

## 우울증 쥐 모델에서 염증성 장질환의 재활성화

### Reactivation of Inflammatory Bowel Disease in a Mouse Model of Depression. (Gastroenterology 2009;136:2280-2288)

**요약:** 염증성 장질환 환자들에서 우울증은 흔히 동반되지 만, 염증성 장질환의 병인에 있어 우울증의 역할은 명확하지 않다. 이번 연구는 쥐의 만성 장질환 모델에서 우울증의 발생이 장염의 급성 악화를 초래하는지 여부를 조사하였다. Dextran sulfate sodium (DSS) 장염 모델과 dinitrobenzene-sulfonic acid (DNBS) 장염 모델을 통해 쥐의 만성 장질환을 유발한 후 관해기 상태로 유지하다가 우울증을 유발하였다. 우울증의 유발은 장염을 재활성화시켰고 이는 염증의 지표인 CRP, MPO 상승과 친염증성 사이토카인인 IL-6, IL-1 $\beta$  상승을 초래하였다. 우울증의 유발은 대식세포에서 분비되는 친염증성 사이토카인의 콜린성 억제(cholinergic inhibition) 장애와 연관이 있었고, 이는 대식세포 내의 nicotinic acetylcholine receptor의  $\alpha 7$  subunit ( $\alpha 7$ nAChR)에 의해 매개되었다. 우울증 쥐에서 분리된 대식세포는 LPS 자극에 대해 항진된 친염증성 사이토카인 분비를 보였다. 항우울제 desmethyylimipramine (DMI) 전처치는 우울증으로 유발되는 장염의 재활성화를 예방하였고, 친염증성 사이토카인 분비를 정상화시켰다.

결론으로 우울증은  $\alpha 7$ nAChR를 통해 관해기의 만성 장염을 재활성화시킨다. 염증성 장질환 환자에서 우울증 징후에 대한 세심한 관찰이 필요하며 우울증 치료가 염증의 재활성화를 예방할 수 있음을 뒷받침하며,  $\alpha 7$ nAChR agonist가 항우울제 투여없이도 이런 효과를 가져올 수 있겠다.

**해설:** 크론병과 궤양성 대장염으로 대표되는 염증성 장질환(Inflammatory bowel disease, IBD)은 복합적인 발병기전을 가지며 재발을 특징으로 하는 만성 장질환으로 소아와 젊은 성인에 발병할 경우 인생의 가장 중요한 시기에 영향을 미친다. 최근의 임상 연구들은 크론병의 재발률을 10-60%, 궤양성 대장염의 재발률을 11-90%로 보고하고 있으며,<sup>1</sup> 감염, NSAIDs 복용, 스트레스, 니코틴 등이 재발을 유발하는 요인으로 알려져 있다. 우울증은 유전적, 환경적, 정신적 요인에 의해 발생하는데 최근 과민성 장증후군, 염증성 장질환, 허혈성 심질환같은 다양한 임상 질환과 연관이 있음이 알려졌다. 최근 Manitoba IBD 코호트에서 시행된 연구에 의하면 염증성 장질환 환자들은 정상인에 비해 일생 동안 우울증으로 진단받을 가능성이 높았다(OR 2.2).<sup>2</sup> 우울

증과 여러 질환과의 연관성에 대해 두 가지 가설이 있는데, 첫째, 우울증과 염증에 대한 감수성 사이에 강한 연관성이 있으며 둘째, 우울증은 부교감신경기능 장애를 동반한 자율신경불균형을 유발한다는 것이다. 저자들은 최근 시행된 다른 연구를 통해 쥐의 대장염에서 미주신경 활성화가 급성 염증을 억제한다는 것을 보고하였으며, 또한 우울양 행동(depressive-like behavior)이 장관의 대식세포 내의 니코틴 수용체를 통한 미주신경의 염증 억제작용을 저해함으로써 급성 장염을 심화시킨다는 것을 증명하였다.<sup>3</sup> 이번 연구에서 저자들은 우울증의 발생이 염증성 장질환의 급성 재발을 초래하는 지 여부를 확인하였다.<sup>4</sup> 만성 염증성 장질환의 자연 경과와 유사하도록 DSS 장염 모델과 DNBS 장염 모델을 유발한 후 관해기로 유지하다가 두 가지 방법(olfactory bulbectomy 또는 reserpine intraventricular injection)을 통해 우울증을 유발하였다. 우울증이 유발된 쥐들은 장염이 심해졌고 염증 지표인 CRP, MPO 상승을 보였으며 친염증성 사이토카인의 분비도 항진되었다. 항우울제인 DMI로 전처치를 시행할 경우, 우울증으로 유발된 장염의 재활성화가 예방되는 효과를 보여 우울증이 장염의 재활성화를 유발한다는 것을 입증하였다. 항우울제는 우울증이 유발되지 않은 경우에는 장관의 염증에 영향을 미치지 않았다. 대식세포는 염증반응의 중요한 요소로 친염증성 사이토카인을 분비하며 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)는 동물과 사람의 장관 및 대식세포에 존재한다. 우울증 쥐로부터 분리된 복강 내 대식세포는 LPS 자극에 대한 감수성이 항진되어 친염증성 사이토카인의 분비를 증가시켰다. 저자들은 우울증의 장염 활성화 기전에 대식세포 내의  $\alpha 7$ nAChR가 중요한 역할을 수행함을 제시하였는데 즉, 우울증이 유발될 경우  $\alpha 7$ nAChR를 통한 미주신경의 친염증성 사이토카인 분비 억제 기능이 장애를 받음으로써 대식세포의 LPS 자극에 대한 감수성이 증가하고 염증이 재활성화된다는 점이다. 또한 부교감신경의 장애에 따른 미주신경 활성화도 감소는 림프구 이동을 변화시키고 장관 내 비만세포의 수를 변화시켜 장염 재활성의 중증도 변화에 기여하였다. 흥미로운 점은 스트레스로 인한 장염의 재활성화 기전과는 달리 우울증으로 인한 장염의 재활성화 기전에 장관의 방어막 기능은 연관이 없었다.

최근의 연구들은 우울증과 염증성 질환들 간에 부적절한

면역조절작용 등의 공동 기전이 존재할 것이란 점을 제시하고 있다.<sup>3,5</sup> 실제로 전향 연구에서 크론병 환자들 중 우울증이 있을 경우 infliximab 치료로 관해 획득이 어려웠으며<sup>6</sup> 우울증은 약제 순응도를 감소시키고 이 역시 질환의 경과에 영향을 미친다. 저자들의 이번 연구는 우울증이 장관의 염증을 악화시킨다는 전임상적 증거를 제시하였으며 이의 기전으로 콜린성 항염증 경로를 제시하였다. 일반적으로 소화기 의사들은 염증성 장질환 환자들의 우울증을 감지하고 치료할 준비가 되어 있지 않으나, 우울증을 스크리닝하는 짧은 설문 시스템이 마련된다면 환자들의 우울증을 조기에 진단하여 정신과 전문의와 함께 치료함으로써 질환의 경과를 호전시킬 가능성이 있다. 과민성 장증후군 환자들에서 우울증의 치료가 도움이 된 것처럼 실제로 우울증의 치료가 장관의 염증에 영향을 미치지 못할지라도 환자들의 삶의 질을 향상시킬 수는 있겠다. 최근의 유럽 크론병 치료 가이드라인<sup>7</sup>에도 불안과 우울증을 확인하고 필요 시 적절한 치료를 하라는 권유가 포함되었음을 상기하여 염증성 장질환 환자를 치료할 때 우울증 행동에 대한 면밀한 관찰이 필요하다.

(정리: 인제의대 서울백병원 내과학교실 김유선)

## 참고문헌

1. Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:507-515.
2. Walker JR, Ediger JP, Graff LA, et al. The Manitoba IBD Cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1989-1997.
3. Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008;118:2209-2218.
4. Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009;136:2280-2288.
5. Rook GA, Lowry CA. The hygiene hypothesis and psychiatric disorders. *Trends Immunol* 2008;29:150-158.
6. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, et al. The impact of major depressive disorder on the short-and long term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:101-110.
7. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(suppl 1):S36-S58.