

조현병 치료보조제로서 오메가-3 지방산에 대한 국내외 논문분석

차현수
세한대학교 간호학과

Analysis of Studies on Omega-3 Fatty Acids as a Supplement to treat Schizophrenia

Hyun-su Cha
Department of Nursing, Sehan University

요약 본 연구의 목적은 조현병 치료 보조제로 오메가-3 지방산을 사용하기 위하여 오메가-3 지방산이 조현병 환자와 조현병이 유도된 동물에게 미치는 효과를 파악하는 것이다. 문헌 검색은 '오메가-3 지방산' 'Omega-3 Fatty Acids', 'Docosahexaenoic Acids', 'Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester', '조현병', 'schizophrenia' 등을 검색어로 하여 한국 교육 학술 정보원, 국회 도서관, Pubmed, CINAHL 등을 통해 2001년 1월부터 2020년 12월까지 발표된 연구 논문을 검색하였다. 연구자가 원본을 확인한 후, 선정된 9편의 논문을 최종 분석하였다. Scottish Intercollegiate Guideline Network의 체크리스트로 논문의 질적 평가를 실시한 결과 10점 만점에 9점인 연구가 3편, 8점인 연구가 5편, 7점인 연구가 1편 이었다. 오메가-3 지방산 투여량은 1g/일 - 4g/일 이었고, 투여 횟수는 1회/일 - 2회/일 이었고, 투여 기간은 12주, 16주, 26주, 2년 동안 또는 조현병이 재발할 때까지 이었다. 분석한 연구 결과에 의하면 오메가-3 지방산은 정신 증상, 뇌, 혈액 등에 변화를 일으켜 조현병 증상을 감소시키는 효과가 있었다. 향후 조현병 치료보조제로 오메가-3 지방산이 이용되기를 바란다.

Abstract This study identifies the effects of omega-3 fatty acids on patients with schizophrenia and animals induced by schizophrenia, in order to use omega-3 fatty acids as a supplement for treating schizophrenia. Literature searches included articles from January 2001 to December 2020, and search terms included the terms "Omega-3 fatty acids", "Docosahexaenoic Acids", "Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester", and "Schizophrenia". After the original articles were reviewed by the researcher, nine papers selected by me were finally analyzed. The Scottish Intercollegiate Guideline Network's checklist was applied for a qualitative evaluation of the papers. From a total of 10 points, three studies scored 9, five studies scored 8, and one study scored 7. Omega-3 fatty acid dose administered was 1g/day-4g/day for a duration of 12 weeks, 16 weeks, 26 weeks, 2 years, or until schizophrenia recurred. Our analysis revealed that administering omega-3 fatty acids reduces the symptoms of schizophrenia by altering the psychological symptoms, and the physiology of the brain and blood. We believe that omega-3 fatty acids have the potential to be used as supplements to treat schizophrenia.

Keywords : Fatty Acids Omega-3, Docosahexaenoic Acids, Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester, Schizophrenia, Review Literature as Topic

본 논문은 2021년 세한대학교 교내 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

*Corresponding Author : Hyun-su Cha(Sehan Univ.)

email: cha-hyn-su@hanmail.net

Received May 31, 2021

Accepted September 3, 2021

Revised June 21, 2021

Published September 30, 2021

1. 서론

1.1 연구의 필요성

조현병은 초기 성인기에 발병하여 망상, 환청, 와해된 언어, 정서적 둔마, 인지 기능 장애 등의 증상을 보이는 정신질환으로[1] 조현병의 증상은 양성증상(망상, 환청)과 음성증상(말실력 부족, 부적절한 반응, 무관심)으로 나뉜다. 조현병은 장소와 시대에 무관하게 전 세계인구의 약 1%가 걸리는 정신장애이다[2]. 우리나라의 경우 평생 한번이라도 망상, 환청 등의 증상을 경험한 사람은 총 인구의 약 1.8%로 약 71만 명 정도의 많은 인구가 고통 받고 있다[3].

조현병은 잦은 재발을 보이는 만성 질환이다[4]. 조현병 환자가 약물을 복용하지 않을 경우 1년 이내에 50%에서 조현병이 재발한다고 한다[5]. 최소한 1년 동안 항정신약물로 안정된 조현병 환자 53명을 대상으로 실시한 또 다른 연구[6]는 약물을 중단했을 때 78%가 1년 내에 조현병이 재발하였고 98%가 2년내에 조현병이 재발하였다고 보고하였다.

조현병 환자의 기대수명은 일반인보다 10년[7]에서 20년[8] 짧으며 이는 신체 질환등의 문제와 관련성이 있다[8]. 조현병 환자의 평균수명을 줄이는 요소로는 자살, 흡연, 당뇨병, 고지혈증, 운동부족 등을 원인으로 하는 심혈관질환, 폐암 등과 같은 호흡기 질환, AIDS 같은 감염성 질환 등이 제시되어 왔다[7]. 조현병 환자의 사망위험은 정신과적 문제보다는 신체적인 문제로 기인하는 요인이 더 크고 특히 심혈관 및 내분비계 질환이 큰 역할을 한다[9-11].

조현병 발병 원인으로 가장 선도적인 가설은 뇌의 도파민 수치가 높아져서 조현병이 발병된다는 것이다. 뇌에서 도파민의 과다 합성과 도파민의 잘못된 분비조절이 조현병을 일으킨다고 본다[12]. 조현병 치료를 위한 항정신병 약물들로 도파민 수치를 정상으로 조절하는 주 치료제가 처방되는데 이러한 약물들은 조현병 증상을 완화시키고 조현병의 재발을 방지한다[13].

조현병 치료약물로 초기에 정형 항정신병 약물이 개발되었다가 최근 새로운 치료약물인 비 정형 항정신병 약물(atypical antipsychotic drugs)이 개발되어 조현병 환자는 예전보다는 좋은 경과를 기대할 수 있게 되었다. 비 정형 항정신병 약물 투약으로 조현병 양성증상은 개선되었으나 음성증상과 인지기능 장애는 큰 차이를 보이지 않고 있다[14,15]. 비 정형 항정신약물이 안정된 치료 효과에도 불구하고 체중증가, 당뇨, 고혈압, 지질이상

(dyslip-idemia), 혈청 프로락틴의 증가 등 다양한 부작용을 보이는 것으로 알려져 있다[16,17]. 이러한 조현병 치료제의 제한점 때문에 조현병은 여전히 질병과 관련된 장애에 있어 전 세계적으로 10위 안에 드는 질환이다[18].

최근 들어 면역력 장애와 감염이 조현병의 위험인자로 논의되고 있다[19]. 면역력 장애와 감염 중에서도 특별히 환경 요인과 식이요법에 의한 만성 염증이 조현병 발병과 조현병 발병 후 증상의 악화나 완화에 관여하는 인자로 논의되고 있다[19,20]. 만성염증이 조현병을 발생시키고 악화시키는 위험인자임을 시사한다[21-24].

인터류킨(IL:Interleukin, 이하 IL)-1 α , IL-6, IL-12, 종양 괴사 인자(TNF:tumor necrosis factor, 이하 TNF)- α , 변형성장인자 (TGF:transforming growth factor, 이하 TGF)- α 를 포함한 염증성 사이토카인의 수치가 조현병 환자에서 증가했다[25,26]. 염증성 사이토카인의 증가를 보이는, 만성염증, 면역력 장애 등은 신경 전달 체계에 영향을 미친다. 만성염증을 유발하는 식이는 신경염증, 프로염증 사이토카인, 마이크로글리아 활성화 외에도 조현병을 유도하는 신경염증을 악화시킨다.

오메가3 지방산은 염증반응의 조절자인 핵인자 카파 B(nuclear factor kappa B)의 억제[27]에 의해 염증에 중추적인 역할을 하며, IL-1, IL-6, 종양 괴사 인자(TNF)- α 와 같은 염증성 사이토카인의 수치를 감소시킴으로써 항염증 변화를 보인다[28]. 오메가-3 지방산은 조현병의 양성, 음성 증상을 개선하는 부가적인 치료 수단으로 제시되고 있다[29-31].

오메가-3 지방산은 오메가-6 지방산과 함께 우리 몸을 구성하는 주된 지방산이다. 지방은 일반적으로 상온에서 고체로 존재하는 포화지방산과 액체나 부드러운 상태로 존재하는 불포화지방산으로 나뉘는데, 불포화지방산의 대표적인 오메가-3 (EPA:Epicosa Pentaenoic Acid, 이하 EPA, DHA:Docosa Hexaenoic Acid, 이하 DHA)와 오메가-6(리놀레산, 아라키돈산) 등은 세포막, 뇌신경세포, 망막 세포막의 중요한 구성성분으로 매우 중요한 역할을 한다[32]. 오메가-3 지방산은 ALA:Alpha Linoleic Acid, 이하 ALA, EPA, DHA를 포함한다. ALA는 그 자체로서 생리적인 기능이 없으며 ALA는 EPA로의 전환율이 매우 낮아 오메가-3 지방산의 경우는 EPA와 DHA가 대표적이라고 할 수 있다[33].

오메가-6 지방산인 아라키돈산은 류코트리엔, 아이코사노이드, 프로스타글란딘 등 다양한 염증성 신호전달물질의 전구체인 것이 알려졌으며, 오메가-3 지방산은 오메가-6 지방산에 대한 저해작용을 하여 아라키돈산이 염

증성 신호전달물질로 전환되는 것을 낮춘다[34-36]. 오메가-3 지방산인 EPA와 DHA로부터 유래하는 리졸빈(Resolvin)과 프로텍틴(Protectin)은 적극적으로 만성 염증을 억제한다[37].

오메가3 지방산이 조현병을 개선하는 효과를 보인다는 연구결과들이 있으나, 효과가 없다는 연구결과도 존재한다. 오메가3 지방산은 정신분열증과 대사 증후군을 가진 피험자에게 뇌에서 유래된 신경성 인자(brain-derived neurotrophic factor) 증가와 염증성 사이토카인, CRP, IL-6, TNF- α 감소로 인지 기능을 향상시켰다[38]. 그러나 6주 동안 비교적 많은 양(1일 3g)의 오메가3 지방산을 투여하였으나 조현병 증상에 별다른 영향을 미치지 않았다는 연구결과[39]도 있다.

이처럼 오메가3 지방산이 조현병에 미치는 효과를 소개하는 논문들이 있으나 이러한 효과를 체계적으로 분석한 연구는 부족한 실정이다. 오메가-3 지방산이 조현병에 미치는 효과를 분석한 연구로 한 편의 연구[40]가 있다. [40]의 연구는 문헌검색 전략, 자료 추출 방법, 자료 분석 방법 등이 생략되어 있고, 문헌의 질적 평가를 하지 않아서 문헌 분석이 체계적이지 못하다. 따라서, 본 연구에서는 오메가3 지방산이 조현병 환자나 조현병으로 유도된 동물에 미치는 효과를 체계적으로 분석함으로써, 오메가3 지방산이 조현병 치료에 효과가 있는지에 대한 통합적 근거를 제시하고자 한다. 이로 인하여 조현병으로 고통 받고 있는 이들에게 실제적인 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다.

1.2 연구의 목적

본 연구는 2001년 1월부터 2020년 12월까지 실시된 오메가-3 지방산이 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물에게 미치는 효과를 조사한 연구의 현황을 파악하기 위한 것으로 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물에게 오메가-3 지방산의 효과를 조사한 연구관련 특성을 파악한다.

둘째, 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물에게 오메가3 지방산의 효과를 조사한 연구에서 사용된 오메가-3 지방산 투약 특성을 분석한다.

셋째, 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물에게 오메가3 지방산의 효과를 조사한 연구의 결과 변수, 효과성, 작용기전 등을 파악한다.

2. 연구방법

2.1 연구설계

본 연구는 오메가-3 지방산이 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물에게 미치는 효과를 검증한 실험연구들에 대한 체계적 문헌고찰 연구이다.

2.2 핵심질문

2.2.1 대상자(Participants)

DSM-IV:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, Fourth Edition, 이하 DSM-IV,에 의거 조현병으로 진단받은 자와 조현병으로 유도된 동물. (대상자가 사람인지 동물인지에 따라 대상자 선정방법, 실험방법 등이 크게 달라지므로 대상자를 사람과 동물로 구분하였다.)

2.2.2 중재법(Intervention)

본 연구에서는 오메가-3 지방산을 투여하는 연구를 대상으로 하였다.

2.2.3 중재결과(Outcomes)

본 연구의 변수는 정신 증상 변수, 신체계측변수, 뇌 검사 변수, 혈액 검사 변수 등 4개의 변수이다.

2.2.4 연구유형(Type of studies)

실험연구만을 포함하였다.

2.3 문헌검색 전략

본 연구는 최근 20년간 국내외 학술지에 게재된 연구 논문 중 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물을 대상으로 오메가3를 투여하여 조현병 증상 감소 효과성을 검증한 실험논문을 분석 대상으로 하였다. PRIMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis) 가이드[41]에 따라 자료를 수집하였다. 문헌검색은 2001년 1월부터 2020년 12월까지 발표된 연구 중에서 한국 교육 학술 정보원(www.riss4u.net), 한국 학술 정보(kiss.kstudy.com), 국회 도서관, pubmed, CINAHL, 등의 전자 자료 검색도구를 이용하여 학술지 게재논문을 검색하였다. 대상자 유형과 관련된 검색어는 오메가-3 지방산(Fatty Acids Omega-3, Docosahexaenoic Acids, Eicosapentaenoic Acid

Ethyl Ester.), 조현병(schizophrenia) 등이었다.

2.4 자료추출 및 분석방법

선별단계에서 2385편의 제목과 초록을 검토하여 주제와 관련없는 2350편을 제외하였다. 선정단계에서 선정기준과 제외기준에 따라 검토하였다. 선정기준은 1)조현병 환자나 조현병으로 유도된 동물을 대상으로 한 연구 2)오메가-3 지방산 중재 효과를 검증한 연구 3)실험 연구 4)언어가 한국어나 영어로 된 연구였고, 제외기준은 1)질적 연구, 리뷰 연구, 2)중복 게재 연구였다.

선정된 자료를 일관되게 분석하려고 원문분석기록지를 작성하였다. 원문분석기록지에 포함된 내용은 저자, 연구 제목, 출판연도, 연구 설계, 연구 영역, 연구 대상자 수, 대상자의 수, 중재 용량, 중재 빈도, 중재 기간, follow up 기간, 종속변수, 자료 분석 방법, 연구결과 등이다.

선정된 자료의 일반적 특성은 실수와 백분율로 구하고 연구 방법과 연구 결과는 원문분석기록지를 사용하였다.

2.5 문헌평가

선정된 연구 논문들은 Jeong[42]의 질적 평가기준과 Scottish Intercollegiate Guideline Network[43]에서 제안한 체크리스트 등을 사용하여 평가하였다. 평가 틀에 포함된 항목은 연구 설계, 대상자 선정의 근거, 대상자수 선정기준, 무작위 할당, 이중 맹검, 통계기법의 적절성, 도구의 신뢰도, 중도 탈락률(20% 미만), 중재시행 장소(2곳 이상), 결과의 임상적 유용성 등 10가지이다. 해당 논문에 각 항목이 아니면 '0'점을, 해당되면 '1'점을 부여한 후 이들 총합을 최종 점수 란에 표기하였다.

3. 연구결과

3.1 최종 문헌선택 결과

선정된 문헌은 총 2385편이었으며 제목과 초록을 검색하여 선정한 결과 총 2350편이 배제되었고, 이후 원문을 통해 문헌을 선정한 결과 26편(오메가3 지방산이 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물에게 미치는 효과 기술이 불분명한 연구 10편, 원문이 제공되지 않고 초록만 제공된 연구 10편, 증례 연구 4편, 프로포잘 연구 2편)이 추가로 배제되어 최종 분석에는 9편의 문헌이 선정되었다.

3.2 최종분석에 포함된 논문의 일반적 특성

2001년부터 2020년까지 20년 동안 실시한 오메가3가 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물에게 미치는 효과에 대한 연구 중 체계적 문헌고찰에 최종 선정된 문헌들의 일반적 특성을 분석하였다[Table 1].

문헌이 게재된 시기는 2001년-2005년이 3편 (33.3%), 2011년-2015년이 3편 (33.3%), 2016년-2020년이 3편 (33.3%) 이었다. 실험설계는 무작위 대조군 사전사후 설계가 9편 (100%)이었다. 연구 대상자는 50명-100명이 4편 [44-46,48,51]으로 가장 많았고 101명-150명이 2편[49,52], 150명 이상[47], 미상[50]이 각 각 1편씩이었다.

Table 1. General Characteristics of Studies (N=9)

Variable	Category	n(%)
Publication year	2001-2005	3(33.3)
	2006-2010	0(0)
	2011-2015	3(33.3)
	2016-2020	3(33.3)
Study design	RCT	9(100)
Number of participant	11-50	1(11.1)
	51-100	4(44.4)
	101-150	2(22.2)
	>150	1(11.1)
	Un Report	1(11.1)

3.3 문헌의 질적 평가

선정된 9편의 문헌들에 대한 질적 평가를 Table 2 과 같이 실시하였다. 9편 모두 연구 설계와 대상자 선정시 선정기준 등이 잘 명시되었고, 대상자 선정시 무작위 할당방법을 사용하였다. 이중 맹검 연구는 6편 [44,45,48,50-52]이었고 단일 맹검 연구는 1편[47]이었고 쥐를 대상으로 하는 실험연구로 맹검이 필요 없는 연구는 2편 [45,48]이었다.

대상자수 선정을 표본크기 계산에 의해 선정한 논문은 한 편도 없었다. 대상자 중도 탈락률이 20%미만인 논문은 7편 [44,45,47-49,52] 이었다. 9편 모든 연구가 측정도구의 신뢰도 검사를 하고 적절한 통계적 분석방법이 사용하였다. 중재가 임상적으로 관련성이 있는 논문은 8편[45-52]이었다. 이상의 논문의 질적 평가를 종합하면 10점 만점에 9점인 연구가 3편[46,47,52], 8점인 연구가 5편[45,46,48-51], 7점인 연구가 1편[44] 등이었다.

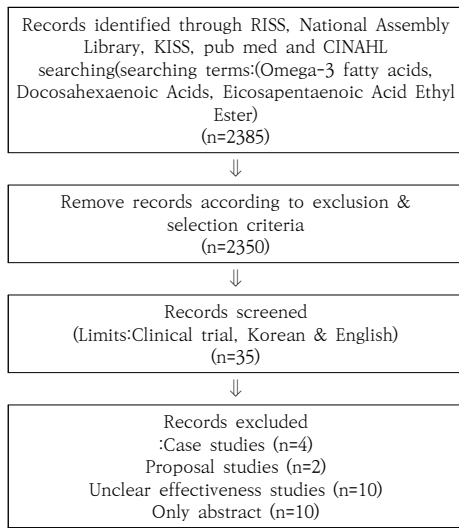


Fig. 1. Flow diagram for study selection

3.4 오메가-3 지방산 증재의 연구방법 분석

체계적 문헌고찰 대상 문헌으로 선정된 9편의 문헌에 대한 연구 방법을 분석하였다(Table 3). 조현병 증상감을 위한 오메가-3 지방산 투여 방법은 오메가-3 지방산의 일종인 3 종류 EPA, DHA, α -LA 모두를 투여한 문헌이 3편[44,46,47], EPA 와 DHA만 투여한 문헌이 2편[45,49], EPA만 투여한 문헌이 4편[48,50-52]이었다.

오메가-3 지방산 일일 투여량은 조현병 환자에게 1g/일 ~4g/일이었고, 조현병이 유도된 쥐에게 0.8g/kg/day ~0.9g/kg/day이었다. 오메가-3 지방산 투여 횟수는 조현병 환자에게 1회/일 또는 2회/일이었고, 조현병이 유도된 쥐에게 1회/일 또는 1회/2일이었다. 오메가-3 지방산 투여 기간은 조현병 환자에게 12주[48-50,52], 16주[51], 26주[45], 2년 동안 또는 조현병이 재발될 때까지[44]이었고, 조현병이 유도된 쥐에게 10일[47] 또는 22일[46] 이었다.

3.5 사용된 결과 변수와 연구 결과 분석

체계적 문헌고찰 대상문헌으로 선정된 9편의 문헌에 대한 결과 변수 및 연구 결과를 분석하였다[Table 4]. 조현병 치료를 위한 오메가-3 지방산 증재 결과변수로는 정신 증상 변수, 신체계측변수, 뇌 검사 변수, 혈액 검사 변수 등 4개가 있다.

정신 증상 변수로는 PANSS total: Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS, total, PANSS positive, PANSS negative, PANSS general, CGI-S: Clinical Global Impression-Schizophrenia, 이하 CGI-S, SOPS: Scale of Prodromal Symptoms, 이하 SOPS, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, 이하 CDSS, SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale, 이하

Table 2. Results of the Scientific Quality Assessment of the Studies

(N=9)

Author (year of publication)	Research design	Participants					Analysis Appropriate statistical techniques	Measurement Reliability	Intervention Intervention site more than 2	Result Clinical relevant	Score
		Random allocation	Blinding	Inclusion criteria	Sample size clearly formulated	Drop out less than 20%					
1. Emsley (2014)	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	7
2. Pawelczyk (2018)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	8
3. Zugno (2015)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	9
4. El-sisi (2016)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	9
5. Peet (2001)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	8
6. Xu (2019)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	9
7. Emsley (2002)	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	8
8. Fenton (2001)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	8
9. Peet (2002)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	9

Y=Yes, N=No.

Table 3. Analysis of treatment regarding the effects of omega-3 fatty acids on schizophrenia

(N=9)

Author (year of publication)	Category	Dosage	Frequency	Duration	Follow up period
1. Emsley (2014)	omega-3 (EPA+DHA+ α -LA)	Exp. EPA 2g/day+ DHA 1g/day+ α -LA 150mg/day	Exp. •1capsule:EPA 500mg+DHA250mg 2capsules twice daily •1capsule: α -LA 150mg 1capsule twice daily	2years or until relapse	PANSS, CGI, SOPS, CDSS :4weekly intervals
	placebo	Con. Olive oil 6capsules/day	Con. Olive oil 3capsules twice daily		SOFAS WHOQoL-BREF, ESRS, laboratory tests:6 monthly intervals
					MATRICES cognitive battery :0,12,24 months
2. Pawelczyk (2018)	omega-3 (EPA+DHA)	Exp. EPA 1320mg/day+ DHA 880mg/day	Exp. 1capsule: EPA 1320mg+ DHA 880mg 3capsules once daily	26weeks	Immediately
	placebo	Con. olive oil 2.2g/day	Con. 1capsule:olive oil 2.2g once daily		
3. Zugno (2015)	Vehicle + Saline,	a.Vehicle + Saline,	Omega-3(EPA+DHA) 0.8g/kg once daily	a:15 days. b:15 days c:7days d:7days	baseline:30days 1st:15days later 2nd:7days later
	Omega-3 + Saline,	b.Omega-3(0.8g/kg) + Saline,	Ketamine 25mg/kg once daily intraperitoneally		
	Vehicle + Ketamine	c.Vehicle + Ketamine (25mg/kg)			
	Omega-3+ Ketamine	d.Omega-3 (0.8g/kg) +Ketamine (25mg/kg)			
4.El-sisi (2016)	placebo	a.vehicle (0.5ml/100 g)	control vehicle	10days	Immediately
	amphetamine	b.amphetamine (2.5mg/kg, s.c)	amphetamine every other day for a total of five doses		
	risperidone 20 min before amphetamine	c.risperidone (0.1mg/kg, i.p)+ amphetamine (2.5mg/kg, s.c)	risperidone 20 min before amphetamine every other day for a total of five doses.		
	celecoxib 20 min before amphetamine	d.celecoxib (5mg/kg, i.p.)+ amphetamine (2.5mg/kg, s.c)	celecoxib 20 min before amphetamine every other day for a total of five doses		
	omega-3 20min before amphetamine	e.omega-3 (0.1g, p.o.)+ amphetamine (2.5mg/kg, s.c)	omega-3 fatty acids 20 min before amphetamine every other day for a total of five doses		
	risperidone and celecoxib 20 min before amphetamine	f.risperidone (0.1mg/kg, i.p)+ celecoxib (5mg/kg, i.p.)+ amphetamine (2.5mg/kg, s.c)	risperidone and celecoxib 20 min before amphetamine every other day for a total of five doses		
	risperidone and omega 3 20 min before amphetamine	g.risperidone (0.1mg/kg, i.p)+ omega-3 (0.1g, p.o.)+ amphetamine (2.5mg/kg, s.c)	risperidone and omega 3 fatty acids 20 min before amphetamine every other day for a total of five doses		
5.Peet (2001)	EPA	a. EPA 2g/day	EPA 2g/day, daily	3months	Immediately
	DHA	b. DHA 2g/day	DHA 2g/day daily		
	Placebo	c. corn oil 2g/day	corn oil 2g/day daily		
6.Xu (2019)	EPA+ DHA	Exp. EPA 720mg/day+ DHA 480mg/day	Exp. EPA 720mg/day+ DHA 480mg/day daily	12weeks	Immediately
	Placebo	Placebo Vitamin E 100mg/day+glycerin +corn oil	Placebo Vitamin E 100mg/day +glycerin+corn oil daily		
		Con. Healthy individuals			
7.emsley (2002)	EPA	Exp. EPA 3g/day	Exp. 1capsule: EPA 500mg 3capsules twice daily	12weeks	0, 3, 6, 9, 12 weeks
	Placebo	Con. liquid paraffin 3g/day	Con. 1capsule:liquid paraffin 1g 3capsules twice daily		

8.Fenton (2001)	EPA	Exp. EPA 3g/day+ Vitamin E 24mg/day	Exp. 1capsule: EPA 500mg+Vitamin E 4mg 6capsules daily	16weeks	0,1,2,4,12,16 weeks
	Placebo	Con. mineral oil+ Vitamin E 24mg/day	Con. 1capsule: mineral oil+Vitamin E 4mg 6capsules/day		
9.Peet (2002)	four placebo	One Active EPA 1g/day	One Active 1capsule:EPA 500mg twice per day	12weeks	Immediately
	one active+ three placebo	One Placebo			
	two active+ two placebo	liquid paraffin 1g/day	One Placebo 1capsule:liquid paraffin 500 mg twice per day		
	four active	a. All four placebo			
		b. One active and three placebo (EPA 1g/day)			
		c. Two active and two placebo (EPA 2g/day)			
	d. All four active (EPA 4g/day)				

EPA=eicosapentaenoic acid, DHA=docosahexaenoic acid, α -LA=alpha linoleic acid, Exp.=Experimental group, Con.=Control group,
PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale,

Table 4. Outcome Variables and Results of the studies

(N=9)

Author (year of publication)	psychological symptoms	Blood	brain	Anthro- metry	Analysis	Result
						Variable (Effects)
1. Emsley (2014)	PANSS total	Glucose		BMI	one-sided logrank test	PANSS total(-)
	PANSS positive	Total cholesterol			post-hoc Bonferroni correction	PANSS positive (-)
	PANSS negative	Bleeding time				PANSS negative (+) ↓
	PANSS general					PANSS general (+) ↓
	CGI-S					CGI-S(-)
	SOPS					SOPS(-)
	CDSS					CDSS(-)
	SOFAS					SOFAS(-)
	MCCB					MCCB(-)
						BMI(-)
						Glucose(-)
					Total cholesterol(-)	
	Bleeding time(-)					
2. Pawelczyk (2018)	CDSS		Global brain volumes cerebro spinal fluid		Monte Carlo permutation cluster analysis,	CDSS (-)
	CGI-S				GAF(-)	
	GAF				Fisher's Exact Test	PANSS Positive(-)
	PANSS Positive		Global brain volumes white matter		Mann-Whitney U test	PANSS Negative(-)
	PANSS Negative				Chi2 test	PANSS General(-)
	PANSS General				Multivariate analysis: Tukey's test post-hoc test	PANSS Total(-)
	PANSS Total		Global brain volumes cerebro spinal fluid(+) ↑			
			Global brain volumes white matter(+) ↑			
					Global brain volumes gray matter(+) ↑	
3. Zugno (2015)		-	AChE activity		ANOVA	a. ketamine group : AChE activity compared to saline group in all brain structures (cortex, hippocampus, striatum)(+) ↑
			gene expression		Post-hoc :Tukey's test	b. Omega-3 + Ketamine group: AChE activity compared to the Omega-3 + Saline group in all brain structures(+) ↑
						c. Omega-3 + Ketamine group:AChE activity compared to Vehicle Ketamine group in all brain structures(+) ↓
						gene expression(-)

4.El-sisi (2016)	Behavioral tests		Brain MDA		Regression analysis	- Behavioral tests - rats with omega-3 fatty acids before amphetamine compared with rats with amphetamine in latency time(+) ↓ - Schizophrenic rats treated with a combination of risperidone and omega-3 fatty acids compared with risperidone alone in latency time(+) ↓ - Y-maze task - rats with omega-3 fatty acids in the number of alternations compared with amphetamine-treated rats(+) ↑ - Schizophrenic rats treated with a combination of risperidone and omega-3 fatty acids in the number of alternations compared with the schizophrenic group treated with risperidone alone.(+) ↑ - Pretreatment of rats with omega-3 in the time required to investigate a foreign rat compared with amphetamine-treated rats(+) ↓ - Schizophrenic rats treated with a combination of risperidone and omega-3 fatty acids in the time required to investigate a foreign rat compared with the schizophrenic group treated with risperidone alone.(+) ↓ - Brain MDA and TNF-a - Combinations of risperidone with either celecoxib or omega-3 fatty acids in Brain MDA and TNF-a(+) ↓
	Y-maze task				Correlation coefficients	
					Kruskal-Wallis test :Scheffe post hoc test.	
					ANOVA:Tukey Kramer post-hoc test	
5.Peet (2001)	PANSS Total				ANOVA	PANSS Total(+) ↓
	PANSS Positive				t-test	PANSS Positive(+) ↓
						EPA group compared with Placebo group
6.Xu (2019)		Fasting glucose		BMI	Fisher's exact test	BMI(-)
		Triglyceride		Waist circumference	Kruskal-Wallis test	Waist circumference(+) ↓
		High density lipoprotein		BP	ANOVA	Fasting glucose(-)
		TNF-alpha				Triglyceride(+) ↓
						High density lipoprotein(-)
						Systolic blood pressure(-)
7.amsley (2002)	PANSS Total				t-test	PANSS Total(+) ↓
	Extrapyramidal Symptom Rating Scale				ANCOVA	Extrapyramidal Symptom Rating Scale (-)
	Parkinsonism					Parkinsonism,(-)
	Dystonia scores					Dystonia scores(-)
	Akathisia scores					Akathisia scores(-)
	Dyskinesia					Dyskinesia(+) ↓

8.Fenton (2001)	PANSS Total				ANOVA	PANSS Total(+) $\downarrow$
	CGI-S				Simple correlations	CGI-S(+) $\downarrow$
	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale					Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(+) $\downarrow$
	Abnormal Involuntary Movement Scale					Abnormal Involuntary Movement Scale(-)
	Simpson-Angus Rating Scale					Simpson-Angus Rating Scale(-)
	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status					Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status(-)
	PANSS psychopathology subscale					PANSS psychopathology subscale(-)
9.Peet (2002)	PANSS Total				Logistic regression	PANSS Total(+) $\downarrow$
	PANSS Positive				Linear regression	PANSS Positive(-)
	PANSS Negative				Dunnett's test	PANSS Negative(-)
	PANSS General				ANCOVA	PANSS General(+) $\downarrow$
	MADRS				Simple t-test	MADRS(-) in patients on clozapine 2 g/day EPA compared with placebo

PANSS= The Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S=Clinical Global Impression-Schizophrenia, SOPS=Scale of Prodromal Symptoms, CDSS=Calgary Depression Scale for Schizophrenia, SOFAS=Social and Occupational Functioning Assessment Scale, MCCB=MATRICES (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery, BMI=Body Mass Index, GAF=Global Assessment of Functioning Scale, AChE=acetylcholinesterase, MDA=methyl diamphetamine, TNF-alpha=Tumor Necrosis Factor-alpha

SOFAS, MCCB:MATRICES (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery, 이하 MCCB, GAF:Global Assessment of Functioning Scale, 이하 GAF, Extrapyramidal Symptom Rating Scale parkinsonism, dystonia scores, akathisia scores, Extrapyramidal Symptom Rating Scale dyskinesia, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, Simpson-Angus Rating Scale, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, Behavioral tests, Y-maze task, MADRS 등이 사용되었다.

신체계측변수로는 BMI: Body Index, 이하 BMI, Waist circumference, Systolic blood pressure, Diastole blood pressure 등이 사용되었다.

뇌 검사 변수로는 Global brain volumes Cerebro spinal fluid, Global brain volumes white matter, Global brain volumes gray matter, Brain MDA:Brain methyl diamphetamine, 이하 Brain MDA, AChE activity:Acetyl CHolin Esterase activity, gene

expression) 등이 사용되었다.

혈액 검사 변수로는 Fasting glucose, Triglyceride, High density lipoprotein, TNF-alpha:Tumor Necrosis Factor-alpha, 이하 TNF-alpha, Glucose, Total cholesterol, Bleeding time 등이 사용되었다.

정신 증상 변수 중 PANSS negative과 PANSS general이 각각 감소한 문헌이 1편[44], PANSS total이 감소한 문헌이 4편[48,50-52], PANSS positive가 감소한 문헌이 1편[48]이었다. Dyskinesia이 감소한 문헌이 1편[50], CGI-S와 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale이 각각 감소한 문헌이 1편[51], Behavioral tests와 Y-maze task에서 호전을 보인 문헌이 1편[47]이었다. 신체계측변수 중 Waist circumference이 감소한 문헌이 1편[49]이었다. 뇌 검사 변수 중 Global brain volumes cerebro spinal fluid, Global brain volumes white matter, Global brain volumes gray matter이 증가한 문헌이 1편[45], AChE activity가 감소한 문헌이 1편[46], Brain MDA와 Brain TNF-a가 감소한 문헌이 1편[47]이었다. 혈액 검사 변수중 Triglyceride, TNF-alpha 등이 감소한 문헌이 1편[48]이었다.

4. 논의

본 연구는 조현병 환자와 조현병으로 유도된 동물을 대상으로 오메가-3 투여가 미치는 효과를 파악하기 위해 실시되었다. 2001년부터 2020년까지 실시된 연구의 체계적 분석 결과를 바탕으로 조현병 환자에게 치료보조제로 오메가-3 지방산을 투여함으로써 조현병의 증상을 줄이고 건강을 증진시키는데 기여하는 방향에 대해 다음과 같이 논의하고자 한다.

조현병 환자나 조현병으로 유도된 동물을 대상으로 오메가-3 지방산을 투여한 실험연구만을 선별하여 9편 문헌들을 수집하여 체계적으로 고찰하였다. 오메가-3 지방산의 효과는 정신상태 검사결과, 신체계측결과, 혈액 검사 결과, 뇌 검사 결과 등으로 검증하였고, 작용기전은 혈중 호르몬 결과 변화로 검증하였는데 각각의 변수들은 오메가-3 지방산이 조현병 치료보조제로 효과가 있는 것으로 나타났다.

EPA와 DHA를 투여한 군이 위약군에 비하여 좌 뇌의 브로드만 7 및 19 영역 피질두께 손실이 적었다[45]. 이는 오메가-3 지방산이 면역기능을 변화하고 통제하는 기능[53], 산화 스트레스 방어 메카니즘을 자극하는 기능[54,55], 세포자멸사(apoptosis)를 억제하는 기능[56,57] 등으로 신경보호 효과가 있음을 나타낸다.

오메가-3 지방산과 케타민을 혼합 투여한 군은 Vehicle과 케타민을 혼합한 군보다 3군데 뇌 조직(전두엽 피질, 해마, 선조체)에서 AchE activity가 감소하였다[46]. ACh 농도의 감소는 정신분열증을 앓고 있는 환자에게 두드러진 특징인 인지결손과 직접적인 관련이 있다[58,59]. 오메가-3 지방산은 케타민에 의해 유발된 AchE 활동의 증가를 막아 ACh 농도를 상승시켜 인지결손 보호 효과를 보임을 나타내었다[60]. 오메가-3 지방산의 인지 결손 보호 효과는 조현병으로 유도된 쥐에서 실시된 Behavioral tests와 Y-mazet task에서 오메가-3 지방산을 투여한 쥐의 인지력이 향상된 결과로도 알 수 있다[47].

오메가-3 지방산은 조현병으로 유도된 쥐의 뇌에서 Brain MDA와 Brain TNF-alpha를 감소시키고[46], 조현병 환자의 혈중 TNF-alpha를 감소시켰다[49]. Brain MDA는 암페타민으로 조현병이 유도된 쥐에서 조현병을 유발하는 요인이고 Brain TNF-alpha도 신경염을 일으켜 조현병을 유발하는 요인이다. 친염증성 사이토카인 TNF-alpha는 기분과 인지 능력을 향상시키는 세로토닌을 감소시키고 글루타민성 신경전달계통의 신진대사와

해마 시냅스 가소성을 저해한다[60].

오메가-3 지방산이 PANSS negative[44], PANSS positive[48], PANSS general[44,52], PANSS total[48,50-52] CGI-S[51], Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale[51] 등의 결과에서 조현병 증상을 호전시켰다.

오메가-3 지방산이 조현병이 치유된 환자의 재발을 예방하는지에 관한 연구에서 오메가-3 지방산 투여는 조현병의 재발을 예방하지는 못하였다[43]. 위 문헌들을 종합한 결과 오메가-3 지방산을 조현병 환자에게 투여시 조현병을 호전시키는 효과는 있으나, 조현병 재발을 방지할 정도의 효력을 지니지는 못한 것으로 사료된다.

분석된 문헌들은 잘 설계되어 효과성이 정확하게 평가되었다고 사료된다. 9편 문헌 모두 무작위 대조군 설계로 무작위 배정 순서 생성(random sequence generation)을 보고하였고, 쥐를 대상으로 실험한 2편을 제외한 7편 중 6편이 이중 맹검을 보고하고 1편이 단일 맹검을 보고하고 있다.

연구 결과를 일반화하기 위해서는 연구대상자수의 산출근거와 통계기법의 적절성이 충족되어야 한다. 연구대상자수 산출근거를 제시한 문헌은 한 편도 없었고, 중재 그룹당 참가자수가 20명 미만인 문헌은 2편[44,48]이었는데 [43]은 비모수통계를 사용하여 통계기법이 적절하다고 평가되었으나 [48]은 3개의 군(EPA투여 군, DHA투여 군, Placebo 군)으로 나누어 실험하였는데 EPA 투여 군이 15명, DHA 투여 군이 16명, Placebo 군이 14명이었음에도 불구하고 정규성 분포 검증없이 모수통계를 사용하여 통계기법이 적절하지 않았다고 평가되었다.

연구 결과 타당도에 지대한 영향을 미치지 않는 대상자의 탈락률이 20% 미만이므로[42], 중도탈락률이 20% 미만인가를 기준으로 분석한 결과 총 7편[45-49,51-52]이 이에 해당되었다. 중도탈락률이 85%를 보인 [44]에서 중도탈락률이 높은 이유는 연구기간이 2년으로 연구기간이 길었기 때문으로 사료된다.

맹검 실시여부는 오메가-3 지방산의 효과성 측정에 크게 작용할 수 있다. 맹검이 실시되지 않으면 오메가-3 지방산의 효과성이 높게 평가되지만 오메가-3 지방산의 효과성의 경향성이나 일관성을 발견하지 못하게 된다. 맹검 실시여부를 살펴보면 이중 맹검을 실시한 문헌은 6편(66.6%)이고 단일 맹검을 실시한 문헌은 1편(11.1%), 쥐를 대상으로 하여 맹검이 필요 없는 문헌은 2편(22.2%)으로 모든 문헌에서 맹검이 실시되었다.

대조군의 설정에 따라 오메가-3 지방산의 효과 여부

가 다르게 평가될 수 있으므로 정확한 대조군의 선정은 매우 중요하다. 본 문헌들에서는 대조군으로 placebo 군, 무 처치군, 오메가-3 지방산이 아닌 약물 투약 군 등으로 설정하였다. placebo군을 대조군으로 하는 7편의 문헌에서 placebo의 종류와 양이 일관되지 않았다. 향후 연구에서는 종류와 양이 일관된 placebo를 대조군으로 설정할 필요가 있다.

질적 평가에서 모든 변수에서 유의한 결과가 나온 3편 문헌의 평균 점수는 8.7점이었고, 일부 변수에서만 유의한 결과가 나온 6편 문헌의 평균 점수는 8.2점이었다. 논문의 질과 오메가-3 지방산의 효과성간에는 관계가 없는 것으로 사료된다.

본 연구는 보고된 문헌에 한하여만 문헌평가를 했기 때문에 논문의 보고 수준이 평가에 영향을 미쳤을 가능성이 있는 제한점이 있다.

그러나 중재 방법, 중재 효과, 연구방법 등을 자세히 분석하면서도 문헌고찰 기간이 20년으로 길고 국내외 논문을 모두 분석하였다는데 의의가 있다.

5. 결론 및 제언

본 연구는 조현병을 진단받은 환자와 조현병으로 유도된 동물을 대상으로 국내외에서 2001년부터 2020년까지 9편의 실험연구 문헌을 토대로 문헌고찰을 하여 오메가-3 지방산이 조현병 치료보조제로 효과가 있음을 정신 증상의 변화, 신체계측의 변화, 뇌 검사결과의 변화, 혈액 검사결과의 변화로 보였다. 본 연구에서도 나타났듯이 오메가-3 지방산은 정신 증상 변수 중 PANSS negative, PANSS general, PANSS total, PANSS positive Dyskinesia, CGI-S, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale에서 점수가 감소하고 Behavioral tests와 Y-maze task 점수가 향상되어 조현병이 호전되는 효과가 있었다. 신체계측변수 중 Waist circumference이 감소하여 지방대사에 긍정적인 효과를 보였다. 뇌 검사 변수 중 Global brain volumes cerebro spinal fluid, Global brain volumes white matter, Global brain volumes gray matter이 증가하고, AchE activity, Brain MDA 등이 감소하여 조현병의 치료 효과를 보였고, Brain TNF- α 가 감소하여 면역력의 향상효과를 보였다. 혈액 검사 변수중 Triglyceride, TNF- α 등이 감소하여 지방대사의 긍정적인 효과와 면역력의 향상효과가 있었다.

본 연구에서 나타났듯이 오메가-3 지방산은 뇌의 손상을 예방하고 면역력 향상하여 조현병 치료 보조제로 작용하였다. 항 정신병 약물 치료에도 불구하고 음성증상, 인지기능 장애가 남아있고, 항 정신병 약물 치료 부작용으로 인한 지질이상으로 고통받는 조현병 환자에게 치료보조제로 오메가-3 지방산을 투여하기를 바란다.

References

- [1] J. McGrath, S. Saha, J. Welham, O. El Saadi, C. MacCauley, D. A. Chant, "systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology", *Bio Med Central Medicine*, Vol. 2, pp.1-13, 2004.
- [2] S. Saha, D. Chant, J. Welham, J. McGrath, "A systematic review of the prevalence of schizophrenia", *PLoS Medicine*, Vol.2, No.5, pp.413-433, e141, 2005.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- [3] Ministry of Health and Welfare. The epidemiological survey of mental disorders in Korea. Ministry of Health and Welfare Statistics [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 16], Available from: http://www.mohw.go.kr/react/jb/sjb1101ls.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=03320101
- [4] W. Rössler, H. J. Salize, J. van Os, A. Riecher-Rössler, "Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders", *European Neuropsychopharmacology*, Vol.15, No.4, pp.399-409, 2005.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.009>
- [5] S. S. Huang, C. H. Lin, E. W. Loh, H. Y. Yang, C. H. Chan, T. H. Lan, "Antipsychotic formulation and one-year rehospitalization of schizophrenia patients: a population-based cohort study", *Psychiatric Services*, Vol.64, No.12, pp.1259-1262, 2013.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201200506>
- [6] M. Gitlin, K. Nuechterlein, K. L. Subotnik, J. Ventura, J. Mintz, D.L. Fogelson, et al. "Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia" *The American Journal of Psychiatry*, Vol.158, No.11, pp.1835-1842, 2001.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1835>
- [7] J. White, R. Gray, M. Jones. "The development of the serious mental illness physical Health Improvement Profile", *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, Vol.16, No.5, pp.493-498, 2009.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01375.x>
- [8] T. M. Lauren, M. Nordentoft, P. B. Mortensen, "Excess early mortality in schizophrenia". *The Annual Review of Clinical Psychology*, Vol.10, pp.425-448, 2014.
DOI:

- <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- [9] A. J. Mitchell, D. Vancampfort, K. Sweers, R. Van Winkel, W. Yu, M. De Hert, "Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders -a systematic review and meta analysis", *Schizophrenia Bulletin*, Vol.39, No.2, pp.306-318, 2013.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
 - [10] J. C. Ratliff, L. B. Palmese, E. L. Reutenauer, V. H. Srihari, C. Tek, "Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness" *Psychosomatics*, Vol.54, No.1, pp.67-73, 2013.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2012.03.001>
 - [11] C. H. Hennekens, A. R. Hennekens, D. Hollar, D. E. Casey, "Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease", *American Heart Journal*, Vol.15, No.6, pp.1115-1121, 2005.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
 - [12] O. D. Howes, S. Kapur, "The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway" *Schizophrenia Bulletin*, Vol.35 No.3, pp.549-562, 2009.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
 - [13] H. A. Pincus, "From PORT to policy to patient outcomes: crossing the quality chasm", *Schizophrenia Bulletin*, Vol.36, No.1, pp.109-111, 2010.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp142>
 - [14] National Institute for Clinical Excellence, Health National Collaborating Centre for Mental, "Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care", 2002.
 - [15] B. J. Kinon, L. Chen, H. Ascher-Svanum, V. L. Stauffer, S. Kollack-Walker, W. Zhou, *et al.* Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent Response in the Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, Vol.35, pp.581-590, 2010.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.164>
 - [16] S. R. Marder, S. M. Essock, A. L. Miller, R. W. Buchanan, D. E. Casey, J. M. Davis, *et al.* Physical health monitoring of patients with schizophrenia, *American Journal Psychiatry*, Vol.161, No.8, pp.1334-1349, 2004.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1334>
 - [17] D. W. Haupt, "Different metabolic effects of antipsychotic treatments", *European Neuropsychopharmacology*, Vol.16, No.3, pp.149-155, 2006.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.06.003>
 - [18] M. S. Ritsner, A. Gibel, "Quality of life impairment syndrome in schizophrenia. Quality of life impairment in schizophrenia, mood and anxiety disorders", Springer, pp.173-226, 2007.
 - [19] M. E. Benros, P. R. Nielsen, M. Nordentoft, W. W. Eaton, S. O. Dalton, P. B. Mortensen, "Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study", *The American Journal of Psychiatry*, Vol.168, No.12, pp.1303-1310, 2011.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030516>
 - [20] N. Müller, "Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations", *Schizophrenia Bulletin*, Vol.44, No.5, pp.973-982, 2018.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sby024>
 - [21] B. J. Miller, K. H. Herzig, J. Jokelainen, T. Karhu, S. Keinänen-Kiukaanniemi, M. R. Järvelin, J. Veijola, H. Viinamäki, P. Tanskanen, E. Jääskeläinen, M. Isohanni, M. Timonen, "Inflammation, hippocampal volume, and cognition in schizophrenia: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966" *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Forthcoming 2020.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1007/s00406-020-01134-x>
 - [22] H. Q. Cai, V. S. Catts, M. J. Webster, C. G. Alletly, D. Liu, M. O'Donnell, T. W. Weickert, C. S. Weickert, "Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation", *Molecular Psychiatry*, Vol.25, No.4, pp.761-775, 2020.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0235-x>
 - [23] G. Fond, C. Lançon, T. Korchia, P. Auquier, L. Boyer, "The role of inflammation in the treatment of schizophrenia", *Frontiers in Psychiatry*, Vol.11, Article160, 2020.
DOI:<https://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.00160>
 - [24] D. Mongan, M. Ramesar, M. Föcking, M. Cannon, D. Cotter, "Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment", *Early Intervention in Psychiatry*, Vol.14, pp.385-397, 2020.
 - [25] L. P. Francesconi, A. T. Victorino, I. A. Salah, V. H. Cordova, E. Dias da Rosa, L. Oliveira, R. V. Jacobus, P. S. Belmonte de Abreu, K. M. Ceresér, "Proinflammatory and anti-inflammatory biomarkers in schizophrenia and influence of simvastatin on the interleukin-6", *International Clinical Psychopharmacology*, Vol.34, No.2, pp.84-88, 2019.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1097/YIC.0000000000000241>
 - [26] S. Momtazmanesh, A. Zare-Shahabadi, N. Rezaei, "Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review", *Frontiers in Psychiatry*, Vol.10, Article 892, 2019
DOI:<https://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2019.00892>
 - [27] P. C. Calder, "Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man", *Biochemical Society Transactions*, Vol.45, No.5, pp.1105-1115, 2017.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1042/BST20160474>

- [28] K. Albracht-Schulte, N. S. Kalupahana, L. Ramalingam, S. Wang, S. M. Rahman, J. Robert-McComb, N. Moustaid-Moussa. "Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: A mechanistic update" *Journal of Nutritional Biochemistry*, Vol.58, pp.1-16, 2018.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>
- [29] W. Tang, Y. Wang, F. Xu, W. Fan, Y. Zhang, K. Fan, W. Wang, Y. Zhang, C. Zhang, "Omega-3 fatty acids ameliorate cognitive dysfunction in schizophrenia patients with metabolic syndrome" *Brain, Behavior, and Immunity*, Vol.88, pp.529-534, 2020.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.034>
- [30] S. Mitra, R. Natarajan, D. Ziedonis, X. Fan, "Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia", *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Vol.78, pp.1-11, 2017.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.005>
- [31] D. M. Zhu, Y. Liu, A. G. Zhang, Z. X. Chu, Q. Wu, H. Li, J. F. Ge, Y. Dong, P. Zhu, "High levels of vitamin D in relation to reduced risk of schizophrenia with elevated C-reactive protein", *Psychiatry Research*, Vol.228, No.3, pp.565-570, 2015.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.051>
- [32] J. S. Park, "Maternal and paternal nutrition before conception", *The Journal of Korean Medical Association*, Vol.54, No.8, pp.818-824, 2011. }
DOI:<https://dx.doi.org/10.5124/jkma.2011.54.8.818>
- [33] Y. Park, "Omega-3 index as a risk factor for cardiovascular disease and its application to Korean population", *The Korean Journal of Obesity*, Vol.19, No.1, pp.1-8, 2010.
- [34] Y. J. Kim, H. J. Kim, J. K. No, H. Y. Chung, G. F. ernandes, "Anti-inflammatory action of dietary fish oil and calorie restriction", *Life Sciences*, Vol.78, No.21, pp.2523-2532, 2006.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.034>
- [35] D. Bagga, L. Wang, R. F. arias-Eisner, J. A. Glaspy, S. T. Reddy. "Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion", *Proceedings of National Academt of Sciences of the United States of America*, Vol.100, No.4, pp.1751-1756, 2003.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0334211100>
- [36] W. L. Smith, "Cyclooxygenases, peroxide tone and the allure of fish oil", *Current Opinion Cell Bioogy*, Vol.17, No.2, pp.174-182, 2005.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2005.02.005>
- [37] T. L. Lawrence, D. A. Willoughby, D. W. Gilroy, "Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation", *Nature Reviews Immunology*, Vol.2, pp.787-795, 2002.
- [38] W. Tang, Y. Wang, F. Xu, W. Fan, Y. Zhang, K. Fan, W. Wang, Y. Zhang, C. Zhang,. "Omega-3 fatty acids ameliorate cognitive dysfunction in schizophrenia patients with metabolic syndrome", *Brain Behavior and Immunity*, Vol.88, pp.529-534, 2020.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.034>
- [39] W. S. Fenton, F. Dickerson, J. Boronow, J. R. Hibbeln, M. Knable. "A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia", *American Journal of Psychiatry*, Vol.158, No.12, pp.2071-2074, 2001.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1176/appi.aip.158.12.2071>
- [40] H. Y. Cha, S. J. Yang, "Anti-Inflammatory Diets and Schizophrenia", *Clinical Nutrition Research*, Vol.9, No.4, pp.241-257, 2020.
DOI:<https://dx.doi.org/10.7762/cnr.2020.9.4.241>
- [41] A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gotzsche, J. P. A. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen, D. Moher, "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration", *The British Medical Journal*, Vol.339, Article ID b2700, 2009. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- [42] S. H. Jeong, "Systematic Review of the Literatures on Music Intervention for Neurological Patients in Korea", *Journal of Korean Biological Nursing Science*, Vol.15, No.12, pp.65-73, 2013.
DOI:<https://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.65>
- [43] Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)(2013, April 26). Methodology checklist 2: Randomized controlled trials. Retrieved May 09, 2013,
- [44] R. Emsley, B. Chiliza, L. Asmal, S. D. Plessis, L. Phahladira, E. V. Niekerk, S. J. V. Rensburg, B. H. Harvey, "A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia", *Schizophrenia Research*, Vol.158, No.1-3, pp. 230-235, 2014.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.004>
- [45] T. Pawelczyk, E. Piątkowska-Janko, P. Bogorodzki, P. Gębski, M. Grancow-Grabka, E. Trafalska, N. Żurner, A. Pawelczyk, "Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia: A secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study", *Schizophrenia Research*, Vol.195, pp.168-175, 2018.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.013>
- [46] A. I. Zugno, H. Chipindo, L. Canever, J. Budni, A. A. D. Castro, M. B. D. Oliveira, A. S. Heylmann, P. G. Wessler, F. D. R. Silveira, L. S. Damázio, G. A. Mastella, L. W. Kist, M. R. Bogo, J. Quevedo, C. S. Gama, "Omega-3 fatty acids prevent the ketamine-induced increase in acetylcholinesterase activity in an animal model of schizophrenia", *Life Sciences*, Vol.121, pp.65-69, 2015.

- [47] A. E.-S. El-Sisia, S. S. Sokkara, M. E.-S. El-Sayada, E. S. Ramadanb, E. Y. Osmama, "Celecoxib and omega-3 fatty acids alone and in combination with risperidone affect the behavior and brain biochemistry in amphetamine-induced model of schizophrenia", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol.82, pp.425-431, 2016.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.024>
- [48] M. Peet, J. Brind, C. N. Ramchand, S. Shah, G. K. Vankar, "Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia", *Schizophrenia Research*, Vol.49, No.3, pp.243-251, 2001.
DOI:[https://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00083-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00083-9)
- [49] F. Xu, W. Fan, W. Wang, W. Tang, F. Yang, Y. Zhang, J. Cai, L. Song, C. Zhang, "Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial", *Psychopharmacology*, Vol.236, pp.1273-1279, 2019.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1007/s00213-018-5136-9>
- [50] R. Emsley, C. Myburgh, P. Oosthuizen, S. J. V. Rensburg, "Randomized, Placebo-Controlled Study of Ethyl-Eicosapentaenoic Acid as Supplemental Treatment in Schizophrenia", *The American Journal of Psychiatry*, Vol.159, No.9, pp.1596-1598, 2002.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1596>
- [51] W. S. Fenton, F. Dickerson, J. Boronow, J. R. Hibbeln, M. Knable, "A Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acid (Ethyl Eicosapentaenoic Acid) Supplementation for Residual Symptoms and Cognitive Impairment in Schizophrenia", *The American Journal of Psychiatry*, Vol.158, No.12, pp.2071-2074, 2001.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.12.2071>
- [52] M. Peeta, D. F. Horrobin, "A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms", *Journal of Psychiatric Research*, Vol.36, No.1, pp.7-18, 2002.
DOI:[https://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00048-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00048-6)
- [53] P. C. Calder, "N-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions", *Proceedings of the Nutrition Society*, Vol.72, No(-), pp.326-336, 2013.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1017/S0029665113001031>
- [54] Q. Liu, D. Wu, N. Ni, H. Ren, C. Luo, C. He, J.-X. Kang, J.-B. Wan, H. Su, "Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect neural progenitor cells against oxidative injury", *marine drugs*, Vol.12, No.5, pp.2341-2356, 2014.
DOI:<https://dx.doi.org/10.3390/md12052341>
- [55] T. Pawelczyk, M. Grancow-Grabka, E. Trafalska, J. Szemraj, A. Pawelczyk, "Oxidative stress reduction related to the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia: secondary outcome analysis of the OFFER randomized trial", *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, Vol.121, pp.7-13, 2017.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.004>
- [56] N. Sadli, M. L. Ackland, D. De Mel, A. J. Sinclair, C. Suphioglu, "Effects of zinc and DHA on the epigenetic regulation of human neuronal cells", *Cellular Physiology and Biochemistry*, Vol.29, pp.87-98, 2012. DOI:<https://dx.doi.org/10.1159/000337590>
- [57] C. Suphioglu, D. De Mel, L. Kumar, N. Sadli, D. Freestone, A. Michalczyk, A. Sinclair, M. L. Ackland, "The omega-3 fatty acid, DHA, decreases neuronal cell death in association with altered zinc transport", *Federation of European Biochemical Societies Letters*, Vol.584, pp.612-618, 2010.
DOI:<https://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2009.12.013>
- [58] K. Herholz, S. Weisenbach, E. Kalbe, N. J. Diederich, W. D. Heiss, "Cerebral acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment", *NeuroReport*, Vol. 16, No.13, pp.1431-1434, 2005
DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/01.wnr.0000177007.21732.7b>
- [59] B. Voss, R. Thienel, S. Leucht, T. Kircher, "Therapy of cognitive deficits in schizophrenia with acetylcholinesterase inhibitors. A systematic overview", *Der Nervenarzt*, Vol.79, No.1, pp.47-59, 2008
DOI:<https://dx.doi.org/10.1007/s00115-007-2358-1>
- [60] D. Piomelli, C. Pilon, B. Giros, P. Sokoloff, M. P. Martres, J. C. Schwartz, "Dopamine activation of the arachidonic acid cascade as a basis for D1/D2 receptor synergism", *Nature*, Vol.353, No.6340, pp.164-167, 1991. DOI:<https://dx.doi.org/10.1038/353164a0>
- [61] J. M. Bourre, M. Piciotti, O. Dumont, G. Pascal, G. Durand, "Dietary linoleic acid and polyunsaturated fatty acids in rat brain and other organs. Minimal requirements of linoleic acid", *Lipids*, Vol.25, No.8, pp.465-472, 1990.

차 현 수(Hyun-su Cha)

[연희원]



- 2002년 2월 : 가톨릭대학교 산업 보건대학원 산업보건간호학과 (보 건학석사)
- 2015년 8월 : 이화여자대학교 간 호대학원 간호학과 (간호학박사)
- 2015년 9월 ~ 2017년 3월 : 서남 대학교 간호학과 조교수
- 2017년 3월 ~ 현재 : 세한대학교 간호학과 조교수

<관심분야>

보완대체요법, 간호대학생