

SPECIAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(2):139-144
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received April 27, 2018
Revised April 28, 2018
Accepted May 3, 2018

Address for correspondence
Seon-Cheol Park, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Haeundae Paik Hospital,
Inje University College of Medicine,
875 Haeun-daero, Haeundae-gu,
Busan 48108, Korea
Tel +82-51-797-3300
Fax +82-51-797-0298
E-mail cogito-ergo-sum@hanmail.net

운동의 항우울효과

인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실
박 선 철

Antidepressive Effects of Exercise

Seon-Cheol Park, MD, PhD
Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine,
Busan, Korea

Exercise is considered as one of the therapeutic options. In many major treatment guidelines for depression. In terms of the underlying neurobiological mechanisms, it has been suggested that the antidepressive effects of exercise can be explained by the increased hippocampal volume associated with an increased level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). However, there have been no significant effects of exercise on cognitive functions in depression. Exercise has been used based on substantial evidence in the context of its therapeutic efficacy in depression. In personalized medicine, various potential mediators for the relationship between exercise and depressive symptoms should be controlled. Since it has been consistently reported that exercise has no significant therapeutic effects on cognitive domains in depression, it is necessary that the efficacy of exercise on cognitive domains should be evaluated with rigorous methodology. Furthermore, it has been suggested that exercise has potentially positive effects in the prevention of depression. Despite the controversies regarding supporting evidence, it is concluded that exercise may be regarded as a "safe and broad-spectrum antidepressant" and used in the context of "prevention and treatment of depression."

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(2):139-144

KEY WORDS Antidepressive effects · Depression · Exercise · Prevention · Treatment.

서 론

우울증 환자에서 약 30%는 2가지 이상의 항우울제로 충분하게 치료했음에도 불구하고 관해에 도달하지 않는 치료 저항성에 해당한다.¹⁾ 2006년에 종료된 Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression 연구의 결과는 우울증의 정신 약물학적 치료에서 여전히 커다란 결점이 존재하고 있음을 시사하였고 우울증 치료의 황금기가 도래하는 것은 여전히 요원한 것임을 드러냈다.²⁾ 이러한 맥락에서 운동은 인지행동치료, 마음챙김, 경두개 자기 자극술 등과 함께 기존의 항우울제를 벗어나는 우울증의 치료방법인 동시에 과학적으로 근거화된 비약물 치료(drug-free treatments backed by science)로서 제안되었다. 이러한 내용은 미 타임지가 '항우울제에 반하여(anti-antidepressant)'라는 특집 기사를 마련하여 대중에게 알려지기도 하였다.³⁾ 여기에서 운동은 일상생활, 집안활동, 걷기 등을 포함하며 휴식에 비해 에너지 소비가 높은 모든 신체 활동을 의미한다.⁴⁾

또한, 영국보건임상연구원(National Institute for Health and Care Excellence) 진료지침은 진단기준을 만족하지 않는 우울 증상 혹은 경도 및 중등도 우울증 환자에게 구조화된 신체 활동을 적용해야 한다고 제안하였다. 이때, 구조화된 신체 활동은 유능한 실무자의 도움 아래에 적용되어야 하고 1세션을 45분에서 1시간 동안 진행하고 1주당 3세션 이상을 실시하고, 이것을 10주에서 14주 동안 지속하여야 한다고 기술하였다.⁵⁾ 네덜란드의 불안과 우울에 대한 다학제적 진료지침 개발에 대한 전문위원회(Working Group on Multidisciplinary Guideline Development for Anxiety and Depression)는 운동을 경도 우울증뿐만 아니라 첫 발병 및 재발성 중등도 우울증에 권고하였다.⁶⁾ 기분 및 불안 치료를 위한 캐나다의 네트워크(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments)는 운동을 경도 및 중등도 우울증에 1차 치료로서 권고하였고 중등도 및 고도 우울증에 2차의 보조치료로서 권고하였다.⁷⁾ 국내에서도 우울증 임상연구센터의 근거 중심 한국형 우울증 비약물학적 치료지침은 운동은 경도에

서 중등도 우울증에서 항우울제나 인지행동치료와 동등한 치료 효과를 나타내며 치료적 증재를 적용하지 않은 경우보다 효과가 뛰어나다고 높은 근거 수준과 함께 기술하기도 했다.⁸⁾ 한편, 미국정신의학회의 주요우울장애 진료지침(American Psychiatric Association's Guideline for major depressive disorder)은 “만약 경도 우울증 환자가 첫 증재 치료로서 수 주 동안 운동만을 시도하기를 희망한다면, 그것에 반하여 논쟁할 여지는 없다”고 다소 미묘한 뉘앙스로 기술한 바 있다.⁹⁾ 또한, 미국 예방서비스 전문위원회와 미국내과의사회(US Preventive Service and American College of Physicians)는 오직 인지행동치료와 제2세대 항우울제만을 우울증의 치료로서 고려할 수 있다고 결론을 지었으며 운동에 대해서는 언급을 하지 않았다.¹⁰⁾

즉, 운동의 항우울효과는 여전히 다수의 논란을 내포하고 있음에도 불구하고 그간의 축적된 근거를 바탕으로 종래 항우울제의 제한점에 대한 대안적 혹은 보조적 수단으로서 관심을 받고 있는 상황이다. 이에, 운동의 항우울효과를 신경생물학적 기전, 운동의 우울증 치료 효과(우울증에서 운동의 인지기능에 대한 치료 효과, 노인에서 운동의 우울증에 대한 치료 효과 포함), 운동의 우울증 예방 효과 등을 기술하고 논의하고자 한다.

운동의 항우울효과에 대한 신경생물학적 기전

운동의 항우울효과에 신경생물학적 기전은 내분비계 변화(베타-엔돌핀의 증가, 세로토닌 체계의 적응), 신경발달 증가[brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF) 수준의 증가], 항염증 작용(염증반응 지표의 감소, 항염증 지표의 증가), 항산화 작용(산화 반응 지표의 감소, 항산화 지표의 증가), 및 대뇌피질 활성화 및 구조의 변화 등으로 설명된다.¹¹⁾ 그 중에서도, 운동기반 우울증 치료(exercise-based treatments for depression)에서 전전두피질(prefrontal cortex), 전측대상회피질(anterior cingulate cortex), 해마(hippocampus), 뇌량(corpus callosum) 등이 구조적인 생물학적 지표로서 제안된다. 이것은 부피 변화(volumetric change) 연구를 통해 입증된 우울증과 연관된 구조물과, 운동의 긍정적 효과와 연관된 구조물에서 중복된 것을 통해 개념화한 것이다.¹²⁾ 운동의 항우울효과에 대한 기준은 아직 명료하게 모형화되지는 않았지만, 세포증식, 새로운 혈관의 생성, 신경전달물질의 발현, 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamo-pituitary-adrenal) 축의 활성화도 변화 등과 같은 하향성 효과가 관련되었을 것으로 추정된다.^{13,14)} 한편, 항우울제 치료는 해마, 전측대상회, 안와전두피질 부피의 증가, 백색질 통합성(white matter in-

tegrity)의 증가, 전두-변연 신경망에서 기능적인 역동성의 변화를 초래할 수 있다고 보고되었다. 운동과 항우울제는 유사한 분자생물학적 변화를 촉발하는 것이 아니라 뇌 구조의 일부 국소적인 변화를 공유하고 있다고 해석하는 것이 타당하다.¹⁵⁾ 따라서, 해마, 전측대상회 등 구조물의 부피 증가는 운동과 연관된 우울증의 감소를 매개한다고 추정할 수 있다.

운동의 항우울효과에 있어 근거가 기반된 증재 요인은 임상적 요인, 심리적 요인, 사회적 요인, 생물학적 요인(BDNF, tumor necrosis factor- α (이하 TNF- α))으로 구성된 조합이 제안된다.¹⁶⁾ 그중에서도, 유산소운동으로 인한 BDNF의 증가는 해마 위축을 개선하고 기억능력을 향상하고 우울감을 감소시키는 반면에, BDNF의 감소는 연령과 관련된 해마의 기능부전, 기억력 저하, 우울증의 위험도 증가와 연관된다고 알려져 있다.¹⁷⁾ 이러한 맥락에서 BDNF와 해마 부피 간 연관성은 우울증의 원인론과 운동으로 인한 변화에 공통적으로 보고되는데, 이를 통해 BDNF가 운동으로 인한 우울증의 구조적 생물학적 지표의 변화에 있어 가장 중요한 증재 요인일 것으로 추정할 수 있다.^{17,18)} 이러한 가정은 BDNF 경로의 활성화를 통해 운동이 우울 증상을 경감시키는 것을 입증한 동물모형을 통해 지지되기도 하였다.¹⁹⁻²¹⁾ 동물모형에서 운동은 해마의 형태학과 생리학에 명확하게 영향을 미친다고 입증되었다. 하지만, BDNF 체계의 변화가 운동이 해마에 미치는 영향을 어느 정도로 중재하는가에 대한 질문이 여전히 제기된다. 흥미롭게도, 동물모형에서 운동의 양은 해마 BDNF의 양과 정적으로 비례하는 결과가 보고되었는데, 이를 통해 운동과 BDNF 간 연관성을 용량-효과 관계(dose-response relationship)로 모형화할 수 있다.²²⁾ 또한, 운동은 tropomyosin-related kinase B(이하 trk B) 수용체의 발현을 증가시켜서 세포 신호전달(cell signaling)을 증가시킨다. 예를 들어, 알츠하이머병 형질전환 생쥐에서, apolipoprotein E(이하 APOE) 4 생쥐는 APOE e3 생쥐보다 trkB 수용체가 적게 발현되지만, 운동은 APOE e3 생쥐에서 보고되는 정도만큼 trkB 수용체의 발현을 증가시킨다.²³⁾ 또한, 사람을 대상으로 한 연구에서도 운동은 BDNF의 양을 증가시키는 것에 효율적인 것이라고 추정되었다.²⁴⁾ 이를 통해서, 운동은 특히 해마의 신경가소성을 증가시키는 것에 효과적이고 이 과정에서 BDNF가 핵심적인 역할을 담당할 것으로 상정할 수 있다.¹⁷⁾

운동은 뇌량의 슬부(genu)와 체부(body)에서의 부피 증가와도 연관성을 가지는데, 이것은 광범위하게 양반구간 소통(interhemispheric communication)을 향상시키는 것으로 알려져 있다. 이를 통해, 운동이 궁극적으로 백색질의 연결성을 향상시킬 것으로 추정된다. 운동은 또한 전측대상회-해마

간 소통에서 중추적인 역할을 담당하는 대상속(cingulum)의 통합성을 향상시킬 수 있을 것으로도 추정된다.¹²⁾

운동의 우울증에 대한 치료 효과

Kvam 등²⁵⁾은 2014년까지 출판된 논문에서 운동의 우울증에 대한 치료 효과를 검증한 23개의 무작위배정 대조군 연구(randomized controlled trial, 이하 RCT)에서의 977명 우울증 참여자의 결과를 합성하여, 고정효과모형(fixed effect model)을 통한 메타분석 결과를 보고하였는데 그 내용은 다음과 같다. 여기에서, 운동은 유산소 운동(걷기, 뛰기, 자전거)과 무산소 운동(저항운동, 강도운동, 역기운동)을 모두 포함하였으며, 심지어 항우울제와 함께 병용한 경우도 포함하였다. 첫째, 운동과 대조군의 비교에서(23개의 연구, 977명의 참여자) 운동은 유의한 수준의 효과로서 우울 증상을 더 많이 감소시켰으므로써($g=-0.68$, 95% confidence interval(이하 CI)=-0.92 to -0.44, $p<0.001$) 운동을 대조군에 비해 선호하게 하였다. 둘째, 추적관찰을 통한 운동과 대조군의 비교에서(7개의 연구, 348명의 참여자) 운동의 우울 증상에 대한 치료 효과는 대조군의 그것에 비해 차이가 크지 않았고 그 차이가 유의하지 않았다($g=-0.22$, 95% CI=-0.53 to 0.09, $p=0.16$). 셋째, 운동과 치료 중재를 하지 않은 경우의 비교에서(4개의 연구, 77명의 참여자) 운동은 치료 중재를 하지 않은 경우에 비해 우울 증상을 더 많이 감소시키고 유의한 수준의 효과를 나타내었다($g=-1.24$, 95% CI=-1.83 to -0.65, $p<0.001$). 넷째, 운동과 통상치료의 비교에서(4개의 연구, 180명의 참여자) 운동은 통상치료에 비해 우울 증상을 더 많이 감소시키고 유의한 수준의 효과를 나타내었다($g=-0.48$, 95% CI=-0.80 to -0.16, $p<0.001$). 다섯째, 운동과 심리학적 치료의 비교에서(3개의 연구, 79명의 참여자) 운동은 심리학적 치료에 비해 우울 증상의 감소가 크지 않았고 그 차이가 유의하지 않았다($g=-0.22$, 95% CI=-0.65 to 0.21, $p=0.31$). 여섯째, 운동과 항우울제의 비교에서(3개의 연구, 236명의 참여자) 운동과 항우울제는 우울 증상의 감소에서 그 차이가 유의하지 않았다($g=-0.08$, 95% CI=-0.33 to 0.18, $p=0.55$). 마지막으로, 운동과 항우울제의 병합요법과 항우울제의 단독요법의 비교에서(4개의 연구, 188명의 참여자) 운동과 항우울제의 병합요법과 항우울제의 단독요법은 우울 증상의 감소에서 그 차이가 유의하지 않았다($g=-0.50$, 95% CI=-1.10 to 0.11, $p=0.11$). 최종적으로, 운동은 다양한 대조군에 비해 우울증에 대해 효과적인 치료 중재로서 전통적인 치료방법에 대해 반응하지 않은 우울증 환자에게 대안적으로 적용해 볼 수 있다고 결론지었다. 하지만, 이 메타분석의 제한점은

최고도의 방법론적 질(methodological quality)을 담보하지 못했기에 결과의 해석에 어려움이 있는 것이고 이질성이 증등도부터 고도까지의 유의한 수준으로 평가된 것이었다. 이러한 맥락에서, 출판 비뮌(publishment bias)을 보정한 Schuch 등²⁶⁾의 메타분석 결과(25개 연구)도 운동이 대조군에 비해 유의한 수준의 효과로서 우울 증상을 더 많이 감소시켰다.

한편, 노인에서 운동의 우울증에 대한 효과를 연구결과는 다음과 같다. Schuch 등²⁷⁾은 60세 이상의 노인 우울증 환자를 대상으로 한 8개의 RCT(138명의 운동군 및 129명의 대조군) 결과를 종합하여 운동이 우울 증상의 감소에서 유의한 수준으로 효과가 있음을 보고하였다(standardized mean difference=-0.90, 95% CI=0.28-1.51, $p=0.04$).

그런데 운동이 우울증에 미치는 치료 효과의 메타분석 결과를 해석하고 임상적으로 적용함에 있어 간과할 수 없는 제한점이 있다. 우선, 운동에 대한 임상연구에서 방법론적 질이 불량하다는 것이다. 방법론적 단점 때문에 운동이 우울증 환자의 기분을 얼마나 향상하는지에 대해서는 여전히 불확실함에 머물러있다고 비판을 받기도 했다.²⁸⁾ 정신치료와 함께, 운동에 대한 임상연구에서 운동에 배정된 참가자는 자신이 운동 하고 있다는 것을 인식하고 있기 때문에 사실상 이중맹검이 이뤄지기가 어렵다. 운동에 배정된 참가자는 그 이득에 대한 기대를 하게 되기 때문에, 운동과 위약을 비교하는 연구에서 내적 타당성에 있어 제한점으로 작용할 수밖에 없다. 이러한 맥락에서 높은 수준의 방법론적 질을 담보하는 2개의 RCT는 운동이 우울증의 치료에서 항우울제나 인지행동치료의 효과에 상응하고 위약에 비해서는 우월한 치료 효과가 있다는 결과를 나타내었다.^{29,30)} 다음으로, 우울증에 대한 다양한 치료방법은 임상적 요인, 인구조학적 요인, 심리적인 요인, 생물학적 요인, 사회환경적 요인 등 다양한 중재 요인의 영향을 받을 수 있다.³¹⁻³⁴⁾ Schuch 등¹⁶⁾은 체계적 문헌고찰을 통해 운동과 우울증 간 연관성에 영향을 주는 잠재적인 중재 요인을 신체증상, 상태불안, 전반적인 기

Table 1. Moderators of response in exercise treatment for depression, proposed by Schuch et al.¹⁶⁾

	Specific moderator
Clinical factor	Somatic symptoms State anxiety Global functioning
Psychological factor	Life satisfaction Self-esteem
Social factor	Social support Marital status
Biological factor	Brain-derived neurotrophic factor* Tumor necrosis factor- α *

* : Serum level

증으로 구성된 임상적인 요인, 삶에 대한 만족, 자존감으로 구성된 심리적 요인, 사회적 지지, 결혼상태로 구성되는 인구학적 요인, BDNF, TNF- α 로 구성되는 생물학적 요인으로 구분하여 개념화하였다(표 1). 우울증의 치료적 선택으로서 운동을 적용할 때 맞춤 의학(personalized medicine)의 견지에서 이러한 잠재적인 중재 요인을 감안하는 구체적인 접근이 요구될 것이다.^{35,36} 또한, 운동의 항우울효과를 검증함에 있어 이러한 잠재적인 중재 요인의 영향을 효과적으로 보정하는 것이 요구된다고 할 수 있다.

우울증에서 운동의 인지기능에 대한 효과

운동은 BDNF 농도를 증가시켜 해마의 부피를 증가시킬 것으로 모형화되는 바(그림 1),^{17,18} 이론적으로는 운동이 우울증의 인지기능에도 긍정적인 효과를 유발할 것으로 추정할 수 있다. 하지만, 우울증에서 운동의 인지기능에 대한 효과는 논란의 여지가 있다. Brondino 등³⁷은 2016년까지 출판된 논문을 대상으로 우울증에서 운동의 인지기능에 대한 효과를 다룬 8개 RCT(637명 참가자)의 결과를 합성하여, 고정 효과모형을 통한 메타분석 결과를 보고하였다. 여기에서 운동은 유산소 운동과 무산소 운동 모두 포함하는 것으로 정의되었다. 그 내용은 다음과 같다. 그런데, 우울증에서 전반적인 인지기능($g=0.07$, 95% CI=-0.08 to 0.24, $p=0.36$)뿐만 아니라, 처리속도 영역($g=0.05$, 95% CI=-0.12 to 0.23, $p=0.53$), 주의/경계 영역($g=0.06$, 95% CI=-0.11 to 0.23, $p=0.50$), 작업기억 영역($g=-0.02$, 95% CI=-0.09 to 0.25, $p=0.38$), 언어적 학습/기억 영역($g=0.05$, 95% CI=-0.13 to 0.23, $p=0.60$), 추론/문제해결 영역($g=-0.07$, 95% CI=-0.26 to 0.12, $p=0.47$) 등 구체적인 인지영역에서도, 운동은 유의한 수준의 긍정적인 효과를 나타내지 않았다. 또한, 중재의 기간, 주당 세션의 숫자, 운동의 강도는 결과에 영향을 주지 않았다. Brondino 등³⁷은 인지기능 영역을 평가하기 위해 인지검사가 다양하게 사용되고 진단 및 증상 심각도에서 임상적인 이질성이 현저하기 때문에, 결과의 해석에 어려움이 있었다

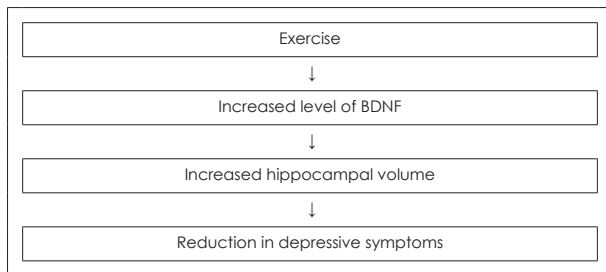


Fig. 1. Modeling for the associations among exercise, BDNF, and depression.^{17,18} BDNF : Brain-derived neurotrophic factor.

고 보고하였다. 또한, 메타분석에 포함된 연구의 대부분은 유산소 운동과 이완 대조군을 비교하였기 때문에, 긍정적인 효과가 거의 없었을 것으로 추정하기도 했다.

한 가지 주목할 만한 연구결과가 있는데, 그 내용은 다음과 같다. Hoffman 등³⁸은 유산소 운동은 위약과의 비교에서 유의한 수준의 우월한 효과는 없었지만, 반면에 sertraline과의 비교에서 집행기능 영역(선로잇기검사, 숫자기호대체검사 등)에서 유의한 수준의 우월한 효과가 있었다고 보고하였다. 한편, Greer 등³⁹은 주요우울장애 환자에게 중등도 혹은 고도 운동의 부가치료를 적용할 때 정신 운동속도, 시공간 기억, 집행기능 등 세부적인 인지영역이 호전되었음을 보고하였다. 반면에, 흥미롭게도, 경도 운동의 부가치료는 공간 작업기억, 패턴인식 기억과제 등 세부적인 인지영역이 악화되었음을 보고하였는데, 그 이유를 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)의 잠재적인 영향 때문일 것으로 추정하였다. 아마도 SSRI의 사용이 상당수 영역의 인지과제 수행을 향상시키지만, 언어 유창성과 작업기억의 저하와 연관되었을 가능성이 보고되었기에,⁴⁰ 그 추정이 가능했을 것으로 여겨진다.

따라서, 우울증에서 운동의 인지기능에 대한 효과성은 방법론적 제한점을 보완한 향후 연구가 요구된다. 먼저, 대부분의 임상연구가 인지기능을 2차 혹은 3차 결과로 다루었으므로, 향후 연구는 건실한 방법론을 적용하여 인지기능을 1차 결과로 다루어야 할 것으로 제안되었다. 다음으로, 대부분의 임상연구에서 운동이 유산소이든지 무산소이든지 간에, 대조군에 대한 설정으로 이완 요법을 적용하였다. 이때, 이완 요법과 인지기능 간 잠재적인 연관성을 배제할 수 없다는 제한점이 있다. 마지막으로, 다양한 약물치료가 운동과 인지기능 간 연관성에서 혼란 변인으로서 작용했을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서, 향후 연구는 약물치료의 잠재적인 효과를 보정할 수 있는 방법론의 적용이 요구된다고 할 수 있다.⁴¹

운동의 우울증에 대한 예방 효과

한편, 운동의 우울증에 대한 예방 효과에 있어서는 간접적인 연구방법을 통해 제안된 바 있다. Harvey 등⁴²은 노르웨이 노르트트렌델라그 지역에서 33908명의 건강한 성인으로 구성된 코호트를 대상으로 초기 운동상태와 전향적으로 11년 동안 추적 관찰한 이후의 우울 및 불안 증상의 발생 간 연관성을 보고하였다. 여기에서, 새로이 발생한 신체질환, 자율신경계 활성화의 변화, 사회적 지지의 낮은 수준 등을 초기 운동상태와 향후 우울 및 불안의 발생 간 연관성에 있어 잠재적인 혼란 변인으로 작용할 수 있는 이론적 위계모형을 적

용하여 그 영향을 보정하였다. 그 결과는 초기 운동상태와 향후 불안의 발생은 연관성을 지니지 않았지만, 향후 우울의 발생은 유의하게 감소시켰다. 즉, 운동을 통해 향후 우울증 발생의 12%를 감소시킬 것으로 추정하였다. 이 결과를 토대로, Simon⁴³⁾은 운동이 안전하고 중등도 효과가 있는 광범위 항우울제로 간주할 수 있으며, 우울증의 다양한 증증도에 대한 예방 및 치료에 효과가 있을 것으로 결론을 지었다. 또한, 이제는 정신과 의사가 우울증의 치료제로서 운동을 처방해야 하는가라고 제안하기도 하였다.

반면에, 기존의 논의방식은 역으로, 운동을 중단할 때 일반적으로 우울과 불안이 증가한다는 사실을 간과해서 안 될 것임이 제안된다. 이러한 결과는 최근 체계적 문헌고찰(23개의 연구, 689명의 참가자 중 385명의 운동 중단자)을 통해 보고된 바 있다.⁴⁴⁾ 활동성 제한과 우울 증상 간 연관성은 신체적 상태에 따라 이차적으로 발생한 활동이 제한되어 정신건강의 변화가 발생한 임상 집단에서 더 명료하게 보고된 바 있다.⁴⁵⁾ 운동중단이 임상 집단에서 정신건강에 부정적인 영향을 끼치는 중요한 요인으로 제안되므로, 정신 사회적 혹은 행동적 중재가 효과적으로 적용될 수 있을 것으로 기대된다.⁴⁶⁾

결 론

운동은 그간 저명한 우울증 진료지침에서 다양한 심각도의 우울증에 있어 1차 혹은 2차(보조) 치료로서 제안된 바 있다. 하지만, 미국정신의학회 등의 주요우울장애 진료지침은 조금은 미묘하게 다른 뉘앙스로 운동의 항우울효과에 대해 기술하고 있다. 한편, 운동의 항우울효과는 여러 가지 신경생물학적 기전이 제안되지만, 그중에서도 주로 BDNF의 증가와 연관된 해마 부피의 증가로 매개되는 것으로 추정된다. 운동의 항우울효과는 다수의 체계 문헌고찰 및 메타분석을 통해 입증되었지만, 연구방법론에서 이중맹검 설정의 어려움으로 인해 연구의 질을 담보하지 못한 제한점이 있었다. 그런데, 우울증에서 운동의 인지기능에 대한 긍정적인 효과는 아직 논란이 있는데, 이 역시도 연구방법론의 제한점으로 인해 그 결과의 해석에 어려움이 야기되기 때문으로 설명되기도 한다. 향후 이 분야의 연구는 보다 엄격하고 건실한 방법론을 통해 검증될 필요성이 제기된다. 마지막으로, 운동의 우울증에 대한 예방 효과는 대규모 코호트 연구나 운동중단 등의 간접적인 방법론을 통해 보고된 바 있다. 따라서, 이러한 결과는 운동이 안전하고 광범위한 항우울제로서의 잠재적인 가능성을 제안하고 우울증의 예방 및 치료에서 적용될 수 있는 가능성을 시사한다고 볼 수 있다.

중심 단어 : 항우울효과 · 우울증 · 운동 · 예방 · 치료.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 16:10-17.
- 2) Deakin J, O'Loughlin C. STAR*D: a summary and UK perspective. *J Psychopharmacol* 2009;23:605-612.
- 3) Papakostas G. 'At this point, any new treatment that makes it to the finish line is a huge win.' *Time* 2017;190:34-39.
- 4) Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD04366.
- 5) National Collaborating Centre for Mental Health and National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: The treatment and management of depression in adults (updated edition). Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists;2010.
- 6) Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, et al. Multidisciplinary guideline for depression: Guideline for the diagnosis, treatment, and counseling of adult patients with major depressive disorder. 3rd revision. Utrecht: Trimbos-instituut;2013.
- 7) Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 5. complementary and alternative medicine treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:576-587.
- 8) Park SC, Oh HS, Oh DH, Jung SA, Na KS, Lee HY, et al. Evidence-based, non-pharmacological treatment guideline for depression in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:12-22.
- 9) Cosgrove L, Shaughnessy AF, Wheeler EE, Austad KE, Kirsch I, Bursztajn HJ. The American Psychiatric Association's guideline for major depressive disorder: a commentary. *Psychother Psychosom* 2012;81:186-188.
- 10) Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;164:350-359.
- 11) Schuch FB, Deslandes AC, Stubbs B, Gosmann NP, Silva CT, Fleck MP. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: a systemic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;61:1-11.
- 12) Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;49:2-10.
- 13) Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 2007;10:1110-1115.
- 14) Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:173-192.
- 15) Singh MK, Gotlib IH. The neuroscience of depression: implications for assessment and intervention. *Behav Res Ther* 2014;62:60-73.
- 16) Schuch FB, Dunn AL, Kanitz AC, Delevatti RS, Fleck MP. Moderators of response in exercise treatment for depression: a systemic review. *J Affect Disord* 2016;20:40-49.
- 17) Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interaction between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 2012;18:82-97.
- 18) Erickson KI, Leckle RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging* 2014;35 Suppl 2:S20-S28.

- 19) Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci* 2013;17:525-544.
- 20) Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2000;101:305-312.
- 21) Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77:209-220.
- 22) Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004;20:2580-2590.
- 23) Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation* 2008;5:13.
- 24) Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young health men. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 7:119-132.
- 25) Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;202:67-86.
- 26) Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward FB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* 2016;77:42-51.
- 27) Schuch FB, Vancampfort D, Rosenbaum S, Richards J, Ward PB, Veronese N, et al. Exercise for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials adjusting for publication bias. *Rev Bras Psiquiatr* 2016;38:247-254.
- 28) Krogh J, Nordentoft M, Sterne JA, Lawlor DA. The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2011;72:529-538.
- 29) Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med* 2007;69:587-596.
- 30) Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Smith PJ, Hoffman BM, et al. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (understanding the prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1053-1063.
- 31) Button KS, Turner N, Campbell J, Kessler D, Kuyken W, Lewis G, et al. Moderators of response to cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care. *J Affect Disord* 2015;174:272-280.
- 32) Donker T, Batterham PJ, Warmerdam L, Bennett K, Bennett A, Cuijpers P, et al. Predictors and moderators of response to internet delivered interpersonal psychotherapy and cognitive behavior therapy for depression. *J Affect Disord* 2013;151:343-351.
- 33) Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med* 2013;11:132.
- 34) Papakostas GI, Fava M. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:439-451.
- 35) Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-751.
- 36) Wallace ML, Frank E, Kraemer HC. A novel approach for developing and interpreting treatment moderator profiles in randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1241-1247.
- 37) Brondino N, Rochetti M, Fusar-Poli L, Codrons E, Correale L, Vandoni M, et al. A systemic review of cognitive effects of exercise in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:285-295.
- 38) Hoffman BM, Blumenthal JA, Babyak MA, Smith PJ, Rogers SD, Doraiswamy PM, et al. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1344-1352.
- 39) Greer TL, Grannemann BD, Chansard M, Karim AI, Trivedi MH. Dose-dependent changes in cognitive function with exercise augmentation for major depression: results from the TREAD study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:248-256.
- 40) Wroolie TE, Williams KE, Keller J, Zappert LN, Shelton SD, Kenna HA, et al. Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:361-366.
- 41) Greer TL, Furman JL, Trivedi MH. Evaluation of the benefits of exercise on cognition in major depressive disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;49:19-25.
- 42) Harvey SB, Øverland S, Hatch SL, Weesely S, Mykletun A, Hotopf M. Exercise and the prevention of depression: results of the HUNT cohort study. *Am J Psychiatry* 2018;175:28-36.
- 43) Simon G. Should psychiatrists write the exercise prescription for depression? *Am J Psychiatry* 2018;175:2-3.
- 44) Weinstein AA, Koehmstedt C, Kop WJ. Mental health consequences of exercise withdrawal: a systemic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;49:11-18.
- 45) Mausbach BT, Chattillion EA, Moore RC, Roepke SK, Depp CA, Roesch S. Activity restriction and depression in medical patients and their caregivers: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2011;31:900-908.
- 46) Jacobson NS, Martell CR, Dimidjian S. Behavioral activation treatment for depression: returning to contextual roots. *Clin Psychol* 2001;8:255-270.