조현병 및 정신증 고위험군에서의 작업기억 손상

연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원 정신건강의학과,[1]
연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소 정동 및 신경과학섹션,[2]
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 정신건강의학과,[3]
연세대학교 의과대학 세브란스병원 정신건강의학과,[4] 연세대학교 의과대학 의공학교실[5]
전임홍[1,2] · 박종석[1,2] · 박진영[1,3] · 조혜현[2] · 구세준[2] · 이 은[2,4] · 안석균[1,2] · 유선국[5]

Working Memory Deficits in Ultra-High Risk for Psychosis and Schizophrenia

Im Hong Jeon, MD[1,2], Jong Suk Park, MD[1,2], Jin Young Park, MD[1,3], Hye Hyun Cho, MSc[2], Se Jun Koo, MSc[2], Eun Lee, MD[2,4], Suk Kyoon An, MD[1,2] and Sun Kook Yoo, PhD[5]

[1]Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Severance Mental Health Hospital, Seoul,
[2]Section of Affect and Neuroscience, Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
[3]Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, Seoul,
[4]Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul,
[5]Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : The aim of this study was to investigate whether verbal and spatial working memory functions were impaired not only in patients with schizophrenia but also in people at ultra-high risk for first-episode psychosis.
Methods : Twenty-five patients (M 13, F 12) with schizophrenia (SPR), 21 people at ultra-high risk for psychosis (UHR)(M 10, F 11) and 19 normal controls (NC)(M 10, F 9) were recruited. The working memory was assessed by using the verbal and spatial n-back test. The working memory load increased incrementally from the 0-back to the 3-back condition.
Results : SPR performed significantly lower than NC and UHR in terms of hit rates of verbal and spatial n-back test. UHR subjects conducted significantly lower than NC and higher in trend-level than SPR in terms of hit rates of verbal and spatial n-back test. These differences were derived from the high working memory load (2-back and 3-back), not from the low working memory load (0-back and 1-back). There was no significant difference between the verbal and spatial n-back test across the three groups.
Conclusion : These findings suggest that verbal and spatial working memory dysfunction may be general rather than differential in terms of stimuli modality, and this working memory deficit may be an important trait factor in schizophrenia. (Korean J Schizophr Res 2012;15:66-72)

Key Words : Verbal · Spatial · Working memory · N-back test · Ultra-high risk for psychosis · Schizophrenia.

서 론

작업기억력이란 단기 기억의 수행기능과 집중력에 해당하는 부분으로 정보의 통합과 처리, 배치와 검색에 관련하는 기능을 말하며,[1-3] 뇌신경계에 있어 정보의 처리와 일시적인 저장, 수행기능의 역할을 하므로 복잡한 인지과제를 수행하는데 있어 중요한 역할을 담당하고 있다.[2,3] 이전의 많은 연구들에서 조현병 환자들이 정상인에 비해 작업기억력이 저하되어 있다는 결과가 관찰되었고,[4-6] 조현병 환자들의 일차 친척에서도 작업기억력이 정상인들보다 유의하게 저하되어 있는 것이 관찰되었다.[7-9]

정신증 고위험군(ultra-high risk for psychosis : UHR)이란 아직 정신병적 수준의 증상을 보이지는 않지만 조현병으로 진행될 가능성이 높은 군으로 임상적 양상을 기준으로 다음과 같이 정의된다. 즉, 정신병적 증상을 제한된 영역에서 짧은 기간 동안 보이거나(단기 간헐성 정신병적 증후군, brief intermittent

Received: August 15, 2012 / **Revised:** September 10, 2012
Accepted: September 10, 2012
Address for correspondence: Suk Kyoon An, Severance Mental Health Hospital, Yonsei University College of Medicine, 119 Gyeongchung-daero 1926 Beon-gil, Gwangju 464-100, Korea
Tel: 031-760-9404, Fax: 031-761-7582
E-mail: ansk@yuhs.ac
이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2010-0026833).

psychotic syndrome : BIPS), 약한 정신병적 증상을 보이거나(약한 양성 증상 증후군, attenuated positive symptom syndrome : APSS), 혹은 유전적으로 위험성을 내포하고 있고 최근 기능저하가 유의한 군(genetic risk and deteriolation syndrome : GRDS)을 말한다.[10] 정신증 고위험군에서 1~2년 사이에 조현병을 비롯한 정신병적 장애가 발생할 가능성이 25%에서 40%가량 된다고 알려져 있다.[11,12] 따라서 정신증 고위험군에서의 작업기억력의 저하 여부가 조현병의 발병과 관계된 신경인지적 특성을 이해하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군의 세 군을 비교한 연구에서 언어적 영역[13,14] 혹은 공간적 영역에서[15,16] 정신증 고위험군과 조현병 환자군이 정상군에 비해 유의한 작업기억력 저하를 보인다는 결과가 최근 들어 보고되고 있다.[17] 이 점에서 작업기억력의 저하가 조현병의 취약성 인자일 가능성이 시사된다.

성인 조현병 환자에 대한 기존의 연구결과, 기억의 대상이 되는 자극의 종류가 언어적 또는 공간적 자극인지와 관계없이 일관되게 저하된 소견을 보인다.[18,19] 반면, 소아기(8~12세 군) 및 청소년기(13~15세 군과 16~19세 군)에 발병한 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서는 세 군 모두에서 언어적 및 공간적 작업기억력의 저하가 관찰되긴 하였지만, 소아기에 발병한 군은 청소년기에 발병한 군과 달리 공간적 작업기억력보다 언어적 작업기억력의 저하가 더 현저하게 나타났다고 한다.[20] 따라서 정신증 고위험군에서 언어적과 공간적 영역의 작업기억력 중 어떤 영역에서 더 먼저 혹은 더 현저한 손상을 보이는지 규명하는 것이 조현병의 특성을 이해하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 그러나 정신증 고위험군에서 두 가지 영역의 작업기억력을 동시에 평가한 연구는 저자가 아는 범위 내에서는 아직 없다.

작업기억력을 평가하는 대표적인 검사로 n-back 과제가 사용되는데, n-back 과제는 제시된 자극이 n번째 이전에 나온 자극과 일치하는 경우 표적 반응을 하는 검사이며 보통 0-back에서 3-back으로 기억력의 부하량을 증가시켜 수행하게 한다. 본 연구에서는 언어적 n-back 과제와 공간적 n-back 과제 두 가지 종류의 과제를 수행하게 함으로써, 정신증 고위험군에서 작업기억력의 손상이 있는지 여부와 손상이 있다면 언어적과 공간적 작업기억력 중 어떤 영역에서 차별적 손상을 보이는지에 대해 알아보고자 하였다.

기존의 연구 결과를 종합하여 본 연구에서는 다음과 같은 가설을 세웠다. 첫째, 조현병 환자군, 정신증 고위험군과 정상군 사이에 작업기억력 과제인 n-back 검사의 수행에 유의미한 차이가 있을 것이라고 가정하였다. 즉, 조현병 환자군은 정상군과 고위험군에 비해 유의미하게 n-back 과제의 정답률(hit rate)이 낮고, 반응시간(reaction time)이 느릴 것이라고 예상하였다. 또한 정신증 고위험군은 정상군에 비해 n-back 과제에서 유의하게 낮은 정답률과 느린 반응시간을 보일 것이며, 조현병 환자군에 비해서는 유의미하게 높은 정답률과 유의하게 빠른 반응시간을 보일 것이라고 예상하였다. 둘째, 이러한 군간의 정답률과 반응시간의 차이는 작업기억력의 부하량이 적은 0-back 과제나 1-back 과제보다는 작업기억력의 부하량이 많은 2-back, 3-back 과제에서 보다 뚜렷하게 나타날 것이라고 가정하였다. 한편 언어적 작업기억력과 공간적 작업기억력의 수행의 경우 탐색적 연구로서 어떤 자극에 더 현저한 손상을 보이는 차별적 손상에 대해 특별한 예상을 하지는 않았다.

방 법

연구 대상 및 과정

남자 13명, 여자 12명으로 구성된 25명의 조현병 환자군과 남자 10명, 여자 11명으로 구성된 21명의 정신증 고위험군, 남자 10명, 여자 9명으로 구성된 19명의 정상인 군을 대상으로 하였다. 환자군은 2007년 6월부터 2009년 7월까지 세브란스정신건강병원에 입원한 환자들 중 정신장애 진단 및 통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders-Fourth Edition : 이하 DSM-IV) 진단기준에 근거하여 구조화된 인터뷰(Structured Clinical Interview for DSM-IV : 이하 SCID)[21]를 통해 조현병으로 진단받은, 증상이 안정적인 상태에 있고, 정신병적 증상이 발병한지 3년 이내의 환자들 25명을 대상으로 하였다. 조현병의 정신증 고위험군은 동일 기간 동안 정신증 고위험군 클리닉인 세브란스병원의 청년클리닉포유(Clinic FOR YOU)의 외래 진료에서 전구 증후군에 대한 구조화 된 면담(Structured interview for prodromal syndrome : 이하 SIPS)[22]을 통해 정신증 고위험군으로 진단받은 21명을 대상으로 하였다. 정상군 역시 SCID[23]를 가지고 평가하고 Axis I 상 정신질환이 있는 사람들은 정상군에서 배제하였다. 본 연구는 세브란스병원 및 세브란스정신건강병원의 연구윤리심사위원회의 승인을 받았으며 모든 참여자는 연구에 관하여 충분한 설명을 듣고 서면 동의를 하였다.

자극 및 과제

자극은 둥근 원(시각 각도 3°) 및 그 속에 한글 자음(ㄱ~ㅇ)이 8개의 위치(시각 각도 10° ; 동, 서, 남, 북, 남동, 남서, 북동, 북서)에 있는 그림을 사용하였다. 참가자들은 작업기억력의 평가를 위해 n-back 과제를 수행하였는데, 제시된 한글 자음(예, ㅁ)을 보고 기억한 후 다시 그 자음(예, ㅁ)이 나왔을 때 반응하

는 언어적 n-back 과제와 제시된 자음의 위치(예, 남동)를 기억해 두었다가 똑같은 위치(예, 남동)에 자음이 나왔을 때 반응을 하는 공간적 n-back 과제 두 가지를 수행하였다. 또한 각각의 과제에서 작업기억력의 부하량을 증가하여 0-back, 1-back, 2-back, 3-back를 실시하였는데, 언어적 n-back 검사의 경우 0-back에서는 목표 자음(예, ㄱ)을 제시한 후 화면에 자음이 순차적으로 제시되는 것을 관찰하다가 목표 자음(예, ㄱ)이 나올 때 마우스로 반응하도록 하였다. 1-back에서는 바로 전에 나왔던 자음이 연속해서 나오는 경우 마우스로 반응하도록 하며 2-back에서는 2장 전에 나왔던 자음이 다시 나오는 경우(그림 1), 3-back에서는 3장 전에 나왔던 자음이 다시 나오는 경우 마우스로 반응하도록 하였다. 언어적 n-back 과제에서 동그라미의 위치는 무시하도록 하였다.

공간적 n-back 과제의 경우 0-back에서는 목표 위치(예, 남서)를 제시한 후 화면에 자음이 순차적으로 제시되는 것을 관찰하다가 목표 위치(예, 남서)에서 동그라미가 제시될 때 마우스로 반응하도록 하였다. 1-back에서는 바로 전에 나왔던 위치가 연속해서 나오는 경우 마우스로 반응하도록 하며, 2-back에서는 자음이 2장 전에 나왔던 위치와 똑같은 위치에 다시 나오는 경우(그림 1), 3-back에서는 자음이 3장 전에 나왔던 위치와 똑같은 위치에 다시 나오는 경우 마우스로 반응하도록 하였다. 공간적 n-back 과제에서 자음의 종류는 무시하도록 하였다.

표적자극은 총 34개(28%)가 제시되었으며, 비 표적자극은 87개(72%)가 제시되었다. 모든 자극은 300 ms동안 제시되었고, 자극간 간격은 2,700 ms이었다. 모든 자극들은 무작위 순으로 제시되었으며 정답률은 정답 반응의 수를 총 표적 자극의 수인 34로 나누어 계산하였다. 참가자들이 과제를 수행할 때 정답률과 정반응을 했을 경우 제시자극에 대한 반응시간을 측정하여 세 군에서 유의한 차이를 보이는지 관찰하였다.

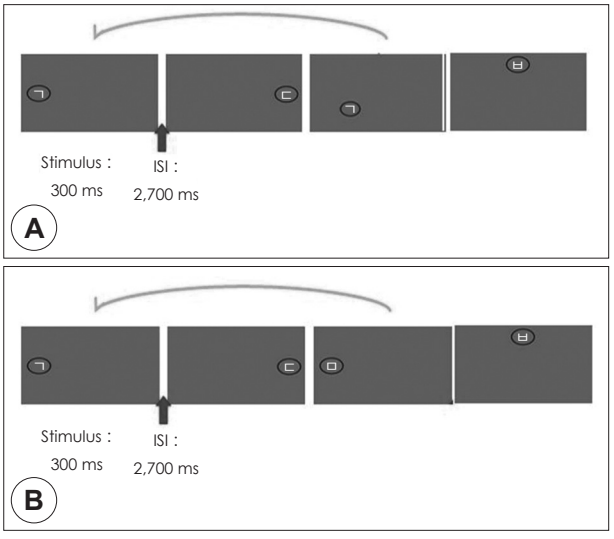

Fig. 1. Verbal and spatial n-back task. A : Example trials of a verbal 2-back task. B : Example trials of a spatial 2-back task.

정신병리의 평가

조현병 환자군과 정신증 고위험군을 대상으로 양성 증상 평가척도(Scale for the assessment of positive symptoms : 이하 SAPS)[24] 및 음성 증상 평가 척도(Scale for the assessment of negative symptoms : 이하 SANS)[24] 점수를 측정하였다. SAPS는 조현병 환자들에게서 관찰되는 환청이나 망상 등의 양성 증상을 수치로 점수화한 척도이며 SANS 는 조현병 환자들에서 보이는 정동의 둔마나 무감동등의 음성 증상을 수치로 점수화한 척도이다.

자료의 정리 및 통계분석

정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 사이에 인구통계학적 특성에 차이가 있는지 확인하기 위해 일원분산 분석(one way ANOVA)및 chi-square test를 사용하였다. 정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 사이에 정답률과 반응시간, 두 가지 종속변수간에 유의한 차이가 있는지 확인하기 위해 선형 혼합모형 분석(linear mixed model analysis)의 방법을 사용하여 비교하였다. 먼저 일변인 혼합모형 분석(univariate mixed model analysis)를 통해 세 군과 작업기억력의 부하량, 수행과제의 종류, 수행과제의 순서가 정답률과 반응시간에 어떠한 영향을 미쳤는지를 비교하고 Bonferroni test를 통해 사후검정을 하였다. 그 후 세 군간의 차이가 있을 경우 작업기억력의 부하량, 수행과제의 종류, 수행과제의 순서 등 다른 변수와의 연관성을 고려하여 다변인 혼합모형 분석(multivariate mixed model analysis)를 통해 분석하고 역시 Bonferroni test를 통해 사후검정을 하였다.

모든 통계검정의 유의 수준은 0.05 미만으로 하였고, 0.10 미만을 경향성 수준으로 보았다.

결 과

인구학적 특징 및 임상적 특징

정상 대조군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 사이의 인구학적 및 임상적 특성을 표 1에서 제시하였다. 세 군간의 남녀 성비, 나이, 교육기간 사이에 유의한 차이가 없었다.

N-back 과제 정답률에 대한 일변인 혼합모형 분석결과

정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군의 세 군에서 작업기억력의 부하량을 달리하여 수행한 언어적, 공간적 n-back 과

Table 1. Demographic characteristics and psychological measures in control group, UHR group and schizophrenia group

	Normal controls (N=19)	Ultra high risk (N=21)	Schizophrenia (N=25)	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Sex (M : F)	10 : 9	10 : 11	13 : 12	0.939
Age (yrs)	21.22 (4.10)	20.28 (4.06)	22.96 (6.23)	0.196
Education (yrs)	13.00 (1.78)	12.95 (1.74)	13.20 (2.56)	0.915
SAPS		10.09 (7.19)	17.60 (11.44)	0.013
SANS		23.23 (12.63)	28.16 (13.66)	0.215
APD (naive/medicated)		13/8	1/24	<0.001
APD doses		175.4 (87.3)	567.1 (344.8)	<0.001

UHR : Ultra High Risk, SAPS : Scale for the assessment of positive symptoms, SANS : Scale for the assessment of negative symptoms, APD : antipsychotic drugs, APD doses : chlorpromazine equivalent doses[33]

Table 2. Hit rates of control group, UHR group and schizophrenia group

		Normal controls (N=19)	Ultra high risk (N=21)	Schizophrenia (N=25)
		Verbal/spatial mean (SD)	Verbal/spatial mean (SD)	Verbal/spatial mean (SD)
0-back	Verbal	0.96 (0.06)	0.97 (0.06)	0.98 (0.02)
	Spatial	0.99 (0.01)	0.97 (0.06)	0.98 (0.04)
1-back	Verbal	0.94 (0.07)	0.92 (0.14)	0.88 (0.12)
	Spatial	0.94 (0.09)	0.91 (0.13)	0.87 (0.16)
2-back	Verbal	0.84 (0.09)	0.78 (0.21)	0.66 (0.21)
	Spatial	0.91 (0.07)	0.73 (0.21)	0.66 (0.21)
3-back	Verbal	0.60 (0.17)	0.48 (0.22)	0.39 (0.20)
	Spatial	0.64 (0.18)	0.51 (0.21)	0.40 (0.21)

제의 정답률을 표 2에 제시하였다. 세군 사이에 n-back 과제에 대한 평균 정답률을 일변인 혼합모형 분석을 실시하여 비교 하였을 때 유의한 차이가 관찰되었다($p<0.001$). 연이어 Bonferroni test를 통한 사후검정을 실시한 결과 조현병 환자군의 정답률이 정상군보다 유의하게 낮았으며($p<0.001$) 정신증 고위험군의 정답률도 정상군에 비해 유의하게 낮았다($p=0.041$). 조현병 환자군과 정신증 고위험군의 정답률을 비교했을 때 조현병 환자군의 정답률이 정신증 고위험군의 정답률보다 낮은 경향성이 관찰되었다($p=0.067$).

작업기억력의 부하량이 0-/1-/2-/3-back으로 증가함에 따라 n-back 검사의 정답률에 유의미한 차이가 관찰되었다($p<0.001$). 연이어 Bonferroni test를 통한 사후검정을 실시하여 0-back, 1-back, 2-back, 3-back test의 정답률을 비교한 결과 작업기억력의 부하량이 증가될수록 수행과제의 정답률이 유의미하게 낮아지는 것이 관찰되었다(all $p<0.001$).

참가자들이 어느 과제를 먼저 했는지에 따라 평균 정답률에 차이를 보이는지를 확인한 결과 유의한 차이가 없었다($p=0.973$). 또한 과제의 종류에 따라 참가자들의 평균정답률에 차이를 보이는지 확인한 결과 유의한 차이가 관찰되지 않았다($p=0.529$).

N-back 과제 정답률에 대한 다변인 혼합모형 분석결과

정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 사이에서 관찰된 n-back 과제에 대한 정답률의 차이에 작업기억력의 부하량, 수행과제의 순서 혹은 작업기억력의 종류가 영향을 미쳤는지를 확인하기 위해 다변인 혼합모형 분석을 수행한 결과, 작업기억력의 부하량이 영향을 미쳤다. 즉, 0-back과 1-back 과제를 수행했을 땐 세 군 사이에 유의미한 정답률의 차이가 관찰되지 않았으나, 2-back 과제를 수행했을 때는 정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 사이에서 정답률이 순차적으로 유의하게 낮아진 것이 관찰되었다(표 2)(환자군과 고위험군 비교 시 $p=0.012$; 정상군과 고위험군 비교 시 $p=0.002$; 환자군과 정상군 비교 시 $p<0.001$). 또한 3-back 과제를 수행했을 때 역시 정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 사이에서 정답률이 순차적으로 유의하게 낮아진 것이 관찰되었다(표 2)(환자군과 고위험군 비교 시 $p=0.006$; 정상군과 고위험군 비교 시 $p=0.001$; 환자군과 정상군 비교 시 $p<0.001$).

반면, 다른 변수인 수행과제의 순서 및 종류의 차이에 의한 영향은 유의미하지 않았다.

N-back 과제 반응 시간에 대한 일변인 혼합모형 분석결과

표 3에서 제시한 바와 같이 정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 세 군에서 n-back 과제수행 시 반응시간을 일변인 혼합모형 분석을 실시하여 비교하였을 때, 세군 간에 유의미하지는 않았지만 차이의 경향성을 보였다($p=0.052$). Bonferroni

Table 3. Reaction time of control group, UHR group and schizophrenia group

		Normal controls (N=19)	Ultra high risk (N=21)	Schizophrenia (N=25)
		Verbal/spatial mean (SD)	Verbal/spatial mean (SD)	Verbal/spatial mean (SD)
0-back	Verbal	511.1 (77.0)	564.3 (86.0)	560.6 (86.2)
	Spatial	388.9 (105.7)	443.7 (125.6)	453.5 (96.9)
1-back	Verbal	552.2 (102.1)	655.1 (139.0)	691.1 (148.5)
	Spatial	565.5 (131.0)	651.2 (173.5)	670.5 (180.9)
2-back	Verbal	698.9 (199.9)	790.5 (207.6)	854.0 (227.9)
	Spatial	672.2 (173.9)	820.2 (161.0)	847.4 (222.6)
3-back	Verbal	771.9 (240.5)	892.2 (227.4)	980.6 (487.5)
	Spatial	893.7 (259.5)	991.7 (282.1)	925.3 (316.1)

test를 통해 사후검정을 실시한 결과 조현병 환자군의 n-back 과제에 대한 반응시간이 정상군보다 더 유의미하게 지연된다는 것이 관찰되었다(p=0.016). 또한 정신증 고위험군의 반응시간이 정상군보다 더 지연되는 경향성이 있음이 관찰되었다(p=0.084). 한편 조현병 환자군과 고위험군의 반응시간에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

언어적과 공간적 n-back 과제 중 어느 과제를 먼저 했는지에 따라 평균 반응시간에 차이를 보이는지 비교하였을 때 유의미한 차이가 없었다(p=0.939). 또한 과제의 종류에 따른 차이 역시 관찰되지 않았다(p=0.311).

반면, 작업기억력의 부하량에 따라 반응시간에 차이를 보이는지 일변인 혼합모형 분석을 실시하여 비교하였을 때 유의미한 차이가 관찰되었다(p<0.001). 연이어 Bonferroni test를 통한 사후검정을 실시하여 0-back, 1-back, 2-back, 3-back 과제에 대한 반응시간을 비교한 결과 작업기억력의 부하량이 증가될수록 수행과제에 대한 반응시간이 유의미하게 더 지연된다는 것을 관찰하였다(all p<0.001).

N-back 과제 반응 시간에 대한 다변인 혼합모형 분석결과

정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군 사이에 n-back 과제에 대한 반응시간의 경향성 차이가 군간의 차이 이외의 다른 변수로부터 영향을 받았는지 확인하고자 다변인 혼합모형 분석을 하였다. 수행과제의 순서가 영향을 미쳤는지를 확인하기 위해 다변인 혼합모형 분석을 수행하여 연관성을 확인해 본 결과 순서의 차이가 세 군의 반응시간에 유의미한 차이를 나타내지 않았다(p=0.956). 다음으로 과제의 종류 역시 세 군의 반응시간에 유의한 영향을 미치지 않았다(p=0.348). 마지막으로 작업기억력의 부하량의 차이가 영향을 미쳤는지를 확인한 결과 유의하지 않았다(p=0.366).

항정신병약물 투여량과 작업기억력 수행과의 상관관계

조현병 환자군에서 항정신병 약물의 클로르프로마진 투여당량과 작업기억력 수행 정도에 대한 상관관계 분석결과, 항정신병 약물 투여당량과 n-back 과제의 정답률 사이에서는 유의미한 상관관계가 관찰되지 않았다(all p>0.132).

고 찰

본 연구에서 정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군의 n-back test의 수행을 비교한 결과 조현병 환자군의 수행이 정상군과 정신증 고위험군에 비해 유의미하게 낮았다. 또한 정신증 고위험군의 경우 정상군보다 유의미하게 저하된 수행을 보였으며, 조현병 환자군에 비해서는 경향성 수준에서 높은 수행을 보였다. 작업기억력의 저하가 언어적이냐 공간적이냐에 따라서는 차별적 손상(differential impairment)을 보이지 않았다. 이는 작업기억력의 저하가 조현병의 언어적 및 공간적 작업기억력에 따른 차별적 손상이 아닌 일반적 손상(generalized impairment)이고, 또한 정신병적 삽화가 나타나기 이전의 전구기부터 존재하는 중요한 특성인자(trait factor)일 가능성을 시사한다.

정답률을 살펴보면, 본 연구 결과 조현병 환자군의 정답률이 정상군과 고위험군에 비해 유의미하게 낮았다. 또한 정신증 고위험군의 경우 정상군보다 유의미하게 정답률이 저하되어 있었으며 조현병 환자군에 비해서는 경향성 수준에서 정답률이 높았다. 이는 조현병이 발병하기 이전에 고위험군 상태에서도 이미 작업기억력의 저하가 관찰된다는 이전의 연구 소견과 부합한다.[5,9] 또한 정신증 고위험군의 신경인지기능이 정상군에 비해 저하되어 있으며, 조현병 환자군에 비해서는 유의하게 높았다는 결과들과 대체로 일치하는 소견이다.[23-25,29] 참가자들이 0-back 과제와 1-back 과제를 수행하였을 때의 정답률은 세 군간에 유의미한 차이가 관찰되지 않았으나 2-back 과제와 3-back 과제를 수행하였을 때의 세 군간에 유의미한 차이가 관찰되었다. 이것은 적은 부하량의 작업기억력이 요구되는 상황에 비해 많은 부하량의 작업기억력이 요구되는 상황에서 정상군과 정신증 고위험군, 조현병 환자군의 신경인지적 손상이 뚜렷이 드러나는 것을 보여준다.

한편, 고위험군과 조현병 환자군에서 관찰된 작업기억력의 손

상이 언어적 영역이냐 공간적 영역이냐에 따라서 차별적 차이를 보이지 않았다. 이는 자극의 종류(modality)에 따라 차별적 손상을 보이지 않으며, 일반적 손상임을 시사한다. 조현병에서 언어적과 공간적 작업기억력이 모두 일반적 손상을 보이는 소견은 기존의 성인 조현병 환자의 경우 언어적과 공간적 작업기억력의 손상이 차별적이지 않고 일반적이라는 결과[18,19]와 일치한다. 정신증 고위험군에서 작업기억력의 손상이 자극의 종류와 무관하게 일반적인지 아니면 차별적인지에 대해서는 기존 연구에서 두가지 종류의 자극을 동시에 제시한 작업기억력 연구가 없기에 직접적인 비교는 불가능하다. 언어적 작업기억력과 공간적 작업기억력의 손상이 차별적이지 않고 일반적인 것에 대한 가능한 설명으로 첫째로는 언어적과 공간적 작업기억력과 관련된 유전자가 동일하거나 공통적인 요소일 가능성이 있다. 본 연구에서 유전자 자료가 없어 이에 대해 검증해 볼 수는 없으나 기존 연구결과 언어적 작업기억력과 공간적 작업기억력의 연관 유전자가 서로 다르다는 점[30]에서 그 가능성은 낮다고 생각된다. 둘째로는 이미 청년기에 접어 든 이후 작업기억력에서 자극의 종류에 따른 신경망의 성숙은 이미 달성되었기에 일반적 손상을 보였을 가능성이 있다. 본 연구의 대상군은 조현병의 경우 발병한지 만 3년 미만의 첫 발병 환자였고 조현병 환자군과 정신증 고위험군이 모두 평균 20~23세의 청년기와 초기 성인기였다. 이는 소아기에 발병한 조현병 환자에서의 언어적 작업기억력의 손상이 공간적 작업기억력의 손상보다 더 현저하지만, 청년기에 발병한 조현병 환자에서는 이런 차별적 작업기억력 손상이 없다는 기존 연구 결과[20]를 지지하는 소견이라고 볼 수 있다. 또 다른 가능성으로 이미 조현병 환자에 대한 기존 연구[18]에서 제시된 대로 두가지 작업기억력이 모두 공통된 주의감독체제(attention supervisory system)의 손상에서 기인하고 있고 이러한 가능한 병적 기전이 첫발병 조현병 환자에서 뿐만 아니라 정신증 고위험군 단계에서도 작동하고 있을 가능성이 있다고 생각된다.

반응시간을 살펴보면, 본 연구 결과 조현병 환자군이 정상군에 비해 반응시간이 유의하게 더 지연되었으며, 정신증 고위험군이 정상군에 비해 반응시간이 지연되는 경향이 관찰되었다. 이는 n-back 과제를 사용하여 조현병 환자군과 정상군의 반응시간을 비교했던 이전의 연구들과 일치하는 소견이다.[14,30,31]

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 정신증 고위험군에는 추적 결과 실제로 정신병적 장애로 이환되지 않는 경우가 있다는 점이다. 본 연구 진행 기간 동안 연구에 참가한 21명의 정신증 고위험군 중에서 총 5명(5/21=23.8%)에게서 조현병이 발병하였고 이는 일반적인 정신병적 장애의 이환율(25~40%)[11,12]의 범위로 생각된다. 둘째로, 정신증 고위험군과 조현병 환자군의 일부에서 항정신병 약물을 투여 받고 있었기에 항정신병 약물 투여에 의한 작업기억력 평가 과제에 대한 수행의 저하를 완전히 배제할 수 없다. 그러나 조현병 환자군에서 항정신병 약물 클로르프로마진 투여당량과 작업기억력 수행 정도에 대한 상관분석결과 유의한 상관관계가 관찰되지 않았기에 본 연구의 주요 소견을 바꿀 정도로 영향을 미쳤다고는 보여지지 않는다. 마지막으로 대상군의 숫자가 비교적 적다는 점이다. 향후 더 많은 대상군을 대상으로 하는 연구가 필요할 것이다.

결 론

본 연구 결과 조현병 환자는 정상인과 정신증 고위험군에 비해 유의미하게 작업기억력이 저하되어 있었으며, 정신증 고위험군 역시 정상인과 비교했을 때 작업기억력이 유의하게 저하되어 있음이 관찰되었다. 또한 세 군에서 보인 작업기억력의 차이는 작업 기억력의 부하량이 적은 과제를 수행할 때보다 부하량이 많은 과제를 수행할 때 두드러졌다. 이러한 결과는 언어적 작업기억력과 공간적 작업기억력에서 동일하게 관찰되어 자극의 종류와는 무관한 것으로 관찰되었다.

이러한 결과는 정상인과 정신증 고위험군, 조현병 환자들에게 있어 작업기억력의 저하가 언어적과 공간적 작업 기억력에 따른 차별적 손상이 아닌 일반적 손상이며, 또한 정신병적 삽화 이전의 전구기부터 나타나는 중요한 특성 인자일 가능성을 시사한다. 향후 작업기억력이 조현병의 발병에 있어 어떤 역할을 하고, 그 명확한 기전이 무엇인지에 대하여 추적관찰을 통한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: 언어적 · 공간적 · 작업기억 · N-back 과제 · 정신증 고위험군 · 조현병.

REFERENCES

1) Baddeley A. Working memory. Science 1992;255:556-559.
2) Baddeley A. The fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:13468-13472.
3) Baddeley A, Della Sala S. Working memory and executive control. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996;351:1397-1403; discussion 1403-1394.
4) Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, *et al*. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impair ment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry 1991;48:618-624.
5) Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. Psychol Med 1998;28:463-473.
6) Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 1998;12:426-445.
7) Wood SJ, Pantelis C, Proffitt T, Phillips LJ, Stuart GW, Buchanan JA, *et al*. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psycho-

sis. Psychol Med 2003;33:1239-1247.
8) Smith CW, Park S, Cornblatt B. Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. Schizophr Res 2006;81:211-215.
9) Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, Stone WS, Glatt SJ, Meyer E, *et al*. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. Schizophr Bull 2006;32:507-524.
10) Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. Schizophr Bull 1996;22: 353-370.
11) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, *et al*. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. Schizophr Res 2003;60:21-32.
12) Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, *et al*. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. Am J Psychiatry 2002;159:863-865.
13) Wagner M, Frommann I, Jessen F, Pukrop R, Bechdolf A, Ruhrmann S, *et al*. Cognitive and neurobiological risk indicators in early and late prodromal stages. Schizophr Res 2006;86:s35-36.
14) Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, Bertolino A, Knable MB, Coppola R, *et al*. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1998;18: 186-196.
15) Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. Am J Psychiatry 1998;155:1285-1287.
16) Green A, Ellis KA, Ellis J, Bartholomeusz CF, Ilic S, Croft RJ, *et al*. Muscarinic and nicotinic receptor modulation of object and spatial n-back working memory in humans. Pharmacol Biochem Behav 2005;81:575-584.
17) Sandra S Kindermann, Gregory G Brown, Lisa Eyler Zorrilla, Rosanna K Olsen, Dilip V Jeste. Spatial working memory among middle-aged and older patients with schizophrenia and volunteers using fMRI. Schizophrenia Research 1 June 2004;68:203-216.
18) Silver H, Goodman C. Verbal as well as spatial working memory predicts visuospatial processing in male schizophrenia patients. Schizophr Res 2008;101:210-217.
19) Stephane M, Pellizzer G. The dynamic architecture of working memory in schizophrenia. Schizophr Res 2007;92:160-167.
20) White T, Schmidt M, Karatekin C. Verbal and visuospatial working memory development and deficits in children and adolescents with schizophrenia. Early Interv Psychiatry 2010;4:305-313.
21) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: Patient Edition (SCID-I/P). 2nd ed. New York State Psychiatric Institute Biometric Research; 1996b.
22) McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, Rosen JL, Hoffman RE, Davidson L. Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS). 4th ed. Yale University; New Heaven;2003.
23) First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: Non-Patients Edition (SCID-I/PS). 2nd ed. New York State Psychiatric Institute Biometric Research;1996a.
24) Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. Psychopathology 1995;28:7-17.
25) Becker HE, Nieman DH, Wiltink S, Dingemans PM, van de Fliert JR, Velthorst E, *et al*. Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? Psychol Med 2010;40:1599-1606.
26) Kim KR, Park JY, Song DH, Koo HK, An SK. Neurocognitive performance in subjects at ultrahigh risk for schizophrenia: a comparison with first-episode schizophrenia. Compr Psychiatry 2011;52:33-40.
27) Bruder GE, Keilp JG, Xu H, Shikhaman M, Schori E, Gorman JM, *et al*. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. Biol Psychiatry 2005;58:901-907.
28) Saperstein AM, Fuller RL, Avila MT, Adami H, McMahon RP, Thanker GK, *et al*. Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction. Schizophr Bull 2006;32:498-506.
29) Krieger S, Lis S, Gallhofer B. Cognitive subprocesses and schizophrenia. B. Maze tasks. Acta Psychiatr Scand Suppl 2001:28-41.
30) Badcock JC, Michie PT, Johnson L, Combrinck J. Acts of control in schizophrenia: dissociating the components of inhibition. Psychol Med 2002;32:287-297.
31) Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. BMC Psychiatry 2009; 9:24-32.