

[¹²³I]-lomazenil SPECT를 이용한 공황장애 환자에서 대뇌 벤조다이아제핀 수용체 결합 이상

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 영상의학교실 핵의학과,²
의학행동과학연구소³

노대영¹ · 박경민¹ · 김영기¹ · 이상민¹ · 류영훈² · 김찬형^{1,3}

Abnormal Cerebral Benzodiazepine Receptors Binding Measured with [¹²³I]-lomazenil SPECT in Panic Disorder

Daeyoung Roh, MD¹, Kyoung-Min Park, MD¹, Young-Kee Kim, MD¹,
Sang-Min Lee, MD¹, Young-Hoon Ryu, MD² and Chan-Hyung Kim, MD, PhD^{1,3}

¹Departments of Psychiatry, ²Nuclear Medicine, ³Institute of Behavioral
Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives Researchers have long hypothesized that the benzodiazepine-GABA system plays a role in the pathophysiology of panic disorder (PD). However, previous neuroimaging studies have been inconclusive, possibly due to matching discrepancies between patients and controls, confounding medication factors, and/or image analyzing methods. This study aimed to compare benzodiazepine receptor binding between PD patients and healthy controls.

Methods Via ¹²³I-lomazenil single-photon emission computed tomography (IMZ-SPECT), we obtained regional brain patterns of benzodiazepine receptor binding for 12 unmedicated PD patients and 8 healthy age- and sex-matched volunteer controls. To analyze the image data, we used statistical parametric mapping (SPM).

Results Benzodiazepine receptor binding showed a decrease in both the parietal and occipital lobes in PD patients as compared to controls. The anterior cingulate cortex, left parahippocampal gyrus, and both temporal lobes showed increased binding in PD patients.

Conclusion Our findings provide evidence of an abnormal BZD-GABA system in PD patients, suggesting that basal and/or compensatory changes in inhibitory neurotransmissions contribute to the pathogenesis of human PD.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2010;49:235-240

KEY WORDS Panic disorder · [¹²³I]-lomazenil SPECT · Benzodiazepine receptor.

Received September 24, 2009
Revised October 1, 2009
Accepted October 9, 2009

Address for correspondence
Chan-Hyung Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Yonsei University
College of Medicine,
696-6 Tanbeol-dong,
Gwangju 464-100, Korea
Tel +82-31-760-9530
Fax +82-31-764-0432
E-mail spr88@yuhs.ac

서 론

공황장애는 자발적, 반복적으로 발생하는 극심한 불안발작과 공황발작, 또는 공황발작의 결과에 대한 예기불안을 특징으로 하는 불안장애로서,¹⁾ 평생 유병률이 1.4%에서 많게는 2.9%에 이르는 비교적 흔한 질환이다.²⁾

그 동안 공황장애의 병태생리를 밝히기 위해 많은 연구가 시행되어 왔다. 그 결과를 보면 이산화탄소와 젖산(lactate)의 불안유발효과에 대한 민감성이 정상인에 비해 높다는 보고가 있었으며,^{3,4)} 세로토닌계,⁵⁾ 노아드레날린계의 기능변화,⁶⁾ 뇌 내의 콜레시스토키닌(cholecystokinin)의 이상⁷⁾ 등이 제시되어 왔다. 또한, 공황장애의 원인으로 신경전달의 억제에 작용하는 벤조다이아제핀-가바(benzodiazepine-γ-aminobutyric acid, 이하 BZD-GABA)계의 기능 이상이 제기되어 왔으며,^{8,9)} 그 중 특히 벤조다이아제핀 수용체 이상

에 대한 연구 결과도 꾸준히 보고되어 왔다.

벤조다이아제핀 수용체는 염소이온통로(chloride ion channel), GABA 수용체를 포함하는 고분자 복합체에 연계되어 위치하며, 그 기능 이상이 불안장애의 병리와 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 벤조다이아제핀의 부분 역효현제(partial inverse agonist)인 FG7142는 정상인에서 공황발작과 유사한 양상의 심한 불안을 유발할 수 있다는 보고가 있었다.¹¹⁾ 그 결과가 반복되지는 않았으나,¹²⁾ 벤조다이아제핀 길항제인 flumazenil은 정상인에서는 공황발작을 유발하지 않으나 공황장애 환자에서 공황발작을 유발하고 주관적 불안을 증가시킨다는 연구도 있었다.⁹⁾ 고용량의 벤조다이아제핀계 약물이 공황장애의 치료에 효과적이며,¹³⁾ 특히 알프라졸람과 같은 고역가 벤조다이아제핀계 약물의 효과가 좋은 것은 벤조다이아제핀 수용체의 기능과 공황장애의 연관성을 설명하는 의미 있는 증거라고 할 수 있다.¹⁴⁾ 또한 벤

조다아제핀 투여 시 혈장 노르에피네프린 농도의 저하¹⁵⁾나 단속성 안구운동(saccadic eye movement)의 감속⁸⁾이 정상군에 비해 공황장애 환자군에서 둔화되어 나타나기도 했다.

이와 같은 연구 결과는 BZD-GABA 복합체의 기능적 민감도 저하가 공황장애와 연관이 있음을 시사하는 소견이다. 따라서 공황장애와 관련된 벤조다아제핀 수용체 이상의 신경해부학적 위치를 찾으려는 연구가 시행되어 왔으며, 동물실험에서는 주로 전두엽과 해마(hippocampus) 부위의 벤조다아제핀 수용체의 이상이 보고 되었다.^{16,17)}

뇌 영상 기술의 발달에 따라 공황장애 환자를 대상으로 벤조다아제핀 수용체 결합에 관한 연구들이 시도되었으나 그 결과는 일관되지 않았다. 그 원인으로는 대조군 선정의 문제, 대상군의 약물 과거력 여부, 투여 중인 약물로 인한 혼란효과, 또는 영상분석 방법의 차이 등을 고려해 볼 수 있다. 먼저 공황장애 환자를 대상으로 [¹¹C]flumazenil을 이용한 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET) 연구에서는 전반적인 대뇌 벤조다아제핀 수용체 결합의 감소가 있었고, 특히 우측 안와전두엽(orbitofrontal cortex)과 섬(insula) 부위의 감소가 현저했다.¹⁸⁾ 또한 보다 많은 11명의 공황장애 환자를 대상으로 한 대조군 연구에서도 섬 부위의 감소 소견이 나타났다.¹⁹⁾ 그러나 이 두 연구 모두 환자군과 대조군의 현저한 성비 차이가 있으므로 결과의 해석에 주의를 요한다.

Iomazenil은 BZD 수용체 길항제(antagonist)이자 경도의 역효현제(inverse agonist)로서, 중추신경계 벤조다아제핀 수용체에 높은 친화성을 가지며,²⁰⁾ [¹²³I]-iomazenil 단일광자방출전산화단층촬영(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT)을 통한 벤조다아제핀 수용체 정량화는 그 신뢰성과 유용성이 입증된 바 있다.^{21,22)} [¹²³I]-iomazenil SPECT를 이용한 연구에서 공황장애 환자는 간질 환자보다 전두엽, 후두엽, 측두엽에서 벤조다아제핀 수용체 결합이 감소되어 있었고,²³⁾ 감정부전장애 환자와 비교했을 때 좌외측 측두엽에서 수용체 결합의 감소가 관찰되었으나²⁴⁾ 두 연구 모두 대조군에 건강한 정상인은 포함되지 않았다.

9명의 정상대조군과 비교한 연구에서는 12명의 공황장애 환자의 경우 안와위 전전두엽(supraorbital prefrontal cortex) 부위에서 벤조다아제핀 수용체 결합이 증가함을 보고 하였으나 대상 환자들 가운데 절반 가량이 GABA 수용체에 영향을 주는²⁵⁾ 항우울제를 복용 중이었다. 약물을 복용하고 있지 않는 환자를 대상으로 한 연구에서는 공황장애 환자의 경우 정상인보다 좌측 해마와 췌기앞소엽(precuneus) 부위에서 벤조다아제핀 수용체 결합의 감소가 나타났다.²⁶⁾ 그

러나 환자군과 대조군에서 성비의 차이가 크고, 상당한 비율의 환자(38%)가 알코올 및 다른 약물 의존의 과거력을 지니고 있는 제한점이 있다. Kuikka 등²⁷⁾은 대조군 설정과 약물 사용으로 인한 영향을 비교적 잘 통제하여 SPECT 촬영을 한 결과, 공황장애 환자의 전전두엽에서 벤조다아제핀 수용체 흡수 증가를 보고하였다. 그러나 관심영역 접근법(Region of Interest, 이하 ROI)을 사용함으로써 피질(cortex) 부위만 포함하여 분석하였기 때문에 병태생리에 중요한 역할을 할 수 있는 다른 뇌 영역이 분석에서 제외되었다. 통계적 매개변수지도(statistical parametric mapping, 이하 SPM)법²⁸⁾은 뇌의 전 영역의 이상을 분석할 수 있어 최근에 널리 사용되고 있다.

이상과 같이 공황장애 환자의 벤조다아제핀 수용체 이상을 시사하는 기존의 여러 연구 결과들에 의하면 벤조다아제핀 수용체 이상이 있는 신경해부학적 위치나 벤조다아제핀 수용체 결합이 증가 또는 감소 여부가 다양하게 나타났다. 이에 본 연구는 [¹²³I]-iomazenil SPECT를 이용하여 알코올 및 약물 의존의 과거력이 없고, 약물을 복용하고 있지 않는 국내의 공황장애 환자를 대상으로 연령과 성비를 짝지은 정상 대조군과 비교하여 벤조다아제핀 수용체 결합의 차이를 확인하고, 또한 유의한 차이가 나타나는 뇌의 부위를 알아보고자 하였다. 또한 뇌영상 분석에는 SPM법을 사용하였다.

방 법

대 상

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 정신과에 내원하여 정신과 전문의의 진료에서 공황장애로 임상적 진단을 받은 환자 중 Structured Clinical Interview for DSM-IV (이하 SCID)²⁹⁾를 시행하여 '임소공포증을 동반하거나 동반하지 않은 공황장애'로 진단된 18~55세 사이의 환자를 대상으로 하였다. 또한 오른손잡이면서 연구 개시 1개월 이내에 벤조다아제핀계 약물 및 항우울제를 복용하지 않은 환자에 한하여 연구에 포함시켰다. 제외기준은 정신분열증이나 우울증 등 다른 원발성 정신장애가 있는 경우, 알코올 또는 약물의 남용이나 의존의 기왕력 또는 현증이 있는 경우, 뇌수막염, 뇌외상, 10분 이상의 의식소실, 기타 다른 두뇌의 기질적 장애의 병력이 있는 경우로 하였다.

정상대조군은 정신과 전문의의 면담을 통해, DSM-IV의 진단 기준에 의한 정신과적 질환의 기왕력과 현증이 없는 자로 연령을 비롯한 제외기준은 환자군과 동일하였다. 모든 참여자에게 연구에 대한 내용과 절차를 설명한 후 서면동의를 받았다.

SPECT영상촬영

검사 24시간 전부터 갑상선을 보호하기 위해 과염소(perchlorate) 용액을 경구 투여하였다. 150~200 MBq iomazenil을 정주하고, SPECT 영상은 정주 후 30분(관류)과 180분(수용체 분포)에 각각 25분에 걸쳐서 획득하였다. 방사능추적자(radiotracer)의 분포를 시각화하기 위해 저에너지, 고해상도 조준기를 장착한 four-detector, 회전 SPECT(Nucline X-Ring/4R, Mediso, Hungary)를 사용하였다.

영상 데이터의 처리

데이터는 4.6 mm의 픽셀 크기를 가지는 64×64 매트릭스로 기록하며, 장면당 80초의 128개 투사영상을 얻었다. 획득된 영상은 ordered subsets expectation 최대화로 재구성하며 Butterworth 필터를 이용하였다. 재구성된 영상들은 Chang의 감쇠보정(attenuation correction)을 이용하여 보정하였다(attenuation coefficient = 0.12 cm^{-1}).³⁰⁾ 재구성 후에는 횡측 영상들(transaxial images)의 4.6 mm 절편들을 안이관선(orbitomeatal line)에 맞추어 dataset의 최대로 정상화하였다.

영상 데이터의 통계분석

공황장애 환자의 부위별 벤조다이아제핀 수용체 결합을 정상대조군과 비교하기 위해 statistical parametric mapping(이하 SPM)을 사용하였다.²⁸⁾ 분석은 전반적인 벤조다이아제핀 수용체 결합을 confounding covariate로 설정하여 covariance를 분석하였다. SPM은 voxel-by-voxel basis로 환자군과 정상군 사이의 통계적 비교가 가능하다. 이 방법을 사용하여 뇌의 개개 voxel의 군 사이의 차이의 통계값

(즉, t-statistic)을 구하였다. 각 voxel의 T-검정값들은 Z 점수로 환산되어 다시 해부학적 위치에 맞게 배열되어 영상화되며, 군 사이의 통계적으로 유의한 차이가 있는 영역이 표시되었다. Type 1 오류를 줄이기 위해 $p < .005$ 로 공황장애 환자에서 가설영역내 벤조다이아제핀 수용체 결합이 감소된 부위를 평가하였다.³¹⁾ 유의한 차이를 보이는 부위의 위치는 Talairach의 좌표 공간(Talairach coordinate space)³²⁾을 사용하여, anterior commissure(이하 AC)로부터의 거리를 x, y, z 좌표로 표시하였다.

결 과

공황장애 환자군의 평균 연령은 41세(41.4 ± 9.5 세)였고, 남자가 9명, 여자가 3명이었다. 대조군의 평균 연령은 39세(39 ± 7.9 세)였으며, 남자가 6명, 여자가 2명이었다. 환자군은 모두 연구 개시 1개월 이내에 벤조다이아제핀이나 항공황제를 복용한 적이 없었으나, 공황장애의 치료로 항우울제와 벤조다이아제핀을 복용한 경험을 모두 가지고 있었다.

공황장애 환자군에서 대조군에 비해 벤조다이아제핀 수용체 결합의 감소가 관찰된 부위는 좌측과 우측 두정엽, 그리고 후두엽이었다(표 1). 좌측 두정엽에서는 중심뒤이랑(postcentral gyrus) 부위의 감소가 가장 두드러졌으며, 우측 두정엽에서도 중심뒤이랑(postcentral gyrus) 부위의 감소가 뚜렷하게 나타났다. 후두엽에서는 췌기소엽(cuneus)의 상부에서 벤조다이아제핀 수용체 결합의 감소 소견이 관찰되었다.

반면, 공황장애 환자군은 전대상피질(anterior cingulate cortex)과 양측 측두엽에서 대조군보다 벤조다이아제핀 수용체 결합이 증가된 소견이 나타났다(표 2). 또한 좌측 해마

Table 1. Brain regions with decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder subjects* relative to healthy controls†

Z score	p-value	Talairach coordinates‡			Brain region
		x	y	z	
4.56	0.000	18	-18	76	Lt parietal lobe
3.61	0.000	-28	-50	72	Rt parietal lobe
3.29	0.000	0	-82	38	Occipital lobe

* : n=12, † : n=8, ‡ : Coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each region according to Talairach and Tournoux's atlas³²⁾

Table 2. Brain regions with increased benzodiazepine receptor binding in panic disorder subjects* relative to healthy controls†

Z score	p-value	Talairach coordinates‡			Brain region
		x	y	z	
6.66	0.000	-2	16	32	Anterior cingulate cortex
4.21	0.000	2	30	20	Lt parahippocampal gyrus
5.05	0.000	-56	-8	-20	Rt temporal lobe
4.11	0.000	52	-5	-15	Lt temporal lobe

* : n=12, † : n=8, ‡ : Coordinates of the voxel of maximal statistical significance within each region according to Talairach and Tournoux's atlas³²⁾

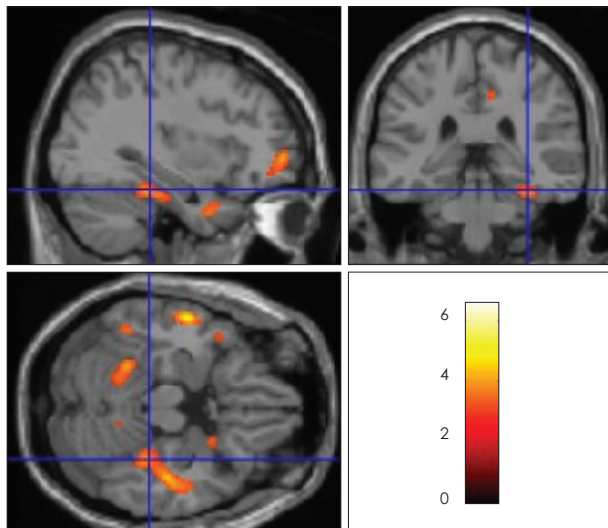


Fig. 1. Statistical parametric map overlaid upon MR template image showing areas of significant increase in benzodiazepine receptor binding in panic disorder subjects relative to healthy controls. Significant increases were found in left parahippocampal gyrus (Z score=4.21, $p<0.001$).

옆이랑(parahippocampal gyrus) 부위에서 벤조다이아제핀 수용체 결합 증가 소견이 관찰되었다(그림 1).

고 찰

본 연구 결과는 공황장애 환자에서 벤조다이아제핀 수용체 결합에 이상이 있을 가능성을 시사한다. 이것은 [23 I]-iomazenil SPECT를 이용하여 공황장애 환자에서 감소된 벤조다이아제핀 수용체 결합에 대해 보고했던 기존의 연구와 부분적으로 일치하는 소견으로, 공황장애 환자에서 BZD-GABA계의 이상 소견을 지지하는 결과라고 생각한다.

공황장애 환자를 대상으로 시행되었던 이전의 여러 연구들이 후두엽과 두정엽의 BZD-GABA계의 이상을 지속적으로 보고하고 있다. 1h-자기공명분광검사(magnetic resonance spectroscopy)를 이용한 Goddard 등³³⁾의 연구에서 공황장애 환자는 후두엽의 GABA 농도가 22% 감소되어 있었고, 벤조다이아제핀의 급성 투여에 따른 GABA의 농도저하도 공황장애 환자에서 정상인에 비해 둔화되어 나타나는 연구 결과도 있었다.³⁴⁾ [150]H $_2$ O-PET을 이용한 연구에서 건강대조군에 비해 공황장애 환자군에서 좌측 뒤두정엽(posterior left parietal cortex)의 혈류량이 감소되어 있었다.³⁵⁾ [23 I]-iomazenil SPECT를 이용한 Schlegel 등²³⁾의 연구에서는 공황장애 환자에서 후두엽에서 벤조다이아제핀 수용체 결합의 감소 소견이 나타났고, Hasler 등³⁶⁾도 [11 C]flumazenil PET를 이용하여 두정엽 및 후두엽의 일부 부위에서 벤조다이아제핀 수용체 결합능력의 감소를 확인하였다.

이와 같이 벤조다이아제핀 수용체 결합이 저하된 소견은 공황장애 환자에서 벤조다이아제핀 수용체의 발현이 억제(downregulation)되거나 민감도가 감소하기 때문일 수 있다.³⁷⁾ 이러한 결과는 재발하는 공황발작과 관련된 반복되는 스트레스가 원인일 수 있는데,³⁸⁾ 피할 수 없는 스트레스(inescapable stress)가 피질의 벤조다이아제핀 수용체 결합을 감소시킨다는 전임상시험(preclinical study)^{37,38)}이 이를 뒷받침한다.

또한 본 연구에서는 벤조다이아제핀 수용체 결합이 증가되는 영역도 관찰되었다. 특히 전대상피질에서 가장 현저한 증가 소견이 나타났는데, 이 부위는 공황장애의 병태생리와 관련되어 줄곧 연구되어 왔다. 전대상피질을 포함한 안쪽전두피질(medial frontal cortex)이 공포회로(fear circuit)에서 중요한 역할을 한다는³⁹⁾ 사실은 잘 알려져 있으며, 전대상피질의 기능이상으로 부정적인 감정을 잠재적으로 고통스런 신체적 감각으로 잘못 처리하여 공황장애의 불안증상이 유발된다⁴⁰⁾는 기전도 제기된 바 있다. Graeff 등⁴¹⁾은 공황장애의 약물과 인지행동 치료가 작용하는 유력한 부위로서 섬과 전대상피질을 제시하였다. 기능적 뇌영상 연구에서는 실험적으로 공황 발작이 유도될 경우, 섬은 활성화 되는 반면 전대상피질은 비활성화되며,^{42,43)} 자기공명영상을 이용한 구조적 뇌영상 연구에서는 섬에서 회색질(gray matter)의 양이 증가하는 반면 전대상피질에서는 감소되어 있었다.⁴⁴⁾ 공황장애 환자는 섬 부위에서 벤조다이아제핀 수용체 결합이 감소된다^{18,19)}는 일관된 연구결과를 고려하면, 전대상피질에서 벤조다이아제핀 수용체 결합이 증가된 본 연구의 소견은 충분히 타당한 결과이다. 그러나 PET연구 결과에서는 공황장애 환자의 전대상피질에서 벤조다이아제핀 수용체 결합이 감소하는 등³⁶⁾ 그 결과가 일관되지 않으므로 추후 보다 많은 환자군을 대상으로 한 후속 연구가 필요하다.

또한 본 연구에서는 해마옆이랑에서 벤조다이아제핀 수용체 결합 증가 소견이 두드러지게 관찰되었다. 구조적 뇌영상 연구에서는 정상인과 비교했을 때, 공황장애 환자에서 해마옆이랑의 회색질 밀도가 저하되어 있는 소견이 보고되었다.⁴⁵⁾ Hasler 등³⁶⁾은 PET를 이용한 최근의 연구에서 공황장애 환자의 해마 및 해마옆이랑에서 벤조다이아제핀 수용체 결합능력이 가장 증가되어 있음을 처음으로 확인하였으며 이는 본 연구의 결과를 지지하는 소견이다. 앞배쪽해마(anterior ventral hippocampus)와 해마옆이랑은 공포기전의 중추로 알려진 편도(amygdala)와 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex) 영역과 해부학적으로 조밀하게 연결되어 있다.⁴⁶⁾ 즉, 해마옆 영역(parahippocampal region)의 높은 벤조다이아제핀 수용체 결합은 억제하는 톤이 높아짐을 의미

하고, 감정적 표현을 촉진하는 변연계 활동(limbic activity)을 낮추어 보상적으로 공황장애 환자의 불안 수준을 낮출 수 있는 역할을 한다⁴⁷⁾고 이해할 수 있다. 그러나 해마옆이랑에서의 벤조다이아제핀 수용체 결합 증가 소견이 확인된 연구로는 본 연구 외에는 Hasler 등³⁶⁾의 연구가 유일하기 때문에 추가적인 연구에서 동일한 결과가 재현될 필요가 있다.

양쪽 측두엽에서도 벤조다이아제핀 수용체 결합이 공황장애 환자에서 증가되어 나타났다. 공황장애 환자에서 측두엽의 구조적 이상^{44, 45)} 및 대사율 저하⁴⁸⁾를 보인 연구 결과는 측두엽과 공황장애와의 높은 관련성을 제기하는 증거들이다. 다른 [¹²³I]-iomazenil SPECT 연구²⁷⁾에서 측두피질(temporal cortex)에서 벤조다이아제핀 수용체 결합이 증가된 소견은 본 연구 결과와 유사하다. Gray와 McNaughton⁴⁹⁾은 정상적인 불안 및 병적인 불안을 처리하는 과정에서 측두엽이 핵심적인 역할을 담당할 가능성이 높다는 점을 제시하였다. 이렇게 볼 때, 본 연구 결과는 공황장애의 병태생리에 측두엽이 관여함을 시사한다고 볼 수 있다.

본 연구는 벤조다이아제핀 수용체 결합에 대한 기존의 연구의 방법론적인 문제를 보완한 장점이 있으나 여전히 몇 가지 제한점을 지닌다. 먼저 일반적인 공황장애 환자의 성비와 달리 여성에 비해 남성 환자가 많이 포함되어 본 연구의 결과를 공황장애 환자 전반의 특징으로 일반화하는데 한계가 있을 수 있다. 또한 연구에 참여한 환자는 최근 1개월간 약물 투여를 받지 않았으나 대부분 벤조다이아제핀 계열의 약물에 노출된 과거력이 있어 약물로 인한 영향이 완전히 통제되지 못했다. 또한 본 연구는 단면적 연구로써 시행되었기 때문에 벤조다이아제핀 수용체 결합의 이상이 공황장애의 발병 요인인지 또는 병의 경과에 따른 결과인지를 구별하기는 어렵다. 마지막으로 환자의 증상수준을 정량적으로 확인하는 임상 도구는 사용되지 않았기 때문에 벤조다이아제핀 수용체 결합과 임상적 특성과의 연관관계를 살펴보는 못했다. 추후 여러 임상 척도를 사용하여 환자가 지닌 실제 증상과의 관련성을 살펴보는 것이 도움이 될 것이다.

결 론

이번 연구는 국내에서 공황장애 환자를 대상으로 BZD-GABA계의 이상을 처음으로 직접 확인하였다는 데에 큰 의의가 있을 것으로 생각된다. 정상인과 비교했을 때, 공황장애 환자에서 벤조다이아제핀 수용체 결합이 뇌의 영역에 따라 차이(증가 혹은 감소)가 나타난 것은 BZD-GABA계 이상이 공황장애의 병태생리와 연관될 가능성을 시사한다. 공황장애의 병태생리를 이해하기 위해서는 향후 좀 더 많은 환자군

을 대상으로 치료적 개입 및 임상 증상의 변화에 따른 추적 연구가 도움이 될 것이다. 또한 PET와 같이 보다 높은 해상도의 다른 영상학적 연구 방법을 이용하여 병태생리에 관여하는 신경해부학적 영역을 확인할 필요가 있겠다.

중심 단어 : 공황장애 · [¹²³I]-lomazenil SPECT · 벤조다이아제핀 수용체.

Acknowledgments

본 연구는 2003년도 최신헤정신의학연구기금의 지원으로 수행되었음.

REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
- 2) Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1997;54:305-309.
- 3) Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1988;45:31-39.
- 4) Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, Lennon S, Goetz RR, et al. Anxiogenic effects of CO₂ and hyperventilation in patients with panic disorder. Am J Psychiatry 1994;151:547-553.
- 5) Jenck F, Moreau JL, Berendsen HH, Boes M, Broekkamp CL, Martin JR, et al. Antiaversive effects of 5HT_{2C} receptor agonists and fluoxetine in a model of panic-like anxiety in rats. Eur Neuropsychopharmacol 1998;8:161-168.
- 6) Nutt DJ. Altered central alpha 2-adrenoceptor sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1989;46:165-169.
- 7) Bradwejn J, Koszycki D, Annable L, Couëtoux du Tertre A, Reines S, Karkanas C. A dose-ranging study of the behavioral and cardiovascular effects of CCK-tetrapeptide in panic disorder. Biol Psychiatry 1992;32:903-912.
- 8) Roy-Byrne PP, Cowley DS, Greenblatt DJ, Shader RI, Hommer D. Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1990;47:534-538.
- 9) Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1990;47:917-925.
- 10) Guidotti A, Baraldi M, Leon A, Costa E. Benzodiazepines: a tool to explore the biochemical and neurophysiological basis of anxiety. Fed Proc 1980;39:3039-3042.
- 11) Dorow R, Horowski R, Paschelke G, Amin M. Severe anxiety induced by FG 7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. Lancet 1983;2:98-99.
- 12) Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K. Behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular response to flumazenil: no evidence for an altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. Biol Psychiatry 1999;45:321-326.
- 13) Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, Rickels K, Yeragani VK. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. Pharmacopsychiatry 1990;23:90-93.
- 14) Roy-Byrne P, Wingerson DK, Radant A, Greenblatt DJ, Cowley DS. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with panic disorder: comparison with patients with obsessive-compulsive disorder and normal subjects. Am J Psychiatry 1996;153:1444-1449.
- 15) Roy-Byrne PP, Lewis N, Villacres E, Diem H, Greenblatt DJ, Shader

- RI, et al. Preliminary evidence of benzodiazepine subsensitivity in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1989;26:744-748.
- 16) Weizman A, Weizman R, Kook KA, Vocci F, Deutsch SI, Paul SM. Adrenalectomy prevents the stress-induced decrease in in vivo [3H] Ro15-1788 binding to GABAA benzodiazepine receptors in the mouse. *Brain Res* 1990;519:347-350.
- 17) Drugan RC, Morrow AL, Weizman R, Weizman A, Deutsch SI, Crawley JN, et al. Stress-induced behavioral depression in the rat is associated with a decrease in GABA receptor-mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptor occupancy. *Brain Res* 1989;487:45-51.
- 18) Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:715-720.
- 19) Cameron OG, Huang GC, Nichols T, Koeppe RA, Minoshima S, Rose D, et al. Reduced gamma-aminobutyric acid(A)-benzodiazepine binding sites in insular cortex of individuals with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:793-800.
- 20) Johnson EW, Woods SW, Zoghbi S, McBride BJ, Baldwin RM, Innis RB. Receptor binding characterization of the benzodiazepine radioligand [125I]-Ro16-0154: potential probe for SPECT brain imaging. *Life Sci* 1990;47:1535-1546.
- 21) Innis RB, al-Tikriti MS, Zoghbi SS, Baldwin RM, Sybirska EH, Laruelle MA, et al. SPECT imaging of the benzodiazepine receptor: feasibility of in vivo potency measurements from stepwise displacement curves. *J Nucl Med* 1991;32:1754-1761.
- 22) Abi-Dargham A, Gendelman M, Zoghbi SS, Laruelle M, Baldwin RM, Randall P, et al. Reproducibility of SPECT measurement of benzodiazepine receptors in human brain with iodine-123-iomazenil. *J Nucl Med* 1995;36:167-175.
- 23) Schlegel S, Steinert H, Bockisch A, Hahn K, Schloesser R, Benkert O. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by IOMAZENIL-SPECT. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;244:49-51.
- 24) Kaschka W, Feistel H, Ebert D. Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil SPECT. *J Psychiatr Res* 1995;29:427-434.
- 25) Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* 2002;7 Suppl 1:S71-S80.
- 26) Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, et al. SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:96-106.
- 27) Kuikka JT, Pitkanen A, Lepola U, Partanen K, Vainio P, Bergström KA, et al. Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Commun* 1995;16:273-280.
- 28) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:690-699.
- 29) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I. Disorders-Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute;1995.
- 30) Chang LT. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *Trans Nucl Sci* 1998;25:638-639.
- 31) Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, et al. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* 1997;154:918-925.
- 32) Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Stuttgart-New York: Thieme-Verlag;1988.
- 33) Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA, et al. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:556-561.
- 34) Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Gueorguieva R, Behar KL, et al. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:2186-2193.
- 35) Meyer JH, Swinson R, Kennedy SH, Houle S, Brown GM. Increased left posterior parietal-temporal cortex activation after D-fenfluramine in women with panic disorder. *Psychiatry Res* 2000;98:133-143.
- 36) Hasler G, Nugent AC, Carlson PJ, Carson RE, Geraci M, Drevets WC. Altered cerebral gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder determined by [11C]flumazenil positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1166-1175.
- 37) Nutt DJ, Malizia AL. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:390-396.
- 38) Weizman R, Weizman A, Kook KA, Vocci F, Deutsch SI, Paul SM. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;249:701-707.
- 39) Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, Wilson JL, Jezzard P, Carter CS, et al. Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry* 2004;55:594-602.
- 40) Reiman EM. The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 16:4-12.
- 41) Graeff FG, Del-Ben CM. Neurobiology of panic disorder: from animal models to brain neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1326-1335.
- 42) Fredrikson M, Wik G, Annas P, Ericson K, Stone-Elander S. Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: additional data and theoretical analysis. *Psychophysiology* 1995;32:43-48.
- 43) Fischer H, Andersson JL, Furmark T, Fredrikson M. Brain correlates of an unexpected panic attack: a human positron emission tomographic study. *Neurosci Lett* 1998;251:137-140.
- 44) Uchida RR, Del-Ben CM, Busatto GF, Duran FL, Guimaraes FS, Crippa JA, et al. Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2008;163:21-29.
- 45) Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, et al. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry* 2003;160:566-568.
- 46) Ongür D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 2003;460:425-449.
- 47) Gray JA. The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry Into the Functions of the Septo-Hippocampal System. Oxford, England: Oxford University Press;1982.
- 48) Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouleff C, Gorman JM, et al. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1178-1183.
- 49) Gray JA, McNaughton N. The Neuropsychology of Anxiety. An Enquiry into the Functions of the Septo-hippocampal System. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press;2000.