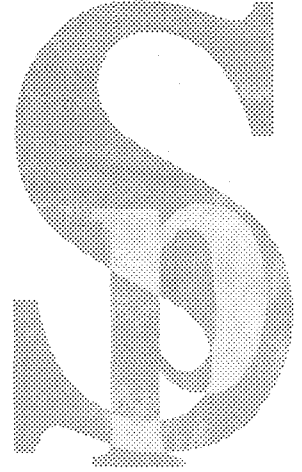


정신분열증의 기억장애

Memory Disorder in Schizophrenia

전덕인*
Duk-In Jon, M.D., Ph.D.*



Abstract

Memory disorder is the most consistent neuropsychological finding in schizophrenia and seems to be a stable trait in it. It is suggested that memory dysfunction found in patients with schizophrenia is primary to biological abnormalities, not secondary to attention deficits they have. Although temporal lobe structures including hippocampus and thalamus have traditionally been thought to be implicated regions for memory disorder in schizophrenia, recent studies indicate the possibility of abnormalities in the frontal lobe and the neural circuits between brain regions. Advanced research methods such as functional imaging technique are expected to produce more detailed informations about memory function in schizophrenia.

Key words: Schizophrenia · Memory disorder

Sleep Medicine and Psychophysiology 4 (1) : 39-48, 1997

서론

기억이 없다면 모든 인지기능이 수행되지 못한다고 해도 무리가 아닐 만큼 기억력은 두뇌활동의 근본

을 이루고 있지만, 기억력을 하나의 단순 인지기능이라고 할 수는 없다. 오히려 여러 가지 처리과정으로 이루어져 있고 각기 다른 인지체계 및 뇌부위가 복합적으로 관여하는 포괄적인 기능이다. 그런만큼 뇌의

* 연세대학교 의과대학 정신과학 교실

* Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

이상이 기억기능에 민감하게 반영될 수 밖에 없으며, 정신분열증의 생물학적 이상을 알지 못했던 초기 연구에서부터 기억장애가 관찰되고 또 기술되었던 것은 당연한 결과라고 할 수 있다. 따라서 기억장애는 그 동안 정신분열증의 본질을 들여다 볼 수 있는 창구(窓口)로 여겨져서 많은 연구의 대상이 되었고 광범위한 연구결과가 발표되었다. 이 글에서는 정신분열증의 기억장애에 대해 현재까지 자주 논의된 연구관점에 따라 요약기술하였다.

연구관점

1. 일차적 장애 대 이차적 장애 (Primary vs Secondary)

정신분열증의 인지기능에 관한 초기 연구들은 정신분열증에서 관찰되는 인지기능 장애의 주요 원인이 주의력 장애에 있다고 보았고, 기억장애도 주의력, 각성, 동기(motivation) 등의 저하나 executive function의 장애에서 기인된 이차적 문제로 판단했다(1). 그러나 점차 기억력 자체에 일차적인 결함이 있으며 신경생물학적 근거를 갖고 있다는 결과가 발표되고 있다. 신경심리학적 연구 외에 뇌영상연구, 병리연구 등을 통해 측두-해마, 시상(thalamus) 등 소위 기억구조(memory structure)에 생물학적 이상이 있음이 밝혀졌기 때문에 이차적 장애라는 견해는 설득력이 약해졌다. 따라서 현재는 기억장애를 정신분열증에 내재된 근본적인 결함으로 보는 것이 타당하다.

정신분열증과 정상인에게 다양한 인지과제를 적용한 후, 통계적 방법으로 주의력의 영향을 통제한 연구에서 정신분열증 환자는 주의력과 상관없이 새로운 정보의 획득에 장애가 나타났다(2). 만약 기억장애가 주의력 장애 때문이라고 가정한다면 기억과제에 요구되는 주의력의 정도에 따라 기억과

제의 수행력이 다를 것이라고 추측할 수 있다. 이런 가정하에 주의력 요구 정도가 다른 여러 과제를 시행한 연구자들은 정신분열증 환자에게서 모든 과제의 수행이 떨어졌음을 발견하고 정신분열증의 기억장애가 이차적이라는 주장을 반박하였다(3). 한편 이 연구결과는 뒤에서 기술하는 자동과정과 통제과정의 개념으로 해석할 수도 있다.

2. 전반적 장애 대 선택적 장애 (Generalized vs Selective)

Kraepelin이 기술한 바에 따르면 정신분열증의 인지기능은 전반적인 황폐화(general deterioration) 과정을 취한다. 대부분의 초기 연구자들은 Kraepelin 처럼 전반적 인지결함이 있다는 견해에 동조했다. 그러나 다양한 시각의 연구결과가 축적됨에 따라 일부 인지기능에는 “선택적인 장애”가 보다 현저하다는 주장이 대두되었다. 대표적인 것이 기억력이다. 여러 인지기능의 수행을 직접적으로 비교한 연구에서 Saykin등(4)은 정신분열증에 전반적인 인지기능의 이상이 있다기 보다는 기억과 학습에 선택적인 장애가 관찰되었다고 보고했다. 그 동안 비록 기억의 이상이 단독적으로 보고되긴 했으나 기억기능이 다른 인지기능과 함께 직접적으로 비교되진 않았었기 때문에 이 결과는 큰 의의를 가진다. 최근의 다른 연구에서도 Saykin등(5)은 항정신병 약물을 복용한 적이 없는 첫 발병 정신분열증 환자에서 언어성 기억력이 가장 두드러진 장애를 보였다고 보고하면서 약물과 만성적 임상경과의 영향이 배제되어도 역시 기억장애가 있음을 강조하였다. 이 연구의 또다른 의의는 정신분열증군과 정상군 사이에서 언어성 기억과 학습이 통제되면 다른 인지기능의 차이가 약화되는 반면, 언어성 기억과 학습은 주의력, 추상능력 및 다른 인지기능이 통제되어도 여전히 손상되었음을 보여주면서 정신분열증에서 기억력의 선택적인 중요성을 부각시킨 것이다.

Gold등(3)도 Wechsler Memory Scale을 사용한 연구에서 다수의 정신분열증 환자는 지능에 비해 기억력이 떨어진 결과에 의거하여 “전반적 결함” 가설을 반대했다.

반면에 “전반적 결함”을 주장한 연구도 많은데 Blanchard와 Neale(6)의 주장이 대표적이다. 그들은 약물투여, 사회인구학적 변인, 분석방법 등의 혼란요인을 통제한 연구디자인으로 28명의 정신분열증 환자들에게 좌반구, 우반구, 전두엽에 민감한 검사들을 시행하였다. 그 결과 대부분의 검사에서 장애가 나타났고 한 부위나 한 기능에 선택적인 결함은 관찰할 수 없었다고 하면서 Saykin등(4)의 주장을 반박하였다. 그러나 Blanchard와 Neale(6)의 연구는 Saykin등(4)의 연구에 비해 환자군의 나이가 10살 정도 많았으며, 검사당시 임상증상이 현저했기 때문에 비교함에 있어서 주의가 필요하다.

한편으로 종합적인 입장에서 정신분열증의 인지 기능의 장애에는 두 수준이 있다고 한 Goldberg등(7)의 제안이 오히려 설득력을 가진다. 즉 정신분열증에는 전반적인 인지장애가 있으며 그 중에서도 전두-측두 피질체계의 장애가 특히 심하다는 것이다. 이러한 관점에서 본다면 Saykin등(4)과 Blanchard와 Neale(6)의 결과도 서로 상반되지 않는 동일한 맥락에서 이해될 수 있을 것이다.

3. 부호화 장애 대 인출 장애 (Encoding vs Retrieval)

기억의 과정은 부호화(encoding), 저장(storage), 인출(retrieval)의 3단계로 흔히 나뉜다. 이럴 때 정신분열증의 기억장애가 어느 과정의 결함에서 비롯되었는지 조사한 연구가 많다. 정신분열증의 기억에 관한 초기의 연구들은 비교적 일관되게 상기(recall) 과제 수행의 저하를 보고하였고 이에 비해 인식(recognition)과제 수행은 비교적 정상적이라고 하였다. 이러한 결과를 기억과정의 관점으로 분석하는

경우, 우선 부호화에 결함이 있다고 한다면 자료가 입력되어 처리되는 첫 과정의 장애이기 때문에 자유상기 뿐 아니라 단서제공을 통해 인출과정도 도움을 받는 인식검사에서도 장애가 나타날 것이다. 반면에 부호화는 잘 되어있는데 인출이 적절히 이루어지지 않는 경우라면 인출이 어려운 자유상기는 장애를 받는 반면 인식과제 수행은 유지될 것으로 생각할 수 있다. 그러므로 정신분열증의 기억과정은 주로 인출 즉 후부호화 과정(postencoding process)의 결함으로 해석할 수 있다. 이러한 분석은 상기와 인식의 중요한 차이점이 인출과정에 있다고 가정하는 것으로서, 인출의 난이도에 따라 기억수행이 달라졌다는 것은 인출의 영향이 그만큼 크다고 본 것이다. 따라서 정신분열증의 기억장애가 후부호화 결손에서 초래되었다고 쉽게 추정할 수 있었다(8). 한편 상기과제와 함께 인식과제에도 장애가 있다면 어느 기억 단계의 이상으로 해석할 수 있을까. 상기과제와 인식과제의 난이도를 같도록 조정하여 만성 정신분열증 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 인식과제에도 장애가 나타났고, 예전과 달리 최근 연구에서는 인식과제의 장애가 지속적으로 보고되기 때문이다(10). 앞서 밝힌 관점에서 본다면 인식과제에도 장애가 있음은 기억의 초기과정인 부호화의 결함을 의미한다.

그러나 인식과제는 인출이 쉽다는 점 외에도 부호화 과정에 필요한 정교한 기억전략의 유무에 큰 영향을 받지 않는 특성이 있기 때문에 인식과제에도 장애가 있으면 비효과적인 부호화만으로 해석하기에 어렵다는 주장도 가능하다. 자유상기보다 쉽고(즉 자동화 과정) 인출단서가 주어지는 인식과제에도 수행장애가 나타났고, 더욱이 학습하기 위한 단어목록을 인위적으로 덩어리지어서(chunk) 제시하였어도 인식과제의 수행은 좋아지지 않았던 연구결과는 인출결함을 시사하는 소견으로 판단된다(3, 9). 장애가 심한 만성환자에서는 효과적인 부호화 전략이 적용된 후에도 상기에 장애가 나타났

고 인식에서도 결함이 발견되었기 때문에 기억장애를 부호화 실패로만 설명할 수 없으며 이에 따라 후부호화 결손(posten-coding deficit)의 가능성이 시사되었다. 그러므로 인식과제의 수행장애는 단순히 그 결과 만으로 해석하면 안된다.

반면에 Sengel과 Lovallo(11)는 유목화 단서(categorical cue)를 이용하여 인출과정을 조사한 연구에서 정신분열증의 지연상기는 즉각상기에 비해 떨어졌고, 이는 유목화 단서를 제공해도 호전되지 않았음을 발견했다. 이렇게 인출을 향상시키는 방법을 도입해도 상기수행이 호전되지 않는 것은 부호화 처리과정에 근본적인 문제가 있음을 시사한다. Harvey등(12)도 정신분열증 환자의 기억장애가 부호화의 어려움 때문이며 조증 환자와는 기전이 다르다고 주장하였다. Huron등(13)은 정신분열증이 인식할 때 분명히 의식하면서 수행하며, 이러한 인식수행의 저하는 정교한 정보처리의 결여때문임을 밝혔다.

단기기억의 용량은 제한되어 있기 때문에 정보를 효율적으로 처리하려면 덩어리짓기(chunking), 여과(filtering), 조직화(organization), 유목화(categorization) 등의 특수한 기억전략이 필요하다. Koh등(14)은 서로 상관 없는 단어목록과 유목화가 가능한 단어목록을 상기하게 하는 연구를 시행하였다. 정신분열증 환자에서 유목화가 가능한 목록의 상기수행이 떨어진 소견을 미루어 볼 때 정신분열증 환자는 정상인에 비해 기억을 잘하기 위한 조직화 전략을 효율적으로 사용하지 못함을 시사한다. 또한 정신분열증환자는 정상인에 비해 단어의 나열과 비정상적인 문장을 학습하는 정도가 감소하였는데 이는 조직화 기제를 사용하는데 어려움을 가진 것으로 여겨진다(15). 한편 환자의 학습율이 느린 것, 망각속도가 빠른 것, primacy effect가 없는 것 등은 장기저장으로의 consolidation(즉, 저장과정)에 장애가 있음을 의미한다.

최근의 연구들을 종합하면 정신분열증에서는 기억의 세 과정 모두가 원활하게 작용하지 못한다. 그렇지만 특히 부호화의 결함이 보다 직접적으로 증명

되고 있으며, 인출의 장애는 매우 만성적인 환자에 게서 현저한 것 같다. 일반적으로 정신분열증 환자는 세련된 기억전략을 도입하지 못하는 경향이 있으며, 상기수행의 장애는 입력 단계의 정교한 부호화 전략의 비효율성에 크게 영향받는다고 여겨지지만 아직 명확하지는 않다.

4. 언어성 장애 대 시공간성 장애 (Verbal vs Visuospatial)

초기에는 언어성 기억에 관한 연구가 많았으며 따라서 정신분열증의 언어성 기억장애만 강조된 경향이 있었다. 그러나 시각성 기억도 언어성 기억만큼이나 손상되어 있다는 연구들도 있다. 정신분열증 환자에게 뇌의 각 부위에 민감한 것으로 알려진 여러가지 검사들을 모두 시행한 연구에서 Kolb와 Whishaw(16)은 시공간과제 등의 우반구 기억기능에도 이상이 있음을 발견하고, 정신분열증의 좌반구 이상가설(편측성)을 지지할 수 없다고 했다. 과제 자체의 난이도와 감별력에 차이가 있을 가능성을 배제하기 위해 Calev등(17)은 난이도와 감별력을 조정하여 맞춘 언어 및 디자인 상기와제를 사용하였으나 마찬가지로 정신분열증은 두 과제 모두에 결함이 나타났으며 결함의 정도가 같았다. 하지만 비언어성 기억에서만 clustering에 결손을 보였기 때문에 기억 조직화 기제의 사용에 있어서 뇌기능의 편측화 가능성이 엿보인다. 이후 신경심리검사 배터리를 이용한 연구들은 대부분 두 가지 기억기능 모두의 장애를 보고하고 있다(18, 19). 이는 좌반구만을 강조했던 이전의 연구들과 달리 우반구의 이상도 시사하는 것이며 보다 근본적이고 일차적인 기억장애를 뜻하는 것이다.

5. 외현기억 장애 대 내현기억 장애 (Explicit vs Implicit)

정신분열증의 기억연구는 대부분 외현(explicit)기억(어의적 기억 또는 일화적 기억)을 대상으로 한 것이어서 외현기억의 장애는 분명히 증명되었다고 볼 수 있다. 그러나 내현(implicit)기억은 아니다. Schwartz등(20)은 정신분열증이 무의식중에 수행되는 category production test에서는 정상적이었으나 의식적인 cued recall task에서는 수행이 떨어짐을 발견했다. 이는 정신분열증에서 외현기억의 장애 및 내현기억의 보존을 시사하는 것이다. Clare등(21)은 대상선정을 엄격히 하여 일화성 기억에 장애가 있는 정신분열증 환자에게만 검사를 시행했는데도 내현기억은 정상이었음을 발견했다.

외현기억과 내현기억의 차이점은 의식상의 회상(conscious recollection)의 여부이다. 기억장애에 의식상의 회상이 실제 중요한 역할을 하는지 분명히 밝히려는 시도를 Huron등(13)이 하였다. 인식과제에서 답할 때 피검자로 하여금 기억해서인지(memorize 반응) 아니면 그저 친숙감 때문인(know 반응)을 밝히게 하고, memorize 반응의 경우에는 학습에 동원되었던 연상의 종류를 표시하도록 했다. 정신분열증 환자는 인식과제의 수행이 떨어졌는데 know 반응보다는 memorize 반응의 저하때문이었다. 그리고 기억에 사용된 연상의 종류는 저급한 수준의 것이었다. 따라서 정신분열증에게는 의식상의 회상에 의한 기억에 장애가 있음이 증명되었으며 부호화 당시에 정교한 처리를 하지 못하였을 가능성이 제시되었다. 이 연구결과는 외현기억 장애와 부호화 장애의 중요성을 강조하는 것이었다.

내현기억의 일종인 점화(priming)는 정신분열증에서 온전하게 기능하는 것으로 알려져 있고, 일반적으로 외현기억이 약화되어 있는 상태에서는 인식과제 수행에서 대체역할을 한다는 주장도 있다(22). 그리고 절차기억도 대개 유지된다고 한다.

6. 자동과정 장애 대 통제과정 장애 (Automatic vs Controlled)

주의력의 용량은 제한적이기에 경쟁적인 과정들을 수행하기 위해서는 주의력이 적절하게 분할되어 사용되어야 한다. 한 과정에 요구되는 주의력의 양은 그 과정이 연습된 정도에 달려있으므로 어느 정도 연습된 과제에서는 주의력을 거의 요하지 않는다. 이처럼 주의력을 거의 필요로 하지 않기 때문에 주의력의 용량에 제한이 있더라도 수행이 정상적으로 유지되는 과정을 '자동적(automatic)' 이라고 한다. Shiffrin과 Schneider(23)는 인지과정을 자동과정과 주의력을 필요로 하는 통제과정(controlled process 또는 effortful process)으로 구분하였다. Gjerde(24)는 정신분열증 환자에서 상기는 손상되고 인식은 비교적 온전한 현상이 이런 구분을 지지하는 것이라고 제안하였다. 인식은 자유상기보다 주의력이 적게 필요하기 때문에 좀더 자동적인 과제라는 관점에서 상기는 손상되고 인식은 비교적 온전한 정신분열증의 기억양상을 설명할 수 있다. 만약 기억력의 장애가 주의력에 좌우되는 것이라면 기억 장애의 수준은 기억력 검사에 필요한 주의력과 상관관계에 있으리라고 가정해 볼 수 있다. 이러한 관점에서 흥미로운 연구가 있다. Gold등(3)은 정신분열증 환자에게 자유상기, 인식, 단어 빈도 맞추기를 시행하였다. 각 과제가 주의력 요구 정도에 있어 서로 달랐지만 이와 관계없이 모두 수행이 떨어졌다. 따라서 이들은 정신분열증의 기억장애가 주의력에 대해 이차적인 것은 아니고 보다 근본적인 것이며, 뇌의 구조적, 생리적 이상소견과 무관하다고 제안하였다. 그러므로 정신분열증에서 보이는 주의력과 기억의 장애는 비교적 독립적인 것으로 생각된다.

7. 작업기억 (Working memory)

단기기억의 일종인 작업기억은 인지적 표상(representation)을 유지하면서 이를 조작 및 처리하는 과정이다. 인지적 표상을 유지할 수 있는 능력이 있기 때문에 우리에게 cognitive operation이나 mental manipulation이 가능하게 된다(25). 그러므로 작업기억은 일상생활의 다양한 인지기능의 운용에 실제적으로 필요한 기억력이다. 작업기억은 전체적인 조율과 자원할당을 담당하는 “central executive”와 일시적 저장을 담당하는 2가지 “slave systems” (visuospatial scratch pad, phonological loop)로 구성되어 있으며, slave system은 각각 시각 자료와 언어(또는 청각) 자료를 맡는다. 가장 중요한 central executive는 전두엽(특히 배외전전두엽)의 영향하에 있다. Baddeley(25)에 의하면 central executive에 기능이상이 있으면 자극에 쉽게 좌우되며 인지기능을 적절히 유지할 수 없다.

최근들어 작업기억이 주목받으면서 정신분열증에서도 이에 대한 연구가 활발해지고 있다. 현재까지의 연구들은 정신분열증 환자의 작업기억에 결함이 있음을 보고하고 있다. Central executive가 관련된다고 판단되는 WCST와 Brown-Peterson paradigm을 이용한 연구에서 정신분열증은 유의한 결함을 드러냈다. 뿐만 아니라 slave system에도 장애가 있었다. 원숭이 실험에서 쓰였던 전통적인 delayed response tasks (oculo-motor and haptic version)와 digit span test (for-ward and backward)를 이용한 연구에서는 Park과 Holzman(26)은 정신분열증 환자에게 정적이고 피동적인 시공간 표상을 유지하는 공간성 작업기억에 결함이 있음을 보고하였지만 언어성 작업기억에서는 결함을 발견하지 못했다. 반면에 목표제시와 이에 대한 반응 중간에 여러 난이도의 간섭과제가 끼어있는 Brown-Peterson paradigm을 이용한 Fleming(27)등은 정신분열증의 언어성 작업기억의 결함을 보고하면서, Park과 Holzman(26)이

사용한 언어성 작업기억 과제인 digit span test는 지연과정을 생략했고 부하량이 너무 적었기 때문에 결함이 나타나지 않았을 것이라고 하였다. Fleming 등(27)의 연구에서 주목되는 점은 정신분열증은 아주 쉬운 과제를 간섭과제로 사용했어도 작업기억의 장애를 보였다는 사실이다. 즉 정신분열증은 부하량이 미미한 과제 즉 자동화 과제에도 인지처리 과정이 쉽게 와해될 가능성이 크다고 본다. 또한 시공간성 작업기억을 조사한 최근의 연구에서 Fleming등(28)은 능동적인 rehearsal subsystem과 피동적 저장체계 모두에 장애가 있음을 밝혔다. 피동적 시공간 기억의 유지능력의 결함은 이미 보고된 바이며(26), 더불어 능동적 능력의 결함도 밝혀진 것이다.

작업기억은 정신분열증의 여러 인지기능의 수행에 있어 중요한 기본요소로 작용할 가능성이 크다. 정신분열증과 정상인을 대상으로 작업기억(letter-number span)과 Wisconsin Card Sorting Test(WCST)의 수행을 조사한 연구에서 작업기억은 WCST수행과 밀접한 연관성을 보였을 뿐만 아니라, letter-number span을 공변수로 하여 그 영향을 배제하니 두 군 사이의 WCST의 차이가 없어졌다는 결과가 나온 바 있다(29).

항정신병 약물이 작업기억에 미치는 영향은 미미하다고 알려졌으며(30), 전통적 항정신병 약물과 비정형적 약물 사이에 그 영향의 차이가 없다는 결과도 있지만 아직은 유보적이다(26, 27). 원숭이에서 D1 system은 delayed response의 매개에 중요했는데(31), clozapine이 D1 수용체에 길항작용을 하는 점에 비추어 작용기억에 부정적 효과를 미칠 수도 있다.

8. 관련 뇌 부위 (Implicated brain regions)

일반적으로 좌반구는 언어능력을 우반구는 시공간능력을 반영하며, 기억력은 측두엽-해마 및 시상과 관련된다고 한다. 그러므로 기억력에 결함이 관

찰되는 경우에는 우선적으로 해마를 포함하는 내측두 구조(medial temporal structure)의 이상을 의심하게 된다. 분명한 기질적 병변이 있는 환자에게 적용되었던 신경심리검사 결과를 이용하여 정신분열증의 국소화를 체계적으로 시도했던 Kolb와 Wishaw(16)는 언어성, 시각성 기억력의 장애를 발견하고 이는 양측 측두엽의 기능이상에 기인한다고 주장하였다. 이후 비록 세밀한 연구 디자인은 아니었으나 유사한 방법론에 따른 연구들은 정신분열증에서 기억장애를 속속 보고하였고, 측두엽에 이상이 있다는 가설을 지지하였다. 예를 들어 Saykin 등(4, 5)은 정신분열증 환자가 여러가지 인지 기능 검사 중에서도 기억력과 학습에 선택적인 장애를 보인다고 하였다. 일련의 연구 결과를 요약하면 정신분열증의 기억력 장애는 전반적인 기능이상보다는 측두엽-해마 부위와 더 밀접한 관련이 있음을 가정할 수 있다. 정신분열증 환자의 뇌영상학 및 사후 부검 연구에서도 측두엽 회백질과 해마 앞부분의 용적 감소, entorhinal cortex의 세포배열의 변화 등의 주요 소견이 발견되어 신경심리학적 연구를 뒷받침하고 있다. 그러나 언어성 기억과 시공간성 기억에 반영되는 좌우반구의 비대칭성은 아직도 연구에 따라 다른 주장이 제기되고 있다.

과거에 전두엽은 통상적으로 기억력과는 무관한 것으로 알려졌었지만 이 경우 기억력이라함은 대개 declarative 기억이거나 executive function의 개입이 필요없는 기억을 지칭하였다. 그러나 예를 들어 자료를 기억하면서 조작하거나, 맥락(context)에 의존하여 단어를 상기하는 경우에는 전두엽의 기능이 관여된다(29, 32). 또한 시간적 순서의 기억, metamemory, 작업기억 등도 전두엽기능에 속한다. 이렇듯 전두엽이 기억과정에 관여한다는 증거가 점차 밝혀지고 있기 때문에 기억장애는 측두엽 이상에서 기인한다라는 단순한 해석에는 무리가 있다(33). 더우기 전전두엽과 내측 측두엽이 상호 연결을 이루고 작업기억 과제동안 함께 활성화된다

는 연구결과가 있으므로(34) 다수의 인지장애가 두 영역의 장애로 인한 결과일 가능성이 높다. 따라서 기억력을 보다 세분화 할 때 기억종류에 따라 전두엽 기능이 크게 반영될 수 있고 그 결과 기억장애가 명확하게 나타날 수 있음을 알아야 한다(예, Schwartz 등의 recency discrimination test, 20).

9. 약물효과 (Drug effect)

(1) 항정신병 약물 (antipsychotic drugs)

대부분의 이전 연구에서는 약물이 기억력에 영향을 주지 않거나 또는 서로 모순적인 결과가 대부분이었으나, 최근 비정형적 항정신병 약물이 정신분열증 환자의 인지기능에 효과가 있음이 보고되어 주목을 받고 있다. Hagger 등(35)은 clozapine 장기투여로 인출과정을 검증한 결과, clozapine의 호전효과를 관찰하였다. 그러나 Gold-berg 등(36)은 평균 15개월의 clozapine 투여 후, 임상증상의 호전에도 불구하고 인지기능의 호전은 없었다고 보고하고 있어서 서로 대조적인 결과를 보이고 있다. 그러나 항정신병 약물이 기억력에 부정적인 영향을 미친다면 항콜린성 효과 때문이라는 견해에는 대체적으로 의견일치를 보이고 있다(37).

(2) 항콜린성 약물(anticholinergics)

항콜린성 약물이 학습과 기억을 방해한다는 광범위한 증거들이 보고되었다(37). 항콜린성 약물은 인식보다 상기 및 연상기억(associative memory)에 더욱 영향을 미치는 것 같다. 상태가 심한 만성 정신분열증 환자는 장애가 비교적 가벼운 단기(short-stay) 정신분열증 환자보다 이 약물에 익숙해져 있고 커다란 영향을 받지 않는다. 단기환자에서 상기와 인식 사이에 차이를 보이는데 이는 적어도 부분적으로는 항콜린성 약물로 인한 효과라고 생각된다(38).

항정신병 약물과 항콜린성 약물의 영향을 비교한

중요한 연구결과들이 있다. Calev등(10)은 만성환자에서 인식과 상기의 손상은 발견했지만 투여된 phe-nothiazine 용량과 기억장애 사이에 어떤 유의한 연관성도 관찰하지 못하였다. 또한 항콜린성 약물의 복용 여부에 따른 효과 차이도 없었다. 그러나 후에 난이도를 조정한(matched) 인식과 상기 과제를 사용한 결과, 두 계열의 약물 모두를 복용하는 환자는 항정신병 약물만 단독 복용하는 환자보다 상기가 더 나뉘었다(9).

Tune등(39)은 24명의 만성 정신분열증 외래 환자를 대상으로 항정신병 약물의 혈중농도와 단어 목록의 상기 사이의 연관성을 조사하였으나 어떤 유의성도 발견하지 못했다. 하지만 항콜린성 약물의 혈중농도와 자유상기 사이에는 역상관관계가 있음을 관찰하였다. Perlick등(40)은 17명을 대상으로 항정신병 약물과 항콜린성 약물의 혈중농도와 정신분열증 환자의 기억력 수행을 연관시켜 보았다. 항콜린성 약물의 혈중농도는 목록의 상기와 역상관관계이지만, 언어 목록의 인식(recognition of verbal list)과는 상관관계가 없었다. 그리고 약물과 visual retention 사이 또는 약물과 verbal paired associate learning 사이에도 상관성이 없었다. 반면에 항정신병 약물의 혈중농도는 목록의 상기에 어떤 유의한 영향도 주지 않았다. 비록 Calev(9)가 항콜린성 약물의 인지(cognition) 및 기억에 대한 효과를 검증하였지만 대부분의 기존 항정신병 약물 자체가 항콜린성 효과를 가지고 있다는 점이 반드시 고려되어야 한다.

결론

기억장애는 정신분열증의 신경심리학적 연구에서 가장 일관되게 관찰되는 소견이다. 약물투여, 임상 경과나 상태, 다른 인지기능의 장애 등에 좌우된다기 보다는 비교적 안정된 속성(trait)으로 보인다.

해마를 포함하는 내측두엽 구조와 시상이 가장 중요한 신경해부학적 원인부위로 여겨지지만 전두엽과 기저핵의 관련성도 점차 밝혀지고 있다. 기억장애의 본질을 밝히기 위해 점차 세분화되고 정교한 실험적 연구디자인을 적용하는 추세이며, 현재는 기능적 영상기법을 적극적으로 도입하고 있으므로 앞으로 많은 사실이 밝혀질 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Neuchterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984; 10:160-203.
2. Kenny JT, Meltzer HY. Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1991; 3: 269-275.
3. Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1992; 101: 487-494.
4. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 618-624.
5. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 124-131.
6. Blanchard JJ, Neale JM. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry* 1994; 151: 40-48.
7. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM,

- Bigelow LB, Weinberger DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 1066-1072.
8. Levin S, Yurgelun-Todd D, Craft S. Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia, *J Abnorm Psychol* 1989 ; 98 : 341-356.
 9. Calev A. Recall and recognition in chronic non-medicated schizophrenics: use of matched tasks, *J Abnorm Psychol* 1984 ; 93 : 172-177.
 10. Calev A, Venables PH, Monk AF. Evidence for distinct verbal memory pathologies in severely and mildly disturbed schizophrenics, *Schizophr Bull* 1983 ; 9 : 247-264.
 11. Sengel RA, Lovallo WR. Effects of cueing on immediate and recent memory in schizophrenics, *J Nerv Ment Dis* 1983 ; 171 : 426-430.
 12. Harvey PD, Earle-Boyer EA, Wielgus MS, Levinson JC. Encoding, memory, and thought disorder in schizophrenia and mania, *Schizophr Bull* 1986 ; 12 : 252-261.
 13. Huron C, Danion J-M, Giacomoni F, Grange D, Robert P, Rizzo L. Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1737-1742.
 14. Koh SD, Kayton L, Berry R. Mnemonic organization in young nonpsychotic schizophrenics, *J Abnorm Psychol* 1973 ; 81 : 229-310.
 15. Koh SD, Kayton L, Schwartz C. The structure of word storage in the permanent memory of nonpsychotic schizophrenics, *J Consult Clin Psychol* 1974 ; 47 : 879-887.
 16. Kolb B, Whishaw IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients, *J Nerv Ment Dis* 1983 ; 171 : 435-443.
 17. Calev A, Korin Y, Kugelmass S, Lerer B. Performance of chronic schizophrenics on matched word and design recall tasks, *Biol Psychiatry* 1987 ; 22 : 699-709.
 18. Hoff AL, Riordan H, O' Donnell DW, Morris L, DeLisi LE. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 : 898-903.
 19. Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter WT. Neuropsychological impairment in deficit vs nondesic forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 804-811.
 20. Schwartz BL, Rosse RB, Deutsch SI. Toward a neuropsychology of memory in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992 ; 28 : 341-351.
 21. Clare L, McKenna PJ, Mortimer AM, Baddeley AD. Memory is in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia* 1993 ; 31 : 1225-1241.
 22. Johnston WA, Hawley KJ, Elliott JM. Contribution of perceptual fluency to recognition judgments. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1991 ; 17 : 210-223.
 23. Shiffrin RM, Schneider W. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory, *Psychol Rev* 1977 ; 84 : 127-190.
 24. Gjerde PF. Attentional capacity dysfunction and arousal in schizophrenia, *Psychol Bull* 1983 ; 93 : 57-72.
 25. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992 ; 255 : 556-559.
 26. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*

- 1992 ; 49 : 975-982.
27. Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR. Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res* 1995 ; 56 : 155-161.
 28. Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR. Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997 ; 41 : 43-49.
 29. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 : 159-165.
 30. Goldberg TE, Weinberger DR. Thought disorder, working memory and attention: interrelationships and the effects of neuroleptic medications. *Int Clin Psychopharmacology* 1995 ; 10 supp : 99-104.
 31. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. 1991 ; 251 : 947-950.
 32. Maher BA, Manschreck TC, Woods BT, Yurgelun-Todd DA, Tsuang MT. Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995;37:144-150.
 33. Goldberg TE, Weinberger DR, Pliskin NH, Berman KF, Podd MH. Recall memory deficit in schizophrenia : a possible manifestation of prefrontal dysfunction, *Schizophr Res* 1989 ; 2 : 251-258.
 34. Friedman HR, Goldman-Rakic PS. Activation of the hippocampus and dentate gyrus by working memory : A 2-deoxyglucose study of the behaving rhesus monkey, *J Neurosci* 1988 ; 8 : 4693-4706.
 35. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine, *Biol Psychiatry* 1993 ; 34 : 702-712.
 36. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia, *Br J Psychiatry* 1993 ; 162 : 43-48.
 37. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptics and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia, *J Abnorm Psychol* 1989 ; 98 : 367-380.
 38. Caley A. Memory in schizophrenia, In *International perspectives in schizophrenia : biological, social, and epidemiological findings*, ed by Weller M, John Libbey, 1990 ; 29-41.
 39. Tune LE, Strauss ME, Lew MF, Breitlinger E, Coyle JT. Serum level of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients, *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 1460-1462.
 40. Perlick D, Stastny P, Katz I, Mayer M, Mattis S. Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia, *Am J Psychiatry* 1986 ; 143 : 230-232.