KISEP Original Article 생물정신의학 Vol. 11, No. 2, November 2004

한국 정신분열병 환자에서의 혈중 Homocysteine, 엽산, Vitamin B12 농도 비교연구

김태호* · 이영식**† · 송성용** · 민경준** · 기백석** · 나 철** · 채석래***

Comparison of Serum Homocysteine, Folate and Vitamin B12 Level in Korean Schizophrenics

Tae Ho Kim, M.D.,* Young Sik Lee, M.D., Ph.D.,† Seong Yong Song, M.D.,** Kyung Joon Min, M.D., Ph.D.,** Baik Seok Kee, M.D., Ph.D.,** Chul Na, M.D., Ph.D.,** Seok Lae Chae, M.D., Ph.D.*****

ABSTRACT

Objective : There have been a kind of transmethylation theory that high homocysteine serum concentration affects schizophrenia by neurotoxic mechanism and clinical reports that some schizophrenic patients with high homocysteine were improved by high folate ingestion. This study was done to confirm previous research results and find the clinical characteristics of schizophrenia showing high serum homocysteine and low folate.

Method : We compared the serum levels of homocysteine, folate and vitamin B12 level between 234 schizophrenic patients(male 99, female 135) group and 234 normal controls(male 99, female 135) group. The subjects of two groups were age and sex matched. The evaluated clinical characteristics items were sex, age, onset of disease, hereditary loading, disease course, hallucination and subtype of schizophrenia.

Results : 1) Homocysteine level of the schizophrenia group was significantly higher than the normal control group and folate level of the schizophrenia group was significantly lower than the normal control group. Homocysteine level was more negatively correlated with folate level in the schizophrenia group than the normal control group. 2) The percentage of high homocysteine(above 12.46umol/L ; 90 percentile of normal control) was 33.8% of schizophrenia patients and 51.5% of male schizophrenia. The percentage of low folate(below 3.8nM/L ; bottom tertile of normal control) was 66.2% of schizophrenia. 3) In low folate group and not-low folate group, schizophrenia showed significantly higher homocysteine level than normal control. Especially, low folate schizophrenia group showed significantly higher homocysteine level than low folate normal control group.

*한양대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, Han-Yang University, College of Medicine, Seoul, Korea
**중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, Chung-Ang University, College of Medicine, Seoul, Korea
***중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실
Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University, College of Medicine, Seoul, Korea
†교신저자 : 이영식, 140-757 서울 용산구 한강로 3가 65-207
전화) (02) 748-9571, 전송) (02) 6381-9972 E-mail) hawkeyelys@hanmail.net

Conclusions : Some schizophrenia patients with high serum homocysteine may be genetic defector and having low folate serum level. In that case, folate ingestion could be a good management for clinical improvement.

KEY WORDS : Schizophrenia · Homocysteine · Folate · Vitamin B12.

서 론

많은 연구를 통해 homocysteine의 혈중 증가가 심혈관계 질환 즉 심근 경색, 경동맥 협착, 뇌출혈, 혈관성 치매에 위험인자로 작용하는 것이 밝혀졌으며 또한 신경정신 질환인 신경관 손상(이분척추), 알쯔하이머씨병, 뇌인지기능장애와 파킨스씨병을 비롯한 퇴행성 질환, 우울장애,[1] 정신분열병에서도 고혈중 homocysteine이 위험요인으로서 작용되고 이는 엽산 투여로 정상화 될 수 있다는 연구 결과가 보고 되었다.[2] 현재 심혈관계에 대한 homocysteine의 병리기전은 혈관내피세포의 DNA 합성을 방해하여 혈관확장을 저해하고, 항응고작용을 방해하는 것으로 밝혀졌으나[3][4] 중추 신경계에 대한 병리기전은 명확히 밝혀지지 않은 상태이다. 뇌신경세포의 경우 homocysteine이 DNA에 손상을 일으켜 세포자멸사(apoptosis)와 excitotoxicity에 대한 과민을 유발한다는 주장[5]과 homocysteine이 NMDA(N - methyl - D - aspartate) 수용체의 glycine coagonist 부위와 glutamate 부위에 흥분독소(excitotoxin)로 작용한다는 일부 연구자들의 주장이 제기되고 있다.[6][7]

Osmond 등[8]이 methyl - carbon 대사 이상으로 인해 발생한 methylated 대사물질이 정신분열병의 발병과 관련이 있을 것이라는 일종의 transmethylation 가설을 제기한 이래 1970년대 중반까지 소수의 정신분열병 환자에 대한 증례보고와 더불어 homocysteine, homocysteine 전구물질인 methionine, methyl 제공자인 betaine에 관한 보고들이 있었다. Spiro 등[9]은 homocysteinuria를 보이는 정신분열병 환자를 보고하면서 정신분열병 일부에서 methionine 대사이상 가능성을 제시하였고, 정신분열병 환자들에게 homocysteine의 전구물질인 methionine을 투여하였을 때 증상이 악화되었으며,[10 - 12] methyl 제공자인 betaine을 정신분열병 환자에게 투여한 경우에도 역시 증상이 악화되었다고 하였다.[13]

1990년대 이후 homocysteine에 대한 정신분열병과 정상인 사이의 체계화된 대조연구가 진행되었다. Regland 등[14]은 정신분열병 환자들을 대상으로 한 연구에서 고농도 homocysteine의 빈도가 정신분열병 환자군의 45%에서 관찰되었다고 하였으며 이는 엽산, cobalamine과 같은 영양상태나 항정신약물과는 관계없는 유전적 methylation 결함이라고 하였다. Levine 등[15]은 193명의 정신분열병군과 762명의 정상대조군을 성별 연령별로 나누어 혈중 homocysteine 농도가 젊은 남성에서 더욱 높았다는 결과를 얻어내었으나 Virgos 등[16]은 정신분열병군과 정상군 사이에 차이가 없었다는 상반된 보고를 하였다.

점차 고농도의 homocysteine에 대한 관심이 높아짐에 따라 그 주요 원인이 homocysteine을 methionine으로 remethylation 시키는 methylenetetrahydrofolate 환원효소(이하 MTHFR)의 결함이라는 것이 밝혀지게 되었으며 MTHFR 효소의 유전적 결함을 엽산 투여로 교정 가능 하다는 여러 보고들이 있었다.[17 - 19] Mudd와 Freeman[20]은 3명의 MTHFR 결함을 보이는 정신분열증 환자 중 1명이 엽산 투여로 호전되었다고 하였으며, Freeman 등[17]도 MTHFR 활성 결함을 지녀 높은 homocysteine 농도를 보인 경도 정신지체 여자 청소년 정신분열병 환자에서 엽산 투여 후 증세의 호전을 보였다는 보고를 하였다. Regland 등[19]은 MTHFR 효소의 촉매 작용을 하는 cobalamine 투여 후 일시적 증상의 호전을 보이다 점차 악화되는 27세의 여자 정신분열병 환자의 높은 homocysteine 대사장애 원인이 MTHFR의 낮은 활성으로 인해 methylenetetrahydrofolate(이하 MTHF)가 감소되어 homocysteine이 methionine으로 remethylation 되지 못하기 때문이라는 것을 밝혀냈다.

이상의 기존 연구를 종합하여 보면 논란의 여지는 있으나 신경계에 독성으로 작용하는 고혈중 homocysteine의 원인은 일차적으로 MTHFR의 유전적 결함에 기인한다고 할 수 있으며,[21 - 24] 낮은 엽산과 cobalamine 혈중 농도가 높은 혈중 homocysteine의 악화 요인으로 작용한다고 할 수 있겠다.

현재 국내 정신의학 분야에서 정신분열병을 대상으로 한 homocysteine 및 MTHFR 유전적 변이에 관한 연구가 부족하기에 저자들은 정신분열병 환자와 신체검사를 목적으로 방문한 정상인을 비교대상으로 하여, 첫째로 혈중 homocysteine, 엽산, vitamin B12 농도가 정신분열병군과 정상군 사이에서 차이를 보이는지 알아보고, 둘째로 정신분열병군과 정상군 각각에서 homocysteine 농도에 어떤 변인들이 영향을 주는지를 알아보며, 셋째로 높은 혈중 homocysteine 농도를 보이는 정신분열병 환자와 낮은 혈중 homocysteine 농도를 보이는 정신분열병 환자 사이에 임상적 변인에서 차이를 보이는지를 파악하고자 연구를 시행하였다.

Table 1. Characteristics of subjects

Variables	Schizophrenia (n=234)	Control (n=234)	Significance
Age(years)	40.4±10.5	39.6±13.6	NS
Sex			NS
Male	99	99	
Female	135	135	
Smoking			NS
Yes	61	64	
No	173	170	
Coffee			NS
Yes	71	63	
No	163	171	

n : number of subjects

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 대상 환자군

미국 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition)[25]에서의 정신분열병의 진단기준을 만족시키고 다른 신체적 질환이나 정신과적 질환 및 유전적 질환의 병력이 없는 환자를 대상으로 하였다. 연구대상 환자는 본 연구의 목적과 과정에 대한 설명을 들은 후 서면으로 동의서를 작성한 234명(남자 99명, 여자 135명)이었다.

2) 정상 대조군

정상 대조군으로는 직원채용 신체검사 대상자 중에서 신체적 질환이나 정신과적 질환 및 유전적 질환의 병력이 없는 234명(남자 99명, 여자 135명)을 선택하였다. 유전적 요인, 성, 나이 이외의 여러 환경적 요인 중 흡연, 커피가 가장 크게 homocysteine 혈중 농도 증가에 영향을 주는 요인으로 알려져 있는 바[26][27] 정상 대조군을 환자군의 성, 나이, 흡연, 커피 복용 유무에 1 : 1 대응시켜 선택하였다. 흡연, 커피 복용 여부는 흡연의 경우 하루 5개피 이상인 경우를, 커피의 경우 하루 3잔 이상 복용자를 기준으로 하였다(표 1).

2. 연구 방법

1) 혈중 homocysteine, 엽산, vitamin B12 측정

대상자에 대하여 아침 식사 전에 10ml의 정맥혈을 채취하였다. 정맥혈은 EDTA 관에 채취하는 즉시 얼음물에 채웠다가 2시간 내에 원심 분리하고 혈장과 백혈구 연층을 분리하여 각각 cryotube에 나누어 담아 -70℃에 보관하였다. Homocysteine 농도는 형광편광면역분석법(IMx, Abbott, USA)으로 측정하였으며, 엽산과 vitamin B12은 면역분석법(Cobra II, Packard, USA)으로 측정하였다.

2) 정신분열병 환자의 임상변인 분류

병록지 검토 및 임상 면담을 통하여 발병 나이, 정신분열병 가족력 유무, 양성/음성 증상, 환청 유무, 회복기간 및 입원 횟수에 따른 임상경과, 예후, 정신분열병의 아형을 2명의 정신과 전문의가 상의하여 판단하고 분류하였다.

3) 통계분석

정신분열병군과 정상 대조군 사이의 homocysteine, 엽산, vitamin B12 혈중 농도의 차이를 비교하기 위해 독립 표본 T검정(independent T-test)이 이용되었고혈중 homocysteine, 엽산, vitamin B12 사이의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson 상관 분석을 사용하였다. 정신분열병 환자에서 혈중 homocysteine 농도가 높은 군과 그렇지 않은 군을 나누어 임상 특성의 차이를 알아보기 위해 chi-square 분석이 이용되었고 homocysteine, 엽산, vitamin B12의 혈중 농도가 정신분열병 발병 예측에 어느 정도 기여할 수 있는지 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 적용하였다. 모든 통계 방법의 유의수준은 $p<0.05$로 하였고 자료의

Table 2. The plasma concentrations of homocysteine, folate and Vitamin B12

Variables	Schizophrenia(n=234) (mean±SD)	Control(n=234) (mean±SD)	p-value
Homocysteine(μM/L)*	14.30± 13.10	9.12± 6.36	0.000
Folate(ng/ml)*	3.78± 2.27	5.70± 3.53	0.000
Vitamin B12(pg/ml)*	690.34±314.41	601.78±211.20	0.000

* : p<0.05 by independent T-test

Table 3. Correlation of homocysteine, folate, vitamin B12

	Homocysteine-folate	Homocysteine-vitamin B12
Schizophrenia (n=234)	- 0.313*	- 0.285*
Control(n=234)	- 0.276*	- 0.285*

* : p<0.01 by Pearson correlation, * : values represent

분석을 위해 SPSS/PC for Window 11.0 version이 사용되었다.

연 구 결 과

1. 정신분열병군과 정상 대조군 사이에 homocysteine, 엽산, vitamin B12 혈중 농도 비교

Homocysteine은 정신분열병군이 대조군 보다 유의하게 높은 혈중농도를 보였고(t=5.44 df=336.5 p=0.000), 반대로 엽산은 정신분열병군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(t= - 7.06 df=440.96 p=0.000). Vitamin B12는 정신분열병군이 대조군 보다 유의하게 높은 결과를 보였으나(t=3.57 df=403.37 p=0.000) 두군 모두 정상범위에 속하였다. Vitamin B12가 정신분열병군에서 높았던 이유는 환자가 입원한 두 병원 모두에서 복합 vitamin B 제제투여에 의한 것으로 보여진다(표 2).

2. 정신분열병군과 정상 대조군에서 homocysteine, 엽산 사이의 상관관계

Homocysteine과 엽산 사이의 역상관 계수는 정신분열군에서 - 0.313(p<0.01)으로 정상대조군 - 0.276(p<0.01)보다 높았다(표 3). Homocysteine과 vitamin B12 역시 두 군 모두에서 역상관 관계를 보였지만 두 군 사이의 상관계수에는 별다른 차이를 보이지 않았다.

3. 낮은 엽산 농도를 보이는 정신분열병군과 정상 대조군에서의 homocysteine 농도 비교

본 연구에서는 낮은 혈중 엽산군을 Susser 등[28]의 기준에 의거하여 정상대조군의 하위 1/3에 해당하는 3.8ng/ml 이하로 하였다. 낮은 혈중 엽산을 보이는 정신분열병군과 정상대조군의 비교결과 정신분열병 155명, 정상대조군 80명으로 정신분열병 군에서 월등히 많았으며 정신분열병군이 정상 대조군 보다 의미 있게 높은 혈중 homocysteine 농도를 보였다(t=2.89, df=220.25, p=0.004). 또한 혈중 엽산이 낮지 않은(3.8ng/ml 이상) 정신분열병군과 대조군 사이의 비교에서도 정신분열병 군에서 정상대조군 보다 의미 있게 높은 혈중 homocysteine 농도를 보였다(t=2.96, df=94.36, p=0.004)(표 4).

Table 4. The difference of homocysteine concentrations between low folate group and not-low folate group

Variables	Homocysteine concentration(μM/L)	
	Low folate*	Not-low folate
Schizophrenia (n=234)	16.88±15.11**1) (n=155)	9.23±4.72**2) (n= 79)
Control (n=234)	12.14± 9.88**1) (n= 80)	7.58±2.12**2) (n=154)

* : low folate : ≤3.8ng/ml, the bottom tertile for controls, **1) : schizophrenia vs control : p<0.05(p=0.004) by independent T-test, **2) : schzophrenia vs control : p<0.05(p=0.004) by independent T-test

4. 정신분열병 환자에서의 homocysteine 혈중 농도와 임상특성과의 상관관계

Virgos 등[16]의 연구기준에 의거하여 본 연구에서는 정상대조군의 90퍼센타일에 해당되는 12.46 μM/L이상을 ' 고혈중 호모시스틴 '이라 규정했다. 이 기준으로 고혈중 homocysteine, 정신분열병과 비고혈중 homocysteine 정신분열병 군으로 구분하여 볼 때 26.2% 정신분열병 환자가 고혈중 homocysteine에 속했으며 특히 남자의 경우는 40.4%가 속하였다. 두 군 사이 임상적 변인에서 차이를 보이는지를 알아본 결과 단지 성별에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였다(χ^2=24.19, df=1, p=0.000). 즉, 비고혈중 homocysteine군에서는 여성 정신

Table 5. Clinical difference between high homocysteine schizophrenia group and not-high homocysteine schizophrenia group

Variables	Not-high* homocysteine (below 12.46 μM/L) n=155	High homocysteine (above 12.46 μM/L) n=79	p-value
Sex**			0.000
Male(n=99)	48	51	
Female(n=135)	107	28	
Age(years)			0.808
Below 29(n=31)	21	10	
30 - 39(n=68)	42	26	
40 - 49(n=86)	60	26	
50 - 59(n=40)	27	13	
Above 60(n=6)	5	4	
Onset of age	28.0±10.0	27.1±10.8	0.524
Family Hx			0.588
Absence(n=191)	125	66	
Presence(n=43)	30	13	
Positive/negative Sx			0.191
Negative(n=56)	36	20	
Positive(n=170)	116	54	
Positive/negative(n=6)	2	4	
Course			0.165
Acute recovered(n=54)	40	14	
Chronic deteriorate(n=180)	115	65	
Prognosis			0.093
Good(n=11)	8	3	
Moderate(n=113)	82	31	
Bad(n=110)	65	45	
Disease subtypes			0.266
Paranoid(n=110)	83	37	
Disorganized(n=33)	22	11	
Undifferentiated(n=77)	46	31	
Residual(n=4)	4	0	
Auditory hallucination			0.563
Absence(n=30)	18	12	
Presence(n=203)	137	66	

* : high homocysteinemia : ≥12.46 μM/L, the 90th percentile for the control group, ** : $p<0.05$ by chi-square test

분열병환자가 많았고 고혈중 homocysteine군에서는 남성 정신분열병 환자가 많았다(표 5).

5. 정신분열병 위험 요인에 관한 회귀분석

Homocysteine, 엽산, vitamin B12의 혈중 농도는 정신분열병군과 정상군 사이에 통계적으로 의미 있는 차이를 보여 발병 예측 변수로서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. Homocysteine의 혈중농도의 증가는 정신분열병 발생할 확률이 1.069배 높았고(OR=1.069), 반면에 엽산의 경우 혈중 농도 증가 시 정신분열병 발생 가능성을 0.835배로 낮추는 요인으로 나타났다(OR=0.835). 그러나 이러한 변수들의 교차비 값이 크지 않아 정신분열병 발병에 결정적 예측 요인으로는 다소 부족한 통계결과가 나왔다(표 6).

고 찰

황 아미노산인 homocysteine은 methionine에서 cys-

teine으로 전환되는 과정에서 형성되는 중간 대사물질이다. Homocysteine은 두 가지 중요한 경로 중 하나를 거쳐서 대사된다. 첫째는 remethylation 경로를 통한 대사이다. Homocysteine은 vitamin B12를 보조인자로 사용하는 methionine 합성효소에 의하여 methionine으로 전환된다. 이때 메틸기는 MTHF를 통해 공급 받는데, MTHF는 MTHFR에 의해 촉매 되는 반응에 의해 생성된다. 둘째는 trans - sulfation 경로를 통한 cysteine으로의 대사이다. Vitamin B6 의존효소인 cystathionine β - synthase에 의해 homocysteine이 cysteine으로 대사된다(그림 1). 상기 두 경로 중 뇌에서는 remethylation이 유일한 대사 경로가 된다.[29] MTHFR의 유전적 결함으로 인한 활성도 저하 때문에 methyl 공급역할 물질인 MTHF 생성이 부족하게 될 때 homocysteine이 methionine으로 대사가 미진하여 고혈중 homocysteine을 초래하게 되고 이로 인하여 뇌 신경계에 여러 문제를 초래하게 된다. 이러한 homocysteine 대사는 MTHFR로 대표되는 유전적 요인 이외에 음식 등 환경적 요인에 의해서 영향을 받는데, 엽산에 의해 가장 큰 영향을 받는다. 흡연, 커피, 나이, vitamin B6, vitamin B12, 남자, 음주, creatinine, 고혈압이 homocysteine 혈중 농도 증가에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.[26][27] 혈중 homocysteine의 정상범위는 5~15 μM이며, homocysteine의 CSF와 뇌조직 농도는 0.5~10 μM 라고 알려져 있다.[30]

Table 6. Logistic regression analysis for schizophrenia risk factor

Variables	Odds ratio (OR)	95% confidence interval(CI)
Homocysteine*	1.069	1.033 - 1.107
Folate*	0.835	0.759 - 0.918
Vitamin B12*	1.003	1.002 - 1.004

* : $p<0.05$

현재 고혈중 homocysteine에 의한 신경퇴행과정의 기전은 정확히 알려져 있지 않다. Kruman 등[5]은 homocysteine이 쥐 해마신경세포의 DNA에 손상을 일으켜 세포자멸사와 흥분독소에 대한 취약성을 유발하는 것을 관찰하였다. 특히 해마세포들이 혈관내피세포들이나 별아교세포(astrocyte)들보다 homocysteine에 의한 손상에 더욱 취약하다고 하였다. 또한 Lipton 등[7]은 homocysteine이 NMDA 수용체의 glycine coagonist 부위에 대한 부분 대항제로서 작용하여, glycine 농도가 정상일 때에는 문제가 없다가도 쇼크나 두부손상 등의 병적 상태하에서는 glycine 농도가 상승하여 homocysteine의 신경독성활동이 신경보호활동을 넘어선다고 하였다. 또한 homocysteine이 NMDA 수용체의 glutamate 부위에 대한 작용제로 직접 작용하는 소위 흥분독소 기능이 있다고

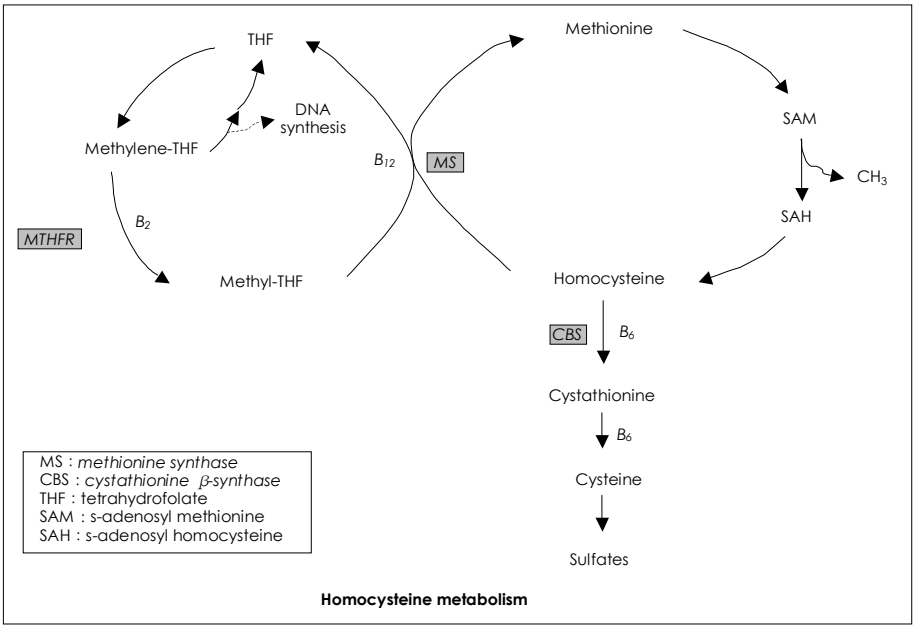

Fig. 1. Homocysteine metabolism.

하였다. 이러한 두 측면이 homocysteine에 의한 신경독성의 가능한 기전이라 추정된다. 1990년대 이후 homocysteine에 대한 정신분열병과 정상 대조군 사이의 체계화된 연구가 진행되었다. Regland 등[14]은 정신분열병 환자들을 대상으로 한 연구에서 고농도 homocysteine의 빈도가 정신분열병 환자군의 45%(20명중 9명)에서 관찰되었다고 하였으며 이는 엽산, cobalamine과 같은 영양상태나 항정신약물과는 관계없는 유전적 methylation 결함이라고 하였다. 그러나 Virgos 등[16]은 스페인의 정신분열병 210명과 정상대조군 218명을 비교한 결과 엽산이 풍족한 지중해식 식사로 인해 기존 보고와 달리 정신분열병 환자의 단지 10%에서 고혈중 homocysteine을 보였을 뿐 두 군 사이에 혈중 homocysteine 농도에 차이가 없었다고 보고하였다. 하지만 이 연구는 연구대상자들의 평균 연령이 58세로 고령이었고 남자 위주였다는 비판이 있었다. Levine 등[15]은 193명 만성 정신분열병 환자들과 762명의 정상대조군을 성별 연령별로 나누어 비교한 결과 젊은 남성 정신분열병 환자군에서 혈중 homocysteine 농도가 유의하게 높았으며 이는 남자에서 정신분열병 발병이 어리고, 퇴행성 경과를 밟는 경우가 흔한 임상적 경향과 일치하고 아마도 독성물질이 스트레스로 인해 BBB(Blood Brain Barrier) 통과가 용이하기 때문일 것이라는 가정을 제시하였다.

본 연구 결과 homocysteine 혈중농도는 정신분열병군이 대조군 보다 나이에 상관없이 유의하게 높았다. 정상대조군의 90 퍼센타일에 해당하는 고혈중 homocysteine은 정신분열병 환자가 33.7%였고 특히 남자의 경우 51.5%가 고혈중 homocysteine 소견을 보여 45%를 보였다는 Regland 등[14]의 보고와 유사하였다. 또한 본 연구 결과는 남자에서 homocysteine 농도가 높았다는 Levine 등[15]의 연구결과와도 일치하였지만 고혈중 homocysteine 정신분열병군에서 질병의 발병이 빠르고 퇴행적 경과를 밟는다는 등의 임상특성은 발견치 못하였다. Homocysteine과 엽산의 관계에 대한 기존의 일관성 있는 연구결과는 homocysteine을 methionine으로 remethylation 시키는 MTHFR 효소 활성도의 선천적 결함을 가지며 낮은 엽산 혈중 농도로 인해 고혈중 homocysteine을 보이는 경우에 엽산 투여로 homocysteine 농도를 낮출 수 있다는 것이다.[21)23)31)32)]

실제 임상에서 MTHFR 효소의 결함을 보이는 정신분열병 환자에 엽산 투여로 고혈중 homocysteine이 교정 가능하다는 여러 보고[17-19]들이 있었다. Regland 등[33]은 유전적 대사 결함으로 고혈중 homocysteine을 보이는 7명의 정신분열병 환자에서 Vitamin B12 투여로 변화를 보이지 않다가 엽산 투여로 homocysteine이 감소하였다는 보고를 하였다. Susser 등[28]은 저혈중 엽산 정신분열병군이 저혈중 엽산을 보이는 정상대조군에 비해 의미 있게 혈중 homocysteine 농도가 높았지만 저혈중 엽산이 아닌 군에서는 정신분열병군과 정상대조군 사이에 homocysteine 농도에 있어 차이가 없었다는 보고를 하면서 엽산에 민감한 homocysteine 대사장애를 보이는 정신분열병 환자가 존재한다는 것을 주장하였다.

본 연구결과 정신분열병환자는 대부분 저혈중 엽산 군에 속한 반면 정상대조군은 반대로 비저혈중 엽산 군에 속했다. 저혈중 혹은 비저혈중 엽산군 모두에서 정신분열병군이 정상대조군 보다 높은 homocysteine 농도를 보였으며 또한 homocysteine과 엽산 사이의 역상관 계수는 정신분열병군에서 더 높았다. 특히 저혈중 엽산 군은 정신분열병 환자군에서 정상대조군에 비해 높은 월등히 높은 혈중 homocysteine 농도를 보였다. 이러한 본 연구결과는 기존의 대부분의 연구결과들과 유사하였다. 특히 저혈중 엽산 정신분열병군에서 저혈중 엽산 정상대조군에 비해 homocysteine 농도가 높았던 본 연구 결과는 Susser 등[28]의 보고와 일치하였다. 다만 Virgos 등[16]이 정신분열병 환자의 단지 10%에서 고혈중 homocysteine을 보였을 뿐 정상대조군과 혈중 homocysteine 농도에 차이가 없었다는 보고와는 차이를 보였는데 이러한 연구결과의 차이는 그들이 지적하였듯이 연구대상이 엽산이 풍족한 지중해식 식사로 인한 것으로 판단되었다. 따라서 본 연구대상자들이 정신병원이라는 특수성으로 인하여 낮은 엽산 섭취 가능성을 감안하더라도 정신분열병 환자에서 엽산에 민감한 homocysteine 대사장애를 보이는 정신분열병 환자가 다수 있을 것으로 추정되었다. Regland 등[33]은 정신분열병의 발병이 homocysteine 대사의 유전적결함에 의해서 유발될 수 있다면, 다량의 엽산 섭취로 이를 어느 정도 예방할 수 있다고 하였다.

본 연구결과 고혈중 Homocysteine이 정신분열병 발병에 미치는 위험요인인 교차비가 1.07이고 vitamin B12의 경우 교차비가 1.003에 불과하여 발병의 결정적 예측요인으로 보기에는 미흡하였다. 반면에 고혈중 엽산의

경우는 교차비가 0.84로 정신분열병 발병 가능성을 낮추는 것으로 나타나 엽산이 예방적 역할을 할 수 있다는 Regland 등[33]의 주장에 일치하는 결과를 보였다. 이상의 결과를 종합하여 볼 때 homocysteine의 유전적 대사 결함을 가지며 동시에 엽산 섭취가 낮은 특정인의 경우에 고혈중 homocysteine과 정신분열병 발병 사이에 연관성이 있다고 추측된다.

본 연구의 가장 큰 제한점은 정신분열병 환자의 임상 특성을 파악하기 위해 보다 객관적인 측정도구를 사용치 못하여 임상 정보의 신뢰성에 한계가 있다는 것이다. 또한 본 연구의 정신분열병 환자군이 정신병원 입원환자라는 특수 상황으로 인하여 일반인 보다 낮은 엽산을 섭취했을 수도 있다는 것이다. 향후 고혈중 homocysteine 정신분열병 환자와 정상 homocysteine 환자 사이의 임상 특성을 파악하기 위해 PANNS 등 보다 객관적인 구조화된 방법을 사용한 연구가 필요하며, MTHFR 유전검사에서 결함이 발견되고 낮은 혈중 엽산 농도로 인해 고혈중 homocysteine을 보이는 정신분열병환자에 다량의 엽산 투여 후 homocysteine의 변화와 정신병리 변화에 대한 추적연구가 필요하다고 본다.

결 론

일부 정신분열병 환자에서 유전적 대사 결함으로 인하여 고혈중 homocysteine을 초래하고 이 경우 homocysteine이 대뇌신경계에 독성물질로 작용하여 정신분열병을 일으킨다는 여러 보고들이 있다. 저자들은 234명의 정신분열병 환자(남자 99, 여자 135)와 신체검사를 위해 방문한 정상대조군 중 성별, 나이, 흡연, 커피복용 여부를 감안한 1 : 1 대응방식으로 234명(남자 99명, 여자 135명)의 정상대조군을 선정하였다. 혈중 homocysteine, 엽산, vitamin B12 농도를 두 군 사이 비교하였고 또한 이들 혈중농도에 따른 정신분열병 환자의 임상변인을 파악하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Homocysteine 혈중 농도는 정신분열병군이 대조군 보다 유의하게 높았고(t=5.44 df=336.5 p=0.000), 엽산은 정신분열병군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(t= - 7.06 df=440.96 p=0.000). Homocysteine과 엽산 사이의 상관계수 역시 정신분열병군에서 - 0.313으로 정상대조군 - 0.276 보다 높았다.

2) 정상대조군의 90 퍼센타일에 해당하는 고혈중 homocysteine(12.46 μM/L 이상)은 정신분열병 환자가 33.8%였고, 특히 남자의 경우 51.5%로 많았다. 낮은 혈중 엽산(3.8ng/ml 이하)을 보이는 대상자의 경우 정신분열병 155명, 정상대조군 80명으로 정신분열병 군에서 월등히 많았다.

3) 낮은 혈중 엽산을 보이는 정신분열병군이 정상 대조군보다 의미 있게 높은 혈중 homocysteine 농도를 보였다(t=2.89, df=220.25, p=0.004). 또한 혈중 엽산이 낮지 않은(3.8ng/ml 이상) 정신분열병군과 대조군 사이의 비교에서도 정신분열병 군에서 정상대조군 보다 의미 있게 높은 혈중 homocysteine 농도를 보였다(t=2.96, df=94.36, p=0.004).

4) 고혈중 Homocysteine 정신분열병군의 임상적 특성을 알아본 결과 단지 남자가 많았을 뿐(χ^2=24.19 df=1 p=0.000), 환자의 나이, 발병연령, 가족력 유무, 환청 유무, 질병 경과, 예후, 정신분열병의 아형 등 임상변인에서는 차이를 보이지 않았다. Homocysteine과 정신분열병 임상변인과의 상관관계를 추출한 결과 역시 성별 차이만 보였다(r= - 0.343, p=0.000).

5) 고혈중 Homocysteine이 정신분열병 발병에 미치는 위험요인인 교차비가 1.07로 그리 높지 않았지만 반면에 고혈중 엽산의 경우는 교차비가 0.84로 정신분열병 발병 가능성을 낮추는 것으로 나타났다.

따라서 고혈중 homocysteine을 보이며, 혈중 엽산이 낮은 일부 정신분열병 환자를 선별하여 이들에게 다량의 엽산 투여를 시도하는 치료가 시도될 필요성이 있다고 본다.

중심 단어 : 정신분열병 · Homocysteine · 엽산 · Vitamin B12.

참고문헌

1. **Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T.** Folate, Vitamin B12, and Homocysteine in major depressive disorder. Am J Psychiatry 1997;154:426-428.
2. **Reutens S, Saxhdev P.** Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2002;

17:859-864.
3. **Durand P, Prost M, Loreau N.** Impaired homocysteine metabolism and atherothrombosis disease. Lab Invest 2001;81:645-672.
4. **Tawakol A, Omland T, Gerhard M.** Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilatation in humans. Circulation 1997;95:1119-1121.
5. **Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, et al.** Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. J Neurosci 2000;20:6920-6926.
6. **Kim WK, Pae YS.** Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor and free radical in homocysteine mediated toxicity on rat cerebellar granule cells. Neurosci Lett 1996;216:117-120.
7. **Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayadu PV, et al.** Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:5923-5928.
8. **Osmond H, Smythies J, Harley-Mason J.** Schizophrenia, a new approach. J Ment Sci 1952;98:309-314.
9. **Spiro HR, Schimke RN, Welch JP.** Schizophrenia in a patient with a defect in methionine metabolism. J Nerv Ment Dis 1965;141:285-290.
10. **Pollin W, Cardon PV, Kety SS.** Effects of amino acid feedings in schizophrenic patients treated with iproniazid. Science 1961;133:104-105.
11. **Park LD, Baldessarini RJ, Kety SS.** Methionine effects on chronic schizophrenics. Nature 1964;202:519-520.
12. **Cohen SM, Nichols A, Wyatt R, Pollin W.** The administration of methionine to schizophrenic patients: a review of ten studies. Biol Psyhiatry 1974;8:209-215.
13. **Brune CG, Himwich HE.** Effects of methionine loading on behavior of schizophrenic patients. J Nerv Ment Dis 1962;134:447-450.
14. **Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B, Hjelmgren LT, Medhus M.** Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia. J Neural Transm Gen Sect 1995;100:165-169.
15. **Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH.** Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:1790-1792.
16. **Virgos C, Martorell L, Simo JM, Valero J, Figuera L, Joven J, et al.** Plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant: lack of association with schizophrenia. Neuroreport 1999;13;10:2035-2038.
17. **Freeman JM, Finkelstein JD, Mudd SH.** Folate-responsive homocysteinuria and "schizophrenia". A defect in methylation due to deficient 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity. N Engl J Med 1975;6;292:491-496.
18. **Pasquier F, Lebert F, Petit H, Zittoun J, Marquet J.** Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by a neuropathy in a psychotic adult. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:765-766.
19. **Regland B, Johansson BV, Gottfries CG.** Homocysteinemia and schizophrenia as a case of methylation deficiency. J Neural Transm [Gen Sect] 1994;98:143-152.
20. **Mudd SH, Freeman JM.** N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and schizophrenia: a working hypothesis. J Psychiatr Res 1974;11:259-262.
21. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al.** A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10:111-113.
22. **Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al.** Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. Circulation 1996;1;93:7-9.
23. **Girelli D, Friso S, Trabetti E, Olivieri O, Russo C, Pessotto R, et al.** Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: evidence for an important genetic-environmental interaction. Blood 1998;91:4158-4163.
24. **Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Toru M.** Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. Am J Med Genet 199719;74:526-528.
25. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Press;1994.
26. **Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE.** Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 1998;67:263-270.
27. **Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J.** Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. Am J Clin Nutr 2001;73:613-621.
28. **Susser E, Brown AS, Klonowski E, Allen RH, Lindenbaum J.** Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. Biol Psychiatry 1998;15;44:141-143.
29. **McKeever DJ, MacHugh ND, Goddeeris BM, Awino E, Morrison WI.** Related Articles, Links Bovine afferent lymph veiled cells differ from blood monocytes in phenotype and accessory function. J Immunol 1991;147:3703-3709.
30. **Welch GN, Loscalzo J.** Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998;338:1042-1050.
31. **Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH.** The effect of folic acid fortification on plasma

folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 1999;340:1449-1454.

32. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg III.** Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. Public Health Rev 2000; 28:117-145.

33. **Regland B, Germgard T, Gottfries CG, Grenfeldt B, Koch-Schmidt AC.** Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis. J Neural Transm 1997;104:931-941.