

조현병 환자의 인지결핍에 대한 약물학적 접근에 대한 고찰

인제대학교 의과대학 부산백병원 정신건강의학과실,¹ 심주철 정신건강의학과 의원²

전동욱¹ · 정도운¹ · 공보금¹ · 강제욱¹ · 문정준¹ · 심주철²

A Review of Pharmacological Strategy for Cognitive Deficits in Schizophrenia

Dong-Wook Jeon, MD¹, Do-Un Jung, MD, PhD¹, Bo-Geum Kong, MD, PhD¹,
Je-Wook Kang, MD, PhD¹, Jung-Joon Moon, MD¹ and Joo-Cheol Shim, MD, PhD²

¹Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Busan Paik Hospital, Busan,

²Department of Psychiatry Shim Joo-Cheol Clinic, Busan, Korea

Cognitive deficit is frequently observed in patients with schizophrenia. It is significantly associated with functional outcome. In the past 20 years, due to significant advances on the concept of schizophrenia, cognitive deficit has been accepted as a core feature. In the DSM-5, cognitive deficit does not introduce diagnostic criteria of schizophrenia, but did one dimension of diagnosis of psychosis. Existing schizophrenia drugs are effective in treatment of positive symptoms of schizophrenia, but lack of effectiveness on improving cognitive function. Led by NIMH (National Institute of Mental Health), the MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) meeting was conducted in order to achieve consensus on measuring tools and neuropharmacological targets for clinical trials for development of new drugs for improvement of cognitive function in schizophrenia. At the MATRICS consensus meeting, glutamatergic modulators and nicotinic and muscarinic agonists are expected to be promising, but should be proven by a double-blind placebo-controlled multicenter study for patients. (Korean J Schizophr Res 2014;17: 55-62)

Key Words : Schizophrenia · Cognition · Pharmacotherapy.

서 론

인지손상은 조현병 환자들에게서 비교적 흔하게 관찰된다. 90%의 환자는 적어도 하나의 영역(domain)에서 임상적으로 의미있는 결손(deficit)이 관찰되고 75%의 환자는 최소한 두 개의 영역에서 결손이 관찰된다.¹⁾

인지저하는 조현병 환자들 사이에서 지역사회에서 생활하는 것과 정신사회 재활을 위해서 기술을 습득하는 등의 여러 종류의 기능적 결과(functional outcome)와도 큰 연관이 있다.¹⁾

조현병 환자에서 인지기능에 대한 연구는 1900년대 초반에 시작된 초기의 임상적 관찰 시기, 제2차 세계대전 이후에 나타난 평가 기반의 접근(assessment-based approach)시기, 그리

고 대략 지난 20여년 간의 시기로 크게 세 시기로 나눌 수 있다. 여러 측면에 있어서 세 시기는 방법과 강조점에 있어서 다른 점이 있었고 당대의 과학적 맥락을 반영했다.²⁾

20세기 중반 동안에는 약물치료가 인지기능의 결함보다는 양성증상과 같은 조현병의 다른 증상들의 치료에 효과적이었다. 그래서 조현병 환자의 치료에 있어서 관심의 중심이 인지기능보다는 질환의 양성증상에 집중되었다. 하지만 20세기 말에 조현병 환자에서 기능적인 결핍(functional deficits)이 장애를 야기하고 질환으로 인한 간접적인 비용에 영향을 미치게 된다는 것에 주목하게 되었다. 이러한 기능적인 결핍은 인지결핍과 연관되어 있음을 인식하게 되어 조현병 환자의 인지기능에 대한 관심이 높아지게 되었다.³⁾

지난 20년간 조현병에서 가장 중요한 개념상의 발전은 인지손상이 핵심적인 특징으로서 받아들여지게 되었다는 것이다. 이는 인지손상이 약물의 부작용이나 환청과 망상 등의 정신증상의 이차적이거나 부수적인 증상만이 아니라는 의미이다.¹⁾

조현병 환자의 치료에 있어서 인지손상의 중요성이 부각되

Received: August 26, 2014 / Revised: September 19, 2014

Accepted: September 20, 2014

Address for correspondence: Joo-Cheol Shim, Department of Psychiatry Shim Joo-Cheol Clinic, Inje Medical Center Building B-1301, 785 Gaya-daero, Busanjin-gu, Busan 614-030, Korea
Tel: 051-988-8275, Fax: 051-894-2532
E-mail: shimjch@hotmail.com

고 있지만 현재까지 조현병 환자의 인지기능 저하를 치료하는데 US FDA (Food and Drug Administration)의 승인을 받은 약물은 없는 상황이다.⁴⁾

저자는 현재까지의 조현병 환자의 인지기능 개선 약물 개발을 위한 과정들을 MATRICS 합의회의를 중심으로 살펴보고 유망한 신경약물학적 목표들에 대한 현재까지의 연구성과들을 개괄해 보고자 한다.

인지기능은 다양하게 정의될 수 있으나 본 고에서는 Khan과 Keefe가 최근에 종설에서 정의한 데로 기억, 주의, 지식의 수집, 처리속도, 추론, 집행기능 등의 인지적 수행기능으로 정의하여 기술하였다.⁵⁾

본 론

조현병의 현재의 진단기준과 인지기능과의 연관

조현병 환자의 인지기능에 대한 연구에서 관심은 크게 두 가지 측면에서이다. 한가지는 진단에 있어서 인지손상의 역할이고 다른 한가지는 조현병에서 인지기능 개선(cognition enhancement)치료제의 개발에 관한 것이다.

정신장애 진단통계 편람 5판에서 인지기능을 진단기준에 도입하지는 못했다.⁶⁾

정신장애 진단통계 편람 5판에서 인지는 환청, 기분증상 등과 함께 정신병(psychotic disorder)을 평가하는 하나의 차원으로 포함되었으나, 이러한 차원의 평가는 분류3에 두었다. 인지기능을 조현병의 진단에 있어서 일상적인 임상상황에 도입하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.⁶⁾

조현병의 주요증상인 양성증상, 음성증상과 인지기능의 관계를 간단히 살펴보겠다. 인지기능의 이상과 양성증상의 연관성에 대해 연구하는 것은 도전해볼 만한 일이라 여겨졌으나 표준적인 신경심리검사 방법으로 환청이나 망상과 같은 현상의 인지적인 기반에 대해 밝히기에는 특이도나 민감도에 있어 부족함이 드러났다.³⁾

인지기능과 음성증상간의 연관성에 대해서는 여러 연구가 있었고 인지기능과 음성증상간에 연관성이 있는 측면도 있으나 별개의 구성체(distinct construct)로 보는 시각이 있다.³⁾

음성증상에 대한 효과적인 치료를 개발하기 위해 NIMH의 지원을 받아 Marder 등이 참여하여 2005년 1월에 열린 합의회의(consensus development conference)에서도 음성증상과 인지 결함(cognitive impairment)을 별개의 영역으로 보는 쪽으로 동의가 이루어졌다.⁷⁾

인지수행능력은 음성증상과 연관이 있기는 하나 연관의 총합은 전형적으로 약 15%변이(variance)로 크지 않은(modest)

정도로 본다.¹⁾

조현병 환자의 인지기능 개선(Cognitive-enhancing) 약물 연구

인지기능을 개선시키는 약물에 대한 연구는 치매나 경도인지장애에 대한 약물을 찾는 연구로부터 시작되었고 새로운 시장에 대한 유인(incentive)으로 조현병을 포함하여 인지기능 저하를 동반하는 다른 질환으로 관심이 넓혀졌다.¹⁾

인지기능 개선 약물을 개발하기 전에 우선 고려해야 할 점은 기존의 약이 인지기능 개선 효과가 있는가 하는 점이다. 비정형 항정신병 약물에 대한 기대도 있었으나 인지기능의 의미 있는 개선을 보여주지는 못했고 무엇보다 이러한 약물들은 인지기능을 염두에 두고 개발되지 않았다. 그래서 인지기능 개선의 특질을 가진다 하더라도 우연한 행운일 뿐이라는 의견이 있다.¹⁾

정형, 비정형 항정신병 약물의 인지기능에 대한 효과가 보고되기도 하였으나 약물이 정신증상에 미치는 영향에 비해서는 효과가 비교적 적다.¹⁾

현재까지 진행된 조현병의 인지기능 개선 약물연구에서의 제한점을 간단히 살펴보면 다음과 같다.

2011년 4월 20일 현재 진행이 완료되었거나 진행중인 118건의 조현병 환자의 인지기능 개선 약물연구에 대한 분석(CIAS-cognitive impairment associated with schizophrenia-trials)에서 62%가 부가요법의 병행집단 연구설계(add-on parallel group design)였다.⁸⁾ 대부분의 완료된 연구들은 적당한 효과 크기(moderate effect size)를 감지($d=0.5$)하기엔 검정력에 미치지 못했고 8주 이하의 연구기간, 만성 안정된 조현병 환자를 대상으로 하였다.⁸⁾ 50내지 100명 이하의 제한된 대상군의 수가 인지점수(cognitive scores)의 변화를 감지하기에는 낮은 통계적 검정력을 가져서 제 2종 오류를 유발할 가능성이 있었다.⁸⁾ 신경가소성 잠재력이 더 풍부한(greater potential neuroplasticity) 최근발병의 젊은 환자를 대상으로 한 연구가 합리적으로 보이지만 이런 환자군에 대한 연구는 부족했다.⁸⁾

조현병 환자에서 인지기능 평가도구를 이용하여 평가를 할 때 3번 이상 평가하면 학습효과(magnitude of a practice effect)이 0.35~0.40 ES 범위이다.⁹⁾ 이에 대한 해결책으로 학습효과를 나타내지 않는 도구를 개발하거나 학습효과를 받아들이더라도 개개인의 경우에 맞는 적절한 전환 계수(reliable change index : RCI)를 사용하는 방안이 고려되지만 이 문제를 해결할 수 있을지는 의문이다.⁹⁾

질병에 의해 특징적으로 변화하는 인지경로(cognitive process)와 그 변화에 의해 결정되는 기능상의 결함을 적절한 최종결과(endpoint outcome)로 평가할 수 있는 평가도구가 필요

하다.⁹⁾

측정도구의 문제만이 아니라 측정기간의 측면에서도 기존의 약물개발과는 달리 고려해야 할 부분이 있다.

지역사회에서의 일반적인 기능의 변화(General community functioning)가 짧은 임상시험기간 동안에는 일어나지는 않을 것이다. 그래서 현실세계에서의 수행능력에 필요한 기초적인 인지기능을 확인하는 것이 미래 적응기능 수행(future adaptive functional performance)의 예측인자나 대리 지표로서 요구된다.⁹⁾

확립된 측정기간이 존재하지는 않으나, 몇몇 연구에서 기저 평가에서 2~4년후의 평가가 기능상의 상태를 평가하기에 충분한 연관이 있음이 보고된다.¹⁾

MATRICES에 대한 개괄

조현병 환자의 인지기능 개선 약물 연구에서 또 다른 고려점은 인지기능 저하가 조현병에서 진단적으로 특이성이 있는가 하는 점이다.¹⁾

조현병 환자의 인지기능 개선 약물을 개발하려고 하면 US FDA가 조현병에서의 인지기능을 어떤 관점으로 보느냐에 따라 위 특이성(pseudospecificity)으로 볼 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다.¹⁾ 위 특이성에 대해 고려할 때 인지결함이 다른 임상증상과 확연히 다른 것인지를 구분하는 것이 중요하다. 만약 확연히 다르지 않고 정신증상과 긴밀히 연관되어 있다면 정신증상을 치료하는데 초점이 맞추어져야 한다.¹⁾

조현병 환자의 인지기능에 대한 약물개발에 있어서 주요한 장벽은 적절한 연구설계나 척도에 대한 합의가 없었다는 점이다.¹⁾ US FDA의 절차규정은 임상시험에서 종료점을 하나의 회사나 연구자집단의 편이에 의해 선택된 것이 아닌 신뢰성이 높고, 타당하고, 임상적으로 의미 있는 고려하에서 널리 합의를 이룬 척도를 요구한다.¹⁾

US FDA에서 조현병 환자의 인지기능 개선을 위한 어떤 새로운 약물에 대해 승인동의를 고려하기 전에 임상시험에서 사용할 측정도구와 신경약물학적 목표에 대한 합의를 얻는 것이 우선 필요했다.¹⁾ 그래서 합의를 이룬 인지기능 평가도구를 개발하기로 했고, 개발의 첫 번째 단계로 평가도구에 포함되어야 할 인지영역을 확인 하고 평가도구를 선정해야 했다.¹⁾

이런 목적으로 NIMH의 지원을 받아 MATRICS 신경인지 위원회가 선정되었고 2003년 4월에 참여에 동의한 조현병 환자의 인지기능수행 결핍 연구, 인지과학, 임상연구 방법, 심리 평가 개발, 생물정력학 분야의 65명의전문가가 참여하여 합의 회의가 열렸다.¹⁰⁾ 합의도출 방법상 RAND Corporation에 의해 개발된 구조화된 합의 도출 절차가 이용되기도 했었는데,

이 방법에 참여한 RAND Panel은 14명으로 구성되었다.¹⁾

NIMH-MATRICES 계획의 하나의 주요한 목표는 조현병 환자의 새로운 인지기능 개선 약물을 위한 가장 유망한 신경약물학적 목표를 선별하는 것이었다. MATRICS의 기대는 일단 한번 약물승인을 위한 연구의 경로가 설정되면 제약회사가 이를 따를 것이라는 것이었다.¹⁾

MATRICES 합의 회의의 목적을 세분화 해서 살펴보면, 임상 시험에 사용할 표준화된 측정도구의 개발, 적절한 실험 방법의 규정, FDA 승인을 받기 위해 노력, 임상적 목적에 초점을 맞추어 제약회사와 협력 등이다. 2003년 4월 첫 번째 회의에서는 검사도구를 개발 하는데 있어서 상호 독립적인 신경 인지 영역과 중요한 선택 기준을 정의하는데 집중하였다.¹¹⁾

NIMH의 지원을 받은 문헌고찰과 합의모임에서 몇몇 인지영역들이 조현병의 인지기능 치료연구에서 중요한 것으로 선정되었다. MATRICS에서 인지평가 도구에 포함되어야 할 인지영역으로 합의된 영역은 처리속도, 주의/경각, 작업기억, 언어학습, 시각학습, 추론과 문제해결, 사회적 인지였다.¹⁾

NIMH-MATRICES 합의 인지기능 평가도구의 개발은 10단계로 진행되었다.^{1,12)} 2단계에서는 평가도구 선정을 위한 주요 기준 선정이 있었다.^{1,12)} 높은 측정, 재 측정 신뢰도, 반복 측정 도구로서의 높은 유용성, 기능적인 결과와의 관계를 증명, 시험시간, 난이도, 반복시험에 있어서 내성과 적응성의 증명이 주요기준 이었다.^{1,12)} 3, 4단계는 여러 개의 후보 평가도구를 취급하기 용이한 수로(n=36) 추려내는 것 이었고 이러한 단계들을 거쳐 최종적으로 선정된 인지기능 평가도구는 표 1과 같다.^{1,12)}

MATRICES의 결과물을 사용하기 위한 방법으로 NIMH는 TURNS (Treatment Units for Research on Neurocognition and Schizophrenia)라고 하는 임상실험 네트워크를 설립하였다.¹⁾ 이 네트워크에는 7개의 연구기관이 참여하여 2~3개의 NIMH 지원을 받는 연구를 수행했고 연구는 40~50명 정도의 적당한 수(modest size)의 피험자를 대상으로 한 개념증명(proof of concept) 연구였다.¹⁾ TURNS는 잠재적으로 효능이 있는 물질을 선별하는 신속한 처리 절차로서 설계되었고 2006년 가을에 시작되었다.¹⁾

그런데, FDA는 때때로 승인을 위해 임상시험에서 두 종류의 결과를 요구한다.^{1,13)} 예를 들어, 치매 약물 개발에서는 인지기능의 측정과 더불어 전반적인 기능 측정이 또 하나의 결과였다.^{1,13)} FDA에서는 조현병의 새로운 인지기능 개선 약물의 승인에 있어서 기능상 의미있는 Co-primary measure를 요구하였다.^{1,13)} 지역사회에서의 적응 상태를 Co-primary measure로 설정하면 지나치게 엄격한 기준이 되어 인지기능 측정도구에서 호전을 보였다 하더라도 약물이 승인을 얻는데 실패 할 수

Table 1. The MATRICS consensus cognitive battery¹¹⁾

Test	Domain
Trail Making Test, Part A	Speed of processing
Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, symbol coding subtest	Speed of processing
Hopkins Verbal Learning Test-Revised, immediate recall (three learning trials only)	Verbal learning
Wechsler Memory Scale, 3rd ed., spatial span subtest	Working memory (nonverbal)
Letter-Number Span test	Working memory (verbal)
Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest	Reasoning and problem solving
Brief Visuospatial Memory Test-Revised	Visual learning
Category fluency test, animal naming	Speed of processing
Mayer-Salovey-Caruso Emotional intelligence test, managing emotions branch	Social cognition
Continuous Performance Test, Identical Pairs version	Attention/vigilance

Table 2. Candidate Co-primary test measures for schizophrenia cognition trials by the NIMH-MATRICES group¹²⁾

Measurement method	Co-primary measure
Laboratory based measure of functional capacity	Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia (TABS) The UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA) The Independent Living Scales (ILS)
Interview based measure	The Cognitive Assessment Interview (CAI) The Global Assessment of Function from CAI CGI for Cognitive impairment

도 있는 등 선택에 있어서 까다로운 점이 있었다.¹⁾

NIMH의 지원을 받은 MATRICES group은 여섯 가지의 Co-primary measure를 비교하였는데 다음 표 2와 같다.

여섯 가지의 Co-primary measure 중에서 경험에 의거한 비교를 통해서 UPSA가 최상의 심리평가 도구로서의 특질을 가진 것으로 결론이 났다. 시험 재시험 급간 연관(Test-retest interclass correlation)이 0.74, 인지수행 과의 연관이 $r=0.67$ 로 가장 강력했다. 평가 실용성과 관용성도 높았다. 하지만 나이가 많은 환자들을 위해 디자인 된 점이나 국제판인 UPSA-brief에는 오직 두 개의 영역(domain)만이 포함된 점 등은 약점이다.¹³⁾

인지기능 연구에서 사회적 인지의 중요성

조현병 환자의 인지기능에 대한 연구 중 사회적 인지에 대해서도 관심이 늘어나고 있다.

조현병 환자에 있어서 구조 방정식 모형이나 경로분석을 사용한 연구를 통해 감정지각, 사회 지각 같은 사회적 인지기능이 기초 인지기능과 기능적 결과간의 중개자로서 작용할 수 있음이 증명되었다.¹⁾

사회적 인지기능에 대한 여러 가지 정의가 있으나 NIMH의 조현병 사회적 인지 워크숍에서는 사회적 인지를 타인의 의도, 성향, 행동 등에 대한 지각, 해석, 반응산출로서 사회적 상호작용들의 기저를 이루는 정신작용으로 정의한다.¹⁴⁾

NIMH의 자금지원을 받은 SCOPE (The Social Cognition Psychometric Evaluation) 연구가 진행 중이고 2014년에 2단계에 대한 결과가 발표되었다.¹⁴⁾

SCOPE 이외에도 사회 신경과학을 조현병 치료를 위한 임상연구에 도입하기 위해 NIMH의 지원을 받아 SCAF (Social cognition and functioning in Schizophrenia) 연구도 진행 중이다.¹⁵⁾

인지기능 개선과 관련한 유망한 신경 약물학적 목표들과 현재까지 진행된 약물개발 연구들

MATRICES의 초기 모임에서 유망한 신경화학 목표로 식별된 것은 전전두엽의 D1 수용체, 전전두엽과 전대상회피질의 세로토닌 수용체, 흥분성 글루타메이트 시냅스, 니코틴과 무스카리닉 아세틸콜린 수용체, 감마아미노부티르산 시스템이었다.^{4,16)}

뒤이은 FDA-MATRICES 합의모임에서 9개 군(class)의 물질(agents)이 유망한 것으로 식별되었다(표 3).

MATRICES group에서 제시된 신경화학 시스템과 기전이 불확실한 다른 물질들에 대한 Opler 등의 최근 총설에 따르면 연구 결과들이 예비적 연구의 결과들로서 향후 다기관, 이중맹검, 위약대조군 연구가 필요한 하지만 글루타메이트계 조절제(glutamatergic modulators)와 니코틴과 무스카린 작용제가 유망할 것으로 전망되었다.⁴⁾

Table 3. Promising 9 classes of agents identified by FDA-MATRICES consensus meeting¹⁵⁾

D1-dopamine receptor agonists
α -amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) glutamatergic receptor agonists
α 2-adrenergic receptor agonists
NMDA glutamatergic receptor agonists
Metabotropic glutamate receptor agonists
Glycine reuptake inhibitors
M1 muscarinic receptor agonists
GABA A R subtype selective agonists
Alpha 7 nicotinic receptor

글루탐산염 수용체와 니코틴 수용체를 중심으로 각각의 신경약물학적 목표들을 개괄하고 현재까지 진행된 약물개발 연구들을 살펴보겠다.

글루탐산계 흥분성 시냅스

조현병에서 도파민 모델은 주로 양성증상에 대해서만 잘 설명이 된다. 글루탐산염 모델은 음성증상과 인지증상을 더욱 잘 설명해주고 증후군의 전체적인 병인학적인 모델을 설명해 준다.¹⁷⁾

조현병에서 글루탐산염 기능저하 가설을 이끌어낸 임상적 관찰은 50년 전에 이루어졌다.¹⁶⁾

NMDA 글루타메이트계 신경전달의 기능저하는 지난 20년간 많은 관심을 받았다.¹⁸⁾ 글루탐산염은 포유류의 뇌에 가장 풍부한 아미노산이다.¹⁸⁾ NMDA 수용체는 신경인지와 신경독성에 중요한 역할을 한다고 알려져 왔다.¹⁸⁾ NMDA-의존 글루탐산염 신경전달의 작은 증가는 인지기능을 향상시키는 반면, 시냅스 활성의 증가가 너무 강하면 신경퇴화가 유발될 수 있다.¹⁶⁾

NMDA 수용체는 폴리아민, 단백질, 아연, 마그네슘, 펜시클리딘, 케타민 같은 다양한 분자에 의해 조절 될 수 있고 이러한 복잡한 조절방식은 NMDA 수용체가 내인성, 외인성 신호들에 적응할 수 있고 인지, 기억, 신경발달, 시냅스 가소성, 정신병 등에 관여하는 다양한 두뇌 기능을 유지하거나 촉진할 수 있음을 암시한다.¹⁸⁾

동물유전 모델로부터 NMDA 기능저하에서 관찰되는 운동, 사회행동, 학습, 인지, 정신작용제에 대한 반응 등은 임상연구의 결과와도 부합한다.¹⁸⁾ 암페타민과 펜시클리딘은 모두 양성증상을 유발하지만, 펜시클리딘 정신증은 음성증상과 인지증상 또한 특징적이다.⁴⁾

케타민에 대해 15년 이상 지속된 연구에서 작업기억, 반응억제, 집행기능 등의 광범위한 신경심리학적 영역에 있어서의 결손이 관찰되었다.¹⁷⁾

이온성 길항제는 동물연구에서 인지기능을 손상시키는데 인간에서도 유사하게 케타민, 펜시클리딘, MK-801은 인지기능을 악화시킨다.¹⁶⁾

케타민에 비해 도파민 효현제인 암페타민의 투여는 조현병에서 관찰되는 유형의 인지결손을 나타내지 못했다.¹⁷⁾

NMDA 길항제를 투여할 때 뒤따르는 조현병 환자에서의 인지결함과 유사한 형태는 NMDA 기능장애가 조현병의 좋은 모델임을 제안한다.¹⁷⁾

청각 체계에서 관찰되는 것과 같이, 피질, 피질하 체계의 NMDA 기능의 기초적인 기능의 장애가 기초적인 감각구분 능력의 결함을 야기하고 조현병 환자의 고위 인지기능의 장애를 유발한다.¹⁷⁾

글루탐산염 수용체는 이온통로 구조를 가진 이온성 글루탐산염 수용체(iGlu 수용체)와 G-단백 결합 대사형 글루탐산수용체(mGlu 수용체)의 두 가지 주요 형태로 분류된다.¹⁹⁾ iGlu 수용체는 빠른 시냅스 전달을 촉진하고 NMDA, AMPA, Kainate 수용체로 다시 분류되고 mGlu 수용체는 몇몇 동형단백질로 구성된다.¹⁹⁾ mGlu 수용체는 3개의 군으로 분류되고 포스포리파아제 C를 활성화시키는 Group I에는 mGlu5가 속해 있고 아데닐 시클라제를 차단하는 Group II에는 mGlu2/3 수용체가 속해있다.¹⁹⁾ mGlu 2/3과 mGlu 5 수용체가 여러 동물모델에서 정신질환에 있어서 약리학적 효과를 나타낸다고 알려져 있다.¹⁹⁾ mGlu 2/3 수용체 작용제는 조현병 환자와 불안장애 환자를 대상으로 한 연구에서 효과를 나타내었다.¹⁹⁾

글루탐산염 시스템과 관련한 조현병 치료제의 작용부위와 관련하여 연구되고 있는 약물을 살펴보면 다음과 같다.

1) NMDA 수용체 조합의 글리신 조절 부분에 대한 직, 간접적인 접근으로, Glycine, D-serine, 항결핵약물인 D-cycloserine이 관련되어 연구되는 약물이다.¹⁷⁾ D-Cycloserine은 글리신 알로스테릭 자리의 부분 작용제로 이에 대한 몇몇 연구들이 수행되었다.⁴⁾

2) Glycine type I (GlyT1) transport inhibitors (GTIs)는 시냅스 틈에서 글리신의 제거를 막아서 뇌 내 글리신 농도를 증가시키고 뇌척수액 글리신 농도를 내인적으로 증가시킨다.¹⁷⁾ 이와 관련하여 Glydodeclamide(비교적 낮은 결합력을 가지는 물질), 높은 결합력을 가지는 GTIs가 몇몇 제약회사에 의해 합성되었다.¹⁷⁾ 선택적 글리신 재흡수 차단제, GlyT1 운반체 차단 작용을 가진 Bitopterin (RO4917838, RG1678)에 대한 연구가 있으나 아직 결과를 알 수 없다.⁴⁾

3) Glutathione (GSH)의 산화형태에 의해 조절되는 NMDA 수용체의 산화 환원반응민감 부위에 대한 물질과 N-acetylcysteine(glutathione 전구체)에 대한 연구가 있다.¹⁷⁾

4) 시냅스전 글루탐산염의 분비를 막는 기전으로 작용하는 약물로 항 전간제인 라모트리진과 대사형 글루탐산염 2/3(mGlu 2/3) 수용체 작용제가 있다.¹⁷⁾ mGluR 2/3 작용제는 글루탐산염 방출을 정상화 시키면서 인지기능을 향상시킨다.¹⁶⁾ Mezler 등은 현재 pomaglumetad methionil이라 불리는 mGlu 2/3 시냅스전수용체 작용제인 LY-2140023이 대사성 부작용 없이 효험이 있다고 보고하였으나 후속 연구에서 효험을 확인하지 못했다.⁴⁾

이 외에 mGluR5, mGluR8 작용제가 있다.¹⁷⁾ mGlu5 수용체를 차단하고 NMDA 수용체에 부분 작용제 효과를 나타내는 아캄프로세이트 유사 화합물과 관련 물질들은 NMDA 길항제나 작용제에 비해서 변화된 글루탐산염 신경전달을 더욱 회복시키고 특히 조현병의 초기단계에 도움이 될 수 있다는 연구가 있다.²⁰⁾ mGluR5의 알로스테릭 조절제는 유망하기는 하지만 최종적인 결론을 내리기엔 확실하지 못하다.¹⁶⁾

몇몇 연구자들은 고글루탐산염 신경독성을 막는 방식으로 작용하여 NMDA 길항제가 효과가 있을 것이라 주장하였고 AMPA 길항제, 치매치료제 메만틴 등이 이러한 가설에 따라 연구되었다.¹⁷⁾

26명의 만성조현병 환자를 대상으로 12주간 이중맹검 위약 대조군 연구로 메만틴 부가요법을 시행한 연구가 국내에서 시행되었으나 인지기능 검사에서 유의한 개선을 관찰하지는 못했다.²¹⁾

시냅스후 AMPA 글루탐산염 수용체에 대한 연구가 있었고 ampakine CX516 부가 요법이 인지기능 향상을 나타내지는 못했다.⁴⁾

아세틸 콜린, 니코틴 수용체

조현병 환자들은 다른 정신과적 상태에 있는 인구집단이나 정신장애를 겪지않는 집단에 비해 니코틴 의존이 흔하다.²²⁾ 조현병 환자의 과도한 흡연에 대한 문헌보고도 상당수 있고, 이는 니코틴을 치료제로서 자가투여 하는 것으로 보는 견해가 있다.²³⁾

니코틴의 목표 수용체는 neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)이다.²²⁾ 니코틴 수용체는 사람의 해마에 가장 높은 밀도로 존재하고 있고 해마의 역할에 중요할 것으로 보인다.¹⁶⁾ 두 가지의 가장 유력한 니코틴 수용체는 높은 결합력을 가지는 $\alpha 4/\beta 2$ 수용체와 낮은 결합력을 가지는 $\alpha 7$ 수용체이다.¹⁶⁾

콜로라도의 Bob Freedman's group의 연구로부터 조현병 환자 해마의 P50 청각유발 전위검사의 결손이 $\alpha 7$ nAChR mRNA의 감소와 연관되어 있음이 발견되었고 니코틴과 $\alpha 7$ 부분 작

용제인 GTS21이 음향놀람반응(acoustic startle response)의 기능장애를 경감시킬 수 있음이 발견되었다.²³⁾ 이러한 관찰들로부터 조현병 환자에서 청각 게이팅 기능장애와 $\alpha 7$ 수용체의 유전적 관계에 대한 관심과 더불어 이 수용체의 조절이 조현병 환자에서 인지기능의 치료에 어떻게 관여 하는가에 대한 관심이 모아지게 되었다.²³⁾

$\alpha 7$ -nAChR 아형이 조현병 환자에서 주의결핍의 병태생리와 연관이 있다고 알려져 있다.²²⁾ 다른 아형으로 $\alpha 4/\beta 2$ -nAChR 아형은 뇌에 풍부하게 분포하고 니코틴에 의해 우선적으로 활성화, 탈감작화, 상향조절 된다.²²⁾

니코틴 수용체는 도파민 방출의 증가와 연관되어 있다.⁴⁾ 니코틴은 복측피개영역과 측위 신경핵에 있는 nAChR에 작용하여 중변연경로에서 도파민 분비를 자극한다.²²⁾ 이 도파민 분비가 흡연자에게 쾌감을 주는 효과와 연관되어 있다.²²⁾

nAChR 가 조현병 환자의 인지결핍과 관련되어 있다는 개념을 뒷받침 하는 주요한 관찰은 조현병 환자들의 흡연율이 높다는 점, 조현병 환자의 결합력이 높은 nAChR 부위(high-affinity neuronal nAChR site)의 비 정상적인 상향조절이 있다는 점, 흡연이 조현병 환자의 인지결핍을 경감시켜 준다는 점, 조현병환자의 해마와 전두엽 피질에서 $\alpha 7$ nAChR의 수준이 감소되어 있다는 점이다.²²⁾

$\alpha 7$ 니코틴 부분 작용제, 5-HT3 길항제인 tropisetron이 P50 청각 게이팅을 향상시켰고 이것이 인지기능 향상과 연관이 있었다는 연구가 있다.⁴⁾ 경구 $\alpha 7$ 니코틴 작용제인 EVP-6124가 인지기능 향상에 임상적으로 유의했다는 결과가 있다.⁴⁾

$\alpha 4/\beta 2$ 니코틴 수용체 작용제인 ABT-126의 2상 연구가 진행중이나 결과는 아직 알 수 없다.⁴⁾

국내에서 시행된 연구로 $\alpha 4/\beta 2$ 니코틴 아세틸콜린 수용체 부분 작용제 이면서 $\alpha 7$ 니코틴 아세틸콜린 수용체 작용제인 바레니클린을 8주간 120명의 조현병 환자에게 복용 중이던 항정신병 약물과 병용 투여한 무작위 배정 이중맹검 위약 대조군 연구에서 바레니클린 투여군에서 digital symbol 치환검사와 위스콘신 카드 분류 검사에서 개선이 관찰되었고 흡연자군에서 연속수행검사(CPT)시 반응시간과 스트룹 간섭의 감소가 관찰되었다. 그러나 인지기능 검사 소항목에서만 관찰되었으므로 추후 후속 연구가 필요하다.²⁴⁾

도파민 시스템

D1 family는 D2 family에 비해서 더 직접적으로 인지기능에 관여하고 전전두엽의 각추뉴런(pyramidal neuron)에 비교적 높은 밀도로 분포한다.¹⁶⁾ 동물연구에서는 D1 수용체가 작업기억을 조절하는데 중요한 것으로 드러났고 또한 동물연구

에서 D1 작용제가 노화에 따른 기억결함을 교정하는 것으로 확인되었다. 하지만, D1 작용제는 말초혈관에 분포하고 있어 강력한 혈압강하제로 작용하여 인간에 대한 연구가 어렵다.¹⁶⁾

현재 연구되고 있는 약물로는 DAR100, Tolcapone, Atomoxetine이 있다.¹⁶⁾

George 등의 연구에서 D1 도파민 작용제인 dihydrexidine (DAR-0100)을 1회 투여한 연구에서 인지기능 향상을 확인하지 못했으나 투여량이 부족했을 수도 있어 후속 연구가 필요하다.⁴⁾

세로토닌 시스템

5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆이 인지기능에 잠재적으로 중요할 것으로 식별되었다.¹⁶⁾ 5-HT_{1A} 수용체는 주로 해마에 밀집하여 분포하고 서술기억과 연관이 있을 것으로 추정된다.¹⁶⁾ 부분 작용제인 tandospirone, 전체 길항제(full antagonist)인 Av-era compounds 645가 있다.¹⁶⁾

Meltzer 등은 aripiprazole이나 clozapine, ziprasidone같은 항 정신병 약물들이 5HT₁ 부분작용제 역할을 하여 부분적으로 인지기능을 향상시킬 것이라 추정하지만 무작위 대조연구가 필요하다.⁴⁾

5-HT_{2A} 수용체에 대해서는 상이한 결과가 있기는 하지만 동물연구에서 5-HT_{2A} 길항제는 인지기능을 향상시키는 것으로 나타났다.¹⁶⁾ MDL 100907은 최초의 5-HT_{2A} 길항제이고 약한 항정신병 작용을 갖고 ACP-103은 이와 작용이 비슷한 약물이다.¹⁶⁾

5-HT₃ 수용체는 노르에피네프린과 아세틸콜린 분비를 모두 차단한다.⁴⁾ 5-HT₃ 길항제인 ondansetron 부가요법에 관한 연구가 있다.⁴⁾

5-HT₆ 수용체는 시냅스후 수용체이고 향신경성 물질(neurotrophic factor)의 방출을 조절하고 인지기능 향상효과(pro-cognitive effect)를 나타낸다.¹⁶⁾ Clozapine과 olanzapine은 모두 5-HT₆ 수용체에 강한 친화력을 갖는다.¹⁶⁾ 콜린성활성을 증가시키는 방식으로 인지기능을 향상시킬 것으로 연구자들은 가설을 세우고 있다.¹⁶⁾ 5-HT₆ 길항제인 dimebon 부가요법과 AVN-211에 대한 연구가 있다.¹⁶⁾

5-HT₆ 길항제인 Lu AE58054에 대한 RCT가 종료되었으나 현재결과를 알 수는 없다.⁴⁾

아세틸콜린 무스카린성 수용체들

전전두엽 피질과 해마에 있는 무스카린 수용체 아형은 인지기능과 기억을 조절할 것 생각된다.⁴⁾

M1/M4 무스카린 수용체 작용제인 xanomeline을 투여한

연구가 있다.⁴⁾

N-desmethyclozapine(clozapine의 활성 대사산물)같은 무스카린성 알로스테릭 조절제(allosteric modulator)가 M5 수용체에 선택적이고 M1/5 작용제 활성을 가진다.¹⁶⁾

뇌내 감마아미노부티르산 시스템

어떤 감마아미노부티르산 사이뉴런은 조현병환자의 전전두엽피질에서 저하된기능을 나타내고 이러한 저하된 감마아미노부티르산 활성을 보충해 준다면 인지기능을 향상시킬 것으로 생각된다.⁴⁾

감마아미노부티르산 역 작용제(Inverse agonist)가 연구되고 있고 감마아미노부티르산 작용제로 인지기능에 더 영향이 있는 감마아미노부티르산 수용체의 $\alpha 2$ 동형에 더 선택적인 MK-0777에 대한 몇몇 연구가 수행되었다.^{4,16)}

아세틸콜린 에스테라제 억제제

아세틸콜린 대사효소인 아세틸콜린에스테라제와 부틸콜린 에스테라제의 억제는 아세틸콜린의 양을 증가시키고 이는 니코틴과 무스카린 수용체를 자극하고 인지기능 향상효과를 나타낸다. Donepezil 부가요법에 대한 몇몇 연구가 있으나 상이한 결과들이 보고되고 있다. 이 외에도 rivastigmin, galantamine 부가요법에 관한 연구들이 있다.⁴⁾

국내에서 12주간 24명의 정형 항정신병약물을 복용중인 안정된 만성 조현병 환자를 대상으로 galantamine 부가 요법을 시행한 이중맹검 위약대조군 연구가 시행되었다. Rey Complex Figure Test에서 recognition이 개선되는 것이 관찰되었으나 인지기능향상에 긍정적인 효과는 관찰되지 않았다.²⁵⁾

국내에서 시행된 또 다른 연구로 12주간 24명의 할로페리돌을 복용중인 안정화된 만성 조현병 환자를 대상으로한 donepezil 부가요법 연구가 있다. 평가된 인지 영역 중 verbal recognition과 visual recall memory가 개선되는 결과가 관찰 되었다.²⁶⁾

결론

조현병에서 인지기능의 손상은 Kraepelin의 저서 Textbook of Psychiatry (Kraepelin, 1896)의 5번째 판에서 조발성 치매(dementia praecox)를 기술하면서 알려지게 되었다.³⁾ 이후 시대에 따라 관심의 초점이 달라졌다. 정형, 비정형 항정신병 약물의 인지기능에 대한 다른 효과가 보고되었으나 약물이 정신증상의 개선에 미치는 영향에 비해서는 비교적 작다는 결과들이 알려졌다.¹⁾ 환자들이 정신증상의 발현 이전에 인지기능이나 지능의 장애가 나타나고, 약한 정도의 인지손상이 정신증

상이 없는 일차친족에게서 관찰된다는 연구결과가 있었다.^{1,5)} 질병의 임상 경과 동안 인지손상은 비교적 안정적(stable)인 형태를 보이고 정신증상의 심한 정도와 인지수행능력의 연관이 전형적으로 작다는 점등이 알려지게 되었다.^{1,5)} 이러한 관찰들로 조현병에서 인지손상이 핵심적인 특징으로서 받아들여지게 되었다.^{1,5)} 인지손상이 조현병의 핵심적인 특징으로 받아들여지면서 조현병환자의 인지기능 개선을 위한 약물개발에 더욱 관심을 갖게 되었다.

조현병 환자의 인지기능 개선약물 개발 과정에는 연구설계에 있어서의 어려움이 있고 현재까지 조현병 환자의 인지기능 개선에 승인받은 약물도 없는 실정이지만 인지기능 개선은 조현병 환자의 기능적인 회복 및 예후에도 긍정적인 효과가 있을 것으로 기대된다. 조현병 임상연구에서 주목하는 인지기능의 측면과 실제 기능적 호전과 연관된 인지기능과는 차이가 있을 수 있으나 현재까지의 성과에 주목하고 관심을 기울일 필요가 있다.

다른 질환의 치료법의 발전과 연관지어 볼 때 알츠하이머형 치매 치료제 연구에서 인지점수대신에 뇌척수액의 A β tau나 해마에 대한 구조적 자기공명영상 생체지표를 사용하자는 논의가 꾸준히 되어오고 있다. 이러한 관점에서 확실히 조현병 환자에서 유효한 생체지표를 찾아내는 것은 것은 “game changer”가 될 것이라는 전망이 있다.⁹⁾ 또한 장래에는 전체 질환을 하나의 약물로 치료하는 것이 아니라 목표한 인지영역에 대한 약물치료가 가능할 수도 있을 것이다.¹⁶⁾ 조현병 환자의 인지기능 개선 약물을 개발하는 과정과 결과물에서 새로운 생체지표의 발견과 선택적인 약물치료로의 치료방법의 전환을 기대해 볼 수 있을 것이다.

중심 단어: 조현병 · 인지기능 · 약물치료.

REFERENCES

- Green MF. Stimulating the development of drug treatments to improve cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2007;3: 159-180.
- Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research: Cognition* 2014;1:1-9.
- Tonmoy S, Harvey P. Cognition in schizophrenia: Impairments, Importance and Treatment Strategies. 1st ed. New York: Oxford university press;2000. p3-335.
- Opler LA, Medalia A, Opler MG, Stahl SM. Pharmacotherapy of cognitive deficits in schizophrenia. *CNS Spectr* 2014;19:142-156.
- Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107-1112.
- Green MF. Commentary on “cognition in schizophrenia”. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:786-787.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-219.
- Keefe RS, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zinkov M, *et al.* Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: What have we learned so far? *Schizophr Bull* 2013; 39:417-435.
- Goldberg TE, Gomar JJ. Comment on “cognition in schizophrenia: Summary nice consultation meeting 2012”. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:788-789.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, *et al.* Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004;56:301-307.
- Lee SH, Jung HT, Chung YC. Development of New Drug for Cognitive Enhancement of Schizophrenia- Introduction of Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICES). *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:272-278.
- Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, *et al.* The MATRICES consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165: 203-213.
- Nutt D, Gispén CC, Arango C, Keefe RS, Penades R, Murphy DG, *et al.* Cognition in schizophrenia: Summary nice consultation meeting 2012. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:769-778.
- Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B, Healey K, Harvey PD. The social cognition psychometric evaluation study: Results of the expert survey and RAND panel. *Schizophr Bull* 2014;40:813-823.
- Green MF, Lee J, Ochsner KN. Adapting social neuroscience measures for schizophrenia clinical trials, part 1: Ferrying paradigms across perilous waters. *Schizophr Bull* 2013;39:1192-1200.
- Tamminga CA. The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:9-13.
- Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2010;47:4-16.
- Lin CH, Lane HY, Tsai GE. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 100:665-677.
- Yasuhara A, Chaki S. Metabotropic glutamate receptors: Potential drug targets for psychiatric disorders. *Open Med Chem J* 2010;4: 20-36.
- Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: From basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:773-786.
- Lee JG, Lee SW, Lee BJ, Park SW, Kim GM, Kim YH. Adjunctive memantine therapy for cognitive impairment in chronic schizophrenia: A placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Investig* 2012;9:166-173.
- Ochoa EL, Lasalde DJ. Cognitive deficits in schizophrenia: Focus on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and smoking. *Cell Mol Neurobiol* 2007;27:609-639.
- Arneric SP, Holladay M, Williams M. Neuronal nicotinic receptors: A perspective on two decades of drug discovery research. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1092-1101.
- Shim JC, Jung DU, Jung SS, Seo YS, Cho DM, Lee JH, *et al.* Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:660-668.
- Lee SW, Lee JG, Lee BJ, Kim YH. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of galantamine adjunctive treatment to conventional antipsychotics for the cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:63-68. *International Clinical Psychopharmacology* 2007;22:63-68.
- Lee BJ, Lee JG, Kim YH. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil as an adjunct to haloperidol for treating cognitive impairments in patients with chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2007;21:421-427.