

## 사회불안장애의 QT Dispersion 연구

권영도 · 임세원 · 오강섭<sup>†</sup>

### Higher QT Dispersion in Patients with Social Anxiety Disorder

Young-Do Kwon, M.D., Se-Won Lim, M.D., Kang-Seob Oh, M.D., Ph.D.<sup>†</sup>

#### ABSTRACT

**Objectives** : Social phobia is frequently accompanied with autonomic nerve system symptoms. QT dispersion (QTd) is the maximum inter-lead difference in QT interval, an indicator of the autonomic nerve system (ANS) disparity of the heart itself. The objective of this study is to investigate the ANS disparity, which is measured by QTd, is associated with pathophysiology of social phobia.

**Methods** : This research have compared QT dispersion of 25 physically healthy social phobia outpatients (16 men, 9 women, the average age  $35.5 \pm 12.9$ ) and age and sex matched control group of mentally and physically healthy 25 volunteers (16 men, 9 women, the average age  $34.83 \pm 12.7$ ). QTd was measured by previously described method.

**Results** : QTd and rate-corrected QTd were significantly higher on the patient group than the control group [QTd (patients vs. controls :  $52.60 \pm 27.63$ ms vs.  $27.53 \pm 14.29$ ms,  $p < 0.0001$ ), QTd (patients vs. controls :  $55.79 \pm 27.98$ ms vs.  $29.10 \pm 14.24$ ms,  $p < 0.0001$ )].

**Conclusion** : Our study showed that the patients with social phobia have higher QTd than the normal controls. These results suggest that the ANS disparity, which is measured by QTd, is associated with pathophysiology of social phobia.

**KEY WORDS** : QT dispersion · Social phobia · Autonomic nerve system.

## 서 론

사회공포증은 불안장애 중 하나로 이 질환을 가지고 있는 환자들은 사회적 상황이나 활동 상황에 대해 현저하고 지속적인 두려움을 가지고 있으며 이런 공포스러운 사

회적 상황을 회피하려는 경향을 보인다.<sup>1)</sup> 사회공포증은 주로 20세 이전에 일찍 발병하며<sup>2)</sup> 오래 지속되고 질환의 특성상 직업적이나 대인관계에서 심각한 장애를 야기하며<sup>3)</sup> 기분장애 등 다른 정신과 질환을 동반하는 경우가 많아<sup>4)</sup> 사회공포증을 조기에 진단하여 개입하는 것은 임상 현장뿐만 아니라 사회 전체적으로 중요하다.

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

<sup>†</sup>교신저자 : 오강섭, 110-746 서울 중로구 평동 108번지

전화) (02) 2001-2213, 전송) (02) 2001-2211, E-mail) ks2485@empal.com

사회적 불안은 문화권에 따라 드러내는 양상이 다르다. 국내에서는 사회공포증이 관심을 받지 못하였지만 근래에 서구화, 산업화가 되면서 사회공포증에 대한 관심이 점점 증가하고 있다. 연구에 따라 차이가 있지만 사회공포증의 평생 유병률은 서구사회의 경우 대개 10~15% 정도로 비교적 흔하지만<sup>5)</sup> 국내나 해외 모두 공황장애나 강박장애 등 다른 불안장애에 비해 사회공포증에 대한 연구는 많지 않은 편이다.

사회공포증 환자들은 두려운 사회적 상황 시 빈맥, 진전, 발한 등 자율신경계 증상을 흔히 동반하는데 이러한 증상들은 공황장애 환자에서 공황발작 시 보이는 증상들과 유사하다. 따라서 사회공포증의 병태생리에 교감신경계의 항진 등 자율신경계의 불균형이 연관되어 있다는 견해가 있다.<sup>6,7)</sup> 사회공포증의 자율신경계 증상에 대해 과거 연구 시도가 몇몇 있었으나 심장박동 수나 혈압 측정 등의 방법은 연구에 따른 차이가 크고 일관성을 보이지 않아 임상적 활용이 가능한 수준에 이르지 못했다.<sup>7-9)</sup>

최근 사회공포증 환자의 자율신경계 증상을 연구하기 위해 이용된 새로운 전기생리학적 측정 방법은 QT dispersion(이하 QTd)이다. QTd는 심전도(electrocardiogram, 이하 ECG)의 12개 lead 중 가장 큰 lead의 QT interval과 가장 작은 QT interval의 차이로 정의하며 생리학적으로는 심근재분극(myocardial repolarization)의 불균일(inhomogeneity)을 의미하는 것으로 알려져 있다.<sup>10-12)</sup> 기존 선행 연구들에서 QTd는 대개 정상인에서는 20~50ms, 심장질환자에서는 60~80ms로 측정되는 것으로 보고되고 있다.<sup>10,13-15)</sup>

QTd는 1990년부터 심혈관계 질환의 연구에서 자율신경계의 불균형을 측정하는데 주로 사용되고 있었으며 증가된 QTd가 심근색색 등 관상동맥 질환과 부정맥 그리고 심장돌연사와 연관성이 있다는 연구결과가 제시된 바 있었다.<sup>16-20)</sup>

QTd에 관한 정신과 영역의 연구로는 Nahshoni 등<sup>21)</sup>이 주요 우울장애 환자들의 경우 정상인에서 비해 QTd가 높았다고 보고하면서 이러한 소견이 주요 우울장애 환자들의 낮은 미주신경 조정(vagal modulation) 능력과 관련되었을 가능성을 제시하였다. 또한 Nahshoni 등<sup>22)</sup>은 16명의 사회공포증 환자를 대상으로 한 연구에서 사회공포증 환자군이 정상대조군에 비해 QTd가 의미 있게 높았다고 하였다. 본 연구는 Nahshoni 등<sup>22)</sup>의 방법에 따라 사회공포증 환자의 QTd를 측정하여 정상대조군과 비

교함으로써 기존 연구결과와의 타당성을 검증함으로써 사회공포증의 병태생리에 자율신경계의 불균형이 관여하고 있는지 여부를 탐색해 보고자 한다.

## 방 법

### 1. 연구대상

본 연구는 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과 외래에 내원하여 사회공포증 연구참여에 동의한 환자들 중 ECG검사를 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 사회공포증 환자 중 심장 질환의 현증 혹은 기왕력이 있거나 항고혈압제 등 심혈관계 관련약물을 사용한 경우, 사회공포증 이외 다른 정신 질환(기분장애, 물질관련 장애, 정신병적 장애 등)이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 사회공포증의 진단은 정신과 전문의에 의해 이루어졌으며 구조화된 면담도구인 Mini International Neuropsychiatric Interview(M. I. N. I.)<sup>23)</sup>를 통해 사회공포증이 확인되고 정신과 전문의의 면담에 의해 사회공포증이 최종 진단된 환자들만을 대상으로 연구를 진행하였다.

정상대조군은 정신 질환이나 심장 질환의 현증이나 기왕력이 없으며 심혈관계 약물이나 정신과적 약물을 복용하지 않는 신체, 정신적으로 건강한 자원을 대상으로 하되 환자군과 연령과 성별을 맞추어 모집하였다.

### 2. QT dispersion의 측정

연구 대상자들은 누워있는 상태에서 10분 이상 휴식을 취한 후 표준 12-lead ECG를 시행하였다. QT간격(interval)의 측정은 Nahshoni 등<sup>22)</sup>의 방법에 따라 대상자의 ECG를 정밀한 digital caliper를 이용해 본 연구의 제1저자가 측정하였다. QT간격은 QRS복합체(complex) 시작부터 T파(T wave) 끝으로 정의하였고 만약 U파(U wave)가 존재한다면 T파와 U파의 최저점을 T파의 끝으로 하였다. T파가 명확하지 않은 경우에는 그 lead는 제외시켰다. 측정의 신뢰도를 높이기 위해 최소 8개의 lead의 QT간격이 측정 가능한 경우에만 분석에 포함하였다. 이렇게 측정된 QT간격들 중 가장 큰 것과 가장 작은 것의 차이로 QTd는 계산하였다. 또한 QT간격은 심박 수(heart rate)에 가장 많은 영향을 받으므로 심박 수를 보정할 필요성이 있으며 이를 위해선 Bazett's formula  $[QTc = QT / \sqrt{RR}]$ 를 이용하였다.<sup>24)</sup>

### 3. 통계 및 자료의 분석

통계적 검증은 PASW-Statistics 17.0을 이용하였다. 사회공포증 환자군과 정상대조군의 QTd, 심박 수 보정 QTd(이하 rate-corrected QTd), 심박 수, R-R interval 등 평균의 비교는 two-tailed Student's unpaired t-test를 이용하였다. 두 집단은 성별과 나이에 차이를 보이지 않으므로 이를 보정할 필요성은 없었다. 사회공포증의 아형별로 동일한 분석을 수행하였으며 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

사회공포증 환자군은 남자 15명(62.5%), 여자 9명(37.5%)으로 총 24명이었으며 평균 연령은  $35.5 \pm 12.9$ 세였다. 사회공포증의 아형별 분류에 의하면 일반형(generalized type)이 14명, 비일반형(non-generalized type)은 10명이었다. 연령과 성별을 일치시켜 모집한 정상대조군은 남자 15명(62.5%), 여자 9명(37.5%)으로 환자군과 구성 비율이 동일하였으며 평균 연령은  $34.8 \pm 12.7$ 세로 두 군 사이의 통계적 차이는 없었다( $t=0.192$ ,  $p=0.845$ ).

사회공포증 환자군에서 QTd은  $52.60 \pm 27.63$ ms.으로 정상대조군의  $27.53 \pm 14.29$ ms보다 통계적으로 유의하게 높았다. Rate-corrected QTd도 사회공포증 환자군에서  $55.79 \pm 27.98$ ms으로 정상대조군의  $29.10 \pm 14.24$ ms보다 높았으며 이는 통계적으로 의미 있었다. 하지만 두 집단 간의 RR interval과 심박 수는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 1).

사회공포증 환자군 내에서 일반형과 비일반형간에 동일한 비교분석을 수행 시에는 QTd와 rate-corrected QTd 모두 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(표 2).

## 고 찰

본 연구에서는 사회공포증 환자군에서 통계적으로 유의미하게 정상대조군에 비해 더 높은 QTd와 rate-corrected QTd를 보였다. 정상대조군의 QTd의 정도는 전 연구들과 비슷한 결과였으며 사회공포증 환자의 QTd의 정도는 심장 질환을 가진 환자들(60~80ms)보다는 낮은 수준이나 대조군에 비해서는 높은 결과를 보였다.<sup>15)</sup> 본 연구의 결과는 Nahshoni 등<sup>22)</sup>의 연구결과와 일치되는 소견이다.

사회공포증의 자율신경계 신체 증상에 대해서는 과거 여러 연구가 있었다. Stein 등<sup>9)</sup>은 사회공포증 환자군, 공황장애 환자군, 정상대조군을 대상으로 자율신경 조절능력(Autonomic Nervous System Modulation)을 알아보기 위해 기립 시 혈압의 변화를 측정하였는데 사회공포증 환자들은 정상대조군에 비해 이완기 혈압의 변화가 상대적으로 높았다. Stein 등<sup>7)</sup>이 시행한 또다른 연구에서는 사회공포증이 아닌 공황장애 환자를 대상으로 하여 자세변화, 발살바법(Valsalva maneuver) 등을 시행하게 하여 자율신경계 증상을 유발한 후 혈장 노르에피네프린 수치를 측정하였는데 환자군에서 정상대조군에 비해 높게 측정되었다. 하지만 자율신경계 증상을 측정하는 도구로 혈압, 맥박 수, 혈장 노르에피네프린 등을 사용한 이러한 연구결과들은 측정치 자체가 다양한 외부적 요소에 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있는데다가 다른 연구에 의해 재연되는 경우도 드물어 일부 연구의 단편적인 결과를 실제 임상에 적용할 여지는 낮은 것으로 여겨져 왔다.

정상인을 대상으로 한 연구들에서는 정상인이 불안을 높게 경험하는 경우, 심장 자율신경계의 불균형 및 관상동맥 질환의 증가와 관련된다고 보고하였으며, 높게 측정된 QTd가 교감신경계의 항진 등 자율신경계의 불균형과

**Table 1.** Comparison of QTd and related variables between social phobia patients and controls

	Social phobia patients (n=25)	Controls (n=25)	t	Df	p-value
QTd (ms)	52.60 ± 27.63	27.53 ± 14.29	4.948	34.48	<0.001
Rate-corrected QTd (ms)	55.79 ± 27.98	29.10 ± 14.24	4.164	34.16	<0.001
R-R interval (ms)	873.1 ± 148	877.3 ± 108.5	-0.110	45.9	0.913
Heart rate (bpm)	69.75 ± 13.85	69.04 ± 8.72	0.212	38.77	0.833

QTd : QT dispersion

**Table 2.** Comparison of QTd and related variables between generalized type and non-generalized type of social phobia

	Generalized type (n=14)	Non-generalized type (n=10)	t	df	p
QTd(ms)	46.71 ± 20.17	60.84 ± 35.13	-1.250	13.23	0.225
Rate-corrected QTd	50.54 ± 21.02	63.15 ± 35.49	-1.093	13.49	0.286
R-R interval(ms)	872.9 ± 160.6	901.4 ± 131.1	-0.784	21.51	0.441

QTd : QT dispersion

밀접한 관련이 있다고 하였다.<sup>11)25)</sup> 이러한 연구결과들과 본 연구의 결과를 종합해 보면 사회공포증의 병태생리에는 증가된 자율신경계의 불균형이 연관되어 있을 가능성을 제시해주는 것이라고 볼 수 있다.

본 연구에서는 사회공포증의 아형에 따른 QTd의 차이에 대해 연구하였으나 두 아형 간에서 통계적으로 의미 있는 차이는 나타나지 않았다. 이는 일반형이 비일반형에 비해 증상이 보다 심각하고 전반적인 불안 증상이 더 두드러지게 나타난다고 알려져 있음<sup>26)</sup>을 고려한다면 예상과 다른 결과라고 볼 수도 있다. 그러나 본 연구의 전체 대상 수가 적은 데다가 일반형과 비일반형으로 나누었을 경우 각 군의 숫자가 더 적어지게 됨을 고려할 때 일반화할 수 있는 결과는 아니다.

따라서 본 연구의 결과만으로는 사회공포증 아형 간의 자율신경계 불균형의 정도 차이를 충분히 확인할 수는 없으며 향후보다 많은 피험자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 Nahshoni 등<sup>22)</sup>의 사회공포증과 QTd의 관계에 대한 연구보다 피험자의 수를 늘려 수행하였으며 기존 연구와 동일한 결과를 도출함으로써 사회공포증의 병태생리에 자율신경계 불균형이 관련되어 있을 가능성을 지지해주었다는 점에서 의의가 있으나 다음과 같은 몇 가지 제한점이 있다.

첫째, QTd에 영향을 줄 수 있는 모든 요소들을 배제하지 못한 것을 들 수 있다. QTd는 여러 문헌에서, 특히 일중변화(circadian variation)를 보일 수 있다고 되어 있기 때문에 정확한 연구를 위해서는 일정한 시간에 일괄적으로 ECG를 측정해야 하지만 본 연구는 ECG 측정시간을 통제하지는 못하였다.<sup>27)</sup> 또한 이런 요소의 영향을 받는 QTd의 특성은 차후 임상에서 생리학적 표지자로서 QTd가 사용되는데 상당한 제약이 될 수 있을 것이다.

둘째, 사회공포증 증상의 심각도와 QTd와의 관계에 대해서는 확인하지 못했다는 것을 들 수 있다. 실제로

사회공포증의 병태생리에 자율신경계 불균형이 관여한다면 증상이 심각도와 QTd와는 어느 정도의 상관관계가 있을 것이라는 가정을 해볼 수 있으나 본 연구의 대상자들에게는 사회공포증의 심각도를 측정하지 않아 이를 확인해 볼 수 없었다.

셋째로, 공존 질환을 통제하지 못했다는 것이다. 사회공포증은 다른 정신과적 질환을 동반하는 경우가 많으며 우울증 환자에서 QTd가 높았다는 연구<sup>21)</sup>가 있었던 점 등을 고려할 때 다른 질환이 동반되지 않은 순수한 사회공포증 환자만을 대상으로 하거나 최소한 우울증의 정도를 통계적으로 보정하는 것이 필요하나 본 연구는 이러한 부분을 통제하지 못하고 수행되었다.

마지막으로는 적은 피험자 수를 들 수 있다. 비록 본 연구가 Nahshoni 등<sup>22)</sup>의 연구보다는 많은 피험자를 대상으로 수행되기는 하였으나 다양한 외부요인에 의해 영향을 받게 되는 자율신경계 증상의 특성을 고려한다면, 사회공포증과 QTd가 실제 병태생리적으로 연관되어 있는지를 확인하려면 보다 많은 피험자를 대상으로 통제된 연구가 필요할 것으로 보인다.

**중심 단어 :** QT dispersion · 사회불안장애 · 자율신경계.

## 참고문헌

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press;1994.
2. Hazen AL, Stein MB. Social phobia: clinical and research perspectives. Washington, DC: American Psychiatric Press;1995. p.19.
3. Stein MB, Kean YM. Disability and quality of life in social phobia: epidemiologic findings. Am J Psychiatry 2000; 157:1606-1613.
4. Stein MB. An epidemiologic perspective on social anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2006;67:3-8.
5. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month pre-

- evalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
6. McTeague LM, Lang PJ, Laplante MC, Cuthbert BN, Strauss CC, Bradley MM. Fearful imagery in social phobia: generalization, comorbidity, and physiological reactivity. *Biol Psychiatry* 2009;65:374-382.
  7. Stein MB, Asmundson GJ, Chartier M. Autonomic responsivity in generalized social phobia. *J Affect Disord* 1994;31:211-221.
  8. Papp LA, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Cohen B, Klein DF. Epinephrine infusions in patients with social phobia. *Am J Psychiatry* 1988;145:733-736.
  9. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:311-317.
  10. Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;71:508-510.
  11. Nakagawa M, Takahashi N, Iwao T, Yonemochi H, Ooie T, Hara M, et al. Evaluation of autonomic influences on QT dispersion using the head-up tilt test in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1158-63.
  12. Savelieva I, Yap YG, Yi G, Guo XH, Hnatkova K, Camm AJ, et al. Relation of ventricular repolarization to cardiac cycle length in normal subjects, hypertrophic car- and diomyopathy, patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999;22:649-54.
  13. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113-1118.
  14. Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998;135:88-92.
  15. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:672-685.
  16. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA, Tsagalou EP, Alexopoulos GE, Toumanidis S, et al. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality. *Am J Cardiol* 2000;85:1212-1217.
  17. Cuddy TE, Halli PS, Tate RB. QT dispersion and heart rate predict the risk of sudden unexpected cardiac death in men: the Manitoba Follow-Up Study. *Prev Cardiol* 2009;12:27-33.
  18. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-344.
  19. Mänttari M, Oikarinen L, Manninen V, Viitasalo M. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* 1997;78:268-272.
  20. Mulay DV, Quadri SM. QT dispersion and early arrhythmic risk in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2004;56:636-641.
  21. Nahshoni E, Aizenberg D, Strasberg B, Dorfman P, Sigler M, Imbar S, et al. QT dispersion in the surface electrocardiogram in elderly patients with major depression. *J Affect Disord* 2000;60:197-200.
  22. Nahshoni E, Gur S, Marom S, Levin JB, Weizman A, Hermesh H. QT dispersion in patients with social phobia. *J Affect Disord* 2004;78:21-26.
  23. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:22-33.
  24. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
  25. Piccirillo G, Viola E, Bucca C, Santağada E, Raganato P, Tondo A, et al. QT interval dispersion and autonomic modulation in subjects with anxiety. *J Lab Clin Med* 1999;133:461-468.
  26. Holt CS, Heimberg RG, Hope DA. Avoidant personality disorder and the generalized subtype of social phobia. *J Abnorm Psychol* 1992;101:318-325.
  27. Bilan A, Witeczak A, Palusiński R, Ignatowicz A, Hanzlik J. Circadian rhythm of the QT interval dispersion in healthy subjects. Correlation with heart rate variability circadian pattern. *J Electrocardiol* 2005;38:36-42.