

신체형장애 환자들에서 국소적 뇌
혈류와 세포성 면역 간의 관계

연세대학교 대학원

의학과

손 석 한

신체형장애 환자들에서 국소적 뇌 혈류와 세포성 면역 간의 관계

지도 고 경 봉 교수

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2005 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의학과

손 석 한

손 석 한의 박사학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2005 년 6 월 일

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 많은 가르침을 주신 고경봉 교수님에게 먼저 진심으로 감사를 올립니다.

그리고 이 논문이 완성되기까지 지도하여 주신 이종두 교수님, 이봉기 교수님, 허지희 교수님, 신의진 교수님에게도 깊은 감사를 올립니다.

끝으로 부모님과 빙부, 빙모님, 사랑하는 은주, 준석과 함께 논문 완성의 기쁨을 함께 하고 싶습니다.

저 자 씀

<차례>

국문요약	1.....
I. 서론	4.....
II. 재료 및 방법	8
1. 연구대상	8
2. 연구방법	9
가. 우울, 불안, 신체화의 평가 및 검사과정	9
나. 채혈과정 및 말초혈액 임파구의 분리	9
다. 임파구 증식반응 검사	10
라. IL-2 생성능의 측정	10
마. SPECT 촬영	11
(1) SPECT 촬영방법	11
(2) SPECT 영상 자료의 분석	12.....
바. 통계분석	13
III. 결과	14.....
1. 대상자들의 사회인구학적 특징	14.....
2. 신체형장애군과 정상대조군 간의 세포성 면역의 비교	14
3. 신체형장애 환자들에서 우울, 불안 및 신체화와 세포성 면역 간 의 관계	15
4. 신체형장애 환자들에서 국소적 뇌혈류와 세포성 면역 간의 관계	16
5. 신체형장애 환자들에서 우울, 불안 및 신체화와 국소적 뇌혈류 간의 관계	19
6. 인구학적 특징과 국소적 뇌혈류 간의 관계	22
IV. 고찰	24.....
V. 결론	28.....
참고문헌	29.....
영문요약	34.....

표 차례

표 1. Sociodemographic characteristics	14
표 2. Cell-mediated immunity in somatoform disorder group and control group	15
표 3. The relationship between the level of depression, anxiety and somatization and cell-mediated immunity in somatoform disorder patients	16
표 4. The relationship between cell-mediated immunity and regional cerebral blood flow in somatoform disorder patients	18
표 5. Stepwise regression analyses on cell-mediated immunity as dependent variable and regional cerebral blood flow as predictor in somatoform disorder patients	19
표 6. The relationship between the level of depression, anxiety and somatization and regional cerebral blood flow in somatoform disorder patients ...	21
표 7. Stepwise regression analyses on regional cerebral blood flow as dependent variable and the level of depression, anxiety and somatization as predictor in somatoform disorder patients	22
표 8. The comparison of regional cerebral blood flow between male subjects and females in somatoform disorder patients	23

국문요약

신체형장애 환자들에서 국소적 뇌 혈류와 세포성 면역 간의 관계

신체형 장애는 스트레스와 밀접한 관계를 갖고 있기 때문에 정상인에 비하여 면역기능이 낮을 것으로 예상된다. 신체형장애는 대뇌반구장애 및 반구비대칭과 같은 뇌의 장애와 연관될 가능성이 있는 것으로 알려졌다. 한편 대뇌의 비대칭이 면역기능과 연관된다고 보고되었다. 그러나 지금까지 신체형장애에 대한 면역학적 연구는 물론 뇌기능과 면역 간의 관계에 대한 연구도 거의 이루어지지 않았다. 따라서 본 연구의 목적은 신체형장애 환자와 정상대조군 간의 세포성 면역을 비교하고, 신체형장애 환자들에서 국소적 뇌 혈류와 세포성 면역 간의 관계를 규명하고자 하는 데 있다.

본 연구는 DSM-IV에 의해 진단된 신체형장애 환자 33명과 정상대조군 42명을 대상으로 시행하였다. 우울의 정도는 면담자에 의해 평가되는 Hamilton 우울평가척도와 Symptom-checklist-90-Revised (SCL-90-R)의 우울 하위척도를 사용하여 평가하였다. 불안 및 신체화의 정도는 Symptom-checklist-90-Revised (SCL-90-R)의 불안 및 신체화 하위척도를 사용하여 평가하였다. 먼저 면역기능 검사를 실시한 후 안정상태에서 Brain Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)를 시행하였다. 세포성 면역기능은 phytohemagglutinin (PHA)에 대한 T임파구 증식 반응 및 IL-2 생성능에 의해 측정되었다. 국소적 뇌혈류는 SPECT촬영 후 뇌 부위별 뇌혈류에 대한 정량분석에 의해 측정되었다.

신체형장애 환자군은 정상대조군보다 임파구증식반응 및 IL-2 생성 능이 각각 유의하게 더 낮았다. 그러나 신체형장애 환자들에서 Hamilton 우울평가척도의 전체 점수, SCL-90-R의 우울, 불안 및 신체화 하위척도 점수는 각각 임파구증식반응 및 IL-2 생성능과 유의한 상관성을 보이지 않았다. 좌측 상부 전두엽의 뇌혈류는 임파구증식반응 및 IL-2 생성능의 증가와 각각 유의한 연관성을, 좌측 기저 신경절의 뇌혈류는 임파구증식반응의 증가와 유의한 연관성을 보였다. Hamilton 우울평가척도의 전체 점수는 좌측 상부 측두엽 뇌혈류의 감소와 유의한 연관성을 보였다. SCL-90-R의 불안 하위척도 점수는 우측 하부 측두엽 뇌혈류의 증가와, 우측 하부 전두엽 및 우측 후두엽 뇌혈류의 감소와 각각 유의한 연관성을 보였다. 그러나 SCL-90-R의 신체화 하위척도 점수는 국소적 뇌혈류와 유의한 상관성을 보이지 않았다. 신체형장애 환자들 중 남자가 여자보다 우측 시상의 뇌혈류가 유의하게 더 높은 반면 연령은 우측 시상의 뇌혈류와 유의한 양 상관성을 보였다.

결론적으로 첫째, 신체형장애 환자들은 정상대조군에 비해 세포성 면역기능이 저하되어 있어 감염에 대한 저항성이 낮을 수 있다는 것을 시사한다. 둘째, 신체형장애 환자들에서 좌측 뇌부위의 기능이 세포성 면역기능과 연관성을 보여 신체형장애 환자들에서 대뇌비대칭성이 면역기능과 연관될 가능성을 시사한다. 셋째, 좌측 상부 전두엽 및 좌측 기저 신경절과 같은 대뇌반구의 특정 부위가 면역기능과 연관될 가능성을 시사한다. 넷째, 우울의 정도는 좌측 상부 측두엽 뇌혈류와 유의한 연관성을 보이고, 불안의 정도는 우측 하부 측두엽, 우측 하부 전두엽 및 우측 후두엽의 뇌혈류와 각각 유의한 연관성을 보여 우울 및 불안이 대뇌비대칭과 연관될 수 있음을 시사한다. 그러나 본 연구

결과에서는 감정, 국소적 뇌혈류, 세포성 면역기능과 같은 세 변수들이 서로 일치되지 않기 때문에 이 세 변수들 간의 관계를 설명하기는 어렵다. 앞으로 우울장애 및 불안장애를 대상으로 이런 세 변수들 간의 관계를 연구할 필요가 있다.

핵심되는 말 : 신체형장애, 세포성 면역, 국소적 뇌 혈류, 좌측 상부 전두엽, 좌측 기저 신경절, 대뇌비대칭성

신체형장애 환자들에서 국소적 뇌 혈류와 세포성 면역 간의 관계

<지도교수 고 경 봉>

연세대학교 대학원 의학과

손 석 한

I. 서론

신체화는 여러 가지로 정의되나 Katon 등¹은 정신사회적 문제들을 가진 환자들이 그들의 고통을 일차적으로 신체증상으로 표현하는 것으로 보았다. 특히 이런 신체화 경향은 한국인과 중국인과 같은 동양인에서 높은 것으로 알려졌다.^{2,3} 그러나 신체화는 정신과와 의학 간의 경계지대로서 오랫동안 해결되지 않은 의학의 문제로 남아 있다.⁴ 신체화 중 가장 대표적인 정신장애인 신체형장애는 2 가지 핵심적인 특징을 가지고 있는 데 하나는 의학적 장애에서 보이는 신체증상과 유사하나 심각하고 뚜렷한 기질적 장애가 없다는 것이고, 다른 하나는 심리적 요인 (스트레스인자) 및 갈등이 증상의 유발, 악화 및 유지에 관여한다는 점이다.⁵

심리적 스트레스는 각종 면역기능을 감소시키고 신체적 질병에 대한 감수성을 증대시킬 수 있음을 시사하는 연구들이 많이 보고되었

다.^{6,7} 신체형 장애도 스트레스와 밀접한 관계를 갖고 있기 때문에 면역기능이 낮을 것으로 예상된다. 그리고 감염에 걸렸을 경우 나타나는 비특이적인 증상인 전신 쇠약감, 피로감, 수면습관의 변화 및 행동의 저하와 같은 증상들은 cytokine들이 신경계에 작용해서 나타난 증상이고, 이러한 증상들이 신체화장애 환자들에서 보이는 증상들과 유사하다. 그리고 신체화장애에서 interleukin, tumor necrosis factor, interferon과 같은 cytokine들의 활동에 변화를 보일 가능성이 시사되었다.⁸

스트레스와 면역 간의 관계에 있어서 중추신경계가 중요한 역할을 하는 것으로 시사되었다. 첫째, 정신사회적 스트레스인자에 의해서 흥분하거나 불안하면 변연계(limbic system)인 편도체(amygdala) 및 해마(hippocampus)에 의해서 신경활동이 증가되고,^{9,10} 우울해지면 뇌의 우반구 신피질 활동이 균형을 잃게 되어^{11,12} 면역기능이 감소된다. 둘째, 면역반응에 관련된 상위신경계는 시상하부 특히 내실결핵(paraventricular nucleus)으로,^{13,14} 이것은 내분비계, 신경계 및 면역계를 통합하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 즉 스트레스를 받으면 대뇌 신피질(neocortex)과 변연계의 편도체 및 해마의 활동이 변화되고, 내실결핵에 의해서 면역반응이 변화된다고 보는 것이다.^{14,16}

또한 말초 면역법(peripheral immunization)이 뇌하수체의 신경세포를 활성화시킨다는 연구¹⁷와 임파구가 신경펩타이드를 생성할 수 있다는 연구¹⁸들이 일부 면역세포에서 발생하는 신호들(예; cytokines)이 내분비 및 뇌세포들과 의사소통한다는 것을 밝히는 연구들을 촉진시켰다. 면역계, 내분비계 및 중추신경계가 일부 공통적인 신호들과 수용체들을 갖고 있다는 것을 입증할만한 증거들도 있다. 예를 들면 뇌에서 여러 종류의 cytokine들과 이들의 수용체들이 발견되었고, 말

초 면역세포들로부터 생성된 cytokine들이 blood-brain barrier를 통과할 수 있는 것으로 알려졌다.¹⁹ 따라서 중추신경계와 면역계 간의 상호작용에 관한 연구들을 종합하면, 두 시스템 간의 상호작용이 있음을 시사해 준다.

신체형장애는 대뇌반구장애 및 반구비대칭, 각성 및 주의집중력 장애와 같은 뇌의 장애와 연관될 가능성이 있다.²⁰⁻²⁴ 그리고 상당수의 신체화 장애 환자들의 한쪽 또는 좌우 양쪽에서 뇌 혈류가 낮게 나타났고,²⁵ 여자 신체화 환자들에서 낮은 국소적 대뇌 대사율이 신체화의 병태생리와 연관될 가능성이 시사되었다.²⁶

한편 대뇌의 비대칭이 면역기능과 연관된다는 연구들이 보고되었다. 예를 들면 왼쪽 손잡이는 갑상선질환 및 위장관계 질환을 포함하는 면역질환과 연관성이 높다.²⁷⁻²⁹ 동물연구들을 보면 mice에서 좌측 발의 선호가 mitogen 임파구 증식반응의 증가³⁰와 연관되고, 자연살해세포 활동의 감소³¹와 연관되는 것으로 보고되었다. 또한 mice에서 부분적으로 좌측 전두-두정엽 제거(frontoparietal cerebral ablation)후 우측 반구대뇌피질이 더 활성화되어 자연살해세포 활동을 억제하고,³² mitogen에 대한 임파구반응을 억압하는 것으로 나타났다.³³ 이처럼 동물실험에서는 대체로 좌측 신피질 부위의 장애가 T세포증식반응의 감소 및 자연살해세포 활동의 감소와 연관된 반면 우측 신피질 부위의 장애는 이런 세포들의 변화를 일으키지 않거나 오히려 반응의 증가를 보였다.²⁹ 사람에서는 대뇌반구의 뇌졸중이 임파구 아형의 비율을 변화시키는 것으로 알려졌다.³⁴ 그리고 뇌파상 좌측 전두엽 대뇌피질 활동이 더 큰 사람들에서만 임파구증식반응과 자연살해세포 활동이 부정적 생활사건(negative life events)과 연관성을 보이는 것으로 보고되었다.³⁵ 전체적으로 이런 연구들은 면역기능이 대뇌반구의 특정

부위에 의해 조절될 수 있고, 대뇌비대칭에 의해 영향을 받을 수 있음을 시사한다.³⁵⁾

따라서 스트레스가 뇌 및 면역계에 영향을 미치는 한편 스트레스와 밀접하게 연관된 정신장애인 신체형장애가 뇌 및 면역계와 밀접한 관계를 가질 가능성이 있다. 그러나 지금까지 신체형장애에 대한 면역학적 연구는 물론 뇌기능과 면역계 간의 관계에 대한 연구도 거의 이루어지지 않았다.

따라서 본 연구의 목적은 신체형장애 환자들과 정상대조군 간의 세포성 면역기능을 비교하고, 신체형장애 환자들에서 국소적 뇌 혈류와 세포성 면역기능 간의 관계를 조사함으로써 특정 부위의 뇌기능과 면역계 간의 관계를 규명하고자 하는 데 있다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 정신과 외래에 내원한 신체형장애 환자 33명 (남자 12명, 여자 21명)과 정상대조군 42명(남자 23명, 여자 19명)으로부터 참여동의서를 받은 후 시행되었다. 환자군의 연령은 평균(표준편차) 34.9(10.7)세, 정상대조군은 34.9(8.5)세였다. 신체형장애군은 정신과전문의에 의해 DSM-IV의 진단기준³⁶을 충족하는 환자들로 구성되었다. 이들 중 만성 미분형 신체형장애 21명, 통증장애 10명, 신체화장애 2명이었다. 이들 대상자들에 대해서는 DSM-IV의 반구조화된 임상적 면담을 시행하였다. 환자군은 모두 오른 손잡이로서, 최근 2주 이내에 감염 및 기타 신체적 질병을 앓았거나 steroid 및 면역억제제의 사용경험이 있는 사람, 최근 1주 이내 음주자, 다른 정신장애자들은 본 연구에서 제외하였다. 그리고 정신과 약물을 최근 2주 이상 투여하지 않은 환자들만을 대상으로 하였다.

정상 대조군은 병원 직원들 중 최근 정기적인 종합적 검진에서 이상이 발견되지 않은 사람들로써 최근 2주 이내에 감염 및 기타 신체적 질병을 앓았거나 steroid 및 면역억제제의 사용경험이 있는 사람, 최근 1주 이내 음주자, 정신장애자들은 본 연구에서 제외하였다. 일차 자료에는 인구사회학적 특징 및 기분 등에 관한 것을 포함하였다.

2. 연구방법

가. 우울, 불안, 신체화의 평가 및 검사과정

우울의 정도는 면담자에 의해 평가되는 Hamilton 우울평가척도³⁷와 자가평가도구인 SCL-90-R의 우울 하위척도³⁸의 한국판³⁹을 사용하여 평가하였다. 불안 및 신체화는 SCL-90-R의 불안 및 신체화 하위척도를 사용하여 평가하였다. SCL-90-R은 일주간의 정신병리를 평가하기 위한 자가평가도구로서 모두 9개 하위척도로 구성되어 있고, 5점 척도로 평가되었다. 이들 중 우울 하위척도는 13개 문항, 불안 하위척도는 10개 문항, 신체화 하위척도는 12개 문항들로 구성되어 있다.

먼저 채혈하여 면역기능 검사를 실시한 후 10분 이내에 Brain Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)를 시행하도록 하였다. 그후 외래에서 면담 및 자가평가도구들을 시행하도록 하였다.

나. 채혈과정 및 말초혈액 임파구의 분리

Heparin으로 처리된 말초혈액을 채취 후 2 시간 이내에 L-glutamin 5000 μ /mg, penicillin 100units/mL, streptomycin 100 μ g/mL, HEPES buffer 10 mM/mL가 함유된 RPMI 1640배지(이하 불완전 배지로 칭한다)에 혼합하고, Ficoll-Hypaque용액(Pharmacia, Piscataway, NJ)을 사용하여 임파구를 분리한 후 같은 불완전배지로 세 번 세척하였다. 완전배지는 상기 기본 배지에 비등화시킨 우태

아 혈 청 (fetal bovine serum, FBS; Gibcobl, Grand Island, NY)을 10%(vol/vol) 첨가하여 사용하였다.

다. 임파구 증식 반응 검사

말초혈액으로부터 분리한 임파구 (10^6 세포/mL)에 phytohemagglutinin(PHA)을 첨가 또는 첨가하지 않은 세포 부유액 200 μ l씩을 96well plate에 넣어 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 항온항습기에서 배양하였다. 배양 4일째 labelled tritiated-thymidine (3 H-Tdr, New England Nuclear Boston, MA, USA) 10 μ L(1.0 μ Ci)를 각 well에 첨가하여 8시간 연속 배양하고 cell harvestor를 사용하여 세포를 glassfiber에 부착시킨 후 beta counter (Beckman, LS5000 TA, CA, USA)에 의해 incorporated 3 H-Tdr을 측정하였다. 모든 표본들은 3회 반복해서 분석되고 3 well들의 평균 cpm이 계산되어 표준곡선과 비교되었다.

라. IL-2 생성능의 측정

사람의 말초혈액으로부터 임파구를 분리하여 완전배지에 부유시키고 (10^6 cells/mL) PHA (10 μ g/mL)로 자극하여 48시간 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 항온기에서 배양한 후 그 상층액을 수거하여 -70 $^{\circ}$ C에 보관하고 IL-2 생성능의 측정에 사용하였다. IL-2 생성능의 측정은 Quantikine kit (R & D System, Inc., MN, USA)를 이용하는 효소면역분석법에 의해 행해졌다. 색깔의

강도는 microplate에 의해 측정되었다. 모든 표본은 2회 반복해서 측정되고 평균 pg/mL로 계산되었다.

마. SPECT 촬영

(1) SPECT 촬영방법

SPECT촬영은 뇌혈류영상 방사성의약품 (perfusion imaging agent)인 Technetium-99m ethyl cysteinate dimer (이하 99m-Tc-ECD, Bristol-Myer Squibb, MA, USA)를 정맥주사한 후 고해상, 저에너지 평행 구멍조준기를 갖춘 뇌전용 감마카메라 (CERASPECT, Digital Scintigraphic Inc., Waltham, MA, USA)를 이용하였다.

SPECT 촬영은 다음과 같은 과정으로 시행하였다. 피검자를 검사용 테이블에 눕힌 후 머리가 검출기 시야의 중심부에 위치하도록 하고, 안와외이공선 (orbitomeatal line)이 감마카메라 회전축에 수직이 되도록 머리를 고정된 상태에서 SPECT를 촬영하였다. SPECT 촬영은 99m-Tc-ECD 20 mCi를 정주한 후 약 30분이 경과한 후에 시작한다. 자료는 128 frame을 30분간 획득하였다. 절편(axial)의 두께는 1.67 mm이며, 360도에 걸쳐 매 3도 마다 총 128×128×64 행렬 (matrix)로 감마카메라에 연결된 컴퓨터에 수록하였다. 검사실 환경은 일상 업무수행에 필요한 정도로 유지하였다. 피검자의 눈을 감게 하고 귀는 막지 않은 상태에서 검사용 테이블에 눕히고 안정된 상태를 취하도록 하여 혈압, 맥박이 정상상태를 계속 유지하도록 한 후 방사성의약품 99m-Tc-ECD를 정주하며, 정주 후 약 5분간 동일한 상태를 유지하도록 하였다. 이후에는 검사실 내에서 안정상태를 유지하도록

하였다.

얻어진 자료를 절편의 두께가 3.34mm가 되도록 합성하였으며 32개 횡단면의 단층상을 다음의 방법으로 재구성하여 얻었다. 2d Butterworth 여과기 (Nyquist frequency 1.1 cycle/cm at an order No. 10)를 이용하여 컴퓨터에 수록된 자료를 여과한 후, 역투사 (filtered back projection)하여 횡단면을 얻었다. 재구성된 각각의 횡단층면상에 대해 Chang의 방법에 따라 감쇄계수 (attenuation coefficient)를 0.150에 지정한 후 감쇄보정을 하였다.

(2) SPECT 영상 자료의 분석

안와외이공선에 평행한 32개의 횡단면의 단층상 중 본 연구의 목적상 전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽, 기저신경절, 시상, 소뇌를 포함하는 단층상을 선택하였다.

국소 뇌혈류에 대한 정량분석을 위해 관심영역 (region of interest, ROI)으로 상기 영역을 선택한 후 각 관심영역에서의 ^{99m}Tc -ECD의 섭취량을 계수화하였다. 각각의 영상을 각 개인의 뇌핵자기공명영상의 소견을 기준으로 각 관심영역을 수기로 그렸다. 각 관심영역에서의 상대적 혈류지표는 다음과 같은 방법에 의해 이루어졌다. 먼저 컴퓨터 (CERASPECT software)를 이용하여 각 관심영역에서의 평균계수를 구하였다. 전체 관심영역에서의 평균계수의 평균값을 기준치 (reference value)로 하여 각 관심영역에서의 평균계수와의 비율을 계산하여 각 관심영역에서의 상대적 혈류지표로 삼았다.⁴⁰⁾

국소적 뇌 혈류에 대한 정량분석을 위해 관심영역으로 상부 전두엽 (upper frontal), 하부 전두엽 (lower frontal), 상부 측두엽 (upper

temporal), 하부 측두엽 (lower temporal), 두정엽 (parietal), 후두엽 (occipital), 기저신경절 (basal ganglia), 시상 (thalamus) 및 소뇌 (cerebellar)를 선택하였다. 각 영역은 좌, 우측 모두 선택하였다. 각 관심영역에서의 99m-Tc-ECD의 섭취 (uptake)량을 계수화하였다. 표준형판 (template)을 이용하여 각 관심영역의 윤곽을 잡도록 하였다. 관류결손 부위에 대해서는 그 모양에 따라 수정하여 관심영역을 그렸다. 관심영역의 해부학적 위치는 SPECT의 단층상과 표준 뇌도감⁴¹을 비교하여 정하였다.

바. 통계분석

환자군과 정상군 간의 세포성 면역, 우울, 불안, 신체화 정도의 비교는 independent t-test에 의해서, 환자군에서 성별의 비교는 χ^2 에 의해서 처리되었다. 환자군에서 국소적 뇌혈류와 세포성 면역 간의 상관성은 Pearson correlation에 의해 통계 처리하였다. 남녀 간의 우울, 불안, 신체화, 세포성 면역, 국소적 뇌혈류의 비교는 Mann-Whitney u test에 의해 이루어졌다. 이외에 상기 결과에서 유의한 변수들 중 성별 및 연령과 같은 인구학적 차이를 통제하기 위해 multiple regression analysis 및 stepwise regression analysis를 시행하였다.

Ⅲ. 결과

1. 대상자들의 사회인구학적 특징

대상자들의 사회인구학적 특징을 비교해 보면 교육수준에서 정상군은 환자군보다 유의하게 더 높았으나 성별, 연령, 소득에 서는 양군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

Table 1. Sociodemographic characteristics

	Somatoform disorder (N=33) N(%)	Healthy controls (N=42) N(%)	Statistics	df	p
Sex					
Male	12(36.4)	23(54.8)			
Female	21(63.6)	19(45.2)	$\chi^2=2.51$	1	.11
Age (years)					
Mean(SD)	34.9(10.7)	34.9(8.5)	t=0.01	73	.99
Education(years)					
Mean(SD)	12.4(2.8)	14.9(2.4)	t=4.21	73	<.001
Income (10 ⁵ won per month)					
Mean(SD)	26.2(11.4)	29.0(10.2)	t=1.14	73	.26

2. 신체형장애군과 정상대조군 간의 세포성 면역의 비교

신체형장애 환자군은 정상대조군보다 임파구증식반응 및 IL-2 생성 능이 각각 유의하게 더 낮았다 (Table 2). 성별과 연령을 통제하기 위해서 성별, 연령, 집단 (장애군 대 정상군)을 독립변수로 하고 임파구 증식반응 및 IL-2 생성능을 종속변수로하여 다변수 회귀분석을 시행 하였을 때에도 신체형장애 환자군이 정상대조군보다 성별 및 연령에 관계없이 임파구증식반응 ($R^2=0.11$, $F=2.99$, $p=0.04$; $\beta=0.30$, $t=2.63$, $p=0.01$) 및 IL-2 생성능 ($R^2=0.15$, $F=4.20$, $p=0.009$; $\beta=0.30$, $t=2.73$, $p=0.008$)이 각각 유의하게 더 낮은 것으로 나타났다.

Table 2. Cell-mediated immunity in somatoform disorder group and control group

	Somatoform disorders (n=33)	Normal controls (n=42)			
	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	t	df	p
Lymphocyte response to PHA (log10.cpm)					
	3.97 $\pm$ 0.40	4.18 $\pm$ 0.29	-2.74	73	0.008
IL-2 production(pg/ml)					
	242.88 $\pm$ 275.40	475.91 $\pm$ 365.25	-3.05	73	0.003

3. 신체형장애 환자들에서 우울, 불안 및 신체화와 세포성 면역 간의 관계

신체형장애 환자들에서 HRS-D의 전체 점수, SCL-90-R의 우울 ,

불안 및 신체화 하위척도 점수는 각각 임파구증식반응 및 IL-2 생성능과 유의한 상관성을 보이지 않았다 (Table 3).

Table 3. The relationship between the level of depression, anxiety and somatization and cell-mediated immunity in somatoform disorder patients (n=33)

	HRS-D	SCL-90-R		
	r	depression r	anxiety r	somatization r
Lymphocyte response to PHA	.12	-.02	-.09	-.01
IL-2 production	.20	-.14	-.08	-.04

r: Pearson correlation coefficients,

HRS-D: Hamilton Rating Scale for Depression, SCL-90-R: Symptom Checklist-90-revised

4. 신체형장애환자에서 국소적 뇌혈류와 세포성 면역간의 관계

신체형장애환자에서 좌측 상부 전두엽의 뇌혈류와 임파구증식반응 ($r=.37$ $p<.05$) 및 IL-2 생성능 ($r=.50$ $p<.01$)이 각각 유의한 양 상관성을 보였다. 좌측 기저신경절의 뇌혈류는 임파구증식반응 ($r=.43$ $p<.05$)과 유의한 양 상관성을 보였다 (Table 4). 상기 변수들에서 성

별 및 연령을 통제하기 위해서 좌측 상부 전두엽 및 좌측 기저 신경
절의 뇌혈류를 predictor로, 임파구증식반응을 종속변수로 stepwise
regression analysis를 시행한 결과에서도 성별 및 연령에 관계없이
유의한 연관성을 보였다. 또한 좌측 상부 전두엽의 뇌혈류를
predictor로, IL-2 생성능을 종속변수로 stepwise regression analysis
를 시행한 결과에서도 성별 및 연령에 관계없이 유의한 연관성을 보
였다 (Table 5) .

Table 4. The relationship between cell-mediated immunity and regional cerebral blood flow in somatoform disorder patients (n=33)

	Lymphocyte response to PHA r	IL-2 production r
Upper Slice		
Upper frontal		
Right	.22	.33
Left	.37*	.50**
Parietal		
Right	.23	.05
Left	.29	.14
Middle Slice		
Lower frontal		
Right	.03	-.33
Left	.06	-.31
Upper temporal		
Right	.01	.03
Left	-.34	-.21
Basal ganglia		
Right	-.22	-.15
Left	.43*	.27
Thalamus		
Right	-.16	-.19
Left	-.07	-.07
Occipital		
Right	-.09	-.26
Left	-.05	.02
Lower Slice		
Lower temporal		
Right	-.08	.12
Left	.13	-.01
Cerebellar		
Right	-.19	.01
Left	-.15	.05

r: Pearson correlation coefficients, * $p < .05$, ** $p < .001$

Table 5. Stepwise Regression Analyses on cell-mediated immunity as dependent variable and regional cerebral blood flow as predictor in somatoform disorder patients (N=33)

Predictor	Dependent Variable	R ²	F	p	β	t	p
Left upper frontal	Lymphocyte response to PHA	0.14	4.92	0.03	0.37	2.22	0.03
Left upper frontal	IL-2 production	0.25	10.16	0.003	0.50	3.19	0.003
Left basal ganglia	Lymphocyte response to PHA	0.18	6.95	0.01	0.43	2.64	0.01

The demographic variables such as sex and age are not shown.

5. 신체형장애환자에서 우울, 불안 및 신체화와 국소적 뇌혈류 간의 관계

신체형장애환자에서 HRS-D의 전체 점수는 좌측 상부 측두엽의 뇌혈류와 유의한 음 상관성을 보였다 ($r=-.46$ $p<.01$) (Table 6). 상기 변수에서 성별 및 연령을 통제하기 위해서 HRS-D의 전체 점수를 predictor로, 좌측 상부 측두엽의 뇌혈류를 종속변수로 stepwise regression analysis를 시행한 결과에서도 두 변수 간에 유의한 연관성을 보였다. 따라서 성별 및 연령과 관계없이 HRS-D의 전체 점수가 좌측 상부 측두엽의 뇌혈류와 유의한 연관성을 보인다고 할 수 있다. 그러나 SCL-90-R의 우울 하위척도 점수는 국소적 뇌혈류와 유의한

상관성을 보이지 않았다 (Table 7).

한편 SCL-90-R의 불안 하위척도 점수는 우측 하부 측두엽의 뇌혈류와 유의한 양 상관성 ($r=.39$ $p<.05$)을, 우측 하부 전두엽의 뇌혈류와 유의한 음 상관성 ($r=-.38$ $p<.05$)을, 우측 후두엽의 뇌혈류와 유의한 음 상관성 ($r=-.36$ $p<.05$)을 보였다 (Table 6). 상기 변수들에서 성별 및 연령을 통제하기 위해서 SCL-90-R의 불안 하위척도 점수를 predictor로 하고 상기 부위의 뇌혈류를 각각 종속변수로 하여 stepwise regression analysis를 시행한 결과에서 SCL-90-R의 불안 하위척도 점수는 우측 하부 측두엽, 우측 하부 전두엽, 우측 후두엽의 뇌혈류와 각각 유의한 연관성을 보였다. 그러나 SCL-90-R의 신체화 하위척도 점수는 국소적 뇌혈류와 유의한 상관성을 보이지 않았다 (Table 7).

Table 6. The relationship between the level of depression, anxiety and somatization and regional cerebral blood flow in somatoform disorder patients (N=33)

	HRS-D	SCL-90-R		
	r	depression r	anxiety r	somatization r
Upper Slice				
Upper frontal				
Right	.34	.31	.18	.08
Left	.33	.27	.15	.04
Parietal				
Right	.02	.22	.03	.02
Left	.09	.13	-.004	.05
Middle Slice				
Lower frontal				
Right	-.21	-.27	-.38*	-.18
Left	-.05	-.05	-.24	-.01
Upper temporal				
Right	-.13	-.28	-.33	-.23
Left	-.46**	-.33	-.24	-.19
Basal ganglia				
Right	-.19	-.17	-.32	-.31
Left	.07	-.11	-.21	-.15
Thalamus				
Right	.06	-.17	-.003	-.08
Left	-.14	-.26	-.18	.01
Occipital				
Right	-.11	-.20	-.36*	.16
Left	-.12	-.01	-.06	.13
Lower Slice				
Lower temporal				
Right	-.01	.24	.39*	.07
Left	.10	.20	.33	.15
Cerebellar				
Right	.08	.04	.26	.07
Left	.11	.07	.27	.09

r: Pearson correlation coefficients, HRS-D: Hamilton Rating Scale for Depression, SCL-90-R: Symptom Checklist-90-revised, * p< .05, ** p< .001

Table 7. Stepwise Regression Analyses on regional cerebral blood flow as dependent variable and the level of depression, anxiety and somatization as predictor in somatoform disorder patients (N=33)

Predictor	Dependent Variable	R ²	F	p	B	t	p
HRS-D	Left upper temporal	0.21	7.97	0.08	- 0.46	- 2.82	0.008
SCL-90-R anxiety	Right lower frontal	0.14	5.23	0.03	- 0.38	- 2.29	0.03
SCL-90-R anxiety	Right lower temporal	0.15	5.42	0.03	0.39	2.33	0.03
SCL-90-R anxiety	Right occipital	0.13	4.71	0.04	- 0.36	- 2.17	0.04

The demographic variables such as sex and age are not shown.

HRS-D: Hamilton Rating Scale for Depression, SCL-90-R: Symptom Checklist-90-revised

6. 인구학적 특징과 국소적 뇌혈류 간의 관계

신체형장애 환자들 중 남자가 여자보다 우측 시상의 뇌혈류가 유의하게 더 높았으나, 다른 부위에서 국소적 뇌혈류는 남녀 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 8). 한편 연령은 우측 시상의 뇌혈류와 유의한 양 상관성을 보였으나 ($r=.37$ $p<.03$), 다른 부위의 국소적 뇌혈류와 유의한 상관성을 보이지 않았다 ($r=-.23$ - $.25$ $p<.05$).

Table 8. The comparison of regional cerebral blood flow between male and female subjects in somatoform disorder patients

	Male subjects (N=12) Mean $\pm$ S.D.	Female subjects (N=21) Mean $\pm$ S.D.	p
Upper Slice			
Upper frontal			
Right	1.03 $\pm$ 3.57	1.03 $\pm$ 3.79	0.94
Left	1.02 $\pm$ 4.83	1.03 $\pm$ 4.37	0.85
Parietal			
Right	0.95 $\pm$ 3.63	0.94 $\pm$ 4.19	0.48
Left	0.94 $\pm$ 4.06	0.92 $\pm$ 4.70	0.37
Middle Slice			
Lower frontal			
Right	1.03 $\pm$ 4.58	1.03 $\pm$ 5.59	0.65
Left	1.03 $\pm$ 4.63	1.03 $\pm$ 5.65	0.94
Upper temporal			
Right	1.11 $\pm$ 4.08	1.10 $\pm$ 3.10	0.40
Left	1.11 $\pm$ 4.37	1.12 $\pm$ 3.93	0.90
Basal ganglia			
Right	1.20 $\pm$ 3.38	1.20 $\pm$ 3.06	0.84
Left	1.23 $\pm$ 3.41	1.23 $\pm$ 3.62	0.69
Thalamus			
Right	1.13 $\pm$ 3.13	1.10 $\pm$ 2.96	0.047
Left	1.08 $\pm$ 3.94	1.09 $\pm$ 3.51	0.71
Occipital			
Right	1.06 $\pm$ 2.60	1.06 $\pm$ 4.15	0.64
Left	1.02 $\pm$ 4.67	1.02 $\pm$ 2.71	0.74
Lower Slice			
Lower temporal			
Right	0.59 $\pm$ 5.67	0.61 $\pm$ 6.17	0.31
Left	0.63 $\pm$ 7.30	0.65 $\pm$ 5.89	0.25
Cerebellar			
Right	0.93 $\pm$ 5.90	0.92 $\pm$ 6.10	0.93
Left	0.91 $\pm$ 7.19	0.92 $\pm$ 6.80	0.35

Mann-Whitney u test

IV. 고찰

신체형장애 환자들이 정상대조군보다 임파구증식반응 및 IL-2 생성능과 같은 세포성 면역이 각각 유의하게 더 낮았다. 성별과 연령을 통제하기 위해 시행한 다변수회귀분석 결과에서도 환자군이 정상대조군보다 임파구증식반응 및 IL-2 생성능이 각각 유의하게 더 낮게 나타났다. 이 결과는 스트레스의 영향을 많이 받는 신체형장애 환자들이 정상대조군보다 감염에 대한 감수성이 더 높을 가능성을 시사한다. 다른 연구에서는 신체화 장애에서 interleukin, tumor necrosis factor, interferon과 같은 cytokine들의 활동에 변화를 보이는 것으로 보고되었다.⁸

신체형장애 환자들에서 HRS-D의 전체 점수 및 SCL-90-R의 우울 하위척도 점수로 나타나는 우울의 정도, SCL-90-R의 불안 및 신체화 하위척도 점수로 나타나는 불안 및 신체화의 정도는 각각 임파구증식반응 및 IL-2 생성능과 유의한 상관성을 보이지 않았다. 이 결과는 신체형장애 환자들 중 상기 정신병리와 세포성 면역기능 간의 연관성이 크지 않음을 시사한다.

한편 국소성 뇌혈류와 세포성 면역기능 간의 관계에서 좌측 상부 전두엽 부위의 뇌혈류와 임파구증식반응 및 IL-2 생성능, 좌측 기저신경절의 뇌혈류와 임파구증식반응은 각각 유의한 상관성을 보였다. 상기 변수들에서 성별 및 연령을 통제하기 위해서 stepwise regression analysis를 시행한 결과에서도 성별 및 연령에 관계없이 각각 유의한 연관성을 보였다. 이 결과들은 신체형장애 환자들에서 국소적 뇌혈류의 변화가 면역기능과 연관될 수 있음을 보여준다. 이러한 국소적 뇌혈류의 변화는 비록 명백한 외부적 두부 손상에 의한

것이 아니더라도 세포의 기능적 손상을 반영하므로 뇌대사의 변화라고 볼 있다. 따라서 국소적 뇌혈류의 변화를 통하여 알 수 있는 뇌대사와 같은 뇌기능의 변화가 면역기능과 연관될 수 있음을 보여주는 것으로서 다음 몇 가지를 시사해 준다. 첫째, 신체형장애 환자들에서 좌측 뇌부위의 혈류의 변화만이 면역기능과 상관성을 보임으로써 대뇌비대칭성이 면역기능과 연관될 가능성을 시사해 준다. 둘째, 좌측 상부 전두엽 및 좌측 기저 신경절과 같은 대뇌반구의 특정 부위가 면역기능과 연관될 가능성을 시사해 준다. 셋째, 면역기능과 연관되는 이런 대뇌반구의 특정 부위가 신체형장애와 관련될 가능성을 고려해 볼 수 있다.

신체형장애 환자들에서 대뇌비대칭성이 면역기능과 연관될 가능성에 관해서 이 연구결과는 동물실험에서 왼쪽 뇌반구가 손상된 동물에서 NK 세포활성과 T세포와 같은 면역세포의 기능이 감소하였고, 우측 뇌반구가 손상된 쥐에서는 오히려 이들 기능이 상승하거나 아무런 영향이 없는 것으로 나타난 결과^{29,32,42}와 일치되는 양상을 보였다. 즉 왼쪽의 뇌반구가 면역반응의 순기능과 연관이 있는 반면, 오른 쪽 반구는 오히려 역기능과 관련될 가능성을 고려할 수 있다.

그러나 다른 연구에서는 생쥐에게 복강을 통하여 BCG접종을 하고 양쪽의 뇌반구에서 아민계열의 신경전달물질의 변화를 측정하였을 때 오른 쪽 반구에서만 norepinephrine의 양이 유효하게 증가하였고, 도파민과 세로토닌의 양에는 차이가 없는 것으로 보고되었다.⁴³ 또한 사람에서 대뇌반구의 뇌졸중이 임파구 아형의 비율을 변화시키고,³⁴ 뇌종양 및 두부손상이 있는 환자들에서 임파구 기능장애를 보이거나 이런 면역기능의 변화가 뇌의 좌우 어느 한 쪽과 연관된다는 것은 밝혀지지 않았다.²⁹ 따라서 이런 결과들은 신경계와 면역계 간의 전달과정이

비대칭적으로 이루어지고 있음을 보여 주나 좌우 뇌반구와 면역 간의 관계를 분명히 밝혀 주지는 못했다.

좌측 상부 전두엽 및 좌측 기저신경절과 같은 대뇌반구의 특정 부위가 면역기능과 연관될 가능성에 관해서는 다른 연구에서 뇌파상 좌측 전두엽 대뇌피질 활동이 더 큰 사람들에서 임파구증식반응과 자연 살해세포 활동이 부정적 생활사건과 연관성을 보인 것을 예로 고려해 볼 수 있으나³⁵ 대뇌반구의 특정 부위와 면역기능 간의 관계에 관해서는 앞으로 더 연구되어야 할 필요가 있다.

마지막으로 면역기능과 연관되는 상기 대뇌반구의 특정 부위가 신체형장애와 관련될 가능성에 관해서는 신체형장애가 대뇌반구와 연관되고, 동시에 대뇌반구는 면역기능과 연관될 수 있다는 점을 고려할 때 그 가능성은 있으나 추후 연구를 통해 규명할 필요가 있다.

신체형장애환자에서 우울, 불안, 신체화와 같은 정신병리와 국소적 뇌혈류 간의 관계에서는 첫째, HRS-D의 전체 점수로 나타나는 우울의 정도는 좌측 상부 측두엽 부위의 뇌혈류와 유의한 음 상관성을 보였다. 상기 변수에서 성별 및 연령을 통제하기 위해서 stepwise regression analysis를 시행한 결과에서도 두 변수 간에 유의한 연관성을 보였다. 따라서 성별 및 연령과 관계없이 HRS-D의 전체 점수가 좌측 상부 측두엽의 뇌혈류와 유의한 연관성을 보인다고 할 수 있다. 그러나 SCL-90-R의 우울 하위척도 점수는 국소적 뇌혈류와 유의한 상관성을 보이지 않았다. 이런 차이는 연구자에 의한 환자의 우울 평가와 환자 자신에 의한 우울의 평가에 있어서 차이가 있을 수 있음은 물론 신체형장애 환자들이 우울과 같은 감정의 자가평가에 대해 저항을 보였을 가능성이 높기 때문인 것으로 보인다.

한편 SCL-90-R의 불안 하위척도 점수는 우측 하부 측두엽의 뇌혈

류와 유의한 양 상관성을, 우측 하부 전두엽 부위의 뇌혈류 및 우측 후두엽의 뇌혈류와 각각 유의한 음 상관성을 보였다. 상기 변수들에서 성별 및 연령을 통제하기 위해서 stepwise regression analysis를 시행한 결과에서도 SCL-90-R의 불안 하위척도 점수는 우측 하부 측두엽, 우측 하부 전두엽, 우측 후두엽의 뇌혈류와 각각 유의한 연관성을 보였다. 흥미있는 것은 불안의 정도가 우측 하부 측두엽의 뇌혈류와는 정 관계를, 우측 하부 전두엽 및 우측 후두엽의 뇌혈류와는 역 관계를 보여 불안에 따른 뇌부위별 기능이 달라질 수 있음을 시사하였다. 그리고 우울의 정도가 좌측 상부 측두엽의 뇌혈류와 유의한 역 관계를 보인 반면, 불안의 정도는 우측 하부 전두엽 및 우측 후두엽의 뇌혈류와 역 관계를 보여 우울과 불안이 각각 다른 대뇌비대칭과 연관될 가능성이 시사되었다. 그러나 SCL-90-R의 신체화 하위척도 점수는 국소적 뇌혈류와 유의한 상관성을 보이지 않아 신체형장애 환자들에서 신체화의 정도는 뇌 혈류와 연관성을 보이지 않았다.

인구학적 특징과 국소적 뇌혈류 간의 관계를 보면 신체형장애 환자들 중 남자가 여자보다 우측 시상의 뇌혈류가 유의하게 더 높은 반면 연령은 우측 시상의 뇌혈류와 유의한 양 상관성을 보였다. 이 결과들은 성별이나 연령에 따라 부분적으로 뇌부위별 혈류에 차이가 날 수 있음을 시사해 준다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 신체형장애 환자들이 이종으로 구성되어 있다는 점이다. 비록 여기서 신체형장애의 진단은 기질적 병리가 없는 것으로 제한하였으나 추후 단일의 신체형장애 환자들을 대상으로 연구할 필요가 있다. 둘째, 이 연구로 국소적 뇌혈류와 면역기능 간의 연관성을 알아볼 수 있으나 양자 간 인과적 관계를 규명할 수는 없다는 점이다.

V. 결론

결론적으로 첫째, 이 결과들은 신체형장애 환자들이 정상대조군에 비해 세포성 면역기능이 저하되어 있어 감염에 대한 감수성이 낮을 수 있다는 것을 시사한다. 둘째, 이 결과들은 신체형장애 환자들에서 좌측 뇌부위의 기능이 세포성 면역기능과 연관성을 보여 신체형장애 환자들에서 대뇌비대칭성이 면역기능과 연관될 가능성을 시사한다. 셋째, 좌측 상부 전두엽 및 좌측 기저 신경절과 같은 대뇌반구의 특정 부위가 면역기능과 연관될 가능성을 시사한다. 넷째, 우울의 정도는 좌측 상부 측두엽의 뇌혈류와 유의한 연관성을 보이고, 불안의 정도는 우측 하부 측두엽, 우측 하부 전두엽 및 우측 후두엽의 뇌혈류와 각각 유의한 연관성을 보여 우울 및 불안이 대뇌비대칭과 연관될 수 있음을 시사한다. 그러나 본 연구결과에서는 감정, 국소적 뇌혈류, 세포성 면역기능과 같은 세 변수들이 서로 일치되지 않기 때문에 이 세 변수들 간의 관계를 설명하기는 어렵다. 앞으로 우울장애 및 불안장애를 대상으로 이런 세 변수들 간의 관계를 연구할 필요가 있다.

참고문헌

1. Katon W, Kleinman A, Rosen G. Depression and somatization: a review. *Am J Med* 1982;72: 127-135.
2. 김광일. 한국인의 신체화경향에 관한 보고. *최신의학* 1972;15:1440-1443.
3. Tseng WS. The nature of somatic complaints among psychiatric patients - the Chinese case. *Compr Psychiatry* 1975;16:237-245.
4. Lipowski ZJ. Somatization: medicine's unsolved problem. *Psychosomatics* 1987;28:294-295.
5. Guggenheim FG. Somatoform disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Baltimore, Maryland: Lippincot Williams & Wilkins; 2000. p.1504-1532.
6. Levy L. Psychological stress and disease: a conceptual model. Springfield: Thomas; 1974. p8-33.
7. Herberman RB. NK cells and other natural effector cells. New York: Academic Press; 1982. p.1-16.
8. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
9. Pribram KH, McGuinness D. Arousal, activation and effort in the control of attention. *Psychol Rev* 1975;82:116-149.
10. Gray JA. *The Neuropsychology of anxiety: an inquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford Univ Press; 1982.
11. Flor-Henry P. *Observations, reflections, and speculations on the*

- cerebral determinants of mood and on the bilateral asymmetrical distribution of the major neurotransmitter systems. *Acta Neurol Scand* 1986;74(suppl):75-89.
12. Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions: neurologic evidence. *Arch Neurol* 1982;39:210-218.
 13. Roszman TL, Cross RJ, Brooks WH. Neuroimmunomodulation: effects of neural lesions on cellular immunity. In: Guillemin R, Cohn M, Melnechuk T, editors. *Neural modulation of immunity*. New York: Raven; 1985. p.81-91.
 14. Renoux G, Biziere K, Renoux M. Consequences of bilateral brain neocortical ablation on imuthiol-induced immunostimulation in mice. *Ann NY Acad Sci* 1987;496:346-353.
 15. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 1983;6:269-324.
 16. Stein M, Schleifer SJ, Keller SE. Hypothalamic influences on immune response. Ader R, editor. New York: Academic; 1981. p.429-447.
 17. Besedovsky HO, del Rey A, Klausman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40:613-618.
 18. Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communications. *Immunol Today* 1994; 15:504-511.

19. Petitto JM, Cruess DG, Repetto MJ, Evans DL. Neuroimmunology. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. *Neurobiology of mental illness*. 2nd ed. New York: Oxford Univ Press; 2004.
20. Flor-Henry P, Fromm-Auch D, Tapper M. A neuropsychological study of the stable syndrome of hysteria. *Biol Psychiatry* 1981;16:601-626.
21. Galin d, Diamond R, Braff D. Lateralization of conversion symptoms: more frequent on the left. *Am J Psychiatry* 1977;134:578-580.
22. Mersky H, Watson GD. The lateralization of pain. *Pain* 1979;7:271-280.
23. Whitlock F. The aetiology of hysteria. *Acta Psychiat Scand* 1967;43:144-162.
24. Miller L. Neuropsychological concepts of somatoform disorders. *Int J Psychiatry Med* 1984; 14:31-46.
25. Garcia-Campayo J, Sanz-Carillo C, Baringo T, Ceballos C. SPECT scan in somatization disorder patients: an exploratory study of eleven cases. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:359-363.
26. Hakala M, Karisson H, Ruotsalainen U, Koponen S, Bergman J, Stenman H, et al.[Kelavuori JP, Aalto S, Kurki T, Niemi P]Severe somatization in women is associated with altered cerebral glucose metabolism. *Psychol Med* 2002;32:1379-1385.
27. Geschwind N, Behan PO. Left handedness: association with immune disease, migraine and developmental learning disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:5097-5100.

28. Pennington BF, Smith SD, Kimberling WJ. Left-handedness and immune disorders in familial dyslexics. *Arch Neurol* 1987;44:634-639.
29. Miller AH, Pearce BD, Pariante CM. Immune system and central nervous system interactions. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, p.113-133.
30. Neveu PJ, Barneoud P, Vitiello S. Brain modulation of the immune system: association between lymphocyte responsiveness and paw preference in mice. *Brain Res* 1988;457:392-394.
31. Betancu C, Neveu PJ, Vitiello S, Le Moal M. Natural killer cell activity is associated with brain asymmetry in male mice. *Brain Behav Immun* 1991;5:162-169.
32. Bardos P, Degenne D, Lebranchu Y. Neocortical lateralization of NK activity in mice. *Scand J Immunol* 1981;13:609-611.
33. Neveu PJ, Taghzouti K, Dantzer R. Modulation of mitogen-induced lymphoproliferation by cerebral neocortex. *Life Sci* 1986;38:1907-1913.
34. Czolonkowska A, Korlak J, Kuczynska-Zardzewially A. Lymphocyte subsets after stroke [Abstract]. *J Neuroimmunol* 1987;16:40.
35. Liang S-W, Jemerin JM, Tschann JM, Wara DW, Boyce WT. Life events, frontal electroencephalogram laterality, and functional immune status after acute psychological stressors in adolescents. *Psychosom Med* 1997;59:178-186.
36. Am Psychiatric Ass. *Diagnostic and statistical manual of*

- mental disorders. 4th ed. Washington DC: Am Psychiatr Ass; 1994. p.393-444.
37. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. J Neurol Nerosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
38. Derogatis LR, Rickels K, Rock AF. The SCL-90 and MMPI: A step in the validation of a new report scale. Br J Psychiatry 1976;128:280-289.
39. 김광일, 김재환, 원호택. 간이정신진단검사실시요강. 서울: 중앙적성출판사; 1984. p.1-39.
40. Ebmeier KP, Blackwood C, Murray V, Souza V, Walker M, Dougall N. Single photon emission computed tomography with 99m-Tc-Exametazime in unmedicated schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1993;22:487-495.
41. Talairach J, Tournoux P. Co-planor sterotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1988. p.109-178.
42. Renoux G, Biziere K. Brain neocortex lateralized control of immune recognition. Integr Psychiatry 1986;4:32-40.
43. Barneoud P, Rivet JM, Vitiello S. Brain norepinephrine levels after BCG stimulation of the immune system. Immunol Lett 1988;18:201-204.

Abstract

The Relationship between Regional Cerebral Blood Flow and Cell-mediated Immunity in Patients with Somatoform Disorders

Seok-Han Sohn

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Kyung Bong Koh)

The objective of this study was to make a comparison on cell-mediated immunity between somatoform disorder patients and normal controls and to examine the relationship between regional cerebral blood flow and cell-mediated immunity (CMI) in somatoform disorder patients.

The subjects consisted of 33 patients with somatoform disorders and 42 normal controls. Cell-mediated immune function was measured by lymphocyte proliferative response to phytohemagglutinin (PHA) and interleukin-2 (IL-2) production. The level of depression was assessed by the Hamilton Rating Scale for Depression (HRS-D) and the depression subscale of the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). The levels of

anxiety and somatization were assessed by the anxiety and somatization subscales of the SCL-90-R. Relative regional cerebral perfusion was measured by 99m-Tc-ECD (ethyl cysteinate dimer) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). The scans were performed in somatoform disorder patients at rest state.

The somatoform disorder patients had significantly lower blastogenic response to PHA and IL-2 production than the normal controls. However, the levels of depression, anxiety, and somatization were not correlated with blastogenic response to PHA and IL-2 production, respectively. The level of perfusion in the left upper frontal region was significantly associated with increased blastogenic response to PHA and IL-2 production, whereas the level of perfusion in left basal ganglia region was significantly associated with increased blastogenic response to PHA. The total scores of HRS-D were significantly associated with decreased perfusion in left upper-temporal region, whereas the SCL-90-R anxiety subscale scores were significantly associated with increased perfusion in right lower temporal region and with decreased perfusion in right lower frontal and right occipital region. However, the scores of the SCL-90-R somatization subscale were not significantly correlated with the level of perfusion in any brain regions. Male patients showed significantly higher in the level of perfusion of right thalamic region than females. Age was significantly and positively correlated with the level of perfusion in right thalamic region.

In conclusion, first, these findings suggest that cell-mediated

immunity was reduced in somatoform disorder patients compared with normal controls. Second, the level of perfusion in left upper frontal region and in left basal ganglia region was significantly associated with CMI, suggesting that brain asymmetry is likely to be associated with immune function in somatoform disorder patients. Third, the level of depression and anxiety is likely to be associated with the level of perfusion in different cerebral regions and with brain asymmetry. However, this study did not elucidate the relation between the three variables, such as emotion, regional blood flow and CMI. Further studies are needed to examine the relation between the three variables in depressive disorders and anxiety disorders.

Key Words : somatoform disorder, cell-mediated immunity, regional cerebral blood flow, left upper frontal region, left basal ganglia, brain asymmetry