

소아·청소년 및 성인 우울신경증 환자에 대한 Paroxetine의 항우울 및 항불안 효과 검증 : 위약과의 이중맹 교차 비교실험

A DOUBLE BLIND CROSS-OVER COMPARISON OF ANTIDEPRESSANT AND ANTIANXIETY EFFECTS OF PAROXETINE AND PLACEBO IN CHILD-ADOLESCENT AND ADULT DEPRESSIVE NEUROSIS

김 승 태*·홍 경 수*

S. Peter Kim, M.D.* Kyung-Sue Hong, M.D.*

요 약 : 본 연구의 목적은, 선택적 serotonin 재흡수 차단제(selective serotonin re-uptake inhibitors : SSRI)로서 불안증상을 동반한 비정신병적 우울증에 효과적인 치료제로 알려지고 있는 paroxetine의 항우울 및 항불안 효과를 검증하고, 성별 및 연령별로 효과의 차이를 파악하는 것이다. 이를 위해 8~55세 사이의 우울신경증 환자 232명을 대상으로 paroxetine과 위약을 이중맹 교차방식으로 투여한 후, 우울 및 불안 증상의 호전도를 Hamilton Depression Scale(HDS)과 Hamilton Anxiety Scale (HAS)로 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) HDS로 측정된 우울증상에 대해, 성별 및 연령별로 구분된 8개 대상군에서 모두 paroxetine이 위약에 비해 통계적으로 유의하게 높은 호전 효과를 보였다.

2) HAS로 측정된 불안증상에 대해서도, 성별 및 연령별로 구분된 8개 대상군에서 모두 paroxetine이 위약에 비해 통계적으로 유의하게 높은 호전 효과를 보였다.

3) 위약과 비교시, paroxetine의 항우울 효과는 소아·청소년 여자 환자군에서 가장 두드러졌고, 항불안 효과는 남·녀 소아 환자군과 35세 이하의 성인 여자 환자군에서 가장 높은 경향을 보였다.

4) 부작용으로는, 전체 232례 중 3례에서 paroxetine 투여 후 경미한 소화불량 및 복통증상을 나타내었으나, 3례 모두 약물의 감량이나 투여중단 없이 회복이 가능했다.

이상의 결과에서 paroxetine은 소아·청소년 및 성인 우울신경증 환자에서 2주 이내에 위약보다 유의하게 우수한 항우울 및 항불안 효과를 나타내는 것을 알 수 있었다. 향후 보다 장기간의 치료실험을 통하여 이러한 효과의 장기간 지속성에 대한 검증이 필요할 것이다.

중심 단어 : Paroxetine · 우울 · 불안 · 우울신경증 · 기분부전.

서 론

‘우울신경증(depressive neurosis) 혹은 기분부전(dysthymia)’은 과거로부터 신경증적 우울증(neuro-

tic depression), 성격적 우울증(chronic characterological depression), 경도의 만성 우울증(mild chronic depression), 지속적인 불안 우울증(persistent anxiety depression) 등으로 불려오던 일군의 장애들을 포함

*삼성의료원 정신과 Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Seoul

하고 있으며, DSM-III에서 하나의 독립된 질환으로 구분되기 시작하였다(APA 1980). 이러한 구분은 이후의 진단체계, 즉 DSM-III-R, DSM-IV 및 ICD-10에서도 그대로 이어져서 기분부전 혹은 기분부전장애로 명명되면서 기분장애에 속하지만 주요우울증으로부터는 완전히 분리되었다(APA 1987, 1994, WHO 1992). 그러나 실제로 이 장애는 아주 동질적인 집단으로 보기는 어려우며, 일련의 기분장애 중 경미한 형태, 만성적으로 우울감이나 불쾌감이 성격처럼 굳어진 경우, 우울증상을 포함하여 불안, 강박감, 신체화 등의 증상을 나타내는 신경증적 장애 등 다양한 형태를 포함하고 있다(Akiskal 1992, Gwirtsman 1994). 이러한 진단적 비동질성의 문제로 인해 우울신경증(혹은 기분부전)은 3%가 넘는 높은 유병률에도 불구하고(Reiger등 1988, Gwirtsman 1994) 그 원인론을 추구하는 연구나 치료에 관한 연구가 매우 부족한 실정이다(Bakish등 1994).

임상에서는 오랜 기간동안 우울신경증이 심리적 혹은 성격적으로 결정되며, 주요 우울증에 비해 약물치료의 효과가 현저히 떨어진다는 것이 일반적인 견해였다(Bakish등 1994, Kaplan등 1994). 따라서 항우울제를 많이 사용하지 않는 경향이 있다. 그러나 근래에 항우울제로의 성공적인 치료에 대한 연구 결과들이 나오고 있으며(Bakish등 1994), MAO 억제제가 삼환계 항우울제보다 더 나은 효과를 보인다는 보고나(Stewart등 1992, Osser 1993), 선택적 serotonin 재흡수 차단제(selective serotonin re-uptake inhibitors : SSRI)가 이 장애에 가장 우수한 효과를 보이는 약물이라는 보고도 있다(Rosenthal등 1992, Ravindran등 1994).

소아·청소년기의 우울신경증(혹은 기분부전)은 정확한 유병률은 알려져 있지 않지만 상당히 많이 발병하는 것으로 알려져 있고, 한 연구에 의하면 청소년 전기 남아에서 8%, 여아에서 5%의 높은 유병률을 가지고 있다고 한다(Garrison등 1992). 또한 21세 이전에 발병한 경우를 '조기발병', 그 이후에 발병한 경우를 '만기발병'으로 나누며, 조기발병한 경우가 주요 우울증이 될 가능성이 높다고 한다(Kaplan등 1994). 그러나 소아·청소년기 우울신경증의 약물치료 효과에 관한 연구는 거의 없으며, 주요우울증에 대한 약물치료 연구도 드문 실정이다. 소아·청소년의 주요우울증에는 imipramine을 주된 항우

울제가 효과를 나타내는 것으로 보이나, 항우울제가 위약 보다 낫다는 체계적인 연구결과는 거의 없다(Lewis 1991, Kaplan등 1994). 그러나 1990년대에 들어와서는 SSRI가 조기 발병한 주요우울증에 효과가 있다는 보고들이 나오고 있다(Kaplan등 1994).

SSRI는 최근 10여년간 주요 우울증을 비롯한 다양한 형태의 우울증에 그 효과가 인정되어 온 항우울제로서(Byerley등 1988, Corne와 Hall 1989, Boyer와 Feighner 1991a) 삼환계 항우울제에 비해 심혈관계에 미치는 부작용, 항콜린성 부작용 등이 적어 비교적 안전하게 사용될 수 있는 약물로 알려지고 있다(Boyer와 Feighner 1991b). 특히 불안이나 초조감을 동반한 우울증 환자에서 더 효과적이라는 보고가 있어 불안 및 우울증을 위주로 한 기분장애나 신경증에 사용이 증가하고 있다(Boyer와 Feighner 1991a, Boyer등 1991). 따라서 우울신경증이나 신경증적 우울장애 환자들을 대상으로 SSRI의 효과를 검증하는 체계적인 임상연구가 요망되고 있다.

Paroxetine은 phenylpiperidine 화합물로서(Fig. 1) SSRI계 약물 중 가장 강력한 serotonin 재흡수 차단 효과를 가지고 있으며, α -아드레날린, 도파민, 히스타민 및 아세틸콜린 수용체에 대한 친화성은 거의 없다. 전세계적으로 6700여 환자를 대상으로 한 임상연구들을 살펴보면, 우울증의 치료에 위약보다 낮고 삼환계 항우울제와 비길만한 효과가 있는 것으로 보인다(Laursen등 1985, Battegay등 1985, Bascara 1989, Gagliano등 1989, Kuhs와 Rudolf 1989, Feighner와 Boyer 1989). Paroxetine의 항우울 효과는 중등도 및 중증의 우울증, 노년기 우울증, 불안증상을 동반한 우울증 등 다양한 우울증상을 포함하고 있으며, 장기간 투여로 우울증 재발 방지에도 효과가 있다고 한다(Laursen등 1985, Battegay등 1985, Bascara 1989,

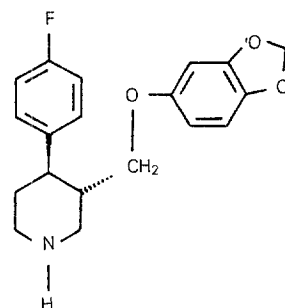


Fig. 1. Chemical structure of paroxetine.

Gagiano 등 1989, Kush와 Rudolf 1989, Feighner와 Boyer 1989). 부작용은 대개 경미하고 일시적으로 나타나는 것들인데, 가장 흔한 부작용으로는 오심 알려져 있으나, 이로 인해 약물을 감량하거나 중단해야 할 정도로 심한 예는 보고되지 않고 있다(Nemeroff 1993). Paroxetine도 다른 SSRI계 약물과 마찬가지로 삼환계항우울제에 비해, 특히 우울증과 동반된 불안증상 및 초조감을 경감시키는데 더 나은 효과를 보이며, 이들 효과의 발현이 빠르다고 하는 보고가 있다(Dunbar와 Fuell 1992, Feighner 등 1993). 또한 진정작용이 없으므로 낮동안의 졸려움, 정신운동기능 저하 등의 부작용이 없어, 불안을 동반한 비정신병적 우울증이나 비정형적 우울증에 사용하기 유리하다고 하겠다.

이러한 배경에서 볼 때, 우울신경증은 높은 유병률에도 불구하고 체계적인 임상연구가 부족하여 약물치료의 지침이 뚜렷이 확립되지 않고 있어, 이들 환자를 대상으로 항우울 및 항불안 효과를 검증하는 약물치료 실험이 요구되고 있으며, SSRI계 약물은 여기에 우선적으로 시도해 볼 만한 약물이라고 할 수 있을 것이다. 특히 아동기의 우울신경증은 우울증상보다는 불안이나 이자극성(irritability) 등이 두드러지게 나타나는 경우가 많으며(Mitchell 등 1988, APA 1994), 심혈관계 부작용이나 진정작용 등으로 인해 삼환계 항우울제의 사용에 제한을 받고 있으므로 SSRI계 약물의 효과에 대한 신뢰성 있는 평가가 더욱 요청되고 있다.

이에 본 연구는 소아·청소년 및 성인 우울신경증 환자를 대상으로 SSRI계 약물의 하나인 paroxetine의 단기적 항우울 및 항불안 효과를 위약과 비교하여 검증하고자 하였다. 또한 성별 및 연령별로 paroxetine의 효과와 안전성을 파악함으로써 본 연구의 결과가 향후 소아·청소년 및 성인 우울신경증 환자의 약물치료에 대한 지침을 확립하는데 기본 자료가 될 수 있도록 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1993년 1월부터 1994년 4월까지 미국의 조지아 주립대학병원 정신과와 2개 연계병원 정신과 외래를 방문한 남녀 환자 중, 주치의가 DSM-III-R 진단기준에 의거하여(APA 1987) '우울신경증(depressive neurosis) 혹은 기분부전(dysthymia)'으로 진단내린 환자를 대상으로 하였다.

심대한 병력청취를 통하여 기질적 정신장애나 주요 정신병의 병력이 있는 환자는 대상에서 제외하였으며, 이학적 검사와 신경학적 검사를 시행하고, 기본혈액 검사, 갑상선검사, 심전도검사 등을 포함한 검사실 검사를 시행하여, 불안 및 우울을 초래할 수 있는 신체질환이나 치료를 요하는 만성적 신체질환 환자를 제외시키고, 임신부도 제외시켰다.

최종적으로 연구에 포함된 환자는 총 238명(남자 123명, 여자 115명)이었는데, 남·녀 환자를 각각 연령에 따라 4군으로 분류하였다. 즉, 8~11세를 I군, 12~17세를 II군, 18~35세를 III군, 36~55세를 IV군으로 분류하였다(Table 1).

2. 연구방법

1) 투약방법

Paroxetine은 20mg 정제를 사용하였고, 위약은 paroxetine과 외양과 크기가 동일한 정제를 제조의뢰하여 이를 사용하였으며, 처방시에는 두 약제에 부여된 고유 코드를 사용하여 이중맹검이 되도록 하였다.

남·녀 환자를 각각 연령별로 구분한 총 8군에 대해서 각 군을 다시 A와 B로 나누어 처음 2주간은 A군에 paroxetine을, B군에 위약을 투약하였다. 그 후 1주간의 약물세척 기간을 둔 후, 나중 2주 동안 A군에 위약을 B군에 paroxetine을 투약하였다. 치료 용량은 수일간에 걸쳐 증량하여 I군에서는 일일 10mg을 오전

Table 1. Age and sex distribution of the subjects

Sex	Group	I	II	III	IV	Total
	(year)	(8-11)	(12-17)	(18-35)	(36-55)	
Male		26	35	29(28)	33	123(122)
Female		23	38(36)	34(31)	20	115(110)
Total		49	73(71)	63(59)	53	238(232)

() denotes patients who completed the full study procedures

9시에 1회 복용하도록 하고, II군에서는 일일 10mg을 오전 9시와 오후 3시에 2회 복용하도록 하며, III군과 IV군에서는 오전 9시에 20mg을, 오후 3시에 10mg을 복용하도록 하였다(Table 2).

연구기간 동안 다른 항우울제나 benzodiazepine 등의 항불안제 및 정신증상에 영향을 미칠 가능성이 있는 기타 약물은 병용하지 않도록 하였다.

2) 정신상태 및 부작용 평가

모든 대상환자는 연구기간 동안 주 1회 이상 내원하여 정신상태 및 부작용에 대한 평가를 받도록 하였다.

환자의 정신상태는 Hamilton Depression Scale (HDS) 및 Hamilton Anxiety Scale(HAS)을 사용하여 주치의가 평가하였는데, 약물투여 이전에 기초측정치를 평가하고, paroxetine 및 위약 투여 2주 후에 각각 평가하였다. 예비연구 기간동안, 본 연구에 참여할 모든 주치의가 HDS와 HAS를 사용한 합동 평가기간을 가짐으로써 높은 평가자간 신뢰도를 확보하였다.

부작용은 환자들이 자발적으로 호소하는 자각증상을 중심으로 정보를 수집하였으며, 위장관계 증상, 신경계 증상 등 예상되는 증상에 대한 문진과 이학적검사를 통하여 평가하였다.

3) 통계처리

Paroxetine의 항우울 및 항불안 효과를 평가하기 위하여, 8군의 대상군에 대하여 각각 paroxetine 투여시와 위약 투여시의 HDS와 HAS의 점수변화를 비교하였다. 통계방법은, 투약 시작전 기초 측정시의 점수와 2주간 투약후의 점수 차이를 paroxetine 투여후와 위약 투여후에서 paired t-test를 통해 비교하였다. 통계 program은 SPSS/PC를 사용하였으며, 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

Table 2. Daily dosages of paroxetine

Group	Administration	Total Daily Dosage
I	10mg, p.o., at 9AM	10mg
II	10mg, p.o., bid (at 9AM & 3PM)	20mg
III, IV	20mg, p.o., at 9AM & 10mg, p.o., at 3PM	30mg

결 과

연구대상 238명 중, 남자 III군에서 1명, 여자 II군에서 2명, 여자 III군에서 3명등 모두 6명이 도중 탈락되어 모든 시험과정을 마친 환자는 232명이었다(Table 1). 전체 232명 환자의 약물 투약전 기초측정시의 우울 및 불안 증상은, HAS 전체 점수(총 21 문항) 평균 24.8 ± 6.1 점, HDS 전체점수(총 14 문항) 평균 27.2 ± 7.6 점으로 평가되었다. Paroxetine의 항우울 및 항불안 효과와 부작용은 다음과 같았다.

1. Paroxetine의 항우울 효과

HDS 전체점수의 투약전 기초측정치로부터 2주 투약 후의 점수 변화는, 8개 대상군에서 모두 paroxetine과 위약에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 2), ($t=9.83$ (남자 I군), 11.03 (여자 I군), 10.12 (남자 II군), 11.74 (여자 II군), 10.34 (남자 III군), 9.62 (여자 III군), 9.6 (남자 IV군), 6.08 (여자 IV군), $p < 0.05$ (8개군 모두)). 각 군별 paroxetine 투여 후의 HDS 전체 점수 변화는 11.6점~22.3점 범위이며, 위약 투여 후의 점수변화는 3.6점~10.3점 범위였는데, 여자 I군과, II군, 즉 소아·청소년 여자환자군에서 위약에 비해 paroxetine의 효과가 가장 많이 두드러진 경향을 보였다(Fig. 2).

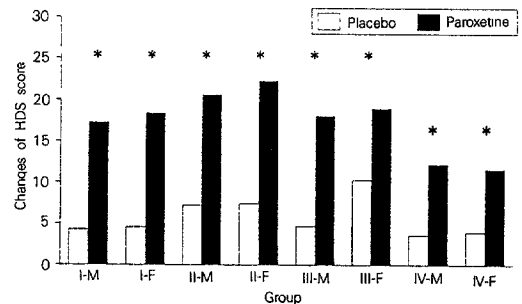


Fig. 2. Changes of HDS score after 2-weeks treatment with paroxetine or placebo. I ; 8-11 years old, II ; 12-17 years old, III ; 18-35 years old, IV ; 36-55 years old, M ; male, F ; female, HDS ; Hamilton Depression Scale. * $p < 0.05$ by paired t-test between paroxetine group and placebo group.

Table 3. Comparison of the level of reduction in Hamilton Depression Scale scores from baseline between paroxetine and placebo treatment periods

Symptoms (21 Categories)	P-values of each group(age)			
	I (8-11)	II (12-17)	III (18-35)	IV (36-55)
1. Depressed mood	**	**	**	*
2. Feelings of guilt	**	**	*	**
3. Suicide	*	**	**	*
4. Early insomnia	*	**	**	NS
5. Middle insomnia	*	**	*	NS
6. Late insomnia	**	*	NS	*
7. Work & activities	*	**	*	**
8. Retardation	**	**	*	NS
9. Agitation	NS	NS	NS	NS
10. Anxiety, psychic	*	**	*	**
11. Anxiety, somatic	*	*	*	*
12. Somatic sxs, GI	*	*	*	**
13. Somatic sxs, general	**	*	*	*
14. Genital sxs	NS	NS	NS	*
15. Hypochondriasis	*	*	NS	**
16. Weight loss	**	NS	NS	*
17. Insight	NS	*	NS	NS
18. Diurnal variation	NS	NS	NS	NS
19. Depersonalization	NS	NS	NS	NS
20. Paranoid sxs	NS	NS	NS	NS
21. Obsessional sxs	NS	NS	NS	NS

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, NS : not significant)

HDS 내에서 개개항목 즉 증상별로 호전 정도를 비교해 본 결과, paroxetine 투여시와 위약 투여시 호전도에 특히 많은 차이를 보인 증상은 우울, 죄책감, 자살의욕, 일과 의욕, 정신적 불안증상 등이었다(Table 3).

2. Paroxetine의 항불안 효과

HAS 전체점수의 투약전 기초측정치로부터 2주 투약 후의 점수 변화는, 8개 대상군에서 모두 paroxetine과 위약에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 3), ($t=13.64$ (남자 I군), 13.81 (여자 I군), 11.92 (남자 II군), 11.23 (여자 II군), 10.89 (남자 III군), 14.32 (여자 III군), 10.17 (남자 IV군), 8.14 (여자 IV군), $p < 0.05$ (8개군 모두)). 각 군별 paroxetine 투여후의 HAS 전체점수 변화는 17.5점~20.7점 범위이며, 위약 투여후의 점수변화는 3.9점~6.7점 범위였는데, 남·

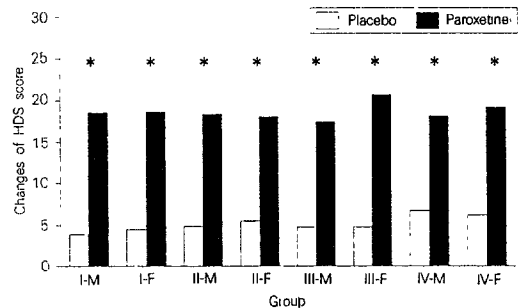


Fig. 3. Changes of HAS score after 2-weeks treatment with paroxetine or placebo. I ; 8-11 years old, II ; 12-17 years old, III ; 18-35 years old, IV ; 36-55 years old, M ; male, F ; female, HAS ; Hamilton Anxiety Scale, * $p < 0.05$ by paired t-test between paroxetine group and placebo group.

Table 4. Comparison of the level of reduction in Hamilton Anxiety Scale scores from baseline between paroxetine and placebo treatment periods

Symptoms (14 Categories)	P-values of each group(age)			
	I (8-11)	II (12-17)	III (18-35)	IV (36-55)
1. Anxious mood	**	**	**	**
2. Tension	**	**	**	*
3. Fears	**	**	**	*
4. Insomnia	**	**	*	*
5. Intellectual	*	*	NS	NS
6. Depressed mood	**	*	*	NS
7. Somatic(Muscular)	**	**	**	*
8. Somatic(Sensory)	**	**	**	*
9. Cardiovascular sxs	**	**	**	**
10. Respiratory sxs	**	*	**	NS
11. GI sxs	NS	NS	**	NS
12. Genito-urinary sxs	*	NS	NS	*
13. Autonomic sxs	**	NS	NS	**
14. Behavior	NS	NS	*	*

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, NS : not significant)

녀 I군과 여자 III군, 즉 남·녀 소아환자군과 35세 이하의 성인 여자환자에서 위약에 비해 paroxetine의 효과가 더 두드러진 경향을 보였다(Fig. 3).

HAS 내에서 개개 항목별로 호전 정도를 비교해 본 결과, paroxetine 투여시와 위약 투여시에 가장 큰 차이를 보인 증상은 불안, 긴장, 두려움, 근육 및 감각계 신체증상, 심혈관계 증상 등이었다(Table 4).

3. 부작용 평가

전체 232명 중 3명에서 paroxetine 투여 기간 중 경미한 소화불량과 복통이 발생하였는데, 식사와 투약시간의 조절로 2~3일 후 증상이 소멸되었으며, 이로 인해 약물 용량의 감량이나 투여의 중단이 초래된 예는 없었다. 기타 다른 부작용은 나타나지 않았다.

고 찰

우울신경증(혹은 기분부전)은 DSM-III로부터 현재의 진단체계에 이르기까지 독립된 진단명으로 그 위치를 확보해 왔으며 비교적 높은 유병률을 나타냄에도 불구하고 진단적 동질성 등이 문제가 되어 치료적 지침을 확립하는데에 토대가 될 만한 체계적인 연구가 부족한 실정이다(Reiger 등 1988, 1992, Gwirtsman 1994, Bakish 등 1994). 특히 주요 우울증과는

달리 항우울제의 효과에 대해서 최근까지도 확정적인 견해가 없다(Bakish 등 1994, Kaplan 등 1994). 본 연구에서는 이러한 우울신경증 환자들을 대상으로 항우울제의 단기치료 효과를 검증해 봄으로써 향후 이 장애의 약물치료에 관한 지침을 확립하는데 기초 자료를 제공하고자 하였다. 항우울제 중 삼환계 항우울제에 비해 특히 우울증과 동반된 불안증상 및 초조감을 경감시키는데 더 효과적이며 부작용이 적어 신경정적 우울 및 비정형 우울증에서 사용이 증가되고 있는 paroxetine(Dunber와 Fuell 1992, Feighner 등 1993)을 택하여 그 임상적인 효과를 위약과 비교해 보았다. 특히 대상군을 성별과 연령에 따라 구분하여 각 군에서의 효과를 개별적으로 검증하였다. 이처럼 8~55세에 걸친 광범위한 대상군을 성별 및 연령에 따른 소군으로 나눈 것은, 연령 및 성별에 따라 신경전달물질 및 신경내분비계의 발달학적 차이에 근거하여 약역학(pharmacodynamics)에 차이를 보이며, 대사 및 배설 등과 관련된 약동학(pharmacokinetics)에도 차이가 남을 고려할 때, 효과 및 안전성에도 차이가 있을 것이기 때문이다. 따라서 본 연구의 결과는 다양한 연령의 환자를 대상으로 하는 임상에서 보다 실제적인 지침을 제공해 줄 수 있도록 하였다.

결과에서 볼 수 있듯이 paroxetine은 남·녀 소아환자군(8~11세), 청소년 환자군(12~17세), 18~35

세의 성인환자군 및 36~55세 성인환자군에서 모두 2주간 투여시 위약에 비해 유의하게 높은 항우울 및 항불안 효과를 보였다($p < 0.05$). 이러한 paroxetine의 효과는 8개 군에서 거의 비슷한 정도로 우수하게 나타났는데, 항우울 효과의 경우 위약에 비해 소아·청소년 여자 환자군에서 좀 더 두드러진 경향을 보였으며, 항불안 효과는 남·녀 소아 환자군과 35세 이하의 성인 여자 환자군에서 다소간 더 두드러졌다. 또한 조절이 가능한 경미한 소화불량과 복통증상 외의 다른 부작용은 나타나지 않았다. 따라서 paroxetine은 소아·청소년 및 성인 우울신경증 환자에서 투여 2주 이내에 위약보다 유의하게 우수한 항우울 및 항불안 효과를 나타내며, 특별한 부작용이 없이 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

본 연구의 대상군의 약물투약 전 기초측정 점수를 보면, HDS 평균점수 24.8 ± 6.1 점의 우울증상 뿐 아니라 HAS 점수의 평균이 27.2 ± 7.6 점으로 평균 '중등도(moderate)'의 불안증상을 지니고 있는 환자들이었다. 이는 소아 청소년기의 우울신경증은 여러가지 불안증상으로 많이 나타난다는 조건과 일치하며(Mitchell 등 1988, APA 1994), 성인의 우울신경증의 경우 주요 우울증 뿐 아니라 범불안장애 등 불안장애와 병발 가능성이 높은 것으로 알려져 있는데(Gwirtsman 1994), 본 연구에 이러한 성인 환자가 많이 포함되어 있을 가능성이 있었다.

본 연구는 비교적 단기간에 광범위한 연령군에 대해 많은 환자수를 확보하는데 중점을 두어 paroxetine과 placebo의 투약 기간이 2주 밖에 되지 않았다는 문제점을 지니고 있다. 2주간의 임상투여에 의한 결과는 '임상시험'이라는 치료적 환경 자체가 이러한 단기 효과를 가져오게 할 수 있으나, 본 연구에서는 위약과 교차비교를 통해서 이러한 가능성을 배제하였다. 그러나 이러한 초기 치료효과가 얼마나 지속적으로 이어질 것인지 여부는 확실치 않다. 또한 모든 대상군에서 첫번째 약물 투여전의 HDS 및 HAS 점수로 기초측정치를 삼았는데, 실제로 1주일 간의 약물세척 기간을 두었다 하더라도 두번째 약물 투여 전의 기초측정치는 첫번째 약물 투여 전의 기초측정치보다 더 낮은 가능성이 많다. 그러나 이러한 차이가 고려되지 않은 것은 paroxetine 및 위약 투여시의 효과에서 같은 정도로 반영되었을 것이므로 두 약물의 효과 차이를 평가하는데에 큰 영향을 미치지 않는 것

으로 생각된다.

Paroxetine의 단기 효과에 관한 선행 연구들을 보면, 불안 및 초조감에 대해서 삼환계 항우울제에 비해 빠른 효과를 나타낸다고 하는 Feighner 등(1993)의 결과는 본 연구의 결과와 부합한다고 할 수 있겠다. 주요 우울증 환자를 대상으로 한 연구에서도 paroxetine의 항우울 효과는 투여 1주일 후부터 이미 나타나기 시작하여 4주가 되면 최대한으로 발현된다고 하였다(Boyer와 Feighner 1991). 그러나 주요 우울증 환자를 대상으로 SSRI계 약물들을 투여한 연구에서 3주 이내의 기간은 이 약물의 항우울 효과를 보기에 충분하지 않다고 보고하기도 하였다(Boyer와 Feighner 1991). 향후 보다 장기간의 임상투여 실험을 통하여 이러한 항우울 및 항불안 효과가 어느 정도 장기적으로 지속되는지 여부를 파악하는 것이 필요하다. 또한 SSRI계 약물은 소화기계통의 비교적 경미한 부작용을 제외하면 부작용이 적은 것으로 보고되고 있긴 하지만, 선행연구들과 비교해 볼 때, 본 연구에서는 232례 중 단 3례에서 경미한 소화불량과 복통이 있었을 뿐 다른 소화기계통 증상이나 신경계 증상은 전혀 나타나지 않아 매우 부작용이 적은 것으로 보이는데, 이러한 결과는 특히 2주 간이라는 짧은 투여기간에 기인할 가능성이 많다.

개개 증상별로 보면, 우울과 불안 및 이와 동반되는 각종 신체증상 등이 모두 유의한 호전을 보였으나, 일중 변화(diurnal variation), 이인감, 강박증상, 편집증상, 등의 증상에는 효과를 보이지 않았는데, 이들 항목은 기초 측정치 자체의 점수가 낮은 항목들이기도 했다.

Paroxetine을 비롯한 SSRI계 약물들은 최근 10년 사이에 미국을 비롯한 구미에서 우울증에 대한 사용이 점차로 증가하고 있다. 삼환계 항우울제, MAO 억제제, 전기경련요법 등은 고전적으로 알려진 항우울 치료제들이나 각각의 치료제가 가지고 있는 부작용 및 위험 요소로 인해 사용에 제한을 받고 있으며, 특히 소아·청소년 환자들이나 각종 신체질환을 가진 환자, 우울 증상이 심하지 않은 신경증적 우울증 환자 등에서는 사용이 제한되어 왔다. 따라서 이런 환자들을 대상으로 보다 적은 부작용과 높은 안전성을 지닌 새로운 항우울제인 SSRI계 약물의 치료시도가 활발히 진행되고 있다. 우리나라에는 SSRI계 약물 중 fluoxetine이 일찌기 소개되어 주요 우울증, 강박장애 등에서

사용되고 있으며, 최근 sertraline이 도입된 정도이다. 즉, 우리나라 정신과 임상에서 SSRI 사용 경험은 아직 초보적인 단계이며 더우기 임상실험을 통해 그 효과가 평가된 경우는 거의 없다.

앞으로 본 연구의 결과를 토대로 다양한 SSRI계 약물들의 우울신경증 환자에 대한 효과를 검증하는 것은 정신과 외래 환자 중 상당 부분을 차지하고 있는 이 장애의 치료에 대한 지침을 마련하는데 도움이 될 것이다. 또한 소아·청소년 환자의 주요우울증과, 섭식장애, 강박장애 등 SSRI계 약물의 적응증으로 알려져 온 다양한 진단군에 대한 임상시험이 필요하겠다.

References

- Akiskal HS**(1992) : Depression in cyclothymic and related temperaments : Clinical and pharmacologic considerations. *J Clin Psychiatry Monogr* 10 : 37
- American Psychiatric Association**(1980) : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. The Association, Washington, DC
- American Psychiatric Association**(1987) : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed-revised. The Association, Washington, DC
- American Psychiatric Association**(1994) : Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed. The Association, Washington, DC
- Bakish D, Ravindran A, Hooper C, Lapierre Y**(1994) : Psychopharmacological treatment response of patients with a DSM-III diagnosis of dysthymic disorder. *Psychopharmacol Bull* 30(1) : 53-59
- Battegay R, Hager M, Rauchfleisch U**(1985) : Double-blind comparative study of paroxetine and amitriptyline in depressed patients of a university psychiatric outpatient clinic(pilot study). *Neuropsychobiology* 13 : 31-37
- Boyer WF, Feighner JP**(1991a) : The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression. In 'Selective serotonin re-uptake inhibitors'. John Wiley & Sons Ltd. London, 89-108
- Boyer WF, Feighner JP**(1991b) : Side-effects of the selective serotonin re-uptake inhibitors. In 'Selective serotonin re-uptake inhibitors', John Wiley & Sons Ltd., London, 133-152
- Boyer WF, McFadden GA, Feighner JP**(1991) : The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in anxiety and obsessive-compulsive disorder. In 'Selective serotonin re-uptake inhibitors'. John Wiley & Sons Ltd., London, 109-117
- Byerley WF, Reimherr FW, Wood DR**(1988) : Fluoxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, for the treatment of outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 8 : 112-115
- Corne SJ, Hall JR**(1989) : A double-blind comparative study of fluoxetine and doxepin in the treatment of depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 4 : 245-254
- Dunbar GC, Fuell DL**(1992) : The anti-anxiety and anti-agitation effects of paroxetine in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 6(Suppl) 4 : 81-90
- Dunbar GC, Claghorn JL, Kiev A, Rickel K, Smith WT**(1993) : A comparison of paroxetine and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 87 : 302-305
- Feighner JP, Boyer WF**(1989) : Paroxetine in the treatment of major depression. *Acta Psychiatr Scand* 80 : 125-129
- Feighner JP, Cohn JB, Fabra LF, Fieve RR, Mendels, J, Shrivastava RK, Dunbar GC**(1993) : A study comparing paroxetine placebo and imipramine in depressed patients. *Journal of Affective Disorder* 28(2) : 71-79
- Gagliano CA, Mueller PGM, Fourie J**(1989) : The therapeutic efficacy of paroxetine(a) an open study in patients with major depression not responding to antidepressants ; (b) a double-blind comparison with amitriptyline in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 80 : 130-131
- Kuhs H, Rudolf GAE**(1989) : A double-blind study of the comparative antidepressant effect of paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 80 : 145-146
- Garrison CZ, Addy CL, Jackson KI, McKeown RE, Waller JL**(1992) : Major depressive disorder and dysthymia in young adolescence. *Am J Epidemiol* 135 : 792
- Gwirtsman HE**(1994) : Dysthymia and chronic depressive states : Diagnostic and pharmacotherapeutic considerations. *Psychopharmacol Bull* 30(1) : 45-51
- Howland RH**(1991) : Pharmacotherapy of dysthymia : A review. *J Clin Psychopharmacol* 11 : 83
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA**(1994) : Synopsis of psychiatry, 7th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland
- Kuhs H, Rudolf GAE**(1989) : A double-blind study of

- the comparative antidepressant effect of paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 80 : 145-146
- Laursen AL, Mikkelsen PL, Rasmussen S(1985)** : Paroxetine in the treatment of depression-a randomized comparison with amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 71 : 149-255
- Lewis M(1991)** : *Child and Adolescent Psychiatry : A comprehensive textbook*. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland
- Mitchell J, McCauley E, Burke P, Moss SJ(1988)** : Phenomenology of depression in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 12
- Montgomery SA(1992)** : The advantages of paroxetine in different subgroups of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 6(Suppl) : 91-100
- Nemeroff CB(1993)** : Paroxetine : an overview of the efficacy and safety of a new selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13(6 Suppl) : 10S-17S
- Osser DN(1993)** : A systematic approach to the classification and pharmacotherapy of nonpsychotic major depression and dysthymia. *J Clin Psychopharmacol* 13 : 133
- Ravindran AV, Bialik RJ, Lapierre YD(1994)** : Therapeutic efficacy of specific serotonin reuptake inhibitor(SS-RIs) in dysthymia. *Can J Psychiatry* 38 : 21-26
- Reiger DA, Boyd JH, Burke JD, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, Locke BZ(1988)** : One-month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 977-986
- Rosenthal J, Hemlock C, Hallerstein DJ, Yanowitch P, Kasch K, Shupak C, Samstag L, Winston A(1992)** : A preliminary study of serotonergic antidepressants in treatment of dysthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16 : 933
- Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM(1992)** : Can mildly depressed outpatients with atypical depression benefit from antidepressants ? *Am J Psychiatry* 149 : 615
- World Health Organization(1992)** : *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. WHO, Geneva

A DOUBLE BLIND CROSS-OVER COMPARISON OF ANTIDEPRESSANT AND ANTIANXIETY EFFECTS OF PAROXETINE AND PLACEBO IN CHILD-ADOLESCENT AND ADULT DEPRESSIVE NEUROSIS

S. Peter Kim, M.D., Kyung-Sue Hong, M.D.

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Seoul

Paroxetine is a potent and selective serotonin re-uptake inhibitor. It is well known as an effective and safe antidepressant and increasingly used for neurotic or non-psychotic depression with anxiety symptoms. The present study assessed antidepressant and anti-anxiety efficacy and tolerability of paroxetine against placebo in child-adolescent and adult depressive neurosis patients. 232 subjects aged 8–55 years and meeting DSM-III-R criteria for depressive neurosis or dysthymia were divided into 8 subgroups according to their sex and age (8–11 years old, 12–17 years old, 18–35 years old and 36–55 years old subgroups in each male and female group). In each subgroup, the randomly assigned half of the patients were treated with paroxetine (10–30mg/day) and the others with placebo for the first 2 weeks in double blind fashion. After 1 week of drug-washout period, paroxetine and placebo groups were crossed over. The depression and anxiety symptoms were assessed with Hamilton Depression Scale (HDS) and Hamilton Anxiety Scale (HAS) at baseline and every 1 week during the trial periods. The levels of reduction in HDS and HAS scores from baseline after 2-week trial were compared between paroxetine- and placebo- treated periods by paired t-test. In all the 8 subgroups, statistically significant differences between paroxetine and placebo were found on the antidepressant efficacy after 2-week treatment. The antidepressant efficacy of paroxetine compared to placebo was most prominent in child and adolescent female groups. On anxiety symptoms, paroxetine was also significantly more effective than placebo. The anti-anxiety efficacy of paroxetine compared to placebo was most prominent in male and female child groups and young adult female group aged 18–35 years. As for the adverse effects of paroxetine, 3 out of 232 subjects reported mild indigestion and abdominal pain. However, in all the 3 cases, the symptoms improved without reduction of dosage or discontinuation of the drug. In conclusion, paroxetine showed significantly higher antidepressant and anti-anxiety efficacy compared to placebo in child-adolescent and adult depressive neurosis patients after 2-week treatment. Further trials of paroxetine in depressive neurosis are warranted to elucidate the long-term antidepressant and anti-anxiety efficacy of paroxetine.

KEY WORDS : Paroxetine · Depression · Anxiety · Depressive Neurosis · Dysthymia.