

## 알츠하이머병, 파킨슨병 및 혈관성치매 환자들의 우울증에 대한 약물 치료 평가

이효진<sup>1</sup> · 이옥상<sup>1</sup> · 정선희<sup>1</sup> · 박미숙<sup>2</sup> · 임성실<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>충북대학교 약학대학 임상약학실, <sup>2</sup>충남대학교병원 약제부

(2012년 4월 23일 접수 · 2013년 2월 14일 수정 · 2013년 2월 18일 승인)

### Evaluation of Pharmacotherapy for the Patients with Depression in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease or Vascular Dementia

Hyo Jin Lee<sup>1</sup>, Ok Sang Lee<sup>1</sup>, Sun Hoi Jung<sup>1</sup>, Mi Sook Park<sup>2</sup>, and Sung Cil Lim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, South Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Chungnam National University Hospital, Daejeon, South Korea

(Received April 23, 2012 · Revised February 14, 2013 · Accepted February 18, 2013)

**Background:** Prevalence of depression comorbid with neurologic disorders such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) and vascular dementia (VD) is higher than that of primary depression. Antidepressant medications, suggested by many researches for depression comorbid with neurologic disorders such as AD, PD and VD, are mainly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). **Objective:** The primary objective of this study is the evaluation of antidepressant drug therapy for AD, PD and VD. **Method:** This study was a retrospective study based on medical records, carried out for 3 years and 6 months (Jan. 2007~Jul. 2010). Patients, diagnosed as comorbid depression through Beck Depression Inventory (BDI), Cornell Depression Scale (CDS), Geriatric Depression Scale (GDS) among neurologic out-patients of Chungnam National University Hospital because of AD, PD and VD, were selected. The results were evaluated by efficacy and safety of antidepressant drug therapy. **Results:** In result, the prescribing rates of antidepressants were 30%, 55% and 40% for each AD, PD and VD. Depression cure rates of patients receiving antidepressants vs patients not receiving antidepressants were 40% vs 39%, 33% vs 23% and 38% vs 30% for AD, PD and VD. The frequencies of prescription of SSRI were 21%, 11% and 27% for each AD, PD and VD. The frequencies of prescription of benzodiazepine (BZD) was 61%, 82% and 61% for each AD, PD and VD. The ratio of single BZD prescription was more than that of combination prescription of antidepressants. Tricyclic antidepressants (TCA) were rarely prescribed. The rate of patients with BZD-related side effects was 54%. The most frequent side effects of BZD were dizziness (30%), drowsiness (21%) and headache (16%). Side effects of SSRI were rare. **Conclusion:** In conclusion, the frequencies of prescription of antidepressants were not common for AD, PD and VD. There was little difference in depression cure rate between patient receiving antidepressants and not receiving. Even though SSRI has to be the highest priority of usage, the frequencies of prescription of SSRI were lower than those of BZD. Additional researches and efforts are required to improve antidepressant drug therapy for neurologic disorders such as AD, PD and VD.

□ Key words - Depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Vascular dementia, Antidepressants, Depression cure rate, Frequency of prescription, Side effect

최근에 일부 연예인들의 자살문제가 사회적으로 크게 이슈화되었다. 더욱 주목을 끈 것은 이 연예인들의 대부분이 심각한 우울증을 앓고 있었다는 것이다. 우울증은 의욕저하와 우울감을 주요 증상으로 하여 다양한 인지 및 정신 신체적 증상을 일으켜 일상 기능의 저하를 가져오는 질환을 말한다. 우울감과 삶에 대한 흥미 및 관심 상실이 우울증의 핵심 증

상이다. 우울증의 가장 심각한 증상은 자살 사고로, 우울증의 자살 위험이 정상인에서 보다 41배 높고 자살자의 약 70%에서 우울증이 있었다고 한다.<sup>1)</sup>

우울증은 단독으로 발병할 수도 있지만 다른 질환에 의해서 이차적으로 발병할 수도 있다. 알츠하이머, 파킨슨병, 혈관성 치매와 같은 신경계 질환이 있는 환자에서, 우울증은 일반적으로 나타나는 정신 질환으로 알려져 있다. 신경계 질환이 있는 환자에서 우울증의 유병률은 다른 질환에서 보다 월등히 높다.<sup>2)</sup>

알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 노인에게 주로 나타나는 치매의 주요 원인 가운데 하나이다. 병리조직학적으로는

Correspondence to : 임성실  
충북대학교 약학대학  
충청북도 청주시 흥덕구 성봉로 410(개신동)  
Tel: +82-43-261-3590, Fax: +82-43-268-2732  
E-mail: slim@chungbuk.ac.kr

뇌의 전반적인 위축, 뇌질의 확장, 신경섬유의 다발성 병변(neurofibrillary tangle)과 초로성 반점(neuritic plaque) 등의 특징을 보인다. 임상적인 특징은 기억·판단·언어 능력 등 지적인 기능의 점진적인 감퇴, 일상생활능력·인격·행동양상의 장애 등이다. 원인규명과 치료를 위한 노력에도 불구하고 아직 뚜렷한 해답을 얻지 못하고 있다. 이러한 알츠하이머병의 90%의 환자가 정신장애를 겪고 있는데 우울증은 연구마다 차이는 있지만, 30~50%의 유병율을 보인다.<sup>3)</sup>

파킨슨병(Parkinson's disease)은 간뇌의 변성 또는 동맥경화적인 변화를 주로 한 중추신경계의 퇴행성 질환이며 다른 말로 파킨슨증후군, 진전마비(振顛癱)라고도 한다. 주로 뇌의 흑질(黑質, substantia nigra)의 뉴런이 환경적이거나 유전적인 원인에 의하여 손상되어 도파민의 생성에 문제가 생겨 발병한다. 주증세인 운동장애가 서서히 발병하여 운동이 감소됨과 동시에 근육의 긴장이 증가하고, 손가락·목·입술 등에 진전이 보인다. 이러한 파킨슨병 환자의 71%가 신경심리학적 증상을 겪는데 우울증의 유병율은 40~50%이다.<sup>4)</sup> 그리고 파킨슨병 환자의 신경심리학적 증상의 29%는 치매인데, 치매 환자의 50%에서 우울증이 나타난다.<sup>5,6)</sup>

혈관성 치매(vascular dementia)는 뇌혈류 이상으로 인해 갑작스레 유발된 국소적인 신경학적 결손으로 유발되는 치매이다. 뇌혈관의 병변으로 인하여 발생하는 뇌졸중은 국소적인 신경장애를 일으킬 뿐만 아니라, 인식의 변화, 인지기능의 장애, 정서의 변화와 같은 정신과적 문제를 일으킬 수도 있다. 그런데 정신과적 문제 중 우울증이 가장 흔하게 나타나는 것으로 보고되고 있다. 보통 뇌졸중 후 우울증의 발생 빈도는 뇌졸중 발생 첫해에 20~50% 정도 되는 것으로 알려져 있으며 유병율은 20~72%에 이르는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup>

여러 연구에 따르면, 지역 사회 거주 노인의 우울증 유병율은 대체로 5~15%정도이다. 노인 우울증은 의학적, 사회적, 경제적으로 매우 중요한 문제로 환자에게 고통을 줄 뿐만 아니라 삶의 질도 저하시킨다. 노인성 우울증은 불안, 신체 증상, 정신운동지체, 높은 자살률, 불면증, 인지기능의 저하 등의 증상이 두드러진다는 점에서 타 연령군의 우울증과는 다른 양상을 나타낸다.<sup>8)</sup> 노년기에 주로 많이 발생하는 신경계 질환들로 인해 유발된 우울증은 노년기의 우울증과도 맞물려 노년기의 심각한 삶의 질 저하와 의학적, 사회적 문제를 일으킬 수 있다. 그런데 신경계 질환들로 인해 유발된 우울증은 단독으로 발생하는 노인의 우울증과는 조금 다른 양상을 보인다. 예를 들어 알츠하이머 환자의 우울증 원인에는 두 가지의 가설이 있다. 첫 번째는 우울증인 환자가 본인이 알츠하이머가 있음을 인식하고 그에 따른 여러 장애를 겪으면서 생기는 정신적 반응이라는 것이다. 이런 경우에 우울증의 심각성의 정도는 환자의 질병에 대한 인식의 정도와 장애의 정도에 달려있다. 그러나 또 다른 가설은 우울증이 환자의 질병에 대한 인식의 정도, 장애의 정도와 관계가 없다

는 것이다. 우울증이 알츠하이머에 의해 유발되는 뇌손상의 정신적 결과물이라는 것이다.<sup>2,3)</sup> 파킨슨병에서도 정상 인구에서 보다 높은 우울증의 유병율을 보인다는 것은 연구자 대부분이 동의하지만, 그 원인에 대해서는 연구자들마다 다른 의견을 보인다. 어떤 이는 우울증이 도파민 신경전달 계통과 관계없이 신경계 질환을 가진 환자에서 종종 관찰될 수 있다고 한다. 이는 파킨슨병 환자의 우울증이 반응성이라는 사실을 뒷받침한다. 또 어떤 이는 파킨슨병 환자의 우울증이 신체적 장애와 연관이 없으며 도파민 신경전달 계통의 장애를 반영한다고 주장한다.<sup>9)</sup> 혈관성 치매 환자의 우울증 역시 우울증의 발생 기전에 대하여 육체적 및 지적 기능의 장애로 인해 발생한 후유증에 대한 실망감이나 혹은 질병에 대한 불안이나 공포에 대한 반응인지 또는 정신과적인 문제 발생의 소인이 있는 내인성 우울증에서 발생하였는지, 또는 뇌졸중으로 인해 손상받은 신경해부학적 구조물의 장애가 원인이 되는지에 대하여 여러 가지 논란이 있다.<sup>7,10)</sup>

또한 각각의 신경학적 상태에 대한 우울증의 입증된 진단 지침이 아직 뚜렷이 있는 것이 아니다. 또한 항우울 요법 치료 지침에 대한 연구 결과도 많이 있지 않다. 신경학적 질환에 동반되는 우울증의 신경해부학적 혹은 신경화학적 연구가 우울증의 원인과 치료에 대해 분명히 밝히기 위해 더 행해져야 하고 진단과 치료에 대한 연구가 더 행해져야 하는 실정이다. 하지만 더 많은 연구가 필요한 것이 사실일지라도, 이미 행해진 연구들에서 신경계 질환에 동반되는 우울증 환자들이 항우울 약물에 반응한다는 결과가 있다.<sup>2,11,12)</sup>

따라서 본 연구에서는 알츠하이머, 파킨슨병, 뇌중풍, 혈관성 치매와 같은 신경계 질환이 있는 환자에서 우울증 치료를 위한 약물 요법이 실제 임상에서 얼마나 시행되고 있으며, 어떠한 양상으로 시행되고 있는지 알아보고자 하였다. 또한 약물에 대한 반응성이 어느 정도인지를 조사해 보고자 하였다. 또한 항우울 약물의 부작용을 조사하여 안전성을 평가하고자 하였다.

## 연구 방법

### 연구 대상 및 기간

본 연구는 2007년 1월부터 2010년 7월까지 대전에 있는 3차 의료기관인 C 대학병원 신경과 외래에서 알츠하이머, 파킨슨병, 혈관성 치매로 진단받은 환자 중 우울증이 있는 환자를 대상으로 하였다. 단, baseline에서의 우울증 검사 수치는 있지만, follow-up 수치가 없는 환자나 follow-up 전에 항우울 약물 복용을 중단한 환자는 제외하였다.

### 조사 방법

의무기록지와 OCS (Order Computerized System)검토를 통해 후향적 방법으로 조사하였다.

**연구 대상 환자 기본 정보(Baseline)**

환자군의 특성을 파악하기 위해 data collecting form을 작성하여 환자의 성별, 나이, 진단명, 연구 기간 동안 처방된 우울증 치료를 위한 약물을 조사하였다.

**연구 대상 환자의 우울증 검사 도구 및 기준**

(1) BDI (Beck Depression Inventory)

본 연구에서는 BDI (Beck Depression Inventory)를 이용하여 대상 환자의 우울정도를 측정하였다. Beck Depression Inventory (BDI, BDI-II)는 Aaron T. Beck에 의해 개발된 21개 문항의 선다형(0,1,2,3) 자가 평가 문항이다. 우울증 환자들이 보이는 증상에 대한 임상적 관찰을 통해 개발되었다. 이 척도는 우울 증상에 해당되는 기분, 죄책감, 자살욕구, 실패감, 불만족, 사회적 욕구 및 식욕 감퇴 등의 인지적, 정서적, 동기적, 신체적 영역에 대해 평가하고 있다. 연구 의료기관에서는 60세 미만 환자 검사를 검사 대상으로 하였다.<sup>13)</sup>

(2) GDS (Geriatric Depression Scale)

본 연구에서는 GDS (Geriatric Depression Scale)를 이용하여 대상 환자의 우울정도를 측정하였다. GDS는 노인의 우울증을 확인하기 위해 사용되는 30개의 자가 평가 문항으로 구성되었으며 1982년에 J.A. Yesavage 등에 의해 개발되었다. GDS의 질문은 여러 가지 범주로 구성된 답변이 아닌 ‘예, 아니오’의 단순한 답변으로 구성되었다. 이러한 단순성으로 인해 아프거나 중간 정도의 인지장애를 가진 환자들에게도

사용할 수 있다는 장점이 있다. 각각의 질문에 대한 답변에 1점이 부여되며 축적된 점수로 우울을 평가한다. 60세 이상 환자가 검사 대상이다.<sup>14)</sup>

(3) CDS (Cornell Depression Scale)

본 연구에서는 CDS (Cornell Depression Scale)을 이용하여 대상 환자의 우울정도를 측정하였다. CDS는 치매 환자의 우울증상을 사정하도록 고안된 depression symptoms의 19개의 문항 도구로 Alexopoulos 등(1988)이 개발한 것이다. 주 간호자는 각각의 문항에 3점 척도(0=없음, 1=약하게 또는 가끔 있음, 2=심하게 또는 매우 자주 있음)로 측정한다. MMSE (Mini-Mental Scale Examination) 24점 미만인 환자가 검사 대상이며 환자가 아닌 보호자를 대상으로 환자의 상태를 검사한 것이 특징이다. 0-38점 중 7점 이상이면 우울증이 있는 것으로 본다.<sup>15)</sup>

본 연구에서는 알츠하이머, 파킨슨병, 뇌중풍, 혈관성 치매와 같은 신경학적 질환이 하나라도 있는 환자 중 우울증 검사에서 우울증 소견을 보이는 환자를 대상으로 하였다. 하지만 검사 상 우울증 소견을 보였더라도 검사치가 하나인 사람은 배제하였으며 최소한 두 개 이상의 검사치가 있는 사람을 대상으로 하였다. 그리고 검사치 중 CDS와 GDS, CDS와 BDI의 검사치가 함께 있는 환자는 본 연구의 우울증 검사가 주로 CDS에 기반하고 있음을 고려하여 우울증의 평가 기준을 우울증의 정도가 아닌 ‘Yes(있다) 또는 No(없다)’로 단순화시켜 함께 취급하였다.

**Table 1. Patient's characteristics.**

Items		N=168 (%)
Instrument of assessing depression	MMSE ≥ 24 (No cognitive impairment)	BDI (Age < 60yr) 4 (2.4)
	MMSE < 24 (Cognitive impairment)	GDS (Age ≥ 60yr) 31 (18.5)
		CDS 133 (79.1)
Sex	Male	72 (43)
	Female	96 (57)
Age	45-64 yr	13 (7.7)
	65-74 yr	63 (37.5)
	75-84 yr	78 (46.4)
	≥ 85 yr	14 (8.4)
Diagnosed neurologic disorders	AD (only)	76 (45.2)
	PD (only)	44 (26.2)
	VD (only)	1 (0.6)
	AD+PD	19 (11.3)
	AD+VD	13 (7.7)
	PD+VD	6 (3.6)
	AD+PD+VD	9 (5.4)

N, number of patients; MMSE, Mini-Mental State Examination; BDI, Beck Depression Inventory; GDS, Geriatric Depression Scale; CDS, Cornell Depression Scale; yr, years; AD, Alzheimer's Disease; PD, Parkinson's Disease; VD, Vascular Dementia

### 연구 결과 및 고찰

알츠하이머, 파킨슨병, 혈관성 치매와 같은 신경계 질환이 있는 환자에서, 우울증은 흔히 동반되며 그 유병율이 매우 높다. 이러한 우울증은 환자의 삶의 질에 크게 영향을 미치고, 자살의 위험성도 크게 높이며, 신경계 질환 자체의 치료율에도 부정적인 영향을 미친다.<sup>19)</sup> 이 연구에서는 그동안 연구를 통해 밝혀진 신경계 질환에 동반되는 우울증의 치료 가이드라인을 정리해 보고 현재 임상에서의 상황과 비교해 보았다. 그래서 그 차이점이 무엇인지 알아보고 앞으로의 치료에 유용한 자료를 제공하고자 하였다.

#### 연구 대상 환자군의 특성

신경과 외래에서 알츠하이머, 파킨슨병, 혈관성 치매 환자로 진단받은 환자 중에서, 우울증을 평가하는데 실시되는 BDI, GDS, CDS 검사를 통해 우울증으로 판명된 환자 총 168명 환자 중 79.1%의 환자가 CDS로 검사한 것으로 나와 환자들의 대부분이 MMSE 24점 미만의 인지장애가 있는 것을 알 수 있었다. 또한, 여자가 14% 정도 많았으며, 연령대는 75세 이상 85세 미만의 환자가 제일 많았고 그 다음이 65세 이상 75세 미만의 환자였다. 이는 알츠하이머, 파킨슨병, 혈관성 치매가 노인성 질환임을 나타내는 것이며 이러한 환자에서의 우울증이 노인성 우울증과도 독립적으로 생각할 수 없음을 알 수 있다. 또한, AD로 단독 진단받은 환자의 수가 가장 많았고 그 다음이 PD로 진단받은 환자가 많았다. 그리고 AD, PD, VD 중 2가지 이상의 진단을 받은 환자도 30%에 달해 세 가지 질환이 함께 연관되어 있음을 알 수 있었다 (Table 1).<sup>5,6)</sup>

#### 항우울 약물 처방의 빈도

##### (1) 전체 환자 대비 항우울 약물 처방율

AD, PD, VD환자에서 우울증을 동반한 환자 168명 가운데 항우울 약물의 처방율을 조사한 결과 38.1%인 64명의 환자가 항우울 약물을 처방받았다.

##### (2) 진단명별 항우울 약물 처방율

AD, PD, VD의 진단명별로 항우울 약물의 처방율을 조사하였다(Fig. 1). 항우울 약물의 처방율을 살펴보면, AD와 PD를 함께 진단받은 환자의 처방율이 57.9%였고, 그 다음이 56.8%로 PD로만 진단받은 환자였다.

#### 항우울 약물의 효과

항우울 약물의 치료 효과는, BDI, GDS, CDS의 평가 기준에 의거하였다.

##### (1) 전체 환자 대비 항우울 약물 효과

항우울 약물의 효과를 알아보기 위해 항우울 약물 복용군과 미복용군 각각의 우울증 치료율을 조사하여 비교하였다. 항우울 약물 복용군(64명)의 우울증 치료율은 24명 (37.5%),

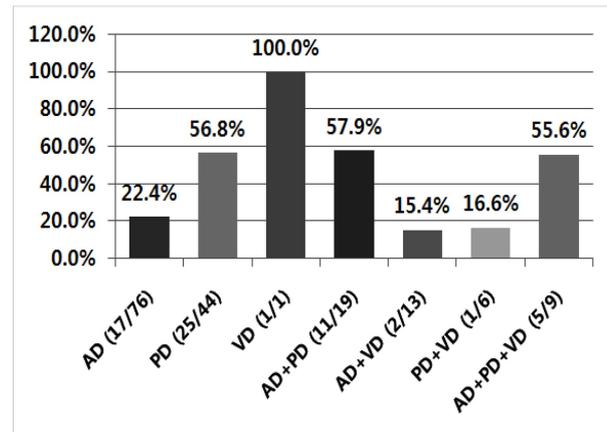


Fig. 1. Prescribing rates of antidepressant drugs.

( ), number of patients who received prescription / number of all patients by disease status; AD, Alzheimer's Disease; PD, Parkinson's Disease; VD, Vascular Dementia

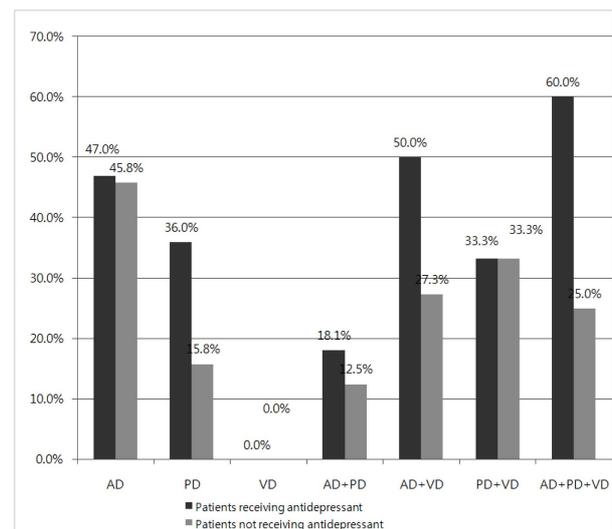


Fig. 2. Comparison of depression cure rate of the patients receiving antidepressant drugs and patients not receiving antidepressant drugs by each disease status.

AD, Alzheimer's Disease; PD, Parkinson's Disease; VD, Vascular Dementia

미복용군(104명)의 우울증 치료율은 36명 (35%)이었다. 전체 환자의 우울증 치료율을 살펴보면, 항우울 약물 복용군과 미복용군의 치료율차가 2.5%였다. 항우울 약물을 복용하지 않아도 우울증 치료 효과가 나타나는 것은 신경학적 질환에 동반되는 우울증이 반응성으로 나타날 수도 있지만, 신경학적 질환의 진행과 관련 있는 것으로 신경학적 질환을 치료함으로써 다소 개선될 수 있음 또한 시사한다고 생각한다.

##### (2) 진단명별 항우울 약물 효과

AD, PD, VD의 진단명별 항우울 약물의 효과를 알아보기

위해, 항우울 약물 복용군과 미복용군의 치료율을 진단명별로 조사하여 비교하였다(Fig. 2). 진단명별로 우울증 치료율을 살펴보면, AD, PD, VD를 모두 진단받은 환자에서 치료율이 가장 높았다. 또한, PD 단독 진단 군에서는 항우울 약물 미복용군에서보다 복용군의 치료율이 2배 가까이 되었다. 반면, PD와 VD를 함께 진단받은 환자군의 경우, 항우울 약물 복용유무에 따른 치료율의 차가 없는 것으로 나타났다.

**항우울 약물 각각의 처방 빈도**

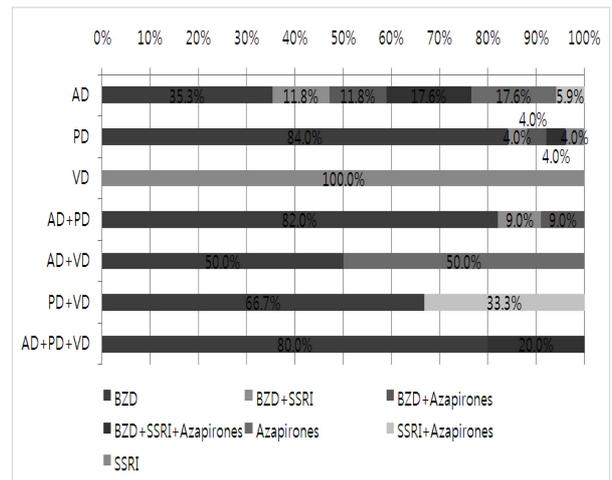
연구 결과, AD, PD, VD 질환자에 처방된 항우울 약물군은 크게 TCA, BZD, SSRI & post SSRI, Azapirones의 4가지로 나뉘었다. 각 진단명별로 어떠한 항우울 약물이 주로 처방되고 있는지 알아보았다.

모든 진단명에서 두드러지는 것은, BZD의 처방율이 높았다는 것이었다. 그 중에서도 alprazolam의 처방이 대부분이었다. 이는 alprazolam이 항우울 효과와 항불안 효과를 가진 BZD이기 때문인 것으로 보인다.<sup>20)</sup> SSRI & post SSRI는 그 처방율이 낮지만 고르게 사용되었고, 그 중에서도 trazodone이 모든 진단군에서 고르게 사용되었다. Trazodone은 항콜린 부작용이 없으면서 진정효과를 유도하는 약물로 항우울 효과와 함께 수면장애에도 도움을 준다.<sup>20)</sup> 또한, Azapirones인 buspirone도 비교적 많이 처방되었는데 역시, 항우울 효과와 항불안 효과를 함께 가진 약물이다.<sup>21,22)</sup> TCA는 거의 처방되

지 않는 것으로 나타났다(Table 2).

**병용을 고려한 항우울 약물의 처방율**

항우울 약물은 단독으로 처방되기도 하였으나, 병용 처방율 또한 높았다. AD, PD, VD의 질환별로 TCA, BZD,



**Fig. 3. Combination of antidepressant drugs by disease status.** AD, Alzheimer's Disease; PD, Parkinson's Disease; VD, Vascular Dementia; TCA, Tricyclic Antidepressant; BZD, Benzodiazepine; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

**Table 2. The number of antidepressant prescriptions by disease status.**

	AD (only) n=28(%)	PD (only) n=36(%)	VD (only) n=1(%)	AD+PD n=17(%)	AD+VD n=5(%)	PD+VD n=4(%)	AD+PD+VD n=7(%)
TCA		Amitriptyline 1 (2.8)					
BZD	Alprazolam 11 (39.4)	Alprazolam 19 (52.7)		Alprazolam 10 (58.7)	Alprazolam 2 (40)	Alprazolam 2 (50)	Lorazepam 3 (42.8)
	Lorazepam 1 (3.6)	Clonazepam 8 (22.1)		Clonazepam 2 (11.8)	Lorazepam 1 (20)		Alprazolam 2 (28.6)
		Lorazepam 2 (5.6)		Diazepam 1 (5.9)			
				Lorazepam 1 (5.9)			
SSRI & post SSRI	Trazodone 3 (10.7)	Trazodone 2 (5.6)	Trazodone 1 (100)	Citalopram 1 (5.9)	Citalopram 1 (20)	Trazodone 1 (25)	Sertraline 1 (14.3)
	Escitalopram 2 (7.1)	Mirtazapine 1 (2.8)		Trazodone 1 (5.9)	Trazodone 1 (20)		
	Milnacipran 2 (7.1)	Sertraline 1 (2.8)					
	Fluoxetine 1 (3.6)						
Azapirones	Buspirone 8 (28.5)	Buspirone 2 (5.6)		Buspirone 1 (5.9)		Buspirone 1 (25)	Buspirone 1 (14.3)

n, prescribing number of antidepressant drugs; AD, Alzheimer's disease; PD, Parkinson's disease; VD, Vascular dementia; TCA, Tricyclic Antidepressant; BZD, Benzodiazepine; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

SSRI& post SSRI, Azapirones의 4가지 약물군이 어떻게 병용되고 있는지 알아보았으며 그 결과는 다음과 같다(Fig. 3). 각 진단군 별로 BZD를 단독 처방할 뿐만 아니라 BZD를 병용하는 비율 또한 높았다. AD에서는 다른 진단군에서보다 BZD의 처방율이 가장 낮았다. 항우울 약물의 병용율이 가장 높은 진단군은 AD 단독 진단군과 PD와 VD를 동시에 진단 받은 군이었다.

#### AD, PD 또는 VD 질환별 항우울 약물 치료의 지침과 현황 비교

AD, PD, VD 각각의 질환별 항우울 약물 치료 지침과 실제 임상에서의 처방현황을 비교하였다(Table 3, 4, 5). AD, PD, VD에서의 우울증 약물 치료 지침은 모두 SSRI를 우선적으로 사용하라는 것이다. SSRI와 TCA의 효과는 유사하지만 부작용면에서는 SSRI가 더 안전하기 때문에 SSRI를 추

천하고 있다. 하지만 실제 SSRI 처방률은 낮았다. TCA, SSRI, BZD, Azapirones 네 가지의 약물군중에서 항우울 효과가 가장 큰 것은 TCA와 SSRI다. 하지만, 임상에서 두 약물군의 처방률은 낮았다. TCA는 항콜린 부작용 때문에 많이 사용되지 않는 것으로 생각된다. 하지만, PD환자에서 TCA를 항콜린성 약물인 benzotropine과 병용하였지만, TCA와 항콜린성 약물이 병용금지인 것을 고려할 때, 이에 대한 부작용 모니터링이 필요할 것으로 사료된다. TCA의 처방은 거의 없었으며, Azapirones를 많이 처방하고 있었다. AD, PD, VD의 경우 실제 임상에서는 BZD의 처방율이 높았으며, SSRI는 추천 약물을 적절한 용량으로 처방하고 있었다.<sup>2,17,18)</sup>

#### 항우울 약물의 안전성 평가

(1) 항우울 약물을 처방받은 환자 중 BZD를 처방받은 비율과 복용기간

**Table 3. Comparison between recommendation and actual condition in the treatment of depression comorbid with AD.**

Current recommendations of the pharmacotherapy	Actual condition
1. SSRI is 1st choice <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram 20~60 mg/day</li> <li>• Sertraline 50~100 mg/day</li> <li>• Fluoxetine 10~60 mg/day</li> </ul>	1. Prescription of SSRI was fewer than prescription of BZD. – SSRI & Post SSRI – <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram 10~20 mg/day</li> <li>• Ecitalopram 5~15 mg/day</li> <li>• Sertraline 50~100 mg/day</li> <li>• Fluoxetine 10 mg/day</li> <li>• Trazodone 12.5~50 mg/day</li> <li>• Milacipran 25~50 mg/day</li> </ul>
2. The effect is similar to SSRI and TCA SSRI is safer than TCA from side effects (TCA-Anticholinergic effect, Worsening Cognition)	2. TCA was not prescribed, Azapirones was used. Buspirone 5~20 mg
3. The risk of rare side-effects is high	3. Monitoring of side-effect was not performed well by clinicians. (Lack of medical records)

TCA, Tricyclic Antidepressant; BZD, Benzodiazepine; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

**Table 4. Comparison between recommendation and actual condition in the treatment of depression comorbid with PD.**

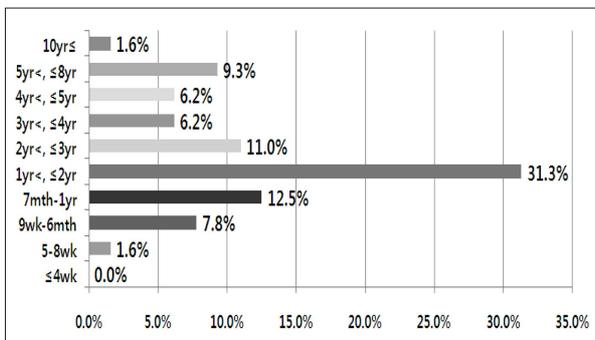
Current recommendations of the pharmacotherapy	Actual condition
1. SSRI is 1st choice. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram 20~60 mg/day</li> <li>Fluoxetine 10~60 mg/day</li> <li>Sertraline 50~200 mg/day</li> </ul> (Not worsening of motor symptom) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram is effective against bradykinesia</li> <li>• Trazodone 25~150mg/day</li> </ul> (No Anticholinergic side-effect, induced sedative effect)	1. Prescription of SSRI was fewer than prescription of BZD. – SSRI& Post SSRI – <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram 10~20 mg/day</li> <li>• Sertraline 50~100 mg/day</li> <li>• Mirtazapine 15~30 mg/day</li> <li>• Trazodone 12.5~50 mg/day</li> </ul>
2. The effect is similar to SSRI and TCA. TCA is contraindicated if patients is already taking an anticholinergic medication. (Effective against sialorrhea, tremor)	2-1. TCA was used. Azapirones is used. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptyline 25 mg/day</li> </ul> Concomitant with anticholinergic drug(benzotropine) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buspirone 5~20 mg</li> </ul>
3. TCA, SSRI- Monitoring of worsening of motor skill & extrapyramidal symptom	3. Monitoring of side-effect was not performed well by clinicians (Lack of medical records)

TCA, Tricyclic Antidepressant; BZD, Benzodiazepine; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

**Table 5. Comparison between recommendation and actual condition in the treatment of depression comorbid with VD.**

Current recommendations of the pharmacotherapy	Actual condition
1. SSRI is 1st choice • Citalopram 20~60 mg/day • Sertraline 50~200 mg/day • Fluoxetine 10~60 mg/day	1. Prescription of SSRI was fewer than prescription of BZD – SSRI& Post SSRI – • Citalopram 10~20 mg/day • Sertraline 50~100 mg/day • Trazodone 12.5~50 mg/day
2. The effect of SSRI and TCA is similar.	2. TCA was not prescribed. Azapirones was used • Buspirone 5~20 mg
3. TCA - Monitoring of anticholinergic effect (especially, delirium)	3. Monitoring of side-effect was not performed well by clinicians (Lack of medical records)

TCA, Tricyclic Antidepressant; BZD, Benzodiazepine; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors



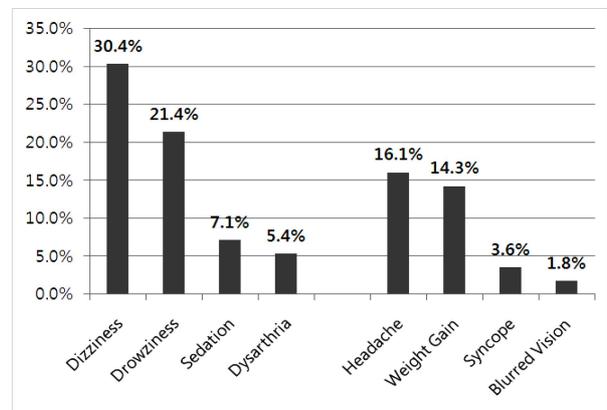
**Fig. 4. The proportion of BZD medication period among patients receiving BZD.**

BZD, Benzodiazepine; yr, years; mth, months; wk, weeks

항우울 약물의 안전성을 평가하기 위해 항정신성 의약품인 BZD의 처방율과 4주 이하의 단기간 사용이 권고된 항정신성 의약품인 BZD를 처방받은 환자들의 복용 기간을 조사하였다. BZD를 복용하는 환자 비율은 87.5%였으며, BZD는 항정신성약물로 부작용과 의존성으로 인해 4주 이하로 처방할 것을 권고하고 있지만, BZD 복용환자들 중 4주 이하로 처방받은 환자는 단 한명도 없었고 가장 짧은 기간이 5-8주(1.6%)였으며 10년 이상 복용한 환자(1.6%)도 있었다. 이는 그 의존성이 심각함을 반영한다. 가장 많은 비율은 1-2년(31.3%)이었으며, 7개월-1년(12.5%), 2-3년(11%), 5-8년(9.3%), 9주-6개월(7.8%), 3-4년(6.2%), 4-5년(6.2%)이었다(Fig. 4).

(2) BZD 관련 부작용의 종류와 빈도

BZD 복용 환자 중, BZD 관련 부작용을 경험한 환자들의 비율과 주요 부작용을 알아보았다. 그 결과, BZD 복용 환자 64명 중 46.4%인 26명의 환자가 부작용을 나타냈다. 10% 초과 빈도를 보이는 BZD 관련 부작용으로는 어지러움, 졸림, 진정, 구음장애 등이 있다(eKIMS). 이 연구에서는 각각 어지러움(30.4%), 졸림(21.4%), 진정(7.1%), 구음장애(5.4%), 두통(16.1%), 체중증가(14.3%), 혼수(3.6%), 흐릿한 시야(1.8%)로 나타났다(Fig. 5).



**Fig. 5. The types and frequencies of side effects related to BZD.**

BZD, Benzodiazepine

(3) SSRI 관련 부작용의 종류와 빈도

항우울 약물의 안전성을 평가하기 위해 SSRI 관련 부작용의 종류와 빈도를 조사했다. 그 결과 부작용이 드물었으나 항우울제 복용 후 somatic pain을 호소하여 3일 만에 약을 중단한 경우와 trazodone 복용 후 혼동(confusion)이 나타나 약을 중단한 경우가 있었다.

AD, PD, VD환자에서 항우울 약물 사용 시 부작용을 주의 깊게 모니터링 하도록 되어있지만, 의무기록상에서 항우울 약물의 부작용을 별도로 모니터링 한 기록은 사실상 찾아보기 어려웠다. 연구 결과, 신경계 질환에 동반되는 우울증 약물 치료 지침과 실제 임상에서의 상황은 많은 차이가 있음을 확인하였다. 아직 항우울 약물의 처방이 높지 않아 임상에서 치료에 적합한 가이드라인이 확립되지 않았음을 알 수 있었다. 또한 그 치료율이 낮았다. 안전하고 효과가 좋은 것으로 알려진 SSRI<sup>23,24</sup>의 처방율은 낮았고 효과와 특히 안전성면에서 연구가 불충분한 BZD의 처방율이 높았기 때문에 AD, PD, VD환자에서 BZD의 사용에 대한 약물 사용 평가에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

이상에서 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 혈관성 치매 환자 중 우울증이 있는 환자 168명을 대상으로 항우울제 처방의 빈도와 우울증 치료 효과를 알아보고 항우울 약물 요법이 어떠한 형태로 이루어지고 있는지 살펴보았다. 또한 항우울제의 부작용을 조사하여 안전성을 평가하였다. 알츠하이머병, 파킨슨병, 혈관성 치매 환자에 대한 공통적인 결과는 다음과 같다.

AD, PD, VD와 함께 우울증이 동반된 환자 가운데, 항우울제 복용 환자와 미 복용 환자의 우울증 치료율 차는 적었으며, 치료 지침에 의하면, SSRI의 처방이 1차적으로 권고됨에도 불구하고 SSRI보다는 BZD의 처방율이 높음을 보여주었다. 한편, BZD는 항정신성약물로 부작용과 의존성으로 인해 4주 이하로 처방할 것을 권고하고 있지만, 모든 환자들이 4주를 초과하여 장기간 BZD를 복용하고 있었다. 또한, BZD 복용환자의 절반 이상이 부작용을 경험했다.

결론적으로, 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 혈관성 치매와 같은 신경계 질환자들의 우울증 치료가 현재의 가이드라인과는 차이가 있음을 확인하였으며, 효과와 안전성 면에서도 불충분함을 알 수 있어 이에 대해 추가 보충할 수 있는 가이드라인 확립이 필요할 것으로 사료된다. 점점 노인 인구가 늘어나고 우울증의 사회적 문제가 심각해지는 실정 속에서<sup>25)</sup>, 노인이 대부분인 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 혈관성 치매와 같은 신경계 질환자들의 우울증 약물 치료가 개선되기를 바라며 약사의 입장에서 우울증 약물 치료에 대해 평가했다. 아직 해결되지 않은 치료 상의 문제들이 향후 의사와 약사 모두의 충분한 연구를 통해 해결될 것을 기대한다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(2010-0003810).

## 참고문헌

1. 이민식. 우울증과 자살, 현대사회문화연구소, 2000; 247: 39-40.
2. Murray AR. Diagnosis and Treatment of Depression Comorbid with Neurologic Disorders. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: S28-37.
3. Lyketos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's Disease: Overview and Treatment. *Society of Biological Psychiatry* 2002; 243-52.
4. Brandt-Christensen M, Lopez AG, Nilsson FM, *et al.*, Parkinson's disease and antidepressant drug treatment-A case-register Study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13: 406-10.
5. 오병훈. 치매의 행동·정신 증상 진단 및 관리 *Journal of Korean Medical Association* 2009; 52(11): 1048-54.
6. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, *et al.*, Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2010; 257: 1073-82
7. 고성범, 박진우, 이대회. 우울증을 보인 급성 뇌졸중 환자의 임상적 특징. *대한신경과학회지* 1996; 14(2): 359-70.
8. 김영성. 노인 우울증에 있어서 약물 치료의 Guideline. *가정의학회지* 2004; 25(11): S514-8.
9. 민성길, 이호석, 정상섭. 파킨슨 환자에서 보는 우울증. *Journal of Korean Neuropsychiatry Association* 1993; 32(2): 188-94.
10. 이준홍, 이명식, 손영호 등. 특발성 파킨슨증에서 우울증의 빈도와 그에 영향을 미치는 임상요소들. *대한신경과학회지* 1995; 13(3): 574-83.
11. Kanner AM. Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? *Yes. Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 303-31.
12. Meco G, Bernardi S. Antidepressant use in treatment of psychosis with comorbid depression in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 31: 311-3.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, *et al.*, An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
14. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, *et al.*, Development and Validation of a Geriatric Depression Screening Scale. A Preliminary Report. *Journal of Psychiatric Research* 1982-83; 17(1): 37-49.
15. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, *et al.*, Cornell Scale for Depression in dementia. *Biological Psychiatry* 1998; 23: 271-84.
16. Pei-Hao Chen, Shih-Jung Cheng. Depression in Parkinson Disease: Current Understanding and Treatment. *International Journal of Gerontology* 2008; 2(4): 172-82.
17. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, Etiology, and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 363-75.
18. Sawabini KA, Watts RL. Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2004; 10: S37-41.
19. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, *et al.*, Frequency and treatment of depressive symptoms in a Parkinson's disease registry. *Parkinsonism and Related Disorders* 2008; 14: 626-32.

20. 이민수. 우울증의 약물요법, 대한의사협회지 2003; 46(1): 69-75.
21. Sontheimer DL, Ables AZ. Is imipramine or buspirone treatment effective in patients wishing to discontinue long-term benzodiazepine use?. Journal of Fam Pract 2001; 50(3): 203.
22. Blier P, Bergeron R, De Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT1A receptors induces rapid antidepressant response. Neuropsychopharmacology 1997; 16(5): 333-8.
23. Sae-Jin Jung, Sang-Soo Lee, Kyung Eun Lee, *et al.*, Perception and Attitude Towards Antidepressants in Korean. Kor J Clin Pharm 2012; 22(1): 65-72.
24. 황경미. 성인 정신질환 치료 약물. 병원약사회지 2008; 25(1): 71-80.
25. 김승현, 송현철. 노년기 우울증의 치료전략. 대한정신약물학회지 2000; 11(2): 117-25.