

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2014;53(6):379-385
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

신경인지검사 성적의 개인 내 변산성 : 조현병 환자, 형제자매 및 대조군 비교

삼성생명과학연구소,¹ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학교실²

오혜지¹ · 이견석² · 류승형² · 노지혜¹ · 박주현¹ · 최 홍² · 김지혜² · 홍경수^{1,2}

Intra-Individual Neuropsychological Test Variability : A Comparison of Patients with Schizophrenia, Their Siblings, and Healthy Controls

Hyeji Oh, MA¹, Kounseok Lee, MD², Seunghyong Ryu, MD²,
Jihae Noh, MA¹, Juhyun Park, MA¹, Hong Choi, MD, PhD²,
Ji-Hae Kim, PhD², and Kyung Sue Hong, MD, PhD^{1,2}

¹Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Objectives Intra-individual variability of cognitive performance across different tests or domains has been reported as an important index of cognitive function. The aim of the current study is to examine the intra-individual variability across different cognitive domains and tests in patients with schizophrenia, their unaffected siblings, and normal controls. We also compared the variability among three patient sub-groups divided according to the duration of illness.

Methods Comprehensive neurocognitive tests were administered in order to stabilize patients with schizophrenia (n=129), healthy siblings (n=38) of the patients, and normal controls (n=110). Intra-individual variability was computed from the variance of the scores of six cognitive domains of the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia consensus battery. We examined intra-individual variability across six factor-based cognitive scores and individual test scores of each cognitive domain.

Results Compared to the normal control and sibling groups, patients showed significantly increased intra-individual variability across six cognitive domains and individual cognitive tests of each domain. Compared to the normal control, siblings showed significantly increased intra-individual variability only across individual tests of the processing of speed domain. Among patient sub-groups, those with the longest duration of illness (≥ 11 years) showed significantly higher intra-individual variability across six cognitive domains and across individual tests of the processing of speed domain compared to the other two groups.

Conclusion This study identified cognitive dissonances across six cognitive domain schizophrenia patients. These cognitive characteristics were not observed in the sibling groups and seemed to progress during the course of illness.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2014;53(6):379-385

KEY WORDS Schizophrenia · Intra-individual variability · Neuropsychological tests.

Received August 2, 2014
Revised August 19, 2014
Accepted September 30, 2014

Address for correspondence

Kyung Sue Hong, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Sungkyunkwan University
School of Medicine,
Samsung Medical Center,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu,
Seoul 135-710, Korea
Tel +82-2-3410-3584
Fax +82-2-3410-0050
E-mail hongks@skku.edu

서 론

Kreapelin(1919)이 조현병에서 점진적인 인지기능의 감퇴가 특징적인 소견이라고 주장한 이후 현재까지 조현병에서 보이는 신경인지 결함에 대한 연구가 이루어지고 있다.¹⁻³⁾ 조현병 환자의 신경인지 결함을 확인한 선행연구들³⁻⁶⁾은 보

편적으로 대조군과 신경인지검사 수행 점수의 평균을 비교하는 방법을 사용하였다. 그러나 집단 간의 평균차이를 확인하는 방법은 과제 수행에 대한 개인 내 변산성(intra-individual variability, 이하 IIV)이 작을 경우에는 유용하지만 과제 내에서 무선 오차와 관계 없이 개인 내 변산성이 증가하게 되었을 경우 한계가 있다.⁷⁻⁹⁾ 즉, 임상집단이 반응 시간을 측

정하는 과제에서 매 시행마다 보일 수 있는 변화와 기억력 과제에서 수행 시기에 따라 나타나는 차이를 과소평가하게 되고 개인이 신경인지검사상 보이는 독특한 패턴을 고려하지 못하게 된다.¹⁰⁾ 이러한 제한점으로 인해 최근 몇몇 연구들⁷⁻⁹⁾에서는 조현병에서 신경인지 결함을 확인하는 방법으로 개인 내 변산성을 볼 것을 제안하고 있다.

개인 내 변산성이란 개인의 인지적 수행이 비일관적인 정도를 의미하며 검사 시기에 따라 다양하게 정의된다.¹¹⁾ 즉 동시간에 다양한 인지기능 검사를 시행했을 때 개인이 각 검사에서 보이는 수행 차이를 나타내거나 같은 종류의 인지기능 검사를 시간 간격을 두고 여러 번 시행했을 때 매 시행에서 나타나는 검사 수행의 차이로 정의된다. 본 연구에서는 개인 내 변산성을 동시간에 시행된 여러 가지 신경인지기능 검사에서의 수행차이로 정의하였다. 일찍이 조현병 환자들의 인지기능에 대한 연구^{12,13)}에서 개인 내 변산성을 중요한 요인으로 고려하며 웨슬러 지능 검사상에서 소검사 수행 차이를 통해 대조군과 조현병 환자들을 구분할 수 있다고 보고하였다. 조현병 환자들의 자녀들은 평균 수준의 지능에서도 대조군에 비해 개인 내 변산성이 크다고 보고된 바 있다.¹⁴⁾ 또한 평균 수준의 인지기능을 가진 집단에서 소검사 간 변산성이 크게 나타나면 추후 조현병으로 발달할 가능성이 큰 '고위험군'으로 분류할 수 있다고 하였다.¹⁵⁾ 더불어, 개인 내 변산성 분석은 환자군과 대조군이 신경인지검사상 유사한 수준의 평균 점수를 보일 경우에는 알 수 없었던 미세한 인지기능 결함도 확인하게 해 주었다. Rentrop 등⁸⁾은 인지기능 저하가 두드러지지 않는 조현병 환자들과 대조군을 대상으로 반응 속도의 개인 내 변산성을 비교한 결과, 조현병 환자군에서 반응 속도의 변산성이 더 큰 것으로 나타났다. Cole 등⁷⁾은 조현병 환자, 환자의 형제자매, 대조군의 신경인지검사 수행 점수의 개인 내 변산성을 비교한 결과 환자군, 형제자매군, 대조군 집단 순서로 변산성을 가지며 환자군이 다른 군에 비해 인지 영역 간의 성적이 더욱 불균형적이라는 것을 확인했다. 한편, 이러한 선행연구들^{7,8)}은 조현병의 환자의 유병기간은 특별히 고려하지 않았는데 조현병의 유병기간에 따라 인지기능이 어떻게 변화하는지에 대해서는 두 가지 입장이 있다. 첫 번째는 조현병 환자들에게서 나타나는 인지기능 결함이 시간이 지날수록 계속해서 감소된다는 것이고,¹⁶⁾ 반대 입장은 조현병 환자들이 첫 번째 삽화에서 보이는 인지기능 결함이 시간이 지나도 비교적 안정적이라는 것이다.^{17,18)}

이러한 배경에서 본 연구는, 조현병 환자에서 나타나는 신경인지 결함을 검사 성적 내 변산성이라는 측면에서 조사하고자 하였다. 또한, 인지기능의 변산성이 환자의 발병하지 않은 형제자매에서도 나타나는지, 환자에서 유병 기간에 따

라서 차이를 보이는지를 살펴봄으로써 이것이 병 자체의 감수성과 연관된 특질(trait marker)인지 병의 진행 및 상태를 반영하는 특성인지를 파악해 보고자 하였다. 변산성 평가를 위해, 처리속도, 작업 기억, 주의력 및 각성, 추론 및 문제해결, 언어 학습 및 기억, 시각 학습 및 기억의 여섯 가지 인지영역을 측정하는 신경인지 검사를 시행하여 여섯 가지 영역 간 및 각 영역을 구성하는 소검사 간의 개인 내 변산 정도를 산출 하였다.

방 법

대 상

삼성서울병원과 용인정신병원에서 정신과 의사가 외래 진료를 통해 정신장애 진단 및 통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition, 이하 DSM-IV)의 진단 기준에 근거하여 조현병으로 진단 내려진 환자 중 본 연구 포함 및 배제 기준에 부합한 환자에 한하여 연구 참여자로 선정하였다. 또한 임상적 상태가 안정화되어 신뢰성 있는 평가가 가능한 것으로 판단된 상태의 환자로 전반적 임상 인상 척도(Clinical Global Impression, 이하 CGI)¹⁹⁾ 점수가 3점 이하이고 최근 3개월 이내에 약물 변경을 하지 않은 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자들 중에서 현재 DSM-IV 제1축에 공존 질환이 있거나 현재 또는 과거 중추신경계에 영향을 미치는 의학적 질병이 있었던 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 대조군은 연구자가 선별질문지를 통해 정신과적 장애 유무, 정신과적 가족력과 알코올, 흡연 등 물질 사용력 등을 평가하고 이에 해당되지 않는 경우에만 대조군으로 선정하였다. 형제자매군은 환자의 직계 가족 중 연구에 참여하기를 자원한 사람들을 대상으로 하였고 정신과적 장애 유무, 정신지체, 심한 내과적 질환 및 물질남용이 의심되는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 모든 참가자들은 연구 목적 및 절차에 대한 설명을 듣고 이해했으며, 이에 대해 서면 동의를 과정을 거쳤다. 또한 본 연구는 삼성서울병원과 용인정신병원의 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board)에서 승인을 받았다.

인지기능 평가

본 연구에서는 종합적인 신경심리검사 배터리를 실시하였다. 신경심리검사 배터리는 Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia에 근거하여 처리속도(speed of processing), 작업 기억(working memory), 언어 학습 및 기억(verbal learning and memory), 시각 학습 및 기억(visual learning and memory), 주의력 및 각성(atten-

tion and vigilance)의 여섯 가지 인지 영역으로 이루어졌으며 사회 인지(social cognition) 영역은 포함되지 않았다.²⁾ 표 1은 각 영역에 따라 시행한 검사들이다.

검사 진행은 2명의 정신보건 임상심리사가 모든 피험자에게 정해진 순서 같은 검사 배터리를 시행하였고 총 검사시간은 약 2시간으로 필요시 휴식시간을 갖도록 하였다.

통계처리

환자군 내에서 유병기간에 따른 차이를 파악하기 위해 유병기간이 5년 이하인 집단, 5년 이상 10년 이하인 집단, 11년 이상의 집단으로 구분하였다. 환자군과 형제자매군 및 대조군 간의 인구학적 변인 비교와 유병 기간에 따른 환자군 내 임상 변인 비교에서, 정규성 가정을 만족하는 연속변수의 경우에는 분산분석(analysis of variance)을 사용하였다. 정규성 가정을 만족하지 않는 경우에는 Kruskal-Wallis test를 사용하였으며, 범주형 변수의 비교에는 chi-square test를 사용하였다.

신경인지검사 점수는, 모든 검사에서 측정 단위가 다르기 때문에 대조군의 평균과 표준편차를 이용하여 원점수를 z 점수로 변환하였다. 각 인지 영역에 해당하는 개별 검사 성적을 이용하여 영역별로 주성분 요인분석(factor analysis fol-

lowed principal components)을 실시하여 요인점수를 산출하였다.²⁰⁾ 환자군, 형제자매군 및 대조군 간의 신경인지 성적 비교에는 각 신경인지 영역 점수를 종속변인으로 하고 연령, 교육연수를 공변량으로 한 공분산분석(analysis of covariance)을 실시하였다. 개인 내 변산성을 계산하기 위해서 Holtzer 등²¹⁾의 연구에서의 계산식을 사용하였으며 계산식은 다음과 같다.

$$A_i = \sum_{k=1}^K \frac{Z_{ik}}{K}, IIV = \sqrt{\sum_{k=1}^K \frac{(Z_{ik}-A_i)^2}{(K-1)}}$$

K는 인지 영역의 개수를 나타내는 것으로 본 연구에서 K=6이다. Z_{ik}에서 i라는 피험자의 k번째 요인점수를 나타낸다. 마찬가지로 각 영역 내에서 소검사 성적 간의 변산성을 구하기 위해서 위 공식의 k를 각 영역 내의 포함되는 소검사의 개수로 하였다. 통계분석에는 Statistical Package for the Social Sciences 20.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 통계적 유의성은 p<0.05로 하였다.

결 과

인구 통계학적 특성

연구대상자의 인구학적 자료는 표 2와 같다. 연구 대상인 조현병 환자군, 형제자매군, 대조군 간에 성별에서는 유의한 차이가 없었으나 연령, 교육연수에서 집단 간 유의미한 차이를 나타내고 있었다. 환자군의 평균 연령이 형제자매군 및 대조군에 비해 유의하게 높았다[χ²(2, n=273)=19.51, p<0.01]. 교육연수에서는 대조군이 형제자매군 및 환자군에 비해 유의미하게 높았고, 형제자매군은 환자군에 비해 높은 것으로 나타내고 있었다[χ²(2, n=273)=56.86, p<0.01]. 환자군의 하위 그룹에서는 발병 나이, CGI 점수에서는 유의미한 차이가 없었으나 입원 횟수에서 집단 간 유의미한 차이를 나타내고 있었다. 유병기간이 11년 이상으로 가장 오래된 환자군이 다른 두 군에 비해서 입원 횟수가 유의미하게 높은 것으로 나타났다.

환자군, 형제자매군, 대조군의 신경인지영역 성적 비교

표 3에 제시된 바와 같이 모든 인지 영역의 요인 점수는 환자군, 형제자매군, 정상군 순서로 저조하였다. 환자군은 처리 속도[F(2, 166)=49.01, p<0.05], 작업 기억[F(2, 166)=62.33, p<0.05], 언어 학습 및 기억[F(2, 166)=46.38, p<0.05], 시각 학습 및 기억[F(2, 166)=26.79, p<0.05], 주의력 및 각성[F(2, 166)=12.28, p<0.05], 추론 및 문제 해결[F(2, 166)=21.56, p<0.05] 영역에서 형제자매군과 대조군에 비해 통계

Table 1. Cognitive domains and tests used

Domains	Tests
Speed of processing	Digit symbol subtest of K-WAIS* Trail-Making Test† : Part A Trail-Making Test† : Part B Word fluency*
Working memory	Digit span subtest of K-WAIS* Arithmetic subtest of K-WAIS* N-back test§
Verbal learning and memory	Rey-Kim Auditory Verbal Learning Test¶
Visual learning and memory	Rey-Kim Complex Figure Test¶
Attention/vigilance	DS-CPT** Span of apprehension††
Reasoning/problem solving	Picture arrangement subtest of K-WAIS* Block design subtest of K-WAIS*

* : The Korean version of the Wechsler Adult Intelligence Scale (K-WAIS),³⁴⁾ † : The Trail Making Test materials and guidelines used in this study are parts of Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease neuropsychological assessment battery,³⁵⁾ ‡ : The Korean version of Controlled Oral Word Association Test including the categories of "animal" and "supermarket list" and the letters of three Korean consonant alphabets,³⁶⁾ § : Working Memory Task V1.06, ¶ : Korean version of the Rey-Auditory Verbal Learning Test,³⁷⁾ ¶ : Korean version of the Rey Complex Figure Test,³⁷⁾ ** : Degraded Stimulus-Continuous Performance Test (DS-CPT; UCLA CPT version 8.12),³⁸⁾ †† : Span of apprehension³⁹⁾

Table 2. Demographic and clinical characteristic of the participants

Parameters	Patients				Siblings (n=38)	Healthy controls (n=111)	Test analysis	p value
	A (n=51)	B (n=46)	C (n=27)	Total (n=124)				
Sex, male, n (%)	25 (49)	24 (52.3)	13 (48.1)	62 (50)	16 (42.1)	56 (50.5)	$\chi^2=0.865^*$	0.64
Age, mean (SD)	27.80 (5.87)	30.50 (5.94)	37.70 (5.80)	30.66 (7.09)	28.11 (7.3)	26.76 (4.10)	$\chi^2=19.51^+$	0.00 [‡]
Education years, mean (SD)	14.21 (2.09)	14.37 (2.02)	13.04 (2.72)	14.02 (2.27)	15.39 (1.6)	15.68 (1.10)	$\chi^2=56.86^+$	0.00 [§]
Age of onset, mean (SD)	24.67 (5.98)	23.70 (5.94)	21.26 (5.75)	23.56 (6.01)			F=2.94	0.06
Number of hospitalization, mean (SD)	1.08 (1.07)	2.07 (1.97)	4.44 (3.48)	2.18 (2.47)			F=22.22	0.00 [‡]
CGI score, mean (SD)	2.13 (0.94)	1.98 (0.58)	2.15 (0.54)	2.07 (0.73)			F=0.66	0.52

Patients were assigned into three duration of illness-derived groups, A : ≤ 5 years, B : ≥ 6 years and ≤ 10 years, C : ≥ 11 years. Comparison of sex, age, and education years : among patients total, siblings, and controls. Comparison of age of onset, number of hospitalization, and CGI score : among patients sub-groups (A : B : C). * : Chi-square test, + : Kruskal-Wallis test, [‡] : Post-hoc test : patients>siblings, healthy controls, [§] : Post-hoc test : patients<siblings<healthy controls, [†] : Post-hoc test : A, B<C. CGI : Clinical Global Impression

Table 3. Comparison of neuropsychological tests scores and intra-individual variability among patient, sibling, and control groups

Cognitive domain scores	Patients (n=124)	Siblings (n=38)	Controls (n=111)	F	Partial eta ²	Pair-wise comparison
Speed of processing	-1.67 (1.36)	-0.65 (0.64)	-0.21 (0.62)	49.01*	0.27	1>2, 3
Working memory	-1.14 (0.63)	-0.45 (0.68)	-0.01 (0.70)	62.33*	0.32	1>2>3
Verbal learning & memory	-1.32 (1.14)	-0.39 (1.01)	0.07 (0.82)	46.38*	0.26	1>2>3
Visual learning & memory	-0.87 (1.04)	-0.28 (0.82)	0.07 (0.85)	26.79*	0.17	1>2, 3
Attention/vigilance	-0.95 (1.42)	-0.43 (0.81)	-0.15 (0.69)	12.28*	0.09	1>2, 3
Reasoning/problem solving	-0.81 (0.94)	-0.23 (0.82)	0.05 (0.85)	21.56*	0.14	1>2, 3
Intra-individual variability across cognitive domains and individual tests of each domain						
Across domains	0.84 (0.48)	0.69 (0.26)	0.68 (0.24)	4.51*	0.03	1>3
Speed of processing	1.45 (1.55)	0.95 (0.39)	0.81 (0.33)	5.85*	0.04	1>2>3
Working memory	0.76 (0.35)	0.87 (0.47)	0.75 (0.34)	1.73	0.01	
Verbal learning & memory	0.88 (0.53)	0.78 (0.39)	0.61 (0.33)	8.25*	0.06	1>2, 3
Visual learning & memory	0.82 (0.74)	0.65 (0.52)	0.56 (0.40)	4.09*	0.03	1>2, 3
Attention/vigilance	0.98 (1.30)	1.14 (0.76)	0.87 (0.47)	1.17	0.01	
Reasoning/problem solving	0.84 (0.58)	0.73 (0.53)	0.57 (0.44)	6.00*	0.04	1>2, 3

1=patients, 2=siblings, 3=controls. Analysis of covariance was done using age and education as covariates. * : $p<0.05$

적으로 유의미하게 저조한 수행을 보였다. 형제자매군은 작업 기억[F(2, 166)=62.33, $p<0.05$], 언어 학습 및 기억[F(2, 166)=46.38, $p<0.05$] 영역에서는 정상군에 비해 통계적으로 유의미하게 저조한 수행을 보였으나 처리속도, 시각학습 및 기억, 주의력 및 각성, 추론 및 문제해결 영역에서는 대조군과 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

환자군, 형제자매군, 대조군의 신경인지영역 검사 성적의 개인 내 변산성 비교

결과는 표 3에 제시된 바와 같이 환자군이 형제자매군과 대조군에 비해 인지 영역 간의 개인 내 변산성이 통계적으로 유의미하게 큰 것으로 나타났다[F(2, 266)=4.51, $p<0.05$]. 그러나 형제자매군과 대조군에서는 유의미한 차이가 없었다. 각 인지 영역에 해당하는 소검사 간의 변산성도 환자군은 처리 속도[F(2, 266)=5.85, $p<0.05$], 언어 학습 및 기억[F(2,

266)=8.25, $p<0.05$], 시각 학습 및 기억[F(2, 266)=4.09, $p<0.05$], 추론 및 문제 해결[F(2, 266)=6.00, $p<0.05$] 영역 내의 소검사 간 변산성이 형제자매군과 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 큰 것으로 나타났다. 이 영역 중 처리속도 영역의 개인 내 변산성은 형제자매군과 대조군에서도 통계적으로 유의미한 차이가 있었으나[F(2, 266)=5.85, $p<0.05$] 언어학습 및 기억, 시각 학습 및 기억, 추론 및 문제해결 영역 내의 소검사 간 변산성은 형제자매군과 대조군의 차이는 없었다.

유병기간에 따른 환자군의 신경인지검사 성적 및 개인 내 변산성 비교

유병기간에 따른 신경인지검사의 성적 차이를 알아보기 위하여 환자군을 세 집단으로 나눈 뒤 신경인지검사 성적 및 개인 내 변산성을 비교하였으며 결과는 표 4에 제시된 바

Table 4. Comparison of neuropsychological tests scores and intra-individual variability among three patients groups divided according to the duration of illness

Cognitive domains	A (n=51)	B (n=46)	C (n=27)	F	Post hoc
Speed of processing	-1.80 (1.38)	-1.64 (1.00)	-2.40 (1.73)	2.80	
Working memory	-1.20 (0.64)	-1.07 (0.63)	-1.40 (0.65)	2.35	
Verbal learning & memory	-1.40 (1.30)	-1.15 (0.93)	-1.16 (1.13)	0.69	
Visual learning & memory	-1.11 (1.04)	-0.65 (1.06)	-0.36 (0.79)	5.61*	A<C
Attention/vigilance	-1.12 (1.32)	-0.90 (1.17)	-1.68 (1.92)	2.59	
Reasoning/problem solving	-0.93 (0.96)	-0.69 (0.95)	-0.71 (0.91)	0.97	
Intra-individual variability across cognitive domains and individual tests of each domain					
Across domains	0.85 (0.37)	0.81 (0.31)	1.12 (0.78)	4.01*	A, B<C
Speed of processing	1.52 (1.30)	1.28 (0.83)	2.26 (2.49)	3.68*	A, B<C
Working memory	0.78 (0.42)	0.72 (0.28)	0.80 (0.34)	0.56	
Verbal learning & memory	0.91 (0.55)	0.85 (0.56)	0.90 (0.44)	0.14	
Visual learning & memory	0.76 (0.78)	0.85 (0.76)	0.87 (0.66)	0.24	
Attention/vigilance	1.12 (0.73)	0.94 (0.69)	1.39 (2.44)	1.05	
Reasoning/problem solving	0.91 (0.56)	0.70 (0.50)	0.94 (0.58)	2.12	

Patients were assigned into three duration of illness-derived groups, A : ≤5 years, B : ≥6 years and ≤10 years, C : ≥11 years. * : $p < 0.05$

와 같다. 신경인지검사 성적은 시각 학습 및 기억 영역에서만 유의미한 차이가 나타났는데 유병기간이 5년 이하인 환자군 집단이 11년 이상의 집단보다 유의미하게 저조한 수행 성적을 보였다($F(2, 121)=0.69, p<0.05$). 여섯 가지 인지영역 간의 수행 편차 및 각 영역을 측정하는 소검사 간의 수행 편차에 대한 집단 간 비교 결과는 표 3에 제시된 바와 같다. 환자군은 유병기간에 따라 인지영역 간의 수행 편차가 달랐다. 유병기간이 11년 이상인 집단이 10년 이하의 두 집단에 비해 여섯 가지 인지 영역 간의 개인 내 변산성이 통계적으로 유의미하게 큰 것으로 나타났다. 한편, 각 인지 영역을 측정하는 소검사 간의 변산성은 처리속도 영역에서만 유의미한 차이가 있는 것으로 나타났다. 유병기간이 11년 이상인 환자군이 10년 이하의 두 환자군보다 처리속도 영역의 개인 내 변산성이 통계적으로 유의미하게 큰 것으로 나타났다($F(2, 121)=3.68, p<0.05$).

고 찰

본 연구는 조현병 환자, 형제자매군, 대조군을 비교하여 신경인지검사 성적에서 나타나는 개인 내 변산성을 조사하였다. 또한 환자의 유병 기간에 따라 개인 내 변산성이 차이를 보이는지를 살펴봄으로써 인지기능의 변산성이 병의 진행상태를 반영하는 특성인지 병 자체의 감수성과 연관된 특질인지를 파악해 보고자 하였다.

환자군은 형제자매 및 대조군에 비해 여섯 가지 인지 영역 간의 변산성이 큰 것으로 나타났다. 이는 조현병 환자군이 대조군에 비해 신경인지 영역 간의 수행 차이가 크고 인지

기능이 불균형적이라는 선행연구^{7,22)}와 일치하는 결과이다. 인지기능의 불균형 정도를 의미하는 개인 내 변산성은 조현병뿐만 아니라 외상에 의한 뇌 손상(trumatic brain injury), 치매(dementia),^{11,23,24)} 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder)^{25,26)} 등에서도 나타나는 것으로 보고되었다.

형제자매군은 대조군에 비해서 작업 기억, 언어 학습 및 기억 영역에서 유의미하게 저조한 수행을 보였다. 이는 선행연구들²⁷⁻²⁹⁾에서 보고되는 결과와 일치하는 결과이다. 그러나 여섯 가지 인지 영역 간의 개인 내 변산성을 비교했을 때에는 형제자매군과 정상군에서 차이가 나타나지 않았고 이는 Cole 등⁷⁾의 연구와 일치하지 않는 결과이다. 본 연구에서 사용한 구체적인 검사 종류 및 검사의 난이도에서 차이로 인해 선행연구와 다른 결과가 나타난 것으로 추측해볼 수 있겠다. 형제자매군은 모든 영역에서 유의미한 저하를 보이는 것이 아니고 몇 가지 인지 영역에서 특히 더 저하를 보인다는 것²⁷⁻²⁹⁾을 고려하면 어떤 영역을 측정했는지에 따라서 영역 간의 변산성의 차이에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 또한 각 영역을 측정하는 도구에 의해 각 인지 영역에 대해 미묘하게 다른 개념을 측정했을 가능성이 있겠다.

환자군을 유병기간에 따라 세 집단으로 나누어 살펴보았을 때 인지 영역의 수행 차이는 크게 나타나지 않지만 11년 이상으로 병이 만성화된 환자들에게서는 인지 영역 간의 불균형이 두드러지는 것을 발견했다. Heaton 등¹⁾은 조현병 환자의 신경인지 수행 결함은 병의 임상적 상태와 관계 없이 안정적이라고 했으며 Bonner-Jacson 등³⁰⁾도 조현병의 급성기 이후에는 인지기능이 안정화된다고 하였다. 본 연구에서는

관해기 상태의 조현병 환자들을 대상으로 하였고 유병기간과 관계 없이 저조한 신경인지검사 수행을 보이는 것으로 보아 인지기능 저하가 지속되지 않고 오히려 안정적이라는 선행연구와 일치하는 결과이다. 다만, 선행연구^{1,30)}와 달리 유병기간이 11년 이상으로 오래된 환자군은 개인 내 변산성이 큰 것으로 나타났으며 불균형적인 신경인지검사 패턴을 보이는 것을 확인했다. 노인들을 대상으로 한 연구³¹⁾에서 신경인지기능의 불균형이 클수록 1년 이내에 치매로 발병할 가능성이 더욱 높다는 결과가 보고된 바 있다. 이렇듯 변산성은 개개 인지기능 검사 성적 자체 이상의 인지적 결함 특성을 반영하는 중요한 변수로 생각되고 이것이 조현병의 다양한 질병단계 및 위험군에서 어떤 특성을 가지고 있는지에 대한 자료를 측정함으로써 조현병의 인지기능에 대해 보다 폭넓게 이해할 수 있을 것이다.

한편, 본 연구에서는 각 인지 영역에 해당하는 소검사 간의 변산성도 함께 조사하였는데 처리속도 영역에서 흥미로운 결과를 발견했다. 처리속도 영역의 평균 점수를 비교했을 때에는 형제자매군, 대조군과는 차이가 없었으나 소검사 내의 개인 내 변산성은 환자군뿐만 아니라 형제자매군도 대조군보다 유의미하게 높은 것으로 나타났다. 또한 환자군을 유병기간에 따라 구분했을 때에도 세 집단이 처리 속도 영역의 평균 점수에서는 차이가 없었는데 소검사 내 개인 내 변산성을 비교했을 때에는 유병 기간이 11년 이상으로 오래된 집단이 10년 이하의 두 집단보다 개인 내 변산성이 큰 것으로 나타났다. 조현병 환자들에게서 처리속도 영역의 결함이 다른 인지 영역의 결함보다 더욱 특징적이라고 한다.³²⁾

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫 번째, 조현병의 임상증상은 신경인지기능과 높은 상관³³⁾이 있는 것으로 알려져 있으나 이를 적절히 통제하지 못하였다. 두 번째, 인지기능에 영향을 줄 수 있는 항정신병 약물이나 항우울제, 항콜린성 약물 등을 고려하지 못했다. 세 번째, 두 기간의 평가자에 의해 평정되었으나 본 연구에서는 평가자 간 일치도를 평가하지 못하였다. 마지막으로 환자군을 세 집단으로 구분하기 위해 5년, 10년, 11년 이상으로 나눈 것은 연구자의 임의적인 판단에 의한 것으로 환자군의 집단 특성에 영향을 미칠 수 있다. 이에 본 연구 결과의 일반화에는 제한이 있으며 향후 연구에서는 동일 환자 집단으로 유병기간에 따른 인지기능결함에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 조현병 환자에서 신경인지검사 성적의 수행 편차인 개인 내 변산성을 살펴봄으로써 조현병 환자군에서 나타나는 인지기능의 영역 간, 검사 간 불균형이 어느 정도인지를 객관적인 수치로 확인하였다는 데 의의가 있다. 또한 이러한 인지적 불균형이 형제자매

군에서는 유의미하게 관찰되지 않으며, 유병기간에 따라 구분하였을 때 유병기간이 11년 이상으로 만성화된 환자들에게서 개인 내 변산성이 크다는 것을 발견했다. 즉 개인 내 변산성이라는 수치는 병 자체의 감수성과 연관된 특질(trait marker)보다는 병의 진행 상태를 반영하는 특성에 가까운 것으로 추측할 수 있겠다.

결론

본 연구는 조현병과 관련되어 나타나는 인지기능 결함을 확인하였다. 환자군은 인지 영역간의 개인 내 변산성이 크게 나타나 수행의 불균형이 두드러졌으며 특히 유병기간이 11년 이상으로 만성화된 환자일수록 개인 내 변산성이 큰 것으로 나타났다. 또한 다른 인지 영역과 달리 처리 속도 영역에서만 소검사 간 개인 내 변산성은 환자, 형제자매, 대조군 순서로 크고 환자들도 유병기간이 길어질수록 큰 것으로 나타났다. 이러한 인지적 특성이 조현병 환자의 인지기능을 이해하는 데 도움을 줄 것으로 생각된다.

중심 단어 : 조현병 · 개인 내 변산성 · 신경인지검사.

Acknowledgments

이 연구는 보건복지부 보건 의료 연구 개발 사업 중개 연구센터(A090096-0911-0000100) 연구비 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:24-32.
- 2) Nam HJ, Kim N, Park T, Oh S, Jeon HO, Yoon SC, et al. Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients: application of the cognitive domains of the MATRICS consensus battery. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 2):452-460.
- 3) Dollfus S, Lombardo C, Bénali K, Halbecq I, Abadie P, Marié RM, et al. Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study. *Schizophr Res* 2002;53:93-99.
- 4) Saoud M, d'Amato T, Gutknecht C, Triboulet P, Bertaud JP, Marie-Cardine M, et al. Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:893-902.
- 5) Hill SK, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:765-780.
- 6) Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006;32:179-194.
- 7) Cole VT, Weinberger DR, Dickinson D. Intra-individual variability across neuropsychological tasks in schizophrenia: a comparison of patients, their siblings, and healthy controls. *Schizophr Res* 2011;129:91-93.
- 8) Rentrop M, Rodewald K, Roth A, Simon J, Walther S, Fiedler P, et al.

- Intra-individual variability in high-functioning patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;178:27-32.
- 9) Roalf DR, Gur RC, Almasy L, Richard J, Gallagher RS, Prasad K, et al. Neurocognitive performance stability in a multiplex multigenerational study of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1008-1017.
- 10) MacDonald SW, Nyberg L, Bäckman L. Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends Neurosci* 2006;29:474-480.
- 11) Hultsch DF, MacDonald SW, Dixon RA. Variability in reaction time performance of younger and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P101-P115.
- 12) Olch DR. Psychometric pattern of schizophrenics on the Wechsler-Bellevue intelligence test. *J Consult Psychol* 1948;12:127-136.
- 13) Trehub A, Scherer IW. Wechsler-Bellevue scatter as an index of schizophrenia. *J Consult Psychol* 1958;22:147-149.
- 14) Erlenmeyer-Kimling L. Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. *Am J Med Genet* 2000;97:65-71.
- 15) Ott SL, Spinelli S, Rock D, Roberts S, Amminger GP, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;31:1-11.
- 16) Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophr Bull* 1992;18:437-448.
- 17) Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-669.
- 18) Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1998;24:425-435.
- 19) Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: National Institute of Mental Health (US) Psychopharmacology Research Branch;1976.
- 20) Noh J, Kim JH, Hong KS, Kim N, Nam HJ, Lee D, et al. Factor structure of the neurocognitive tests: an application of the confirmative factor analysis in stabilized schizophrenia patients. *J Korean Med Sci* 2010;25:276-282.
- 21) Holtzer R, Verghese J, Wang C, Hall CB, Lipton RB. Within-person across-neuropsychological test variability and incident dementia. *JAMA* 2008;300:823-830.
- 22) Shin YS, Kim SN, Shin NY, Jung WH, Hur JW, Byun MS, et al. Increased intra-individual variability of cognitive processing in subjects at risk mental state and schizophrenia patients. *PLoS One* 2013;8:e78354.
- 23) Hultsch DF, MacDonald SW, Hunter MA, Levy-Bencheton J, Strauss E. Intraindividual variability in cognitive performance in older adults: comparison of adults with mild dementia, adults with arthritis, and healthy adults. *Neuropsychology* 2000;14:588-598.
- 24) Murtha S, Cismaru R, Waechter R, Chertkow H. Increased variability accompanies frontal lobe damage in dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:360-372.
- 25) Vaurio RG, Simmonds DJ, Mostofsky SH. Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia* 2009;47:2389-2396.
- 26) Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Scheres A, Di Martino A, Hyde C, Walters JR. Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry* 2005;57:1416-1423.
- 27) Hughes C, Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sumich A, et al. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:185-192.
- 28) Chen YL, Chen YH, Lieh-Mak F. Semantic verbal fluency deficit as a familial trait marker in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;95:133-148.
- 29) Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, et al. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:651-661.
- 30) Bonner-Jackson A, Grossman LS, Harrow M, Rosen C. Neurocognition in schizophrenia: a 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge. *Compr Psychiatry* 2010;51:471-479.
- 31) Kliegel M, Sliwinski M. MMSE cross-domain variability predicts cognitive decline in centenarians. *Gerontology* 2004;50:39-43.
- 32) Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry* 2008;64:823-827.
- 33) Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1342-1348.
- 34) Yeom T, Park Y, Oh K, Kim J, Lee Y. K-Wechsler Adult Intelligence Scale. Seoul: Korea Guidance;1992.
- 35) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P47-P53.
- 36) Kang Y, Chin J, Na D, Lee J, Park J. Brief Report: a normative study of the Korean version of Controlled Oral Word Association Test (COWAT) in the elderly. *Korean J Clin Psychol* 2005;19:385-392.
- 37) Kim H. Assessment of memory disorders. Daegu: Neuropsy;2001.
- 38) Nuechterlein KH, Asarnow RF. Degraded Stimulus Continuous Performance Test (DS-CPT): Program for IBM-Compatible Micro-Computers, Version 8.12 [Computer software]. Los Angeles, CA: Authors; 1999.
- 39) Asarnow RF, Nuechterlein KH. Directions for Use of the UCLA Span of Apprehension Program, Version 3.5 for Arrays 3 and 12 Letters, on IBM AT and Fully Compatible Microcomputers. Los Angeles, CA: UCLA Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences;1994.