

## 치료저항성 우울증의 연구에서 패러다임의 전환

고려대학교 의과대학 안산병원 정신건강의학교실

김 용 구

### Paradigm Shift in the Study of Treatment Resistant Depression

Yong-Ku Kim, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Treatment-resistant depression (TRD) is a major public health problem. It is estimated that about 30% of patients with major depressive disorder do not show substantial clinical improvement to somatic or psychosocial treatment. Most of studies for TRD have focused on the subjects already known as TRD. Patients with unipolar depressive episodes that do not respond satisfactorily to numerous sequential treatment regimens were included in the TRD studies. Such post hoc experimental design can be regarded only as consequences of having TRD, rather than as causal risk factors for it. Although informative, data derived from such studies often do not allow a distinction to be made between cause and effect. So, we should shift paradigm toward examining the risk for developing TRD in untreated depressed patients. To deal with this problem, untreated depressed patients should be enrolled in the study to identify biological markers for treatment resistance. The peripheral or central biological markers should be explored before starting treatment. Subsequent systematic administration of treatments with appropriate monitoring in the subjects can determine the risk for developing treatment resistance in untreated individuals. Such information could give a cue to improve the initial diagnosis and provide more effective treatment for TRD.

**Key Words** Depression · Biomarker · Treatment resistance · Post hoc · Brain imaging · Cytokine.

Received: April 17, 2016 / Revised: April 26, 2016 / Accepted: April 27, 2016

Address for correspondence: Yong-Ku Kim, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-5140, Fax: +82-31-412-5144, E-mail: yongku@korea.ac.kr

## 서 론

생물정신의학(biological psychiatry)은 특정 정신질환과 관련이 있는 생물학적 표지자(biomarker)를 찾아서 그 질환의 진단과 치료에 사용하는 것을 하나의 목표로 하고 있다. 치료저항성 우울증(treatment resistant depression, 이하 TRD)에서도 치료저항(treatment resistance)과 연관된 생물학적 표지자를 탐색하려는 많은 연구들이 수행되었다. 지난 삼십년간의 분자생물학과 뇌영상학의 발전에 힘입어 TRD 환자를 대상으로 한 연구들이 이루어졌고, 이를 통해 중요한 결과들이 도출되었다. 여기에는 말초혈액에서 사이토카인(cytokine), 신경펩타이드(neuropeptide), 뇌유도신경축진인자(brain-derived neurotrophic factor, 이하 BDNF) 등이 TRD

의 생물학적 표지자로의 가능성이 제기되었으며, 이에 더해 최근에는 뇌척수액분석(cerebrospinal fluid analysis), 자기공명영상(magnetic resonance imaging), 양자방출단층(positron emission tomography)을 이용하여 TRD의 생물학적 표지자를 규명하는 연구들이 진행되고 있다. 또한 일부 연구들은 TRD와 관련된 유전자 요인(genetic factor)과 유전자 외적요인(epigenetic factor)을 탐색하고 있다. 이를 통해 우울증에서 치료저항과 관련이 있는 분자생물학적 요인들과 뇌영상학적 이상을 규명하여 치료저항성 우울증 환자에 대한 효과적인 치료를 개발하고 증상의 완전한 회복을 목표로 하고 있다.

현재까지의 TRD에 대한 대부분의 연구들은 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 정상인과 비교하거나 혹은 치료에

반응하는 우울증 환자와 비교하는 사후 연구(post hoc study)로 수행되었다. 그러나 이러한 사후 연구로 도출된 소견들은 TRD로 말미암아 나타난 결과로 해석할 수 있으며, TRD의 원인적인 위험 요인(causal risk factor)을 찾는 데는 한계가 있다. 따라서 이러한 한계를 극복하기 위해서는 TRD 연구에서 의식의 전환 즉, 새로운 패러다임이 필요하다. TRD에 대한 미래의 연구들은 이전에 치료받지 않은 우울증 환자를 대상으로, 치료 전에 혈액 혹은 뇌척수액에서 우울증과 관련된 생물학적 표지자를 측정하고 치료 전에 뇌영상촬영을 시행하고, 이후에 이들 환자들에게 적절한 기간 동안 최적의 치료를 시행한 후 치료에 반응하지 않는 TRD 환자와 치료에 반응하는 non-TRD 환자로 분류하여 그 둘의 차이를 비교하는 것이다. 치료를 처음 시작하는 우울증 환자에서 적절한 모니터링 절차를 거쳐 항우울제의 체계적인 투여를 통해 치료 저항성 환자를 검출해 낼 수 있고, 치료저항과 관련된 위험요인을 예측할 수 있는 생물학적 표지자를 규명할 수 있게 된다. 또한, TRD와 인과관계가 있는 생물적인 표지자를 조절할 수 있는 치료제의 개발은 TRD를 치료할 수 있는 단초를 제공하게 될 것이다.

본 논문에서는 현재까지의 TRD에서 생물학적 표지자를 탐색한 논문들을 재고하고, 사후 연구들이 가지는 문제점과 그 한계를 확인하고 TRD 연구에 대한 패러다임의 변화를 토의해 보고자 한다.

## 본 론

### 치료저항성 우울증(TRD)의 정의

TRD는 연구자 간에 다소 이견은 있으나 대부분의 연구에서 두 가지 다른 계열의 항우울제를 충분한 기간 동안 적절한 용량으로 투여했음에도 불구하고 우울증상이 전혀 호전되지 않거나 부분적인 반응을 보이는 경우로 정의된다.<sup>1)</sup> TRD로 진단이 내려지는 시점에서 그 환자들은 절망감과 자살사고, 사회부적응의 지속적이고 극심한 스트레스 기간을 경험한 것으로 보인다. 따라서 TRD로 진단된 환자를 대상으로 한 사후 연구는 TRD로 인해 파생되는 결과를 알아낼 수는 있으나 TRD의 원인인자로 작용하는 위험요인은 찾아내기 어렵다.

### 사이토카인(Cytokine)과 신경펩타이드(Neuropeptide)

면역계와 시상하부-뇌하수체-부신피질계의 이상이 우울증의 병태생리에 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀져 있다.<sup>23)</sup> 이에, TRD와 이 두 생물학적 체계와의 관련성이 있는지에 관한 일련의 연구가 진행되었다. 이에 대한 대표적인 연구로서는 Bauer 등<sup>45)</sup>이 TRD 환자에서 타액 내의 코티졸, 임파구

의 증식능력(mitogenic proliferation of lymphocyte), 혈액 내 사이토카인, 텍사메타존억제검사 등의 면역계와 시상하부-뇌하수체-부신피질계의 생물학적 표지자들을 측정하여, TRD 환자가 정상인에 비해 tumor necrosis factor  $\alpha$ (이하 TNF  $\alpha$ )에 대한 텍사메타존억제가 미약했다고 보고하였다. 차후에 O'Brien 등<sup>6)</sup>은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제에 효과가 없었던 우울증 환자에서 그렇지 않은 우울증 환자에서 보다 혈장 interleukin-6치가 지속적으로 증가되어 있음을 발견하였다. 상기의 두 연구에서 TRD에서 면역계와 시상하부-뇌하수체-부신피질계의 이상이 있음을 증명하기는 하였으나, 이러한 사후 연구를 근거로 TRD를 예측할 수 있는 생물학적 표지자로 혈장 interleukin을 사용하기는 어렵다. 실제로 Raison 등<sup>7)</sup>은 TRD 환자에서 혈장 TNF  $\alpha$  수치가 높다는 관념을 논박하는 결론을 얻었는데, 이 연구에서 TRD 환자에서 TNF  $\alpha$ 를 억제하는 infliximab을 투여하였으나 TNF  $\alpha$ 의 감소와 항우울효과와는 상관관계가 없었다.

### 뇌유도신경촉진인자(BDNF)

BDNF는 중추신경계의 신경원 발달과 신경가소성(neuroplasticity)에 영향을 주는 성장 인자 가운데 하나로 알려져 있고, 우울증의 병태생리에도 밀접한 관련이 있다.<sup>8)</sup> 따라서 TRD 연구에서도 BDNF와의 관련성에 관한 연구들이 일부 있다. Fernandes 등<sup>9)</sup>은 TRD 환자에게 시행된 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)에 대해 혈액 내 BDNF 수준이 유용한 예측인자로서 가능한지 조사하였으나, 혈청 BDNF가 ECT에 대한 반응을 예측하지는 못하였다. Anttila 등<sup>10)</sup>은 BDNF 유전자 다형성과 세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성의 배합이 TRD와 관련성이 있는지 알아보았는데, 두 유전자의 유전형의 특별한 조합이 TRD와 관련이 있음을 발견하였다. 이 연구를 근거로, 유전인자는 불변의 생물학적 표지자이기 때문에 유전인자는 TRD를 예측하는 위험인자로서 그 가능성이 상당히 높다고 할 수 있다.

### 구조적 자기공명영상(Structural magnetic resonance imaging, 이하 sMRI)

우울증에서 sMRI는 뇌의 특정 부위의 용적을 측정하는데 사용한다. 대부분의 sMRI 연구는 우울증 환자와 정상인 사이에서 차이를 알아보기 위해 수행되었으며, TRD 환자를 대상으로 하는 경우는 드물다. Shah 등<sup>11)</sup>은 TRD 환자와 우울증에서 회복된 환자와 정상인의 세 군을 비교하여, TRD 군이 다른 두 군에 비해 좌측 해마의 용적이 감소되어 있고, 좌측 측두피질의 회백질(gray matter)의 용적이 저하되었다고 보고하였다. 차후의 연구에서 Shah 등<sup>12)</sup>은 TRD에서 다

른 두 군에 비교해 좌우 대뇌의 일부 부위에서도 회백질의 용적이 감소되었고, 뇌실(cerebral ventricle)은 확장되어 있다는 것을 발견하였다. Zhang 등<sup>13)</sup>은 자화전달영상(magnetization transfer imaging)을 이용하여 TRD 환자에서 우반구의 일부 영역에 차이가 있었다고 보고하였다. Liu 등<sup>14)</sup>도 TRD군, 우울증 관해군, 정상인에서 sMRI를 측정하여 어느 뇌부위의 용적의 변화가 있는지 알아본 결과, 대뇌 및 소뇌의 여러 부위에서 TRD군이 다른 군에 비교해 유의한 변화가 있음을 발견하였다. 그러나 이미 알려진 TRD 환자를 대상으로 하는 사후연구는 TRD로 인한 결과는 알아낼 수 있지만 TRD를 예측할 수 있는 생물학적 표지자로의 사용에는 제한점이 있다.

Simpson 등<sup>15)</sup>은 sMRI가 TRD의 예측을 가능하게 할 수 있는지 알아보기 위해 사후 연구가 아닌 전향적 연구를 시행하였는데, 이들은 노인우울증 환자를 대상으로 주요우울증으로 진단된 환자들을 sMRI를 미리 촬영해 두고, 이후에 적절한 용량의 두 가지 계열의 항우울제를 투여하거나 ECT를 시행하여 이에 대한 치료 반응을 보이는 않았던 TRD군과 치료 반응을 보였던 군을 비교했을 때, TRD군에서 피질하 부위(subcortical region)의 백색질 고음영(white matter hyperintensity)을 나타내었다고 보고하였다. 이 연구는 TRD를 예측할 수 있는 생물학적 표지자를 탐색하는 데 기존의 사후연구로 시행되는 것이 아니라 치료 전에 기준이 되는 생물학적 표지자를 미리 측정하고, 객관적인 증가도구를 통해 적절한 치료를 평가하여 TRD를 찾아내고 분석을 통해 TRD를 예측할 수 있는 위험요인을 규명하려는 패러다임의 전환을 보여준 예라 하겠다.

## 결 론

우울증에 대한 다양한 치료에도 불구하고 대략 삼분의 일의 환자는 치료저항성 우울증이란 진단을 받고 고통 속에 살게 된다. 최첨단의 과학기술의 발전에도 불구하고, 치료저항과 관련된 생물학적 표지자를 찾는 연구는 임상에 사용할 정도의 수준에 도달하지 않았다. 이러한 결론에 도달할 수 밖에 없었던 이유 중에 하나는 현재의 연구방법과 무관하지 않다. 현재까지의 대부분의 TRD에 대한 연구들은 이미 알려진 TRD 환자를 대상으로 하였기 때문에, 그 연구결과는 TRD로 인해서 나타난 결과이며, TRD를 예측할 수 있는 예측인자로의 생물학적 표지자는 아니었다. 따라서 향후의 연구들은 패러다임의 전환이 필요할 것이며, TRD의 위험인자를 예측하는 방향으로 나아가야 할 것이다. 우울증 환자를 대상으로 연구할 때 진단과정에서 기준치가 될 수 있는 말초

와 중추의 생물학적 표지자들을 평가해 두고, 이후에 이 환자들에게 객관적인 기준에 의거하여 항우울제 등의 치료를 시행한 후 객관적인 임상증상을 평가하여 TRD로 진단을 내릴 수 있고, TRD의 생물학적 표지자들을 분석한다면 TRD의 위험요인들을 탐색할 수 있을 것이다. 이러한 과정에서 얻어지는 생물학적 표지자들은 조기에 TRD로의 진단을 내려 치료의 시행착오를 줄일 수 있을 것이며, 더 효과적인 항우울제 치료의 개발에 기초가 될 수 있을 것이다.

**중심 단어:** 우울증 · 생물학적 표지자 · 치료저항성 · 사후검증 · 뇌영상 · 사이토카인.

## Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2012;137:35-45.
- 2) Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:277-284.
- 3) Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry* 2015;20:32-47.
- 4) Bauer ME, Papadopoulos A, Poon L, Perks P, Lightman SL, Checkley S, et al. Dexamethasone-induced effects on lymphocyte distribution and expression of adhesion molecules in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2002;113:1-15.
- 5) Bauer ME, Papadopoulos A, Poon L, Perks P, Lightman SL, Checkley S, et al. Altered glucocorticoid immunoregulation in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:49-65.
- 6) O'Brien SM, Fitzgerald P, Scully P, Landers A, Scott LV, Dinan TG. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation* 2007;14:84-90.
- 7) Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:31-41.
- 8) Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig* 2010;7:231-235.
- 9) Fernandes B, Gama CS, Massuda R, Torres M, Camargo D, Kunz M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. *Neurosci Lett* 2009;453: 195-198.
- 10) Anttila S, Huuhka K, Huuhka M, Rontu R, Hurme M, Leinonen E, et al. Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114:1065-1068.
- 11) Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998;172:527-532.
- 12) Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 2002;180:434-440.

- 13) Zhang TJ, Wu QZ, Huang XQ, Sun XL, Zou K, Lui S, et al. Magnetization transfer imaging reveals the brain deficit in patients with treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 2009;117:157-161.
- 14) Liu F, Guo W, Yu D, Gao Q, Gao K, Xue Z, et al. Classification of different therapeutic responses of major depressive disorder with multivariate pattern analysis method based on structural MR scans. *PLoS One* 2012;7:e40968.
- 15) Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS. Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. *Psychol Med* 1998;28:1015-1026.