

## 정신과적 투약력이 없는 초발 주요 우울장애 청소년 환아들에서의 백질 구조적 연결성 감소

고려대학교 구로병원 정신건강의학과 소아청소년 정신의학과, <sup>1</sup>신경과, <sup>2</sup>영상의학과, <sup>3</sup>  
우리아이들병원, <sup>4</sup>지멘스 헬스케어<sup>5</sup>

서은수<sup>1</sup> · 김지현<sup>2</sup> · 서상일<sup>3</sup> · 박소영<sup>4</sup> · 이진호<sup>1</sup> · 이종하<sup>1</sup> · 김인성<sup>5</sup> · 이문수<sup>1</sup>

### Decreased White Matter Structural Connectivity in Psychotropic Drug-Naïve Adolescent Patients with First Onset Major Depressive Disorder

Eunsoo Suh, M.D.,<sup>1</sup> Jihyun Kim, M.D., PhD,<sup>2</sup> Sangil Suh, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> Soyoung Park, M.D.,<sup>4</sup>  
Jeonho Lee, M.D.,<sup>1</sup> Jongha Lee, M.D.,<sup>1</sup> In-Seong Kim, Ph.D.,<sup>5</sup> Moon-Soo Lee, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Neurology, <sup>3</sup>Radiology, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Woorisoo Children's Hospital, Seoul, Korea

<sup>5</sup>Simens Health Care, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives** : Recent neuroimaging studies focus on dysfunctions in connectivity between cognitive circuits and emotional circuits: anterior cingulate cortex that connects dorsolateral orbitofrontal cortex and prefrontal cortex to limbic system. Previous studies on pediatric depression using DTI have reported decreased neural connectivity in several brain regions, including the amygdala, anterior cingulate cortex, superior longitudinal fasciculus. We compared the neural connectivity of psychotropic drug naïve adolescent patients with a first onset of major depressive episode with healthy controls using DTI.

**Methods** : Adolescent psychotropic drug naïve patients(n=26, 10 men, 16 women; age range, 13-18 years) who visited the Korea University Guro Hospital and were diagnosed with first onset major depressive disorder were registered. Healthy controls(n=27, 5 males, 22 females; age range, 12-17 years) were recruited. Psychiatric interviews, complete psychometrics including IQ and HAM-D, MRI including diffusion weighted image acquisition were conducted prior to antidepressant administration to the patients. Fractional anisotropy(FA), radial, mean, and axial diffusivity were estimated using DTI. FMRIB Software Library-Tract Based Spatial Statistics was used for statistical analysis.

**Results** : We did not observe any significant difference in whole brain analysis. However, ROI analysis on right superior longitudinal fasciculus resulted in 3 clusters with significant decrease of FA in patients group.

**Conclusions** : The patients with adolescent major depressive disorder showed statistically significant FA decrease in the DTI-based structure compared with healthy control. Therefore we suppose DTI can be used as a biomarker in psychotropic drug-naïve adolescent patients with first onset major depressive disorder.

**KEY WORDS** : Adolescence · Diffusion tensor imaging · Depression · Drug-naïve · First-onset.

Received: September 4, 2017 / Revised: November 2, 2017 / Accepted: December 21, 2017

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the Ministry of Education(grant number-NRF-2014R1A1A2054904).

**Corresponding author**: Moon Soo Lee, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel : (02) 2626-3163 · Fax : (02) 852-1937 · E-mail : npboard@korea.ac.kr

주요 우울장애는 소아와 청소년시기에 상대적으로 흔한 정신과적 질환이다. 미국의 National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement에 따르면 주요 우울장애와 기분저하증의 평생 유병률은 14.3%이며 이는 가장 흔한 청소년기 기분 질환으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 소아와 청소년기의 우울장애가 성인의 우울장애와 다른 임상적 양상을 보이기 때문에 이를 인지하는 것이 중요하다. 이른 시기에 발생하는 우울장애는 친구, 형제, 부모와의 관계에서의 갈등과 성적 저하 같은 기능적 장애가 더 심하다.<sup>2)</sup> 청소년기의 우울장애는 다른 정신과적 질환을 동반하는 경우가 많다. 불안장애가 가장 흔히 동반되는 질환으로 30~80% 가량을 차지하며 물질남용이 이 뒤를 이어 20~30% 가량 차지한다. 또한 두통이나 근골격계 통증 같은 신체증상을 동반하는 경우도 흔하다.<sup>3-5)</sup> 가장 중요한 것은 청소년 주요 우울장애가 이환 기간이 길며 재발 가능성이 높고 자살률이 높다는 것이다.<sup>4-7)</sup>

청소년기에는 뇌가 발달하고 있는 상태이다. 사춘기 이후 주로 전두엽과 두정엽에서 피질의 회색질이 감소하나 백질은 성장을 계속하는데 이는 뉴런 시냅스의 가지치기와 수초형성이 동시에 이뤄지는 것으로 보이며 따라서 청소년기 뇌의 구조적, 기능적 불안정성이 청소년기의 우울장애에 핵심적 역할을 할 가능성이 크다.<sup>8)</sup> 따라서 우리는 주요 우울장애에 이환된 청소년의 뇌의 구조가 일반 정상 대조군과 비교하여 차이가 있을 것으로 보나, 이러한 차이는 아직 본격적인 뇌에서의 병태생리적 변화가 뚜렷하지 않은 초발 환아에서는 뚜렷하지 않을 것으로 예측하였다. 최근에 발전하고 있는 신경영상적 기술이 뇌의 구조적 변화를 밝혀내고 있어서, 몇몇 연구들은 주요 우울장애가 있는 소아에서 뇌 전반, 전두엽 백색질(frontal white matter), 우측 전측대상피질(anterior cingulate cortex), 좌측 해마(hippocampus)의 부피가 다소 감소하였고 전두엽 회색질(frontal grey matter)의 부피는 다소 증가하였음을 보고하였다.<sup>9,10)</sup> 또한 소아와 성인 모두에서 피질의 얇아짐(cortical thinning)이 관찰되었다.<sup>11)</sup>

그러나 부피의 변화만으로 기능과 임상적 증상을 연관시키기에는 충분하지 않으며 현재 뇌의 신경 연결성을 측정하는 것이 주요 우울장애의 병리를 이해하는데 도움이 될 것이다. 확산텐서영상(diffusion tensor image, DTI)은 신경 섬유 다발에서 물의 움직임을 정량화 함으로써 백색질의 미세구조의 비정상성을 시각화 할 수 있으며 신경 축삭의 통합성과 신경다발의 부착성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 2000년대에 많은 연구들이 DTI를 사용하여 건강한 청소년에서 성장에 따라 fractional anisotropy(FA)의 증가와 mean diffusivity(MD)의 감소 경향이 있음을 확인하였다.<sup>12)</sup> 주요

우울장애를 가진 성인의 경우에는 FA의 감소가 변연계(limbic system), 시상(thalamus), 전전두엽의 투사 섬유(pre-frontal projection fibers)에서 관찰되었다.<sup>13)</sup> 최근의 메타분석에서 정신과적 투약력이 없는 주요우울장애를 진단받은 성인에서 공통적으로 4개 부위에서 FA의 감소를 보였는데 이는 우측 소뇌 반구의 백색질(white matter of the right cerebellum), 뇌량의 몸체(body of the corpus callosum), 양측 상중속 III(bilateral superior longitudinal fasciculus III), 궁상핵 네트워크(arcuate network) 부위였다. 성인의 주요 우울장애에서 FA의 유의한 증가는 보이지 않았다.<sup>14)</sup>

뇌가 발달하고 있는 청소년의 뇌 구조는 성인과 다를 수 있다. 그러나 청소년 우울장애에서 DTI를 사용한 연구는 성인에 비해 그리 많지 않아 환아와 대조군의 차이에 명확한 선을 긋기 어렵다. 2010년 Cullen 등은 주요 우울장애를 가진 청소년에서 다양한 부위에서 의 FA 감소를 보였음을 보고하였는데 이 부위들은 양측 구상회속(uncinated fasciculus) 양측 하측 전두후두속(inferior fronto-occipital fasciculi), 좌측 전측대상피질, 좌측 상중속이었다.<sup>15)</sup> 이 연구는 2014년 LeWinn 등에 의해 뒷받침 되었는데 52명의 정신과적 투약을 하고 있지 않은 평균 유병기간이 2.1년인 주요 우울장애 청소년 환아들을 대상으로 하여 양측 구상회속, 상중속, 하측 전두후두속 등에서 FA가 감소함을 확인하였고 DTI를 신뢰할 수 있는 생물 표지자로 제시하였다.<sup>16)</sup>

소아와 청소년에서 정신과적 질환은 진단이 어려운 경우가 많고 다른 정신과적 질환이나 내과적 질환과 공존하는 경우가 많다. 또한 최초의 진단이 환아가 성장함에 따라 달라지는 경우도 적지 않다.<sup>17)</sup> 따라서, 올바른 진단과 치료를 위해서 청소년 환아의 발달선상에서 개념화 하는 것이 중요하다.

그러나 기존의 연구들에서는 주요 우울장애가 단일 요소로서 미치는 영향을 평가하는데 연구 디자인에 한계가 있었다. LeWinn 등<sup>16)</sup>의 연구에서는 증상의 지속기간이나 질병의 지속기간은 2년 이상이었고 이 기간 동안에 뇌의 구조적 변화가 일어나기에 충분했을 수 있다. 또한 초발과 재발 삽화들을 구분하지 않았다. Cullen 등<sup>15)</sup>의 연구에서는 환아들은 기존에 투약을 하고 있어서 항우울제의 사용 등이 교란 변수가 되었다. 따라서 주요 우울장애 단일 요소로 진단이나 예후의 판단을 위한 잠재적 표지자로서 평가를 위해서는, 증상의 지속기간이 더 짧거나 첫 번째 주요 우울삽화를 경험하고 있고, 약물의 영향을 배제하기 위해서 기존에 투약을 하고 있지 않으며, 가급적 공존질환의 영향이 배제된 환아에서의 연구가 필요할 것이다.

이 연구의 목적은 DTI를 사용하여 청소년 우울장애에서 투약을 하여 치료한 이전의 연구와 투약력이 없는 초발 우울

장애 환아의 차이점을 밝혀내고 청소년 우울장애에서 DTI가 상태 표지자로서 역할을 할 수 있는지를 알아보는 것이다. 이 연구를 위해 우리는 처음으로 우울장애를 진단 받았으며, 기존에 정신과적 투약력이 없는 청소년을 대상으로 하여 기존에 청소년 주요우울장애에서 보고된 백색질 구조의 변화가 있는지 보고자 하였다.

## 방 법

### 1. 연구대상

우리는 고려대학교 구로병원 소아청소년 정신과에 내원한 청소년 환아들 중 정신과적 투약력이 없는 초발 주요 우울장애로 진단받은 26명의 환아들(남성 10명, 여성 16명, 13~18세 사이)을 모집하였다. 건강한 대조군으로는 지역사회와 고등학교에서 정신과적 치료를 받은 적이 없는 27명의 지원자(남성 5명, 여성 22명, 13~18세 사이)를 모집하였다. 환아군에 대한 진단은 자격증을 취득한 소아청소년 정신과 전문의들에 의해 이루어졌다. 정신과적 면담, 지능지수와 해밀턴 우울 척도(Hamilton depression rating scale, HAM-D)<sup>19)</sup>를 포함한 심리검사, 확산강조영상을 포함한 MRI 검사가 항우울제를 투약 하기 전에 시행되었다. 지능지수가 85 이하인 참여자들은 배제되었다. 모든 참여자들은 뇌에 영향을 줄 만한 내과적 상태나 지능의 저하가 없었다.

### 2. 임상적 측정

참여자들은 정신장애 진단 및 통계 편람 제4-TR판(Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder-IV-Text Revision)에 기반하여 진단을 받았고, 연구목적에 위한 반구조화된 면담 평가 도구인 한국판 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version(K-SADS-PL-K)를 사용하여 진단 및 공존질환 여부를 평가하였다.<sup>19)</sup> 대조군을 포함한 참여자들의 주요 우울장애의 증상에 대한 정보는 HAM-D와 아동 우울 척도(Children's Depression Inventory, CDI)<sup>20)</sup>를 통하여 평가하였다.

### 3. 이미지 데이터 취득

모든 참여자들에게 MRI 스캔은 고려대학교 구로병원의 3 Tesla MRI(MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen, Germany)를 사용하여 시행되었다. 참여자들에게는 눈을 감고 움직이지 않도록 지시하였다. DTI는 Echo-Planar Imaging sequence에 기반한, simultaneous multi slice 취득 기법을 사용하였으며 다음과 같은 인자들이 사용되었다 ; 75 axial slices ; SMS factor=3 ; slice thickness=2mm ; TE=100ms ; TR=3600ms ; Field of View=224mm ; voxel

size=2×2×2mm. diffusion sensitizing gradients가 64 방향( $b=1000 \text{ s/mm}^2$ )으로 적용하였다. b0의 영상 수는 24, 각 64방향의 b1000의 영상 수는 2로, 총 152장의 영상이었다. 취득 시간은 9분 43초였다. 전 처리를 위해서 FMRIB software Library(FSL)가 사용되었다. 원 자료는 NIFTI 파일로 변화되었고 머리의 움직임에 대한 조절은 Eddy current 교정을 적용하였다.

### 4. 통계적 분석

FSL<sup>21)</sup>을 사용하여 FA, MD, radial diffusivity(RD) 및 axial diffusivity(AD)를 계산하였다. Voxel의 통계적 분석은 Tract Based Spatial Statistics(TBSS)<sup>22)</sup>을 사용하였다. 모든 FA 영상들을 1×1×1mm MNI 152 standard space에 맞추어 정렬 하였고 skeleton을 만드는 모든 참여자의 mean FA 영상의 역치 값으로 0.2를 사용하였다. 또한 일반선형모형을 사용하여 참여자들의 지능지수, 치료받지 않은 증상의 기간(duration of untreated period, DUP), HAM-D 점수를 공변량으로 포함시켜 매트릭스를 구성하였다. 상관관계는 FSL에 내장되어 있는 nonparametric permutation testing을 사용하였고 5,000회의 치환(permutation)을 사용하여 FA, MD, RD, AD를 계산하였다. 또한 다중 분석을 위하여 Threshold-Free Cluster Enhancement를 사용하였는데 FSL의 randomise의-T2 옵션을 사용하였다. 95th percentile corrected p=0.05가 threshold signal로 사용되었다. 결과로 제시된 다발과 MNI 좌표는 존스홉킨스대학 백색질 경로지도(JHU white-matter tractography Atlas)와 존스홉킨스대학 ICBM-DTI-81 백색질 라벨(JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels)을 사용하여 위치를 확인 하였다. 이후에 전체 뇌 분석을 하였을 때 유의하지 않았으나 다발이 생성되었던 부위를 관심영역(region of interest)으로 지정하여, ROI 분석을 수행하였다. ROI는 존스홉킨스대학 백색질 경로지도와 존스홉킨스대학 ICBM-DTI-81 백색질 라벨을 사용하였으며, 다발이 형성된 백색질 경로를 마스크 영상으로 지정하여 randomise를 사용하여 5,000회의 permutation을 하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상자들의 특성

인구학적, 임상적 데이터는 Table 1에 요약되어 있다. 총 참여자수는 환아군 26명, 건강한 대조군 27명으로 53명이었다. 두 그룹 모두에서 여성이 과반수를 초과하였다(환아군, 대조군 각각 61.5%, 78.6%). 평균 연령과 학년은 두 그룹이 유의한 차이를 보이지 않았으나 대조군이 환아군보다 높은 지능지수를 보였다(대조군 평균 지능지수  $123 \pm 12.9$ , 환아

군  $97.8 \pm 14$ ). 우울 척도 점수상으로도 환자군과 대조군 간에는 우울증상의 유의미한 차이가 있었다(주요 우울장애 환자군 : 평균 HAM-D  $21.3 \pm 5.1$ , CDI  $28.9 \pm 8.9$ , 대조군 : 평균 HAM-D  $0.15 \pm 0.45$ , CDI  $5.5 \pm 4.7$ ). DUP는 증상의 발현부터 진단까지로 정의하였고 평균 13.3개월로 중앙값은 6개월이었다. 또한 네 명의 환자가 공존질환(공황장애 2명, 틱 장애 1명, 기분저하증 1명)을 가지고 있었다.

## 2. 환자군과 대조군의 DTI 분석에서의 차이점

환자군과 대조군의 지능지수, DUP, HAM-D 점수를 공변량으로 포함하여 DTI 값들의 비교 하였을 때 존스홉킨스 대학 백색질 경로지도와 존스홉킨스대학 ICBM-DTI-81 백색질 라벨에 근거한 우측 상중속, 우측 하전두후두속, 전측 및 후측 방사관(anterior corona radiate)에서 FA 감소를 보이는 다발이 5군데 관찰되었다. 이 부위들은 Table 2에서 보이는 것과 같이 통계적으로 유의하지는 않았다( $p > .07$ ). 그러나 이 영역들은 Boes 등,<sup>9)</sup> Steingard 등,<sup>10)</sup> Lewinn 등,<sup>16)</sup> 그리고 Cullen 등이<sup>15)</sup> 보고한 FA의 감소를 보였던 대상피

질, 구상회속, 상중속, 하측 전두후두속 부위와 유사한 부위로 생각 되어 해당 부위에 대한 ROI 분석을 시행하였다. 결과적으로 우측 상중속 부분에서 3개의 유의한 FA 감소를 보이는 다발들( $p \leq .01$ )(Fig. 1, Table 3)을 확인하였다. 우측 상중속에서 FA의 감소에 대한 DUP와 HAM-D의 상관관계수는 각각 0.67과 0.99로 확인되었다. 또한 지능지수와 FA 값의 상관관계는 없었다.

## 고 찰

최근의 신경영상 연구들은 주요 우울장애의 기전을 인지 회로와 감정 회로 연결의 기능장애 즉, 후외방 전두피질(dorsolateral orbitofrontal cortex)과 전전두엽을 변연계로 연결하는 전측대상피질의 연결성 장애에 초점을 맞추고 있다.<sup>23,24)</sup> 현재까지 성인 우울장애에 대한 구조적 연결성에 대한 연구는 많다. 몇 개의 메타분석과 최근의 원저들은 우측 소뇌 반구의 백색질, 뇌량의 몸체, 양측 상중속 III, 궁상핵 네트워크 등의 몇 부분에서 FA의 감소를 보고하고 있다.<sup>14)</sup>

**Table 1.** Epidemiologic and clinical characteristics of participants(patients and healthy control)

	Patients	Controls	p value	F value(1,51)
Total, n	26	27		
Female, n(%)	16(61.5%)	22(78.6%)		
Age(mean±SD,)	15.5±1.9	16.0±1.0	N.S.	N.S.
School years(mean±SD)	9.92±1.9	10.0±0.84	N.S.	N.S.
IQ(mean±SD)	97.8±14	123±12.9	0.69	6.80
HAM-D(mean±SD)	21.3±5.1	0.15±0.45	<.01	21.1
CDI(mean±SD)	28.9±8.9	5.5±4.7	<.01	12.0
DUP(mean±SD, months)	13.3±18	N/A		
Comorbidity	2 Panic disorders 1 Tic disorder 1 Dysthymia			

SD : standard deviation, DUP : duration of untreated period, N/A : not applicable, N.S. : Non significant

**Table 2.** FA, RD, MD, AD in whole brain analysis

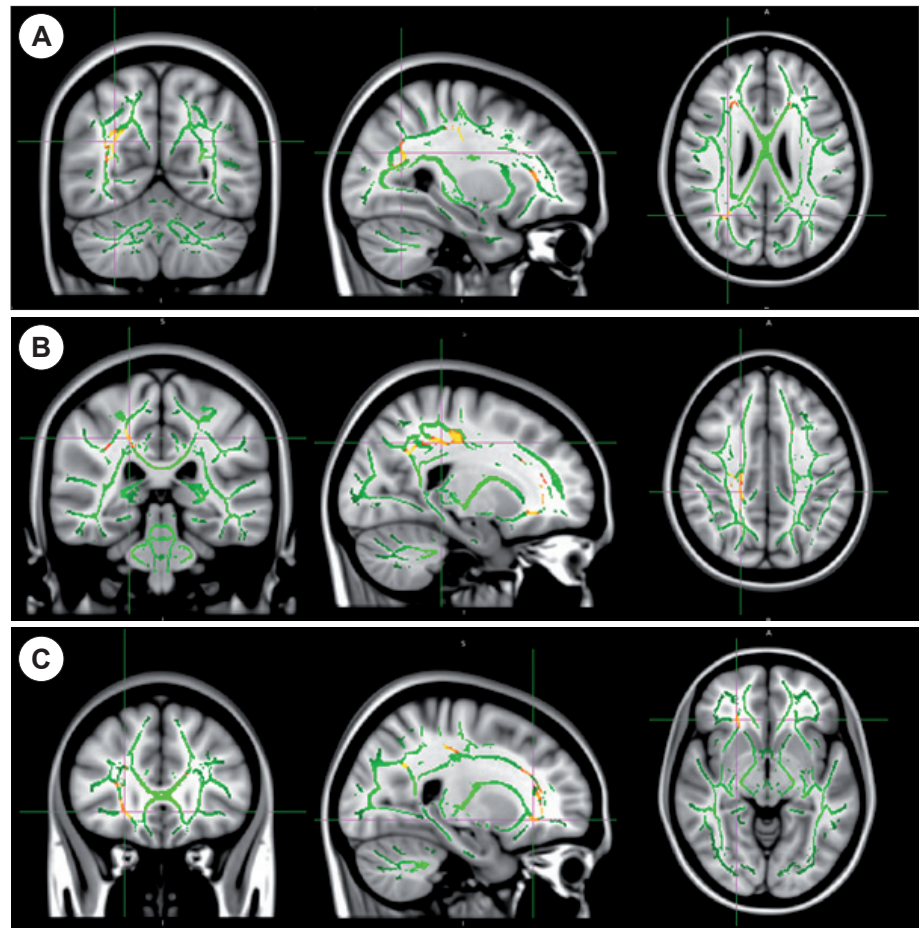
	Cluster No	White matter tract	MNI coordinates at signal peak			Number of voxels	Corrected p value
			x	y	z		
FA	1	Rt SLF*	26	-58	29	118	0.07
		Rt IFOF*					
	2	Rt PCR**	21	-33	39	231	0.08
	3	Rt IFOF*	24	30	-6	40	0.08
	4	Rt IFOF*	27	32	-2	19	0.08
	5	Lt ACR**	-24	16	30	126	0.09
RD	1	N/A	1	-42	-46	35	0.38
	2		18	-59	-34	12	0.38
MD	1	N/A	-13	-66	-27	5	0.71
	2		-13	-68	-25	1	0.71
AD	1	N/A	-9	-66	-27	10	0.74

\* : JHU White-matter Tractography, \*\* : JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels. FA : fractional anisotropy, RD : radial diffusivity, MD : mean diffusivity, AD : axial diffusivity, SLF : superior longitudinal fasciculus, IFOF : inferior fronto-occipital fasciculus, ACR : anterior corona radiata, PCR : posterior corona radiate

이 결과는 청소년 주요 우울장애에서도 유사하다. 즉 변연계, 시상, 전전두엽 투사 섬유에서의 FA 감소와<sup>13)</sup> 전두회(frontal gyri)와 전측대상피질을 포함한 우측 미상핵(caudate nucleus)에서의 FA 감소가 보고되었다.<sup>25)</sup> 그러나 대부분의 연구들은 질병의 이환 기간, 투약 여부, 공존질환 등 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 몇 가지의 교란 변수를 가지고 있었다. 매우 적은 수의 연구만이 투약력이 없는 우울장애 환자나 초발 주요 우울삽화에만 집중하였으며 이 두 가지 경우를 모두 고려한 경우는 기존에 없었다. 그러므로 청소년에서 정신과적 투약력이 없는 초발 주요 우울장애가 이전 청소년 연구들과 같은 특징을 지니는지 알아보고 초기 주요 우울장애의 핵심

적인 구조적 특징을 확인하는 것이 필요하다고 생각된다.

이 연구에서 우리의 목표는 정신과적 투약력이 없는 청소년 주요 우울장애 환자에서도 정신과적 투약력을 배제하지 않았던 선행 연구들의 결과와 마찬가지로 뇌의 구조에 차이를 보이는지를 보고자 하는 것이다. 또한 우리는 DTI 영상을 주요 우울장애에서의 표지자로서 사용할 수 있을지 알고자 하였다. 본 연구에서는 정신과적 투약력이 없는 초발 주요 우울장애 청소년 환자와 건강한 대조군에서 뇌의 구조적 연결성의 차이를 보았을 때, 이전 연구들에서 보고되었던 것과 유사하게 우측 상중속에서 유의한 FA값의 감소를 발견하였다. 이는 전두엽과 측두엽 또는 전두엽과 두정엽 간의



**Fig. 1.** ROI analysis results comparing fractional anisotropy(FA) values in control adolescents and those with depression. Red-yellow color indicates FA decrease. A : Right superior longitudinal fasciculus including and right inferior fronto-occipital fasciculus(coordinate : 29, -59, 25, voxel size : 246). B : Right superior longitudinal fasciculus including and right posterior corona radiata(coordinate : 21, -33, 39, voxel size : 231). C : Right superior longitudinal fasciculus including and right inferior fronto-occipital fasciculus(coordinate : 24, 30, -6, voxel size : 36).

**Table 3.** ROI analysis on right superior longitudinal fasciculus

FA ROI	White matter tract	No	MNI coordinates at signal peak			voxels	Corrected p value	F value (4,48)
			x	y	z			
Rt SLF*	Rt SLF*	1	29	-59	25	246	0.01	>3.74
	Rt IFOF*							
	Rt SLF*	2	21	-33	39	231	0.01	>3.74
	Rt PCR**							
	Rt SLF*	3	24	30	-6	36	0.01	>3.74
	Rt IFOF*							

\* : JHU White-matter Tractorgraphy, \*\* : JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels. SLF : superior longitudinal fasciculus, IFOF : inferior fronto-occipital fasciculus, ACR : anterior corona radiata, PCR : posterior corona radiate

연결성의 결함으로 해석할 수 있으며 따라서 본 연구는 청소년기의 주요 우울장애에서 연결성이 감소한다는 기존의 연구결과와 일치한다. 그러나 전체 뇌에 대한 분석에서는 유의미한 결과가 나오지 않았고, ROI 분석을 시행하였을 때에도 우측 상중축에 유의미한 FA 감소를 보였으나 기존에 보고된 구상회속이나 궁상핵 네트워크에서는 FA 감소를 보이지 않았다. 이것에 대한 이유로 몇 가지를 생각해 볼 수 있었다.

초발 주요 우울장애에서 뇌의 구조변화가 이전에 보고된 연구들과 차이를 보이는 첫 번째 가능성 있는 설명은 뇌 구조가 변화할 시간이 충분하지 않았다는 것이다. 본 연구에서 DUP는 13.3개월이었고 중앙값은 6개월이었다. 환아 중 2/3가량이 진단 1년 이내에 우울 증상이 시작되었다. 이 기간은 이전에 좌측 전측대상피질과 편도체에서 뇌의 구조변화를 보고했던 몇몇 연구들<sup>15,16)</sup>에 비해 상당히 짧다. 증상의 지속기간은 연구들에 따라 차이가 크지만 대부분 이 연구에서 보다 길었다. Cullen 등<sup>15)</sup>이 16명의 정신과적 투약력이나 초발 주요 우울장애에 상관없이, 입원환아와 낮병동에서 주요 우울장애에 이환된 청소년을 모집한 연구에서는 질환의 평균 이환기간은 2년이였다. LeWinn 등<sup>16)</sup>이 2014년 보고한 FA의 감소를 보고한 청소년 주요 우울장애 연구에서도 평균 이환기간은 2.1년이였다. 본 연구에서 FA의 감소와 DUP와의 상관관계는 0.67로 양의 상관관계를 가지고 있기는 하나 더 분명한 상관관계를 위해 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

둘째로, 청소년에서의 뇌는 발달 과정에 있는 단계이기 때문에 미성숙하고 변화에 유연하며 스트레스 이벤트나 지속되는 기분 증상에 취약하다. 지속적인 스트레스 상황에서 해마의 신경생성이 부정적인 영향을 받는다는 것이 알려져 있다.<sup>26)</sup> 그러므로 환아군과 대조군 모두 그룹 내에서 뇌의 발달과 통합의 정도가 개인 차이가 있을 수 있다. 뇌의 발달 과정이 끝난 성인에서, 22세에서 67세 사이의 정신과적 투약력이 없는 초발 주요 우울장애 환자들과 60~79세의 노인 환자들에서 발생한 후발성 주요 우울장애에서 FA의 감소는 뚜렷하며 일관되게 관찰되었다.<sup>27,28)</sup> 그러므로, 질병의 이환 기간과 별개로 뇌의 발달과 퇴행 정도 역시 뇌의 구조 차이를 가져온다고 할 수 있다. Cheng 등<sup>29)</sup>이 18세에서 29세 사이의 젊은 성인에서 발생한 조발 우울장애 연구에서 FA의 감소는 좌측 하중축(inferior longitudinal fasciculus)에서만 보였고 나머지 뇌의 다양한 부분에서 FA의 증가를 관찰하였다. 본 연구와 Cheng 등의 연구의 유사점은 환자군의 연령이 다른 연구들에 비해 상대적으로 낮고 이러한 점이 발달과정에 있는 뇌가 일관적이지 않은 결과를 초래하는 것이라는 점을 지지한다고 볼 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점으로는 대조군의 지능지수 또한 평균 124로 환아군의 평균 97.8보다 다소 높는데 이는 대조군이 편향된 표본일 가능성도 있다. 그러나 환아군의 지능지수가 정상 범위 안에 있고 TBSS 분석에서 지능지수의 영향을 배제하기 위하여 공변량으로 포함하여 분석하였으며 통계결과 지능지수와 FA 값의 상관관계가 없는 것으로 확인되어 이에 의한 영향은 유의하지 않을 것으로 판단된다.

결론적으로 질병의 이환기간이 짧은 청소년에서의 초발 주요 우울장애에서 우측 상중축의 연결성은 감소되어 있었다. 따라서 이는 뇌의 구조적 변화가 일어나기 전에 조기 개입이 중요함을 뒷받침하는 것으로 생각된다.

## ■ 감사의 글

연구를 위한 prototyping sequence를 제공한 지멘스 헬스케어의 Thomas Beck에게 감사의 뜻을 전함.

## REFERENCES

- (1) Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement(NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49: 980-989.
- (2) Bang KS, Chae SM, Hyun MS, Nam HK, Kim JS, Park KH. The mediating effects of perceived parental teasing on relations of body mass index to depression and self-perception of physical appearance and global self-worth in children. *J Adv Nurs* 2012;68:2646-2653.
- (3) Avenevoli S, Stolar M, Li J, Dierker L, Ries Merikangas K. Comorbidity of depression in children and adolescents: models and evidence from a prospective high-risk family study. *Biol Psychiatry* 2001;49:1071-1081.
- (4) Kessler RC, Avenevoli S, McLaughlin KA, Green JG, Lakoma MD, Petukhova M, Pine DS, Sampson NA, Zaslavsky AM, Merikangas KR. Lifetime co-morbidity of DSM-IV disorders in the US National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement(NCS-A). *Psychol Med* 2012;42: 1997-2010.
- (5) Rohde P, Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR, Gau JM. Key Characteristics of Major Depressive Disorder Occurring in Childhood, Adolescence, Emerging Adulthood, Adulthood. *Clin Psychol Sci* 2013;1.
- (6) SAMHSA Center for Behavioral Health Statistics Quality USoA. Suicidal Thoughts Among Youths Aged 12 to 17 with Major Depressive Episode;2005.
- (7) Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, Gilmer WS, Dresselhaus TR, Thase ME, Nierenberg AA, Trivedi MH, Rush AJ. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:1539-1546.
- (8) Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric

- disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:947-957.
- (9) Boes AD, McCormick LM, Coryell WH, Nopoulos P. Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biol Psychiatry* 2008;63: 391-397.
  - (10) Steingard RJ, Renshaw PF, Hennen J, Lenox M, Cintron CB, Young AD, Connor DF, Au TH, Yurgelun-Todd DA. Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents. *Biol Psychiatry* 2002;52:413-417.
  - (11) Peterson BS, Warner V, Bansal R, Zhu H, Hao X, Liu J, Durkin K, Adams PB, Wickramaratne P, Weissman MM. Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:6273-6278.
  - (12) Cascio CJ, Gerig G, Piven J. Diffusion tensor imaging: Application to the study of the developing brain. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:213-223.
  - (13) Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biol Psychiatry* 2009;66:814-823.
  - (14) Jiang J, Zhao YJ, Hu XY, Du MY, Chen ZQ, Wu M, Li KM, Zhu HY, Kumar P, Gong QY. Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging. *J Psychiatry Neurosci* 2016;42:150-163.
  - (15) Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, Mueller BA, Camchong J, Hourri A, Kurma S, Lim KO. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:173-183.
  - (16) LeWinn KZ, Connolly CG, Wu J, Drahos M, Hoef F, Ho TC, Simmons AN, Yang TT. White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53: 899-909.
  - (17) Essau CA. Course and outcome of major depressive disorder in non-referred adolescents. *J Affect Disord* 2007;99:191-201.
  - (18) Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, Woo HW, Lee HS, Han SI, Kim YS. Validity and Reliability of the Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005; 44:456-465.
  - (19) Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al. The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean version(K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45:81-89.
  - (20) Cho SC, Lee YS. Development of the Korean form of the Kovacs' Children's Depression Inventory. *Journal of the Korean Neuropsychiatric Association* 1990;29:943-956.
  - (21) Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-S219.
  - (22) Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31:1487-1505.
  - (23) Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:183-206.
  - (24) Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:11-20.
  - (25) Tymofiyeva O, Connolly CG, Ho TC, Sacchet MD, Henje Blom E, LeWinn KZ, Xu D, Yang TT. DTI-based connectome analysis of adolescents with major depressive disorder reveals hypoconnectivity of the right caudate. *J Affect Disord* 2017;207:18-25.
  - (26) Hueston CM, Cryan JF, Nolan YM. Stress and adolescent hippocampal neurogenesis: diet and exercise as cognitive modulators. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1081.
  - (27) Guo W, Liu F, Xun G, Hu M, Guo X, Xiao C, Chen H, Chen J, Zhao J. Disrupted white matter integrity in first-episode, drug-naive, late-onset depression. *J Affect Disord* 2014;163:70-75.
  - (28) Liu X, Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Abe O, Ide S, et al. Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Br J Psychiatry* 2016;208:585-590.
  - (29) Cheng Y, Xu J, Yu H, Nie B, Li N, Luo C, et al. Delineation of early and later adult onset depression by diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2014;9:e112307.

**연구목적**

최근의 신경영상 연구들은 주요 우울장애의 기전을 인지 회로와 감정 회로 연결의 기능장애 즉, 후외방 전두 피질과 전전두엽을 변연계로 연결하는 전측대상피질의 연결성 장애에 초점을 맞추고 있다. 소아청소년 주요 우울장애에서 확산텐서영상(diffusion tensor image, DTI)을 사용한 종전의 연구들은 양측 구상회속, 양측 하측 전두후두속, 좌측 전측대상피질, 좌측 상중속 등에서 신경연결의 감소를 보고하였다. 이 연구에서 우리는 정신과적 투약력이 없는 초발 주요 우울장애 청소년에서의 신경 연결성을 DTI를 이용하여 정상 대조군과 비교하였다.

**방법**

고려대학교 구로병원을 내원한 청소년 환자들 중 정신과적 투약력이 없으며 주요 우울장애를 처음으로 진단 받은 환아들(n=26, 남성 10명, 여성 16명) 및 대조군(n=27, 남성 5명, 여성 22명)을 모집하였다. 정신과적 면담, 지능지수, 해밀턴 우울척도를 포함한 심리검사, 확산강조영상을 포함한 MRI 검사가 항우울제 투약 전에 시행되었다. Fractional anisotropy(FA), radial diffusivity, mean diffusivity, axial diffusivity가 DTI를 사용하여 계산되었다. 통계적 분석을 위해 FMRIB Software Library-Tract Based Spatial Statistic가 사용되었다.

**결과**

전체 뇌의 분석에서는 유의한 구조적 변화를 관찰할 수 없었다. 그러나 관심영역을 지정하여 시행한 분석을 하였을 때, 환아군에서 대조군에 비해 우측 상중속 부위에 유의미한 FA값의 감소를 보인 3개의 다발이 관찰되었다.

**결론**

주요 우울장애를 진단받은 청소년 환아군에서 대조군에 비해 DTI에 기반하여 우측의 상중속에 연결성 감소를 보였다. 따라서 DTI를 통한 구조적 연결성은 정신과적 투약력이 없는 초발 주요 우울장애 청소년에서도 생체 표지자로 사용될 수 있을 것이라 생각된다.

**중심 단어** : 청소년 · 확산텐서영상 · 우울장애 · 구조적 연결성 · 초발.



□ Appendix □

Skull Stripping Image(c01-c28 : control, d01b-d28b : patients)

