

정신신체 질환에서 항우울제*

서 정 석** · 문 석 우**†

Antidepressants in the Psychosomatic Disorders*

Jeong-Seok Seo, M.D., Ph.D.,** Seok-Woo Moon, M.D.**†

국문초록

항우울제는 정신과 의사 뿐만 아니라 많은 비정신과 의사들에 의해 사용되어지는 정신과 약물이다. 특히 기질적 원인이 뚜렷한 신체질환과 관련된 우울증과 통증에 대하여 오래전부터 삼환계 항우울제가 사용되어 그 효과가 입증되어 왔으며 최근 새롭게 사용되는 세로토닌 관련 항우울제의 효과가 보고되면서 사용의 폭이 더욱 넓어지고 있다. 여기에서는 신체질환에 대한 우울증의 영향과 항우울제 치료, 통증에 대한 항우울제의 진통 효과와 몇 가지 정신신체질환에 대한 항우울제 사용에 대하여 지금까지의 연구 문헌을 검토 및 정리하였다. 우울증이 정신신체질환의 치료 결과에 미치는 영향에 대해서는 아직도 논란중이지만 기존의 신체질환 치료와 함께 적절한 항우울제의 병합 또는 보조적 사용으로 긍정적인 치료 결과와 환자의 삶의 질을 향상시키는 것으로 생각된다.

중심 단어 : 신체질환 · 우울증 · 항우울제 · 통증.

서 론

1950년대 후반 삼환계 항우울제(TCA)가 개발되어 사용된 이후부터 우울증은 물론이고 기질적 원인이 뚜렷한 신체질환과 정신신체질환, 통증에 대하여 그 효과가 입증되어 왔다. 또한 최근의 우울증에 대한 관심을 반영하듯 새로운 항우울제 개발이 가속화되면서 선택의 폭이 넓어지게 되었다. 이로 인하여 요즘 항우울제는 정신과 의사 뿐만 아니라 많은 비정신과 의사들에 의해 사용되어지는 정신과 약물이 되었다. 그러나 다양한 정신신체질환에 대한 항우울제의 효능에도 불구하고 환자의 우울증의 평가, 치료 약물의 선택 등 정신신체질환에 대한 항우울제의 적절한 사용지침이 유용하지 않아서 보다 환자에게 도움이

될 수 있는 치료를 어렵게 할 수 있다. 따라서 저자는 광범위한 정신신체 질환 중에서 자주 정신과 협진이 요구되는 신체질환에 대한 항우울제 치료효과와 통증에 대한 항우울제의 진통 효과 및 몇 가지 정신신체질환에서 사용되는 항우울제의 현황에 대하여 지금까지의 연구 문헌을 검토 및 정리하여 흔하게 사용되고 있음을 소개하고 이로 인하여 다양한 정신신체 질환의 치료와 향후 연구에 활용되기를 바란다.

신체질환에 의한 우울증

우울증과 관련된 신체질환은 대표적으로 암,¹⁾ 심근경색,²⁾ 류마치스성 관절염,³⁾ 천식⁴⁾ 등이 있으며, 대부분의 신체 질환과 우울증 사이에 관련이 있다.

그러나 이러한 신체 질환과 우울증간의 원인적 관계에 대해서 정확한 언급이 어렵다. 예를 들어 천식의 경우 천식과 우울증을 동시에 매개하는 사이토카인의 염증반응을 항우울제가 억제시켜서 진통에 효과를 보이기 때문에⁴⁾ 매개물질간의 직접적인 연관성을 시사하기도 한다. 그러나 신체

*이 논문의 일부는 2006년 11월 24일 한국정신신체의학회 추계 학술대회에서 발표되었음.

**건국대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Konkuk University College of Medicine, Chungju, Korea

†Corresponding author

질환과 별개로 우울장애가 발생한 것인지, 우울증이 신체 질환에 의해 발생한 것인지, 아니면 신체 질환에 대한 반응으로 우울한 감정이 생기는 것인지 구분하기는 쉽지 않다.

그러나 신체질환에 의하여 우울증이 동반된 경우는 그렇지 않은 경우에 비하여 예후가 나쁘고^{5,6)} 기능 회복도 양호하지 않으며⁷⁾ 진단과 치료를 위한 비용도 많이 들고⁸⁾ 치료에 대한 순응도가 낮으며^{9,10)} 따라서 신체질환의 유병율과¹¹⁾ 사망률이 높아진다.^{12,13)} 예를 들어 동반된 우울증을 치료하지 않은 암 환자의 경우 병원 방문 횟수가 늘어나고 비용과 입원 기간이 길어지며 순응도가 낮아지고 삶의 질이 저하 된다.¹⁴⁾ 결론적으로 그 관계가 명확하지 않더라도 우울증이 동반된 경우에 기저질환의 예후와 경과가 양호하지 못하다는 것에 대해서는 대체적으로 동의하는 것으로 보인다.

우울증의 동반이 질병 치료에 부정적인 영향을 미치는데도 불구하고 신체질환에 의한 우울증은 원발성 주요우울장애와 구분이 어렵기 때문에 진단이 어렵고 33%의 환자 중에서 7%만 치료를 받을 정도로 진단이나 치료가 적절히 이루어지기가 어렵다.¹⁵⁾ 이럴 때에는 진료 초기부터 우울증 평가 도구를 이용하는 것이 숨겨진 환자를 찾아내는데 도움이 될 수 있다.

과연 신체질환에 동반된 우울증에 항우울제가 도움이 되는가에 대해 여러 이전 연구에 대한 메타 분석이 시행되었다. 신체 질환과 우울증을 갖고 있는 환자 838명을 대상으로 하는 18개 연구에 대하여 메타분석을 하여 치료 실패율의 odds ratio를 비교한 결과 항우울제가 위약보다 치료 실패율이 더 적었으며(odds ratio=0.39) 신체질환을 갖는 우울증 환자에서 더 효과적이고 내약성이 우수하다는 결론을 내렸다(Fig. 1).¹⁶⁾

1. 암 환자와 정신과 약물 치료

정신과 협진 의뢰 당시 암 환자의 95%가 정신과 질환을 동반하고 있었으며 그중에서 우울증이 44.5%로 가장 높았다. 이렇게 우울증이 높게 동반되는 이유는 암에 의한 과도한 스트레스, 암 통증, 자살사고, 항암요법 자체의 괴로움 등과 관련이 있다.¹⁾

또한 협진 의뢰 당시 이미 절반 이상(55.5%)이 정신과 약물을 복용하고 있었는데 그 중에서 51%가 진정제 계열(minor tranquilizer)이고 26%가 항우울제를 복용하고 있었으며 가장 흔한 처방은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI)와 진정제의 병합요법이었다.¹⁷⁾

2. 암 유발 위험성과 항우울제

항우울제와 암 사이의 관계에 대해서는 아직 일치된 연구결과가 없다. 그러나 항우울제가 암 발생 위험성을 감소시킨다는 증거들을 살펴보면 다음과 같다. 우선 cytokine 관련 가설이다. Tumor necrotic factor(TNF)는 임파구와 단핵구에서 주로 생산되어 순환하거나 세포 표면에 부착하여 크론씨병과 류마치스성 관절염 등의 염증반응을 매개하여 암 발생의 위험요인으로 알려진 일종의 cytokine이다. Bupropion이 암 환자의 증가된 TNF α 를 감소시켜서 염증반응을 감소시켜서 암발생을 감소시킨다는 보고¹⁸⁾도 있지만 항우울제와 insulinlike growth factor(IGF-1) 간에 관련이 없기 때문에 암발생과 무관하다는 주장도 있다. 그러나 항우울제가 유방암이나 전립선암에서 증가되어 있는 IGF를 감소시킨다는 암에 유리하다는 연구결과를 별도로 하더라도 우울증과 IGF가 각기 암의 위험요인이기 때문에 이런 암 환자에게 항우울제 사용을 고려하는 것이 바람직하다.¹⁹⁾ 다음은 prostaglandin(PG) 가설로서 PG가 우울증에서 증가되며 또한 암 발생을 증가시키는 위험요인

8

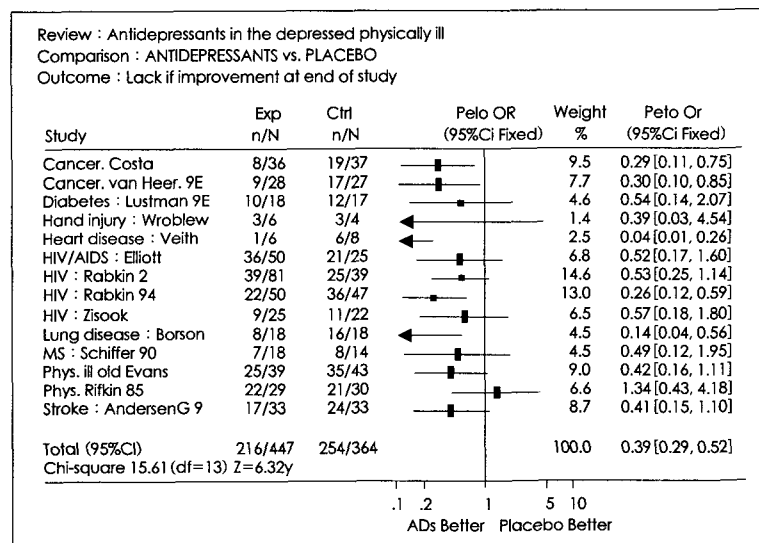


Fig. 1. Meta-analysis of odds ratio for lack of depression improvement at study end.

이며 TCA가 PG를 감소시키기 때문에 긍정적인 영향을 유발할 수 있다. 항암제 복합요법 중의 하나인 MOPP 요법 중에 단가아민 산화효소 억제제(MAOI)인 procarbazine이 포함되어 있다는 것이 항우울제와 암 사이의 관계를 보여주는 좋은 예이다.²⁰⁾ 한편 암을 진단 받기 5년 전부터 SSRI를 복용한 군의 대장-직장암의 발생률이 적었다는 보고는 우울증 자체가 암의 전구증상일 수 있으며 따라서 항우울제가 암을 예방할 수 있다는 가능성을 시사 한다.²¹⁾ 반면에 항우울제가 prolactin 분비를 증가시키고 p450 2D6를 억제하여 유방암을 증가시킨다는 부정적인 보고가 있으며^{22,23)} 항우울제가 암과 관계없다는 보고도 있다.²⁴⁾

암발생과 항우울제 간의 논란에도 불구하고 한편 venlafaxine, mirtazapine, citalopram, paroxetine, sertraline, bupropion, fluoxetine, desipramine 등 현재 많이 사용되고 있는 항우울제가 암 환자의 삶의 질에 대하여 삶의 질을 향상시켰으며 다양한 신체 증상이나 불면 등의 증상에 효과적이었기 때문에²⁵⁾ 항우울제가 암 유발 위험성을 낮출 가능성이 있고 암 환자의 삶의 질을 호전시킬 수 있다면 적절한 항우울제의 사용 고려가 바람직 할 것으로 생각된다.

통 증

통증은 신체 질병을 앓고 있는 거의 대부분의 환자가 호소하는 증상이다. 항우울제는 신경병증 통증(neuropathic pain)에 사용되었는데 이러한 통증에는 암으로 인한 통증뿐만 아니라 외상후 신경 손상, 신경근병증(radculopathy), HIV 감염성 신경병증, 당뇨병성 말초 신경병증, 환상통, 헤르페스후 신경통,²⁶⁾ 삼차 신경통 등의 말초성 통증과 뇌졸중후 중추성 통증, 다발성 경화증에 의한 통증, 척수 손상에 의한 통증 등의 중추성 통증 등이 포함된다(Table 1).

삼환계항우울제(TCA)가 이미 오래전부터 다양한 신체 질환에 사용되어 왔으며 그 중에서도 amitriptyline의 사용이 가장 흔하며 많은 질병에서의 효과가 보고되어 왔다. 암

통증,²⁷⁾ 두통,^{28,29)} 요통,³⁰⁾ 섬유근통,³¹⁾ 헤르페스후 신경통,³²⁾ 환상통,³³⁾ 류마치스성 관절염,³⁴⁾ 당뇨병성 신경증³⁵⁾ 등에서 효과가 보고되면서 항우울제의 적응증을 따로 구분할 필요 없이 지금은 거의 모든 만성 통증에서 사용할 수 있다고 해도 과언이 아닐 정도이다.

과연 항우울제가 여러 신경병적 통증에 효과적인지에 대하여 21개의 항우울제-위약 대조군연구를 대상으로 통증경감의 odds ratio와 NTT(number needed-to-treat)에 대한 10가지 항우울제와 위약 간의 메타 분석을 한 결과 항우울제가 위약보다 유의하게 신경병증 통증에 효과적이었으며 항우울제 중에서 SSRI가 TCA에 비하여 다소 효과적이며 특히 부작용 면에서도 더 우월했음을 보였다.³⁶⁾

그러나 만성 두통에 대한 38개의 항우울제-위약 대조군 연구를 메타 분석한 결과 항우울제가 위약에 비하여 두통에 효과적이었으며 항우울제 중에서도 두통에 대한 TCA 효과는 명확했지만 오히려 SSRI의 효과는 불명확했다고 결론지었다.³⁷⁾ 그리고 세로토닌 재흡수 차단이 TCA의 진통 효과에 어떠한 역할을 하는지에 대한 연구에서 amitriptyline, citalopram, placebo의 3군에서 이중맹검, 3-way crossover 연구를 시행하여 혈액 혈소판 세로토닌 수치를 측정하여 세로토닌 재흡수 차단 정도와 진통효과를 비교한 결과 세로토닌 재흡수 차단은 citalopram이 가장 높았지만 진통 효과는 TCA가 가장 높게 나타나서 항우울제의 진통효과는 세로토닌 보다는 노르에피네프린이 더 중요한 작용을 하는 것으로 해석하여 두통에서는 TCA가 SSRI보다 더 효과적이라고 주장하였다.³⁸⁾

또한 통증 연구에는 통증의 객관적 측정과 대조군 연구에 어려움이 있으며 항우울 효과와 진통 효과를 구분하기 어렵고 또한 prn 처방의 영향을 배제하기 어렵기 때문에 결과 해석에 주의를 해야 한다. 그럼에도 불구하고 TCA 또는 세로토닌성 항우울제 중에서 어느 것이 더 효과적인지는 결론짓기 어렵지만 위약에 비하여 진통 효과가 있다는 비교적 일관된 연구 결과가 보고되고 있다.

1. 진통 기전

항우울제가 갖는 진통 효과의 기전에 대한 가설은 다양하게 주장되고 있다. 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 차단,³⁹⁾ 생아민 재흡수억제제를 통하여 통증의 하행 경로의 억제성 효과 증강,⁴⁰⁾ 기타 가설로 내인성 오피오이드의 효과 증강 그리고 무스카린성 수용체, 히스타민성, α1 아드레날린성 수용체 차단과 Na⁺, Ca²⁺, K⁺ 통로 차단⁴¹⁻⁴³⁾ 등이 있다. 또한 중추신경계에서 만성통증의 감각화에 중요한 long-term potentiation에 관여하는 NMDA 수용체 차단효과도 가능한 기전으로 연구되었다.^{44,45)} 요약하자면 항우울제의 진통 효과는 1) 항우울 효과 자체, 2) 내인성

Table 1. Noncancer neuropathic pain syndrome (quoted from Backonja and Serra, 2004)

Peripheral	Complex regional pain syndrome (type I and II)
	Posttraumatic nerve injury
	Radculopathy
	HIV sensory neuropathy
	Diabetic peripheral neuropathy
	Phantom limb pain
	Postherpetic neuralgia
	Trigeminal neuralgia
	Central
	Multiple sclerosis pain
	Spinal cord injury pain

Table 2. Possible mechanisms of action of antidepressants as analgesics (quoted from Breitbart W, 1998)

1. Antidepressant activity
2. Potentiation of opioid effects
a) Serotonin, catecholamine
b) Pharmacokinetic
c) Anticholinergic
3. Direct analgesic effects
a) Serotonin re-uptake blockage
b) Norepinephrine re-uptake blockage
c) Desensitization of alpha-2, and beta adrenergic receptors
d) Potentiation of alpha-1 adrenergic and serotonin receptor agonists
e) Decreasing sensitivity of adrenergic receptor on injured nerve sprouts
f) Inhibiting paroxysmal neuronal discharge
g) Adenosinergic effects
h) Antihistaminergic effects

오피오이드 작용의 증강효과, 3) 직접적인 진통효과로 나눌 수 있다(Table 2).

2. 각 질환별 항우울제의 진통효과

1) 암 통증

10 진행된 암 환자의 60~90%에서 암 통증을 호소한다.⁴⁶⁾ 물론 암 통증 치료의 근본은 오피오이드 계열의 약물이다. 그러나 WHO⁴⁷⁾의 암 또는 AIDS 환자의 통증관리에 대한 진통제 사용지침에서 1단계 경도의 통증에는 비오피오이드성 진통제, 2단계 경도에서 중증도의 통증에는 오피오이드 계열의 약물, 3단계의 심한 통증에는 오피오이드 약물에 다른 약물을 병합하여 사용하도록 하여 통증이 있다고 해서 초기부터 너무 강력한 진통제 사용을 지양하도록 권고하고 있다. 이때 모든 단계에서 항우울제, 항간질제, 스테로이드 등을 보조적으로 같이 사용할 수 있도록 권장하고 있다.

2) 섬유근통(Fibromyalgia)

이는 대뇌의 세로토닌의 결핍과 뇌척수액의 노르에피네프린과 도파민의 대사산물 감소 등의 소견을 보이는 만성 근골격계의 통증이다. Fluoxetine⁴⁸⁾와 citalopram⁴⁹⁾의 진통 효과입증에 실패하였으며 amitriptyline과 moclobemide는 진통효과는 있었지만 그중 moclobemide는 환자의 수면을 방해하여 전반적으로 효과적이지 않았기에 결국 TCA가 가장 효과가 있는 것으로 보고되었다.⁵⁰⁾

3) 당뇨병성 신경병증

Amitriptyline과 imipramine이 효과적이었으며⁵¹⁾ maprotiline이 SSRI보다 효과적이지만 TCA에 비해서는 효과가 적었다.^{52,53)} 그리고 SSRI인 paroxetine,⁵⁴⁾ citalopram⁵⁵⁾

과 duloxetine⁵⁶⁾도 효과적이었으며 venlafaxine은 용량 의존적으로 효과적이었다.⁵⁷⁾ 그러나 St. John's wort와 fluoxetine⁵⁸⁾은 효과가 없었다. 다양한 연구 결과를 고려하면 단가아민과 관련된 항우울 기전 이외의 다른 기전에 의한 진통효과의 가능성을 시사한다.

4) 요통과 골반통

자료가 많지 않지만 요통에 대하여 maprotiline, 위약, paroxetine순으로 효과적이었으며⁵²⁾ 여성의 골반통에 대한 sertraline의 효과를 입증하지 못하였다. 따라서 요통과 골반통에서는 기분상태의 변화와 관계없이 노르에피네프린을 강화하는 항우울제가 효과적일 것으로 생각된다.⁵⁹⁾

기타 질환에서의 항우울제

1. 천식과 염증성 질환

1965년에 TCA의 한 종류인 doxepine이 기관지확장 역할을 하여 천식에 도움이 된다는 관찰 이래로 천식과 항우울제의 관계에 대한 연구가 진행 되어 왔다. 항우울제가 염증 반응을 매개하는 다양한 cytokine의 기능을 억제시키고, 직접적으로 면역 세포에 작용하며, 시상하부-뇌하수체-부신피질(HPA) 축의 기능을 억제함으로써 그 효과를 보이는 것으로 보인다. 따라서 천식 뿐만 아니라 류마치스성 관절염과 같은 염증성 질환과 아토피 등에도 도움을 기대할 수 있다. 항우울제 중에서는 대부분의 TCA와 SSRI가 효과를 보이는 것으로 보인다.⁴⁾

2. 만성 복통과 과민성대장증후군(IBS)

세로토닌 수용체가 위장관계에 광범위하게 분포하기 때문에 세로토닌성 약물이 더 효과적일 것이라 생각할 수 있다. 그러나 오히려 SSRI에 대한 연구 자료가 충분하지 않았으며 그중에서 paroxetine이 IBS에 효과적이었으며⁶⁰⁾ 반면에 TCA도 기질적 원인을 배제한 IBS에서 amitriptyline 10~25 mg, desipramine 50 mg 정도에서 효과적⁶¹⁾이었다. 이때 약물의 부작용과 함께 '정신과 약물'에 대한 환자의 선입견이 약물 순응도를 감소시킬 수 있음을 주의해야 한다.⁶²⁾

3. 비뇨기과 질환에서의 항우울제

Uropsychiatry라는 단어는 1964년 Engel⁶³⁾이 주장하였을 당시에 주목받지 못했으나 최근 들어 스트레스, 우울 불안과 배뇨장애와의 관계가 연구되면서 다시 관심을 받고 있다.

복합성 요실금 환자의 13%는 우울증을 동반하며 duloxetine이 횡문요도괄약근을 활성화시켜서 방광용적을 증가시키는 효과가 있어 복합성 요실금의 치료약물로 사용

되고 있다.⁶⁴⁾ 과민성 방광(overactive bladder)의 증가된 방광 수축력을 감소시키기에 imipramine,^{65,66)} SSRI⁶⁷⁾가 효과적이며 St. John's wort는 실험 쥐의 방광 수축력을 감소시키는 것으로 보고되었다.⁶⁸⁾ 간질성 방광염(interstitial cystitis)은 감염 없이 주간과 야간의 빈뇨와 방광의 충만감과 관련된 치골상 통증을 동반하는 만성적인 방광 증후군으로 다른 비뇨기과 약물 치료와 함께 amitriptyline^{69,70)}의 효과가 보고되었다. Venlafaxine은 사정시간을 60초에서 178초로 증가시키므로 세로토닌성 항우울제의 부작용을 이용한 조기사정의 치료제 근거를 제시한다.⁷¹⁾

결론

항우울제는 다양한 정신질환 뿐만 아니라 대부분의 신체 질환에서 광범위하게 사용되고 있는 효과적인 약물이다. 신체 질환에 우울증이 동반된 경우 그 기전은 명확하지 않지만 전반적으로 질병의 예후에 부정적인 영향을 미치므로 치료 초기부터 우울증에 대한 정확한 평가와 시기적절한 치료가 필요하다. 항우울제 중에서 통증에 대하여 오랫동안 사용되어 온 TCA와 최근 사용이 증가된 SSRI 모두 위약에 비해 효과적이었으며 질병의 종류에 따라 효능에 있어서 항우울제 종류별로 약간의 차이를 보인다. 그러므로 각 항우울제의 부작용과 용법 및 약물 상호작용에 대해 더욱 주의를 기울여야 한다. 항우울제의 진통 효과와 항우울 효과가 독립적인지 서로 연관이 있는지는 불명확하며 이에 대한 향후 연구가 필요하다.

REFERENCES

- (1) Passik SD, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, Edgerton S, Dugan W. Use of a depression screening tool and a fluoxetine-based algorithm to improve the recognition and treatment of depression in cancer patients: A demonstration project. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:318-327.
- (2) Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:319-324.
- (3) Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1327-1330.
- (4) Krommydas G, Gourgoulianis KI, Karamitsos K, Krapis K, Kotrotsiou E, Molyvdas PA. Therapeutic value of antidepressants in asthma. *Med Hypotheses* 2005;64:938-940.
- (5) Katon W, Sullivan M. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry* 1990;56:3-11.
- (6) Stommel M, Given BA, Given CW. Depression and functional status as predictors of death among cancer patients. *Cancer* 2002;94:2719-2727.
- (7) Wells KB, Rogers W, Burnam MA. Course of depression in patients with hypertension, myocardial infarction or insulin-dependent diabetes. *Am J Psychiatry* 1993;150:632-638.
- (8) Guiry E, Conroy RM, Hickey N, Mulcahy R. Psychological response to an acute coronary event and its effect on subsequent rehabilitation and lifestyle change. *Clin Cardiol* 1987;10:256-260.
- (9) Koenig HG, Shelp F, Goli V, Cohen HJ, Blazer DG. Survival and health care utilization in elderly medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:599-606.
- (10) Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagan N. Quality of life in brain tumor patients: The relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncology* 2002;57:41-49.
- (11) Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1988;11:605-612.
- (12) Frasure-Smith N, Lesperance F, Taljic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
- (13) Faller H, Bulzebruck H, Drings P, Lang H. Coping, distress, and survival among patients with lung cancer. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:756-762.
- (14) Valente SM, Saunders JM. Diagnosis and treatment of major depression among people with cancer. *Cancer Nurs* 1997;20:188-177.
- (15) Dugan W, McDonald M, Passik S, et al. Use of the zung self-rating depression scale in cancer patients: feasibility as a screening tool. *Psychooncology* 1998;7:483-493.
- (16) Gill D, Hatcher S. A systematic review of the treatment of depression with antidepressant drugs in patients who also have a physical illness. *J Psychosom Res* 1999;47:131-143.
- (17) Cullivan R, Crown C, Walsh N. The use of psychotropic medication in patients referred to a psycho-oncology service. *Psychooncology* 1998;7:301-306.
- (18) Kast RE. Anti- and pro-inflammatory considerations in antidepressant use during medical illness: bupropion lowers and mirtazapine increases circulating tumor necrosis factor-alpha levels. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:495-496.
- (19) Moyad MA, Pienta KJ. Mind-body effect: Insulinlike growth factor-1; Clinical depression; and breast, prostate, and other cancer risk-an unmeasured and masked mediator of potential significance? *Urology* 2002;59:4-8.
- (20) Lieb J. Antidepressants, eicosanoids and the prevention and treatment of cancer. A Review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:233-239.
- (21) Xu W, Tamim H, Shapiro S, Stang MR, Collet J-P. Use of antidepressants and risk of colorectal cancer: a nested case-control study. *Lancet Oncol* 2006;7:301-308.
- (22) Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacol* 1997;11:345-348.
- (23) Ingram DM, Nottage EM, Roberts AN. Prolactin and breast cancer risk. *Med J Aust* 1990;153:469-473.
- (24) Haque R, Enger SM, Chen W, Petitti DB. Breast cancer risk in a large cohort of female antidepressant medication users. *Cancer Lett* 2005;221:61-65.

- (25) Torta R, Berra C, Borio R, Binaschi L, Bovero A, Racalbuto SS, Ramonda E, Siri I. New antidepressants in oncological clinical practice: data from a single-blind ITT comparative study on 372 patients. *J Psychosom Res* 2006;60:664.
- (26) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Shorma U, LaMoreaux L, Bockrader H, Garofalo EA, Poole PM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-1283.
- (27) Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999;79:15-20.
- (28) Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:285-290.
- (29) Bendtsen L. Amitriptyline in the treatment of primary headaches. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003;3:165-173.
- (30) Salerno S, Browning R, Jackson J. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:19-24.
- (31) Goldenberg D, Felson D, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:1371-1377.
- (32) Watson C, Evans R, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982;32:671-673.
- (33) Urban BJ, France RD, Steinberger EK, Scott DL, Maltbie AA. Long-term use of narcotic/antidepressant medication in the phantom limb pain. *Pain* 1986;24:191-196.
- (34) Frank R, Kashani J, Parker J, Beck N, Brownlee-Duffeck M, Elliott T, Haut A, Atwood C, Smith E, Kay D. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1632-1638.
- (35) Max M, Culnane M, Schafer S, Gracely R, Walther D, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-596.
- (36) McQuay HJ, Tram M, Nye BA, Carroll D, Wiffenband PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227.
- (37) Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of Chronic Headache with Antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:54-63.
- (38) Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 2004;108:108-114.
- (39) Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467-489.
- (40) Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol* 1983;13:462-465.
- (41) Eschalier A, Ardid D, Dubray C. Tricyclic and other antidepressants as analgesics. In: Sawynok JCA, editor. *Novel aspects of pain management opioids and beyond*. New York: Wiley; 1997. p.301-319.
- (42) Pancrazio J, Kamatchi G, Roscoe A, Lynch III C. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:208-214.
- (43) Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:21-29.
- (44) Svendsen F, Hole K, Tjolsen A. Long-term potentiation in single wide dynamic range neurons induced by noxious stimulation in intact and spinalized rats. *Prog Brain Res* 2000;129:153-161.
- (45) Watanabe Y, Saito H, Abe K. Tricyclic antidepressants block NMDA receptor-mediated synaptic responses and induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuropharmacology* 1993;32:479-486.
- (46) Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:845.
- (47) WHO. World Health Organization: *Cancer Pain Relief*. World Health Organization, Geneva. 1986
- (48) Wolfe A, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994;23:255-259.
- (49) Norregaard J, Volksmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61:445-449.
- (50) Hannonen P, Malmiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychotic disorder. *Br J Rheumatol* 1998;37:1279-1286.
- (51) Max MB. Antidepressants as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind JC, editors. *Progress in Pain Research and Management*. Seattle WA: IASP Press;1994. p.229-246.
- (52) Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, Williams RA, Zisook S, Pruitt SD, Epping-Jordan JE, Patterson TL, Grant I, Abramson I, Garfin SR. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 1999;83:137-145.
- (53) Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on lower back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:19-24.
- (54) Sindrup SH, Gram LF, Brøen K, Eshøj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-144.
- (55) Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brøen K, Aaes-Jørgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-552.
- (56) Goldstein DJ, Lu Y, Detke KJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-118.
- (57) Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.

- (58) Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000;55:915-920.
- (59) Engel Jr CC, Waker EA, Engel AA, Bullis J, Armstrong A. A randomized double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 1998;44:203-207.
- (60) Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebocontrolled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:914-920.
- (61) Hislop IG. Psychological significance of the irritable colon syndrome. *Gut* 1971;12:452-457.
- (62) Camilleri M. Management of patients with chronic abdominal pain in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:499-506.
- (63) Engel WJ. Uro psychiatry. *J Mich State Med Soc* 1964;63:273-277.
- (64) Yang SK. Psycho-urology: Possible links between stress, anxiety, depression and bladder function. *J Korean Continence Society* 2006;10:1-8.
- (65) Cole A, Fried F. Favorable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. *J Urol* 1972;107:44-45.
- (66) Castleden CM, George CF, Renwick AG, Asher MJ. Imipramine possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. *J Urol* 1981;125:318-320.
- (67) Lee KS, Na YG, Dean-McKinney T, Klausner AP, Tuttle JB, Steer WD. Alterations in voiding frequency and cystometry in the clomipramine induced model of endogenous depression and reversal with fluoxetine. *J Urol* 2003;170:2067-2071.
- (68) Capasso R, Borrelli F, Capasso F, Mascolo N, Izzo AA. Inhibitory effect of the antidepressant St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on rat bladder contractility in vitro. *Urology* 2004;64:168-172.
- (69) Coquoz D, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effects of desipramine, fluvoxamine, and moclobemide after single oral dosing: a study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:339-344.
- (70) Chancellor MB, Yoshimura N. Treatment of interstitial cystitis. *Urology* 2004;63:85-92.
- (71) Kilic S, Ergin H, Baydine YC. Venlafaxine extended release for the treatment of patients with premature ejaculation: a pilot, single-blind, placebo controlled, fixed-dose crossover study on short-term administration of an antidepressant drug. *Int J Androl* 2005;28:47-52.

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine* 15(1) : 7-13, 2007 —

Antidepressants in the Psychosomatic Disorders

Jeong-Seok Seo, M.D., Ph.D., Seok-Woo Moon, M.D.

Department of Psychiatry, Konkuk University College of Medicine, Chungju, Korea

Antidepressants are used by substantial number of physicians as well as psychiatrists. Antidepressants are the mainstay of treatment of depression combined with physical illness, neuropathic pain, and various psychosomatic disorders. Antidepressants, especially TCA and SSRI, are superior to placebo in treating comorbid depression and pain of physical illness. Although it has been controversial whether the influence of depression on the risk and outcome of physical illness is true, antidepressants would provide more favorable prognosis and better quality of life for the patients with physical illness.

KEY WORDS : Physical illness · Depression · Antidepressant · Pain.