[R&D동향]

스트레스관련 연구동향

변 광 호
이화의대 뇌신경과학교실
신경과학연구소 소장

1. 서론

지난 20세기 후반 생의학 (biomedicine) 분야에 획기적인 발전이 있었고, 이를 이용한 진단법과 치료법의 개발로 질병 치료등 건강보건 향상에 괄목할만한 개선이 있었다. 이제는 인체의 모든 유전자가 해독이 되어 21세기는 분자유전의학의 시대가 시작되었지만 아직도 인간은 많은 질병으로 고통받고 있으며 20세기 말에 와서는 현대의학의 능력에 한계가 있음을 느끼고 있다. 예를들면 인간의 5대 사망원인은 아직도 뇌졸증, 고혈압, 심장병, 암, 당뇨병등과 같은 성인병(adult disorders)이란 점이다. 성인병이란 다인자성 질환(multifactorial disease)으로서 여러 유전적 요소와 후천적인 요소들의 상호작용으로 생기며 발병과 진행에서 유전적인 요인이 차지하는 부분은 50%미만이고 50%이상이 환경요소, 생활습관, 성격등 후천적인 요소들이 역할을 하는 것으로 알려져있다. 그러므로 분자유전학적인 접근만으로는 이들 성인병을 근원적으로 해결할 수 없는 것이다. 후천적 요인들을 해결하지 않고서는 성인병 문제를 더 이상 개선할 수 없는 것이다.

이와 관련한 노력의 일환으로 지난 20여 년 간 많은 의과학자들은 육체의 건강이 후천적 환경과 정신 및 감정에 의하여 지대한 영향을 받는다는것을 과학적으로 밝히기 시작하였다. 1980년 Blalock과 Smith등이 처음으로 면역계와 뇌 사이에 대화(communication)가 있다는 것을 밝힌 사실이 중요한 계기가 되었다고 할 수 있다. 이들은 뇌하수체의 생산물로 알려진 스트레스 관련 펩타이드(peptide)들이 임파구에서도 생산됨을 밝혔다. 또한 면역세포에 신경전달물질(neurotransmitter)과 신경호르몬(neurohormone)의 수용체가 있다는 사실도 밝혔고 이 사실로 미루어 볼 때 면역계와 신경내분비계는 상호조절(bidirectional regulation)할 수 있음을 알 수 있게 되었다. 지금까지 면역세포들은 ACTH 등 20가지이상의 신경내분비 펩타이드들을 분비하는 것으로 밝혀졌다. 최근에는 면역세포에서 분비되는 사이토카인(cytokine)들의 수용체가 중추신경계 세포에서도 발현된다는 사실이 알려졌을 뿐만

아니라 신경계세포들도 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)들을 분비한다는 사실도 밝혀져서 이제는 사이토카인을 신경조절물질(neuromodulator) 또는 신경전달물질로 인식하고 있을 정도이다.

이상에 언급한 과학 분야를 신경면역학(neuroimmunology) 또는 신경내분비면역학(neuroendoimmunology)으로 정의하고 있다.

심리적 스트레스가 인체 면역기능에 지대한 영향을 주고 정신력으로 질병을 이겨냈다는 보고들이 많이 있어 왔는데 이에 대한 정확한 기전은 그동안 과학적으로 많은 논쟁의 대상이 되어왔다. 그러나 1970년 대 말 혈청콜티솔(serum cortisol)이 항체형성에 억제작용이 있다는 사실이 밝혀진 이후 심리적 스트레스가 면역기능을 억제하는 기전을 마음-뇌-육체의 연결선상에서 과학적으로 밝히는 계기가 되었다고 할 수 있다. 우리 인체가 심리사회적 스트레스, 추위나 전기 쇼크등 물리적 스트레스 또는 감염이나 염증등 화학적 스트레스를 받게되면 생리적 항상성(home ostasis)을 유지하기 위한 노력을 하는데 이때 정신심리계, 면역계, 신경계 및 내분비계가 서로 연결되어 작용을 한다는 사실이 밝혀지면서 지난 15년 이들 상관관계를 연구하는 분야인 정신신경내분비면역학(psychoneuroendoimmunology)이 새로이 탄생하게 되었다. 이로 인하여 스트레스를 과학적으로 이해하게 되었고 또한 임상에도 응용하는 단계에까지 이르게 되었다.

2. 본론

1) 정신신경내분비면역학의 연구결과

최근까지 밝혀진 정신신경내분비면역학분야의 중요한 연구결과들을 다음과 같이 정리하여 볼 수 있다.

- 신경계와 면역계와의 연계로서 이는 임프절이나 비장등 면역기관에 분포되어있는 신경을 통한 직접적인 연결과 사이토카인, 신경전달물질, 호르몬들을 통한 분자수준의 연결이 있다.
- 우리몸에 감염이나 염증이 생기면 IL-1, IL-6, TNF-α등과 같은 염증성 사이토카인들이 분비되는데 이 사이토카인들은 Vagus N., Blood Brain Barrier(BBB)등을 통하여 뇌에 전달되고 이것이 발열, 피로감, 통증에 대한 예민도 증가, 식욕감퇴등의 행동변화를 초래한다.
- 스트레스도 상기와 동일한 반응 경로를 활성화시킨다. 예를 들어 백서(rat)의 환경을 갑자기 바꾸거나 전기 쇼크등 스트레스를 주면 혈청내에 IL-6가 올라가고 이로 인하여 체온이 올라가고 식욕감퇴나 의기소침등 "sickness behavior"가 유도된다.
- 면역계의 세포들이 20개 이상의 신경내분비 펩타이드들과 그들의 mRNA를 발현한다.
- 뇌, 내분비계 및 면역계 자체에 사이토카인, 펩타이드 호르몬, 신경전달물질들과 이들의 수용체들이 있다.
- 신경계의 세포들이 분비하는 사이토카인들이 신경전달물질의 기능을 한다. 백서에 전기 쇼크를 가하면 뇌에서 IL-1이 분비되고 이 IL-1은 뇌의 시상하부(hypothalamus)에서 CRF를 분비시킨다는 사실로서 증명 할 수 있다.

결론적으로 정신심리계, 면역계와 신경내분비계는 서로 상호 의존적이고 이는 항상성 유지에 필수불가결함을 알 수 있다. 특히 염증성 사이토카인들이 HPA(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal) Axis에서 중요한 역할을 한다는 사실이 최근에 밝혀지고 있다.

2) 스트레스란?

스트레스가 중추신경계의 인지(cognition) 및 생리과정을 통하여 신체의 거의 모든 기관에 생리적 또는 병리적 영향을 준다는 사실은 잘 알려져 있다. 스트레스원에 대한 뇌의 반응으로는 행동, 생각, 감정, 언어 등에 변화를 주고, 말초 기관에 대한 생리반응으로는 심장박동수 증가, 발한, 호흡증가등의 변화를 들 수 있다. 의식적 또는 무의식적 스트레스 신호들은 혈관 및 신경계를 통해서 전달되는데 이들 신호들은 처음 중추신경계의 변연계(limbic area)에서 해석한 후 여기서 생긴 신경 신호들이 시상하부에 보내져서 호르몬 스트레스반응을 유도 또는 척수를 통해서 말초신경계의 특정부위를 자극하게된다. 말초신경계는 교감신경(sympathetic nervous system)과 부교감 신경(parasympathetic nervous system)으로 구성되며 [이 두신경요소를 자율신경계(autonomic nervous system)이라고 한다] 교감신경계는 급성 스트레스때 방어 기전들을 동원하기 위하여 바로 반응한다. 이때 심장박동증가, 혈압증가. 심장박출량 증가, 발한, 동공확대, 기관지 확장, 포도당동원, lipolysis 및 근육강화등이 유도된다. 교감신경계는 위급상황때는 불필요한 기능들인 신장박출량과 위장관 활동은 감소시킨다. 반면 부교감신경계는 상대적으로 안정 시에 더 활성화되고 소화기능등과 같은 비응급성 기관들을 자극한다. 부교감신경이 활성화되면 심장박동수의 감소, 동공의 축소, 위장운동증진과 같이 교감신경 기능과 반대되는 효과를 유도한다. 이완기법등 스트레스관리 기법들은 교감신경 기능은 낮추고 부교감신경 기능은 자극하는 방향으로 운영한다.

스트레스에 의한 혈관계신호는 호르몬을 통해서 전달되며 이중에서 콜티솔, 카테콜아민, endogenous opiates등이 중요한 역할을 한다. 스트레스에 의한 호르몬 및 신경계의 자극이 급성 또는 만성으로 유지되면 우선 건강에 불리하게 작용하여 질병을 일으킬 수 있다. 동물 및 인체연구결과 스트레스가 면역 계에 영향을 주어 감염의 기회를 올리고 암의 발병률도 높인다는 보고들이 많이 축적되어있다.

스트레스로 인해서 더 악화되는 질환 즉 고혈압, 천식, fever blisters, 부정맥, 위장궤양, 알레르기등과 같은 질환을 스트레스 증후군 또는 적응질환(disease of adaptation)이라고 하며 이는 스트레스 연구의 창시자라고 할 수 있는 Hans Selye에 의하여 처음 사용되었다.

지금까지 스트레스 전문가들이 사용하여 온 스트레스의 정의들을 종합해보면 다음과 같이 정리할 수 있다.

■ 사회환경적인 개념의 스트레스 :

항상성을 파괴하여 긴장과 불안감을 일으키는 자극을 스트레스 원(stressor)이라고 하는데 이 스트레스 원 자체를 스트레스라고 정의하는 경우가 많다. 스트레스 원은 주로 외부환경에 있으나 내부환경, 즉 생각이나 느낌도 스트레스 제공자가 될 수 있다.

■ 심리적 개념의 스트레스 :

유전적소인과 경험에 의해서 형성된 인지 및 정서반응에 의해서 스트레스가 생긴다는 개념으로 스트레스 원에 의하여 생기는 괴로움, 긴장 또는 불안감등의 느낌을 스트레스라고 정의하는 것이다.

■ 생리반응으로서의 스트레스 :

주로 과학자들이나 의사들이 사용하는 스트레스 정의로 객관적인 의미를 내포하고 있다. 즉 스트레스 원에 의하여 유발되어 측정 가능하고 예측 가능한 생리적인 반응으로 스트레스를 정의하는 것이

다. 예를 들어 스트레스에 의한 심장박동수의 증가, 혈압의 상승, 스트레스 호르몬의 증가, 면역기능의 변화 등을 측정하여 스트레스를 정의하는 것이다.

스트레스의 정의는 이상과 같이 사회환경적, 심리적 및 생리적 개념들이 복합적으로 연계되어 있다. 이것들을 따로 생각할 수는 없고 하나의 종합개념으로 이해하고 접근해야 하는 것이 필요하다. 즉 다음과 같이 정의 할 수 있다. 우리는 매일 생활하면서 물리적 또는 심리적 자극을 받고 산다. 이 자극 중에서 우리 몸에 괴로움을 주고 두려움, 불안감, 긴장 등을 유발할 정도가 될 때 이 원인 제공자극을 스트레스 원이라고 부른다. 스트레스 원에 의해 중추신경계에서 생리적응반응이 유발되어 카테콜아민과 콜티솔등과 같은 스트레스 호르몬들이 분비되어 여러 말초기관에 생리반응 효과를 초래하는 일련의 정신 생리 현상을 스트레스라고 정의한다.

3) Stress 반응기전

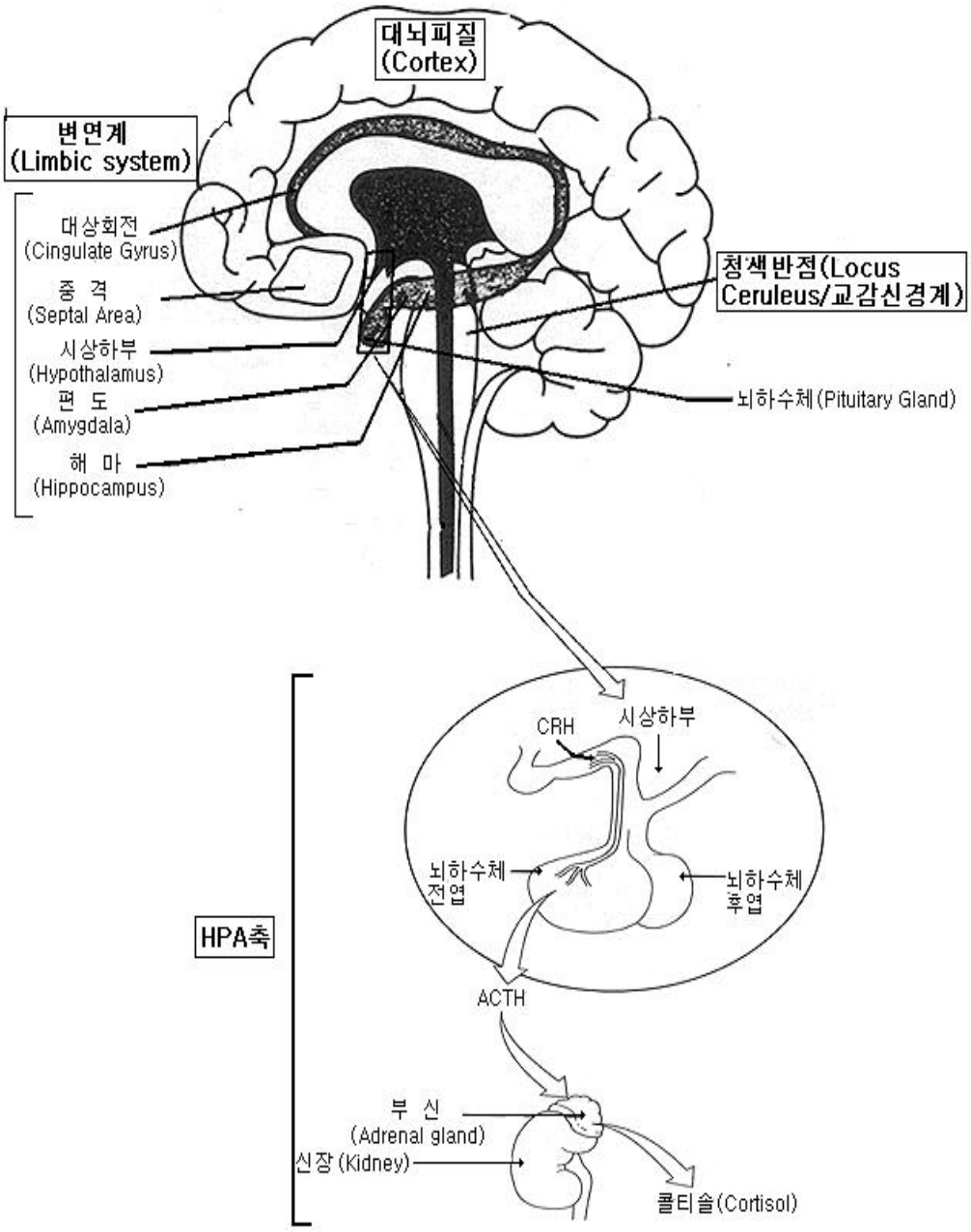
스트레스는 크게 물리적 스트레스와 심리적 스트레스로 나눌 수 있다. 물리적 스트레스는 객관적으로 존재하는 환경 또는 물리적인 자극이고 심리적 스트레스는 주관적인 인식과 해석에 의하여 일어나는 것으로 과거의 경험에 의한 기대, 믿음, 상상 등과 아주 다르게 인식될 때 일어난다. 이들 스트레스유발 자극은 제일 먼저 상위 뇌조직인 대뇌피질 변연(corticolimbic)계에서 접수하여 과거 경험등 기억력을 동원하여 해석한다(그림 1, 2).

대뇌피질 변연계는 인지기능과 예측현상을 관장하는 대뇌전두엽피질, 기억를 관장하는 해마(hippocampus), 정서를 관장하는 편도(amygdala) 및 행동반응을 조절하는 중격(septum)등으로 구성되어 있다. 인지된 자극이 여기서 스트레스로 인식되면 바로 신경내분비 적응계인 시상하부의 CRH 세포, 뇌간에서 LC(locus ceruleus)의 노르에피네프린 즉 교감신경계와 이외 세로토닌, 도파민, 베타 엔돌핀등 신경전달물질 또는 신경호르몬들과 사이토카인분비세포들이 활성화된다. 시상하부에서 분비된 CRH는 뇌하수체전엽을 자극하여 ACTH (adreno-corticotrophic hormone)를 분비하게 하고 이 ACTH는 콩팥바로 위에 위치한 부신피질을 자극하여 glucocorticoid인 콜티솔을 분비하게 한다. 이 과정은 HPA축 이라고 한다(그림 1). 이상의 스트레스반응에서 생성된 스트레스호르몬들은 말초기관인 심장혈관계, 면역계, 내분비계등 기관에 여러 가지 생리반응을 일으킨다.

스트레스반응의 핵심요소는 시상하부의 CRH계와 LC의 교감신경계이다 (그림 1, 2). 이들 두 시스템은 서로 자극하여 활성화시키며 이를 양성 피드백(positive feedback)이라고 한다. 세로토닌과 아세틸콜린도 이 두 시스템을 자극시키고, GABA계 펩타이드, POMC산물인 베타 엔돌핀 및 콜티솔등은 이들 스트레스반응을 억제하는 역할을 한다.

이상을 다음과 같이 요약할 수 있다. 교감신경계는 급성스트레스때 위험에 대처하기 위하여 각성과 활동을 증가시키는 역할을 하는 것이 주요 기능이다. 일부 연구자들은 긍정적인 성향의 스트레스반응때 교감신경계가 주로 작용한다고 주장한다. HPA축은 콜티솔을 분비하여 에너지를 보존하고 CRH의분비는 억제하며(이를 음성 피드백, negative feedback이라고 한다) LC에서의 교감신경활성도 억제하므로서 급성스트레스반응을 진정시키는 역할을 한다. 그러나 만성스트레스와 부정적 정서 성향의 스트레스반응에서는 콜티솔이 주역활을하며 이때 콜티솔 혈중수치가 높이 유지되어 여러 생리손상을 일으킨다고 생각하고 있다.

콜티솔의 생리작용에 대하여는 의과학의 여러 분야에서 오랫동안 연구를 해와서 많은 생리작용


대뇌피질
(Cortex)
변연계
(Limbic system)
대상회전
(Cingulate Gyrus)
중 격
(Septal Area)
시상하부
(Hypothalamus)
편 도
(Amygdala)
해 마
(Hippocampus)
청색반점(Locus Ceruleus/교감신경계)
뇌하수체(Pituitary Gland)
HPA축
CRH
시상하부
뇌하수체 전엽
뇌하수체 후엽
ACTH
부 신
(Adrenal gland)
신장(Kidney)
콜티솔(Cortisol)

들이 알려져 있다. 이들을 정리하면 다음과 같다.

- 단백질과 지방을 당으로 전환해서 혈당을 올리고 간의 글리코겐을 유지한다.
- 인슐린저항을 초래해서 혈당을 올리고 또 이로 인하여 인슐린분비가 유도되어 혈중 인슐린이 올라 간다.
- 성장호르몬과 성(sex) 스테로이드 호르몬들의 생산을 억제한다.
- 음성 피드백 효과에 의해 CRH와 ACTH의 분비를 억제한다.
- 염증반응과 면역반응을 억제함으로서 면역기능을 억제한다.
- 혈소판 응집을 증가시킨다.
- 혈중 콜레스테롤을 올린다.

이상에서 보듯이 콜티솔이 오래 상승되어 있으면 혈당과 인슐린대사 장애를 초래하여 당뇨병이 발생하기 쉽게 되고 콜레스테롤 상승과 혈소판 응집 증가 등은 동맥경화증의 소인이 되며, 면역기능 억제는 감염성질환이나 암 발병률을 높인인다.

최근 연구에 의하면 신경세포, 특히 해마의 신경세포는 콜티솔에 예민하여 콜티솔이 오래 높게 유지되면 이들 세포가 위축되거나 사멸하여 학습과

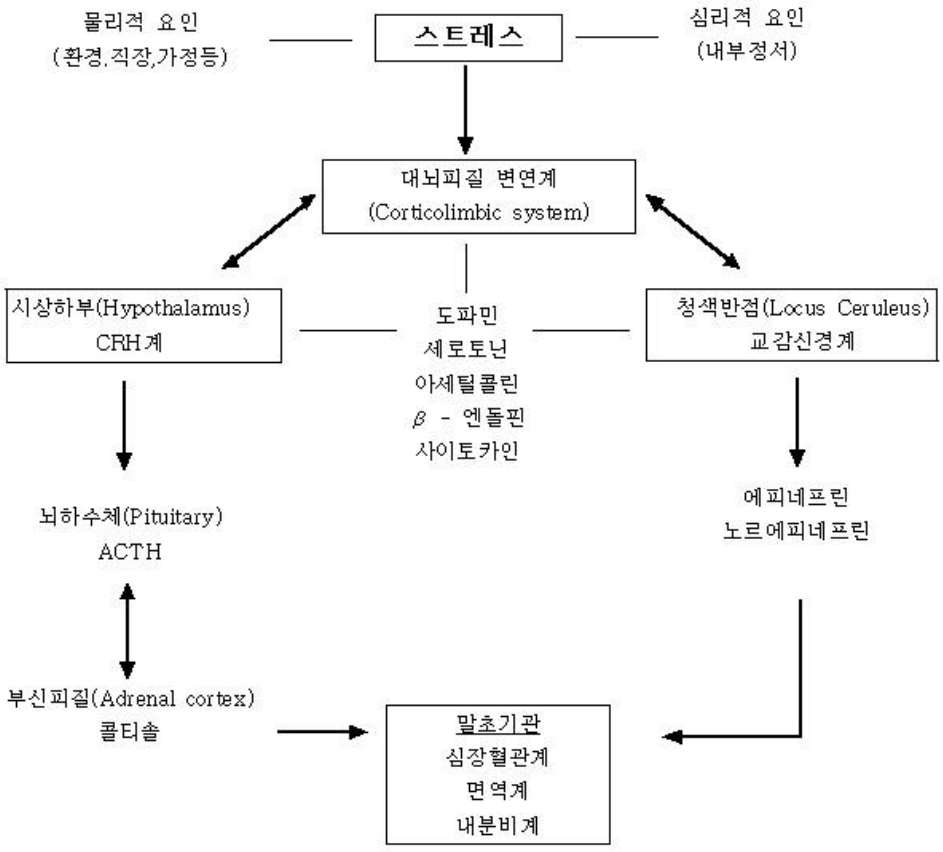


그림 2 스트레스반응 Diagram

기억에 장애를 초래한다고 확인 되었다. Rockefeller 대학의 McEwen교수와 Stanford대학의 Sapolsky 교수등이 스트레스를 많이 받는 노인들을 대상으로 이 현상을 증명하였고 이들은 스트레스가 노화를 촉진시키는 역할도 할 수 있다고 보고 하였다.

물리적 또는 심리적 스트레스가 ACTH와 콜티솔을 증가시킨다는 사실은 60여년전 Selye가 처음 발표한 후 수많은 보고들이 축적되어 왔다. 그러나 스트레스의 종류, 개인의 성격, 스트레스 방법등에 의해서 많은 영향을 받는다는 것도 알려져 있다. 일반적으로 급성스트레스반응 때는 ACTH가 바로 분비되고 이어서 콜티솔의 분비가 바로 일어나며 60여분 후에는 정상으로 돌아 간다 (그림 3).

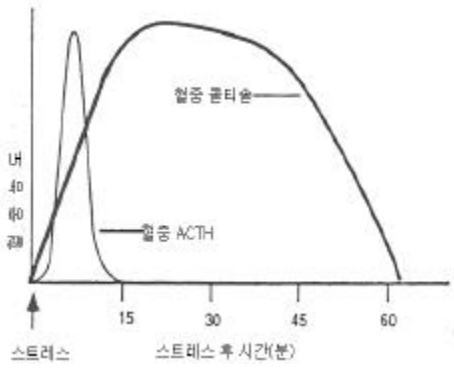


그림 3 혈중콜티솔과 ACTH에 대한 스트레스의 영향

콜티솔이 정상으로 돌아오면 건강에는 아무런 영향이 없으나 만성적 또는 반복적인 스트레스가 있을 때는 콜티솔이 계속 높게 유지되어 건강에 위험할 수 있다. 스트레스에 대한 대처방안이 잘 형성되어 있으면 콜티솔이 올라가지 않고 스트레스때 부정적인 정서가 동반 될 때, 즉 스트레스 조절에 문제가 있을 때 주로 올라가는 것으로 보고되고 있다. CRH분비가 높고 이로 인해서 콜티솔이 많이 올라 가 있는 질병들에는 만성스트레스이외에 우울증, 신경성 식욕부진(anorexia nervosa), 공황성 불안증(panic anxiety), 강박관념증, 과도한 운동, 당뇨병, 복부비만, 쿠싱(Cushing) 증후군등이 보고 있다.

만성스트레스때 신체적 특징으로 손목, 발목, 둔부 등은 상대적으로 빈약하면서 복부비만을 보이는데 그 이유를 다음 두 가지로 설명한다. 첫째는 콜티솔이 지방을 지방산으로 분해한 후 당으로 만드는 역할을 하는데 스트레스때 이를 신속히 하기 위하여 지방을 간의 주위로 이동시킨다는 설과 둘째는 성장호르몬과 성스테로이드가 지방분해를 일으키게 되는데 콜티솔이 이들 호르몬들의 지방분해를 억제시켜서 지방축적이 증가한다는 설이다.

마지막으로 CRH는 콜티솔 분비 촉진 작용이외에 시상하부와 뇌하수체의 POMC신경세포를 자극하여 ACTH와 베타 엔돌핀을 분비시키는 역할도 한다.

4) 스트레스 질환

스트레스가 병의 발병과 진행에 중요한 역할을 하는 경우 이들 질환을 스트레스 질환이라고 부른다. 소위 성인병이 대표적인 스트레스 질환이라고 할 수 있다. 성인병이란 내과 교과서에서는 다인자성 질환 또는 복합 질환 특성(complex disease traits)이라고 표현되어 있다. 이는 여러 유전자와 비유전성의 여러 요인들이 복합적으로 작용해서 병을 이르킨다는 뜻이다.

고혈압, 관상동맥심장병, 뇌졸중, 당뇨병, 암등이 대표적인 성인병으로 여러 유전자와 여러 후천적 요인들이 복합적으로 작용하는 병들이다. 이들 병은 나이, 생활스타일들과 특히 관계가 있고 가족력도 관계가 많다. 주로 40대 이후 성인에서 시작하고 나이가 많아질수록 많아진다. 후천적 요인들에 의하여 활성화되는 생리반응인 스트레스 반응은 성인병의 발병과 진행에 주요한 영향을 준다. 스트레

스를 잘 관리하면 이들 질병의 발병과 진행을 상당히 조절 할 수 있는 것이다.

그러면 스트레스 질환의 종류는 어떻게 결정될까?

첫째, 중요한 요소는 "유전적 소인", 즉 어떤 질환관련 유전자를 가지고 있느냐 일 것이다. 아직은 질환별 유전자 진단 칩이 개발되지 않아서 직접 검사는 할 수 없으나 가족력을 조사해서 간접적으로 예측할 수 있다.

둘째, "보유하고 있는 바이러스나 세균"등이 있다면 이것이 또한 중요한 질환결정 요소가 될 것이다. 예를 들어 간염바이러스 B나 C의 보균자라면 스트레스로 인하여 면역기능이 저하될 때 간염, 간경화, 간암등이 발병할 가능성이 높고 병의 진행에도 나쁘게 작용할 것이다. 우리나라에 아직도 많은 문제가 되고 있는 결핵의 경우도 보균자들이 스트레스로 인한 면역저하상태가 되면 결핵균이 활성화되어 발병할 가능성이 높아진다. 미국에는 후천성 면역결핍증(HIV)환자가 많은데 HIV보균자들이 스트레스를 받을 때 이 바이러스가 활성화되어 발병될 가능성이 높다는 연구보고들이 많다. 따라서 HIV보균자들은 스트레스관리를 철저히 하는 것이 상례화 되어 있다. 우리도 만성 감염성 질환 관리에 스트레스에 대한 개념을 적극 적용할 필요가 있다고 본다.

셋째, "스트레스의 종류와 반응태도 및 성격타입" 등 도 관여하는 것으로 많은 연구 보고들이 주장하고 있다. 예를 들어 타입 A행동이 강하면서 적개심도 같이 보이는 성격의 소유자들은 심장혈관계 질환의 발병이 높고 타입 C성격 소유자는 암에 잘 걸리고 절망감을 자주 경험하고 자기 방어적인 성격 소유자는 관상동맥 질환 발병율이 높다고 되어 있다.

그러면 이들 스트레스성 질환의 발병 시기는 어떻게 결정될까? 여기서도 중요한 것은 유전적 요소 이외에 일반 건강상태, 생활스타일, 환경요소등이다. 그러나 중요한 것은 역시 스트레스를 얼마나 받고 어떻게 처리하느냐에 따른 인체 생리기능 손상이 얼마나 축적되어 있느냐 일 것이다.

즉 젊어서부터 스트레스를 많이 받아온 사람들은 이른 시기에 질병이 시작할 것이다. 우리주위에 있는 사람들을 잘 살펴보면 부정적 성격등 스트레스에 취약한 사람들이나, 배우자 사망, 사업실패등 심한 스트레스를 경험한 사람들이 일찍 성인병으로 고생하고 있는 반면, 긍정적 생활태도등 스트레스에 강한 성격 소유자들이 오래 건강하게 살고 있음을 관찰할 수 있다.

3. 결론

이제는 스트레스가 단순히 기분에만 영향을 주는 것이 아니라 우리 건강과 질병에 직접적인 영향을 준다는 것이 과학적으로 증명되고 있다. 그것도 사망원인의 대부분을 차지하는 성인병의 발병과 진행에 큰 영향을 주는 요소임이 확실해졌으므로 이제는 스트레스 연구와 이의 임상응용에 적극적인 자세로 임해야 할 것이다.

선진국들에서는 지난 15년 간 정신신경내분비면역학(psychoneuroendoimmunology)이라는 학문분야를 정착시켜서 스트레스를 본격연구하고 임상에 응용하고 있다. 우리도 관심만 가지면 연구 및 응용면에서 얼마든지 국제적인 경쟁력을 확보할 수도 있고 국내 보건의료 수준향상에도 크게 기여할 것이다. 스트레스연구가 활성화되고 스트레스의학이 정착되면 스트레스질환으로 인한 사회경제적 손실도 크게 개선되는 효과가 있을 것이다.