

# 뇌졸중 후 우울증에 대한 천왕보심단의 유효성 및 안전성 연구 : 무작위 배정, 이중맹검, 비열등성 연구

이일석<sup>1</sup>, 김문수<sup>2</sup>, 이상관<sup>1</sup>

<sup>1</sup>원광대학교 한의과대학 심계내과학교실, <sup>2</sup>전남대학교 사회과학대학 심리학과

## Study of Efficacy and Safety of *Tianwangbuxin-dan* for Poststroke Depression: A Randomized, Double Blinded, Non-inferiority Trial

Il-suk Lee<sup>1</sup>, Mun-soo Kim<sup>2</sup>, Sang-kwan Lee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Internal Medicine and Neuroscience, College of Korean Medicine, Won-Kwang University

<sup>2</sup>Dept. of Psychology, College of Social Science, Chon-Nam National University

### ABSTRACT

**Objectives** : The aim of this study was to compare *Tianwangbuxin-dan* to Fluoxetine for antidepressive efficacy and safety in poststroke depression (PSD).

**Methods** : A randomized, double blinded, non-inferiority trial was conducted. 113 PSD patients were recruited from a stroke center. Except for the 25 excluded patients, 88 PSD patients were randomly given either *Tianwangbuxin-dan* 1100 mg or Fluoxetine 20 mg per a day for 16 weeks. PSD was evaluated using Beck's depression inventory (BDI) and Hamilton depression rating scale (HDRS) and followed every fourth week. Repeated measure analysis of variance (ANOVA) was used to compare and contrast the depression scores of the two groups and to compare them among the evaluation times, at the beginning, 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> weeks. In addition, independent t-tests were used to find the difference between two groups at every evaluation time.

**Results** : Finally, 88 PSD patients were included in the study, 63 PSD patients completed the procedure and 25 PSD patients were dropped out by the incompliance or withdrawal of consent. *Tianwangbuxin-dan* (or Fluoxetine) improved the depression of stroke patients and the efficacy of *Tianwangbuxin-dan* was not inferior to that of Fluoxetine. In addition, there was no significant side effect in two groups.

**Conclusions** : This study showed that antidepressive efficacy and safety of *Tianwangbuxin-dan* in PSD patients.

**Key words** : *Tianwangbuxin-dan*, Fluoxetine, poststroke depression, Beck's depression inventory, Hamilton depression rating scale

## 1. 서론

뇌졸중 후 우울증(PostStroke Depression, PSD)

은 전체 뇌졸중 환자의 33~70%까지 나타나는 고빈도의 질환<sup>1</sup>으로 주관적인 무력감, 기상시의 우울감, 불안한 예감, 자율신경 불안증상, 수면장애, 성욕감퇴 등의 증상<sup>2</sup>을 보인다. PSD는 ADL의 회복을 방해하는 강력한 요소로써<sup>2</sup>, 인지장애와도 매우 밀접한 관련이 있다<sup>3,4</sup>. 이에 Paolucci 등<sup>5</sup>은 PSD가 뇌졸중 환자의 인구학적 요소와 신경학적 요소처

· 교신저자: 이상관 광주시 남구 회재로 1140-23  
원광대학교 광주한방병원 1내과  
TEL: 062-670-6407  
E-mail: sklee@wku.ac.kr

럼 뇌졸중 회복에 영향을 미치는 요소 중 하나이므로 가능한 빨리 치료하는 것이 필요하다고 보고하였다.

항우울제의 사용은 PSD의 치료에 도움이 되는데<sup>6-8</sup> ADL의 향상<sup>9</sup>, 운동성의 회복<sup>10</sup>, 사망률의 감소<sup>11</sup> 등과 연관성이 있다. 또한 PSD가 없는 환자에서 항우울제 사용은 PSD 예방효과 있다는 것도 보고<sup>12,13</sup>되었기 때문에, 항우울제의 복용은 PSD의 환자에서 필수적인 요소로 여겨진다.

삼환계항우울제(Tricyclic antidepressant, TCA) 계열 약물과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)계열 약물은 PSD의 치료에 가장 보편적으로 사용되고 있다. 그 중 플루오세틴(Fluoxetine)은 SSRI계열 약물 중의 하나로, 다양한 연구<sup>8,14-17</sup>에서 플루오세틴이 PSD의 치료에 효과적이라고 보고되었다. 그러나 SSRI 계열 약물은 기존 항우울제에 비하여 부작용의 위험이 경감된 약물이라는 Paolucci 등의 보고<sup>18</sup>가 있었음에도 불구하고, 최근 시행된 메타분석 연구<sup>19</sup>에서 플루오세틴을 포함한 SSRI계열 약물의 사용은 간질, 출혈<sup>19</sup>, 입마름, 설사, 무관심<sup>20</sup> 그리고 체중감소<sup>21</sup>와 같은 많은 부작용을 보였다.

한의학에서는 우울증을 우울감, 억울감, 사지무력, 식욕부진, 불면 등으로 인지하고<sup>22</sup> 변증을 시도하였으며<sup>23</sup> 다양한 연구들이 진행되었다. 특히, PSD에 대한 연구는 많지 않은데, 대표적인 연구로 뇌졸중 후 우울증과 한열허실 변증의 상관관계가 보고되었고<sup>24</sup>, 치료면에서는 침치료<sup>25</sup>, 향기침요법<sup>26</sup>, 황련해독탕약침<sup>27</sup>, 반하후박탕<sup>28</sup> 등이 PSD에 효과적이라고 보고되었다. 그러나, 대부분 단편적인 증례보고나 파일럿 연구 형태가 대부분이기 때문에 보다 체계화된 임상연구가 필요한 실정이다.

이에 본 저자는 PSD에 사용되는 천왕보심단(Tianwangbuxin-dan, 天王補心丹)의 효과를 입증하기 위해 무작위 배정, 이중 맹검, 비교약 대조연구를 시행하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 임상시험대상자

본 연구는 원광대학교 광주한방병원 뇌졸중 센터에서 입원치료 혹은 외래치료를 받은 PSD환자 113명을 대상으로 시행하였다. 모든 검사 및 투약을 시행하기 이전에 환자 혹은 법정 대리인에게 동의서를 받은 후 진행하였다. 본 연구는 본 병원의 IRB 심의를 통과한 후 시행되었다(IRB 번호 2011-03).

임상시험대상자 선정 기준은 다음과 같다. 첫째, MRI 혹은 CT를 통해 뇌졸중으로 진단 받은 자. 둘째, 발병 후 2개월 이상 경과한 환자. 셋째, 뇌졸중 후 기분장애를 호소하여 DSM-IV상 주요 우울증성 장애(major & minor depression)에 해당되거나, 기존에 진행된 연구<sup>29</sup>를 근거로 하여 Beck's depression inventory(BDI)<sup>30</sup>가 14점 이상 혹은 Hamilton Depression Rating Scale(HDRS)<sup>31</sup>가 7점 이상인 환자를 대상으로 하였다.

임상시험대상자 제외 기준은 다음과 같다. 첫째, 종양, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 등 과거 퇴행성 중추신경질환을 앓은 자. 둘째, 지주막하 출혈 환자. 셋째, 빈스완거 병(Binswanger's disease) 환자. 넷째, 뇌경색의 위치가 시상하부인 환자. 다섯째, 극심한 실어증, 의식장애 혹은 인지장애로 인하여 의사소통이 불가능한 환자. 여섯째, 스테로이드계 약물을 복용중인 환자. 일곱째, 뇌졸중 발병 이전에 기분장애 등 정신병력이 있는 환자. 여덟째, 뇌졸중 발병 이전에 항우울제나 신경정신과 약물을 복용한 적이 있는 환자. 아홉째, 기타 신체적, 정신적 결함 혹은 증상의 현저한 악화 등으로 인하여 임상시험의 진행에 있어 주치의가 부적절하다 판단한 경우.

본 연구의 임상시험대상자를 산출하기 위해 기존의 플루오세틴과 PSD에 관한 연구<sup>32</sup>, 양극성 기분장애에 Fluoxetine과 한약제의 비열등성 임상시험을 시행한 연구<sup>33</sup>를 참고하였을 때, 시험군과 대조군의 평균차이는 약 2이고, 표준편차는 약 3.15이

었다. 이에 유의수준 5%, 검정력 80%로 가정하여  $Z_{\alpha}=1.64$ (단측검증),  $Z_{\beta}=0.84$ ,  $\delta=2$   $\sigma=3.15$ 를 아래 공식에 대입해 구한 N값에 탈락률을 30%고려하면 천왕보심단 그룹과 플루오세틴 그룹은 각각 44명으로 총 88명을 선정하였다.

$$N = \frac{[2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2]}{\delta^2} = 30.51 \text{ (31명)}$$

## 2. 시험약물

본 연구에 사용된 약물은 천왕보심단, 플루오세틴, 위약이며, 세 가지 모두 동일한 외형의 불투명한 캡슐에 충전되었다. 천왕보심단은 1일 복용용량을 고려하면, 2캡슐이 필요하고, 플루오세틴은 1캡슐이 필요하기 때문에, 최소공배수를 고려해서 총 3캡슐을 1일 복용분량으로 설정하였다. 즉, 천왕보심단 그룹은 천왕보심단 2캡슐과 위약 1캡슐, 플루오세틴 그룹은 플루오세틴 1캡슐과 위약 2캡슐로 구성되었다. 그러므로 두 그룹 모두 외형적으로 동일한 3개의 캡슐을 복용하기 때문에 한의사 및 임상시험대상자 모두 외관적으로는 약을 구분할 수 없다.

천왕보심단(1캡슐, 550 mg)은 한국 식약처에 신고된 한국신약의 제품을 사용하였으며, 적응증은 불면, 불안, 초조, 목마름, 두근거림, 숨참, 신경쇠약, 건망, 변열 등으로 고시되어 있다<sup>34</sup>. 플루오세틴은 한국릴리의 프로작 20 mg을 사용하였으며, 적응증은 우울증, 신경성 식욕과항진증, 강박반응성 질환, 월경전 불쾌장애 등으로 고시되어 있다<sup>35</sup>. 위약은 전분 100%를 사용하여 한국신약에 의뢰하여 제작되었다(Table 1).

Table 1. Ingredients of *Tianwangbuxin-dan*.

Number	Name	Ingredient	Amount (mg)
1	生地黃	<i>Rehmanniae Radix Crudus</i>	250
2	人 蔘	<i>Ginseng Radix Alba</i>	31.25
3	玄 蔘	<i>Scrophulariae Radix</i>	31.25
4	丹 蔘	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>	31.25
5	遠 志	<i>Polygalae Radix</i>	31.25
6	桔 梗	<i>Platycodi Radix</i>	31.25
7	茯 苓	<i>Hoelen</i>	31.25
8	五味子	<i>Schisandrae Fructus</i>	62.5
9	當 歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	62.5
10	天門冬	<i>Asparagi Tuber</i>	62.5
11	麥門冬	<i>Liriopsis Tuber</i>	62.5
12	柏子仁	<i>Thujae Semen</i>	62.5
13	酸棗仁	<i>Zizyphi Semen</i>	62.5
14	黃 連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	125

## 3. 검사, 무작위 배정 및 이중맹검 과정

임상시험대상자의 세부적인 정보를 수집하기 위하여, 본 연구에 참여하기 전에 인구학적 조사, 병력 및 약물 투여력 조사, 키, 몸무게 등의 신체적 검사, 심전도, 흉부 x-ray, 혈액검사(WBC, RBC, HGB, HCT, PLC, differential count of neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil), 혈액의 화학적 검사(glucose, creatinine, BUN, cholesterol, total protein, albumin, aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP),  $\gamma$ -GTP, Total bilirubin, Na, K, Cl) 그리고 소변검사(Specific gravity, pH, albumin, glucose, ketone, bilirubin, occult blood, urobilinogen, nitrite, color, microscopic examination of RBC, WBC, squamous cell) 등의 기초 검사를 시행하였다.

또한 PSD의 정도를 측정하기 위하여 BDI와 HDRS를 사용하였다. BDI는 주관적인 자기 보고 형태로, 4점 척도 20문항으로 구성되어있으며, HDRS는 전문가가 측정하는 형태로 3점 척도 8문항과 5점

척도 9문항으로 구성되어있다. BDI와 HDRS는 점수가 높을수록 심한 우울증을 나타낸다. BDI와 HDRS의 측정은 먼저 기초검사와 함께 시행하였으며(Measure 1), 이후 시험약물을 복용하는 16주 동안 매 4주(Measure 2, Measure 3, Measure 4, Measure 5)마다 측정하여 총 5회 측정하였다. BDI와 HDRS의 측정은 측정자가 대상자와 대화하는 방법으로 시행하였으며, 숙련된 한의사 한 명이 시행하였다. BDI는 Beck의 기준<sup>30</sup>을 따랐으며, HDRS는 Hamilton의 기준<sup>31</sup>을 따랐다.

임상시험대상자는 지원자 모집 등록 순서에 따라 기초검사 번호를 부여받았고, 기초 검사를 통과한 후 무작위 통계 프로그램을 이용하여 제작한 난수표의 무작위 순서에 따라 임상시험대상 번호를 부여 받은 뒤 각 그룹에 무작위 배정되었다. 연구 책임자에 의해 난수표 혹은 임상시험대상자 목록 등의 무작위 배정과 관련된 사항은 별도의 잠금장치를 갖춘 곳에 보관되었고, 연구가 종료되는

시점까지 개봉하지 않았으며, 연구 책임자는 임상시험대상자의 평가에 참여하지 않았다.

무작위 배정이 완료된 이후 임상시험 대상자는 해당 임상시험대상 번호에 해당하는 약물을 4주분씩 처방 받았다. 모든 임상시험대상자는 약물을 하루 한번 아침 9시±30분에 복용하도록 교육받았다. 매달 약물의 복용이 종료되는 시점에 임상시험대상자는 뇌졸중 센터를 다시 방문하여 이상반응의 조사, 프로토콜 준응도의 확인, BDI와 HDRS의 측정, 병력 및 약물 투여력 조사, 키, 몸무게 등의 신체적 검사 등을 수행하였으며, 남아있는 약물을 확인하여 70%이상의 준응도를 보일 경우 다시 4주분의 약물을 추가로 처방 받았다. 이와 같은 방법으로 16주간 약물을 복용한 후, 약물의 복용이 종료되는 시점에서 기초 검사를 재시행하였다(Fig. 1). 매 방문시 남아있는 약물을 확인하여 임상시험대상자가 약물을 70%이하로 복용했을 경우 불응한 것으로 결정하였다.

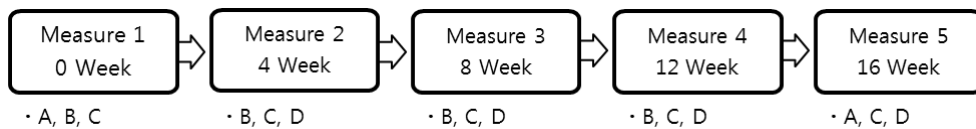


Fig. 1. Experimental design.

A : Screening test, B : Administration of medication, C : Measure of BDI and HDR, D : Check of the adverse event and compliance

#### 4. 통계분석

수집된 자료는 데이터 코딩을 거쳐 SPSS for window(ver 20.0) 통계 패키지 프로그램을 사용하였으며, 기존 연구<sup>8,20,21,32</sup>에 근거하여 최소 4주 이상 시험약을 복용한 임상시험대상자를 계획서준응 대상자군(유효성 분석 대상군)으로 인정하여 우울측정치를 분석하였다(Per Protocol Analysis). BDI와 HDRS의 각 그룹 내에서의 시간에 따른 변화와 각 그룹간의 조건에 따른 변화를 분석하기 위하여 반복측정분산분석(repeated measures analysis of

variance(ANOVA))을 시행하였다. 각 측정시점 두 그룹간에 차이를 확인하기 위해서는 독립 표본 t-test (Independent t-test, Student t-test)를 시행하였다. 천왕보심단 혹은 플루오세틴의 항우울효과가 나타난 시점을 분석하기 위해 Measure 1을 기준으로 각 측정시점과 대비를 시행하였다. 또한 두 그룹간에 임상시험대상자의 개인적 특성 차이가 있는지 분석하기 위하여 카이제곱검정( $\chi^2$ -test) 혹은 독립 표본 t-test(Independent t-test, Student t-test)를 시행하였다.

### III. 결 과

#### 1. 임상시험대상자 특징 및 안전성

총 113명의 임상시험대상자가 본 연구에 참여하였으나, 25명의 임상시험대상자가 제외기준에 해당되거나 동의철회를 이유로 연구에서 제외되었고, 88명의 임상시험대상자가 각 그룹에 44명씩 무작위 배정되었다. 연구 진행 도중 천왕보심단 그룹에서는 타병원 입원 혹은 항우울제 중복투여 등으로 인해 6명의 대상자가 동의철회 혹은 순응도 미달로 중도 탈락되어, 총 38명의 임상시험대상자 결과가 분석에 포함되었다. 플루오세틴 그룹에서는 19명의 임상시험대상자가 유사한 이유로 동의철회 혹은 순응도 미달로 중도 탈락되어, 총 25명의 임상시험대상자 결과가 분석에 포함되었다(Fig. 2). 두 그룹간

에 임상시험대상자의 일반적인 특성 차이는 보이지 않았다(Table 2). 천왕보심단 및 플루오세틴 그룹 모두에서 연구가 진행되는 동안 특별한 이상반응이 보고되거나 관찰되지 않았다.

#### 2. 천왕보심단과 플루오세틴 그룹간의 Beck's Depression Inventory(BDI) 변화(Fig. 3)

천왕보심단 그룹에서 BDI점수는 시간이 지날수록 감소하는 양상을 보였다(Measure 1=19.92±1.15, Measure 2=15.87±1.07, Measure 3=13.53±1.03, Measure 4=11.63±1.13, Measure 5=8.39±1.18)(Mean±SEM). 플루오세틴 그룹에서도 BDI점수는 시간이 지날수록 감소하는 양상을 보였다(Measure 1=18.92±1.35, Measure 2=16.44±1.49, Measure 3=11.08±1.37, Measure 4=9.28±0.98, Measure 5=8.48±1.21)(Mean±SEM).

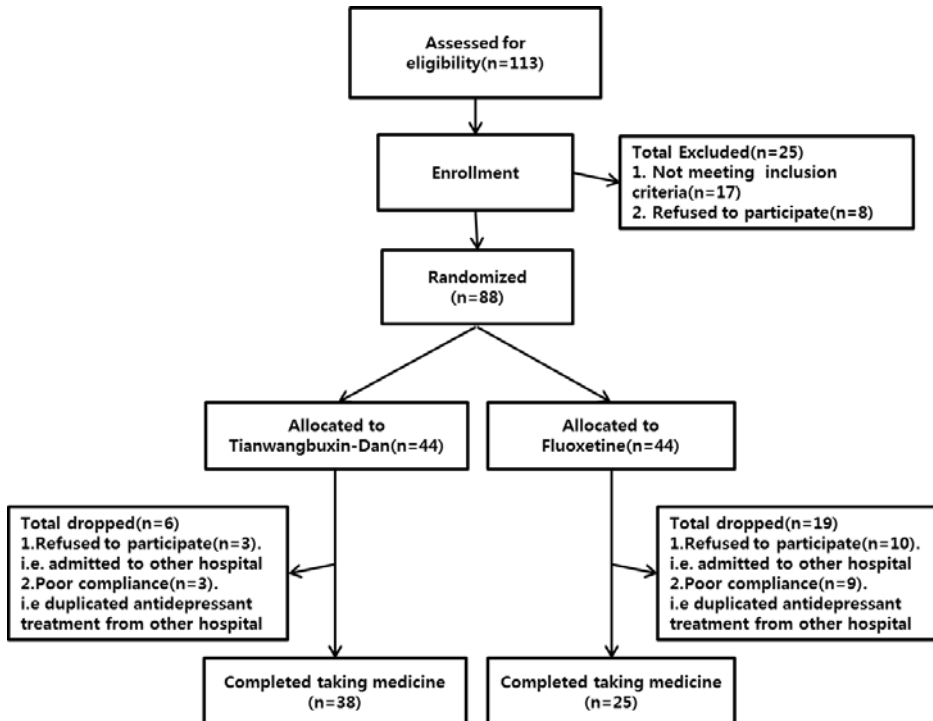


Fig. 2. Trial CONSORT diagram.

Table 2. Patients Characteristics.

Personal factors		<i>Tianwangbuxin-dan</i> (n=38)	Fluoxetine (n=25)	$\chi^2$ or t
Gender (n)	Male	18	8	$\chi^2$ (1) = 1.469
	Female	20	17	
Age (Mean±SD)		59±13.71	65±10.12	t (61) = 1.827
Impression (n)	Infarction	25	19	$\chi^2$ (1) = 0.746
	Hemorrhage	13	6	
Lesion side (n)	Right	16	11	$\chi^2$ (1) = 0.022
	Left	22	14	
Underlying disease (n)	Hypertension	15	12	$\chi^2$ (3) = 1.846
	Diabetes	4	1	
	Hypertension + Diabetes	8	7	
	Non hypertension or Diabetes	11	5	
Initial depression score (Mean±SEM)	Beck's depression inventory	19.92±1.15	18.92±1.35	t (61) = 0.558
	Hamilton depression rating scale	13.71±0.76	13.84±0.83	t (61) = 0.112

There are no significant differences in all personal factors ( $p > 0.05$ ).

반복측정 분산분석(ANOVA) 결과 천왕보심단은 플루오세틴에 비하여 열등하지 않은 효과를 보였고( $F(1,45) = 0.812$ , n.s.), 독립표본 t-test로 각 측정 시점별 그룹간(천왕보심단, 플루오세틴) 차이를 검증한 결과 Measure 4를 제외한 다른 모든 측정시점에서 그룹간 차이가 나타나지 않았다(Measure 1,  $t(61) = 0.558$ , n.s.; Measure 2,  $t(61) = 0.320$ , n.s.; Measure 3,  $t(58) = 1.729$ , n.s.; Measure 4,  $t(55) = 2.012$ ,  $p < 0.05$ ; Measure 5,  $t(45) = 0.770$ , n.s.).

또한 PSD가 호전되는 시점을 관찰하기 위하여 각 그룹에서 Measure 1과 다른 측정시점을 비교하였다. 그 결과 천왕보심단 그룹에서는 모든 측정 시점에서 Measure 1과 대비하여 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(Measure 2,  $F(1,26) = 16.825$ ,  $p < 0.001$ ; Measure 3,  $F(1,26) = 20.796$ ,  $p < 0.001$ ; Measure 4,  $F(1,26) = 30.032$ ,  $p < 0.001$ ; Measure 5,  $F(1,26) = 45.211$ ,  $p < 0.001$ ). 플루오세틴 그룹에서도 천왕보심단 그룹과 동일한 결과를 얻었다(Measure 2,  $F(1,19) = 5.373$ ,  $p < 0.05$ ; Measure 3,  $F(1,19) = 34.075$ ,  $p < 0.001$ ; Measure 4,  $F(1,19) = 50.909$ ,  $p < 0.001$ ; Measure 5,  $F(1,19) = 51.928$ ,  $p < 0.001$ ).

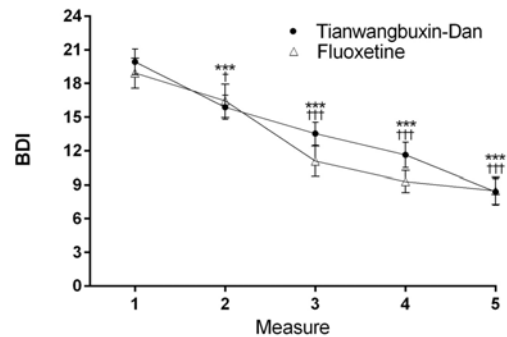


Fig. 3. The scores of Beck's depression inventory (BDI) (Mean±SEM) at each measure points in *Tianwangbuxin-dan* and Fluoxetine groups.

Black circle and open triangle represent the scores of BDI in *Tianwangbuxin-dan* group and in Fluoxetine group, respectively. \* and † represent significant reduction of each measure points compared to measure 1 in *Tianwangbuxin-dan* group and in Fluoxetine group, respectively. \*\*\*  $p < 0.001$ , †  $p < 0.05$ , †††  $p < 0.001$ . There are no significant differences between *Tianwangbuxin-dan* and Fluoxetine group at all measure points ( $p > 0.05$ ) except measure 4 ( $p < 0.05$ ).

### 3. 천왕보심단과 플루오세틴 그룹간의 Hamilton Depression Rating Scale(HDRS) 변화(Fig. 4)

천왕보심단 그룹에서 HDRS점수는 시간이 지날수록 감소하는 양상을 보였다(Measure 1=13.71±0.76, Measure 2=10.92±0.92, Measure 3=10.00±0.87, Measure 4=8.95±0.84, Measure 5=6.53±0.96)(Mean±SEM). 플루오세틴 그룹에서도 HDRS점수는 시간이 지날수록 감소하는 양상을 보였다(Measure 1=13.84±0.83, Measure 2=11.28±0.96, Measure 3=9.72±1.11, Measure 4=7.88±0.82, Measure 5=6.96±0.98)(Mean±SEM).

반복측정 분산분석(ANOVA) 결과 천왕보심단은 플루오세틴에 비하여 열등하지 않은 효과를 보였고 { $F(1,45)=0.090$ , n.s.}, 독립표본 t-test로 각 측정시점 별 그룹간(천왕보심단, 플루오세틴) 차이를 검증한 결과 모든 측정시점에서 유의한 차이를 보이지 못하였다(Measure 1,  $t(61)=0.112$ , n.s.; Measure 2,  $t(61)=0.260$ , n.s.; Measure 3,  $t(58)=0.322$ , n.s.; Measure 4,  $t(55)=1.310$ , n.s.; Measure 5,  $t(45)=0.364$ , n.s.).

또한 PSD가 호전되는 시점을 관찰하기 위하여 각 그룹에서 Measure 1과 다른 측정시점을 비교하였다. 그 결과, 천왕보심단 그룹에서는 모든 측정시점에서 Measure 1과 대비하여 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(Measure 2,  $F(1,26)=27.891$ ,  $p<0.001$ ; Measure 3,  $F(1,26)=19.434$ ,  $p<0.001$ ; Measure 4,  $F(1,26)=28.106$ ,  $p<0.001$ ; Measure 5,  $F(1,26)=34.806$ ,  $p<0.001$ ). 플루오세틴 그룹에서도 천왕보심단 그룹과 동일한 결과를 얻었다(Measure 2,  $F(1,19)=11.281$ ,  $p<0.01$ ; Measure 3,  $F(1,19)=21.479$ ,  $p<0.001$ ; Measure 4,  $F(1,19)=40.907$ ,  $p<0.001$ , Measure 5,  $F(1,19)=42.970$ ,  $p<0.001$ ).

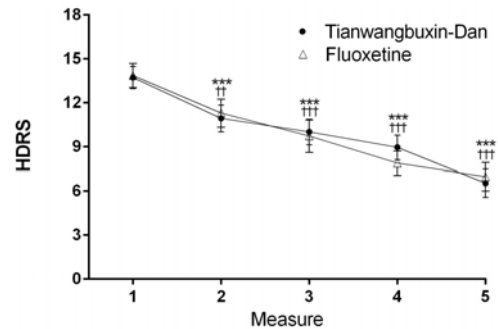


Fig. 4. The scores of Hamilton depression rating scale (Mean±SEM) (HDRS) at each measure points in *Tianwangbuxin-dan* and Fluoxetine groups.

Black circle and open triangle represents the scores of HDRS in *Tianwangbuxin-dan* group and in Fluoxetine group, respectively. \* and † represent significant reduction of each measure points compared to measure 1 in *Tianwangbuxin-dan* group and in Fluoxetine group, respectively.

\*\*\*  $p<0.001$ , ††  $p<0.01$ , †††  $p<0.001$ . There are no significant differences between *Tianwangbuxin-dan* and Fluoxetine group at all measure points ( $p>0.05$ ).

## IV. 고찰

본 연구는 PSD 환자를 대상으로 무작위 배정, 이중 맹검, 비열등성 시험을 진행하여 천왕보심단과 플루오세틴의 항우울효과를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째, 반복측정 분산분석(ANOVA) 결과 PSD 환자의 BDI와 HDRS를 통해 천왕보심단과 플루오세틴의 항우울효과를 파악하였을 때, 천왕보심단은 플루오세틴에 비하여 열등하지 않은 결과를 보였다. 또한, BDI의 Measure 4를 제외하고 나머지 모든 측정시점에서 두 약물간의 효과차이를 보이지 않았다. 둘째, Measure 1과 각 측정시점과의 대비에서 천왕보심단과 플루오세틴은 복용 4주후부터 효과가 관찰되기 시작하여 복용 16주까지 지속적으로 관찰되었다.

Wiatr 등<sup>8</sup>은 PSD 환자를 대상으로 플루오세틴과

대조약을 6주 동안 투여하여 Montgomery Asberg Depression Rating Scale(MADRS)를 통해 PSD의 변화 정도를 확인하였는데, 플루오세틴 그룹에서 62.5%가량의 환자(대조군, 33.3%)가 약물 복용전보다 50%이상 호전되었다고 보고하였으며, Stamenkovic M 등<sup>14</sup>은 PSD환자를 대상으로 플루오세틴을 투여하였을 때, BDI나 HDRS점수가 유의하게 감소하는 결과를 얻었다고 보고하였다. Gonzalez-Torrecillas 등<sup>16</sup>은 6주동안 PSD환자를 대상으로 플루오세틴 그룹, TCA 계열 약물인 노르트립틸린(Nortriptyline) 그룹, 약물 비투여 그룹으로 나누어 HDRS 점수를 매주 측정하여 비교하였는데, 약물을 투여하기 전보다 플루오세틴 그룹은 66%, 노르트립틸린 그룹은 65%가량(약물 비투여 그룹, 4%) HDRS점수가 감소하였다고 보고하였다. 또한 Mead 등<sup>19</sup>은 메타분석에서 플루오세틴을 복용한 PSD환자가 플루오세틴을 복용하지 않은 PSD환자보다 좋은 결과를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서도 플루오세틴은 PSD환자의 우울증을 유의하게 감소시켰는데, 특히 첫 측정시점인 4주복용 후 측정(Measure 2)에서 그 효과가 관찰되었고 16주(Measure 5)까지 지속됨을 알 수 있었다.

Measure 1과 각 측정시점의 대비에서 천왕보심단과 플루오세틴은 모든 시점에서 BDI와 HDRS가 유의하게 감소하는 결과를 얻었다. 기존 연구들<sup>7,8,14,15</sup>에서는 PSD환자를 대상으로 SSRI계열 약물인 플루오세틴 혹은 시탈로프람(citalopram)을 3-4주가량 복용하였을 때, 항우울효과가 나타나는 것으로 관찰되었다. 또한 PSD환자를 대상으로 한 Gonzalez-Torrecillas 등의 연구<sup>16</sup>에서는 위약 그룹에 비하여 플루오세틴 그룹에서 2주째부터 항우울효과가 나타나는 것으로 관찰되었으나, Li LianTao 등의 연구<sup>15</sup>에서는 플루오세틴 그룹이 2주째에는 위약 그룹에 비하여 별다른 호전을 보이지 못하여 유의한 항우울효과가 관찰되지 못했다. 비록 본 연구에서는 Measure 1과 Measure 2 사이에 BDI 혹은 HDRS를 추가적으로 측정하지 않아, 어느 시점

부터 항우울효과가 시작되었는지 알 수 없었지만, Measure 2부터 BDI와 HDRS가 복용 이전에 비하여 유의하게 감소하여 기존 연구들과 부합하는 결과를 보였다. Anderson 등의 연구<sup>7</sup>에서는 PSD환자를 대상으로 SSRI계열 약물을 16주까지만 복용하게 한 후, 추가적으로 4주 후의 우울 정도를 추적 관찰하였는데, SSRI계열 약물을 복용했던 PSD환자와 위약을 복용한 PSD환자의 우울 정도와 비슷해져 약물을 중단하면서 다시 PSD가 심해지는 결과를 보였다. 본 연구에서는 이와 같은 추적관찰이 시행되지 않아 약물 복용의 종료점에 대한 정보를 얻을 수 없었다.

천왕보심단은 세의득효방<sup>36</sup>에 출전하는 처방으로써, 동의보감<sup>37</sup>에서는 정신질환을 통치하는 처방으로 언급되고 있고, 중의학 임상에서 우울증 치료에 다용되고 있다<sup>38</sup>. 본 무작위 배정, 이중맹검, 비열등성 임상시험에서 천왕보심단이 PSD에 유효한 결과는 기존 연구들인 TCA계열 약물인 imipramine과 비교하여 더 높은 항우울효과를 보인 연구<sup>39</sup>, 혹은 중의학 임상에서 불면, 안절부절못함, 피로 그리고 두근거림 등에 사용한 연구<sup>40</sup>와 일치한다. 단, 천왕보심단이 SSRI계열 약물인 플루오세틴과 비열등한 효과를 보인 것에 대한 기전연구를 위해 동물연구나 대사체(metabolics)연구가 추후에 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 윤리적 문제로 인하여 위약 그룹을 만들지 못하여 PSD가 약물의 복용에 영향을 받지 않고 시간의 흐름에 따라 자발적으로 호전되었을 가능성을 배제할 수 없다. 그러나 플루오세틴은 위약만을 복용한 대조군에 비하여 PSD의 치료에 있어 효과적이라는 기존 연구들<sup>8,14-17</sup>을 근거로 하였을 때, 본 연구에서도 플루오세틴이 유의한 항우울효과를 보였을 것으로 사료되며, 이와 비슷한 결과를 보인 천왕보심단 역시 플루오세틴과 유의한 항우울효과를 보였을 것으로 사료된다.

둘째, 기존 연구들 중에는 플루오세틴이 PSD의



치료효과가 없다는 결과들<sup>32,41</sup>이 있어, 플루오세틴과 같은 SSRI 계열보다는 TCA 계열 항우울제를 많이 사용해야 한다는 보고<sup>42</sup>도 있었다. 그러나 TCA 계열에서는 SSRI 계열에 비하여 섬망, 착란, 기면<sup>6</sup>, 심장차단(heart block), 부정맥, 녹내장, 기립성 저혈압<sup>43</sup>과 같은 더욱 심한 부작용이 보고되었기 때문에 TCA 계열 약물을 시험약으로 사용하는 것은 윤리적인 면과 효율적인 면에서 적합하지 않은 것으로 사료된다.

셋째, 천왕보심단은 플루오세틴과 같이 단일성분이 아니기 때문에 어떠한 성분이 어떠한 기전으로 PSD의 치료에 영향을 미쳤는지 알 수 없다. 다만 기존에 동물을 대상으로 진행된 박 등<sup>39</sup>의 연구에서는 천왕보심단이 모든 뇌 부위에서 Monoamine 과 그 대사산물을 유의성 있게 증가시키지는 못하지만, Dopamine과 Serotonin의 재흡수 및 분해를 억제하는 작용이 있다고 하였고, 김 등<sup>44</sup>의 연구에서는 천왕보심단이 항경련제인 디아제팜(Diazepam)에 비하여 항경련작용이 뛰어났으며 이외에도 진정작용, 혈관확장작용 및 강하효과 등을 보여 자율신경실조증상, 신경쇠약, 불면증 등에 응용해볼 수 있다고 하였다. 기존의 연구들<sup>39,44</sup> 결과와 본 연구에서 천왕보심단의 효과가 플루오세틴 효과와 유사한 패턴을 보이는 특징을 고려하면, 기전적으로는 Serotonin 재흡수 억제를 통해 PSD에 효과가 있고, 증상적으로는 자율신경관련 증상을 호전시키는 효과가 있을 것으로 사료된다. 그러나 현재까지는 이와 관련된 상세한 연구가 미비한 실정으로 향후 이와 관련된 연구가 필요할 것으로 사료된다.

넷째, 선정기준에 해당된 임상시험 대상자 88명 중 두 그룹을 합쳐 총 25명이 동의철회 혹은 순응도 미달로 중도 탈락하였다. 우리나라 임상 구조상 뇌졸중 환자는 초기에 양방치료를 받고 그때부터 양약을 복용하면서 한방병원에는 재활을 위해서 내원하는 경우가 많다. 이에 본 연구가 진행되는 동안 PSD에 대하여 다른 양방병원에서 SSRI나 TCA 등의 항우울제를 추가적으로 처방 받아 본 임

상시험약과 중복되어 중도탈락 된 경우가 많았다. 또한, 보험 급여 적용 추세가 한 병원에서 3개월 이상 입원하면 삭감되는 경우가 많기 때문에 한 병원에서 3개월 이상 입원치료하기 어려운 실정으로, 16주 동안 진행되는 본 연구기간동안 타 병원으로 전원하는 경우가 많았다. 그러므로 새로 입원한 병원에서 환자를 관리해야 하는 현실적인 문제 때문에 임상시험대상자의 의지와 반하여 동의를 철회하는 경우가 많았다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구에서는 63명의 PSD 환자를 통해 천왕보심단은 플루오세틴에 비해 열등하지 않은 효과를 보였으며, 특이한 부작용을 보이지 않았다는 결론을 얻었다. 그러므로 향후 본 연구에서 나타난 제한점을 해결한 추가적인 연구가 진행된다면, PSD의 한의학적 치료에 있어 새로운 방향을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

## 감사의 글

본 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호: B110010)

## 참고문헌

1. Kauhanen ML, Korpelainen J, Hiltunen P, Määttä R, Mononen H, Brusin E, et al. Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(6):455-61.
2. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):376-87.
3. House A, Dennis M, Warlow C, Hawton K, Molyneux A. The relationship between intellectual impairment and mood disorder in the first year after stroke. *Psychol Med* 1990;20(4):805-14.

4. Spalletta G, Guida G, De Angelis D, Caltagirone C. Predictors of cognitive level and depression severity are different in patients with left and right hemispheric stroke within the first year of illness. *J Neurol* 2002;249(11):1541-51.
5. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, et al. Post-stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results. *Cerebrovasc Dis* 2001;12(3):264-71.
6. Lipsey J, Pearlson G, Robinson R, Rao K, Price T. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *The Lancet* 1984;323(8372):297-300.
7. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25(6):1099-104.
8. Wiart L, Petit H, Joseph P, Mazaux J, Barat M. Fluoxetine in Early Poststroke Depression A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Stroke* 2000;31(8):1829-32.
9. Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 2001;32(1):113-7.
10. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10(2):123-30.
11. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003;160(10):1823-9.
12. Yi Z, Liu F, Zhai S. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2010;64(9):1310-7.
13. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Solodkin A, Small SL, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(20):2391-400.
14. Stamenkovic M, Schindler S, Kasper S. Therapy of post-stroke depression with fluoxetine. A pilot project. *Nervenarzt* 1996;67(1):62-7.
15. Li LT, Wang SH, Ge HY, Chen J, Yue SW, Yu M. The beneficial effects of the herbal medicine Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) and fluoxetine on post-stroke depression. *J Altern Complement Med* 2008;14(7):841-6.
16. González-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. Effects of early treatment of poststroke depression on neuropsychological rehabilitation. *Int Psychogeriatr* 1995;7(04):547-60.
17. Chen W, Liu F, Yang A. Study of effect of integrative Chinese herbs with fluoxetine on rehabilitation of neurological impairment in patients with post-stroke depression. *Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine* 2001;24(4):20.
18. Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(1):145.
19. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubayev M, Claxton A, Hankey GJ, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Stroke Recovery A Systematic Review and Meta-analysis. *Stroke* 2013;44(3):844-50.
20. Murray V, Arbin Mv, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Lundmark J, et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6)

- :708-16.
21. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):351-9.
  22. 이상택, 김근우, 구병수. 삼정환(三精丸)의 항우울 효과에 대한 실험적 연구. *동의신경정신과학회지* 2008;19(3):101-15.
  23. 강형원, 장현호, 강인선, 문형철, 황유진, 유영수. 우울증(憂鬱症)의 한방적(韓方的) 이해(理解)에 관한 문헌고찰(文獻考察). *동의신경정신과학회지* 2001;12(2):1-15.
  24. 이일석, 박기연, 홍해진, 송인자, 성강경, 이상관. 뇌졸중 후 우울증과 한열허실 변증의 상관관계. *대한한방내과학회지* 2014;35(1):50-8.
  25. 최지혜, 김래희, 윤종민, 문병순. 뇌졸중후 우울증 침치료의 임상연구에 대한 고찰. *동의생리병리학회지* 2011;25(6):1119-28.
  26. 선종주, 정세연, 황재웅, 김석민, 정재한, 최창민, 등. 중풍후우울증 환자에 대한 향기침요법의 임상적 연구. *대한한방내과학회지* 2006;27(2):480-7.
  27. 제준태, 이상관. 뇌졸중 후 우울증에 대한 황련해독탕 약침의 안전성 및 유효성 평가를 위한 임상 시험. *대한약침학회지* 2010;13(2):67-73.
  28. 나병조, 정재한, 최창민, 홍진우, 김태훈, 이준우, 등. 중풍후우울증에 대한 반하후박탕의 유효성 및 적응증 평가. *대한한방내과학회지* 2005;26(3):563-74.
  29. Youn JI, Sung KK, Song BK, Kim M, Lee S. Effects of Electro-Acupuncture Therapy on Post-Stroke Depression in Patients with Different Degrees of Motor Function Impairments: a Pilot Study. *J Phys Ther Sci* 2013;25(6):725.
  30. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561.
  31. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23(1):56.
  32. Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, Kang DW, Choi JM, Kim JS. Fluoxetine treatment in poststroke depression, emotional incontinence, and anger proneness a double-blind, placebo-controlled study. *Stroke* 2006;37(1):156-61.
  33. Weng S, Tang J, Wang G, Wang X, Wang H. Comparison of the Addition of Siberian Ginseng (*Acanthopanax senticosus*) Versus Fluoxetine to Lithium for the Treatment of Bipolar Disorder in Adolescents: A Randomized, Double-Blind Trial. *Current Therapeutic Research* 2007;68(4):280-90.
  34. 식품의약품안전처. 천심액(천왕보심단) [cited 1998 Oct 21]. Available from: <http://ezdrug.mfds.go.kr/kfda2>.
  35. 식품의약품안전처. 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염) [cited 2005 Dec 17]. Available from: [http://drug.mfds.go.kr/html/bxsSearchDrugProduct.jsp?item\\_Seq=200409973](http://drug.mfds.go.kr/html/bxsSearchDrugProduct.jsp?item_Seq=200409973).
  36. 危亦林. 世醫得效方. 서울: 醫聖堂; 1990, p. 217.
  37. 허준. (對譯)東醫寶鑑. 서울: 법인문화사; 1999, p. 205.
  38. 呂光榮. 中醫腦病證治. 북경: 과학기술문헌출판사; 1991, p. 72-81.
  39. 박종흠, 배창욱, 전현숙, 홍성유, 박선동. 천왕보심단(天王補心丹)의 항우울효과 및 monoamine 대사에 미치는 영향. *대한한의약방제학회지* 2004;12(2):77-93.
  40. Chen Q. The Clinical and pharmacology of the Chinese patent medicine. Beijing: Ren Min Wei Min Chu Ban She; 1998, p. 342-59.
  41. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression. *J Neurol* 2003;250(3):347-51.

42. Huffman J, Stern TA. Acute psychiatric manifestations of stroke: a clinical case conference. *Psychosomatics* 2003;44(1):65-75.
43. Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review. *Can J Psychiatry* 2010;55(6):341.
44. 김남재, 공영운, 장순욱. 생약복합제제(生藥複合製劑)의 약효연구(藥效研究)(제37보)(第37報)-천왕보심단(天王補心丹)이 중추신경계(中樞神經系) 및 순환기계(循環器系)에 미치는 영향(影響). *생약학회지* 1988;19(3):208-15.