여성 우울증 환자의 해마 대사물질의 임상적 의의

남윤영[1] · 김찬형[1,2] · 이승구[3] · 장동표[4] · 김재진[1,2] · 전우택[1,2] · 신의진[1,2] · 이홍식[1,2]
연세대학교 의과대학 정신과학교실,[1] 의학행동과학연구소,[2]
진단방사선과학교실,[3] 한양대학교 의과대학 의공학교실[4]

ABSTRACT

The Clinical Meanings of the Hippocampal Metabolites of Female Patients with Major Depressive Disorder

Yoon Young Nam, MD,[1] Chan-Hyung Kim, MD, PhD,[1,2] Seung Koo Lee, MD, PhD,[3] Dong-Pyo Jang, PhD,[4] Jae-Jin Kim, MD, PhD,[1,2] Woo Taek Jeon, MD, PhD,[1,2] Eui Jin Shin, MD, PhD,[1,2] and Hong Shick Lee, MD, PhD[1,2]

[1]Department of Psychiatry, [2]Institute of Behavioral Science in Medicine, [3]Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, [4]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : Stress and elevated levels of glucocorticoids in patients with major depressive disorder (MDD) have been hypothesized to be associated with damage to the hippocampus. However the relationship between depression and hippocampal structure is unconfirmed. We investigated whether the chemical changes will occurr in the hippocampus of patients with MDD by using 1H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) and explored the clinical meanings of hippocampal metabolites. **Methods** : Fourteen female, right-handed patients with major depressive disorder and 12 healthy controls (age, sex, education and their dextrality matched) were included. We measured variables of time course of illness, severity of illness, levels of NAA, Cho and Cr in both hippocampus using 1H-MRS. In addition, we performed neuropsychological tests in depressed subjects. **Results** : There were no significant difference in the NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA between depressed and control subjects. In depressed subjects, significant negative correlations were observed between hippocampal NAA/Cr and duration of illness, duration of unmedication, severity of illness, respectively. Right hippocampal NAA/Cr was correlated with RCFT scores. **Conclusion** : These findings indicate damage to the hippocampus may not be a common feature in all depressed patients. However the results suggest that the illness burden and past treatment may influence hippocampal neurons and neuronal network in patients with MDD. Also, chemical changes in hippocampus may be associated with severity of illness and memory function. **(Korean J Psychopharmacol 2005;16(1):60-68)**

KEY WORDS : Major depressive disorder · Hippocampus · Magnetic resonance spectroscopy.

서 론

주요우울장애는 흔한 정신질환으로 심리적인 고통과 신체적, 사회적인 기능 저하를 유발할 뿐만 아니라 반복적인 재발, 자살 등의 심각한 문제를 일으키며, 향후 전 세계적으로 보건 - 사회 - 경제분야에서 가장 중요한 문제가

이 논문은 2002년도 (주) 한국오가논과 (주) 한국얀센의 연구비 지원(MIR - KOR - 07)에 의하여 연구되었음.
접수일자 : 2004년 10월 22일/심사완료 : 2004년 10월 28일
교신저자 : 김찬형, 135 - 720 서울 강남구 도곡동 146 - 92 연세대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (02) 3497 - 3340 · 전송 : (02) 3462 - 4304 E - mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

될 것으로 예상되는 질환이다.[1-3] 그러나 주요우울장애의 병태생리나 원인은 확실하게 밝혀지지 않은 실정이다. 최근 연구자들은 주요우울장애에서 자주 관찰되고 있는 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)의 장애와 혈중 글루코코르티코이드(glucocorticoids) 농도 상승이 주요우울장애의 주요한 병인론적 기전 중 하나로 생각하고 있다. 과도한 글루코코르티코이드 분비는 해마 신경세포의 사멸과 학습과 기억 등의 인지기능의 장애를 초래하며,[4-6] 생활사건의 스트레스가 우울증 발병과 연관된다는 보고는[7] 스트레스, 해마 신경세포의 사멸과 우울증 발병이 서로 밀접하게 관련될 것이라는 가설을 뒷받침해주고 있다. 이 같은 가설은 주요우울장애에서 해마 용적의 감소를 시사한다. 하지만 실제로 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging) 연구에서 해마 용적의 감소는 일관되게 관찰되고 있지 않고 있으며 주요우울장애와 해마 용적의 감소 사이의 관계에 대한 논란은 계속 되고있다.[8-13] 해마의 병리학적인 변화가 생화학적 수준에서의 변화이거나 구조적으로 미세한 변화일 가능성이 있으므로 기존의 자기공명영상으로 해마의 병리학적인 변화를 정확히 측정하는 것은 한계가 있을 것이다.

최근 생체 내 조직의 생화학적 특성과 상태를 비침습적으로 측정하여 뇌 조직의 대사물질에 대한 정보를 알려주는 양성자 자기공명분광(^{1}H-Magnetic Resonance Spectroscopy)이 소개되었다.[15] 양성자 자기공명분광은 NAA(N-acetyl-L-aspartate), Cho(choline containing compounds), Cr(creatine) 등과 같은 생체 내 대사물질 농도를 직접 측정함으로써 신경세포의 기능이나 활성, 세포막 대사 등에 대한 정보를 알 수 있어 생체 뇌에 대한 연구가 어려웠던 정신질환 분야에서 병태생리나 치료기전에 대한 새로운 이해를 넓힐 수 있는 기회를 제공할 것으로 기대되는 새로운 연구 방법이다.[14,15] 그러나 현재까지 우울증 환자들의 해마에 대한 양성자 자기공명분광을 이용한 연구는 매우 적으며, 연구 결과도 서로 달라 우울증과 해마 대사물질 사이의 관계에 대하여 확실한 결론을 내리기는 어려운 상태이다.[16,17] 한편 현재까지의 자기공명영상 연구들은 우울 삽화의 횟수, 이환기간과 같은 주요우울장애의 시간적인 부하(time burden)나 병의 경중도(severity), 신경인지 기능 등 다양한 임상적 특성들이 해마 용적의 감소와 서로 관련될 것을 시사한다.[8-12] 따라서 기존 연구 결과들을 볼 때 해마의 병리학적인 변화가 우울증 진단 자체와 연관되기보다는 다른 임상적인 요인들과 연관성을 가질 가능성을 배제하기 어렵다. 따라서 주요우울장애 환자들의 해마의 병리학적인 변화가 우울증에서 공통으로 나타나는 특징인지 또는 우울증의 경과나 병의 경중도, 인지기능 등과 같은 특정한 임상적인 요인들과의 관련 여부를 알 수 있다면 주요우울장애의 병태생리학적인 기전을 이해하고, 해마의 병리학적인 변화를 예방하기 위한 보다 적극적인 치료적 개입을 시행하는 데에도 도움을 줄 것으로 생각한다.

본 연구자는 주요우울장애 환자와 정상인 해마의 생화학적 특성을 비교하기 위하여 양성자 자기공명분광으로 해마 대사물질을 측정하였다. 그리고 주요우울장애 환자들의 해마 대사물질들과 우울증의 시간 부하, 병의 경중도, 인지기능과 같은 임상적인 특징들 사이의 관계에 대해서도 분석하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 정신과 외래를 방문한 주요우울장애 환자 중 1) 18~55세의 성인 여성으로, 2) 오른손잡이, 3) 현재 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM)-IV[18]의 주요우울장애의 진단기준을 만족시키고, 4) Structured Clinical Interview for DSM IV(SCID)-I[19]에 의해 주요우울장애로 확진된 환자들로, 5) 17문항의 해밀튼 우울증 평가척도(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)[20] 점수가 19점 이상으로 중증의 경중도를 가지며, 6) 본 연구 참여 전 1개월 이상 어떠한 종류의 정신작용 약물(psychotrophic medication)도 복용하지 않은 환자들을 대상으로 하였다. 배제기준으로 1) 증상에 영향을 줄 수 있는 신경과적 질환, 조절이 안되는 고혈압, 심근허혈, 심근경색, 당뇨병, Cushing씨 병 등의 과거력; 2) 알코올이나 기타 약물 남용의 과거력; 3) 경구용 또는 정주 스테로이드 치료의 과거력; 4) 산모나 수유 중인 여성; 5) 주요우울장애 이외에 DSM-IV로 진단되

는 다른 정신질환이 동반 ; 6) 정신병 증상을 가짐 ; 7) 자기공명영상 촬영의 금기에 해당 ; 8) 전기충격치료(electroconvulsive therapy, ECT)의 과거력 등을 가진 환자들은 본 연구에서 제외하였다. 본 연구에는 위 기준에 따라 최종적으로 14명의 우울증 피험자들이 참여하였다. 그리고 정상 대조군으로는 우울증 피험자들과 나이, 교육기간, 우세손 등에서 서로 잘 일치하는 여성으로 본 연구의 배제 기준에 해당되지 않는 12명을 선정하였다. 본 연구의 모든 진행과정과 윤리적인 검토는 연세대학교 의과대학 세브란스병원의 Institutional Review Board에 의해 이루어졌다. 모든 피험자들은 연구에 대하여 설명을 듣고 서면으로 된 사전동의서에 서명을 한 후에 본 연구에 참여하였다.

2. 임상 상태 평가

모든 피험자들의 인구학적인 정보와 우울증을 포함한 임상 정보들은 환자와 가족과의 면담, 의무기록 검토를 통해 수집하였다. 우울증의 시간 부하와 관련된 정보에는 주요우울장애가 발병한 시점(발병 연령), 발병 시점부터 본 연구에 참여하기까지의 기간(이환기간), 우울 삽화의 발병 횟수, 현재 우울 삽화의 기간(현재 삽화기간), 항우울제 치료를 받은 기간(치료기간)과 치료를 받지 않은 기간(비치료 기간)이 포함되었다. 우울증의 경중도는 정신과 의사에 의해 평가되는 17문항의 HDRS와 함께 환자 스스로 자신의 증상을 평가하는 Beck 우울증 척도(Beck Depression Inventory, BDI)를 이용하였다.[20,21]

3. 신경인지기능 평가

우울증 피험자의 전체 지능은 한국판 웩슬러 성인용 지능 검사(Korean - Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised, K - WAIS)[22]의 숫자 외우기, 어휘, 산수, 토막짜기, 모양 맞추기 소검사를 통해 추정되었다. 우울증 피험자들의 해마와 관련된 인지기능은 이전 연구들을 토대로 웩슬러 기억 평가 도구(Wechsler Memory Scale, WMS) 제 3 판,[23,24] Rey - Kim 기억 검사(Rey - Auditory - Verbal Learning Test, AVLT ; Rey - Osterrieth Complex Figure Test, RCFT)[25,26]를 이용하였다. 그리고 해마와 다른 뇌 영역의 기능장애를 구분하기 위해 Color Trails Test(CTT)[27]도 함께 시행하였다.

4. 양성자 자기공명분광의 측정

본 연구에는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단방사선과의 1.5 Tesla의 양성자 자기공명분광(Gyroscan, Phillips Medical System, Best, Netherlands)을 이용하였다. 피험자의 뇌의 구조적 이상은 임상 상태에 대한 정보가 주어지지 않은 진단방사선 전문의가 Axial T1, T2 강조 영상 및 coronal T2 강조 영상을 사용하여 평가하였다. 해마에서의 NAA, Cho, Cr 등의 대사물질 농

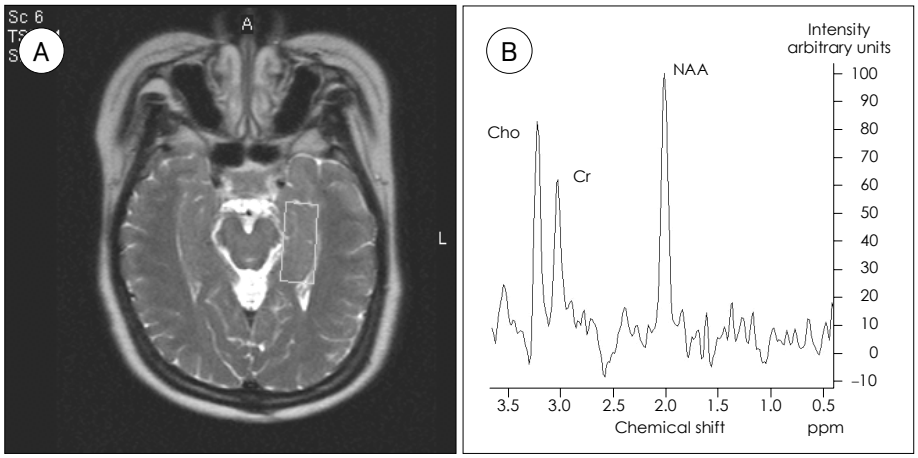

Figure 1. A : Spectra were acquired simultaneously from 1.5×1.0×3.0 cm voxel in the left and right hippocampus. B : Representative ^{1}H-magnetic resonance spectrum corresponding to a 1.5×1.0×3.0 cm^{3} voxel in the left hippocampus. NAA : N-acetyl-L-aspartate, Cr : creatine, Cho : choline containing compounds. Magnetic resonance imaging shows the location of voxels defined for spectroscopy measurements and an example of ^{1}H-magnetic resonance spectra.

도는 같은 양성자 자기공명분광(Gyroscan, Phillips Medical System, Best, Netherlands)과 synergy head coil을 사용하여 측정하였다. 본 연구는 1.5×1.0×3.0 cm^3 크기의 VOI(volume of interest)를 사용하여 분석하였다. Voxel의 위치 선정은 oblique axial T2 강조영상(4,000 msec TR, 105 msec TE, field of view 22×22 cm, slice thickness 5.0 mm, slice gap 0.5 mm)으로 해마의 장축 주행과 평행하게 한 후, voxel이 편측 해마를 최대한으로 포함하도록 위치를 조절하였다(그림 1). Voxel의 위치를 선정한 후에는 PRESS(Point Resolved Spectroscopy) pulse를 이용하여 수분신호를 억제한 스펙트럼을 얻었다(기준척도 : TR, 2,000 msec ; TE, 272 msec ; number of excitation, 128). 스펙트럼 자료의 정량분석은 피험자들의 임상상태를 모르는 연구자가 LC-Model[28]를 이용하여 2.02 ppm의 NAA(N-acetyl-L-aspartate), 3.03 ppm의 Cr(creatine) 및 3.2 ppm의

Table 1. Demographic and clinical variables of the patients with major depressive disorder and matched control subjects

Variable	Controls (N=12)		MDD (N=14)	
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median
Age, years	39.50±10.31	41.50	39.79± 9.70	42.00
Education, years	11.50± 1.73	12.0	11.50± 3.52	11.5
HDRS*	1.33± 1.50	1.50	30.43± 4.11	30.0
BDI*	3.17± 2.66	3.00	27.79± 9.82	27.50
Onset age (years)†	-		31.42±10.22	
Duration of illness (months)†	-		93.57±98.07	
Number of episodes†	-		3.00± 1.96	
Duration of current episode (months)†	-		8.89± 8.45	
Duration of medication (months)†	-		14.00±20.70	
Duration of unmedication (months)†	-		79.57±82.82	

MDD : major depressive disorder, HDRS : Hamilton depression rating scale, BDI : beck depression inventory. * : $p<0.01$ by Mann-Whitney U-test, † : subjects with major depressive disorder

Table 2. Comparison of the ratio of hippocampal metabolites, NAA, Cr and Cho between patients with major depressive disorder and control subjects

Variable	Controls (N=12)		MDD (N=14)	
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median
Left hippocampus				
NAA/Cr	1.82±0.46	1.83	1.80±0.44	1.86
Cho/Cr	0.58±0.28	0.48	0.51±0.07	0.51
Cho/NAA	0.29±0.09	0.28	0.30±0.09	0.26
Right hippocampus				
NAA/Cr	1.79±0.40	1.93	2.16±0.76	1.94
Cho/Cr	0.56±0.11	0.53	0.54±0.22	0.52
Cho/NAA	0.32±0.07	0.29	0.27±0.05	0.28
Total hippocampus				
NAA/Cr	3.57±0.72	3.65	3.96±1.07	3.64
Cho/Cr	1.15±0.39	0.99	1.08±0.26	1.02
Cho/NAA	0.30±0.05	0.63	0.57±0.14	0.55

MDD : subjects with major depressive disorder, NAA : N-acetyl-L-aspartate, Cr : creatine, Cho : choline-containing compounds

Cho(choline containing compounds)의 농도를 각각 구하였다. 구해진 해마의 NAA, Cho 농도는 Cr에 대한 비율로 변환하여 자료 분석에 이용하였다.

5. 통계 분석

우울증 피험자들과 대조군 사이의 인구학적 변수들, 임상 변수들과 해마의 NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA 비율의 비교는 자료들이 정규 분포를 이루지 않기 때문에 자료 특성에 따라 비모수 통계(Mann - Whitney U - test)를 이용하여 분석하였다. 그리고 해마 대사물질 비율들과 인구학적 변수, 우울증의 시간부하, 병의 경중도 및 신경인지 기능 사이의 관계는 Spearman 상관분석으로 분석하였다. 모든 자료 분석은 SPSS 11.0 version(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하였고 통계적인 유의도는 $p<0.05$로 정의하였다.

결 과

1. 인구학적, 임상적 특징들

본 연구에 참여한 피험자들의 인구학적, 임상적 특징은 표 1에 기술되어 있다. 우울증 피험자들과 대조군은 연령이나 교육기간 등에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 우울증의 발병 연령은 31.42±10.22세였고, 첫 발병부터 본 연구에 참여하기까지의 이환기간은 93.57±98.07개월, 현재 우울삽화는 8.89±8.45개월 동안 지속되고 있었다. 우울증 피험자 중 3명은 첫 우울증 삽화였고 나머지 11명은 재발한 우울증으로 이들은 현재 삽화를 포함하여 3.55±1.86회의 우울증 삽화를 경험한 것으로 관찰되었다. 우울증 피험자들은 본 연구에 참여하기 1개월 전까지 약물치료의 누적기간(치료기간)은 14.00±20.70개월, 치료를 받지 않은 누적기간(비치료 기간)은 79.57±82.82개월이었다. 우울증 피험자들의 HDRS 점수는 30.43±4.11, BDI 점수는 27.79±9.82였다.

2. 해마 대사물질 비율들의 비교 및 관련된 임상 특징들

우울증 피험자들과 대조군의 편측 및 전체 해마에서 양성자 자기공명분광으로 측정한 NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA 비율은 두 집단 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다(표 2). 우울증 피험자들의 해마 대사물질 비율들과 관련된 임상 변수들을 찾기 위해 Sprearman 상관관계 분석을 시행한 결과 피험자들의 해마 대사물질 비율들과 나이, 교육 기간에는 서로 유의한 상관관계가 없었다. 우울증 피험자들의 해마 NAA/Cr과 Cho/NAA은 우울증의 이환기간(NAA/Cr, 좌측 $r=-0.681$, $p<0.01$, 우측 $r=-0.605$, $p<0.05$ 전체 $r=-0.724$, $p<0.01$; Cho/NAA, 좌측 $r=0.588$, $p<0.05$, 전체 $r=0.610$, $p<0.05$), 비치료 기간(NAA/Cr, 좌측 $r=-0.753$, $p<0.01$, 우측 $r=-0.630$, $p<0.05$ 전체 $r=-0.770$, $p<0.01$; Cho/NAA, 좌측 $r=0.670$, $p<0.05$, 전체 $r=0.681$, $p<0.01$) 사이에는 각각 유의한 상관관계가 관찰되었다(그림 2). 한편 해마 NAA/Cr는 BDI 점수로 측정한 병의 경중도와 유

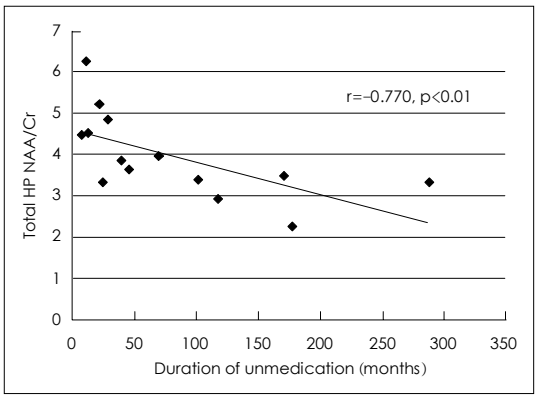

Figure 2. Correlations between duration of unmedication and total (left+right) hippocampal NAA/Cr in subjects with major depressive disorder. HP : hippocampus, NAA : N-acetyl-L-aspartate, Cr : creatine.

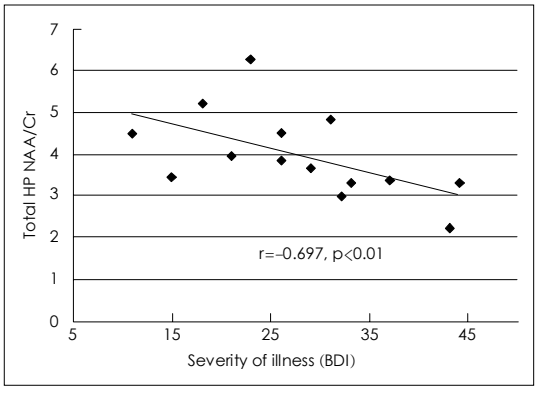

Figure 3. Correlations between severity of illness (BDI) and total (left+right) hippocampal NAA/Cr in subjects with major depressive disorder. BDI : beck depression inventory, HP : hippocampus, NAA : N-acetyl-L-aspartate, Cr : creatine.

의하게 음의 상관관계를 가지고 있었으며(NAA/Cr, 좌측 r= - 0.564, p<0.05, 우측 r= - 0.645, p<0.05 전체 r= - 0.697, p<0.01, 그림 3), 우측 해마 NAA/Cr은 RCFT의 지연회상 점수와 유의한 상관관계를 가지고 있었다(r=0.604, p<0.05). 그러나 우울증 피험자들의 해마 대사물질 비율과 우울증 발병 연령이나 현재 삽화의 기간, 우울 삽화의 횟수 사이에는 통계적으로 유의한 관계가 없었다.

고 찰

본 연구는 주요우울장애 환자들의 생체 해마 대사물질의 농도가 신경세포의 위축이나 신경발생 장애 등으로 인해 정상인과 차이가 있는지를 알아보기 위해 시행되었다. 그리고 우울증 환자들의 해마 대사물질 농도와 관련된 우울증의 임상 특징들도 함께 조사하였다. 본 연구의 주요 결과로는 1) 주요우울장애 환자들의 해마 NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA은 정상 대조군과 차이가 없었다 ; 2) 주요우울장애 환자들의 해마 NAA/Cr은 우울증의 이환기간 및 비치료 기간과 음의 상관관계를 가졌으며, 발병 연령, 현재 삽화기간이나 우울삽화의 횟수와는 관계가 유의하지 않았다 ; 3) 주요우울장애 환자들의 해마 NAA/Cr은 BDI로 측정한 우울증의 경중도, RCFT의 지연회상과 각각 상관관계를 가지고 있었다.

자기공명분광으로 측정되는 주요 대사물질 중 NAA (N - acetyl - L - aspartate)는 성인 뇌의 신경축삭(neuroaxonal) 조직에만 존재하고 있어, NAA 신호는 신경세포의 생활력이나 기능을 반영하는 지표로 이용된다. 따라서 NAA 감소는 신경세포의 사멸과 기능장애를 시사한다.[15,29,30] Cho(Choline - containing compounds) 신호는 trimethylamine residues를 포함한 대사물들, 예를 들어 phosphocholine(Pcho), glycerophosphocholine (GPCho), phosphatidylcholine(PtdCho), sphingomyelin, choline, acetylcholine의 신호들로 이루어져 있다. 특히 신경세포막 인지질인 PtdCho의 원료인 PCho와 세포막 인지질의 분해물질인 GPCho가 전체 Cho 신호의 83%를 차지하고 있어 Cho 신호의 변화는 신경세포막 합성이나 파괴, 분해 같은 세포막 전환 과정에서 변화가 생긴 것을 의미한다.[15,31 - 33] Cr(creatine)은 뇌 에너지 대사원으로 신경세포와 신경아교세포에 위치하며 주로 NAA, Cho 신호에 대한 내적 규준으로 사용된다.[15,34]

본 연구에서는 주요우울장애 피험자들의 해마 대사물질들과 정상 대조군과 각각 유의한 차이를 찾지 못했는데, 이 같은 결과는 우울증 환자의 해마에서 Cho 신호 변화를 보고했던 이전 연구들과 차이가 있었다.[16,17] 이 같은 차이는 본 연구와 기존 연구들 피험자들이 연령, 성, 양극성 우울증의 유무, 정신병 증상의 유무, 정신작용 약물 복용의 여부에 차이가 있었고, 분석에 사용된 ^{1}H - MRS의 기준척도가 다르기 때문일 것으로 생각한다. 따라서 본 연구 결과는 해마 대사물질 변화가 모든 주요우울장애 환자에서 공통적인 특징이 아니거나 또는 우울증 진단 자체와 연관된 특정한 변화는 아닐 가능성을 시사한다. 동물 연구들을 통해 스트레스나 글루코코티코이드가 해마 신경세포의 가지돌기 위축시키거나 새로운 신경발생을 억제하여 또는 직접 신경독성 작용과 신경세포의 자극에 대한 복원력을 감소시킴으로써 다른 자극들에 대한 신경세포의 취약성을 증가시킨다고 알려져 있다. 그리고 우울증에서는 이 같은 스트레스나 글루코코티코이드의 작용에 의해 해마 신경세포가 손상되고, 신경 네트워크 장애가 유발됨으로써 해마가 위축된다는 가설이 제시되었다.[5,6,35] 이 가설을 통해 만성적이고 반복적인 우울 삽화는 시간에 따라 점진적으로 해마 위축을 유발하며 재발 위험도 함께 증가시킬 것으로 추측할 수 있다.[36,37] 본 연구에서 관찰된 우울증 피험자들의 해마 NAA/Cr이 우울증의 전체 이환기간과 음의 상관관계를 가진다고 한 결과는 우울증이 발병한지 오래될수록 해마 신경세포의 손상이나 장애가 더 심하다는 기존의 우울증 가설을 지지하는 결과이다. 그러나 본 연구에서는 해마의 병리학적인 변화와 우울 삽화의 횟수, 현재 삽화 기간의 관계는 유의하지 않아 해마의 변화는 우울 삽화 자체보다는 우울증의 시간 부하와 더 관련되는 것으로 관찰되고 있어 기존 가설과 차이가 있었다. 본 연구에서는 우울증의 누적 기간이나 관해 상태의 누적 기간은 조사하지 않았기 때문에 이번 연구를 통해 우울삽화나 우울증의 시간 부하와 해마 신경세포의 기능, 생활력 사이의 관계에 대해 확정적인 결론을 내리기는 어려우며 앞으로 이들 변수들에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 생각한다.

우울증 환자들의 해마 NAA/Cr과 비치료 기간, 치료

기간 사이에서 관찰된 연관성은 임상적으로 흥미로운 결과이다. 본 연구에서는 우울증 피험자들이 우울증 재발 횟수나 이환 기간에 비해 비교적 단기간 동안만 치료를 받은 것으로 나타나 충분한 기간 동안 우울증 치료가 지속되지 못했을 것으로 추정할 수 있다. 실제로 충분한 기간 동안 지속적으로 항우울제 치료가 유지되지 않으면 우울증 재발과 증상이 지속될 위험이 높아진다고 알려져 있다.[38,39] 그리고 치료를 받는 우울증 환자들의 절반이 정상 기능으로 복귀하지 못하는 가장 큰 이유가 불충분한 치료나 치료의 조기 중단에 있다고 한다.[40] 이 같은 보고들은 결국 우울증 치료가 충분한 기간 동안 유지되지 않으면 역치 미만의 우울증이 지속되어 해마 신경세포 손상도 계속 일어나게 될 것을 시사한다. 본 연구에서 관찰된 우울증 치료를 받지 않은 기간과 해마 신경세포의 기능이나 생활력 저하 사이의 관계는 우울증 치료가 충분한 기간 동안 유지되어야 한다는 것에 대한 신경생물학적인 증거가 될 수 있다.[38-40] 따라서 본 연구 결과는 우울증 치료의 목표에는 증상 호전과 재발 방지 뿐만 아니라 해마 신경세포에 대한 보호 작용도 함께 포함되어야 할 것을 시사한다.

한편 본 연구에서 관찰된 해마 NAA/Cr와 BDI 점수, RCFT의 지연회상 사이의 상관관계는 해마에서 신경세포 손상이 더 심하게 나타날수록 우울증의 정도나 기억력 장애가 더 심할 것을 보여준다. 심한 우울증에서는 글루코코티코이드 농도도 함께 증가하기 때문에,[41] 해마 신경세포와 신경 네크워크는 더 심하게 손상될 수 있는데,[35] 이 같은 과정에 의해 임상적으로 우울증의 경중도나 인지기능의 장애로 나타나는 것으로 생각한다. 그러나 지금까지의 자기공명영상 연구들에서 우울증에서의 해마 용적과 기억력 사이의 연관성은 비교적 일정하게 보고되고 있지만,[8,9,42] 우울증상의 경중도와의 관계는 아직 논란이 되고 있다.[10-12,43] 본 연구는 자기공명영상 연구들과 달리 해마 신경세포와 네트워크의 생화학적인 특성을 측정하였기 때문에 기존 자기공명영상 연구들과 차이가 있는 것으로 생각하며, 본 연구의 결과와 같이 해마 신경세포의 손상과 우울 증상의 경중도, 기억력 사이의 관계를 명확하게 이해하기 위해서는 후속 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 다음과 같다. 첫째, 본 연구에 참여한 피험자들의 수가 적어 본 연구의 결과를 일반화하기 위해서는 제한적이었다. 두번째, 본 연구는 이전 연구들보다 비교적 동일한 표현형을 가지도록 구성하였지만 주요우울장애는 매우 다양한 원인들로 이루어진 상이한 질환일 수 있어,[44] 실제로 피험자들은 원인론적으로는 서로 다른 질환일 가능성을 배제하기 어렵다. 따라서 유전적 취약성이 높은 환자들이나, 치료 저항성 우울증과 같이 원인론적으로 보다 균일한 피험자들을 대상으로 한 연구가 필요하다. 그리고 본 연구는 글루코코티코이드 농도나 HPA axis의 기능을 측정하지 않았는데, 향후 연구에서 현재 우울 삽화의 생물학적인 지표들과 해마 대사물질 농도 사이의 연관성을 평가하게 되면 우울 삽화 자체와 해마 대사물질의 관계를 이해하는데 도움이 될 것으로 본다.

마지막으로 본 연구는 비록 연구에 참여하기 한달 전부터 모든 종류의 정신작용 약물치료를 중단하였지만, 과거에 항우울제를 포함한 정신작용 약물을 사용한 피험자들도 본 연구에 참여하고 있어 약물의 효과가 완전히 통제되지 않았다. 항우울제는 신경보호 작용이나 신경발생 효과를 가질 뿐만 아니라,[4-6,35] 갑자기 항우울제 투여를 중단하면 글루탐산염(Glutamate)이나 HPA axis 시스템을 활성화시킬 수 있기 때문에,[45,46] 해마 신경세포들이 영향을 받아 본 연구의 결과에 영향을 줄 가능성이 있다. 따라서 해마 대사물질들과 임상 특성 사이의 연관성을 보다 잘 이해하기 위해서는 향후 정신작용 약물의 영향을 통제한, 즉 정신작용 약물의 사용 경험이 없는 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하다.

결 론

본 연구는 주요우울장애 환자들과 정상인 사이에 해마 신경세포 기능이나 생활력의 장애를 반영하는 대사물질의 농도에 차이가 있는지를 비교하기 위해 시행되었다. 그리고 우울증 환자들의 해마 대사물질과 임상적인 특징들과의 관계도 함께 조사하였다. 본 연구에서는 주요우울장애 환자와 정상인의 해마 대사물질 비율의 유의한 차이가 관찰되지 않아 우울증 환자에서 해마의 생화학적인 변화가 항상 존재하지 않을 것을 시사한다. 그러나 해마 신경세포의 활성 표지인 NAA/Cr는 우울증의 이환기간

과 비치료 기간, 병의 경중도와 각각 음의 상관관계를 그리고 기억기능과는 양의 상관관계가 관찰되어, 우울증이 발병한지 오래될수록 해마 신경세포 손상과 신경 네트워크 장애가 더 심하고 불충분한 우울증 치료는 신경세포나 신경 네트워크의 손상을 효과적으로 예방하지 못하고 있음을 반영하고 있다. 그리고 해마 신경세포의 생활력이나 기능은 우울증의 경중도나 기억력 장애로 나타날 수 있음을 시사한다. 해마 대사물질과 우울증의 경과, 치료 사이의 관계에 대한 후속 연구를 통해 우울증에서의 해마 신경세포 및 신경 네트워크 사이의 관계에 대한 이해가 필요하다.

중심 단어 : 주요우울장애 · 해마 · 양성자 자기공명분광.

참고문헌

1) Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, *et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.*
2) Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, *et al. The functioning and well being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989;262:914-919.*
3) Murray CJ, Lopez AD. *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-1442.*
4) Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, *et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:12796-12801.*
5) McEwen BS, Magarinos AM. *Stress and hippocampal plasticity: Implications for the pathophysiology of affective disorders. Hum Psychopharmacol 2001;16:S7-S19.*
6) Sapolsky RM. *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry 2000;57:925-35.*
7) Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. *Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the "kindling" hypothesis. Am J Psychiatry 2000;157:1243-1251.*
8) MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, *et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:1387-1392.*
9) Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. *Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 1999;19:5034-5043.*
10) Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, *et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2000;47:1087-1090.*
11) Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ. *Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. Biol Psychiatry 2001;50: 960-964.*
12) Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jager M, *et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. Am J Psychiatry 2002;159:1112-1118.*
13) Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, *et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. Biol Psychiatry 2004;56:101-112.*
14) Lyoo IK, Renshaw PF. *Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. Biol Psychiatry 2002;51:195-207.*
15) Kato T, Inubushi T, Kato N. *Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10: 133-147.*
16) Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, *et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. Psychol Med 2000;30:117-125.*
17) Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. *The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. Arch Gen Psychiatry 2000;57:937-943.*
18) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Association;1994.*
19) 한오수 · 홍진표 역. SCID-I (DSM-IV의 제 1 축 장애의 구조화된 임상적 면담). 연구용 판. 서울: 하나의학사;*2000.*
20) Hamilton M. *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.*
21) 한홍무 · 염태호 · 심영우 · 김교현 · 윤도준 · 정근재. Beck Depression Inventory의 한국판 표준화 연구. 최신의학 *1978; 21:69-75.*
22) 염태호 · 박영숙 · 오경자 · 김정규 · 이영호. K-WAIS 실시요강. 서울: 한국가이던스;*1992.*
23) Martin RC, Hugg JW, Roth DL, Bilir E, Gilliam FG, Faught E. *MRI extrahippocampal volumes and visual memory: correlations independent of MRI hippocampal volumes in temporal lobe epilepsy patients. J Int Neuropsychol Soc 1999;5:540-548.*
24) Trenerry MR, Jack CR Jr, Cascino GD, Sharbrough FW, So EL. *Bilateral magnetic resonance imaging-determined hippocampal atrophy and verbal memory before and after temporal lobectomy. Epilepsia 1996;37:526-533.*
25) 김홍근. Rey-Kim 기억검사 해설서. 대구: 신경심리;*1999.*
26) Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrews D, Desmond P, Hopper J. *Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. Seizure 1997;6:213-218.*
27) D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T. *Colour trails test professional manual. Psychological Assessment Resources. FL: Odessa;1996.*
28) Provencher SW. *Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. Magn Reson Med 1993; 30:672-679.*
29) Tsai G, Coyle JT. *N-acetyl-aspartate in neuropsychiatric disorders. Prog Neurobiol 1995;46:531-540.*
30) Birken DL, Oldendorf WH. *N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. Neurosci Biobehav Rev 1989;13:23-31.*
31) Boulanger Y, Labelle M, Khiat A. *Role of phospholipase A (2) on the variations of the choline signal intensity observed by 1H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. Brain Res Brain Res Rev 2000;33:380-389.*
32) Bluml S, Zuckerman E, Tan J, Ross BD. *Proton-decoupled 31P magnetic resonance spectroscopy reveals osmotic and metabolic disturbances in human hepatic encephalopathy. J Neurochem 1998;71:1564-1576.*
33) Rothman DL. *1H-NMR studies of human brain metabolism and physiology. In: Gillies RJ, editor. NMR in physiology and biomedicine. New York: Academic press, Inc;1994. p.353-370.*
34) Klunk WE, Xu CJ, Panchalingham K, McClure RJ. *Analysis of magnetic resonance spectra by mole percent: Comparison to*

absolute units. Neurobiol Aging 1994;15:133-140.
35) Duman RS. *Synaptic plasticity and mood disorders. Mol Psychiatry 2002;7:S29-S34.*
36) Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. *Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Biol Psychiatry 2001;50:260-265.*
37) Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. *Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3908-3913.*
38) Keller MB. *Long-term treatment of recurrent and chronic depression. J Clin Psychiatry 2001;62:S3-S5.*
39) Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, *et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 1990;47:1093-1099.*
40) Zajecka JM. *Treating depression to remission. J Clin Psychiatry 2003;64:7-12.*
41) Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA, Orsulak PJ, Weissenburger JE, Fulton CL, *et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. Biol Psychiatry 1997;41:915-928.*
42) Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. *Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 1998;172:527-532.*
43) Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, *et al. Hippocampal volume in geriatric depression. Biol Psychiatry 2000;48:301-309.*
44) Duffy A, Grof P, Robertson C, Alda M. *The implications of genetics studies of major mood disorders for clinical practice. J Clin Psychiatry 2000;61:630-637.*
45) Harvey BH, Jonker LP, Brand L, Heenop M, Stein DJ. *NMDA receptor involvement in imipramine withdrawal-associated effects on swim stress, GABA levels and NMDA receptor binding in rat hippocampus. Life Sci 2002;71:43-54.*
46) Michelson D, Amsterdam J, Apter J, Fava M, Londborg P, Tamura R, *et al. Hormonal markers of stress response following interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Psychoneuroendocrinology 2000;25:169-177.*