

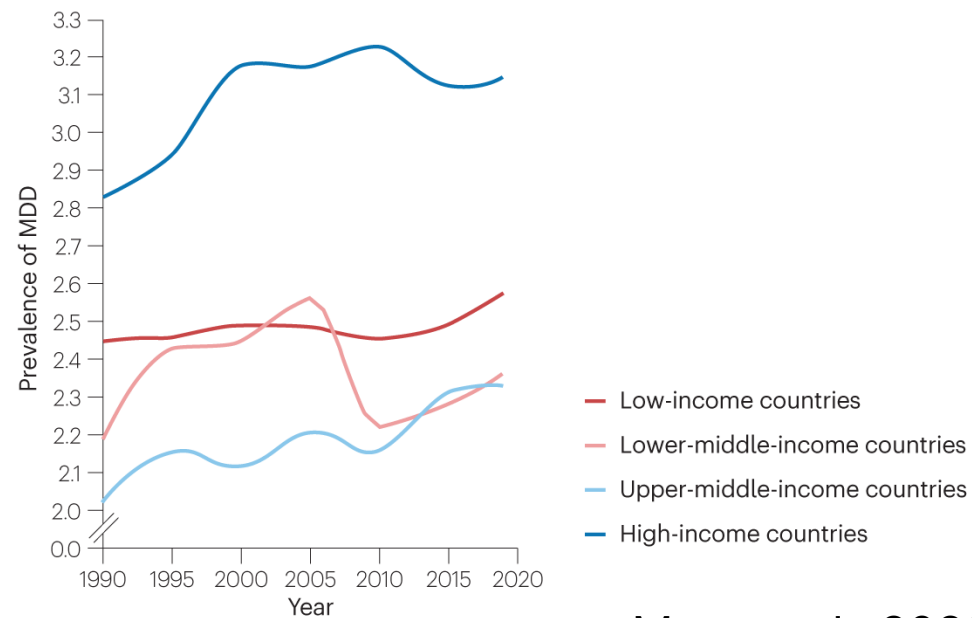
우울증의 병태생리와 진단

의정부을지대학교병원

홍민석

우울증의 역학

발표기관	통계
WHO (2023)	전세계 성인의 5% 남성의 4%, 여성의 6%
NIMH (2023, 미국)	1년 유병율 8.3% 평생유병율 17%
국립정신건강센터 (2022, 국내)	평생유병율 7.7%
IMHE (2021)	전체 질병 DALY 11위 정신장애 DALY 1위



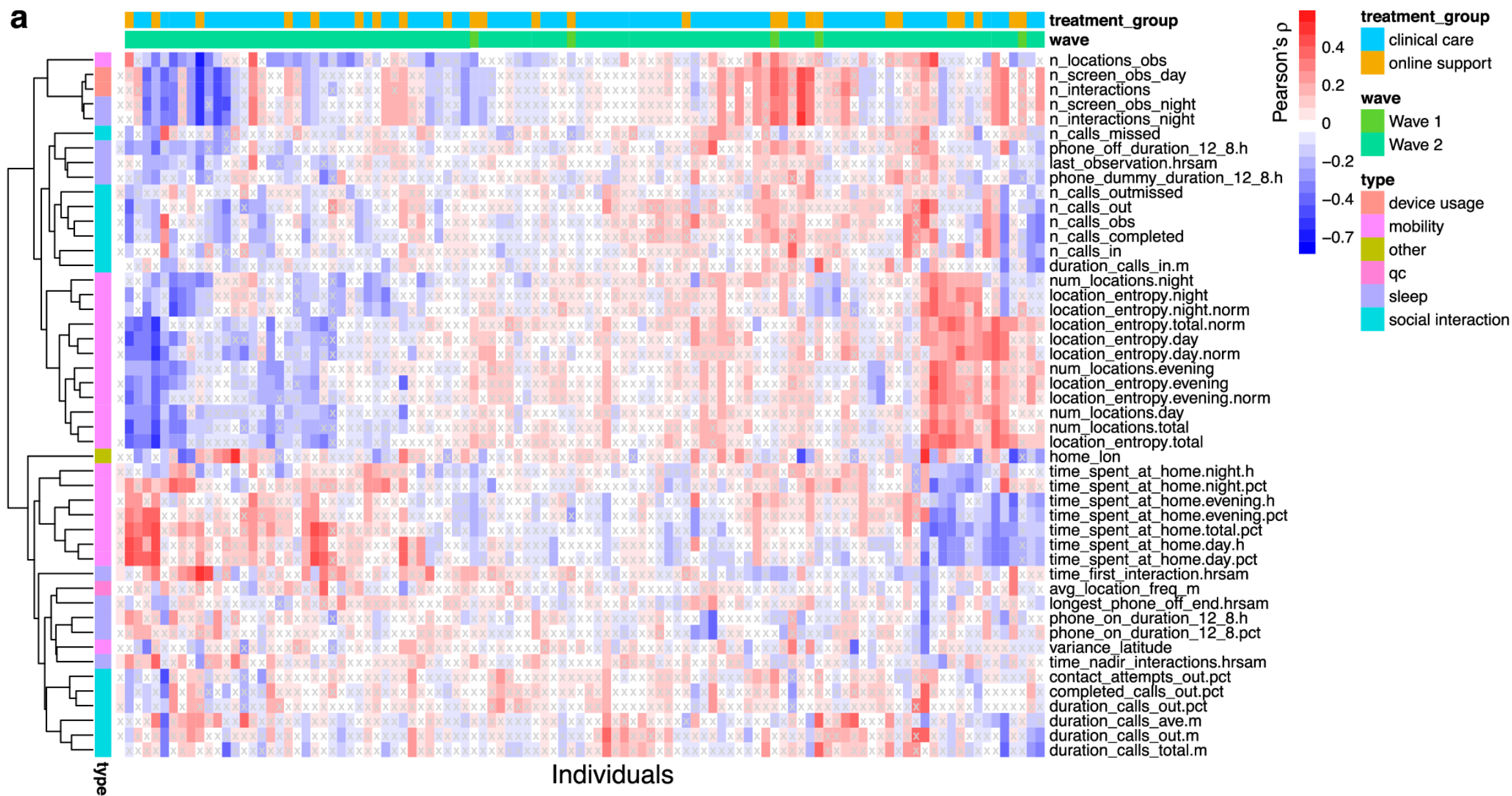
Marx et al., 2023

우울증의 진단

- “기분장애는 기분의 문제이기도 한 질환이다.”

정신병리학 (강웅구, 2021)

- 다양한 임상적 증상
 - Inventory for depressive symptomatology – 28개 증상
- 타당성이 검증된 Biomarker가 아직 없음
- 임상적 기술의 영역
 - 숙련된 임상가의 면담
 - 표준화된 증상 평가



우울증의 진단

DSM-5-TR (2022)		ICD-11 (2018)	
우울한 기분	} 2가지 중 1개 이상	우울한 기분	} 3가지 중 2개 이상
흥미 또는 즐거움의 저하		흥미 또는 즐거움의 저하	
피로나 활력 상실		에너지 감소 및 피로 혹은 활력 상실	
불면 또는 과다수면		불면 또는 과다수면	
정신운동성 초조/지체		정신운동성 초조/지체	
체중 감소/증가 또는 식욕 감소/증가		체중 감소/증가 또는 식욕 감소/증가	
무가치감 또는 부적절한 죄책감		낮은 자존감 또는 무가치감	
		죄책감 또는 자기 비난	
사고력 또는 집중력의 저하		사고력 또는 집중력의 저하	
자살 생각 또는 행동		자살 생각 또는 행동	

5개 이상 증상 + 2주 이상 지속 + 명확한 일상 기능의 손상

우울증의 진단

• PHQ-9 (Kroenke, 2001)



National Institutes of Health (NIH) | (.gov)
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1495268>

The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure

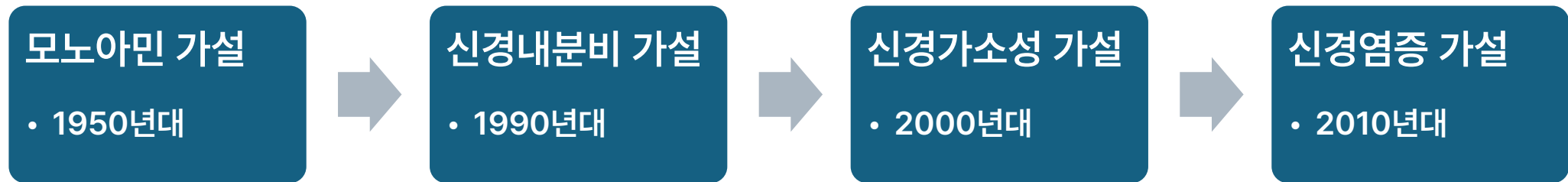
K Kroenke 저술 · 2001 **49173회 인용** — PHQ-9 scores of 5, 10, 15, and 20 represented mild, moderate, moderately severe, and severe depression, respectively. Results were similar in the primary care ...

1. 지난 2주 동안, 아래 나열되는 증상들에 얼마나 자주 시달렸습니까?

문항	전혀 아니다	여러날 동안	일주일 이상	거의 매일
1-1. 일을 하는 것에 대한 흥미나 재미가 거의 없음				
1-2. 가라앉은 느낌, 우울감 혹은 절망감				
1-3. 잠들기 어렵거나 자꾸 깨어남, 혹은 너무 많이 잠				
1-4. 피곤감, 기력이 저하됨				
1-5. 식욕 저하 혹은 과식				
1-6. 내 자신이 나쁜 사람이라는 느낌 혹은 내 자신을 실패자라고 느끼거나, 나 때문에 나 자신이나 내 가족이 불행하게 되었다는 느낌				
1-7. 신문을 읽거나 TV를 볼 때 집중하기 어려움				
1-8. 남들이 알아챌 정도로 거동이나 말이 느림, 또는 반대로 너무 초조하고 안절부절 못해서 평소보다 많이 돌아다니고 서성거림				
1-9. 나는 차라리 죽는 것이 낫겠다는 등의 생각 혹은 어떤 식으로든 스스로를 자해하는 생각들				

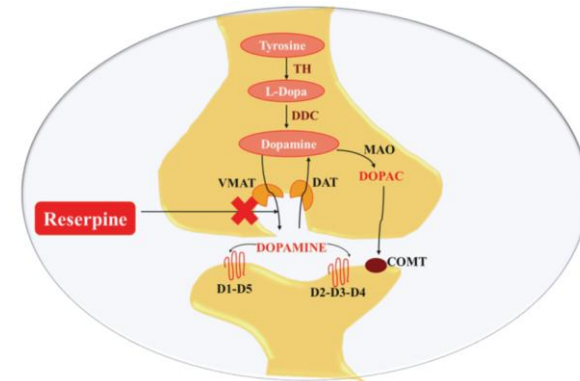
우울증의 병태생리

- 2000년대 이후 급격한 변화
 - 단순한 신경화학적 변화로서 이해에서
 - 뇌와 신체를 아우르는 복잡 시스템의 조절 장애



모노아민 가설

- 모노아민의 결핍이 우울증의 원인이다
 - **Serotonin, Norepinephrine, Dopamine**
 - 고혈압 치료제 reserpine의 우울증 유발 보고 (Freis, 1954)
 - 모노아민을 고갈
 - 최초의 항우울제들의 약리기전 연구들
 - MAOI, TCA: 시냅스 내 모노아민 농도를 증가시킴
- 1950년대부터 우울증 핵심 병태생리로 받아들여짐



모노아민 가설

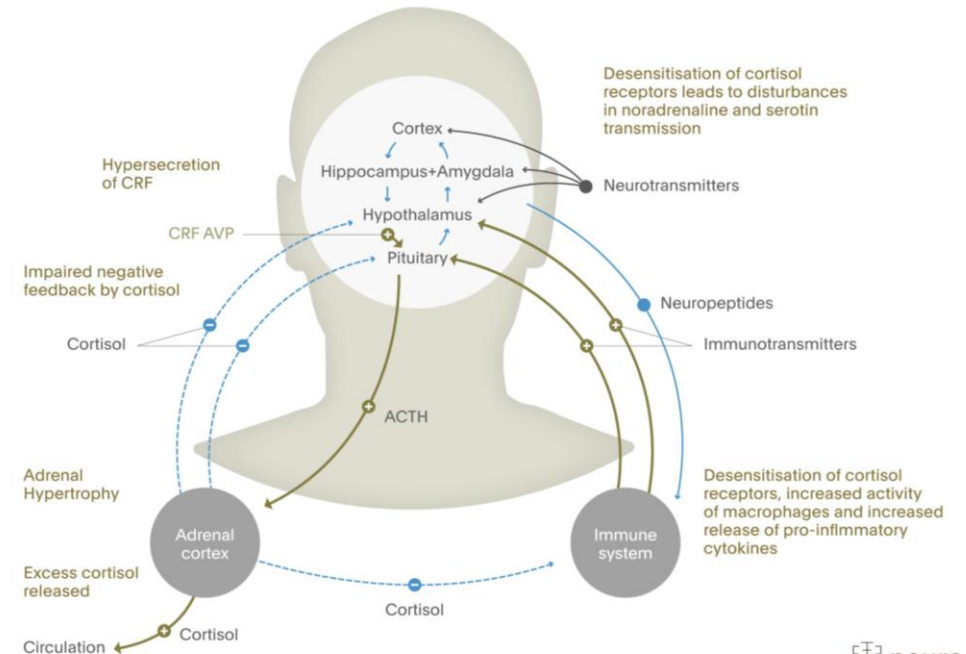
- 비판: 지나치게 단순화된 이론
 - 항우울제 치료효과 지연(therapeutic lag)의 문제를 설명하지 못 함
 - 모노아민 고갈과 우울증의 관계
 - 후속 연구에서 미재현
 - 약물로 치료된 우울증 환자의 증상 재발에는 유효: 우울증의 Moderator로서의 모노아민
- SSRI와 같은 현대 정신약물 발견에 지대한 영향

신경내분비 가설

- 만성 스트레스 → HPA axis 과잉 활성화 → 해마 손상 (Holsboer, 2000)
 - 우울증 환자에서 DST에서 non-suppression이 빈번하게 관찰
 - DST non-suppression 우울증 환자: 심각하고 만성적인 예후, 자살위험도 ↑
 - 진단적 의미 < 예후 예측

- 초기 생애 스트레스와 우울증의 연결고리

- 아동기 신체적, 성적 학대 및 방임
 - HPA 축의 영구적 감작(sensitize) 요인
- 우울증의 유전자-환경 상호작용 모델을 정리



신경가소성 가설

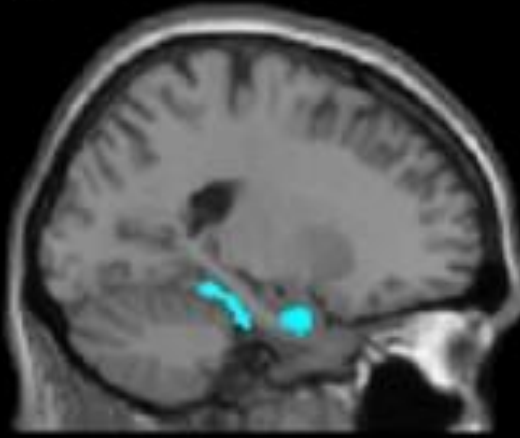
- **뇌는 역동적인 기관이다**

- 1960년대 후반부터 일부 해부학적 근거가 발견
- 1996년 Sheline et al.이 우울증 환자들의 유의미하게 위축된 해마 크기를 보고
- 2000년대 초반부터 활발하게 연구

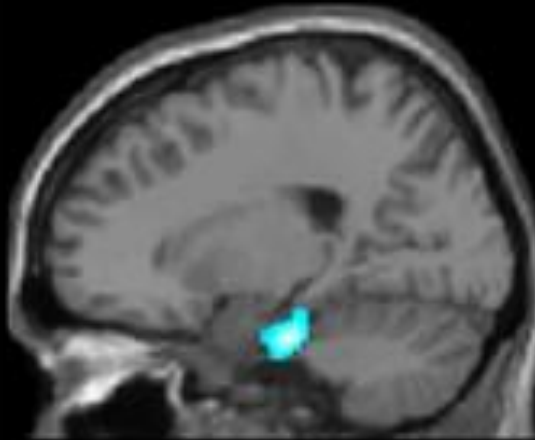
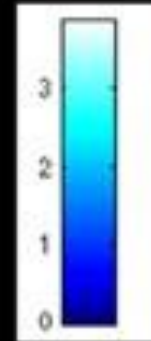
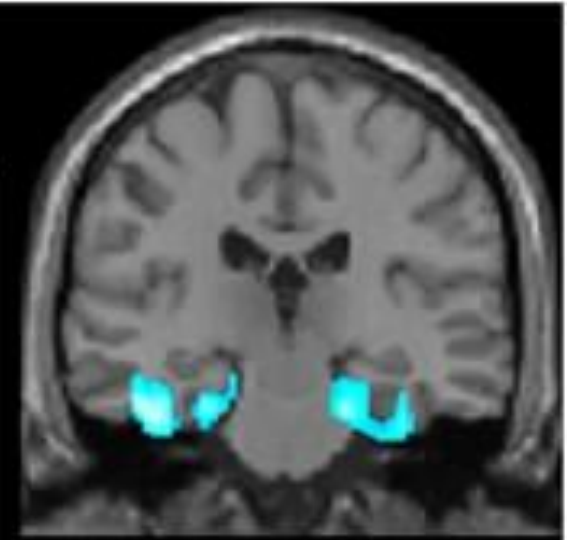
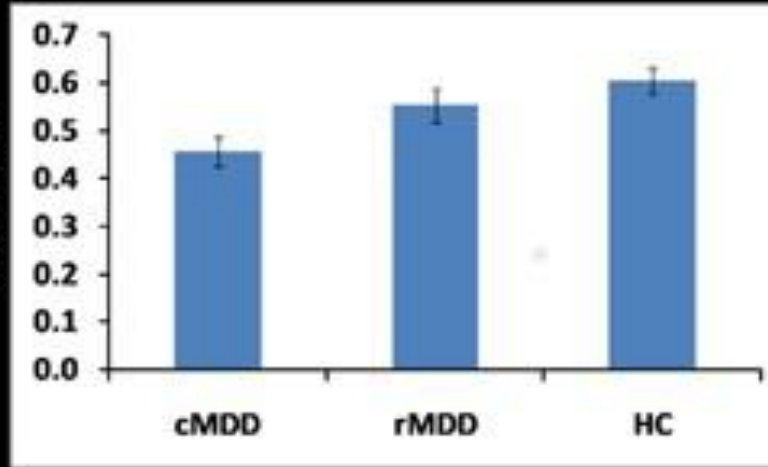
- **우울증 = 특정 뇌 영역의 가역적인 위축**

- BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) 및 여러 growth factor가 영향
- 만성 cortisol의 증가 → BDNF 발현 감소
- 모든 약물치료, 운동치료, ECT 등 → BDNF 발현 증가

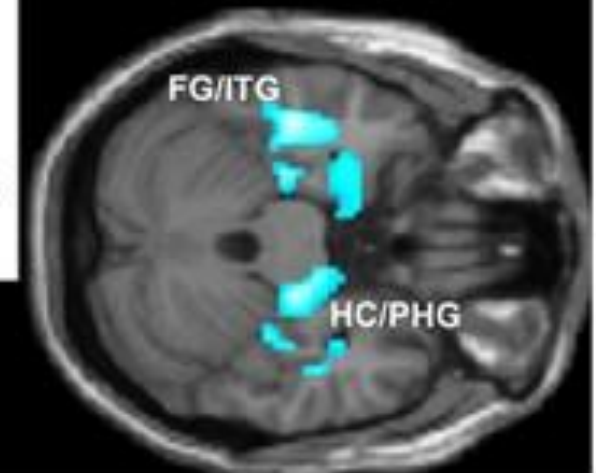
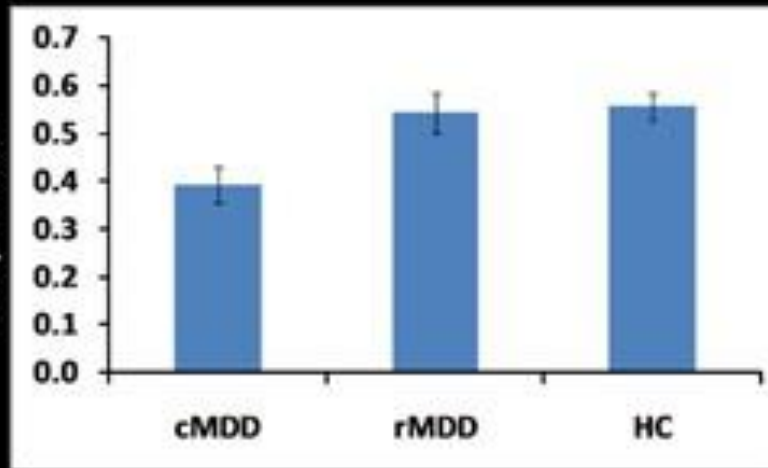
L



Average modulated
GM per voxel



Average modulated
GM per voxel



R

Arnone et al., 2013

신경가소성 가설

- 항우울 치료 효과에 대한 통합적 기전

- 모노아민의 증가 → BDNF 등 신경영양인자의 발현 증가의 '방아쇠' 역할
- 항우울제 치료 지연
 - 시냅스 생성 촉진, 위축된 dendrite의 회복, 새로운 신경세포의 통합
 - 시간이 필요한 작업

- 우울증의 삽화성 (episodicity)

- 퇴행성 신경질환 유사하지만 다른 과정
- 국소적 스트레스에 매개되는 '가역적'인 뇌의 구조적 변화
- 만성적인 우울증은 비가역적 뇌구조 변화로 이어지기도 함

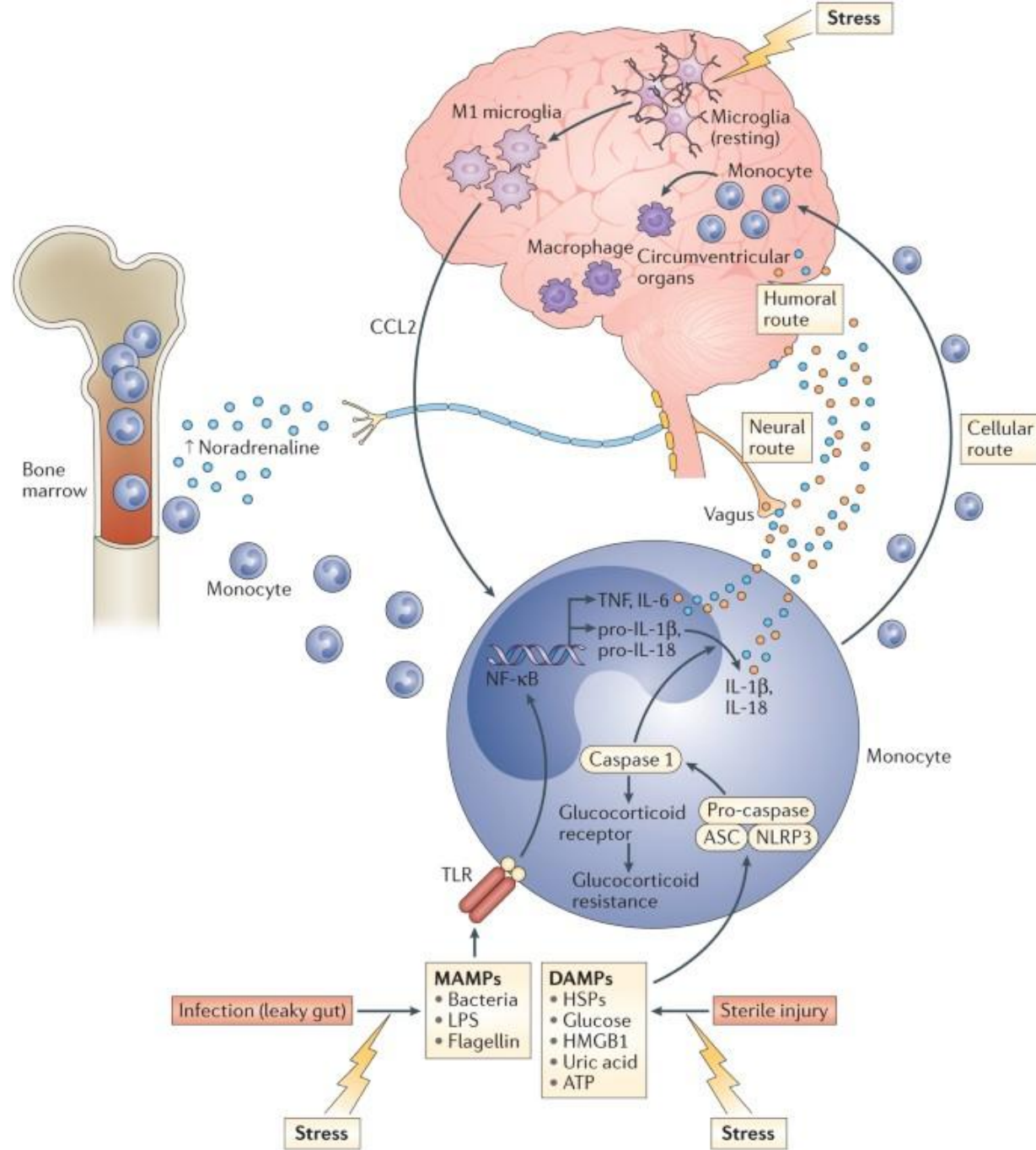
신경염증 가설

- Immune-Brain Axis

- 면역계가 정신건강에 직접적인 영향을 준다
- 자가면역 질환 및 감염병에서 우울증 위험도 증가
 - *Sickness behavior*
- "Macrophage theory of depression" (Smith, 1991)
- 우울증 환자에서 유의미한 IL-6 및 TNF- α 상승 (Dowlati et al., 2010)
- 경도의 만성적인 CRP 상승 (Hashmi et al., 2013)

- 만성적인 저강도의 염증

- 뉴런, 시냅스가 아닌 Microglia, BBB 등의 microenvironment의 중요성
- Gut-Brain Axis 등 말초에서 중추로의 연결고리를 설명하는 중요한 기전



신경염증 가설

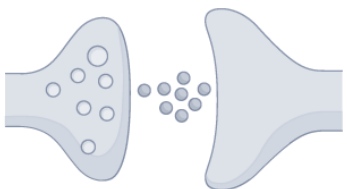
• 기존 가설들 사이의 기전적 연결고리

기전	연결
모노아민 가설	<ul style="list-style-type: none">• Pro-inflammatory cytokine이 Kynurenine pathway를 활성화• 모노아민 결핍 및 신경가소성을 저해
신경내분비 가설	<ul style="list-style-type: none">• 스트레스로 만성적으로 증가된 cortisol• 면역억제를 통한 신경염증의 활성화
신경가소성 가설	<ul style="list-style-type: none">• Pro-inflammatory cytokine이 BDNF 생성을 직접적으로 억제
신체질환	<ul style="list-style-type: none">• 만성질환 및 비만에서의 우울증 위험도 증가• 운동 및 식이의 중요성

Involve predominantly central processes

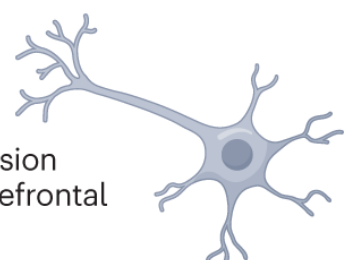
Neurotransmitter system

- Serotonin, noradrenaline, dopamine modulation



Neuroplasticity

- Decreased brain-derived neurotrophic factor expression and signalling in medial prefrontal cortex and hippocampus



Brain structure and function

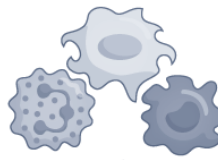
- Hippocampal atrophy
- Thinner cortical grey matter in the orbitofrontal cortex, anterior and posterior cingulate and insula
- Overactivation of the amygdala under emotion exposure



Involve both central and peripheral processes

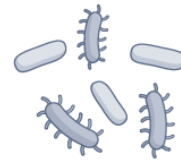
Immune and inflammatory systems

- Peripheral and central expression of immune factors
- Microglial and astroglial activation
- Kynurenine pathway dysregulation



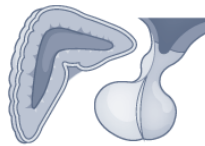
Gut microbiota-brain axis

- Modulation of inflammatory pathways
- Direct signalling to CNS via the vagal nerve



Hypothalamus-pituitary-adrenal axis

- Hypersensitivity to stressors
- Reduced glucocorticoid negative feedback
- Elevated cortisol concentrations



(Epi)genetics

- Modification of DNA and chromatin regulating gene expression
- Genetic variants affecting brain development, neurotransmission, inflammation and bio-energetics



- Symptoms of MDD**
- Emotional (such as anhedonia and depressed mood)
 - Neurovegetative (such as fatigue, and sleep and weight disturbances)
 - Neurocognitive (such as agitation and cognitive impairment)

Take home message

- 우울증은 '우울한 기분'을 넘어서 다양한 임상증상을 보이며, PHQ-9과 같은 표준화된 도구가 진단에 도움이 될 수 있다.
- 과거의 특정 신경전달물질의 결핍이라는 단순한 병태생리적 이해를 넘어, 현대에는 복잡하고 상호 연결된 생물학적 시스템의 조절 장애로 이해되고 있다.
- 이러한 병태생리적 이해에 기반하여 약물 치료 뿐만 아니라 만성 신체질환 관리와 라이프스타일이 우울증의 예방 및 치료에 있어서 중요시되고 있다.