

공황장애 환자에서 ^{99m}Tc-ECD 뇌관류 SPECT를 이용한 인지행동치료 효과 평가

전남대학교 의과대학 핵의학교실¹, 정신과², 전남대학교 사회과학대학 심리학과³
김정희^{1,3} · 송호천¹ · 양종철² · 이병일¹ · 허영준¹ · 범희승¹ · 박태진³ · 민정준¹

Evaluation of Therapeutic Effects of Cognitive-Behavioral Therapy in Patients with Panic Disorder using Serial ^{99m}Tc-ECD Brain Perfusion

Junghee Kim, M.S.^{1,3}, Ho-Chun Song, M.D., Ph.D.¹, Jong-Chul Yang, M.D., Ph.D.², Byeong-il Lee, Ph.D.¹, Young-Jun Heo, M.D.¹, Hee-Seung Bom, M.D., Ph.D.¹, Tae-Jin Park, Ph.D.³, and Jung-joon Min, M.D., Ph.D.¹

Departments of Nuclear Medicine¹ and Psychiatry², Chonnam National University Hospital; Department of Psychology³, Chonnam National University, Gwangju, Korea

Purpose: Although several neuroanatomical models of panic disorder have been proposed, little is known regarding the neurological mechanisms underlying cognitive-behavioral therapy (CBT) in patients with panic disorder. This study was performed to identify the brain structures that show changes of regional cerebral blood flow (rCBF) after CBT in patients with panic disorder. **Materials and Methods:** Seven patients who were diagnosed as panic disorder by DSM-IV were treated with CBT for 8 weeks and twelve healthy volunteers joined in this study. Serial ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPECT images were acquired and PDSS-SR (Self-Report version of Panic Disorder Severity Scale) and ACQ (Agoraphobic Cognitive Question) scores were measured just before and after CBT in all patients. Data were analyzed using SPM2. **Results:** Subjective symptoms were improved, and PDSS-SR and ACQ scores were significantly reduced (14.9 ± 3.9 vs. 7.0 ± 1.8 , $p < 0.05$; 30.3 ± 8.5 vs. 21.6 ± 3.4 , $p < 0.05$, respectively) after CBT in panic patients. Before CBT, a significant increase of rCBF was found in the cingulate gyrus, thalamus, midbrain, both medial frontal and temporal lobes of the panic patients compared to the normal volunteers. After CBT, we observed a significant rCBF decrease in the left parahippocampus, right insula and cingulate gyrus, both frontal and temporal lobes, and a significant rCBF increase in both the occipital lobes, left insula, both frontal and left parietal lobes. **Conclusion:** These data suggested that CBT is effective for panic disorder and diminish the activity of the brain areas associated with fear in panic disorder. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(6):302-308)

Key Words: panic disorder, cognitive-behavioral therapy, ^{99m}Tc-ECD, SPECT, SPM

서 론

공황장애(panic disorder)는 반복되는 공황발작과 이 발작에 대한 과도한 걱정을 특징으로 하며, 공황발작은 예기치 못하게 발생하는데 급격히 고조되는 격심한 공포 또는 불쾌

감과 더불어 심계항진, 질식감, 어지러움 등의 신체적 증상을 한 시간 이내로 지속하여 수반한다.¹⁾ 공황장애의 치료에는 약물요법과 인지행동치료(cognitive-behavioral therapy, CBT) 등이 있다.²⁾ CBT는 공포를 유발하는 자극에 지속적으로 노출시킴으로써 부정적인 인지적 사고를 변화시키는 치료방법이며, 약물치료와 비교해서 재발률이 낮고 약물의 중단으로 인한 높은 재발률을 줄일 수 있는 장점이 있다. 약물치료는 공황장애의 근본적인 핵심 두려움을 잘 치료하지 못하고 특히 약물복용과 같은 안전신호가 제거될 경우 치료되지 않은 불안증상에 대한 두려움이 복귀되어 재발률이 높다. 따라서 단기간의 CBT는 공황장애환자에서 약물 중단과 재발 방지를 돕는데 효과적이며, 약물치료와 같은 침습적인 개입 없이 환자의 증상을 개선할 수 있으며, 그로 인한 부작용

• Received: 2006. 11. 14. • Accepted: 2006. 12. 8.
• Address for reprints: Ho-Chun Song, M.D., Ph.D. Departments of Nuclear Medicine, Chonnam National University Medical School, # 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: 82-62-220-5642, Fax: 82-62-223-1666
E-mail: songhc@jnu.ac.kr

* 본 연구는 과학기술부 및 과학재단의 2006년도 원자력연구개발사업(M20504070004-05A0707-00410)과 전남대학교병원 임상의학연구소(CUHRICM-U-200616)의 지원을 받아 수행하였음.

용을 우려할 필요가 없다.

그러나 CBT나 약물치료가 공황장애환자에서 임상적으로 효과가 인정되고 있지만 공황장애에 대한 뇌 신경학적 기전은 아직 불명확하다. German 등이 신경해부학적 가설을 제시하여 공황장애의 여러 가지 임상 소견을 설명한 바 있다.³⁾ 이 가설에 의하면 예기치 못한 공황발작은 뇌줄기(brain stem nuclei) 핵의 방전(discharge), 예기불안은 변연계의 활성화와 점화현상(kindling) 그리고 회피는 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex)의 활성화로 발생한다고 설명될 수 있다. 따라서 약물치료는 뇌줄기 핵의 안정화로, CBT는 전전두피질(prefrontal cortex)이나 해마(hippocampus)에서 발생할 것으로 추정되는 파괴적인 인지기능(catastrophic cognition)을 변화시킴으로써 각각 공황장애에 효과가 있을 것으로 생각할 수 있다.

공황장애의 기전에 대한 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT,⁴⁻⁶⁾ H₂¹⁵O PET⁷⁻¹⁰⁾과 ¹⁸F-FDG PET¹¹⁻¹⁴⁾을 이용한 연구가 보고되었으나 그 소견은 다양하였다. H₂¹⁵O PET 연구에서 Reiman 등⁷⁾은 해마이랑(parahippocampal gyrus)에서 뇌혈류의 비대칭성을 관찰하였으나, Boshuisen 등¹⁰⁾은 예기불안 동안 해마이랑, 위 측두엽, 시상하부, 앞쪽 띠이랑(cingulate gyrus)과 중간뇌에서 뇌혈류가 증가한 반면 중심암 이랑(precentral gyrus), 아래 전두엽, 우측 편도체, 앞 도(anterior insula)에서 뇌혈류가 감소를 보인다고 하였다. Lee 등⁴⁾의 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 연구에서는 우측 위 측두엽에서 뇌관류가 감소된다고 보고하였다. 그러나 Eren 등⁵⁾은 양측 전두엽에서 뇌관류가 감소하고 우측 안쪽과 위 전두엽에서 뇌관류 증가를 보고하였고, De Cristofaro 등⁶⁾은 양측 해마에서 뇌관류 감소를, 좌측 후두엽에서 뇌관류 증가를 관찰하였다. ¹⁸F-FDG PET 연구 또한 다양한 소견을 보이고 있는데 Sakai 등¹¹⁾의 연구에서 정상 대조군에 비해 양측 편도체, 해마, 시상, 중간뇌, 꼬리 다리뇌(caudal pons), 연수(medulla)와 소뇌에서 포도당 대사가 증가되었다. 그러나 Bisaga 등¹²⁾은 좌측 해마와 해마방회에서 포도당 대사가 증가된 반면 우측 아래와 위 측두엽에서는 포도당 대사가 감소를 보였고, Nordahl 등¹³⁾의 연구에서는 안쪽 안와 전두피질(medial orbital frontal cortex)에서 포도당 대사가 증가되었고 좌측 아래 두정엽(left inferior parietal lobe)와 앞 띠이랑에서 포도당 대사 감소를 보였다. 또한 공황장애 환자에서 치료의 효과에 대한 영상연구는 ¹⁸F-FDG PET을 이용한 Prasko 등¹⁵⁾의 연구만 보고된 바 있고, 이 연구에서 약물치료와 CBT 집단을 정상인 집단과 비교하였는데, 양측 치료 집단에서 유사한 ¹⁸F-FDG 섭취 양상을 보였다. CBT 후 우측 아래 측두이랑(inferior temporal gyrus), 위와 아래 전두

이랑(superior and inferior frontal gyrus)에서 FDG 대사 감소를 보였고, 좌측 아래 전두이랑(left inferior frontal gyrus), 중간 측두이랑(middle temporal gyrus)과 도(insula)에서 FDG 증가 소견이 관찰되었다. 그러나 공황장애 발생과 관련이 깊을 것으로 제기되었던 변연계에는 유의있는 포도당 섭취 변화는 관찰되지 않았다.

위와 같이 이전 연구에서 공황장애와 관련된 뇌영역이나 그 활성화 여부가 다양하고, 공황장애 환자에서 CBT 후 포도당 대사의 변화가 관찰되었으나, 공황장애 환자에서 내장 감각 정보의 신경해부학적 경로에 대한 가설과 관련한 뇌영역이 분명하지 않다. 따라서 본 연구에서는 공황장애 환자에서 ^{99m}Tc-ECD 뇌관류 SPECT를 이용하여 CBT 치료 전과 CBT 후 뇌관류가 어떤 변화를 보이는 지 그리고 이와 관련된 뇌영역이 어디인지를 알아보기 위해 전향적으로 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

광장공포증(agoraphobia)의 유무에 상관없이 DSM-IV 기준에 의해 진단된 공황장애 환자 10명 가운데 CBT 전후에 뇌관류 SPECT 영상을 얻었던 7명(남자 5명, 여자 2명, 평균 연령 45±10.5세)을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 모든 환자는 CBT를 제외하고 약물치료는 실시하지 않았고, 다른 정신과 및 신경과적 질병은 없었다. 정상 대조군은 건강한 성인 12명(남자 6명, 여자 6명, 평균연령 42±9.5세)을 대상으로 하였다. 본 연구는 전남대학교병원 윤리위원회 규정에 따라 시행하였다.

2. 인지행동치료 방법

CBT 프로그램은 공황제어치료(panic control therapy)를 원형으로 약간 변형시킨 프로그램을 사용하여 8주에 걸쳐서 시행하였다.¹⁶⁾ CBT를 하는 동안에 모든 환자들은 정상적인 사회생활을 하였다. 치료의 진행과정은 총 3단계로서, 1단계에서는 공황장애의 증상과 인지 왜곡을 분석하고 이해하며 신체적 조절을 통해 증상을 조절하는 과정으로 세 번의 모임을 가졌다. 2단계는 인지적 왜곡을 체험을 통해 교정하는 과정으로 세 번의 모임을 가지고, 마지막 3단계는 실제 생활에서 치료방법을 응용하는 과정으로 두 번의 모임을 가져 총 8번의 모임을 8주간 진행하였다. CBT를 위해 공황장애에 대한 교육과 다음 두 가지 훈련을 시행하였다. 점진적 근육이완 훈련과 복식 호흡훈련을 통하여 대상환자에게 과다한 근육 긴장을 해소하고 신체증상이 조절 가능하다는 것을 확인

시켰다. 인지치료를 통하여 불안반응을 객관적으로 관찰하고 환자가 가지고 있는 비논리적 사건 해석, 극한적인 상황을 예상하고 발생 가능성을 과대평가하는 왜곡된 사고를 교정하였다. 내적 자극 감응 훈련을 통하여 안전한 상황에서 환자 자신이 공황발작의 최초 신호로 알고 있는 신체 감각을 인위적으로 유도함으로써 지나친 예민성을 재조건화시키도록 하였다. 치료는 집단치료 방식으로 주1회, 90분 동안 실시하였으며 총8회를 진행하였다. 정신과 전문의가 주 치료자로서 역할을 하였고 정신과 전공의 2명이 보조 치료자로서 참여하였다. 인지행동치료 도중 약물치료는 실시하지 않았다.

3. 임상적 평가

공황장애의 정도에 대한 임상적 평가는 자기보고형 공황장애 심각도 척도(Self-Report Version of Panic Disorder Severity Scale, PDSS-SR)¹⁷와 광장공포증과 관련된 임상 척도로서 광장공포인지 설문지(Agoraphobic Cognitive Question, ACQ)¹⁸를 이용하였다. PDSS-SR과 ACQ의 rating scales은 CBT와 뇌관류 SPECT 시행 전후 약 1주일 이내에 각각 평가하였다.

4. 뇌혈류 SPECT 영상

모든 환자와 정상인에서 ^{99m}Tc-Ethylcysteine dimer (ECD) (Neurolite, DuPont Pharma, USA)를 사용하여 뇌혈류 SPECT를 각각 시행하였다. 촬영용 검사대에 누운 상태에서 상지정맥에 카테터를 삽입하고 약 10분간 안정을 취했다. ^{99m}Tc-ECD 925 MBq (25 mCi)를 주사하고 5분 뒤에 고해상력 조준기가 장착된 이중 헤드 회전형 감마카메라(DST, SMV, Buc, France)를 이용하여 영상을 획득하였다. 각 영상의 재구성을 위해 컴퓨터에 수록된 자료를 가지고서 Butterworth 여과기(order: 5, cutoff frequency: 0.22 Nq.)를 사용하였으며, 여과 후 역투사법에 의해 두께 4.5 mm의 횡단면상, 그리고 시상단면과 관상면상을 각각 구하였고, 중심을 교정하지 않은 상태로 각 영상을 1.4배 확대하였다.

5. SPECT 영상의 분석

감마카메라에서 획득한 DICOM 형태의 파일을 MRIcro (<http://www.mricro.com>)를 이용해 SPM2 소프트웨어(Statistical Parametric Mapping, The Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK)에서 분석이 가능한 파일 형식(analyzer file format)으로 변환했다. MATLAB version 6.1 (Mathworks, Inc., MA, USA)을 기반으로 CBT 전후의 뇌관류의 변화를 SPM을 이용하여 분석하였다. 모든 영상들에 대해 SPM이 제공하는

뇌 SPECT 표준편을 기준으로 공간정규화 과정을 거친 뒤, 16 mm의 반치폭(full width at half maximum, FWHM)을 갖는 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 중첩 적분하여 평평화를 하였다. 환자의 CBT 전과 후의 영상을 비교하여 각 영상에서 국소 뇌관류가 증가한 뇌 영역을 찾았다. 뇌관류의 변동에 전체 혈류값이 독립변인으로 영향을 미친다고 보고 비례 계수(proportional scaling; 50) 방법으로 전체 뇌관류의 간섭을 보정하였다. 각 화소의 방사능 계수는 뇌피질 전체 관류, 각 군에 따른 특정 효과, 그리고 오차의 선형결합으로 이루어진다는 일반선형모델(general linear model)을 가정하여 선형회귀분석하고 오차효과를 최소화하는 변수의 가중치 행렬(β)을 찾았다. CBT 후의 영상간의 국소 계수차이에 대해 t-test를 시행하고 유의한 해석을 위해 t값들을 표준 정규 분포로 변환하여 Z 값으로 나타내었다. t-test 결과 국소 계수차이에 의한 유의수준이 특정 기준 이상인 3차원 화소(voxel)들을 유의한 것으로 평가하였다. 유의한 화소들의 위치는 Talairach (Talairach and Tournoux, 1988) 좌표계를 이용하여 표시하였다.

6. 통계분석

모든 자료는 윈도우용 SPSS 소프트웨어(Version 12.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)를 이용하여 각 자료의 정규분포 여부와 각 기술통계를 시행하였다. 각 자료는 평균과 표준편차로 기술하였다. 공황장애 정도에 대한 심리행동 평가 결과인 PDSS-SR과 ACQ의 CBT전후 변화는 paired t-test를 이용하였다. 모든 통계적 검정에서 p값은 0.05 미만인 경우를 유의하다고 평가하였다.

결 과

1. 치료 전과 치료 후 임상 변화

7명의 공황장애 환자는 CBT 후 임상 증상이 정상생활이 가능한 수준으로 호전되었다. 공황장애 심각도 척도인 PDSS-SR 점수는 CBT 전에 14.9±3.9점이었으나 CBT 후에 7.0±1.8점으로 현저히 감소되었다(p<0.00) (Table 1). 인지적 공황과 관련된 인지적 불안을 평가한 ACQ 점수는 CBT 전에 30.3±8.5점이었으나 CBT 후에 21.6±3.4점으로 유의하게 감소하였다(p<0.014) (Table 1).

2. 치료 전과 치료 후 뇌관류 변화

CBT 전 공황장애 환자에서 우반구의 띠이랑(cingulate gyrus, BA24), 좌측 앞 띠이랑(anterior cingulate gyrus, BA32), 시상 베개(thalamus pulvinar) 그리고 중간뇌

Table 1. Comparison of PDSS-SR and ACQ Scores Before and After CBT in Patients with Panic Disorder

| Scale Age, Sex | PDSS-SR | | ACQ | |
|-------------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | before CBT | after CBT | before CBT | after CBT |
| 31yr, M | 22.0 | 10.0 | 47.0 | 24.0 |
| 54yr, M | 15.0 | 9.0 | 31.0 | 21.0 |
| 58yr, F | 18.0 | 7.0 | 34.0 | 25.0 |
| 35yr, F | 12.0 | 6.0 | 24.0 | 18.0 |
| 45yr, M | 14.0 | 5.0 | 27.0 | 24.0 |
| 54yr, M | 11.0 | 6.0 | 28.0 | 23.0 |
| 39yr, M | 12.0 | 6.0 | 21.0 | 16.0 |
| Mean±SD | 14.9±3.9 | 7.0±1.8* | 30.3±8.5 | 21.6±3.4* |

PDSS SR; Self Report version of Panic Disorder Severity Scale, ACQ; Agoraphobic Cognitive Question, CBT; Cognitive Behavioral therapy, Mean; average score, SD; standard deviation. *p<0.05

(midbrain)의 흑질(substantia nigra)에서 정상 대조군과 비교하여 유의미하게 뇌관류가 증가하였다(Fig. 1). 또한 대뇌 피질에 뇌관류 증가를 보인 영역은 안쪽 전두이랑(medial frontal gyrus)을 포함한 양측 전두엽(BA6, BA9), 양측 위과 중간 측두이랑(superior and middle temporal gyrus, BA21, BA22)이었다. 그러나 공황장애 환자의 우측 아래 전두이랑(inferior frontal gyrus, BA11)에서만 정상군보다 뇌관류가 감소를 보였다.

공황장애 환자에서 CBT 전과 CBT 후 영상을 비교한 결과, CBT 전에 비해 뇌관류가 감소된 영역은 좌반구의 해마이랑(parahippocampal gyrus, BA30), 우반구의 띠이랑(cingulate gyrus, BA31)과 도(insula, BA13)였고, 좌우 전두엽(BA6, BA9, BA11)과 측두엽(BA20, BA22)이었다(Fig. 2). CBT 전과 비교해 CBT 후에 뇌관류가 증가되는 영역도 관찰되었는데, 우측 후두엽(cuneus, BA17, BA18, BA19)과 좌측 후두엽(BA37), 좌측 두정엽(BA40), 좌반구 도(insula, BA13), 우측 전두엽(BA6)과 좌측 전두엽이었다(Fig. 2).

고찰

본 연구에서는 공황장애 환자를 대상으로 CBT 전후에 뇌관류가 어떤 변화를 보인 지를 연구하여, CBT 치료 전 공황장애 환자에서 띠이랑, 시상, 중간뇌와 전두엽과 측두엽에서 뇌관류가 증가하고, 우측 아래 전두엽에서 뇌관류가 감소함을 관찰하였다. 그리고 8 주간의 CBT 후 임상 소견의 호전과 함께 좌반구의 해마이랑, 우반구의 띠이랑과 도, 그리고 좌우 전두엽과 측두엽에서 뇌관류의 감소를 보였고 후두엽, 두정엽과 전두엽 일부에서 뇌관류가 증가한 소견을 관찰할 수 있었다.

LeDoux 등은 공포와 관련된 뇌영역으로 편도체(amygdale)가 핵심적인 역할을 한다고 하였다.¹⁹⁾ 이러한 결과 등을 근거로 German 등이 공황장애에서 뇌의 내장감각 정보(viscerosensory information)에 관한 신경해부학적 경로를 제시하였다.³⁾ 이 연구에서는 공포와 공황발작에 대한 반응이 편도체, 그리고 해마와 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex)과의 상호작용으로 해석하는데, 세로토닌

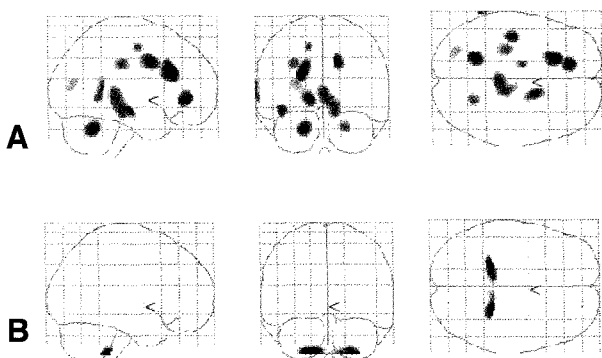


Fig. 1. Statistical Parametric Maps of Areas Showing a Significant Increase (A) and Decrease (B) of Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Panic Disorder Compared to Normal Healthy Controls (uncorrected p<0.001, 50 voxels).

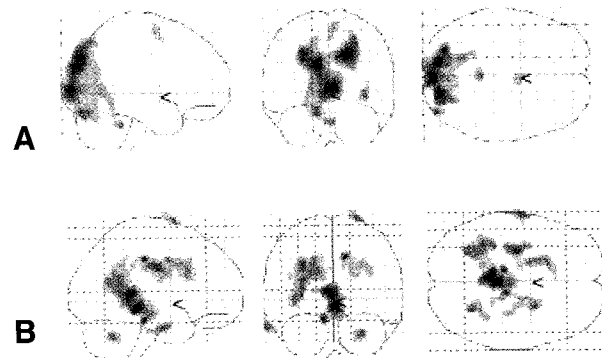


Fig. 2. Statistical Parametric Maps of Areas Showing a Significant Increase (A) and Decrease (B) of Cerebral Blood Flow after Cognitive Behavioral Therapy in Patients with Panic Disorder (uncorrected p<0.001, 50 voxels).

Table 2. Regions with Significant Differences in Regional Cerebral Blood Flow between Normal Healthy Controls and Patients with Panic Disorder before CBT

| Lobe | Region | Brodmann's area | k _E | x,y,z (mm) | p value |
|-----------------------|-------------------------|-----------------|----------------|--------------|---------|
| Increased rCBF | | | | | |
| Left frontal lobe | Anterior cingulate | BA 32 | 8314 | -14, 39, -4 | 0 |
| Left limbic lobe | Medial frontal gyrus | BA 9 | | -20, 26, 21 | 0 |
| Left temporal lobe | Superior temporal gyrus | BA 22, | 2456 | -42, -18, -9 | 0 |
| Right limbic lobe | Cingulate gyrus | BA 24 | | 16, 6, 33 | 0 |
| Right frontal lobe | Medial frontal gyrus | BA 6 | 2453 | 12, -19, 47 | 0.001 |
| Right Sub lobar | Thalamus, Pulvinar | | | 2, -31, 3 | 0 |
| Right midbrain | Substantia nigra | | | 12, -26, -9 | 0 |
| Left temporal lobe | Middle temporal gyrus | BA 22 | 373 | -67, -46, 4 | 0 |
| Right temporal lobe | Superior temporal gyrus | BA 22 | | 26, -73, 11 | 0 |
| Left temporal lobe | Middle temporal gyrus | BA 21 | 657 | -63, -54, 1 | 0.001 |
| Right frontal lobe | Middle frontal gyrus | BA 9 | | 50, 8, 35 | 0.001 |
| Decreased rCBF | | | | | |
| Right frontal lobe | Inferior frontal gyrus | BA 11 | 484 | 14, 34, -22 | 0.001 |

*x,y,z (mm) = coordinates of local maxima of significant clusters, k_E = cluster size
 *p value = uncorrected p<0.01, 50 voxels

체계에 영향을 미치는 약물치료는 편도체에서 시상하부와 뇌줄기(brain stem)에 이르는 공포망(fear network)의 민감 소실화에 의한 것이고, 인지행동치료 등 심리적인 요법은 전 전두피질이나 해마에 작용함으로써 공포와 인지장애를 감소시킨다고 제시하였다. 이러한 가설을 증명하기 위한 여러 연구 중 불안상태가 심한 공황장애 환자를 대상으로 ¹⁸F-FDG PET와 SPM을 이용한 Sakai 등의 연구에서 양측 편도체, 해마, 시상, 중간뇌(midbrain), 꼬리 다리뇌(caudal pons),

연수(medulla)와 소뇌에서 대조군에 비해 의미있게 높은 포도당 섭취를 관찰함으로써, 위에서 제시한 공황장애에서 편도체를 기초로한 공포망의 신경해부학적 가설을 뒷받침하였다.¹¹⁾ 그러나 본 연구에서는 편도체나 해마를 정확히 관찰할 수 없었지만, 편도체와 해마 위치와 인접한 양측 측두엽, 특히 좌측 측두엽에서 현저한 뇌관류 증가를 관찰할 수 있었고, 시상과 중간뇌, 띠이랑과 안쪽 전전두피질에서 뇌관류가 증가하였다. CBT 후 기저영상에서 뇌관류 증가를 보인 대뇌

Table 3. Regions Showing Changes of Regional Cerebral Blood Flow after Cognitive Behavior Therapy in Patients with Panic Disorder

| Lobe | Region | Brodmann's area | k _E | x,y,z (mm) | p value |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|----------------|---------------|---------|
| Increased rCBF | | | | | |
| Right occipital lobe | Cuneus | BA19 | 17882 | 18, -80, 37 | 0 |
| Right occipital lobe | Cuneus | BA 17 | | 4, -87, 8 | 0 |
| Left occipital lobe | Cuneus | BA 18 | | -12, -82, 28 | 0 |
| Right frontal lobe | Medial frontal gyrus | BA 6, | 478 | 4, -1, 57 | 0 |
| Right frontal lobe | Superior frontal gyrus | BA 6 | | 2, 4, 50 | 0.001 |
| Left parietal lobe | Inferior parietal lobule | BA 40 | 311 | -59, -39, 42 | 0 |
| Left parietal lobe | Inferior parietal lobule | BA 40 | | -50, -33, 46 | 0.001 |
| Right frontal lobe | Sub gyral | BA 6 | 165 | 28, -3, 52 | 0 |
| Left Sub lobar | Insula | BA 13 | 71 | -40, -24, 18 | 0.001 |
| Left occipital lobe | Middle occipital gyrus | BA 37 | 125 | -50, -68, 5 | 0.001 |
| Left frontal lobe | Middle frontal gyrus | BA 6 | 175 | -36, -5, 48 | 0.001 |
| Decreased rCBF | | | | | |
| Left limbic lobe | Parahippocampal gyrus | BA 30 | 3260 | -6, -36, 9 | 0 |
| Right limbic lobe | Cingulate gyrus | BA 31 | | 12, -21, 38 | 0 |
| Right Sub lobar | Insula | BA 13 | | 38, -39, 26 | 0 |
| Right temporal lobe | Inferior temporal gyrus | BA 20 | 1372 | -65, -11, -23 | 0 |
| Left temporal lobe | Fusiform gyrus | BA 20 | | -40, -13, -23 | 0.001 |
| Right frontal lobe | Superior frontal gyrus | BA 6 | 484 | 24, 9, 71 | 0 |
| Right frontal lobe | Middle frontal gyrus | BA 6 | | 46, 13, 56 | 0 |
| Right frontal lobe | Middle frontal gyrus | BA 6 | | 46, 3, 61 | 0 |
| Right frontal lobe | Middle frontal gyrus | BA 11 | 162 | 38, 46, -14 | 0 |
| Left temporal lobe | Superior temporal gyrus | BA 22 | 50 | -65, 6, 0 | 0 |
| Left frontal lobe | Rectal gyrus | BA 11 | 736 | -4, 49, -26 | 0 |
| Left frontal lobe | Superior frontal gyrus | BA 9 | 80 | -30, 52, 27 | 0.001 |

*x,y,z (mm) = coordinates of local maxima of significant clusters, k_E=cluster size
 *p value = uncorrected p<0.01, 50 voxels

피질(띠이랑, 전두엽과 측두엽)에서 뇌관류 감소를 보였고, 이외에 CBT 전에 비해 뇌관류 감소를 보인 영역으로 해마 이랑과 도(insula)가 새로 관찰되었다. 이러한 본 연구결과는 공황장애에서 공포 신경망과 어느정도 일치된다고 생각할 수 있다. 이러한 차이는 SPECT를 이용한 본 연구와 달리 Sakai 등은 PET을 사용하여 해상력의 차이가 있을 수 있고, PET 검사 전 2주 동안 아무 치료를 하지 않아 공포상태가 현저한 상태였던 것과 달리 본 연구의 대상환자는 CBT 중에는 약물치료를 하지 않았지만 CBT 시작하기 전 증상완화 목적으로 약물치료를 하여 공포상태가 낮아 이러한 차이를 보인 것으로 추정된다.

공황장애환자에서 H₂¹⁵O PET로 해마이랑의 뇌혈류 비대칭을 1984년 처음 보고한 Reiman 등⁷⁾의 연구 이외에 Boshuisen 등¹⁰⁾도 예기불안 동안 중심앞이랑(precentral gyrus), 앞 전두엽, 우측 편도체와 앞 도(anterior insula)의 뇌혈류가 감소하는데 반해 해마이랑, 위 측두엽, 시상하부, 앞 띠이랑과 중간뇌에서 뇌혈류가 증가된다고 보고하였다. Bisaga 등도 대조군에 비해 좌측 해마와 해마이랑에서 포도당 섭취가 증가되고 우측 아래 두정엽과 위 측두엽에서는 섭취가 감소된다고 보고하였다.¹²⁾ 본 연구와 유사하게 ^{99m}Tc-HMPAO와 SPM을 이용한 Lee 등⁴⁾은 우측 위 측두엽에서 뇌관류가 감소된다고 보고하였고, ^{99m}Tc-HMPAO와 반정량적 분석(좌우대칭비)을 이용한 연구에서 Eren 등⁵⁾은 양측 전두엽에서 뇌관류가 감소하였으나 상대적으로 우측 안쪽 전두엽영역과 위 전두엽영역은 뇌관류의 증가를 보이기도 하였다. De Cristofaro 등⁶⁾은 아래 전두엽에서 좌우 비대칭 소견과 함께 좌측 후두엽은 뇌관류 증가를 양측 해마는 뇌관류 감소를 보인다고 보고한 바 있다. ¹⁸F-FDG와 H₂¹⁵O PET, ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 등을 이용한 다양한 연구에서 공황장애 환자의 뇌혈류나 포도당 대사활동의 증가 또는 감소를 관찰할 수 있었는데, 동일한 부위에 대해서도 다양한 소견을 보였으나, 일반적으로는 편도체, 변연계와 뇌줄기(brain stem)에서의 뇌활성도가 증가함을 관찰할 수 있었고, 본 연구 결과 또한 이 영역과 관련이 있음을 알 수 있었다.

공황장애 환자에서 치료 전후에 시행한 연구는 Prasko 등의 연구만 찾을 수 있었는데, 이 연구에서는 약물치료 후와 CBT 후에 비슷한 뇌영역의 포도당 변화가 관찰되었다.¹⁵⁾ 특히 CBT 집단에서는 우측 대뇌반구(아래 측두엽, 위와 아래 전두엽)에서 포도당 섭취가 감소를 보인 반면 대부분 좌측 대뇌반구(아래 전두엽, 중간 측두엽과 도)에서 포도당 섭취 증가 소견을 보였다. 그러나 해마, 해마이랑과 편도체에서 포도당 섭취 변화를 관찰할 수 없었다. 이러한 결과는 본 연구에서 CBT후 뇌관류가 감소한 해마이랑과 도를 제외한,

CBT 후 우측 측두엽이나 전두엽에서 뇌활성도가 감소된다는 점은 일치된 소견을 보였고, CBT로 증상이 호전되는데 이러한 대뇌피질이 관련된다는 것을 알 수 있었다. 따라서 CBT의 효과를 신경해부학적 가설과 함께 지금까지 기술한 연구 결과를 토대로 종합하면 편도체, 변연계와 뇌줄기(brain stem), 그리고 투사로(projection tract)와 상호작용하는 뇌영역의 활성도의 완화와 안정화로 증상을 감소시킬 것으로 추정된다.

본 연구 결과에서 중뇌(흑질) 부위에서 뇌관류 증가 소견이 관찰되었는데, 편도체의 중심핵(central nucleus)에서 투사되는 수도관주위회색질(periaqueductal gray) 영역과 관련이 있을 것으로 사료된다. 쥐에서 중뇌를 자극하면 불안과 관련된 행동을 불러일으키고, 사람에서는 공포상태를 유발시킨다는 Nashold 등²¹⁾의 연구 결과로 공황장애 환자의 중뇌에서 뇌관류가 증가할 수 있다는 점도 어느 정도 설명이 가능할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 CBT 후 뇌관류 증가가 좌측 후두엽(췌기와 중엽)에서 관찰되는데 Prasko 등¹⁵⁾의 연구에서 관찰된 소견과 잘 일치된다. 후두엽에서 GABA(gamma-aminobutyric acid) 농도가 감소된다는 연구^{22,23)}와 이러한 경우 공황과 같은 장애를 초래한다는 동물실험 결과²⁴⁾에 의하면 후두엽이 공황장애와 관련이 있을 것으로 생각된다. 따라서 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 공황에 의한 과호흡에 의해 이산화탄소 감소(hypocapnia)에 의한 혈관수축때문에 뇌관류의 변화(감소)가 나타날 수 있으나 본 연구에서 촬영 당시 과호흡 여부를 정확히 평가하지 않았다. 그러나 촬영 당시 환자들이 눈에 띄게 불안한 증상이 없었고, 뇌관류 감소를 보인 우측 아래 전두엽 일부를 제외하고 CBT 전 검사에서 대부분 뇌관류가 증가하였고, CBT 후에 많은 뇌영역에서 뇌관류 감소를 보였으나 이때는 공황장애 증상이 거의 소실되고 정상 생활을 할 수 있었기 때문에 과호흡에 의한 뇌관류 감소를 배제할 수 있었다. 환자 집단의 나이와 성별에 정확히 일치하는 정상 집단으로 분석을 수행하지는 못한 점은 있으나 평균 나이가 40대에 분포하여 거의 일치하고 있기 때문에 대조군으로는 큰 문제가 없었다. 본 공황장애 환자의 수가 통계적인 검증을 위한 충분한 수는 아니었지만 CBT 전후의 뇌관류 변화를 제시할 수는 있었고, 앞으로 더 많은 환자를 확보하여 향후 추가 연구를 시행할 예정이다.

결론적으로, 공황장애 환자에서 약물치료 없이 인지행동치료만으로도 그 증상을 현저히 감소시키는 효과를 보였고, 이는 공포와 관련된 뇌영역에서 뇌활성도의 완화 및 안정화로 인해 치료 효과가 나타남을 알 수 있었다.

요 약

목적: 공황장애에 대한 다양한 신경해부학적 모델들이 제안되었으나, 인지행동치료와 관련된 뇌 신경학적 기전에 대한 해석은 불명확하다. 본 연구에서는 공황장애 환자에서 CBT 전과 후에 뇌관류 변화를 평가하고 이에 따른 신경해부학적 연관성을 평가하고자 한다. **대상 및 방법:** DSM-IV 기준으로 진단된 공황장애 환자 7명(남자 5명, 여자 2명, 평균연령 45±11.0세)을 대상으로 8주 동안 인지행동치료를 했으며, 건강한 정상인 12명(남자6명, 여자 6명, 평균연령 42±9.5세)을 대조군으로 사용하였다. 모든 환자들에게 인지행동치료 전과 후에 ^{99m}Tc-ECD 뇌관류 SPECT, PDSS-SR과 ACQ점수를 각각 평가하였다. 인지행동치료 도중에는 약물치료를 실시하지 않았다. 모든 영상은 공간적으로 평균화와 편평화를 하여 SPM2를 이용하여 통계적으로 분석하였다. **결과:** 공황장애 환자에서 인지행동치료 후 자각적인 증상들이 개선되고, 인지행동 평가 척도와 인지적 불안점수가 유의미하게 감소하였다(p<0.05). CBT 치료 전에 띠틈랑, 시상, 중간뇌와 전두엽과 측두엽에서 뇌관류가 증가하고, 우측 아래 전두엽에서 뇌관류가 감소함을 관찰하였다. 그리고 8 주간의 CBT 후 임상 소견의 호전과 함께 좌반구의 해마이랑, 우반구의 띠틈랑과 도, 그리고 좌우 전두엽과 측두엽에서 뇌관류가 감소를 하였고 후두엽, 두정엽과 전두엽 일부에서 뇌관류가 증가한 소견을 관찰할 수 있었다. **결론:** 공황장애 환자에서 약물치료 없이 인지행동치료만으로도 그 증상을 감소시키는 효과를 보였고, 이는 공포와 관련된 뇌영역에서 뇌활성도의 완화 및 안정화로 인해 치료 효과가 나타남을 알 수 있었다.

References

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994. p. 393-405.
- Ham P, Waters DB, Oliver MN. Treatment of panic disorder. *American Family Physician* 2005;71:733-9.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493-505.
- Lee YS, Hwang J, Kim SJ, Sung YH, Kim J, Sim ME, et al. Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. *Psychiatr Res* 2006;40:528-34.
- Eren I, Tukul R, Polat A, Karaman R, Unal S. Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res* 2003;123:135-43.
- De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993;33:505-12.
- Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robins E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984;310:683-5.
- Meyer JH, Swinson R, Kennedy SH, Houle S, Brown GM. Increased left posterior parietal-temporal cortex activation after D-fenfluramine in women with panic disorder. *Psychiatry Res* 2000;98:133-43.
- Kent JM, Coplan JD, Mawlawi O, Martinez JM, Browne ST, Slifstein M, Martinez D, Abi-Dargham A, Laruelle M, Gorman JM. Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1379-81.
- Boshuisen ML, Ter Horst GJ, Paans AM, Reinders AA, den Boer JA. rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol Psychiatry* 2002;52:126-35.
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 2005;16:927-31.
- Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margoulef C, Gorman JM, Eidelberg D. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1178-83.
- Nordahl TE, Stein MB, Benkelfat C, Semple WE, Andreason P, Zametkin A, Uhde TW, Cohen RM. Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorders. *Biol Psychiatry* 1998;44:998-1006.
- Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P, King AC, Uhde TW, Cohen RM. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:261-72.
- Prasko J, Horacek J, Zalesky R, Kopecek M, Novak T, Paskova B, et al. The change of regional brain metabolism (¹⁸F-DG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:340-8.
- Hofmann SG, Spiegel DA. Panic control treatment and its applications. *J Psychother Pract Res* 1999;8:3-11.
- Shear MK, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, Gorman JM, Papp LA. Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 1997;154:1571-5.
- Chambless DL, Caputo GC, Bright P, Gallagher R. Assessment of fear of fear in agoraphobics: the body sensations questionnaire and the agoraphobic cognitions questionnaire. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:1090-7.
- LeDoux J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry* 1998;44:1229-38.
- Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, Perlmutter J. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:469-77.
- Nashold BS Jr, Wilson WP, Slaughter DG. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *J Neurosurg* 1969;30:14-24.
- Schlegel S, Steinert H, Bockisch A, Hahn K, Schloesser R, Benkert O. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by IOMAZENIL-SPECT. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;244:49-51.
- Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA, Charney DS, Krystal JH. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:556-61.
- Shekhar A, Keim SR, Simon JR, McBride WJ. Dorsomedial hypothalamic GABA dysfunction produces physiological arousal following sodium lactate infusions. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 55:24956.