

강박장애 환자에서의 안와전두피질 용적의 2년 추적 연구

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 정신과학교실,¹ 분당서울대학교병원 정신과학교실²

김성년¹ · 강도형¹ · 유소영¹ · 노규식¹ · 장준환¹ · 최정석¹ · 하태현² · 권준수¹

2 Year Follow-Up Study of Orbitofrontal Cortex Volume in Obsessive Compulsive Disorder

Sung Nyun Kim, MD¹, Do-Hyung Kang, MD¹, So Young Yoo, MD¹, Kyu Sik Roh, MD, PhD¹, Joon-Hwan Chang, MD¹, Jung-Seok Choi, MD¹, Tae Hyon Ha, MD, PhD² and Jun Soo Kwon, MD, PhD¹

Department of Neuropsychiatry¹, Seoul National University, College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Department of Neuropsychiatry², Seoul National University, College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

ABSTRACT

Objective : This study was designed to examine the volumetric abnormality of orbitofrontal cortex (OFC) and its change after 2 years of pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder (OCD) patients.

Method : Volumetric magnetic resonance imaging studies were conducted in 15 OCD patients and 13 normal volunteers. For 2 years, all patients took at least one serotonin reuptake inhibitor and atypical antipsychotics were used as an augmentation therapy in most patients. The follow-up MRI studies were conducted after the pharmacotherapy and OFC volumes were measured by the manual region of interest method.

Results : Bilateral OFC volumes of 15 OCD patients were significantly greater than those of the normal volunteers before the treatment. After 2 years of the treatment, significant decrease was observed in bilateral OFC volumes of OCD patients to the extent that left OFC volume of OCD patients was not different from that of the normal volunteers.

Conclusion : This finding suggests that OFC is directly related to the pathophysiology of obsessive compulsive disorder. (Anxiety and Mood 2006;2(2):94-100)

KEY WORDS : MRI · OCD · Orbitofrontal cortex · Pharmacotherapy.

서 론

강박장애(obsessive compulsive disorder, OCD)는 유병률이 2%에서 3%에 이르는 비교적 흔한 질병이며,¹ 이환된 환자로 하여금 사회적 기능저하를 일으키고 만성적인 경과를 밝게 한다.² 치료방법에는 인지치료나 수술적 방법도 포함되지만 가장 흔하게 사용되는 방법은 세로토닌 재흡수 차단제(serotonin reuptake inhibitor, SRI)를 이용하는 약

접수일자 : 2006년 10월 12일 / 심사완료 : 2006년 10월 18일

Address for correspondence

Jun Soo Kwon, M.D., Ph.D., Department of Neuropsychiatry, Seoul National University, College of Medicine, 28 Yeongeon, Jongno-gu, Seoul 100-744, Korea
Tel : +82.2-2072-2972, Fax : +82.2-747-9063

E-mail : kwonjs@plaza.snu.ac.kr

위 연구는 21세기프론티어연구개발사업인 뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단의 연구비 지원(M103KV010021-06K2201-01210)에 의해 수행되었습니다.

물치료이며, SRI를 중심으로 하는 강박장애의 약물치료는 많은 연구와 임상적 경험으로 그 효능이 입증되어 있다.³

강박장애의 병태생리학적 원인은 명확히 밝혀져 있지 않지만, 많은 기능적 뇌영상 연구의 결과들은 전두-선조체-시상(fronto-striatal-thalamic) 회로의 이상이 강박장애의 병태 생리와 연관이 있다는 증거들을 제시하고 있다. 일련의 연구들은 안와전두피질(orbito-frontal cortex, 이하 OFC)과 피질하 영역의 대사율 혹은 혈류량이 기저상태,^{4,5} 혹은 증상 유발 상태 등에서⁶⁻⁸ 정상군에 비해 모두 증가된 소견들을 보였다. 또한 이러한 대사율이나 혈류량의 증가가 약물치료나 인지행동치료 후 감소하는 결과들이 보고되었다.⁹⁻¹¹ 그중에서도 안와전두피질은 상기와 같이 기능성 뇌영상 연구를 이용한 강박장애 연구들에서 가장 일관되게 이상이 보고된 부위이다. 이전의 동물실험에서 안와전두피질의 손상

은 affective shifting의 장애를 가져와 자극과 연관된 보상과 벌이 바뀌는 것에 적절한 반응을 보이지 못한다는 사실이 알려졌으며,¹² 인간에서도 비슷하게 ‘reverse learning’과 안와전두피질의 기능이 연관되어 있다는 것이 보고되었다.¹³ Cavallaro 등¹⁴은 강박장애 환자에서 보상이나 벌과 직접적으로 연관된 기능의 수행이 안와전두피질의 영역과 연관되어 있다고 주장하였다. 또한, 강박장애 치료에 효과적인 약물은 안와전두피질의 세로토닌 자가 수용체(serotonin auto-receptor)의 탈감작화(desensitization)와 연관됨이 알려졌다.¹⁵ 이와 같은 연구들은 안와전두피질이 강박장애의 병리와 직접적으로 연관되는 뇌영역의 일부라는 주장의 근거가 되고 있다.

그러나, 이와 같이 비교적 일관된 강박장애에서의 안와전두피질에 관한 기능적 뇌영상 연구의 결과들과는 달리, 자기공명영상을 이용한 용적 혹은 형태학적 연구(morphometry study)는 일관되지 않은 결과들을 보고하고 있다. 우선 안와전두피질에 대한 용적 및 형태학적 연구는 그 수가 많지 않으며, 각 연구마다 상이한 결과들을 보고하고 있다. Szeszko 등¹⁶은 자기공명영상을 이용하여 강박장애 환자군에서 유의하게 감소된 양측 안와전두피질 용적을 보고하였고 저자들은 이를 퇴행성 병리과정을 나타내는 것으로 해석하였다. 그러나 화소 기반형태분석(voxel based morphometry, VBM)을 이용한 한 연구에서는 좌측 안와전두피질의 용적 증가를 보고하였고,¹⁷ 저자가 소속된 연구진에서도 VBM을 이용한 연구에서 안와전두피질의 용적증가를 보고하였다.¹⁸

이와 같은 배경에서, 형태학적 뇌영상 연구와 강박장애의 치료와의 관련성에 대한 연구는 안와전두피질이 강박장애에서 가지는 기능과 역할을 이해하는데 도움이 될 것이다. 그러나 현재까지 연구자가 아는 한, 치료 전후의 안와전두피질의 용적 변화에 대한 연구는 보고되지 않았다. 이 연구에서는 강박장애 환자에서의 안와전두피질의 이상과 시간의 경과에 따른 안와전두피질의 용적 변화를 알아보기 위하여 2년간의 간격을 두고 강박장애 환자군과 정상 대조군에서 촬영한 자기공명영상을 이용하여, 안와전두피질의 관심영역을 수기로 구획하여 용적을 비교하는(region of interest) 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

연구 대상

강박장애 환자 15명과 정상인 13명의 총 28명을 대상으로 하였다. 강박장애 환자는 서울대학교병원 신경정신과 강박증 클리닉을 내원한 환자들 중에서 15명이 모집되었다. 이

들은 모두 DSM-IV의 진단기준을 의거, DSM-IV를 위한 구조화 임상면접(Structured Clinical Interview for DSM-IV(SCID))의 한국어판¹⁹을 통해 진단되었고 다른 1축 진단을 가지고 있지 않았다. 정상 대조군은 신문광고를 통해 13명이 모집되었으며 SCID를 통해 1축 진단에 해당되지 않는 사람들을 대상으로 하였다. 15명의 강박장애 환자와 13명의 정상대조군의 인구학적, 임상적 변인은 Table 1과 같다.

강박장애 환자군의 나이는 첫 번째 MRI 촬영을 했을 때를 기준으로 27.87±6.41세였고, 정상대조군은 29.31±5.52세였다. 환자군과 정상 대조군은 성별, IQ, 사회경제상태(SES),²⁰ 첫 MRI 촬영시의 나이, MRI 촬영 사이의 간격에서 유의한 차이가 없었다. 다만 교육 년수에서는 유의한 차이가 있었다(p=0.007). 15명의 환자군과 13명의 대조군은 모두 Modified Annette Handedness Scale²¹로 손잡이를 평가했는데, 28명 전원 오른손잡이었다.

강박장애 환자군의 평균 발병연령은 19.20±5.61세였고, 평균 유병기간은 8.62±6.04년이었다. 강박장애 증상의 정도를 평가하기 위하여 예일 브라운 강박척도(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(이하 YBOCS))를 사용하였다. 평가한 증상의 정도는 10개 항목 점수의 합산을 이용하였다. 15명의 강박장애 환자에서 첫 MRI 촬영시의 YBOCS점수는 23.86±6.27점이었다.

약 2년 간의 약물치료 기간 이후 두 번째 MRI를 촬영하였다. 강박장애 환자군의 평균 MRI 간격 일수는 839.60±173.28일이었다. 15명의 강박장애 환자의 MRI는 모두 치료 전후의 안와전두피질 용적 분석에 포함되었으나, 3명의 환자는 2년 후 YBOCS 점수가 누락되었기 때문에 안와전두피질 용적과 강박증상 정도와의 분석에 포함되지 않았다. 나머지 12명에서 측정된 치료기간 이후의 YBOCS 점수는 평균 13.91±10.13점이었다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects

	OCD group (n=15)	Control group (n=13)	p value
Sex (male/female)	11/4	9/4	0.817
Education [†]	14.40 (1.84)	16.31 (1.54)	0.007*
IQ	108.36 (10.49)	115.92 (10.91)	0.078
SES	3.20 (0.67)	2.77 (0.72)	0.116
Age at Baseline MRI	27.87 (6.41)	29.31 (5.52)	0.533
Interval of MRI [†]	839.60 (173.28)	799.00 (88.76)	0.453
Age of onset	19.20 (5.61)		
Duration of illness [†]	8.62 (6.04)		
Baseline YBOCS	23.86 (6.27)		
Followup YBOCS [§]	13.91 (10.13)		

* : F=2.93, p<0.05

† : 단위 (일), ‡ : 단위 (년), § : n=12

추적 관찰 기간동안 강박장애 환자들은 모두 적어도 한 가지 이상의 세로토닌 재흡수 차단제를 포함한 약물치료를 받았다(Fluoxetine 3명, Fluvoxamine 3명, Paroxetine 3명, Sertraline 6명). 약물의 용량은 임상적인 증상에 따라 임상가의 판단에 따라 조절하였다. 환자들의 대부분은 병용요법으로 비정형 항 정신병 약물을 투여 받았다(Olanzapine 1명, Risperidone 7명, Quetiapine 3명). 모든 강박장애 환자들은 다양한 약물치료의 기왕력이 있었다.

뇌 자기공명영상 촬영

서울대학교병원 진단방사선과의 1.5-Tesla 장비(GE, USA ; Siemens, Germany)에서 Spoiled gradient recalled(SGGR) 방법을 이용하여 1.5 mm두께의 연속된 124 장의 시상면(sagittal images)을 얻었다. 이 방법은 회질과 백질의 대비가 좋은 것으로 알려져 있다.²² SGGR parameter는 다음과 같았다 ; Time Repetition(TR) 14.4 ms ; Time Echo(TE) 5.5 ms ; 1 repetition ; Flip angle 20° ; acquisition matrix, 256×256 ; FOV(field of view), 210 mm. 환자군과 대조군의 모든 자기공명영상은 진단방사선과 전문의가 판독하였으며 눈으로 확인 가능한 구조적 이상은 없었다.

뇌자기공명영상의 분석

자기공명영상 장비에서 촬영된 영상 파일을 PACS를 통해 영상처리를 위한 개인용 컴퓨터로 이동시켰다. 영상 파일의 처리는 ANALYZE 5.0 소프트웨어(Mayo clinic, USA)를 이용하였다. 먼저 DICOM 형식의 영상 파일을 ANALYZE 형식의 3차원 파일로 변환한 후, 해부학적 위치의 표준화를 위한 영상의 재배열(realignment)을 시행하였다. 이 과정에서 관상면(coronal plane)과 횡단면(transverse pl-

ane)에서는 대뇌세로름새(longitudinal cerebral fissure)가 수직선에 정렬되도록 하였고, 시상면(sagittal plane)에서는 전교련(anterior commissure)과 후교련 (posterior commissure)을 잇는 선에 평행하게 정렬되도록 하였다.

반자동의 영역확장(region growing) 기법을 이용하여 두개골이 제거된 뇌 영상을 추출한 후, Fuzzy C-means 알고리즘²³을 이용하여 뇌 조직을 회질, 백질 및 뇌척수액으로 분리한 다음, 각각의 전체 용적을 계산하였고, 이들 세 변인의 총합을 두개골 내 용적(intracranial volume)으로 정의하였다.

안와전두피질 구역의 계측

안와전두피질의 관심영역은 3차원 T1 영상의 관상면에서 다음의 정의에 입각하여 회질 만을 에워싸는 경계선을 그리는 방법으로 구획되었고(Fig. 1), 이들은 파일 형태로 저장되어 관심영역의 용적을 산출하는 데 이용되었다.

안와전두피질의 구역 정의(Fig. 1)

안와전두피질 구역의 정의는 본 연구자가 포함된 연구진이 이전에 발표한 바 있는 논문²⁴에 정의된 것²⁴을 참조하였고 약간의 변경을 하였다.²⁵ 이 연구에서 구역의 정의가 변경된 내용은 구체적으로 다음과 같았다. 안와전두피질의 관심영역에는 안와전두이랑 뿐 아니라 곧은 이랑(straight sulcus) 전체와 띠고랑(cingulate sulcus) 아래쪽의 내측 전두피질 일부를 포함하도록 정의하였다. 이에 따라 바깥쪽 경계는 앞부분에서는 전두변경고랑(frontomarginal sulcus), 중간부분에서는 외안와고랑(lateral orbitofrontal sulcus), 뒷부분에서는 섬돌레고랑(circular sulcus of insula)으로 하였다. 안쪽 경계는 상부리고랑(superior rostral sulcus)의 최심점(deepest point ; 고랑의 중단부에서는 그 연장

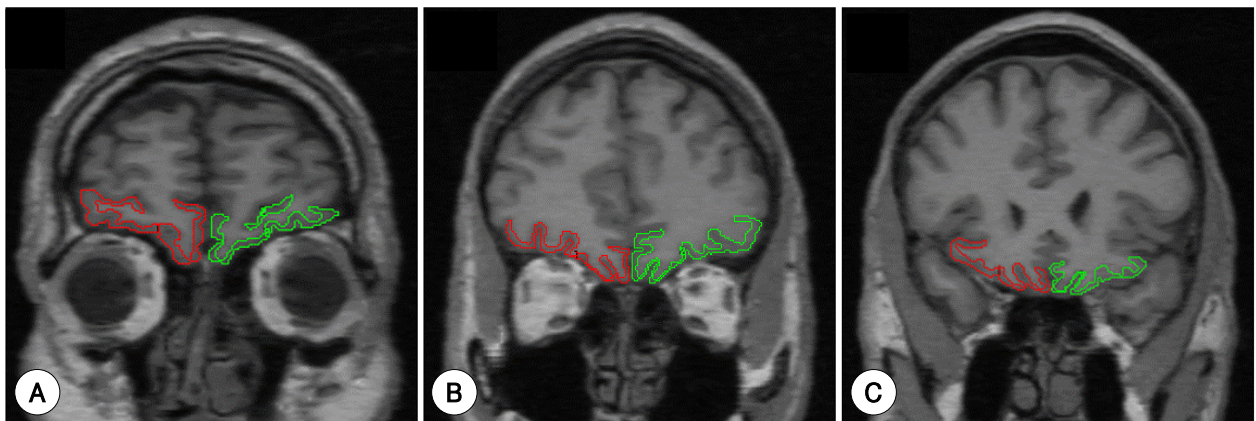


Fig. 1. Delineation of the orbitofrontal cortex region of interest.

A : Anterior portion of OFC is visualized in coronal plane, B : Intermediate portion of OFC is visualized in coronal plane, C : Posterior portion of OFC is visualized in coronal plane.

선)으로 하였다. 앞쪽 경계는 전두극 앞쪽 끝으로 하였고, 뒤쪽 경계는 안와전두피질의 돌출선이 사라지는 점으로 하였다. 이전 연구²⁵에서는 안쪽경계가 상부리고랑의 최심점, 상부리 고랑의 최심점의 연장선, 띠고랑의 하내측 끝점으로 정의되었으나, 상부리 고랑과 띠고랑의 경계부위에서의 불명확성을 감소시키기 위해 이번 연구에서는 안쪽 경계를 상부리 고랑의 최심점으로 하였고, 뒤쪽으로 가면서 상부리 고랑이 중단되는 지점부터는 상부리 고랑의 최심점의 연장선으로 보다 단순화하였다.

관심영역은 모두 관상면에서 그려졌으며 원칙적으로 고랑의 최심점을 경계로 하였고, 경우에 따라 가상면을 이용하기도 하였다. 정의된 고랑이 이분화되어 이중으로 보이는 부분에서는 보다 우세한 고랑의 최심점을 택하였다. 또한 앞쪽에서 뒤쪽으로 가면서 기준이 되는 고랑이 다른 기준 고랑과 겹쳐서 나타나는 경우에는 외 안와고랑을 주된 기준으로 삼았고, 외 안와고랑이 분명치 않은 부분에서는 전두변 경고랑, 뒤쪽으로는 섬돌레 고랑이 명확해 지는 곳에서 기준을 이동하였다.

결과분석

약물치료 기간 전 기저치에서의 안와전두피질 용적은 두개골 내 용적을 공변량으로 하여 진단군간 차이를 공분산분석(ANCOVA)를 이용하여 비교하였다. 약물치료 기간 후에는 2년 후의 두개골 내 용적을 공변량으로 하여 같은 방법으로 비교하였다. 2년간의 약물치료 기간 전후로 시간과 진단군의 영향을 살펴보기 위하여 진단군을 개체간 요인으로, 시간(MRI 촬영 간격)을 개체 내 요인으로 하고, 기저치에서의 두개골 내 용적을 공변량으로 하여 반복측정 공분산분석(repeated measure ANCOVA)을 이용하여 분석하였다.

치료기간 전과 치료기간 후에서 안와전두피질의 용적과 YBOCS 점수의 상관관계를 살펴보기 위해 Pearson 상관분석을 이용하였다. 12명의 강박장애 환자에서 치료기간 전후의 증상변화를 알아보기 위해 대응 표본 T 검정(Paired T test)을 이용하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였으며, 모든 통계 분석은 Window용 SPSS 12.0(SPSS Inc., Chicago)를 사용하였다.

연구 결과

신뢰도 측정

본 연구에서 정의된 안와전두피질의 신뢰도를 측정하기 위하여, 무작위로 추출한 10장의 MRI 영상에서의 두 연구자의 intraclass correlation coefficients를 확인하였으며

우측 안와전두피질(0.823), 좌측 안와전두피질(0.823)에서 비교적 높은 신뢰도를 나타내었다. 검사-재검사 신뢰도를 측정하기 위하여 모든 관심영역의 수기 구획이 끝난 후 무작위로 8장의 MRI 영상을 추출하여 재구획 한 후, 이전 측정결과와 비교하였다. 이때 우측 안와전두피질은 0.918, 좌측 안와전두피질은 0.906으로 높은 신뢰도를 나타내었다.

치료기간 전(기저치) 진단군 간 안와전두피질 용적 비교

두개골 내 용적을 공변량으로 한 공분산 분석에서 우측 안와전두피질과 좌측 안와전두피질의 용적은 모두 진단군 간 유의한 차이를 나타내었다(우측 $F=18.11$, $p < 0.001$, 좌측 $F=15.56$, $p=0.001$). 치료기간 전 우측 안와전두피질의 평균용적은 강박장애 환자군에서 $16.36 \text{ cc} \pm 2.14$, 정상 대조군에서 $12.93 \text{ cc} \pm 1.16$ 이었고 좌측 안와전두피질 평균 용적은 강박장애 환자군에서 $15.73 \text{ cc} \pm 1.77$, 정상 대조군에서 $12.97 \text{ cc} \pm 1.27$ 이었다(Figs. 2 and 3). 진단군 간 차이가 있었던 교육년수와 치료기간 전 안와전두피질 용적 사이에는 유의한 상관관계가 없었다.

2년 약물치료기간 후 진단군 간 안와전두피질 용적 비교

역시 2년 약물치료 기간 후의 두개골 내 용적을 공변량으로 한 공분산 분석을 시행하였다. 우측 안와전두피질의 용적은 여전히 진단군 간 유의한 차이를 나타내었으나($F=5.73$, $p=0.024$), 좌측 안와전두피질의 용적은 진단군 간 유의한 차이가 없었다($F=3.735$, $p=0.65$). 즉 우측 안와전두피질은 약물치료기간 전후를 통해 정상 대조군에 비해 유의한 차이가 지속된 것에 반하여, 정상 대조군에 비해 증가되어있던 좌측 안와전두피질의 용적은 2년간의 약물치료기간을 통해 그 차이가 사라졌다. 치료 기간 후의 우측 안와전두피질 평균용적은 강박장애 환자군에서 $15.35 \text{ cc} \pm 2.00$, 정상 대조군에서 $13.08 \text{ cc} \pm 1.23$ 이었고, 좌측 안와전두피질의 평균 용적은 강박장애 환자군에서 $14.63 \text{ cc} \pm 1.61$, 정상 대조군에서 $13.01 \text{ cc} \pm 0.67$ 이었다(Fig. 2 and 3).

안와전두피질 용적의 변화와 MRI 촬영간격*진단군 분석

두개골 내 용적을 공변량으로 한 안와전두피질 용적의 반복측정 공분산 분석에서 좌우측 모두 MRI 촬영 간격*진단군간 효과가 유의하였다(우측 $F=5.49$, $p=0.028$, 좌측 $F=4.69$, $p=0.040$). MRI 촬영 간격 자체는 용적 변화에 유의한 효과가 없었다.

안와전두피질 용적과 강박 증상 정도와의 관계

15명의 강박장애 환자군에서 YBOCS 점수는 치료기간

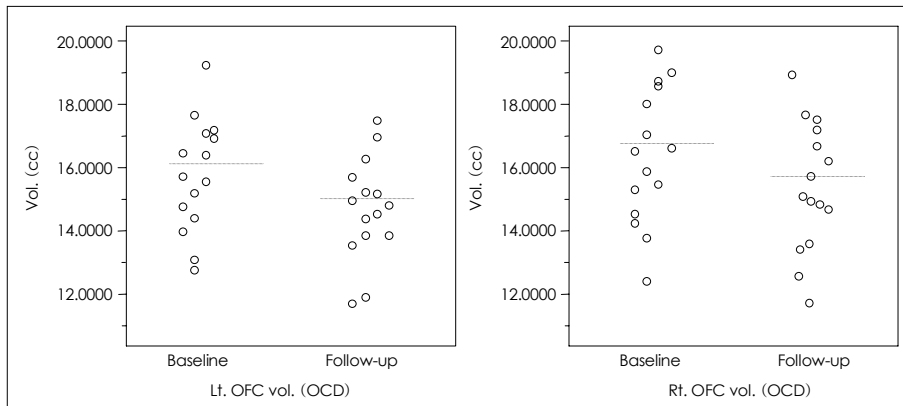


Fig. 2. OFC volume changes in OCD patients.

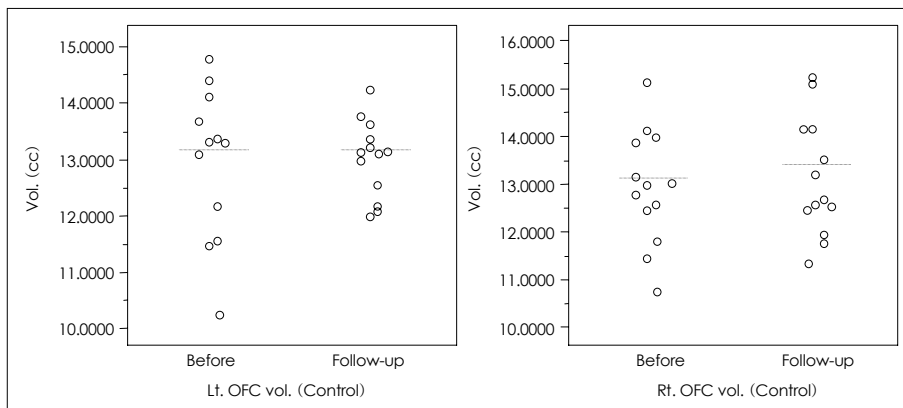


Fig. 3. OFC volume changes in normal control group.

전 평균 23.86 ± 6.27 점이었다. 치료기간 전, YBOCS 점수와 안와전두피질 용적은 양측 모두 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 2년간의 치료 후 YBOCS 점수를 얻을 수 있었던 12명의 강박장애 환자군에서 치료기간 전의 YBOCS 점수는 평균 23.08 ± 6.66 점이었고, 치료기간 후에는 평균 13.91 ± 10.13 점이었다. 치료기간 후의 YBOCS 점수와 치료기간 후 안와전두피질 용적은 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 다만 이 12명의 환자군에서 치료 전후의 YBOCS 점수는 paired T test를 통해 유의한 정도의 감소를 나타내었다($p=0.002$).

고 찰

이 연구의 목적은 치료기간 전과 후에서 강박장애 환자의 안와전두피질의 용적 변화를 관찰함으로써, 안와전두피질이 강박장애의 병태생리와 갖는 연관에 대해 좀 더 알아보고자 하는 것이었다. 본 연구는 강박장애 환자에서 치료 전후의 안와전두피질 영역의 용적변화를 비교한 것으로서는 최초의 연구이다. 본 연구에서는 약 2년간의 관찰 기간을 통해, 약물치료를 받는 강박장애 환자의 안와전두피질이 처음에

는 양측에서 확대되어 있다가, 2년 동안 점차 줄어들어 결국 좌측 안와전두피질의 용적은 정상대조군과의 유의한 차이가 사라지는 변화가 관찰되었다.

본 연구결과에서 치료기간 이전에 나타난 강박장애 환자의 안와전두피질의 용적 증가는, Valente 등¹⁷과 김재진 등¹⁸이 각각 19명과 25명의 강박장애 환자에서 화소기반형태 분석(VBM)을 이용하여 정상군과 비교한 연구에서 발표한 결과와 일치하는 것이다. 그러나, 앞에서 언급했던 바와 같이 안와전두피질의 형태학적 뇌영상 연구는 일관되지 않은 결과들이 보고되어 왔다. Riffkin 등은 18명의 강박장애 환자들에서 VBM과 수기구획법을 동시에 이용하여 정신분열증 환자군과 정상대조군에서의 차이를 비교한 후, 안와전두피질의 유의한 차이가 모든 군에서 없었다고 보고하였다.²⁶ 그러나, 이 연구에서는 안와전두피질의 구역을 전교련과 후교련을 잇는 선의 아래 부분으로 단순하게 정의하였으므로, 해부학적인 기준을 이용한 본 연구에서의 구역정의와 차이가 있다. 한편 Pujol 등은 72명의 강박장애 환자에서 역시 VBM을 이용하여 정상대조군에 비해 내측 안와전두피질 영역이 감소되어 있다고 보고하였다.²⁷ 그러나 이 연구에서는 공황장애, 범불안장애 등의 동반질환을 가진 환자들이 포

함되었고, 항정신병약물 치료를 받은 환자는 포함되지 않았다는 점에서 본 연구와 차이가 있다. Zald와 Kim은 안와전두피질이 세포구조적, 해부학적으로 매우 비균질적인 뇌 부위임을 언급하였고,^{28,29} 많은 연구들은 강박장애가 증상군, 발병 연령 등에서 다양한 집단이 모여있는 질환군임을 시사하고 있다. 즉 안와전두피질의 용적변화에 대한 이전의 연구들은 보고하는 결과들이 서로 상반되었을 뿐만아니라, 안와전두피질의 정의와 대상 환자군의 인구학적, 임상적 특징에서 다양했기 때문에, 단면적(cross-sectional) 용적비교 방법 만으로는 강박장애와 안와전두피질의 정확한 연관성을 설명하기 어려웠다.

반면, 본 연구에서는 단면적(cross-sectional) 용적비교 뿐만 아니라 2년간의 약물치료기간 전후의 안와전두피질 용적을 비교하여 용적의 유의한 감소를 관찰하였다. 이 변화는 시간을 나타내는 MRI 촬영 간격자체와는 유의한 연관이 없었으나, 시간*진단군은 그 효과가 유의하였다. 이 결과는 기능적 뇌영상학을 이용한 이전의 연구들에서 안와전두피질의 과활성화가 치료후에 정상화 되는 것을 밝힌 결과와 잘 일치하는 소견이다. Saxena 등은 강박장애 환자에서 양측 안와전두피질의 치료 전 대사 활성도가 paroxetine의 치료 효과와 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다.¹¹ 따라서 안와전두피질의 용적의 증가가 뇌영상 연구에서 확인된 과활성화와 대응되고, 치료기간 이후 과활성화가 정상화 되듯이 안와전두피질의 용적증가도 줄어든다는 것을 시사한다. 비록 안와전두피질은 아니지만 Gilbert 등³⁰은 21명의 소아 강박장애 환자의 연구에서 치료 전후로 시상(thalamus) 용적이 감소하며, 이는 증상의 호전과 연관이 있음을 보고하였다.

본 연구에서는, 치료전후에서 각 용적과 강박장애 증상 정도와의 연관성은 유의하게 밝혀내지 못하였기 때문에 용적의 변화가 치료 효과에 의한 것인지, 시간에 따른 효과인지 명확하게 말하기는 어렵다. 그러나 이전의 연구들을 고려하고, 본 연구에서 12명의 강박장애 환자군에서 치료기간 전후의 평균 YBOCS 점수가 감소한 점을 고려했을 때, 강박장애 환자에서 안와전두피질의 용적변화가 약물치료와 관련이 있을 가능성이 있다.

치료기간 후에는 좌측 안와전두피질 용적에서만 대조군과의 차이가 사라지고 우측 안와전두피질 용적은 여전히 커져 있는 결과의 의미는 명확하지 않다. 강박장애에 대한 이전 연구에서 대뇌 반구의 차이가 언급되거나, 치료전의 좌측 안와전두피질의 활성도가 약물치료 효과를 예측할 수 있다는 보고가 있었고,³¹ 약물치료에 증상호전이 있는 군에서 우측 안와전두피질의 뇌혈류량만이 감소함을 보고한 연구

도 있었다.¹¹ 그러나 본 연구에서 모든 환자들이 치료를 통해 관해상태에 도달한 것은 아니므로, 좌우 대뇌반구의 차이는 강박장애의 병태생리와 연관되는 것일 수도 있고, 치료효과와 증상상태와 연관될 수도 있을 것이다. 이 점에 대해서는 추후의 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점은 우선 15명의 강박장애 환자와 13명의 정상 대조군만을 대상으로 함으로써 연구대상의 숫자가 크지 않다는 점이다. 본 연구에서는 안와전두피질의 용적을 구할 때 수기구획법을 이용하였는데, Evans 등³²은 이 방법이 가장 정확한 방법으로 알려져 있기는 하지만, 많은 수의 대상군에서 연구하기에 어려움이 있음을 지적하고 있다. 다음으로 이 연구에서는 다양한 치료력을 가진 환자들이 연구에 포함되었고, 또한 관찰기간 동안 다양한 세로토닌 재흡수 차단제를 복용하였기 때문에 약물이 연구결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 더욱이 이 연구에서는 대부분의 환자들이 비정형 항정신병약물을 병용투여 받았는데, 비정형 항정신병약물은 세로토닌계와도 연관되기 때문에 본 연구의 결과에 교란 요인으로서 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 따라서 추후에는 이전 약물 복용력이 없는 강박장애 환자를 대상으로 하고, 좀 더 많은 환자를 포함한 연구를 통해, 본 연구의 결과를 재확인할 필요성이 있다. 그럼에도 불구하고, 본 연구는 강박장애에서 치료 전후의 안와전두피질의 용적을 비교하여, 기저상태에서 증가되어 있던 안와전두피질 용적이 치료기간 동안 변화하는 것을 처음으로 보고하였다는 점에서 의의가 있다.

결론적으로 본 연구에서는 강박장애 환자에서 확대되어 있는 안와전두피질이 장기간의 약물치료를 통해 특히 좌측에서 감소하여 정상대조군과 차이가 없어진다는 사실을 발견하였다. 이 결과는 이전 기능적 뇌영상학에서의 연구결과들을 강력하게 뒷받침하는 소견으로서, 안와전두피질이 강박장애의 병태생리와 직접적으로 연관되어 있음을 시사한다.

중심 단어 : MRI · 강박장애 · 안와전두피질 · 약물치료.

REFERENCES

1. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg CZ, Kalikow K et al. Obsessive compulsive disorder in adolescence: An epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:764-771.
2. Schruers K, Koning K, Luermans J, Haack MJ, Griez E. Obsessive-compulsive disorder: A critical review of therapeutic perspectives. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:261-271.
3. Pigott TA. Ocd: Where the serotonin selectivity story begins. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 6:11-20.
4. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*

- 1994;51:62-70.
5. Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D et al. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res* 1996;60:101-112.
 6. Baxter LR Jr., Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1560-1563.
 7. Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:518-523.
 8. Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:23-28.
 9. Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:840-848.
 10. Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:690-694.
 11. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:683-693.
 12. Rolls ET. The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1433-1443 (discussion).
 13. Fellows LK, Farah MJ. Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: Evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 2003;126:1830-1837.
 14. Cavallaro R, Cavedini P, Mistretta P, Bassi T, Angelone SM, Ubbiali A et al. Basal-cortico-frontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: A controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry* 2003;54:437-443.
 15. Bergqvist PB, Bouchard C, Blier P. Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:164-174.
 16. Szesko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:913-919.
 17. Valente AA Jr., Miguel EC, Castro CC, Amaro E Jr., Duran FL, Buchpiguel CA et al. Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 2005;58:479-487.
 18. Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH et al. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 2001;179:330-334.
 19. 한오수, 홍진표. DSM-IV의 제 1 축 장애의 구조화된 임상적 면담 SCID-I. *하나의학사*;2000.
 20. Hollingshead AB, Redlich FC. *Social class and mental illness: A community study*. New York: John Wiley and Sons;1958.
 21. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 1970;61:303-321.
 22. Reiss AL, Hennessey JG, Rubin M, Beach L, Abrams MT, Warsofsky IS et al. Reliability and validity of an algorithm for fuzzy tissue segmentation of mri. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:471-479.
 23. Phillips WE, 2nd, Velthuizen RP, Phuphanich S, Hall LO, Clarke LP, Silbiger ML. Application of fuzzy c-means segmentation technique for tissue differentiation in mr images of a hemorrhagic glioblastoma multiforme. *Magn Reson Imaging* 1995;13:277-290.
 24. Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Bailey JM et al. Human frontal cortex: An mri-based parcellation method. *Neuroimage* 1999;10:500-519.
 25. Kim JJ KJ, Kang DH. Frontal substructural abnormalities evaluated by the parcellation of mri in patients with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:998-1009.
 26. Riffkin J, Yucel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B, Olver J et al. A manual and automated mri study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: Comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;138:99-113.
 27. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:720-730.
 28. Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, i: Anatomy, neurocircuitry, and obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:125-138.
 29. Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, ii: Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:249-261.
 30. Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, Mac Master FP et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:449-456.
 31. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME et al. Fdg-pet predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998; 84:1-6.
 32. Evans A, Collins D, Holmes C. Brain mapping: the methods. In: Toga AW, Mazziotta JC. *Computational approaches to quantifying human neuroanatomical variability*. London, Academic Press;1996. p.343-361