

항우울제와 자살*

이 병 철** · 함 병 주**†

Antidepressant and Suicide*

Boung-Chul Lee, MD,** Byung-Joo Ham, MD**†

ABSTRACT

Depression is a frequent cause of suicide. Although there have been reports that SSRIs might increase suicidal ideations and behaviors, most studies found antidepressants are effective treatments of suicidal ideations and behaviors. Antidepressants have also been shown to have prophylactic effects in preventing suicidal behaviors. Most double-blind studies do not suggest a causal relationship between antidepressant and the increased suicidality. Our review results suggest that the undertreatments of depression are more significant problems with the use of antidepressants in suicidal patients.

KEY WORDS : Depression · Antidepressant · Suicide.

서론

2005년 통계청 발표¹⁾에 의하면 의하면 우리 나라의 자살사망자는 일일 평균 33명에 이르고 있다. 10만명당 사망률은 26.1명으로 사망원인 중 암, 뇌혈관 질환, 심장 질환에 이어서 4번째로 높은 비중을 차지하고 있으며 이는 OECD국가 중 가장 높은 수치이다. 우리나라는 인구 10만명당 자살률은 지난 20년간 연평균 5%로 증

가해 1995년의 11.8명에 비해 2.2배 증가했으며 이러한 증가속도 또한 OECD국가 중 1위이다. 특히 20대, 30대에서는 사망 원인 1위를 차지하고 있다. 이러한 증가는 다른 나라들과 대비되는 것으로 미국의 경우 1990년부터 99년까지 꾸준한 감소를 보이며 14% 정도가 줄었다.²⁾

자살은 여러 가지 생물학적, 심리적, 사회적 원인들로 인해 발생하는 행동 양상이다. 그 위험인자로 가장 잘 알려진 것이 과거 자살 시도, 그리고 정신과 질환의 유무이다.³⁻⁵⁾ 사후 조사에 의하면 자살사망자의 90%에서 정신과 I축 진단에 해당하는 정신질환을 하나이상 가지고 있으며 이중 가장 흔한 진단(59~87%)이 주요우울 장애이다.³⁾⁴⁾⁶⁾ 입원치료가 필요한 정도의 심한 우울증 환자에서 많게는 15%까지 자살을 시행한다.⁷⁾ 이러한 우울장애에서 자살은 안정(euthymia) 상태에서는 잘 일어나지 않는다.⁸⁻¹⁰⁾ 두번째로 흔한 요인으로는 알코

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

**한림대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea

†교신저자 : 함병주, 150-719 서울 영등포구 영등포동 94-200 전화) (02) 2639-5460, 전송) (02) 2677-9095 E-mail) hambj@chol.com

을 의존이 있다. 자살시도 당시 자살자의 50% 정도가 술에 취한 상태이고 18% 정도의 알코올 중독자가 자살로 사망한다. 이러한 우울장애와 알코올 의존장애를 동시에 갖는 비율은 자살 시도 환자의 70~80%에 달한다.

한편 자살 사망률은 봄과 초여름에 높고 겨울에는 낮은 양상을 나타낸다.¹¹⁾ 이러한 계절에 따른 자살 사망률의 차이는 계절변화와 관계된 우울증과 관련된 것으로 판단되고 있다. 또한 계절에 따른 자살 사망률의 변화도 항우울제의 사용이 증가되면서 사라지는 것이 관찰됐다.¹²⁾ 하지만 자살률이 계속 증가하고 있는 우리나라에서는 2002년 자살사망률의 계절성이 1990년과 비교해 크게 다르지 않은 경향을 보이고 있다.¹³⁾

본 연구는 계속적인 논란이 있는 항우울제 사용으로 인한 자살 위험에 대해 조사해보고 임상의로써 항우울제 처방시 고려할 점에 대해서 알아보고자 하였다.

검색식과 선별기준

Medline(1990~2006)을 이용하였으며 검색단어는 “antidepressant”와 “suicide”의 조합으로 하였다. 이후 “ecological study”, “meta-analysis”, “randomized case controlled study”, “child”, “adolescent”, “SSRI” 등으로 제한하여 검색하였다. 지난 10년간의 논문들을 주로 선택하였으나 자주 인용되는 이전 논문들도 참고하였다. 이러한 선택과정에서 중요하다고 생각되는 부가적인 논문들을 참고하였으며 몇몇 종설들도 참고되었다.

생태연구(Ecological study)

선진국의 경우 자살로 인한 사망은 위험인자인 우울장애에 대한 치료가 활발히 이루어지면서 지속적으로 줄어들고 있다. 우울장애에 대해 특별한 치료방법이 없던 1900~1939년과 ECT가 주로 이용되던 1940~1959년, 그리고 항우울제가 주로 쓰이는 1960~1992년까지 각각 환자 1,000명당 자살률이 각각 6.3, 5.7, 3.3으로 감소되고 있다.¹⁴⁾

1950년대에 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA)가 1980년대에 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, 이하 SSRI)가 사용되기 시작하면서 우울증의 약물치료가 본격화 되었다. 스웨덴에서 시행된 연구에 의하면 스웨덴에 SSRI가 도입된 1990년부터 2000년까지 스웨덴에서는 5배의 항우울제 사용 증가가 있었으며 동반해 31%의 자살률 감소가 있었다(표 1).¹⁵⁾

자살률이 높았던 덴마크, 헝가리, 독일, 오스트리아, 에스토니아, 스위스, 스웨덴, 슬로베니아 등에서는 1980년대에서 2000년대를 거치면서 자살률이 24~57%로 급격히 감소하였으며, 이 시기의 항우울제의 사용은 6~8배 정도 증가된 양상을 보였다. 하지만 자살률이 낮았던(10만명당 10명 미만) 호주, 아일랜드, 아이슬란드, 이탈리아 등지에서는 항우울제의 사용의 증가가 자살률의 감소로 이어지지는 않았다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 하지만 아일랜드 연

Table 1. Ecological studies of antidepressants and suicide

Author	Nation	Years	Result
Isacsson et al(2005) ¹⁵⁾	Sweden	90-00	Five times increase in antidepressant usage lowers suicide rate 31%
Isacsson et al(2000) ¹⁶⁾	Denmark	90-96	Negative correlation between antidepressants usage and suicide rate (r=-0.94, p<0.01)
Isacsson et al(2000) ¹⁶⁾	Norway	90-96	Negative correlation between antidepressants usage and suicide rate (r=-0.87, p<0.05)
Isacsson et al(2000) ¹⁶⁾	Finland	90-96	Negative correlation between antidepressants usage and suicide rate (r=-1.00, p<0.01)
Kelly et al(2003) ¹⁹⁾	Ireland	89-99	Inverse association between antidepressants usage and suicide rate (t=-2.90, p=0.02)
Rihmer et al(2001) ²³⁾	Hungary	84-98	Five times increase in antidepressant usage lowers suicide rate 30%
Grunebaum et al(2004) ²⁰⁾	U.S.A.	85-99	Four times increase in antidepressant usage lowers suicide rate 13.5%
Lodhi et al(2004) ⁶³⁾	England	85-96	Negative correlation between antidepressants usage and suicide rate

구에서 항우울제 사용의 증가는 30대 이상의 자살률 감소와 유의한 관련을 보였다.¹⁹⁾ Grunebaum 등²⁰⁾에 의하면 1985년에서 1999년까지 미국에서 자살률은 인구 10만명 당 12.4명에서 10.7명으로 13.5%의 감소를 가져왔는데 이 기간의 항우울제 사용량은 4배가 늘었다. 특히 여성에서는 남성보다 두드러진 자살률의 감소(22.5% 대 12.8%)를 가져왔는데 여기서도 여성들은 남성보다 항우울제 처방이 2배 많았다.

1980년부터 2000년까지 27개국의 자료를 모아 분석한 결과 자살과 관련된 다른 요인들(실직, 경제수준, 성별, 연령, 이혼)의 영향을 조절한 결과 1인당 SSRI 사용이 1정씩 늘어날 때 마다 2.5%의 자살률 감소를 가져오는 것이 밝혀졌다.²¹⁾ 또한 SSRI 사용의 증가율이 높은 나라에서 자살률 감소도 빠른 것으로 조사됐다.²¹⁾ 자살률의 감소는 다른 사회인구학적 변화에 의한 영향으로 생각될 수도 있는데, 실직이나 이혼 등의 문제는 이전부터 자살과 관련이 있다고 보고되었었다.²²⁾ 하지만 이러한 사회인구학적 요인의 변화에 반하는 결과도 있었다. 헝가리에서 시행된 연구에 의하면 1990년에서 1998년까지 헝가리에서 인구 10만명당 자살사망률은 39.9명에서 32.1명으로 감소되었는데 비슷한 시기에 실직률은 6배가 늘었으며 알코올 의존의 비율은 25%, 이혼의 비율은 21%가 늘었다. 반면에 정신과 외래와 항우울제의 사용은 급격히 늘었으며 스웨덴 연구와 비슷하게 1984년부터 98년까지 5배의 항우울제사용 증가는 30%의 자살사망률 감소를 가져왔다.²³⁾

이러한 생태학적 연구들은 발생률이 높지 않은 자살을 많은 사람을 대상으로 관찰해 약물사용과의 관계를 밝혀냄으로서 의미 있는 결과라고 생각되나 교란변수에 대한 조절이 불가하여 한계점으로 지적되고 있다.²⁴⁾

적극적이고 적절한 우울증 치료가 자살사망률을 낮출 수 있을 것이라는 생각은 전 세계 임상가들의 공통적인 생각이며 실제로 서구유럽에서는 우울증의 빠른 발견과 치료로 자살사망률을 낮추고 있다. 실제로 스웨덴의 Gotland에서 시행된 1차 진료의를 대상으로 한 우울장애의 진단과 치료에 대한 교육은 자살율의 유의한 감소를 가져왔다.²⁵⁾²⁶⁾

또한 우울증으로 인한 입원과 병가의 감소 그리고 불필요한 항정신병약물과 벤조다이아제핀의 사용량 감소도 두드러졌다. 스웨덴에서 시행한 역학 연구²⁷⁾에 의하면 치료받지 않은 우울장애 환자에서 치료받은 우울환

자에 비해 두 배 정도의 자살 위험도를 보였으며, 이 연구에서의 치료군에는 부적절한 치료와 비순응 환자들을 포함되었던 것으로 실제로는 그 차이가 더 클 것으로 생각된다.

메타 분석(Meta-analysis)

최근 항우울제 사용이 늘어나면서 새로운 논쟁이 발생하게 되는데 그것은 항우울제 복용직후 자살을 시도하는 환자들이 늘었다는 보고들이었다. 40년 전 TCA 사용 후 회복기 시점에서 자살의 위험성이 높아진다는 기록²⁸⁾도 있었으며, 1990년 Teicher가 fluoxetine을 투여한 6명의 우울증 환자에서 심한 자살사고가 발생됨을 증례보고 하였다.²⁹⁾ 이후 이를 확인하기 위한 다수의 무작위 대조시험(randomized controlled study, 이하 RCT)가 시행되었다.³⁰⁾³¹⁾ 이러한 연구에서는 그 방법의 과학성은 보장되었으나 관찰대상이 작고 관찰기간이 짧은 점으로 인해 한계가 있었다.²⁴⁾

Beasley 등³²⁾이 1991년 fluoxetine 복용군 1,765명을 성인 TCA 복용군 731명과 placebo복용군 569명을 대상으로 시행한 무작위 대조시험에 대한 메타분석에서 심각한 자살사고 발생은 fluoxetine에서 1.7%로 TCA 3.6%에서의 placebo 2.6% 보다 적었고 일반적인 자살사고도 환자의 72%에서 감소되어 placebo 군에서의 55% 감소보다 더 두드러졌다. 1985년에서 2000년까지 시행된 FDA 임상시험연구를 종합한 연구에서는 우울증 환자의 연간 자살률은 SSRI군에서 0.58%, 다른 항우울제에서 0.76%, 그리고 위약 군에서 0.45%로 서로 유의한 차이를 보이지 않았다.³³⁾ 이외의 몇몇 메타분석 연구에서 연간 자살률은 항우울제 군에서 0.6~0.9%, 위약군에서 0.3~0.5%이다.⁸⁾³⁴⁾³⁵⁾

현재까지의 연구에서 실제 자살의 빈도는 차이를 보이지 않으나 자살시도의 비율이 높은 이유로는 실제 연구에서는 자살시도나 자살사고 등이 평가항목을 사용되는 경우가 많다는 것으로 기인된 것이라 볼 수 있다. Kahn의 메타연구³⁴⁾에서 45개의 위약 대조군시험에서 20,000명의 우울장애 환자를 대상으로 조사한 결과, 자살 시도나 사망에서 약물군과 대조군의 유의한 차이가 없었다. 또한 네덜란드에서 77개의 단기 연구를 분석한 결과 12,246명의 환자에서 자살시도나 자살사망률은 각각 0.4%와 0.1%로 역시 유의한 차이가 없었다.³⁶⁾

가장 최근에 702 RCT를 누적메타분석한 Fergusson 등의 자료에 따르면 SSRI군에서 위약군보다 유의하게 높은 자살시도가 관찰되었다(표 2).³¹⁾ (OR : 2.28) 하지만 사망위험이 높은 심각한 자살시도의 경우 유의한 차이를 나타내지는 않았다.³¹⁾

자살시도나 자살사고가 자살사망을 예측할 수 있는지에 대해서는 아직 논란이 있다. 미국에서의 조사³⁷⁾에 의하면 1900~1992와 2001~2003사이 자살사망은 10만명 당 14.8명에서 13.9명으로 6% 감소했다. 하지만 자살사고는 2.8%에서 3.3%로 자살 계획은 0.7%에서 1.0%로 증가했고 자살시도도 0.4%에서 0.6%로 증가했다. 여기에는 적극적인 치료개입이 영향을 미쳤다고 생각되며 실제 자살시도를 시행한 사람들의 치료율은 49.6%에서 79.0%로 늘어났다.

이렇게 자살사고, 자살시도가 과연 자살 사망의 위험을 측정하는 지표로 사용될 수 있는가 하는 것이 RCT 연구의 문제점이고 이런 점에서 생태학적 연구와의 불일치가 고려되고 있다.

지난 30년간 시행된 위약 대조 항우울제 임상 시험의 경우를 종합해 보면 위약에 대한 반응률이 30~50%, 항우울제에 대한 반응률이 45~70%으로 위약과 항우울제에 대한 반응률의 차이는 18~25%에 이르고 있다. 항우울제 복용환자들에서 위약보다 2배의 자살행위(대부분 치명적이지 않은)을 보인다는 보고들이 있다.⁸⁾³³⁻³⁵⁾³⁸⁾ 항우울제 복용 중에 발생하는 자살은 “활성 증후군(activation syndrome)”으로 명명되는 기분의 호전 이전에 발생하는 활동성 증가 시 나타난다.³⁹⁾ 대개 항우울제연구에서 심각한 자살 위험 환자들은 배제되기 때문에 RCT

Table 2. Meta-analysis of antidepressants and suicide rate

Author	Patients	Suicide rate
Beasley et al (1991) ³²⁾	Fluoxetine : 1765	Fluoxetine : 1.7%
	TCA : 731	TCA : 3.6%
	Placebo : 569	Placebo : 2.6%
Khan et al (2000) ³⁴⁾	AD : 3206	AD : 0.84%
	Placebo : 556	Placebo : 0.36%
Storosum et al (2001) ³⁴⁾	Short term	Short term
	AD : 12,246	AD : 0.1%
	Placebo : 4,302	Placebo : 0.1%
	Long term	Long term
Khan et al (2003) ³³⁾	AD : 1,949	AD : 0.2%
	Placebo : 604	Placebo : 0.0%
	SSRI : 26,109	SSRI : 0.58%
	Other AD : 17,273	Other AD : 0.76%
	Placebo : 4,895	Placebo : 0.45%

TCA : tricyclic antidepressants, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitors, AD : antidepressants

Table 3. Relation between antidepressant treatment and child adolescent suicide

Author	Method	Results
Whittington et al (2004) ³⁸⁾	Meta-analysis of 5 RCT	Risk benefit ratio
		Favorable : Fluoxetine
		Equal or weak positive : Paroxetine Sertraline
		Unfavorable : Citalopram Venlafaxine
Hammad et al (2006) ⁴²⁾	Meta-analysis of 23 placebo controlled study (4,582 patients)	Overall risk ratio for suicidality in AD 1.95 (95%CI= 1.28-2.98)
Simon et al (2006) ⁴¹⁾	Comparative study (5,107 AD episode)	Suicide attempt Adult : 78/10,000 (95%CI=58-98) Children and Adolescent : 314/10,000 (95%CI=160-468)
Olfson et al (2006) ⁶⁴⁾	Matched case controlled study	AD significantly associated with suicide attempts (OR, 1.52 ; 95% CI, 1.12-2.07) and suicide deaths (OR, 15.62 ; 95% CI, 1.65-infinity)

RCT : randomized controlled trial, AD : antidepressants, OR : odd ratio, CI : confidence interval

가 자살에 대해 실제의 임상가들이 경험하는 것과 일치하기는 어렵다.³³⁾

소아 청소년에서 항우울제의 사용

1991년 항우울제의 사용이 소아환자들에서 자살률을 증가시킨다는 임상 관찰 보고가 있었다.⁴⁰⁾ 최근에는 소아들에서 항우울제와 자살의 관계가 관심이 대두되고 있는데 소아 외래환자 연구에서 항우울제 복용군의 3.2%가 자살양상을 보여 위약의 1.7%보다 높게 나왔지만 실제 자살 사망자는 없었다.³⁸⁾³⁹⁾ 다른 연구에서도 소아 청소년 환자들에서는 항우울제 사용후 자살 시도가 증가된 경향으로 보였다(표 3).⁴¹⁾

미국식품의약국(Food and Drug Administration)에서는 소아청소년에서 항우울제의 사용이 자살과 관련이 있다고 발표했다. 2006년 Hammad가 시행한 메타분석에서도 항우울제 사용이 젊은층에서 자살위험을 어느정도 증가시킨다고 발표하였다.⁴²⁾ 이 보고에 따르면 20개의 자료를 분석한 결과 8개 연구에서 상대 위험도(risk ratio, 이하 RR)가 1.95 이었고 전체적으로는 자살사고에서 1.74, 자살 행동에서 1.90의 RR 을 보였다. SSRI를 사용한 우울장애의 경우에는 1.66의 RR가 나왔다. 전반적인 상대 차이(relative difference)는 자살시도와 사고에서 0.01, 유사 자살시도와 사고에서 0.02로 환자 100명중 1~3명에서 우울증 자체로 인한 자살위험을 넘어서는 자살 위험성을 보였다.

한편, 1993년부터 98년까지 자살한 18세 이하 66명 청소년들의 사후연구에서도 2명에서 imipramine이 2명에서 fluoxetine이 검출되어 항우울제의 사용이 자살률을 높인다는 사실은 확인하지 못하였다.⁴³⁾

소아 청소년에서 항우울제 사용의 위험성을 지적하는 RCT 연구들은 성인대상의 연구에서와 마찬가지로 짧은 관찰기간(4~16주), 연구 방법상 심한 우울증이나 심한 자살사고 환자들이 배제되는 점, 약물의 지속복용 여부에 대한 확인의 어려움 등으로 일반화하기 어려운 부분이 있었다. 또한 연구에서 낮은 자살사망률로 인해 실제 자살 사망자가 아닌 자살시도나 자살사고를 평가한다는 점도 한계이다. 일반적으로 성인에서보다 소아청소년의 연구에서 항우울제 사용에 대한 자살 위험성이 더 나타나는데 여기에는 소아 관련 연구로서의 특성이 반영된다.

소아들의 경우 항우울증의 사용으로 불안수준이 감소하고 자기표현자해도 증가하게 된다. 결국 이러한 증세 호전의 일면으로 자살사고에 대한 호소들이 더 늘어나게 되는 점들이 있고, 항우울제 군에서 발생하는 다른 부작용으로 인해 부모의 관심이 집중되면서 자살에 대한 면들도 면밀히 관찰되는 점 등이 고려되어야할 부분이다. 더욱이 미국에서 조사한 바에 따르면 15~19세 남자 청소년들의 자살률이 1992년 10만명당 17.6명에서 2002년 12.2명으로 줄었다. 또한 이러한 감소가 항우울제 사용의 증가와 관련된다는 보고도 있다.⁴⁴⁾

논 의

항우울제의 사용과 자살유발 가능성에 대한 논란은 끊이지 않고 있고, 이에 관한 연구가 계속 진행 중에 있지만 연구 기법에 따라 몇가지 고려되어야 할 사항이 있다. 우선 RCT에 관한 것인데 그 과학적 방법에도 불구하고 항우울제 사용과 자살유발가능성에 대해서는 연구 방법이 많은 문제를 가지고 있다. 중요한 것으로 실제 자살 위험성이 가장 높은 군이 연구 대상에서 제외된다는 사실이다. 연구시작 시점에 명백히 자살 위험성이 높은 사람에게 위약을 주는 것 자체가 윤리적으로 문제가 있고, 또한 자살의 위험 요인의 하나인 심각한 신체 질병의 상태⁴⁵⁾도 대상에서 제외되기 때문이다. 결국 연구 자체가 경도나 중등도의 자살 위험성을 가진 환자들을 대상으로 한다는 점이 치우침(bias)을 가져올 수 있다.

또 다른 하나는 항우울제의 처방 대상의 진단에 관한 문제이다. 대개의 항우울제 연구에서 I축 진단의 I형 양극성 장애를 제외하게 된다. 하지만 실제로 30%의 양극성장애 환자에서 초발 양상이 우울증이어서 연구에 포함되게 되면 항우울제 사용으로 인한 자살의 위험성을 높이게 되고 발생빈도가 적은 자살의 경우 그러한 몇몇 사례들이 결과의 해석에 크게 영향을 줄 수 있기 때문이다. 실제로 항우울제인 maprotiline과 위약의 차이를 본 Rouillon의 연구에 의하면 I형 양극성 장애 환자만 배제된 상태에서 약물 복용환자의 자살 삽화의 비를 보면 각각 1.8% 대 0.3%로 위약 군에서 현저히 낮게 나온 것을 확인할 수 있다.⁸⁾

즉 항우울제의 RCT연구에 포함되게 되는 역치하 경조증(subthreshold hypomania), 양극성 스펙트럼 우

울증(bipolar spectrum depressive), 초초성 우울증(agitated depression)이 문제이다.⁴⁶⁾ Akiskal은 TCA나 단가아민억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)로 치료받는 외래 우울장애 환자들에서 불응성 초조 상태, 공황, 자살 경향성 등을 관찰하였으며 이러한 상태에는 리튬이나 항정신병약물이 효과적이라고 보고하였다.⁴⁷⁾ 또한 다른 연구에서도 이중 우울증(double depression)을 갖는 환자를 fluoxetine으로 치료한 경우에도 불안정한 기분이나 자살경향이 나타났다.⁴⁸⁾ 이러한 환자는 주로 양극성 장애의 가족력이 있었고 리튬에 반응했다. Akiskal은 항우울제 치료 후에 자살경향을 보이는 4%의 환자들을 조발 양극성 장애 환자로 생각했다.⁴⁹⁾ 이러한 양극성 경향 환자들의 배제와 이들을 치료할 수 있는 보조 약물들(항조증약물, 항불안약물, 항정신병약물)의 사용이 제한되는 RCT의 상황에서 자살률의 증가는 실제 임상에서와는 다른 자살 위험도를 보여주는 것이라고 판단된다.⁵⁰⁾

소아에서의 우울장애 양상은 성인과는 다르게 나타나는데, 한 연구에서는 SSRI를 복용하는 우울장애나 강박장애 소아에서 약물복용 이후 7%가 조증증세를 보이고 10%가 정신병적증세를 보였다.⁵¹⁾ 다른 연구에서는 양극성 장애의 청소년의 58%가 항우울제나 자극제(stimulant) 약물로 인한 조증 증세를 보였고 4~9%의 환아에서 공격성, 자해행동, 타해사고 등의 증세들도 관찰되었다.⁵²⁾ 또한 한 연구에서는 주요우울장애로 진단된 청소년에서 혼합 상태(mixed state)가 70%로 성인에 비해 높은 비율로 존재했다.⁵³⁾ 결국 우울장애 환자 중에서 불안정(labile)하고 초조 상태 혹은 혼합 상태에 있는 환자들의 경우 항우울제 단독처방으로 인한 위험성이 간과되어서는 안된다. 이러한 양극성 장애의 경향이 자살률에 영향을 미칠 것으로 생각되며 실제로 양극성 경향이 확인되지 않은 환자군에서 확인된 환자군에 비해 과거 자살 시도의 빈도가 3배정도 높다고 확인됐다.⁵⁴⁾

우울증의 기전에는 뇌내 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 결핍이 있지만 조증 상태에서는 노르에피네프린, 도파민의 과활성과 관련이 있다.⁵⁵⁾⁵⁶⁾ 이러한 양상에 대한 연구에서 항우울제 중에 노르에피네프린의 재흡수를 차단하는 기능이 큰 maprotiline, venlafaxine, TCA 등에서 SSRI나 다른 위약에 비해 자살 경향이 높다.⁸⁾³³⁾³⁸⁾ 보고가 있었고, Isacson의 연구에서도 자살률의 위험도는 상대적으로 SSRI에서 낮고 TCA에서는 평균이며

venlafaxin, mirtazapine에서는 높았다.⁵⁷⁾ 하지만 다른 연구들에서는 자살률에 대한 약물간의 차이는 없는 것으로 나왔다.³¹⁾⁵⁸⁾

이러한 자살위험성은 치료초기에 주로 발생하는데 정신운동지연의 호전이나 환자의 에너지, 동기의 호전이 기분의 호전보다 상대적으로 일찍 나타나기 때문이라고 생각하고 있다.⁵⁹⁾ 또한 항우울제로 인한 좌불안석증(akathisia)도 자살의 위험을 높이며⁶⁰⁾ 환자의 유전형에 따른 항우울제의 대사속도 차이도 영향을 미치는 것으로 생각된다.⁶¹⁾ 실제 노인을 대상으로 한 연구에서 SSRI의 사용지후 30일 동안의 자살사망률이 다른 항우울제의 사용에 비해 5배 높았다.⁶²⁾ 따라서 노인 환자에서는 우울증 치료 초기에 자살위험성에 대한 면밀한 평가와 주의관찰이 필요하다 하겠다.

결 론

항우울제에 대한 연구에서 자살의 위험에 대한 보고들은 서로 상반되게 나타나고 있다. 메타분석 결과 항우울제의 사용으로 인한 자살사망률은 그 빈도가 작아 분명히 알기 어려우나 자살 사고는 증가시키는 것으로 보인다. 하지만 여기에는 연구 설계상의 여러 문제점들이 앞에서 언급된 것과 같이 고려되어야 함으로 연구결과를 그대로 받아들이기는 어렵다. 생태연구에서는 항우울제 사용과 우울장애에 대한 치료가 늘어나면서 자살률은 감소하고 있으며 이러한 관찰은 여러나라에서 일관되게 나타나고 있다. 따라서 자살의 원인이 되는 우울증에 대한 적극적인 치료는 자살률 감소에 필수적인 것으로 생각된다. 물론 여기에는 정확한 진단과 함께 적극적인 항우울제의 사용도 중요하다. 다만 소아에서는 항우울제의 사용이후 자살시도나 자살사고의 위험이 높아지는 경향을 보임으로 치료 초기에 보다 주의깊은 관찰이 필요하다.

중심 단어 : 우울 장애 · 항우울제 · 자살.

참고문헌

1. Korea National Statistical Office. Cause of death statistics in Korea 2005. Available from URL: <http://www.nso.go.kr>.
2. Goldsmith S. Risk factors for suicide. Washington DC,

- National academy press:2001.
3. Cheng AT. Mental illness and suicide. A case-control study in east Taiwan. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:594-603.
 4. Henriksson MM, Aro HM, Marttunen MJ, Heikkinen ME, Isometsa ET, Kuoppasalmi KI, et al. Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am J Psychiatry* 1993;150:935-940.
 5. Rihmer Z. Strategies of suicide prevention: focus on health care. *J Affect Disord* 1996;39:83-91.
 6. Cheng AT, Chen TH, Chen CC, Jenkins R. Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide. Case-control psychological autopsy study. *Br J Psychiatry* 2000; 177:360-365.
 7. Maris RW. Suicide. *Lancet* 2002;360:319-326.
 8. Rouillon F, Serrurier D, Miller HD, Gerard MJ. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J Clin Psychiatry* 1991;52:423-431.
 9. Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Lonnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry* 1994;151:1020-1024.
 10. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G, Silveti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:405-414.
 11. Partonen T, Haukka J, Nevanlinna H, Lonnqvist J. Analysis of the seasonal pattern in suicide. *J Affect Disord* 2004;81:133-139.
 12. Ajdacic-Gross V, Bopp M, Sansossio R, Lauber C, Gostynski M, Eich D, et al. Diversity and change in suicide seasonality over 125 years. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:967-972.
 13. Korea Association for Suicide Prevention. 2005:5. cited from Ministry of Health and Welfare. 2005 Ministry of Health and Welfare Suicide Prevention Plan.
 14. O'Leary D, Paykel E, Todd C, Vardulaki K. Suicide in primary affective disorders revisited: a systematic review by treatment era. *J Clin Psychiatry* 2001;62:804-811.
 15. Isacson G, Rich CL. Antidepressant drug use and suicide prevention. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:153-162.
 16. Isacson G. Suicide prevention-a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:113-117.
 17. Rihmer Z. Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates? A brief review. *Eur Psychiatry* 2001;16:406-409.
 18. Rihmer Z. Decreasing national suicide rates-fact or fiction? *World J Biol Psychiatry* 2004;5:55-56.
 19. Kelly CB, Ansari T, Rafferty T, Stevenson M. Antidepressant prescribing and suicide rate in Northern Ireland. *Eur Psychiatry* 2003;18:325-328.
 20. Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, Oquendo MA, Mann JJ. Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1456-1462.
 21. Ludwig J, Marcotte DE. Anti-depressants, suicide, and drug regulation. *J Policy Anal Manage* 2005;24:249-272.
 22. Aihara H, Iki M. Effects of socioeconomic factors on suicide from 1980 through 1999 in Osaka Prefecture, Japan. *J Epidemiol* 2002;12:439-449.
 23. Rihmer Z, Appleby L, Rihmer A, Belso N. Decreasing suicide in Hungary. *Br J Psychiatry* 2000;177:84.
 24. Hall WD. How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? *Lancet* 2006;367:1959-1962.
 25. Rutz W, von Knorring L, Walinder J. Frequency of suicide on Gotland after systematic postgraduate education of general practitioners. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:151-154.
 26. Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H. Depression and suicide on Gotland. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners. *J Affect Disord* 1995;35:147-152.
 27. Isacson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 1996;41:1-8.
 28. Mayer-Gross W, Slater E, Roth M. *Clinical psychiatry*. London, Bailliere, Tindall, and Cassell;1960.
 29. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:207-210.
 30. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *Bmj* 2005;330:385.
 31. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj* 2005; 330:396.
 32. Beasley CM, Jr., Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH, Jr., Heiligenstein JH, et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Bmj* 1991;303:685-692.
 33. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160:790-792.
 34. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:311-317.
 35. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:113-118.
 36. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-1275.

37. Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang PS. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *Jama* 2005;293:2487-2495.
38. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-1345.
39. Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2004;65:742-749.
40. King RA, Riddle MA, Chappell PB, Hardin MT, Anderson GM, Lombroso P, et al. Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:179-186.
41. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:41-47.
42. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-339.
43. Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry* 2004;65:915-918.
44. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:978-982.
45. Ikeda RM, Kresnow MJ, Mery JA, Powell KE, Simon TR, Potter LB, et al. Medical conditions and nearly lethal suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav* 2001;32:60-67.
46. Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants treat (en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006;94:3-13.
47. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
48. Haykal RF, Akiskal HS. The long-term outcome of dysthymia in private practice: clinical features, temperament, and the art of management. *J Clin Psychiatry* 1999;60:508-518.
49. Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:754-763.
50. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005;85:245-258.
51. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg L, Mick E, et al. A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:143-152.
52. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glowsky IP, Austin NB. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review. *J Affect Disord* 2004;82:149-158.
53. Dilsaver SC, Akiskal HS. High rate of unrecognized bipolar mixed states among destitute Hispanic adolescents referred for "major depressive disorder". *J Affect Disord* 2005;84:179-186.
54. Shi L, Thiebaud P, McCombs JS. The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program. *J Affect Disord* 2004;82:373-383.
55. Kujawa MJ, Nemeroff CB. The biology of bipolar disorder. *Bipolar disorders-100 years after Manic-Depressive Insanity*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers; 2000.
56. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press;1990.
57. Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:286-290.
58. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Jama* 2004;292:338-343.
59. Nutt DJ. Death and dependence: current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2003;17:355-364.
60. Lipinski JF, Jr., Mallya G, Zimmerman P, Pope HG, Jr. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry* 1989;50:339-342.
61. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit* 2003;25:738-742.
62. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006;163:813-821.
63. Lodhi LM, Shah A. Psychotropic prescriptions and elderly suicide rates. *Med Sci Law* 2004;44:236-244.
64. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:865-872.