

일 대학병원에서 외상 후 스트레스장애 입원환자의 약물 치료 경향

가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

민정아 · 정영은 · 서호준 · 박원명 · 전태연 · 채정호

A Trend in Pharmacotherapy for Inpatients with Posttraumatic Stress Disorder at a Single University Hospital

Jung-Ah Min, MD, Young-Eun Jung, MD, Ho-Jun Seo, MD,
Won-Myong Bahk, MD, PhD, Tae-Youn Jun, MD, PhD and Jeong-Ho Chae, MD, PhD

Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : Due to a better understanding of the pathophysiology of posttraumatic stress disorder (PTSD) and the relative limitations in the treatment of patients with PTSD, a variety of medications and treatment algorithms for PTSD have been investigated. This study was conducted to investigate the trends in the pharmacotherapy used in the treatment of inpatients with PTSD at a single university hospital in Korea.

Methods : Data from 75 patients diagnosed with PTSD according to the DSM-IV criteria from January 1998 to December 2007 were collected. Demographic data and clinical data, including medications prescribed, were investigated.

Results : Thirty-three of the 75 subjects included in this study were male, and 42 were female. Considering psychiatric comorbidity, depressive disorder, cognitive disorder, psychotic disorder and anxiety disorder were reported in order. Approximately 97% of the subjects were treated with antidepressants, including paroxetine in 54.7%, and 24% of the subjects were treated with two different kinds of antidepressants. In addition, atypical antipsychotics were prescribed in 33.3% of patients, mood stabilizers in 17.3%, and anxiolytics in 94.7% of the subjects.

Conclusion : In our study, various kinds of antidepressants were prescribed for most patients with PTSD. Antipsychotics and mood stabilizers were added to the treatment regimens of some subjects, and anxiolytics were added to the treatment regimens of most subjects. Despite its many limitations, this study shows the prescription pattern and trends in PTSD treatment in Korea. We hope that these preliminary data would be helpful for the development and integration of a practical guideline for the treatment of PTSD in Korea. (Anxiety and Mood 2008;4 (1) :42-48)

KEY WORDS : Posttraumatic stress disorder · Pharmacotherapy · Prescription pattern.

서 론

외상 후 스트레스장애(posttraumatic stress disorder, 이하 PTSD)는 일반 인구에서 8%의 평생 유병율을 보이

접수일자 : 2008년 2월 5일 / 심사완료 : 2008년 3월 20일

Address for correspondence

Jeong-Ho Chae, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel : +82.2-3779-2019, Fax : +82.2-780-6577

E-mail : alberto@catholic.ac.kr

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(과제번호 : A060273) 및 과학기술부 특정연구개발사업(M10644000013-06N4400-01310)의 지원에 의해 이루어진 것임.

는 흔한 질환이나,¹ 정신장애의 진단 및 통계편람 제 3판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition) 진단 체계 이후에야 공식적인 진단으로 자리 잡게 된 비교적 새로운 개념의 질환이다.² 현재 정신장애의 진단 및 통계편람 제 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, 이하 DSM-IV)에서는 PTSD의 증상을 크게 재경험(reexperience), 회피(avoidance), 과각성(hyperarousal)의 3가지 주요 증상군(symptom cluster)으로 나누고 있다.³ 또한 이들 주요 증상군 외에도 해리 증상, 주의집중력 및 인지기능의 저하, 충동 조절의 어려움, 신체화 증상 등 다양한 정신병

리가 존재할 수 있으며, 우울증, 조증, 범불안장애, 공황장애, 알코올 남용 및 의존성, 약물 중독 등 다른 정신장애의 공존 유병율이 높다.^{4,5}

이러한 PTSD 증상의 다양성은 복잡한 신경생물학적 체계가 연관되어 있다는 것을 시사한다. 최근 생물정신학과 두뇌 과학이 급속도로 발전하면서, 심각한 스트레스로 인해 변화된 뇌의 신경생물학적 체계의 이상을 규명하려는 작업들이 이루어지고 있다. PTSD에 연관된 생물학적 병태생리로는 외상 자극에 대한 생리적 반응의 고양, 노르아드레날린(noradrenaline)계의 활성 증가, 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)의 민감화, 내인성 오피오이드(opioid)계 조절이상, 세로토닌(serotonin)계의 조절 이상, 코티졸(cortisol) 등을 매개로한 스트레스 독성으로 추정되는 해마(hippocampus)의 용적 감소, 편도(amygdala) 및 대상(cingulate)의 과잉활동 및 전전두엽 영역을 중심으로 한 피질의 과소반응성 등이 가장 특징적이고 반복되는 소견으로 알려지고 있다.^{1,6-9} 이를 바탕으로 하여 약물 치료적 개입의 중요성이 더욱 강조되고 있으며, 현재의 주된 약물치료에는 PTSD 증상을 완화시키는 목적에서 노르아드레날린, 세로토닌, 도파민(dopamine), 오피오이드 등 신경전달물질 체계에 영향을 주는 약물이 사용된다. 세로토닌계 또는 노르아드레날린계를 통하여 작용하는 항우울제가 가장 흔하게 쓰이고 있으며, 이 외에도 lithium 등의 기분안정제, 벤조디아제핀(benzodiazepines), 비정형 항정신병약물, 교감신경 차단제(sympatholytic agent), 또는 오피오이드 길항제(opioid antagonist) 등이 사용되고 있다.

지금까지 PTSD의 약물치료와 관련하여 다양한 연구들이 진행되었으나 주로 위약과 비교하여 각각의 약물 혹은 그 조합이 효과가 있는지를 입증한 연구들이 대부분이었다. 미국 식품의약안전청에서 PTSD에 효과가 있다고 인정된 약물은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitors, 이하 SSRIs)인 sertraline과 paroxetine 뿐으로 실제 임상에서 약물이 어떻게 사용되고 있는가에 대한 정보는 그리 많지 않은 실정이다. 또한 최근 여러 나라에서 PTSD의 치료 지침에 대한 작업이 이루어지고 있으나,¹⁰⁻¹² 외국의 치료 지침을 우리나라에 직접적으로 적용하는 것은 문화적 차이 및 국내 실정의 차이 등으로 인하여 한계가 있을 것이다. 본 논문에서는 일 대학병원에서 10년간 PTSD의 치료를 위해 처방된 약물 경향을 조사하였으며, 이는 국내의 실정을 반영하여 향후 우리나라의 치료 지침을 제시하는 데 근거자료가 될 것으로 사료된다.

대상 및 방법

전산화된 의무기록을 검색하여 1998년 1월부터 2007년 12월까지 10년간 가톨릭대학교 성모병원 신경정신과에 입원하여 DSM-IV³ 진단 기준상 PTSD로 진단되어 치료받은 환자를 일차 조사대상으로 하였다. 진단은 퇴원 시 확정된 진단을 기준으로 하였으며, 배제진단으로 명기된 경우는 모두 제외하였다. 또한 이들 중 내외과적 질환이나 두부 외상으로 인한 기질적 장애의 경우는 증상의 다양성 및 병의 경과, 약물처방에 영향을 주는 요인이 되므로 연구 대상에서 제외하였다.¹³ 다만, 과거 두부외상이 있었으나 두부 수술의 기왕력이 없고 입원시점에서 뇌파 및 뇌 자기공명영상검사에서 정상인 환자들은 포함하였다. 입원이 반복된 환자들의 경우에는 첫 번째의 입원만을 입원 사례로 포함시켰으며, 이렇게 하여 선별된 90명의 환자 중 의무기록 상태가 정확하고, 동일진단으로 퇴원 후 3개월 이상 외래치료를 유지한 75명을 최종 조사대상으로 하였다.

대상 환자의 의무기록을 검토하여 성별, 연령, 입원기간, 외상의 종류 및 외상 후 경과기간, 공존질환의 유무 및 종류, 퇴원 시 사용한 약물의 종류 및 용량을 조사하였다.

결 과

인구 통계학적 자료(Table 1)

대상군 75명은 남자가 33명(44.0%), 여자가 42명(56.0%)이었으며, 평균 연령은 38.9 ± 10.0 세였다. 결혼 상태는 기혼이 47명(62.7%)으로 대다수였고, 미혼이 22명(29.3%), 이혼한 자와 사별한 자가 각각 3명씩이었으며, 교육 정도는 고교 이상의 학력을 가진 자가 48명(64.0%), 중학교 이하의 최종학력을 가진 자가 27명(36.0%)이었다. 대상군의 사회경제적 수준은 '중'으로 평가된 자가 56명(74.7%), '하'가 19명(25.3%)이었으며, 평균 입원일수는 29.2 ± 17.1 일이었다.

외상으로 경험된 사고유형을 분류한 결과에서는 교통사고가 65명(86.7%)으로 가장 많았으며, 건설현장사고, 폭행/구타 사건 및 협박이 각각 5명, 3명, 2명이었다. 대상군 환자들 중에서 50명(66.7%)은 정신과적 공존질환을 가지고 있었으며, 두 가지 이상의 공존질환을 가진 경우도 4명(5.3%)이었다. 공존질환을 빈번한 순서대로 살펴보면, 우울장애가 35명(46.7%), 인지장애가 12명(16.0%)이었으며, 정신증이 5명(6.7%), 공황장애와 범불안장애가 각각 1명(1.3%)의 순서였다.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with posttraumatic stress disorder

| Variables | |
|---|-----------|
| Gender, N (%) | |
| Male | 33 (44) |
| Female | 42 (56) |
| Age (years)* | 38.9±10.0 |
| Marital status, N (%) | |
| Single | 22 (29.3) |
| Married | 47 (62.7) |
| Divorced | 3 (4) |
| Bereaved | 3 (4) |
| Education (scholarship), N (%) | |
| Elementary school | 8 (10.7) |
| Middle school | 19 (25.3) |
| High school | 35 (46.7) |
| University graduate | 13 (17.3) |
| Socioeconomic status, N (%) | |
| Low | 19 (25.3) |
| Middle | 56 (74.7) |
| High | - |
| Hospitalization period (days)* | 29.2±17.1 |
| Traumatic events, N (%) | |
| Traffic accident | 65 (86.7) |
| Assault & battery | 3 (4) |
| Construction site accident | 5 (6.7) |
| Threat | 2 (2.7) |
| Period after traumatic events (months)* | 10.2±9.1 |
| Psychiatric comorbidity, N (%) | |
| None | 25 (33.3) |
| With | 50 (66.7) |
| Psychotic disorder | 5 (6.7) |
| Depressive disorder | 35 (46.7) |
| Anxiety disorders | 2 (2.7) |
| Cognitive disorder | 12 (16.0) |

* : Values are indicated mean±SD

약물사용 경향(Table 2)

항우울제

전체 환자 중에서 73명(97.3%)이 항우울제를 처방받았으며, 각각의 약물에 대해 알아보면 paroxetine이 41명(54.7%, 평균용량 32.2±8.5 mg/day), mirtazapine 9명(평균용량 35.0±13.0 mg/day), venlafaxine 8명(평균용량 164.1±27.9 mg/day), citalopram 또는 escitalopram 이 5명, fluoxetine 4명, moclobemide 3명 순이었다.

두 가지 항우울제를 병합 투여한 경우는 전체 중 18명이었으며, 위의 항우울제와 trazadone을 병합한 경우가 10명이었고, 삼환계 항우울제를 병합한 경우가 7명이었으며, paroxetine과 mirtazapine을 병합한 경우가 1명이었다.

기분안정제 및 항정신병약물

13명(17.3%)이 기분안정제를 처방받고 있었으며, 이

Table 2. Medication of patients with posttraumatic stress disorder

| Medication | N (%) | Dosage (mg/day)* |
|---------------------------|-----------|------------------|
| Antidepressants | 73 (97.3) | |
| Paroxetine | 41 (54.7) | 32.2± 8.5 |
| Fluoxetine | 4 (5.3) | 35.0± 10.0 |
| Citalopram | 4 (5.3) | 40.0± 0.0 |
| Escitalopram | 1 (1.3) | 20.0± 0.0 |
| Mirtazapine | 9 (12.0) | 35.0± 13.0 |
| Venlafaxine | 8 (10.7) | 164.1± 27.9 |
| Moclobemide | 3 (4.0) | 400 ± 86.6 |
| Amitriptyline | 6 (8.0) | 62.5± 53.0 |
| Imipramine | 4 (5.3) | 90.6± 62.3 |
| Trazodone | 11 (14.7) | 75.0± 35.6 |
| Antipsychotics | 25 (33.3) | |
| Risperidone | 4 (5.3) | 3.0± 0.8 |
| Olanzapine | 7 (9.3) | 12.8± 4.9 |
| Quetiapine | 14 (18.7) | 146.4±163.2 |
| Mood stabilizers | 13 (17.3) | |
| Lithium | 2 (2.7) | 900.0± 0.0 |
| Valproate | 8 (10.7) | 878.1±149.7 |
| Carbamazepine | 3 (4.0) | 533.3±230.9 |
| Anxiolytics and Sedatives | 71 (94.7) | |
| Alprazolam | 36 (48.0) | 1.0± 0.44 |
| Lorazepam | 19 (25.3) | 2.1± 0.82 |
| Clonazepam | 5 (6.7) | 1.3± 0.45 |
| Diazepam | 3 (4.0) | 8.0± 6.08 |
| Buspirone | 5 (6.7) | 28.0± 4.47 |
| Propranolol | 16 (21.3) | 33.8± 20.62 |
| Zolpidem | 3 (4.0) | 7.3± 4.62 |
| Triazolam | 1 (1.3) | 25.0± 0.00 |

* : Values are indicated mean±SD

중 valproate를 쓴 경우가 8명(10.7%, 평균용량 878.1±149.7 mg/day)으로 가장 많았고, carbamazepine이 3명, lithium이 2명 순이었다. 이들 중 기분안정제 단독치료는 1명이었으며, 항우울제와 병합하여 사용한 경우가 11명, 항정신병약물과 병합치료한 경우가 1명이었다.

항정신병약물은 25명(33.3%)에서 사용되었으며, 이 중 quetiapine이 14명(18.7%, 평균용량 146.4±163.2 mg/day)으로 가장 많았고, 다음으로 olanzapine이 7명, risperidone이 4명 순이었다. 이들 중 항우울제와 병합치료한 경우가 24명이었으며, 1명은 기분안정제와 병합치료를 하였다.

또한 항우울제, 항정신병약물 및 기분안정제의 세 가지를 모두 병합하여 사용한 경우는 4명이었다.

기타 약물

전체 환자 중 71명(94.7%)이 위의 세 가지 범주의 약물 외에 다음의 약물을 처방받았다. 기타 약물 중 대부분은 벤조다이아제핀이었으며, alprazolam이 36명(48.0%), lorazepam이 19명, clonazepam이 5명, diazepam이 3명

이었다. 이 외에는, 비벤조디아제핀계 항불안제인 buspirone(6.7%)을 추가 처방한 경우가 5명, 부교감신경 항진제인 propranolol을 병합한 경우가 16명(21.3%)이었다.

고 찰

본 연구는 한 대학병원의 PTSD로 입원치료 받은 환자를 대상으로 임상적 특징 및 약물 사용 경향을 조사하였다. 본 연구의 대상군에서 외상 원인은 교통사고가 대부분이었다. 공존장애의 측면에서 본 연구의 대상군에서는 우울장애, 인지장애, 정신장애, 불안장애 순으로 조사되었고 알코올이나 약물 남용장애는 보고되지 않았다. 이러한 결과는 대학병원에 입원하는 PTSD 집단의 한 특성일 가능성이 있을 것으로 보인다. 실제 지역사회에서 PTSD의 유병률은 매우 높으나 병원, 특히 정신과 치료를 받는 사람들의 수는 적은 편이다.¹⁴ 병원 내 집단은 지역 사회에서 치료를 받고 있지 않는 환자들과는 달리 이미 자신의 질환에 대하여 치료하려는 의지가 있으며, 생활 습관에 대한 통제가 있을 수 있다. 또, 치료진의 권고에 대한 순응도가 비교적 높아 건강상으로 문제를 일으킬 수 있는 음주나 흡연에 대한 사용 비율이 낮을 수 있다는 점을 고려해야 하며, 저자들의 이전 연구에서도 다기관 병원 PTSD 표본을 대상으로 한 경우에 음주율이 그리 높지 않았다는 것을 참고할 수 있겠다.¹⁵

현재까지 PTSD는 상기한 인구학적, 임상적 요인들 외에도 임상 양상이 복잡하고 다양한 만큼 그 치료에 있어 많은 다양한 정신 약물학적 체계가 사용되고 있다. 본 연구에서도 다양한 항우울제, 기분안정제, 항정신병약물이 임상 현장에서 사용되었다.

먼저 항우울제를 살펴보면, 본 연구결과 대다수의 환자들이 한 가지 이상의 항우울제를 처방받은 것으로 조사되었다. 이 중에서도 이제까지의 연구들에서 제안되었던 바와 같이 PTSD에서 일차 선택약제인 SSRIs의 사용이 압도적으로 많았으며, 그 중 paroxetine이 가장 많은 처방빈도를 보였다. paroxetine은 미국 식품의약안전청에서도 PTSD의 치료에 적응증을 받은 약물로, 대규모 다기관 12주 위약 대조 연구에서 위약에 비해 유의하게 향상된 치료 반응 및 호전율을 보인 바 있다.¹⁶⁻¹⁸ 본 연구에서 평균 paroxetine 사용 용량은 32.2±8.5 mg/day였다. Marshall 등¹⁶의 연구에서 paroxetine 20 mg/day와 40 mg/day 사용군, 위약군을 비교한 결과 두 용량 군 모두 위약과 비교하여 유의한 증상 호전을 보인 바 있었는데 본 연구에서도 적정 용량이 사용된 것으로 사료된다. 본 대상

군에는 우울장애 및 불안장애가 공존한 환자들이 전체의 49.3%였는데, SSRIs는 우울장애와 불안장애 모두에 광범위하게 효과적이므로 공존질환을 가진 이들 환자들의 증상 호전에 도움이 될 것을 기대하고 처방이 되었을 것으로 생각된다. paroxetine은 우울 및 불안장애가 공존하거나 하지 않는 두 군을 비교한 급성 무작위 이중맹검 대조군 연구에서 두 군 모두에서 효과가 있었던 바 있어,¹⁷ PTSD에 대한 효과와 공존질환에 대한 효과가 독립적인 가능성이 제시된 약물로 PTSD의 치료에 1차적으로 시도되는 데에는 가장 무방한 약물의 하나로 사료된다.

그 외 대상군에서 사용된 항우울제로는 SSRIs 중 fluoxetine, citalopram, escitalopram이 있었고, 그와 다른 기전을 가지고 있는 mirtazapine, venlafaxine, moclobemide가 사용되었다. fluoxetine의 경우에는 무작위 이중맹검 위약군 대조연구에서 효과가 입증된 바 있으며,^{19,20} citalopram 또한 몇몇 개방성 연구에서 위약에 비해 의미 있는 PTSD 증상의 완화를 보였다.²¹ mirtazapine, venlafaxine은 각각 위약대조연구에서 PTSD 증상에 효과가 있음이 보고되었고,²²⁻²⁴ 현재 SSRIs와 함께 일차 PTSD의 치료 선택으로 여겨지고 있다. 특히 venlafaxine의 경우에는 Davidson 등²⁴의 장기간 연구에서 심리적 탄성력(resilience)을 증진시키는 부가적인 효과가 보고되었다. moclobemide의 경우도 몇몇 개방성 연구에서 위약에 비해 PTSD에 유의한 효과가 있음을 보였다.²⁵ Asnis 등²⁶의 문헌연구를 통한 PTSD 치료에 대한 제안에서는 치료의 첫 번째 선택으로 SSRIs를 고려하고, 이차 선택 약제로 venlafaxine, mirtazapine, trazodone을, 삼차 약제로 삼환계 항우울제와 moclobemide 등을 거론한 바 있는데, 본 병원에서의 처방 경향은 이와 대략적으로 일치되는 경향을 보였다. 다만 PTSD의 치료 약물로 미국 식품의약안전청에서 적응증을 받은 약물 중 sertraline이 사용되지 않았고, mirtazapine과 venlafaxine도 상대적으로 낮은 처방빈도로 조사되었는데, 조사 기간이 10년간임을 고려할 때 약품이 도입되지 않아 그 사용이 불가능했던 기간이 일부 포함되었다는 점이 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

항우울제 병합은 18명(28.12%)에서 이루어졌는데, 대부분의 경우에서 trazodone이나 삼환계 항우울제가 치료 용량보다는 낮은 용량으로 수면조절을 위해 사용된 것으로 조사되었다. 실제 임상에서는 항우울제 단독치료에 반응이 없는 경우에 치료저항성 우울증에서와 같이 PTSD 환자에서도 항우울제의 병합치료가 시도되고 있다. 따라서 PTSD의 병합치료에 대해서도 연구가 필요한 실정으로 생각되나, 이에 대한 근거가 될 만한 연구가 많지 않아 향

후 연구의 여지로 생각된다.

다음으로 기분안정제의 사용을 살펴보면, 본 연구의 대상군에서 기분안정제는 13명(17.3%)에서 처방되었고, 대부분의 환자들은 항우울제와 병합 처방 받았으며, lithium과 carbamazepine보다 valproate의 처방이 더 빈번하게 이루어졌다. PTSD의 치료에서 기분안정제 및 항경련제의 사용은 킨들링 모형(kindling model)이 편도(amygdala)와 같은 변연계 구조에 매개되어 스트레스 반응, 공포 반응과 관련되어 있을 것이라는 점에 근거를 둔다. 이를 바탕으로 lamotrigine,²⁷ lithium,²⁸ carbamazepine,²⁹ valproate,^{30,31} gabapentin,³² topiramate³³ 등의 PTSD에 대한 치료 효과를 기대한 여러 연구들이 이루어졌는데, valproate의 치료효과에 대해서는 논란이 있으며,³¹ lamotrigine은 이중맹검 연구에서 PTSD의 증상 가운데 특히 재경험과 회피/마비 증상의 호전을 보였다.²⁷

본 대상군에서 비정형 항정신병약물의 사용은 19명(29.7%)에서 항우울제와 병용 처방되었는데, 처방된 빈도는 quetiapine, olanzapine, risperidone의 순이었다. 공존질환으로 미분류성 정신증을 가진 5명에서 환청, 망상 등의 정신병적 양상에 대한 치료 목적으로 쓰인 외에도, 정신병적 증상을 가지지 않은 PTSD 환자에서 불안과 초조, 공포반응, 분노, 충동의 조절, 환각적 재경험, 공격적 편집증적 양상의 조절을 목표로 병용 처방 되었다. PTSD의 병태생리에 변연계(limbic system) 구조물에서 도파민이 관련된다는 보고가 항정신병약물 사용의 이론적 근거가 되고 있으며,⁹ 특히 비정형 항정신병약물에 대한 연구가 많이 보고되고 있다. 본 연구에서 항정신병약물 중 가장 많이 쓰인 quetiapine의 경우에는 PTSD 치료에 있어서 다수의 증례보고 및 개방연구에서 효과가 있다고 보고 되었다.³⁴⁻³⁶ Sokolski 등³⁶이 quetiapine을 단독치료 및 병합치료로 시행했던 연구에서는 25~400 mg의 다양한 용량을 제시하고 있으나 낮은 용량(예, 155±130 mg/day)에서 부작용이 적고, 효과적이라고 보고하였다. 본 대상군에서 quetiapine의 평균 처방 용량은 146.4±163.2 mg/day로 타 연구의 결과와 비슷하게 비교적 저용량으로 사용되었다. olanzapine의 경우에는 이중맹검 위약 대조군 시험연구에서 PTSD 증상 개선 효과 면에서 위약과 차이가 없었다는 결과를 보이기도 했고,³⁷ 이후 다른 개방 연구에서는 개선 효과가 있다고 제시되기도 하였다.³⁸ 이 외 PTSD에서 risperidone과 clozapine의 치료효과를 제시한 연구도 있었다.^{39,40}

본 대상군에서 벤조디아제핀 계열의 약물이 90%이상에서 병합 사용되었고, 특히 반수 이상에서는 alprazolam이 처방되었다. alprazolam의 치료효과에 대한 이중맹검

연구에서 alprazolam을 복용한 군의 불안 증상은 위약에 비해 유의하게 감소하였으나 PTSD의 핵심증상은 변하지 않았다는 결과를 보인 바 있으며,⁴¹ PTSD의 경과에 영향을 주지 않고 단지 불안의 표현만을 감소시킨다는 연구결과도 있었다.⁴² 본 대상군에서도 항우울제에 대한 보조 약물로 수면 장애, 공황 증상 및 불안의 감소를 목적으로 처방된 것으로 조사되었는데, 일반적인 PTSD의 치료 지침에서 benzodiazepine이 권장되지 않은 것에 비하여 본 연구에서는 상당히 많은 환자들이 처방을 받고 있는 것이 현저히 다른 점이라고 하겠다.

그 외 기타 약물로, 본 대상군 중 5명(6.7%)에서는 buspirone이 처방되었는데, 주로 인지기능 장애를 같이 진단 받은 환자에서 지나친 주간 졸리움이나 인지기능 저하를 초래하지 않는다는 장점을 이용해 사용된 것이었다. PTSD 치료에 있어서 buspirone의 효과는 몇몇 연구에서 효과가 있을 수 있음을 제시한 바 있고,⁴³ 의존의 위험이 적다는 면도 만성적인 경과를 보이는 PTSD의 보조 약물로 장점이 될 수 있겠으나, 단독 사용으로 PTSD의 핵심 증상을 경감시키지는 여전히 의문시된다. 또한 16명(21.3%)의 환자에서 propranolol이 병합 사용되었다. 심하거나 반복적인 스트레스가 가해지면 스트레스 반응이 조절 능력을 상실하게 되고 만성적인 자율신경 항진 상태가 보고되는데, PTSD에서의 과각성과 침습적 회상이 이와 관련된 증상이다.¹ 따라서 이러한 가정 하에 중추성 α 차단제(clonidine, prazosin)와 β 차단제(propranolol)가 PTSD의 치료에 사용되고 있으며, 이중 특히 propranolol의 효과를 나타내는 연구들이 진행되었다. propranolol을 외상 초기에 투여할 경우 외상성 기억의 각인을 감소시켜 PTSD로의 진행을 막을 수 있고, 따라서 PTSD의 이차적 예방을 가능하게 한다는 연구가 활발히 이루어지고 있는데,^{44,45} 이로 인해 외상 후 성장이 저해되고 기억의 변형에 악용될 수 있다는 윤리적 문제들도 제기되고 있다.⁴⁶

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 후향적 의무기록검토에 의한 정보 수집에 근거하였기에 객관적인 환자 증상의 종류 및 심각도의 평가에 대한 자료가 부재하여 보다 정확한 약물 처방의 개별적 처방 사유를 해석하기 어렵다는 점이 있다. 둘째, 본 연구는 일 병원을 대상으로 조사되었고, 대상자 수가 적어 결과를 일반화하는데 무리가 있다. 또한 3차 병원의 입원 환자를 대상으로 하였으므로 증상이 보다 심하거나 다른 약물로 치료를 받았으나 반응이 없었던 환자가 포함되었을 가능성도 있다. 그러므로, 향후에는 대상자들의 증상에 대한 자세한 분류가 이루어지고 여러 연구 기관과 많은 대상자들을 포함한 연구

가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 셋째, 외상의 원인 및 중증도는 PTSD 증상의 정도와 기간에 영향을 줌으로써 약물처방에 영향을 주는 요인이 되나, 본 연구의 대상군은 대부분 교통사고라는 외상에 의한 PTSD 환자이고 외상의 정도 구분도 이루어지지 않아서 다양한 원인에 의한 PTSD 전체의 약물 경향을 대표하지 못한다. 넷째, 본 연구의 대상군은 PTSD를 단독 진단으로 가진 환자들보다 한 가지 이상의 공존 질환을 포함한 환자들이다. 대다수여서 치료 약물 선정에 공존 질환의 증상 개선 측면이 같이 고려되었을 가능성이 크다. 다섯째, PTSD의 치료에 영향을 줄 수 있는 정신 치료적 측면 등의 다른 치료 방법의 영향은 고려되지 않았다.

PTSD는 다양한 증상군을 가진 질환이고 그 원인이 확실한 질환이나, 그럼에도 불구하고 여전히 치료에 있어서 효과가 기대에 미치지 못하고 있는 실정이다. 다양한 약물치료 및 정신치료, 이 외에도 안구운동 민감소실 및 재처리(eye movement desensitization and reprocessing),⁴⁷ 경두개 자기자극(transcranial magnetic stimulation)⁴⁸ 등 여러 종류의 치료가 시도되고 있다. 약물치료적 측면에서도 본 연구결과에서 볼 수 있듯이 다양한 약물들이 사용되고 있으며, 이는 PTSD 증상의 다양성과 약물치료적 접근의 어려움을 반영하는 것으로 생각된다. 그러므로, 향후 PTSD의 병태생리에 근거한 새로운 약물의 개발, 최적의 병합치료 조합(regimen)에 대한 연구 및 적절한 약물의 용량과 치료 기간의 설정, 외상의 종류와 주된 증상군에 따른 약물의 선택 등에 대한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것이다. 결과적으로 본 연구 결과가 PTSD의 치료에 있어서 전문가 집단에 의한 한국형 치료 알고리즘에 대한 논의와 검토를 하는 데에 하나의 근거가 될 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

현재 PTSD와 관련한 여러 병태생리 기전들이 밝혀지고 있으며 이에 초점을 둔 다양한 약물치료가 행해지고 있다. 본 연구에서는 일 대학병원에서 PTSD로 진단된 환자들의 의무기록을 검토하여 약물치료의 경향에 대해 알아보았다.

1998년 1월부터 2007년 12월까지 DSM-IV에 의해 PTSD로 진단된 입원 환자 75명이 대상군이 되었으며, 이들의 인구학적 요인들, 입원기간, 외상의 종류, 외상 후 경과시간 및 정신과적 공존병리 및 처방받은 약물을 조사하였다. 조사 결과, 75명 중 남자는 33명, 여자는 42명이었다. 정신과적 공존병리는 총 50명(66.7%)에서 존재하였

으며, 우울장애, 인지장애, 정신장애 및 불안장애 순이었다. 73명(97%)의 대상군은 항우울제를 처방받았으며, 그 중 paroxetine이 54.7%로 가장 많았고 두 가지 이상의 항우울제를 처방받은 경우도 24%였다. 또 거의 대부분의 환자에서 비정형 항정신병약물(33.3%), 기분안정제(17.3%), 항불안제(94.7%)가 항우울제와 병용 처방된 것으로 조사되었다. 여러 제한점에도 불구하고 본 연구에서 얻어진 약물 처방 경향은 향후 국내 실정에 맞는 치료 지침을 수립하는 데에 하나의 근거 자료가 될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 외상 후 스트레스장애 · 약물치료 · 처방 경향.

REFERENCES

1. Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.
2. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC: American Psychiatry Press;1980.
3. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., Text-revision. Washington DC: American Psychiatry Press;2000.
4. Engdahl B, Dikel TN, Eberly R, Blank A Jr. Comorbidity and course of psychiatric disorders in a community sample of former prisoners of war. *Am J Psychiatry* 1998;155:1740-1745.
5. O'Toole BI, Marshall RP, Schureck RJ, Dobson M. Posttraumatic stress disorder and comorbidity in Australian Vietnam veterans: risk factors, chronicity and combat. *Aust N Z J Psychiatry* 1998;32:32-42.
6. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:924-932.
7. Liberzon I, Martis B. Neuroimaging studies of emotional responses in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:87-109.
8. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:168-176.
9. Weiss SJ. Neurobiological alterations associated with traumatic stress. *Perspect Psychiatr Care* 2007;43:114-122.
10. Davidson JR. Pharmacologic treatment of acute and chronic stress following trauma. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (Suppl 2) :34-39.
11. Forbes D, Creamer M, Phelps A, Bryant R, McFarlane A, Devilly GJ, et al. Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:637-648.
12. Ipser J, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder-a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J* 2006; 96:1088-1096.
13. Bryant RA, Marosszeky JE, Crooks J, Gurka JA. Posttraumatic stress disorder after severe traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2000;157:629-631.
14. Fairbank JA, Ebert L, Costello EJ. Epidemiology of traumatic events and post-traumatic stress disorder. In: Nutt D, Davidson JRT, Zohar J, editors. Post-traumatic stress disorder: diagnosis, management and treatment. London: Martin Dunitz; 2000. p.17-28.
15. Lee JY, Lee HM, Seo HJ, Woo YS, Kim TS, Chae JH. Consumption of alcohol, cigarettes, and drugs in patients with posttraumatic stress disorder: Korean multicenter hospital samples. *Anxiety and Mood* 2007;3:41-45.
16. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-

- controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1982-1988.
17. Stein DJ, Davidson J, Seedat S, Beebe K. Paroxetine in the treatment of post-traumatic stress disorder: pooled analysis of placebo-controlled studies. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1829-1838.
 18. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:860-868.
 19. Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Mlik ML, Davidson JR. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 1999;175:17-22.
 20. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, Koke SC. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:199-206.
 21. English BA, Jewell M, Jewell G, Ambrose S, Davis LL. Treatment of chronic posttraumatic stress disorder in combat veterans with citalopram: an open trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:84-88.
 22. Bahk WM, Pae CU, Tsoh J, Chae JH, Jun TY, Chul-Lee, et al. Effects of mirtazapine in patients with post-traumatic stress disorder in Korea: a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:341-344.
 23. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor KM, Barnett S, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003;53:188-191.
 24. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1158-1165.
 25. Neal LA, Shapland W, Fox C. An open trial of moclobemide in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:231-237.
 26. Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown NL. SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations. *Drugs* 2004;64:383-404.
 27. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1226-1229.
 28. Forster PL, Schoenfeld FB, Marmar CR, Lang AJ. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1995;8:143-149.
 29. Lipper S, Davidson JR, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL, et al. Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986;27:849-854.
 30. Clark RD, Canive JM, Calais LA, Qualls CR, Tuason VB. Divalproex in posttraumatic stress disorder: an open-label clinical trial. *J Trauma Stress* 1999;12:395-401.
 31. Otte C, Wiedemann K, Yassouridis A, Kellner M. Valproate monotherapy in the treatment of civilian patients with non-combat-related posttraumatic stress disorder: an open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:106-108.
 32. Berigan TR. Gabapentin and PTSD. *J Clin Psychiatry* 2002;63:744.
 33. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu SC, Capece JA, et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian post-traumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:201-206.
 34. Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:15-20.
 35. Sattar SP, Ucci B, Grant K, Bhatia SC, Petty F. Quetiapine therapy for posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2002;36:1875-1878.
 36. Sokolski KN, Denson TF, Lee RT, Reist C. Quetiapine for treatment of refractory symptoms of combat-related post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 2003;168:486-489.
 37. Petty F, Brannan S, Casada J, Davis LL, Gajewski V, Kramer GL, et al. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:331-337.
 38. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1777-1779.
 39. Pae CU, Lim HK, Peindl K, Ajwani N, Serretti A, Patkar AA, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:1-8.
 40. Wheatley M, Plant J, Reader H, Brown G, Cahill C. Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:167-173.
 41. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B. Core symptoms of post-traumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51:236-238.
 42. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996;57:390-394.
 43. Duffy JD, Malloy PF. Efficacy of buspirone in the treatment of post-traumatic stress disorder: an open trial. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:33-37.
 44. Giles J. Beta-blockers tackle memories of horror. *Nature* 2005;436:448-449.
 45. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003;54:947-949.
 46. Warnick JE. Propranolol and its potential inhibition of positive post-traumatic growth. *Am J Bioeth* 2007;7:37-38.
 47. Ahmad A, Larsson B, Sundelin-Wahlsten V. EMDR treatment for children with PTSD: results of a randomized controlled trial. *Nord J Psychiatry* 2007;61:349-354.
 48. McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:276-279.