, Koike T, Maruyama N, Takabayashi K, Tomioka H, Yoshida S, et al. Cytotoxic anti-lymphocyte antibody in schizophrenics. *J Neurol* 1987;234:359-360.
  173. Oh DH, Yang BH, Choi JH. Heat Shock Proteins as Molecular Chaperons in Neuropsychiatry. *Korean J Biol Psychiatry* 2007;14:221-231.
  174. Leykin I, Spivak B, Weizman A, Cohen IR, Shinitzky M. Elevated cellular immune response to human heat-shock protein-60 in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:238-246.
  175. Wang XF, Wang D, Zhu W, Delrahim KK, Dolnak D, Rapaport MH. Studies characterizing 60 kda autoantibodies in subjects with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:361-375.
  176. Pae CU, Kim TS, Kwon OJ, Artioli P, Serretti A, Lee CU, et al. Polymorphisms of heat shock protein 70 gene (HSPA1A, HSPA1B and HSPA1L) and schizophrenia. *Neurosci Res* 2005;53:8-13.
  177. Reid DM, Perry VH, Andersson PB, Gordon S. Mitosis and apoptosis of microglia in vivo induced by an anti-CR3 antibody which crosses the blood-brain barrier. *Neuroscience* 1993;56:529-533.
  178. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:678-683.
  179. Mayilyan KR, Presanis JS, Arnold JN, Sim RB. Discrete MBL-MASP complexes show wide inter-individual variability in concentration: data from UK vs Armenian populations. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:567-580.
  180. Shcherbakova I, Neshkova E, Dotsenko V, Platonova T, Shcherbakova E, Yarovaya G. The possible role of plasma kallikrein-kinin system and leukocyte elastase in pathogenesis of schizophrenia. *Immunopharmacology* 1999;43:273-279.
  181. Kuehn BM. Scientists probe immune system's role in brain function and neurological disease. *Jama* 2008;299:619-620.
  182. Nikkila HV, Ahokas A, Wahlbeck K, Rimon R, Andersson LC. Neopterin and macrophage inflammatory protein-1alpha in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients: no evidence of intrathecal inflammation. *Neuropsychobiology* 2002;46:169-172.
  183. Rieckmann P, Nunke K, Burchhardt M, Albrecht M, Wiltfang J, Ulrich M, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid: an indicator for the inflammatory impairment of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Neuroimmunol* 1993;47:133-140.
  184. Ben-Shachar D, Livne E, Spanier I, Leenders KL, Youdim MB. Typical and atypical neuroleptics induce alteration in blood-brain barrier and brain <sup>59</sup>FeCl<sub>3</sub> uptake. *J Neurochem* 1994;62:1112-1118.
  185. Bauer K, Kornhuber J. Blood-cerebrospinal fluid barrier in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1987;236:257-259.
  186. Hoekstra PJ, Minderaa RB. Tic disorders and obsessive-compulsive disorder: is autoimmunity involved? *Int Rev Psychiatry* 2005;17:497-502.
  187. Singer HS, Morris CM, Williams PN, Yoon DY, Hong JJ, Zimmerman AW. Antibrain antibodies in children with autism and their unaffected siblings. *J Neuroimmunol* 2006;178:149-155.
  188. Whitney KD, McNamara JO. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J Neurosci* 2000;20:7307-7316.
  189. Saunders JC, Muchmore E. Phenothiazine Effect on Human Antibody Synthesis. *Br J Psychiatry* 1964;110:84-89.
  190. Leykin I, Mayer R, Shinitzky M. Short and long-term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol. *Immunopharmacology* 1997;37:75-86.
  191. Muller N, Dobmeier P, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1997;12:249-299.
  192. Kim TH, Kim DH, Lee SK, Son BK, Jung JS. The effect of antipsychotic drug treatment on serum VEGF, sVEGFR-1 and sVEGFR-2 level in schizophrenia. -A preliminary study- *Korean J Biol Psychiatry* 2007;12:232-240.
  193. Masserini C, Vita A, Basile R, Morselli R, Boato P, Peruzzi C, et al. Lymphocyte subsets in schizophrenic disorders. Relationship with clinical, neuromorphological and treatment variables. *Schizophr Res* 1990;3:269-275.
  194. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Adorni A, Pegoraro M, et al. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:33-39.
  195. Baptista T, Beaulieu S. Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can J Psychiatry* 2002;47:742-749.
  196. Lu LX, Guo SQ, Chen W, Li Q, Cheng J, Guo JH. [Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid schizophrenia]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004;24:1251-

- 1254.
197. Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Kuhn M, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with olanzapine. *Schizophr Res* 2000;43:164-166.
  198. Drzyżga L, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun* 2006;20:532-545.
  199. Szuster-Ciesielska A, Slotwinska M, Stachura A, Marmurowska-Michalowska H, Kandfer-Szerszen M. Neuroleptics modulate cytokine and reactive oxygen species production in blood leukocytes of healthy volunteers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004;52:59-67.
  200. Ikeda K, Hirano M, Orita A, Takeuchi M. Chlorpromazine inhibits concanavalin A-induced liver injury independently of cytokine modulation. *Immunol Lett* 1997;55:127-131.
  201. Mengozzi M, Fantuzzi G, Faggioni R, Marchant A, Goldman M, Orencole S, et al. Chlorpromazine specifically inhibits peripheral and brain TNF production, and up-regulates IL-10 production, in mice. *Immunology* 1994;82:207-210.
  202. Tarazona R, Gonzalez-Garcia A, Zamzami N, Marchetti P, Frechin N, Gonzalo JA, et al. Chlorpromazine amplifies macrophage-dependent IL-10 production in vivo. *J Immunol* 1995;154:861-870.
  203. Skurkovich S, Skurkovich B. Anticytokine therapy, especially anti-interferon-gamma, as a pathogenetic treatment in TH-1 autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:684-700.
  204. Skurkovich B, Skurkovich S. Anti-interferon-gamma antibodies in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Mol Ther* 2003;5:52-57.
  205. Levine J, Susnovski M, Handzel ZT, Leykin I, Shinitzky M. Treatment of schizophrenia with an immunosuppressant. *Lancet* 1994;344:59-60.
  206. Riedel M, Strassnig M, Schwarz MJ, Muller N. COX-2 inhibitors as adjunctive therapy in schizophrenia: rationale for use and evidence to date. *CNS Drugs* 2005;19:805-819.
  207. Wank R. Schizophrenia and other mental disorders require long-term adoptive immunotherapy. *Med Hypotheses* 2002;59:154-158.