

정신분열병의 혈소판 Monoamine Oxidase 활성도에 관한 연구

서울대학교 의과대학 정신과학교실** 및 약리학교실***

우 종 인** · 박 찬 응***

= Abstract =

Studies on Platelet Monoamine Oxidase Activity in Schizophrenics

Jong-Inn Woo,** M.D. and Chan Woong Park,*** M.D.

Departments of Psychiatry** and Pharmacology,*** College of Medicine, Seoul National University

To investigate the relationship between platelet monoamine oxidase activity and serum levels of testosterone and estradiol in schizophrenic patient, 78 chronic patients were compared with 135 normal controls.

- 1) The monoamine oxidase activity of chronic schizophrenic group was lower than normal group.
 - 2) In normal group, there was no sex difference in monoamine oxidase activity. But in chronic schizophrenic group, the monoamine oxidase activity in male was lower than female.
 - 3) In male schizophrenic group, the serum estradiol level was lower than normal group.
 - 4) In female schizophrenic group, the serum testosterone level was lower than normal group.
- The significances of relationship between platelet monoamine oxidase activity and sex hormones are discussed.

서 론

정신분열병이 뇌 Monoamine 대사의 변화와 밀접한 관련이 있다는 가설이 대두되어 있고, Monoamine Oxidase(이하 MAO로略함)가 이 뇌단가아민들의 대사에 중요한 분해 효소라는 점에서, 그동안 많은 학자들이 정신분열병의 원인을 규명하기 위한 시도의 하나로 이 뇌 MAO와 비교적 유사한 물리화학적인 특성을 가진 것으로 밝혀진 혈소판 MAO의 활성도를 정신분열병환자에서 연구하여 왔다^{2,3}.

지금까지 발표된 정신분열병의 혈소판 MAO 활성도에 관한 연구들을 살펴보면 一部 변화가 없다는 보고들^{4,5}을 제외한 나머지 대부분의 연구들이 性的 구별없이 만성 정신분열병 환자에서 단순히 혈소판 MAO 활

* 본 연구는 1981년도 산학 협동재단 학술연구비 지원에 의하여 수행되었음.

성도가 전반적으로 낮다고 보고³하고 있는 것에 反하여, 최근 Gattaz 등⁶을 비롯한 몇몇 연구자^{7,8}들은 만성 정신분열병에서 혈소판 MAO 활성도의 변화가 어느 한성에 국한되어 있을뿐 아니라 性に 따른 혈소판 MAO 활성도의 차이도 정상인과 그 양상이 서로 다르다고 주장하고 있다.

만일 이러한 주장들이 사실이라면 혈소판 MAO 활성도의 변화가 정신분열병의 병리기전과 어떤 관련이 있는지 아직 구체적으로 밝혀져 있지 않은 실정에서, 이것은 혈소판 MAO 활성도와 관련된 정신분열병의 병리기전에 남녀 사이의 차이가 있다는 것을 반영하는 중요한 결과들이며, 동시에 정상인에서 혈소판 MAO 활성도의 性的 차이를 유발하는 요소들이 정신분열병에서 변화한다는 점을 시사하는 결과들로서 정신분열병의 병리기전의 또 다른 일면을 규명할 수 있는 계기를 마련하여 주고 있다고 생각된다. 그러나 이러한 주장을 펴고 있는 보고자⁶⁻⁸들 사이에서도 그 결과가 서

로 상반되어 있을뿐 아니라 이러한 주장들이 시사하고 있는 정신분열병의 병리기전상의 변화를 검토한 연구도 거의 발견되지 않는다.

그러므로 著者들은 만성 정신분열병환자에서 혈소판 MAO 활성도를 측정하여 그 결과를 性에 따라 분석하고, 아울러 현재 정상인에서 혈소판 MAO 활성도의 性的 차이를 유발한다고 알려져 있는 여러 요소들중에서 우선 Testosterone 과 Estradiol 을 혈장에서 측정하여 그 변화여부를 관찰한다.

대상 및 방법

1) 정상대조군 및 환자군

(1) 정상 대조군 : 정상대조군은 남자가 71명 여자가 64명으로 총 135명이며, 어떤 신체질환이나 정신질환도 없는 의과대학생과 병원 근무자들로 하였다. 정상대조군의 연령분포는 남자가 19~47세 (평균 26.2세) 이고 여자는 19~42세 (평균 25.7세)이었다.

(2) 환자군 : 환자군은 현재 정신병원에 입원하여 항정신병약물을 투약 받고 있는 만성 정신분열병 환자로써 남자가 33명이고 여자가 45명으로 총 78명이다. 정신분열병의 진단은 DSM-III¹⁰⁾를 기준으로 하였고 신체질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 환자군의 연령분포는 남자가 20~42세 (평균 28.3세)이고 여자는 19~37세 (평균 24.8세)이었다.

2) 측정방법

(1) 혈소판 MAO 활성도 측정법 : 혈액을 EDTA vacutainer tube 로 약 10 ml 가량 채취하여 2시간 이내에 Berretini¹¹⁾ 등이 사용한 방법에 따라 혈소판 소체를 만들어 측정시까지 -20°C 이하에서 냉동 보관하였다. 혈소판 MAO 활성도는 혈액 채취후 15~20일 사이에 Kynuramine 을 기질로 한 Kraml 씨 방법¹²⁾을 변형하여 Spectrofluorophotometer 로 측정하였고, 그 측정 값을 Lowry 씨 방법¹³⁾에 의하여 정량한 혈소판 소체의 단백질 함양으로 보정하여 혈소판 MAO 활성도를 산출하였다.

(2) 혈장 Testosterone 및 Estradiol 농도 측정법 : 정상대조군에서는 표본 채취가 가능하였던 남자 30명, 여자 13명, 총 43명을 대상으로 하고, 환자군에서도 역시 표본 채취가 가능하였던 남자 6명 여자 10명 총 16명을 대상으로 하여 오전 11시~11시 30분 사이에 혈액을 채취한후 혈장을 즉시 분리하여 -20°C 이하에서

냉동 보관하였다. 특히 여자의 경우에는 규칙적인 월경주기를 가진 사람만 대상으로 하고 혈액 채취시기를 월경후 5~8일 사이로 일정하게 행하였다.

혈장 Testosterone 및 Estradiol 농도는 혈액 채취후 2주일 이내에 1980년 WHO에서 정한 방사면역측정법을 사용하여 남녀를 각각 분리하여 중복 측정하였다.

3) 통계

통계는 혈소판 MAO 활성도의 경우에는 χ^2 검사를 행하였고, 혈장 Testosterone 및 Estradiol 농도의 비교 검토에는 Mann-Whitney 검사를 적용하였다.

결 과

1) 혈소판 MAO 활성도의 남녀별 변화

Table 1과 Fig. 1에서 보는 바와 같이 남자 정신분열

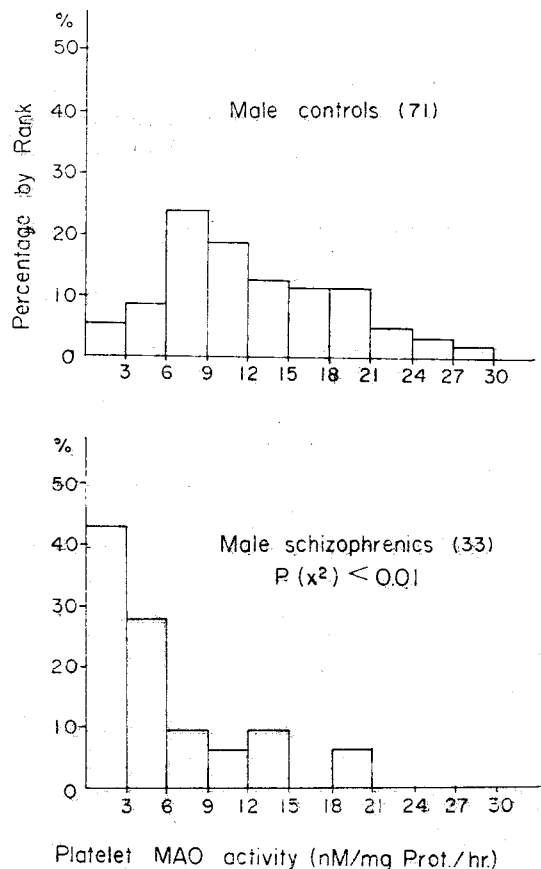


Fig. 1.

병 환자군의 혈소판 MAO 활성도의 평균치는 5.66 nM/mg prot./hr.이고 정상 남자대조군의 평균치는 12.02 로써 통계적으로 의미있게 남자 정신분열병 환자에서 혈소판 MAO 활성도가 낮은 사람이 더 많았다($p(x^2)$

<0.01).

Table 1과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 여자 정신분열병 환자군의 혈소판 MAO 활성도의 평균치는 8.57 nM/mg prot./hr.이고 정상 여자 대조군의 평균치는

Table 1. Platelet MAO activity in normal controls & schizophrenics (nM/mg Protein/hr.)

Group	Sex	N.	Range	Md.	M.±S.D.
Controls	M	71	1.208~29.857	10.392	12.024±6.321
	F	64	2.179~26.616	11.230	11.436±5.951
	T	135	1.208~29.857	10.078	11.745±6.155
Schizophrenics	M	33	0.744~19.999	3.243	5.663±5.295
	F	45	1.134~23.833	7.577	8.573±5.173
	T	78	0.744~23.833	5.811	7.432±5.419

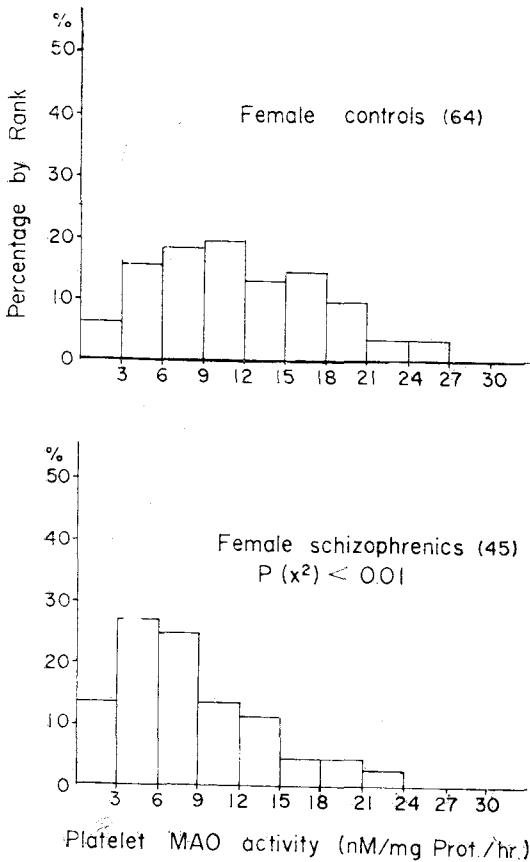


Fig. 2.

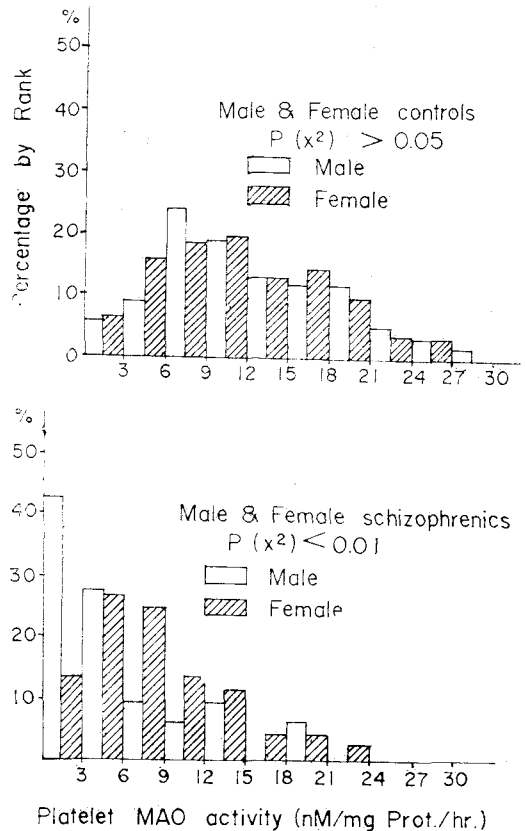


Fig. 3.

Table 2. Plasma testosterone & estradiol levels in normal controls & schizophrenics

Sex Hormones	Sex	Normal Controls	Schizophrenics
Testosterone(M.±S.D. ng/ml)	M	5.85± 2.26(30)	5.15± 2.05(6)
	F	0.95± 1.29(13)	0.25± 0.11(10)*
Estradiol(M.±S.D. pg/ml)	M	70.83±28.49(30)	49.81±25.72(6)
	F	97.83±90.46(12)	59.59±47.92(10)

() : No. of Subjects

*: p=0:01

11.45로써 여자 정신분열병 환자에서도 통계적으로 의미있게 혈소판 MAO 활성도가 낮은 사람이 더 많았다 ($p(x^2) < 0.01$).

2) 혈소판 MAO 활성도의 남녀간 차이

Table 1.과 Fig. 3에서 보는 바와 같이 정상대조군에서 남자의 혈소판 MAO 활성도의 평균치는 12.02 nM/mg prot./hr.이고 여자의 평균치로 11.45로써 정상 남녀간의 혈소판 MAO 활성도의 차이는 없었으나, 정신분열병 환자군의 경우에는 남자환자의 혈소판 MAO 활성도의 평균치가 5.66 nM/mg prot./hr.이고 여자환자의 평균치는 8.57로써 평균치에서 약 66%가량 남자환자가 더 낮은뿐 아니라 남자 정신분열병 환자에서 통계적으로 의미있게 여자 정신분열병 환자보다 혈소판 MAO 활성도가 낮은 사람이 더 많았다 ($p(x^2) < 0.01$).

3) 혈장 Testosterone 및 Estradiol의 남녀별 변화

남자 정신분열병 환자에서 혈장 Testosterone 농도는 정상 대조군과 별 차이가 없었고 혈장 Estradiol의 경우에도 정상대조군에 비하여 낮은 경향은 보였으나 통계적인 의미는 없었다.

여자 정신분열병 환자에서는 혈장 Testosterone 농도의 평균치가 0.25 ng/ml으로써 정상대조군의 평균치인 0.95보다 통계적으로 의미있게 낮았으나 ($p=0.01$), 혈장 Estradiol 경우에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 2참조).

고 안

Gattaz 등⁶⁾과 Landowski 등⁸⁾은 만성 정신분열병 환자에서 혈소판 MAO 활성도가 남자 환자에서만 낮고 여자 환자의 경우에는 변화가 없다고 보고하고 있으며 Friedman 등⁷⁾은 혈소판 MAO 활성도가 남자 정신분열병 환자에서는 변화가 없고 통계적인 의미는 약하지만

오히려 여자 환자에게서 낮다고 보고하였다. 이러한 일련의 연구⁶⁻⁸⁾들은 비록 상반된 결과를 보고하고 있지만 정신분열병에서 혈소판 MAO 활성도의 변화가 어느 한 쪽에 국한된 특이한 변화라는 것을 주장한다는 점에서 그동안 주목되어 왔다.

그러나 혈소판 MAO 활성도가 만성 정신분열병 환자에서 남녀 모두 정상인에 비하여 낮은 사람이 더 많았다. 이러한 본 연구결과는 적용한 통계방법의 차이로 엄밀한 비교는 어렵지만 Murphy 등¹⁴⁾의 보고와 일치한다. 만성 정신분열병 환자에서 혈소판 MAO 활성도의 변화가 어느 한 쪽에 국한된 변화는 아니지만 남자 정신분열병 환자가 여자 정신분열병 환자보다 혈소판 MAO 활성도가 낮은 사람이 더 많았다. 현재 혈소판 MAO 활성도가 낮다는 것이 정신분열병의 병리기전과 어떤 관련이 있는가는 아직 구체적으로 밝혀져 있지 않지만, Wyatt와 Murphy 등¹⁵⁾이 주장하고 있는 바와 같이 낮은 혈소판 MAO 활성도가 유전적으로 정신분열병에 이환될 가능성이 높다는 것을 가리키는 지표라고 한다면 남자 정신분열병 환자가 여자 정신분열병 환자보다 혈소판 MAO 활성도가 낮은 사람이 더 많다는 본 연구결과는 낮은 혈소판 MAO 활성도를 가지고 있는 사람이 남자인 경우에는 여자보다 정신분열병에 걸릴 확률이 더 높다는 것을 시사할 수도 있다고 생각한다. 여기에서 한걸음 더 나아가서 이러한 본 연구결과는 정상인에서 혈소판 MAO 활성도가 남녀간에 차이가 없다는 본 연구결과에 비추어 본다면 낮은 혈소판 MAO 활성도가 정신분열병의 병리기전에서 차지하는 비중이 여러 환자의 경우보다는 남자 환자에서 더 무겁다는 가정을 할 수도 있다. 그러나 정상인에서 혈소판 MAO 활성도가 남녀간에 차이가 없다는 본 연구결과는 차이가 있다는 여러 연구자들의 보고^{6-8, 16)}와 상치되고 있어 앞으로 이에 관한 연구 검토가 보다 신중히 이루어져야 할 것으로 생각된다. 만성 정신분열병에서 남자 환자가 여자 환자보다 혈소판 MAO 활성도

가 낮은 사람이 더 많다는 본 연구결과에 덧붙여 여자 환자의 혈소판 MAO 활성도의 평균치가 남자 환자보다 약 66%가량 높다는 결과를 보인 본 연구는 혈소판 MAO 활성도가 여자 환자의 경우에 남자 환자보다 약 53%가량 높다고 보고있는 Gattaz 등¹⁰⁾이 주장하는 바와 같이, 여자 환자의 혈소판 MAO 활성도가 남자 환자보다 월등히 높기 때문에 정신분열병의 혈소판 MAO 활성도에 관한 연구 결과가 연구대상의 性的 분포의 차이에 의하여 달라질 가능성이 있다는데 동의한다.

정상인에서는 혈소판 MAO 활성도에 남녀간의 차이가 없었으나 만성 정신분열병 환자에서는 남녀간에 차이가 있다는 본 연구결과는 정상인에서는 혈소판 MAO 활성도에 남녀간의 차이가 있었으나 정신분열병 환자에서는 그 차이가 사라졌다는 Friedman 등의 보고¹²⁾와는 다르나, 정상인에서 보였던 혈소판 MAO 활성도의 남녀간의 차이가 정신분열병 환자에서 더욱 그 차이가 강화된다는 Gattaz 등¹⁰⁾의 보고와는 비록 정상인에서의 남녀간의 차이에 대한 결과는 다르지만 정신분열병 환자에서 혈소판 MAO 활성도의 남녀간의 차이가 더욱 뚜렷해진다는 점에서 일치한다고 할 수 있다. 그러므로 이러한 본 연구결과와 Gattaz 등¹⁰⁾의 보고는 혈소판 MAO 활성도의 性的 차이를 유발하는 요소들이 정신분열병에서 변화한다는 것을 함께 제시하고 있는 결과라고 할 수 있다.

현재 혈소판 MAO 활성도의 남녀간의 차이를 유발하는데 관여한다고 추정되고 있는 여러 요소들중에서 가장 유력한 요소의 하나인 Testosterone 과 Estradiol 의 혈장 농도를 측정 한 결과, 여자 정신분열병 환자에서는 의미있게 남성 호르몬인 Testosterone 이 저하되어 있고, 남자 정신분열병 환자에서는 비록 통계적인 의미는 약하지만 여자 호르몬인 Estradiol 이 저하되어 있었다. 性호르몬인 Testosterone 과 Estradiol 이 행동, 성격형성 및 정서변동등에 영향을 미치고 있다^{17,18)}고 알려져 왔고 정신분열병에서도 비정상적인 性的 증상이 많이 나타나므로 오래 전부터 정신분열병에 어떤 性호르몬대사의 이상이 있을 것으로 추정하고 많은 학자들이 남자 환자에서 주로 남성호르몬인 Testosterone 을, 여자 환자에서는 주로 여성호르몬인 Estrogen 을 측정하여 왔으나 아직 뚜렷한 결과를 얻지 못하고 있다¹⁹⁾. 그러나 정신분열병 환자에서 각각 이성호르몬의 저하가 있다는 본 연구결과는 여자 정신분열병 환자에서 androgen 이 중요한 역할을 한다는 Taylor 의 보고²⁰⁾와 어느 정도 일치한다고 할 수 있으나 연구대상이 제한되어 있어 아직 결론적인 말을 할수는 없지만 최소한 앞으로 정신분

열병의 性호르몬대사의 이상에 관한 연구의 한 방향을 제시하고 있다고는 할 수 있겠다.

性호르몬인 Testosterone 과 Estradiol 이 혈소판 MAO 활성도의 남녀간의 차이와 구체적으로 어떻게 관련되어 있는가가 아직 밝혀져 있지 않은 상태에서 정신분열병환자의 性호르몬변화에 관한 본 연구 결과를 혈소판 MAO 활성도의 性的 차이와 관련하여 검토하는 것은 무리이다. 그러나 Testosterone 및 Estradiol 이 同性에서는 각각 혈소판 MAO 활성도를 억제하는 경향이 있는 반면에 비록 동물실험의 결과이지만 異性에서는 각각 조직 MAO 활성도를 증가시킨다는 보고²¹⁾가 있어, 단일 정신분열병 환자에서 각각 이성호르몬이 저하되어 있다는 본 연구결과와 정신분열병환자에서의 혈소판 MAO 활성도의 변화가 서로 관련이 있다면, 남자 환자의 경우에는 Estradiol 이 여자 환자의 경우에는 Testosterone 이 관련되었을 가능성이 있으나 앞으로 보다 면밀하고 다각적인 연구 검토가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

만성 정신분열병 환자에서 性에 따른 혈소판 MAO 활성도의 변화양상을 분석하고 이에 관련하여 혈장 Testosterone 및 Estradiol 농도의 변화를 검토하고자, 135명의 정상대조군과 78명의 만성 정신분열병 환자를 대상으로 하여 혈소판 MAO 활성도와 혈장 Testosterone 및 Estradiol 농도를 측정 한 결과는 다음과 같다.

1) 만성 정신분열병 환자에서 혈소판 MAO 활성도는 남녀 모두 그 정상대조군에 비하여 낮은 사람이 더 많았다.

2) 혈소판 MAO 활성도의 남녀간의 차이는 정상대조군에서는 없었지만 만성 정신분열병 환자가 여자 환자에 비해 혈소판 MAO 활성도가 낮은 사람이 더 많았다.

3) 남자 정신분열병 환자에서는 혈장 Estradiol 농도만 정상대조군에 비하여 저하되어 있었고, 여자 정신분열병 환자에서는 혈장 Testosterone 농도만 정상대조군에 비하여 저하되어 있었다.

REFERENCES

- 1) Carlsson, A: *Antipsychotic drugs, Neurotransmitters and Schizophrenia, Am. J. Psychiat.* 135:164-173, 1978.

- 2) Murphy, DL, et al: *Monoamine oxidase in man: enzyme characteristics in platelets, plasma and other human tissues, in Neuropsychopharmacology of Monoamines and Their Regulatory Enzymes. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol 12. Edited by Usdin E. New York, Raven Press, pp 71-85, 1974.*
- 3) Wyatt, R.J. et al.: *Monoamine oxidase in schizophrenia: An overview, Schizophrenia bulletin 6:199-207, 1980.*
- 4) White, H.L. et al.: *Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia. Am. J. Psychiat. 133: 1191-1193, 1976.*
- 5) Belmaker R. et al: *Platelet monoamine oxidase in schizophrenia and manic-depressive illness. British Journal of Psychiatry, 129:227-232, 1976.*
- 6) Gattaz et al: *Low platelet MAO activity & schizophrenia: Sex differences. Acta Psychiat. Scand. 64:167-174, 1981.*
- 7) Freidman, E. et al: *Platelet monoamine oxidase activity in psychiatric patients. Am. J. Psychiat. 131:1392-1394, 1974.*
- 8) Landowski, J.: *Blood platelet MAO activity in various forms of schizophrenia. Psychiatria Polska, 11:505-509, 1977.*
- 9) Sullivan et al: *Metabolic factors affecting Monoamine oxidase activity, Schizophrenia bulletin, 6:308-313, 1980.*
- 10) *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 3rd Ed. by American Psychiatric Association, 1980.*
- 11) Berrettini, W.H. et al: *Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenia, Am. J. Psychiat. 134:805-806, 1977.*
- 12) Kraml, M: *A rapid microfluorometric determination of MAO, Biochem. Pharmacol. 14: 1683-1685, 1965.*
- 13) Lowry, D.H. et al: *Protein measurement with Folin phenol reagent, J. biol. Chem. 193:265-275, 1951.*
- 14) Murphy, D.L.: *Monoamine oxidase in chronic schizophrenia: studies of hormonal and other factors affecting enzyme activity, Brit. J. Psychiat. 130:151-158, 1977.*
- 15) Wyatt, R.J. et al: *Reduced monoamine oxidase activity in platelets: A possible genetic marker for vulnerability to Schizophrenia Science, 173: 916-918, 1973.*
- 16) Robinson, D.S. et al: *Relation of sex and aging to monoamine oxidase activity of human brain plasma and platelets. Archives of General Psychiatry, 24:536-539, 1971.*
- 17) Rose RM, et al: *Plasma testosterone levels in the male rhesus: influences of sexual and social stimuli. Science 178:643-645, 1972.*
- 18) Janowsky D.S. et al: *Monoamines and ovarian hormone-linked sexual and emotional changes: a review. Arch. Sex. Behav. 1:205-218, 1971.*
- 19) Frohman C.E. et al: *The biochemistry of schizophrenia, in American Handbook of Psychiatry 2nd Ed. Vol II, by Arieti. S. N.Y. Basic Books, pp.601-626, 1974.*
- 20) Taylor M.A.: *Sex ratios of Newborns: Associated with Prepartum & Postpartum Schizophrenia, Schizophrenia, Science. 164:723-724, 1969.*
- 21) Wurtman R.J. et al: *Sex steroids, cardiac ³H-norepinephrine and tissue monoamine oxidase levels in the rat. Biochem. Pharmacol. 12: 1417-1419, 1963.*