

조기 발병 조현병과 성인기 발병 조현병의 임상적 특성의 비교 : 후향적 연구

을지대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 대전산재병원 정신건강의학과²

김평순¹ · 신재호² · 이창화¹

Comparison of Clinical Characteristics between Patients with Early-Onset and Adult-Onset Schizophrenia : A Retrospective Study

Pyung-Soon Kim, MD,¹ Jae-Ho Shin, MD,² Chang-Hwa Lee, MD¹

¹Department of Psychiatry, Eulji University School of Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

²Department of Psychiatry, Daejeon Sanjae Hospital, Daejeon, Korea

Objectives This study is designed to compare the clinical characteristics of patients with early onset schizophrenia to those of adult onset schizophrenia patients in first episode.

Methods Authors reviewed medical records of 16 early-onset schizophrenia patients and 22 adult-onset schizophrenia patients who had been admitted in the psychiatric ward and diagnosed as schizophrenia according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition (DSM-IV) at Eulji University Hospital during 2004–2008. Socio-demographic data and clinical characteristics such as duration between onset and active phase, number of significant positive and negative symptoms, positive and negative symptom scores of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scores, duration from onset to admission, duration of admission, and equivalent dose of antipsychotics were reviewed. These clinical characteristics of early-onset group were compared to those of adult-onset group. Correlation between age of onset and other clinical characteristics was also analyzed.

Results Early-onset group showed more insidious onset pattern and had longer duration of hospitalization than adult-onset group. Early onset group also exhibited more negative symptoms, higher negative symptom scores, and higher CGI-S scores than adult-onset group after treatment. However, there were no significant differences in family history of psychosis, positive symptom frequency at discharge and equivalent dose of antipsychotics between two groups.

Conclusions This study revealed that patients with early-onset schizophrenia exhibited more insidious onset, more negative symptoms, and more severe symptoms than those with adult-onset schizophrenia after treatment.

Key Words Schizophrenia · Early-onset · Adult-onset · Clinical characteristics.

Received: July 24, 2013 / Revised: August 27, 2013 / Accepted: September 27, 2013

Address for correspondence: Chang-Hwa Lee, MD

Departments of Psychiatry, Eulji University School of Medicine, Eulji University Hospital, 95 Dunsanse-ro, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea

Tel: +82-42-611-3437, Fax: +82-42-259-1162, E-mail: psypeace@naver.com

서 론

소아 및 청소년기에 발병하는 조현병은 20세기 초 Kraepelin과 Bleuler에 의해 처음으로 기술되었다.¹⁾ 조기에 발병하는 조현병과 관련된 명칭은 ‘소아기 발병’, ‘청소년기 발병’, ‘사춘기 전 발병’ 및 ‘조기 발병’ 조현병 등이 혼용되고 있으며 기준이 되는 발병 나이도 다양하다. 하지만 최근 여러 연구에 의하

면 조기 발병 조현병은 18세 이전에 정신병적 증상이 시작되는 조현병으로 정의되며, 문헌에 따른 유병률 보고에 차이는 있지만 성인기 조현병 환자에 비해 그 유병률이 매우 낮은 것으로 알려져 있다.²⁻⁵⁾

1930년대부터 1970년대까지 소아기에 나타나는 각종 정신병 및 자폐증 모두 소아기 조현병의 범주로 분류되었다. 소아기 조현병의 진단적 특이도가 현재의 진단 기준에 비해서 낮은

상태였기 때문에 이 기간 동안 소아기 조현병을 대상으로 수행된 연구 결과들을 현재의 소아기 조현병의 특징으로 해석하기는 어렵다. International Classification of Diseases Ninth Revision(ICD-9)과 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition(DSM-III)에서 소아기의 조현병도 성인과 동일한 진단 기준을 적용하여 진단하게 되면서 조기 발병 조현병의 진단적 경계가 보다 명확해졌다. 1990년대 발표된 조기 발병 조현병 추적 연구들에서 소아기 조현병 환자들은 청소년기와 성인기에도 여전히 조현병 증상을 나타냈으며 성인 조현병 환자에서 나타나는 동일한 종류의 인지 및 신경 생물학적 손상이 관찰되었다고 보고하고 있다.⁶⁻¹¹⁾ 이러한 연구 결과들은 조기 발병 조현병은 성인기 발병 조현병과 연속성이 있음을 시사하고 있으며 소아기에도 역시 성인기와 동일한 기준으로 조현병을 진단하는 것이 타당하다는 근거를 제시하는 데 인용되고 있다.

한편, 여러 연구들에서 조기 발병 조현병은 병전 증상이 더 심하고 인지 손상도 심하며 정신병의 가족력이 더 많고 잠행성 발병 및 만성화의 특징을 가진 것으로 보고하고 있다.^{2,11-17)} 하지만, 조기 발병 조현병의 발생 빈도가 낮기 때문에 대부분의 연구가 제한된 비교 연구이며 발병 연령군별로 직접 비교한 연구는 매우 드물다.

Schulz 등¹⁸⁾은 20~29세 발병군과 30~45세 발병군의 비교에서 외해 증상과 음성 증상이 조기 발병군에서 더 높게 나타나고 환각, 망상과 같은 양성 증상은 집단 간 차이가 나타나지 않았음을 보고하였다. Greig 등¹⁹⁾은 20세 이전에 발병한 조기 발병형과 30세 이후에 발병한 후기 발병형으로 분류한 연구에서 양성 및 음성증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)의 각 구성 점수에서 두 집단 간 차이가 나타나지 않았다고 하였다. 국내에서는 유일하게 Bahn 등²⁰⁾이 20세 이전에 발병한 조기 발병형과 35세 이후에 발병한 후기 발병형의 임상 특성을 후향적으로 비교 연구하였다. 이 연구에서는 조기 발병군은 음성 증상이 많고 후기 발병군에서는 환청과 공격성 및 폭력성이 많은 것으로 결과를 제시하고 있다. 또한, 발병 연령에서 활성화된 정신병적 증상이 나타나는 기간에 따라 발병 형태를 나누었다. 그 기간이 1년 미만인 경우 급성 발병, 1년 이상인 경우 잠행성 발병으로 정의하였고 조기 발병군과 후기 발병군 간에 발병 형태의 차이는 없음을 보고하였다. 그러나 이 연구에서는 현재 인정되고 있는 조기 발병 조현병의 연령 기준인 18세 미만을 사용하지 않고 20세 미만의 기준을 적용하였다. 또한 후기 발병형을 명확히 하기 위해서 20세에서 34세 사이에 발병한 환자를 제외하였기 때문에 오히려 호발 연령대에 속하는 군이 제외되어 성인기 발병형의 모집단에 대한 대표성이 떨어진다는 한계점이 있다.

조기 발병형 조현병에 대한 연구는 연구마다 조기 발병의 연령 기준이 다르고 발병 시점을 정의하는 기준이 일관되지 않으므로 그 연구 결과를 조기 발병 조현병 환자의 특성으로 일반화 시키기에는 어려움이 있다.²¹⁻²⁷⁾ 또한 대부분의 연구에서 이미 만성화되었거나 재발이 잦았던 환자들도 포함시키는 등 질환의 이환 기간을 고려하지 않았다는 점도 결과의 해석을 어렵게 한다.

본 연구에서는 첫 삽화 1년 이내이며 첫 입원인 입원 환자들을 대상으로 하여 조기 발병형 조현병군과 성인기 발병형 조현병군 간에 임상적 특성을 비교하였다. 이 연구는 국내에서는 처음으로 조기 발병형 조현병을 연령 정의에 맞는 군을 선정하여 성인기 발병군과 비교를 한 연구이다.

방 법

연구 대상

2004년부터 2008년 사이에 을지대학병원 정신과 보호 병동에 입원 치료를 받고 퇴원한 조현병 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text-Revised(이하 DSM IV-TR)의 진단 기준에 의하여 정신과 전문의에 의해 조현병으로 진단받고, 항정신병 약물로 충분한 기간 치료 받고 퇴원한 환자들의 자료를 분석하였다. 조기 발병형 조현병군과 성인기 발병형 조현병군 모두 첫 삽화 중이거나 첫 삽화 1년 이내에 입원한 환자를 대상으로 하였다. 발병 후 1년 이내의 첫 입원 환자만을 대상으로 한 것은 발병 후 1년 이후에 첫 번째 치료를 받기 시작하였거나, 재발을 하였거나 이미 만성화 경과를 밟고 있는 환자인 경우 발병 연령과 관계 없이도 예후나 치료반응이 상대적으로 좋지 않을 가능성이 있기 때문에 이로 인한 교란요인을 통제하기 위함이었다.

조기 발병군은 18세 이전에 정신병적 증상이 나타난 환자를, 성인기 발병군은 18세부터 45세 이전에 정신병적 증상이 나타난 환자를 연구 대상에 포함시켰다. 45세 이후 발병한 후기 발병 조현병은 그 전에 발병한 조현병과 구분된 임상 특성을 갖는다고 주장한 Schultz 등¹⁸⁾의 연구에 따라 45세 이후에 발병한 환자는 연구에서 제외하였다.

대상 환자 중 양극성 장애, 분열 정동장애, 주요우울증, 약물 의존 및 남용, 기질성 정신장애가 감별 진단에 포함되어 있거나, 조현병 진단 이후 조사 기간 동안 다른 정신과 진단으로 변경된 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 정신 지체가 있는 환자는 정신 지체와 별도로 조현병 진단이 가능할 경우 연구에 포함되었다. 또한 집단 간 입원 치료 후 증상 비교를 위해 치료진의 의견에 반하여 조기 퇴원한 환자는 연구 대상

에서 제외하였다.

선택오류를 최소화하기 위해서 조기 발병군은 위의 포함조건 및 배제조건에 부합되는 환자 전수를 대상으로 하였고, 성인기 발병군은 위의 조건에 부합되는 환자군을 연속적으로 포함시켰다.

최종 대상자로 조기 발병 조현병 환자 16명과 성인기 발병 조현병 환자 22명이 선정되었다.

연구 방법

선별된 환자들을 대상으로 나이, 성별, 종교, 사회경제적 상태, 교육, 직업 및 결혼 상태 등과 같은 인구사회학적 변인을 조사하였다. 결혼 상태, 교육 및 직업과 같은 인구학적 변인은 두 군의 연령 차이에 따라서 그 차이가 당연히 존재하는 것이어서 분석에서 제외하였다. 임상적 변인으로는 발병 연령, 발병에서 활성화까지 기간, 발병 후 입원까지의 기간, 발병 양성, 정신병의 가족력, 입원시 및 퇴원시의 양성 증상 점수와 유의한 양성 증상의 개수, 입원시 및 퇴원시의 음성 증상 점수와 유의한 음성 증상의 개수, 입원시 및 퇴원시의 전체 PANSS 점수, 입원시 및 퇴원시의 CGI-S 점수, 항정신병 약물 등가용량 등에 대해 조사하였다. PANSS 점수 및 개수, CGI-S 점수는 과거 의무기록의 내용을 바탕으로 현시점에서 평가하였다. 발병 시점은 환자 및 보호자의 면담 기록에서 드러난 질환의 징후로서 DSM-IV-TR의 조현병 진단기준 중에서 첫 증상이 나타난 시점으로 정의하였다. 발병 시점이 추정 구간으로 기록되어 있거나 잠행성 발병으로 인하여 정확한 발병 시점을 알기 어려운 경우, 발병이 의심되는 구간의 중앙값을 사용하였다. 발병 연령의 경우 발병 시점 당시 환자의 나이로 정하였다. 활성화의 시기는 'first break'로 정의하였으며 환자의 현실감이 붕괴되고 환각, 망상이나 와해된 생각이나 행동 등의 증상을 압도적으로 경험하게 되는 시기로 정하였다. 발병 타입의 분류는 Asarnow 등,⁷⁾ Werry 등²⁸⁾의 연구에서처럼 발병에서 활성화된 정신병적 증상 사이의 기간이 1년 미만인 경우 급성 발병, 1년 이상인 경우 잠행성 발병으로 정의하였다. 또한 입·퇴원시 PANSS 양성 및 음성 증상 점수, PANSS 소항목의 증상 개수와 CGI-S를 조사하였다. 약물 치료는 퇴원시에 각 약물의 용량을 클로르프로마진 등가량(mg/day)²⁹⁾으로 환산하여 비교하였다. 본 연구는 을지대학교 및 을지대학교 병원 임상연구 윤리위원회의 승인하에 진행되었다.

연구 도구

양성 및 음성증후군 척도(PANSS)

PANSS는 Kay 등³⁰⁾이 조현병 증상 평가를 위하여 개발한

도구로 신뢰도와 타당도가 검증되어 조현병 연구에 널리 쓰이고 있다. Kay 등³¹⁾은 PANSS의 신뢰도와 타당도에 관한 연구에서 검사자 간의 신뢰도 및 시행-재시행 신뢰도를 $r = 0.80$ 대로 보고하였고 기준 타당도, 구성 타당도 및 교차 타당도를 검증하였다. 본 연구에서는 Eggers와 Bunk¹⁴⁾의 연구방법과 유사하게 PANSS의 양성 및 음성 소항목 척도의 증상 빈도와 점수를 분석에 이용하였다. 총 7점에서 3점 이상의 증상 수준이 인정될 경우 유의한 증상이 있는 것으로 간주하였고 발병 집단 별로 유의한 양성 증상 및 음성 증상 빈도, 양성 증상과 음성 증상의 점수 및 총점을 비교하였다.

임상 총괄 평가 척도-심각도(Clinical Global Impression-Severity, 이하 CGI-S)

CGI-S³²⁾는 진단과 관계없이 정신 질환의 심각도를 평가자가 총괄적으로 평정하는 척도로, 1점인 정상에서 7점인 최고도까지 7단계로 구성된 단일 항목 척도이다. 특정 정신질환에 대해 잘 알고 있는 수련된 임상가라면 타당하게 평가할 수 있다고 알려져 있다. 신뢰도는 우수한 편으로 진단마다 그 신뢰도에 차이가 있으나 검사자 간 신뢰도의 경우 $r = 0.7\sim 0.8$, 시행-재시행 신뢰도의 경우 $r = 0.9\sim 0.95$ 로 알려져 있다. 증상 평가 척도보다 낮다고 보고되고 있으며 사회적 타당성도 양호하다.³³⁾

통계 방법

통계적 방법으로는 두 군 사이의 범주 변수를 비교하는 경우 chi-square test를 시행하였으며 기대 빈도가 5보다 작은 칸이 20% 이상인 경우에는 Fisher's exact test를 시행하였다. 두 군 사이의 평균 비교를 위해서는 Independent-Samples t-test를 이용하였다. 인구사회학적 변수인 사회경제적 상태, 종교는 최후에 다섯 개의 범주로 나누어 조사되었으나 모집된 집단의 크기가 작아서 chi-square test 검정 결과를 수용하기 어렵기 때문에 각각 '중간 이상·낮음' 과 '유·무'로 분류하여 분석을 재시행하였다. 또한 발병연령과 각 임상 변수간에 상관 관계를 보았다(Pearson's correlation). 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였고, 모든 통계학적 분석은 SPSS for Windows version 18 k를 이용하였다.

결 과

사회 인구학적 변인

조기 발병군과 성인기 발병군의 남녀 비율의 집단 간 차이는 없었다. 입원시 연령은 조기 발병군이 16.25 ± 1.77 세, 성인기 발병군이 29.68 ± 5.13 세로 유의미한 차이가 있었다($p = 0.000$). 종교의 유무, 사회경제적 상태는 두 집단 사이 유의한

차이가 없었다(Table 1).

임상적 특성

발병 연령은 조기 발병군이 14.69 ± 1.58세, 성인기 발병군이 28.59 ± 5.22세로 유의미한 차이가 있었다(p = 0.000). 발병 시점에서 활성화까지의 기간은 조기 발병군이 15.56 ± 11.82개월, 성인기 발병군이 7.23 ± 8.97개월로 조기 발병군이 유의하게 길었다(p = 0.018). 평균 입원 기간은 조기 발병군이 72.00 ± 52.80일(median = 61.50)로 성인기 발병군의 37.64 ± 15.19일(median = 33.50)보다 유의하게 길었다(p = 0.022). 발병 형태는 조기 발병군에서 급성 발병이 37.5%, 잠행성 발병이 62.5%로, 성인기 발병군에서 각각 81.8%, 18.2%로 두 집단 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p = 0.008). 두 집단 간 유의한 가족력의 차이는 없었다. 유의한 양성 증상 개수는 입원시에는 조기 발병군에서 5.25 ± 1.61개, 성인기 발병군에서는 5.86 ± 0.89개였으며 퇴원시에는 조기 발병군에서는 2.56 ± 2.37개, 성인기 발병군에서는 1.59 ± 1.68개로 나타나서 두 집단 간 유의한 차이가 없었다. 양성 증상 점수 역시 입원시에 조기 발병군에서 30.81 ± 7.19점, 성인기 발병군에서 33.45 ± 5.40점으로 차이가 없었다. 하지만 유의한 음성 증상 개수는 입원시에는 조기 발병군이 6.13 ± 0.72개, 성인기 발병군이 5.55 ± 1.77개로 두 군 사이의 유의한 차이가 없었으나 퇴원시에는 조기 발병군이 4.25 ± 2.54개, 성인기 발병군이 2.36 ± 2.30개로 두 집단 사이에 유의한 차이가 나타났다(p = 0.022). 음성 증상 점수의 경우, 입원시에는 조기 발병군에서 32.00 ± 7.83점, 성인기 발병군에서 24.73 ± 8.17점이었고, 퇴원시에 조기 발병군에서 21.25 ± 8.35점, 성인기 발병군에서 15.27 ± 4.42점으로 입원시와 퇴원시 모두에서 유의한 차이가 나타났다(p = 0.009, p = 0.007). CGI-S 점수는 입원시에는 조기 발병군이 6.06 ± 0.68, 성인기 발병군이 6.00 ± 0.62로 두 군 사이의 유의한 차이가 없었으나 퇴원시에는 조기 발병군

이 3.88 ± 0.96, 성인기 발병군이 3.00 ± 0.69로 두 집단 간 유의한 차이가 있었다(p = 0.004). 치료 용량은 클로르프로마진 등가량으로 환산하여 비교하였다. 퇴원시의 용량을 기준으로 한 사용된 항정신병 약물 등가량의 평균은 조기 발병군에서 507.81 ± 114 mg/day으로 성인기 발병군의 470.51 ± 114.45 mg/day와 유의한 차이가 없었다. 많이 사용된 항정신병 약물은 조기 발병군에서는 리스페리돈(11명, 68%), 클로자핀(2명, 12.5%), 올란자핀(2명, 12.5%)순이었으며 성인기 발병군에서는 올란자핀(12명, 54.5%), 리스페리돈(3명, 13.6%), 아리피프라졸(3명, 13.6%)순이었다. 모든 환자에서 비정형 항정신병 약물이 사용되었다(Table 2).

이 연구에서 두 군을 나눌 때 연속선상에 있는 발병 연령을 일정한 절단점 전후로 나누었다. 따라서 실제로는 연속선상에 있는 발병 연령과 기타 임상적 특성과의 상관 관계를 알아보기 위해서 Pearson's correlation을 통하여 분석하였다. 의미 있는 연관성을 보인 임상적 특성은 '발병에서 활성화까지 기간', '입원 기간', '입원시 양성 증상의 개수', '입원시 양성 증상의 점수', '퇴원시 음성 증상의 개수', '퇴원시 음성 증상의 점수', '퇴원시 CGI-S' 등이었으며 이 중에서 '입원시 양성 증상의 개수'를 제외하고는 모두 부적상관관계를 보이고 있었다. 이 중에서 상관계수가 0.4 이상이거나 -0.4 이하, 즉 상관계수의 절대값이 0.4 이상인 임상적 특징은 '입원 및 퇴원시 음성 증상의 점수', '퇴원시 음성 증상의 개수', '퇴원시 CGI-S' 등이었다(Table 3).

고 찰

이 연구는 조기 발병형 조현병의 임상적 특성과 성인기 발병형 조현병의 임상적 특성을 후향적으로 비교 분석한 연구이며 조기 발병형의 정의에 부합하는 군을 대상으로 한 연구로서는 국내에서 처음으로 시행된 연구이다.

Table 1. Comparison of sociodemographic characteristics between early-onset & adult-onset schizophrenia

Variable	Early-onset (n = 16)	Adult-onset (n = 22)	Statistics	p
Age on admission*	16.25 ± 1.77	29.68 ± 5.14	t = 11.78	p = 0.000
Sex (%) [†]				
Male	8 (50)	12 (54.5)	χ ² = 0.08	p = 0.782
Female	8 (50)	10 (45.5)		
Religion*				
Yes	6 (37.5)	10 (45.5)	χ ² = 0.24	p = 0.621
No	10 (62.5)	12 (54.5)		
SES*				
Middle to high	10 (62.5)	14 (63.6)	χ ² = 0.01	p = 0.943
Low	6 (37.5)	8 (36.4)		

* : t-test, † : chi-square test. SES : socio-economic status

본 연구의 결과 조기 발병 조현병은 성인기 발병 조현병에 비해 잠행적으로 발병한 것으로 나타났다. 13세 이전에 발병한 소아기 발병 조현병의 발병 패턴이 잠행성이라는 것은 많

은 연구에서 나타나는 일치된 결과이다.⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾³⁴⁾³⁵⁾ 하지만 청소년기 발병 조현병의 경우 연구에 따라 다른 결과를 보였다. Eggers³⁶⁾와 Werry 등³⁷⁾의 연구에서는 급성 발병이 우세하다

Table 2. Comparison of clinical characteristics between early-onset & adult-onset schizophrenia

Variable	Early-onset (n = 16)	Adult-onset (n = 22)	Statistics	p
Age of onset (years)*	14.69 ± 1.58	28.59 ± 5.22	t = -11.37	p = 0.000
Duration between age of onset & active phase (months)*	15.56 ± 11.82	7.23 ± 8.97	t = 2.47	p = 0.018
Duration of onset to admission (months)*	18.00 ± 13.52	12.27 ± 16.00	t = -1.16	p = 0.253
Days of admission (days)*	72.00 ± 52.81	37.64 ± 15.19	t = 2.53	p = 0.022
Onset type, n (%) [†]				
Acute	6 (37.5)	18 (81.8)		
Insidious	10 (62.5)	4 (18.2)	-	p = 0.008
Family history of psychosis, n (%) [†]				
None	10 (62.5)	18 (81.8)		
Psychosis	6 (37.5)	4 (18.2)	-	p = 0.271
Number of positive symptoms at admission*	5.25 ± 1.61	5.86 ± 0.89	t = -1.38	p = 0.182
Score of positive symptoms at admission*	30.81 ± 7.19	33.45 ± 5.40	t = -1.30	p = 0.201
Number of negative symptoms at admission [†]	6.13 ± 0.72	5.55 ± 1.77	t = 1.39	p = 0.183
Score of negative symptoms at admission*	32.00 ± 7.83	24.73 ± 8.17	t = 2.76	p = 0.009
Total PANSS score at admission*	123.69 ± 20.88	118.27 ± 18.73	t = 0.84	p = 0.407
Number of positive symptoms at discharge*	2.56 ± 2.37	1.59 ± 1.68	t = 1.48	p = 0.153
Score of positive symptoms at discharge*	16.50 ± 7.54	13.00 ± 3.98	t = 1.86	p = 0.071
Number of negative symptoms at discharge*	4.25 ± 2.54	2.36 ± 2.30	t = 2.39	p = 0.022
Score of negative symptoms at discharge*	21.25 ± 8.35	15.27 ± 4.42	t = 2.86	p = 0.007
Total PANSS score at discharge*	74.88 ± 26.39	59.27 ± 13.59	t = 2.38	p = 0.023
CGI-S at admission*	6.06 ± 0.68	6.00 ± 0.62	t = 0.30	p = 0.774
CGI-S at discharge*	3.88 ± 0.96	3.00 ± 0.69	t = 3.11	p = 0.004
Chlorpromazine equivalent dose* (mg/day)	507.81 ± 114.64	470.5 ± 114.45	t = 0.33	p = 0.331

* : t-test, † : Fisher's exact test. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity

Table 3. Correlations between age of onset and clinical characteristics

	Mean ± S.D	Correlation coefficient*	p-value
Age of onset (years)	22.74 ± 8.05	-	-
Duration between age of onset & active phase (months)	10.74 ± 10.94	-0.376	p = 0.020
Duration of onset to admission (months)	14.68 ± 15.06	-0.260	p = 0.114
Days of admission (days)	52.11 ± 39.46	-0.345	p = 0.034
Number of positive symptoms at admission	5.60 ± 1.26	0.332	p = 0.042
Score of positive symptoms at admission	32.34 ± 6.27	0.301	p = 0.068
Number of negative symptoms at admission	5.79 ± 1.44	-0.302	p = 0.066
Score of negative symptoms at admission	27.79 ± 8.71	-0.562	p = 0.001
Total PANSS score at admission	120.55 ± 19.58	-0.153	p = 0.362
Number of positive symptoms at discharge	2.00 ± 2.03	-0.144	p = 0.388
Score of positive symptoms at discharge	14.47 ± 5.92	-0.161	p = 0.335
Number of negative symptoms at discharge	3.16 ± 2.55	-0.441	p = 0.006
Score of negative symptoms at discharge	17.79 ± 6.95	-0.467	p = 0.003
Total PANSS score at discharge	65.84 ± 21.16	-0.281	p = 0.087
Chlorpromazine equivalent dose (mg/day)	486.21 ± 114.50	-0.250	p = 0.129
CGI-S at admission	6.03 ± 0.64	0.081	p = 0.631
CGI-S at discharge	3.37 ± 0.91	-0.439	p = 0.006

* : Pearson's correlation coefficient. CGI-S : Clinical Global Impression-Severity

고 밝힌 반면 Kolvin 등³⁵⁾은 잠행성 발병이 우세한 것으로 제시하였다. 이러한 불일치는 연구자들마다 발병 형태를 정의하는 기준이 다르기 때문인 것으로 해석된다. 그럼에도 대부분의 연구에서 발병 시점이 이를수록 더 잠행적이고 만성화된 경과를 보이는 경향에 대해서는 일치된 견해를 보인다.⁶⁾

본 연구 결과, 초기 발병군은 입원시에는 양성, 음성 증상 개수 모두 성인기 발병군과 차이가 없었으나 퇴원시에는 음성 증상의 개수만이 유의하게 더 많은 것으로 나타났다. 그러나 PANSS 음성 증상 점수는 입원시와 퇴원시에 모두 초기 발병군에서 유의하게 더 높은 것으로 나타났다. 비교 조건에서 두 군 모두 발병 1년 이내의 초기 경과이며 동등한 등가용량의 약물로 치료 받았으나 초기 발병군은 입원 기간이 더 긴 것으로 나타났다. 따라서 더 장시간의 입원 치료에도 불구하고 퇴원시에 나타난 음성 증상의 차이는 충분히 유의한 것으로 해석할 수 있다. 이 결과는 Remschmidt³⁸⁾가 113명의 청소년 조현병 환자들을 대상으로 한 연구에서 입원 치료 기간 동안 음성 증상 경향성이 두드러지게 나타난 결과와 일치한다. 또한, 초기 발병 조현병 환자에서 음성 증상이 두드러지게 나타난다는 결과들과도 맥락을 같이 한다.¹⁸⁾²⁰⁾³⁹⁾ 양성 증상에서 초기 발병군과 성인기 발병군 간 차이가 나타나지 않은 것은 Schulz¹⁸⁾의 연구 결과와 일치한다. 양성 증상의 질적인 면을 비교 조사한 Hollis³⁹⁾의 연구에서는 초기 발병 조현병이 성인 조현병 환자에 비해 덜 체계화된 망상과 환청을 보이는 것으로 나타났다. 전반적인 증상 정도를 평가하는 CGI-S 점수를 비교한 결과, 입원시에는 두 집단 간 차이를 보이지 않았으나 퇴원시에는 초기 발병군이 더 높은 것으로 나타났다. 이는 초기 발병군에서 퇴원시 음성 증상의 개수 및 점수가 더 많은 것에 기인하는 것으로 판단된다. 실제로 발병 연령과 각 임상변수 간에 상관 관계를 분석한 결과에서도 상관 계수의 절대값이 0.4 이상인 것은 입·퇴원시 음성 증상의 점수 및 퇴원시 음성 증상의 개수와 퇴원시 CGI-S 점수였고, 특히 퇴원시 음성 증상 개수와 퇴원시 CGI-S 점수 간의 상관관계수는 0.813 ($p = 0.000$)으로 매우 높은 정적 상관 관계를 보이고 있다. 초기 발병군과 성인기 발병군에서의 항정신병 약물의 평균 용량은 각각 501.67 ± 115.9 mg/day, 481.29 ± 115.3 mg/day으로 두 그룹 간 차이가 나타나지 않았다. 이는 Razal 등⁴⁰⁾과 Bahn 등²⁰⁾의 연구 결과와 일치하는 결과이다.

한편, 일부 임상적 변인에서 기존의 연구 결과와 다른 결과가 나타났다. 여러 연구에서 초기 발병 조현병이 성인기 발병 조현병에 비해 정신병적 질환의 가족력이 더 많다고 보고하였다.³⁹⁾⁴¹⁾ 하지만, 본 연구에서는 Bahn 등²⁰⁾의 연구와 마찬가지로 가족력에서 집단 간 통계적으로 유의한 차이를 발견하지 못했다.

이와 같은 본 연구의 결과는 연구 방법의 한계상 그 결과를 단정적으로 언급하기는 어려우나 초기 발병 조현병이 성인기 발병 조현병보다 더 잠행적으로 발병하고 치료 후 잔여 음성 증상이 많고 입원 치료 후 증상의 호전 정도가 낮다는 기존의 연구 결과를 지지한다. 이러한 결과는 조현병이 뇌의 발달이 충분하지 않은 더 어린 나이에 발병할수록 심한 손상을 받기 때문인 것으로 해석되고 있다.³⁾⁷⁾⁸⁾²⁶⁾³⁸⁾ 초기 발병형 조현병의 경우 발병부터 치료를 받기까지의 기간이 더 길어서 이러한 연구 결과가 얻어질 수도 있지만 이 연구에서는 첫 삽화 후 치료를 받기까지의 기간을 1년 이내로 한정하여 대상자를 선정하였고 실제로 발병부터 치료를 받기까지의 기간이 양 군 간에 차이가 없었으므로 이러한 교란요인은 본 연구에서는 통제되었다고 할 수 있다. 본 연구 결과와 같은 초기 발병 조현병과 성인기 발병 조현병의 서로 다른 임상적 특성들은 조현병의 질병 기술에 있어 초기 발병형과 성인기 발병형을 구분하여 기술해야 할 필요성을 제기한다. 그러나 초기 발병형 조현병의 유병률이 매우 낮아서 현재로서는 조현병의 진단기준에 초기 발병형을 추가하기에는 연구 자체가 부족하며 또한 연구 결과의 일관성 역시 부족하다. 실제로 최근 발간된 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition의 조현병 진단 기준에는 이와 같은 연령별 세부 진단이 반영되지는 않았다.

본 연구는 대학병원 의무기록 검토를 통한 후향적 연구로써 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 입원 환자를 대상으로 했고 대상 환자수가 적으므로 본 연구의 결과를 일반화하기에는 문제가 있을 수 있다. 둘째, 또한, 입원 환자의 약물 사용이 무작위 배정되지 않아 사용 약물의 차이로 인한 추체외로 증상의 정도가 다를 수 있고 추체외로 증상으로 인해서 유사 음성 증상이 특정군에서 더 두드러진 결과를 보였을 가능성도 있다. 하지만 Leucht 등⁴²⁾의 리스펠리돈과 올란자핀, 위약, 1세대 항정신병 약물의 효과와 추체외로 증상을 메타 분석한 연구(21개 연구, 7235명)에서 항 파킨슨제의 사용에 있어 리스펠리돈 사용군과 올란자핀 사용군에서 유의미한 차이가 없음을 보고하고 있어서 이러한 요소가 음성 증상의 정도에 차이를 유발하였을 가능성은 크지 않다고 할 수 있다. 셋째, 후향적 연구이므로 발병 시점에 대한 회상 오류가 결과에 영향을 미칠 수 있다. Häfner 등⁴³⁾이 역학 연구를 위해 고안한 Instrument for the Retrospective Assessment of Schizophrenia Onset(이하 IRAOS)을 사용하는 것이 발병 시점을 정확하게 추정하는 데 도움이 될 것으로 사료된다. IRAOS는 5개의 부분(section)으로 구성되어 있고 부호화 틀(coding frame)에 표기를 하게 되어 있는 반 구조화된 면담도구이다. 이 도구는 환자 또는 다른 주요 정보 제공자들로부터 발병 시점과 연

관된 광범위하고 체계적인 정보를 얻도록 되어 있다. 이번 연구는 후향적 연구로서 환자를 평가할 당시에 이 도구를 이용하여 발병시점을 평가하지 못하였다. 향후 전향적 연구가 이루어질 경우 발병시점은 IRAOS를 이용하여 평가할 필요가 있다. 넷째, 후향적 연구 방법상의 한계로 의무기록의 열람을 통해 입·퇴원시의 PANSS 및 CGI-S를 평가하였으므로 이를 분석하여 얻은 결과에 대한 해석에 제한점이 있을 수 있다. 다섯째로 조기 발병 조현병을 동일한 하나의 집단으로 간주하는 것이 문제가 있을 수 있다. Röpche와 Eggers,⁴⁴⁾ Remschmidt 등⁴⁵⁾은 아동기 발병 조현병 환자의 장기적 경과나 예후가 청소년 발병 조현병에 비해 불량한 것으로 보고하였다. 따라서, 조기 발병과 성인기 발병의 두 집단이 아닌, 소아기 발병과 청소년기 발병, 성인기 발병, 노년기 발병 집단을 모두 포함한 비교 연구가 수행될 필요가 있다. 마지막으로 본 연구에서는 조기 발병 조현병 환자의 진단적 안정성에 대한 논란이 있는 만큼 추적 관찰을 통해 진단적 신뢰성을 높여야 할 필요성이 있다.³⁷⁾³⁹⁾ 그럼에도 본 연구는 조기 발병의 연령 기준에 따른 조기 발병 조현병 환자를 성인기 발병 조현병과 비교한 연구로서는 국내에서 처음으로 시행된 연구라는 의의가 있다. 향후에는 신경인지 검사 및 영상학적 검사를 포함한 확장된 장기 추적 연구를 통해 우리나라 조기 발병 조현병 환자들의 임상적 특성과 생물학적 특성의 연관성을 알아볼 필요가 있다.

중심 단어: 조현병·조기 발병·성인기 발병·임상적 특징.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Kraepelin E. Dementia praecox. New York: Cambridge University Press;1987.
- Jon MM. Early onset schizophrenia. In: Benjamin JS, Virginia AS, editors. Comprehensive textbook of psychiatry, 8th ed. Vol 2. New York: Lippincott Williams & Wilkins;2009. p.3307-3312.
- Kumra S, Asarnow R, Grace A, Keshavan M, McClellan J, Sikich L, et al. From bench to bedside: translating new research from genetics and neuroimaging into treatment development for early-onset schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2009;3:243-258.
- Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I, et al. Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58:705-712.
- Vourdas A, Pipe R, Corrigan R, Frangou S. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:13-22.
- Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992;22:601-624.
- Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ. Childhood-onset schizophrenia: a followup study. *Schizophr Bull* 1994;20:599-617.
- Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994;20:727-745.
- Green WH, Padron-Gayol M, Hardesty AS, Bassiri M. Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:968-976.
- Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:631-646.
- Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull* 1994;20:713-725.
- Asarnow RF, Asamen J, Granholm E, Sherman T, Watkins JM, Williams ME. Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenic disorder. *Schizophr Bull* 1994;20:647-669.
- Bettes BA, Walker E. Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *J Child Psychol Psychiatry* 1987;28:555-568.
- Eggers C, Bunk D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull* 1997;23:105-117.
- Jacobsen LK, Rapoport JL. Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:101-113.
- Schmidt M, Blanz B, Dippe A, Koppe T, Lay B. Course of patients diagnosed as having schizophrenia during first episode occurring under age 18 years. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:93-100.
- Hoff AL, Harris D, Faustman WO, Beal M, DeVilliers D, Mone RD, et al. A neuropsychological study of early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20:21-28.
- Schultz SK, Ho BC, Andreasen NC. Clinical features characterizing young-onset and intermediate-onset schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:502-505.
- Greig TC, Bell MD, Kaplan E, Bryson G. Object relations and reality testing in early- and late-onset schizophrenia. *J Clin Psychol* 2000;56:505-517.
- Bahn GH, Noh BG, Yoon DJ, Kim YH, Yeum TH. Comparison of clinical characteristics between inpatients with early & late-onset schizophrenia. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2002;8:242-254.
- Kyriakopoulos M, Vyas NS, Barker GJ, Chitnis XA, Frangou S. A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:519-523.
- Habel U, Krasenbrink I, Bowi U, Ott G, Schneider F. A special role of negative emotion in children and adolescents with schizophrenia and other psychoses. *Psychiatry Res* 2006;145:9-19.
- Karp BI, Garvey M, Jacobsen LK, Frazier JA, Hamburger SD, Bedwell JS, et al. Abnormal neurologic maturation in adolescents with early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:118-122.
- Nicolson R, Lenane M, Hamburger SD, Fernandez T, Bedwell J, Rapoport JL. Lessons from childhood-onset schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:147-156.
- Lee P, Moss S, Friedlander R, Donnelly T, Honer W. Early-onset schizophrenia in children with mental retardation: diagnostic reliability and stability of clinical features. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:162-169.
- Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:80-92.
- Kumra S, Ashtari M, McMeniman M, Vogel J, Augustin R, Becker DE, et al. Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004;55:1138-1145.
- 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.
- Melissa M, Lauren BM, James MM. Psychopharmacology. In: Robert EH, Stuart CY, Glen OG, editors. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*. 5th ed. Vol 2. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.;2008. p.1053-1131.

- 30) **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
- 31) **Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP.** Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 1988;23:99-110.
- 32) **Guy W.** ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Washington, DC: US department of Health, Education and Welfare; 1976.
- 33) **Busner J, Targum SD.** The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4:28-37.
- 34) **Asarnow JR, Ben-Meir S.** Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29:477-488.
- 35) **Kolvin I, Humphrey M, McNay A.** Studies in the childhood psychoses. VI. Cognitive factors in childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 1971;118:415-419.
- 36) **Eggers C.** Course and prognosis of childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr* 1978;8:21-36.
- 37) **Werry JS, McClellan JM, Andrews LK, Ham M.** Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:619-630.
- 38) **Remschmidt H.** Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm* 2002;109:101-117.
- 39) **Hollis C.** Adolescent schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6: 83-92.
- 40) **Razali MS, Hasanah CI.** Neuroleptic drug utilisation for acute schizophrenia. *Singapore Med J* 1996;37:611-613.
- 41) **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.
- 42) **Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W.** Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
- 43) **Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, et al.** IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;6:209-223.
- 44) **Röpcke B, Eggers C.** Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:341-350.
- 45) **Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, et al.** Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 2007;114: 505-512.