

## 케타민의 빠른 항우울효과

한양대학교 의과대학 구리병원 정신건강의학교실

오 대 영

### Ketamine as a Rapid-Acting Antidepressant

Daeyoung Oh, MD

Department of Neuropsychiatry, Hanyang University College of Medicine, Guri Hospital, Guri, Korea

First-line therapy of depression is a pharmacological treatment. Many prescribed antidepressants modulate monoamine neurotransmitters including serotonin, norepinephrine and dopamine. Recently, Ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, has received attention and has been investigated for clinical trials and neurobiological studies. Here, I introduce ketamine as a rapid-acting antidepressant.

**Key Words** Depression · NMDA · Ketamine · mTOR.

**Received:** March 22, 2013 / **Revised:** March 28, 2013 / **Accepted:** March 29, 2013

**Address for correspondence:** Daeyoung Oh, MD

Department of Neuropsychiatry, Hanyang University College of Medicine, Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 471-701, Korea

**Tel:** +82-31-560-2655, **Fax:** +82-31-554-2599, **E-mail:** daeyoh@kaist.ac.kr

2000년 Connecticut Mental Health Center에서 연구자들은 케타민(ketamine hydrochloride)을 이용하여 흥미로운 사실을 발견하였다.<sup>1)</sup> 우울증을 앓고 있던 대상자들에게 소량의 케타민을 주사하자 72시간 이내에 유의한 우울 증상의 호전을 보였던 것이다. 이 때부터 우울증의 치료제로서 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) 수용체 조절 약제가 관심을 받기 시작했다. 이전에는 NMDA 수용체 길항제(noncompetitive NMDA receptor antagonist)인 케타민을 주사하였을 때 정신병적 증상과 해리 증상, 다양한 인지적 이상을 보이는 것을 관찰하고 NMDA 수용체의 기능저하가 조현병과 같은 정신병적 증상의 원인이 될 수 있다는 가설이 나왔었다.<sup>2)</sup> 케타민은 주로 전신 마취 유도 혹은 유지에 쓰이는 약제로 진통 효과도 있어 일부 통증 조절에 쓰이기도 한다.<sup>3)</sup>

이후로 여러 차례에 걸쳐 임상시험이 시행되었다. 한 연구에서 치료 저항성 우울증을 앓고 있는 환자 18명을 대상으로 한 차례의 케타민 주사 후 우울 증상의 변화를 관찰하였다.<sup>4)</sup> 주사 후 110분만에 유의하게 우울 증상의 개선이 보였고, 모든 대상자가 다음날 항우울효과를 보이거나(response) 우울 증상

의 관해(remission)가 나타났다. 그러나 이 효과는 점차 줄어들면서 일주일 뒤에는 약 35%만이 항우울효과가 지속되는 것으로 나타났다. 이후 양극성 장애의 우울삽화를 겪고 있는 환자를 대상으로 시행된 임상 시험에서도 이와 비슷하게 매우 빠른 항우울효과를 보여주었다.<sup>5)6)</sup>

지난 60년 이상 우울증 치료제로 생체 아민(biogenic amine)을 조절하는 약제가 대부분을 차지해오고 있었다. 그러나 아직까지 상대적으로 낮은 치료 반응성과 지연되어 나타나는 치료 반응 등이 해결해야 할 과제이다. 더 많은 환자들이 치료에 성공적이기 위해서 새로운 기전을 보이는 약제가 개발된다는 것은 매우 의미 있는 일이다. 케타민이 즉각적인 항우울효과를 보인다는 것은 이러한 관점에서 의미 있는 발견이다. 최근 진행된 생물학적 연구를 살펴보면, 우울 관련 행동을 보이는 마우스에서 케타민 주사시 빠른 증상 회복을 보였고 뇌의 전전두엽을 관찰한 결과 시냅스의 수가 증가 혹은 정상화되면서 시냅스 생성능이 빠르게 증가하는 것을 발견하였다. 이것은 케타민에 의해 글루타메이트(glutamate) 신호전달이 강화되면서 mammalian target of rapamycin(mTOR)을 포함한 여러 신

호 전달 과정이 활성화되는 것으로 설명되고 있다.<sup>7)</sup>

케타민이 희망만을 심어주는 것은 아니다. 현재 진행 중인 연구들은 대부분 케타민을 정맥주사로 투여하고 있다. 이 때문에 투여 즉시 해리 증상 혹은 미약한 정신병적 증상이 대부분의 대상자에게서 나타나고 있다. 케타민의 안전성과 효능을 확인하기 위한 연구에서는, 케타민을 반복 투여하더라도 매 투여시마다 해리/정신병적 유사 증상은 수시간 이내 해소가 되었다.<sup>8)</sup> 그렇다고 하더라도 현재 케타민과 관련된 임상 시험은 신체 징후를 지속적으로 관찰가능한 환경하에서 진행할 것을 추천한다. 그리고 케타민이 즉각적인 항우울효과를 보이는 하지만 대부분의 대상자들이 3주 이내에 증상이 투여전 상태로 재발하는 것을 경험하였다. 글루타메이트 조절제인 Riluzole을 이용하여 케타민의 항우울효과 유지를 기대한 연구에서는 예상한 유지 효과를 보지 못하였다.<sup>9)</sup> 이는 곧 NMDA 수용체 길항 작용과 관련하여 효과를 지속시킬 수 있는 또다른 약제의 개발이 필요하다는 것을 의미한다.

현재 미국 내에서도 케타민을 이용한 임상 시험과 생물학적 연구가 계속 진행 중에 있다. 우울증뿐만 아니라 외상후 스트레스 장애와 같은 다양한 불안장애에서도 글루타메이트 신호 전달 체계에 이상이 중요한 기전으로 작용한다는 연구들이 있다. 앞으로 국내에서도 이와 관련된 연구가 활성화되기를 기대한다.

**중심 단어:** 우울증 · NMDA 수용체 · 케타민 · mTOR.

**Conflicts of interest**

The author has no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- 1) Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-354.
- 2) Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.
- 3) Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-125.
- 4) Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856-864.
- 5) Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012;71:939-946.
- 6) Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:793-802.
- 7) Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology* 2012;62:35-41.
- 8) aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:139-145.
- 9) Mathew SJ, Murrough JW, aan het Rot M, Collins KA, Reich DL, Charney DS. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13:71-82.