

조현병 입원 환자에서의 갑상샘 기능이상과 증상 심각도, 치료 반응과의 관계

국립춘천병원 정신건강의학과,¹ 임상심리학과²
정미줄¹ · 황현국² · 서영은¹ · 최종혁¹

Association between Thyroid Dysfunction and Severity, Treatment Response in Schizophrenic Inpatients

Mee-Jool Jung, MD,¹ Hyun-Kuk Hwang, PhD,² Yung-Eun Seo, MD,¹ Jong-Hyuk Choi, MD¹

¹Departments of Psychiatry, ²Clinical Psychology, Chuncheon National Hospital, Chuncheon, Korea

Objectives Thyroid hormone deficiency during the neurodevelopmental period can impair brain development and induce psychiatric symptoms. This study examined the association between thyroid dysfunction and the severity of symptoms in schizophrenia patients, and the treatment response of patients with schizophrenia.

Methods Three hundred thirty-eight schizophrenia patients, with no prior history of thyroid disease or taking medication associated with it, were studied. We assessed the blood thyroid hormone level, the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) scores on the day of admission and discharge, admission period, dose of administered antipsychotics, and the number of antipsychotic combinations. The collected data were subsequently analyzed using the Kruskal-Wallis test and Pearson's chi-square test.

Results The percentage of schizophrenia patients who presented with abnormal thyroid hormone level was 24.6%. High total triiodothyronine (TT3) ($p = 0.003$), low TT3 ($p = 0.001$), and high free thyroxine (fT4) ($p < 0.001$) groups showed a higher BPRS score on admission than did the normal thyroid hormone group, while thyroid stimulating hormone (TSH) levels were not significantly correlated with the severity of symptoms. Furthermore, thyroid hormone was not associated with the treatment response assessed by the rate of BPRS score reduction, admission days, use of clozapine, and dose of antipsychotics.

Conclusions The TT3 and fT4 hormone levels were significantly associated with the severity of symptoms in schizophrenia patients. These relations suggested that thyroid dysfunction may be associated with the severity of schizophrenia. And hence, further analysis of the results of the thyroid function test, which is commonly used in cases of psychiatric admission, is required.

Key Words Thyroid hormones · Schizophrenia · Brief psychiatric rating scale · Antipsychotics.

Received: December 7, 2018 / Revised: February 20, 2019 / Accepted: April 1, 2019

Address for correspondence: Jong-Hyuk Choi, MD

Department of Psychiatry, Chuncheon National Hospital, 824 Yeongseo-ro, Dongsan-myeon, Chuncheon 24409, Korea

Tel: +82-33-260-3100, Fax: +82-33-260-3212, E-mail: jhc56@korea.kr

서 론

조현병은 뇌의 구조와 기능의 이상으로 발생되는 것이 특정한 질병이며, 병의 원인 중 하나로 비정상적인 신경발달이 포함된다.¹⁾ 갑상샘 호르몬은 중추신경계의 성장에 중요한 역할을 하며 뇌의 각 발달 과정에 영향을 줄 수 있다.²⁾ 뇌의 발달 단계에서 갑상샘 결핍은 뇌의 성장에 심각한 장애를 초래하고 이는 결국 행동장애를 초래할 수 있으며³⁾ 정신과 질환의

발현을 이끌 수 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁾

갑상샘 질환은 여러 정신과적 증상을 유발할 수 있으나, 특정 정신과적 증후군과의 관련에 관해서는 아직 연구 결과가 일관적이지 않다. 지금까지 밝혀진 갑상샘 기능과 정신과적 증상과의 관계는 갑상샘항진증에서 피로감, 과민함, 불면, 불안, 체중 감소, 감정기복이 흔히 관련이 있다는 것과 만성적인 갑상샘저하증에서 피로감, 리비도 감소, 기억력 저하, 과민함 등이 관련이 있다는 정도이다.⁵⁾

갑상샘 호르몬과 조현병에 대한 연구는 그 수가 적지만 몇몇 연구를 살펴보면, 만성 조현병 환자 중 증상이 더 심각한 군에서 free thyroxine(free T4)과 total triiodothyronine(total T3) 평균 수치가 높았다는 결과가 있었고⁶⁾ 또 다른 연구에서는 치료반응이 있는 환자에서 치료반응이 없는 환자보다 T3의 수치가 더 높았다는 결과가 있다.⁷⁾ 즉, 조현병의 심각도나 치료반응이 갑상샘 호르몬과 관련이 있는 것을 제시한 바 있다. 하지만 유의미하게 높았던 호르몬 평균 수치가 모두 정상 수치였다든 한계점이 있어 호르몬의 이상 여부를 통해 조현병의 증상이나 경과를 예측하는 임상적인 활용도는 떨어진다. 한편 만성 조현병 환자에서 갑상샘 기능 이상이 항정신병 약물에서 기인하며 항정신병 약물의 용량이 free T3의 감소, thyroid stimulating hormone(TSH)의 증가와 관련이 있다는 결과도 있다.⁸⁾

갑상샘 기능검사는 조현병 환자에서 흔히 이루어지는데 이는 갑상샘 호르몬 이상을 가진 환자에서 다양한 정신병적 증상이 나타날 수 있기 때문이다.⁹⁾ 갑상샘 기능 이상이 조현병의 경과와 치료반응을 예측하는 데 유용하게 사용할 수 있을 것으로 추정되나⁷⁾ 이에 대한 연구는 그 편수가 적고, 국내의 경우에도 자료가 부족한 실정이다. 또한 기존 연구들에서 조현병의 임상적 특징에 따라 군을 나누어 호르몬의 평균 수치만을 비교했을 뿐, 갑상샘 수치의 이상을 보이는 그룹을 따로 지정하여 정상군과의 임상적 차이를 직접 비교한 연구는 없으며 장기적인 치료반응에 대해서도 연구된 것이 드물다.

이에 본 연구에서는 일 병원의 조현병 입원 환자를 대상으로 갑상샘 호르몬 검사 결과를 이용해 호르몬 이상군을 지정하여 조현병의 증상 심각도, 그리고 치료반응의 차이에 대한 비교연구를 시행하였다. 장기적인 치료반응을 간접적으로 보기 위해 항정신병 약물의 약물 개수와 총 용량, 클로자핀 사용 유무에 대해서도 비교연구를 진행하였고 Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS)과 같이 정신과적 증상만을 조사하는 데에서 더 나아가 실제 임상 상황을 반영하기 위해 격리강박 횟수, 입원 일수를 함께 조사하였다. 항정신병 약물의 용량과 호르몬 간의 상관 여부에 관한 조사도 진행하였다.

방 법

대 상

국립춘천병원 정신건강의학과에서 2015년 9월 1일부터 2018년 4월 30일까지 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition 기준에 따라 조현병으로 진단받고 입원 치료를 받은 환자 중 입원 시 갑상샘 기능검사를 시행하였던 환자 358명을 대상으로 하였다.

대상자 중 연구 기간 이전에 갑상샘 질환을 이미 진단받고 관련 약물을 복용 중인 환자(7명), lithium을 복용 중인 환자(4명), 속발성 갑상샘저하증을 일으킬 수 있는 뇌하수체나 시상하부의 장애, 매독, 유육종증, 결핵, 크론병 등을 가진 환자(0명), 입원 1주일 이내에 자의 퇴원하거나 다른 응급 질환으로 다른 의료기관에 전원되어 치료반응을 평가하기 어려운 환자(9명)가 연구 대상자에서 제외되어 338명의 의무기록 자료가 분석에 사용되었다. 이 연구는 국립춘천병원 임상윤리심사위원회의 승인을 받았다(IRB No. 20180503-1).

방법 및 평가 척도

입원 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하여 나이, 성별, 결혼 여부, 학력, 지지 체계, 다른 정신과적 질환, 발병 나이, 발병 기간, 입원 횟수, 조현병 가족력, 입원 일수, 갑상샘 호르몬 수치, 복용 중인 항정신병 약물 개수와 용량, 클로자핀 사용 유무, 동시에 처방되는 기분조절제, 항우울제, 항불안제 등 기타 정신과 약물 사용에 대한 자료를 수집하였다. 항정신병 약물의 용량은 클로르프로마진 등가용량을 사용하였다.¹⁰⁻¹²⁾

갑상샘 호르몬 이상군에 대해서는 입원 시 시행한 갑상샘 호르몬 기능검사 결과를 이용하였고 TSH의 경우 0.4~5.0 μ IU/mL를 기준으로 이보다 수치가 낮은 군은 저갑상샘자극호르몬군, 이보다 높은 군은 고갑상샘자극호르몬군으로 지정하였고, total T3(TT3)는 0.7~2.0 ng/mL를 기준으로 이보다 수치가 낮은 군은 저트리요드타이로닌군, 이보다 높은 군은 고트리요드타이로닌군으로 지정하였다. Free T4(fT4)는 0.8~1.8 ng/dL를 기준으로 이보다 낮은 수치를 보이는 군은 저싸이로신군, 이보다 높은 군은 고싸이로신군으로 지정하였고,¹³⁾¹⁴⁾ 3가지 호르몬이 모두 정상인 군은 정상군으로 지정하였다.

조현병 증상의 심각도에 대해서는 후향적 의무기록 검토를 통해 입원 시 BPRS를 조사하였고, 임상 현장에서의 증상 심각도를 보기 위해 첫 4주간 격리강박 횟수를 함께 분석하였다. 치료반응에 대해서는 입원 시 BPRS에 대한 퇴원 시 BPRS 감소율, 입원 일수, 그리고 전체 격리강박 횟수 중 입원 4주 이후의 격리강박 횟수의 비율을 조사하였다. 연구 대상인 국립춘천병원에서의 격리강박은 정신건강증진 및 정신질환자 복지서비스 지원에 관한 법률(정신건강복지법) 제75조에 따라 치료 또는 보호의 목적으로 정신건강의학과 전문의의 지시에 따라서만 시행하고 있다. 조현병 환자의 약물 치료반응을 평가하는 기간은 평균 2~6주를 기다리는 것으로 알려져 있어,¹⁵⁾ 본 연구에서는 격리강박 횟수를 첫 4주와 4주 후로 나누어서 첫 4주 동안의 격리강박 횟수와 4주 후 시행된 격리강박 비율을 통해 임상 현장에서의 증상 심각도, 치료반응도 살펴보기로 하였다.

통계 분석

통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

전체 대상자 중 갑상샘 호르몬 정상군의 대상자 수가 이상군의 수에 비해 10배 이상 차이가 나는 집단 간의 불균형을 보여, 이상군과 매칭한 새로운 정상군을 지정하였다. 각 호르몬별로도 수치가 높은 군과 낮은 군, 두 이상군 사이에서도 대상자 수가 2~4배 차이 나는 불균형을 보였고, 정상군과의 매칭 시 두 이상군과 공통적으로 성별이 같고 연령이 비슷한 정상군을 일대일 매칭한 후 대상자 수가 더 많은 이상군의 수에 맞추어 추가로 정상군에서 연령과 성별을 일대일 매칭하여 정상군을 지정한 뒤 비교 분석을 진행하였다.

정상군, 호르몬 수치가 정상 범위보다 높은 군과 낮은 군, 즉 세 개의 군 간에 증상 심각도, 치료반응 차이를 비교하기 위해 Kruskal Wallis test를 시행하여 세 군 간의 차이를 보았으며, 범주형 변인의 경우에는 피어슨 카이제곱검정(Pearson's chi-square test)을 사용하였다. 이 중 세 군 간 의미 있는 차이를 보이는 항목에 대해서는 다시 두 군씩 짝을 지은 후 Mann Whitney U test를 시행하여 군 간의 구체적인 유의성을 확인하였다. 항정신병 약물과 갑상샘 호르몬과의 상관관계는 전체 대상자를 대상으로 Spearman 상관계수(Spearman correlation analysis)를 이용하였다. 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

전체 대상자의 사회인구학적, 임상적 특징

대상자들의 인구학적, 임상적 특징은 표 1과 같다. 전체 대상자는 총 338명으로 평균 연령은 49.6세였으며, 남성의 비율은 54.4%를 차지했다. 비혼자는 73.4%였으며 고졸 이상의 고등교육을 받은 대상자는 전체의 63.8%였고 지지 체계가 전혀 없는 독거인은 5.6%를 보였다. 대상자들의 조현병 발병 나이는 평균 27.1세였고 질병 기간은 평균 22.6년, 입원 횟수는 평균 13.7번이었다. 이들이 복용하는 항정신병 약물의 개수는 평균 1.7개였으며, 용량은 클로르프로마진 등가용량 1338 mg으로 나타났다. 입원 시 시행한 갑상샘 호르몬의 평균 수치는 다음과 같다. TSH는 2.2 μ IU/mL, TT3는 1.1 ng/mL, fT4는 1.3 ng/dL였으며 이 평균값들은 모두 정상범위 내에 존재하였다. 이 중에서 갑상샘 호르몬 이상 수치를 나타내는 대상자는 총 83명으로 전체 대상자의 24.6%를 차지하였으며 이 중 31명(9.2%)은 갑상샘 질환으로서의 임상적 의미를 가지는 수치를 나타냈다. 즉, TSH가 낮고 TT3, fT4가 높은 원발성 갑상샘항진증, TSH가 높고 TT3, fT4가 낮은 원발성 갑상샘저

Table 1. Demographic and clinical characteristics of schizophrenia patients

Demographics (n = 338)	Mean \pm SD
Demographics	
Age (years)	49.6 \pm 11.2
Other clinical characteristics	
Onset age (years)	27.1 \pm 10.6
Illness duration (years)	22.6 \pm 10.5
Number of admission	13.7 \pm 10.2
BPRS score on admission	40.5 \pm 8.8
BPRS score reduction rate (%)	13.0 \pm 11.4
Antipsychotics use	
Number of antipsychotics	1.7 \pm 0.8
Dose of antipsychotics (mg)	1338.0 \pm 877.4
Thyroid hormone	
TSH (μ IU/mL)	2.2 \pm 5.5
TT3 (ng/mL)	1.1 \pm 0.3
fT4 (ng/dL)	1.3 \pm 0.3
I&R	
Number of I&R in first 4 weeks	0.5 \pm 2.3
Rate of I&R after 4 weeks	0.1 \pm 0.3
	Number (%)
Male	184 (54.4)
Female	154 (45.6)
Marital status	
Not married	248 (73.4)
Married	29 (8.6)
Divorce	52 (15.4)
Bereavement	9 (2.7)
Education	
None	10 (3.0)
Elementary school	41 (12.2)
Middle school	70 (20.9)
High school	168 (50.1)
Above college	46 (13.7)
Support system	
Spouse, son or daughter	50 (14.8)
Parents	176 (52.1)
Brother or sister, others	92 (27.2)
None	19 (5.6)
Other clinical characteristics	
Family history of schizophrenia	28 (8.3)
Other psychiatric illness	
Neurodevelopmental disorder	15 (4.4)
Mood disorder	3 (9.0)
Obsessive-compulsion disorder	14 (4.1)
Substance use disorder	9 (2.7)
Clozapine use	54 (16.0)
Other medication use	
Mood stabilizer	128 (37.9)
Antidepressant	39 (11.5)
Anxiolytics	196 (58.0)

SD : standard deviation, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, TSH : thyroid stimulating hormone, TT3 : total triiodothyronine, fT4 : free thyroxine, I&R : isolation and restraint

하중, TSH가 낮고 TT3, fT4가 정상인 무증상 갑상샘항진증, TSH가 높고 TT3, fT4가 정상인 무증상 갑상샘저하증, TSH, TT3, fT4가 모두 낮은 갑상샘 외 갑상샘저하증(sick euthyroid syndrome)으로 다양한 갑상샘 이상을 보였으며 이 중 무증상 갑상샘저하증이 가장 흔한 것(5.0%)으로 나타났다. TT3 혹은 fT4만 단독으로 낮거나 높은 경우는 갑상샘 질환으로서의 임상적인 의미가 없어 표에 나타내지는 않았으나 본 연구에서는 호르몬별로 조현병과의 관계를 분석하기 위해 이들도 연구에 포함시켰다. 입원 시 BPRS는 평균 40.5점, 입원 기간 중 BPRS 감소율은 평균 13.0%를 보였으며 전체 대상자 중 약 16.0%가 클로자핀을 복용 중인 것으로 나타났다. 입원 첫 4주간 격리강박 횟수는 평균 0.5회였으며, 4주 후 격리강박의 비율은 0.1회였다.

고갑상샘자극호르몬군, 저갑상샘자극호르몬군과 정상 갑상샘자극호르몬군 간 증상 심각도와 치료반응 비교

전체 대상자 중 고갑상샘자극호르몬군(high TSH)은 총 20명, 저갑상샘자극호르몬군(low TSH)은 11명이었으며 연령과 성별에 대해 매칭된 대조군 20명을 정상갑상샘자극호르몬군(normal TSH)으로 설정하였다. 갑상샘 호르몬 이상군과 대조군 사이에 나이, 성별, 결혼 여부, 학력, 지지 체계, 조현병 가족력, 발병 나이, 발병 기간, 입원 횟수, 다른 약물의 사용에 있어서 유의미한 차이는 발견되지 않았다. 세 군은 재원 일수, 입원 시 BPRS 총점, 입원 시와 비교한 퇴원 시 BPRS 총점의 감소율, 클로자핀 사용 유무, 항정신병 약물의 개수와 용량, 입원 첫 4주간의 격리강박 횟수와 4주 후 격리강박의 비율에서 유의한 통계적 차이가 발견되지 않아 TSH에 따른 증상 심각도와 치료반응은 유의미한 차이가 없는 것으로 나

타났다(표 2). 다만, 통계적으로 유의하지는 않지만 저갑상샘자극호르몬군에서 정상군에 비해 클로르프로마진 480 mg의 용량을 더 처방하는 경향이 있었다(저갑상샘자극호르몬군 1703.5 ± 904.9 mg ; 정상갑상샘자극호르몬군 1218.9 ± 705.1 mg ; p = 0.251).

고트리요드타이로닌군, 저트리요드타이로닌군과 정상트리요드타이로닌군 간 증상 심각도와 치료반응 비교

전체 대상자 중 TT3 수치가 높은 고트리요드타이로닌군(high TT3)은 총 7명, 저트리요드타이로닌군(low TT3)은 23명이었으며 연령과 성별에 대해 매칭한 대조군(normal TT3) 23명을 설정하였다. 각 군 간의 나이, 성별, 결혼 여부, 학력, 지지 체계, 조현병 가족력, 발병 나이, 발병 기간, 입원 횟수, 다른 약물의 사용에 있어서 이상군들과 대조군 간의 유의미한 차이는 보이지 않았으며 입원 일수, 입원 시와 비교한 퇴원 시 BPRS 총점의 감소율, 클로자핀 사용 유무, 항정신병 약물의 개수와 용량, 입원 첫 4주간의 격리강박 횟수와 4주 후 격리강박의 비율 역시 세 군 간 유의미한 차이는 없는 것으로 나타났다(표 3).

한편 증상의 심각도를 평가하기 위해 조사한 입원 시 BPRS 점수에서는 세 군 간에 유의미한 차이를 보였다(고트리요드타이로닌군 52.4 ± 7.4 ; 정상트리요드타이로닌군 39.7 ± 8.4 ; 저트리요드타이로닌군 49.4 ± 8.2 ; df = 2, p < 0.001). 각 군 간의 차이를 구체적으로 보기 위해 두 군씩 짝을 지어 비교하는 Mann Whitney U test를 시행한 결과, 고트리요드타이로닌군과 정상군 간에 유의미한 차이를 보였고(p = 0.001), 저트리요드타이로닌군과 정상군 간에도 유의미한 차이를 보였다(p = 0.003).

Table 2. Comparison of severity and response among groups

	High TSH (n = 20)	Normal TSH (n = 20)	Low TSH (n = 11)	p value
Age (years)	47.7 ± 11.8	47.6 ± 12.0	48.0 ± 9.0	0.968
Male (%)	10 (50)	10 (50)	7 (64)	0.725
Admission days	139.4 ± 119.2	132.1 ± 113.9	114.5 ± 79.0	0.951
BPRS on admission	36.2 ± 7.5	41.4 ± 9.3	38.0 ± 9.8	0.331
BPRS reduction rate (%)	9.0 ± 8.4	16.0 ± 13.7	12.8 ± 13.5	0.512
Clozapine use number (%)	1 (5)	1 (5)	1 (9)	0.878
Number of antipsychotics	1.8 ± 0.8	1.6 ± 0.7	2.0 ± 0.9	0.434
Total dose of antipsychotics (mg)	1443.8 ± 870.8	1218.9 ± 705.1	1703.5 ± 904.9	0.251
Number of I&R in first 4 weeks	0.3 ± 1.0	0.3 ± 1.8	0.1 ± 0.3	0.560
Rate of I&R after 4 weeks	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.3	0.999
Concomitant use (%)				
Mood stabilizer	11 (55)	12 (60)	5 (45)	0.738
Antidepressant	2 (10)	3 (15)	0 (0)	0.405
Anxiolytics	9 (45)	10 (50)	5 (45)	0.944

Data are presented as mean ± standard deviation. TSH : thyroid stimulating hormone, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, I&R : isolation and restraint

고트리요드타이로닌군의 경우 통계적으로 의미를 가지지는 못했으나 입원 첫 4주간 격리강박 횟수가 더 많고(고트리요드타이로닌군 3.7 ± 7.9 ; 정상트리요드타이로닌군 0.2 ± 0.7 ; 저트리요드타이로닌군 0.0 ± 0.2 ; p = 0.121) 항정신병 약물의 사용도 정상군보다 클로르프로마진 530 mg을 더 사용하는 경향을 보여(고트리요드타이로닌군 1500.0 ± 948.5 ; 정상트리요드타이로닌군 970.1 ± 656.6 ; 저트리요드타이로닌군 1208.0 ± 725.9 ; p = 0.227) 고트리요드타이로닌군에서

증상 심각도가 더 높은 결과를 부수적으로 뒷받침하고 있다.

고싸이록신군, 저싸이록신군과 정상싸이록신군 간 증상 심각도와 치료반응 비교

전체 대상자 중 fT4 수치가 높은 고싸이록신군(high fT4)은 총 29명, 저싸이록신군(low fT4)은 6명이었으며 연령과 성별을 매칭한 대조군(normal fT4)을 설정하였다. 각 군 간의 성별, 결혼 여부, 학력, 지지 체계, 조현병 가족력, 발병 나이,

Table 3. Comparison of severity and response among groups

	High TT3 (n = 7)	Normal TT3 (n = 23)	Low TT3 (n = 23)	p value
Age (years)	48.3 ± 7.5	57.1 ± 10.2	57.2 ± 10.4	0.097
Male (%)	5 (71)	10 (43)	10 (43)	0.386
Admission days	84.0 ± 42.0	128.9 ± 85.8	156.1 ± 128.0	0.568
BPRS on admission	52.4 ± 7.4	39.7 ± 8.4	49.4 ± 8.2	<0.001 [†]
	20.0 [‡]		107.5 [‡]	0.003*
				0.001*
BPRS reduction rate	13.5 ± 11.3	117 ± 12.0	9.7 ± 9.3	0.779
Clozapine use (%)	1 (14)	3 (13)	1 (4)	0.538
Number of antipsychotics	2.0 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.5	0.083
Total dose of antipsychotics (mg)	1500.0 ± 948.5	970.1 ± 656.6	1208.0 ± 725.9	0.227
Number of I&R in first 4 weeks	3.7 ± 7.9	0.2 ± 0.7	0.0 ± 0.2	0.121
Rate of I&R after 4 weeks	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.072
Concomitant use (%)				
Mood stabilizer	2 (29)	7 (30)	6 (26)	0.948
Antidepressant	2 (29)	1 (4)	5 (22)	0.145
Anxiolytics	3 (43)	16 (70)	15 (65)	0.431

* : p < 0.01, † : p < 0.001, ‡ : Mann-whitney U. TT3 : total triiodothyronine, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, I&R : isolation and restraint

Table 4. Comparison of severity and response among groups

	High fT4 (n = 29)	Normal fT4 (n = 29)	Low fT4 (n = 6)	p value
Age (years)	46.4 ± 12.1	46.6 ± 11.6	59.2 ± 3.8	0.020*
Male (%)	14 (48)	14 (48)	2 (33)	0.784
Admission days	78.5 ± 59.8	112.2 ± 102.5	100.0 ± 77.9	0.420
BPRS on admission	49.5 ± 7.4	40.9 ± 7.5	46.7 ± 12.4	<0.001 [†]
	160.0 [‡]		63.5 [‡]	<0.001 [†]
				0.302
BPRS reduction rate	9.9 ± 9.0	13.6 ± 11.4	14.5 ± 13.7	0.397
Clozapine use (%)	2 (6.9)	4 (13.8)	1 (16.7)	0.628
Number of antipsychotics	1.5 ± 0.6	2.0 ± 0.9	1.5 ± 0.8	0.018*
	256.0 [‡]		56.5 [‡]	0.006*
				0.158
Total dose of antipsychotics (mg)	1231.8 ± 749.8	1557.3 ± 974.0	1118.8 ± 887.5	0.359
Number of I&R in first 4 weeks	0.3 ± 0.9	0.3 ± 1.2	0.0 ± 0.0	0.216
Rate of I&R after 4 weeks	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.686
Concomitant use (%)				
Mood stabilizer	7 (24)	14 (48)	4 (67)	0.059
Antidepressant	7 (24)	6 (21)	0 (0)	0.408
Anxiolytics	17 (59)	23 (79)	4 (67)	0.234

* : p < 0.01, † : p < 0.001, ‡ : Mann-whitney U. fT4 : free thyroxine, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, I&R : isolation and restraint

발병 기간, 입원 횟수, 다른 약물의 사용에 있어서 이상군과 대조군들 간의 유의미한 차이는 보이지 않았으나 표 4에서 나타나듯이 정상군과 고싸이로신군에 비해 저싸이로신군에서 평균 나이가 더 많은 결과를 보였다(고싸이로신군 46.4 ± 12.1 ; 정상싸이로신군 46.6 ± 11.6 ; 저싸이로신군 59.2 ± 3.8 ; $p < 0.020$). fT4에 대한 세 군 간의 입원 일수, 입원 기간 동안 BPRS 감소율, 클로자핀 사용 유무, 항정신병 약물의 용량에서 유의미한 차이는 없었으나, 입원 시 BPRS 점수에서 세 군 간에 유의미한 차이를 보였다(고싸이로신군 49.5 ± 7.4 ; 정상싸이로신군 40.9 ± 7.5 ; 저싸이로신군 46.7 ± 12.4 ; $df = 2$, $p < 0.001$). 두 군씩 짝을 지어 비교하는 Mann Whitney U test를 시행한 결과, 고싸이로신군과 정상군 간에 유의미한 차이를 보였고($p < 0.001$), 저싸이로신군과 정상군 간에는 유의미한 차이를 보이지 않아($p = 0.302$) fT4군의 입원 시 BPRS 점수 차이는 고싸이로신군과 정상군 간의 차이에서 기인하는 것으로 보여진다.

한편 항정신병 약물의 개수에서 정상군이 이상군에 비해 약 0.5개를 더 사용하는 것으로 유의미한 차이를 보여(고싸이로신군 1.5 ± 0.6 ; 정상싸이로신군 2.0 ± 0.9 ; 저싸이로신군 1.5 ± 0.8 ; $df = 2$, $p = 0.018$) 이상군 두 군과 정상군을 각각 짝지어 비교하였으며, 그 결과 고싸이로신군과 정상군 간에 유의미한 차이를 보였고($p = 0.006$), 저싸이로신군과 정상군 간에는 유의미한 차이를 보이지 않았다($p = 0.158$). 고싸이로신군과 정상군 간 항정신병 약물의 총 용량에서는 유의한 차이를 보이지는 않았으나 정상군이 클로르프로마진 약 300 mg 을 더 사용하는 경향을 보였다(고싸이로신군 1231.8 ± 749.8 ; 정상싸이로신군 1557.3 ± 974.0 ; 저싸이로신군 1118.8 ± 887.5 ; $p = 0.359$). 즉, 고싸이로신군이 정상군에 비해 정신병리가 더 심각하나 항정신병 약의 개수는 더 적게 사용하며 통계적으로 유의하진 않으나 항정신병 약물의 용량도 덜 사용하는 경향을 보였다.

갑상샘 호르몬과 항정신병 약물 용량의 상관 여부

본 연구에 포함된 대상자들에게서 항정신병 약물이 갑상샘 호르몬에 미치는 영향을 조사하기 위해 시행한 상관분석 결과는 표 5에 나타났다. 항정신병 약물의 용량은 TSH, fT4

Table 5. Correlation of thyroid hormone and dose of antipsychotics

Thyroid hormone	Spearman's rho correlation coefficient with dose of antipsychotics	p value
TSH	-0.013	0.809
TT3	-0.128	0.018*
fT4	-0.088	0.106

* : $p < 0.01$. TSH : thyroid stimulating hormone, TT3 : total triiodothyronine, fT4 : free thyroxine

와는 유의미한 상관관계가 없는 것으로 나타났으나 TT3와는 유의미한 음의 상관관계를 보였다(correlation coefficient -0.128 , $p = 0.018$). 하지만 둘 간의 상관성의 설명력은 약 1.7%(R^2 linear = 0.017)에 그쳤다.

고 찰

본 연구는 일 병원에 입원한 조현병 환자를 대상으로 갑상샘 호르몬의 이상과 조현병의 증상 심각도, 치료반응의 상관성을 보고자 연구를 진행하였고 그 결과, 고트리요드타이로닌군, 저트리요드타이로닌군, 고싸이로신군에서 증상 심각도가 정상군에 비해 유의미하게 더 높다는 것을 확인할 수 있었다. 한편 TSH 이상군에서 증상 심각도는 정상군과 차이를 보이지 않았고 치료반응에 있어서는 TSH, TT3, fT4 이상군 모두에서 정상군과 비교하여 유의미한 차이를 보이지 않는 것이 관찰되었다. 본 연구 대상자에게서 항정신병 약물이 갑상샘 호르몬에 미치는 영향은 없거나 미미한 정도로 나타났다.

연구에 포함된 전체 대상자 중에서 24.6%가 호르몬 이상 수치를 나타내는 것을 볼 수 있다. 이전에 만성 조현병 입원 환자 189명을 대상으로 했던 한 연구에서는 갑상샘 호르몬 수치 이상을 나타낸 환자가 36% 이상으로 나타났으며¹⁶⁾ 또 다른 종설 논문에서는 15개의 연구를 분석한 결과, 조현병 환자에서 갑상샘 호르몬의 이상이 흔한 것임을 제시한 바 있다.⁴⁾ 본 연구에서도 조현병 입원 환자 중 약 24.6%가 갑상샘 수치 이상을 나타내었고 이는 기존 연구 결과들과 같이 조현병 환자에서 갑상샘 수치 이상이 흔하게 나타난다는 것을 보여준다.

본 연구에서는 TSH 이상 수치가 증상 심각도나 치료반응과 유의미한 관계가 없는 것으로 확인되었고 이는 주로 T4나 T3가 조현병의 임상적 특징과 연관되며 TSH와의 유의미한 상관관계를 밝혀내지 못했던 기존의 여러 연구들과도 비슷한 결과이다. 다만 한 연구에서 positive and negative syndrome scale의 negative scale과 TSH 사이에 약한 음의 상관관계를 보였다는 결과가 있어¹⁷⁾ TSH와 조현병과의 관계는 더 많은 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 fT4와 TT3 이상군이 더 심각한 정신병리와 관련이 있다는 것을 제시하였다. 이전 연구에서도 조현병의 증상 심각도가 더 심각한 군에서 TT3 수치가 유의미하게 높았다는 결과가 있어⁹⁾ TT3 수치가 높은 군에서 증상 심각도가 더 높다는 본 연구 결과와 그 의미를 같이하는 것을 볼 수 있다. 한편 fT4와 조현병에 대한 연구들은 그 결과들이 상이하하다. 조현병을 가진 군이 비질병군보다 fT4 수치가 유의미하게 낮다는 연구 결과가 있어¹⁷⁾ 낮은 fT4가 조현병과 관련성

이 있다는 것을 시사하는 연구가 있는 반면, fT4와 병의 심각도 간에 양의 상관관계가 있다는 결과와¹⁸⁾ 증상 심각도가 더 심각한 군에서 fT4의 평균 수치가 더 높다는 결과가 있어⁹⁾ 높은 fT4가 증상 심각도와 관련성이 있는 것을 시사하는 연구들도 있다. 본 연구에서는 높은 fT4가 심각한 정신병리와 관련이 있는 것을 시사하였으나 항정신병 약물의 병용 개수가 적고 사용량도 적은 경향을 보여 다소 일반적이지 않은 결과를 보였다. fT4에 관해서는 기존의 연구들도 결과가 상이하여 fT4와 조현병과의 관계는 더 복잡한 기전이 있을 것으로 추정되며 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 갑상샘 호르몬 이상과 치료반응의 관련성은 확인되지 않았다. 이전 연구에서는 치료반응성이 좋은 군에서 TT3, fT4 수치가 높다는 것을 제시한 바 있다.⁷⁾¹⁸⁾ 기존 연구에서 치료반응을 보기 위해 BPRS scale을 주로 이용하였고 본 연구에서는 BPRS scale 외에도 장기적인 치료 효과를 간접적으로 보기 위해 항정신병 약물의 개수와 용량, 클로자핀의 사용 유무에 대해서도 추가로 조사를 하였지만 갑상샘 호르몬 이상과 유의미한 관련은 없는 것으로 나타났다.

한편, 항정신병 약물이 T3의 감소, TSH의 증가와 관련이 있다는 이전 연구 결과⁸⁾가 있어 본 연구에서도 각 호르몬과 항정신병 약물의 용량과의 관계에 대해 조사를 하였고 항정신병 약물의 용량이 TT3와 음의 상관관계가 있는 것을 보였으나 그 상관계수와 설명력은 매우 적은 결과를 보였다. 낮은 fT4군에서 다른 군에 비해 평균 나이가 유의미하게 높은 결과가 나왔으나 갑상샘 질환이 나이에 따라 증가하는 것은 익히 알려져 있는 반면⁹⁾ 나이에 따라 TSH가 증가하고, TT3, fT4와는 관련이 없다는 연구 결과가 있어²⁰⁾²¹⁾ 본 연구 결과와는 일치되지 않는 결과를 보였다. 이는 낮은 fT4군의 대상자 수가 적은 것(6명)에서 기인한 오류일 가능성이 있다.

조현병 환자에서 갑상샘 기능장애는 1960년대에 처음 보고가 되었으며⁶⁾ 이후에도 조현병과 갑상샘 기능장애의 연관성은 여러 차례 보고된 바 있으나 그 기전은 아직 정확히 밝혀지지 않았다.⁶⁾ 조현병과 갑상샘 기능장애에 관한 여러 가설 중 하나는 도파민이 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축과 연관이 있고,²²⁾ 갑상샘 호르몬이 도파민 수용체의 레벨을 조절하며²³⁾ 반대로 도파민의 활성화 증가는 TSH의 분비를 억제하여²²⁾ 서로 영향을 준다는 것이다. 만성 전신염증 질환이 속발성 갑상샘기능이상을 일으킬 수 있듯이 만성적인 조현병 환자에서 갑상샘 기능에 영향을 주었을 가능성도 고려할 수 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째로, 본 연구는 특정 일 병원에 입원한 조현병 환자를 대상으로 하였고, 각 호르몬 이상군의 수가 30명을 넘지 않는 적은 수를 대상으로 하여 본 연구 결과를 전체 조현병 환자로 일반화하기에는 한계가

있다. 이전 연구 결과들과 달리 호르몬별로 구체적인 분석을 위해 갑상샘 이상군을 여러 군으로 나누었기 때문에 각각의 군에 포함되는 대상자가 적은 수를 보이게 되었다. 둘째로, 단면 연구의 특성상 갑상샘 호르몬과 증상 심각도나 치료반응의 선후관계를 알 수는 없다는 점이다. 하지만 갑상샘 호르몬의 이상이 신경발달과 정신과적 증상에 영향을 주는 것으로 알려져 있고 그 반대의 경우는 알려진 바가 드물어 호르몬과 정신병적 증상의 선후관계는 이론적으로 유추할 수 있을 것이다. 셋째로, 본 연구에서 표본 수의 불균형을 보완하기 위해 정상군에서 각 이상군에 대해 일대일 매칭을 하였던 바 있다. 갑상샘 기능이상이 주로 여성에서 더 흔하며²⁴⁾ 연령과 연관되어⁹⁾ 성별과 연령을 고려하여 매칭을 하였지만 조현병의 경과에 영향을 주는 요인에는 발병 나이, 조현병 가족력, 지지 체계, 결혼 상태 등 더 많은 요소들이 있어²⁵⁾ 이들을 모두 고려하여 매칭하지 못했다는 한계가 있었다. 이에 이상군과 정상군의 비교 분석 시 상기 요인들의 군 간의 차이를 각각 분석하였고 T4군에서 보였던 나이 차이 외에는 군 간에 유의미한 차이는 보이지 않는 것을 확인한 바 있다. 넷째로, 대상자 중 임상적인 의미를 가지는 갑상샘 기능이상 환자 수가 매우 적어 갑상샘 환자별로 군을 나누지 않고 호르몬별로 군을 나누어 분석을 하였기 때문에 갑상샘 질환과 조현병과의 직접적인 관계는 밝히지 못하였다. 다섯째로, 증상 심각도나 치료반응을 보기 위해 입원 시와 퇴원 시 BPRS를 조사하였던 것에 비해 갑상샘 호르몬에 대해서는 입원 시 검사 결과만을 이용하였다. 갑상샘 호르몬 이상 수치를 보이는 환자에서 임상적인 증상을 보이지 않는 경우 추후 호르몬 검사를 하는 경우가 드물어 퇴원 시 갑상샘 호르몬에 대한 자료를 얻기에 어려운 면이 있었다.

그럼에도 불구하고 본 연구의 강점은 다음과 같다. 이전 연구들이 조현병의 심각도나 치료반응에 따라 갑상샘 호르몬의 평균 수치만을 비교하였고 그 수치가 모두 정상 범위 내에 존재하여 실제 임상에서 갑상샘 호르몬 검사 결과를 적용하기에는 한계가 있었다. 본 연구에서는 호르몬 수치의 이상을 나타내는 대상자를 따로 군으로 지정하여 정상군과 비교 분석을 하였고, 특정 호르몬 이상군에서 증상 심각도가 유의미한 차이가 있다는 결과가 나와 실질적인 검사 결과를 이용한 임상적인 활용도가 더 높을 것으로 보인다. 또한 이전 연구들과 달리 본 연구에서는 정신병적 증상 심각도 외에 임상 현장에서의 심각도를 보기 위해 격리강박과 입원 일수에 대한 조사를 하였고 장기적인 치료반응에 대한 정보로 클로자핀 사용, 항정신병 약물 병용 개수 등 여러 변인에 대해 분석을 시행하여 장기적인 병의 경과와 호르몬과의 관련성을 다양한 측면에서 조사하였다.

결론적으로 본 연구는 조현병 환자에서 갑상샘 호르몬 이상과 증상 심각도 및 치료반응 간의 관련성을 알아보고자 하였다. 조현병 환자에서 TTT3가 높거나 낮은 수준을 나타내거나 FT4가 높은 수준을 보일 때 심한 정신병리와 관련되어 있다는 결과를 보였고 이는 조현병 환자의 치료 계획과 치료 경과에서 갑상샘 기능검사의 결과를 참고할 필요가 있음을 시사한다.

조현병의 심각도나 치료반응을 예측할 수 있는 생물학적 지표가 아직 없는 상황에서 갑상샘 호르몬과 같이 흔하게 시행되는 검사를 통해 조현병의 경과 예측이 가능하다면 이는 매우 유용하게 사용될 수 있을 것이며, 향후 갑상샘 기능 이상이 조현병의 경과나 치료반응에 어떤 영향을 미치는지에 대해서 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 갑상샘 호르몬 · 조현병 · 간이정신병리평가척도 · 항정신병 약.

Acknowledgments

이 연구는 2018년도 국립춘천병원 임상연구비 지원에 의해 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) John JP. Fronto-temporal dysfunction in schizophrenia: a selective review. *Indian J Psychiatry* 2009;51:180-190.
- 2) Heinrich TW, Graham G. Hypothyroidism presenting as psychosis: myxedema madness revisited. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:260-266.
- 3) Phillips DI. Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med* 2007;261:453-460.
- 4) Santos NC, Costa P, Ruano D, Macedo A, Soares MJ, Valente J, et al. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia. *J Thyroid Res* 2012; 2012:569147.
- 5) Duval F, Mokrani MC, Ortiz JA, Schulz P, Champeval C, Macher JP. Neuroendocrine predictors of the evolution of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:273-282.
- 6) Sim K, Chong SA, Chan YH, Lum WM. Thyroid dysfunction in chronic schizophrenia within a state psychiatric hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31:641-644.
- 7) Yazici K, Yazici AE, Taneli B. Different neuroendocrine profiles of remitted and nonremitted schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:579-584.
- 8) Bunevicius R, Steibliene V, Prange AJ Jr. Thyroid axis function after in-patient treatment of acute psychosis with antipsychotics: a naturalistic study. *BMC Psychiatry* 2014;14:279.
- 9) Dickerman AL, Barnhill JW. Abnormal thyroid function tests in psychiatric patients: a red herring? *Am J Psychiatry* 2012;169:127-133.
- 10) Humber NHS Foundation Trust. Guidelines for antipsychotic medication switches. March, 2012 [cited 2018 May 17]. Available from: <https://www.humber.nhs.uk/Downloads/Services/Pharmacy/Guidelines/Antipsychotic%20medication%20switches%20guidelines.pdf>.
- 11) Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:440-447.
- 12) Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method. *Schizophr Bull* 2016;42 Suppl 1: S90-S94.
- 13) Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-469.
- 14) Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier;2015. p.359.
- 15) Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:352-360.
- 16) Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-84.
- 17) Telo S, Bilgic S, Karabulut N. Thyroid hormone levels in chronic schizophrenic patients: association with psychopathology. *West Indian Med J* 2016;65:312-315.
- 18) Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;44: 233-243.
- 19) Gesing A. The thyroid gland and the process of aging. *Thyroid Res* 2015;8:A8.
- 20) Aggarwal N, Razvi S. Thyroid and aging or the aging thyroid? An evidence-based analysis of the literature. *J Thyroid Res* 2013;2013: 481287.
- 21) Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-1562.
- 22) Jeong JH, Hong SC, Bahk WM. Neurohormonal dysregulations in schizophrenia. *The Korean journal of psychopharmacology* 2006;17: 415-422.
- 23) Crocker AD, Overstreet DH, Crocker JM. Hypothyroidism leads to increased dopamine receptor sensitivity and concentration. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24:1593-1597.
- 24) Bauer M, Glenn T, Pilhatsch M, Pfennig A, Whybrow PC. Gender differences in thyroid system function: relevance to bipolar disorder and its treatment. *Bipolar Disord* 2014;16:58-71.
- 25) Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:239-246.