

조현병 환자의 치료 반응에 따른 Mismatch Negativity 변화

경희대학교병원 정신건강의학과,¹ 을지대학교 일반대학원 임상병리학과,² 경희대학교 의과대학 정신건강의학교실³
이소연¹ · 이의혁² · 김종우^{1,3} · 강원섭^{1,3}

Association of Therapeutic Response and Change of Mismatch Negativity in Schizophrenia Patients

Soyoen Lee, MD,¹ Eui Hyeok Rhie,² Jong Woo Kim, MD,^{1,3} Won Sub Kang, MD^{1,3}

¹Department of Psychiatry, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Biomedical Science, Graduate School, Eulji University, Daejeon, Korea

³Department of Psychiatry, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Objectives Schizophrenia is characterized by disturbances in perception and cognition. Attenuated mismatch negativity (MMN) reflects central auditory dysfunction in schizophrenia. The aim of this study is to compare MMN changes before and after treatment in schizophrenia patients and to assess their association with treatment response.

Methods Twenty-three schizophrenia patients underwent an oddball paradigm. MMN was calculated by the difference waveforms of the event-related potentials (ERPs) elicited by subtracting standard from deviant stimulus. The clinical symptoms were measured by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS). Follow-up evaluation was conducted when the PANSS total score decreased by 30% or more (treatment response group) or before discharge (non-response group).

Results The treatment response group showed significantly larger MMN amplitude improvement and latency reduction than the non-response group after treatment (Fz; mean amplitude $p = 0.035$, FCz; $p = 0.041$). The auditory hallucination group showed shorter latency than that of the group without hallucinations. Additionally, auditory hallucination was associated with prolonged MMN latency and shortened after treatment in the auditory hallucination response group (Fz; $p = 0.048$).

Conclusions These results suggest that the attenuated MMN amplitude reflects the progression of the disease. The increment of MMN amplitude and shortening of latency after treatment may reflect cognitive functional recovery of central auditory sensory processing.

Key Words Mismatch negativity · Schizophrenia · Therapeutic response.

Received: August 3, 2017 / Revised: September 19, 2017 / Accepted: September 22, 2017

Address for correspondence: Won Sub Kang, MD

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Kyung Hee University, 24 Kyungheedaero, Dongdaemoon-gu, Seoul 02453, Korea

Tel: +82-2-958-8551, Fax: +82-2-957-1997, E-mail: menuhinwskang@khu.ac.kr

서론

조현병은 실행 기능, 작업 기능 등 인지 기능과 시청각 자극 처리과정 등에서 장애를 보이는 만성적인 질환이다.¹⁾ 조현병에서 청각 지각 인지와 처리 이상은 해마의 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) 수용체 기능 저하로 gamma-aminobutyric acid(이하 GABA) 억제 기능이 상실되어 피라미드 세포 내의 글루타메이트(glutamate) 과다로 인한 대뇌피질 과분극 및 신경조직의 과활성화로 인해 유발된다. 조현병의

발생기전 및 원인을 밝히기 위한 여러 내적 표현형들 중 조현병과 관련된 청각 정보처리의 전기생리학적 이상이 일관되게 발견되었다.²⁾ 특히 사건 관련 전위(event-related potential, 이하 ERP)의 일종인 P50, mismatch negativity(이하 MMN), P300 등이 조현병 환자에서 특이적인 양상을 보여 조현병의 생물학적 지표로서 주목받고 있다.^{2,3)} MMN은 반복적인 표준 자극(standard stimulus)에 간헐적인 변이 자극(deviant stimulus)을 주었을 때의 두 ERP의 차이로 100~250 ms의 잠재기(latency)를 갖는 음성파이다.⁴⁾ MMN은 자극에 집중

하지 않은 상태에서 예상치 못한 자극을 자동적으로 인지하고 처리하는 과정과 관련된 뇌의 활성 신호이다.⁵⁻⁷⁾ 따라서 피험자의 동기가 없거나 집중하지 않아도 청각 정보처리의 병태 생리를 연구할 수 있다. MMN은 표준 자극을 반복해서 주면 특정 자극 민감성 뉴런이 탈억제되어 역치 이하 자극에서 탈분극이 일어나고, 이어서 NMDA 수용체의 국소적 탈억제가 표준 자극에 비해 크게 나타남으로써 발생한다.⁸⁾

MMN 진폭의 이상은 조현병의 모든 단계에서 나타나는데 전구기,⁹⁾ 첫번째 삽화,¹⁰⁻¹²⁾ 만성기에서 감소 소견을 보인다.¹³⁾ 지속 시간(duration) 변이 자극에 의한 MMN 진폭의 감소는 질병의 초기 단계에, 빈도 자극에 의한 MMN 진폭의 감소는 질병의 진행, 유병 기간 경과에 따른 기능 감소와 관계 있다.^{12,14)} 한편 MMN의 진폭 이상이 조현병 고위험군에서 나타나고, 조현병의 가족력이 있는 경우 MMN 진폭 감소가 조현병 환자에서 보다 덜하지만 건강한 대조군에 비하여 감소한 양상으로 나타나므로, MMN의 변화가 정신증으로의 진행을 예측하는데 중요한 요인으로 부각되고 있다.¹⁵⁾ 조현병에서 MMN 진폭의 감소는 국소적 GABA 억제 신호의 이상으로 인한 NMDA 수용체 억제와 관련되어 있다.⁸⁾ Ketamine 같은 NMDA antagonist를 사용하여 조현병과 비슷한 증상을 유발시켰을 때 MMN 진폭 감소가 나타나며,¹⁶⁾ NMDA agonist인 D-serine 치료 후 임상 증상의 호전과 함께 빈도 변이 자극에 따른 MMN 진폭의 유의한 변화를 보인다.¹⁷⁾ 또한 조현병 첫 번째 삽화 환자의 혈장 글루타메이트 농도 증가와 MMN 진폭 감소가 관련 있다는 연구결과가 글루타메이트 신경 전달과의 연관성을 뒷받침한다.¹⁸⁾

선행 연구결과를 종합할 때, 뇌의 지각 처리 기능은 약물 치료를 통해 회복시키는 효과가 있을 것이다. 또한 치료의 반응성에 따른 뇌의 자극 반응 및 처리 기능의 회복되는 정도가 다를 것이다. MMN은 청각 자극의 초기 처리 과정에서 대뇌 활동을 반영하기 때문에 치료 전후의 뇌의 변화에 따라 MMN의 변화가 있으며, 치료에 대한 반응성에 따라 MMN이 회복되는 정도에 차이가 있을 것이다. 하지만 조현병 환자와 일반인의 MMN 차이 비교를 통해 인지 기능과의 연관성을 규명한 연구에 비하여 치료 반응에 따른 MMN의 변화 양상에 대한 연구는 부족한 상태이다. 본 연구는 조현병 환자의 치료 전후 MMN 진폭과 잠재기 측정을 통하여 치료 반응성에 따른 MMN의 변화의 관계 및 MMN 변화와 관련된 임상 증상에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 2015년 11월 1일부터 2017년 7월 15일까지 경희대학교병원 정신건강의학과에 입원한 환자 중 ERP를 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상으로 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-5(DSM-5)에 따른 조현병의 진단기준을 만족하고, 기질적인 뇌 질환, 치매나 섬망 등 인지장애, 또는 심각한 내과적 질환이 있는 환자, 검사를 거부하거나 협조가 어려운 환자를 제외하고 최종적으로 23명의 결과를 분석하였다. 조현병 환자의 임상 증상은 Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS),¹⁹⁾ 환청과 망상에 대한 평가는 Psychotic Symptom Rating Scale(이하 PSYR-ATS)²⁰⁾로 평가하였다. 임상 척도는 훈련받은 정신건강의학과 의사 1인이 구조화된 면담과 병실 생활 관찰을 통하여 평가하였다. 발병까지의 기간은 첫 발병 시점부터 첫 번째 검사 시점까지 경과한 시간을 연수로 환산하였으며, ERP 추적검사 시점은 임상 증상이 호전된 시점인 PANSS 총점이 30% 이상 감소하는 시점으로, 치료 반응이 없는 경우에는 퇴원 결정 시점으로 하였다. 치료 전후 임상 증상에 따라 환자군을 치료 반응군과 비반응군, 치료 전 환청 유무에 따라 환청군과 비환청군, 환청군에서 치료 후 환청 호전 여부에 따라 환청 반응군과 환청 비반응군으로 나누었다. 치료 반응성은 PANSS 총점 감소가 30% 이상인 환자를 기준으로, 환청 유무는 치료 전 PANSS P3(환각) 항목이 3점 이상을 기준으로, 환청 치료 반응성은 치료 후 P3 3점 미만을 기준으로 나누었다. 추적검사 간격은 처음 ERP를 시행한 시점에서 두 번째 추적검사 시점까지 경과 일수로 하였다. 본 연구는 경희대학교병원 임상연구심의위원회의 승인하에 시행되었다(KHUH 2017-08-047).

사건 관련 유발전위검사

ERP는 Neuroscan 64 channel synamps system RT(NeuroScan, El Paso, TX, USA)를 이용하여 기록하였으며 Curry Neuroimaging Suite 7.0.10. XR(Compumedics Neuroscan, Victoria, Australia)을 이용하여 결과를 분석하였다. 전체 ERP에서 눈 깜박임, 심전도, 신체 움직임 등으로 발생할 수 있는 생리적 인공산물을 보정하였다. 자극 형식(stimulus type)은 oddball paradigm을 사용하였으며, 표준 자극(1000 Hz) 대 변이 자극(1200 Hz)이 85% 대 15%의 비율로 주어졌으며 sampling rate는 1 K(1000)로 하였다. 이후 $\pm 100 \mu\text{V}$ 이상의 진폭을 보인 결과값은 자동적으로 폐기하였고, 두 번째 시각적 관찰을 통해 $\pm 100 \mu\text{V}$ 범위 안에 있지만 인공산물이 혼입된 epoch은 제외하였다. 표준 자극과 변이 자극의 ERP를 자극

Table 1. Descriptive statistics of groups by treatment response, auditory hallucination, and auditory hallucination response

Descriptions	Responder		Non-responder		AH (+)		AH (-)		AHR (+)		AHR (-)		p
	(n = 10)		(n = 13)		(n = 15)		(n = 8)		(n = 7)		(n = 8)		
Sex (%)													1
F	7 (70.00)		7 (53.85)		9 (60.00)		5 (62.50)		4 (57.14)		5 (62.50)		1
M	3 (30.00)		6 (46.15)		6 (40.00)		3 (37.50)		3 (42.86)		3 (37.50)		1
Age	26.20 ± 5.81		32.38 ± 9.06		28.00 [22.50 ; 30.50]		33.50 [27.50 ; 37.00]		28.43 ± 11.96		27.50 ± 5.37		0.846
Duration (years)	1.00 [0.25 ; 4.00]		6.00 [2.00 ; 12.00]		2.00 [1.00 ; 6.00]		4.50 [0.55 ; 8.50]		2.00 [1.07 ; 8.00]		3.00 [1.00 ; 6.00]		0.954
Interval (days)	40.50 [17.00 ; 49.00]		12.00 [11.00 ; 40.00]		34.00 [11.50 ; 48.50]		16.50 [12.00 ; 34.00]		20.86 ± 15.16		49.50 ± 27.88		0.031*
Episode													0.487
Education	14.00 [12.00 ; 16.00]		14.00 [12.00 ; 14.00]		13.40 ± 2.06		14.00 ± 1.51		13.29 ± 2.21		13.50 ± 2.07		0.849
Initial													
PANSS-PS	28.50 ± 5.40		24.15 ± 3.78		26.47 ± 5.29		25.25 ± 4.50		25.00 ± 2.00		27.75 ± 6.96		0.316
PANSS-NS	28.70 ± 6.09		20.85 ± 6.14		24.87 ± 7.13		23.12 ± 7.62		22.71 ± 6.16		26.75 ± 7.78		0.290
PANSS-total	110.00 ± 14.85		91.77 ± 16.81		102.80 ± 17.93		93.88 ± 18.27		93.00 ± 11.93		111.38 ± 18.47		0.043*
Follow-up													
PANSS-PS	16.50 ± 3.66		17.92 ± 4.72		17.27 ± 3.59		17.38 ± 5.58		15.71 ± 3.35		18.62 ± 3.42		0.121
PANSS-NS	18.20 ± 6.76		18.62 ± 6.47		19.07 ± 7.13		17.25 ± 5.18		19.86 ± 4.49		18.38 ± 9.12		0.703
PANSS-total	70.80 ± 16.20		74.08 ± 18.07		73.67 ± 18.32		70.75 ± 15.11		71.00 ± 13.09		76.00 ± 22.61		0.616
Difference													
PANSS-PS	0.42 ± 0.08		0.25 ± 0.16		0.34 ± 0.14		0.31 ± 0.19		0.37 ± 0.14		0.31 ± 0.14		0.430
PANSS-total	0.36 [0.26 ; 0.47]		0.14 [0.07 ; 0.19]		0.27 ± 0.19		0.23 ± 0.16		0.23 ± 0.16		0.30 ± 0.23		0.479

Data reported as mean ± standard deviation, number (%) or median [Q1 (25% quartile) ; Q3 (75% quartile)] * : p < 0.05, † : p < 0.01. F : female, M : male, n : number of patients, Duration : the year from onset to first ERP evaluation interval ; days of interval from baseline to follow-up, ERP examination, ERP : event-related potential, AH (+)/(-) : auditory hallucination group (patients with PANSS P3 score ≥ 3/< 3 at baseline), AHR(+)/(-) : auditory hallucination response group (subgroup of AH patients with PANSS P3 score < 3/≥ 3 after treatment), PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, P3: hallucinatory behavior, PS/NS : positive/negative psychopathology subtotal

제시 전 100 ms부터 자극 제시 후 500 ms까지의 epoch으로 분리하고 자극 제시 전 간격(pre-stimulus interval)으로 기준선을 조정하였고, 0.1~30-Hz에서 band-pass filter를 적용하였다. MMN은 변이 자극과 표준 자극의 ERP 차로 산출하였다. 자극 제시 후 150~250 ms 사이에서 나타나는 가장 큰 음전위를 최대 진폭(peak amplitude), 최대 진폭이 나타나는 시점을 최대 잠재기(peak latency), 150~250 ms 잠재기 구간 중 각 진폭의 평균값을 평균 전위(mean amplitude)로 정의하였다.

자료분석

본 연구에서는 전체 환자의 임상 증상과 MMN의 관계 파악에 스피어만 순위 상관분석(Spearman's rank correlation test)을, 자료의 정규성은 샤피로-윌크검정(Shapiro-Wilk test)을 시행하였다. 각 임상 집단의 성별, 연령, 발병 후부터 초기 평가까지의 기간, 추적검사의 간격, 교육 수준 등의 인구학적 특성, 치료 전후 PANSS, PSYRATS 등의 특징 비교를 위해, 연속 변수에 대하여 카이제곱검정을, 범주형 변수에 대하여 대응표본 T 검정을 시행하였다. 치료 전후 집단간 치료 MMN 평균 진폭, 최대 잠재기, 최대 진폭의 차이와 각 집단 내 치료 전후 MMN 비교는 윌콕슨 부호순위검정을 통해 시행하였다. 본 연구의 ERP 결과 처리 및 임상 증상의 통계 처리는 R version 3.3.3(<http://r-project.org>)의 erp.easy version 1.1.0²¹⁾ 패키지를 사용하였으며, 통계적 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

연구 대상의 특성

본 연구에서 전체 환자 23명 중 치료 반응군과 비반응군은 각각 10명과 13명, 환청군과 비환청군은 각각 15명, 8명이

었으며 환청 반응군은 7명, 환청 비반응군은 8명이었다. 각 환자군의 인구학적 특성 및 임상 증상은 표 1과 같다. 치료 비반응군이 반응군보다 발병으로부터 입원까지 경과 기간이 더 길었고($p = 0.029$), 성별, 나이, 교육 수준, 삽화 수에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 치료 전 치료 비반응군보다 치료 반응군의 PANSS 총점($p = 0.013$), 양성 증상 총점($p = 0.034$)과 음성 증상 총점($p = 0.006$)이 높았다. 치료 전후 임상 증상의 호전 비율은 치료 반응군에서 양성 증상 총합($p = 0.007$), 음성 증상 총합($p = 0.017$), PANSS 총점($p = 0.008$)이 더 큰 비율로 감소했다. 치료 전후의 양쪽 군에서 PSYRATS 환청과 망상, 총점에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 환청 유무 및 환청 호전 여부에 따른 인구학적 특징 및 치료 전후 PANSS와 PSYRATS 점수는 환청에 대한 항목을 제외하고 유의한 차이가 없었다.

임상 증상과 Mismatch Negativity의 관계

전체 환자의 PANSS와 PSYRATS 총점과 MMN의 상관분석 결과는 표 2와 같다. 치료 전 임상 증상이 심할수록 MMN 평균 및 최대 진폭이 작은 경향을 보였고, 치료 후에는 전체 임상 증상이 많이 호전될수록 진폭이 크게 증가하는 경향을 보였다. 또한 치료 전 양성 증상이 심할수록 MMN의 진폭이 작고, 치료 후 양성 증상이 많이 호전될수록 진폭과 잠재기가 크게 증가하는 양상을 보였다. PSYRATS 환청 항목과 MMN의 상관분석 결과 환청이 많이 호전될수록 잠재기가 짧아지는 경향을 보였다.

치료 전후 Mismatch Negativity의 변화

150~250 ms 구간에서 치료 전후 치료 반응군과 비반응군의 MMN 진폭 및 잠재기의 변화는 표 3과 같다. Fz, FCz, Cz에서 치료 전 치료 반응군의 평균 진폭과 최대 진폭은 비반응군보다 유의하게 작았고(Fz : 평균 진폭 $p = 0.002$, 최대

Table 2. Correlation of MMN and clinical symptoms of patients (n = 23)

Node	MMN	Scale	Initial		Difference	
			Cor	p	Cor	p
FCz	Peak amplitude	PANSS PS	0.394	0.063	0.413	0.050
Cz	Peak amplitude	PANSS PS	0.417	0.048*	0.437	0.037*
FCz	Mean amplitude	PANSS total	0.580	0.004 [†]	0.482	0.020*
FCz	Peak amplitude	PANSS total	0.576	0.004 [†]	0.406	0.054
Cz	Mean amplitude	PANSS total	0.516	0.012*	0.428	0.042*
Cz	Peak amplitude	PANSS total	0.568	0.005 [†]	0.432	0.040*
Fz	Peak latency	PSYRATS-AH	0.456	0.029*	0.467	0.025*
Fz	Peak amplitude	PSYRATS total	0.516	0.012*	0.323	0.132

* : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$. MMN : mismatch negativity, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, PS : Positive psychopathology subtotal, PSYRATS : Psychotic Symptom Rating Scale, PSYRATS-AH : auditory hallucination subtotal, Cor : Spearman correlation coefficient

Table 3. Comparison of MMN before and after treatment between groups by treatment response

Node	Trial	Mean amplitude (µV)		Statistics		Peak amplitude (µV)		Statistics		Peak latency (ms)		Statistics	
		R (+)	R (-)	W	p-value	R (+)	R (-)	W	p-value	R (+)	R (-)	W	p-value
Fz	Initial	-0.234 ± 0.205	-1.528 ± 0.233	115	0.002†	-0.503	-1.799	113	0.003†	203	196	52	0.402
	Follow-up	-0.318 ± 0.101	-0.445 ± 0.118	68	0.854	-0.484	-0.612	56	0.577	196	176	55	0.515
	Difference	-0.084 ± 0.105	1.083 ± 0.115	31	0.035*	0.019	1.186	29	0.026*	-7	-20	68	0.877
	W (p-value)	60 (0.450)	34 (0.010)*			53 (0.821)	29 (0.004)†			44.5 (0.677)	80 (0.817)		
FCz	Initial	-0.116 ± 0.179	-1.496 ± 0.303	111	0.004†	-0.403	-1.887	106	0.011*	210	199	63	0.901
	Follow-up	-0.740 ± 0.162	-0.607 ± 0.163	49	0.321	-1.006	-0.823	47	0.264	239	174	80	0.368
	Difference	-0.623 ± 0.017	0.889 ± 0.140	32	0.041*	-0.603	1.064	34	0.055	29	-25	79	0.385
	W (p-value)	68 (0.174)	46 (0.048)*			73 (0.082)	48 (0.061)			46.5 (0.791)	122 (0.054)		
Cz	Initial	0.036 ± 0.135	-1.199 ± 0.361	97	0.047*	-0.175	-1.655	99	0.035*	208	200	82	0.292
	Follow-up	-0.871 ± 0.349	-0.981 ± 0.137	61	0.804	-1.446	-1.166	63	0.901	238	174	108	0.008†
	Difference	-0.907 ± 0.213	0.218 ± 0.224	40	0.121	-1.272	0.490	41	0.137	30	-26	91	0.114
	W (p-value)	69 (0.151)	74 (0.590)			68 (0.174)	66 (0.343)			41.5 (0.520)	120.5 (0.065)		
CPz	Initial	-0.034 ± 0.143	-0.881 ± 0.328	72	0.664	-0.204	-1.345	72	0.664	218	206	72	0.664
	Follow-up	-0.757 ± 0.474	-0.840 ± 0.109	59	0.710	-1.497	-1.003	55	0.535	238	195	98	0.041*
	Difference	-0.723 ± 0.331	0.042 ± 0.219	44	0.193	-1.293	0.342	42	0.154	20	-11	87	0.172
	W (p-value)	65 (0.257)	85 (0.980)			69 (0.151)	93 (0.663)			42 (0.545)	109 (0.209)		

* : p < 0.05, † : p < 0.01, R (+)/(-) : treatment response group [patients with decrement of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score over/below 30% after treatment], Difference = Follow-up MMN - Initial MMN, W : test statistics of Wilcoxon signed rank test, MMN : mismatch negativity

Table 4. Comparison of MMN before and after treatment between groups by with and without auditory hallucinations

Node	Trial	Mean amplitude (µV)		Statistics		Peak amplitude (µV)		Statistics		Peak latency (ms)		Statistics	
		AH (+)	AH (-)	W	p-value	AH (+)	AH (-)	W	p-value	AH (+)	AH (-)	W	p-value
Fz	Initial	-0.872 ± 0.143	-1.232 ± 0.257	63	0.846	-1.049	-1.566	75	0.333	205	209	70	0.540
	Follow-up	-0.402 ± 0.188	-0.379 ± 0.149	71	0.478	-0.635	-0.605	60	1.000	185	225	22	0.014*
	Difference	0.471 ± 0.045	0.853 ± 0.108	59	0.949	0.414	0.961	49	0.478	-20	16	25	0.022*
	W (p-value)	76 (0.130)	23 (0.345)			81 (0.191)	18 (0.141)			153 (0.093)	15 (0.074)		
FCz	Initial	-0.848 ± 0.141	-1.056 ± 0.352	69	0.561	-1.034	-1.562	74	0.366	209	212	40	0.196
	Follow-up	-0.257 ± 0.214	-1.388 ± 0.368	88	0.071	-0.552	-1.807	76	0.302	174	230	41	0.208
	Difference	0.590 ± 0.074	-0.332 ± 0.016	79	0.220	0.483	-0.245	68	0.606	-35	18	55	0.723
	W (p-value)	87 (0.290)	34 (0.834)			97 (0.520)	33 (0.916)			139 (0.271)	41.5 (0.318)		
Cz	Initial	-0.814 ± 0.154	-0.450 ± 0.403	56	0.796	-0.979	-1.033	58	0.897	209	211	27	0.030*
	Follow-up	-0.476 ± 0.152	-1.690 ± 0.438	75	0.333	-0.699	-2.154	79	0.220	172	233	39	0.165
	Difference	0.338 ± 0.002	-1.242 ± 0.035	82	0.156	0.280	-1.122	76	0.302	-37	22	65	0.747
	W (p-value)	107 (0.820)	40 (0.401)			106 (0.787)	42 (0.294)			107.5 (0.836)	35 (0.753)		
CPz	Initial	-0.697 ± 0.128	-0.186 ± 0.416	52	0.606	-0.890	-0.729	71	0.478	216	214	39	0.175
	Follow-up	-0.004 ± 0.139	-2.170 ± 0.558	90	0.053	-0.313	-2.720	87	0.081	250	234	49	0.458
	Difference	0.693 ± 0.011	-1.983 ± 0.143	86	0.093	0.577	-1.991	84	0.121	34	20	70	0.518
	W (p-value)	110 (0.917)	50 (0.059)			122 (0.694)	50 (0.059)			100 (0.604)	31 (0.916)		

Data reported as mean ± standard deviation. * : p < 0.05, AH (+) : patient group with auditory hallucinations before treatment (PANSS P3 ≥ 3), AH (-) : patient group without auditory hallucinations before treatment (PANSS P3 < 3), W : test statistics of Wilcoxon signed rank test, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, P3 : hallucinatory behavior

진폭 $p = 0.003$, FCz ; 평균 진폭 $p = 0.004$, 최대 진폭 $p = 0.011$, Cz ; 평균 진폭 $p = 0.047$, 최대 진폭 $p = 0.035$), 치료 후에는 치료 반응군의 평균 진폭, 최대 진폭이 증가하고 비반응군은 감소하였다. 치료 후 두 군의 평균 진폭과 최대 진폭의 유의한 차이는 없었으나, 치료 전후 진폭의 변화량은 유의한 차이가 있었다(Fz ; 평균 $p = 0.035$, 최대 ; $p = 0.026$, FCz ; 평균 $p = 0.041$, 최대 $p = 0.055$). 치료 전 치료 반응군과 비반응군의 잠재기는 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 치료 반응군의 잠재기가 비반응군보다 긴 경향을 보였다. 치료 후 치료 반응군의 잠재기는 Fz에서 감소하고, FCz, Cz, CPz에서는 증가하는 경향을 보였으며, 치료 비반응군의 잠재기는 감소하는 경향을 보였다. 특히 치료 후 Cz와 CPz에서 치료 반응군과 비반응군 잠재기 변화에서 유의한 차이를 보였다(Cz ; $p = 0.008$, CPz ; $p = 0.041$).

환청의 유무 및 치료 전후 환청의 반응성과 Mismatch Negativity의 관계

환청군과 비환청군의 치료 전후 MMN을 비교한 결과 치료 전 환청 유무와 관계없이 양쪽 군의 MMN 진폭에서 유의한 차이는 없었다. 치료 후에 Fz에서 환청군의 잠재기는 감소하는 경향을 보인 반면, 비환청군의 잠재기는 증가하는 경향을 보였다($p = 0.014$). 치료 전후의 잠재기 변화량은 양쪽 군에서 유의한 차이를 나타냈다($p = 0.022$) (표 4). 치료 전 환청 반응군의 평균 진폭이 환청 비반응군에 비해 더 크게 나타났다($p = 0.028$), 치료 후에는 두 군의 유의한 차이는 없었다. 치료 전후 잠재기의 차이도 통계적으로 유의하지는 않으나 FCz에서 환청 반응군의 잠재기가 더 큰 폭으로 감소한 것으로 나타났다($p = 0.056$) (표 5).

고 찰

본 연구는 조현병 환자의 치료 전후의 MMN를 측정하고 치료 반응성과 환청 호전 유무로 나누어 MMN의 평균 및 최대 진폭, 최대 잠복기에 차이가 있는지를 알아보았다. 연구 결과, 치료 후 치료 반응군의 MMN 진폭이 증가하였고 비반응군과 변화량의 차이를 보였다. 치료 전 PANSS 총점이 높은 치료 반응군, 환청군, 환청 반응군의 MMN 진폭이 작은 양상을 보여, 임상 증상이 심할수록 MMN의 진폭이 감소하고, 임상 증상이 많이 호전될수록 진폭이 크게 증가하는 경향을 보였다. 또한 Fz에서 PSYRATS 환청의 총점과 진폭의 크기가 양의 상관관계를 보인 것은 Fisher 등의 선행연구에서 환청의 지속 기간 및 환청의 빈도가 진폭과 양의 상관관계를 보였던 결과와 일치한다.²²⁾²³⁾ 이것은 조현병에서 증상이 심

Table 5. Comparison of MMN before and after treatment between subgroup by treatment response on auditory hallucinations

Node	Trial	Mean amplitude (µV)		Statistics		Peak amplitude (µV)		Statistics		Peak latency (ms)		Statistics	
		AHR (+)	AHR (-)	W	p-value	AHR (+)	AHR (-)	W	p-value	AHR (+)	AHR (-)	W	p-value
Fz	Initial	-1.396 ± 0.214	-0.415 ± 0.221	9	0.028*	-1.061	-0.737	13	0.083	238	210	29	0.908
	Follow-up	-0.699 ± 0.215	-0.143 ± 0.185	14	0.105	-0.973	-0.420	20	0.355	172	191	14	0.105
	Difference	0.698 ± 0.002	0.272 ± 0.036	39	0.203	0.088	0.317	36	0.355	-66	-19	12	0.056
FCz	W (p-value)	12 (0.110)	27 (0.600)			15 (0.225)	24 (0.401)			40 (0.048)*	36.5 (0.636)		
	Initial	-1.491 ± 0.215	-0.285 ± 0.282	12	0.064	-1.780	-0.722	15	0.132	157	213	26	0.772
	Follow-up	-0.317 ± 0.280	-0.206 ± 0.183	23	0.563	-0.697	-0.480	23	0.563	167	180	12	0.056
Cz	Difference	1.174 ± 0.065	0.079 ± 0.099	38	0.247	1.083	0.242	34	0.487	10	-33	16	0.165
	W (p-value)	14 (0.180)	35 (0.753)			19 (0.482)	37 (0.600)			34.5 (0.201)	35.5 (0.713)		
	Initial	-1.295 ± 0.171	-0.394 ± 0.307	13	0.083	-1.591	-0.836	19	0.298	159	210	18	0.224
CPz	Follow-up	-0.497 ± 0.175	-0.457 ± 0.176	27	0.908	-0.770	-0.755	33	0.563	167	249	32	0.685
	Difference	0.797 ± 0.004	-0.063 ± 0.131	35	0.418	0.820	0.081	37	0.298	8	39	37	0.298
	W (p-value)	16 (0.277)	38 (0.529)			17 (0.338)	37 (0.600)			16 (0.277)	49 (0.074)		
CPz	Initial	-0.929 ± 0.126	-0.493 ± 0.291	19	0.298	-1.146	-0.915	13	0.083	157	211	23	0.562
	Follow-up	0.127 ± 0.032	-0.119 ± 0.282	30	0.817	0.066	-0.723	35	0.418	208	249	42	0.118
	Difference	1.057 ± 0.094	0.374 ± 0.009	35	0.418	1.213	0.191	41	0.132	51	38	37	0.297
W (p-value)	20 (0.565)	37 (0.600)			17 (0.338)	38.5 (0.494)			14 (0.180)	39 (0.462)			

* : $p < 0.05$. AHR(+): patients of auditory hallucination group with PANSS P3(hallucination) score after treatment (PANSS < 3), AHR (-): patients of auditory hallucination group with PANSS P3(hallucination) score ≥ 3 after treatment, W: test statics of Wilcoxon signed rank test, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

할수록 변이 자극을 처리할 때 대뇌 청각 피질 반응성이 감소해 있는 것을 반영한다. 치료에 따른 치료 반응군과 비반응군의 MMN 진폭 변화 차이는, 치료 반응군이 비반응군보다 질병 발생부터 경과된 시간이 짧은 것과 연관되어 있는 것으로 보인다. 조현병에서는 상측두이랑(superior temporal gyrus) 회백질 부피 감소가 나타나며,²⁴⁾ 이는 MMN의 발생과 관련된 글루타메이트성 뉴런의 감소와 관련되어 있다. 본 연구에서 치료 전 MMN 진폭 감소는, 조현병에서 MMN이 질병의 진행경과에 다른 청각 자극 처리와 연관된 피질 위축을 반영한다는 선행연구 결과와 일치한다.¹³⁾²⁵⁾ 본 연구에서는 환청이 심할수록 MMN 잠재기가 증가하고 치료 후 치료 반응군과 환청 반응군이 MMN 잠재기가 감소하는 소견을 보였다. 이는 조현병에서 MMN 잠재기의 이상이 청각 정보처리 기능 저하와 관련 있음을 시사한다. 조현병에서 MMN 잠재기 변화에 대해서는 각각 청각 기억력의 감소가 잠재기의 감소로 나타나는 견해²⁶⁾²⁷⁾와 변이 자극 인지까지 시간 증가²⁸⁾²⁹⁾로 인한 잠재기의 증가로 보는 두 가지 견해가 있다. 본 연구는 aripiprazole, risperidone 치료 후 MMN 잠재기의 감소가, quetiapine 치료 후 진폭의 증가가 관찰되었던 선행 연구결과와 일치한다.³⁰⁻³²⁾ 따라서 본 연구에서 환청이 있는 환자군의 치료 후 MMN 잠재기가 감소한 것은 청각 선별 기능이 회복되어 변이 자극을 인지하는 데까지 시간이 단축된 것으로 생각해 볼 수 있다.

본 연구결과를 정리하면, 치료 후에 MMN 진폭은 증가하고 잠재기는 감소하는 경향을 보였으며, 치료 반응이 있는 환자군은 질병이 발생으로부터 경과 시간이 짧고 MMN 진폭 및 잠재기의 변화가 더 큰 경향을 나타냈다고 할 수 있다. 치료에 따른 MMN의 변화에 대하여 MMN이 NMDA 수용체의 작용과 관련 있기 때문에 dopamine 수용체에 작용하는 olanzapine,³³⁾ clozapine,³⁴⁾ amisulpride³⁵⁾ 등의 항정신병 약물의 영향을 받지 않아 치료 후 유의한 변화가 일어나지 않았다는 연구도 있다. 반면, 비정형 항정신병 약물의 장기 사용 시 D2 수용체 차단 및 5-HT_{2A} 수용체 차단을 통해 간접적으로 글루타메이트 농도를 감소시킨다는 연구결과도 있다.³⁶⁾³⁷⁾ 본 연구에 참여한 환자군은 항정신병 약제뿐만 아니라 벤조다이아제핀, 항콜린성 약물 등도 함께 사용했기 때문에 치료 약물들이 도파민 및 GABA 수용체에 작용하여 간접적으로 글루타메이트를 감소시켰을 가능성을 고려해 볼 수 있다.

본 연구는 일정 기간 정신건강의학과 보호병동에 입원한 조현병 환자 중 ERP를 시행한 환자를 대상으로 하였기 때문에 환자 수가 적은 제한이 있다. 적은 환자 수로 인해 본 연구에서의 결과를 일반화하기에는 어려움이 있다. 입원 초 검사 협조가 되지 않은 경우 약물 치료로 증상이 호전된 후에 검사를 시행했기 때문에 약물에 의한 영향을 배제할 수 없다는 제

한점이 있다. 그러나 항정신병 약물과 벤조다이아제핀 용량을 각각 olanzapine 및 lorazepam 등가용량으로 환산하여 치료 반응군과 비반응군의 치료 전후 약물 용량의 차이를 비교해 보았을 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다(치료 전 : 반응군 p = 0.384, 비반응군 p = 0.349, 치료 후 : 반응군 p = 0.929, 비반응군 p = 0.488). 향후 충분한 환자군 확보 및 치료 후에 MMN에 영향을 주는 요소에 대한 고찰이 필요할 것이다.

기존 연구들이 조현병 환자와 건강한 대조군을 대상으로 한 단편 연구였던 반면, 본 연구는 조현병 환자의 치료 전후 MMN의 변화를 측정했다는 점에서 기존 연구와 차별점을 갖는다. 또한 치료 전 전체 임상 증상의 중증도와 MMN의 낮은 진폭의 상관관계를 통해 임상 증상의 중증도를 반영하는 지표로서의 가능성을 고려해 볼 수 있겠다. 더불어 치료 전후 전체 임상 증상의 회복과 MMN 진폭의 증가, 환청의 호전과 잠재기의 감소를 통해 MMN의 치료 반응 지표로서의 가능성을 확인할 수 있었다. 향후 연구 방향으로 대규모 환자군에서 치료 전 MMN의 특성 분석을 통해 치료 반응성을 예측하는 후속연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: Mismatch negativity · 조현병 · 치료 반응성.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Homayoun S, Nadeau-Marcotte F, Luck D, Stip E. Subjective and objective cognitive dysfunction in schizophrenia-is there a link? *Front Psychol* 2011;2:148.
- 2) Pearlson GD. Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 2000; 48:556-566.
- 3) Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 2007;33:69-94.
- 4) Näätänen R. Selective attention and evoked potentials in humans-a critical review. *Biol Psychol* 1975;2:237-307.
- 5) Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;30:1059-1062.
- 6) Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2544-2590.
- 7) Näätänen R, Jacobsen T, Winkler I. Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology* 2005;42:25-32.
- 8) Javitt DC, Sweet RA. Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:535-550.
- 9) Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2015;77:951-958.
- 10) Atkinson RJ, Michie PT, Schall U. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2012;71:98-104.
- 11) Nagai T, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Hashimoto R, Araki T, et al.

- Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res* 2013; 150:547-554.
- 12) **Todd J, Michie PT, Schall U, Karayanidis F, Yabe H, Näätänen R.** Deviant matters: duration, frequency, and intensity deviants reveal different patterns of mismatch negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:58-64.
 - 13) **Umbricht D, Krljes S.** Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1-23.
 - 14) **Näätänen R, Kähkönen S.** Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:125-135.
 - 15) **Kim M, Kim SN, Lee S, Byun MS, Shin KS, Park HY, et al.** Impaired mismatch negativity is associated with current functional status rather than genetic vulnerability to schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014;222:100-106.
 - 16) **Rosburg T, Kreitschmann-Andermahr I.** The effects of ketamine on the mismatch negativity (MMN) in humans—a meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1387-1394.
 - 17) **Kantrowitz JT, Epstein ML, Lee M, Lehrfeld N, Nolan KA, Shope C, et al.** Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: correlation with symptoms. *Schizophr Res* 2017. pii: S0920-9964(17)30116-0.
 - 18) **Nagai T, Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, Koike S, Suga M, et al.** Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Sci Rep* 2017;7:2258.
 - 19) **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
 - 20) **Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB.** Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med* 1999;29:879-889.
 - 21) CRAN-Package erp.easy [homepage on the Internet]. Vienna: erp.easy: Event-Related Potential (ERP) Data Exploration Made Easy [updated 2017 March 2; cited 2017 Aug 2]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=erp.easy>.
 - 22) **Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ.** Alterations of mismatch negativity (MMN) in schizophrenia patients with auditory hallucinations experiencing acute exacerbation of illness. *Schizophr Res* 2012;139:237-245.
 - 23) **Fisher DJ, Grant B, Smith DM, Borracci G, Labelle A, Knott VJ.** Effects of auditory hallucinations on the mismatch negativity (MMN) in schizophrenia as measured by a modified 'optimal' multi-feature paradigm. *Int J Psychophysiol* 2011;81:245-251.
 - 24) **Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, et al.** Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:156-164.
 - 25) **Erickson MA, Ruffle A, Gold JM.** A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry* 2016;79:980-987.
 - 26) **Kärgel C, Sartory G, Kariofillis D, Wiltfang J, Müller BW.** Mismatch negativity latency and cognitive function in schizophrenia. *PLoS One* 2014;9:e84536.
 - 27) **Grzella I, Müller BW, Oades RD, Bender S, Schall U, Zerbin D, et al.** Novelty-elicited mismatch negativity in patients with schizophrenia on admission and discharge. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:235-246.
 - 28) **Picton TW, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A.** Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiol Neurootol* 2000;5:111-139.
 - 29) **Toyomaki A, Kusumi I, Matsuyama T, Kako Y, Ito K, Koyama T.** Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:95-99.
 - 30) **Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, et al.** Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:299-304.
 - 31) **Zhou Z, Zhu H, Chen L.** Effect of aripiprazole on mismatch negativity (MMN) in schizophrenia. *PLoS One* 2013;8:e52186.
 - 32) **Oranje B, Aggernaes B, Rasmussen H, Ebdrup BH, Glenthøj BY.** Selective attention and mismatch negativity in antipsychotic-naïve, first-episode schizophrenia patients before and after 6 months of antipsychotic monotherapy. *Psychol Med* 2017;47:2155-2165.
 - 33) **Korostenskaja M, Dapsys K, Siurkute A, Maciulis V, Ruksenas O, Kähkönen S.** Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in schizophrenia spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:543-548.
 - 34) **Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, et al.** Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:716-725.
 - 35) **Düring S, Glenthøj BY, Oranje B.** Effects of blocking D2/D3 receptors on mismatch negativity and P3a amplitude of initially antipsychotic naïve, first episode schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:pyv109.
 - 36) **Laruelle M, Frankle WG, Narendran R, Kegeles LS, Abi-Dargham A.** Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D(2) receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clin Ther* 2005; 27 Suppl A:S16-S24.
 - 37) **Ceglia I, Carli M, Baviera M, Renoldi G, Calcagno E, Invernizzi RW.** The 5-HT receptor antagonist M100,907 prevents extracellular glutamate rising in response to NMDA receptor blockade in the mPFC. *J Neurochem* 2004;91:189-199.