

주요우울장애 환자에서 소뇌 국소 부위의 부피와 피질 두께의 차이

고려대학교 안암병원 정신건강의학과,¹ 고려대학교 안암병원 융합뇌신경연구센터²

강지원¹ · 한규만¹ · 원은수¹ · 태우석² · 함병주¹

Changes in the Volume and Cortical Thickness of the Specific Regions of Cerebellum of Patients with Major Depressive Disorder

Ji-Won Kang, MD,¹ Kyu-Man Han, MD,¹ Eunsoo Won, MD,¹ Woo-Suk Tae, PhD,² Byung-Joo Ham, MD¹

¹Department of Psychiatry, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

²Brain Convergence Research Center, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Objectives A growing body of evidence has suggested that morphologic changes in cerebellum may be implicated with pathophysiology of major depressive disorder (MDD). The aim of this study is to investigate a difference in the volume and cortical thickness of the specific region of cerebellum between patients with MDD and healthy controls (HC).

Methods A total of 127 patients with MDD and 105 HC participated in this study and underwent T1-weighted structural magnetic resonance imaging. We analyzed volume and cortical thickness of each twelve cerebellum regions divided by left and right and the volume and cortical thickness of the whole cerebellum from T1-weighted image of participants. One-way analysis of covariance was used to investigate the volume and cortical thickness difference of total and specific regions between two groups adjusting for age, gender, medication, and total intracranial cavity volume.

Results We found that the patients with MDD had significantly greater volume in the left cerebellum lobule III region [false discovery rate (FDR)-corrected $p = 0.034$] compared to HC. Also, our findings indicate that cortical thickness of left lobule VIIB (FDR-corrected $p = 0.032$) and lobule VIIIIB (FDR-corrected $p = 0.032$) are significantly thinner in the patients with MDD compared with the HC. No significant volume and cortical thickness differences were observed in other sub-regions of the cerebellum. The volumes and cortical thickness of whole cerebellum between patients with MDD and HC did not differ significantly.

Conclusions We observed the region-specific volume and cortical thickness difference in cerebellum between the patients with MDD and HC. The results of our study implicate that the information about structural alterations in cerebellum with further replicative studies might provide a stepping stone toward a specific marker to diagnose MDD.

Key Words Major depressive disorder · Cerebellum · Cerebellar cortical thickness · Cerebellar volume.

Received: April 18, 2018 / Revised: May 31, 2018 / Accepted: June 29, 2018

Address for correspondence: Kyu-Man Han, MD

Department of Psychiatry, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-920-5815, Fax: +82-2-927-2836, E-mail: drkyumanhan@gmail.com

서론

주요우울장애는 비교적 흔한 정신 질환으로 우울감, 무쾌감과 함께 인지, 수면, 식욕 등의 기능장애를 특징으로 하며 그중 절반 이상은 다른 정신 질환을 함께 동반 이환되며, 일상생활에 현격한 기능저하를 일으켜 사회경제적 부담 또한 크다.¹⁾²⁾ 세계 보건 기구(World Health Organization)에 의하면 주요우울장애가 수년간 장애를 감수하고 살아야 하

는 가장 첫 번째 원인으로 뽑히고 있으며 매년 약 3억 5천만 명의 사람들이 이로 인해 고통받고 있다.³⁾

주요우울장애의 병태생리는 단가 아민 신경전달물질의 결핍, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 교란, 신경영양인자의 관여, 면역학적 요인 등이 제시되고 있으며,²⁾ 최근에는 뇌영상 분석 기법의 눈부신 발전과 함께 뇌내 신경회로의 구조적, 기능적 이상이 주요우울장애에서 중요한 역할을 할 것이라고 제시되고 있다.⁴⁾ 정서 처리, 집중력 조절, 인지 기능 조절 등

과 관련된 복합적인 뇌 네트워크들의 기능적 조직 변화와 함께 피질-변연 회로(cortico-limbic circuitry) 안의 구조 및 활성의 손상이 주요우울장애의 주요한 신경회로 이상으로 보고되고 있다.⁵⁾

최근 주요우울장애 환자들에서 뇌의 형태학적 변화를 뇌의 부피 및 피질 두께의 측면에서 분석한 연구들이 보고되고 있다. 구조적 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, 이하 MRI) 데이터 분석 기법들을 사용한 그간의 메타 분석 연구들에서는 주요우울장애 환자의 앞쪽 대상 피질(anterior cingulate cortex), 배측면 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex), 눈확이마엽 피질(orbitofrontal cortex)에서 회백질 부피가 작아지고 피질 두께가 얇아져 있음을 보고하였다.⁶⁻⁸⁾ 이러한 연구들은 기존에 있던 기분장애의 신경해부학적인 모델들을 보강한 연구들이었다.⁹⁾ 그러나 여러 구조적 뇌영상 연구들 중 주요 우울 환자에서 소뇌의 구조적 변화를 연구한 논문은 드문 편이다.

소뇌는 두개골의 후두와(posterior fossa)를 채우는 후뇌(rhombencephalon)의 가장 큰 부분을 차지하는 구조물로서,^{10,11)} 기존에는 주로 감각 인지와 운동 제어의 통합과 관련이 되어 있다고 알려져 있다. 소뇌에 병변이 있는 환자들과 관련된 최근 연구들에서 소뇌는 기존에 알려진 운동 제어뿐만 아니라 감정, 기분, 인지 과정의 조절에도 관여한다고 보고된 바 있다.^{11,12)} 또한 대뇌 연합 피질(cerebral association cortex)과 주위변연계 영역들(paralimbic regions)을 연결하는 대뇌-소뇌 회로들은 소뇌가 높은 수준의 기능을 가질 수 있도록 돕는다.¹³⁾ 소뇌는 크게 전방 소뇌엽, 후방 소뇌엽, 편엽 소절엽 세 영역으로 분류되며,¹⁴⁾ 소엽 I-II, 소엽 III, 소엽 IV, 소엽 V는 전방 소뇌엽에 포함되고 소엽 VI, 소엽 Crus I, 소엽 Crus II, 소엽 VIIB, 소엽 VIIIA, 소엽 VIIIB, 소엽 IX는 후방 소뇌엽에 포함되며 소엽 X는 편엽 소절엽에 포함된다.¹⁵⁾ 임상적으로 소뇌에 병변이 있었던 환자들을 대상으로 한 연구들과 기능적 뇌신경 영상 연구들에서 전방 소뇌엽은 감각운동 기능과 관련이 되어 있고 후방 소뇌엽은 언어, 언어의 작업 기억, 인지 기능, 주의력 등과 관련이 되어 있다고 보고하였다.^{13,16-18)} 이렇듯 소뇌는 정서 및 기분 조절에 중요한 역할을 하여 기분장애의 병태 생리와 관련성이 큰 뇌 영역 중 하나이다.

소뇌 질환에 특이적이고 소뇌 특정 영역에 국한된 구조적 이상은 주의력결핍 과잉행동장애와 자폐 스펙트럼 장애와 같은 신경발달장애에서 많이 연구되고 밝혀졌으나 기분장애에서는 이와 관련된 연구들이 드물게 보고되고 있다.^{19,20)} 특히, 주요우울장애 환자들에서 소뇌의 구조와 관련된 연구들은 많이 진행되지 않다가 최근 몇몇 연구들이 보고된 바 있다. 하지만 이들 연구들은 소뇌를 기능적으로 분할하여 해부

학적인 소영역들로 나누어서 본 것이 아니라 소뇌 전체와 관련된 분석을 하거나 소뇌의 충부(vermis) 부피에 국한된 분석을 통해 주요우울장애와의 연관성을 보고하였다.^{7,21-23)} 또한, 주요우울장애 환자와 정상 대조군 간 전체 소뇌의 부피와 피질 두께를 비교한 몇몇의 뇌 MRI 연구들은 진행된 바 있지만 대부분 작은 표본 크기에 기반한 연구들(환자군 59~102명),^{7,21-23)} 아직까지 큰 표본 크기를 가지고 소뇌의 특정한 분할된 소영역들을 관찰한 연구는 없었다.

전술한 대로 그동안 주요우울장애와 관련하여 수많은 뇌 영상 연구가 있어 왔지만, 소뇌의 형태학적 변화에 주목하여 주요우울장애의 신경생물학적 변인을 조사하거나, 진단과 관련한 잠재적 신경생물학적 표지자로 조사한 연구는 드물다.²⁴⁾ 본 연구는 선행 연구들과 문헌들을 통해 소뇌가 주요우울장애 병태생리에 깊이 관여하며 그중에서도 구조적으로 소뇌 특정 영역이 그 역할을 할 것으로 추론하였다. 이에 본 연구에서는 “주요우울장애 환자군에서 정상 대조군과 비교하여 소뇌의 분할된 특정 영역에서 부피와 피질 두께에 유의한 차이가 있을 것이다.”라는 사전 가설(a priori hypothesis)을 검증하고자 한다.

방 법

연구 대상

총 127명의 주요우울장애 환자들이 고려대학교 안암병원과 경희대학교병원 정신건강의학과 외래에서 모집되었다. 환자군은 남성 26명, 여성 101명으로 구성되어 있으며 주요우울장애를 진단받은 18세에서 65세의 성인들을 포함하였고 평균 연령은 44.60 ± 11.94 세였다. 본 연구에서 주요우울장애 환자군의 포함기준은 “정신장애의 진단 및 통계 편람 제4판(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, 이하 DSM-IV-TR) 상에서 주요우울장애 진단기준을 충족하는 18세에서 65세 사이의 성인”으로 정하였다. 주요우울장애 진단은 정신건강의학과 전문의에 의해 구조적 면담에 의한 진단 도구인 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders(SCID-1)를 이용하여 진단되었다.

본 연구 참여자에 대한 제외기준은 다음과 같았다: 1) DSM-IV-TR 기준으로 성격장애, 물질사용장애를 포함한 주요우울장애 이외 주요 정신 질환을 지난 6개월 이내 진단받은 환자, 2) 정신증적 증상이 있는 주요우울장애 환자, 3) 연구에 지장을 초래할 수 있는 심각한 내외과적 질환이 있는 환자, 4) 뇌혈관 질환, 파킨슨병, 뇌전증 등 심각한 신경과 질환의 과거력이 있는 환자, 5) 체내에 금속물질이 있거나 폐소공포증으로

진단된 환자 등 MRI 촬영이 금지인 환자.

한편 지역사회에서 모집된 정신과적 질병의 과거력이 없는 105명의 정상 대조군이 본 연구에 참여하였다. 정상 대조군은 남성 36명, 여성 69명이었으며, 평균 연령은 41.86 ± 14.16 세였다. 정신건강의학과 전문의와의 구조적 면담을 통해 정상 대조군 참여자들은 현재 또는 과거에 Axis I 혹은 II 진단을 받은 적이 없다는 것을 확인하였다. 환자군에 적용되었던 제외 기준은 대조군에서도 동일하게 적용되었다. 환자군 및 대조군의 모든 피험자에서 인구학적 및 임상적 정보가 수집되었다.

본 연구의 프로토콜은 고려대학교 안암병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았고(승인번호 : 2015AN0009), 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)과 승인된 지침들에 따라 수행되었다. 또한, 모든 실험 참여자들은 헬싱키선언에 따라 서면으로 충분한 설명을 듣고 연구를 이해한 뒤에 연구 참여에 대해 서면으로 동의의 사(written informed consent)를 표명하였다.

정신병리적 평가

모든 피험자에서 우울 증상의 심각도를 파악하기 위해 MRI 촬영 당일에 17항목 Hamilton Depression Rating Scale(이하 HDRS)이 시행되었다.²⁵⁾ 환자의 유병 기간은 정신건강의학과 전문의가 일생도표법(life-chart methodology)을 이용하여 계산하였다.

MRI 촬영

뇌 구조 MRI 영상의 촬영은 3.0-Tesla Siemens Trio™ whole-body imaging system(Siemens Medical Systems, Iselin, NJ, USA)을 사용해 진행되었고 앞맞교차-뒤맞교차선(anterior commissure-posterior commissure line)과 수직하게 획득하였다. T1 강조 영상은 자화 준비 고속 경사예코 획득(magnetization-prepared rapid gradient-echo, MP-RAGE) 영상 방법을 사용하였고 그 파라미터(parameter)는 다음과 같다 : repetition time = 1900 ms, echo time = 2.6 ms, field of view = 220 mm, matrix size = 256×256 , slice thickness = 1 mm, 176 coronal slices without gap, $0.86 \times 0.86 \times 1 \text{ mm}^3$ voxels, flip angle = 16° , number of excitations = 1. MRI를 촬영한 이후 MRI 시스템의 인공물(artifact)과 피험자의 움직임 여부 등을 시각적으로 확인하여 이상이 있을 경우 MRI를 재촬영하였다.

영상 처리(CEREBellum Segmentation, 이하 CERES)

소뇌의 국소적 부피와 두께 측정은 CERES 영상 처리 프로토콜에 따라 처리되었다.²⁶⁾²⁷⁾ CERES는 소뇌의 소엽을 자

동적으로 분할하는 영상 처리 방법으로 Optimized Patch Match Label fusion(OPAL)이라고 부르는 최근 제안된 분할 방법을 적용하였으며 patch에 기초한 multi-atlas 분할 도구이다.²⁸⁾²⁹⁾ 이 방법은 수동 분할된 사례들을 사용하여 빠르고 정확한 분할을 가능하게 하는 기술로 다른 영상 처리 기법들에 비해 더 높은 정확성과 짧은 수행 시간을 가진다는 장점이 있다.²⁶⁾³⁰⁾ 자동화된 소뇌의 소엽 분할을 하기 전에 처음 얻어진 T1 영상들은 전처리가 되었다. 이는 영상의 질을 향상시키고 영상들을 공통의 기하학적인 공간과 강도 범위로 변형시키기 위해서이다. 이런 전처리 과정은 다음과 같은 7단계로 구성된다 : 1) 잡음량(noise level)을 줄이기 위해서 spatially adaptive non-local means filter가 적용되었다. 2) T1 영상들을 통한 강도의 불균일성을 보정하기 위해 N4 편향 보정(N4 bias field correction) 방법이 적용되었다. 3) T1 영상들은 advanced normalization tools에 의해 Montreal Neurological Institute 152(이하 MNI152) 템플릿을 사용하여 연속적으로 MNI 공간에 등록이 되었다. 4) MNI 공간에 T1 영상들의 불균일성은 N4 방법을 사용하여 제거되었다. 5) CERES 과정의 계산 시간을 줄이기 위해 소뇌의 영역에서 불필요한 부분들은 잘라내었다. 6) 목표 영상과 템플릿 사이에 더 정확한 소뇌의 해부학적인 등록을 위해 각각 불필요한 부분들이 제거된 소뇌 영역들은 제거된 MNI152 아틀라스(cropped MNI152 atlas)에 비연속적으로 등록이 되었다. 7) 모든 참가자들에서 소뇌 조직의 같은 강도 수치를 얻기 위해 6단계를 통해 처리된 영상들은 영상 강도를 정규화하였다. 이 7단계의 전처리 과정을 거친 후 각 소뇌의 T1 영상은 양측 뇌반구에서 lobule I-II, lobule III, lobule IV, lobule V, lobule VI, lobule Crus I, lobule Crus II, lobule VIIIB, lobule VIIIA, lobule VIIIB, lobule IX, lobule X, 백질(white matter)로 라벨을 하였다(그림 1, 2).²⁶⁾²⁷⁾

수동으로 측정된 총 두개내강의 부피(total intracranial cavity volume, 이하 TICV)는 부피 분석에서 각각 연구 참여자의 TICV를 회귀하여 제거하기 위한 공변량으로 사용되었다.³¹⁾

통계 분석

양측 소뇌 전체와 각각 12개의 소엽 국소 부위의 부피와 피질 두께를 앞서 기술한 방식으로 추출하였으며, 이 지표를 주요우울장애 환자군과 정상 대조군 간 비교를 하였다. CERES로부터 자동적으로 산출된 부피와 피질 두께는 일원 공분산 분석(one-way analysis of covariance, ANCOVA)을 통하여 분석되었다. 일원 공분산 분석에서는 양측 소뇌 2개와 소뇌 소엽 국소 부위 24개의 개별 부피와 피질 두께를

종속변수로 하고 진단군을 독립변수로 그리고 연령, 성별, 항우울제 투약 여부[MRI 촬영 시점에서 투약 여부에 따라 0 (투약 안 함), 1(투약)로 코딩], TICV(부피 분석에서만 포함)를

공변량으로 포함했다. 소뇌 전체와 각 소뇌 소엽 국소 부위의 부피와 피질 두께 분석은 독립적으로 진행이 되었으며, 통계적 방법은 이전에 진행되었던 영상 연구들을 참고하여 결

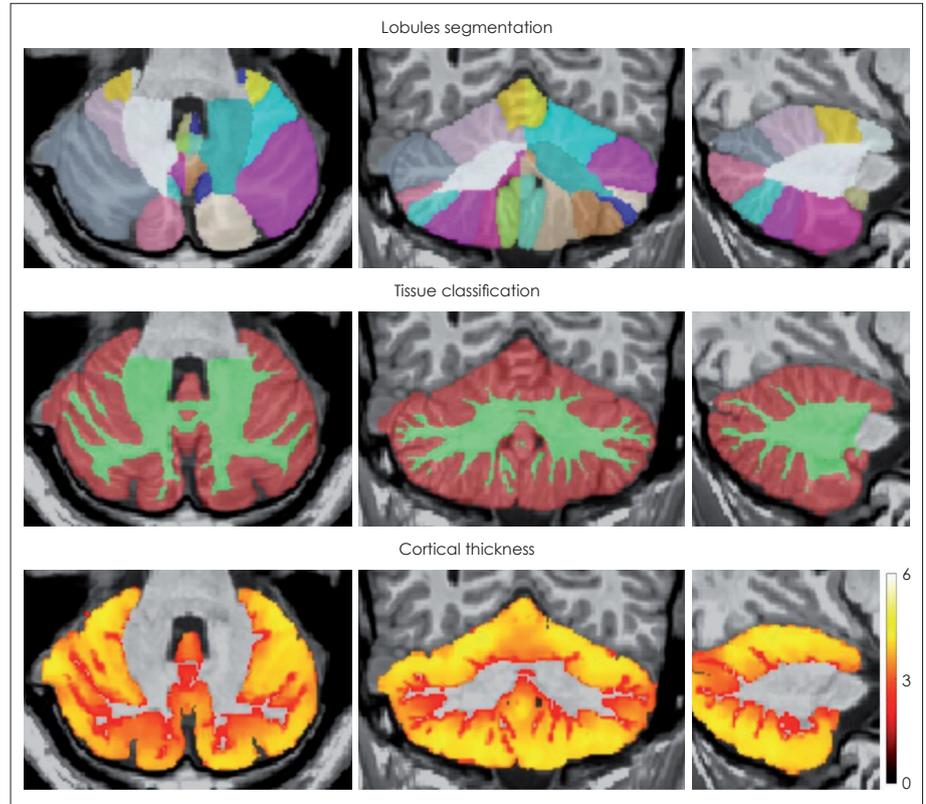


Fig. 1. Automated cerebellum lobule segmentation by CEREBellum Segmentation (CERES). The upper low shows segmented and labelled lobules, middle shows the tissues classification of gray matter and white matter, and lower low represents the thickness of cerebellar cortices. The color bar represents the thickness of cerebellar cortices in mm.

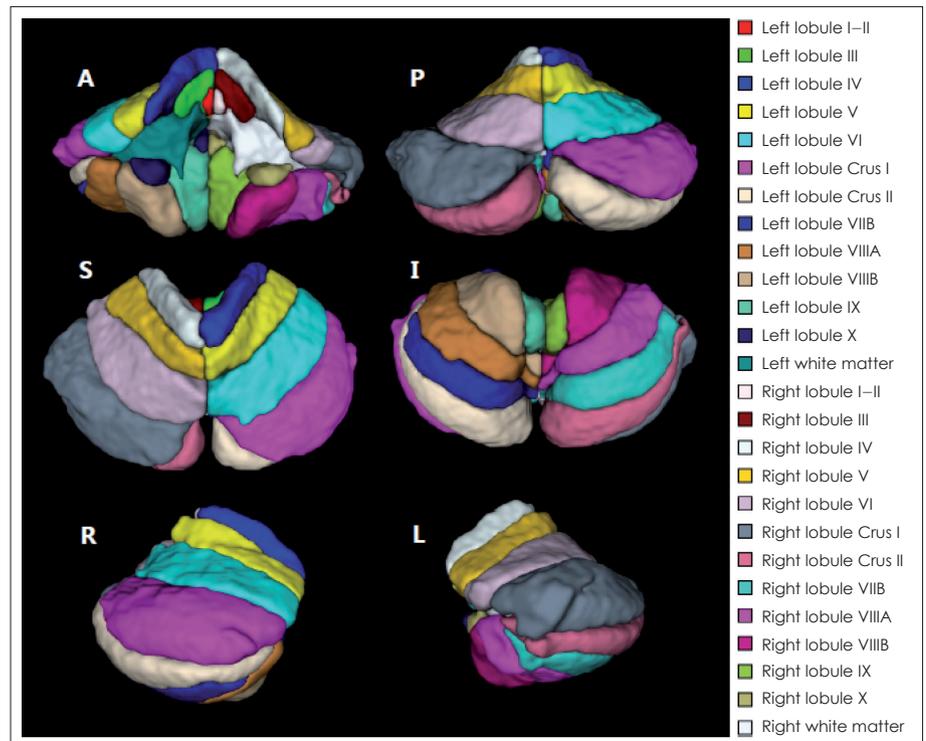


Fig. 2. Three dimensional rendering of segmented lobules. Cerebellum segmentation were labelled with different colors. A : anterior view, P : posterior view, S : superior view, I : inferior view, R : right view, L : left view.

정되었다.³²⁻³⁴ 다중 비교(multiple comparison)에 대한 교정을 위해 모든 분석에 false discovery rate(이하 FDR) 교정 방식이 적용되었으며,³⁵ 이는 좌측 및 우측의 각 소뇌와 소뇌 소엽 국소 부위 13개의 비교를 위해 $p < 0.05$ 를 사용하였다. 인구학적, 임상적 특성에서 환자군과 대조군 간 차이를 보기 위해 연령, HDRS 점수, TICV는 독립 t-test를 사용하여 분석하였으며 성별, 학력은 카이제곱 검정을 사용하여 분석하였다. 사후분석(post-hoc analysis)으로 Pearson의 부분 상관 분석(Pearson's partial correlation analysis)을 이용하여 연령, 성별, 항우울제 투약 여부, TICV를 공변량으로 통제하고 주요우울장애 환자의 HDRS 점수 및 유병 기간과 26개 소뇌 소엽 국소 부위의 부피와 피질 두께 간 상관관계를 조사하였으며 FDR 교정을 통과한 경우에만 통계적으로 유의한 결과가 있다고 판단하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics version 24.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 수행되었고 FDR 교정의 경우 Benjamini와 Hochberg³⁵의 FDR 교정 방식을 구현한 웹사이트 계산기(FDR online calculator)를 사용하였다(<https://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>).

결 과

연구 대상자들의 인구학적, 임상적 특성

본 연구의 대상자들에 대한 인구학적, 임상적 특성을 표 1에 정리하였다. 환자군과 대조군 사이에서 연령, 교육 수준, TICV는 유의미한 차이를 보이지 않았으나(all, $p > 0.05$), 성별($p < 0.05$) 및 HDRS 점수($t = 16.96, p < 0.001$)는 유의미한 차이를 보였다. 환자군의 평균 유병 기간은 48.98 ± 51.84

달이었고 그중 항우울제 투약을 했던 사람은 77명, 투약을 하지 않은 사람은 50명이었다.

주요우울장애 환자군과 정상 대조군 간의 소뇌 소엽 국소 부위의 부피 차이 분석

주요우울장애 환자군과 정상 대조군 간 양측 소뇌의 전체 부피를 비교하였을 때 주요우울장애 환자군이 정상 대조군보다 더 작은 부피를 보였으나 이는 통계적으로 유의한 수준은 아니었다[좌반구 소뇌(left cerebellum), $F_{(1,231)} = 1.142$, uncorrected p value = 0.286, FDR-corrected p value = 0.620 ; major depressive disorder (이하 MDD) = $6.127 \times 10^1 \pm 7.109 \text{ cm}^3$, healthy controls (이하 HC) = $6.278 \times 10^1 \pm 6.907 \text{ cm}^3$, 우반구 소뇌(right cerebellum), $F_{(1,231)} = 0.898$, uncorrected p value = 0.344, FDR-corrected p value = 0.583 ; MDD = $6.047 \times 10^1 \pm 6.882 \text{ cm}^3$, HC = $6.194 \times 10^1 \pm 6.536 \text{ cm}^3$] (표 2). 다른 소뇌 소엽 국소 부위에서는 주요우울장애 환자군과 정상 대조군 간 부피의 유의미한 차이를 보이지 않았으나 좌반구 소뇌 소엽 III 영역에서 주요우울장애 환자군에서 정상 대조군보다 유의미하게 큰 부피를 보였다[left lobule III, $F_{(1,231)} = 9.260$, uncorrected p value = 0.003, FDR-corrected p value = 0.034 ; MDD = $7.194 \times 10^{-1} \pm 1.419 \times 10^{-1} \text{ cm}^3$, HC = $6.912 \times 10^{-1} \pm 1.426 \times 10^{-1} \text{ cm}^3$]. 이 결과는 FDR 교정을 거친 이후에도 유의미한 차이를 보였다.

주요우울장애 환자군과 정상 대조군 간의 소뇌 소엽 국소 부위의 피질 두께 차이 분석

주요우울장애 환자군과 정상 대조군 간 좌반구 소뇌와 우

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with MDD and HC

	MDD (n = 127)	HC (n = 105)	t, χ^2	p value
Age	44.60 ± 11.94	41.86 ± 14.16	t = 1.574	0.117
Sex			$\chi^2 = 5.601$	0.018
Male	26	36		
Female	101	69		
Education level			$\chi^2 = 4.650$	0.098
Elementary and middle school	32	19		
High school or college/university	89	74		
Above graduate school	6	12		
HDRS-17 score	14.46 ± 7.98	2.04 ± 1.91	t = 16.96	< 0.001
Duration of illness (months)	48.98 ± 51.84	N/A		N/A
Medication (drug-naïve/medicated)	50/77	N/A		N/A
Total intracranial cavity volume (mm ³)	$1.47 \times 10^6 \pm 1.45 \times 10^5$	$1.49 \times 10^6 \pm 1.43 \times 10^5$	t = -1.312	0.191

Data represent mean ± standard deviation for age, HDRS-17 scores, duration of illness, and total intracranial cavity volume. The p values for distribution of sex and education were obtained by chi-square test. The p values for comparisons for age, HDRS-17 and total intracranial cavity volume were obtained by independent t-test. MDD : major depressive disorder, HC : healthy controls, HDRS-17 : Hamilton Depression Rating Scale, N/A : not applicable

Table 2. Difference in cerebellar volume between patients with MDD and HC

Cerebellar regions	MDD (cm ³)	HC (cm ³)	F _(1, 231)	Uncorrected p	FDR-corrected p
Cerebellum total (left)	6.127 × 10 ¹ ± 7.109	6.278 × 10 ¹ ± 6.907	1.142	0.286	0.620
Cerebellum I&II (left)	6.803 × 10 ² ± 2.208 × 10 ²	6.517 × 10 ² ± 1.550 × 10 ²	2.681	0.103	0.335
Cerebellum III (left)*	7.194 × 10 ¹ ± 1.419 × 10 ¹	6.912 × 10 ¹ ± 1.426 × 10 ¹	9.260	0.003	0.034
Cerebellum IV (left)	2.221 ± 3.698 × 10 ¹	2.292 ± 3.893 × 10 ¹	0.903	0.343	0.637
Cerebellum V (left)	4.042 ± 6.424 × 10 ¹	4.115 ± 5.876 × 10 ¹	0.695	0.405	0.659
Cerebellum VI (left)	8.372 ± 1.238	8.447 ± 1.189	1.787	0.183	0.475
Cerebellum Crus I (left)	1.160 × 10 ¹ ± 2.030	1.216 × 10 ¹ ± 1.954	0.088	0.767	0.767
Cerebellum Crus II (left)	7.696 ± 1.328	8.046 ± 1.424	0.098	0.755	0.767
Cerebellum VII B (left)	4.659 ± 7.147 × 10 ¹	4.759 ± 8.148 × 10 ¹	0.544	0.462	0.667
Cerebellum VIII A (left)	6.083 ± 1.061	6.177 ± 1.083	0.224	0.636	0.752
Cerebellum VIII B (left)	4.154 ± 6.615 × 10 ¹	4.146 ± 6.632 × 10 ¹	3.600	0.059	0.256
Cerebellum IX (left)	3.482 ± 6.940 × 10 ¹	3.666 ± 5.999 × 10 ¹	0.402	0.527	0.685
Cerebellum X (left)	6.147 × 10 ¹ ± 8.085 × 10 ²	6.188 × 10 ¹ ± 8.507 × 10 ²	4.077	0.045	0.256
Cerebellum total (right)	6.047 × 10 ¹ ± 6.882	6.194 × 10 ¹ ± 6.536	0.898	0.344	0.583
Cerebellum I&II (right)	5.973 × 10 ² ± 1.856 × 10 ²	5.982 × 10 ² ± 1.929 × 10 ²	0.003	0.955	0.955
Cerebellum III (right)	6.673 × 10 ¹ ± 1.323 × 10 ¹	6.673 × 10 ¹ ± 1.348 × 10 ¹	4.816	0.029	0.380
Cerebellum IV (right)	2.231 ± 3.688 × 10 ¹	2.210 ± 3.185 × 10 ¹	2.708	0.101	0.583
Cerebellum V (right)	4.023 ± 5.811 × 10 ¹	4.061 ± 5.458 × 10 ¹	0.881	0.349	0.583
Cerebellum VI (right)	8.407 ± 1.247	8.525 ± 1.203	1.137	0.287	0.583
Cerebellum Crus I (right)	1.123 × 10 ¹ ± 1.716	1.174 × 10 ¹ ± 1.815	0.468	0.495	0.643
Cerebellum Crus II (right)	7.317 ± 1.292	7.496 ± 1.171	0.525	0.470	0.643
Cerebellum VII B (right)	4.450 ± 7.191 × 10 ¹	4.489 ± 7.594 × 10 ¹	0.845	0.359	0.583
Cerebellum VIII A (right)	6.148 ± 1.028	6.335 ± 1.190	1.076	0.301	0.583
Cerebellum VIII B (right)	4.318 ± 7.309 × 10 ¹	4.460 ± 7.755 × 10 ¹	0.196	0.658	0.713
Cerebellum IX (right)	3.306 ± 6.932 × 10 ¹	3.500 ± 5.968 × 10 ¹	0.299	0.585	0.692
Cerebellum X (right)	5.938 × 10 ¹ ± 8.467 × 10 ²	6.098 × 10 ¹ ± 7.739 × 10 ²	1.009	0.316	0.583

Data represent mean ± standard deviation for gray-matter volume (cm³). The F and p values were obtained using one-way analysis of covariance (ANCOVA) adjusted for age, sex, medication, and total cranial cavity volume as covariates. The FDR was applied within each hemisphere (13 cortical regions). * : regions that remained significant after the FDR correction are marked with an asterisk. MDD : major depressive disorder, HC : healthy controls, FDR : false discovery rate

반구 소뇌 전체의 피질 두께 차이를 비교하였을 때 주요우울 장애 환자군이 정상 대조군보다 더 얇은 피질 두께를 보였으나 이는 통계적으로 유의미한 결과는 아니었다[좌반구 소뇌(left cerebellum), F_(1,231) = 3.843, uncorrected p value = 0.051, FDR-corrected p value = 0.136 ; MDD = 4.639 ± 1.076 × 10⁻¹ mm, HC = 4.684 ± 1.166 × 10⁻¹ mm, 우반구 소뇌(right cerebellum), F_(1,231) = 0.711, uncorrected p value = 0.400, FDR-corrected p value = 0.683 ; MDD = 4.758 ± 9.453 × 10⁻² mm, HC = 4.766 ± 1.158 × 10⁻¹ mm] (표 3). 한편 좌반구 소뇌 소엽 VII B 영역[left lobule VII B, F_(1,231) = 8.982, uncorrected p value = 0.003, FDR-corrected p value = 0.032 ; MDD = 4.934 ± 1.472 × 10⁻¹ mm, HC = 4.976 ± 1.292 × 10⁻¹ mm]과 좌반구 소뇌 소엽 VIII B 영역[left lobule VIII B, F_(1,231) = 8.052, uncorrected p value = 0.005, FDR-corrected p value = 0.032 ; MDD = 4.868 ± 1.986 × 10⁻¹ mm, HC = 4.899 ± 1.762 × 10⁻¹ mm]에서 주

요우울장애 환자군은 정상 대조군에 비해 유의미하게 얇은 피질 두께를 보였다. 이 두 결과는 FDR 교정을 거친 이후에도 유의미한 차이를 보였다.

소뇌 소엽 국소 부위의 피질 두께 및 부피와 HDRS 점수, 유병 기간의 상관관계

2차 분석으로 주요우울장애 환자군에서 연령, 성별, 항우울제 투약 여부, TICV(부피 분석에서만 포함)를 보정하여 소뇌 소엽 국소 부위의 피질 두께 및 부피와 HDRS 점수, 유병 기간의 상관관계에 대해 탐색하기 위해 편상관분석을 시행하였다. 하지만 소뇌 소엽 국소 부위의 피질 두께는 HDRS 점수 또는 유병 기간과 유의한 상관관계를 보이지 않았으며(all, uncorrected-p > 0.05)(표 4), 소뇌 소엽 국소 부위의 부피 역시 HDRS 점수 또는 유병 기간과 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(all, uncorrected-p > 0.05)(표 4).

Table 3. Difference in cerebellar cortical thickness between patients with MDD and HC

Cerebellar regions	MDD (mm)	HC (mm)	F _(1, 231)	Uncorrected p	FDR-corrected p
Cerebellum total (left)	4.639 ± 1.076 × 10 ⁻¹	4.684 ± 1.166 × 10 ⁻¹	3.843	0.051	0.136
Cerebellum I&II (left)	1.751 ± 4.224 × 10 ⁻¹	1.732 ± 5.155 × 10 ⁻¹	0.486	0.486	0.710
Cerebellum III (left)	3.456 ± 3.453 × 10 ⁻¹	3.393 ± 4.018 × 10 ⁻¹	0.929	0.336	0.624
Cerebellum IV (left)	4.985 ± 1.119 × 10 ⁻¹	5.000 ± 1.681 × 10 ⁻¹	0.097	0.756	0.890
Cerebellum V (left)	4.970 ± 1.512 × 10 ⁻¹	4.981 ± 1.536 × 10 ⁻¹	0.001	0.971	0.971
Cerebellum VI (left)	4.795 ± 2.029 × 10 ⁻¹	4.788 ± 1.901 × 10 ⁻¹	0.474	0.492	0.710
Cerebellum Crus I (left)	4.420 ± 2.538 × 10 ⁻¹	4.487 ± 2.837 × 10 ⁻¹	0.051	0.822	0.890
Cerebellum Crus II (left)	4.499 ± 2.644 × 10 ⁻¹	4.624 ± 2.393 × 10 ⁻¹	3.811	0.052	0.136
Cerebellum VII B (left)*	4.934 ± 1.472 × 10 ⁻¹	4.976 ± 1.292 × 10 ⁻¹	8.842	0.003	0.034
Cerebellum VIII A (left)	4.808 ± 1.544 × 10 ⁻¹	4.815 ± 1.672 × 10 ⁻¹	1.350	0.247	0.534
Cerebellum VIII B (left)*	4.868 ± 1.986 × 10 ⁻¹	4.899 ± 1.762 × 10 ⁻¹	7.930	0.005	0.034
Cerebellum IX (left)	4.169 ± 3.720 × 10 ⁻¹	4.294 ± 3.537 × 10 ⁻¹	5.147	0.024	0.105
Cerebellum X (left)	2.523 ± 4.175 × 10 ⁻¹	2.541 ± 4.472 × 10 ⁻¹	0.328	0.568	0.738
Cerebellum total (right)	4.758 ± 9.453 × 10 ⁻²	4.766 ± 1.158 × 10 ⁻¹	0.711	0.400	0.683
Cerebellum I&II (right)	1.794 ± 4.363 × 10 ⁻¹	1.761 ± 5.205 × 10 ⁻¹	0.232	0.631	0.683
Cerebellum III (right)	3.483 ± 3.612 × 10 ⁻¹	3.436 ± 4.204 × 10 ⁻¹	0.277	0.599	0.683
Cerebellum IV (right)	5.062 ± 1.124 × 10 ⁻¹	5.082 ± 1.190 × 10 ⁻¹	0.465	0.496	0.683
Cerebellum V (right)	5.094 ± 1.502 × 10 ⁻¹	5.102 ± 1.405 × 10 ⁻¹	0.436	0.510	0.683
Cerebellum VI (right)	4.983 ± 1.826 × 10 ⁻¹	4.973 ± 1.677 × 10 ⁻¹	1.940	0.165	0.683
Cerebellum Crus I (right)	4.564 ± 2.197 × 10 ⁻¹	4.574 ± 2.608 × 10 ⁻¹	1.691	0.195	0.683
Cerebellum Crus II (right)	4.525 ± 2.370 × 10 ⁻¹	4.556 ± 2.459 × 10 ⁻¹	0.141	0.707	0.707
Cerebellum VII B (right)	4.954 ± 1.462 × 10 ⁻¹	4.954 ± 1.305 × 10 ⁻¹	0.265	0.607	0.683
Cerebellum VIII A (right)	4.977 ± 1.381 × 10 ⁻¹	4.985 ± 1.508 × 10 ⁻¹	1.252	0.264	0.683
Cerebellum VIII B (right)	5.055 ± 2.044 × 10 ⁻¹	5.056 ± 2.129 × 10 ⁻¹	1.462	0.228	0.683
Cerebellum IX (right)	4.061 ± 4.152 × 10 ⁻¹	4.125 ± 4.053 × 10 ⁻¹	0.532	0.466	0.683
Cerebellum X (right)	2.977 ± 3.892 × 10 ⁻¹	2.969 ± 4.101 × 10 ⁻¹	0.576	0.449	0.683

Data represent mean ± standard deviation for gray-matter thickness (mm). The F and p values were obtained using one-way analysis of covariance (ANCOVA) adjusted for age, sex, and medication as covariates. The FDR was applied within each hemisphere (13 cortical regions). * : regions that remained significant after the FDR correction are marked with an asterisk. MDD : major depressive disorder, HC : healthy controls, FDR : false discovery rate

고 찰

본 연구에서는 주요우울장애 환자에서 나타날 수 있는 소녀의 부피와 피질 두께의 차이를 조사하였다. 정상 대조군과 비교하였을 때 주요우울장애 환자군에서 다중 비교에 의한 교정을 시행한 이후에도 좌반구 소녀 소엽 III 영역에서 유의미하게 부피가 커지는 것을 관찰하였다. 또한, 소녀 피질 두께의 경우, 정상 대조군과 비교하였을 때 주요우울장애 환자군의 좌반구 소녀 소엽 VII B 영역과 VIII B 영역에서 유의미하게 피질 두께가 얇아지는 것을 관찰하였다.

현재까지 100명이 넘는 비교적 큰 표본을 가지고 주요우울장애 환자와 정상 대조군의 소녀 소엽 국소 부위를 나누어 그 부피와 피질 두께를 조사한 연구는 거의 없었다. 그간의 연구들에서 감정과 인지 기능을 조절하는 영역이라고 알려진 중전두회(middle frontal gyrus), 전방 대상 피질(anterior cingulate cortex), 내측 전전두엽(medial prefrontal cortex)

등에서의 피질 두께와 주요우울장애와의 연관성에 대해 연구된 바가 있으며 주요우울장애 환자들에서 이 부위의 피질 두께가 얇아져 있음이 보고되었다.⁽⁶⁷⁾⁽⁹⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ 하지만 소녀의 피질 두께 이상은 거의 보고된 바가 없으며, 몇몇의 연구에서 소녀 부위 회백질의 밀도 감소를 보고하였다.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Frodl 등⁽³⁸⁾은 주요우울장애 환자들에서 소녀의 회백질 밀도가 감소하였다고 하였으며, Peng 등⁽⁴⁰⁾은 주요우울장애 첫 삽화 환자들에서 좌반구 소녀의 회백질 밀도가 감소하였다고 보고하였다. Peng 등⁽⁴⁰⁾이 진행한 연구는 첫 번째 우울 삽화가 발생한 환자들을 대상으로 하여 본 연구의 환자군과는 달랐고 복셀 기반의 영상 처리 분석 방법을 사용하여 본 연구의 분석 방법과는 차이가 있어 그 결과에도 차이가 있을 수 있다.

소녀 부피의 경우에는 주요우울장애 환자에서 소녀 전체나 충부(vermis)와 관련된 연구가 보고되기도 하였다.⁽²¹⁾⁽²³⁾⁽⁴¹⁾ Depping 등⁽⁹⁾이 진행한 연구에서는 급성 주요우울장애 환자와 증상이 완화된 환자들의 소녀 소엽 국소 부위 부피를 정

Table 4. Correlation analysis between volumes and thickness of cerebellar regions and the HDRS and duration of illness among the patients with major depressive disorder

Cerebellar regions	Volume				Thickness			
	HDRS score		Duration of illness (month)		HDRS score		Duration of illness (month)	
	r	Uncorrected-p	r	Uncorrected-p	r	Uncorrected-p	r	Uncorrected-p
Cerebellum total (left)	-0.075	0.411	-0.017	0.835	-0.087	0.335	0.024	0.792
Cerebellum I&II (left)	0.011	0.905	-0.043	0.636	-0.057	0.532	0.003	0.974
Cerebellum III (left)	-0.106	0.241	0.006	0.949	-0.003	0.977	0.050	0.581
Cerebellum IV (left)	-0.021	0.821	-0.011	0.902	0.169	0.060	0.018	0.839
Cerebellum V (left)	-0.138	0.128	0.017	0.849	0.110	0.222	0.001	0.993
Cerebellum VI (left)	-0.137	0.130	-0.026	0.779	0.022	0.811	-0.032	0.728
Cerebellum Crus I (left)	0.006	0.946	0.035	0.703	-0.048	0.599	-0.002	0.982
Cerebellum Crus II (left)	-0.020	0.825	-0.020	0.828	-0.156	0.083	0.174	0.054
Cerebellum VII B (left)	-0.067	0.460	0.042	0.648	-0.108	0.231	-0.001	0.994
Cerebellum VIII A (left)	-0.022	0.813	-0.035	0.703	-0.015	0.868	-0.022	0.808
Cerebellum VIII B (left)	-0.152	0.094	-0.136	0.134	0.012	0.897	-0.054	0.554
Cerebellum IX (left)	-0.038	0.674	-0.069	0.446	-0.041	0.652	-0.070	0.442
Cerebellum X (left)	-0.009	0.920	0.020	0.829	0.110	0.225	-0.072	0.430
Cerebellum total (right)	-0.111	0.220	-0.029	0.750	0.070	0.440	0.054	0.550
Cerebellum I&II (right)	0.050	0.584	-0.044	0.629	-0.064	0.481	-0.013	0.886
Cerebellum III (right)	-0.133	0.143	0.012	0.897	-0.017	0.853	0.054	0.555
Cerebellum IV (right)	-0.041	0.655	-0.065	0.478	0.035	0.702	-0.077	0.393
Cerebellum V (right)	-0.083	0.362	0.005	0.954	0.070	0.442	-0.108	0.231
Cerebellum VI (right)	-0.088	0.335	-0.054	0.556	0.069	0.448	-0.038	0.676
Cerebellum Crus I (right)	-0.093	0.306	0.092	0.310	0.071	0.430	0.101	0.267
Cerebellum Crus II (right)	-0.101	0.266	-0.043	0.633	-0.054	0.553	0.168	0.063
Cerebellum VII B (right)	-0.035	0.702	0.002	0.987	-0.020	0.822	0.044	0.626
Cerebellum VIII A (right)	-0.038	0.679	-0.030	0.741	0.048	0.595	-0.048	0.597
Cerebellum VIII B (right)	-0.121	0.184	-0.122	0.178	0.080	0.380	-0.069	0.444
Cerebellum IX (right)	-0.068	0.458	-0.045	0.620	0.005	0.956	-0.007	0.941
Cerebellum X (right)	-0.100	0.271	-0.049	0.587	0.051	0.572	-0.076	0.399

A two-tailed Pearson's partial correlation was performed to analyze following correlations adjusting for age, gender, medication status, and total intracranial cavity volume (only for the volume analysis) : i) correlation between cerebellar volume and HDRS score ; ii) correlation between cerebellar volume and duration of illness ; iii) correlation between cerebellar thickness and HDRS score ; iv) correlation between cerebellar thickness and duration of illness. HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

상 대조군과 비교하였다. 이 연구에서는 급성 주요우울장애 환자와 증상이 완화된 환자 모두에서 소뇌 소엽 IX 영역 부피가 유의미하게 커져 있음을 보고하였다. Depping 등¹⁹⁾의 연구에서는 영상 처리를 소뇌에 최적화된 복셀 기반의 분석 방법을 사용하였고 급성 주요우울장애 환자에서는 약물을 투약한 군과 투약하지 않은 군으로 나누어 분석을 하였다. 반면, 본 연구에서는 소뇌 구획화(CERES)²⁷⁾라는 영상 처리 기법을 사용하였고 약물의 투약 여부와 상관없이 주요우울장애 환자군 전체를 정상 대조군과 비교하였다. 이 연구와 본 연구는 연구 참여자의 영상 처리, 약물 투약 상태의 처리, 보정 방법 및 통계 방법의 차이에서 불일치로 인해 결과의 차이가 생겼을 가능성이 있다.

이전의 많은 연구들에서는 소뇌가 주요우울장애의 병태생리에 중요한 역할을 한다는 것에 대한 근거가 부족한 것으로

보고되었지만 최근 연구들에서는 소뇌가 운동 기능뿐 아니라 인지 및 정동 기능에서도 그 역할을 한다고 보고되고 있다.¹¹⁻¹³⁾⁴²⁾⁴³⁾ 이는 기능적 연결성(functional connectivity)을 살펴본 뇌영상 연구에서 소뇌가 대뇌 연합 피질과 주위변연계 영역들과 연결되어 있어 비운동 네트워크 기능을 조절하는 역할을 하기 때문이라고 알려졌다.⁴⁴⁾ 소뇌 소엽 VI과 VII 영역은 전두 연합 피질(frontal association cortex)과 두정부 연합 피질(parietal association cortex)과 회로를 구성하고 소뇌 소엽 IX 영역은 여러 피질 시스템들과 연결되어 있다고 보고되었다.¹³⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 노인 우울증 환자에서 진행된 최근 휴지기 기능적 MRI 연구에서는 소뇌와 대뇌의 많은 영역에서 변화된 연결성이 있다고 보고하였고, 그중 특히 왼쪽 충부와 후방 대상 피질(posterior cingulate cortex)의 연결성이 대조군과 비교했을 때 더 감소하여 있었다고 보고하였다.⁴⁷⁾ 또한, 조

현병 환자들에서도 전두-변연-소뇌 네트워크 연결성의 소실이 있다는 연구가 있었고 특히 왼쪽 대뇌와 오른쪽 소뇌의 기능적 연결성이 손상되어 있다고 하였다.⁴⁸⁾ 전전두엽 피질은 주요우울장애 환자들의 병태생리를 이해하는 데 중요한 영역이고 이 전전두엽 피질 활성의 증가는 소뇌 활성의 감소와 연관이 되어 있다는 보고도 있었다.⁴⁹⁾⁵⁰⁾ 이러한 연구에서 볼 수 있듯이 소뇌와 대뇌가 기능적으로 연결되어 네트워크를 형성하고 있어 대뇌의 기능적, 구조적 변화는 소뇌의 변화로도 이어질 수 있으며, 이는 주요우울장애의 발병 시, 환자의 소뇌 특정 영역에서 피질 두께 및 부피 등의 구조적인 변화가 관찰될 수 있을 것이라는 가설을 설명해 줄 수 있다. 본 연구에서는 환자군과 대조군 간의 기능적 연결성 차이를 직접적으로 규명하지는 않았기 때문에 이러한 가설을 증명할 수는 없지만, 이러한 이전 연구 결과들은 본 연구의 가설을 뒷받침해 줄 수 있는 근거가 될 수 있겠다.

본 연구에서는 주요우울장애 환자군에서 FDR-corrected p value를 기준으로 좌반구 소뇌 소엽 III 영역에서 유의미하게 부피가 커져 있었고 좌반구 소뇌 소엽 VIIIB 영역과 VIIIB 영역에서 유의미하게 피질 두께가 얇아져 있음을 관찰하였다. 앞부분에서 언급한 대로 소뇌의 특정 구역을 나누어서 주요우울증 환자에서 소뇌의 구조적 변화를 연구한 연구들이 거의 없어 선행 연구 결과가 부족하긴 하지만 소뇌 전체 영역에서의 부피, 피질 두께의 변화를 보고한 연구들이 있었다.⁷⁾²¹⁻²³⁾³⁸⁻⁴⁰⁾ 본 연구 결과를 기초로 하였을 때 주요우울장애 환자에서 소뇌의 부피와 피질 두께의 변화가 주요우울장애 병태생리와 관련이 깊은 인지와 정동 기능장애와 관련이 있을 것이라고 생각이 된다.

좌반구 소뇌 소엽 VIIIB 영역과 VIIIB 영역에서 유의미하게 피질 두께가 얇아져 있는 것은 여러 선행 연구들에서 설명된 신경생물학적으로 주요우울장애에서 중요한 역할을 하는 성상교세포(astrocyte)와 연관성으로 일부분 설명할 수 있다. 조현병 및 양극성장애 환자, 정상 대조군의 소뇌를 주요우울장애 환자의 소뇌와 비교한 사후 검토 연구에서는 주요우울장애 환자에서 성상교세포 산물, 신경교 섬유질 산성 단백질이 감소되어 있음이 보고되었다.⁵¹⁾ 신경교세포 표지자들은 성상교세포로 쉽게 전환되기 때문에 이러한 표지자들을 이용하여⁵²⁾⁵³⁾ 주요우울장애 환자의 뇌에서 신경세포사 정도를 측정하고 이는 뇌의 밀도와도 관련이 되어 있어 이와 연관된 피질 두께를 파악할 수 있다.⁵⁴⁾ 기분과 관련된 여러 뇌 영역들에서의 성상교세포 감소는 주요우울장애 환자에서 뇌의 구조적 이상을 파악하는 데 도움을 주었다.⁵⁵⁾ 본 연구에서도 주요우울장애 환자에서 피질 두께가 얇아져 있는 것은 신경세포사와 관련이 되어 있을 수 있지만 이 가설을 증명할 수

있는 연구는 더 진행되어야 할 것이다. 또한, 서론에서 언급했듯이 후방 소뇌엽에 속하는 소뇌 소엽 VIIIB 영역과 VIIIB 영역은 뇌의 전전두엽, 전두엽, 두정엽, 측두엽 등 여러 부위들과 기능적으로 연결이 되어 있어 감정, 언어, 인지 기능, 주의력 등과 관련이 되어 있는 부위로 이 영역들에서 피질 두께의 변화는 우울증의 병태생리와도 관련이 있을 것으로 사료된다.¹³⁾¹⁶⁻¹⁸⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾ 이를 더 세부적으로 증명하기 위해서는 역시 미래에 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

좌반구 소뇌 소엽 III 영역에서 유의미하게 부피가 커져 있는 것과 관련된 연구들이 없어 기전에 대한 설명 역시 제시되어 있지 않았다. 적지만 현재까지 시행된 주요우울장애 환자들의 연구 결과에서 소뇌 영역 이외의 뇌 영역에서 부피가 커져 있는 것 또는 작아져 있는 것에 대해서는 불일치한 의견을 보여준다. 비정상적인 소뇌 부피는 주요우울장애의 신경세포 특성과 관련이 되어 있고 개인에 따라 뇌가 손상을 받을 취약성과 증상을 완화시키는 뇌의 회복력의 기전과 관련이 있을 수 있다는 보고가 있다.¹⁹⁾⁵⁸⁾ 하지만 이 역시 불확실하며 이에 대한 종적인 연구가 지속적으로 진행되어야 할 것으로 생각된다. 한편 인간의 뇌는 피질의 주름에서 생기는 뇌이랑으로 이루어져 있지만 뇌 부피와 표면적은 절대적인 선형관계가 성립되지 않는다고 보고되었으며,⁵⁹⁾ 피질 두께와 표면적도 서로 독립적이며 상관관계가 없고 유전적으로 관련이 되어 있지 않다고 보고되었다.⁶⁰⁾⁶¹⁾ 즉, 뇌의 부피는 피질의 두께보다는 표면적과 더 큰 연관성이 있어,⁶²⁾ 이 연구에서 소뇌의 피질 부피가 작아지는 것과 피질 두께가 두꺼워지는 것의 두 가지 상반된 결과를 보이는 것이 가능하다고 설명이 될 수 있겠다. 또한, 과거 기능적 MRI 연구들에서 소뇌 소엽 III 영역은 그 크기가 아주 작아 정확한 기능에 대해 알려진 것은 없지만 뇌의 다른 영역들과 기능적으로 연결이 되어 감각운동의 기능을 할 것이라는 가설이 제시되어 있다.⁵⁷⁾ 하지만 이 영역이 우울증의 병태생리와 정확하게 어떤 기전으로 관련이 되어 있을지에 대한 연구는 앞으로 더 진행되어야 할 것이다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 주요우울장애 환자에서 소뇌의 구조적인 변화를 분석할 때, 항우울제 투약을 한 군과 투약을 하지 않은 군을 구분하여 분석하지 않았으며, 분석 시에 공변량으로만 통제되었다. 물론 항우울제 치료가 소뇌에 직접적으로 미치는 영향에 대한 연구 결과는 아직 없으며, 회복질에 미치는 영향을 분명하게 잘 설명한 연구 역시 많지 않다.⁸⁾⁶³⁾⁶⁴⁾ 하지만, 이전 몇몇 연구들에서 선택적 세로토닌 재흡수 저해제 치료가 배측면 전전두엽 피질(dorso-lateral prefrontal cortex), 앞쪽 대상 피질(anterior cingulate cortex) 등에서 회복질의 부피가 커지는 것과 관련이 있다는 보고가 있었다.⁸⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾ 따라서 본 연구 참가자에서 항우

올제 투약이 연구 결과에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다. 둘째, 분석 과정에서 TICV를 보정하였음에도 불구하고, 소뇌의 부피나 피질 두께 등은 선천적으로 또는 발달 과정에서 문제가 있어 주요우울장애의 진단과 관련 없이 그 크기 자체에 변이가 있을 수 있다. 또한, 소뇌의 크기가 과거 정신사회적 환경 요인으로부터 영향을 받았을 가능성을 배제할 수 없으나, 이러한 요인과의 상호작용에 대해 본 연구에서는 분석되지 않았다. 셋째, 본 연구는 단면 연구이기 때문에 좌반구 소뇌 소엽 III 영역에서 유의미하게 부피가 커진 것과 좌반구 소뇌 소엽 VIIIB 영역과 VIIIIB 영역에서 유의미하게 피질 두께가 얇아진 것과 주요우울장애의 발병 사이의 정확한 인과관계(causal relationship)를 설명하는 데는 한계가 있었다. 이는 추후 종단 연구를 통해 밝혀질 수 있을 것이다. 넷째, 본 연구에서 성별을 통제하지는 하였으나 주요우울장애 환자와 정상 대조군 모두에서 여성이 남성보다 그 수가 더 많았다는 것이 다른 제한점이 될 수 있겠다. 추후 연구에서는 같은 비율의 성별이 분석에 포함되는 것이 두 성별 간의 신경생물학적 차이와 관련된 문제들을 고려했을 때 통계적 추론의 신뢰도를 더 높일 수 있을 것이다. 이러한 한계점들이 있음에도 불구하고 본 연구는 주요우울장애 환자군과 대조군의 소뇌 소엽 국소 부위의 부피 및 피질 두께의 차이를 보여주었다. 이 설명들은 아직은 가정 단계이고 정확한 신경생물학적인 기초에 근거한 것들은 아니며 각 소엽 국소 부위의 기능들을 모두 고려하지는 못하였지만 주요우울장애 병태생리와 연관 지어 소뇌의 부피 및 피질 두께가 주요우울장애와 관련이 있을 수 있음을 제한하여 추후 연구에 도움을 줄 수 있겠다.

요약하면, 정상 대조군과 비교하였을 때 주요우울장애 환자군에서 좌반구 소뇌 소엽 III 영역에서 유의미하게 부피가 커지는 것과 좌반구 소뇌 소엽 VIIIB 영역과 VIIIIB 영역에서 유의미하게 피질 두께가 얇아지는 것이 관찰되었고, 이를 통해 주요우울장애의 병태 생리에 소뇌의 구조 변화가 관련이 있다는 것을 가정할 수 있었다. 이 가설과 결과를 증명하기 위한 앞으로 더 많은 연구들이 진행되어야 하겠지만, 본 연구는 주요우울장애의 신경생물학적 병인을 소뇌의 형태학적 차이의 측면에서 살펴봄으로써, 그간의 주요우울장애와 관련한 구조적 뇌영상 분석의 연구 영역을 소뇌 부위까지 확장하였다는 데 의의가 있다고 생각한다.

중심 단어: 주요우울장애 · 소뇌 · 소뇌 피질 두께 · 소뇌 부피.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al.; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105.
- 2) Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012; 379:1045-1055.
- 3) Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851-858.
- 4) Zhang WN, Chang SH, Guo LY, Zhang KL, Wang J. The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord* 2013;151:531-539.
- 5) Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:603-611.
- 6) Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:183-206.
- 7) Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord* 2012;138:9-18.
- 8) Zhao YJ, Du MY, Huang XQ, Lui S, Chen ZQ, Liu J, et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:2927-2937.
- 9) Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 2012;16:61-71.
- 10) Heimer L. The Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide. Berlin, Heidelberg: Springer Science & Business Media;2012.
- 11) Fine EJ, Ionita CC, Lohr L. The history of the development of the cerebellar examination. *Semin Neurol* 2002;22:375-384.
- 12) Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:367-378.
- 13) Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2009;44:489-501.
- 14) Miall RC. Cerebellum: anatomy and function. In: Pfaff D, Volkow N, editors. *Neuroscience in the 21st Century*. New York, NY: Springer;2013. p.1149-1167.
- 15) Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends Cogn Sci* 1998;2:307-313.
- 16) Harris GJ, Chabris CF, Clark J, Urban T, Aharon I, Steele S, et al. Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging. *Brain Cogn* 2006; 61:54-68.
- 17) Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 2000;123:1041-1050.
- 18) Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 2000;123:1051-1061.
- 19) Depping MS, Wolf ND, Vasic N, Sambataro F, Hirjak D, Thomann PA, et al. Abnormal cerebellar volume in acute and remitted major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;71: 97-102.
- 20) Stoodley CJ. Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia. *Front Syst Neurosci* 2014;8:92.

- 21) Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM. Widespread reductions in gray matter volume in depression. *Neuroimage Clin* 2013;3:332-339.
- 22) Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3719-3735.
- 23) Yucel K, Nazarov A, Taylor VH, Macdonald K, Hall GB, Macqueen GM. Cerebellar vermis volume in major depressive disorder. *Brain Struct Funct* 2013;218:851-858.
- 24) Phillips ML, Chase HW, Sheline YI, Etkin A, Almeida JR, Deckersbach T, et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry* 2015;172:124-138.
- 25) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 26) Park MTM, Pipitone J, Baer LH, Winterburn JL, Shah Y, Chavez S, et al. Derivation of high-resolution MRI atlases of the human cerebellum at 3 T and segmentation using multiple automatically generated templates. *NeuroImage* 2014;95:217-231
- 27) Romero JE, Coupé P, Giraud R, Ta VT, Fonov V, Park MTM, et al. CERES: a new cerebellum lobule segmentation method. *Neuroimage* 2017;147:916-924.
- 28) Giraud R, Ta VT, Papadakis N, Manjón JV, Collins DL, Coupé P, et al. An Optimized PatchMatch for multi-scale and multi-feature label fusion. *Neuroimage* 2016;124:770-782.
- 29) Rousseau F, Habas PA, Studholme C. A supervised patch-based approach for human brain labeling. *IEEE Trans Med Imaging* 2011; 30:1852-1862.
- 30) Chakravarty MM, Steadman P, van Eede MC, Calcott RD, Gu V, Shaw P, et al. Performing label-fusion-based segmentation using multiple automatically generated templates. *Hum Brain Mapp* 2013; 34:2635-2654.
- 31) Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008;50:569-581.
- 32) Nixon NL, Liddle PF, Nixon E, Worwood G, Liotti M, Palaniyappan L. Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings. *Br J Psychiatry* 2014;204:283-289.
- 33) Peng D, Shi F, Li G, Fralick D, Shen T, Qiu M, et al. Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder. *PLoS One* 2015; 10:e0120704.
- 34) Han KM, Kim D, Sim Y, Kang J, Kim A, Won E, et al. Alterations in the brainstem volume of patients with major depressive disorder and their relationship with antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2017;208:68-75.
- 35) Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 1995;57:289-300.
- 36) Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:1-16.
- 37) Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:675-690.
- 38) Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1156-1165.
- 39) Pillay SS, Yurgelun-Todd DA, Bonello CM, Lafer B, Fava M, Renshaw PF. A quantitative magnetic resonance imaging study of cerebral and cerebellar gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Biol Psychiatry* 1997;42:79-84.
- 40) Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, et al. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol* 2011; 80:395-399.
- 41) Escalona PR, Early B, McDonald WM, Doraiswamy PM, Shah SA, Husain MM, et al. Reduction of cerebellar volume in major depression: a controlled MRI study. *Depression* 1993;1:156-158.
- 42) Ivry RB, Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J. The cerebellum and event timing. *Ann N Y Acad Sci* 2002;978:302-317.
- 43) Rubia K, Smith A. The neural correlates of cognitive time management: a review. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2004;64:329-340.
- 44) Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci* 2009;29:8586-8594.
- 45) Choi EY, Yeo BT, Buckner RL. The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2012;108:2242-2263.
- 46) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.
- 47) Alalade E, Denny K, Potter G, Steffens D, Wang L. Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in geriatric depression. *PLoS One* 2011;6:e20035.
- 48) Collin G, Hulshoff Pol HE, Haijma SV, Cahn W, Kahn RS, van den Heuvel MP. Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings. *Front Psychiatry* 2011; 2:73.
- 49) Drevelts WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research* 2000;126:413-431.
- 50) Lee KH, Farrow TF, Parks RW, Newton LD, Mir NU, Egleston PN, et al. Increased cerebellar vermis white-matter volume in men with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:645-651.
- 51) Fatemi SH, Laurence JA, Araghi-Niknam M, Stary JM, Schulz SC, Lee S, et al. Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:317-323.
- 52) Järnum H, Eskildsen SF, Steffensen EG, Lundbye-Christensen S, Simonsen CW, Thomsen IS, et al. Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:435-446.
- 53) Griffin JL, Bollard M, Nicholson JK, Bhakoo K. Spectral profiles of cultured neuronal and glial cells derived from HRMAS (1) H NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 2002;15:375-384.
- 54) Anacker C, Zunsain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:415-425.
- 55) Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-741.
- 56) Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage* 2012;59:1560-1570.
- 57) Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb Cortex* 2009;19: 2485-2497.
- 58) Graham CJ, Salimi-Khorshidi G, Hagan C, Walsh N, Goodyer I, Lennox B, et al. Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: state or trait? *J Affect Disord* 2013;151:423-431.
- 59) Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K. The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex* 1995;5:56-63.

- 60) Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyler LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex* 2009;19:2728-2735.
- 61) Winkler AM, Kochunov P, Fox PT, Duggirala R, Almasy L, Blangero J, et al. Heritability of volume, surface area and thickness for anatomically defined cortical brain regions estimated in a large extended pedigree. *NeuroImage* 2009;47:S162.
- 62) Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage* 2010;53:1135-1146.
- 63) Kong L, Wu F, Tang Y, Ren L, Kong D, Liu Y, et al. Frontal-subcortical volumetric deficits in single episode, medication-naïve depressed patients and the effects of 8 weeks fluoxetine treatment: a VBM-DARTEL study. *PLoS One* 2014;9:e79055.
- 64) Smith R, Chen K, Baxter L, Fort C, Lane RD. Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *J Affect Disord* 2013;146:414-419.
- 65) Willard SL, Uberseder B, Clark A, Daunais JB, Johnston WD, Neely D, et al. Long term sertraline effects on neural structures in depressed and nondepressed adult female nonhuman primates. *Neuropharmacology* 2015;99:369-378.