

Session 1. 우울증의 다면적 탐색  
**: 우울증의 유전학과  
생체표지자 연구의 현재**

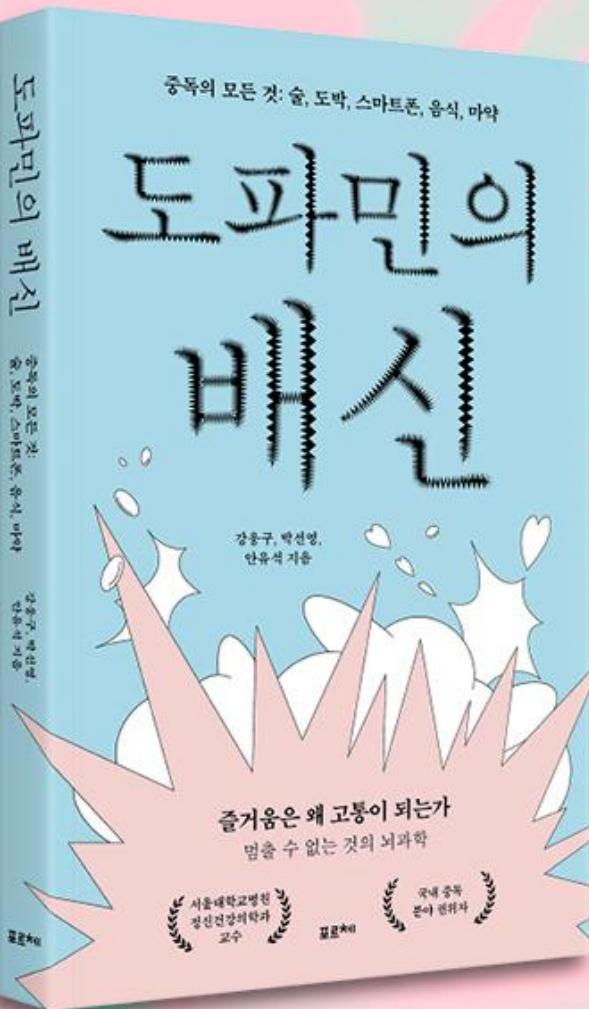
서울대학교병원 정신건강의학과  
국립교통재활병원 정신건강의학과

안유석

# 발표 개요

1. 우울증 진단의 현황과 임상적 한계
2. 유전학 및 생체표지자 기반 접근의 필요성  
최근 주요 연구 소개 (GWAS, BDNF, 코티솔 등)
3. 임상 적용의 제약과 다학제적 협력의 중요성

**들어가며**



# 도파민의 배신

우리가 사로잡힌 중독의 모든 것:  
술, 도박, 스마트폰, 음식, 마약

# 손상된 자율성

인간은 자율적인 존재여야 한다. 그런데 질병은 환자를 제한한다.

당뇨병은 맛있는 식사를 제한하고 골절은 움직임을 제한한다.  
우울증은 생활 에너지를 박탈하고 치매는 기억력을 박탈한다.  
병에 의해 제한되거나 박탈당하지 않았더라면  
환자들은 자신의 뜻대로 더 멋있는 삶을 살았을 것이다.

내 몸에 어떤 사건이 발생한 결과 내 삶이 제한되고 자율성이 손상되는 일은  
모든 질병에서 공통적으로 나타난다.

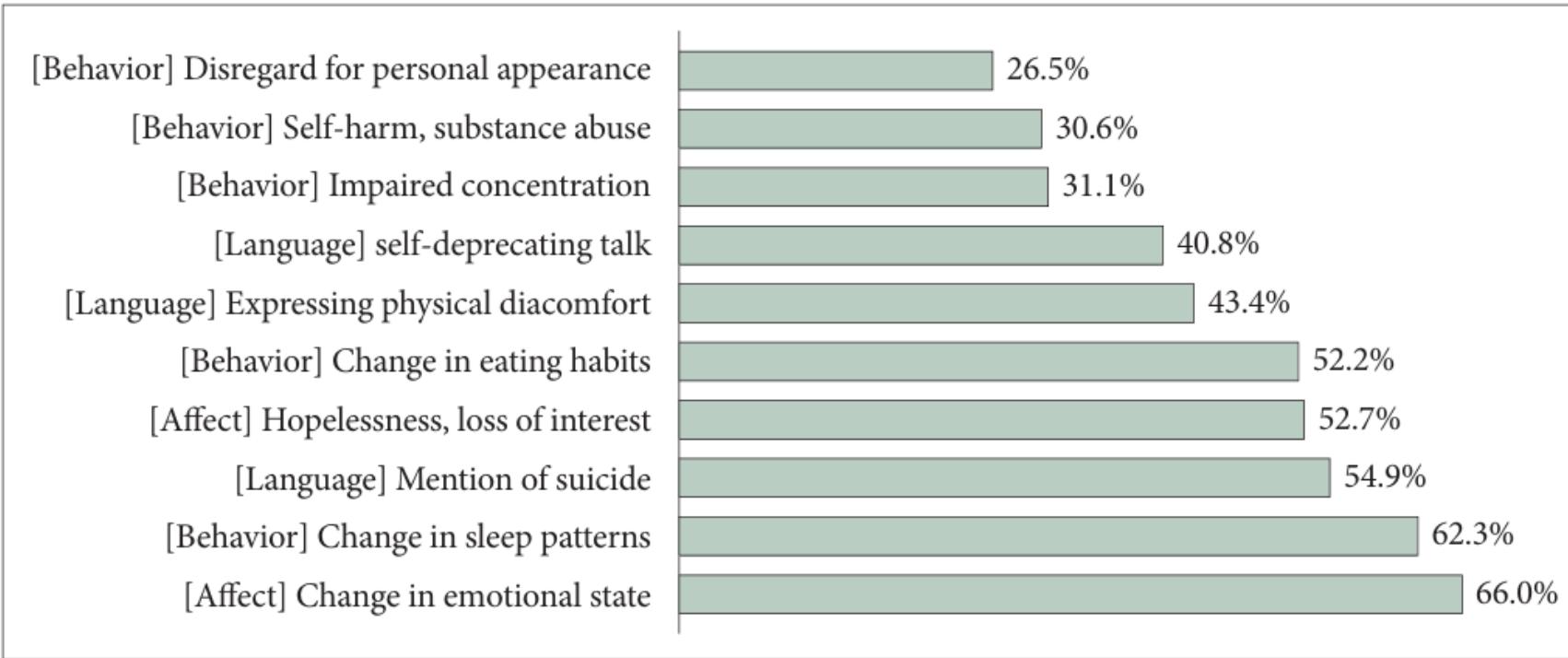
중독을 질병으로 보는 가장 중요한 이유도  
중독이라는 몸 상태가 개인의 자율성을 제한하기 때문이다.

**Table 1.** Annual suicide rate per 100,000 person-years, SMR for suicide, and M/F ratio of suicide rate

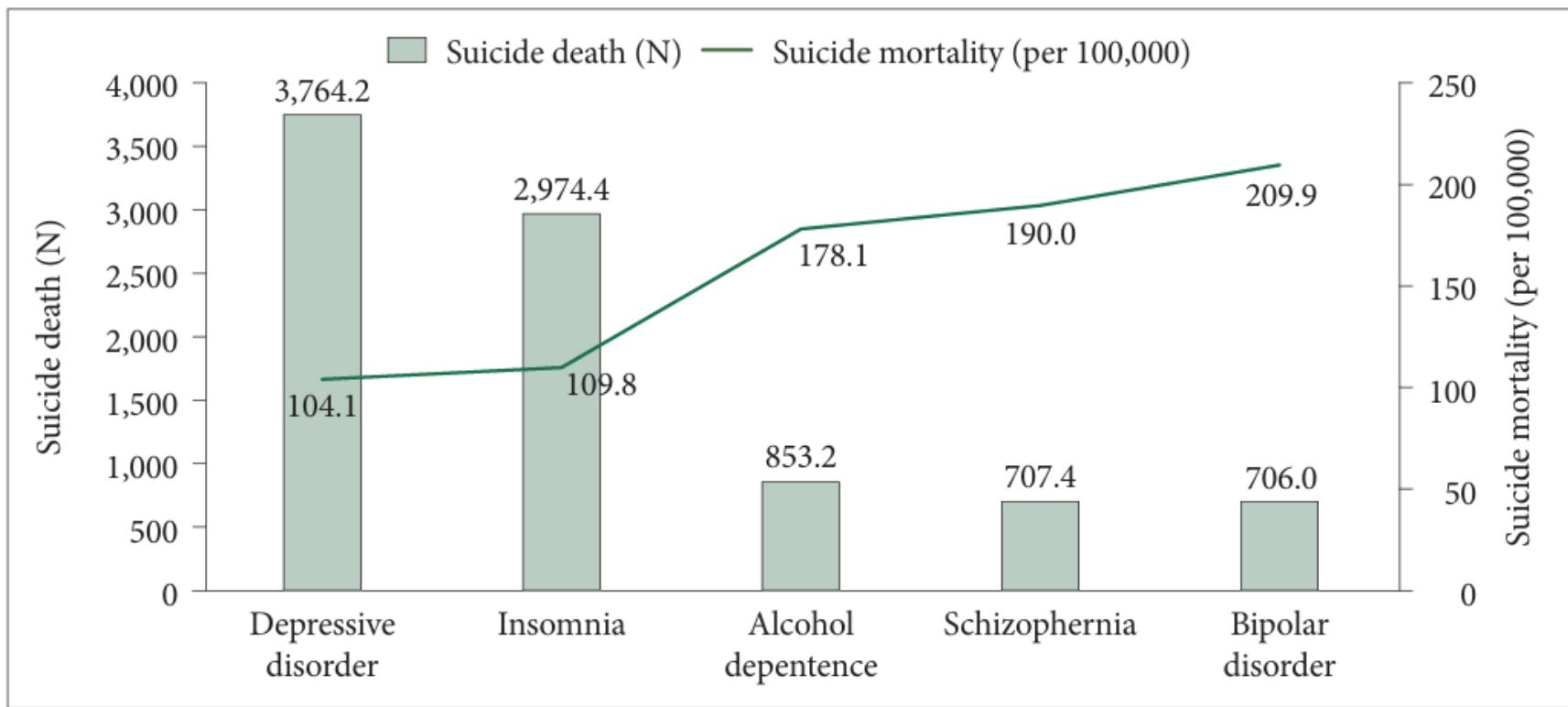
Sex	Psychiatric disorder	Total	Suicide	Suicide rate (95% CI)	SMR (95% CI)	M/F ratio <sup>a</sup>
Total	Drug use disorder	5,287	239	584.0 (511.0–657.0)	16.6 (11.6–18.7)	1.4
	Alcohol use disorder	121,250	3,048	321.1 (309.9–332.7)	9.3 (9.0–9.6)	1.1
	Schizophrenia	102,540	2,493	308.1 (396.2–320.4)	9.0 (8.6–9.3)	1.3
	Bipolar disorder	96,336	2,160	285.1 (273.3–297.4)	8.1 (7.8–8.5)	1.4
	Depressive disorder	1,235,465	12,270	119.8 (117.6–121.9)	3.1 (3.0–3.1)	2.4
	Other affective disorders	376,621	3,071	97.2 (93.8–100.7)	2.5 (2.4–2.6)	2.2
Male	Drug use disorder	2,686	137	657.0 (547.5–766.5)	13.9 (11.6–16.2)	-
	Alcohol use disorder	95,948	2,420	328.2 (315.4–341.6)	6.3 (6.1–6.6)	-
	Schizophrenia	48,951	1,349	353.2 (334.9–365.0)	7.8 (7.4–8.2)	-
	Bipolar disorder	39,817	1,055	345.6 (325.4–365.0)	7.3 (6.8–7.7)	-
	Depressive disorder	437,786	6,761	193.8 (189.2–198.5)	3.4 (3.4–3.5)	-
	Other affective disorders	129,483	1,622	153.2 (145.9–160.8)	2.8 (2.6–2.9)	-
Female	Drug use disorder	2,601	102	474.5 (401.5–584.0)	22.1 (17.8–26.4)	-
	Alcohol use disorder	25,302	628	296.1 (273.8–320.2)	14.9 (13.7–18.7)	-
	Schizophrenia	53,589	1,144	267.7 (252.6–283.6)	12.0 (11.3–12.7)	-
	Bipolar disorder	56,519	1,105	244.3 (230.3–259.2)	11.0 (10.3–11.6)	-
	Depressive disorder	797,679	5,509	81.5 (79.4–83.7)	3.6 (3.5–3.7)	-
	Other affective disorders	247,138	1,449	68.9 (65.5–72.6)	3.1 (2.9–3.2)	-

SMR = standardized mortality ratio, M/F ratio = male-to-female ratio, CI = confidence interval.

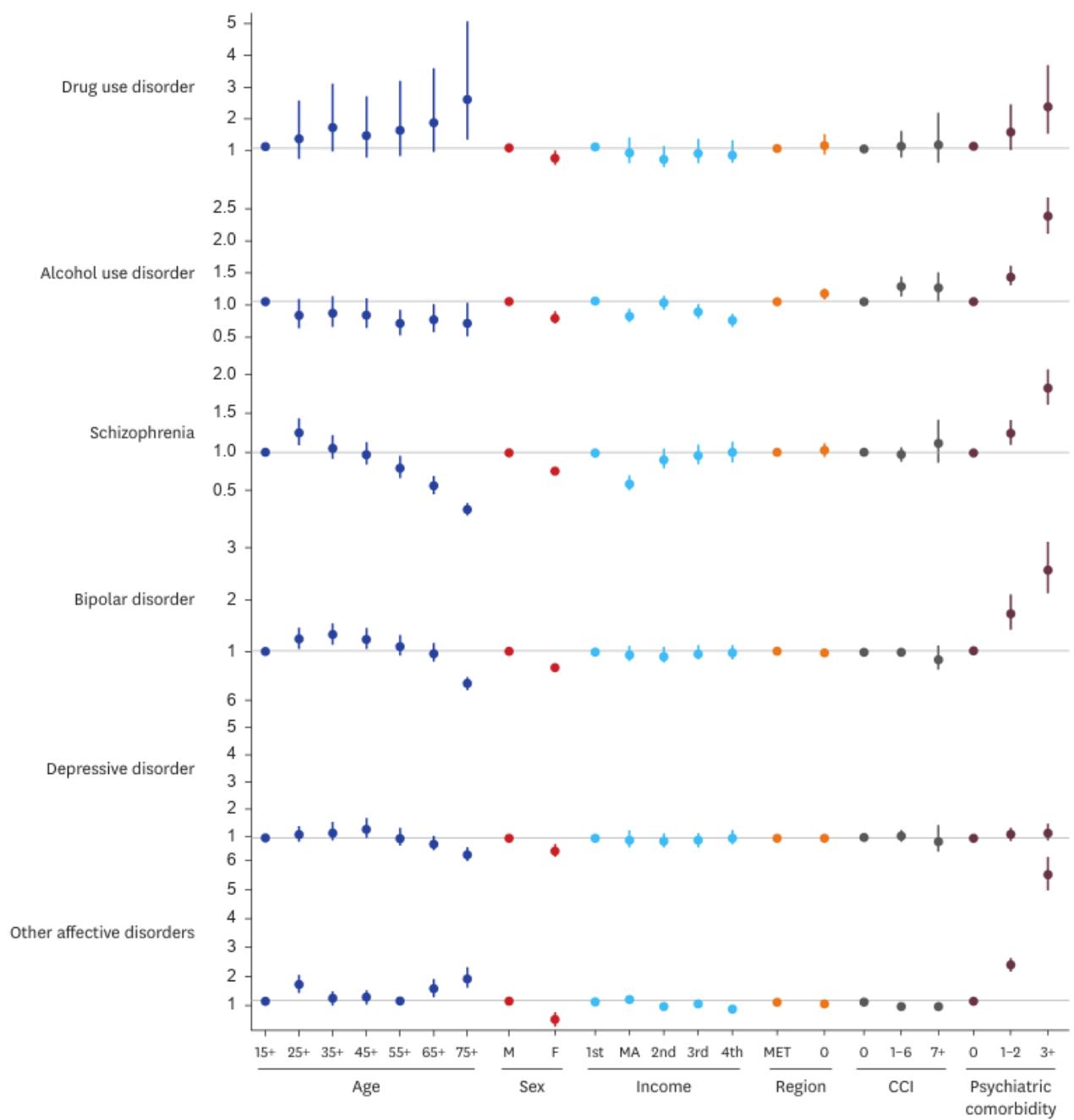
<sup>a</sup>M/F ratio of annual suicide rate.



**Figure 3.** Warning signs of suicide deaths in Korea. This figure shows the top 10 warning signs of suicide deaths from the psychological autopsy data collected by KFSP. These signs are divided into language, behavior, and affect areas. KFSP, Korea Foundation for Suicide Prevention.



**Figure 4.** Suicide deaths and mortality rates by mental disorder (mean from 2016 to 2020 of 5 years). This figure shows that the number of suicide deaths is the highest in depressive disorder and insomnia, but the proportional population mortality rate is higher in bipolar disorder and schizophrenia.



**Fig. 1.** Suicide hazard ratio according to age, sex, income level, residence area, CCI score, and psychiatric comorbidities among patients with drug use disorder, alcohol use disorder, schizophrenia, bipolar disorder, depressive disorder, and other affective disorder after adjusting for age, sex, income level, residence area, CCI score, and psychiatric comorbidity.

**Suicide Rates and Subgroups With Elevated Suicide Risk Among Patients With Psychiatric Disorders: A Nationwide Cohort Study in Korea. J Korean Med Sci. 2024.**  
 CCI – Charlson Comorbidity Index, M – male, F – female, MA – medical aid group, MET – metropolitan area, O – area other than metropolitan area.

# 우울증이란

- 우울은 일시적인 기분 저하에서부터 일상의 지장을 초래하거나 자살에 이르게 할 수 있는 심각한 질환에 까지 광범위
- 자신의 생활에 지장을 줄 만큼 부적절하게 우울하다면 기분을 경험하고 표현하는데 장해가 있다고 할 수 있음
- 단순한 기분변화 뿐만 아니라 신체, 정신, 행동적인 변화나 어려움이 더 지속적이고 심한 경우에 해당
- 현재는 뇌 자체에 초점을 맞춘 생물학적 개념이 정신의학계의 주류로 자리잡아 있으나, 심리사회학적 이론의 갈등과 수정이 지속적으로 변화를 반복함

# 우울증이란 - 우울장애의 분류

- DSM-5

파괴적 기분조절부전장애 (disruptive mood dysregulation disorder)

주요우울장애 (major depressive disorder)

지속성 우울장애(기분저하증) (persistent depressive disorder)

월경 전 불쾌감장애(premenstrual dysphoric disorder)

물질/약물치료로 유발된 우울장애

다른 의학적 상태로 인한 우울장애

달리 명시된 우울 장애

명시되지 않는 우울 장애

# **우울증 진단체계 현황과 임상적 한계**

# 진단체계의 한계 (DSM-5 기반)

- DSM-5 진단: 2주 이상 9개 증상 중 5개 이상 해당 시 주요우울장애로 분류됨
- 평가의 주관성: 진단이 환자 자기보고와 임상의 판단에 크게 의존 → 평가자 간 일관성 부족 및 오류 가능
- 과대/과소진단 우려: 경미한 정서장애도 MDD로 진단되거나, 반대로 중증 환자가 경증으로 평가될 수 있음
- 생물학적 이질성: 주요우울장애 진단 범주 내에 다양한 원인과 아형이 혼재될 가능성 → 현재 분류는 병인의 차이를 반영 못 함

Patients can be screened for depression and suicide risk in a clinical setting using questionnaires. A commonly used screening questionnaire is the 9-Item Patient Health Questionnaire (PHQ-9). These 9 questions ask about

- Little interest or pleasure in doing things
- Feeling down, depressed, or hopeless
- Trouble falling or staying asleep or sleeping too much
- Feeling tired or having little energy
- Poor appetite or overeating
- Feeling bad about yourself or that you are a failure or have let yourself or your family down
- Trouble concentrating, such as when reading or watching television
- Moving or speaking so slowly that other people have noticed, or being so fidgety or restless that you have been moving a lot more than usual
- Thoughts that you would be better off dead or thoughts of hurting yourself in some way

# 우울증 평가 도구로서 PHQ-9

# 우울증이란

- 우울증을 측정하는 도구도 다수의 요인을 갖는 복합 구성체

해밀튼 우울척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HAM-D)의 경우 우울감, 죄책감, 자살사고, 입면 시 불면, 중기 불면, 후기 불면, 등 18가지 항목.

한국판 해밀턴 우울증평가척도(K-HDRS)를 요인 분석한 국내 연구에서는 '무감동/지체', '죄책감/초조', '신체증상', '불면', '식욕'의 다섯 요인이 우울증 진단에 가장 적합한 모형으로 분석됨.

# 우울증이란

- HAM-D는 우울증상에 대한 내적 일관성 신뢰도, 평가자간 신뢰도, 우울 증상과의 높은 공존타당도를 갖는다고 인정받아 임상과 연구 현장에서 흔하게 사용되는 척도이기는 하지만, 임상시험 등 인공적 환경에 적용하기 위한 방법일 뿐 환자의 전반적 양상을 파악하기에는 부족함.

특히 HAM-D는 정신약물학 초기의 것으로, 약물에 잘 반응하는 정신운동성 및 생리적 증상들이 과잉 표상되어 있음.

# 우울증이란

- 다른 우울증 척도인 몽고메리-아스버그 우울증 평가척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, 이하 MADRS)의 경우 HAM-D에 비해 항목의 수가 적어 평가가 용이하기 때문에 경제성이 높아 임상 연구에서 널리 쓰이고 있음.

HAM-D는 우울증의 신체 증상과 관련된 항목이 총 8개이지만, MADRS의 경우 전체 10개 항목 중 식욕, 불면에 대한 2개 항목만 있을 뿐 건강염려증, 성욕, 가슴 두근거림, 두통 등 다른 신체 증상에 대한 항목 없이 정동과 인지 자체의 측면만이 부각되어 있음.

- 이처럼 서로 다른 척도에서 우울증이 개선되었다는 것은 다른 상태를 의미할 수도 있음.

# 유전학 및 생체표지자 기반 접근의 필요성, 주요 연구 소개

# 생체표지자(Biomarker) 기반 진단의 필요성

- 주관적 진단의 한계 보완: 증상 보고에 의존하는 현행 진단의 한계를 극복하기 위해 객관적 검사 지표의 도입이 요구됨.
- 병인 이해 및 아형 분류: 다양한 생물학적 요인(염증, 호르몬, 뇌신경영양인자, 유전변이 등)이 우울증의 병태생리에 관여. 이러한 지표들을 활용하면 우울증을 세분화하고 환자별 맞춤치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대됨.
- 단일 지표의 한계: 다만 우울증은 병인이 복잡하여 한 가지 바이오마커로 모두 설명 어려움. 단일 생체지표는 민감도/특이도가 낮고 다른 질환에서도 나타나기 쉬움.

# 염증 및 면역 관련 바이오마커

- 전신 염증반응: 우울증 환자 중 일부 아형은 만성 염증이 동반됨. 예를 들어 CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  등의 염증성 사이토카인이 높게 나타나는 환자군이 확인됨.
- 특정 임상양상: 염증 표지자가 높은 우울증 환자는 식욕·수면 저하(신경식욕부진) 같은 무쾌감증 위주의 증상이 많고, 일반 항우울제에 대한 반응이 낮은 경향이 있음.
- 치료적 함의: 염증이 높은 환자는 기존 약물에 반응이 감소하므로 항염증제나 면역조절제 등의 새로운 치료 전략에 반응할 가능성이 제기됨.

# 호르몬 바이오마커 (HPA 축과 코티솔)

- HPA 축과 스트레스: 우울증에서는 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축의 기능 이상이 흔함. 특히 만성 스트레스 → 부신에서 코티솔 과다분비(고코티솔혈증)가 우울증에서 자주 관찰됨.
- 혈중 코티솔 수준: 메타분석에 따르면 우울증 환자의 혈청/혈장 코티솔 평균치가 정상인보다 유의하게 높음 (표준화 평균차 SMD  $\approx +1.18$ ). 이는 우울증 환자에서 만성적인 HPA 축 항진을 반영.
- 타액 코티솔: 침으로 측정한 아침 코티솔 역시 주목됨 – 청소년에서 아침 코티솔이 높으면 향후 우울증 발병 위험이 증가한다는 종단 연구 결과가 있음. 다만 하루 한 번 측정한 타액 코티솔만으로는 우울증 유무를 잘 구별하지 못한다는 메타분석 보고도 있음.

# 신경영상 바이오마커 (뇌구조 및 기능)

- 뇌 구조 변화: 뇌 MRI 연구들에서 우울증 환자는 해마(hippocampus), 전전두엽 등 감정 관련 뇌영역의 회색질 부피가 감소되어 있다는 결과가 다수 보고됨. 한 메타분석에서는 우울증 환자의 해마 부피가 평균 약 8% 정도 작았다고 함. 다만 효과 크기가 작고 연구마다 차이가 커서, 모든 환자에서 뚜렷한 차이를 보이진 않음.
- 백질 및 연결 이상: 우울증 환자에서 뇌의 백질 연결이상이나 전두엽-변연계 회로의 네트워크 동기화 저하 등이 관찰됨. 이는 감정 조절 회로의 기능 장애를 시사.
- 임상 적용 가능성: 향후 fMRI 등으로 파악한 개인별 뇌 활성 패턴을 통해 항우울제 치료 반응을 예측하거나, 신경조절 치료법(예: TMS) 적용 대상을 선별하는 등 활용 가능성이 연구되고 있음.

# 신경성장인자 및 기타 바이오마커 (BDNF 등)

- 혈중 BDNF 감소: Brain-Derived Neurotrophic Factor (뇌유래신경영양인자, BDNF)은 우울증에서 가장 많이 연구된 생체표지자 중 하나. 메타분석 결과 우울증 환자의 말초 혈중 BDNF 수치가 건강인 대비 유의하게 낮다는 것이 확인되었음 (표준화 효과크기 SMD  $\approx -0.89$ ).
- 항우울제와 BDNF: 항우울제 치료를 받으면 BDNF 수치가 올라가는 경향이 있으며, 전기경련요법(ECT), 케타민, rTMS 등 치료저항성 우울증 치료에서도 BDNF 증가가 관찰됨. 한 메타분석에서 여러 TRD 치료 후 BDNF 농도가 유의하게 상승했다고 보고. 그러나 이러한 BDNF 증가량이 증상 개선 정도와 직접적으로 연관되지 않아, BDNF 단독으로 치료 반응을 예측하는 데는 한계.

# 신경성장인자 및 기타 바이오마커 (BDNF 등)

- 불확실한 진단지표: BDNF 감소 현상 자체는 우울증 위험인자로 여겨지지만, 개별 환자 진단 마커로는 신뢰도가 부족함. 연구들 간 이질성도 높고, BDNF 수치는 스트레스, 수면, 식습관 등 여러 요인에 의해 변동.
- 다른 후보들: 그 밖에 산화스트레스 표지자(말론디알데히드 등), 신경대사물질(케톤체 등), 장내 미생물군 변화 등도 우울증과 관련 연구가 최근 증가 추세.

# 유전학: 우울증의 유전적 요인

- 가족력과 유전율: 우울증에는 유전적 소인이 부분적으로 작용함. 가족·쌍생아 연구에 따르면 주요우울장애의 heritability은 약 30~50% 수준이고, 우울증 환자의 1차 친족은 일반인보다 평생 발병 위험이 2~3배 높음. (환경적 영향도 큼)
- 다유전자성(polygenic) 질환: 우울증은 단일 유전자의 돌연변이로 생기는 병이 아니며, 수많은 유전변이들이 소소하게 위험을 높여 합쳐지는 복잡한 유전형임. 각 유전자 변이의 기여가 매우 작고, 여러 유전자가 상호작용하여 발병 소인을 형성.

# 유전학: 우울증의 유전적 요인

- 후보유전자 연구의 난항: 과거 5-HTTLPR 같은 단일 후보유전자와 우울증의 관련성을 찾는 연구들이 있었으나, 표본 부족과 재현성 문제로 대부분 결정적 근거를 제시하지 못함. 현재는 전장유전체연구(GWAS)를 통해 대규모 표본으로 광범위한 유전변이를 조사하는 추세.
- 유전과 환경: 유전적 감수성 위에 환경적 스트레스(어린시절 학대 등)가 더해져 발병한다는 유전-환경 상호작용 모델이 우울증 발병을 설명하는데 중요하게 여겨짐.

Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, Coleman JRI, Hagenaars SP, Ward J, Wigmore EM, Alloza C, Shen X, Barbu MC, Xu EY, Whalley HC, Marioni RE, Porteous DJ, Davies G, Deary IJ, Hemani G, Berger K, Teismann H, Rawal R, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Tian C, Hinds DA; 23andMe Research Team; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Trzaskowski M, Byrne EM, Ripke S, Smith DJ, Sullivan PF, Wray NR, Breen G, Lewis CM, McIntosh AM. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci.* 2019 Mar;22(3):343-352. doi: 10.1038/s41593-018-0326-7. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30718901; PMCID: PMC6522363.

# 대규모 GWAS 연구 성과

- 최신 GWAS 결과: 2022~2023년에 발표된 대규모 우울증 GWAS 메타분석에서 는 약 130만 명(우울증 환자 37만여 명)의 데이터를 통합 분석하여 우울증 관련 243개의 유전적 위험변이를 확인함. 이 중 64개는 새로 규명된 변이로, 흥미롭게도 글루탐산 수용체, GABA 수용체 등 뇌 신경전달과 관련된 유전자들 이 다수 포함되었음.
- 유전적 기여도: 이렇게 발견된 변이들을 모두 합쳐도 우울증 분산의 약 10~15%만 설명하는 것으로 추정됨 (SNP 기반 유전력 ~11%). 이는 나머지 상당 부분이 아직 밝혀지지 않은 유전변이 효과나 환경 요인에 기인함을 시사.

Als TD, Kurki MI, Grove J, Voloudakis G, Therrien K, Tasanko E, Nielsen TT, Naamanka J, Veerapen K, Levey DF, Bendl J, Bybjerg-Grauholt J, Zeng B, Demontis D, Rosengren A, Athanasiadis G, Bækved-Hansen M, Qvist P, Bragi Walters G, Thorgeirsson T, Stefánsson H, Musliner KL, Rajagopal VM, Farajzadeh L, Thirstrup J, Vilhjálmsson BJ, McGrath JJ, Mattheisen M, Meier S, Agerbo E, Stefánsson K, Nordentoft M, Werge T, Hougaard DM, Mortensen PB, Stein MB, Gelehrter J, Hovatta I, Roussos P, Daly MJ, Mors O, Palotie A, Børglum AD. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nat Med.* 2023 Jul;29(7):1832-1844. doi: 10.1038/s41591-023-02352-1. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37464041; PMCID: PMC10839245.

# 대규모 GWAS 연구 성과

- 관련 경로: GWAS를 통해 도출된 우울증 관련 유전자들은 신경발달, 시냅스 형성 및 기능, 뇌용적 변화, 신경염증 경로 등에 몰려 있음. 다시 말해 우울증의 유전적 위험은 뇌의 시냅스 및 회로 기능 이상과 깊이 연관됨을 보여줌.
- 주요 유전자 예시: 최신 연구에서 특히 NEGR1(신경세포 접착분자, 시냅스 형성 조절)이나 DRD2(도파민 D2 수용체, 보상회로 기능) CELF4(신경흥분성 조절 단백질) 등의 유전자가 우울증과 연관된 것으로 지목됨. 모두 뇌 신경회로의 가소성 및 신호전달에 관여하는 유전자들임.

Als TD, Kurki MI, Grove J, Voloudakis G, Therrien K, Tasanko E, Nielsen TT, Naamanka J, Veerapen K, Levey DF, Bendl J, Bybjerg-Grauholt J, Zeng B, Demontis D, Rosengren A, Athanasiadis G, Bækved-Hansen M, Qvist P, Bragi Walters G, Thorgeirsson T, Stefánsson H, Musliner KL, Rajagopal VM, Farajzadeh L, Thirstrup J, Vilhjálmsson BJ, McGrath JJ, Mattheisen M, Meier S, Agerbo E, Stefánsson K, Nordentoft M, Werge T, Hougaard DM, Mortensen PB, Stein MB, Gelernter J, Hovatta I, Roussos P, Daly MJ, Mors O, Palotie A, Børglum AD. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nat Med.* 2023 Jul;29(7):1832-1844. doi: 10.1038/s41591-023-02352-1. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37464041; PMCID: PMC10839245.

# 다유전자 위험점수와 예측 검사

- PRS 개념: 다유전자 위험점수 (Polygenic Risk Score, PRS)는 수백개의 유전변이 정보를 합쳐 개인의 우울증 유전적 위험도를 점수화한 것. GWAS 결과를 토대로 산출하며, 개별 환자의 취약성을 수치로 표현할 수 있음.
- 예측 정확도 한계: 그러나 현재의 PRS로 임상적인 예측 정확도는 낮은 편임. 한 연구에서 PRS 단독으로 우울증 발병을 예측한 경우  $AUC \approx 0.54 \sim 0.55$  수준으로, 거의 동전 던지기와 비슷한 정확도를 보였음. 인구학 정보 등을 합쳐도  $AUC \sim 0.6$  미만으로 아직 개별 환자 예측에는 부족함.

# 약물유전체학 검사 - 항우울제 맞춤 처방

- 개념: 약물유전체학(pharmacogenomics) 검사는 환자의 유전적 정보를 바탕으로 약물 선택과 용량 결정에 도움을 주는 검사임. 항우울제의 경우 간의 대사 효소 유전자(예: CYP2D6, CYP2C19) 변이로 대사 속도를 예측하고, 약물표적 관련 유전자(예: SLC6A4, HTR2A 등) 변이를 통해 약효나 부작용 민감도를 예측하려는 것.
- 검사 패널: 상용화된 검사 패널(예: GeneSight®, IDgenetix 등)은 여러 유전자 정보를 알고리즘으로 종합 평가하여 각 항우울제를 환자에게 "적합함/주의/비 권장" 등의 범주로 분류해 보고함. 일종의 신호등 리포트처럼, 녹색 약물은 비교적 안전, 빨간 약물은 유전자상 피하는 게 좋다는 식으로 제시됨.

# 약물유전체학 검사 - 항우울제 맞춤 처방

- 활용 현황: 미국 등 일부 국가에서는 치료 저항성 우울증 환자나 부작용이 심한 환자에서 이 검사를 시행해보는 경우가 있음. 국내에도 소개는 되어 있으나, 비용 등의 이유로 Routine하게 사용되지는 않음.
- 기대 효과: 이상반응 위험이 높은 약을 피하고, 환자 개개인에 맞는 항우울제를 처음부터 선택함으로써 치료 성공률을 높이고 부작용을 줄이는 것이 목표.

# 약물유전체 검사 - 임상시험 근거

- GUIDED 임상시험 (미국): 우울증 환자 1,167명을 대상으로 한 무작위대조시험. 유전체검사 결과를 의사에게 제공하여 약물 선택을 가이드한 군이, 통상 진료 군보다 8주 시점에 약간 더 높은 증상 개선을 보임. 특히 반응률이 유전체군 26% vs 대조군 20%, 관해(remission)율은 15% vs 10%로 상대적으로 30~50% 향상되었다고 보고.
- GAPP-MDD 임상시험 (캐나다): 환자 685명을 3군으로 나눈 8주 이중맹검 RCT. 유전자검사 정보를 활용한 군에서 관해율 15.7% vs 대조군 8.3%로 높았으나, 표본 수 부족으로 통계적 유의성에는 이르지 못함. 다만 전체적인 개선 경향은 GUIDED 결과와 유사하여, 두 연구를 종합하면 검사 활용 시 관해율 향상 가능성이 시사됨.

# 약물유전체 검사 - 임상시험 근거

- 메타분석: 2017~2022년 사이 수행된 관련 RCT들을 묶은 분석에서도, PGx 검사를 한 경우 치료 반응률과 관해율이 약간 높아지는 경향이 반복적으로 보고됨. 그러나 개선 폭은 크지 않고, 주요 1차 평가지표(우울증 점수 감소량)에서 는 뚜렷한 차이를 못 찾은 연구도 있음.
- 임상 적용 사례: 이러한 검사로 약물을 바꿔서 호전된 증례보고들이 누적되며, 특히 여러 약을 시도해도 효과 못 본 난치성 우울증 환자들에게 한 번쯤 해볼 법한 옵션으로 여겨지고 있음.

# 약물유전체 검사 - 현실적인 한계

- 맹검 부족 및 편향: 지금까지 실시된 PGx 임상시험 중 완전히 이중맹검으로 진행된 연구는 없음. 대부분 의사가 검사결과를 아는 상태에서 치료하였기에, 플라시보 효과나 의사의 적극성 등 편향이 개입했을 가능성이 지적됨. 또한 대조군도 치료-as-usual이라고 하지만, 표준화된 최적치료를 보장하기 어려워 비교에 한계가 있음.
- 산업체 지원 연구: 수행된 임상시험들의 상당수가 검사 회사의 지원을 받아 진행되었고, 저자 중 관련업체와 이해관계가 있는 경우도 있음. 이러한 이해상충과 앞서 언급한 연구 설계상의 한계가 맞물려 결과의 객관성에 의문을 제기하는 시각이 있음.

# 약물유전체 검사 - 현실적인 한계

- 임상 가이드라인: 2018년 APA 연구위원회는 우울증에 현존하는 PGx 검사를 광범위하게 사용하기엔 근거가 부족하다고 결론지었고, 2023년 업데이트된 권고에서도 여전히 결정적 증거가 모자라므로 신중해야 한다고 재확인함. 미 FDA와 국제정신유전학회(ISPG) 등도 과대광고에 대한 경고 입장을 낸 바 있음.
- 실제 효과의 크기: 무엇보다 PGx 검사가 임상적으로 개선시키는 효과 크기가 상대적으로 작음. 비용 대비 편익이 분명하지 않고, 우울증 치료 성패에는 유전 외에도 환경적·임상적 요인이 더 크게 작용하기 때문임. 따라서 현재로서는 특정 환자군(여러 약에 실패한 경우 등)에 선별적으로 고려하는 정도임.

# 임상 적용의 제약과 다학제적 협력의 중요성

# 생체표지자의 임상 적용 - 현실적 제약

- 표준화된 바이오마커 부재: 현재 우울증 진단이나 치료 선택에 있어서 공인된 혈액/영상 검사는 없음. 지난 수십년 간 많은 후보 바이오마커가 연구되었지만, 어느 것도 일상 임상에서 폭넓게 받아들여지지 못한 상황임.
- 민감도·특이도의 문제: 우울증은 이질적인 질환군이라 단일 지표로는 정확도가 떨어짐. 예를 들어 BDNF 수치가 낮다고 해서 반드시 우울증이라고 할 수 없고, 우울증 환자 중에도 BDNF가 정상이거나 높은 경우가 있음. CRP 상승 역시 우울증 환자의 일부에서만 보이고, 염증은 다른 질환에서도 흔함.

# 생체표지자의 임상 적용 - 현실적 제약

- 재현성과 일관성: 연구마다 결과가 일치하지 않는 경우도 많음. 어떤 바이오마커는 한 논문에선 유의한 차이를 보였지만 다른 연구에선 차이가 없었다거나, 소규모 연구에서는 유망했지만 대규모로 가니 효과가 사라지는 등 재현성이슈가 있음.
- 실용상의 제한: 검사 비용이 높거나 장비가 제한적이면 현실적으로 사용이 어려움. 예를 들어 fMRI 스캔은 비싸고 인력도 필요해서 선별검사로 쓰기 어렵고, 유전자 검사도 비용 대비 효용을 따져봐야 하며, 보험 급여 여부도 걸림돌임. 또한 환자에게 침습적 검사를 추가로 해야 한다는 부담도 있음.
- 윤리 및 해석: 바이오마커 결과가 나와도 이를 어떻게 해석하고 환자에게 전달할지도 문제. 예컨대 “당신은 염증 수치가 높으니 우울증 아형입니다”라고 했을 때 낙인효과는 없는지, 또 이것이 치료에 어떻게 반영될지 명확해야 함.

# 결론 (1): 임상의의 판단이 여전히 핵심

- 전문의의 종합평가: 현 단계에서 훈련된 정신건강의학과 전문의의 임상 판단이 우울증 진단의 gold standard. 환자의 증상 표현, 표정과 태도, 병력 청취 등을 종합하여 진단하고 치료계획을 세우는 전문가의 역할이 무엇보다 중요.
- 바이오마커의 보조적 위치: 앞서 살펴본 유전자 검사나 각종 생체표지자는 어디까지나 참고자료로 활용될 수 있음. 임상적 맥락과 분리된 채 수치만으로 판단하면 오진 위험이 있음. 그러므로 검사 결과는 환자의 임상증상과 종합하여 보조적으로 해석해야 함.

# 결론 (1): 임상의의 판단이 여전히 핵심

- 경험과 예술의 영역: 정신과 진료는 과학이면서 동시에 임상 예술. 환자와의 면담을 통해 미묘한 정서와 뉘앙스를 파악하고, 치료적 관계를 구축하는 것은 기계나 알고리즘이 대체하기 어려운 부분임. 결국 사람 대 사람의 치료라는 본질은 변하지 않음.
- 환자 중심 치료: 최신 연구 지식도 중요하지만, 환자 개인의 가치관, 선호, 환경을 고려한 치료가 되어야 함. 전문의는 과학적 근거와 환자 특성을 모두 아우르는 총체적 접근으로 환자에게 최선의 결정을 내리는 역할을 지속하게 될 것.

## 결론 (2): 다학제적 협력과 미래 전망

- 복합적인 질환: 우울증은 뇌과학적 요인뿐만 아니라 심리사회적 요인까지 아우르는 복잡한 질환. 따라서 정신건강의학과 의사뿐 아니라 신경과학자, 임상심리전문가, 유전학자, 내분비내과, 가정의학과 등 여러 분야 전문가들의 협력이 중요함.
- 정밀정신의학: 앞으로는 임상 증상 정보와 생체표지자, 유전 정보를 한데 통합하여 분석하는 정밀의료가 발전할 것. 이미 AI와 머신러닝을 활용해 임상데이터 + 뇌영상 + 유전체 등을 종합한 예측 모델 연구가 이루어지고 있음.

## 결론 (2): 다학제적 협력과 미래 전망

- 새로운 치료법 개발: 생물학적 아형을 규명함으로써 표적치료(targeted therapy)도 가능해질 것. 예를 들어 염증성 우울증 아형에는 항염증제나 면역 조절제, 멜랑콜리아형에는 뇌자극 치료 등의 맞춤 접근을 시도해 볼 수 있음.
- 다학제 팀 접근: 임상 현장에서도 정신과 의사, 심리치료사, 사회복지사, 약사 등 다양한 전문가가 팀을 이루어 환자를 돌보는 것이 이상적임. 생체표지자 검사를 해석할 때도 다른 전문과와 논의해야 하고, 새로운 치료는 여러 분야의 협력이 필요함.
- 근거 창출: 끝으로, 우리가 직면한 많은 질문들 – 어떤 환자가 어떤 치료에 반응할지, 예방적으로 개입하려면 어떻게 할지 등 –에 답하려면 지속적인 임상 연구와 근거 창출이 필수적. 이는 한 분야만으로는 어렵고 다양한 분야의 지식이 모여야 가능함.

나가며

# 마무리: 현황과 전망 요약

- **요약:** 우울증 진단은 여전히 증상 중심의 평가에 의존하고 있으며, 약물치료 역시 시행착오적 접근이 불가피한 상황. 이러한 한계를 극복하고자 유전학 및 생체표지자 연구가 활발히 진행되어 왔음.
- **현재 연구 수준:** 지난 3년간 대규모 GWAS 등을 통해 우울증의 유전적 요인에 대한 이해가 크게 늘었고, 염증, 호르몬, BDNF 등 유력한 바이오마커 후보들이 제시되었음. 그러나 임상 적용에는 추가 검증이 필요하며, 아직 표준진단법으로 자리 잡은 것은 없음.

# 마무리: 현황과 전망 요약

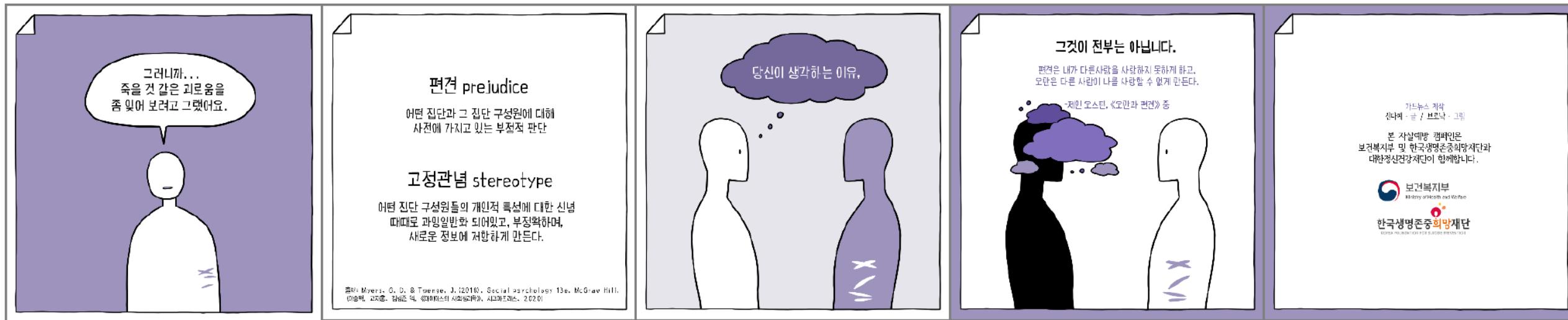
- 현실적 적용: 임상 현장에서 바이오마커와 유전자 검사는 현재 보조적 참고자료로만 제한적으로 활용됨. 정신건강의학과 전문의의 면밀한 면담과 판단이 여전히 진단과 치료 결정의 핵심.
- 향후 전망: 다가오는 미래에는 다학제적 협력을 바탕으로 임상정보와 생물학적 데이터를 통합한 정밀의료 모델이 개발되어, 우울증의 진단 정확도 향상과 치료 맞춤화에 기여할 것으로 기대. 궁극적으로는 환자에 최적화된 치료를 제공하는 것이 목표.

# 치료에 적용할 때 고려해야 할 점들

## 우울증 치료와 '증진(enhancement)'의 문제

어느 정도까지를 증상의 개선 목적으로 보아야 할지, 어디서부터 증진 혹은 쾌락 증가의 목적으로 보아야 할지에 대한 임상가들의 관심과 추가적인 연구가 필요





2025  
마인드  
컨  
페스티벌

2025년 11월 16일 일요일  
하남시 미사경정공원

# 경청해주셔서 감사합니다

**YOOSUK AN M.D.**

Clinical Assistant Professor, Department of Psychiatry,  
Seoul National University Hospital  
Head, Department of Psychiatry,  
National Traffic Injury Rehabilitation Hospital

**goodpsydoc@snu.ac.kr**