

## 정신병적 우울증의 치료 전략\*

이 소 영\*\* · 정 한 용\*\*†

## Treatment Strategies for Psychotic Depression\*

Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D.,\*\* Han-Yong Jung, M.D., Ph.D.\*\*†

## ABSTRACT

**Objectives** : Several factors, such as biological markers, clinical correlates, and course of the depressive disorders with psychotic symptoms differ from those without psychotic symptoms. Therefore, specification of a treatment algorithm for depressive disorder with psychotic symptoms is legitimated. This article provides a systematic review of somatic treatments for depressive disorder with psychotic symptoms.

**Methods** : According to the search strategy of the *Clinical Research Center for Depression* of Korean Health 21 R & D Project, first, PubMed and EMBASE were searched using terms with regard to the treatment of depressive disorders with psychotic symptoms(until July 2006). Reference lists of related reviews and studies were searched. In addition, relevant practice guidelines were searched using PubMed. All identified clinical literatures were reviewed and summarized in a narrative manner.

**Results** : Treatment options, such as a combination of an antidepressant and an antipsychotic versus an antidepressant or an antipsychotic alone are summarized. In addition, issues regarding the electroconvulsive therapy(ECT), combination therapy, and maintenance treatment are discussed.

**Conclusion** : In former times, the combination of an antidepressant and an antipsychotic or ECT were recommended as the first line treatment for depressive disorder with psychotic symptoms. Recently, however, there was a suggestion that there was no conclusive evidence that the combination of an antidepressant and an antipsychotic drug is more effective than an antidepressant alone. More evidence regarding the pharmacological treatment for depressive disorder with psychotic symptoms is needed.

**KEY WORDS** : Psychotic depression · Treatment strategy.

## 서 론

정신병적 우울증(psychotic depression)은 상대적으로 흔히 발생하는 질환으로 연구에서 조사 당시 일반 인구 1,000명당 4명이 앓고 있다는 보고가 있다.<sup>1)</sup> 그리고 우울증 환자의 10~18%에서 정신병적 증상을 동반하여<sup>1-3)</sup>

\*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 : A050047).

\*\*순천향대학교 의과대학 부천병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang Bucheon Hospital, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

†교신저자 : 정한용, 420-021 경기도 부천시 원미구 중동 1174

전화) (032) 621-5017, 전송) (032) 621-5018 E-mail) hanyjung@schbc.ac.kr

심한 우울증 환자의 약 6~7명 중 한명이 이에 해당된다.

정신병적 우울증은 정신병적 증상을 동반하지 않는 우울증과는 구분되는 질환을 일컫는 것으로 진단 체계에 따라 다소 다르게 기술되고 있다. Diagnostic and Statistical Manual-IV Edition(DSM-IV)<sup>4)</sup> 진단 체계에서는 *Major depressive episode, severe with psychotic features* (296.24)로 명명하고 있고 주요 우울 삽화의 진단기준을 충족하는 동시에 환각이나 망상이 있는 경우를 말한다. 반면, International Classification of Diseases-10th Edition(ICD-10)<sup>5)</sup> 진단 체계에서는 *Severe depressive episode with psychotic symptoms* (F32.3)으로 명명하면서 소위 신체 증후군에 해당하는 새벽에 일찍 깨고, 식욕 감퇴, 성욕 감퇴, 일중 기분 변화, 객관적인 초조증 또는 정신운동성 지체 등의 증상이 있으면서 환각, 망상 혹은 정신운동성 초조나 지체가 동반되는 경우를 말한다. ICD-10에서는 환각이나 망상이 없어도 정신운동성 장애가 있으면 정신병적 우울증으로 진단이 내려지기 때문에 DSM-IV의 진단 기준과는 차이가 있다. 이런 경우 DSM-IV 진단 체계 하에서는 *melancholic features*를 동반한 주요 우울 삽화로 분류될 것이다. 망상의 내용이 기분과 일치하는지 여부, 즉 우울한 기분과 일치하는 죄책, 빈곤, 허무 망상의 형태인지 아니면 기분과 일치하지 않는 망상인지에 기초해서 주요 우울장애와 정신분열병이나 분열형 정동장애를 구분하는 방법은 더 이상 사용되지 않고 있다.<sup>6)</sup> 그리고 정신병적 우울증에 대한 DSM-IV와 ICD-10 진단 체계에서도 모든 형태의 환각과 망상을 포괄하고 있다.

Wheeler 등<sup>7)</sup>은 정신병적 증상을 동반한 주요 우울장애를 어떻게 분류할 것이냐에 관해 세 가지 관점을 들었다. 첫 번째로 정신병적 우울증은 일반 우울증과 마찬가지로 우울증의 한 종류이나 임상적으로 의미가 있고 객관적인 차이를 갖는 구분되는 진단적 범주로 간주하는 견해이다. 두 번째는 주요 우울장애의 보다 심한 아형이라는 견해로 DSM-IV와 ICD-10 진단 체계 모두 이를 지지하고 있다. 세 번째는 정신병적 우울증을 단지 주요 우울장애의 하나의 아형이 아니라 별개의 임상 증후군으로 간주하는 견해이다. 다른 논제로, 정서장애가 일정한 임계점에 도달하면 정신병적 증세가 생기는 것인지 아니면 개인의 취약성과 관련되는 것인지에 대해서는 아직까지 논란이 있다.

연구자들은 정신병적 우울증은 정신병적 증상을 동반하지 않는 우울증과 비교했을 때 질병의 양상이나 예후에 있어 차이가 있다고 주장하고 있다.<sup>3)6)8)9)</sup> 정신병적 우울증

환자들에서 정신병적 증상을 동반하지 않는 우울증 환자들 보다 가족력이 더 많고, 정신운동성 및 인지기능의 장애가 더 크며, 자살에 대한 위험, 입원의 필요성 등 임상 양상이 더 심각하고, 이환기간이 더 길며, 더 자주 재발하여 사회적 기능이 저하되는 등 예후가 더 나쁘다고 한다. 특히 Schatzberg와 Rothschild<sup>10)</sup>은 이러한 차이가 증세의 심한 정도와는 무관하게 나타났기 때문에 이 두 질환은 구분되는 증후군으로 봐야 한다고 주장하였다. 이러한 견해를 뒷받침하는 생물학적 연구 결과들도 있는데, 정신병적 우울증의 경우 정신병적 증상을 동반하지 않는 우울증 보다 homovanillic acid 농도가 더 증가되었고,<sup>10)11)</sup> Dexamethasone suppression test에서 cortisol이 억제되지 않는 비율이 더 컸으며,<sup>12)</sup> REM 잠복기가 단축되어 있었다.<sup>13)</sup> 그 밖에 뇌영상학 연구에서 간뇌, 좌측 전측방 부위와 망상계 등의 위축<sup>14)</sup>이 거론되고 있다. 추적 연구에서 경과의 차이를 더욱 뚜렷하게 보여주고 있는데, 정신병적 우울증이 있던 환자의 이후 삽화에서 다시 정신병적 증상이 동반되는 식으로 비교적 일관되게 나타난다는 것이다.<sup>15)16)</sup> 또 다른 추적연구들<sup>3)6)8)</sup>에서 정신병적 우울증이 정신병적 증상을 동반하지 않는 우울증 보다 더 빨리 재발하고, 재발하는 횟수가 더 많으며 또한 증상도 더 오래 지속된다고 하였다. 그리고 약물 연구에서 정신병적 증상이 동반된 우울증의 경우 위약에 대한 반응율이 다른 우울증 환자보다 훨씬 적은 것으로 나타났다.<sup>17)18)</sup>

이와 같이 정신병적 증상이 존재함에 따라 단기적 그리고 장기적 이환율이 커지고 또한 약물치료에 있어 위약 효과도 다르기 때문에 정신병적 증상을 동반하는 우울증을 위한 별도의 적절한 치료 전략 수립이 필요하다. 따라서 저자는 정신병적 우울증의 치료에 대한 근거를 종합하여 전반적인 고찰을 하고자 한다. 이는 우리나라에서 적용가능한 치료적 전략을 수립하는데 기초 자료로 활용될 것으로 생각된다.

## 방 법

자료 검색은 보건복지부 보건의료기술진흥사업 과제(우울증연구센터, 과제번호: A050047)의 세부 과제인 한국형 우울증 진료지침 개발: 우울증의 치료전략팀에서 수립한 검색 방식을 따랐다. 검색은 2006년 7월 15일을 기준으로 PubMed와 EMBASE를 이용하여 이루어졌다. 첫 번째 검색은 다음과 같은 검색어를 이용하여 이루어졌다: *psychot\* AND depression [depression(s)/de-*

pressive disorder(s)/unipolar depression/dysthymia/depressive disorder(s)/depressive episode/depressive illness/dysthymic disorder(s)/minor depression (s)]. 그 결과 총 15개의 체계적 고찰이 검색되었고, 저자에 의해 본 고찰의 목적에 부합되고 질 수준이 높은 것으로 판단된 다음 논문이 선택되었다 : Pharmacological treatment for psychotic depression (Cochrane Collaboration, Wijkstra 등).<sup>19)</sup> 추가로 검색된 194개의 관련 논문 중에는 언급된 위의 체계적 고찰 이후에는 통계 연구가 출시되지 않았으므로 본 고찰에서는 통계연구를 추가로 선택하지 않았다. 다만 위 체계적 고찰에서 검토한

연구 논문들의 참고문헌의 원문을 입수하여 세부적으로 검토하였다. 두 번째 검색은 외국에서 사용되고 있는 정신병적 우울증의 치료 권고문들의 내용과 흐름을 알아보기 위해 PubMed에서 영어로 출간된 Systemic Review 중에서 Type of Article을 Practice guideline으로 제한하여 검색하였다. 검색된 89개의 치료 지침 중에 특수한 대상을 위한 치료 지침들은 제외하고 또한 정신병적 우울증을 다루고 있지 않은 치료 지침을 제외한 다음 다섯 개의 치료 지침을 선정하여 본문을 입수하여 검토하였다 : Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice (RANZCP) Guidelines Team for De-

**Table 1.** Characteristics of major randomized controlled trials of treatment for depressive disorder with psychotic features included in this review

Study	N	Drug comparison (dosage)	Duration (week)	Outcome
Spiker and Kupfer <sup>17)</sup>	27	Amitriptyline (200mg) vs. placebo	4	Amitriptyline (response rate-40%) significantly superior to placebo (0%)
Spiker et al. <sup>30)</sup>	58	Amitriptyline (217mg) vs. perphenazine (49.8mg) vs. amitriptyline (170mg) + perphenazine (54mg)	4	Combination (response rate-78%) superior to amitriptyline (41%) and perphenazine (19%)
Mulsant et al. <sup>32)</sup>	36	Nortriptyline (76mg) vs. nortriptyline (63mg) + perphenazine (19mg)	2-16	Combination (response rate-50%) was not different to nortriptyline (44%)
Anton and Burch <sup>39)</sup>	46	Amoxapine (300-500mg) vs. amitriptyline (150-250mg) + perphenazine (24-40mg)	4	Two groups similar in improvement
Anton and Burch <sup>40)</sup>	37	Amitriptyline (209mg) + perphenazine (34mg) vs. amoxapine (412mg)	4	Two groups similar in improvement
Zanardi et al. <sup>43)</sup>	72	Fluvoxamine (300mg) + pindolol (7.5mg) vs. fluvoxamine (300mg)	6	Two groups similar in improvement
van den Broek et al. <sup>44)</sup>	48	Imipramine (150-450mg) vs. fluvoxamine (150-1800mg)	4	Imipramine improved significantly better on CGI-S change ; mean reduction of HRSD was significantly larger in imipramine than fluvoxamine, but no difference in 50% or more reduction on HRSD in two groups
Zanardi et al. <sup>45)</sup>	22	Venlafaxine (300mg) vs. fluvoxamine (300mg)	5	No significant difference between fluvoxamine (response rate-78.6%) and venlafaxine (58.3%)
Zanardi et al. <sup>46)</sup>	32	Sertraline (150mg) vs. paroxetine (50mg)	5	Sertraline (response rate-75%) and paroxetine (46%) were equally effective
Brujin et al. <sup>47)</sup>	30	Imipramine (235mg) vs. mirtazapine (76mg)	4	Imipramine (response rate-40%) was superior to mirtazapine (21.6%)
Rothschild et al. <sup>54)</sup>	124/ 125	Olanzapine (5-20mg) vs. placebo vs. olanzapine (5-20mg) + fluoxetine (20-80mg)	8	Trial 1 : combination group (response rate-63.6%) significantly more improved than olanzapine (34.9%) or placebo (28.0%) ; Trial 2 : no significant difference between two groups
Muller-Siecheneder et al. <sup>57)</sup>	34	Risperidone (6.9mg) vs. haloperidol (9mg) + amitriptyline (180mg)	6	Haloperidol + amitriptyline was superior to risperidone in decreases of BPRS and BRMES

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, BRMES : Bech-Rafaelsen Melancholia Scale

pression<sup>20</sup> ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders<sup>21</sup> ; Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders<sup>22</sup> ; The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) : report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder<sup>23</sup> ; Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision).<sup>24</sup> 저자들은 검색된 자료에 기초하여 정신병적 우울증에 사용되고 있는 치료 기법에 따라 분류하여 기술하고 논제에 따라 여러 치료 지침을 비교하며 논의하고자 한다. 주요 이중맹검 대조연구들은 표 1에 요약되어 있다.

## 결 과

### 1. 삼환계 항우울제 단독 치료와 삼환계 항우울제-항정신병약물 병합 치료의 비교

정신병적 증상이 동반된 우울증이 정신병적 증상이 동반되지 않은 우울증 보다 약물 치료에 있어 덜 효과적<sup>25</sup> 이거나 심지어 한 이중맹검연구에서 amitriptyline이 위약과 비교해서 차이가 없다는 보고<sup>17</sup>까지 있었다. 그러나 그 이후 체계적인 고찰<sup>19</sup>에서 정신병적 우울증에서 항우울제가 위약보다 통계적으로 의미 있게 효과적이라는 것은 입증되었다. 일찍이 Kroessler<sup>26</sup>는 597명의 정신병적 우울증 환자들을 대상으로 상대적인 치료효과율을 계산하였는데, 전기충격요법, 삼환계 항우울제와 항정신병약물의 병합, 삼환계 항우울제 단독, 항정신병약물 단독 순이었다고 보고하였다. 뒤이은 Parker 등<sup>27</sup>의 메타분석에서도 치료 효과의 순서는 같았다. 그러나 항우울제와 항정신병약물의 병합치료가 항정신병약물 단독치료 보다는 효과적이었으나, 항우울제 단독치료와 비교했을 경우 통계적으로 차이가 없었고, 전기충격요법도 병합치료보다 효과가 큰 경향이 있는 정도였다. 그러나 이 연구는 개방연구도 분석에 포함을 시켰다는 점에서 제한적이다. 따라서 논란의 관건은 항우울제 단독치료에 비해 항우울제-항정신병약물의 병합치료가 더 우월하나 아니면 차이가 없느냐는 것이다. 전향적 연구들<sup>28-30</sup>만 별도로 고려해보았을 때, 연구 대상수가 너무 작거나,<sup>28</sup> 분열형 정동장애가 포함된 연구<sup>29</sup>를 제외하고 Spiker 등<sup>30</sup>의 연구를 설명하면, 이 이중맹검 연구에서 17명의 정신병적 우울증 환자에게는

amitriptyline 단독, 16명에게는 perphenazine 단독, 그리고 18명에게는 amitriptyline와 perphenazine의 병합 치료를 실시하였다. 이에 반응을 보인 비율이 각각 41%, 19%, 78%로 병합치료가 단독치료보다 확실히 우월하다는 견해가 지지를 받게 되었다. 그러나 Nelson<sup>31</sup> 그리고 Wheeler Vera 등<sup>7</sup>의 정신병적 우울증의 약물치료에 대한 고찰에서는 나름대로 항우울제로 단독치료를 하다가 항정신병약물을 추가하는 방식을 고려하도록 권고하기도 하였다.

앞서 언급된 병합치료를 지지하는 여러 연구 결과들은 최근 사용되고 있는 여러 치료 지침에 반영되었고, 세부적으로 다음과 같다. 2000년도에 개정된 TMAP<sup>23</sup>에서 정신병적 우울증 환자의 일차적 치료로 삼환계 항우울제와 항정신병약물의 병합사용을 권고하고 있다(level A-B 증거). 같은 해에 출간된 American Psychiatric Association (APA) guideline<sup>24</sup>에서도 항우울제와 항정신병약물의 병합치료가 각각의 약물의 단독치료 보다 효과적이라고 언급하였고, 2001년도에 출간된 Canadian clinical guideline<sup>22</sup>에서도 항우울제와 항정신병약물의 병합 사용을 권고하고 있다(level 1 증거). APA와 Canadian clinical guideline 모두에서 전기충격요법을 항우울제와 항정신병약물 병합 사용과 함께 일차적 치료법으로 제안하고 있다. 또한 2002년도에 출간된 WFSBP guideline<sup>21</sup>에서도 항우울제와 항정신병약물의 병합치료가 각각의 단독 치료보다 반응율이 더 좋기 때문에 치료를 시작할 때부터 병합하도록 level A 수준으로 권고하고 있고, 전기충격요법도 일차적 치료법으로 기술하고 있다. 2004년도에 출간된 Australian & New Zealand clinical guideline<sup>20</sup>에서도 전기충격요법 단독 또는 삼환계 항우울제와 항정신병약물의 병합치료가 삼환계 항우울제 단독치료보다 훨씬 효과적이라고 명시하면서 우선 약물 병합치료를 사용하고, 만약 환자가 현재 치료에 반응이 없고 자살사고가 지속되면 전기충격요법을 고려하도록 권고하고 있다.

2001년도에 Mulsant 등<sup>32</sup>에 의해 발표된 연구는 정신병적 우울증의 치료 전략에 중요한 영향을 미쳤다. 이 연구는 50세 이상의 정신병적 우울증 환자들을 대상으로 14명에게 nortriptyline-perphenazine을, 16명에게 nortriptyline-위약을 사용하여 효능을 비교한 이중맹검연구였다. 그 결과, 우울증과 정신증의 호전에서 두 군 간에 차이가 없었고, 이에 대해 저자들은 정신병적 우울증 환자에서 삼환계 항우울제에 전통적 항정신병약물을 추가하

는 것이 효과를 호전시키지 않는다고 주장하였다. 시기적으로 그 이후에 Cochrane collaboration에서 진행한 Wijkstra 등의 체계적 고찰<sup>19)</sup>에서는 무작위 대조 연구만을 포함시켜 분석하였는데, 바로 이 Mulsant 등<sup>32)</sup>과 Spiker 등<sup>30)</sup>의 연구만을 분석에 포함시켰다. 그 결과, 삼환계 항우울제-항정신병약물 병합치료와 삼환계 항우울제 단독치료 사이에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 이에 저자들은 지금까지 정신병적 우울증 환자에서 항우울제 단독치료가 항우울제-항정신병약물 병합치료 보다 덜 효과적이라는 기존의 견해를 반박하면서 항우울제를 사용하다가 필요하다고 판단되었을 때 항정신병약물을 추가하는 방법이 처음부터 두 약제를 함께 쓰는 방법과 마찬가지로 적절하다고 권고하였다. 이는 지금까지 소개한 치료 지침에서 권고하고 있는 방법과는 차이가 있어 정신병적 우울증 환자의 약물 치료 지침에서 주목할 만한 변화이나, 한편으로는 관련 주제에 대한 무작위 대조 연구가 너무 부족하여 발생한 현상으로도 이해된다.

정신병적 우울증 환자에게 사용되는 항정신병약물의 용량에 관해서는 아직까지 근거가 부족하다. 일부에서는 항정신병약물의 용량을 일일 chlorpromazine 등가용량 400 mg으로 제시하기도 하고,<sup>30)33)34)</sup> 어떤 경우에는 정신분열병에서처럼 chlorpromazine 등가용량 1000mg 까지 권장하기도 한다.<sup>35)</sup> 어떤 경우라 하더라도 항정신병약물의 용량 면에서 부족한 치료를 받는 것은 아닌지 잘 모니터링을 해야 할 필요가 있다.

주목해야 할 것은 항정신병약물의 병합 사용으로 인해 삼환계 항우울제의 혈중 농도가 증가<sup>36)</sup>한다는 것이다. 병합사용으로 인해 삼환계 항우울제의 농도가 독성 수준으로 올라갔을 때 나타나는 증상이 정신병적 증상으로 오인될 수도 있다. 또한 항정신병약물로 인한 추체외로증상이나 좌불안석증이 정신운동성 지체나 초조 증상으로 오인될 수도 있다. 그러므로 Wijkstra 등<sup>19)</sup>은 삼환계 항우울제 투여에 있어 혈장 농도를 측정하도록 권고하고 있다.

## 2. 전기충격요법

Kroessler<sup>26)</sup>는 정신병적 우울증 환자에서 전기충격요법이 항우울제와 항정신병약물의 병합치료 보다 더 효과적이라며 일차적 치료법으로 제안한 바 있다. Parker 등<sup>27)</sup>도 전기충격요법의 치료 효과의 크기(effect size=2.3)가 병합 치료(1.6) 보다 더 크다고 하였다. 이 연구에서 양극성 전기충격요법이 편측성 보다 효과적이라고 하였고,

이러한 현상은 정신병적 우울증에서 다른 우울증 보다 더 뚜렷하다고 한다. 이에 APA guideline,<sup>24)</sup> Canadian clinical guideline,<sup>22)</sup> 그리고 WFSBP guideline<sup>21)</sup>에서 모두 항우울제-항정신병약물 병합치료와 더불어 전기충격요법을 정신병적 우울증 환자의 치료에서 일차적 치료법으로 제안하고 있다.

효과 면에서는 이와 같이 인정을 받고 있으나 정신병적 우울증 환자의 실제 치료에서 전기충격요법이 일차적으로 선택되고 있지는 않는 것으로 보인다. 그 이유는 환자들이 꺼려하고, 부작용이 있으며, 마취 등 적용하기가 복잡하며 아직까지 그 기전에 대해 잘 알려져 있지 않는 등의 다양한 이유 때문에 의사들도 사용하기가 보다 쉬운 약물치료를 더 선호하기 때문이다.<sup>7)19)</sup> 이러한 점을 고려하여 Australian & New Zealand clinical guideline<sup>20)</sup>에서는 삼환계 항우울제와 항정신병약물 병합치료에 효과가 없는데 자살의 위험이 있을 경우 전기충격요법을 권장하고 있고, TMAP<sup>23)</sup>에서는 전기충격요법을 약물치료에 이어 삼차적 선택법으로 권고하고 있기도 하다. 그러나 정신병적 우울증 환자에게 적시에 전기충격요법을 사용하면 약물치료를 했을 때 보다 치료 기간이나 비용이 더 줄어든다는 보고도 있으므로 환자의 상태에 따라 고려해볼 수 있는 유용한 치료법으로 이해된다.<sup>37)</sup>

## 3. 새로운 항우울제와 비전형 항정신병약물

삼환계 항우울제 이후의 약제들을 논하기 앞서 이론적으로 도파민과 세로토닌계 모두에 작용하는 이상적인 약제인 amoxapine에 대한 언급이 필요하다. 이 약제는 강력한 도파민 수용체 차단 효과를 가지고 있고 그밖에 노르에피네프린을 차단한다는 의미에서 다른 삼환계 항우울제와 약리학적으로 유사하지만, 세로토닌 재흡수를 차단하는 기능을 함께 가지고 있어 오랫동안 항우울제와 항정신병 효능 모두를 가진 것으로 알려져 왔다.<sup>38)</sup> 이에 대한 두 건의 이중맹검 대조연구가 있는데, Anton 등<sup>39)</sup>은 정신병적 우울증 환자들을 대상으로 실시한 4주간의 이중맹검연구에서 amoxapine을 투여받은 군이 amitriptyline-perphenazine 병합치료를 받은 군과 효과가 비슷했고 추체외로증상은 더 적었다고 하였다. 같은 저자의 이후의 연구<sup>40)</sup>에서 amoxapine의 이러한 효과는 기분과 일치하는 망상의 동반 여부와 관계없이 차이가 없었다고 하였다. 이 연구들에 근거하여 TMAP에서는 정신병적 우울증 환자의 치료에 있어 항우울제-항정신병약

물 병합치료와 나란히 amoxapine 단독치료를 일차적 치료법으로 권유하고 있다. 그러나 amoxapine의 경우 지연성 운동장애의 출현이나 경련의 위험성 등으로 인해 많이 선택되고 있지는 않는 것으로 보인다.

정신병적 우울증에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제 단독치료의 효과에 대한 보고들은 적은 편이다. Fluvoxamine의 효과가 삼환계 항우울제-항정신병약물 병합치료나 전기충격요법에 버금가는 수준이라는 보고<sup>41)</sup>가 있고, fluvoxamine-paroxetine 병합치료<sup>42)</sup> 혹은 fluvoxamine의 pindolol 부가치료<sup>43)</sup>가 효과적이라는 보고들이 뒤이었다. 그러나 최근의 Broek 등<sup>44)</sup>의 무작위 대조연구에서 fluvoxamine은 imipramine에 비해 효과가 떨어지는 것으로 나타났다. 다른 대조연구에서 fluvoxamine이 venlafaxine과 효과 면에서 차이가 없었다.<sup>45)</sup> 이 연구들 외에 정신병적 우울증 환자들을 대상으로 항우울제 간의 치료 효과를 비교한 무작위 대조연구로는 sertraline이 paroxetine 보다 효과적<sup>46)</sup>이고, imipramine이 mirtazapine 보다 효과적<sup>47)</sup>이라는 연구 결과들이 고작일 정도로 연구가 매우 부족하다.

특히 간과할 수 없는 것은, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제가 도파민계와 아직까지 명확하게 알려지지 않은 상호작용을 하고 있고, 또한 역설적인 효과가 발생할 수 있다는 것이다. 선택적 세로토닌 재흡수 차단제가 좌불안석증을 유발하고,<sup>48)49)</sup> 정신병적 우울증 환자의 치료에서 fluoxetine이 정신병적 증상을 악화시켰으며,<sup>50)</sup> sertraline도 정신병적 증상의 병력이 있던 사람에서 약물 사용에 따라 정신병적 증상이 나타났다가 약물을 중단함에 따라 없어졌다는 보고들이 있었다.<sup>51)</sup> 실제로 2001년도에 발간된 Canadian guideline<sup>22)</sup>에서는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제 단독치료는 정신병적 우울증 환자에서 권장되지 않는다고 명기되어 있다.

그러나 정신병적 우울증에서 삼환계 항우울제를 택할 것인지 아니면 선택적 세로토닌 재흡수 차단제를 택할 것인지, 나아가 어떤 항우울제를 선택할 것인지에 대해서는 아직까지 정보가 부족하다. 그렇기 때문에 임상자들은 일반적인 항우울제 선택법에 따르거나 최신 경향을 따르기가 쉽다. 더구나 Hirschfeld 등<sup>2)</sup>의 포괄적인 고찰에서 증상이 심하거나 *melancholic features*를 동반한 우울증 환자의 치료에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제의 효과가 삼환계 항우울제의 효과에 상응한다고 기술하면서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제의 심한 우울증 환자에서의

유용성을 주목하였다. TMAP<sup>23)</sup>에서는 정신병적 우울증 환자의 치료에 있어 삼환계 항우울제와 항정신병약물 병합치료(level A 증거)와 선택적 세로토닌 재흡수 차단제와 항정신병약물 병합치료(level B 증거) 둘 다를 일차적 치료법으로 권장하고 있다. 이와 같이 4주간 투여하였으나 효과가 충분하지 못하거나 부작용 때문에 투여할 수가 없을 경우 이단계 치료법으로 삼환계 항우울제를 사용하던 경우는 항우울제를 venlafaxine(225mg 이상)이나 비삼환계 항우울제로 바꾸어 항정신병약물과 함께 투여하거나, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제를 투여하던 경우는 이를 삼환계 항우울제로 바꾸어서 항정신병약물과 함께 투여해보도록 권장하고 있다. 향후 정신병적 우울증 환자에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제의 사용에 관해 보다 많은 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

정신병적 우울증 환자에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제와 항정신병약물의 병합 사용의 효과에 대한 연구로 Rothschild 등<sup>52)</sup>이 fluoxetine-perphenazine 병합치료를 5주간 실시한 결과, 73%에서 HAM-D 점수에서 50% 이상의 호전이 있었다면서 삼환계 항우울제와 항정신병약물의 병합치료만큼 효과가 있고 부작용도 더 적었다고 보고하였다. 이에 더해 Rothschild 등<sup>53)</sup>의 정신병적 우울증 환자에서 olanzapine을 항우울제와 병합 또는 단독 투여하여 다른 항정신병약물과 비교했을 때 더 효과적이었다는 소규모 후향적 조사에 근거하여 Canadian guideline에서는 정신병적 우울증 환자에서 olanzapine-항우울제 병합치료를 이차적 치료법으로 제안한 바 있다(level 3 증거).

같은 저자들에 의해 olanzapine 단독, olanzapine-fluoxetine 병합, 그리고 위약군으로 나누어 정신병적 우울증 환자들에서 그 효과를 비교하기 위해 실시된 이중맹검 대조 연구<sup>54)</sup>에서 olanzapine 단독치료(반응률=34%)는 위약(반응률=28%)과 차이가 없는 것으로 나타났다. 이에 Wijkstra 등<sup>19)</sup>은 정신병적 우울증 환자의 치료에 있어서 항정신병약물 단독 치료는 좋은 치료법이 되지 못한다고 결론지었다. 나아가 Rothschild 등의 연구<sup>54)</sup>에서 olanzapine을 fluoxetine과 함께 처방했을 때 그 반응률이 63.6%로 olanzapine 단독치료에 비해 의미 있게 더 큰 효과가 있는 것으로 나타났는데, 앞서 기술한 amitriptyline-perphenazine 병합치료가 perphenazine 단독치료에 비해 더 효과적이었다는 Spiker 등<sup>30)</sup>의 연구 결과를 함께 고려해서 Wijkstra 등<sup>19)</sup>은 항우울제-항정신병약물 병합치료가

항정신병약물 단독치료 보다는 더 효과적이라는 결론을 내리게 되었다.

그밖에 risperidone<sup>55-57)</sup>이나 clozapine<sup>58)59)</sup>에 대한 보고들이 있었고, TAMP에서 비전형 항정신병약물이 부작용 측면에서 전통적인 항정신병약물 보다 더 선호될 수 있다고 기술하고 있으나 대조 연구가 부족하여 정신병적 우울증 환자에서 새로운 항정신병약물을 권고에 포함시키지는 않았다.

#### 4. 기타 약제

정신병적 우울증 환자의 치료에서 lithium의 가능성도 제기되었다.<sup>31)35)60)61)</sup> 이에 대한 약리학적, 임상적 근거는 아직까지 부족한 상태이지만, 정신병적 우울증의 일부 소수 환자들이 나중에 양극성 장애로 진단되므로 합리적인 이차적 선택일 수 있다. 실제로 APA guideline, RANZCP guideline, 그리고 TMAP은 항우울제와 항정신병약물의 병합치료가 효과가 없는 환자에서 lithium 강화 요법을 하도록 권고하고 있다.

Carbamazepine의 경우 정신병적 우울증 환자에서 치료 저항성이고, 항정신병약물로 인해 정신병적 증상이 악화되거나, 경련성 전조가 의심되거나, 비정상 뇌파소견이 나타나거나, 중추신경계 손상의 병력이 있는 경우에 고려해볼 수 있다.<sup>35)</sup>

#### 5. 유지 치료

정신병적 우울증의 경우 재발이 되기까지 시간이 더 짧아서<sup>6)62)</sup> 삽화의 예방이 특히 중요하다. 그러나 아직까지 정신병적 우울증의 예방에 초점을 맞춘 대조 연구는 없다. 다만, fluoxetine과 amitriptyline의 5주간의 병합치료로 호전된 30명의 정신병적 우울증 환자들에서 4개월 후에 perphenazine을 서서히 감량하고 그로부터 11개월 후에 재발 여부를 추적한 결과,<sup>63)</sup> 저자들이 4개월 이상의 항정신병약물의 투여가 필요하지 않았다고 제시한 바 있다. 따라서 현재로서는 항우울제를 충분 용량으로 유지하면서 항정신병약물을 서서히 줄여나가고 이때 우울 증상이나 정신병적 증상이 출현하는지 잘 관찰하여 필요할 때 항정신병약물의 용량을 다시 증가시키는 방법이 가능하다.<sup>9)</sup> 항정신병약물을 중단하는 시도가 여러 차례 실패했을 경우 최소한의 효과적인 항정신병약물을 유지하는 것이 바람직하다.

## 요 약

정신병적 우울증의 심한 정도와 나쁜 예후, 그리고 현재까지의 연구 실적을 고려했을 때, 임상사들은 정신병적 증상을 동반한 우울증과 정신병적 증상을 동반하지 않는 우울증을 구분하여 치료계획을 수립하는 것이 바람직하다. 저자들은 체계적인 검색을 통해 광범위하게 조사를 하였으나, 정신병적 우울증 환자의 약물치료에 대한 근거는 아직 부족한 것으로 생각한다.

소수의 연구 결과들이지만 현재까지 발표된 근거에 의하면, 항우울제와 항정신병약물의 병합치료와 전기충격요법이 그 효과에 대한 근거 수준이 가장 높아서 정신병적 우울증 환자를 위한 일차적 치료법으로 생각된다. 그러나 최근에 항우울제 단독치료가 항우울제와 항정신병약물의 병합치료에 비해 효과 면에서 떨어지지 않는다는 분석 결과가 발표되면서 항우울제-항정신병약물 병합치료법과 항우울제를 사용하다가 필요시에 항정신병약물을 추가하는 방법 둘 다 권고된 바 있다. 이는 기존 치료 권고 사항과 대조가 되기 때문에, 향후 이러한 관점에서 기존의 치료 전략들이 어떻게 영향을 받을지 주목된다. 그러나 적어도 정신병적 우울증 환자에게 항정신병약물을 단독으로 사용하는 것은 항우울제와 병합하였을 때 보다 덜 효과적이므로 항정신병약물 단독으로 시작하는 것은 바람직하지 않다는 데에는 연구자들 간에 의견이 일치하고 있다.

항우울제 중에서는 삼환계 항우울제에 대한 근거 수준이 가장 높고 선택적 세로토닌 재흡수 차단제의 경우 현재는 근거가 부족하나 앞으로 유망할 것으로 보인다. 항우울제와 항정신병약물 병합 치료에 반응이 없거나 부작용으로 인해 투여할 수가 없을 경우에는 항우울제의 종류를 바꾸거나 lithium을 강화하는 방법을 고려할 수 있다.

실제 임상에서는 환자 개개인의 위험과 이득을 고려하여 약물을 선택하는 것이 중요하다. 또한 선택된 약물을 충분한 양, 그리고 충분한 기간 동안 시도했는지도 중요하다. 이와 함께 부작용의 출현에 대해 잘 모니터링을 해야 하고, 특히 우울증 자체가 악화되는 것과 구분해야 한다.

결론적으로, 임상사들은 정신병적 증상을 동반하는 우울증 환자의 치료 전략을 현재까지 수행된 연구 근거의 양과 수준을 감안하여 받아들여야 하고, 아직까지 명백한 결론을 이끌어내기에는 부족하기 때문에 향후 이에 대한 많은 체계적 연구들이 필요할 것이다.

중심 단어 : 정신병적 우울증 · 치료 전략.

---

## 참고문헌

---

1. Ohayon MM, Schatzberg AF. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am J Psychiatry* 2002;159:1855-1861.
2. Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60:326-335.
3. Johnson J, Horwath E, Weisman MM. The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1075-1081.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press;1994.
5. World Health Organization. The international classification of diseases, 10th revision. Geneva: World Health Organization;1992.
6. Coryell W. Psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:27-31.
7. Wheeler Vega J, Mortimer AM, Tyson P. Somatic treatment of psychotic depression: Review and recommendations for practice. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:504-519.
8. Flint AJ, Rifat SL. Two-year outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry* 1998;155:178-183.
9. Coryell W. The treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-29.
10. Schatzberg AF, Rothschild AJ. Serotonin activity in psychotic (delusional) major depression. *J Clin Psychiatry* 1992;53:S52-S55.
11. Aberg-Wistedt A, Wistedt B, Bertilsson L. Higher CSF levels of HVA and 5-HIAA in delusional compared to nondelusional depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42: 925-926.
12. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997;154: 1497-1503.
13. Stefos G, Staner L, Kerkhofs M, Hubain P, Mendlewicz J, Linkowski P. Shortened REM latency as a psychobiological marker for psychotic depression? An age-, and gender-, and polarity-controlled study. *Biol Psychiatry* 1998;44:1314-1320.
14. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns A. The differentiation of DSM-III-R psychotic depression in later life from nonpsychotic depression: comparisons of brain changes measured by multispectral analysis of magnetic resonance brain images, neuropsychological findings, and clinical features. *Biol Psychiatry* 1999;45:193-204.
15. Lykouras L, Christodoulou GN, Malliaras D, Stefanis C. The prognostic importance of delusions in depression: a 6-year prospective follow-up study. *J Affect Disord* 1994; 32:233-238.
16. Coryell W, Akiskal HS, Leon AC, Winokur G, Maser JD, Mueller TI, et al. The time course of nonchronic major depressive disorder. Uniformity across episodes and samples. National Institute of Mental Health Collaborative Program on the Psychobiology of Depression--Clinical Studies. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:405-410.
17. Spiker DG, Kupfer DJ. Placebo response rates in psychotic and nonpsychotic depression. *J Affect Disord* 1988; 14:21-23.
18. Glassman AH, Roose SP. Delusional depression: a distinct clinical entity? *Arch Gen Psychiatry* 1981;38: 424-427.
19. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;188:410-415.
20. Ellis P. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:389-407.
21. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guideline for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:69-86.
22. Canadian Psychiatric Association. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. *Can J Psychiatry* 2001;46:5S-90S.
23. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:142-156.
24. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000;157:1-45.
25. Nelson JC, Bowers MB Jr. Delusional unipolar depression: description and drug response. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1321-1328.
26. Kroessler D. Relative Efficacy Rates for Therapies of Delusional Depression. *Convuls Ther* 1985;1:173-182.
27. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedie F. Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord* 1992;24:17-24.
28. Minter RE, Mandel MR. A prospective study of the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1979;136: 1470-1472.
29. Brockington IF, Kendell RE, Kellett JM, Curry SH, Wainwright S. Trials of lithium, chlorpromazine and amitriptyline in schizoaffective patients. *Br J Psychiatry* 1978; 133:162-168.
30. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I,



- Neil JF, et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985;142:430-436.
31. Nelson JC. Augmentation strategies for treatment of unipolar major depression. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1997;25:34-55.
  32. Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Pollock BG, Zubenko GS, Flynn T, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry* 2001;62:597-604.
  33. Dubovsky SL. Challenges in conceptualizing psychotic mood disorders. *Bull Menninger Clin* 1994;58:197-214.
  34. Nelson JC, Price LH, Jatlow PI. Neuroleptic dose and desipramine concentrations during combined treatment of unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1986;143:1151-1154.
  35. Rothschild AJ. Management of psychotic, treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:237-252.
  36. Olivier-Martin R, Marzin D, Buschsenschutz E, Pichot P, Boissier J. Concentrations plasmatiques de l'imipramine et de la desmethylimipramine et effet anti-dépresseur au cours d'un traitement contrôlé. *Psychopharmacology* 1975;41:187-195.
  37. Markowitz J, Brown R, Sweeney J, Mann JJ. Reduced length and cost of hospital stay for major depression in patients treated with ECT. *Am J Psychiatry* 1987;144:1025-1029.
  38. Greenblatt EN, Lippa AS, Osterberg AC. The neuropharmacological actions of amoxapine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978;233:107-135.
  39. Anton RF Jr, Burch EA Jr. Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1990;147:1203-1208.
  40. Anton RF Jr, Burch EA Jr. Response of psychotic depression subtypes to pharmacotherapy. *J Affect Disord* 1993;28:125-131.
  41. Gatti F, Bellini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:414-416.
  42. Saccetti E, Conte G, Guarneri L, Calzeroni A, Bertini M, Panariello A. Effectiveness of fluvoxamine and paroxetine in major depressives with psychotic features. *Hum Psychopharmacol* 1997;12:277-278.
  43. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Lucca A, Smeraldi E, Perez J. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:441-446.
  44. van den Broek WW, Birkenhager TK, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175:481-486.
  45. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:26-29.
  46. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1631-1633.
  47. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, van den Broek WW, van Hulst AM, van der Mast RC, et al. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:231-237.
  48. Altshuler LL, Pierre JM, Wirshing WC, Ames D. Sertraline and akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:278-279.
  49. Lipinski JF Jr, Mallya G, Zimmerman P, Pope HG Jr. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry* 1989;50:339-342.
  50. Narayan M, Meckler L, Nelson JC. Fluoxetine-induced delusions in psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56:329.
  51. Popli AP, Fuller MA, Jaskiw GE. Sertraline and psychotic symptoms: a case series. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:15-17.
  52. Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54:338-342.
  53. Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL, Syed A. Olanzapine response in psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:116-118.
  54. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, et al. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:365-373.
  55. Hillert A, Maier W, Wetzel H, Benkert O. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome—a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:213-217.
  56. Lane HY, Chang WH. Risperidone monotherapy for psychotic depression unresponsive to other treatments. *J Clin Psychiatry* 1998;59:624.
  57. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:111-120.
  58. McElroy SL, Dossain EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE Jr, Frankenberg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:411-414.
  59. Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry* 1995;40:253-258.
  60. Nelson JC, Mazure CM. Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment.

- Am J Psychiatry 1986;143:363-366.
61. **Ebert D.** Lithium-TCA combination treatment of psychotic depression: comparison with TCA-neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:129-130.
62. **Leyton M, Corin E, Martial J, Meaney M.** Psychotic symptoms and vulnerability to recurrent major depression. *J Affect Disord* 1995;33:107-115.
63. **Rothschild AJ, Duval SE.** How long should patients with psychotic depression stay on the antipsychotic medication? *J Clin Psychiatry* 2003;64:390-396.