

## 조현병 및 비이환 형제에서 피질하 구조물의 변형

을지대학교 의과대학 을지대학병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 건양대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>2</sup>  
가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 정신건강의학교실,<sup>3</sup>  
충남대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,<sup>4</sup> 한국과학기술원 의과학대학원 임상뇌과학연구소<sup>5</sup>  
황승하<sup>1</sup> · 김지웅<sup>2</sup> · 최지욱<sup>3</sup> · 이선우<sup>4</sup> · 정범석<sup>5</sup>

### Subcortical Deformities in Schizophrenic Patients and Unaffected Siblings

Seung Ha Hwang, MD<sup>1</sup>, Ji-Woong Kim, MD, PhD<sup>2</sup>, Jeewook Choi, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Sun-Woo Lee, MD, PhD<sup>4</sup>, Bumseok Jeong, MD, PhD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Eulji University College of Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Daejeon St. Mary's Hospital, Daejeon, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

<sup>5</sup>Graduate School of Medical Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Korea

**Objectives** Abnormalities in various subcortical regions have been reported in previous structural neuroimaging studies for schizophrenia. To understand the subcortical abnormalities as a whole, all subcortical regions should be explored in each subject unlike most previous studies. Here, we explored major subcortical structures using volume measurement and shape analysis for schizophrenic patients (SZ), their unaffected siblings (Sib) and healthy controls without affected sibling (HC).

**Methods** Structural magnetic resonance images were acquired from 24 SZ, 24 Sib and 19 HC. Both segmentation and shape analysis for subcortical structures was performed using FMRIB Integrated Registration and Segmentation Tool integrated within the FSL software. The group comparison of subcortical volumes was performed with multivariate analysis of variance (MANOVA).

**Results** In SZ group, shape deformities were observed in the left nucleus caudates, left thalamus, left putamen and bilateral pallidus were increased compared with HC group. In Sib group, shape deformities were observed in the left pallidus, left putamen and left putamen was decreased compared with HC group. In Sib group, left nucleus accumbens was increased compared with SZ group.

**Conclusion** The result of this study using volume measurement and shape analysis suggest that subcortical structural abnormalities in cortico-striato-pallido-thalamic and reward circuits are related with both the pathology of schizophrenia and genetic predisposition.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2012;51:241-248

**KEY WORDS** Schizophrenia · Unaffected sibling · Shape analysis · Subcortex · Magnetic resonance imaging.

Received June 4, 2012  
Revised June 17, 2012  
Accepted July 18, 2012

**Address for correspondence**

Bumseok Jeong, MD, PhD  
Graduate School of Medical  
Science and Engineering,  
Korea Advanced Institute  
of Science and Technology,  
291 Daehak-ro, Yuseong-gu,  
Daejeon 305-710, Korea  
Tel +82-42-350-4245  
Fax +82-42-350-0505  
E-mail bs.jeong@kaist.ac.kr

## 서 론

뇌영상은 조현병의 병인 규명에 많이 활용되어 왔다. 1974년 Ingvar와 Franzén<sup>1)</sup>는 단일 광자방출 전산화단층영상 연구를 통해 나이든 만성 조현병 환자의 전두엽 기능이 상대적으로 저하되어 있음을 시사하는 결과를 보고하였다. 최근에는 뇌 자기공명영상을 이용한 연구가 활발하게 이루어져 왔으며 Wri-

ght 등<sup>2)</sup>은 58개의 연구들을 대상으로 한 메타분석(meta-analysis)을 통하여 조현병 환자군에서 대뇌 평균 용적이 유의하게 감소되어 있음을 보고하였다. 또한 조현병의 뇌 이상은 대뇌뿐 아니라 피질하 구조물에서도 보고되었다. Honea 등<sup>3)</sup>은 조현병 환자들을 대상으로 화소기반 형태계측술(voxel-based morphometry)을 이용하여 뇌 부피를 측정된 15개의 연구들을 모아 메타분석을 실시한 결과, 조현병 환자의 경우 대뇌피

질뿐 아니라 시상, 미상핵(nucleus caudates)과 같은 피질하 구조물에서도 이상이 있다고 하였다. 또한 Witthaus 등<sup>4)</sup>은 모양 분석(shape analysis)을 이용하여 조현병 환자에서 해마(hippocampus)의 용적이 줄어들었음을 발표하였고, Harms 등<sup>5)</sup>은 앞쪽 및 뒤쪽 시상이 정상인에 비해 위축되었음을 보고하였다. 이러한 피질하 구조물의 이상은 조현병의 가족들에서도 관찰되어, Konick과 Friedman,<sup>6)</sup> Staal 등<sup>7)</sup>은 각각 조현병 환자군과 조현병 환자의 가족군에서 시상(thalamus)의 평균 용적이 유의하게 감소되어 있음을 보고하였다.

현재까지의 연구들을 살펴보면 조현병 환자에서 피질하 구조물들의 크기나 모양이 비정상적이며, 병인으로서 중요한 의미를 갖고 있으며 유전적 경향도 있을 수 있음을 시사한다. 시상은 다수의 핵으로 구성되어 있고, 회질과 백질이 섞여 있는 구조물로 전두엽(frontal cortex) 혹은 전전두엽(prefrontal cortex)에서 소뇌(cerebellum)로 연결되는 회로의 핵심부위로서 조현병의 원인 가설로 제기되는 인지적 조절이상(cognitive dysmetria)의 중추적 기능을 담당하는 부위로 알려져 있다.<sup>8)</sup> 또한 광범위한 부위의 피질과의 연결회로(thalamo-cortical circuit)에서 주요한 기능을 담당하는 부위로,<sup>9)</sup> 시상의 이상 소견은 환각(hallucination), 사고장애(thought disorder) 등의 양성 증상과 상관성이 있다.<sup>10)</sup> 해마 역시도 인지기능에 있어 매우 중요한 역할을 하는 부위로 조현병 환자에서 이 부위의 형태학적, 기능적, 그리고 세포 구조적 이상 소견들이 보고되어 왔다.<sup>4)</sup> 실제로 실험동물에서 테닉산(ibotenic acid) 주입으로 만든 신생기 해마 병변은 조현병의 신경발달학적 병인론을 지지하는 동물 모델<sup>11)</sup>로 관심을 받고 있는 등 조현병의 병인, 특히 인지기능의 결함의 기전을 이해하는데 매우 중요한 위치를 차지하는 것으로 생각된다.

위에서 언급한 바와 같이 여러 피질하 구조물들이 조현병의 병인과 관련이 있으므로 이들을 한꺼번에 분석하여 통합적으로 이해하는 것이 필요하다. 그동안의 많은 연구들이 수작업으로 그리기(manual drawing) 혹은 화소기반 형태계측술을 이용하는 것으로 뇌의 부피를 측정해왔다. 수작업을 이용한 방법은 이론적으로는 매우 정확한 방법으로 부피를 얻고자 할 때 많이 쓰이지만 연구자의 숙련도에 따라 정확도에 차이를 보이며, 시간이 많이 걸려 한 번에 여러 구조물을 그리기 어렵고, 부피에 관한 정보만 얻을 수 있을 뿐 위축된 곳이 어디인지에 대한 정보를 제공하지 못하는 단점이 있다.<sup>3)</sup> 화소기반 형태계측술은 특정 관심 영역만을 대상으로 하는 것이 아니라 두뇌 전체를 화소 단위로 쪼개어 각 화소를 대조군과 비교한 뒤 뇌의 전체적인 변화를 보는 것으로 빠르고, 전체 뇌 영역을 한번에 볼 수 있지만 정확도나 민감도가 떨어진다는 단점이 있다.<sup>12,13)</sup> 모양분석은 이 두 가지 방법의 단점인 시간적 비효

율성과 부정확성을 보완하고, 부피 변화(volume change)가 있는 영역에 대한 정보 제공이 가능한 방법<sup>14)</sup>임에도 불구하고 현재까지 조현병에서 모양분석, 특히 여러 피질하 구조물을 동시에 분석한 연구는 없었다.

본 연구에서는 조현병 환자군과 대조군, 비이환 형제군에 있어서 조현병의 생물학적 병인과 관련이 깊은 것으로 알려진 시상과 해마를 포함한 모든 피질하 구조물을 대상으로 동시에 모양 분석을 실시하여 조현병의 피질하 구조물 이상을 통합적으로 규명하고자 한다.

## 방 법

### 대 상

본 연구는 대전 을지대학병원 정신과에 방문한 18~60세 조현병 환자와 이들의 비이환 형제자매를 대상으로 하였다. 조현병의 진단은 정신과 전문의의 정신과적 면담 후 정신장애진단 통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition)의 기준에 부합한 경우로 하였다. 과거력 상 뇌손상이나 뇌질환 등의 기왕력이 있거나 심각한 내과적 질환이 있는 경우, 또는 지능이 80 이하이거나 그에 상응하는 수치가 추정되는 경우는 제외하였다. 그 외에도 두부에 금속물질을 보유하고 있거나 협소공포증 등으로 뇌자기공명영상 촬영에 대한 공포가 있는 경우, 조현병 외에 주요 정신질환을 경험하고 있는 경우나 연구에 동의하지 않은 경우에도 본 연구에서 제외하였다. 본 연구에 최종적으로 포함된 대상은 조현병 환자 24명, 환자군의 비이환 형제 24명, 주요 신체질환 및 조현병을 비롯한 정신병적 현증 및 과거력 및 조현병 가족력이 없는 대조군 19명이었다. 모집된 피험자와 보호자에게 연구의 목적과 과정 등을 설명하였고, 자세한 설명과 안전에 대한 검토를 마친 후 피험자로부터 서면 동의를 받았으며, 연구에 관련된 모든 경비는 연구자가 부담하였다. 본 연구는 대전 을지대학병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 거친 후 시행되었다(표 1).

### 뇌자기공명영상의 획득

촬영 전에 자기공명영상촬영기 안에 누운 피험자의 머리를 고정시키고 검사를 시행하였다. 자기공명영상은 한국과학기술원 뇌과학연구소에 있는 3T(ISOL, Gwangju, Korea)를 이용하여 얻었다. 뇌자기공명영상을 얻기 위해 반복시간(repetition time) 25 msec, 에코시간(echo time) 4.6 msec를 주고, 획득행렬은 256×256 matrix, 1.5 mm 두께의 절편으로 연속해서 촬영하였다(field of view=220×220 mm, sagittal slice; voxel size=1.5×0.85×0.85).

**Table 1.** Demographic data and clinical characteristics of schizophrenic patients (SZ), unaffected siblings (Sib), healthy controls without affected sibling (HC)

Variables	SZ	Sib	HC	F	df	p value
Sex, M : F	13 : 11	14 : 10	13 : 6	0.448	2	0.641
Age, yr	32.2±7.8	31.9±10.0	29.0±6.2	0.924	2	0.402
Education, yr	12.7±2.0	13.8±3.2	16.9±1.1	17.064	2	<0.001
Duration of disease, mo	81.5±79.8					
Number of Episode	2.9±2.3					
Duration from last episode, mo	2.5±5.0					
PANSS	80.5±24.9					
Positive	18.3±6.3					
Negative	20.3±9.0					
Global	41.9±12.4					

Data given as mean±SD. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, SD : Standard deviation

### 영상 분석 : 피질하 구조물의 분할

피질하 구조물에 대한 분할 및 모양분석은 FSL의 모양분석도구인 FMRIB Integrated Registration and Segmentation Tool(이하 FIRST : <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/first/index.html>)를 이용하였다. 모양분석은 우선 각 뇌영상을 1 mm 해상도의 표준 뇌인 MNI152 공간으로 12 자유도를 가지고 등록한 다음, 피질하 구조물 외의 영역을 배제시키기 위해 피질하 구조물 마스크를 이용하여 재등록하였다. 이후 모양분석을 위해 개발된 Models\_336\_bin을 이용하여 비선형 등록을 수행하였다. 피질하 구조물을 구분한 뒤에 0.5 mm 해상도의 Models\_336\_bin을 이용하여 모든 경계 부피소(boundary voxels)를 대상으로 해당 구조물에 해당되는지 여부를 검토하고, 이후 서로 다시 겹쳐지는 곳을 교정하였다. 위와 같은 과정을 통해 개인별 모든 피질하 구조물을 얻어 용적 비교 및 모양 분석을 다음과 같이 실시하였다. 다만 피질하 구조물 중 뇌간(brain stem)은 피험자에 따라 정확히 구획화(parcellation)되지 않는 경우도 있어 분석에서 제외하고, 최종 분석에는 양측 측중격핵(nucleus accumbens), 편도핵(amygdala), 미상핵(nucleus caudates), 해마(hippocampus), 담창구(pallidus), 피각(putamen), 시상(thalamus) 등이 포함되었다.

### 통계 분석

모든 통계학적인 분석은 SPSS 14.0 for windows software 프로그램을 이용하여 시행하였다. 인구학적 특성으로 성별에 대해 카이제곱 검정( $\chi^2$ -test)을 시행하였고, 연령과 교육기간에 대해 분산분석(analysis of variance)을 시행하였다.

집단 간의 피질하 구조물의 용적 비교의 경우, 각 피질하 구조물의 용적을 전체 뇌용적으로 나눈 후 100을 곱한 상대 용적(relative volume)을 사용하였다. 조현병 환자군, 형제군, 대조군의 집단 간 피질하 구조물들의 상대 용적의 비교를 위해 다중 변량분석(multivariate analysis of variance)을 사용하여

분석하였다. 모든 결과는  $p < 0.05$ 를 만족하는 경우를 통계적으로 유의한 것으로 규정하였다.

모양분석의 경우에는 경계(Boundary)를 규정하는 교점(node)을 vertex라 규정하고, 각 vertex별로 조현병, 조현병의 건강한 형제 집단 및 대조군 간의 모양의 차이를 다변량 변산분석(Pillai's trace)을 이용하여 검증하였다. 본 연구에서 모양분석을 위해 사용된 FIRST의 경우 세 집단 간 분산분석을 시행할 수 없어 각 두 집단간 비교를 실시하였다. 최종 결과는 false discovery rate(이하 FDR)를 이용한 다중 비교(multiple comparison correction)에 따른 오류 보정 후에도 유의하게 모양의 차이를 보이는 부위만을 보고하였다.

## 결 과

### 인구학적 및 임상적 특성

세 집단 사이에 연령, 성별 등의 인구학적 변인에는 유의미한 차이가 없었으나, 교육수준의 경우 대조군(16.9년)이 환자군(12.7년)이나 형제군(13.8년)에 비해 유의미하게 높았다(표 1,  $F=17.1$ ,  $p < 0.001$ ). 환자군의 경우 평균 이환 기간이 81.5개월로 임상적으로 안정된 조현병 환자들이며, 촬영할 당시 평균 연령은 32.2세였고, 형제군(31.9세) 및 대조군(29.0세)과 평균 연령의 유의한 차이는 없었다. 환자군의 질환의 이환 기간, 삽화의 수, 마지막 삽화로부터의 기간 및 정신병리 평가척도인 양성 및 음성 증후군 척도 점수 등은 표 1에 제시하였다.

### 용적 비교(Subcortical structure volume)

각 피질하 구조물의 용적을 전체 뇌용적으로 나눈 후 100을 곱한 상대 용적의 다중 변량분석 결과, 피질하 구조물 중 왼쪽 측중격핵, 왼쪽 담창구, 왼쪽 피각, 오른쪽 담창구의 상대용적에서 집단에 따라 유의한 차이를 보였다[Wilks  $\lambda=0.43$ ;  $F(28114)=2.16$ ;  $p=0.02$ ](표 2). 사후분석을 시행한 결과 형제군

**Table 2.** Brain volume measurements of schizophrenic patients (SZ), unaffected siblings (Sib), healthy controls without affected sibling (HC)

Brain Structure	Group			Statistics		
	Schizophrenia	Sibling	Healthy control	F	p value	Post-hoc
Subcortical relative volume, %						
N.accumbens, left	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	3.10	0.05	Sib>SZ
Amygdala, left	0.09±0.02	0.09±0.02	0.09±0.01	0.63	0.54	
N.caudates, left	0.31±0.05	0.30±0.04	0.31±0.04	0.78	0.46	
Hippocampus, left	0.25±0.04	0.25±0.04	0.25±0.03	0.79	0.46	
Pallidus, left	0.16±0.02	0.15±0.01	0.15±0.01	3.90	0.03	SZ>HC
Putamen, left	0.37±0.05	0.34±0.07	0.38±0.05	5.27	0.01	HC>Sib
Thalamus, left	0.69±0.03	0.69±0.03	0.68±0.04	2.33	0.11	
N.accumbens, right	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.71	0.50	
Amygdala, right	0.09±0.02	0.08±0.02	0.07±0.02	2.94	0.06	
N.caudates, right	0.31±0.04	0.29±0.05	0.30±0.03	2.74	0.07	
Hippocampus, right	0.28±0.04	0.26±0.05	0.27±0.03	1.78	0.18	
Pallidus, right	0.15±0.02	0.14±0.02	0.14±0.02	3.89	0.03	SZ>HC
Putamen, right	0.36±0.05	0.34±0.05	0.35±0.07	2.08	0.13	
Thalamus, right	0.66±0.04	0.66±0.05	0.66±0.04	1.05	0.36	
Brain volumes (cm <sup>3</sup> )						
Peripheral GM	401.49±8.33	437.83±8.33	480.92±8.17	23.26	0.00	HC>Sib>SZ
Ventricular CSF	28.20±2.20	22.80±2.20	22.88±2.16	1.99	0.14	
Total GM	502.39±9.90	543.48±9.90	594.76±9.70	22.35	<0.01	HC>Sib>SZ
WM	596.43±13.75	618.81±13.75	614.97±13.47	0.76	0.47	
Total brain	1098.82±17.60	1162.30±17.60	1209.73±17.25	10.18	<0.01	HC, Sib>SZ

Data given as mean±SD. Volumes measured in cm<sup>3</sup>. A MANOVA was applied for estimating between group differences ( $p<0.05$ ). Relative volume (%) represents absolute volume/Brain volume×100. CSF : Cerebrospinal fluid space, GM : Gray matter, WM : White matter, MANOVA : Multivariate analysis of variance, SD : Standard deviation

에서 왼쪽 측중격핵의 용적이 환자군에 비해 유의하게 증가되었으며, 양측 담창구의 경우 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 커져 있었다. 또한 왼쪽 피각은 대조군에서 형제군에 비해 유의하게 커져 있는 것을 확인하였다.

### 모양분석(Subcortical structure shape)

조현병 집단의 경우 대조군과 비교하였을 때 왼쪽 피각의 전외측(anterolateral)부위, 왼쪽 시상상의 전외측 부위와 왼쪽 미상핵의 후내측(posteromedial)부위에서 위축된 소견이 발견되었다(그림 1). 형제군에서는 대조군에 비해 왼쪽 피각의 후외측(posterolateral)부위가 위축된 결과가 나타났고, 후내측은 대조군에 비해 커져 있었다(그림 1). 또한 왼쪽 담창구를 대조군과 비교하여 모양분석을 하였을 때에도 왼쪽 피각과 마찬가지로 형제군에서는 후외측에서의 위축된 결과 및 후내측에서의 증가된 소견이 확인되었다(그림 1). 조현병 집단과 형제군을 비교하였을 때 다중 비교 전에는 왼쪽 피각의 후내측에서 형제군이 환자군에 비해 커져있었지만, 다중 비교 후에는 유의미한 차이가 발견되지 않았다(그림 1).

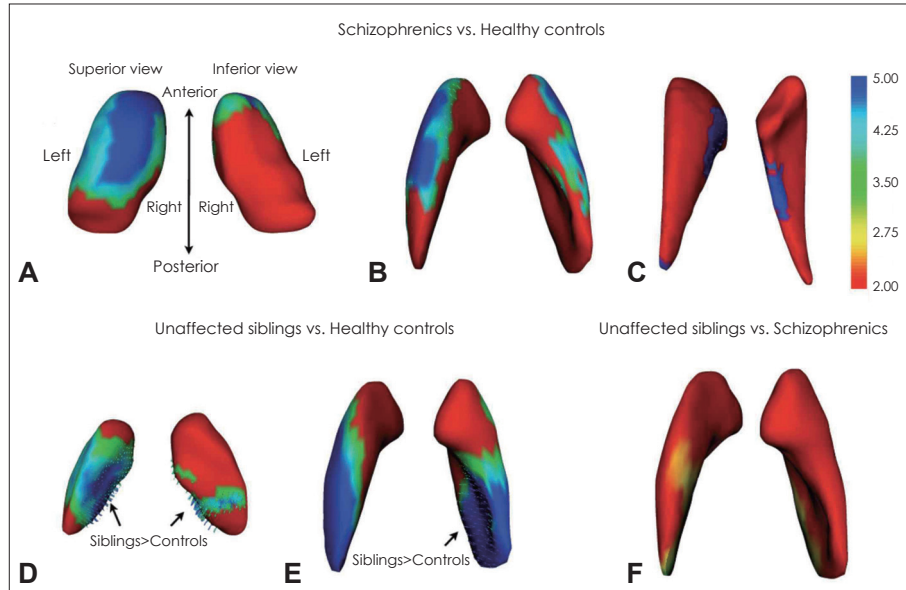
용적 및 모양분석 결과를 종합하여 표 3에 제시하였다.

## 고 찰

본 연구에서는 한국인 조현병 환자군, 환자의 비이환 형제군 및 조현병의 일차 가족력이 없는 정상 대조군을 대상으로 뇌간을 제외한 시상, 해마 등의 용적과 모양분석을 비교 분석하여 질병상태 및 유전적 경향 등과 관련된 피질하 구조물의 내적 표현형(endophenotype)을 알아보고자 하였다. 그 결과, 조현병의 일차 가족력이 없는 정상 대조군과 비교하였을 때 이전 연구들의 보고<sup>3,6,15)</sup>와 같이 조현병 환자군의 시상, 피각, 미상핵 등의 위축이 관찰되었으며, 이러한 이상소견이 질병상태와 관련 있음을 시사한다. 환자의 비이환 형제군을 정상 대조군과 비교하였을 때 왼쪽 담창구와 왼쪽 피각의 모양이 위축되어 있거나 용적이 증가된 소견이 관찰되었으며, 이는 질병의 유전적 경향을 시사하는 소견이다. 환자의 비이환 형제군을 조현병 환자군과 비교한 결과, 형제군의 왼쪽 측중격핵의 용적이 상대적으로 큰 것으로 나타나 이 영역이 질병 발현, 진행 혹은 약물치료의 영향과 관련 있는 부위임을 시사한다.

이번 연구에서는 용적 측정시에 전체 뇌 용적의 크기에 따라 피질하 구조물의 크기가 달라질 수 있으므로 전체 뇌 용적을 통제하기 위해 상대용적을 사용하였다. 그 결과 왼쪽 측중





**Fig. 1.** Significant shape differences between different subject groups. For the SZ versus HC comparison, there are green-to-blue shading which denotes regions of inward deformation compared with healthy controls without affected sibling in the anterolateral part of the left thalamus (A), the anterolateral part of the left putamen (B) and the posteromedial part of the left nucleus caudates (C). For the Sib versus HC comparison, unaffected siblings showed deformity of the left globus pallidus (D), the left putamen (E) compared with healthy controls without affected sibling. Figures represent inward deformation in posterolateral region, outward deformation in posteromedial region of both structures. For the SZ versus Sib comparison, unaffected siblings showed outward deformation of left putamen (F) compared with schizophrenic patients. But there were no significant differences between schizophrenic patients and unaffected siblings after multiple comparison correction. SZ : Schizophrenic patients, Sib : Unaffected siblings, HC : Healthy controls without affected sibling.

**Table 3.** Group differences in volume and shape of subcortex structure of schizophrenic patients (SZ), unaffected siblings (Sib), healthy controls without affected sibling (HC)

Brain structure	Differences in volume	Shape deformities*
N. accumbens, left	Sib>SZ	
N. caudates, left		SZ
Pallidus, left	SZ>HC	Sib
Putamen, left	HC>Sib	SZ Sib
Thalamus, left		SZ
Pallidus, right	SZ>HC	

\* : The comparison with HC

격핵, 왼쪽 담창구, 왼쪽 피각, 오른쪽 담창구의 상대용적에서 집단 간 유의한 차이를 보였다. 왼쪽 측중격핵은 보상기전에서 중요한 역할을 하며, 도파민 D<sub>3</sub> 수용기가 특징적으로 분포된 부위로 시상피질회로(thalamocortical circuit)내에서 정보처리(processing of information) 및 인지기능 저하와 관련되어 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>16,17)</sup> 본 연구에서는 상대적 용적을 분석한 결과 환자군에 비해 형제군에서 왼쪽 측중격핵의 상대용적이 유의하게 커진 소견을 확인할 수 있었다. 이는 환자군과 형제군을 구별하는 데 있어서 왼쪽 측중격핵이 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하는 것으로, 이전의 연구들에서 대부분 보고되지 않았던 부위이다. 조현병의 양성 증상을 설명하는 이론인 피질-왼쪽 선조체-담창구-시상회로(cortico-striato-pallido-thalamic circuitary)의 과활동<sup>18)</sup>

에서 관심영역 중 하나인 담창구의 경우에 본 연구에서 양측 모두 조현병 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 이는 항정신병 약물치료를 받은 조현병 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있는 이전 연구<sup>19)</sup>와 일치하는 것이다. 피각은 기저핵(basal ganglia)을 구성하는 구조물 중 하나로 흑질(substantia nigra)과 담창구에 연결되어 있으며, 움직임을 조절하는 것이 주요 기능이다. 본 연구에서는 왼쪽 피각의 상대용적이 환자군과 대조군에선 유의한 차이가 없는 반면, 형제군에 비해 대조군에서 유의하게 증가되어 있음을 확인할 수 있었다. 이는 이전에 보고된 조현병 환자의 사후 연구<sup>20)</sup>에서 환자군의 피각 부피가 대조군에 비해 감소하거나 정상범위인 것을 고려할 때 일치하는 결과라 할 수 있으며, 이전 연구<sup>21)</sup>에서 환자군에서의 약물에 의한 용적 증가가 보고되었음을 고려하면 피각의 용적이 작은 것이 환자군과 형제군에서 보일 수 있는 질병의 특징일 수 있음을 시사한다.

이전의 자기공명영상촬영 연구들은 해마와 편도핵을 하나의 통합된 부위로 간주하여 평가하였지만 본 연구에선 두 가지 구조물로 구분하여 측정하였다. 그 결과 양측 편도 핵 모두 환자군과 대조군 사이의 유의미한 차이가 관찰되지는 않았다(표 2). 이러한 본 연구 결과는 메타분석을 통해 대조군과 비교하였을 때 조현병 환자군에서 용적의 감소를 보였던 이전 보고<sup>22)</sup>와는 일치하지 않는 소견이지만, 편도의 크기에 차이

가 없다는 연구 결과<sup>23)</sup>도 있다. 편도의 크기가 크지 않기 때문에 손으로 직접 그려내는 방식에 비해 본 연구에서 사용한 자동 구획화(automatic parcellation)방식의 정확도가 상대적으로 떨어져서 생긴 결과일 수도 있다. 하지만 편도핵과 관련된 이전 연구 결과들의 불일치는 편도의 용적이나 모양의 이상이 있다 하더라도 다른 피질하 구조물에 비해 그 변화가 크지 않다는 점을 시사한다.

이전에 여러 연구에서 시행된 용적 측정만으로는 조현병의 생물학적 병인과 연관된 피질하 구조물의 뚜렷하지 않은 변화를 나타내기엔 한계가 있다. 반면 모양분석을 통하여 우리는 용적의 유의한 차이가 없는 곳에서도 집단 간의 구조물의 형태의 차이를 확인할 수 있다.<sup>24)</sup> Byne 등<sup>25)</sup>에 의하면 조현병 환자군과 대조군을 비교하였을 때 시상용적에서는 차이가 없었지만 조현병 환자군에서 왼쪽 반구의 배내핵 부위에서 뚜렷한 감소가 있었다. 본 연구에서 시행한 모양분석 결과를 살펴보면 다중비교를 한 뒤 대조군과 비교하였을 때 조현병 환자군에서 왼쪽 시상의 전외측 부위에서 위축된 소견이 관찰되었다. 이는 조현병 환자에서 시상의 구조적 변화의 가능성을 보다 제시하고 시상의 전측에 포함되는 시상앞핵(anterior nuclei of thalamus)의 연관성을 시사한다.<sup>5)</sup> 용적 측정을 하였을 때 왼쪽 피각에서만 대조군이 형제군에 비해 유의하게 증가된 결과가 있었던 것처럼 모양분석에서도 왼쪽 피각에서만 집단 간 유의한 차이를 확인할 수 있었다. 형제군에 비해 조현병 환자군에서 왼쪽 피각의 모양 변형이 뚜렷하였던 이전 연구<sup>15)</sup>와 일치하는 것으로 본 연구에서는 환자군에서 왼쪽 피각의 전외측 부위의 위축을 나타냈다. 이러한 구조적 변화는 피각의 앞쪽 부위가 전전두엽(prefrontal cortex), 안와전두엽(orbitofrontal cortex), 변연피질(limbic cortex)과 연결되어 있어서 기능적 변화(functional change)를 가져올 수 있다.<sup>26)</sup> 이번 연구에서 모든 피질하 구조물을 대상으로 모양 분석을 하여 특정 부위의 변형을 관찰하고 이것이 어떤 영역들과 연결되는지 이미 알려진 사전정보를 통해 조현병에서 피질하 구조물 간 혹은 피질과의 연결에서 어느 부위에 이상이 있을 것인지 추정할 수 있다. 예를 들어, 형제군에서는 왼쪽 피각의 후외측 부위가 대조군에 비해 위축된 결과가 나타났고, 후내측은 대조군에 비해 커져 있는 것이 확인되었다. 이는 왼쪽 피각은 대조군이 형제군에 비해 유의하게 커져 있음을 생각해 볼 때 단순히 용적 측정에서 알 수 없었던 용적 변화의 부위를 확인한 것이라 할 수 있으며, 왼쪽 피각에서의 구조적 변화에 대해 조현병 환자군과 형제군에서 보일 수 있는 특성으로서의 가능성을 제시한다. 형제군에서 왼쪽 담창구를 대조군과 비교하여 모양분석을 하였을 때에도 왼쪽 피각과 마찬가지로 후외측에서의 위축된 결과 및 후내측에서의 증가된 소견이 확인되었다. 반면 환자군

과 형제군을 비교하였을 때 다중 비교 전에는 왼쪽 피각의 후내측에서 형제군이 환자군에 비해 커져있었지만, 다중 비교 후에는 유의미한 차이가 없었다. 연구된 바에 의하면 담창구 후내측 부위나 피각의 뒷부분은 운동협응(motor coordination)과 관련된 부위<sup>27)</sup>로 조현병 환자군 또는 비이환 가족들에서 관찰될 수 있는 연성 신경학적 징후(soft neurologic sign)와 관련이 있으며,<sup>28)</sup> 본 연구에서도 형제군에서 이를 지지하는 결과가 확인되었다. 미상핵은 시추적(smooth pursuit), 단속적 시각 움직임(saccadic eye movement)에 관여하는 부위로<sup>29)</sup> 조현병 환자군과 가족들에서 비정상적인 소견을 나타내는 것으로 보고되어 왔다.<sup>30)</sup> 본 연구에서 모양분석의 결과 조현병 환자군에서 대조군에 비해 왼쪽 미상핵의 후내측 부위에서 위축된 소견이 나타났으며, 이는 위의 연구와 일치하는 조현병 환자군에서의 특징일 수 있음을 시사한다.

용적 비교에서는 세 집단 간에 모두 차이가 관찰된 반면, 모양분석에서는 조현병 집단과 형제군 간 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 이는 용적 비교에서는 피질하 구조물의 개수를 조정하는 다중 변량분석을 적용한 반면, 모양분석에서는 모든 vertex에서의 p값들을 고려한 FDR을 적용한 차이에 따른 결과일 가능성이 있다. 또한 조현병 환자군뿐만 아니라 환자군의 비이환 가족군에서도 여러 가지 구조적 대뇌 이상소견이 있다는 보고<sup>31)</sup>도 있어, 피질하 구조물만을 대상으로 분석한 모양분석과 전체 뇌 크기를 고려한 상대용적을 사용한 용적 비교의 결과가 서로 일치하지 않을 수도 있다. 이러한 제한점에도 불구하고 왼쪽 담창구와 왼쪽 피각은 두 가지 방법 모두에서 유의미한 이상 소견을 보였으며, 이는 질병의 유전적 경향을 시사하는데 충분히 의미를 부여할 수 있을 것이다.

결과적으로 우리는 본 연구에서 용적측정과 모양분석을 하여 총 6개의 구조물에서 집단 간 유의한 차이를 확인할 수 있었다(표 3). 대조군과 비교하였을 때 왼쪽 미상핵과 왼쪽 시상의 경우 모양분석 결과 조현병 환자군에서만 유의한 차이를 보였고, 이는 질병의 특성을 나타내는 소견임을 시사한다. 양측 담창구의 경우 조현병 환자군에서 용적이 증가되어 있는 결과가 나타났고, 이 중 왼쪽 담창구는 모양분석 결과 형제군에서 대조군과 차이를 보였다. 조현병 환자군에서의 양측 담창구의 용적 증가는 약물 효과로 추정되며, 조현병 환자군에서 용적이 증가되면서 모양의 변화가 있었을 가능성을 생각할 때 형제군에서의 왼쪽 담창구의 모양의 차이는 유전적인 경향을 시사한다. 왼쪽 피각은 대조군과 비교하였을 때 환자군과 형제군에서 모두 모양에서의 차이를 나타냈다. 또한 형제군에서의 용적이 유의하게 작은 것으로 나타났다. 이는 조현병의 강력한 유전적인 경향을 나타내는 소견으로 생각되며, 조현병 환자군의 경우 약물 효과로 인하여 용적에서는 차이

를 나타내지 않은 것으로 보인다. 왼쪽 측중격핵은 형제군이 환자군에 비해 용적이 유의하게 증가된 것으로 나타났으며, 질병 발현이나 진행 등과 관련 있을 것으로 추정된다. 용적 및 모양분석을 이용한 본 연구 결과, 피질-왼쪽 선조체-담창구-시상회로 및 보상회로(reward circuit)를 구성하는 피질하 구조물들의 구조적 이상이 조현병 발병 혹은 질병의 유전적 경향과 관련이 있음을 시사한다.

본 연구에서 세 집단의 인구학적 특성 중 유의한 차이를 보였던 것은 유일하게 교육수준이었으며, 교육수준을 보정하면 세 집단에서 상대용적 및 모양의 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 그러나 교육수준의 차이가 질병에 따른 결과물로 판단되었고, 보정하지 않은 결과가 더 의미가 있다고 생각하여 보정하지 않은 결과를 바탕으로 해석하였다. 피험자 수가 총 67명으로 많지 않아 통계적 검증력의 약화가 있을 수 있으며, 이는 다중 변량분석과 모양분석 결과의 불일치에 영향을 미쳤을 수 있다. 또한 약물 복용 기간, 약물의 종류 등이 피질하 구조물의 용적변화나 모양의 변화<sup>32)</sup>에 영향을 줄 수 있으나 이를 통제하지 못하였다. 이전의 연구<sup>15)</sup>에서 알코올 섭취량이나 다른 약물사용량에 따른 용적이나 모양의 유의한 차이가 없는 것으로 보고되기도 했지만 조현병 환자군이나 비이환 형제군에서 일반 인구군에 비해 약물사용량이 높다는 보고<sup>33)</sup>도 있어 추후 연구에서는 이를 통제할 필요가 있다. 덧붙여 용적을 분석하여 얻은 결과에서 uncorrected p-value를 적용한 것 역시 한계점이라 할 수 있겠다. 아울러 향후 보다 많은 대상에 대한 연구와 기능적 뇌영상을 이용한 피질하 모든 구조물에 대한 연구가 필요하다.

## 결 론

조현병, 비이환 형제 및 정상군의 자기공명영상을 이용하여 피질하 구조물들의 부피와 모양을 비교한 결과, 왼쪽 담창구 구조적 이상 및 왼쪽 담창구와 왼쪽 피각의 부피 감소가 조현병의 유전적 소인을, 왼쪽 미상핵의 부피 감소가 질병 발현의 소임을 시사한다.

**중심 단어 :** 조현병 · 비이환 형제 · 모양분석 · 피질하 구조물 · 자기공명영상.

### Acknowledgments

이 논문은 2006년도부터 2015년까지 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단 뇌과학원천기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2006-2005372).

### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50:425-462.
- 2) Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
- 3) Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-2245.
- 4) Witthaus H, Mendes U, Brüne M, Özgürdal S, Böhner G, Gudlowski Y, et al. Hippocampal subdivision and amygdalar volumes in patients in an at-risk mental state for schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:33-40.
- 5) Harms MP, Wang L, Mamah D, Barch DM, Thompson PA, Csernansky JG. Thalamic shape abnormalities in individuals with schizophrenia and their nonpsychotic siblings. *J Neurosci* 2007;27:13835-13842.
- 6) Konick LC, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:28-38.
- 7) Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, van der Schot AC, Kahn RS. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1784-1786.
- 8) Andreasen NC. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:27-33.
- 9) Weinberger DR. On localizing schizophrenic neuropathology. *Schizophrenia Bull* 1997;23:537-540.
- 10) Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, et al. Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 1998; 43:649-659.
- 11) Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:67-75.
- 12) Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1999;35:1-14.
- 13) Wolkin A, Rusinek H, Vaid G, Arena L, Lafargue T, Sanfilippo M, et al. Structural magnetic resonance image averaging in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1064-1073.
- 14) Bouix S, Pruessner JC, Louis Collins D, Siddiqi K. Hippocampal shape analysis using medial surfaces. *Neuroimage* 2005;25:1077-1089.
- 15) Mamah D, Harms MP, Wang L, Barch D, Thompson P, Kim J, et al. Basal ganglia shape abnormalities in the unaffected siblings of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2008;64:111-120.
- 16) Correa M, Carlson BB, Wisniewski A, Salamone JD. Nucleus accumbens dopamine and work requirements on interval schedules. *Behav Brain Res* 2002;137:179-187.
- 17) Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31:330-341.
- 18) Early TS, Posner MI, Reiman EM, Raichle ME. Hyperactivity of the left striato-pallidal projection. Part I: Lower level theory. *Psychiatr Dev* 1989;7:85-108.
- 19) Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, et al. Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Res* 1995;61:209-229.
- 20) Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophrenia Bull* 1997;23:403-421.
- 21) Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994;

- 151:1430-1436.
- 22) Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998;172:110-120.
- 23) Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:139-149.
- 24) Hwang J, Lyoo IK, Dager SR, Friedman SD, Oh JS, Lee JY, et al. Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:276-285.
- 25) Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, Hazlett EA, Shinwari A, Mitropoulou V, et al. Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:133-140.
- 26) Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele PF, Francois C, Thivard L, Poupon C, et al. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol* 2004;55:522-529.
- 27) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill;2000.
- 28) Yazici AH, Demir B, Yazici KM, Göğüş A. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophr Res* 2002;58:241-246.
- 29) Krauzlis RJ. Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J Neurophysiol* 2004;91:591-603.
- 30) Abel LA, Levin S, Holzman PS. Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders. *Vision Res* 1992;32:1009-1014.
- 31) Boos HB, Aleman A, Cahn W, Hulshoff Pol H, Kahn RS. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:297-304.
- 32) Scherk H, Falkai P. Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:145-150.
- 33) Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res* 2004;67:157-166.