

# 주요우울장애의 치료로서 경두개 직류자극술(Transcranial Direct Current Stimulation)의 현재

고려대학교 의과대학 정신건강의학교실

이 승 훈 · 김 용 구

## Current Update on Transcranial Direct Current Stimulation as Treatment for Major Depressive Disorder

Seung-Hoon Lee, MD, Yong-Ku Kim, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation method that delivers 1–2 mA of current to the scalp. Several clinical studies have been conducted to confirm the therapeutic effect of major depressive disorder (MDD) patients with tDCS. Some studies have shown tDCS's antidepressant effect, while the others showed conflicting results in antidepressant effects. Our aim of this review is to understand the biological bases of tDCS's antidepressant effect and review the results of studies on tDCS's antidepressant effect. For the review and search process of MDD treatment using tDCS, the US National Library of Medicine search engine PubMed was used. In this review, we discuss the biological mechanism of tDCS's antidepressant effect and the existing published literature including meta-analysis, systematic review, control trial, open studies, and case reports of antidepressant effects and cognitive function improvement in patients with MDD are reviewed. We also discuss the appropriate tDCS protocol for MDD patients, factors predictive of response to tDCS treatment, the disadvantages of tDCS in MDD treatment, and side effects.

**Key Words** Transcranial direct current stimulation · Major depressive disorder.

Received: June 14, 2018 / Revised: July 13, 2018 / Accepted: October 22, 2018

Address for correspondence: Yong-Ku Kim, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-4930, Fax: +82-31-412-5132, E-mail: yongku@korea.edu

## 서 론

주요우울장애(major depressive disorder, MDD)의 치료를 위한 여러 가지 방법이 존재하지만, 약물 요법이 가장 보편적인 일차 치료 전략으로 남아 있다. 일차 치료에 대한 반응은 중등도(40~60%)이며, 항우울제 치료 후 증상 완화는 소수의 환자에서 달성된다(30~45%, 22~53%).<sup>1)</sup> 약물치료만으로 MDD 증상의 관해에 이르지 못하는 환자의 비율이 상당하며, 또한 임신, 여러 신체 질환, 복용 중인 약물로 인해 MDD에서 약물치료가 어려운 경우가 많다. 현재 약물치료 외에 MDD 치료로서 정신치료와 비약물적 생물학적 치료가 제안되고 있다. 정신치료는 경도에서 중증의 주요우울장애에 일차로 적

용할 수 있는 치료로 제안되고 있지만 모든 우울증 환자에서 적용하기는 어려움이 있다.<sup>2)</sup>

비약물적 생물정신치료로서 여러 가지 뇌 자극술(brain stimulation technique)이 제안되고 있으며, 여기에는 전기경련 치료(electroconvulsive therapy, ECT), 뇌심부자극술(deep brain stimulation, DBS), 경두개 자기자극술(transcranial magnetic stimulation, TMS), 경두개 직류자극술(transcranial direct current stimulation, tDCS) 등이 제안되고 있다. ECT는 시행을 위해서 마취제, 근이완제의 투여가 필요하고, 정신건강의학과 전문의를 포함하여 간호사, 마취통증의학과 전문의 등 다수의 의료진이 포함된 팀이 이루어져 진행되어야 하는 등의 제한점이 있다. DBS와 미주신경자극술(vagus

nerve stimulation, VNS)은 수술적 처치가 동반되어 침습적인 방법으로 인한 제한이 있다.<sup>3)</sup> 따라서 MDD 치료에 있어 기존의 약물치료, 비약물적 생물정신치료, 정신치료 외에 새로운 치료 방법에 기대가 지속적으로 이어지고 있다.

tDCS는 비침습적 뇌자극술로 특정 피질 부위에 지속적이고, 1 mA에서 2 mA의 약한 직류 전류를 두피에 위치한 전극을 통해 생성시킴으로써 작용한다.<sup>4,5)</sup> 1964년 Bindman 등<sup>6)</sup>에 의해 발견된 직류 전류가 극성-의존적인 방식으로 쥐(rat)의 뇌에서 자발적인 신경활성도를 조절한다는 보고에 이어 몇몇 동물과 인간 연구에서 직류 전류를 적용한 결과에서 유래되었다.<sup>9)</sup> 이 1960년대 초기 연구들은 직류 자극을 통해 우울 증상을 감소시키는 일부 효용성을 보였지만, 혼재된 결과와 정신작용 약물의 발전으로 인해 이 치료법은 관심에서 벗어나게 되었다.<sup>7)</sup> 이런 연구 방향은 Nitsche와 Paulus<sup>8)</sup>에 의해 21세기 초부터 tDCS를 적용하였을 때 양극과 음극의 분극 이후 운동 피질의 흥분도의 뚜렷하게 구별되는 패턴의 발견과 함께 다시 활성화되었다.<sup>9)</sup> 기존 치료의 대안 또는 보조로서 tDCS의 적용 방식과 임상 연구 진행 방법에 대한 표준화가 필요하며, 이를 통해서 MDD 치료로서 tDCS의 효과를 입증하는 과정이 필요하다.

본 종설에서는 tDCS의 항우울 효과의 생물학적 기전에 대해 먼저 논의한다. 이어서 MDD 환자의 tDCS 치료에서 항우울 효과와 인지 기능 개선에 대한 메타 분석, 체계적 문헌 검토, 대조 시험, 공개 연구, 사례 보고를 포함한 기존 발견된 문헌을 검토한다. 그리고 MDD 환자에 적용을 위해 적합한 tDCS 프로토콜, tDCS 치료에 반응 여부를 예측하는 인자, MDD 치료에서 tDCS의 불리한 점, 부작용에 대해 논의한다.

## 방 법

tDCS를 적용한 MDD 치료에 대한 문헌 고찰 및 검색 과정을 위해 미국국립보건원 산하 미국국립의학도서관 검색 엔진 PubMed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)를 이용하였다. MEDLINE 등재 논문 검색을 위해 검색 시 Index Medicus의 Medical Subject Heading(MeSH) term을 사용하였다. “transcranial direct current stimulation” [MeSH] AND “depressive disorder, major” [MeSH]와 “transcranial direct current stimulation” [MeSH] AND “depression” [MeSH]을 검색어로 각각 설정하였고 두 검색 결과에서 중복되는 논문을 제외하고 총 65개 논문이 검색되었다. 이 중 6개의 메타 분석, 11개의 이중맹검 무작위 추출 위약 대조 임상 시험(표 1), 4개의 임상 시험 및 치료에 초점을 맞춘 공개 시험 연구 및 사례 보고가 검토되었다. 검색된 문헌에 대한 참고문헌을 검

색하여 보다 관련성 높은 출판물을 추가적으로 찾았다. 연구 설계, 참가자 수, 연령, 치료 저항, 전극 크기 및 배치, 현재 강도, 자극 지속 시간, 자극 빈도 및 총 자극 횟수를 평가했다. 또한, 연구 결과 및 부작용을 평가하였다.

## tDCS에 따른 항우울 효과의 생물학적 기전

tDCS는 MDD 치료에 효과적임이 보고되고 있지만, 그 생물학적 기전은 아직 정확히 파악하기 어렵다. 신경의 분극 역치(depolarization threshold)를 초과하여 활성 전위(action potential)를 유도하는 단일의 자기 진동을 가하는 TMS와 달리, tDCS는 약하고 지속적인 분극으로 인하여 분극 역치를 넘지 못한다. 단순화된 모델에서, tDCS는 흥분성 자극인 양극(anodal) 자극을 적용하였을 때 신경의 휴지기 신경막 전위를 탈분극 방향으로 이동시키고 억제성 자극인 음극(cathodal) 자극을 적용하였을 경우에는 휴지기 신경막 전위를 과분극 방향으로 이동시킨다. 이것은 결국 분극에 따라 신경의 발화율(firing rate)을 촉진 또는 억제시킴을 보여준다. 따라서 tDCS의 효과는 신경 조절성(neuromodulatory)으로 여겨진다.<sup>9)</sup> 흥분성 자극인 양극성 tDCS의 효과는 치료 후 수 분에서 한 시간 반까지 이어지며 새끼별림근(abductor digit minimi muscle), 짧은엄지별림근(abductor pollicis brevis muscle), 또는 첫째 손가락뼈사이근(digitus interosseus muscle)의 피질 대표 부위에 TMS의 단일 펄스(진동)를 통해 운동 유발 전위(motor evoked potential, MEP)의 진폭 변화를 통해 측정할 수 있었다.<sup>8)</sup> MEP 진폭의 변화는 신경가소성(neuroplasticity) 변화의 대리 표지자이다.<sup>5)</sup>

MDD에서 tDCS 사용의 근거는 우울증 환자에서 TMS를 사용한 연구의 긍정적 결과와 우울증 환자가 기능적 그리고 구조적 변화를 몇몇 피질 부위에서, 특히 좌측 배측전전두피질(left dorsolateral prefrontal cortex, Lt. DLPFC)과 복내측 피질(ventromedial cortex), 편도(amygdala), 그리고 해마(hippocampus)에서 보인다는 증거에 바탕을 한다.<sup>10-12)</sup> DLPFC가 우울증의 발생과 발달에 중요한 역할을 함이 밝혀졌고,<sup>13)</sup> 이러한 발견은 전두엽 저하(hypofrontality)라고 불리는 가설을 이끌어냈고,<sup>14)</sup> 또한 부정적 측면에 대한 감정 처리의 변화와 연관되었다.<sup>15)</sup> 그러나 hypofrontality 가설은 이에 반하는 반구간 전두 불균형(interhemispheric frontal imbalance)이라 불리는 가설로 인해 논쟁이 되어 왔다.<sup>16,17)</sup> 우울증 환자의 경우 Lt. DLPFC 대뇌 혈류와 대사가 감소하고, 우측 배측전전두피질(right dorsolateral prefrontal cortex, Rt. DLPFC)에서 대사가 증가함을 보이는데, 이는 Lt. DLPFC의 활성도가 낮고 Rt. DLPFC에서는 높은 활성을 보임을 나타낸다.<sup>18,19)</sup>

따라서, tDCS는 Lt. DLPFC에 흥분성 자극을, 초기 연구

에서는 우측 안와 피질(right orbital cortex), 최근 연구에서는 Rt. DLPFC에 억제성 자극을 줌으로써 피질 활성도를 정상화시키는 것으로 제안되고 있다.<sup>5)</sup> 건강한 자원자에서 양극성 tDCS 자극을 Lt. DLPFC에 적용하였을 때 휴지 상태 기능적 연결성 자기공명영상(resting state functional connectivity magnet resonance imaging, resting fcMRI)에서 전두-두정 휴지기 상태 네트워크(frontal-parietal resting state networks, FPN)와 디폴트 모드 네트워크(default mode network) 연결성의 변화에 의해 피질 활성도의 변화를 보였고,<sup>20)</sup> 좌측 슬하전 전전두피질(subgenual prefrontal cortex)에서 뇌파의 델타 활성도의 감소를 보였다.<sup>21)</sup> 그러나 휴지 상태 연결성 네트워크의 변화가 tDCS 중재에 따른 우울증과 인지능력의 향상을 직접적으로 일으킨 것인지는 현재까지 규정하기 힘든 상태로 남아 있다. 더욱이, 양극/음극 tDCS 자극이 각각 단독으로 증상 호전을 일으키는 것인지, 아니면 두 분극의 조합이 증상 호전을 가져오는 것인지 아직 불명확하다.<sup>5)</sup>

단일 연구에서 DLPFC가 감정 조절과 관련된 주요 뇌 부위,<sup>22)</sup> 여러 신경 영상 연구에서 DLPFC가 정동 처리의 상향 조절(top-down regulation)에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다.<sup>19)23)</sup> 일부 연구에서 DLPFC 활성도가 tDCS에 의해 매개될 수 있고, 따라서 정동 처리에 조절 역할을 한다고 제안했다.<sup>19)24)25)</sup>

tDCS의 효과는 tDCS에 의해 유발되는 표재성 전류에 의해 직접적으로 영향을 받지는 않지만 심부 뇌 구조의 세로토닌, 노르에피네프린 신경에서 약리학적 조절에 의한 것일 수 있다.<sup>26)</sup> 대안적으로, 또 추가적으로 세로토닌의 증가는 양극 tDCS의 신경가소(neuroplastic) 효과를 증대시키고, 상조적인 효과를 보일 수 있다.<sup>27)</sup> Brunoni 등<sup>28)</sup>은 항우울제인 sertraline과 tDCS의 항우울 효과를 비교한 대규모 요인 이중맹검 무작위 대조 시험(factorial double blind randomized sham-control study)인 Sertraline vs. Electric Current Therapy for Treating Depression Clinical Study(SELECT-TDCS)의 하부 자료 분석을 통해 시냅스의 강화와 신경 생존에 필수적인 것으로 보이고, 우울증 환자에서 건강한 사람에 비해 낮은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)<sup>29)</sup> 혈청 농도의 치료 전후 변화를 측정하였다. 항우울 치료 반응과 BDNF 혈청 농도의 증가가 연관되었던 기존 연구 결과에 반하여,<sup>30-32)</sup> SELECT-TDCS 시험의 하부 자료 분석에서는 sertraline 단독 치료군, tDCS 치료군, 병합 치료군 모두에서 치료 전과 치료 후 6주 사이의 유의미한 BDNF 혈청 농도의 변화는 없었다.<sup>28)</sup> 또 다른 SELECT-TDCS 시험의 하부 자료 분석<sup>33)</sup>에서는 BDNF Val66Met 다형성(polymorphism)과 세로토닌 수송체 연관 다형성(5-HTTL-

PR)이 tDCS의 항우울 효과와 연관이 있는지 조사되었다. 이 연구에서 BDNF 다형성은 치료 반응과 연관은 없었지만, 5-HTTLPR이 tDCS의 효과를 예측하였는데, long/long 동형접합체(homozygote)는 활성 tDCS 자극과 허위 tDCS 자극의 비교에서 더 큰 항우울 효과를 나타낸 반면, short-allele은 그렇지 못했다. long-allele에서는 활성-거짓 자극 사이의 용량-반응 관계(dose-response relationship)도 예측되었다. 이 결과는 tDCS의 항우울 효과에서 세로토닌 시스템의 역할을 더욱 지지하며, tDCS의 기전이 부분적으로 세로토닌 수용체와 연관됨을 보인 이전 연구 결과를 더 확장시킨다.<sup>33)</sup>

이전 연구에서 tDCS의 신경생리학적 기전으로 부지불식간에 일어나는 신경의 휴지기 막전위의 조절이 극성-의존적인(polarity dependent) N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체 기능의 수정을 유도하는 기전이 제안되었다. NMDA 수용체 기능이 신경가소성 형성에 연관되므로, 이러한 변화는 자극 동안 신경 리모델링과 피질의 흥분도에 변화를 가져온다.<sup>8)19)34)</sup>

성상 교세포(astrocyte)의 칼슘( $Ca^{2+}$ ) 신호는 쥐(mice)에서 우울증과 같은 행동의 장기 완화를 매개한다. 여러 문헌에서 성상 세포가 우울증에 대한 잠재적인 치료 표적이라고 제안하고 있다.<sup>35)36)</sup> 최근 연구들에서 tDCS에 이은 성상 교세포에서  $Ca^{2+}$  증가는 쥐(mice)에서 tDCS 유발 시냅스 가소성에 필수적인 역할을 함을 나타내고 있다.<sup>34)</sup> Monai와 Hirase<sup>34)</sup>의 연구에서 1회기의 tDCS 시행이 쥐의 만성적인 스트레스에 의해 유도된 우울증과 같은 행동을 향상시킨다는 것을 증명했다. 한편, 항우울제 효과는 알파-1 아드레날린 수용체를 차단하거나, 노르 아드레날린성 신경 세포의 절제, 또는 IP3R2 결핍이 있는 쥐에서는 관찰되지 않았으며, 이는 성상 교세포  $Ca^{2+}$  상승을 감소시킨다. 현저하게 IP3R2 결핍 생쥐는 만성 억제 스트레스에 대한 감수성을 보인다.<sup>34)</sup> 이를 통해 Monai와 Hirase<sup>34)</sup>는 tDCS에 의해 유도된 성상 교세포의  $Ca^{2+}$  신호가 우울증과 같은 행동/상태로부터의 회복을 자극한다고 제안했다.

## tDCS의 효과

### 항우울 효과

몇몇 연구에서 항우울치료에서 tDCS의 역할을 확인했다. Lt. DLPFC의 양극(anodal) tDCS의 항우울 효과는 Fregni 등<sup>37)</sup>에 의해 처음 기술되었다. 그 후, 10개 이상의 무작위 허위 자극-대조 연구(randomized sham-controlled study, RCT)가 이러한 흐름에서 발간되었다(표 1).<sup>37-49)</sup> 또한 다양한 공개 임상 시험(open-labelled study)과 사례 보고(case report)<sup>50)</sup>가 보고되었다. RCT에서 다양한 환자 표본을 대상으로(예, 약물-저항 우울증, 단극성 대 양극성 우울증), 다양한 목표(부가 요

**Table 1.** Double-blind, randomized, placebo-controlled studies of tDCS on MDD patient

Authors	N (groups)	Diagnosis (mean age)	Electrode position	Reference electrode	Current intensity, electrode size	Duration/total number of stimulation	Clinical improvement (primary outcome)
Fregni et al. <sup>48)</sup>	18 (active : 9, sham : 9)	MDD (47 ± 10 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	1 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/5 stimulations in 1 week	Active > sham (HAMD)
Fregni et al. <sup>38)</sup>	10 (active : 5, sham : 5)	MDD (46 ± 9 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	1 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/5 stimulations in 1 week	Active > sham (HAMD)
Boggio et al. <sup>97)</sup>	40 (active : 20, occipital : 10, sham : 10)	MDD (49 ± 7 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	2 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/10 stimulations in 2 weeks	Active > sham (HAMD)
Rigonatti et al. <sup>41)</sup>	42 (active : 21, sham : 10, fluoxetine : 11, fluoxetine group not blinded)	MDD (49 ± 7 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	2 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/10 stimulations in 2 weeks	Active > sham, but no difference after 6 weeks (HAMD)
Loo et al. <sup>42)*</sup>	64 (20 active → 19 active, 20 sham → 15 active)	MDD (active : 48 ± 10 yrs, sham : 45 ± 12 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	1 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/3 stimulations/ week, total 5 stimulations per condition	Active = sham (MADRS)
Loo et al. <sup>43)</sup>	64 (active : 31, sham : 29)	MDD (active : 47 ± 12 yrs, sham : 48 ± 12 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	2 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/15 stimulations in 3 weeks	Active > sham (MADRS)
Palm et al. <sup>50)†</sup>	22 (10 days active → 10 days sham vs. 10 days active → 10 days active)	20 MDD, 2 BD (active : 56 ± 12 yrs, sham : 58 ± 12 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	10 patients : 1 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 12 patients : 2 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/10 stimulations per condition, changing every second week	Active = sham (HAMD)
Blumberger et al. <sup>44)</sup>	24	MDD (active : 45 ± 12 yrs, sham : 49 ± 12 yrs)	F3 (anodal)	F4 (cathodal)	2 mA, 35 cm <sup>2</sup>	20 min/15 stimulations in 3 weeks	Active = sham (HAMD)
Brunoni et al. <sup>46)</sup>	120 (4 parallel groups with active/sham tDCS × active/placebo-sertraline)	MDD (mean age n/a, age between 18–65 yrs)	F3 (anodal)	F4 (cathodal)	2 mA, 25 cm <sup>2</sup>	30 min/10 stimulations in 2 weeks + each 1 stimulation in week 3 and 4	Active = sham (MADRS)
Brunoni et al. <sup>47)†</sup>	245 (4 parallel groups with active/sham tDCS × active/placebo-escitalopram)	MDD (placebo : 40.9 ± 12.9 yrs, escitalopram : 41.8 ± 12.5, tDCS : 44.6 ± 11.8)	F3 (anodal)	F4 (cathodal)	2 mA, 25 cm <sup>2</sup>	30 min/15 stimulations in 3 weeks + each 1 stimulation in week 4 to 10	Active > sham, but failed to show active tDCS's non-inferiority to escitalopram (MADRS)
Bennabi et al. <sup>49)</sup>	24	MDD (61 ± 16 yrs)	F3 (anodal)	Rt. SO (cathodal)	2 mA, 35 cm <sup>2</sup>	30 min/10 stimulations in 1 week	Active > sham (MADRS)

\* : 5 active or sham followed by 5 active (open label), † : crossover design, ‡ : non-inferior study of tDCS versus sertraline. MDD : major depressive disorder, BD : bipolar depression, N : numbers, yrs : years, Rt. : right, SO : supraorbital, HAMD : Hamilton Depression Rating Scale, MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SELECT-TDCS : Sertraline vs. Electric Current Therapy for Treating Depression Clinical Study, ELECT-TDCS : Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression for Treating Depression Clinical Study, tDCS : transcranial direct current stimulation, n/a : not available

법, 약물 요법과 비교, 장기 치료, 다른 자극 환경과 비교)로 치료 효과가 탐색되었던 반면, 사례 보고에서는 경조증 유발과 같은 tDCS의 부작용에 대해 주로 다루었다.

이전 tDCS 임상 시험들은 표본 크기가 10명에서 60명인 비교적 소규모 연구로 진행되어 결과 해석에 제한이 있었다. Brunoni 등<sup>46,47)</sup>은 tDCS와 경구 항우울제인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 항우울 효과에 대한 대규모 RCT를 시행하였다. 2013년 sertraline과 tDCS의 항우울 효과를 비교하기 위한 이중맹검 무작위 배정 대조 시험 연구인 SELECT-TDCS를 시행하였다.<sup>46)</sup> SELECT-TDCS 시험<sup>46)</sup>에서는 120명의 항우울제를 복용하고 있지 않은 중등도에서 중증의 정신병적 증상이 없는 단극성 주요우울장애 환자들을 대상으로 2 × 2 요인(factorial) 디자인으로 'sertraline + 허위 tDCS 자극군', 'sertraline + 활성 tDCS 자극군', '위약(placebo) + 허위 tDCS 자극군', '위약 + 활성 tDCS 자극군'으로 무작위 배정 후 6주간의 치료를 진행하였다. 활성 tDCS군에서는 2 mA의 양극을 Lt. DLPFC에, 음극을 Rt. DLPFC에 위치하여 세션당 30분간 자극을 주고 첫 2주간 10번의 세션을 진행한 뒤 이후 6주째까지 2주 간격으로 tDCS 치료를 시행하였고 sertraline 투약군에서는 하루 sertraline 50 mg 경구 투약을 유지하였다. 종료 시점에서 'sertraline + 활성 tDCS 자극군'과 다른 치료군을 비교하였을 때 몽고메리-아스버그 우울평가척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) 점수 감소의 유의미한 차이가 있었다. 또한 tDCS 단독 사용은 '위약 + 허위 tDCS 자극'에 비해 우위에 있었다.<sup>46)</sup>

2017년 다른 세로토닌 재흡수 억제제인 escitalopram과 tDCS의 항우울 효과 비교를 위해 'Escitalopram versus Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study'(ELECT-TDCS)<sup>47)</sup>가 시행되었다. ELECT-TDCS는 비열등성 시험으로 설계되었으며 단극성 우울증을 보이는 성인 245명을 대상으로 SELECT-TDCS와 거의 유사한 방법(이중맹검 RCT, 2 × 2 요인 디자인)을 사용하여 진행되었다. ELECT-TDCS에서 SELECT-TDCS와 차이점은 먼저 투여된 항우울제가 escitalopram이며, escitalopram 투약군에서 첫 3주간 escitalopram 10 mg/day로 유지 후 20 mg/day로 증량하였다. 그리고 session당 tDCS 자극의 길이와 강도, 전극의 위치는 SELECT-TDCS와 동일하였으나 15 세션이 주중에 연일로 지속되었고 이후 7번의 주 1회 치료가 이어졌다. ELECT-TDCS에서 일차 결과 측정은 17 아이템의 해밀턴 우울 평가 척도였다(17 item Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17). ELECT-TDCS에서 10주간의 기간 동안 tDCS는 escitalopram에 비해 비열등성을 증명하지는 못하였다. 그러나 escitalopram과 tDCS 모두 위약에 비해 우위를 보였다.<sup>47)</sup>

2011년부터, tDCS의 항우울 효과는 다양한 메타 분석을 통해 제기되었으며, 이 분석들에서는 일차와 이차 결과 척도로 반응(response)과 관해(remission)율을 보았고, 효과 크기(effect size)를 계산하였다. 이 분석들에서 항우울 반응은 보통 치료 후 해밀턴 우울평가척도(HAMD)나 MADRS 점수의 50% 감소로 정의되었다. 첫 번째 메타 분석에서, 활성 tDCS는 허위자극과 비교하여 치료 효과의 차이가 없거나 그다지 크지 않은(modest) 치료 효과의 우위(superiority)를 보였다.<sup>51,52)</sup> 이는 포함된 연구의 작은 표본 크기, 적어도 두 연구에서 보인 표본의 높은 수준의 치료 저항,<sup>44,45)</sup> 또는 다양한 항우울제에 병합 치료로서의 tDCS의 사용으로 인한 천정 효과(ceiling effect)에 기인한다. 뿐만 아니라, 기분 조절제, 벤조디아제핀, 또는 항경련제의 동시 사용이 피질의 흥분도에 미치는 tDCS 매개 효과에 영향을 미칠 수 있고, 이론적으로 치료 효과를 경감시킬 수 있다. Brunoni 등<sup>46)</sup>이 시행한 대규모 SELECT-TDCS 시험을 포함하는 더 최근의 메타 분석<sup>53,54)</sup>과 개별 환자 정보의 분석<sup>55)</sup>은 허위 치료에 비해 활성 tDCS의 우위를 제안한다. SELECT-TDCS 시험에서, tDCS와 sertraline(50 mg/day)의 병합이 각각의 치료 단독이나 위약군에 비해 우위를 보였고, tDCS와 항우울제 약물치료의 병합에서 부가적인 효과를 시사한다. 현재까지 2017년 시행된 ELECT-TDCS를 포함한 메타 분석 결과는 보고되지 않았다.

세 연구에서 tDCS 치료의 장기적 효과에 대해 조사하였다.<sup>56-58)</sup> 11명 환자를 10일의 tDCS 프로토콜 후 3개월간 추적 관찰한 연구에서, 마지막 추적 관찰 시점에서도 45%의 환자들이 반응(response)을 유지하고 있었다.<sup>56)</sup> 다른 연구들에서는 세션의 반복 주기가 1주에서 2주로 늘어났을 때<sup>57,58)</sup>와 tDCS 치료 전 치료 저항성의 정도가 더 높을 때<sup>58)</sup> 더 높은 재발률(relapse rate)을 보였다.

#### 인지 기능 향상 및 신경심리 지표의 변화

다양한 연구에서 tDCS에 의한 작업 기억(working memory), 학습(learning) 및 장기 기억(long-term memory)의 개선은 건강한 지원자들에게 나타났다.<sup>59)</sup> 우울증 환자의 치료 연구에서, 인지 과제는 불규칙하게 수행되었다. 작업의 향상은 Fregni 등<sup>38)</sup>에 의해 시행된 숫자 폭 시험(Digit Span Test)과 Boggio 등<sup>40)</sup>이 시행한 Go-No go Task에서 나타났지만, 다른 연구들에서는 작업 기억에서 유의한 차이를 발견하지 못했다.<sup>43-45,60,61)</sup> 전체적으로, 항우울치료로서 tDCS 치료를 하는 동안의 인지 개선에 관한 자료는 드물고, 다양한 신경심리학 과제에 기초를 두고 있으며, 따라서 건강한 지원자에 대한 연구보다 이질적이며, 항우울제를 복용하지 않는 환자에서 활성 tDCS 이후 암시적 학습(implicit learning)의 향상

을 보고하지 않고 오히려 허위 tDCS 자극 이후 암시적 자극의 향상을 보인 정반대 결과의 연구도 있다.<sup>62)</sup>

주요 우울증에서 tDCS를 사용했을 때 인지 기능 개선 여부를 알아본 이중맹검 대조군 연구를 대상으로 시행한 메타분석 결과 집중력(attention), 작업 기억(working memory), 작업 처리 속도(processing speed)의 경우 오히려 허위 자극에서 더 높은 향상을 보였다.<sup>63)</sup> 또한 기분 증상의 호전과 독립적인 tDCS의 인지 기능 개선 효과는 없었다.<sup>63)</sup> 이 메타 분석은 참가자들이 경구 항우울제 단일 요법(monotherapy)을 받은 Brunoni 등<sup>47)</sup>의 연구가 결과에 큰 영향을 미쳤다. tDCS의 생리학적이고 항우울 효과가 노르에피네프린과 세로토닌의 조절을 받기 때문에, 이러한 치료가 인지적 기능 개선을 적게 가져오게 하는 부작용의 기저 기전일 가능성을 제시한다.<sup>63)</sup>

일부 연구에서는 tDCS의 결과 정서 처리 과정에 영향을 줌을 보였다.<sup>64-69)</sup> Lt. DLPFC의 tDCS의 단일 세션 후에 양극 자극에 의한 환자의 음성 편향(negative biasing) 및 정서적 처리(affective processing)의 변화뿐만 아니라 단일 tDCS 세션 후에 작업 기억<sup>64,65)</sup> 및 정서적 처리<sup>66)</sup>의 개선이 나타날 수 있다.<sup>67)</sup> 건강한 표본을 대상으로 단일 세션 tDCS 연구에서 즉각적인 정동과 인지 처리의 향상을 보였다.<sup>69)</sup> Brennan 등<sup>68)</sup>의 연구에서 Lt. DLPFC의 양극성 자극 tDCS는 우울증 환자군과 건강 대조군 모두에서 감정 인식에서, 특히 분노(anger), 행복(happy)의 인식에서, 유의미한 향상을 보였다. 특히 혐오(disgust)의 인식은 환자군에서 건강한 대조군에 비해 유의한 수준으로 더 향상되었다. 이러한 변화는 정신운동 속도나 trail making 능력의 차이 없이 일어났다. Brunoni 등<sup>46)</sup>은 24명의 우울증 환자를 대상으로 이중맹검 RCT를 통해 정서 스트룹 과제 Stroop task) 결과를 나타냈다. 이는 반응 시간(response time, RT)을 양성, 음성, 그리고 중립적 연관 단어들에 대하여 측정하였다. 결과는 활성 tDCS가 유의하게 음성 집중 편향을 수정하였고, 음성적 연관 단어에 반응 시간 지연을 제거하였다.<sup>66)</sup> Vanderhasselt 등<sup>70)</sup>의 예비 연구에서 tDCS가 반추(rumination)에 미치는 영향을 조사한 결과, 허위 tDCS와 비교하여 일련의 10 세션의 활성 tDCS 후에 Paced Auditory Serial Addition Task(PASAT)에서 차이가 나타나지 않았다. 이중맹검 무작위 대조 시험을 통해 MDD 환자에서 Lt. DLPFC에 자극을 가한 단일 세션 양극성(anothal) tDCS가 감정 인지 조절에서 분명한 향상을 보였다.<sup>65)</sup> 이 발견은 정동 처리에 대한 tDCS의 조절 효과가 항우울 효과에 있어 중요한 기전일 수 있음을 보이고 있다.

우울증의 치료에서 용량-효과 관계의 예비 조사 결과와 비교하여, 인지능력의 개선은 건강한 지원자에서 1 mA와 2 mA의 자극 강도 비교와 40분까지의 세션 지속 시간에 대한

두 가지 연구로 자극 강도와 지속 기간에 비례하여 증가하는 것으로 보이지 않는다.<sup>71,72)</sup> 그러나 건강한 지원자의 결과가 신경 네트워크의 질병 관련 기능장애를 가진 우울증 환자에게 적용될 수 있는지 여부는 아직 파악하기 어렵다.

정신치료 요법을 tDCS와 병용하면 우울 증상이 호전된다는 증거가 있는 것으로 보인다.<sup>73)</sup> 이 3군 연구(three-arm study)에서, tDCS 및 인지 조절 훈련을 허위 tDCS 및 인지 조절 훈련 또는 tDCS 및 허위 인지 조절 훈련(즉, 비치료 주변 시력 훈련)과 비교하였다. 각각의 그룹이 적어도 하나의 능동적 개입을 할 때마다 세 그룹 모두 개선을 보였지만, tDCS와 인지 조절 훈련 그룹은 지속적인 개선을 보였다. Brunoni 등<sup>26)</sup>은 인지 조절 훈련을 하였을 때 허위 tDCS에 비해 일련의 10 세션의 활성 tDCS를 병합하였을 때 우울 증상의 더 큰 개선을 나타냈다. 전반적으로, 신경 심리 검사 및 심리 치료적 중재에 대한 tDCS의 영향을 밝히기 위한 추가 연구가 필요하다. 이러한 맥락에서 우울증과 관련된 신경 심리학적 장애가 건강한 대조군과 우울장애가 있는 환자에 대한 향후 연구 간에 비교 가능성을 제공하는 데 초점을 맞출 수 있는 연구 설계에 대한 합의가 필요하다.

**tDCS와 정신작용약물 병용에 따른 효과**

SELECT-TDCS, ELECT-TDCS를 포함한 여러 이중맹검 무작위 대조 연구 결과에서 sertraline, escitalopram 등의 세로토닌 재흡수 억제제와 tDCS의 병합 요법이 tDCS 단독 혹은 항우울제 단독 치료보다 향상된 항우울 효과를 보였다.<sup>46,47)</sup>

세로토닌 재흡수 억제제가 아닌 다른 약제와 tDCS의 병용 시 효과에 대한 연구 결과는 제한적이다. Citalopram, amphetamines 및 D-cycloserine은 양극성 tDCS의 치료 후 효과를 연장 및/또는 향상시키는 반면, carbamazepine, lamotrigine, pregabalin, acetylcholine, sulpiride 및 nicotine은 tDCS의 치료 후 효과를 경감시킨다.<sup>74)</sup> L-Dopa, ropinirole 및 rivastigmine과 같은 다른 약제는 투여량에 따라 양극성 또는 음극성 tDCS에 변조 효과가 있을 수 있다.<sup>74)</sup> 이러한 실험적 접근법은 tDCS와 약물을 병용한 주요우울장애의 개별 치료를 수립하는 데 유용할 수 있다.

**MDD 치료에서 효과적인 tDCS 몽타주**

초기의 우울증에 대한 tDCS 임상 시험에서는 1 mA 양극 자극을 20분간 Lt. DLPFC에 적용하였고, 음극은 우측 안와 위피질(right supraorbital cortex, Rt. SO)에 위치하였다.<sup>37,38)</sup> 더 최근의 시험에서는 더 긴 세션(30분)의 적용과 더 높은 강도(2 mA)와 함께 음극을 Rt. DLPFC에 위치시켰다.<sup>46,58)</sup> 이와 같은 적용 시간과 자극 강도의 증가가 치료 효과의 향상을

가져오고 치료 후 효과를 연장시키는지 여부에 대해 추가적인 탐색이 필요하다. 모든 연구에서 양극은 Lt. DLPFC에 위치해 있었지만, 두 몽타주에서 뇌 구조를 통하는 전류의 흐름(전기장)과 마찬가지로 관련된 네트워크 효과는 다를 것으로 보인다.

European Chapter of the International Federation of Clinical Neurophysiology에서 유럽의 전문가 집단에 의뢰하여 기존 문헌을 검색해 증거 기반의 tDCS 치료 가이드라인을 발표하였다.<sup>27)</sup> 이 가이드라인에 따르면 음극이 Rt. SO에 위치한 경우, Lt. DLPFC의 양극 자극을 적어도 10번 이상 매일 적용하는 세션(적용 전류 : 2 mA, 지속 시간 : 20~30분)을, 약물을 투약하고 있거나 투약하고 있지 않은 주요 우울장애 환자에서 권고하고 있다.<sup>27)</sup> 반면 양극을 Lt. DLPFC, 음극을 Rt. DLPFC에 위치한 몽타주는 독립적 그룹에서 나온 정보가 불충분한 증거 수준을 보이고 있다.<sup>27)</sup>

평가된 문헌들에서 전극 배치, 전류 강도, 적용 기간, tDCS 적용 빈도 및 간격이 tDCS 효과에 미치는 영향이 논의되었다. 전극 사이의 매우 먼 거리, 예를 들어 추가적 두부 참조(extra-cephalic reference)는 더 깊고 먼 뇌 영역에 영향을 미칠 수 있는 전류 흐름의 소위 선형편출(fanning)을 야기할 수 있지만 국소초점(focality)을 잃을 수도 있다. 현재 사용되는 위치 매개변수들이 뇌의 하부 구조, 예를 들어 슬하피질(subgenual cortex)과 전측 대상(anterior cingulate)에서 뚜렷한 변화를 나타낼 것으로 생각되며 피질 휴식 상태의 네트워크 변화에 기여할 수도 있다.<sup>20)21)75)76)</sup> 그 외에도 두개골의 크기와 모양, 뇌 형태(변종, 조직 흉터, 혈종 등)와 같은 해부학적 조건이 전류의 방향, 선형편출 및 침투 깊이를 조절하기 위해 논의되었다. 컴퓨터 기반의 두개 내 전류 흐름 모델링은 최적의 전극 배치와 현재의 강도에 대한 미래의 평가에 도움이 될 수 있다.<sup>77)</sup>

Csifcsák 등<sup>78)</sup>은 20곳의 전두엽 부위에서 tDCS 유도 전기장의 공간적 분포를 시뮬레이션하기 위해 19명의 정신과적 병력이 없는 군과 19명 MDD 환자군의 구조 MRI 자료를 바탕으로 제작한 전산화 모델링을 사용하여 7개의 양극형(bipolar) 전극, 그리고 두 가지 다 전극(multi electrode) 4 × 1의 tDCS의 효과를 평가하였다. 양극성 몽타주에서 Lt. DLPFC와 내측전전두피질(medial prefrontal cortex, MPFC)이 서로 비교할 만한 전기장의 강도를 보였다. 자극 변수에 따라 전기장 피질 지도는 상당한 정도로 변이를 보였지만, 4 × 1 몽타주는 더 국소화되고 더 적은 효과를 보였다. 하지만 제한점으로 백질의 비등방성(anisotropy)이 모델링에 고려되지 않았고, 실제 임상적 반응과 전기장 세기의 상관관계가 평가되지 않았다. Lt. DLPFC 자극 외에도 MPFC의 흥분성 변화

는 양극성 몽타주의 임상 효능을 결정 짓는 잠재적 메커니즘으로 고려되어야 한다. MDD 연관된 해부학적 변이는 전류 흐름에 중요한 영향을 끼치지 않았다. tDCS의 프로토콜에 있어 개별화된 모델링이 피질 표적화(cortical targeting)를 향상시킬 수 있다고 보고하였다.<sup>78)</sup> 이를 통해 MDD 치료에서 기존 임상 시험에서 사용된 몽타주 외의 다른 몽타주의 적용 가능성을 보고하고 있다.

### tDCS 반응의 예측인자

뇌파 정보를 이용하여 tDCS를 사용한 MDD 치료에 효과적인 환자군을 선택하기 위한 정보에 대한 연구들이 진행되었다. Al-Kaysi 등<sup>79)</sup>은 예비 연구를 통해 10명의 MDD 환자에서 기계 학습(machine learning)을 활용하여 tDCS 치료 동안 기분과 인지의 향상을 예측하기 위해 기저 시점에서 뇌파(electroencephalogram, EEG) power spectra를 시행하였다. 뇌파는 다섯 가지 주파수 밴드별로 평가되었고 기분의 향상은 MADRS로, 인지의 향상은 Symbol Digit Modalities Test로 평가하였다. 기분 레이블은 EEG channel FC4-AF8을 사용하여 10명 중 8명에서 예측을 할 수 있게 하였다(정확도 = 76%, p = 0.034). 인지 레이블은 10명 모두를 EEG channel CPz-CP2를 사용하여 예측하였다(정확도 = 92%, p = 0.004).<sup>79)80)</sup>

또 다른 tDCS의 MDD 치료에 효과 예측인자로 가능성을 보인 것은 BDNF 관련 유전자 변이다. 비록 BDNF 혈청 농도와 BDNF Val66Met 유전자 다형성은 치료 효과와 연관성을 보이지 않았지만 5-HTTLPR이 tDCS의 효과를 예측하고, long/long 동형접합체(homozygote)는 활성 tDCS 자극과 허위 tDCS 자극의 비교에서 더 큰 항우울 효과를 보이고 활성-거짓 자극 사이의 용량-반응 관계(dose-response relationship)를 예측한 결과는 유전자형에 따른 tDCS 반응의 차이를 기대할 수 있게 한다.<sup>29)</sup>

ELECT-TDCS 연구의 보조 연구에서 혈청 사이토카인(cytokines)과 신경영양인자(neurotropic factor)의 농도와 tDCS의 항우울 효과의 연관성을 조사하였다. 이 연구에서 말초 혈액에서 다른 생물학적 표지자는 tDCS의 치료 반응과 관계가 없었지만, nerve growth factor(NGF)의 기저점에서 농도가 다중비교에 대한 수정을 하였을 때 초기 우울 증상의 개선을 예측하였다.<sup>81)</sup>

### tDCS의 안전성과 부작용

tDCS는 안전하고 잘 견딜 수 있는 것으로 간주되며 현재 임상 시험 및 임상 실제에서 사용되는 전류의 강도는 뇌 조직의 손상을 일으킬 수 있는 여치 값에 비해 현저히 낮은 수치이다.<sup>82)</sup> 흥분성 자극은 탈분극에 대한 휴식막전위의 등장성

(tonic) 변화를 일으키지만, 경두개 자기 자극과는 반대로 작용 전위는 유발되지 않는다.<sup>5)</sup> 이것이 tDCS하에서 발작 위험이 없는 주된 이유다. 그러나 간질의 병력이 있는 환자에서 tDCS 후 발작이 1건 보고되었다.<sup>83)</sup> 최근 몇 년 동안, 양극 아래의 화상과 음극 아래의 화상이 보고되었다. 피부의 발적, 열감, 화상, 가려움, 저린 감각이 절반 이상 환자에서 나타났다. 이는 작용 부위가 피질의 운동부와, 비운동 부위인지 여부와 상관없다.<sup>53)54)84)</sup> 117개의 RCT에 등록되었던 개별 데이터를 조사한 결과 주된 부작용은 경도의 가려움, 저린 감각이었으며 지속 기간은 일시적이었다.<sup>84)</sup> 이러한 이상 반응은 수분이 스펀지 전극과 피부 사이의 계면에서 임피던스가 증가하면서 수분이 스며든 스펀지 전극이 건조될 가능성이 있다. 전류 밀도의 임피던스 의존적 축적은 조직의 국소 온도 상승을 초래하고, 이어서 열 손상을 일으킨다. 스펀지 전극을 염화나트륨 용액에 담그면 접촉 배지의 증발은 낮아지고 피부 병변은 드물게 나타난다.<sup>45)</sup> 따라서 tDCS 사용 시 스펀지 전극의 충분한 수분이 흡수되어 있는지를 살펴야 하며 부작용을 최소화하기 위해 적용 가능한 설문지가 제안되어 있다.<sup>85)</sup>

단일 부작용 보고<sup>86-89)</sup>와 두 가지 임상 연구 보고서<sup>43)49)</sup>에서 보고된 또 다른 부작용은 tDCS의 단독 요법 후 또는 항우울제와 병용 투여한 경조증/조증의 유도이다. SELECT-TDCS 시험에서 'sertraline + 활성 tDCS'와 '위약 + 활성 tDCS', 'sertraline + 허위 tDCS' 동안 각각 경조증 전환 3개 사례와 조증 전환 2개 사례를 보고했다.<sup>84)</sup> 양극성장애가 있는 환자가 단극성 우울증 환자보다 tDCS에 의한 경조증/조증의 위험이 더 높은지는 확실하지 않다. 전반적으로 이 방법의 안전성은 수년 동안 잘 기록되어 있으며 전류 강도(2 mA) 및 자극 지속 시간(20분 또는 30분)이 있는 현재 사용되는 자극 매개 변수도 안전하다고 간주된다. 최근에는 장기간에 걸쳐 30분간 tDCS의 안전성을 하루 두 번 제한한 사례 시리즈가 발표되었다.<sup>90)</sup> Bikson 등<sup>77)</sup>이 33200회 이상의 세션과 1000명의 피험자의 반복되는 회기의 tDCS 임상 시험 데이터를 검토한 결과 기존의 tDCS를 사용한 인간 대상 시험의 프로토콜( $\leq 40$ 분,  $\leq 4$  mA,  $\leq 7.2$  C)은 심각한 부작용이나 돌이킬 수 없는 부상을 일으키지 않았다.

## 결론

앞서 검토한 문헌들에서 비침습적 뇌자극술인 tDCS의 임상 결과가 MDD 및 다른 아형의 우울증에서 새로운 치료 기법으로써 가능성을 보여주었으며, 현재 유럽에서는 우울증 치료에 있어 적극적으로 활용하고 있는 추세이다. 비록 치료 저항 수준이 높은 우울증에서는 그 효과를 뚜렷하게 나타내

지는 못했지만 기존 항우울제에 병합하였을 경우 부가적인 효과를 볼 수 있음을 보였다. 현재까지 진행된 대규모 RCT는 escitalopram, sertraline에 대해서만 진행되었고 선택적 세로토닌 재흡수제 외 다른 기전의 약제와의 병용에 대한 연구 역시 필요하다. 치료 저항성 MDD에서 기존의 임상 시험에서 효과적이지 못하였으므로, 기존 프로토콜과는 다른 치료 간격의 최적화, 지속 기간 및 총 자극 횟수, 유지 관리 치료의 빈도 및 tDCS 효과의 약리학적 향상을 포함한 향상된 프로토콜이 개발되고 평가되어야 한다. 또한 약물을 거부하는 MDD 환자나 임신부, 말기 신부전 등 약물 투약이 어려운 환자에서 적용이 용이할 수 있다. Vigod 등<sup>91)</sup>은 예비 연구로서 임신 중 MDD 치료로서 tDCS에 대한 RCT를 진행 중이다. 8명의 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)-MDD 동시 진단 환자에서 2주간 tDCS 항우울제 치료의 임상 결과 타당성 및 임상 잠재력이 확인되었다.<sup>92)</sup>

피부 화상 등 피부 부작용과 조증 전환 등의 정신건강에 영향을 미치는 부작용의 가능성 또한 존재하고 있다. 그러므로 tDCS 치료는 안전성을 담보하기 위해 일관된 절차에 맞추어 정신 질환 및 신경과학에 대한 지식을 갖춘 전문가에 의해 시행되어야 한다.<sup>93)</sup>

tDCS가 안전하다고 여겨지더라도 효과에 대한 몇 가지 증거가 있지만 특정 투여 방식, 필요한 치료 횟수 및 효과 지속 기간에 대한 불확실성이 있다. 더 많은 연구가 실시되어야 하며 tDCS에 대한 엄격한 표시와 전문가 모니터링이 필요하다. 유럽 전문가 패널의 가이드라인은 2014년 중반까지 유효한 증거를 수집했으며 2017년 발간되었다.<sup>27)</sup> 영국의 National Institute for Health and Care Excellence(NICE)<sup>94)</sup>는 tDCS 효능을 평가했으며 tDCS로 치료한 환자의 총 수가 낮고 24주 동안 추적 관찰이 필요하며 다른 전극 위치로 인해 연구의 비교 가능성이 어려움을 지적하고 있다. 미국 식품의약국(The Food and Drug Administration, FDA)은 아직 정신과 및 신경 질환에서 tDCS의 승인을 고려하지 않고 있다. 그러나, tDCS의 오프 라벨(off-label) 사용은 미국에서 가능하다.<sup>95)</sup> 한국에서 tDCS는 항우울증 약을 복용하는 우울증 환자의 주의력과 작업 기억 개선에 식품의약품안전처의 허가를 받았다.<sup>96)</sup>

향후 연구에 있어 가장 중요한 과제는 대형 RCT에서 tDCS의 급성 및 장기적 유효성에 대한 확실한 증거를 수집하는 것이다. 이것은 전류 강도, 전극 위치, 전극 크기, 자극 지속 시간, 일일 자극 빈도, 자극 간 간격, 총 자극 횟수 및 유지 관리 측면에서 자극 프로토콜의 최적화가 필요하다. 특히 자극 사이의 빈도와 간격이 신경 생리 변화의 통합에 주요한 요인이 될 수 있다. 또한, 여러 정신 약물로 인한 tDCS로 유발된 신경 생리 변화의 강화는 최종 표준화된 tDCS와 항우울제 병



합 치료를 위한 유망한 도구가 될 수 있다. 이를 통해 우울장애의 신속하고 지속적인 개선을 이끌어 낼 수 있으며 다약제 사용(polypharmacy)의 경우 발생하는 약물 상호 작용에 비해 부작용이 적기 때문에 환자의 순응도를 향상시킬 수 있다.

현재까지의 연구에서 tDCS의 치료 효과가 혼재되었던 점은 tDCS 치료에 반응이 좋을 것으로 기대되는 환자군 선택이 되지 않은 사실을 고려해야 한다. 정신과 진단 체계가 증후군 기반의 진단 체계인 관계로 주요우울장애 환자들 사이에서도 다양한 아형들이 존재할 수 있다. 앞서 언급한 전산화 모델링 연구, 혈청 바이오마커, 유전자 연구 외에도 신경심리 지표, 영상학적 연구 등을 통해 tDCS 치료 효과의 예측 인자에 대한 연구 또한 필요하다.

tDCS의 긍정적인 비용-편익 비율은 우울한 장애 치료에 있어 경제적 이점을 수반할 수 있으며, 기술의 발전에 따라 환자가 집에서 개인적인 장치로 자극을 가할 수 있다면 입원 치료 비용을 줄일 수 있다. 이를 위해 미리 정의된 전류 강도, 지속 시간, 빈도 및 일일 자극 횟수가 있는 소형 가정용 tDCS 장치가 현재 연구 중에 있다. 위에서 언급한 미래 방향을 조사하고 자연적 조건하의 일상적인 치료에서 tDCS의 효과를 평가하기 위해 대규모 및 다기관 임상 시험이 여전히 필요하다.

**중심 단어:** 경두개 직류자극술 · 주요우울장애.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and subthreshold depression in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:11-23.
- 2) Min K, Lee M, Jeong J. Depressive disorders. In: Association KN, editor. *Textbook of Neuropsychiatry*. 3rd ed. Seoul: iMiS Company; 2017. p.291-296.
- 3) Roh D, Kang LY, Kim DH. The application of brain stimulation in psychiatric disorders: an overview. *Korean J Biol Psychiatry* 2017; 24:167-174.
- 4) Blumberger DM, Hsu JH, Daskalakis ZJ. A review of brain stimulation treatments for late-life depression. *Curr Treat Options Psychiatry* 2015;2:413-421.
- 5) Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:681-694.
- 6) Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964;172:369-382.
- 7) Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol* 2009;219:14-19.
- 8) Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57:1899-1901.
- 9) Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553:293-301.
- 10) Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004;161:598-607.
- 11) Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008;13:993-1000.
- 12) Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009;201:239-243.
- 13) Schutter DJ, van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:91-97.
- 14) Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63: 369-376.
- 15) Vanderhasselt MA, De Raedt R, Leyman L, Baeken C. Acute effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attentional control are related to antidepressant outcomes. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34:119-126.
- 16) Reid SA, Duke LM, Allen JJ. Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology* 1998;35:389-404.
- 17) Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayser J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology* 2000;41:31-37.
- 18) Shiozawa P, da Silva ME, Netto GT, Taiar I, Cordeiro Q. Effect of a 10-day trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol for treating major depressive disorder: a phase II, sham-controlled, randomized clinical trial. *Epilepsy Behav* 2015;44:23-26.
- 19) Liu S, Sheng J, Li B, Zhang X. Recent advances in non-invasive brain stimulation for major depressive disorder. *Front Hum Neurosci* 2017;11:526.
- 20) Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 2011;31:15284-15293.
- 21) Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage* 2011;55:644-657.
- 22) Baeken C, De Raedt R, Van Schuerbeek P, Vanderhasselt MA, De Mey J, Bossuyt A, et al. Right prefrontal HF-rTMS attenuates right amygdala processing of negatively valenced emotional stimuli in healthy females. *Behav Brain Res* 2010;214:450-455.
- 23) Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:467-477.
- 24) Boggio PS, Zaghi S, Fregni F. Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia* 2009;47:212-217.
- 25) Sanchez A, Vanderhasselt MA, Baeken C, De Raedt R. Effects of tDCS over the right DLPFC on attentional disengagement from positive and negative faces: an eye-tracking study. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2016;16:1027-1038.
- 26) Brunoni AR, Boggio PS, De Raedt R, Benseñor IM, Lotufo PA, Namur V, et al. Cognitive control therapy and transcranial direct

- current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord* 2014;162:43-49.
- 27) **Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al.** Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128:56-92.
  - 28) **Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhaselt MA.** BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:114-122.
  - 29) **Duman RS, Monteggia LM.** A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
  - 30) **Kurita M, Nishino S, Kato M, Numata Y, Sato T.** Plasma brain-derived neurotrophic factor levels predict the clinical outcome of depression treatment in a naturalistic study. *PLoS One* 2012;7:e39212.
  - 31) **Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimüller N, et al.** The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:415-420.
  - 32) **Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, et al.** Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1623-1630.
  - 33) **Brunoni AR, Kemp AH, Shiozawa P, Cordeiro Q, Valiengo LC, Goulart AC, et al.** Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1530-1540.
  - 34) **Monai H, Hirase H.** Astrocytes as a target of transcranial direct current stimulation (tDCS) to treat depression. *Neurosci Res* 2018;126:15-21.
  - 35) **Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W.** Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 2009;66:503-508.
  - 36) **Kuo HI, Paulus W, Batsikadze G, Jamil A, Kuo MF, Nitsche MA.** Chronic enhancement of serotonin facilitates excitatory transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1223-1230.
  - 37) **Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al.** A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197-209.
  - 38) **Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A.** Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006;8:203-204.
  - 39) **Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al.** Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;249:31-38.
  - 40) **Boggio PS, Bermpohl F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, et al.** Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 2007;101:91-98.
  - 41) **Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquer JT, Ribeiro RB, et al.** Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008;23:74-76.
  - 42) **Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, et al.** A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:61-69.
  - 43) **Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P.** Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012;200:52-59.
  - 44) **Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ.** A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012;3:74.
  - 45) **Palm U, Schiller C, Fintescu Z, Obermeier M, Keeser D, Reisinger E, et al.** Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012;5:242-251.
  - 46) **Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al.** The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:383-391.
  - 47) **Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrione L, Moreno ML, Fernandes RA, et al.; ELECT-TDCS Investigators.** Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2017;376:2523-2533.
  - 48) **Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A.** Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006;23:482-484.
  - 49) **Bennabi D, Nicolier M, Monnin J, Tio G, Pazart L, Vandel P, et al.** Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1185-1189.
  - 50) **Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Baghai TC, et al.** Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:632-635.
  - 51) **Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP.** Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:1791-1800.
  - 52) **Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ.** Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013;47:1-7.
  - 53) **Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al.** Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1443-1452.
  - 54) **Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS.** Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:46-62.
  - 55) **Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al.** Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 2016;208:522-531.
  - 56) **Dell'Osso B, Dobrea C, Arici C, Benatti B, Ferrucci R, Vergari M, et al.** Augmentative transcranial direct current stimulation (tDCS) in poor responder depressed patients: a follow-up study. *CNS Spectr* 2014;19:347-354.
  - 57) **Martin DM, Alonzo A, Ho KA, Player M, Mitchell PB, Sachdev P, et al.** Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression. *J Affect Disord* 2013;144:274-278.
  - 58) **Valiengo L, Benseñor IM, Goulart AC, de Oliveira JF, Zanao TA, Boggio PS, et al.** The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the cross-over and follow-up phases. *Depress Anxiety* 2013;30:646-653.
  - 59) **Kuo MF, Nitsche MA.** Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci* 2012;43:192-199.
  - 60) **Ferrucci R, Bortolomasi M, Brunoni A, Vergari M, Tadini L, Giacopuzzi M, et al.** Comparative benefits of transcranial direct current stimulation (TDCS) treatment in patients with mild/moderate vs. severe depression. *Clinical Neuropsychiatry* 2009;6:246-251.
  - 61) **Dell'Osso B, Zanoni S, Ferrucci R, Vergari M, Castellano F, D'Urso**

- N, et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *Eur Psychiatry* 2012; 27:513-517.
- 62) Brunoni AR, Zanao TA, Ferrucci R, Priori A, Valiengo L, de Oliveira JF, et al. Bifrontal tDCS prevents implicit learning acquisition in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;43:146-150.
  - 63) Martin DM, Moffa A, Nikolin S, Bennabi D, Brunoni AR, Flannery W, et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: an individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;90:137-145.
  - 64) Oliveira JF, Zanao TA, Valiengo L, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett* 2013;537:60-64.
  - 65) Wolkenstein L, Plewnia C. Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biol Psychiatry* 2013;73:646-651.
  - 66) Brunoni AR, Zanao TA, Vanderhasselt MA, Valiengo L, de Oliveira JF, Boggio PS, et al. Enhancement of affective processing induced by bifrontal transcranial direct current stimulation in patients with major depression. *Neuromodulation* 2014;17:138-142.
  - 67) Moreno ML, Vanderhasselt MA, Carvalho AF, Moffa AH, Lotufo PA, Benseñor IM, et al. Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. *Neurosci Lett* 2015;591:126-131.
  - 68) Brennan S, McLoughlin DM, O'Connell R, Bogue J, O'Connor S, McHugh C, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex enhances emotion recognition in depressed patients and controls. *J Clin Exp Neuropsychol* 2017; 39:384-395.
  - 69) Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—a review of current data and future implications. *Neuropsychologia* 2010;48:2789-2810.
  - 70) Vanderhasselt MA, De Raedt R, Namur V, Lotufo PA, Benseñor IM, Boggio PS, et al. Transcranial electric stimulation and neurocognitive training in clinically depressed patients: a pilot study of the effects on rumination. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;57:93-99.
  - 71) Hoy KE, Emonson MR, Arnold SL, Thomson RH, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Testing the limits: investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia* 2013;51:1777-1784.
  - 72) Teo F, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the role of current strength in tDCS modulation of working memory performance in healthy controls. *Front Psychiatry* 2011;2:45.
  - 73) Segrave RA, Arnold S, Hoy K, Fitzgerald PB. Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study. *Brain Stimul* 2014;7:325-331.
  - 74) Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol* 2012;590:4641-4662.
  - 75) Peña-Gómez C, Sala-Lonch R, Junqué C, Clemente IC, Vidal D, Bargalló N, et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimulation* 2012;5:252-263.
  - 76) Meinzer M, Antonenko D, Lindenberg R, Hetzer S, Ulm L, Avramic K, et al. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *J Neurosci* 2012;32:1859-1866.
  - 77) Bikson M, Rahman A, Datta A. Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin EEG Neurosci* 2012;43:176-183.
  - 78) Csifcsák G, Boayue NM, Puonti O, Thielscher A, Mittner M. Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: a modeling study. *J Affect Disord* 2018;234:164-173.
  - 79) Al-Kaysi AM, Al-Ani A, Loo CK, Powell TY, Martin DM, Breakspear M, et al. Predicting tDCS treatment outcomes of patients with major depressive disorder using automated EEG classification. *J Affect Disord* 2017;208:597-603.
  - 80) Al-Kaysi AM, Al-Ani A, Loo CK, Breakspear M, Boonstra TW. Predicting brain stimulation treatment outcomes of depressed patients through the classification of EEG oscillations. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;2016:5266-5269.
  - 81) Brunoni AR, Padberg F, Vieira ELM, Teixeira AL, Carvalho AF, Lotufo PA, et al. Plasma biomarkers in a placebo-controlled trial comparing tDCS and escitalopram efficacy in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;86:211-217.
  - 82) Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005;64:872-875.
  - 83) Ekici B. Transcranial direct current stimulation-induced seizure: analysis of a case. *Clin EEG Neurosci* 2015;46:169.
  - 84) Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1133-1145.
  - 85) Palm U, Feichtner KB, Hasan A, Gauglitz G, Langguth B, Nitsche MA, et al. The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2014;7:762-764.
  - 86) Arul-Anandam AP, Loo C, Mitchell P. Induction of hypomanic episode with transcranial direct current stimulation. *J ECT* 2010;26:68-69.
  - 87) Baccaro A, Brunoni AR, Benseñor IM, Fregni F. Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatrica* 2010;22:316-318.
  - 88) Brunoni AR, Valiengo L, Zanao T, de Oliveira JF, Benseñor IM, Fregni F. Manic psychosis after sertraline and transcranial direct-current stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:E4-E5.
  - 89) Gálvez V, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK. Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). *J ECT* 2011;27:256-258.
  - 90) Palm U, Leitner B, Strube W, Hasan A, Padberg F. Safety of repeated twice-daily 30 minutes of 2 mA tDCS in depressed patients. *Int Neuropsychiatr Dis J* 2015;4:168-171.
  - 91) Vigod S, Dennis CL, Daskalakis Z, Murphy K, Ray J, Oberlander T, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of major depression during pregnancy: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:366.
  - 92) Knotkova H, Rosedale M, Strauss SM, Horne J, Soto E, Cruciani RA, et al. Using transcranial direct current stimulation to treat depression in HIV-infected persons: the outcomes of a feasibility study. *Front Psychiatry* 2012;3:59.
  - 93) Kim P, Kim D. Transcranial direct current stimulation-psychiatric application and its current status. *Korean J Biol Psychiatry* 2017;24: 175-187.
  - 94) National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression [cited 2018 Jun 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipp530/documents/transcranial-direct-current-stimulation-tdcs-for-depressionconsultation>.
  - 95) Wexler A. A pragmatic analysis of the regulation of consumer transcranial direct current stimulation (TDCS) devices in the United States. *J Law Biosci* 2015;2:669-696.

- 96) Ministry of Food and Drug Safety [homepage on the Internet]. Ministry of Food and Drug Safety Medical device e-customer service. [updated 2018; cited 2018 Jun 13] Available from URL:<https://emed.mfds.go.kr/#!CECAB01F010>.
- 97) **Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al.** A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:249-254.