

월경전 불쾌기분 장애에 대한 임상적 고찰*

황 걸**†

Premenstrual Dysphoric Disorder : A Clinical Review*

Gul Hwang, M.D., Ph.D.**†

국문요약

월경전 불쾌기분 장애(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)는 여성의 약 4~5%에서 발병하며 섹스 스테로이드 호르몬 양의 변화에 대한 증가된 반응성 및 세로토닌, 멜라토닌, GABA의 감소가 원인으로 생각된다. 우울증, 계절성 정동 장애, 공황 장애, 신경성 폭식증은 질병 특성 상 공통점이 있어서 월경전 불쾌기분 장애와 상호 연관성을 암시한다. DSM-IV-Tr의 진단 기준에 따라 월경전 불쾌기분 장애를 진단하려면 반드시 정신적 증상이 있어야 한다. 흔한 정신적 증상은 이자극성, 분노, 우울, 기분 스윙, 정동 불안정, 긴장, 불안, 피로, 음식 갈망이다. 현재로서 최선의 치료 약물은 세로토닌 재흡수 차단제이며, leuprolide, danazol, estradiol, spironolactone, bromocriptine도 사용될 수 있다. 경증 및 중등도 환자에 대한 보조적 치료로는 식이요법, 운동, 광선요법, 정신치료, 일기 쓰기 등이 있다.

중심 단어 : 월경전 불쾌기분 장애 · 월경전 증후군.

14

서 론

월경전 불쾌기분 장애(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)를 아주 간단히 말하자면, 정신과적 증상이 강조된 월경전 증후군(premenstrual syndrome, PMS)이라 할 수 있다. PMS에 대해서는 일반에 널리 인식되어 있는 한편, PMDD는 약 5%라는 유병율에 비하면 일반의 인식이 부족하다고 생각되며, 1987년에야 DSM-III-R에 비공식 진단명으로 등재된 점을 고려해보면 전문가들의 관심도 충분하다고 생각되지 않는다. 이에 저자는 현재까지 발간된 문헌의 고찰을 통해 PMDD에 대한 개념을 정리하고, 치료 방법에 대해 기술하고자 한다.

역 사

월경전 불편감(premenstrual complaints)은 문화 및 사회와 관련된 근대적 현상으로 간주되기도 하지만,¹⁾ 이미 Hippocrates에 의해서도 기술되었다.²⁾ 그는 여성이 생리 이전에 묵지근한 느낌(feeling of heaviness)을 경험한다고 했다. 그 외에도 11세기 이탈리아의 Trotula de Salerno는 생리가 임박할 때 고통을 겪는 젊은 여성들이 있음을 기록했고,³⁾ 19세기 말 Feuchtersleben은 예민한 여성들에서 이자극성이나 슬픔 같은 정신적 불안정이 월경에 동반된다고 기록했다.⁴⁾ 근대에는 1931년 최초로 Robert Frank가 월경전 증후군을 정의하고 호르몬 병인(病因) 가설을 세웠다.⁵⁾

*이 논문은 2006년 11월 24일 (금) 한국정신신체의학회 추계학술대회에서 발표되었음 ; 2006년도 조선대학교병원 선택진료연구비 지원을 받음.

**조선대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Chosun University School of Medical, Gwangju, Korea

†Corresponding author

역 학

여성의 약 80%가 황체기(luteal phase)와 관련된 심리적 혹은 신체적 증상을 경험한 적이 있다고 보고하나, 이들의 대부분은 증상이 가볍고, 심지어 어떤 여성은 황체기

때 긍정적인 변화를 경험하기도 한다.⁶⁾ 의학적 관심을 요할 정도의 심한 증상은 대부분의 역학 조사에서 3~10% 정도로 보고되어 왔다.⁷⁾ 그러나 이들 연구는 DSM(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 진단 기준에서 요구하는 전향적 매일 평가를 실시한 것이 아니다. DSM-IV 진단 기준을 사용한 두 외국 연구에서는 PMDD의 유병율이 각각 3.4%와⁸⁾ 4.6%로⁹⁾ 나타났으며, 국내 연구에서는 5.0%와¹⁰⁾ 4.6%로¹¹⁾ 나타냈다. 학력은 증상의 심각도와 비례하며,¹²⁾ 고학력일수록 심리적 증상이 더 많은 경향이 있다.¹³⁾

원인 및 병태생리

월경전 증상을 극복하는 데는 사회적, 문화적 요인이 영향을 미치겠지만, PMDD 자체는 생물학적 현상으로 봐야 할 것이다. 그 증거로는 1) 가계 연구 등에서 상당한 정도로 유전성이 확인된다는 점,¹⁴⁻¹⁶⁾ 2) 임신 등에 의해 난소 활동이 억제되면 증상이 사라지고 섹스 스테로이드 투여로 증상이 호전된다는 점,¹⁷⁾ 3) 암컷 유인원에서도 생리 주기에 따른 행동적 변화가 관찰된다는 점이다.¹⁸⁾ 질병 일치율은 일관성 쌍둥이, 이관성 쌍둥이, 자매 간에 각각 93%, 44%, 31%이며, PMDD 여성과 일반 여성의 딸에서의 발병율은 각각 70%와 37%이다.^{19,20)} 성격 요인과 관련하여, PMDD 환자에 대한 MMPI 연구는 일관된 결과가 없으며,²¹⁾ Cloninger 3차원 성격검사를 이용한 연구에서는 손해회피형이 많다고 보고되었는데 이는 조심, 긴장, 걱정, 비판을 특징으로 한다.²²⁾

PMDD가 생리 주기와 연관되어 있으므로 섹스 스테로이드 호르몬(sex steroid hormone)이 증상에 영향을 미친다고 생각할 수 있다.²³⁾ 환자군과 대조군에서 생식샘자극 호르몬(gonadotropin), 난포호르몬(estradiol), 황체호르몬(progesterone)의 높이는 연구마다 결과가 다르다.²³⁻²⁵⁾ 전에는 황체기 말기에 황체호르몬과 난포호르몬의 저하가 PMDD의 원인이라고 생각하여, 후기 황체기에 이들 호르몬의 투여가 시도되었으나 효과가 없음이 확인되었다.^{24,26)} 황체기 중기에 일단 섹스 스테로이드 호르몬 높이가 최고점에 이르면 이후 다시 낮아지든, 그렇지 않은 상관 없이 수일 후에 증상의 개시가 뒤따른다.^{27,28)} 그러므로 PMDD는 호르몬 높이의 비정상 때문이라기 보다는 호르몬 양의 변화에 대한 증가된 반응성 때문에 생긴다고 여겨진다.²⁹⁾ 안드로겐(androgen)은 PMDD 여성에서 대조군에 비해 약간 더 높다는 보고가 있다.³⁰⁾ 이뇨제이면서 안드로겐 길항제이기도 한 spironolactone은 PMDD 증상을 감소시켜 준다.³¹⁾

오늘날 까지 PMDD의 원인으로 가장 많은 증거를 가지고 있는 것은 세로토닌 결핍 가설이다. 쥐에서 세로토닌이 고갈되면 이자극성, 공격성 등 PMDD 양상이 나타나고, 세로토닌 작용제를 투여하면 공격성, 우울, 탄수화물 갈망 등의 PMDD 증상이 개선된다.³²⁾ 세로토닌계는 섹스 스테로이드 호르몬과도 연관성이 있다. 예를 들어 난포호르몬, 황체호르몬, 테스토스테론은 세로토닌에 의해 조절되는 행동으로 알려진 성적 행동과 공격적 행동에 영향을 미친다.^{33,34)}

PMDD 환자들에서는 야간에 분비되는 멜라토닌이 감소되어 있다.³⁵⁾ 이는 일주기 리듬이 악화되어 있다는 뜻이고, 일주기가 불안정하다는 뜻이기도 하다. 이렇게 약화된 일주기 리듬을 강화시키기 위해 PMDD 환자들에게 광선요법이 시도되나 그 효과에 대해서는 확실한 결론이 나 있지 않다.³⁶⁾ 멜라토닌이 세로토닌으로부터 합성된다는 사실에 의해 PMDD에 대한 세로토닌의 중요성이 다시금 강조된다.

Benzodiazepine의 항불안 효과가 GABA_A 수용체에 의해 증대되듯이 몇몇 황체호르몬 유도체들도 GABA_A 수용체에 작용하여 항불안 효과를 갖는다.³⁷⁾ 혈장 내 항불안성 황체호르몬 유도체가 PMDD 환자의 증상 심각도와 관계 있다는 연구가 있다.³⁸⁾ PMDD 여성들에서는 GABA_A receptor의 반응성이 낮아져 있고,³⁹⁾ 황체기의 GABA 농도도 낮아져 있다.³⁸⁾

PMDD 여성은 우울증의 유병율이 대조군에 비해 높고,⁴⁰⁾ 어떤 항우울제는 PMDD 증상을 개선시키기 때문에 두 질환이 동일한 병태생리적 기전의 서로 다른 표현이 아닐까 하는 인상을 주기도 하나,⁴¹⁾ 우울증에는 PMDD의 주요 증상인 이자극성과 정서적 불안정이 없으며, 생물학적 표지자와⁴²⁾ 유전 양상이¹⁵⁾ 서로 분명하게 다르고, 모든 항우울제가 다 PMDD에 효과적인 것이 아니며, 효과가 있는 것이라 하더라도 PMDD에 쓸 경우와 우울증에 쓸 때에 용량과 효과 개시에 있어서 다른 특성을 보이므로 PMDD를 우울증의 변형으로 보지 않는 것에 대부분의 연구자들이 동의하고 있다.⁴³⁾

계절성 정동 장애(seasonal affective disorder, SAD) 환자들도 PMDD의 주요 증상인 이자극성과 음식에 대한 갈망을 자주 호소한다는 점, 세로토닌을 분비시키는 약물인 fenfluramine이나⁴⁴⁾ m-CPP에⁴⁵⁾ 두 질환이 모두 개선된다는 점, SAD에 효과적인 광선요법이 PMDD에도 약간 도움이 될 수 있다는 점에⁴⁶⁾ 의해 두 질환의 연관성이 지지를 받는다.

공황발작, 폭식증, 편두통, 간질, 천식, 과민성 대장 증후군, 당뇨의 증상은 황체기 동안에 더 심해지는데 이러한 양상을 월경전 악화(premenstrual aggravation)라고 한다.^{37,47)} PMDD와 공황장애의 관련성은 공황장애가 임신 중에 호

전되며,⁴⁸⁾ 공황발작이 월경전 악화를 보인다는⁴⁷⁾ 데서 찾을 수 있다. 또한 lactate, CCK-4, CO₂ 등의 공황 유발자들이 PMDD 환자들에서도 불안 발작을 이끌어 내고,⁴⁹⁻⁵¹⁾ 두 질환 모두 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)와 alprazolam에 반응한다는 공통점이 있다.

신경성 폭식증(bulimia nervosa)은 탄수화물 갈망, 충동 조절 불량, 우울 증상이 공통적이고, 두 질환 모두 남자보다는 여자에 많으며, 폭식이 월경전 악화를 보이고,⁵²⁾ 두 질환 모두 SSRI에 반응한다는 점에서 PMDD와의 관련성이 지지를 받는다.⁵³⁾

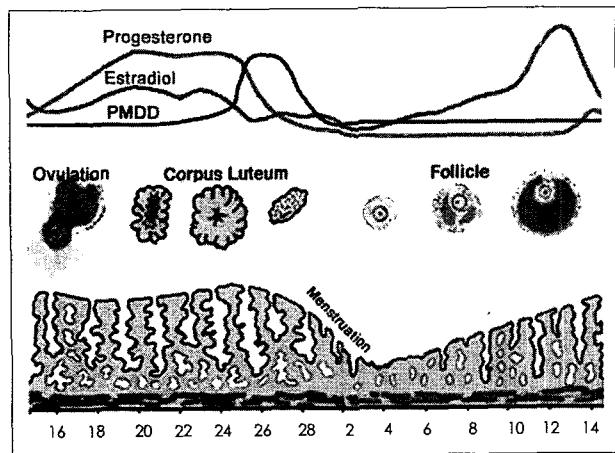


Fig. 1. The course of PMDD symptom severity and the level of sex steroid hormones during a menstrual cycle.

증상 및 진단

Fig. 1은 PMDD 증상의 전형적인 출현과 소실을 보여준다. PMDD 증상은 황체기 동안에 시작되고, 황체기 말의 수일 동안 최고로 악화되었다가, 생리 개시 후 4~5일 이내에 소실되어 난포기 때는 증상이 없는 양상의 주기성을 갖고 있다. 이러한 특성 때문에 PMDD가 DSM-III-R에 처음 등재될 때는 말기 황체기 불쾌기분 장애(late luteal phase dysphoric disorder)라고 명명되었다. 어떤 여성은 배란 무렵에 잠깐 증상이 나타났다가 사라진 후 황체기 말에 증상이 다시 나타나기도 한다.

PMDD의 가장 흔한 신체 증상은 뱃속에 가스가 찬 느낌(bloating), 유방의 압통, 두통, 생리통, 여드름이고, 자주 보고되는 정신적 증상은 이자극성, 분노, 우울, 기분 스윙, 정동 불안정, 긴장, 불안, 피로, 음식 갈망이다.⁵⁴⁻⁵⁷⁾ PMDD에 대한 DSM-IV-TR 진단 기준(Table 1)의 필수 증상인 A. 1)-4)는 모두 정신적인 증상이며, 신체 증상은 필수 증상에 포함되어 있지 않다. 이 기준으로는 신체적 증상이 없더라도 PMDD로 진단할 수 있다. PMDD의 신체 증상과 정신 증상을 동일한 질환의 다른 증상으로 보기도 하고,^{55,58)} 둘 다 각각 hormonal cycle과 관계가 있지만 둘 사이에는 상관이 없다고 생각하기도 한다.⁵⁹⁾ DSM-IV-TR은 정신 증상과 신체 증상을 구별해야 한다는 전제를

Table 1. DSM-IV-Tr criteria for PMDD

- A. 지난 1년간 대부분의 생리 때, 다음 증상 중 5개 이상이 황체기 중에서 나중 1 주간의 대부분에 있었고, 난포기 개시 후 며칠 이내 없어지기 시작했었다. 생리 후 1주 동안은 없었고, 1)-4) 중 하나는 꼭 있었다.
 - 1) 현저히 우울한 기분, 절망감, 자책적 사고
 - 2) 현저한 불안, 긴장, 짜증나거나 곤두서는 느낌
 - 3) 현저한 정서적 불안정
예, 갑자기 슬퍼지거나 눈물이 나고, 거절에 대한 예민함이 커져
 - 4) 계속되는 현저한 분노 또는 이자극성, 또는 증가된 대인관계 갈등
 - 5) 보통 때의 활동에 대한 흥미 감소
예, 일, 학교, 친구, 취미
 - 6) 주관적인 집중 곤란감
 - 7) 멍함, 쉽게 피곤함, 확실한 원기 부족
 - 8) 확실한 식욕 변화, 과식, 또는 특정 음식 갈망
 - 9) 잠을 많이 자거나 자지 못함
 - 10) 압도당하는 혹은 미칠 것 같은 주관적 느낌
 - 11) 기타 신체적 증상들
예, 유방의 압통이나 부어오름, 두통, 관절이나 근육의 통증, 가스가 차는 느낌, 체중 증가

주 : 생리 가능 여성들에서 황체기는 배란과 생리 개시 사이의 시기와 일치하고, 난포기는 생리와 함께 시작된다. 생리 불가 여성들에서 황체기와 난포기의 시기 결정은 혈중 생식 호르몬의 측정을 요할 것이다(예, 자궁 절제술을 받았던 사람들).
- B. 장애가 직장이나 학교 또는 보통 때의 사회적 활동 및 타인과의 관계에 현저하게 지장을 초래한다(예, 사회적 활동의 회피, 직장이나 학교에서 생산성과 효율성의 저하).
- C. 장애가 단지 다른 장애의 악화는 아니다. 예를 들어 주요 우울장애, 공황장애, 감정 부전 장애, 인격장애 등(이들 질환에 중첩 발병될 수는 있겠지만).
- D. A, B, C 기준은 증상을 보이는 2번 이상 연속적 생리 주기 동안에 전향적 매일 평가에 의해 확증되어야만 한다(확증 이전에는 잠정적으로 진단된다).

기반으로 하고 있어, PMDD로 진단하려면 정신 증상이 반드시 있어야 한다.

자신이 PMDD가 있다고 생각하는 여성도 실은 그 증상이 생리 주기상의 시기와 일치하지 않는 경우가 많다. 그러므로 PMDD라고 진단하기 위해서는 2주기 이상 매일, 스스로 증상을 기록하게 하여 증상과 시기의 일치를 확인하는 것이 필요하다. 실제 임상에서는 잠정적인 진단이 내려지면 우선 치료를 시작하고, 그러면서 두 주기 동안의 매일 평가를 실시하게 된다.

DSM-IV-TR에서 PMDD는 Appendix B의 Depressive disorder NOS에 속해 있다. PMDD가 독립된 진단 명으로서의 과학적, 임상적 근거를 갖고 있는데도⁴³⁾ 부록 편에 남아있는 것은, 여성들에 대한 낙인(stigmatization)을 염려한 정치 단체가 DSM 이사회를 설득했기 때문이라고 한다.⁶⁰⁾ ICD-10에는 premenstrual tension syndrome (N943) 이라는 PMDD에 대등한 진단명이 있으나 진단 기준은 제시되어 있지 않다.

월경전 증상의 호소는 초경 후 언제든지 시작될 수 있지만, 평균 시작 연령은 26세로 여겨지며, 괴로움을 줄 정도의 증상은 20대 말과 30대 중기 사이에 시작된다.⁶¹⁾ 일단 시작되면 나이를 먹을수록, 또 출산 회수가 증가할수록 악화된다는 것이 일반적인 인상이나, 이 인상은 어떤 연구에서는 확인이 되기도 하고⁵⁷⁾ 어떤 연구에서는 그렇지 않기도 해서^{54,61)} 평가가 필요하다.

치 료

현재까지 PMDD에 대한 최선의 치료라고 생각되는 약물은 SSRI이다. 세로토닌 전달체(serotonin transporter)가 SSRI의 치료 기전과 관계 있을 것으로 생각되는데, 작용 양상을 보면 우울증과는 다른 시냅스 및 수용체에 의해 매개되는 것 같다. 예를 들어, buspirone도 PMDD에 효과 있는 것으로 보아 5-HT_{1A}가 관련될 것으로 생각된다.⁶²⁾ Clomipramine,⁶³⁾ fluoxetine,⁶⁴⁾ paroxetine,⁶⁵⁾ sertraline,⁶⁶⁾ citalopram,⁶⁷⁾ nefazodone⁶⁸⁾의 효과는 각각의 임상 실험들에 의해 지지되었다. 대부분의 임상 실험에서 이들의 반응율은 60% 이상으로, 우울증이나 불안장애의 반응을 보다 높다. PMDD에 대한 치료 용량은 fluoxetine의 경우 1일 20mg이다. 60mg을 투여할 경우, 치료 효과는 더 증가되지 않으며 부작용만 더 많아진다.⁶⁹⁾ Clomipramine은 1일 10~50mg을 사용한다.^{63,70)} 우울증이나 강박장애에 대한 용량인 1일 150~200mg에 비하면 소량에서 치료 효과가 나타나는 것이다. Clomipramine을 우울증에 대해 사용할 경우에는 2~4주 있어야 효과가 나타나지만, PMDD에

대해서는 황체기에 투여 시 1~2일 뒤 효과가 나타난다.⁷⁰⁾ 공격성, 우울, 짜증, 불쾌감에 대한 SSRI의 효과는 예상되는 한편, 신체적 불편에 대한 효과는 크게 기대되지 않음에도 불구하고 위약보다 나은 효과를 보인다.^{63,65)} 이것은 SSRI가 신체 증상에 대한 일차적 효과를 가져서인지, 정서 증상이 경감되어 고통을 덜 느끼게 되어서인지는 알 수 없다. Paroxetine을 PMDD에 지속적으로 투여했을 때 효과와 부작용이 계속되는 것으로 보아 약효의 내성은 발생되지 않는 것 같다.⁶⁵⁾ 한편 citalopram의 효과는 간헐적으로 투여할 때가 지속적으로 투여할 때 보다 나은데,⁶⁷⁾ 이는 지속적으로 투여시 내성이 발생하기 때문인 것 같다. PMDD에 대한 SSRI의 효과는 비 세로토닌성 항우울제에 비해 우수하다. Maprotiline(selective norepinephrine reuptake inhibitor)의 경우, 우울증에 대해서는 paroxetine과 효과가 동일하나 이자극성, 음식 갈망, 가스가 찬 느낌, 유방 압통과 같은 PMDD 증상에 대해서는 paroxetine 보다 효과가 떨어진다.⁶⁵⁾ 세로토닌보다는 노르에피네프린의 재흡수를 주로 차단하는 desipramine은 sertraline에 비해 PMDD에 대한 효과가 적다.⁷¹⁾

Leuprolide(GnRH analogues),⁷²⁾ danazol(synthetic androgen),⁷³⁾ 난포호르몬에⁷⁴⁾ 의해 배란을 억제하면 PMDD 증상을 경감시킬 수 있다. Leuprolide의 기분 증상에 대한 효과는 연구마다 일관적이지 않으나, 신체적 증상에 대해서는 그 효과가 일관되게 입증되었다. Leuprolide에 의한 에스트로겐 저하는 골다공증과 심혈관 질환의 위험성을 높인다. 이 때문에 에스트로겐과 황체호르몬을 보충 투여하는데, 그러면 일부 환자에서 증상이 다시 나타나게 된다.¹⁷⁾ 난포호르몬 부착포(estradiol patch) 사용자에서 정기적으로 월경을 유도하기 위해 황체호르몬을 투여하는데, 이 때도 증상이 다시 나타날 수 있다.²⁸⁾ Danazol은 월경전 편두통(premenstrual migraine)과 유방 압통에 효과가 있다. 황체호르몬은 오랫동안 PMS에 대한 최선의 치료로 여겨졌으나,⁷⁵⁾ 정확한 실험 결과 짜증과 우울에 대해서는 위약보다 낫지 않았으며, 신체 증상에만 약간의 효과가 있는 것으로 나타났다.^{24,76)} Spironolactone은 항 안드로젠 성질(antiandrogenic property)과 이뇨성 성질(diuretic property)을 갖고 있으며, 부종과 가스 찬 느낌 같은 신체 증상에 대해 작지만 유의한 효과를 갖고 있다.⁷⁷⁾ 프로락틴(prolactin)은 황체기에 증가한다. PMDD 환자가 대조군보다 프로락틴이 유의하게 높지는 않으나, bromocriptine으로 프로락틴을 억제하면 유방 압통이 경감된다. 다른 증상에는 효과를 보이지 않는다.⁷⁸⁾ 결론적으로, 외부에서 투여되는 호르몬 제제들은 PMDD에 대한 최선의 치료로 생각하기 어렵다.

경증 및 중등도 환자들에 적합한 보조적 치료들로는 식이 요법, 운동, 광선 요법, 정신치료, 일기 쓰기 등이 있다. 식이요법으로는 조금씩 자주 먹기, 카페인, 초콜렛, 술, 담배 끊기, 흰설탕 적게 먹기, 고단백, 저염 식이가 권장된다.⁷⁹⁾ 신체 운동이 월경전 증상에 효과가 있다는 연구가 있다.^{80,81)} 정신치료는 위약과 비슷한 정도의 효과로 생각되지만, 개인 인지치료와 fluoxetine의 동등한 효과를 보고한 연구도 있다.⁸²⁾ 일기는 증상을 악화시키는 촉발자를 확인할 수 있다.

결론

PMDD는 월경 개시 전의 약 1주일 동안 우울, 불안, 짜증등이 나타나는 정신장애로, 생리통 등의 신체 증상이 동반될 수도 있으나, 신체 증상이 진단에 필수적인 것은 아니다. 현재까지 PMDD에 가장 효과적인 치료는 SSRI로, 다른 적응증들에 비해 소량을 황체기에만 간헐적으로 투여할 수 있으며, 정서 증상은 물론 신체 증상에도 효과적이다. 실제 임상 현장에서는, PMDD가 의심되면, 일단 SSRI의 처방에 더해 운동 및 식이 지도를 하고, 두 차례의 월경 주기 동안 매일 증상을 기록하게 하여 월경 주기와 증상 변화의 동기성을 확인해야 한다.

REFERENCES

- (1) Johnson TM. Premenstrual syndrome as a western culture-specific disorder. *Cult Med Psychiatry* 1987;11:337-356.
- (2) Simon B. *Mind and Madness in Ancient Greek*. Ithaca, NY: Cornell University Press;1978. p.273.
- (3) Mason-Hohl E. *The Diseases of Women by Trotula of Salerno*. Los Angeles: The Ward Ritchie Press;1940.
- (4) von Feuchtersleben E. *The Principles of Medical Psychology*. London: Sydenham Society; 1847. p.182.
- (5) Frank RT. Hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;26:1053-1057.
- (6) Stewart DE. Positive changes in the premenstrual period. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1989;79:400-405.
- (7) Eriksson E, Sundblad C, Yonkers KA, Steiner M. Premenstrual dysphoria and related conditions: symptoms, pathophysiology and treatment. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E. *Mood disorders in women*, London: Martin Dunitz;2000. p.272.
- (8) Haskett RF DA, Kessler RC. Premenstrual dysphoria: a Community survey. *chicago, Illinois: Annual American Psychiatric Association Meeting*;1997.
- (9) Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *The American Journal of Psychiatry* 1990; 147:1634-1636.
- (10) 정범석, 이 철, 이지현, 서민경, 한오수, 김창윤. 서울지역 여자대학교 집단에서 월경전기 증후군 및 월경전 불쾌기분장애의 유병율. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40: 551-558.
- (11) 박영환, 정범석, 김창윤, 이 철. 일병원 간호사군에서 월경전 불쾌기분장애의 유병율과 직업적 기능의 저하. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;40:832-841.
- (12) Marvan ML, Escobedo C. Premenstrual symptomatology: role of prior knowledge about premenstrual syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1999;61:163-167.
- (13) Dan AJ, Monagle L. Sociocultural influences on women's experiences of perimenstrual symptoms. In: Gold JH, Severino SK. *Premenstrual dysphorias: myths and realities*, Washington, D.C.; London: American Psychiatric Press; 1994. p.201-211.
- (14) Kendler KS, Silberg JL, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in the aetiology of menstrual, premenstrual and neurotic symptoms: a population-based twin study. *Psychological Medicine* 1992;22:85-100.
- (15) Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry* 1993;162:481-486.
- (16) Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Neale MC. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:1234-1240.
- (17) Schmidt PJ, Nieman LK, Danaeaeu MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1998;338:209-216.
- (18) Rapkin AJ, Pollack DB, Raleigh MJ, Stone B, McGuire MT. Menstrual cycle and social behavior in vervet monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:289-297.
- (19) Parry BL. A 45-year-old woman with premenstrual dysphoric disorder. *Jama* 1999;281:368-373.
- (20) Dalton K, Dalton ME, Guthrie K. Incidence of the premenstrual syndrome in twins. *British Medical Journal Clinical research ed* 1987;295:1027-1028.
- (21) Palmer SA, Lambert MJ, Richards RL. The MMPI and premenstrual syndrome: profile fluctuations between best and worst times during the menstrual cycle. *Journal of Clinical Psychology* 1991;47:215-221.
- (22) 김성은, 이정현, 김덕만, 박진균, 기선완, 김지웅. 월경전 불쾌기분장애 환자에서 증상과 기질과의 관련성. *Korean J Psychosomatic Medicine* 2006;14:39-46.
- (23) Rubinow DR, Schmidt PJ. The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995;771:648-659.
- (24) Freeman E, Rickels K, Sondheim SJ, Polansky M. Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome. *Jama* 1990;264:349-353.
- (25) Bancroft J. The premenstrual syndrome-a reappraisal of the concept and the evidence. *Psychological Medicine* 1993;Suppl 24:1-47.
- (26) Dhar V, Murphy BE. Double-blind randomized crossover trial of luteal phase estrogens (Premarin) in the premenstrual syndrome (PMS). *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:489-493.
- (27) Hammarback S, Backstrom T, Holst J, von Schoultz B, Lyrenas S. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmen-

- opausal replacement therapy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1985;64:393-397.
- (28) Magos AL, Brewster E, Singh R, O'Dowd T, Brincat M, Studd JW. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1986;93:1290-1296.
- (29) Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *Journal of Psychosomatic Research* 1993; 37:195-202.
- (30) Eriksson E, Sundblad C, Lisjo P, Modigh K, Andersch B. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:195-204.
- (31) Burnet RB, Radden HS, Easterbrook EG, McKinnon RA. Premenstrual syndrome and spironolactone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:366-368.
- (32) Eriksson E, Humble M. Serotonin in psychiatric pathophysiology. A review of data from experimental and clinical research. In: Pohl R, Gershon S. *The biological basis of psychiatric treatment*, Basel; New York: Karger;1990. p.66-119.
- (33) Steiner M. The effects of gonadal hormones on brain and behavior. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1987;11:115-119.
- (34) Sundblad C, Eriksson E. Reduced extracellular levels of serotonin in the amygdala of androgenized female rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:253-259.
- (35) Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Klauber MR, Resnick A. Plasma melatonin circadian rhythms during the menstrual cycle and after light therapy in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *Journal of Biological Rhythms* 1997; 12:47-64.
- (36) Krasnik C, Montori VM, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, Busse JW. The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;193:658-661.
- (37) Backstrom T, Hammarback S. Premenstrual syndrome-psychiatric or gynaecological disorder? *Annals of Medicine* 1991; 23:625-633.
- (38) Halbreich U, Petty F, Yonkers K, Kramer GL, Rush AJ, Bibi KW. Low plasma gamma-aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1996;153:718-720.
- (39) Sundstrom I, Nyberg S, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997;17: 370-381.
- (40) Yonkers KA. The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58 Suppl 15:19-25.
- (41) Hallman J. The premenstrual syndrome-an equivalent of depression? *Acta psychiatrica Scandinavica* 1986;73:403-411.
- (42) Haskett RF, Steiner M, Carroll BJ. A psychoendocrine study of premenstrual tension syndrome. A model for endogenous depression? *Journal of Affective Disorders* 1984;6:191-199.
- (43) Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E, Frank E, Freeman E, Hirschfeld R, Ling F, Parry B, Pearlstein T, Rosenbaum J, Rubinow D, Schmidt P, Severino S, Steiner M, Stewart DE, Thys-Jacobs S. Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *Journal of Women's Health & Gender-based Medicine* 1999;8:663-679.
- (44) Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Gleason R, Greenfield J, Nader T. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstetrics and Gynecology* 1990;76:296-301.
- (45) Su TP, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy DL, Rubinow DR. Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82: 1220-1228.
- (46) Parry BL, Mahan AM, Mostofi N, Klauber MR, Lew GS, Gillin JC. Light therapy of late luteal phase dysphoric disorder: an extended study. *The American Journal of Psychiatry* 1993;150:1417-1419.
- (47) Yonkers KA. Anxiety symptoms and anxiety disorders: how are they related to premenstrual disorders? *The Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58 Suppl 3:62-67; discussion 68-69.
- (48) George DT, Ladenheim JA, Nutt DJ. Effect of pregnancy on panic attacks. *The American Journal of Psychiatry* 1987;144: 1078-1079.
- (49) Harrison WM, Sandberg D, Gorman JM, Fyer M, Nee J, Uy J, Endicott J. Provocation of panic with carbon dioxide inhalation in patients with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Research* 1989;27:183-192.
- (50) Facchinetti F, Romano G, Fava M, Genazzani AR. Lactate infusion induces panic attacks in patients with premenstrual syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1992;54:288-296.
- (51) Le Melleo JM, Bradwejn J, Koszycki D, Bichet D. Premenstrual dysphoric disorder and response to cholecystokinin-tetrapeptide. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:605-606.
- (52) Gladis MM, Walsh BT. Premenstrual exacerbation of binge eating in bulimia. *The American Journal of Psychiatry* 1987; 144:1592-1595.
- (53) Fluoxetine bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49:139-147.
- (54) Andersch B, Hahn L. Progesterone treatment of premenstrual tension-a double blind study. *Journal of Psychosomatic Research* 1985;29:489-493.
- (55) Magos AL, Brincat M, Studd JW. Trend analysis of the symptoms of 150 women with a history of the premenstrual syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1986; 155:277-282.
- (56) Hurt SW, Schnurr PP, Severino SK, Freeman EW, Gise LH, Rivera-Tovar A, Steege JF. Late luteal phase dysphoric

disorder in 670 women evaluated for premenstrual complaints. *The American Journal of Psychiatry* 1992;149:525-530.

- (57) Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J. The Zurich Study. XIX. Patterns of menstrual disturbances in the community: results of the Zurich Cohort Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1993;243:23-32.
- (58) Jorgensen J, Rossignol AM, Bonnlander H. Evidence against multiple premenstrual syndromes: results of a multivariate profile analysis of premenstrual symptomatology. *Journal of Psychosomatic Research* 1993;37:257-263.
- (59) Endicott J, Nee J, Cohen J, Halbreich U. Premenstrual changes: patterns and correlates of daily ratings. *Journal of Affective Disorders* 1986;10:127-135.
- (60) Parry BL, Berga SL. Premenstrual dysphoric disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, 8th ed. Philadelphia, Pa.: London: Lippincott Williams & Wilkins;2005. p.2316.
- (61) Freeman EW, Rickels K, Schweizer E, Ting T. Relationships between age and symptom severity among women seeking medical treatment for premenstrual symptoms. *Psychological Medicine* 1995;25:309-315.
- (62) Rickels K, Freeman E, Sondheimer S. Buspirone in treatment of premenstrual syndrome. *Lancet* 1989;1:777.
- (63) Sundblad C, Modigh K, Andersch B, Eriksson E. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;85:39-47.
- (64) Su TP, Schmidt PJ, Danaceau MA, Tobin MB, Rosenstein DL, Murphy DL, Rubinow DR. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:346-356.
- (65) Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:167-176.
- (66) Young SA, Hurt PH, Benedek DM, Howard RS. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:76-80.
- (67) Wikander I, Sundblad C, Andersch B, Dagnell I, Zylberstein D, Bengtsson F, Eriksson E. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18:390-398.
- (68) Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Denis A, Pfeifer S, Weil S. Nefazodone in the treatment of premenstrual syndrome: a preliminary study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994;14:180-186.
- (69) Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, Grover D, Streiner D. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. The New England Journal of Medicine* 1995;332:1529-1534.
- (70) Sundblad C, Hedberg MA, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:133-145.
- (71) Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:932-939.
- (72) Brown CS, Ling FW, Andersen RN, Farmer RG, Arheart KL. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 1994;84:779-786.
- (73) Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:193-209.
- (74) Smith RN, Studd JW, Zamblera D, Holland EF. A randomized comparison over 8 months of 100 micrograms and 200 micrograms twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *British Journal of Obstetrics And Gynaecology* 1995;102:475-484.
- (75) Dalton K. The aetiology of premenstrual syndrome is with the progesterone receptors. *Medical Hypotheses* 1990;31:323-327.
- (76) Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *Jama* 1995;274:51-57.
- (77) Wang M, Hammarback S, Lindhe BA, Backstrom T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1995;74:803-808.
- (78) Andersch B. Bromocriptine and premenstrual symptoms: a survey of double blind trials. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1983;38:643-646.
- (79) Steiner M, Born L. Premenstrual Syndromes. In: Lewis-Hall F. *Psychiatric illness in women: emerging treatments and research*, Washington, D.C.: London: American Psychiatric Pub.; 2002. p.170.
- (80) Steege JF, Blumenthal JA. The effects of aerobic exercise on premenstrual symptoms in middle-aged women: a preliminary study. *Journal of Psychosomatic Research* 1993;37:127-133.
- (81) Stoddard JL, Dent CW, Shames L, Bernstein L. Exercise training effects on premenstrual distress and ovarian steroid hormones. *Eur J Appl Physiol* 2007;99:27-37.
- (82) Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, Jelley R, Katz M. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 2002;23:193-199.

Premenstrual Dysphoric Disorder : A Clinical Review

Gul Hwang, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Chosun University School of Medical, Gwangju, Korea

Premenstrual dysphoric disorder(PMDD) imposing 4-5% of women is possibly caused by an enhanced responsiveness to the changes of sex steroid hormones and the decrease of serotonin, melatonin and GABA. The common clinical features between PMDD and depression, seasonal affective disorder, panic disorder and anorexia nervosa suggest a relatedness between PMDD and each of them. The diagnostic criteria of DSM-IV-Tr for PMDD requires psychological symptoms, that commonly include irritability, anger, depression, mood swing, affect lability, tension, anxiety, fatigue and food craving. As of today, the best pharmacological treatment for PMDD is the selective serotonin reuptake inhibitor, and leuprolide, danazol, estradiol, spironolactone and bromocriptine are possible alternatives. Nonpharmacological treatments for patients with mild to moderate symptom severity are diet, exercise, light therapy, psychotherapy and keeping a diary.

KEY WORDS : Premenstrual dysphoric disorder · Premenstrual syndrome.
