

외상후 스트레스장애 환자에서 장기 치료에 따른 카테콜아민과 코르티솔 변화

서울보훈병원 신경정신과

강석훈 · 정문용 · 김태용 · 정혜경

The Changes in Biogenic Amines and Cortisol in Patients with Posttraumatic Stress Disorder After Long-Term Pharmacological Treatment

Suk Hoon Kang, MD, Moon Young Chung, MD, PhD, Tae Yong Kim, MD and Hae Gyung Chung, MD

Department of Neuropsychiatry, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : This study was conducted to evaluate the changes in the levels of neurotransmitters and cortisol in patients with chronic posttraumatic stress disorder (PTSD) and to evaluate their correlation with symptoms after long-term pharmacological treatment.

Methods : Twenty-eight Vietnam veterans with chronic PTSD and 34 non-PTSD patients were consecutively recruited. The Combat Exposure Scale (CES), Mississippi Scale for Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder (M-PTSD), Clinician Administered PTSD Scale (CAPS), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) and Hamilton Anxiety Scale (HAS) were used to evaluate symptom severity. High performance liquid chromatography (HPLC) was used to measure the plasma levels of epinephrine, norepinephrine, and dopamine, and a radioimmunoassay (RIA) was performed to evaluate the plasma level of cortisol.

Results : Plasma cortisol was significantly lower in PTSD patients than in control subjects, while there was no significant difference in plasma epinephrine, norepinephrine and dopamine between the two groups. The scores of M-PTSD, CAPS, HAMD and HAMA were significantly higher in PTSD patients than control group.

Conclusion : After long-term treatment, the levels of neurotransmitters in PTSD patients returned to within the normal range, and the patients' symptoms showed some improvement. However, the core symptoms of PTSD continued to appear intermittently, and they are thought to be associated with hormonal systems, such as the HPA axis. It is also suggested that PTSD should be considered to be a complex disorder associated with multiple systems and that combinations of the effective medications for each system should be used to treat patients with PTSD. (Anxiety and Mood 2008;4(1):19-27)

KEY WORDS : Posttraumatic stress disorder · Catecholamine · Cortisol.

서 론

외상후 스트레스 장애(post traumatic stress disorder ; PTSD)의 개념은 군대와 민간의학에서 장기간의 역사를 가지고 있지만, 공식적인 진단기준은 월남전 종료 후 1980년 정신장애의 진단 및 통계편람 제3판(diagnostic and sta-

tistical manual of mental disorders ; DSM-III)¹에서 제시되기 시작하였다. 이후부터 PTSD에 대한 연구가 더욱 활발하게 진행되었고, 특히 진단과 생물학적 이해 및 치료를 위한 많은 연구 결과들이 발표되었다.

PTSD는 다양한 생리적 반응과 기전을 포함하는 장애이다. 이는 불안과 공포에 따른 스트레스 반응으로 노르에피네프린(norepinephrine)과 코르티솔(cortisol) 분비 체계와 연관되어 있다고 보고 되어왔다.² Weiss 등³은 피할 수 없는 스트레스 상황에서 뇌의 특정 영역으로부터 과량의 노르에피네프린이 분비되는 것을 관찰하였다. 이는 시상하부(hypothalamus)의 뇌실결핵(paraventricular nucle-

접수일자 : 2008년 1월 5일 / 심사완료 : 2008년 3월 15일

Address for correspondence

Moon Young Chung, M.D., Ph.D., Department of Neuropsychiatry, Seoul Veterans Hospital, 6-2 Dunchon-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-792, Korea
Tel : +82.2-2225-1330, Fax : +82.2-477-6190
E-mail : vetmoon@kornet.net

us)에서 부신피질자극호르몬(corticotropin releasing hormone)을 분비하는 신경세포들이 청색반(locus coeruleus)과 서로 분지되어 있기 때문에 카테콜아민(catecholamine)과 코르티솔은 상호간 영향을 주고받는 유기적인 관계를 이루고 있다.⁴

또한 PTSD는 고도의 자율신경 작용과 반응을 동반하는 정신생리적 장애이다. Kolb⁵은 건강한 대조군과 PTSD가 없는 참전용사와 비교하여 PTSD를 진단 받은 참전용사의 심박수와 호흡수, 그리고 수축기 혈압 증가를 관찰하였고, McFall 등⁶은 건강한 대조군과 비교하여 스트레스를 받는 환자군에서 혈장 에피네프린(epinephrine)이 증가하면서 맥박과 혈압이 같이 증가하는 것을 보고하였다. PTSD 환자에서 자율신경계의 항진과 더불어 노르에피네프린 체계의 기능부전이 최근 수많은 연구에 의해서 지지되고 있다.

Geraciotti 등⁷은 건강한 대조군과 비교하여 만성 PTSD 환자의 뇌척수액에서 노르에피네프린 농도가 비정상적으로 증가된 소견을 제시하였다. Hawk 등⁸의 연구에서는 오토바이 사고 이후 PTSD를 진단 받은 남자 환자들은 가벼운 사고를 경험한 대조군과 비교하여 사고 한 달 후 소변 검사에서 에피네프린, 노르에피네프린, 코르티솔 수치가 증가한 결과를 보였다. 그러나 6개월 뒤 추적 관찰 연구에서 에피네프린과 노르에피네프린 수치는 증가되어있었지만, 코르티솔 수치는 대조군과 비교하여 낮은 결과를 보였다. Yehuda 등⁹은 건강한 정상 대조군, 외상 경험이 없는 우울증 환자군 그리고 월남 참전 PTSD 환자군 등, 세 집단을 대상으로 한 연구에서 PTSD 환자군에서만 혈장 노르에피네프린 수치가 유의하게 증가된 결과를 보고하였다.

노르에피네프린과 코르티솔뿐만 아니라 도파민(dopamine) 또한 스트레스 자극에 민감하게 변화한다. Roth 등¹⁰은 스트레스 반응에 따라서 도파민의 대사가 증가되고 동시에 도파민 신경이 분포된 중격의지핵(nucleus accumbens) 등에서 도파민 분비가 증가된다는 것을 발견하였다. Kalivas와 Abhold¹¹는 NMDA(N-methyl-D-aspartate)와 아편 수용체 차단은 대뇌 피질의 도파민 체계에서의 스트레스 유발 활성화를 예방한다고 보고하였다. PTSD 환자를 대상으로 도파민 체계를 밝혀내는 것은 아직 미약한 단계지만, Bremner 등¹²은 PTSD 환자에서 수행기억의 변화가 중간피질(mesocortical) 도파민 체계와 연관성이 있음을 제시하였고, Mark 등¹³은 월남전 참전용사들을 대상으로 한 연구에서 PTSD 환자군이 대조군보다 혈중 도파민 수치가 높았다는 결과를 보고하였다.

최근까지 PTSD 환자들을 대상으로 한 신경전달물질에

관한 연구들을 보면 에피네프린, 노르에피네프린 수치가 증가되거나 거의 변화가 없고, 도파민 수치는 증가되고 코르티솔 수치는 감소되어 있다는 결과를 보고하고 있다. 이 연구들은 외상 스트레스 노출 이후 한 시점에서만 관찰한 단면적 연구가 주를 이루었으며, 약물 치료이후의 증상 변화에 관한 보고는 드물다. 이는 PTSD 환자들이 외상을 받은 이후 증상 발생이 급성, 지연성으로 나타나기도 하고, 만성으로 진행되며, 그 증상 정도가 다양하고, 또 치료를 요구하는 경우가 많아서 약물 치료 전 PTSD 환자들의 신경전달 물질의 상태를 정밀하게 측정하기란 사실상 연구에서 어려운 점이 있기 때문이다. 이러한 제한점을 고려하여 본 연구는 월남전에 참전한 전쟁 용사들을 대상으로 PTSD 진단 하에 장기간 정신과 약물 치료를 받아온 만성 PTSD 환자군의 혈장 카테콜아민과 혈청 코르티솔을 측정하여 비교하였고, 약물 치료에 따른 증상의 변화에 대하여 고찰하기로 하였다.

대상 및 방법

연구대상

2006년도 6월 1일부터 2007년도 5월 31일까지 서울 보훈병원 신경정신과 외래를 방문한 월남전 전투경험이 있는 남자 환자들을 대상으로, 정신과 의사 1인이 임상가를 위한 스트레스장애 척도(clinician administered PTSD scale ; CAPS)를 사용하여 진단하였으며, 이를 통해서 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판 개정판(DSM-IV-text revision) 진단기준¹⁴에 따른 외상후 스트레스 장애 기준에 합당한 대상군을 1차 PTSD 환자군으로 하였다. 1차 PTSD 환자군은 검사이후 지속적으로 본원 신경정신과 외래 또는 입원 치료를 받았다. 1차 PTSD 환자군을 대상으로 약 10개월 뒤 다시 평가를 하였으며, 이들을 2차 PTSD 환자군이라고 하였다. 2차 PTSD 환자군은 1차 PTSD 환자군에서 9명(3명 개인사로 인한 검사 참여 불가, 1명 사망, 3명 심각한 내과적 질환 발생, 2명 심각한 외과적 질환 발생)이 평가에 참여하지 않았으며, 따라서 19명의 남자로 구성되었다. 대조군은 정신과 환자가 아닌 대상군으로 주요 내과적, 외과적 질환이나 장애가 아닌 경미한 의학 적 진료를 위해 입원 및 외래치료를 받았던 월남전 참전 비정신과 환자들을 선택하였다.

모든 연구대상군은 신체적 질환이나, 알코올 의존증 및 중독성 약물을 사용하는 경우, 정신분열증, 정동장애 등을 포함하는 정신과적인 질환, 신경학적 뇌손상이나 뇌종양 등의 뇌의 기질적 질환이 있는 환자는 본 연구 대상군에서

제외시켰다. 1차 PTSD 환자군은 28명, 대조군은 35명으로 모두 남자로 구성되었다. 이 연구는 해당 기관의 IRB (institutional review board)로부터 승인을 받았으며, 연구 시작 전 연구 대상군에게 서면 동의를 받았다.

연구방법

임상증상 평가

상기 기간 동안 1차 PTSD 환자군과 대조군이 본원 신경정신과 외래를 방문한 당일 또는 입원 당일에 시행하였으며, 전투노출 척도(combat exposure scale ; CES),¹⁵ 외상후에 특이하게 발생하는 임상증후군의 자가 측정도구로 Mississippi scale for combat-related posttraumatic stress disorder(M-PTSD),¹⁶ 임상가를 위한 스트레스장애 척도(clinician administered PTSD scale ; CAPS),¹⁷ Hamilton 우울평가 척도(Hamilton depression rating scale ; HAMD),¹⁸ Hamilton 불안 척도(Hamilton anxiety rating scale ; HAMA)¹⁹등의 평가척도를 정신과 의사 1인이 평가하였다. 2차 PTSD 환자군에게 임상증상 평가는 혈액을 채취한 이후 당일에 평가하였으며, 평가 항목은 1차 PTSD 환자군과 동일하였으며 정신과 의사 1인이 평가하였다.

신경전달물질 평가

신경전달 물질의 변화를 평가하기 위해서 혈장 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민의 농도와 혈청 코르티솔의 농도를 평가 항목으로 선정하였다. 1차 PTSD 환자군과 대조군은 본원 신경정신과를 방문한 이후 3일 뒤 재방문하여 혈액검사를 시행하였다. 1차 PTSD 환자군과 대조군에게 초진 방문이후부터 과도한 운동, 음주, 흡연 등을 삼가게 하였고 검사 24시간 전에는 커피 등을 금지하였으며 충분히 취침할 수 있도록 교육하였다. 검사는 아침 7시에 실시하였다. 연구대상군은 본원 신경정신과 외래를 방문하여 약 30분간의 안정을 취한 뒤 임상병리사가 방문하여 혈액 채취를 시행하였다.

2차 PTSD 환자군의 혈액 검사는 다음과 같았다. 환자군은 정신과약물 복용을 유지하였으며, 혈액 채취 한 달 전에 검사에 관한 교육을 미리 실시하였다. 검사 3일 전부터 과도한 운동, 음주, 흡연 등을 삼가 할 것을 설명하고, 검사 24시간 전에는 커피 등을 금지하고 가급적 충분히 취침할 수 있도록 교육하였다. 검사 당일 혈액 채취는 아침 8시에 실시하였다. 2차 환자군은 본원 신경정신과 외래를 방문하여 약 30분간의 안정을 취한 뒤 임상병리사

가 방문하여 시행하였다.

입원 환자는 1차 PTSD 환자군과 2차 PTSD 환자군, 대조군 모두 다음과 같은 방법으로 혈액 검사를 시행하였다. 병동 입원 이후 3일간의 흡연, 음주, 커피, 과도한 운동 등을 삼가게 하였으며, 입원 4일째 아침 6시에 임상병리사가 방문하여 혈액을 채취 하였다. 1차 PTSD 환자군에서 입원 환자는 5명, 2차 PTSD 환자군에서 입원환자는 3명, 대조군에서 입원환자는 2명(경미한 내과적 질환 1명, 경미한 외과적 질환 1명)이었다.

혈장 카테콜아민은 다음과 같이 채취 분석하였다. 혈액은 EDTA 튜브에 4 ml정도를 채혈한 뒤 2~8℃에서 원심 분리하여 ice bath에 넣고 5시간 이상 지난 경우에는 solid sodium metabisulfite 5 mg을 넣고 원심분리 하였다. 분리한 혈장은 -70℃에서 보관하였으며 high performance liquid chromatography(HPLC)로 분석 하였다. 혈청 코르티솔은 혈액을 SS 튜브에 4 ml정도 채혈한 뒤 2,000 G에서 15분 원심 후 상층액을 채취하여 -20℃ 냉동 보관하고 competitive radioimmunoassay(RIA) method를 사용하여 분석하였다. RIA 분석조합은 Ag(plasma), Ab(cortisol Ab-coated tube), Ag(¹²⁵I-labelled cortisol)을 이용하여 각각의 항원에 대하여 각각의 항체에 대한 반응 정도를 사용하였다.

통계분석

인구통계학적 자료는 연구대상군이 본원 신경정신과를 방문한 당일 또는 입원 당일 정신과 의사 1인에 의하여 수집되었다. 1차 PTSD 환자군과 2차 PTSD 환자군, 대조군의 CES, Mississippi, HAMD, HAMA, CAPS 점수 비교 및 혈장 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민 그리고 혈청 코르티솔 등의 4가지 물질의 농도 비교를 위해서 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)를 사용하여 비교하였다.

PTSD 증상과 신경전달물질간의 관계는 피어슨(Pearson) 상관분석을 시행하였다. 연구결과 자료는 평균±표준편차로 나타내었고, 통계적 유의성은 p<0.05를 기준으로 하였다.

결 과

인구통계학적 특성

연구 대상군의 평균 나이는 환자군 61.3±5.3세, 대조군 62.0±6.6세로, 양군 간의 차이는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 결혼상태, 교육정도, 직업, 월수입 사이에서도 양군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of PTSD veterans and non-PTSD veterans

		PTSD (n=28)	non-PTSD (n=34)	p value
		Mean ± SD	mean ± SD	
Age (years)		61.3 ± 5.3	62.0 ± 6.6	0.68
Number of subject (%)				
Marital status	Single	1 (3.57)	1 (2.9)	0.92
	Married	25 (89.3)	30 (88.2)	
	Divorced	1 (3.6)	1 (2.9)	
	Seperated	1 (3.6)	2 (5.9)	
Education	6 years	2 (7.1)	3 (8.8)	0.27
	9 years	9 (32.1)	12 (35.3)	
	12 years	16 (57.1)	18 (52.9)	
	16 years	1 (3.6)	1 (2.9)	
Occupation (Y/N)	No	19 (67.9)	18 (52.9)	0.35
	Yes	9 (32.1)	16 (47.1)	
Occupation	Officer	0	1 (6.3)	0.94
	Self-management	4 (44.4)	8 (50.0)	
	Service & sale	1 (11.1)	2 (12.5)	
	Engineer	0	1 (6.3)	
	Farmer	2 (22.2)	1 (6.3)	
	Labor	2 (22.2)	3 (18.8)	
Monthly income (1,000 Won)	Below 100	22 (78.6)	16 (47.1)	0.24
	100–200	6 (21.4)	16 (47.1)	
	Above 200	0	2 (5.9)	

Statistics by one-way ANOVA. SD : standard deviation

Table 2. Drug characteristics of PTSD veterans

	Number of patients	Daily mean dose of patient (mg/day)	Mean Duration (months)
Mirtazapine	17	39.4	6.4
Sertraline	11	119.9	8.0
Paroxetine	5	28.3	4.6
Fluoxetine	3	26.3	6.3
Amitriptyline	9	55.6	7.6
Tianeptine	12	48.4	4.6
Escitalopram	4	13.9	3.5
Venlafaxin	1	143.8	6.0
Valproate	9	643.6	6.6
Topiramate	3	37.5	5.3
Carbamazepine	2	478.6	11.5

약물 사용

1차 PTSD 환자군은 본원 신경정신과에서 처음 약물 치료를 받았다. 2차 PTSD 환자군은 평균 48.2개월 동안 정신과 외래 또는 입원 치료를 꾸준히 받아온 대상군으로 약물 사용은 한 가지 혹은 두 가지 이상의 항우울제나 항경련제 등을 병합 투여하여 치료 받아왔다(Table 2).

증상의 심각도 비교

각각의 임상 증상이 PTSD 환자군에서 9.6개월 간격을

두고 두 번에 걸쳐 평가되었다. CES 점수는 1차 PTSD 환자군에서 23.4 ± 1.8, 2차 PTSD 환자군에서 23.0 ± 1.9, 대조군에서 23.5 ± 2.0으로, 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 하지만, Mississippi 점수는 1차 PTSD 환자군에서 102.1 ± 12.0, 2차 PTSD 환자군에서 89.7 ± 21.0, 대조군에서 78.9 ± 11.4으로 양군 간에 통계적으로 유의한 차이점이 있었다(p=0.00). HAMD 점수는 1차 PTSD 환자군에서 21.3 ± 5.1, 2차 PTSD 환자군에서 19.5 ± 5.1, 대조군에서 9.7 ± 3.1으로 양군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p=0.00). 불안 정도를 평가하는 HAMA상에서 1차 PTSD 환자군은 31.0 ± 3.9, 2차 PTSD 환자군에서는 26.8 ± 4.6, 대조군에서는 14.7 ± 4.5으로 양군간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p=0.00). CAPS의 전체 점수는 1차 PTSD 환자군에서 92.7 ± 19.9, 2차 PTSD 환자군에서 87.7 ± 18.5, 대조군에서 46.1 ± 3.8으로 양군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p=0.00). CAPS 항목별로 살펴보면, 재경험(reexperience) 증상은 1차 PTSD 환자군에서는 20.6 ± 6.1, 2차 PTSD 환자군에서 19.2 ± 6.4, 대조군에서 11.0 ± 2.0으로 양군간의 차이가 통계적으로 유의하였다(p=0.00). 회피(avoidance) 증상은 1차 PTSD 환자군에서 30.2 ± 6.8, 2차 PTSD 환자군에서 27.0 ± 6.4, 대조군에서 14.4 ± 3.1으로 양군간의 차이가 통

Table 3. The comparison of psychiatric rating scale scores between PTSD veterans and non-PTSD veterans

	PTSD (1st time) n=28	PTSD (2nd time) n=19	non-PTSD n=34	p value
	mean±SD	mean±SD	Mean±SD	
CES	23.3± 1.8	23.0± 1.9	23.5± 2.0	0.652
M-PTSD	102.1±12.0	89.7±21.0	76.7±11.4	0.000
HAMD	21.3± 5.1	19.5± 5.1	9.7± 3.1	0.000
HAMA	31.0± 3.9	26.8± 4.6	14.7± 4.5	0.000
CAPS2 Total	92.7±19.6	87.7±18.5	46.1± 3.8	0.000
Symptom cluster				
Reexperience	20.6± 6.1	19.2± 6.4	11.0± 2.0	0.000
Avoidance	30.2± 6.7	27.0± 6.4	14.4± 3.1	0.000
Hyperarousal	22.1± 4.4	20.5± 2.8	11.3± 2.0	0.000

Statistics by one-way ANOVA. SD : standard deviation, CES : combat exposure scale, M-PTSD : mississippi scale for combat-related posttraumatic stress disorder, HAMD : hamilton rating scale for depression, HAMA : hamilton anxiety scale, CAPS : clinical administered PTSD scale

Table 4. The comparison of neurotransmitters in plasma between PTSD veterans and non-PTSD veterans

	PTSD (1st time) n=28	PTSD (2nd time) n=19	non-PTSD n=34	p value
	mean±SD	mean±SD	mean±SD	
Epinephrine (pg/ml)	23.6± 18.1	17.7± 16.7	22.0± 18.4	0.533
Norepinephrine (pg/ml)	179.3±144.0	199.2±104.7	221.3±134.1	0.459
Cortisol (μg/dl)	10.2± 5.4	9.7± 3.5	15.2± 9.2	0.006
Dopamine (pg/ml)	16.9± 10.2	14.0± 10.2	21.6± 26.9	0.356

Statistics by one-way ANOVA. SD : standard deviation

계적으로 유의하였다($p=0.00$). 과각성(hyperarousal)은 1차 PTSD 환자군에서 22.1 ± 4.4 , 2차 PTSD 환자군에서 20.5 ± 2.8 , 대조군에서 11.3 ± 2.0 으로 양군 간의 차이가 통계적으로 유의하였다($p=0.00$) (Table 3). PTSD 환자군의 1차 검사와 2차 검사를 비교한 결과, CES, M-PTSD, HAMD, HAMA, CAPS 점수에서 수치 감소가 있었으나 모두 통계적인 유의성은 없었다($p<0.05$).

혈중 신경전달물질

에피네프린, 노르에피네프린, 도파민, 코르티솔 등을 9.6개월 간격을 두고 두 번에 걸쳐 측정하였다.

혈장 에피네프린의 농도는 1차 PTSD 환자군에서 23.6 ± 18.1 pg/ml, 2차 PTSD 환자군에서 17.7 ± 16.7 pg/ml, 대조군에서 22.0 ± 18.4 pg/ml이었다.

1차 환자군 검사 수치가 대조군과 비교하여 높게 검출되었고, 약 10개월 후 추적관찰 시에는 상대적으로 감소하는 양상을 보였지만, 환자군과 대조군 간은 통계적으로 유의하지는 않았다.

혈장노르에피네프린의 농도는 1차 PTSD 환자군에서 179.3 ± 144.0 pg/ml, 2차 PTSD 환자군에서 199.2 ± 104.7 pg/ml, 대조군에서 221.3 ± 134.1 pg/ml로서, 1차, 2차 환자군 검사 결과 모두 대조군 보다 상대적으로 낮은

수치를 보였으나, 두 집단 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

혈장 도파민의 농도는 1차 환자군에서 16.9 ± 10.2 pg/ml, 2차 PTSD 환자군에서 14.0 ± 10.2 pg/ml, 대조군에서 21.6 ± 26.9 pg/ml로서, 대조군보다 1차, 2차 환자군이 대조군보다 검사 결과에서 더 낮게 검출되었으며, 양 집단 간에 통계적으로 유의한 차이점은 없었다.

혈청 코르티솔의 농도는 1차 PTSD 환자군에서 10.2 ± 5.4 μg/dl, 2차 PTSD 환자군에서 9.7 ± 3.5 μg/dl, 대조군에서 15.2 ± 9.2 μg/dl로 1차, 2차 환자군의 검사 결과가 모두 대조군보다 상대적으로 더 낮게 검출 되었으며, 양 집단 간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.006$) (Table 4). PTSD 환자군의 1차 검사와 2차 검사 비교에서 혈장 에피네프린, 도파민, 혈청 코르티솔의 수치는 감소를 보였고, 혈장 노르에피네프린 수치는 증가를 보였으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다($p<0.05$).

PTSD증상과 신경전달 물질과의 관계

PTSD 주요 증상과 신경전달물질 간의 관계 분석에서 PTSD 환자군의 1차 검사에서는 유의한 상관관계가 없었다(Table 5). 2차 PTSD 환자군 분석에서는 재경험과 회피 증상 사이에 양의 상관관계가 있었다($r=0.463$) (Table 6).

Table 5. The correlation of PTSD symptoms and neurotransmitters in plasma between PTSD veterans and non-PTSD veterans at first time

	Reexperience	Avoidance	Hyperarousal	Total score of CAPS
Epinephrine	-0.444	-0.291	-0.220	-0.282
Norepinephrine	-0.200	-0.116	0.104	-0.066
Cortisol	-0.154	-0.240	0.001	-0.223
Dopamine	-0.242	-0.186	-0.356	-0.268

* : p<0.05, ** : p<0.01. Statistics by Pearson correlation. CAPS : clinical administered PTSD scale

Table 6. The correlation of PTSD symptoms and neurotransmitters in plasma between PTSD veterans and non-PTSD veterans at second time

	Reexperience	Avoidance	Hyperarousal	Total score of CAPS
Epinephrine	0.349	0.463*	-0.398	0.444
Norepinephrine	-0.195	-0.129	-0.316	-0.132
Cortisol	0.299	0.155	0.441	0.205
Dopamine	-0.170	-0.231	-0.276	-0.246

* : p<0.05, ** : p<0.01. Statistics by Pearson correlation. CAPS : clinical administered PTSD scale

고 찰

본 연구는 월남전 참전 용사들 중에서 PTSD로 진단된 환자군과 대조군간의 혈중 신경전달 수치를 측정하고, 이들 결과와 PTSD 증상과 연관성을 평가하였다.

CAPS를 통한 임상증상 평가에서 PTSD 환자군 1차 검사와 2차 검사에서 환자군은 뚜렷하게 세가지 주요 증상을 호소하였다. 증상 비교에 있어서 상대적으로 각각의 증상 평가에서는 호전되는 양상을 보였으나, 1차 환자군의 증상과 약 10개월이 약물 치료이후 2차 PTSD 환자군의 증상 평가에서는 유의한 차이점이 나타나지 않았으며, 대조군과 비교했을 때 PTSD 증상을 지속적으로 호소하고 있었다. 혈장 에피네프린 농도에서 1차 검사 PTSD 환자군이 대조군보다 높은 수치를 보였으나, 약 10개월 약물 치료 이후, 2차 검사에서 대조군보다 낮은 수치를 보였다. 이 결과는 통계적으로 유의하지는 않았으나, 1차 검사 PTSD 환자군과 대조군의 비교 결과는 McFall 등⁶이 보고한 연구결과와 일치하는 소견을 보여주었다. 혈장 노르에피네프린 농도와 도파민 농도에서는 1차 검사, 2차 검사 PTSD 환자군이 모두 대조군보다 낮게 나왔으며, 이는 Yehuda⁸와 Mark 등¹³의 연구 결과와 상이하였다. 혈청 코르티솔 농도에서 1차 검사, 2차 검사 PTSD 환자군이 대조군보다 상대적으로 낮은 수치를 보였으며, Stein 등²⁰의 연구결과와 일치하였다. 상관관계 분석에서는 과거 보고된 연구결과⁸와 달리 PTSD 주요 증상과 혈중 신경전달 물질간의 상관관계는 관찰되지 않았다. 이와 같이 본 연구 결과가 기존의 연구 결과와 상이한 이유는 다음과 같은 측면에서 고려해 보아야 할 것이다.

최근 연구에 따르면 심각한 외상이나 장기간의 스트레

스에 따른 PTSD의 원인으로, 청색반과 노르에피네프린 체계의 과활성화,²¹ 부신피질호르몬유리호르몬(corticotropine releasing factor)과 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamus-pituitary-adrenal; HPA)축체계의 이상화,²⁰ 도파민 체계의 변화와 더불어 내인성 opiates 체계와 benzodiazepine 체계의 조절이상,²² 세로토닌(serotonin) 체계의 조절이상²³ 등 다양한 연구 소견들이 제시되고 있으며, 이러한 생물학적 특징은 편도의 과잉활동, 전두엽 피질의 반응성 저하, 해마의 용적감소, 뇌 용적 감소 등의 신경해부학 구조까지 변화시킨다고 보고 되고 있다.²² 기존 연구와 달리 본 연구에서 대상군은 모두 월남전을 참전한 전쟁 용사로 환자군은 PTSD 진단을 받고 평균 37.5년간 지속적인 증상을 보이면서 평균 48.2개월간 주로 항우울제와 추가적으로 항경련제 약물 치료와 면담 치료를 받은 만성 환자들이다.

PTSD 치료에 사용된 항우울제는 노르에피네프린 체계, 도파민 체계, 세로토닌 체계에 영향을 미치며 환자의 증상을 치유한다고 알려져 있다. 본 연구에서 주요 치료제로 사용한 항우울제의 작용기전은 다음과 같다. mirtazapine은 노르에피네프린 신경에 있는 α₂ 아드레너직 수용체(adrenoceptor)를 차단하여 노르에피네프린 분비를 증가시킨다고 알려져 있다. 세로토닌 세포에서는 α₁ 아드레너직 수용체에 대한 친화도(affinity)가 낮기 때문에, 노르에피네프린 세포에서 증가된 노르에피네프린은 세로토닌 세포에서 세로토닌 분출을 증진시키며 세로토닌 세포의 증가된 분출 속도는 신경 말단에서 세로토닌 분비를 자극한다.²⁴ 즉, 증가된 중추 노르아드레날린 신경 전달 물질과 5-HT₁ 매개 세로토닌 신경전달 물질을 촉진시키는 이중 작용(dual action)에 의하여 PTSD 증상을 호전시키는 것으로 보인다.

다.²⁵ tianeptine은 세로토닌 재흡수 차단제와 정반대의 작용기전을 가지면서 항우울 효과를 보이는 약물로 해마와 대뇌피질의 신경 시냅스에서 세로토닌 흡수(uptake)를 촉진시키며 시냅스 후 수용체에는 거의 작용이 없다.²⁶ 연구에서 tianeptine은 신경세포에 있어서 스트레스에 따른 신경수지상돌기 위축을 감소시키는 효과와 스트레스에 대한 시상하부-뇌하수체-부신 축의 과잉 반응을 억제하여 혈중 부신피질자극성 호르몬(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)과 코르티코스테론(corticosterone) 수치 증가를 감소시키는 결과를 보고하였다.²⁷ sertraline은 시냅스에서 분비된 세로토닌의 재흡수를 억제하여 세로토닌 신경전달 물질을 증가시켜서 PTSD 환자에서 회피와 과각성에서 유의한 효과가 있다고 보고되었다.²⁸ fluoxetine은 직접적으로 시냅스 후 수용체를 자극하는 것이 아니라 시냅스 전 신경세포의 통합에 작용하여 세로토닌 재흡수를 억제하여 시냅스 내 세로토닌을 증가시켜 PTSD 환자에서 각성(arousal)과, 마비(numbing) 증상을 현저히 호전시켰다는 보고가 있다.²⁹ paroxetine도 다른 세로토닌 재흡수 차단제와 동일하게 5-HT 청소율(clearance)을 감소시킴으로서 5-HT 농도를 증가시켜서, PTSD 환자에서 재경험, 회피와 마비, 과각성 등의 세가지 주요 증상 모두에서 유의한 효과가 있음이 보고되었다.³⁰ escitalopram 연구에 따르면 봉선핵(raphe nucleus)에서 세포외 5-HT를 증가시키면서, 배측 봉선핵에서 5-HT의 분출을 억제시키는 기전을 통해, 세로토닌 재흡수에 있어서 강력한 선택적 억제제이며, 직접적으로 세로토닌 전달물질에 작용하여, PTSD 환자에서 회피와 과각성 증상에 유의한 효과를 보여준다고 보고되었다.³¹ amitriptyline은 대표적인 TCA 계열의 약물로 각각의 재흡수를 차단하여 노르에피네프린과 세로토닌 전달을 증가시켜 PTSD 환자에서 보이는 우울과 불안 증상에 효과가 있으며, PTSD의 회피증상과 연관된 스트레스 감소에 유의한 효과가 있음을 보여주었다.³² venlafaxine은 저용량에서는 세로토닌 재흡수를 억제하고 고용량에서는 세로토닌과 노르에피네프린 모두 재흡수를 억제하는 이중 재흡수 억제제로서 PTSD 환자에서 회피와 마비 그리고 과각성 등의 증상에 현저한 효과를 보고하였다.³³

주요 항우울제뿐만 아니라 추가적 항경련제 역시 PTSD 환자의 증상개선에 유의한 효과를 보인다고 보고되고 있다. 실제의 사건이나 현상을 재경험 하는 것을 통한 반복되는 외상화가 PTSD의 kindling 자극이 될 수 있다고 알려져 있으며,³⁴ 이는 침습적 기억(intrusive memory)을 생성한다고 한다.³⁵ 따라서 anti-kindling 효과가 있다고 알려진 항경련제는 PTSD 증상을 치료한다고 알려져 있으

며, kindling을 예방하는 약물로 알려진 carbamazepine 사용한 개방연구에서 악몽, 플래시백, 침습적 사고와 같은 PTSD 증상 감소에 효과가 있다는 것이 보고되었다.³⁶ valproate나 topiramate 등의 항경련제 역시 anti-kindling 기전을 바탕으로 충동성, 공격성, 침습적 사고, 불안정한 감정을 조절하며, 과각성과 놀람 반응을 줄인다는 연구 결과를 보고하였다.³⁷

그러나, 본 연구 대상군은 약물치료를 통하여 비교적 정상범주에서 안정화된 혈장 카테콜아민과 혈청 코르티솔의 농도에도 불구하고, 1차 검사때 보다는 상대적으로 증상 개선을 보였지만, 2차 검사 시점까지도 유의한 PTSD 증상을 보이고 있었다. 이러한 증상의 호소는 본 연구에서 평가 항목으로 선정된 혈장 카테콜아민과 혈청 코르티솔 분비와 연관된 신경전달 체계의 이상과 호르몬 체계의 변화로만 그 이유를 전부 설명을 할 수 없을 것이다. 따라서 다음과 같은 몇 가지 기존 연구결과를 통해서, 상기 결과를 설명해 볼 수 있을 것이다. 재경험, 회피, 과각성 등의 증상을 호소하는 PTSD 환자들의 뇌 이미지 연구에서는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 과민화로부터 증가된 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 분비로 해마의 신경 세포가 손상되었음을 추정하기도 하였다.³⁸ 하지만, 무엇보다 증상의 지속은 최근 제시되고 있는 조건화 공포 과정에 따른 뇌 기능 이상 소견에 주목할 수 있을 것이다. Bremner 등³⁹은 세 가지 공포조건화(fear conditioning), 스트레스 감각(sensitization), 소거(extinction) 등의 신경심리학적 기전을 통하여 기억기능과 관련된 국소적인 뇌 영역의 변화를 가져온다는 기능적인 측면과 신경해부학적인 측면 사이의 연관성을 보고하였다. 외상성 기억(traumatic memory)은 뇌의 해마와 편도에 새겨지고 이는 침습회상, 플래시백, 반복적 악몽 등의 임상증상으로 나타나며, 결국 조건화된 감정반응을 가속시킬 것이다. 편도의 활성화는 PTSD의 공포 및 회피 증상의 중심역할을 한다고 추정된다. 정상 전전두엽은 편도체의 활성화를 억제하지만, 장애가 생긴 전전두엽에 의해서 공포반응이 더욱 강화된다고 보고된다.⁴⁰ 안와전두 피질은 소거 및 과각성과 연관된다고 보고된다. 즉, 편도를 중심으로 조건화된 공포 기억이 지속적으로 문제를 야기하며, 이를 억제하는 체계의 이상으로 공포 반응이 반복적으로 나타나는 것으로 추정된다. 따라서 스트레스 감각화는 해마, 편도, 전전두엽, 안와전두피질, 전방대상회 등의 다양한 뇌의 영역들에서 신경전달 물질 체계 및 신경내분비계의 변화 해마와 편도의 이상으로 외상적 기억의 빈번한 재현과 정상 기억의 암호화(encoding), 재생(retrieval)에서 장애 등으로 PTSD 증상 발현과 관련되

어 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로 몇 가지 사항을 들 수 있다. 첫째, 연구 대상군 수가 작았다. 향후 더 큰 규모의 연구 대상군 수를 확보한다면, 안정화된 통계적 검증력을 가지고 결과를 일반화할 수도 있을 것이다. 둘째, 본 연구의 PTSD 환자군은 지속적으로 정신과 약물 치료를 받은 집단이다. 치료 경과에 따른 좀 더 정확한 평가를 위해서는 정신과 약물까지 모두 중단한 뒤, 약 2주간의 약물 금기상태를 유지한 상태에서 혈장 카테콜아민과 혈청 코르티솔의 기저치를 측정해야 했을 것이다. 하지만, 검사 당시 PTSD 환자군은 생활에 있어 증상에 따른 어려움뿐만 아니라 임상증상 평가결과 등에서도 대조군과 비교하여 의미 있는 증상을 심각하게 호소하는 상태이었기 때문에 정신과적 치료를 중단 할 수 없었다. 셋째, 혈장 카테콜아민과 혈청 코르티솔은 스트레스 자극 등의 인체의 변화에 민감한 검체이다. 본 연구에서 연구 대상군이 혈액 검사를 받기 전 약 30분 간 안정을 취하게 함으로서 좀 더 안정된 검체를 얻고자 하였으나, 혈액을 채취하는 순간에 따른 스트레스 정도가 검체에 반영될 수도 있었을 것이다. 따라서 24시간 소변검사나 최근 연구에서는 중추신경계의 노르에피네프린계의 정확한 반응을 위한 안정적인 말초 지표 인자로 백혈구(lymphocytes)와 혈소판(platelets) 수치 측정 등을 고려해야 할 것이다. 넷째, 혈청 코르티솔 농도 평가에 있어서 최근 연구에서는 정확한 혈청 코르티솔 농도의 평가를 위해서는 24시간 소변검사 혹은 일중 수차례 검사를 통한 평균값을 제시하고 있다. 하지만, 본 연구는 외래 환자를 대상으로 하였기 때문에 대상군의 순응도의 어려움이 있었기 때문에 본 연구에서는 혈중코르티솔의 농도가 오전에 가장 높고 오후에는 낮아진다는 하루 일변화를 고려하여 시행한 기존의 연구를 참고하여 오전 한번만 채취 하였다. 다섯째, PTSD 환자군에서 현재 신경전달 물질 수치가 정상 범위를 나타내고 있으나 임상증상 평가 상에서는 유의한 증상을 표현하고 하고 있다. 따라서 향후 PTSD와 신경전달물질 간의 명확한 관계를 연구하기 위해서 혈중 카테콜아민과 코르티솔뿐만 아니라, 세로토닌, 호르몬 및 신경펩타이드 등을 다양한 신경전달 물질의 평가와 함께 이들 물질과 증상과의 관련성을 고찰하고 기능과 관련된 뇌 영상연구도 필요할 것이다.

결 론

본 연구는 만성 PTSD 환자군과 월남전 경험을 한 정상 대조군을 비교하여 약물 치료에 따른 신경전달물질의 변

화와 증상과의 상관관계를 관찰하였다. 장기간 치료로 신경전달물질이 안정화 되었음에도 지속적으로 증상을 호소하였으며, 혈중 노르에피네프린, 에피네프린, 도파민상에서 유의한 차이는 없었고, 코르티솔에서 환자군이 대조군에 비해서 유의하게 낮았다.

따라서 본 연구 결과 PTSD의 지속적인 증상발현은 코르티솔 등 호르몬 체계가 일부 관여하는 것으로 추정된다. 결국 PTSD는 카테콜아민과의 단순한 관련성보다는 신경내분비 체계, opioid system, kindling, 외상에 의한 뇌구조의 변화, 기억, 다양한 체계가 관여되는 복합적 장애(complex disorder)이므로, PTSD의 보다 성공적인 치료를 위해서는 각 체계에 효과적인 약물의 복합적인 사용의 필요성을 제안한다.

중심 단어 : 외상후 스트레스 장애 · 카테콜아민 · 코르티솔.

REFERENCES

1. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association:1980.
2. 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.
3. Weiss JM, Goodman PA, Losito BG, Corrigan S, Charry JM, Bailey WH. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: Relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. Brain Reserch Reviews 1981;3:167-205.
4. 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.1739-1746.
5. Kolb LC. A neuropsychological hypothesis explaining posttraumatic stress disorders. Am J Psychiatry 1987;144:989-995.
6. McFall ME, Murburg MM, Ko GN, Veith RC. Autonomic responses to stress in Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1990;27:1165-1175.
7. Geraciotti TD Jr, Baker DG, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 2001;158:1227-1230.
8. Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Baum A. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accident. Psychosom Med 2000;62:423-434.
9. Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH, Levengood RA, Gerber DK, Schmeidler J, et al. Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat PTSD and MDD. Biol Psychiatry 1998;44:56-63.
10. Roth RH, Tam SY, Ida Y. Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. Ann N Y Acad Sci 1988;537:138-147.
11. Kalivas PW, Abhold R. Enkephalin release into the ventral tegmental area in response to stress: modulation of mesocortical dopamine. Brain Res 1987;414:339-348.
12. Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. Am J Psychiatry 1996;153:369-375.
13. Mark B. Hammer, Bruce I. Diamond. Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: A preliminary report. Biol psychiatry 1993;33:304-306.
14. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. text revision. Washington DC: American Psychiatric Association:2000.

15. Keane TM, Fairbank JA, Caddell JM, Zimering RT, Taylor KL, et al. Clinical evaluation of a measure to assess combat exposure. *Psychological Assessment* 1989;1:53-55.
16. Keane TM, Caddell JM, Taylor KL. Mississippi Scale for Combat-related posttraumatic stress disorder: Three studies in reliability and validity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988;56:85-90.
17. Lee BY, Kim Y, Yi SM, Eun HJ, Kim DI, Kim JY. A reliability and validity study of a clinician-administered PTSD scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:514-522.
18. Hamilton M. Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1960;23:56-62.
19. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J med psychology* 1959;32:50-55.
20. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 1997;42: 680-686.
21. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA 3rd, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46: 1192-1204.
22. Coupland NJ. Brain mechanisms and neurotransmitters. In: Nutt D, Davidson JRT, Zohar J, editors. *Post-traumatic stress disorder: diagnosis, management and treatment*. London: Martin Dunitz ;2000. p. 69-100.
23. Mück-Seler D, Pivac N, Jakovljević M, Sagud M, Mihaljević-Peles A. Platelet 5-HT concentration and comorbid depression in war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2003; 75:171-179.
24. De Boer T, Ruijt GSF, Berendsen HHG. The alpha2 selective adrenoceptor antagonist (mirtazapine, Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:107-118.
25. De Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10: 19-23.
26. Preskorn, Sheldon H. A facilitator of the Reuptake of Serotonin and Norepinephrine as an Antidepressant? *Journal of Psychiatric Practice* 2004;10:323-330.
27. McEwen BS, Conrad CD, Kuroda Y, Frankfurt M, Magarinos AM, McKittrick C. Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:323-328.
28. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1837-1844.
29. van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fislis R, et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55:517-522.
30. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:860-868.
31. Robert S, Hamner MB, Ulmer HG, Lorberbaum JP, Durkalski VL. Open-label trial of escitalopram in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1522-1526.
32. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:259-266.
33. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:259-267.
34. Adamec R. Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21: 755-756.
35. Grillon C, Southwick SM, Charney DS. The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiat* 1996;1:278-297.
36. Lipper S, Davidson JRT, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL, et al. Preliminary study of carbamazepine in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986;27:849-854.
37. Iancu I, Rosen Y, Moshe K. Antiepileptic drugs in posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:225-229.
38. Roozendaal B. 1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:213-238.
39. Bremner JD, Krystal JH, Delaney RC, Southwick SM, Charney DS. Functional neuroanatomical correlates of stress on memory. *Journal of Traumatic Stress* 1995;8:527-553.
40. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2000;47:769-776.