범불안장애에서 서방형 Venlafaxine의 6개월간 치료 효과 : 전향적, 다기관, 개방 연구

박주언[1] · 채정호[2] · 이승환[3] · 류성곤[4] · 김찬형[5] · 오강섭[6] · 김율리[7] · 유범희[1]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실,[1] 가톨릭대학교 의과대학 성모병원 정신과학교실,[2] 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경정신과학교실,[3] 한림대학교 의과대학 강동성심병원 정신과학교실,[4] 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과학교실,[5] 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실,[6] 인제대학교 의과대학 서울백병원 신경정신과학교실[7]

ABSTRACT

The Effectiveness of 6-Month Treatment with Venlafaxine Extended Release in Generalized Anxiety Disorder : Prospective, Multi-Center, Open-Labeled Trial

Joo-Eon Park, MD,[1] Jeong-Ho Chae, MD,[2] Seung-Hwan Lee, MD,[3] Sung-Gon Ryu, MD,[4] Chan-Hyung Kim, MD,[5] Kang-Seob Oh, MD,[6] Youl-Ri Kim, MD[7] and Bum-Hee Yu, MD[1]

[1]Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, [2]Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, [3]Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, [4]Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Seoul, [5]Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Yongdong Severance Hospital, Seoul, [6]Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, [7]Department of Neuropsychiatry, Inje University College of Medicine, Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea

Objective : We aimed to examine the efficacy and the safety of venlafaxine extended release (venlafaxine-XR), and its effect on the quality of life in patients with generalized anxiety disorder. **Methods** : Fifty three patients who had generalized anxiety disorder were recruited for this study. They showed scores of 18 or higher on the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAMA) and did not have major depression. They were scheduled to be examined 5 times (at baseline, 4, 8, 16 and 24 weeks) and took venlafaxine-XR for 24 weeks with a flexible dosing schedule. The primary efficacy variables were the response and remission rates (response : more than 50% reduction from baseline in HAMA total score ; remission : HAMA total score≤7). Other variables were the Hamilton Rating Scale for Depression, Beck Anxiety Inventory, Sheehan Disabilities Scale (SDS), and World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument-Brief Form (WHOQOL-BREF). Also, the evaluation on adverse effects was performed. **Results** : The number of patients who completed 24 weeks of treatment was 32 (60.4%). Twenty one patients who were dropped out included 8 patients with intolerable adverse effects and 7 patients with unsatisfactory treatment response. Response/remission rates were 43.4/32.1% in the last-observation-carried-forward methods and 71.9/53.1% in the observed case data. Treatment with venlafaxine-XR improved anxiety and depressive symp-

접수일자 : 2005년 11월 29일/심사완료 : 2005년 12월 13일
이 논문의 일부는 2005년 대한불안장애학회 춘계학술대회에서 포스터 발표되었으며, 우수포스터상을 수상하였음.
교신저자 : 유범희, 135 - 710 서울 강남구 일원동 50 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실
전화 : (02) 3410 - 3583 · 전송 : (02) 3410 - 0050 E - mail : bhyu@smc.samsung.co.kr

toms during 24 weeks on all efficacy measures. By a completed patient analysis, venlafaxine-XR also significantly improved the disability scores on SDS and the quality of life scores on WHOQOL-BREF. In this study, nausea, palpitation, and severe tremor were common reasons of venlafaxine-XR discontinuation in GAD patients, but any serious adverse effect did not occur. **Conclusion** : Treatment with venlafaxine-XR was effective and well-tolerated for the patients with GAD, and also improved quality of life in the GAD patients. **(Korean J Psychopharmacol 2006; 17(1):50-59)**

KEY WORDS : Generalized anxiety disorder · Venlafaxine-XR · Treatment outcome · Quality of life.

서 론

범불안장애는 약 90%에서 우울증, 물질장애, 다른 불안장애 등의 정신과적 질환을 동반하며, 평생 유병율이 약 5% 정도로 비교적 흔한 질환이다.[1] 이 질환의 경우 평균 20년 정도의 만성적인 경과를 가지고 모든 불안장애 중 가장 관해가 잘 안 되며(1년 후 15%, 2년 후 25% 관해),[2-4] 심지어 치료 없이는 관해를 거의 할 수 없다는 보고도 있다.[5] 최근의 한 보고[6]에 따르면, 이 환자들은 신체적 증상을 많이 호소하여 일차 진료기관이나 내과 등에서 과도할 정도로 치료를 받지만, 상대적으로 정신과 치료를 받는 경우는 적다고 알려져 있다. 또한, 신체적 증상에 가려 잘 드러나지 않거나 일차 진료 현장에서 이 질환에 대해 충분한 인지하지 못했기 때문에 제대로 치료를 받지 못할 가능성도 많다.

이러한 범불안장애 환자의 경우 장애로 인해 불편함을 느끼는 날[7]과 사회적 기능 저하[8]를 정신과적 질환을 가지지 않는 정상대조군에 비해 더 많이 호소하였다. 이 질환으로 고통 받는 환자는 사회적 역할과 기능에서 장애를 보일 뿐만 아니라, 스스로 삶에 대한 만족감을 낮게 평가하였다.[9] 또한, 만성적인 신체질환을 가진 환자에 비해 범불안장애 환자의 경우 기능 손상이 더 크며, 특히 사회적 기능과 생산적 역할이 현저히 저하된다고 보고되었다.[8,10-12] 더구나 삶의 질이 많이 떨어진다고 알려진 우울증과 비교한 연구에서도 공존질환이 없는 범불안장애가 우울증과 장애 수준에 있어 거의 차이를 보이지 않았거나,[7,10,12] 일부 건강 관련 삶의 질(health-related quality of life)의 영역에서는 오히려 더 떨어진다는 보고도 있다.[11]

현재 범불안장애 치료 약물로 사용되는 벤조디아제핀(benzodiazepine)의 경우 단기적인 효과는 있지만, 장기적으로 사용하는 경우 인지적 장애, 높은 약물의존성, 금단증상 등의 이유로 개인의 삶의 질이 떨어지고 생산적인 활동이 제한될 수 있다.[13] 또한, 우울증을 잘 동반하는 범불안장애의 치료에서 벤조디아제핀이 항우울작용은 없고 오히려 장기투여에 따른 이차적 우울증이 발생할 수 있다는 보고들은 큰 단점으로 작용한다.[1,13,14] 비벤조디아제핀(nonbenzodiazepine) 계열의 치료제로 처음 미국 식품의약안정청에서 범불안장애 치료제로 승인된 부스피론(buspirone)의 경우는 효과가 나타날 때까지 최소한 2주의 시간이 필요하고, 기존에 벤조디아제핀을 사용한 환자에서는 효과가 떨어지는 점 등 사용상 한계를 가지고 있다.[15]

이러한 이유로 이들을 대체할 약물들에 대한 연구가 지속되어 다양한 항우울제들에 대한 효과가 평가되고 있다. 최근 연구들을 종합하면, 우울증뿐만 아니라 범불안장애의 경우에도 세로토닌(serotonin)과 더불어 노어에피네프린(norepinephrine)의 불균형이 관여한다는 것이 일치된 의견이다.[16] 이러한 신경생물학적 기전을 고려할 때, 세로토닌과 노어에피네프린의 재흡수를 동시에 차단하는 항우울제들이 범불안장애에 좋은 효과를 보일 수 있다. 특히, 서방형 벤라팍신(venlafaxine-XR)의 경우 단기[17,18]와 장기 치료 연구[3,19]에서 위약에 비해 효과적이었다는 일관된 보고가 있었으며, 최근 미국식품의약안정청에서 범불안장애와 주요우울증 모두에 대해 사용을 승인 받은 최초의 약물이기도 하다.[20] 더구나, 서방형 제제의 특성 중 하나인 약물 복용의 편이성과 효과의 지속성은 장기적인 치료가 필요한 범불안장애 환자의 순응도를 높일 수 있다는 장점도 있다.

하지만, 현재까지 국내에서 범불안장애의 치료에 대한 연구는 거의 전무한 실정이다. 또한, 정신질환의 치료에

있어서 임상증상의 호전뿐만 아니라 삶의 질과 기능의 개선이 중요하다는 주장이 최근 대두되고 있지만, 범불안장애의 치료에서 삶의 질에 초점을 맞춘 연구는 매우 드물다. 따라서 범불안장애 치료제로 승인된 벤라팍신으로 치료했을 때 임상증상의 호전뿐만 아니라 삶의 질 개선 효과를 확인하고자 본 연구를 계획하게 되었다. 본 임상시험의 1차적 목적은 범불안장애에서 서방형 벤라팍신의 항불안 효과와 관해에 대한 유효성을 확인하는 것이고, 2차적인 목적은 24주 간 투약을 통해 삶의 질 개선 효과를 확인하는 것이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2003년 4월부터 2005년 3월까지 6개 대학 병원 정신과에서 실시한 전향적 다기관 개방 연구이다. 각 병원에 내원한 범불안장애 환자들 중 아래 조건들을 만족하는 피험자들에게 연구과정 전체에 대하여 설명하고 서면동의를 받은 후 연구를 진행하였다.

피험자의 선정기준은 1) 18세 이상 75세 이하의 성인, 2) 정신장애 진단통계편람 제 4 판(DSM - IV - TR)[21]의 기준에 의해 범불안장애로 진단, 3) Hamilton Rating Scale for Anxiety(HAMA)[22]의 점수가 18점 이상이고 항목 1(불안)과 항목 2(긴장)가 각각 2점 이상, 4) 항불안제 또는 항우울제의 영향을 배제할 수 있는 경우(항불안제 또는 항우울제를 투여 받은 적이 없거나, 최근 1개월 이상 벤조디아제핀 제제를 규칙적으로 사용하지 않았고 본 연구 참가 전에 항불안제, 항우울제를 일시적으로 사용한 경험이 있는 경우 적절한 체내 제거 기간을 가진 경우)로 하였다.

제외기준은 1) Axis Ⅰ이나 Ⅱ의 주요 정신질환(주요우울증과 알코올 및 약물남용 포함)에 대한 과거력이나 현재력이 있는 경우, 2) 불안과 관련 있는 내과적 질환에 따른 이차성 불안증의 가능성이 높은 경우, 3) 자살위험이 있는 경우, 4) 주요 내외과적 질환(심한 신질환이나 간질환, 심근경색 등의 심장질환 또는 심전도의 이상, 고혈압 등), 5) 임신 또는 수유부 등이다. 또한, 서방형 벤라팍신의 항우울 효과를 배제하기 위해 주요우울증 진단에 합당하지 않더라도 임상시험 참가 시점의 우울증상 정도가 심각한 수준으로 평가되는 Hamilton Rating scale for Depression(HAMD)[23] 25점 이상[24]인 경우에도 연구 참여가 제한되었다(baseline HAMD mean±S.D= 15.92±4.78, range=7 - 24).

2. 연구방법

1) 약물투여

이전에 항우울제나 항불안제로 치료받은 병력이 없는 환자는 방문 제 1 일에 서방형 벤라팍신을 투여하였다. 반면, 종전에 항불안제나 다른 항우울제를 투여 받던 환자들은 모든 약물 투여를 중지한 후 최소 2주간의 체외방출기간을 거쳤다. 이후 연구 기간 중 다른 항우울제, 리튬(lithium)을 비롯한 기분 안정제, 항정신병약물, 그 외 실험 약물, 전기경련요법은 사용하지 않았다. 또한, 항불안효과에 영향을 미친다고 생각되는 베타차단제와 같은 약물도 연구기간 내 배제되었다. 수면제의 경우 내원 당시부터 수면장애를 호소한 환자들 중 처방을 원하는 17명과 치료 이후 나타난 불면증 환자 6명 중 심각한 증상을 호소한 2명에게 비벤조디아제핀 계열의 수면제(zolpidem 14명, hydroxyzine 5명)를 처방하였으나, 모두 최초 사용일로부터 2주를 초과하지 않았다.

치료제인 서방형 벤라팍신의 경우 하루에 37.5~75 mg으로 시작하였고, 투약 후 4주째까지 75~150 mg/day까지 증량하였다. 이후 임상적 효과가 만족스럽고 내약성이 양호한 경우 목표하는 유지 용량 75~150 mg/day 범위 내에서 유지하도록 하였다. 다만, 전체적인 치료 경과에서 환자의 임상증상 및 부작용의 출현 정도에 맞추어 서방형 벤라팍신 용량을 다소 융통성 있게 조정하도록 하였다.

2) 정신병리 및 삶의 질 평가

임상증상 및 부작용의 평가는 총 5회로 서방형 벤라팍신 투약 전 첫 방문 시에 기준 평가를 하고 약물 투여 후 4, 8, 16, 24주에 각각 시행하였다. 치료 효과의 평가를 위해 HAMA 및 HAMD 검사가 임상시험기간 내에 동일한 평가자에 의해 시행되었다. 이 평가에 대한 6개 대학 병원간의 신뢰도를 높이기 위해 연구 시작 전에 평가척도에 대한 워크샵을 하였고, 동시평가 후 평가자간 일치도는 평균 0.81로 나타났다. 또한, 불안에 대한 자기보

고식 검사인 Beck Anxiety Inventory(BAI)[25]를 같이 시행하였다. 일상활동의 장애를 평가하기 위한 Sheehan Disabilities Scale(SDS)[26]과 삶의 질을 평가하기 위한 World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument 간편형(WHOQOL - BREF)[27,28]도 시행되었다. 직업/학업, 사회생활과 활동, 가족생활에서의 기능저하를 자가 평가하는 SDS의 경우 각 항목 당 10점 척도로 점수가 높을수록 질환과 관련되어 기능상 장애를 많이 느낀다고 알려져 있다. 총 26문항, 4가지 영역(신체적 건강 영역, 심리적 영역, 사회적 관계 영역, 환경 영역)으로 이루어진 WHOQOL - BREF는 삶의 질과 건강에 대한 평가도구로 점수가 낮을수록 자신의 삶과 건강을 부정적으로 받아들인다고 할 수 있다. 이 중 HAMA, HAMD, BAI는 총 5회(기준점, 4, 8, 16, 24주) 측정하였고, SDS와 WHOQOL - BREF은 총 3회(기준점, 8주, 24주) 측정하였다.

3) 효과 평가 기준

치료반응(response)은 HAMA 점수 기준으로 치료 이전에 비해 50% 이상의 감소한 경우로 정의하였다. 또한, 관해(remission)된 상태는 HAMA 기준으로 7점 이하[14]인 상태로 치료 끝나는 시점까지 1달 이상 지속된 경우로 정의하였다.

4) 안전성 평가

안전성 평가를 위해서 일차적으로 문진, 신체 및 신경학적 검사, 검사실 검사 등을 시행하였다. 이후 연구를 진행하는 동안엔 치료진과 연구원이 환자에게 불편감에 대한 일반적인 질문을 하거나 환자가 스스로 호소하는 경우 의심되는 증상을 측정하기 위한 구체적인 검사를 시행하였다. 맥박과 혈압은 기준점과 서방형 벤라팍신 투여 4, 8, 16, 24주에 각각 비교하였다.

2. 통계방법

모든 피험자로부터 얻어진 자료 분석은 크게 두 가지 방법을 이용하여 분석하였다. 첫째는 벤라팍신의 치료효과와 안전성을 평가하기 위해서 ITT(Intention - To - Treat) 분석법을 이용하였다. 따라서 선정기준, 계획 위반 및 중도탈락 여부와 상관없이 벤라팍신을 복용한 전체 피험자 53명의 결과를 모두 포함시켰다. 중도 탈락 등의 사유로 결측치가 발생된 경우에는 결측치 발생 시점을 기준으로 가장 마지막에 얻은 자료를 결측치로 대체하는 LOCF(Last - Observation - Carried - Forward) 기법을 이용하였다. 둘째, 치료를 완결한 32명만 포함시키는 OC(Observed Case) 기법을 사용하였다. 이렇게 얻은 데이터를 이용하여 각각 치료반응율과 관해율을 구하였다. 또한, 치료 효과를 확인하기 위해 LOCF 자료를 이용하여 paired t - test를 시행하였고, OC 자료로 repeated measured analysis를 시행한 후 Bonferroni 분석으로 재검정하였다. 또한, 환자들이 반응과 관해를 보인 경우 그 발생과 기간에 대한 통계는 Kaplan - Meier 생존분석을 이용하였다. 모든 통계적 계산은 SPSS/PC 13.0 version을 이용하였고, 유의수준은 양쪽 방향으로 α 수치 0.05로 하였다.

결 과

1. 환자 및 치료의 특징

인구학적 특성 및 치료의 전개 과정에서 나타난 특징

Table 1. Characteristics of patients and clinical findings according to treatment

Follow up (week)		0	4	8	16	24
Dosing	(mg/d)	48.10±17.07	90.23±36.72	108.62±51.44	113.84±49.46	115.38±46.14
	(range)	(37.5 - 75)	(37.5 - 150)	(37.5 - 225)	(37.5 - 225)	(37.5 - 225)
Follow-up Patents	No. (%)	53 (100%)	40 (75.5%)	36 (67.9%)	33 (62.3%)	32 (60.4%)
	No. of Male/Female	18/35	14/26	12/24	11/22	10/22
Follow-up loss	Cumulative No. (%)		13 (24.5%)	17 (32.1%)	20 (37.7%)	21 (39.6%)
	Adverse effects		7	7	8	8
	Unsatisfactory response		3	5	7	7
	Failure to return		3	4	4	5
	Other reasons		0	1	1	1

들을 표 1에 정리하였다. 분석된 53명(나이 : 47.96±13.65. 남/녀 : 18/35)의 환자 중 32명(60.4%, 나이 : 48.63±13.88, 남/녀 : 10/22)이 24주간의 연구를 완결하였고, 21명(39.6%, 나이 : 46.95±13.56)이 중도탈락하였다. 8명이 약물부작용, 7명이 불충분한 약물반응, 1명이 빠른 호전을 이유로 약물 복용을 거부하였고, 나머지 5명은 추적조사가 이루어지지 않았다. 약물부작용과 불충분한 약물반응을 보인 군은 대부분 연구 등록 첫 달에 탈락하였다.

인구학적 요인과 임상적 변인의 기저치에서 남녀 간 및 반응/비반응군 간에 유의한 차이는 없었다. 또한, 치료에 따른 임상적 변인의 시간적 변화 정도도 남녀 간에 차이를 보이지 않았다. 다만, 치료를 완료한 환자군이 완료하지 못하고 탈락된 환자군에 비해 기저치에 측정한 SDS 총점이 더 높아 완료군이 치료 이전 더 많은 장애를 경험하였다고 인지하였다(20.37±4.81, 15.18±5.69, t=3.250, p=0.002). 완료군과 비완료군 간에 다른 변인들의 차이는 보이지 않았다.

첫 방문 당시 하루 48.10±17.07 mg이 투여된 서방형 벤라팍신 용량은 8주까지 108.62±51.44 mg/day로 증가하다가 이후 비슷한 정도로 유지되어 24주 연구 완료 당시 하루 평균용량은 115.38±46.14 mg이었다. 약물 용량의 정도에서도 남녀 간, 완료/비완료군 간, 반응/비반응군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Rates of the response and remission

Follow up (week)		4	8	16	24
LOCF analysis (N=53)	Response	17.0%	39.6%	37.7%	43.4%
	Remission	1.9%	17.0%	26.4%	32.1%
Observed case analysis (N=32)	Response	22.5%	58.3%	60.6%	71.9%
	Remission	2.5%	25.0%	42.4%	53.1%

2. 항불안효과

HAMA 점수 기준으로 치료 이전에 비해 50% 이상 감소한 치료반응군은 LOCF 자료 기준으로 43.4%이었고, OC 기준으로 71.9%였다. 또한 관해된 경우는 LOCF 기준으로 32.1%, OC 기준으로 53.1%로 관찰되었다. 치료 8주에 비해 24주에 측정한 반응/관해 비율이 더 높

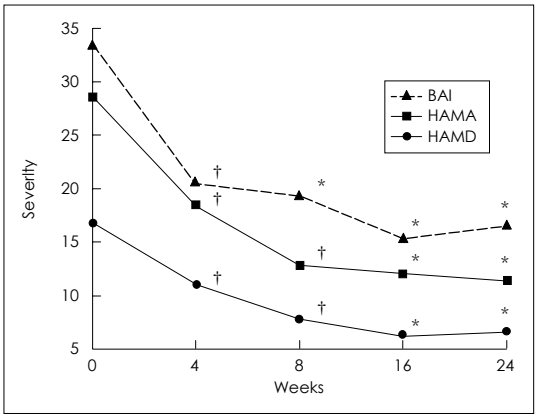

Figure 1. Change of adjusted mean scores in psychological scales. BAI : Beck anxiety inventory, HAMA : Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAMD : Hamilton Rating Scale for Depression. Repeated measured analysis (Observed case analysis, N=32). Significantly different from only baseline (*) or from both baseline and previous point (†) (Bonferroni corrected, $p<0.05$).

Table 3. Change of scores from baseline to endpoint on psychological scales and quality of life scales in the total patients

	Baseline	Endpoint	t	p
Hamilton Rating Scale for Anxiety	27.57± 8.10	16.57±10.64	7.455	0.000
Hamilton Rating Scale for Depression	15.92± 4.78	9.57± 6.18	7.129	0.000
Beck Anxiety Inventory	32.27±10.80	21.09±13.38	6.622	0.000
Sheehan Disabilities Scale	18.36± 5.71	11.52± 6.61	6.364	0.000
WHOQOL-BREF	66.33±11.58	70.67±10.82	- 3.507	0.001
Physical health	9.88± 2.34	11.31± 2.48	- 4.490	0.000
Psychological health	9.43± 2.70	10.19± 2.74	- 2.867	0.007
Social relations	10.57± 2.74	10.98± 2.11	- 1.280	0.208
Environmental resource	11.17± 2.48	11.19± 2.51	- 0.092	0.927

WHOQOL-BREF : World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument Brief Form
Paired t-test between baseline and endpoint (LOCF analysis, N=53)

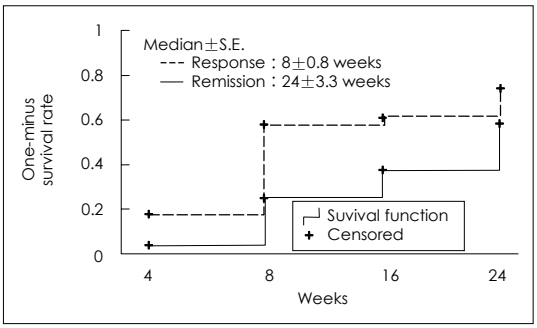

Figure 2. Kaplan-Meier one-minus survival curve for response and remission using Hamilton rating scale for anxiety.

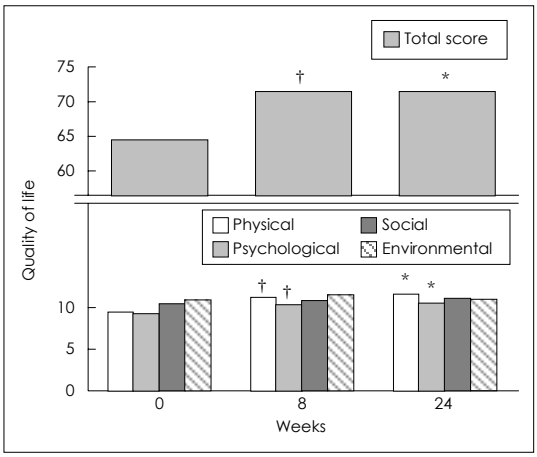

Figure 3. Change of adjusted mean total and area scores in the WHOQOL-BREF quality of life scale. WHOQOL-BREF : World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument-Brief Form. Repeated measured analysis (Observed case analysis, N=32). Significantly different from only baseline (*) or from both baseline and previous point (†) (Bonferroni corrected, $p<0.05$).

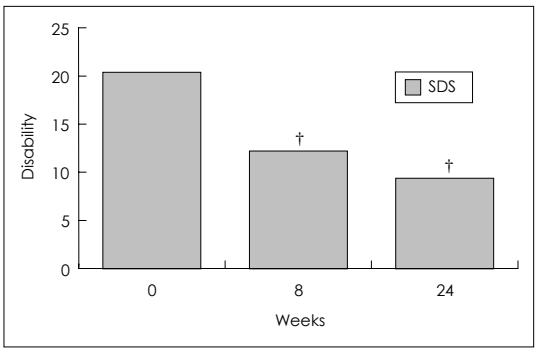

Figure 4. Change of adjusted mean scores in the Sheehan Disability Scale (SDS). Repeated measured analysis (Observed case analysis, N=32). Significantly different from both baseline and previous point (†) (Bonferroni corrected, $p<0.05$).

았고, 특히 관해의 경우 24주에 측정된 비율이 치료 8주째 비율에 비해 약 2배의 증가를 보였다(표 2).

전체 피험자 53명을 대상(LOCF 기법)으로 치료 효과에 대해 분석한 결과를 표 3에 요약하였다. HAMA 점수의 경우 기저상태 27.57±8.10에서 치료 종결시점의 16.57±10.64로 현저한 감소를 보였다($p<0.001$). HAMD와 BAI의 경우도 호전을 보여 기저 점수와 치료 종결 시점의 점수 간에 유의한 차이를 보였다($p<0.001$).

치료를 완료한 32명을 대상으로 한 OC 분석에서도 유의한 임상적인 효과가 관찰되었다(그림 1). HAMA로 측정된 불안증상은 투여 기간이 지날수록 통계적으로 유의하게 호전되었고($p<0.001$), 각 방문기간 간의 차이를 비교한 결과 8주까지 유의한 수준의 임상적인 호전이 관찰되었으며 이렇게 호전된 상태는 연구 종결 시점인 24주까지 지속되었다. HAMD도 HAMA와 비슷한 양상을 보였다($p<0.001$). 반면, 스스로 불안증상을 보고한 BAI의 경우 기저치와 비교하여 4주까지의 호전이 연구 종결 시점까지 지속되는 양상을 보였다($p<0.001$).

HAMA 점수를 이용한 Kaplan-Meier 생존분석에서 반응과 관해에 걸리는 시간의 중앙값은 각각 8.0±0.8주와 24.0±3.3주였다(그림 2).

3. 장애의 정도와 삶에 질에 미치는 영향

LOCF 분석 결과(표 3), 질환으로 인한 기능상 장애의 정도를 반영하는 SDS 총점의 경우 평균 18.36점에서 11.52점으로 유의한 감소를 보였다($p<0.001$). WHOQOL-BREF 총점에서도 기저치 66.33±11.58에서 70.67±10.82로 치료 종결 시점에 현저한 호전을 보였으며($p<0.001$), 하부 영역에서는 신체적 건강($p<0.001$)과 심리적 건강($p=0.007$)에서의 호전 정도가 통계적으로 유의하였다. 하지만 삶의 질과 관련된 사회적 관계와 환경에 대한 변화는 유의한 결과를 보이지 않았다.

OC 분석도 이와 비슷한 양상을 보였다(그림 3, 4). WHOQOL-BREF 총점($p<0.001$) 및 하부 영역인 신체적 건강($p<0.001$)과 심리적 건강($p=0.015$) 지표에서 HAMA의 호전 정도와 비슷한 결과를 보였다. SDS 경우는 호전 양상이 8주에 머무르지 않고 24주 내내 지속

되는 것으로 관찰되었다($p<0.001$).

4. 부작용

연구 참여 환자의 5% 이상에서 호소하는 부작용으로는 오심, 주간의 졸림, 불면증, 구갈, 피곤이나 무력감, 발한, 빈맥, 두통, 어지러움 등이 있었고, 이 중 오심과 주간의 졸림이 가장 흔한 부작용이었다. 본 연구에서 약물로 인한 심각한 이상반응은 관찰되지 않았으나, 약물 복용을 중단하게 하는 중요한 이유로 오심(3명), 불안초조를 동반한 빈맥(3명)이나 진전(1명), 안면 열감의 지속(1명) 등이 있었다. 이들 중 안면 열감을 호소한 1명을 제외하고는 치료 첫 달 이내에 연구에서 탈락하였다. 또한, 대부분의 부작용은 대체로 치료 초기(8주 이내)에 관찰되었고, 서방형 벤라팍신을 장기간 복용하면서 점차 줄어들거나 사라지는 경향을 보였다. 반면, 두통의 경우 지속적으로 호소하거나 치료 초기 이후에 새롭게 호소하는 경향이 다른 부작용에 비해 높았다. 혈압과 맥박수의 경우 치료 전과 치료 후의 차이는 보이지 않았으나, 2명의 환자가 치료 16주에 일시적으로 증가하였다. 그리고, 1명의 환자가 치료 16주에 간기능 수치가 증가하여 24주까지 증가한 상태였으나, 간기능 검사 수치가 정상 기준에서 2배 이상 증가하지 않아 약물치료를 지속하였다.

고 찰

범불안장애는 비교적 흔한 정신질환으로 제대로 치료를 하지 않으면 장애의 정도가 심하고 낮은 삶의 질을 가진다고 알려져 있다. 벤라팍신의 항불안 효과 및 안전성은 여러 연구들을 통해 확인되어 범불안장애를 비롯한 여러 불안장애 환자의 치료에 널리 사용되고 있지만, 국내에서 이런 임상 연구가 현재까지 없었다. 또한, 범불안장애 환자의 일상생활에 지장을 주는 장애의 정도와 삶의 질에 대해 초점을 맞춘 치료 연구도 드문 것이 현실이다.

본 연구에서 서방형 벤라팍신으로 24주간 치료하였을 때 불안증상을 포함한 임상상태와 일상생활에서의 기능장애 및 삶의 질에서 유의한 호전을 보여 범불안장애 치료에서 서방형 벤라팍신의 효과를 입증하였다. HAMA와 BAI로 측정된 불안 증상과 HAMD로 측정된 우울 증상은 치료 1달 후부터 유의한 효과를 보였고 이러한 호전 상태는 연구 종결 시점인 6개월까지 지속되었다.

본 연구의 일차적 변인인 HAMA를 이용한 반응 및 관해율은 LOCF 자료를 이용할 때 43.4%와 32.1%였다. 이러한 수치는 범불안장애에서 벤라팍신의 반응/관해율이 66/43%로 보고한 연구[19]와 반응율을 69%라고 제시한 이전 결과[3]보다 낮은 편이라고 할 수 있다. 이런 결과의 차이는 Gelenberg 등의 연구[3]에서처럼 반응율을 증상이 40% 이상 호전된 경우로 정의한 데서 오는 차이도 있겠지만, 6개월간 4회의 추적관찰을 한 본 연구와 달리 이전 연구들[3,19]은 10회 이상의 추적관찰을 하였다는 점이 특히 LOCF 기법으로 자료를 분석하는데 영향을 많이 끼쳤을 가능성이 있다고 생각된다. 즉, 표본 수를 유지시키기 위해 사용되는 LOCF 자료의 경우 결측치에 대한 정보가 없어 연구에서 탈락하는 시간과 비율에 따라 자료에 대한 해석이 좌우될 수 있다는 단점이 있다.[29] 또한, 본 연구에서 제시한 반응과 관해의 경우 일시적인 효과가 아니라 정의상 Montgomery 등[19]이 제시한 반응 또는 관해의 지속이라는 개념과 유사하다는 관점에서 보면, 지속적으로 반응/관해를 보이는 환자군이 34%/19%로 나온 그들의 연구결과보다 본 연구의 결과가 오히려 더 높은 반응/관해율을 보였다고도 볼 수 있다. 이런 점들을 고려할 때, 반응/관해율에 대한 본 연구결과는 전반적으로 외국에서 이루어진 선행 연구결과와 유사하다고 할 수 있다.

본 연구에서 24주째 보인 치료 반응 비율이 치료 8주째 치료 반응 비율보다 더 높게 나타났다. 특히, 24주에 관찰된 치료 관해율은 8주에 비해 2배 정도 증가하여 범불안장애에서 장기적인 약물치료가 필수적임을 보여주고 있다. 이것은 치료 효과를 보이는 2개월 이후에도 반응과 관해에 이르는 환자가 계속적으로 증가한다는 이전의 장기치료 연구결과[3,19]와 일치하는 소견이기도 하다. 따라서 국내 범불안장애 환자들을 대상으로 한 본 연구에서 치료 반응을 판정하기 위해 약 2개월의 기간이 필요하고, 관해에 이르기까지는 6개월 정도의 시간이 필요하다는 생존분석 결과는 임상적으로 시사하는 바가 크다. 범불안장애의 만성적인 경향과 자연상태에서의 낮은 관해율 등[4,5]을 고려할 때 이러한 결과는 범불안장애 치료에서 벤라팍신 장기치료의 필요성과 유용성을 잘 나타내고 있다.

환자의 삶의 질은 임상 증상과 장애의 정도와 더불어 환자의 생활에 영향을 미치는 치료 인자들에서 영향을 받는다.[30] 이런 맥락에서 Gelenberg 등[3]이 지적했듯이 약물 복용의 편이성과 효과의 지속성이 장기적인 치료에서 중요한 요인이라고 할 수 있다. 본 연구에서 SDS로 측정된 일상생활에서의 장애 정도가 임상증상과 함께 24주 내내 호전되었다는 결과는 이러한 가정을 더욱 분명하게 뒷받침해주는 소견이라 할 수 있다. 최근, 건강 관련 삶의 질이 사회적 기능의 가장 적절한 지표라는 의견과 더불어 항우울제의 치료에서 SDS에 의한 장애 정도가 치료의 효과 판정기준으로 주장되고 있다.[31] 또한, 생화학적이고 생리적인 정상으로 되돌린다는 고전적 관점에서의 임상적 호전과 달리 환자들은 자신의 삶과 연관된 주관적 만족감을 더 중요시한다는 우울증의 연구도 있다.[32] 본 연구에서 WHOQOL - BREF로 측정된 삶의 질의 경우 총점과 하부영역 중 신체적 건강 및 심리적 영역에서 호전을 보인 것도 이와 맥락을 같이 하고 있다. 그렇지만, 본 연구에서 삶의 질의 호전된 영역(신체적 건강 : 11.31 vs. 14.03, 심리적 영역 : 10.19 vs. 12.49) 조차 정상군을 대상으로 한 이전 국내 연구[28]의 평균점보다 낮았고, 본 연구에서 24주 내내 지속적인 호전을 보인 SDS 결과와 달리 8주 이후 더 호전을 보이지 않았다. 단순히 장애를 지각하는 수준을 넘어서 환자의 기대, 목표, 만족감 등을 동반하는 WHOQOL - BREF의 특성[33]과 질환으로 인한 장애의 정도를 직접 나타내는 SDS과의 차이로 인해 이러한 결과를 보일 가능성이 있지만, 향후 위약대조군과의 비교 연구를 통해 치료 후 환자의 삶의 질에 대한 부분을 명확히 할 필요가 있을 것이다.

한편, 장애에 대한 인지 정도와 관련되어 본 연구에서 흥미로운 사실은 기준점에서 일상생활에서의 장애가 더 많다고 지각한 범불안장애 환자들이 치료에 더 순응하였다는 결과이다. 이와 관련하여 병원 이용의 유무의 경우 임상적 평가에 의한 객관적인 증상보다 그 증상에 대한 환자들의 주관적인 지각에 더 많은 영향을 받고 치료의 순응도도 안녕감에 대한 치료적 기대에 의존한다는 관상동맥질환에 대한 연구가 있다.[34] 하지만, 환자의 질환과 별개로 기능 장애 자체가 환자의 병원 이용에 미치는 영향에 대한 정신과적 질환에 대한 연구는 거의 없어 향후 연구 가치가 있는 분야로 생각된다.

약물 안전성의 경우 서방형 벤라팍신을 사용한 이전 연구들[3]과 비슷한 양상을 보였다. 약물의 특성상 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitors)에서 보일 수 있는 불안, 불면증, 오심 등과 노어에피네프린 재흡수 억제제(norepinephrine reuptake inhibitors)에서 보일 수 있는 빈맥, 발한과 같은 부작용은 본 연구에서 비교적 흔히 관찰되었으나, 심한 항콜린성 부작용이나 심각한 이상반응은 관찰되지 않았다. 본 연구에서의 약물 안전성에 대한 결과를 고려할 때, 치료 초기 부작용에 대한 대처를 충분히 한다면 대체적으로 범불안장애 환자에서 벤라팍신을 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 사실을 확인하였다.

본 연구의 한계로는 위약대조군이 없는 개방형 연구라는 것과 환자의 수가 이전 연구들에 비해 상대적으로 적어 약간의 탈락율 변화에도 약물의 효과가 변화할 가능성이 크다는 점이다. 이러한 이유로 본 연구 결과를 일반화하기에는 어렵다는 단점이 있다. 하지만, 범불안장애 환자의 치료에서 임상증상뿐만 아니라, 질환으로 인한 기능상의 장애와 환자의 삶의 질에 대한 영향에 초점을 맞춘 것은 이 연구의 강점이라 할 수 있다. 또한 만성화되기 쉬운 범불안장애 환자에서 장기적인 약물치료가 필요한 근거를 국내 환자들을 통해 최초로 제시했으며, 특히 벤라팍신 치료에 대한 반응과 관해에 걸리는 구체적인 시간을 제시한 점도 중요한 의미를 갖는다고 볼 수 있다.

결론적으로, 본 연구에서 서방형 벤라팍신으로 24주간 치료하였을 때 불안증상을 포함한 임상상태와 일상생활에서의 장애 및 삶의 질에서 유의한 호전을 보여 범불안장애 치료에서 서방형 벤라팍신의 효과를 입증하였다.

요 약

연구목적 : 범불안장애 환자에서 서방형 벤라팍신(venlafaxine - XR)의 임상적 호전과 삶의 질 개선 및 안전성을 조사하기 위해 전향적 다기관 개방연구를 시행하였다.

방 법 : DSM - IV - TR 진단 기준에 의거하여 주요우울증에 합당하지 않으며 범불안장애로 진단되고 연구에

동의한 53명의 환자를 대상으로 하였다. 서방형 벤라팍신 용량은 임상증상 및 부작용의 출현 정도에 맞추어 융통성 있게 조정하도록 하였다. 연구에 참여한 환자들은 24주간 총 5회 방문하여 치료 효과(HAMA, HAMD, BAI, SDS, WHOQOL - BREF)와 안전성에 대해서 평가하였다.

결 과 : 총 피험자 중 32명(60.4%)이 24주간의 연구를 완결하였고, 21명(39.6%)이 중도 탈락하였다. 일차적 변인인 HAMA를 이용한 반응/관해율은 LOCF 자료를 이용했을 때 43.4/32.1%였고, observed case 분석을 했을 때 71.9/53.1%였다. 또한, 서방형 벤라팍신 투여 1개월 후부터 유의한 감소를 보인 임상 증상(HAMA, HAMD, BAI)은 이후에도 지속적인 감소를 보였다. SDS와 WHOQOL - BREF로 측정된 환자의 장애 정도나 삶의 질도 기준점에 비해 유의한 호전이 보였다. 오심과 불안초조를 동반한 빈맥이나 진전 등이 약물 중단의 주요한 이유였으나 심각한 이상 반응은 나타나지 않았다.

결 론 : 서방형 벤라팍신은 범불안장애 환자의 불안증상과 삶의 질 개선에 효과적이며 안전하였다.

중심 단어 : 범불안장애 · 벤라팍신 · 치료 결과 · 삶의 질.

참고문헌

1) Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. *DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51:355-364.*
2) Schweizer E, Rickels K. *The long-term management of generalized anxiety disorder: issues and dilemmas. J Clin Psychiatry 1996;57 Suppl 7:9-12;discussion 13-14.*
3) Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. *Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. JAMA 2000;283:3082-3088.*
4) Yonkers KA, Warshaw MG, Massion AO, Keller MB. *Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. Br J Psychiatry 1996;168:308-313.*
5) Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. *The epidemiology of generalized anxiety disorder. Psychiatr Clin North Am 2001;24:19-39.*
6) Roy-Byrne PP, Wagner A. *Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 13:20-26.*
7) Ormel J, VonKorff M, Ustun TB, Pini S, Korten A, Oldehinkel T. *Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. JAMA 1994;272:1741-1748.*
8) Schonfeld WH, Verboncoeur CJ, Fifer SK, Lipschutz RC, Lubeck DP, Buesching DP. *The functioning and well-being of patients with unrecognized anxiety disorders and major depressive disorder. J Affect Disord 1997;43:105-119.*
9) Massion AO, Warshaw MG, Keller MB. *Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 1993;150:600-607.*
10) Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, Hahn SR, Williams JB, deGruy FV 3rd, *et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study. JAMA 1995;274:1511-1517.*
11) Wittchen HU, Carter RM, Pfister H, Montgomery SA, Kessler RC. *Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. Int Clin Psychopharmacol 2000;15:319-328.*
12) Maier W, Falkai P. *The epidemiology of comorbidity between depression, anxiety disorders and somatic diseases. Int Clin Psychopharmacol 1999;14 Suppl 2:S1-6.*
13) Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. *A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2000;20:12-18.*
14) Lydiard RB, Laraia MT, Ballenger JC, Howell EF. *Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. Am J Psychiatry 1987;144:664-665.*
15) Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. *Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Am J Psychiatry 2000;157:1973-1979.*
16) Connor KM, Davidson JR. *Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. Biol Psychiatry 1998;44:1286-1294.*
17) Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. *Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 1999;60:528-535.*
18) Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. *Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 2000;157:968-974.*
19) Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P, Haudiquet V, Hackett D. *Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. J Psychiatr Res 2002;36:209-217.*
20) Sheehan DV. *Attaining remission in generalized anxiety disorder: venlafaxine extended release comparative data. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 19:26-31.*
21) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text revised ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association;2000. p.485-512.*
22) Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959;32:50-55.*
23) Hamilton M. *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.*
24) Altshuler L, Post R, Fedio P. *Assessment of affective variables in clinical trials. In: Mohr I, Brouwers P, editors. Handbook of Clinical trials: The neurobehavioral approach. Rotterdam: Aa Balkema;1991. p.141-164.*
25) Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. *An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol 1988;56:893-897.*
26) Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. *The measurement of disability. Int Clin Psychopharmacol 1996;11 Suppl 3:89-95.*
27) The WHOQOL Group. *Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychol Med 1998;28:551-558.*
28) Min SK, Min SK, Lee CI, Lee CI, Kim KI, Kim KI, *et al. Development of Korean version of WHO Quality of Life Scale Abbreviated Version (WHOQOL-BREF). J Korean Neuropsychiatr Assoc 2000;39:571-579.*

29) Mallinckrodt CH, Sanger TM, Dube S, DeBrota DJ, Molenberghs G, Carroll RJ, *et al. Assessing and interpreting treatment effects in longitudinal clinical trials with missing data. Biol Psychiatry 2003;53:754-760.*
30) McKenna SP, Whalley D. *Can quality of life scales tell us when patients begin to feel the benefits of antidepressants? Eur Psychiatry 1998;13:146-153.*
31) Bech P. *Social functioning: should it become an endpoint in trials of antidepressants? CNS Drugs 2005;19:313-324.*
32) Hunt S, McKenna S. *The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression. Health Policy 1992;22:307-319.*
33) World Health Organization. *WHOQOL Study Protocol. WHO (MNH/PSF/93.9) Geneva: WHO;1993.*
34) Coronary Drug Project Research Group. *Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. N Engl J Med 1980;303:1038-1041.*