

## TMS와 ECT에서 약물의 역할 비교

### 서론

TMS(경두개 자기자극)와 ECT(전기경련치료)는 우울증 치료에 사용되는 비약물적 뇌자극 기법이지만, 이들 치료와 약물의 병용 방식은 상당히 다르게 자리잡았습니다. 특히 TMS에서는 약물을 뇌의 신경가소성(neuroplasticity)을 높이는 조정자(modulator)로 간주하여 치료 반응을 향상시키고자 하는 반면, ECT에서는 치료 후 약물을 투여하여 뇌의 “재배선”에 해당하는 변화를 공고화하거나 유지하는 역할로 활용됩니다. 아래에서는 2015년 이후의 연구들을 중심으로 이러한 두 가지 프레임워크가 학계에서 어떻게 논의되고 비교되는지 살펴보겠습니다.

### TMS에서 약물: 신경가소성 증진을 통한 상승 효과

TMS와 항우울제의 병용에 대한 관심은 두 치료가 모두 뇌의 신경가소성에 작용한다는 점에 기반합니다. 실제로 항우울제는 세로토닌 등의 신경전달물질 조절 외에 시냅스 형성 증가, 신경생성 및 신경보호 등 뇌 연결성과 가소성 변화를 유도하는 효과가 있는 것으로 제안되어 왔습니다 <sup>1</sup>. 또한 약리 연구에서 항우울제가 대뇌 피질 흥분성과 장기강화(LTP)/장기억제(LTD)를 변화시킨다는 사실이 단일 펄스 TMS 기법으로 입증되었습니다 <sup>2</sup>. TMS 자체도 반복 자극을 통해 시냅스의 장단기 강화 조절 등으로 신경가소성에 영향을 준다는 증거가 있으며 <sup>3</sup>, “TMS와 항우울제가 모두 신경가소성에 영향을 미치므로 상호 작용시 부가적 또는 상승적 효과를 낼 수 있다”고 연구자들은 보고합니다 <sup>3</sup>. 이러한 이론적 기반 아래, 임상 현장에서는 약물치료를 유지하거나 추가하면서 TMS를 병행하는 일이 흔하며, 안전상의 문제만 없다면(예: 발작 역치에 영향을 줄 수 있는 부프로피온이나 이미프라민 계열은 피함) 뚜렷한 가이드라인 없이도 항우울제와 TMS를 함께 쓰는 경향이 있습니다 <sup>4</sup>.

TMS-약물 병용의 효과에 대해서도 점차 근거가 축적되고 있습니다. 2024년에 발표된 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 항우울제를 일정 용량으로 투여받는 환자들에서 실제 TMS를 시행한 군이 가짜 TMS(sham)만 받은 군보다 우울증 증상이 유의하게 더 개선되었다고 보고되었습니다 <sup>5</sup>. 이 메타분석에서 TMS+약물 병용군은 약물 단독군 대비 큰 효과크기(Hedge's  $g \approx 1.0$ )의 우월성을 보여, 초기 치료부터 TMS와 약물을 병합하는 전략이 단기적으로 더 높은 치료 효과를 가져올 수 있음을 시사했습니다 <sup>5</sup>. 이러한 결과는 TMS와 약물의 동시 투여가 서로 보완작용을 할 수 있다는 가설을 뒷받침하며, 연구진은 TMS 프로토콜에서 다양한 약물군의 단기·장기 효과를 평가하는 추가 연구를 제안했습니다 <sup>5</sup>.

특정 약물이 TMS의 항우울 효과를 강화하는 사례도 보고되고 있습니다. 예를 들어, TMS의 항우울 효과가 시냅스 가소성에 의존하며 특히 Theta Burst 자극(iTBS)의 효과는 NMDA 수용체에 달려 있다는 점에 주목하여 <sup>6</sup>, NMDA 수용체 부분 작용제인 D-사이클로세린(D-cycloserine)을 TMS와 병용하는 임상시험이 수행되었습니다. 그 결과 iTBS와 D-사이클로세린을 함께 받은 환자들이 iTBS와 위약을 병용한 대조군보다 우울증상 점수가 유의하게 더 크게 개선되었으며, 임상적 반응률(73.9% vs 29.3%)과 관해율(39.1% vs 4.2%)도 현저히 높았다고 보고되었습니다 <sup>7</sup> <sup>8</sup>. 연구자들은 “TMS의 항우울 효과는 시냅스 가소성에 의존한다”는 점을 강조하며 NMDA 경로 증강전략의 유망성을 언급하였고 <sup>6</sup>, 후속 다기관 연구를 통해 이러한 약물 보조요법의 효과를 확인할 필요가 있다고 제안하였습니다 <sup>9</sup>. 이처럼 약물을 이용해 TMS로 유도되는 뇌 변화폭을 키우거나 가속하려는 접근(일례로 치료 세션 당일 TMS 시술 1시간 전에 D-사이클로세린이나 자극제 투여 등 <sup>10</sup>)은 최근 “신경가소성 증강(neuroplasticity enhancement)” 전략으로 주목받고 있습니다 <sup>11</sup> <sup>12</sup>. 실제로 임상 가이드라인 역시 “MRI 유도 조건, 자극 횟수 가속, 신경가소성 조절약물 활용” 등의 방법이 TMS 효과 증진을 위한 유망한 시도라고 강조하고 있습니다 <sup>11</sup> <sup>12</sup>.

## ECT에서 약물: 치료 후 효과의 유지와 재발 방지

ECT는 단기간에 강력한 항우울 효과를 낼 수 있는 치료로, 치료 저항성 우울증에서 70% 내외의 높은 반응률을 보이는 가장 강력한 치료법으로 알려져 있습니다<sup>13 14</sup>. 그러나 ECT 종료 후에 아무 조치를 취하지 않을 경우 재발률이 매우 높다는 것이 큰 문제입니다. 한 대규모 연구에서 유지 치료를 하지 않고 ECT를 중단한 환자들의 6개월 내 재발률이 84%에 달했다는 보고는 유명하며<sup>15 16</sup>, ECT 후 적절한 약물치료를 시행해도 6개월 내 재발률이 약 40~50%에 이른다는 자료도 있습니다<sup>15 14</sup>. 실제 임상에서도 ECT로 호전된 이후 환자들이 수 주~수 개월 내에 증상이 되돌아오는 경우가 빈번하며, 따라서 ECT 후 유지 약물치료(또는 유지 ECT)를 통해 호전된 상태를 붙잡아 두는 전략이 필수적입니다<sup>16 17</sup>. 예컨대, ECT 종료 후 리튬과 삼환계 항우울제(노르트리프틸린) 병용 요법을 지속한 경우 플라세보 대비 재발 위험을 유의하게 줄였다는 고전적인 연구 결과가 있고<sup>18 19</sup>, 최근 대규모 코호트 연구에서도 ECT 후 리튬 처방이 된 환자군의 재입원 등 재발 위험이 처방되지 않은 군보다 낮은 경향을 보였다는 보고가 있습니다(비록 통계적으로 유의한 차이는 아니었으나)<sup>20 21</sup>. 한편, 항정신병 약물의 지속 투여는 오히려 재발 위험을 높이는 상반된 결과도 관찰되어, 어떤 약물 조합이 ECT 후 유지치료에 최적인지에 대해서는 아직 합의가 없는 실정입니다<sup>22</sup>. 그럼에도 일반적으로는 ECT 후 항우울제, 기분안정제, 비정형 항정신병약 등을 활용한 약물 유지요법 또는 정기적인 유지 ECT를 시행하는 것이 재발 예방에 가장 흔히 취해지는 조치입니다<sup>15 23</sup>. 특히 한 무작위대조시험에서는 ECT 후 약물치료와 지속 ECT를 병행했을 때 1년 내 재발률이 32%로, 약물치료만 한 경우의 61%에 비해 크게 낮았다고 보고되어, 약물과 추가 뇌자극을 함께 활용하는 공격적인 유지 전략의 이점을 시사합니다<sup>24</sup>.

왜 ECT 후에 이렇게 적극적인 유지치료가 필요할까요? 이는 ECT의 강력한 뇌 자극 효과가 일시적인 “가소성 증강 상태(plasticity window)”를 유도하지만, 정작 이 기간이 지나면 뇌가 다시 이전 병리 상태로 돌아가려는 경향이 있기 때문으로 해석됩니다. 실제 신경영상 연구들을 보면 ECT 직후에 해마와 편도체 부피 등이 급격히 증가했다가 수 주~수 개월 후 상당 부분 원래대로 되돌아오는 양상이 관찰되는데<sup>25 26</sup>, 2024년 GEMRIC 협동연구에서는 “ECT 치료 완료 후 시냅스 네트워크가 변화된 구성으로 안정화되는 ‘가소성의 창(plasticity window)’이 나타난다”는 가설을 언급하며, ECT 후 수개월 사이에 회백질 부피 등이 다시 감소하는 일시적 가소성 변화를 확인하였습니다<sup>27</sup>. American Journal of Psychiatry의 한 논평에서도 ECT 후 나타나는 이러한 가소성 증폭이 일종의 “기회의 창” 역할을 하지만, ECT를 중단하면 환자의 증상이 다시 악화되는 경우가 많으므로 이 기간에 인지적 개입 등이 필요하다고 지적했습니다<sup>28</sup>. 요컨대 ECT로 유도된 뇌 신경망의 재배선 효과가 지속적으로 유지되도록 “굳히는” 작업이 필수적이라는 것입니다. Wilkinson 등(2019)은 이러한 맥락에서 “ECT의 강력한 가소성 효과 덕분에 ECT 직후 아급성기가 인지행동중재를 투입하기에 매우 적절한 시기일 수 있다”고 설명하고<sup>29</sup>, 여러 연구에서 ECT 후 심리치료 병행 시 장기 경과가 향상됨을 소개하였습니다. 실제로 한 연구에서는 ECT 직후 환자들에게 인지행동치료(CBT)를 제공한 경우 6개월 후 77%에서 호전 상태가 유지되어, 약물치료만 한 경우의 44%보다 훨씬 높은 유지율을 보였습니다<sup>30 31</sup>. 연구진은 “ECT 등 가소성 증진 치료를 중단하면 환자가 흔히 증상 악화를 겪는다”면서, ECT 후 개선된 인지 기능과 기분 상태를 공고화하기 위해 추가적인 치료 개입이 필요함을 강조하였습니다.

## 두 접근법의 직접 비교와 인과 방향에 대한 논의

학자들은 TMS와 ECT에서 약물 활용의 차이를 직접적으로 지적하며, 이러한 차이가 발생하는 이유를 토의 해왔습니다. 한 최신 문헌고찰(2024)의 도입부에서는 “과거 ECT와 항우울제 병용 연구들은 ECT 단독 대비 뚜렷한 이점을 보이지 못해 일관성이 없었으며(예: 단기적으로는 차이가 없었다는 메타분석<sup>32</sup>), ECT와 TMS는 시술 방법, 부작용 프로파일, 환자의 수용도 면에서 현저히 다르기 때문에 ECT 연구 결과를 TMS에 그대로 적용하기 어렵다”고 언급합니다<sup>33 34</sup>. 이는 ECT와 TMS의 치료 양상이 근본적으로 상이하므로 두 가지를 동일선상에서 비교할 때 주의가 필요함을 시사합니다. ECT는 전신마취하 전기경련을 유발하여 강력한 뇌변화를 즉각 일으키는 반면, TMS는 비침습적으로 국소 뇌자극을 반복하여 서서히 변화를 유도합니다. 따라서 ECT는 그 자체로 최대치의 항우울 효과를 내기 때문에 급성기에는 약물을 추가해도 효과 증폭이 제한적일 수 있습니다<sup>32</sup>. 오히려 일부 약물(예: 벤조디아제핀계)은 발작 역치를 높여 ECT의 효과를 방해할 수 있어 ECT 시술 전 중단시키기도 하며, 리튬 등의 약물은 인지부작용 위험 때문에 ECT 동안에는 복용을 피하는 경우도 많습니다<sup>35 36</sup>. 즉, ECT 시행 시에는 약물을 최소화한 채 뇌자극 효과를 극대화하고, 시술 후에 다시 약물치료로 전환하여 호전을 유지하는 “자극 우선-약물 후속” 접근이 정립되어 온 것입니다. 반면 TMS는 비침습적이고 안전하여 시술 중 별다른 약물 중단이 필요 없

고, TMS만으로 효과가 충분하지 않을 수 있다는 점에서 애초에 약물치료를 유지/병행한 채 진행하는 경우가 많습니다<sup>37</sup>. 어떤 경우에는 TMS 시작 시 환자의 기존 항우울제 용량을 올리거나 새로운 약을 추가해 함께 효과를 내도록 시도 하기도 하며<sup>38, 39</sup>, TMS 후에도 항우울제 복용을 이어가면서 재발을 막는 maintenance TMS 전략 도 모색되고 있습니다<sup>40</sup>. 요컨대 TMS 영역에서는 “약물 먼저 혹은 동시에 투여하여 뇌를 가소성 증진 상태로 만들고, 그 위에 TMS 자극을 가한다”는 인과 방향이 통용되고, ECT 영역에서는 “우선 강력한 뇌자극(ECT)으로 변화를 일으킨 뒤, “그 변화가 정착되도록 약물로 뒷받침한다”는 상반된 순서를 취하는 셈입니다.

학자들은 이러한 인과 방향의 반대성(apparent reversal)에 대해 치료 강도의 차이와 기전적 특성을 고려하면 모순이 아니라고 설명합니다. ECT는 워낙 강력한 항우울효과(일부에서는 “뇌를 재부팅한다”고 비유될 정도의 전격적 효과) 덕분에 급성기에는 추가 약물의 기여 여지가 적지만, 그 강력한 효과가 중단 후 쉽게 소실되는 만큼 이후 약물이 필수적인 것 입니다. 반대로 TMS는 점진적이고 비교적 미ILD한 효과 이므로 동시에 약물의 시냅스 가소성 증폭 효과를 동원해야 보다 충분한 임상 개선을 이끌어낼 수 있다는 것 입니다<sup>3, 5</sup>. 캐나다의 한 임상가이드 저자는 “ECT는 일반적으로 가장 강력한 항우울 치료로 간주되지만, TMS는 비침습적이고 내약성이 좋아서 약물치료를 반응하지 않은 경우에도 시도해볼 수 있으며 두 치료의 유지 효과 측면에서는 TMS가 더 지속적이다”는 점을 언급하기도 했는데<sup>41</sup>, 이는 ECT의 효과는 크지만 유지가 어려워 지속적 약물/치료 개입이 필요하고, TMS는 효과는 다소 약하지만 부작용이 적어 약물과의 병용을 용인하며 꾸준히 치료하는 접근이 가능함을 시사합니다. 결국 두 치료에서 약물의 위치가 다르다는 “역설”은 치료의 강도와 특성 차이에서 기인한 합리적인 전략 차별화로 볼 수 있습니다. 최근의 총설들도 ECT와 TMS가 투여 방법, 인지부작용 유무, 환자 선호도 등에서 다르므로 각기 최적의 병용 전략이 다를 수밖에 없음을 인정 하며<sup>42</sup>, 각 접근법 내에서 약물과 뇌자극의 상호작용을 최대한 활용하려는 방향으로 연구와 임상이 발전하고 있음을 강조하고 있습니다.

## 결론

2015년 이후의 연구 문헌을 통해 살펴본 결과, TMS와 ECT는 약물 병용 측면에서 상반된 프레임워크를 보여주지만 이는 각 치료의 작용 기전과 임상적 활용맥락에 부합하는 차이로 해석됩니다. TMS에서는 항우울제나 기타 신경가소성 증진 약물이 TMS 효과를 증폭시키는 보조제로 간주 되어 초기 치료부터 병합하는 전략이 유효함을 시사하는 연구들이 늘고 있습니다<sup>5, 7</sup>. 반면 ECT에서는 일단 급성 치료효과를 최대한 이끌어낸 후, 치료로 열린 “가소성 창”이 닫히기 전에 약물이나 심리치료를 투입하여 호전된 뇌기능을 안정화시키는 것이 중요 하며<sup>30</sup>, 이를 뒷받침하는 근거들도 축적되고 있습니다. 몇몇 저자들은 이러한 “약물 선행 vs 자극 선행”의 차이를 직접 비교 하면서, ECT와 TMS의 근본적 차이로 인해 두 접근법의 결합 전략이 달라지는 것이라고 설명합니다<sup>33, 42</sup>. 궁극적으로 두 치료 모두 약물과 뇌자극의 상호보완적 역할을 극대화하는 방향으로 연구가 진행 중이며, 환자의 예후를 최적화하기 위해 각 치료에 맞는 약물 병용 타이밍과 방법을 찾는 것이 핵심 과제로 부각되고 있습니다.

### Sources:

- Zaidi, et al. (2024). *Optimally Combining Transcranial Magnetic Stimulation with Antidepressants in MDD: A Systematic Review and Meta-Analysis*. **Journal of Affective Disorders**, 358, 432–439<sup>5, 32</sup>. DOI: 10.1016/j.jad.2024.05.037
- Wilkinson, et al. (2019). *Leveraging Neuroplasticity to Enhance Adaptive Learning: Synergistic Somatic-Behavioral Treatment Combinations in Depression*. **Biological Psychiatry**, 85(6), 454–465<sup>29</sup>. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.09.004
- Dutton, et al. (2022). *Efficacy of Adjunctive D-Cycloserine to Theta-Burst TMS for MDD: A Randomized Clinical Trial*. **JAMA Psychiatry**, 79(11), 1019–1027<sup>7, 8</sup>. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2689
- Kronsell, et al. (2025). *Real-world Analysis of Pharmacological Treatments to Prevent Relapse After ECT for MDD: A Nationwide Cohort Study*. **Translational Psychiatry**, 15(1), Article 514<sup>43, 24</sup>. DOI: 10.1038/s41398-025-03746-0

• 기타 참고문헌: Sackeim *et al.* (2009), Pluijms *et al.* (2021), Kurimoto *et al.* (2021) 등의 연구 (인용문헌은 위 J Affect Disord 리뷰에 상세).

- 
- 1 2 3 4 5 32 33 34 37 38 39 40 42 Optimally Combining Transcranial Magnetic Stimulation with Antidepressants In Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12044610/>
- 6 7 8 9 Efficacy of Adjunctive D-Cycloserine to Intermittent Theta-Burst Stimulation for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial | Depressive Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network  
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2796973>
- 10 Real-world effectiveness of a single-day regimen for transcranial ...  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S3050529125001163>
- 11 12 Consensus review and considerations on TMS to treat depression: A comprehensive update endorsed by the National Network of Depression Centers, the Clinical TMS Society, and the International Federation of Clinical Neurophysiology - ScienceDirect  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245724003766>
- 13 14 Leveraging Neuroplasticity to Enhance Adaptive Learning: The Potential for Synergistic Somatic-Behavioral Treatment Combinations to Improve Clinical Outcomes in Depression  
<http://www.tmslab.org/tms%20articles%20research/031.pdf>
- 15 16 17 20 21 22 23 24 43 Real-world analysis of pharmacological treatments to prevent relapse after electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A nationwide cohort study | Translational Psychiatry  
[https://www.nature.com/articles/s41398-025-03746-0?error=cookies\\_not\\_supported&code=9fb8652b-e92d-4a41-9b89-d8fd7b6f70d0](https://www.nature.com/articles/s41398-025-03746-0?error=cookies_not_supported&code=9fb8652b-e92d-4a41-9b89-d8fd7b6f70d0)
- 18 19 ECT Worked: Now What? | 2021-08-03 - CARLAT PUBLISHING  
<https://www.thecarlatreport.com/articles/3506-ect-worked-now-what->
- 25 26 27 Characterization of gray matter volume changes from one week to 6 months after termination of electroconvulsive therapy in depressed patients - ScienceDirect  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X24001281>
- 28 Proof-of-Principle Study on ECT Illustrates Challenges and Possible ...  
<https://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.20220783>
- 29 30 31 Leveraging Neuroplasticity to Enhance Adaptive Learning: The Potential for Synergistic Somatic-Behavioral Treatment Combinations to Improve Clinical Outcomes in Depression - PMC  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6380941/>
- 35 Clinical Outcomes of Continuation and Maintenance ... - NIH  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11411446/>
- 36 response rate to ECT - pi :: Psychiatry Investigation  
<https://www.psychiatryinvestigation.org/m/journal/view.php?number=1264>
- 41 Brain volumetric correlates of electroconvulsive therapy versus ...  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10288116/>