# 폭력과 자살의 병리와 치료에서 세로토닌의 역할

정 인 원*†

# Role of Serotonin in the Pathology and Treatment of Violence and Suicide

**In-Won Chung, M.D.*†**


## ABSTRACT

Along with psychosocial factors of suicide, biological backgrounds of suicide are explored by extensive works mostly on biological markers, neurobiological models, genetic bases, and relationships with aggression and violence.

The biology of suicide confers on neurotransmitters in central nervous system exploring metabolites, receptor binding affinities, neuroendocrine challenge tests in brain, cerebrospinal fluid, blood and etc.

The major concerns with suicide are focused mainly on serotonin system : low CSF 5-HIAA concentration, higher 5-$HT_2$ receptor binding, and blunt prolactin response to fenfluramine.

Postmortem study, in vivo study, genetic contributions, and some other issues such as suicidal methods, serum cholesterol, alcohol, and selective serotonin reuptake inhibitors are reviewed and discussed.


**KEY WORDS** : Suicide · Serotonin · Biologic marker.

## 서 론

Suicide 연구는 self-directed behavior의 원인을 사회, 심리적 문제로서 1960년대까지도 의도성과 죽음을 의미하는 인간의 이상행동으로 다루어져 왔으며, 자살과 관련한 심리학적 변인으로는 절망감, 자살 의도, 우울등이 연구되었다.

한편, 우울증, 정신분열병등 특정 정신 장애에서 자살이 빈번하게 동반되며 이러한 정신 장애가 생물학적인 배경을 갖고 있음을 시사한 이후 자살의 생물학적 배경에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔는데, 지금까지의 연구 방향은 생물학적 표식자, 자살 행동의 신경생물학적 모형, 유전적 소인, 공격성과의 관련성 등으로 진행되어 왔다. 연구는 주로 사후 brain 및 뇌척수액, blood platelets등에서 세로토닌을 주로한 신경전달물질을 대상으로 metabolites, receptor binding study, neuroendocrine challenge study 및 뇌파 연구등이 이루지고 있다(Asberg 1976).

그러나 아직까지 일정한 자살율이 지속되는 것은 사회, 심리 및 생물학적 원인론 연구와 치료적 개입에 의한 여러 가지 관련 변인에 대한 연구가 지속되고 있지만 성공적이지 못하기 때문이다. 또한 suicide의 risk factor로써 biological marker를 추적하는 것은 자칫 overpredicting의 우려가 있으며 따라서 psychosocial, psychological, clinical assessment등을 종합하여 판단해야 한다(Pandey 등 1995).

Suicide와 관련한 정신장애로는 depression이 가장 밀접한 정신장애이며 자살에 대한 연구도 우울증 환자를 대상으로 이루어지고 있다(Mann 1992). 정신분열병에서도 20%까지 자살 행동이 빈번하며 이는 주로 우울증상과 관련있어서 중추신경계 세로토닌 기능의 이상을 시사하고 있다(Cooper등 1992). Verkes 등(1996)은 bulimia nervosa에서도 자살시도가 많은데, 이는 자살시도자에서 보이는 충동성과 자신을 향한 공격적 행동등과

*충북대학교 의과대학 신경정신과학교실
*Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea*
†교신저자 : 정인원, 360-763 충북 청주시 흥덕구 개신동 62
전화) (0431) 69-6364, 전송) (0431) 67-7951

유사하며 경계성 성격 장애를 동반하는 환자에서 platelet 5HT의 활성도 이상을 시사하였다. 그외에 mania, personality disorder, alcohol dependence등에서 자살이 많이 발생하고 있다(Mann 1992).

Serotonin system과 관련한 정신장애는 schizophrenia, affective disorders, violence, impulsivity, suicide, Tourette's syndrome등이 보고되고 있다(Gelernter 1995).

본 소고에서는 suicide 및 violence와 관련한 세로토닌 가설에 국한하여 지금까지 알려진 연구 결과들을 paper review 중심으로 정리하고자 한다.

### 1. Post-mortem study

#### 1) Serotonin and metabolites in brain

Suicide 환자의 뇌내 monoamine 또는 metabolite연구는 1960년대 중반부터 postmortem 연구의 결과가 보고되기 시작하였으며 특히 사망직전의 depressive state와 연관이 있을 것으로 알려져 왔다. suicide victims을 대상으로 brain내의 monoamine과 대사산물을 조사한 연구에서 Lloyd(1974)는 brainstem내 raphe region을 직접 비교하였을 때 의미있는 차이를 발견하였으며 Asberg(1987)도 brainstem에서 catecholamine 농도는 변화없이 indolamine 농도의 감소를 보고하였다. 그외에도 많은 연구에서 정상인에 비하여 brain stem에서 serotonin과 5-HIAA 농도가 낮았으며(Shaw 1967 ; Bourne 1968 ; Pare 1969 ; Lloyd 1974 ; Cochran 1976 ; Beskow 1976 ; Korpi 1983), 이러한 소견은 임상적 진단과는 무관하며 자살과 관련한 생물학적 변화의 모형으로 제기되었다.

사후 뇌 연구는 사망 시간과 방법, 약물치료여부, 사망후 발견되기까지의 amine 또는 metabolite의 decay등의 변수가 문제가 될 수 있으며, 특히 serotonin은 circadian variation 및 seasonal fluctuation(Pine등 1995)이 있다. 그리하여 Korpi(1983) 등은 사망시간을 보정하였으며 그 결과 suicide victim의 hypothalamus에서 serotonin 농도의 저하등 동일한 결과를 보게 되었다.

#### 2) Receptor binding study

사후 대뇌 조직의 수용체 결합 연구는 사망직전의 신경체계의 기능적 상태를 반영한다고 하겠으며, imipramine과 paroxetine을 이용한 presynaptic study에서는 일부를 제외하고는 대체로 control에 비하여 serotonin transporter binding site의 감소를, ketanserine을 이용한 postsynaptic study에서는 frontal cortex에서 $5HT_2$ receptor수의 증가를(Stanley 1983 ; Arora 1989 ; Arango 1990 ; Biegon 1990 ; Laruelle 1993) 보였다.

이는 presynaptic function의 저하에 동반하여 compensatory postsynaptic up-regulation을 보이고 있으며 다음단계의 신호전달체계에서 높은 PI hydrolysis를 보이는 것(Simonsson 1991)과도 일치한다.

### 2. *In vivo* studies

#### 1) Serotonin metabolites in CSF

Monoamine turnover는 뇌척수액에서 측정하며, 특히 serotonin은 그 대사산물로 뇌척수액에서 5-HIAA를 측정하며 이는 전두엽등 brain cortex의 5-HIAA 농도를 반영하는 것으로 알려져 있다(Stanley 1985). 뇌척수액에서의 5-HIAA 농도는 endogenous depression에서도 이중양(bimodal)으로 나타난다.

자살기도자의 특성은 자살수행자보다는 복합적으로 나타나고 있어서 자살기도자의 특성이 일정하지 않은 이유가 되고 있다. 대체로 자살기도자에서 CSF 5-HIAA 농도가 낮으며 이들에서 좀 더 적극적이고 과격한 방법들을 사용하는 것으로 알려져 있다. Asberg(1976)에 의하면 자살기도자에서 CSF 5-HIAA 농도가 낮은 집단이 있는데, 자살기도자가 낮은 5-HIAA 집단의 40%에서, 정상 5-HIAA 집단의 15%에서 나타나며, 우울증 환자의 경우 자살기도자의 53%에서, 자살기도가 없는 환자의 23%에서 낮은 CSF 5-HIAA 농도를 보였다(Asberg 1981). 이는 모든 자살 기도자에서 뇌척수액 5-HIAA 농도가 낮은 것은 아님을 의미하고 있어서 자살기도자중에서 serotonin의 낮은 활성도와 관련이 있는 아형집단의 존재를 시사하고 있다(Mann과 Malone 1997).

또한, 자살 시도의 예측인자로써 기분 장애뿐아니라 이전의 자살 시도가 지적되고 있는데, 자살 시도자에서의 자살 위험성(suicide risk)은 약 9배정도까지 높게 나타난다. 자살 시도자들을 대상으로 향후 1년이내에 자살을 수행하는 자살 위험성(1-year mortality from suicide)을 조사한 결과 기준 시점에서 낮은 뇌척수액 5-HIAA 농도를 가진 환자들이(17%-Nord-strom 1994 ; 20%-Traskman 1981 ; 25%-Roy 1986) 정상 뇌척수액 5-HIAA 농도의 대조군에(7%-Nordstrom 1994 ; 0%-Traskman 1981 ; 18%-Roy 1986) 비하여 높았다.

그리하여, 뇌척수액 5-HIAA 농도가 자살의 위험성에 대한 예측 변인으로 시사되며(Nordstrom 1994), 약물 과량 복용등에 의한 방법보다는 치명도가 높은 과격한(violent) 방법에 의한 자살 시도가 많았으며(Traskman-Bendz 1993), 이는 양극성 장애를 제외한 정신분열병이나 성격장애등에서도 유사한 양상으로 나타나고 있다.

#### 2) Receptor binding study

Pandey(1995)등이 platelet에서 5-$HT_{2A}$ receptor의 증가를 보고하면서 state biological marker가 될 수 있으며 이는 정신장애의 임상 진단과 상관없었다고 하였다. 자살기도와 자살의도의 경우는 구분이 되지 않았으며 과거 시도보다는 최근의 시도

와 관련이 있음을 시사하였다. Platelet과 brain의 $5HT_{2A}$ 수용체는 동일한 약리학적 특성을 갖고 있을 뿐 아니라 동일한 유전적 조절을 받고 있는 것으로 알려져 있어서 더욱 신뢰성을 갖고 있다(Cook등 1994). 이러한 $5HT_{2A}$ 수용체 수의 증가의 기전에 대하여는 첫째로 postsynaptic $5HT_{2A}$ 수용체의 compensatory up-regulation을 들 수 있으나 Conn(1986)등과 Sanders-Bush(1990)등에 의하면 5HT의 노출량에 의한 수용체 수의 증감을 직접적으로 $5HT_{2A}$ 수용체에 적용하는데 문제점을 제기하고 있다. 즉 다른 신경전달물질에 의한 영향이나 neuroendocrine 체계에 의한 영향으로 우울증에 나타나는 cortisol의 증가가 수용체의 증가를 유도할 수도 있다는 것이다.

#### 3) Serotonin transporter

Serotonin transporter는 시냅스전 신경세포막에서 sodium 의존성 세로토닌 흡수에 작용함으로써 세로토닌 신경전달과정의 최종단계에 중요한 역할을 하고 있다. 이는 imipramine, fluoxetine, paroxetine등의 항우울제 및 신경독성의 작용기전과도 관련이 있으며 우울증(Briley 1980 ; Nemeroff 1992) 및 자살자(Perry 1983 ; Stanley 1982)에서 혈소판 serotonin transporter의 감소(Coppen 1978 ; Meltzer 1981 ; Scott 1979)와 뇌 및 혈소판의 세로토닌 흡수부위에서 imipramine 및 paroxetine의 결합이 감소되어 있음이 보고되고 있다.

그러나 최근 PCR을 적용하여 chromosome 17내의 serotonin transporter 유전자의 일차적 구조를 추적한 연구에서는 serotonin transporter의 일차적 구조와는 자살 및 우울증과의 직접적인 관련성은 확인할 수 없었다. 다만 우울증등의 장애가 해당 유전자의 일차적 구조보다는 serotonin transporter의 expression을 조절기능의 이상으로 볼 때 promoter/enhancer내의 조절 sequence에 문제가 있는 것으로 추정할 수도 있다(Lesch 1995).

### 3. Genetic contributions

Serotonin metabolism과 관련하여 serotonin-dependent behavior를 modulate하는 genes은 tryptophan hydroxylase, aromatic L-amino acid decarboxylase, serotonin transporter, several serotonin receptors, monoamine oxidase A and B 등이 논의되고 있다.

여러 가족력 조사에서 suicide와 affective disorder가 강한 familial loading을 갖고 있음을 시사하고 있는데, trait marker로써 유전 인자들을 추적하는 연구가 최근에 많이 시행되고 있다. suicide와 관련하여 TPH가 세로토닌 합성과정에 ratelimiting enzyme으로써 TPH gene이 일차적인 연구의 대상이 되었다.

Nielsen(1994)등은 serotonin에 의하여 조절된다고 생각하는 자살 행동등에 유전자가 영향을 줄 수 있다는 전제아래 tryptophan hydroxylase(TPH) polymorphism을 이용하여 suicide 및 5-HIAA 농도를 조사한 연구에서 TPH genotype이 자살 시도와 낮은 CSF 5-HIAA 농도와 관련성을 보고하였다. 그러나, Abbar(1995)등은 일련의 연구에서 TPH locus의 Ava II/C2-38 polymorphism을 비교하였으나 자살자와 대조군에서 allele의 분포의 차이를 발견하지 못하였는데, 좀더 많은 환자들을 대상으로한 추시가 진행되기를 기대한다.

### 4. Other issues

#### 1) Suicide methods

Suicide를 self-directed aggression으로 이해하고 있으며, disturbed serotonin metabolism이 aggression 또는 impulsive behavior에 관여하고 biological correlates로 violent method 환자에서 뇌척수액 5-HIAA 농도가 낮았으며(Stanley 1986 ; Roy 1990 ; Apter 1991), 낮은 뇌척수액 5-HIAA 농도가 자살을 예측할 수 있음을(Nordstrom 1994) 시사하면서 suicide의 치명도(lethality)의 생물학적 배경에 대한 관심을 가지게 되었다. Strengel(1973)은 자살 기도를 failed suicide와 pseudocide(parasuicide, suicide gesture)로 구분하여 failed suicide는 자살계획의 경우와 함께 구조 가능성이 적어서 높은 치명적 시도이며, pseudocide는 충동적이며 무계획적인 시도로 정의한바 있다. 자살 시도의 방법으로 non-violent method로는 drug overdose 및 superficial wrist cut등을, violent method로는 burning, hanging, drowning, jumping등으로 나누고 있다.

Mann과 Malone(1997)은 자살 계획(planning)과 치명적인 시도(lethal attempt)가 있는 경우에 뇌척수액 5-HIAA 농도가 낮았으며 동시에 세로토닌 기능을 측정하는 fenfluramine에 의한 prolactin 반응이 저하되어 있어서 자살 시도의 lethality와 세로토닌 활성도의 연관성을 제시하여 뇌척수액 5-HIAA 농도가 자살의 심각성을 구분함으로써 자살을 예측할 수 있는 중요한 변인임을 시사하였다.

한편, 자살 방법은 이러한 생물학적인 소인보다는 자살 현장에서 사용이 용이한 방법과 개인적 성향에 좌우되는 것으로 주장되기도 한다(Davidson 1986 ; Bill-Brahe 1994 ; Markush 1984 ; Oliver 1972 ; Sloan 1990).

#### 2) Alcohol and violence, aggression

Violent behavior를 보이는 사람에서 뇌척수액 5-HIAA 농도의 저하가 보고되면서 violence 및 aggression 등의 생물학적 변인에 대한 관심이 높아졌다. 특히 violent crime을 중심으로한 연구에서 상당수에서(24  85%) alcohol이 관여하고 있음이 알려지면서 alcohol에 의한 serotonin 대사의 영향에 대한 연구가 진행되었다.

Alcohol에 의한 공격성은 해방현상(disinhibition)과 각성이론(arousal)으로 설명하고 있으며, alcohol에 의한 생물학적 영향은 억제성 GABA 신경전달체계의 증가 및 NMDA 수용체를 통한 흥분성 신경전달체계의 저하, 일시적 세로토닌 분비의 증가에 의한 세로토닌 저장의 고갈을 유도하는 것으로 되어 있다(Virkkunen 1993). 이러한 GABA 및 NMDA 신경전달체계에 대한 alcohol의 영향은 alcohol에 의한 항불안효과를 기대할 수 있으며, 금단증상에서 보이는 불안 및 경련 역치 저하등을 유발한다. 또한 alcohol의 세로토닌에 대한 영향으로는 충동성 및 공격성과 연관이 있다는 것이다.

Alcohol에 의한 violence 유발과정으로는 alcohol에 의한 항불안효과가 처벌과 보상실망에 따른 반응을 감소시킴으로써 공격성의 가능성을 높일 수도 있다. 또한 Linnoila(1986)는 alcohol에 의한 중추신경계 세로토닌 대사의 이상 및 혈당 대상의 이상이 공격성과 난폭성을 포함하는 충동성을 유발한다는 이론을 제시하였다(Fig. 1). alcohol에 의한 만성적인 효과로써 뇌척수액 5-HIAA 농도의 감소에 의한 중추신경계 세로토닌의 결함으로 diurnal activity rhythm과 당 대사 이상을 초래하여 충동성을 유발한다는 것이다. 추적 조사 및 가족력 조사에서 뇌척수액 5-HIAA 농도의 저하와 저혈당이 alcohol에 의한 violent crime을 예측할 수 있다는 점에 근거한다. 실제로 impulsive violent offender의 경우 당부하 검사에서 정상인에 비하여 혈당이 낮게 나타나는데, 혈청 인슐린 및 glucagon농도의 차이는 없어서 insulin sensitivity의 증가로 시사되고 있다.

Alcoholism 및 antisocial, suicidal behaviors는 상호 연관이 많이 논의되고 있는 문제로 아직은 heterogenous하고 causally complex를 구성하고 있지만 뇌척수액의 5-HIAA농도를 근거로 동일 집단 환자를 추출할 수 있으며 충동적인 alcoholic violent offender에서 낮은 CSF 5-HIAA 농도를 보이고 있다. 이렇게 alcoholism에서 나타나는 중추신경계 세로토닌 대사이상은

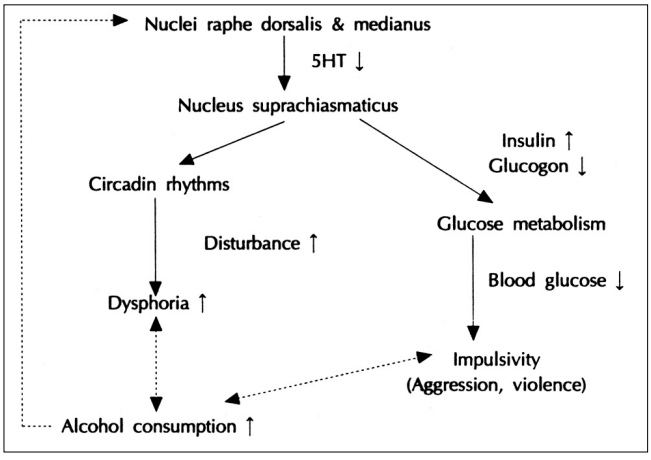


**Fig. 1.** Proposed pathogenesis of impulsivity.

최근 선택적인 세로토닌 효현제(fluoxetine, zimelidine, citalopram, viqualine)들이 problem drinking을 감소시킨다는 보고와 함께 SSRI가 우울증 치료뿐 아니라 depressed 및 suicidal alcoholism의 치료에 효과적임을 시사하고 있다(Cornelius 1993).

### 3) Dietary cholesterol and suicide

Muldoon(1990)이 cholesterol 조절과 관련한 6 연구들을 종합하여 meta-analysis 방법으로 분석한 결과 cholesterol 저하 약물이나 식사 조절은 혈청 cholesterol의 감소시킴으로써 관상동맥 질환에 의한 사망이 감소됨을 밝힌바 있다. 그러나 같은 연구에서 전체 사망률의 감소가 동반되지 않았는데, 이는 자살 및 violence에 의한 사망이 증가에 의한 것을 알게 되었다. 또한 Kaplan(1990, 1994)은 monkey에서 cholesterol 및 포화지방이 낮은 음식을 먹게 한 결과 이들에게서 공격성이 증가함을 알게 되면서 혈청 cholesterol 및 중추신경계 세로토닌 활성도, 사회적 행동간의 연관성을 제시하였다. Virkkunen(1979, 1983, 1984)은 반사회적 성격 또는 공격성 행동 장애가 있는 사람들이 blood cholesterol 농도가 낮았으며 특히 alcohol에 의한 intoxication 때 cholesterol 농도가 낮은 사람들이 보다 violent함을 보고한 바 있다. 이러한 연구는 혈청 cholesterol 농도와 자살과의 관련성에 대한 논의를 제공하였는데, 말하자면 lipid 대사와 관련한 생화학적 변화가 공격성등의 행동에 미치는 영향에 대한 연구의 근거를 시사한다고 하겠다.

Engelberg(1992)가 cholesterol 농도와 자살 및 violence와 관계를 serotonin 대사와 연계하여 생리학적 기전을 제시하였다. 대뇌 세로토닌 대사의 이상은 충동 조절의 곤란을 가져오며 이는 결과적으로 자살 및 공격성을 유발하는데 혈청 cholesterol 농도가 serotonin 신경전달과정에 영향을 미친다. 즉 혈청 cholesterol 농도의 감소는 신경세포막에서 lipid microviscosity를 저하시키고 이는 세포막의 세로토닌 수용체 노출을 감소시켜서 혈액에서 세로토닌의 흡수를 감소시킴으로써 신경세포내로 세로토닌의 유입이 저하된다는 것이다.

그러나, 이러한 가설은 너무 단순화하였다는 지적을 받아왔는데 주로 Muldoon의 연구 결과를 근거로 하였으나 meta-analysis 자체에 의한 오류의 가능성을 배제할 수가 없으며, 반사회적 성격이나 공격성 행동 장애등과 같은 변인들은 state marker라기 보다는 trait marker의 가능성이 많아서 biological marker로서의 근거가 불분명하다. 또한 Pekkanen등(1989)과 Smith등(1990)은 장기간의 추적조사에서 혈청 cholesterol 농도와 자살 및 violence에 의한 사망과의 관련성이 없음을 보고한바 있다. 한편 Hawton과 Cowen(1993)은 우울증이 식욕저하와 체중감소로 인한 혈청 cholesterol 농도의 저하를 수반할 수 있는데 우울증 자체가 자살의 가능성이 더 높은 것으로 지적하고 있다. Sa-

ntiago와 Dalen(1994)은 혈청 cholesterol 농도가 장기적으로 낮은 경우와 최근에 낮춘 경우에서 사망률이 다른 점을 들어 혈청cholesterol 저하만으로 설명할 수는 없으며, 혈청cholesterol 저하 약제의 부작용의 가능성, 혈청cholesterol 농도 저하상태에서 혈소판의 세로토닌 흡수가 증가되어 혈중 세로토닌의 감소의 가능성 등을 제시하고 있다.

#### 4) SSRI and suicide

항우울제가 우울증의 호전과 더불어 자살생각을 억제하는데, 이는 자살생각이 우울증의 주요 증상임에 근거하고 있다. 그러나 항우울제들간에도 자살생각에 대한 효과가 다른 것으로 알려지고 있어서 결과적으로 zimelidine, fluoxetine, fluvoxamine등과 같은 SSRIs 들이 자살생각에 대한 치료효과가 높은 것으로 소규모 비교 연구나 meta-analysis등에 의하여 입증되었다(Montgomery 1992).

한편, maprotiline을 포함한 일부 항우울제들이 오히려 자살행동을 증가시키는 효과가 있으며(Feuerstein과 Jakisch 1986 ; Montgomery 1988), 이는 fluoxetine 치료에서도 자살생각을 유발하거나 악화시키는 경우가 있었다(Dasgupta 1990 ; Masand 1991 ; Teicher 1990). 이들 연구에서는 fluoxetine 이외에도 다른 약물이나 정신치료등이 병행하였기 때문에 항우울제에 의한 효과로 단정하기는 어려지만, 항우울제에 의하여 자살생각이 악화되는 집단이 존재하는지에 대한 의문을 제기하기도 하였다. 자살생각등의 검사 점수가 치료과정중에 증가하는 것은 자살생각이 지속적이기 보다는 유동적으로 나타나기 때문으로 약물에 의한 효과를 비교하기 위해서는 placebo등 대조군과의 비교가 필수적이다. 항우울제의 비교 연구에서 placebo 투여군에서는 22%에서, fluvoxamine은 6.4%, imipramine은 7.5%에서 자살관련 점수의 증가를 보여서 실제로는 항우울제가 자살생각의 유발을 억제하고 있음을 알 수가 있다(Table 1). 또한, 자살가능성이 높거나 HDRS 점수가 25점이상인 중증 우울증에서의 치료효과가 fluvoxamine에서 imipramine과 placebo에 비하여 높았다. 지금까지의 연구결과 SSRI는 자살생각을 감소시키고 자살생각의 유발을 억제함으로써 자살생각이나 가능성이 있는 환자의 치료에 유용할 것임을 시사하고 있다.

#### 5) Degenerative illness and suicide

Huntington's disease등을 포함한 치매 및 기질성 뇌 증후군에서 suicide가 증가한다고 보고되어 있으나(Murphy 1986), 세로토닌 신경전달의 이상을 증거하는 소견을 아직은 부족하며 Alzheimer type의 dementia에서도 suicide의 증가가 보고된 바 없다.

#### 6) Elderly and suicide

많은 suicide 연구가 노령층에 대한 자료가 적은데 70대 연령

**Table 1.** Increase in suicidality during treatment in the 230 'low risk' patients with scores of 0 to 2 on the Hamilton Depression Rating Scale suicide item

| Treatment | No. of patients | No increase | Increase to a score of 3 or 4 |
|---|---|---|---|
| Fluvoxamine | 78 | 61 | 5** |
| Imipramine | 80 | 63 | 6* |
| Placebo | 72 | 47 | 16 |

*p <0.05 : imipramine superior to placebo
**p <0.01 : fluvoxamine superior to placebo

이후 자살율이 급증하여 이에 대한 원인 분석이 필요하며 aging에 따라 대뇌의 atrophy와 함께 신경전달물질 및 효소대사의 변화를 시사하여 중년 성인의 결과를 바로 적용하기는 어려운 점이 있어서 고령층을 대상으로한 독립된 이론에 대한 연구가 시급한 실정에 있다(Rifai 1992). Samorajski(1977)는 post-mortem studies에서 cingulate gyrus에서 세로토닌의 감소와 medulla oblongata에서는 증가함을 보고한 바 있다. 대체로 biogenic amine enzyme system은 연령에 따라 감소하는 것으로 되어 있으나, MAO-B는 예외로 brain region에서 증가함을 보이고 있다.

## 결 론

세로토닌 체계와 관련한 생물학적 변인들이 자살과 상관관계가 있음이 시사되고 있다. 현재까지 소위 생물학적 표식자의 가능성으로 제시되고 있는 변인들로는 낮은 뇌척수액 5-HIAA 농도 및 혈소판 5-$HT_2$ 수용체 증가, 세로토닌 효현제(fenfluramine)에 의한 prolactin 분비 저하등이 있다. 실제로, 세로토닌계 약물이 우울증 및 자살의 치료 및 예방에 임상적으로도 효과를 보이고 있다.

그러나 아직은 이들 변인들이 trait 또는 state marker로써의 논란이 지속되고 있으며, 모든 자살자 및 자살기도자에서 나타나는 것은 아니어서 세로토닌 체계의 이상과 관련하여 자살의 일부 집단의 특성을 반영하고 있음에 국한하여야 할 것으로 판단된다. trait marker 추적으로 최근에 진행되고 있는 세로토닌과 관련한 유전자 연구에서는 아직까지 이렇다고 할만한 결론을 내고 있지는 못하지만 지속적인 연구 과제로써 관심의 대상이 되고 있다. 또한 세로토닌 대사가 중추신경계에서 여러 다른 물질들과 함께 복합적으로 뇌 기능의 조절을 담당하고 있기 때문에 다른 신경전달물질등의 역할에 대한 논의도 필요할 것으로 보인다.

이러한 생물학적 변인들은 자칫 자살의 위험성을 과도하게 예측할 가능성도 있으며, 자살의 평가나 예측을 논의할 때는 심리적, 환경적 변인들과 함께 주의를 기울일 필요가 있다.

## 참고문헌

**Abbar M, Courtet P, Amadeo S, Caer Y, Mallet J, Baldy-Moulinier**

**M, Castelnau D, Malafosse A(1995)：***Suicidal behaviors and the tryptophan hydroxylase gene. Arch Gen Psychiatry 52：846-849*

**Arango B, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ(1990)：***Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT2 and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 47(11)：1038-1047*

**Beskow J, Gottfries CG, Roos BE, Winblad B(1976)：***Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain；post mortem studies in a group of suicides and in a control group. Acta Psychiatr Scand 53：7-20*

**Cooper SJ, Kelly CB, King DJ(1992)：***5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. Lancet 340：940-941*

**Cornelius JR, Salloum IM, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Ehler JG, Mann JJ(1993)：***Fluoxetine trail in suicidal depressed alcoholics. Psychopharmacol Bull 29：195-199*

**Dasgupta K(1990)：***Additional case of suicidal ideation associated with fluoxetine. Amer J Psychiatry 147：1570*

**Engelberg H(1992)：***Low serum cholesterol and suicide. Lancet 339：727-729*

**Gelernter J, Pakstis AJ, Kidd KK(1995)：***Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. Hum Genet 95：677-680*

**Hawton K, Cowen P, Owens D, Bond A, Elliott(1993)：***Low serum cholesterol and suicide. Brit J Psychiatry 162：818-825*

**Kaplan JR, Manuck SB(1990)：***The effects of fat and cholesterol on aggressive behavior in monkeys. Psychosom Med 52：226-227*

**Kaplan JR, Shively CA, Fontenot B, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ(1994)：***Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. Psychosom Med 56：479-484*

**Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE(1993)：***Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 50：810-818*

**Lesch KP, Gross J, Franzek E, Wolozin BL, Riederer P, Murphy DL(1995)：***Primary structure of serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. Biol Psychiatry 37：215-223*

**Masand P, Gupta S, Dewan M(1991)：***Suicidal ideation related to fluoxetine treatment. New England J Med 324：420*

**Montgomery SA(1992)：***Suicide and antidepressants. Drugs Suppl (2) 43：24-31*

**Montgomery SA, Lambert MT, Lynch SPJ(1988)：***The risk of suicide with antidepressants. Intern Clin Psychopharmacology Supp (2)3：15-24*

**Muldoon MF, Manuck SB, Mattews KA(1990)：***Lowering cholesterol concentrations and mortality：a quantitative review of primary prevention trials. Brit Med J 301：309-314*

**Mann JJ, Malone KM(1997)：***Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. Biol Psychiatry 41：162-171*

**Mann JJ, Arango V(1992)：***Integration of neurobiology and psychopathology in a unified model of suicidal behavior. J Clin Psychopharmacol 12 (suppl)：2S-7S*

**Nielsen D, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M(1994)：***Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydoxylase polymorphism. Arch Gen Psychiatry 51：34-38*

**Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M(1994)：***CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. Suicide Life Threat Behav 24：1-9*

**Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM(1995)：***Platelet serotonin-2A receptors：a potential biological marker for suicidal behavior. Am J Psychiatry 152：850-855*

**Pekkanen J, Nissinen A, Punaar S, Karvonen MJ(1989)：***Serum cholesterol and risk of accident or violent death in a 25 year follow-up：the Finnish cohorts of the seven countries study. Arch Intern Med 149：1589-1591*

**Pine DS, Trautman PD, Shaffer D, Cohen L, Davies M, Stanley M, Parsons B(1995)：***Seasonal rhythm of platelet [$^3$H]imipramine binding in adolescents who attempted suicide. Am J Psychiatry 152(6)：923-925*

**Rifai AH, Reynolds CF, Mann JJ(1992)：***Biology of elderly suicide. Suicide and Life-Threatening Behavior 22(1)：48-61*

**Santiago JM, Dalen JE(1994)：***Cholesterol and violent behavior. Arch Intern Med 154：1317-1321*

**Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Patel C(1990)：***Lowering cholesterol concentrations and mortality. Br Med J 301：552*

**Teicher MH, Glod C, Cole JO(1990)：***Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. Amer J Psychiatry 147：207-210*

**Traskman-Bendz L, Alling C, Alsen M, Regnell G, Simonsson P, Ohman R(1993)：***The role of monoamines in suicidal behavior. Acta Psychiatr Scand Suppl 371：45-47*

**Verkes RJ, Pijl H, Meinders AE, Van Kempen GMJ(1996)：***Borderline personality, impulsiveness, and platelet monoamine measures in bulimia nervose and recurrent suicidal behavior. Biol Psychiatry 40：173-180*

**Virkkunen M(1983)：***Serum cholesterol levels in homicidal offender：a low cholesterol level is connected with a habitually violent tendency under the influence of alcohol. Neuropsychobiology 10：65-69*

**Virkkunen M, Linnoila M(1993)：***Brain serotonin, type II alcoholism and impulsive violence. J Stud Alcohol Suppl 11：163-169*