

외상 후 스트레스 장애의 약물 치료

채정호

가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

서론

사람의 삶은 끊임없이 벌어지는 스트레스 사건에 접해서 적응하고 변화하면서 살아나는 것이라고 할 수 있다. 이러한 스트레스 사건이 전쟁, 강간, 자연재해, 학대 등과 같이 개인이 감당하기 어려운 외상(trauma)으로 작용하여 나타나는 병적인 반응을 외상 후 스트레스 장애라고 한다. 극심한 스트레스 상황을 의미하는 이러한 외상적 사건은 인류 역사 이래 끊임없이 일어나 왔고, 현재에도, 또 미래에도 발생할 것이다. 이처럼 외상 후 스트레스 장애는 실제로는 인류 역사와 같이 하는 매우 오래된 질환일 것이다. 더욱이 최근에는 객관적으로 보아서는 외상의 정도가 극심하지 않더라도 당사자에게

‘강렬한 공포, 무력감, 두려움 등의 강한 반응’을 일으킬 정도라면 외상 후 스트레스 장애라고 할 수 있다고 개념이 변하고 있다. 따라서 외상 후 스트레스 장애는 매우 흔하면서도 중요한 정신과적 장애로 인식되고 있다.

이러한 외상 후 스트레스 장애가 정신의학계의 공식적인 진단 명으로 등장한 것은 불과 1980년도 이후이지만, 외상 후 스트레스 장애를 일으키는 외부적 스트레스와 이에 대한 반응을 보이는 생체의 생물학적 상태의 상호 관계를 알아내기 위해서 많은 노력이 있어왔다. 특히 약물 투여로 외상 후 스트레스 장애를 치료하고자 하는 분야에서는 매우 많은 발전이 있었다.

아무리 극심한 스트레스라도 모두 다 외상 후 스트레스 장애를 일으키는 것은 아니며, 어떠한 사람에게서는 매우 미약한 스트레스 같은 것도 외상 후 스트레스 장애를 나타내게 할 수 있다. 이렇게 외상 후 스트레스 장애는 외부에서 일어난 사건, 즉 환경적 변화가 전혀 새로운 증상 및 질환을 만들어낼 수 있다는 점에서 독특하다. 그러나 항상 동등한 외부 사건이 동등한 증상을 야기하는 것은 아니라는 측면에서 스트레스 자체와 이에 대한 소인 모두 다 발병에 지대한 역할을 한다.

최근 생물정신의학과 두뇌 과학이 급속도로 발전하면서 외상 후 스트레스 장애의 원인에 대한 생물학적인 소견이 다양하게 밝혀지고 있다. 간단하게 요약하면 극심한 스트레스를 겪은 후에 신경 전달 물질계, 신경 내분비계의 변화에 따라

공포 및 무력감을 겪게 되고, 편도, 해마 등의 두뇌 기능상의 변화에 따라 외상적 기억이 나타나면서 이들이 연결되어 외상 후 스트레스 장애로 발현하는 것으로 이해할 수 있다. 따라서 이러한 병태 생리에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 약물들이 치료적으로 시도되고 있다.

약물 치료 개요

전통적으로 외상 후 스트레스 장애는 비통상적인 사건에 대하여 정상적인 반응이라고 하여 외상 사건의 의미를 파악하는 정신치료적으로만 접근하는 경향이 높았고, 따라서 약물 치료의 효과에 대해서는 많은 사람이 의구심을 표해왔다. 그러나 최근에는 외상 후 스트레스 장애가 두뇌 생리학적 기능 이상을 나타내는 전형적인 스트레스 관련 정신 생물학적 현상이라는 관점이 대두되면서 이에 대한 적당한 약물 치료를 하여야 한다는 주장들이 늘어나고 있다.

현재 모든 외상 후 스트레스 장애를 완전히 치유하는 약물은 없을지라도 다양한 외상 후 스트레스 장애 증상들을 효과적으로 치료할 수 있는 약물 요법들은 많이 개발되어 있다. 외상 후 스트레스 장애가 발병하면서 이상이 생기는 두뇌 내 물질인 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민, 오피오이드 등에 영향을 주는 약물을 우선적으로 사용하는 것이 추천되고 있다. 따라서 세로토닌계 항우울제, 리튬 등의 기분 안정제, 벤

조디아제핀, 비정형 항정신병 약물, 교감 신경 억제제, 또는 오피오이드 길항제 등을 사용한다. 이런 약물들은 외상 후 스트레스 장애 증상을 완화시키고, 스트레스에 대한 저항성을 증가시키며, 삶의 질을 호전시키고, 장애를 감소시키며 공존 질환의 문제를 해결하는 효과를 거두는 것을 목표로 하여 사용되고 있다.

1. 1차적 선택 약물

현시점에서 외상 후 스트레스 장애를 치료하는 데에서 1차적으로 선택할 수 있는 약물은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) 계통의 항우울제인 것으로 생각되고 있다. 원래 항우울제는 우울증을 치료하기 위해 개발된 약물이지만 공황 장애, 강박 장애 등의 불안 장애, 만성 통증, 식이 장애, 생리 전 긴장 증후군 등 여러 상태에서 효과를 거둔다고 알려지고 있다. 특히 외상 후 스트레스 장애 환자들은 세로토닌 기능에 이상이 많다는 소견에 따라서 세로토닌계에 선택적으로 작용하는 SSRI가 효과적인 것은 당연히 추론할 수 있다. 세로토닌이 줄어드는 것은 충동성, 공격성, 공포, 슬픔, 우울증과 연관되어 있고, SSRI들은 세로토닌 기능을 증대시켜 점진적인 불안, 공포, 기분, 충동성 조절을 향상시킨다고 한다. 국내에 시판되고 있는 여러 가지 SSRI 중에 파록세틴(paroxetine)과 서트랄린(sertraline)은 미국 식품의약품안전청에서 외상 후 스트레스 장애의 치료로

공인을 받은 대표적인 약물이다. 이 외의 다른 SSRI인 플루옥세틴(fluoxetine), 플루복사민(flvoxamine), 시탈로프람(citalopram) 등도 모두 외상 후 스트레스 장애에 좋은 효과를 내고 있다. 특히 이들 약물은 사고의 재경험, 침습/사고 관련 상황 회피, 위축/과도한 각성 등의 특징적인 외상 후 스트레스 장애의 증상 집단 세 가지에 모두 다 효과를 거둔다는 측면에서 다른 약물에 비해 우월하다고 할 수 있다. 아울러 외상 후 스트레스 장애로 인한 장애, 스트레스 취약성, 삶의 질, 공존 질환 등에 모두 효과가 좋은 것으로 되어 있으므로 현시점으로는 가장 좋은 1차적인 선택 약물이라고 할 수 있다.

효과적인 측면을 제외하고도 SSRI가 1차적 선택 약물로 사용되는 것은 이들 약물의 부작용들이 대부분 경미하고 안전하다는 것이 큰 이유를 차지한다. 물론 전혀 부작용이 없는 것은 아니어서 성적(性的) 기능이 떨어지거나, 위장관 계통의 불편, 불면 같은 현상을 일으킬 수가 있다. 그러나 이들 약물은 심혈관계 부작용 등 치명적으로 연결될 수 있는 부작용이 거의 없고 입이 마르거나, 눈에 초점이 안 맞는 것과 같은 일반적인 부작용들이 적은 편이어서 환자들이 지시한 대로 약물을 장기간 복용해 줄 확률이 높아진다. 아울러 과량 복용 시 안전한 편인데, 외상 후 스트레스 장애 환자들은 자살 행동으로 연결될 가능성이 많으므로 이런 측면에서 유용할 것이다. 또한 SSRI는 광범위한 우울증과 불안 장애에 효과가 있는데, 외상 후 스트레스 장애 환자의 많은 수가 이러한 우울증과 불안 장애들을 공존 질환으로 가지고 있으므로 매우 효

과적일 수 있다.

2. 2차적 선택 약물

SSRI는 아니지만 세로토닌을 증가시키는 약물인 벤라팍신(venlafaxine), 트라조돈(trazodone), 미르타자핀(mirtazapine), 네파조돈(nefazodone) 등이 사용될 수 있다. 이 약물들은 아직 연구가 충분히 되지 못했을 뿐이지, 대부분의 질환에서 SSRI와 유사한 효과를 거두고 있으므로 외상 후 스트레스 장애에서도 충분히 효과를 거둘 가능성이 높다. 이들 약물은 부작용이 SSRI와 유사한 정도로 심하지 않은 편으로서 환자들이 약물 복용을 잘 준수할 가능성이 많아 장기간 사용이 용이한 장점이 있다.

3. 3차적 선택 약물

전통적으로 많이 사용되어 왔던 항우울제인 삼환계 항우울제(TCA, Tricyclic Antidepressant)와 노르에피네프린이나 세로토닌과 같은 단가아민의 대사를 억제하는 단가아민산화 억제제(MAOI, Monoamine Oxidase Inhibitor)가 다음 단계의 약물로 사용될 수 있다. 그러나 이 약물들은 개발되어 사용된 역사는 길지만 체계적인 연구가 되어 있지는 못하다. 대개 MAOI가 TCA에 비해서 더 작용 시간이 빠르고 더 광범위한 외상 후 스트레스 장애의 증상에 대하여 효과를 거두는 것으로

로 알려지고 있다. 그러나 현시점에서 이들 약물 사용을 제한하는 가장 큰 이유는 부작용 측면이다. 저혈압, 심장 전도 장애, 입 마름, 혼돈, 배뇨 및 배변 장애와 같은 TCA의 전형적인 부작용들은 약물을 오래 복용하는 것을 저해하는 큰 요인으로 작용한다. MAOI는 가장 큰 문제점은 치즈, 고기 등에 풍부하게 존재하는 티라민이라는 성분의 대사를 막기 때문에 이런 음식을 먹은 상태에서 MAOI를 복용하면 극도로 혈압이 상승하고, 두통, 뇌출혈 등을 일으키는 심한 부작용을 야기할 수 있다는 것이다. 특히 우리나라의 경우 김치와 같은 발효 식품에 티라민이 많이 함유되어 있어서, MAOI를 복용하는 동안에는 음식을 제한해야 하는 문제점으로 인하여 널리 쓰이지 못했다. 이후에 이런 문제점을 최소화시킨 가역성 MAOI인 모클로베마이드(moclobemide)가 시판되었으므로 이 약물을 외상 후 스트레스 장애에 사용할 수 있을 것이나 그 치료 효과에 대하여 많은 연구는 되어 있지 못한 실정이다.

4. 기분 안정제

근본적으로 항경련제로 개발된 많은 약물들이 현재 기분 안정제로 사용되고 있다. 이러한 약물들이 외상 후 스트레스 장애에서 효과적으로 사용될 가능성이 많이 제시되고 있다. 특히 정서적으로 불안정하고, 과민하며, 분노, 충동 조절 장애가 심한 경우에 효과를 거둘 수 있다. 전통적인 기분 안정제인 리튬(lithium)보다는 카르바마제핀(carbamazepine), 발프로

에이트(valproate) 같은 약물들이 외상 후 스트레스 장애에서 시도되어 일부 환자에게서 효과를 거두었다. 최근에는 새롭게 등장한 약물들이 외상 후 스트레스 장애에서 효과적으로 쓰일 수 있다고 하여 흥미를 끌고 있는데 그중에 대표적인 약물이 라모트리진(lamotrigine)이다. 특히 인지 기능 저해 효과가 없고 오히려 인지 기능을 증진시키는 효과가 있다고 하여 기대가 되는 약물이다.

5. 기타 약물

편집 증상, 분노 발작, 지난 외상 사건이 강렬하게 재현되는 것처럼 떠오르는 플래시백과 같은 증상에 대해서 항정신병 약물이 효과를 거둘 수 있다. 특히 부작용이 많은 전형적 항정신병 약물보다는 올란자핀(olanzapine), 리스페리돈(risperidone), 퀴티아핀(quetiapine) 등과 같은 비정형 항정신병 약물은 비교적 안전하게 사용될 수 있으며, 외상 후 스트레스 장애 증상을 효과적으로 치료할 수 있다는 새로운 연구 결과가 나오고 있다. 이 약물은 단독으로 사용될 수도 있고, SSRI 등의 1차성 약물에 병행하여 사용될 수도 있다.

외상 후 스트레스 장애에서 과잉으로 증진된다는 아드레날린성 신경계 작용을 억제하는 항아드레날린성 약물도 많이 추천되고 있다. 프로프라놀롤(propranolol)이 폭발성이나 과도각성에 효과가 있다고 하며, 특히 외상적 사건을 당한 직후에 프로프라놀롤로 전 처치를 하면 추후에 외상 후 스트레스 장애

애가 발병할 확률이 낮아지므로 예방 차원에서 사용해야 한다는 의견도 있다. 이러한 계통의 클로니딘(clonidine)이 악몽이나 플래시백 증상에, 프라조신(prazosin)이 악몽과 수면 장애에 효과가 있다는 보고들이 있지만 소규모 연구에 지나지 않아 확정하기는 어렵다.

외상 후 스트레스 장애 발병에 내인성 오피오이드계가 관련한다는 것에 착안하여 날트렉손(naltrexone)과 같은 오피오이드 수용체 길항제가 사용될 수 있다고 하나 그 효과는 명확하지 않다.

대표적인 항불안제인 벤조디아제핀(benzodiazepine)계 약물들은 수면 장애를 비롯한 일부 증상에 일부 유용하나 전체적으로 보아 외상 후 스트레스 장애의 특이한 증상에 효과적이라는 보고는 없다. 게다가 탈억제 효과가 있어 분노 발작 등이 있을 수 있으며, 남용의 우려가 많고, 장기 복용시, 우울증을 유발할 가능성이 많아 가급적이면 피하는 것이 좋다. 탐닉성이 없는 항불안제인 부스피론(buspirone)이 외상 후 스트레스 장애에 대해서 일부 효과적이라는 보고가 있으나 아직 초보적인 단계이며 충분한 자료는 없는 실정이다.

6. 미래의 치료

현재까지의 약물 치료는 매우 제한적이다. 따라서 향후 외상 후 스트레스 장애의 발병 기전에 따른 보다 더 생물학적 원인 가설에 입각한 치료가 기대되고 있다. 스트레스 반응의

가장 중심적인 역할을 하는 부식 자극 호르몬 유리 인자 (CRF, Corticotropine Releasing Factor) 길항제가 불안, 과도 각성, 우울증, 스트레스 불인내 (不忍耐) 등에 효과가 있을 것으로 기대되고 있으나 아직 안전상의 문제로 임상적으로 사용될 수 있는 약물로 개발되지는 못하였다. 이 외에도 뉴로펩티드 와이(Neuropeptide Y) 효현제, DHEA, P 물질 (Substance P) 길항제, NMDA 및 비-NMDA 성 글루타민 수용체 조절인자, 식물성 및 영양인자 등이 가능한 향후 치료 요법으로 제안되고 있다.

결론

외상 후 스트레스 장애는 상당히 흔하며 만성적이고 심각한 기능 장애를 초래하는 질환이다. 이 질환에 대해 많은 연구가 행해지고 있으나 다양하게 여러 가지 양상으로 나타나는 증상과 다른 여러 정신과적 질환과 공존 질환이 많아서 외상 후 스트레스 장애를 정확하게 이해하는 데는 많은 어려움이 있다. 그러나 지난 수년 간 외상 후 스트레스 장애에서 발견되는 임상적 양상의 복잡성과 다양성에 대한 이해가 증가되어 왔고, 효과적인 새로운 치료법을 발견하기 위한 연구들도 크게 발전하고 있으며 여러 가지 정신 약물학적 제제가 치료적으로 사용되고 있고, 그 효과가 검증되고 있다. 현 단계에서 모든 외상 후 스트레스 장애를 완치할 수 있는 약물

은 없는 것으로 생각된다. 그러나 현재까지는 SSRI를 중심으로 한 항우울제가 외상 후 스트레스 장애 치료에 가장 효과적인 것으로 생각된다. 이 약물은 외상 후 스트레스 장애의 모든 증상 집단에 다 효과적이며, 특히 동반되는 우울증, 불안 장애, 수면 장애 등에 효과를 거둘 수 있으므로 유용하다. 다른 세로토닌을 증진시키는 항우울제들도 효과를 거둘 수 있으나 아직 많이 연구가 된 상태는 아니다. TCA와 MAOI 등은 효과적일 가능성은 많지만 부작용이 심한 편이어서 환자들이 장기간 약물을 복용하기가 어려운 단점이 있다. 이 외에도 기분 안정제, 비정형성 항정신병 약물, 항아드레날린성 약물 등을 환자의 증상에 맞추어 사용할 수 있다. <표 1>은 현시점에서 이들 약물이 외상 후 스트레스 장애의 각 증상에 대한 효과를 정리한 것이며, 국내에서 사용될 수 있는 약물 목록과 그 특징 및 부작용은 <표 2>에 제시되어 있다.

표 1. 외상 후 스트레스 장애의 특징적 증상별 약물의 효과

(+++ : 매우 효과적, ++ : 효과 확실, + : 효과 가능성, - : 효과 없음)

	항아드레날린성 약물	벤조디아제핀계 약물	MAOI	SSRI	TCA	리튬	기분안정제
재경험, 침습	++	-	++	++	+	-	++
회피, 둔마	-	-	-	++	미약	-	+
과도 각성	++	(경도의 불안감소)	+	+++	-	가능성	+

표 2. 국내에서 주로 사용되는 외상 후 스트레스 장애 치료 약물

약물 분류	대표 약물	특징	부작용
SSRI	paroxetine (세로자트) sertraline (졸로프트 등) fluoxetine (프로작 등) fluvoxamine (듀미록스) citalopram (시프람)	외상 후 스트레스 장애 특징적 증상의 호전, 우울, 불안, 공황, 강박 증상에 대하여 효과적, 1차적이며 우선적인 선택 약물	불면, 초조감, 성기능 장애, 위장관 불편감 등
비-SSRI 세로토닌성 약물	trazodone (트리티코 등) venlafaxine (이펙서) mirtazapine (레메론)	외상 후 스트레스 장애 증상 호전, 불면에 효과 외상 후 스트레스 장애 치료 효과 검증 중	진정 고혈압 과도한 진정, 체중 증가
TCA	imipramine (토프라닐 등) amitriptyline (에트라빌 등)	회피를 제외한 외상 후 스트레스 장애 증상에 효과적	항콜린성 부작용, 심전도 기능 이상 등
MAOI	moclobemide (오로릭스)	전형적 MAOI는 외상 후 스트레스 장애 증상 개선 효과가 보고되어 있으나 가역성 MAOI에 대해서는 많은 연구 없음	병용 약물 주의 필요
기본 안정제	lithium (리단 등) carbamazepine (테그레를 등) valproic acid 계 (데파코트 등)	많은 연구가 없으나 외상 후 스트레스 장애 증상에 대해서 효과적일 가능성, 특히 민감성, 분노, 충동 조절 장애 등에 효과적	신경학적 증상, 백혈구 저하증, 저나트륨 혈증 등의 가능성, 위장 장애, 진전 등
항정신병약	olanzapine (자이프렉사) risperidone (리스페달 등) quetiapine (세로?)	편집 증상, 분노 발작, 플래시백 등의 증상에 효과적, 최근 단독 및 부가 요법으로 시도 중	과도 진정, 체중 증가, 경도의 추체외로 증상 등
항 아드레날린성 약물	clonidine (카타프레스 등) propranolol (인데칼 등)	과도각성, 악몽 등	서맥, 고혈압 치료 중인 환자에서 주의 필요

물론 외상 후 스트레스 장애가 약물만으로 완전히 치유가 되는 것은 아니지만 이러한 약물들을 적절하게 사용할 경우 상당히 많은 환자가 쉽게 치유될 수 있게 도와줄 수 있다. 최근 외상 후 스트레스 장애에 대한 병태 생리학적 기전과 정신 약물학의 급격한 발전은 앞으로 이 심각한 질환의 치료에 큰 희망을 가져올 수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

- 채정호. 외상후 스트레스 장애의 진단과 병태 생리. 대한정신약물학
회지. 2004;15(1):14-21
- 채정호, 이경옥, 박원명. PTSD의 약물치료. 진단과 치료 2003;23(3):
260-264
- Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. 9th ed.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual
of mental disorders, 4th ed. Washington DC: American
Psychiatric Press; 1994.
- McEwen BS. The neurobiology and neuroendocrinology of stress.
implications for post-traumatic stress disorder from a
basic science perspective. Psychiatr Clin North Am
2002;25:469-494.
- Yehuda R. Neuroendocrinology. In: Nutt D, Davidson JRT, Zohar
J, editors. Post-traumatic stress disorder: diagnosis,
management and treatment. London: Martin
Dunitz;2000.p.53-68.
- Hull AM. Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder.
systematic review. Br J Psychiatry 2002;181:102-110.