

한국 조현병 환자에서 검지-약지 길이비와 발병 연령 및 대사 장애와의 연관성

한양대학교 구리병원 정신건강의학과,¹ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학교실,² 경북대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,³ 국립정신건강센터 정신보건연구과,⁴ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학교실,⁵ 서울대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁶ 세종대학교 수확통계학부,⁷ 용인정신병원⁸

김홍래¹ · 이종선² · 주연호² · 원승희³ · 류승형⁴ · 홍경수⁵
권준수⁶ · 이승연⁷ · 오홍석⁸ · 최준호¹ · 이유상⁸

The Association of the 2nd to 4th Digit Ratio with the Age of Onset and Metabolic Factors in Korean Patients with Schizophrenia

Hong Rae Kim, MD,¹ Jung Sun Lee, MD,² Yeon Ho Joo, MD,² Seunghee Won, MD,³
Seunghyong Ryu, MD,⁴ Kyung Sue Hong, MD,⁵ Jun Soo Kwon, MD,⁶ Seung Yeoun Lee, PhD,⁷
Hong Seok Oh, MD,⁸ Joon Ho Choi, MD,¹ Yu Sang Lee, MD⁸

¹Department of Psychiatry, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

²Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

⁴Department of Mental Health Research, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

⁵Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

⁶Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

⁷Department of Statistics, Sejong University, Seoul, Korea

⁸Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

Objectives The ratio of second to fourth digit length (2D : 4D) could be a potential epigenetic marker of sexual dimorphism reflecting prenatal testosterone exposure. Testosterone is known to affect the development of the brain through an epigenetic mechanism. The purpose of this study was to investigate the effects of exposure to fetal testosterone on the metabolic syndrome based on 2D : 4D of schizophrenia patients and the relationship with the age of onset of schizophrenia.

Methods A total of 214 schizophrenia patients participated in this study. The participant's physical and blood tests were performed according to the American National Cholesterol Education Program's Third Amendment of the Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria, and the 2D : 4D was measured by the method designed by McFadden. Data were statistically analyzed by t-test, Pearson's correlation analysis and multiple regression model analysis.

Results 2D : 4D was significantly higher in female than male in both hands, and there was a statistically significant negative correlation between 2D : 4D and the age of onset of schizophrenia in male. However, 2D : 4D did not show statistically significant correlation with metabolic factors.

Conclusions Fetal testosterone suggests the possibility of affecting the age of onset of schizophrenia through the epigenetic mechanism, but there is no clear relationship with metabolic factors.

Key Word Testosterone · 2D : 4D · Schizophrenia · Metabolic factors.

Received: July 7, 2017 / Revised: July 24, 2017 / Accepted: July 24, 2017

Address for correspondence: Yu Sang Lee, MD

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

Tel: +82-31-288-0260, Fax: +82-31-288-0180, E-mail: yusanglee@gmail.com

서 론

대사증후군은 고혈압, 당 대사 이상, 복부비만, 이상지질혈증 등 심혈관 질환을 일으키는 여러 가지 독립적인 위험 인자들이 한 개인에 공존하는 질환군(syndrome)을 의미하며 이런 위험 인자들이 복합적으로 존재할 경우 심혈관계 질환으로 사망할 가능성이 증가한다는 데 임상적인 중요성이 있다.¹⁾ 조현병 환자의 사망 원인 중 약 70% 이상이 적어도 한 가지 이상의 신체질환으로 인한 것이며²⁾ 이로 인해 조기에 사망할 확률이 일반 인구군에 비해 2~4배가량 높다고 한다.³⁾ 그중 심혈관 질환 및 합병증이 가장 큰 원인이며 이에 대한 원인으로 대사증후군이 가장 주요한 위험 인자로 알려져 있다.⁴⁾ 더욱이 조현병 환자의 평균 수명이 증가하면서 대사증후군에 걸릴 가능성이 높아지고 있고, 이는 조현병 환자의 삶의 질 저하와 관련이 있으며, 약물 순응도를 떨어뜨려 장기적으로 보아 치료에 방해요인으로 작용할 가능성이 높다.⁵⁻⁷⁾ 항정신병 약물 관련 대규모 연구인 Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness(CATIE)에서 조사된 바에 의하면 조현병 환자의 대사 장애 유병률은 일반 인구군보다 2배가량 높았는데 이 원인에 대해서는 여러 가지 가능성이 알려져 있다.⁸⁾ 이에 대해 조현병 환자들의 음성 증상으로 인한 활동량 부족 등 생활양식에 관련된 요소, 항정신병 약물 치료, 조현병 자체가 가진 생물학적 취약성이 상호작용하여 대사장애증후군의 위험성을 높일 것이라고 알려져 있지만⁹⁻¹³⁾ 아직 명확히 규명된 바는 없다.

후성 유전이란 기능적으로 deoxyribonucleic acid(DNA) methylation, Histone modification, ribo nucleic acid(RNA) inhibition을 통해 유전자의 억제와 활성화를 조절하고, 발달 과정 중에 환경에 대응하여 단백질 발현을 조절하는 것을 의미한다. 검지-약지 길이비(the 2nd~4th digit ratio)는 검지 길이를 약지 길이로 나눈 비율을 말하며, 성적 이형성(sexually dimorphic)을 보인다고 알려져 있고 보통 남자보다 여자에서 그 비율이 높게 나오는 경향이 있다.¹⁴⁾ 검지-약지 길이비와 관련된 성적 이형성은 태아기 성호르몬 노출 정도 차이에 의한 것으로 생각되며, 특히 태내 테스토스테론 노출 정도가 결정적 영향을 미친다고 알려져 있다. 검지-약지 길이비는 임신 약 14주가량에 결정되어 생후 2세경에는 그 비율이 고정되어 여타 외부적 요인에 의해 변화되지 않는 것으로 보고되었는데,¹⁵⁻²⁰⁾ 이런 특징 때문에 태아기 때 태내 테스토스테론 노출에 대한 생물학적 지표로서 의미가 있다. 태내 시기 테스토스테론의 농도가 성인기까지 영향을 미치는 기전은 크게 두 단계를 거치는데, 먼저, 태아 시기에는 테스토스테론이 후성유전기제를 통하여 두뇌나 신체의 세포에 구조적인 효과(orga-

nizational effects)를 통해 세포기억에 변화를 초래한 뒤, 청소년기나 성인기에는 호르몬이 세포에 존재하는 후성유전기제에 활동성을 불러일으키는(activational effects) 방식일 가능성이 있다.²¹⁾

검지-약지 길이비는 신체적, 심리적 특성과 관련된 다양한 관련성 및 남성적 또는 여성적 특성을 반영한다고 알려져 있다. 정신건강의학과 영역에서는 알코올 의존, 자폐증이나 주의력결핍장애, 조현병 등의 발병과 검지-약지 길이비가 관련성 있다는 연구가 있다. 조현병의 경우 여성적인 손가락 유형과 상관관계가 있음이 주로 보고되고 있는데²²⁾ 이는 태내 시기 상대적으로 낮은 테스토스테론 농도가 두뇌의 신경세포 후성유전체에 구조적인 변화를 일으키고 이것이 초기 청년기나 성인기의 조현병 발병에 영향을 미칠 수 있다는 점을 의미한다. Qian 등²³⁾에 따르면 남자 조현병 환자의 양손 평균 검지-약지 길이비와 조현병 발병 당시 연령 간에는 통계적으로 의미 있지는 않지만 음의 상관관계 경향이 있다고 하였다. 태내 테스토스테론은 두뇌의 비대칭성에 중요한 역할을 한다. 조현병은 두뇌 비대칭성에 이상 소견을 보인다는 연구결과가 보고되고 있다. 여성형 검지-약지 길이비는 태내 테스토스테론의 부족을 의미할 수도 있으며 이는 두뇌 비대칭성 약화를 발생시켜 조현병의 발병에 모종의 역할을 할 수도 있다.²²⁾ 여성형 검지-약지 길이비를 보이는 환자들이 보다 어린 나이에 발병하는 것은 두뇌 비대칭성의 약화가 보다 심각하여 이상 증상을 보다 일찍 드러내는 것으로 해석할 수도 있다.

검지-약지 길이비와 대사장애증후군이 관련성이 있다는 보고가 있다. 일반 인구군을 대상으로 한 연구에서 검지-약지 길이비가 비교적 낮은 남성적인 유형일수록 첫 번째 심근경색이 보다 늦은 나이에 발생한다고 하였다. 또한 검지-약지 길이비가 높을수록, 즉 여성적인 검지-약지 길이비를 나타낼수록 목둘레가 커졌고 이것이 심혈관 질환의 예측 인자가 될 수 있다고 했다.²⁴⁾ 764명의 중국인을 대상으로 한 Wu 등²⁵⁾에 따르면 남자에 있어서 낮은 검지-약지 길이비를 보일수록 심혈관 질환(coronary artery disease)이 발생할 가능성이 적다고 하였다. 이는 후성 유전학적으로 태아기 테스토스테론이 여러 신체 발달 특히 심혈관계의 발달에 중요한 영향을 주어 발생한다고 생각된다.

조현병은 복합유전질환으로 알려져 있으며 한두 개 유전자의 이상이라기보다는 발달과정 중에 유전자와 환경과의 상호작용 혹은 후성 유전학적 조절이 개입했을 가능성이 크다고 할 수 있다.¹⁶⁾ 본 연구는 안정적으로 치료 중인 조현병 환자를 대상으로 태아기 때 테스토스테론의 노출 정도와 관련 있는 검지-약지 길이비를 조사하여 revised National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III(이하 NCEP-

ATP III) 기준에 따른 대사장애증후군 인자들과의 관련성에 대해 분석하고, 일반 인구군과 마찬가지로 후성 유전학적 조절이 대사 장애 발병에 주요한 역할을 하는지 알아보기로 하였다. 이에 더하여 태내 낮은 테스토스테론 수준을 보이는 경우, 보다 어린 나이에 조현병이 발병하는 것과 관련 있을 것이라는 가설을 검증해 보고자 한다.

방 법

대 상

연구 대상 환자는 2009~2010년 사이 서울아산병원, 용인 정신병원, 국립경북대학병원, 삼성서울병원에서 치료 중인 환자 214명을 대상으로 하였다. 연구 포함 기준은 1) 외래 및 입원 환자 가운데 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, Test Revision(이하 DSM-IV-TR)에 근거하여 조현병에 해당하는 환자, 2) 연령이 만 18세 이상 65세 미만이고, 3) 임상시험 과정에 대한 충분한 설명을 들은 후 시험 참여에 동의한 환자였다. 배제 기준은 1) 입산부, 2) 시험 참여에 동의를 거부한 환자, 3) DSM-IV-TR 진단 기준에 의거하여 조현병 이외의 다른 정신 질환이 있는 환자로 하였다. 이 과정에서 53명이 배제되어 214명이 최종 연구 대상이 되었고, 신체 계측 및 채혈을 하였다.

참여자들은 본 연구에 대한 서면 동의를 하였고, 연구 내용과 사전 동의 과정은 해당 병원 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)를 통해 승인을 마쳤다.

과정 및 도구

본 연구는 정신건강의학과 전문의가 DSM-IV-TR에 근거하여 조현병에 해당하는 환자들을 진단하고 치료 중인 항정신병 약물을 투약받고 있는 환자에게 실시한 횡단면 연구(cross sectional study)이다. 2012년 12월 31일까지 환자를 등록하였다.

신체 계측 및 채혈 검사

환자의 기본 인구학적 정보는 평가 당시 의무기록과 환자 면담을 통해 확인하였다. 신체 계측(혈압, 신장, 체중, 목둘레, 허리둘레) 및 채혈 검사(혈당, high density lipoprotein(이하 HDL), triglyceride(이하 TG))를 시행하였다.

측정 내용

본 연구의 검지-약지 길이비 측정은 McFadden 등²⁶⁾이 고안한 방법을 사용했다. 모든 참가자들은 양 손바닥을 동시에 스캐너 유리판 위에 자연스럽게 올려놓고 스캔이 되도록 하였

다. 스캐너는 Cannon MP 258(Canon Korea Business Solutions INC.) 모델이며 손바닥 스캔 사진 분석은 한 명의 정신과 전공의에 의해서 수행되었다. 스캔 된 손바닥 사진은 photoshop 7.0.1(Adobe Systems Software Ireland Ltd.)을 사용하여 분석하였고 정확한 측정을 위해 원본 크기의 2배로 확대하여 시행하였다. 손가락 길이 측정은 손가락 끝부분(finger tip)과 손가락의 가장 아래쪽 주름(basal tip)의 가운데를 기준으로 하였다. 길이는 소수점 둘째 자리까지 측정하여 기록하였다.

대사증후군의 정의

대사증후군의 진단은 미국 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 3차 개정(NCEP-ATP III)에 따라서 다음과 같다(3가지 이상).

- 1) 복부비만 : 아시아인의 복부둘레 기준인 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 85 cm
- 2) 고 중성지방(TG) 혈중 : TG ≥ 150 mg/dL 또는 치료 중
- 3) 저 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL) 혈중 : 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL 혹은 치료 중
- 4) 고혈압 : 수축기 혈압(systolic blood pressure, 이하 SBP) 130 mm Hg 이상 혹은 이완기 혈압(diastolic blood pressure, 이하 DBP) 85 mm Hg 이상 또는 치료 중
- 5) 공복 고혈당(fasting blood glucose) : 공복혈당 남자 ≥ 100 mg/dL, 또는 치료 중

자료 분석

본 연구의 통계 분석은 SPSS 12.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 사용하였으며, 분석 내용은 다음과 같다. 먼저, 남녀 각각의 집단에 대해 검지-약지 길이비와 체중, 키, 허리둘레, 목둘레, 체질량 지수(body mass index, 이하 BMI), SBP, DBP, HDL, TG, 공복혈당(fasting blood glucose), 나이, 발병 당시 나이의 평균값과 분산을 분석했다.

둘째, 남녀 각 집단에 대해 검지-약지 길이비율의 유의한 차이가 있는지를 분석하기 위해 t-test를 사용하였다.

셋째, 조현병 발병 당시 나이를 종속 변수로 하여 검지-약지 길이비율에 대한 상관성을 회귀분석을 이용해 두 변수 사이의 관계를 이용하여 알아보았다.

마지막으로, 남녀 각 집단의 검지-약지 길이비율을 연속형 독립변수로 하여 대사 장애 지표들과의 상관성을 상관관계 분석(Pearson's correlation analysis)을 이용하여 분석했다. 모든 분석의 통계적 유의성은 p-value < 0.05 로 규정하였다.

Table 1. Differences in anthropometrics stratified by metabolic factors in female and male schizophrenia patients (n = 214)

	Total sample (n = 214)		Male (n = 116)		Female (n = 98)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (year)	48.71	10.61	50.47	9.91	46.62	11.06
Age of onset (year)	26.87	7.83	27.91	8.19	25.62	7.23
Weight (kg)	67.08	12.00	71.45	12.27	61.86	9.34
Height (cm)	163.90	8.91	169.42	7.10	157.31	5.85
Waist circumference	87.83	9.79	89.70	9.09	85.60	10.17
Neck circumference	35.61	3.52	37.37	3.32	33.48	2.41
BMI (kg/m ²)	24.86	3.59	24.77	3.54	24.97	3.67
Systolic BP	118.56	14.05	120.82	13.53	115.82	14.26
Diastolic BP	73.77	10.22	75.42	10.20	71.78	9.93
Fasting glucose	95.93	26.27	95.30	20.55	96.66	31.84
HDL	48.64	16.21	44.19	14.75	53.90	16.37
TG	139.75	103.39	143.72	113.06	135.06	90.99

BMI : body mass index, BP : blood pressure, HDL : high-density lipoprotein, TG : triglyceride, SD : standard deviation

Table 2. Mean values of 2D : 4D in female and male schizophrenia patients

	Male (n = 116)		Female (n = 98)		t	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Mean 2D:4D	0.944	0.0312	0.956	0.0313	2.82	0.0053*
Rt. hand 2D:4D	0.947	0.0346	0.957	0.0347	1.96	0.0500 [†]
Lt. hand 2D:4D	0.940	0.0348	0.955	0.0341	3.14	0.0019*

* : p < 0.01, † : p < 0.05. p : p-value, Rt. hand 2D : 4D : right hand 2D : 4D ratio, Lt. hand 2D : 4D : left hand 2D : 4D ratio, Mean 2D : 4D : mean value of right hand and left hand 2D : 4D ratio, SD : standard deviation

결 과

인구학적, 임상적 특징과 집단 간의 차이 분석

214명의 피험자에 대한 남녀별 임상적 특징에 대한 결과는 표 1에 제시하였다. 전체 피험자 중 남자가 116명(54.2%), 여자가 98명(45.8%)이었다. 남자 집단의 평균 연령은 50.47세(SD = 9.91), 여자 집단의 평균 연령은 46.62세(SD = 11.06)였다. 남자 집단의 평균 발병나이는 26.87세(SD = 7.83)였고 여자 집단의 경우 25.62세(SD = 7.23)였다.

남녀 집단에서 검지-약지 길이비율의 차이 검증

남녀 집단에 따른 검지-약지 길이비의 특징에 대한 결과를 표 2에 나타냈다. 오른손의 검지-약지 길이비의 경우 남자 집단에서 0.947(SD = 0.0346), 여자 집단에서 0.957(SD = 0.0347)이었으며 왼손의 경우 남자 집단이 0.940(SD = 0.0348), 여자 집단이 0.955(SD = 0.0341)로 나타났다. 양손의 평균 검지-약지 길이비를 비교해 보면 남자 집단에서 0.944(SD = 0.0312), 여자 집단에서 0.956(SD = 0.0313)이었다. 남녀 집단에 따른 검지-약지 길이비가 유의한 차이를 보이는지 t-test를 통해 검증해 본 결과, 왼쪽(t = 3.14, p = 0.0019), 오른쪽(t = 1.96, p = 0.0500), 평균(t = 2.82, p = 0.0053) 검지-약지 길이 비 모두에

Table 3. Multiple regression analysis for the relationships between the age of onset (dependent variable) and 2D : 4D (independent variable) in schizophrenia patients

	Male (n = 116)	Female (n = 98)
	Beta (p)	Beta (p)
Rt. hand 2D:4D	-41.877 (0.0827)	-19.1228 (0.3905)
Lt. hand 2D:4D	-40.584 (0.0674)	-5.2451 (0.8220)
Mean 2D:4D	-49.761 (0.0497)*	-14.5135 (0.5546)

* : p < 0.05. Beta : standardized regression coefficients. p : p-value, Rt. hand 2D : 4D : right hand 2D : 4D ratio, Lt. hand 2D : 4D : Left hand 2D : 4D ratio, Mean 2D : 4D : mean value of right hand and left hand 2D : 4D ratio

서 집단 간 유의한 차이를 보였다.

남녀 집단에서 검지-약지 길이비율과 조현병 발병 당시 연령의 상관성

회귀분석을 이용하여 조현병의 발병 당시 연령이 각각의 검지-약지 길이비에 따라 연관성 관계가 있는지를 회귀분석을 이용해 분석했다(표 3). 그 결과 조현병의 발병 당시 연령은 왼손, 오른손 각각의 검지-약지 길이비를 독립변수로 보았을 때는 남녀 집단 모두 유의한 상관관계를 나타내지 않았다. 또한 남자 집단에서는 유의한 수준은 아니지만 왼손(p = 0.06), 오른손(p = 0.08) 모두 약하게 음의 상관관계가 나타

났음을 알 수 있었다. 그러나 양손 평균 검지-약지 길이비를 반응 변수로 보았을 때는 남자 집단에서 조현병의 발병 당시 연령과 유의한 상관관계를 나타냈다($p = 0.0497$).

하여 상관관계 분석을 시행하였고 표 5에 나타내었다. 하지만 이때도 검지-약지 길이비와 대사 장애 세부 지표 및 신체 측정 결과 간에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

검지-약지 길이비와 대사 장애 지표들 간의 상관관계 분석 결과

상관관계 분석을 통해 검지-약지 길이비와 대사 장애 지표들 간의 관계를 분석하여 표 4에 제시하였다. 남녀 각각의 집단에 대해 좌우 검지-약지 길이비를 독립변수로 설정하고 체중, 키, 목둘레의 신체 측정 결과와 수축기, 이완기 혈압, 공복혈당, HDL 등의 대사 장애 세부 지표를 반응 변수로 하여 상관관계를 알아보았다. 분석 결과 남녀 집단 모두에서 각각의 검지-약지 길이비와 신체 측정 결과, 대사 장애 지표들 간에는 통계적으로 유의한 상관관계는 나타나지 않았다. 조사당시에 환자의 병력 청취를 통해 대사 장애 과거력이 있거나 관련 약물을 복용한 환자는 모집군에서 이미 제외했으나, 채혈 및 신체 측정 결과 대사 장애가 의심되는 환자군을 제외

고 찰

검지-약지 길이비는 태내 테스토스테론에 의한 노출 정도를 반영하는 생물학적인 특성으로 알려져 있으며, 이 시기 테스토스테론은 후성 유전을 변화시키는 기제로 성장에 따른 여러 심리, 신체적 특성에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 조현병 환자군에서 비만 관련 지표와 검지-약지 길이비 사이에 상관관계가 관찰되지 않았다. 더불어 조현병 남자 환자군의 발병 나이와 검지-약지 길이비 사이에 약한 통계적 의의를 보이는 음의 상관관계를 관찰할 수 있었다. 그런데 양손의 검지-약지 길이비의 평균값과 조현병 발병 나이 사이에는 예측했던 대로의 음의 상관관계를 관찰할 수 있었다.

Table 4. Pearson's correlation coefficients (r) for the relationship of right hand 2D : 4D and left hand 2D : 4D with metabolic factors for female and male schizophrenia patients

Metabolic factors	Male (n = 116)		Female (n = 98)	
	Rt. hand 2D:4D	Lt. hand 2D:4D	Rt. hand 2D:4D	Lt. hand 2D:4D
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
Waist circumference	0.126 (0.177)	0.145 (0.118)	0.075 (0.462)	0.145 (0.155)
Neck circumference	0.127 (0.173)	0.038 (0.684)	-0.018 (0.864)	0.011 (0.914)
BMI	0.131 (0.160)	0.070 (0.452)	-0.034 (0.738)	0.022 (0.832)
Systolic BP	0.110 (0.238)	0.142 (0.128)	0.043 (0.678)	0.035 (0.731)
Diastolic BP	0.025 (0.790)	0.081 (0.384)	-0.077 (0.452)	0.008 (0.940)
Fasting glucose	0.086 (0.357)	0.043 (0.644)	0.001 (0.992)	-0.050 (0.623)
HDL	0.101 (0.283)	-0.064 (0.498)	0.067 (0.514)	-0.022 (0.832)
TG	0.006 (0.946)	0.027 (0.774)	-0.040 (0.694)	-0.081 (0.426)

r : Pearson's correlation coefficients, p : p-value, Rt. hand 2D : 4D : right hand 2D : 4D ratio, Lt. hand 2D : 4D : left hand 2D:4D ratio, BMI : body mass index, BP : blood pressure, HDL : high-density lipoprotein, TG : triglyceride

Table 5. Pearson's correlation coefficients (r) for the relationship of right hand 2D : 4D and left hand 2D : 4D with metabolic factors for female and male schizophrenia patients (excluding patients with metabolic syndrome)

Metabolic factors	Male (n = 74)		Female (n = 64)	
	Rt. hand 2D:4D	Lt. hand 2D:4D	Rt. hand 2D:4D	Lt. hand 2D:4D
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
Waist circumference	0.141 (0.232)	0.141 (0.229)	-0.024 (0.848)	0.090 (0.481)
Neck circumference	0.041 (0.728)	-0.004 (0.971)	-0.130 (0.306)	-0.162 (0.201)
BMI	0.090 (0.443)	0.044 (0.711)	-0.067 (0.601)	0.008 (0.952)
Systolic BP	-0.010 (0.932)	0.067 (0.572)	-0.091 (0.475)	-0.138 (0.276)
Diastolic BP	0.077 (0.512)	0.116 (0.323)	-0.081 (0.527)	-0.091 (0.476)
Fasting glucose	0.219 (0.063)	0.080 (0.502)	0.022 (0.864)	-0.017 (0.892)
HDL	0.032 (0.790)	-0.159 (0.180)	0.150 (0.238)	0.059 (0.642)
TG	0.202 (0.087)	0.124 (0.297)	-0.064 (0.615)	-0.104 (0.415)

r : Pearson's correlation coefficients, p : p-value, Rt. hand 2D : 4D : right hand 2D : 4D ratio, Lt. hand 2D : 4D : left hand 2D : 4D ratio, BMI : body mass index, BP : blood pressure, HDL : high-density lipoprotein, TG : triglyceride

먼저 조현병 환자군에서 검지-약지 길이비가 성적 이형성이 나타남을 확인했다. 피험자의 검지-약지 길이비는 오른손, 왼손 모두 남자보다 여자 집단에서 보다 높은 수치를 보였다. Manning²⁷⁾에 따르면 남자 집단의 검지-약지 길이비가 여자 집단에 비해 상대적으로 낮은 비율을 보인다고 하였는데 본 연구의 조현병 환자군에서도 이 사실을 확인할 수 있었다.

검지-약지 길이비가 조현병의 발병 나이에 있어서는 유의한 연관성이 나타나지 않았다. 다만, 남자 조현병 집단에서는 유의한 수준은 아니지만 약하게 좌우 각각의 검지-약지 길이비와 조현병 발병 나이가 음의 상관관계(right hand : $\beta = -41.877, p = 0.0827$; left hand : $\beta = -40.584, p = 0.0674$)를 나타냈다. Qian 등²³⁾이 시행한 중국인 조현병 환자군을 대상으로 한 연구에서 좌우 각각의 검지-약지 길이비 이외에도 양손 평균 검지-약지 길이비와 조현병 발병 나이와의 상관관계를 분석했는데 남자 조현병 집단에서 유의한 음의 상관관계를 나타냈다. 본 연구에서도 같은 방법으로 양손 평균 검지-약지 길이비와 조현병 발병 나이와의 상관관계를 분석하였는데 마찬가지로 음의 상관관계를 나타냈다(mean hand : $\beta = -49.761, p = 0.0497$). Arató 등²²⁾의 연구에 따르면 태아기 테스토스테론은 좌우 반구의 편측화에 영향을 미치며, 조현병 환자의 경우 정상인 집단에 비해 좌우 반구의 비대칭성이 감소된 소견이 관찰되는 것으로 알려졌는데, 이를 토대로 태아기 테스토스테론 노출의 이상이 조현병의 발병과 관련이 있을 것으로 알려져 왔다. 특히, 본 연구에서는 남자 조현병 환자 집단에 있어 통계적으로 유의미하지는 않았지만 약하게 태아기 테스토스테론에 보다 많이 노출되었을수록(즉, 남성적인 검지-약지 길이비를 보일수록) 조현병이 보다 늦은 나이에 발병되는 경향을 관찰할 수 있었는데, 이것을 통해 후성 유전학적으로 태아기 때 높은 테스토스테론에 노출되는 것이 조현병 발병에 보호 인자로 작용할 가능성이 있다고 추정할 수 있다. 이와 관련하여 본 연구에서는 평균 검지-약지 길이비에서만 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내었는데 추후 평균 검지-약지 길이비가 의미하는 바에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

조현병 환자군에서는 검지-약지 길이비가 여러 가지 대사 증후군 위험인자들과 유의한 상관관계가 나타나지 않았다. Oyeyemi 등²⁸⁾에 따르면 일반 인구로 구성된 집단에서 양손 검지-약지 길이비와 허리둘레는 유의하게 양의 상관관계가 나타났고, 남녀 집단 모두에서 왼쪽, 오른쪽 검지-약지 길이비가 대사 장애를 반영하는 지표인 BMI와 유의한 양의 상관관계를 나타내었는데 본 연구에서는 대사 장애 세부 위험인자들과 검지-약지 길이비 간의 유의한 상관관계가 나타나지 않았다. 또한 Fink 등²⁴⁾에 따르면 남자 일반 인구군에서는 검지-약지 길이비가 작을수록 첫 심근경색 발병 연령이 늦어진다고 알려져 있다. 이전 연구의 결과들을 종합해 보면 일반 집단에서는 남성적인 성향의 검지-약지 길이비가 대사 장애에 보호 인자로 작용할 가능성을 생각해 볼 수 있는데 반해, 본 연구에서 이러한 관계를 발견할 수 없었다. 또한 통계적 오류를 보정하기 위해 조사 시점에 고혈압, 당뇨 등의 대사 장애 지표가 양성되었던 환자들을 제외한 집단만으로 검지-약지 길이비와 대사 장애 지표들의 관계를 추가로 조사하였는데 이때도 유의한 상관관계를 찾아볼 수 없었다. 일반적으로 조현병 환자의 대사 장애 유병률은 일반 인구에 비해 높게 보고되지만 이는 검지-약지 길이비와 유의한 상관관계를 보이지는 않았다. 이에 조현병 환자에 있어서 대사장애증후군이 성호르몬 노출에 대한 후성 유전학적 조절 이외의 다양한 요인들이 작용했을 가능성을 시사한다. 이런 요인들로는 정신 증상의 악화로 인한 건강하지 못한 생활습관,²⁹⁾ 항정신병 약물 등의 약물치료에 의한 부작용 등을 생각해 볼 수 있다.³⁰⁾ 향후 발병 초기의 환자들이나 약물을 사용하지 않은 환자를 대상으로 상관관계를 조사해 보는 것이 필요할 수 있겠다.

제한점

이 연구에서는 다음과 같은 제한점을 생각해 볼 수 있다. 대사 장애 유발 요인으로서 중요한 한 부분을 차지하는 항정신병 약물의 영향력을 완벽히 통제하지 못하였다. 연구 대상이 된 조현병 환자들 대부분은 이미 항정신병 약물을 복용해 온 경우가 대다수이고 항정신병 약물을 아직 복용하지 않은 초발 조현병 환자군을 모집하지 않았다. 더욱이 본 연구에서 환자들이 복용해 온 항정신병 약물은 대부분 2가지 이상이었으며 정형, 비정형 약물이 병용된 경우도 많아 이에 대한 연관성을 파악하는데 한계점이 있었다.

둘째로 대사 장애에 영향을 미칠 수 있는 흡연, 알코올 섭취, 식이습관에 대한 조사가 충분치 못하였다. 조현병 환자를 대상으로 대사증후군과 생활습관의 관련성을 조사한 연구논문은 많지 않았지만 흡연량과 대사증후군의 유의한 관련성을 보고한 연구가 있었기에 향후 생활습관에 대한 변수를 고려한다면 조금 더 정확한 평가가 가능할 것으로 생각된다.

셋째로, 조현병 발병 연령을 정의하는 방식에 있어 제한점이 있었다. 본 연구에서는 초진 기록의 미비로 조현병 발병 연령을 초진 시점으로 정의했는데, 이는 치료받지 않은 정신병 기간(duration of untreated psychosis)을 반영하지 못한 방법 이기에 향후 연구에서는 조금 더 정확한 병력 청취를 통해 발병 연령을 조사할 필요가 있다고 생각된다.

향후 연구에서는 일반인 집단을 추가하여 조현병 환자군이 일반 집단과 구분되는 점을 조사해 볼 필요가 있다.

이 연구는 조현병 환자를 대상으로 최초의 검지-약지 길이 비와 대사증후군 인자들 간의 연구라는 점에서 의미가 있다. 조현병 환자들의 검지-약지 길이비의 특징은 이전 연구와 비슷하게 오른손, 왼손 모두 남자보다 여자 집단에서 보다 높은 결과가 나왔다. 특히, 남녀 평균 검지-약지 길이비는 조현병 발병 나이와 유의한 음의 상관관계를 보여, 태내 테스토스테론의 효과가 조현병의 발생 기전에 모종의 영향을 미칠 가능성이 있음을 생각해 볼 수 있었다. 조현병 환자군을 대상으로 한 검지-약지 길이비와 대사 장애 인자 사이에는 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다. 조현병 환자의 경우 일반 인구 집단에 비해 대사 장애 발병률이 일반적으로 높다고 알려져 있어 향후 본 연구의 제한점을 보완하는 추가 연구들을 통해 조현병 환자에서의 대사장애 증후군 발병의 원인 규명이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 테스토스테론 · 2D : 4D · 조현병 · 대사 장애.

Acknowledgments

본 연구는 용인 정신의학연구소의 연구기금과 오츠카의 지원으로 수행되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
- 2) Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-1137.
- 3) American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Obes Res* 2004;12:362-368.
- 4) Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009;119:4-14.
- 5) De Hert M, Peuskens B, van Winkel R, Kalnicka D, Hanssens L, Van Eyck D, et al. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE. *Schizophr Res* 2006;88:222-226.
- 6) Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:496-502.
- 7) Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-57.
- 8) McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
- 9) Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients

- treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-175.
- 10) Scheen AJ, De Hert M. [Drug-induced diabetes mellitus: the example of atypical antipsychotics]. *Rev Med Liege* 2005;60:455-460.
- 11) Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989;1:495.
- 12) Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-289.
- 13) Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007;24:481-485.
- 14) Phelps VR. Relative index finger length as a sex-influenced trait in man. *Am J Hum Genet* 1952;4:72-89.
- 15) Malas MA, Dogan S, Evcil EH, Desdicioglu K. Fetal development of the hand, digits and digit ratio (2D:4D). *Early Hum Dev* 2006;82:469-475.
- 16) Manning JT, Bundred PE, Flanagan BF. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? *Med Hypotheses* 2002;59:334-336.
- 17) Manning JT, Barley L, Walton J, Lewis-Jones DI, Trivers RL, Singh D, et al. The 2nd:4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. evidence for sexually antagonistic genes? *Evol Hum Behav* 2000;21:163-183.
- 18) Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* 1998;13:3000-3004.
- 19) Manning JT, Stewart A, Bundred PE, Trivers RL. Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Hum Dev* 2004;80:161-168.
- 20) Manning JT, Taylor RP. Second to fourth digit ratio and male ability in sport: implications for sexual selection in humans. *Evol Hum Behav* 2001;22:61-69.
- 21) McCarthy MM, Nugent BM. Epigenetic contributions to hormonally-mediated sexual differentiation of the brain. *J Neuroendocrinol* 2013;25:1133-1140.
- 22) Arató M, Frecska E, Beck C, An M, Kiss H. Digit length pattern in schizophrenia suggests disturbed prenatal hemispheric lateralization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:191-194.
- 23) Qian W, Huo Z, Lu H, Sheng Y, Geng Z, Ma Z. Digit ratio (2D:4D) in a Chinese population with schizophrenia. *Early Hum Dev* 2016;98:45-48.
- 24) Fink B, Manning JT, Neave N. The 2nd-4th digit ratio (2D:4D) and neck circumference: implications for risk factors in coronary heart disease. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:711-714.
- 25) Wu XL, Yang DY, Chai WH, Jin ML, Zhou XC, Peng L, et al. The ratio of second to fourth digit length (2D:4D) and coronary artery disease in a Han Chinese population. *Int J Med Sci* 2013;10:1584-1588.
- 26) McFadden D, Shubel E. Relative lengths of fingers and toes in human males and females. *Horm Behav* 2002;42:492-500.
- 27) Manning JT. *Digit ratio: A pointer to fertility, behavior, and health*. Piscataway, NJ: Rutgers University Press;2002.
- 28) Oyeyemi BF, Iyiola OA, Oyeyemi AW, Oricha KA, Anifowoshe AT, Alamukii NA. Sexual dimorphism in ratio of second and fourth digits and its relationship with metabolic syndrome indices and cardiovascular risk factors. *J Res Med Sci* 2014;19:234-239.
- 29) Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:443-452.
- 30) Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.