

## 불안과 노어에피네프린

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

심 현 보 · 유 범 희

### Anxiety and Norepinephrine System

Hyun-Bo Sim, MD and Bum-Hee Yu, MD, PhD

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

Anxiety has been suggested to be related to many neurotransmitters in brain, such as norepinephrine, serotonin, dopamine, cholecystokinin, and gamma-amino butyric acid. There are many studies to examine the relationship between anxiety and norepinephrine, and norepinephrine seems to be clearly related to the development of anxiety. We suggest that future studies to explore the pathophysiology of anxiety should be necessary, which include studies on antianxiety drugs, genetic studies, animal model studies, and brain imaging studies. (Anxiety and Mood 2006;2(1):3-8)

KEY WORDS : Anxiety · Norepinephrine · Pathophysiology.

#### 서 론

불안이란 광범위하게 매우 불쾌하고 모호한 두려움이 지속되면서 자율신경계가 흥분되어 나타나는 신체증상들과 오랫동안 서거나 앉아 있기 힘든 초조감이 주로 동반되는 상태를 말한다.<sup>1</sup> 뇌는 불안이 시작되는 중심기관이자 불안이 표현되는 마지막 기관이기도 하다. 불안이 있을 때 뇌 전체는 각성상태로 들어가며 말초에서 자율신경계의 이상이 같이 동반된다. 불안의 신체 증상은 자율신경계와 밀접한 관련이 있는데 교감신경계가 흥분하여 혈중 아드레날린(adrenaline)의 증가, 당대사의 변화, 동공산대, 심계항진, 위장운동의 변화, 호흡증가, 혈압 상승, 맥박수 증가, 진땀 등이 나타나고 부교감신경계가 흥분하여 빈뇨, 설사, 소화장애, 식욕감퇴, 불면증 등이 나타난다.<sup>2</sup>

노어에피네프린(norepinephrine)은 신체적, 심리적 불안 반응에 광범위하게 관여하고 있는 신경전달물질로서 불

안장애에서 세로토닌(serotonin), GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid), 도파민(dopamine), CCK(cholecystokinin) 등과 함께 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.<sup>2</sup> 임상적으로도 노어에피네프린 재흡수 차단 효과를 나타내는 mirtazapine, bupropion, 최근 개발된 선택적 노어아드레날린 재흡수 차단제인 reboxetine 등이 불안장애의 치료에 이용되고 있다.<sup>3</sup> 본 논문에서는 노어에피네프린과 불안과의 관련성에 대해 지금까지 진행되어 온 연구들을 소개하고자 한다.

#### 불안의 정반, 노어에피네프린 가설

불안이란 스트레스에 반응하여 일어나는 증상의 하나로서 인체 내 여러기관에서 분비되는 호르몬이자 신경전달물질인 카테콜아민(catecholamine)의 분비와 밀접한 관련이 있다고 오래 전부터 생각되어 왔다. 카테콜아민의 일종인 노어에피네프린(norepinephrine)은 청반(locus coeruleus)에 많이 분포하며, 이 부위는 공황장애에서 보이는 불안발작을 유발하는 대뇌의 주요기관으로 주목 받아 왔다.<sup>4</sup> 노어에피네프린 세포의 시냅스 연결부에는 3가지 중요한 기전이 작용하고 있는데, 하나는  $\alpha 2$ -자가 수용체의 음성 되먹임 기전으로 이 수용체의 길항제인 요힘빈(yoh-

접수일자 : 2006년 5월 22일 / 심사완료 : 2006년 6월 5일

#### Address for correspondence

Bum-Hee Yu, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel : +82.2-3410-3583, Fax : +82.2-3410-0050

E-mail : bhyu@smc.samsung.co.kr

imbine)은 불안을 증가시키고 효현제인 클로니딘(clonidine)은 불안을 감소시킨다. 다른 하나는 시냅스에서 노어에피네프린 신경세포로 노어에피네프린이 전달되는 것을 세로토닌, GABA계는 억제하고 글루타메이트 계는 활성화하는 것이다. 마지막으로 노어에피네프린 축색돌기에서 뇌하수체로 노어에피네프린이 전달되어 부신피질호르몬유리호르몬(corticotrophine releasing factor), 성장호르몬유리호르몬(growth hormone releasing hormone)의 유리를 촉진하여 뇌하수체-시상하부-부신 축을 활성화시키는 역할을 하며 노어에피네프린 계와 유기적으로 일치하지 않을 경우 불안을 일으키게 된다.<sup>2</sup>

노어에피네프린 세포는 주로 청반(locus coeruleus)에 분포하고 있으며 이외에 시상하부(hypothalamus), 편도(amygdala)에 분포하고 있다. 청반은 배외측 뇌교 피개(dorsolateral tegmentum of pons)에 위치하고 있으며 뇌에 분포한 노어아드레날린 세포의 70%가 위치한 구조물이다. 불안을 느끼면 뇌간(brain stem), 척수(spinal cord), 망상체(reticular formation)로부터 광범위한 감각 자극을 받아 청반에서 노어에피네프린의 과활성이 일어나게 되고 이를 해마(hippocampus), 시상하부, 변연계(limbic area), 척수로 불안 반응을 전달하게 된다. 요힘빈, 카페인(cafeine), 락테이트(lactate) 등 청반의 활성을 증가시키는 약물은 불안을 증가시키고, 이미프라민(imipramine), 벤조다이아제핀(benzodiazepine) 등 청반의 활성을 저하시키는 약물은 불안을 감소시켜 불안에 대한 청반의 역할을 밝히기 위한 연구에 이용되고 있다.<sup>3</sup> 정상인에서 심리적인 스트레스를 주었을 때 에피네프린과 노어에피네프린의 대사 물질인 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol(MHPG)의 혈중 농도가 증가함이 알려져 있고,<sup>5</sup> 우울증 환자에서 불안과 뇌척수액 내 노어에피네프린, MHPG 농도가 상관관계가 있다고 알려져 있다.<sup>6</sup> 또한 특정 공포증 환자에서 공포 대상과 마주치게 되면 혈중 노어에피네프린과 에피네프린이 크게 증가하는 모습을 보인다.<sup>7</sup>

하지만 불안에 대한 청반, 노어에피네프린 역할 가설과 상반되는 결과도 보고되고 있는데, 선택적  $\alpha$ -2 수용체 길항제인 에파록산(efaroxan)의 경우 청반의 활성을 증가시키나 불안은 거의 일으키지 않으며, 부스피론(buspiron)도 청반의 활성을 증가시키나 불안을 일으키지는 않으며 범불안장애 치료에 쓰이고 있다. 락테이트, 이산화탄소도 공황발작을 일으키나 노어에피네프린 증가는 일으키지 않는 것으로 알려져 있다.

노어에피네프린 외에 혈장 MHPG도 뇌, 뇌척수액 MHPG 농도와 강한 상관관계를 보이고, 혈장 노어에피네프린보다

**Table 1.** Studies on baseline norepinephrine function in panic disorder

Investigator	Number of subjects	Results (Plasma MHPG)
Nesse, et al (1984) <sup>8</sup>	14 PD, 6 NC	PD>NC*
Charney & Heninger (1986) <sup>10</sup>	26 PD, 21 NC	PD=NC
Edlund, et al (1987) <sup>13</sup>	28 PD, 21 NC	PD<NC <sup>†</sup>
Nutt, et al (1989) <sup>9</sup>	16 PD, 16 NC	PD>NC <sup>†</sup>
Cameron, et al (1990) <sup>11</sup>	24 PD, 32 NC	PD=NC
Abelson, et al (1992) <sup>12</sup>	10 PD, 14 NC	PD=NC

PD : panic disorder patients, NC : normal controls

\* : p<0.06, † : p<0.05

구조적으로 안정되고 반감기가 길어 공황장애 환자에서 노어에피네프린 계 기능을 알아보기 위한 좋은 지표로 이용되고 있다. 하지만 공황장애 환자에서 혈장 MHPG를 이용한 노어에피네프린 기능을 알아본 이전 연구들은 일치하지 않는 결과를 보였다. Nesse,<sup>8</sup> Nutt<sup>9</sup> 등은 공황장애 환자에서 정상인보다 MHPG 수치가 높음을, Charney & Heninger,<sup>10</sup> Cameron,<sup>11</sup> Abelson<sup>12</sup> 등은 차이가 없음을, Edlund<sup>13</sup> 는 오히려 정상인에서 공황장애 환자보다 혈장 MHPG 수치가 높음을 보고하는 등 일관적이지 않았다(Table 1) 이러한 결과는 방법론적인 문제에 기인한 것으로 보여지며, 표본수가 적고, 음식 섭취, 나이, 성별을 통제하지 못했기 때문인 것으로 생각된다.

### 약물 투여 연구 : 공황장애를 중심으로

공황장애는 그 특징적인 심한 불안 증상 때문에 노어에피네프린 기능에 대한 연구가 활발히 시행되었다. 공황장애에서 노어에피네프린 기능을 보기 위해 약물 투여 검사가 널리 연구되었으며, 이에 사용되는 약물로는 요힘빈(yohimbine), 클로니딘(clonidine), 삼환계 항우울제(TCA), 아이소프로테레놀(isoproterenol) 등이 있다.

요힘빈은 뇌혈관장벽을 통과하는 고선택적  $\alpha$ -2 아드레날린 수용체 길항제로 시냅스 앞 부분의  $\alpha$ -2 아드레날린자가 수용체를 차단하여 노어에피네프린의 방출을 증가시켜 청반을 활성화시킨다. Charney 등<sup>14</sup>은 요힘빈 투여 반응을 관찰하여 공황장애 환자와 정상인 간에 기저 혈장 MHPG 수치는 차이가 없으나, 요힘빈 투여 후 공황발작이 많은 환자에서 혈장 MHPG 수치가 크게 증가하고 공황발작의 빈도가 높은 환자, 빈도가 적은 환자, 정상인 순으로 불안이 크게 증가하는 것을 보고하였다. 또한 Charney 등<sup>15</sup>은 공황장애 환자의 54%에서 요힘빈 투여로 공황발작이 일어남에 비해 정상인에서는 5%만이 요힘빈 투여 후 공황발작이 일어남을, 요힘빈으로 공황발작이 일어난 군에서 기저

혈장 MHPG가 높음을 보고하였다. *Gurguis* 등,<sup>16</sup> *Nutt* 등<sup>17</sup>은 공황장애 환자에서 요힘빈 투여 후 공황발작을 일으키고 혈장 MHPG 수치의 증가를 일으킨다고 보고하였다. *Gurguis* 등<sup>18</sup>은 요힘빈 투여 후 공황장애 환자에서 정상인에 비해 유의하게 불안증상을 증가시켰으며 11명 중 6명의 공황장애 환자가 공황발작을 나타내었고, 수축기 혈압과 혈장 노어에피네프린, 코티졸 수치를 유의하게 증가시켰다고 보고하였다. 다른 불안장애에서 시행된 요힘빈 투여 검사 연구를 살펴보면, *Glazer* 등<sup>19</sup>은 강박장애 환자와 정상인 간에  $\alpha$ -2 아드레날린 수용체의 반응이 차이가 없음을, *Charney* 등<sup>20</sup>은 범불안장애 환자와 정상인 간에  $\alpha$ -2 아드레날린 수용체의 반응이 차이가 없음을, *Southwick* 등<sup>21</sup>은 외상후 스트레스장애 환자에서 요힘빈 투여 후 불안, 공황발작, 다른 외상후 스트레스 증상이 크게 증가함을 보고하였다. *Sallee* 등<sup>22</sup>은 소아 불안장애 환자들에서 성인과 마찬가지로 요힘빈 투여 후 불안증상이 정상인보다 크게 증가함을 보고하였다. 결론적으로 공황장애 환자에서 여러 요힘빈 투여 연구들은 일관되게  $\alpha$ -2 자기수용체의 감수성 저하를 나타내고 있다.

클로니딘은  $\alpha$ -2 자기수용체의 효현제로 청반의 활성을 저하시키며, 시냅스 뒷 부분의  $\alpha$ -2 수용체에 작용하여 성장호르몬의 분비를 활성화시키는 역할을 한다. 최근 5개의 공황장애 연구를 종합할 때(*Brambilla, Charney, Coplan, Gurguis, Uhde*)<sup>23-27</sup> 환자 56명과 정상인 57명에서 클로니딘 투여 후 성장호르몬 반응을 비교하였을 때 공황장애 환자들의 66%에서 클로니딘 투여에 대한 성장호르몬 반응이 저하되어 있었고, 32%의 대조군에서 성장호르몬 반응이 저하되어 있어 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 하지만 이러한 결과는 공황장애에만 특이한 것은 아니었고 비슷한 결과들이 우울증,<sup>28</sup> 범불안장애,<sup>29</sup> 사회공포증<sup>30</sup>에서도 같이 보고되었다. 코티졸, MHPG 반응도 클로니딘 투여 후  $\alpha$ -2 아드레날린 수용체 기능을 평가할 수 있는 측정 도구로 연구되었으나 클로니딘 투여 후 코티졸, MHPG의 감소가 뚜렷하지 않은 결과를 보였다. 노어에피네프린 반응을 보기 위해 클로니딘 투여 후 혈압과 맥박수의 변화를 살펴 본 연구도 있었다. *Charney*와 *Heninger*<sup>24</sup>은 클로니딘 투여 후 수축기, 이완기 혈압이 공황장애 환자에서 크게 떨어지고, 맥박수는 증가함을 보고하였다. 그러나, 이후 *Abelson* 등<sup>31</sup>은 이러한 변화가 관찰되지 않음을 보고하였다. 이와 같이 공황장애 환자에게 클로니딘을 투여할 경우 성장호르몬 반응이 저하되거나 이는 공황장애에 특이적이지 않으며, 공황장애에서 클로니딘 투여로 인한 코티졸, MHPG, 혈압, 맥박수의 변화에 대한 연구 결과는 일관적이지 않은

결과를 보였다.

삼환계 항우울제를 이용한 연구도 있었다. 데시프라민(*desipramine*)은 비교적 선택적인 노어에피네프린 재흡수 차단 효과를 가지고 있는 삼환계 항우울제로  $\alpha$ -1 아드레날린 수용체에 작용하여 코티졸 분비를 조절하는 작용을 한다. *Asnis* 등<sup>32,33</sup>은 공황장애와 우울증 환자에서 정상인에 비해 데시프라민 투여로 인한 코티졸 반응이 저하되어 있으며,  $\alpha$ -1 아드레날린 수용체의 감수성이 저하되어 있음을 보고하였다. *Bremner* 등<sup>34</sup>은 삼환계 항우울제가 시냅스 단계에서 노어에피네프린의 재흡수를 차단하여  $\beta$  아드레날린 수용체를 하향조절(down-regulation)하여 cAMP 생성을 억제한다는 사실을 보고하였다. *Cameron* 등<sup>35</sup>은 공황장애 환자에서 이미프라민(*imipramine*)이  $\alpha$ -2 수용체의 접합 부위의 수를 감소시켜 카테콜아민 수치를 증가시킨다고 보고하였다.

아이소프로테레놀은  $\beta$  아드레날린 수용체 효현제로 *Nesse* 등<sup>36</sup>은 공황장애 환자에서 정상인보다 아이소프로테레놀 투여로 인한 심박수의 증가가 적게 보이고, 이는 공황장애 환자에서 노어에피네프린의 증가로 인한  $\beta$  아드레날린 수용체의 하향조절, 감수성 저하에 기인하는 것으로 보고하였다. *Pohl* 등<sup>37</sup>은 86명의 공황장애 환자와 45명의 정상군을 대상으로 한 연구에서 66%의 공황장애 환자가 아이소프로테레놀 투여 후 공황발작을 일으킨 것에 비해 정상군에서는 9%만이 공황발작을 일으킴을 보고하였고 이는 공황장애에서  $\beta$  아드레날린 수용체의 과활성을 시사하는 것이라 할 수 있다. *Pohl* 등<sup>38</sup>은 또한 삼환계 항우울제가 아이소프로테레놀로 유발되는 공황발작을 억제 할 수 있음을 보고하였다. 하지만 공황장애에서  $\beta$  아드레날린 과활성 가설은 문제점을 가지고 있다.  $\beta$  아드레날린 수용체를 차단하여 상향조절(up-regulation) 하는 프로프라놀롤(*propranolol*) 경우 투여 첫 주에는 치료 효과가 있으나 이후에는 치료 효과를 보이지 않으며, 이는 공황장애에서  $\beta$  아드레날린 과활성 뿐만 아니라  $\beta$  아드레날린 수용체의 감수성 저하가 중요한 역할을 함을 의미하는 것으로 볼 수 있다.

### 노어에피네프린계 평가를 위한 말초 지표

인체 내 아드레날린계가 다양한 외부자극에 몇 분 단위의 급격한 반응을 보여 반응 수준이 빠르게 달라지는 양상을 보이기 때문에 보다 안정적으로 아드레날린계의 활동성을 반영해주면서 중추신경계의 아드레날린 활동성을 대변하고 쉽게 측정 가능한 말초 지표(peripheral markers)를 찾으려는 시도가 꾸준히 이루어져 왔다. 이런 시도의 일환

으로서 백혈구(lymphocytes)와 혈소판(platelets)은 접근이 용이하고 아드레날린계 신경조직의 모델 역할을 한다는 점에서 아드레날린계의 활동성을 측정할 수 있는 대상으로 주목을 받아 왔다.<sup>39,40</sup> 이 방법은 실험대상자들로부터 추출이 쉽고 정기적으로 추적측정이 가능하여 환자가 회복되거나 병이 재발되는 것에 따른 아드레날린 수용체 기능의 평가가 가능하다는 장점들이 있다. 인체 내에서 아드레날린 수용체의 활동성을 측정하는 정량적 방법으로는 혈소판이나 백혈구 세포 상에서 수용체 밀도(Bmax)와 친화도(affinity)를 측정하는 방법이 있고 또한, 수용체의 반응성을 측정하기 위해 민감도(sensitivity)를 반영하는 세포 내 cAMP 분비 정도를 아이소프로테레놀 자극 후 측정하거나 아이소프로테레놀 투여 후 심박동수의 변화를 통해 결정되는 Chronotropic 25 Dose(CD25)를 측정하는 방법이 이용되고 있다.

말초 노어에피네프린 수용체에 대한 초창기의 가설은 공황장애에서  $\beta$  아드레날린이 과순환 상태에 있는 것이 주요 병태생리로 여겨졌으나, 최근에는 이에 부합하지 않는 연구 결과들이 보고되면서, 만성적인 카테콜아민 증가에 기인한  $\beta$  아드레날린 수용체의 감수성의 저하가 중요한 것으로 생각되어지고 있다. 이전의 공황장애 환자를 대상으로 한 림프구(lymphocyte)  $\beta$  아드레날린 수용체 기능 연구를 살펴보면, *Nesse* 등<sup>36</sup>은  $\beta$  아드레날린 수용체의 하향조절을, *Brown* 등<sup>41</sup>은  $\beta$  수용체 밀도의 감소를, *Maddock* 등<sup>42</sup>은 아이소프로테레놀 투여 후 cAMP의 증가 반응이 떨어져 있음을 보고하였고 이는 치료 반응이 좋을 경우, 광장공포증의 강도가 약할 경우와 상관이 있다고 보고하였다(Table 2). 이와 같이 공황장애에서 말초 림프구  $\beta$  아드레날린 수용체 기능에 대한 여러 연구들은 림프구  $\beta$  아드레날린 수용체의 수적 감소, 아이소프로테레놀에 의한 cAMP 반응의 감소를 시사하고 있다. 하지만 이러한 림프구  $\beta$  아드레날린 기능의 저하는 공황장애에만 특징적인 것이 아니라 우울증에서도 보고되고 있다.<sup>43</sup>

혈소판(platelet)  $\alpha-2$  아드레날린 수용체에 대한 연구도 시행되고 있는데, *Bremner* 등<sup>34</sup>은 공황장애 환자에서

$\alpha-2$  아드레날린 수용체 민감도의 저하를 보고하였고, *Cameron* 등<sup>35,44</sup>은  $\alpha-2$  아드레날린 수용체 결합 부위의 감소를 보고하였다.  $\alpha-2$  아드레날린 수용체 효현제인 클로니딘은  $\alpha-2$  아드레날린 수용체를 자극하여 말초에서 성장호르몬을 분비를 촉진시키는 역할을 하나 공황장애 환자에게 투여 시 이러한 반응이 저하되어 있었고,  $\alpha-2$  아드레날린 수용체 길항제인 요힘빈은 투여 시 MHPG를 크게 증가시키나 공황장애 환자에서 이러한 반응이 저하되어 있었다. 하지만 이러한 혈소판  $\alpha-2$  아드레날린 수용체 기능에 대한 연구는 일관적인 결과를 얻지 못했고 불안장애에 비특이적이라는 문제점이 있다. 혈소판은 말초 카테콜아민에 대한 변화가 크지 못하고, 중추신경계의  $\alpha-2$  아드레날린 수용체 기능을 잘 반영하지 못하여 노어에피네프린 수용체 연구에 적합하지 않은 것에 기인하는 것으로 생각된다.

공황장애에서  $\beta$  아드레날린 수용체 기능에 대한 본 저자의 최근 연구 결과<sup>45</sup>를 살펴보면, 발병한지 1년이 되지 않은 급성 공황장애 환자 27명, 정상인 27명을 비교한 연구에서 공황장애 환자들은 정상대조군에 비해 베타 아드레날린 수용체의 친화도가 유의하게 저하되어 있었고, paroxetine 치료 이후엔 저하되어 있던 친화도가 증가하여 정상화됨을 알 수 있었다. 또 다른 연구에서는  $\beta$  아드레날린 수용체 기능을 알아보기 위해 CD25를 체중으로 나누어 수용체의 민감도를 비교하였을 때, 여성의 경우 공황장애 환자가 정상대조군에 비해  $\beta$  아드레날린 수용체 민감도가 떨어졌으나 남자에서는 이러한 차이가 나타나지 않아 공황장애의 병태생리에서 남녀 간에 차이가 있을 가능성을 제시하였다.<sup>46</sup> 그밖에도 노어에피네프린 대사에 관여하는 효소인 catechol-O-methyltransferase의 유전자 다형성에 있어 공황장애 환자들이 대사기능이 낮은 유전형인 L/L 형이 유의하게 높게 나타난다는 보고들이 있었다.<sup>47,48</sup> 이런 결과들은 공황장애 환자들에서 노어에피네프린 계의 이상이 분명히 존재함을 지지하는 소견이라 할 수 있다.

## 다른 불안장애에서의 연구

범불안장애에서 노어에피네프린 계의 기능에 대한 연구를 살펴보면, 범불안장애 환자에서 혈장 노어에피네프린과 대사산물인 MHPG가 증가해 있으며,  $\alpha-2$  아드레날린 수용체의 수가 감소되어 있고,<sup>11,20</sup> *Abelson* 등<sup>29</sup>은 클로니딘에 의한 성장호르몬 반응이 저하되어 있어  $\alpha-2$  아드레날린 자가수용체의 감수성 저하를 시사하였다. 또한 VMA의 소변 배출량이 불안 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>49</sup> 하지만 이러한 범불안장애에서의 노어에피네프린 연구는

**Table 2.** Studies on lymphocyte  $\beta$ -adrenoceptor function in panic disorder

Investigator	Results
Nesse, et al (1984) <sup>36</sup>	$\beta$ -receptor downregulation
Brown, et al (1988) <sup>41</sup>	$\beta$ -receptor density is reduced
Maddock, et al (1993) <sup>42</sup>	Lower cAMP responses to isoproterenol is correlated with <ul style="list-style-type: none"> <li>┌ milder agoraphobia</li> <li>└ better response to treatment</li> </ul>

일관적이지 않아 향후 중추신경계의 노어에피네프린에 대한 직접적인 연구가 필요할 것이다.

외상후 스트레스장애에서도 카테콜아민의 변화가 관찰되는데, 어릴 때 성적 학대를 받은 외상후 스트레스장애 여성에서 기저 카테콜아민 수치가 높다는 연구가 있고,<sup>50</sup> 지진으로 인한 소아 외상후 스트레스장애 환자에서도 기저 카테콜아민과 대사산물의 수치가 높다는 연구가 있으며,<sup>51</sup> 강간 피해자 여성에서 스트레스의 강도와 MHPG 수치와의 연관관계가 있다는 보고가 있었다.<sup>52</sup> 외상후 스트레스장애에서 소변 내 카테콜아민 농도가 증가하며, 혈소판 α-2, 림프구 β-2 아드레날린 수용체가 하향조절 되어 있다는 연구들이 있었다.<sup>53-55</sup> 이러한 결과들은 외상후 스트레스장애에서 카테콜아민 체계의 과반응성을 시사하고 있다. 요힘빈 투여 후 외상후 스트레스장애 환자의 42~70%가 공황발작을 경험하며, 30~40% 환자는 외상의 재경험을 하게 되며, 강한 외상 기억, 경계심, 깜짝 놀람, 감정 마비 등의 외상후 스트레스 증상을 이끌어내는 것으로 알려져 있고, PET 영상 연구에서는 요힘빈 투여 후 전전두엽(prefrontal), 안와전두엽(orbitofrontal), 측두엽(temporal), 두정엽(parietal) 부위의 대사 저하를 보고하고 있는 등,<sup>56</sup> 여러 분야에서 연구가 진행되고 있다.

## 결론

위에서 살펴본 것과 같이 불안과 노어에피네프린과의 관련성에 대해 알아보기 위해 여러 가지 생물학적 연구들이 활발히 진행되어 왔다. 아직 그 결과가 일치하지 않는 부분이 있긴 하지만 현재까지의 연구결과들을 종합해보면 노어에피네프린이 불안과 밀접한 관련이 있음은 분명한 것으로 보인다. 향후 불안의 병태생리를 좀 더 분명하게 밝히기 위해 추가적인 연구가 필요하며, 이런 연구에는 불안장애 치료제에 대한 연구, 유전 연구, 동물 모델 연구, 뇌 영상 연구 등이 포함되어야 할 것으로 생각된다.

**중심 단어** : 불안 · 노어에피네프린 · 병태생리.

## REFERENCES

1. Yager J, Gitlin M. Clinical manifestation of psychiatric disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive Textbook Of Psychiatry*. 8th Ed. vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005. p.992.
2. Neumeister A, Bonne O, Charney DS. Anxiety disorders: Neurochemical aspects. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive Textbook Of Psychiatry*. 8th Ed. vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005. p.1739-1741.
3. Kent JM, Mathew SJ, Gorman JM. Molecular Targets in the Treatment of Anxiety. *Biol Psychiatry* 2002;52:1008-1030.

4. Nesse RM, Cameron OG, Cutis GC, McCann DS, Huber-Smith MJ. Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:771-776.
5. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh J. B-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994;371:702-704.
6. Garvey MJ, Tollefson GD, Orsulak PJ. Elevations of urinary MHPG in depressed patients with panic attacks. *Psychiatry Res* 1987;20:183-187
7. Nesse RM, Curtis GC, Thyer BA, McCann DS, Huber-Smith MJ, Knopf RF. Endocrine and cardiovascular responses during phobic anxiety. *Psychosom Med* 1985;47:320-332.
8. Nesse RM, Cameron OG, Curtis GC, McCann DS, Huber-Smith MJ. Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:771-776.
9. Nutt D. Altered central alpha-2 sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:165-169.
10. Charney D, Heninger G. Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorder: Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1042-1055.
11. Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1990;28:3-20.
12. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis GC. Endocrine, cardiovascular, and behavioral responses to clonidine in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992;32:18-25.
13. Edlund MJ, Swann AC, Davis CM. Plasma MHPG in untreated panic disorder. *Biol Psychiatry* 1987;22:1491-1495.
14. Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:751-763.
15. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987;144:1030-1036.
16. Gurguis G, Uhde T. Plasma 3-methoxy-4-hydroxy-phenylethylene glycol (MHPG) and growth hormone responses to yohimbine in panic disorder patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:217-224.
17. Nutt DJ. Altered central alpha 2-adrenoceptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:165-169.
18. Gurguis GN, Vitton BJ, Uhde TW. Behavioral, sympathetic and adrenocortical responses to yohimbine in panic disorder patients and normal controls. *Psychiatry Res* 1997;71:27-39.
19. Glazer WM, Charney DS, Heninger GR. Noradrenergic function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:898-904.
20. Charney DS, Woods SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1989;27:173-182.
21. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA 3rd, Nicolaou AL, Nagy LM, et al. Noradrenergic and serotonergic function in post-traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:749-758.
22. Sallee FR, Sethuraman G, Sine L, Liu H. Yohimbine challenge in children with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157:1236-1242.
23. Brambilla F, Perna G, Garberi A, Nobile P, Bellodi L. Alpha-2-adrenergic receptor sensitivity in panic disorder: I. GH response to GHRH and clonidine stimulation in panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:1-9.
24. Charney D, Heninger G. Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorder: Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1042-1055.
25. Coplan J, Papp L, Martinez J, Pine D, Rosenblum L, Cooper T. Persistence of blunted human growth hormone response to clonidine in panic disorder following fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1995;152:619-622.

26. Gurguis G, Uhde T. Plasma 3-methoxy-4-hydroxy-phenylethylene glycol (MHPG) and growth hormone responses to yohimbine in panic disorder patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:217-224.
27. Uhde TW, Stein MB, Vittone BJ. Behavioral and physiologic effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:170-177.
28. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Hafstad KM, Giddings S, Landis DH. Adrenergic receptor sensitivity in depression. Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:290-294.
29. Abelson J, Glitz D, Cameron O, Lee M, Bronzo M, Curtis G. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:157-162.
30. Tancer ME, Stein MB, Uhde TW. Growth hormone response to intravenous clonidine in social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1993;34:591-595.
31. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG, Lee MA, Bronzo M, Curtis GC. Endocrine, cardiovascular, and behavioral responses to clonidine in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992;32:18-25.
32. Asnis GM, Wetzler S, Sanderson WC, Kahn RS, van Praag HM. Functional interrelationship of serotonin and norepinephrine: cortisol response to MCPP and DMI in patients with panic disorder, patients with depression, and normal control subjects. *Psychiatry Res* 1992; 43:65-76.
33. Asnis GM, McGinn LK, Sanderson WC. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. *Am J Psychiatry* 1995;152: 31-36.
34. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II. Clinical studies. *Synapse* 1996; 23:39-51.
35. Cameron OG, Smith CB, Hollingsworth PJ, Nesse RM, Curtis GC. Platelet alpha 2-adrenergic receptor binding and plasma catecholamines. Before and during imipramine treatment in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1144-1148.
36. Nesse RM, Cameron OG, Curtis GC, McCann DS, Huber-Smith MJ. Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:771-776.
37. Pohl R, Yeragani VK, Balon R. Isoproterenol-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 1988;24:891-902.
38. Pohl R, Rainey J, Ortiz A, Balon R, Singh H, Berchou R. Isoproterenol-induced anxiety states. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:424-427.
39. Pandey GN, Janicak PG, Davis JM. Decreased beta-adrenergic receptors in the leukocytes of depressed patients. *Psychiatry Res* 1987;22: 265-273.
40. Stahl SM. The human platelet. A diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and neurologic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:509-516.
41. Brown SL, Charney DS, Woods SW, Heninger GR, Tallman J. Lymphocyte beta-adrenergic receptor binding in panic disorder. *Psychopharmacology* 1988;94:24-28.
42. Maddock RJ, Carter CS, Magliozzi JR, Gietzen DW. Evidence that decreased function of lymphocyte beta adrenoreceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1219-1225.
43. Magliozzi JR, Gietzen D, Maddock RJ, Haack D, Doran AR, Goodman T et al. Lymphocyte beta-adrenoreceptor density in patients with unipolar depression and normal controls. *Biol Psychiatry* 1989;26:15-25.
44. Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1990;28:3-20.
45. 박주연, 유범희. 공황장애에서 paroxetine 치료반응을 예측할 수 있는 생물학적 지표. *신경정신의학* 2005;44:238-246.
46. Kim YR, Min SK, Yu BH. Differences in beta-adrenergic receptor sensitivity between women and men with panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:515-520.
47. Woo JM, Yoon KS, Yu BH. Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159: 1785-1787.
48. Woo JM, Yoon KS, Choi YH, Oh KS, Lee YS, Yu BH. The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *J Psychiatr Res* 2004;38:365-370.
49. Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. The association of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid in patients with generalized anxiety. *Neuropsychobiology* 1995;31:6-9.
50. Lemieux AM, Coe CL. Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med* 1995;57:105-115.
51. De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Ryan ND. Urinary catecholamine excretion in childhood overanxious and posttraumatic stress disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1997;821:451-455.
52. Yehuda R, Resnick HS, Schmeidler J, Yang RK, Pitman RK. Predictors of cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol responses in the acute aftermath of rape. *Biol Psychiatry* 1998;43:855-859.
53. Reist C, Duffy J, Fujimoto K, Cahill L. B-Adrenergic blockade and emotional memory in PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4: 377-383.
54. Perry BD, Giller EL Jr, Southwick SM. Altered platelet alpha 2-adrenergic binding sites in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1511-1512.
55. Southwick S, Krystal J, Morgan C, Johnson D, Nagy L, Nicolaou A. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:266-274.
56. Bremner JD, Innis RB, Ng CK, Staib LH, Salomon RM, Bronen RA, et al. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:246-254.