

공황장애 환자에서 성별에 따른  
베타아드레날린 수용체 기능  
민감도의 차이

연세대학교 대학원

의 학 과

김 율 리

공황장애 환자에서 성별에 따른  
베타아드레날린 수용체 기능  
민감도의 차이

지도교수 민 성 길

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2003년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 율 리

# 김율리의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 민 성 길 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 유 범 희 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 최 일 생 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2003년 6월 일

## 감사의 글

정신과를 시작하면서 언제부터인가 여성정신의학을 전공하겠다고 생각하고 준비하였던 것 같습니다. 이 논문이 그 첫 결실이 된 것 같아 기쁩니다.

앞으로 더욱 정진하여 인구의 반을 차지하고 있지만 아직 소수집단으로 인식되고 있는 여성들의 정신 건강에 도움이 되고 싶습니다.

논문을 지도해 주신 민성길 교수님과 유범희 교수님께 깊이 감사드립니다.

또한 가족들, 친구들, 동료들에게도 고마움을 표합니다.

끝으로 이 논문을 건강이 좋지 않으신 어머니와 곁에서 지지를 아끼지 않은 남편에게 드리고 싶습니다.

저자 씀

<차례>

|                                       |              |
|---------------------------------------|--------------|
| 표 및 그림 차례                             | · · · · ·    |
| 국문요약                                  | · · · · · 1  |
| I. 서론                                 | · · · · · 2  |
| II. 재료 및 방법                           | · · · · · 5  |
| 1. 연구 대상자                             | · · · · · 5  |
| 가. 연구 포함 기준                           | · · · · · 5  |
| 나. 연구 제외 기준                           | · · · · · 6  |
| 다. 환자의 모집, 연구 참여 동의 및 screening 검사    | · · · 7      |
| 라. 임상 상태 측정                           | · · · · · 7  |
| 마. 연구 참여로 인한 잠재적 위험도와 위험성을 줄이기 위한 절차들 | · · · · · 8  |
| 2. 연구 방법                              | · · · · · 8  |
| 가. 혈액 채취                              | · · · · · 8  |
| 나. 베타 아드레날린 수용체 기능의 생체 내 활성화도 검사      | · · · · · 9  |
| 다. 혈장 카테콜아민 levels 의 측정               | · · · · · 10 |
| 3. 자료 분석                              | · · · · · 10 |
| III. 결과                               | · · · · · 11 |
| 1. 연구 대상의 특징                          | · · · · · 11 |
| 가. 공황장애 환자군과 정상 대조군의 비교               | · · · · · 11 |
| 나. 공황장애 여성 환자군과 정상 여성 대조군의 비교         | · 12         |
| 다. 공황장애 남성 환자군과 정상 남성 대조군의 비교         | · 13         |
| 라. 공황장애 여성 환자군과 남성 환자군의 비교            | · · · 13     |
| 2. 연구 대상자들의 CD <sub>25</sub> /wt 의 특징 | · · · · · 14 |
| 가. 공황장애 환자군과 정상 대조군의 비교               | · · · · · 14 |
| 나. 공황장애 여성 환자군과 정상 여성 대조군의 비교         | · 14         |
| 다. 공황장애 남성 환자군과 정상 남성 대조군의 비교         | · 15         |

|   |    |
|---|----|
| 라. 공황장애 남녀 환자군 각각에서 $CD_{25}/wt$ 와 심리학적<br>측정 변수 및 카테콜아민과의 상관관계 . . . . . | 16 |
| IV. 고찰 . . . . .  | 17 |
| V. 결론 . . . . .   | 19 |
| 참고문헌 . . . . .  | 21 |
| 영문요약 . . . . .  | 28 |

## 표 차례

- Table 1. Comparison of characteristics between panic patients and control subjects · 12
- Table 2. Comparison of characteristics between panic patients and control subjects in each sex · · · · · 14
- Table 3. Comparison of  $CD_{25}/wt$  between panic patients and control subjects in each sex · · · · · 15
- Table 4. Correlation between  $CD_{25}/wt$  and psychological variables/catecholamine levels in each sex of panic patients · 16

## 그림 차례

- Figure 1. The 95% confidence intervals of  $CD_{25}/wt$  for comparing panic patients and control subjects in each sex · · · · · 15

## 국문요약

### 공황장애 환자에서 성별에 따른 베타아드레날린 수용체 기능의 민감도의 차이

본 연구의 목적은 공황장애 남녀 환자들을 대상으로 공황장애의 병태 생리와 밀접한 관련성이 있다고 알려진 생체 내 베타아드레날린 수용체 활동성을 측정하여 비교함으로써 공황장애의 생물학적 병태 생리의 남녀간 차이를 규명하고, 나아가 여성에서 공황장애의 생물학적 기전을 밝혀보고자 하는 것이다. 연구 대상은 공황장애로 진단이 내려진 환자 35명(여자 13명, 남자 22명) 및 건강한 사람 35명(여자 13명, 남자 22명)으로 총 70명이었다. 여성들의 경우 menstruation 기간 및 후 1주일을 피하도록 하여 가급적 황체기에 연구자료를 얻었다. 모든 연구 대상자들에서 생체 내 베타아드레날린 수용체의 민감도를 나타내는  $CD_{25}/wt$ 를 구하고자 isoproterenol stimulation test를 시행하였다. 또한 베타아드레날린 수용체 민감도 저하와 카테콜아민 level 및 공황장애의 심각도 사이의 상관관계를 알아보고자 혈장 카테콜아민(노어에피네프린 및 에피네프린) levels을 측정하였다. 임상상태는 Acute Panic Inventory(API), Clinical Global Impression(CGI), Beck Depression Inventory(BDI), Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA), Hamilton Depression Rating Scale(HAMD), Spielberger State and Trait Anxiety Inventory(STAI-S, STAI-T), Anxiety Sensitivity Index(ASI) 등으로 평가하였다. 연구 결과 공황장애 여성군에서 정상 여성 대조군에 비해  $CD_{25}/wt$  값이 유의하게 증가해 있었으나( $t=3.00$ ,  $p<0.01$ ), 공황장애 남성군에서는 정상 남성 대조군과 비교하여 차이가 없었다( $t=-1.19$ ,  $p=0.24$ ). 공황장애 남녀 환자군 모두에서  $CD_{25}/wt$  와 혈장 카테콜아민 levels 및 여러 임상적 측정변수사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 본 연구의 결과 공황장애 여성에서 베타아드레날린 수용체의 민감도가 저하되어 있고, 또한 공황장애에서 성별에 따른 병태 생리에 차이가 있었다.

---

핵심되는 말 : 공황장애, 베타아드레날린 수용체, 아이소프로테레놀 자극 검사, 남녀 차



공황장애 환자에서 성별에 따른  
베타아드레날린 수용체 기능 민감도의 차이

<지도교수 민성길>

연세대학교 대학원 의학과

김을리

## I. 서론

공황장애는 예기치 못한 반복적인 공황발작을 특징으로 하고 다양한 신체 증상과 인지 증상을 동반하는 불안장애의 일종이다. 정신질환의 진단 및 통계편람 DSM-IV<sup>1</sup> 진단기준에 따르면 공황발작은 심한 공포나 불편을 수반하는 뚜렷이 구별된 기간동안 적어도 4개 이상의 신체적 혹은 인지적 증상(예. 숨이 막힘, 심장이 두근거림, 몸이 떨림, 땀을 흘림, 죽을 것 같은 두려움)이 갑자기 생겨서 10분 내에 최고조에 이르는 것이 특징이다.

지금까지 공황장애 유병율에 있어 남녀간 차이가 있다는 보고들이 있다. 미국에서 시행된 국가 유병율 조사에 따르면 공황장애는 여성에서 더 자주 발견된다<sup>2</sup>. Eaton 등<sup>3</sup>의 연구에서는 공황장애의 평생 유병율은 여성이 남성의 2.5배이며 이러한 남녀 유병율의 차이는 나이가 증가함에 따라 커지고, Joyce 등<sup>4</sup>도 공황장애는 여성에서 남성에 비해 4배 더 발생한다고 하였다.

공황장애에서 보이는 이와 같은 유병율의 남녀차를 설명할 수 있

는 생물학적 요인을 찾고자 하는 연구들이 진행되었다. 공황장애 여성 환자에서 여성 성호르몬이 공황증상에 영향을 끼칠 수 있다고 한다<sup>5</sup>. Stein 등<sup>6</sup>은 일부 공황장애 여성에서 생리전기에 증상이 악화됨을 보고하여 공황장애가 생리주기와 관련됨을 시사하였다. 또한 경구 피임약이 공황발작을 일으키며 경구 피임약을 중단함과 동시에 공황 증상이 해소됨을 보고하였다<sup>7</sup>. Yonkers<sup>8</sup>는 황체기말(late luteal phase)과 여포기(follicular phase)에 프로게스테론(progesterone) 대사산물과 같은 내인적 항불안물질이 감소하게 되어 공황에 취약하게 된다고 주장하였다. 또한 프로게스테론의 공황억제 능력에 관한 다른 연구에서는 프로게스테론 및 대사 산물의 체내 농도가 높을 때 공황이 덜 유발되는 경향이 있다고 보고하였다<sup>9</sup>. 이상과 같은 연구들을 토대로 여성 성호르몬(female sex hormone)이 공황장애에 영향을 미칠 수 있다는 가설이 제시되었다.

한편 정신사회적 요인으로 인해 여성이 공황장애에 더 취약해 질 수 있다는 가설도 있다. Zuckerman 등<sup>10</sup>은 여성이 부끄러움을 타고 회피하는 성향이 더 강하다고 하였다. 또한 사회적으로 용인되는 성적 역할에서 남성에게는 일터로 나가기를 기대하는 반면 여성은 집에 머무는 것을 당연시하는 등 차이가 있으며 이러한 차이는 여성에서 공황 증상 중 공포적 회피행동을 강화시킬 수 있다는 것이다<sup>8</sup>. 그러나 이상의 생물학적, 정신사회적 요인들에 관한 가설들 중 아직 어떤 것도 공황장애의 남녀차를 명확히 설명하지 못하고 있다.

한편, 공황장애의 생물학적 원인론에 관한 최근의 연구결과에 따라 이 병의 원인으로 중추신경계와 말초신경계의 이상을 동시에 포함하는 다양한 생물학적 가설들이 제기되었다. 특히 아드레날린계의 이상이 중요한 역할을 하며<sup>11</sup> 대뇌에서 노어에피네프린계 신경이 풍부하게

분포되어 있는 부위인 청반(locus coeruleus)은 공황장애에서 불안발작을 유발하는 대뇌의 주요기관이다. 이에 따라 공황장애 환자에서 노어에피네프린의 역할에 대해 여러 가지 연구들이 진행되었으며<sup>12-14</sup>, 아드레날린 수용체에 영향을 미치는 다양한 자극 연구(challenge studies)를 통해 공황장애에서 노어에피네프린 신경계가 관여한다는 증거들이 있다<sup>15</sup>. 특히 베타아드레날린 수용체는 공황장애의 병태생리와 밀접한 관련이 있다고 생각되는데, Pohl 등<sup>16</sup>은 공황장애 환자에서 베타 아드레날린 수용체의 활동성이 감소한다는 사실을 입증하였으며 Maddock 등<sup>17</sup>도 공황장애 환자에서 베타아드레날린 수용체의 밀도와 민감도가 함께 저하된다고 하였다.

인체내 아드레날린 수용체의 활동성을 측정하는 주요 방법으로는 아드레날린 수용체의 밀도나 민감도를 측정하는 방법이 있다. 이중 민감도를 측정하는데는 베타아드레날린 자극제를 투여해서 세포 내에서 생성되는 cAMP의 양을 측정하는 방법<sup>18</sup>과 생체 내에서 직접 베타아드레날린 수용체의 반응성을 측정하는 방법<sup>19</sup>이 있다. 후자의 경우 생체내에 isoproterenol 투여로 인해 증가되는 심박동수의 변화를 통해 결정되는 Chronotropic 25 Dose(CD<sub>25</sub>)를 측정하는 방법으로써 생체 내 베타 아드레날린 수용체 기능의 활성도를 비교적 안정적으로 반영하는 것이다.

본 연구에서는 지금까지 알려진 연구결과들을 토대로 공황장애 환자에서 성별에 따라 베타아드레날린 수용체 민감도에 차이가 있어 여성 환자에서 남성 환자보다 베타아드레날린 수용체 기능의 민감도가 저하되어 있을 것이라는 가설을 검증해보고자 하였다. 또한 공황장애 남녀 환자 각각에서 베타아드레날린 수용체 민감도 저하와 혈중 카테콜아민 및 공황장애의 임상적 심각도와와의 관련성을 알아보고, 성별에

따라 베타아드레날린 수용체 민감도 저하와 관련이 될 수 있는 임상적 지표를 찾아보고자 하였다. 본 연구에서는 이를 위해 공황장애 환자군 및 정상 대조군을 대상으로 생체 베타아드레날린 수용체 기능의 민감도를 반영할 수 있는 isoproterenol stimulation test를 시행하였으며, 또한 혈중 카테콜아민과 각종 심리적 상태 및 공황장애의 임상적 심각도를 측정하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상자

#### 가. 연구 포함 기준 (Inclusion Criteria)

연구 대상은 최신 미국 정신질환 진단분류 체계인 DSM-IV 에 의거하여 만들어진 Structured clinical interview for DSM-IV Axis I (SCID-I)<sup>20</sup> 에 의해 공황장애로 진단이 내려진 환자 35명(여자 13명, 남자 22명)이 포함되었으며, 내과적, 정신과적 주요질환의 병력이 없고 이들과 나이, 성별, 체질량 지수 상 차이가 없는 건강한 사람 35명(여자 13명, 남자 22명)이 정상 대조군으로, 총 70명이 참여하였다. 나이와 비만도가 아드레날린 수용체의 활동성에 영향을 줄 수 있기 때문에<sup>21,22</sup>, 연구대상자들의 연령은 20-50세로, 체중은 Ideal Body Mass Index의 정상 범위인 20-25에서 20% 이내 범위에 해당되는 18 이상 30 이하인 사람들로 제한하였다. 또한 약물이 아드레날린 수용체의 활동성에 영향을 줄 수 있으므로 연구대상자들은 연구에 참여하기 적어도 2주전에 모든 종류의 복용약물을 중단하였다. 여성 연구대상자들의 경우, 최근 3개월 간 생리주기가 일정하며 임신하지 않은 사람을 대상으로 하였으며, 여성 성호르몬이 베타 아드레날린 수용체 활

동성에 영향을 줄 수 있으므로<sup>23</sup> 여성 연구 대상자들의 연구 참여 시기는 menstruation 기간 및 후 1주일을 피하도록 하여 가급적 황체기에 연구자료를 얻었다.

#### 나. 연구 제외 기준 (Exclusion Criteria)

아드레날린 수용체의 활동성에 이상이 올 수 있는 모든 주요 내과적 질환들(천식, 수면 무호흡증, 고혈압, 관상동맥질환 등)의 병력이 있는 대상자들은 연구에서 제외하였다<sup>24-27</sup>. 특히 여성호르몬인 프로게스테론 제제의 투여가 여포기에 베타 아드레날린 수용체를 증가시킬 수 있으므로<sup>28</sup> 경구피임약을 복용하고 있는 여성들 역시 연구대상에서 제외하였다. 이를 위해 모든 연구대상자들로부터 자세한 병력청취 및 이학적 검사를 시행하고, 심혈관계통의 이상을 선별하기 위해 심전도 검사를 함께 시행하였다. 또한 고혈압 환자를 배제하기 위해 모든 연구대상자들에게 혈압측정을 하였다. 혈압은 5분간의 휴식 후 3회 반복하여 측정하되, 1주일 간격으로 다시 한 번 똑같은 혈압측정 과정을 거쳐 최종적으로 수축기 혈압/이완기 혈압이 140/90mmHg이하인 사람들만을 연구대상자로 포함시켰다. 연구자들은 자세한 정신과적 병력청취 및 정신상태검사를 시행하여 공황장애 이외의 다른 불안장애, 주요 우울증, 정신분열병과 같이 아드레날린 수용체 기능의 이상이 일부 보고된 바 있는 질환들<sup>15,29,30</sup>이 있는 사람들은 연구대상자에서 배제하였다. 그 결과 공황장애 환자 41명이 모집되었으며, isoproterenol stimulation test 도중 공황발작과 유사한 증상이나 일정 정도 이상의 심박수 증가가 나타나 검사를 마치지 못한 6명이 중도 탈락하여 최종적으로 35명(여자 13명, 남자 22명)이 연구를 마쳤으며, 이들과 동수의 정상 대조군이 연구에 참여하여 최종 연구 대상자는

총 70명이었다.

다. 환자의 모집, 연구 참여 동의 및 screening 검사 (Recruitment, Consent and Screening Tests)

공황장애 환자들은 삼성서울병원 정신과 외래의 불안장애 클리닉을 방문하는 환자들로부터 모집하였다. 정상 대조군은 삼성서울병원에 근무하는 직원들 및 일반인들을 대상으로 광고를 통해 모집하였다. 본 연구는 삼성서울병원 임상시험위원회의 승인을 받았으며 연구자들은 연구에 관한 모든 과정을 연구대상자들에게 자세히 설명한 후 연구에 참여하기 전에 문서화된 연구참여 동의서를 받았다.

모든 연구 대상자들은 다음과 같은 screening 검사를 시행하였다. 앞서 기술한대로 연구대상자들은 우선 두 차례에 걸쳐 혈압측정을 한 뒤 심전도검사를 시행하였다. 운동량이나 육체활동 정도가 베타 아드레날린 수용체 활동성에 영향을 줄 수 있으므로<sup>31</sup>, 연구대상자들은 자신들의 일상적인 운동량을 연구자들에 의해 작성된 운동량에 대한 간단한 설문지(지난 1주일 동안 15분 이상 운동을 지속한 횟수가 얼마나 되는지를 측정함; Fitness level)를 이용하여 평가하였다.

라. 임상 상태 측정

연구자들은 정신과적 문제 여부에 대한 정확한 측정을 위해 모든 연구대상자들에게 대해 정신상태검사 및 간단한 정신과적 병력조사를 실시하였다. 공황장애 환자들에게는 공황장애의 임상적 심각도를 평가하기 위해 급성 공황 발작 척도(Acute Panic Inventory; API)<sup>32</sup>와 전반적 임상 척도(Clinical Global Impression scale; CGI)<sup>33</sup>를 측정하였다. 이와 더불어 이미 국내에서 번안되어 여러 다른 연구를 통해

그 타당도와 신뢰도가 입증된 바 있는 베크 우울척도 검사(Beck Depression Inventory; BDI)<sup>34</sup>, 해밀튼 불안척도 검사(Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMA)<sup>35</sup>, 해밀튼 우울척도 검사(Hamilton Depression Rating Scale; HAMD)<sup>36</sup>, 스피버그 상태-특성 불안척도 검사(Spielberger State and Trait Anxiety Inventory; STAI-S, STAI-T)<sup>37</sup>, 그리고 불안 민감도 지표(Anxiety Sensitivity Index; ASI)<sup>38</sup>가 모든 연구대상자들에게 시행되었다.

마. 연구참여로 인한 잠재적 위험도와 위험성을 줄이기 위한 절차들

혈액 채취 시 불필요한 고통을 피하고 정확한 혈액 채취를 위해 혈액 채취에 충분한 경험이 있는 전문가가 사전에 연구대상자들의 좌측 전완(forearm)에 헤파린 록(heparin lock)을 설치한 후 이를 통해 반복적으로 혈액채취를 하였다. 또한 CD<sub>25</sub>를 구하기 위해 시행하는 isoproterenol stimulation test 시에는 portable EKG를 이용하여 이상 소견이 나타날 시에는 즉시 검사를 중단하며, 또 심박수가 145 beats/minute 이상 넘어서거나, 혹은 수축기 혈압이 기본상태로부터 35 mmHg 이상 증가하거나 이완기 혈압이 60 mmHg 이하로 떨어질 경우에도 검사를 중단하였다.

## 2. 연구방법

가. 혈액 채취

모든 연구 대상자들은 혈액채취를 미리 지정된 검사일 오전 8시부터 오전 10시 사이에 시작하였다. 모든 연구 대상자들은 자신들이 원래 먹던 음식섭취 방식을 그대로 유지하도록 하였고, 다만 검사하기

하루 전부터는 카페인 음료 및 알코올 섭취를, 그리고 검사 당일에는 흡연이 금지되었다. 또한 혈장 카테콜아민의 바람직한 측정을 위해 혈액채취 전 12시간 전부터는 음식을 시켰다. 좌측 전완 정맥(left forearm vein)에 헤파린 록을 설치한 뒤 연구대상자들은 우선 30분간 조용히 휴식을 취하였다. 이 기간 중 검사환경에 적응하기 위해 첫 10분이 지난 후 헤파린 록을 통해 소량 혈액채취를 하되 이 혈액은 검사에 사용되지 않았다. 이후 두 번째 10분이 지났을 때 혈장 카테콜아민 level 검사를 위해 5ml 정도 혈액을 채취하였다.

#### 나. 베타 아드레날린 수용체 기능의 생체 내 활성화도 검사

베타 아드레날린 수용체 기능의 생체 내 활성화도 검사는 이미 기존에 발표된 검사방법들에 준해 시행하였다<sup>19,39</sup>. 즉 연구대상자들을 약 30분 간 자리에 누워 충분한 휴식을 취하게 한 후 우선 기저치 심박동수를 측정하였다. 이후 5분 30초마다 500cc D/W를 주사하여 미리 확보한 IV line을 이용하여 isoproterenol을 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 µg 정맥주사를 실시한 후 1분 후 심박동수와 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다. isoproterenol injection은 심박동수가 145 beats/minute를 넘어서거나 혹은 수축기 혈압이 기저 측정치로부터 35 mmHg를 넘어서거나 이완기 혈압이 60 mmHg 이하로 떨어질 경우에는 즉시 중단하였다. 각 연구대상자 개인마다 linear interpolation을 통해 heart rate가 기저 상태에서 25 beats/minute 올리는데 요구되는 isoproterenol의 용량을 구한 후 이것을 대상자의 체중으로 나눈 값을  $CD_{25}/wt(\mu g/kg)$ 로 결정하였다. 모든 연구대상자들에게는 portable EKG를 이용하여 심박동수, 수축기 및 이완기 혈압, 이상 EKG 소견을 관찰하였다.



#### 다. 혈장 카테콜아민(catecholamine) levels의 측정

혈장 카테콜아민(; 노어에피네프린 및 에피네프린) levels 측정검사는 삼성서울병원 임상병리과의 도움을 얻어 시행하였다. 혈액채취 과정은 앞서 기술한 베타 아드레날린 수용체 활동성 측정검사와 동일한 방법으로 시행하였다. 혈장 카테콜아민 levels 은 아드레날린계 수용체 기능과 밀접한 관련이 있기 때문에<sup>40,41</sup> 혈장 카테콜아민 levels 과 베타 아드레날린 수용체 활동성과의 관계를 알기 위해 이를 측정하였다.

### 3. 자료분석

먼저 생체내 베타아드레날린 수용체 기능의 활성도를 반영하는  $CD_{25}/wt$  를 결정하기 위하여 단순선형회귀분석을 이용하여 isoproterenol 용량과 심박동수 간의 선형회귀식을 구한 다음 심박동수가 25회 증가할 때의 isoproterenol 의 용량을 구하여 대상자의 체중으로 나눈 값을  $CD_{25}/wt$  로 정하였다. 70명의 연구 대상자들로부터 얻어진  $CD_{25}/wt$  와 여러 변수를 가지고 연구 목적에 따른 통계처리를 시행하였다. 즉, 전체 공황장애 환자군과 정상 대조군간 및 남녀 각각에서 환자군과 대조군간 비교는 t test를 이용하였으며, 베타 아드레날린 수용체의 활동성과 통계적으로 유의한 관계가 있는 변수간의 연관성을 보기 위해 Pearson's correlation analysis 를 시행하였다. 통계적 분석 결과는  $p < 0.05$ 인 경우에 유의성이 있는 것으로 하였다. 본 연구에 사용된 모든 통계처리는 컴퓨터용 software인 SPSS 10.0 version을 이용하여 이루어졌다.

### III. 결과

#### 1. 연구 대상의 특징

##### 가. 공황장애 환자군과 정상 대조군의 비교

연구에 참여한 공황장애 환자군과 정상 대조군의 인구학적 특성, 심리학적 변수, 혈장 카테콜아민의 평균 및 표준 편차는 Table 1 과 같다. 공황장애 환자군과 정상 대조군간 연령, BMI 및 평소 운동량은 유의한 차이가 없었다. 심리학적 측정변수인 HAMD, HAMA, BDI, STAI-S, STAI-T, ASI 등은 모두 환자군이 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ). 에피네프린, 노어에피네프린 level 은 양군 사이에 유의한 차이가 없었다.

**Table 1. Comparison of Characteristics between Panic Patients and Control Subjects**

| Variable                | Control    | Panic      | df | t value | p value <sup>a</sup> |
|-------------------------|------------|------------|----|---------|----------------------|
|                         | (N=35)     | (N=35)     |    |         |                      |
|                         | Mean±SD    | Mean±SD    |    |         |                      |
| Age(years)              | 34.2±6.4   | 37.1±7.0   | 68 | -1.80   | 0.08                 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.8±2.4   | 22.0±3.2   | 68 | 1.19    | 0.24                 |
| FIT                     | 2.5±1.4    | 2.6±1.7    | 68 | -0.16   | 0.88                 |
| HAMD                    | 2.7±2.5    | 16.2±7.3   | 66 | -10.12  | <0.01                |
| HAMA                    | 3.8±3.0    | 21.6±10.1  | 64 | -9.43   | <0.01                |
| BDI                     | 5.4±5.0    | 13.7±7.7   | 66 | -5.36   | <0.01                |
| STAI-S                  | 34.1±9.1   | 49.4±11.2  | 66 | -6.21   | <0.01                |
| STAI-T                  | 37.7±9.8   | 48.3±9.9   | 66 | -4.45   | <0.01                |
| ASI                     | 8.8±9.5    | 28.7±15.1  | 58 | -6.14   | <0.01                |
| API                     | not done   | 27.4±7.9   |    |         |                      |
| CGI                     | not done   | 4.9±1.2    |    |         |                      |
| EPI(pg/ml)              | 44.4±18.9  | 59.2±49.0  | 67 | -1.64   | 0.11                 |
| NEPI(pg/ml)             | 137.2±76.8 | 121.8±90.2 | 67 | 0.76    | 0.45                 |

SD:Standard Deviation.

BMI:Body Mass Index.

FIT:Fitness level.

HAMD:Hamilton Depression Rating Scale.

HAMA:Hamilton Anxiety Rating Scale.

BDI:Beck Depression Inventory.

STAI-S:Spielberger State and Trait Anxiety Inventory - State form.

STAI-T:Spielberger State and Trait Anxiety Inventory - Trait form.

ASI:Anxiety Sensitivity Index.

API:Acute Panic Inventory.

CGI:Clinical Global Impression.

EPI:Epinepheine.

NEPI:Norepinepheine.

<sup>a</sup>t test for comparing panic patients and control subjects.

#### 나. 공황장애 여성 환자군과 정상 여성 대조군의 비교

연구에 참여한 공황장애 여성 환자군과 정상 여성 대조군의 인구학적 특성, 심리학적 변수, 혈장 카테콜아민의 평균 및 표준 편차는 Table 2 와 같다. 여성 환자군과 정상 여성 대조군간 연령, BMI 및 평소 운동량(fitness level)은 유의한 차이가 없었다. 심리학적 측정변

수인 HAMD, HAMA, BDI, STAI-S, STAI-T, ASI 등은 모두 여성 환자군이 정상 여성 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ). 에피네프린 level 은 여성 환자군이 정상 여성 대조군에 비해 유의하게 높았지만( $p = 0.02$ ), 노어에피네프린 level 은 양군 사이에 유의한 차이가 없었다.

#### 다. 공황장애 남성 환자군과 정상 남성 대조군의 비교

연구에 참여한 공황장애 남성 환자군과 정상 남성 대조군의 인구학적 특성, 심리학적 변수, 혈장 카테콜아민의 평균 및 표준 편차는 Table 2 와 같다. 연구에 참여한 남성 환자군과 정상 남성 대조군간 연령, BMI 및 평소 운동량은 유의한 차이가 없었다. 심리학적 측정변수인 HAMD, HAMA, BDI, STAI-S, STAI-T, ASI 등은 모두 남성 환자군이 정상 남성 대조군에 비해 유의하게 높았다. 에피네프린, 노어에피네프린 level 은 양군 사이에 유의한 차이가 없었다.

#### 라. 공황장애 여성 환자군과 남성 환자군의 비교

연구에 참여한 공황장애 여성 환자군과 남성 환자군 간 연령 및 평소 운동량은 유의한 차이가 없었다. 공황장애의 심각도를 평가하기 위한 측정변수인 API 및 CGI 도 여성 환자군과 남성 환자군간 유의한 차이가 없었다(Table 2 참조).

**Table 2. Comparison of Characteristics between Panic Patients and Control Subjects in Each Sex**

| Variable                | Women             |                 |    |         |                      | Men               |                 |    |         |                      |
|-------------------------|-------------------|-----------------|----|---------|----------------------|-------------------|-----------------|----|---------|----------------------|
|                         | Control<br>(n=13) | Panic<br>(n=13) | df | t value | p value <sup>a</sup> | Control<br>(n=22) | Panic<br>(n=22) | df | t value | p value <sup>b</sup> |
|                         | mean±SD           | mean±SD         |    |         |                      | mean±SD           | mean±SD         |    |         |                      |
| Age(year)               | 32.9±7.1          | 35.9±7.7        | 24 | -1.04   | 0.31                 | 35.0±6.0          | 37.8±6.7        | 42 | -1.47   | 0.15                 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 21.3±1.4          | 20.0±3.6        | 24 | 1.15    | 0.26                 | 23.7±2.5          | 23.2±2.3        | 42 | 0.78    | 0.44                 |
| FIT                     | 1.6±1.0           | 2.9±1.9         | 24 | -2.07   | 0.05                 | 3.0±1.3           | 2.5±1.5         | 42 | 1.48    | 0.15                 |
| HAMD                    | 2.8±2.9           | 19.1±6.0        | 23 | -8.46   | <0.01                | 2.6±2.4           | 14.5±7.5        | 41 | -6.92   | <0.01                |
| HAMA                    | 4.6±2.7           | 22.2±10.7       | 22 | -5.31   | <0.01                | 3.5±3.1           | 21.2±9.9        | 40 | -7.65   | <0.01                |
| BDI                     | 5.4±5.4           | 19.1±6.8        | 23 | -5.58   | <0.01                | 5.4±4.8           | 10.7±6.5        | 41 | -3.07   | <0.01                |
| STAI-S                  | 32.5±9.5          | 50.9±8.2        | 23 | -5.18   | <0.01                | 35.0±9.0          | 48.5±12.7       | 41 | -4.04   | <0.01                |
| STAI-T                  | 36.1±9.7          | 52.4±7.8        | 23 | -4.61   | <0.01                | 38.6±10.0         | 46.0±10.3       | 41 | -2.37   | 0.02                 |
| ASI                     | 11.3±12.4         | 32.2±15.2       | 20 | -3.54   | <0.01                | 7.5±7.5           | 26.5±15.1       | 36 | -5.01   | <0.01                |
| API                     | not done          | 29.3±6.7        |    |         |                      | not done          | 26.3±8.5        |    |         |                      |
| CGI                     | not done          | 5.5±1.0         |    |         |                      | not done          | 4.7±1.2         |    |         |                      |
| EPI(pg/ml)              | 31.6±10.3         | 77.3±64.1       | 24 | -2.54   | 0.02                 | 52.4±18.7         | 48.5±34.9       | 41 | 0.45    | 0.65                 |
| NEPI(pg/ml)             | 103.9±47.9        | 124.7±83.9      | 24 | -0.78   | 0.45                 | 157.7±84.8        | 120.2±95.6      | 41 | 1.36    | 0.18                 |

See Table 1 for definition.

<sup>a</sup>t test for comparing panic patients and control subjects in women.

<sup>b</sup>t test for comparing panic patients and control subjects in men.

## 2. 연구대상자들의 CD<sub>25</sub>/wt 의 특징

### 가. 공황장애 환자군과 정상 대조군의 비교

연구에 참여한 공황장애 환자군의 CD<sub>25</sub>/wt 평균(±표준편차)은 0.084(±0.076)µg/kg, 정상 대조군은 0.054(±0.031)µg/kg 으로서, 공황장애 환자군이 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다(t=-2.18, p=0.03).

### 나. 공황장애 여성 환자군과 정상 여성 대조군의 비교

연구에 참여한 공황장애 여성 환자군과 정상 여성 대조군의 CD<sub>25</sub>/wt 는 Table 3 과 같다. 두 군간 CD<sub>25</sub>/wt 를 비교하였을 때 여성 환자군이 정상 여성 대조군에 비해 유의하게 높았다(p<0.01) (Figure 1 참조).

다. 공황장애 남성 환자군과 정상 남성 대조군의 비교

연구에 참여한 공황장애 남성 환자군과 정상 남성 대조군의  $CD_{25}/wt$  는 Table 3 과 같다. 두 군간  $CD_{25}/wt$  를 비교하였을 때 남성 환자군과 정상 남성 대조군 사이에는 유의한 차이가 없었다 (Figure 1 참조).

**Table 3. Comparison of  $CD_{25}/wt$  between Panic Patients and Control Subjects in Each Sex**

| Variable                       | Women             |                 |    |         | Men                  |                   |                 |    |         |                      |
|--------------------------------|-------------------|-----------------|----|---------|----------------------|-------------------|-----------------|----|---------|----------------------|
|                                | Control<br>(n=13) | Panic<br>(n=13) | df | t value | p value <sup>a</sup> | Control<br>(n=22) | Panic<br>(n=22) | df | t value | p value <sup>b</sup> |
|                                | mean±SD           | mean±SD         |    |         |                      | mean±SD           | mean±SD         |    |         |                      |
| $CD_{25}/wt$<br>( $\mu g/kg$ ) | 0.032±0.019       | 0.073±0.045     | 24 | 3.00    | <0.01                | 0.066±0.030       | 0.091±0.090     | 42 | -1.19   | 0.24                 |

$CD_{25}/wt$  : Chronotropic 25 Dose.

<sup>a</sup>t test for comparing panic patients and control subjects in women.

<sup>b</sup>t test for comparing panic patients and control subjects in men.

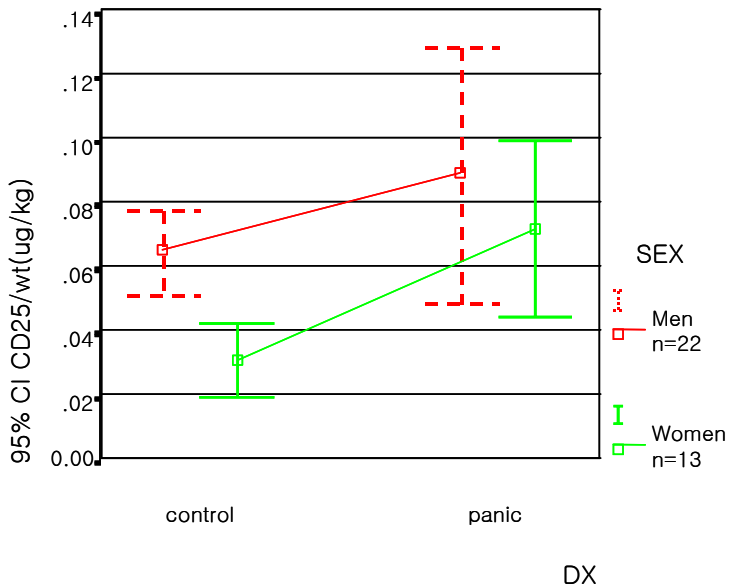


Figure 1. The 95% confidence intervals of  $CD_{25}/wt$  ( $\mu g/kg$ ) for comparing panic and control in each sex are shown. In women, the mean of  $CD_{25}/wt$  is significantly different between panic patients and control group, but in men, it is not different.

라. 공황장애 남녀 환자군 각각에서 CD<sub>25</sub>/wt 와 심리학적 측정 변수 및 카테콜아민과의 상관 관계

연구에 참여한 공황장애 여성 환자군과 남성 환자군에서 CD<sub>25</sub>/wt 값과 심리학적 측정변수 및 카테콜아민 사이의 관련성은 Table 4 와 같다. 공황장애 여성 환자군에서 CD<sub>25</sub>/wt 값과 API, CGI, HAMD, HAMA, BDI, STAI-S, STAI-T, ASI 등의 심리학적 측정변수 혹은 에피네프린, 노어에피네프린 사이에는 어떤 유의한 상관관계도 관찰 되지 않았다. 마찬가지로 공황장애 남성 환자군에서도 CD<sub>25</sub>/wt 값과 API, CGI, HAMD, HAMA, BDI, STAI-S, STAI-T, ASI 등의 심리학적 측정변수 및 에피네프린, 노어에피네프린 사이에는 어떤 유의한 상관관계도 없었다.

**Table 4. Correlation between CD<sub>25</sub>/wt and Psychological Variables/Catecholamine levels in Each Sex of Panic Patients**

| Variable    | Female Patients (n=13)  |                      | Male Patients (n=22)    |         |
|-------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|---------|
|             | CD <sub>25</sub> /wt    |                      | CD <sub>25</sub> /wt    |         |
|             | correlation coefficient | p value <sup>a</sup> | correlation coefficient | p value |
| HAMD        | 0.088                   | 0.774                | -0.254                  | 0.253   |
| HAMA        | 0.288                   | 0.340                | -0.314                  | 0.154   |
| BDI         | -0.174                  | 0.589                | -0.305                  | 0.179   |
| STAI-S      | 0.163                   | 0.613                | -0.008                  | 0.974   |
| STAI-T      | -0.073                  | 0.823                | -0.424                  | 0.056   |
| ASI         | -0.252                  | 0.454                | -0.162                  | 0.521   |
| API         | 0.109                   | 0.722                | -0.321                  | 0.145   |
| CGI         | -0.653                  | 0.160                | 0.089                   | 0.725   |
| EPI(pg/ml)  | 0.092                   | 0.765                | 0.057                   | 0.799   |
| NEPI(pg/ml) | 0.183                   | 0.550                | 0.263                   | 0.237   |

See Table 1 for definition.

<sup>a</sup>Pearson's correlation analysis.

#### IV. 고찰

본 연구에서 공황장애 여성 환자군의 베타아드레날린 수용체 민감도가 남성 환자군에 비해 저하되어 있음을 확인하였으며, 이는 남녀간 공황장애의 병태생리에 차이가 있을 가능성을 시사한다.

본 연구에 참여한 대상자들의 우울, 불안, 불안민감도 등의 심리학적 측정 변수는 공황장애 환자군에서 정상 대조군보다 높은 값을 보였으며, 남녀 환자에서 급성공황발작 증상, 공황장애의 심각도 등의 측정 변수는 차이가 없었다. 이는 공황장애 환자가 정상인보다 우울, 불안 등을 더 많이 동반하며<sup>42</sup>, 남녀간 공황장애 증상의 양상에는 진정한 차이가 없다는 기존의 연구결과들<sup>43</sup>과 일치하는 소견으로, 본 연구에 포함된 대상집단이 적절하였음을 의미한다. 또한 본 연구에 참여한 공황장애 환자들에서  $CD_{25}/wt$  값이 정상인에 비해 높아져 있었으며 이는 공황장애 환자에서 베타 아드레날린 수용체의 활동성이 감소한다는 기존의 연구결과<sup>16,17</sup>와 일치하는 것이다.

본 연구에서 정상 여성 대조군에서 정상 남성 대조군에 비해  $CD_{25}/wt$  값이 낮았으며, 이와 같은 결과는 황체기에는 여성의 베타아드레날린 수용체 민감도가 남성에 비해 높다는 이전의 연구보고<sup>23</sup>와 일치하는 소견으로 본 연구의 대상 집단이 적절하였음을 의미한다. 본 연구의 결과 공황장애 남성 환자군과 정상 남성 대조군 간에는  $CD_{25}/wt$  값에 차이가 없었으나, 여성 환자군에서는 정상 여성 대조군에 비해  $CD_{25}/wt$  값이 높아져 있었다. 이와 같은 사실은 공황장애 여성 환자군의 베타아드레날린 수용체의 민감도가 저하되어 있음을 의미하는 소견이며 또한 남녀 공황장애 환자간 병태 생리에 차이가 있을 가능성을 시사한다. 이러한 연구 결과를 설명할 수 있는 가설로는 여성 성호르몬이 베타아드레날린 수용체 활성화도에 영향을 끼쳤을 것



이다. 정상 여성들을 대상으로 한 연구 결과 여성 성호르몬은 노르아드레날린의 합성, 분비, 대사 등에 영향을 미치며<sup>5,44</sup>, 여성 성호르몬의 변화에 따라 베타아드레날린 수용체의 농도가 변할 수 있다고 보고된 바 있다<sup>23,28</sup>. 그러나, 이러한 연구들은 정상인을 대상으로 수용체의 단기적 변화를 관찰한 결과이며, 공황장애 환자에서는 수용체의 장기적 변화가 나타난 상태임을 고려할 때, 공황장애 환자에서 여성 성호르몬이 베타아드레날린 수용체 민감도의 장기적인 변화에 미치는 영향에 관해서는 향후 더 연구할 필요가 있을 것이다.

한편, 본 연구에서는 공황장애 남녀 환자군 각각에서 모두  $CD_{25}/wt$  와 공황 장애의 임상적 심각도를 포함한 심리 상태 척도간에는 의미 있는 상관관계는 없었다. 본 연구 결과로 미루어 볼 때, 공황장애의 임상적 심각도와 베타아드레날린 수용체 민감도 간에는 연관성이 없는 것이다.

본 연구에서는 공황장애 여성 환자군에서 혈장 에피네프린 level 이 정상 여성 대조군에 비해 높아져 있었다. 이는 공황장애 환자에서는 평상시에도 동맥혈 내 에피네프린 level 이 증가되어 있다<sup>45</sup>는 이전의 연구결과에 부합하는 소견이다. 그러나, 가설에서의 기대와는 달리 공황장애 남녀 환자군 모두 베타아드레날린 수용체 민감도와 에피네프린, 노어에피네프린 사이에는 관련성이 없었다. 이와 같은 결과가 나타난 이유로는 말초혈관에서 혈장 카테콜아민을 측정하는 본 연구의 방법에 영향 받았기 때문일 가능성을 배제할 수 없다. 즉, 말초혈관에서 혈장 에피네프린 및 노어에피네프린 농도를 직접 측정하는 침습적 방법은 환자에게 예기불안을 일으켜 교감신경계의 항진효과를 가져올 수 있어서 이러한 방법으로 교감신경계 기능을 평가하고자 하는 시도들은 일관된 결론을 얻지 못하였다<sup>46,47</sup>. 따라서 베타아드레날린

활동성과 카테콜아민과의 관련성을 결론 내리기 앞서 먼저 이와 같은 방법상의 제한점을 극복하여야 할 것이다.

본 연구의 중요한 취약점은 여성들의 연구 참여시기를 황체기로 국한시키지 못하여 여성들의 성호르몬 level 을 일치시키지 못하였다는 점이다. 비록 menstruation 기간과 후 1주일을 피하여 채혈함으로써 연구참여 시기를 일정케 하고자 하였으나, 정확히 황체기로 국한하지는 못하였다. 또한 생리주기의 판단은 객관적으로 배란기를 측정 한 후 결정된 것이 아니라 연구 참여 대상자들의 주관적 판단에 따른 것이다.

이러한 취약점에도 불구하고 본 연구는 공황장애에 관한 최신의 생물학적 원인론에 근거하여 공황장애에서 남녀간의 차이를 설명할 수 있다는 점이다. 향후 연구에서는 공황장애에서 여성 성호르몬이 베타아드레날린 수용체의 민감도 저하에 미치는 영향을 규명하기 위해 생리주기에 따른 성호르몬 level 변화와 수용체 민감도 변화와의 인과관계를 규명하는 in vivo 및 in vitro 연구가 필요할 것이다.

## V. 결론

공황장애 환자군과 정상 대조군을 대상으로 성별간 공황장애의 병태 생리에 차이가 있는지를 알아보고자 베타아드레날린 수용체 민감도를 나타내는  $CD_{25}/wt$  값을 측정하여 비교하였다. 연구 결과 공황장애 여성 환자군에서 정상 여성 대조군에 비해  $CD_{25}/wt$  값이 유의하게 증가해 있었으나, 공황장애 남성 환자군에서는 정상 남성 대조군과 비교하여 차이가 없었다. 공황장애 남녀 환자군 모두에서  $CD_{25}/wt$  와 혈장 카테콜아민 levels 및 여러 임상적 측정 변수사이에는 유의한 상

관관계는 없었다. 본 연구의 결과는 공황장애 여성 환자군에서 베타아드레날린 수용체의 민감도가 저하되어 있음을 의미하며, 또한 공황장애에서 성별에 따른 병태 생리에 차이가 있을 가능성을 시사한다. 향후 공황장애에서 여성 성호르몬이 베타아드레날린 수용체 민감도에 미치는 영향을 규명하기 위한 후속연구가 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994
2. Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF. Gender differences in panic disorder: finding from the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 2002;159:55-58
3. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 1994;151:413-420
4. Joyce PR, Bushnell JA, Oakley-Browne MA, Wells JE, Hornblow AR. The epidemiology of panic symptomatology and agoraphobic avoidance. *Compr Psychiatry* 1989;30:303-312
5. Shear MK. Anxiety disorders in women: gender-related modulation of neurobiology and behavior. *Seminars in reproductive endocrinology* 1997;15(1):69-76
6. Stein MB, Schmidt PJ, Rubinow DR, Uhde TW. Panic disorder and the menstrual cycle: panic disorder patients, health control subjects, and patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146:1299-1303
7. Deci PA, Lydiard RB, Santos AB, Arana GW. Oral contraceptives and panic. *J Clin Psychiatry* 1992;53(5):163-165
8. Yonkers K. Panic disorder in women. *J Women's Health* 1994;3:481-486

9. Perna G, Brambilla F, Arancio C, Bellodi L. Menstrual cycle-related sensitivity to 35% CO<sub>2</sub> in panic patients. *Biol Psychiatry* 1995;37:528-532
10. Zuckerman M, Buchsbaum MS, Murphy DL. Sensation seeking and its biological correlates. *Psychol Bull* 1980;88(1):187-214
11. Abelson JL, Cameron OG. Adrenergic dysfunction in anxiety disorders. In: Cameron OG, editor. *Adrenergic dysfunction and psychobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994. p.365-410
12. Garvey MJ, Tollefson GD, Orsulak PJ. Elevations of urinary MHPG in depressed patients with panic attacks. *Psychiatr Res* 1987;20:183-187
13. 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 Psychiatr* 1992;49:311-317
14. Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR. Situational panic attacks : behavioral, physiologic, and biochemical characterization. *Arch Gen Psychiatr* 1987;44:365-375
15. Johnson MR, Lydiard RB. The neurobiology of anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18(4):681-725
16. Pohl R, Yeragani V, Balon R, et al. Isoproterenol-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 1988;24:891-902

17. Maddock RJ, Carter CS, Magliozzi JR, Gietzen DW. Evidence that decreased function of lymphocyte beta-adrenoceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiat* 1993;150:1219-1225
18. MacGregor DA, Prielipp RC, Butterworth JF 4th, James RL, Royster RL. Relative efficacy and potency of beta-adrenoceptor agonists for generating cAMP in human lymphocytes. *Chest* 1996;109(1):194-200
19. Cleaveland C, Rangno R, Shand D. A standardized isoproterenol sensitivity test. *Arch Int Med* 1972;130:47-52
20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders-Clinician version(SCID-CV). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997
21. Yu BH, Dimsdale JE, Mills PJ. Psychological states and lymphocyte beta-adrenergic receptor responsiveness. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:147-152
22. Merlino G, Scaglione R, Paterna S, Corrao S, Parrinello G, Licata A, DAmico C, Ganguazza A, Licata G. Lymphocyte beta-adrenergic receptors in young subjects with peripheral or central obesity : Relationship with central hemodynamics and left ventricular function. *Euro Heart J* 1994;15(6):786-792
23. Wheeldon NM, Newnham DM, Coutie WJ, Peters JA, McDevitt DG, Lipworth BJ. Influence of sex-steroid hormones on the regulation of lymphocyte beta 2-adrenoceptors during the

- menstrual cycle. *Brit J Clin Pharmacol* 1994;37:583-588
24. Johnson MR. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5Pt3):S146-153
  25. Mills PJ, Dimsdale JE, Coy TV, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Nelesen RA. Beta 2-adrenergic receptor characteristics in sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18(1):39-42
  26. Dao TT, Kailasam MT, Parmer RJ, Le HV, Le Verge R, Kennedy BP, Ziegler G, Insel PA, Wright FA, O'Connor DT. Expression of altered alpha 2-adrenergic phenotypic traits in normotensive humans at genetic risk of hereditary (essential) hypertension. *J Hypertens* 1998;16(6):779-792
  27. Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischemic heart disease. *Euro Heart J* 1998;19 Suppl F:F62-71
  28. Tan KS, McFarlane LC, Coutie WJ, Lipworth BJ. Effects of exogenous female sex-steroid hormones on lymphocyte beta 2-adrenoceptors in normal females. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(5):414-416
  29. Pandey GN, Janicak PG, Davis JM. Decreased beta-adrenergic receptors in the leukocytes of depressed patients. *Psychiat Res* 1987;22:265-273
  30. Joyce JN, Lexow N, Kim SJ, Artymyshyn R, Senzon S, Lawrence D, et al, Distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in human post-mortem brain : alterations in limbic regions of schizophrenics. *Synapse* 1992;10(3):228-246
  31. Jost J, Weiss M, Weicker H. Comparison of

- sympatho-adrenergic regulation at rest and of the adrenoceptor system in swimmers, long-distance runners, weight lifters, wrestlers and untrained men. *Europ J Appl Physiol Occupat Physiol* 1989;58(6): 596-604
32. Dillon D, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 1986;20:97-105
  33. Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976
  34. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock Je, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571
  35. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50
  36. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56
  37. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg P, Facobs G. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, STAI (Form Y). Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983
  38. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency, and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther* 1986;24:1-8
  39. Yu BH, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Sympathetic and



- respiratory responses to hypoxia in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;21(3):249-262
40. Hayward C, Taylor CB, Roth WT, King R, Agras WS. Plasma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1989;146(7):917-919
  41. Bajwa WK, Asnis GM, Sanderson WC, Irfan A, van Praag HM. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:376-378
  42. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2003 p.605
  43. Tian PS, Kerry W, Larry E. Sex differences in panic disorder with agoraphobia. *J anxiety disorders* 1990;4:317-324
  44. Janowsky DS, Halbreich U, Rausch J. Association among ovarian hormones, other hormones, emotional disorders, and neurotransmitters. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, editors. *Psychopharmacology and Women*. Washington, DC: American Psychiatric Assoc Press: 1996 p.85-106
  45. Villacres EC, Hollifield M, Katon WJ, Wilkinson CW, Veith RC. Sympathetic nervous system activity in panic disorder. *Psychiatry Res* 1987;21:313-321
  46. Stein MB, Asmundson GJ. Autonomic function in panic disorder: cardiorespiratory and plasma catecholamine responsivity to multiple challenges of the autonomic nervous system. *Biol Psychiatry* 1994;36:548-558
  47. Middleton HC, Ashby M, Robbins TW. Reduced plasma

noradrenaline and abnormal heart rate variability in resting  
panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1994;36:847-849

## Abstract

### Differences in beta-adrenergic receptor sensitivity between female and male with panic disorder

Youl-Ri Kim

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Sung Kil Min)

This study was conducted on patients with panic disorder to examine the gender difference in biological mechanisms of panic disorder by evaluating and comparing in vivo beta-adrenergic receptor sensitivity which is known to be closely related to the pathophysiology of panic disorder. This study included a total of 70 subjects which consisted of 35 patients (female: 13, male: 22) who were diagnosed as panic disorder along with 35 healthy control subjects (female: 13, male: 22). As lymphocyte beta-adrenergic receptors are regulated under the influence of ovarian sex steroid hormones during menstrual cycle, female subjects were studied, avoiding the menstruation period and the week following menstruation in order to collect data as best we could during the luteal phase. The dose of the isoproterenol which is termed  $CD_{25}$  is the chronotropic dose required for a 25 beat per minute increase of heart rate, and is an in vivo index of beta-adrenergic receptor sensitivity. To obtain  $CD_{25}/wt(\mu\text{g}/\text{kg})$  from all the subjects, isoproterenol stimulation test was conducted. Moreover, the serum norepinephrine and epinephrine levels were also evaluated. The clinical states of the patients were assessed with the use of Acute Panic Inventory(API), Clinical Global Impression(CGI), Beck Depression Inventory(BDI), Hamilton

Anxiety Rating Scale(HAMA), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Spielberger State and Trait Anxiety Inventory(STAI-S, STAI-T) and Anxiety Sensitivity Index(ASI). There were no statistically significant gender related differences in various clinical variables and serum catecholamine levels in panic disorder patients, except BDI(female patients  $19.1 \pm 6.8$  vs. male patients  $10.7 \pm 6.5$ ,  $p < 0.01$ ).  $CD_{25}/wt$  in female panic patients was  $0.073 \pm 0.045$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), which was significantly higher than  $0.032 \pm 0.019$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) in healthy female control subjects ( $p < 0.01$ ). However,  $CD_{25}/wt$  in male panic patients was  $0.091 \pm 0.090$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), which was not different from that of healthy male control subjects. In both male and female panic patients, no statistically significant correlation was found among  $CD_{25}/wt$ , catecholamine levels and various clinical variables. We found that the beta-adrenergic receptor sensitivity using isoproterenol stimulation test in female panic patients has decreased compared to that of healthy female control subjects, whereas there was no difference in beta-adrenergic receptor sensitivity between male patients and control subjects. The results of this study demonstrate that beta-adrenergic receptor sensitivity decreases in female panic patients, which suggests that there may be a gender difference in the pathophysiology of panic disorder.

---

Key Words : panic disorder, gender differences, beta-adrenergic receptor, isoproterenol stimulation test