

Paroxetine이 공황장애 환자의 증상 개선과 HRV 양상 변화에 미치는 영향

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

안 주 연 · 유 범 희

The Effect of Paroxetine on Symptom Improvement and Change of Heart Rate Variability of the Patients with Panic Disorder

Joo-Yeun Ahn, MD and Bum-Hee Yu, MD

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

ABSTRACT

Object : Since autonomic nerve system dysfunction was known as the mechanism of panic disorder, many researchers used heart rate variability (HRV) as means of measuring autonomic nerve function of patients with panic disorder. We aimed to examine the effect of paroxetine medication for 3 months on symptom improvement and change of heart rate variability of the patients with panic disorder. **Methods** : The subjects were patients with panic disorder who visited the psychiatric outpatient clinic of Samsung Medical Center in Seoul. We included panic disorder patients who were aged from 20 to 50 and in normal BMI range (from 18 to 30) to minimize the effect of age and weight on HRV data. We excluded the patients with EKG abnormalities, hypertension or other major psychiatric disorders. They took 20-40 mg paroxetine medication a day for 3 months. Alprazolam was used only during the first month to control the acute panic symptoms and was tapered off after that. We measured the acute panic inventory (API), Hamilton rating scale for anxiety and depression (HAM-A & HAM-D), Spielberger state-trait anxiety inventory (STAIS, STAIT), and Beck depression inventory (BDI) in order to assess clinical improvement of the patients. And we measured time and frequency domain HRV in the resting, standing and cognitive stress states to assess the change of HRV. All measurements were done before and after paroxetine treatment. **Result** : After paroxetine medication, patients showed significant improvement in all psychiatric scales. In time domain of HRV, standard deviations of all R-R intervals (SDNN) were significantly increased in all states. In frequency domain of HRV, the ratio of high frequency to total power (HF/TP) in the standing state was significantly increased. **Conclusion** : After 3 months paroxetine medication, panic disorder patients showed significant clinical improvement and change in HRV data such as SDNN in all states and HF/TP ratio in the standing state. This result suggests that paroxetine medication is effective for the improvement of autonomic nerve system dysfunction in panic disorder patients. (Anxiety and Mood 2006;2(2):101-107)

KEY WORDS : Panic disorder · Heart rate variability · Paroxetine.

서 론

공황장애는 예측할 수 없는 공황발작이 반복해서 일어나는 매우 독특한 질환이다.¹ 공황 발작 시에는 심계항진, 빈

맥, 발한, 호흡 단축 등 특징적인 증상들이 나타나는데, 이들 중 대부분이 자율신경계와 명백히 관련되어 있다. 이러한 공황 발작 시의 자율신경계 증상 발현의 원인을 규명하기 위해, 공황장애와 자율신경계 기능의 관계에 대해 많은 연구들이 이루어졌다.²⁻⁴ 이런 연구들을 통해 자율신경계의 기능 이상이 공황장애 병태생리의 중요 요소라는 의견이 대두되면서, 자율신경계 기능을 객관적으로 측정하기 위한 다양한 방법이 시도되었다.

심박 변이도(HRV : heart rate variability) 분석은 최근 많은 연구자들이 공황장애 연구를 위하여 사용하는 방법

접수일자 : 2006년 9월 27일 / 심사완료 : 2006년 10월 16일

Address for correspondence

Bum-Hee Yu, M.D., Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Ilwonbon-dong 50, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

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

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

이다.^{5,6} 이 검사는 기본적으로 심전도를 이용하므로 쉽고 비침습적이며, 자율신경계의 심장 조절을 역동적이고 민감하게 반영한다.⁶ 따라서 심박 변이도는 연구 초기에는 심장 건강과 적응도의 중요한 척도로 이용되었다. 심장 박동의 정상적인 변이는 심장이 체온 변화, 체위 변화, 정신적 스트레스, 호흡, 운동 등과 같은 내외부적 자극에 적응할 수 있게 도와주는데, 이러한 심박 변이도가 비정상적으로 감소하면 심실 빈맥의 역치가 낮아지게 된다. 당뇨병 자율신경병증,⁷ 울혈성 심부전,⁸ 요독성 신경병증, 다발성 경화증, 태아 곤란증 등에서 심박 변이도의 저하가 나타나는데, 이는 주요 심장 사건을 예측할 수 있는 지표가 된다.⁶ 특히 급성 심근경색증 등 관상동맥 질환 이후 나타나는 심박 변이도의 감소는 부정맥 발생빈도와 사망률을 예측하는 독립적인 예후 인자로서 임상적 중요성이 강조되어 왔다.⁹

이후 심박 변이도로 유추할 수 있는 임상 정보들이 심장의 생리에 국한된 것이 아니라는 관점이 확산되면서 정신적, 신체적 스트레스나 정신과 영역에서의 연구도 다양하게 진행되고 있다.¹⁰ 국내에서도 심박 변이도가 스트레스 관련 부분에서 널리 이용되면서 심박 변이도 측정 장치를 이용한 정상 성인에서의 규준을 탐색하는 대규모 연구가 시행되었고,¹¹ 정신과 영역에서의 심박 변이도를 이용한 국내외 연구들을 정리하고 앞으로의 이용 전망을 제시하는 논문도 발표되었다.¹⁰

연구자들은 심박동의 미세한 변화를 파형 분석한 심박 변이도를 통해 자율신경계의 활동을 정량적으로 파악하고 현재의 건강 상태 및 정신생리학적 안정 상태를 확인할 수 있다.¹²

심박 변이도를 분석하는 방법은 크게 시간 영역 분석(time domain analysis)과 주파수 영역 분석(frequency domain analysis)이 있으며 주파수 영역 분석은 교감신경과 부교감신경의 활성도를 양적으로 평가하는 데 유용하다. 주파수 영역 분석은 두 개의 주요 성분을 가지는데, 0.15 Hz 이하의 LF(low frequency)는 교감신경과 부교감신경의 활성도를 동시에 반영하나 주로 교감신경계의 활성도를 반영하고 0.15~0.4 Hz 정도의 HF(high frequency)는 호흡과 부교감신경의 활성도를 반영하므로 두 성분의 크기가 심장에 대한 교감신경계와 부교감신경계의 양적 지표가 될 수 있다.⁵

공황장애 환자들이 심박 변이도의 저하를 나타낸다는 사실은 지속적으로 보고되어 왔다.^{5,13} Fleet 등은 공황장애 환자에서 나타나는 심박 변이도의 저하가 심장의 미주신경 활성도 저하라는 공황장애의 병태생리의 증거가 된다고 주장하였다.¹⁴ Thayer도 그의 논문에서 심박 변이도의 이상이

미주 신경의 활성 저하와 교감신경의 과잉 활동으로 요약되는 자율신경계의 균형 이상을 반영한다는 가설을 제안하였다.¹⁵ 그러나 이와는 다른 결과를 보고하는 연구들도 있다. 공황장애 환자들의 심박 변이도를 조사한 결과 일상 생활에서는 오히려 교감신경의 활성이 낮아졌다는 보고가 있었으며,¹³ 53명의 공황장애 환자를 포함한 파워 스펙트럼 분석 연구에서 공황장애 환자와 강박장애 환자, 정신인들 사이에 심박 변이도의 차이가 없다는 결과가 보고되기도 하였다.¹⁶ 저자들은 공황 발작이 없는 휴지기에는 자율신경계의 변화가 없고 환자들이 불안을 경험하고 공황 발작이 있을 때에만 자율신경계 기능 변화가 있을 가능성이 있다고 설명하였다.^{10,16}

공황장애 치료에는 imipramine과 같은 삼환계 항우울제, SSRI, alprazolam과 같은 고역가 benzodiazepine 등¹⁷ 다양한 약물들이 사용되고 있는데,¹⁸ 특히 항우울제는 신경전달물질의 균형을 조절하여 궁극적인 증상의 소실을 가져온다고 알려져 있다.¹⁹ 따라서 항우울제 각각의 종류에 따라 심박 변이도에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구들이 시행되었다. Yeranagi 등은 12명의 우울증 환자와 6명의 공황장애 환자에게 3주간 imipramine 70 mg을 투여한 연구에서, imipramine의 항콜린 효과로 인해 심박 변이도가 감소하였다고 보고하였다.²⁰ Reclin은 TCA와 SSRI의 심박 변이도에 대한 영향을 비교한 연구를 시행하였다. 2주간의 연구에서, amitriptyline 150 mg/d과 doxepin 150 mg/d을 사용한 그룹은 심박 변이도의 감소를 보인데 비해, paroxetine 20 mg/d와 fluvoxamine 150 mg/d를 사용한 그룹은 심박 변이도의 time domain에 큰 변화가 없었다.²¹ 이처럼 TCA는 강한 항콜린 효과와 그 외의 심독성 때문에 심박 변이도에 좋지 않은 영향을 주는 것으로 나타났고, 연구자들은 TCA보다 심장 부작용이 적은 SSRI에 주목하게 되었다.

공황장애 환자의 심박 변이도 연구에서 많이 사용되어온 paroxetine은 중추신경계에서 주로 serotonin reuptake의 억제 작용을 하며 일부 norepinephrine reuptake에도 약한 억제 작용이 있는 약물로서, 공황장애에서 분명한 치료 효과가 있음이 이미 입증되었다.^{22,23} 미국 정신의학회에서는 공황장애의 급성기 치료에 최소한 약 3개월의 기간이 필요하며 치료효과를 분명하게 확인하는 데에도 대체로 동일한 기간이 필요하다고 권장한 바 있다.²⁴ Yeranagi 등은 10~30 mg/day의 paroxetine으로 성공적으로 치료된 8명의 공황장애 여성 환자들의 심박 변이도 변화를 power spectral analysis를 이용해 분석하였다. 분석 결과 교감신경의 활성도를 반영한다고 알려진 LF는 감소하고 ULF

(Ultra low frequency)는 증가하였는데, 이는 심장 기능의 호전으로 생각할 수 있다는 결론을 제시하였다.²⁵ Turker 등은 24명의 공황장애 환자와 17명의 정상 대조군을 대상으로 paroxetine이 심박 변이도의 자율신경계 균형에 미치는 영향에 대한 연구를 진행하여, 기립 시의 반사적 변화를 비롯한 자율신경계 기능 전반의 정상화를 보고하였다.²⁶ 국내에서는 우종민 등이 공황장애 환자에서의 paroxetine 치료 후 심박 변이도의 교감신경계 관련 변인인 LF, 정규화 LF 등은 저하하고 부교감신경계 관련 변인인 정규화 HF는 유의하게 상승하였음을 보고하였다.²⁷

그러나 앞서 언급한 기존의 연구들은 대상 환자의 수가 적거나²⁵ 치료 기간이 충분하지 않아^{26,27} 약물 치료가 심박 변이도에 미치는 영향을 판단하기에 어려운 점이 있었다. 이에 본 연구에서는 공황장애 환자들을 대상으로 치료에 필요한 최소한의 기간이라고 알려진²⁴ 3개월 간의 paroxetine 약물치료를 시행한 후 환자의 증상 변화와 함께 심박 변이도의 변화를 살펴볼 것이다. 또 이전 연구들에서 심박 변이도가 자세 변화나 사소한 스트레스에도 쉽게 변화한다는 사실을 간과하여 정확한 결과를 얻지 못했던 점을 고려하여, 여러 조건에서의 심박 변이도를 측정하여 비교 분석할 것이다.

대상 및 방법

대상 환자군

본 연구는 2003년 1월 1일부터 12월 31일까지 삼성서울병원 정신과 외래 방문 시에 DSM-IV(American Psychiatric Association, 1994)에 의거해 만들어진 Anxiety Disorder Interview Schedule for the DSM-IV(ADIS-IV)에 의해 공황장애로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 나이와 비만도가 심장 기능에 영향을 줄 수 있기 때문에 연구 대상자들의 연령은 20~50세로, 신체 질량 지수(body mass index ; BMI)는 정상값(20~25)의 전후 20%를 초과하지 않는 18 이상 30 이하로 제한하였다.

연구자들은 심박 변이도에 영향을 줄 수 있는 인자들을 배제하기 위해 대상자들에 대한 병력 청취 및 이학적 검사를 시행하고 12 전극 심전도 검사를 실시하여 심근 경색 증의 병력이 있는 환자와 심전도상 ST분절 상승이나 Q 파가 있는 환자는 제외하였다. 이 밖에도 심박 변이도에 영향을 미친다고 알려져 있는 당뇨병이나 심부전, 고혈압, 만성 기관지염, 부정맥 등의 병력이 있는 사람은 대상에서 제외하였다. 진단되지 않은 고혈압 환자를 배제하기 위해 모든 연구 대상자에게 5분 간의 휴식 후 3회 반복하여 혈압

을 측정하고, 1주일 후 다시 같은 측정과정을 거쳐 최종적으로 수축기 혈압/이완기 혈압이 140/90 mmHg 이하인 사람들만을 연구대상자로 포함시켰다. 정신과적 병력 청취 및 정신 상태 검사를 통해 공황장애 이외의 다른 불안장애, 주요 우울증, 정신분열증과 같은 주요 정신질환이 있는 사람은 연구대상자에서 배제하였다. 또한 약물이 자율신경계 활성화도에 영향을 줄 수 있으므로 연구대상자들은 연구에 참여하기 적어도 2주 전에 모든 종류의 복용 약물을 중단하게 하였다. 또한 심박 변이도 검사 전일 24시간 동안 술, 담배, 커피 등 자율신경계에 영향을 줄 수 있는 기호식품을 금하게 하였고, 심박 변이도는 오전 9시에 공복 상태에서 측정함으로써 시간과 식사에 의한 영향을 최소화하도록 하였다. 모든 대상자들은 참여 전에 임상연구 과정에 대한 자세한 설명을 들었고 서면으로 동의한 경우에만 연구 대상자로 선정하였다. 본 연구는 삼성서울병원 임상시험 심사위원회의 승인을 얻어 진행되었다.

방법

실험방법

대상자들은 12주 동안 20~40mg의 paroxetine을 복용하도록 하였다. Paroxetine은 10~20 mg으로 시작하여 최대 40 mg/day까지 증량하였으며, 최종적으로 평균 약물투여량은 32.13 ± 7.54 mg/day였다. 치료 초기 2~3주 간은 paroxetine의 치료 효과가 완전하지 않으므로 첫 4주 동안은 공황장애의 증상 조절을 위해 alprazolam을 한달간 보조적으로 사용하였고, 이후 4주 간 서서히 감량하여 중단하였다. Alprazolam의 경우 최소 0.125 mg/day에서 1 mg/day까지 병합치료를 하였는데, 총 21명의 대상자 중 15명이 병합치료를 받았다. Alprazolam의 평균 약물투여량은 0.17 ± 0.19 mg/day였다. 치료약물의 용량과 조절 시기 등은 진료 의사가 대상자의 호전과 부작용 정도를 고려하여 원칙 내에서 조절하도록 하였다.

증상과 심박 변이도의 측정

약물치료 전과 치료 후 두 차례에 걸쳐 대상자들의 증상과 기분 상태에 대한 측정과 심박 변이도 측정을 실시하였다.

대상자들의 공황 장애 증상 평가를 위해 정신과 의사와의 면담과 급성 공황발작 척도검사(acute panic inventory : 이하 API)²⁸가 시행되었다. 이때 기분 상태 측정을 위한 해밀턴 불안²⁹ 및 우울³⁰ 척도 검사(Hamilton rating scale for anxiety and depression : 이하 HAM-A 및 HAM-D)

도 함께 실시되었다. 자기 보고식 설문지인 스피버그 상태-특성 불안 검사(Spielberger state-trait anxiety inventory-State and Trait : 이하 STAIS, STAIT)³¹와 베크 우울척도 검사(Beck depression inventory : 이하 BDI)³²도 함께 시행되었다.

심박 변이도는 외래의 바이오피드백 치료실에서 바이오피드백 기계(Procomp & Biograph model)을 이용하여 측정하였다. 먼저 환자가 10분간 앉아서 완전히 안정한 상태에서의 basal HRV를 측정하였고, 환자를 기립시킨 직후 standing HRV를 측정하였다. 이후 환자로 하여금 다시 앉아서 휴식을 취하게 하였고, 스트레스 상태를 유발하기 위해 환자에서 두 자리 수끼리의 암산 20문제를 풀고 3분 간 1,000에서 거듭하여 17을 빼도록 한 후에 stress HRV를 측정하였다.

심박 변이도의 분석

측정된 값들은 시간영역 지표(time domain) 지표 및 주파수 영역(frequency domain) 지표를 사용하여 분석하였다. 시간영역 지표는 SDNN(standard deviation of all R-R intervals : 24시간 정상 심박 간격의 표준 편차), pNN50(number of R-R intervals differed by >50 ms from adjacent interval divided by the total number of all R-R intervals : 전체 심박 간격 수에 대하여 이웃 심박 간격이 50msec 이상 차이가 나는 간격수의 비율), RMSSD (root-mean-square of successive difference : 이웃 심박 간격 차이의 제곱 평균의 제곱근)을 분석하였다. 주파수 영역 지표는 총주파 영역(Total frequency power, TF : 0.01~0.50 Hz), 초저주파 영역(very low frequency, VLF : 0.003~0.50 Hz), 저주파 영역(low frequency, LF : 0.05~0.15 Hz), 고주파 영역(high frequency, HF : 0.15~0.40 Hz)를 측정하였다. 기존의 연구 결과들을 살펴보면 교감신경과 부교감신경의 상대적 활성도를 알아보기 위하여, 교감신경의 상대적 활성도를 나타낸다고 알려

진 LF와 HF의 비(LF/HF ratio)와 부교감신경의 활성도를 나타내는 전체 주파수강도에 대한 HF의 비(HF/TF ratio)를 계산하여 비교 분석하였다.

통계 처리

모든 검사 결과들은 평균과 표준 편차로 표시하였다. 공황 증상과 기분 척도, 심박 변이도의 실험 전후 변화를 비교하기 위하여 paired t-test를 시행하였다. 모든 자료의 통계 분석은 SPSS version 11.0을 이용하였고 통계적 유의수준은 p 값을 0.05 미만으로 하였다.

결 과

대상군의 임상적 특성

총 26명의 환자가 연구에 참여하였으며 이 중에서 5명이 중도에 탈락하였다. 탈락자 중 3명은 증세 호전이 없음을 이유로 들었고, 2명은 임의로 방문을 중단하였고 이후 연락이 되지 않았다. 연구에 끝까지 참여한 21명의 연령은 38.8±8.58세(범위 20~54세)였으며 남자 7명, 여자 14명이었으며, 실험 전 평균 BMI는 24.16±2.16(범위 21.1~29.4)였다. 연구에 참여한 환자들의 평균 유병기간은 23.2±14.3주로 비교적 급성 상태에 있었다. 탈락자들과 끝까지 연구를 완료한 환자 사이에 인구학적, 임상적 지표의 차이는 발견되지 않았다.

대상군의 심리 지표 변화

Table 1에서 보듯이 약물치료 후 공황장애의 주관적 증상은 모두 치료 전에 비해 통계적으로 유의하게 호전되었다. 우울 정도를 측정하는 HAM-D와 BDI, 불안 정도를 측정하는 HAM-A, STAI-S & T 수치가 모두 유의하게 감소되었다. 또한 공황장애 증상의 주관적 정도를 나타내는 급성 공황발작 척도 값도 유의하게 감소되었다.

Table 1. Changes of psychological scales in subjects according to the treatment

	Baseline value		Post-treatment value		Paired t- test		
	Mean	SD	Mean	SD	t values	df	p-values
HAMD	11.9	5.3	5.43	3.56	5.000	20	.000
HAMA	18.86	8.14	7.38	5.49	6.939	20	.000
BDI	11.76	8.15	4.57	3.94	4.634	20	.000
STAIS	42.86	9.71	34.24	8.72	3.422	20	.003
STAIT	45.05	8.40	39.00	7.16	3.689	20	.001
API	19.75	9.71	10.40	5.58	4.027	20	.001

HAMD : Hamilton rating scale for depression, HAMA : Hamilton rating scale for anxiety, BDI : Beck Depression Inventory, STAIS : Spielberger State-Trait Anxiety Inventory -State, STAIT : Spielberger State-Trait Anxiety Inventory -Trait, API : Acute Panic Inventory

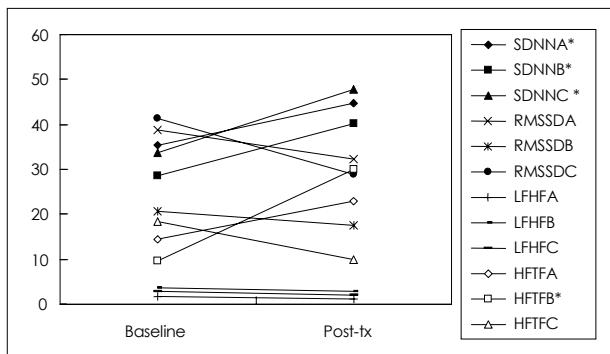


Fig. 1. Changes of heart rate variability according to the treatment. * : if the difference between baseline value and post-treatment value is statistically significant. SDNN : standard deviation of all R-R intervals, RMSSD : root-mean-square of successive difference, LFHF : LF/HF, the ratio between low and high frequency, HFTF : HF/TF, the ratio between high and total frequency, -A : basal HRV, -B : standing HRV, -C : stress HRV.

대상군의 심박 변이도 변화

Fig. 1에는 심박 변이도의 약물치료 전후의 변화가 나타나 있다. 시간 영역에서는 부교감신경의 활성도를 나타내는 SDNN이 안정, 기립, 스트레스 시의 모든 조건에서 통계적으로 유의하게 증가하였다.

주파수 영역에서는 부교감신경의 활성을 반영하는 전체 주파수강도에 대한 HF의 비(HF/TF ratio)가 기립 시에 유의하게 증가하였고, 안정 시에는 유의하지는 않으나 증가되는 양상을 보였다. 나머지 값들은 실험 전후에 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 3개월 이상의 paroxetine 투여가 공황장애 증상의 객관적인 호전을 가져와, 공황장애 환자들의 임상 증상에 대한 paroxetine의 효과를 살펴본 기존의 연구^{22,23}와 유사한 결과를 보였다.

심박 변이도 상에서도 몇 가지 주목할만한 변화가 나타났다. 앞에서 언급했듯이 심박 변이도는 동결질의 교감신경 및 부교감신경의 평형 상태를 나타내어 체내 자율신경계의 활성도를 평가하는 지표이다. 시간영역 지표 중 SDNN은 단시간 내 RR 간격의 변화를 주로 초래하는 미주 신경의 활성과 아울러 일중 RR 간격의 변화에 강한 영향을 받는 지표로 주파수 영역 분석 지표 중 총주파수 성분과 유의한 관계를 보인다. 또한 RR 간격 차의 시간 영역 분석 지표 중 rMSSD와 pNN50은 전체 심박 간격에 대한 이웃 심박 간격의 비를 나타내는 지표로서 일중 미주신경의 상태를 나타내며 주파수영역 지표 중 고주파 성분과 밀접한 관계를 갖는다. 이 연구에서는 paroxetine 투여 후 안정, 기

립, 스트레스 시의 SDNN 값이 모두 유의하게 증가하였다. 이는 치료 후 전반적인 부교감신경의 활성도가 증가하였으며, 증가 양상이 기립에 의한 압박사 변화(baroreflex change)나 스트레스 상황에서도 일관되게 나타난다는 것을 보여주는 결과이다. 또한 SDNN은 심박 변이도의 총괄적이고 보편적인 지표로서 임상 현장에서 용이하게 적용할 수 있다는 특징이 있다.³³ SDNN 자체만으로도 중요한 심장 질환 발생에 대한 민감도와 특이도가 높아 심장 허혈 질환 발생의 독립적 예고인자로 사용될 수 있다고 알려져 있다.³⁴ 따라서 본 연구에서 나타난 paroxetine 투여 후의 SDNN의 증가는 저하되었던 미주 신경의 회복과 더불어 심장 질환 위험률의 감소도 시사하는 소견이라 하겠다.

본 연구에서는 주파수 영역 분석 시에 LF/HF ratio, HF/TF ratio와 같은 상대 지표를 주로 사용하였는데, 이는 artifact에 의한 noise를 줄이고 같은 대상에서 다른 처치를 하는 경우 나타날 수 있는 변화의 영향을 최소화하여 비교를 용이하게 하기 위한 것이다.³⁴ 결과 상에서 교감신경의 상대적 활성도를 나타낸다고 알려진 LF와 HF의 비(LF/HF ratio)는 통계적으로 유의한 변화는 없었으나 약물 복용 후에 일관되게 수치가 감소하는 변화를 보였다.

그리고 부교감신경의 활성도를 나타내는 전체주파수 강도에 대한 HF의 비(HF/TF ratio)는 약물 복용 후 기립 상황에서 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이는 공황장애 환자에서 저활성 되어 있던 부교감신경 특히 미주신경의 활동이 약물치료로 인해 회복되는 양상을 반영하는 결과라 하겠다. 그 동안 여러 연구에서 교감신경의 양적 지표로 HF를 사용하였으나, 이는 심박이나 호흡수에 따른 편차가 심하여 신뢰도가 떨어지므로, TF와의 비 등을 통해 정상화(normalization)시켜 사용하는 방법이 권장되고 있다.³⁵ 본 연구에서는 이러한 방법을 이용하여 부교감신경의 활성도 증가에 대한 안정된 결과를 얻을 수 있었으며 이는 시간 영역 분석 상에서 SDNN의 증가 양상과도 일맥상 통하는 것으로, 앞서 언급하였듯 심장 질환 위험도 등에 대해서도 중요한 임상적 의미를 가진다고 하겠다. 또한 주파수 영역 분석의 전체 결과는 공황장애 환자에서는 교감신경의 과활성보다 심장 미주신경의 저활성이 더 두드러지게 나타나며, 또한 약물치료에 의해 이런 불균형이 유의하게 호전된다는 보고와 일치하는 결과이다.

앞에서 살펴보았듯이 공황장애 환자들은 심박 변이도 상에서 교감신경이 과활성 되고 부교감신경이 저활성 되어 자율신경계의 평형이 깨져 있는 특징적 소견을 보인다. 이 연구에서는 3개월 간의 paroxetine 투여 후 비정상적으로 증가되어 있던 교감신경 관련 값들이 낮아지고 저하되어 있

던 부교감신경(미주신경) 관련 값들이 높아져 정상적인 자율신경계 평형을 회복하는 방향의 변화가 나타나고 있다. 이처럼 paroxetine이 심박 변이도 양상을 개선시킨 기전에 대해서는 다양한 추측이 가능하나, 우선 serotonin의 작용을 생각해볼 수 있다. 즉 serotonin은 항불안 효과와 관련되어 있을 뿐 아니라 독립적으로 중추신경계를 통하여 직접 심박수와 심운동에 영향을 미칠 수 있으므로, 이것이 심박 변이도의 변화를 가져왔을 가능성을 고려해볼 수 있다. 또한 paroxetine은 공황 증상과 예기 불안을 경감시킴으로써 간접적으로 교감신경 활성도를 낮추는 효과를 나타낼 수 있을 것이다. Paroxetine은 약한 항콜린성 성질을 가지는데, 여러 연구를 통해 이것이 심박 변이도를 증가시킨다는 사실이 보고되었다.

한편 심박 변이도 저하는 독립적으로 심실 세동 등 치명적 심발작의 발생률과 심장 사망률 증가를 반영하는 독립적 지표가 된다.⁹ 또한 심박 변이도 저하가 반영하는 자율신경계의 불균형, 특히 심장 미주신경계의 저하는 공황장애와 심혈관 질환의 공통적 원인으로, 이 두 질환의 관련성을 설명하는 연결고리가 될 수 있다는 주장¹⁴도 있다. 이러한 주장은 공황장애가 심각한 심혈관 질환의 발생과 악화에 기여하는 인자가 될 수 있다는 가설을 뒷받침해주는 근거가 된다. 또한 최근에는 우울증에 이어 공황 장애 환자들의 치명적인 심장 허혈질환 발생률이 유의하게 높다는 보고들^{36,37}이 있어, 공황 장애 환자의 경과와 치료가 심장 건강과 심장 사망률에 미치는 영향에 대한 관심이 높아지고 있다. 이에 최근 paroxetine 치료가 공황장애 환자들의 심박 변이도를 호전시켰다는 연구,²⁶ paroxetine이 심질환 환자들의 심박 변이도에 좋은 영향을 미쳤다는 연구^{27,38}들이 있어왔다. 본 연구에서도 paroxetine 투여 후 심박 변이도가 개선되는 결과를 보였다. 이를 통해 paroxetine 등 SSRI를 통한 공황장애의 적절한 약물치료가 심박 변이도 개선을 통해 직간접적으로 심혈관 질환의 위험성을 낮추고, 심장의 자극 반응성과 적응도에 긍정적인 영향을 줄 수 있다는 가능성을 고려해 볼 수 있다.

본 연구는 공황장애 치료제로 사용되는 paroxetine이 심박 변이도에 미치는 영향을 살펴봄으로써, 공황장애의 약물 치료가 자율신경계와 심장 건강에 어떤 영향을 미치는가에 대한 임상적 고찰을 하였다는 것이 가장 큰 의의라고 하겠다. 또한 공황장애 치료에 필요한 최소한의 기간인 3개월 간의 약물 치료 하에서도 6주 이내로 진행된 선행연구^{25,27}에서 보고되었던 심박 변이도의 호전 양상이 지속적으로 나타난다는 점을 확인한 것도 의미 있는 결과라 하겠다.

본 연구의 한계점으로는 우선 심박 변이도에 영향을 주는 모든 요소를 다 통제하지 못한 점을 들 수 있다. 심박 변이도는 신체 내외의 상태에 매우 민감한 지표이기 때문에 저자들은 혈압, 당뇨 등 심장기능과 자율신경계에 영향을 줄 수 있는 신체 질환과 기립, 단기 스트레스 등의 상황을 통제하였다. 그러나 심박 변이도 검사 2주일 내의 신체적, 정신적인 스트레스 사건과 대상자들의 분노나 적개심 같은 심리적인 요소를 평가하고 반영하지 못했고, 향후 연구에서는 이러한 면에 대한 보완이 필요할 것으로 생각된다. 또한 연구 대상자들 중에서 과거에 공황장애 치료 경험이 있어 심박 변이도 값이 이미 개선된 경우가 문제가 될 수 있다. 저자들은 이러한 영향을 최소화하기 위해 약물 복용 환자들에게는 2주 간의 중단 기간을 두었으나, 대상자 선정 시에 보다 면밀한 면담과 검사를 통해 공황장애에서 회복된 군을 미리 배제하는 것이 더 바람직하였으리라 생각된다. 마지막으로 본 연구는 20여 명의 환자에게 3개월이라는 비교적 짧은 기간 동안 진행되어 약물의 장기 효과를 검증할 수 없었다는 아쉬움이 있다. 향후 좀더 많은 규모의 환자군을 대상으로 한 장기간 연구가 이루어진다면 앞에서 제시한 결론과 추정들이 좀더 명확하게 검증될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 공황장애 · 심박 변이도 · 파록세틴.

REFERENCES

1. Statistics. APACoNa. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, D.C.: American Psychiatric Association;1980.
2. Roth WT, Telch MJ, Taylor CB, Sachitano JA, Gallen CC, Kopell ML, et al. Autonomic characteristics of agoraphobia with panic attacks. *Biol Psychiatry* 1986;21:1133-1154.
3. Bystritsky A, Craske M, Maidenberg E, Vapnik T, Shapiro D. Autonomic reactivity of panic patients during a CO2 inhalation procedure. *Depress Anxiety* 2000;11:15-26.
4. Seier FE, Kellner M, Yassouridis A, Heese R, Strian F, Wiedemann K. Autonomic reactivity and hormonal secretion in lactate-induced panic attacks. *Am J Physiol* 1997;272:H2630-2638.
5. Slaap BR, Boshuisen ML, van Roon AM, den Boer JA. Heart rate variability as predictor of nonresponse to mirtazapine in panic disorder: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:69-74.
6. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993;118:436-447.
7. Lishner M, Akselrod S, Avi VM, Oz O, Divon M, Ravid M. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J Auton Nerv Syst* 1987;19:119-125.
8. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:1162-1167.
9. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729-736.
10. 김 원, 우종민, 채정호. 정신과에서 심박 변이도의 이용. *신경정신의학* 2005;44:176-184.
11. 우종민, 이지호, 김현주. 심박동수 변이 측정치의 규준에 영

- 향을 미치는 결정인자 탐색. 대한신경정신의학회 2003년 추계학술대회 초록집;2003.
12. 길정수. Heart Rate Variability 신호의 시간 및 주파수 영역 분석. 산업기술연구(강원대학교 산업기술연구소 논문집) 2002; 22:163-167.
 13. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Stuppy WP. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychol* 2001;56:131-150.
 14. Fleet R, Lavoie K, Beitman BD. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *J Psychosom Res* 2000;48:347-356.
 15. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* 1996;39: 255-266.
 16. Slaap BR, Nielen MM, Boshuisen ML, van Roon AM, den Boer JA. Five-minute recordings of heart rate variability in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy volunteers. *J Affect Disord* 2004;78:141-148.
 17. Moller HJ. Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:2S-11S.
 18. Sheehan DV. Current concepts in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 18:16-21.
 19. Feighner JP. Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 22:18-22.
 20. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Gritz D, Weinberg P, et al. Effect of imipramine treatment on heart rate variability measures. *Neuropsychobiology* 1992;26:27-32.
 21. Rechlin T. The effect of amitriptyline, doxepin, fluvoxamine, and paroxetine treatment on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:392-395.
 22. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:36-42.
 23. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995;167:374-379.
 24. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1998;155:1-34.
 25. Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G, Johnson C, Jampala VC, Kay J, et al. Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Res* 1998;78:89-99.
 26. Tucker P, Adamson P, Miranda R, Jr., Scarborough A, Williams D, Groff J, et al. Paroxetine increases heart rate variability in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:370-376.
 27. 우종민, 김응석, 윤혜영, 최영희. 공황 장애 환자에서 약물치료와 심박동수 변이의 관련성. *신경정신의학* 2005;44:342-349.
 28. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 1987;20: 97-105.
 29. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;1959:50-55.
 30. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;1960:56-62.
 31. Spielberger CD. STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press;1983.
 32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571
 33. Evrengul H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, Kaftan A, Kuru O, Unlu U, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005;63:131-139.
 34. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134:514-522.
 35. Pyetan E, Akselrod S. Do the high-frequency indexes of HRV provide a faithful assessment of cardiac vagal tone? A critical theoretical evaluation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003;50:777-783.
 36. Coryell W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder. A comparison with primary unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:701-703.
 37. Coryell W, Noyes R, Jr., House JD. Mortality among outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143:508-510.
 38. Glassman AH, Rodriguez AI, Shapiro PA. The use of antidepressant drugs in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 10:16-21.