

기억 응고화 또는 재응고화를 이용한 외상후 스트레스장애의 치료

김 문 수

이 혜 진[†]

전남대학교 심리학과

기억은 일반적으로 학습이 끝난 후 불안정한 상태에서 시간이 지남에 따라 안정된 상태로 변화하는데, 이러한 과정을 기억 응고화라고 한다. 따라서 학습 후 불안정한 상태일 때 어떤 처치를 가하면 기억에 영향을 줄 수 있다. 또한, 기억을 회상하면 그 기억이 다시 불안정한 상태가 되었다가 안정화되는 재응고화 과정이 진행되는데, 역시 이 과정에 개입하여 기억을 변경시킬 수 있다. 기억의 응고화 또는 재응고화를 조절하려는 연구에서 가장 많이 사용된 약물 중 하나가 스트레스 호르몬인 에피네프린의 효과를 차단하는 프로프라놀롤이다. 본 논문은 기억의 응고화와 재응고화에 대한 기초 실험 연구들을 쉽게 설명하고, 이러한 연구들을 토대로 프로프라놀롤을 사용하여 외상후 스트레스장애(PTSD)를 예방하거나 치료하려는 임상 연구들을 살펴보았다. 기초 실험 연구 결과는 프로프라놀롤이 기억에 미치는 효과를 상당히 일관되게 입증하고 있으나, 임상 연구 결과는 프로프라놀롤이 PTSD 치료에 쓰일 수 있는지에 관하여 현재 긍정적인 결과와 부정적인 결과가 혼재되어 있다. 앞으로 기억의 재응고화가 일어나게 되는 경계 조건을 알아낸다면 더 일관성 있는 치료 효과를 얻을 수 있을 것이다. 마지막으로, 그러한 치료법의 개발에 뒤따르는 윤리적 문제를 살펴보았다.

주제어 : 기억 응고화, 재응고화, 프로프라놀롤, 외상후 스트레스장애

[†] 교신저자 : 이혜진, 전남대학교 심리학과, (61186) 광주광역시 북구 용봉로 77
Tel : 062-530-2650, E-mail : hjl2013@chonnam.ac.kr

외상후 스트레스장애(Post-traumatic Stress Disorder; PTSD)의 핵심 증상 중 하나는 원치 않는데도 불구하고 반복적으로 의식 속으로 침투하는 침습적 기억(intrusive memory)이다. 이는 큰 심리적 충격을 주는 사건을 경험할 때 형성된 기억으로서, 강력한 정서(주로 공포)와 과도한 생리적 각성을 동반하며 쉽게 억제되지도 않고 잘 잊히지도 않아서 사람의 정상적인 기능을 방해한다(American Psychiatric Association, 2013). 쉽게 지워지지 않는 그런 강한 기억이 어떻게 형성될까? 20세기 중반부터 시작된 기억 응고화(memory consolidation)에 대한, 그리고 20세기 끝 무렵에 시작된 기억 재응고화(memory reconsolidation)에 대한 생물심리학적 연구가 이에 대한 한 가지 답을, 그리고 더 나아가서 PTSD 치료법의 개발에 중요한 이론적 틀을 제공한다. 우리는 여기서 심리적 충격을 주는 사건이 어떻게 지나치게 강한 기억을 만들어내는지, 외상성 사건을 경험하고서도 PTSD가 발병하지 않도록 예방할 수 있는지, 그리고 이미 발병한 PTSD를 치료할 수 있는지라는 세 가지 문제를 몇몇 주요 연구를 중심으로 살펴보고, 그런 치료법에 뒤따르는 윤리적 문제를 언급할 것이다.

본 논문은 기초 분야의 연구가 응용 분야의 문제를 해결하는 데까지 직접 이어지는 모범적인 예를 보여주면서 응용 분야 전공자들에게 도움이 될 만한 내용을 쉽게 이해되도록 기술하는 것이 목적이다. 따라서 종합적이거나 비판적인 개관 논문이 아니기 때문에 자세한 사항들(예컨대 에피네프린 이외의 다른 신경전달물질들)은 많이 생략하였고 기억 응고화와 재응고화 및 그 응용 연구들의 논리와

중요한 요점만을 기술하였다. 또한 대안적인 이론이나 해석(예컨대 응고화 및 재응고화라는 개념을 받아들이는 대신에 인출 실패를 주장하는 관점도 있다)은 의도적으로 언급하지 않았음을 미리 밝혀둔다.

심리적 충격이 어떻게 외상 기억을 만들어낼까?

우리는 대개 무언가를 학습하고 나면 그것에 대한 기억이 학습 직후에 가장 생생하고 시간이 가면서 점점 흐릿해진다고 느낀다. 달리 말하면, 학습이 끝남과 동시에 기억이 즉각적으로 형성된다고 흔히들 생각한다. 하지만 학습이 끝난 후에도 기억 저장은 상당 기간 진행될 수 있다. 그 기본 증거는 학습 후에 일어나는 일들이 기억 저장에 영향을 준다는 데서 나온다. 예컨대 쥐에게 어떤 학습을 시킨 후에 에피네프린을 주사하거나 전기경련충격을 가하거나 단백질 합성 저해제를 투여하거나 뇌의 특정 부위를 손상시키는 등의 처치를 하면 기억이 손상되거나 향상된다(McGaugh, 2000, 2015). 그런데 여기서 중요한 점은 그런 처치의 효과가 시간 의존적이라는 것이다. 다시 말하면 그런 처치가 학습 종료 시점에 가까울수록 효과가 크고 멀수록 효과가 적다. 이는 마치 방금 부어놓은 콘크리트 반죽을 발로 밟아서 자국이 남게 하거나 삼으로 떠내버릴 수도 있지만 시간이 지나서 굳어버린 콘크리트는 망치로 쳐도 잘 깨어지지 않는 것과 같다. 기억도 학습 직후에는 “말랑말랑하여” 충격에 약하지만 시간이 지나면 단단해져서 충격을 견뎌내는 것으로 보인다. 이와

같이 기억이 학습 직후 불안정한 상태에서 시간이 가면서 안정화된다고 보는 것이 기억 응고화(또는 공고화) 가설(memory consolidation hypothesis)이다.

학습과 기억은 아마도 동시에 시작되겠지만 기억의 저장은 왜 학습이 끝난 후에도 진행될까? 한 마디로 답하자면 중요한 기억만 잘 저장하기 위해서이다(McGaugh, 2003). 우리의 장기기억 용량이 대단히 크기는 해도 분명히 한계가 있기 때문에 우리가 경험하는 모든 것을 기억 속에 저장할 수는 없다. 그래서 장기기억에는 대개 중요한 사건만 선택적으로 저장된다. 그런데 어떤 사건이 중요한 사건일까? 시험을 위해 학습해야 했던 지식은 분명히 중요하기는 해도 왜 그렇게 외우기 힘들었던지! 반면에 첫 키스처럼 단 한 번만 일어나도 뇌리에 깊이 새겨지는 사건들도 있다. 이런 예들은 우리가 의식적으로 얼마나 중요하다고 생각하는가, 그리고 몇 번을 반복해서 학습하는가가 반드시 기억 저장을 결정하지는 않음을 보여준다. 그렇다면 무엇이 더 주된 결정요인일까? 약한 기억에 비해 강하고 중요한 기억에는 강한 감정이 동반되는 경우가 많다. 시험을 위해 암기했던 것들의 기억에 비해 첫 키스의 추억이나 세월호 참사 같은 사건의 기억에는 훨씬 큰 감정이 동반된다. 사실, 중요한 일들은 거의 항상 기쁨, 슬픔, 공포 등의 강한 감정을 유발한다. 이는 감정이 기억 저장에 관여하는 주된 요인일 가능성을 제시한다.

그런데 감정이 어떻게 기억 저장을 조절할 수 있을까? 강한 감정에는 항상 생리적 흥분이 동반된다. 즉 동공이 확장되고 숨이 가빠

지며 혈압과 심박수가 올라가고 스트레스 호르몬이 분비되는 등 교감신경계의 활동이 증가한다. 그리고 이러한 생리적 흥분은 그것을 일으킨 사건(그리고 그로 인한 학습)이 끝난 후에도 몇 분 이상, 심지어 몇 시간 동안도 지속될 수 있다. 정서적으로 중요한 사건은 콩팥위샘(부신선)에서 스트레스 호르몬 중 하나인 에피네프린(아드레날린)을 분비시키는데 이것이 기억 응고화에 중대한 영향을 미친다(McGaugh & Roozendaal, 2009). 예컨대 전기충격을 사용한 공포학습에서 약하거나 중간 강도의 전기충격은 쥐에게서 에피네프린을 적게 또는 중간 정도로 분비시킬 것인데, 여기에 적정량의 에피네프린을 학습 후에 투여하면 더 강한 기억이 형성된다. 이러한 에피네프린의 효과는 그 길항약물인 프로프라놀롤(propranolol)을 투여하면 차단된다. 프로프라놀롤은 고혈압, 부정맥, 협심증 등 심혈관계 질환의 치료에 쓰이는 약물로서, 에피네프린이 결합하는 베타 수용체를 차단한다. 반면에 프로프라놀롤과 동일한 작용을 하지만 그것과 달리 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하는 길항약물은 그런 에피네프린의 효과를 차단하지 못한다. 이는 곧 말초에서 분비된 호르몬인 에피네프린이 뇌(구체적으로는, 편도체)에 작용을 함으로써 기억 응고화에 영향을 미침을 의미한다. 요약하면, 중요한 사건이 유발하는 감정에 동반되는 생리적 흥분이 그 사건에 대한 기억 응고화를 조절한다(Figure 1a). 사소한 사건은 강한 감정을 유발하지 않으며 따라서 생리적 흥분도 크게 일어나지 않는데, 그 결과 기억 응고화가 잘 되지 않는다. 반면에 큰 심리적 충격을 주는 사건은 과도한 생리적 흥

분을 일으킬 것이고 따라서 과잉응고화(over-consolidation)가 진행되어 지나치게 강한 기억, 즉 외상 기억(traumatic memory)이 만들어질 것이다(Pitman, 1989; Figure 1b).

외상 기억은 약간의 단서만 있어도 인출이 될 수 있을 것이어서 일상생활에서 어느 때고 의식을 뚫고 들어오는 침습적 기억이 된다. 외상 기억이 회상될 때마다 그와 연합된 감정이 함께 느껴질 것이고 이는 또 다시 강한 생리적 흥분을 유발할 것이다. 그런데 기억이

응고화되어 콘크리트처럼 “단단해졌다면” 아무리 강한 생리적 흥분도 그 기억에 더 이상 영향을 주지 못할 것이다. 하지만 최근의 연구는 응고화된 기억도 다시 “말랑말랑한” 상태로 되돌아갔다가 재응고화될 수 있음을 보여준다. 즉 학습 후 일정 시간이 지나서 기억을 회상시킨 직후에 어떤 처치를 가하면 그 기억이 영향을 받는다(e.g., Nader, Schafe, & LeDoux, 2000). 이는 기억의 회상 시에 기억 흔적이 재활성화(reactivation)되어 다시 불안정

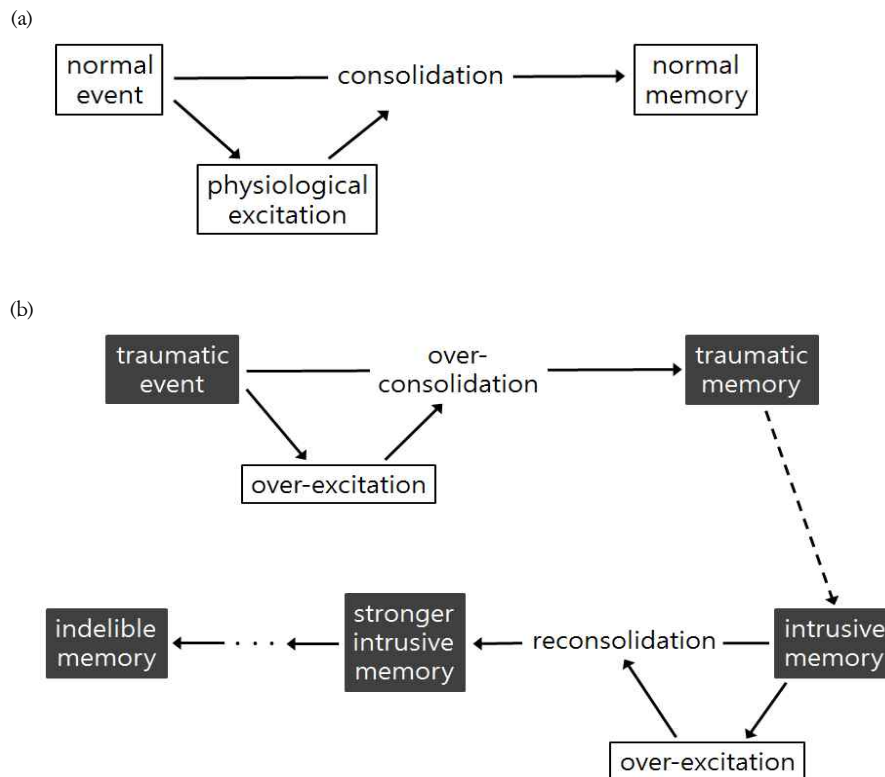


Figure 1. (a) Normal process of memory consolidation. (b) Too strong physiological excitation caused by a traumatic event can form traumatic memory. When the traumatic memory invades consciousness to become intrusive, over-excitation follows, resulting in reconsolidation of a stronger memory. Each time the memory is recalled, it is reconsolidated into an even stronger memory. As this process repeats itself, eventually an indelible memory is formed.

한 상태로 되돌아가며, 그러고는 시간이 가면서 그 기억이 다시 안정화(즉 재응고화)된다는 것을 시사한다(따라서 기억 응고화에 대한 콘크리트 비유는 이제 적절하지 않아 보인다). 그렇다면 외상 기억이 재활성화되면 그에 동반되는 강한 생리적 흥분이 그 외상 기억의 재응고화를 강화시켜 이전보다 더욱 강한 외상 기억을 형성시킬 가능성이 있다. 다시 말하면 외상 기억은 회상될 때마다 점점 더 강한 기억으로 재응고화되는 과정을 반복하다가 마침내는 억제되지도, 지워지지도 않는 상태에까지 이를 수 있다. 그렇게 되면 PTSD의 핵심 증상 중 하나인 침습적 기억이 확실히 자리 잡은 상태가 된다(Pitman, 1989). 이 과정을 단계별로 요약하면 ① 외상성 사건은 강한 감정과 생리적 흥분을 유발하여 ② 과잉응고화를 통해 지나치게 강한 외상 기억을 형성시키고, ③ 그렇게 형성된 기억은 일상생활에서 회상될 때마다 일시적으로 불안정화되는데 ④ 그 기억의 회상에 동반되는 강한 감정과 생리적 흥분이 재응고화를 촉진하여 이전보다 더욱 강한 외상 기억이 형성된다. ⑤ 그 기억의 회상과 재응고화가 반복되면서 마침내는 통제할 수 없고 지워지기 힘든 외상 기억이 형성된다(Figure 1b).

외상 기억의 형성을 예방할 수 있을까?

만약 외상성 사건으로 인한 과도한 생리적 흥분이 기억의 과잉응고화를 초래하여 지나치게 강한 외상 기억이 만들어진다면, 그런 과잉응고화가 일어나지 못하도록 차단함으로써 외상 기억의 형성을 예방할 수 있어야 할 것

이다. 위에서 이야기한 것처럼 생리적 흥분을 강하게 일으키는 공포학습 과제를 동물에게 시키면 콩팥위샘에서 에피네프린이 과다 분비되어 기억이 과잉응고된다. 그런데 이러한 에피네프린의 효과는 그 길항약물인 프로프라놀롤을 투여하면 차단된다. Pitman 등(2002)은 외상성 사건을 경험한 사람들에게 프로프라놀롤을 투여하여 과잉응고화를 차단하고자 하였다. 이 연구는 기억 응고화 이론에 근거한 최초의 PTSD 관련 임상 실험이므로 좀 자세히 살펴보자.

Pitman 등(2002)은 병원 응급실에 실려 온 사람들 중 PTSD의 진단 기준에 들어맞는 외상성 사건을 방금 경험한 사람들에게 그 사건 발생 후 가능한 한 빨리(6시간 이내) 무작위로 프로프라놀롤(18명) 또는 가짜약(23명)을 투여하였다. 참가자들은 그 후 10일 동안 매일 약물을 복용하고서는 9일 동안 서서히 용량을 줄였다. 1개월 후에 이들을 검사한 결과, 임상가가 측정한 PTSD 수준은 프로프라놀롤 집단이 가짜약 집단보다 낮았지만 이 차이는 3개월 후 검사에서는 사라졌다. 하지만 3개월 후의 검사에서 이들에게 자신의 외상경험을 다시 상상하게 하면서 심박수, 피부전기반응, 눈썹주름근(추미근)의 근전도를 기반으로 한 생리적 반응을 측정하였는데, 프로프라놀롤 집단에서는 8명 중 아무도 생리적 각성이 높게 나타나지 않았던 반면 가짜약 집단에서는 14명 중 6명이 높은 생리적 각성을 보였다. 이와 같이 외상에 대한 상상노출을 하면서 생리적 각성을 측정하는 실험 패러다임은 PTSD의 진단기준 중 외상 관련 자극에 대해 과도한 생리적 각성을 보이는 증상을 측정한다고 볼

수 있으며, 이 패러다임의 결과로 외상성 사건을 겪은 후 PTSD가 발병한 사람과 그렇지 않은 사람을 판별할 수 있다고 알려져 있다 (Orr, Metzger, & Pitman, 2002). 따라서 이 연구에서는 비록 PTSD 진단이나 증상에서는 집단 간 차이가 유지되지 않았지만 외상 사건에 대한 생리적 각성은 프로프라놀롤 처치집단이 더 낮아졌음을 알 수 있다.

그 다음 진행된 Vaiva 등(2003)의 연구도 비슷한 결과를 보고했다. 이 연구는 외상성 사건을 경험한 응급실 환자를 대상으로 사건 발생 후 20시간 내에 프로프라놀롤을 처치(19명)하거나 또는 무처치(11명)하였다. 프로프라놀롤은 그 후 7일 동안 복용하고 8-12일 동안 서서히 감량하게 하였다. 2개월이 지난 후, 프로프라놀롤 집단은 무처치 집단에 비해 외상 후 스트레스 증상을 유의하게 더 적게 보고했을 뿐만 아니라, 프로프라놀롤 집단의 11명 중 1명(9%)이 PTSD 진단을 받은 반면 무처치 집단은 8명 중 3명(38%)이 진단을 받았다. 이와 같은 연구 결과들은 외상성 사건을 경험한 후 비교적 빠른 시간 내에 프로프라놀롤을 복용한다면 PTSD 예방에 효과가 있을 수 있음을 시사한다.

하지만 위와는 다른 결과가 나온 연구들도 있다. Stein 등(2007)은 응급환자들에게 외상성 사건 발생 48시간 내에 무작위로 프로프라놀롤(17명) 또는 가짜약(17명)을 투여하고, 그 후 10일 동안 복용하고 4일 동안 서서히 감량하게 하였다(Stein, Kerridge, Dimsdale, & Hoyt, 2007). 1개월 후 측정된 급성 스트레스장애 증상은 두 집단 간 유의한 차이가 없었으며, 4개월 후 측정된 PTSD 진단율도 두 집단 간

차이가 없었다. 단, 이 연구에서는 프로프라놀롤을 사건 발생 후 너무 늦게(48시간 이내) 투입하여 그 효과가 나타나지 않았을 가능성이 높다. 따라서 그 이후 진행된 Hoge 등(2012)의 연구에서는 응급실에 온 환자에게 외상성 사건 발생 후 4-12시간(평균 4.5시간) 이내에 무작위로 프로프라놀롤(21명) 또는 가짜약(20명)을 투여하고, 그 후 10일 동안 복용하고 9일 동안 서서히 감량하게 하였다. 이들에게 1개월 후 그리고 3개월 후에 Pitman 등(2002)에서 사용한 외상의 상상노출을 통한 생리적 각성 패러다임을 실시하였는데, 두 시기 모두 집단 간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 또한 두 시기 모두 PTSD 발병률에도 차이가 없었다. 이러한 결과에 대해서 연구진은 외상성 사건 발생 후 평균 4시간이 지났을 때는 이미 기억의 응고화가 진행되었을 가능성, 이 연구의 피험자들이 경험한 외상성 사건이 PTSD 진단 기준에는 부합하였지만 충분히 심각하지 않았을 가능성(예를 들어, 심각한 경우 곧바로 수술을 해야 하므로 약물 처치 대상에서 제외되었음), 그리고 약물량이 충분치 않았을 가능성을 프로프라놀롤이 효과가 나타나지 않았던 이유로 들었다.

지금까지의 연구 결과들을 종합하면 프로프라놀롤이 PTSD의 예방을 위한 약물로 작용할 수 있는지에 대한 결과는 긍정과 부정이 혼재되어 있다. 그러나 아직 연구의 수가 너무 적고, 그 적은 연구들 간의 차이점(외상 사건 후 약물 투여 시간, 샘플의 특성 등)이 많아 앞으로 더 많은 임상 연구들이 필요할 것으로 보인다.

이미 발병한 PTSD를 치료할 수 있을까?

위의 연구들은 외상 기억의 응고화에 개입하여 PTSD의 발병을 예방하려는 것이었다. 이와 비슷하게 PTSD 환자의 외상 기억의 재응고화에 개입하여 PTSD를 치료할 수 있을지도 모른다. 침습적 기억으로 고통 받는 PTSD 환자들을 치료하기 위한 목적으로 이루어진 기초 연구를 먼저 살펴본 후 실제 환자들을 대상으로 한 임상 연구를 살펴보자.

외상 기억의 치료를 위한 실험실 연구 PTSD 치료법으로 많이 사용되는 것은 소거절차를 통한 노출치료이다. 공포반응을 일으키는 무조건자극(US) 없이 공포기억을 회상시키는 조건자극(CS)만 홀로 제시하는 소거절차는 잘 알려져 있다시피 그 공포기억을 지워버리기보다는 억제하는 새로운 학습을 하게 만든다. 그래서 시간이 지나면 공포기억이 자발적 회복을 나타내기 쉽고, 스트레스가 심하면 다시 살아난다. 그러면 한 번 학습된 공포는 지워버리는 것이 불가능할까?

Kindt, Soeter와 Vervliet(2009)는 사람에게 공포기억을 형성시켰다가 지워버릴 수 있음을 실험실 연구로 보여주었다. 이 연구의 설계는 첫째 날에 공포기억을 습득시킨 후, 둘째 날에 그 기억을 재활성화시켜서 재응고화를 차단하고, 셋째 날에 기억 검사를 한 후에 학습 경험을 상기시키는 자극을 주고 기억이 되살아나는가를 재검사하는 것이었다. 구체적으로 보자면, 참가자들은 한 조건자극(CS1)에는 전기충격이 US로 뒤따르고 다른 조건자극(CS2)

은 홀로 제시되는 변별조건형성 절차로 공포 학습을 하였다. 이때 CS1에 US가 뒤따르는 확률은 75%로서 참가자들은 매 시행마다 전기충격을 받을 것인지 아닌지를 예상하여 11점 척도 상에 평가를 하였다. 이는 서술기억의 측정치로서, 참가자들은 학습이 진행됨에 따라 전기충격이 CS1에는 뒤따를 것으로, CS2에는 아닐 것으로 점차로 평가하게 되었다. 공포기억(즉 비서술기억)의 측정치로는 눈꺼풀 놀람반사가 사용되었으며, CS2보다 CS1이 제시된 동안의 눈꺼풀 놀람반사가 유의미하게 더 커지게 되었다. 다음날 실험집단은 프로프라놀롤을 복용한 후 전날의 기억이 재활성화 되도록 CS1을 단 한 번 제시받았다. 통제집단은 가짜약을 먹은 후 CS1을 제시받거나 가짜약만 먹고 CS1은 제시받지 않았다. 셋째 날 기억 검사에서 실험집단은 CS1에 대한 공포반응을 전혀 나타내지 않은 반면, 서술기억은 온전했다. 물론 두 통제집단은 공포기억과 서술기억 모두를 나타냈다. 이 기억 검사는 CS1이나 CS2가 US 없이 제시되었으므로 사실상 소거절차였고, 따라서 검사의 끝 무렵에는 모든 집단에게서 공포반응이 소거되었다. 이어서 CS 없이 US(전기충격)만 3회 제시하여 학습 경험을 상기시키는 상태 복원(reinstatement) 처치 후 다시 기억 검사를 실시하자 통제집단들에서는 공포반응이 되살아났다. 그러나 실험집단에서는 여전히 공포반응이 나타나지 않았다. 이런 결과는 곧 프로프라놀롤이 재활성화된 공포기억을 재응고화되지 못하게 함으로써 적어도 상태 복원 처치로는 되살아나지 못할 만큼 “지워버렸음”을 보여준다. 이와 동시에 프로프라놀롤이 서술기억에는 영향을 미치

지 않았음도 중요한 결과이다. 왜냐하면 PTSD 환자는 인지적 통제가 불가능한 공포반응 때문에 고통을 받는 것이며 외상성 사건이 일어났다는 사실 자체를 망각하는 것이 도움이 되는 일은 아닐 것이기 때문이다. 사실에 대한 기억은 유지시키면서 그에 동반되는 부적응적 공포반응만 선택적으로 지워버릴 수 있다면 그것이야말로 최선의 치료일 수 있을 것이다.

재응고화에 관한 동물연구에서는 단백질 합성 저해제를 비롯한 여러 가지 약물이 사용되는데, 이런 약물들은 사람에게 안전하지 않거나 어떤 사람에게서는 사용할 수 없는 경우가 있기 때문에 PTSD의 치료법을 개발하기 위해서는 더 안전하고 유연하게 사용할 수 있는 기법이 필요하다. 이러한 목적으로 Schiller 등 (2010)은 프로프라놀롤 대신에 소거 절차를 사용하여 위의 연구와 비슷한 설계의 연구를 하였다. 즉 첫째 날 참가자들에게 전기충격(US)과 38%의 확률로 짝지어지는 조건자극 CS+와 전혀 짝지어지지 않는 조건자극 CS-로 변별조건형성을 시켰다. 둘째 날 CS+를 단 한 번 제시하고는 10분 후에 또는 6시간 후에 소거 절차(US 없이 CS+를 10회, CS-를 11회 무작위 제시)를 시행하거나 아무런 자극의 제시 없이 소거 절차만 시행하였다. 여기서 CS+ 제시 10분 후와 6시간 후는 각각 재응고화에 영향을 줄 수 있는 시간과 줄 수 없는 시간으로 기존 연구에서 밝혀졌다(Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003). 셋째 날 피부전기반응을 이용하여 공포반응의 자발적 회복을 측정된 결과, CS+ 제시 10분 후에 소거 절차를 거친 집단만 자발적 회복을 나타내지 않았고 나머지 두 집단은 자발적 회복을 보였다. 심지어 1년

후에 이 참가자들을 다시 검사해도 동일한 결과가 얻어졌다. 이는 전통적인 소거 절차가 공포기억을 억제하는 새로운 학습이라는 잘 알려진 사실을 확증하는 동시에, 공포기억을 상기시키는 자극을 10분 전에 제시하고서 소거 절차를 시행하면 공포기억이 재응고화되지 못하여 적어도 1년 후까지 자발적 회복이 되지 않을 만큼 “지워진다”는 것을 보여준다.

이 연구에서 소거 절차 실시 10분 전에 CS+만 한 번 제시하는 것은 또 하나의 소거 시행으로 볼 수도 있다. 다시 말하면, 본격적인 소거 절차에서의 시행 간 간격과 달리 좀 더 긴 간격의 소거 시행 하나가 첫머리에 추가되었던 셈이다. 그런데 공포기억이 억제되는 게 아니라 지워졌던 것이다. 이렇게 사소한 차이가 극적으로 다른 결과를 만들어내는 이유를 알아내기 위해 재응고화를 촉발하는 경계 조건(boundary condition)을 찾아내려는 연구가 현재 활발히 진행되고 있다(e.g., Schroyens, Beckers, & Kindt, 2017).

외상 기억의 치료를 위한 임상 연구 그렇다면 프로프라놀롤이 이미 발병한 PTSD를 치료할 수 있을까? 지금까지 진행된 연구 중 가장 대표적인 것은 Brunet 등(2008)의 연구이다. 이 연구에서는 10년 이상 만성 PTSD를 가진 환자들을 대상으로 자신의 외상경험을 묘사하는 글을 쓰게 한 후 무작위로 프로프라놀롤(9명) 또는 가짜약(10명)을 하루치 복용하게 하였다. 이 때 외상을 회상하게 하고 약물을 복용하게 한 것은 외상 기억을 재활성하여 그 기억의 재응고화에 약물이 영향을 미치는지 살펴보기 위한 것이다. 1주일 후, 자신들이 외상경험에

대해 작성한 글을 들려주면서 심장박동과 피부전도를 측정했더니 프로프라놀롤 집단이 위약 집단에 비해 생리적 각성 반응이 유의하게 낮게 나타났다. 이 연구진의 후속 연구들에서는 만성 PTSD 환자들에게 프로프라놀롤을 복용하게 하고 외상을 생생하게 회상시키는 절차를 일주일에 1번씩 총 6번에 걸쳐 시행하였고, 생리적 각성뿐만 아니라 외상후 스트레스 증상도 측정하였다. 6회기의 시행이 종료된 후, 프로프라놀롤 집단(7명)은 외상후 스트레스 증상이 45% 호전되었다고 보고한 반면 무처치 집단(25명)은 7% 호전되었다고 보고하였고, 6개월이 지난 후에는 프로프라놀롤 집단의 7명 중 6명(86%)이 더 이상 PTSD를 진단받을 수준이 아니었던 반면 무처치 집단은 25명 중 2명(8%)만이 그러했다(Brunet et al., 2011). 또 다른 연구에서는 프로프라놀롤 처치집단(22명)이 외상후 스트레스 증상에 대한 자기보고뿐만 아니라 생리적 각성 반응도 통제집단에 비해 낮게 나타났고, 이는 치료 종료 4개월 후까지 지속되었다(Brunet et al., 2014). 한편, Saladin 등(2014)은 PTSD와 알코올 의존을 공병으로 가진 환자들을 대상으로 연구했는데, 이들에게 자신의 외상경험을 회상하게 한 후 프로프라놀롤(21명) 또는 가짜약(23명)을 하루치 복용하게 하였다. 그 다음날, 외상기억을 들려주었을 때 프로프라놀롤 집단이 가짜약 집단에 비해 스트레스를 유의하게 더 적게 보고했다. 이러한 연구 결과들은 프로프라놀롤이 기억의 재응고화에 영향을 미쳐 외상기억에 대한 과도한 생리적 흥분을 감소시키고 주관적 스트레스 수준을 낮춰 PTSD 증상 완화에 도움이 될 수 있음을 시사한다.

하지만 위와는 다른 결과가 나온 연구도 있다. Wood 등(2015)은 PTSD를 진단받은 참전군인들을 무작위로 나누어 한 집단(10명)은 프로프라놀롤을 복용한 후 외상을 회상하는 글을 작성하게 하고, 다른 집단(8명)은 그러한 회상 절차 없이 프로프라놀롤만 복용하게 했다. 1주일 후, Brunet 등(2008)에서처럼 자신들이 작성한 외상경험을 들려주면서 생리적 반응을 측정했는데 두 집단 간 유의한 차이는 없었으며, 임상가가 진단한 PTSD 수준에서도 집단 간 차이는 없었다. 이러한 결과에 대해서 연구진은 외상경험의 단순한 회상이 반드시 외상 기억의 불안정화를 이끌어내지 못했을 가능성, 단 하루치의 약물 복용 또는 한 회기의 회상+약물 처치로는 치료 효과를 보기 어려울 수 있는 점, 기존 연구들과 대상자의 특성에서 차이가 있고 프로프라놀롤 처치 시기도 달랐던 점 등이 기존 연구 결과를 반복검증하지 못한 이유로 들었다.

지금까지의 연구 결과들을 종합하면 프로프라놀롤이 PTSD의 치료에 효과가 있을 가능성을 시사하는 결과도 있으나 그와는 다른 결과가 나온 것도 있다. 그러나 아직 연구의 수가 너무 적기 때문에 프로프라놀롤이 PTSD 치료에 효과가 있는지에 대한 답은 추후 연구, 특히 좋은 설계방법(예, 외상 기억 재응고화의 조작 점검, 무작위로 배정한 가짜약 집단과의 비교, 큰 샘플 사이즈)을 가진 연구들을 통해 검증되어야 할 것으로 보인다.

현재 PTSD 치료에 일차적으로 제안되는 것은 외상에 대한 노출과 인지 재구성, 스트레스 관리 훈련 등을 포함한 외상 초점 심리치료(trauma-focused psychotherapy)이고, 그 다음으로

혹은 이와 병행해서 권고되는 것이 주로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)를 이용한 약물치료이다(American Psychological Association, 2017). 그러나 PTSD의 심리치료 효과성 연구들을 메타분석한 결과에 따르면 약 50% 정도의 환자만 현존하는 치료법에 반응을 하거나 효과를 본다(Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005). 따라서 PTSD 치료에 더 효과적이고 용이하게 사용될 수 있는 치료법을 강구해야하는 실정이다. 프로프라놀롤은 앞서 언급하였듯이 아직 치료 효과성에 대한 연구가 부족하여 근거기반 치료법으로 권고되고 있지는 않지만, PTSD 증상 완화에 효과가 있다는 사례 연구들이 계속 발표되고 있고(Brunet et al., 2011; Chandavarkar, Sangha, & Khalil, 2016; Kindt & Emmerik, 2016; Menzies, 2012), PTSD에 특히 취약하다고 알려진 참전 군인들이나 직업적으로 외상성 사건에 노출된 사람들(예, 소방공무원, 응급실 의료진 등)에게 PTSD의 예방이나 치료를 위한 미래의 치료법으로 가능성이 타진되고 있다(Management of Posttraumatic Stress Working Group, 2017).

약물로 기억을 변경하는 것은 윤리적인가?

프로프라놀롤과 같은 약물로 기억을 변경하는 것은 비윤리적이라는 비판의 목소리도 있다. 기억은 자아정체감의 근간이 되므로 기억의 일부를 지우면 자아에 대한 개념이 온전하지 않을 수 있고, 과거의 실수나 고통으로부터 지혜를 얻을 수 있는 기회를 박탈할 수 있으며, 가해자가 한 일을 정확히 기억해서 진

술하지 못하는 피해자가 생기기 때문에 사회적으로도 손해일 수 있다는 것이다(Bell, 2007; Presidents' Council on Bioethics, 2003). 그러나 프로프라놀롤은 소위 '나쁜 기억을 지우는 약'이 아니라 그 기억과 관련된 부정적인 정서를 낮추는 데 효과가 있는 것이며(Kindt et al., 2009), PTSD 환자들은, 특히 그 외상이 성폭력과 관련될 경우 치료받지 않는다면 오히려 자아개념에 문제가 생길 수 있다(Chandler, Mogyoros, Rubio, & Racine, 2013). 물론 이러한 찬반 논의는 프로프라놀롤이 치료에 상용화된다는 가정 하의 이야기이다. 실제로 상용화되었을 시에 더 큰 윤리적 이슈는 외상을 방금 막 경험한 사람들이 프로프라놀롤 사용에 고지된 동의를 할 수 있겠는가, 외상을 경험하였다 하더라도 모두가 PTSD로 발병하지 않는 상황에서 PTSD가 발병한 사람들만 대상으로 사용해야하는 것은 아닌가 등과 같은 것으로 논의되고 있다(Henry, Fishman, & Youngner, 2007).

맺음말

종합하면, 외상성 사건 발생 후 기억 응고화에 개입하여 외상 기억의 형성을 저해하거나 PTSD 환자에게 외상 기억을 회상시킨 후 그 재응고화에 개입하여 외상 기억과 연합된 부정적인 정서를 낮추려는 노력은 긍정적인 결과와 부정적인 결과를 모두 내놓아서 아직까지 임상 장면에서 사용할 만한 치료법으로 발전하지는 못하고 있다. 하지만 실험실 연구와 달리 임상 연구에서는 대단히 많은 변인들이 개입하는데다가 기억의 회상이 항상 그 기

역의 불안정화를 초래하는 것은 아니다. 따라서 부정적인 연구 결과들이 이러한 치료법이 효과가 없을 것임을 꼭 의미하는 것으로 해석할 필요는 없다. 어떤 조건에서 기억의 재응고화가 촉발되는지를, 즉 그 경계 조건을 알게 되면 훨씬 더 효과가 좋은 치료법을 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

References

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.) Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- American Psychological Association (2017). *Clinical practice guideline for the treatment of PTSD in adults*. Washington, DC: Author.
- Bell, J. A. (2007). Preventing post-traumatic stress disorder or pathologizing bad memories? *American Journal of Bioethics*, 7(9), 29-30.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162, 214-227.
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 503-506.
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, É., Thomas É., Orr, S. P., . . . Pitman, R. K. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 547-550.
- Brunet, A., Thomas, É., Saumier, D., Ashbaugh, A. R., Azzoug, A., Pitman, R. K., . . . Tremblay, J. (2014). Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. *Canadian Journal of Psychiatry*, 59, 228-232.
- Chandavarkar, R., Sangha, S., & Khalil, S. (2016). Resolution of flashbacks of PTSD with propranolol: A case report. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 20(2), 10-13.
- Chandler, J. A., Mogyoros, A., Rubio, T. M., & Racine, E. (2013). Another look at the legal and ethical consequences of pharmacological memory dampening: The case of sexual assault. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41, 859-871.
- Henry, M., Fishman, J. R., & Youngner, S. J. (2007). Propranolol and the prevention of Post-traumatic stress disorder: Is it wrong to erase the “sting” of bad memories? *The American Journal of Bioethics*, 7(9), 12-20.
- Hoge, E. A., Worthington, J. J., Nagurney, J. T., Chang, Y., Kay, E. B., Feterowski, C. M., . . . Pitman, R. K. (2012). Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18,

- 21-27.
- Kindt, M., & van Emmerik, A. (2016). New avenues for treating emotional memory disorders: Towards a reconsolidation intervention for posttraumatic stress disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *6*, 283-295.
- Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*, *12*, 256-258.
- Management of Posttraumatic Stress Working Group (2010). *VA/DoD clinical practice guideline for the management of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder*. Washington, DC: Department of Veterans Affairs, Department of Defense.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, *287*, 248-251.
- McGaugh, J. L. (2003). *Memory and Emotion*. New York, NY: Columbia University Press.
- McGaugh, J. L. (2015). Consolidating memories. *Annual Review of Psychology*, *66*, 1-24.
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2009). Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology*, *202*, 3-14.
- McGhee, L. L., Maani, C. V., Garza, T. H., DeSocio, P. A., Gaylord, K. M., & Black, I. H. (2009). The effect of propranolol on posttraumatic stress disorder in burned service members. *Journal of Burn Care & Research*, *30*, 92-97.
- Menzies, R. P. (2012). Propranolol, traumatic memories, and amnesia: A study of 36 cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, 129-130.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, *406*, 722-726.
- Orr, S. P., Metzger, L. J., & Pitman, R. K. (2002). Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *25*, 271-293.
- Pitman, R. K. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, *26*, 221-223.
- Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., Healy, A. R., Cheema, F., Lasko, N. B., Cahill, L. & Orr, S. P. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, *51*, 189-142.
- President's Council on Bioethics (2003). *Beyond therapy: Biotechnology and the pursuit of happiness*. Washington, DC: Government Printing Office.
- Ressler, K. J., & Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, *10*, 1116-1124.
- Saladin, M. E., Gray, K., Abbott, T., LaRowe, S., McRae-Clark, A., DeSantis, S., . . . Brady, K. T. (2014). Post-retrieval propranolol may alter reconsolidation of trauma memory in individuals with PTSD and comorbid alcohol dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, *140*,

- e193, doi: 10.1016/j.drugalcdp.2014.02.538
- Schiller, D., Monfils, M.-H., Raio, C. M., Johnson, D. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms, *Nature*, *463*, 49-54.
- Schroyens, N., Beckers, T., & Kindt, M. (2017). In search for boundary conditions of reconsolidation: A failure of fear memory interference, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *11*, 65. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00065
- Stein, M. B., Kerridge, C., Dimsdale, J. E., & Hoyt, D. B. (2007). Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress*, *20*, 923-932.
- Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological Psychiatry*, *54*, 947-949.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, *425*, 616-620.
- Wood, N. E., Rosasco, M. L., Suris, A. M., Spring, J. D., Marin, M.-F., Lasko, N. B., . . . Pitman, R. K. (2015). Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies. *Psychiatry Research*, *225*, 31-39.

1 차원고접수 : 2017. 11. 08

수정원고접수 : 2018. 01. 16

최종게재결정 : 2018. 01. 17

Memory Consolidation or Reconsolidation for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder

Munsoo Kim

Hyejeen Lee

Department of Psychology, Chonnam National University

Memory is labile immediately upon acquisition and becomes stable over time, and this process is called memory consolidation. If retrieved, previously-consolidated memory becomes labile again and re-consolidates. Thus, memory can be altered by intervening in either the consolidation or reconsolidation process. Propranolol is one promising drug that can block memory consolidation and reconsolidation. The present article reviewed basic research on memory consolidation and reconsolidation, and clinical trials of propranolol for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder. Clinical studies are currently mixed with positive and negative results, and future research is warranted on boundary conditions in which memory reconsolidation occurs. Finally, ethical issues of using memory-altering drugs are discussed.

Key words : *memory consolidation, reconsolidation, propranolol, PTSD*