ORIGINAL ARTICLE eISSN 2005-7571
Korean J Biol Psychiatry 2018;25(4):110-117

지연성 이상운동이 있는 조현병 환자의 우울증

국립공주병원 정신건강의학과,[1] 인제대학교 해운대백병원 정신건강의학과[2]
차성재[1] · 오 근[1] · 김미숙[1] · 박선철[2*] · 김영훈[1*]

Depression in Schizophrenia Patients with Tardive Dyskinesia

Seongjae Cha, MD,[1] Keun Oh, MD,[1] Misuk Kim, MA,[1] Seon-Cheol Park, MD,[2*] Young Hoon Kim, MD[1*]

[1]Department of Psychiatry, Gongju National Hospital, Gongju, Korea
[2]Department of Psychiatry, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Objectives This study aimed to investigate the relationship between depressive and anxiety symptoms and tardive dyskinesia (TD) and reveal the association of cognitive function and TD in patients with schizophrenia.
Methods We recruited 30 schizophrenia patients with TD and 31 without TD from a national mental hospital in South Korea. To assess depressive and anxiety symptoms, the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and the Beck Anxiety Inventory (BAI) were conducted. Using the five-factor structure of the BDI-II and BAI, somatic anxiety, cognitive depression, somatic depression, subjective anxiety, and autonomic anxiety were assessed. Computerized neurocognitive function test (CNT) was performed to assess levels of cognitive functions. We compared the clinical characteristics, levels of cognitive functions, and depressive and anxiety symptoms between schizophrenia patients with TD and without TD. Chi-square test, Fisher's exact test, independent t-test and Mann Whitney U test were conducted to compare two groups. Pearson correlation analysis was conducted to evaluate relationships among the abnormal involuntary movement scale (AIMS), BDI-II, BAI, somatic anxiety, cognitive depression, somatic depression, subjective anxiety, and autonomic anxiety.
Results The subjects with TD had significantly lower score on the cognitive depression than those without TD ($t = -2.087$, $p = 0.041$). There were significant correlations between the AIMS score and the BDI-II score ($r = -0.386$, $p = 0.035$) and between the AIMS score and cognitive depression score ($r = -0.385$, $p = 0.035$).
Conclusions Our findings suggest the inverse relationship between severities in TD and depression and support the assumption that there is an inverse relationship between the pathophysiology of TD and depression.

Key Words Anxiety · Depression · Schizophrenia · Tardive dyskinesia.

Received: June 8, 2018 / **Revised:** August 27, 2018 / **Accepted:** October 10, 2018
Address for correspondence: Seon-Cheol Park, MD
Department of Psychiatry, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: +82-51-797-3300, **Fax:** +82-51-797-0298, **E-mail:** cogito-ergo-sum@hanmail.net
Address for correspondence: Young Hoon Kim, MD
Department of Psychiatry, Gongju National Hospital, 623-21 Gobunti-ro, Gongju 32601, Korea
Tel: +82-41-850-5700, **Fax:** +82-41-855-6969, **E-mail:** npkyh@korea.kr
*Seon-Cheol Park and Young Hoon Kim contributed equally to this work.

서 론

지연성 이상운동(tardive dyskinesia)은 무도무정위운동(choreoathetosis) 형태의 비정상적 불수의적 운동을 의미한다.[1)] 조현병 환자에서 항정신병약물의 장기간 사용은 지연성 이상운동 발생과 연관된다고 알려져 있다.[2)3)] 항정신병약물 사용기간과 정적으로 비례하여 지연성 이상운동의 발생률은 선형적으로 증가한다.[4)] Correll과 Schenk[2)]는 조현병 성인 환자에서 지연성 이상운동의 발생률과 유병률을 조사한 메타분석 연구에서 정형 신병약물을 사용한 경우 지연성 이상운동의 유병률이 32.4%, 연간 발생률이 7.7%, 비정형 항정신병약물을 사용한 경우 유병률은 13.1%, 연간 발생률은 2.8%라고 보고하였다.[4)5)] 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자는 지연성 이상운동이 없는 환자에 비해 삶의 질이 악화되며,[6)] 호

www.kci.go.kr

 Copyright © 2018 Korean Society of Biological Psychiatry

흡기 감염, 심혈관계 질환의 이환율이 증가하고 사망률도 대략 2배 증가한다고 알려져 있다.[7][8]

지연성 이상운동의 병태생리를 설명하기 위해 다양한 모형들이 제안되어 왔다. 가장 널리 퍼진 가설은 도파민 수용체 과민성(dopamine receptor hypersensitivity)이다. 도파민 수용체에 길항 작용을 하는 신경이완제의 지속적인 사용은 도파민 수용체의 발현을 증가시킨다. 선조체(striatum)에서 도파민 수용체의 발현이 증가하게 되면 불수의적 운동이 발생한다. 그 외에도 콜린(choline) 감소, 선조체의 감마아미노부티르산(gamma aminobutyric acid, GABA) 작용 사이 신경세포의 파괴, 흥분독성(excitotoxicity) 등이 지연성 이상운동의 발생과 연관되는 것으로 알려져 있다. 하지만 지연성 이상운동의 병태생리는 복잡하며 여전히 불명확하다.[4]

조현병 환자에서 불안 증상은 일상생활 활동, 가족, 건강, 사회적 관계에 대한 주관적 만족도 저하와 연관되며 우울 증상은 일상생활 활동, 재정, 건강, 사회적 관계에 대한 주관적 만족도 저하와 연관된다. 특히, 우울 증상은 주관적 만족도 저하와 더불어 실제적인 사회적 관계도 감소시켜 환자의 삶의 질을 악화시킨다.[9] 불안 및 우울 증상과 지연성 이상운동 사이의 연관성에 관한 연구들 대부분이 비정형 항정신병약물 사용 전에 시행되었으며 그 이후에는 이에 관한 연구가 드물게 이루어졌다.[10-15]

인지기능의 장애는 조현병 환자의 사회적 고립을 일으키며 삶의 질을 악화시키는 중요한 요인이다.[16] 조현병 환자에서 인지기능 장애가 있다는 것이 이미 많은 연구들에서 밝혀졌다.[17-19] 지연성 이상운동이 인지기능에 영향을 주는지에 대해서는 논란이 있다. 지연성 이상운동과 조현병 환자의 인지기능장애가 정적으로 비례한다고 보고한 연구들이 있으나,[20][21] 연관성이 없음을 보고한 연구들도 있고,[22][23] 인지기능장애가 지연성 이상운동보다 선행하는 위험인자라는 주장도 있다.[24] 지연성 이상운동이 조현병의 음성 증상과 함께 나타날 경우에만 인지기능의 저하가 두드러지게 나타나며 지연성 이상운동 자체만으로는 인지기능의 장애가 유발된다고 보기 어렵다고 보고한 연구[25]가 있는 반면에 지연성 이상운동이 음성 증상과 독립적으로 공간 작업 기억에 영향을 준다고 보고한 연구도 있다.[26]

따라서 본 연구에서는 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자와 지연성 이상운동이 없는 조현병 환자의 인지기능과 우울 및 불안 증상을 평가하여 그 연관성을 밝혀보고자 하였다.

방 법

연구 대상

연구 대상의 포함 기준은 2018년 4월부터 5월까지 국립공주병원의 입원환자 중에서 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th edition, DSM-5)[27]의 조현병 진단기준을 만족하고 항정신병약물을 3개월 이상 사용한 경우였다. 반면에, 연구 대상의 배제기준은 신경과적 질환, 기질성 정신장애, 알코올 및 물질사용장애의 과거력이 있는 환자였다. 본 연구는 국립공주병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았고(IRB No. 2018-02), 연구 참여자에게 본 연구의 목적과 내용에 대해서 상세하게 설명하였으며, 연구 참여에 대한 자발적인 서면 동의를 얻은 후에 시행되었다. 연구 참여자를 대상으로 비정상적 불수의운동척도(Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS)[28]를 시행하여 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자 31명과 지연성 이상운동이 없는 조현병 환자 31명을 선정하였다. 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자군 중 1명은 검사 실시를 어려워하여 연구 대상에서 제외되었고, 최종적으로 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자 30명(남자 12명, 여자 18명)과 지연성 이상운동이 없는 조현병 환자 31명(남자 17명, 여자 14명)을 대상으로 연구가 시행되었다.

연구 도구

비정상적 불수의운동척도

설문지와 의무기록을 통하여 연구 참여 대상의 인구사회학적 및 임상적 특성에 대한 정보를 획득하였다. 지연성 이상운동의 존재 유무는 Schooler와 Kane[29]의 연구 진단기준에 따라 정의하였는데 그 내용은 다음과 같다. 1) 항정신병약물에 노출된 누적기간이 최소 3개월 이상인 과거력이 있다. 다만, 항정신병약물의 노출은 연속적이거나 불연속적일 수 있다. 2) 한 신체 부위에서 중등도(AIMS의 3점) 이상의 비정상적 불수의 운동이 있거나, 적어도 두 곳 이상의 신체 부위에서 경도(AIMS의 2점) 이상의 비정상적 불수의운동이 있다. AIMS는 이상운동의 발생을 상세하게 기록하기 위해 고안된 척도이다.[28] 신체 부위를 7개로 나누고 각 부위에서 이상운동의 중증도를 0~4점의 5단계로 나누어 평가하며, AIMS 총점은 7개 신체 부위 각각의 점수를 합하여 계산한다.[30] 숙련된 평가자가 시행할 경우 AIMS의 평가자 간 신뢰도(interrater reliability)는 급내 상관계수(intraclass correlation coefficient)를 0.86으로 보고하였다.[31] 본 연구에서 AIMS는 정신건강의학과 전문의 1인과 정신건강의학과 전공의 1인이 시행하였다. 평가자 간의 신뢰도를 위해 검사 시행 전 세부 항목과 검사방법에 대해 충분한 토의와 사전 연습을 시행하였으며, 연구 참여자에 대한 임상적 정보가 차단된 상태에서 평가자 각각이 독립적으로 두 번씩 AIMS를 시행하였다. 평가자 간 결과가 일치

www.kci.go.kr

하지 않는 경우에는 두 명이 함께 재평가를 시행하고 합의하여 결과를 도출하였다.

양성 및 음성증후군척도

정신병리를 평가하기 위해 양성 및 음성증후군척도(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)[32]를 시행하였다. PANSS는 양성 증상 하위척도 7 항목, 음성 증상 하위척도 7 항목, 일반 정신병리 하위척도 16 항목으로 구성되며 각 항목은 1~7점으로 평가된다.[32] Yi 등[33]은 한글로 번역한 한글판 PANSS를 개발하였다. 한글판 PANSS는 양성 증상, 음성 증상, 일반 정신병리 하위척도에서 평가자 간 신뢰도 피어슨(Pearson) 상관계수 0.74, 0.86, 0.78, 검사-재검사 신뢰도 피어슨 상관계수 0.89, 0.95, 0.90, 내적 일관성 신뢰도 크론바흐 알파(Cronbach α) 계수 0.73, 0.84, 0.74로 이전 Kay 등[34]의 PANSS와 비교하여 유사한 값을 나타내어 신뢰도를 검정하였다. 한글판 PANSS의 양성 증상 하위척도는 양성증상평가척도(Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS)와 관련성에서 상관계수를 0.74로 나타내고, 음성 증상 하위척도는 음성증상평가척도(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)와 관련성에서 상관계수를 0.62로 나타내며 타당도도 검정되었다. 본 연구에서는 PANSS는 연구 대상을 정기적으로 진료해온 정신건강의학과 의사가 사전에 충분한 모의평가 훈련을 한 후 시행하였으며, 각 평가자 간 평정 과정을 시행하여 신뢰도를 확보하였다.

전산화 신경인지기능검사

인지기능을 평가하기 위해 전산화 신경인지기능검사(computerized neurocognitive function test, CNT)를 활용하였다. 컴퓨터를 이용한 전산화된 검사는 반응시간을 더 정밀하게 수량화할 수 있고 검사 실시 과정 또는 검사자 간의 차이로 발생할 수 있는 오차를 최소화할 수 있는 장점이 있다.[35] Ha 등[36]이 개발한 한글판 CNT는 선추적 검사(trail making test) A와 B가 0.621, 0.531, 숫자 폭 검사(digit span test) 정방향과 역방향이 0.844, 0.614, 청각 언어학습검사(auditory verbal learning test) 0.456~0.775, Stroop 색채-단어 간섭검사(Stroop color-word interference test) 0.575~0.905의 피어슨 상관계수 값을 나타내어 검사-재검사 신뢰도를 검증하였다. 한글판 CNT는 또한 기존에 사용되던 청각 언어학습검사, Vienna test system의 경계력 검사(vigilance), 지속적 주의력 검사(Daueraufmerksamkeit; sustained attention test, DAUF), 시각 단기기억력검사(Corsi block-tapping test), 시지각 분석력 검사(cognitrone), 가설형성검사(hypothesis formation), 한글판 레이븐 지능검사(Raven standard progressive matrices, SPM)와 타당도를 검정하였다. 선추적 검사 A, B는 지속적 주의력 검사의 반응시간과 관련성에서 상관계수를 각각 0.383, 0.309로 나타내었으며, 시지각 분석력 검사의 반응시간과 관련성에서 상관계수를 각각 0.391, 0.420으로 나타내었다. 선추적 검사 B의 오류 수는 시지각 분석력 검사, 가설형성검사와 관련성에서 상관계수를 0.360, 0.350으로 나타내었다. 청각 언어학습검사의 경우 지연 회상 및 재인검사(recognition)의 소요시간이 12.29초, 14.03초로 기존 지필검사의 12.04초, 14.12초와 매우 유사한 결과 값을 보였다. 숫자 폭 검사는 시각 단기기억력검사와 관련성에서 상관계수를 0.489로 나타내었다. Stroop 색채-단어 간섭검사(Stroop color-word interference test) 중 색단어 색채말하기검사는 SPM의 정반응 수 및 소요시간과 관련성에서 상관계수를 각각 -0.506, -0.309로 나타내었다. 따라서 Ha 등[36]이 개발한 한글판 CNT는 숫자 폭 검사 정방향, 선추적 검사 A가 주의력을 숫자 폭 검사 역방향, 청각 언어학습검사가 기억력을, 선추적 검사 B와 Stroop 색채-단어 간섭검사가 고위 인지기능을 반영함이 표준화 과정을 통해 검정되었다.[36-39] 본 연구에서는 이 한글판 CNT의 숫자 폭 검사, 선추적 검사 A, B, Stroop 색채-단어 간섭검사, 청각 언어학습검사를 시행하여 신경인지기능의 주의력, 기억력, 고위 인지기능 영역을 평가하고자 하였다. CNT 검사는 검사 경험이 충분한 임상심리전문가가 표준화된 절차를 통해 시행하였다.

벡우울척도 2판 및 벡불안척도

불안, 우울 증상을 평가하기 위해 국내에서 표준화된 한글판 벡불안척도(Korean version of the Beck Anxiety Inventory, K-BAI)[40]와 한글판 벡우울척도 2판(Korean version of the Beck Depression Inventory-II, K-BDI-II)[41]을 사용하였다. K-BAI는 내적 일관성 신뢰도 검정에서 총점의 크론바흐 알파계수가 0.91, 문항-총점 상관관계 범위가 0.42~0.65였는데, 이는 Beck 등[42]이 개발했던 BAI(총점 크론바흐 알파계수 0.92, 문항-총점 상관계수 범위 0.30~ 0.71)와 비교하여 적절한 수준이었다. 검사-재검사 신뢰도에서는 피어슨 상관계수가 0.84로 Beck 등[42]의 0.75보다 높았다. 또한 상태-특성불안척도(State-Trait Anxiety Inventory, STAI)와 비교하여 0.49, 0.50, 환자건강질문지-9(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)와 비교하여 0.58의 상관계수 값을 보여 타당도가 검정되었다.[40] 한국어로 번역된 K-BDI-II는 문항-총점 간 상관이 0.325~0.651, 크론바흐 알파계수가 0.90으로 신뢰도가 검정되었으며, 벡우울척도(BDI), 해밀턴 우울증평가척도(Hamilton Depression Rating Scale)와 비교하여 0.949, 0.890의 유의한 상관을 보여 타당도가 검정되었다.[41]

www.kci.go.kr

불안장애와 우울증은 높은 비율로 공존하며 집중력 감소, 불면, 피로 등 공통적인 증상을 보이기 때문에 자가보고척도를 통해 불안장애와 우울증을 구별하는 것이 어렵다고 알려져 있다.[43] 불안장애와 우울증을 구별하는 요인을 찾기 위해 BAI와 BDI-II의 문항을 조합하여 탐색적 요인 분석을 시행한 연구가 있어 왔다.[44][45] Lee 등[46]은 K-BAI와 K-BDI-II를 신체적 불안(somatic anxiety), 인지적 우울증(cognitive depression), 신체적 우울증(somatic depression), 주관적 불안(subjective anxiety), 자율신경적 불안(autonomic anxiety)의 다섯 가지 요인으로 분석하는 구조모형을 제안하였다. 이에, 본 연구에서는 Lee 등[46]이 제안한 K-BDI-II 및 K-BAI의 구조모형을 활용하여 지연성 이상운동이 있는 환자군과 없는 환자군에서 우울 및 불안 증상을 비교하고자 한다.

통계 분석

범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정(chi-square test)을 시행하였고, 기대빈도가 5보다 작은 셀이 전체의 20% 이상인 경우(배우자, 직업, 항정신병약물 종류)는 Fisher의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 시행하였다. 연속형 변수에 대해서는 정규분포를 하는 경우에는 독립 t 검정(independent samples t-test)을 시행하였고 정규분포를 하지 않는 경우에는 Mann Whitney U 검정(Mann Whitney U test)을 시행하였다. 또한 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자군의 AIMS 총점과 BAI 총점, BDI-II 총점, 구조모형 다섯 가지 요인 점수들 사이의 상관관계를 알아보기 위하여 피어슨 상관분석을 시행하였다. 통계분석은 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) version 24.0 for Window(IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 양측성 확률로 분석을 시행하였고, 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

인구사회학적 및 임상적 특성

연구 참여자는 총 61명으로 평균연령은 50.2세[standard deviation(SD) = 9.8], 평균 교육연수는 11.3년(SD = 3.1)이었다. 성별은 남성 29명(47.5%), 여성 32명(52.5%)이었다. 연구 참여자들에게 처방된 항정신병약물은 퀘티아핀(n = 23, range 50.0~1200.0 mg, mean = 567.4, SD = 324.6), 리스페리돈(n = 21, range 1.0~14.0 mg, mean = 6.9, SD = 3.3), 아리피프라졸(n = 19, range 2.0~30.0 mg, mean = 17.5, SD = 10.2), 클로자핀(n = 18, range 100.0~650.0 mg, mean = 312.5, SD = 154.2), 올란자핀(n = 13, range 10.0~30.0 mg, mean = 16.0, SD = 5.9), 아미설프라이드(n = 6, range 500.0~1200.0 mg, mean = 800.0, SD = 244.9), 할로페리돌(n = 4, range 10.0~60.0 mg, mean = 30.0, SD = 21.6), 팔리페리돈(n = 3, range 9.0~18.0 mg, mean = 12.0, SD = 5.2), 지프라시돈(n = 2, range 120.0~160.0 mg, mean = 140.0, SD = 28.3), 레보메프로마진(n = 2, range 50.0~100.0 mg, mean = 75.0, SD = 35.4), 클로르프로마진(n = 1, 200.0 mg), 설프라이드(n = 1, 400.0 mg), 조테핀(n = 1, 300.0 mg)이었다. 연구 참여자 중 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자군의 AIMS 총점 평균은 5.6점이었다(SD = 1.9, Range 2.0~8.0).

연구 참여자를 지연성 이상운동 유무에 따라 나누어 비교하였을 때, 나이($t = 1.475$, $p = 0.146$), 성별($\chi^2 = 1.346$, $p = 0.246$), 흡연력($\chi^2 = 2.944$, $p = 0.086$), 결혼 상태($\chi^2 = 0.317$, $p = 1.000$), 직업 상태($\chi^2 = 2.070$, $p = 0.195$), 교육연수($t = -0.190$, $p = 0.850$)에서 집단 간에 차이가 유의하지는 않았다. 발병연령($t = 0.978$, $p = 0.332$), 조현병 유병기간($t = 0.445$, $p = 0.658$), 입원 횟수($t = -1.061$, $p = 0.293$), 항정신병약물의 사용기간($t = -0.013$, $p = 0.989$), 클로자핀의 사용 유무($\chi^2 = 1.454$, $p = 0.228$), 정형 항정신병약물의 사용 유무($\chi^2 = 3.053$, $p = 0.238$), 항정신병약물에 대한 클로르프로마진 등가용량(chlorpromazine equivalent)[47]($t = -1.909$, $p = 0.061$)도 차이가 유의하지는 않았다(표 1).

양성 및 음성 증상

지연성 이상운동이 있는 조현병 환자군에서 PANSS 총점, 양성 증상, 음성 증상, 일반 정신병리 하위척도의 총점 평균은 각각 69.2(SD = 16.8), 14.7(SD = 6.6), 21.9(SD = 5.8), 32.7(SD = 8.2)이었고, 지연성 이상운동이 없는 조현병 환자군에서는 각각 72.2(SD = 18.3), 15.5(SD = 6.8), 23.2(SD = 4.9), 33.5(SD = 9.9)였다. PANSS 검사결과 총점($t = -0.658$, $p = 0.513$)과 양성 증상($t = -0.495$, $p = 0.623$), 음성 증상($t = -0.963$, $p = 0.340$), 일반 정신병리 하위척도점수($t = -0.338$, $p = 0.737$)에서 두 집단 간의 차이가 유의하지는 않았다(표 1).

인지기능

숫자 폭 검사 정방향($t = 0.473$, $p = 0.638$), 숫자 폭 검사 역방향($t = -0.403$, $p = 0.688$), 선추적 검사 A($t = 0.177$, $p = 0.860$), 선추적 검사 B($t = 0.310$, $p = 0.758$), Stroop 색채-단어 간섭검사의 색단어 단어말하기검사($U = 420.0$, $p = 0.667$), 색단어 색채말하기검사($U = 375.0$, $p = 0.274$), 언어학습검사의 즉각 회상($t = 0.447$, $p = 0.656$), 지연 회상($t = 0.408$, $p = 0.685$), 재인능검사 결과($t = 0.621$, $p = 0.537$), 지연성 이상운동의 유무에 따른 인지기능의 차이가 유의하지는 않았다(표 2).

www.kci.go.kr

우울 및 불안 증상

지연성 이상운동이 있는 조현병 환자군과 없는 환자군에서 BAI 총점(t = −1.144, p = 0.257), BDI-II 총점(t = −1.605, p = 0.114)은 차이가 유의하지 않았다. 하지만 BAI, BDI-II를 통합하여 다섯 가지 요인으로 범주화한 구조모형[46]을 활용하여 분석하였을 때, 인지적 우울증에서 지연성 이상운동 유무에 따라 그 차이가 유의하였다(t = −2.087, p = 0.041). 지연성 이상운동이 있는 환자군의 인지적 우울증 점수(mean = 4.8, SD = 5.4)는 지연성 이상운동이 없는 환자군(mean = 7.9, SD = 6.0)보다 유의하게 더 적었다(표 3).

지연성 이상운동이 있는 조현병 환자군에서 AIMS 총점과 BAI 총점, BDI-II 총점, 구조모형 다섯 가지 요인 점수들 사이의 상관관계를 시행한 결과, AIMS 총점과 BDI-II 총점(r = −0.386, p = 0.035), 인지적 우울증 점수(r = − 0.385, p = 0.035)

Table 1. Baseline characteristics of schizophrenia patients with and without TD

	Total sample (n = 61)	Patients with TD (n = 30)	Patients without TD (n = 31)	Statistical coefficient	p value
Age, mean (SD) years	50.2 (9.8)	52.1 (10.4)	48.4 (8.9)	t = 1.475	0.146
Male, n (%)	29 (47.5)	12 (40.0)	17 (54.8)	χ^2 = 1.346	0.246
Smoker, n (%)	25 (41.0)	9 (30.0)	16 (51.6)	χ^2 = 2.944	0.086
Alone or divorced, n (%)	58 (95.1)	29 (96.7)	29 (93.5)	χ^2= 0.317	1.000
Unemployed, n (%)	56 (91.8)	26 (86.7)	30 (96.8)	χ^2 = 2.070	0.195
Education, mean (SD) years	11.3 (3.1)	11.2 (3.7)	11.4 (2.5)	t = -0.190	0.850
Age of onset, mean (SD) years	25.4 (8.3)	26.5 (9.3)	24.4 (7.2)	t = 0.978	0.332
Duration of illness, mean (SD) years	24.6 (9.9)	25.2 (10.6)	24.0 (9.3)	t = 0.445	0.658
Hospitalization, mean (SD) numbers	13.0 (8.0)	11.9 (8.2)	14.0 (7.7)	t = -1.061	0.293
Duration of treatment, mean (SD) years	21.9 (10.4)	21.9 (11.3)	21.9 (9.5)	t = -0.013	0.989
CPZ equivalent, mean (SD) mg/day	969.1 (613.9)	819.8 (551.3)	1113.5 (645.0)	t = -1.909	0.061
Clozapine, n (%)	18 (29.5)	11 (36.7)	7 (22.6)	χ^2 = 1.454	0.228
Typical antipsychotic, n (%)	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (9.7)	χ^2 = 3.053	0.238
AIMS, mean (SD)	3.1 (2.8)	5.6 (1.9)	0.7 (0.5)	t = 14.206	< 0.001
PANSS, mean (SD)					
Total score	70.7 (17.5)	69.2 (16.8)	72.2 (18.3)	t = -0.658	0.513
P subscore	15.1 (6.7)	14.7 (6.6)	15.5 (6.8)	t = -0.495	0.623
N subscore	22.6 (5.4)	21.9 (5.8)	23.2 (4.9)	t = -0.963	0.340
G subscore	33.1 (9.0)	32.7 (8.2)	33.5 (9.9)	t = -0.338	0.737

TD : tardive dyskinesia, SD : standard deviation, CPZ : chlorpromazine, AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, P : PANSS positive symptom subscale, N : PANSS negative symptom subscale, G : PANSS general psychopathology subscale

Table 2. Scores on the cognitive function test of schizophrenia patients with and without TD

	Total sample (n = 61)	Patients with TD (n = 30)	Patients without TD (n = 31)	Statistical coefficient	p value
Digit span test, mean (SD)					
Digit span forward	5.2 (1.2)	5.3 (1.3)	5.1 (1.1)	t = 0.473	0.638
Digit span backward	3.5 (1.0)	3.4 (1.1)	3.5 (0.9)	t = -0.403	0.688
Trail making test, mean (SD) sec					
Trail making test A	70.9 (97.4)	73.2 (86.3)	68.7 (108.4)	t = 0.177	0.860
Trail making test B	222.5 (202.2)	230.7 (235.4)	214.6 (167.6)	t = 0.310	0.758
Stroop color-word interference test*, mean (SD) sec					
Word of color word	28.6 (47.6)	26.7 (24.8)	30.4 (62.3)	U = 420.0	0.667
Color of color word	52.6 (36.6)	60.7 (45.8)	45.0 (23.6)	U = 375.0	0.274
Auditory verbal learning test					
Immediate recall	2.8 (2.2)	2.9 (2.4)	2.7 (2.1)	t = 0.447	0.656
Delayed recall	4.5 (3.3)	4.6 (3.6)	4.3 (2.9)	t = 0.408	0.685
Delayed recognition	9.0 (3.7)	9.3 (3.6)	8.7 (3.8)	t = 0.621	0.537

* : patients with TD (n = 29), Mann Whitney U test. TD : tardive dyskinesia, SD : standard deviation

www.kci.go.kr

Table 3. Scores on the BAI and BDI-II of schizophrenia patients with and without TD

	Total sample (n = 61)	Patients with TD (n = 30)	Patients without TD (n = 31)	Statistical coefficient	p value
Total score, mean (SD)					
BAI	15.0 (13.4)	13.0 (12.5)	16.9 (14.1)	t = -1.144	0.257
BDI-II	14.9 (12.2)	12.3 (11.5)	17.3 (12.6)	t = -1.605	0.114
Subscore on the BAI-BDI-II factors, mean (SD)					
Somatic anxiety	5.8 (5.8)	5.6 (5.7)	6.0 (6.0)	t = -0.246	0.807
Cognitive depression	6.4 (5.8)	4.8 (5.4)	7.9 (6.0)	t = -2.087	0.041
Somatic depression	8.7 (6.6)	7.4 (6.3)	10.0 (6.8)	t = -1.544	0.128
Subjective anxiety	4.6 (4.2)	3.9 (3.8)	5.3 (4.5)	t = -1.349	0.183
Autonomic anxiety	2.7 (3.0)	2.0 (2.3)	3.3 (3.4)	t = -1.667	0.101

BAI : Beck Anxiety Inventory, BDI-II : Beck Depression Inventory-II, TD : tardive dyskinesia, SD : standard deviation

Table 4. Correlation between AIMS and cognitive depression in schizophrenia patients with TD

Variable	AIMS	BAI	BDI-II	Somatic anxiety	Cognitive depression	Somatic depression	Subjective anxiety	Autonomic anxiety
AIMS	-							
BAI	0.005	-						
BDI-II	-0.386*	0.582†	-					
Somatic anxiety	0.035	0.941†	0.542†	-				
Cognitive depression	-0.385*	0.577†	0.931†	0.518†	-			
Somatic depression	-0.238	0.643†	0.940†	0.615†	0.793†	-		
Subjective anxiety	-0.119	0.931†	0.614†	0.786†	0.600†	0.639†	-	
Autonomic anxiety	-0.029	0.889†	0.524†	0.745†	0.522†	0.551†	0.862†	-

* : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$. AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale, TD : tardive dyskinesia, BAI : Beck Anxiety Inventory, BDI-II : Beck Depression Inventory-II

사이에 역의 상관관계가 유의하였다(표 4).

고 찰

본 연구결과 조현병 환자에서 지연성 이상운동의 유무에 따라 인지적 우울증에서 유의한 차이를 보였고, 지연성 이상운동이 동반된 경우에 인지적 우울증이 더 감소되어 나타났다(표 3). 우울 증상은 조현병 환자의 삶의 질과 강하게 연관되는 것으로 밝혀져 있다. 하지만 지연성 이상운동과 인지기능의 연관성에 관한 연구와 비교하여 우울 증상과의 연관성에 관한 연구는 드물다. Cutler 등[10]은 두 명의 양극성장애 환자 사례를 통해 지연성 이상운동이 우울삽화 기간에 악화되고 조증삽화 기간에 감소한다고 보고하였고, de Potter 등[11]도 한 명의 양극성장애 환자를 2년 동안 관찰한 사례에서 지연성 이상운동이 우울삽화 기간에 나타나며 조증삽화 기간에는 사라진다고 보고하였다. Kane[12]은 우울증의 공존이 지연성 이상운동의 발생위험을 증가시키는 위험인자라고 주장하였다. Rush 등[13]은 11명의 지연성 이상운동 환자와 8명의 지연성 이상운동이 없는 환자를 비교한 연구에서 지연성 이상운동이 있는 환자군에서 우울장애가 더 많음을 보고하며 지연성 이상운동과 우울장애의 정적인 상관관계를 주장하였다. 본 연구에서는 AIMS 총점과 BDI-II 총점 및 인지적 우울증 점수 사이에서 역의 상관관계를 보였는데, 이는 상반되는 결과이다. 하지만 본 연구는 기존의 연구에서는 통제되지 않았던 우울 증상에 영향을 줄 수 있는 변수인 정신증적 증상(양성 증상, 음성 증상, 일반 병리) 간의 유의한 차이가 없음을 확인하고 불안과 우울의 증상 간 구분으로 인해 그 평가가 제한적으로 이뤄져 왔던 것을 통합적인 요인 분석의 구조모형을 활용하여 불안 및 우울 증상을 평가하였다는 점에서 의의가 있다.

한편, Keshavan과 Goswamy[14]는 양극성장애 환자에서 3차례의 우울삽화 기간 동안 지연성 이상운동이 약화되었음을 보고하며 우울 증상과 지연성 이상운동이 반대의 기전을 보인다고 주장하였고, Perenyi 등[15]은 연령, 성별이 일치된 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자와 없는 조현병 환자 각각 31명씩을 비교한 연구에서 지연성 이상운동이 있는 조현병 환자군에서 간이정신평가척도(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)의 불안-우울증 요인이 유의하게 낮음을 보고하였는데, 이러한 기존 연구들은 본 연구와 일치한다. 우울 증상에서 도파민 작용의 감소가 보고되었으며,[48] 콜린 기능항진 또

www.kci.go.kr

한 보고되었다.[49] 지연성 이상운동이 도파민 수용체 과민성 및 콜린 기능저하와 연관되어 있다는 증거들이 있다.[50-52] 따라서 우울 증상과 지연성 이상운동은 생화학적 기전이 각각 역의 상관관계에 놓여있을 가능성이 있다.[14] 이에, 지연성 이상운동 환자군에서 인지적 우울증이 유의한 수준으로 낮게 보고된 본 연구의 결과는 이러한 추정을 부분적으로 지지한다고 볼 수 있다.

Lee 등[46]은 신체적 불안과 자율신경적 불안은 생리적 과다각성, 인지적 우울증은 긍정적 정동 저하, 신체적 우울증과 주관적 불안은 부정적 정동 항목으로 구성되며, 불안장애에서는 신체적 불안이, 우울증에서는 인지적 우울증이 특징적으로 연관된다고 보고하였다. 긍정적 정동에서 중뇌번연계 경로(mesolimbic pathway)의 도파민 활성도는 보상과 주요하게 연관되며 이는 긍정적 정동과 밀접하게 연관된다고 알려져 있다.[53] 본 연구에서 BAI, BDI-II를 통합한 다섯 가지 요인 중 인지적 우울증만 유의하게 낮았는데 이는 지연성 이상운동의 생화학적 기전으로 추정되는 도파민 과민성 가설과 부합한다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 지연성 이상운동과 인지기능 사이의 연관성도 평가하였다. 조현병 환자에서 지연성 이상운동 유무에 따른 인지기능의 차이는 유의하지 않았다(표 2). 이는 지연성 이상운동과 인지기능 사이에 연관성이 있다고 보는 것은 어렵다고 보고한 기존의 연구들과 일치하는 결과이다.[22-24]

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 병원에서 입원치료 중인 환자를 대상으로 하였고 그 숫자가 총 61명으로 적어 통계적 검정력이 작다는 점이다. 이에, 통계적 유의성이 임상적 유의성과 등가적이라고 단정할 수 없으므로, 본 연구결과의 일반화는 제한적이어야 할 것으로 추정된다. 둘째, 본 연구는 횡단면 연구이므로, 조현병 환자에서 지연성 이상운동과 우울 및 불안 증상 간의 시계열적 변화를 평가할 수 없었다. 셋째, 본 연구 설계에서 도파민이나 콜린성 뉴런의 기능을 반영하는 생물학적 표지자를 변수로 포함시키지 않았으므로, 지연성 이상운동이 있는 환자군의 낮은 인지적 우울 증상을 생화학적인 기전으로 설명함에 있어 제한적일 수 있다. 넷째, 지연성 이상운동과 인지적 우울증 점수를 포함한 우울 및 불안 증상을 비교하는 과정에서 공변량 분석을 통해 나이, 성별, 항정신병약물 용량 등 영향을 줄 수 있는 변수를 통제하지 못하였고, 다중비교에 대해 본페로니 교정(bonferroni correction)과 같은 사후분석을 시행하지 못하였기 때문에 통계적 유의성에 한계점이 있다. 결론적으로 본 연구에서 지연성 이상운동과 우울 및 불안 증상의 인지적 우울증 사이에서 유의한 상관관계를 보였고, 지연성 이상운동이 있는 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 인지적 우울증의 심각도가 유의하게 낮았다. 이러한 결과는 지연성 이상운동의 병태생리가 도파민 수용체 과민성 및 콜린 기능저하와 연관된다는 기존 가설을 지지한다. 본 연구는 지연성 이상운동과 우울 및 불안 증상의 연관성을 제시한 연구로서 그 의의가 있으며 앞으로의 연구에 출발점이 될 것으로 기대된다.

중심 단어: 불안 · 우울 · 조현병 · 지연성 이상운동.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) **Jeste DV, Caligiuri MP.** Tardive dyskinesia. Schizophr Bull 1993;19:303-315.
2) **Correll CU, Schenk EM.** Tardive dyskinesia and new antipsychotics. Curr Opin Psychiatry 2008;21:151-156.
3) **Remington G.** Tardive dyskinesia: eliminated, forgotten, or overshadowed? Curr Opin Psychiatry 2007;20:131-137.
4) **Lerner PP, Miodownik C, Lerner V.** Tardive dyskinesia (syndrome): current concept and modern approaches to its management. Psychiatry Clin Neurosci 2015;69:321-334.
5) **O'Brien A.** Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2016;31:683-693.
6) **Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, et al.** Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. Acta Psychiatr Scand 1996;94:118-124.
7) **Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A.** Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. J Clin Psychopharmacol 2000;20:188-194.
8) **Youssef HA, Waddington JL.** Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1987;75:74-77.
9) **Emsley RA, Oosthuizen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ.** Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. J Clin Psychiatry 1999;60:747-751.
10) **Cutler NR, Post RM, Rey AC, Bunney WE Jr.** Depression-dependent dyskinesias in two cases of manic-depressive illness. N Engl J Med 1981;304:1088-1089.
11) **de Potter RW, Linkowski P, Mendlewicz J.** State-dependent tardive dyskinesia in manic-depressive illness. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;46:666-668.
12) **Kane JM.** Tardive dyskinesia in affective disorders. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 5:43-47; discussion 48-49.
13) **Rush M, Diamond F, Alpert M.** Depression as a risk factor in tardive dyskinesia. Biol Psychiatry 1982;17:387-392.
14) **Keshavan MS, Goswamy U.** Tardive dyskinesia less severe in depression. Br J Psychiatry 1983;142:207-208.
15) **Perenyi A, Norman T, Burrows GD.** Relationship of symptomatology of schizophrenia and tardive dyskinesia. Eur Neuropsychopharmacol 1992;2:51-55.
16) **Alptekin K, Akvardar Y, Kivircik Akdede BB, Dumlu K, Işik D, Pirinççi F, et al.** Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29:239-244.
17) **Braff DL, Geyer MA.** Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. Arch Gen Psychiatry 1990;47:181-188.
18) **Goldberg TE, Weinberger DR.** Probing prefrontal function in schizo-

www.kci.go.kr

phrenia with neuropsychological paradigms. Schizophr Bull 1988; 14:179-183.
19) **Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al.** Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry 1991;48:618-624.
20) **Waddington JL, Youssef HA.** Late onset involuntary movements in chronic schizophrenia: relationship of 'tardive' dyskinesia to intellectual impairment and negative symptoms. Br J Psychiatry 1986;149: 616-620.
21) **Davis EJ, Borde M, Sharma LN.** Tardive dyskinesia and type II schizophrenia. Br J Psychiatry 1992;160:253-256.
22) **Kolakowska T, Williams AO, Ardern M, Reveley MA.** Tardive dyskinesia in schizophrenics under 60 years of age. Biol Psychiatry 1986; 21:161-169.
23) **Myslobodsky MS.** Anosognosia in tardive dyskinesia: "tardive dysmentia" or "tardive dementia"? Schizophr Bull 1986;12:1-6.
24) **Wegner JT, Kane JM, Weinhold P, Woerner M, Kinon B, Lieberman J.** Cognitive impairment in tardive dyskinesia. Psychiatry Res 1985; 16:331-337.
25) **Yu BH, Kim JH, Bae JM, Lee KU, Woo JM, Kim SP.** Cognitive dysfunctions in positive and negative schizophrenic patients with or without tardive dyskinesia. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1998;37: 38-47.
26) **Pantelis C, Stuart GW, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR.** Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. Am J Psychiatry 2001;158:1276-1285.
27) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing;2013. p.99-105.
28) **Guy W.** ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington, DC: US Department of Health, and Welfare;1976. p.534-537.
29) **Schooler NR, Kane JM.** Research diagnoses for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:486-487.
30) **Wu JQ, Chen DC, Tan YL, Tan SP, Hui L, Lv MH, et al.** Altered BDNF is correlated to cognition impairment in schizophrenia patients with tardive dyskinesia. Psychopharmacology (Berl) 2015;232: 223-232.
31) **Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, Berman WH, Kramer SI.** Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. J Nerv Ment Dis 1985;173:353-357.
32) **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13:261-276.
33) **Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, et al.** Reliability and Validity of the Korean Version of the Positive and Negative Syndrome Scale. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2001;40:1090-1105.
34) **Kay SR, Opler LA, Lindenmayer J-P.** The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. Br J Psychiatry Suppl 1989;7:59-67.
35) **Kane RL, Kay GG.** Computerized assessment in neuropsychology: a review of tests and test batteries. Neuropsychol Rev 1992;3:1-117.
36) **Ha KS, Kwon JS, Lyoo IK, Kong SW, Lee DW, Youn T.** Development and standardization process, and factor analysis of the computerized cognitive function test system for Korea adults. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2002;41:551-562.
37) **Ha KS, Kwon JS, Lyoo IK.** Development and standardization of the computerized attention assessment for Korean adults. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2002;41:335-346.
38) **Kwon JS, Lyoo IK, Hong KS, Yeon BK, Ha KS.** Development and standardization of the computerized memory assessment for Korean adults. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2002;41:347-362.
39) **Lyoo IK, Kwon JS, Ha KS.** Development and standardization of the computerized higher cortical function assessment for Korean adults. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2002;41:538-550.
40) **Lee HK, Lee EH, Hwang ST, Hong SH, Kim JH.** Psychometric properties of the Beck Anxiety Inventory in the community-dwelling sample of Korean adults. Kor J Clin Psychol 2016;35:822-830.
41) **Sung HM, Kim JB, Park YN, Bai DS, Lee SH, Ahn HN.** A study on the reliability and the validity of Korean version of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II). J Korean Soc Biol Ther Psychiatry 2008; 14:201-212.
42) **Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA.** An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol 1988; 56:893-897.
43) **Clark LA, Watson D.** Theoretical and empirical issues in differentiating depression from anxiety. In: Becker J, Kleinman A, editors. Psychosocial Aspects of Depression. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.;1991. p.39-65.
44) **Feldman LA.** Distinguishing depression and anxiety in self-report: evidence from confirmatory factor analysis on nonclinical and clinical samples. J Consult Clin Psychol 1993;61:631-638.
45) **Hewitt PL, Norton GR.** The Beck Anxiety Inventory: a psychometric analysis. Psychol Assess 1993;5:408-412.
46) **Lee K, Kim D, Cho Y.** Exploratory factor analysis of the Beck Anxiety Inventory and the Beck Depression Inventory-II in a psychiatric outpatient population. J Korean Med Sci 2018;33:e128.
47) **Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ.** International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry 2010;167:686-693.
48) **Schildkraut JJ.** Depressions and biogenic amines. In: Arieti S, editor. American Handbook of Psychiatry. Vol 6. New York, NY: Basic Books;1975. p.9-32.
49) **Sitaram N, Gillin JC.** Development and use of pharmacological probes of the CNS in man: evidence of cholinergic abnormality in primary affective illness. Biol Psychiatry 1980;15:925-955.
50) **Burt DR, Creese I, Snyder SH.** Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. Science 1977; 196:326-328.
51) **Seeman P.** Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. Expert Opin Ther Targets 2006;10:515-531.
52) **Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, et al.** Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with l-[β-^{11}C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? J Neurosci 2009;29:13730-13734.
53) **Ashby FG, Isen AM, Turken AU.** A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. Psychol Rev 1999;106: 529-550.

www.kci.go.kr