

외상 후 스트레스 장애 환자의 혈청 테스토스테론치

중앙보훈병원 정신건강의학과,¹ 안산 산재병원 정신건강의학과²

김동수¹ · 김해정¹ · 방유진¹ · 고창민¹ · 정문용² · 강석훈¹

Serum Testosterone Levels in Patients with Post-Traumatic Stress Disorder

Dong Su Kim, MD¹, Hae Jung Kim, MD¹, Yu Jin Bang, MD¹,
Chang Min Go, MD¹, Moon Yong Chung, MD² and Suk Hoon Kang, MD¹

Department of Neuropsychiatry, Veterans Health Service Medical Center, Seoul,
Department of Neuropsychiatry², Ansan Worker's Compensation General Hospital, Ansan, Korea

ABSTRACT

Objective : Several reports have found abnormal levels of androgen in post-traumatic stress disorder (PTSD) patients. This abnormality in androgen is hypothesized to due to chronic psychological stress effects on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) system. The present study was conducted to estimate serum testosterone levels in PTSD patients in comparison with normal subjects.

Methods : Seventy-five male Korean veterans of the Vietnam War volunteered for the study, of which eleven were excluded because of incomplete psychological assessment. To measure basal serum testosterone, blood samples were collected between 8.00 and 9.30 a.m. The clinician administered PTSD scale (CAPS), the structured clinical interview for DSM-IV (SCID), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (Korean version of MINI-Plus), CES-K (Korean version of combat exposure scale).

Results : The serum testosterone level of PTSD patients (5.4 ± 2.5 ng/mL) was higher than that of a control group (3.1 ± 1.7 ng/mL, $p < 0.001$). Testosterone levels were significantly correlated with CAPS ($r = .38$, $p < .01$), HAM-A ($r = .35$, $p < .01$) and HAM-D ($r = .28$, $p < .01$) in all subjects.

Conclusion : The results of the present study suggest that chronic psychological stress affects the HPG system. (Anxiety and Mood 2013;9(2):106-112)

KEY WORDS : Post-traumatic stress disorder · Hypothalamic-pituitary-gonadal axis · Testosterone.

서 론

외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, 이하 PTSD)는 매우 위협적으로 받아들이는 외상적 사건을 겪고 난 뒤 발생하는 불안 장애로 흔히 개념화된다. 한 개인이 직접 외상 사건을 경험해야 하는 것은 아니고, 그러나 그 사건을 목격한 후에도 그 장애가 발생할 수 있다.^{1,2} 외상 후 스트레스 장애는 다양한 면을 보이는데, 세가지 뚜렷한 증상군이 있다. 첫째, 외상과 관련된 반복적, 지속적인 침습 기억(reexperiencing)인데, 예를 들면 외상 관련 생각, 악몽 등이다. 둘째 외상이 떠오르는 상황을 회피하는 것(avoidance)과 일반적 반응의 마비(psychic numbing), 셋째 흥분(irritability), 집중력 저하, 과도한 놀람반응(exaggerated startle response) 등의 과각성(hyperarousal)이 있다.²

Received : August 30, 2013 / Revised : October 3, 2013

Accepted : October 15, 2013

Address for correspondence

Moon Yong Chung, M.D., Department of Neuropsychiatry, Ansan Worker's Compensation General Hospital, 142 Guryong-gil, Sangnok-gu, Ansan 426-858, Korea

Tel : +82-31-500-1155, Fax : +82-31-506-8002

E-mail : vetmoon@kornet.net

일반인구 집단에서 평생유병율이 8~9%인 흔한 장애이고, 발생율은 남자보다 여자에서 두 배이다.³ 유병율은 경험한 사건의 심각성, 기간과 근접성에 의해 영향을 받는다. 특정 외상으로 성적 신체적 학대, 전투 노출, 고문, 천재지변, 폭행 등이 외상후 스트레스장애의 발병과 연관이 있다.⁴ 그 외의 위험인자로 기존의 불안장애, 우울증과 신체화장애가 있다.⁵

극심한 스트레스에 대한 반응으로 호르몬과 신경전달 물질들에 변화가 생긴다는 보고들이 있는데 스트레스를 받으면 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 체계 활성화와 혈중 cortisol이 증가한다는 결과들이 여러 연

구들을 통해 보고된 바 있다.⁶⁻⁸ 한 연구에서 스트레스와 시상하부-뇌하수체-성선(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 체계에 관한 어떤 연구에서는 신체적, 심리적 스트레스로 인해 혈중 testosterone이 억제된다는 보고가 있었지만^{9,10} 다른 비슷한 연구에서는 오히려 스트레스 요인에 의해 혈중 testosterone이 증가되는 결과를 보고 하기도 하였다.¹¹⁻¹³ 또한 다른 연구에서는 CR-PTSD 환자와 건강 대조군과 혈중 testosterone의 농도를 비교한 결과 두 군간의 유의미한 차이는 없었다. 다만, PTSD의 회피 증상이 혈중 testosterone과 상관관계가 있음을 보고하였다.¹⁴

아직 외상 후 스트레스 장애의 병태생리학적 기전이 밝혀져 있지는 않지만 외상 후 스트레스 장애 역시 시상하부-뇌하수체-부신체계와 시상하부-뇌하수체-성선 체계에 영향을 미치며 cortisol, 혈중 lipid, monoamine, 혈중 testosterone 등에 변화가 생긴다는 것이 전투 관련 외상 후 스트레스 장애(combata-related posttraumatic stress disorder, CR-PTSD) 환자들에서 보고된 바 있다.^{14,15} CR-PTSD 환자에서 HPA 체계의 변화에 대해서는 비교적 연구가 많았지만 상대적으로 HPG 체계에 대한 연구는 적은 실정이다.

Mason 등은 입원 환자를 대상으로 한 연구에서 CR-PTSD 환자가 주요 우울 장애환자나 편집형 조현병 환자보다 혈중 testosterone의 농도가 높음을 보고 하였다.¹⁶

한편 Mulchahey 등은 PTSD 환자에서 과민함과 충동 조절 장애 등을 보이는데 이는 중추 신경계(central nervous system)가 testosterone에 노출되었기 때문일 수 있다는 가설을 주장하였으며¹⁷ Virkkunen 등은 공격적 행동을 보이는 반사회성 인격장애 환자들에서 뇌척수액 testosterone이 상승되어 있음을 보고하였고¹⁸ 이는 위 가설을 지지해줄 수 있다.

아직까지 국내에서는 만성 심리적 스트레스의 HPG계에 대한 연구가 없었다. 본 연구는 전투 관련 외상 후 스트레스 장애 환자들과 전투 노출 후 외상 후 스트레스 장애가 없는 전투 참여 대조군 사이에 serum testosterone치의 차이가 있는지 검증해 봄과 동시에 testosterone 농도와 외상 후 스트레스 장애 관련 척도 및 기타 주요 정신과적 척도 점수가 어떤 상관 관계를 가지고 있는지 검증해 봄으로써, 혈중 testosterone이 외상 후 스트레스 장애와 어떤 관련이 있으며 임상적 의의를 지니고 있는지를 알아보기 위하여 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구 대상

PTSD군은 중앙보훈병원 정신건강의학과 PTSD 클리닉 내 원자 중 전투 경험이 있는 월남전 참전자로 제 I 축 장애의 구조

화된 임상 면접(structured clinical interview for DSM-IV, SCID-I)의 PTSD 부문(module) 상 PTSD에 해당할 때 연속적으로 모집하였으며 36명이 참여하였다. 또한, 대조군은 동일 병원에서 정신건강의학과가 아닌 타과 진료를 받고 있는 자 중 광고 및 권유를 통해 전투 경험이 있는 월남전 참전자 39명을 모집하였으며 모두 남성이었다. 그 중에서 평가에 협조가 미흡한 환자군 4명과 대조군 7명은 연구대상에서 제외하였다.

제외기준은 1) 두부 외상, 뇌경색, 뇌출혈 등의 기질적 장애가 있는 경우, 2) 치매 등의 인지 장애가 있는 경우, 3) 조현병, 양극성 장애 등 주요한 정신병적 장애를 동반한 경우이며, 병력 청취와 신경학적 검사를 통해 확인하였다. 본 연구는 중앙보훈병원 기관 윤리 위원회의 승인을 받았으며, 모든 연구 참여자에게 연구의 목적과 과정에 대한 충분한 설명 후 서면 동의를 받았다.

평가도구

제 I 축 장애의 구조화된 임상 면접(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-I)의 PTSD 부문(module)

DSM-IV의 진단체계에 의한 모든 I 축 장애를 평가하는 포괄적이고 표준화된 진단 도구이다.¹⁹ 훈련을 받은 임상가가 직접 시행하는 반 구조화된 도구로, 개방형 질문으로 구성되어 있으며, 환자의 반응에 따라 각각의 기준에 맞는지 각 증상당 3점 척도(1=없음 또는 해당 안됨, 2=역치 미만, 3=역치 또는 해당됨)를 사용하여 평가한다. PTSD 진단을 위한 module은 총 17개 증상에 대한 표준화된 문항으로 구성되어 있다. 또한, DSM-IV의 진단기준 A, B, C, D와 증상기간, 일상생활 기능의 장애와 발병 시기를 평가한다. 한국어판에 대한 평가자 간 일치도 kappa 값은 0.70 이상으로 보고되었다.²⁰

임상가를 위한 PTSD 척도(Clinician Administered PTSD scale, CAPS)

PTSD와 관련된 17개의 증상과 8개의 관련 특성을 평가하기 위해 구성된 구조화된 임상 면접으로 Blake 등에 의해 개발된 도구이다.²¹ 증상마다 빈도와 강도를 평정하고 증상에 해당이 없는 경우(0점)와 가장 심한 경우(4점)로 나누어 빈도와 강도의 합이 4점 이상인 항목이 DSM-IV 기준에 필요한 수만큼 충족될 때 일반적으로 PTSD로 진단한다. CAPS에 대한 Blake 등의 연구에서 평정자 간 일치도는 빈도 평정에서 상관계수 .92~.99였으며 강도평정에서의 상관계수 .98이었다. 또한, 문항 간 일치도는 Cronbach alpha가 .77이었다. 공존 타당도는 CAPS와 Mississippi 척도에서 .84의 상관계수를 보였다. 국내에서는 이병용 등이 표준화하였다.²²

한국판 Mini International Neuropsychiatric Interview Plus(Korean version of MINI-Plus)

미국과 유럽의 학자들에 의해 DSM-IV와 ICD-10 진단 기준에 적합한 반구조화된 면담 도구를 만들기 위한 목적으로 제작되었으며, 높은 신뢰도와 타당도를 가지고 있어 정신과적 진단에 널리 사용되고 있다.^{23,24} MINI는 타당도와 신뢰도가 높고 면담시간이 짧은 장점이 있는 것으로 평가되었다. MINI PLUS는 MINI에 물질 문제를 추가하였고, 또한 자살사고, 자살계획, 자살시도 경험을 점수화하여 자살위험경향성을 낮음, 중간, 높음의 수준으로 평가하게 되어있다.²⁴ 국내에는 유상우 등²⁵에 의해 표준화되었다.

해밀턴 불안 평가척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)

HAM-A는 Hamilton²⁶이 불안에 대한 임상적 평가 및 치료 효과를 위하여 개발한 평가도구로 총 14문항으로 정신적 불안증상과 신체적 불안증상의 2가지 범주를 측정하도록 구성되어 있다. 치료의 결과를 측정하는데 많이 사용되며 반구조화된 면담에 의해 평가자가 객관적으로 평가한다. 각 항목에 대한 심각도는 '전혀 그렇지 않다'를 0점으로, '매우 그렇다'를 5점으로 평가한다.

해밀턴 우울 척도(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D)

HAM-D는 Hamilton²⁷이 우울증에 대한 임상적 평가 및 치료 효과를 위하여 개발한 평가도구로 처음 21개의 문항으로 만들어졌으나, 현재는 17개 문항의 척도가 많이 쓰이고 있다. 각 항목의 총점으로 증상의 정도를 평가하며, 총점의 범위는 0점에서 52점까지로 점수가 높을수록 우울증의 심각도가 높아짐을 나타낸다. HAM-D의 신뢰도 및 타당도는 연구자에 따라 다소의 차이가 보이나 비교적 우수하다고 보고되고 있다.^{28,29} 국내에는 이정서 등³⁰에 의해 표준화되었다.

전투노출척도(Combat Exposure Scale, CES)

CES는 전투 노출 정도를 평가하는 자가 보고 형식의 설문지로, 7문항으로 구성되어 있다. 항목은 각각 다양한 전투 관련 상황에 대한 노출 정도를 측정한다(예, 누군가가 총에 맞는 것을 보았는지, 포로 등 위험한 상황에 빠져봤는지 등). 각 항목은 1점에서 5점까지로 평가하며 경험의 심각도에 따라 가중치를 주어 계산하게 되며 총점은 0점에서부터 41점까지이다. 0점에서 8점까지는 경도(light), 9점에서 16점까지는 경-중도(light-moderate), 17에서 24점까지는 중도(moderate), 25점에서 32점까지는 중-고도(moderate-heavy), 33점에서 41점

까지는 고도(heavy)로 분류한다. 월남전 참전자를 대상으로 높은 신뢰도와 타당도를 보고한 바 있다.³¹ 국내에는 김동수 등³²에 의해 표준화되었다.

연구방법 및 절차

연구절차

모든 면담은 정신건강의학과 의사에 의해 이루어졌다. 연구 참여자에게 인구학적 정보로 성별, 나이, 학력, 직업, 사회 경제적 상태, 결혼 상태 등을 조사한 후 임상 평가 도구를 시행하였다. 정신건강의학과 의사가 PTSD 진단을 위해 SCID를 실시하였고 CAPS를 시행하여 PTSD 증상의 심각도를 측정하였다. 동반된 불안과 우울 정도를 평가하기 위해 HAM-A, HAM-D를 시행하였고, 전반적인 정신과적 동반 질환 평가를 위해 MINI-Plus를 실시하였다. 정신과적 전투 노출 정도를 알아보기 위해 CES를 시행하였다.

혈청 Testosterone 측정

혈청 testosterone을 측정하기 위해 오전 8시에서 9시 사이에 혈액 채취가 이루어졌다. 모든 대상군들의 주정피정맥에서 혈액을 뽑았다. 혈액을 채취하기 전에 대상군들에게 12시간 동안 금식하고 24시간은 과도한 신체적 활동이나 정신 활동은 피하도록 지시하였다. 채혈은 대상군들이 30분은 안정한 상태에서 실시되었다. 혈청은 10분 동안 원심 분리되었고 분석하기 전까지 영하 30도에서 저장되었다. 혈청 testosterone 측정은 면역 검사법인 ECLIA를 이용하여 실시되었다(Cobase 601, Roche, Switzerland).

통계분석

통계적 유의 수준은 양 방향 $p < .05$ 로 하였으며, 자료 분석은 SPSS 10.1을 사용하였다. 군 간의 차이는 독립 t 검정 또는 Fisher 정확 검정을 사용하였다. 모든 대상군에서 혈중 testosterone과 CAPS, HAM-A, HAM-D, CES와의 상관 정도를 알아보기 위해 Pearson 상관계수로 평가하였다. 평균의 차이는 PTSD의 유무를 기준으로 PTSD군과 대조군으로 나누어서 집단 간의 차이를 검증하였다.

결 과

피험자의 일반적 특성 및 정신과적 공존질환

연구 참여자의 사회 인구학적 특성은 Table 1에 제시되어 있다. PTSD군과 대조군 간에 나이, 학력에는 유의한 차이가 없었다. 파병 기간에서는 PTSD군은 19.2 ± 13.3 개월, 대조군에

Table 1. Sociodemographic characteristic of PTSD group and control group

	PTSD	Control	p value
Ages, years	66.1 ± 5.1	67.0 ± 5.1	0.448
Education, year	9.8 ± 2.8	9.8 ± 2.4	0.101
Time in Vietnam, months	19.2 ± 13.3	13.7 ± 3.8	0.030*
Marital status (numbers, %)			
Single	0 (0)	0 (0)	
Married	31 (96.9)	31 (96.9)	0.754
Others	1 (3.0)	1 (3.0)	
Socioeconomic status (numbers, %)			
High	0 (0)	1 (3.1)	
Middle	19 (57.6)	20 (62.5)	0.489
Low	13 (39.4)	11 (34.4)	
Service branch (numbers, %)			
Army	22 (66.7)	29 (90.6)	
Marines	9 (27.3)	1 (3.1)	0.053
Others	1 (3.0)	2 (6.2)	

Mean values [standard deviation (SD)] are presented unless otherwise stated. Comparisons made by t-test and Fisher's exact test as appropriate. * : p < 0.05. PTSD : post-traumatic stress disorder

서는 13.7±3.8로 유의한 차이가 있었다(p=0.030). 사회경제적 수준은 통계청에서 발표한 가계동향 자료를 이용해 계층별 가구 소득을 적용, 하위권은 하위 20%로 129만원 미만, 중위권은 129만원 이상~832만원 미만, 상위권은 상위 20%로 832만원 이상으로 나누었다.³³ PTSD군에서는 상위권은 없었고, 중위권이 19명(57.6%), 하위권이 13명(39.4%)이었고 대조군에서는 상위권은 1명(3.1%), 중위권이 20명(62.5%), 하위권이 11명(34.4%)이었다. 결혼 상태는 기혼이 PTSD 군에서 31명(96.9%), 대조군에서 31명(96.9%)으로 두 군에서 나이, 학력, 사회경제적 수준, 결혼, 병과분류 상태에서 유의한 차이는 없었다(p>.05).

PTSD군에서 다른 정신과적 공존 질환은 주요 우울 장애가 16명(50.0%)으로 가장 많았으며 기분부전장애가 4명(12.2%), 양극성 장애 1형은 1명(3.0%), 공황장애를 2명(6.1%)이 가지고 있었다.

두 군 간 정신과적 임상척도 특성 차이

PTSD군에서 HAM-A는 16.9±7.0이었고 대조군에서는 6.9±4.3으로 통계상 p<0.001로 PTSD군에서 대조군보다 수치가 높았으며 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(Table 2). PTSD군에서 HAM-D는 17.3±5.7이었고 대조군에서는 7.7±5.4으로 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(p<0.001). PTSD군에서 CAPS의 평생 B항목의 총점은 21.3±7.7이었고 대조군에서는 4.6±6.3으로 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(p<0.001). CAPS의 평생 C항목의 총점은 PTSD군에서 25.1±10.3이었고 대조군에서는 5.0±7.1으로 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(p<0.001). PTSD군에서 CAPS의 평생 D항목의 총점은 20.4±7.6이었고 대조군에서는 3.6±4.9으로 두 군 간의

Table 2. Comparison of HAM-A, HAM-D, CES, and CAPS scores between PTSD group and control group

	PTSD Mean ± SD	Control Mean ± SD	p value
HAM-A	16.9 ± 7.0	6.9 ± 4.3	<0.001 †
HAM-D	17.3 ± 5.7	7.7 ± 5.4	<0.001 †
CES	19.0 ± 8.5	12.7 ± 8.0	.003**
CAPS (B)	21.3 ± 7.7	4.6 ± 6.3	<0.001 †
CAPS (C)	25.1 ± 10.3	5.0 ± 7.1	<0.001 †
CAPS (D)	20.4 ± 7.6	3.6 ± 4.9	<0.001 †
CAPS (total)	66.8 ± 20.9	13.2 ± 16.3	<0.001 †

Comparisons made by t-test. ** : p < 0.005, † : p < 0.001. SD : standard deviation, HAM-A : the Hamilton Anxiety Scale, HAM-D : the Hamilton Depression Rating Scale, CES : the Combat Exposure Scale, CAPS (B) : B total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale, CAPS (C) : C total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale, CAPS (D) : D total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale, CAPS (total) : Total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale

유의한 차이가 있었다(p<0.001). CAPS의 평생 총점은 PTSD 군에서 66.8±20.9이었고 대조군에서는 13.2±16.3으로 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(p<0.001). 또한 PTSD군에서 CES는 19.0±8.5이었고 대조군은 12.7±8.0으로 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(p=.003).

두 군 간의 Testosterone 차이

측정한 혈중 testosterone 수치는 PTSD군에서 5.4±2.5 ng/mL이었고 대조군에서는 3.1±1.7 ng/mL으로 PTSD군이 대조군보다 수치가 높았으며 통계상 p<0.001로 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(Figure 1).

Testosterone과 정신과적 임상척도들과의 상관관계(Table 3)

모든 군을 대상으로 하였을 때, 혈중 testosterone은 HAM-A와 .353의 상관 정도를 보였으며 이는 $p < 0.01$ 로 통계상 유의하였다. HAM-D와도 .283의 상관 정도를 보였으며 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$). CES와의 상관 정도는 .180이었고 이는 통계적으로 유의 하지 않았다. CAPS와는 유의한 상관 정도를 보였는데 CAPS의 평생 B항목 총점과는 .402, CAPS의 평생 C항목 총점과는 .327, CAPS의 평생 D항목 총점과는 .338, CAPS의 평생 총점과는 .377이었고 모두 $p < 0.01$ 로 통계상 유의 하였다.

토 론

스트레스는 레닌안지오텐신시스템(renin-angiotensin-aldosterone system)과 시상하부 뇌하수체부신축을 활성화하여 교감신경계와 부신수질에서 에피네프린(epinephrine)과 노르에피네프린(norepinephrine) 분비를 증가시키고, 시상하부에서 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone)과 바소프레신(vasopressin)의 분비를 촉진시키며, 뇌하수체의 부신피질자극호르몬과 부신의 글루코코티코이드(glucocorticoid)

분비를 증가시킨다고 알려져 있다. 스트레스가 testosterone에 영향을 미친다고 보고하고 있으나 그 기전은 연구자마다 다양한 실정이다.¹⁰

Suter 등은 부신피질자극호르몬 증가가 글루코코티코이드 분비를 자극하고 성선자극호르몬분비호르몬(gonadotropin releasing hormone)을 분비를 억제시켜 황체형성호르몬(luteinizing hormone)이 억제되고 testosterone이 감소한다고 하였다.³⁴ 반면, 황체형성호르몬 억제 없이 testosterone이 감소하는 기전으로 Charpenet 등은 이 원인이 라이디히세포(leydig cell)의 성선자극호르몬(gonadotropin hormone)에 대한 저감수성 때문이라고 하였고,³⁵ Orr 등은 증가된 글루코코티코이드의 testosterone 생합성효소 작용 억제로 인해 라이디히세포의 testosterone 합성능력이 감소한다고 하였다.³⁶ Gao 등은 라이디히세포가 고농도의 코티코스테론에 노출되면 고사되어 수가 감소한다고 하였으며,³⁷ Cicero 등은 스트레스로 체내에 분비된 오피오이드(opioid) 물질에 의해서 뇌하수체에서 황체형성호르몬의 testosterone에 대한 음성피드백이 기전(negative feedback)으로 설명하기도 하였다.³⁸

인간을 대상으로 한 연구에서 testosterone은 성, 공격성, 인지, 감정의 조절에 있어 여러 영향을 미친다는 것이 보고가 되었다. 특히 군인을 대상으로 한 연구에서 급성 정신심리적 스트레스로 인해 testosterone 농도를 낮춘다는 결과들이 있었다.^{39,40} Rose 등은 연구에서 베트남 전쟁에 참전하기 위해 훈련을 받은 특수부대 군인들을 대상으로 대조군에 비해 소변으로 배출되는 testosterone의 농도가 낮았음을 보였다.³⁹ Kreuz 등의 연구에서 간부후보 훈련생 대상으로 초기 심하게 스트레스 받는 과정을 받고 있는 젊은 군인의 혈중 testosterone 농도가 그 과정이 끝난 연장자들보다 낮음을 보고하였다.⁴⁰ 이들 결과는 급성 스트레스에 대한 HPG axis 반응을 반영하는 것일 수 있다.

HPG axis의 급성 스트레스 반응과 대조적으로 수 년에 걸친 만성 정신심리적 스트레스 반응은 다를 수 있다는 연구가 있다.¹⁴⁻¹⁶ Mason 등의 연구에서 입원 치료를 받고 있는 만성 CR-PTSD 환자의 혈중 testosterone 농도가 더 높았음을 보고하였다.¹⁶ Spivak 등의 연구에서 치료를 받지 않은 공존질환이 없는 CR-PTSD 환자들이 대조군보다 혈중 testosterone이 높음을 보고하였고 이는 급성 스트레스시의 HPG axis 반응과

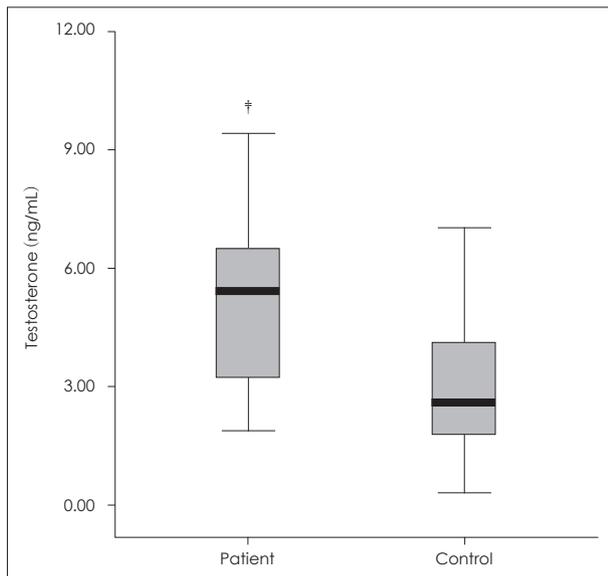


Figure 1. Comparison of testosterone level between PTSD group and control groups. Comparisons made by t-test. † : $p < 0.001$.

Table 3. Correlations of testosterone with HAM-A, HAM-D, CES and CAPS scores (N=64)

	HAM-A	HAM-D	CES	CAPS (B)	CAPS (D)	CAPS (C)	CAPS (total)
Testosterone	.353 [†]	.283*	.180	.402 [†]	.327 [†]	.338 [†]	.377 [†]

* : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$. HAM-A : the Hamilton Anxiety Scale, HAM-D : the Hamilton Depression Rating Scale, CES : the Combat Exposure Scale, CAPS (B) : B total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale, CAPS (C) : C total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale, CAPS (D) : D total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale, CAPS (total) : Total scores of lifetime Clinician Administered PTSD Scale

달리 만성 정신심리적 스트레스 하에서 HPG axis 반응이 적응(adaptation)을 했기 때문일 수 있다고 하였다.¹⁴ 본 연구 결과에서도 위의 연구의 결과들과 유사하게 CR-PTSD 환자들의 testosterone 농도가 통계적으로 유의미하게 높았다. 이 역시 급성 스트레스 때와 다르게 스트레스가 오랜 기간 동안 지속되는 만성 상황에서는 HPG axis의 반응이 다를 수 있음을 시사하는 결과라고 하겠다.

또한 혈중 testosterone 농도에는 나이가 많은 영향을 미친다는 연구들이 있다.^{41,42} Mulchahey 등이 23~50세를 대상으로 한 연구에서 PTSD 유무와 흡연 여부와 상관 없이 나이에 따라 혈중 testosterone 농도가 감소하였음을 보고하였다.¹⁷ 본 연구에서 대상군의 나이는 66.7±5.1으로 대조군과 환자군 사이에 통계적으로 차이는 없었으며 PTSD군에서는 대조군보다 혈중 testosterone 농도가 더 높았다. 본 연구에서 나이의 영향은 적었고 PTSD 질환 자체가 영향을 줘줄 가능성이 많은 것으로 추정된다.

국내에서 CR-PTSD 환자들을 대상으로 혈중 호르몬과 정신심리적 평가척도와와의 상관관계에 대한 연구는 없다. 본 연구에서 저자들은 혈중 testosterone과 정신심리적 평가척도 점수와의 상관관계에 대해서도 조사하였다. Spivak 등의 연구에서는 혈중 testosterone과 IES 중 회피 증상의 점수가 의미있는 상관관계가 있음을 보였다.¹⁴ 이번 저자들의 연구에서는 혈중 testosterone치가 해밀턴 불안척도, 해밀턴 우울척도와 통계적으로 유의미한 상관관계를 보였다. 또한 혈중 testosterone은 CAPS 총 점수, CAPS의 각각 B, C, D항목 모두와 상관관계를 보였다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 환자군, 대조군 수가 적어 일반화하기에는 제한이 있다. 둘째, 전투 관련 PTSD 환자들을 대상으로 한 연구이기에 전투와 관련 없는 PTSD 환자들에게로 결과를 일반화하기에는 제한점이 있다. 셋째, 본 연구는 남자만을 대상으로 실시하였는데 다른 연구에서는 남녀 성별 차이에 따른 스트레스에 대한 HPA axis와 HPG axis 반응이 차이가 있었다는 보고도 있었으므로 본 연구 결과를 남녀 모두에게 일반화하기에는 제한점이 있다. 넷째, PTSD 환자들이 외래에서 치료 받고 있는 자들로 정신과적 약물을 복용하였으므로 이 약물들이 결과에 미치는 영향을 배제할 수 없다는 제한점이 있다. 다섯째, 대조군으로 모집된 대상군인 경우 타과에서 진료를 받고 있던 환자들로 각 가지고 있는 질환이나 상태가 결과에 미치는 영향을 완전히 배제할 수 없다는 제한점이 있다. 여섯째, 혈청 testosterone 치를 비교했을 때와 뇌척수액의 testosterone 치를 비교했을 때 결과가 달랐다는 보고도 있었으며 이는 PTSD가 중추신경계와 관련된 질환이므로 혈청 호르몬 치를 측정하는 것보다 뇌척수액의 호

르몬 치를 측정하는 것과 소변의 testosterone치를 측정하는 것이 좀더 구체적인 관련을 구할 수 있을 것으로 생각한다.

결론

이번 CR-PTSD를 대상으로 한 연구에서 CR-PTSD군에서 대조군보다 혈중 testosterone 농도가 통계적으로 유의미하게 높았으며 혈중 testosterone 농도는 해밀턴 불안척도, 해밀턴 우울척도, CAPS 총 점수, CAPS의 각각 B, C, D항목과도 통계적으로 유의미한 상관 관계를 보였다. 이는 혈중 testosterone이 대조군에 비해 전투 관련 PTSD와 관련성이 높음을 시사하는 결과이며 특별한 심리학적 기제가 testosterone과 관련이 있는 것으로 사료된다. 따라서 PTSD는 병태생리학적으로 다양상을 보이는데, 본 연구의 결과에서 testosterone이 또 다른 변인으로 작용하며 임상적으로 질환의 회복 여부를 판단할 수 있는 방법으로 제시할 수 있다.

중심 단어: 외상 후 스트레스 장애·시상하부-뇌하수체-생식선 축·테스토스테론.

■ 감사의 글

본 연구를 위하여 지원하여 준 (주)한독약품에 감사드립니다.

REFERENCES

1. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2002;346: 108-114.
2. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
3. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2002;47: 923-929.
4. Adams DM, Lehnert KL. Prolonged trauma and subsequent suicidal behavior: child abuse and combat trauma reviewed. *J Trauma Stress* 1997;10:619-634.
5. Frans O, Rimmo PA, Aberg L, Fredrikson M. Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:291-299.
6. Schoofs D, Wolf OT. Are salivary gonadal steroid concentrations influenced by acute psychosocial stress? A study using the Trier Social Stress Test (TSST). *Int J Psychophysiol* 2011;80:36-43.
7. Bauer M, Priebe S, Graf KJ, Kurten I, Baumgartner A. Psychological and endocrine abnormalities in refugees from East Germany: Part II. Serum levels of cortisol, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and testosterone. *Psychiatry Res* 1994; 51:75-85.
8. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Reali N, Bernasconi S, et al. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology* 2000;42:82-92.
9. Heinz A, Hermann D, Smolka MN, Rieks M, Graf KJ, Pohlau D, et al. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;165:111-117.
10. Joo JS, Park KS, Ahn KY, Park YI. The effect of long-term immobilization stress on spermatogenesis and testosterone production. *Korean J Urol* 2006;47:1197-1203.

11. Rahe RH, Karson S, Howard NS Jr, Rubin RT, Poland RE. Psychological and physiological assessments on American hostages freed from captivity in Iran. *Psychosom Med* 1990;52:1-16.
12. Sutton JR, Coleman MJ, Casey J, Lazarus L. Androgen responses during physical exercise. *Br Med J* 1973;1:520-522.
13. Voigt K, Ziegler M, Grunert-Fuchs M, Bickel U, Fehm-Wolfsdorf G. Hormonal responses to exhausting physical exercise: the role of predictability and controllability of the situation. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:173-184.
14. Spivak B, Maayan R, Mester R, Weizman A. Plasma testosterone levels in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 2003;47:57-60.
15. Karlovic D, Serretti A, Marcinko D, Martinac M, Silic A, Katinic K. Serum testosterone concentration in combat-related chronic post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 2012;65:90-95.
16. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Wahby VS. Serum testosterone levels in posttraumatic stress disorder inpatient. *J Trauma Stress* 1990;3:449-457.
17. Mulchahey JJ, Ekhardt NN, Zhang H, Kasckow JW, Baker DG, Geraciotti TD Jr. Cerebrospinal fluid and plasma testosterone levels in post-traumatic stress disorder and tobacco dependence. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:273-285.
18. Virkkunen M, Kallio E, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, et al. Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:28-33.
19. Foa EB, Tolin DF. Comparison of the PTSD Symptom Scale-Interview Version and the Clinician-Administered PTSD scale. *J Trauma Stress* 2000;13:181-191.
20. Hahn OS, Ahn JH, Song SH, Cho MJ, Kim JK, Bae JN, et al. Development of Korean version of structured clinical interview schedule for DSM-IV axis I disorder: interrater reliability. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:362-371.
21. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* 1995;8:75-90.
22. Lee BY, Kim Y, Yi SM, Eun HJ, Kim DI, Kim JY. A reliability and validity study of a clinician-administered PTSD scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:514-521.
23. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997;12:232-241.
24. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
25. Yoo SW, Kim YS, Noh JS, Oh KS, Kim CH, Namkoong K, et al. Validity of Korean version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Anxiety and Mood* 2006;2:50-55.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
27. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
28. Knesevich JW, Biggs JT, Clayton PJ, Ziegler VE. Validity of the Hamilton Rating Scale for depression. *Br J Psychiatry* 1977;131:49-52.
29. Miller IW, Bishop S, Norman WH, Maddever H. The Modified Hamilton Rating Scale for Depression: reliability and validity. *Psychiatry Res* 1985;14:131-142.
30. Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, et al. Validity and Reliability of the Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:456-465.
31. Keane TM, Fairbank JA, Caddell JM, Zimering RT, Taylor KL, Mora CA. Clinical evaluation of a measure to assess combat exposure. *J Consult Clin Psychol* 1989;1:53-55.
32. Kim DS, Chung HG, Choi JH, So HS, Kim HJ, Go CM, et al. Reliability and Validity of the Korean Version of the Combat Exposure Scale. *Anxiety and Mood* 2012;8:106-112.
33. 통계청. 2013년 1/4분기 가계동향;2013.
34. Suter DE, Schwartz NB, Ringstrom SJ. Dual role of glucocorticoids in regulation of pituitary content and secretion of gonadotropins. *Am J Physiol* 1988;254:E595-E600.
35. Charpenet G, Tache Y, Bernier M, Ducharme JR, Collu R. Stress-induced testicular hyposensitivity to gonadotropin in rats. Role of the pituitary gland. *Biol Reprod* 1982;27:616-623.
36. Orr TE, Taylor MF, Bhattacharyya AK, Collins DC, Mann DR. Acute immobilization stress disrupts testicular steroidogenesis in adult male rats by inhibiting the activities of 17 alpha-hydroxylase and 17,20-lyase without affecting the binding of LH/hCG receptors. *J Androl* 1994;15:302-308.
37. Gao HB, Tong MH, Hu YQ, Guo QS, Ge R, Hardy MP. Glucocorticoid induces apoptosis in rat leydig cells. *Endocrinology* 2002;143:130-138.
38. Cicero TJ, Schainker BA, Meyer ER. Endogenous opioids participate in the regulation of the hypothalamus-pituitary-luteinizing hormone axis and testosterone's negative feedback control of luteinizing hormone. *Endocrinology* 1979;104:1286-1291.
39. Rose RM, Bourne PG, Poe RO, Mougey EH, Collins DR, Mason JW. Androgen responses to stress. II. Excretion of testosterone, epitestosterone, androsterone and etiocholanolone during basic combat training and under threat of attack. *Psychosom Med* 1969;31:418-436.
40. Kreuz LE, Rose RM, Jennings JR. Suppression of plasma testosterone levels and psychological stress. A longitudinal study of young men in Officer Candidate School. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:479-482.
41. Vermeulen A. Clinical problems in reproductive neuroendocrinology of men. *Neurobiol Aging* 1994;15:489-493.
42. Winger JM, Hornick T. Age-associated changes in the endocrine system. *Nurs Clin North Am* 1996;31:827-844.