

몰입적 가상 환경에서 니코틴이 정신분열병 환자의 대인거리에 미치는 영향 : 예비연구

김어수¹ · 장희정² · 구정훈³ · 김인영³ · 김찬형^{1,2} · 김재진^{1,2} · 조현상^{1,2}
연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 의학행동과학연구소,² 한양대학교 생체의용공학과³

ABSTRACT

Effects of Nicotine on Interpersonal Distance of Patients with Schizophrenia in Immersive Virtual Environments : a Preliminary Study

Eosu Kim, MD,¹ Hee Jeong Jang, MA,² Jeonghun Ku, PhD,³
In Young Kim, MD, PhD,³ Chan-Hyung Kim, MD, PhD,^{1,2}
Jae-Jin Kim, MD, PhD^{1,2} and Hyun-Sang Cho, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, ²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
³Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea

Objective : Using immersive virtual environment technique, we aimed to preliminarily examine whether nicotine affects the interpersonal distance, as the size of personal space, in schizophrenic patients, which have extraordinarily high smoking rate. **Method** : Ten male schizophrenic patients who were at least moderate current smokers smoked a high (0.9 mg nicotine as an active drug) or low (0.1 mg nicotine as a placebo) nicotine-yielding cigarette after overnight-abstinence in randomized, double blind, cross-over design. Following the smoking session, subjects performed the 'self-introduction task' in virtual environment by introducing themselves consecutively to six different avatars, which varied in gender and facial/verbal expressions (neutral, angry, and happy). In the tasks, subjects were asked to step forward to each avatar until they felt most comfortable to greet the avatar first. The distance was measured by the head-tracking device, which was transmitting real-time data to the computer. Affective valence and arousal to each avatar were also rated by subjects following the tasks. **Results** : The overall interpersonal distance of the drug group was significantly greater than that of placebo group ($Z = -2.93, p = 0.022$). The distances with emotionally neutral avatars (male/female) of the six were significantly different between the two groups ($Z = -2.19, p = 0.028$; $Z = -2.09, p = 0.037$). Within-group analysis revealed a significant difference among the distances with the six avatars in the placebo group ($\chi^2 = 17.03, df = 5, p = 0.004$), but there was no significant within-group difference in the drug group ($\chi^2 = 6.11, df = 5, p = 0.295$). **Conclusion** : These preliminary findings suggest that nicotine may increase the size of personal space of schizophrenic patients probably by enhancing the social stimuli perception through affecting the patients' cognitive function. (Korean J Psychopharmacol 2006;17(6):517-527)

KEY WORDS : Nicotine · Smoking · Schizophrenia · Interpersonal distance · Virtual reality.

접수일자 : 2006년 8월 8일/ 심사완료 : 2006년 9월 23일

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(R01-2004-000-10906-0)의 일부 지원으로 수행되었음.

교신저자 : 조현상, 경기도 광주시 탄벌동 696-6 연세대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (031) 760-9403 · 전송 : (031) 761-7582 E-mail : chs0225@yumc.yonsei.ac.kr

서론

몰입적 가상 환경 기술(Immersive virtual environment technology : IVET)은 참여자로 하여금 컴퓨터로 합성된 3차원의 환경(즉, 가상현실 ; virtual reality)에 둘러싸인 경험을 할 수 있게 하는 진보된 기술이다. 최근 이 기술이 인간 행동과 심리에 대한 기초 연구에 유용하게 이용될 수 있는 도구로서 주목을 받고 있다.¹⁾ IVET는 실험적 통제가 가능하면서도 동시에 높은 사회적 맥락(social context)을 반영하는 생태학적 타당도(ecological validity)를 유지하는 것이 가능한 도구로서, 시지각, 공간 인지, 사회적 상호작용 등과 관련된 인간 행동, 특히 상호작용시의 개인공간 또는 대인거리 등을 연구하는 근접학(proxemics)에 유용하게 이용된다고 알려져 있다.²⁾ 본 연구에 사용된 IVET는 국내에서 제작, 개발되었고 그 타당성과 유용성을 검증한 연구들이 이미 발표되었다.³⁻⁵⁾

개인공간(personal space)이란 개인이 주변의 대상물(object)로부터 유지하고자 하는 신체적, 심리적 공간으로, 타인의 침범 시 불편감이 유발되는 영역을 말한다.⁶⁾ 개인공간과 대인거리라는 용어는 흔히 동의어처럼 혼용되고 있으나, 엄밀한 의미로는 구분되는 개념으로, 양자 간의 상호작용시 양측의 개인공간이 대인거리를 결정짓는 요인이라고 할 수 있다. 대인거리를 유지하는 것은 일종의 수동적인 방어 전략으로써 개인의 안전영역을 확보하고자 하는 행동으로 이해할 수 있다.^{6,7)} 타인의 신뢰 정도, 상대방 행동의 의미, 상대의 감정 상태를 인지하는 능력이 이러한 행동에 영향을 줄 수 있는데, 이는 사회적 인지 기능과 관련 되는 부분이다. 문화적 배경,⁸⁾ 성별과 나이,⁹⁾ 애착 유형,¹⁰⁾ 성격,¹¹⁾ 수줍음,¹²⁾ 상황적 불안¹³⁾ 등 대인거리 또는 개인공간에 영향을 줄 수 있는 요인들이 연구되어 왔고, 정신분열병 환자들을 대상으로 한 근접학 연구들^{6,14)}에서는 대인거리와 병적 요인과의 관련성이 제시되었다. IVET를 이용한 국내 연구에서 정신분열병 환자들의 대인거리가 정상인에 비하여 크게 유지된다는 결과가 관찰되었고,¹⁵⁾ 기존의 외국 연구들에서도 정신분열병 환자들의 대인거리가 다른 정신과적 진단을 가진 환자군 및 정상인보다 평균적으로 더

큰 것으로 보고되었다.¹⁴⁾ 그러나 중립적인 표정이나 슬픈 표정과 같이 각성을 유발하지 않는(non-aroused) 감정 표현을 가진 대상과의 거리에서 다른 군과의 차이가 두드러졌고, 화난 표정이나 두려워하는 표정을 갖는 대상에 대해서는 오히려 정상인들보다 더 가까운 거리를 유지하였다. 이는 가까운 거리를 유지할 것으로 예상되는 대상에 대하여는 오히려 멀리 떨어지는 사회적 위축을 보이며, 먼 거리를 유지해야 할 만한 상황에서는 적절한 거리 설정에 장애를 보이는 것으로 이해되었다. 이를 지지하는 연구⁶⁾로 정신분열병 환자들의 대인거리와 증상과의 관련성을 조사한 결과, 음성증상이 높을수록 친근한 대상과의 거리는 커지는 반면 뜻밖에도 중립적이거나 위협적인 대상과의 심리적 거리는 심지어 정상군의 거리보다도 작아지는 것이 발견되었다. 이는 음성증상이 클수록, 가깝게 가야 할 대상에 대해서는 사회적 위축을 보이고, 낯설거나 위협적인 대상에 대해서는 적절한 방어 행동을 하지 못하고 부적절하게 가까이 다가간 것으로 이해할 수 있다. 따라서 정신분열병 환자들은 정상인에서 보이는 각 상황에 따른 적절한 대인거리 선택에 장애가 있는바, 사회적 상황에 부적절하게 멀거나 혹은 부적절하게 가까운 대인거리를 유지하는 것으로 보인다.

한편, 정신분열병 환자들은 흡연율이 약 70%에 이를 정도로 비정상적으로 높고 니코틴계의 기능 이상이 있다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 정신분열병에서의 높은 흡연율은 질병 자체와 관련된 니코틴계의 기능 이상 뿐만 아니라 니코틴에 의한 항정신병약물의 추체외로계 부작용 및 음성 증상의 완화,¹⁷⁾ 지속적 주의력,¹⁸⁾ 감각관문(sensory gating),^{19,20)} 시공간 작업기억,^{18,21)} 반응 속도(reaction time)^{22,23)} 등의 정보처리 및 인지기능의 호전과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 니코틴이 사회적 상호작용과 관련이 있음을 밝힌 동물연구²⁴⁻²⁶⁾와 감각운동관문(sensorimotor gating)의 이상이 정신분열병 환자의 사회적 지각(social perception) 결손과 관련 있다는 보고²⁰⁾ 등을 통해 니코틴이 정신분열병 환자의 사회행동에 영향을 줄 수 있음을 예상할 수 있으나, 지금까지 대인행동에 대한 니코틴의 영향이 보고된 적은 없었다.

따라서 본 연구에서는 가상현실 도구를 이용하여 흡연을 통한 니코틴이 정신분열병 환자의 대인거리에 어떠한 영향을 미치는지 조사하여 정신분열병의 대인관계

특성과 흡연의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원에서 정신분열병 진단 하에 입원치료 중인 환자로 현재 하루 흡연량이 10개비 이상이며 Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND)²⁷⁾ 5점 이상인, 임상적으로 안정된 남자 10명을 모집하였다. FTND의 점수의 요건은 니코틴의 작용을 연구한 기존 연구들에서 흡연자군의 평균점수가 중등도의 의존을 시사하는 5점 이상이었다는 점,^{28,29)} 국내의 FTND표준화 과정에서 하루 한 갑 이상의 흡연자들이 보통 5점 이상의 점수를 받았다는 결과³⁰⁾ 등을 고려하여 결정하였다. 피험자들은 실험기간 동안 항정신병약물의 변화가 없도록 하였다. 두부 외상의 과거력, 정신지체, 시력 또는 청력의 손상이 있거나, Simpson-Angus 추체외로증상평가척도³¹⁾의 각 항목이 2점 이상인 경우는 제외하였다. 대조군은 시험군과 모두 동일인들로서 반복 교차 시험에 참여하였다. 환자들의 특성은 표 1에 요약하였다. 본 연구는 세브란스정신건강병원의 임상시험심의위원회의 승인을 받았고, 모든 대상자에게는 실험 과정과 내용에 대해 설명한 후 서면 동의를 받았다.

기초평가로서 시험 전 기초 면담과 의무기록검색을 통해 개인력과 흡연력을 조사하였고, 시험 전 3일 이내에 정신병적 증상을 평가하기 위해 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)³²⁾을 시행하였다.

2. 연구방법

1) 연구 과정

본 연구는 10명의 대상자가 시험군과 대조군에 모두 참여하는 무작위, 이중맹검, 교차 시험으로 진행되었다. 활성약물로서 고니코틴 담배(Eighty Eight Mild, KT & G, 0.9 mg nicotine, 8.5 mg tar)를, 위약으로 저니코틴 담배(One, KT & G, 0.1 mg nicotine, 1 mg tar)를 사용하였다. 현실적으로 니코틴 함량이 0 mg인 대체물을 제작하기 어려울 뿐만 아니라 기존의 연구들^{33,34)}에서 위약으로 사용된 '탈니코틴(denicotinized) 담배'는 니

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects

Variables (n=10*)	Mean±SD or number
Age (years)	31.2± 4.8
Education (years)	14.1± 2.2
Dose of antipsychotics† (mg)	745.0±304.1
Used Antipsychotics	
Amisulpiride	2
Aripiprazole	2
Clozapine + risperidone	1
Haloperidol + olanzapine	2
Risperidone	3
Smoked cigarette number/day	18.0± 4.8
FTND	6.3± 1.0
SAS	3.3± 2.3
PANSS	
Total score	66.3± 11.4
Positive symptoms	16.2± 2.9
Negative symptoms	18.0± 5.5
General psychopathology	32.1± 6.1

* : all subjects are male, † : chlorpromazine equivalent dose. FTND : Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, SAS : Simpson-Angus Scale, PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

코틴 함량이 대부분 0.06~0.16 mg인 바 본 연구에서도 니코틴 함량이 0.1 mg인 담배를 위약으로 이용하였는데 이는 Smith 등²³⁾의 선택과 동일하였다. 담배 상표가 인쇄되어 있는 필터 상단을 불투명한 종이 테이프로 둘러 감아 평가자나 피험자 모두가 담배의 종류를 식별할 수 없도록 하였다. 피험자들은 동일한 가상현실 과제에 5~7일의 간격을 두고 두 번 참여하였고 이 때 각 실험에 주어지는 담배 종류(저니코틴 위약담배 또는 고니코틴 담배)의 순서는 무작위로 배분되었다.

그림 1에서 보듯이 피험자들은 실험 전날 밤 12시부터 다음날 오전 8시 30분까지 금연하였다. 피험자들의 금연유무는 병동 직원의 감독과 피험자 본인의 보고를 통해 확인하였다. 아침식사나 커피 등은 평상시처럼 하도록 하였고, 아침 치료약물 투여는 실험 이후로 연기하였다. 오전 8시 30분부터 약 10~20분 간의 흡연 전 평가 시간을 통해 생체징후, 금단현상, 정신병적 증상 등을 측정하였다. 이후 피험자들은 연구자 감독 하에 흡

Time	Performances
AM 0 : 00-8 : 30	Over-night abstinence
AM 8 : 30-8 : 45	Pre-drug evaluation Vital Sign Visual analog scale Minnesota nicotine withdrawal scale Modified PANSS
AM 8 : 45-8 : 50	Smoking session (Low placebo or high nicotine cigarette)
AM 8 : 50-9 : 05	Post-drug evaluation Vital sign Visual analog scale Minnesota nicotine withdrawal scale Modified PANSS
AM 9 : 05-9 : 30	Virtual reality session Self-Introduction task Valence & arousal evaluation

Figure 1. Time schedule for each study day.

연실에서 연구용 담배(고니코틴 또는 저니코틴) 1개비를 평소 흡연 방식대로 피우게 하였고, 이후 흡연 전 평가와 동일한 내용으로 흡연 후 평가가 이루어졌다. 오전 9시부터 가상현실공간에서 자기소개 과제를 수행하였고, 여섯 번의 자기소개 과제를 마친 후 즉시 피험자들은 6명의 아바타에 대한 정서가와 각성도를 보고하도록 하였다.

2) 가상현실 과제 수행 : 자기 소개하기

피험자들은 머리부착형 디스플레이(Head-Mounted Display ; 이하 HMD)와 머리추적장치(head-tracking device)를 머리에 착용하였다. HMD는 피험자가 눈 앞의 화면에서 가상현실을 경험하여 몰입감을 높게 느낄 수 있도록 외부가 보이지 않는 고글 형태로 고안되었다. 머리추적장치는 피험자가 머리에 쓰는 송신기와 컴퓨터에 연결되는 수신기로 이루어져 있으며 가상현실 공간내의 피험자의 위치나 방향을 감지하여 실시간으로 측정치를 컴퓨터로 전송하였다.

피험자가 회기 시작 위치에서 준비 후 대기하면 가상현실내의 대상자인 아바타와 마주치도록 하였다. 말과 태도에서 중립(Neutral ; 이하 N), 분노(Angry ; 이하 A), 행복(Happy ; 이하 H)의 세 가지 정서와 이들 중 하나의 감정표현을 가진 남성(Man ; 이하 M) 또는 여성(Woman ; 이하 W) 아바타를 만나는바 총 6 종류의 아바타(이하 MN, MA, MH, WN, WA, WH의 약어를 사용)를 만났다. 만나는 아바타는 무작위 순서로 배정되었다. 피험자는 아바타로부터 가상 공간 내의 거리인 약

280 cm 떨어진 곳에서 ‘아바타를 잠시 응시한 후 인사를 나누기 위해 가장 편안하다고 느끼는 거리까지 다가 가라’고 지시를 받았다. 피험자가 편안한 거리까지 다가 가서 자의로 멈춘 후 먼저 ‘안녕하세요?’ 라고 인사를 하면, 아바타의 자기소개가 시작되게 조작하였고, 이후 피험자는 아바타로부터 자기소개를 권유 받았다. 이 때 피험자는 자신이 하고 싶은 대로 자신의 소개를 시작하고, 이를 마치면 하나의 자기소개 회기를 마치고 다시 원위치로 돌아와 다음 회기를 대기 하였다.

3) 평가 내용

(1) 생체 징후 및 금단증상과 정신병적 증상

밤새 금연을 한 후 실험 당일 아침 흡연 전후의 혈압과 심박동수를 측정하였고, 금단 현상을 측정하기 위해 졸림, 불안감, 다행감, 짜증, 갈망의 항목이 포함된 자가 표시용 Visual Analog Scale(이하 VAS)과 관찰자용 미네소타 니코틴 금단 척도(Minnesota Nicotine Withdrawal Scale ; 이하 MNWS)³⁵⁾를 흡연 전후에 적용하였다. 정신병적 증상 평가를 위해 흡연 전후의 연구목적에 맞게 수정된 PANSS(modified PANSS)²³⁾를 이용하였다. 수정된 PANSS는 면담 당시의 반응으로 평가할 수 있는 항목들(P1, P2, P3, P5, P6, P7, N1, N2, N6, N7, G2, G4, G6, G8, G9, G11)로 이루어져 있다.

(2) 대인거리 측정

대인거리는 피험자가 아바타에게 첫인사를 마친 시점부터 아바타의 소개를 들은 후 자기소개를 마칠 때까지 실시간으로 컴퓨터에 입력된 가상공간 내에서의 아바타와 피험자와의 거리의 평균값으로 정하였다.

(3) 정서가 및 각성도 평가

피험자들은 실험 시작에 앞서 6명의 아바타를 만날 때의 느낌을 기억하고 있도록 지시 받았고, 여섯 번의 자기소개 회기를 모두 마친 뒤 즉시 아바타들의 그림을 컴퓨터 화면으로 보면서 자기소개과제를 할 때 주관적으로 느꼈던 정서가와 각성도를 자가평가 마네킹(Self-Assessment Manikin ; 이하 SAM)³⁶⁾을 통하여 평가하였다. 정서가는 중립적인 것을 0점으로 하여 긍정적인 방향으로 +4점과 부정적인 방향으로 -4점 사이에서 표시하도록 하였고, 각성도는 평상심을 3점으로 하

여 1점부터 9점 사이에서 표시하도록 하였다.

4) 통계분석

통계분석 프로그램으로 SPSS window용 13.0판을 이용하였다. 모든 분석은 알파 값을 0.05로 하여 양측 검정 하였다. Shapiro-Wilk 검정으로 변수들의 정규성을 검증하였고, 대부분의 변수들이 정규분포를 이루었으나 표본 수를 감안하여 비모수적 통계방법을 우선 이용하였다. 단, 흡연 전후 측정된 생체징후 및 금단 증상,

PANSS 점수 등에 대해서는 약물효과(고니코틴 담배 또는 저니코틴 위약 담배)와 흡연효과(흡연 전 및 후)의 교호작용(니코틴효과)을 분석하기 위해 반복측정분산분석(repeated measure ANOVA)으로 다시 분석하였다. 대인거리와 정서가 및 각성도에 대한 집단간 비교(약물군 대 위약군)는 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed ranks test)으로 분석하였다. 집단내 비교(아바타의 종류에 대한 비교)는 프리드만 검정(Friedman test)

Table 2. Effects of cigarette smoking on vital signs, nicotine withdrawal symptoms and PANSS scores in the subjects

Measure	Low nicotine placebo cigarette				High nicotine cigarette				Nicotine effect (Interaction : cigarette type X Pre vs. Post smoking)		ANOVA† Smoking effect (Pre vs. Post smoking)	
	Pre-smoking		Post-smoking		Pre-smoking		Post-smoking		F (1,9)	p	F (1,9)	p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD				
Vital sign												
Systolic BP (mmHg)	123.0	16.5	134.0	13.5	121.5 ^a	16.1	131.5 ^a	16.5	0.09	0.770	21.00	0.001
Diastolic BP (mmHg)	79.5 ^b	11.2	87.5 ^b	11.6	79.5 ^c	7.6	84.5 ^c	10.1	1.45	0.260	23.05	0.001
Pulse rate (Beats/min)	86.0	12.7	93.2	12.6	87.0 ^d	13.1	98.0 ^d	14.4	0.75	0.409	28.14	0.001
Withdrawal symptoms												
VAS (subjective)												
Drowsiness	22.1	16.5	23.2	18.4	28.5	21.8	29.8	32.2	0.00	0.980	0.06	0.808
Anxiety	16.9	20.8	14.4	20.9	12.8	15.6	18.7	18.5	0.73	0.416	0.23	0.641
Euphoria	48.8	16.1	49.5	21.3	49.0	22.3	48.2	24.1	0.02	0.885	0.00	0.993
Irritability	34.4	26.0	24.9	26.6	32.2	29.4	20.5	22.8	0.13	0.726	0.93	0.361
Craving	66.5 ^e	21.0	22.9 ^e	20.8	69.9 ^f	15.6	23.9 ^f	16.1	0.13	0.724	71.62	0.000
Dizziness	7.3	9.6	31.0	20.6	14.0	18.8	17.5	18.7	11.30	0.008	3.41	0.098
MNWS (Objective)												
Angry/irritable et al.	1.1	1.1	0.7	0.8	1.2	1.3	0.8	0.8	0.00	1.000	2.67	0.137
Anxious/tense	2.0 ^g	0.8	1.2 ^g	0.6	2.1 ^h	0.9	1.2 ^h	0.8	0.18	0.678	63.44	0.000
Restless/ impatient	1.8	0.7	0.8	0.8	1.8	1.1	1.0	0.7	0.47	0.509	38.37	0.000
Depressed	0.1	0.3	0.1	0.3	0.3	0.7	0.3	0.7	-	-	-	-
PANSS *												
Total score	34.8 ^j	5.1	30.3 ^j	4.8	36.6 ^j	8.3	30.0 ^j	6.9	1.98	0.193	72.52	0.000
Positive score	10.2	2.4	9.9	2.2	10.6	2.6	9.7	2.5	13.50	0.005	6.61	0.030
Negative score	11.3 ^k	2.0	9.5 ^k	1.7	11.8 ^j	2.6	9.5 ^j	2.4	0.56	0.475	66.07	0.000
General score	13.3 ^m	1.7	10.9 ^m	1.9	14.2 ⁿ	4.1	10.8 ⁿ	2.8	0.88	0.372	76.46	0.000

Data with the same letter superscripts (eg. ^a) are significantly different at p≤0.05 by paired t-test. * : A modified subset of items in the PANSS which could be rated directly from immediate interview response, † : By repeated measure analysis of variance. SD : Standard Deviation, VAS : Visual Analog Scale, MNWS : Minnesota Nicotine Withdrawal Scale, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

을 사용하였고, 이에 대한 사후 검증은 변수를 두 개씩 일곱순 부호 순위 검정으로 짝비교(pairwise comparison) 하되 유의수준을 Bonferroni 방법으로 교정한바 여섯 종류의 아바타 중 두 개씩 총 15회의 짝비교를 하여 Bonferroni 교정된 유의수준은 $\alpha=0.05$ 에서 $p<0.05/15=0.0033$ 으로 정의하였다. 측정치는 비모수 통계 분석을 한 경우 증위값과 사분위수 범위(25백분위수~75백분위수)를 제시하였고, 모수적 분석을 한 경우에는 평균값과 표준편차로 표현하였다.

결 과

1. 생체 징후, 금단증상, PANSS 점수(표 2)

수축기 및 이완기 혈압, 심박동수 모두가 흡연 후 의미 있게 증가하였으나 니코틴 효과(교호작용 : 니코틴 종류×흡연)는 통계적으로 유의하지 않았다. 집단내 흡연 전후의 비교에서는 심박동수의 증가가 고니코틴 약물군에서만 paired t-test상 통계적으로 유의하였다($t=-5.154$, $df=9$, $p=0.001$). VAS로 자가 보고한 금단 증상의 항목 중, 위약군과 약물군 모두 흡연 후 피험자의 갈망이 통계적으로 유의하게 감소하였으나, 갈망에 대한 니코틴 효과는 유의하지 않아 위약 담배를 피웠을 때나 고니코틴 담배를 피웠을 때나 갈망감 해소는 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 니코틴 효과는 어지러움에서만 유의한 결과를 보여, 예상과 달리 위약 담배 흡연 후의 어지러움 증가가 고니코틴 흡연 후보다 뚜렷하게 나타났다. 미네소타 니코틴 금단척도로 관찰한 객관적 항목에서는 불안감과 안절부절/답답함의

감소에 대한 흡연의 주 효과가 통계적으로 의미 있게 나타났으나, 니코틴의 효과는 모든 항목에서 유의하지 않았다. 흡연 후 피험자들의 PANSS 수정 점수(PANSS modified score)가 양성 증상, 음성 증상, 일반 정신 병리 점수에서 모두 의미 있게 감소하였다. 니코틴의 효과는 양성증상($F(1,9)=13.5$, $p=0.005$)에서 유의하여 위약 흡연시보다 고니코틴 흡연시에 양성증상점수가 더 크게 감소하는 것으로 나타났다.

2. 대인거리(표 3)

전체 아바타에서는 약물군이 위약군보다 평균적으로 더 큰 대인거리를 유지하였고 이 차이는 통계적으로 유의하였다($Z=-2.29$, $p=0.022$). 각각의 아바타 별로 대인거리의 크기를 집단간 비교했을 때에는, 모든 아바타의 경우에서 약물군의 대인거리가 위약군의 대인거리보다 컸으나 통계적으로 유의한 차이는 아바타의 감정표현이 중립적일 경우(MN, WN)에서만 나타났다(MN : $z=-2.19$, $p=0.028$; WN : $z=-2.09$, $p=0.037$).

각 집단 내에서 아바타의 종류에 따른 대인거리의 변화를 프리드만 검증으로 분석한 결과, 위약군에서만 아바타의 종류에 따라 대인거리의 의미 있는 차이를 보였고(위약군 : $\chi^2=17.092$, $df=5$, $p=0.004$; 약물군 : $\chi^2=6.110$, $df=5$, $p=0.295$), 이를 사후 검정을 한 결과 MA와의 거리가 MN 또는 MH와의 거리에 비해 고전적인 유의 수준($p<0.05$)에서 유의하게 큰 것으로 나타났으나(MA vs. MN : $Z=-2.701$, $p=0.007$; MA vs. MH : $Z=-2.293$, $p=0.022$; MN vs. MH : $Z=-1.376$, $p=0.169$), 본페로니 교정을 한 유의수준($p<$

Table 3. Interpersonal distances (cm) of schizophrenia patients with six different avatars in virtual environments after smoking low and high nicotine cigarettes

Avatar	Low nicotine placebo cigarette		High nicotine cigarette		Analysis	
	Median	Range*	Median	Range*	Z	p
Man with neutral emotion†	121	103-148	162	150-184	-2.19	0.028
Man with angry emotion	157	143-182	173	155-206	-0.46	0.646
Man with happy emotion	135	121-171	156	138-168	-1.89	0.059
Woman with neutral emotion†	130	117-143	152	122-182	-2.09	0.037
Woman with angry emotion	148	114-176	168	121-195	-0.36	0.721
Woman with happy emotion	140	102-156	162	139-175	-1.27	0.203
Average in all avatars	139	126-158	152	143-183	-2.29	0.022

* : Interquartile range (25th% - 75th%), † : Significant difference between groups by Wilcoxon signed ranks test

Table 4. Affective valence and arousal of schizophrenia patients to six different avatars in virtual environments after smoking low and high nicotine cigarettes

	Avatar	Low nicotine placebo cigarette		High nicotine cigarette		Analysis [†]	
		Median	Range*	Median	Range*	Z	p
Valence	Man with neutral emotion	0.0 ^a	0.0 – 1.3	0.5 ^{ab}	0.0 – 2.3	-0.92	0.357
	Man with angry emotion	-2.0 ^b	-2.3 – -0.8	-2.0 ^a	-2.5 – 0.0	-1.09	0.276
	Man with happy emotion	2.0 ^{cd}	0.0 – 2.3	2.0 ^{bc}	0.8 – 4.0	-1.63	0.102
	Woman with neutral emotion	1.5 ^{ac}	0.8 – 4.0	2.5 ^c	0.8 – 4.0	-1.51	0.131
	Woman with angry emotion	-2.0 ^b	-2.3 – -1.0	-2.0 ^a	-2.0 – -0.8	-1.89	0.059
	Woman with happy emotion	3.0 ^a	2.0 – 4.0	2.5 ^c	2.0 – 4.0	-0.82	0.414
Arousal	Man with neutral emotion	4.0	3.0 – 4.3	3.0 ^a	1.8 – 4.3	-1.41	0.157
	Man with angry emotion	5.0	4.0 – 7.3	7.0 ^{bc}	4.0 – 7.3	-1.34	0.180
	Man with happy emotion	3.0	2.0 – 5.3	3.5 ^a	2.8 – 5.0	0.00	1.000
	Woman with neutral emotion	4.0	2.5 – 5.3	3.0 ^{ab}	1.0 – 5.5	-1.00	0.317
	Woman with angry emotion	4.5	3.0 – 7.0	6.0 ^{cd}	4.8 – 7.0	-1.73	0.084
	Woman with happy emotion	3.5	1.8 – 7.0	4.0 ^{ad}	2.8 – 7.0	-0.28	0.783

Superscripts (a-d) : Homogeneous subset with the same superscript in within-group pairwise comparisons by Wilcoxon signed ranks test with significant level $p \leq 0.05$; but any of comparisons did not show significant difference with Bonferroni corrected significant level $p \leq 0.0033$. * : Interquartile range (25th-75th%), † : Wilcoxon signed ranks test

0.0033)에서는 이러한 차이가 통계적으로 유의하지 않았다.

3. 정서가와 각성도 평가(표 4)

SAM으로 측정된 총 여섯 종류의 아바타에 대한 정서가 평가 결과, 윌콕슨 부호순위검정을 통한 집단간 비교에서 약물군의 정서가가 위약군에 비하여 의미 있게 높았으나($z = -2.42, p = 0.016$), 각각의 아바타별로 비교했을 때는 두 군이 통계적으로 의미 있는 차이를 보인 경우는 없었다. 여섯 종류의 아바타에 대한 정서가의 집단내 비교에서는 두 군 모두 프리드만 검정상 통계적으로 의미 있는 차이(위약군 : $\chi^2 = 36.5, df = 5, p < 0.001$; 약물군 : $\chi^2 = 30.0, df = 5, p < 0.001$)를 보였다. 예상대로, 화난 표정의 아바타(MA, WA)에 대한 정서가가 다른 두 표정의 아바타들(MN, MH, WN, WH)에 대한 정서가보다 고전적 유의 수준에서 유의하게 낮았으나, 본페로니 교정을 한 유의 수준($p \leq 0.0033$)에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 각성도의 평가에서는 두 집단의 각성도가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 집단내에서 아바타 종류에 따른 각성도를 비교한 결과에서는 약물군에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였다($\chi^2 = 13.4, df = 5, p = 0.02$). 이 때 화난 표정의 아

바타(MA, WA)에 대한 각성도가 다른 아바타에 대한 각성도보다 유의하게 높았으나, 본페로니 교정을 가한 유의수준($p \leq 0.0033$)에서는 통계적으로 유의하지 않았다.

고 찰

본 예비연구는 높은 흡연율을 보이는 정신분열병 남성 환자를 대상으로 흡연을 통한 니코틴이 대인거리에 영향을 미치는지 알아보는 것이었다. 이는 니코틴이 사회행동에 주는 영향을 측정된 첫 번째 연구로서 다양한 정서의 아바타를 이용한 가상현실을 측정 도구로 사용하였다. 위약군에 비하여 고니코틴 담배를 흡연한 약물군이 전반적으로 더 큰 대인거리를 유지하였고, 이는 중립적 표정의 아바타와의 거리에서 유의하게 더욱 뚜렷하였다.

흡연에 의해 대인거리가 증가했다는 것은 니코틴이 정신분열병 환자들의 개인공간을 확대시킨 것이라고 바꾸어 말할 수 있다. 이 기전에 대해서는 두 가지 가능성을 생각할 수 있다. 첫째는 니코틴의 불안 감소 또는 불안유발 효과에 대한 것이다. 니코틴은 저용량에서는 불안을 감소시키지만, 고용량에서는 불안을 유발하는 이중

효과(bimodal modulation)를 보이는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 불안의 정도가 높을수록 대인거리가 커지는 것¹⁵⁾을 고려한다면 본 연구에서 약물군이 더 큰 대인거리를 유지한 것은 본 연구에서 사용된 담배의 니코틴 용량으로 인해 불안이 유발되었기 때문이라고 추정할 수도 있을 것이다. 그러나 본 실험에서 활성 약물로 사용된 0.9 mg 니코틴 담배는 상업적으로 통용되는 담배로 이 정도의 용량에서 불안이 유발되었다고 보기 힘들다. 본 연구에서도 환자의 주관적 불안감에 대한 니코틴의 효과는 통계적으로 의미가 없었고, 약물군에서의 주관적 불안감의 점수도 흡연 후 상승하기는 했으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 따라서 첫째 가설의 타당성은 떨어진다고 하겠다.

비록 본 연구에서 직접 인지기능을 측정하지는 않았으나, 좀 더 타당하게 보이는 둘째 가능성으로, 니코틴의 인지기능 향상 효과에 의해 대인거리가 커졌을 것이라고 추정할 수 있다. 아바타에게 다가가는 과정에서 피험자가 멈출지의 여부를 고려하기 시작하는 시점은 아바타가 피험자의 경계 영역(flight zone)⁷⁾에 들어오는 순간부터라고 할 수 있다. 이때 자신의 영역에 타인이 들어오게 되는 것을 더 빨리 민감하게 감지하는 것은 각성 정도나 주의력에 관련된 부분이고, 아바타의 표정에 따라 반응의 차이를 보이는 것은 사회지각(social perception)에 대한 부분이다. 또한 타인이 자신의 영역에 침범했다는 각성이 생긴 후 행동을 멈추기로 결정하고, 실제 행동을 중지하는 데까지의 시간은 의사결정(decision making)과 행동 억제를 포함한 정신운동속도(psychomotor speed)에 대한 부분이다. 즉 니코틴이 이와 같은 인지적 요소들을 향상시킴으로써 더 먼 거리에서 피험자를 멈추게 하였다고 추정할 수 있을 것이다. 그러나 기존 연구^{14,15)}에서 정상군의 대인거리가 정신분열병 환자들에 비해 평균적으로 더 작았다는 것은 정상군의 인지기능이 더 좋다는 점에서 저자들의 주장과는 모순되어 보인다. 본 연구는 정상인과의 비교가 아닌 니코틴에 의해 정신분열병 환자의 대인거리가 어떻게 변하는지를 보고자 하였을 뿐만 아니라 정신분열병 환자에서 증상⁶⁾이나 자극의 종류¹⁴⁾에 따라 오히려 대인거리가 부적절하게 감소될 수 있다는 다른 연구 결과로 볼 때 이 모순된 결과에 대한 해석은 인지적 요소가 아닌 다른 요

인에 의한 영향도 배제할 수는 없는 것으로 보인다.

대인거리와 뇌파와의 상관관계를 연구한 실험에서 대인거리가 작아질수록 뇌파 활성이 커졌다는 보고³⁷⁾와 원숭이를 대상으로 한 연구에서 물체를 원숭이의 이마를 향해 가까이 다가가게 할수록 뇌신경세포의 전기적 활성도가 더 커졌다는 보고³⁸⁾는 개인의 영역에 대한 타인의 침범을 어느 정도의 거리에서 인식하는가의 문제가 각성도와 관련될 수 있음을 시사한다. 더 멀리서도 타인에 의해 동일한 각성이 유발된다면 더 큰 개인공간을 가지고 있다고 할 수 있다. 따라서 본 연구 결과는 니코틴이 피험자의 각성도 또는 반응성을 높임으로써 피험자가 아바타의 개인공간 침범을 인식할 수 있는 거리가 더 커졌다고 해석할 수 있다. 본 연구에서 흡연 후 측정된 각성도가 위약군 내에서는 각 아바타 간의 차이를 보이지 않았으나, 약물군 내에서는 각 아바타 간 각성도의 유의한 차이가 있었는데 이는 여러 감정표현에 대한 반응성과 그 감정 표현들을 구분하는 능력이 니코틴에 의해 향상되었음을 시사한다고 할 수 있다. 게다가 약물군이 위약군에 비해 정서가가 유의하게 높았다는 결과도 이를 지지한다.

다른 한편으로 같은 각성도에서도 멈추겠다는 결정을 언제, 얼마나 빨리 하는 지가 대인거리의 크기에 영향을 줄 수 있을 것이다. 전두엽기능이상³⁹⁾과 의욕(volition)의 저하⁴⁰⁾가 정신분열병 환자들의 의사결정 장애와 관련됨을 고려할 때, 니코틴이 음성증상을 경감시키는 방식으로 환자들의 멈추겠다는 의사결정을 보다 먼저 적극적으로 할 수 있게 했거나 결정 속도를 증진시켜 결과적으로 대인거리를 증가시켰을 가능성이 있다. 흡연 후 일시적으로 음성증상이 감소되고²³⁾ 반응속도가 증가된다는 결과²²⁾와 함께 정신분열병 환자들의 음성증상과 대인거리간의 음의 상관관계⁶⁾는 이러한 설명을 지지한다고 하겠다.

일단 멈추겠다는 결정을 내리고 다가가는 행동을 빨리 억제(inhibition)하는 것 또한 대인거리에 영향을 줄 수 있는바 니코틴이 환자의 억제 능력을 호전시켜 더 먼 거리에서 피험자를 멈추게 했을 수도 있다. 니코틴이 정신분열병 환자들의 억제 능력을 정상화시키고⁴¹⁾ 높은 흡연율을 보이는 주의력결핍 장애를 가진 청소년의 행동억제에 니코틴이 효과적이라는 보고⁴²⁾는 이러한 측면

을 지지한다.

저자들이 보기에 니코틴에 의한 주목할만한 또 다른 결과로 아바타의 종류별로 약물군과 위약군의 대인거리를 비교한 결과 남녀 아바타 모두 중립적인 표정의 아바타에서 두 군의 차이가 통계적으로 유의하였다는 것이다. 앞서 기술했듯이 피험자들이 다가가는 행동을 멈추기 위해서는 먼저 상대방의 침입(intrusion)을 인식할 수 있고 멈추겠다는 동기를 유발할 수 있는 일정 수준의 역치(threshold)를 넘는 자극이 필요하다고 할 수 있다. 감정가가 실린 아바타(화난 표정이나 행복한 표정)의 경우에는 각성을 유발하는 자극의 정도가 상대적으로 커서 이 역치를 넘기는 자극을 유발하는 거리가 약물군과 위약군간에 뚜렷한 차이를 보이지 않았으나, 중립적 표정은 상대적으로 자극의 유발 정도가 약하기 때문에 위약군에서는 행동을 멈출 정도의 역치를 넘기는 자극을 위해 좀 더 가까운 거리가 필요했다고 설명할 수 있다. 따라서 특히 중립적 정서 상황에서 니코틴에 의해 대인거리가 증가한 결과는 사회적 상황에서 동기 유발을 위한 역치가 니코틴에 의해 감소됨으로써 타인의 존재라는 자극을 지각할 수 있는 인지적 반응성이 높아졌기 때문이라고 추정할 수 있으며, 이는 사회인지 증진으로 대인거리가 증가했다는 본 연구의 가설을 뒷받침하는 결과이다.

본 연구의 특징은 정신분열병 환자에게서 니코틴이 영향을 줄 수 있는 사회행동학적 변수를 측정하는데 있어 생태적 타당도의 유지와 실험적 통제가 동시에 가능한 가상현실시스템을 도구로 이용했다는 점과 이중맹검, 교차실험을 시행했다는 점이다. 그럼에도 불구하고, 연구 방법적인 면에서 10명이라는 적은 표본 크기와 입원 환자를 대상으로 했다는 점은 본 연구의 한계점이다. 특히 적은 표본수를 감안하면 본 결과는 일반화시키기 어려운 예비 결과일 수 밖에 없다. 5~7일 동안에도 증상의 변화가 있을 수 있는 입원 환자를 대상으로 선택한 것은 밤사이 금연(overnight abstinence)과 교차실험 실시를 위한 것이었는데, 안정화되어 대부분 퇴원을 앞두고 있는 사람들을 대상으로 시행한바 본 결과에서도 보듯이 각 실험 전 증상 정도에 있어 유의한 차이가 없었다. 또한 본 연구에서 사용된 가상현실이 타당성은 있으나 아직까지는 기술적인 제한으로 세련됨이 다소 부족

하다고 할 수 있다. 대인거리를 결정하게 되는 순간의 피험자의 정신생리학적 상태를 측정하기 위해 향후 뇌파나 갈바니 피부 전도(galvanic skin conductance) 측정 등을 적용하면 불안정도나 각성도가 미치는 영향을 더 객관적으로 검출하는데 도움이 될 것이다. 마지막으로 위약으로 설정한 저니코틴 담배를 생각해 볼 수 있다. 본 연구에서는 사용된 담배가 상용이었고, 혈중 니코틴 함량이 조사되지 않았으며 외국에서 연구된 위약 니코틴 함량이 한국에서 동일하게 적용될 수 있는지에 대한 연구는 아직 없어 저니코틴 담배로 흡입된 니코틴이 위약으로 간주될 정도였는지 본 연구로서는 확인할 수가 없었다. 한편으로 양 군 사이에 금단증상의 차이가 없었는데, 이는 갈망감의 해소가 탈니코틴 담배나 저니코틴 담배에서도 일어난다고, 여기에는 흡연행동자체의 심리적 요인도 관여한다고 알려져 있어⁴³⁾ 흡연행동 자체의 효과에 기인한 것일 수 있다. 금단에 대한 객관적인 관찰(미네소타 금단 척도)에서는 흡연 전후에 불안/짜증 항목의 점수가 위약군과 약물군에서 모두 의미 있게 감소하였으나, 자가 보고를 한 VAS의 불안감 항목에서는 두 군 모두에서 유의한 감소가 없었는데, 이는 비록 담배의 종류는 모른다고 해도 흡연 전후의 평가에서 평가자가 피험자의 흡연 사실을 알 수밖에 없어 발생하는 편견(bias)이 영향을 주었거나, 피험자들이 자신의 주관적 느낌을 표현하는데 제한이 있었을 것이라고 추측된다. 수정 PANSS의 평가도 흡연과 가상현실 과제 사이의 시간차를 줄이기 위해 비교적 짧은 시간에 이루어진 점, 흡연 사실을 인지함으로써 발생하는 관찰자의 편견을 완전히 배제할 수 없다는 점도 제한점이 될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 연구를 위해 담배의 니코틴 생성 함량을 실제 측정하기 보다 제조사에서 보고하는 양을 그대로 따른 점이나, 흡연자의 흡연 습관에 따라 달라지는 니코틴의 양을 통제하지 않고 피험자마다 평소 자신의 방식대로 흡연을 하게 한 점, 그리고 니코틴이나 코티닌 농도를 측정하여 객관적인 지표를 확인하지 못한 것 등은 제한점이라고 할 수 있다. 그러나 객관적으로 관찰되는 생체 징후의 변화에 있어서 본 연구 결과 혈압 및 심박동수 증가가 위약군과는 달리 약물군내에서 모두 유의한바 고니코틴 담배 흡연의 생리적 효과를 반영해준다고 할 수 있을 것이다.

본 연구는 정신분열병의 높은 흡연율이 사회적 인지 기능을 향상시켜 다양한 대인관계 상황에서의 적절성을 높이기 위한 것일 수도 있음을 시사해 줄 뿐만 아니라 IVET가 사회행동학적 측면을 측정할 수 있는 유용한 도구가 될 수 있음을 보여준다고 할 수 있다. 향후에는 더 많은 수의 환자를 대상으로 객관적인 정신생리 도구인 뇌파나 피부전도를 측정을 사용한 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적 : 비정상적으로 높은 흡연율을 보이는 정신분열병 환자들에서 니코틴이 정보처리 및 인지 기능을 향상시킨다고 알려져 있다. 본 연구는 예비연구로서 몰입적 가상 환경 기술을 이용하여 니코틴이 정신분열병 환자의 개인공간 크기에 어떤 영향을 미치는지 대인거리를 알아보고자 하였다.

방법 : 현재 흡연자인 10명의 남성 정신분열병 환자를 대상으로 무작위, 이중맹검, 교차설계로, 자정 이후 아침까지 금연 후 고니코틴(0.9 mg 니코틴 생성, 약물) 또는 저니코틴(0.1 mg 니코틴 생성, 위약) 담배를 피우게 하였다. 흡연 후 환자들은 가상환경 내에서 성별과 감정표현(중립, 화냄, 즐거움)이 다른 여섯 종류의 아바타에 대해 인사하기에 가장 편안한 거리까지 다가간 후 자신을 소개하는 '자기소개과제'를 수행하였다. 각각의 수행마다 환자의 위치를 실시간으로 전송하는 머리추적 장치를 이용하여 대인거리를 측정하였고, 과제수행 후 각각의 아바타에 대한 정서가와 각성도를 보고하게 하였다.

결과 : 전체적으로 위약군보다 약물군이 더 큰 대인거리를 유지하였다($Z=-2.29, p=0.022$). 두 군을 각각의 아바타 별로 비교했을 때 감정표현이 중립적인 남녀 아바타에 대한 거리에서 유의한 차이를 보였다(남성 중립 아바타 : $Z=-2.19, p=0.028$; 여성 중립 아바타 : $Z=-2.09, p=0.037$). 그룹내 비교에서, 약물군의 경우 아바타의 감정표현에 따라 대인거리의 차이를 보이지 않았지만($\chi^2=6.11, df=5, p=0.295$), 위약군의 경우 아바타의 표현에 따라 유의한 차이가 났다($\chi^2=17.03, df=5, p=0.004$).

결론 : 이 예비연구는 많은 제한점에도 불구하고 니코틴이 정신분열병 환자의 대인거리를 확대시킴을 시사한다. 이 결과는 니코틴이 정신분열병 환자의 인지기능 향상을 통한 사회적 자극 지각을 증진시켰기 때문일 것으로 추정된다.

중심 단어 : 니코틴 · 흡연 · 정신분열병 · 대인거리 · 가상 현실.

참고문헌

- 1) Loomis JM, Blascovich JJ, Beall AC. *Immersive virtual environment technology as a basic research tool in psychology. Behav Res Methods Instrum Comput* 1999;31:557-564.
- 2) Bailenson JN, Blascovich J, Beall AC, Loomis JM. *Equilibrium theory revisited: mutual gaze and personal space in virtual environments. Presence* 2001;10:583-598.
- 3) Ku J, Cho W, Kim JJ, Peled A, Wiederhold BK, Wiederhold MD, et al. *A virtual environment for investigating schizophrenic patients' characteristics: assessment of cognitive and navigation ability. Cyberpsychol Behav* 2003;6:397-404.
- 4) Ku J, Cho WG, Kim JH, Kim KU, Kim BN, Hahn WY, et al. *The development of a VR system for the cognitive & behavioral assessment of schizophrenia. Stud Health Technol Inform* 2004;98:180-182.
- 5) Ku J, Jang HJ, Kim KU, Kim JH, Park SH, Lee JH, et al. *Experimental results of affective valence and arousal to avatar's facial expressions. Cyberpsychol Behav* 2005;8:493-503.
- 6) Nechamkin Y, Salganik I, Modai I, Ponizovsky AM. *Interpersonal distance in schizophrenic patients: relationship to negative syndrome. Int J Soc Psychiatry* 2003;49:166-174.
- 7) Graziano MS, Cooke DF. *Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. Neuropsychologia* 2006;44:845-859.
- 8) Hall ET. *The hidden dimension. Garden City, N.Y.: Double Day; 1966.*
- 9) Remland MS, Jones TS, Brinkman H. *Interpersonal distance, body orientation, and touch: effects of culture, gender, and age. J Soc Psychol* 1995;135:281-297.
- 10) Kaitz M, Bar-Haim Y, Lehrer M, Grossman E. *Adult attachment style and interpersonal distance. Attach Hum Dev* 2004;6:285-304.
- 11) Long GT, Calhoun LG, Selby JW. *Personality characteristics related to cross-situational consistency of interpersonal distance. J Pers Assess* 1977;41:274-278.
- 12) Carducci BJ, Webber AW. *Shyness as a determinant of interpersonal distance. Psychol Rep* 1979;44:1075-1078.
- 13) Brady AT, Walker MB. *Interpersonal distance as a function of situationally induced anxiety. Br J Soc Clin Psychol* 1978;17:127-133.
- 14) Srivastava P, Mandal MK. *Proximal spacing to facial affect expressions in schizophrenia. Compr Psychiatry* 1990;31:119-124.
- 15) Park SH, Kim JJ, Jang HJ, Kim SY, Kim SH, Kim C-H, et al. *Abnormal social behavior of patients with schizophrenia regarding personal space built up in the virtual environment. In preparation.*
- 16) Leonard S, Adler LE, Benhammou K, Berger R, Breese CR, Drebing C, et al. *Smoking and mental illness. Pharmacol Biochem Behav* 2001;70:561-570.
- 17) Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. *Nicotine depend-*

- ence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998;155:1490-1501.
- 18) George TP, Vessicchio JC, Termine A, Sahady DM, Head CA, Pepper WT, et al. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:75-85.
 - 19) Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-1861.
 - 20) Wynn JK, Sergi MJ, Dawson ME, Schell AM, Green MF. Sensorimotor gating, orienting and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;73:319-325.
 - 21) Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:649-659.
 - 22) Cho HS, Min SK, Oh BH, Cheon KA, Lee YH, Lee HS, et al. Effects of cigarette smoking on psychomotor performance in schizophrenic patients. *Korean J Psychopharmacol* 1997;8:133-141.
 - 23) Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:479-497.
 - 24) File SE, Kenny PJ, Ouagazzal AM. Bimodal modulation by nicotine of anxiety in the social interaction test: role of the dorsal hippocampus. *Behav Neurosci* 1998;112:1423-1429.
 - 25) Granon S, Faure P, Changeux JP. Executive and social behaviors under nicotinic receptor regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9596-9601.
 - 26) Irvine EE, Bagnalasta M, Marcon C, Motta C, Tessari M, File SE, et al. Nicotine self-administration and withdrawal: modulation of anxiety in the social interaction test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153:315-320.
 - 27) Heatherington TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-1127.
 - 28) Jorenby DE, Hatsukami DK, Smith SS, Fiore MC, Allen S, Jensen J, et al. Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:130-138.
 - 29) Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:604-610.
 - 30) Ahn HK, Lee HJ, Jung DS, Lee SY, Kim SW, Kang JH. The reliability and validity of Korean version of questionnaire for nicotine dependence. *J Korean Acad Fam Med* 2002;23:999-1008.
 - 31) Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970;212:11-19.
 - 32) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
 - 33) Pickworth WB, Fant RV, Nelson RA, Rohrer MS, Henningfield JE. Pharmacodynamic effects of new de-nicotinized cigarettes. *Nicotine Tob Res* 1999;1:357-364.
 - 34) Robinson ML, Houtsmuller EJ, Moolchan ET, Pickworth WB. Placebo cigarettes in smoking research. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000;8:326-332.
 - 35) Hughes JR, Gust SW, Skoog K, Keenan RM, Fenwick JW. Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:52-59.
 - 36) Bradley MM, Lang PJ. Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:49-59.
 - 37) Gale A, Spratt G, Chapman AJ, Smallbone A. EEG correlates of eye contact and interpersonal distance. *Biol Psychol* 1975;3:237-245.
 - 38) Graziano MS, Hu XT, Gross CG. Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *J Neurophysiol* 1997;77:2268-2292.
 - 39) Hutton SB, Murphy FC, Joyce EM, Rogers RD, Cuthbert I, Barnes TR, et al. Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;55:249-257.
 - 40) Zec RF. Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: disorders of volition and executive functioning. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:216-223.
 - 41) Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olie JP, et al. Nicotine use in schizophrenia and disinhibition. *Psychiatry Res* 2004;128:229-234.
 - 42) Potter AS, Newhouse PA. Effects of acute nicotine administration on behavioral inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;176:182-194.
 - 43) Guthrie SK, Ni L, Zubieta JK, Teter CJ, Domino EF. Changes in craving for a cigarette and arterial nicotine plasma concentrations in abstinent smokers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:617-623.