생물정신의학 Vol. 17, No. 2, May 2010

정신분열병 환자의 우울증상과 불안증상이 Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone 병합검사 결과에 미치는 영향*

한병진[1] · 이상익[2]† · 신철진[2] · 손정우[2]

The Effect of Depression and Anxiety Symptoms on the Results of Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test in Patients with Schizophrenia*

Byung-Jin Han, M.D.,[1] Sang-Ick Lee, M.D.,[2]† Chul-Jin Shin, M.D.,[2] Jung-Woo Son, M.D.[2]

ABSTRACT

Objectives : The aim of this research is to determine the effects of depression and anxiety symptoms of schizophrenic psychopathology on the HPA axis.

Methods : Twenty patients with schizophrenia were included and divided into the medication non-exposed group(n = 10) and the medication exposed group(n = 10). Evaluated scales were the Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms(SANS), Scale for the Assessment of Positive Symptoms(SAPS), Hamilton Depression Inventory(HAM-D) and Hamilton Anxiety Inventory (HAM-A), and then the combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone(DEX/CRH) test was conducted to determine the basal level, the peak level and the area under the curve(AUC) of cortisol and adrenocorticotropic hormone(ACTH).

Results : When the correlations between each psychopathology and cortisol level or ACTH AUC value were analyzed, HAM-D showed a negative correlation, whereas HAM-A showed a positive correlation. Also, the non-depression group(HAM-D $\leq$ 18) showed higher cortisol and ACTH concentrations than the depression group(HAM-D $>$ 18), and the anxiety group(HAM-A $\geq$ 14) showed significantly higher concentrations than the non-anxiety group(HAM-D $<$ 14)($p < 0.05$). Also, as for the comparison between the medication non-exposed group and the medication exposed group, the non-exposed group showed significantly higher cortisol and ACTH concentration than exposed group($p < 0.05$).

Conclusion : This study suggest that anxiety symptoms rather than depression symptoms are related to the

*이 논문은 2008년도 충북대학교 학술연구 지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.
This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2008.
[1]마음편한 정신과의원
Comfort-mind Psychiatric Clinic, Cheongju, Korea
[2]충북대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Chungbuk National University School of Medicine, Cheongju, Korea
†교신저자 : 이상익, 361-763 충북 청주시 흥덕구 송봉로 410
전화) (043) 269-6334, 전송) (043) 267-7951, E-mail) silee@chungbuk.ac.kr

increased activity of the HPA axis of schizophrenics.

KEY WORDS : Schizophrenia · HPA axis · Anxiety · Depression.

서 론

우울증 환자에서 17-hydroxycorticosteroid의 혈장농도가 증가되어 있다는 연구결과들을 근거로, Carrol 등[1]은 시상하부-뇌하수체-부신축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, 이하 HPA axis) 과다활동(hyperactivity)이 주요우울증의 독특한 표지자라는 견해를 발표하였다. 지금까지 주요우울증 환자에서 HPA axis 과다활동에 대한 연구결과를 정리하면, 주요우울증 환자의 30~50%에서 나타나며[2] 아형 중 멜랑콜리아형에서 가장 높은 빈도로 나타나고 원인적 요소 보다는 높은 재발성을 의미한다는 의견이 제시되었다.

이러한 주요우울증에서의 연구를 바탕으로 정신분열병환자에서도 HPA axis 과다활동에 대한 여러 연구가 시행되었으나 덱사메타손억제검사(dexamethasone suppression test, 이하 DST) 비억제율은 연구자에 따라 0~75%로 서로 다르게 보고되었고,[3][4] 아형과의 연관성에 대해서도 일관되지 않은 결과들이 보고되었다.[5-7] 그리고 증상과의 연관성에 대해서는 음성증상과 연관된다는 보고[5][8]도 있었고, 우울증상과 연관된다는 연구[9][10]도 있었으며 사고장애 증후군(thought disturbance syndrome)이나 활성화 증후군(activation syndrome)과 연관된다는 연구 결과[11]도 있었다. 또한 치료 경과 및 예후와의 관련성에 대해서도 아직 일정한 견해에 도달하지 못하고 있다. 이렇게 정신분열병 환자에 대한 연구결과들이 연구자에 따라 다르게 보고되는 데에는 몇가지 연구 방법적 요인들이 제시되고 있다.

첫째, HPA axis 활동 수준을 결정하기 위해서 사용한 신경내분비계 검사방법이 상이했다는 점이다. Heuser 등[12]은 주로 신경내분비계 연구검사 방법으로 사용되어 온 DST와 비교하여, dexamethasone 전 처치 후 CRH 자극검사를 시행하게 되면 DST를 단독으로 시행하는 방법에 비해 민감도가 44%에서 80%로 증가한다는 결과를 보고하면서, 사용된 검사 방법에 따라 HPA axis 활동수준이 다르게 나타날 가능성을 제시하였다. 또한 동일한 검사 방법이 사용되었더라도, 연구자에 따라 오전 8시부터 오후 10시까지 다양한 채혈시간과 채혈 횟수가 이용된 것도 연구결과의 해석을 어렵게 만드는 요인이 되었다. 13시부터 16시 사이의 채혈시간이 24시간 혈중 cortisol 수준을 대신할 수 있다는 Halbreich 등[13]의 보고와 채혈 횟수를 오후 1시에서 4시 사이에 다섯 번 정도로 줄여도 민감도를 감소시키지 않고 내분비계 일중 변화를 대변할 수 있다는 Heuser 등[12]의 연구결과를 근거로, 오후 2시 30분부터 오후 4시 30분까지 5회 채혈을 시행하는 DEX/CRH 병합검사가 HPA axis 활동수준을 결정하는 표준적인 검사로 평가되었다.

둘째, 항정신병약물의 사용 또는 검사 수일 전 급격한 중단이 검사결과에 영향을 줄 가능성이다. Tandon 등[8]은 약물에 노출되지 않은 환자군이 더 높은 DST 비억제율을 보일 가능성을 보고하였으며, Kraus 등[14]은 향정신약물의 검사 전 수주일 내의 중단이 HPA 활동수준을 증가시킬 가능성을 제시하였다.

현재까지 HPA axis의 활동도를 가장 정확히 반영하는 DEX/CRH 병합검사를 이용하여 약물투여가 정신분열병 환자의 HPA axis에 미치는 영향, 정신병리와의 상관관계를 조사한 연구가 매우 적고, 국내에서 시행된 연구는 전혀 없었다. 따라서 본 연구는 DEX/CRH 병합검사를 사용하여 정신분열병환자의 cortisol 및 ACTH 혈중농도와 정신병리의 연관성, 항정신병약물노출이 미치는 영향 등을 조사하기 위해 계획되었다.

방 법

1. 대 상

충북대학교병원 정신과 안정병동과 충북정신병원 입원환자 중 DSM-IV에 의거한 구조화된 면담(structured clinical interview for DSM-IV, 이하 SCID-IV)에 의해 정신분열병 진단기준을 만족시키는 환자로서, 65세 이하의 연령으로 양성 및 음성증상 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS) 60점 이상이며 간편형 정신평가척도(Brief Psychiatric

Rating Scale, 이하 BPRS) 40점 이상인 환자를 대상으로 하였다.

정신분열병 외의 다른 주요 정신질환이나 니코틴과 카페인을 제외한 물질의존 등이 공존하는 경우, 그리고 신경계질환 및 내분비계 질환이 있거나 이상체중(ideal body weight)에서 20% 이상 체중저하가 있는 경우는 대상에서 제외하였으며, 정신병리가 심하여 혈액검사의 협조가 어려운 경우도 제외되었다.

본 연구는 충북대학교병원 임상시험심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며, 모든 대상 환자들에게 본 연구의 목적과 과정에 대해 환자 및 보호자에게 충분한 설명을 하고 서면 동의를 획득하였고, 검사 1일 전에 인구학적 변인과 병력 청취 및 정신과적 면담을 한 후 정신병리 평가도구를 시행하였다.

2. 방 법

1) 정신병리 평가도구

정신병리를 평가하기 위해 PANSS, BPRS 및 음성증상 평가척도(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, 이하 SANS)와 양성증상 평가척도(Scale for the Assessment of Positive Symptoms, 이하 SAPS)를 사용하였으며 해밀턴 우울척도(Hamilton Depression Inventory, 이하 HAM-D), 해밀턴 불안척도(Hamilton Anxiety Inventory, 이하 HAM-A), PANSS의 흥분항목(excited component, 이하 PANSS-EC)을 사용하였다.

PANSS는 Kay 등[15]이 개발한 척도로 정신분열병 환자의 양성증상 및 음성증상을 평가하기 위해 개발되었고 Yi 등[16]에 의해 한국어판의 신뢰도와 타당도가 검증되었다. SAPS와 SANS[17]는 각각 정신분열병의 양성증상과 음성증상을 객관적으로 평가하기 위한 척도이며, PANSS-EC는 PANSS의 하위 척도로써 초조 및 흥분증상의 심각도를 측정하기 위해 사용되며 충동조절의 어려움, 긴장, 적대감, 비협조성, 흥분의 5가지 항목으로 구성된다.[15] 우울증상 평가를 위해 HAM-D[18]를 시행하였으며 18점을 절단점으로 심각한 우울증상을 보이는 환자를 우울군으로 하였으며, 불안증상 평가를 위해 HAM-A[19]를 시행하여 총점 14점 이상일 때 불안군으로 정의하였다.

2) 신경내분비계 검사

(1) DEX/CRH 병합검사

Dexamethasone 1.5mg을 검사전날 23시에 투약하였다. 검사 당일은 아침 식후 물을 섭취하는 것만 허용하는 공복상태를 유지한 상태에서 14시에 정맥 도관을 삽입하였다. 침상안정을 유지한 상태에서 14시 30분에 기저채혈을 시행하였고 15시 30분 human CRH 100ug을 정맥 주사하였다. 이후 15분 간격으로 4회에 걸쳐 EDTA tube와 plain tube에 각각 3cc의 혈액을 채취한 후 즉시 원심분리(3,000RPM, 10분)를 시행하였고, 혈청과 혈장을 분리하여 ACTH와 cortisol 정량분석을 시행하기 전까지 -80℃로 냉동 보관하였다.

(2) ACTH와 cortisol 정량

ACTH 수준은 DYNO test ACTH시약(BRAHMS, Diagnostica, Germany)과 gamma counter COBRA II (PacKard, USA)를 사용하여 immunoradiometric assay로 정량하였고, cortisol 수준은 Coat-A-Count cortisol(DPC, USA)과 gamma counter COBRA II(PacKard, USA)를 사용하여 radioimmunoassay로 정량하였다.

4) 통계분석

인구학적 변인 및 질병 변인, 정신병리 척도점수 및 혈중 호르몬 농도의 군 간 평균치 비교를 위해 Mann-Whitney U 검정을 사용하였으며, 성별 및 약물노출 환자수의 군 간 차이검정에는 Fisher의 정확 검정을 이용하였다. Spearmann 상관분석과 단계적 회귀분석법을 사용하여 정신병리 척도와 호르몬 농도의 상관관계를 분석하였으며, 우울군과 비우울군, 불안군과 비불안군의 호르몬 농도를 비교하기 위하여 반복측정분산분석을 시행하였다. 모든 통계분석에는 SPSS Package Version 13(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 유의수준은 $p < 0.05$로 정의하였다.

결 과

1. 연구 대상의 인구학적 및 병력의 특성

대상 환자 20명 중에 cortisol 기저치(basal)가 매우 높게 상승되어 있는 1명을 제외하고, 19명의 자료가 통

계분석에 사용되었으며, 대상자들 중에 향정신병약물을 복용한 환자는 전체 대상군 19명중 10명(52.6%)이었다. 투약여부에 따라 약물 투여군과 약물 비투여군으로 구분하여 두 군 간에 인구학적 변인과 병력을 비교하였을 때, 다른 변인에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 유병기간과 SAPS 점수에서에서 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(표 1).

2. DEX/CRH 병합검사 결과에 미치는 항정신병약물의 영향

약물 투여군과 약물 비투여군의 cortisol과 ACTH의 기저치, 최대치, area under the curve(이하 AUC)수치를 비교하였을 때, cortisol 기저치 및 최대치에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였으며($p < 0.05$), cortisol AUC수치는 두 군 간에 차이가 있는 경향을 보였다($p = 0.06$). ACTH 기저치, 최대치 및 AUC수치를 비교하였을 때는 세가지 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(표 2).

또한 두 군의 인구학적 변인, 병력 및 정신병리 척도를 비교하였을 때, SAPS점수에서 통계적으로 유의한 차이가 있어($p = 0.04$), SAPS점수를 공변량으로 하는 분산분석을 시행하였을 때 cortisol 기저치만을 제외한 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$)(표 2).

3. DEX/CRH 병합검사 결과와 정신분열병 정신병리의 상관관계

약물노출에 의한 영향을 배제하기 위하여, 약물 비투여 환자 9명만을 대상으로 정신병리 척도와 cortisol 및 ACTH의 기저치 및 AUC수치의 상관관계를 분석하였을 때, cortisol 기저치는 SAPS와 통계적으로 유의한 연관

Table 1. Comparison of symptoms and demographic characteristics between medicated group and unmedicated group

	Medicated(n = 10)	Unmedicated(n = 9)	p value
Age(years)	39.80 ± 7.22	31.56 ± 6.40	0.21
Sex ratio(female : male)	6 : 4	4 : 5	0.81
Age of onset(years)	24.50 ± 5.92	26.33 ± 4.42	0.46
Illness duration(months)	183.20 ± 20.98	62.11 ± 14.67	0.022*
Number of hospitalization	3.60 ± 1.20	2.33 ± 1.11	0.11
PANSS	92.50 ± 9.56	97.11 ± 11.70	0.12
BPRS	51.60 ± 7.92	58.78 ± 8.91	0.08
SAPS	41.60 ± 12.42	53.11 ± 5.72	0.04*
SANS	33.00 ± 6.78	33.33 ± 4.24	0.23
PANSS-EC	10.20 ± 3.12	12.89 ± 4.27	0.07
HAM-D	15.50 ± 4.35	15.67 ± 3.76	0.32
HAM-A	13.60 ± 4.52	17.78 ± 4.61	0.06

* : $p < 0.05$ by Mann-Whitney U test. Mean ± S.D

Table 2. Comparison of DEX/CRH test outcome between medicated group and unmedicated group

	Medicated(n = 10)	Unmedicated(n = 9)	p	ANCOVA	
				F	p
Cortisol(ug/mL)					
Basal	12.70 ± 4.37	23.30 ± 19.41	0.0049*	3.056	0.1
Peak	38.60 ± 13.38	81.78 ± 42.36	0.007*	5.206	0.045
AUC	1323 ± 623.57	2795 ± 1720.58	0.06	6.830	0.019
ACTH(pmol/mL)					
Basal	2.10 ± 0.32	3.27 ± 1.41	0.036*	5.407	0.034
Peak	5.67 ± 2.15	11.88 ± 6.72	0.013*	5.305	0.039
AUC	144.08 ± 102.97	396.42 ± 271.43	0.041*	6.600	0.021

* : $p < 0.05$ by Mann-Whitney U test. AUC : area under the curve. Mean ± S.D

을 보였고(p = 0.021), ACTH 기저치는 PANSS-EC 및 HAM-A와 통계적으로 유의한 연관을 보였으나(p < 0.05), cortisol 및 ACTH AUC수치와 통계적으로 유의한 상관관계를 보인 것은 PANSS-EC, HAM-A, HAM-D 세 가지 척도였다(p < 0.05)(표 3).

4. 우울증상과 불안증상이 DEX/CRH 병합검사 결과에 미치는 영향

약물 비투여환자 9명에서, 우울증상이 미치는 영향을 알아보기 위해 HAM-D > 18인 환자들을 우울군(n = 3)으로 분류하고 HAM-D ≤ 18인 환자들을 비우울군(n = 6)으로 한 후, 5개의 채혈시점을 종속변수로 하여 5개 채혈시점에 대해 반복측정분산분석을 시행하였을 때, cortisol과 ACTH 혈중농도 모두에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 집단 간 차이를 보였다(p < 0.05). 또한 HAM-A ≥ 14 환자들을 불안군(n = 5)으로, HAM-A < 14인 환자들을 비불안군(n = 4)으로 구분하여 통계 분석을 시행하였을 때도 두 집단 간의 차이가 통계적으로 유의하였다(p < 0.05). 5개의 채혈시점에 의한 호르몬 농도의 변화가 통계적으로 유의하여 시간효과가 있었으며, 시간과 집

Table 3. Association between psychopathology and DEX/CRH test outcome in drug naive patients

	Cortisol		ACTH	
	Basal	AUC	Basal	AUC
PANSS	−0.335(0.379)	0.251(0.515)	0.300(0.432)	0.268(0.486)
SAPS	−0.745(0.021)*	−0.276(0.472)	−0.060(0.878)	−3.35(0.379)
SANS	−0.305(0.425)	0.051(0.897)	−2.87 (0.454)	0.085(0.828)
PANSS-EC	0.420(0.26)	0.807(0.009)**	0.749(0.02)*	0.914(0.001)**
HAM-D	0.038(0.923)	−0.823(0.006)**	−0.409(0.275)	−0.706(0.033)*
HAM-A	0.432(0.257)	0.756 (0.019)*	0.769(0.015)*	0.823(0.006)**

*: p < 0.05, **: p < 0.001. Correlation coefficient(p value) by Spearman correlation. AUC : area under the curve

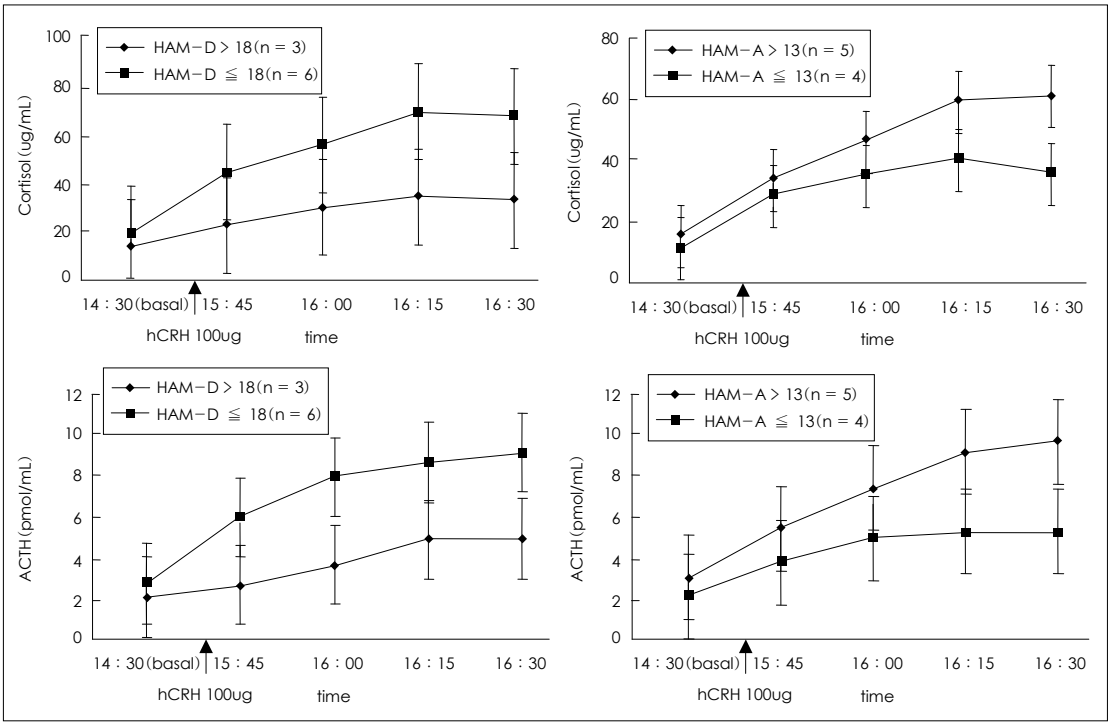

Fig. 1. Cortisol and ACTH secretion during DEX/CRH test of drug naive patients with anxiety and depression symptoms. hCRH : human CRH.

단 간의 상호작용도 모두 통계적으로 유의하였다(그림 1).

고 찰

Tandon 등[8]은 향정신약물에 최소 2주간 노출되지 않은 정신분열병환자에서는 39%의 DST 비억제율을 보였으나, 4주 간의 항정신병약물 치료 후에는 DST 비억제율이 11.3%로 감소한다는 연구결과를 발표하였으며, Heuser 등[19]은 항정신병약물 노출군과 비노출군의 DEX/CRH 병합검사 후 cortisol AUC수치를 비교하였을 때, 비노출군에서 유의하게 높다는 결과를 보고하였다. 국내에서는 Kim 등[20]이 리스페리돈 투여 후 42일까지 cortisol 농도의 변화를 측정한 결과, 리스페리돈 투여에 따라 양성증상과 음성증상의 호전과 함께 cortisol 농도가 감소한다는 연구결과를 보고하였다. 본 연구에서도 DEX/CRH 병합검사 후 cortisol 및 ACTH AUC수치가 항정신병약물 투여군에서 비투여군 보다 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타나 이전 연구들과 일치된 결과를 보였다. 두 군 간에 유병기간과 SAPS척도 점수만 통계적으로 유의한 군 간 차이를 보였으며($p < 0.05$) 시행한 다른 정신병리 척도와 인구학적 변인에서는 차이가 없었다. 유병기간이 두 군 간 AUC 수치에 미치는 영향은 통계적으로 유의하지 않았으며, SAPS점수는 cortisol 및 ACTH AUC수치와 유의한 상관관계가 없었으므로 두 군의 호르몬 AUC수치의 차이는 약물투여 자체의 영향에 의한 것으로 판단된다.

항정신병약물이 HPA axis를 정상화시키는 생물학적 기전에 대해서는 아직까지 충분히 알려지지는 않았으나, DST 비억제군에서 혈중 세로토닌농도가 억제군보다 더 높다는 보고들[21)22)]과 세로토닌이 HPA axis 활동을 자극한다는 증거들[23)24)] 그리고 세로토닌 길항제인 비전형 항정신병약물이 HPA 과다활동을 정상화시킨다는 보고[20]들은 항정신병약물에 의한 대뇌 세로토닌의 활동도 감소가 항정신병약물이 HPA axis를 안정화시키는 중요한 기전임을 시사한다.

정신분열병의 정신병리가 HPA axis 활동성에 미치는 영향에 대하여, Roy 등[9]은 약물 비노출 환자 9명에 대한 연구에서 전체적인 정신병리의 심각도와 CRH 주사 후 ACTH 분비량 사이에 음(negative)의 상관관계를 보인다고 하였으나 이후의 다른 연구자들에 의해서는 지지되지 않았다.[21)25)26)] 이와 같이 HPA axis 과다활동과 정신병적 증상의 심각도는 연관이 있다는 보고도 있으나 대개는 연관성을 보이지 않는다는 견해가 지배적이다. 본 연구에서도 cortisol 및 ACTH AUC수치와 정신병리의 전체적인 심각도를 의미하는 PANSS점수 및 BPRS점수 사이에 연관이 없었다. 또한 cortisol 및 ACTH AUC수치와 PANSS-EC점수 및 HAM-A점수는 양(positive)의 상관관계가 있었으나 HAM-D점수와는 음(negative)의 상관관계를 보고, SANS점수와는 상관관계가 없었다. 음성증상 평가척도와 HPA axis 활동수준 사이에 상관관계가 없다는 결과는 Pivac 등[21]과 Ismail 등[6]의 음성증상 평가척도와 DST 비억제율 사이에 유의한 연관이 나타나지 않는다는 이전의 연구결과들과 일치한다.

SAPS점수는 cortisol 기저치와 유의한 상관관계가 나타났으나 기저치는 채혈 전날 dexamethasone 1.5mg을 투약하고 채혈 당일 CRH 100ug을 정주하기 전, 호르몬 혈중농도이다. 따라서 이것이 HPA axis 과다활동과의 상관관계를 시사한다고 판단하기는 어렵다.

Cortisol 및 ACTH AUC수치와 각각의 정신병리 척도의 상관관계를 알아보았을 때, HAM-D점수, HAM-A점수, PANSS-EC점수 세 가지 척도만이 통계적으로 유의한 상관관계를 보였고, 결과에서 제시하지는 않았으나 단계적 회귀분석법을 시행하였을 때에는 HAM-D점수와 HAM-A점수만이 각각 cortisol AUC수치와 ACTH AUC수치에 영향을 미치는 것으로 나타났으며, PANSS-EC는 기여를 하지 않는 것으로 나타났다.

이러한 결과를 근거로 하여 불안증상과 우울증상이 정신분열병환자의 HPA axis 과다활동에 미치는 영향을 평가하기 위해, HAM-D와 HAM-A점수를 기준으로 불안증상과 심각한 우울증상의 유무에 따른 혈중 호르몬 농도의 차이를 비교하였을 때, 우울군보다는 비우울군에서, 비불안군보다는 불안군에서 더 높은 ACTH와 cortisol 혈중농도를 보였다. HPA axis 과다활동과 정신분열병환자의 우울증상과의 관련에 대해 Holsboer-Taschsler 등[10]과 Addington 등[29]은 우울증상과 연관이 있다고 보고하였으나, Dewan 등[26]은 그렇지 않다고 하였으며 Baumgartner 등[11]은 DST 검사 후 cortisol 및 ACTH 혈중농도와 HAM-D점수가 서로 연관성이 없으며 활성화 증후군 및 사고장애 증후군과의 연관성을 제시하였다.

Heuser 등[12]은 BPRS 활동 소척도가 높은 cortisol 혈증과 관련된다고 보고하였고 이후의 연구에서 우울장애 환자와 급성기 조증 환자 및 관해 된 조증 환자의 DEX/

CRH 병합검사 결과를 비교하여, 급성기 조증환자에서 증가된 호르몬 분비반응을 보이며 관해 후에 일정 정도 감소하기는 하지만 정상 대조군 보다는 지속적으로 유의하게 높은 cortisol 분비반응을 보이고 우울장애 환자는 정상 대조군과 비교하여 차이가 없었다고 보고[27]하는 등 흥분 및 활동도의 증가가 CRH분비 및 HPA axis 과다활동에 기여할 가능성이 시사되었다. 또한 기분 고양증상이 뚜렷한 정신분열형장애 환자에서 비억제율이 60%로 매우 높게 나타나지만, 정신분열병 환자에서는 주요우울증보다 더 적은 비억제율을 보인다[28]는 어느 정도 일치된 견해로 미루어 볼 때, 정신분열병 환자에서는 주요우울증과는 달리 우울증상보다는 활동도의 증가 또는 초조 및 흥분증상 등이 HPA axis의 과다활동에 기여할 것으로 생각된다.

위와 같은 기존 연구들과 함께 본 연구의 결과는 정신분열병에서 나타나는 HPA axis 과다활동은 초조 및 불안, 또는 흥분 증상과 연관되며, 정신분열병 환자의 우울증상은 감소된 HPA axis 활동수준과 연관된다는 것을 시사한다. 이러한 연구결과는 정신분열병 환자에서 HPA axis 과다활동의 빈도가 연구자에 따라 0~70%로 보고되는 등 일관된 결론에 도달하지 못하는 요인을 설명할 수 있을 것으로 사료된다. 정신분열병 환자에서 나타나는 기분장애 증상은 주요우울증 환자의 우울증상에 비해 더욱 다양한 중증도와 복합적인 형태로 나타난다. 즉 주요우울증 환자에 비해 정신분열병 환자의 우울증상은 불안 및 초조감이 더 심한 초조성 우울을 보이는 경우가 더 많으며, 자극과민성으로 인한 흥분증상이 더 뚜렷하게 동반된다. 이런 차이점이 HPA axis 과다활동이 주요우울증과 다르게 보고되는 요인으로 사료된다.

본 연구의 의의로는 첫째, 가장 정확하게 HPA axis 내분비계를 반영한다고 인정되는 자극검사인 DEX/CRH 병합검사를 신경내분비계 검사방법으로 사용하여 AUC 수치를 변수로 한 연구는 모두 국외에서 연구한 것들이었고 국내에서 시행된 연구로는 첫 번째 연구라는 것이다. 둘째는 약물의 급격한 중단은 HPA axis의 교란을 일으킬 수 있다는 점을 고려하여, 본 연구는 약물노출이 전혀 없는 환자를 약물 비투여군으로 하여 약물 투여군과의 직접비교를 통해 약물노출이 HPA axis에 미치는 영향을 연구하였다는 점 등을 들 수 있다.

본 연구의 중요한 제한점으로는 첫째, 대조군이 없어 정상인에서의 참고치를 얻지 못했다는 것과 대상 환자수가 적어 연구결과의 신뢰도가 상대적으로 작다는 것이다. 본 연구의 결과를 일반화하기 위해서는 더 많은 숫자의 환자를 대상으로 하는 환자-대조군 연구가 요구된다. 둘째는 동의서를 이해하고 자발적으로 동의하는 것이 어려울 정도로 정신병리가 심한 환자는 연구대상에서 제외했다는 것이다. 셋째, 단기 입원 환자의 대부분이 약물 비노출 환자이며, 6개월 이상 장기 입원환자의 대부분이 약물 노출환자여서 비자발적 입원으로 인한 심리적 스트레스의 영향을 배제하기 어렵다는 점 등이 이 연구의 제한점이라고 할 수 있다.

중심 단어 : 정신분열병 · 시상하부-뇌하수체-부신축 · 불안증상 · 우울증상.

참고문헌

1. **Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al.** A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. Arch Gen Psychiatry 1981;38:15-22.
2. **Rubin R, Dinan TG, Scott LV.** The neuroendocrinology of affective disorders. In: Pfaff D, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Moss RL, Rubin RT, editors. Hormone, Brain and Behaviour. New York: Academic Press; 2001. p.230-245.
3. **Yeragani VK.** The incidence of abnormal dexamethasone suppression test in schizophrenia: a review and a meta-analytic comparison with the incidence in normal controls. Can J Psychiatry 1990;35:128-132.
4. **Gil-Ad I, Dickerman Z, Amdursky S, Laron Z.** Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compaired to control subjects. Psychopharmacology (Berl) 1986;88:496-499.
5. **Kaneko M, Yokoyama F, Hoshino Y, Takahagi K, Murata S, Watanabe M, et al.** Hypothalamic-pituitaryadrenal function in chronic schizophrenia: association with clinical features. Neuropsychobiology 1992;25:1-7.
6. **Ismail K, Murray RM, Wheeler MJ, O'keane V.** The dexamethasone suppression test in schizophrenia. Psychol Med 1998;28:311-317.
7. **Coppen A, Abou-Salch M, Millin P, Metcalfe M, Harwood J, Bailey J.** Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illness. Br J Psychiatry 1983;142:498-504.
8. **Tandon R, Mazzara C, DeQuardo J, Craig KA, Meador-Woodruff JH, Goldman R, et al.** Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome. Biol Psychiatry 1991;29:953-964.
9. **Roy A, Pickar D, Doran A, Wolkowitz O, Gallucci W,**

Chrousos G, et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 1986;143:1393-1397.
10. **Holsboer-Taschsler E, Buol C, Wiedemann K, Holsboer F.** Dexamethasone suppression test in severe schizophrenic illness: effect of plasma dexamethasone and caffeine levels. Acta Psychiatry Scand 1987;75:608-613.
11. **Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I.** Serial dexamethasone suppression test in psychiatric illness: Part I. A study in schizophrenia and mania. Psychiatry Res 1986; 18:25-43.
12. **Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F.** The dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. J Psychiatr Res 1994;28:341-356.
13. **Halbreich U, Zumoff B, Kream J, Fukushima DK.** The mean 1300-1600h plasma cortisol concentration as a diagnostic test for hypercortisolism. J Clin Endocri-nol Metab 1982;54:1262 -1264.
14. **Kraus RP, Hux M, Grof P.** Psychotropic drug withdrawl and the dexamethasone suppression test. Am J Psychiatry 1987;144:82-85.
15. **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** Positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13:261-276.
16. **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;40:1090-1105.
17. **Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW 2nd, Tyrrell G, Arndt S.** Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. Arch Gen Psychiatry 1990;47: 615-621.
18. **Hamilton M.** A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
19. **Lammers CH, Garcia-Borreguero D, Schimider J, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, et al.** Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls: II. Biol Psychiatry 1995;38:803-807.
20. **Kim KS, Sung YS, Chae JH, Bahk WM, Lee CT, Jun TY.** Changes in serum cortisol levels and clinical symptoms after the administration of risperidone in schizophrenic patients. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2003; 39:381-389.
21. **Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljević M.** Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. Neuropsychobiology 1997;36:19-21.
22. **Jakovljević M, Mück-Seler D, Pivac N, Crnčević Z.** Platelet 5-HT and plasma cortisol concentration after dexamethasone suppression test in patients with different time course of schizophrenia. Neuropsychobiology 1998;37:142-145.
23. **Mück-Seler D, Pivac N, Jakovljević M, Brzović Z.** Platelet serotonin, plasma cortisol, and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1999;45:1433-1439.
24. **Chaouloff F.** Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. Brain Res Brain Res Rev 1993;18:1-32.
25. **Kaneda Y, Fujii A, Ohmori T.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:935-938.
26. **Dewan MJ, Pandurangi AK, Boucher ML, Levy BF, Major LF.** Abnormal dexamethasone suppression test results in chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1982;139:1501-1503.
27. **Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ.** Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. Biol Psychiatry 1995;38:797-802.
28. **Sharma RP, Pandey GN, Janicak PG, Peterson J, Comaty JE, Davis JM.** The effect of diagnosis and age on the DST: a metaanalytic approach. Biol Psychiatry 1988; 24:555-568.
29. **Addington D, Addington J.** Depression dexamethasone nonsuppression and negative symptoms in schizophrenia. Can J Psychiatry 1990;35:430-433.