

조현병 환자의 생애 특질로서 평가된 증상차원과 인지기능 및 다른 임상 특성의 연관성

성균관대학교 삼성서울병원 정신건강의학과교실,¹ 삼성생명과학연구소 임상의학센터,² 보라매병원 의학통계지원실,³ 서울대학교 통계학과⁴
조영아¹ · 류승형¹ · 오혜지² · 오소희³ · 박태성⁴ · 윤세창¹ · 홍경수^{1,2}

Correlation of Lifetime Symptom Dimensions with Cognitive Function and Other Clinical Characteristics in Schizophrenia Patients

Youngah Cho, MD¹, Seunghyong Ryu, MD¹, Hyeji Oh, MA², Sohee Oh, PhD³,
Taesung Park, PhD⁴, Se Chang Yoon, MD, PhD¹ and Kyung Sue Hong, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

²Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, ³Department of Biostatistics, Boramae Medical Center, Seoul, ⁴Department of Statistics, Seoul National University, Seoul, Korea

Objectives : Considering large diversity of clinical presentation of schizophrenia, it is important to identify valid clinical subtypes or dimensions that might have homogeneous biological underpinning. The current study aimed to explore lifetime symptom-based dimensional phenotypes in patients with chronic schizophrenia, and to investigate their correlation with cognitive functions and other clinical characteristics.

Methods : Lifetime-based symptoms and additional clinical variables were measured using the Diagnostic Interview for Genetic Studies and the Schedule for the Deficit Syndrome in 315 clinically stable patients with chronic schizophrenia. Through principal components factor analysis, eight dimensional phenotypes were obtained. Comprehensive neuropsychological tests were administered for 103 out of 315 patients, and domain scores were calculated for cognitive domains defined in the MATRICS consensus battery.

Results : ‘Non-paranoid delusion factor’ including delusions of grandiose or religious nature, showed significant negative correlation with processing speed, working memory, attention/vigilance, and general cognitive ability, and positive correlation with intra-individual variability. ‘Negative symptom factor’ showed significant negative correlation only with general cognitive ability. Those two factors were also negatively correlated with function levels measured by Global Assessment Scale (GAS), and associated with poor treatment responses.

Conclusion : Symptom-based dimensional phenotypes of schizophrenia measured on a lifetime basis showed discriminative correlation with cognitive function domains, global functioning level, and overall treatment responses, indicating their possibility as valid phenotype axes of schizophrenia having homogeneous biologic basis. (Korean J Schizophr Res 2014;17:72-79)

Key Words : Schizophrenia · Symptom dimensions · Cognition.

서 론

조현병은 발병 이후 만성적 경과를 밟으면서 다양한 증상과 증후를 보이는 질환이다.¹⁾ 조현병의 증상 특성을 근거로 한 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth

version (DSM-IV)²⁾의 아형 분류는 진단적 안정성이 낮은 것으로 알려졌고, 신뢰도 및 타당도의 문제로 DSM-5³⁾에서는 삭제 되었다.⁴⁾ 조현병은 원인 및 발병 기전 면에서 여러 이질적인 상태를 포함하는 증후군으로 이해되고 있다.⁵⁾ 다양한 병태 생리가 다양한 임상 양상을 야기할 수 있음을 고려할 때, 생물

Received: July 31, 2014 / Revised: September 24, 2014 / Accepted: September 26, 2014

Address for correspondence: Kyung Sue Hong, Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: 02-3410-3584, Fax: 02-3410-0050, E-mail: hongks@skku.edu

이 논문은 대한민국 보건복지부 보건의료기술연구진흥사업(A090096-0911-0000100) 및 삼성생명과학연구소(C-B1-135)의 지원으로 수행된 연구임.

학적 기전 면에서 보다 동질적일 수 있는 임상 아형을 구분해 내는 시도는 앞으로도 계속 필요할 것이다.

요인분석(factor analysis)을 통해 조현병의 증상을 함축시켜 동일한 환자에서 공존하는 증상군을 도출하는 시도, 즉, 증상 차원(symptom dimension) 도출의 시도는 지속적으로 있어 왔다. 그런데, 이는 주로 특정 시점(cross-sectional)에 측정된 증상을 대상으로 이루어졌다. 3개 요인 모델(현실 왜곡 : reality distortion, 정신운동성 빈곤 : psychomotor poverty, 와해 : disorganization)⁶⁻⁹⁾ 혹은 5개 요인 모델(환청 : hallucination, 망상 : delusions, 음성 증상 : negative symptom, 조증증상 : manic symptom, 우울증상 : depressive symptom)¹⁰⁾이 제시되었다. 그런데, 조현병의 임상 양상을 특정 시점을 기준으로 파악할 경우, 병의 진행 단계에 따라 증상이 다르게 평가될 수 있고, 개개 환자 고유의 질병 특성을 반영하지 못한다는 한계를 가진다. 생물학적 및 유전적으로 동질적인 기전을 반영하는 증상 차원은 질병 경과 전체를 망라하는 생애 특질(lifetime trait)로서 평가되는 것이 타당할 것이다.

생애 특질로서의 증상에 대한 요인 분석이 시도된 바 있으나¹¹⁻¹³⁾ 일반적인 요인분석 방법은 결측 변인이 있는 사례를 제외시킨다는 문제점이 있었다. 일시점 평가가 아닌 전 생애에 걸친 평가를 할 때, 일부 변수에서 결측치의 존재는 불가피하므로 상당히 많은 사례수가 분석에서 제외되게 된다. 이에, McGrath 등¹⁴⁾은 Markov chain Monte Carlo 방법을 적용한 다중 대체법(multiple imputation)을 통해 결측치를 보완한 요인분석을 제시하였다. 이 방법을 통해 조현병 환자에서 생애 특질로서 평가된 임상 특성의 9가지 요인을 도출 하였다; ‘정동(affective)’, ‘환각(hallucination)’, ‘슈나이더의 1급 증상(Schneiderian first-rank symptoms)’, ‘음성증상(negative)’, ‘와해(disorganization)’, ‘기능저하(disability/impairment)’, ‘전구기(prodromal)’, ‘소아 청소년기 사회성(child-adolescent sociability)’, ‘학업능력(scholastic)’ 등. 또한, 이들 요인 각각의 유전율(heritability)이 상당히 높음을 확인함으로써, 이들이 유전연구의 정량적 표현형으로 활용될 수 있음을 보여주었다.¹⁴⁾ McGrath 등¹⁴⁾의 방법을 따라 본 저자들은 한국인 조현병 환자를 대상으로 생애 특질로서의 임상적 특성을 토대로 새로운 증상 차원 표현형을 도출한 바 있다.¹⁵⁾ 이를 광범위 유전체 연관분석 연구에 적용하여 유의미한 연관 부위를 발견하기도 하였다.¹⁵⁾ 생애 특질로서의 증상 차원 표현형이 임상 아형으로서 고유한 의미를 가지는지 검증하기 위해서는 이들이 조현병의 다른 병리 및 임상적 특성과 독립적인 연관성을 가지는지 확인하는 것이 필요하다.

인지기능의 저하는 조현병의 핵심 병리로 지속적으로 주목

받고 있다.¹⁶⁾ 조현병 환자는 중등도에서 고도의 인지기능 저하를 나타내며,¹⁷⁾ 치매나 양극성 장애, 주요 우울장애 등과는 다른 차별적인 영역별 결합 양상을 보인다고 알려져 있다.¹⁸⁾ 또한, 인지기능의 저하는 전구기에서부터 시작되어¹⁹⁻²¹⁾ 병의 진행과 더불어 지속되며,^{22,23)} 환자의 발병하지 않은 형제자매에서도 나타나는 등 조현병의 내적표현형으로 알려지고 있다.^{24,25)} 증상 특성과 인지기능 저하의 연관성을 조사한 선행 연구들은 주로 단일 시점의 증상을 평가하였다. Strauss²⁶⁾가 선행 연구들을 종합한 결과, 음성 증상은 시각적 기억, 처리 속도와 유의한 관련성을 보였고, 양성 증상은 언어적 기억력, 청각적 처리와의 연관성이 확인되었다. Robert 등²⁷⁾과 Mohamed 등²⁸⁾의 연구에 따르면, 항정신성 약물의 영향이 적은 초발 조현병 환자에서도 인지기능이 저하되어있으며 이는 음성 증상과 관련되어 있었다. 조현병의 증상과 인지 기능의 장기적인 경과에 대해서는, 증상이 호전 되어도 인지기능 저하는 지속되었다는 보고가 있고,²⁹⁾ 반대로 음성증상의 호전이 지능의 호전과 연관되어 있다는 연구 결과도 있다.³⁰⁾

현재까지 환자의 생애 특질로서의 증상 측과 인지기능의 관련성은 탐색되지 못하였다. 이러한 연구에는 조현병 환자의 인지적 결합 특성이 잘 반영 되어야 하고, 정신병적 증상이 관해 내지 완화된 안정기에도 지속적으로 나타나는 결합이 분석되어야 할 것이다. 미국의 National Institute of Mental Health 후원으로 조현병 전문가들 사이에서 광범위한 합의 과정을 거쳐 개발된 첫 표준화된 도구인 MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) 인지기능 배터리는 조현병의 병태생리를 잘 반영하면서 표준화된 구조를 가진 포괄적인 검사 배터리라고 인정받고 있다.³¹⁻³³⁾ 노지혜 등³⁴⁾은 한국인 조현병 환자 및 정상 대조군을 대상으로 이 배터리를 적용하여 요인분석을 시행한 결과 MATRICS의 6개의 인지 영역(cognitive domain)이 한국인 조현병 환자의 인지기능을 평가하기에 적합함을 확인하였다.

본 연구는, 안정기 조현병 환자를 대상으로 질병 전 과정의 임상 특성에 바탕을 둔 생애 특질로서의 증상 차원 표현형이 인지 기능과 어떤 연관성을 보이는지 조사하고자 하였다. 또한, 증상 차원 표현형과 병의 심각도, 치료 반응 등의 다른 임상 변인과의 연관성도 확인하고자 하였다.

방 법

대상 환자 선정 및 임상 평가

환자군은 삼성서울병원 정신건강의학과 및 용인정신병원에 서 모집하였다. DSM-IV에 근거하여 조현병으로 진단 받은 환

자 중 진단의 신뢰도를 높이기 위해 발병 후 2년 이상이 경과한 경우만을 포함하였으며, 만 18세 이상 50세 이하의 외래 치료를 받고 있는 안정기 환자를 대상으로 하였다. 안정기 상태는 급성기 증상이 호전되어 DSM-IV기준의 잔류형 조현병으로 진단 내릴 수 있는 경우로, '검사 전 최소 3개월 이상 일반적 임상 양상 및 약물의 변화가 없고 정신병적 증상의 악화가 없는 상태'로 정의하였다.

환자군에 대한 면접은 정신과 전문의와 5년 이상의 정신과 임상 경험을 가진 전문 간호사가 구조화된 면담도구인 DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies) 한국판³⁵⁾과 SDS (Schedule for the Deficit Syndrome)³⁶⁾을 사용해서 시행하였다. 증상의 유무는 발병 이후부터 평가 시점까지의 전 기간을 검토하여 평가하였다. 약물 치료에 대한 전반적인 반응 정도를 평가하기 위해 전반적인 임상 인상-호전도(Clinical Global Impression-Improvement : CGI-I)³⁷⁾를 사용하였다. CGI-I는 7점 척도로, 발병 이후 평가 시점까지의 전 기간을 고려하여 치료 후 호전 또는 악화 정도를 평가하였다 ; 1=대단히 많이 호전, 2=많이 호전, 3=약간 호전, 4=변화가 없음, 5=약간 악화, 6=많이 악화, 7=대단히 많이 악화. 병의 심각도를 의미하는 기능 수준은 전반적 기능 평가 척도(Global Assessment Scale : GAS)³⁸⁾를 사용하여 정신병적 증상이 가장 심각했던 시기를 기준으로 평가하였다. 인지기능의 평가는 2명의 정신보건 임상심리사가 포괄적인 신경인지검사를 시행하였다. 배제 기준은 DSM-IV 1축에 해당하는 공존 진단이 있는 경우, 인지기능에 영향을 줄 수 있는 내과적 질환이나 신경과적 질환이 동반된 경우, 알코올 및 약물 관련 장애가 있는 경우, 지능지수 70 이하인 경우로 하였다.

최종적으로 임상적 평가 및 인지기능 평가를 완료한 103명의 조현병 환자가 연구 대상 환자로 선정되었다. 증상 차원 표현형 도출에는 본 연구와 동일한 인구학적, 진단적 기준을 만족시키면서 저자들의 이전 연구에 포함된 조현병 환자 212명의 임상 자료가 추가되어 총 315명의 자료를 대상으로 요인 분석을 시행하였다.

본 연구는 삼성서울병원과 용인정신병원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았고, 모든 참여자에게 연구에 대한 충분한 설명을 제공한 후 서면 동의서를 취득하였다.

증상 차원 표현형의 도출

생애 특질로서의 증상 차원을 도출 과정은 저자들의 선행 유전연구에서 이루어졌다.¹⁵⁾ DIGS와 SDS로부터 측정된 여러 임상 지표들 중, 예비 분석을 통해 누락율이 높은 변인들을 제

외시키고, 전구기 및 활성기 증상, 결핍 증상, 자살 성향, 강박 증상 등의 특징을 포함하는 42개 증상 변인을 선정하였다. 모든 변인은 해당 증상이나 특성의 '있음(1)'과 '없음(0)'으로 기록되었다.

요인 분석을 위해 SAS version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC) 통계 프로그램을 사용하였다. 결측치를 보완하기 위해, Markov chain Monte Carlo method 방법을 적용한 다중 대체법을 실시하였으며,¹⁴⁾ 이를 통해 5개의 대체 자료세트(imputation data set)을 구하였다. 각각의 data set의 평균에 대해 사교 회전(VARIMAX rotation)을 적용한 주성분 요인분석(principal components factor analysis)을 시행하였다. 요인의 수를 결정하는 데에는 평행분석(parallel analysis)과 Velicer Minimum Average Partial Correlation 방법을 사용하였다. 요인분석 결과를 검토하여, 조현병의 기존 증상차원 가설에 부합되는 정도를 고려하여 8개의 요인으로 구성된 요인 모델을 결정하였다. 이러한 방법으로 도출된 생애 특질로서의 증상 차원은 5개의 양성 증상 관련 요인(환청 : auditory hallucination, 슈나이더의 1급 증상 : Schneiderian first-rank symptom, 피해의식 및 피해망상 : paranoid, 비편집성 망상 : non-paranoid delusion, 신체적 집착 : somatic preoccupation)과 전구기 손상(prodromal impairment), 음성 증상(negative symptom), 와해 증상(disorganization)으로 구성되어 있다.¹⁵⁾ 각 요인에 어떤 증상들이 포함되는지는 저자들의 이전 연구에 표로 제시되어 있다.¹⁵⁾

인지기능 평가

MATRICES 인지기능 배터리의 6개 인지 영역에 해당하는 포괄적인 신경인지검사를 시행하였다. 각 영역은 처리 속도(speed of processing), 작업 기억(working memory), 언어적 학습과 기억(verbal learning and memory), 시각적 학습과 기억(visual learning and memory), 주의력/경각(attention/vigilance), 추론 및 문제 해결(reasoning and problem solving)으로 이루어져 있다. 새로운 영역으로 MATRICES 인지기능 배터리에 추가된 사회적 인지(social cognition)는 본 연구에 포함되지 않았다. 이러한 요인 구조가 본 대상군에서도 적합한지에 관한 검증은 저자들의 이전 연구를 통해 이루어졌다.³⁴⁾

2명의 정신보건 임상심리사가 모든 피험자에게 정해진 순서에 의해 같은 검사 배터리를 시행하였다. 총 검사 시간은 약 2시간으로 필요 시 휴식시간을 갖도록 하였다. 구체적으로 시행된 검사와 변인에 대한 설명은 이전 연구에 제시되어 있다.³⁹⁾

분석방법

인지기능 점수로는 인지 영역별 요인점수(factor score)를 사용하였다. 모든 인지기능검사 점수는 전체 대상군의 평균과 표준편차를 이용하여 z-score로 변환하였다. 각 인지 영역에 해당하는 개별 테스트들의 점수를 이용하여 영역별로 주성분 요인분석(factor analysis followed by principal components)을 실시하여 요인 점수를 산출하였다.³⁴⁾ 6개 인지 영역에 해당하는 개별 테스트의 점수를 통합하여 전반적 인지기능(general cognitive ability, g)을 구하였고 Holtzer 등⁴⁰⁾이 제안한 방정식을 통하여 인지 영역 점수들의 개인 내 변산성(intra-individual variability)을 구하였다.

8개 증상 차원의 점수와 인지기능(6개의 인지 영역점수, 전반적 인지기능 및 개인 내 변산성)의 연관성을 확인하기 위해 연령을 보정한 Pearson의 부분상관 분석(partial correlation analysis)을 시행하였다. 증상 차원 점수와 다른 임상 변인의 연관성은 Pearson의 단순상관 분석(simple correlation analysis)을 통해 검증하였다. 임상 변인으로는 발병 이후 정신병적 상태

가 가장 악화된 시기의 GAS 점수, 발병 연령, 약물 치료 후 전반적인 호전 정도(CGI-I)가 분석되었다.

모든 통계는 Predictive Analytics Software (PASW) 17.0 윈도우용 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였고, 모든 검증에서 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

인구학적 특징 및 임상적 특징

연구에 포함된 103명의 조현병 환자의 인구학적 특성 및 임상적 특성을 표 1에 기술하였다. 남성이 50.5%, 여성이 49.5%이며, 평균연령은 30.9세였으며 평균 교육 연수는 14.2년이었다. 평균 유병기간은 7.9년이었으며, 급성기의 정신병적 상태를 기준으로 DSM-IV-TR의 아형 분류로 나누어 보았을 때 편집성 조현병이 84.2%로 가장 높은 비율을 보였다.

증상 차원 표현형과 인지 기능과의 상관성

생애 특질로서의 증상 차원 표현형과 인지 기능과의 연관성 분석 결과를 표 2에 제시하였다. ‘비편집성 망상’ 요인이 처리 속도($r = -0.26$, $p < 0.01$), 작업 기억($r = -0.26$, $p < 0.01$), 주의력/경각($r = -0.20$, $p < 0.05$), 전반적 인지 기능($r = -0.30$, $p < 0.01$)과 음의 상관관계를 보였다. 또한 인지기능 영역 점수들의 개인 내 변산성과 양의 상관관계($r = 0.341$, $p < 0.001$)를 보였다. 즉, 비편집성 망상 점수가 높을수록 인지기능의 저하가 더 심각했다. ‘음성 증상’ 요인은 ‘전반적 인지 기능’을 나타내는 g 점수와 음의 상관관계($r = -0.20$, $p < 0.05$)를 보였다.

증상 차원 표현형과 임상 변인과의 상관 관계

증상이 가장 악화된 시기를 기준으로 한 병의 심각도(GAS)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the subjects (n=103)

Variables	
Sex (M : F), n	52 : 51
Age (mean±S.D.), years	30.91±7.23
Education (mean±S.D.), years	14.17±2.17
Age of onset (mean±S.D.), years	22.92±5.96
Duration of illness (mean±S.D.), years	7.86±6.12
Number of admission (median), n	2
Subtype of schizophrenia at psychotic state, n (%) (n=101)	
Paranoid	85 (84.2%)
Disorganized	5 (5.0%)
Catatonic	2 (2.0%)
Undifferentiated	9 (8.9%)

Table 2. Correlation of lifetime symptom dimension scores with cognitive function

	Speed of processing	Working memory	Verbal learning and memory	Visual learning and memory	Attention/vigilance	Reasoning and problem solving	General cognitive ability	Intra-individual variability
Prodromal impairment factor	-0.19	-0.11	0.05	0.01	-0.04	-0.08	-0.12	0.19
Negative symptom factor	-0.13	-0.17	-0.09	-0.09	-0.17	-0.13	-0.20*	0.07
Auditory hallucination factor	-0.15	0.02	0.01	0.09	-0.08	-0.18	-0.09	0.14
Schneiderian first-rank symptom factor	0.04	0.04	-0.05	-0.06	0.08	0.14	0.05	-0.09
Paranoid factor	-0.01	-0.14	-0.04	-0.01	-0.06	0.06	-0.06	0.03
Non-paranoid delusion factor	-0.26 [†]	-0.26 [†]	-0.12	-0.06	-0.20*	-0.23	-0.30 [†]	0.34 [†]
Somatic preoccupation factor	0.03	0.18	0.08	0.14	0.07	0.16	0.14	0.01
Disorganization factor	0.13	-0.09	-0.16	-0.02	0.02	-0.04	-0.02	-0.15

Pearson correlation analysis, age was entered as covariate (* : $p < 0.05$, [†] : $p < 0.01$)

Table 3. Correlation of lifetime symptom dimension scores with clinical characteristics

	GAS at worst point	CGI-I	Age of onset
Prodromal impairment factor	-0.04	0.09	0.01
Negative symptom factor	-0.29 [†]	0.32 [†]	-0.05
Auditory hallucination factor	-0.24 [†]	0.17 [†]	0.01
Schneiderian first-rank symptom factor	-0.05	-0.08	-0.12*
Paranoid factor	-0.03	0.10	-0.05
Non-paranoid delusion factor	-0.22 [†]	0.24 [†]	-0.03
Somatic preoccupation factor	-0.06	-0.05	-0.17 [†]
Disorganization factor	-0.09	0.07	-0.06

Pearson correlation analysis (* : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$). GAS : Global Assessment Scale, CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement scale, GAS at worst point : GAS score when patients were in their worst clinical state

는 ‘음성 증상’($r = -0.29$, $p < 0.01$), ‘환청’($r = -0.24$, $p < 0.01$), ‘비편집성 망상’($r = -0.22$, $p < 0.01$) 점수와 유의한 상관성이 있었다. 약물치료 후의 전반적인 호전 정도를 반영하는 CGI-I 점수 (많이 호전 되었을 수록 낮은 점수)는 ‘음성 증상’($r = 0.32$, $p < 0.01$), ‘환청’($r = 0.17$, $p < 0.01$), ‘비편집성 망상’($r = 0.24$, $p < 0.01$) 점수와 유의한 상관성을 보였다. 발병 연령은 ‘슈나이더의 1급 증상’($r = -0.12$, $p < 0.05$), ‘신체적 집착’($r = -0.17$, $p < 0.01$) 점수와 음의 상관관계가 있었다(표 3).

고 찰

본 연구에서는 조현병 환자에서 도출된 질병 전 과정의 임상 특성을 포괄하는 생애 특질로서의 증상 차원 표현형이 환자의 안정기 인지기능과 어떤 연관성을 가지고 있는지 확인하였다. 또한 발병 연령, 병의 전반적 심각도, 치료 반응 등의 임상 변인과의 연관성도 조사하였다. 이를 통해 각 증상 차원의 독립된 표현형으로서의 타당성을 평가하고자 하였다. 그 결과, 과대 망상, 종교적 망상, 색정 망상, 부정 망상 등을 포함하는 ‘비편집성 망상’ 요인과 인지기능 중 처리 속도, 작업 기억, 주의력/경각, 전반적 인지기능 및 개인 내 변산성과의 유의한 연관성이 확인되었다. 무언증, 무감동, 무의욕증, 결핍 증후군을 포함하는 ‘음성 증상’ 요인과 전반적 인지기능과의 연관성도 확인되었다. 전반적인 병의 심각도는 ‘음성 증상’, ‘비편집성 망상’ 및 ‘환청’ 요인의 점수가 높을수록 심각한 것으로 나타났다. 이들 세 요인의 점수가 높을수록 약물치료에 대한 반응도 좋지 않은 것으로 나타났다. 종합하면, 생애 특질로서의 증상 차원 표현형은 인지기능 및 다른 임상 변인들과 서로 차별적인 연관성을 보이는 바, 발병기전에 있어서도 각각 고유의 특성을 지니는 의미 있는 표현형일 가능성이 시사되었다.

‘음성 증상’이 전반적 인지기능과 음의 상관관계를 보이는 것은, 특정 시점에서의 음성증상과 인지기능을 평가한 과거 연구에서도 발견된 결과이다. 음성증상이 낮은 IQ와 관련되어

있다는 보고가 있었고,^{29,41)} Ventura 등⁴²⁾은 메타분석을 통해 음성 증상과 인지기능과 유의한 관련성을 보여주었다. 본 연구에서 도출된 ‘음성 증상’ 요인은 무언증, 무감동, 무의욕증, 결핍 증후군을 포함하는데, Bilder 등²⁷⁾이 초발 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서 음성증상 중 무언증, 무감동, 정동 둔마가 인지 기능 저하와 관련되어 있음을 보고한 바 있다. Cohen 등⁴³⁾은 지속적이고 일차적인 음성증상으로 정의되는 결핍증후군에서 비결핍증후군에 비해 사회적 인지, 전반적 인지기능, 언어, 후각 영역에서 저하되어있는 것을 보고하였다.

본 연구에서 ‘음성 증상’ 요인은 전반적인 병의 심각도 및 저조한 치료 반응과도 연관되어 있었다. 과거 연구에서 Milev 등⁴⁴⁾은 초발 조현병 환자를 7년 간 추적관찰 한 결과, 음성증상이 정신사회적 기능을 예측하는 가장 중요한 인자임을 보고하였다. CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) 연구⁴⁵⁾에서 1,447명의 만성 조현병 환자를 대상으로 연구한 결과, 음성 증상 및 인지 기능이 치료 후 기능 회복 정도를 예측할 수 있는 요인으로 나타났다. 음성 증상은 양성 증상이나 약물 부작용, 우울 증상 등에 의해 이차적으로 나타날 수 있고, 질병 경과 중에 변할 수 있다는 점에서 특정 환자의 질병 특성을 반영하는 변수가 될 수 없다는 견해도 있다.⁴⁶⁾ 그러나, 본 연구에서는 전주기, 급성기 및 잔여기를 포함하는 전반적 임상특성에 근거해서 평가된 음성증상 요인도 과거 단일시점에서 평가된 음성증상 요인과 인지적으로 임상적 측면에서 유사함을 보여주었다.

‘비편집성 망상’ 요인이 인지 기능과 광범위한 연관성을 보이는 것은 특이할 만한 점이다. ‘비편집성 망상’ 요인은 전반적 병의 심각도 및 저조한 치료반응과도 연관성을 보였다. 이는, 단일 시점의 증상을 토대로 한 과거 연구에서 망상을 포함한 양성증상이 인지기능⁴²⁾ 혹은 기능 수준⁴²⁾과 유의한 관련성을 보이지 않은 것과 대조적인 결과이다. 그런데, 본 연구에서 양성 증상에 해당하는 다른 요인들 즉, ‘환청’이나 ‘피해의식 및 피해망상’은 인지기능 점수와 유의한 연관성을 보이지 않았다.

이를 통해 볼 때, ‘비편집성 망상’ 요인은 조현병의 다른 양성 증상과는 생물학적, 임상적 특성 면에서 차이가 나는 표현형 일 가능성이 있다. 본 연구에서 ‘비편집성 망상’ 요인은 피해 망상과 관계 망상을 제외한 과대 망상, 종교적 망상, 색정 망상, 부정 망상 등을 포함한다. 이러한 망상들은 조현병 뿐만 아니라 양극성 정동장애에서도 흔하게 발견된다.⁴⁷⁾ 아일랜드의 가족성 조현병 가족의 환자들을 대상으로 진행된 요인분석⁴⁸⁾ 결과, 본 연구의 ‘비편집성 망상’ 요인에 포함되는 과대 망상이 ‘조증 증상’ 요인에 포함되는 것으로 나타났다. 본 저자들이 이전에 시행한 광범위 유전체 연관분석 연구에서,¹⁵⁾ ‘비편집성 망상’ 요인은 15q26.1 부위와 연관이 시사되었다. 15q26 부위에는 신경세포부착분자(neuronal cell adhesion molecule)의 당화(glycosylation)에 관여하여 뇌 신경계 발달에 중요한 역할을 하는 ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2, 8-sialyltransferase 2 (ST8SIA2) 유전자가 위치하고 있다.⁴⁹⁾ 최근 15q26.1 부위가 조현병 뿐 아니라 양극성 정동장애에 대한 소인 유전자좌로 알려져 있다는 점을 고려할 때,⁴⁹⁾ ‘비편집성 망상’ 요인 및 그 유전자좌는 조현병과 양극성장애에 공통적으로 관련되어 있을 가능성이 있다. 이러한 점은, 이 요인이 강할수록 병의 활성기 최정점에서 높은 심각도를 보이며, 조현병에 적합한 일반적인 약물치료에 대해서는 반응이 떨어진다는 본 연구 결과와도 일맥상통한다고 할 수 있다.

증상 차원 표현형 중에서 ‘슈나이더의 1급 증상’ 요인과 ‘신체적 집착’ 요인이 강할수록 발병 연령이 낮아지는 양상을 보였다. Taylor⁵⁰⁾의 연구에 따르면 슈나이더의 1급 증상은 조현병 환자의 나쁜 예후와 관련되어 있었으나, 이후 진행된 연구에서는 성별, 나이, 질병의 중증도, 예후와의 연관성이 관찰되지 않았다.⁵¹⁾ 이는 각 연구에 사용된 슈나이더의 1급 증상의 정의가 일치하지 않고, 증상의 평가 시점이나 평가 방법이 각기 달랐기 때문에 상이한 결과를 보였을 가능성이 있다. ‘신체적 집착’ 요인은 환축, 신체 망상, 환미, 강박 증상, 환후, 죄책 망상을 포함하는데, Lewandowski 등⁵²⁾은 조현병, 조현정동장애, 1형 양극성장애 환자를 대상으로 한 연구에서 환축, 환후, 환미 증상을 보이는 경우 발병 연령이 빠른 것을 보고하였다. Yamada 등⁵³⁾은 망상장애 환자에서 신체 망상이 주 증상인 경우 발병 연령이 빠른 것을 확인하였다.

본 연구를 통해 생애 특질로서의 증상 차원은 인지기능 및 다른 임상 변인과 차별적인 연관성을 보이며, 생물학적으로 서로 다른 특성을 갖는 조현병의 세부 아형일 가능성을 확인하였다. 이들은 향후 유전연구를 포함한 다양한 정신생물학적 연구에서 조현병의 세부 표현형으로 활용될 수 있을 것이다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 후향적

연구로 현재 평가 시점에서 전구기에서부터 시작된 질병 전 과정의 임상적 특징을 조사하였기 때문에 회상 오류가 결과에 영향을 미칠 수 있다. 둘째, 정도의 사고 과정 장애나 기분 증상, 자세한 전구기 증상 등 후향적 평가가 어려운 임상적 변인들이 조사되지 못하였다. 셋째, 알코올 및 물질사용 장애, 신경과적 질환 등이 배제된 환자를 대상으로 하였기 때문에 본 연구 결과를 전체 조현병 환자군에 일반화하기에는 무리가 있을 수 있다. 마지막으로 모든 대상군이 항정신병약물 치료를 받고 있었으므로 약물이 인지 기능에 미치는 영향을 배제하기 어렵다.

결론

본 연구는 조현병 환자에서 도출된 질병 전 과정의 임상 특성을 포괄하는 증상 차원 표현형이 인지기능 및 다른 임상변인들과 어떤 연관성을 보이는지 조사 하였다. 그 결과, 8개의 증상 차원 표현형이 여러 영역의 인지 기능, 발병 연령, 전반적 병의 심각도, 치료반응 등과 서로 차별적인 연관성을 보이는 것을 확인하였다. ‘비편집성 망상’ 요인은 인지기능 중 처리 속도, 작업 기억, 주의력/경각, 전반적 인지기능 및 개인 내 변산성과, ‘음성 증상’ 요인은 전반적 인지기능과의 연관성을 보였다. 또한, ‘음성 증상’, ‘비편집성 망상’ 및 ‘환청’ 요인은 전반적 병의 심각도 및 저조한 치료반응과 연관성을 보이는 것을 확인하였다. 향후 조현병 연구에서 이러한 증상 차원 표현형을 토대로 생물학적으로 동질적인 세부 아형을 구성할 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어: 조현병 · 증상 차원 · 인지기능.

REFERENCES

- 1) Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991;17:27-49.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders. 4th ed. (Text Revision). Washington, DC: American Psychiatric Press;2000.
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press;2013.
- 4) Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150:3-10.
- 5) Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102:1-18.
- 6) Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi AK. Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull* 1985;11:409-419.
- 7) Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145-

- 151.
- 8) Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:341-351.
- 9) Peralta V, de Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992;161:335-343.
- 10) Fanous AH, van den Oord EJ, Riley BP, Aggen SH, Neale MC, O'Neill FA, *et al.* Relationship between a high-risk haplotype in the DTNBP1 (dysbindin) gene and clinical features of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1824-1832.
- 11) Rietkerk T, Boks MP, Sommer IE, Liddle PF, Ophoff RA, Kahn RS. The genetics of symptom dimensions of schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2008;102:197-205.
- 12) Vassos E, Sham PC, Cai G, Deng H, Liu X, Sun X, *et al.* Correlation and familial aggregation of dimensions of psychosis in affected sibling pairs from China. *Br J Psychiatry* 2008;193:305-310.
- 13) Wickham H, Walsh C, Asherson P, Taylor C, Sigmundson T, Gill M, *et al.* Familiality of symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47:223-232.
- 14) McGrath JA, Avramopoulos D, Lasseter VK, Wolyniec PS, Fallin MD, Liang KY, *et al.* Familiality of novel factorial dimensions of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:591-600.
- 15) Ryu S, Won HH, Oh S, Kim JW, Park T, Cho EY, *et al.* Genome-wide linkage scan of quantitative traits representing symptom dimensions in multiplex schizophrenia families. *Psychiatry Res* 2013; 210:756-760.
- 16) Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14:1-21.
- 17) Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12:426-445.
- 18) Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, *et al.* A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:5-19.
- 19) Bora E, Murray RM. Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis? *Schizophr Bull* 2014;40:744-755.
- 20) Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Dworkin RH, Erlenmeyer-Kimling L. Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;59-64.
- 21) Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999;156:1328-1335.
- 22) Nopoulos P, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Andreasen N. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;14:29-37.
- 23) Finkelstein JR, Cannon TD, Gur RE, Gur RC, Moberg P. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Abnorm Psychol* 1997;106:203-212.
- 24) Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasy L, Calkins ME, Ragland JD, Pogue-Geile MF, *et al.* Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:813-819.
- 25) 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.
- 26) Strauss ME. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:215-231.
- 27) Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, *et al.* Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000;157:549-559.
- 28) Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:749-754.
- 29) Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S, *et al.* Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59:137-146.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res* 2004; 72:1-3.
- 33) Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:29-39.
- 34) Noh J, Kim JH, Hong KS, Kim N, Nam HJ, Lee D, *et al.* Factor structure of the neurocognitive tests: an application of the confirmatory factor analysis in stabilized schizophrenia patients. *J Korean Med Sci* 2010;25:276-282.
- 35) Joo EJ, Joo YH, Hong JP, Hwang S, Maeng SJ, Han JH, *et al.* Korean version of the diagnostic interview for genetic studies: Validity and reliability. *Compr Psychiatry* 2004;45:225-229.
- 36) Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30:119-123.
- 37) Guy W. Clinical global impression scale. The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. Volume DHEW Publ No ADM 76 1976;338:218-222.
- 38) Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-771.
- 39) Baek JH, Kim JS, Ryu S, Oh S, Noh J, Lee WK, *et al.* Association of genetic variations in DTNBP1 with cognitive function in schizophrenia patients and healthy subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012;159B:841-849.
- 40) Holtzer R, Verghese J, Wang C, Hall CB, Lipton RB. Within-person across-neuropsychological test variability and incident dementia. *JAMA* 2008;300:823-830.
- 41) Carlsson R, Nyman H, Ganse G, Cullberg J. Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:102-111.
- 42) Ventura J, Helleman GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;113:189-199.
- 43) Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, Kirkpatrick B, Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr Bull* 2007;33:1201-1212.
- 44) Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;162:495-506.
- 45) Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE

- data. *Schizophr Res* 2012;137:147-150.
- 46) Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-583.
 - 47) Dunayevich E, Keck PE Jr. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:286-290.
 - 48) Arai M, Yamada K, Toyota T, Obata N, Haga S, Yoshida Y, *et al.* Association between polymorphisms in the promoter region of the sialyltransferase 8B (SIAT8B) gene and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:652-659.
 - 49) Vazza G, Bertolin C, Scudellaro E, Vettori A, Boaretto F, Rampinelli S, *et al.* Genome-wide scan supports the existence of a susceptibility locus for schizophrenia and bipolar disorder on chromosome 15q26. *Mol Psychiatry* 2007;12:87-93.
 - 50) Taylor MA. Schneiderian first-rank symptoms and clinical prognostic features in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:64-67.
 - 51) Nordgaard J, Arnfred SM, Handest P, Parnas J. The diagnostic status of first-rank symptoms. *Schizophr Bull* 2008;34:137-154.
 - 52) Lewandowski KE, DePaola J, Camsari GB, Cohen BM, Ongur D. Tactile, olfactory, and gustatory hallucinations in psychotic disorders: a descriptive study. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:383-385.
 - 53) Yamada N, Nakajima S, Noguchi T. Age at onset of delusional disorder is dependent on the delusional theme. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:122-124.