

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2018;57(2):108-118
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Ketamine의 속효성 항우울효과와 임상 적용

고려대학교 의과대학 안산병원 정신건강의학과실

김 용 구 · 신 철 민

Rapid-Acting Antidepressant Effect of Ketamine and Its Clinical Application

Yong-Ku Kim, MD, PhD and Cheolmin Shin, MD, PhD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Ansan Hospital, Ansan, Korea

Received April 28, 2018

Revised April 28, 2018

Accepted April 29, 2018

Address for correspondence

Yong-Ku Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
College of Medicine, Korea University,
Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro,
Danwon-gu, Ansan 15355, Korea
Tel +82-31-412-5140
Fax +82-31-412-5132
E-mail yongku@korea.edu

Although the biological causes of depression have been well established, the current use of antidepressants are still mostly based on the monoamine hypothesis of depression. However, monoamine antidepressants delay treatment of depression, and there is the problem of depressed patients who are resistant. Ketamine, a N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antagonist, is firstly introduced as an anesthetic. The hypothesis on the mechanism of ketamine as an antidepressant has been proposed through direct NMDAR inhibition, inhibition of γ -aminobutyric acid-ergic interneuron NMDARs and the role of ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynoracetamine (HNK). The ketamine also reverses the lack of synaptic connectivity and neurotrophic factors in depressed states by downstream mechanism of action. Through preclinical trials, there is a growing body of evidence indicating that ketamine has the potential for treatment of depression. In recent clinical studies, ketamine exhibits rapid-acting antidepressant effects and improvement of depression and even suicidality. This review examines current researches on molecular and cellular mechanisms of ketamine as an antidepressant, and reviews the current status of clinical studies, problems, and clinical applicability of ketamine.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(2):108-118

KEY WORDS Ketamine · Glutamate · N-methyl-D-aspartate receptor · Rapid-acting antidepressant · Depression.

서 론

우울증은 만성적인 경과를 보이는 정신질환으로써, 일반 인구의 16%에 이를 정도로 높은 유병률을 보인다.¹⁾ 우울증은 그 자체로 고통스러울 뿐만 아니라, 자살의 위험을 증가시키고, 심혈관, 뇌혈관 질환의 사망 위험을 증가시킴으로써 건강에 중대한 영향을 끼친다. 또한, 우울증은 기능 저하를 초래하고, 의료 사용을 증가시킨다.^{2,3)} 이 때문에 세계보건기구는 2020년이 되면 우울증이 두 번째로 심각한 질병 부담을 주는 질환이 될 것이라고 전망하였다.⁴⁾

우울증은 생물학적, 환경적, 유전적 요인이 복합적으로 작용하여 발생한다. 우울증의 생물학적 원인은 초기 연구에서 밝혀진 신경화학 및 신경내분비 계의 이상뿐만 아니라, 신경가소성의 상실, 뇌영양신경유래인자(brain derived neurotrophic factor, 이하 BDNF)의 기능결핍, 신경염증의 이상 등도 우울증에 상당히 관여한다는 것이 밝혀졌다. 우울증의 약물치료

는 아직 단가아민을 표적으로 하는 항우울제 치료가 대부분이다. 그러나 단가아민에 작용하는 항우울제 치료는 문제점을 가지고 있다. 첫째, 현재 이용 가능한 대부분의 항우울제를 단독 또는 병합하여 투여하면, 상당수의 환자에서 부분적인 반응만을 보이거나 심지어 전혀 반응을 보이지 않는 경우도 있다.⁵⁾ 둘째, 현재 주로 사용되고 있는 단가아민 항우울제는 약물의 효과가 수주 내지는 수개월까지도 지연되어 나타나는 문제점을 가지고 있다.⁶⁾ 이러한 점 때문에 이를 극복할 새로운 항우울제 개발의 요구가 증가되어 왔다.

Ketamine은 마취약으로 오랫동안 사용되어온 약물이며, 저용량에서 진통 효과가 있다는 것도 발견되어 진통제로도 널리 사용되어 왔다. 최근 20년간의 전임상, 임상연구를 통해 저용량의 ketamine에 신속히 작용하는 항우울 효과가 있음이 꾸준히 보고되었다. 일부 임상연구는 기존 항우울제에 반응하지 않은 많은 환자들조차도 수 시간 내에 증상을 완화시켰다는 주목할 만한 결과를 보고하기도 하였다. 이는

ketamine이 기본적으로 세로토닌 또는 노르에피네프린의 전달에 영향을 미치는 현용 항우울제와 다른 글루타메이트를 조절하는 새로운 작용 경로에 작용하기 때문인 것으로 여겨진다.

이에 본 종설에서 ketamine 항우울 효과의 구체적인 분자생물학적 작용기전을 알아보고자 한다. 또한 현재까지 시행된 ketamine의 우울증에 대한 임상 시험의 현황을 알아보고, 항우울제로서 ketamine의 임상적 활용 가능성에 대하여 고찰해보고자 한다.

우울증 약물치료의 현재 : 단가아민 항우울제의 한계

단가아민 결핍 가설은 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서 승인한 대다수 항우울제의 기반이 되는 중요한 가설로서, 우울증을 이해하고 항우울제를 개발하는데에 중대한 기여를 하였지만, 기분장애의 근본적인 신경생물학적 기전을 완전히 설명하지는 못한다. 이 때문에 항우울제의 압도적인 대다수가 단가아민 계통을 표적으로 하지만, 약물치료에도 불구하고 치료 저항성 우울증이 비교적 높은 비율로 존재하게 된다. 대규모로 시행된 미국의 Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study 연구에서 최대 46%의 환자가 1차 또는 2차 요법으로 단가아민 항우울제에 반응하지 않았고,⁷⁾ 처음 두 가지 항우울제로 치료하였을 때 관해 되지 않은 환자의 최종 관해율은 13~14%에 불과하였다.⁸⁾

단가아민 결핍 가설의 또 다른 문제는 현재의 항우울제 치료 효과의 지연이다. 동물실험에서 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 억제제가 몇 시간에서 수일 이내에 쥐의 신경 전달 물질의 초기 상승을 유도하지만, 핵심 우울 증상의 개선은 몇 주 후에 나타난다.⁹⁾ 항우울제 치료를 받은 환자도 증상의 실제 개선이 치료를 시작한 후 일정 기간이 지난 후에야 나타나기 때문에,¹⁰⁾ 임상 지침에서 항우울제의 치료 성공 여부를 몇 주 지난 후에 판단할 것을 권장하고 있다.¹¹⁾

단가아민 결핍 가설은 reserpine이 우울증과 유사한 상태를 유도했던 초기 실험이 재현되지 않는 것으로 증명이 더욱 어렵게 되었다. 1990년대 후반, 단가아민 고갈을 통해 건강한 사람들에게 우울한 증후군을 일으키는 일련의 실험을 수행하였으나, 단가아민 수준의 급속한 고갈은 건강한 대상자 또는 체내 우울증 환자에서 우울 증상을 유발하지 않았다.^{12,13)} 이러한 단가아민 결핍 가설의 한계는 다른 작용 표적을 가지는 새로운 항우울제 개발에 자극제가 된다.

글루타메이트와 우울증

글루타메이트 시스템(Glutamatergic system)

글루타메이트 시스템은 뇌 전체에서 중요한 기능을 가지고 있으며, 새로운 항우울제 개발에 보다 효과적인 치료 대상이 될 수 있다. 글루타메이트는 중추 신경계의 주요 흥분성 신경 전달 물질이며 뇌의 시냅스에서 방출된다. 글루타메이트는 시냅스 후 흥분을 통한 단기 변화, 이차전령(second-messenger) 시스템의 조절을 통하거나 다양한 막결합 수용체의 활동, 핵 유전자 발현, 단백질 번역 등의 하방 효과(downstream effect)를 통하여 시냅스 강도와 신경가소성의 장기 변화를 이끌어 낸다. 글루타메이트는 여러 수용체에 결합하며, 이는 이온성 수용체[N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) 수용체, α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid(이하 AMPA) 수용체, 카이네이트(kinate) 수용체] 및 mGluR로 크게 나눌 수 있다. AMPA 수용체와 NMDA 수용체는 모두 Na^+ 투과성이며 활성 의존성 시냅스 가소성에 중요한 역할을 한다.^{14,15)} 한편 NMDA 수용체는 Ca^{2+} 에 대한 높은 투과성을 가진다. 장기 강화(long-term potentiation)는 시냅스 가소성의 NMDA 수용체 및 AMPA 수용체 의존 기전이다.¹⁵⁾

NMDA 수용체 신호는 세포 생존과 신경 영양 기능을 촉진할 수 있고, 혹은 수용체 활성화 시간, 수용체의 위치, 활성화 시 세포 내외의 환경에 따라 세포 사멸경로를 활성화할 수도 있다.^{16,17)} NMDA 수용체 활성화 및 적당한 Ca^{2+} 유입은 RAS-mitogen-activated protein kinase 경로의 활성화 및 cyclic adenosine monophosphate(cAMP)-responsive element binding protein(이하 CREB) 매개 유도의 활성화를 통해 신경보호 신호전달 경로를 촉진한다. CREB는 스트레스 및 기분 장애와 관련되어, 신경보호 및 신경 영양에 중요한 역할을 하는 BDNF의 발현을 촉진한다.¹⁸⁾ 대조적으로, 비정상적으로 상승한 NMDA 수용체 신호는 신경세포에 유해한 영향을 미친다. NMDA 수용체의 과도한 글루타메이트 방출과 활성화는 흥분 독성으로 알려진 현상과 연관된다.¹⁹⁾

우울증과 글루타메이트 기능부전의 관련성

글루타메이트 시스템이 기분장애와 병태생리학적으로 다양한 측면에서 관련이 있다는 증거가 있다. 기분장애를 가진 사람의 뇌척수액, 혈장, 혈청, 뇌 조직에서 비정상적인 글루타메이트 수치가 보고되었다.²⁰⁻²³⁾ 또한 자기공명분광학(magnetic resonance spectroscopy) 영상 연구에서 일부 기분과 연관된 뇌영역에서 글루타메이트/ γ -aminobutyric acid(이하 GABA) 수치와 그 비율의 이상이 발견되었다.^{24,25)}

신경교세포(glial cell)는 글루타메이트 신호전달의 조절에 중요한 역할을 하며 우울증에 일부 영향을 미칠 수 있다.²⁶⁾ 신경교세포는 흥분성 아미노산 운반자의 작용, 글루타메이트를 글루타민으로 대사, 영양인자를 합성하고 방출, 그룹 I 및 그룹 II mGluR을 발현함으로써 시냅스 틈에서 글루타메이트를 제거한다. 신경교세포의 손실이 기분장애 환자의 전두엽 피질에서 관찰되었고, 최근 연구 결과 만성 스트레스가 대뇌 피질의 성상 세포(astrocyte)를 손상시켜 우울증을 유발할 수 있음이 밝혀졌다.²⁷⁾

동물과 사람 모두에서 우울 증상과 관련된 만성 스트레스는 전두엽 피질과 해마에서 지속적으로 신경 위축을 일으키고 시냅스 기능을 감소시킨다. 만성 스트레스는 글루타메이트 방출 및 흡수를 조절함으로써, 시냅스 AMPA 수용체 및 NMDA 수용체 가용성의 감소를 유도하여 시냅스 밀도와 직경감소, 수지상 길이의 감소 같은 뇌 피질의 변화를 초래한다. 만성 스트레스는 신경교세포에 의한 세포 외 글루타메이트 제거 감소와 NR2B 함유 NMDA 수용체의 증가된 활성화를 유발하고, 결국 시냅스 손실 및 세포사멸 경로의 활성화에 기여한다.

Ketamine 항우울 작용의 기전

Ketamine은 1963년 해리성 정맥마취제(dissociative intravenous anesthetics)로 처음 소개된 후 전신마취제로 이용되었으나, 새로운 정맥마취제가 등장함에 따라 마취제로써 ketamine의 사용은 점차 줄어들었다. 그러나 NMDA 수용체가 구심성 통증 신호를 증폭시키는 중추감작(central sensitization)에 중요한 역할을 하고, ketamine이 NMDA 수용체의 길항제임이 밝혀지면서 ketamine은 진통제로서 재조명되어 현재까지 활발히 사용되었다.^{28,29)} Ketamine의 신속한 항우울 작용은 단순히 시냅스의 NMDA 수용체 차단 외에도 NMDA 수용체 매개 전달, 시냅스 외 NMDA 수용체 억제, ketamine의 대사체 작용 등 여러 경로로 복잡한 분자 및 세포 메커니즘을 가진다.

NMDA 수용체의 직접 차단

NMDA 수용체는 글루타메이트성, 리간드관문(ligand-gated) 이온 채널 수용체이며, heterotetramer로서 존재한다. NMDA 수용체로는 GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B가 현재까지 밝혀졌다.³⁰⁾ NMDA 수용체는 대체로 2개의 GluN1 서브 유닛으로 구성되거나, 2개의 GluN2 서브 유닛으로 구성되거나, GluN2과 GluN3 서브 유닛이 혼합된 형태로 구성된다.³⁰⁾ NMDA 수용체는 GluN2

및 GluN1 서브 유닛에서 L-glutamate와 glycine 혹은 D-serine의 동시 결합이나, 막탈분극을 통한 이온 채널 pore에서의 마그네슘(이하 Mg^{2+}) 차단(block)의 전압 의존적 반발로 인한 칼슘의 유입에 의해 작동한다. 쥐의 강제 수영 시험에서 NMDA 수용체의 비경쟁 차단제 MK-801과 경쟁 NMDAR receptor(이하 NMDAR) 억제제 AP-7이 쥐의 부동(immobility) 시간을 감소시키는 항우울 효과가 있다는 것이 처음으로 입증되었다.³¹⁾ 같은 실험에서 17가지의 기존 항우울제의 장기적인 투여가 NMDA 수용체에 대한 방사성 리간드 결합을 감소시켰으며, 이는 수용체의 적응적인 변화로 여겨졌다. 따라서 이 실험의 연구자는 직접적인 NMDA 수용체 억제에 의해 신속한 항우울제 작용이 나타났다고 제안하였다.

GABA 작용성 사이신경세포에서 NMDA 수용체 억제(탈억제 가설(Disinhibition hypothesis))

Ketamine은 NMDA 수용체의 억제를 통하여 흥분성 글루타메이트의 신경전달을 차단할 것으로 예상하였으나, 건강한 사람에서 전두엽 피질의 전반적인 활성을 증가시키는 것으로 나타났다.³²⁾ 이는 ketamine에 의해 GABA 신경계 신경세포에서 발현되는 NMDA 수용체가 우선적으로 억제되기 때문인 것으로 추정된다.^{33,34)} NMDAR 길항제인 MK-801이 자유롭게 움직이는 쥐에서 GABA 사이신경세포(interneuron)의 발화를 억제하고 피라미드 신경세포(pyramidal neuron)의 발화를 증가시킨다는 발견에 의해 억제성 사이신경세포에 대한 ketamine의 우선적인 작용이 뒷받침되었다. 또한 ketamine은 전뇌(forebrain)의 억제성 사이신경세포에서 높게 발현되는 GluN2D NMDA 수용체 서브 유닛 GluN2D에 대한 높은 친화성을 가진다.³⁵⁾

GABA 작용성 사이신경세포의 NMDA 수용체의 억제는 전반적인 억제의 감소를 유도하여 피라미드 신경세포를 탈억제(disinhibition)하고, 내측 전전두엽 피질(medial prefrontal cortex)에서 흥분성 글루타메이트 신경전달을 강화시킬 것으로 예측된다.³³⁾ 마취하(sub-anesthetic) 용량의 ketamine을 쥐에 투여하면 세포 외 글루타메이트 농도와 전두엽 피질의 글루타메이트 순환이 증가한다.^{33,36)} 부분 역작용제의 투여는 전두엽 피질과 해마를 포함한 전뇌에서 선택적으로 발현되는 $\alpha 5$ 함유 GABA_A 수용체(벤조디아제핀의 결합 부위)를 통해 흥분성 신경전달을 억제함으로써, 기분 조절 네트워크의 활성이 촉진되고, 신속한 항우울제 작용이 나타난다.^{37,38)} Ketamine은 $\alpha 5$ 함유 GABA_A 수용체의 negative allosteric modulators와 유사하며, 뇌파검사에서 대뇌 피질의 탈억제와 직접적인 관련이 있는 감마밴드의 신호 크기(pow-

er)를 증가시킨다.³⁹⁻⁴¹⁾ 이는 신속한 항우울 작용에서 대뇌 피질의 탈억제가 중요한 역할을 한다는 가설을 더욱 지지한다.

자발적 NMDA 수용체-매개 전달의 억제

시냅스전 말단의 시냅스전 소포(vesicle)의 자발적 융합을 통해 일어나는 자발적 시냅스 소포(vesicle) 글루타메이트 방출은 시냅스 강도(synaptic strength)와 단백질 합성을 조절하는 작은 흥분성 시냅스후 전류(miniature excitatory postsynaptic currents, 이하 mEPSCs)를 유발한다.⁴²⁻⁴⁴⁾ 특히 mEPSCs는 단백질 합성을 강하게 억제하는 반면에, folimycin에 의해 유도된 소포의 선택적 고갈은 쥐의 해마 절편에서 시냅스 증강을 유도하였다.⁴⁴⁾ AP-5와 MK-801을 포함한 ketamine과 다른 NMDA 수용체 길항제는 휴지기의 NMDA 수용체-매개 신경전달을 차단하여, 해마 CA1 영역의 시냅스 증강을 유도하고 우울을 개선하는 단백질 합성의 탈억제를 유도하였다.^{44,45)} Ketamine의 NMDA 수용체-매개 신경전달 억제는 신속한 항우울 작용과 관련된 효과인 Mg^{2+} 이 생리적 농도일 때 나타난다. 대조적으로, 비경쟁 NMDAR 채널 차단제인 memantine은 동물연구와 임상연구에서 항우울제 작용을 나타내지 못하였는데, 이는 NMDA 수용체-매개 신경전달 억제가 생리적 Mg^{2+} 수준에서 차단되지 않기 때문인 것으로 여겨진다.⁴⁶⁻⁴⁸⁾ 자발적 NMDA 수용체-매개 신경전달의 억제는, eukaryotic elongation factor 2 kinase(eEF2K)와 BDNF 같은 단백질 합성을 통해 시냅스 신경전달을 강화시킴으로써 ketamine의 항우울제 작용에 기여한다고 가정된다.⁴⁵⁾

시냅스 외(Extrasynaptic) NMDA 수용체의 직접 억제

면역조직화학적 연구 및 전기생리학적 연구를 통해 시냅스 후 공간에 존재하지 않는 시냅스 외(extrasynaptic) NMDA 수용체의 존재를 확인하였다.¹⁷⁾ 신경아교세포(glial cell)에 인접한 수상돌기(dendrite)에 위치한 시냅스 외 GluN2B 함유 NMDA 수용체는 전형적이라 여겨지는 일시적 시냅스 글루타메이트 방출에 의해 활성화되지 않고 세포 외 공간에서 낮은 수준의 글루타메이트에 의해 만성적으로 활성화된다.^{49,50)} 이 tonic 글루타메이트 수치는 직접 신경아교세포에 발현되는 글루타메이트 전달체 EAAT2(GLT-1)에 의해 조절된다. Ketamine은 시냅스 외 GluN2B-NMDA 수용체의 특이적 억제를 통해 글루타메이트 유발성 tonic 작용을 억제하고, 이는 피라미드 신경세포의 흥분을 유도할 것이라고 가정된다.⁵¹⁾ 피질의 시냅스 외 GluN2B-선택적 NMDA 수용체의 활성화는 시냅스의 항상성 유지 단백질 합성의 억제와 관련된 mammalian target of rapamycin(이하 mTOR) 신호전달 경로를 통해 작용하며,⁵¹⁻⁵³⁾ 따라서 위 수용체의 차단은 단백

질 합성의 탈억제와 mTOR 의존 기전을 통해 항우울제 작용을 유도할 수 있다.

Ketamine의 항우울제 작용에서 GluN2B-NMDA 수용체의 역할을 뒷받침하는 연구에서 피라미드 신경세포에 위치하는 GluN2B-특이적 NMDA 수용체 결핍 쥐에서 ketamine의 투여가 절망행동을 더 이상 감소시키지 못 하는 것으로 밝혀졌다.⁵¹⁾ 이는 Ketamine은 피라미드 신경세포의 GluN2B-특이적 NMDA 수용체를 통해 항우울 효과를 나타내는 것으로 보인다. 또한, GluN2B 서브 유닛에 대하여 선택적으로 작용하지 않는 ketamine이 이 부위에 작용하여 항우울 작용을 유도하는지 분명하지 않다. 실제로, 생리학적 마그네슘 농도 하에서 ketamine은 GluN2B- 및 GluN2A-함유 NMDA 수용체와 비교하여 GluN2C- 및 GluN2D-함유 NMDA 수용체를 더 선택적으로 억제한다고 보고되었다.^{35,54)}

Ketamine 작용의 기전에 관계없이 GluN2B 선택적 길항제는 설치류에서 신속한 항우울 작용을 발휘한다. 쥐의 뇌에서 피질 피라미드 신경세포로부터 GluN2B-함유 NMDA 수용체의 결손은 단백질 합성의 증가와 전두엽 피질에서 측정된 흥분성 자극의 증가, 강제 수영 시험에서 절망 행동의 감소, 코르티코스테론 유발 행동 장애의 감소를 유발하였다.⁵¹⁾ GluN2B 선택적 NMDAR 차단제가 인간에게 항우울제 작용을 발휘하지만, GluN2B 선택적 NMDAR 차단에 의한 항우울 효과는 ketamine의 여타 기전을 통한 항우울 효과만큼 빠르게 나타나지는 않는다. 특히, GluN2B-NMDA 수용체 길항제 CP-101,606(traxoprodil)의 정맥 내 투여는 치료 후 2일에 신속한 항우울제 반응을 유도하지 않았지만, 단일 항우울제 투여 후 5일 및 8일 후에 유의한 항우울 작용을 유도하였다.⁵⁵⁾ 다른 GluN2B 선택적 NMDA 수용체 길항제인 MK-0657(CERC-301)은 우울증 환자의 기분 점수를 5일 무렵부터 완만하게 개선했다.⁵⁶⁾

외측 고삐(Habenula) 신경세포의 NMDA 수용체 의존 파열(Bursting) 작용의 억제

외측 고삐(habenula)는 시상상부에서 뇌와 중뇌의 단가아민 시스템 사이의 중개자 역할을 하는 부위이다.⁵⁷⁾ 글루타메이트성 외측 고삐 신경세포는 급성 스트레스 요인을 포함한 혐오 자극에 의해 일시적으로 활성화된다. 외측 고삐 신경세포의 활성화는 우울증이 있는 동물과 사람에서 우울증 표현형과 관련이 있다. 최근에 선천적으로 무기력한 행동을 하는 특징이 있는 쥐에서 외측 고삐 신경세포의 파열(burst) 활동이 강화된다는 사실이 입증되었다.⁵⁸⁾ 또한, ketamine을 외측 고삐 신경세포 절편에 직접 적용하면 비정상적으로 높은 NMDA 수용체 의존성 파열 발화가 감소하는 것으로 나타났

다. 생체 내에서 ketamine에 의한 파열 활성의 감소는 쥐에서 급성 항우울제 효과와 관련이 있다.⁵⁸⁾ 앞으로 다른 종류의 신속한 항우울제가 이 기전을 통해 작용하는지 여부와 이러한 효과가 ketamine의 다른 항우울제 관련 작용과 수렴하는지를 결정할 수 있는 연구가 필요하다.

NMDA 수용체 억제-독립적 작용기전

Ketamine이 치료 저항성 우울증 환자에서 신속하고 지속적인 항우울제 작용을 한다는 사실을 발견한 후 ketamine과 유사하게 NMDA 수용체를 전압 의존적으로 억제하는 다른 NMDA 수용체 길항제의 항우울제 잠재력을 조사하기 위한 임상 실험이 시작되었다. 그러나 임상시험에서 이러한 대체 NMDA 수용체 길항제는 인체에서 ketamine이 가지는 신속히 작용하고 오래 지속되는 항우울제 작용이 결핍되어 있음을 나타냈다.⁵⁹⁾ 특히, memantine은 주요 우울증 환자에게 반복적으로 항우울제 작용을 하지 못했다.^{46,47)} 또한, 비선택적 NMDA 수용체 차단제인 AZD6765(lanicemine)의 정맥 내 투여는 주요우울장애 환자에서 일시적인 항우울제 반응을 보였지만 항우울 효과가 오래 지속되지 않았다.⁶⁰⁾ 후속 연구에서 AZD6765를 정맥 내로 한 주에 3회씩 3주간 투여하였을 때 치료 종료 시 우울한 기분 및 증상 완화에 유의한 개선이 있었다.⁶¹⁾ 그러나 이 또한, ketamine의 항우울 작용이 단일 투여 이후에도 지속되는 것과 대조적이다. 또한, AZD6765와 위약을 비교한 4개국 49개 사이트에서 시행한 302명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서, AZD6765는 우울증의 보조요법으로 위약과 차이를 보여주지 못했다.⁶²⁾ 결론적으로 대체 NMDAR 채널 차단 길항제 임상 항우울제 작용을 발휘할 수 있으나, 그 항우울 효과는 ketamine에 비해 지속시간과 효과 정도가 같지 않다.

Ketamine의 항우울 작용기전의 NMDA 수용체 억제 가설에 반하는 또 다른 발견은 GLYX-13과 D-cycloserine을 포함한 NMDA 수용체 glycine B 결합 부위의 부분 작용제가 동물실험과 임상시험에서 ketamine의 NMDA 수용체에 의한 부작용을 공유하지 않으면서도 항우울제 효과를 나타내는 사실이다.

(R)-ketamine

Ketamine은 (R)-ketamine과 (S)-ketamine의 거울상 이성질체(enantiomer) 혼합물이다. (S)-ketamine은 (R)-ketamine과 비교하여 NMDA 수용체를 억제할 때, 4배 더 큰 친화성(affinity)과 효력(potency)으로 작용한다. Zhang 등⁶³⁾은 쥐를 대상으로 한 연구에서 (S)-ketamine에 비하여 (R)-ketamine의 항우울 효과가 더 오래 지속된다고 보고하였다.⁶⁴⁾ 이

발견은 (S)-ketamine의 항우울 작용을 위해서 필요한 양이 (R)-ketamine의 항우울 작용을 위해 필요한 양보다 더 많다는 Zanos 등⁶⁵⁾의 실험으로 재현되었다. (R)-ketamine의 항우울 효과는 (S)-ketamine보다 최대 30배 범위의 용량 정도로 우월한 것으로 보고되었다. (R)- 및 (S)-ketamine의 항우울제 관련 동일 용량을 쥐에 투여한 결과, 쥐의 뇌에서 이들 거울상 이성질체의 농도가 다르지 않았다. 즉, 쥐 모델에서 (R)-ketamine이 항우울 작용에 대하여 가지는 우위는 뇌 수용체에서 (R)-ketamine에 대한 노출이 커지기 때문이 아님을 의미한다. 이러한 결과들을 종합해보면 ketamine이 NMDA 수용체의 억제를 통해서만 항우울제 작용을 하는 것 같지 않다.

한편, 쥐를 대상으로 한 전임상연구에서 (S)-ketamine의 신속한 항우울 작용이 보고되었다.⁶⁶⁾ 우울증 환자를 대상으로 한 임상시험에서도 (S)-ketamine을 정맥 내, 40분간 주입한 환자에서 투여 후 2시간 이내에 항우울제 반응을 나타내는 것으로 보고되었으며, 적어도 3일 동안 효과가 지속되었다.⁶⁷⁾ (S)-ketamine 2주간 28~84 mg을 비강 내로 투여한 치료 저항성 우울증 환자에서 항우울제 작용을 일으켰다.⁶⁸⁾ 현재까지 (S)-와 (R)-ketamine 거울상 이성질체의 항우울제 효능을 직접 비교하거나 우울증 환자의 (R)-ketamine의 항우울제 작용을 평가하는 임상 시험은 없다.

(2S,6S;2R,6R)-Hydroxynorketamine(HNK) 대사체

Ketamine 투여 후에 관찰되는 (2S,6S;2R,6R)-Hydroxynorketamine(이하 HNK)는 혈장, 뇌, 사람에서 발견되는 주요 HNK 대사 산물이다.⁶⁹⁾ Ketamine과 그 대사물인 norketamine, (2S,6S;2R,6R)-HNK의 마취 효과를 평가한 초기 약리학 연구에서 ketamine과 norketamine은 마취 효과를 나타냈으나, (2S,6S;2R,6R)-HNK는 아무런 영향을 미치지 않았다. 이후 (2S,6S;2R,6R)-HNK는 마취 영역에서 '비활동성'인 것으로 인식되었다.

그러나 쥐 실험을 통해 ketamine에서 (2S,6S;2R,6R)-HNK로의 대사가 항우울제 작용에 필요하다는 증거를 발견하였다.⁶⁵⁾ 이것은 C6 위치에서 중수소화를 통해 ketamine을 화학적으로 변화시킴으로써 나타났으며, 그러한 변화는 NMDA 수용체에 대한 결합 친화력을 변화시키지는 않았지만, 생체 내 ketamine의 (2S,6S;2R,6R)-HNK로의 대사를 급격히 감소시켰다. 이 조작으로 쥐에서 ketamine의 항우울제 작용이 차단되어 ketamine의 항우울제 반응에 (2S,6S;2R,6R)-HNK의 대사가 필요하다는 사실이 밝혀졌다. 쥐에서 이러한 효과는 (2S,6S;2R,6R)-HNK의 뇌 내 농도와 연관되었고, ketamine이나 norketamine 농도와 연관되지 않았다.

(R)-ketamine 대사산물인 (2R,6R)-HNK가 (S)-ketamine

의 대사산물인 (2S,6S)-HNK보다 더 강력한 항우울 효과를 가진다.^{63,66} 그러나 Yang 등⁶⁴은 쥐의 만성적인 사회적 좌절 스트레스(social defeat stress)에 (2R,6R)-HNK(10 mg/kg)의 단일 용량으로 우울 증상을 개선시키지 못하여, 항우울제로서 이 대사 산물의 유효 용량에 대한 추가 연구의 필요성이 부각되었다.

항우울제로서 (2R,6R)-HNK은 항우울 용량에서도 (2R,6R)-HNK는 NMDA 수용체를 억제하지 않는 것으로 나타났다. 10 μ M 농도에서 (2R,6R)-HNK는 해마 절편에서 stratum radiatum 사이신경세포에 국한된 NMDA 수용체를 기능적으로 억제하지 않으나, 이 농도에서 ketamine은 NMDA 수용체를 50%까지 억제한다.⁶⁵ Suzuki 등⁷⁰은 (2R,6R)-HNK가 10 μ M에서 NMDA 수용체의 mEPSCs를 기능적으로 억제하지 않는다는 것을 최근 연구를 통하여 확인했다. 또한, 더 높은 농도(50 μ M)에서 (2R,6R)-HNK가 40%의 NMDA 수용체의 mEPSCs를 억제하는 것으로 보아 높은 용량에서 표적이탈효과(off-target effect)가 초래되는 것으로 보인다. 그러나 (2R,6R)-HNK는 쥐를 대상으로 한 실험에서 ketamine에 비해 훨씬 많은 용량의 투여에도 불구하고 NMDAR 억제 매개 부작용을 유도하지 않았다.⁶⁵

Ketamine의 시냅스에 대한 영향

치료 저항성 우울증을 가진 피험자에서 신속한 항우울 작용의 기전은 시냅스 기능과 신경가소성의 빠른 변화에서 기인한다. Ketamine과 같은 NMDA 수용체 길항제는 Akt와 extracellular signal related kinase(이하 ERK)의 활성화를 통한 mTORC1 신호전달을 증가시키고, 전두엽 피질의 시냅스 수와 기능을 증가시킨다.^{51,71,72} 이는 시냅스 형성 및 성숙에 필요한 시냅스 단백질의 합성을 증가시키는데, 이는 선택적 mTORC1 억제제인 rapamycin의 사전 투여에 의해 차단된다.^{51,71,73} Ketamine의 해리 효과가 약 1시간 내에 급격하게 사라지는 반면에 ketamine에 의한 시냅스 변화는 1주일 이상 지속되는데, 이러한 오래 지속되는 구조적 변화가 지속적 항우울제 효과와 관련된다. Ketamine에 의한 mTORC1 및 수상 돌기 mRNA의 시냅스 단백질 번역(translation)의 빠른 활성화는 ketamine의 연속적인 시냅스 생성 및 행동 변화를 위한 방어적 역할을 한다.

NMDA 수용체 길항제가 mTORC1의 활성화 및 시냅스 생성을 유도하는 기전은 간접적인 경로를 통해 일어난다. Ketamine이 매개하는 mTORC1 신호전달 및 항우울 작용의 유도는 글루타메이트 전달과 AMPA 수용체 활성화에 따라 결정된다. 동물 및 임상 연구에서 GABA성 사이신경세포의 NMDA 수용체 차단은 글루타메이트 전달을 증가시켰다.^{33,34,74}

또한, AMPA 수용체 활성화는 신경세포에서 BDNF의 방출과 Akt 및 ERK 신호전달을 통해 mTORC1 신호 전달을 유도하였다.^{75,76} 이는 Bdnf-유전자제거 쥐에서 ketamine 매개 항우울 행동 반응의 유도가 제거된다는 최근 보고에 의해서도 뒷받침된다.^{45,77}

mTORC1 신호 및 시냅스 형성(synaptogenesis)의 급속한 유도는 우울증 환자의 신경세포 간 연결 손실을 복원함으로써, 전전두엽과 편도체에서 감정을 적절하게 조절하는 능력을 회복시키는 것으로 보인다. 이는 몇 주간의 스트레스에 노출된 쥐의 만성 스트레스-우울증 모형 연구를 통해 입증되었다.⁷⁸ 이 연구에서 우울증의 특징인 전전두엽 신경세포의 위축과 무쾌감(anhedonia)이 나타났으나, ketamine 단일 투여에 의해서 위 같은 형태학적 결손과 행동 문제가 급속히 호전되었다. 이는 뇌 영상 연구를 통해서도 입증되었는데, 동물 연구와 임상연구 모두에서 ketamine이 우울증이 있는 개체의 전전두엽과 변연계 기관 사이의 연결성을 증가시켰다.^{79,80}

Ketamine의 항우울제 효과를 보여주는 임상 연구

위약 대조군 연구

2000년 Berman 등⁸¹은 항우울제로서 ketamine의 가능성을 탐구한 최초의 연구를 수행하였다. 적은 수(n=7)를 대상으로 시행한 연구에서 ketamine(40분간 0.5 mg/kg 주입)에 대한 반응으로 기분 증상이 4시간 이내에 급속히 개선된 반면 위약(식염수)의 투여에는 반응하지 않았다. 주입은 1주일 간격을 두고 시행되었으며 ketamine이 첫 번째 약물일 때 유의미하지 않은 최소한의 이월 효과만 있었다. Ketamine을 투여하였을 때 해밀턴 우울증 평가척도(Hamilton Rating Depression Scale)로 평가한 우울증의 중증도가 평균 13점 감소했다.

이러한 긍정적인 연구 결과는 미국국립보건원(National Institutes of Health)의 연구자들에 의해 재현되었다.⁸² 앞서 실험설계와 유사한 교차실험(n=18)을 통해 최소 2가지 항우울제 임상 시험에 실패한 치료 저항성 주요우울장애 환자에게 ketamine 또는 위약을 투여한 후 1주일 후에 교차시켰다. 24시간 후 위약을 투여받은 군에 비해 ketamine을 투여한 군에서 투여 2시간 이내의 빠른 항우울제 효과가 관찰되었다.

치료 저항성 양극성 우울증 환자에서 시행한 동일한 설계의 두 연구에서 양극성 우울증에 대한 ketamine의 항우울 효과가 관찰되었다.^{83,84} 연구대상자는 연구 프로토콜이 진행되기 전에 리튬 또는 발프로익산으로 약물을 유지하였다. 1주간의 휴약기간(wash-out period)을 가진 교차실험을 통해 ketamine이 양극성 우울증에서 신속한 항우울 효과를 발휘

한다는 것이 밝혀졌다. 다만, 항우울 효과는 대부분 환자에서 1주일 이내에 사라지기 시작했다. 그럼에도 불구하고, 양극성 우울증 환자는 전통적인 치료법인 경도개자기자극술 및 비정형 항정신병제에 대한 반응 속도가 매우 느리고 그 실질적인 효능도 부족하기 때문에,⁸⁵⁾ 양극성 우울증에 대한 ketamine의 효능은 주목할 만하다.

Sos 등⁸⁶⁾은 30명의 입원 환자를 ketamine 또는 위약으로 무작위로 배정하여, 다음 1주 후에 반대 군으로 교차시켰다. 이 프로토콜에서 ketamine의 투여량은 약간 다르게 나타났다. 참가자는 0.27 mg/kg을 10분에 투여 한 다음 0.27 mg/kg을 추가로 20분 동안 투여했다(0.54 mg/kg, 30분간 투여). Ketamine은 ketamine 투여 후 27명 중 10명, 위약 투여 후 19명 중 1명에서 위약보다 강하게 우월한 효과를 나타냈다.

Hu 등⁸⁷⁾은 통상적인 항우울제 치료의 효과를 강화(augmentation)하는 ketamine 단일 용량 치료의 유용성을 조사하였다. 병행 설계 연구에서 중증 주요우울장애 환자 30명을 ketamine(0.5 mg/kg, 40분간 정맥주사) 또는 위약 주입으로 무작위 배정하였다. 모든 환자는 ketamine을 주입하는 날에 escitalopram을 투약받기 시작하였다. Ketamine 투여군은 치료 4주째 위약군과 비교하여 더 큰 치료반응률(92.3% vs. 57.1%, $p=0.04$)과 관해율(76.9% vs. 14.3%, $p=0.001$)을 보였다. 또한, ketamine 투여군은 치료반응이 나타나는데 걸린 시간이 유의하게 짧았고, 관해 되기까지 걸린 시간도 위약군에 비하여 짧았다.

Lenze 등⁸⁸⁾은 통증 의학의 연구에서 종종 만성 통증 환자가 ketamine의 지속적 주입을 받는다는 것에 착안하여, 유사한 프로토콜을 우울증 연구에 적용하였다.⁸⁹⁾ 20명의 참가자를 무작위 배정하여, 한 군에는 96시간에 걸쳐 0.6 mg/kg/h의 ketamine을 지속적으로 주입하였고, 다른 한 군에는 표준 주입 프로토콜(40분에 걸쳐 0.5 mg/kg 주입)대로 ketamine을 주입하였다. 이 프로토콜에서 양 군에 ketamine의 해리성 및 정신병 유사 증상 유발의 예방, 혈압 상승의 최소화를 위해 clonidine을 사용하였다. 양성 증상은 Brief Psychiatric Rating Scale로 측정하였으며, 96시간 ketamine 주입 군에서 3일째 최고점을 보였지만, 그 정도는 표준 프로토콜과 비슷하였다. 두 프로토콜 그룹 모두에서 우울 증상의 신속하고 지속적인 개선이 나타났다.

Ketamine은 진통제로서 비강으로 투약되는 제형이 있으며, 이는 정맥 투여에 비해 덜 침습적이고, 내약성이 우수한 것으로 알려져 있다.^{90,91)} Lapidus 등⁹²⁾은 비강을 통한 ketamine의 투여가 항우울 효과를 가지는지 여부를 조사하였다. 교차시험 설계에서 Lapidus 등⁹²⁾은 1주간의 휴약기간이 끝나기 전에 치료저항성 우울증 환자 18명을 비강 내 또는 위약으로

처방한 racemic ketamine 50 mg으로 무작위 추출했다. 24시간 후, 18명 중 8명의 환자가 ketamine 투여에 반응했고, 1/18은 위약 투여 후 24시간에 반응했다.

위에서 제시한 양극성 장애와 주요우울장애 환자의 주요 우울삽화에서 ketamine을 정맥 투여한 7개의 이중맹검 무작위 대조군 연구와 ketamine을 비강 내로 투여한 1개의 무작위 대조군 연구를 메타 분석한 결과에서도 1회의 ketamine 투여에도 신속한 항우울 효과가 나타날 수 있음이 입증되었다.⁹³⁾

Midazolam 대조군 연구

위약 대조군 연구로는 ketamine 주입 시작 후 15~30분에 정점을 보이는 해리 효과를 안정적으로 생성하기 어렵다. 이러한 효과는 일반적으로 주입 완료 후 30분 이내에 가라앉는다. 맹검 효과를 향상시키기 위해 일부 연구자들은 단기작용 벤조디아제핀인 midazolam(0.045 mg/kg, 40분 주입)을 활성 대조군(active control group)으로 사용하였다. Midazolam은 ketamine처럼 지각과 인지에 변화를 이끌어 내고, 짧은 반감기 및 빠른 작용 시간을 가지며, 정맥 내 주입이 가능하다. 다만 벤조디아제핀에도 항우울제 효과가 있을 수 있음을 유의해야 한다.⁹⁴⁾

Murrough 등⁶⁷⁾은 치료 저항성 우울증에서 ketamine과 midazolam의 병행, 맹검, 무작위 연구를 처음으로 수행했다. 치료 저항성 우울증으로 약물치료를 하지 않고 있던 환자를 ketamine 또는 midazolam(2 : 1 비율) 투여군으로 무작위 추출하였다. Ketamine은 47명 중 30명에서 주입 24시간 내에 반응(증상의 50% 이상 감소)을 나타냈지만, midazolam은 25명 중 7명의 환자에서 반응을 나타냈다. Ketamine은 항우울 효과가 midazolam보다 우월한 반면, 위약으로 식염수를 사용하는 연구와 비교할 때 항우울 효과 크기는 다소 줄어든다.

대조군으로 midazolam을 사용한 추가 연구는 임상적으로 유의한 자살 생각을 가진 다양한 환자에서 수행되었다.⁹⁵⁾ 24명의 기분 또는 불안장애 환자를 무작위로 배분하여 ketamine(0.5 mg/kg, 40분 이상) 또는 midazolam(0.045 mg/kg, 40분 이상)을 투여하였다. 1차 결과[beck suicidal ideation (이하 BSI) 점수의 24시간 후 군 간 차이]가 유의미하지 않았지만, 48시간에 시행한 BSI에서 유의미한 그룹 차이가 있었다.

Midazolam(0.045 mg/kg, 40분 이상) 투여와 4가지 용량의 ketamine(0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mg/kg) 투여 중 하나를 환자에게 무작위 배정한 다기관 용량탐색 연구(각 군당 1 : 1 : 1 : 1 : 1 배정)가 최근에 완료되어, 결과가 곧 발표될 예정이다(ClinicalTrials.gov ID: NCT01920555).

Ketamine의 임상 활용에 있어서 주의해야 할 점

프로토콜 정립을 위한 대규모 임상 연구의 필요성

Ketamine은 일반적으로 0.5 mg/kg의 용량으로 투여되지만, 일부 환자는 0.1 mg/kg만큼 낮은 용량에 반응하고, 일부에서는 0.75 mg/kg까지 투여량을 늘려야 한다. Ketamine의 투여는 현재 통상적으로 40분에 걸쳐 투여하는 프로토콜이 임상 연구에서 가장 많이 쓰이며, 안전성과 유효성은 2분에서 100분 사이의 세션에서 입증되었다. 투여 경로로는 정맥 주사가 임상 시험에서 가장 보편적으로 사용되나, 안전성과 효능은 비강 내, 경구, 설하, 근육 및 피하 경로에서도 입증되었다. 약물이 근육 내 또는 피하 주사로 투여할 때 볼러스(bolus) 투여도 안전하고 효과적이다.

그러나 아직 ketamine 투여량, 투여 기간, 투여 경로, 투여 빈도, 우울 증상의 안정 후 유지치료의 방법 등의 질문에 답하기 위한 대규모 임상 연구가 시행되지 않았다. 위 고려 사항을 비교하는 확실한 대규모 연구가 수행될 때까지 확고한 권고는 어렵다.

부작용과 남용 문제

표준 프로토콜(0.5 mg/kg, 40분 이상 정맥 내 주입)의 주입 기간 동안 건강한 지원자는 정신병 유사증상, 인식장애, 해리증상, 인지기능 저하를 경험하는 것으로 나타났다.^{96,97)} 이러한 부작용은 주입 완료 후 약 40~80분 안에 해결되었다. 기분장애 환자는 수차례 주입 시 ketamine에 의해 유도된 급성 dissociative 및 정신병 증상에 대한 어느 정도 내성이 나타나기도 하였다.⁹⁸⁾

그러나 ketamine을 반복적으로 사용하였을 때 오래 지속되는 인지 또는 지각 변화 또는 정신병적 증상을 유발할 수 있는지는 중요한 문제이다. 이는 약물에 반복적 노출 없이 ketamine의 항우울 효과를 유지할 수 있는 방법이 명확하지 않기 때문에 특히 중요하다. Ketamine의 장기 효과에 대한 가장 유용한 증거는 ketamine을 남용한 사람들의 연구에서 나온 것이다. Ketamine의 남용에 따른 장기적 부작용으로 인지기능의 저하, 사고장애, 우울 등의 신경정신학적 이상이 나타날 수 있다는 것은 명백하나, 이는 용량 의존적이고, 거의 매일 사용하는 경우로 국한된다.⁹⁹⁾

Ketamine의 남용은 전 세계적으로 흔히 알려진 문제로 한국의 ketamine 남용 유행률은 조사된 바가 없지만, 미국에서는 청소년의 1.7%가 1년 중 1회 이상 ketamine을 남용하고,¹⁰⁰⁾ 아시아 지역 내 홍콩과 대만에서도 ketamine 남용이 1.1~1.8%로 흔하다.¹⁰¹⁾ 그러나 ketamine 남용을 조장하는 위

험 요인을 등 ketamine 남용에 대하여 많은 부분이 아직 잘 모른다. 특히, 우울증 환자의 신중한 선별검사가 의존성이나 남용으로 이어지는 위험을 감소시킬 수 있는지 여부는 알려지지 않았다. 향후 우울증 환자 대상 ketamine 연구에서 남용으로 이어지는 환자 특성을 파악하기 위한 장기적 설계의 연구가 필요하다.

결론

단가아민 결핍 가설은 우울증의 신경생물학적 병태생리를 완전히 설명하지 못한다. NMDA 수용체 길항 작용을 통해 글루타메이트 시스템에 직접 작용하는 ketamine이 마취 이하의 투여량에서 신속하게 작용하는 항우울제 효과를 발휘한다는 증거가 축적되었다. Ketamine이 신속하게 우울증에 작용하는 기전은 NMDA 길항 작용, BDNF 방출 및 mTORC1 활성화, 시냅스 생성인 것으로 전임상, 임상 연구를 통해 입증되어 왔다.

그러나 항우울제로서 ketamine을 사용하기 위해서 해결해야 할 문제가 많다. 단일 또는 4~6회의 ketamine 반복 주입 후에도 치료 효과의 짧은 지속 기간은 더 나은 치료 프로토콜의 확립을 필요로 한다. 또한, ketamine에 대한 장기간 노출의 안전성은 잘 알려져 있지 않으며, 현재 ketamine 남용자에 대한 작은 관찰 연구에서 일부 있을 것으로 추정된다. 점점 많은 수의 의료기관이 정신질환의 치료를 위해 ketamine을 오프라벨(off-label)로 제공하기 시작했다는 점을 감안할 때,¹⁰²⁾ 증거기반 치료 요법뿐만 아니라 ketamine의 장기적인 위험을 더 잘 이해하기 위한 연구가 반드시 필요하다.

중심 단어 : 케타민 · 글루타메이트 · NMDA 수용체 · 속효성 항우울제 · 우울증.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-1586.
- 2) Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 2003;289:3135-3144.
- 3) Egede LE, Bishu KG, Walker RJ, Dismuke CE. Impact of diagnosed depression on healthcare costs in adults with and without diabetes: United States, 2004-2011. *J Affect Disord* 2016;195:119-126.
- 4) Reddy MS. Depression: the disorder and the burden. *Indian J Psychol Med* 2010;32:1-2.
- 5) Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-659.

- 6) Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009;60:1439-1445.
- 7) Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19(2):179-200.
- 8) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-1917.
- 9) Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry* 2002;7 Suppl 1:S23-S28.
- 10) Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:148-158.
- 11) Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition. *Am J Psychiatry* 2010;167:1.
- 12) Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger GR, Gelenberg AJ, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:389-396.
- 13) Salomon RM, Miller HL, Delgado PL, Charney D. The use of tryptophan depletion to evaluate central serotonin function in depression and other neuropsychiatric disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8 Suppl 2:41-46.
- 14) Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986;319:774-776.
- 15) Cole AJ, Saffen DW, Baraban JM, Worley PF. Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature* 1989;340:474-476.
- 16) Stanika RI, Pivovarov NB, Brantner CA, Watts CA, Winters CA, Andrews SB. Coupling diverse routes of calcium entry to mitochondrial dysfunction and glutamate excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9854-9859.
- 17) Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:682-696.
- 18) Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
- 19) Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science* 1991;254:1515-1518.
- 20) Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1993;150:1731-1733.
- 21) Frye MA, Watzl J, Banakar S, O'Neill J, Mintz J, Davanzo P, et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2490-2499.
- 22) Mauri MC, Ferrara A, Boscati L, Bravin S, Zamberlan F, Alecci M, et al. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology* 1998;37:124-129.
- 23) Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Maeda K, Ashby CR Jr, Kawahara R. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1155-1158.
- 24) Hasler G, van der Veen JW, Tuminis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:193-200.
- 25) Abdallah CG, Niciu MJ, Fenton LR, Fasula MK, Jiang L, Black A, et al. Decreased occipital cortical glutamate levels in response to successful cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for major depressive disorder. *Psychother Psychosom* 2014;83:298-307.
- 26) Sanacora G, Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2013;73:1172-1179.
- 27) Banasr M, Chowdhury GM, Terwilliger R, Newton SS, Duman RS, Behar KL, et al. Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry* 2010;15:501-511.
- 28) Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996;77:441-444.
- 29) Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003;97:1108-1116.
- 30) Vyklíček V, Korinek M, Smejkalová T, Balik A, Krausová B, Kaniakova M, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res* 2014;63 Suppl 1:S191-S203.
- 31) Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 1990;185:1-10.
- 32) Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 1997;154:805-811.
- 33) Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997;17:2921-2927.
- 34) Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007;27:11496-11500.
- 35) Khlestova E, Johnson JW, Krystal JH, Lisan J. The role of GluN2C-containing NMDA receptors in ketamine's psychotogenic action and in Schizophrenia models. *J Neurosci* 2016;36:11151-11157.
- 36) Chowdhury GM, Zhang J, Thomas M, Banasr M, Ma X, Pittman B, et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects. *Mol Psychiatry* 2017;22:120-126.
- 37) Fischell J, Van Dyke AM, Kvarta MD, LeGates TA, Thompson SM. Rapid antidepressant action and restoration of excitatory synaptic strength after chronic stress by negative modulators of alpha5-containing GABAA receptors. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2499-2509.
- 38) Zanos P, Nelson ME, Highland JN, Krimmel SR, Georgiou P, Gould TD, et al. A negative allosteric modulator for alpha5 subunit-containing GABA receptors exerts a rapid and persistent antidepressant-like action without the side effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in mice. *eNeuro* [serial online] 2017 Jan-Feb [cited 2018 Apr 26];4(1):ENEURO.0285-16.2017. Available from: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0285-16.2017>.
- 39) Pinault D. N-methyl D-aspartate receptor antagonists ketamine and MK-801 induce wake-related aberrant gamma oscillations in the rat neocortex. *Biol Psychiatry* 2008;63:730-735.
- 40) Hong LE, Summerfelt A, Buchanan RW, O'Donnell P, Thaker GK, Weiler MA, et al. Gamma and delta neural oscillations and association with clinical symptoms under subanesthetic ketamine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:632-640.
- 41) Caixeta FV, Cornélio AM, Scheffer-Teixeira R, Ribeiro S, Tort AB. Ketamine alters oscillatory coupling in the hippocampus. *Sci Rep*

- 2013;3:2348.
- 42) Sutton MA, Wall NR, Aakalu GN, Schuman EM. Regulation of dendritic protein synthesis by miniature synaptic events. *Science* 2004; 304:1979-1983.
 - 43) Sutton MA, Ito HT, Cressy P, Kempf C, Woo JC, Schuman EM. Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis. *Cell* 2006;125:785-799.
 - 44) Nosyreva E, Szabla K, Autry AE, Ryazanov AG, Monteggia LM, Kavalali ET. Acute suppression of spontaneous neurotransmission drives synaptic potentiation. *J Neurosci* 2013;33:6990-7002.
 - 45) Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011;475:91-95.
 - 46) Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163:153-155.
 - 47) Lenze EJ, Skidmore ER, Begley AE, Newcomer JW, Butters MA, Whyte EM. Memantine for late-life depression and apathy after a disabling medical event: a 12-week, double-blind placebo-controlled pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:974-980.
 - 48) Ferguson JM, Shingleton RN. An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30:136-144.
 - 49) Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 1996;16:675-686.
 - 50) Guo H, Lai L, Butchbach ME, Stockinger MP, Shan X, Bishop GA, et al. Increased expression of the glial glutamate transporter EAAT2 modulates excitotoxicity and delays the onset but not the outcome of ALS in mice. *Hum Mol Genet* 2003;12:2519-2532.
 - 51) Miller OH, Yang L, Wang CC, Hargroder EA, Zhang Y, Delpire E, et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *Elife* 2014;3:e03581.
 - 52) Gray JA, Shi Y, Usui H, During MJ, Sakimura K, Nicoll RA. Distinct modes of AMPA receptor suppression at developing synapses by GluN2A and GluN2B: single-cell NMDA receptor subunit deletion in vivo. *Neuron* 2011;71:1085-1101.
 - 53) Wang CC, Held RG, Hall BJ. SynGAP regulates protein synthesis and homeostatic synaptic plasticity in developing cortical networks. *PLoS One* 2013;8:e83941.
 - 54) Kotermanski SE, Johnson JW. Mg²⁺ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. *J Neurosci* 2009; 29:2774-2779.
 - 55) Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:631-637.
 - 56) Ibrahim L, Diaz Granados N, Jolkovsky L, Brutsche N, Luckenbaugh DA, Herring WJ, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover pilot trial of the oral selective NR2B antagonist MK-0657 in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:551-557.
 - 57) Boulos LJ, Darceq E, Kieffer BL. Translating the habenula-from rodents to humans. *Biol Psychiatry* 2017;81:296-305.
 - 58) Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature* 2018;554:317-322.
 - 59) Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB, et al. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015;172:950-966.
 - 60) Zarate CA Jr, Mathews D, Ibrahim L, Chaves JF, Marquardt C, Ukoh I, et al. A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. *Biol Psychiatry* 2013;74:257-264.
 - 61) Sanacora G, Smith MA, Pathak S, Su HL, Boeijinga PH, McCarthy DJ, et al. Lanicemine: a low-trapping NMDA channel blocker produces sustained antidepressant efficacy with minimal psychotomimetic adverse effects. *Mol Psychiatry* 2014;19:978-985.
 - 62) Sanacora G, Johnson MR, Khan A, Atkinson SD, Riesenberger RR, Schronen JP, et al. Adjunctive lanicemine (AZD6765) in patients with major depressive disorder and history of inadequate response to antidepressants: a randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:844-853.
 - 63) Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;116:137-141.
 - 64) Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, et al. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry* 2015;5:e632.
 - 65) Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016;533:481-486.
 - 66) Fukumoto K, Toki H, Iijima M, Hashihayata T, Yamaguchi JJ, Hashimoto K, et al. Antidepressant potential of (R)-ketamine in rodent models: comparison with (S)-ketamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:9-16.
 - 67) Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1134-1142.
 - 68) Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:139-148.
 - 69) Zarate CA Jr, Brutsche N, Laje G, Luckenbaugh DA, Venkata SL, Ramamoorthy A, et al. Relationship of ketamine's plasma metabolites with response, diagnosis, and side effects in major depression. *Biol Psychiatry* 2012;72:331-338.
 - 70) Suzuki K, Nosyreva E, Hunt KW, Kavalali ET, Monteggia LM. Effects of a ketamine metabolite on synaptic NMDAR function. *Nature* 2017;546:E1-E3.
 - 71) Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959-964.
 - 72) Zhou W, Wang N, Yang C, Li XM, Zhou ZQ, Yang JJ. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptor-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Eur Psychiatry* 2014;29:419-423.
 - 73) Liu RJ, Ota KT, Duthiel S, Duman RS, Aghajanian GK. Ketamine strengthens CRF-activated amygdala inputs to basal dendrites in mPFC layer V pyramidal cells in the prelimbic but not infralimbic subregion, a key suppressor of stress responses. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2066-2075.
 - 74) Stone JM, Dietrich C, Edden R, Mehta MA, De Simoni S, Reed LJ, et al. Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. *Mol Psychiatry* 2012;17:664-665.
 - 75) Jourdi H, Hsu YT, Zhou M, Qin Q, Bi X, Baudry M. Positive AMPA receptor modulation rapidly stimulates BDNF release and increases dendritic mRNA translation. *J Neurosci* 2009;29:8688-8697.
 - 76) Takei N, Inamura N, Kawamura M, Namba H, Hara K, Yonezawa K, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian tar-

- get of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. *J Neurosci* 2004; 24:9760-9769.
- 77) Liu RJ, Lee FS, Li XY, Bambico F, Duman RS, Aghajanian GK. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2012;71:996-1005.
 - 78) Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry* 2011;69:754-761.
 - 79) Gass N, Schwarz AJ, Sartorius A, Schenker E, Risterucci C, Spedding M, et al. Sub-anesthetic ketamine modulates intrinsic BOLD connectivity within the hippocampal-prefrontal circuit in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:895-906.
 - 80) Murrough JW, Collins KA, Fields J, DeWilde KE, Phillips ML, Mathew SJ, et al. Regulation of neural responses to emotion perception by ketamine in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2015;5:e509.
 - 81) 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.
 - 82) 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.
 - 83) 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.
 - 84) 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.
 - 85) Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-1530; quiz 1665.
 - 86) Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenicek T. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34:287-293.
 - 87) Hu YD, Xiang YT, Fang JX, Zu S, Sha S, Shi H, et al. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychol Med* 2016;46:623-635.
 - 88) Lenze EJ, Farber NB, Kharasch E, Schweiger J, Yingling M, Olney J, et al. Ninety-six hour ketamine infusion with co-administered clonidine for treatment-resistant depression: a pilot randomised controlled trial. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:230-238.
 - 89) Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D, Hirsh R, Dotson J, Sharaf I, et al. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2005;8:175-179.
 - 90) Weksler N, Ovadia L, Muati G, Stav A. Nasal ketamine for paediatric premedication. *Can J Anaesth* 1993;40:119-121.
 - 91) Diaz JH. Intranasal ketamine preinduction of paediatric outpatients. *Paediatr Anaesth* 1997;7:273-278.
 - 92) Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:970-976.
 - 93) McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 2015;45:693-704.
 - 94) Petty F, Trivedi MH, Fulton M, Rush AJ. Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression? *Biol Psychiatry* 1995;38:578-591.
 - 95) Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015;45:3571-3580.
 - 96) 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.
 - 97) Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV. Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:208-218.
 - 98) Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:816-826.
 - 99) Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 2010;105:121-133.
 - 100) Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety* 2016;33:718-727.
 - 101) Li JH, Vicknasingam B, Cheung YW, Zhou W, Nurhidayat AW, Jarlais DC, et al. To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Subst Abuse Rehabil* 2011;2:11-20.
 - 102) Wilkinson ST, Wright D, Fasula MK, Fenton L, Griep M, Ostroff RB, et al. Cognitive behavior therapy may sustain antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 2017;86:162-167.