

증상 중심의 항우울제 선택

박 선 철

인제대학교 해운대백병원 정신건강의학과

Symptom-based selection of antidepressants

Seon-Cheol Park, MD

Department of Psychiatry, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Most evidence-based pharmacological guidelines recommend selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors or norepinephrine and specific serotonin antidepressants as the first-line treatment for major depression. Since the clinical factors associated with treating patients with depression are relatively complex, it can be challenging to apply the recommendations of evidence-based medicine verbatim. Furthermore, the diagnostic criteria of major depressive disorders, which are defined in a polythetic and operational manner, inevitably result in their heterogeneity. Studies have inferred that depressive syndrome may be connected with “family resemblance” rather than being shared with a neurobiological essence. Therefore, the symptom-based selection of antidepressants can be supported by a network analysis that provides a novel perspective on the symptom structure of major depression. The symptom-based treatment algorithm suggests treatment options that can be applied to the symptoms that are included in and excluded from the diagnosis criteria of major depressive disorder. The symptom-based selection of antidepressants and other psychotropic agents involves matching the deconstructed symptoms of depression to the specific neuroanatomical regions and neurotransmitters. This ensures timely and optimized treatment options for patients with depression.

Key Words: Antidepressive agents; Depression; Psychopathology; Drug therapy; Algorithms

서론

건강보험심사평가원 청구데이터를 바탕으로 한 일 연구는 최근 흥미로운 보고를 한 바 있다[1]. 2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지의 전 국민 건강보험 청구데이터에서 국제질병분류 제10판(International Classification of Disease, 10th revision; ICD-10) [2]을 기준으로 우울삽화

(F32), 반복우울삽화(F33), 혹은 기분부전증(F34.1)으로 진단 혹은 부진단된 사례를 포함시켰다. 약물치료가 이뤄진 우울증을 정신건강의학과 의사가 진료한 경우와 비정신건강의학과 의사가 진료한 경우로 양분화하고 우울증 관련비용을 비교하였는데, 각각 32,000원/일과 56,000원/일이었다[1]. 이러한 결과는 우울증에 대한 전문화되고 세분화된 필요성을 제기한다고 할 수 있다. 또한 합리적이고 적합한 항우울제의 선택이 임상현장에서 요구된다고 볼 수 있다. 항우울제의 선택은 근거중심의학을 토대로 마련된 약물치료 지침, 체계적 문헌고찰, 혹은 메타분석의 결과를 참고하는 것이 가장 타당하다고 볼 수 있다. 하지만 임상상황에서 근거중심의학이 제시한 자료만을 바탕으로 하여 항우울제를 선택하는 것은 여러 가지 어려움이 따르게 된다. 결국 임상주의 임상적 판단이

Received: March 8, 2020 Accepted: March 11, 2020

Corresponding author: Seon-Cheol Park
E-mail: cogito-ergo-sum@hanmail.net

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

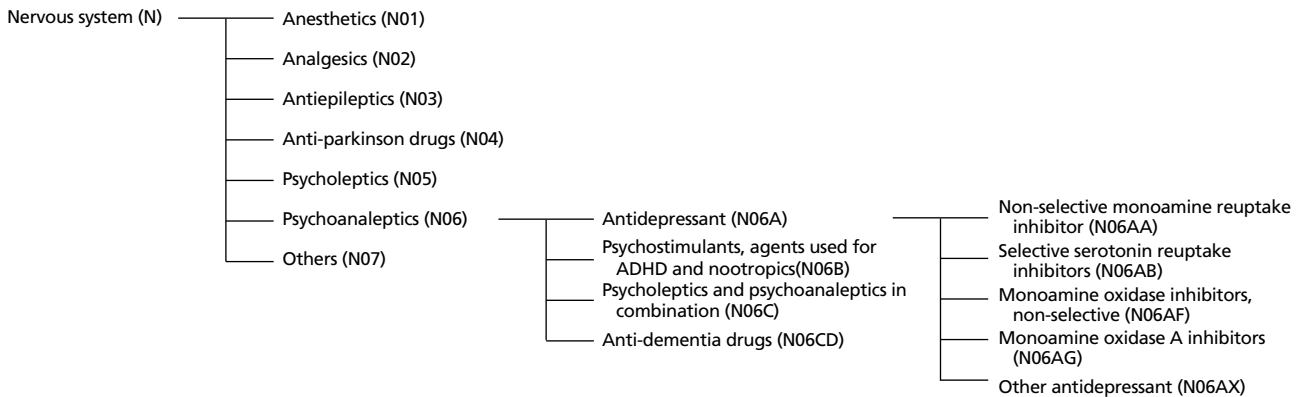


Figure 1. Classification and nomenclature of antidepressants according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification index. ADHD, attention deficit hyperactivity disorder. Adapted from the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: structure and principles [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2018, according to the Creative Commons license) [3].

항우울제 선택에서 중요하게 작용하는 경우가 적지 않다. 이에 보고는 우선 항우울제를 비롯한 정신작용약물에 대한 적응증에 기반하여 성립된 분류법의 제한점을 평가하고 새로이 대안적으로 제시되는 분류법을 살펴보고, 항우울제의 선택에 관해 근거중심의학이 제시한 권고를 살펴보고 그 제한점을 논의하고자 한다. 마지막으로, 주요우울장애의 다중진단 체계로 필연적으로 야기되는 이질성을 논의하고, 증상 중심의 항우울제 선택에 대해 논의하고자 한다.

신경과학 중심의 명명법

항우울제, 항정신병약물, 항불안제, 수면제, 기분안정제 등 정신작용약물의 분류는 적응증 중심의 명명법을 기초로 하고 있으며 다수의 임상상황과 학술문헌에서 이용되고 있다. 이러한 분류는 1976년에 처음으로 발간된 세계보건기구 의약품 통계학 방법론을 위한 협력센터(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)의 해부학적 및 치료학적 의약품 분류지표(Anatomical and Therapeutic Chemical classification index, ATC 분류지표)를 적용한 것이다[3]. Figure 1에 나타난 바와 같이, ATC 분류지표에서 항간질제(N03)는 기분조절제 등을 포함하고, 정신이완제(N05)는 항정신병약물(N05A), 항불안제(N05B), 수면제(N05C) 등을 포함하고, 정신흥분제(N06)는 항우울제(N06A), 정신자극제(N06B), 항치매약제

(N06C) 등을 포함한다[3]. 또한, ATC 분류지표에 따른 항우울제의 분류와 명명은 Figure 1과 같다. 그런데 ATC 분류지표는 몇 가지 제한점이 있다[4]. 첫째, 정신이완제 중 항정신병약물(N05A)은 lithium (N05AN01)을 포함하고 항간질제(N03)는 clonazepam (N03AE01)을 포함하고 있어, 현재 통용되고 있는 분류체계와 부합하지 않는다. 둘째, 다수의 우울증 약물치료에 대한 근거중심 진료지침이 비정형적 항정신병약물 등 강화약물의 부가적인 사용을 제시하고 있다. 하지만 이러한 강화약물의 사용은 ATC 분류지표와 같은 적응증 중심의 명명법에 부합하지 않는 것으로 볼 수 있다. 셋째, 항우울제가 우울증상 이외에 불안이나 초조 등 증상에 치료효과를 나타내는 경우에는 ‘항우울제’라는 명명법이 타당하지 않을 수 있다. 넷째, 적지 않은 항우울제가 새롭게 개발되고 그에 따라 임상현장에 사용되고 있는데, 이러한 항우울제를 ATC 분류지표로는 적절하게 분류하는 데 어려움이 있다. 이러한 ATC 분류지표의 제한점을 극복하고 대안적인 정신약물 분류법을 제안하기 위하여, 유럽신경정신약물학회(Europe College of Neuropsychopharmacology), 미국신경정신약물학회(American College of Neuropsychopharmacology), 아시아신경정신약물학회(Asian College of Neuropsychopharmacology), 국제신경정신약물학회(International College of Neuropsychopharmacology), 국제기초및임상약물학연합(International Union of Basic and Clinical Pharmacology)은 특별위원회를 구성하여 2014년에 신경과학 중심

Table 1. Drugs for depression in the Neuroscience-based Nomenclature

Indication-based	Pharmacology	Mode of action	Drugs
TCA	Norepinephrine	Reuptake inhibitor (NET)	Desipramine, protriptyline, nortriptyline
	Norepinephrine, serotonin	Reuptake inhibitor (NET and SERT)	Lofepramine, amoxapine
	Serotonin, norepinephrine	Reuptake inhibitor (SERT and NET)	Imipramine, dosulepin, clomipramine
	Serotonin, norepinephrine	Reuptake inhibitor (SERT and NET), receptor antagonist (5-HT ₂)	Amitriptyline
	Norepinephrine, serotonin	Reuptake inhibitor (NET and SERT), receptor antagonist (5-HT ₂)	Doxepin
	Serotonin, dopamine	Receptor antagonist (5-HT ₂ and D ₂)	Trimipramine
MAOI	Serotonin, norepinephrine, dopamine	Enzyme inhibitor (MAO-A and -B)	Isocarboxazid, phenelzine
		Reversible enzyme inhibitor (MAO-A)	Moclobemide
		Enzyme inhibitor (MAO-A and -B), releaser (DA, NE)	Tranlycypromine
	Dopamine, norepinephrine, serotonin	Enzyme inhibitor (MAO-B and -A)	Selegiline
SSRI	Serotonin	Reuptake inhibitor (SERT)	Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline
SNRI	Serotonin, norepinephrine	Reuptake inhibitor (SERT and NET)	Venlafaxine, duloxetine, milnacipran

Adapted from the European College of Neuropsychopharmacology. Neuroscience-based Nomenclature, second edition, revised (NbN2R) [Internet]. Utrecht: European College of Neuropsychopharmacology; c2017, according to the Creative Commons license [10].

TCA, tricyclic antidepressant; NET, norepinephrine transporter; SERT, serotonin transporter; 5-HT₂, 5-hydroxytryptamine 2; D₂, dopamine 2; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; DA, dopamine; NE, norepinephrine; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

의 명명법(Neuroscience-based Nomenclature, NbN) 초안을 마련하였다[5,6]. NbN은 동시대의 신경과학적 지식에 기초하고, 임상가가 신경과학적 정보를 토대로 약물치료를 선택할 수 있게 하고, 적응증 중심의 명명법과 관련된 사회적 낙인을 감소시키고 약물 순응도를 향상시키고, 새로운 기전으로 개발된 정신작용약물을 적절하게 명명하는 것을 목적으로 하였다[5,6].

이 특별전문위원회에는 미국정신의학회의 정신질환의 진단 및 통계편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition; DSM-5) 개정과정을 주도했던 David Kupfer 등이 포함되어 있는 것이 주목할 만하다[5,6]. DSM-IV는 생의학 모형에 기초한 범주적 접근을 토대로 해서 그 타당성에 이의가 제기되었고 동반이환이 높은 빈도로 보고되는 문제점을 야기하였다. 이에, David Kupfer가 주도한 DSM-5 개정을 위한 특별위원회는 범주적 접근을 폐기하고 차원적 접근에 근거한 진단기준을 마련할 것을 계획하였지만, “오로지 차원적 접근에 근거하여 만들어지는 DSM-5는 재난이 될 것이다” 등과 같은 격렬한 비판을 받게 되었다[7-9]. 이에, DSM-5는 범주적 접근을 유지하되, 평가척도의 도입이나 횡단단적 명사자의 활용 등 차원적 접근을 추가하는 타협적인 형태로

공표되었다. 이러한 맥락에서, NbN은 애초에 DSM-5 개정을 위한 특별위원회가 기획하였던 전적으로 차원적 접근에 근거한 개념화를 정신약물 분야에 적용한 것으로 볼 수 있을 것이다. 왜냐하면, NbN은 ATC 분류지표와 같은 적응증 중심의 명명법을 기각하고, 정신작용약물을 약물학적 도메인(domain)과 작용기전으로 정의하기 때문이다. NbN은 전 세계에서 통용되고 있는 108개의 정신작용약물에 대해 정의하였다. 약물학적 도메인은 아세틸콜린, 도파민, 감마-아미노부틸산(γ -aminobutyric acid, GABA), 글루타메이트, 히스타민, 이온 채널, 리튬, 멜라토닌, 노르에피네프린, 오피오이드, 세로토닌 등 11가지를 포함하고, 작용기전은 수용체 효현제, 수용체 부분 효현제, 수용체 억제제, 수용체 억제제 및 유리촉진제, 수용체 억제제 및 수용체 길항제, 효소 억제제, 이온 채널 차단제, 양성 알로스테릭 조절제, 효소 조절제 등 10개로 나누었다. 따라서, NbN은 ATC 분류지표가 정의한 항우울제가 아닌 ‘우울증을 위한 약물’을 Table 1과 같이 정의하였다[8]. 그러므로, NbN이 지니는 임상적 의의는 우울증의 약물치료 옵션으로서 ATC 분류가 정의한 항우울제(N06A)만으로 국한하지 않고 보다 다양한 정신작용약물을 고려할 여지를 마련한 것이라고 할 수 있다. 또한, NbN은 승인된 적응(approved

Table 2. Recommendations regarding antidepressant selections in the 'Evidence-based, pharmacological guideline for depression in Korea, revised edition

	Strongly recommend	Weakly recommend	Weakly not recommend	Strongly not recommend
First-line treatment agent among antidepressants	SSRI SNRI NDRI NaSSA	TCA	-	-
Factors that influence the initial selection of antidepressant	Side effect Drug interaction Acceptability Cost Comorbidity	-	-	-
Antidepressant in atypical depression	-	SSRI	-	-
Antidepressant in psychotic depression	Augmentation of antidepressant with antipsychotic	-	-	-
Antidepressant in seasonal depression	-	SSRI Bupropion	-	-

Adapted from Won E, et al. J Korean Med Sci 2014;29:468-484, according to the Creative Commons license [11]. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; NDRI, norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor; NaSSA, norepinephrine and specific serotonin antidepressant; TCA, tricyclic antidepressant.

indication), 효과와 부작용(efficacy and side effects), 임상적인 노트(practical note), 신경생물학(neurobiology) 등 추가적인 차원을 포함하고 있다[5,6,10].

근거중심 항우울제 선택의 현황과 제한점

근거중심의학은 우울증 약물치료에 대한 다양한 임상권고와 그 근거수준을 제안하였다. 예를 들어, '근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판(우울증 임상연구센터 편)'[11]은 과학성과 최신성을 기준으로 선정된 '주요우울장애 환자의 치료를 위한 임상진료지침(미국정신의학회 편)'[12] 등 12개의 국내외 우울증 약물치료 지침을 토대로 수용개작 과정을 통해 만들어졌다. Table 2에 나타난 바와 같이, 이 진료지침은 우울증의 일차 치료약제로서 고려할 수 있는 항우울제로서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제

(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI), 노르에피네프린 및 특정 세로토닌 항우울제(norepinephrine and specific serotonin antidepressant, NaSSA)를 높은 근거수준으로 권고하였고, 반면에 삼환계 항우울제를 낮은 근거수준으로 권고하였다[11]. 한편, 단가아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)를 일차 치료약제로 권고하지는 하였다. 항우울제의 선택에서 효과 이외의 요인으로서 항우울제의 잠재적인 부작용, 과거의 항우울제 부작용, 약물 상호작용, 환자의 수용도, 비용, 동반 질환 등 다양한 요인을 고려할 것을 높은

근거수준으로 권고하였다. 우울증의 아형을 토대로 항우울제를 선택할 때, 비전형적 우울증에는 SSRI를, 계절성 우울증에는 SSRI와 bupropion을 각각 낮은 근거수준으로 권고하였고, 정신병적 우울증에는 항우울제와 항정신병약물의 강화요법을 높은 근거수준으로 권고하였다. 하지만, 아분류에 따른 약물치료 권고를 제시하기는 했지만, 구체적인 항우울제를 제시하지 못한 제한점이 있다. 한편, '한국형 우울장애 약물치료 약물치료 지침서 2017(한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 실무위원회 편)'[13]은 정신병적 양상을 동반하지 않은 중요우울삽화(경도 및 중등도)에 대해 escitalopram과 sertaline을 최우선으로 권고하였고, 그 외의 SSRI, SNRI, mirtazapine을 일차약제로서 권고하였다. "한국형 우울장애 약물치료 약물치료 지침서 2017"은 초기 선택에서 고려할 수 있는 항우울제를 구체적으로 제시하기는 하였지만, 전문가 합의 과정만을 통해 만들어졌다는 제한점이 있다.

Cipriani 등[14]은 522개의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상연구(116,477명의 참여자)를 포함하는 네트워크 메타분석을 통해 주요우울장애 성인 환자의 급성기 치료에서 21개 항우울제의 효능(반응률)과 수용도(탈락률)를 교차비를 통해 비교하였다. 그 결과, 정면연구만을 포함하여 항우울제의 효능과 수용도로 구현한 이차원 그래프에서 21개의

항우울제 중에서 vortioxetine이 그 효능 및 수용도 모두에서 가장 높은 것으로 보고하였다. 또한, Jakubovski 등[15]은 40개의 무작위배정, 위약대조, SSRI 임상연구(10,039명의 참여자)를 포함하여 SSRI의 용량 반응관계를 메타분석하였다. 그 결과, 메타회귀분석을 통해, SSRI의 용량과 효능 간 유의한 연관성을 나타내었다($\beta=0.00053$; 95% 신뢰구간, 0.00018-0.00088). 반면에, SSRI의 고용량은 부작용으로 인한 탈락률 간 유의한 연관성을 나타내었다($\beta=0.00207$; 95% 신뢰구간, 0.00071-0.000342). 이를 통해서 효능과 탈락률 모두를 최적화하기 위한 SSRI의 용량은 imipramine 등가로 대략 250 mg으로 추정하였다. 하지만 항우울제의 선택에 관한 이와 같은 근거중심의학의 권고는 그 일반화에 있어 제한점이 있다. Maslej 등[16]은 87개의 무작위배정 위약대조 임상연구(17,540명의 참여자)를 포함하는 메타분석을 통해 주요우울장애 성인 환자에서 항우울제 치료반응에 대한 개인 차를 보고하였다. 그 결과, 항우울제의 치료반응이 위약에 비해 유의하게 더 가변적이라고 보고하였다(coefficients of variation ratio, 1.14; 95% 신뢰구간, 1.11-1.17; $P<0.001$). 또한, 치료반응의 가변성에서, SSRI가 노르아드레날린 제제보다 유의하게 작고(coefficients of variation ratio, 0.88; 95% 신뢰구간, 0.80-0.97; $P=0.01$), 노르아드레날린 제제가 다른 계열의 항우울제보다 유의하게 작다고(coefficients of variation ratio, 0.87; 95% 신뢰구간, 0.79-0.97; $P<0.01$) 보고하였다.

하지만 이러한 복잡한 임상상황의 적용에서, Cipriani 등[14]의 보고에도 불구하고, 항우울제를 선택해야 하는 모든 임상상황에서 한 치료 옵션이 다른 치료 옵션에 비해 유의하게 우월하다고 단정지을 수 없다. 또한 근거중심 알고리즘은 일차 항우울제를 선택하는 방법과 항우울제에 대한 치료반응이 없는 경우에 이차적으로 수행할 치료를 선택하는 방법을 구체적으로 제시할 수 없다는 한계가 있다. 한편, Insel [17]은 정신질환에 대한 이론적 준거가 화학적 불균형에서 신경회로의 역기능으로 변화함에 따라, 패러다임 전환을 통한 정신질환을 위한 차세대 치료를 제안하였다. 임상적인 치료목표는 정신병, 기분장애, 불안장애 등 질병단위에서 동기결여, 주의편향, 집행기능, 무쾌감증, 절망감, 작업기억 등

증상단위로 변화시킬 것을 제안하였다. 또한, 치료방법은 약물치료, 정신치료, 전기경련치료 등에서 표적화된 약물치료, 구조화된 정신치료(인지행동치료, 대인관계치료), 생물학적 치료(경두개자극술, 미주신경자극술), 복합치료 등으로 보다 정교화하고 최신화할 것을 제안하였다. 따라서 임상상황에서 항우울제 선택에서 근거중심 접근을 보완적이고 대안적일 수 있는 접근이 요구된다.

주요우울장애 진단구조의 이질성과 네트워크 분석

DSM-5 [18]에 따른 주요우울장애의 진단은 우울한 기분, 흥미 혹은 즐거움의 감소, 체중의 감소 혹은 증가, 불면 혹은 과다수면, 정신운동 초조 혹은 지연, 활력의 감소, 무가치감 또는 죄책감, 집중력의 감소 혹은 우유부단, 죽음에 대한 생각 혹은 자살사고 등 9개 증상에서 5개 이상의 2주 이상 지속과 우울한 기분과 흥미의 감소 중에서 적어도 하나 이상의 존재를 요구한다. 따라서, 이론적으로 227개의 서로 다른 증상조합이 DSM-5 주요우울장애의 진단기준을 충족시킬 수 있다[19-23]. 이러한 맥락에서, 초기 DSM-5 임상연구에서 주요우울장애 진단의 평가자간 신뢰도인 κ 값이 0.28로서 의문의 여지가 있는 동의 수준이었다[24]. 하지만, 로드아일랜드의 진단적인 평가 및 업무 개선을 위한 방법론(Methods to Improve Diagnostic and Service, MIDAS) 프로젝트에서는 1,566명의 주요우울장애 환자 중에서 170개의 서로 다른 증상조합이 식별되었고 [20], 우울증 임상연구센터(Clinical Research Center for Depression, CRESCEND) 연구에서는 853명의 환자 중에서 119개의 서로 다른 증상조합이 식별되었다[25]. 한편, DSM-5 주요우울장애의 진단구조에서 요구되는 추가적인 논의는 6개의 진단기준이 다양한 증상 복합체로 동시에 구성되어 있다는 점이다. 정신운동 초조나 지체, 집중력의 감소나 우유부단, 무가치감이나 죄책감, 불면이나 과다수면, 체중의 감소나 증가, 죽음에 대한 생각이나 자살생각 등 진단기준은 다중적이고 복합적인 구성요소의 복합체로 구성

되어 있다. 따라서, 6개의 진단기준에서 각각의 구성요소를 분리하여, 이전과 같이 이론적으로 계산을 하면 14,528개의 서로 다른 증상조합이 주요우울장애의 진단기준을 만족시킬 수 있게 된다[19-23]. 여기에, 불안증 동반, 혼재성 양상 동반, 멜랑콜리아 양상 동반, 비전형적 양상 동반, 정신병적 양상 동반, 긴장증 동반 등 증상성 명사자뿐만 아니라 정신질환의 동반이환을 고려하면, 주요우울장애의 진단기준을 충족시킬 수 있는 증상조합의 수는 심각한 수준으로 증가하게 된다.

이러한 주요우울장애의 진단구조가 내포하는 이질성은 질병 본질주의 모형을 가정하여 정립된 범주적인 분류체계가 지닌 한계점을 드러낸다. 또한, Wittgenstein의 언어철학적 견지에서 ‘가족유사성과 본질’의 개념으로 비판되기도 한다[26]. 즉, 정신증상으로 집합체로 구성된 주요우울장애의 개념 이면에 있는 물질적이거나 비물질적인 실재가 존재할 것이라는 가정은 기각될 수 있고 ‘가족유사성’이라는 개념을 통해 보다 명확하게 다음과 같이 이해될 수 있다.

예를 들어 우리가 ‘게임’이라고 부르는 것을 한번 고찰해 보자. 판게임, 카드게임, 공놀이, 격투경기 등에 대해서 말이다. 무엇이 이것들에 공통되는가? 무엇이든 이것들에 공통되지 않으면 안된다. 그렇지 않으면 그것들을 ‘게임’이라고 말하지 않는다고 해서 안된다. 이들 모두에게 무엇인가 공통적인 것이 있는가의 여부를 보자. 왜냐하면 그것들을 주시하면 모든 것에 공통된 것이 보이지는 않겠지만 그것들의 유사성이나 연관성을 보고 이들 전체 계열을 보게 될 것이다. 이미 말한 바와 같이 생각하지 말고 보라! ‘게임’이라는 개념은, 윤곽이 흐릿한 개념이라고 말할 수 있다. ‘그러나 흐릿한 개념이 도대체 개념인가.’ 핀트가 어긋난 사진이 도대체 인간의 영상인가? 게다가 핀트가 어긋난 영상을 분명한 영상으로 바꾸어 놓는 것이 항상 좋은 일인가? 초점이 안 맞은 것이야말로 바로 우리가 자주 필요로 하는 것이 아닌가?(Wittgenstein [27])

따라서 주요우울장애 진단구조로 인해 초래되는 이질성은 Wittgenstein의 언어게임에 부합하며, 우울증후군의 임상증례들은 ‘본질’이 아니라 ‘가족 유사성’으로 연결되어 있음을

가정하게 한다. 또한, 이러한 가정은 주요우울장애 진단구조가 필연적으로 지니는 이질성은 모든 주요우울장애 환자에게, 비록 근거중심의학으로부터 제안된 권고라고 할 지라도, 약물치료 지침을 일관되게 적용하는 것이 임상상황에서 부합하지 않을 수 있음을 추론하게 해준다[26].

한편, 네트워크 분석은 네트워크 구조의 성질을 평가하고 네트워크의 적응성에 정비례하거나 반비례하여 기여하는 변인을 결정하므로, 우울증후군의 이질성을 네트워크 구조 내에서 적절하게 평가될 수 있다. 네트워크 분석은 기본적으로 “증상은 기저질병의 결과가 아니고 증상과 그 증상 간 연관이 질병 그 자체이다”라는 가정에 기초하고 있기 때문이다. 즉, 표준적인 생의학 및 환원주의 모형은 전형적인 하향식 구조를 기초로 하고 있는 반면에, 정신증상의 네트워크 분석 모형은 상향식 구조를 바탕으로 하고 있다. 또한, 네트워크 구조 내에서 중심증상은 말초증상보다 더 큰 영향력을 가진다고 가정되고 잠재적인 치료목표로서 개념화될 수 있고, 이러한 맥락에서 중심성은 네트워크 내에서 증상의 전반적인 연결성으로 정의된다[28-30]. 따라서, 우울증 증상에 대한 네트워크 분석의 결과는 전형적인 진단기준의 가정과는 다른 우울증에 대한 새로운 관점을 제시해준다. 예를 들어, 우울증 완화를 위한 순차적인 대안치료(Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, STAR*D) 연구에서, 3,463명 우울증 환자의 정신과적 증상에 대한 네트워크 분석은 주요우울장애의 진단기준에 있어 DSM 증상(예: 우울한 기분)과 비-DSM 증상(예: 불안) 간 중심성의 차이는 유의하지 않았다[31]. 이러한 결과는 5,952명 중국인 주요우울장애 환자의 정신과적 증상에 대한 네트워크 분석에서도 재현되었다[32]. 한편, 643명 동아시아 우울증 환자를 대상으로 ICD-10 [2]의 우울증 에피소드 진단기준에 대한 네트워크 분석은 흥미로운 결과를 보고하였다. 죄책감, 자살사고나 행동, 집중력의 저하나 우유부단 등이 순으로 우울증상의 네트워크 구조 내에서 중심적인 위치에 자리를 하였는데, ICD-10 우울증 에피소드의 진단기준이 주요 증상을 우울한 기분, 흥미와 즐거움의 감소, 피로감의 증대로 개념화한 것과는 부합하지 않는 새로운 결과로 볼 수 있다[33]. 이와 같이, 주요우울장애 증상의 네트워크 분석은

기존의 진단체계가 드러내지 못하는 임상실제에서 우울증 환자의 증상양상을 드러내고 치료적 접근에서 질병단위가 아닌 증상단위 중심의 관점을 제시하게 해 준다.

증상군집에 따른 항우울제의 선택

신경생물학적 정보에 근거한 정신약물학은 일련의 항우울제를 선택하거나 조합하여 증상 중심 접근을 가능하게 한다. 이러한 전략은 환자가 모든 증상을 치료하기 위해 항우울제를 비롯한 여러 정신작용약물을 재구성할 수 있게 해 준다. 이러한 맥락에서, Chekroud 등[34]이 기계학습을 통해 우울증상 군집을 식별하고 그 증상군집에 대한 치료반응의 연관성 모형을 소개하고자 한다. STAR*D 연구[35-37]는 주요우울장애 외래환자에 대한 전향성, 무작위배정 임상 연구로서 첫 치료단계에서 12주 동안의 citalopram을 투약하였고, 우울증 결과 향상을 위한 병합 약물치료(Combining Medications to Enhance Depression Outcome, CO-MED) 연구[38]는 주요우울장애의 치료에서 병합 약물치료의 효능을 비교하는 단일맹검, 무작위배정 임상 연구로서 참여자는 escitalopram과 위약, escitalopram과 bupropion, venlafaxine과 mirtazapine 등 병합치료를 적용하여 3개 집단으로 할당하였다. Chekroud 등[34]은 STAR*D 연구[35-37]의 4,039명 주요우울장애 환자와 CO-MED 연구[38]의 460명 환자가 보고한 자기보고형 간이우울증상 평가척도(self-report Quick Inventory of Depressive Symptomatology, QIDS-SR) [39] 결과에 데이터중심 접근을 적용하여 새로운 형태의 우울증상 군집을 식별하고 그에 대한 항우울제의 효능을 예측하는 모형을 제안하였다. QIDS-SR로 평가한 우울증상에 응집 상향성 위계 군집 분석을 적용한 결과, 불면증상(초기불면, 중기불면, 말기불면), 핵심적인 정서증상(에너지 · 피로, 집중력 · 의사결정, 흥미의 감소, 우울한 기분, 무가치감), 비전형적인 증상(정신운동 초조, 정신운동 지체, 자살사고, 과다불면) 등 3개 군집을 반복적으로 식별할 수 있었다. 항우울제의 전반적인 반응은 수면 혹은 불면증상보다는 핵심적인 정서증상에서 보

다 효과적이었다. 각각의 증상군집에 대해, STAR*D 연구에서 citalopram을 투약한 환자를 대상으로 기계학습을 통해 새로운 모형을 훈련시키고, CO-MED 연구에서 3개의 우울증상 군집에 대하여 best-performing model을 적용하여 독립적인 임상연구 표본에 그 치료효과를 일반화할 수 있는지를 검증하였다. 그 결과, 핵심적인 정서증상은 escitalopram과 위약, venlafaxine과 mirtazapine 병합치료에 의한 효과가 유의하게 예측되었다. 또한, 불면증상은 escitalopram과 bupropion 병합치료에 의한 효과가 유의하게 예측되었다. 이와 같이, 3개의 우울증상 군집은 다른 종류의 항우울제에 대한 치료반응이 차별화 된다. 이러한 결과는 임상상황에서 특정한 우울증상 군집에 대하여 최적의 항우울제 치료를 선택할 수는 보다 구체적인 단초를 제시해 준다.

이러한 증상 중심의 항우울제 선택은 근거중심적 접근에 의거하여 모든 환자에게 일괄적으로 치료 옵션을 제공하는 것보다 각 환자에게 필요한 치료 포트폴리오를 개별화할 수 있는 강점을 지닌다[40]. Stahl [41]과 Stahl [42]은 증상 중심의 치료 알고리즘을 제안하면서, 항우울제 선택에 적용하며 다음과 같은 단계를 제시하였다. 첫째, 우울증상을 토대로 우울증 진단을 구성한 다음 개별 환자가 경험하는 특정한 증상 목록(진단기준에 포함된 증상과 부수증상)을 재구성한다. 둘째, 이러한 증상을 이론적으로 매개하는 신경회로 및 그 신경회로의 신경약물학적 기전에 관여하는 신경전달물질과 상응시킨다. 셋째, 특이적인 신경전달물질과 약물학적 기전을 겨냥하도록 한다. 넷째, 기능부전을 약물학적 기전에 상응시키도록 한다. 마지막으로, 특정한 시점에서 개별 환자에게 적용할 수 있는 개별적인 치료 포트폴리오를 구성하도록 한다. 이러한 과정을 통해 특정한 신경약물학적 기전을 목표로 하는 치료 옵션을 선택하여 해당 증상을 차례로 소거하도록 한다. 만약 증상이 지속하게 되면, 다른 기전을 지닌 치료 옵션을 추가하거나 교체하도록 한다. 주요우울장애에 대한 증상 중심의 치료 알고리즘은 부정적인 정동의 증가, 긍정적인 정동의 감소, 혹은 모두를 치료적인 목표로 겨냥하고 치료적인 과정을 통합하고자 한다. 주요우울장애에서 부정적인 정동의 증가는 5-hydroxytryptamine (5-HT)과 노르에피네프린의 조절장애로 매개되는 것으로

알려진 바, 이에 대하여 SSRI, SNRI 등을 치료 옵션으로 적용할 수 있다. 긍정적인 정동의 감소는 도파민과 노르에피네프린 조절장애로 매개되는 것으로 알려진 바, 이에 대하여 NDRI · NRI · SNRI와 정신자극제 · MAOI의 병합치료를 치료 옵션으로 적용할 수 있다. 한편, 부정적인 정동의 증가와 긍정적인 정동의 감소를 동시에 치료하기 위해서는, 도파민, 노르에피네프린, 5-HT을 겨냥해서 SSRI와 NDRI, SNRI와 NDRI, SSRI · SNRI와 정신자극제, $\alpha 2$ 길항제와 SSRI · SNRI · NDRI · MAOI 등 병합치료를 치료 옵션으로 고려할 수 있다.

먼저, 증상 중심의 항우울제 선택은 주요우울장애의 진단 기준에 포함된 증상을 대상으로 다음과 같이 적용할 수 있다. 집중력 감소, 흥미 감소, 피로, 불면이 있는 환자에서 각각의 증상에 해당하는 신경회로를 환원하면, 집중력의 감소는 전전두피질과, 흥미의 감소는 측좌핵과, 피로나 에너지의 감소는 선조체나 척수와, 불면은 시상하부와 각각 연관된다고 상정할 수 있다. 또한, 신경전달물질의 수준에서 환원하면, 집중력 감소, 흥미 감소, 피로는 노르에피네프린이나 도파민의 조절로 매개될 수 있고, 불면은 5-HT, GABA, 혹은 히스타민의 조절로 매개될 수 있다. 따라서, 집중력 감소, 흥미 감소, 피로를 겨냥해서 NDRI · NRI · SNRI와 정신자극제 · 비정형 항정신병약물 · 5-HT_{1A} 효현제의 강화요법을 치료 옵션으로 고려할 수 있고, 불면을 겨냥해서 수면제나 수면효과가 있는 항우울제를 적용하거나 활성화 특성이 있는 항우울제를 중단하는 것을 고려할 수 있다.

둘째, 증상 중심의 항우울제 선택은 우울증의 공식적 진단기준에 해당하지 않는 일반적인 증상의 치료에도 적용할 수 있다. 이러한 증상에는 불안, 통증, 과수면, 성기능 부전, 혈관운동 증상 등이 있다. 신경해부학적 환원에서, 불안은 복측부 전전두피질과, 통증은 복측부 전전두피질, 시상, 척수와, 과수면은 시상하부, 시상, 기저전뇌, 전전두피질과, 성기능 부전은 측좌핵과, 혈관운동 증상은 시상하부와 각각 연관된다고 볼 수 있다. 따라서, 적용가능한 치료 옵션에서 살펴보면, 불안은 5-HT나 GABA의 조절로 매개될 수 있으므로 SSRI · SNRI와 벤조디아제핀 · $\alpha 2$ 길항제 · 비정형 항정신병약물의 강화요법을 치료 옵션으로 적

용할 수 있다. 통증은 5-HT와 노르에피네프린의 조절로 매개될 수 있으므로 SNRI와 $\alpha 2\delta$ 리간드(gabapentin)의 강화요법을 적용할 치료 옵션으로 적용할 수 있다. 과수면은 도파민, 노르에피네프린, 히스타민의 조절로 매개될 수 있으므로 정신자극제의 강화요법을 치료 옵션으로 고려할 수 있고 항히스타민제, 항무스카린제, $\alpha 1$ 차단제를 중단하는 것이 제안된다. 성기능 부전은 도파민의 조절로 매개될 수 있으므로 NDRI, $\alpha 2$ 길항제, MAOI, 혹은 정신자극제를 치료 옵션으로 고려할 수 있고 SSRI나 SNRI를 중단하는 것이 제안된다. 마지막으로, 혈관운동 증상은 5-HT와 노르에피네프린의 조절과 연관되므로 SNRI (desvenlafaxine 등)을 적용할 수 있다.

결론

항우울제의 명명과 분류는 그간 ATC 분류지표를 토대로 이뤄져 왔지만, 우울증의 강화약제로서 항우울제가 아닌 정신작용약물의 사용과 새로운 기전으로 개발된 항우울제를 개념화하는 것에서 용이하지 않은 제한점이 있었다. 이에, NbN은 기존은 적응증 중심의 명명법을 기각하고 약물학적 도메인과 작용기전의 조합으로 정신작용약물로 정의하게 된다. 이에, 항우울제가 아닌 '우울증을 위한 약물'은 세로토닌, 노르에피네프린, 혹은 도파민과 재흡수 억제제, 수용체 길항제, 혹은 효소 억제제의 조합으로 개념화될 수 있다. 따라서, NbN은 우울증의 약물치료 옵션으로서 항우울제(N06A)뿐만 아니라 다양한 정신작용약물을 적용할 수 있는 관점을 제시한 임상적 의의가 있다고 할 수 있다. 한편, 근거중심의학은 주요우울증의 일차 항우울제로서 SSRI, SNRI, NDRI, 혹은 NaSSA 등을 권고하고 있고, 우울증의 아형에 따른 차별화된 약물학적 치료 옵션을 제시하고 있다. 하지만, 우울증 환자를 치료하는 임상상황은 훨씬 더 복잡해서 근거중심의학의 권고사항을 그대로 적용하는 것은 용이하지 않다. 또한, DSM-5를 비롯한 주요우울장애 진단기준은 다중적이고 조작적으로 정의되어 있으므로 필연적으로 이질성을 초래하게 된다. 이러한 우울증후군의 이질성은 질병 본질주의 모형과

부합하지 않는다고 볼 수 있으며, 우울증후군은 신경생물학적 본질을 공유하기 보다는 '가족 유사성'으로 연결되어 있다고 추론하는 것이 타당하다. 이에, 네트워크 분석은 우울증의 증상구조에 대한 새로운 관점을 제시하면서 증상 중심의 항우울제 선택을 지지하게 된다. 증상 중심의 치료 알고리즘은 근거중심의학의 한계점을 보완할 수 있을 것으로 제안된다. 이에, 증상 중심의 치료 알고리즘은 주요우울장애의 진단기준에 포함되는 증상뿐만 아니라 포함되지 않는 증상에 대하여 적용할 수 있는 치료 옵션을 제안한다. 우울증 환자의 증상을 해체하고, 이를 신경해부학적으로 그리고 신경전달물질 차원에서 환원하여, 특이적인 신경전달물질을 겨냥하는 항우울제를 비롯한 정신작용약물을 선택하는 것이다. 이를 통해서, 개별적인 우울증 환자에게 특정시점에서 최적화된 치료 옵션을 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 증상 중심의 항우울제 선택은, 예를 들어, 집중력 감소, 흥미 감소, 혹은 피로 증상에 대해 NDRI · NRI · SNRI와 정신자극제 · 비정형 항정신병약물 · 5-HT1A 효현제의 강화요법을 치료 옵션으로 고려할 수 있고, 불면 증상에 대해 수면제나 수면효과가 있는 항우울제를 치료 옵션으로 고려할 수 있다.

찾아보기말: 항우울제; 우울증; 정신병리학; 약물치료; 알고리즘

ORCID

Seon-Cheol Park, <https://orcid.org/0000-0003-3691-4624>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgement

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2019R1A2C1090146).

References

1. Kim MJ, Kim N, Shin D, Rhee SJ, Park CH, Kim H, Yang B, Ahn YM. The epidemiology of antidepressant prescriptions

in South Korea from the viewpoint of medical providers: a nationwide register-based study. *Korean J Biol Psychiatry* 2019;26:39-46.

2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: structure and principles [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2018 [cited 2020 Feb 28]. Available from: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles.

4. Lee JG. Classification of neuropsychiatric drugs and NbN. In: Bahk WM, Kim CH, editors. Textbook of clinical neuropsychopharmacology. 3rd ed. Seoul: Sigma Press; 2019. p. 119-124.

5. Zohar J, Kasper S. Neuroscience-based Nomenclature (NbN): a call for action. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:318-320.

6. Uchida H, Yamawaki S, Bahk WM, Jon DI. Neuroscience-based Nomenclature (NbN) for clinical psychopharmacology and neuroscience. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14: 115-116.

7. Kupfer DJ, Regier DA. Neuroscience, clinical evidence, and the future of psychiatric classification in DSM-5. *Am J Psychiatry* 2011;168:672-674.

8. Whooley O, Horwitz AV. The paradox of professional success: grand ambition, furious resistance, and the derailment of the dsm-5 revision process. In: Paris J, Phillips J, editors. Making the DSM-5: concepts and controversies. New York: Springer; 2013. p. 75-92.

9. Kim YK, Park SC. Classification of psychiatric disorders. *Adv Exp Med Biol* 2019;1192:17-25.

10. European College of Neuropsychopharmacology. Neuroscience-based Nomenclature, second edition, revised (NbN2R) [Internet]. Utrecht: European College of Neuropsychopharmacology; c2017 [cited 2020 Feb 28]. Available from: <https://nbn2r.com>.

11. Won E, Park SC, Han KM, Sung SH, Lee HY, Paik JW, Jeon HJ, Lee MS, Shim SH, Ko YH, Lee KJ, Han C, Ham BJ, Choi J, Hwang TY, Oh KS, Hahn SW, Park YC, Lee MS; Clinical Research Center for Depression. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. *J Korean Med Sci* 2014;29:468-484.

12. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157(4 Suppl):1-45.

13. Seo JS, Bahk WM, Wang HR, Woo YS, Park YM, Jeong JH, Kim W, Shim SH, Lee JG, Jon DI, Min KJ. Korean medication algorithm for depressive disorders 2017: third revision. *Clin*

- Psychopharmacol Neurosci 2018;16:67-87.
14. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JP, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JP, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-1366.
 15. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2016;173:174-183.
 16. Maslej MM, Furukawa TA, Cipriani A, Andrews PW, Mulsant BH. Individual differences in response to antidepressants: a meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2020 Feb 19 [Epub]. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4815>.
 17. Insel TR. Next-generation treatments for mental disorders. *Sci Transl Med* 2012;4:155psc19.
 18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
 19. Ostergaard SD, Jensen SO, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:495-496.
 20. Zimmerman M, Ellison W, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Compr Psychiatry* 2015;56:29-34.
 21. Park SC, Kim YK. Depression in DSM-5: changes, controversies and future direction. In: Kim YK, editor. *Understanding depression. Volume 2. Clinical manifestations, diagnosis and treatment*. New York: Springer Nature; 2018. p. 3-14.
 22. Park SC, Kim YK. Contemporary issues in depressive disorders. *Psychiatry Investig* 2019;16:633-635.
 23. Park SC, Kim YK. Diagnostic issues of depressive disorders from Kraepelinian Dualism to the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. *Psychiatry Investig* 2019;16:636-644.
 24. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, Kupfer DJ. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
 25. Park SC, Kim JM, Jun TY, Lee MS, Kim JB, Yim HW, Park YC. How many different symptom combinations fulfil the diagnostic criteria for major depressive disorder? Results from the CRESCEND study. *Nord J Psychiatry* 2017;71:217-222.
 26. Rosenman S, Nasti J. Psychiatric diagnoses are not mental processes: Wittgenstein on conceptual confusion. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:1046-1052.
 27. Wittgenstein L. *Philosophical investigations*. Translated by Kim YS. Seoul: Dongshuh Press; 2008.
 28. Saxe GN. Network psychiatry: computational methods to understand the complexity of psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:639-641.
 29. Russell JD, Neill EL, Carrion VG, Weems CF. The network structure of posttraumatic stress symptoms in children and adolescents exposed to disasters. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:669-677.
 30. Guyon H, Falissard B, Kop JL. Modeling psychological attributes in psychology. An epistemological discussion: network analysis vs. latent variables. *Front Psychol* 2017;8:798.
 31. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, Tuerlinckx F, Borsboom D. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord* 2016;189:314-320.
 32. Kendler KS, Aggen SH, Flint J, Borsboom D, Fried EI. The centrality of DSM and non-DSM depressive symptoms in Han Chinese women with major depression. *J Affect Disord* 2018;227:739-744.
 33. Park SC, Jang EY, Xiang YT, Kanba S, Kato TA, Chong MY, Lin SK, Yang SY, Avasthi A, Grover S, Kallivayalil RA, Udomratn P, Chee KY, Tanra AJ, Tan CH, Sim K, Sartorius N, Park YC, Shinfuku N. Network analysis of the depressive symptom profiles in Asian patients with depressive disorders: Findings from the Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns for Antidepressants (REAP-AD). *Psychiatry Clin Neurosci* 2020 Feb 12 [Epub]. <https://doi.org/10.1111/pcn.12989>.
 34. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM, Trivedi MH, Krystal JH, McCarthy G. Reevaluating the efficacy and predictability of antidepressant treatments: a symptom clustering approach. *JAMA Psychiatry* 2017;74:370-378.
 35. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Luther JF, Davis LL, Fava M, Nierenberg AA, Trivedi MH. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:870-880.
 36. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
 37. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449-459.
 38. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M,

Kurian BT, Warden D, Morris DW, Luther JF, Husain MM, Cook IA, Shelton RC, Lesser IM, Kornstein SG, Wisniewski SR. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689-701.

39. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, Markowitz JC, Ninan PT, Kornstein S, Manber R, Thase ME, Kocsis JH, Keller MB. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-583.
40. Shiloh R, Stryker R, Weizman A, Nutt D. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. 2nd ed. London: Taylor and Francis; 2006.
41. Stahl SM. Stahl's illustrated antidepressants. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
42. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

Peer Reviewers' Commentary

우울증을 치료하는 데 있어서 임상 진로지침으로 대표되는 학술적 연구 결과와 실제 임상 현장에서의 치료제 사용의 괴리 현상으로 인해, 현상학적으로 다양한 우울증상을 어떻게 효과적으로 치료에 반영하느냐 하는 점이 임상 현장에서 고민되는 부분이다. 이 논문은 이러한 중요한 임상 과제에 실질적인 해결책을 제시하는 신선한 시도를 제시해 주고 있다. 이 논문에서는 기존의 진단체계, 정신 작용제의 분류, 정신 약물 연구의 한계들을 지적하고 있으며, 최근 각광 받고 있는 네트워크 분석을 통한 연구 결과를 바탕으로 증상 위주의 접근법을 소개해 주고 있다. 이 논문은 우울증의 정신병리 연구와 임상 경험을 통해 축적된 결과를 바탕으로 하고 있어, 임상 현장에서 우울증의 약물 치료를 시행함에 있어, 실질적인 도움과 함께, 중요한 이론적 기반을 제공할 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]