

혈장 세로토닌과 외상후 스트레스 장애 : 월남전 참전 재향군인을 대상으로

서울보훈병원 신경정신과,¹ 국립춘천병원 신경정신과,² 서울보훈병원 진단검사의학과³

이수영¹ · 강석훈² · 정문용¹ · 이명희³
김태용¹ · 소형석¹ · 정혜경¹ · 최진희¹

Plasma Serotonin Level of Vietnam War Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder and Symptom Severity

Soo Young Lee, MD¹, Suk Hoon Kang, MD², Moon Yong Chung, MD, PhD¹, Myung Hee Lee, MD³,
Tae Young Kim, MD¹, Hyung Seok So, MD¹, Hae Kyung Chung, MD¹ and Jin Hee Choi, MD¹

Department of Neuropsychiatry¹, Seoul Veterans Hospital, Seoul,
Department of Neuropsychiatry², Chuncheon National Hospital, Chuncheon,
Department of Laboratory Medicine³, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : The objective of this study was to examine the relationship between plasma serotonin concentration and posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms in chronic PTSD patients who have been taking medication.

Methods : Plasma serotonin level of 14 PTSD patients and a control group of 28 Vietnam War veterans was measured by HPLC (high performance liquid chromatography). The Combat Exposure Scale (CES), Mississippi Scale for Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder (M-PTSD), Clinician Administered PTSD Scale (CAPS), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), and Hamilton Anxiety Scale (HAS) were used to evaluate PTSD symptom severity.

Results : Serotonin level was significantly higher in the PTSD group than in the control group ($p=0.036$, $p=0.006$, respectively). M-PTSD ($p<0.001$), CAPS ($p<0.001$), HRSD ($p<0.001$), and HAS ($p<0.001$) scale scores were significantly higher in the PTSD group than in the control group; however, the CES score failed to show a significant improvement ($p=0.964$). There were no significant differences between plasma serotonin and PTSD symptoms.

Conclusion : In chronic PTSD patients who have been taking medications, we can not predict treatment effect and symptom severity by measuring only plasma serotonin levels. PTSD is a complicated disorder which may likely be related to a variety of neurotransmitter systems. Therefore, further research which investigate relationships with norepinephrine, dopamine, and other neurotransmitters as well as serotonin is needed to improve the treatment of PTSD. (Anxiety and Mood 2009;5 (1) :14-20)

KEY WORDS : Posttraumatic stress disorder · Plasma serotonin.

서 론

외상후 스트레스 장애(post traumatic stress disorder ;

접수일 : 2009년 2월 10일 / 수정일 : 2009년 3월 31일

게재확정일 : 2009년 3월 31일

Address for correspondence

Moon Yong Chung, M.D., Ph.D., Department of Neuropsychiatry, Seoul Veterans Hospital, 6-2 Dunchon-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-792, Korea
Tel : +82.2-2225-1330, Fax : +82.2-477-6190
E-mail : cnpchung@bohun.or.kr

PTSD)는 DSM-IV-TR 진단 기준에 의하면 극심한 스트레스, 즉 자신이나 타인의 실제적이거나 위협적인 죽음, 심각한 상해, 또는 신체적 안녕에 위협을 주는 사건에 대한 반응으로 나타나게 되며, 이와 관련된 사건의 반복적인 재경험, 사고와 관련된 장소 및 행위의 회피 그리고 과각성 등의 증상이 발현되는 질환이다.^{1,2} 그렇지만 PTSD 환자는 PTSD의 핵심 증상 외에도 여러 증상들을 호소하는 것으로 알려져 있다.³ Brady 등은 PTSD 환자의 80%에서 PTSD 외의 다른 불안 장애, 정동 장애, 신체화 장애, 물질 남용, 해리

장애 등 다른 정신과적 질환이 동반되어 있다고 보고하였다.⁴

이처럼 PTSD는 다양한 증상을 보이기 때문에 이를 해석하기 위해 정신생물학적 원인에 대한 관심이 많아지게 되었으며,⁵ 그동안 여러 가지 신경전달물질들에 대한 연구들이 있었다. 불안과 공포에 따른 스트레스 반응으로 노르에피네프린(norepinephrine)과 코르티졸(cortisol) 분비 체계와 연관되어 있다고 보고⁶가 있는 이후, PTSD 환자에서도 노르에피네프린이 증가되었다는 연구 결과들이 나오면서 PTSD에서 노르에피네프린 체계의 기능부전에 관한 가설이 많은 지지를 받고 있다.^{7,8} 또한 도파민(dopamine)도 스트레스 자극에 민감하게 변화하며 PTSD 환자에서 혈중 도파민 수치가 높았다는 연구 결과들이 있다.^{9,10}

이러한 PTSD와 신경전달물질들간의 연관성에 관한 많은 연구와 더불어 아직까지 PTSD의 병태생리에서 세로토닌의 역할이 명확하게 밝혀지지는 않았으나, 최근 일부 연구들에서는 PTSD 증상과 세로토닌의 연관성을 보고하고 있다.^{11,12}

PTSD의 주요 증상으로 기분 조절, 각성, 수면 등이 세로토닌 부족으로 인한 정신과적 증상들과 유사한 부분이 많다고 논의 되었으며,¹² Markowitz 등은 세로토닌과 관련된 공격성, 충동성, 자살 등의 행동들이 PTSD 환자에서 관찰되는 경우가 많았다고 보고하였다.¹³ Friedman 등은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRIs)과 같은 항우울제 사용이 과민성, 충동성, 공격성을 호전시킬 뿐만 아니라 PTSD의 핵심 증상 자체를 호전시킨다는 점에서 세로토닌의 중요성은 강조하였다.¹⁴

최근 Spivak 등은 정상 대조군보다 PTSD 환자에서 혈장 세로토닌이 낮았으며, 혈장 세로토닌이 낮을수록 불안 증상이 더 심하였음을 보고하였다.¹⁵ PTSD 환자들이 외상을 받은 이후 증상 발생이 급성, 지연성으로 나타나기도 하고, 일부는 만성으로 진행되며, 그 증상 정도가 다양하고, 또 치

료를 요구하는 경우가 많아서 약물 치료 전 PTSD 환자들의 신경전달 물질의 상태를 정밀하게 측정하기란 사실상 연구에서 어려운 점이 있다. 따라서 이러한 제한점을 고려하여 본 연구는 PTSD의 주요 증상 치료를 위해서 SSRIs 등의 항우울제를 포함한 장기간의 정신과 약물 치료를 받아온 만성 PTSD 환자를 대상으로, 약물 치료이후에도 관찰되는 PTSD의 주요증상의 심각도와 이들의 혈장 세로토닌 수치 관련 연관성을 고찰해보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상

2007년도 6월 1일부터 2008년도 5월 31일 까지 서울 보훈병원 신경정신과 외래를 방문한 월남전 전투경험이 있는 남자 환자들을 대상으로, 정신과 의사 1인이 임상가를 위한 스트레스장애 척도(clinician administered PTSD scale ; CAPS)를 사용하여 진단하였으며, 이를 통해서 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판 개정판(DSM-IV-text revision) 진단기준1에 따른 외상후 스트레스 장애 기준에 합당한 대상군 남자 14명을 PTSD 환자군으로 하였다. PTSD 환자군은 최소 1년 이상 지속적으로 약물 및 면담 치료를 받고 있는 상태였으며, 연구를 진행하는 동안 모든 치료를 그대로 유지하도록 하였다. PTSD 환자군은 본원 신경정신과에서 평균 50.2개월 동안 정신과 외래 또는 입원 치료 통해서 한 가지 혹은 두 가지 이상의 항우울제 및 추가적 항경련제 등 약물치료를 받아왔다(Table 1).

대조군은 정신과 환자가 아닌 주요 내과적, 외과적 질환이나 장애가 아닌 경미한 의학적 진료를 위해 입원 및 외래치료를 받았던 월남전 참전 비정신과 환자들을 선택하였다. 이들은 서울보훈병원에서 광고를 통해 모집하였으며, 정신과 약물을 복용한 경력이 없으며 월남전 전투경험이 있는 남

Table 1. Drug characteristics of PTSD veterans

	Number of patients	Daily mean dose of patient (mg/day)	Mean duration (months)
Mirtazapine	9	37.35	8.5
Sertraline	5	140.00	10.2
Paroxetine	3	26.67	6.7
Fluoxetine	2	30.00	8.9
Amitriptyline	4	57.25	9.4
Tianeptine	5	44.35	6.6
Escitalopram	3	16.67	5.3
Venlafaxin	1	150.00	8.0
Valproate	6	733.33	8.2
Topiramate	2	50.00	7.6
Carbamazepine	1	400.00	13.4

자 28명을 정상 대조군으로 선정하였다.

모든 연구대상군은 신체적 질환이나, 알코올 의존증 및 중독성 약물을 사용 하는 경우, 정신분열증, 정동장애 등을 포함하는 정신과적인 질환, 신경학적 뇌손상이나 뇌종양 등의 뇌의 기질적 질환이 있는 환자는 본 연구 대상군에서 제외시켰다. 이 연구는 해당 기관의 IRB(institutional review board)로부터 승인을 받았으며, 연구 시작 전 연구 대상군에게 연구의 목적과 연구 참여 중 일어날 수 있는 정신적, 신체적 부작용을 충분히 설명하고, 피험자로부터 서면 동의 를 받았다.

연구방법

임상증상 평가

임상증상 평가척도로 모든 연구 대상군에게 전투노출 척도(Combat exposure scale ; CES),¹⁷ 외상후에 특이하게 발생하는 임상증후군의 자가 측정도구로 Mississippi scale for combat-related posttraumatic stress disorder (M-PTSD),¹⁸ 임상가를 위한 스트레스장애 척도(Clinician administered PTSD scale ; CAPS),¹⁹ Hamilton 우울평가

척도(Hamilton rating scale for depression ; HAMD),²⁰ Hamilton 불안 척도(Hamilton anxiety scale ; HAMA)²¹ 등을 정신과 의사 1인이 평가하였다. PTSD 환자군의 경우 2차례 방문 중 첫 번째 방문 때 모든 임상 증상평가를 완료하였다.

혈장 세로토닌 측정

모든 환자의 혈액 채취는 오전에 시행 하였으며, 검사전 날 저녁 8시 이후 물 이외의 음식섭취를 제한하였다. 검사 당일 커피와 담배를 금했고, 일상적인 신체 활동만 하도록 지시했다. 정맥 혈액 10 mL를 채취하여 0.5 mL의 0.15 M EDTA(ethylene diamine tetra-acetic acid) 항응고제가 채워진 병에 채웠다. 채취한 혈액을 원심분리(2 min at 1,050 g)하여 PRP(platelet-rich plasma)를 얻고 플라스틱 병으 로 옮긴다. PRP의 일부를 다시 원심분리(10 min at 4,500 g) 하여 PFP(platelet-free plasma)를 얻고, 이것을 deionized water 1 mL에서 초음파처리를 하고, 단백질을 ZnSO₄/NaOH를 첨가하고 원심분리 이후 high performance liquid chromatography (HPLC)를 통해 정량화시켰다.

PTSD 환자군에서는 정신과 약물 복용이 약물 반감기 및

Table 2. Demographic characteristics of PTSD veterans and non-PTSD veterans

		PTSD n=14	non-PTSD n=28	p value
		Mean±SD	Mean±SD	
Age (years)		61.4±3.5	59.9±1.5	0.250
Number of subject (%)				
Marital status	Single	0	1 (3.6)	0.798
	Married	12 (85.7)	25 (89.3)	
	Divorced	1 (7.1)	1 (3.6)	
	Seperated	1 (7.1)	1 (3.6)	
Education	6 years	1 (7.1)	2 (7.1)	0.543
	9 years	4 (28.6)	10 (35.7)	
	12 years	8 (57.1)	16 (57.1)	
	16 years	1 (7.1)	0	
Occupation (Y/N)	No	8 (57.1)	15 (52.5)	0.545
	Yes	6 (42.9)	13 (46.4)	
Occupation	Officer	0	1 (7.7)	0.845
	Self-management	3 (50.0)	6 (46.2)	
	Service & sale	1 (16.7)	2 (15.4)	
	Engineer	0	1 (7.7)	
	Farmer	0	1 (7.7)	
	Labor	2 (33.3)	2 (15.4)	
	Monthly income (ten thousand won)	Below 100	10 (71.4)	
	100-200	4 (28.6)	13 (46.4)	
	Above 200	0	1 (3.6)	

SD : Standard deviation

작용시간에 따른 혈장 세로토닌 수치에 변화를 줄 수 있기 때문에 정확성을 위해서 4주 이상의 간격을 두고 2차례 혈장 세로토닌을 측정하여 이 값들의 평균값을 사용하였다. 정상 대조군에서는 1차례 혈장 세로토닌을 측정하였다.

통계 분석

통계분석은 SPSS(windows version 12.0)를 사용하였다. 혈액 검사 실시 전 PTSD군과 대조군 모두에게 인구통계학적 자료를 수집하였으며, 두 집단 간의 차이를 카이제곱 검증을 하였다. CES, M-PTSD, CAPS, HAMD, HAMA 점수는 독립 t-test를 시행하였다. 혈장 세로토닌은 환자군의 1차, 2차 결과를 합쳐 평균값을 사용하여 대조군의 결과와 독립 t-test를 사용하여 비교하였다. 연구결과 자료는 평균±표준편차로 나타내었고, 통계적 유의성은 p<0.05를 기준으로 하였다.

결 과

인구통계학적 특성

PTSD군은 14명, 정상대조군은 28명이 모집되었다. 연구 대상군의 평균 나이는 환자군에서 61.4±3.5세, 대조군에서 59.9±1.5세로 양군 간의 차이는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.250). 결혼상태(p=0.798), 교육정도(p=0.798), 직업 유무(p=0.545), 월수입(p=0.371) 사이에서도 양군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

증상의 심각도 비교

CES 상에서 환자군에서는 23.7±1.9, 대조군에서는 23.8±2.6로 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.964). 하지만, M-PTSD 상에서 환자군에서는 102.3±13.9, 대조군에서는 72.61±13.1로 양군 간의 차이점은 통계적으로 유의하였다(p<0.001). 우울 정도를 측정하는 HAMD 상에서 환자군은 20.7±3.8, 대조군은 9.8±4.4로 양군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p=0.000). 불안 정도를 평가하는 HAMA 상에서 환자군은 30.6±4.7, 대조군은 15.3±6.5로 양군간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p<0.001). CAPS 상에서 전체 점수 비교에서 환자군은 94.2±23.6, 대조군은 39.9±17.2로 양군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p<0.001). 각각 항목별로 살펴보면, 재경험(reexperience) 증상은 환자군에서는 20.2±6.9, 대조군에서는 10.9±6.5로 양군간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p<0.001). 회피(avoidance) 증상은 환자군에서는 30.5±8.1, 대조군에서는 12.9±5.1로 양군간의 차이는 통계적으

Table 3. The comparison of psychiatric rating scale scores between PTSD veterans and non-PTSD veterans

	PTSD n=14	non-PTSD n=28	p value
	Mean±SD	Mean±SD	
HAMA	30.6±4.7	15.3±6.5	<0.001
HAMD	20.7±3.8	9.8±4.4	<0.001
M-PTSD	102.3±13.9	72.61±13.1	<0.001
CES	23.7±1.9	23.8±2.6	0.964
CAPS Total	94.2±23.6	39.9±17.2	<0.001
Symptom cluster			
Reexperience	20.2±6.9	10.9±6.5	<0.001
Avoidance	30.5±8.1	12.9±5.1	<0.001
Hyperarousal	22.8±4.4	9.7±4.8	<0.001

SD : Standard deviation, HAMA : Hamilton anxiety scale, HAMD : Hamilton rating scale for depression, M-PTSD : Mississippi scale for combat-related posttraumatic stress disorder, CES : Combat exposure scale, CAPS : Clinician administered PTSD scale

Table 4. The comparison of serotonin between PTSD veterans and non-PTSD veterans

	PTSD n=14	non-PTSD n=28	p value
	mean±SD	mean±SD	
Serotonin (ng/mL)	13.21±14.26	1.40±1.45	0.000**

** : p<0.01. SD : Standard deviation

Table 5. The correlation of PTSD symptoms and neurotransmitter in plasma between PTSD veterans and non-PTSD veterans

	PTSD serotonin (1st time)	PTSD serotonin (2nd time)	Non-PTSD serotonin
HAMA	0.433	-0.239	0.225
HAMD	0.128	0.092	-0.126
M-PTSD	0.057	0.179	-0.132
CAPS	0.095	-0.303	0.037
Reexperience	0.029	-0.104	-0.009
Avoidance	0.129	-0.249	0.022
Hyperarousal	0.083	-0.172	0.061

Statistics by Pearson correlation. * : p<0.05, ** : p<0.01. HAMA : Hamilton anxiety scale, HAMD : Hamilton rating scale for depression, CES : combat exposure scale, M-PTSD : Mississippi scale for combat-related posttraumatic stress disorder, CAPS : Clinician administered PTSD scale

로 유의하였다(p<0.001). 과각성(hyperarousal)은 환자군에서 22.8±4.4, 대조군에서는 9.7±4.8로 양군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p<0.001)(Table 3).

혈장 세로토닌 측정

혈장 세로토닌은 환자군 검사에서 13.21±14.26 ng/mL이었으며, 대조군은 1.40±1.45 ng/mL으로 환자군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.001)(Table 4). 환자군 1차, 2차 검사와 대조군 모두에서 혈장 세로토닌과 HAMD, HA-MA, M-PTSD, CAPS와의 사이에서 유의한 연관성은 발견하지 못했다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 월남전 참전 후 PTSD를 진단받고 본원에서 치료받고 있는 만성 PTSD 환자군과 정상대조군에서 혈장 세로토닌과 우울, 불안 그리고 PTSD 증상과의 연관성을 살펴보았다. 임상 증상 평가에서 PTSD 환자군이 정상 대조군보다 HAMD, HAMA, M-PTSD, CAPS 등에서 유의하게 높은 점수를 보여주었으며, 동시에 PTSD 환자군이 정상대조군보다 혈장 세로토닌 수치가 유의하게 높은 결과를 보여주었다. 기존의 연구결과들을 고려하여 혈장 세로토닌 농도가 PTSD의 증상 심각도와 연관이 있을 것으로 생각되었으나 그 연관성을 관찰하지는 못하였는데, 이는 다음과 같은 측면에서 고려해 보아야 할 것이다.

약물 치료를 받지 않은 PTSD 환자가 정상 대조군에 비해 낮은 혈장 세로토닌 농도를 보인다는 보고가 있었으나, 본 연구에서 약물 치료를 받고 있는 만성 PTSD 환자에서는 정상 대조군에 비해 상대적으로 혈장 세로토닌이 높았다.¹⁵ 최근의 연구에 따르면 PTSD의 치료에서 혈장 세로토닌에 직접적인 영향을 주는 것으로 알려진 SSRIs, 삼환계 항우울제(tri-cyclic antidepressants ; TCAs), 모노아민산화효소 억제제(mono-amine oxidase inhibitors ; MAOIs) 등 모두가 PTSD의 주요 증상에 효과가 있으며,^{16,22} 이 약물들이 혈장 세로토닌을 증가 시킨다고 알려져 있다.²³ 따라서 본 연구에서도 PTSD 환자군은 항우울제를 포함한 다양한 약물치료를 받고 있었기 때문에 혈장 세로토닌 농도가 증가했을 것이라고 추정할 수 있다.

하지만, 일부 PTSD 환자에서는 상기 항우울제 뿐만 아니라 항경련제 및 소량의 항정신병제 등이 PTSD 주요증상을 치료하는데 효과적이라고 보고되고 있으며, 본 연구의 PTSD 환자군에 있어서도 항우울제 뿐만 아니라 항경련제 등을 복합치료법으로 사용하고 있었다. 실제의 사건이나 현상을 재경험 하는 것을 통한 반복되는 외상화가 PTSD의 kindling 자극이 될 수 있다고 알려져 있으며,²⁴ 이는 침습적 기억(intrusive memory)을 생성한다고 한다.²⁵ 따라서 anti-kindling 효과가 있다고 알려진 항경련제는 악몽, 플래시백, 침습적 사고와 같은 PTSD 증상을 감소시키는 것으로 보고되어왔다.²⁶ 따라서 PTSD의 주요 증상 발현을 단순히 혈장 세로토닌의 변화로만 설명할 수는 없을 것이며, 다른 신경전달물질 및 신경내분비 체계의 영향에 대해 고려해 보아야 할 것이다.

PTSD의 생물학적 원인을 밝히기 위해 여러 가지 연구가 시행되었고, 최근에 가장 많이 제시된 모델로서는 뇌하수체-시상하부-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis ;

HPA axis)의 조절활동과²⁷ 노르아드레날린성(noradrenergic)으로 매개되는 중추성 반응의 증가 등이 있다.²⁸ 또한 불안과 공포에 따른 스트레스 반응으로 노르에피네프린(norepinephrine)과 코르티솔(cortisol) 분비 체계와 연관되어 있다는 연구 등은 장기간의 약물치료 후 PTSD 환자군이 정상 대조군보다 상대적으로 높은 혈장 세로토닌을 보이나, PTSD 주요증상 및 불안감과 우울감을 호소하는 이유를 설명할 수 있을 것이다.⁶

PTSD 증상의 지속은 최근 제시되고 있는 조건화 공포 과정에 따른 뇌 기능 이상 소견과도 관련이 있을 것이다.²⁹ 외상성 기억(traumatic memory)은 뇌의 해마(hippocampus)와 편도(amygdala)에 새겨지고 이는 침습회상, 플래시백, 반복적 악몽 등의 임상증상으로 나타나며 따라서, 편도의 활성화는 PTSD의 공포 및 회피 증상의 중심역할을 한다고 추정된다. 정상 전전두엽(prefrontal cortex)은 편도의 활성화를 억제하지만, 장애가 생긴 전전두엽에 의해서 공포반응은 더욱 강화된다고 보고되며, 안와전두피질(orbitofrontal cortex)은 소거(extinction) 및 과각성과 연관된다고 보고된다.³⁰ 따라서 스트레스 감각화는 해마, 편도, 전전두엽, 안와전두피질, 전방대상회 등의 다양한 뇌의 영역들에서 신경전달 물질 체계 및 신경내분비계의 변화, 해마와 Z편도의 이상으로 외상적 기억의 빈번한 재현과 정상 기억의 암호화(encoding), 재생(retrieval)에서 장애 등으로 PTSD 증상 발현과 관련되어 있을 것으로 추정 할 수 있다. 두 번째로 중추신경계의 세로토닌은 실제로 증상의 심각도와 연관성이 있지만 본 연구에서 시행한 말초혈액의 혈장 세로토닌이 중추신경계의 세로토닌을 제대로 반영하지 못했을 가능성을 고려해야 할 것이다.³¹ 뇌척수액을 통하여 대뇌 세로토닌의 농도를 직접적으로 측정하는 방법이 가장 좋으나 침습적이라는 제한점으로 인해 본 연구에서는 말초혈액에서 간접적으로 세로토닌 농도를 측정하였다. 기존 연구들에서 혈장 세로토닌 농도가 중추신경 내의 세로토닌 활성화도의 간접지표로 이용될 수 있는 근거를 제시하고 있으나, 일부 연구에서는 그렇지 않은 결과를 보고하고 있기 때문에 말초 혈액에서의 세로토닌 농도 측정의 정확성을 높이기 위해서는 혈청, 혈장, 혈소판 등 다양한 검체를 통한 안정적 세로토닌 측정을 사용해야 할 것이다.³¹

그 외 세로토닌 섭취에 대한 부분을 고려해야 할 것이다. 세로토닌이 관여하는 기능은 불안, 정동, 공격성, 충동조절, 심혈관계 기능, 수면, 내분비 조절, 운동 기능, 위장관계 기능, 통증, 감각 기능, 성적인 욕동등 다양한 영역과 관계있다고 알려져 있다.³² Walderhaug 등은 연구에서 24명의 젊은 남자에게 트립토판(tryptophan)을 제외한 식이를 시킨

후 증추신경계에서 세로토닌의 농도가 낮아졌으며 이러한 군에서, 증가된 충동성을 관찰할 수 있었다고 보고하였다.³³ 따라서 PTSD 환자군과 정상 대조군에 있어서 식생활이 혈장 세로토닌의 수치에 영향을 줄 수도 있기 때문에 PTSD의 주요증상 뿐만 아니라 세로토닌의 저하에 따른 기타 여러 가지 증상을 같이 평가하는 것도 고려해 보아야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 월남전 참전 경험이 있는 PTSD 환자만을 연구대상으로 하였기 때문에 전투 노출 이외의 다른 외상적 사건으로 인한 환자, 여성 환자, 민간인 등 일반 인구로 일반화하기에는 제한점이 있을 것이다. 둘째, 연구 대상군 수가 작았다. 향후 더 큰 규모의 연구 대상군 수를 확보한다면, 안정화된 통계적 검증력을 가지고 결과를 일반화할 수도 있을 것이다. 셋째, 본 연구의 PTSD 환자군은 지속적으로 정신과 약물 치료를 받은 집단이다. 과거 연구 결과들을 고려해 볼 때,³⁴ 치료 경과에 따른 좀 더 정확한 평가를 하기 위해서는 정신과 약물까지 모두 중단한 뒤, 약 2주간의 약물 금기상태를 유지 한 상태에서 혈장 세로토닌을 측정해야 했을 것이다. 하지만, 검사 당시 PTSD 환자군은 생활에 있어 증상에 따른 어려움뿐만 아니라 임상증상 평가결과 등에서도 대조군과 비교하여 의미 있는 증상을 심각하게 호소하는 상태였기 때문에 정신과적 치료를 중단 할 수 없었다. 넷째, 하루 전부터 음식섭취를 제한하였으나 트립토판 등의 혈장 세로토닌에 영향을 줄 수 있는 물질을 영향권에서 배제하기에는 충분하지 않아 완전히 배제하지는 못했다. 그 외, 세로토닌의 합성, 대사, 분비, 배설 등에 작용할 수 있는 다른 요인들이 존재할 수 있기 때문에 이에 대한 연구나 조사가 필요할 것이다.

본 연구에서는 약물 치료를 받고 있는 만성 PTSD 환자군과 정상대조군에서 PTSD 주요증상과 혈장 세로토닌 농도를 관찰하였다. 약물치료에도 불구하고 PTSD 환자군은 지속적인 PTSD 주요증상을 호소하였으며 이들의 혈장 세로토닌 수치는 정상대조군보다는 상대적으로 높게 측정되었다. 이는 PTSD가 혈장 세로토닌 뿐만 아니라 신경전달물질 및 신경내분비계 등 여러 가지 요인에 의해 영향을 받는 질환임을 추정하게 한다. 따라서 PTSD를 여러 가지 생물학적 기전에 의한 복잡한 형태의 증후군으로 생각해야 할 것이며, 각 기전에 따라 다시 아형(subtype)으로 세분하여 각각의 생물학적 지표를 찾는다면, 좀 더 세밀하고 효과적인 치료를 할 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 외상후 스트레스장애 · 혈장세로토닌.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association:2000.
2. Taylor S, Kuch K, Koch WJ, Crockett DJ, Passey G. The structure of posttraumatic stress symptoms. *J Abnorm Psychol* 1998;107:154-160.
3. Keane TM, Wolfe J. Comorbidity in posttraumatic stress disorder: an analysis of community and clinical studies. *J App Soc Psychol* 1990; 20:1776-1788.
4. Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry* 1997;58:12-15.
5. Van der Kolk BA. The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:16-24.
6. Nesse RM, Cameron OG, Cutis GC, McCann DS, Huber-Smith MJ. Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:771-776.
7. Geraciotti TD Jr, Baker DG, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1227-1230.
8. Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Baum A. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accident. *Psychosom Med* 2000;62:423-434.
9. Roth RH, Tam SY, Ida Y. Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann N Y Acad Sci* 1988;537:138-147.
10. Hamner MB, Diamond BI. Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: A preliminary report. *Biol psychiatry* 1993;33:304-306.
11. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, Nicolaou AL, Nagy LM, et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:749-758.
12. Davis LL, Suris A, Lambert MT, Heimberg C, Petty F. Post-traumatic stress disorder and serotonin - new directions for research and treatment. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22:318-326.
13. Markowitz PI, Coccaro EF. Biological studies of impulsivity, aggression and suicidal behavior. In: Hollander E, Stein DJ, editors. *Impulsivity and Aggression*. Chichester: Wiley; 1995. p.71-90.
14. Friedman MJ, Southwick SM. Towards pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. In: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY, editors. *Neurobiological and clinical consequences of stress*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p.465-481.
15. Spivak B, Vered Y, Graff E, Blum I, Mester R, Weizman A. Low platelet-poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:840-845.
16. Davidson JRT. Biological therapies for posttraumatic stress disorder - an overview. *J Clin Psychiatry* 1997;58:29-32.
17. Keane TM, Fairbank JA, Caddell JM, Zimering RT, Taylor KL, Mora CA, et al. Clinical evaluation of a measure to assess combat exposure. *Psychol Assessment* 1989;1:53-55.
18. Keane TM, Caddell JM, Taylor KL. Mississippi Scale for Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder: Three studies in reliability and validity. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:85-90.
19. Lee BY, Kim Y, Yi SM, Eun HJ, Kim DI, Kim JY. A reliability and validity study of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Kor Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:514-521.
20. Hamilton M. Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
21. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
22. Fichtner CG, Poddig BE, Devito RA. Post-traumatic stress disorder-pathophysiological aspects and pharmacological approaches to treatment. *CNS Drugs* 1997;8:293-322.
23. Bardi P, De Lalla A, Leo A, Auteri A, Iapichino S, Di Muro A, et al. Serotonin and fluoxetine levels in plasma and platelets after fluoxetine treatment in depressive patients. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22: 131-136.
24. Adamec R. Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21:755-756.
25. Grillon C, Southwick SM, Charney DS. The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiat* 1996;1:278-297.
26. Lipper S, Davidson JRT, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Ma-

- horney SL, et al. Preliminary study of carbamazepine in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986;27:849-854.
27. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:83-86.
 28. Southwick SM, Krystal JH, Morgan AC. Abnormal noradrenergic function in PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:266-274.
 29. Bremner JD, Krystal JH, Delaney RC, Southwick SM, Charney DS. Functional neuroanatomical correlates of stress on memory. *Journal of Traumatic Stress* 1995;8:527-553.
 30. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2000;47:769-776.
 31. Bleich A, Brown SL, Khal R. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14:287-315.
 32. Murphy DL, Andrews AM, Wichems CH, Li Q, Tohda M, Greenberg B. Brain serotonin neurotransmission: an overview and update with an emphasis on serotonin subsystem heterogeneity, multiple receptors, interactions with other neurotransmitter systems, and consequent implications for understanding the actions of serotonergic drugs. *J Clin Psychiatry* 1998;59:4-12.
 33. Walderhaug E, Lunde H, Nordvik JE, Landro NI, Refsum H, Magnusson A. Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increase impulsiveness in normal individual. *Psychopharmacol* 2002;164:385-391.
 34. Cicin-Sain L, Mimica N, Hranilovic D, Balija M, Ljubin T, Makarić G, et al. Posttraumatic stress disorder and platelet serotonin measures. *J Psychiatr Res* 2000;34:155-161.