



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

주요우울장애 진단보조  
소프트웨어 의료기기의 유효성 분석

연세대학교 대학원  
의료기기산업학과  
김 인 영

주요우울장애 진단보조  
소프트웨어 의료기기의 유효성 분석

지도교수 석 정 호

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2022년 12월

연세대학교 대학원  
의료기기산업학과  
김 인 영

## 김인영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원            석 정 호            인

심사위원            정 영 철            인

심사위원            장 원 석            인

연세대학교 대학원

2022년 12월

## 감사의 글

석사과정과 학위논문을 마무리하며 이렇게 감사의 글을 쓰니 감회가 새롭습니다. 즐겁기도 했고 때로는 힘들기도 했던 지난 2년 동안의 시간에 많은 도움과 따뜻한 마음으로 다가와 주셨던 분들에게 전하고 싶은 마음을 짧은 감사의 글로 대신하고자 합니다.

무엇보다 지도교수님이신 ‘석정호’ 교수님께 진심으로 감사드립니다. 부족한 제자에게 학문에 대한 열정과 세심한 논리적 체계를 배울 수 있도록 아낌없이 격려해주시고 지도해주셔서 학위논문을 잘 마무리할 수 있었습니다. 그리고 좋은 논문이 될 수 있도록 세심하게 지도해주시고 조언해 주신 ‘정영철’ 교수님, ‘장원석’ 교수님께도 너무나 감사드립니다.

또한, 제가 직장과 학업을 병행할 수 있도록 응원해주신 우리 회사 ‘마인즈에이아이’ 직원분들께 감사드립니다. 특히, 김태정 부사장님, 김창현 전무님, 강영숙 부장님, 그리고 학위논문의 준비과정에 많은 도움을 주신 장수아 소장님께도 감사드립니다. 임상시험 동안 함께 고생한 동료이자 친구인 정새은에게도 고마움을 전합니다.

마지막으로 내 인생에서 가장 소중한 친구이자 조력자인 우리 가족! 지치고 힘들 때마다 활성 비타민이 되어주신 우리 아빠, 엄마, 오빠, 그리고 우리 집 강아지(새영)도 고맙고 사랑합니다. 지지와 응원에 보답하기 위해 앞으로도 학문과 연구에 정진하겠습니다.

2022년 12월 29일

김 인 영 올림

## 차 례

그림 차례 .....	iii
표 차례 .....	iv
국문 요약 .....	v
제1장 서 론 .....	1
1. 연구 배경 및 필요성 .....	1
2. 연구목적과 가설 .....	8
3. 용어의 정의 .....	9
4. 연구의 제한점 .....	9
제2장 이론적 배경 .....	10
1. 소프트웨어 의료기기와 유효성 개념 .....	10
2. 주요우울장애 진단보조 소프트웨어 의료기기의 유형과 실태 .....	14
3. 유효성 평가 대상 진단보조 소프트웨어 의료기기의 이해 .....	21
4. 선행연구 고찰 .....	28
제3장 연구방법 .....	39
1. 연구설계 .....	39
2. 연구방법 .....	40
3. 자료수집 및 분석방법 .....	42

제4장 연구결과 .....	43
1. 인구통계 변인, 심리지표, 심리단계별 비교분석 .....	43
2. 타액 호르몬 비교 .....	47
3. 심리지표, 타액 호르몬, 혈청 호르몬 간 상관관계 .....	48
4. PROVE 심리지표 및 임상가에 의한 분류집단 간 타액 호르몬 비교 .....	54
5. 임상연구대상자의 주요우울장애 종합 진단 결과 .....	56
제5장 고찰 .....	59
제6장 결론 및 제언 .....	60
1. 결론 .....	60
2. 제언 .....	61
참고 문헌 .....	62
ABSTRACT .....	71

## 그림 차례

[그림 1] 사망원인 순위 추이 .....	2
[그림 2] 국내 자살률 추이 .....	3
[그림 3] OECD 주요국 자살률, 우울감·우울증 유병률 .....	3
[그림 4] 건강보험 요양급여 등재 우울증상 평가척도 .....	15
[그림 5] 임상시험 제품의 프로그램 평가 항목 구성 요소 .....	22
[그림 6] 임상시험 제품의 우울증 분류평가 알고리즘 .....	23
[그림 7] Cotisol-DHEA 비율에 따른 스트레스 대응능력상태 평가 ...	27
[그림 8] 임상시험 진행 Flow Chart .....	41



## 표 차례

<표 1> 2020년 연령별 3대 사망원인 구성비 및 사망률 .....	4
<표 2> 성능 및 임상적 유효성 검증 항목의 용어 및 설명 .....	13
<표 3> 최근 5년(2017-2021년)우울증 진료 현황 .....	16
<표 4> 국내 디지털 정신건강관리 솔루션 현황 .....	19
<표 5> 국외 디지털 정신건강관리 솔루션 현황 .....	20
<표 6> 임상연구대상자의 인구통계학적 특성 분석 .....	44
<표 7> 임상연구대상자별 심리지표 유형의 차이 검증 .....	45
<표 8> 임상연구대상자별 PROVE 지표의 심리단계 분류 결과 .....	46
<표 9> 임상연구대상자의 타액 호르몬 부신 스트레스대응단계분포비교분석	47
<표 10> 심리지표와 타액 호르몬 수치와의 피어슨 상관계수 변인 .....	48
<표 11> 심리지표와 타액 호르몬 수치의 스피어만 상관계수 변인 .....	49
<표 12> 타액-혈청 호르몬간 코티솔 상관성 지수(피어슨 값) .....	50
<표 13> 타액-혈청 호르몬간 코티솔 상관성 지수(스피어만 값) .....	51
<표 14> 타액-혈청 호르몬간 DHEA 상관성 지수(피어슨 값) .....	52
<표 15> 타액-혈청 호르몬간 DHEA 상관성 지수(스피어만 값) .....	53
<표 16> PROVE 집단별 타액 호르몬 차이의 변량분석 .....	54
<표 17> 임상연구대상자 집단별 타액 호르몬 차이의 변량분석 .....	55
<표 18> 임상연구대상자의 마인즈 내비(Minds.NAVI) 종합결과 .....	56

## 국문 요약

# 주요우울장애 진단보조 소프트웨어 의료기기의 유효성 분석

최근 주요우울장애는 임상적 진단기준을 바탕으로 정신건강의학과 전문의의 면담을 통해 진단되고 있으나 과학적 근거와 객관성 측면에서 제한점이 많다. 임상적 진단의 객관성 한계를 보완하고 진단의 효율성을 높이기 위해 생체지표와 심리지표를 통합하여 진단하는 기술의 개발이 필요하다.

이러한 배경에서 이 연구는 임상연구대상자를 건강대조군과 주요우울장애군으로 분류하기 위해 개발된 진단보조 소프트웨어 의료기기의 유효성을 분석하는 것이다. 구체적으로 건강대조군과 주요우울장애로 진단받은 환자군을 모집하여 자가 설문 방식을 통해 수집된 심리지표와 타액 호르몬 분석을 통해 수집된 신체지표를 통합하여 자동알고리즘을 통해 도출된 진단보조 소프트웨어 의료기기 ‘마인즈 내비(Minds.NAVI)’의 최종 분류결과와 비교함으로써 주요우울장애 진단에 대한 민감도와 특이도를 통해 진단보조 의료기기로서의 유효성을 확인하는 것이 이 연구의 1차 목적이다. 이 연구의 부가적인 목적은 심리지표, 타액 호르몬 지표와 혈청 호르몬 지표 사이의 상관성을 분석하는 것이다.

이를 위한 연구가설은 다음과 같다. 첫째, 건강대조군과 주요우울장애 환자군은 심리지표에 대한 비교분석에서 유의한 차이가 있을 것이다. 둘째, 건강대조군과 주요우울장애 환자군의 신체지표인 타액 호르몬 농도는 차이가 있을

것이다. 셋째, 건강대조군과 주요우울장애 환자군의 심리지표, 타액 호르몬, 혈청 호르몬 사이에는 상관관계가 있을 것이다. 넷째, ‘마인즈 내비의 심리지표 및 신체지표를 기준으로 도출되는 임상연구대상자의 집단 분류결과는 건강대조군과 주요우울장애 환자군 사이에 유의한 차이가 있을 것이다. 다섯째, 심리지표와 타액 호르몬 신체지표 분석결과를 통합한 ‘마인즈 내비’의 종합 분류결과는 임상가의 진단과 민감도 및 특이도 측면에서 유의미한 유효성을 보일 것이다.

연구방법은 의료기기법 시행규칙에 따른 의료기기의 유효성을 확인하기 위해서 임상시험의 형식으로 설계하였다. 구체적으로 식약처 의료기기 임상계획 신청 승인(승인번호: 제1267호)을 인정받아 강남세브란스병원 (과제승인번호: 3-2021-0440)과 신촌세브란스병원(과제승인번호: 1-2021 -0085)에서 해당 병원 IRB의 승인을 받아 실시하였다.

임상연구대상자는 48명이었고, 이들을 대상으로 병원에 입원하여 온라인 설문방식을 사용하여 우울증상 및 정신건강 보호-취약요인 선별평가 도구(the PROtective and Vulnerable factors battEry test, 이하 PROVE)를 이용해 심리지표 자료를 수집하고, 타액 키트를 이용해 총 4회(취침 전, 기상 직후, 기상 후 30분, 기상 후 60분)에 걸쳐서 타액을 수집하고, 타액 수집이 종료된 후 2회(취침전, 기상 후 60분)에 걸쳐서 채혈을 실시하였다. 이렇게 채취한 타액 검체와 혈액 검체는 ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)방법을 이용하여 코티솔(Cortisol)과 디하이드로에피안드로스테론(Dehydroepiandrosteron, 이하 DHEA) 호르몬 농도분석을 진행하여, 이번 연구의 신체지표로 활용하였다. 자료분석은 연구목적과 연구가설의 검증에 적합한 통계기법, 즉 카이제곱 검증, 상관분석, 일원분산분석과 사후검증(Scheffe)을 적용하여 유의수준 5%에서 분석하였다.

연구 결과는 5개의 가설 검증별로 다음과 같이 확인되었다. 첫째, 임상연구 대상자는 총 48명이 모집되었으며, 이들은 건강대조군 13명과 주요우울장애환

자군(경증삽화/중등도삽화/중증삽화) 35명이었다. 인구통계학적 변인에 대한 비교결과 성별과 음주력에서 유의한 차이를 보였고, 4개 심리지표 및 PROVE 검사에 의한 심리단계 분류(정상/관심/경계/위험)의 분포 비교에 있어 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 확인되었다.

둘째, 정상대조군과 주요우울장애환자군의 타액 호르몬 농도를 활용한 신체지표 비교 분석에서는 타액 호르몬 단계별(정상N, 급성스트레스기A, 부신저항기R, 만성C) 분류 비교에서 통계적으로 유의미하지는 않았으나, 중등도 및 중증 삽화를 보이는 주요우울장애 환자군에서 부신기능에 의한 스트레스 대응 기능 이상을 보이는 비율이 증가되는 경향을 확인할 수 있었다.

셋째, 타액 호르몬 측정 방법이 임상적으로 유용한 분석방법임을 확인하기 위해서 기존에 사용되는 심리지표와 혈청 호르몬과의 상관성을 분석한 결과 타액 호르몬-혈청 호르몬 간, 심리지표와 타액 호르몬 간에 유의미한 상관관계가 확인되었다.

넷째, PROVE 심리지표 및 타액 호르몬 신체지표를 통합하여 분류한 ‘마인즈 내비’의 최종 분류 결과를 Green(양호), Yellow(전문가 면담 권장), Orange(전문가 면담 필수), Red(위험, 정신의학적 치료 필수)로 도출하여 임상가 진단결과와의 일치도를 분석한 결과 민감도는 100%, 특이도는 61.5%, 정확도는 89.6%로 확인되었다.

이상의 연구 결과는 다음과 같은 임상적 함의를 갖는다고 할 수 있다. 첫째, 마인즈 내비는 객관적인 신체지표를 심리지표와 함께 통합하여 임상가가 주요우울장애의 진단에 보조적으로 활용하는데 유용한 정서장애 진단보조 소프트웨어 의료기기로서의 의의가 있다. 둘째, 우울증상 및 자살위험성평가와 함께 이들에 영향을 미칠 수 있는 심리사회적 요인을 함께 평가함으로써 기존의 단면적 증상평가 도구들에 비해 다면적이고 통합적으로 우울증 환자의 증상 심각도와 예후에 대한 평가가 가능할 것이다. 셋째, 생체지표와 심리지표 통합분석을 통해 자동으로 환자의 상태를 분류할 수 있는 이 소프트웨어 의료

기기는 자살위험성이 높은 중증 주요우울장애 및 심리사회적 중재가 필요한 대상자를 선별하고 치료효과를 평가하는데 도움이 될 것이다.

---

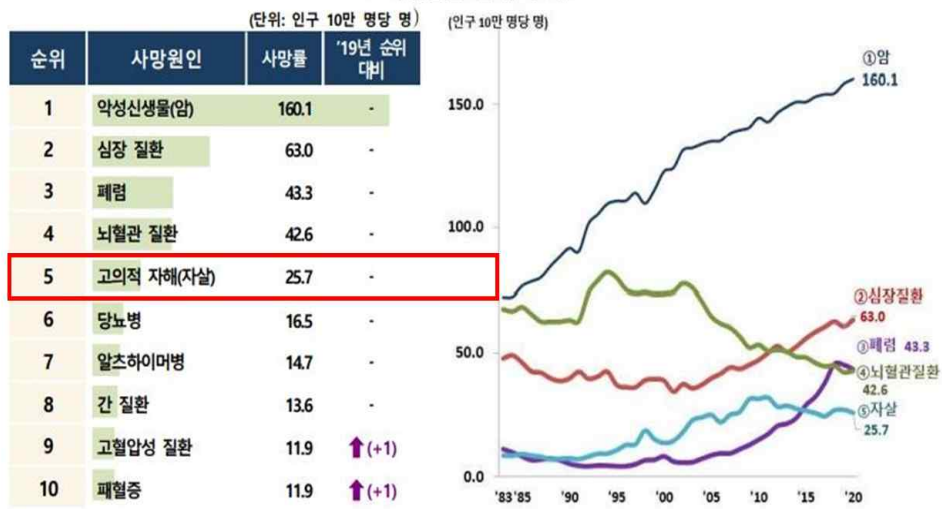
핵심되는 말 : 주요우울장애, 소프트웨어 의료기기, 임상시험, 유효성 분석

# 제1장 서론

## 1. 연구 배경 및 필요성

주요우울장애(Major depressive disorder, MDD)는 오늘날 성인들에서 10-20%의 유병률을 보이는 가장 흔한 정신장애중 하나이다.<sup>1)</sup> 주요우울장애는 우울함과 활동력 저하를 포함해 삶의 질을 떨어뜨리고 자살에 이르게 할 수 있는 주요 정신질환이다.<sup>2)</sup> 세계보건기구(WHO)의 발표에 따르면, 대유행 이전에는 주요우울장애 환자가 약 1억 9,300만명(인구 10만명당 2,471건)이었으며 COVID-19 팬데믹을 겪은 이후 2억 4,600만(인구 10만명 당 3,153명)으로 급증하였다. 이는 단 1년만에 주요우울장애 환자가 28% 증가했음을 나타낸다.<sup>3)</sup> 최근 한국의 상황은 2020년 OECD 통계를 보면(인구 10만명당) 한국이 우울증/우울감 유병률이 36.7%로 1위이며 지난 15년간 한국의 자살률이 OECD 1위를 유지하고 있는 실정이다.

한국의 자살률은 2020년도 통계기준 인구 10만명 당 24.6명으로 OECD 평균 11.3명의 2배 이상이다. 참고로 일본은 14.9명, 미국은 14.5명, 스웨덴은 11.4명, 덴마크는 9.5명, 터키는 2.6명 등. 한국에서는 덴마크보다 3배가 많은 36명이 매일 스스로 생을 마감하고 있다.<sup>4)</sup>



[그림1] 사망원인 순위 추이

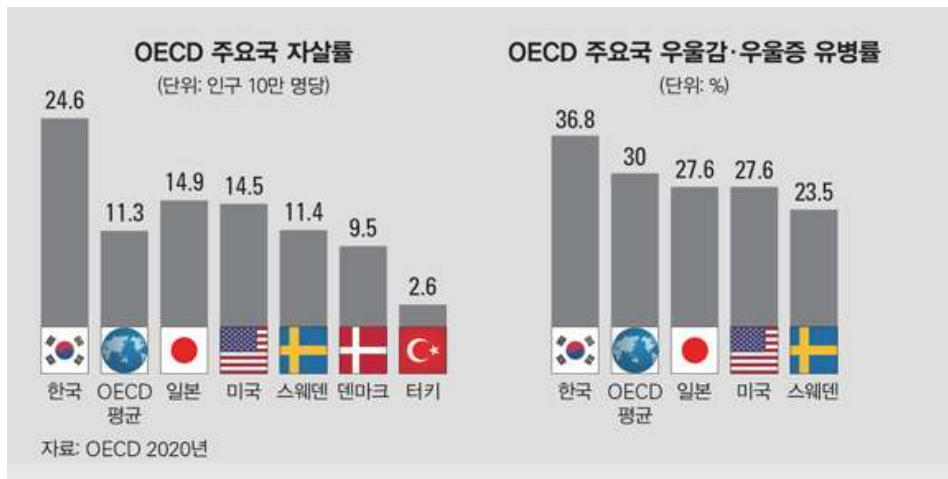
출처 : 통계청, 2020년 사망원인통계 결과

또한 2020년 통계청이 발표한 ‘사망원인통계 결과’를 보면 자살은 2020년 한국인의 사망 원인 중 5위를 차지하고 있다. 암, 심장 질환, 폐렴, 뇌 질환에 이어 전체 사망의 25.7% 비중을 차지하고 있다. 성별로 보면 남성의 사망 원인 5위이며, 여성에서는 8위를 차지하고 있다.



[그림 2] 국내 자살률 추이

출처 : 통계청, 2001-2020년 사망원인통계



[그림 3] OECD 주요국 자살률, 우울감·우울증 유병률

출처 : WHO, 2021 Mortality database



국내 자살률 추이를 보았을 때 2001년 14.4명, 2011년에는 31.7명까지 치솟았다가 2015년 26.5명, 2018년 26.6명, 2019년 26.9명, 2020년 24.6명을 보이고 있어 안정세를 유지하고 있는 것으로 보인다.

그러나 세부적으로 들여다 보면 10~30대에서 자살이 사망원인 1위를 모두 차지하고 있어 이 연령층에서의 자살이 큰 사회적 문제가 되고 있다.

<표 1> 2020년 연령별 3대 사망원인 구성비 및 사망률

(단위: %, 인구 10만 명당 명)

연령	1위			2위			3위		
	사망원인	구성비	사망률	사망원인	구성비	사망률	사망원인	구성비	사망률
0	출생전후기에 기원한 특정 병태	48.5	116.7	선천 기형, 변형 및 염색체 이상	17.1	41.1	영아돌연사 증후군	8.9	21.4
1~9	약성신생물	18.0	1.6	운수사고	8.0	0.7	가해(타살)	7.3	0.6
10~19	고의적자해(자살)	41.1	6.5	약성신생물	14.0	2.2	운수사고	12.9	2.0
20~29	고의적자해(자살)	54.4	21.7	약성신생물	10.2	4.1	운수사고	9.4	3.8
30~39	고의적자해(자살)	39.4	27.1	약성신생물	19.1	13.2	심장질환	6.0	4.1
40~49	약성신생물	28.3	39.8	고의적자해(자살)	20.8	29.2	간 질환	8.2	11.5
50~59	약성신생물	36.6	113.0	고의적자해(자살)	9.9	30.5	심장질환	8.5	26.2
60~69	약성신생물	42.4	270.6	심장질환	8.8	55.9	뇌혈관질환	6.1	38.9
70~79	약성신생물	35.7	677.5	심장질환	9.9	186.8	뇌혈관질환	7.5	142.9
80 이상	약성신생물	17.6	1,376.0	심장질환	12.4	971.5	폐렴	10.5	819.2

출처 : 통계청, 2020년 사망원인통계 결과

이러한 수치는 자살이 가져오는 개인 실존문제와 동시에 한국이라는 국가의 사회문제, 즉, 한국 사회의 마음 상태, 정신적 건강 상태를 드러내고 있다. 보건복지부가 지난 7월에 발표한 ‘코로나19 국민 정신건강 실태조사’ 2분기 결과에 따르면, 코로나19로 인해 우울감을 느끼는 비율이 심각한 수준인 것으로 나타났다. 특히 우울 위험군의 비율은 18.1%를 기록해, 코로나19가 발생하기 전 2019년과 비교했을 때보나 약 5.5배 늘어난 것으로 분석되고 있다. 실제로, 건강보험심사평가원의 의료통계정보에 따르면 2020년 우울증으로 병원 진료를 받은 환자 수는 402만1791명으로 전년(377만346명) 대비 6.7% 증가할 것으로 나타났다. 항우울제 시장 규모도 2017년부터 꾸준히 성장해왔으며, 2020년에는 전년 대비 33% 높은 증가폭을 기록해 우울증 치료제에 대한 국내 수요가 크게 늘어난 것을 보여주고 있다.

우울증은 임상 증상, 치료 반응, 유전학, 신경생물학, 그리고 임상적인 진행이 서로 다른 특성을 가지고 있기 때문에 진단 및 분류를 하는 것이 쉽지 않다. 우울증상에 기반한 4가지 아형들은 멜랑콜리아, 비전형, 불안형, 정신병적 우울증 총 4가지 아형으로 제시되어 왔다. 그중 멜랑콜리아는 현대적으로 내인성 우울증(endogenous depression)과 일치하는 부분이 많다.

현대 DSM-IV-TR 질병 분류에서는, 멜랑콜리아적 양상을 가진 우울증은 짧은 REM 잠복기(Rapid eye movement latency), 과도한 코르티솔 분비 그리고 다른 호르몬과 생물학적 변화가 있어 다른 우울증 아형들과 구분되는 특성을 가지고 있다는 증거들도 보고되고 있다<sup>5)</sup>

정신병적 양상과 멜랑콜리아 양상을 같이 보이는 우울장애는 고코르티솔혈증과 함께 시상하부-뇌하수체-부신 축이 과도한 반응을 보인다는 특징이 보고되기도 하였다<sup>6)</sup>

우울증은 다양한 임상적 양상을 보이며, 이를 아형으로 세부적으로 분류하고 일반화하려고 해도 어려운 점이 많다. 따라서 우울증의 다양한 증상군을 잘 평가하고 진단하는 것이 중요하고 볼 수 있다.<sup>7)</sup>

오늘날 주요우울장애의 생물학적 매커니즘을 밝히기 위한 많은 이론들이 개발되고 있으나 여전히 병인을 알 수 없는 실정이다.<sup>8)9)10)</sup> 가장 심각한 것은, 적절한 시기에 효과적인 치료가 이루어지지 않는다면 주요우울장애는 자살위험성을 증가할 수 있다는 것이다. 주요우울장애와 자살은 개인과 사회에 경제적 부담을 가져다주는 건강의 주요 위해요인이다.<sup>11)</sup> 2019년 기준 전 세계적으로 8명중 1명은 정신건강 이상을 가지고 있는 상태로 생활하고 있다.<sup>12)</sup> 또한 전 세계적으로 장애를 안고 산 수명별 상위 10대 원인을 확인해보면 우울장애와 불안장애는 각각 2위(5.6%)와 6위(3.4%)를 차지하였다.<sup>13)</sup> 조기진단과 적절한 치료는 주요우울장애 환자로 인한 사망률 및 사회경제적 부담을 감소시킬 수 있을 것이다. 그러나 다른 많은 정동 장애와 마찬가지로 MDD의 복잡한 병인과 개인의 병력에 기초한 임상적 판단의 한계로 인해 진단의 객관성이 부족할 수 있다. 따라서 과학적이고 객관적인 진단 방법이 더욱 필요하다. 이전 연구에서는 게놈, 후성유전학, 전사체 및 단백질 소스를 기반으로 주요우울장애와 관련된 바이오마커를 탐색하기도 하였다.<sup>14)</sup>

최근에는 Wearable device를 이용해서 우울증의 심각도를 측정하는 소프트웨어 의료기기 개발 연구<sup>15)</sup>, 기계학습 인공지능기술을 활용한 주요우울장애 진단을 위한 바이오마커 발굴 연구<sup>16)</sup> 등이 진행되고 있다.

신개발 의료기기 전망 분석 보고서(2020)에서는 전 세계적으로 신경·재활 분야의 의료기기의 개발이 활발히 이루어지고 있으며 편두통 및 불안, 우울증에 치료 목적으로 사용하고자 하는 제품들이 사용화 되고 있다. 기존 전통 의약품을 통해 치료가 어려웠던 분야인 중추신경계질환, 알츠하이머, 뇌 손상 장

에, 파킨슨, 우울증, 불안 등 신경질환에서 신경조절 자극 장치가 임상적으로 효과를 보임에 따라 상호 보완 차원의 관련 의료기기 시장이 확대되고 있다.

그러나 이는 치료에 국한된 의료기기로 우울증을 세부적으로 진단하는 의료기기의 연구와 개발은 아직 부족한 수준이다. 특히, 자살위험성이 높은 주요 우울장애를 진단하기 위한 소프트웨어 의료기기의 개발이 필요한 시점이다.

그동안 우울증 환자에 대한 임상 평가는 주로 심리사회학적 접근기법이 사용되었다. 타액 및 모발 신경내분비계 기능 분석, 유전학 및 후성유전학적 분석은 연구 차원에서 독자적이고 산발적으로 이루어지고 있을 뿐 우울증 진단에 적극적으로 활용되지 않고 있다. 하지만 최근 인체유래물 분석 기술의 발전으로 혈액뿐 아니라 타액, 모발 등을 통해서도 신경내분비계 기능변화를 측정할 수 있게 되었고 뇌영상, 신경면역학적 연구기법의 발견을 통해 심리학적 평가자료와 신경생물학적 검사자료의 통합분석을 통한 우울증의 신경생물학적 표지자인 바이오마커를 찾아낼 수 있는 단계에 도달하였다.<sup>17)</sup>

우울증 임상평가 및 진단을 위해서 심리사회학적 접근이 아닌 신경내분비학적 진단 접근이 주목받고 있고 이를 위한 시도들이 추진되고 있어 유효성을 과학적으로 확인하는 분석연구가 필요하다.

또한 우울증은 시대, 사회, 민족에 상관없이 비슷한 정도로 발생한다고 알려져 있으나 실제로 조사된 유병률, 발병률은 많은 차이를 보이는데 이는 아직도 우울증에 대한 진단, 기준 연구방법이 완전히 통일되지 않았기 때문이다.

## 2. 연구목적과 가설

이 연구의 목적은 임상연구대상자를 대상으로 자가설문방식으로 수집하여 분석한 심리지표와 타액 호르몬 분석을 이용한 신체지표를 통합하여 ‘건강’, ‘경계’, ‘주의’, ‘위험’의 네 가지 범주로 분류할 수 있는 주요우울장애 진단보조 소프트웨어 의료기기인 ‘마인즈 내비(Minds.NAVI)’의 유효성을 분석하는 것이었다. 구체적으로 ‘마인즈 내비’의 최종 분류 결과와 임상가가 진단한 건강대조군과 주요우울장애 진단군 사이의 민감도, 특이도, 정확도를 산출하여 주요우울장애 진단보조 소프트웨어 의료기기로서의 유효성을 확인하는 것이다. 이를 위한 연구가설은 다음과 같다.

첫째, 정상대조군과 주요우울장애 환자군은 인구통계학적 특성, 심리지표, 심리단계별 차이가 있을 것이다.

둘째, 건강대조군과 주요우울장애 환자군의 신체지표인 타액 호르몬 농도는 차이가 있을 것이다.

셋째, 건강대조군과 주요우울장애 환자군의 심리지표, 타액 호르몬, 혈청 호르몬 사이에는 상관관계가 있을 것이다.

넷째, ‘마인즈 내비’의 심리지표 및 신체지표를 기준으로 도출되는 임상연구대상자의 집단분류의 결과는 건강대조군과 주요우울장애 환자군 사이에 유의한 차이가 있을 것이다.

다섯째, 심리지표와 타액 호르몬 신체지표 분석결과를 통합한 ‘마인즈 내비’의 종합 분류의 결과는 임상가의 진단과 민감도 및 특이도 측면에서 유의미한 유효성을 보일 것이다.

### 3. 용어의 정의

이 연구의 주요 개념은 주요우울장애, 소프트웨어 의료기기, 진단보조 의료기기 유효성이었고 다음과 같이 조작적으로 정의하였다.

첫째, 주요우울장애는 임상심리사 또는 정신건강의학과 전문의가 정신질환의 진단 및 통계편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)에 근거하여 진단한 임상적 진단명이다.

둘째, 소프트웨어 의료기기는 ‘마인즈 내비’ 의료기기를 말한다.

셋째, 진단보조 의료기기의 유효성은 임상 연구대상자의 PROVE 심리단계, 타액 호르몬 스트레스 단계를 통합하여 ‘마인즈 내비’의 최종 진단 결과를 Green(정상), Yellow(전문가 면담 권장), Orange(전문가 면담 필수), Red(정신 의학적 치료 권유)로 도출되는 결과를 말한다.

### 4. 연구의 제한점

이 연구는 의료기기 중에서 하드웨어를 제외하고 소프트웨어 의료기기에 한정되며, 치료 목적이 아닌 진단보조 소프트웨어 의료기기의 기능을 가진 주요우울장애 진단보조를 위해 개발된 ‘마인즈 내비’ 의료기기로 한정하였다.

## 제2장 이론적 배경

### 1. 소프트웨어 의료기기와 유효성 개념

#### 가. 소프트웨어 의료기기의 개념

소프트웨어 의료기기란 의료기기에 해당하는 목적으로 사용하기 위해 소프트웨어 형태로 개발된 의료기기를 말하며 의료기기의 관점에서는 소프트웨어를 하나의 독립적인 의료기기로 인식할 수 있다. 또한 소프트웨어가 설치되는 환경이나 작동되는 형태 또는 작동에 필요한 조건 등을 고려하여 내장형 소프트웨어와 독립형 소프트웨어로 구분할 수 있다.

내장형 소프트웨어 의료기기는 특정 하드웨어 내에 종속적으로 설치되어 사용되는 의료기기 소프트웨어를 말한다. 이러한 내장형 소프트웨어는 제한적인 하드웨어 내부의 자원을 고려하여 개발되어야 하는 특성을 가지고 있다. 따라서 내장형 소프트웨어의 특성을 정확히 이해하기 위해서는 소프트웨어가 설치되는 정확한 하드웨어 내부환경 및 조건을 확인하여야 한다. 대표적인 예로 환자감시장치가 있으며 이러한 유형의 의료기기에는 해당 기기에서만 작동 가능한 소프트웨어가 설치된다.

독립형 소프트웨어 의료기기는 특정 하드웨어에 종속적이지 않으며 범용 하드웨어(예: 데스크탑 PC 등) 환경에 설치되어 사용되는 의료기기 소프트웨어를 말한다. 일반적으로 독립형 소프트웨어는 운영체제에 의해 구동되는 컴퓨팅 환경에 접합하도록 설계, 개발된다. 독립형 소프트웨어는 범용적인 하드

웨어 환경에서 구동되기 때문에 하드웨어적인 영향을 크게 받지 않는다. 따라서 독립형 소프트웨어의 특성을 정확히 이해하기 위해서는 소프트웨어가 설치되어 사용되는 범용적인 하드웨어 환경 및 조건에 대한 범위를 확인하여야 한다. 그리고 독립형 소프트웨어가 사용자에게 의해 설치되는 경우 설치에 대한 정확한 정보가 제공되어야 한다. 이러한 유형으로는 의료영상전송처리장치(PACS), 모바일 의료용 앱과 같은 형태의 의료기기 소프트웨어가 이에 해당할 수 있으며, 제품의 특성에 따라 설치, 삭제 및 변경이 용이하다.

#### 나. 소프트웨어 의료기기의 유효성

의료기기 소프트웨어의 측정, 분석, 진단 기능은 환자를 진단하는데, 보편적으로 사용되고 있다. 측정 기능의 경우 측정 항목, 측정 결과의 정확성과 신뢰성이 중요한 요소로 인식될 수 있다. 분석 기능의 경우 분석 지표, 분석에 적용된 원리와 분석 결과의 정확성 및 분석 시간 등이 중요한 요소로 인식될 수 있다. 그리고 진단 기능의 경우에는 반드시 임상적으로 유효한 결과를 제공한다는 것을 보증해야 한다.

의료기기는 환자나 의료인 등이 사용하기 전에 안전성과 유효성이 확보되어야 하며 의료기기 허가(인증) 신청하고자 하는 제품이 기허가(인증)받은 의료기기와 동등하지 않은 경우, 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시)에 따라 안전성과 유효성을 입증하는 방법으로 임상시험에 관한 자료 제출이 필요하다.

임상시험에 관한 자료는 의료기기의 임상적 유효성 확인을 위해 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조 첨부자료의 요건의 '12. 임상시험



에 관한 자료' 나목에 따라 임상시험방법, 임상결과, 임상평가의 기준을 고려한 자료이어야 한다.

다만, 질병을 진단 또는 관리하거나 예측하는 독립형 소프트웨어는 인체에 직접 접촉하지 않고 기존의 환자데이터 등을 이용하여 분석할 수 있는 등의 특성이 있어 전향적 임상연구방법 뿐만 아니라 후향적 임상연구 방법도 적용할 수 있다.

의료기기 허가를 위한 임상시험은 대상 적응증 환자를 새롭게 모집하여 실시하는 전향적 임상시험을 주로 하며 인공지능 기반 의료기기(소프트웨어)는 미리 확보된 신뢰성 있는 의료 데이터를 이용하여 평가하는 후향적 임상시험을 적용하는 것도 고려할 수 있다고 알려져 있다.

여기서 전향적 임상시험이란 연구하고자 하는 요인을 미리 설정한 후 일정 기간 변화를 추적하는 연구법으로 위험요소가 일으키는 변화를 관찰하는 임상시험이다.

후향적 임상시험은 연구대상자와 직접적으로 접촉하지 않으면서 이루어지는 연구로 피험자 모집 대신 이전의 진료 또는 임상시험을 통해 획득된 피험자의 의료 데이터(진료기록, 의료영상, 병리검사, 유전정보 등의 표본데이터)를 이용하여 의료기기의 안전성·유효성 검증을 위해 실시하는 임상시험이다.<sup>18)</sup>

진단을 목적으로 하는 소프트웨어 의료기기의 성능 및 임상적 유효성 검증은 민감도(Sensitivity), 특이도(Specificity), 양성 예측도(Positive Predictive Value), 음성 예측도(Negative Predictive Value), ROC(Receiver Operating Characteristic) Curve, AUC(Area Under the Curve) 등의 항목을 이용하여 제품의 진단에 대한 정확도를 확인할 수 있다.<sup>19)</sup>

<표 2> 성능 및 임상적 유효성 검증 항목의 용어 및 설명

용어	설명
민감도 (Sensitivity)	실제로 특정한 질병에 걸린 사람들 중에서 그 질병이 있다고 분류할 수 있는 확률
특이도 (Specificity)	실제로 특정한 질병이 없는 사람들 중에서 그 질병이 없다고 분류할 수 있는 확률
양성 예측도 (Positive Predictive Value)	특정한 특성을 갖고 있는 것으로 분류된 사람들 가운데 실제로 그 특성을 갖고 있는 사람이 차지하는 분률
음성 예측도 (Negative Predictive Value)	특정한 특성을 갖고 있지 않는 것으로 분류된 사람들 가운데 실제로 그 특성을 갖고 있지 않는 사람이 차지하는 분률
ROC (Receiver Operating Characteristic) Curve	진단검사 결과를 근거로 민감도와 위양성률 (1-특이도)를 이용하여 그린 그래프로, 양성 과 음성을 구분하는 진단의 성능을 평가할 수 있음
AUC (Area Under the Curve)	ROC Curve의 아래 면적으로 진단 정확도를 의미하고 0.5~1.0 사이의 값에서 1에 근접할 수록 이상적인 성능이라고 할 수 있음

출처 : 빅데이터 및 인공지능(AI) 기술이 적용된 의료기기의 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)

## 2. 주요우울장애 진단의 소프트웨어 의료기기의 유형과 실태

### 가. 주요우울장애 진단의 이해

주요우울장애는 기분의 저하뿐 아니라 수면 및 식욕과 같은 신체리듬의 변화, 인지기능의 저하, 정서처리 기능의 이상 등과 같은 다양한 증상과 징후를 보이는 임상 증후군이다.<sup>20)</sup> 우울증은 조기에 발견된다면 약물 및 심리치료의 효과가 높지만 조기 치료 개입이 없는 경우 증상이 장기간 지속될 수 있으며 급증하는 자살률의 주요 원인 중 상당한 비율을 차지하는 등 우울증은 재발이 잦고 만성화되기 쉬우며, 신체적 질환으로 이환될 가능성이 높고, 개인의 생명 유지에도 부정적인 영향을 미치는 정신질환으로 알려져 있다.

평가척도를 이용한 우울증상의 평가는 증상의 심각도 또는 종류를 의료진과 환자에게 수시로 제공하여 진료를 체계화하는데 도움을 준다. 의료진은 정신질환의 위험성을 조기에 선별하거나 질병의 심각도를 판단할 수 있다. 환자에게 증상의 목록을 제공하여 증상에 대한 이해를 높이고 자신의 증상을 다른 사람들과 비교해 객관적으로 바라볼 수 있는 기회를 통해 질병을 받아들이는데 도움을 줄 수도 있다. 하지만 환자들은 매우 다양한 의학적, 사회적, 문화적 환경에 처해 있으며, 평가 상황 또한 다양하다. 여기에 매우 다양한 임상양상을 보이는 우울증 자체의 특징으로 인해 목적에 따라 다른 척도가 필요할 수도 있다.<sup>21)</sup>

우울증의 정서, 인지, 신체적 특성은 그 양상이 개인마다 다르므로 선별 평가 도구의 경우 다양한 영역에서 나타나는 증상을 얼마나 광범위하게 측정할 수 있는지 여부가 중요하다. 기존의 우울증 평가도구가 주요우울장애의 핵

심 증상을 측정하지만, 그 진단기준을 모두 포함하면서 진단적 타당도가 확보된 경우는 소수에 그친다. 실제로 주요우울장애 환자가 DSM-5의 주요우울장애의 핵심 진단기준 9개를 모두 충족하는 경우는 3%에 불과하고, 대부분은 진단기준의 다양한 세부 조합으로 분포되어 있다. 주요우울장애의 진단이 관련 증상의 조합으로 이루어진다는 점을 고려하면, 우울증 환자의 집단내 이질성을 극복하기 위해서 주요우울장애의 핵심진단 기준을 전체적으로 평가할 수 있는 선별도구가 필요한 실정이다.<sup>22)</sup>

이름	평가형태	소요시간	평가방법	해석 및 비고
PHQ-9	자가	5분내	수준평가/절단점	절단점: 9점
GDS	자가/임상가	10분내	절단점	절단점: 18점
RRS	자가	10분내	정성평가	총점이 높을수록 반추적 반응 높음
CES-D	자가	5분내	수준평가	16점 이상부터 우울
HAM-D	임상가	20-30분	수준평가	8점 이상부터 우울

이름	평가형태	소요시간	평가방법	해석 및 비고
EPDS	자가	5분내	절단점	경미한 우울≥9, 주요우울증 의심≥12
AS	자가	10분내	AS:절단점 /AES:수준평가	AS:14점/AES점수가 높을수록 무감동 증상이 심함
IDS	자가/임상가	15-20분	절단점	절단점: IDS, QIDS(단축형)/자가,임상가에 따라 다름
BDI	자가	10분내	수준평가	14점 이상부터 경미한우울;BDI-1무료
BHS	자가	5-10분	수준평가	경도≥4, 중등도≥9, 고도≥14
QIDS	자가/임상가	5-7분	절단점	6점 이상부터 경미한 우울
CSDD	임상가	20분	절단점	절단점: 7점
HADS	자가	2-5분	절단점/수준평가	절단점:우울,불안 각각8점

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9(PHQ-9 우울척도); GDS, Geriatric depression scale(노인우울척도); RRS, Ruminative Response Scale(반추적 반응 척도); CES-D, The Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale(지역 사회 역할조사용 우울척도); HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression(해밀톤 우울검사); EPDS, Edinburgh Postnatal Depression Scale(에딘버그 산후우울척도); AS, Apathy Scale(무감동척도); IDS, Inventory of Depressive Symptomatology(우울증 증상 평가 척도); BDI, Beck Depression Scale(벡 우울 척도); BHS, Beck Hopelessness Scale(벡 무망감 척도); CSDD, Cornell Scale for Depression in Dementia(코넬 치매 우울 척도); HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale(병원 불안-우울 척도)

[그림 4] 건강보험 요양급여 등재 우울증상평가척도

출처 : 국민건강보험공단, 연구보고서 NHIMC-2021-PR-018.

## 나. 주요우울장애 진단과 의료기기의 유형과 실태

건강보험심사평가원이 발표한 ‘최근 5년(2017-2021년) 우울증과 불안장애 진료현황 분석’ 보도자료에 따르면 2021년 우울증 환자 수는 93만 3,481명이었으며 2017년 대비 35.1% 증가하였고 1인당 진료비는 56만 4,712원으로 2017년 대비 28.5% 증가하였다.

<표 3> 최근 5년(2017-2021년) 우울증 진료 현황

(단위: 명, 억원, 원, 일, %)

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년	증감률	
						연평균	'17년 대비 '21년
환자수	691,164	764,861	811,862	848,430	933,481	7.8	35.1
진료비	3,038	3,647	4,152	4,515	5,271	14.8	73.5
1인당 진료비	439,501	476,809	511,454	532,190	564,712	6.5	28.5
1인당 내원일수	8.51	8.66	8.86	9.11	9.29	2.2	9.2

출처 : 건강보험심사평가원(2022). 최근 5년(2017-2021년) 우울증과 불안장애 진료현황 분석 보도자료,

일반적으로 주요우울장애의 진단기준은 DSM-5에 따라 진단되고 있으며 병력청취 및 정신상태 검사를 통해 일반적으로 기본적인 증상, 생각, 느낌 및 행동 패턴에 대해서 묻고 시작 지점, 유발요인, 발명 이후 경과 및 치료과정 등, 증상의 심각도와 일상생활에 미치는 영향을 평가하게 된다. 또한 심리검사를 진행하여 환자 스스로 작성하는 자가보고척도와 함께, 숙련된 검사자와 진행하는 심리검사는 증상평가와 함께 환자가 가진 방어기제 및 내적자원의 평

가를 통해 치료계획을 수립하게 된다. 추가적으로 혈액검사 및 신체검사를 진행하여 우울장애와 신체 건강상태 간의 관련성 평가도 함께 진행한다.

우울증의 치료는 약물치료, 인지행동치료, 대인관계치료, 정신역동치료 등의 정신치료(심리치료)와 경두개자기자극술, 뉴로바이오피드백 등 뇌자극을 통한 신경기능조절치료 등 다양한 형태의 비약물적 치료방법들도 발전해 가고 있다.<sup>23)</sup>

최근 우리나라는 코로나19의 유행에 따라 한시적 비대면 의료가 허용되면서, 정신질환, 당뇨병, 만성심부전 등에서 비대면의료가 대면의료 만큼 효과적인 것으로 보고된 바가 있다.<sup>24)</sup>

정신건강을 위한 비대면 의료는 우울, 중독, 강박, 불면 등 정신과 진료에 효과적이며 경제적 측면에서도 비용 효과적인 것으로 분석되기도 해 코로나19 이후 정신건강 문제를 대응하는 수단으로써 활용성과 안전성에 대한 논의가 확대될 것으로 보여지고 있다.

또한 코로나 블루(Covid-19-Blue)와 같은 이슈와 함께 정신건강서비스에 대한 수요가 증가하면서 다양한 비대면 심리지원 서비스를 추진하고 있으며, 정신건강 대책을 마련하고 있다.

보건복지부는 비대면 맞춤형 심리지원 앱 서비스를 개발하여 제공하고, 전국민 정신건강 증진을 위한 ‘온국민 마음건강 종합 대책(21.1)’에 따라 동네의원을 활용하여 정신과적 문제를 조기 발견, 전문 진료를 받을 수 있도록 ‘마음건강의원 시범사업’의 추진 계획을 발표한 바 있다.<sup>25)</sup>

전 세계 우울증 스크리닝 시장은 2021년 Databridge가 발표한 결과에 따르면 2028년까지 14,328 bilion USD로 증가(CAGR 5.11%)할 것으로 기대되고 있다.

미국과 호주의 경우, 코로나19의 발생 후 자가격리 등으로 정신건강 치료의 접근성이 제한되자, 지속적인 치료를 제공하기 위해 원격 정신건강 진료를 전면적으로 허용하고 공공의료보험인 메디케어에 포함되도록 조치하였다.<sup>26)27)</sup>

북유럽은 인구 고령화와 인구 밀도가 낮은 지역의 복지를 위해 코로나19가 유행하기 이전부터 ‘Healthcare and care through distance-spanning solutions(VOPD)’사업을 시작했으며, 덴마크, 노르웨이, 아이슬란드에서는 해당 사업범위 내에 원격 정신건강서비스를 도입하고 비대면 치료의 효과성을 입증해가고 있다.

국내외의 대표적인 디지털 정신건강관리 솔루션을 살펴보면 대부분 스트레스 불안, 우울을 해소하기 위해 명상, 수면, 운동 등의 처방을 앱 또는 웹 등을 활용하여 맞춤형 온라인 비대면 서비스로 제공하거나, 비침습적 처치나 전기자극을 통해 증상의 감소나 개선을 유도하는 장치와 기기 등을 오프라인 프로그램을 연계하거나 결합한 형태로 제공하고 있다.

<표 4> 국내 디지털 정신건강관리 솔루션 현황

제품명(형태)	기업	분야	서비스	의료기기 허가여부	품목허가번호
마인드인(SW)	메타헬스케어	스트레스 집중력	정신생리학적 이론(VER) 기반 신체 미세 움직임(모바일 카메라) 분석 심리상태 검사 집중력 개선을 위한 영양 테라피 연계 서비스	×	-
마인드카페(SW)	아토머스	심리진단	진단평가 기반 심리상담/코칭/그룹 프로그램 익명 심리상담 커뮤니티(SNS) 운영 공인 자격 전문가 풀 구성 및 온/오프라인 심리상담 서비스	×	-
옵니핏(SW/HW)	옵니씨앤에스	스트레스	생체신호(뇌파/맥파) 측정 및 분석 기반 두뇌훈련/호흡훈련/스트레스 완화/힐링 처방 프로그램	○	제인 16-4837 호
MINDD SCAN(SW)	와이브레인	우울증	뇌파 신호 측정 및 기록 등 뇌상태 진단 시스템	○	제인 21-5036 호
마인들링(SW)	포티파이	불안, 분노 등	온라인 사용자 데이터 기반 스트레스 패턴 검사 및 맞춤 코칭 솔루션	×	-
트로스트(SW)	휴마트컴퍼니	우울, 스트레스	비대면, 익명 심리상담(B2C/B2B)서비스 24시간 심리상담 서비스 머신러닝 분석 모델 기반 사용자 감정 측정 및 치료	×	-



<표 5> 국외 디지털 정신건강관리 솔루션 현황

제품명(형태)	기업	분야	서비스
Calm(SW)	Calm	긴장, 불안, 스트레스 감소, 수면의 질	명상 및 호흡 코칭 스트레스, 불안 감소를 위한 신체운동 창의력 및 정신건강 증진
Ginger(SW)	Ginger	불안, 정동 장애, 수면 장애 등	실시간 코칭 및 개인 맞춤형 케어플랜(주제별 행동 요법 콘텐츠 및 활동) 정신과 전문의 원격진료 및 처방
TrackStar(SW)	Neuronetics	우울증	클라우드 기반 환자치료 데이터 관리 시스템
Psious VR Headset(HW)	Psious	중독성 질환, 우울증, 불안, 강박장애 등	환자 생리반응 측정 센서 연동

### 3. 유효성 평가 대상 진단보조 소프트웨어 의료기기의 이해

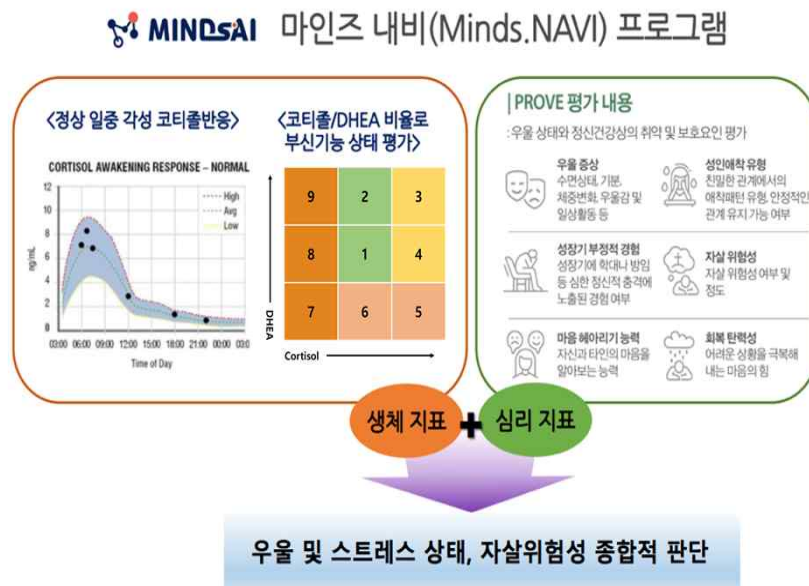
#### 가. 임상시험 제품의 이해

이 연구에서 유효성 검증에 사용하기 위해 개발한 기술은 정신건강 분야에서 심리지표(자기보고식 설문평가)와 생체지표(타액 호르몬) 데이터 분석을 통해 정신건강전문가가 자살위험성과 치료필요성에 대한 판단을 내릴 때 도움을 줄 수 있는 소프트웨어 솔루션이다.

구체적으로는 정신건강관련 심리지표 추출을 위한 설문평가도구인 PROVE 검사(이주열, 최선우, 장수아 et al, 2021)를 통해 수집되는 심리지표와 타액 내의 호르몬 분석을 통해 수집되는 부신의 스트레스 대응능력관련 생체지표를 통합하여 의료인이 자살위험성이 높은 중증 우울증의 진단 및 맞춤형 치료계획을 세우고 진행하는데 도움을 줄 수 있는 심리평가소프트웨어[E06050.01(2)]이다. 자살위험성과 연관된 우울증의 취약요인과 보호요인의 균형 정도 및 호르몬 분석을 통한 신체의 스트레스 대응능력 상태 (예: 급성 스트레스 상태 또는 만성적 스트레스로 인한 대응능력 소진상태 등을 종합적으로 평가하여 다양한 특성을 가진 우울증 환자집단 안에서 자살위험성이 높은 우울증 환자를 과학적으로 선별 진단해 낼 수 있도록 돕는 진단보조 정신건강 평가솔루션이다.

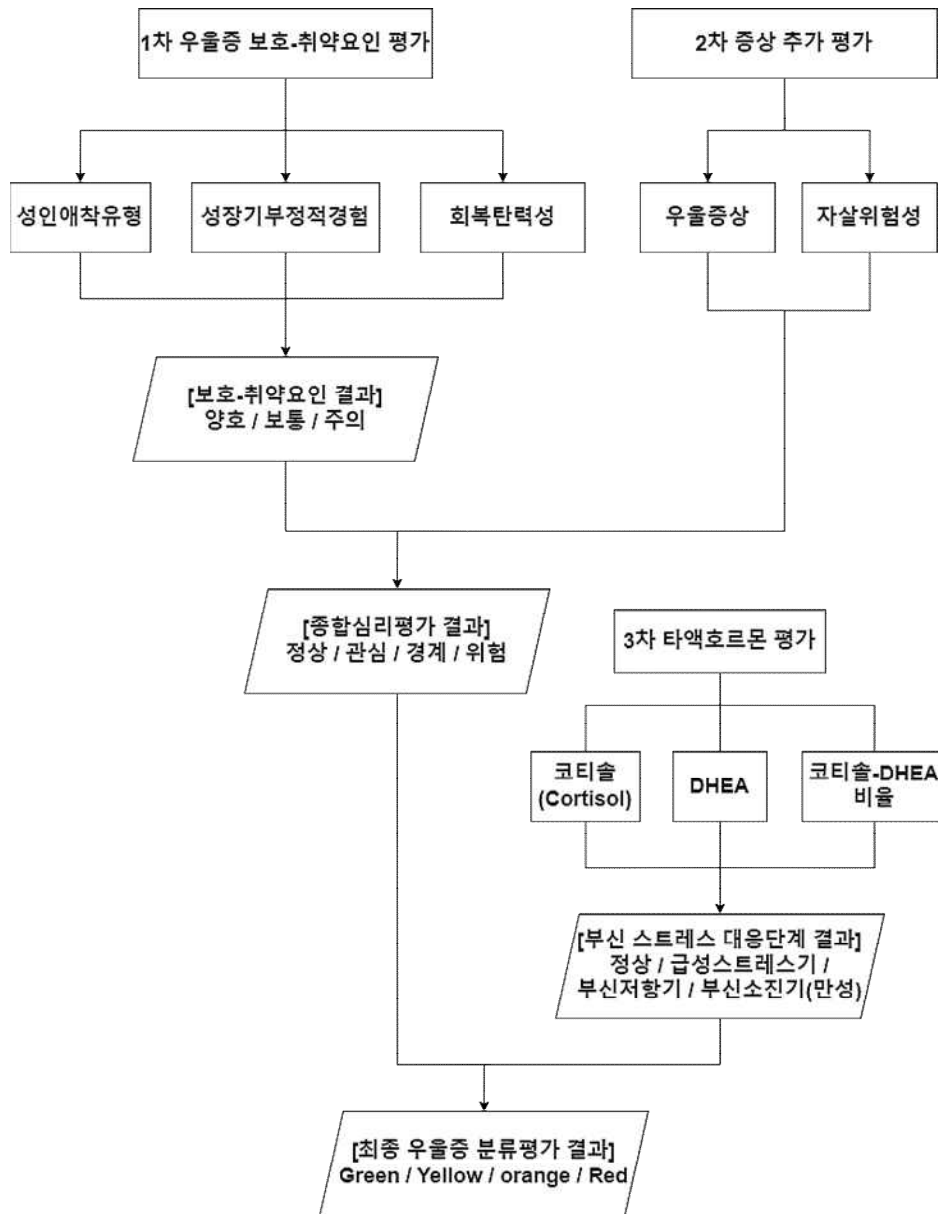
## 나. 임상시험 제품의 작동원리

임상시험 제품의 개발기술은 3단계의 진단분류 절차를 거쳐 우울증 상태를 평가하고 있다. 우울증상 및 정신건강 보호-취약요인 선별평가 도구인 the PROtective and Vulnerable factors battEry test(이하 PROVE)를 통해 1-2차 평가를 진행하여 종합심리평가 결과를 도출한다. 이후 3차 타액 호르몬 평가 결과를 바탕으로 최종 마인즈 내비(Minds.NAVI) 종합 우울증 진단 결과를 4단계(Green, Yellow, Orange, Red)로 제시한다.



[그림 5] 임상시험 제품의 프로그램 평가 항목 구성 요소

출처 : 마인즈 내비(Minds.NAVI) 제품소개서(2021)



[그림 6] 임상시험 제품의 우울증 분류평가 알고리즘

1차 평가는 우울증 보호-취약요인 중 성인애착유형, 성장기부정적 경험, 회복탄력성 결과에 가중치를 부여한 후 통합분석을 진행하여 양호, 보통, 주의 3 단계로 분류하게 된다. 2차 평가는 1차 평가 결과에 따라 우울증상, 자살위험성 평가를 진행하여 1차 평가 결과와 통합하여 최종 심리평가 결과를 양호, 관심, 경계, 위험 4단계로 분류하게 된다. 3차 평가는 최종 심리평가 결과와 객관적인 생체신호인 타액 호르몬 분석결과를 통합하여 종합결과 제안을 4단계(양호Green-주기적관찰/관심Yellow-정신건강전문가면담 권장/경계Orange-정신건강전문가면담필수/위험Red-정신의학적치료 필수)로 제시하게 된다.

## 1) 우울증상 및 정신건강 보호-취약요인 선별평가를 위한 배터리 평가도구

### 가) 성인애착유형

성인애착유형(Adult Attachment Type Section in PROVE, 이하 PROVE-AAT)은 성인애착을 평가하는 영역으로, 현재 자신이 맺고 있는 친밀하고 가까운 관계를 바탕으로 응답한다. 애착불안과 애착회피 2가지 하위척도로 구성되어 있는데, 애착불안은 애착 대상에 지나치게 몰두하거나, 거절, 버림받는 것을 두려워하는 정도를 평정하며, 애착회피는 상대와 가까워지고 친밀해지는 것을 꺼리고 불편해하는 수준을 평정한다. 애착불안과 애착회피 총점의 범위는 각각 9-63점이며, 점수가 높을수록 애착 관계에서 불안해하거나 회피하는 정도가 심한 것을 의미한다.

### 나) 성장기 부정적 경험 영역

성장기 부정적 경험 영역(Adverse Childhood Experience Section in PROVE, 이하 PROVE-ACE)은 성장기에 경험한 학대나 방임, 따돌림과 같은

부정적 경험을 평가하는 영역이다. 총 52문항, 6개의 하위 요인으로 구성되어 있으며, 아동기나 청소년기에 경험한 경험을 바탕으로 응답하게 되며, 점수가 높을수록 성장기에 경험한 부정적 경험이 많고 그 강도가 심각함을 의미한다.

#### 다) 우울증상 영역

우울증상 영역(Depressive Symptomatology Section in PROVE, 이하 PROVE-DS)은 우울증상의 심각도를 평가하는 영역으로, 총 15문항이며 수면 상태, 기분, 체중변화, 우울감 및 임상활동 등에 대해 응답하게 된다. 총점의 범위는 0-48점이며, 총점이 높을수록 우울증상의 심각성이 높음을 시사한다.

#### 라) 자살위험성 영역

자살위험성 영역(Suicide Risk Section in PROVE, 이하 PROVE-SR)은 자살에 관한 생각은 나의 의지와는 무관하게 일어나는 경우가 많으므로, 자살 충동이 있는지, 또 있다면 얼마나 위험한 정도인지 파악할 수 있는 척도이다. 총 6문항으로 구성되어 있으며 총 점의 범위는 0-20점이며, 총점을 바탕으로 자살위험성이 낮은 집단, 중등도 집단, 높은 집단을 구분하게 된다.<sup>28)</sup>

#### 마) 회복탄력성

회복탄력성(Resilience)은 우울과 자살에 대한 취약성을 감소시키는 심리적 특성으로, 어려운 상황에서도 이를 극복하고 이겨낼 수 있는 힘을 말한다. 회복 탄력성이 높으면 고통스러운 상황에서도 빠르게 회복할 수 있고, 문제가 생겨도 유연하게 대처할 수 있다.<sup>29)</sup>

## 2) 타액 호르몬 평가

일반적으로 스트레스 호르몬으로 불리는 코르티솔은 스트레스를 받을 때 분비량이 증가한다. 코르티솔은 혈압을 유지하고 전해질의 균형을 도우며, 에너지 저장을 촉진하는 호르몬이다. 급성 스트레스에 반응하여 분비되는 일종의 스트레스 호르몬인데, 스트레스에 대항하는 신체에 필요한 에너지를 공급해 주는 역할을 한다. 즉, 코르티솔 수치가 높다는 것은 스트레스가 그만큼 많다는 것을 의미한다.

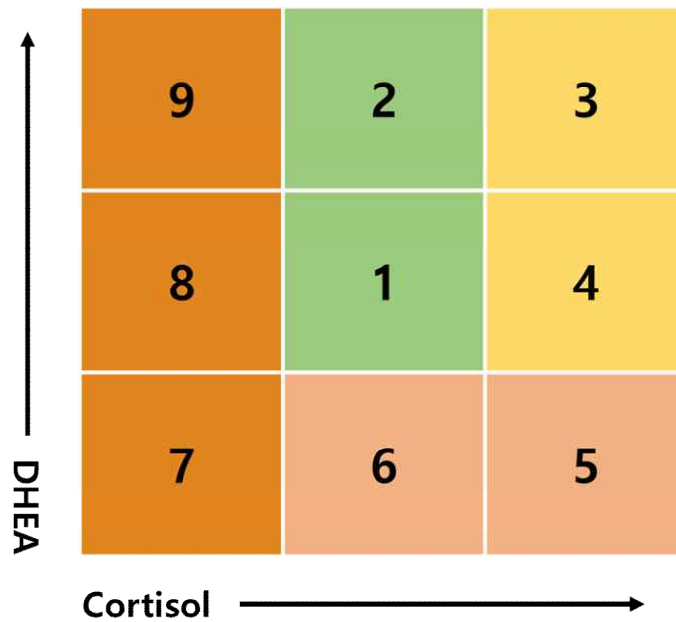
우울증을 비롯한 정신질환과 연관된 시상하부-뇌하수체 부신 축(HPA axis)의 기능 이상을 반영할 수 있는 생체신호로 각성기 코르티솔 반응(Cortisol Awakening Response, 이하 CAR)은 기상 직후 급격히 증가하는 코르티솔 분비 반응으로 정의되며, 기상 직후, 기상 후 30분, 기상 후 60분의 코르티솔 수치를 통해 분석할 수 있음이 기존 연구를 통해 확인되었다.<sup>30)</sup>

또한 CAR의 패턴은 해마와 편도, 전전두엽 등 스트레스 반응과 정서 조절에 중요한 영역이 모두 관련하는 것으로 알려져 있어 우울증 환자에서 자살위험성이 높은 환자들의 아형을 구분하는 중요한 바이오마커가 될 가능성이 높음을 확인하였다.<sup>31)</sup>

코르티솔 각성 반응(CAR)과 야간 코르티솔 수치가 부신 피질 활성의 지수를 건 강한 대상에서 연구하여 한국인에서 CAR에 대한 Reference Range를 제시하여 한국인의 스트레스 관련 부신내분비계의 기능을 평가할 수 있는 기초자료가 확보되었다.<sup>32)</sup>

타액 호르몬 평가 알고리즘은 한국인 스트레스 관련 부신내분비계의 기능 평가 기초자료를 바탕으로 설계되었다. 이를 바탕으로 Corisol-DHEA 비율로

스트레스 대응 능력 상태 평가를 진행 크기는 정상단계, 급성기 스트레스 단계, 부신 저항단계, 부신피로단계(만성 스트레스) 4단계로 평가하고 세부적으로는 1-9단계로 나누어 평가를 진행할 수 있다. 구체적으로 1단계와 2단계는 정상부신기능 상태이다. 3단계는 급성기 스트레스 단계이고, 4단계는 지속되는 급성기 스트레스 단계, 5단계는 1차 부신 저항단계, 6단계는 2차 부신 저항단계이다. 7단계, 8단계, 9단계는 부신기능 소진단계(만성 스트레스)로 분류된다.



[그림 7] Cortisol-DHEA 비율에 따른 스트레스 대응 능력 상태 평가



## 4. 선행연구 고찰

### 가. 의료기기 임상시험

의료기기 임상시험은 「의료기기법 시행규칙」에 명시되어 있다. 의료기기 임상시험 관리기준 제2호 가목에 따르면 “의료기기의 안전성과 유효성”을 증명하기 위하여 “사람을 대상”으로 시험하거나 연구하는 것을 말한다.

의료기기 임상시험의 종류는 「의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정」 제2조(정의) 2항을 보면 주체와 목적에 따라 다음과 같이 나누어진다.

주체가 누구인가에 따라 연구자 임상시험, 의뢰자 임상시험으로 나뉘어진다. 연구자 임상시험이란 임상시험자가 허가되지 않은 의료기기의 안전성·유효성 또는 이미 허가(신고)된 의료기기의 허가(신고)되지 않은 새로운 성능 및 사용목적 등에 대한 안전성·유효성을 연구하기 위하여 의뢰자 없이 독자적으로 수행하는 임상시험을 말한다. 의뢰자 임상시험은 회사 등 의뢰자가 기획하여 임상시험자에게 의뢰하는 임상시험이다.

목적에 따라서는 탐색 임상시험과 확증 임상시험으로 나뉘어진다. 탐색 임상시험은 의료기기의 초기 안전성 및 유효성 정보 수집, 후속 임상시험의 설계, 평가항목, 평가방법의 근거 제공 등의 목적으로 실시되는 임상시험으로 소수의 대상자를 대상으로 비교적 단시간에 걸쳐 실시되는 초기 임상시험을 말한다. 확증 임상시험이란 임상시험용 의료기기의 구체적 사용 목적에 대한 안전성 및 유효성의 확증적 근거를 수집하기 위해 설계·실시되는 임상시험으로 통계적으로 유의한 수의 대상자를 대상으로 실시하는 임상시험을 말한다.<sup>33)</sup>

임상시험을 진행하기 위해서는 임상시험승인계획서 작성이 우선적으로 필

요하며, 개발 시 가장 중요한 요소는 임상시험을 통해 보고자 하는 목적 설정이다. 목적을 분명하게 설정하여 임상시험승인계획서 개발 후 1차적으로 임상시험심사위원회(IRB)의 검토 및 승인을 받는다. 임상시험심사위원회(IRB)는 임상연구에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위해 기관 내 독립적으로 설치한 상설위원회로서 임상연구의 연구계획서 또는 변경계획서를 검토한다. 임상시험심사위원회(IRB)의 승인이 완료되면 2차적으로 식약청의 검토 및 승인을 받게 된다. 임상시험심사위원회가 임상연구의 윤리성에 더 큰 목적을 갖는다면 식약청은 품목의 안전성·유효성 입증에 위한 설계의 타당성 및 제품의 성능입증 등에 더 큰 목적을 둔다.

계획서상의 1, 2차 목적을 위해 설정된 피험자의 수 및 시험기간의 타당성과 임상시험 전 수행했던 비임상시험 자료 등을 검토하여 사람에 대한 임상시험 전 충분한 안전성을 확보했는지도 검토하게 된다. 식약청으로부터 임상시험계획서 승인을 받으면 비로소 임상시험을 수행할 수 있다. 임상시험이 종료되면 결과보고서를 작성하여 품목허가 구비서류와 함께 식약청에 제출하면 최종 검토 후 품목허가를 득해 시판을 하게 된다.<sup>34)</sup>

## 나. 의료기기 유효성 평가

### 1) 진단 의료기기 유효성 평가 진행 중인 연구

식품의약품안전처 임상시험승인 현황은 임상시험 승인 일자, 의료기기의 품목명, 임상시험 제목, 임상시험실시기관의 정보만 공개되어 있기 때문에 선정기준, 제외기준, 중재, 임상시험 평가변수 등의 실제 임상시험설계에 관한 사항을 조사하는데 한계가 있다. 따라서, 국내에서 진행되고 있는 임상시험 설계 요약정보가 등록되어 있는 ‘임상연구정보서비스’를 이용하여 ‘유효성 검증’과 ‘의료기기’ 검색어로 각각 127건과 25건의 결과 중 진단 의료기기에 해당하는 4개의 사례를 분석하였다.

A사례는 혈뇨환자의 소변에서 추출한 DNA에서 메틸화된 유전자 (mePENK)의 특정부위를 실시간 중합효소연쇄반응법으로 측정하여 정성적으로 방광암 (병기 Ta high-grade 및 T1-T4)을 진단하기 위한 체외진단의료기기 “EarlyTect® Bladder Cancer”의 임상적 민감도 및 특이도를 평가하는 것을 목적으로 한 다기관, 단일눈가림 및 전향적 확증 임상적 성능시험이다.

평가 항목은 ① NMP22 검사 대비 EarlyTect® Bladder Cancer의 임상적 민감도, 특이도를 비교 ② 요세포 검사 대비 EarlyTect® Bladder Cancer의 임상적 민감도, 특이도를 비교한다.

B사례는 대장암 고위험군에 속한 사람의 분변 DNA에서 메틸화된 신데칸-2 유전자 (meSDC2)의 특정부위를 실시간 중합효소연쇄반응법으로 측정하여 대장암을 조기 진단하기 위한 체외진단의료기기 “EarlyTect® CRC”의 임상적 민감도 및 특이도를 평가하기 위한 다기관, 단일눈가림 및 전향적 확증 임상

적 성능시험이다.

대장암 고위험군의 분변에서 추출한 DNA를 사용하여 임상적 성능시험용 의료기기 EarlyTect® CRC의 meSDC2 검사를 통해 참고표준인 대장내시경 및 조직 확진 결과와 비교하여 임상적 민감도 및 특이도를 분석하고 분변잠혈 검사 결과와의 비열등성을 평가하였다.

C사례는 뇌 CT영상을 이용하여 의료진의 뇌출혈 발생 여부 및 발생 위치 진단을 보조하는 소프트웨어 ‘SKH-BCH-001{의료영상진단보조소프트웨어 [A26430.13(3)]}’의 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위 후향적, 교차설계, 우월성, 확증 임상시험이다.

임상시험방법은 9인의 영상 판독자를 대상으로 AI 활용시, AI 미 활용시 정확도를 관찰하며 AI 활용시 정확도 개선효과를 검증하고자 하였다.

D사례는 망막 촬영 기반 심혈관 위험평가 의료기기 S/W “DrNoon for CVD”의 유효성 검증을 하는 단일기관, 후향적, 확증 임상시험이다.

주요결과변수는 망막 촬영기반 저위험군을 기준으로 중등도, 위험군, 고위험군에 대해 산출되는 위험비 경향을 평가하고자 하였다. 조결과변수로는 관상동맥, 석회화지수, 경동맥 내중막두께, 상완-발목 맥파속도 변수에 대한 저위험군 대비 중등도 또는 고위험군의 위험비를 평가하고자 하였고 두 번째 보조결과변수로는 망막 촬영기반 3개 위험군과 석회화지수 3개 위험군 간의 심혈관 위험 계층화 성능을 비교하고자 한다.

## 2) 진단 의료기기 유효성 평가 선행 연구

진단 의료기기 유효성 평가와 관련된 선행연구는 휴대용 의료용 의료기기의 평가 연구와 휴대용자가진단기기 임상유효성 평가 등을 고찰하였다.

### 가) 무선전송기반의 휴대용 의료기기의 설계 및 평가

시험대상은 20대 이상의 성인 남녀 일반인 40명을 대상으로 연세대학교 세브란스 가정의학과에서 시험되었다. 병원용 의료기기(12유도 심전계)와 휴대용 심전계를 비교하여 데이터의 임상적 유효성에 대하여 연구하였다. 시험군은 남녀 성비와 연령분포는 고려하지 않았으며 정상인을 대상으로 선정하여 데이터를 획득하였다.

시험자는 먼저 병원용 ECG를 데이터를 측정하고, 휴대용 심전계 데이터를 측정하였다. 휴대용 심전계는 비전문의료인이 사용하기 위해 의도된 기기이나, 데이터의 정확도와 신뢰도를 확인하기 위해 전문의의 도움을 받아 실행하였으며 측정된 1인의 데이터를 3인의 의료인이 각각 관찰하여 데이터 해석의 정확도를 높였다. 기존 검사인 12유도 심전도 중 가장 유사한 흉부유도와 비교하였을 때 측정률이 90%이고 10%이상 차이가 나지 않으면 열등하지 않다고 가정하는 비열등 검정으로 5% 신뢰구간으로 통계적 검정력 80%에서 결과를 측정하였다.

휴대용 심전계의 데이터를 병원용 심전계의 데이터와 비교하여 유사한 lead가 있는지를 확인하였고, 데이터를 이용하여 부정맥 등 질환의 여부를 유추할 수 있는가 하는 질환 관찰용으로 사용될 수 있는지를 확인하였다.

시험 결과 휴대용 심전계의 데이터는 부정맥을 판독하는데 있어 120개의 사례 중 102개의 사례에서 부분적으로 사용 가능하다고 판정되어 85%의 신뢰도를 가졌다. 비열등성 검정에서는 85%는 기존의 병원기기보다 성능은 떨어지지만, 임상적으로는 유효하다는 것을 의미한다. 그러나 측정된 데이터에서 T-pulse가 역전되어 나타나거나 P-pulse가 나타나지 않는 등의 문제점이 제시되어 정확도 면에서 약 77%가 오류를 포함하고 있다고 판단되었다. 그럼에도 불구하고 부정맥 질환 여부 유추시 심장 박동의 규칙성이나 속도로 인하여 문제가 되는 부정맥 질환에 진단을 위한 관찰용으로 사용에는 도움이 될 것으로 판단된다고 연구 결과를 밝혔다.<sup>35)</sup>

#### 나) 콧물을 이용한 알레르기 비염 바이오마커 검증 및 휴대용자가진단기기 임상유효성 평가

본 연구 보고서에서는 알레르기 비염에서 진단 유효성이 있다고 밝혀진 바이오 마커 Tryptase, ECP, Clara cell protein16 등을 동시에 측정할 수 있는 진단기기를 개발하여 알레르기 비염의 진단과 모니터링을 가능하게 하였다.

유효성 평가는 민감도, 특이도를 기반으로 설계하였다. 임상연구대상자는 알레르기 비염 환자 29명과 10명의 대조군 콧물을 수집하여 전처리 자동화장치 유효성 평가와 자가진단용 swab형 콧물 채취기 시작품의 유효성 평가를 시행하였다.

유의한 바이오마커 4종의 여러 조합을 이용한 임상적 유효성 검증에서 Trrptase or CCC16/albumin을 이용하였을 때 민감도 90.7%와 특이도 64.3%를 보여서 알레르기비염 진단에 임상적 유효성을 확인하였다고 밝혔다.<sup>36)</sup>

## 다. 우울증 진단도구 유효성 평가

우울증 진단도구의 유효성 평가 연구동향 및 평가방법에 대해 알아보기 위해 ‘우울증 진단 자가설문척도 및 임상가 평가 척도, 우울증 진단을 위한 바이오마커에 관한 연구논문을 관련 주제어로 검색한 연구사례를 확인하였다.

### 1) 우울증 진단 자가설문척도 및 임상가 평가 척도 유효성 평가연구

이 연구의 사례는 주요우울장애 환자의 자살시도 위험도를 평가하기 위한 Beck Scale for Surside Ideation(BSI)과 Beck Hopeness Scale(BHS)의 유용성을 검토한 연구를 기반으로 하였다.

연구는 주요우울장애 환자 87명을 대상으로 실시하였으며, 연구대상자들을 자살 시도 이력에 따라 현재 자살시도자, 과거 자살 시도자, 비시도자 세 그룹으로 분류하였다. 이후 BSI와 BHS 자가설문을 실시하였고 관찰자 설문척도(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D)를 통해 연구 대상자의 우울증상의 심각성을 평가하였다. 각 그룹은 인구 사회학적 특성들에 대한 빈도와 백분율 평균과 표준편차를 구하고 임상평가 척도 간의 연관성은 상관분석을 통해 살펴보았다. 현재 자살 시도군, 과거 자살 시도군, 비시도군의 임상평가 척도 점수를 비교했을 때 BSI 총점과 BHS 총점은 현재 자살 시도군과 과거 자살 시도군 모두에서 비시도군에 비해 유의하게 높았으나, 현재 자살 시도군과 과거 자살 시도군 사이의 차이가 없었다. HAM-D 총점은 과거 자살 시도군과 비시도군에 비해 현재 자살 시도군에서 유의하게 높았고, 과거 자살 시도군과 비시도군 사이의 차이는 없었다. 연구 결과에서는 자가보고식 설문

척도인 BSI와 BHS가 주요우울장애 환자의 현재 자살 위험성을 식별할 수 있는 능력이 제한적일 수 있음을 시사하였다.<sup>37)</sup>

## 2) 우울증 진단을 위한 바이오마커 연구

우울증의 발병 및 존재 가능성에 대해 예측하고 증상 정도에 따른 심각도 계층화, 약물 치료 등의 개입에 대한 반응을 예측 또는 추적하는데 우울증 바이오마커 발견은 신경정신의학적 분야에서 중요한 역할을 할 것이다. 이에 따른 우울증 진단 바이오마커 연구 동향을 확인하였다. 상세한 결과는 다음과 같았다.

첫 번째 연구에서는 전두엽 피질의 사후 샘플 분석에서 건강대조군과 비교하여 주요우울장애 환자의 여러 microRNA의 상당한 하향 조절을 보여준 연구가 있었다.<sup>38)</sup>

둘째, 약물이 없는 주요우울장애 환자를 대상으로 선택적으로 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 에스시탈로프람의 12주 과정의 효과를 평가하는 종적 연구에서 치료군 전혈샘플에서 30개의 microRNA 발현에 영향을 끼쳤으며 그 중 28개는 상향 조절되고 2개는 하향 조절되었다.<sup>39)</sup>

셋째, Brian-derived neuritrophic factor(BDNF)는 신경성장에 관여하는 인자로서 BDNF 유전자(gene)에 의해 발현된다. 뇌 중에서도 특히 해마(hippocampus)와 대뇌피질(cerebral cortex)에 다량으로 존재하지만 뇌를 제외한 다른 조직 폐(lung), 심장(heart), 골격근(skeletal muscle), 망막(retina) 신장(kidney), 전립선(prostate), 혈액(blood)등에도 존재한다.<sup>40),41),42),43)</sup> 2009년에는 사람의 타액(Saliva)에도 존재한다는 연구결과도 보고되었다.<sup>44)</sup>



2013년 한 연구에서는 miR-132 및 miR-182가 BDNF의 발현을 조절한다는 연구결과를 보여주었다. 그런 다음 그들은 이러한 microRNA의 혈청 수준이 건강대조군에 비해 약을 복용하지 않은 주요우울장애 환자에서 유의하게 높았으며 이는 낮은 혈청 BDNF 수준과 관련이 있음을 보여주었다. 그들은 또한 Self-Rating Depression Scale로 평가한 임상 점수가 microRNA 수준과 유의한 상관관계가 있음을 관찰하였다.<sup>45)</sup>

2014년의 연구에서는 약물치료를 받지 않은 주요우울장애 환자와 대조군을 비교하여 5개의 microRNA의 상향조절을 관찰하였다. 저자는 이 5개의 microRNA의 상향 조절이 ROAUC 0.64, 민감도 54.35% 및 특이도 79.01%로 우울증 상태를 예측한다고 말했다.<sup>46)</sup>

넷째, 신경성장인자에 대한 연구 중 Vascular endothelial growth factor(VEGF)는 혈관내피세포의 분열과 생존에 관여하여 혈관생성을 조절한다고 알려져 있다.<sup>47)</sup> VEGF는 뇌에서도 발현되며 신경 보호효과와 신경 발생 효과를 나타낸다.<sup>48)49)</sup> 우울증의 병태생리학에서 역할을 할 수 있고 또한 항우울제 효과의 매개체 역할을 할 수 있다는 증거가 증가하고 있는 혈관신생 촉진 인자이다.<sup>50)</sup> 만성적인 스트레스는 해마의 VEGF 수준을 낮추며,<sup>51)</sup> 항우울제를 투여했을 경우에는 반대로 해마에서의 VEGF농도가 증가한다는 연구결과도 있었다.<sup>52)</sup>

한 연구는 건강대조군과 비교하여 약물 치료를 받지 않은 주요우울장애 환자군에서 VEGF의 백혈구 mRNA 수준의 증가된 발현을 보고하기도 했다.<sup>53)</sup>

섬유아세포성장인자(Fibroblast growth facotr, 이하 FGF)는 섬유아세포를 자극하여 강한 증식성을 유도하는 성장인자로 3건의 사후 연구에서 건강대조군과 비교하여 주요우울장애 환자의 배외측 전두엽 피질, 전대상피질, 고관절

및 청반에서 여러 FGF 전사체(FGF1, FGFR1, FGF2, FGFR2, FGFR3)의 조절 이상 발현이 발현되었음을 보고하였다.<sup>54)55)56)</sup>

다섯째, 신경 염증관련 표지자에 관한 연구이다. 큰 포식세포(macrophage)가 활성화되면 염증과 관련된 pro-inflammatory cytokines이 분비된다. 많은 연구를 통해 주요우울장애가 면역기능의 변화 및 면역체계의 활성화와 수반되어 발병한다는 사실이 보고되었다.<sup>57)58)</sup>

Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )의 수용체가 결여된 돌연변이 생쥐를 사용한 실험에서 항우울 효과를 입증할 수 있는 행동양식이 나타난다는 연구가 보고되었다.<sup>59)</sup>

또한, 주요우울장애를 가지고 있는 환자의 혈청(serum)에 TNF- $\alpha$ 와 interleukin-6 (IL-6)의 수준이 높게 유지된다고 하는 연구도 있다.<sup>60)61)</sup>

일곱째, 호르몬 표지자에 관한 연구이다. 우울증은 HPA axis(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)의 변화를 유발하여 코르티코트로핀 분비호르몬(corticotrophin-releasing hormon, CRH)의 분비가 증가되고 코티솔(Cortisol)의 수준을 향상시킨다.<sup>62)</sup>

우울증 환자는 HPA 축의 한 지점 또는 여러 지점에서 병원성 기능 장애로 인해 비정상적인 기준선 코티솔 수치와 스트레스 상황에 대한 코티솔 반응을 특징으로 하는 비정상적인 HPA 축 활동을 보인다.<sup>63)64)</sup>

우울증 환자의 혈장 CRF 수치 상승을 보고한 두 가지 연구가 있었다. 중증 우울증, 경증/중등도 우울증 및 기분부전 장애 환자와 대조군 사이의 발현을 비교한 연구에서 CRF 수치는 모든 환자에서 더 높았지만 다른 환자 그룹에 비해 중증 우울증 환자에서 유의하게 증가하였다.<sup>65)</sup>

다른 연구에서는 dexamethasone 억제 테스트(DST)는 CRF 수치가 대조군

에서 유의하게 감소했지만 우울증 환자에서는 그렇지 않은 것으로 나타났다.<sup>66)</sup> 이 결과는 환자군과 대조군 모두에서 코티솔 수치가 감소했음에도 불구하고 발생하였다.

## 제3장 연구방법

### 1. 연구설계

연구는 주요우울장애 환자를 대상으로 우울증 취약요인-보호요인 평가 및 타액 호르몬 분석을 통한 바이오마커 기반 심리평가소프트웨어 [E06050.01(2)]의 유효성 및 안전성 평가의 목적으로 다기관, 건강대조군 비교, 연구자 주도 탐색임상 시험으로 디자인되었다.

식약처 의료기기 임상계획신청 승인(승인번호: 제 1267 호)이 완료되었으며 강남세브란스병원(과제승인번호: 3-2021-0440)과 신촌세브란스병원(과제승인번호: 1-2021-0085)에서 해당 병원 IRB의 승인을 받아 실시하였다.

피험자수는 임상시험군으로 주요우울장애(경도/중등도/중증) 환자군 50명(중도탈락율 20% 포함), 건강대조군은 주요우울장애 또는 다른 정신질환이 없는 대상자로 25명(중도탈락율 20% 포함)로 설계하였다.

임상연구대상자는 병원에 입원하여 온라인 설문지를 이용해 심리평가설문을 진행한다. 이후 타액키트를 이용해 총 4회의 타액수집을 진행한다.{입원당 일 밤 9시에 1회, 다음날 기상 후 3회(기상 직후, 기상 후 30분, 기상 후 60분 각 1회씩)}, 채혈은 밤 9시 타액채취 후 기상 후 1시간 타액채취 종료 후 시점에 총 2회의 채혈을 진행하였다.

혈액검체는 3000rpm에 10분간 centrifuge 후 혈청만 분리하여 채취한 타액 검체와 함께 ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)방법을 이용하여

스트레스반응 호르몬 농도분석을 진행한다. 우울증 진단 의료기기는 심리평가 설문지와 타액-혈액 간의 호르몬 농도 분석 간의 상관성을 비교하여 임상적 유효성 검증을 진행하였다.

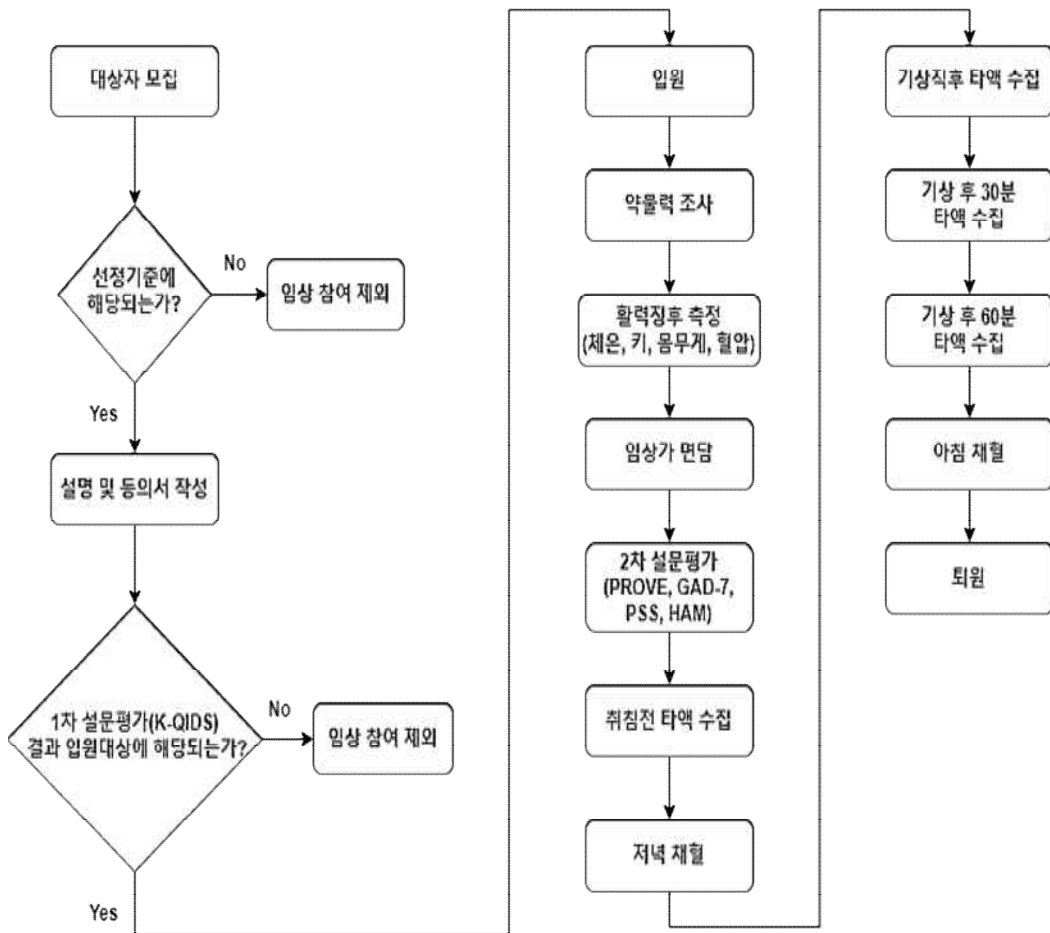
## 2. 연구방법

강남세브란스병원 및 신촌세브란스병원의 모집공고 및 외래진료를 통해 대상자를 모집하고 연구진과 시간 조율하여 내원하게 된다. 연구책임자(또는 연구책임자가 위임한 의사)는 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명한 후 문서로서 동의를 받는다. 서면 동의 취득은 어떠한 임상시험과정보다도 앞서 이루어져야 하며 동의서는 대상자가 직접 서명 및 날짜를 기입하는 것을 원칙으로 한다. 대상자 동의 절차의 일부로서 대상자에게 임상시험 참여의 위험 및 이득 가능성에 관한 모든 의문점을 시험자에게 질문할 기회를 제공한다.

동의를 득한 후, 대상자로 등록되면 타액 채취 및 설문지 평가를 진행하도록 하고 타액 키트와 온라인 설문지를 이용해 자료수집을 시행하게 된다. 임상연구대상자는 병상 확보 여부에 따라 강남세브란스 병원 또는 신촌세브란스 병원에 입원하여 총 4회의 타액수집을 진행하며(입원당일 밤 9시에 1회, 다음날 기상 후 3회(기상직후, 기상후 30분, 기상 후 60분 각 1회씩)), 채혈은 밤 타액채취 직후와 기상 후 60분 타액채취 종료 후 시점에 총 2회의 채혈을 진행할 계획이다.

임상연구대상자로부터 채취한 타액과 작성한 설문 자료를 강남세브란스 병원에 제출한다.

타액 및 혈액 내 스트레스반응 호르몬 농도분석을 서울의과학연구소에 의뢰하여 시행한다.



[그림 8] 임상시험 진행 Flow Chart

### 3. 자료수집 및 분석방법

주요우울장애 진단보조 소프트웨어 의료기기 임상시험에 참여한 임상시험 피험자를 대상으로 진행되었으며 참여한 피험자는 건강대조군 13명, 주요우울장애 환자군(경중삽화/중등도삽화/중중삽화) 35명으로 총 48명의 자료를 바탕으로 분석을 진행하였다.

자료분석은 연구목적과 연구가설에 적합한 통계기법을 적용하여 유의수준 5%에서 검증하였다. 구체적으로 카이제곱검증, 상관분석, 일원분산분석, 하위집단별 사후검증(Scheffe) 등 이었다.

## 제4장 연구결과

### 1. 인구통계 변인, 심리지표, 심리단계별 비교분석

임상연구대상자 48명에 대해 정상대조군과 주요우울장애환자군으로 분류하고 인구통계, 심리지표, 심리단계별 차이를 비교하였다. 건강대조군 13명과 주요우울장애환자군 35명이 인구통계학적 변인의 성별과 음주, 11개 심리진단지표, PROVE 지표의 심리단계(정상/관심/경계/위험)에 따라 통계적으로 유의미한 차이가 확인되었다.

#### 가. 정상대조군과 주요우울장애환자군에 대한 인구통계적 차이 분석

우울장애 진단보조 소프트웨어 의료기기의 유효성 평가를 위한 임상연구대상자의 인구통계학적 특성과 주요우울장애 환자군의 상태를 카이제곱검증과 분산분석을 통해서 확인한 결과 <표 6>과 같이 분석되었다. 임상연구대상자의 총수는 48명으로 정상대조군 13명(27.1%), 주요우울장애 환자군은 경도삽화 6명(12.5%), 중등도삽화 22명(45.8%), 중등삽화 7명(14.8%)을 포함하여 35명으로 확인되었다. 인구학적 특성변인 중에서 성별과 음주는 주요우울장애 환자군과 건강대조군 집단 간에 통계적으로 유의미한 차이를 나타냈다.



<표 6> 임상연구대상자의 인구통계학적 특성 분석

항목	정상 대조군 (n=13)	주요우울장애 환자군			빈도 (n=48)	백분율 (%)	x <sup>2</sup> / F	p	
		경도삽화 (n=6)	중등도 삽화 (n=22)	중증삽화 (n=7)					
성별	남	9	1	9	0	19	39.6	10.698*	0.013
	여	4	5	13	7	29	60.4		
연령 (SD)	20~29	26 (2.86)	30.83 (9.75)	30.41 (9.02)	30.29 (7.78)	30	62.5	1.051	0.38
	30~39					11	22.9		
	40~49					6	12.5		
	50~59					1	2.1		
결혼 상태	미혼	13	6	19	5	43	89.6	6.734	0.665
	기혼	0	0	1	1	2	4.2		
	동거	0	0	1	1	2	4.2		
	이혼	0	0	1	0	1	2.1		
교육연수 (SD)	고졸	15.08 (2.1)	15.33 (1.63)	14.55 (2.24)	13.71 (2.14)	16	33.3	0.849	0.475
	전문대					5	10.4		
	대졸					22	45.8		
	대학원					5	10.4		
경제적수준* (본인)	1	1	0	0	0	1	2.1	15.849	0.198
	2	2	2	2	1	7	14.6		
	3	9	2	10	1	22	45.8		
	4	1	2	8	3	14	29.2		
	5	0	0	2	2	4	8.3		
경제적수준* (부모)	1	1	0	0	1	2	4.2	12.125	0.436
	2	7	2	8	2	19	39.6		
	3	2	3	10	1	16	33.3		
	4	2	1	3	1	7	14.6		
	5	1	0	1	2	4	8.3		
음주	Y	8	5	17	1	31	64.6	10.266*	0.016
	N	5	1	5	6	17	35.4		
담배	Y	5	3	9	2	19	65.5	0.65	0.885
	N	8	3	13	5	29	60.4		

범례 : 경제적 수준 척도\*

1. 대졸 이상의 학력에 최고 수준의 수입, 성공한 사업가 등의 상류층
2. 어느 정도 인생에 성공한 사람, 여유 있는 생활은 하지만 부를 축적할 정도는 아님
3. 고졸이상의 준전문직, 자신의 직업은 확고하고 생활은 비교적 안정
4. 외판, 기술직 등으로 저축하려고 노력은 하지만 잘 안되는 정도의 형편
5. 박봉의 월급 혹은 수입에 쪼들리는 형편 중졸 혹은 미만

## 나. 건강대조군과 우울장애 환자군의 심리지표별 차이 분석

임상연구대상자 집단 사이에 11개 심리지표에서 차이가 있는지를 검증하기 위해서 분산분석을 실시한 결과는 <표 7>과 같이 확인되었다.

<표 7> 임상연구대상자별 심리지표 유형의 차이 검증

심리지표 유형	건강 대조군 (a) (n=13)	주요우울장애 환자군			F	P	사후검증 (Scheffe)
		경도 삽화(b) (n=6)	중등도 삽화(c) (n=22)	중증 삽화(d) (n=7)			
간이우울증상평가 (K-QIDS-SR)	3.08 (1.94)	13.67 (2.34)	16.77 (3.85)	21.43 (2.23)	73.97**	<.001	d>c, d>b, d>a
Hamilton 우울증상 (HAM-D)	1.54 (1.61)	9.5 (2.74)	14.77 (3.79)	18.86 (1.95)	71.64**	<.001	d>c>b>a
범불안장애척도 (GAD)	0.77 (1.09)	7.33 (4.03)	10 (4.61)	13.14 (6.12)	18.15**	<.001	d>a, c>a, b>a
스트레스 척도 (PSS)	15.38 (4.63)	18.83 (3.66)	20.18 (4.04)	20.57 (1.62)	4.63**	.008	c>a
우울증상 평가 (PROVE-DS)	4.92 (4.8)	30.00 (5.97)	35.64 (6.37)	42.57 (1.27)	108.23**	<.001	d>c, d>b d>a, c>a b>a
자살위험성 (PROVE-SR)	0.46 (0.78)	5.33 (5.16)	7.73 (4.45)	11.71 (4.86)	14.61**	<.001	d>a, c>a
성인애착유형(회피) (PROVE-AAT-avoid)	28.85 (7.04)	44.5 (8.69)	41.95 (8.72)	44.71 (8.16)	9.59**	<.001	d>a, c>a, b>a
성인애착유형(불안) PROVE-ATT-anxiety	19.23 (10.14)	40.67 (1.82)	41.77 (10.59)	43.71 (12.69)	14.08**	<.001	d>a, c>a, b>a
회복탄력성 (PROVE-KRQ)	193.08 (20.11)	162.33 (27.25)	151.32 (18.6)	132.71 (30.77)	14.35**	<.001	a>c, a>d
성장기 부정적 영역 (PROVE-ACE)	4.45 (8.5)	32.5 (31.79)	36.68 (20.93)	24.08 (9.1)	12.71**	<.001	c>a, d>a
마음해아리기 (PROVE-MC)	19.38 (8.36)	30.67 (5.43)	33.64 (6.99)	36.57 (3.6)	14.43**	<.001	d>a, c>a, b>a

유의수준 \*\*p<.01, Scheffe \*p<.05

각 심리지표는 임상연구대상자 집단별로  $p < .01$  수준에서 유의미한 차이를 보였으며 각 집단별 사후검증(Scheffe)을 5% 수준에서 부분적으로 유의미한 결과가 나타났다. 이는 기존 연구에서 사용되는 주요 설문 척도(K-QIDS-SR, HAM-D, GAD, PSS)뿐만 아니라 PROVE 설문지(PROVE-DS, SR, ATT-avoid, ATT-anxiety, KRQ, ACE, MC) 결과에서도 주요우울장애 환자군은 정상대조군에 비해 우울증상 관련 심리지표가 유의하게 증가되었다.

#### 다. 건강대조군과 우울장애 환자군의 PROVE 지표의 심리단계 비교

PROVE 지표는 심리단계를 ‘정상’, ‘관심’, ‘경계’, ‘위험’에 따라 분류할 수 있으며 기존 임상에서 사용되는 심리지표에 따라 임상연구대상자의 주요우울장애 환자집단(경도삼화/중등도삼화/중증삼화) 35명중 35명이 우울증 양성판정을 받았으므로 민감도(우울증 양성)는 100.0%이다. 전체 정상대조군 13명 중 11명이 우울증 음성 판정을 받았으므로 특이도(우울증 음성)는 84.6% 전체 피험자군 48명에 대해 46명이 기존 임상 방법과 동일한 진단을 받아 정확성 95.8%의 정확성을 보임을 알 수 있다.

<표 8> 임상연구대상자별 PROVE 지표의 심리단계 분류 결과

구분	분류	정상대조군	주요우울장애 환자군			계
			경도삼화	중등도삼화	중증삼화	
			빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)	
심 리 단 계	정상	11(84.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(22.9)
	관심	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
	경계	1(7.7)	4(66.7)	5(22.7)	0(0.0)	10(20.8)
	위험	0(0.0)	2(33.3)	17(77.3)	7(100.0)	26(54.2)
계		13(27.1)	6(12.5)	22(45.8)	7(14.6)	48(100.0)

Chi-square value : 53.337 /  $p < .001$

## 2. 타액 호르몬 비교

건강대조군과 주요우울장애환자군의 타액 호르몬, 심박변이도를 비교한 분석 결과는 타액 호르몬 단계별(정상N, 급성스트레스기A, 부신저항기R, 만성 C), 2개의 의 8개 항목별로 경향에 차이가 나타났지만, 통계적으로 유의미하지는 않았다.

### 가. 타액 호르몬 단계분류 비교

우울증 환자집단(경도삽화/중등도삽화/중증삽화) 35명중 19명이 우울증 양성판정을 받았으므로 민감도는 54.3%이다. 전체 정상대조군 13명 중 9명이 우울증 음성 판정을 받았으므로 특이도는 69.2% 임을 알 수 있다. 전체 피험자군 48명에 대해 28명이 기존 임상 방법과 동일한 진단을 받아 정확성 58.3%를 보임을 알 수 있다.

<표 9> 임상연구대상자의 타액 호르몬 부신 스트레스대응단계 분포 비교분석

분류	정상대조군	주요우울장애 환자군			계
		경도삽화	중등도삽화	중증삽화	
	빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)
정상(Normal)	9(69.2)	5(83.3)	9(40.9)	2(28.6)	25(52.1)
급성스트레스기 (Acute)	1(7.7)	0(0.0)	1(4.5)	1(14.3)	3(6.3)
부신저항기 (Resistance)	3(23.1)	1(16.7)	8(36.4)	3(42.9)	15(31.3)
부신소진기(만성) (Chronic)	0(0.0)	0(0.0)	4(18.2)	1(14.3)	5(10.4)
계	13(27.1)	6(12.5)	22(45.8)	7(14.6)	48(100.0)

Chi-square value : 10.349 / p =0.582

### 3. 심리지표, 타액 호르몬, 혈청 호르몬 간 상관관계

타액 호르몬 측정 방법이 유효한 우울증 진단도구임을 확인하기 위해서 기존에 사용되는 심리지표와 혈청 호르몬과의 상관성을 분석한 결과로 타액 호르몬-혈청 호르몬 간, 심리지표와 타액 호르몬 간에 유의미한 상관관계가 확인되었다.

#### 가. 심리지표, 타액 호르몬 간의 상관관계

<표 10>과 <표 11>의 분석결과 코티솔/DHEA 총 분비량과 간이우울증상 평가(K-QIDS-SR) 값이 통계적으로 유의미한 수준에서 차이가 있는 것이 확인되며 역상관관계를 보여 우울증상이 높을수록 부신피로도가 높음을 확인할 수 있었다.

<표 10> 심리지표와 타액 호르몬 수치의 피어슨 상관계수 변인

피어슨 값		코티솔/DHEA 총 분비량 (Cortisol/DHEA AUC)	코티솔 순수 증가량 (CARI)	코티솔 총 분비량 (Cortisol AUC)	코티솔 일중변동 (Diurnal Cortisol)	DHEA 총 분비량 (DHEA AUC)
심 리 지 표	간이우울증상평가 (K-QIDS-SR)	-.308* (.033)	-.097 (.514)	-.102 (.489)	-.122 (.407)	.149 (.312)
	Hamilton 우울증상 (HAM-D)	-.234 (.110)	-.191 (.193)	-.154 (.295)	-.148 (.315)	.037 (.802)
	범불안장애척도 (GAD)	-.095 (.522)	-.083 (.574)	-.041 (.781)	-.010 (.945)	.003 (.982)
	스트레스 척도 (PSS)	.037 (.085)	-.020 (.894)	.046 (.755)	.061 (.680)	-.032 (.828)
	우울증상 평가 (PROVE-DS)	-.205 (.162)	-.111 (.453)	-.085 (.567)	-.109 (.463)	.040 (.785)
	자살위험성 (PROVE-SR)	-.200 (.173)	-.148 (.316)	-.168 (.255)	-.188 (.201)	-.037 (.803)

성인애착유형(회피) (PROVE-AAT-avoid)	-.120 (.415)	.033 (.822)	.132 (.371)	-.063 (.671)	.173 (.239)
성인애착유형(불안) (PROVE-ATT-anxiety)	.015 (.919)	.145 (.324)	.108 (.465)	.061 (.680)	-.012 (.937)
회복탄력성 (PROVE-KRQ)	.085 (.565)	-.069 (.644)	.106 (.472)	.102 (.492)	.021 (.885)
성장기 부정적 영역 (PROVE-ACE)	-.122 (.408)	.025 (.866)	.079 (.596)	.003 (.984)	.125 (.398)
마음헤아리기 (PROVE-MC)	-.141 (.341)	-.066 (.654)	-.059 (.691)	-.127 (.388)	.102 (.491)

유의수준  $p^{**} < .001$

<표 11> 심리지표와 타액 호르몬 수치의 스피어만 상관계수 변인

스피어만 값	코티솔/DHEA 총 분비량 (Cortisol/DHEA AUC)	코티솔 순수 증가량 (CARi)	코티솔 총 분비량 (Cortisol AUC)	코티솔 일중변동 (Diurnal Cortisol)	DHEA 총 분비량 (DHEA AUC)
간이우울증상평가 (K-QIDS-SR)	-.320* (.027)	-.113 (.445)	-.166 (.258)	-.127 (.390)	.219 (.135)
Hamilton 우울증상 (HAM-D)	-.232 (.112)	-.235 (.108)	-.242 (.098)	-.168 (.255)	.069 (.642)
범불안장애척도 (GAD)	-.039 (.791)	-.039 (.791)	-.107 (.470)	-.064 (.665)	.007 (.962)
스트레스 척도 (PSS)	.118 (.425)	-.072 (.628)	.003 (.983)	.073 (.623)	-.109 (.459)
우울증상 평가 (PROVE-DS)	-.179 (.223)	-.113 (.445)	-.101 (.493)	-.029 (.846)	.142 (.337)
자살위험성 (PROVE-SR)	-.233 (.111)	-.233 (.110)	-.266 (.067)	-.253 (.083)	.027 (.857)
성인애착유형(회피) (PROVE-AAT-avoid)	-.172 (.241)	-.033 (.823)	.067 (.651)	-.055 (.709)	.211 (.149)
성인애착유형(불안) (PROVE-ATT-anxiety)	-.033 (.985)	.117 (.429)	.051 (.733)	.071 (.631)	.070 (.635)
회복탄력성 (PROVE-KRQ)	.117 (.429)	.036 (.810)	.196 (.181)	.148 (.315)	.053 (.719)
성장기 부정적 영역 (PROVE-ACE)	.036 (.810)	-.068 (.645)	-.081 (.583)	-.133 (.368)	.104 (.480)
마음헤아리기 (PROVE-MC)	-.068 (.645)	-.142 (.334)	-.161 (.274)	-.154 (.296)	.149 (.311)

유의수준  $p^{**} < .001$

## 나. 타액-혈청 간의 상관관계

타액과 혈액간의 코티솔, DHEA 상관성 지수를 확인하고 주요우울장애 환자군과 건강대조군의 차이를 비교한다.

일반적으로 혈청의 코티솔을 진단에 활용하는데, 타액의 수치(5개)의 활용이 가능한지의 판단을 위해서 상관관계를 분석한다.

아침 혈청 호르몬은 기상 후 60분 타액 호르몬과 코티솔 총 분비량과 상관성을 보였고 저녁 혈청은 취침 전 타액 호르몬과 높은 상관성을 보임을 확인하였다.

<표 12> 타액-혈청 호르몬간 코티솔 상관성 지수(피어슨 값)

피어슨 값		타액					혈청	
		기상 직후	기상후 30분	기상후 60분	취침전	코티솔 총 분비량	아침	저녁
타액	기상 직후	-						
	기상후 30분	.436* (.002)	-					
	기상후 60분	.235 (.108)	.762* (<0.001)	-				
	취침전	-.452* (.001)	-.311* (.031)	-.188 (.202)	-			
	코티솔 총 분비량	.557* (<0.001)	.938* (<0.001)	.891* (<0.001)	-.344* (.017)	-		
혈청	아침	.166 (.277)	.481* (.001)	.652* (<0.001)	-.104 (.497)	.582* (<0.001)	-	
	저녁	-.613* (<0.001)	-.390* (.007)	-.205 (.167)	.803* (<0.001)	-.426* (.003)	-.022 (.886)	-

아침 타액 호르몬과 기상 후 30분, 기상 후 60분, 코티솔 총 분비량간의 상관성이 있음이 확인되었고 취침 전 타액 호르몬과 저녁 혈청도 높은 상관관계를 보임을 확인하였다.

<표 13> 타액-혈청 호르몬간 코티솔 상관성 지수(스피어만 값)

스피어만 값		타액					혈청	
		기상 직후	기상후 30분	기상후 60분	취침전	코티솔 총 분비량	아침	저녁
타액	기상 직후	-						
	기상후 30분	.574* (<0.001)	-					
	기상후 60분	.471* (.001)	.853* (<0.001)	-				
	취침전	-.637* (<0.001)	-.317* (.028)	-.283 (.051)	-			
	코티솔 총 분비량	.674* (<0.001)	.959* (<0.001)	.922* (<0.001)	-.401* (.005)	-		
혈청	아침	.205 (.177)	.513* (<0.001)	.695* (<0.001)	-.020 (.897)	.593* p<0.001	-	
	저녁	-.707* (<0.001)	-.423* (.003)	-.319* (.029)	.849* (<0.001)	-.470* (.001)	0.37 (.809)	-



타액과 혈청 호르몬간 DHEA의 피어슨 상관성 지수를 보면 기상 후 30분 타액 호르몬과 아침 혈청 호르몬, 취침전 타액과 아침 혈청 호르몬, 타액 DHEA 총 분비량과 아침 혈청 호르몬, 취침전 타액과 저녁 혈청 호르몬간의 상관성이 높은 것으로 확인되었다.

<표 14> 타액-혈청 호르몬간 DHEA 상관성 지수(피어슨 값)

피어슨 값	타액					혈청	
	기상 직후	기상후 30분	기상후 60분	취침전	DHEA 총 분비량	아침	저녁
타액	기상 직후	-					
	기상후 30분	.786* (<0.001)	-				
	기상후 60분	.702* (<0.001)	.834* (<0.001)	-			
	취침전	.717* (<0.001)	.747* (<0.001)	.737* (<0.001)	-		
	DHEA 총 분비량	.954* (<0.001)	.935* (<0.001)	.807* (<0.001)	.773* (<0.001)	-	
혈청	아침	.440* (.002)	.572* (<0.001)	.491* (.001)	.650* (<0.001)	.537* (<0.001)	-
	저녁	.155 (.298)	.276 (.061)	.218 (.141)	.585* (<0.001)	.224 (.130)	.622* (<0.001)

타액과 혈청 DHEA 간의 상관성 지수를 보았을 때 아침 타액과 아침 혈청은 상관성이 있는 것으로 확인되고 있으며, 아침 타액과 저녁 혈청은 상관성이 낮은 것으로 확인되었다.

<표 15> 타액-혈청 호르몬간 DHEA 상관성 지수(스피어만 값)

스피어만 값		타액					혈청	
		기상 직후	기상후 30분	기상후 60분	취침전	DHEA 총 분비량	아침	저녁
타액	기상 직후	-						
	기상후 30분	.792* ( $<0.001$ )	-					
	기상후 60분	.749* ( $<0.001$ )	.879* ( $<0.001$ )	-				
	취침전	.618* ( $<0.001$ )	.642* ( $<0.001$ )	.616* ( $<0.001$ )	-			
	DHEA 총 분비량	.933* ( $<0.001$ )	.951* ( $<0.001$ )	.862* ( $<0.001$ )	.674* ( $<0.001$ )	-		
혈청	아침	.503* ( $<0.001$ )	.662* ( $<0.001$ )	.662* ( $<0.001$ )	.413* (.004)	.627* ( $<0.001$ )	-	
	저녁	.133 (.373)	.224 (.131)	.241 (.102)	.520* ( $<0.001$ )	.197 (.184)	.311 (.036)	-

#### 4 PROVE 심리지표 및 임상가에 의한 분류집단 간 타액 호르몬 비교

통계적으로 코티솔 순수증가량(CARi)에서 집단간 유의미한 차이가 있다고 나왔으나 관심집단 1명에 따라 관심군 값이 지나치게 높은 것이 차이로 확인된 것으로 보여 임상적 의미는 있다고 설명하기는 한계가 있다.

##### 가. PROVE 집단별 타액 호르몬 차이 분석

PROVE 집단 ‘정상’, ‘관심’, ‘경계’, ‘위험’에 따라 타액 호르몬 5개 항목 ‘코티솔 AUC/DHEA AUC’, ‘코티솔 총 분비량’, ‘DHEA 총 분비량’, ‘코티솔 순수증가량’, ‘코티솔 일중변동’ 수치 항목에 차이가 있는지 변량 분석을 실시한 결과 표와 같이 나타났다. 임상적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

<표 16> PROVE 집단별 타액 호르몬 차이의 변량분석

분류	PROVE 집단분류				F	P	
	양호 (n=11)	관심 (n=1)	경계 (n=10)	위험 (n=26)			
타액 호르몬 수치	코티솔/DHEA 총 분비량 (Cortisol/DHEA AUC)	5.01 (2.75)	8.80 (0.00)	4.81 (2.45)	3.97 (1.89)	1.975	0.132
	코티솔 총 분비량 (Cortisol AUC)	39.57 (12.47)	56.82 (0.00)	36.83 (10.97)	3.47 (0.00)	0.947	0.426
	DHEA 총 분비량 (DHEA AUC)	9.98 (5.54)	6.46 (0.00)	10.36 (7.05)	9.3 (4.51)	0.228	0.877
	코티솔 순수 증가량 (CARi)	6.35 (7.23)	24.21 (0.00)	6.58 (3.94)	5.17 (6.75)	2.875*	0.047
	코티솔 일중변동 (Diurnal Cortisol)	9.83 (3.92)	17.63 (0.00)	5.74 (8.55)	4.92 (9.86)	1.43	0.247

## 나. 임상가 진단 집단별 타액 호르몬 차이 및 부신 스트레스대응단계 지표 분석

임상가가 진단한 집단인 ‘정상’, ‘경도삽화’, ‘중등도삽화’, ‘중증삽화’에 따라 타액 호르몬 5개 항목 ‘코티솔 AUC/DHEA AUC’, ‘코티솔 총 분비량’, ‘DHEA 총 분비량’, ‘코티솔 순수 증가량’, ‘코티솔 일중변동’ 수치 항목에 차이가 있는지 변량 분석을 실시한 결과 표18과 같이 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

임상가 진단 집단별 부신스트레스대응단계지표 분포에 있어서도 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 하지만, 건강대조군은 약 70%에서 정상부신기능을 보인 반면, 주요주요우울장애 환자집단 중 중등도삽화군에서는 59%, 중증삽화군에서는 71.4%에서 부신스트레스 대응단계지표가 비정상을 보이고 있었다.

<표 17> 임상연구대상자 집단별 타액 호르몬 차이의 변량분석

분류	정상대조군 (n=13)	주요우울장애 환자군			F	P	
		경도삽화 (n=6)	중등도삽화 (n=22)	중증삽화 (n=7)			
타액 호르몬 수치	코티솔/DHEA 총 분비량 (Cortisol/DHEA AUC)	5.05 (2.9)	5.75 (1.39)	4.09 (2.16)	3.58 (1.69)	1.475	0.234
	코티솔 총 분비량 (Cortisol AUC)	39.36 (13.69)	38.82 (9.01)	32.63 (15.99)	39.01 (23.7)	0.652	0.586
	DHEA 총 분비량 (DHEA AUC)	9.83 (5.17)	6.85 (1.06)	9.58 (5.89)	11.71 (4.97)	0.94	0.43
	코티솔 순수 증가량 (CARI)	7.30 (8.47)	8.51 (3.32)	4.52 (5.77)	6.98 (8.43)	0.814	0.493
	코티솔 일중변동 (Diurnal Cortisol)	9.40 (5.71)	5.25 (9.91)	4.42 (10.12)	8.60 (6.87)	1.083	0.366

## 5. 임상연구대상자의 주요우울장애 종합 진단 결과

임상연구대상자의 PROVE 심리단계, 타액 호르몬을 융합하여 ‘마인즈 내비(Minds.NAVI)’의 최종 진단 결과를 ‘Green(정상)’, ‘Yellow(정신건강관리요함, 전문가 면담 권장)’, ‘Orange(우울증 가능성 높음. 전문가 면담 필수)’, ‘Red(우울증가능성 매우 높음. 정신의학치료 필수)’를 도출하여 주요우울장애 진단 보조 소프트웨어 의료기기로서의 유효성을 확인하였다.

### 가. 건강대조군과 주요우울장애 환자군의 주요우울장애 진단 유효성

주요우울장애 환자 집단(경도/중등도/중증) 35명중 35명이 전문가의 면담이 필수적인 집단과 정신의학치료필수적인 집단으로 분류함으로써 치료 필요성을 필수적으로 권고하고 있기 때문에 민감도는 100.0%라고 할 수 있다. 전체 정상대조군 13명 중 8명이 우울증 음성 판정을 받았으므로 특이도는 61.5%이다. 전체 임상연구대상자 48명에 대해 43명이 기존 임상 방법과 동일한 진단을 받은 것으로 볼 때 정확성 89.6%을 보임을 알 수 있다.

<표 18> 임상연구대상자의 마인즈 내비(Minds.NAVI) 종합결과

분류	정상대조군	주요우울장애 환자군			계
		경도삽화	중등도삽화	중증삽화	
	빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)
Green(양호)	8(61.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(16.7)
Yellow(전문가 면담권장)	4(30.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.3)
Orange(전문가 면담 필수)	1(7.7)	4(66.7)	4(18.2)	0(0.0)	9(18.8)
Red(위험, 정신의학적 치료 필수)	0(0.0)	2(33.3)	18(81.8)	7(100.0)	27(56.3)
계	13(27.1)	6(12.5)	22(45.8)	7(14.6)	48(100.0)

Chi-square value : 54.630 / p < .001 ; Fisher's Exact test : 46.224 / p < .001

## 나. 임상시험 제품의 진단 유효성의 프로파일 논의

우울증 진단보조 소프트웨어는 주요우울증을 건강대조군과 구분하는 데에 있어서 민감도 100%, 특이도 61.5%를 보였다. 특히 ‘중증(Severe)’집단을 구별해내는 데에도 민감도가 100%로 기능했다.

본 기기는, 객관적인 스트레스 대응관련 생체지표와 심리지표를 통합하여 주요우울장애를 선별 분류해 내는데 유효성을 보여준 최초의 진단기기로서의 의의가 있다. 특히, 코티솔과 DHEA의 분비량을 비교하여 상대적 비율에 따라 1에서 9단계까지 나누어 부신피질의 스트레스 대응능력의 단계를 확인할 수 있었다. 주요우울장애 환자로 진단된 환자군 내에서 타액 코티솔, DHEA 분석을 통한 부신대응기능의 이상유무를 분류할 수 있는 점은 생체지표를 이용한 주요우울장애의 임상적 아형진단의 가능성을 제시했다는 점에서 임상적 의의가 크다고 할 수 있다. 그동안 시상하부-뇌하수체-부신의 축의 기능이상이 주요우울장애의 핵심적인 부분이라고 생각되어 왔지만 이 기능이상을 평가하기 위한 다양한 연구들이 일관적인 결과를 보고하지 못하면서 임상적으로 유용한 평가방법을 제시하지 못하고 있었다.<sup>67)</sup>

이번 연구에서는 각성기 코티솔 반응을 정확히 측정하기 위해 모든 연구대상을 입원시켜 취침 전 1회, 기상 직후 30분 간격 3회의 타액채취하는 절차를 정확히 지켜서 수행하였고 이전에 시행된 한국인 1312명 대상의 연구자료를 통해 산출된 각 채취 시점별 한국인 정상 참조범위를 사용했기 때문에 임상적으로 의미있는 결과를 도출할 수 있었다.

우울증상과 자살위험성이라는 현 시점의 증상평가에 더해 우울증상에 영향을 미치는 잠재요인으로서의 보호요인과 취약요인을 함께 평가하여 기존의 단

면적 증상평가 도구들에 비해 다면적이고 통합적으로 우울증 환자의 자살위험성에 대한 평가가 가능했다고 생각한다. 심리지표에 의한 4단계 분류와 생체지표를 통한 4단계 분류를 통합하여 최종적인 진단분류를 제시하는 자동알고리즘을 구축하여 임상가가 자살위험성이 높은 중증 우울증을 선별하고 적합한 치료계획을 수립하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 이러한 진단보고 평가도구는 정상지표에서 벗어난 정신질환, 예측, 진단에 도움을 줄 수 있으며 타액 호르몬 분석을 통해 부신의 스트레스 대응능력에 대한 임상적 아형 진단을 적용할 수 있는 가능성을 보여주었고 생체지표를 활용한 정신질환의 아형진단에 대한 후속 연구의 필요성을 제시한다.

## 제5장 고찰

본 연구에서 도출된 연구 결과를 토대로 의미 있는 설명적 고찰을 기술하였다.

첫째, 군별 성별분포의 차이나 음주력의 차이가 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 완전히 배제하지 못하여, 추후 대규모 확증 임상에서는 이 변인에 대한 모집단계에서의 통제가 필요하다.

둘째, 이번 임상연구의 대상자 규모가 작았던 점을 고려할 때 이번 임상결과를 참고하여 통계적으로 유효한 검증력을 가질 수 있도록 건강대조군 및 임상연구대상자의 수를 적절히 산출하여 후속 연구를 진행할 필요가 있다.

셋째, 이번 연구는 채혈을 위해 임상연구대상자를 입원시켜 진행하여 스트레스노출환경이 평소와 다른 점이 연구결과에 영향을 미쳤을 수 있다. 진단보조 소프트웨어의 설계당시 타액수집만으로 진행하는 것으로 개발되었고 이번 연구에서 타액과 혈액의 호르몬 상관성이 유의했기 때문에 향후 연구에서는 서비스 사용환경과 동일하게 자택에서 타액을 수집하는 프로토콜로 연구를 진행하면서 임상연구참여자의 검사 프로토콜에 따른 타액수집시간 준수 여부를 확인할 수 있는 방법을 보완하여 임상시험을 진행할 필요가 있을 것이다.



## 제6장 결론 및 제언

### 1. 결론

이 연구의 목적은 자동알고리즘에 의해 연구대상자를 건강대조군과 주요우울장애군으로 분류할 수 있는 진단보조 소프트웨어 의료기기의 유효성을 분석하는 것이었다. 이를 위해 자가설문방식으로 수집된 심리지표와 타액 호르몬 분석을 통해 수집된 부신스트레스 대응기능상태를 통합하여 ‘마인즈 내비(Minds.NAVI)’의 최종 진단 결과를 Green(양호), Yellow(관심, 전문가 면담 권장), Orange(경계, 전문가 면담 필수), Red(위험, 정신의학치료 필수)의 권고 결과를 도출하여 Orange group과 Red group을 주요우울장애로 진단할 수 있는 진단보조 소프트웨어 의료기기로서의 유효성을 확인하였다.

첫째, 임상연구대상자 48명에 대해 건강대조군과 주요우울장애환자군으로 분류하고 인구통계, 심리지표, 심리단계별분류 분포차이를 비교하였다. 건강대조군 13명과 주요우울장애환자군 35명 사이에 인구통계학적 변인 중에서는 성별과 음주력, 심리지표 측면에서는 11개 심리진단지표 전체, PROVE 지표에 의한 심리단계분류 분포(정상/관심/경계/위험)에서 통계적으로 유의미한 차이가 확인되었다.

둘째, 건강대조군과 주요우울장애환자군의 타액 호르몬지표 비교한 분석 결과는 타액 호르몬 단계별(정상N, 급성스트레스기A, 부신저항기R, 만성C) 분포에 있어 통계적으로 유의미하지는 않았다.

셋째, 타액 호르몬지표와 기존에 사용되는 심리지표, 혈청 호르몬과의 상관성을 분석한 결과로 타액 호르몬-혈청 호르몬 간 상관성은 유의하였고, 심리

지표와 타액 호르몬 상관분석에서는 자가보고설문 우울증상 점수 (K-QIDS-SR)와 타액 호르몬 Cortisol/DHEA 비율지표 사이에 유의미한 상관관계가 확인되었다.

넷째, 임상가가 진단한 4개 집단(정상/경도삽화/중등도삽화/중증삽화) 및 PROVE 심리지표로 분류한 4개 집단(정상/관심/경계/위험)에서 타액 호르몬 지표 영역에서 차이가 있는지 분석한 결과 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

다섯째, 임상연구대상자를 PROVE 심리지표 분류와 타액 호르몬지표에 의한 스트레스 대응단계를 통합하여 ‘마인즈 내비(Minds.NAVI)’의 최종 진단 결과를 Green(양호), Yellow(관심, 전문가 면담 권장), Orange(경계, 전문가 면담 필수), Red(위험, 정신의학적 치료필수)로 도출하여 주요우울장애 진단보조 소프트웨어 의료기기로서의 유효성을 확인하였다. 아울러, 주요우울장애 환자군의 중증도가 심한 중등도삽화군의 59%, 중증삽화군의 66.7%에서 부신의 스트레스 대응단계가 비정상적임을 확인할 수 있었다.

## 2. 제언

이 연구는 임상적 진단항목에 근거하여 진단을 진행하던 주요우울장애 진단 영역에서 타액 호르몬 신체지표를 활용한 부신 스트레스대응능력 단계에 대한 이상 유무를 새롭게 추가할 수 있는 가능성을 확인한 점에서 의의가 있다.

주요우울장애 환자의 평가단계에서 자살 위험성뿐 아니라 정신건강에 관한 보호요인과 취약요인을 평가하여 중증 주요우울장애 환자를 자동선별하여 임상가의 진단을 보조할 수 있는 소프트웨어 의료기기의 유효성을 확인하였고 이를 임상에 적용하기 위한 기술 고도화를 위한 후속연구의 진행이 필요하다.

## 참고문헌

- 1) Deborah S. Hasin, PhD; Aaron L. Sarvet, MPH; Jacquelyn L. Meyers et al, “*Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States*”, American Medical Association, 2018;75(4):336-346.
- 2) American Association of Suicidology. 2014. Depression and suicide risk. Retrieved from URL:<http://www.suicidology.org/Portals/14/docs/Resources/Fact-Sheets/2011/DepressionSuicide2014.pdf>.
- 3) COVID-19 Mental Disorders Collaborators, Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;S0140-6736(21)02143-7.doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
- 4) WHO, Mortality database; <https://platform.who.int/mortality>.
- 5) A J Rush , D E Giles, M A Schlessner, P J Orsulak, J E Weissenburger, C L Fulton, C J Fairchild, H P Roffwarg, 1997, “*Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression.*” *Biol Psychiatr*, 1997;41:915-928.
- 6) Coryell W, “*Psychotic depression.*”, *J Clin Psychiatry*, 1996;57 Suppl 3: 27-31.
- 7) 이상혁, 김보라, 김찬형, “현대 정신의학은 어떻게 우울증을 이해하고 있나”, *신경정신의학*, 2008;47(1):3-10.
- 8) Wu M, Tian T, Mao Q, et al. “*Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice.*” *Transl Psychiatry*, 2020;10(1):350. doi:10.1038/s41398-020-01038-3.

- 9) Guilloux JP, Douillard-Guilloux G, Kota R, et al. “*Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression.*”, *Mol Psychiatry*. 2012;17 (11):1130 - 1142. doi:10.1038/mp.2011.113.
- 10) Chen JJ, He S, Fang L, et al. “*Age-specific differential changes on gut microbiota composition in patients with major depressive disorder.*”, *Aging (Albany NY)*. 2020;12(3):2764 - 2776. doi:10.18632/aging.102775.
- 11) Shunjie Bai, Liang Fang, Jing Xie, Huili Bai, Wei Wang, Jian-jun Chen, 2021, “*Potential Biomarkers for Diagnosing Major Depressive Disorder Patients with Suicidal Ideation*”, *Journal of Inflammation Research*, 2021:14 495-503.
- 12) GDB Results Tool. In : *Global Health Data Exchange*[website]. Seattle:Institute for health Metrics and Evaluation;2019.
- 13) *Global Health Estimates 2019: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2019*. Geneva, World Health Organization; 2020.
- 14) Taishiro Kishimoto, Shotaro Kinoshita, Toshiaki Kikuchi, Shogyoku Bun, Momoko Kitazawam Toshiro Horigome, Yuki Tazawa, Akihiro Takamiya, Jinichi Hirano, Masaru Mimura, Kuo-ching Liang, Norihiro Koga, Yuko Kawade, Akiko Goto, Fumihiko Yoshino, “*Development of medical device software for the screening and assessment of depression severity using data collected from a wristband-type wearable devices : SWIFT study protocol*”, medrxiv, doi:10.1101/2022.03.09.22271883.
- 15) Anand Gururajan, GerardClarke, TimothyG.Dinan, JohnF.Cryan, 2016, “*Molecular biomarkers of depression*”, Elsevier Ltd, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 64 (2016) 101-133.
- 16) Shu Zhao, Zhiwei Bao, Xinyi Zao, Mengxiang Xu, Ming D. Li, Zhongli Yang, 2021, “*Identification of Diagnostic Markers for Major Depressive Disorder Using Machine Learning Methods*”, *Frontiers in Neuroscience*, 2021: Volume 15; Article 645998.

- 17) Kristen L Eckstrand, Erika E Forbes, Michele A Bertocci, Henry W Chase, Tsafir Greenberg, Jeanette Lockovich, Ricki Stiffler, Haris A Aslam, Simona Graur, Genna Bebko, Mary L Phillips, “*Anhedonia Reduction and the Association Between Left Ventral Striatal Reward Response and 6-Month Improvement in Life Satisfaction Among Young Adults.*” JAMA Psychiatry 2019;76(9):958-965.
- 18) 의료기기심사부 첨단의료기기과, 의료기기 소프트웨어 허가·심사 가이드라인, 2019, 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원.
- 19) 의료기기심사부 첨단의료기기과, 빅데이터 및 인공지능(AI) 기술이 적용된 의료기기의 허가·심사가이드라인(민원인 안내서), 2019, 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원.
- 20) 석정호, 주요우울장애 환자에서 주의력 관련 신경망의 기능 이상, 대한우울조울병학회지 2009;7:12-17.
- 21) 박재섭, 박선영, 양소영 et. al, 우울증 외래 적정성 평가지표로 살펴본 우울증 초기 치료와 장기적 의료 현황, 2021, 연구보고서 NHIMC-2021-PR-018.
- 22) 정수연, 김신향, 박기호, 제갈은주, 이승환, 최윤영, 이원혜, 최기홍. 한국형 우울장애 선별도구의 개발: 예비연구, Korean Journal of Clinical Psychology 2017;36(4):642-657.
- 23) 국민정신건강정보포털, 질환별 정보, 주요우울장애, doi:http://www.mentalhealth.go.kr/portal/disease/diseaseDetail.do?dissId=36.
- 24) 김지애, 김수민, 김한상, 유혜림, ‘COVID-19 대응을 위해 한시적으로 허용된 전화상담 처방 효과 분석’ 연구, 2020, 건강보험심사평가원, 연구보고서 13권 1호.
- 25) 보건복지부. 코로나19 극복을 위해 “마음이 건강한 사회, 함께 사는 나라”를 만들어 갑니다(보도자료). 2021
- 26) 한국보건사회연구원. 호주의 디지털 정신건강서비스 정책. 국제사회보장리뷰 2021 봄호 Vol 16. 5-15.

- 27) 한국보건사회연구원. 코로나19 유행에 따른 뉴욕주 정신건강서비스의 변화: 비대면 원격 정신건강 진료(Telemental health) 전면적 실시를 중심으로. 국제사회보장리뷰 2020 여름호 Vol 13. 71-86.
- 28) 이주열, 최선우, 장수아, 류진선, 신현경, 심재윤, 석정호, 우울증상 및 정신건강 보호-취약요인 선별평가를 위한 배터리 평가도구의 개발, 신경정신의학, 2021;60(2):143-157.
- 29) 신우열, 김민규, 김주환, 회복탄력성 검사 지수의 개발 및 타당도 검증, 한국청소년연구, 2009;20(4):105-131.
- 30) Schmidth-Reinward A, Pruessner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N, Schurmeyer TH, Kirschbaum C, "The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm", Life Sciene, 1999;64(18):1653-1660.
- 31) RS Ahn et al, "Salivary Cortisol and DHEA Levels in the Korean Population: Age-Related Differences, Diurnal Rhythm, and Correlations with Serum Levels", Yonsei Medical Journal, 2007;48(3):379-388.
- 32) Shin IY, Ahn RS, Lee YJ, Kim MS, Lee CK, Sung S, Cortisol Awakening Response and Nighttime Salivary Cortisol Levels in Healthy Working Korean Subjects, Yonsei Medical Journal 2011;52(3):435-444.
- 33) 의료기기안전국 의료기기정책과, 의료기기 임상시험 안내서(민원인 안내서), 2020, 식품의약품안전처.
- 34) 홍성화, 의료기기 임상시험, 대한의사협회지, 2010; 53(9): 769-773.
- 35) 조은정, 무선전송기반의 휴대용 의료기기의 설계 및 평가에 대한 연구, 2009, 연세대학교 학위논문.
- 36) 과학기술정보통신부, 콧물을 이용한 알레르기 비염 바이오마커 검증 및 휴대용자가진단기기 임상유효성 평가 보고서, 2020.

- 37) 이창훈, 박재홍, 최병무 외, 주요우울장애 환자의 자살시도와 임상평가 척도 결과의 차이, 2014, 생물치료정신의학 제20권 제1호.
- 38) Smalheiser, N.R., Lugli, G., Rizavi, H.S., Torvik, V.I., Turecki, G., Dwivedi, Y., “*MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects*”, PLoS One, 2012;7:e33201.
- 39) Bocchio-Chiavetto, L., Maffioletti, E., Bettinsoli, P., Giovannini, C., Bignotti, S., Tardito, D., Corrada, D., Milanesi, L., Gennarelli, M., “*Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment.*” Eur. Neuropsychopharmacol. 2013;23:602 - 611.
- 40) Scarisbrick IA, Jones EG, Isackson PJ, “*Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat.*”, J. Neurosci. 1993;13:875-893.
- 41) Braun A, Lommatzsch M, Mannsfeldt A et al. “*Cellular sources of enhanced brain-derived neurotrophic factor production in a mouse model of allergic inflammation.*”, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999;21:537-546.
- 42) Nassenstein C, Braun A, Erpenbeck VJ et al. “*The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma.*”, J. Exp. Med. 2003;198:455-467.
- 43) Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K et al., “*The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma.*”, Neurobiol. Aging 2005;26:115-123.

- 44) Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V, “*Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva.*”, Arch. Oral Biol. 2009;54:689-695.
- 45) You-Jie Li, Mei Xu, Zong-Hua Gao, Ya-Qi Wang, Zhen Yue, Yan-Xia Zhang, Xin-Xin Li, Can Zhang, Shu-Yang Xiem Ping-Yu Wang, “*Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression.*”, PLoS One, 2013;8(5), e63648.
- 46) Hui-min Fan, Xin-yang Sun, Wei Guo, Ai-Fang Zhong, Wei Niu, Lin Zhao, Yun-hua Dai, Zhong-min Guo, Li-yi Zhang, Jim Lu, “*Differential expression of microRNA in peripheral blood mononuclear cells as specific biomarker for major depressive disorder patients.*”, Journal of Psychiatric Research, 2014;59:45-52.
- 47) David W. Leung, George Cachianes, Wun-Jing Kuang, David V. Goeddel, Napoleone Ferrara, “*Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen.*”, Science 1989;246(4935):1306-1309.
- 48) Erik Storkebaum, Diether Lambrechts, Peter Carmeliet, “*VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection.*”, BioEssays 2004;26(9):943-954.
- 49) Jennifer L. Warner-Schmidt, Ronald S. Duman, “*VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants.*”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007;104(11):4647-4652.
- 50) Anne Clark-Raymond, Angelos Halaris, “*VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data.*”, Journal of Psychiatric Research, 2013;47(8):1080-1087.



- 51) Vivi M Heine, Jessica Zareno, Suharti Maslam, Marian Joels, Paul J Lucassen, “*Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression.*”, European Journal of Neuroscience, 2005;21(5):1304-1314.
- 52) Jennifer L. Warner-Schmidt, Ronald S. Duman, “*VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants.*”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007;104(11):4647-4652.
- 53) Jun-ichi Iga, Shu-ichi Ueno, Ken Yamauchi, Shesuke Numata, Sumiko Tayoshi-Shibuya, Sawako Kinouchi, Masahito Nakataki, Hongwei Song, Kazuhiko Hokoishi, Hirotaka Tanabe, Akira Sano, Tetsuro Ohmori, “*Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder.*”, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2007;31(3):658 - 663.
- 54) Rene Bernard, Ilan A. Kerman, Robert C. Thompson, Edward G. Jones, William E. Bunney, Jack D. Barchas, Alan F. Schatzberg, Richard M Myers, Huda Akil, Stanley J. Watson, “*Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression.*”, Molecular Psychiatry, 2011;16:634 - 646.
- 55) S.J. Evans, P.V. Choudary, C.R. Neal, J.Z. Li, M.P. Vawter, H. Tomita, J.F. Lopez, R.C. Thompson, F. Meng, J.D. Stead, D.M. Walsh, R.M. Myers, W.E. Bunney, S.J. Watson, E.G. Jones, H. Akil, “*Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression.*”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004;101(43):15506 - 15511.

- 56) Fiona Gaughran, Joachim Payne, Philip M. Sedgwick, David Cotter, Maertín Berry, “*Hippocampal FGF-2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder.*”, Brain Reserch Bulletin, 2006;70(3):221 - 227.
- 57) Timothy G. Dinan, “*Inflammatory markers in depression.*”, Current Opinion in Psychiatry, 2009;22(1):32-36.
- 58) Andrew H. Miller, Vladimir Maletic, Charles L. Raison, “*Inflammation and itsdiscontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression.*” Biological Pstchiatry, 2008;65(9):732-741.
- 59) Birgitte B Simen, Catharine H Duman, Arthur A Simen, Ronald S Duman, “*TNFalpha signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting.*”, Biological Pstchiatry, 2006;59(9):775-785.
- 60) Kai G Kahl, Susanne Bens, Kristin Ziegler, Sebastian Rudolf, Lief Dibbelt, Andreas Kordon, Ulrich Schweiger, “*Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder.*”, Biological Pstchiatry, 2006;59 (7):667-671.
- 61) Yekta Dowlati, Nathan Herrmann, Walter Swrdfager, Helena Liu, Lauren Sham, Elyse K Reim, Krista L Lanctot, “*A meta-analysis of cytokines in major depression.*”, Biological Pstchiatry, 2010;67(5):446-457.
- 62) Eric J. Nestler, Michel Barrot, Ralph J. DiLeone, Amelia J. Erisch, Stephen J. Gold, Lisa M. Monteggia, “*Neurobiology of depression.*”, Neuron, 2002;34:13-25.

- 63) Timothy G. Dinan, Lucinda V. Scott, “*Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic - pituitary - adrenal axis overactivity and the role of vasopressin.*” *Journal of Anatomy*, 2005;207(3):259 - 264.
- 64) Carmine M. Pariante, Stafford L. Lightman, “*The HPA axis in major depression: classical theories and new developments.*” *Trends in Neurosciences*, 2008;31(9):464 - 468.
- 65) Roberto Catalan, Jose M. Gallart, Jose M. Castellanos, Rosa Galard, “*Plasma corticotropin-releasing factor in depressive disorders.*”, *Biological Psychiatry*, 1998;44(1):15 - 20.
- 66) Rosa Galard, Roberto Catalan, Jose M Castellanos, Jose M Gallart, “*Plasma corticotropin-releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test.*”, *Biological Psychiatry*, 2002;51(6):463 - 468.
- 67) Sophie A Vreeburg, Witte J G Hoogendijk, Johannes van Pelt, Roel H Derijk, Jolanda C M Verhagen, Richard van Dyck, Johannes H smith, Frans G Zitman, Brenda W J H Penninx, “*Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity:result from a large cohort study*”, *Arch Gen Psychiatry*, 2009;66(6):617-626.

## ABSTRACT

### **Efficacy Analysis of Software as a Medical Device for Assisting Diagnosis of Major Depressive Disorder**

Kim, In Young

Dept. of Medical Device Engineering & Management

The Graduate School

Yonsei University

Recently, major depressive disorders are diagnosed through interviews with psychiatrists based on clinical diagnostic criteria, but there are many limitations in terms of scientific evidence and objectivity. In order to supplement the limitations of objectivity of clinical diagnosis and increase the efficiency of diagnosis, it is necessary to develop a technology for diagnosing by integrating biological markers and psychological indicators.

Based on the above background, this study focused on analyzing the efficacy of diagnostic assistance software as a medical devices developed to classify clinical research subjects into healthy control group and major

depressive disorder group. Specifically, the first purpose of this study is to recruit healthy controls and patients diagnosed with major depressive disorders and to verify their effectiveness as a diagnostic aid device through sensitivity and specificity by integrating psychological indicators collected through self-survey and saliva hormone analysis with the final classification results of the diagnostic aid medical device "Minds.NAVI". The additional purpose of this study is to analyze the correlation between psychological indicators, saliva hormone indicators, and serum hormone indicators.

The research hypothesis for this is as follows. First, there will be a significant difference in the comparative analysis of psychological indicators between the health control group and the major depressive disorder patient group. Second, there will be a difference in the concentration of saliva hormones, which are physical indicators of the healthy control group and major depressive disorder patients. Third, there will be a correlation between the psychological indicators, saliva hormones, and serum hormones in the healthy control group and the major depressive disorder patient group. Fourth, there will be a significant difference between the healthy control group and the major depressive disorder patient group in the group classification results derived based on the psychological and physical indicators of "Minds.NAVI". Fifth, the comprehensive classification results of "Minds.NAVI" which integrates the results of psychological indicators and biological indicators, will have significant effect in terms of the diagnosis, sensitivity, and specificity of clinicians.

The research method was designed in the form of clinical trials to confirm the effectiveness of medical devices in accordance with the enforcement rules of the Medical Device Act. Specifically, Gangnam Severance Hospital (task approval number: 3-2021-0440) and Sinchon Severance Hospital (task approval number: 1-2021-0085) were approved by the IRB of the hospital in recognition of the Ministry of Food and Drug Safety's application for medical device clinical plan (approval number: 1267).

There were 48 clinical study subjects, who were hospitalized and collected psychological index data using the PROtective and Vulnerable factors battEry (PROVE) test using an online survey method, and collected blood 4 times (before bedtime, after waking up for 30 minutes, after waking up for 60 minutes). The saliva samples and blood samples collected in this way were analyzed for concentration of cortisol and Dehydroepiandrosteron (DHEA) hormones using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method and used as biological indicators of this study. Data analysis was analyzed at a significance level of 5% by applying statistical techniques suitable for the verification of research purposes and research hypotheses, that is, chi-square test, correlation analysis, and one-way analysis of variance.

The results of the study are as follows. First, 48 clinical research subjects were recruited, with 13 healthy controls and 35 patients with major depressive disorders. Comparison of demographic variables showed significant differences in gender and drinking history. There were significant

differences in psychological scale scores and the distribution of psychological stage (normal/interest/boundary/risk) classified by the PROVE test between the two groups.

Second, there was no significant difference in the comparison of salivary cortisol and DHEA hormone analyses between the healthy control group and the major depressive disorder patient group. However, it was found that proportion of abnormal adrenal stress phase tended to be increased in the major depressive disorder patients with moderate and severe episodes.

Third, in order to confirm that the saliva hormone measurement method is a clinically useful analysis method, an analysis of the correlation confirmed a significant correlation between saliva hormones and serum hormones.

Fourth, the final classification results of "Minds.NAVI", which integrates psychological index by the PROVE test and biological index by cortisol and DHEA analyses, were defined as Green(good), Yellow(recommend mental health promotion), Orange(probable depression need to treat), and Red (definite depression need to treat). This classification showed that the sensitivity was 100% and specificity was 61.5% and accuracy was 89.6% when it was compared to the standard clinical diagnosis by the psychiatrists.

This study has the following clinical implications. First, "Minds.NAVI" may be a meaningful software as a medical device (SaMD) for clinician to help diagnose and make a treatment plans of patient with major depressive disorder in more comprehensive ways considering biopsychosocial factors.

Second, this SaMD will help clinicians identify patients who are suffering from severe depression and need intensive psychosocial interventions with high risk of suicide and evaluate effectiveness of treatment.

---

Key words : Major Depressive Disorder, SaMD, Clinical Trial/Study, Efficacy Analysis