

ORIGINAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2015;54(4):482-488  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

## 공황장애 환자에서의 Brain-Derived Neurotrophic Factor 변화

전북대학교 의학전문대학원 정신과학교실,<sup>1</sup> 마음사랑병원 정신건강의학과,<sup>2</sup>  
고려대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>3</sup> 전남대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>4</sup>  
전북대학교병원 의생명연구원<sup>5</sup>

이수아<sup>1,2</sup> · 강남인<sup>2</sup> · 이정훈<sup>2</sup> · 김용구<sup>3</sup> · 조홍자<sup>4</sup> ·  
이무석<sup>4</sup> · 박종일<sup>1,5</sup> · 박태원<sup>1,5</sup> · 양종철<sup>1,5</sup>

### Alteration of Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Panic Disorder

Soo-Ah Lee, MD<sup>1,2</sup>, Nam-In Kang, MD, PhD<sup>2</sup>, Jeung Hoon Lee, MD<sup>2</sup>,  
Yong-Ku Kim, MD, PhD<sup>3</sup>, Cao Hong Zi, MD<sup>4</sup>, Moo-Suk Lee, MD, PhD<sup>4</sup>,  
Jong-Il Park, MD<sup>1,5</sup>, Tae Won Park, MD, PhD<sup>1,5</sup>, and Jong-Chul Yang, MD, PhD<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Jeonbuk Provincial Maeumsarang Hospital, Wanju, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

<sup>5</sup>Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

Received July 1, 2015  
Revised August 6, 2015  
Accepted August 11, 2015

Address for correspondence

Jong-Chul Yang, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Chonbuk National University  
Medical School,  
20 Geonji-ro, Deokjin-gu,  
Jeonju 54907, Korea  
Tel +82-63-250-2580  
Fax +82-63-275-3157  
E-mail yangjc@jbnu.ac.kr

**Objectives** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neurotrophin involved in neurogenesis and synaptic plasticity, has been implicated in the pathophysiology of several neuropsychiatric disorders. However, there have been no consistent findings regarding BDNF levels in panic disorder. In this study, we investigated plasma BDNF levels in panic disorder, and evaluated whether there is an association between plasma BDNF levels and severity of symptoms of panic disorder.

**Methods** Plasma BDNF levels were measured in 110 panic disorder patients and 110 normal control subjects using the enzyme-linked immunosorbent assay. The severity of symptoms of panic disorder was determined using the Panic Disorder Severity Scale, Acute Panic Inventory, Agoraphobic Cognition Questionnaire, and Hamilton Anxiety Rating Scale.

**Results** The mean plasma BDNF levels of patients with panic disorder were significantly lower compared with those of control subjects (192.50 pg/mL vs. 693.75 pg/mL). No significant association was observed between plasma BDNF levels and the severity of symptoms of panic disorder.

**Conclusion** These results suggest that BDNF may play a potential role in the pathophysiology of panic disorder.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2015;54(4):482-488

**KEY WORDS** BDNF · Neurotrophin · Panic disorder.

## 서 론

공황장애는 예기치 못한 반복적인 공황발작을 특징으로 하는 질환으로서, 발작은 갑작스럽게 시작되며, 그로 인한 불안이 급속도로 최고조에 도달한다. 또한 심계항진, 땀 흘림, 떨림 또는 전율, 숨 막히는 느낌, 질식감, 흉부 통증 및 가슴 답답함, 미칠 것 같은 두려움, 죽음에 대한 두려움 등의 신체적 또는 인지적 증상 13가지 중 최소한 4가지 이상의 증상이

이 동반된다. 공황발작 이후 추가 발작에 대한 걱정이 지속되거나, 발작과 관련된 가능성 및 결과에 대해 걱정하거나, 뚜렷한 행동 변화를 보일 때 공황장애로 진단된다.<sup>1)</sup> 일차 의료기관에서의 유병률은 3~8%로 비교적 흔하며,<sup>2,3)</sup> 약 90%에 달하는 대부분의 환자들이 일생 동안 다른 정신질환을 경험한다. 그중 주요우울장애, 물질 관련 장애, 광장공포증이 흔하다.<sup>4)</sup> 뿐만 아니라 과민성 대장증후군, 만성피로증후군, 심혈관질환 등과 같은 불안의 신체증상과 관련된 의학적 질환

이 동반되기도 한다.<sup>5-7)</sup> 이러한 특성으로 인해 환자들의 응급실 내원이 잦아지며, 결국 대인관계, 일상생활 및 사회적 기능의 저하가 야기되어 삶의 질이 낮아진다.<sup>8,9)</sup>

이렇듯 임상적으로 매우 중요한 의미를 지닌 질환임에도 불구하고, 공황장애에 대한 신경생물학적 요인에 대해서는 아직 명확한 이해가 부족한 실정이다. 선행연구들을 살펴보면, 공황장애는 청색반점(locus ceruleus)의 과다항진을 비롯한 교감신경계의 변화,<sup>10-12)</sup> GABA-benzodiazepine receptor complex binding의 감소, serotonergic modulation의 이상, hypothalamic-pituitary-adrenal axis의 변화, brain stem carbon dioxide chemoreceptor의 과민성, 편도를 중심으로 한 fear network의 과민성 및 조건화, 그리고 유전적 요인 등이 관련된 것으로 알려져 있다.<sup>13-17)</sup>

이와 더불어 최근에는 brain-derived neurotrophic factor (이하 BDNF)와 공황장애와의 관련성이 대두되고 있다. BDNF는 신경세포의 성장, 분화, 시냅스 연결(synaptic connectivity)에 관여하는 주요 신경영양인자 중 하나로, 조현병, 양극성 정동장애, 주의력결핍 과잉행동장애 등의 다양한 정신질환과의 연관성이 보고되었다.<sup>18-20)</sup> 특히 주요우울장애 환자에서는 정상군에 비하여 혈청 BDNF 농도가 유의하게 낮았다는 여러 보고가 있으며,<sup>21-23)</sup> 혈장 혹은 혈청의 BDNF 농도가 우울 증상의 심각도,<sup>21,23)</sup> 치료 유무,<sup>24)</sup> 자살 행동<sup>25,26)</sup> 등과 상관관계가 있다는 연구 결과들이 있다. 따라서 주요 우울장애가 불안장애와의 동반 이환율이 높고, 일부 공통된 병태생리를 보인다는 점을 감안할 때, 공황장애를 포함한 불안장애의 병태생리에서도 BDNF가 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 추정해 볼 수 있다.<sup>27-29)</sup> 일부 연구에서는 BDNF 유전자 다형성과 불안 수준과의 관련성, 공황발작을 보이는 쥐에서 장기간의 항우울제 투여 후 BDNF 발현 증가 등이 보고되어, BDNF 유전자와 공황장애 병태생리와의 관련성을 시사하기도 하였다.<sup>30,31)</sup> 그 밖에도 말초 혈액검사의 임상적 유용성을 토대로 하여 혈액에서의 BDNF 농도를 측정하는 여러 연구들이 시행되고 있으나, 공황장애와 관련된 연구는 아직 그 수가 매우 미흡한 실정이다. Suliman 등<sup>32)</sup>은 불안장애 환자의 BDNF 농도를 측정하여 정상 대조군과 비교한 총 8개의 연구들에 대해 메타분석을 실시하였다. 외상 후 스트레스 장애, 강박장애, 공황장애 등을 포함한 이 연구에서, 불안장애 환자들의 BDNF 농도는 정상 대조군에 비해 낮았다. 특히 다른 불안장애에 비해 강박장애와의 연관성이 보다 높게 나타났으며, 이는 기존 연구와도 일치한다.<sup>29)</sup> 하지만 이러한 결과는 혈청 BDNF에서는 나타나지 않았으며 혈장 BDNF로 연구를 시행한 경우에만 유의미하여 BDNF를 측정하는 혈액의 종류에 의존적인 경향을 보였다. Kobayashi

등<sup>33)</sup>의 연구에서는 공황장애 환자에서 인지행동 치료에 대한 치료 반응성이 높은 경우에 비해 치료 반응성이 낮은 경우 혈청 BDNF 농도가 유의미하게 낮아, 공황장애의 치료 반응성에 BDNF가 기여할 것임을 시사하였으나, 정상 대조군과는 차이를 보이지 않았다.

BDNF는 대뇌에 많은 양이 분포하고 있으며, 뇌혈관장벽을 통하여 말초 혈류로 이동한다. 말초 혈액에서는 혈장, 혈청, 혈소판 등에서 BDNF를 측정할 수 있다.<sup>34-36)</sup> 따라서 BDNF 관련 연구를 시행할 때, 어떤 종류의 검체를 이용할 것인지에 대한 논란이 있어 왔다. 현재까지 공황장애와 BDNF와의 관련성을 본 선행 연구들은 대부분 혈청에서 BDNF를 측정하였으며, 대부분 소수의 경한 환자들을 대상으로 시행되었다는 점에서 한계가 있다.<sup>32,33)</sup> 따라서 본 연구에서는, 공황장애와 BDNF 농도와의 관련성을 명확하게 규명하기 위해, 보다 중증의 공황장애 환자 다수를 대상으로, 혈장 BDNF 농도를 측정하여 정상 대조군과 비교해 보고자 하였다.

## 방 법

### 대 상

대학병원 정신건강의학과에 내원한 환자들 중, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition<sup>1)</sup>에 근거하여 공황장애로 진단된 110명(남 51명, 여 59명)을 대상으로 하였다. 광장공포증을 동반하거나 동반하지 않은 환자군을 모두 포함하였다. 조현병, 주요우울장애, 양극성 정동장애, 물질 관련 장애 등의 다른 주요 정신질환을 동반한 환자는 대상군에서 배제하였다. 해밀턴 우울증 척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HAMD)<sup>37)</sup>의 점수가 15점 이상인 환자는 배제하였다. 모든 대상자들은 정신과적 약물 치료를 시작하기 전에 본 연구에 참여하였다.

정상 대조군은 건강진단을 위해 병원에 내원한 일반인들 중에서 특정 정신질환이나 신체질환이 없는 110명(남 66명, 여 44명)을 무선 표집하였다. 대상자들에게 연구와 관련된 모든 과정들은 상세하게 설명한 후 서면 동의를 받았으며, 전북대학교병원 및 고려대학교병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받았다.

### 방 법

정신건강의학과 전문의에 의해 정신과적 면담 및 임상적 평가를 시행하였다. 인구학적 변인으로 연령, 성별, 체중, 신장 등을 평가하였으며, 공황장애에 대한 임상적 특성으로 발병 연령 및 유병 기간을 조사하였다. 혈장 BDNF를 측정하기 위해 10 mL lithium heparin 진공 시험관에 혈액을 채취하

였다. 정상 대조군에 대하여 동일한 과정으로 정신과적 진단 및 임상적 평가를 시행하고, 혈액을 채취하였다.

### 측정도구

공황장애 증상의 심각도를 평가하기 위해 다음의 척도들을 사용하였다.

#### 한국판 공황장애 심각도 척도(Panic Disorder Severity Scale, PDSS)

Panic Disorder Severity Scale(이하 PDSS)은 공황장애의 증상 심각도를 평가하기 위해서 Shear 등<sup>38)</sup>이 고안한 척도로써 7개의 문항으로 구성되어 있다. 공황발작, 제한된 증상삽화의 빈도, 이로 인한 불편감/고통감, 회피증상, 공황과 유사한 감각에 대한 두려움, 공황장애로 인한 직업적 기능 손상, 사회적 기능의 손상 정도를 0점에서 4점 척도로 평가한다. Kim<sup>39)</sup>이 한글로 번역한 것을 사용하였다.

#### 급성 공황발작 척도(Acute Panic Inventory, API)

Dillon 등<sup>40)</sup>이 개발한 자기보고식 척도로서, 공황발작 중에 나타나는 증상의 정도를 측정한다. 공황발작 중에 나타나는 증상들이 17개 문항으로 구성되어 있으며 0~3점까지의 척도로 평가한다.

#### 광장공포 인지 질문지(Agoraphobic Cognition Questionnaire, ACQ)

광장공포증 환자들이 보이는 공황발작에 대한 공포와 회피행동을 평가하기 위해 14개의 문항으로 고안된 자기보고형 척도이다.<sup>41)</sup> 불안을 느낄 때, 공포감을 불러일으키는 '질식해서 죽을 것 같다, 바보 같은 짓을 할 것 같다'는 생각이 얼마나 드는지 그 정도를 '1-전혀 그런 생각이 들지 않는다'에서부터 '5-언제나 그런 생각이 든다'로 응답한다.

#### 해밀턴 우울척도검사(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)

HAMD는 1960년 Hamilton에 의해 개발된 관찰자 평가 척도로 우울증에 가장 널리 사용되고 있는 척도 중 하나이다.<sup>40)</sup> 우울 증상과 관련된 정신병리 및 심리측정 도구로서 우울증의 신체화 증상을 강조하며 총 21개의 문항 중 처음 17개 문항은 우울증의 심도를 측정하고 4개의 부가적 문항은 특별한 치료를 필요로 하는 부수적인 증상에 대한 정보를 제공해 주며 점수가 높을수록 더 심한 우울증을 나타낸다.

#### 해밀턴 불안척도검사(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)

Hamilton Anxiety Rating Scale(이하 HAMA)은 불안 증상의 심각도를 측정하기 위해 14개 문항으로 이루어진 반구조화된 면담형식의 도구로 Hamilton<sup>42)</sup>에 의해 개발되었다. 이 척도는 일반적인 정신적 불안 증상 요인과 인지적이고 신체적인 증상 요인의 2가지 요인으로 구분되어 있으며, 각 항목에 대한 심각도를 5점 척도로 평가하여 점수가 높을수록 심한 불안 증상이 있음을 의미한다.

#### 효소면역측정법에 의한 BDNF 측정

BDNF는 영국 R&D사의 DuoSet enzyme-linked immunosorbent assays(이하 ELISA) Development System(Catalog DY248)으로 측정되었으며, 회사에서 추천하는 buffer, diluents 및 substrate를 사용하였다. Capture antibody를 phosphate buffered saline(이하 PBS)에 2 µg/mL의 농도가 되도록 희석한 후, 96 well ELISA plate에 100 µL씩 각 well에 넣고 wrap으로 싸서 실온에 18시간 동안 두었다. 각 well에 400 µL의 washing buffer(0.05% tween-20 in PBS)를 첨가하여 3회 반복 세척하고, blocking buffer[1% bovine serum albumin(이하 BSA), 5% sucrose in PBS]를 각 well에 300 µL씩 첨가하여 1시간 동안 37°C에서 blocking시켰다. 다시 같은 방법으로 세척하고, 가검물(samples)과 표준시료(standards)를 100 µL씩 각각 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 같은 방법으로 세척하고, 2차 항체를 diluent buffer(0.1% BSA, 0.05% tween-20 in tris-buffered saline)에 25 ng/mL로 희석하여 각 well에 100 µL씩 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 다시 위와 동일한 방법으로 세척하고, streptavidin conjugated to horseradishperoxidase를 diluent buffer에 1 : 200으로 희석하고, 각 well에 100 µL씩 첨가하여 20분간 실온에서 암반응시켰다. 같은 방법으로 세척한 후, substrate solution을 각 well에 100 µL씩 넣고 20분간 상온에서 암반응시키고, 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50 µL로 발색 반응을 정지시킨 뒤, ELISA reader(Synergy HT, BioTek Instruments, Winooski, VT, USA)를 이용하여 450 nm의 흡광도에서 반응의 강도를 측정하였다. 각 plate의 BDNF 농도는 각각의 standard curve의 dilution factor를 통해서 보정하였다. 각 환자마다 2회 측정하여 그 평균값을 구하였다.

#### 통계 분석

통계분석은 SPSS 15.0 for windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 연령과 체질량지수(body mass index) 등의 인구학적 자료 및 BDNF 농도를 정상 대조군과

비교하기 위해 독립표본 t-검정(independent t-test)을 시행하였으며, 성별 등의 범주 변인(categorical variable)의 차이를 검증하기 위하여  $\chi^2$  검정(chi-square test)을 실시하였다. 또한 시그마플롯 프로그램을 이용하여 집단별 BDNF 농도 분포를 확인하였다. 공황장애 증상의 심각도와 BDNF 농도와의 관련성을 알아보기 위해 Pearson 상관분석을 사용하였다.

## 결 과

### 인구학적 및 임상적 특성

환자군과 정상 대조군 사이의 인구학적 및 임상적 특성은 표 1과 같다. 환자군의 평균 연령은 41.05세였고, 성비는 남자 51명(46.4%), 여자 59명(53.6%)이었으며, 체질량지수는  $23.54 \text{ kg/m}^2$ 였다. 정상 대조군의 평균 연령은 37.9세, 성비는 남자 66명(60%), 여자 44명(40%), 체질량지수는  $22.54 \text{ kg/m}^2$ 였으며, 환자군과 유의미한 차이는 없었다.

환자군의 공황장애 발병 평균 연령은 약 38세였고, 평균 유병기간은 약 35개월이었다. PDSS는  $17.99 \pm 3.84$ , Acute Panic Inventory(이하 API)는  $25.20 \pm 8.77$ , Agoraphobic Cognition Questionnaire(이하 ACQ)는  $29.35 \pm 11.92$ , HAMD는  $10.43 \pm 5.21$ , HAMA는  $20.98 \pm 4.88$ 이었다(표 1).

### 혈장 BDNF 농도

혈장의 평균 BDNF 농도는 공황장애 환자군에서  $192.50 \pm 278.84 \text{ pg/mL}$ , 정상 대조군에서  $693.75 \pm 525.46 \text{ pg/mL}$ 였으며, 환자군에서 유의미하게 낮았다( $t=8.838$ ,  $p<0.001$ )(표 2, 그림 1). 또한, 남녀 성별에 따라 나누어 분석한 결과 남녀 모두에서 공황장애 환자군의 BDNF 농도가 정상 대조군에 비해서 유의미하게 낮았다(표 2).

### 공황장애 증상의 심각도와 혈장 BDNF 농도와의 관계

ACQ와 API는 유의미한 정적 상관을 나타냈다( $r=0.65$ ,  $p<0.05$ ). 그러나 PDSS, API, ACQ, HAMA와 혈장 BDNF 수준은 상관관계를 나타내지 않았다(각  $r=-0.14$ ,  $r=-0.02$ ,  $r=-0.06$ ,  $r=-0.17$ , 각  $p>0.05$ )(표 3).

## 고 찰

본 연구에서는 공황장애 환자군 및 정상 대조군 총 220명의 혈장 BDNF를 ELISA로 처리하여 분석하였다. 그 결과, 정상 대조군에 비해 공황장애 환자의 BDNF 농도가 유의미하게 감소되어 있음을 발견하였다. 이는 보다 적은 수의 공황장애 환자에서 혈청 BDNF를 측정한 기존의 Kobayashi 등<sup>33)</sup>의 연구와는 상반된 결과이다. 말초 혈액의 BDNF를 측정하

**Table 1.** Demographic characteristics of the normal controls and the patients with panic disorder

Characteristics	Patients with panic disorder (n=110)	Normal controls (n=110)	p-value
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Demographics			
Age (years)	$41.05 \pm 10.08$	$37.90 \pm 9.11$	0.36
Sex (M/F)	51/59	66/44	0.35
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$23.02 \pm 3.15$	$22.54 \pm 2.86$	0.46
Panic disorder			
Age of onset (years)	$38.06 \pm 10.01$	-	
Duration of illness (months)	$35.85 \pm 46.40$	-	
PDSS	$17.99 \pm 3.84$	-	
API	$25.20 \pm 8.77$	-	
ACQ	$29.35 \pm 11.92$	-	
HAMD	$10.43 \pm 5.21$	-	
HAMA	$20.98 \pm 4.88$	-	

PDSS : Panic Disorder Severity Scale, API : Acute Panic Inventory, ACQ : Agoraphobic Cognition Questionnaire, HAMD : Hamilton Depression Rating Scale, HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale, SD : Standard deviation

**Table 2.** Plasma BDNF level difference between the normal controls and the patients with panic disorder

Variables	Patients with panic disorder	Normal controls	t	p-value
Plasma BDNF ( $\text{pg/mL}$ )				
Total	$192.50 \pm 278.84$ (n=110)	$693.75 \pm 525.46$ (n=110)	8.838	<0.001
Male	$199.40 \pm 315.12$ (n=59)	$635.28 \pm 510.04$ (n=67)	5.678	<0.001
Female	$184.51 \pm 232.79$ (n=51)	$784.85 \pm 542.06$ (n=43)	7.169	<0.001

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor



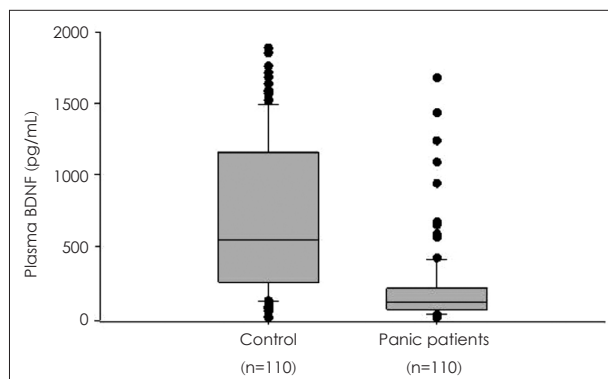
는 데 있어, 어떤 종류의 검체를 사용할 것인가에는 아직 일관된 결론이 없다. 하지만 우울증 환자를 대상으로 한 한 연구에서는, 혈장 BDNF는 상태 의존 표지자(state dependent marker)인 반면, 혈청 BDNF는 특성 의존 표지자(trait dependent marker)이며, 항우울제의 치료 후 혈장 BDNF 농도만이 정상화되었다고 보고하였다.<sup>43)</sup> 또한 불안장애에서 BDNF 농도를 측정한 연구들을 메타분석하였을 때, 혈장에서 BDNF를 측정한 경우에서만 강박장애와 BDNF와의 연관성이 나타났다.<sup>29)</sup> 이는, BDNF를 측정하는 혈액의 종류에 있어 혈청보다는 혈장의 농도가 보다 임상적 의미가 있음을 시사하고 있으며, 현 연구 결과도 이를 지지하는 결과를 보였다.

혈장 BDNF의 감소로부터 공황장애의 병태생리에 관한 몇 가지 가능성을 고찰해 볼 수 있다. 우선, 혈장 BDNF 농도의 감소는 말초 혈소판에서의 분비 저하를 반영하는 것일 수 있다. 최근 정신질환을 가진 환자에서 혈장 BDNF를 측정한 많은 연구들은 BDNF가 인간 및 다른 포유동물의 혈액에서도 발견되며, 혈소판에 저장되어 있다가 활성화 또는 응고화 과정을 거쳐 혈장으로 분비된다고 일관되게 주장하고 있다.<sup>34,44)</sup> 이미 우울증에서는 혈소판 활성화(activation) 저하에 대해 많은 연구가 보고되어 있으며,<sup>45,46)</sup> 공황장애에서도 혈소판의 기능을 반영하는 표지자(marker)인 평균 혈소판 부피(mean platelet volume, 이하 MPV)를 측정하는 연구

들이 진행되고 있다. MPV의 증가는 혈소판의 활성이 증가되어 있거나 과응집으로 인해 크기가 커진 혈소판의 수가 증가되어 있음을 의미한다. Göğçegöz Gül 등<sup>47)</sup>은 공황장애 환자에서 MPV가 감소되어 혈소판의 기능이 저하되어 있음을 보고하였다. 따라서 공황장애 환자에서, 말초 혈소판으로부터의 BDNF 분비가 저하되어 혈장 농도의 감소로 이어진 것으로 추정해 볼 수 있을 것이다.

또 다른 가정은 세로토닌계의 이상으로 인해 BDNF가 감소되었을 가능성이다. 세로토닌 수용체는 cyclic adenosine mono-phosphate(이하 cAMP), phosphatidylinositol, 칼슘 등과 같은 신호 전달체계와 연결되어 있으며, cyclic AMP response element binding protein(이하 CREB)은 BDNF 유전자 발현에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 세로토닌이 수용체와 결합하면 G 단백질을 경유하여 adenylyl cyclase를 활성화시키고, 결과적으로 cAMP-dependent protein kinase 활성화를 통해 CREB의 전사를 활성화시킨다. 이로 인해 BDNF의 발현이 증가한다.<sup>48)</sup> CREB는 protein kinase C와  $Ca^{2+}$ /calmodulin dependent protein kinase에 의해서도 활성화되는 것으로 알려져 있는데,<sup>48,49)</sup> 항우울제 투여 시 NMDA 수용체를 자극함으로써  $Ca^{2+}$ -dependent kinase를 조절할 수 있다고 알려져 있다.<sup>50)</sup> 이외에도 공황장애를 비롯한 많은 불안장애 환자들에서 세로토닌과 그 대사물인 5-hydroxyindole acetate가 감소되어 있다.<sup>51)</sup> 또한 대부분의 불안장애의 주 치료제로써 선택적 세로토닌 재흡수 차단제가 이용되고 있으며, 그 치료적 효과와 기전도 입증되었다.<sup>52-54)</sup> 따라서 위의 결과들을 종합하여 볼 때, 공황장애 환자에서도 세로토닌계의 이상으로 인해 BDNF 농도가 함께 감소했을 가능성이 있다.

이러한 맥락에서, 본 연구에서는 세로토닌계의 이상과 혈장 BDNF 농도의 저하가 더 심한 불안 증상을 야기할 수 있다는 가정 하에 공황장애 증상의 심각도와 혈장 BDNF 농도와의 관련성을 조사하였다. 하지만 둘 사이의 유의미한 관련성은 발견하지 못하였다. 본 연구는 선행연구에<sup>33)</sup> 비해 공황장애 환자의 중증도는 더 높았지만, 환자군의 발병 연령이 더 늦고 유병 기간은 보다 짧았다. 이러한 인구학적 특성이



**Fig. 1.** Comparison of the plasma BDNF levels between normal controls and patients with panic disorder. Box plots display the median, quartiles and extremes. BDNF : Brain-derived neurotrophic factor.

**Table 3.** Correlations among plasma BDNF, PDSS, API, ACQ, and HAMA

	BDNF	PDSS	API	ACQ	HAMA
BDNF	1.00				
PDSS	-0.14	1.00			
API	-0.02	0.27	1.00		
ACQ	-0.06	0.28	0.65*	1.00	
HAMA	-0.17	0.25	0.28	0.12	1.00

\* :  $p < 0.05$ . BDNF : Brain-derived neurotrophic factor, PDSS : Panic Disorder Severity Scale, API : Acute Panic Inventory, ACQ : Agoraphobic Cognition Questionnaire, HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale

공황장애의 병태생리와 관련하여 BDNF의 농도에 영향을 미칠 수 있다. 다른 한편으로, 공황장애의 증상이 심한 환자 군에서도, 병태생리상 BDNF와 연관된 유형과 그렇지 않은 유형이 존재할 가능성이 있다. 공황장애는 인지적 증상뿐 아니라 신체적 증상도 다양하게 나타나는 이질적인 질환으로, 세부 아형을 구분하고자 하는 연구들이 시행되어 왔으며, 대표적으로 호흡기 증상이 있는 군과 그렇지 않은 군으로 나뉜다. 두 유형은 서로 다른 공황발작의 유형을 보이며 각기 다른 약물에 치료적 반응을 나타낸다. 또한 전자에서 이산화탄소에 대한 민감도가 높고 공황장애의 가족력도 더 높아, 각 유형 간 서로 다른 병태생리가 존재할 가능성을 나타내고 있다.<sup>55,56)</sup> Pattyn 등<sup>57)</sup>의 연구에서는, 공황장애를 인지-자율신경계 유형(cognitive-autonomic subtype), 자율신경계 유형(autonomic subtype), 비특이성 유형(asppecific subtype)으로 나누었으며, 이 중 전자의 두 유형에서 동반질환이나 자살 시도 면에서 비특이성 유형과 차이가 있다고 보고하였다. 자살 시도는 뇌척수액의 세로토닌 대사물의 농도 저하와 관련성을 보이는 만큼,<sup>58)</sup> 이러한 특정 유형에서 BDNF 농도 또한 차이가 있을 것으로 추정해 볼 수 있다. 따라서 증상군에 따른 BDNF 농도를 측정하는 연구들이 추가로 필요할 것이다.

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, BDNF 농도의 측정이 횡단적으로 이루어졌기 때문에 시간 경과에 따른 변화를 관찰할 수 없었다. 따라서 향후 장기 종단연구를 통해 공황장애에서의 BDNF 농도변화를 살펴볼 필요가 있다. 둘째, 본 연구에서는 선행연구를 기반으로 하여 보다 정확한 BDNF를 측정하기 위해 혈장 BDNF를 측정하였지만, 여전히 어떤 종류의 검체가 보다 정확히 정신질환의 병태생리를 반영할 것인가에 대한 논란은 남아 있다. 따라서 혈장, 혈청, 혈소판 등 다양한 BDNF를 대상으로 한 추가적 연구가 필요하다. 그럼에도 본 연구는, 공황장애에서 최초로 증상이 비교적 심한 다수의 환자들을 대상으로 혈장에서의 BDNF를 측정하여 정상 대조군과의 차이를 관찰하였다는 데 의의가 있다고 하겠다. 추후 공황장애의 병태생리를 밝히기 위해 정립된 연구방법을 사용한 장기 추적 연구들이 추가적으로 시행되어야 할 것이다.

## 결 론

공황장애 환자의 혈장 BDNF는 정상인에 비해서 유의미하게 낮은 결과를 나타내었다(공황장애 환자군 192.50 pg/mL, 정상 대조군 693.75 pg/mL,  $t=8.838$ ,  $p<0.001$ ). 이는 BDNF가 공황장애의 병태생리에 관련이 있음을 시사한다.

**중심 단어 :** 뇌유래신경영양인자 · 신경성장인자 · 공황장애.

## Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
- 2) Katon WJ. Clinical practice. Panic disorder. N Engl J Med 2006; 354:2360-2367.
- 3) Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, Hahn SR, Williams JB, deGruy FV 3rd, et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study. JAMA 1995;274:1511-1517.
- 4) Markowitz JS, Weissman MM, Ouellette R, Lish JD, Klerman GL. Quality of life in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1989;46:984-992.
- 5) Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD, Katon WJ. Psychiatric diagnoses, sexual and physical victimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. Psychol Med 1995;25:1259-1267.
- 6) Katon WJ, Buchwald DS, Simon GE, Russo JE, Mease PJ. Psychiatric illness in patients with chronic fatigue and those with rheumatoid arthritis. J Gen Intern Med 1991;6:277-285.
- 7) Coryell W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder. A comparison with primary unipolar depression. Arch Gen Psychiatry 1982;39:701-703.
- 8) Zane RD, McAfee AT, Sherburne S, Billeter G, Barsky A. Panic disorder and emergency services utilization. Acad Emerg Med 2003; 10:1065-1069.
- 9) Rubin HC, Rapaport MH, Levine B, Gladys JK, Rabin A, Auerbach M, et al. Quality of well being in panic disorder: the assessment of psychiatric and general disability. J Affect Disord 2000;57:217-221.
- 10) Nesse RM, Cameron OG, Curtis GC, McCann DS, Huber-Smith MJ. Adrenergic function in patients with panic anxiety. Arch Gen Psychiatry 1984;41:771-776.
- 11) Maddock RJ, Carter CS, Magliozzi JR, Gietzen DW. Evidence that decreased function of lymphocyte beta adrenoreceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agoraphobia. Am J Psychiatry 1993;150:1219-1225.
- 12) Maddock RJ, Gietzen DW, Goodman TA. Decreased lymphocyte beta-adrenoreceptor function correlates with less agoraphobia and better outcome in panic disorder. J Affect Disord 1993;29:27-32.
- 13) Kent JM, Coplan JD, Gorman JM. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. Biol Psychiatry 1998;44:812-824.
- 14) Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:306-317.
- 15) Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Norman RG, Cole R, et al. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. Am J Psychiatry 1997;154:1557-1565.
- 16) Pavlov PI. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Ann Neurosci 2010;17:136-141.
- 17) Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. Psychiatry Res 1993;46:89-103.
- 18) Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Ohta K, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. Neurosci Lett 2006;401:1-5.
- 19) Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. Neurosci Lett

- 2009;466:139-143.
- 20) Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, Jeong HY, Lee BH, Lee HJ, et al. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1824-1828.
- 21) Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:381-386.
- 22) Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109:143-148.
- 23) Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54:70-75.
- 24) Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:1169-1180.
- 25) Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007;101:239-244.
- 26) Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:78-85.
- 27) David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62:479-493.
- 28) Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 2006;314:140-143.
- 29) Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord* 2010;122:174-178.
- 30) Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 2001;15:1748-1757.
- 31) Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539-7547.
- 32) Suliman S, Hemmings SM, Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front Integr Neurosci* 2013;7:55.
- 33) Kobayashi K, Shimizu E, Hashimoto K, Mitsumori M, Koike K, Okamura N, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:658-663.
- 34) Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kamabayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002;87:728-734.
- 35) Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu M, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, et al. Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein Expr Purif* 1995;6:465-471.
- 36) Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37:1553-1561.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Kim JB. Development of the Korean version of the Panic Disorder Severity Scale. *Korean J Psychopathol* 2001;10:140-151.
- 40) Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 1987;20:97-105.
- 41) Chambless DL, Caputo GC, Bright P, Gallagher R. Assessment of fear of fear in agoraphobics: the body sensations questionnaire and the agoraphobic cognitions questionnaire. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:1090-1097.
- 42) Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
- 43) Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2008;105:279-283.
- 44) Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res* 1996;709:122-301.
- 45) Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-295.
- 46) Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313-1317.
- 47) Göğçegöz Gül I, Eryılmaz G, Ozten E, Hızlı Sayar G. Decreased mean platelet volume in panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1665-1669.
- 48) Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004;27:589-594.
- 49) Brindle PK, Montminy MR. The CREB family of transcription activators. *Curr Opin Genet Dev* 1992;2:199-204.
- 50) Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996;16:2365-2372.
- 51) Asberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:158-181.
- 52) Kasper S, Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:307-321.
- 53) Van Der Kolk BA. The psychobiology and psychopharmacology of PTSD. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:S49-S64.
- 54) Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:697-710.
- 55) Briggs AC, Stretch DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. *Br J Psychiatry* 1993;163:201-209.
- 56) Freire RC, Perna G, Nardi AE. Panic disorder respiratory subtype: psychopathology, laboratory challenge tests, and response to treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2010;18:220-229.
- 57) Pattn T, Van Den Eede F, Lamers F, Veltman D, Sabbe BG, Penninx BW. Identifying panic disorder subtypes using factor mixture modeling. *Depress Anxiety* 2015;32:509-517.
- 58) Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:181-189.