

조현병 및 조현정동장애 입원환자에서 혈청 염증표지자와 정신병적 증상과의 관련성

국립공주병원 정신건강의학과,¹ 국립공주병원 뇌기능연구소,² 국립공주병원 내과,³ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,⁴ 연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소⁵
 김계환¹ · 이견석^{1,2} · 김수진^{2,3} · 이은규¹ · 송열매² · 박진영^{4,5}

Relationship between Serum Inflammatory Marker and Psychotic Symptoms in Inpatients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder

Kye Hwan Kim, MD,¹ Kounseok Lee, MD,^{1,2} Su Jin Kim, MD,^{2,3}
 Eun Kyu Lee, MD,¹ Yul-mai Song, RN,² Jin Young Park, MD^{4,5}

¹Department of Psychiatry, Gongju National Hospital, Gongju, Korea

²Neuropsychiatry Research Laboratory, Gongju National Hospital, Gongju, Korea

³Department of Internal Medicine, Gongju National Hospital, Gongju, Korea

⁴Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Institute of Behavioural Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives Despite the growing research interest in the role of immunological markers in schizophrenia, a few studies, with conflicting results, have focused on the association between high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and clinical characteristics in schizophrenia. The aim of the present study was to examine the association of serum hs-CRP with psychopathology in schizophrenia.

Methods Fifty-five inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder were enrolled. Serum levels of hs-CRP were measured, and each patient was assessed with the Korean version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Results In correlation analysis of hs-CRP with PANSS subscales, positive subscale score has significant positive correlation ($r = 0.271$, $p = 0.046$). In independent t-test analysis, subjects with hs-CRP > 0.3 mg/dL (elevated CRP group, $n = 43$) had significantly higher PANSS positive subscale score ($t = -3.273$, $df = 24.107$, $p = 0.003$) than those with hs-CRP ≤ 0.3 mg/dL (normal CRP group, $n = 12$).

Conclusions Elevated serum levels of high sensitivity C-reactive protein in schizophrenia are associated with the severity of psychotic symptoms.

Key Words C-reactive protein · Inflammatory marker · Schizophrenia · Positive symptoms.

Received: June 27, 2012 / Revised: July 19, 2012 / Accepted: August 14, 2012

Address for correspondence: Jin Young Park, MD

Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2019-3342, Fax: +82-2-3462-4304, E-mail: empathy@yuhs.ac

서론

근래에 바이러스에 의한 감염과 염증과정이 조현병의 병인과 발병기전에 대한 잠재적인 요인이 된다는 사실이 보고되었다.¹⁾ 또한 조현병 환자에서 나타나는 면역계의 이상 및 염증반응계의 활성상태에 대해서도 지속적으로 보고되고 있다.²⁻⁵⁾

조현병 환자에게서 나타나는 면역기능의 이상상태는 T 세

포와 인터루킨(interleukin, 이하 IL)-2 생산의 감소, 말초 림프구의 수와 반응성의 감소, 뉴런들에 대한 세포면역과 체액면역 반응성의 이상 등이 있다. 이러한 소견들은 조현병이 신경독소 바이러스의 영향을 받거나 또는 내인성 자가면역장애와 관련이 될 수 있음을 시사한다.⁶⁾

이전 연구들은 조현병에 관련된 특정한 염증반응 표지자를 규명하기 위하여 노력하였지만 결과는 일치하지 않고 있

다. 예를 들어, 몇몇 연구에서는 만성 조현병 환자들이 정상 대조군에 비하여 혈청 종양괴사인자(tumor necrosis factor, 이하 TNF)- α 와 IL-6의 수치가 유의하게 더 높게 나타났다.⁷⁸⁾ 또한 신경이완제를 복용하지 않은 조현병 환자들에서 측정된 뇌척수액(cerebrospinal fluid, 이하 CSF)의 IL-2 수치가 정상 대조군에 비해 유의하게 더 높았다.⁹⁾ 그러나 또 다른 연구들에서는 이 결과가 되풀이되지 않았다.¹⁰⁾¹¹⁾

몇몇 연구들은 염증과정과 면역학적 과정이 조현병의 증상 발현과 치료반응에 연관이 될 것이라고 보고했다.¹²⁻¹⁵⁾ 예를 들어, 치료가 중단된 조현병 환자들에서, CSF pro-inflammatory cytokine IL-2의 수치가 높을수록 정신병적 증상의 심각도가 유의하게 더 높았고,¹²⁾ 혈청 IL-2의 기저수치가 더 낮을수록 조현병 환자의 임상증상이 더 크게 호전되었다.¹⁵⁾ 조현병의 치료에 항염증제를 적용해보았던 연구도 있었다. 한 연구는 조현병 환자에게 risperidone에 추가로 선택적 COX-2 항염증제인 celecoxib을 사용하였을 때 정신병리증상이 유의하게 감소하였다.¹³⁾ 그러나 다른 연구에서는 celecoxib이 조현병의 임상증상 평가결과를 향상시키지 않았다.¹⁴⁾

최근 조현병과 C 반응성 단백(C-reactive protein, 이하 CRP)과의 관련성에 대한 보고가 있었다. CRP는 간에서 생성되며 인간의 급성 및 만성 염증반응에 대한 표지자(marker)로서 면역반응계에서 중요한 역할을 한다.¹⁶⁾ 즉, 혈액에서 측정된 CRP 수치는 감염 및 또 다른 염증원에 의한 만성적인 염증반응에 대하여 민감성있는 표지자 역할을 한다. 또한, CRP는 조현병 환자들의 심혈관계 질환 예후에 대한 표지자라는 점이 알려지기도 했으며,¹⁷⁾ CRP의 증가는 염증성 심혈관 질환의 발병률 증가와 관계가 있고,¹⁸⁾ 심혈관계 질환, 당뇨, 그리고 다른 대사성 이상기능과 일관된 관련성을 갖는다고 보고되었다.¹⁹⁾²⁰⁾ 조현병의 병인론적인 측면에서도 CRP의 관련성에 대한 증거들이 보고되고 있다. 조현병 환자군에서 정상 대조군에 비해 혈청 high sensitivity CRP(이하 hs-CRP) 수치가 유의하게 증가되어 있었고,²¹⁾²²⁾ 혈청 CRP 수치가 조현병의 인지장애 심각도와 관련이 있었다.²³⁾

최근 연구 결과들은 CRP 수치와 조현병의 임상양상 간 상관관계가 일치하지 않고 있는데, 이는 조현병의 이질성, 급성이나 만성과 같은 질병의 상태, 그리고 항정신병약물의 효과 등에 의한 차이일 수 있다.²⁴⁾ 따라서 CRP 수치와 조현병의 증상 에 대한 상관관계를 규명을 위해서는 다양한 임상 상태에서의 포괄적인 추가연구가 필요하다. 특히 혈청 CRP 수치는 인종간 차이를 보일 수 있는데,²⁵⁾ 기존 연구들은 주로 백인계와 비백인계(아프리카계 등)의 인종이 혼합된 상태에서 이루어진 연구이다.²³⁾²⁶⁾ 따라서 이 분야에 대한 보다 통찰적인 접근을 위해 동일한 인종 내에서 조현병 증상과 CRP 수치 사이의 상관

관계에 대한 관찰이 필요할 것으로 보이며, 현재까지 아시아 인종에 대한 연구는 거의 없는 상태이다. 최근 국내 연구에서 조현병의 증상과 CRP 수치에 대한 분석이 부분적으로 이루어졌는데 유의한 상관관계는 나타나지 않았다. 하지만 이 연구는 조현병의 임상증상군(symptom domain)과 CRP 수치 사이의 관계는 분석하지 않았고, 단순 상관관계 분석 이외에 CRP 수치에 따른 집단별 차이는 알아보지 않았다는 제한점이 있다. 이에 본 연구는 국내에서 입원치료 중인 조현병 환자들을 대상으로 정신병적 증상과 혈청 CRP 수치 간의 상관관계 및 집단별 차이를 분석해보고자 한다.

방 법

표 본

피험자는 2010년 5월부터 2011년 2월까지 국립공주병원에서 입원치료를 받았던 정신과 환자들 중에서 조현병 또는 조현정동장애에 대한 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th editor(이하 DSM-IV) 진단기준을 만족하는 환자들을 대상으로 하였다. 이들의 연령은 31~72세 사이였고, 대부분이 증상의 변화가 거의 없이 만성 경과를 보이는 환자들이었으며, 처방되는 항정신병약물의 용량이나 종류의 변화가 상대적으로 없는 상태였다. 연구에 사용된 척도점수와 혈액검사 결과는 후향적으로 의무기록 검토를 통해 수집하였는데, 이는 연구를 위하여 시행되었던 것이 아니고 입원치료 중 진료를 위하여 일반적으로 시행되었던 평가나 검사 결과들이었다. 배제기준으로는 1) 물질 남용 또는 의존에 대한 일차적인 진단이 있었거나, 2) 항염증제 또는 면역억제제 치료를 받거나, 3) 명백한 염증질환 또는 자가면역질환이 있는 경우는 배제되었다. 이 연구의 프로토콜은 국립공주병원 임상연구윤리위원회에서 통과되었다.

절 차

혈액검사 수치(hs-CRP, white blood cell count)는 국립공주병원에서 Routine laboratory test에 사용하는 HITACHI AUTOMATIC ALAYZER 7100(Hitachi High-Technologies Corporation, Tokyo, Japan) 기기를 통하여 측정되었다. 제어 장치와 보정은 Sekisui Control L, H를 사용하였고, 시약은 Sekisui 사(社)의 것을 사용하였다. 이 시약에 의한 hs-CRP 검사의 참고치는 0.3 mg/dL 이하였으며, 이 참고치를 기준으로 CRP 증가군과 CRP 정상군을 구분하였다.

피험자들의 정신병리 상태는 숙련된 정신건강의학과 전공의 및 연구간호사가 한국어판 양성 및 음성 증상 증후군 척도(the Korean version of the Positive and Negative Syndrome

Scale, 이하 PANSS)²⁷를 이용하여 평가하였다. 피험자들은 급격한 증상변화를 보이지 않던 환자들이었기 때문에 PANSS 점수의 변화는 거의 없는 편이었다.

통계적 분석

전체 대상자들의 CRP 수치와 PANSS 소척도들 간의 상관관계를 분석하였다. 또한 대상자들 중 CRP > 0.3 mg/dL 인 경우를 CRP 증가군으로, CRP ≤ 0.3 mg/dL인 경우를 CRP 정상군으로 구분하여 각 군별 CRP 수치와 PANSS 소척도들 간의 상관관계도 분석하였다. 그리고 이 두 개의 집단에 대하여 PANSS 소척도들, 즉, 양성 증상(positive subscale), 음성 증상(negative subscale), 그리고 일반정신병리(general psychopathology) 점수들 간 차이를 알아보기 위해 독립 표본 T 검정법을 이용하였다.

모든 통계적 검사는 SPSS(version 18.0, Chicago, IL, USA) 윈도우 버전을 이용하였고, 5% 유의수준에서 분석되었다.

결 과

55명의 조현병 및 조현정동장애 환자들에서 hs-CRP 수치와 PANSS 점수를 수집하였다. 전체 피험자들의 hs-CRP 평균은 약 0.21 mg/dL[standard deviation(이하 SD) = 0.23] 이었고, 이들 중 정상적인 수치의 hs-CRP(≤ 0.3 mg/dL)를 보인 경우는 43명(78.2%)이었으며, hs-CRP가 증가된 경우(> 0.3 mg/dL)는 12명(21.8%)이었다. PANSS 총점의 평균은 약 68점이었고 범위는 33~126점이었다. 첫 입원이었던 피험자는 없었으며, 입원 당시 급성기 정신병적 증상을 보였던 경우는 12명(21.8%)이었다. 조사를 시행했던 시점에서 전체 피험자의 평균 입원기간은 약 6개월(SD = 4.2)이었고, 질병의 평균 이환기

간은 19.1년(SD = 8.8)이었다. 피험자들이 복용하고 있는 각각의 약물은 chlorpromazine equivalent로 변환하여 두 군 간의 차이를 알아보았고, 독립 표본 T 검정법을 시행하였을 때 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

전체 피험자들의 CRP 수치와 PANSS 소척도들 간의 상관관계 분석에서, 양성 증상 소척도 점수와 CRP 수치 간에 양의 상관관계($r = 0.271$, $p = 0.046$)를 보였다. 그러나 음성 증상($r = 0.091$, $p = 0.510$)과 일반정신병리($r = 0.152$, $p = 0.269$)의 소척도 점수 및 총점과는 통계적으로 유의성을 보이지 않았다(Table 2). 두 집단, 즉, CRP 증가군($hs-CRP > 0.3$ mg/dL)과 CRP 정상군($hs-CRP \leq 0.3$ mg/dL)으로 구분하여 각 집단별 CRP 수치와 PANSS 소척도들 간 상관관계를 분석하였는데, 유의하지 않은 결과를 보였다(Table 2).

또한, PANSS 점수에 대한 두 군 간의 차이를 알아보기 위해 독립 표본 T 검정법을 시행하였고, PANSS 양성 증상 소척도 점수($t = -3.273$, $df = 24.107$, $p = 0.003$)에서 유의한 차이를 보였다(Table 1)(Fig. 1). 그러나 음성 증상 소척도 점수($t = -1.112$, $df = 53$, $p = 0.271$) 및 일반정신병리 소척도 점수($t = -1.496$, $df = 53$, $p = 0.141$) 그리고 PANSS 총점($t = -1.974$, $df = 53$, $p = 0.054$)에서는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 1).

고 찰

본 연구는 만성 조현병 환자들을 대상으로 정신병적 증상과 염증표지자와의 연관성을 알아보았고, 증가된 CRP 수치를 보이는 환자군이 정상 CRP 수치를 보이는 환자군에 비하여 좀 더 심각한 정신병적인 임상증상을 보이는 것으로 나타났다. 이전 연구들에서도 조현병 환자에서의 CRP 수치 증가는 염증반응과 관련된 측면에 대한 증거이자 임상적 증상과

Table 1. Demographic and clinical characteristics between the normal/elevated CRP groups

	Normal CRP group (n = 43)	Elevated CRP group (n = 12)	Test of group differences	p-value
Age, mean ± SD (yrs)	46.3 ± 8.5	51.3 ± 11.6	$t = -1.656$ df = 53	0.104
Gender, Male, n (%)	19 (44.2%)	7 (58.3%)	$\chi^2 = 0.753$ df = 1	0.517
Length of hospital stay, mean ± SD (mth)	5.5 ± 3.5	7.4 ± 6.0	$t = -1.391$ df = 53	0.170
Disease duration, mean ± SD (yrs)	17.7 ± 6.6	24.2 ± 13.2	$t = -1.637$ df = 12.592	0.126
BMI, mean ± SD (kg/m ²)	25.6 ± 3.6	27.9 ± 3.9	$t = -1.879$ df = 53	0.066
WBC, mean ± SD (10 ³ /μL)	6.2 ± 1.7	6.9 ± 1.8	$t = -1.264$ df = 53	0.212
CP equivalent, mean ± SD (mg)	896.3 ± 522.6	998.5 ± 639.2	$t = -0.570$ df = 53	0.571
PANSS score, mean ± SD				
Positive (7-49)	15.3 ± 7.1	21.3 ± 5.1	$t = -3.273$ df = 24.107	0.003
Negative (7-49)	16.3 ± 6.4	18.7 ± 6.9	$t = -1.112$ df = 53	0.271
General (16-112)	33.9 ± 11.6	39.4 ± 10.3	$t = -1.496$ df = 53	0.141
Total (30-210)	65.4 ± 22.4	79.3 ± 18.2	$t = -1.974$ df = 53	0.054

CRP : C-reactive protein, SD : standard deviation, BMI : Body Mass Index, WBC : white blood cell count, CP : chlorpromazine, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, t : independent t-test, χ^2 : chi-square

Table 2. Correlation between CRP and PANSS subscales

		PANSS_P	PANSS_N	PANSS_G
CRP (All Subjects, n = 55)	r	0.271*	0.091	0.152
	p-value	0.046	0.510	0.269
CRP (Elevated CRP Group, hs-CRP > 0.3 mg/dL, n = 12)	r	-0.035	-0.255	-0.127
	p-value	0.913	0.423	0.695
CRP (Normal CRP Group, hs-CRP ≤ 0.3 mg/dL, n = 43)	r	-0.037	0.144	0.064
	p-value	0.815	0.357	0.681

* : correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). r : pearson correlation coefficient, CRP : C-reactive protein, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS_P : PANSS positive subscale, PANSS_N : PANSS negative subscale, PANSS_G : PANSS general psychopathology subscale

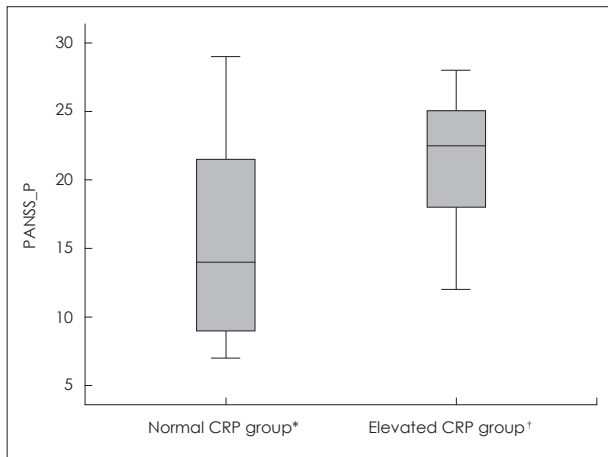


Fig. 1. Comparison of the PANSS positive subscale score between normal CRP group and elevated CRP group. * : normal CRP group (hs-CRP ≤ 0.3 mg/dL) : mean value = 15.3 (SD = 7.1), standard error = 1.1, † : elevated CRP group (hs-CRP > 0.3 mg/dL) : mean value = 21.3 (SD = 5.1), standard error = 1.5. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CRP : C-reactive protein, PANSS_P : PANSS positive subscale, SD : standard deviation.

정신병리가 좀 더 중증인 상태에 대한 지표로써 보고되었다.²⁶⁾²⁸⁾ 본 연구에서도 증가된 혈청 CRP 수치가 PANSS 양성 증상 소 척도 점수 (p = 0.003)와 연관성이 있었다. 이는 조현병과 관련된 면역반응계의 이상 활성화상태에 대한 이전 연구 결과들과 일치한다.⁴⁾⁵⁾⁷⁾²⁶⁾²⁹⁾

여러 연구들은 조현병 환자들이 특정 뇌 영역, 특히 전두엽과 측두엽에서 국소 혈류량이 부족한 상태를 보이는 것을 발견하였다. 예를 들어, Bachneff³⁰⁾는 조현병 환자들에서 미세혈관 조절계가 결함이 있는 것으로 보이며, 특정한 신경심리학적 작업을 수행하는 동안 생리학적으로 부하(load)가 생겨나게 되는 전두엽과 측두엽에 반응하여 국소 뇌혈류량을 선택적으로 증가시키지 못하는 것으로 보인다고 보고하였다. Shinba 등³¹⁾은 요청된 작업을 수행하는 조현병 환자에 대하여 근적외 분광분석법(near infrared spectroscopy, NIRS)을 시행하였을 때, 작업수행과 관련된 전두엽의 대사기능이 기능적 장애가 관찰되었음을 보고하였다. 또한, Hanson과 Gottesman³²⁾은 만

성적인 염증반응이 뇌에서 미세혈관계에 손상을 줄 수 있고, 뇌-혈류 장벽과 뇌혈류의 조절작용에 장애를 일으킬 수 있다고 보고하였다. 이를 통하여 대뇌 특정부위에서 발생하는 혈관체계의 변형이나 손상은 조현병의 임상적 양상에 영향을 줄 것이라는 점과 CRP와 같은 염증표지자를 통해 관찰이 가능할 것이라는 점을 추측할 수 있으며, 이러한 사실은 본 연구의 결과에서도 반영되었다.

CRP의 수치와 조현병의 임상증상 간의 관계에 대한 몇몇의 이전 연구가 있었다. Fan 등²⁶⁾의 연구에서는 조현병 환자들 중 CRP 수치가 높았던 집단(> 0.5 mg/dL)이 정상범위를 보였던 집단(CRP ≤ 0.5 mg/dL)에 비해 PANSS 총점과 음성 증상 및 일반정신병리 소척도에서 유의하게 높은 점수를 보였다. 그러나 Dickerson 등²³⁾의 연구에서는 CRP 수치가 높은(≥ 5.0 mg/μL) 조현병 환자들과 정상 CRP 수치(< 5.0 mg/μL)를 보이는 집단 간에 PANSS 총점 및 소척도들 모두에서 어떤 상관관계도 보이지 않았으며, Lee 등³³⁾의 연구에서도 조현병 환자들의 BPRS 총점 및 각 항목점수와 CRP 수치 간에 유의한 상관관계는 나타나지 않았다.

본 연구의 결과는 이전 연구들의 결과와 차이점이 있다. Fan 등²⁶⁾의 연구는 비교적 적은 수의 입원환자들 26명을 대상으로 하였고, 나이는 18~65세 사이였으며, 이들 중 남성은 19명(73%), 백인이 17명(65%)이었다. Dickerson 등²³⁾의 연구는 13~65세 사이의 환자들 413명을 대상으로 하였는데, 이들 중 62명(15%)만이 평가 당시 입원 중이었고 나머지 대부분은 만성화된 외래환자들이었으며, 남성은 256명(62%), 백인계 미국인은 283명(69%), 117명(28%)은 아프리카계 미국인, 그리고 13명(3%)은 다른 인종이었다. 이에 비하여 본 연구는 31~72세 사이의 입원환자들 55명을 대상으로 하였고, 남성이 26명(47%), 그리고 모두 한국인이었다. Fan 등²⁶⁾ 및 Dickerson 등²³⁾과 본 연구와의 결과 차이는 피험자들의 인종분포 간 차이, 입원환자의 비율, 그리고 급성이나 만성과 같은 질병의 상태 등에 의해 나타났을 가능성이 있다. 최근 인종 간 염증표지자들의 차이를 분석했던 한 연구에 의하면, 일본인의 CRP 수치가 미국인의 C-

RP 수치에 비하여 유의하게 더 낮았고, 미국인 내에서도 백인 계 미국인보다 아프리카계 미국인의 CRP 수치가 가장 높았다.²⁵⁾ Lee 등³³⁾의 연구 역시 한국인들을 분석하였지만 상대적으로 더 젊은 연령대의 급성기 입원환자들만을 대상으로 했다는 점에서 본 연구와 차이점이 있고, 조현병 환자들의 CRP 수치와 BPRS 점수 간 상관관계 분석 이외에 CRP 증가군과 CRP 정상군 사이의 임상증상 차이에 대한 비교는 없었다. 그러나 이러한 사실들이 연구들 간 차이점을 모두 설명할 수는 없다. 본 연구에서 PANSS 소척도 항목 중 음성 증상 및 일반정신병리 소척도 점수가 CRP의 수치와 연관관계가 없었던 이유는, 피험자들 대부분이 일반적인 입원생활에서 큰 문제를 보이지 않으면서 활동성이 적고 만성적인 경과를 보이는 경우가 대부분이었기 때문에, 음성 증상 소척도와 일반정신병리 소척도의 평가에서 피험자들 간의 평가가 큰 폭의 변화를 보이지 못했기 때문일 것으로 보인다.

조현병에 대한 원인병리론은 아직까지 논쟁의 여지가 있지만, 조현병이 cytokine에 의해 매개되는 면역-염증반응 관련 질환의 특성과 관련될 것이라고 추측되고 있다.²⁶⁾²⁸⁾³⁴⁾³⁵⁾ 이러한 염증반응을 반영하는 표지자로써 CRP는 조현병의 인지 기능 또는 임상양상과의 관련성에 대한 연구가 진행되었으며, 본 연구에서도 PANSS 양성 증상 소척도 점수로 대표되는 임상증상과의 연관성을 보여주었다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 지방의 단일 정신과 전문병원에 입원치료 중이던 환자들을 대상으로 하였기 때문에 좀 더 다양한 임상증상을 가진 모든 경우를 대표할 수는 없었다. 둘째, 항정신병약물은 염증과정과 면역기능에 대하여 차별된 효과를 갖는 것으로 알려져 있지만,⁵⁾³⁶⁻³⁸⁾ 본 연구는 약물의 증량, 감량 또는 변경에 대한 영향을 평가하지 못했다. 셋째, 피험자들의 CRP 수치를 정신병적 증상의 변화에 따라 장기적으로 관찰하지 못했고, CRP를 증가시킬 수 있는 다른 요인들, 즉, 알레르기 등과 같은 요인들을 측정하지는 못했다. 넷째, 진단도구로 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders(SCID)와 같은 구조화된 방법을 사용하지는 않았다.

본 연구는 국내에서 조현병 환자들의 임상증상과 CRP 수치의 증가여부 간의 유의한 관계를 보여주었고, 조현병에 대한 생물학적 지표로써 CRP에 대한 기초적인 연구를 수행하였다. 또한 후향적 연구였기 때문에 임상증상 평가에 대한 연구자 편향(experimenter bias)을 배제할 수 있었다. 앞으로의 연구에서는 좀 더 다양한 임상증상을 대표할 수 있도록, 급성 및 만성 경과를 보이는 다수의 입원환자 및 외래환자들을 대상으로 다양한 집단별 차이를 알아보는 것이 필요할 것이다. 또한 인종 간의 차이에 대한 분석을 위하여 기존의 연구와 향

후 연구들의 메타분석도 도움이 될 것으로 생각된다.

중심 단어 : C 반응성 단백 · 염증표지자 · 조현병 · 양성 증상.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:131-145.
- 2) Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battista Tura GJ, Pioli R, Boin F, et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res* 2002;54:281-291.
- 3) Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:456-467.
- 4) Rapaport MH, Lohr JB. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naive schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:311-315.
- 5) Sirota P, Meiman M, Herschko R, Bessler H. Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2005;134:151-159.
- 6) Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2007. p.467-497.
- 7) Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 1998;32:9-15.
- 8) Naudin J, Capo C, Giusano B, Mège JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res* 1997;26:227-233.
- 9) Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1408-1410.
- 10) el-Mallakh RS, Suddath RL, Wyatt RJ. Interleukin-1 alpha and interleukin-2 in cerebrospinal fluid of schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993;17:383-391.
- 11) Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Tamarkin L, Kirsh DG, Paul SM. CSF IL-1 and IL-2 in medicated schizophrenic patients and normal volunteers. *Schizophr Res* 1997;25:123-129.
- 12) McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995;152:1291-1297.
- 13) Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K, et al. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1029-1034.
- 14) Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, Maddux RE, Ahmadpour O, Dolnak D. Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:1594-1596.
- 15) Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:940-947.
- 16) Zakharyan R, Chavushyan A, Khoyetsyan A, Stahelova A, Arakelyan A, Boyajyan A, et al. Genetic variants of the inflammatory C-reactive protein and schizophrenia in Armenian population: a pilot study. *Int J Immunogenet* 2010;37:407-410.

- 17) Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Biol Psychiatry* 2009;66:1013-1022.
- 18) Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005;3:1618-1627.
- 19) Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-493.
- 20) Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:28-36.
- 21) Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009;169:56-61.
- 22) Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM, Said NS. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;190:91-97.
- 23) Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-265.
- 24) Schattner A, Cori Y, Hahn T, Sirota P. No evidence for autoimmunity in schizophrenia. *J Autoimmun* 1996;9:661-666.
- 25) Coe CL, Love GD, Karasawa M, Kawakami N, Kitayama S, Markus HR, et al. Population differences in proinflammatory biology: Japanese have healthier profiles than Americans. *Brain Behav Immun* 2011;25:494-502.
- 26) Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:267-271.
- 27) Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, et al. Reliability and validity of the Korean version of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1090-1105.
- 28) Mazarrello V, Cecchini A, Fenu G, Rassu M, Dessy LA, Lorettu L, et al. Lymphocytes in schizophrenic patients under therapy: serological, morphological and cell subset findings. *Ital J Anat Embryol* 2004;109:177-188.
- 29) Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battista Tura G, Pioli R, Boin F, et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:119-124.
- 30) Bachneff SA. Regional cerebral blood flow in schizophrenia and the local circuit neurons hypothesis. *Schizophr Bull* 1996;22:163-182.
- 31) Shinba T, Nagano M, Kariya N, Ogawa K, Shinozaki T, Shimosato S, et al. Near-infrared spectroscopy analysis of frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:154-164.
- 32) Hanson DR, Gottesman II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet* 2005;6:7.
- 33) Lee SG, Choi JH, Lee DS, Jang SH, Kim JJ, Kim KB, et al. Correlations between serum C-Reactive Protein levels and symptoms of bipolar mania and schizophrenia. *J Soc Korean Women Psychiatr* 2011;9:45-52.
- 34) Naudin J, Mège JL, Azorin JM, Dassa D. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20:269-273.
- 35) Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002;57:247-258.
- 36) Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 1999;37:97-106.
- 37) Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995;29:141-152.
- 38) Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:131-145.