

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2017;56(2):61-67
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

조현병 환자와 발병하지 않은 일차친족에서 인지조절 결함의 비교

경북대학교 의학전문대학 정신건강의학교실

윤혜림 · 우선진 · 이상원 · 원승희

Comparison of Cognitive Control Deficits in Patients with Schizophrenia and Their Unaffected First-Degree Relatives

Hyerim Yun, MD, Seonjin Woo, MD,
Sang-Won Lee, MD, PhD, and Seunghee Won, MD, PhD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Objectives This study aimed to identify the differences in the profiles of cognitive control deficits among schizophrenic patients and endophenotypes.

Methods The study examined three groups: remitted patients with schizophrenia (n=54), unaffected first-degree relatives of the probands with schizophrenia (n=36), and a healthy control group (n=51), which were all matched for age, sex, and years of education. The AX version of the continuous performance test was used to examine cognitive control. The error rate, correct response times of each subset (AX, BX, AY, BY), and d' as an indication of the accuracy sensitivity index were calculated. The psychopathology, intelligence, and psychomotor speed were also assessed.

Results Patients with schizophrenia showed significantly poorer error rates and d' in the AX and BX subsets than the others. They showed more delayed correct response times than the healthy control group in all subsets. The first-degree relatives also showed more delayed correct response times in the BX and AY subsets than the healthy control group, but were similar to the patients.

Conclusion These findings suggest that cognitive control is impaired in schizophrenia and endophenotypes possibly share this delayed information processing from the higher loading states of cognitive control.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2017;56(2):61-67

KEY WORDS Schizophrenia · Cognitive control · AX-CPT · First-degree relatives · Endophenotype.

Received February 14, 2017
Revised March 27, 2017
Accepted April 18, 2017

Address for correspondence

Seunghee Won, MD, PhD
Department of Psychiatry,
School of Medicine,
Kyungpook National University,
130 Dongdeok-ro, Jung-gu,
Daegu 41944, Korea
Tel +82-53-200-5747
Fax +82-53-426-5361
E-mail wonsh864@knu.ac.kr

서 론

신경인지기능(neurocognitive function)의 저하는 조현병의 핵심 증상으로 대부분의 조현병 환자에서 관찰되고, 발병 이전부터 존재하며 정신병적 증상과는 독립적으로 유병기간 내내 안정적으로 관찰된다.¹⁾ 일부 신경인지기능의 저하는 조현병 환자의 일차친족에서도 관찰되어 조현병의 내적 표현형(endophenotype) 후보로 가능성이 제시되고 있다.²⁻⁴⁾ 한편 인지조절(cognitive control)이란 조건과 자극이 상충하는 경우에 습관적이고 우세한 행동방식을 억제하여 요구하는 조건에 맞고 맥락(context)이 유지되도록 목표지향적 행동을 하게 하는 신경인지영역을 말하는 것으로, 지속적 주의력

(sustained attention), 선택적 주의력(selective attention), 작업 기억(working memory), 실행기능(executive function) 등의 여러 신경인지기능이 복합적으로 작용한다.⁵⁾ 인지조절은 유연하지 못하고 완고한 상향자극처리과정(bottom up processing)에 반하여, 내적인 상태 또는 의도한 대로 행동하도록 조절하는 하향자극처리과정(top down processing)으로서 익숙하고 빠르며 자동적으로 이루어진다.⁶⁾ 인지조절을 담당하는 뇌의 주요 부위는 복외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex)으로 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾ 조현병에서 인지조절의 기능 저하는 일관되게 보고되고 있으며 질병의 회복기에서도 관찰된다.⁹⁾ 조현병에서 인지조절의 결함은 신경해부학적으로 parvalbumin 양성 가바세포(parvalbumin-positive GABA

cell) 및 NMDA 글루타메이트 세포 결함과 관련이 있고, 신경생리학적으로 감마 뇌파의 감소와 상관이 있다고 알려져 있어 다른 신경인지기능에 비해 조현병의 병태 생리와 깊은 관련이 있는 신경인지영역이다.^{10,11)}

내적표현형의 후보로서 인지조절의 결함을 확인하기 위해 조현병 환자와 일차친족을 대상으로 연구가 시도되었는데, 일차친족이 대조군에 비해 유의하게 인지조절 결함을 보였다는 연구도 있고,^{12,13)} 일차친족과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았다는 연구도 있어 아직 명확하지 않다.¹⁴⁾ 또한 국내에서는 조현병 환자와 일차친족을 대상으로 인지조절에 관한 연구는 보고된 바가 없다.

이에 본 연구는 조현병 환자와 발병하지 않은 그들의 일차친족을 대상으로 인지조절의 복합적 신경인지영역을 잘 평가할 수 있도록 고안된 AX 연속수행검사(AX-continuous performance test, 이하 AX-CPT)를 이용하여, 인지조절의 결함과 그 정도를 직접 비교하고, 인지조절 저하의 조현병 내적표현형으로서의 가능성을 확인하여, 질병의 조기진단 및 치료적 개입에 도움을 주기 위한 기초 자료를 마련하고자 시도되었다.

방 법

대 상

본 연구는 2011년 7월부터 2015년 2월까지 경북대학교병원 정신건강의학과에 내원한 외래 환자 중, 18세 이상부터 50세 이하의 조현병 환자와 발병하지 않은 그들의 일차친족, 그리고 원내 광고를 통해 자발적으로 참여한 건강 대조군을 대상으로 하였다. 조현병 환자는 정신과 전문의 2인이 병력을 검토하여 정신질환의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, 이하 DSM-IV)¹⁵⁾에 근거하여 진단이 일치된 경우였다. 환자군은 3개월 이상의 관해 기간을 가진 조현병 환자로서, 간편정신평가척도(Brief Psychiatric Rating Scale, 이하 BPRS)¹⁶⁾ 30점 이하, 한국형 몽고메리-아스버그 우울증상 평가(Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, 이하 K-MADRS)¹⁷⁾ 8점 이하가 확인된 경우에만 참가하였다. 일차친족군은 혈연관계에 있는 가족 내 1명 이상이 조현병으로 확진된 경우로, 검사 시점까지 정신과 치료 병력이 없는 경우에만 참가하였다. 건강 대조군은 검사 시점까지 정신과 치료 병력이 없고, 혈연관계 중 심각한 기분장애 및 정신병의 병력이 없는 경우에 참가가 가능하였다. 일차친족군과 정상 대조군 모두 DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상적 면담을 이용한 면담(Korean version of Structured Clinical

Interview Schedule for DSM-IV Axis I Disorder, 이하 SCID-I)¹⁸⁾에서 기분장애 및 정신병적 장애 유무를 확인하였고, 질병이 확인되지 않은 경우에 참가할 수 있었다. 일차친족군과 건강 대조군도 환자군과 동일한 방식으로 BPRS, K-MADRS를 평가하여 인지조절에 영향을 줄 수 있을 정도의 정신병적 증상이나 기분증상이 없는 경우에 연구에 참가하였다. 모든 대상자는 뇌 손상이나 뇌 질환의 기왕력이 있는 경우, 정신지체가 있는 경우, 경련과 같은 신경학적 질환이 있는 경우, 지난 1년 이내에 알코올 혹은 약물 남용의 진단을 받은 경우는 제외되었다.

최종적으로 본 연구에는 환자군 54명, 일차친족군 36명, 건강 대조군 51명이 모집되었다. 본 연구는 경북대학교병원 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인(과제번호 : KNUH-10-1111)을 받았으며, 연구에 참여한 모든 대상자들에게 연구의 목적과 과정 등을 설명하였고, 이에 대한 서면동의를 획득한 이후에 연구가 진행되었다.

평가도구

임상 증상 평가

환자군의 현재 질병 관해 상태, 일차친족군과 건강 대조군의 정신증 및 우울 증상의 정도를 평가하기 위해서 BPRS와 K-MADRS를 측정하였다.

지능 및 운동실행능력 평가

피험자의 지적 수준과 인지조절 검사에 영향을 미칠 수 있는 운동실행능력을 평가하기 위해 아래 검사를 실시하였다.

한국판 웨슬러 성인용 지능검사 단축형(Korean-Wechsler Adults Intelligence Scale, K-WAIS)

웨슬러 성인용 지능검사를 한국의 실정에 맞게 표준화한 Korean-Wechsler Adults Intelligence Scale(이하 K-WAIS)의 11개 소검사 중 어휘력, 토막짜기, 바퀴쓰기 소검사를 시행하여 환자의 전체 지능을 추정하였다.¹⁹⁾ 어휘력 소검사는 일반 지능을 나타내는 중요한 지표로서 학습능력과 일반 개념의 정도를, 토막짜기 소검사는 지각 구성능력과 공간적 표상능력, 시각-운동 협응능력을, 바퀴쓰기 소검사는 단기 기억능력 및 민첩성, 시각-운동 협응능력을 측정한다.

수지력 검사(Finger Tapping Test, FTT)

Halstead-Reitan neuropsychological test battery²⁰⁾의 일부 분으로서 운동능력과 운동실행능력을 알아 보는 검사로, 전적으로 운동속도를 측정하는 것으로 알려져 있다. 대측성 전

전두엽 장애가 있는 경우 운동속도의 지연을 관찰할 수 있다. 우세손(dominant hand)의 검지손가락을 이용하여 10초 동안 최대한 빨리 책상을 두드리는 수행을 연속 5회 실시하고 비우세손(non-dominant hand)에서도 같은 방법으로 실시한 뒤, 각각 손에서 실시한 검사결과와 평균을 낸다.

인지조절의 평가

AX-CPT

본 연구를 위해 고안된 연속수행검사의 AX판은 지속적 주의력, 선택적 주의력, 작업기억, 실행 기능의 활용을 필요로 하기 때문에 인지조절의 평가에 유용하다.^{8,21)} 피험자는 컴퓨터 모니터상에 하나씩 연이어 제시되는 선행글자(cue)와 탐색글자(probe)의 조합을 표적신호(target signal)와 비표적신호(non-target signal)로 구분하여 가능한 빨리 컴퓨터 자판에 있는 응답 버튼을 눌러 반응한다. 선행글자로는 영어 알파벳 A와 B(A 이외의 모든 알파벳으로 제시되는 글자)가 제시되고, 탐색글자로는 X와 Y(X 이외의 모든 알파벳으로 제시되는 글자)가 제시된다. 대상자는 연속적으로 나타나는 선행글자와 탐색글자의 조합 중 선행글자가 A이고 탐색글자가 X인 경우에만 표적신호로 인지하여 '네' 버튼을 누르고, AX 조합을 제외한 모든 조합(AY, BX, BY)으로 제시되는 경우에는 비표적신호로 인지하여 '아니오' 버튼을 눌러야 한다.

본원에서 실시한 AX-CPT는 1세트에 40회의 검사가 시행된다. 1세트에 AX 조합 70%, AY 조합 10%, BX 조합 10%, BY 조합 10%로 구성되며, 1세트 내에서 제시되는 조합의 순서는 무작위적이다. 피험자는 검사에 앞서 충분히 설명을 듣고 시험검사(test trial) 1세트를 수행하여 검사를 충분히 이해하였는지를 확인한 뒤, 본 검사를 실시하였다. 본 검사는 총 4세트를 실시하도록 되어 있으며, 세트 사이에 휴식 시간을 가져 피험자가 충분히 쉬고 다음 세트검사를 수행할 수 있도록 하였다. 선행글자의 제시 시간은 1000 ms이고, 2000 ms의 시간차이(cue delay)를 둔 뒤, 500 ms 동안 탐색글자를 제시하였고, 1800 ms(probe delay) 동안 반응버튼을 누른다. 정확도는 조합별 평균 오답률(error rate)과 정확성 민감도(sensitivity)를 측정하여 평가하였다. 정확성 민감도의 지표는 d' 값(d' -context)을 계산하였는데, 이는 비표적신호로부터 표적신호를 구분해 내는 능력을 반영한다. d' 은 AX 정답률의 표준화된 점수와 BX 오답률의 표준화된 점수의 차이 [$z(\text{AX correct}) - z(\text{BX error})$]로 계산할 수 있으며,⁸⁾ 그 값이 클수록 정확성 민감도가 높은 것으로 볼 수 있다. 반응속도는 올바르게 반응한 수행에 한해 조합별 평균 정반응 시간(correct

response time)으로 측정하였다.²²⁾

모든 검사와 평가는 연구 목적과 방법을 충분히 이해하고 검사에 익숙한 임상심리사와 정신건강의학과 전공의가 담당하였는데, 평가자가 바뀔 경우 평가 교육을 실시하고 사전 검사를 통해 책임 연구자와 평가 일치도를 확인하였다.

통계분석

모든 통계분석은 IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 인구학적 특성 중 성별은 카이제곱 검정(χ^2 -test)을 사용하였고, 그 외 변수들의 비교는 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance)을 실시하였다. AX-CPT 결과는 연령, K-MADRS를 공변량으로 공분산분석(analysis of covariance)을 실시하였고, 분석 결과 유의한 차이가 있는 경우에는 LSD 사후검정(post hoc)을 시행하여 각 군 간의 차이를 확인하였다.

결 과

인구학적 특성, 임상 특성

세 군의 인구학적 및 임상 특성을 표 1에 요약하였다. 피험자의 평균 연령($F=0.21$, $p=0.81$), 교육 연한($F=1.06$, $p=0.34$), 성별($t=3.76$, $p=0.15$)은 세 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

환자군은 일차친족군과 대조군에 비해 BPRS($F=50.80$, $p<0.01$)와 K-MADRS($F=9.24$, $p<0.01$)가 모두 유의하게 높았으나, 임상적으로 의미 있는 절단점에는 미치지 않는 정상 범위에 있었다.

단축형 K-WAIS에서 추정 총점은 환자군에서 건강대조군에 비해 유의하게 낮은 점수를 보였고($F=7.09$, $p<0.01$), 운동실행능력을 측정하는 Finger Tapping Test(FTT)에서는 양쪽 손 모두에서 세 군 간 차이를 보이지 않았다.

AX-CPT 조합별 오답률, 대상군별 d' 값

AX-CPT 조합별 평균 오답률과 대상군별 d' 값은 연령과 K-MADRS를 공변량으로 하여 공분산분석과 사후검정을 시행하였고, 그 결과를 표 2에 제시하였다.

AX 조합($F=4.21$, $p=0.02$)과 BX 조합($F=3.28$, $p=0.04$)에서 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 높은 오답률을 보였다. AY 조합($F=0.63$, $p=0.53$)과 BY 조합($F=1.38$, $p=0.26$)에서는 세 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 환자군에서 일차친족군과 건강 대조군에 비해 유의하게 낮은 d' 값을 보였다($F=3.65$, $p=0.03$).

AX-CPT 조합별 평균 정반응 시간

AX-CPT 조합별 평균 정반응 시간 또한 연령과 K-MADRS를 공변량으로 하여 공분산분석과 사후검정을 시행하였고, 그 결과를 표 3에 제시하였다.

AX 조합($F=6.63$, $p<0.01$)과 BY 조합($F=6.65$, $p<0.01$)에 서는 환자군이 건강 대조군에 비해 연장된 정반응 시간을 보 였고, BX 조합($F=6.18$, $p<0.01$), AY 조합($F=6.19$, $p<0.01$)에

서는 환자군과 일차친족군이 건강 대조군에 비해 유의하게 연장된 정반응 시간을 보였다.

고 찰

본 연구는 조현병에서 인지조절 결함의 정도와 내적표현 형의 가능성을 확인하기 위하여 조현병 환자와 그들의 발병

Table 1. Demographic and clinical features of the subjects

Variables	SPR-P (n=54)	SPR-R (n=36)	HC (n=51)	F or t	p	Post hoc*
Sex (male/female)	22/32	14/22	29/22	3.76	0.15	
Age (years)	30.40±7.36	30.69±9.90	31.41±7.33	0.21	0.81	
Education (years)	14.37±1.89	14.11±1.72	14.65±1.48	1.06	0.34	
Onset age (years)	23.09±5.60					
Duration of disease (years)	7.33±6.38					
Number of admission	0.98±1.22					
AAP equivalent†	304.80±222.35					
Psychopathology						
BPRS	24.07±3.70	18.97±1.36	19.37±2.39	50.80	<0.01	1>2, 3
K-MARDS	3.94±3.64	2.44±3.21	1.37±2.20	9.24	<0.01	1>2, 3
Neurocognition						
IQ	106.06±15.74	110.69±13.21	116.08±11.33	7.09	<0.01	1<3
Finger tapping test						
Dominant	62.42±16.63	70.39±14.59	65.45±13.41	3.04	0.06	
Non-dominant	64.45±19.46	70.61±14.99	68.72±14.50	1.83	0.17	

Values are presented as mean±standard deviation. * : Analysis of variance and LSD's post hoc comparison were used. 1 : SPR-P, 2 : SPR-R, 3 : HC. † : Dosage equivalents of chlorpromazine. SPR-P : Patients with schizophrenia, SPR-R : Unaffected first-degree relatives of SPR-P, HC : Healthy controls, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, K-MARDS : Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, AAP : Atypical antipsychotics

Table 2. Error rates of AX-CPT for the subjects

	SPR-P (n=54)	SPR-R (n=36)	HC (n=51)	F	p	Post hoc*
AX	0.04±0.08	0.02±0.03	0.02±0.02	4.21	0.02	1>3
BX	0.18±0.28	0.09±0.16	0.06±0.07	3.28	0.04	1>3
AY	0.08±0.08	0.05±0.12	0.06±0.12	0.63	0.53	
BY	0.01±0.05	0.00±0.01	0.01±0.02	1.38	0.26	
d'	3.62±1.84	4.39±1.34	4.51±1.28	3.65	0.03	1<2, 3

Values are presented as mean±standard deviation. Analysis of covariance controlling age and K-MARDS was used. 1 : SPR-P, 2 : SPR-R, 3 : HC. * : By LSD test. CPT : Continuous performance task, SPR-P : Patients with schizophrenia, SPR-R : Unaffected first-degree relatives of SPR-P, HC : Healthy controls, AX : A trial type in which A precedes X, BX : A trial type in which B (any non-A cue) precedes X, AY : A trial type in which A precedes Y (any non-X probe), BY : A trial type in which B precedes Y, d' : A sensitivity of defects, K-MARDS : Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

Table 3. Correct response times of AX-CPT for the subjects

	SPR-P (n=54)	SPR-R (n=36)	HC (n=51)	F	p	Post hoc*
AX	530.34±163.82	477.30±101.02	432.33±77.79	6.63	<0.01	1>3
BX	562.61±262.19	521.76±203.74	426.54±144.51	6.18	<0.01	1, 2>3
AY	638.05±174.82	599.89±129.61	535.27±98.13	6.19	<0.01	1, 2>3
BY	496.96±168.09	441.53±141.49	386.63±118.30	6.65	<0.01	1>3

Values are presented as mean±standard deviation. Analysis of covariance controlling age and K-MARDS was used. 1 : SPR-P, 2 : SPR-R, 3 : HC. * : By LSD test. CPT : Continuous performance task, SPR-P : Patients with schizophrenia, SPR-R : Unaffected first-degree relatives of SPR-P, HC : Healthy controls, AX : A trial type in which A precedes X, BX : A trial type in which B (any non-A cue) precedes X, AY : A trial type in which A precedes Y (any non-X probe), BY : A trial type in which B precedes Y, K-MARDS : Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

하지 않은 일차친족군 그리고 건강 대조군을 대상으로 평가를 시행하였다.

본 연구에 사용된 AX-CPT는 한 세트에 40회의 검사를 수행하도록 되어 있는데, 한 세트에는 AX 조합이 70%이고 나머지 BX, AY, BY 조합이 각각 10%의 비율로 구성되어 있다. AX 조합의 제시 빈도가 70%로 가장 높게 제시되는 것은 대상자로 하여금 두 가지의 편향성을 만들어 내도록 한다. 첫 번째로 표적신호의 빈도를 높여 선행글자 A가 제시되면 탐색글자로 X가 나타날 것을 기대하는 경향성을 증가시키는 효과를 염두에 두었다. 이 경우 실제로 제시되는 탐색글자에 주의를 기울이지 않고 반응을 제어(inhibitory)하지 못한다면 오경보를 일으킬 수 있다. 두 번째 편향성은 탐색글자로 X가 제시되었을 때 표적반응을 일으키도록 하는 것이다. 앞서 선행글자로 제시된 것에 지속적(sustained)으로 주의를 기울이지 않는다면 오경보를 일으킬 수 있다. 또한 AX 조합은 전체 시행 중 70%를 차지하는 것으로, 반복적인 노출로 인해 비교적 낮은 오답률을 보이게 된다.²³⁾ 본 연구에서는 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 높은 AX 시행 오답률을 보였는데, 이는 이전 연구에서도 동일하게 나타나는 것으로,¹⁰⁾ 환자군이 건강 대조군에 비해 수행능력에 전반적인 저하가 있음을 보여준다.

인지조절 능력은 일반적으로 BX, AY 조합의 비표적신호에 대한 반응을 분석하여 증명될 수 있다. BX 조합은 선행글자로 제시된 B에 대한 지속적 주의력을 요구하며, 표적글자 X에 대한 표적반응의 경향성을 제어할 수 있는 능력을 요구한다. 따라서 BX의 오경보가 증가한다는 것은 B 신호 제시의 표상(representation)이 약하여 이전 맥락정보에 대한 기억을 지속하지 못하는 것으로, 인지조절에 결함이 있는 경우에 유의하게 높은 오답률을 보인다. 따라서 BX 조합의 오답률은 인지조절의 결함을 가장 잘 반영하는 조합이다. 본 연구에서는 환자군에서 BX 조합의 오답률이 일차친족군과 건강 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났다. 조현병 환자가 지속적 주의력이 감소되어 있다는 보고가 있어,²⁴⁾ 높은 BX 조합 오답률과 인지조절 결함을 설명해 준다.

AY 조합은 선행글자 A 다음에 표적글자 X가 제시되는 것을 기대하여 실제로 제시되는 Y에 오경보를 올리도록 하는 경향성을 만들며, AY 오경보가 증가한다는 것은 선행글자 A 제시에 대한 표상이 강하여 뒤이어 제시되는 표적글자 Y가 기대하고 있던 AX 조합의 예상을 깨뜨릴 수 없다는 것을 의미한다. 따라서 인지조절에 결함이 있을 경우 AY 조합의 오경보는 변화가 없거나 오히려 감소하기도 한다.²²⁾ 본 연구에서는 AY 조합의 오답률에 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

비표적신호 중 BY는 인지조절에 영향을 받지 않는 수행으로 검사의 신뢰도를 제공하며,^{8,21,25)} 본 연구에서도 BY 조합의 오답률은 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않아 본 연구의 전반적 신뢰도를 입증해 주었다.

인지조절 결함의 정도는 d' 값으로도 알 수 있다.²²⁾ 본 연구에서는 환자군이 일차친족군과 건강 대조군에 비해 유의하게 낮은 d' 값을 보여 주었다. 조현병 환자와 일차친족군의 인지조절을 비교한 이전의 연구에서도 본 연구와 마찬가지로 환자군이 일차친족군과 건강 대조군에 비해 유의하게 낮은 d' 값을 보여 주어¹²⁾ 인지조절의 저하 정도는 조현병 환자군이 일차친족군과 건강 대조군보다 심하다는 것을 확인할 수 있었다.

각 시행에 대한 평균 정반응 시간은 모든 시행에서 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 연장되어 있었는데, 이는 기존의 연구에서도 동일하게 나오는 결과¹²⁾로, 조현병 환자군은 인지조절 과제의 정보처리에 전반적인 능력 저하가 있음을 알 수 있다.

본 연구에서 인지조절 능력을 요구하는 BX, AY 조합에서 일차친족군이 건강 대조군에 비해 유의하게 연장된 정반응 시간을 보였는데, 이는 인지조절을 필요로 하는 과제가 주어졌을 때 일차친족군에서 환자군보다는 덜 심각하지만 인지조절에 저하가 있음을 확인할 수 있었으며, 이는 이전의 연구에서도 유사한 보고가 있었다.²⁶⁾

조현병 환자의 전반적인 신경인지기능의 저하는 질환의 급성기 동안 관찰되며 관해기 동안에는 호전되는 양상을 보인다. 하지만 일부 기능은 질병의 관해기 동안에도 지속되고 만성화되면서 더욱 악화되기도 한다.²⁷⁾ 본 연구에 참여한 환자군은 관해기에 있는 환자들로, 본 연구를 통해서 인지조절의 저하가 질병의 관해기에도 지속됨을 알 수 있었다.

일차친족에서 인지조절의 결함 유무는 상반된 연구 결과로 인해 명확하지가 않다.¹²⁻¹⁴⁾ 본 연구에서는 과도히 인지조절이 요구되는 상태에서 일차친족군은 건강 대조군에 비해 오답률에 차이가 없으나 정반응 시간은 지연된 결과를 보여 주었는데, 이는 인지조절의 일부 지표가 조현병의 내적표현형으로서의 가능성이 있음을 시사해 준다. 조현병 환자와 일차친족 연구들에 의하면 발병하지 않은 일차친족에서도 일부 신경인지기능에 결함이 관찰되어 내적표현형으로 그 가능성이 제시된 바 있었는데, 언어기억(verbal memory), 실행기능, 작업기억, 언어 유창성, 지속적 주의력이 내적표현형 후보로 제시되었다.^{28,29)} Kim 등³⁰⁾은 한국인에서 작업기억과 언어 유창성이 조현병에서 관찰되는 내적표현형으로서의 가능성이 있음을 보고한 바가 있다.

본 연구의 제한점은 대상자의 수가 충분하지 않아 환자

군과 일차친족군의 인지조절 특징을 일반화하기에 한계가 있을 수 있다는 것이다. 따라서 향후 대상자의 수를 늘려 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 둘째, 본 연구에 참여한 조현병 환자는 모두 항정신병 약제 또는 기분 조절제를 복용하고 있고, 일부는 환자들에게 인지기능의 저하를 유발시키는 것으로 알려져 있는 벤조디아제핀계 약물³¹⁾을 복용하고 있어, 이들 약물이 인지기능에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 마지막으로 AX-CPT 검사를 통해서 인지조절의 결함은 확인할 수 있었으나 인지조절과 여러 분화된 신경인지 기능과 어떤 연관성이 있는지에 대한 자료가 부족한데, 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 인지조절을 잘 반영하는 것으로 검증된 AX-CPT 검사를 활용하였고, 비교적 만성화가 심하지 않은 환자들을 대상으로 하였으며, 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 연령, 교육 수준, 정신병리 등의 변수를 최대한 통제하여 대상군의 동질성을 높이기 위해 노력하였고, 조현병 환자와 일차친족을 대상으로 인지조절의 차이를 검증한 국내 최초의 보고라는 점에서 의의가 있다.

결 론

본 연구는 조현병 환자의 인지조절의 결함 정도를 객관화된 검사로 확인하고 내적표현형의 가능성을 확인하기 위하여 조현병 환자와 그들의 발병하지 않은 일차친족군, 그리고 건강 대조군을 대상으로 검사를 시행하였다. 환자군은 건강 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 오답률과 연장된 반응시간을 보여주어 인지조절의 결함이 있음을 확인할 수 있었다. 또한 일차친족군은 건강 대조군에 비해 연장된 정반응시간을 보여 주어 인지조절의 일부 지표가 조현병의 내적표현형으로서 가능성이 있음을 시사한다.

중심 단어 : 조현병 · 인지조절 · AX-CPT · 일차친족 · 내적표현형.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004;72:41-51.

2) Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:98-107.

3) 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.

4) Kim DH, Kim J, Hwang S, Kim B, Won S. Neurocognitive deficits in patients with schizophrenia and unaffected first-degree relatives. *Korean J Biol Psychiatry* 2014;21:65-73.

5) Miller EK. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:59-65.

6) Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 2007;315:1860-1862.

7) Cohen JD, Braver TS, O'Reilly RC. A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1515-1527.

8) Cohen JD, Barch DM, Carter C, Servan-Schreiber D. Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol* 1999;108:120-133.

9) Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:811-822.

10) Richard AE, Carter CS, Cohen JD, Cho RY. Persistence, diagnostic specificity and genetic liability for context-processing deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;147:75-80.

11) Rotaru DC, Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. The role of glutamatergic inputs onto parvalbumin-positive interneurons: relevance for schizophrenia. *Rev Neurosci* 2012;23:97-109.

12) MacDonald AW 3rd, Pogue-Geile MF, Johnson MK, Carter CS. A specific deficit in context processing in the unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:57-65.

13) Docherty NM, Gordinier SW. Immediate memory, attention and communication disturbances in schizophrenia patients and their relatives. *Psychol Med* 1999;29:189-197.

14) Chkonia E, Roinishvili M, Herzog MH, Brand A. First-order relatives of schizophrenic patients are not impaired in the Continuous Performance Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;32:481-486.

15) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.

16) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry* 2005;187:366-371.

17) Ahn YM, Lee KY, Yi JS, Kang MH, Kim DH, Kim JL, et al. A validation study of the Korean-version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:466-476.

18) Hahn OS, Ahn JH, Song SH, Cho MJ, Kim JK, Bae JN, et al. Development of Korean version of Structured Clinical Interview Schedule for DSM-IV Axis I Disorder: interrater reliability. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:362-372.

19) Lee YS, Kim ZS. Validity of short forms of the Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale. *Korean J Clin Psychol* 1995;14:111-116.

20) Morrison MW, Gregory RJ, Paul JJ. Reliability of the Finger Tapping Test and a note on sex differences. *Percept Mot Skills* 1979;48:139-142.

21) Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1105-1112.

22) Braver TS, Barch DM. A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:809-817.

23) Ophir E, Nass C, Wagner AD. Cognitive control in media multitaskers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:15583-15587.

24) Cohen RM, Semple WE, Gross M, Nordahl TE, DeLisi LE, Holcomb HH, et al. Dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia. *Life Sci* 1987;40:2031-2039.

25) Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD. Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal

- tal cortex. *Neuropsychologia* 1997;35:1373-1380.
- 26) Wang Q, Chan R, Sun J, Yao J, Deng W, Sun X, et al. Reaction time of the Continuous Performance Test is an endophenotypic marker for schizophrenia: a study of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia, their non-psychotic first-degree relatives and healthy population controls. *Schizophr Res* 2007;89:293-298.
 - 27) Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000;69:2-18.
 - 28) Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004;71:285-295.
 - 29) 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.
 - 30) Kim D, Kim JW, Koo TH, Yun HR, Won SH. Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015;13:94-102.
 - 31) Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:437-454.