

Fluoxetine 병용 투여 후 만성 정신분열병 환자에서 혈장 5-Hydroxyindoleacetic Acid 농도에 따른 Hamilton Rating Scale for Depression의 변화

심세훈*† · 정한용* · 한선호*

Changes of Hamilton Rating Scale for Depression According to Plasma 5-Hydroxyindoleacetic Acid Level after Adjunctive Fluoxetine Trial in Schizophrenic Patients

Se Hoon Shim, M.D.,*† Han Yong Jung, M.D.,* Sun Ho Han, M.D.*

ABSTRACT

Object : The aim of this study was to examine an association between plasma 5-Hydroxyindoleacetic Acid(HIAA) level and the change of depressive symptom after fluoxetine trial in haloperidol-stabilized schizophrenic in-patients.

Method : According to plasma 5-HIAA level, 32 patients were classified to either group with high 5-HIAA level(N=11) or that with low 5-HIAA(N=11).

For each patient, fluoxetine(20mg/day) added to stable haloperidol dose for 6 weeks. The authors measured Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) at baseline, the 2nd week, the 4th week, the 6th week of treatment.

Result :

- 1) Age, duration of illness, number of admission, duration of present admission, dosage of haloperidol between high 5-HIAA group and low 5-HIAA group were significantly different.
- 2) As time went on, the association between the change of depressive symptom and plasma 5-HIAA concentration was not significant.
- 3) Of depressed group, as time went on, depressive symptoms were improved significantly in high 5-HIAA group, but not in low 5-HIAA group.

Conclusion : We suggest that the association between plasma 5-HIAA level and the change of depressive symptoms after fluoxetine trial in haloperidol stabilized schizophrenic in-patients was not significant.

KEY WORDS : Schizophrenia · 5-HIAA · Fluoxetine · HRSD.

서 론

정신분열병의 원인론적 연구에 있어서 초기에는 Gaddum

*순천향대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

†교신저자 : 심세훈, 140-743 서울시 용산구 한남동 657
전화) (02) 709-9914. 전송) (02) 795-2538

(1954) 및 Wooley와 Shaw(1954)는 정신분열병이 세로토닌의 결핍과 관련될 것이라 생각하였고, 이후 강력한 환각물질인 methylated Indoleamine이 생체내 biogenic amine들에 의해 변환생성될 수 있고, 이것이 정신분열병의 증상을 일으킨다는 이른 바 정신분열병의 'Transmethylation 가설'이 대두되었다(Kaplan등 1974; Gillin등 1976). 그러나 이것만으로는 정신분열병의 다양한 증상을 설명할 수 없었고 게다가 항정신병 약물이 도파민의 후연접부 수용체에 길항제이며 그 결합 정도가 항정신병 약물의 효과

와 일치한다는 점(Miller등 1974; Meltzer와 Stahl 1976), amphetamine 정신병이 편집형 정신 분열병과 유사한 증상을 나타내고, 항정신병 약물이 이러한 증상을 호전시킨다는 점(Synder 1973; Angrist등 1974), 그리고 최근의 Positron Emission Tomography를 이용한 미상핵의 도파민 D₂ 수용체에 대한 연구에서 항정신병약물 치료와 무관한 도파민 수용체의 수직 증가가 관찰된다는 점(Wong등 1986)등이 serotonin계 보다는 dopamine계가 정신분열병의 중요한 요인으로 관심을 모았고, 이후 지금까지 정신분열병에서 도파민의 과도한 활성화라는 도파민 가설이 주류를 이루고 있다.

그러나 dopamine 가설 역시 정신분열병의 다양한 임상증상을 설명할 수는 없다. 도파민 가설에 근거한 전통적인 항정신병 약물이 정신분열병의 대부분에서 실제적인 효과를 나타내지만 항정신병 약물에 반응하지 않거나 만족스럽지 못한 반응을 보이는 환자군이 존재한다는 것 또한 부인할 수 없고, 특히 만성 정신분열병의 상당수에서 나타나는 둔마된 정서, 정신운동 지연, 무감동, 사회적 위축 등의 음성증상은 항정신병 약물에 잘 반응하지 않는다(Andreasen과 Olsen 1982). 그러므로 정신분열병의 병인론에서 도파민의 역할과 다른 신경 전달물질의 역할에 관한 다양한 의문이 제기되고 있고, 정신분열병 증상의 어떤 부분이 어떤 신경 전달물질의 영향하에 있는가에 관한 의문들이 제시되어 왔다. 정신분열병은 별개의 질환들의 이질적인 집단으로 인식되어 왔고, 한 질환의 아형을 구분하는 방법 중 한 가지는 다양한 신경 화학적 방법을 이용하여 특정한 정신병적 증상과 생물학적 매개변수를 상호 연관시키는 것이며, 만일 연관성이 있음이 발견된다면 그 밖의 다른 지지할 수 있는 근거와 함께 한 질환의 아형을 구분짓는 타당한 방법이 될 수 있다.

여러 연구에서 serotonin이나 serotonin 대사산물인 정신분열병의 특정한 아형을 구분하는데 유용하다고 보고되는 연구가 활발해왔다. 정신분열병에서 세로토닌에 대한 연구는 사후 뇌조직에 대한 연구, 뇌척수액의 5-HIAA에 대한 연구, 말초혈액의 연구, 세로토닌계 약물을 이용한 연구 등으로 구분할 수 있다.

Sedvall등(1980)과 Sedvall과 Wode-Helgodt(1981)은 정신분열병의 가족력을 갖고 있는 정상 대조군과 정신분열병 환자에서 모두 뇌척수액내 5-hydroxyindoleacetic acid(이하: 5-HIAA) 농도의 증가를 보고하며, 5-HIAA의 뇌척수액내 농도가 가장 유전적 소인을 갖는 정신분열병의 한 아형을 규명할 수 있는 특성지표(trait marker)라 하였고, Freedman등(1981)은 만성 미분형 정신분열병 환자에서 만성 편집형 정신분열병 환자보다 혈소판의 세로토닌 농도가 높다고 보고하였으며, Potkin등(1983)은 뇌실(cerebral ventricle)이 확장되어 있는 정신분열병 환자에서 뇌척수액 5-HIAA 농도가 저하되어 있다고 보고하였다. 우종인 등(1990b)은 자연성 운동장애를 보인 정신분열병 환자들에서 뇌척수액 5-HIAA 농도의 감소를 보고한 바 있다.

또한 정신약물학적인 발달과 관련하여 Reynolds등(1983)과 Altar등(1986)에 의해 Chlorpromazine, Thioridazine, Clozapine등의 약물은 dopamine 수용체 이외에 serotonin 수용체에도 높은 친화력이 있다는 것이 알려졌다. 특히 최근에 들어 serotonin 수용체에 작용하는 Clozapine, Ritanserin, Setoperone, Risperidone 등의 약물이 개발되고, 이를 이용한 연구 결과로 Ceulemans등(1985a; b)과 Gelder등(1985a; b)은 특히 정신분열병의 음성 증상에 효과가 있다고 하여 serotonin에 대한 관심이 증가하고 있다.

Fluoxetine은 phenylpropylamine 유도체로 fluoxetine 자체가 강력한 세로토닌 재흡수 차단 작용을 하여 대사산물인 nor-fluoxetine도 다른 삼환계 항우울제 대사산물과 달리 세로토닌의 재흡수 차단 작용이 그 강도와 선택성에서 fluoxetine과 유사한 효과를 지니며 재흡수 억제기간을 더욱 연장시키는 역할을 하는 강력한 세로토닌 재흡수 차단제이다. 또한 fluoxetine은 노르에피네프린이나 도파민 신경전달에 직접적인 영향이 없으며 콜린, 히스타민, 아드레날린 활동에도 관여하지 않는 것으로 알려져 있고(Kaplan과 Sadock 1991). 이러한 특성으로 세로토닌 신경전달의 기전과 뇌세로토닌 신경원의 생리적 기능을 조사하는 데 가치 있는 약물학적 도구(Wong등 1985; Fuller와 Wong 1987)로 연구되어 왔다. Goff등(1990; 1991)은 정신분열병 환자에 기존의 항정신병 약물과 fluoxetine을 함께 투여한 임상보고에서 정신병적 증상의 호전, 우울증상의 호전 및 항정신병약물의 혈장 농도의 증가를 보고하며, 우울 양상을 가진 일부 정신분열병 환자가 악화 경과를 보이기 때문에 fluoxetine의 병용투여가 필요하다고 강조하였고, 보다 체계적인 연구의 필요성을 제시하고 있으며, Banki(1995)는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제가 정신분열병과 같은 정신질환과 연관된 자살행위의 발생을 예방한다 보고하였다.

말초 혈액에서의 세로토닌에 대한 연구는 5-HIAA의 농도에 대한 연구가 5-HT에 대한 연구에 비해 상대적으로 적었다. 따라서 뇌척수액에서의 연구와 같이 정신분열병 환자를 혈중 5-HIAA 농도에 따른 특정 아군의 분류에 대한 연구가 필요할 것이다.

저자는 만성 정신분열병 환자에서 세로토닌의 대사산물인 5-HIAA의 혈장농도를 검사한 후 5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군으로 나누었다. 이 양군에 fluoxetine을 기존의 항정신병 약물에 부가적으로 투여하여 우울증상에 대한 호전이 5-HIAA 농도와 상관관계가 있는지를 검사하였다.

그리고, Baseline에서 HRSD 점수를 기준으로 17점 이상의 우울군을 선택하여 양군의 HRSD의 변화와 5-HIAA 농도에 상관관계가 있는지를 검사하여 그 결과로 정신분열병의 아형분류에 혈장 세로토닌이나 그 대사산물의 농도가 기준이 될 수 있는지를 알아보기 위해 본 연구를 시작하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 충청남도 아산군 소재 아산정신병원에 입원한 환자들 중 DSM-III-R 진단 기준에 의해 정신분열병으로 진단되고 특정한 신경계 질환이나 신체질환이 없는 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들을 haloperidol을 단독 투여받고 있었으며, 모두에서 benztropin을 투여하였으며 소량의 diazepam 이외의 다른 약물은 투여하지 않았다. 정신분열병 입원 환자 32명을 대상으로 혈장 5-HIAA 농도를 측정 한 후 혈장 5-HIAA 농도가 높은 군 11명, 중간군 10명, 낮은 군 11명으로 분류하였으며, 높은 군과 낮은 군에서 각 집단의 동질성을 높이기 위하여 이중 중간군을 버리고 혈장 5-HIAA 농도가 높은 군 11명과 낮은 군 11명을 연구대상으로 하였다.

혈장 5-HIAA 농도가 높은 군 11명의 성별 비는 남자가 3명 여자가 8명이었으며, 평균연령은 38.63 ± 8.67 (28~50)세 이었다. 평균 이병기간은 14.81 ± 6.04 (10~30)년이었고, 평균 입원 횟수는 3.81 ± 2.40 (1~10)회 이었다. 연구시의 평균 입원 기간은 27.09 ± 24.67 (5~72개월)이었으며, 혈장 5-HIAA 농도는 452.09 ± 199.24 (324~993)ng/ml이었고, Haloperidol의 평균용량은 27.27 ± 16.63 (10~60)mg이었다.

혈장 5-HIAA가 낮은 군 11명의 성별 비는 남자가 9명 여자가 2명이었으며, 평균 연령은 36 ± 5.36 (25~44)세 이었다. 평균 이병기간은 11.90 ± 7.11 (3~24)년 이었고, 평균 입원 횟수는 4.18 ± 2.56 (1~10)회 이었다. 연구시의 평균 입원기간은 22.72 ± 18.78 (4~60)개월이었으며, 혈장 5-HIAA 농도는 239.90 ± 31.63 (184~278)ng/ml이었고, Haloperidol의 평균 용량은 25.45 ± 14.39 (10~50)mg이었다.

2. 연구 방법

1) Fluoxetine 투여

전체 투여 기간은 fluoxetine이 항우울 효과를 검증하는데 권장되는 4주에서 5주의 기간(Kaplan과 Sadock 1991)과 fluoxetine과 그 대사산물인 norfluoxetine이 각각 항정 상태를 유지하는데 필요한 시기인 10~20일과 35~70일(Preskorn 등 1993)을 고려하여 6주로 설정하였다. 투여량은 주요 우울증 환자의 이중 맹검 연구에서 5mg에서 60mg의 용량 모두에서 유용한 효과를 보였다는 보고(Preskorn 등 1993)와 대부분의 환자에서 1일 fluoxetine 20mg의 용량은 고용량과 같은 효과를 갖는다는 것(Kaplan과 Sadock 1991)을 고려하여 1일 20mg으로 설정하였고, 이를 연구기간 동안 유지하였다.

2) 임상반응 평가

임상평가에서 우울증상을 측정하는 데에는 Hamilton Rat-

ing Scale for Depression(이하: HRSD)(Hamilton 1960)을 사용하였는데, 1960년 Max Hamilton이 우울증 환자에서 우울증상의 심도 및 치료에 따른 증상의 변화를 정량화하기 위하여 고안한 면담자 평가척도인 HRSD는 원래 21개 항목으로 구성되어 있으나 마지막 4항목인 조석변동, 비현실감, 편집증상, 강박증상 등은 Hamilton 자신이 평가에서 제외시킨 바 있고, 조석변동은 우울증의 심도가 아닌 유형결정에 관계가 있고, 비현실감과 강박증상은 이를 포함시킴으로써 오히려 오차가 커질 수 있는가 하면, 편집증상은 정상군과의 감별점이 되지 못한다는 점에서 Fava 등(1982)도 Hamilton의 견해를 지지한 바 있어 본 연구에서도 17개 항목만 평가대상으로 삼았다. 우울증을 평가하는 절단점으로는 Grassi 등(1989)과 Fava 등(1982)의 견해를 따라 17점을 사용하였다.

3) 혈액 채취 및 혈장 분리

본 연구 대상 환자의 채혈은 밤 12시 이후 금식 상태에서 오전 7시 30분 경에 30분 이상 침상에서 안정을 취하게 한 후 채혈하였다. 채혈은 대상 환자의 anticubital vein에서 10cc를 채취하였고 lithium heparin tube에 담아 30분 이내에 refrigerated centrifuge를 이용하여 3000rpm에서 20분간 원심분리하여 분리된 혈장을 분석 전까지 -70°C 에서 보관하였다.

4) 혈장 5-HIAA의 분석

혈장 5-HIAA의 측정은 electrochemical detector가 갖추어진 high-performance liquid chromatography(이하: HPLC)를 이용하였으며, Zumarraga 등(1987)이 이용한 방법을 수정하여 측정하였다.

5) 통계 처리

Fluoxetine 투여 전에 측정 한 5-HIAA 농도를 기준으로 높은 군과 낮은 군으로 나눈 후 양 군에서의 임상 특성 비교자료는 unpaired t-test로 분석 하였다. 그리고 양 군의 fluoxetine 투여에 따른 HRSD의 변화를 다변량 분산분석(repeated measure MANOVA)를 실시하여 분석하였고 전체 환자의 fluoxetine 투여에 따른 HRSD의 변화는 contrast 분석방법을 실시하였으며, 5-HIAA 농도를 기준으로 높은 군과 낮은 군으로 나눈 양군 중 HRSD 점수를 기준으로 17점 이상의 우울군을 선택하여 HRSD의 변화를 보기위해 프리이드만 검정법을 실시하여 분석하였다.

결 과

1. 혈장 5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군 사이에 평균 연령, 평균 이병기간, 평균 입원횟수, 연구 시의 평균 입원기간, Haloperidol의 평균 용량 등에서 유의한 통계적 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

Table 1. Characteristics of subjects

Characteristics	High 5-HIAA group	Low 5-HIAA group
Number	11	11
Sex Male	3	9
Female	8	2
Age(year)	38.63± 8.67(28 - 50)	36± 5.36(25 - 44)
Duration of illness(year)	14.81± 6.04(10 - 30)	11.90± 7.11(3 - 24)
Number of admission	3.81± 2.40(1 - 10)	4.18± 2.56(1 - 10)
Duration of present admission(month)	27.09± 24.67(5 - 72)	22.72±18.78(4 - 60)
Dosage of haloperidol(mg)	27.27± 16.63(10 - 60)	25.45±14.39(10 - 50)
Plasma 5-HIAA level(ng/mg)*	452.09±199.24(324 - 993)	239.90±31.63(184 - 278)

*P<0.05 in unpaired t-test

Table 2. Sequential changes of HRSD in high HIAA group and low HIAA group

Group	Baseline	2week	4week	6week
High HIAA	12.46±7.19	11.46±6.73	11.36±6.20	11.09±5.11
Low HIAA	15.09±6.60	14.82±6.51	13.82±6.71	14.00±6.62
Total	13.77±6.87 ^a	13.14±6.69 ^b	12.59±6.43 ^c	12.55±5.96 ^d

Values are expressed as mean±standard deviation

Group effect	F(1, 20)=1.10	P=0.307
Week effect	F(3, 60)=3.44	P=0.22
GroupxWeek effect	F(3, 90)=0.41	P=0.748

P<0.05 in contrast effect
 contrast effect a vs. c P=0.029
 a vs. b n.s
 a vs. d n.s

Table 3. Sequential changes of HRSD in high HIAA group and low HIAA group of depressed patients

Group	Baseline	2week	4week	6week	χ ²	DF	P
High HIAA	3.75	2.75	2.50	1.00	13.95	3	0.003
Low HIAA	2.86	3.00	1.93	2.26	3.30	3	0.348

P<0.05 in Friedman test

2. 혈장 5-HIAA 농도를 기준으로 높은 군과 낮은 군으로 나눈 후 양군의 fluoxetine 투여에 따른 HRSD의 변화

5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군의 fluoxetine 투여에 따른 HRSD의 변화를 알아보기 위해 다변량 분산분석을 실시하였는데 그 결과 통계적인 의미는 없었다. 그리고 양군 모두의 HRSD의 변화를 알아보기 위해 contrast 분석방법을 실시하였는데 fluoxetine 투여 후 양군은 호전의 경향을 보였고 4주후에는 통계적으로도 유의한 호전을 보였다(Table 2).

3. 혈장 5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군에서 우울군(높은 군 6명, 낮은 군 7명)을 선택하여 양군에서의 fluoxetine 투여에 따른 HRSD의 변화

5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군에서 우울군을 선택하여 양군에서의 fluoxetine 투여에 따른 HRSD의 변화를 보기 위해 프리드만 검정법을 실시하였는데 5-HIAA 농도가 높은 군에서는 HRSD의 유의한 감소가 있었고 5-HIAA 농도가 낮은 군에서는 HRSD의 변화에 통계적인 의미는 없었다(Table 3).

고 찰

정신분열병에 있어서 serotonin의 역할에 대한 관심은 환각제

인 lysergic acid diethylamide(LSD)가 serotonin의 말초 길항제라는 암시에서 시작되었다. 이후 현재까지 이루어진 정신분열병에서 세로토닌에 대한 연구를 살펴보면, 사후 뇌조직에 대한 연구, 뇌척수액의 5-HIAA에 대한 연구, 말초 혈액의 연구, 세로토닌계 약물을 이용한 연구 등으로 구별할 수 있다.

지금까지 사후 뇌조직을 대상으로 한 serotonin계 연구는 tryptophan, 5-HT, 및 5-HIAA의 농도의 분석을 통한 시냅스 전 serotonin 활성화에 대한 연구 및 serotonin 시냅스 후 수용체의 밀도를 측정하는 시냅스 후 serotonin의 활성화에 대한 연구로 크게 나누어 볼 수 있는데, Bleich등(1988)은 정신분열병에서의 세로토닌에 대한 연구를 종합하여 보고한 문헌에서 이제까지의 사후 뇌조직에 대한 연구 결과는 모순되는 면이 많아 아직은 일관된 결과를 결론 내린 바 있다.

뇌척수액을 대상으로 한 serotonin계의 연구는 뇌척수액의 5-HIAA의 농도를 직접 측정하거나 Probenecid를 투여하여 중추 신경계로의 이동을 억제한 상태에서 측정할 수 있으며 뇌척수액의 5-HIAA에 대한 연구에서는 증가된 5-HIAA의 농도가 정신분열병의 가족력(Sedvall과 Wode-Helgodt 1981), 만성상태(Gerner등 1984), 기행증 등의 운동이상(King등 1985)과 연관되어 있고, 감소된 5-HIAA의 농도는 정신분열병의 급성상태(Bowers 1978), 자살 등의 난폭성의 증가(Ninan등 1984), 전산화 단층화 촬영상의 확장된 측뇌실 및 피질위축(Potkin등 1983)과 연관된다는 보고 등이 있다.

Van kammen과 Gelernter(1987)은 이들을 종합하여 검토하면서 뇌척수액의 5-HIAA 농도가 정신분열병의 아형을 구분할 수 있는 지표로서 가능성이 있다는 견해를 제시하였다. 말초혈액에서의 세로토닌에 대한 연구는 5-HIAA의 농도에 대한 연구가 5-HT의 농도에 대한 연구에 비해 상대적으로 적었다.

세로토닌의 주 대사산물인 5-HIAA는 대부분의 체액에서 측정 가능한데 Degrell과 Nagy(1990)의 연구에서 뇌저 뇌척수액(cisternal cerebrospinal fluid)과 혈장 5-HIAA농도 사이에 유의한 상관관계가 있으며, 이러한 상관의 정도가 뇌저 뇌척수액과 요부 뇌척수액(lumbar cerebrospinal fluid)에서의 5-HIAA 농도사이의 상관관계의 정도보다 더욱 밀접하다고 보고하여 본 연구에서 이용한 혈장 5-HIAA의 농도가 중추신경계의 세로

토닌 신경원의 활성도를 유의하게 반영할 수 있을 것으로 기대하였다. 따라서 뇌척수액에서의 연구와 같이 정신분열병 환자를 특정한 아군으로 분류해서 이들간의 혈중 5-HIAA 농도의 차이에 대한 연구와 혈중 5-HIAA 농도의 차이에 따른 정신분열병 중 특정 아군분류에 대한 연구가 필요한 것이라는 점이 본 연구의 동기가 되었다.

말초혈액의 연구에서 Delisi등(1981)은 혈중 세로토닌 농도의 증가가 전산화 단층 촬영 상의 뇌실 확장이나 뇌위축과 관련됨을 보고하였고, Jackman등(1983)은 환청과의 관련성을, King등(1985)은 만성 정신분열병에서의 운동이상과의 관련성을 보고하였으며, 우종인 등(1990a)은 혈중의 5-HIAA 농도를 측정한 결과 정상 대조군과의 차이는 없으나 BPRS상의 Hostility Score와는 상관 관계가 있다고 하는 등 정신분열병의 선택적인 특성과의 관련성에 대한 보고들이 있어 왔다.

정신분열병의 우울증상에 대한 고찰은 일찍이 Bleuer에 의해 언급된 바 있다. 정신분열병에서 볼 수 있는 우울증상은 정신분열병 자체 진단기준의 다양성, 정신분열병의 정신병적 상태와의 시기적 연관성이 있는 우울증상의 측정시기, 범주(category), 차원(dimension) 등의 여러 우울증적상태의 정의에 따라 다양한 차이를 보여주고 있다. 정신분열병 환자의 약 50%에서 급성증상의 전구증상으로 우울증상이 나타나서 정신병적 상태동안 지속된다(Johnson 1981)는 보고가 있고, 급성 정신병적 증상이 완화된 이후에는 25%에서 50%정도까지 우울증상이 나타난다(Siris등 1987; McGlashan와 Carpenter1976)고 보고되고 있다. 본 연구에서도 22명의 대상환자 중 13명이 우울증상을 가지고 있어 약 50% 정도의 유병율을 나타내고 있다.

정신분열병의 경과 중에 나타나는 우울증상과 감별진단해야 할 여러 가지 질환이나 조건들이 있는데 이에선 우선 내과적인 상태, 주정중독증, 물질남용 및 우울증을 보이는 다른 기질적인 원인(Bartels와 Drake 1988)을 들 수 있고 이외에도 항정신병 약물에 의해 유발되는 무동증과 좌불안석증(Van Putten과 May 1978; Martin등 1985), 상황에 따른 실망반응(Siris등 1986), 사기저하(Klein 1974), 정신분열병의 음성증상 및 결합증후군(Andreasen과 Olsen 1982; Carpenter등 1988), 정신적 공허(McGlashan 1982) 등이 제시되고 있다.

Goff등(1990)은 9명의 항정신병약물 치료에 저항을 보이는 정신분열병 환자에 대한 fluoxetine 부가치료를 실시한 임상보고에서 양성 및 음성증상과 우울증의 호전을 보고하고 이러한 결과는 fluoxetine의 항우울 효과, fluoxetine과 항정신병 약물 사이의 약동학적 상호 관계, 그리고 세로토닌의 간접적인 도파민 억제 작용과 같은 정신분열병에서의 세로토닌의 특정한 효과 등에 의한 다른 견해를 제시한 바 있다.

정신분열증에 수반되는 우울증상에 대해 항우울제를 시도한 많은 연구가 있었지만, 일관성있는 결론에 도달하지 못하고 있

다. Singh등(1978)은 1일 trazodone 300mg을 6주동안 투여한 연구에서 우울증상의 호전을 보고하였고, Prusoff등(1979)은 1일 amitriptyline을 100mg에서 200mg까지 투여한 단기 1개월에서 장기 6개월간 연구에서 우울증상의 호전을 보고하였다. Siris등(1987)은 유일하게 항정신병약물에 의해 유도되는 무동증을 항파킨슨 약물을 투여하여 배제한 후 1일 imipramine을 150mg에서 200mg까지 6주동안 투여한 연구에서 우울증상의 호전을 보고한 바 있다.

또한, Siris등(1989)은 초기에 부가적인 항우울제에 반응이 좋았던 우울증이 수반된 정신분열증 환자에게 18개월간 항우울제를 유지치료한 연구에서 항정신병약물에 부가하여 항우울제의 유지치료가 유익하다는 사실을 보고하였다. 반면 부정적인 결과를 보이는 연구도 있는데, Johnson(1981)은 1일 nortriptyline 150mg을 사용한 5주간의 연구에서 우울증상이 호전되지 않았다고 보고하였고, Kurland와 Nagaraju(1981)는 4주간의 연구기간중 마지막 주에만 1일 viloxazine 300mg을 투여한 연구에서 위약군과 차이가 없음을 보고하였으며, Dufresne등(1988)은 1일 bupropion 150mg에서 750mg까지 투여한 4주간의 연구에서 우울증상의 호전이 위약군보다 오히려 미약하다고 보고하였다. 그러나 별다른 효과가 없었다는 연구들은 항우울제의 용량(Johnson 1981; Kurland와 Nagaraju 1981) 및 치료기간(Kurland와 Nagaraju 1981; Dufresne등 1988), 항파킨슨 약물의 사용등으로 항정신병약물에 의해 유발되는 무동증과의 혼동을 배제하기 위한 시도(Johnson 1981; Kurland와 Nagaraju 1981; Dufresne등 1988)에서 방법론적인 제한점이 있어 이에 대한 해석에 문제점을 제시하고 있다.

본 연구에서 모든 환자에게 항파킨슨 약물을 투여하여 무동증을 배제하고자 했으며, Fluoxetine 투여후 환자 전체를 한 군으로 평가했을 경우 우울증상의 호전이 투여후 2주부터 나타나고 있고 4주후에는 통계적으로 유의한 호전을 보였다.

정신분열병에서 세로토닌과 우울증상의 관계에 대한 연구가 있는데, Lindstrom(1985)도 뇌척수액의 낮은 5-HIAA 농도가 우울증과 관련이 있음을 보고한 바 있고, King등(1985)은 혈소판의 낮은 세로토닌 농도와 불안 우울증상과의 관련성을, 그리고 Alfredson과 Wiesel(1990)은 혈청의 낮은 5-HIAA 농도가 우울증상과의 관련성이 있음을 보고하여, 정신분열병에서 우울증상이 낮은 세로토닌 대사산물의 농도와 연관성이 있다는 사실을 보고하고 있다.

본 연구에서는 정신분열병에서 혈장 5-HIAA와 우울증상의 관련성을 입증하기 위해 혈장 5-HIAA농도가 높은 군과 낮은 군으로 나누어 양군의 우울증상과의 관련성을 보았지만, 유의한 차이가 없었고, fluoxetine 투여에 따른 우울증상의 변화와의 관련성도 보았지만 역시 통계학적 의미는 없었다.

또한 전체대상 환자군에서 fluoxetine 투여에 따른 HRSD의

변화로는 시간의 경과에 따라 점차 호전하는 경향을 보였고 제 4 주후에는 통계학적으로 유의한 우울증상의 호전을 나타냈다.

Van Praag와 Korf(1974)는 probenecid 투여후 5-HIAA의 정상적 증가를 보이지 못한 우울증환자에서 Hydroxytryptophan 을 투여하여 좋은 반응을 보였다고 보고했고 Asberg 등(1973)은 CSF 5-HIAA level이 15mg/ml 이하를 보인 환자에서는 nortriptyline 치료에 실패하였지만, 15mg/ml 이상의 CSF 5-HIAA 농도를 보인 환자에서는 nortriptyline 치료에 성공적이었다고 보고하였다.

본 연구에서는 정신분열병 환자에서 우울증상을 호소한 환자만을 선택하여 5-HIAA가 높은 군과 낮은 군으로 나눈 뒤 fluoxetine 투여에 따른 효과를 비교해 보았다. 그 결과 5-HIAA가 높은 군에서는 유의한 호전을 보였지만 낮은 군에서는 통계학적 의미가 없었다.

끝으로, 본 연구의 제한점으로는 정신병적 증상과 우울증상의 시기적인 연관성이 좀 더 명확하게 구분되어 급성시기의 우울증상과 정신병적 증상이 완화된 이후의 우울증상을 구분하지 못했다는 점, HRSD가 우울증에서의 우울증상을 측정하기 위한 척도이어서 정신분열증에서의 우울증상을 측정하는 데에는 제한이 있을 수 있다는 점, 비록 소량이지만 하지만 benzodiazepine이 대상군의 일부에서 사용된 점, 그리고 fluoxetine의 사용을 중단한 이후의 추적 연구가 없었다는 점, 특히 위약을 사용한 대조군을 설정하여 비교하지 않았다는 점 등을 지적할 수 있겠다.

결 론

본 연구는 정신분열병 입원환자 32명을 대상으로 혈장 5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군으로 분류하였고, 연구대상 환자들은 항정신병 약물인 haloperidol의 투여량을 4주간 고정된 용량으로 유지한 후, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 fluoxetine을 6주간 투여하였다. 그리고 투여전, 투여후 제2주, 제4주, 제6주 두 군에서 시간에 따른 우울증상을 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Fluoxetine 투여전 혈장 5-HIAA 높은 군과 낮은 군 사이에 평균 연령, 평균 이병기간, 평균 입원횟수, 연구시의 평균 입원기간, haloperidol의 평균 용량 등에서 유의한 통계적 차이를 나타내지 않았다.

2) 혈장 5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군에서 fluoxetine 투여전, 투여후 제2주, 제4주, 제6주에 우울증상의 차이와 호전에는 관련성이 없었다.

3) 혈장 5-HIAA 농도가 높은 군과 낮은 군 전체 대상 환자군에서 fluoxetine 투여에 따른 우울 증상의 변화는 호전경향을 보였고, 제4주 후에는 통계학적으로 유의한 호전을 보였다.

4) 혈장 5-HIAA가 높은 군과 낮은 군에서 우울군을 선택하

여 양군에서의 fluoxetine 투여에 따른 우울증상의 변화는 5-HIAA 농도가 높은 군에서는 통계학적으로 유의한 호전이 있었고, 5-HIAA 농도가 낮은 군에서는 유의한 변화가 없었다.

참고문헌

- 우종인 · 김재진 · 이정균(1990a) : 정신분열증 환자에서의 혈장 단가아민 대사체에 대한 연구. 제 33 차 추계학술대회 대한신경정신의학회 논문 초록집 59
- 우종인 · 이도희 · 권준수(1990b) : 만성 정신분열병 및 지연성 운동장애 환자에서 뇌척수액 5-HIAA 농도에 관한 연구. 신경정신의학 1255-1261
- Altar CA, Wasely AM, Neale RF, Stone GA(1986) : Typical and atypical antipsychotic occupancy of D₂ and S₂ receptors : An autoradiographic analysis in rat brain. Brain Research Bulletin 16 : 517-525
- Andreasen NC, Olsen SA(1982) : Negative vs. positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 39 : 789-794
- Angrist B, Lee HK, Dershon S(1974) : The antagonism of amphetamine-induced symptomatology by a neuroleptic. Am J Psychiatry 137 : 817-819
- Alfredson G, Wiesel FA(1990) : Rekatuibsguos between clinical effects and monoamine metabolites and amino acids in sulphiride-treated schizophrenic patients. Psychopharmacology 101 : 324-331
- Asberg M, Bertilsson L, Tuck D, et al(1973) : Indolamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortriptyline. Clin Pharmacol Ther 14 : 277-286
- Banki CM(1995) : Prophylactic potential of selective reuptake inhibitors in suicidal patients. Int Clin Psychopharmacol. 9(suppl 4) : 61-65
- Bartels SJ, Drake RE(1988) : Depressive symptoms in schizophrenia : Comprehensive differential diagnosis. Compr Psychiatry 29 : 467-483
- Bleich A, Brown SL, Kahn R, Praag HM(1988) : The role of serotonin in schizophrenia. Schizophr Bull 14 : 297-315
- Bowers MB(1978) : Biochemistry of Mental Disorders, edited by E. Usdin and A. Mandell, 191-204 Marcel Dekker, New York
- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AMI(1988) : Deficit and nondeficit forms of schizophrenia : The concept. Am J Psychiatry 145 : 578-583
- Ceulemans DLS, Gelders Y, Hippenbrouwers M-L, Reyntjens A, Hanssen P(1985a) : Effect of serotonin antagonism in schizophrenia : A pilot study with setoperons. Psychopharmacology 85 : 329-332
- Ceulemans DLS, Van Doren J, Nuyts J, Dewit P(1985b) : Therapeutic efficacy of serotonin and dopamine antagonism of positive and negative symptom of chronic schizophrenic patients. Proceedings of the Fourth World Congress of Biological Psychiatry. Philadelphia, PA September. pp272
- Degrell I, Nagy E(1990) : Correlation between cisternal CSF and plasma concentrations of HVA, MHPG, 5-HIAA, DA, and NA. Biol Psychiatry 27 : 1179-1182

- Delisi LE, Neckers LM, Weinberger DR, Wyatt RJ(1981)** : Increased whole serotonin concentration in chronic schizophrenic patient. *Arch Gen Psychiatry* 38 : 647-650
- Dufresne RL, Kass DJ, Becker RE(1988)** : Bupropion and thiothixene versus placebo and thiothixene in the treatment of depression in schizophrenia. *Drug Dev Res* 12 : 259-266
- Fava GA, Kellner R, Munari F, Pavan L(1982)** : The hamilton depression rating scale in normals and depressives. *Acta Psychiatr Scand* 66 : 26-32
- Freedman DX, Belendiuk K, Belendiuk GW(1981)** : Blood tryptophan metabolism in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 38 : 655-659
- Fuller RW, Wong DT(1987)** : Serotonin re-uptake blockers in vitro and in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 7 : 365-435
- Gaddum JH(1954)** : Drugs antagonistic to 5-hydroxytryptamine. In : Wolstenholme, GW., ed. *Ciba foundation Symposium on Hypertention*. Boston : Little Brown and Company pp75-77
- Gelder Y, Ceulemans DLS, Hoppenbrouwers M-L, Reytjens A, Mesotten F(1985a)** : Ritanserin, a selective serotonin antagonist in chronic schizophrenia. *Proceedings of the Fourth World Congress of Biological Psychiatry*. Philadelphia PA, September pp338
- Gelder Y, Ceulemans DLS, Reytjens A, Hoppenbrouwers M-L, Ferange M(1985b)** : The influence of selective serotonin antagonism on conventional neuroleptic therapy. *Proceedings of the Fourth World Congress of Biological Psychiatry*. Philadelphia PA, September pp417
- Germer RH, Fairbank I, Anderson GM, Young JG, Scheinin M, Linnolia M, Hare TA, Shaywitz BA, Cohen DJ(1984)** : CSF neurochemistry in depressed, manic, and schizophrenic patients compared with that of normal control. *Am J Psychiatry* 141 : 1533-1540
- Gillin JC, Kaplan JA, Stillman R, Wyatt RJ(1976)** : The psychedelic model of schizophrenia : The case of N, N-dimethyltryptamine. *Am J Psychiatry* 133 : 203-208
- Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormick S(1990)** : Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 147 : 492-494
- Goff DC, Midha KK, Brotman AW, Wites M, Baldessarini RJ (1991)** : Elevation of plasma concentration of haloperidol after the addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 148 : 790-792
- Grassi L, Rosti G, Albiéri G, Marangolo M(1989)** : Depression and abnormal illness behavior in cancer patient. *Gen Hosp Psychiatry* 11 : 404-411
- Hamilton M(1960)** : A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 : 56-62
- Jackman H, Luchins D, Meltzer HY(1983)** : Platelet serotonin levels in schizophrenia : Relationship to race and psychopathology. *Biol Psychiatry* 18 : 887-902
- Johnson DAW(1981)** : Studies of depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 139 : 89-101
- Kaplan J, Mandel LR, Stillman R, Walker RW, Vanden-Heuvel WJA, Gillin JC, Wyatt RJ(1974)** : Blood and urine level of N, N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosage to human subjects. *Psychopharmacologia* 38 : 239-266
- Kaplan HI, Sadock BJ(1991)** : Fluoxetine, Biological therapies, in *Synopsis of Psychiatry, sixth edition, Baltimore, Williams and Wilkins Co.* 649-650
- King R, Faull KF, Stahl SM, Mefford IN, Thiemann S, Barchas JD, Berger PA(1985)** : Serotonin and schizophrenia : Correlations between serotonergic activity and schizophrenic motor behavior. *Psychiatry Res* 14 : 235-240
- Klein DF(1974)** : Endogenomorphic depression : A conceptual and terminological revision. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 447-454
- Kurland AA, Nagaraju A(1981)** : Viloxazine and the depressed schizophrenic-Methodological issues. *J Clin Pharmacol* 21 : 37-41
- Lindstrom LH(1985)** : Low HVA and normal 5-HIAA CSF level in drug-free schizophrenic patients compared to healthy volunteers : Correlations to symptomatology and family history. *Psychiatry Res* 14 : 265-273
- Martin RL, Cloninger RC, Guze SB, Clayton PJ(1985)** : Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 46(11, sect. 2) : 9-13
- McGlashan TH(1982)** : Aphanisis : The syndrome of pseudodepression in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8 : 118-134
- McGlashan TH, Carpenter WT Jr(1976)** : Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 33 : 231-239
- Meltzer HY, Stahl SM(1976)** : The dopamine hypothesis of schizophrenia : A review. *Schizophr Bull* 2 : 19-76
- Miller RJ, Horn AS, Iversen LL(1974)** : The action of neuroleptic drugs on dopamine-stimulated adenosine cyclic 3',5'-monophosphate production in rat neostriatum and limbic forebrain. *Mol Pharmacol* 10 : 759-766
- Ninan PT, van Kammen DP, Scheinin M, Linnoila M, Bunney WE, Goodwin FK(1984)** : CSF 5-hydroxyindoleacetic acid level in suicidal schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 141 : 566-569
- Preskorn SH, Barke MJ, Fast GA(1993)** : Therapeutic drug monitoring. *Psychiatr Clin North Am* 16 : 611-646
- Potkin SG, Weinberger DR, Linnoila M, Wyatt RJ(1983)** : Low CSF 5-hydroxyindoleacetic acid in schizophrenic patients with enlarged cerebral ventricles. *Am J Psychiatry* 140 : 21-25
- Prusoff BA, Williams DH, Weissman NM, Astrachan BM(1979)** : Treatment of secondary depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 36 : 569-575
- Reynolds GP, Rossor MN, Iversen LL(1983)** : Preliminary studies of human cortical 5-HT₂ receptor and their involvement in schizophrenia and neuroleptic drug action. *Journal of Neural Transmission* 18(suppl.) : 273-277
- Sedvall G, Fyro B, Gullberg B, Nyback H, Wiesel FA, Wode-Helgødt B(1980)** : Relationships in healthy volunteers between concentrations of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and family history of psychiatric morbidity. *Br J Psychiatry* 136 : 366-371
- Sedvall G, Wode-Helgødt B(1981)** : Aberrant monoamine metabolite levels in CSF and family history of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 38 : 113-116
- Singh AN, Saxena B, Nelson HL(1978)** : A controlled clinical study of trazodone in chronic schizophrenic patients with pronounced depressive symptomatology. *Curr Ther Res* 23 : 485-501
- Siris SG, Cutler J, Owen K, Mason S, Gingerich S, Lang MP (1989)** : Adjuvant imipramine maintenance in schizophrenic patients with remitted post-psychotic depressions. *Am J Psychiatry*

- Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB(1987)** : Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression : A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 44 : 533-539
- Siris SG, Rifkin A, Reardon GT, Doddi SR, Strahan A, Hall KS (1986)** : Stability of the postpsychotic depression syndrome. *J Clin Psychiatry* 47 : 86-88
- Snyder SH(1973)** : Amphetamine psychosis : A model of schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry* 120 : 61-67
- Van Kammen DP, Gelernter J(1987)** : Biochemical instability in schizophrenia II : The serotonin and r-aminobutyric acid system. In : Meltzer, H.Y., ed., *Psychopharmacology : The Third Generation of Progress*. New York, Raven press 753-758
- Van Putten T, May PRA(1978)** : 'Akinetic depression' in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35 : 1101-1107
- Van Praag HM, Korf J(1974)** : Serotonin metabolism in depression : Clinical application of the probenecid test. *Int. Pharmacopsychiatry* 9 : 35-51
- Wong DT, Bymaster FP, Reid LR, Fuller RW, Perry KW(1985)** : Inhibition of serotonin uptake by optical isomers of fluoxetine. *Drug dev Res* 6 : 397-403
- Wong DF, Wager HN, Tune LE, Dannals RF, Pearson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussole EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JKT, Malat J, Williams JA, O'Tuma LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A(1986)** : Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 234 : 1558-1566
- Woolley DW, Shaw E(1954)** : A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorder. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America* 40 : 228-231
- Zumarraga M, Andia I, Zamalloa MI, Davilla R(1987)** : Liquid-chromatographic method for determination of homovanillic acid in plasma with electrochemical detection. *Clin Chem* 33 : 72-75