

우울증, 불안장애에서의 사이토카인의 역할

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

송윤재 · 강은호 · 유범희

Cytokines in Depression and Anxiety Disorder

Yoon-Jae Song, MD, Eun-Ho Kang, MD and Bum-Hee Yu, MD, PhD

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Depression and anxiety disorders are common psychiatric illnesses whose etiology remains partially understood. The etiology of depression and anxiety disorders is multi-factorial, and abnormalities in neurotransmitter, neuroendocrine system, and brain activation have been implicated in those conditions. However, the pathophysiology of depression and anxiety disorder is certainly not well understood, and some patients with depression or anxiety disorders do not respond to antidepressant therapy. Recently, immunological factors such as cytokines are known to be closely related to central nervous system as well as depression and anxiety disorders. This review highlights recent progress in understanding the function of cytokines in depression and anxiety disorders. (Anxiety and Mood 2008;4 (2):91-98)

KEY WORDS : Depression · Anxiety disorder · Cytokines.

서론

우울증과 불안장애는 심리적, 환경적, 생물학적 측면 등에서 다양한 요소들이 상호 작용하여 발생하는 복합적인 질환이다. 지난 수 십 년간 이들 질환에서 생물학적인 요소들에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔으며 노르에피네프린, 세로토닌 등의 신경 생화학적인 요인^{1,2}이나 시상하부-뇌하수체-부신피질 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis 이하, HPA axis)의 내분비 이상,³ 신경해부학적인 이상⁴ 이 많이 거론되어 왔다. 그러나 아직 어느 요인도 우울증과 불안장애를 완전히 다 설명하기는 어려운 상태이다.

면역계는 과거 오랫동안 중추신경계와는 별로 관련성이 없는 것으로 생각되어왔지만 최근의 여러 연구들에 의하면 중추신경계와 상당히 밀접하게 상호작용 한다는 것이 알려지고 있다. 이러한 배경하에서 최근에 주목 받고

는 것이 바로 사이토카인이다. 정신과 질환 중 처음에는 정신분열증에서 사이토카인과의 연관성에 대한 연구들이 진행되었다. 예를 들면, 일관된 결과는 아니지만 몇몇 연구들에서 정신분열증 환자에서 interleukin-2(이하, IL-2) 생산이 저하되어 있고 이러한 경향을 보이는 환자들에서 발병연령이 어리고 음성증상을 나타내는 빈도가 높다는 보고들이 있다.^{5,6} 또 interleukin-6(이하, IL-6) 농도가 상승되어 있다는 보고들이 있다.⁷ 이러한 연구들이 점차 우울증, 불안장애를 포함한 다른 정신 질환에 대한 연구들에 대한 아이디어를 제공해주었다.

사이토카인은 면역 및 염증 반응을 매개하는 대표적인 화학 물질로, 이중 tumor necrosis factor- α (이하, TNF- α), interleukin-1(이하, IL-1), interleukin-6(이하, IL-6)를 포함하는 proinflammatory cytokine은 감염이나 염증 반응 시 나타나는 '질병행동'이라고 일컬어지는 우울증과 매우 유사한 일련의 행동 변화와 관련이 있으며,⁸⁻¹⁰ 대표적인 스트레스 관련 질환인 우울증과 불안장애에서도 이상 소견을 보인다는 증거들이 많이 제시되고 있다.¹¹⁻¹³ C형 감염이나 암환자에서 면역 요법시 정신과적 질환의 발생이 증가한다는 종래의 경험적 관찰들도 면역계와 중추신경계의 상호작용을 뒷받침하는 근거로 생각할 수 있다.^{14,15}

접수일 : 2008년 8월 20일 / 수정일 : 2008년 9월 16일

게재확정일 : 2008년 10월 2일

Address for correspondence

Bum-Hee Yu, M.D., Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel : +82.2-3410-3583, Fax : +82.2-3410-6957

E-mail : bhyu@skku.edu

본고에서는 중추신경계와 사이토카인의 관계에 대해 살펴보고, 우울증과 불안장애에서 현재까지 이루어진 사이토카인 연구들에 대해 알아보고 향후 연구 전망에 대해 논의하고자 한다.

사이토카인과 신경면역학

사이토카인은 면역, 감염질환, 조혈작용, 조직회복, 세포의 발전 및 성장에 중요한 기능을 하며, 항원에 대해 항체의 생성을 유도하고 인체의 방어체계를 제어한다. 중추신경계와 연관이 있는 사이토카인은 크게 pro-inflammatory cytokine과 anti-inflammatory cytokine으로 나눌 수 있다. pro-inflammatory cytokine은 IL-1, IL-6, TNF- α 가 대표적이며 병원소의 제거나 염증반응의 해소 등 일련의 면역항진 반응을 돕는 역할을 한다. anti-inflammatory cytokine은 IL-4, IL-10, IL-13이 대표적이며 감염반응을 억제하고 다른 사이토카인 생성을 방해하는 작용을 한다. 이와 같이 pro-inflammatory cytokine과 anti-inflammatory cytokine은 상반된 작용을 하지만 서로간의 피드백을 통해 면역반응을 조절한다.

중추신경계는 오랜 세월 동안 면역학적 영향과 무관한 장기로 알려져 있었으나 이것은 절대적인 것이 아니며 나이와 뇌의 부위에 따라 다양한 차이가 있다는 것이 최근에 밝혀지고 있다.^{16,17} 비록, 다른 장기들에서 존재하는 대식세포(macrophage)나 수지상세포(dendrite cell)보다는 활동이 적지만 맥락열기(choroid plexus)와 뇌막(meninges)에는 사이토카인을 분비하는 성상세포(astrocyte), 미세아교세포(microglial cell) 등의 면역세포들이 존재하고 특수한 상황에서는 신경원도 사이토카인을 분비할 수 있다.¹⁸ 이러한 사이토카인 생성은 뇌실주위, 시상하부, 해마, 소뇌, 전두엽, 기저핵과 뇌간에서도 발견된다. 또 뇌 안에는 pro-inflammatory cytokine이나 prostaglandin과 같은 물질의 수용체가 존재하는데, 예를 들어 IL-1의 수용체는 해마와 뇌실주위핵과 궁상핵 같은 시상하부 구조에 존재한다.¹⁹

그런데 아직 명확히 풀리지 않는 의문점은 말초에 존재하는 사이토카인이 생리적으로 뇌의 혈액장벽(brain-brain barrier)을 통과할 수 없음에도 불구하고 어떻게 뇌의 신호작용에 참여할 수 있는가 하는 것이다. 그 기전으로는 현재 4가지의 가설이 제기되고 있다. 첫째, 전신 순환하는 사이토카인의 절대량이 많아지면서 혈액장벽에 있는 사이토카인 전달체를 통한 접근이 가능해진다는 것이다.²⁰ 둘째, 복부나 장기 감염시 사이토카인이 미주신경 같은 구

심신경을 자극하여 뇌에 영향을 준다는 것이다.^{21,22} 셋째, 뇌실 주위기관(circumventricular site)과 맥락열기(chroid plexus)에 있는 대식세포에 표현된 toll-like 수용체가 pro-inflammatory cytokine에 반응하는 세포성 기전이 라는 것이다.^{23,24} 특히 뇌실주위기관은 혈액장벽의 영향이 거의 없기 때문에 이러한 사이토카인이 수동확산을 할 수 있다. 마지막으로 뇌혈관 내피세포에 사이토카인이 붙어서 prostaglandin이나 nitric oxide(이하, NO)와 같은 2차 전령을 활성화 시키는 것이다.²⁵

사이토카인과 질병행동(Sickness Behavior)

‘질병행동’(sickness behavior)이란 말은 20세기 초에 처음 등장하였는데, Parsons가 사회적인 의미에서 병자역할(sick role)이나 질병행동(illness behavior)을 평가하기 위해 제시하였고, 후에 Twaddle에 의해 그 개념이 점차 확장되었다.²⁶ 인체나 동물이 병원소에 감염되면 감염에 대한 인체의 면역기전이 항진되어 사이토카인을 생성하게 되고 이러한 사이토카인의 영향으로 발열뿐만 아니라 무감동증, 인지기능장애, 불안, 짜증, 운동저하, 무의욕, 피곤함, 입맛없음, 소화장애, 통증에 대한 민감성 등의 생리적 반응과 행동변화가 일어나게 된다.²⁷ 질병행동을 일으키는 주요 pro-inflammatory cytokine으로는 IL-1 β 와 TNF- α 가 있다. 쥐를 대상으로 한 동물실험에서 리포다당질(lipopolysaccharide, 이하 LPS)의 전신적인 주입은 뇌안의 IL-1 β 와 다른 pro-inflammatory cytokine의 발현을 증가시킨다.^{28,29} 또, IL-1 β 나 TNF- α 의 전신적 주입시 운동기능 저하, 사회적 위축, 음식 섭취의 감소, 비급속안구운동수면의 증가 뿐만 아니라 통증에 대한 민감성이 증가하는 등 질병행동이 나타난다는 사실이 보고되었다.³⁰ 이와는 반대로, IL-10이나 뇌 안에서 anti-inflammatory cytokine과 비슷한 역할을 하는 insulin-like growth factor I(IGF-I)의 전신주입시 LPS 주사시의 질병행동이 약화된다는 결과가 보고되기도 하였다.³¹ 즉, pro-inflammatory cytokine이 질병행동을 유도하고 anti-inflammatory cytokine은 이러한 pro-inflammatory cytokine 생성과 신호화(signaling)를 억제하여 질병행동의 강도와 기간을 조절하게 되며, 이러한 균형이 깨졌을 때 질병행동과 같은 특정한 방식의 변화 양상이 나타나게 되는 것이다.

스트레스와 사이토카인

스트레스는 우울증과 불안장애의 대표적인 위험요소이

다.³² 동물실험에서 스트레스를 받은 군이 대조군에 비하여 림프구의 IL-2와 interferon의 생성이 감소한다는 보고가 있으며³³ 정신적 스트레스가 사이토카인을 생성하여 신체 손상의 회복을 늦춘다는 연구결과가 보고되기도 하였다.^{34,35}

스트레스는 코르티코트로핀 분비호르몬(corticotrophin-releasing hormone, 이하 CRH)에 의해 야기되는 HPA axis, 교감신경-부신의 시스템(sympatho-adrenal system)과 깊은 관련이 있는 것으로 알려져 있다.³² CRH는 CRH1 수용체와 CRH2 수용체에 작용하는데 CRH1 수용체는 “fight or flight response”를 담당하며 CRH2 수용체는 스트레스에 대한 적응과 회복을 담당한다.³⁶ 시상하부의 뇌실결핵(paraventricular nucleus)에 있는 CRH1 수용체가 항진되면 fight or flight response가 일어나며, 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)의 CRH1 수용체가 항진되면 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, 이하 ACTH)이 방출되어 부신피질을 자극하여 글루코코르티코이드의 합성과 방출을 항진시킨다. 또한 CRH는 청반(locus coeruleus)을 자극하여 중심 교감신경을 항진시킨다. 급성적으로 코티솔 등의 글루코코르티코이드의 농도가 올라가면 뇌하수체와 시상하부에 있는 염류코르티코이드(mineral corticoid) 수용체가 항진되어 CRH의 방출을 감소시키게 되는 음성피드백이 일어난다. 하지만 만성적이고 강도가 높은 스트레스에 노출되었을 때는 코티솔의 분비가 지속적으로 증가하여 글루코코르티코이드 수용체가 탈감작된다. 과거에는 이러한 코티솔의 과다 분비가 면역기능을 저하시킬 것이라고 생각했지만, 최근에는 오히려 반대로 면역기능의 항진에 의한 pro-inflammatory cytokine의 과다분비 때문에 코티솔의 분비가 지속적으로 증가하는 것으로 보고 있다. 우울증이나 만성적 스트레스에서 p38 mitogen-activated protein kinase(이하, p38 MAPK)를 포함한 사이토카인 경로의 활성이 글루코코르티코이드 신호전달을 방해하여, 면역세포가 글루코코르티코이드의 영향을 받지 않는다는 것이 보고되었다.^{37,38} 즉, 사이토카인이 HPA축의 음성피드백 조절을 방해하여 고코티솔혈증(hypercortisolemia)이 지속되게 되는 것이다. IL-1의 주입은 CRH, ACTH, corticosteroid를 증가시키고³⁹ IFN- α IL-6와 같은 사이토카인은 HPA axis를 항진시킨다는 연구결과가 이를 뒷받침하고 있다.⁴⁰

사이토카인은 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 등의 단가아민(monoamines)과도 관련이 있다. 최근의 연구결과들을 보면 사이토카인은 중추신경계의 세로토닌의 고갈에 관여하는 것으로 보인다. 스트레스와 비슷한 역할을 하는

전신적인 IL-1 β 의 주입은 시상하부의 뇌실결핵(paraventricular nucleus), 중심편도(central amygdala)에서의 세로토닌의 사용을 증가시키고, 변연계에서의 세로토닌과 시상하부의 노르에피네프린 방출을 증가시킨다.^{41,42}

또한, 스트레스는 말초와 중추신경계에서 염증성 사이토카인과 그 신호경로 중 nuclear factor-kappa B(이하, NFkB)를 항진시키고 뇌 안의 미세아교세포((microglia)를 항진시켜 면역자극에 대한 민감성을 증가시킨다.⁴³⁻⁴⁵ brain-derived neutrophic factor(이하, BDNF)는 신경세포의 성장과 발달, synaptic plasticity를 통해 궁극적으로 질병행동에 영향을 주는데 스트레스에 의해 유도된 IL-1은 BDNF의 발현을 감소시킨다.^{46,47}

우울증과 사이토카인

사이토카인이 우울증의 발병기전에 관여한다는 것은 우울증 환자에서 혈액의 감염수치가 올라가는 것을 관찰한 것에서 처음 제기되었다. Smith의 ‘macrophage theory of depression’에 따르면 pro-inflammatory cytokine이 HPA axis의 항진을 일으키고 세로토닌 대사과 신경영양을 방해하여 우울증 증상을 일으킨다는 것이다.⁴⁸ 처음에 이 이론은 우울증이 면역반응의 항진보다는 감소와 관련이 있을 것이라는 당시의 일반적인 생각 때문에 환영받지 못하였다. 하지만 최근에 다시 이 이론에 대한 구체적인 증거들이 제시되면서 주목을 받고 있다. 그 근거들은 다음과 같다.

첫째, 우울증환자의 혈청에서 pro-inflammatory cytokine의 농도가 증가되어 있다는 것이다. 즉, 주요우울증 환자에서 IL-1, IL-6뿐 아니라 IL-2 수용체, IL-6수용체와 급성기의 단백질의 혈청농도가 증가한 것이 보고되었다.^{12,49} 또한 TNF- α , IL-1와 같은 특정 사이토카인의 gene polymorphism에서 우울증의 감수성이 증가한다는 보고도 있다.^{50,51} 둘째, 염증반응과 관계되는 내과적 질환에서 우울증의 발생률이 증가한다는 것이다. 거대세포바이러스, 인플루엔자 감염 등급, 만성 간염에서는 우울증을 포함한 정신질환의 발생이 증가한다.^{52,53} 또한 류마티스 관절염, 척수경화증 등의 자가면역질환과 암 등의 만성 염증을 동반하는 질병과 우울증이 관련이 있다는 것이 꾸준히 보고되고 있다.^{54,55} 면역반응을 동반한 우울증 환자에게 사이토카인 길항제를 투여하였을 때 우울증상이 호전된다는 보고와, 건강한 사람에게 주관적으로 육체증상을 느끼기에는 경미한 양의 LPS를 주입하였을 때 우울증, 불안, 인지기능의 장애가 발생한다는 연구결과가 그 증거이다.⁵⁵⁻⁵⁷

셋째, 사이토카인과 관련된 치료와 우울증의 관계이다. C형 간염 등의 바이러스 감염과 암환자에서 쓰이는 IFN- α 를 투여 받은 환자군에서 적어도 25% 내지 50% 정도에서 우울증이 발생한다. 또한 IFN- α 를 투여받은 후 우울, 불안, 짜증, 무감동증, 인지기능장애, 운동저하, 무의욕, 피곤함, 소화장애, 통증 등의 행동변화가 보고되었다.^{58,59} 그 밖에도 IFN- α 치료를 받는 악성 흑색종 환자 중 paroxetine을 투여받은 군에서 대조군보다 주요우울장애의 발생이 4배 이상 감소하였고, 중증의 우울증과 신경독성으로 인한 치료중단이 유의미하게 낮은 것이 보고되었다.^{15,60}

그렇다면 사이토카인은 우울증에 어떠한 기전으로 영향을 미치는 것일까? 아마도 사이토카인은 단가아민, 특히 우울증과 가장 관계가 깊은 세로토닌과의 상호작용을 통해 우울증 발생에 중요한 역할을 한다고 생각된다. 우울증의 병태생리에서 세로토닌은 가장 중요한 신경전달체인데, 트립토판은 세로토닌의 합성에 필수적인 아미노산이며 indoleamine-2,3-dioxygenase(이하, IDO)에 의해 대사된다. IL-1, IL-2, IL-6와 IFN을 포함한 사이토카인은 트립토판을 대사시키는 IDO를 활성화시켜 결국에는 트립토판의 혈청 농도를 감소시킨다. 면역치료, 후천성면역결핍증후군, 동맥경화증, 류마티스성 관절염 등 만성적으로 면역기능이 항진된 환자에서는 IDO의 효소활성이 증가하고 트립토판의 혈청농도가 감소한다는 보고들이 있다.⁶¹⁻⁶⁴ 특히 코티솔에 의해 매개되는 tryptophan-2,3-dioxygenase(이하, TDO)와는 달리 IDO는 직접적으로 IFN- γ , TNF- α 등에 의해 항진된다.

사이토카인의 영향에 의한 IDO의 활성화와 우울증과의 연관성에 대한 또 다른 설명은 kynurenine 경로를 통한 트립토판의 대사물질에 관한 것이다. LPS와 pro-inflammatory cytokine이 뇌 안에서의 트립토판 섭취와 세로토닌 전환(turnover)을 증가시킨다는 증거들이 있다.⁶⁵ 이러한 결과들은 사이토카인이 IDO에 의한 트립토판 결손 뿐만 아니라 신경활성 트립토판 대사물질의 생성에 관여하기 때문이라고 생각된다. 트립토판은 TDO와 IDO에 의해 kynurenine으로 대사되고 kynurenine은 kynurenic acid(이하, KA)와 3-hydroxykynurenine(이하, 3-HK)로 대사되며, 3-HK는 quinolinic acid(이하, QA)로 대사된다. 결국 트립토판의 대사물질인 QA는 NMDA receptor 효현제(agonist)로 신경독성을 유발하고 KA는 NMDA receptor 길항제(antagonist)로서 신경독성으로부터 뇌를 보호하는 역할을 한다는 것이다. 일반적인 상황에서는 astrocyte에서 kynurenine을 QA로 전환시키고 효소가 없기 때문에 KA가 생성하나, 국소적인 손상이나 염증 반응시

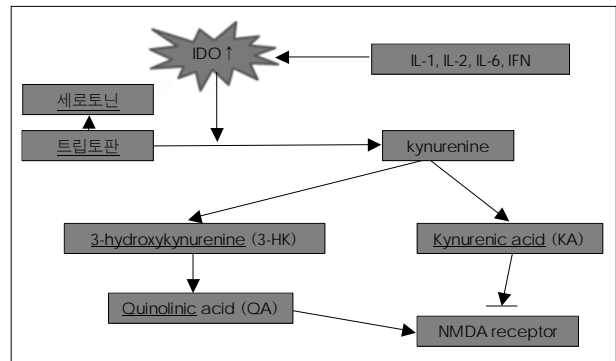


Figure 1. The mechanism of how cytokines activates IDO, and act as a causative role in depression.^{26,66}

에도 microglia와 macrophage가 침투하여 QA가 많이 형성되어 신경독성이 유발한다는 것이다(Figure 1).^{26,66}

둘째는 HPA axis와의 관련성이다. HPA axis의 항진은 스트레스 뿐만 아니라 우울증의 병태생리와 깊은 관련이 있다고 알려져 있다.^{3,67} 동물실험에서 CRH 주입시 우울과 불안과 같은 행동, 수면장애, 식이장애, 활동성이 떨어지는 것이 보고 되었다.^{68,69} 그런데 사이토카인 CRH의 mRNA와 protein을 증가시켜 HPA axis를 항진시키고, 시상하부와 뇌하수체 등 뇌 안에 존재하고 있는 코르티코스테로이드 수용체의 저항성을 유도하여 정상적인 HPA axis의 음성 피드백을 방해하여 우울증을 일으킨다는 것이다.⁶⁹

셋째, 사이토카인이 국소적인 뇌 활동의 변화를 통해 우울증을 유발할 가능성이 있다. 우울증 환자의 신경영상에서 전두엽과 측두엽, 섬(insula)에서의 기저 활동이 감소하고 소뇌, 피질하구조와 변연계의 활동이 증가하는 것으로 알려져 있다.⁷⁰⁻⁷² 이중 전대상회질의 등쪽 부분(dorsal part of the anterior cingulate cortex, 이하 dACC)은 신체적이나 사회적인 위협을 감지하고 최소화하기 위해 집중력을 높이고 대처할 수 있게 하는 중요한 부위이다. dACC 활동성의 증가는 정동, 불안장애의 위험성을 증가시키는 데, IFN- α 의 주입시 dACC의 국소혈류량이 증가하는 것이 기능성자기공명영상에서 확인되었다.^{71,72} 또한 FDG-PET을 이용한 연구에서 IFN- α 주입시 피로와 우울증상과 관련 있는 전전두엽(prefrontal cortex)와 기저핵(basal ganglia)의 활동성에 영향을 미친다는 보고가 있었다.^{73,74} 또한, 동물연구에서 사이토카인의 주입은 해마에 영향을 끼쳐서 기억작용을 방해한다는 보고도 있다.⁷⁵

사이토카인과 우울증 치료

일반적으로 항우울제는 신경전달물질에 영향을 미쳐서

항우울효과를 나타낸다고 알려져 있다. 항우울제와 사이토카인의 관계는 잘 알려져 있지 않지만, 우울증의 병태생리에 사이토카인이 관여하는 것처럼 항우울제의 기전에도 관여하는 것으로 생각된다. 그 증거로 동물실험에서 mirtazapine이 pro-inflammatory cytokine 생성과 NF- κ B 항진을 방해하여 신경성 통증을 줄인다는 보고가 있으며,⁷⁶ 면역치료를 받아 우울증이 발생한 사람에서 citalopram, paroxetine 등의 항우울제가 우울증상의 호전을 가져온다는 보고도 있다.^{55,56,77,78} 또한, 우울증의 병태생리에서 사이토카인이 중요한 역할을 한다면 inflammatory cytokines을 조절할 수 있는 receptor antagonist, anti-cytokine antibody, anti-inflammatory cytokines이 우울 증상을 호전시킬 수 있을 것이라는 가정을 해볼 수 있다. 이에 대한 근거들이 아직 많지는 않지만 건선(psoriasis) 환자에서 etanercept 치료를 했을 때 피로와 우울증 등의 증상이 호전된다는 보고나, cyclooxygenase-2 inhibitor(이하, COX-2 inhibitor)인 celecoxib가 우울증상을 호전시킨다는 등의 연구 결과들은 우울증의 병태생리에 대한 설명과 치료에 있어서 사이토카인의 역할에 대한 중요성을 기대하게 하고 있다.^{79,80}

불안장애와 사이토카인

임상적으로 불안장애는 우울증과 공존하는 경우가 많으며 불안장애의 병태생리에서도 노르에피네프린, 세로토닌 등의 단가아민과 GABA 수용체, CRH를 포함한 HPA-axis가 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 또한 불안장애의 치료제로 현재 가장 널리 쓰이는 것이 SSRI를 포함한 항우울제이므로 불안장애와 우울증은 치료면에서도 공통점이 많다. 불안장애와 면역 기능과의 관계에 대한 보고는 아직 별로 없지만 *Campylobacter jejuni*나 거대세포 바이러스 등의 감염에서 불안 행동이 발생하는 것^{81,82}이나 자가면역질환에서 강박장애 등의 불안장애 발생 빈도가 높아지는 것^{83,84}은 불안장애와 면역기능이 연관성을 가지고 있다는 증거로 볼 수 있다. 현재 정신과 영역에서 사이토카인과 관련된 연구는 주로 우울증에 관한 것이 대부분이고 불안장애에서는 상대적으로 연구가 적은 편이지만, 강박장애와의 관련성을 시사하는 보고들이 꾸준히 이루어지고 있으며, 공황장애와도 연관성이 있다는 결과도 보고되고 있다. 류마티스열이나 시덴함스 무도병(Sydeham's chorea), 면역치료를 받는 어린이에서 일반인구에서보다 더 강박장애가 많이 발생한다.^{83,84} 최근에는 PANDAS(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with

streptococcal infection) 연구의 보고 등을 바탕으로 용혈성 연쇄구균 감염(hemolytic streptococcal infection)에 의한 자가면역반응 때문에 기저핵에 위치한 축주의 항원과 항체가 만나 피질선조회로(corticostriatal circuit)를 방해하여 강박 증상을 일으킨다는 모델이 주목받고 있다.^{83,84} 이렇듯 강박장애와 면역반응이 관계가 깊음에도 불구하고 아직까지 사이토카인과 강박장애에 대한 의미있는 연구들이 많지는 않다. Denys 등⁸⁵에 의하면 강박장애 환자에서 TNF- α 와 natural killer cell(이하, NK cell) 활성도가 감소한다고 하였다. 특히 NK cell 활성도는 강박장애의 친인척에서도 감소하는 양상을 보였으며 이른 나이에 발병할수록 그 활성도의 감소가 더 큰 것으로 나타났다.⁸⁵

공황장애에서도 정상대조군에 비해 우울증이나 공황장애 환자에서 IL-18의 농도가 의미있게 올라갔다는 결과와 C형 간염 환자에서 p-interferon과 ribavirin을 같이 쓴 전향적 연구에서 우울증뿐만 아니라 공황장애(3.3%)가 발생할 수 있다는 보고가 있다.^{86,87} 외상후스트레스증후군(PTSD)에서도 IL-6와 같은 inflammatory cytokine과의 연관성에 대한 보고가 꾸준히 이어지고 있다. 외상후 24시간 내에 아침에 측정한 IL-6의 증가는 향후 PTSD의 발생을 예측하는 지표로 사용할 수 있다는 연구결과가 제시되기도 하였다.^{88,89}

이와 같이 불안장애에서의 사이토카인의 역할에 대한 관심이 높아지고 있지만 현재까지 보고된 연구결과들은 매우 적은 편이며, 그나마 일관성을 보이지 않는 결과들이 대부분이다. 또 범불안장애나 공포증 등의 질환에 대한 연구는 거의 없는 상황이다. 따라서 불안장애에서 사이토카인의 역할에 대해서는 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

결론

우울증과 불안장애는 정신사회적 스트레스와 중추신경계와 관련된 생물학적인 요소들이 상호작용 하여 유발되는 질환이다. 최근 신경생물학적인 방법론과 치료 약제들의 개발로 이들 질환에서의 병태 기전에 대한 설명이나 치료에 있어 많은 발전이 이루어져 왔으나 아직 분명치 않은 부분이 많고 치료 성과 면에 있어서도 부족한 점이 많은 실정이다. 우울증, 불안장애의 병태생리에 있어 사이토카인의 역할은 최근에 와서야 주목 받고 있지만, 향후 이들 질환의 생물학적 원인론을 밝히고 좀 더 나은 치료적 성과를 얻는데 있어서 상당한 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 우울증 · 불안장애 · 사이토카인.

REFERENCES

- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46:1219-1233.
- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12 Suppl 1:2-19.
- Murphy BE. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;38:537-559.
- Dougherty D, Rauch SL. Neuroimaging and neurobiological models of depression. *Harv Rev Psychiatry* 1997;5:138-159.
- Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A, Homo-Delarche F, Ginestet D, Loo H, et al. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989;146:609-616.
- Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, DeLeo M, Yang ZW, Shurin G, et al. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:668-672.
- Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994;51:1-10.
- Palin K, Bluthé RM, McCusker RH, Moos F, Dantzer R, Kelley KW. TNF α -induced sickness behavior in mice with functional 55 kD TNF receptors is blocked by central IGF-I. *J Neuroimmunol* 2007;187:55-60.
- Hopkins SJ. Central nervous system recognition of peripheral inflammation: a neural, hormonal collaboration. *Acta Biomed* 2007;78 Suppl 1:231-247.
- Swiergiel AH, Dunn AJ. Effects of interleukin-1 β and lipopolysaccharide on behavior of mice in the elevated plus-maze and open field tests. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;86:651-659.
- Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:11-38.
- Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:25-46.
- Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2001;10:153-162.
- Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun* 2002;16:575-580.
- Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:643-652.
- Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today* 1992;13:507-512.
- Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain Pathol* 1996;6:275-288.
- Freidin M, Bennett MV, Kessler JA. Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 β . *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:10440-10443.
- Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 1988;240:321-324.
- Banks WA. The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology. *Neurol Clin* 2006;24:413-419.
- Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, Mooney-Heiberger K, Martinez J, Furness L, et al. Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia. *Brain Res* 1994;639:283-299.
- Romeo HE, Tio DL, Rahman SU, Chiappelli F, Taylor AN. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *J Neuroimmunol* 2001;115:91-100.
- Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1 β messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neuroscience* 1998;83:281-293.
- Vitkovic L, Konsman JP, Bockaert J, Dantzer R, Homburger V, Jacques C. Cytokine signals propagate through the brain. *Mol Psychiatry* 2000;5:604-615.
- Schiltz JC, Sawchenko PE. Distinct brain vascular cell types manifest inducible cyclooxygenase expression as a function of the strength and nature of immune insults. *J Neurosci* 2002;22:5606-5618.
- Schwarcz R. The kynurenine pathway of tryptophan degradation as a drug target. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:12-17.
- Vollmer-Conna U. Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication? *Psychol Med* 2001;31:761-767.
- Quan N, Stern EL, Whiteside MB, Herkenham M. Induction of proinflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat. *J Neuroimmunol* 1999;93:72-80.
- Neveu PJ, Bluthé RM, Liege S, Moya S, Michaud B, Dantzer R. Interleukin-1-induced sickness behavior depends on behavioral lateralization in mice. *Physiol Behav* 1998;63:587-590.
- Bluthé RM, Pawlowski M, Suarez S, Parnet P, Pittman Q, Kelley KW, et al. Synergy between tumor necrosis factor α and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:197-207.
- Dantzer R, Gheusi G, Johnson RW, Kelley KW. Central administration of insulin-like growth factor-1 inhibits lipopolysaccharide-induced sickness behavior in mice. *Neuroreport* 1999;10:289-292.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160:1-12.
- Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA. Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin-1. *J Clin Psychiatry* 1989;50 Suppl:43-53; discussion 54-45.
- Kiecolt-Glaser JK, Loving TJ, Stowell JR, Malarkey WB, Lemeshow S, Dickinson SL, et al. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1377-1384.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:450-456.
- Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci* 1998;851:311-335.
- Wang X, Wu H, Miller AH. Interleukin 1 α (IL-1 α) induced activation of p38 mitogen-activated protein kinase inhibits glucocorticoid receptor function. *Mol Psychiatry* 2004;9:65-75.
- Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007;21:9-19.
- Dunn AJ. Effects of the IL-1 receptor antagonist on the IL-1- and endotoxin-induced activation of the HPA axis and cerebral biogenic amines in mice. *Neuroimmunomodulation* 2000;7:36-45.
- Wang J, Dunn AJ. The role of interleukin-6 in the activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis and brain indoleamines by endotoxin and interleukin-1 β . *Brain Res* 1999;815:337-348.
- Kamikawa H, Hori T, Nakane H, Aou S, Tashiro N. IL-1 β increases norepinephrine level in rat frontal cortex: involvement of prostanoids, NO, and glutamate. *Am J Physiol* 1998;275:R803-810.
- Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience* 1999;88:823-836.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in

- male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006;163:1630-1633.
44. Bierhaus A, Wolf J, Andassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:1920-1925.
 45. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun* 2007;21:47-59.
 46. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Watkins LR, Rudy JW, Maier SF. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1beta administration. *J Neuroimmunol* 2004;155:119-126.
 47. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
 48. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35:298-306.
 49. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995;34:301-309.
 50. Jun TY, Pae CU, Hoon H, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, et al. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet* 2003;13:179-181.
 51. Fertuzinhos SM, Oliveira JR, Nishimura AL, Pontual D, Carvalho DR, Sougey EB, et al. Analysis of IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RA [correction of IL-1RA] polymorphisms in dysthymia. *J Mol Neurosci* 2004;22:251-256.
 52. Hall S, Smith A. Investigation of the effects and aftereffects of naturally occurring upper respiratory tract illnesses on mood and performance. *Physiol Behav* 1996;59:569-577.
 53. Meijer A, Zakay-Rones Z, Morag A. Post-influenzal psychiatric disorder in adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:176-181.
 54. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:389-399.
 55. Yirmiya R. Depression in medical illness: the role of the immune system. *West J Med* 2000;173:333-336.
 56. Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, et al. Cytokines, "depression due to a general medical condition," and antidepressant drugs. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:283-316.
 57. Dantzer R, Aubert A, Bluthé RM, Gheusi G, Cremona S, Laye S, et al. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:83-105.
 58. Teo M, Hayes P. Management of hepatitis C. *Br Med Bull* 2004;70:51-69.
 59. Van Gool AR, Kruit WH, Engels FK, Stoter G, Bannink M, Eggermont AM. Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci* 2003;25:11-20.
 60. Kraus MR, Schafer A, Scheurlen M. Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;345:375-376.
 61. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Neels H, Wauters A, et al. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:154-161.
 62. Heyes MP, Saito K, Crowley JS, Davis LE, Demitrack MA, Der M, et al. Quinolinic acid and kynurenic pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 1992;115 (Pt 5):1249-1273.
 63. Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:609-620.
 64. Wirleitner B, Neutrauer G, Schrocksnadel K, Frick B, Fuchs D. Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem* 2003;10:1581-1591.
 65. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaupaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:891-909.
 66. Muller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007;12:988-1000.
 67. Murphy BE. Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22 Suppl 1:S125-132.
 68. Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:46-50.
 69. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991;43:425-473.
 70. Yurgelun-Todd DA, Sava S, Dahlgren MK. Mood disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17:511-521, ix.
 71. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci* 2004;8:294-300.
 72. Paulus MP, Feinstein JS, Simmons A, Stein MB. Anterior cingulate activation in high trait anxious subjects is related to altered error processing during decision making. *Biol Psychiatry* 2004;55:1179-1187.
 73. Capuron L, Pagnoni G, Demetrasvili MF, Lawson DH, Fornwalt FB, Woolwine B, et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2384-2392.
 74. Juengling FD, Ebert D, Gut O, Engelbrecht MA, Rasenack J, Nitzsche EU, et al. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:383-389.
 75. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med* 2001;63:376-386.
 76. Zhu J, Wei X, Feng X, Song J, Hu Y, Xu J. Repeated administration of mirtazapine inhibits development of hyperalgesia/allodynia and activation of NF-kappaB in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2008;433:33-37.
 77. Kraus MR, Schafer A, Schotker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008;57:531-536.
 78. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:445-450.
 79. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
 80. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Ceroveckí A, Goldstein-Muller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;11:680-684.
 81. Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP. Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the hole-board: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun* 2008;22:354-366.
 82. Phillips AC, Carroll D, Khan N, Moss P. Cytomegalovirus is associated with depression and anxiety in older adults. *Brain Behav Immun* 2008;22:52-55.
 83. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *Jama* 1994;272:1788-1791.
 84. Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DM, da Paz JA, Marques-Dias MJ, et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1122-1124.
 85. Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H. Decreased TNF-alpha and NK activity in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:945-952.
 86. Quarantini LC, Bressan RA, Galvao A, Batista-Neves S, Parana R,

- Miranda-Scippa A. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon- alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int* 2007;27:1098-1102.
87. Kokai M, Kashiwamura S, Okamura H, Ohara K, Morita Y. Plasma interleukin-18 levels in patients with psychiatric disorders. *J Immunother* 2002;25 Suppl 1:S68-71.
88. Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, et al. Elevated morning serum interleukin (IL) -6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:991-999.
89. Pervanidou P. Biology of post-traumatic stress disorder in childhood and adolescence. *J Neuroendocrinol* 2008;20:632-638.