기분부전장애에서 Moclobemide와 Amitriptyline의 치료 효과와 내약성 비교 연구*

이민수**† · 남종원** · 유승호*** · 차지현** · 김용구**

Efficacy and Tolerability of Moclobemide Compared with Amitriptyline in Dysthymic Disorder*

Min Soo Lee, M.D.,† Jong Won Nam, M.D.,** Seung Ho Ryu, M.D.,*** Ji Hyun Cha, M.D.,** Yong Ku Kim, M.D.****

ABSTRACT

Background : Since dysthymia begins in late childhood or adolescence and has a chronic course, long-term pharmacotherapy may be required. New generation antidepressant, moclobemide, with more acceptable side effect profiles, is effective in the treatment of dysthymia. The main objective of this study was to determine whether they exhibit comparable efficacy and tolerability in dysthymia to amitriptyline.

Method and Materials : The efficacy and tolerability of the moclobemide and amitriptyline, were compared in a eight-week single-centre double-blind study in patients(n=37) with dysthymia using he HAMD-17, the Clinical Global Impression Scale(CGI), the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Efficacy Index-Therapeutic Index(EITE), 4-point Index Side Effect Scale(4-PISES), and Efficacy Index- Side Effect Scale(EISE).

Results : A total of 37 patients entered the study, 19 were randomly assigned to the moclobemide group and 18 to be amitriptyline group. Demo-graphic and illness characteristics were similar in both groups.

There were no significant difference between two groups at the total 17-HDRS score, the HAMD-17% improvement, the total MADRS score, CGI response, and the EITE. In the comparison of EISE between two groups, the scores of the moclobemide group were relatively lower than the amitriptylinen group in full treatment. And the differences were significant(moclobemide group 1.39±0.61 ; amitriptyline group 2.00±0.85, $p<.001$). At the 4-PISE, There was no serious or treatment threatening side effects. And there was no specific difference in side effects between two groups.

The moclobemide group reported higher EIR scores than the amitriptyline group at every follow up day, but the differences were not significant. And, there was no significant differences in the scores of five HRQOL subcategories which is compared between two groups at every follow up days.

Conclusions : In terms of 17-HDRS and MADRS, moclobemide and amitriptyline are equally effective at least in allevating dysthymic symptoms. But moclobemide tended to be less troubling and better tolerated than amitriptyline. Therefore, moclobemide treatment can be used as a safe, and higher satisfactory treatment strategy for the dysthymia.

KEY WORDS : Dysthymia · Moclobemide · Amitriptyline · Efficacy · Tolerability.

*본 논문은 1998년 10월 23일 대한신경정신의학회 제41차 추계학술대회에서 구연되었음.
**고려대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
***건국대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea
†교신저자 : 이민수, 136 - 705 서울 성북구 안암동 5가 126 - 1 전화) (02) 920 - 5354, 전송) (02) 923 - 3507

서 론

기분부전장애는 적어도 2년 동안 하루 대부분 지속되는 우울한 기분을 특징으로 하는 만성적인 질환이다. 이 질환은 65세 이하의 여성, 미혼, 경제적인 수입이 낮은 경우에 더 흔하며(Weissman 등 1991), 흔히 주요우울장애, 불안장애, 물질 남용 등 다른 정신 질환들이 동반된다. 과거 수년동안 기분부전장애는 주요 우울장애의 경미한 증상 표현으로 간주되었다(Akiskal 1981). 그러나 기분부전장애는 주요우울장애 만큼 사회적 기능 영역에서 심각한 장해를 일으키며, 약 25% 정도에서는 완전히 회복되지 않는다고 알려져 있다.

기분부전장애는 후기 아동기나 청소년기에 시작해서 성인기까지 지속되는 만성질환으로 장기간의 약물 치료가 필요하다(Kovacs 등 1994). 따라서 항우울제의 효과와 내약성은 중요한 치료적 문제가 된다.

주요우울장애에 비해 기분부전장애의 약물학적 연구들은 아직까지 제한적이었다. 과거의 임상 연구에서, 삼환계 항우울제의 사용이 기분부전장애의 치료에 효과적임을 보고하였다(Howland 1991 ; Kocsis 등 1985 ; Kocsis 등 1988). 그러나 삼환계 항우울제는 부작용 때문에 약물 순응도가 감소된다는 임상적 제한점이 있었다.

일반적으로 기분부전장애의 치료에는 비가역적 단가아민산화효소 억제제가 삼환계 항우울제(TCA)에 비해 더 효과적으로 알려져 있다(Howland 1991). 그러나 비가역적 단가아민산화효소 억제제도 기립성 저혈압, 체중 증가, 불면증, 성기능장애, 부종, 그리고 간독성 등 많은 부작용을 가지고 있으며, tyramine을 함유하고 있는 발효 식품을 섭취하는 경우 고혈압 위기를 일으켜 약물 순응도의 감소가 초래된다. 더욱이 기분부전장애의 임상적 경과가 오랫동안 지속된다는 점을 고려하여 많은 임상의들은 비가역적 단가아민산화효소 억제제를 처방하는 것을 주저하고 있다. 그러나 최근에 개발된 가역적인 단가아민산화효소 억제제(RIMA : reversible inhibitor of monoamine oxidase)인 moclobemide는 이러한 부작용이 없거나 미약한 것으로 알려져 있다. 따라서 기분부전장애의 치료에 moclobemide의 효과를 보고한 연구들이 있었다(Lapierre 1994). Versiani 등(1997)은 주요 우울증이 동반되지 않은 기분부전장애의 치료에 고용량의 moclobemide와 imipramine이 동등한 효과를 보였으나, 주요우울증이 동반된 경우와 조발형 기분부전장애의 경우에서는 imipramine보다 moclobemide가 보다 효과적이었으며 내약성도 우수하였다고 하였다(Versiani 등 1997b). 본 연구에서는 주요 우울증이 동반되지 않은 기분부전장애의 치료에 moclobemide와 amitriptyline의 효과, 내약성에 대한 평가를 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 고려대학교병원 정신과 외래를 내원한 37명의 환자들을 대상으로 하였다. 대상군의 포함기준은 ① 18세에서 65세 사이의 성인 남녀, ② 정신장애 진단통계편람 제4판(DSM-IV)의 기준에 의해 기분부전장애로 진단된 환자, ③ 연구 개시일에 실시한 기준 17항목 해밀턴 우울척도 점수가 14점 이상인 환자, ④ 연구전 1개월이내에 향정신성 약물을 투여받은 과거력이 없었던 환자들이었다. 배제기준은 ① 정신분열병, 분열정동장애, 주요우울장애, 양극성 장애, 불안장애, 그리고 물질 남용 장애 환자, ② 현저한 자살 사고가 있거나 인격장애가 동반되어 있는 환자, ③ 임산부 및 수유부, ④ 주요 내과적 질환을 동반하는 환자와 기질성 뇌질환 환자이었다.

2. 연구방법

1) 약물 치료

선정된 환자들은 무작위로 moclobemide 투여군과 amitriptyline 투여군으로 분류하였고, 이에 따라 8주간의 약물 치료를 시행하였다. 환자들은 치료 개시일 이후 치료 1주, 2주, 4주, 6주, 그리고 8주에 외래를 내원하였다. 일일 용량은 moclobemide 투여군에서는 150mg으로 시작하여 치료 4주와 6주에 600mg까지 증량하였으며, amitriptyline 투여군에서는 25mg으로 시작하여 치료 4주와 6주에 걸쳐 150mg까지 증량하였다. 환자의 치료반응, 순응도, 그리고 부작용에 따라 일일용량과 증량속도가 조절되었고, 분복 횟수와 분복 용량 등은 상태에 따라 변화되었다. Amitriptyline의 경우 target dose는 100 250mg에서 효과적이라는 보고가 있으며(Schatzberg 등 1997), moclobemide의 경우 고용량의 starting dose가 부작용을 증가시키거나 치료 효과와 예후에 영향을 준다는 점은 없으므로 일일 150mg으로 투여를 시작하였다(Versiani 등 1997a).

2) 치료 효과, 내약성, 삶의 질의 평가

대상군들은 연구 개시일과 치료 1주, 2주, 4주, 6주, 8주에 치료 효과와 내약성, 그리고 삶의 질을 평가하였다. 치료 효과는 17항목 해밀턴 우울척도(Hamilton 1960), Montgomery-Asberg Depression Rating scale(Montgomery와 Asberg 1979), Clinical Globl Impression scale(CGI)(Guy 1976), Efficacy Index-Therapeutic Effect(EITE)(Cohn과 Wilcox 1985)를 기초로 평가하였다. 17항목 해밀턴 우울 척도는 각 시기마다의 총점과 기준치에 대한 각 시기의 %변화율을 두 군간에 비교하였다. 또한 17항목 해밀턴 우울척도 상 기준치와 비교하여 50% 이상의 호전을 보인 환자들을 ' 반응군 '으로 정의하고(Endicott

등 1981), 각 시기 마다의 반응군의 비율을 두 군간에 비교하였다. EITE는 전반적인 치료효능을 환자 스스로 평가하는 4점 지표 자가 평가 척도로 1점이 최저점이고 4점이 최고점으로 하였으며, 이는 Cohn과 Wilcox(1985)가 fluoxetine, imipramine, placebo의 효과 비교 연구에서 사용하였던 척도를 한글화하여 사용하였다. 부작용은 Efficacy Index - Side Effects(EISE)을 이용하여 평가하였다. EISE도 Cohn과 Wilcox(1985)의 연구에서 사용하였던 척도를 한글화하였고, 이는 치료에 따른 전반적 부작용의 정도를 환자 스스로 평가하는 4점 지표 자가 평가 척도로 1점이 최저점이고, 4점이 최고점이다. 부작용은 또한 TCA와 SSRI의 비교 연구들(Cohn과 Wilcox 1985 ; Nystrom과 Hallstrom 1987 ; Reimherr 등 1990)에서 환자의 1 3% 이상에서 발생하는 것으로 보고된 20개의 부작용을 기초로 하여 환자 스스로 약물 부작용을 평가하는 4점 지표 자가 평가 척도를 만들어 사용하였고, 본 연구에서 이 척도는 4점 지표 부작용 자가평가척도(4 - Point Index Side Effect Self Rating Scale ; 4 - PISSS)로 명명하였다. 이 척도에서 20개의 부작용 외에 다른 부작용이 출현하였을 경우에는 공란에 기입하고 그 정도를 4점 지표에 보고하도록 하였다.

Efficacy Index Ratio(EIR)는 전반적인 치료의 만족도를 평가하는 척도로, 이는 Cohn과 Wilcox(1985)의 연구에서 EITE/EISE로 계산되며 0.25점이 최저점, 4점이 최고점이다.

삶의 질은 Health related quality of life battery(HRQOL)(Seth 등 1992)를 한글화하여 개시일, 치료 2주, 4주, 6주에 평가하였다. 이 중 건강 인식도(health perception), 인지 기능(cognitive function), 가사 활동(home management), 사회 활동(social behavior), 삶의 만족도(life satisfaction) 등 5개 항목을 두 군 간에 비교하였다.

3. 통계 분석 방법

본 연구에서 사용된 각 척도들에 있어 각 시기마다의 두 군 간 비교에는 주로 Mann - Whitney test를 이용하였고, 각 척도들의 1주, 2주, 4주, 6주, 그리고 8주간의 변화에는 Wilcoxon signed rank test를 주로 사용하여 평가하였다. 통계 분석에는 SPSS for windows release 7.0을 사용하였고, 유의 수준은 $p<.05$를 기준으로 하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

전체 37명의 환자들 가운데 19명은 moclobemide을 투여하였으며, 18명은 amitriptyline을 투여하였다. Moclobemide 투여군에서는 여성이 14명(74%)이었으며, amitriptyline 투여군에서는 11명(61%)이었다. Moclobemide 투여군과 amitriptyline 투여군의 평균 연령은 각각 46.18±12.47세, 49.33±13.50세이었다. Moclobemide 투여군에서 유병기간은 8.3±8.7년이었으며, amitriptyline 투여군에서는 5.4±5.8년이었다. 대상군의 연령, 성별, 유병기간에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 또한 17항목 해밀턴 우울척도 기준 점수(moclobemide 투여군 19.11±3.98 ; amitriptyline 투여군 20.33±4.96)에서도 두 군간에 유의한 차이는 없었다. Moclobemide 투여군의 평균용량은 583.33±48.51mg/day이었으며, amitriptyline 투여군에서는 114.29±90.78mg/day이었다(표 1).

2. 치료 효과

연구 개시일에 실시한 CGI 상에서 moderate to very severe로 평가된 경우가 moclobemide 투여군에서는 14명(74%)이었으며, amitriptyline 투여군에서는 11명(61%)이었다. 치료 8주에 환자의 상태가 much better나 very much better로 호전된 비율은 moclobemide 투여군에서는 17명(89.5%)이었으며, amitriptyline 투여군에서는 15명(83.3%)이었다.

17항목 해밀턴 우울척도 점수에 있어 두 군 모두는 치료 전 시기에 걸쳐 유의한 호전을 보였다(그림 1). 연구 개시일에서 치료 8주까지 17항목 해밀턴 우울척도 점수의 변화는 moclobemide 투여군에서는 19.10±3.98점에서 7.29±3.23점으로 감소하였으며, amitriptyline 투여군에서는 20.33±4.95점에서 6.71±4.06점으로 감소하였다. 17항목 해밀턴 우울척도 점수의 변화에서 두 군간의 차이는 유의하지 않았다.

17항목 해밀턴 우울 척도상 기준치와 비교하여 50% 이상의 호전을 보인 환자를 기준으로 한 ' 반응군 '에 있어서, 치료 8주

Table 1. Demographic and illness charateristics of trial population

	Moclobemide group(n=19)	Amitriptyline group(n=18)
Sex		
% female	74%(n=14)	61%(n=11)
% male	26%(n= 5)	39%(n= 7)
Age(years)		
Mean±SD	46.18±12.47	49.33±13.50
Duration(years)		
Mean±SD	8.32± 8.72	5.48± 5.86
Severity of depression(CGI)		
Mean±SD	3.74± 0.45	3.67± 0.59
Severity(17-item HDRS)		
Mean±SD	19.11± 3.98	20.33± 4.96
Range	15 - 33	15 - 35
Severity(MADRS)		
Mean±SD	25.05± 4.98	24.06± 6.59
Range	16 - 33	12 - 35
Mean dosage at 8th week		
Mean±SD	583.33±48.51	114.29±90.78

에 moclobemide 투여군에서는 15명(78.9%), amitriptyline 투여군에서는 13명(71.4%)이었다. 두 군간의 유의한 차이는 발견되지 않았다. 또한 17항목 우울 척도상 각 시기마다의 기준치 대비%변화율 비교에서도, 치료 전시기에 걸쳐 두 군간의 차이는 없었다.

연구 개시일에서 치료 8주까지 변화는 MADRS 척도 점수의 변화는 moclobemide 투여군에서는 25.06±4.98점에서 8.29±4.83점으로 감소하였으며, amitriptyline 투여군에서는 24.06±6.59점에서 7.29±6.26점으로 감소하였다(그림 2). 몽고메리-아스버그 우울 척도 점수의 변화는 두 군간의 차이는 없었다.

또한 치료효능자가평가척도인 EITE 상에서 치료의 전 시기에 걸쳐 두 군간의 유의한 차이가 발견되지 않았다(표 2).

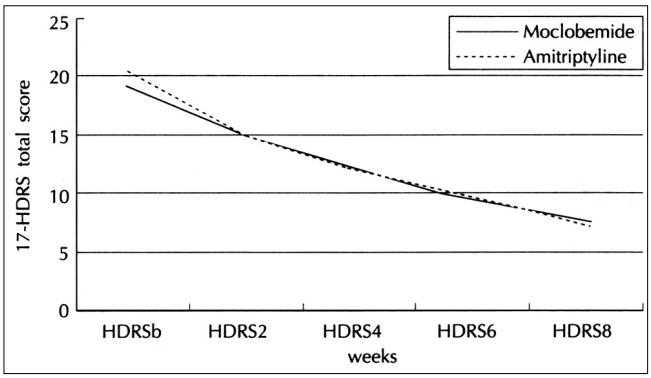

Fig. 1. 17-item Hamilton depression rating scale to total score during treatment.

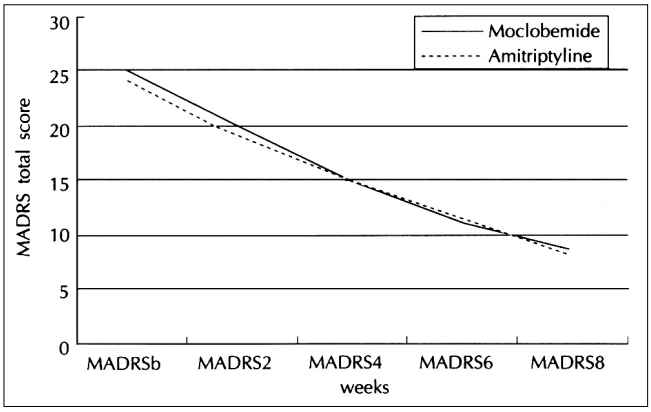

Fig. 2. Montgomery-AsbergDepression Rating Scale total score during treatment.

3. 부작용 및 내약성

두 군 모두에서 치료 전 시기에 걸쳐 심한 부작용은 발생하지 않았다. Amitriptyline군은 구강건조, 변비, 피로, 어지러움, 시력감퇴 순의 부작용을, moclobemide군은 구강건조, 복부불쾌감, 진정, 불면, 오심 순의 부작용을 보고하였다.

치료에 따른 전반적 부작용의 정도를 환자 스스로 평가하는 4점 지표 자가 평가 척도인 EISE상에서 치료 전시기에 걸쳐 amitriptyline군의 점수가 moclobemide군보다 높았고 치료 4주와 6주에는 그 차이가 유의하였다(moclobemide군 1.39±0.61 ; amitriptyline군 2.00±0.85, $p<0.01$)(표 2). 따라서 moclobemide를 투여받은 환자들은 amitriptyline을 투여받은 환자들에 비해 부작용을 적게 느끼는 것으로 보여 내약성이 우수하였다.

4. 치료만족도와 삶의 질

전반적인 치료 만족도를 평가하는 Efficacy Index Ratio에서 치료 전 기간에 걸쳐 두 군에 유의한 차이는 발견되지 않았다(표 2). 건강 인식도(health perception), 인지 기능(cognitive function), 가사 활동(home management), 사회 활동(social behavior), 그리고 삶의 만족도(life satisfaction) 등 5개 비교 항목에서 치료 전 기간동안 두 군간의 유의한 차이는 없었다(표 3).

고 찰

주요 우울증에 비해 기분부전장애의 약물학적 연구들은 아직까지 제한적이었다. 삼환계 항우울제가 기분부전장애의 치료에 효과적이지만 부작용으로 약물 순응도의 감소가 문제가 된다(Howland 1991 ; Kocsis 등 1985 ; Kocsis 등 1988). 기분

Table 2. The Efficacy index ratio, Efficacy index therapeutic effect, and Efficacy index side effects during the treatment

	Moclobemide group (n=19)			Amitriptyline group (n=18)		
	EIR*	EITE*	EISE*	EIR*	EITE*	EISE*
2th week	1.74	2.11	1.39	1.69	2.17	1.61
4th week	1.39	1.88	1.65**	1.28	2.29	2.06**
6th week	1.73	2.00	1.39**	1.51	2.53	2.00**
8th week	1.88	2.19	1.38	1.88	2.79	1.86

* : EIR=Efficacy Index Ratio, EITE=Efficacy Index Therapeutic Effect, EISE=Efficacy Index Side Effects
** : $p<.05$

Table 3. Comparison of Health related quality of life battery between moclobemide group and amitriptyline group during the treatment

	Moclobemide group(n=19)					Amitriptyline group(n=18)				
	HP*	COG*	HM*	SB*	LS*	HP*	COG*	HM*	SB*	LS*
Baseline	4.80	5.10	4.50	31.00	5.50	4.06	4.68	4.00	30.38	5.13
2nd week	4.53	4.32	3.16	27.11	4.53	4.00	4.94	2.94	28.25	5.06
4th week	4.17	3.72	1.83	26.39	4.17	4.19	4.38	2.38	26.87	4.50
6th week	4.08	3.21	2.83	26.30	4.07	3.71	3.28	1.86	24.21	4.00

* : HP=health perception, COG=cognitive function, HM=home management, SB=social behavior, LS=life satisfaction

부전장애에 치료에 비가역적 단가아민산화효소 억제제가 삼환계 항우울제(TCA)에 비해 더 효과적으로 알려져 있으나(Howland 1991), 이 약물 역시 많은 부작용을 가지고 있어 내약성의 문제가 있다.

최근에 개발된 가역적 단가아민산화효소 억제제인 moclobemide는 clomipramine과 비교하였을 때 주요 우울증에서 비슷한 항우울 효과를 가지면서 내약성 면에서는 보다 우수한 것으로 보고되고 있다(Jouvent 등 1998 ; Lecrubier 등 1995). Angst와 Stabl(1992)은 moclobemide와 삼환계 항우울제가 양극성 우울증과 기분부전장애가 동반된 주요우울증에서 동등한 항우울 효과를 나타낸다고 하였다. Versiani 등(1997b)은 moclobemide와 imipramine이 기분부전장애의 치료에 효과적이었으며, 특히 조발형 기분부전장애에서는 moclobemide가 imipramine보다 우수하다고 하였다.

본 연구에서는 moclobemide 투여군과 amitriptyline 투여군 모두에서 17항목 해밀턴 우울 척도 점수의 지속적인 감소를 보여 우울 증상의 지속적인 감소가 관찰되었으나, 치료 전 시기에 걸쳐 HAMD-17 총점, %호전율, MADRS 총점, CGI 상에서 두 군 간에 유의한 차이는 발견되지 않았다. 따라서 기분부전장애에서 moclobemide가 삼환계 항우울제보다 우수하다는 결론을 도출하지 못하였다.

이러한 차이는 본 연구에서 조발형 기분부전장애와 지발형 기분부전장애를 구분하지 않았으며 대상군의 수가 적었던 점으로 일부 설명된다.

그러나 본 연구는 8주 이후의 장기적 효과 추적이 이루어지지 않았으므로 장기 경과를 밟는 기분부전장애에서 두 약물을 장기간 투여시에도 동등한 항우울 효과를 가지는지에 대해서는 의문이 제기된다.

또한 기분부전장애의 치료에 장기간의 약물 투여가 필요하다는 관점과 주요 우울증 환자에 비해 기분부전장애 환자가 항우울제 부작용에 보다 민감하다는 점(Duarte 등 1996)은 기분부전장애의 약물 치료 선택에 내약성은 중요하다. 기분부전장애는 몇몇 연구에서 내약성면에서 moclobemide가 삼환계 항우울제보다 우수하며, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와는 비슷하다고 하였다(Duarte 등 1996 ; Petursson 1995).

Moclobemide의 내약성에 대한 다기관 연구(Versiani 등 1989)에서 부작용면에서 moclobemide는 삼환계 항우울제에 비해 우수하다고 하였다. 또한 Chen과 Ruch(1993)는 moclobemide가 구강건조, 두통, 어지러움, 오심, 불면 등을 많이 호소한다고 하였다. 본 연구에서도 moclobemide 투여군에서 구강건조, 어지러움, 오심, 불면 등을 많이 호소하였다.

본 연구에서는 치료효능자가평가척도인 EITE, 치료만족도 척도인 EIR, 그리고 삶의 질 평가척도인 HRQOL 각 항목에서도 두 군 간에 유의한 차이는 발견되지 않았다. 그러나 EISE상에서 치료 전시기에 걸쳐 amitriptyline군의 점수가 moclobemide군보다 높았고 치료 6주에는 그 차이가 유의하여 moclobemide가 부작용면에서 amitriptyline보다 우수하다고 할 수 있다. 다소 제한적이기는 하지만 본 연구의 결과로 미루어 기분부전장애의 치료에 있어서 장기간의 약물 투여가 필요하다는 점을 고려하면 내약성이 보다 우수한 moclobemide가 선호된다고 할 수 있다.

마지막으로 본 연구에서 몇가지 제한점을 고려해야 한다. 첫째, 대상군의 수가 적었으며 둘째, 8주 이후의 장기적 효과 추적이 시행되지 않았다. 셋째, 조발형 기분부전장애와 지발형 기분부전장애로 구분하지 않았다는 점이다. 넷째, 저자들이 번역하여 사용한 척도의 표준화가 되지 않은 점은 신뢰도와 타당도의 문제가 있을 수 있다. 향후 이러한 부분을 고려하여 기분부전장애에서 장기추적 연구나 세로토닌재흡수 억제제와의 비교가 필요하다.

이러한 제한점에도 불구하고 기분부전장애의 약물 선택에 내약성이 중요한 점을 고려하면 moclobemide의 치료 효과와 내약성 비교는 의의가 있다고 하겠다.

중심 단어 : 기분부전장애 · Moclobemide · Amitriptyline · 효과 · 내약성.

참고문헌

Akiskal HS(1981) : *Subaffective disorders : dysthymic, cyclotymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. Psychiatr Clin North Am 4 : 25-46*

Angst J, Stabl M(1992) : *Efficacy of moclobemide in different patient groups : a meta-analysis of studies. Psychopharmacology (Berl) 106 : 109-113*

Chen D, Ruch R(1993) : *Safety of moclobemide in clinical use. Clin Neuropharmacol. 16 : 63-68*

Cohn JB, Wilcox C(1985) : *A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 46 : 26-31*

Duarte A, Mikkelsen H, Delini Stula A(1996) : *Moclobemide versus fluoxetine for double depression : a randomized double-blind study. J Psychiatr Res 30 : 453-458*

Endicott J, Cohen J, Nee J, Fleiss J, Sarantakos S(1981) : *Hamilton depression rating scale. Arch Gen Psychiatry 38 : 98-103*

Hamilton M(1960) : *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23 : 56-62*

Howland RH(1991) : *Pharmacotherapy of dysthymaia. J Clin Psychopharmacol 11 : 83-92*

Jouvent R, Le Houezec J, Payan C, Mikkelsen H, Fermanian J, Millet V, Dufour H(1998) : *Dimensional assessment of onset of action of antidepressants : a comparative study of moclobemide vs. clomipramine in depressed patients with blunted affect and psychomotor retardation. Psychiatry Res 79 : 267-75*

Kovacs M, Akiskal HS, Gatsonis C, et al(1994) : *Childhood-onset dysthimic disorder. Clinical features and prospective naturalistic outcome. Arch Gen psychiatry 51 : 365-374*

Kocsis JH, Frances AJ, Mann JJ, Mason BJ, Sweeney J（1985）： *Imipramine for the treatment of chronic depression. Psychopharmacology Bulletin 21：698-700*

Kocsis JH, Frances AJ, Voss C, Mann JJ, Mason BJ, Sweeney J（1988）： *Imipramine treatment for chronic depression. Arch Gen Psychiatry 45：253-257*

Lapierre YD（1994）： *Pharmacological therapy of dysthymia. Acta Psychiatr Scan 383：42-48*

Lecrubier Y, Pedarriosse AM, Payan C, Schmid Burgk W, Stabl M（1995）： *Moclobemide versus clomipramine in nonmelancholic, nonpsychotic major depression. Acta Psychiatr Scand 92：260-5*

Montgomery SA, Asberg M（1979）： *A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 134：382-389*

Nystrom C, Hallstrom T（1987）： *Comparison between a serotonin and a Noradrenaline reuptake blocker in the treatment of depressive outpatients. Acta Psychiatr Scand 75：377-382*

Petursson H（1995）： *Studies of reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in dysthymia. Acta Psychiatr Scand Suppl 386：36-39*

Reimherr FW, Chounard G, Cohn CK, Cole JO, Itil TM, LaPierre YD, Masco HL, Mendels J（1990）： *Antidepressant efficacy of sertraline：A double blind, placebo and amitriptyline controlled, multicenter study in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 51：18-27*

Schatzberg AF, Cole JO, Charles DeBattista DMH（1997）： *Manual clinical psychopharmacology. 3th ed, Washington DC, American Psychiatric Press, pp112-131*

Seth R, Jennings AL, Bindman J（1992）： *Combination treatment with noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. Br J Psychiatry 161：562-565*

Guy W（1976）： *ECDEU Assessment Manual for Psychophramacology. Rockville, Md, US Department of Health, Education, and Welfare, pp218-222*

Versiani M, Amrein R, Montgomery SA（1997a）： *Social phobia：long-term treatment outcome and prediction of response-a moclobemide study. Int Clin Psychopharmacol 12：329-344*

Versiani M, Amrein R, Stabl M, et al（1997b）： *Moclobemide and imipramine in chronic depression（dysthymia）：an international double-blind, placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 12：183-193*

Versiani M, Oggero U, Alterwain P, et al（1989）： *A double-blind comparison trial of moclobemide versus imipramine and placebo in major depressive episodes. Br J Psychiatry 155：72-77*

Weissman MM, Livingston B, Leaf PJ, Florio LP, Holzer C（1991）： *Affective disorders. In Psychiatric Disorders in America：The Epidemiologic Catchment Area Study, Ed by Robins LN and Reigier DA, New York, Free Press, p53*