



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

조현병 신약개발에 사용되는 동물 실험에
대한 임상주의의 고찰

**Lost in Translation: Clinician reflections on
the pharmacological assays for drug
development in schizophrenia**

2014년 2월

서울대학교 대학원
의과대학 임상외과학과

염 선 영

A thesis of the Master's degree

**Lost in Translation: Clinician
reflections on the pharmacological
assays for drug development in
schizophrenia**

**조현병 신약개발에 사용되는 동물
실험에 대한 임상학의 고찰**

February 2014

Department of Clinical Medical Sciences,

Seoul National University

College of Medicine

Sun Young Yum, MD

조현병 신약개발에 사용되는 동물 실험에 대한 임상의의 고찰

지도교수 김 정 훈

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2013 년 10 월

서울대학교 대학원

의학과 임상과학전공

염 선 영

홍길동의 의학석사 학위논문을 인준함

2014 년 1 월

위 원 장 석승혁 (인)

부위원장 김정훈 (인)

위 원 김명환 (인)

초 록

정신과의사들은 오래도록 조현병 치료제의 혁신을 기다리고 있다. 현존하는 약물들이 환자와 가족의 삶의 고단함을 의미 있게 덜어주었다고 생각되지만 조현병 치료에는 아직 많은 숙제가 남아있다. 임상에서의 필요가 존재하고 조현병에 대한 학문적 이해가 진보하고 있다면 왜 치료제의 혁신이 나오지 못하는 것일까?

조현병을 이해하고자 하는 시도 중에는 두 극단의 접근 방법이 있다. 실험실에서는 부분을 해체해서 관찰한 다음 다시 조립하면 총체적인 이해를 할 수 있다는 전제에 기반을 둔 환원주의적 접근방식을 취하고 있다. 조현병의 질병 현상 중 작은 부분을 따로 떼어 재현한 후 여러 조각을 통해 부분을 이해하고 이러한 조각을 모으면 궁극적으로 조현병의 변화를 예측할 수 있으리란 생각이다. 반대로 진료실에서는 인간과 질병에 대한 전체론적인 접근을 취한다. 임상 의의 입장에서는 증상 한 개 혹은 더 작은 한 증상의 일부분을 열심히 관찰하고 이해해도 다른 부분에서 문제를 일으키면 결국 환자의 삶은 좋아지지 않기 때문이다.

궁극적으로 조현병을 이해하고 이에 대한 치료법을 깨닫기 위해서 지식의 조각을 생산한 다음에 통합해야 할지 처음부터 환자나 질병을 부분으로 분리 가능하지 않은 통합체로 보고 접근해야 할지에 대한 정답은 아직 모른다. 그러나 양극에서 발전시킨 지식을 서로 이해하면 상호보완적으로 발전해나갈 수 있을지도 모른다. 이러한 이해를 위한 첫 걸음으로 임상학의 입장에서 조현병 동물 실험을 이해해보고자 한다.

주요어: 조현병, 신약개발, 동물실험, 정신과 약물
학 번: 2012 - 22707

목 차

초 록.....	2
목 차.....	4
그림 목록.....	6
서론.....	7
동물 행동과학.....	12
조현병 양성 증상.....	15
임상 현상	15
동물 실험	19
Sensorimotor gating test	19
Locomotor Assay	23
조현병 음성 증상.....	26
임상 현상	26
동물 실험	28
새로운 실험 동물.....	32
향후 발전을 위한 제안.....	33
제안 1. 복합 모델.....	33
제안 2. Convergent Operations	34

제안 3. Repositioning	35
참고 문헌.....	37
Abstract	39

그림 목록

그림 1. 급성기 환자의 양성증상.....	17
그림 2. 임상적으로 비교적 안정된 환자의 양성증상.....	19
그림 3. Sensory gating deficit의 연관어 network analysis	20
그림 4. prepulse inhibition이 문제 있는 질환	23
그림 5. 음성증상.....	27
그림 6. Repositioning of animal pharmacology assays.....	36

서론

Matthews나 Pinel 등에 의해 조현병 (schizophrenia, 정신분열)에 대한 기술이 의학논문에 등장한지 수세기가 지났다. 이후 수많은 연구자들이 일생을 바쳐 조현병을 이해하려 하였다. 그러나 아직도 조현병은 커다란 미스터리이다. 환자들과 생활하는 임상 의들은 조현병이란 알면 알수록 아무 것도 모르는 것 같은 생각이 든다고 한다. 매우 복잡한 질환임에 분명하다.

과학적 지식은 특정 현상에 대한 체계적이고 주의 깊은 관찰에서 비롯한 경험적 증거의 축적을 기반으로 한다. 경험적 증거는 현상이 재현되는 상황, 실험, 결과의 평가 및 해석, 추론의 영향을 받는다.

조현병을 이해하고자 하는 실험실에서의 접근은 부분을 해체해서 관찰한 다음 다시 조립하면 총체적인 이해를 할 수 있다는 전체에 기반을 둔 환원주의적 방식을 취하고 있다. 조현병의 질병 현상 중 작은 부분을 따로 떼어 재현한 후 여러 조각을 통해 부분을 이해하고 이러한 조각을 모으면 궁극적으로 조현병의 변화를 예측할 수 있으리란 생각이다.

이러한 과학적 지식은 parsimony라는 기본적 원칙을 고수한다. 복잡한 개념, 서로 얽힌 여러 변수들을 실험 설계에서 해석에 이르기까지 포함시키지 않는 것이다. Complexity의 일부를 필요에 의해 하나씩 점진적으로 추가하기도 한다. 한편으로는 그럴듯한 경쟁 가설이 나타나기 전에는 기본 가설들이 공유된다.

사고의 정확성을 위해 정확한 표현의 사용도 과학에서 매우 중요하다. 따라서 correlation, risk, cause 등을 구별해서 사용하고 있으며 대중매체 보도형식의 인과관계에 대한 해석을 지양한다. 이런 측면에서 현재 신약 개발에 사용되고 있는 동물 실험과 조현병의 관계 역시 명확한 정리가 필요하다.

인간의 판단에 관한 연구로 노벨상을 받은 Kahneman (Tverskys & Kahneman, 1974) 에 의하면 인간은 문제를 풀기 위해 사고하는 과정에서 지엽적인 요소에 기반을 둔 판단을 하는 성향이 있다. 아울러 주어진 문제보다 쉬운 문제로 대체해서 답을 찾는 경향이 있으며 스스로 이러한 오류를 인지하지 못한다. 예를 들면 현재 가지고 있는 돈으로 용자를 얻어 강남에 집을 사는 것이 향후 가계

경제에 이로울 것인지의 문제를 강남에 집을 가지고 싶은지의 문제로 바꾸어 답하고 결정에 이르는 식이다.

정신과 약물은 대부분 동물이 아닌 사람에서 발견되었다 (Conn & Roth, 2008). 예를 들어 chlorpromazine의 경우 마취제로 개발되었는데 사용하다 보니 안정제로서의 효과가 관찰되었고 조현병 환자의 증상도 호전시키는 것이 관찰되었다. 이후 antipsychotic drug의 prototype이 되었다. Fluoxetine의 경우 chlorpromazine의 성공을 보고 비슷한 작용의 약을 만들려고 했으나 기대했던 작용은 없었고 우연히 항우울 효과가 관찰되어 항우울제의 조상 격이 되었고 이후 비슷한 me-too drug들이 여러 개가 나와 모두 blockbuster이 되었다.

신약개발 과정에서 동물 실험이 유독 정신과에서 임상 환자에게 중개가 되지 못하는 이유로는 다음과 같은 것들이 흔히 거론된다. 1. 특정 가설을 입증한다고 생각 되는 실험 결과가 그 가설을 반증하는 실험보다 훨씬 많은 무게가 실린다. 2. 임상 질환과의 연관성이 떨어진다. 3. 약물 효과에 대한 동물 실험의 결과는 특정 동물, 상황 등에 매우 제한된 것일 수 있다.

중요한 문제는 정확하게 실험하고 있는 것인지 보다는 무엇을 측정하고 있는지에 대한 것이다. 조현병이라는 문제를 보다 쉬운 문제로 대체해서 풀고 있는 것은 아닌지 혹은 조현병에 핵심적이지 않은 요소에 기반한 해석을 하고 있는지를 생각해 보는 것이 필요할 듯 하다.

진료실에서 조현병에 접근하는 방식은 보다 시스템적인 것이다. 환자 와 질병을 부분으로 분리 가능하지 않은 통합체로 보고 있으며 나아가서는 가정환경, 사회환경 등 보다 macrosystem에 대한 고려도 standard medical care의 일부라고 보고 있다.

그러나 한편으로 진료실에서의 판단은 직관에 많이 의존한다. 직관이란 recognition의 일종으로 전문가의 직관은 많은 경험을 통해 비교적 정확하게 패턴을 인지하게 된 것이다. 사실 우리는 이러한 직관적 사고를 매일매일 하고 있다. 표정을 보지 않고 전화 목소리만으로 상대방이 화가 났는지 알 수 있고 빈정거림을 관찰하면 불만이 있다는 것을 감지할 수 있다. 임상 의의 직관도 비슷하다. 많은 경험을 통해 질병 현상을 직관적으로 읽어내는 것이다. 문제는 직관이 자동적이고 무의식적인 것이라는 데 있다. 연습이 부족한 임상 의

가 읽어내는 현상의 정확도를 후향적으로 판단하는 것은 매우 어렵다.

2008-2010년에 신약 개발 과정에서 phase2 이후 개발을 중단한 경우가 82%에 이르렀다 (Arrowsmith, 2011). Phase 2는 proof-of-concept, 즉 target에 대한 가설, 동물 실험의 결과 등을 기반으로 사람의 질병에서 약물의 치료 효과를 처음 관찰하는 단계이다. 이러한 우려되는 통계치의 원인 중에는 동물 실험 결과가 임상 효과를 예측해주지 못했거나 임상의가 임상 현상을 잘못 읽어냈을 가능성도 있다.

궁극적으로 조현병을 이해하고 이에 대한 치료법을 찾기 위해서 어떤 방식으로 어느 지점에서 연구를 해야 하는지에 대한 정답은 아직 모른다. 그러나 실험실과 진료실 양극에서 발전시킨 지식을 서로 이해하면 상호보완적으로 발전해나갈 수 있을지도 모른다. 이러한 이해를 위한 첫 걸음으로 임상의의 입장에서 조현병 동물 실험을 이해해보고자 한다.

동물 행동과학

뇌질환의 치료제가 될만한 molecular target이 최근 들어 급증했다. 그러나 이성적으로 어떤 target을 우선적으로 골라야 하는지를 가이드해줄 근거가 없다.

신약개발에 있어서 일반적으로 동물 실험으로부터 기대되는 것은 질환의 병리에 대한 이해 증진, 특정 질환 혹은 증상에 대한 약의 효과 및 약의 독성에 대한 탐색, therapeutic index, dose의 예측이다.

동물실험을 논할 때에는 일반적으로 3가지 측면에 대한 기술을 볼 수 있다.

1. Face validity: 정신과에서 전통적인 약물 개발에 사용되는 동물 실험은 증상의 face validity에 의존한다. 동물과 사람에서 관찰되는 행동/현상/증상의 유사성이 질병현상의 유사성으로 연결되리라는 가정에서 출발한다.
2. Construct validity: 사람 질환의 병인 (病因)을 동물에서

재현하는가에 대한 검증이다. 이상적으로 질환의 구조적이고 기능적인 결함 내지는 변화를 비슷하게 재현하는 것이 목표이다. 최근에 이르러 병인적 가설에 기반한 동물 실험들이 행해지고 있으나 이 역시 결국엔 face validity를 가지는 실험으로 behavioral phenotyping을 통한 검증을 하고 있다.

3. Predictive validity: 사람에서 일어날 현상을 예측할 수 있는지를 나타내는 것으로 주로 약물에 대한 임상 반응 예측에 사용된다. Antipsychotic 투약 후 사라지는 행동은 조현병에서 치료 효과를 예측한다고 해석하고 있다. 기존의 antipsychotic 치료제가 줄여주는 증상이 조현병의 일부이고 핵심적인 증상이 아니라면 이러한 실험에서 효과가 없다는 것이 조현병 치료제가 될 수 없다는 뜻은 아닐 것이다. 즉, 현재 reverse-translation되어 가지고 있는 pharmacologic assay는 쓸모 있는 약을 screen out할 우려도 있다.

임상 현상을 관찰하는 정신과학에서는 psychometric validation의 일부로 반드시 논의되지만 행동과학에서는 거의 논의되지 않는 것

중에 discriminant validity와 convergent validity가 있다. Convergent validity란 neural/cognitive process를 측정하기 위해 만들어진 여러 다른 실험들이 서로 높은 연관성을 보이는지에 대한 지표이다. Discriminant validity는 측정하고자 하는 것을 비슷한 것과 구분해서 specific하게 잡아내는지를 뜻한다. 즉, 우울증을 측정하는 도구라면 이 도구가 불안, 분노 등 다른 질병현상과는 연관성이 없거나 낮아야 한다.

조현병 양성 증상

임상 현상

임상의에게 조현병의 본질이 무엇이나고 묻는다면 흔히들 사고장애라고 답할 것이다. 조현병 환자는 생각의 흐름, 주체, 내용, 형태, 생각에 대한 생각 (metacognition) 등이 일반인이 이해할 수 있는 범주 밖에 있다. 아직까지는 사고를 동물에서 평가할 수 없다. 핵심적인 병리현상을 재현할 수 없지만 조현병의 다른 증상들을 동물에서 관찰하려는 노력은 꾸준히 이어지고 있다.

양성과 음성증상의 유래는 환자에서 일반인 보다 더 혹은 덜 관찰되는 것들을 +, -로 기록해본 시도에서 비롯하기 때문에 병인적 접근이 아니다. 특히 음성증상의 경우는 그 construct 자체가 internally consistent하지 않다. 즉, 음성증상이라는 것들은 서로 각기 다른 다양한 clinical course를 갖는다.

환자에서 나타나는 양성증상으로는 delusion, hallucination, disorganized speech/behavior, excitement, grandiosity, suspiciousness, hostility 등이 있고 동물 실험에서 양성증상으로 해석되고 있는 것으로는

locomotor assay와 sensorimotor gating assay (주로 prepulse inhibition; PPI)가 있다. 환자의 음성 증상에는 blunted affect, emotional/social withdrawal, apathy, anhedonia 등이 있고 동물에서는 이를 social behavioral assay로 측정하고 있다.

조현병의 증상은 역동적이다. 응급실이나 급성 병동에서 보는 환자 (그림 1)와 외래에서 보는 환자 (그림 2)의 증상의 조합은 확연히 다르다.

수천 명의 환자를 응급실에서 본 임상가의 입장에서 급성기에 가장 흔한 문제로 기억되는 양성 증상은 bizarre 혹은 disorganized behavior과 agitation이다. 한 여름에 옷을 열 겹도 넘게 껴입고 다니거나 혹은 한 겨울에 눈밭을 맨발로 걸어 다니다가 경찰이 데리고 오는 경우들이 있다. 혹은 지하철 같은 곳에서 무한 반복적으로 한쪽으로 원을 그리며 걷고 있다가 오기도 하고 이것저것 의미 없는 쓰레기를 주워다 모으다가 오기도 한다. 곰팡이를 뜯어 먹다가 오기도 하고 표백제로 씻다가 오기도 한다. 사망에 널려있는 암호를 해독해서 신의 계시를 따라 행동하는 등 망상에 의한 행동이나 환청이 시키는 대로 행동하는 등 환청반응

행동도 있지만 대부분의 경우 이상 행동의 원인을 파악하는 것은 쉽지 않다. 환자가 정보를 일부러 주지 않는 경우도 있지만 환자 스스로도 처음에는 원인이 있었는데 이후 원인은 잊어버리고 반복 혹은 이상행동만 남는 경우가 더 흔하다. 흥분의 경우는 대개 유발 원인이 있다. 월요일은 사과를 먹어야 하는데 오렌지가 나와서 당황한 나머지 흥분할 수도 있고 사람을 상대하는 과정에서 정보를 잘못 해석해서 위협을 느꼈기 때문일 수도 있다.

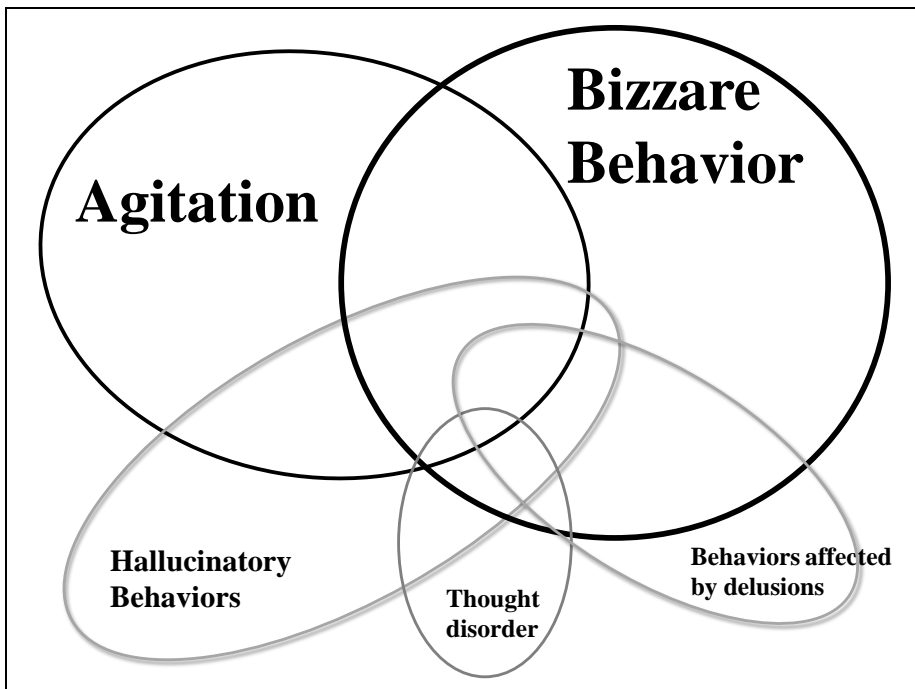


그림 1. 급성기 환자의 양성증상

급성기 환자의 경우 주로 관찰되는 이상 행동 때문에 병원에 오게 된다.

대화할 때 사고가 끊기거나 한곳에서 빠져 나오지를 못하거나
빙글빙글 돌고 있거나 전혀 엉뚱한 곳으로 옮겨가는 등 사고의
흐름의 문제 역시 흔히 관찰되지만 급하게 치료를 요하는 증상이
아니어서 상대적으로 임상자에게 다가오는 중요도는 적을 수 있다.

급성기의 양성 증상이 매우 극적으로 발현하는 것과 달리 안정기의
양성 증상은 관찰하는 것이 쉽지 않다. 이 시기는 환각이나 망상
등이 표면적인 행동으로 나타나기보다는 있어도 겉으로는 나타나지
않도록 억제를 할 수 있게 된다. 환각이 사라진다고 보다는 약물에
의해 무시할 수 있을 정도가 된다는 게 대부분의 환자들의
경험이다. 급성기의 증상이 현존하는 약물에 흔히 반응을 보이는
것과 달리 안정기의 증상은 기존 약물에 거의 반응하지 않는다.

급성기에는 망상의 내용을 주체하기 못하고 흘리는 반면 안정기의
망상은 환자만의 고유 세계이다. 관계가 쌓이면 가끔 그 세계로
창문을 열어주는 경우가 있는데 껌싸게 열고 들어가지 않으면
좁처럼 다시 기회가 오지 않을 수도 있다. 해리포터 수준의 매우
정교하고 상세히 발달한 망상의 세계가 만들어져 있는 경우도 있다.

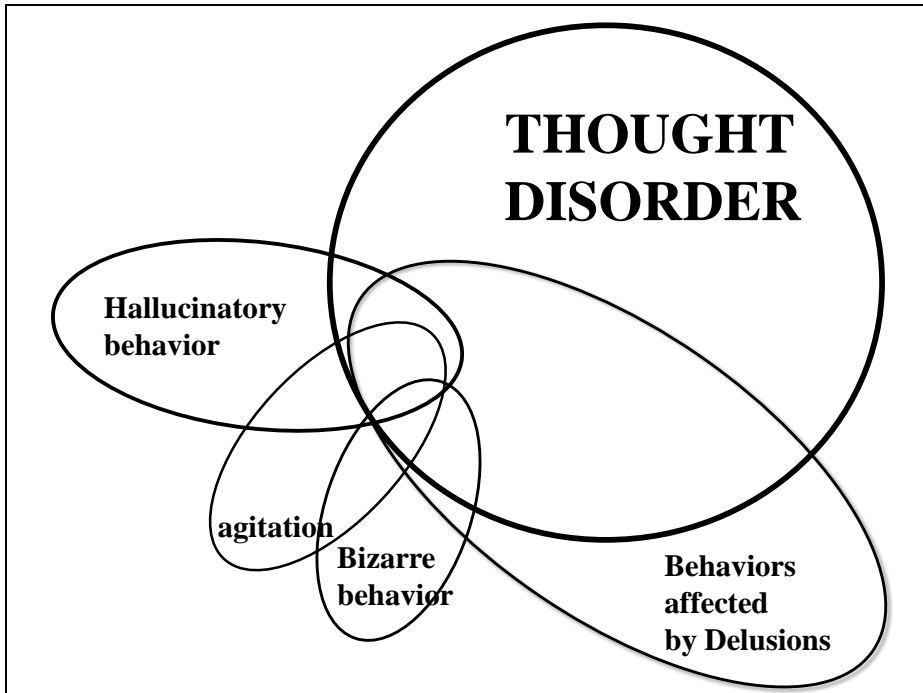


그림 2. 임상적으로 비교적 안정된 환자의 양성증상

안정기에는 겉으로 두드러지는 양성증상은 없을 수 있다. 현실을 도피해서 망상의 세계를 조용히 만들고 있을 수도 있다. 이 상태에서 antipsychotic은 더 이상의 호전을 가져오지는 않는다.

동물 실험

Sensorimotor gating test

Sensory gating이란 불필요한 정보 혹은 자극을 무시할 수 있도록 해주는 adaptive mechanism이다. 이를 관찰하기 위해 가장 흔히 쓰이는 방법으로는 pre-pulse inhibition (PPI)이 있다. 간혹 귀가 먼 쥐

strain의 경우도 있는데 이럴 경우에는 latent inhibition 등을 사용하기도 한다.

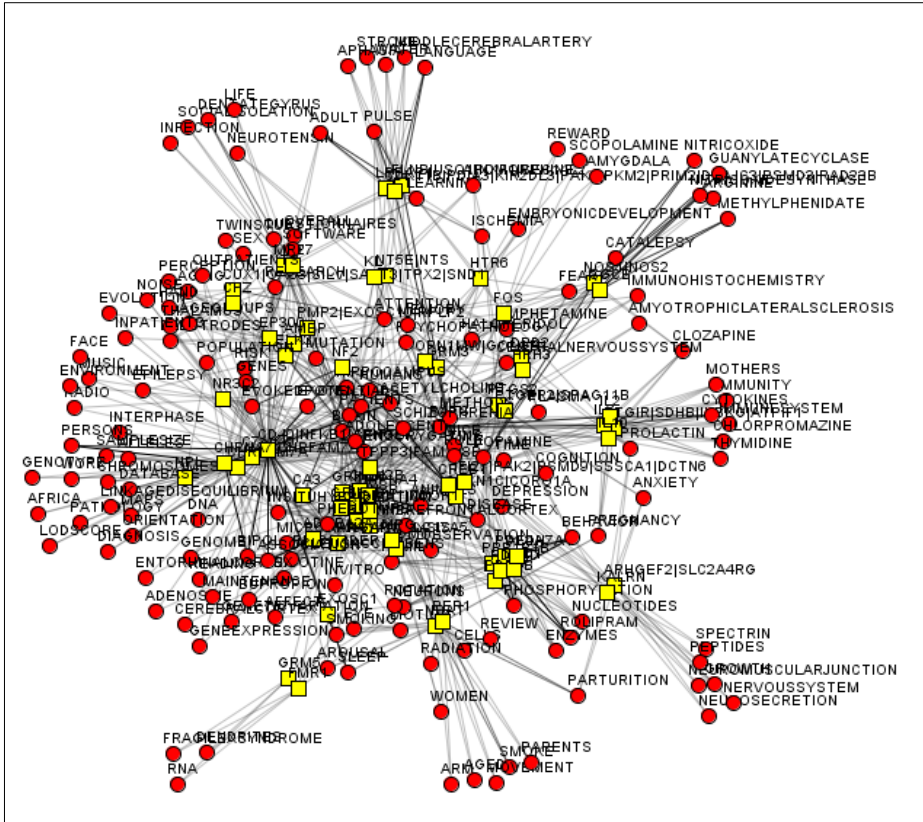


그림 3. Sensory gating deficit의 연관어 network analysis

pubmed에서 “sensory gating deficit”과 동반되는 mesh term들의 network를 그림으로 표현하였다. PESCADOR 프로그램을 사용하였다.

PPI는 우선 weak pre-stimulus (주로 청각 신호를 사용하지만 다른 감각을 쓸 수도 있다)를 준 후 강도를 높인 stimulus를 줬을 때 정상적으로는 후자에 대한 반응이 감소하는 것을 일컫는다. ‘뺱’하고

큰 소리를 내면 깜짝 놀라고 (startle reaction) 사람의 경우는 eye blink reflex가 일어나는데 이것을 EMG로 기록하게 된다. 좀 작은 ‘꽹’ 소리를 낸 후에 ‘뽕’ 소리를 내면 깜짝 놀라는 정도가 줄어들고 EMG의 amplitude가 감소한다. startle 반응은 갑작스럽고 강력한 자극에 대한 stereotyped motor response로 랫, 마우스, 고양이, 원숭이, 사람에서 관찰된다 (Davis, 1980).

쥐에서는 통상적으로 강력한 청각 혹은 촉각 자극을 사용한다. 앞발은 펼치고 몸을 웅크리는 것이 전형적인 startle 반응이다. 소리가 입력되어 반사적 운동반응이 나타나기까지의 회로는 비교적 간단한 것으로 알려져 있지만 이 회로를 조절하고 변화시킬 수 있는 회로들은 다양하고 복잡하다 (Koch & Schnitzler, 1997).

쥐에서 auditory startle response를 측정하기 위해서는 통 속에 사지를 묶어놓고 소리에 깜짝 놀라 뛰는 정도를 측정하는데 쥐의 무게 등을 보정해서 기계가 정량적인 측정을 해준다 (Peter & Zhang, 2009). 현재 신약개발 과정에서 다음과 같은 것을 보여주면 조현병 치료제 후보가 나오게 된다.

1. Pulse (‘뺱’)에 대한 정상적 startle response
2. Prepulse (‘꽝’)에 의한 startle response의 inhibition (보통 쥐가 놀라서 뛰는 정도 30-40% 감소)
3. 후보 물질 투약 후 PPI의 증가 (약 60-80% 감소)
4. Dopamine agonist, NMDA antagonist 등으로 PPI deficit을 만들어 조현병과 흡사한 상태를 만들었다고 가정
5. 4번에 후보 물질을 투약하여 PPI의 회복 (2번 수준)을 보여주면 약물 효과 입증했다고 생각

조현병 환자의 경우 prepulse를 준 후에도 pulse에 대한 놀람 반응 감소폭이 정상인보다 훨씬 적은데 이것을 sensory gating deficit이라고 한다. 조현병에서 환각의 기전을 설명하는데 쓰이기도 하지만 PPI deficit이 사람에게서는 그림 4에서 볼 수 있듯 불안 장애 (e.g. 강박장애, PTSD, 공황장애), 집중력 장애, 우울증 등 다른 여러 정신 질환에서도 나타나기 때문에 diagnostic value는 가지지 않는다. 실제로 임상에서 아무 것도 아닌 것에 깜짝깜짝 놀라는 startle response는 불안장애 환자에게서 더 흔히 관찰된다. 그러나 오래도록 PPI deficit을 유발하면 조현병 모델을 만든 것이고 이것을 회복시키면 조현병 약을 만든 것처럼 쓰여오고 있다.

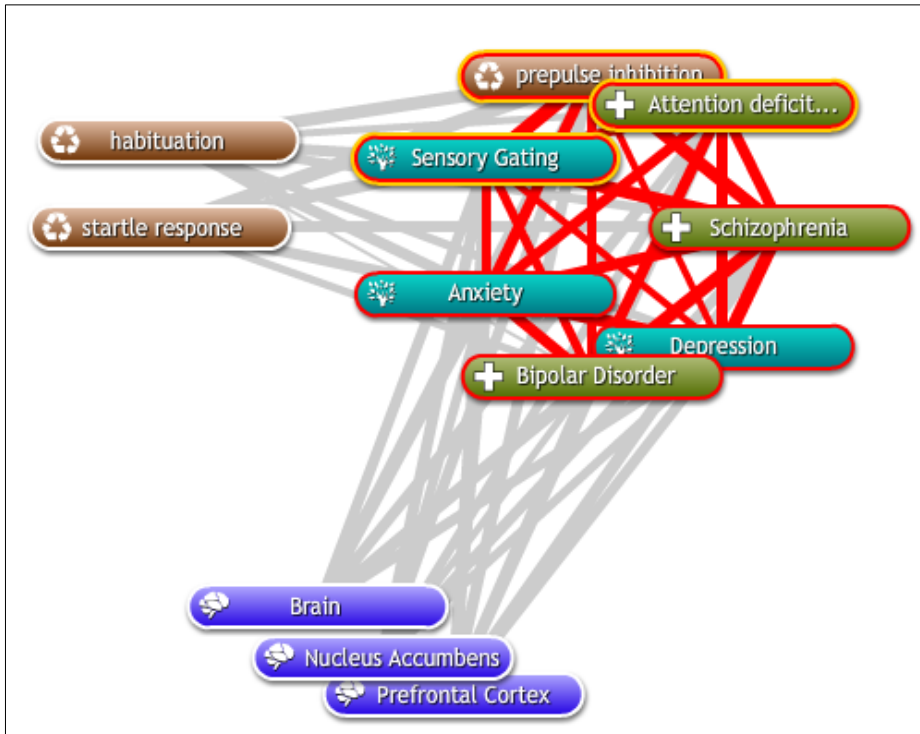


그림 4. prepulse inhibition이 문제 있는 질환

Pubmed abstract에서 PPI와 bidirectional하게 연관되는 질병현상을 mapping했을 때 PPI는 schizophrenia에 discriminant validity를 가지기 보다는 depression, attention deficit, anxiety disorder 등 여러 정신질환에서 관찰된다. ALI BABA 사용.

Locomotor Assay

이 실험은 dopamine agonist, NMDA antagonist 등의 투약 후 환각, 흥분, 과잉행동 등의 증상을 경험하는 사람들을 관찰한 것에서 기원한다. 동물에 이러한 stimulant를 줬을 때 보이는 과잉운동을 정량적으로 측정하여 양성증상의 정도와 유사하다는 가정하에 결과를 해석한다. 예를 들어 ketamine을 투약하면 vehicle 대비 기준

시간 동안 동물이 돌아다닌 거리가 현저히 증가한다. Ketamine 투약 후에 antipsychotic 투약 시 dose-dependent하게 과잉운동이 줄어들게 된다.

이 assay는 hypervigilance 증상의 face value에서 출발하였고 현존하는 antipsychotic에 의해 증상이 감소하므로 조현병 치료제로서 어느 정도 predictive value를 가진다고 여겨지고 있다. 그러나 움직임의 감소는 stimulant 투약 없이 antipsychotic 단독 투약 시에도 관찰된다. 따라서 이것이 조현병을 치료한다고 보기는 힘들고 이 자체적으로 slowing effect를 가짐으로써 급성기의 두드러진 이상행동을 줄여줄 수 있다는 것도 고려해야 할 것이다.

최근에는 동물의 행동을 사람에게 translation하려는 노력들도 있다. Dopamine transporter knock-down에 의해 striatum의 dopamine 농도를 증가시켜서 동물에게서 나타나는 hyperlocomotion이 사람에서는 조현병보다는 조울증의 조증에 더 가깝다 (Young, 2007)는 결과가 발표되기도 했다. 이 연구에서 조현병 환자는 오히려 거의 움직이지 않고 한 곳에만 있었다. 안정기 상태의 환자는 표면적으로 관찰되는 이상행동이나 과잉행동을 보이지 않고 환각이 있다면 혼자 내면의

세계에서 이에 집중을 하고 있기 때문에 임상의의 관찰로 환각의 존재를 읽어낼 수는 있지만 이 시험에서처럼 움직임은 오히려 정상인보다도 더 적을 것이다.

한편 hypervigilance 역시 외상후스트레스장애 (PTSD) 등의 불안장애를 비롯한 여러 정신질환에서 흔히 볼 수 있어서 조현병에 특이한 증상이 아니다.

그렇다면 여기에서 생길 수 있는 의문은 정신과에서 질환 전체를 목표로 치료제를 만들 수 있는 것인지 혹은 질환보다는 동물 실험과 더 액면으로 가까워 보이는 증상에 초점을 맞춘 개발을 할 것인지에 대한 문제이다. 이에 대한 잠정적인 결론은 이 역시 단순한 문제가 아니라는 것이다 (염선영 외, 2013). 매우 원시적인 반사행동을 제외하고 사람은 발현하는 증상의 형태를 선택할 수 있기 때문이다. 비슷한 스트레스 상황에 노출되었을 때 잠을 자는 등 무기력해지고 우울해 지는 사람도 있고, 불안해서 분주하게 움직이는 사람도 있고, 술을 마시거나 달달한 음식을 찾는 사람도 있고 머리를 뽑는 사람도 있다. 심지어 같은 사람이 오늘과 내일 전혀 다른 행동으로 반응한다.

조현병 음성 증상

임상 현상

음성 증상은 “없음”을 확인해야 하므로 양성 증상보다 관찰이 어렵다. 자발적으로 대화하려는 시도가 없고 표정의 변화도 거의 없고, 주변 환경에 관심도 없고, 하고 싶은 것도 재미있는 것도 없는 것이 음성증상이다. 이렇게 기술된 증상들은 전문가가 아니라도 우울증이나 치매 혹은 영양실조 상태의 거식증 등 여러 질환에서 나타날 수 있다는 것을 알 수 있다. 즉, 음성증상은 조현병에 특이한 것이 아니다. 하지만 중요하게 생각하는 이유는 우울증 환자나 거식증 환자 등에서는 이러한 증상들이 상태를 반영하며 (state symptom)로 같은 환자에게서 있었다 없었다 하는 반면 많은 조현병 환자에게는 비교적 지속적으로 나타나기 때문이다 (trait symptom).

한편으로는 기존의 개념으로는 설명하기 어렵지만 조현병에 특이한 음성증상이 있는지도 모른다. 무표정한 얼굴로 동일하게 표현되더라도 우울증, 치매, 조현병 환자의 무표정은 임상적으로는 조금씩 미묘하게 다른 차이점이 있다. 환각, 망상 등의 양성 증상을

보이는 여러 질환 (조현병, 환각제, 조울증, 인격장애, psychotic feature이 있는 우울증) 등을 구분하지 못하던 학생들이 정신과 실습 6주를 마치고 나갈 때에는 비교적 정확하게 조현병 환자를 선별해내는데 이것은 아마도 조현병 환자의 얼굴 표정의 패턴을 인식하게 된 것이라고 생각된다.

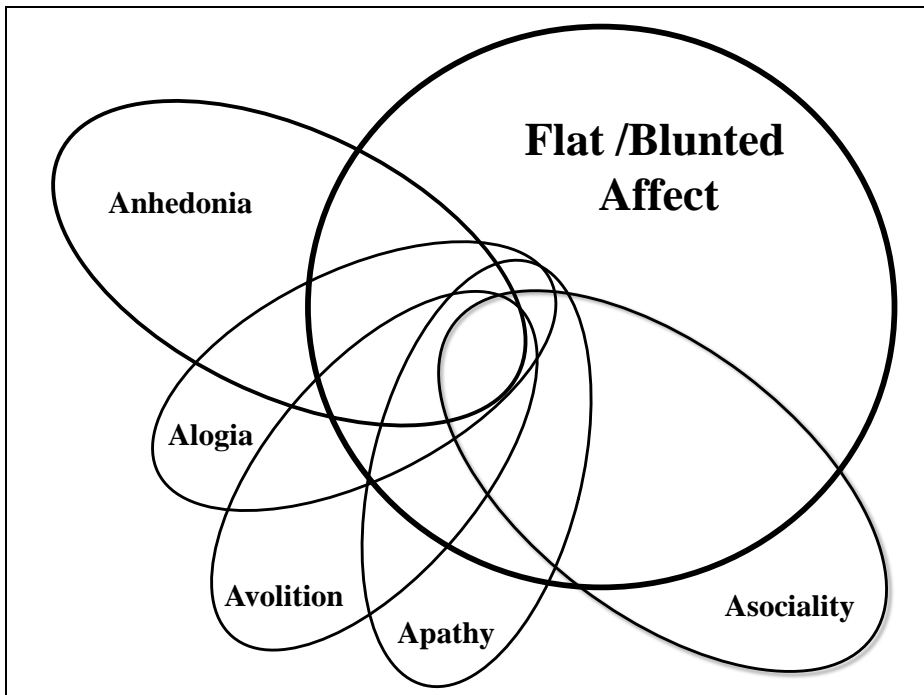


그림 5. 음성증상

동물 실험

NMDA antagonist를 투약하면 양성증상 외에 음성증상도 나타난다. 쥐에서 NMDA antagonist를 투약하여 social withdrawal을 관찰하는 게 전통적으로 조현병 음성 증상의 동물모델로 여겨져 왔다.

Amphetamine등의 stimulant로 synaptic dopamine의 농도를 증가시켜주었을 때는 hyperlocomotion과 social interaction의 증가가 나타나 양성증상 같은 행동만 관찰되는 것과는 달리 MK-801 등 NMDA receptor antagonist는 motor activity는 증가시키면서 social interaction은 저해시키는 것이 관찰된다. 아울러 다양한 인지기능의 저하도 관찰된다. 따라서 후자를 schizophrenia의 종합적 모델로 생각하고 있는 사람이 아직 많이 있다.

최근 제약업계의 방향은 이미 포화된 양성증상 치료제를 벗어나 허가 받은 약이 없는 조현병의 음성증상이나 인지증상 영역에서 신약을 개발하려는 것이다. 이는 오래도록 NIMH, FDA와 제약업계가 합동으로 개발관련 규제 시스템 변화에 노력해서 이루어낸 변화이다. 그러나 이러한 방향으로의 가능성을 가늠해줄 동물 실험은 아직 확립되지 않았다. NMDAR antagonist를 투약하면 dose-

dependent하게 stranger 근처를 돌아다니는 시간 (social interaction)이 줄어들는데 현재 개발 환경에서는 이러한 현상을 회복시키는 것을 음성 증상 약을 개발하기 위한 긍정적인 신호로 읽고 있다.

현존하는 조현병 약물이 이러한 social withdrawal에 영향을 미칠 수 있는 지에 대해서는 아직 논란이 있지만 clozapine을 제외하고는 큰 효과가 없다고 통상적으로 생각한다.

기존 antipsychotic 임상 시험 결과들을 보면 양성증상과 음성증상의 trajectory는 거의 같은 방향으로 약물에 반응해왔다. 해석에 유념해야 하는 것은 조현병 임상시험 결과를 관찰하면 시험에 참여하는 환자들은 실제 임상에서 흔히 접하는 조현병 환자에 비해 증상이 경미한 경우가 많다. 경미한 환자군에서 관찰된 증상 변화의 추이는 실제 임상 상황과는 일치하지 않을 수 있다. 예를 들어 quetiapine, aripiprazole 등은 시장 출시 직후 임상시험을 근거로 취득한 허가 내용대로 처방 받은 수많은 환자들이 증상 조절 실패로 응급실과 급성 병동을 메웠었다. 진료현장에서 경험적 지식의 축적으로 현재 진료실에서는 허가 내용과 다른 패턴으로 약을 사용하게 되었다. 이렇듯 앞서 언급한 양성과 음성증상의

변화의 방향은 실제 약물의 효과일 수도 있지만 임상 시험의 인공적인 상황에서 나타난 부수적 현상일 수도 있다.

혹은 조현병의 증상을 관찰하는데 gold-standard로 쓰이는 측정도구의 영향도 있을 수 있다. 잠시 동물 실험의 논제에서 벗어나 임상 시험의 평가척도에 대해서도 논할 필요가 있다. 조현병 임상 시험에서 전통적으로 사용되는 도구는 PANSS (Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia; Kay, 1989) 척도이다. 총 30문항으로 구성되어 있고 이 중 양성 증상이 7개, 음성 증상이 7개이다. 각 항목은 1-7점의 점수로 측정되는데 각각의 점수에 해당하는 임상적 기준이 비교적 상세하게 기술되어 있다. 1점은 증상 없음에 해당하고 2점은 증상이 있는지 없는지 확실치 않거나 있다고 하기 애매할 경우에 해당한다. 척도를 개발한 Stanley Kay가 배경을 자세히 설명해놓은 책을 보면 PANSS는 환자를 잘 아는 임상가가 측정하도록 개발되었다. 그러나 PANSS가 세상에 나온 후 얼마 되지 않아 Kay가 사망하면서 이 척도가 신약개발에 사용되는 과정에 원 개발자가 조언을 할 수 없었다. 약 개발 과정에서의 임상 시험에는 환자를 잘 아는 임상의 뿐만 아니라 남의 환자를 소개 받아서 임상시험만 전문적으로 수행하는 의사들도 포함이 된다.

환자를 처음 보는 의사는 (Kay의 원저에 의하면 이들은 개발자의 의도에 적합한 평가자는 아니다) PANSS 척도에서 어떤 항목에도 1점을 주기는 어려울 것이다. 그러나 처음에 2점으로 평가되었던 항목 중 의사가 환자를 수주에 걸쳐 여러 번 관찰하면서 1점으로 바뀌는 것들도 있을 것이다. 이런 경우 증상 자체의 호전 외에 평가자가 환자를 알아가는 과정이 평가자체에 영향을 미치게 되는 것이다. 즉, 약물의 효과와 무관한 현상들이 약물 반응으로 기록되는 것이다.

새로운 실험 동물

앞서 논의된 동물 실험 외에도 조현병을 재현하려는 시도는 무수히 많다 (염선영 외, 2013b). 랫을 격리시켜 키우거나 (Lapiz, 2003; Fone, 2008), methylazoxymethanol acetate (MAM)를 투약하여 neuroblasts의 발달을 방해하거나 (Moore, 2006; Lodge, 2009), 임신 중인 쥐에 prenatal immune challenge (PIC) 주입하거나 (Macêdo, 2012), neonate에 ventral hippocampus에 병변을 만드는 방법 (Tseng, 2009) 등 neurodevelopmental 단계에서 조현병을 재현하거나 다양한 후보유전자를 조작하여 질병을 연구하려는 시도도 있다.

이렇게 만들어진 실험 동물들은 각각 sensorimotor gating, locomotion, cognition, social behavior에 걸쳐 광범위한 deficit을 보인다. 그러나 대부분의 경우 pharmacological characterization에 쓰일 수 있는지 predictive validity에 대한 정보는 거의 없다.

향후 발전을 위한 제안

제안 1. 복합 모델

현재의 실험 동물은 정신질환의 만성적 경과, 다양하고 복잡한 병리 현상을 재현하지 못한다. 정신질환의 발병에는 유전적 소인에서부터 성장과정의 경험, 상황, 환경 등 여러 요인의 영향을 복합적으로 받는다. 유전적 소인이 있는 사람이 성장 과정에서의 *insult*들이 쌓여 발병하는 것이 정신질환이라면 동물 역시 이러한 복합적 모델을 구축하는 것을 고려해 보자.

다수의 병인론적 요인들의 여러 조합에서 실험을 해보는 방법을 생각해볼 수 있을 것이다. 예를 들어 *mutant mouse*에 *brain lesion* 등의 *developmental insult*를 가하고 *intermittent stressor*을 주고 질병의 증상과 흡사한 행동을 유발하는 물질을 투약한다. *Species difference*를 극복하기 위해서는 각 모델의 *species* 별 반응을 정리해 놓고 상반되는 반응의 *species*를 조합하여 실험할 수도 있을 것이다. 나아가 같은 *species* 안에서도 *strain*에 따른 차이도 고려해야 할 것이다.

이러한 접근 방식은 비용과 시간을 고려했을 때 아마도 불가능할 지도 모른다. 아울러 여러 species와 여러 병인적 요인들의 조합이 내놓는 결과의 relevance 역시 임상적으로 해석하기는 난해할 것이다.

제안 2. Convergent Operations

대부분의 연구자들은 한 가지의 실험/시험 기법에 관한 교육을 받는다. 정신과 의사의 경우 임상 외에 별도로 연구 기법에 대한 수련을 받는 경우 대개는 factory analyses 를 비롯한 psychometrics, brain imaging, electrophysiology, genetics, qualitative analysis 등이 있을 것이고 cell biology, animal biology의 영역에서도 비슷하게 각각의 전문 영역이 구축될 것이다. 그 과정에서 특정 기법에 대한 의존도가 높아진다. 유행이 지나거나 특정 기법의 문제가 부각되어도 연구자가 주 연구 방법을 바꾸는 것은 쉽지 않다.

한 가지 해결 방법은 앞으로 연구인력을 양성하는 과정에서 여러 실험 기법을 골고루 익히도록 교육 시스템을 바꾸는 것이다. 하지만 아카데미아에서 이러한 대규모 행적적 변화는 현실적으로 요원한 일일 수도 있다.

대안으로는 각기 다른 기법을 가진 연구자들이 하나의 연합체를 만들어 한 주제를 가지고 함께 고민하고 연구해나가는 것이다.

제안 3. Repositioning

연구자 개개인의 기법적 고착화보다 더욱 우려되는 문제는 분야 전체가 고정된 틀을 벗어나지 못하는 것이다. 앞서 언급했듯 PPI는 discriminant validity를 가지지 못한다. 즉, PPI에서 pharmacologic effect가 나타나는 약물이 있다면 조현병을 넘어서 불안장애, 주의력결핍장애 등에서도 가능성을 검토해볼 것을 제안한다. 마찬가지로 현재 조현병의 신약 개발에 쓰이고 있는 동물 실험 외에 우울증, 치매, 불안 등에 쓰이고 있는 동물 실험의 결과도 조현병에 적용가능한지를 검토해볼 수 있겠다. PPI 뿐만 아니라 다른 실험도 재해석의 여지가 있다. 그림 5는 하나의 예시로 각각의 가능성에 대한 심층적 분석과 고민이 필요하다. 이러한 재해석을 통해 보다 임상적 현상과 가까운 방향으로 수정하여 동물실험이 정신과 신약개발 과정에서 기대되는 역할을 하게 되기를 바란다.

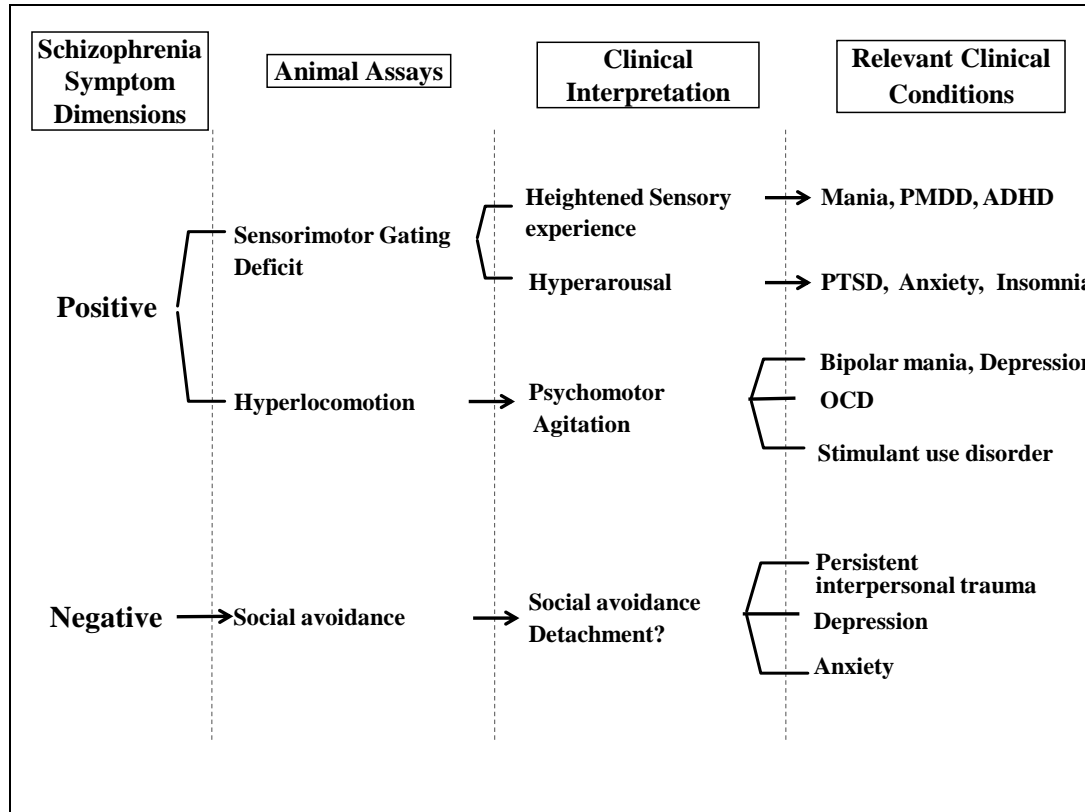


그림 6. Repositioning of animal pharmacology assays

특정 동물 실험을 한 질환에 국한하여 생각하기 보다는 다양한 질환에서의 응용 가능성을 생각해볼 수 있을 것이다.

참고 문헌

- Arrowsmith, J (2011). Trial watch: Phase II failures: 2008-2010. *Nat Rev Drug Discov*, (pp. 10(5):328-329).
- Conn, PJ & Roth, BL (2008). Opportunities and Challenges of Psychiatric Drug Discovery: Roles for Scientists in Academic, Industry, and Government Settings. *Neuropsychopharmacology*, (pp.33:2048-2060).
- Davis, M (1980) Neurochemical modulation of sensory-motor reactivity: Acoustic and tactile startle reflexes. *Neurosci Biobehav Rev*, (pp. 4(2): 241-263).
- Fone, K (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, (pp. 32(6):1087-102).
- Kay, SR (1989). *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia: Assessment and Research*. NY: Brunner/Mazel Publishing.
- Koch, M & Schnitzler, HU (1997). The acoustic startle response in rats—circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behav Brain Res*, (pp. 89(1-2): 35-49).
- Lapiz, M (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol*, (pp. 33(1):13-29).
- Lodge, D (2009). A loss of parvalbumin-containing interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci*, (pp. 29(8):2344-54).
- Macêdo, D (2012). Animal models of prenatal immune challenge and their

- contribution to the study of schizophrenia: a systematic review. *Braz J Med Biol Res*, (pp. 45(3):179-86).
- Moore, H (2006). A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, (pp. 60(3):253-64).
- Peter, C & Zhang, M (2009). The Behavioral Assessment of Sensorimotor Processes in the Mouse: Acoustic Startle, Sensory Gating, Locomotor Activity, Rotarod, and Beam Walking. In: BuccafuscoJJ, eds. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Tseng, K (2009). The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav Brain Res*, (pp. 204(2):295-305).
- Tversky, A & Kahneman, D (1974). Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science*, (pp. 185(1257):1124-1131).
- Young, J (2007). A reverse-translational approach to bipolar disorder: rodent and human studies in the Behavioral Pattern Monitor. *Neurosci Biobehav Rev*, (pp. 31(6):882-896).
- 염선영, 강병철, 권준수 (2013). Lost in Translation: Clinician reflections on the pharmacological assays for psychiatric drug development. *한국제약의학회지*, (pp. 9(2):20-28).
- 염선영, 강병철, 권준수 (2013b). 조현병 신약개발에 사용되는 동물실험에 대한 고찰. *한국제약의학회지*, (pp. 9(2):29-38).

Abstract

It has been quite a while since the psychiatric community has seen a breakthrough innovation in the treatment of schizophrenia. The currently available treatments have delivered significant improvements in the lives of patients and families, but the solutions still have long ways to go. If unmet medical need continues to exist, and our understanding of schizophrenia is progressing, then what is hindering the delivery of new remedies to the clinic?

Perhaps one answer is that all the progresses are occurring in disintegrated fashion. That is, the molecular biologists are making advances in cell research, the neuroimaging experts and electrophysiologists are advancing their techniques, biologists working with in vivo models are developing more and more genetic animal models, and psychiatrists are busy understanding the manifest symptoms and trying to modify underlying causes, all in the remoteness of their respective comfort zones. Are we sufficiently communicating with each other to gear progress towards maximal relevance for the patients?

The aim of this paper is to facilitate the beginning of such cross-disciplinary discussions. It attempts to understand and reflect on animal assays used in drug development in schizophrenia from the perspective of clinical relevance.

The paper begins with an introduction of how animal assays are used in psychiatric drug development in general, followed by a review of the frequently used preclinical assays in schizophrenia drug development. It concludes with a cautious outlook on where the field may be headed. The bottom line is, we need to find ways to progress together and increase translatability of each other's research.

Keywords: schizophrenia, drug development, animal assays, model animals, psychopharmacology

Student number: 2012-22707