

사회불안장애에서 편도 하위영역의 내재 기능적 연결성의 특성

연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소,¹ 연세대학교 의과대학 두뇌한국 21 의과학사업단,²
연세대학교 강남세브란스병원 정신건강의학과³

김진성^{1,2} · 윤형준¹ · 박선영³ · 신유빈^{1,2} · 김재진^{1,2,3}

Characteristics of Intrinsic Functional Connectivity of Amygdalar Subregions in Social Anxiety Disorder

Jinseong Kim^{1,2}, Hyung-Jun Yoon, MD¹, Sunyoung Park, MD³, Yu-Bin Shin^{1,2} and Jae-Jin Kim, MD, PhD^{1,2,3}

Institute of Behavioral Science in Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science², Yonsei University College of Medicine, Seoul,
Department of Psychiatry³, Yonsei University Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : The amygdala has been considered to be a critical region in the pathophysiology of social anxiety disorder, but subregional connectivity pattern has not been examined yet despite lots of previous functional neuroimaging studies.

Methods : Resting-state functional magnetic resonance imaging data was obtained in 19 patients with social anxiety disorder and 20 normal controls, and default mode functional connectivity with each of basolateral, centromedial and superficial areas of the amygdala was measured and compared between the two groups.

Results : Differential amygdala-based networks between the two groups were distributed to all over the brain. In particular, however, a bias on the amygdala-cingulate pathway was observed in the superficial amygdala only. Connectivity strengths between the superficial amygdala and perigenual anterior cingulate cortex were correlated with scores of social interaction and avoidance.

Conclusion : Our findings provide new insights into understanding of the intrinsic cognitive bias model of social anxiety disorder. An abnormality in superficial amygdala-anterior cingulate connectivity may influence on cognitive processing of socially-relevant information in social anxiety disorder. (Anxiety and Mood 2014;10(1):44-51)

KEY WORDS : Social anxiety disorder · Amygdalar subregions · Functional connectivity · Functional magnetic resonance imaging · Cognitive bias.

서 론

사회불안장애 환자들은 다른 사람이 자신을 평가하거나 의식할 수 있는 사회적 상황 또는 수행 상황에 대해 지속적으로 두려움을 느낀다. 그래서 환자들은 사회적 상황을 회피하려고 하며, 실제로 그런 상황을 맞닥뜨렸을 때 극심한 불안과 불편

감을 느끼는 경향성이 있다.^{1,2} 이와 같은 사회불안 증상의 신경생물학적 근거를 찾기 위해 사회불안장애를 대상으로 많은 수의과제기반뇌영상연구가 수행되어왔으며, 주로 정서 얼굴을 처리하게 하거나 증상을 유발시켰을 때 일어나는 신경 활성화의 변화에 초점을 두었다.³⁻⁹ Freitas-Ferrari 등이 기능적 통합(functional integration)의 관점에서 사회불안장애에 대한 뇌영상 연구들을 재검토한 논문에 따르면, 편도(amygdala) 자체와 편도의 연결이 사회불안장애의 정서와 공포 회로에서 핵심적인 역할을 한다는 것이 밝혀졌다.⁸ 이외에도 뇌섬엽(insula),¹⁰ 전측대상피질(anterior cingulate cortex),^{5,11} 복내측전전두피질(ventromedial prefrontal cortex)⁶⁻⁸의 영역들이 사회불안장애와 관련이 있다고 보고되었다.

휴지상태 기능뇌자기공명영상(resting-state fMRI)을 이용

Received : March 27, 2014 / Revised : April 18, 2014

Accepted : April 18, 2014

Address for correspondence

Jae-Jin Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Yonsei University Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel : +82-2-2019-3341, Fax : +82-2-3462-4304

E-mail : jaejkim@yonsei.ac.kr

본논문은한국연구재단중견연구지원사업(No. NRF-2013R1A2A2A03068342) 의지원에의하여이루어졌음.

하면 과제와 자극을 주지 않고도 뇌의 활동과 영역간 연결성(connectivity)을 관찰하는 것이 가능한데,¹² 사회불안장애 환자들은 불특정 사회적 상황 및 자극에 대해서도 광범위하게 불안을 느끼므로, 과제 상황이 아닌 휴지상태에서도 편도의 사회적 자극에 대한 준비 상태, 즉 편도의 기능적 연결성이 정상인과 상이할 것임을 유추해볼 수 있다. 실례로, 성인을 대상으로 환자와 정상인의 휴지상태 뇌기능연결성의 차이를 비교한 연구를 통해 편도 중심의 회로가 불안의 증가나,¹³ 사회불안 증상과 관련이 있음을 알 수 있다.^{9,14-16} 이처럼 일반적 불안 및 사회불안에서 연구에서 중요하게 다루지는 편도는 무의식적으로 내외로부터 들어오는 정보의 특징을 포착해내고, 해당 특징과 관련한 기억에 근거하여 입력된 정보의 중요도(relevance value)를 정하고, 높은 중요도의 정보에 대해서는 주의를 기울이도록 하는 기전에 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁷

편도는 13개 정도의 핵으로 이루어져 있는데 세포구축핵, 조직화학 및 핵들의 연결 구조를 바탕으로 기저외측부(basolateral, 이하 BLA), 중앙내측부(centromedial, 이하 CMA), 천측부(superficial, 이하 SFA) 등 세 개의 핵 집합으로 나눌 수 있다.¹⁸ 이와 같은 구분은 기능적인 구분으로도 유효한데, 기초 연구들을 통해 이러한 편도의 하위 영역이 불안의 유발과 관련한 각기 다른 요소에 관여한다는 것이 밝혀졌다. BLA는 공포 조건화와 같은 연합 학습에 중요하며 전전두피질을 포함한 여러 피질 및 피질하(subcortical) 영역으로부터 정보를 받는 것으로 알려져 있으며, 이 부위의 손상은 과잉각성에 영향을 준다.^{19,20} CMA는 중앙핵(central nucleus)을 포함하고 있어 다른 편도 영역의 정보가 뇌간(brainstem)의 자율신경과 운동신경으로 전달되는 것을 매개하고, 공포 반응을 유발시키는데 관여하며, 이 부위의 손상은 공포 반응의 감소로 모험적 행동의 증가가 나타난다.¹⁹ 범불안장애의 기능적 연결성을 조사한 연구들에 따르면, BLA는 일반적인 불안과 공포에 관여하고, CMA는 그러한 불안과 공포의 신체반응을 일으키는데 관여한다는 비교적 일관된 결과를 보고했다.²¹⁻²³ 이와는 달리 SFA는 사회성과 관련한 정보의 처리와 접근-회피 행동 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.²⁴ 입력된 정보가 사회적인 의미가 있는지에 대한 무의식적 결정에 관여하며, 그러한 정보는 대상피질로 전달되어 적절한 인지 과정을 거치게 된다.²⁵ 따라서 BLA나 CMA보다는 사회적 자극에 특징적으로 반응하는 SFA의 기능적 연결구조가 사회불안장애의 인지적 특성을 더 잘 반영할 것이라고 예상할 수 있다.

사회불안장애의 인지적 특성을 잘 설명하는 사회불안 모형에 따르면, 사회불안이 높은 사람들은 사회적인 상황에 노출되었을 때 자동적인 신체반응을 우선적으로 경험하고 이후 필히

자기초점화 주의나 부정적인 자동적 사고 등의 인지과정을 거쳐서 신체 반응이 유지되거나 증폭되어 사회불안을 겪게 되는 것으로 이해되고 있다.²⁶ 자기반성(self-reflection)은 이와 같은 사회불안 모형의 인지과정을 포괄하는데, 내향적(inward directed) 정보 처리를 하는 안쪽전전두피질(medial prefrontal cortex)과 전측대상피질, 외향적(outward directed) 정보 처리를 하는 췌기앞소엽(precuneus)과 후측대상피질(posterior cingulate cortex) 등의 영역이 직접적으로 연관되어 있다. 뇌 안쪽에 위치한 안쪽전전두피질은 자기지시적 기억 회상을 할 때,²⁷ 췌기앞소엽은 삽화기억 회상을 할 때^{28,29} 활성화되어 정보의 인지적 평가를 돕는다. 이는 뇌 바깥쪽 피질(lateral cortex)의 작동기억 유지 및 조작과 같은 정보의 인지적 처리수행과 구분된다.³⁰⁻³² 뇌 안쪽의 대상피질 역시 뇌 바깥쪽의 전전두피질 및 두정피질(parietal cortex)과 상호작용하면서 기억 과정을 통제하여 내·외향적 정보의 인지적인 평가 및 처리를 주관하는, 즉 인지적 통제를 하는 것으로 알려져 있다.³³⁻³⁸

위와 같은 배경을 바탕으로, 본 연구에서는 사회불안장애 환자에게서 사회적으로 중요한 정보의 인지적 통제 경로인 SFA-대상피질 회로에 내재된 비정상적 활동이 있을 것이라는 가설을 세웠다. 사회불안장애를 대상으로 편도를 하부영역으로 세분하여 휴지상태 뇌기능적 연결성을 살펴본 연구는 없었으며, 이에 본 연구에서는 사회불안장애 환자의 휴지상태 뇌기능 공명영상 자료를 대상으로 편도를 세가지 각기 다른 특성의 하위 구조로 나누어 편도의 각 하부영역 중심의 기능적 연결성을 살펴봄으로써, 편도를 세분하지 않았을 때 하부영역들의 신호가 섞이면서 생길 수 있는 가림 효과(screening effect)를 제거하여 기존 연구와 달리 편도와 피질 및 피질하 영역간 연결성의 분열 양상(disruption pattern)을 더 세밀하게 살펴보고 하였다. 특히 사회불안 유발에 필수적인 인지과정을 담당하는 대상피질, 전두엽 및 두정엽의 안쪽피질, 바깥쪽피질과 편도의 하부영역 사이의 기능적 연결성이 임상적 심각도와 얼마나 상관이 있는지 확인함으로써 사회불안장애의 요인이 사회적인 정보의 인지적 통제, 평가, 처리수행 중 어떤 요인과 더 상관이 있는지 알아보았다.

대상 및 방법

연구 대상

인터넷 게시판을 통해 모집된 사회불안장애 환자 19명(남 10명, 여 9명)과 정상인 20명(남녀 각각 10명) 등, 총 39명을 대상으로 하였다. 한 명의 정신건강의학과 전문의가 모든 피험자를 대상으로 면담을 시행하였으며, 환자군에 대한 사회불안장애의 진단에는 DSM-IV를 위한 구조화 임상면접(SCID-IV)

을 이용하였다.³⁹ 사회불안장애 이외의 다른 정신질환, 지적장애, 치매 및 두부 외상의 과거력이 있거나 약물남용이 현재 또는 과거에 있었던 피험자는 제외하였다. 환자군은 평균 23.6 (SD=2.0)세의 연령과 평균 15.5(SD=0.6)년의 교육연한을 가졌고, 정상군과 유의한 차이는 없었다(Table 1). 사회불안의 임상적 심각도는한국판 리보이츠사회불안 척도(Korean-Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS)⁴⁰로 평가하였고, 환자군의 사회불안 점수는 83.3±16.8로 정상군의 25.5±7.3에 비해 통계적으로 유의하게 높았으나(p<0.0001), 환자군의 피험자 모두 치료를 위해 정신과적 약물을 복용한 경력은 없었다. 손잡이 평가 상에서 피험자들은 모두 오른손잡이였다.⁴¹ 본 연구는 임상연구윤리위원회의 승인을 받아 시행되었으며, 모든 피험자는 실험에 대한 개요를 듣고 자발적으로 동의서에 서명하였다.

뇌자기공명영상의 획득

3.0-Tesla MR스캐너(Intra Achieva ; Philips Medical System)를 이용해 T1-TFE 방법으로 1.2 mm 두께로 연속된 185장의 시상면(sagittal images)의 T1 영상을, FE-EPI 방법으로 99장의 interleaved EPI 영상을 획득했다. T1-TFE의 파라미터는 repetition time=9,678 ms, echo time=4.6 ms, flip angle=30°, acquisition matrix=224×224, field of view=222 mm로 하였고, FE-EPI의 파라미터는 echo time=30 ms, repetition time=3,000 ms, flip angle=90°, field of view=220 mm, image matrix=80×79로 하였다.

영상 전처리

기능뇌자기공명영상 데이터의 분석은 Statistical Parametric Mapping(SPM12b, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)과 Matlab R2013b(The Math Works Inc., <http://www.mathworks.com>)을 이용하였다. EPI 영상 데이터에 대하여 slice timing, realign, co-registration, normalization 등의 영상처리를 하였다. Co-registration과 normalization에는 Mon-

treal Neurological Institute(MNI) 152 template이 사용되었고 2×2×2 mm³의 해상도로 resample 하였다. 자료의 보정을 위해서, 전처리 된 영상 신호에서 백질, 뇌척수액, 전체 뇌 신호 및 realign으로부터 얻어진 6개의 움직임수치에 기인하는 부수적인 효과를 회귀과정을 통해 제거하였다. 이후휴지상태의 자발적 뇌 활성화에 의한 신호를 얻기 위해 0.008~0.08 Hz의 대역통과필터를 사용하였다.

시계열(Time series) 신호 추출

휴지상태 뇌 연결성 분석을 하기 위하여 Anatomy v1.8의 maximum probabilistic map(MPM)에 따라 basomedial, basolateral, paralaminar, lateral nuclei를 BLA로, medial, central nuclei를 CMA로, posterior, ventral cortical nuclei, anterior amygdaloid area, amygdala-hippocampal area, amygdala-pyriform transition을 SFA로 정의했다. 양쪽 뇌의 편도의 이 세 가지 핵 집합에 해당하는 영역을 종자(seed) 영역으로 하였고, 각 종자 영역은 MPM에서 50%의 확률을 넘지 않도록 했으며, 영역간에 겹치는 부분은 제거하였다. 종자 영역에 해당하는 복셀(voxel)들의 신호 평균을 취하여 각 종자의 평균 시계열 신호를 얻었다.

휴지상태 뇌 기능적 연결성 분석

피험자의 영상마다 개인별 일차수준 다중회귀분석을 시행했다. 뇌의 각 반구에 해당하는 세 개의 종자 신호를 예측 변수로 하는 일반선형모형을 세워 다중회귀분석을 하였다. 이 분석의 결과로 각 반구마다 종자들에 대한 피험자 단위의 연결성 지도를 얻었다.

집단간 분석은 각 집단의 평균을 추정하는 두 개의 예측 변수와 각 집단내에서 평균 중심화를 한 나이, 성별을 공변량으로 하는 확률효과, 최소자승법 모형(random-effect, ordinary least squares model)을 이용했다. 유의 수준은 복셀 단위로 보정되지 않은 p값 0.001 이하로 하였다. 이에 더하여 일차수

Table 1. Demographic and clinical data of subjects

	SAD (N=19)	HC (N=20)	t / χ^2 *	p value
Age (years)	23.6 ± 2.0	23.6 ± 2.3	0.07	0.94
Gender (male/female)	10/9	10/10	0.00*	1.00
Education (years)	15.5 ± 0.6	14.9 ± 1.5	1.43	0.16
LSAS-SR	83.3 ± 16.8	25.5 ± 7.3	14.09	<0.0001
Social Interaction	39.4 ± 8.5	12.0 ± 4.9	12.47	<0.0001
Performance	43.8 ± 10.1	13.5 ± 4.1	12.40	<0.0001
Fear	44.3 ± 9.0	14.3 ± 4.8	13.10	<0.0001
Avoidance	39.0 ± 9.0	11.1 ± 3.8	12.68	<0.0001

* : Pearson's chi square value. LSAS-SR : Liebowitz Social Anxiety Scale-Self-Report, HC : healthy control, SAD : social anxiety disorder

준에서 세 개의 종자 신호들을 동시에 회귀한 것을 보정하기 위하여 군집(cluster) 수준에서 봉우리(peak) 복셀의 p값이 0.001/3 보다 낮은 군집들은 결과에서 제외하였다.

군간 차이를 보이는 연결성에 대해서는 추가적으로 심각도와의 Pearson 상관분석을 하였다. 감각 정보의 입력과 처리 경로보다는 사회불안의 인지적인 부분과 직접적으로 연관이 있다고 여겨지는 전전두피질, 대상피질, 두정피질의 영역들에 대해서 LSAS의 하위 네 가지 요인 점수를 이용하여 편도 중심의 연결성과 사회불안의 임상적인 심각도 사이의 상관성을 집단내(within group)에서 보았다.

결 과

BLA 연결성의 집단차

정상군과 비교하여, 환자군에서 BLA와 더 높은 기능적 연

결성을 보인 영역들은 배외측(dorsolateral) 전전두피질, 췌기앞소엽, 미상핵(caudate nucleus), 하측두회(inferior temporal gyrus), 중측두회(middle temporal gyrus), 상측두회(superior temporal gyrus), 시상(thalamus) 등이었으며, 더 낮은 기능적 연결성을 보인 영역들은 복외측(ventrolateral) 전전두피질, 각회(angular gyrus), 췌기소엽(cuneus), 방추상회(fusiform gyrus), 중후두회(middle occipital gyrus), 측두극(temporal pole) 등이었다(Table 2).

CMA 연결성의 집단차

정상군과 비교하여, 환자군에서 CMA와 더 높은 기능적 연결성을 보인 영역들은 방추상회, 중후두회, 시상 등이었고, 더 낮은 연결성을 보인 영역들은 배외측전전두피질, 췌기앞소엽, 상변연회, 뇌섬엽, 중뇌(midbrain), 중심전회(precentral gyrus), 조가피핵(putamen), 보조운동영역(supplementary motor area)

Table 2. Group differences in functional connectivity of the basolateral amygdala

Amygdala region	Target	MNI (mm)			Number of voxels
		X	Y	Z	
R. Basolateral					
HC > SAD	R. Cuneus	8	-76	22	98
	L. Fusiform gyrus	-36	-36	-24	37
	R. Cuneus	8	-86	44	20
	R. Cerebellum	32	-34	-34	18
	R. Ventrolateral prefrontal cortex	62	16	2	10
SAD > HC	L. Caudate nucleus	-20	12	20	70
	R. Inferior temporal gyrus	48	-12	-36	58
	R. Caudate nucleus	18	10	26	33
	R. Dorsolateral prefrontal cortex	18	48	32	28
	R. Caudate nucleus	22	24	20	21
	L. Thalamus	-12	-8	16	18
	L. Cerebellum	-18	-86	-32	18
		-34	-70	-36	17
	Precuneus	0	-66	36	16
	L. Thalamus	-20	-14	14	15
L. Inferior temporal gyrus	-38	0	-30	10	
L. Middle temporal gyrus	-52	0	-26	10	
L. Basolateral					
HC > SAD	R. Angular gyrus	40	-70	20	60
	R. Fusiform gyrus	26	-66	-8	35
	R. Cuneus	22	-78	22	33
	R. Cuneus	10	-76	24	24
	L. Temporal pole	-42	18	-22	22
	R. Middle occipital gyrus	28	-78	38	13
	L. Cuneus	-22	-64	26	13
	L. Fusiform gyrus	-34	-34	-26	10
SAD > HC	R. Superior temporal gyrus	40	-44	10	13

R. : right, L. : left, MNI : Montreal Neurological Institute, HC : healthy control, SAD : social anxiety disorder

등이었다(Table 3).

고찰

SFA 연결성의 집단차

정상군과 비교하여, 환자군에서 SFA와 더 높은 기능적 연결성을 보인 영역들은 무릎 주위 전측대상피질(perigenual anterior cingulate cortex, 이하 pgACC), 중간 대상피질(middle cingulate cortex), 슬하 전측대상피질(subgenual anterior cingulate cortex, 이하 sgACC), 각회, 해마(hippocampus), 설회(lingual gyrus), 중측두회, 보조운동영역, 측두극 등이었고, 더 낮은 연결성을 보인 영역들은 소뇌(cerebellum)와 시상이었다(Table 4).

편도 중심의 연결성과 임상적 심각도의 상관성 사후 분석

휴지상태 뇌 연결성의 집단간 차이를 보이는 연결들 중 LSAS의 하위 요인과 유의한 상관을 보이는 연결들의 양상이 환자군과 정상군 사이에서 상이하게 나타났다(Figure 1). SFA-pgACC 연결성은 환자군에서 사회적 상호작용($r=.46, p=.049$) 및 회피($r=.47, p=.043$) 요인 점수와 정적 상관을 보였으며, 정상군에서는 유의한 상관성이 나타나지 않았다. CMA-상변연회 연결성은 환자군에서 수행($r=.49, p=.033$) 및 공포($r=.54, p=.017$) 요인 점수와 정적 상관이 있었고, 정상군에서는 사회적 상호작용($r=.44, p=.050$) 요인 점수와 정적 상관이 있었다.

연구 결과에 제시된 바와 같이 사회불안과 관련하여 편도의 하부영역을 중심으로한 대상피질, 전전두피질, 두정피질을 포함한 뇌전반에 걸친 영역들과의 기능적 연결성의 변화를 관찰할 수 있었다. 대상피질과의 기능적 연결성에서 집단간 차이를 보인 편도의 하부영역은 SFA였고, 모두 환자군이 정상군에 비해 높았다. 이는 사회불안장애 환자에서 SFA-대상피질의 휴지상태 기능적 연결성에 비정상적인 활동이 있을 것이라는 가설과 부합하며, 사회불안장애는 사회적으로 중요한 정보가 주어졌을 때 대부분의 정보가 SFA를 통해 대상피질로 전달될 가능성이 높을 것이라고 생각해볼 수 있다.

특히 환자군에서 SFA-sgACC의 연결성이 정상군에 비해 높게 나타난 것은 사회불안장애 환자들이 사회적인 정보를 부정적인 자극으로 처리하게 될 가능성이 높음을 시사한다.^{42,43} SFA-pgACC의 연결성이 환자군에서 높았는데, pgACC는 주로 자기지시적 기억 회상을 할 때 활성화 되는 안쪽전전두피질과 상호작용하여 정보의 평가를처리한다.⁴⁴ 이는 사회불안장애 환자들이 사회적인 정보를 자기와 관련된 것으로 착각하고 이를 인지적으로 처리하는 과정에서 자기초점화를 하게 될 가능성이 높음을 시사한다.²⁷ 이와 같이 환자군에서만 두드러진 편향된 사회적 정보의 인지 경로는 사회불안장애 환자가 사회불안을 느끼게 되는 과정에서 자기초점화 주의나 부

Table 3. Group differences in functional connectivity of the centromedial amygdala

Amygdala region	Target	MNI (mm)			Number of voxels
		X	Y	Z	
R. Centromedial					
HC > SAD	R. Somatosensory cortex	12	-60	68	30
	L. Precentral gyrus	-22	-16	74	25
	L. Midbrain	-4	-32	-18	20
	R. Insula	38	-24	10	16
	L. Cerebellum	-8	-44	-20	13
	R. Cerebellum	12	-44	-16	12
SAD > HC	L. Middle occipital gyrus	-24	-88	20	14
L. Centromedial					
HC > SAD	L. Supplementary motor area	-4	22	60	60
	L. Dorsolateral prefrontal cortex	-36	38	20	13
	L. Supramarginal gyrus	-54	-30	30	13
	L. Putamen	-20	4	0	12
SAD > HC	L. Cerebellum	-30	-32	-28	74
	R. Fusiform gyrus	42	-36	-22	47
	L. Cerebellum	-32	-54	-48	25
	L. Cerebellum	-18	-46	-50	18
	L. Thalamus	-28	-32	2	16
	L. Cerebellum	-20	-56	-22	13

R. : right, L. : left, MNI : Montreal Neurological Institute, HC : healthy control, SAD : social anxiety disorder

정적인 자동적 사고 등의 인지과정을 거친다는 사회불안 모형을 지지한다.²⁶ 또한 환자군에서 SFA-pgACC의 연결성이 높을수록 LSAS의 사회적 상호작용 요인과 회피 요인의 점수가

높은 것으로 나타났고, sgACC와의 연결성에서는 임상적 심각도와 유의한 상관관이 없었다. 사회불안장애의 사회적 상호작용 불안이나 회피의 정도가 부정적인 자동적 사고보다는 자기

Table 4. Group differences in functional connectivity of right superficial amygdala

Amygdala region	Target	MNI (mm)			Number of voxels
		X	Y	Z	
R. Superficial					
HC > SAD	L. Thalamus	-16	-16	16	46
	L. Inferior temporal gyrus	-36	-4	-26	22
	L. Cerebellum	-38	-76	-33	18
	R. Inferior temporal gyrus	56	-18	-38	16
SAD > HC	R. Lingual gyrus	22	-98	2	16
	L. Subgenual anterior cingulate cortex	-20	12	-20	14
	L. Perigenual anterior cingulate cortex	-4	36	-4	13
	R. Inferior temporal gyrus	40	-66	4	12
L. Superficial					
HC > SAD	L. Inferior temporal gyrus	-42	-14	-20	14
SAD > HC	R. Middle temporal gyrus	60	-40	-4	31
	L. Angular gyrus	-50	-58	32	27
	L. Supplementary motor area	-8	16	50	21
	L. Temporal pole	-30	10	-38	20
	L. Supplementary motor area	0	10	56	17
	L. Subgenual anterior cingulate cortex	-16	14	-22	17
	L. Thalamus	-18	-40	24	13
	L. Middle cingulate cortex	-18	-24	52	12
	R. Middle cingulate cortex	16	-20	48	11

R. : right, L. : left, MNI : Montreal Neurological Institute, HC : healthy control, SAD : social anxiety disorder

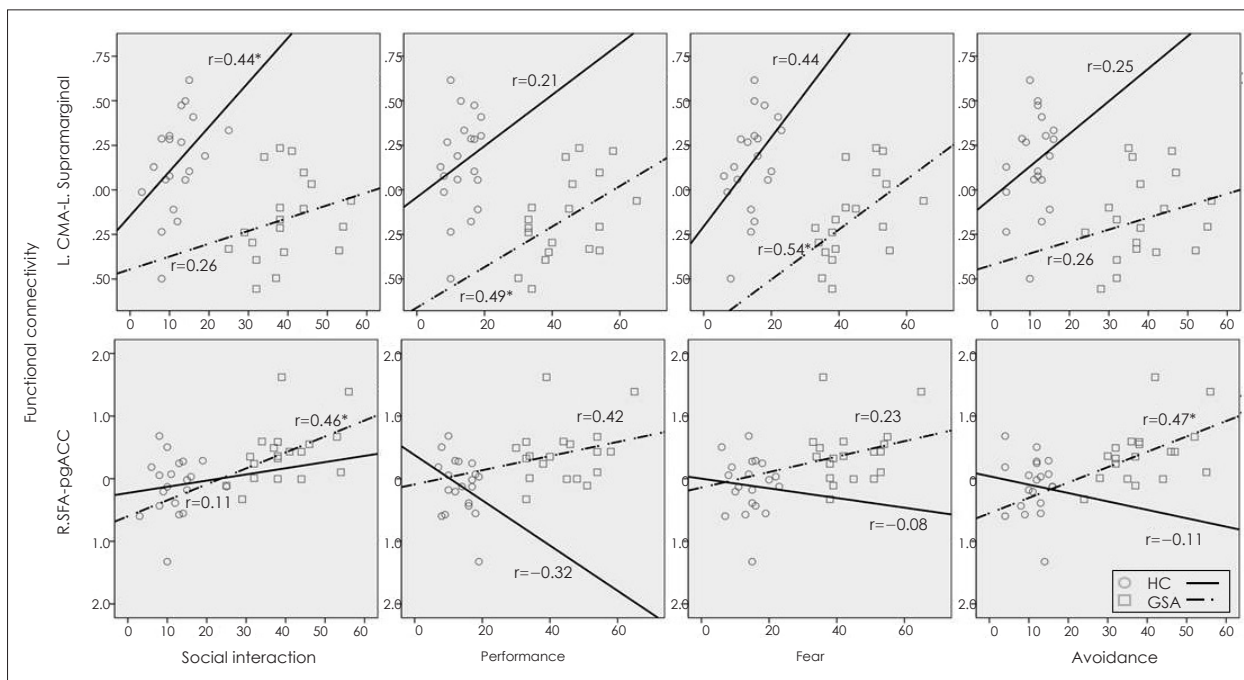


Figure 1. Relation between subscale scores of Liebowitz social anxiety scale (LSAS) and Amygdala-based Functional Connectivity. * : $p < 0.05$. CMA : centromedial amygdala, SFA : superficial amygdala, pgACC : perigenual anterior cingulate cortex, HC : healthy control, GSA : generalized social anxiety, R : right hemisphere, L : left hemisphere.

초점화 주의와 더 직접적인 관련이 있을 것으로 보인다. 더하여 편도와 전전두피질과의 연결성은 SFA에서만 집단간 차이가 없었고, 사회적 정보의 인지적 평가, 처리보다는 인지적 통제 수준의 이상이 사회불안의 근본 요인임을 확인할 수 있었다.

환자군에서 BLA-배외측전 전두피질 연결성이 정상군에 비해 높았던 반면, BLA-복외측전 전두피질 연결성은 낮았다. 정상인은 입력된 정보를 주로 의미 기억과 연관 짓는 반면,⁴⁵ 사회불안장애 환자의 경우 의미 기억보다는 경험적 기억과 연관지어 인지적 처리를 하는 것으로 여겨진다.⁴⁶ 앞선 논의에 비추어 보면, 사회불안장애 환자는 사회적인 불안 상황에서 자기초점화를 통해 현재의 상황적인 기억보다는 자기지시적 기억을 많이 활용할 것이 예상되며, 이는 일반화된 사회불안 장애의 행동적 특성과 부합한다.

환자군에서 SFA-중간대상피질, BLA-뺨기앞소엽 연결성이 정상군보다 높게 나타났는데, LSAS와는 유의한 상관을 보이지 않았지만, 특성 불안과 관계가 있을 것으로 생각한다.⁴⁷ 사회불안장애의 경우 SFA에서 사회적으로 중요하다고 판단된 정보가 중간대상피질로 전달된 후 삽화기억과 관련하여 무의식적으로 인지적인 평가가 이루어지고 불안을 느끼게 되는 것으로 이해할 수 있다. 정상인에 비해, 환자군에서 SFA-각회의 연결성이 더 높은 반면, BLA-각회의 연결성은 더 낮았는데, 각회는 측두두정접합부(temporoparietal junction, TPJ)를 포함하여 타인의 마음을 이해하는데 핵심적인 영역이다.⁴⁸ 따라서 사회불안장애 환자가 타인의 마음 상태에 더 민감한 상태이며, 동일한 정보에 대해 사회적으로 중요하다고 판단할 가능성이 더 높을 것이라고 예상된다. 이는 기질적으로 위험 회피성이 높은 상태라고 볼 수 있으며,²² 사회불안장애의 타인의 부정적 평가에 대한 공포 및 위험 회피적 특성과 맥락을 같이 한다.⁴⁹

CMA-배외측전전두피질과 CMA-상변연회의 연결성은 정상군에 비해 환자군에서 모두 높았고, 정상인을 대상으로 한 기존 연구와는 다른 양상으로 나타났다.⁵⁰ 상변연회도 각회와 마찬가지로 TPJ 영역이며, 정상군에 비해 환자군에서 CMA-상변연회 연결성은 낮았고 수행 및 공포 요인과 정적 상관이 있었다. 정상군에서는 사회적 상호작용 요인과 정적 상관을 보였다. 타인과의 관계로부터 오는 정보가 CMA에 정확하게 전달이 되지 않을수록 사회적 상호작용 불안 보다는 수행 불안과 공포로 느끼게 될 것이라고 생각해볼 수 있었다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 위와 같은 유용한 해석에도 불구하고, 본 연구에서는 특성 불안을 측정할 수 있는 척도를 평가하지 않았기 때문에, 결과를 해석하는데 있어 진단을 통해 가릴 수 없었던 공존질환이나 사회불안의 새로운 요소 또는 사회불안 모형에서 자동적인 신체반응에 해당하는

영향이 있었는지 알기 어려웠다는 한계가 있었다. 둘째, 상대적으로 표본수가 적었으며, 포괄적인 인지 기능 평가가 이루어지지 않았다는 한계도 있었다. 셋째, 영역간 기능적 연결성 측정만으로는 본 연구의 주요점인 정보 흐름의 방향성을 명확히 할 수 없었으며, 향후 인과적 연결성에 대한 연구가 시행되어야 할 것이다.

결론

본 연구에서는 사회불안장애 환자가 사회적인 정보, 특히 타인의 마음 상태에 민감하게 반응하고, 이러한 정보를 인지적으로 통제하는 과정에서 자기초점화 및 부정적인 자동적 사고 등의 왜곡된 인지적 통제를 경험하며, 더불어 인지적인 처리 과정에서 현재의 상황적 정보 보다는 기존의 자기지시적인 경험에 기반하여 인지적 평가 및 처리를 하게 되는 등의 사회불안장애의 인지적 특성이 휴지상태 연결망 수준에 내재되어 있음을 보여주었다. 또한 무의식적인 특성 불안과 관련한 이상 활동도 확인하였다. 본 연구는 편도를 기능적으로 세분화함으로써, 기존의 사회불안장애를 대상으로 수행된 편도 중심의 뇌 기능적 연결망 연구에서는 밝히지 못했던 사회불안장애의 내재된 인지 편향 회로의 신경생물학적 근거를 새로이 밝혔다는데 의의가 있다.

중심 단어: 사회불안장애·편도 하부 영역·기능적 연결성·기능뇌자기공명영상·인지적 편향.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders DSM-IV Author: APA, Publisher: America 1994:886.
2. Furmark T. Social phobia: overview of community surveys. Acta Psychiatr Scand 2002;105:84-93.
3. Blair K, Geraci M, Devido J, McCaffrey D, Chen G, Vythilingam M, et al. Neural response to self-and other referential praise and criticism in generalized social phobia. Arch Gen Psychiatry 2008;65:1176-1184.
4. Blair K, Shaywitz J, Smith B, Rhodes R, Geraci M, Jones M, et al. Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. Am J Psychiatry 2008;165:1193-1202.
5. Blair KS, Geraci M, Korelitz K, Otero M, Towbin K, Ernst M, et al. The pathology of social phobia is independent of developmental changes in face processing. Am J Psychiatry 2011;168:1202-1209.
6. Damsa C, Kosel M, Moussally J. Current status of brain imaging in anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry 2009;22:96-110.
7. Etkin A, Wager T. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Am J Psychiatry 2007;164:1476-1488.
8. Freitas-Ferrari MC, Hallak JEC, Trzesniak C, Filho AS, Machado-de-Sousa JP, Chagas MHN, et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010;34:565-580.
9. Gentili C, Ricciardi E, Gobbi MI, Santarelli MF, Haxby JV, Pietri-

- ni P, et al. Beyond amygdala: default mode network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Res Bull* 2009;79:409-413.
10. Shah SG, Klumpp H, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL. Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:296.
 11. Amir N, Klumpp H, Elias J, Bedwell JS, Yanasak N, Miller LS. Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry* 2005;57:975-981.
 12. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-711.
 13. Kim MJ, Gee DG, Loucks RA, Davis FC, Whalen PJ. Anxiety dissociates dorsal and ventral medial prefrontal cortex functional connectivity with the amygdala at rest. *Cereb Cortex* 2011;21:1667-1673.
 14. Hahn A, Stein P, Windischberger C, Weissenbacher A, Spindelegger C, Moser E, et al. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage* 2011;56:881-889.
 15. Liao W, Qiu C, Gentili C, Walter M, Pan Z, Ding J, et al. Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *PLoS One* 2010;5:e15238.
 16. Sladky R, Höflich A, Küblböck M, Kraus C, Baldinger P, Moser E, et al. Disrupted effective connectivity between the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder during emotion discrimination revealed by dynamic causal modeling for fMRI. *Cereb Cortex* 2013 [Epub ahead of print]
 17. Jacobs RH, Renken R, Aleman A, Cornelissen FW. The amygdala, top-down effects, and selective attention to features. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2069-2084.
 18. Sah P, Faber ESL, De Armentia ML, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 2003;83:803-834.
 19. Grijalva CV, Levin ED, Morgan M, Roland B, Martin FC. Contrasting effects of centromedial and basolateral amygdaloid lesions on stress-related responses in the rat. *Physiol Behav* 1990;48:495-500.
 20. Terburg D, Morgan BE, Montoya ER, Hooge IT, Thornton HB, Hariri AR, et al. Hypervigilance for fear after basolateral amygdala damage in humans. *Transl Psychiatry* 2012;2:e115.
 21. Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, Menon V, Greicius MD. Disrupted amygdala subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1361-1372.
 22. Li Y, Qin W, Jiang T, Zhang Y, Yu C. Sex-dependent correlations between the personality dimension of harm avoidance and the resting-state functional connectivity of amygdala subregions. *PLoS One* 2012;7:e35925.
 23. Roy AK, Fudge JL, Kelly C, Perry JS, Daniele T, Carlisi C, et al. Intrinsic functional connectivity of amygdala-based networks in adolescent generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:290-299.
 24. Bzdok D, Laird AR, Zilles K, Fox PT, Eickhoff SB. An investigation of the structural, connective, and functional subspecialization in the human amygdala. *Hum Brain Mapp* 2013;34:3247-3266.
 25. Goossens L, Kukulja J, Onur OA, Fink GR, Maier W, Griez E, et al. Selective processing of social stimuli in the superficial amygdala. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3332-3338.
 26. Heo JH. The effect of autonomic bodily responses and cognitive processes on social anxiety. *Kor J Counsel Psychother* 2005;17:983-1002.
 27. Macrae CN, Moran JM, Heatherton TF, Banfield JF, Kelley WM. Medial prefrontal activity predicts memory for self. *Cereb Cortex* 2004;14:647-654.
 28. Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci* 2005;9:445-453.
 29. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-583.
 30. D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn* 1999;41:66-86.
 31. Veltman DJ, Serge ARBR, Raymond JD. Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage* 2003;18:247-256.
 32. Koenigs M, Barbey AK, Postle BR, Grafman J. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *J Neurosci* 2009;29:14980-14986.
 33. Cohen JD, Botvinick M, Carter CS. Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control?. *Nat Neurosci* 2000;3:421-423.
 34. Fellows LK, Farah MJ. Is anterior cingulate cortex necessary for cognitive control?. *Brain* 2005;128:788-796.
 35. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000;288:1835-1838.
 36. Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience* 2001;104:667-676.
 37. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005;9:242-249.
 38. Small DM, Gitelman DR, Gregory MD, Nobre AC, Parrish TB, Mesulam MM. The posterior cingulate and medial prefrontal cortex mediate the anticipatory allocation of spatial attention. *Neuroimage* 2003;18:633-641.
 39. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, clinician version (SCID-CV). New York State Psychiatric Institute Biometric Research, New York;1997.
 40. Yu ES, Ahn CI, Park KH. Factor structure and diagnostic efficiency of a Korean version of the liebowitz social anxiety scale. *Kor J Clinical Psychol* 2007;26:251-270.
 41. Annett MA. Classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 1970;61:303-321.
 42. Gotlib IH, Sivers H, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S, Goldin P, Minor KL, et al. Subgenual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression. *Neuroreport* 2005;16:1731-1734.
 43. Goldin PR, Manber T, Hakimi S, Canli T, Gross JJ. Neural bases of social anxiety disorder: emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:170-180.
 44. Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2007;37:579-588.
 45. Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage* 1999;10:15-35.
 46. D'Esposito M, Postle BR, Rypma B. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 2000;133:3-11.
 47. Etkin A., Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, et al. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron* 2004;44:1043-1055.
 48. Frith CD, Frith U. The neural basis of mentalizing. *Neuron* 2006;50:531-534.
 49. Faytout M, Tignol J, Swendsen J, Grabot D, Aouizerate B, Lepine JP. Social phobia, fear of negative evaluation and harm avoidance. *Eur Psychiatry* 2007;22:75-79.
 50. Roy AK, Shehzad Z, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Gotimer K, et al. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *Neuroimage* 2009;45:614-626.