

소아 정신분열병의 발달학적 측면

CHILDHOOD ONSET SCHIZOPHRENIA IN DEVELOPMENTAL ASPECT

이 영 식*†

Young Sik Lee, M.D., Ph.D.*†

요 약 : 소아기 발병 정신분열병(COS)은 비록 흔하지는 않지만 성인 발병 정신분열병에 비해 보다 동질적인 집단이며 질병의 진행과정을 추적할 수 있다는 면에서 정신분열병 연구자들의 관심의 대상이 된다. COS 환자에 대한 기존의 연구 결과들은 소아에서도 성인 진단기준에 의거한 구조적면담을 통해 객관적으로 타당성 있는 정신분열병 진단이 가능하다는 것이다. 또한 소아와 성인 발병 정신분열병이 동일한 임상양상과 질병 진행과정을 보이며 생물학적 여러분야(신경심리, 신경생리, 뇌 구조, 뇌 생화학, 유전 및 염색체)의 연구결과들 역시 성인 발병 정신분열병과 동일한 소견을 보인다는 것이다. 다만 차이점은 COS의 경우 치료 약물반응이 상대적으로 떨어지고, 임상경과 및 예후가 나쁘고, 발병전 발달(언어, 인지, 섬세운동)에 문제가 심각하고, 염색체 이상, 정신분열병이나 정신분열병 스펙트럼 장애의 가족력이 흔하여 유전적 부하가 높다는 것이다. 향후 COS 환자를 대상으로한 유전연구 및 뇌발달 영상 추적연구는 정신분열병의 뇌 신경발달에 관한 기초적인 지식을 확대시킬 것이다. 즉 뇌 발달을 조절하는 유전자의 기능과 발현 시기에 대한 좀 더 명확한 지식을 제공할 것이며 이를 토대로한 위험군에 대한 조기발견 및 치료방안이 강구되어야 하겠다.

중심 단어 : 소아 정신분열병 · 임상연구 · 생물학적 연구.

소아기 발병 정신분열병의 임상적 소견

1. 진단과 평가

12세 이하 소아기 발병 정신분열병(childhood onset schizophrenia ; 이하 COS)은 매우 드물어 정확한 역학은 잘 알려져 있지 않지만 대략 전체 정신분열병 환자의 2%를 차지하며 12~14세부터 급격하게 증가하여 18세쯤 되면 정신분열병 초발연령의 대략 20%를 차지한다¹⁾²⁾. 과거와 달리 점차 소아일지라도 이들에 대해 신뢰성 있는 정신분열병 진단을 내릴 수 있다는 사실이 분명해졌다. 이러한 사실은 비록 몇몇 제한된 연구이지만 성인 정신분열병의 진단기준과 동일한 기준을 사용한 비교적 잘 구조화된 면담이나 병록지 검토를 통하여 이루어졌다³⁾.

현재 통상 12세 이하를 지칭하는 소아기 발병 정신분열병

에 적용할 수 있는 표준화된 정신과적 면담방법(diagnostic interview schedule)은 다음과 같다. 첫째로 잘 숙련된 임상 의에 한해 적용 가능한 반구조화된 면담(semi-structured interview)으로는 Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Versions(K-SADS)⁴⁾을 들 수 있으며, 둘째로 잘 체계화되어 훈련된 일반인이 사용 가능한 구조화된 면담방법(structured interview)으로는 1) National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule for Children(NIMH DISC)⁵⁾, 2) Child and Adolescent Psychiatric Assessment(CAPA)⁶⁾가 널리 사용되며, 셋째로 Interview for Childhood Disorders and Schizophrenia(ICDS)⁷⁾는 구조화와 반구조화 면담방법의 혼용으로 정신증(psychosis)에 관한 면담파트는 숙련된 임상 의에 의한 반구조화된 면담 방식을 사용하고 나머지 면담파트는 훈련된 일반인이 시행할 수 있게끔 구조화된 면담체계

*중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실 Department of Neuropsychiatry, Collage of Medicine, Chung-Ang University, Seoul

†교신저자 : 이영식, 156-755 서울 동작구 흑석동 224-1 중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실

전화 : (02) 748-9572 · 전송 : (02) 792-8307 · E-mail : hawkeyelys@hanmail.net

로 이루어져 있다.

면담이외에 표준화된 평가도구의 사용 또한 중요하다. 일례로 형식적 사고장애(formal thought disorder)를 평가하기 위한 도구⁸⁾⁹⁾, 간호사나 임상 의 혹은 제 3의 관찰자에 의해 평가되는 Children's Psychiatric Rating Scale(CPRS)¹⁰⁾이 추가적인 평가도구로서 최종 진단을 내리는데 있어서 도움이 될 수 있다. 이외에 부모로부터의 이용 가능한 추가 정보, 시간 경과를 통해 본 병력지 검토, 뇌의 기질적 문제 예들들어 급성 중독, 종양, 감염, 간질, 섭망, 기타 중추신경계 질환, 대사질환과의 감별이 필수적이다. COS를 가진 49명의 환자에서 정신병 발생 이전의 발달 자료(학적부, 의무 기록, 발병전의 심리검사와 언어검사)를 살펴보면 사회성, 언어성, 운동기능 이상이 대부분 있는 것으로 확인된다.¹¹⁾ 언어장애, 일시적인 자폐증상, 비특이적인 증상의 비율은 성인 환자에 비해 COS 환자에서 높았는데, 이는 출생전의 뇌 손상 혹은 출생 후 뇌 발달 이상 소견을 암시한다¹²⁾.

COS 진단과정에서 가장 어려운 작업은 일반 아이들에서 흔히 보이는 미성숙한 반응과 COS 아동에서 보이는 사고장애나 망상과 같은 병적인 증상들을 구별해내는 것이다. 아동의 언어는 자주 비논리적이고 조리있게 말하지 못하기 때문에 Caplan 등⁹⁾¹³⁾은 형식적 사고장애(formal thought disorder)에 대한 자신들의 측정방법이 7살 이상의 COS 진단에 매우 유용하다는 보고를 하였다. 또한 Arboleda와 Holzman⁸⁾은 정상 아이에서도 나이가 어릴수록 높은 사고장애 지수(thought disorder index score)를 나타내는 경향을 보고하였는 바 발달상 정상적인 사고의 이탈과 임상적으로 심각한 사고장애의 감별이 요구된다. Abu-Akel 등¹⁴⁾은 정신분열병 소아들이 사고장애 측정 검사에서 잘 발견되지 않는 산만하고 이완된 언어소통을 보이는 바 언어기능검사의 중요성을 제시하였다. Caplan 등¹⁵⁾은 88명의 COS 환자와 190명의 비정신분열병 소아(평균나이 7~13세)로부터 언어 자료를 분석한 결과 COS 소아는 생각을 구성하고 진행하여 조리있게 말로 표현하는 능력이 손상되어 있었다고 한다. 또한 COS 환아는 그들의 생각을 연결하기 위한 언어연결을 거의 사용하지 않았고 대화 주제 변화에 대해 적절히 준비하지 못하였다. 그러나 늦은 나이의 발병 정신분열병과는 달리, 언어내용의 빈곤은 보이지 않았다고 하였다.

2. 진단적 난제점과 연관질문

비록 평가영역의 발전은 있었지만 정신분열병-스펙트럼장애 즉 정신분열병, 분열성정동장애, 분열형인격장애(이하 SPD) 간의 경계를 규정하는 데에는 좀더 명확한 분류가 요구된다. 실제 임상에서 정신분열병 혹은 정신분열 스펙트럼 증상을 보

이는 아동에 대해서 진단을 내릴 때 모호한 경우가 많다. 이러한 가장 큰 이유는 일부 아동은 급성 발병이지만 대부분의 COS는 서서히 점진적으로 진행되기 때문에 어떤 시점에서 정신분열병 진단기준을 충족시키지 못하는 경우가 생기기 때문이다¹⁶⁾¹⁷⁾. 따라서 임상자들은 아동이 언제 진단기준에 부합이 되는가 뿐 아니라 언제 질환이 시작되었는지에 대한 질문에 직면하게 된다.

COS를 과도하게 진단하는 경우도 흔한데, 이는 특정한 시점에서 진단을 내리거나, 병력지 검토에 너무 의존하거나, COS와 겹치는 심한 정신질환과 감별이 안되거나, 발달학적 관점에서 정신 증상을 평가하는데 미숙한 임상가들 때문이다¹⁸⁾¹⁹⁾. 따라서 올바른 진단을 내리기 위해서는 장기적 추적이 필요하며 때로는 치료 약물 사용을 보류한 상태에서 관찰이 요구된다. Kumra 등²⁰⁾은 정신분열병으로 의뢰된 31명의 소아 중 7명(23%)이 약물치료를 하지 않은 4주 관찰기간 동안 다른 질환으로 진단되었다고 하였다. 7명의 바뀐 진단은 외상후스트레스장애(PTSD), psychotic disorder NOS, 인격장애였다. 최근 Stayer 등²¹⁾은 COS 아동 추적결과 일시적 정신증(transient psychotic illness)을 COS로 오진하는 경우가 흔하다고 지적하였으며 이에 따른 불필요한 치료에 대한 우려를 표명하였다.

이런 사실은 SPD 아동에 대한 추적자료를 통해 보다 명확해진다²²⁾²³⁾. SPD 아동이 모두 정신분열병으로 진행되지 않는다는 것은 명백하다. 12명의 DSM-III 진단 SPD 아동을 1년, 2년, 3년후에 진단했을 때, 이 중 92%, 75%, 80%에서 정신분열병 스펙트럼 장애로 판명났고 그 중 SPD가 가장 많았는데 1년내에는 67%, 2~3년엔 50%였다. 그러나 추적기간 중 한명은 3년만에 명백한 정신분열병 환자가 되었는데 이는 표본 중 10%에 해당되었다. 초기에 정신분열병 진단기준을 만족시켰다가 후에 양극성장애나 분열성정동장애의 경과를 밟는 경우도 다른 연구에서와 마찬가지로 있었는데, 이 표본에서는 3년간의 추적기간 중 SPD 아동 중 20%는 분열성정동장애로 바뀌었으며 7년 추적결과 3명의 SPD 아동이 양극성장애에 속하게 되었다. 이는 보다 정확한 진단을 위해서는 지속적 관찰이 요구된다는 점을 시사한다.

Rapoport 등²⁴⁾은 COS와 multidimensionally impaired disorder(이하 MDI)라고 불리우는 비전형적 정신증과의 구분의 필요성을 강조하였다. DSM-IV의 psychotic disorder NOS를 만족 시키는 MDI의 증상은 정신병적 증상, 감정조절의 미숙, 집중력 저하, 충동조절능력의 저하를 보인다. COS와 비교했을때 MDI 아동은 좀더 어린 나이에 인지와 행동상에 어려움과 정신병적 증상을 보인다. MDI 진단후 2년에서 8년후에 환자들은 크게 두 그룹으로 나뉜다. 약 절반은 기분

장애를 동반한 분열성정동장애, 양극성장애, 주요우울장애가 되고, 나머지 반은 정신병적 증상은 거의 해소된 상태에서 파탄적행동장애를 보인다. 따라서 이런 자료들을 볼 때 MDI 아동은 정신병적 증상이 나이들면서 호전되기 때문에 만성적 항정신병약물의 지속적 투여가 부적절 할 수 있다는 지적이 있다²⁵⁾²⁶⁾.

심각한 장애를 보이는 아동의 경우 동시에 여러 진단이 내려지는데 COS의 경우도 비록 동반질환의 존재를 정신분열병 진단과의 관계에서 어떻게 보아야 할지 불확실하지만 구조화된 진단면담을 통해 볼 때 여러 동반진단이 내려진다. Russell 등⁷⁾은 COS 아이들의 68%는 다른 진단의 기준에 합당하며 그 중에서 가장 흔한 진단은 파탄적행동장애(31%)와 비전형적 우울장애나 기분부전장애(38%)라고 하였다. 주목해야 할 사항은 우울증이 동반질환으로 진단된 COS 일부 아동의 경우 추적 진단 시에 양극성장애나 정동분열장애의 진단기준에 적합한 경우가 있으므로 어느 한 시점에서의 단면적 진단의 한계를 느끼게 한다²²⁾¹⁹⁾.

소아정신과 의사는 비전형적 정신증상 혹은 정신분열병 진단기준을 충족시키지 못하는 소아 즉 심한 정서장애와 인지결손을 보이는 소아를 임상 현장에서 종종 만나게 된다. 이런 환자의 적정 치료와 장기추적 결과는 아직 잘 알려져 있지 않다. 연구목적 상 이런 아이들은 multidimensionally impaired disorder (MDI)²⁷⁾ 혹은 multiple-complex developmental disorder²⁸⁾로 기술되었다. 추적연구에서 11세에 망상과 환각 경험을 보고한 아이는 26세에 정신분열형 장애로 발전할 위험성이 높았다²⁹⁾. 엄격한 개념의 정신분열병과 단기적이고 간헐적 정신증을 보이는 광범위한 개념의 정신증상을 보이는 환자간에 연결성을 분류해 보는 것은 정신분열병의 병태생리학과 유전적 구조를 이해하는 데 의미가 있다.

COS 소아환자와 단기 간헐성 정신병을 가진 소아청소년 환자는 유사한 특성을 지닌다. 두 장애 모두에서 병전 발달상의 어려움, 전반적 인지 결손, 인지기능의 감소, 구조적 뇌 MRI 이상, smooth-pursuit eye tracking 이상 소견, 염색체 이상 소견, 1차 친족에서 정신분열병 혹은 정신분열병 스펙트럼 장애자가 흔하다³⁰⁾³¹⁾. 추적연구 결과 비전형적 정신병 환자들의 대략 반 정도에서 주요우울증 에피소드 혹은 양극성 장애와 같은 정동장애가 발생할 가능성이 높다. 정신분열병 환자 역시 주요우울증 에피소드의 발생 위험이 높다. 이는 양극성 장애와 정신분열병 각 질환 나름대로의 특이 유전 인자가 물론 존재하지만 염색체 18, 13, 22이 양극성장애와 정신분열병에 대한 공유 취약부위라고 규명한 성인 연구결과³²⁾로 설명되어질 수 있다. 최근 Addington 등³³⁾은 13q33.2 gene G72/G30 변이가 정신분열병 및 양극성장애 모두에 취

약하다고 하였다. 마지막으로 주목할 사항은 자폐증과 정신분열병 증상들이 종종 겹치지만 자폐아에서 정신분열병의 위험이 증가하지는 않는다는 것이다³⁴⁾.

이상을 살펴볼 때 정신분열증의 경계를 보다 명확히 할 필요가 있지만 아동기에서의 정신분열병의 진단은 타당하다는 사실이 밝혀졌고 정신분열병과 다른 질환과의 관계에 대한 이해를 돕는데 진전을 이루었다. 그러나 정신분열증의 진단을 확립하는데 복잡성과 불확실성을 볼 때 포괄적이고 장기적인 추적 진단평가가 이상적인 치료를 위해 필요하다. 실제 Calderoni 등³⁵⁾은 NIMH COS 연구에 정신분열병으로 진단되어 의뢰된 소아 중 상당 수는 최종 진단이 정신분열병이 아니라 정신병적 기분장애였다고 하였다.

3. 경과 및 예후

현재의 자료들은 종합해 보면 결론적으로 COS 대부분의 아이들이 성장 후에도 정신분열증이 지속되거나 정신분열병 스펙트럼 장애들을 지속적으로 보인다. 이러한 결론은 소아 발병 정신분열병의 연구결과와 어릴 때 정신과적 치료를 받고 어른이 되어서도 추적 치료를 받은 포괄적인 증례연구에 기초를 두고 있다.

예후에 대한 가장 나쁜 견해는 Werry 등³⁶⁾의 연구결과에 기인한다. 연구대상의 90%가 항정신병약물을 복용했음에도 관해(remission)는 평균 5년(1년 혹은 16년) 추적기간 중 3%에서만 관찰되었으며, 연구대상의 90%는 만성정신분열병이나 2회 이상의 정신분열 삽화를 보였고, 13%는 확실하지는 않지만 자살이나 망상과 관련된 사고로 인해 치명적인 상황에 처하게되어 사망하였다. 단지 17%만이 학교를 정규적으로 다니거나 정규 직장을 가졌다.

좀 더 나은 예후는 Eggers 등¹⁶⁾의 14세 이전에 정신분열병으로 진단된 57명의 환자에 대한 보고이다. 추적조사는 평균 16년 후(6~40년)에 시행되었다. 27%는 관해 되었으며 24%는 미세한 결손이 있었으며 49%는 심각한 결손이 있었다. 최초의 평가 20년 후에 평가하였을 때 환자의 1/3은 45~50세까지 지속적인 정신병적 증상으로 고통을 받고 있었다. 심각한 사회적 장애가 관찰되었는데 27%는 일을 할 수 없었으며 59%는 혼자서 살며 결혼을 하지 않았으며, 단지 7%만이 안정된 이성관계를 유지하고 있었다.

Asarnow와 Tompson²³⁾은 초진 연령이 7세에서 14세까지인 정신분열병 아이들을 추적하였다. 정신분열병의 진단 확률은 입원당시 100%에서 시작하여 1년 후 78%, 2년 후 67%, 3년 후 73%였다. 3년에서 7년간의 추적조사의 경과에서 연구대상의 61%는 청소년기를 지나면서 정신분열병이 지속되었으며 67%는 정신분열병이나 분열형정동장애를 나타냈다.

적응상태는 상당한 다양했는데 연구대상의 56%는 추적기간 동안 기능의 향상을 보여주었으며 나머지 44%는 약간의 기능 향상이나 악화를 보였다. 연구대상의 28%는 상대적으로 좋은 정신 사회적 적응을 보였는데 마지막 추적조사에서 GAF 점수가 60점 이상이었다.

증례기록 연구를 보면, Zeitlin³⁷⁾은 정신분열병 진단을 받은 8~15세 아이들에서 다양한 결과를 제시했다. 8명 중 4명(50%)은 서서히 발병한 아동들로서 성인이 되어서도 정신분열병 진단을 받았고, 우울증상으로 발병한 나머지 4명은 성인이 되었을 때 주로 양극성장애진단을 받았다. 소아기에 정신병적 증상을 보인 10명 중 9명은 성인이 되어서도 정신병적 증상을 보였다.

Hollis³⁸⁾은 초발 연령이 11세에서 17세 사이(평균 연령은 14.9세)이며 DSM-III-R로 진단한 정신분열병 환자 110명을 추적하였다. 추적조사는 최초의 면담 후 평균 11.5년 후에 시행되었으며 아동기와 청소년기의 정신분열병의 진단에 대한 DSM-III-R의 예견적 타당성이 상당히 높다는 것을 보여주었다. 더욱이, 비정신분열병 정신병과 비교하였을 때 아동기나 청소년기에 발병한 정신분열병은 증상의 심각도와 사회적응 면에서 유의하게 나쁜 결과를 보였다. 초기 성인기에 이르렀을 때 아동기나 청소년기에 정신분열병 진단을 받은 환자들은 12% 만이 완전한 관해를 보였고(비정신분열병적 정신병의 경우 52%), 추적기간동안 더 많은 기간을 정신병적 증상을 보였으며, 더 많은 음성증상과 양성증상을 가지고 있었으며, 독립적으로 사는 기간이 적어 장기간의 거주기관이나 정신병원에서 보내는 시간이 많았고, 학력이 낮았으며, 직장을 갖는 기간이 적었고, 사회적 접촉이나 친구관계, 연애를 하는 경우가 적었다.

예후의 예측인자들은 증상 혹은 사회적 기능 평가기준에 따라 다소 달랐지만 병전 적응이 나쁜 경우¹⁶⁾³⁶⁾, 첫번째 입원 후 회복이 안되는 경우³⁶⁾, 음성증상이 주 증상인 경우³⁾에 나쁜 예후와 연관이 있다고 알려져있다. 예후를 정의하는 다른 방법은 의료기관의 이용을 측정하는 것이다. 최초로 정신병원에 입원하였을때 정신분열증이나 분열형 인격장애로 진단된 18명을 추적한 결과는 이런 아동들이 집 밖에서 생활할 가능성이 매우 높다³⁹⁾. 비록 대부분의 아동들이 퇴원시 집으로 갔지만, 퇴원 후 13개월 내에 아동들의 57%는 집밖에서 거주하였다. 대부분 행동문제로 거주치료센터(residential treatment center)에서 연장된 기간동안 기거하였다. 병원에 재입원 또한 자주 발생하는데 장기간의 입원후에도 집에서 안전하게 지내기 힘들기 때문이다. 재입원의 이유는 통제되지 않는 행동, 자살기도가 주 이유가 된다.

4. 지 료

미국 소아청소년정신의학회(AACAP) 치료지침은 항정신병 약물 투여와 함께 교육, 가족에대한 사회적 도움을 강조하고 있다. 본 고에서는 약물치료에 관해서만 간략히 언급하고자 한다. COS 환자에 전형적인 항정신약물로 대표되는 haloperidol이 위약에 비해 뚜렷한 효과를 보였지만 약물로 인한 진정, 파킨슨 부작용이 문제이다⁴⁰⁾. 가장 큰 문제는 장기간 약물투여로 인한 지연성운동장애(tardive dyskinesia)와 인지 기능에 미치는 부작용이다. 이를 해결하고자 개발된 비전형 항정신병 약물에 대한 안정성 및 효과에 관한 개방연구 결과는 대체적으로 호의적이지만 체계적인 약물연구는 그리 많지 않다. 비전형적 항정신병 약물 중 가장 많이 연구된 것은 clozapine이다. Clozapine은 소아에서 성인보다 치명적인 부작용(경기, 조혈기능장애)이 흔하여⁴¹⁾ 일차약으로 추천되지는 않지만 COS 환자의 경우 난치성인 경우가 많아 흔히 사용된다⁴²⁾⁴³⁾. COS 청소년의 증상호전 특히 공격성에 clozapine이 효과있다는 보고⁴⁴⁾, clozapine에 의해 유발된 백혈구 감소에 lithium 추가치료가 효과적이라는 보고⁴⁵⁾, clozapine에 의해 유발된 akathisia에 beta-blocker가 효과적이라는 보고⁴⁶⁾가 있다. Olanzapine은 약물효과가 나타나기 까지 다소 시간이 걸리고 체중 증가가 문제지만 근육이상운동이 드물며 효과적이어서 1차 약물로 추천되며⁴⁷⁾⁴⁸⁾, Risperidone의 경우 추체외로 부작용과 prolactin 증가가 문제가되나 역시 1차 약물로 추천된다⁴⁹⁾. 이외에 새로이 개발된 여러 비전형 항정신 약물이 임상에서 사용되고 있지만 체계적인 후속 연구가 요구된다.

최근 생물학적 연구

소아기 발병 정신분열병은 매우 드물지만 동질적인 집단이기 때문에 정신분열병의 생물학적 원인 연구측면에서 볼 때 상당한 관심을 갖게하는 연구대상 질병이며, COS에 대한 생물학적 연구는 정신분열병 발병 위험상태에 놓인 청소년에 대한 조기 치료개입 방법을 찾는 데 있어서 중요한 위치를 차지한다. COS에 대한 최근 5년간의 자료는 상당부분 National Institute of Mental Health(NIMH) 코호트 연구에 의해서 밝혀졌다. 이를 중심으로 생물학적 분야별로 시행된 연구들을 정리하여보면 다음과 같다(Table 1).

1. 신경심리연구

정신분열병 환자들에 대한 많은 연구들은 이들에게서 주의집중력, 수행기능, 언어 회상 능력, 시각공간 지각력, 섬세운동 능력 등의 인지영역에서의 지속적인 결함을 질병 특성으로 보

Table 1. Childhood schizophrenia : continuity with adult-onset schizophrenics

Measure	Continuity	Resemblance to adults with poor outcome
Neuropsychology	+	+
Autonomic function	+	+
SPEM	+	+
MRI	+	+
MRS	+	?
PET	+	-

SPEM : smooth eye pursuit movement, + : definite, - : not definite

고하였다⁵⁰⁾. 이와 유사한 전반적인 인지결손의 양상은 COS 소아청소년에서 발견되며, 정신분열병 성인 환자의 자녀와 약물을 사용한 적이 없는 초발 정신분열병 환자에서도 보고되었다⁵¹⁾. 따라서 정신분열병과 연관된 인지결손은 정신병의 진행과정이나 만성질환에 의한 이차적 효과에 의한 것 같지는 않다. 청소년 COS 환자의 전체 지능지수 감소 소견은 퇴행을 반영하는 것이 아니라 오히려 새로운 정보와 기술의 습득에서의 어려움을 반영하는 것이다. 즉 정상 아이들과 같은 속도로 새로운 정보와 문제 해결 기술을 습득하는 데 실패했다는 것을 의미한다⁵²⁾.

2. 뇌 구조(MRI) 연구

성인 정신분열병 환자에서 반복적으로 관찰되는 뇌 전체 혹은 국소 MRI 이상은 COS 환자에서도 발견된다⁵³⁻⁵⁵⁾. 그러나 문제점은 이러한 뇌구조 이상소견이 일관성이 없다는 점이다. Kumra 등³⁰⁾이 COS 환자 44명(10~18세)을 정상대조군과 비교한 MRI 연구결과 환자군에서 전체 뇌 용적이 4% 감소된 것으로 보고되었는데 주로 피질회백부위 감소를 보고하였다. 특정 뇌 영역의 추가 분석에서는 정상대조군에 비해 환자군에서 midsagittal thalamic 부위가 감소하였고 측 뇌실 용적이 의미있게 증가하였다. Sowell 등⁵⁴⁾ 또한 비슷한 결과를 보였는데 다만 차이점은 주로 우반구의 후측실의 확장소견을 보고하였으며 이는 조기위축(premature atrophy)의 결과물이라고 가정하였다. 성인발병 정신분열병과의 차이에 대한 연구로는 비록 내측두엽(medial temporal lobe)의 구조 이상이 나중 진행되는 소견일지 모르지만, 성인 연구와 대조적으로 COS 환자에서 측두엽 혹은 내측두엽 구조물 이상 소견은 발견되지 않았다⁵³⁾³⁰⁾.

인간의 뇌는 청소년기에 의미있는 구조 변화와 대사 변화를 겪는데, 이 변화가 정신분열병의 발병을 자극한다는 가설이 제기되었다⁵⁶⁾⁵⁷⁾. 성인 정신분열병 환자의 뇌 구조가 점진적으로 변화된다는 여러 연구들이 있는데, COS 환자의 경우 전두엽, 측두엽의 감소와 더불어 측뇌실의 크기 증가가 성인

에 비해 더 두드러진다는 것이다⁵⁸⁾⁵⁹⁾. 이런 변화는 항정신병 약물 복용과 관련이 없고 나쁜 예후를 보이는 일부 정신분열병 환자의 소견을 반영하는 것 같지도 않다⁵⁸⁾. 이러한 변화가 정신분열병의 일차적 원인인지, 혹은 결과인지, 혹은 정상 뇌 기능으로 회복시키려는 보상현상인지는 현재 잘 모른다. 최근 Gogtay 등⁶⁰⁾은 비전형적 정신증을 비교대상으로 하여 2.5년간 MRI 추적연구를 한 결과 연령이 증가함에 따라 피질부위의 지속적인 회백질 상실이 COS의 특징적 소견이라고 하였다.

Andreaea⁶¹⁾은 전전두엽(prefrontal)-시상(thalamic)-소뇌(cerebellar) 연결회로의 발달 이상이 정신분열병의 가장 근본적인 문제라고 제기하였다. 이 연결회로의 이상은 환자의 인지기능 손상을 초래하여 결국 정보처리능력에 결함을 보인다는 것이다. 성인 정신분열병에서 vermis 크기 감소 소견은 일부 연구에서 일관되게 나오는데 COS의 경우도 같은 소견을 보이는 연구들이 진행되었다. Jacobsen 등⁶²⁾은 24명의 COS 환자와 52명의 정상아동의 비교연구에서 midsagittal vermis와 소뇌의 하부후엽(inferior posterior lobe)의 용적이 의미있게 감소된 소견을 보고하였다. 최근 Keller 등⁶³⁾은 2년마다 실시한 MRI 추적연구를 통해 COS 아동이 청소년기에 접어들면서 지속적으로 소뇌 위축을 특징적으로 보인다고 하였다.

COS의 언어장애와 관련지어 언어기능의 중추역할을 담당하는 planum temporale에 관한 연구 또한 진행되었다. Planum temporale는 건강한 사람의 70%에서 두드러진 좌측 편향성(leftward asymmetry)을 보이는데, Jacobsen 등⁶⁴⁾은 16명의 COS 청소년 환자의 연구에서 정상 대조군간에 전체 평균에서는 차이를 발견하지 못했지만 COS 집단내에서 발병전 언어장애의 병력이 있는 소아의 경우에 비정상적 편향성(우측편향성 혹은 동측 편향성) 소견을 보고하였다.

정신분열병 환자의 중간 뇌 구조물(midline structure) 이상은 뇌 발달학적 관점에서 볼 때 매우 흥미로운 소견이다. COS 환자 역시 성인 정신분열병과 마찬가지로 정상군에 비해 cavum septi pellucidi(CSP) 증가 소견을 자주 보인다. Nopoulos⁶⁵⁾는 3/24명의 COS 환자(12.5%)가 CSP 기형을 가지고 있었고 정상군에서는 1/95명(1.1%)이 가지고 있어 CSP 증가의 비율이 성인환자 연구와 비슷하였으며 이 중 2명의 환자는 좌우 양측접합에 심각한 이상 소견을 반영하는 cavum vergum을 가지고 있는 것으로 확인되었다. COS 환자에서의 CSP의 증가는 변연계나 뇌 중간구조물의 발달 이상을 반영하는 표지자가 될 수 있다.

3. 뇌 생화학(MRS, PET) 연구

Magnetic resonance brain spectroscopy(MRSI)는 부위

별 뇌 생화학 물질의 양을 측정할 수 있는 새로운 영상기술이다. Bertolino 등⁶⁶⁾은 COS 환자의 MRSI 연구결과 정상 신경세포 활동 지표인 N-acetylaspartate (NAA)/creatinine (CRE) 비율의 감소가 비록 MRI에 의해 측정된 구조물들의 용적과는 관련이 없었지만 전전두엽 피질과 해마에서 관찰되었다. 이 결과는 성인 발병 정신분열병 환자에서 초기 손상 부위와 일치하는 것으로서, 전전두엽 혹은 이부위로 연결되는 시상, 내측 측두엽, 혹은 다른 뇌 영역에서의 국소 변화를 반영한 것일 수 있다⁶⁷⁾.

성인 정신분열병 환자를 대상으로한 PET 연구에 의하면 휴식기(resting state)에 대해서는 연구자에 따라 논란이 있으나 일반적으로 작업 수행시에는 전두엽의 당대사가 감소를 한다고 알려져있다. 소아 정신분열병의 경우도 성인과 유사한 소견이나 소아가 작업수행을 못하거나 혹은 하지 않을 가능성이 인해 성인 보다 당대사 감소 소견은 명확치 않다⁶⁸⁾.

4. 신경생리 연구

말초 자율신경계 활동의 지표로 피부전도(skin conductance), 심박수의 이상이 성인 발병 정신분열병의 경우에 보고되었다. COS의 경우에도 새롭고 의미있는 자극에 대한 피부전도의 반응감소가 관찰되었다⁶⁹⁾. 성인발병 정신분열병 환자의 대략 40~80%가 smooth-pursuit eye movement (SPEM)에서 이상 소견을 보이고, 환자 일차 친족의 30~50%와 환자 자녀에서 유사한 이상 소견을 보이는 것은 SPEM 이상소견이 유전표식자로서의 가능성을 강력히 제시한다⁷⁰⁾. 정량 혹은 정성 분석을 이용한 COS 환자에서도 일차 친족의 상당한 비율과 함께 성인환자에서 보이는 것과 유사한 SPEM 소견을 보인다⁷¹⁾.

5. 유전 및 염색체 연구

정신분열병 관련 유전자의 정확한 위치 추적을 위해서는 동일한 집단 환자를 대상으로한 가족 선택이 중요하다. 성인 발병 정신분열병과 비교해서 COS는 발병 나이가 어리고 더 심한 증상 때문에 유전적 부하량이 더 크다고 할 수 있다. Lenane 등⁷²⁾은 COS 환자의 일차 친족에 구조적 면담도구를 사용하여 정신과적 진단을 알아본 결과 92명의 일차친족 중 3명(3.3%)은 정신분열병이었고 23명(25%)은 망상형 혹은 분열형 인격장애였다. 이러한 결과를 성인 발병 정신분열병 환자의 친족에서는 분열형 인격장애의 비율은 6.9%이었고 망상형 인격장애의 비율은 1.4%였다는 연구⁷³⁾와 비교해 보면 상당히 높은 것이다. 최근 Nicolsone 등⁷⁴⁾은 COS 환자의 부모의 24.7%가 정신분열병 스펙트럼 장애를 보인 반면에 성인 발병 환자의 부모인 경우 11.4%에서 정신분열병 스펙트럼 장애를 보였다고 하였다(Table 2).

Translocation과 deletion을 포함한 염색체 이상은 질병연

Table 2. Rates of schizophrenia spectrum disorders in first degree relatives childhood onset schizophrenics

Diagnosis	Relatives of COS	Relatives of AOS	Relatives of NC
Schizophrenia	1.6%	6.5%	0.5%
Schizoaffective	0.8%	2.3%	0.7%
Schizotypal PD	12.9%	6.9%	1.4%
Paranoid PD	14.8%	1.4%	0.4%
SPR spectrum	23.4%	16.1%	
SPR or spectrum	42.6%		

COS : childhood onset schizophrenia, AOS : adult onset schizophrenia, NC : normal control, SPR : schizophrenia

Table 3. Childhood onset schizophrenia : association with risk and etiologic factors

Measure	Abnormality with control	Striking than adult onset
Cytogenetic	+	+
Birth complication	-	-
Language, motor Dev.	+	+
Schizophrenia and spectrum disorders in relatives	+	+(?)
SPEM in relatives	+	- (?)

SPEM : smooth pursuit eye movement

관 유전자를 찾는데 도움이되는 정보를 제공한다. 성염색체 이상⁷⁵⁾과 염색체 22q11 부위의 소량 결손⁷⁶⁾⁷⁷⁾은 정신분열병 여러 연구에서 가장 일관되게 나타난다. 정신분열병 환자에 대한 연관연구(linkage studies)는 22q에서의 정신분열병 감수성에 기여하는 하나 혹은 그 이상의 부위가 존재함을 암시하고 있다⁷⁸⁾. 특히 신경발달에 중요한 22q11은 관심대상 부위이다. Usiskin 등⁷⁹⁾은 염색체 22q11의 경미한 소량 결손은 일반인구의 경우 0.2%, 성인 발병 정신분열병의 경우 2.0%를 보인 반면 COS의 경우 이들과 비교하여 의미있게 높은 6.4%를 보였다고 하였다.

결론

소아발병 정신분열병은 성인 발병 보다 세포유전학적 이상이 흔히 발견되고, 언어나 운동발달 지연을 흔히 보이고, 친척 중에 정신분열병 스펙트럼 장애가 흔한 경향을 보인다. 반면에 출산 합병증은 정상 혹은 성인 발병과 차이를 보이지 않고, 시각운동장애(SPEM) 소견은 성인 발병과 큰 차이를 보이지 않는다(Table 3).

References

1) Galdos PM, Van Os JJ, Murray RM. Puberty and the onset of psychosis. Schizophr Res 1993;10:7-14.

- 2) Hafner H, Maurer K, Loffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:80-86.
- 3) McClellan J, McCurry C, Snell J, Dubose A. Early-onset psychotic disorders: course and outcome over a 2-year period. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1380-1388.
- 4) Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.
- 5) Shaffer D, Fisher P, Lucas CP, Dulcan MK, Schwab-Stone ME. NIMH diagnostic interview schedule for children version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:28-38.
- 6) Angold A, Prenergast M, Cox A, Harrington R, Simonoff E, Rutter M. The child and adolescent psychiatric assessment (CAPA). *Psychol Med* 1995;25:739-753.
- 7) Russell AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:399-407.
- 8) Arboleda C, Holzman PS. Thought disorder in children at risk for psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1004-1013.
- 9) Caplan R, Guthrie D, Tanguay PE, Fish B, David-Lando G. The kiddie formal thought disorder scale (K-FTDS): clinical assessment, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:408-416.
- 10) Spencer EK, Alpert M, Pouget ER. Scales for the assessment of neuroleptic response in schizophrenic children: specific measures derived from the CPRS. *Schizophr Bull* 1994;30:199-202.
- 11) Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, Giedd JN, Hamburger SD, et al. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *Am J Psychiatry* 2000;157:794-800.
- 12) Karp BI, Garvey M, Jacobsen LK, Frazier JA, Hamburger SD, Bewell JS, et al. Abnormal neurologic maturation in adolescents with early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:118-122.
- 13) Caplan R, Perdue S, Tanguay PE, Fish B. Formal thought disorder in childhood onset schizophrenia and schizotypal personality disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1990;31:1103-1114.
- 14) Abu-Akel A, Caplan R, Guthrie D, Komo S. Childhood schizophrenia: responsiveness to questions during conversation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:779-786.
- 15) Caplan R, Guthrie D, Tang B, Komo S, Asarnow RF. Thought disorder in childhood schizophrenia: replication and update of concept. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:771-778.
- 16) Eggers C, Bunk D, Ropeke B. Childhood and adolescent onset schizophrenia: results from two long-term follow-up studies. *Neurology Psychiatry Brain Res* 2002;9:183-190.
- 17) Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho B, Andreasen NC. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 2002;159:1183-1189.
- 18) McKenna K, Gordon CT, Lenane M, Kaysen D, Fahey K, Rapoport JL. Looking for childhood-onset schizophrenia: the first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:636-644.
- 19) Werry JS, McClellan JM, Andrews LK, Ham M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:619-630.
- 20) Kumra S, Briguglio C, Lenane M, Goldhar L, Bedwell J, Venuchekov J, et al. Including children and adolescents with schizophrenia in medication-free research. *Am J Psychiatry* 1999;156:1065-1068.
- 21) Stayer C, Sporn A, Gogtay N, Tossell J, Lenane M, Gochman P, et al. Looking for childhood schizophrenia: case series of false positives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1026-1029.
- 22) Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ. Childhood-onset schizophrenia: a follow-up study. *Schizophr Bull* 1994;20:599-617
- 23) Asarnow JR, Tompson MC. Childhood-onset schizophrenia: a follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999;8:9-12.
- 24) Rapoport JL, Inoff-Germain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:410-415.
- 25) Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A Zahn T, et al. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994;20:697-712.
- 26) Jacobsen LK, Rapoport JL. Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:101-113.
- 27) Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Zahn TP, Wiggs E, Alagband-Rad J, et al. "Multidimensionally impaired disorder": is it a variant of very early-onset schizophrenia? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:91-99.
- 28) Towbin KE, Dykens EM, Pearson GS, Cohen DJ. Conceptualizing "borderline syndrome of childhood" and "childhood schizophrenia" as a developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:775-782.
- 29) Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053-1058.
- 30) Kumra S, Giedd JN, Vaituzis AC, Jacobsen LK, McKenna K Bedwell J, et al. Childhood-onset psychotic disorders: magnetic resonance imaging of volumetric differences in brain structure. *Am J Psychiatry* 2000;157:1467-1474.
- 31) Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, Smith AK, Arling E, Hamburger S, et al. Neuropsychological deficits in childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophr Res* 2000;42:135-144.
- 32) Berrettini WH. Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry*

- 2000;47:245-251.
- 33) Addington AM, Gornick M, Sporn AL, Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, et al. Polymorphisms in the 13q33.2 gene G72/G30 are associated with childhood-onset schizophrenia and psychosis not otherwise specified. *Biol Psychiatry* 2004;55:976-980.
 - 34) Volkmar FR, Cohen DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1705-1707.
 - 35) Calderoni D, Wudarsky M, Bhangoo R, Dell ML, Nicolson R, Hamburger SD, et al. Differentiating childhood-onset schizophrenia from psychotic mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1190-1196.
 - 36) Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:457-465.
 - 37) Zeitlin H. *The Natural History of Psychiatric Disorder in Children*. Institute of Psychiatry Maudsley Monographs, 29. Oxford University Press, Oxford:1986.
 - 38) Hollis C. Adult outcomes of child-and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2000;157:1652-1659.
 - 39) Asarnow JR, Asarnow RF, Hornstein N, Russell AT. Childhood-onset schizophrenia: Developmental perspectives on schizophrenic disorders. In E.F. Walker (Ed.), *Schizophrenia: A life course developmental perspective* (pp. 95-122). Academic Press, New York:1991.
 - 40) Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol M, Rosenberg C, Campbell M. Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress. *Schizophr Bull* 1992;28:183-186.
 - 41) Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-1097.
 - 42) Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9 (Suppl 1):9-19.
 - 43) McClellan J, Werry J, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson S, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40 (Suppl 7):4-23.
 - 44) Chalasani L, Kant R, Chengappa KN. Clozapine impact on clinical outcomes and aggression in severely ill adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:965-968.
 - 45) Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R, Alfaro C, Tossell J, Lenane M, et al. Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:401-404.
 - 46) Gogtay N, Sporn A, Alfaro CL, Mulqueen A, Rapoport JL. Clozapine-induced akathisia in children with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:347-349.
 - 47) Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE. A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:301-309.
 - 48) Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, Tyano S, Weizman A, Mester R. Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:311-317.
 - 49) Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J. Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:694-700.
 - 50) Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first episode psychosis: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000;157:549-559.
 - 51) Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-131.
 - 52) Bedwell JS, Keller B, Smith AK, Hamburger S, Kumra S, Rapoport JL. Why does postpsychotic IQ decline in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1996-1997.
 - 53) Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Pipe R, Murray R, Frangou S. Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:824-831.
 - 54) Sowell ER, Toga AW, Asarnow R. Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: a review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:180-185.
 - 55) Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:815-828.
 - 56) Chugani HT, Muller RA, Chugani DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996;18:347-356.
 - 57) Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T, et al. Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol Psychiatry* 1999;46:892-898.
 - 58) Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, et al. Childhood-onset schizophrenia: progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:897-903.
 - 59) Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries NO, Fernandez T, et al. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:649-654.
 - 60) Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Nugent TF 3rd, Greenstein D, Nicolson R, et al. Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:17-22.
 - 61) Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998;24:203-218.

- 62) Jacobsen LK, Giedd JN, Berquin PC, Krain AL, Hamburger SD, Kumra S, et al. Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1663-1669.
- 63) Keller A, Castellanos FX, Vaituzis AC, Jeffries NO, Giedd JN, Rapoport JL. Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:128-133.
- 64) Jacobsen LK, Giedd JN, Tanrikut C, Brady DR, Donohue BC, Hamburger SD, et al. Three-dimensional cortical morphometry of the planum temporale in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:685-687.
- 65) Nopoulos PC, Giedd JN, Andreasen NC, Rapoport JL. Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidi in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;155:1074-1079.
- 66) Bertolino A, Kumra S, Callicott JH, Mattay VS, Lestz RM, Jacobsen L, et al. Common pattern of cortical pathology in childhood-onset and adult-onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1998;155:1376-1383.
- 67) Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 2000;28:325-334.
- 68) Jacobsen SD, Hamburger JD, Van Horn AC, Vaituzis K, McKenna JA, Fraizer CT, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;75:131-144.
- 69) Zahn TP, Jacobsen LK, Gordon CT, McKenna K, Frazier JA, Rapoport JL. Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:904-912.
- 70) Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR. Eye tracking and schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull* 1994;20:47-62.
- 71) Ross RG, Oliney A, Harris JG, Radant A, Hawkins M, Adler LE, et al. Evidence for bilineal inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88:188-199.
- 72) Lenane MC, Nicolson R, Bedwell J, Rapoport JL. Schizophrenia spectrum disorders in the relatives of patients with childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;36:92.
- 73) Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'hare A, Spellman M, Walsh D. The roscommon family study I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:527-540.
- 74) Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, Gochman P, Ingraham LJ, Egan MF, et al. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:490-495.
- 75) DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J, Boccio-Smith A, Forsman A, Eklund K, et al. Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull* 1994;20:495-505.
- 76) Bassett AS. Chromosomal aberrations and schizophrenia: autosomes. *Br J Psychiatry* 1992;161:323-334.
- 77) Karayiorgou M, Gogos JA. A turning point in schizophrenia genetics. *Neuron* 1997;19:967-979.
- 78) Pulver AE. Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biol Psychiatry* 2000;47:221-230.
- 79) Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, Yan W, Lenane M, Wudarsky M, et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1536-1543.

CHILDHOOD ONSET SCHIZOPHRENIA IN DEVELOPMENTAL ASPECT

Young Sik Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neuropsychiatry, Collage of Medicine, Chung-Ang University, Seoul

This review is a clinical and research update of recent literature related to childhood onset schizophrenia (with an onset of psychosis by age 12). Childhood onset schizophrenia (COS) is a rare disorder, but that may represent a more homogeneous patient population in which to search for risk or etiologic factors of schizophrenia. These overview data show that COS shares the same clinical and neurobiological features as later onset forms of the disorder. Compared with later onset schizophrenia, however, this subgroup of patients appear to have more severe premorbid neurodevelopmental abnormalities, more cytogenic abnormalities, poor outcome, and potentially greater family histories of schizophrenia and associated spectrum disorders. Future studies of this subgroup may provide important clues as to the genetic basis for schizophrenia and how gene products influence certain feature of the disease, such as age of onset and mode of inheritance.

KEY WORDS : Childhood schizophrenia · Clinical study · Neurobiological study.