

## 강박장애 환자에서 Fluoxetine의 치료효과\*

김찬형\*\* · 송동호\*\* · 이홍식\*\* · 최낙경\*\*

### An Open Trial of Fluoxetine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder\*

Chan-Hyung Kim, M.D.,\*\* Dong-Ho Song, M.D.,\*\*  
Hong-Shick Lee, M.D., Ph.D.,\*\* Nak-Kyoung Choi, M.D.\*\*

In a 12-week open trial, nine outpatients with obsessive-compulsive disorder(OCD) were treated with fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. The overall clinical state was assessed every two weeks until the end of the 12 week using the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS), the Clinical Global Impression Scale(CGI) and the Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D). A significant improvement was found in the symptomatology of patients as measured on Y-BOCS, CGI and HAM-D( $p < 0.01$  respectively). These results reinforce the clinical efficacy of fluoxetine in OCD. However, double-blind clinical trials should be performed to further clarify the efficacy of fluoxetine in OCD.

Key words : Fluoxetine · Obsessive-compulsive disorder.

## 서 론

1960년대 후반 중추신경계의 세로토닌 재흡수가 강한 clomipramine이 강박장애 환자의 증세를 호전 시킴이 처음 보고되면서(Fernandez-Cordoba 및 Lopez-Ibor 1967), 강박장애의 병인론으로 세로토닌 가설이 제기되었다(Dominguez 1992). 그후 많은 이중맹 임상연구에서 clomipramine은 위약과 기존의 삼환계 항우울제에 비해 유의한 항강박효과가 있음이

입증되었다(Thoren 등 1980 ; De Veaugh-Geiss 등 1989 ; Jenike 등 1989a). 1980년대 중반부터는 clomipramine보다 더욱 선택적으로 세로토닌 재흡수를 억제하는 약물들(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors ; SSRIs)이 항우울제로 소개되면서 이들 약물들의 항강박효과에 대한 임상연구에 관심이 증대되었다.

Fluoxetine은 이환계 항우울제로 개발되었으며 기존의 항우울제와는 달리 nor-epinephrine이나 dopamine의 재흡수에는 거의 작용이 없으면서, 반면 선택적으로 강력한 세로토닌 재흡수 억제작용이 있어 SSRI로 분류되고 있다. Fluoxetine의 반감기는 1~3일이며, fluoxetine의 탈메틸화 활성대사물인 norfluoxetine의 반감기는 7~9일로 알려져 있다(Sommi 등 1987). Fluoxetine이나 그 활성대사물인 norfluoxetine 모두 세로토닌에 대한 연접전 선택적 재흡수억제작용이 있으며 norepinephrine이나 dopamine의 재흡

\*본 연구는 1994년 10월 22일 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 발표되었음.

This study was presented at the Annual Academic Meeting of the Korean Neuropsychiatric Association Oct. 22, 1994, Seoul

\*\*연세대학교 의과대학 정신과학교실  
Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

수에는 영향이 없는 것으로 알려져 있다(Hall 등 1984). Fluoxetine은 이미 개방연구들(Turner 등 1985; Fontaine 및 Chournard 1986)에서 항강박효과가 있음이 보고되었으며, clomopramine과의 이중맹 대조군연구(Pigott 등 1990)에서도 두 약물이 치료효과면에서 유의한 차이가 없어 강박장애 환자에서 clomipramine의 대체약물로 유용함이 제시되었다.

한편 국내에서도 정희연 등(1994)에 의해 처음으로 fluoxetine의 항강박효과에 대한 개방연구결과가 보고된 바 있다. 그러나 이 연구는 4주간의 단기검증으로서 약물투여기간이 불충분하고 대부분의 환자에서 perphenazine을 병용투여했기 때문에 fluoxetine의 항강박효과를 검증하기에는 제한점이 있다. 이에 저자들은 fluoxetine의 항강박효과를 검증하기 위해 투여기간을 12주로 하고, 항정신병 약물이나 기타 항우울제의 병용을 배제한 상태에서 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

연구대상은 연세의대부속 영동세브란스병원 정신과 외래환자 중 다음과 같은 기준에 의해 선정되었다. 환자포함기준은 1) DSM-III-R(American Psychiatric Association 1987) 기준에 의해 강박장애로 진단된 환자 2) fluoxetine투여전 기초 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 점수가 16점 이상인 환자 3) fluoxetine투여에 동의한 환자로 하였다.

제외기준은 1) DSM-III-R(American Psychiatric Association 1987) 진단기준에 의해 주요우울증(major depression)으로 진단된 환자 또는 Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D)점수가 21점 이상인 환자 2) 자살의 위험성이 높은 환자 3) 환각, 망상 등 정신병적 증상이 있는 환자 4) 강박장애의 유병기간이 3개월 이하인 환자 5) 약물중독자 또는 그 기왕력이 있는 환자 6) 강박증상이 정신분열증 또는 기질적 뇌질환과 같은 타 정신장애에서 기인된 경우였다.

이상의 포함기준과 제외기준에 맞는 13명의 환자가 본 연구에 등록되어 fluoxetine을 투여 받았으나 4명의 환자는 중도탈락하였으며 최종적으로 9명의 환자가 12주간의 약물효과 검증을 종료하였다. 중도탈락자 4명중 2명은 오심, 소화불량 등의 위장관계 부작용

때문에 다른 약물로 바꾸었으며 1명은 약물투여후 강박증상의 악화와 불면, 불안 등으로 다른 약물로 바꾸었고, 나머지 1명은 그 이유를 알 수 없었다.

### 2. 연구방법

본 연구는 fluoxetine을 12주간 투여한 개방(open) 연구로 시행되었다.

#### 1) 약물투여

투여약물은 한국 대웅제약사의 fluoxetine(Prozac<sup>®</sup>) capsule(20mg)이었다. 처음 투여는 아침 8시에 20mg을 경구투여 하였으며 7일간 1일 20mg으로 유지한 후, 1일 40mg으로 증량하였다. 그 이후는 대상환자의 임상양상과 내약성에 따라 최대 1일 80mg까지 증량하는 것을 원칙으로 하였다. 연구기간 중 fluoxetine 이외의 기타 항정신성 약물의 투여는 금지하는 것을 원칙으로 하였으나 심한 불면증을 호소하는 환자에게는 소량의 benzodiazepine계 약물의 투여가 부분적으로 허용되었다.

#### 2) 치료효과의 평가

강박증상의 평가는 치료자가 평가하는 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS; Goodman 등 1989)과 Clinical Global Impression Scale(CGI)을 이용하였으며, 우울증상의 평가는 Hamilton Depression Scale(HAM-D; Hamilton 1960)을 이용하여 평가하였다. Y-BOCS, CGI 및 HAM-D 모두 약물투여전 기초평가를 한후 약물투여 후 2주 간격으로 12주간 평가하였다.

CGI severity점수에서 1점 이상 감소가 있으면서 Y-BOCS점수가 기초평가점수에 비해 25% 이상의 감소가 있는 경우를 '치료반응 환자'로 정의하였다.

## 결 과

대상환자의 평균연령은 22.0±7.7세 였으며 남자 6명, 여자 3명이었다. 대상 환자들의 일반적 특징은 Table 1에 제시되어 있다. Fluoxetine유지용량은 40mg 3명, 60mg 2명 그리고 80mg 4명 이었다.

기초평가시의 Y-BOCS전체점수(25.8±4.6)에 비해 fluoxetine 투여 6주(Y-BOCS전체점수 20.7±4.6)부터 유의한 감소가 있었으며(p<0.01), CGI심도점수에 있어서도 치료 6주째부터 기초평가시에 비해 유의한 호전이 있었다(p<0.01)(Table 2). 기초평가에 비해

**Table 1.** General characteristics of nine patients with obsessive-compulsive disorder

Subject No.	Sex	Age	Onset age	Durational of illness(months)	Fluoxetine dose(mg)	Other medication
1	M	20	18	14	80	—
2	F	29	15	168	80	—
3	F	32	31	12	40	—
4	M	19	17	24	80	—
5	M	34	27	94	60	—
6	M	14	14	3	60	Clona 0.5mg
7	M	14	14	4	40	—
8	M	16	15	13	40	—
9	M	20	17	30	80	—

Clona=clonazepam

**Table 2.** Mean change in obsessive-compulsive and depressive symptoms of nine patients with obsessive-compulsive disorder during a 12-week treatment of fluoxetine

Scale*	Score(Mean±SD)					
	Baseline	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12
Y-BOCS						
Total	25.8±4.6	25.8±4.9	23.8±4.8	20.7±4.6**	17.5±5.3**	13.2±7.6**
Obsession	12.8±2.7	13.0±2.7	12.0±2.7	10.2±2.6**	8.8±2.7**	6.9±4.0**
Compulsion	13.0±3.0	12.8±2.9	11.8±2.6	10.4±2.4**	8.7±2.9**	6.3±3.8**
CGI	5.8±0.4	5.8±0.4	5.6±0.7	4.9±0.8**	3.9±3.8**	3.0±1.3**
HAM-D	19.8±6.3	19.2±6.0	17.2±5.8**	14.6±4.7**	11.7±4.1**	10.3±5.7**

\*Abbreviations: Y-BOCS=Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; CGI=Clinical Global Impression for severity; HAM-D=Hamilton Depression Rating Scale.

\*\*p&lt;0.01 compared to baseline by paired t-test.

12주후에 평균 Y-BOCS점수의 감소는 51.2%였다.

기초평가시에 비해 fluoxetine투여 12주후에 Y-BOCS점수의 25% 이상 감소와 함께 CGI severity점수에서 1점이상 감소를 보인 치료반응 환자는 대상 환자 9명중 7명(78%)이었다. 치료반응자 7명중 4명에서는 Y-BOCS전체점수에서 50% 이상의 감소가 있었으며, 1명에서는 완전관해(Y-BOCS점수 0점)가 되었다.

우울증의 정도를 평가하는 HAM-D점수에 있어 치료 4주째(HAM-D점수 17.2±5.8)부터 기초평가시(HAM-D점수 19.4±8.6)에 비해 유의한 감소가 있었다(p<0.01)(Table 2).

## 고 찰

본 연구결과는 강박장애 환자에서 fluoxetine이 유의한 치료효과가 있다는 이전의 연구결과들(Turner등 1985; Fontaine 및 Chouinard 1986; Pigott등 1990; 정희연 등 1994)을 지지한다. 단기효과는 대개 fluoxetine투여 6주째부터 유의 했으며 이는 강박장애

환자에서 fluoxetine의 치료효과 판정을 위해서는 최소 6주 이상의 투여가 필요함을 시사한다. Frenkel등(1990)은 32주간의 장기개방연구에서 fluoxetine투여 8주후부터는 치료효과가 유지되는 경향을 보였다고 보고한바 있으나, 본 연구에서는 6주 이후부터 12주 까지 지속적으로 평균 Y-BOCS점수가 감소되는 양상을 나타냈기 때문에 향후 12주후의 장기 fluoxetine치료효과에 대한 검증이 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 clomipramine의 항강박효과는 항우울 효과와는 독립적인 것으로 알려져 있으며(The Clomipramine Collaborative Study Group 1991), fluoxetine의 경우도 우울증이 동반된 강박장애 환자나 우울증이 동반된 강박장애 환자에서 동등하게 강박증상이 호전되었다고 보고되었다(Jenike등 1989). 본 연구에서는 주요우울증이 있거나 HAM-D점수가 21점 이상되는 환자는 배제되었으나, 강박장애 환자에서 fluoxetine이 강박증상 뿐 아니라 우울증상에 대해 유의한 효과를 보였다. 즉 HAM-D점수는 치료4주째부터 유의함에 비해 Y-BOCS 점수호전은 치료 6주째부터 유의한 감소를 보여 항강박효과가 항우울효

과보다 늦게 나타남을 시사하였다.

본 연구의 중도탈락율은 30.8% (4명)이었으며, 4명의 중도탈락자 중 2명은 오심, 소화불량 등의 소화기계부작용, 1명은 강박증상의 악화, 불안, 불면을 호소해 중도탈락의 가장 큰 이유가 부작용때문이라는 기존의 연구(Dominguez 등 1991)와 일치한다. Fluoxetine의 약물의 용량(compliance)과 내약성을 높이기 위한 전략으로 fluoxetine 20mg을 투여하여 투여초기에 부작용이 생긴 경우 fluoxetine을 일일 5mg부터 서서히 증량하는 것이 도움이 될 것으로 생각한다. 한편 12주간의 약물치료를 끝낸 9명의 환자에서는 1명만이 불안, 불면을 호소하여 수일간 clonazepam을 투여받았을 뿐 나머지 8명의 환자에서는 전혀 임상적으로 유의한 부작용이 없었다. 그러나 본 연구에서 나타난 부작용의 빈도는 9명의 환자 중 전혀 임상적으로 유의한 부작용이 없었다는 정희연 등(1994)의 결과와는 일치하지 않았다. 한편 Fontaine 및 Chouinard(1989)는 강박장애 환자에게 fluoxetine을 장기 투여한 결과 부작용으로 불면(18%), 진전(16%), 불수의 운동(4%), 사정지연(7%), 오심(6%) 등을 보고한 바 있다. 본 연구의 부작용의 빈도와 비교해 볼때 한국인과 서구인에서 fluoxetine의 부작용 양상과 빈도가 다를 가능성이 있으며 추후 비교연구가 이루어져야 할 것이다.

일반적으로 우울증에는 fluoxetine 1일 20mg이 적당하고 강박장애에는 이보다 더 많은 용량인 60mg이 적당한 것으로 알려져 있으나(Kaplan 등 1994), Dominguez 등(1991)은 51명의 강박장애 환자를 위약군, fluoxetine 20mg군, 40mg군, 60mg군으로 구분하여 13주간 이중맹 연구를 시행한 결과 fluoxetine 20mg 투여군이 다른군에 비해 부작용이 적을 뿐만 아니라 치료효과도 가장 우수하여 강박장애의 치료용량으로 fluoxetine 20mg이 적당하다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 치료반응환자중 3명은 40mg, 2명은 60mg에서 유의한 치료반응을 보였는데 이들중 2명은 fluoxetine 80mg에서 증세악화가 있어 약물을 줄인 후 오히려 증세호전이 있었다. 향후 한국인 강박장애 환자에서 fluoxetine의 최적 치료용량이 얼마인가 하는 문제는 보다 많은 환자를 대상으로 고정용량 연구를 통해 규명되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 강박장애 환자에서 fluoxetine은 비교적 우수한 치료효과와 내약성이 있음을 시사한다. Flu-

xetine의 치료효과에 대한 보다 객관적인 검증을 위해 향후 이중맹 연구 및 비교연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 강박장애 환자에서 fluoxetine의 치료효과 및 내약성을 알아보기 위해서 12주 개방연구를 시행하였다. DSM-III-R 기준에 의해 강박장애로 진단된 환자 13명이 포함되었으나 이중 4명은 중도 탈락하였으며 최종적으로 9명(남자 6명, 여자 3명)에게 12주간 fluoxetine이 투여되었다. Fluoxetine의 투여는 1일 20mg으로 시작하여 최대 1일 80mg까지 투여하는 것을 원칙으로 하였다. 강박증상의 평가는 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS)과 Clinical Global Impression Scale(CGI)을 이용하였으며, 우울증상의 평가는 Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)을 이용하여 평가하였다. 모든 평가는 fluoxetine 투여전 기초평가를 한후 2주간격으로 12주간 평가하였다. 기초평가시에 비해 fluoxetine투여 6주후부터 평균 Y-BOCS전체점수와 CGI점수의 유의한 감소가 있었다( $p < 0.01$ ). Y-BOCS점수의 25% 이상 감소와 함께 CGI severity점수에서 1점이상 감소를 보인 치료반응 환자는 대상환자 9명중 7명(78%)이었다. 이상의 결과는 강박장애환자에서 fluoxetine이 유의한 치료효과가 있었다는 기존의 연구결과들을 지지한다.

## 참고문헌

- 정희연 · 이병운 · 임두원 · 권영준 : 강박장애 치료에 대한 fluoxetine의 효과. 대한정신약물학회지 1994 ; 5 : 77-81
- American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revised Third Edition*. Washington DC, American Psychiatric Association USA, 1987
- De Veauh-Geiss J, Landau P, Katz R : *Treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine*. *Psychiatric Annals* 1989 ; 19 : 97-101
- Dominguez RA : *Serotonergic antidepressants and their efficacy in obsessive compulsive disorder*. *J Clin Psychiatry* 1992 ; 53(suppl 10) : 56-59
- Dominguez RA, Jacobson AF, Goldstein BJ : *Fixed-dose of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder*(abstract). *J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 843
- Fernandez-Cordoba E, Lopez-Ibor AJ : *La monoclomipramina en enfermos psiquiatricos resistentes a otros tratamientos*.

- Acta Luso-Esp Neurol Psiquiatr Ciene Afines* 1967 ; 26 : 119-147
- Fontaine R, Chouinard G : *An open clinical trial of fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol* 1986 ; 6 : 98-101
- Fontaine R, Chouinard G : *Fluoxetine in the long-term maintenance treatment of obsessive compulsive disorder. Psychiatric Annals* 1989 ; 19(2) : 88-91
- Frenkel A, Rosenthal J, Nezu A, Winston A : *Efficacy of long-term fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. The Mount Sinai Journal of Medicine* 1990 ; 57 : 348-352
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al : *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS). Part I : Development, use and reliability. Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 1006-1011
- Hall H, Sallmark M, Wedel I : *Acute effects of atypical antidepressants on various receptors in the rat brain. Acta Pharmacologica and Toxicology* 1984 ; 54 : 379-384
- Hamilton M : *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 ; 23 : 164-173
- Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Weilberg JB, Halland A, Seymour R : *Obsessive-compulsive disorder : A double-blind, placebo-controlled trial of clomipramine in 27 patients. Am J Psychiatry* 1989a ; 146 : 1328-1330
- Jenike MA, Buttolph L, Baer L, Ricciardi J, Halland A : *Open trial of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry* 1989b ; 146 : 909-911
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA : *Synopsis of psychiatry, 7th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1994, pp976-981*
- Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, Grover GN, Hill JL, Tolliver TJ, Murphy DL : *Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 926-932
- Sommi RW, Crismon ML, Bowden CL : *Fluoxetine : A serotonin-specific, second-generation antidepressant. Pharmacotherapy* 1987 ; 7 : 1-15
- The Clomipramine Collaborative Study Group : *Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 730-738
- Thoren P, Asberg M, Cronhom B, Jormestedt L, Traskman K : *Chlorimipramine treatment of obsessive-compulsive disorder I. A controlled clinical trial. Arch Gen Psychiatry* 1980 ; 37 : 1281-1285
- Turner SM, Jacob RG, Beidel DC, Himmelhoch J : *Fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol* 1985 ; 5 : 207-212