

## 약물에 노출되지 않은 공황장애 환자들에서 인지행동치료 후 뇌혈류 변화에 대한 예비연구

계명대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>1</sup> 핵의학교실,<sup>3</sup> 가톨릭대학교 정신과학교실,<sup>2</sup> 핵의학교실<sup>4</sup>  
김정범<sup>1</sup> · 신영아<sup>1</sup> · 채정호<sup>2</sup> · 장은진<sup>1</sup> · 류설영<sup>1</sup> · 원경숙<sup>3</sup> · 전석길<sup>3</sup> · 정용안<sup>4</sup>

### Preliminary Study for Changes in Brain Perfusion in the Drug-Naive Patients with Panic Disorder with SPECT Following Cognitive-Behavioral Therapy

Jung Bum Kim, MD<sup>1</sup>, Young Ah Shin, MD<sup>1</sup>, Jeong Ho Chae, MD<sup>2</sup>, Eun Jin Chang, MA<sup>1</sup>,  
Seol Young Ryu, MA<sup>1</sup>, Kyoung Sook Won, MD<sup>3</sup>, Seok Kil Zeon, MD<sup>3</sup> and Yong An Chung, MD<sup>4</sup>

Department of Psychiatry<sup>1</sup>, Radiology<sup>3</sup>, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Department of Psychiatry<sup>2</sup>, Radiology<sup>4</sup>,  
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objective :** Although cognitive-behavior therapy (CBT) is effective in patients with panic disorder, its the-rapeutic mechanism of action in the brain remains unclear. This study was performed to investigate regional blood flow changes associated with successful completion of CBT in drug-naive patients with panic disorder.

**Method :** The regional blood flow in 4 patients with panic disorder was compared to that in 11 healthy controls before and after a 12-week group CBT using <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT imaging. Psychopathology was assessed using Panic Disorder Severity Scale. Data were analyzed using software for statistical parametric mapping (SPM2).

**Results :** Before CBT, significantly decreased blood flow was found in the parietal and occipital area in panic patients than normal volunteers. In all the patients who showed remission after CBT, increased blood flow was detected in the right cingulate gyrus, left lingual gyrus, and left superior parietal lobule, whereas decreased blood flow was seen in the left inferior temporal gyrus.

**Conclusion :** These results suggested that CBT is effective for panic disorder and change the activity of cingulate gyrus and left temporal gyrus, a part of the brain areas associated with fear in panic disorder. (Anxiety and Mood 2008;4 (2):148-156)

**KEY WORDS :** Panic disorder · Cognitive-behavior therapy · <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT.

## 서 론

오늘날 공황장애의 주된 효과적인 치료법은 약물치료와 인지행동치료(cognitive-behavioral therapy, CBT)이다. 치료 전기를 보면 두 가지 치료법은 단기간에서 그 효과가

접수일 : 2008년 9월 20일 / 수정일 : 2008년 10월 2일  
게재확정일 : 2008년 10월 12일

#### Address for correspondence

Jung Bum Kim, M.D., Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel : +82.53-250-7811, Fax : +82.53-250-7810

E-mail : kim1159@dsmc.or.kr

본 연구는 2002년도 계명대학교 등산의료원 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

유사하다.<sup>1,2</sup> 약물치료에 있어서는 선택적 세로토닌재흡수 억제제(SSRIs)가 일차선택약물로 지지를 받는다.<sup>1</sup>

약물요법과 CBT가 어떻게 효과가 있는지 공황장애의 뇌 신경학적 기전은 아직 불명확하지만, 그것을 밝히기 위한 하나의 시도로 1989년 Gorman 등<sup>3</sup>은 공황장애의 신경해부학적 가설을 제안하였다. 그들은 공황발작 자체는 세로토닌, 노르아드레날린 전달과 호흡조절에 관여하는 뇌줄기(brain stem)에서 발생하며, 예기불안은 림빅 구조물의 점화 후에 생기며, 공포상황에 대한 회피는 전피질(pre-cortex)의 활성화로 생긴다고 가정하였다. 그리고 약물은 공황장애 환자에서 뇌줄기(brain stem) 핵들의 활동을 정

상화함으로써 효과가 일어나고, CBT는 전전두엽과 해마 수준에서 일어날 것으로 추정되는 파국적 인지의 수정을 통해 효과를 나타내어 두 치료법은 뇌의 서로 다른 수준에서 치료적 효과를 나타낸다고 주장하였다.

2000년 Gorman 등<sup>4</sup>은 전임상 및 기초 연구들을 검토한 결과 공황장애에 대한 개정된 신경해부학적 가설을 제안하였는데, 공황장애 환자들은 특별히 민감한 중추신경계 공포 기전을 타고 났으며, 공포 기전은 그 중심에 편도의 중심핵이 있고 해마, 시상, 시상하부, 수도관주위회색영역(periaqueductal gray region), 청반(locus ceruleus), 다른 뇌줄기가 포함되었다. 이 가설에 의하면 SSRIs와 같은 약물은 '상향식(bottom-up)' 경로, 즉 편도의 활동을 감소시키고 편도가 시상하부, 뇌줄기의 투사 부위를 자극하는 능력을 방해함으로써 공황발작을 감소시킨다. 반면 CBT와 다른 효과적인 심리치료는 '하향식(top-down)' 경로, 즉 편도로부터 시작하여 위로 해마 수준에서 상황에 대한 학습된 공포를 탈조건화하여 공포 상황에 대한 회피를 감소시키고, 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex)이 편도를 억제시키는 능력을 강화시킴으로써, 인지적으로 잘못된 귀속과 비정상적인 정서적 반응이 감소되어 효과를 나타낸다.

그러나 공황과 공포 상황에 대한 회피의 정확한 신경해부학적 기질(substrate)과 효과적인 치료의 기전을 밝히기 위해서는 보다 진전된 신경영상 연구들이 필요하다. 공황장애 환자에게 대한 구조적, 기능적 뇌영상 연구에서 다양한 이상 소견이 나타났다. 1984년 Reiman 등<sup>5</sup>은 PET을 이용하여 처음으로 공황장애의 기능적인 영상의 이상 소견을 보고하였는데, 그들은 lactate에 민감한 공황장애 환자들에서 해마곁이랑(parahippocampal gyrus)의 반구에서 뇌혈류의 비대칭을 발견하였으며, 후속 연구<sup>6</sup>에서도 여러 가지 이상 소견이 인지되었다. Stecrart 등<sup>7</sup>은 SPECT를 이용하여 lactate에 민감한 공황장애 환자들에서 좌측 전두 영역과 우측 후두 영역에서 혈류의 감소를 발견하였다. De Cristofaro 등<sup>8</sup>은 SPECT를 이용하여 약물에 노출되지 않은 lactate에 민감한 공황장애 환자들은 대조군과 비교해서 해마, 해마곁, 편도에서 혈류가 감소되고 아래 전두피질의 비대칭(우측 혈류가 증가)을 발견하였다. 김정범 등<sup>9</sup>은 공황장애 환자들에서 우측 띠이랑(cingulate gyrus)에서 혈류가 저하되고, 우측 해마곁이랑, 좌측 위전두이랑(superior frontal gyrus)에서 혈류가 증가되었음을 발견하였다.

김 등<sup>10</sup>의 <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT를 이용한 연구에서 공황장애 환자들은 우반구의 대상이랑, 좌측 앞 대상이랑,

시상 베게(thalamus pulvinar) 그리고 중간뇌(midbrain)의 흑질(substantia nigra)에서 뇌혈류가 증가하였다. 또한 대뇌 피질에서 뇌혈류 증가를 보인 영역은 안쪽 전두이랑을 포함한 양측 전두엽, 양측 위와 중간 측두이랑이었다. 그러나 뇌혈류 감소를 보인 영역은 우측 아래 전두이랑뿐이었다.

최근 CBT가 공황장애 치료로서 효과를 인정받지만 뇌에서 작용하는 치료 기전은 아직 명확하지 않으며 이것을 밝히기 위한 기능적 뇌영상 연구는 아직은 매우 적어 초보적 단계에 있다. 김 등<sup>9</sup>의 SPECT 연구에서 8명의 공황장애 환자는 모두 집단 CBT를 받은 후 임상적 호전을 보였고, CBT 전 기저 영상에서 감소된 우측 후 대상에서 CBT 후 뇌혈류가 증가하는 변화를 보였다. 김 등<sup>11</sup>의 연구에서는 CBT 반응자들은 CBT 전 우측 시상(thalamus)에서 혈류가 증가하였고, 반면 비반응자들은 우측 대상, 좌측 상전두이랑에서 혈류가 증가하여 반응자와 비반응자 간에 특히 CBT 전 혈류 변화의 차이가 있었다.

Prasko 등<sup>12</sup>은 <sup>18</sup>F-FDG PET를 이용하여 공황장애의 CBT 효과를 처음으로 연구하였다. 그들은 공황장애 환자들을 CBT 또는 항우울제로 치료한 후 뇌기능의 변화를 정상 집단과 비교하였는데, 두 집단에서 유사한 활성을 보였다. CBT 후 측두이랑과 전두이랑 일부분의 우측 반구에서 감소된 활성을 보였고, 주로 좌측 반구에 있는 전두이랑, 측두이랑 일부분과 섬에서 활성이 증가하였다. 그러나 공황장애 발생과 관련이 크게 있을 것으로 제기되어온 해마 및 편도와 그 주변 영역이 포함된 변연계 영역에서의 변화는 관찰되지 않았다. Sakai 등<sup>13</sup>의 PET 연구에서는 CBT 후 좌측 앞 띠와 우측 해마, 좌측 소뇌와 다리뇌(pons)에서 활성이 감소하고, 양측의 안쪽 전전두엽(medial prefrontal cortex) 활성은 증가하였다. 김 등<sup>10</sup>은 공황장애 환자에서 CBT 후 치료 전과 비교해서 좌반구의 해마곁이랑, 우반구의 띠이랑, 도(insula), 좌측 전두엽과 측두엽에서 뇌혈류가 감소되었고, 우측 후두엽, 좌측 후두엽, 좌측 전두엽에서는 증가되었다.

위와 같이 이전 연구들에서 공황장애와 관련된 뇌영역이나 그 활성화 여부가 다양하고, CBT 후 뇌기능 변화 역시 다양하게 일어나 신경해부학적 가설에서 제안된 뇌영역에서의 변화가 분명하게 나타나지 않았다. 뇌혈류량은 나이, 성별, 이환기간, 임상양상, 약물효과 등에 영향을 받으므로<sup>14</sup> 뇌영상 연구의 결과가 다르게 나타날 수 있다. 따라서 본 연구에서는 이런 다양한 결과에 상당히 영향을 줄 것으로 예상되는 약물치료를 의한 혼란 효과를 배제하기 위하여 약물에 노출되지 않은 공황장애 환자를 대상으로

SPECT를 이용하여 CBT 전과 후에 뇌혈류가 어떤 변화를 보이는지 그리고 이와 관련된 뇌영역이 어디인지를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

DSM-IV 진단기준에 의거하여 광장공포증이 동반된 공황장애 환자 4명(남자 3명, 여자 1명, 평균연령 31±7.0세)을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상자들의 인구학적, 임상적 특징은 Table 1에 기술되었다. 대상자 모두는 SPECT 촬영 전 1개월 동안 적어도 한 번의 공황발작은 있었으며, 약물에 전혀 노출되지 않은 상태라고 할 수 있다. 대상자들은 CBT를 받는 동안 전혀 정신과적 약물 치료를 받지 않았으며, CBT 시행 전 약물 복용력을 살펴보면 한명은 전혀 약물을 복용한 적이 없었고, 다른 한명은 약 1년 8개월 전 약 2~3개월 동안, 또 다른 한명은 1년 5개월 전 약 2주간, 마지막 한 명은 약 2개월 전 한 두 번 약물을 복용한 적이 있었다. 그리고 다른 정신과적 동반 질환이 없으며 다른 의학적 질환이 없었다. 정상 대조군은 병원 직원들로 건강한 성인 11명(남자 7명, 여자 4명, 평균연령 34.7±6.7세)이었다.

### 인지행동치료

실시된 CBT는 Panic Control Treatment(PCT)<sup>15</sup>로서 1994년 Barlow와 Craske<sup>16,17</sup>가 개발한 공황장애 학습서(Map II 프로그램)을 제1저자가 요약한 한글판 학습서를 사용하여 매주 1회씩(90분 소요) 총 12회 실시하였다. PCT는 크게 4가지 치료 요소로 구성되어 있다.<sup>16</sup> 첫째, 기본적 정보, 교육, 인지적 재구조화이다. 기본적 정보와 교육을 통해 공황과 불안의 신체적 감각과 공황과 불안 경험에 대한 잘못된 정보와 잘못된 해석을 교정하는 것이다. 인지적 재구조화는 공황장애 환자에서 특징적인 왜곡된 사고, 즉 과대평가와 과극적 사고를 파악하여 이것이 합당한지 증거를 가지고 도전하여 더 합리적이고 현실적인 해석으로 대체시킨다. 결국 공황의 발생과 유지에 중요한

역할을 하는 신체감각에 대한 잘못된 해석을 교정함으로써 신체감각에 대한 공포를 감소시켜 나아가 공황으로 발전하는 악순환을 차단할 수 있다. 둘째, 호흡재훈련과 근육이완훈련과 같은 신체조절법으로 이것을 통해 신체적 각성 상태가 적응적인 수준으로 감소한다. 셋째, 자극감응 노출(interoceptive exposure)로 개인에게 가장 두드러진 신체감각을 유도하여 이에 반복적으로 노출함으로써 회피를 하지 않고 그 감각에 견디는 힘을 길러 감각을 덜 두려워하게 된다. 넷째, 실제 노출(in vivo exposure)로 공황이 일어날 것으로 예상되는 특정한 상황에 노출하는 것을 말한다.

### 임상적 평가

공황장애의 심각도에 대한 임상적 평가는 Shear 등<sup>18</sup>이 개발한 Panic Disorder Severity Scale(PDSS)의 한국판 공황장애 심각도 척도<sup>19</sup>를 이용하였고, SPECT 전, 후 1주일 이내에 이를 시행하였다. 전기에 대한 평가는 Shear 등<sup>20</sup>이 제안한 판정 기준에 근거하였다. 그 기준에 의하면 ‘반응(response)’은 Clinical Global Impression -Improvement(CGI-I) 척도에서 많이(much) or 아주 많이(very much) 호전되며, 동시에 PDSS 점수가 기초선상 점수보다 30% 감소되어야 하고, 호전 상태는 적어도 1개월 유지되어야 한다. 완전 관해(full remission)는 더 이상 공황장애에 대한 DSM-IV 진단 기준을 만족시키지 않고 PDSS 총점이 3점 이하이며 모든 항목도 1점 이하이며, 부분 관해(partial remission)는 더 이상 공황장애에 대한 DSM-IV 진단 기준을 만족시키지 않아야 하나 PDSS 총점은 4점 이상이어야 한다. 관해의 다른 조건은 6개월간 이런 상태가 지속되어야 한다. 공황장애 환자의 CBT 전 후 PDSS 점수 변화는 Table 2에 기술되었다.

### SPECT 촬영 및 영상 분석

공황장애 환자들은 CBT 전, 후 촬영을 하였는데, 촬영 시기는 모두 환자들에서 CBT 시작 전, 완료 후 각각 5일 이내에 하였다.

각각의 뇌혈류 SPECT 영상은 어둡고 조용한 방에서 침대에 누운 환자에게 Tc-99m ECD, 740 MBq를 정맥 주사한 40분 후에 저에너지 부채살 조준기(low energy fan-

**Table 1.** Demographic characteristics of 4 patients with panic disorder receiving cognitive-behavioral therapy

Subject	Age (years)	Sex	Duration of illness (years)
1	39	M	7
2	34	M	4
3	23	F	1.5
4	28	M	0.5

**Table 2.** Panic disorder severity scale result before and after successful cognitive-behavioral therapy

	Pre-CBT (n=4)	Post-CBT (n=4)	t	p
	M±SD	M±SD		
PDSS	11.8±3.0	2.3±1.9	9.13	0.003

beam collimator)를 장착한 이중헤드 감마카메라(ADAA Lab, USA)로 촬영하였다. 총 3도 간격으로 360도 회전하며 각 투사영상당 20초씩 영상을 얻었다. 버터워스 여과기(Butterworth filter, 차단주파수 : 0.45, 차수 : 5.0) 저주파 통과필터로 전 처리한 후 여과 후 역 투사 방법으로 횡단면을 재구성하였다.

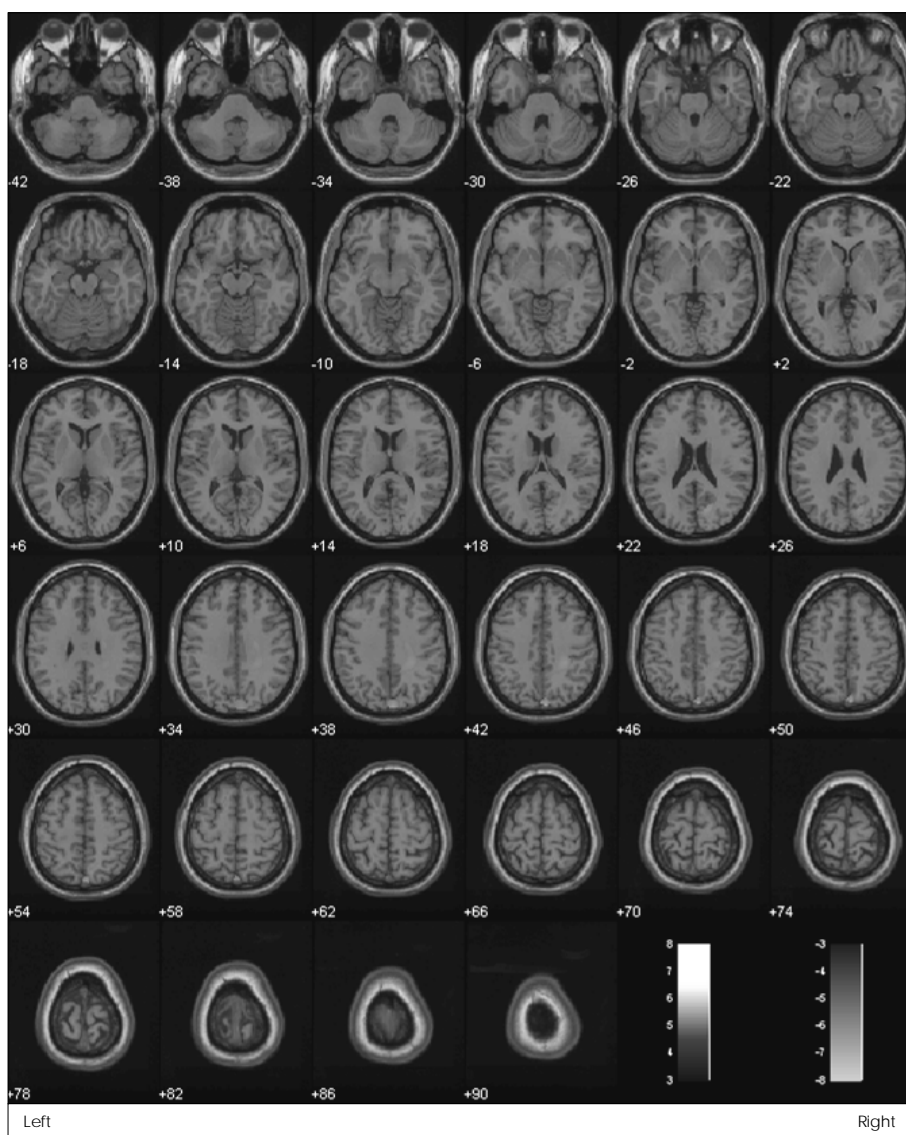
각 뇌혈류 SPECT 영상으로부터 구성한 통계적 파라미터 뇌지도는 Matlab(Mathworks Inc., USA)을 이용한

SPM(Statistical Parametric Mapping, University College of London, UK)으로 분석하였다. Analyze 형태로 변환된 SPECT 영상을 모두 동일한 SPECT 용 표준모형위로 affine 변형과 비선형 변형을 이용하여 공간 정규화 하였다. 뇌의 방사능의 차이를 배제하기 위해 비례변환에 의하여 계수 정규화 하고, 이어서 신호대 잡음비를 높이기 위하여 16 mm의 FWHM 가우시안 커널을 이용하여 편평화시켜, 최종적으로 SPM2 소프트웨어를 통해 분석하였

**Table 3.** Brain areas showing decreased regional cerebral blood flow (rCBF) in patients with panic disorder comparing normal controls

K <sub>E</sub>	Voxel Z		location		Brain area
275	6.63	8	-84	42	Right parietal, precuneus
194	6.26	16	-72	24	Right occipital, precuneus
825	6.23	28	-36	42	Right parietal, white matter

\*p value=corrected p<0.05, 100 voxels



**Figure 1.** Brain areas showing decreased regional cerebral blood flow (rCBF) in patients with panic disorder comparing normal controls (blue color).

다. 환자의 치료 전과 치료 후의 SPECT 영상은 paired t-test를 사용하여 비교하였다( $t=3.14$ , uncorrected  $p<0.01$ , voxel size=100). 뇌 표준지도위에 덧씌워진 결과들의 정확한 해부학적인 위치를 알기 위하여 각 화소의 x, y, z값을 Talairach Daemon 소프트웨어에 넣어 각 영역의 해부학적인 위치를 구하여 CBT 전후의 뇌혈류의 차이를 조

사하였다.

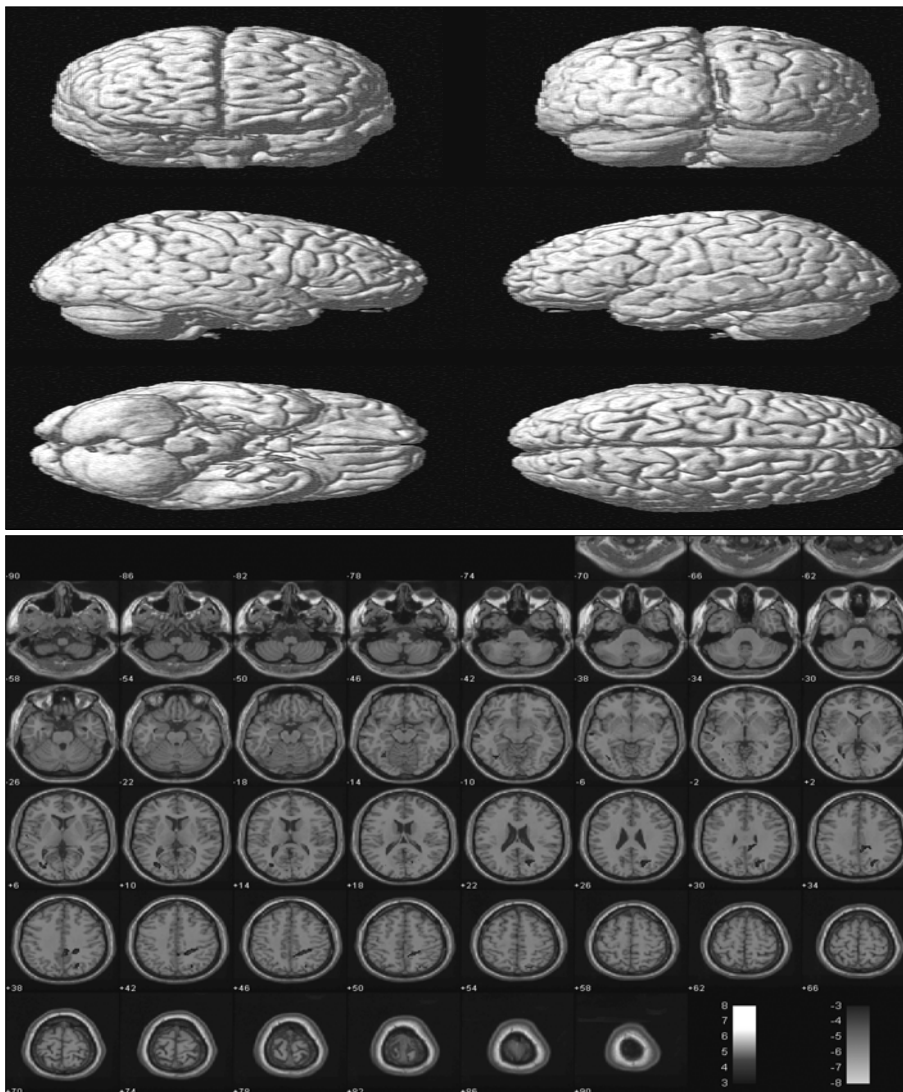
**통계분석**

모든 자료는 SPSS 소프트웨어(Version 2.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)를 이용하여 각 자료의 정규분포 여부와 각 기술통계를 시행하였다. 각 자료는 평균과 표준

**Table 4.** Brain areas showing changes of regional cerebral blood flow (rCBF) after cognitive-behavioral therapy

Brain areas with increased regional cerebral flow (rCBF) after treatment					
K <sub>E</sub>	Voxel Z	location			Brain area
501	4.82	4	-44	38	Right limbic lobe, cingulate gyrus, Brodmann area 31
290	4.23	-22	-62	2	Left occipital lobe, lingual gyrus, Brodmann area 19
340	3.90	26	-70	44	Left parietal lobe, superior parietal lobule, Brodmann area 7
Brain areas with decreased regional cerebral flow (rCBF) after treatment					
K <sub>E</sub>	Voxel Z	location			Brain area
219	4.26	-64	-24	-16	Left temporal lobe, inferior temporal gyrus, Brodmann area 20

\*p value=corrected  $p<0.05$ , 100 voxels



**Figure 2.** Brain areas with changes of regional cerebral blood flow (rCBF) after 12 weekly sessions of group cognitive behavior therapy in patients with panic disorder (first figure). 3D render images of rCBF changes. red : increased rCBF, postcentral gyrus of left parietal lobe, precentral gyrus of left frontal lobe and inferior frontal gyrus of left frontal lobe. Blue color : areas of decreased rCBF, subgyral white matter of left limbic lobe and pons.

편차로 기술하였다. 공황장애 심각도를 평가하는 공황장애 심각도 척도의 CBT 전후 변화는 paired t-test를 이용하였다. 모든 통계적 검정에서 p값은 0.05 미만인 경우를 유의하다고 평가하였다.

## 결 과

### 치료 전과 후 임상적 변화

4명의 공황장애 환자들은 모두 CGI-I에서 much or very much 호전을 보였으며, 공황장애 심각도 척도인 PDSS의 평균 점수는 CBT 전  $11.8 \pm 3.0$ 에서 CBT 후  $2.3 \pm 1.9$ 로 유의한 감소를 보여( $t=9.13$ ,  $p<0.01$ ) CBT에 효과가 있는 것으로 나타났다(Table 2). 실제 Shear 등<sup>20</sup>의 전 귀 판정기준에 의해, 상태 유지기간이 6개월이라는 기준을 충족시키지는 않으나 모든 대상자들은 CBT 후 공황장애의 진단기준에 부합되지 않고 PDSS 점수가 한 명은 5점으로 부분 관해 수준으로, 나머지 3명은 1~2점으로 완전 관해 수준으로 회복되었다고 할 수 있다.

### 집단 CBT 시행 전후 뇌 혈류 변화

CBT 전 공황장애 환자군에서 정상 대조군을 비교하였을 때, 우측 두정엽 및 우측 후두엽의 뇌혈류가 유의하게 감소하였다(Table 3, Figure 1).

공황장애 환자군에서 CBT 전 후의 뇌혈류 SPECT를 비교하였을 때, CBT 전에 비해 뇌혈류가 증가한 영역은 우측 대상이랑(cingulate gyrus)(BA 31)와 좌측 후두엽의 설상이랑(lingual gyrus)(BA 19) 그리고 우측 두정엽의 상두정소엽(superior parietal lobule)(BA 7)이었다. 또한 CBT 전과 비교해 CBT 후에 뇌혈류가 감소한 영역은 좌측 측두엽의 하측두이랑(inferior temporal gyrus)(BA 20)이었다(Table 4, Figure 2).

## 고 찰

본 연구에서는 공황장애 환자를 대상으로 CBT 전후에 뇌혈류가 어떤 변화를 보이는지를 연구한 결과, CBT 전 공황장애 환자에서 우측 두정엽과 우측 후두엽에서 뇌혈류가 감소함을 관찰하였다. 12주간의 CBT 후 모든 환자는 관해 수준으로 임상적 호전을 보였으며, 그와 함께 우측 대상이랑, 좌측 후두엽의 설상이랑 그리고 우측 상두정소엽에서 뇌혈류의 증가를 보였고, 좌측 측두엽의 하측두이랑에서 뇌혈류의 감소된 소견을 관찰할 수 있었다.

먼저 본 연구에서는 휴지기(resting state)에서 공황장애

환자는 대조군에 비해 우측 두정엽과 우측 후두엽에서 뇌혈류가 감소함을 보였다. 공황장애의 신경생물학이 아직 이해되지 않지만 연구자들은 다양한 기능적 이상을 보고 하였는데 방법론적으로 크게 휴지기과 공황상태를 유발한 상태(symptom provocation study)로 나눌 수 있다. 본 연구와 같이 휴지기에서 SPECT 연구를 한 De Cristofaro 등<sup>21</sup>은 약물에 노출되지 않은 공황장애 환자에서 정상군에 비해 아래 안와두정엽은 우측에서 혈류가 더 증가하였고, 좌측 후두엽에서는 뇌혈류의 증가를, 양측 해마와 편도에서는 뇌혈류의 감소를 보였다고 보고하였다. Ern 등<sup>21</sup>의 SPECT 연구에서 공황장애 환자는 SPECT 촬영 전 적어도 15일간은 약물을 복용하지 않았는데 대조군에 비해 양측 아래 전두 영역의 뇌혈류 감소가 발견되었으며, 공황장애에서 볼 수 있는 편도의 활성화, 전두 영역의 뇌혈류 증가, 청반의 과잉활성화가 아래 전두 영역의 감소를 설명할 수 있다고 주장하였다.

휴지기 PET 연구로서 Maliza 등<sup>23</sup>은 약물을 복용하지 않은 11명의 공황장애 환자와 7명의 대조군 간에 PET ligand delivery를 비교한 결과, 공황장애 환자는 후방 측두엽, 아래 두정엽, 소뇌엽에서 양측으로 뇌혈류의 감소를 관찰하였다. 또한 이 연구에서 공황환자의 불안 경험은 앞쪽 대상에서 혈류 증가와 후위 구조물에서 혈류 감소와 연관됨을 확인하였다. 역시 휴지기 PET 연구로서 Bisaga 등<sup>24</sup>은 lactate에 민감하고 약물에 노출되지 않은 6명의 여성 공황장애 환자만을 대상으로 대조군과 비교하였을 때, 당대사율이 좌측 해마겔이랑에서는 증가하였고, 우측 측두엽과 우상측 측두엽에서는 감소하였다. 이상의 결과로 보아 본 연구나 SPECT나 PET를 이용한 선행 연구들에서 뇌 부위, 편측, 그리고 뇌혈류나 포도당 대사의 증감에 있어 일관성이 없이 서로 다른 기능적 이상 소견을 보였다.

2003년 Malizia<sup>25</sup>는 공황장애에 대한 다양한 SPECT나 PET 연구들을 검토한 후, 모든 자료를 완전히 파악하여 동물에서의 공포에 대한 기능적 해부학에서 알려진 것과 연관시키기는 어려우나 일부 일관성 있는 결과들이 있다고 하였다. 첫째, 휴식기에 해마 대사에 있어 좌우 비대칭이 있으며, 둘째, 두정-측두엽의 대사 감소가 있으나 치료에 의해 조정되며, 마지막으로 다른 정동 혹은 불안장애에서처럼 전측 대상(anterior cingulate)이나 안와전두엽 대사의 변화가 있었다. 본 연구에서 우측 두정엽의 뇌혈류 감소는 이 결과와 일부 일치하는 점이 있다.

다행히도 최근 정교한 연구방법을 이용하여 공포 그물망을 포함한 공황의 신경회로가 존재한다는 기존의 공황장애의 신경해부학적 가설을 지지해주는 연구가 있다.<sup>18</sup>FDG를

이용한 Sakai 등<sup>26</sup>은 PET 연구에서 비교적 많은 12명의 공황장애 환자를 대상으로 기능영상의 결과에 미치는 영향을 최소화 하기 위해 약물을 투여하지 않은 상태에서 연구를 하였다. 그 결과 22명의 정상대조군에 비해 공황장애 환자에서 양측 편도, 해마, 시상, 중뇌, 꼬리 다리뇌(caudal pons), 연수(medulla), 소뇌에서 당대사가 증가하는 소견을 보였다.

다음으로 공황장애 CBT의 치료 기전을 밝히고자 본 연구에서는 12주간의 CBT 후 SPECT 촬영을 한 결과, 우측 대상이랑, 좌측 후두엽의 설상이랑 그리고 우측 상두정소엽에서 뇌혈류의 증가를 보였고, 좌측 측두엽의 하측두이랑에서 뇌혈류의 감소가 소견을 관찰할 수 있었다.

공황장애 환자를 대상으로 CBT 전후 뇌의 기능적 변화를 조사한 연구들이 아직은 극소수에 불과하다. 김 등<sup>9</sup>의 SPECT 연구에서 8명의 공황장애 환자는 모두 집단 CBT를 받은 후 임상적 호전을 보였고, CBT 전 기저 영상에서 감소된 우측 후 대상에서 CBT 후 뇌혈류가 증가하는 변화를 보였다. 김 등<sup>11</sup>의 연구에서는 CBT 반응자들은 CBT 전우측 시상에서 혈류가 증가하였고, 반면 비반응자들은 우측 대상, 좌측 상 전두이랑에서 혈류가 증가하여 반응자와 비반응자 간에 CBT 후 혈류 변화의 차이가 있었다. 그러나 두 연구에서 대부분의 대상 환자들은 CBT를 받는 동안이나 SPECT 촬영 당시에 약물을 복용하고 있어서 이것이 결과에 영향을 주었을 것으로 추정된다.

<sup>18</sup>F-FDG PET를 이용한 Prasko 등<sup>12</sup>의 연구에서는 PET 검사자들을 CBT 치료군(6명) 또는 항우울제 치료군(6명)으로 무작위 배당하였고, CBT는 6주 프로그램을 마치고 8주와 12주에 추가 회기를 가졌으며, PET 촬영은 치료 전과 치료 후 3개월에 실시하였다. 두 집단에서 뇌대사에 있어 유사한 변화를 보였는데, 두 집단 모두에서 측두이랑과 전두이랑 일부분의 우측 반구에서 활성이 감소하였고, 전두이랑, 측두이랑의 일부분 중 좌측반구의 활성이 증가하였다. 특히 CBT 집단에서는 우측대뇌반구(아래 측두엽, 위와 아에 전두엽)에서 포도당 섭취가 감소를 보인 반면 대부분의 좌측반구(아래 전두엽, 중간측두엽, 도)에서는 포도당 섭취 증가 소견을 보였다. 그러나 공황장애 발생과 크게 관련 있을 것으로 제기되어온 해마 및 편도와 그 주변 영역이 포함된 변연계 영역에서의 변화는 관찰되지 않았다.

그들의 연구 결과는 정신치료 전귀에 대한 대부분의 다른 신경영상 연구들과는 일치하지 않았지만, 문제해결 능력과 정서적인 처리과정을 변화시킨다고 하는 공황장애 CBT의 변화 기전과는 일치하였다.<sup>27</sup> 예를 들면 좌측 도의

대상 증가는 부분적으로 부교감신경통의 증가를 반영하는 것으로,<sup>28</sup> CBT 개입으로 환자들은 신체와 주변 환경에 있어 편안함으로 느낄 수 있음을 나타내었다.

Sakai 등<sup>13</sup>의 PET 연구에서는 12명의 공황장애 환자를 대상으로 촬영 전 적어도 2주 동안은 약물 복용을 하지 않았고 6개월간의 CBT를 받았으며 CBT 동안 약물을 복용하지 않았다. CBT 후 좌측 앞 띠와 우측 해마, 좌측 소뇌와 다리뇌(pons)에서 활성이 감소하고, 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex) 활성은 증가하였다. 결론적으로 공황장애 환자는 성공적인 CBT를 완료한 후 여러 뇌영역에서의 기저 과잉활동이 저하되고 또한 양측의 내측 전전두엽에서는 적응적인 대사 변화가 일어났다.

국내 연구로 김 등<sup>10</sup>은 약물투여를 받지 않은 7명의 공황장애 환자를 대상으로 8회기에 걸쳐 집단 CBT를 실시하여 SPECT 연구를 한 결과, CBT 후 치료 전과 비교해서 좌반구의 해마결이랑, 우반구의 띠이랑과 도(insula), 좌우 전두엽과 측두엽에서 뇌혈류가 감소하였고, 우측 후두엽과 좌측 후두엽, 좌측 두정엽, 좌반구도, 우측 전두엽, 좌측 전두엽에서는 뇌혈류가 증가하였다. PET를 이용한 국외 두 연구보다는 같은 SPECT를 이용한 김 등<sup>10</sup>의 연구와 비교하는 것이 비슷한 조건이 더 많을 것으로 여겨진다. 그렇지만 본 연구는 김정희 등의 결과와 비교해서 일부 두정엽의 뇌혈류 증가와 측두엽의 뇌혈류 감소는 일치된 점이 있으나 그밖에는 일치된 소견이 없었다. 두 연구 모두에서 성별, CBT 기간, 치료 전 PDSS 점수도 비슷하나, 본 연구에서 대상 환자들의 평균 나이가 31세로 10세 이상 더 젊고 약물에 전혀 노출되지 않은 점은 두 연구 간에 일치되지 않은 결과에 영향을 줄 수 있을 것이다.

본 연구에서 CBT 후 우측 대상이랑에서 뇌혈류가 증가한 것은 CBT에서 핵심적 역할을 하는 인지적 과정과 연관이 있을 것으로 여겨진다. 그 근거를 보면 많은 활성화(activation) 연구들에서 공통적인 것은 감정 영역보다는 모든 형태의 인지적 영역에서 전측 대상피질의 활성화가 일어나고, 안와전두피질은 인지 영역보다는 감정적 영역에서 활성화가 일어난다.<sup>24</sup> 신경영상 연구들은 대상 피질, 일부 안쪽 전전두피질, 췌기앞소엽을 포함한 피질의 중앙선에 있는 구조물이 자기관련 정보처리과정(self-related information processing)에 관여함을 시사하였다.<sup>29</sup> 이런 점에서 볼 때 대상 영역은 공황장애에서 차지하는 비중이 중요할 것으로 보인다. 그리고 본 연구에서 CBT 후 뇌혈류 증가가 우측 후두엽에서 관찰되는데 후두엽에서 GABA 농도가 감소된다는 연구<sup>30</sup>와 이러한 경우 공황과 같은 장애를 초래한다는 동물실험 결과<sup>31</sup>에 의하면 후두엽이 공

황장애와 관련이 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 비록 4명의 공황장애 환자들을 대상으로 하였지만 CBT 후 기존의 공황장애의 공포 회로 가설을 설명하는데 일부 관여하는 뇌영역인 대상이랑, 편도체와 해마 위치에 인접한 좌측 측두엽에 있어 뇌혈류의 변화가 있었다는 점은 그 가설과 일치되는 부분도 있었다. 그러나 CBT 전후의 뇌영상 선행 연구들의 결과가 많은 부분에서 서로 일치하지 않아 공황장애 CBT의 치료 기전을 정확히 설명하기는 어려울 것 같다. 뇌혈류량은 나이, 성별, 이환기간, 임상양상, 약리적 상태 등에 영향을 받으며,<sup>14</sup> 적어도 편도의 활동과 반응성은 성별과 나이에 따라 다양하며, 대상수가 매우 적은 경우에는 약물 복용 유무가 가장 큰 혼란 변수이다.<sup>32</sup> 또 대상 수가 적은 경우에 그 결과를 일반화시키기 힘든 제한점이 있다. Ern 등<sup>21</sup>은 공황장애의 신경영상연구 결과의 차이에 대해 공황장애 내에서의 현상학적, 임상적, 생물학적, 원인적 이질성 때문에 기인한다고 언급하였다.

본 연구의 제한점 역시 앞서 언급된 점을 일부 포함하고 있다. 첫째, 약물에 노출되지 않은 환자를 선택하다 보니 대상 환자 수가 너무 적었고 대조군도 적은 편이었다. 둘째, 공황에 의한 과호흡에 의해 이산화탄소 감소(hypocapnia)에 의한 혈관수축 때문에 뇌혈류의 감소가 나타날 수 있으나 본 연구에서 촬영 당시 과호흡 여부를 정확히 평가하지 않았다. 셋째, 4명의 대상자를 PDSS만으로 평가하여 이 집단이 다른 임상적 양상을 지닌 이질적 집단을 배제하지 못하여 이것이 결과에 영향을 줄 수 있겠다. 마지막으로 본 연구는 급성기에 호전된 환자들을 대상으로 하였기 때문에, 이들 중 공황장애의 관해 기준이 되는 6개월 동안 관해가 유지되는 사람도 있지만 그렇지 않은 사람도 있을 수 있어 현재의 결과가 관해된 환자들의 영상 소견이라고 단정하기 어려운 점이 있다.

## 결론

공황장애에 대한 다양한 신경해부학적 모델이 제시되었으나, 인지행동치료의 효과에 대한 뇌에서의 작용 기전은 아직 분명하지 않다. 본 연구에서는 신경영상 연구 결과에 크게 영향을 줄 것으로 예상되는 약물의 효과를 배제하기 위하여 약물에 노출되지 않은 공황장애 환자를 대상으로 SPECT를 이용하여 인지행동치료 전과 후에 뇌혈류의 변화, 그리고 이와 관련된 뇌영역을 파악하고자 하였다. 그 결과 CBT 전 공황장애 환자에서 우측 두정엽과 우측 후두엽에서 뇌혈류가 정상 대조군에 비해서 감소하였

다. 12주간의 CBT 후 모든 환자는 관해 수준으로 임상적 호전을 보였으며, 그와 함께 우측 대상이랑, 좌측 후두엽의 설상이랑 그리고 우측 상두정소엽에서 뇌혈류의 증가를 보였고, 좌측 측두엽의 하측두이랑에서 뇌혈류의 감소된 소견을 보였다. 인지행동치료 후 대상이랑과 좌측 측두엽의 뇌혈류 변화를 보여준 본 연구의 결과는 기존의 공포회로 가설과 일치된 부분은 있지만, 선행 연구들 간에 있어 서로 다양한 결과를 보여 향후 정교한 연구방법을 사용한 진전된 연구가 필요하다.

**중심 단어** : 공황장애 · 인지행동치료 · <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT.

## REFERENCES

- Gorman J, Shear K, Cowley D, Cross DC, March J, Roth W, et al. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. In: American Psychiatric Association: Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2002:635-696.
- Otto MW, Pollack MH, Maki KM, Empirically supported treatments for panic disorder: Cost, benefit, and stepped care. *J Consult Clin Psychology* 2000;68:556-563.
- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:148-161.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Colan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493-505.
- Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robins E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature*. 1984;310:683-685.
- Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, et al. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1986;143:469-477.
- Stewart RS, Devous MD, Rush AJ, Lane L, Bonte FJ. Cerebral blood changes during sodium induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1988; 145:442-449.
- De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry*. 1993;33:505-512.
- Kim JB, Chang EJ, Won KS, Zeon SK. Changes in Brain Perfusion on Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) and Clinical Symptoms Following Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) for Panic Disorder. Poster presented at the 2003 Anxiety Disorders Association of America Annual Meeting, Mar 27-30, 2006. Toronto, Ontario.
- Kim JH, Song HC, Yang JC, Lee BI, Heo YJ, Bom HS, et al. Evaluation of therapeutic effects of cognitive-behavioral therapy in patients with panic disorder using serial <sup>99m</sup>Tc-ECD brain perfusion. *Nucl Med Mol Imaging* 2006;40:302-308.
- Kim JB, Ryu SY, Do JA, Chang EJ, Won KS, Zeon SK, et al. Differences of Changes in Regional Blood Flow in Responders and Non-responders of Cognitive-Behavioral Therapy for Panic Disorder. Poster presented at the 2003 Anxiety Disorders Association of America Annual Meeting, Mar 11-14, 2004. Miami, Florida.
- Praško J, Horáček J, Zálesky R, Kopeck M, Novák T, Pašková B, Škrdlantová L, Belohlávek O, Höschl B. The change of regional brain metabolism (<sup>18</sup>FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuroendocrinol Lett* 2004;25:340-348.
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, et al. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage* 2006; 33:218-226.
- Anand A, Shekhar A. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 2003;



- 985:370-388.
15. Barlow DH, Craske MG, Cerny JA. Behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1989;20:261-282.
  16. Barlow DH, Craske MG. *Mastery of Your Anxiety & Panic II*, 2nd ed., New York, Graywind Publications:1994. p.1-173.
  17. Craske MG, Meadows EA, Barlow DH. *Therapist's Guide for Mastery of your Anxiety and Panic II & Agoraphobia Supplement*. Graywind Publications, New York:1994. p.4-1.
  18. Shear MK, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, et al. Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 1997;154:1571-1575.
  19. Kim JB. Development of the Korean version of the Panic Disorder Severity Scale. *Korean J Psychopathol* 2001;10:141-151.
  20. Shear MK, Clark D, Feske U. The road to recovery in panic disorder: Response, remission, and relapse. *J Clin Psychiatry* 1998;59[suppl 8]:4-8.
  21. De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry*. 1993;33:505-512.
  22. Ern I, Tükel R, Polat A, Karaman R, Ünal S. Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc 99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res* 2003;123:135-143.
  23. Malizia AL, Cunningham VJ, Nutt DJ. Flumazenil delivery changes in panic disorder at rest. *Neuroimage* 1997;5:S302.
  24. Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouleff C, Gorman JM, et al. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1178-1183.
  25. Malizia AL. *Brain Imaging and Anxiety Disorder*, in *Anxiety Disorders* ed by Nutt DJ, Ballenger JC, Blackwell Science Ltd, Massachusetts:2003. p.201-228.
  26. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, et al. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 2005;16:927-931.
  27. Frewen PA, Dozois DJA, Lanius RA. Neuroimaging studies of psychological interventions for mood and anxiety disorders: empirical and methodological review. *Clin Psychol Rev* 2008;28:228-246.
  28. Craig AD. Forebrain emotional asymmetry: A neuroanatomical basis? *Trends in Cognitive Sciences* 2005;9:566-571.
  29. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bormpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain: A meta-analysis of imaging studies of the self. *Neuroimage* 2006;31:440-457.
  30. Schlegel S, Steinert H, Bockisch A, Hahn K, Schloesser R, Benkert O. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by IOMAZENIL-SPECT. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;244:49-51.
  31. Shekhar A, Keim SR, Simon JR, McBride WJ. Dorsomedial hypothalamic GABA dysfunction produces physiological arousal following sodium lactate infusions. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55:249-256.
  32. Dunlop BW. *Mood and Anxiety Disorders Program*, Emory University School of Medicine, 2004, personal communication.