

## 공황장애 환자에서의 작업기억 장애

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 강북삼성병원 기업정신건강연구소<sup>2</sup>

채승희<sup>1</sup> · 신영철<sup>1,2</sup> · 신동원<sup>1</sup> · 오강섭<sup>1</sup> · 전상원<sup>1,2</sup> · 조성준<sup>1,2</sup>

### Impairment of Working Memory in Patients with Panic Disorder

Seung-Hui Chae, MD<sup>1</sup>, Young-Chul Shin, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Dong-Won Shin, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Kang-Seob Oh, MD, PhD<sup>1</sup>, Sang-Won Jeon, MD, PhD<sup>1,2</sup>, and Sung Joon Cho, MD, PhD<sup>1,2</sup>

Department of Psychiatry<sup>1</sup>, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,  
Workplace Mental Health Institute<sup>2</sup>, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objective :** The purpose of this study was to investigate the impairment of working memory in patients with panic disorder through neuropsychological examination.

**Methods :** A total of 38 patients who met the DSM-5 criteria for panic disorder and 40 healthy controls were recruited in this study. Controls and patients were matched for age, sex, and education. The Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), and the Panic Disorder Severity Scale (PDSS) were used to evaluate the severities of anxiety, depression, and panic disorder. Further, the digit span task was performed to assess working memory. In addition, a sub-analysis was performed after excluding participants with clinical depressive symptoms. Finally, a sub-analysis by the education level was performed.

**Results :** The HAMA, HAM-D, and PDSS scores were significantly higher for patients with panic disorder compared to controls. The scores of digit span forward, digit span backward, digit span sequencing, and total digit span were significantly lower for patients with panic disorder compared to controls. In the sub-analyses excluding patients with depression and by education level, the score of total digit span was significantly lower for patients with panic disorder compared to controls.

**Conclusion :** In this study, patients with panic disorder had deficits in working memory compared to healthy controls. (Anxiety and Mood 2021;17(1):41-47)

KEY WORDS : Panic disorder · Working memory · Digit span task · Cognitive function.

## 서 론

공황장애는 불안 장애 중 하나로 급성 불안과 함께 빈맥, 발한 등의 자율 신경계 증상들이 예측할 수 없이 발생하는 공황발작이 반복되고 이에 대한 예기 불안 및 회피 반응을 특징으로 하는 질환이다.<sup>1</sup> 공황장애의 평생 유병률은 1.2~3.3%로 보고되고 있으며<sup>2</sup> 우리나라에서 공황장애로 진료받은 환자가 2010년에 5만명에서 2017년에는 14만 4천명으로 급격하게 증

가하는 추세를 보이고 있다.<sup>3</sup> 공황장애는 치료에 대한 다양한 견해가 있지만 결국 장기적으로 관해와 재발을 반복하면서 만성적인 경과를 보이는 것으로 알려져있다. 따라서 만성적인 경과를 갖는 환자에서는 사회적 기능 장애가 발생하고 삶의 질 저하를 야기하며 직, 간접적인 사회경제적인 소실이 크기 때문에 공공의료적 중요성이 증가하고 있다.<sup>4-6</sup>

반면, 최근 여러 연구는 불안 장애에서의 인지 장애를 포함한 신경 생물학에 초점을 맞추고 있고 공황장애 환자를 포함한 불안 장애 환자에서 구조적 뇌 이상이 발견되었다.<sup>7,8</sup> 20~64세 인구를 대상으로 한 Airaksinen 등<sup>9</sup>의 연구에 의하면 불안 장애에서 언어 삼화 기억과 실행 기능 장애가 있음을 보였다. 그러나 인지 기능 장애의 프로파일과 성격은 불안장애의 아형에 따라 형태가 달랐으며 가장 연구가 활발히 진행된 강박장애에서는 시각 기억, 작업 기억, 실행 기능 장애의

Received : March 2, 2021 / Revised : April 13, 2021

Accepted : April 19, 2021

#### Address for correspondence

Sung Joon Cho, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel : +82-2-2001-2213, Fax : +82-2-2001-2211

E-mail : sungjoon.cho@samsung.com

패턴이 보고되었고 외상 후 스트레스 장애에서는 언어 기억 장애, 작업 기억, 실행 기능 장애가 보고되었다.<sup>7,10</sup>

공황장애 환자의 인지기능을 포함한 신경심리학적 연구에서는 공황장애 환자들이 질환과 관련된 내부 및 외부 자극에 대한 잘못된 해석뿐 아니라 시각 기억, 언어 기억, 단기 기억, 작업 기억을 포함한 다양한 기억력에서 낮은 수행을 보였고, 선택적 주의력 저하, 실행기능 저하를 포함한 선택적 인지 장애가 보고되었다.<sup>8,9,11,12</sup> 그러나 최근 메타 분석은 공황장애 환자에서 작업 기억의 차이가 없음을 보고하였고 그 외 다양한 신경심리학적 연구들의 결과들이 서로 다른 인지 영역의 장애를 보고하거나 환자와 건강한 대조군 사이에 차이가 없다는 연구도 발표되어 비일관적인 연구 결과들을 보였다.<sup>13-16</sup> Alves 등<sup>13</sup>의 연구에서 공황장애의 인지 기능 영역을 평가하기 위해 다양한 신경심리학적 도구를 사용하였고 그 결과도 다양하게 도출되었다. 비일관적인 연구 결과들의 원인은 다른 신경학적 도구를 사용하거나 기본적인 인지 능력 차이에 대한 통제 실패 및 다른 특성을 가진 환자 집단의 포함으로 인한 것일 수 있다.

반면 많은 연구에서 학업 성취에 대한 작업기억의 필수적인 역할을 확인 했으며 특히, ADHD 환자들에서도 ADHD 증상보다 작업기억의 저하가 학업 성취도에 영향을 끼친다는 연구가 있다.<sup>17-19</sup> 또한 뇌졸중 후 환자에서도 작업 기억의 저하가 일상생활에 영향을 미치고 건강한 사람들의 노화 과정에서 작업 기억이 향후 삽화 기억 저하를 예측한다는 보고가 있다.<sup>20,21</sup>

따라서 본 연구에서는 지능 및 우울 증상이 미치는 인지 기능 평가의 영향을 최소화하기 위해 연구 대상의 선별 단계에서 학력, 연령, 성별을 1:1로 대조하여 모집하고 학력별, 임상적 우울 증상이 없는 집단으로 하위 그룹을 나누어 추가 분석을 포함하여 신경심리학적 검사를 통해 공황장애 환자의 인지 기능, 특히 작업기억의 결함이 있음을 알아보하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 연구대상

본 연구는 2016년 4월부터 2019년 4월까지 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학과 외래에 내원하여 정신과 전문의가 면담하였을 때 Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders 5th edition(DSM-5)의 공황장애 진단 기준에 부합하는 환자들 중 구조화된 Mini international Neuropsychiatric Interview<sup>22</sup>를 시행하여 공황장애 진단이 확인된 38명을 대상으로 하였다. 환자들 중 양극성 장애, 조현병, 기질성 뇌질환, 물질관련 장애, 공황장애 이외의 다른 불안장애, 우울장애가 동반된 환자들은 연구에서 제외되었다.

정상 대조군은 환자군과 나이, 성별, 교육 수준을 1:1로 대조하여 인터넷 공개 모집 혹은 노인 복지관에서 모집하여 정신과적 및 신체적 질환에 대한 병력이 없다고 응답한 40명을 선별하였다.

본 연구는 강북삼성병원의 임상 시험 심사 위원회의 승인을 받아 진행되었고 모든 대상자로부터 연구 참여에 대한 동의서를 받았다.

### 측정 방법

#### 인구사회학적 특성

인구사회학적 특성은 연령, 성별, 교육 연한을 조사하였다. 교육 연한은 고등학교 졸업 이하와 대학교 이상으로 구분하였다.

#### 임상 척도

해밀턴 불안척도(Hamilton anxiety rating scale, HAMA)<sup>23</sup>는 불안 증상의 정도를 측정하는 도구로 해밀턴에 의해서 고안되었고 임상가가 평가하는 불안 증상 평가 척도이다. 불안 증상에 관해 정신적 요소 및 신체적 요소를 포함하여 14개의 문항으로 구성되며 각 문항은 0~4점으로 측정되고 점수가 높을수록 더 심한 불안 증상을 나타낸다.

해밀턴 우울척도(Hamilton depression rating scale, HAMD)<sup>24</sup>는 임상가가 측정하는 우울 증상 평가 척도이다. 우울증상의 행동적, 신체적 특징에 대하여 17가지 문항으로 구성되며 각 문항은 0~2점, 혹은 0~4점의 점수로 측정되고 점수가 높을수록 더 심한 우울증상을 나타낸다. 본 연구에서는 임상적으로 7점 이하를 우울 증상이 없는 것으로 보았고 8점 이상부터 임상적 우울군으로 정의하였다.<sup>25</sup>

공황장애 심각도 척도(Panic Disorder Severity Scale, PDSS)<sup>26</sup>는 Shear 등이 고안한 도구로 임상가가 평가하는 공황 장애 증상의 심각도를 측정하는 척도이다. 7개 항목으로 구성되며 각 문항은 0~4점의 점수가 주어진다. 공황발작의 빈도, 공황발작 동안 경험하는 고통, 예기불안, 광장 공포증적 두려움과 회피, 내적 감응적 두려움과 회피, 직무 수행의 상해나 고통, 사회적 기능의 장애나 고통을 평가하고 한국형 PDSS 검사의 내적 일치도는 0.88로 보고되었다.<sup>27</sup>

#### 인지 기능 평가-숫자 따라하기 검사(Digit span task)

인지 기능 평가를 위해서 웨슬러 성인용 지능검사, K-WAIS IV 중 숫자 따라하기 검사(Digit span task)를 사용하였다. 참가자들은 일련의 숫자를 듣고 '바로 따라하기(Digit span forward)', '거꾸로 따라하기(Digit span backward)', '순

서대로 따라하기(Digit span sequencing)의 3가지 소항목 과제로 구성된 과제를 수행해야 한다. 한 문항 당 두 번의 시행이 가능하며 각 과제 당 8개의 문항으로 이루어져 있다. 본 연구에서는 3가지 소항목을 합친 총 점수와 각 소항목 점수를 모두 결과로 분석을 시행하였다. 이 검사는 언어성 작업 기억력을 평가하는 것으로 작업 기억은 인지 수행에 필요한 정보의 조작과 유지를 위한 집합으로 흔히 정의 되는데, 바로 따라하기 검사는 주의력, 즉각 기억을, 거꾸로 따라하기와 순서대로 따라하기는 주의력, 작업기억 등을 측정한다.<sup>28-30</sup>

**통계분석**

본 연구에서는 공황장애 환자군과 일반인 대조군 사이에 사회 인구학적 특성에 대해서는 연속형 변수에 대해서는 독립표본 t-검정(independent two sample t-test)를, 범주형 변수에 대해서는 카이-제곱 검정(Pearson's Chi-square test)을 시행하였다. 종속 변수는 숫자 따라하기의 총 점수와 각 소항목 점수였고 이는 독립표본 t-검정을 사용하여 분석하였다.

반면 하위 그룹 분석으로 임상적으로 우울증상이 있는 경우를 배제하기 위하여 HAMD 점수가 7점 이하인 경우만 선별하여 공황장애 환자군과 건강한 대조군을 비교하였다. 이때 공황장애 환자군이 10명으로 적은 수였으며 숫자 따라하기 점수 변수가 정규성을 만족하지 않았으므로 비모수적 방법인 만-위트니 U 검정(Mann-Whitney U test)으로 두 군 간에 중위수를 비교하였다. 또한 마찬가지로, 다른 하위 분석인 학력별 분석에서도 자료수가 적어지고 정규성을 만족하지 않으므로 만-위트니 U 검정(Mann-Whitney U test)으로 분석을 시행하였다.

통계 프로그램은 SPSS Inc. PASW Statistics for Windows, Version 18.0을 사용하여 수집된 자료를 분석하였으며 모든 통계량은 p<0.05를 유의수준으로 정하였다.

**결 과**

**연구 대상의 인구사회학적 특성**

총 연구 대상자는 78명으로 성별은 남성 41명(52.6%), 여성 37명(47.4%)이었다. 이 중 38명이 공황장애 환자였고 40명이 건강한 대조군이었다. 환자군의 연령은 평균 38.92±14.97, 대조군의 연령은 평균 39.10±13.95였고 환자군 중 남성은 21명(55.3%), 여성이 17명(44.7%)였으며 대조군 남성은 20명(50.0%), 여성이 20명(50.0%)였다. 대조군과 환자군은 연령, 성별, 교육 수준을 1:1로 대조하여 모집하였기 때문에 두 집단 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

**Table 1.** Demographic characteristics of the participants

	N (%) or Mean ± SD			p
	Total (n=78)	PD (n=38)	Control (n=40)	
Age	39.01 ± 14.36	38.92 ± 14.97	39.10 ± 13.95	0.957
Sex				0.642
Male	41 (52.6)	21 (55.3)	20 (50.0)	
Female	37 (47.4)	17 (44.7)	20 (50.0)	
Education				0.901
Below high school	18 (23.1)	9 (23.7)	9 (22.5)	
Above college	60 (76.9)	29 (76.3)	31 (77.5)	

PD : panic disorder, SD : standard deviation

**Table 2.** Clinical characteristics of the participants

	Mean ± SD			p
	Total (n=78)	PD (n=38)	Control (n=40)	
HAMA	12.23 ± 14.70	24.26 ± 12.54	0.80 ± 1.42	<0.001
HAMD	6.64 ± 7.48	12.92 ± 5.92	0.68 ± 1.56	<0.001
PDSS	5.18 ± 6.05	10.63 ± 4.08	0 ± 0	<0.001

PD : panic disorder, SD : standard deviation, HAMA : hamilton anxiety rating scale, HAMD : hamilton depression rating scale, PDSS : panic disorder severity scale

**Table 3.** Digit span scores of the participants

	Mean ± SD			p
	Total (n=78)	PD (n=38)	Control (n=40)	
DSF	12.37 ± 2.94	10.76 ± 2.75	13.9 ± 2.23	<0.001
DSB	9.69 ± 3.03	8.11 ± 2.48	11.2 ± 2.73	<0.001
DSS	8.33 ± 2.26	7.66 ± 2.39	8.98 ± 1.95	0.009
Total scores	30.38 ± 7.30	26.53 ± 6.7	34.05 ± 5.87	<0.001

PD : panic disorder, SD : standard deviation, DSF : digit span forward, DSB : digit span backward, DSS : digit span sequencing

**공황장애 환자군과 대조군에서의 임상 척도와 작업 기억 비교**

공황 장애 환자군은 건강한 대조군에 비해 HAMA(p<0.001), HAMD(p<0.001), PDSS(p<0.001) 에서 유의한 차이가 있었다(Table 2). 또한 숫자 따라하기 검사 총 점수는 건강한 대조군(34.05±5.87)에 비해 공황장애 환자군(26.53±6.70)이 유의하게 낮았다(p<0.001). 마찬가지로 바로 따라하기(p<0.001), 거꾸로 따라하기(p<0.001), 순서대로 따라하기(p=0.009), 각 소항목에서도 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 유의하게 낮았다(Table 3).

**우울증상이 동반되지 않은 집단에서의 공황장애 환자군과 대조군의 작업 기억 비교**

본 연구에서 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 유의하게 HAMD 점수가 높았다. 따라서 임상적인 우울 증상으로

인한 인지 기능의 저하 가능성을 배제하고자 HAMD 점수가 7점 이하인 경우를 선별하여 공황장애 환자군과 대조군을 하위분석하였다. 이 역시도 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 PDSS 점수( $p < 0.001$ )가 유의하게 높았으며 숫자따라하기 총 점수( $p = 0.009$ )도 유의하게 낮았다. 반면 소항목에서는 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 바로 따라하기 ( $p = 0.02$ ), 거꾸로 따라하기( $p = 0.009$ )는 유의하게 낮았으나 순서대로 따라하기( $p = 0.08$ )에서는 유의하지는 않았다(Table 4).

**Table 4.** Clinical characteristics and digit span scores of participants without depressive symptoms

	Median (Min-Max)			p
	Total (n=49)	PD (n=10)	Control (n=39)	
HAMA	0 (0-2)	12 (6-13)	0 (0-1)	<0.001
HAMD	0 (0-2)	5.5 (4-6)	0 (0-1)	<0.001
PDSS	0 (0-0)	8 (4-10)	0 (0-0)	<0.001
DSF	14 (12-16)	11 (9-14)	14 (13-16)	0.02
DSB	11 (8-13)	8.5 (6-10)	11 (10-14)	0.009
DSS	9 (8-10)	7.5 (6-9)	9 (8-10)	0.08
Total scores	32 (29-38)	27 (24-32)	35 (31-38)	0.009

PD : panic disorder, SD : standard deviation, HAMA : hamilton anxiety rating scale, HAMD : hamilton depression rating scale, PDSS : panic disorder severity scale, DSF : digit span forward, DSB : digit span backward, DSS : digit span sequencing

**Table 5.** Clinical characteristics and digit span scores of participants by education group

	Median (Min-Max)			p
	Total (n=78)	PD (n=38)	Control (n=40)	
Below high school	n=18	n=9	n=9	
HAMA	6.5 (0-25)	25 (24-35)	0 (0-1)	<0.001
HAMD	5 (0-15)	15 (13-18)	0 (0-0)	<0.001
PDSS	3 (0-11)	11 (10-13)	0 (0-0)	<0.001
DSF	10 (9-13)	9 (8-9)	13 (10-14)	0.003
DSB	7.5 (6-10)	7 (5-8)	10 (7-11)	0.050
DSS	7 (5-8)	6 (5-7)	8 (6-9)	0.077
Total scores	25 (21-31)	23 (18-25)	31 (27-32)	0.008
Above college	n=60	n=29	n=31	
HAMA	4 (0-20.5)	22 (12-35)	0 (0-1)	<0.001
HAMD	3.5 (0-11.5)	12 (6-18)	0 (0-1)	<0.001
PDSS	0 (0-10)	10 (8-13)	0 (0-0)	<0.001
DSF	13.5 (11-15)	11 (10-13)	15 (13.5-16)	<0.001
DSB	10 (8-12.5)	9 (7-10)	11 (10-14)	<0.001
DSS	9 (7-10)	8 (7-9)	9 (8-10.5)	0.029
Total scores	31.5 (27-37)	28 (26-31)	35 (31.5-39.5)	<0.001

PD : panic disorder, SD : standard deviation, HAMA : hamilton anxiety rating scale, HAMD : hamilton depression rating scale, PDSS : panic disorder severity scale, DSF : digit span forward, DSB : digit span backward, DSS : digit span sequencing

**학력에 따른 공황장애 환자군과 대조군의 작업 기억 비교**

학력에 의해 작업 기억, 주의력에 영향을 받을 수 있으므로 이를 통제하기 위해 학력 별로 하위 그룹을 나누어 추가 분석을 시행하였다. 그 결과 고졸 이하의 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 유의하게 숫자 따라하기 총 점수( $p = 0.008$ )가 유의하게 낮았으며 그 외에 바로 따라하기( $p = 0.003$ ), 거꾸로 따라하기( $p = 0.050$ )에서도 유의하게 낮은 점수를 보였다. 그러나 순서대로 따라하기에서는 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 낮은 점수를 보였으나 그 차이가 유의하지는 않았다( $p = 0.077$ ). 반면 대학교 입학 이상의 학력에서는 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 숫자 따라하기 총 점수( $p < 0.001$ )와 바로 따라하기( $p < 0.001$ ), 거꾸로 따라하기( $p < 0.001$ ), 순서대로 따라하기( $p = 0.029$ )에서 모두 유의하게 낮은 점수를 보였다(Table 5).

**고찰**

본 연구는 공황장애 환자군에서 주의력과 작업기억의 저하가 있다는 가설을 검증하기 위해 고안된 연구로 그 결과, 숫자 바로 따라하기, 거꾸로 따라하기, 순서대로 따라하기에서 공황 장애 환자의 점수가 건강한 대조군에 비해 유의하게 낮음을 확인할 수 있었다. 이는 공황 장애 환자의 주의력, 작업 기억이 대조군에 비해 유의하게 낮음을 시사한다.

몇몇 연구들에서는 공황 장애에서 주요 우울장애 공존율을 30~68%로 보고할 정도로 단독으로 진단되는 경우보다 다른 정신과적 동반 질환을 동반하는 경우가 더 많다.<sup>31-33</sup> 주요 우울장애에서의 인지 기능 저하, 특히 기억력과 전두엽 기능과 관련된 기능이 최근 몇 년 동안 깊이 연구되었고 주요 우울장애 환자들의 작업 기억과 처리 속도에서 감퇴가 두드러짐이 나타났다.<sup>34,35</sup> 본 연구에서는 Mini international Neuropsychiatric Interview를 통해 공황 장애 외의 다른 동반된 정신 질환을 제외하였으나 공황 장애 환자군 38명 중에서 HAMD 8점 이상인 임상적 우울 증상이 있는 집단이 28명으로 높은 숫자를 보였다. 따라서 임상적 우울 증상으로 인한 인지 기능에 대한 교란 변인을 통제하고자 HAMD 점수가 7점 이하인 경우만 선별하여 공황장애 환자군과 건강한 대조군을 재분석하였고 공황장애 환자군에서 건강한 대조군에 비해 유의한 주의력, 작업기억 감소를 보여 같은 결과를 보였다.

이전 Dratcu 등<sup>36</sup>의 연구에서는 7명의 건강한 대조군에 비해 14명의 공황장애 환자에서 작업 기억과 외현기억의 손상이 있음을 확인하였다. 또한 Zhou 등<sup>37</sup>의 연구에서는 30명의 공황장애 환자군, 30명의 공황장애 환자의 first degree relative (FDR)군과 30명의 대조군을 성별, 연령, 학력에 따라 1:1대조

하여 모집하였고 숫자 따라하기, Iowa gambling task, 위스콘신 카드 테스트를 통해 작업 기억, 실행기능, 의사결정(decision-making)을 비교하여 공황장애 환자군과 공황장애 환자의 FDR군에서 모두 작업 기억, 실행기능, 의사결정 기능에 유의한 저하가 있는 것을 확인하였다. 이는 공황장애 환자군에서 숫자 따라하기 검사에서 작업 기억의 유의한 저하를 보였던 본 연구와 일치하는 결과를 보여주었다. 하지만 이 선행 연구들에서는 환자군과 대조군의 수가 적었고, Dratcu 등<sup>36</sup>의 연구에서는 성별, 연령, 학력에 따른 1:1 대조 모집하지 않았다. 또한 Zhenhe 등<sup>37</sup>의 연구에서는 공황장애 환자군의 HAMD 점수가  $9.5 \pm 4.0$ 으로 임상적 우울 증상으로 인한 인지 기능에 대한 교란 변인에 대한 통제가 없었다.

반면 Galderisi 등<sup>38</sup>의 연구에서는 약물을 복용하지 않은 28명의 공황장애 환자군과 1:1로 연령, 성별, 교육수준을 1:1로 대조하여 32명의 건강한 대조군을 비교하였다. 이 연구에서는 Continuous Performance test(지속수행검사)의 총 오류 숫자를 이용하여 작업 기억을 비교하였고 공황장애 환자에서 총 오류 숫자가 높아 작업 기억의 저하를 시사하였지만 그 결과가 유의하지는 않았다. 다음과 같이 공황장애 환자에서의 인지 기능의 선행 연구가 본 연구 결과와 다르고 연구마다 비일관적인 결과를 보이는 것은 다른 특성을 가진 환자 집단의 포함(ex. 불안 정도의 차이, 인종 차이)으로 인해 결과의 차이가 발생할 수 있다. Galderisi 등<sup>38</sup>의 연구에서는 대부분의 환자군에서 HAMA 평균 점수  $17.50 \pm 7.2$ 로 중등도 증상을 갖고 있었으나 본 연구에서는 HAMA 평균 점수  $24.26 \pm 12.54$ 로 중등도-중증 증상의 환자가 대부분이었다. 그리고 공황장애 환자들의 유병률, 관해 비율 및 치료 반응, 유전자 다형성 등이 인종에 따른 차이가 있을 수 있다는 연구결과들이 보고되었다. 이에 따라 최근에는 국내를 포함한 동양 환자들과 서구의 공황장애 환자들 사이에 질병의 임상 경과가 다를 수 있다는 가정이 제시되었다.<sup>39,40</sup> 따라서 인종 차이로 인하여 본 연구 결과와 선행 연구의 차이의 가능성도 고려할 수 있겠다. 또한, 각 연구마다 사용한 연구 도구가 다르며 작업 기억을 측정하는 방식도 다르기 때문일 가능성이 높다. Galderisi 등의 연구에서는 Continuous Performance test(지속수행검사)의 총 오류 숫자로 작업기억을 비교하였으나 본 연구에서는 숫자 따라하기 검사를 사용하였다. 이러한 연구 방식의 차이점들을 고려해야 하겠지만 적어도 본 연구의 결과는 중등도-중증 증상의 한국인 공황장애 환자라는 특정 집단에서 작업 기억이 저하되어 있다는 것을 시사한다.

공황장애 환자에 대한 다양한 기능적, 구조적 영상 연구에서 공황장애 환자에서 오른쪽 내측측두엽의 구조적 이상, temporo-limbic circuit, prefrontal-limbic circuit의 기능 장애

및 해마, 해마상 용기주위, 아래마루소엽(inferior parietal lobule), 전대상피질(anterior cingulate cortex), 안와전두엽(orbitofrontal cortex)의 활성화 및 혈류 감소를 보였다.<sup>38,41-44</sup> 또한 기능적, 구조적 영상을 통해 작업 기억과 관련된 영역을 연구하였고, 그 결과 기저핵의 일부, 전두엽, 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex), 대상피질(cingulate cortex)의 활성화도가 작업기억과 관련이 있는 것으로 보였다.<sup>45-48</sup> 이는 공황장애 환자에서 장애를 보이는 영역들, 특히 prefrontal-limbic circuit, 대상피질과 일부 겹치는 부위로, 해당 영역 활성화의 문제가 공황장애 환자의 작업 기억 저하와 연관되어 있을 가능성이 있겠다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 공황 장애 환자군에서 약제를 복용 중인 경우를 배제하지 않아 약제 복용이 교란 변인으로 작용할 가능성이 있다. 하지만 Thilo 등<sup>49</sup>의 연구에서 Benzodiazepine을 복용 중인 공황장애 환자, 약제를 복용하지 않은 공황장애 환자, 건강한 대조군을 비교하였다. Benzodiazepine에 국한된 연구로 다소 제한적이기는 하나 공황장애 환자는 Benzodiazepine사용과 독립적으로 인지기능 결함이 유의하였다. 둘째, 지능에 대한 교란 변인을 통제하지 않아 지능이 교란 변인으로 작용했을 가능성이 있다. Gladsjo 등<sup>50</sup>의 연구와 Galderisi 등<sup>38</sup>의 연구에서 공황장애 환자군에서 건강한 대조군에 비해 유의하게 낮은 FSIQ, VIQ를 보였다. 본 연구에서는 언어 능력, 지능과 같은 인지 기능이 작업 기억에 미치는 영향을 최소화하기 위해 연구 대상의 선별 단계에서 인지 관련 장애를 배제하였고 학력, 연령을 1:1로 대조하였다. 또한 학력에 의해 인지능력이 영향을 받을 수 있으므로 학력 별로 하위 그룹을 나누어 추가 분석을 시행하여 일반적인 인지 기능 수준에 의한 교란 변인을 최소화하고자 하였다. 셋째, 환자군 선별 과정에서 발생할 수 있는 선택의 오류를 고려해야 한다. 본 연구는 특정 단일 기관 외래를 내원했던 환자들로서 환자의 특성을 일반화하기에 한계가 있을 가능성이 있다. 마지막으로 경제적 수준, 결혼, 종교 등의 인구사회학적 특성과 환자군의 유병 기간, 관해 여부가 수집되지 않아 환자군의 임상양상을 증상의 중증도 외에 파악하기에 어려움이 있다는 한계가 있겠다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 국내에서 시행한 공황장애에서의 주의력, 작업 기억 저하를 숫자 따라하기 검사를 통해 조사한 최초의 시도로 공황장애에서의 인지 기능 평가의 중요성을 제시한 의의가 있겠다. 또 다른 장점으로는 우울증상이 결과에 대해 교란 변인으로 작용할 가능성에 대해서도 고려하였다는 점이다. 주요 우울 장애 환자의 인지 기능을 조사한 선행 연구에서는 주요 우울 장애 환자들이 인지 기능 결함, 특히 기억력, 주의력, 집행 기능 및 정신 운동 속도

의 결함을 가지고 있음을 비교적 일관되게 보고하였다. 반면 공황장애 환자에서 흔하게 우울 증상이 동반될 수 있으며 이는 본 연구에서도 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 유의하게 높은 HAMD 점수를 보였다. 따라서 임상적으로 우울증상이 없는 대상 집단으로 하위 분석을 시행하였고 이 역시도 결과가 같았다.

## 결 론

본 연구는 38명의 공황장애 환자와 40명의 건강한 대조군을 대상으로 숫자 따라하기 검사를 통해 작업 기억을 평가하였고 건강한 대조군에 비해 공황장애 환자에서 작업 기억의 유의한 저하를 보였다. 작업 기억에 영향을 줄 수 있는 임상적 우울 증상, 학력에 대해 통제 한 하위 분석에서도 공황 장애 환자군에서 작업 기억이 유의하게 결함이 있음을 확인하였다.

**중심 단어** : 공황장애 · 작업기억 · 숫자 따라하기 검사 · 인지 기능.

### ■ 감사의 글

본 연구를 설계해주신 故 임세원 교수님께 감사합니다. 저자들은 본 연구에 기여한 故 임세원 교수님의 열정과 정신을 기립니다.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (dsm-5). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2017.
2. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Smith S, et al. The epidemiology of dsm-iv panic disorder and agoraphobia in the united states: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2006;67:363-374.
3. Suh HS, Lee JH, Gim MS, Kim MK. Korean guidelines for the treatment of panic disorder. *J Korean Med Assoc* 2018;61:493-499.
4. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow-up studies. *Anxiety* 1994;1:151-160.
5. Pollack MH, Otto MW. Long-term course and outcome of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 2:57-60.
6. Leon AC, Portera L, Weissman MM. The social costs of anxiety disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1995:19-22.
7. Ferreri F, Lapp LK, Peretti CS. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 2011;24:49-54.
8. O'Sullivan K, Newman EF. Neuropsychological impairments in panic disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2014;167:268-284.
9. Airaksinen E, Larsson M, Forsell Y. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: Evidence of episodic memory dysfunction. *J Psychiatr Res* 2005;39:207-214.
10. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders* 2008;106:1-27.
11. Di Giorgio LM, Velasques BB, Ribeiro P, Nardi AE, de Carvalho

- MR. Evoked potential in panic disorder patients: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015;14:863-871.
12. Asmundson GJ, Stein MB, Larsen DK, Walker JR. Neurocognitive function in panic disorder and social phobia patients. *Anxiety* 1994; 1:201-207.
13. Alves MR, Pereira VM, Machado S, Nardi AE, Oliveira e Silva AC. Cognitive functions in patients with panic disorder: a literature review. *Braz J Psychiatry* 2013;35:193-200.
14. Lautenbacher S, Sernal J, Krieg JC. Divided and selective attention in panic disorder. A comparative study of patients with panic disorder, major depression and healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:210-213.
15. Kaplan JS, Erickson K, Luckenbaugh DA, Weiland-Fiedler P, Geraci M, Sahakian BJ, et al. Differential performance on tasks of affective processing and decision-making in patients with panic disorder and panic disorder with comorbid major depressive disorder. *J Affect Disord* 2006;95:165-171.
16. Harber L, Hamidian R, Bani-Fatemi A, Wang KZ, Dada O, Messina G, et al. Meta-analysis of neuropsychological studies in panic disorder patients: Evidence of impaired performance during the emotional stroop task. *Neuropsychobiology* 2019;78:7-13.
17. Simone AN, Marks DJ, Bédard AC, Halperin JM. Low working memory rather than adhd symptoms predicts poor academic achievement in school-aged children. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2018;46:277-290.
18. Friso-van den Bos I, van de Weijer-Bergsma E. Classroom versus individual working memory assessment: Predicting academic achievement and the role of attention and response inhibition. *Memory* 2020;28:70-82.
19. Alloway TP. Working memory, but not iq, predicts subsequent learning in children with learning difficulties. *European Journal of Psychological Assessment* 2009;25:92-98.
20. Fitri FI, Fithrie A, Rambe AS. Association between working memory impairment and activities of daily living in post-stroke patients. *Med Glas (Zenica)* 2020;17:433-438.
21. Memel M, Woolverton CB, Bourassa K, Glisky EL. Working memory predicts subsequent episodic memory decline during healthy cognitive aging: Evidence from a cross-lagged panel design. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2019;26:711-730.
22. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The mini-international neuropsychiatric interview (m.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for dsm-iv and icd-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-57.
23. HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
25. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the hamilton depression rating scale. *J Affect Disord* 2013;150:384-388.
26. Katherine Shear M, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, et al. Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:1571-1575.
27. Lee EH, Kim JH, Yu BH. Reliability and validity of the self-report version of the panic disorder severity scale in korea. *Depress Anxiety* 2009;26:E120-123.
28. GrÉgoire J, Van Der Linden M. Effect of age on forward and backward digit spans. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 1997;4:140-149.
29. Dobbbs AR, Rule BG. Adult age differences in working memory. *Psychol Aging* 1989;4:500-503.
30. Hilbert S, Nakagawa TT, Puci P, Zech A, Böhner M. The digit span backwards task. *Eur J Psychol Assess* 2015;31:174-180.
31. Roy-Byrne PP, Stein MB, Russo J, Mercier E, Thomas R, McQuaid J, et al. Panic disorder in the primary care setting: Comorbidity, disability, service utilization, and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;

- 60:492-500.
32. Mineka S, and DW, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu Rev Psychol* 1998;49:377-412.
  33. Breier A, Charney DS, Heninger GR. Major depression in patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1129-1135.
  34. Tsouros G, Thompson JC, Stough C. Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychol Med* 2002;32:259-265.
  35. Channon S, Baker JE, Robertson MM. Effects of structure and clustering on recall and recognition memory in clinical depression. *J Abnorm Psychol* 1993;102:323-326.
  36. Dratcu L, Bond A. Panic patients in the non-panic state: physiological and cognitive dysfunction. *Eur Psychiatry* 1998;13:18-25.
  37. Zhou Z, Ni D. Impairment of working memory, decision-making, and executive function in the first-degree relatives of people with panic disorder: a pilot study. *Front Psychiatry* 2017;8:219.
  38. Galderisi S, Mancuso F, Mucci A, Garramone S, Zamboli R, Maj M. Alexithymia and cognitive dysfunctions in patients with panic disorder. *Psychother Psychosom* 2008;77:182-188.
  39. Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am J Med Genet* 1999;88:61-66.
  40. Roy-Byrne PP, Perera P, Pitts CD, Christi JA. Paroxetine response and tolerability among ethnic minority patients with mood or anxiety disorders: a pooled analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1228-1233.
  41. Volpe U, Merlotti E, Mucci A, Galderisi S. The contribution of brain imaging to the study of panic disorder. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2004;13:237-248.
  42. Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P, et al. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:261-272.
  43. Fischer H, Andersson JL, Furmark T, Fredrikson M. Brain correlates of an unexpected panic attack: a human positron emission tomographic study. *Neurosci Lett* 1998;251:137-140.
  44. Kent JM, Coplan JD, Mawlawi O, Martinez JM, Browne ST, Slifstein M, et al. Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1379-1381.
  45. Chang C, Crottaz-Herbette S, Menon V. Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory. *Neuroimage* 2007;34:1253-1269.
  46. McNab F, Klingberg T. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nat Neurosci* 2008;11:103-107.
  47. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: Structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008;131:3222-3231.
  48. Luna B, Minshew N, Garver K, Lazar N, Thulborn K, Eddy W, et al. Neocortical system abnormalities in autism: an fmri study of spatial working memory. *Neurology* 2002;59:834-840.
  49. Deckersbach T, Moshier SJ, Tuschen-Caffier B, Otto MW. Memory dysfunction in panic disorder: an investigation of the role of chronic benzodiazepine use. *Depress Anxiety* 2011;28:999-1007.
  50. Gladsjo JA, Rapaport MH, McKinney R, Lucas JA, Rabin A, Oliver T, et al. A neuropsychological study of panic disorder: negative findings. *J Affect Disord* 1998;49:123-131.