

우울증의 병태생리에 관한 동서의학적 비교

오현묵¹ · 김서우¹ · 오영택¹ · 손창규² · 이진석^{2*}

¹대전대학교 한의학과, ²대전대학교 한의과대학 간장면역학교실

A comparative study on physiopathology of depression by Korean medicine and conventional medicine

Hyeon-Muk Oh¹ · Seo-Woo Kim¹ · Young-Taek Oh¹ · Chang-Gue Son² · Jin-Seok Lee^{2*}

¹College of Korean medicine, Daejeon University,

²Liver-Immune Department of Oriental Medicine College, Daejeon University

Objective: This study aims to summarize recent findings of depression and compare the physiopathology of depression by conventional medicine and Korean medicine. **Methods:** A literature search of PubMed and Journal of Oriental Neuropsychiatry was conducted. This study analyzes the physiopathology of depression. **Results:** Despite difference of the viewpoints between conventional medicine and Korean medicine, etiology and symptoms of depression are similar. Recent findings of depression partly accord with Korean medicine theory. **Conclusion:** Physiopathology of depression has yet to be completely understood and current treatments remain ineffective in a large subset of patients. As the efficacy of Korean medicine against depression is demonstrating recently, understanding the viewpoints of Korean medicine will provide new perspectives and hints for further research and therapeutic development.

Key words: Depression, Major depressive disorder, Korean medicine.

서 론

우울증은 지속적으로 우울한 기분 또는 흥미나 즐거움의 상실이 나타나고, 이는 사회적/직업적 지장을 초래함으로써 다양한 육체적, 정신적 증상을 보이는 정신질환이다. 우울증 진단과 치료의 중요성은 세계보건기구(World Health Organization)에서도 언급할 정도로 전 세계적 주요 공중보건문제이다¹⁾. 세계보건기구에 따르면 우울증 환자는 급격히 증가하고 있으며, 2005년부터 2015년까지 10년 사이에 18.4%가 증가해 2015년에는 전세계 약 3억 2200만 명이 우울증을 앓고 있는 것으로 나타났다.

2000년대에 들어 우울증에 관한 연구는 매년 크게 증가하고 있지만 우울증이 발생하는 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 면역계, 심혈관계, 장내미생물 등 신경계 이외에도 다양한 영역들이 우울증과 관련 있다는 연구결과들이 발표되고 있음에도 불구하고 실제 치료에 적용하지는 못하고 있다. 우울증 치료제 또한 초창기에 개발된 항우울제에서 큰 발전이 없다. 현재 사용되는 항우울제인 Selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)의 경우 다소 부작용이 존재하고 반응이 느리며, 충분한 치료효과를 보이지 않는다²⁾. 치료 초기에 항우울 효과를 보이는 환자는 약 1/3 정도이고 대부분은 부분적인 반응 또는 저항성을 보인다³⁾. 상기와 같은 제한점 때문에 새로운 기전으로 작용하는 항우울제를 개발하기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있는 상황이다.

한의학에서는 과거부터 우울증을 울증(鬱證)의 개념으로 간주하여 치료해왔다⁴⁾. 울증의 원인은 정지불서(情志不舒), 칠정소상(七情所傷), 외감(外感), 음식내상(飲食內傷) 등이며 이 중에서 특히 정지불서(情志不舒)와 칠정소상(七情所傷)이 중요한 원인이 된다⁵⁾. 이를 바탕으로 지금까지도 우울증에 대한 치료와 연구가 지속적으로 이루어지고 있다.

최근 몇몇 동물실험을 통해 한약이 항우울제와 마찬가지로 세로토닌의 이용률을 증가시키고 신경영양인자의 발현을 증가시키는 등 양약과도 유사한 생물학적 기전을 통해 우울증을 치료한다는 결과가 보고되었다^{6) 7)}. 우울증에 빈번하게 쓰이는 한약제는 시호로서, 시호는 lipopolysaccharide로 유발된 우울증 동물모델에서 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis의 과활성 억제와 항염증 효과를 통해 항우울 효능을 나타내었으며⁸⁾, 시호추출제가 반복 구속 스트레스로 야기된 불안과 우울을 유의하게 감소시킨다는 연구⁹⁾가 있다. 뿐만 아니라 몇몇의 연구결과는 우울증 증상 개선에 있어 양약에 비해 한약의 우월성을 보고하였다. 총 835명의 우울증 환자를 대상으로 조사한 결과 시호소간산-항우울제 병용 또는 시호소간산 단독복용이 항우울제 단독복용에 비해 우울증상의 개선을 보였다¹⁰⁾. 우울증의 사회경제적 중요성 증대에 따라 한의학계에서도 우울증 치료에 대한 관심이 증가하고 있으나 근거중심의학의 요구에 부응하는

Received August 3, 2017, Revised August 9, 2017, Accepted August 16, 2017

Corresponding Author : Jin-Seok Lee

Liver & Immunology Research Center, Daejeon Oriental Hospital of Daejeon Univ. 22-5 Daeheung-dong, Jung-gu, Daejeon, Korea 301-724.
Tel:82-10-6312-0454 / 82-42-257-6397(Clinic) / 484-6484(lab) Fax:254-3403 E-mail: naptune26ljs@naver.com

연구는 미흡한 실정이다¹¹⁾.

따라서 우울증에 관한 최신 지견을 정리하고 우울증의 병태생리를 동서의학적으로 비교함으로써, 우울증에 대한 한의학적인 관점이 향후 우울증 연구 및 치료제 개발에 있어 새로운 이해와 힌트를 제공하고자 한다.

연구방법

1. 연구설계

본 연구는 우울증의 병태생리에 대한 국내외 논문들을 조사하여 서양의학적 관점과 한의학적 관점을 비교하였다.

2. 자료 수집 방법

우울증에 대한 이해와 최신 연구 동향을 알기 위해 PubMed에서 Mesh 검색을 통해 "Depression"이라는 검색어로 우울증의 병태생리에 관련된 리뷰 논문을 조사하여 서양의학적 기준으로 정의되는 우울증의 생물학적 병리기전에 관한 최신 지견을 정리하였다. 또한, 한의계내에서의 연구 동향 및 우울증에 대한 이해를 살펴보기 위해 대한 동의신경정신과 학회에서 우울증과 관련된 논문을 조사하여 서로 비교하였다.

본론 및 고찰

1. 우울증의 정의와 증상

우울증은 의욕저하와 우울한 기분이 주된 증상이며 다양한 인지 및 정신 신체적 증상을 일으켜 사회적, 직업적 기능에 지장을 초래하는 정신 장애이다. 우울한 기분, 흥미나 즐거움의 감소 외에도 정신운동성 초조 또는 지체, 불면 또는 과다수면, 식욕저하 또는 식욕과다, 피로감, 긴장, 무가치감, 죄책감, 사고력 및 집중력 감소, 그리고 자살 계획 및 자살기도 등의 증상을 보인다¹²⁾.

우울증은 신경정신과 질환 중 가장 빈도수가 높고 심각한 질환으로 평생 유병률이 5~15%에 육박하는 가장 흔한 정신장애 중 하나로 재발이 쉽다는 특징이 있으며, 우울증의 만성화는 장기적으로 사회 경제적인 부담을 크게 하는 요인 중의 하나이다. 세계보건기구(WHO)에 따르면 우울증은 21세기에 인류를 괴롭힐 가장 심각한 질병으로, 특히 고소득 국가의 질병부담 1위 질환이 될 것으로 전망한다. 또한 우울증은 자살과 가장 관련이 깊은 정신장애로서 우울증 환자의 10~15%가 자살 시도를 하는 것으로

알려져 있다¹³⁾.

우울증 진단은 미국정신의학협회(American Psychiatric Association)가 발간한 정신질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)과 세계보건기구의 국제질병분류체계(International Classification of Diseases) 두가지를 대표적인 진단기준으로 삼는다. 한국에서는 국제질병분류체계를 기반으로 만든 한국표준질병 사인분류에서 기분장애의 하위에 우울증 에피소드가 속해있다.

한의학에서 우울증은 대표적으로 울증(鬱證)으로 보는데 이외에도 기울(氣鬱), 전증(顛證), 탈영실정(脫營失情), 허로(虛勞), 불면(不眠), 불사식(不思食) 등의 증후와도 관련이 있다¹⁴⁾. 한의학의 진단 체계상 서양의학의 우울증과 같은 단독 병명으로 체계가 이루어지지 않았지만 오늘날 우울증과 유사한 증상들이 오래전부터 언급되어 왔다¹⁵⁾. 내경에서는 “구이화울(久而化鬱)”, “일구성울(日久成鬱)”, “복지화울(伏之化鬱)”이라 하여 울(鬱)을 만성적으로 소통되지 못하는 상태로 설명하였다. 또한 단계심법부여에서는 “울자결취이부득발월야(鬱者結聚而不得發越也)”라고 하였는데, 울은 기기(氣機)가 울체되어 발월하지 못함으로써 유발되는 인체의 기능적 장애를 말하는 것으로 생각되고 있다¹⁶⁾. 이후 후대로 갈수록 정신적 측면이 중시되어 명대 장개빈은 노울(怒鬱), 사울(思鬱), 우울(憂鬱) 등의 “정지지울(情志之鬱)”이라는 현대의 정신적 스트레스와 유사한 개념에 대해 설명하였다¹⁷⁾. 정리하면, 울이란 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리 기능이 저하되는 현상으로, 표현을 못하고 가뒀두는 경우나 지나친 걱정, 슬픔 등이 원인이 되는 경우가 많다.

울은 기분이 우울하다는 정신적 증상을 나타내므로 본인의 호소가 없더라도 겉으로 보기에 의욕상실, 흥미상실, 침묵, 무기력 등 생기가 없음을 알 수 있다¹⁸⁾. 또한 울증의 신체적인 증상으로는 심하비만, 흥민, 흥통, 협통, 식욕부진, 식불하, 사지침중무력, 소변적삼, 대변난 혹은 난삼, 목적, 이명, 현훈, 심계, 심번 등이 있다¹⁴⁾.

한의학에서 말하는 울증의 증상은 DSM-V에서 정의하는 우울증의 증상과 유사한 부분이 많다. 흥미나 즐거움의 상실은 회노무상과 유사하고, 수면 과다 또는 불면은 실면다몽 및 불매와, 정신운동성 불안 또는 지체는 급조이노, 흥민과 유사하다고 볼 수 있다. 이외 정신적/신체적 피로는 기단무력으로 볼 수 있다. 이처럼 한의학에서도 오래전부터 우울증의 증상을 인지하고 적절하게 치료해왔다(Table 1).

Table 1. A comparison on symptoms of depression

Depression	울증
흥미나 즐거움의 상실	희노무상(喜怒哀無常)
수면 과다 또는 불면	실면다몽(失眠多夢), 불매(不寐)
정신운동성 불안 또는 지체	급조이노(急躁易怒), 흉민(胸悶)
활력의 감소, 피로	
무가치감이나 죄책감	기단무력(氣短無力)
식욕의 증가 또는 감소	

2. 우울증의 원인

우울증의 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았으며 현재 우울증의 원인으로 알려진 것들은 유전적 요인, 신경생물학적 요인, 사회심리학적 요인, 환경적 요인 등이 있다¹⁹⁾. 이외에도 혈관의 변화, 면역학적 요인과의 관계도 몇몇 관찰을 통해 밝혀졌다. 현재 가장 주된 원인으로 여겨지는 것은 뇌에서 모노아민의 기능 저하와 hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis의 이상, 신경영양인자(neurotrophin)와 관련된 신경가소성(neuroplasticity)의 저하이다. 이러한 요인들은 우울증의 직접적인 원인이라기 보다 우울증 환자에서 일반적으로 발견되는 현상으로 볼 수 있다. 우울증에 관여하는 요인들은 한의학적 병인과의 부합하는 부분이 많다. 우울증의 발병에서 유전적 요인이 크게 작용한다는 연구결과들은 한의학적으로 체질과 연관된다고 볼 수 있다. 또한 우울증 환자에서는 만성적 스트레스로 인해 HPA axis의 과활성과 혈중 코르티코이드의 증가, 전신의 염증 반응 등이 나타나며 뇌에서 신경전달물질의 이상으로 인해 기분 조절에 문제가 생기는데, 이는 한의학적으로 장부간의 불균형이나 기혈의 불균형이 원인이 된다고 할 수 있다. 한의학에서는 우울증의 주된 원인으로 칠정소상(七情所傷)을 말하고 있는데²⁰⁾, 이는 서양의학에서 말하는 정신/신경학적 요인에 해당하는 심리적 스트레스를 의미한다. 한의학의 칠정은 희노우사비공경(喜怒哀思悲恐經)으로 7가지 감정의 상태를 말하며 우울증에서는 이 중에서 특히 근심, 걱정에 해당하는 '우'의 감정과 관련 있다.

이외에도 우울증 환자에서 면역계의 이상과 전신의 염증반응이 일어나는데 이는 한의학적으로 전신의 기가 울체되어 화의 상태가 나타나는 것으로 볼 수 있다. (Table 2)

Table 2. A comparison on causes of depression

요인	서양의학적 원인	한의학적 원인
유전적 요인	유전적 요인이 크다는 연구결과	체질과 관련
내분비/대사성 요인	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis의 과활성 및 대사 불균형과의 관련성	기울 또는 기혈불화
정신/신경학적 요	정신적 스트레스	정지불서
면역학적 요인	만성질환으로 인한 Pro-inflammatory cytokine의 증가와의 관련성	기울화화

3. 우울증의 발병 기전

3.1 서양의학적 발병 기전

지난 몇 십 년 동안 정신질환 연구에 많은 발전이 있었음에도 불구하고 우울증의 발병 기전은 아직 완벽하게 밝혀지지 않았다. 여러 연구를 통해 현재까지 세로토닌계, 노르아드레날린계, 도파민계, 글루타민계의 이상, 염증반응의 증가, HPA axis의 과활성, 혈관의 변화, 신경발생(neurogenesis) 및 신경가소성(neuroplasticity)의 감소 등 매우 다양한 요인들이 우울증과 관련 있다는 사실이 밝혀졌다. 각각의 기전들이 개별적으로 우울증에 관여한다고 여겨졌으나 최근 이러한 생물학적 기전은 서로 밀접하게 관련 있다는 연구 결과가 발표되고 있다²¹⁾.

1) 시상하부-뇌하수체-부신 축

(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

시상하부-뇌하수체-부신 축은 스트레스에 대응하는 인체 내분비계 시스템이다. 정상적인 상태에서 시상하부는 부신피질자극호르몬방출호르몬(CRH)을 분비하여 뇌하수체를 자극하고 뇌하수체 전엽에서 부신피질자극호르몬(ACTH)을 분비하여 부신피질을 자극하면 부신피질에서는 코티솔(cortisol)을 분비한다. 코티솔은 인체의 스트레스에 대한 반응을 조절하고 대사, 혈압, 체온 등과 같은 인체 항상성을 조절한다. 코티솔은 음성피드백을 통해 시상하부와 뇌하수체의 호르몬 분비를 억제하여 HPA axis이 적절한 균형을 유지하도록 한다. 하지만 우울증과 같은 만성 스트레스 상태에서는 HPA axis의 균형이 깨지고 음성피드백이 일어나지 못해 코티솔이 과다하게 분비되어 혈중 코티솔 농도가 높게 유지된다. 혈중 코티솔의 과잉 상태가 만성화되면 코티솔이 중추신경세포의 글루코코르티코이드 수용체와 결합하여 행동과 인식의 변화를 초래하고 결과적으로 우울증과 같은 정신병적 징후들이 나타난다²²⁾. 또한 코티솔 수치의 증가는 환경 변화에 적응에 관여하는 해마의 기능을 손상시킨다. 종합해보면 HPA axis의 과활성으로 인해 증가된 글루코코르티코이드는 시냅스에 부정적인 변화를 일으키고 감정과 인식 회로에 변화를 초래한다. 그 결과 외부 세계에 흥미를 잃고 내적 지향을 보이는 등의 우울 증상이 생기게 되는 것이다²¹⁾.

2) 모노아민 결핍 가설 (Monoamine deficiency hypothesis)

사고, 기억, 학습 등의 정신활동은 기본적으로 수많은 뉴런 간의 신호전달을 통해서 이루어진다. 이때 신호전달에 필요한 물질을 신경전달물질이라고 한다. 또한 신경전달물질은 뉴런의 생성과 성장 및 생존을 돕는 기능을 한다. 신경전달물질은 아미노산(amino acids), 모노아민(monoamines), 펩타이드(peptides) 등의 종류가 있으나 이중 우울증과 가장 관련이 있는 것은 주로 감정과 기분에 관여하는 모노아민으로 세로토닌(serotonin)과 도파민

(dopamine), 노르에피네프린(norepinephrine)이 이에 해당한다²³⁾.

모노아민 결핍 가설은 모노아민계 신경전달물질의 이용률 감소로 인해 우울증이 발병한다는 이론으로 초창기 우울증의 병리기전을 설명한 이론 중의 하나이다. 이 가설은 모노아민 이용률을 증가시키는 약물이 효과적으로 항우울작용을 나타낸다는 우연한 발견을 근거로 생겨났다. 특히 우울증 환자에서 세로토닌의 대사가 감소되고 삼환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 등의 항우울제가 뇌에서 세로토닌 수치를 증가시키는 것을 관찰함으로써 세로토닌 관련 가설이 등장하였다. 시냅스 공간으로 방출되는 모노아민이 부족하면 신경전달에 문제가 생기고 뉴런의 기능이 저하된다. 이는 SSRI와 SNRI라는 새로운 세대의 항우울제 개발과 광범위한 사용을 이끌어냈다. 모노아민 중심 관점으로 우울증의 이해와 치료에 어느 정도의 성공을 거두기는 했지만, 아직 해결되지 않은 문제들이 많이 남아있다. 예를 들면 현재 가장 많이 사용되는 항우울제인 SSRI는 모든 우울증 환자 치료에 효과적인 것은 아니라는 한계가 있다. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression(STAR*D) 연구결과 SSRI인 시탈로프람(citalopram)의 치료로 단지 1/3의 환자만이 완전한 관해를 보였다. 이외에도 여러 연구를 통해 모노아민 운반체 차단으로 인한 항우울효과는 우울증 치료 기전에서 단지 일부분임이 밝혀졌다. 우울증에서 시냅스가소성 및 신경생성과 관련된 기전이 새로 발견되면서 모노아민 가설의 지배적이었던 지위는 약해지고 있다. 모노아민은 신경전달과 신경세포 지지를 통해 기분 조절에 중요한 역할을 하지만 모노아민 가설만이 우울증 발병에 관여하는 유일한 모델은 아니다²⁴⁾.

3) 신경영양인자 이론 (The neurotrophic theory)

신경영양인자 이론은 뇌유래신경영양인자(BDNF, brain-derived neurotrophic factor)와 같은 신경영양인자가 감소하면 전뇌(forebrain)의 뉴런에 부정적인 영향을 미침으로써 스트레스에 대한 취약성을 증가시킨다는 이론이다. BDNF는 뉴런의 생성과 생존을 돕고 시냅스가소성을 향상시키는 대표적인 신경영양인자로 스트레스와 코티솔 등에 의해 발현이 억제된다. 건강한 상태에서 BDNF는 발현이 정상적으로 이루어져 신경세포생성과 성숙 및 분화, 세포의 생존, 시냅스가소성을 유지하는 기능을 적절하게 수행하여 뉴런의 활성이 증가한다. 반대로 우울증 상태에서는 BDNF 발현이 감소하여 신경세포가 위축되거나 또는 자멸사하여 뉴런의 활성이 줄어든다. BDNF가 작용하는 기전을 자세히 알아보면, 신경전달물질이 시냅스전뉴런에서 분비되어 시냅스후뉴런의 표면에 위치한 수용체에 붙게 되면 CREB이라는 단백질 전사 과정을 통해서 BDNF가 만들어져 시냅스 공간으로 분비되고, 이 BDNF는 다시 시냅스후뉴런의 표면에 위치한 TrkB 수용체에 붙어 mTOR를 포함하는 몇가지 신호전달과정을 통해서 결과적으

로는 뉴런의 성숙 및 생존을 돕는 역할을 하게 된다. 이러한 기전은 몇가지 발견을 통해서 제시되었다. 우울증으로 자살한 환자는 해마에서 BDNF가 감소된 것을 관찰하였고, 항우울제는 BDNF를 상향조절(up-regulate)시킴으로써 항우울효과를 나타낸다. BDNF는 최근 우울증 치료의 개인맞춤의학적 접근에서 유망한 치료반응의 지표로 주목받고 있다²⁴⁾.

4) 염증 (Inflammation)

우울증에서는 면역계의 변화와 염증전사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 과활성이 발견된다²⁵⁾. 우울증 환자에서는 IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , CRP, PGE2 같은 염증지표들의 수치가 증가하는데, 이러한 염증성 사이토카인들은 시냅스가소성에 영향을 미쳐 우울증을 초래한다²⁶⁾. 면역계의 활성화에 따른 염증전사이토카인의 증가는 세포 분화, 신경 생성, 세포사멸과 같은 우울증과 연관된 다양한 생물학적 표적에 영향을 미친다²⁷⁾. 우울증과 염증 사이의 양방향성 관계는 임상적으로도 일치한다. 암, 감염성질환, 자가면역질환 등으로 인한 말초면역계의 만성적인 활성이 우울증 발병을 조장(promote)할 수 있다는 연구결과도 보고되었다²⁸⁾. 또한 우울증 환자에서 자가면역질환의 비율이 높고 염증성질환 환자에서 우울증의 비율이 높다는 보고가 발표되었다. 실제로 항염증제는 우울증 환자에서 항우울효과를 나타내기도 한다²¹⁾.

염증반응으로 인해서 쾌감상실, 피로, 내적 지향 등의 우울증상이 나타나는데 이를 '아픔행동(sickness behavior)'이라 부른다. 염증이 이러한 아픔행동을 유발하는 기전은 감염에 대한 적응반응으로 여겨진다. 급성 염증성질환은 다량의 에너지소비를 요구하기 때문에 회복 이외의 다른 활동에 에너지를 소비하는 것은 위험하다. 즉, 염증은 유기체가 탐색과 짝짓기에 앞서 회복에 최대한 집중하도록 하는 적응반응으로서 쾌감상실과 피로 등의 우울증상이 아픔행동으로 나타난다.

5) 혈관의 변화 (Vascular change)

임상에서는 지속적으로 심혈관질환과 우울증 사이의 관련성이 제기되어 왔다²⁹⁾. 혈관의 변화가 우울증을 일으키는 확실한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 혈관질환이 우울증 발병을 증가시키고 우울증은 심혈관질환 발병의 위험요인이 된다는 사실이 보고되었다^{30, 31)}.

성상세포(astrocyte)는 신경전달물질을 분비 및 흡수하고 혈액뇌관문(Blood brain barrier)을 유지하는 역할을 한다³²⁾. 성상세포 말단에서 일어나는 일시적인 칼슘 증가는 뇌혈관을 수축시켜 뇌혈류와 뉴런 활성을 저하시킨다³³⁾. 성상세포에서 유래한 성장인자인 혈관표피생성인자(VEGF, vesicular endothelial growth factor)의 과발현은 혈액뇌관문 투과도의 이상(break down)과

관련이 있다^{34, 35}. VEGF 신호전달(signaling)은 우울증 치료로 인해 발생하는 해마세포의 분화와 신경생성에 필수적이기 때문에 VEGF는 우울증 치료에서 잠재적인 표적으로 제기되고 있다³⁶.

6) 대사장애

비만, 당뇨 같은 대사성질환은 우울증과 관련 있고 두 질환 모두 사회적 스트레스가 발생 원인이 된다. 글루코코르티코이드와 염증성사이토카인의 증가는 우울증 뿐만 아니라 비만에서도 공통적으로 발견된다. 지방조직으로부터 분비되는 렙틴과 아디포넥틴, 그리고 위에서 분비되는 그렐린 등의 순환 펩타이드는 스트레스에 의해 조절되고 우울증과 불안 행동에 영향을 미친다는 동물 실험 결과가 발표되었다³⁷. 또한 인슐린 저항성은 신경세포의 변화를 초래하는데 이는 에너지대사의 이상 또는 신경세포 기능에 대한 인슐린 작용의 소실이 원인이라고 추정된다. 에너지 대사는 mTORC1 신호전달과 시냅스 단백질 합성의 nodal regulator인 AMP-activated protein kinase를 조절한다³⁸. 인슐린 저항성과 관련된 신호전달 경로의 붕괴가 정신질환을 일으킨다는 가능성이 제기되었다. 몇몇 연구 결과에 따르면 선진국에서 우울증, 당뇨와 비만 사이의 동반이환율이 높은 것은 부분적으로 인슐린 저항성, 에너지 대사 및 뇌의 영양 공급 이상으로 인한 결과임이 밝혀졌다³⁹.

7) 장내미생물

장내미생물과 뇌가 상호 영향을 미친다는 사실이 밝혀지면서 장-뇌 축(gut-brain axis)에 대한 관심이 증가하였다. 장내미생물은 정상적인 뇌기능에 중요한 역할을 하는데, 최근 연구를 통해 장내미생물이 HPA axis와 직접적인 연관이 있을 뿐만 아니라 스트레스 관련 경로에서 뉴런을 활성화 시킴으로써 직접적으로 중추신경계에 영향을 미친다는 사실이 밝혀졌다. 이에 따라 장-뇌 축에 관한 향후 연구가 우울증의 예방 및 치료에 있어 새로운 접근법을 제공할 것으로 여겨진다⁴⁰.

3.2 한의학적 발병 기전

동의보감에서는 기울이 되면 습체가 되고 습체는 열을 발생하게 하고 열이 울체되면 혈에 장애가 생긴다고 하였다. 즉 울이 진행되면 화의 상태가 된다. 스트레스로 인해 인체에서 나타나는 병리적 현상을 한의학에서는 ‘화’로 본다. 화는 장부 기능의 장애를 초래하는데 우울증의 경우는 정지소상에 의해 심, 간, 비가 영향을 받는 것으로 본다. 한의학에서도 뇌의 개념에 대하여 설명을 하고는 있지만 전반적인 인식에 있어 정신활동을 담당하고 있는 장기를 심에 귀속시키고 있는데, 이는 한의학의 기본적인 장부관에서 비롯된 것이다⁴¹.

우울, 사려, 번뇌, 분노 등의 정신자극은 모두 간의 조달기능을

잃게 하여 기기불창으로 간기를 울결하게 하므로 기울이 만들어진다. 이는 울증의 주요 병기이다. 만약 기울이 오래되어 화가 되면 간화상염의 병변이 발생하여 화울이 된다. 사려과다, 정신긴장 또는 장기간의 사색으로 인하여 비기가 울결되거나 혹은 간기가 울결된 후에 비를 상하게 하면 비실견운을 일으켜 비의 소화 및 수습을 운화하는 작용에 영향을 미치게 된다. 울이 오래되어 비를 상하면 식사량이 감소하고 기혈생화의 근원이 부족하게 되어 마침내 심비양허를 야기한다. 정신적 스트레스로 인해 심신이 손상되면 심실소양하여 심기부족, 심혈허, 심음허, 심화형성, 심신실수 등의 병변이 발생된다. 심의 병변이 발전하면 다른 장부에 영향을 주게 된다⁴².

결과적으로 울증의 병인은 정지내상이며 병리변화는 심, 간, 비와 밀접한 관련이 있다. 현재 사용되는 우울증 변증유형의 종류는 다양하지만 우울증 한의임상진료지침에 따르면 간기울결(肝氣鬱結), 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(痰氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 기울화화(氣鬱化火), 음허화왕(陰虛火旺) 6가지로 나누고 있다⁴³.

심은 정신활동을 주관하는 기관으로 화가 심에 영향을 미치면 정신활동에 문제가 생겨 감정과 사고, 스트레스 등을 적절하게 처리하지 못하게 된다⁴⁴. 서양의학에서는 우울증 같은 정신질환에서 주로 뇌에 집중하였으나 심혈관계 또한 우울증과 관련 있다는 사실이 밝혀졌다. 한의학에서는 심과 비가 특히 정신과 관련 있는데, 모노아민 신경전달물질 결핍과 신경가소성의 저하가 일어나는 신경계에 대응할 수 있다. 간은 인체 대사의 대부분에 관여하는 기관으로 간에 문제가 생기면 식욕의 변화, 피로와 같은 증상이 나타나게 된다. 또한 간은 감정 중에서 특히 분노와 관련이 크다. 실제 우울증 환자에서 짜증을 내는 경우가 많다. 비는 사고를 주관하여 근심과 걱정이 많으면 비를 상한다. 비가 상하면 소화가 안되고 피곤하며 가슴이 답답한 증상들이 나타난다. 실제로 감정을 잘 표현하지 않는 우울증 같은 만성 스트레스 상황에서 소화장애와 피로, 가슴 답답함 등의 증상이 나타나는 것과 일치한다⁴².

정리하면 칠정의 손상으로 울이 발생하고 울이 오래되면 화가 된다. 화는 심, 간, 비를 상하게하여 심비양허, 간기울결 등을 초래하게 되면 우울 증상이 발생하게 된다. 이는 스트레스로 인해 일어나는 HPA axis의 이상, 모노아민 이용률 저하, 전신 염증 반응 등의 서양의학적 우울증과도 유사한 점이 많아 보인다 (Figure 1).

결 론

우울증은 전세계적으로 공중보건에서 중요한 문제로 2000년대에 들어 우울증 관련 논문의 수는 해마다 크게 증가하고 있다. 우

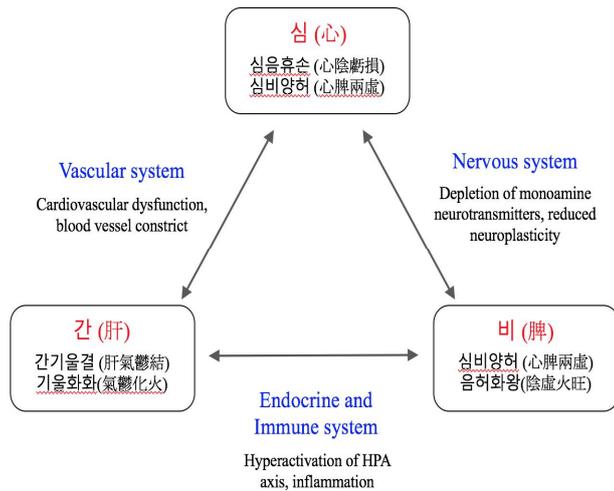


Figure 1. A comparison on pathogenesis of depression by Korean medicine and conventional medicine

울증의 병태생리에 관련된 다양한 연구 결과들이 발표되고 있으나 다양한 영역과의 연관성만 제시되고 있을 뿐 정확한 인과관계가 규명되지는 않았고, 또한 기존 치료제의 한계를 극복할 수 있는 새로운 치료제는 나오지 못하고 있다.

한의학에서는 과거부터 우울증을 울증의 개념으로 치료해왔다. 특히 정신질환 진단 및 통계 편람의 우울장애의 하위 항목 중 주요우울장애와 지속성우울장애가 울증과 내용적으로 가장 근접하다. 주요우울장애의 증상 중 우울감과 수면 및 식욕장애, 피로와 무기력 등은 울증의 증상이 상당 부분 일치한다. 따라서 울증 치료에 사용되는 한약을 우울증의 심리적, 신체적 증상의 치료에 활용할 수 있다. 또한 우울증의 원인은 유전적 요인, 정신신경학적 요인, 내분비대사성 요인, 면역학적 요인 등으로 생각되는데 이는 한의학적으로 체질과 관련이 있고 정지불서, 기울화화 등의 병리기전으로 설명할 수 있다.

최근 우울증과 관련하여 새롭게 밝혀지는 발병기전들은 한의학 이론과도 일치하는 부분이 많다. 한의학에서는 심, 간, 비를 우울증의 주요 병위로 보고 장부와 기혈의 불균형 상태를 울증의 주 원인으로 여겼다. 예를 들어 심혈관계의 기능장애와 혈관의 수축이 우울증 발생에 기여한다고 밝혀졌는데 이는 심, 간과 관련 된다. 이처럼 한의학에서는 다양한 장부의 불균형 상태가 우울증을 유발한다고 생각했다.

우울증을 치료함에 있어서 한약 처방과 침 치료가 효과적이라는 연구 결과는 많이 제시되었고 현재도 진행 중이다. 그러나 우울증의 원인과 발병 기전에 관한 한의학적인 관점을 비교하거나 정리한 연구는 부족한 상황이다. 본 연구는 우울증의 병태생리 관련 최신 지견을 정리하고 이에 대해 동서의학적으로 비교하였다. 이를 통해 향후 우울증에 대한 접근과 치료에 있어 새로운 시각과 힌트를 제공하고자 한다.

감사의 글

이 논문은 2015년도 한국보건산업진흥원의 한의약선도기술개발사업 (HI15C-0112-010017) 지원에 의해 이루어진 것임.

References

- Oh BH. Diagnosis and treatment of elderly depression. Journal of the Korean Medical Association. 2003 ; 46 : 808-14.
- Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. Experimental and Clinical Psychopharmacology. 2015 ; 23(1) : 1-21.
- Madhukar HT, Rush AJ, Stephen RW, Andrew AN, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D. Am J Psychiatry 2006 ; 163 : 28-40.
- Lee EH, Jung IC. Anti-Depressive Effects of OnDam-Tang with Addition of Linderae Radix (ODT-L) after Chronic Immobilization Stress in C57BL/6 Mice. Korean J. Oriental Physiology & Pathology 2014 ; 28(4) : 403-410.
- Lee SH, Kim BY, Kee JI, Kwen SJ, Chung DK. A Case of Mixed Anxiety and Depressive Disorder. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2003 ; 14(2) : 127-34.
- Mao QQ, Ip SP, Xian YF, Hu Z, Che CT. Anti-depressant-like effect of peony: a mini-review, Pharmaceutical Biology. 2012 ; 50 : 1, 72-77.
- Dang H, Chen Y, Liu X, Wang Q, Wang L, Jia W, Wang Y. Antidepressant effects of ginseng total saponins in the forced swimming test and chronic mild stress models of depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2009 ; 33 : 1417-1424.
- Li YH, Kim DH, Lee TH. Effect of Mixture extracted from Bupleuri Radix and Physalidis Herba on the LPS-induced depression in Rats. The Korea journal of herbology. 2015 ; 30(3) : 69-76.
- Jung MH. Anti-stress effects of Sihosogansan in the passive avoidance test and the forced swimming test. The Korea journal of herbology 2007 ; 22(2) : 127-134.
- Wang Y, Fan R, Huang X. Meta-analysis of the clinical

- effectiveness of traditional Chinese medicine formula Chaihu-Shugan-San in depression. *J Ethnopharmacol.* 2012 ; 141(2) : 571-7
11. Woo JA, Nam YJ, Park YJ, Kwon YK. Review of Recent Clinical Trials for Depression in Traditional Chinese Medicine:Based on Randomized Controlled Trials and Systematic Reviews. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2015 ; 29(6) : 458-466.
 12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
 13. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003 ; 289 : 3095-3105.
 14. Lee EH, Choi WC, Jung IC. Preliminary Study to Develop the Instrument on Pattern Identifications for Depression. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 2013 ; 24(4) : 435-450.
 15. Kang HW, Jang HH, Kang IS, Moon HC, Hwang YJ, Lyu YS. A study on the Oriental-medical understanding of depression. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 2001 ; 12(2) : 1-15.
 16. Han YS. Study on the antidepressant effect of the modified storax pill by oral administration and aroma therapy. Dong-guk university. 2007 ; 44.
 17. Ryu JM, Hwang UW, Kim JW, Chi SE, Kim EJ, Park EH. The effects of Jowiseungchungtang versus fluoxetine in the chronic mild stress model of depression in rats. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 2004 ; 15(1) : 43-64.
 18. Hwangyuwan. Syunclein medicine. Seoul:Modern Medical books. 1987 : 505-529, 607-611.
 19. Korean Oriental Neuropsychiatric Association. *Oriental Neuropsychiatry.* Gyeong-gi:jipmoon. 2005 : 254-6, 482-6.
 20. Lee SH, Kim BY, Kee JI, Kwon SJ, Chung DK. A Case of Mixed Anxiety and Depressive Disorder. *Journal of Oriental Neuropsychiatry.* 2003 ; 14(2) : 127-34.
 21. Dean J, Keshavan M. The Neurobiology of Depression: an Integrated View. *Asian Journal of Psychiatry* 2017 ; 27 : 101-111.
 22. Nestler EJ, Barrot, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LS. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002 ; 34 : 13-25.
 23. Baldinger P, Lotan A, Frey R, Kasper S, Lerer B, Lanzenberger R. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014 ; 30 : 116-121.
 24. Haase, J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression — A central role for the serotonin transporter?. *Pharmacology & Therapeutics.* 2015 ; 147 : 1-11.
 25. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011 ; 130 : 226-238.
 26. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 ; 12 : 561-578.
 27. Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 ; 35 : 744-759.
 28. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008 ; 9 : 46-56.
 29. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies, *Neuroscience.* 2016 ; 321 : 138-162.
 30. Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 ; 23 : 993-1000.
 31. Newton SS, Fournier NM, Duman RS. Vascular growth factors in neuropsychiatry. *Cell Mol Life Sci.* 2013 ; 70 : 1739-1752.
 32. Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of Human Neuropsychology.* New York : N.Y Worth Publishers 2009.
 33. Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature.* 2004 ; 431 : 195-199.
 34. Argaw AT, Asp L, Zhang J, Navrazhina K, Pham T,

- Mariani JN, Mahase S, Dutta DJ, Seto J, Kramer EG, Ferrara N, Sofroniew MV, John GR. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest.* 2012 ; 122 : 2454-2468.
35. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 ; 106 : 1977-1982.
36. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 ; 104 : 4647-4652.
37. Wedrychowicz A, Zajac A, Pilecki M, Koscielniak B, Tomasik PJ. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World J. Psychiatry.* 2014 ; 4:103-111.
38. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. 2016 ; 22(3) : 238-249.
39. Agudelo, L.Z. et al. Skeletal muscle PGC-1 α modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell.* 2014 ; 159: 33-45.
40. Foster JA, Neufeld KAMV. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences.* 2013 ; 36(5) : 305-312.
41. Kim YH, Kim IR, Chi GY. A study on interpretative basis of brain as a place of mental function in oriental medicine. *Korean J Oriental Physiology & Pathology.* 2002 ; 16(5) : 881-887.
42. Korean Society of Oriental Neuropsychiatry., *Oriental Neuropsychiatry textbook*, 경기:집문당. 2005 : 251.
43. The CPG compilation committee for EBM-based depression. *CPG for Oriental treatments of depression.* Daejeon, Korea. 2015
44. Seong WY. A Study of Chiljeong in the Canon of Internal Medicine. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 2013 ; 24(4) : 451-468.
- 45.