

조현병 환자와 발병하지 않은 일차친족에서 신경인지의 결함

경북대학교 의과대학 정신건강의학교실

김도훈 · 김지우 · 황선영 · 김병수 · 원승희

Neurocognitive Deficits in Patients with Schizophrenia and Unaffected First-Degree Relatives

Do Hoon Kim, MD, Jiwoo Kim, MD, Sunyoung Hwang, MD, Byungsoo Kim, MD, Seunghee Won, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Objectives This study aimed to identify the differences and the profiles of cognitive deficits in remitted patients with schizophrenia and first-degree relatives of schizophrenic probands.

Methods A total of 26 remitted states of schizophrenia patients were included in the study and the same number of unaffected first-degree relatives of schizophrenic probands and healthy controls were matched for age, sex, years of education. Cognitive function of all participants was measured by using the Digit span test, the Continuous performance test, the Rey auditory & visual learning test, the Complex figure test, the Verbal fluency test, the Wisconsin card sorting test and the Finger tapping test. The effects of subsyndromal symptomatology and general intelligence score were controlled.

Results Schizophrenia patients' group showed more significant impairment than other groups in verbal memory (learning, immediate recall, delayed recall), visual memory (copy, immediate recall, delayed recall) and cognitive flexibility domains. The family group and the patient group commonly performed significantly worse than healthy controls in working memory and verbal fluency (category) tests. There were no differences in sustained attention, psychomotor performance.

Conclusions Our research shows that the deficit in working memory and verbal fluency could be strong candidates of endophenotypic marker in schizophrenia.

Key Words Schizophrenia · Neurocognitive function · First-degree relatives · Endophenotype.

Received: April 4, 2014 / Revised: April 21, 2014 / Accepted: April 24, 2014

Address for correspondence: Seunghee Won, MD

Department of Psychiatry, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: +82-53-200-5747, Fax: +82-53-426-5361, E-mail: wonsh864@knu.ac.kr

서 론

조현병은 매우 다양한 증상과 징후를 보이는 심각한 정신질환으로 망상, 환청, 사고장애와 같은 양성증상과 무감동, 빈곤한 언어, 사회생활의 철수와 같은 음성증상이 대표적이다. 그 외에도 조현병 환자에게서 보이는 만성적인 인지기능의 저하는 조현병의 핵심증상 중 하나로서 과거에 조현병을 '조발성 치매'라고 표현하였다.¹⁾ 인지기능의 저하는 예후에 많은 영향을 미치고,¹⁾ 정신병적 증상의 발병 이전부터 존재하며,²⁾ 정신병적 증상과는 독립적으로 유병기간 내내 안정적으로 관찰된다.³⁾ 거의 모든 인지영역에서 결함이 관찰되는데, 특히 언어기억, 실행

기능, 주의력의 결함이 저명하고 지각기능이나 언어능력의 저하는 비교적 덜하다고 알려져 있으며,⁴⁾ 양극성장애와 우울증과 같은 다른 정신질환과 비교하더라도 좀 더 넓은 인지 영역에서 심한 수준의 저하를 보인다.⁵⁾ 인지기능이 조현병에서 주목을 받는 또 다른 이유는 인지기능의 저하가 조현병의 병태생리와도 연관이 있기 때문이다.⁶⁾

조현병은 높은 유전성(일란성 쌍생아의 경우 50%)⁷⁾에도 불구하고 임상 증상의 복잡함과 다양함으로 인해 조현병에 특이적인 표현형이 불분명하여 유전 연구에 어려움이 많다.⁸⁾⁹⁾ 이러한 연구의 한계를 극복하기 위하여 조현병의 내재형질(endophenotype)을 찾으려는 수많은 시도들이 있었고, 이 중 인지

기능의 저하는 내재형질의 가장 가능성 있는 후보이다.⁶⁾ 내재형질이란 어떠한 질환이나 장애의 유전적인 감수성의 존재를 확인시키는 특징들로 유전형과 표현형 사이의 다양한 생물학적 변수들을 매개한다. Gottesman과 Gould¹⁰⁾가 제시한 내재형질의 충족 기준에 따르면 첫째, 질환과 연관성이 일반 인구에서도 입증되어야 하고 둘째, 유전성이 있어야 하며 셋째, 질병 상태에 독립적이어야 하고 넷째, 질병이 가족 내에 동반 유전되어야 하며, 마지막으로 질환에 이환되지 않은 가족에서 일반 인구보다 더 높은 비율로 나타나야 한다. 이러한 맥락에서 조현병 환자와 발병하지 않은 가족을 대상으로 많은 인지 기능 연구가 수행되어 왔으며, 조현병의 내재형질로서의 가능성이 확인되었다.⁶⁾¹¹⁾¹²⁾ 국내에서는 조현병 환자를 대상으로 인지 기능 연구가 시행되었고,¹³⁾¹⁴⁾ 최근 들어 조현병 내재형질로서 인지기능에 대한 관심이 증가하면서 조현병 고위험군¹⁵⁾과 조현병 가족¹⁶⁾¹⁷⁾을 대상으로 몇몇 연구들이 시도되었지만, 직접 비교할 만한 환자군이 포함되지 않았거나¹⁵⁾ 다양한 인지영역을 평가하지 못한¹⁶⁾¹⁷⁾ 한계들이 있었다.

이에 본 연구는 국내에서 표준화되어 임상적으로 널리 쓰이고 있는 신경인지기능 검사들을 사용하여 관해기에 있는 조현병 환자 및 일차친족에서 인지기능의 결함과 그 양상을 살펴봄으로써, 외국의 결과와 비교하고 인지기능의 저하가 조현병의 내재형질로서의 가능성이 있는지를 확인하고자 시도되었다.

방 법

대 상

본 연구는 2011년 7월부터 2013년 3월까지 대구에 소재한 경북대학교병원 정신건강의학과에 내원한 환자를 대상으로, 18세부터 50세 이하의 조현병 환자와 그들의 발병하지 않은 일차친족, 그리고 광고를 통해 자발적으로 참여한 건강대조군을 대상으로 하였다. 조현병의 진단은 정신장애진단 통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, 이하 DSM-IV)¹⁸⁾에 따라 정신과 전문의 2인의 진단이 일치하는 경우로 하였다. 대상 환자는 관해 기간 3개월 이상으로, 한국형 몽고메리-아스버그 우울 증상 평가 척도(Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, 이하 K-MADRS)¹⁹⁾ 8점 이하, 양성 및 음성증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)²⁰⁾ 총점 60점 이하, Brief Psychiatric Rating Scale(이하 BPRS)²⁰⁾ 총점 30점 이하가 확인된 경우에만 참가하였으며, 일차친족군과 건강대조군도 PANSS를 제외한 환자군과 동일한 방식으로 정신병리를 평가하여, 인지기능에 영향을 줄 수 있는 수준의 정신병리가 없는 경우에만 연구에 참여하였다. 모든 대

상자는 뇌손상이나 뇌질환의 기왕력이 있는 경우, 지능이 80 이하인 경우, 심각한 내과적 질환이 있는 경우, 지난 1년 이내에 알코올 혹은 약물 남용의 진단을 받은 경우는 제외하였다. 일차친족군은 혈연 관계에 있는 가족 내 1명 이상이 조현병으로 확진된 경우로, 검사시점까지 정신과 치료 병력이 없는 경우에만 연구에 참가하였는데, 최종 대상자는 26명(환자의 부모 3명, 자녀 2명, 형제자매 21명)이었다. 건강대조군은 검사시점까지 정신과 치료병력이 없고, 4촌 이내 혈연 관계 중 심각한 기분장애 및 정신병의 병력이 없는 경우에 연구참가가 가능했다. 일차친족군과 건강대조군 모두 DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상적 면담(Korean version of Structured Clinical Interview Schedule for DSM-IV Axis I Disorder, 이하 SCID-I)²¹⁾을 이용한 면담 결과 기분장애 및 정신병적 장애가 확인되지 않은 경우에만 포함되었다. 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 연령, 성비, 교육연한을 일차친족군에 균형을 이루도록 대상자를 표집하여, 환자군과 건강대조군 각각 26명이 모집되었다.

본 연구는 경북대학교병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받았으며, 검사시에 모든 대상자들에게 연구의 목적과 과정 등을 설명하였고, 이에 대한 서면 동의를 취득한 이후에 연구가 진행되었다.

측정 도구

한국판 웨슬러 성인용 지능검사(Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale, 이하 K-WAIS)²²⁾

Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale(이하 K-WAIS)은 한국의 실정에 맞게 표준화한 성인용 지능검사로서 11개의 소검사로 구성되어 있다. 본 연구에서는 피험자들의 지능수준을 어휘력(vocabulary) 소검사와 토막짜기(block design) 소검사를 측정하여 추정하였다.²³⁾

연속수행검사(Continuous Performance Test, 이하 CPT)

Continuous Performance Test(이하 CPT)는 시각과 청각 주의력 유지(sustained attention) 정도를 측정하기 위한 검사로서, Nuechterlein과 Asarnow²⁴⁾가 개발한 Degraded Stimulus Continuous Performance Test Program for IBM-compatible Microcomputers version 8.12를 사용하였다. 본 연구에서는 누락오류(omission error)와 오경보 오류(commission error)를 분석에 사용하였다.

숫자 폭 검사(Digit Span Test, 이하 DST)

Digit Span Test(이하 DST)는 바로 따라하기(forward) 7문

항과, 거꾸로 따라하기(backward) 7문항으로 구성되어 있다. 즉각적인 숫자 회상능력의 정도를 측정하는 검사로서, 바로 따라하기는 주의력의 효율성에 민감하고 거꾸로 따라하기는 주의력보다는 작업기억(working memory)을 보다 잘 반영한다. 본 연구에서는 K-WAIS에 포함된 숫자 폭 검사를 사용하였으며 원 점수(total score)와 자릿수(total span)를 측정하였다.

언어기억 검사(Korean Auditory Verbal Learning Test, 이하 K-AVLT)

본 연구에서는 원 도구(Rey Auditory & Verbal Learning Test)를 Kim²⁵⁾이 변형한 한국판 청각 언어성 학습검사(Korean Version Auditory Verbal Learning Test, 이하 K-AVLT)를 사용하여 언어성 기억과 학습정도를 평가하였다. 연구 참가자는 15개의 단어 목록 학습을 5회 시행하여 가능한 많은 수의 단어를 회상하도록 지시 받는다. 여기서 학습(learning)은 첫 번째 시행부터 다섯 번째 시행까지 대답한 단어 수를 모두 합한 단어 수이고, 즉시회상(immediate recall)은 첫 번째 시행에서 기억해내는 단어 수이며, 지연회상(delayed recall)은 20분이 지난 후 이전에 불러주었던 단어들 중에서 기억을 해내는 단어 수이다.

위스콘신 카드분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test, 이하 WCST)²⁶⁾

Wisconsin Card Sorting Test(이하 WCST)는 3가지 범주의 특성에 따라 카드를 분류하여 연구 참가자의 실행기능(executive function)을 평가하는데 특히, 인지적 유연성(cognitive flexibility)을 평가하는 데 많이 사용한다. 본 연구에서는 완성한 범주(completed category)의 수와 보속오류(preservative error)의 수가 분석에 사용되었다.

언어 유창성 검사(Verbal Fluency Test, 이하 VFT)²⁷⁾

Verbal Fluency Test(이하 VFT)는 언어 산출능력 검사로서 범주(category)와 철자(lexical) 유창성 검사로 나누어 실시하고, 각 항목당 1분 동안 말한 단어의 개수를 채점하여 특정 범주에 속하는 단어들이나 특정 글자로 시작하는 단어들을 제한 시간 내에 자발적으로 얼마나 많이 생성해낼 수 있는지를 평가한다.

시각기억 검사(Korean-Complex Figure Test, 이하 K-CFT)

Korean-Complex Figure Test(이하 K-CFT)는 지각, 운동, 비언어적 기억력, 문제해결을 위한 전략수립과 이에 관련된 실행

능력을 평가하고, 연령 규준에 맞추어 18개 항목별로 채점하여 환산점수를 산출한다. 검사는 모사(copy) 단계, 즉시회상 단계, 지연회상 단계로 실시되며, 본 연구에서는 기존의 검사를 Kim²⁵⁾이 국내 실정에 맞게 번안하여 표준화한 것을 사용하였다.

수지력 검사(Finger Tapping Test, 이하 FTT)

연구 참가자는 검지를 이용하여 10초 동안 최대한 빨리 두 드리도록 지시를 받고, 이를 연속적으로 5회에 걸쳐 실시한다. 다른 쪽 손에서도 같은 방법으로 실시한 뒤, 각 손에서 실시한 검사 결과들의 평균을 내어 운동 속도를 측정한다. 본 연구에서는 Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery²⁸⁾의 방법을 이용하였다.

정신과적 증상 평가를 위한 임상척도

환자군은 관해기임을 확인하기 위하여 PANSS와 BPRS를 시행하였고, 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 기분증상을 평가하기 위하여 K-MADRS를 시행하였다. 일차친족군과 건강대조군에서는 병력상 기분장애를 비롯한 정신과적 장애의 진단적 평가를 위하여 SCID-I를 실시하였으며, 위의 병력이 확인되지 않은 연구 참가자들에 한하여 BPRS와 K-MADRS를 실시하여 관련 증상에 대한 평가를 시행하였다.

통계 분석

모든 통계학적 분석은 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) 18.0 for Windows software(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였으며, $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 인구학적 특성으로 성별은 카이제곱 검정(χ^2 -test)을 시행하였고, 연령, 교육기간, BPRS와 K-MADRS 결과는 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)으로 비교하였다. 신경심리검사의 비교는 일원배치 분산분석을 실시한 뒤, Tukey 사후검정(post hoc)을 시행하여 세 군 간 차이를 확인하였다. 인구학적 및 임상적 변수에서 유의한 차이가 있는 경우, 이들을 공변량으로 하여 공분산 분석(ANCOVA)을 실시하였다.

결 과

인구학적 및 임상적 특성

세 군의 인구학적 및 임상적 특성을 Table 1에 제시하였다. 평균연령은 환자군이 29.5 ± 7.0세, 일차친족군이 31.3 ± 10.3세, 건강대조군이 31.4 ± 8.7세였으며, 세 군 사이에 성별, 연령, 교육연한의 유의한 차이는 보이지 않았다. BPRS 점수는

Table 1. Demographic data and clinical characteristics of schizophrenia patients (SPR), unaffected first-degree relatives (FR) and the healthy controls without family history (HC)

Variable	Group			Statistics		
	SPR (n = 26)	FR (n = 26)	HC (n = 26)	F	p	Post-hoc*
Sex, female (%)	14 (53)	16 (61)	14 (53)		0.812 [†]	
Age, year	29.5 ± 7.0	31.3 ± 10.3	31.4 ± 8.7	0.372	0.691	
Education, year	14.1 ± 2.2	14.0 ± 1.6	14.8 ± 1.5	1.520	0.225	
BPRS	21.8 ± 5.0	15.4 ± 2.5	14.5 ± 1.0	37.956	0.000	
K-MADRS	4.9 ± 2.9	3.0 ± 2.9	1.7 ± 2.4	8.624	0.000	SPR > HC, FR
Total IQ (estimate)	105.5 ± 14.3	109.6 ± 13.8	116.2 ± 12.1	4.181	0.019	SPR > HC
Vocabulary	11.0 ± 2.0	12.2 ± 2.2	13.2 ± 2.2	7.160	0.001	HC > SPR
Block design	11.0 ± 2.8	11.2 ± 2.5	12.1 ± 2.2	1.037	0.277	HC > SPR
PANSS						
Total scale	48.8 ± 10.5					
Positive scale	10.6 ± 3.3					
Negative scale	13.9 ± 4.3					
General psychopathology scale	24.2 ± 5.5					
Age of onset, year	23.9 ± 6.8					
Duration of illness, year	5.5 ± 4.5					
Duration of antipsychotics, year	3.8 ± 3.7					
Duration of current remission, month	15.1 ± 15.3					
Number of admission	1.0 ± 1.1					
Duration of untreated psychosis, month	16.3 ± 17.6					
Type of usage of antipsychotics, number (%)						
AAP [†] monotherapy	24 (92)					
AAP combined	2 (8)					
Type of atypical antipsychotics, number (%)						
Risperidone	7 (25.5)					
Olanzapine	8 (28.5)					
Paliperidone	4 (14.2)					
Aripiprazole	4 (14.2)					
Quetiapine	1 (3.5)					
Amisulpride	1 (3.5)					
Blonanserin	2 (7.1)					
Molindone	1 (3.5)					
Dosage of atypical antipsychotics, mg	587.1 ± 338 [§]					

ANOVA was used. Data are mean ± SD unless otherwise indicated. * : by Tukey test, † : by chi-square test, ‡ : by atypical antipsychotics, § : dosage equivalents of chlorpromazine. BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, YMRS-K : Young Mania Rating Scale-Korean version, K-MADRS : Korean version Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, IQ: intelligence quotient, PANSS : Positive and Negative Syndrome

세 군 모두 참가기준인 30점 이하를 만족하였으나, 환자군(21.8 ± 5.0점)이 일차친족군(15.4 ± 2.5점)과 건강대조군(14.5 ± 1.0점)에 비해 유의하게 높은 점수를 보였다. 우울증 정도를 나타내는 K-MADRS 점수는 환자군(4.9 ± 2.9점)과 일차친족군(3.0 ± 2.9점) 사이에는 유의한 차이가 없었던 반면, 건강대조군(1.7 ± 2.4점)과는 유의하게 높은 결과를 보였다. 하지만 세 군 모두 참가기준인 8점 이하를 만족했다. 환자군의 PANSS 점수는 48.8 ± 10.5점으로 본 연구의 참가기준을 만족하였다. 추정된 전체지능은 환자군(105.5 ± 14.3)이 건강대조군(116.2 ± 12.1)에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다.

환자군은 연구에 참가한 전원이 항정신병약물을 복용하고 있었고(올란자핀 8명, 리스페리돈 7명, 팔리페리돈 4명, 아리피프라졸 4명, 블로나세린 2명, 쿼티아핀 1명, 아미선프라이드 1명, 몰린돈 1명), 대부분의 환자들(24명)은 단일요법으로 항정신병약물을 복용하고 있었다. 환자들의 발병나이는 23.9 ± 6.8세였고, 평균 입원 횟수는 1.0 ± 1.1회였으며, 유병기간은 5.5 ± 4.5년, 정신병 발병 이후 치료받기 까지의 기간(Duration of Untreated Psychosis, 이하 DUP)은 16.3 ± 17.6개월이었다.

Table 2. Group differences in neuropsychological tests of schizophrenia patients (SPR), unaffected first-degree relatives (FR) and healthy controls without family history (HC)

Variable	SPR (n = 26)	FR (n = 26)	HC (n = 26)	F	p	Post-hoc*	ANCOVA
Digit span test (forward)							
Total score	10.2 ± 2.3	10.0 ± 2.3	11.1 ± 2.3	1.918	0.154		0.227
Total span	7.5 ± 1.1	7.5 ± 1.6	7.8 ± 1.2	0.587	0.558		0.849
Digit span test (backward)							
Total score	6.2 ± 2.1	6.8 ± 1.9	9.0 ± 2.8	10.170	0.000	HC > SPR, FR	0.030
Total span	4.5 ± 1.3	5.0 ± 1.2	6.1 ± 1.6	8.036	0.001	HC > SPR, FR	0.097
K-AVLT							
Learning (trial1-5)	38.3 ± 10.1	49.7 ± 7.5	54.0 ± 7.1	24.544	0.000	HC, FR > SPR	0.000
Immediate recall	7.7 ± 2.7	11.3 ± 2.7	11.5 ± 2.8	15.350	0.000	HC, FR > SPR	0.003
Delayed recognition	8.4 ± 3.3	11.4 ± 1.9	10.5 ± 2.2	9.541	0.000	HC, FR > SPR	0.014
K-CFT							
Copy	11.6 ± 2.2	11.7 ± 2.4	13.2 ± 2.3	3.854	0.026	HC > SPR	0.048
Immediate recall	7.7 ± 3.3	10.3 ± 3.1	11.7 ± 3.0	10.418	0.000	HC > SPR	0.002
Delayed recall	7.7 ± 3.7	10.3 ± 3.4	12.0 ± 2.9	10.781	0.000	HC > SPR	0.002
Verbal fluency							
Categorical	29.7 ± 6.4	35.4 ± 7.6	43.2 ± 10.9	16.346	0.000	HC > SPR, FR	0.000
Lexical	29.6 ± 9.7	37.5 ± 12.4	41.2 ± 12.2	6.893	0.002	HC, FR > SPR	0.204
Visual CPT							
Omission error	58.8 ± 18.7	65.7 ± 14.7	66.8 ± 15.9	1.773	0.177		0.956
Commission error	60.7 ± 20.1	65.0 ± 15.5	64.2 ± 17.9	0.426	0.655		0.932
Auditory CPT							
Omission error	44.6 ± 14.6	55.7 ± 16.2	56.3 ± 15.3	4.765	0.011	HC, FR > SPR	0.707
Commission error	42.7 ± 14.4	50.6 ± 16.7	54.6 ± 13.9	4.144	0.020	HC > SPR	0.469
WCST							
Categories completed	5.6 ± 0.9	5.7 ± 1.04	5.8 ± 0.5	0.614	0.544		0.803
Perseverative error	50.3 ± 6.5	54.9 ± 8.4	57.8 ± 8.8	5.861	0.004	HC > SPR	0.027
Finger tapping test							
Dominant hand	60.5 ± 14.0	68.5 ± 8.5	64.8 ± 12.3	2.599	0.082		0.163
Non-dominant hand	61.1 ± 12.8	65.4 ± 11.9	65.7 ± 14.0	0.903	0.410		0.849

ANCOVA (Brief Psychiatric Rating Scale, Korean version Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, intelligence quotient score as covariates) was used. Data are mean ± SD. * : by Tukey test. K-AVLT : Korean version of Auditory Verbal Learning Test, K-CFT : Korean version of Complex Figure Test, CPT : Continuous Performance Test, WCST : Wisconsin Card Sorting Test

신경심리검사 결과

세 군의 일원배치 분산분석과 사후분석, 그리고 공분산분석 결과를 Table 2에 제시하였다. 일원배치 분산분석 결과 환자군과 일차친족군 모두가 건강대조군에 비해 유의하게 낮은 소견을 보인 것은 거꾸로 따라하기 DST에서 원점수($p < 0.01$), 자릿수($p < 0.01$) 항목, VFT의 범주영역($p < 0.01$) 항목이었다. 일차친족군과 건강대조군 모두에 비해 환자군에서만 유의하게 낮은 것은 K-AVLT에서 학습($p < 0.01$), 즉시회상($p < 0.01$), 지연회상($p < 0.01$) 항목, VFT에서 철자영역($p < 0.01$) 항목, 청각 CPT에서는 누락오류($p < 0.05$) 항목이었다. 환자군이 일차친족군과 건강대조군에 비해 저하된 소견을 보인 것은 K-CFT에서 모사($p < 0.05$), 즉시회상($p < 0.01$), 지연회상($p < 0.01$) 항목, 청각 CPT에서 오경보 오류($p < 0.05$)

항목, WCST의 보속오류($p < 0.01$) 항목이었다.

공분산 분석에서도 유의성이 유지된 것은 거꾸로 따라하기 DST에서 원점수($p < 0.05$) 항목, K-AVLT에서 학습($p < 0.01$), 즉시회상($p < 0.05$), 지연회상($p < 0.05$) 항목, K-CFT에서 모사($p < 0.05$), 즉시회상($p < 0.01$), 지연회상($p < 0.01$) 항목, VFT에서 범주($p < 0.01$) 항목, WCST에서 보속오류($p < 0.05$) 항목들이었다.

고 찰

본 연구는 한국인 조현병에서 인지기능의 저하 및 그 유형을 확인하고, 인지기능 저하가 조현병의 내재형질로서 그 가능성을 알아보기 위하여 환자군, 일차친족군, 건강대조군을 대

상으로 신경인지기능 검사를 시행하였다.

본 연구에서 연령, 성별, 나이, 학력 수준은 세 군 간에 차이가 없었으나, 지능은 환자군이 건강대조군에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다. 본 연구에서는 학력 수준을 비롯한 다른 요인에서 세 군 간의 차이를 보이지 않았으므로, 환자군이 보이는 지능저하는 환경적인 영향보다 질병 자체의 특성에 연관되어 있을 가능성이 높다. 기존의 연구들에서도 지능의 저하는 발병이전부터 존재하고,²⁹⁾ 발병의 위험인자로 작용하며,³⁰⁾ 발병 이후에도 질병경과에 따라 지속된다³¹⁾고 알려져 있다. 지능의 저하는 조현병이 신경발달장애임을 시사하는 대표적인 특성으로, 본 연구에 참여한 환자군의 경우 DUP나 유병기간이 길지 않고 관해상태가 잘 유지되고 있어, 지능의 저하가 질병의 경과보다는 발병이전부터 있었을 가능성도 있다.

K-MADRS와 BPRS의 경우에 비록 본 연구에서 설정한 관해 기준의 범위 안에 속하는 수준이었으나, 세 군 간 유의미한 차이가 검사결과에 영향을 미칠 수 있으므로 공분산 분석으로 이러한 변수들을 최대한 통제하였다. 환자군은 PANSS 총점수가 50.4 ± 12.6 점으로 경도 수준²⁵⁾에 있는 환자들이 많이 참여하였고, 발병 나이는 23.9 ± 6.8 세, 유병 기간은 5.5 ± 4.5 년, DUP는 16.3 ± 17.6 개월로 이전에 시행된 선행연구들¹¹⁾¹²⁾³²⁾에 비해 상대적으로 증상이 심하지 않고, 만성화가 덜 된 환자들이 본 연구에 참여하였음을 알 수 있다.

신경심리검사 결과를 인지영역별로 살펴보면 다음과 같다. 거꾸로 따라하기 DST에서 환자군과 일차친족군 모두 건강대조군에 비해 저하된 결과를 보였다. 바로 따라하기 DST는 즉각적인 회상능력의 평가를 통해 주의력을 측정하는 반면, 거꾸로 따라하기 DST는 전두엽(frontal cortex)의 작업기억 측정에 예민하다. 작업기억은 과제의 완수를 위해 짧은 시간 동안 집중하고 목표에 맞게 정보를 변형하는 능력을 말하는 것으로, 환자들의 일상 기능 정도와 상관관계가 높다고 알려져 있다.¹⁾ 기존의 조현병 인지기능 연구들³³⁾³⁴⁾에서도 공통적으로 작업기억의 저하를 보고하고 있다.

언어기억(K-AVLT)과 시각기억(K-CFT)의 경우, 환자군에서 모든 항목의 기억력 검사에서 유의미한 저하를 보였다. 이는 조현병 환자가 정보의 종류에 상관없이 정보의 저장(encoding), 유지(retention), 인출(retrieval)에 장애가 있고, 이를 효과적으로 조직화하고 분류하는 데 문제가 있음을 시사한다. 언어기억의 장애는 조현병에서 대표적인 인지기능 장애의 영역으로 정신병적 증상의 변화나 약물의 효과와 상관없이 존재하고 이는 측두엽의 기능적 구조적 이상과 관련이 있다고 알려져 있다.³⁵⁾

언어기능은 VFT로 측정하였다. 범주 언어 유창성은 환자군과 일차친족군 모두가 건강대조군에 비해 유의하게 저하된 결

과를 보였고, 철자 언어 유창성은 일원배치 분산분석에서 환자군이 다른 두 군에 비해 저조한 결과를 보였지만 공분산 분석에서는 유의성이 사라졌다. VFT는 의미기억에 저장된 정보의 언어적 인출과 회상과정에서 효과적인 조직화, 자기-관찰(self-monitoring), 효율적인 자기-동기화(self-initiation), 억제와 같은 상위 정보처리과정을 필요로 한다. 범주 언어 유창성은 상위 개념으로부터 의미적 확장과 개념들 사이의 의미적 통합을 요구하는 과제이기 때문에, 범주 언어 유창성의 결함은 철자 언어 유창성보다 의미기억의 손상을 더 잘 반영하고,³⁰⁾ 측두엽의 기능적 구조적 손상과 관련이 있다고 알려져 있다.³⁶⁾ 와해된 언어는 조현병의 대표 증상 중 하나이며, 이미 기존연구들⁴³⁾²³⁾⁷⁾³⁸⁾에서 환자군의 VFT 저하가 꾸준히 보고되고 있다. 어떤 기전으로 인하여 언어 유창성의 저하가 일어나는지는 아직 확실하지 않다. 이마 아래이랑(inferior frontal gyrus)의 pars triangularis(이하 PT) 구조적 이상과 기능의 편재화(lateralization)와 관련이 있다는 주장³⁹⁾과 조현병 환자들이 사용하는 단어의 네트워크 안에서 단어들 간의 부적절하고 이완된 연결에 의한 것⁴⁰⁾이라는 주장들이 있다.

WCST를 이용하여 측정된 실행기능에서 환자군이 건강대조군에 비해 보속오류에 유의하게 저하된 결과를 보였다. 보속 오류란 올바른 정보가 주어졌음에도 같은 실수를 반복하는 경향을 말하는 것으로 조현병 환자의 인지적 유연성의 저하와 자기-관찰 및 억제조절(inhibitory control)의 저하⁴¹⁾에 기인한다. 실행기능의 저하는 음성증상,⁴¹⁾ 부정적인 치료결과,⁴²⁾ 병식⁴³⁾과도 연관이 있어 임상적으로 중요하며, 조현병 환자의 WCST 결과는 시간이 지나도 개선되지 않는다는 보고⁴⁴⁾도 있다. 실행기능은 전전두엽의 기능과 관련이 높아 조현병 환자들의 전전두엽 기능의 저하를 시사하는 소견으로 작업기억과 함께 자주 언급되는 인지영역이다.⁴⁵⁾

환자군의 인지기능 연구 결과를 정리하면 작업기억, 언어기억, 시각기억, 언어 유창성, 실행기능(인지적 유연성)에서 저하를 보였고, 그 외의 영역에서는 저하를 보이지 않았다. 이를 국내외 선행 연구들과 비교를 하면 다음과 같다. 조현병 인지기능 연구들을 메타분석한 연구들³⁴⁾에 따르면 언어기억, 비언어 기억, 운동기능(단측성, 양측성), 집중력(시각, 청각), 작업기억, 실행기능, 지능이 중간 효과크기 이상의 저하를 보이고 있어 대체로 본 연구의 결과를 지지하고 있다. 국내의 경우 Lee 등¹³⁾이 조현병 환자에서 기억력(시각 및 청각), 인지적 유연성, 주의력(시각 및 청각)의 저하를 보고하였고, Jung 등¹⁴⁾은 언어 유창성, 언어 청각학습, 주의력의 저하를 보고하였는데, 국내연구 역시 사용된 검사에 따라 조금씩 차이는 있지만 대체로 본 연구를 지지하고 있다.

본 연구에서 일차친족군은 건강대조군에 비해 범주 언어 유

창성과 작업기억이 저하되었다. Bhojraj 등⁴⁶⁾은 조현병 환자의 일차친족에서 PT 회질, 우측 하셀이랑(Heschl's gyrus), 좌측 모서리 위이랑(supramarginal gyrus), 우측 모이랑(angular gyrus)의 부피 감소를 발견하였고, 이러한 소견들이 VFT의 저하와 연관이 있음을 주장하였다. 조현병에 이환되지 않은 일차친족에서도 전두엽과 측두엽의 결합을 시사하는 인지기능의 저하를 관찰할 수 있고, 이러한 특징들이 질병의 병태생리와 연관된 조현병의 유전적 감수성을 잘 나타낸다고 볼 수 있다. 본 연구를 통해서 작업기억과 범주 언어 유창성을 조현병의 내재형질 후보로 생각할 수 있다.

일차친족에 관한 연구는 결과가 일정하지 않은데, 이는 연구에 따라 참여한 가족의 특성, 유전부하 정도, 검사 도구가 다양하기 때문이다. Sitskoorn 등¹¹⁾이 시행한 일차친족에 관한 메타분석은 언어기억 회상(verbal memory recall)과 실행기능(executive functioning)의 효과크기가 가장 컸었고, 주의 집중력(attentional functioning)은 중간수준의 효과크기를 보여주었다. Snitz 등¹²⁾의 메타분석에서는 언어능력, 공간능력, 실행기능, 집중력, 작업기억이 유의하게 저하됨을 보고하여 본 연구를 지지한다. 조현병 가족에 대한 국내 연구들을 살펴보면 다음과 같다. Lee 등¹⁵⁾은 조현병으로 진단받은 환자가 2명 이상인 가계내 친척들의 인지기능을 측정하고 실행기능(간섭억제)과 시각적 회상기억력에서 유의한 저하가 관찰되었지만, 주의력, 작업기억, 실행기능(인지적 유연성), 언어적 기억력, 언어능력은 정상대조군과 차이가 없음을 보고하였다. Kim 등¹⁶⁾은 조현병 환자의 자녀들을 대상으로 WCST를 시행한 결과 정상 대조군과 차이가 없음을 보고하였는데, 이는 본 연구와 같은 소견이다. Hwang 등¹⁷⁾이 환자, 일차친족군, 건강대조군을 상대로 전두엽 관리 기능을 조사한 연구에서는 일차친족군에서 실행기능(간섭억제)과 언어 유창성, 그림 유창성이 건강대조군에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다. 일차친족 또는 고위험군을 대상으로 인지기능을 측정한 국내 연구는 그 수가 많지 않고 아직은 소견이 명확하지 않은데, 이는 연구 참여자의 특성과 측정방법이 다양하기 때문으로 생각된다. 향후 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 변수를 보다 잘 통제하고 다양한 인지영역을 평가하는 후속 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 적은 표본 숫자로 인하여 본 연구에 참가한 조현병 환자와 일차친족군이 전체의 인지기능 특징을 대표한다고 생각하기에는 무리가 있다. 둘째, 최대한 다양한 인지영역을 검사하려 노력하였음에도 불구하고, 검사 현장에서의 여러 현실적인 이유로 일부 영역은 검사를 시행하지 못하였다. 다른 연구에서 이미 많은 유의미한 결과들을 보고하고 있는 스트룹 색상-단어 검사(Stroop color-word test), 선잇기 검사(Trail making test A & B), 숫자 부호

치환 검사(Digit symbol substitution test)와 같은 검사들을 사용하지 못한 것은 아쉬운 점이다. 마지막으로, 환자들이 복용하고 있는 약물이 인지기능에 영향을 미칠 수 있다. 비전형 항정신병약물이 잠재적으로 인지기능의 저하를 줄여준다는 연구⁴⁷⁾도 있지만 임상 현장에서는 명확하지 않으며, 환자들은 벤조디아제핀(benzodiazepine)이나,⁴⁸⁾ 항콜린성(anticholinergic) 약물⁴⁹⁾과 같이 인지기능을 떨어뜨리는 약물들을 복용하고 있었다. 약물의 영향을 통제하지 못한 것은 본 연구의 한계점이 될 수 있지만, 현실적으로 약물을 복용하지 않은 환자군을 모집하는 것이 쉽지 않고 무엇보다 비윤리적이다.

본 연구는 조현병 환자와 일차친족을 대상으로 인지기능에 영향을 미치는 변수들을 최대한 통제하고, 대상군의 동질성을 높이기 위해 노력하였으며, 표준화된 다양한 검사들을 실시하여 인지 결합의 특성을 알아보고자 했다는 점에서 중요한 의의가 있다.

본 연구는 관해기의 조현병 환자와 그들의 발병하지 않은 일차친족군, 그리고 정신병의 가족력이 없는 건강대조군을 대상으로 신경인지기능 검사를 시행하여 조현병 환자의 인지기능 저하의 양상과 내재형질로서 인지기능의 특성을 확인하고자 시도되었다. 환자군에서는 작업기억, 언어기억, 시각기억, 범주 언어 유창성, 실행기능(인지적 유연성)의 저하가 두드러졌고, 일차친족군에서는 작업기억과 범주 언어 유창성에서 유의한 저하를 보였다. 본 연구는 환자군과 일차친족군 모두에서 유의한 저하를 보인 작업기억과 범주 언어 유창성이 조현병의 내재형질 표지자 후보로 생각된다.

중심 단어: 조현병 · 신경인지기능 · 일차가족 · 내재형질.

Acknowledgments

이 논문은 2012(2013, 2014)학년도 경북대학교 학술연구비에 의하여 연구되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-136.
- 2) Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Kaplan Z, Knobler H, et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res* 2003;65:87-94.
- 3) Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:248-257.
- 4) Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12:426-445.
- 5) Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical

- trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:5-19.
- 6) **Kéri S, Janka Z.** Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:83-91.
 - 7) **Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Läksy K, Moring J, et al.** Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry* 2004; 184:216-222.
 - 8) **Risch N.** Genetic linkage and complex diseases, with special reference to psychiatric disorders. *Genet Epidemiol* 1990;7:3-16; discussion 17-45.
 - 9) **Asarnow RF, Forsyth JK.** Genetics of childhood-onset schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013;22:675-687.
 - 10) **Gottesman II, Gould TD.** The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160: 636-645.
 - 11) **Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS.** Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004;71:285-295.
 - 12) **Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS.** Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006;32: 179-194.
 - 13) **Lee GC, Oh SW, Paik YS, Park MC, Jeong IK.** Cognitive deficits of the patients with schizophrenia. *Korean J Clin Psychol* 2002;21:377-389.
 - 14) **Jung SW, Kim CH, Kim JB.** The characteristics of neurocognitive deficits in schizophrenic patients. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2001;7:224-236.
 - 15) **Lee KJ, Wee W, Yoo SY, Lee AR, Song JY, Ha TH, et al.** Cognition, Emotion and Social Function: Are Vulnerability Markers for Developing Schizophrenia? *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:3-10.
 - 16) **Kim CK, Jang JH, Jang WS, Cho JS, Kim MJ, Byun WT.** Performance of Wisconsin Card Sorting Test in the Offspring of Schizophrenic Patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1998;37:792-800.
 - 17) **Hwang BJ, Kim JL, Lee SW, Chee IS, Kim SY, Hong SG.** Neurological soft signs and frontal executive function in schizophrenic patients and their first degree relatives. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2007;13:283-292.
 - 18) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
 - 19) **Ahn YM, Lee KY, Yi JS, Kang MH, Kim DH, Kim JL, et al.** A validation study of the Korean-version of the Montgomery-Asberg depression rating scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:466-476.
 - 20) **Chung YC, Cho GH, Park TW.** Treatment response, remission and recovery in schizophrenia: definition and criteria. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:5-12.
 - 21) **Hahn OS, Ahn JH, Song SH, Cho MJ, Kim JK, Bae JN, et al.** Development of Korean Version of Structured Clinical Interview Schedule for DSM-IV Axis I disorder: interrater reliability. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:362-372.
 - 22) **Yeom TH, Park YS, Dh KJ, Kim JK, Lee YH.** Manual for Korean Wechsler Intelligence Scale. Seoul: Korea Guidance;1992.
 - 23) **Silverstein AB.** Factor structure of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:661.
 - 24) **Nuechterlein KH, Asarnow RF.** Degraded Stimulus Continuous Performance Test (DS-CPT) Program for IBM-Compatible Microcomputers, Version 8.12. Los Angeles: Nuechterlein KH and Asarnow RF;1999.
 - 25) **Kim HK.** Kims Frontal - Executive Neuropsychological Test: Manual. Daegu: Neuropsy Press;2001. p.19-24.
 - 26) **Heaton RK.** Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 2. Odesa: Psychological Assessment Resources;1993.
 - 27) **Kang YW, Na DH.** Seoul Neuropsychological Battery. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co.;1994. p.80-82.
 - 28) **Morrison MW, Gregory RJ, Paul JJ.** Reliability of the Finger Tapping Test and a note on sex differences. *Percept Mot Skills* 1979;48: 139-142.
 - 29) **Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ.** Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-587.
 - 30) **Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S.** Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42: 743-755.
 - 31) **Hedman AM, van Haren NE, van Baal CG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE.** IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;146:201-208.
 - 32) **Hughes C, Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sumich A, et al.** Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:185-192.
 - 33) **Lee J, Park S.** Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 2005;114:599-611.
 - 34) **Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM.** Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:889-905.
 - 35) **Cirillo MA, Seidman LJ.** Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev* 2003;13:43-77.
 - 36) **Henry JD, Crawford JR.** A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 2004;18:284-295.
 - 37) **Juhasz BJ, Chambers D, Shesler LW, Haber A, Kurtz MM.** Evaluating lexical characteristics of verbal fluency output in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;200:177-183.
 - 38) **Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM.** General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55: 826-833.
 - 39) **Kawasaki Y, Suzuki M, Takahashi T, Nohara S, McGuire PK, Seto H, et al.** Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry* 2008;63:793-800.
 - 40) **Nestor PG, Akdag SJ, O'Donnell BF, Niznikiewicz M, Law S, Shenton ME, et al.** Word recall in schizophrenia: a connectionist model. *Am J Psychiatry* 1998;155:1685-1690.
 - 41) **Waford RN, Lewine R.** Is perseveration uniquely characteristic of schizophrenia? *Schizophr Res* 2010;118:128-133.
 - 42) **Rocca P, Montemagni C, Castagna F, Giugiario M, Scalese M, Boggetto F.** Relative contribution of antipsychotics, negative symptoms and executive functions to social functioning in stable schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:373-379.
 - 43) **Nair A, David A, Aleman A.** 2296-insight and neurocognition in psychosis: a comprehensive meta-analysis. *European Psychiatry* 2013; 28:1.
 - 44) **McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A.** Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997;26:127-137.
 - 45) **Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC.** Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:811-822.
 - 46) **Bhojraj TS, Francis AN, Rajarethinam R, Eack S, Kulkarni S, Prasad KM, et al.** Verbal fluency deficits and altered lateralization of language brain areas in individuals genetically predisposed to schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;115:202-208.
 - 47) **Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA.** Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother* 2010;10:43-57.

- 48) **Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF.** Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:437-454.
- 49) **Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S.** Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:116-124.