

## 암환자의 불안과 약물치료 : 근거중심적 고찰

국민건강보험공단 일산병원 정신과<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소,<sup>2</sup>  
국립암센터 정신건강클리닉<sup>3</sup>

강 지 인<sup>1,2</sup> · 김 종 훈<sup>3</sup>

### Anxiety and Pharmacological Interventions in Cancer Patients : Systematic Review

Jee In Kang, MD<sup>1,2</sup> and Jong-Heun Kim, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Goyang, Korea

<sup>2</sup>Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Psycho-Oncology Clinic, National Cancer Center, Goyang, Korea

Received December 21, 2009  
Revised December 28, 2009  
Accepted January 20, 2010

#### Address for correspondence

Jee In Kang, MD  
Department of Psychiatry,  
Ilsan Hospital, National Health  
Insurance Corporation,  
1232 Baekseok 1-dong,  
Ilsandong-gu,  
Goyang 410-719, Korea  
Tel +82-31-900-0480  
Fax +82-31-900-0481  
E-mail jeeinkang@yonsei.ac.kr

**Objectives** Cancer patients experience various types of anxiety, from normal fears to pathological anxiety, through the entire process of the illness. This anxiety requires attention, because it may interfere with their cancer treatment and result in a negative impact on quality of life. The present paper aimed to provide an overview of current pharmacotherapy for anxiety in the oncology setting, by systematically reviewing the related literature.

**Methods** We searched both international and Korean domestic databases with the search terms “cancer”, “anxiety”, and “pharmacological treatment”, targeting between 1980 and 2008, and graded the evidence levels according to the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN).

**Results** Of 215 studies searched, we selected only 22 pharmacological clinical studies. There was no meta-analysis or systematic review of psychopharmacotherapy for anxiety disorders among cancer patients. Also, we reviewed a few expert opinions and available clinical trials on anxiety in general.

**Conclusion** Based on the limited evidence, the present review provides an understanding and some recommendations for treating anxiety in cancer patients. Further investigation of psychopharmacotherapy for anxiety in cancer patients is warranted, to develop evidence-based guidelines for comprehensive cancer care.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2010;49:11-19

**KEY WORDS** Cancer · Anxiety · Pharmacotherapy · Selective serotonin reuptake inhibitors · Anti-anxiety agents · Systematic review.

## 서 론

불안은 암환자에게 흔히 나타난다. 처음 암을 진단받거나 죽음을 느낄 때 나타나는 불안 반응뿐만 아니라, 암의 평가 단계, 치료 과정 및 완치 후 적응 단계에서의 불안, 통증이나 조절되지 않은 증상으로 인한 불안에 이르기까지 여러 형태의 불안과 공포가 나타난다.

특히 암환자는 죽음, 장애, 의존, 외모 변화에 대한 걱정과 불안을 갖는다.<sup>1)</sup> 암의 완치를 목표로 하는 적극적 치료 단계에서 환자들은 수술, 항암제 치료, 방사선 치료 등의 힘든 과정을 겪으면서 불안, 초조를 경험하는 경우가 많다. 예를 들어 항암치료를 주기적으로 시행 받는 환자에서 항암제와 관련된 오심, 구토의 경험이 조건화되어, 다음 예정된 항암치료를 받기 전의 예기불안으로 오심, 구토 등이 나

타날 수 있다.<sup>2,3)</sup> 완치가 아닌 증상 조절에 목표를 두는 단계에서는 고통에 대한 불안, 죽음에 대한 두려움, 자기통제 능력의 상실에 대한 두려움, 퇴행에 대한 두려움 등의 불안을 겪을 수 있다.<sup>4)</sup>

생존자들은 재발에 대한 두려움, 이차 암(secondary cancer) 발생에 대한 걱정, 후유증으로 남을 수 있는 신체 변화에 대한 염려 등의 불안을 경험한다.<sup>5)</sup> 암환자들은 작은 신체 증상의 변화에도 암의 재발 가능성에 대한 두려움으로 불안해하고, 정기추적검진을 받기 전이나 검사결과를 기다리면서 불안과 공황 증상을 경험하기도 한다.

암환자에서 불안 장애의 유병률은 연구마다 다양하게 보고되고 있지만 만성 신체 질환이 없는 인구집단 보다 더 흔한 것으로 나타났다.<sup>6)</sup> 유방암환자를 3년 동안 추적 관찰한 연구는 암환자에서 불안 장애가 17~23% 정도 나타난

다고 보고하였다.<sup>7)</sup> Kissane 등<sup>8)</sup>이 유방암환자에서의 정신 질환의 빈도를 암의 병기에 따라 초기 그룹과 진행된 그룹으로 나누어 비교하였을 때, 불안 장애는 초기 암 그룹에서는 8.6%, 진행 암 그룹에서는 6%로 나타났다.

암환자의 불안에 대한 치료는 항불안제 등의 약물치료와 정신치료, 행동치료, 집단치료 등 비약물적 개입이 적용되고 있다. 특히, 약물치료는 실제 임상에서 암환자의 불안 조절에 널리 이용하고 있으나 이에 대한 지침은 없다.

이 원고의 목적은 기존 연구를 토대로 불안 증상이 있는 암환자를 대상으로 한 약물 연구를 체계적으로 수집, 분석, 평가하여 객관적인 연구결과를 정리하려고 하였다. 또한 그 근거를 토대로 암환자의 불안에 대한 약물 개입의 지침을 제시하고자 하였다.

## 방 법

### 대 상

분석대상 논문은 1980년부터 2008년 10월까지 국내에서 출판된 암환자 불안의 정신약물치료에 대한 논문 가운데 체계적 고찰, 무작위대조연구, 비무작위 시험을 바탕으로 하였다. 국외문헌은 Embase, PubMed, CINAHL, Cochrane Library를, 국내문헌은 RICH(보건연구정보센터)와 국회도서관의 소장자료(학술잡지)를 이용하여 수집하였다.

### 검색어

다음과 같은 키워드를 적용하였다.

Anxiety disorder(anxiety, anxiety disorders, anxiety neurosis, overanxious disorder, nervousness, agoraphobia, panic disorder, phobic disorder, phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, hot flash, anticipatory anxiety), cancer(cancer, tumor, neoplasm), pharmacological treatment(drug, anti-anxiety agent, benzodiazepine, buspirone, antidepressants, antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitor, TCA, fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, venlafaxine, bupropion, mirtazapine, alprazolam, lorazepam, clonazepam, midazolam)와 출판유형 및 연구 디자인(clinical trial, practice guideline, meta-analysis, review, randomized controlled trial, clinical trial)을 조건으로 검색하였다.

### 자료의 선별과 분석

문헌탐색 후에는 연구방법이 적절하지 않거나 임상적 기준을 충족하지 못하는 논문은 배제하였다. 선택된 분석대상논문에 대한 평가는 New South Wales Department of Health에 의해 개발된 Method for Evaluating Research and Guideline Evidence(이하 MERGE) 점검 목록에 기반하고 있는 Scottish Intercollegiate Guideline Network(이하 SIGN)<sup>9)</sup>의 평가항목을 적용하였다. 분석도구 적용의 오류를 줄이기 위해 각 항목에 대해 핵심 질문별로 평가하여 근거표(evidence table)를 작성하였으며 이를 토대로 종합적으로 근거수준을 결정하였다. 평가나 적용이 모호한 경우에는 권고안 개발단의 약물중재 리뷰팀에서 공동토의를 거쳐 결정하였다.

### 실험 디자인별 평가항목

#### 체계적 고찰의 평가

- 1) 연구 질문이 적절하고 초점이 분명하다.
- 2) 방법론에 대한 기술이 있다.
- 3) 문헌 검색은 적절한 모든 연구를 찾을 수 있도록 충분히 엄격하다.
- 4) 연구의 질을 평가하고 고려한다.
- 5) 연구 결과를 합칠 정도로 충분한 동질성이 있다.

#### 무작위대조연구의 질 평가

무작위대조연구의 질은 다음과 같은 10가지 항목에 대해서 평가하여 결정한다.

- 1) 연구 질문이 적절하고 초점이 분명하다.
- 2) 연구대상자를 치료군에 무작위로 할당한다.
- 3) 적절한 은닉방법(concealment method)을 사용한다.
- 4) 이중맹검법을 사용한다.
- 5) 연구시점에서 실험군과 대조군이 동질하다.
- 6) 연구 과정에서 치료를 제외하고는 실험군과 대조군 간의 차이점이 없다.
- 7) 표준화되고, 타당하고, 신뢰할 방식으로 모든 결과 변수가 측정된다.
- 8) 연구 완료 전 대조군과 실험에 할당된 대상자 개인 혹은 군집(cluster) 중에서 몇 %가 탈락되었는가?
- 9) 모든 대상자가 무작위 할당된 대로 분석된다(종종 intention to treat analysis라고 한다).
- 10) 연구가 한 기관 이상에서 수행된 경우, 여러 기관의 결과가 유사하다.

**근거수준의 결정**

SIGN<sup>9)</sup>의 평가항목을 적용하여 종합적으로 근거수준을 결정하여 다음과 같이 분류하였다.

- 1++ : 무작위 임상시험으로 수행된 높은 질의 메타분석과 체계적 문헌고찰, 치우침(bias) 위험의 낮은 무작위 임상시험
- 1+ : 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 잘 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰, 치우침의 위험이 낮은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험
- 1- : 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰, 치우침의 위험이 높은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험
- 2++ : 환자-대조군 또는 코호트연구 및 비교연구로 수행된 높은 질의 체계적 문헌고찰, 혼동(confounding)이나 치우침 및 우연성의 위험이 매우 낮거나 인과관계에 대한 높은 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트연구 및 비교연구
- 2+ : 혼동이나 치우침 및 우연성의 위험이 낮거나 인과 관계에 대한 보통의 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트연구 및 비교연구
- 2- : 혼동이나 치우침 및 우연성의 위험이 매우 높거나 인과 관계가 없는 상당한 위험을 가진 환자-대조군 또는 코호트연구 및 비교연구
- 3 : 비분석적 연구(예 : 전후연구, 증례연구, 증례 보고)
- 4 : 전문가 의견

**검색결과**

검색을 통해 215편의 연구 자료를 도출하였다. 그러나 불안 증상만을 단독으로 구분하여 시행한 암환자 대상 약물 임상시험은 거의 없었다. 특히, 암환자에서 불안 장애의 약물치료에 대한 무작위 임상시험이나 잘 디자인된 환자-대조군연구는 매우 적었다. 불안 장애 약물연구에 대한 체계적 고찰이나 메타분석도 거의 없었다. 다만, 제한된 연구결과와 전문가의 임상경험, 암환자가 아닌 다른 대상군에서 얻어진 약물 특성 등을 토대로 한 몇몇의 전반적인 리뷰 논문들이 있었으며, 넓은 범위의 불안 증상(시술과 관련된 불안, 항암치료와 관련된 예기불안, 통증과 관련된 불안, 안면홍조 등)에 대한 약물 임상시험이 있었다. 따라서 제한된 자료이긴 하지만 암환자의 불안에 대한 약물치료의 이해를 돕기 위해 전문가 리뷰와 약물 임상연구 22편을 선별하였다. 이를 바탕으로 현재까지의 임상연구 결과, 전문가의 임상경험과 제언, 불안치료에 주로 이용되고 있는 약물의 특성 등을 정리하였다.

**고 찰**

**암환자 불안의 정신약물적 증재**

**항불안제(Anti-anxiety agents)**

벤조디아제핀계 항불안제는 암환자치료에서 널리 사용되고 있다.<sup>10,11)</sup> 특히, 암환자의 완화의료에서 빈번히 사용하며, 정서적 고통(distress)과 불안, 불면, 알코올 금단 증상, 불안, 통증, 시술 전 처치, 오심, 예기불안, 오심 등의 조절을 목적으로 투약된다.<sup>12)</sup> Stiefel 등<sup>10)</sup>의 암환자에서의 벤조디아제핀 사용에 대한 체계적 고찰에 따르면, 정서적 고통, 알코올 금단, 불면 등에 효과가 있었다.

주로 사용되는 벤조디아제핀계 항불안제는 lorazepam, alprazolam, midazolam 등이다. 신체적 문제가 있는 환자에게는 반감기가 짧고, 여러 경로로 투여가 가능하며 활성 대사물질이 없는 약이 보다 이점이 있다.<sup>13)</sup> 암환자에게 자주 처방되는 각각의 벤조디아제핀의 특징에 대해서 표 1로 기술하였다.<sup>10,13,14)</sup>

벤조디아제핀계 항불안제 사용시, 부작용에 유의해야 한다. 부작용은 주로 과수면, 전향성 건망증, 집중력 저하 등 중추신경계 관련 부작용이다. 또한 벤조디아제핀은 심장을 유발할 수 있어 암환자에게 나타나는 급성 혼동 증상의 한 가지 원인일 수 있다.<sup>15)</sup> 특히 진행암, 노인, 이전의 혼동 증상 등이 있는 경우에는 주의 깊게 사용되어야 한다. 신체 문제가 있는 노인에게 사용할 때에는 근력 저하, 어지럼증, 보행 장애 등의 부작용에 특히 유의하여 낙상 등의 사고가 일어나지 않도록 해야 한다. 약을 줄일 때에는 금단 증상을 피하기 위해 서서히 줄여야 한다. 암치료 과정에서 벤조디아제핀 사용을 고려할 때, 약물중독에 대한 염려로 사용을 꺼려해서는 안된다.<sup>16)</sup>

Lorazepam은 항암치료와 같은 암치료과정에서 예기불안, 오심 등의 조절을 위해 사용되어 왔다.<sup>12)</sup> 항암치료를 받고 있는 암환자 80명을 대상으로 오심과 불안 조절에 lorazepam을 투여한 이중맹검 위약대조 교차 디자인연구에서 lorazepam이 불안과 오심, 구토 반응을 낮추었다고 보고하였고, 참여한 환자들은 위약보다 lorazepam을 더 선호하였다.<sup>17)</sup> 또한 cisplatin치료를 받는 120명의 암환자에게 진토제의 보조제로써 lorazepam의 효과를 평가하는 이중맹검 대조시험에서, cisplatin 투여 30분 전에 lorazepam (1.5 mg/m<sup>2</sup>) 또는 diphenhydramine (50 mg)을 정맥주사하였을 때 두 군 모두에서 진토 효과가 있었으며 lorazepam 투여군에서 불안과 안절부절증의 감소를 보였다.<sup>18)</sup>

Alprazolam이 암환자의 불안에 도움을 준다는 몇몇 연

**Table 1.** A comparison of benzodiazepines commonly prescribed in cancer patients

Drugs	Characteristics	Comments
Lorazepam	Utilized as anxiolytic and anticonvulsant, intermediate-acting, conjugated and without active metabolites	Rapid onset of effect, but problems may recur on withdrawal
Midazolam	One of the first-choice benzodiazepines in patients with advanced cancer Utilized for sedation, short-acting Cirrhosis impairs metabolism For rapid sedation during painful medical procedures and for agitated, delirious patients SC and IV preparations available	Less likely than long-acting benzodiazepines to accumulate in liver disease
Alprazolam	Utilized as anxiolytic, intermediate-acting, active metabolites Sublingual, oral and retarded preparation available	
Bromazepam	Utilized as anxiolytic, intermediate-acting, active metabolites Minimal sedative effects; If sedation should be avoid, bromazepam may be the first choice	
Clonazepam	Utilized as anxiolytic and anticonvulsant, long-acting, no active metabolite	Long-acting benzodiazepine may be useful to manage recurrent symptoms after a course of short-acting benzodiazepines
Diazepam	Utilized as anxiolytic, long-acting, active metabolites	

구결과가 보고되었다. 성인 암환자 147명을 대상으로 alprazolam과 점진적 근육이완의 효과를 비교한 다기관 무작위 대조연구는, alprazolam 투여군과 점진적 근육이완 적용군을 비교하였을 때 두 군 모두에서 유의미하게 불안 정도가 감소하였고, 특히 alprazolam 투여군에서 좀 더 빨리 불안이 감소하였다고 보고하였다.<sup>19)</sup> 또다른 이중맹검 위약 대조 시험은 유방암 2기로 항암치료 중인 57명의 여자환자를 대상으로 근육이완을 포함한 지지프로그램에 더하여 alprazolam을 추가 처치한 그룹과 그렇지 않은 그룹을 비교했을 때 alprazolam을 추가 처치한 그룹에서 예기불안의 일종으로 볼 수 있는 예기 오심(anticipatory nausea)을 유의미하게 줄였으며 항암치료에 이차적으로 발생하는 수면 문제에 도움을 주었다고 보고하였다.<sup>2)</sup>

항암치료로 유발된 오심(chemotherapy-induced emesis)의 치료에 대한 미국의 임상 가이드라인은,<sup>20)</sup> lorazepam을 비롯한 벤조디아제핀계 약물을 단독치료제로는 추천하지 않지만 진토제의 유용한 보조제로 추천하였다.

한편, midazolam과 같은 항불안제는 시술불안을 낮추기 위해서나 말기단계에서 인명감을 주기 위한 목적 등으로 사용되고 있었다.<sup>21)</sup> Midazolam은 약 2시간 정도의 짧은 반감기를 가지고 있으며 안전범위가 넓어서 특히 소아에서 많이 이용되고 있다. 한 무작위 이중맹검 시험은 소아암환자에서 환자와 보호자 모두가 시술전처치로서 진정제 사용을 원했고, 전처치제로 펜타닐보다 midazolam을 선호하였다고 보고하였다.<sup>21)</sup> 이 연구에서 midazolam은 부작용이 미미하였고 불안, 행동 문제들을 호전시켰다. 소아암 환자에서의 또 다른 무작위 이중맹검 위약대조 시험은 시술 전 intrana-

sal midazolam 2 mg/kg가 투여된 군에서 불안, 통증, 고통의 정도가 대조군에 비해 유의미하게 낮았다고 보고하였다.<sup>22)</sup> Midazolam을 오피오이드나 다른 진정제와 함께 사용될 때에는 호흡 및 순환 억제 부작용을 주의해야 한다. 소아암환자에서 시술 불안과 고통을 낮추기 위해서 적절한 모니터 하에서의 시술 전처치제 투여를 고려할 필요가 있으며, 벤조디아제핀계로는 midazolam이 적절하다.

비벤조디아제핀계 항불안제인 buspirone은 암환자의 불안 조절에 대해 연구된 것이 없다. Buspirone은 5-HT-1A 세로토닌 수용체의 부분적 효현제로, 불안에 대한 효과가 투약 후 2주 정도 지나서 나타나는 단점이 있지만, 의존성이 없고 인지기능에 부정적 영향이 없으며 호흡억제 부작용이 없다는 장점이 있다. 따라서 암환자에게 buspirone 적용의 근거는 부족하나 일반적인 불안환자에서의 효과와 약의 장점을 고려할 때 암환자의 불안치료제로 시도해 볼 잠재적 가치가 있다. 특히 만성 불안을 가진 암환자에게 유용한 보조제로 사용될 수 있을 것이다.<sup>13)</sup>

종합해보면, 암환자에서의 항불안제 사용에 대한 연구가 부족하고 일관된 결과가 적어, 항불안제의 효과 및 안정성에 대하여 현재로서는 결론을 내리기 어렵지만 예기불안, 시술불안, 통증과 관련된 불안에 대해서 항불안제를 고려할 수 있다.

**항우울제 (Antidepressants)**

항우울제는 항우울효과 외에도 항불안효과, 안면홍조의 호전, 통증보조제로서의 역할 등 다양한 효과를 가지고 있어 암환자에게 자주 처방되는 약이다.<sup>23,24)</sup> 그러나 암환자의 불

안장애에 대한 항우울제 효과를 살펴보는 체계적, 무작위 임상연구는 부족하였다.

대표적인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, 이하 SSRI)인 fluoxetine과 sertraline에 대해서 각각 암환자를 대상으로 한 무작위 이중맹검 위약대조 시험연구가 보고되었다.

Fluoxetine의 효과에 대해 암환자(n=115)를 대상으로 시행한 한 무작위 이중맹검 위약대조 시험에서는 fluoxetine군이 위약투여군에 비해 유의미한 불안의 호전을 보이지 않았다.<sup>25)</sup> 이 연구에서 두 집단 간 부작용 빈도는 차이가 없었으나 fluoxetine군에서 drop-out 환자 수가 유의미하게 높았다(15/45 vs. 7/46).

진행암환자에서 sertaline의 효과를 평가한 한 이중맹검 위약대조 시험은 주요우울증이 없는 189명의 진행암환자를 대상으로 sertraline 50 mg 투약 후 4주, 8주에 우울, 불안, 피로, 삶의 질 측면에 대한 영향을 살펴보았을 때, 불안을 포함하여 어떤 증상에 대해서도 유의미한 효과를 얻을 수 없었다고 보고하였다.<sup>26)</sup> 저자들은 항우울제의 명확한 적응증이 될 때 항우울제의 임상적 효과를 기대할 수 있을 것이라고 지적하였다.

Escitalopram은 약물과 약물 간의 상호작용이 적고 부작용이 적어 신체 질환이 있는 환자들의 불안치료에 이점이 있을 것으로 생각되나<sup>27)</sup> 암환자의 불안 증상을 대상으로 한 임상연구는 거의 없었다. 유방암 환자의 안면홍조치료에 citalopram을 투여한 한 관찰연구는 citalopram의 긍정적인 효과를 보고하였다.<sup>28)</sup>

Paroxetine을 암환자의 불안 장애에 적용한 보고는 거의 없었다. 악성 흑색종 환자의 interferon- $\alpha$  치료 후에 나타날 수 있는 우울 증상 예방을 위해 paroxetine의 예방적 사용에 대한 무작위 이중맹검 위약대조 시험연구는 paroxetine 투여군(n=20)에서 대조군(n=20)에 비해 12주 후에 유의미하게 우울증 환자 수가 적었으며 해밀턴 불안척도로 평가한 불안 점수가 유의미하게 낮았다고 보고하였다.<sup>29)</sup> 또한 유방암환자의 안면홍조에 대한 paroxetine 관찰연구는 6주 뒤 안면홍조와 불안이 유의미하게 감소했다고 보고하였다.<sup>30)</sup> 이 연구에서 30명의 암환자 중 2명이 졸림(somnolence), 1명이 불안의 부작용으로 약을 중단하였다.

소아청소년 암환자의 우울, 불안장애 치료에 fluvoxamine을 투여한 오픈라벨 관찰연구는 fluvoxamine 100 mg을 투여받은 15명의 소아청소년 환자에서 8주 후 유의미한 우울, 불안 증상의 호전을 보고하였다.<sup>31)</sup>

노르아드레날린과 특정 세로토닌 항우울제(noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, 이하 Na-

SSA)인 mirtazapine은 5HT-3, 5HT-2 수용체의 길항 효과 등으로 암환자의 오심, 식욕부진, 불안, 불면 등의 치료에 보다 이점이 있는 항우울제일 수 있으나<sup>32,33)</sup> 이에 대한 임상연구는 매우 적었다. 한 비무작위 대조 시험은 주요 우울증, 불안 장애, 또는 적응 장애가 있는 53명의 암환자를 대상으로, mirtazapine 투여군(n=20), imipramine 투여군(n=13), 대조군(n=20)으로 나누어 6주동안 추적 관찰하였을 때 mirtazapine 투여군이 불안, 불면, 우울에 유의미하게 더 효과적임을 보여주었다.<sup>34)</sup> 기분 또는 불안 장애가 있는 암환자를 대상으로 치료경과를 관찰한 한 연구는, 15명의 mirtazapine 처방군, 13명의 citalopram 처방군, 4명의 escitalopram 처방군 모두에서 불안, 우울 증상에 대한 유의미한 호전을 보였다.<sup>35)</sup>

선택적 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, 이하 SNRI)인 venlafaxine은 주요우울증 뿐만 아니라 범불안 장애,<sup>36)</sup> 신경병성 통증 등에도 효과적인 것으로 나타나, 암환자의 우울, 불안, 통증 등의 치료에 도움을 줄 것으로 기대하고 있다. 실제 암환자의 불안을 대상으로 한 venlafaxine 임상연구는 거의 없지만, 유방암환자에서 신경병성 통증 조절에 효과적이고 심각한 부작용이 없었다는 보고가 있었으며<sup>37)</sup> 유방암 환자의 안면홍조치료에 대한 연구들이 몇몇 보고되었다.<sup>38,39)</sup> 한 무작위 이중맹검 위약대조 시험에서 유방암환자 80명을 대상으로 venlafaxine과 clonidine의 효과를 비교했을 때 venlafaxine 37.5 mg 투여군에서 4주 뒤 안면홍조에 대해 보다 우수한 효과를 보였으며, venlafaxine 37.5 mg 투여군에서 오심 등의 부작용이 있었지만 약물 순응도는 비교적 높았다.<sup>38)</sup>

폐경기 여성에서 나타나는 안면홍조는 호르몬치료가 가장 효과적이지만 비호르몬적 치료로 SSRI와 SNRI와 같은 항우울제의 효과가 메타분석을 통해서 인정되어<sup>40)</sup> 호르몬 치료를 받기 어려운 유방암 환자에서는 venlafaxine과 같은 항우울제 투여를 우선 고려할 수 있을 것이다.

암환자에서 불안에 대한 항우울제 투여 연구가 무작위 이중맹검 대조 시험으로 진행된 경우가 매우 적었다. 몇 개의 대조연구에서 유의한 불안의 감소가 보고되기도 하였지만 반대결과도 있어, 현재로서는 암환자의 불안치료에 항우울제의 적용에 대한 결론을 내리기가 어렵다. 신체 질환이 있는 우울증 환자의 치료에 대한 한 체계적 고찰연구는 18편의 무작위 임상연구(n=838)를 리뷰하여 항우울제 투여군이 대조군에 비해 유의미한 우울 증상의 호전을 보였다고 보고하였으며(13 trials, OR 0.37, 95% CI 0.27~0.51), 대부분 환자에게 합리적으로 사용할 만하다고 하

었다.<sup>41)</sup> 유방암 환자의 안면홍조에 대해서는 venlafaxine 이 추천되며 다른 항우울제 사용도 고려할 만하다.

항정신병 약물(Anti-psychotic agents)

항정신병 약물은 도파민 길항작용, 항히스타민효과 등으로 불안, 오심, 설망, 불면 등의 조절을 위해 완화의료를 비롯한 암환자치료 과정에서 흔히 사용되어 왔다.<sup>42)</sup> 비전형 항정신병 약물이 도입된 이래 추체외로 증후군 등의 부

작용이 적은 등 비전형성이 갖는 장점들로 인해 암환자의 불안, 설망 등의 치료에 olanzapine, risperidone, quetiapine 등의 사용이 증가되고 있다. 특히 벤조디아제핀을 사용하기 어려운 환자나 항불안제로 불안이 잘 조절되지 않는 경우 항정신병 약물을 소량 사용해 볼 수 있다.<sup>43)</sup> 그러나 이 약물들은 체중 증가, 당뇨 등의 대사성 부작용을 초래할 수 있어 지속적으로 사용할 때 주의가 필요하다. Aripiprazole, ziprasidone 등은 과수면이나 체중 증가 등의

Table 2. Pharmacological interventions for anxiety in cancer patients

Drugs	Initial dose (mg)	Usual dose (mg)	High dose (mg)	Schedule	P450 inhibition	Advantages	Side effects	Warnings
<b>Anti-depressants</b>								
<b>SSRIs</b>								
Escitalopram	5	10	30	qD or HS	2D6	Least side effects	All SSRIs & SNRIs : GI distress, nausea, anorexia insomnia, drowsiness, headaches, tremors, sexual dysfunction, can activate anxiety	All SSRIs & SNRIs : Rare hyponatremia, serotonin syndrome, bleeding risk, and seizures in epilepsy
Citalopram	10	20	40-60	qHS	(2D6)*	Mildly sedating, generic		
Sertraline	25-50	100	200	qD	(2D6, 1A2, 3A3/4)*	Neutral, generic		
<b>SNRIs</b>								
Venlafaxine XR	75	150-225	300	qD or BID	None	Can help hot flashes	Tachycardia, dry mouth, urinary hesitancy/retention	Missed-dose withdrawal, rare hypertension
<b>NaSSA</b>								
Mirtazepine	7.5	15-30	45	qHS	None	Improves sleep, appetite, nausea, anxiety		Occasional heavy sedation
<b>Anti-anxiety agents</b>								
<b>Benzodiazepine</b>								
Lorazepam	0.5	1	2	BID or TID	None	Mostly widely used, anti-emetic	All benzodiazepines : Sedation, confusion, tolerance, abuse, disinhibition, gait instability	Withdrawal due to short half-life
Alprazolam	0.25	0.5	1	BID or TID	None	Least sedating benzo, used only for that reason		
<b>Anti-psychotic agents</b>								
Olanzapine	2.5-5	5 or 10	15	qHS	None	Very well tolerated, stimulates appetite	Sedating at high dose	All antipsychotics : CVA in dementia-related psychosis, metabolic syndrome, NMS, QTc prolongation
Quetiapine	25	25-50	200	qHS	None	Sedating	Heavy sedation	
Haloperidol	0.5	0.5-1	2	BID	None	Generic, low sedation, paid for by hospice	EPS (akathisia, dystonia)	

\* : Slight at high dose only. Adapted from Miovic et al.<sup>46)</sup> SSRI : Selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI : Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, NaSSA : Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NMS : Neuroleptic malignant syndrome, qD : Every day, HS : At bedtime, qHS : Every night, BID : Twice daily, TID : Three times a day, CVA : Cerebrovascular accident, EPS : Extrapyramidal symptoms, QTc : Corrected QT interval on electrocardiogram

부작용이 적어 암환자에게 사용을 고려해 볼 수 있다. 아직까지 잘 디자인된 임상약물연구는 거의 없어 이러한 약물들이 얼마나 암환자의 치료에 효과적이고 안전하게 사용할 수 있을 지 불명확하다. 대표적인 비전형 항정신병 약물인 olanzapine에 대한 한 관찰연구는 olanzapine을 불안이나 경도의 인지 저하가 동반된 심한 암성 통증을 가진 암

**Table 3.** Systematic review of pharmacotherapy for anxiety in cancer patients

Medication	Author, year (Reference)	Study design	Cancer type No. of subjects	Comparison	Effect direction	Evidence level
<b>Benzodiazepines</b>						
Lorazepam	James 1984	RCT double blind crossover	Cancer patients receiving chemotherapy n=80 (56)	Lorazepam 0.05 mg/kg	Positive (anti-emetic)	1+
	Kris 1987	RCT double blind	Cancer patients receiving chemotherapy n=63 vs. 57	Lorazepam (1.5 mg/m <sup>2</sup> ) or diphenhydramine (50 mg) IV	Positive (anti-emetic)	1+
Alprazolam	Razavi 1993	RCT double blind	Stage II breast cancer n=57	Alprazolam (0.5 mg–2 mg/d)	Positive (anticipatory nausea)	1+
	Holland 1991	RCT open 10days	All cancer patients n=174 87 (70) vs. 87 (77)	Alprazolam 1.5 mg tid vs. progressive muscle relaxation	Positive (anxiety, depression)	1–
<b>Antidepressants</b>						
Fluoxetine	Razavi 1996	RCT double blind 5 weeks	Gynecological, breast, hematologic n=115 45 (30) vs. 46 (39)	Fluoxetine (20 mg/d) vs. placebo	Negative (anxiety and depression)	1+
	Fisch 2003	RCT double blind 12 weeks	Advanced solid tumor n=163 83 (64) vs. 80 (65)	Fluoxetine (20 mg/d) placebo	Positive (quality of life, depression)	1+
Mirtazapine	Cankurtaran 2008	Open, prospective controlled trial	All cancer patients n=53 (20:13:20)	Mirtazapine (7.5–30 mg/d) vs. imipramine vs. control	Positive (anxiety, insomnia, depression)	2+
Mirtazapine citalopram escitalopram	Pasquini 2006	Non-controlled observational 4–10 weeks	All cancer patients n=37 (15:13:4)	Mirtazapine Citalopram Escitalopram	Positive (anxiety, depression)	3
Venlafaxine	Loprinzi 2000	RCT double blind 4 weeks	Breast cancer n=191 placebo 56 (50) 37.5 mg 56 (49) 75 mg 55 (43) 150 mg 54 (49)	Venlafaxine 37 mg, 75 mg, 150 mg vs. placebo	Positive (hot flash)	1+
	Loibl 2007	RCT double blind 4 weeks	Breast cancer n=80 40 (31) vs. 40 (33)	Venlafaxine 37 mg bid Clonidine 0.075 mg bid	Positive (hot flash, superior effect)	1+
Sertraline	Martin 2007	RCT double blind 4, 8 weeks	Advanced cancer without major depression n=189 95 (79) vs. 94 (87)	Sertraline 50 mg vs. placebo	Negative (depression, anxiety, fatigue, well-being)	1+
Paroxetine	Musselman 2001	RCT double blind prospective	Adults with melanoma receiving adjuvant IFN- $\alpha$ n=40 (20:20)	Paroxetine vs. placebo (continued for the 1st 12 weeks of IFN- $\alpha$ )	Positive (depression and anxiety)	1+
Fluvoxamine	Gothelf 2005	Open prospective 8-week trial	Pediatric cancer n=15	Fluvoxamine (100 mg/d)	Positive (depression and anxiety)	3
Citalopram	Barton 2006	Prospective non-control	Breast cancer with menopause	Citalopram (10–20 mg/d)	Positive (hot flash)	3

RCT : Randomized controlled trial, IFN : Interferon

환자를 대상으로 사용하였을 때 통증 조절에 도움이 된다고 보고하였다.<sup>44)</sup> 이 연구에서 olanzapine 2.5~7.5 mg를 투여 받은 암환자(n=8)는 투약 24시간 내에 불안과 통증의 호전을 보고하였다. 암환자의 오심과 구토에 olanzapine이 효과적이라는 보고<sup>45)</sup>가 있어 암치료 과정에서 나타나는 오심과 구토의 치료와 예방을 위한 하나의 보조제로 사용하는 것을 고려해 볼 수 있다.

암환자의 불안치료에 흔히 사용되는 약물의 특성에 대해서 표 2로 정리하였다. 또한 지금까지 살펴본 연구들을 대표적 약물에 따라 구분하여 14편의 임상약물연구에 대해 근거수준을 결정하여 표 3으로 제시하였다. 비록 하나의 표에 함께 제시되었지만, 표 3에 제시된 연구들은 각각 대상군이 다르고 디자인에 많은 차이가 있으며 각기 다른 측면의 증상을 다루고 있기 때문에 동시에 비교하거나 우위를 결정해서는 안된다.

## 결 론

암환자의 불안과 관련된 현재까지의 연구와 문헌고찰을 통하여, 암환자에서의 불안에 대한 약물적 중재에 대해 살펴보았다. 지금까지의 연구들은 연구 대상군의 특성이 매우 다양하였고, 대상 환자의 암의 유형과 병기 등이 차이가 많았으며 받고 있는 치료의 종류, 연구 디자인, 결과 측정 도구 등이 다양하였다. 특히, 연구마다 약물을 사용하는 적응증과 목적이 매우 달랐으며 명확하게 진단된 불안 장애의 치료로서 약물적 중재를 다룬 연구는 거의 없었다. 또한 대부분의 연구가 대상자 수가 적었고, 무작위 대조연구가 적었으며, 추적 경과관찰 기간이 짧았다. 따라서 현재까지의 연구결과들로부터 결론을 내리기에는 많은 한계가 있었다.

결론적으로, 암환자에서의 불안치료에 대한 정신과 약물 사용은 불안 증상에 대한 면밀한 평가와 개개인의 신체적 상태를 고려하여 투약과 적정 용량을 결정하고, 부작용 관찰 등이 주의 깊게 이루어져야 할 것이다. 항우울제는 암환자의 불안 증상의 치료와 안면홍조 등의 증상 조절을 위해 효과적이고 안전하게 사용해 볼 수 있을 것으로 판단되나 추후 연구가 필요하다. 암환자에서 항불안제의 사용은 불안 장애에 효과적일 것으로 생각되나 약물 사용에 앞서 적응증을 분명히 해야 하며, 탈억제, 졸립, 보행 장애, 의존 등의 부작용을 주의해야 한다. 암환자의 불안을 치료하는 정신과적 약물 사용에 대한 효과와 안정성에 대한 결론을 내리기 위해서는 암환자에서 정신 약물 사용과 관련된 전향적인 무작위 이중맹검 위약대조연구를 비롯한 체계적 연구가 필요하다.

**중심 단어** : 암 · 불안 · 약물치료 · 항우울제 · 항불안제 · 체계적 고찰.

## Acknowledgments

This study was supported by a grant from the National R & D Program for Cancer Control, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (과제고유번호: 0890690).

<암환자의 디스트레스 관리 권고안> 개발단의 약물중재 리뷰팀 : 김중훈 · 유은승(국립암센터), 함봉진 · 김정현(서울대의대), 김하경(국립서울병원), 강지인(일산병원), 이병조(인천의료원)

## REFERENCES

- Holland JC. Anxiety and cancer: the patient and the family. *J Clin Psychiatry* 1989;50 Suppl:20-25.
- Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993;11:1384-1390.
- Andrykowski MA, Jacobsen PB, Marks E, Gorfinkle K, Hakes TB, Kaufman RJ, et al. Prevalence, predictors, and course of anticipatory nausea in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 1988;62:2607-2613.
- EM P. Help in the dying process. *American handbook of psychiatry* S Arieti (ed) 1974;1:685-704.
- Holland JC, Reznik I. Pathways for psychosocial care of cancer survivors. *Cancer* 2005;104:2624-237.
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 1988;145:976-981.
- Fallowfield LJ, Hall A, Maguire P, Baum M, A'Hern RP. Psychological effects of being offered choice of surgery for breast cancer. *BMJ* 1994;309:448.
- Kissane DW, Grabsch B, Love A, Clarke DM, Bloch S, Smith GC. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:320-326.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh:2008.
- Stiefel F, Berney A, Mazzocato C. Psychopharmacology in supportive care in cancer: a review for the clinician. I. Benzodiazepines. *Support Care Cancer* 1999;7:379-385.
- Greenberg DB. Strategic use of benzodiazepines in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 1991;5:83-88; discussion 88, 90, 95.
- Triozzi PL, Goldstein D, Laszlo J. Contributions of benzodiazepines to cancer therapy. *Cancer Invest* 1988;6:103-111.
- Massie MJ, Shakin EJ. Management of depression and anxiety in cancer patients. In: handbook of psychiatric aspects of symptom management in cancer patients. Breitbart W, Holland, JC. editors. Washington, DC: American Psychiatric Press;1993. p.1-21.
- Stark DP, House A. Anxiety in cancer patients. *Br J Cancer* 2000;83:1261-1267.
- Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA, Tremblay A. Psychoactive medications and risk of deliriHarin hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:6712-6718.
- Massie MJ, Lesko L. Handbook of psychooncology: psychological care of the patient with cancer. New York: Oxford University Press; 1989.
- Bishop JF, Olver IN, Wolf MM, Matthews JP, Long M, Bingham J, et al. Lorazepam: a randomized, double-blind, crossover study of a new antiemetic in patients receiving cytotoxic chemotherapy and prochlorperazine. *J Clin Oncol* 1984;2:691-695.



- 18) Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, Groshen S. Antiemetic control and prevention of side effects of anti-cancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone. A double-blind, randomized trial. *Cancer* 1987;60:2816-2822.
- 19) Holland JC, Morrow GR, Schmale A, Derogatis L, Stefanek M, Berenson S, et al. A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms. *J Clin Oncol* 1991;9:1004-1011.
- 20) Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-1949.
- 21) Sandler ES, Weyman C, Conner K, Reilly K, Dickson N, Luzins J, et al. Midazolam versus fentanyl as premedication for painful procedures in children with cancer. *Pediatrics* 1992;89:631-634.
- 22) Ljungman G, Kreuger A, Andréasson S, Gordh T, Sörensen S. Midazolam nasal spray reduces procedural anxiety in children. *Pediatrics* 2000;105:73-78.
- 23) Kim HF, Fisch MJ. Antidepressant use in ambulatory cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2006;8:275-281.
- 24) Berard RM. Depression and anxiety in oncology: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 8:58-61; discussion 62-63.
- 25) Razavi D, Allilaire JF, Smith M, Salimpour A, Verra M, Desclaux B, et al. The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:205-210.
- 26) Stockler MR, O'Connell R, Nowak AK, Goldstein D, Turner J, Wilcken NR, et al. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2007;8:603-612.
- 27) Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:281-290.
- 28) Barton DL, Loprinzi CL, Novotny P, Shanafelt T, Sloan J, Wahner-Roedler D, et al. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol* 2003;1:47-51.
- 29) Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-966.
- 30) Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000;11:17-22.
- 31) Gothelf D, Rubinstein M, Shemesh E, Miller O, Farbstein I, Klein A, et al. Pilot study: fluvoxamine treatment for depression and anxiety disorders in children and adolescents with cancer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1258-1262.
- 32) Kast RE. Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001;9:469-470.
- 33) Thompson DS. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. *Psychosomatics* 2000;41:356-359.
- 34) Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Care Cancer* 2008;16:1291-1298.
- 35) Pasquini M, Biondi M, Costantini A, Cairoli F, Ferrarese G, Picardi A, et al. Detection and treatment of depressive and anxiety disorders among cancer patients: feasibility and preliminary findings from a liaison service in an oncology division. *Depress Anxiety* 2006;23:441-448.
- 36) Barman Balfour JA, Jarvis B. Venlafaxine extended-release: a review of its clinical potential in the management of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs* 2000;14:483-503.
- 37) Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.
- 38) Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients—a double-blind, randomized study. *Ann Oncol* 2007;18:689-693.
- 39) Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-2063.
- 40) Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071.
- 41) Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001312.
- 42) Mazzocato C, Stiefel F, Buclin T, Berney A. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician: II. Neuroleptics. *Support Care Cancer* 2000;8:89-97.
- 43) Winell J, Roth AJ. Psychiatric assessment and symptom management in elderly cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1479-1490; discussion 1492, 1497, 1501-1507.
- 44) Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzales GR. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:346-350.
- 45) Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, Loehrer PJ Sr, Johnson C, Mayer ML, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005;13:529-534.
- 46) Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 2007;110:1665-1676.