주요 우울증의 에너지 수준에 대한 플루옥세틴의 효과 : 다기관 관찰연구

남궁기[1] · 김연진[1] · 이필구[2]
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과학교실,[1] 한국릴리주식회사[2]

ABSTRACT

The Effects of Fluoxetine on the Energy Level in Major Depressive Disorder : Multi-center Naturalistic Observational Study

Kee Namkoong, MD,[1] Yun-Jin Kim, MD[1] and Pil-Goo Lee, MD, DPhil[2]
[1]Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
[2]Lilly Korea Ltd., Seoul, Korea

Objective : A multi-center, open-labeled, prospective, observational study was conducted to evaluate the efficacy of fluoxetine on energy level over 8 weeks in a group of Korean patients with major depressive disorder. **Methods** : Of 635 (Ed- to avoid having to say "Six hundred…") patients with major depressive disorder in 24 centers who were recruited to 8 weeks treatment with fluoxetine, 136 were terminated at initial session, leaving 499 patients to be included in the final analysis. They were predominantly female (59.5%), with a mean age of 45.7±15.9 years. At three visits to the clinic (weeks 0, 4 and 8), a record was made of Retardation Factor score of Hamilton Rating Scale for Depression (HD-RF), Lack of Energy score of Symptom Check List-90R (SCL-E), Energy score (QOL-E) and Fatigue score (QOL-F) of Quality of Life, and Visual Analogue Scale for Energy Level (VAS-E). **Results** : The average dose of fluoxetine was 18.5±6.8mg/day for the first 4 weeks and 25.3±10.6 mg/day for the second 4 weeks. Of the patients, 85.4% in the first 4-week period and 86.8% in the second 4-week period took more than 85% of the prescribed medication. At least one of the concomitant anxiolytic drugs with fluoxetine was prescribed to 79.8% of the patients (alprazolam 47.9%, lorazepam 21.4%). The energy symptoms were significantly improved by fluoxetine over time, according to the analysis controlling the improvement effect of global depressive symptoms using repeated measures ANCOVA with the change of total HAM-D score as a covariate. Even comparing with the patients who took concomitant anti-anxiety medication, those who did not take concomitant anti-anxiety medication showed greater improvement of energy symptoms irrespective of the severity of baseline anxiety symptoms. **Conclusion** : These findings demonstrate that fluoxetine is effective in restoring the energy of patients with major depressive disorder. They also suggest that physicians should be careful in prescribing sedating antidepressants or concomitant anti-anxiety medication with fluoxetine for patients with major depressive disorder. **(Korean J Psychopharmacol 2003;14(3):231-238)**

KEY WORDS : Fluoxetine · Energy · Fatigue · Major depression.

본 논문은 Lilly Korea(B1Y-KL-S010)의 재정적 지원으로 이루어진 것임.
교신저자 : 남궁기, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-9 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과학교실
전화 : (02) 3497-3340 · 전송 : (02) 3462-4304 E-mail : keen@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

우울증은 이질적인 증상들로 이루어진 질환으로, 환자마다 증상 및 그 표현 양상이 매우 다양하다. 즉, DSM-IV와 같은 동일한 진단도구에 의해서 주요 우울증으로 진단을 받은 경우라 하더라도, 환자에 따라 각기 다른 증상들을 호소할 수 있다. 따라서, 같은 우울증 환자라 하더라도 환자에 따라 보여지는 증상의 다양성을 고려한다면, 보다 개별화된 항우울제의 선택이 매우 중요하며, 이를 위해서는 임상가들은 다양한 항우울제들의 각각의 약물학적 기전에 따른 특이적 효과들에 대해 보다 정확한 이해를 하고 있어야 한다.[1)]

DSM-IV[2)]에 의해 정의된 주요 우울증은 매우 다양한 증상들을 포함하고 있는데, 이 중 우울한 기분, 흥미 저하, 무가치한 느낌, 죄책감, 집중력 저하 및 자살 사고의 전통적인 우울증의 기본 증상(prototypical symptoms) 이외에 최근 들어서는 에너지 저하 증상이 우울증의 중요한 증상으로서 주목을 받고 있다.[3)] 일반적으로 우울증 환자 중 약 2/3이상이 피로, 에너지 수준 저하 및 활력 저하를 경험한다[4)]고 알려져 있다. 실제로 유럽에서 우울증을 경험한 1884명의 성인을 대상으로 시행한 연구에 따르면, 환자들이 경험하는 가장 흔한 증상은 저조한 기분(76%)과 피로감(73%)이었다는 보고가 있으며,[4)] 프랑스에서 79명의 임상 의사를 대상으로 한 조사에서도 우울한 기분(95.5%) 다음으로는 피로 및 에너지 저하(93.6%)가 우울증의 가장 흔한 증상이라는 보고가 있었다.[5)] 그러나 에너지 저하와 관련된 증상들이 우울증의 가장 흔한 증상임에도 불구하고, 지금까지는 우울증의 기본 증상 이외에는 불안 증상에 더 많은 임상적 관심이 집중되어 왔으며, 에너지 저하와 관련된 증상들은 상대적으로 소홀히 다루어져 왔다.

선택적 세로토닌 재흡수 차단제(Selective Serotonine Reuptake Inhibitor, SSRI)는 우울증의 치료에 있어 비교적 선택적인 약리 작용과 약동학적 이점을 가지고 있으나, 이들 중 일부 역시 상당한 수준의 졸림(somnolence)과 주간 진정(daytime sedation)을 유발하기도 한다. 그러나 플루옥세틴(fluoxetine)의 경우는 세로토닌의 재흡수 차단 이외에 다른 신경 전달 물질에 미치는 효과가 거의 없으며, 따라서 이러한 부작용이 다른 SSRI에 비해 적은 것으로 알려져 있다.[6-9)] 실제로 Tollefson[10)] 등은 60세 이상, 671명의 노인 환자를 대상으로 플루옥세틴을 투여한 결과 정신운동 지연이 위약에 비해 유의하게 호전되었다는 보고를 하였다.

이와 같은 배경 하에서, 본 연구는 플루옥세틴이 주요 우울증 환자에서 자주 나타나는 에너지 저하와 관련된 증상들을 호전시킬 것이다 라는 가설을 입증하고자 하였다. 특히 이를 전반적인 우울 증상의 호전 효과와 별개로 에너지 저하 증상 자체의 호전에 주목하여 증명하고자 하였다. 또 부가적으로 주요 우울증을 치료할 때 플루옥세틴과 함께 사용한 항불안제가 기력 증상의 호전에 어떤 영향을 미치는 지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 우울증 환자에서의 에너지 저하 관련 증상에 대한 플루옥세틴의 효과를 검증하기 위한 개방형, 다기관, 후향적, 관찰 연구이다. 총 연구 기간은 8주이며, 연구 기간 중 3회(치료 시작 시점, 4주 후, 8주 후)에 걸쳐 에너지 관련 증상들을 평가하였다.

1. 연구 대상

본 연구의 대상은 전국 24개 대학병원 정신과 외래를 방문한 환자로 하였다. 연구 대상자의 포함 기준으로는 DSM-IV의 진단 기준에 의해 정신병 증상이 동반되지 않은 주요 우울증으로 진단 받은 만 18세 이상의 남녀로, 하밀턴 우울 척도(Hamilton Rating Scale for Depression-17 item, HAM-D)[11)] 의 총점이 21점 이상인 사람으로 하였다. 연구 대상자의 제외 기준으로는 1) 과거 또는 현재 물질 남용이나 의존의 병력이 있는 경우, 2) 기질적 정신질환이 의심되는 경우, 3) 심각한 자살 위험이 있는 경우, 4) 불안정한 신체 조건 이나 연구 약물이 금기가 되는 신체질환을 가지고 있는 경우, 5) 과거 2주 이내 또는 임상 연구 중에 연구 계획서에서 명기한 약물이외의 향정신성 약물을 사용하는 경우 등으로 하였다. 모든 연구 대상자에게는 연구에 대한 서면 또는 구두 동의를 받았다.

2. 연구 도구

1) 인구학적 특징 : 대상군의 성별, 생년월일, 교육정도

및 우울증의 시작 시기 등을 기록한다.

2) 하밀턴 우울 척도(HAM - D)[11] 문항 중 에너지 및 피곤 관련 문항을 사용했다. 즉, HAM - D 문항 중 우울한 기분(item#1), 작업 및 활동(item#7). 정신 활동 지연(item#8), 일반 신체증상(item#13) 및 성기능 증상(item#14) 점수의 합을 HAM - D - 지체 요인 점수(retardation factor score, HD - RF)로 정의하였다.[12]

3) 간이정신 진단검사(Symptom Check List - 90R, SCL - 90R) 중[13] ' 기운이 없고 침체된 기분이다 ', ' 매사에 관심과 흥미가 없다 ', 및 ' 주의집중이 잘 안 되는 것 같다 '의 문항 점수의 합을 SCL - 기력점수(SCL - E)로 정의하였다.

4) 삶의 질 척도(Quality of Life, QOL)[14] 중 ' 당신은 일상생활을 위한 에너지를 충분히 가지고 있습니까? '와 ' 당신은 당신이 가지고 있는 에너지에 만족하십니까? '의 문항 점수의 합을 QOL - 에너지 점수(QOL - E)로 ' 당신은 쉽게 피곤해집니까? '와 ' 당신은 피곤 때문에 괴롭습니까? '의 문항 점수의 합을 QOL - 피로 점수(QOL - F)로 정의하였다.[15]

5) 에너지 수준에 관한 시각적 정량 척도(Visual Analogue Scale for Energy Level)(VAS - E)를 이용하여 환자가 생각하기에 가장 기력이 없을 때를 0, 가장 기력이 많은 때를 100이라고 가정하여, 현재 자신의 기력이 어느 정도에 해당하는 지를 직선상에 표시하도록 함으로써 에너지 수준(energy level)을 측정하였다.

6) 매회 환자가 방문할 때 처방 한 플루옥세틴 이외의 병용 약물의 종류와 용량을 연구자가 기록하였으며, 환자의 보고를 근거로 약물의 순응도를 이전 4주간 처방 약물의 85%이상을 복용한 경우와 그 미만으로 복용한 경우로 나누어 기록하였다.

3. 연구 과정

본 연구에서 사용된 플루옥세틴의 투여 용량은 1일, 20~80 mg의 범위 내에서 각각의 환자에게 가장 적절한 용량을 각 연구자들이 판단하여 투여하도록 하였다. 동시 사용 약물로는 플루옥세틴 이외의 다른 항우울제나 항정신병 약물을 제외한 벤조디아제핀계 약물이나 수면제의 사용은 허용하였다.

연구 시작 시점과 연구 시작 후 4주 및 8주에 HAM - D, SCL - E, QOL - F, QOL - E 및 VAS - E를 시행하였으며, 각 방문 시에는 약물 순응도와 처방 약물 및 그 용량을 기록하였다. 연구가 종료되는 시점에는 연구 종료 점검표를 완성하였다.

4. 통계방법

일차적으로는 연구 시작 시점 이 후에 최소 1회라도 추적 관찰된 모든 환자를 대상으로, 마지막 방문시의 자료를 최종 자료로 하여(last observation carried forward), 시작 시점 - 종료 시점간의 비교 분석을 시행하였다. 이차적으로는 연구 시작 시점과 치료 후 4주 및 8주의 3회 방문을 모두 완료한 환자군을 대상으로 분석을 시행하였다.

두 군간의 평균의 차이는 t - test를, 분포의 차이는 χ^2 - test를 이용하여 검증하였다. 일차적으로 연구 시작 시점과 연구 종료 시점 사이의 시간에 따른 각 척도 점수의 변화를 반복 측정된 자료의 분산 분석(repeated measure ANOVA)을 이용하여 분석하였으며, HAM - D 총점수의 변화를 공변인으로 한 반복 측정된 자료의 공분산 분석(repeated measure ANCOVA)을 이용하여 재분석하였다. 이차적으로는 연구 완료군를 대상으로 연구 시작 시점, 4주 및 8주 후의 시간에 따른 각 척도 점수의 변화를 반복 측정된 자료의 분산 분석을 이용하여 분석하였으며, HAM - D 총점수의 변화를 공변인으로 한 반복 측정된 자료의 공분산 분석을 이용하여 재분석하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 특징

연구에 참여한 대상은 총 635명이었다. 이 중 136명이 연구 시작 4주 후의 첫번 째 평가 시점 이전에 탈락하였고, 나머지 대상 중 다시 53명이 연구 시작 8주 후의 마지막 평가 시점 이전에 탈락하였다. 즉 총 635명 중 499명이 연구 시작 4주 후에 평가되었으며, 446명의 환자들이 8주 연구를 완료하였다. 4주 후의 첫번째 평가 시점 이전 연구 조기 탈락은, 91명이 더 이상의 치료를 거부, 18명이 추적 불명, 10명이 연구자에 의한 치료 중단, 7명이 연구 동의의 철회, 3명이 연구 약물의 교체, 2

명이 약물 부작용, 2명이 증상의 악화 그리고 3명이 기타의 이유였다. 연구 4주 후에서 8주 이전의 탈락은 38명이 더 이상의 치료를 거부, 5명이 추적 불명, 5명이 연구자에 의한 치료 중단, 3명이 연구 동의의 철회, 1명이 연구 약물의 교체, 1명이 기타의 이유였다(그림 1).

분석에 포함된 총 499명의 인구학적 특징을 보면 여성이 59.5%(297명)이었으며, 평균나이는 45.7±15.9세, 평균 교육정도가 11.7±6.1년이었다. 최종 자료의 분석에 포함된 499명과 4주 이전에 탈락하여 분석에서 제외된 136명의 환자군의 인구학적 및 임상적 특징을 비교하였을 때, 성별, 나이, 교육정도 등에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, HAM-D 총점수, HAM-D 지체점수 및 SCL-기력점수, QOL-기력점수, QOL-피로점수 등에서도 두 그룹간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(표 1).

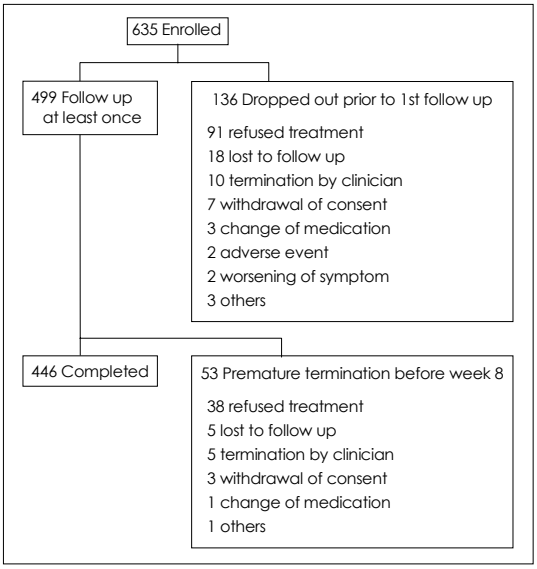

Figure 1. Study retention and reason for premature termination.

Table 1. Demographic and clinical variables at baseline

	Subjects included in analysis (n=499)	Subjects excluded from analysis (n=136)
Sex (female, n, %)	297 (59.5)	95 (69.9)
Age (years old)	45.7±15.9	43.8±15.2
Education (years)	11.7± 6.1	11.5± 4.0
Total HAM-D score	28.1± 5.4	28.6± 5.1
HAM-D retardation factor score	10.1± 1.9	10.5± 1.9
SCL-Lack of energy score	7.9± 2.2	8.0± 2.3
QOL-energy score	2.9± 1.2	2.8± 1.0
QOL-fatigue score	7.4± 1.6	7.3± 1.8
VAS for energy	4.3± 2.1	4.4± 2.5

* : There was no significant difference in any variables between two groups

2. 약물 순응도 및 병용 약물

총 499명의 환자들에 있어, 연구 시작 시, 처음부터 플루옥세틴을 처방 받은 경우가 75.9%, 다른 항우울제에서 플루옥세틴으로 처방을 변경한 경우가 24.1%였다. 플루옥세틴의 평균 사용량은 첫 4주간은 1일 18.5±6.8 mg, 이후 4주간은 1일 25.3±10.6 mg이었다. 플루옥세틴의 약물 순응도를 보면, 첫 4주간 전체 대상의 85.4% (427/499)가 처방된 약물의 85%이상을 복용하였으며, 이후 4주간은 전체 대상의 86.8%(388/446)가 처방된 약물의 85%이상을 복용하였다.

전체 환자의 47.9%(239/499)가 알프라졸람(alprazolam)을, 21.4%(107/499)가 로라제팜(lorazepam)을, 8.5%(42/499)가 클로나제팜(clonazepam)을, 4.2%(21/499)가 디아제팜(diazepam)을 3.6%(18/499)가 브로마제팜(bromazepam)을 플루옥세틴과 함께 병용 처방 받았다. 따라서 전체 대상 환자 중 79.8%(398/499)가 한 가지 이상의 항불안제를 플루옥세틴과 함께 병용 처방 받았다.

3. 에너지 저하 및 피로 관련 증상에 대한 플루옥세틴의 효과

한번 이상 추적 조사된 499명의 환자를 대상으로, 연구 시작 시점과 종료 시점간 플루옥세틴에 의한 에너지 저하 및 피로 관련 척도 점수의 변화를 표 2에 요약하였다. HAM-D 총점수를 비롯한 모든 척도에서 시간에 따라 유의한 점수의 변화를 보였다(시간 효과 ps=0.000). HAM-D 총점수의 변화량를 공변인으로 사용하여, 같은 분석을 시행한 경우에도, QOL-E(시간효과 p=0.910)를 제외한 HD-RF(시간효과 p=0.000), SCL-E(시간효과 p=0.000), QOL-F(시간효과 p=0.026) 및 VAS-E(시간효과 p=0.000) 모두에서 통계적으로 점수의 변화를 보였다. 8주 간의 연구를 완료한 446명의

Table 2. Baseline to endpoint change of clinical outcomes in total subjects (n=499)

Clinical outcomes	Baseline	Endpoint	F[a]	d.f.[a]	p[a]	F[b]	d.f.[b]	p[b]
Total HAM-Depression score	28.1±5.4	13.9±7.5	1611.51	1, 498	0.000			
Retardation factor score	10.1±1.9	5.2±2.6	1598.95	1, 498	0.000	31.76	1, 497	0.000
SCL-Lack of Energy score	7.9±2.2	3.8±2.3	1027.94	1, 498	0.000	13.19	1 ,497	0.000
QOL-Energy score	2.9±1.2	5.0±1.7	491.10	1, 498	0.000	0.01	1, 497	0.910
QOL-Fatigue score	7.4±1.6	4.8±1.7	803.72	1, 498	0.000	5.21	1, 497	0.026
VAS for energy	4.3±2.1	8.0±3.0	601.96	1, 498	0.000	21.44	1, 497	0.000

a : Time effect in repeated measures ANOVA between baseline and endpoint, b : Time effect in repeated measures ANCOVA with the difference of total HAM-D score between baseline and endpoint as a covariate

Table 3. Change of clinical outcomes over time in the study completers (n=446)

Clinical outcomes	Week 0	Week 4	Week 8	F[a]	d.f.[a]	p[a]	F[b]	d.f.[b]	p[b]
Total HAM-Depression score	27.9±5.3	19.2±6.0	12.9±6.6	855.41[a]	2,444	0.000[c,d]			
Retardation factor score	10.1±1.9	7.3±2.2	4.9±2.4	857.42	2,444	0.000[c,d]	17.54[b]	2,443	0.000[c]
SCL-Lack of Energy score	8.0±2.2	5.3±2.2	3.5±2.1	561.76	2,444	0.000[c,d]	9.528[b]	2,443	0.000[c,d]
QOL-Energy score	2.9±1.3	4.0±1.3	5.2±1.7	239.98	2,444	0.000[c,d]	0.19[b]	2,443	0.825
QOL-Fatigue score	7.4±1.6	5.8±1.6	4.6±1.6	424.64	2,444	0.000[c,d]	2.89[b]	2,443	0.057
VAS for energy	4.2±2.1	6.4±2.4	8.2±3.0	316.92	2,444	0.000[c,d]	14.13[b]	2,443	0.000[c,d]

a : Time effect in repeated measures ANOVA, b : Time effect in repeated measures ANCOVA with the difference of total HAM-D score between week 0 and week 8 as a covariate, c : $p<0.05$ between week 0 and week 4, d : $p<0.05$ between week 4 and week 8

환자를 대상으로, 연구 시작 시점 및 4주 후와 8주 후에 플루옥세틴에 의한 에너지 및 피로 관련 척도 점수의 변화를 분석을 한 결과 역시, HAM - D 총점수를 비롯한 모든 척도에서 시간에 따라 유의한 점수의 변화를 보였다(시간 효과 ps=0.000). 공변인으로 HAM - D 총점수 변화량을 사용한 분석에서도, HD - RF(시간효과 p=0.000), SCL - E(시간효과 p=0.000), 및 VAS - E(시간효과 p=0.000)의 점수가 통계적으로 유의하게 변화하였다. 이상의 결과들은 Bonferroni 교정을 한 후에도 대부분 그 통계적 유의성이 유지 되었다(표 3).

분석에 포함된 전체 499명의 환자 중, HD - RF의 경우는 52.3%(261/499), SCL - E의 경우는 65.9%(329/499), QOL - E의 경우는 65.5%(327/499), QOL - F의 경우는 37.1%(185/499), VAS - E의 경우는 72.5%(362/499)의 환자가 50% 이상의 호전율[(척도 점수의 변화 / 연구 시작 시점의 척도 점수)×100]을 보였다.

4. 항불안제의 병용 투여가 에너지 저하 증상에 미치는 효과

항불안제의 병용 투여가 에너지 저하 증상에 미치는 효과를 알아보기 위해 전체 499명의 환자를 불안 증상이 낮은 군(저불안군 ; HAM - D 문항 중 정신적 불안, 신체적 불안, 건강 염려 증상 및 초조 증상 점수의 합이 전체 환자 중 50 percentile 이하에 속하는 환자군)과 높은 군(고불안군 ; 50 percentile 이상에 속하는 환자군)으로 나누어, 각각의 환자군을 대상으로, 연구 시작 시점과 종료 시점간 HD - RF 점수의 변화를, 항불안제 병용 투여 여부를 집단간 변인으로 하고, HAM - D 총점수 변화량을 공변인으로 하여 분석하였다. 그 결과, 저불안군과 고불안군 모두에서 항불안제를 병용 투여 하지 않았던 군이 통계적으로 더욱 가파른 HD - RF 점수의 호전을 보였다(저불안군에서 시간과 항불안제 병용 투여 여부의 교차효과 F=5.40, d.f.=1, 273, p=0.021 ; 고불안군 F=10.45, d.f.=1, 220, p=0.001)(그림 2).

고 찰

본 연구는 플루옥세틴이 주요 우울증 환자에서 에너지 저하와 관련된 증상들의 호전에 미치는 효과를 알아보기 위한 연구이다. 연구의 결과, 주요 우울증 환자에게

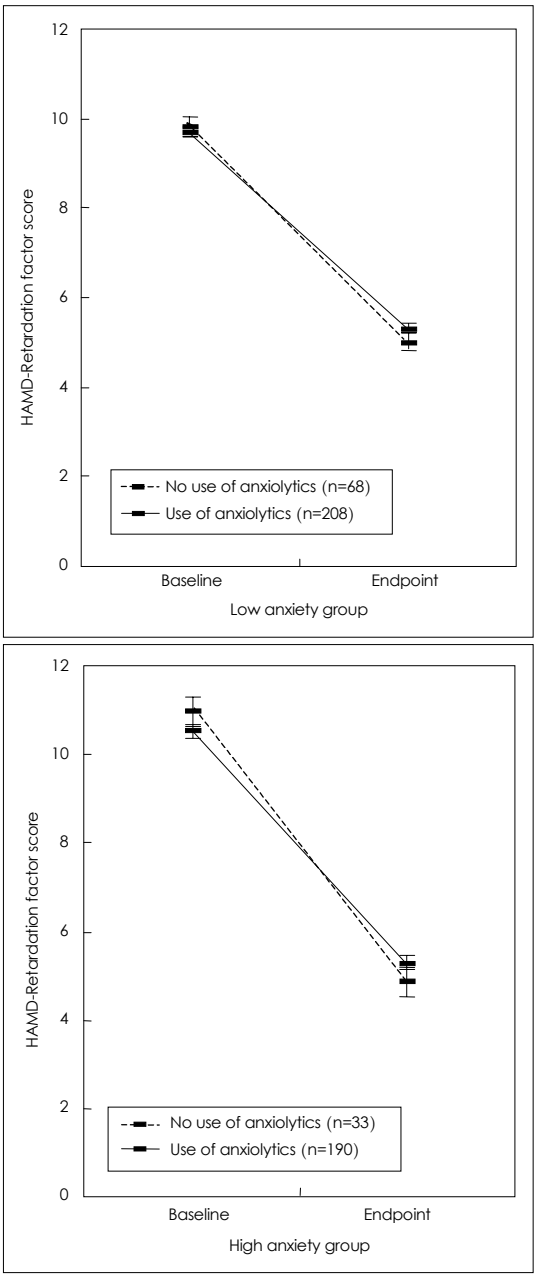

Figure 2. Change of HAMD-retardation factor score by use of concomitant anxiolytics in total subjects (n=499) ; mean (standard error of mean ; interaction of time by groups in ANCOVA repeated measures with the difference of total HAM-D score between baseline and endpoint as a covariate : F=5.40, d.f.=1, 273, p=0.021 (low anxiety group), F=10.45, d.f.=1, 220, p=0.001(high anxiety group).

플루옥세틴을 투여했을 때, 전체적인 우울 증상이 유의한 호전을 보였을 뿐 아니라, 에너지 수준이 유의하게 상승하고 피로 수준 또한 유의하게 감소하였다. 특히 우울증의 전반전 호전에 의한 에너지 저하 및 피로 증상의 호전 효과를 통제하기 위하여, HAM-D 총점수의 변화를 공변인으로 사용하여 분석한 경우에도, 에너지 저하나 피로 수준을 나타내는 HD-RF, SCL-E 등의 점수가 유의하게 감소하고, 에너지 수준을 의미하는 VAS-E점수가 유의하게 증가하였다. 이는 플루옥세틴이 우울증에 전반적인 효과를 가지고 있을 뿐 아니라, 우울증상 중 특히 에너지 저하 증상에도 특정 효과를 가지고 있음을 의미한다.

Judge(2000)[16] 등은 2,075명의 주요 우울증 환자를 대상으로, 에너지 수준에 대한 플루옥세틴의 효과에 대한 이중 맹, 위약 대조 실험 자료들의 분석을 통해 플루옥세틴이 우울증의 전반적인 호전과 더불어 에너지 저하 증상에도 효과가 있음을 입증하였다. 그러나 이 연구는 우울증에 대한 플루옥세틴의 효과에 대한 기존 연구 자료의 후향적 중재 분석(meta-analysis)이라는 제한점을 가지고 있다. 또한 이들은 우울증의 전반적 호전이 기력 증상의 호전에 미치는 영향을 배제하지 않았으므로, 비록 그 결과가 본 연구의 결과와 유사한 결과를 보였을지라도, 플루옥세틴이 우울증 전체 증상에 미치는 영향을 배제하여 분석한 본 연구의 결과는 이런 점에서 의미가 있다고 할 수 있다.

본 연구에서의 또 하나의 눈에 띄는 결과는 우리 나라의 우울증 치료의 실제 임상 상황에서 약물의 병용 요법, 특히 항우울제와 함께 항불안제의 병용 투여가 매우 흔하다는 사실이다. 실제로 본 연구에 참여한 전체 환자 중 79.8%의 환자가 한가지 이상의 항불안제를 플루옥세틴과 병용하여 처방 받았다.

Baker(1971)[17] 등의 연구에 의하면 현저한 불안이 동반된 초조성 우울증으로 입원 치료를 받은 환자의 경우도, 주관적으로 느끼는 에너지 수준이나 느린 사고 및 집중력 저하 증상은 지연성 우울증 환자와 차이가 없는 것으로 나타났다. 즉, 에너지 저하 증상을 보이는 환자들 중 많은 수가 불안 증상을 함께 호소하는 양상을 보이기도 하는데, 이때 많은 임상가들은 불안에만 주목하여 진정성 항우울제를 처방하거나, 항불안제를 병용하여

처방하는 경향이 있다. 또 많은 임상의들이 우울증의 특정 증상을 목표로 해서라기보다는, 항우울제의 불충분한 효과를 미리 예상하고, 항우울제 처방 시작 시에 소위 항불안제의 ‘ 예방적 초기 투여 ’를 하는 것으로 알려져 있다.[18 - 20] 그러나 이런 경우 이미 피로감과 에너지 저하 증상을 호소하고 있던 환자들은 상당 수가 주간 진정에 민감해 하고, 불편감을 호소하여, 결국은 약물 치료의 순응도가 떨어지게 된다. 실제로, 유럽 지역을 대상으로 한 연구에서 항우울제에 반응을 보인 환자들에게, 처방된 치료 약물의 특성 중 가장 원하는 것을 질문한 결과, 주간에 졸리지 않는 효과(60%)를 가장 많이 요구했다는 보고가 있었다.[4]

본 연구의 결과 역시, 비교적 심한 불안 증상이 동반된 우울증의 치료에도 항불안제를 병용하는 경우보다는 오히려 플루옥세틴을 단독으로 투여하는 경우가 에너지 수준에 있어 보다 유의한 호전을 초래하였다. 그 이유로는 이미 앞에서 언급한대로 주로 벤조디아제핀계 약물에 의한 주간 진정 효과에 의해, 이미 에너지 저하와 피로 증상을 가지고 있는 우울증 환자들이 이들 증상을 더욱 주관적으로 심하게 느끼기 때문으로 생각된다.[4,16] 따라서 본 연구의 결과는 특히 에너지 저하나 피로 등의 증상을 가지고 있는 주요 우울증 환자의 치료 시에는 주간 진정 효과를 가진 진정성 항울제를 처방하거나, 항불안제를 병용 처방하는 경우에는 각별한 주의를 해야 한다는 점을 시사한다. 특히 노인 환자에 있어 벤조디아제핀계 약물의 사용은, 기면, 과다 진정, 기억력 저하, 낙상 우려 등의 위험 요인을 감안하여 신중히 검토되어져야 한다.[21,22] 또 항우울제의 불충분한 효과를 미리 예상하고, 예방적으로 항불안제를 항우울제와 함께 투여한 경우라도 항우울제가 충분한 효과를 내게 되는 4주경에는 벤조디아제핀계 약물의 중단을 고려해야 한다.[18 - 20]

본 연구의 제한점으로는 몇 가지를 꼽을 수 있다. 우선 본 연구의 설계가 이중 맹 위약 대조 연구가 아니라는 점이며, 융통성 있는 약물 용량 및 기타 병용 약물의 사용을 허용했다는 점이다. 따라서 본 연구의 결과가 시간의 효과, 병용 약물의 효과 및 비 약물적 정신요법의 효과가 아닌 플루옥세틴의 단독 효과로 보기에는 문제가 있다. 그러나 본 연구의 설계 시, 실제 임상현장에서 시행되고 있는 우울증의 치료를 그대로 재현하는 것(naturalistic observation study)에 그 목적을 두었다는 점에서는 이 연구 결과는 의미가 있다고 하겠다. 또 하나의 문제 점으로는 연구 완성율(study completion rate)이 70.2%로 연구 탈락 환자 수가 많았다는 점이다. 그러나 앞서 언급한대로, 연구 완성 환자 군과 조기 탈락 군 사이에 인구학적 변인이나 연구 시작 시점에서의 전체 우울 증상이나 에너지 수준 및 피로 관련 증상의 유의한 차이가 없었다. 따라서 본 연구의 결과를 전체 주요 우울증 외래 환자군으로 일반화하는 데 별 무리가 없다고 생각할 수 있다.

지금까지 항우울제들의 효과를 평가하는 많은 연구들이 있었지만, 주로 전체 우울 증상의 총 점수를 이용하여, 전반적인 우울 증상의 임상적 호전을 측정하는 연구들이 주였다. 이에 비해 본 연구는 우울증의 증상 중 비교적 흔하고도 임상적으로 중요하다고 할 수 있는 에너지 수준 저하라는 특정적 증상에 대해 비진정성 항우울제의 특이적 효능에 초점을 맞춘 연구라는데 그 의의가 있다. 따라서 이 연구의 결과가 임상의들이 다양한 증상군들을 포함하는 우울증에 대하여 보다 합리적이고 효과적인 약물 선택을 하는데 있어 실질적인 도움을 줄 수 있으리라 기대한다.

결 론

본 연구에서는 플루옥세틴이 주요 우울증 환자의 에너지 증상에 미치는 효과를 알아보고자 하였다. 연구의 결과, 주요 우울증 환자에게 플루옥세틴을 투여했을 때, 전체적인 우울 증상이 의미있게 호전될 뿐 아니라, 특히 HAM - D 총점수를 공변인으로 사용하여 우울증의 전반적 호전 효과를 분석에서 배제하였음에도 불구하고, 에너지 수준이 의미있게 상승하고, 피로 수준이 의미있게 감소함을 발견할 수 있었다. 이는 플루옥세틴이 우울증에 전반적인 효과를 가지고 있을 뿐 아니라, 에너지 증상에 특정 효과를 가지고 있음을 의미한다. 또 비교적 높은 불안 증상이 동반된 우울증의 치료에도 항불안제를 병용하는 경우보다는 오히려 플루옥세틴을 단독으로 투여하는 경우가 에너지 증상의 보다 유의한 호전을 초래하였다. 따라서 이 연구의 결과가 임상의들이 다양한 증상군들을 포함하는 주요 우울증을 치료하는데 있어서, 합

리적이고 효과적인 약물 선택에 실질적인 도움을 줄 수 있으리라 기대한다.

중심 단어 : 플루옥세틴 · 에너지 피로 · 주요우울증.

■ 다기관 관찰연구 참여 연구자

김광수(여의도성모병원), 김인(고대안암병원), 김철응(인하대병원), 남궁기(영동세브란스병원), 남민(일산백병원), 박원명(여의도성모병원), 서신영(분당차병원), 연병길(강동성심병원), 오은영(아주대병원), 유범희(서울삼성병원), 이기철(상계백병원), 이동근(고양정신병원), 이만홍(세브란스병원), 이민수(고대 안암병원), 이철(강남성모병원), 전덕인(일산병원), 전태연(여의도성모병원), 정문용(서울보훈병원), 정인과(고대구로병원), 정혜경(서울보훈병원), 조숙행(고대구로병원), 최진희(서울보훈병원), 한상익(성모자애병원), 홍현주(서울보훈병원).

참고문헌

1) Stahl SM. *Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. J Clin Psychiatry 1998;59(suppl 18):23-29.*
2) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition: DSM-IV. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.*
3) Rosendaum JF. *Depression and its subtypes: a treatment update. Introduction. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 18):3-4.*
4) Tylee A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J, DEPRES II (Depression Research in European Society II). *A patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. Int Clin Psychopharmacol 1999;14:139-151.*
5) Maurice-Tison S, Verdoux H, Gay B, Prerz P, Salamon R, Bourgeois ML. *How to improve recognition and diagnosis of depressive syndromes using international diagnostic criteria. Br J Gen Pract 1998;48:1245-1246.*
6) Hindmarch I. *Behavioural toxicity and depression: the search for optimum therapy. Prim Care Psychiatry 1997;3(suppl 1):S17-S20.*
7) Mackay FJ, Dunn NR, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. *A comparison of fluvoxamine, fluoxetine, sertraline and paroxetine examined by observational cohort studies. Pharmacoepidemical Drug Saf 1997;6:235-246.*
8) Richelson E. *Synaptic pharmacology of antidepressants: an update. McLean Hosp J 1998;13:67-68.*
9) Hyttel J. *Comparative pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Nord J Psychiatry 1993;47(suppl 30):5-12.*
10) Tollefson GD, Holman SL. *Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. Int Clin Psychopharmacol 1993;8:253-259.*
11) Hamilton M. *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-65.*
12) Cleary M, Guy W. *Factor analysis of the Hamilton depression scale. Drugs Exp Clin Res 1975;1:115-120.*
13) 김광일 · 김재환 · 원호택. 간이정신진단검사 실시요강. 서울, 중앙적성출판사; *1984.*
14) 민성길 · 김광일 · 서신영 · 김동기. 한국판 세계보건기구 삶의 질 척도(WHOQOL)의 개발. 신경정신의학 *2000;39:78-98.*
15) Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, *et al. Development of a fatigue scale. J Psychosom Res 1993;37:147-153.*
16) Judge R, Plewes JM, Kumar V, Koke SC, Kopp JB. *Changes in energy during treatment of depression: an analysis of fluoxetine in double-blind, placebo-controlled trials. J Clin Psychopharmacol 2000;20:666-672.*
17) Baker M, Dorzab J, Winokur G, Cadoret RJ. *Depressive disease: classification and clinical characteristics. Compr Psychiatry 1971;12:354-365.*
18) Van Dijk KN, de Vries CS, ter Huurne K, van den Berg PB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. *Concomitant prescribing of benzodiazepines during antidepressant therapy in the elderly. J Clin Epidemiol 2002;55:1049-1053.*
19) Gregor K, Riley J, Downing D. *Concomitant use of anxiolytics and hypnotics with selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Ther 1996;18:521-527.*
20) Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov STH. *Augmentation strategies: focus on anxiolytics. J Clin Psychiatry 1996;57(Suppl 7):25-31.*
21) Onder G, Penninx BW, Landi F, Atkinson H, Cesari M, Bernabei R, *et al. Depression and adverse drug reactions among hospitalized older adults. Arch Intern Med 2003;163:301-305.*
22) Ray WA, Thapa PB, Gideon P. *Benzodiazepines and the risk of falling in nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2000;48:682-685.*