

Dexamethasone抑制檢査의 精神科的 診斷價値에 關한 研究*

Utilization of Dexamethasone Suppression Test in Psychiatric Diagnosis*

서울大學校醫科大學 精神科學教室

鄭道彥 · 禹鍾仁 · 李定均

緒 論

憂鬱症 患者群中 일부에서 基礎 cortisol值가 올라가 있고 24時間中 分泌樣狀의 變化가 있다(Rubin and Mandell, 1966; Sachar et al, 1973)는 것은 이미 잘 알려진 事實들이다. 이에 대해 最近 10여년간 여러 研究者들이 關心을 기울여 종래에 Cushing症候群의 診斷에 유용하게 使用되어온 dexamethasone 抑制檢査(Liddle, 1960)를 憂鬱症 患者群에서 施行한 結果 일부 憂鬱症 患者들, 特히 內因性 憂鬱症으로 지정되어온 患者群에서 抑制檢査上의 異常이 있음을 發見하게 되었다. 즉 正常人에서는 dexamethasone投與後 24時間동안 cortisol值가 抑制된 상태로 유지되나 憂鬱症 患者에서는 잘 抑制되지 않아, 抵抗을 보이고 일단 抑制되더라도 投與後 24時間이 지나지 않은 狀態에서 抑制가 풀려 cortisol值가 다시 증가해 버리는 所見들을 特長적으로 보인다. (Carroll et al, 1968; Nuller and Ostroumova, 1980; Sachar, 1980). 그러나 二次性 憂鬱症 또는 非內因性 憂鬱症 및 기타 精神疾患에서는 抑制檢査의 異常이 나타나는 빈도가 낮다(Carroll et al., 1968; Brown et al., 1979; Schlessner et al., 1980; Carroll et al, 1980; Carroll et al, 1981).

따라서 이를 利用해서 우울증의 subtype들을 診斷分類하고 (Brown and Shucy, 1980) 治療效果를 判定하며 预后를 測定하려는 시도가 活發하게 進行되어 상당한 認定을 받고 있으며 (Brown et al, 1979) 精神科的 診斷 도구로서의 dexamethasone抑制檢査의 信賴度는 內科 영역의 臨床檢査와 동등한 수준이라고 主張되고 있다.

國內에서는 內科 영역에서 Cushing症候群診斷에 dexamethasone 抑制檢査가 이용되어 왔으나 精神科 영역에서는 이정태와 김종은(1982)의 연구 1편外에는 臨

床의 利用에 대한 시도가 報告된 바 없다.

저자들은 이에 精神科 영역에서 血中 cortisol基礎值 측정 및 dexamethasone抑制檢査가 갖는 임상적 意義를 檢討하기 위해서 우선 正常人 및 憂鬱症 患者에서 24時間中 cortisol分泌動態, dexamethasone投與에 의한 cortisol 分泌抑制樣狀, 臨床所見과 分泌抑制間의 연관 관계등을 中心으로 研究를 施行하여 그 結果를 報告하는 바이다.

研究對象 및 方法

對象은 1981年 11월부터 1982年 10月사이에 서울대 병원 神經精神科에 入院하였던 患者中 제반 臨床所見 및 檢査所見上 dexamethasone대사에 影響을 줄 수 있는 身體疾患, 檢査上 異常所見, 약물 복용의 過去歷이 배제되고 major depressive disorder로 診斷된 19名の 入院患者를 서울대학교 의학과 학생 및 간호학과 학생 自願者中 身體疾患 및 精神科的 個人歷이나 家族歷이 없고 약물을 복용하고 있지 않은 20名の 正常對照群과 비교하였다.

憂鬱症 患者群의 診斷은 dexamethasone抑制檢査 所見을 모르는 狀態에서 病錄所見, 담당主治醫의 退院決定시 診斷名, 臨床心理檢査所見을 참조하여 Diagnostic and Statistical Manual-III: DSM-III (American Psychiatric Association, 1980)의 major depressive disorder의 診斷基準에 의해 저자와 1名の 精神科 專門醫사이의 合意에 의해 最終結定되었다.

正常對照群 및 憂鬱症 集團의 性別, 年齡, 體重에 대한 資料는 Table 1과 같다.

患者群에서 dexamethasone 抑制檢査 施行당시 복용 중이던 藥物들은 三環系抗憂鬱劑를 포함한 抗憂鬱劑 (4名), 抗精神病藥物 (4名), 抗精神病藥物+抗憂鬱劑 (4名), 抗精神病藥物+抗콜린性藥物 (1名), 抗不安藥物 (1名), 抗不安藥物+抗憂鬱劑 (1名), flurazepam (1名) 이었고 약물비복용 (4名)도 있었다. 단 1日

† 접수일자: 1982. 12. 14.

* 본연구는 1982년도 서울대학교 병원 임상연구비의 보조에 의한 것임.

Table 1. Subjects studied

	Normal(N=20)	Depression (N=19)	P value
	Mean±S.D.	Mean±S.D.	
Age	22.1±1.1 (21~25)	37±16.0 (40~82)	p<0.05*
Sex(M/F)	10/10	5/14	
Body wt(kg)	56.1±11.0 (42~76)	54.2±10.7 (40~82)	N.S.

* Statistically significant difference between normal and major depression by Student's t-test (two-tailed).

30mg 이상의 抗不安藥物(diazepam)을 복용하는 환자는 포함시키지 않았으며 phenobarbital이나 phenytoin 복용환자는 없었다.

研究方法上에서는 cortisol基礎値를 측정하기 위해 입원 初期 檢査 1日째의 8:00時, 16:00時 및 23:30時에 각각 靜脈血을 採取한 후 곧 dexamethasone 1mg을 經口投與했다. 그 다음날인 檢査 2日째 전날과 同一한 時間에 同一한 方法으로 採血하였다. 血清을 分離한 후 냉동보관하였다가 영국 Amersham회사제품인 Amerlex cortisol radioimmunoassay kit를 사용하여 血清 cortisol値를 測定하였다.

正常對照群에서는 入院하지 않은 상태에서 同一한

方法으로 同一한 時間에 採血하여 測定하였으나 12:00時를 追加해서 2日間 총 8회에 걸쳐 採血하였다. 단 본 연구에서는 12:00時 cortisol値는 比較연구에 포함시키지 않았다.

患者群중 1名에서는 2日동안 16:00時的 血清 cortisol値만을 測定하였다.

資料의 統計分析에는 Student's t test (two-tailed), 共變量 分析(analysis of covariance) 및 Fisher's exact test를 사용하였다.

實驗 結果

血清 cortisol 基礎値의 24時間內 變動樣狀을 관찰해 본 結果 正常對照群 및 憂鬱症 患者群에서 同一하게 8:00時에서 제일 높고 23:30時에 가장 낮았다. 血清 cortisol基礎値의 平均들을 두 集團에서 比較했을 때 8:00時, 16:00時, 23:30時 모두에서 상호간의 有意한 차이가 없었다(Table 2).

dexamethasone投與前的 cortisol値가 投與後 cortisol値에 줄 수 있는 영향을 배제하기 위해 共變量分析(Dixon and Massey, 1969)을 사용하여 dexamethasone 投與에 다른 血清 cortisol値의 抑制되는 정도를 두 集團에서 比較한 결과 8:00時와 16:00時에서 憂鬱症 患者群에서 有意하게 감소되어 있음을, 즉 抑制에 대

Table 2. Mean serum cortisol concentration in normal and major depression

	Serum Cortisol(μg/dl)				P value*
	Normal		Major Depression		
	Mean±S.D.	N	Mean±S.D.	N	
Pre-dexamethasone 8:00hr	15.4±4.3	20	18.5±5.1	17	p>0.05N.S.
16:00hr	8.4±2.6	20	10.6±5.1	19	p>0.05N.S.
23:30hr	6.5±3.6	20	5.7±3.2	18	p>0.05N.S.

* by Student's t-test (two-tailed).

Table 3. Comparison of post-dexamethasone suppressibility between normal and major depression

	Normal		Major Depression		P value
	Mean±S.D.	N	Mean±S.D.	N	
8:00hr pre-dexamethasone	15.4±4.3	20	18.5±5.1	17	p<0.05*
post-dexamethasone	1.5±0.4	20	3.8±4.4	18	
16:00hr pre-dexamethasone	8.4±2.6	20	10.6±5.1	19	p<0.05*
post-dexamethasone	1.6±1.8	20	4.0±3.8	19	
23:30hr pre-dexamethasone	6.5±3.6	20	5.7±3.2	18	p>0.05 N.S.
post-dexamethasone	1.9±1.9	20	2.7±2.3	18	

* Statistically significant difference in suppressibility between normal and major depression, by analysis of covariance.

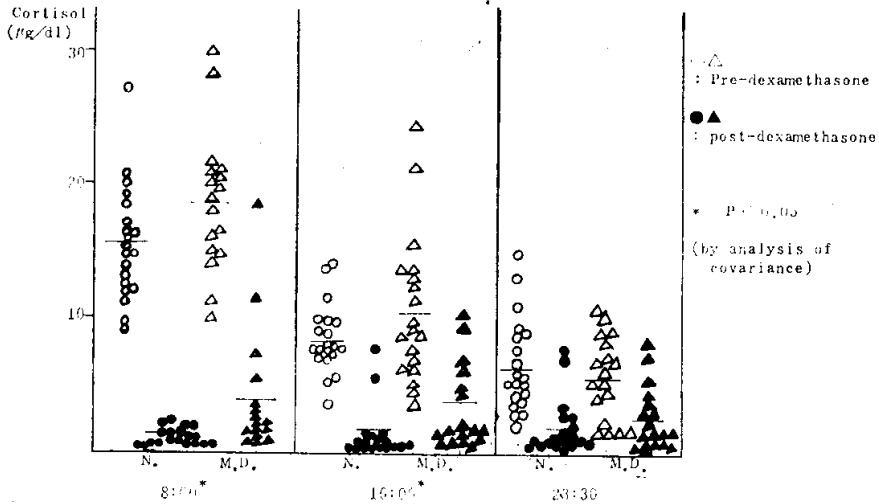


Fig. 1. Comparison of post-dexamethasone suppressibility between normal (N.) and major depression (M.D.).

한 抵抗을 보임을 알 수 있었다(Fig. 1 & Table 3).

Dexamethasone投與後 血清 cortisol值가 3회중(8:00時, 16:00時, 23:30時) 1회이상에서 基準值보다 올라가 있는 것을 抑制檢査 陽性으로 정의하고 그 기준치를 Carroll등 (1976b)이 채택했던 $6\mu\text{g/dl}$ <로 놓을 때 正常對照群의 15%, 憂鬱症 患者群의 50%에서 抑制檢査가 陽性으로 나타났다. 憂鬱症 患者群內의 陽性群과 陰性群 사이에 性別, 年齡, 體重, 憂鬱症診斷 기준(major depression)의 각 症狀別 有無, 精神科疾患의 家族歷有無, 憂鬱症의 再發有無, 精神病樣狀(psychotic feature)의 수반여부에 따른 有意한 차이가 있는가를 Fisher's exact test로 檢證하려 했으나 有意한 차이를 알아낼 수 없었다.

診斷分類(正常, 憂鬱症)에 따른 dexamethasone抑制檢査所見(陽性, 陰性)의 차이가 있는가를 보기 위해 抑制檢査 陽性判定基準을 각각 $2(\mu\text{g/dl})$, 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 <으로 달리해서 分析(Fisher's exact test)한 結果 $8\mu\text{g/dl}$ <을 陽性判定基準으로 삼았을 때만 診斷分類에 따른 檢査所見의 有意한 차이($P=0.02$)를 발견할 수 있었다. 그때의 dexamethasone抑制檢査의 sensitivity, specificity 및 diagnostic confidence (Carroll et al., 1981)는 각각 26%, 100%, 100%였다. 正常對照群 및 憂鬱症患者群을 $8\mu\text{g/dl}$ 기준으로 陽性 및 陰性으로 分類하였을 때 각각 性別, 年齡, 體重에 따른 有意한 차이는 관찰할 수 없었다. 또한 憂鬱症 患者 群에서 症狀, 家族歷 및 個人歷 등에 따른 차이도 찾을 수 없었다.

考 察

憂鬱症의 病因을 視床下部—腦下垂體—副腎皮質 軸(hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis)의 機能異常으로 보는 견해(Gibbons, 1964; Sachar et al., 1970; Carroll et al., 1976a; Brown et al., 1979)에서 dexamethasone抑制檢査의 精神科의 利用이 始作되었다. 이는 또 憂鬱症의 原因으로서 대두된 catecholamine 假說과 연결되어 視床下部的 noradrenergic activity의 機能的 결손으로 인해 視床下部—腦下垂體—副腎皮質 軸의 抑制가 풀려 cortisol이 過多分泌된다고 설명되고 있다.

따라서 憂鬱症患者에서는 血清 cortisol基準值가 증가되어 있고 24시간內 正常變動樣狀(circadian rhythm)이 파괴되어 있다고 하나 본 연구에서는 그러한 소견은 살피볼 수 없었다. 단 1日 3回측정으로 인해 正常에서 episodic하게 이루어져 시시각각으로 변화하는 cortisol分泌 peak의 底邊에 해당하는 농도를 측정하였을 가능성을 완전히 배제할 수는 없겠다(Gallagher et al., 1973; 최영길, 1975). 따라서 좀더 믿을만한 分析을 위해서는 測定回數를 충분히 늘리는 것이 바람직하겠단(민헌기 등, 1978).

正常對照群과 憂鬱症患者群사이에서 血清 cortisol의 基準值가 8:00時, 16:00時, 23:30時 모두에서 有意한 차이가 없으므로 dexamethasone抑制檢査를 施行하지 않고 基準值所見만으로 진단적 시도를 하는 것은 가능하지 않겠다. 반면 dexamethasone 투여후의 抑制 정도(suppressibility)가 憂鬱症에서 감소되어 있음은 투여전 소견보다 dexamethasone투여에 의해 유발되는

소견이 憂鬱症診斷에 훨씬 더 特異的임을 시사해준다 (Carroll et al., 1981).

正常對照群과 憂鬱症患者群의 特性을 살펴볼 때 우선 年齡의 有意한 차이가 있음을 알 수 있으나 血中 cortisol値는 年齡에 따른 변동이 거의 없는 것으로 보고되어 있고 性別에 따른 차이도 없다고 하며 (Bliss et al., 1953; Mattingly, 1962; Sherrick et al., 1971) 두 集團間의 體重의 有意한 차이도 볼 수 없었다. 따라서 비교 가능한 집단들로 간주할 수 있겠다. 단 입원환자와 입원안한 상태의 正常人을 비교함으로써 생길 수 있는 영향을 완전히 배제할 수는 없겠다 (Mason et al., 1965; Amsterdam et al., 1982).

6 μ g/dl <를 抑制檢査의 陽性判定基準으로 삼은 경우에서와 본 연구에서 dexamethasone 抑制檢査의 진단 신뢰도가 있게 나온 8 μ g/dl <기준 (sensitivity: 26%)에서 모두 性別, 年齡, 體重에 따른 有意한 차이를 正常 및 患者群에서 다 찾아볼 수 없었던 것은 결국 抑制檢査자체가 憂鬱症診斷에 特異的으로 作用한다는 점을 暗示해 주나 좀더 적절한 숫자의 對象群에서 연구가 이루어져야 그 가치를 판명할 수 있을 것이다 (Amsterdam et al., 1982).

正常對照群의 상당수 (6 μ g/dl 기준에서 15%)에서 抑制檢査 陽性的의 所見을 보인것은 현재로서는 단정적으로 說明할 수 없겠으나 檢査 2日째 8:00時 cortisol値들이 모두 3 μ g/dl 미만인 점으로 미루어 dexamethasone 投與上의 과실에 의한 것은 아닐 것으로 생각된다.

일반적으로 抑制檢査시행시 正常에서 24시간은 抑制가 지속된다고 하나 그에 대한 충분한 연구가 이루어져 있지 않으므로 반드시 그렇지 않을 가능성도 배제할 수 없겠다 (Amsterdam et al., 1982). 만일 1mg 이상의 용량을 사용했으면 正常對照群內 抑制檢査의 陽性率을 감소시킬 수 있었을 가능성도 있겠다.

약물복용이 血清 cortisol 基礎値 및 抑制檢査에 주는 영향에 대해서는 본 연구의 研究對象數가 적은 관계로 分析할 수가 없었으나 약물에 의한 영향이 배제된 상태 (drug free state)에서 본격적 연구가 이루어져야 抑制檢査의 憂鬱症診斷에 대한 妥當性 (validity)을 논할 수 있을 것이다 (Gold and Ganong, 1967).

抑制檢査所見이 임상소견이 호전되면 陽性에서 陰性으로 전환되므로 (Brown et al., 1979) 憂鬱症의 심한 정도 및 발병부터 抑制檢査시행시까지의 기간에 대한 고려가 있어야 하겠다.

앞으로 dexamethasone 抑制檢査의 표준화를 위한 本格的인 연구가 이루어져 가장 유효한 dexamethasone 용량, 양성검사 판정기준, sensitivity, specificity 및

진단신뢰도에 대한 확립이 요구된다.

結 論

1981년 11월부터 1982년 10월 사이에 서울대병원 神經精神科에 입원해 major depressive disorder로 診斷 받은 19명과 正常對照群 20명을 대상으로 방사면역측정법을 사용해서 血清 cortisol 基礎値 및 dexamethasone投與後의 변동을 비교검토하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 두 집단사이에 8:00時, 16:00時 및 23:30時 모두에서 血清 cortisol 基礎値의 有意한 차이는 없었다.

2. dexamethasone 투여후 抑制정도를 두 集團에서 비교했을 때 憂鬱症患者群에서 有意하게 덜 抑制됨을 8:00時와 16:00時에서 관찰할 수 있었다.

3. dexamethasone 投與에 의해 유발되는 cortisol値의 變動이 cortisol 基礎値보다 鬱憂症患者 診斷에 더 特異的으로 作用함을 알 수 있었다.

4. 憂鬱症診斷을 위해 적합한 양성검사 판정기준은 본 연구에서 8 μ g/dl <이었으나 sensitivity가 26%여서 실용화 할 수 없었으며 이는 調査對象群의 제한된 숫자에 기인한다고 생각된다.

5. 性別, 年齡, 體重, 症狀, 家族歴 및 個人歴등의 차이에 따른 dexamethasone 抑制檢査의 有意한 차이는 찾아 볼 수 없었다.

—ABSTRACT—

Utilization of Dexamethasone Suppression Test (DST) in Psychiatric Diagnosis

Do-Un Jeong, Jong Inn Woo and Chung Kyoon Lee

Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University

39 subjects (20 normal controls and 19 major depressive patients) underwent an DST to prove the applicability of the test for the diagnosis of major depressive disorder (DSM-III).

Serum cortisol concentrations were determined in duplicate by radioimmunoassay using Amerlex cortisol RIA kit obtained from Amersham International plc, U.K.

The results and conclusions are as follows:

1. Pre-dexamethasone serum cortisol concentrations were most increased at 8:00 hour decreasing mostly at 23:30 both in normal controls and depressive patients, lessening the probability of disrupted circadian rhythm in the latter.

2. No significant differences of pre-dexamethasone cortisol levels were found between normal controls and depressive patients (by Student's t-test).

3. Significantly decreased suppressibility of serum cortisol levels occurred in depressive patients within 24 hour after dexamethasone (1mg) administration at 8:00 and 16:00 hour. No difference was found at 23:30 hour (by analysis of covariance).

4. The cortisol values after dexamethasone were definitely more specific as discriminators than the corresponding values before dexamethasone.

5. Significant intergroup differences were revealed in the distribution of suppressors and nonsuppressors only when the criterion value of serum cortisol level for nonsuppression was supposed to be above 8 μ g/dl (sensitivity: 26%). That was thought to be due to a limited number of study subjects.

6. Differences in age, sex, body weight, psychopathology, family history of mental illness, recurring episodes of major depression, or associated psychotic features had no bearing upon the distribution of suppressors and nonsuppressors (by Fisher's exact test).

(본 연구의 통계분석에 도움을 주신 본교 예방의학 교실 안윤옥 교수님, 유근영 선생님께 감사를 드립니다.)

REFERENCES

- American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed.: DSM-III*, 1980.
- Amsterdam, J.D., Winokur, A., Caroff, S.N. et al.: *The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects*, *Am. J. Psychiatry*, 139:287-291, 1982.
- Bliss, E.L., Sandberg, A.A., Nelson, D.H. and Elk-Nes, K.: *The normal levels of 17-hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man*, *J. Clin. Invest.*, 32:818-823, 1953.
- Brown, W.A., Johnston, R. and Mayfield, D.: *The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms, and response to treatment*, *Am. J. Psychiatry*, 136:543-547, 1979.
- Brown, W.A. and Shucy, I.: *Response to dexamethasone and subtype of depression*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 37:747-751, 1980.
- Carroll, B.J., Martin, F.I.R. and Davies, B.M.: *Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illnesses*, *Br. Med. J.*, 3:285-287, 1968.
- Carroll, B.J., Curtis, G.C. and Mendels, J.: *Neuroendocrine regulation in depression: I. Limbic system adrenocortical dysfunction*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 33:1039-44, 1976a.
- Carroll, B.J., Curtis, G.C. and Mendels, J.: *Neuroendocrine regulation in depression: II. discrimination of depressed from non-depressed patients*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 33:1051-1058, 1976b.
- Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., et al.: *Diagnosis of endogenous depression: Comparison of clinical, research and neuroendocrine criteria*, *J. Affect. Dis.*, 2:177-194, 1980.
- Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F. et al.: *A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 38:15-22, 1981.
- 최영길 : 정상인에 있어서의 Cortisol 분비, 대한내과학회잡지, 18:859-862, 1976.
- Dixon, W.J. and Massey, F.J., Jr.: *Introduction to statistical analysis, 3rd ed.*, pp.222-230, McGraw-Hill Book Co., 1969.
- Gallagher, T.F., Yoshida, K., Roffwarg, H.D. et al.: *ACTH and cortisol secretory pattern in man*, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 36:1058, 1973.
- Gibbons, J.L.: *Cortisol secretion rate in depressive illness*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 10:572-575, 1964.
- Gold, E.M. and Ganong, W.F.: *Effects of drugs on neuroendocrine processes*, In: Martini L. and Ganong W.F. (eds.), *Neuroendocrinology Vol. II*, Academic Press Inc., N.Y., pp.387-400, 1967.
- 이정태, 김종은: 우울증진단에서의 Dexamethasone 억제검사의 역할(대한신경정신의학회 제25차 학술대회에서 구연), 1982.
- Liddle, G.W.: *Tests of pituitary-adrenal suppressib-*

- ility in the diagnosis of Cushing's syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 20:1539-60, 1960.
- Mason, J.W., Sachar, E.J., Fishman, J.R. et al.: Corticosteroid responses to hospital admission, *Arch. Gen. Psychiatry*, 13:1-8, 1965.
- Mattingly, D.: A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxycorticoids in human plasma, *J. Clin. Path.*, 15:374-379, 1962.
- 민현기, 이홍규, 강종명, 박선양, 고창순: 한국인의 혈중 Cortisol 동태에 관한 연구-I. 정상인에서의 변동-, *대한내과학회잡지*, 21:164-171, 1978.
- Nuller, J.L. and Ostroumova, M.N.: Resistance to inhibiting effect of dexamethasone in patients with endogenous depression, *Acta. Psychiat. Scand.*, 61:169-177, 1980.
- Rubin, R.T. and Mandell, A.J.: Adrenal cortical activity in pathological emotional states; A review, *Am. J. Psychiatry*, 123:387-400, 1966.
- Sachar, E.J., Hellman, L., Fukushima, D.K. et al.: Cortisol production in depressive illness, *Arch. Gen. Psychiatry*, 23:289-298, 1970.
- Sachar, E.J., Hellman, L., Roffwarg, H.P. et al.: Disrupted 24-hour pattern of cortisol secretion in psychotic depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, 28:19-24, 1973.
- Sachar, E.J.: Hormonal changes in stress and mental illness, In: Krieger D.T. and Hughes T.C. (eds.), *Neuroendocrinology*, H.P. Publishing Co., Inc., N.Y., 1980.
- Schlesser, M.A., Winokur, G. and Sherman, B.M.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness, *Arch. Gen. Psychiatry*, 37:737-743, 1980.
- Sherrick, J.C., Kaltenbach, J.P. and De la Hueraga, J.: The chemical measurement of serum cortisol, In: Sunderman F.W. and Sunderman F.W., Jr. (eds.), *Laboratory diagnosis of endocrine diseases*, Warren H. Green, Inc., U.S.A., pp.488-489, 1971.