

정신분열병에서 연성 신경학적 징후의 가족내 전달에 관한 연구*

류수정** · 최영락*** · 이상익** · 신철진** · 김시경** · 손정우**†

The Study About Intra-Familial Transmission
of the Neurological Soft Signs in Schizophrenia*Sujung Yoo, M.D.,** Yongrak Choi, M.D.,*** Sangick Lee, M.D., Ph.D.,**
Chuljin Shin, M.D., Ph.D.,** Siekyeong Kim, M.D.,** Jungwoo Son, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

Objectives : Neurological soft signs have been regarded as endophenotypes associated with the genetic basis of schizophrenia. This study was to investigate the intra-familial correlations of the neurological soft signs according to their genetic loading.

Methods : Schizophrenic patients(N=14) were included, who had one parent with a family history of schizophrenia and the other without it. Genetic loading was determined by the patient's family history of schizophrenia using the Family Interview for Genetic Studies(FIGS). These parents were subdivided into two groups. The first group was designated as 'presumed carriers'(N=9) of genetic loading, who had one or more schizopreic first- or second-degree relatives. The second group was designated as 'presumed non-carriers'(N=11) of genetic loading, who had no schizophrenic first- or second-degree relatives. Normal controls(N=12) consisted of people without schizophrenic relatives. NSS were evaluated using the Neurological Evaluation Scale-Korean Version (NES-K), and the intra-familial correlations of NSS were tested using the Intra-Class Coefficients(ICC) method.

Results : The scores of Motor Coordination subdimension of NES-K were significantly correlated between the patients and their presumed carriers(ICC=.804, p=.016), but not significantly correlated between the patients and their presumed noncarriers. In other subdimensions of NES-K, no significant correlation were found between the patients and their parents regardless of the genetic loading. But, there were no statistically significant differences in the scores of Motor Coordination subdimension of NES-K between the patients and controls.

Conclusion : This study did not prove that the neurological soft signs might be an endophenotype of schizophrenia that cosegregate with the genetic loading. The future study using more subjects than this would be needed.

KEY WORDS : Schizophrenia · Neurological soft signs · Genetic loading · Intra-class coefficients.

*본 연구는 2006년 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

**충북대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

***충북병원 Chungbuk Hospital, Cheongju, Korea

†교신저자 : 손정우, 361-763 충북 청주시 흥덕구 개신동 62

전화) (043) 269-6187, 전송) (043) 267-7951, E-mail) jwsonn@chungbuk.ac.kr

서 론

정신분열병의 원인에 대한 그동안의 연구에서 유전적 원인의 중요성은 환자 가계 연구(family study), 쌍생아 연구(twin study), 양자 연구(adoption study) 등을 통해 입증되어 왔다.¹⁻³⁾ 그룹에도 불구하고 정신분열병에 대한 대단위 연관연구(linkage study) 등을 통해서도 아직 정신분열병의 유전에 관한 연구는 어려움을 겪고 있는데, 이는 다음의 특징들에 기인한 것이다. 즉, 정신분열병은 유전전달방식이 복잡하고, 한 개의 주요 유전자가 질병을 유발한다기보다 다수의 유전자들이 상호 작용하여 질병이 유발되며, 질병에 관여하는 유전자들이 일반 인구집단에서도 비교적 흔히 발견되는 기능적 변이 유전자이면서 투과율은 낮다.¹⁾

따라서, 정신분열병의 유전 연구자들은 정신분열병 환자의 임상적인 경과와 무관하게 지속적으로 유지될 뿐만 아니라 정신분열병에 이환되지 않은 가족들에게도 나타나는 생화학적, 내분비적, 신경생리학적, 신경해부학적 측면 등에서의 이상 소견 중 '생물학적 표현형(endophenotype)'으로 이용될 수 있는 지표를 찾고 있다. 예를 들어, 정신분열병 환자의 실행 기능(executive function)과 전전두엽의 생리적 효능 장애는 COMT 유전자의 Met^{108/158} Val 다형성과 관계가 있고, 자극 관문 결핍(sensory gating deficit)은 니코틴 수용체 하위단위에 돌연변이를 일으키는데 기여한다고 하며,⁴⁾⁵⁾ 이외에도 안구 추적운동 장애,⁶⁾ P50,⁷⁾ 지속적 주의력 검사 이상⁸⁾ 등이 생물학적 표현형으로 거론되고 있다. 이와 관련하여 최근 정신분열병에서 전전두엽-시상-소뇌 회로(prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry)의 장애와 관련된 인지 조정 곤란(cognitive dysmetria) 개념이 중요해졌는데, 정신분열병 환자의 행동을 주의 깊게 살펴보면 정상인보다 어떤 운동을 수행할 때 약간 느리다든지 미세한 혹은 이상한 자세나 걸음걸이, 감정 반응, 표현, 인지 기능 등에서 나타난다. 이러한 관찰에 의해, 정신분열병 환자에서의 '연성 신경학적 징후(neuro-logical soft sign)' 이상이 생물학적 표현형으로 주목받고 있다.⁹⁾¹⁰⁾

연성 신경학적 징후는 지각(perception), 축척(retention), 재생(retrieval), 반응(response) 사이의 상호작용을 조정하는 신경회로의 장애로 인한 것으로 정신분열병 환자에서 운동 조절(motor coordination), 통합 감각 기능(integrative sensory function), 순차적 복합 운동(or-

dering complex motor task) 등의 이상이 보고되고 있다.¹¹⁻¹³⁾ 이런 연성 신경학적 징후를 정신분열병의 유용한 생물학적 표현형으로 볼 수 있는 몇 가지 특징들이 있는데 첫째, 연성 신경학적 징후는 시간이 경과되어도 비교적 일정하게 나타나는 형질 유사(trait-like) 양상을 보이고¹⁴⁾¹⁵⁾ 둘째, 항정신병약물에 의해서 2차적으로 나타나는 징후가 아니기 때문에 신뢰성 있는 측정이 가능하고¹⁶⁾ 셋째, 정신분열병 환자 가족에서 연성 신경학적 징후의 이상이 나타나는 빈도는 일반인과 정신분열병 환자에서 나타나는 빈도의 중간 정도로 보고되고 있다.⁹⁾

이러한 내용에 근거하여 정신분열병 환자 가족에서 연성 신경학적 징후의 발생에 대한 연구도 있어왔다. Ismail 등¹⁷⁾은 정신분열병 환자와 환자의 형제 및 정상 대조군의 신경학적 이상을 비교하였는데 연성 신경학적 징후 및 운동 기능 등에서 정신분열병 환자의 점수와 환자의 형제의 점수 사이에 유의한 양의 상관관계가 있다고 하였고, Griffiths 등¹⁸⁾도 연성 신경학적 징후가 정신분열병의 가족력이 있는 환자의 가족에서 더 자주 나타나며 이는 유전적 하중(genetic loading) 과도 관계될 수 있다고 하였다.

그러나, 정신분열병의 가계 연구에는 해결해야 할 과제가 있다. 어떤 유전자 변이가 병에 관여하는지 모르므로 가족 중 누가 실제로 유전 인자를 전달하는지를 결정해야 하고 또한 임상 양상을 보이지 않는 가족을 대상으로 연구를 하게 되므로 결국 많은 수의 대상자가 필요하게 된다는 것이다. 이런 단점을 줄이기 위해서는 가족 구성원의 유전적 위험도를 가정하고 이에 근거하여 가족 구성원을 세분화하여 특정 생물학적 표현형과 질병의 유전 위험도가 공동 분리(cosegregation)되는지를 밝히는 방법을 사용할 수 있겠다.

이에 본 연구에서는 연성 신경학적 징후의 정신분열병 가족내 연관성을 밝히기 위해, 환자 가족을 유전 위험도에 따라 세분한 뒤 유전 연구에서 분리 분석(segregation analysis)에 자주 이용되어 온 급내 상관계수법을 사용하여, 연성 신경학적 징후가 유전적 하중의 유무에 따라 가족 내에서 어떻게 전달되는지를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 환자군

2006년 6월부터 2007년 1월까지 충북대학교병원 및

충북병원에서 치료중이며 DSM-IV¹⁹⁾의 진단 기준에 근거하여 정신과 전문가가 정신분열병으로 진단한 환자 중 부모들이 아래에 제시한 부모군 선정 기준에 적합한 환자만을(N=14) 선정하였다. 가족력 조사를 위한 구조화된 면담기법인 Family Interview for Genetic Studies (FIGS)²⁰⁾를 이용하여 면담을 하였으며, 모두 항정신병 약물을 투여받고 있었다. 정신분열병 이외의 다른 정신 질환을 동반한 경우, 간질 등 신경학적 질환이 동반된 경우, 지능지수 70 이하, 두부 외상으로 인하여 1시간 이상 의식 소실이 있었던 경우, 한글 이해력 문제 등 검사 항목을 수행할 수 없는 경우, 거동이 불편한 경우 등을 모두 제외하였다.

2) 부모군

대상 환자의 부모로서 FIGS 면담 결과에 따라 부모 중 한 쪽 부모의 1차 혹은 2차 친척에서만 정신분열병의 가족력이 있는 경우를 포함하였다. 즉, 부모 모두 이러한 가족력이 존재하거나 혹은 부모 모두 이러한 가족력이 존재하지 않는 경우는 연구 대상에서 제외되었다.

이러한 부모를 다시 다음 기준에 의해 구분하였다. 즉, 대상 부모로서 1차 혹은 2차 친척 중 정신분열병의 가족력이 존재하는 부모(N=9)를 '추정 보유자(presumed carrier)'로 정의하였고, 대상 부모로서 1차 혹은 2차 친척 중에서 정신분열병의 가족력이 존재하지 않는 부모(N=11)를 '추정 비보유자(presumed noncarrier)'로 구분하였다. 결국 추정 보유자는 유전적 하중을 갖는 부모이며, 추정 비보유자는 유전적 하중이 없는 부모가 되는 것이다.

이들은 DSM-IV에 의거하여 정신질환에 이환된 적이 없었으며 간질 등의 신경학적 질환이 동반된 경우, 지능지수 70 이하인 경우, 두뇌 외상으로 인하여 1시간 이상 의식 소실이 있었던 경우, 한글을 이해하고 사용하는데 심각한 장애가 있는 경우, 거동 불편 등의 상태가 있는 경우는 모두 연구에서 제외되었다.

3) 정상 대조군

일반인의 양성 신경학적 징후가 과연 환자군에 비해 유의한 차이가 있는지를 확인하여 양성 신경학적 징후가 정신분열병의 생물학적 표지자로 인식될 수 있는지를 확인하기 위해, 정상 대조군(N=12)을 모집하였다.

이들은 DSM-IV 기준에 근거하여 어떤 정신과적 장애

도 없었으며, 또한 이들의 1차 혹은 2차 친척 중 정신분열병 및 다른 정신 질환에 이환된 친척이 없는 경우로 제한하였다. 배제 기준은 환자군 및 부모군의 경우와 동일하였다.

2. 연구방법

연성 신경학적 징후 검사는 Buchanan과 Heinrich의 신경학적 평가척도의 한국판(Neurological Evaluation Scale-Korean version : NES-K)²¹⁾을 사용하였다. 이 척도는 모두 26항목으로 이루어져 있으며 우세반구를 조사하는 한 가지 항목을 제외하고는 각 항목마다 장애가 없는 경우 0점, 장애는 명확하나 경한 장애일 경우 1점, 심한 장애를 보일 경우 2점으로 평가된다. 또한 NES-K는 4개의 하위영역(subdimension)으로 나뉘어져 있는데 이는 다시 3가지 기능영역과 1개 '기타 영역(Others)'으로 나뉘고, 3가지 기능 영역은 다시 청각-시각통합, 입체지각, 서화지각, 소거, 좌우혼동 등의 '감각 통합 영역'(Sensory Integration), 직렬보행, 급속 반복운동, 손가락-엄지 대립, 손가락-코 검사 등의 '운동 조정 영역'(Motor Coordination), 주먹-원 검사, 주먹-손날-손바닥 검사, 오제레스키 검사, 박자 검사 등의 '복합운동 순서화 영역'(Sequencing of Complex Motor Acts)으로 구성된다.

한편 상기한 FIGS를 통해 가족력을 상세히 조사하였다. 가족력에 대한 면담과정은 우선 가계도를 그리고 기존에 얻어진 정보를 재확인한 후 일반적인 선별질문을 하여 가계 내에 해당하는 사람이 있는지를 알아낸 후 정신병리 존재 여부와 무관하게 정보제공자의 일차 친척 모두에 대해 한 명씩 표지를 작성하였다. 여기까지의 면담 과정에서 우울증, 조증, 알코올 및 약물남용, 정신증, 편집성/분열성/분열형 인격장애를 의심할 만한 가족에 대한 정보가 있으면 이들에 대해 해당하는 일련의 구체적인 질문지를 이용하여 면담하며 가족 구성원에 대한 정보를 수집하였다.

또한 환자의 정신병리를 측정하기 위해 양성 및 음성 증상 척도(Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS)²²⁾를 이용하여 하위척도인 양성 증상(Positive symptom), 음성 증상(Negative symptom), 일반 정신병리(General psychopathology) 점수 및 총점을 측정하였다. 추체외로 증상을 평가하기 위해 Simpson-Angus 척도(Simpson-Angus Rating Scale)를 시행하였다.²³⁾

3. 자료 분석

환자군과 대조군의 인구학적 변수의 비교는 변수의 특성에 따라 χ^2 검증 또는 t검증을 사용하였다. 가족내의 연관성은 급내 상관계수법[Intra-Class Coefficients (ICC) method] SPSS : two-way Mixed Effect Model, people effect random, measure effect fixed ; confidence interval=95%)을 이용하였다. 급내 상관계수법은 1925년 Fisher에 의해 처음으로 소개되었는데 이 방법은 이후 지속적으로 독립 핵가족(independent nuclear families)안에서 분리 분석(segregation analysis)을 위하여 이용되었다.²⁴⁻²⁷⁾ 그룹내 상관은 그룹을 요인으로 해서 분산 분석한 결과에서 얻어진 그룹간의 분산성분(between subclass variance) 및 그룹내 성원간의 분산성분(within subclass variance)을 이용해서 구할 수 있다. 만약 가족내에서 응집하는 경향이 없고 일정하지 않게 분포되어 있다면 급내 상관 계수는 0이 되며, 분포 경향이 가족 내에서만 나타나면 급내 상관계수는 0에서 멀어질 것이다. 이와 같은 방법을 사용하여 조울증을 가진 형제를 대상으로 가족내에서 조울증 발병나이의 유사성을 밝히기도 했다.²⁸⁾ ICC가 0.4 이하일 때는 낮은 수준(poor), 0.4 초과에서 0.75 미만 내일때는 보통에서 양호 수준(fair to good), 0.75 이상일 때는 임상적으로 우수 수준(excellent)이라고 평가할 수 있다.

유의 수준은 $p < .05$ 로 하였고 통계 분석은 SPSS/PC 10.0을 사용하였다.

결 과

1. 사회인구학적 특성

환자군의 연령은 25.62 ± 8.16 세, 초발 연령은 19.62 ± 5.8 세, 교육 연수는 13.57 ± 2.71 년, 항정신병약물의 복용

기간은 5.35 ± 4.56 년, 복용 항정신병약물 용량은 chlorpromazine 등가 용량으로 380.25 ± 324.11 mg이었다. 또한 PANSS 총점은 44.85 ± 9.56 점, Simpson-Angus 척도 점수는 0.31 ± 0.63 점이었다. 환자군과 정상 대조군 간에 성별 분포, 연령, 교육 연수에서 통계적으로 유의한 차이는 존재하지 않았다. 또한, 부모군에서 추정 보유자와 추정 비보유자 간에도 성별 분포, 연령, 교육 연수에서 통계적으로 유의한 차이는 존재하지 않았다(표 1).

2. 환자군의 NES-K점수와 병력 및 증상 변인 간의 상관관계

환자군의 경우 이들의 병력 및 여러 증상의 정도가 연성 신경학적 증상의 정도와 상관되는 것인지를 조사하기 위하여 환자군의 NES-K의 총점 및 4개 하위 영역 점수와 환자군의 연령, 초발 연령, 항정신병약물 복용 기간, 복용 항정신병약물 용량, PANSS 점수, Simpson-Angus 척도 점수 간의 상관관계를 조사한 결과, 통계적으로 유의한 상관관계는 존재하지 않았다(표 2).

3. 환자군과 정상 대조군 간, 추정 보유자군과 추정 비보유자군 간의 연성 신경학적 징후의 비교

환자군이 정상 대조군보다 총점($p = .000$), 복합운동 순서화 영역($p = .012$) 및 기타 영역($p = .017$)의 점수가 통계적으로 유의하게 높았으며, 감각 통합 영역($p = .050$) 및 운동 조정 영역($p = .110$) 점수에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 환자군이 대조군보다 평균 점수가 높았다(표 3). 한편 부모군에서는, 추정 보유자와 추정 비보유자의 NES-K 점수 간에 통계적으로 유의한 차이는 존재하지 않았다(표 4).

4. 연성 신경학적 징후의 가족내 연관성

NES-K의 총점 및 각각의 하위 영역 점수에 급내 상

Table 1. Comparison of socio-demographic characteristics between each subgroup

Variables	Schizophrenic patients (N=14)	Normal controls (N=12)	p
Sex (male : female)	8 : 6	5 : 7	.695 [†]
Age (years)	$25.62 \pm 8.16^*$	33.33 ± 15.72	.147 [‡]
Duration of formal education (years)	13.57 ± 2.71	14.00 ± 3.91	.753 [‡]
	Presumed carriers (N=9)	Presumed noncarriers (N=11)	
Sex (male : female)	5 : 4	2 : 9	.160 [†]
Age (years)	61.00 ± 9.77	55.09 ± 9.79	.196 [‡]
Duration of formal education (years)	7.33 ± 4.77	6.55 ± 4.99	.723 [‡]

* : mean \pm standard deviation, † : By Chi-square test, ‡ : By independent samples t-test

Table 2. Correlations between the scores of NES-K and several clinical variables*

	Sensory Integration	Motor Coordination	Sequencing of Complex Motor Acts	Others	Total score
Age	-.011	-.341	.486	-.397	-.212
Age at first psychotic episode	-.049	-.268	.309	.017	.044
Dosage of antipsychotics [†]	-.361	-.015	-.163	.207	-.059
Duration of antipsychotic treatment	.245	-.259	.508	-.353	-.029
PANSS-P	.118	-.275	.058	.106	.090
PANSS-N	-.548	.261	-.400	.115	-.239
PANSS-G	.049	-.098	-.039	.035	.002
PANSS-T	-.249	-.016	-.219	.133	-.095
Simpson-Angus rating scale	.000	.190	-.180	.430	.347

* : By pearson correlation, † : chlorpromazine equivalent. NES-K : Neurological Evaluation Scale-Korean version, PANSS-P : Positive and Negative Syndrome Scale-Positive syndrome subscale, PANSS-N : Positive and Negative Syndrome Scale-Negative syndrome subscale, PANSS-G : Positive and Negative Syndrome Scale-General psychopathology subscale, PANSS-T : Positive and Negative Syndrome Scale-Total

Table 3. Comparison of the scores of NES-K between schizophrenic patients and normal controls[§]

	Schizophrenic patients (N=14)	Normal controls (N=12)	t	p
Total score	11.00±2.83 [‡]	5.58±3.34	4.478	.000 [†]
Sensory Integration	2.86±1.23	1.75±1.54	2.034	.050
Motor Coordination	.79±.89	.33±.49	1.581	.110
Sequencing of Complex Motor Acts	2.93±1.44	1.42±1.38	2.720	.012*
Others	4.43±2.50	2.08±2.11	2.550	.017*

* : p<.05, † : p<.001, ‡ : mean±standard deviation, § : By independent sample t-test. NES-K : Neurological Evaluation Scale - Korean version

Table 4. Comparison of the scores of NES-K between the presumed carriers and presumed noncarriers[†]

	Presumed carriers (N=9)	Presumed noncarriers (N=11)	t	p
Total score	15.22±6.08*	14.18±4.94	.423	.677
Sensory Integration	4.44±2.51	4.09±2.12	.342	.736
Motor Coordination	.67±0.71	.91±1.04	-.593	.561
Sequencing of Complex Motor Acts	5.00±2.45	5.55±2.91	-.447	.660
Others	5.11±3.14	3.64±2.34	1.205	.244

* : mean±standard deviation, † : By independent sample t-test. NES-K : Neurological Evaluation Scale-Korean version

관 계수법을 적용하여 환자와 추정 보유자 간(표 5), 환자와 추정 비보유자 간(표 6)의 가족내 연관성을 조사하였다.

그 결과, 운동 조정 영역 점수에서 환자와 추정 보유자 간에서만 연관성(ICC=.804, p=.016)이 통계적으로 유의하게 존재하였으며, 환자와 추정 비보유자 간에서는 연관성이 존재하지 않았다. 또한 NES-K의 총점, 감각 통합 영역, 복합운동 순서화 영역, 기타 영역의 점수에서도 유전적 하중과 상관없이 가족내 연관성이 존재하지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 정신분열병 환자 가족의 유전적 하중에 따라 부모를 추정 보유자와 추정 비보유자로 세분화한 뒤 연성 신경학적 징후가 가족 내에서 유전적 하중에 따라 어떻게 전달되는지를 살펴보고자 하였다.

정신분열병의 가계연구에서 중요한 문제는 가족 중에서 실제로 누가 유전적 하중을 전달하는가를 결정하는 것인데 이런 유전적 하중을 가정하기 위해서 비교적 가

Table 5. Intra-class correlation between the NES-K scores of schizophrenic patients and presumed carriers

	Schizophrenic patients(N=9)	Presumed carriers(N=9)	ICC [†]	DF	F	p
Total score	10.89±3.10 [†]	15.22±6.08	-.168	8	.820	.607
Sensory Integration	2.78±1.09	4.44±2.51	-.319	8	.707	.681
Motor Coordination	.89±.93	.67±.71	.804	8	5.125	.016*
Sequencing of Complex Motor Acts	3.44±1.13	5.00±2.45	-.415	8	.658	.716
Others	3.78±2.17	5.11±3.14	-.696	8	.595	.760

* : p<.05, † : mean±standard deviation, ‡ : Average Measure Intraclass Correlation. NES-K : Neurological Evaluation Scale - Korean version

Table 6. Intra-class correlation between the NES-K scores of schizophrenic patients and presumed noncarriers

	Schizophrenic patients(N=11)	Presumed noncarriers(N=11)	ICC [†]	DF	F	p
Total score	11.36±2.69*	14.18±4.94	.197	10	1.294	.345
Sensory Integration	3.09±1.22	4.09±2.12	-.153	10	.841	.604
Motor Coordination	.82±.87	.91±1.04	.594	10	2.375	.094
Sequencing of Complex Motor Acts	2.82±1.54	5.55±2.91	.225	10	1.514	.261
Others	4.64±2.42	3.64±2.34	-1.017	10	.507	.849

* : mean±standard deviation, † : Average Measure Intraclass Correlation. NES-K : Neurological Evaluation Scale-Korean version

족력을 분명하게 구분할 수 있는 가계를 대상으로 하였다. 이를 위해 정신분열병 환자의 부모 중 한 명은 정신분열병의 가족력이 있고 나머지 부모는 가족력이 없는 가계로 대상을 한정하였다.

일반적으로 정신분열병 환자의 미세한 운동 및 자세 등은 환자의 연령, 투약 내용, 발병 기간, 양성 및 음성 증상 등의 사회인구학적 혹은 임상적 특성의 정도에 따라 영향을 받을 수 있다. 이러한 변수들이 이번 연구에서 측정된 정신분열병 환자의 연성 신경학적 징후에 영향을 미칠 가능성을 고려하여 NES-K의 점수와 환자의 사회인구학적 및 임상적 변인 간의 상관관계를 조사했는데 유의한 상관관계는 관찰되지 않아서, 환자들의 연성 신경학적 징후가 다른 공변량에 의해 영향받지 않는 독립적 표지자임을 확인할 수 있었다.

또한, 환자군은 정상 대조군에 비해 NES-K의 총점 및 4개 하위 영역 중 총 3개 영역에서 통계적으로 유의한 차이를 보여 연성 신경학적 징후가 환자군에서 나타나는 중요한 생물학적 표지자임도 확인할 수 있었다.

본 연구 결과 NES-K의 총점 및 4개 하위 영역 중 운동 조정 영역에서만 추정 비보유자와 환자 사이에서 유의미한 연관성을 보였고 추정 비보유자와는 연관성을 보이지 않았다. 즉, 운동 조정 영역의 이상이 정신분열병의 유전적 하중과 함께 가족내에서 전달될 가능성이 시사되

나, 환자군(.79±.89)과 정상 대조군(.33±.49)의 NES-K 운동 조정 영역의 점수 간에는 유의한 차이가 존재하지 않았다. 이러한 사실은 운동 조정 영역이 정신분열병의 내적 표지자라는 결론을 내리기 어렵게 한다. 즉, 이번 연구에서 급내 상관계수법에 의해 통계적으로 유의하게 나타난 운동 조정 영역의 가족내 전달 경향은 정신분열병과 무관한 것일 수 있다.

다만, 추정 보유자와 추정 비보유자의 NES-K 점수 5개 영역 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았는데도 이러한 가족내 전달의 차이가 유의하게 나타난 점을 고려할 때, 이번 연구에서 채택한 급내 상관계수법은 가계 내에서 어떤 특정 인자의 가족내 전달을 상당히 정교하게 찾아낼 수 있는 방법 중 하나임이 확인되었다.

비록 이번 연구 결과에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 정신분열병 환자에서 운동 조정 영역에 대한 관심은 그동안 계속 보고되어 왔다. 운동 조정 영역은 질병이 발병하기 이전인 유년기부터 이상을 보였는데 몇몇 코호트 연구에서 성장 이후 정신분열병으로 발병하는 개체의 유아기에 운동 발달과 미세 운동 조정의 손상이 있었음을 보고하였다.²⁹⁾³⁰⁾ Mary 등³¹⁾은 성인이 되어 정신분열병이 발병한 400명의 초등학교생들의 학생기록부를 관찰한 결과, 초등학교 시절에 스포츠나 수공예(handicrafts)를 잘 수행하지 못한 경우 즉, 운동 조정

에 결함이 있었던 경우에 정신분열병의 발병이 높았고 반면 학업 성적과 발병 정도와는 관계가 없었다고 하였다. 또한 운동 조정 영역은 정신분열병의 발병 과정과도 관련이 있었는데 Bjorck 등³²⁾는 정신분열병 환자 중 조기발병 환자는 발병 시점에 이미 운동 조정 기능이 손상되어 있었고 이후에는 서서히 나빠지는 반면, 만발성 환자는 발병시는 운동 조정 기능이 비교적 정상 수준을 보이나 시간이 지날수록 빠르게 나빠진다고 하였다. 비록 이번 연구 결과와는 다르지만, 이러한 여러 선행 연구들을 볼 때 운동 조정 영역 이상은 정신분열병의 내적 표현형으로 작용할 가능성은 시사된다.

또한, 운동 조정 영역 이외의 영역들에서는 가족내 연관성에서 차이가 없는 것으로 나타났다. 운동 조정 영역 이외의 연성 신경학적 징후 이상은 정신분열병 환자의 50~65%에서 이상이 보고되고 있고, 정신분열병 환자의 가족에서는 정상 대조군과 정신분열병 환자의 중간 정도의 이상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이번 연구에서는 연성 신경학적 징후의 여러 영역에서 유전적 하중 유무에 따른 가족내 연관성이 유의하게 나타날 것을 기대하였으나 그렇지 않았다. 이에 대해서는 추후 새로운 디자인의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 강점으로 다음을 들 수 있겠다. 첫째, 이전 연구들에서 정신분열병 환자 부모의 연성 신경학적 징후 점수의 중앙값(median)을 이용하여 가족내 연관성을 비교한 반면 이번 연구는 유전적 하중의 유무에 따라 부모 중 한명은 정신분열병의 가족력이 있고 나머지는 그렇지 않은 가계로 대상을 한정하여 유전자 보유자로 가정되는 부모와 그렇지 않은 부모로 나누는 방법을 이용하였다. 둘째, 급내 상관계수법이라는 검증력이 높은 방법을 이용하여 유전인자의 가족내 전달의 미세한 부분까지 찾아낼 수 있게 하였다. 셋째, 가계력 조사를 위한 체계적인 면담을 사용하여 거짓 음성(false-negative)을 최대한 줄일 수 있게 하였다.

이번 연구의 제한점으로 대상군 수가 적은 것을 들 수 있다. 향후 통계적 검증력을 증가시키기 위해서 대규모 집단을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, 이번 연구의 목적상 정상 대조군의 부모군을 필요로 하는 것은 아니었지만, 추후 연구에서는 정상 대조군의 부모군도 연구에 포함시키는 것이 유용할 것이다. 즉, 환자군-추정 보유자 간의 연관성이 환자군-추정 비보유자 부모군 및 정상 대조군-부모군 간의 연관성과 뚜

렷한 차이를 보인다면 연성 신경학적 징후의 내적 표현형으로서의 가치는 더욱 높아지게 될 것이다.

결론적으로, 이번 연구에서는 연성 신경학적 징후가 정신분열병 환자 가계내에서 유전적 하중과 통계적으로 유의하게 연관되지 않았다. 향후 연성 신경학적 징후의 각각의 조정 영역과 관계있는 뇌 내 구조 혹은 네트워크 등에 대한 접근 및 이와 관련된 유전자 연구가 필요할 것이다.

요 약

목 적

연성 신경학적 징후는 정신분열병의 유전과 관계되는 생물학적 표현형으로 여겨져 왔다. 본 연구에서는 연성 신경학적 징후가 유전적 하중과 관련해서 가족 내에서 연관성을 보이는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

정신분열병 환자로서 부모 중 한 명은 정신분열병의 가족력이 있고 나머지 한 명은 가족력이 없는 환자가(N=14) 모집되었다. 이들의 부모가 가진 가족력에 따라 유전적 하중을 정하였고 이를 위해 Family Interview for Genetic Studies (FIGS)로 직접 면담을 시행하였다. 환자의 부모에서 환자를 제외한 1차 혹은 2차 친척에서 정신분열병 환자가 있는 부모를 유전적 하중이 있는 '추정 보유자'(presumed carrier)(N=9)로, 그렇지 않은 부모를 '추정 비보유자'(presumed noncarrier)(N=11)로 구분하였다. 또한 정상 대조군은 1차 혹은 2차 친척에서 정신분열병의 가족력이 없는 일반인(N=12)이었다. 이들의 연성 신경학적 징후를 한국어판 신경학적 평가 척도(Neurological Evaluation Scale-Korean version)를 사용하여 평가하였으며 가족내 연관성에 대한 분석 방법으로 급내 상관계수법(Intra-Class Coefficients [ICC]) method)을 이용하였다.

결 과

연성 신경학적 징후의 하위 영역 중 운동 조정 영역에서 환자와 추정 보유자 간에 유의한 연관성이 존재하였고(ICC=.804, p=.016) 환자와 추정 비보유자와는 연관성이 존재하지 않았다. 운동 조정 영역 이외의 다른 하위 영역에서는 유전적 하중과 상관없이 가족내 연관성이 존재하지 않았다. 그러나, 환자군과 정상 대조군의 운동 조정 영역의 점수 간에는 통계적으로 유의한 차이가 존

재하지 않았다.

결론

이번 연구에서는 연성 신경학적 징후들이 정신분열병의 유전적 하중과 같이 유전되는 생물학적 표현형일 가능성이 입증되지 못하였다. 향후 보다 많은 수를 대상으로 한 추시 연구가 필요하다.

중심 단어 : 정신분열병 · 연성 신경학적 징후 · 유전적 하중 · 급내 상관계수법.

참고문헌

1. Joo EJ. Difficulties and alternative methods of genetic studies of schizophrenia. *J Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry* 2001;7:176-185.
2. Choi KS, Lee YS, Jang YL, Cho EY, Jeon HO, Kim CH, et al. Intra-familial correlations of symptoms and clinical characteristics in multiplex Korean families with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004;43:529-536.
3. Gottesman I, Shields J. Schizophrenia: The epigenetic puzzle. Cambridge University Press:Cambridge:1982.
4. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT VAL^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6917-6922.
5. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:587-592.
6. Randal GR, Ann O, Josette GH, Allen R, Lawrence EA, Rober F. Anticipatory saccades during smooth pursuit eye movements and familial transmission of schizophrenia. *Biol psychiatry* 1998;44:690-697.
7. Myles-Worsley M. P50 sensory gating in multiplex schizophrenia families from a Pacific island isolate. *Am J Psychiatry* 2002;159:2007-2012.
8. Wang Q, Chan R, Sun J, Yao J, Deng W, Sun X, et al. Reaction time of the Continuous Performance Test is an endophenotypic marker for schizophrenia: a study of first-episode neuroleptic-naive schizophrenia, their non-psychotic first-degree relatives and healthy population controls. *Schizophr Res* 2007;89:293-298.
9. Michael FE, Thomas MH, Jordan BB, Venkata SM, Llewellyn BB, Terry EG, et al. Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1827-1834.
10. Igor B, Celso A, Robert WB. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31:962-977.
11. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezaei K, Ponto LL, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9985-9990.
12. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145:11-18.
13. Weinberger DR, Wyatt RJ. Cerebral ventricular size: a biological marker for subtyping schizophrenia. In: Usdin E, Hanin I, editors. *Biological Markers in Psychiatry and Neurology*. Oxford: Pergamon Press;1982. p.505-512.
14. Chen EY, Lam LC, Chen RY, Nguyen DG. Neurological signs, age, and illness duration in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:339-345.
15. Schroder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;6:25-30.
16. Arangeo C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:560-565.
17. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 1998;155:84-89.
18. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM. Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. *Brain* 1998;121:191-203.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
20. Joo EJ. Development and application of DIGS-K (Diagnostic Interview for Genetic Studies-Korean). *Schizophrenia Clinics* 2003;6:19-23.
21. Chae JH. Neurologic abnormalities in schizophrenia-Testing reliability and validity of Neurological Evaluation Scale-Korean version. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1994;33:556-564.
22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276.
23. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970;212:11-19.
24. David G, Celine G, Marie-Chantal B, Frank JB, Bruno M, Jean-Pierre O, et al. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: Differential transmission within families. *Schizophr Res* 2003;63:181-187.
25. Morton NE. Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am J Hum Genet* 1959;11:1-16.
26. Morton NE, Yee S, Lew R. Complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1971;23:602-611.
27. Sten J. Assumptions for different ascertainment models in human genetics. *Biometrics* 1977;33:523-527.
28. Leboyer M, Bellivier F, McKeon P, Albus M, Borrmann

- M, Perez-Diaz F, et al.** Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Res* 1998;16:125-131.
29. **Crow TJ, Done DJ, Sacker A.** Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origin. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:61-69.
30. **Cannon M, Murray RM.** Neonatal origins of schizophrenia. *Arch Dis Child* 1998;78:1-3.
31. **Mary C, Peter J, Matti OH, Antti T, Tiia H, Sophia Rabe-Hesketh, et al.** School performance in Finnish children and later development of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:457-463.
32. **Bjorek RV, Sjalín M, Nordin C.** Neurological soft signs in schizophrenic patients: influence of age, age at onset, sex, and family history of schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2000;54:437-440.