

## 조현병 환자와 발병하지 않은 형제에게서 연성신경학적 징후 연구

한양대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 용인정신병원 정신건강의학과<sup>2</sup>

조장원<sup>1</sup> · 김석현<sup>1</sup> · 이유상<sup>2</sup>

### A Study of Neurological Soft Signs in Patients with Schizophrenia and Their Unaffected Siblings

Jang Won Cho, MD,<sup>1</sup> Seok Hyun Kim, MD,<sup>1</sup> Yu Sang Lee, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Mental Health Research Institute, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

**Objectives** This study was conducted to investigate the possibility of neurological soft signs as an endophenotype for schizophrenia by examining neurological soft signs in patients, their unaffected siblings and normal comparison subjects.

**Methods** The study sample consisted of 32 patients, 25 of their unaffected siblings and 30 normal comparison subjects. Neurological soft signs were evaluated using the Cambridge Neurological Inventory Part 2. soft sign assessment.

**Results** The patients were significantly more impaired than normal comparison subjects ( $p = 0.047$ ) on primitive reflex. The patients were significantly more impaired than siblings ( $p = 0.004$ ) and normal comparison subjects ( $p = 0.021$ ) on motor coordination. The siblings performed better on sensory integration than the patients ( $p = 0.020$ ) and normal comparison subjects ( $p = 0.036$ ).

**Conclusions** This study suggests that neurological soft signs might be a potential biomarker for schizophrenia, but might not be an endophenotype for schizophrenia.

**Key Words** Schizophrenia · Neurological soft sign · Siblings · Endophenotype · Biomarker.

Received: August 31, 2016 / Revised: September 19, 2016 / Accepted: September 28, 2016

Address for correspondence: Yu Sang Lee, MD

Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 17089, Korea

Tel: +82-31-288-0212, Fax: +82-31-288-0180, E-mail: yusanglee@gmail.com

## 서론

조현병은 유전적 소인과 환경적 요인이 함께 작용하는 복합유전질환으로 생각되고 있다.<sup>1,2)</sup> 조현병에 관한 역학, 신경병리학, 그리고 뇌영상 연구결과는 신경발달의 이상이 조현병의 발생에 핵심적인 역할을 하고 있을 가능성을 시사한다. 신경학적 이상은 신경발달장애로서의 조현병의 병태생리를 이해하고 발병의 위험을 예측하는 데 기초적인 자료가 될 수 있다. 조현병 환자군에서 나타나는 신체미세기형,<sup>3)</sup> 산과적 합병증,<sup>4)</sup> 손톱주름충시도(nailfold plexus visibility)<sup>5,6)</sup> 그리고 연성신경학적 징후에 대한 조사 및 분석은 조현병의 신경발달 이상 가설을 검증하거나, 질병의 경과를 예측하는 데 의미 있는 연구라 할 수 있다.

연성신경학적 징후는 정신병 증상을 나타내는 환자의 신경학적 이상소견 중 기질적 원인에 의한 명백한 이상을 제외한 부분으로 그 병변 부위를 국재화시킬 수 없다는 의미에서 사용되기 시작하였다.<sup>7)</sup> 연성신경학적 징후에는 운동 조절(motor coordination), 감각 통합(sensory integration), 순차적 복합 운동(sequencing of complex motor act), 원시반사(primitive reflex) 등의 이상이 포함되는데,<sup>7,8)</sup> 감각 입력과 운동 출력 그 자체에는 이상이 없는, 주로 조정곤란으로 인해 나타나는 증상들이다. 이러한 증상과 관련된 부위로는 측두엽, 전두엽, 소뇌 기저핵과 연수 등의 피질하 영역 등이 거론되고 있으나 이보다는 광범위한 기능의 이상을 시사하는 것으로 받아들여지고 있다.<sup>7)</sup>

연성 신경학적 징후는 일반인에 비해 조현병 환자에서 높

은 유병률을 보이고 있고, 조현병에 이환되지 않은 조현병 환자의 가족 내에서 일반인에 비해 연성신경학적 징후가 유의하게 높은 것으로 관찰되었다. 가계도 연구와 쌍생아 연구에 의해 연성 신경학적 징후가 발현하는 데 있어 유전적인 요소가 중요하게 작용한다는 것이 확인이 되면서, 몇몇 연구자들은 연성 신경학적 징후가 조현병의 내재형질(endophenotype)임을 주장하고 관련 유전자를 찾기 위한 노력을 하고 있다.<sup>9)</sup> 내재형질은 조현병과 같이 다양하고 복잡한 행동증상을 보이는 증후군에서 유전자구조를 보다 단순화하여 관련 유전자의 탐색 가능성을 높여줄 것으로 생각되고 있다.<sup>10)</sup>

국내에서는 Kim 등<sup>11)</sup>이 조현병에 이환되지 않은 조현병 환자의 부모, 형제를 포함한 가족군과 정상 대조군의 연성 신경학적 징후를 비교한 결과, 가족군이 정상 대조군에 비해 Neurological Evaluation Scale의 점수가 높게 나타나 연성 신경학적 징후가 체질 표지로서 유용함을 확인할 수 있었던 반면, Yoo 등<sup>12)</sup>은 같은 평가 도구인 Neurological Evaluation Scale을 통해 급내 상관계수법을 이용하여 환자군, 부모군, 정상 대조군을 비교한 결과 의미 있는 결과가 나타나지 않아 생물학적 표현형의 가능성에 대해 입증할 수 없었다. 이에 이 연구는 조현병 환자의 형제군에서 연성신경학적 징후가 나타나는 빈도가 환자군보다 낮고 일반인보다 높을 것이라는 가설을 통해 조현병 환자에서 연성 신경학적 징후의 생물학적 표지자와 내재 형질의 가능성을 확인하고자 하였다.

## 방 법

### 연구 대상

환자군은 용인정신병원에서 입원 또는 외래치료 중인 환자들 중 정신건강의학과 전문의가 DSM-IV<sup>13)</sup> 진단기준에 의거하여 조현병으로 진단한 환자 중에서 조현병 이외의 다른 정신 질환이 있는 환자, 내과 및 신경과적 질환이 있는 환자, 두뇌손상의 병력이 있는 환자, 선천적 기형을 동반한 유전질환이 있는 환자, 20세 미만이나 60세 이상인 환자는 배제한 32명을 대상으로 하였다.

형제군은 조현병 환자의 형제로서 정신건강의학과적 치료의 경력이 없으며 내과적 질병이나 두부손상의 병력이 없는 25명을 대상으로 하였고 20세 미만이나 60세 이상은 배제하였다.

정상 대조군은 용인정신병원의 실습 학생 및 동병원과 경기도립노인병원, 효자병원의 직원들 중에서 모집하였다. DSM-IV<sup>13)</sup> 진단기준에 의거하여 정신건강의학과적 장애가 없고, 사춘기 이내의 친족에서 조현병의 경력이 없으며, 신체 질환 및 두부손상의 병력이 없는 30명을 대상으로 하였고, 20세 미

만이나 60세 이상은 배제하였다.

이 연구는 용인정신병원의 연구윤리위원회에 연구 설계와 과정에 대해 승인을 받아 진행하였다.

### 연구 방법

#### 연성신경학적 징후의 평가

연성 신경학적 징후의 검사방법은 Cambridge Neurological Inventory Part 2. soft sign assessment<sup>14)</sup>를 사용하였다. 모두 29항목이며 각 항목이 palmomental reflex(손바닥턱 끝반사), snout reflex(입술반사), grasp reflex(움켜잡기반사) 등의 원시반사영역, finger-nose test(손가락-코검사), finger-thumb tapping(손가락-엄지타진), finger-thumb opposition(손가락-엄지대립), mirror movement(1)[거울운동(1)], dysdiadochokinesia(길항운동반복), mirror movement(2)[거울운동(2)], fist-edge-palm test(주먹-손날-손바닥검사), oseretsky test(오제레스키검사) 등의 운동조정영역, extinction(소거), finger agnosia(손가락 실인증), stereognosis(입체지각), graphesthesia(서화지각), left-right disorientation(좌우혼동) 등의 감각통합영역, rhythm tapping test(박자검사), go/no-go test(반응/비반응 검사) 등의 기타 영역 등 총 4영역으로 분류되도록 고안되어 있는 신경학적 평가척도이다. Palmomental reflex, snout reflex는 0, 1의 2점 척도이며 나머지 항목은 0, 1, 2의 3점 척도로 평가하였다. 검사는 정신건강의학과 전공의 2명이 병원 내 면담실에서 실시하였으며 각 영역의 부분점수와 총점을 산출하였다.

#### 통계분석

인구통계학적 자료의 비교는 ANOVA를 사용하였다. 연성 신경학적 징후의 세 집단 간 비교는 각 군의 수가 적고 수치들이 편포되어 있어 비모수방법인 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 통계분석은 Statistical Package for the Social Science(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 13.0을 사용하였고 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

#### 대상군의 사회인구학적 특성

각 군의 평균 연령은 환자군 31.3 ± 7.9세, 형제군 34.8 ± 10.0세, 정상 대조군 27.3 ± 7.4세로 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 성별 분포는 환자군이 남자 15명, 여자 17명, 형제군이 남자 9명, 여자 16명, 정상 대조군이 남자 11명, 여자 19명으로 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았

다. 교육 정도의 비교에서도 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1).

### 각 집단의 연성신경학적 징후의 비교

#### Primitive reflex

세부 항목 3개 검사결과 총점이 환자군  $0.25 \pm 0.76$ 점, 형제군과 정상 대조군은 0점으로 환자군과 정상 대조군의 비교에서만 의미 있는 차이가 관찰되었다( $p = 0.047$ ). 세부적으로 Palmomental reflex는 환자-정상 대조군 비교와( $p =$

$0.047$ ) 환자-형제군 비교에서( $p = 0.004$ ), Snout reflex는 환자-형제군 비교에서( $p = 0.019$ ) 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(Table 2).

#### Motor coordination

세부 항목 8개 검사결과 총점이 환자군  $6.97 \pm 6.60$ , 형제군  $2.24 \pm 3.27$ , 정상 대조군  $2.87 \pm 2.68$ 로 환자-정상 대조군( $p = 0.021$ ), 환자-형제군( $p = 0.004$ ) 비교에서 의미 있는 차이가 관찰되었다. 세부적으로 finger-nose test에서는 환자-대조군( $p = 0.004$ ), 환자-형제군( $p = 0.034$ )의 비교에서,

**Table 1.** Demographic characteristics in patients, siblings and controls

	Patients (n = 32)	Siblings (n = 25)	Controls (n = 30)
Age (mean $\pm$ S)	31.3 $\pm$ 7.9	34.8 $\pm$ 10.0	27.3 $\pm$ 7.4
Sex			
Male	15	9	11
Female	17	16	19
Duration of education, n			
6-9 years	4	4	1
10-12 years	14	14	9
13 years	14	7	20

**Table 2.** Scores of Cambridge Neurological Inventory Part 2 soft sign assessment in P, S and C

Cambridge Neurological Inventory Part 2. soft sign assessment	P (n=32)		S (n=25)		C (n=30)		Statistical comparison*					
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	P vs. C		P vs. S		S vs. C	
							Z	p	Z	p	Z	p
Primitive reflex	0.25	0.76	0.00	0.00	0.00	0.00	1.99	0.047	1.82	0.069	0.00	1.00
Palmomental reflex	0.13	0.37	0.00	0.00	0.00	0.00	1.99	0.047	2.91	0.004	1.34	0.179
Snout reflex	0.06	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	1.38	0.167	2.35	0.019	2.09	0.036
Grasp reflex	0.06	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	1.38	0.167	1.56	0.119	0.72	0.474
Motor coordination	6.97	6.60	2.24	3.27	2.87	2.68	2.31	0.021	1.82	0.004	0.00	1.000
Finger-nose test	0.47	0.88	0.08	0.40	0.00	0.00	2.90	0.004	1.26	0.034	0.00	1.000
Finger-thumb tapping	0.75	1.05	0.04	0.20	0.03	0.18	3.54	0.000	1.26	0.21	0.00	1.000
Finger-thumb opposition	1.72	1.63	0.64	1.25	0.70	0.99	2.44	0.015	2.12	0.034	1.10	0.273
Mirror movement (1)	0.47	0.80	0.28	0.89	0.40	0.72	0.23	0.815	3.22	0.001	0.13	0.896
Dysdiadochokinesia	0.69	1.12	0.00	0.00	0.27	0.53	1.62	0.105	2.76	0.006	0.97	0.332
Mirror movement (2)	0.16	0.45	0.00	0.00	0.03	0.18	1.33	0.184	1.39	0.164	1.24	0.217
Fist-edge-palm test	1.56	1.72	0.96	1.27	0.77	0.94	1.57	0.117	3.39	0.001	2.34	0.019
Oseretsky test	1.16	1.59	0.24	0.66	0.67	1.03	0.88	0.379	1.82	0.069	0.91	0.361
Sensory integration	2.10	2.31	0.80	1.53	1.70	2.00	0.48	0.634	1.33	0.020	0.27	0.036
Extinction	0.06	0.25	0.00	0.00	0.03	0.18	0.53	0.596	2.49	0.013	1.95	0.051
Finger agnosia	0.84	1.27	0.20	0.71	0.70	1.06	0.23	0.817	1.26	0.207	0.91	0.361
Stereognosis	0.13	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	1.38	0.167	2.62	0.009	2.51	0.012
Graphesthesia	0.66	1.00	0.44	0.87	0.63	1.07	0.26	0.798	1.26	0.207	0.00	1.000
Left-right disorientation	0.41	0.71	0.16	0.37	0.33	0.55	0.08	0.936	1.00	0.318	0.73	0.466
Others	0.87	1.01	0.44	0.65	0.60	0.77	0.96	0.337	1.56	0.119	0.72	0.474
Rhythm tapping test	0.75	0.92	0.40	0.65	0.57	0.77	0.68	0.494	1.35	0.176	0.75	0.451
Go/no-go test	0.13	0.34	0.04	0.20	0.03	0.18	1.31	0.189	1.12	0.265	0.13	0.896
Total score	10.19	9.09	3.48	4.25	5.17	4.16	1.93	0.054	2.98	0.003	1.91	0.056

\* : by Mann-Whitney U test, two-tailed. P : patients, C : controls, S : siblings, SD : standard deviation

finger-thumb tapping에서는 환자-정상 대조군 비교에서( $p = 0.000$ ), finger-thumb opposition에서는 환자-정상 대조군( $p = 0.015$ ), 환자-형제군( $p = 0.034$ )의 비교에서, mirror movement(1)에서는 환자-형제군( $p = 0.001$ ) 비교에서, dysdiadochokinesia에서는 환자-형제군( $p = 0.006$ ) 비교에서, fist-edge-palm test에서는 환자-형제군( $p = 0.001$ )의 비교와 형제-정상 대조군( $p = 0.019$ )의 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(Table 2).

### Sensory integration

세부 항목 5개 검사결과의 총합이 환자군  $2.10 \pm 2.31$ , 형제군  $0.80 \pm 1.53$ , 정상 대조군  $1.70 \pm 2.00$ 으로, 환자-형제군( $p = 0.020$ ) 비교와 형제-정상 대조군( $p = 0.036$ ) 비교에서 의미 있는 차이가 관찰되었다. 세부적으로 보면 extinction에서 환자-형제군( $p = 0.013$ ) 비교에서, stereognosis에서는 환자-형제군( $p = 0.009$ ) 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(Table 2).

### 전체 값의 비교

환자군  $10.19 \pm 9.09$ , 형제군  $3.48 \pm 4.25$ , 정상 대조군  $5.17 \pm 4.16$ 으로 이들의 비교에서는 환자-형제군( $p = 0.003$ )에서 만 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(Table 2).

## 고 찰

이 연구는 연성 신경학적 징후가 조현병의 생물학적 표지와 내재형질로써 가능성이 있는지를 확인하기 위하여 조현병 환자와 그들의 건강한 형제, 그리고 일반인을 대상으로 연성신경학적 징후를 비교 분석하였다. 그 결과 조현병 환자의 경우 일반인에 비하여 통계적으로 유의 있는 높은 빈도로 연성신경학적 징후의 이상소견을 보여 생물학적 표지자로서의 가능성을 확인할 수 있었으나, 건강한 형제들에서는 높은 빈도로 나타나지 않아 내재형질의 가능성은 확인할 수 없었다.

연성신경학적 징후가 조현병의 내재형질이라는 가능성이 지속적으로 제기되어 왔는데 이는 다음과 같은 관찰결과를 바탕으로 하고 있다. 첫째, 연성신경학적 징후의 비율이 조현병 환자에서 일반인보다 높게 나타나는데, 조현병 환자의 연성신경학적 징후의 유병률은 50%에서 65%인 반면, 일반인 내에서 유병률은 5% 정도로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 둘째, 세계적으로 조현병 환자의 가족에서 나타나는 연성 신경학적 이상의 비율이 환자와 정상 대조군의 중간 정도로 보고되고 있는데,<sup>15)</sup> 국내에서도 대상수는 적으나 이를 뒷받침하는 연구 결과가 있었다.<sup>11)</sup> 셋째, 최근 Xu 등<sup>16)</sup>이 시행한 대규모 쌍생아 연구에

서 정신질환에 이환 되지 않은 건강한 267쌍의 일란성 쌍둥이와 127쌍의 일란성 쌍둥이를 대상으로 연성신경학적 징후의 유전성을 확인할 수 있었다. 넷째, Cambridge Neurological Inventory와 Neurological Evaluation Scale 등의 연성 신경학적 징후를 객관적으로 측정할 수 있는 도구들이 개발되어 징후 유무를 정확하게 비교할 수 있다.<sup>14)17)</sup>

이와는 반대로 연성신경학적 징후가 유전연구 등을 위한 내재형질이 되기에 충분하지 않다는 보고가 있다. 몇몇 중단 연구에서 정신병리학적 증상의 관해에 따라 연성신경학적 증상이 감소함이 확인되었다.<sup>18)19)</sup> 또한, 연성신경학적 징후를 통해 조현병을 다른 정신 질환과 구분할 수 있는가에 대한 의문이 남아 있다. 이는 생물학적 표지자로서의 특이성이라고 할 수 있는데, 양극성 장애, 우울증, 강박장애에서 연성 신경학적 증상이 높은 비율로 나타나고 있고, 조현병과의 비교 연구에서도 뚜렷한 차이를 확인할 수 없었다<sup>20-22)</sup>는 보고 등을 고려할 경우 그 특이성이 높다고 할 수 없다.

그럼에도 불구하고 조현병의 내재형질로서 가능성에 대한 연구가 지속되고 있는데, 국내에서도 연성신경학적 징후가 조현병 환자의 가족 내에서도 높은 빈도로 나타나는지에 대해 조사한 두 개의 연구가 보고되었으나, 이들 연구는 상이한 결과를 보이고 있어 국내 조현병 환자 및 가족을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하였다. 또한 이 연구는 기존의 두 연구에서 사용한 Neurological Evaluation Scale이 아닌 Cambridge Neurological Inventory를 사용하였다. Chen과 Chan<sup>23)</sup>이 Cambridge Neurological Inventory를 사용하여 조현병에 이환된 백인과 중국인 및 조현병에 이환되지 않은 건강한 백인과 중국인을 각각 비교하였을 때 인종에 따른 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이러한 관점에서 볼 때, 이 연구는 서양에서 이미 수 차례 확인된 가설을 국내에서 확인하는 연구인 만큼 Cambridge Neurological Inventory는 이 연구 주제에 더 적합한 연구 도구라 볼 수 있다.

기존의 국내의 연구 결과와 마찬가지로 Motor coordination 영역과 Primitive reflex 영역에서 정상 대조군에 비해 조현병 환자군에서 통계적으로 유의하게 높은 점수를 보여 연성 신경학적 징후의 생물학적 표지자로서의 가능성을 확인할 수 있었다. 반면에 해외의 많은 연구에서 조현병 환자의 가족 내에서 일반인에 비해 연성 신경학적 징후가 유의하게 높은 것으로 알려져 있으나 이 연구에서는 이러한 결과를 확인할 수 없었다. 이러한 차이의 원인으로 인구통계학적 요인이 있을 수 있는데 이 연구 대상자들의 경우 나이, 성별 등 인구 통계학적인 요인에 차이가 없었다. 과거 연구에서 연령이 많을 수록 연성신경학적 징후의 빈도가 높아진다는 결과가 있었던 반면 비교적 최근의 연구들에서는 연성신경학적

징후와 연령이 관계가 없는 것으로 나타났고, 성별의 경우 대부분의 연구에서 연성신경학적 징후와 관계를 확인하기 어려웠다.<sup>24)</sup> 또한 연성신경학적 징후는 시간이 경과되어도 비교적 일정하게 나타나는 것으로 알려져 있고,<sup>25)26)</sup> 항정신병약물에 의해 2차적으로 나타나는 징후가 아닌 것으로 알려져 있어<sup>27)</sup> 이 연구의 결과를 질병 기간이나 약물 복용에 따른 차이로 설명하기는 어렵다.

이외에 부친의 연령에 의한 영향을 고려해 볼 필요가 있다. 드 노보 변이(de novo mutation)가 조현병 발병에 중요한 역할을 하는데, Kong 등<sup>28)</sup>이 연구한 결과 수정 당시 부친의 연령이 높을수록 자녀가 갖게 될 드 노보 변이(de novo mutation)의 수가 증가하였고, 이를 통해 조현병 발병에 있어 수정 당시 부친의 연령이 중요한 위험인자임을 확인할 수 있었다. 이와 유사하게 D'Onofrio 등<sup>29)</sup>의 연구에서 고령의 부친에서 태어난 자녀의 경우 조현병, 양극성 장애, 자폐증, 주의력 결핍 과잉행동장애 등을 포함한 정신질환의 유병률이 높은 것이 확인되었다. 이러한 관점에서 볼 때, 추가 연구로 부친의 나이를 독립변수로 하여 자녀들에서 나타나는 연성신경학적 징후의 변화를 확인한다면, 이러한 드 노보 변이(de novo mutation)의 영향을 검증할 수 있을 것으로 보인다.

이 연구의 제한점은 첫째, 대상수가 적다는 것이다. 국내에서 시행한 조현병과 연성 신경학적 징후의 관계에 대해 살펴본 대부분의 연구가 소규모 연구이기 때문에 향후 국내에서도 대규모 집단을 대상으로 하는 연구가 시행되어야 할 것이다. 둘째, 이 연구에서 환자의 가족군으로 형제군만 포함하고 있어 향후 연구에서는 부모군과 자녀군 또한 포함시켜야 할 것이다. 마지막으로 이 연구에서 산과적 합병증을 포함하여 연성 신경학적 징후에 영향을 미칠 수 있는 혼란변수를 조절하지 못했다. 이러한 제한점으로 인해 이 연구의 결과 중 일부 결과가 과거 연구들과 상반되는 결과를 보였을 가능성을 배제할 수 없다.

조현병 환자의 가족 내에서 연성신경학적 징후의 연관성에 대한 국내외 차이를 입증하기 위해 향후 국내에서 대규모 집단을 대상으로 혼란 변수를 통제하여 보다 객관적이고 신뢰할 수 있는 연구가 시행되어야 할 것이며, 추가로 연성 신경학적 징후가 조현병의 내재형질이 될 수 있는지에 대해 다양한 시각에서 검토가 이루어져야 할 것이다.

결론적으로, 조현병 환자에서 연성신경학적 징후의 생물학적 표지자로서의 가능성은 확인할 수 있었으나, 내재형질의 가능성은 확인할 수 없었다. 향후 이러한 결과를 입증하기 위해 더 큰 규모의 연구가 필요하다.

**중심 단어:** 조현병·연성신경학적 징후·형제·내재형질·생물학적 표지자.

## Acknowledgments

본 연구는 용인정신의학연구소의 연구기금 지원으로 수행되었음.

## Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Gottesman II. Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;384:26-33.
- 2) Petronis A. The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry* 2004;55:965-970.
- 3) McNeil TF, Cantor-Graae E. Minor physical anomalies and obstetric complications in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34 Suppl:S65-S73.
- 4) Hultman CM, Ohman A, Cnattingius S, Wieselgren IM, Lindström LH. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:128-133.
- 5) Curtis CE, Iacono WG, Beiser M. Relationship between nailfold plexus visibility and clinical, neuropsychological, and brain structural measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:102-109.
- 6) Gooding DC, Miller MD. Nailfold capillary plexus visibility in relation to schizotypy. *Schizophr Res* 1998;32:207-212.
- 7) Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145:11-18.
- 8) Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, et al. Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995;152:191-196.
- 9) Papiol S, Fatjó-Vilas M, Schulze TG. Neurological soft signs in patients with schizophrenia: current knowledge and future perspectives in the post-genomics era. *Transl Dev Psychiatry* 2016;4:30071.
- 10) Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 2007;33:69-94.
- 11) Kim EN, Jang KY, Kang BJ. Neurological soft sign in schizophrenic's relatives. *J Korean Soc of Biol Ther Psychiatry* 1996;2:28-37.
- 12) Yoo S, Choi Y, Lee S, Shin C, Kim S, Son J. The study about intra-familial transmission of the neurological soft signs in schizophrenia. *Korean J Biol Psychiatry* 2008;15:83-90.
- 13) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiarty Press;2000.
- 14) Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, et al. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1995;56:183-204.
- 15) Egan MF, Hyde TM, Bonomo JB, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE, et al. Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1827-1834.
- 16) Xu T, Wang Y, Li Z, Huang J, Lui SS, Tan SP, et al. Heritability and familiarity of neurological soft signs: evidence from healthy twins, patients with schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *Psychol Med* 2016;46:117-123.
- 17) Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;27:335-350.
- 18) Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry* 2014;5:185.
- 19) Bachmann S, Bottmer C, Schröder J. Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *Am J Psychiatry* 2005;

- 162:2337-2343.
- 20) **Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Gervin M, Kamali M, et al.** Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res* 2006;86:110-117.
  - 21) **Boks MP, Liddle PF, Burgerhof JG, Knegtering R, van den Bosch RJ.** Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:29-35.
  - 22) **Bolton D, Gibb W, Lees A, Raven P, Gray JA, Chen E, et al.** Neurological soft signs in obsessive compulsive disorder: standardised assessment and comparison with schizophrenia. *Behav Neurol* 1998; 11:197-204.
  - 23) **Chen EY, Chan RC.** The Cambridge Neurological Inventory: clinical, demographic, and ethnic correlates. *Psychiatr Ann* 2003;33:202-210.
  - 24) **Bombin I, Arango C, Buchanan RW.** Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31:962-977.
  - 25) **Chen EY, Lam LC, Chen RY, Nguyen DG.** Neurological signs, age, and illness duration in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:339-345.
  - 26) **Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, et al.** Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991; 6:25-30.
  - 27) **Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW.** Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:560-565.
  - 28) **Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al.** Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012;488:471-475.
  - 29) **D'Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, Kuja-Halkola R, Almqvist C, Sjölander A, et al.** Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry* 2014;71:432-438.