주요 우울증 환자에서의 Mirtazapine의 항우울 효과

이홍식[1] · 서호석[1] · 김찬형[1] · 김광수[2] · 채정호[2] · 오강섭[3]

연세대학교 의과대학 정신과학교실,[1] 가톨릭대학교 의과대학 신경정신과학교실[2]
성균관대학교 의과대학 정신과학교실[3]

ABSTRACT

Antidepressant Effects of Mirtazapine in Patients with Major Depression

Hong-Shick Lee, MD,[1] Ho-Suk Suh, MD,[1] Chan-Hyung Kim, MD,[1]
Kwang-Soo Kim, MD,[2] Jeong-Ho Chae, MD[2] and Kang-Seob Oh, MD[3]

[1]Department of Psychiatry, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea
[2] Department of Neuropsychiatry, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea
[3]Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea

Objective : Mirtazapine is a newly introduced antidepressant in Korea. The purpose of this study is to evaluate effectiveness and safety of mirtazapine as an antidepressant for the first time in Korean patients with major depression. **Methods** : This study is an open, non-comparative, multicenter study treated with mirtazapine for 6 weeks in patients with DSM-Ⅳ diagnosis of major depression who have 17-item HAMD score ≥18 and who are between 18 and 65 years of age. Mirtazapine was administered 30 mg orally as an initial dose and could be increased to 45 mg from the 14th day of treatment, depending on the therapeutic responses of subjects. The clinical efficacy of mirtazapine was assessed at the baseline and at the 1st, 2nd, 4th, and 6th week of treatment. To assess the clinical efficacy of the drug, well-trained psychiatrists have evaluated subjects using 17-item HAMD and CGI on each evaluation periods. Also, for the evaluation of subjective symptoms of patients, BDI was used. Adverse experiences associated with mirtazapine were evaluated on each visit, with recordings of blood pressure, heart rate and weight. The responders were defined as patients with ≥50% decrease from baseline in total 17-item HAMD scores and remitted patients with a total 17-item HAMD score of ≤7. **Results** : Out of 79 subjects enrolled, 45 were completed this study. After 6 weeks, the score of 17-item HAMD, CGI and BDI demonstrated statistically significant decrease compared with at the baseline. This decrease was observed as early as the 1st week of mirtazapine treatment. Moreover, the meaningful reduction in each total scores of these different parameters on each evaluation period could be detected, except in case of 2 -4 week and 4 -6 week of BDI. The responder rate was 15.6% at the first week of mirtazapine treatment, 88.9% at the 6th week. The rate of remission was 2.2% at the first week and 60.0% at the 6th week. The most frequent adverse events during 6 weeks were somnolence (31.6%), drowsiness (19%) and weight gain (17.7%). Aside from sedation and weight gain, anticholinergic, cardiovascular and stimulating side effects are less than 10%, and no one complained about sexual dysfunction. The dropouts (34 subjects, 43%) were caused by adverse events (38.2%), insufficient compliance (35.3%) and uncooperation with the study (20.6%). **Conclusion** : Mirtazapine has shown to have superior antidepressant effect in this study. Especially, this effect appeared from the early

본 논문의 요지는 2000년 대한정신약물학회 15주년 기념 춘계학술대회에서 발표되었음.
교신저자 : 이홍식, 135 - 270 서울 강남구 도곡동 146 - 92 연세대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (02) 3497 - 3340 · 전송 : (02) 3462 - 4304
E - mail : hslee96@yumc.yonsei.ac.kr

treatment phase, the 1st week of treatment. The most frequent adverse events reported were somnolence, drowsiness and weight gain. Anticholinergic, cardiovascular, stimulating adverse events as well as sexual dysfunction were rarely reported, and there was no clinical significant change on physical examinations. Therefore this study showed that mirtazapine is a superior and safe antidepressant in patients with major depression.
(Korean J Psychopharmacol 2000;11(2):126-135)

KEY WORDS : Major depression · New antidepressant · Mirtazapine · Antidepressant effect · Adverse events.

서 론

우울증, 특히 주요우울증(major depression)은 평생 유병율이 4.4 19.6%로 개인적으로나 사회적으로 미치는 영향이 큰 심각한 정신질환의 하나이다.[1,2] 일찍이 주요우울증에서 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA)의 치료 효능은 입증되어 왔다. TCA는 공통적으로 세로토닌과 노르에피네프린 신경원 연접전 부위의 재흡수를 차단함으로써 항우울 효과를 나타내는 것으로 알려졌다. 그러나 TCA는 우울증 환자의 약 70% 정도에서 치료적 효과가 있음에도 불구하고 몇 가지 한계점이 노출되었다. 이 약물들은 세로토닌계와 노르에피네프린계 수용체 외에 muscarinic, cholinergic, α_1-adrenergic, H_1-histaminergic 수용체에도 작용하기 때문에 여러 다양한 약물 부작용이 나타나는 것으로 밝혀졌다.[3,4] 이러한 부작용은 환자들의 약물에 대한 순응도를 크게 떨어뜨린 결과를 낳았으며 적정한 용량의 투여를 어렵게 하였다.

이러한 TCA의 문제점을 보완하기 위해 단일 수용체에 선택적인 약물 개발이 시도되었다. 그 결과 fluoxetine 등과 같은 세로토닌 선택성 재흡수 차단제(serotonin-specific reuptake inhibitors, SSRI)가 개발되었으며, 우울증의 치료에 혁신을 가져왔다.[5,6] SSRI 제제 발매 초기에는 그 선택성으로 인해 TCA의 여러 다양한 부작용이 없이 치료적 효과만을 나타냄으로써 약물에 대한 순응도를 한층 높여줄 것으로 기대되었다. 그러나, TCA에서는 별로 문제가 되지 않았던 오심, 구토, 불안, 불면증 및 성기능 장애 등과 같은 새로운 부작용들이 속속 보고되었다.[7,8] 이런 부작용들이 특정 아형의 세로토닌 수용체에 대한 작용과 관련됨이 밝혀지면서 수용체 아형에 선택적인 항우울제들을 개발하기 위한 노력들이 시도되기 시작하였다.

또한, 중증 우울증에 대한 치료효과는 SSRI가 TCA에 미치지 못하며, 그 이유가 세로토닌에 대한 선택성 때문이라는 연구결과도 발표되어, TCA의 좋은 효과(efficacy)와 SSRI의 높은 순응도를 동시에 가지는 약물을 개발해야할 필요성이 제기되었다. 즉, TCA의 다양한 약리 기전 중 일부를 복원하려는 시도와 함께 세로토닌계에 대한 선택성이라는 방향에서 한 걸음 더 나아가 수용체 아형에 선택적인 약물을 개발하게 되었다.[9]

이러한 시도에서 최근 노르에피네프린과 세로토닌의 분비를 모두 증가시키는 기전을 가지면서 임상적 부작용을 최소화시킨 새로운 항우울제들이 새롭게 등장하여 주목을 받고 있으며 그 중 대표적인 것이 소위 Na-SSA(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)로 분류되는 mirtazapine이다.[10,11] 즉, mirtazapine은 노르에피네프린 신경말단의 α_2-autoreceptor를 차단함으로써 노르에피네프린의 방출을 증가시키고, 세로토닌 신경말단의 α_2-heteroreceptor를 차단함으로써 세로토닌의 방출을 증가시킨다. 따라서 mirtazapine은 노르에피네프린계와 세로토닌계에 모두 작용하는 이중 기전을 가진 약물이다. 또한, 5-HT_2수용체를 차단시킴으로써 불안, 정좌불능증, 불면, 성기능 장애 등의 부작용을 방지하며, 5-HT_3 수용체 차단 효과와 관련하여 오심, 구토와 같은 부작용을 방지하는 것으로 알려졌다. 이러한 두 수용체에 대한 차단 효과로 인해 5-HT_{1A} 수용체에 대한 간접적인 자극이 가능해지며, 이러한 현상이 항우울제로서의 효과를 강화하는 것으로 알려져 있다.[12]

mirtazapine은 네덜란드 Organon 제약회사에서 개발하여 1994년 첫 발매되었으며, 1996년도에 미국 FDA

승인을 받은 새로운 항우울제이다. 이 약물은 1999년 처음으로 국내에 시판 허가되었으며, 아직 mirtazapine의 국내 임상 시험 연구 결과는 보고된 바가 없는 실정이다.

본 연구의 목적은 국내에서 새로이 소개되는 mirtazapine을 한국인 주요 우울증 환자에게 투여하여 그 항우울 효과 및 부작용을 평가하고자 하는 것이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구의 임상 시험 참여 기관인 연세의대 영동세브란스병원, 가톨릭의대 여의도성모병원 그리고 성균관의대 강북삼성병원 정신과에 입원 혹은 외래에 내원한 주요우울증 환자를 연구 대상으로 하였다(Table 1).

연구 대상의 포함 기준은 1) 18세 이상 65세 미만의 주요 우울증의 DSM-IV[13] 진단 기준을 만족하는 환자, 2) 시험 개시일에 17-item Hamilton Rating Scale for Depression(HAMD)[14]의 점수가 18점 이상인 환자, 3) 임신가능성 여성의 경우 적절한 피임을 준비하고 있는 환자로 하였다.

Table 1. Demographic characteristics of completers (N=45)

Characteristic	Number (%)
Age†	41.2 (±13.2)
Gender	
Male	16 (35.6)
Female	29 (64.4)
Previous history of depression	24 (53.3)
Previous onset age of depression†	36.1 (±13.8)
Patients with suicide attempts in the past	4 (8.9)
Duration of the present episode	
<1 month	11 (24.4)
1-6 months	23 (51.1)
>7 months	11 (24.5)
Patients hospitalized at baseline	16 (35.6)
Severity of symptoms	
Mild	3 (6.7)
Moderate	24 (53.3)
Severe without psychotic features	17 (37.8)
Severe with psychotic features	1 (2.2)

† Data are means (±standard deviations)

제외 기준은 1) 임부 혹은 수유부 혹은 시험기간 동안 임신할 의도가 있는 여성, 2) 약물 배설기를 거친 환자의 경우 스크리닝 시와 비교하여 HAMD 전체점수가 25% 이상 감소한 환자, 3) DSM-IV에 의해 다른 정신질환으로 중복 진단되거나 병력이 있는 경우, 4) 전간 혹은 발작장애의 기왕력이나 전간이나 발작 치료를 위하여 항경련제를 복용한 적이 있는 환자, 5) 최근 6개월 동안 알코올이나 약물 남용을 한 경우, 6) 임상적으로 의미 있는 신장, 간장, 심혈관계, 호흡기계, 뇌혈관계 질환이나 기타 심각한 진행형 신체적 질환이 있는 환자, 7) 임상 검사치가 임상적으로 의미 있는 비정상 수치를 보이는 환자, 8) 최근 30일 동안 다른 임상시험에 참가한 환자, 9) mirtazapine을 투여하기 전에 지난 3주 이내에 MAO 억제제를 투여 받은 환자, 10) 지난 3개월 이내에 전기충격요법을 받은 환자, 11) 지난 2개월 이내에 데포형 신경이완제나 1주 이내에 향정신성 약물을 투여한 환자, 12) 지난 2주 이내에 벤조디아제핀계 약물의 투여를 시작한 환자이다. 단, mirtazapine을 투여하기 전에 2주 이상 벤조디아제핀계 약물을 투여한 환자는 시험에 참가할 수 있으나 시험기간 동안 그 용량을 유지하도록 하였다.

2. 연구방법

본 연구는 mirtazapine을 6주간 투여한 공개(open), 비비교(non-comparative), 다기관 임상시험으로 시행되었다. 연구 대상에 적합한 환자로 판정된 경우 약물 임상 연구 참여의 동의를 구하였으며 기존 항우울제를 복용하고 있던 환자들은 최소한 7일 이상의 약물 배설 기간을 거친 뒤 기준 상태를 측정하였다. 약물 투여 전의 기준 평가는 활력 징후 및 체중 측정과 함께 말초 혈액 검사, 소변 검사, 일반 생화학 검사 및 심전도를 시행하였다. 기본 이학적 검사가 약물 투여 전과 같은 방법으로 약물 투여 6주 후에 반복 시행되었다.

선택된 환자들에게 mirtazapine을 1일 30 mg을 경구 투여하였다. 이 용량으로 환자의 증상이 개선되지 않으면 14일 째에 45 mg까지 용량을 증량하였으며, 이 용량을 아침, 저녁 분할 경구 투여 혹은 취침 전 1회 경구 투여하도록 하였고, 투여 기간은 6주로 하였다. 약물 투여 기간 중 신체 질환을 치료하기 위한 약제와

수면 장애가 있을 경우 lorazepam과 triazolam을 간헐적으로 투여할 수 있었으며, 불안 증상이 있을 경우 평가 2주까지만 alprazolam 제제 복용이 일시적으로 허용이 되었다. 항히스타민제를 포함한 진정제 및 시험 2주 이후부터는 벤조디아제핀계를 포함한 어떠한 향정신성 약물도 병용 투여할 수 없었다. 투여 기간 중 환자에게 정신치료요법을 시행하지 않는 것을 원칙으로 하였으며, 질환의 이해를 도와주는 설명, 약물치료 반응에 대한 논의 등 새로운 치료를 시작할 때 수용될 수 있는 범위 내에서 지지정신치료요법(supportive psychotherapy)에 한하여 시행하였다.

임상 효과에 대한 측정은 시험을 시작하기 전과 시험 시작 1, 2, 4, 6주 시점에서 이루어졌으며, 약물 임상 효과를 평가하기 위하여 각 단계마다 숙련된 정신과 전문의가 17 item-HAMD, Clinical Global Impression (CGI)을 시행하였으며, 환자의 주관적 평가를 위해 자가 평가 도구인 한글 표준화된 Beck Depression Inventory(BDI)[15]를 시행하였다. 부작용을 평가하기 위하여 각 단계마다 adverse experience를 평가하였고, 혈압, 맥박, 체중을 측정하도록 하였다.

약물의 효과 분석은 6주 시험을 모두 끝마친 환자를 대상으로 17 item-HAMD, HAMD의 1번 항목(우울감)과 CGI 및 BDI를 repeated measures ANOVA를 이용하여 분석하였으며, 각 시점마다의 비교는 Bonferroni 사후 검증을 이용하여 분석하였다. 또한 17 item-HAMD의 불안/초조 인자(Anxiety/agitation factor), 불안/신체화 인자(Anxiety/somatization factor), 수면 장애 인자(Sleep disturbance factor) 및 멜랑콜리아 인자(Melancholia factor)도 위와 같은 방법으로 분석하였다. 치료반응군(responders)의 기준을 17 item-HAMD 전체 점수가 기준보다 최소한 50% 이상 감소된 경우로 하였고, 관해군(remitters)의 기준은 17 item-HAMD 전체 점수가 7점 이하인 경우로 하였다. 부작용의 분석은 약물을 적어도 한 번 복용한 모든 환자를 대상으로 하여 도수 분포를 구하였다. 체중 증가에 대한 효과를 분석하기 위하여 FDA에서 제안한 임상적으로 의미 있는 체중 변동인 기준 시점으로부터 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율과 body mass index(BMI)를 구하였다. 본 연구에서 얻어진 자료는 SPSSWIN (Statistical Package for the Social Science for Windows) 통계 package 9.0을 이용하여 분석하였고, 모든 통계적 유의 수준은 0.05 이하로 수행되었다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 79명의 대상군 중 45명이 시험을 완료하였다. 시험 완료자 45명의 평균 연령은 41.2세(±13.2)였고, 남자가 16명(35.6%), 여자가 29명(64.4%)이었다. mirtazapine 투여 시점에 입원 중인 환자는 16명(35.6%)이었으며, 우울증의 과거력이 있는 환자가 24명(53.3%), 과거력상 자살 시도가 있었던 환자가 4명(8.9%), 약물 배설 기간을 거친 환자가 10명(22.2%)이었다. 이번 우울 에피소드의 기간은 1개월 미만이 11명(24.4%), 1 6개월이 23명(51.1%), 7개월 이상이 11명(24.5%)이었다. 증상의 심도는 경도(mild)가 3명(6.7%), 중등도(moderate)가 24명(53.3%), 중증(severe)이 18명(40%)이었고 이 중 정신병적(severe with psychotic features) 증상이 있던 환자가 1명이었다(Table 1). 기준 시점에 벤조디아제핀계 약물을 복용 중인 환자는 6명(13.3%)이었으며, 이들은 임상 시험 기간 동안 그 용량을 유지하였다. Mirtazapine 투여 기간 중 초기 2주 동안 수면 장애로 인해 lorazepam과 triazolam을 간헐적으로 투여받은 환자는 11명(24.4%), 불안 증상으로 alprazolam을 복용한 환자는 10명(22.2%)이었다. 환자의 증상이 개선되지 않으면 mirtazapine 투여 2주 때 45 mg까지 증량할 수 있었는데 4주 시점에서 일일 평균 용량은 34.1 mg이었다.

시험 중단한 34명(43%) 중에서 부작용의 발현 때문에 중단한 경우가 13명(38.2%), 불충분한 순응이 12명(35.3%), 비협조가 7명(20.6%), 효과 부족이 1명(2.9%), 기타 이유가 1명(2.9%)이었다(Table 2).

2. 항우울 효과

mirtazapine 투여 전에 비해 투여 6주 후 17 item-HAMD, CGI, BDI 점수 모두 유의하게($p<0.01$) 감소되었다(Table 3). 17 item-HAMD 전체 점수는 약물 투여 전 24.9에 비해 약물 투여 6주 후에는 7.1, HAMD의 1

Table 2. Percentages of dropouts (N=34)

Reason	Number (%)
Adverse events	13 (38.2)
Insufficient compliance	12 (35.3)
Uncooperation	7 (20.6)
Lack of efficacy	1 (2.9)
Other	1 (2.9)

Table 3. Mean rating scale scores (±SD) at baseline and after 6 weeks of treatment with mirtazapine in completers (N=45)*

	Baseline Mean (SD)	6 week Mean (SD)	
17 item-HAMD			
Total	24.9 (4.0)	7.1 (4.4)	†
Item 1 (Depresssed mood)	2.5 (0.8)	0.7 (0.8)	†
Anxiety/agitation factor	5.6 (1.4)	1.7 (1.3)	†
Anxiety/somatization factor	8.2 (1.7)	2.9 (2.1)	†
Sleep disturbance factor	3.7 (1.5)	0.4 (0.7)	†
Melancholia factor	10.9 (2.3)	3.4 (2.1)	†
CGI	5.0 (0.7)	2.4 (0.8)	†
BDI	30.1 (10.0)	11.8 (10.6)	†

*Abbreviations : 17 item-HAMD=17-item Hamilton Rating Scale for Depression, CGI=Clinical Global Impression, BDI=Beck Depression Inventory
† Repeated measure ANOVA, Boferroni test, $p<0.01$

번 항목(우울감) 점수는 투여 전 2.5에 비해 투여 6주 후 0.7, CGI 점수는 투여 전 5.0에 비해 투여 6주 후 2.4로 모두 유의하게($p<0.01$) 감소하였다. 환자의 주관적 평가인 BDI 총점 역시 약물 투여 전 30.1에 비해 투여 6주 후 11.8로 유의하게($p<0.01$) 감소하였다. 이상의 변인들 모두 약물 투여 1주 시점부터 유의한 감소를 보였으며, BDI의 2 4주, 4 6주를 제외한 각 평가 시점 간의 17 item - HAMD, CGI, BDI 총점 모두 서로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1).

17 item - HAMD의 각 인자 분석에서 mirtazapine 투여 전에 비해 투여 6주 후 불안/초조 인자 점수는 5.6에서 1.7, 불안/신체화 인자 점수는 8.2에서 2.9, 수면 장애 인자 점수는 3.7에서 0.4, 멜랑콜리아 인자 점수는 10.9에서 3.4로 모두 유의하게($p<0.01$) 감소하였다. 17 item - HAMD의 각 인자들 역시 모두 약물 투여 1주 시점부터 유의한 감소를 보였다(Fig. 2).

17 item - HAMD 전체 점수가 기준보다 최소한 50%

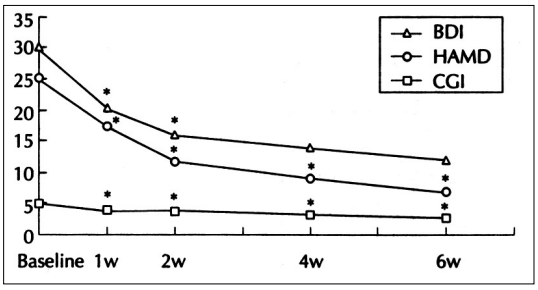

Fig. 1. Interval change of efficacy variables for 6 weeks of treatment with mirtazapine (N=45). BDI=Total score of Beck Depression Inventory, HAMD=Total score of 17-item Hamilton Rating Scale for Depression, CGI=Total score of Clinical Global Impression. *Repeated measure ANOVA, Bonferroni test, $p<0.01$.

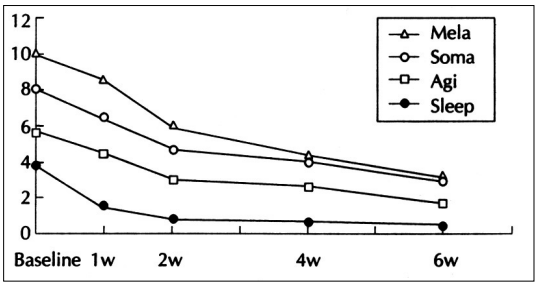

Fig. 2. Interval change of each factors of 17-item Hamilton Rating Scale for Depression for 6 weeks of treatment with mirtazapine (N=45).
Mela=Melancholia factor, Soma=Anxiety/somatization factor, Agi=Anxiety/agitation factor, Sleep=Sleep disturbance factor.
Repeated mesure ANOVA, Bonferroni test, $p<0.05$ except Anxiety/agitation factor between week 2 and week 4, sleep disturbance factor between week 2 and week 4, week 4 and week 6.

이상 감소된 치료반응군(responders)의 비율은 1주 때에 7명(15.6%), 2주 때에 24명(53.3%), 4주 때에 35명(77.8%), 6주 때에 40명(88.9%)이었다. 또한, 17 item - HAMD 전체 점수가 7점 이하인 관해군(remitters)의 비율은 1주 때에 1명(2.2%), 2주 때에 7명(15.6%), 4주 때에 17명(37.8%), 6주 때에 27명(60.0%)이었다(Fig. 3).

3. 부작용

총 6주 동안 전체 대상 환자 79명 중에서 5% 이상의 환자에서 주관적으로 호소한 부작용을 Table 4에 제시하였다. 이 중 가장 흔한 부작용은 기면(31.6%)과 졸리움(19%)으로서 40명(50.6%)이 진정 작용을

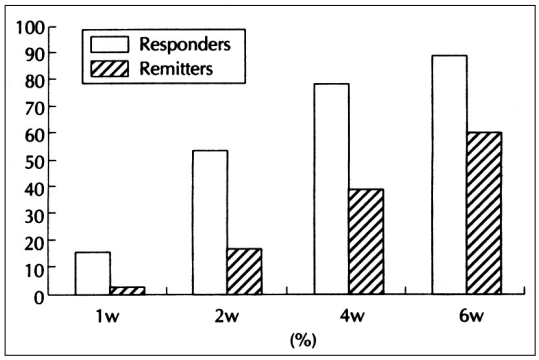

Fig. 3. Responder and Remitter rates on 17 item-HAMD dur-ing 6 weeks of treatment with mirtazapine (N=45).

Table 4. Adverse events reported in more than 5% of patients at any time during the study (N=79)

	%	Number
Somnolence	31.6	25
Drowsiness	19.0	15
Weight gain	17.7	14
Dry mouth	8.9	7
Dizziness	8.9	7
Constipation	7.6	6
Edema	7.6	6
Restlessness and anxiety	6.3	5

Table 5. Mean body weight and vital signs (±SD) at baseline and after 6 weeks of treatment with mirtazapine in com-pleters (N=45)*

	Baseline Mean (SD)	6 week Mean (SD)	p value†
Body weight	58.1 (10.4)	59.9 (10.6)	<0.01
Systolic blood pressure	120.7 (13.9)	117.4 (11.8)	*
Diastolic blood pressure	78.2 (11.3)	76.0 (9.3)	*
Pulse rate	76.2 (7.0)	79.9 (9.4)	*

†Repeated measure ANOVA, Boferroni test
*Statistically not significant

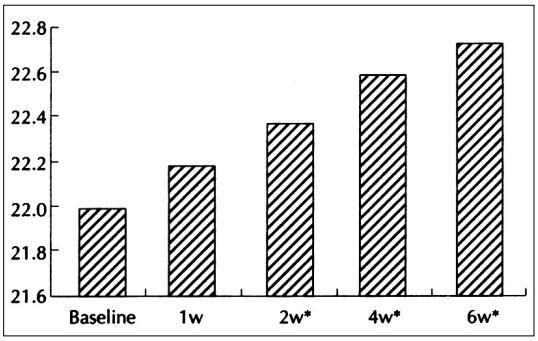

Fig. 4. Comparison from baseline body mass index dur-ing 6 weeks of treatment with mirtazapine(N=45).
*Repeated measure ANOVA, Bonferroni test, p<0.01.

호소하였다. 그러나, 대부분이 1주 이전에 진정 작용을 호소하였고, 1주 이후에 진정 작용을 호소한 환자는 5명(9.8%)에 불과하였다.

주관적으로 체중 증가를 호소한 환자는 14명(17.7%)이었으며, 구갈과 어지러움을 호소한 환자는 각각 7명(8.9%), 변비를 호소한 환자가 6명(7.6%)이었다. 몸이 붓는다라고 호소한 환자가 6명(7.6%)이 있었으며, 안절부절과 불안 등의 자극성 부작용을 호소한 환자는 5명(6.3%)이었다. 그 외 보고된 부작용으로는 오심 등 위장장애가 3명, 두통이 2명, 기립성 저혈압이 1명이었다.

기준으로부터 7% 이상의 체중 증가를 보인 환자는 6주간의 임상시험을 완료한 45명 중 9명(20%)이었다. 평균 체중은 기준 시점의 58.1 kg에서 6주 후 59.9 kg으로 1.8(±2.2) kg 만큼 유의하게($p<0.01$) 증가하였다(Table 5). 또한 body mass index도 기준 시점의 22.0에서 2주째부터 유의하게 증가하여($p<0.05$) 6주 후 22.7로 증가하였다(Fig. 4).

전체적으로 1주째에 54.4%가 부작용을 호소하였고, 2주째에는 35.3%, 4주째에는 23.9%, 6주째에는 17.8%가 호소하는 등 시간이 갈수록 부작용의 호소는 줄어들었다.

대상 환자의 mirtazapine 투여 6주 후의 이학적 검사, 즉 말초 혈액 검사, 소변 검사, 일반 생화학 검사상 특별히 의미 있는 이상 소견은 발견되지 않았다. 다만, 1명의 환자에서 약물 투여 6주 후 간효소 alanine aminotransferase(ALT) 정상치의 상한치보다 3배 이상 상승하였으나, 임상적으로 의미 있는 내과적 소견은 발견되지 않았다.

활력 징후의 평가에서 6주의 기간 동안 이완기 혈압(diastolic blood pressure) 및 수축기혈압(systolic bl-ood pressure)의 유의한 변동은 없었다. 맥박(pulse rate)은 기준 시점의 분당 76.2회와의 비교에서 1주 후 80.9회, 2주 후 82.4회로 유의한 차이를 보였으나, 4주 후, 6주 후와는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

본 연구 결과 mirtazapine은 주요 우울증 환자에서 우수한 항우울 효과를 보였는데, 이는 기존의 외국에서 시행된 mirtazapine의 항우울 효과에 대한 여러 연구들과 유사한 연구 결과였다. 대부분의 연구 대상 환자(93.3%)가 중등도에서 중증의 환자였으나, mirtazapine의 항우울 효과는 투여 초기인 1주부터 나타나기 시작하여 투여 기간이 길어짐에 따라 항우울 효과도 유의하게 증가됨을 관찰하였다.

이미 외국에서 mirtazapine과 위약을 투여한 두 집단의 항우울 효과를 비교한 이중맹검 연구에서 위약 투약 집단보다 mirtazapine 투여 집단에서 투약 1주일 후부터 유의한 임상적 호전이 보고된 바 있으며,[16-18] 단기 투여 비교 연구에서 mirtazapine이 trazodone 보다 우수한 효과를 보였다.[19] amitriptyline,[16,18,20,21] clomipramine[22] 및 doxepine[23]과는 동등한 항우울 효과가 보고되었고, 또한 fluoxetine과의 비교 연구에서는 21일 이후 mirtazapine 복용군이 fluoxetine 복용군에 비해 HAMD 점수가 유의하게 감소되었다.[24] 최근, 20주 장기 투여 연구에서는 mirtazapine이 amitriptyline 보다 재발율이 적은 것으로 보고되고 있다.[25]

17 item-HAMD 전체 점수가 약물 복용 전 기준 시점보다 최소한 50% 이상 감소한 치료반응군의 비율이 mirtazapine 투여 6주 후 89%였으며, 특히 투여 6주째에 60%의 환자가 17 item-HAMD 전체 점수가 7점 이하로 관해된 상태를 보였다.

본 연구가 공개 시험(open-trial)이라는 제한성을 고려하여 치료자 평가 이외 환자의 주관적 평가 척도인 BDI를 측정하여 분석한 결과 주관적인 환자의 우울 증상도 호전됨을 보여주었다. 그러나, 본 연구는 공개, 비교로 시행한 임상 시험 방법의 한계점이 있으므로, 이상과 같은 향후 mirtazapine의 우수한 항우울 효과에 대해 보다 객관적인 정보를 얻기 위해서는 향후 기존 약물인 SSRI 제제 등과의 이중맹검 비교 연구와 함께 mirtazapine 장기 투여에 대한 임상 연구가 필요하다고 사료된다. 또한, 연구 대상 환자를 항우울제의 적응증 중 주요 우울증 이외에도 감정부전장애(dysthymic disorder) 등으로 확대하여 항우울 효과를 평가하는 것도 기대된다.

본 연구의 mirtazapine의 부작용 분석에서 보면 TCA에서 흔한 항콜린성 부작용[3,4]이나 SSRI에서 흔한 오심, 불면 등의 자극성 부작용, 성기능 장애 등의 부작용[7,8]은 거의 없었다. 이는 mirtazapine의 $5HT_2$ 수용체에 대한 차단작용으로 인해 불안, 정좌불능증, 불면, 성기능 장애 등의 부작용이 적고, 5-HT_3 수용체에 대한 차단 작용으로 오심, 구토와 같은 부작용이 적다는 것을 지지한다.[12,26,27]

본 연구에서 가장 흔한 부작용은 기면(31.6%)과 졸리움(19%) 및 체중 증가(17.7%)였다. 진정 작용과 체중 증가를 제외한 항콜린성 부작용, 자극성 부작용 및 심혈관계 부작용 등 다른 부작용은 모두 10% 미만이었으며, SSRI 제제에서 흔히 볼 수 있는 성기능 장애의 부작용을 호소한 환자는 한 명도 없었다. 기면과 졸리움의 진정 작용을 호소한 경우가 51%로서 외국의 연구 결과들에 비해 비교적 높은 편이다. Wheatley 등(1998)[24]은 mirtazapine을 6주 동안 투여한 결과 기면 18.2%, 졸리움 10.6%로 보고하였고, Dewan과 Anand(1999)[28]는 기면과 졸리움을 36%로 보고하였다. 그러나 Montgomery(1995)[27]는 극심한 진정 효과는 19%, 졸리움 23%로 보고하였다. 이와 같은 차이는 본 연구에서 mirtazapine 투여 첫 용량을 모든 환자에게 일일 30 mg의 고정된 용량을 사용한 것과 관련된 한국인과 서양인의 mirtazapine의 약역학적 차이의 가능성을 시사해준다. Nutt(1997)[26]는 mirtazapine 투여 초기(투여 1주내) 기면의 빈도가 일일 15 mg에서 26.5%, 일일 30 mg에서 31.7%라고 보고하였고, Sussman(1996)은 초기 고용량의 투여는 부작용의 증가를 초래한다고 하였다.[29]

본 연구에서 탈락된 환자는 총 연구 대상 79명의 환자 중 34명(43%)이었으며, 이 중 부작용으로 인해 탈락된 환자가 13명(38.2%), 불충분한 순응으로 탈락된 환자가 12명(35.3%)이었는데, 불충분한 순응 환자 중 많은 수가 역시 부작용으로 인해 탈락되었을 것으로 보이므로, 대체적으로 반 수 이상이 부작용으로 인해 탈락되었다고 볼 수 있다. 부작용 중 진정 작용은 51%로서 가장 높았으나 대부분이 1주 이내에서 호소

하였다. 1주 이후에 진정 부작용을 호소한 환자는 5명(9.8%)에 불과하였다. Nutt(1997)[26]는 mirtazapine의 진정 작용은 며칠 내에 사라지는 경향이 있다고 하였다. 실제로 본 연구에서 탈락된 환자 총 34명 중 17명(50%)이 투여 1주 째에 탈락하였는데 이 중 10명(58.8%)이 초기 진정 부작용을 견디지 못한 것 때문이었다. 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 약물 투여 초기에 입원한 환자가 총 6주 기간 동안 탈락된 비율(33.3%) 보다 외래에서만 치료받은 환자가 탈락된 비율(47.3%)이 더 높은 경향을 보였다.

위와 같은 진정 부작용 빈도와 탈락율에 대한 본 연구 결과 및 임상 경험으로 미루어보아 mirtazapine의 초기 투여 용량을 환자에 따라 일일 15 mg으로 시작하는 것이 초기 진정 부작용을 줄이고 환자의 순응도를 높일 수 있는 방법이 될 것으로 기대된다. 그러나 용량과 관련된 진정 부작용에 대해서는 향후 계속 연구되어져야 할 부분이라 보여진다.

본 연구에서 mirtazapine의 부작용 중 흔한 또 다른 문제는 체중 증가였다. 투여 기준 시점으로부터 7% 이상의 체중 증가를 보인 경우가 대상 환자의 20%였다. Body mass index도 기준 시점의 22.0에서 2주째부터 유의하게 증가하여 6주 후 22.7로 증가하였고, 또한 18%의 환자가 주관적으로도 체중 증가를 호소하였다. Wheatley 등(1998)[24]은 mirtazapine 6주 투여 후 기준보다 평균 1.8 kg의 체중 증가를 보고하였는데, 이는 본 연구의 결과와 비슷하다. 몸이 붓는다라고 호소한 환자가 6명(7.6%)이 있었는데 이는 체중 증가와 관계가 있어 보인다. 한편으로 Jensen(1999)[30]은 mirtazapine 치료가 부종의 경향이 있다고 최근 보고하였는데, 이전의 mirtazapine 부작용 연구에서는 이 점은 언급된 적이 없었던 것이다. 따라서 mirtazapine의 부종에 관한 영향에 대해서는 향후 더 연구되어져야 할 부분이라 사료된다.

본 연구 대상 환자 중 1명의 환자에서 mirtazapine 투여 6주 후 ALT 간효소치가 기준 시점의 12에서 120 으로 정상치의 상한치보다 3배 이상 상승하였다. 그러나, 이 환자에게 임상적으로 의미 있는 내과적 소견은 발견되지 않았으며, 추후 추적 검사에서 다시 정상치로 감소하였다. Claghorn과 Lesem(1995)[17]의 연구에서 정상 ALT의 상한치에서 3배 이상 상승한 경우가 위약 투여 집단에서의 0.3%에 비해 mirtazapine 투여 집단에서는 2%라고 보고하였다. 한편, Montgomery(1995)[27]는 임상적으로 의미 있는 간효소치 상승은 매우 적다고 하였다.

본 연구에서 위와 같이 약간의 간효소치 상승 이외에는 혈액 및 소변 검사 등 다른 이학적 검사 상에 mirtazapine 투여 전후 임상적으로 의미 있는 변동은 없었다. 심혈관계 징후에서도 맥박이 기준보다 1주, 2주 째에 잠시 증가한 이외에는 특별한 변동이 없었으며, Montgomery(1995)는 우울증 환자에게 mirtazapine 투여 후 활력 징후의 변화는 없었다고 하였다.[27]

결론적으로 본 연구에서 mirtazapine은 우수한 항우울 효과를 보였다. 특히 투여 초기인 1주부터 항우울 효과가 나타났으며, 치료 6주 후 치료반응군이 89%, 관해군이 60%로 높은 호전율을 보였다. 또한 환자의 주관적인 항우울 효과도 함께 보였다. 본 연구에서 mirtazapine의 가장 흔한 부작용은 기면과 졸리움 및 체중 증가였다. 항콜린성 부작용, 자극성 부작용, 심혈관계 부작용 및 성기능 장애 등의 부작용은 거의 없었으며, 이학적 검사상 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다. 따라서 mirtazapine은 주요 우울증 환자에게 안전하게 투여할 수 있는 우수한 항우울제인 것으로 사료된다. 특히 진정 효과가 강하므로 불안, 초조 혹은 불면증을 호소하는 주요 우울증 환자에서 치료적 유용성이 높을 것으로 기대된다.

요 약

목 적 : 국내에서 새로이 소개되는 mirtazapine을 한국인 주요 우울증 환자에게 투여하여 그 항우울 효과 및 부작용을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 본 연구는 18세 이상 65세 미만의 17-item HAMD 점수가 18점 이상인 주요 우울증 환자(DSM-IV)를 대상으로 mirtazapine을 6주간 투여한 공개, 비비교, 다기관 임상시험으로 시행되었다. 대상 환자들에게 mirtazapine을 1일 30 mg을 경구 투여하였고, 14일 째부터는 45 mg까지 용량을 증량할 수 있었다. 임상 효과에 대한 측정은 시험을 시작하기 전과

시험 시작 1, 2, 4, 6주 시점에서 이루어졌으며, 약물 임상 효과를 평가하기 위하여 각 단계마다 숙련된 정신과 전문의가 17 item - HAMD, CGI를 시행하였으며, 환자의 주관적 평가를 위해 BDI를 시행하였다. 부작용을 평가하기 위하여 각 단계마다 adverse experience를 평가하였고, 혈압, 맥박, 체중을 측정하도록 하였다. 치료반응군의 기준을 17 item - HAMD 전체 점수가 기준보다 최소한 50% 이상 감소된 경우로 하였고, 관해군의 기준은 17 item - HAMD 전체 점수가 7점 이하인 경우로 하였다.

결 과 : 총 79명의 대상군 중 45명이 시험을 완료하였다. mirtazapine 투여 전에 비해 투여 6주 후 17 item - HAMD, CGI, BDI 점수 모두 의미 있게 감소되었다. 이들은 모두 투여 1주 시점부터 의미 있는 감소를 보였으며, BDI의 2 4주, 4 6주를 제외한 각 평가 시점간의 17 item - HAMD, CGI, BDI 총점 모두 서로 의미 있는 차이를 보였다. 치료반응군의 비율은 1주 때에 15.6%, 6주 때에 88.9%였으며, 관해군의 비율은 1주 때에 2.2%, 6주 때에 60.0%였다. 6주간의 약물 투여 중 가장 흔한 부작용은 기면(31.6%)과 졸리움(19%) 및 체중 증가(17.7%)였다. 진정 작용과 체중 증가를 제외한 항콜린성 부작용, 심혈관계 부작용 및 자극성 부작용 등 다른 부작용은 모두 10% 미만이었으며, 성기능 장애의 부작용을 호소한 환자는 한 명도 없었다. 시험 중단한 34명(43%) 중에서 부작용의 발현 때문에 중단한 경우가 38.2%, 불충분한 순응이 35.3%, 비협조가 20.6%였다.

결 론 : 본 연구에서 mirtazapine은 우수한 항우울 효과를 보였으며, 특히 투여 초기인 1주부터 항우울 효과가 나타났다. 가장 흔한 부작용은 기면과 졸리움 및 체중 증가였다. 항콜린성 부작용, 심혈관계 부작용, 자극성 부작용 및 성기능 장애 등의 부작용은 거의 없었으며, 이학적 검사상 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다. 따라서 mirtazapine은 주요 우울증 환자에게 안전하게 투여할 수 있는 우수한 항우울제인 것으로 사료된다.

중심 단어 : 주요 우울증 · 새로운 항우울제 · Mirtazapine · 항우울 효과 · 부작용.

참고문헌

1) Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER(1993) : *Depression: A neglected major illness. J Clin Psychiatry 54: 405-26*
2) Angst J(1992) : *Epidemiology of depression. Psychopharmacol 106:S71-S74*
3) Richelson E, Nelson A(1984) : *Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. J Pharm Exp Therapeutics 230:94-102*
4) Richelson E(1991) : *Biological basis of depression and therapeutic relevance. J Clin Psychiatry 52 (suppl 6):4-10*
5) Anderson IM, Tomenson BM(1995) : *The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. J Psychopharmacology 8:238-49*
6) Burke MJ, Preskorn SH(1995) : *Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressants. In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE and Kupfer DF, eds. Raven Press, New York, pp1053-67*
7) Baldessarini RJ(1989) : *Current status of antidepressants: Clinical pharmacology and therapy. J Clin Psychiatry 52: 117-26*
8) Hyttel J(1994) : *Pharmacological characterization of SSRIs. Int Clin Psychopharmacology 9 (suppl):19-26*
9) Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al(1993) : *Monoamines and the mechanism of antidepressant action: Effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. Psychopharmacol Bull 29:389-96*
10) de Boer T, Ruigt GSF(1995) : *The selective alph α_2-adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5-HT_{1A}-mediated serotonergic neurotransmission. CNS Drugs 4 (suppl 1):29-38*
11) de Boer T, Ruigt GSF, Berendsen HHG(1995) : *The alpha$_2$ selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine, Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. Hum Psychopharmacol 10 (suppl 2):S107-S119*
12) de Boer T(1995) : *The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. Int Clin Psychopharmacol 10 (suppl 4):19-24*
13) American Psychiatric Association(1994) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, pp317-91*
14) Hamilton M(1960) : *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23:56-62*
15) 한홍무 · 염태호 · 신영우 · 김교헌 · 윤도준 · 정근재(1986) : *Beck Depression Inventory*의 한국판 표준화 연구. 신경정신의학 *25(3):487-502*
16) Bremner JD(1995) : *A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline and placebo in major depression. J Clin Psychiatry 56:519-26*
17) Claghorn JL, Lesem MD(1995) : *A double-blind, placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. J Affect Disord 34:165-71*
18) Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E(1990) : *Mirtazapine vs amitriptyline vs placebo in the treatment of major depression. Psychopharmacol Bull 26:191-6*
19) van Moffaert M, de Wilde J, Veerecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J, Mendlewicz J(1995) : *Mirtazapine is more effective than trazodone: A double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. Int Clin Psychopharmacol 10:3-9*
20) Mullin J, Lodge A, Bennie E, et al(1996) : *A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in pa-*

tients with major depression. J Psychopharmacol 10:235-40
21) Zivkov M, de Jongh GD(1995) : *Org 3770 vs amitriptyline: A 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized patients. Hum Psychopharmacol 10:173-80*
22) Richou H, Ruimy P, Charbaut J, Delisle JP, Brunner H, Patris M, Zivkov M(1995) : *A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety of Org 3770. Hum Psychopharmacol 10:263-71*
23) Marttila M, Jaaskelainen J, Jarvi R, Romanov M, Miettinen E, Sorri P, Ahlfors U, Zivkov M(1995) : *A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of Org 3770 and doxepin in patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol 5:441-6*
24) Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM, the Mirtazapine-Fluoxetine study group(1998) : *Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. J Clin Psychiatry 59(6):306-12*
25) Montgomery SA, Reimitz PE, Zivkov M(1998) : *Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: A double-blind placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 10(suppl 4):19-24*
26) Nutt D(1997) : *Mirtazapine: Pharmacology in relation to adverse effects. Acta Psychiatr Scand 96(suppl 391):31-7*
27) Montgomery SA(1995) : *Safety of mirtazapine: A review. Int Clin Psychopharmacol 10(suppl 4):37-45*
28) Dewan MJ, Anand VS(1999) : *Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. J Nerv Ment Dis 187(2):96-101*
29) Sussman N, Stahl S(1996) : *Update in the pharmacotherapy of depression. Am J Med 101(suppl 6A):26S-36S*
30) Jensen JB(1999) : *Edema tendency, dyspnea and hypertension in the treatment with mirtazapine. Ugeskr Laeger 161(18):2699*