

기분부전장애와 비전형우울증의 약물치료*

임 세 원** · 오 강 섭**†

Pharmacological Treatments for Dysthymic Disorder and Atypical Depression*

Se-Won Lim, M.D.,** Kang-Seob Oh, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

Objectives : The diagnosis of depression is based on a highly variable set of symptoms. Therefore, depression should not be viewed as a single disease, but a heterogenous syndrome comprised of different pathophysiologies. There are several subtypes of depression which were already incorporated in DSM-IV. This article provides a systematic review of pharmacological treatments of two recognized subtypes of depression—dysthymic disorder and atypical depression.

Methods : Systematic search of relevant literatures on dysthymic disorder and atypical depression was performed by proposed search strategy of the *Clinical Research Center for Depression* of Korean Health 21 R&D Project. All identified literatures were carefully reviewed and classified according to SIGN grading system and summarized in a narrative manner.

Results : For the treatment of dysthymic disorder and atypical depression, selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) and moclobemide have more evidence than the other antidepressants. SSRIs and moclobemide showed superior tolerability than tricyclic antidepressants.

Conclusions : The authors proposed treatment recommendations for dysthymic disorder and atypical depression by the methods of evidence-based medicine(EBM). However, guideline developing methods of EBM also have several inevitable limitations. Therefore, in the absence of clear and significant differences in efficacy, the choice of medication must be individualized for a particular patient based on psychiatrist's own clinical decision.

KEY WORDS : Dysthymic disorder · Atypical depression · Antidepressant · Evidence-based medicine.

서 론

DSM-IV¹⁾를 비롯한 정신과 영역의 주요 진단체계들

은 우울증을 우울감과 흥미나 의욕의 상실을 핵심증상으로 한 기술진단체계(Descriptive diagnostic system) 내에서 정의하고 있다. 이러한 현상적 진단법은 환자별

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 이루어진 것임(과제번호 : A050047).

**성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sung-kyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

†교신저자 : 오강섭, 110-746 서울 종로구 평동 108

전화) (02) 2001-2478, 전송) (02) 2001-2211, E-mail) ks2485@empal.com

로 우울증의 원인과 병태생리가 다르더라도 드러나는 증상이 같으면 동일진단이 부여되게 되므로 같은 우울증 진단을 받았더라도 실제 환자의 구성은 이질적인 가능성을 배제하지 못하게 된다. 따라서 우울증을 보다 상세하게 아형별로 구분하여 형태별로 치료법을 특화하고자 하는 노력은 오래전부터 시도되어 왔다. 우울증의 형태 분류에 대해선 많은 의견이 있어왔다. 임상경과에 따라 양극성 우울증과 단극성 우울증(기분부전증을 포함)으로 분류하기도 하고, 발병연령에 따라 소아청소년 우울증, 성인 우울증, 노인 우울증으로 분류하기도 하며 임상특성에 따라 비전형우울증, 멜랑코리형 우울증, 정신병적 우울증 등으로 나누기도 한다. 본 연구에서는 유병율이 높아 임상적으로 중요하며, 비교적 아형분류에 대한 의견이 일치되어 주요 정신과 진단체계내에 이미 포함되어 있는 비전형우울증, 기분부전증에 대해 우선 다루고자 한다. 특히 최근 다양한 작용기전을 가지는 새로운 항우울제들의 개발은 우울증의 형태별 치료특화전략에 대한 기대를 증진시키는 요인이기도 하다. 그러나 여러 가지 항우울제의 서로 상이한 작용기전에도 불구하고 각기 다른 항우울제 치료가 우울증을 개선하는 효과면에서는 별다른 차이를 보이지 않으며, 부작용 측면에서만 차이를 보이므로, 항우울제의 선택은 이전 치료반응 여부와 부작용 측면을 고려하여 결정하여야 한다는 교과서적인 견해²⁾는 우울증의 형태별로 보다 적합한 항우울제가 과연 존재할 것인가하는 질문의 타당성에 대한 의문을 제기하게 한다. 그러나 비전형우울증의 경우 항우울제중 모노아민산화효소억제제(Monoamine oxidase inhibitor)가 다른 약제에 비해 우월하다는 일부 선행연구들³⁾과 그에 대한 많은 임상적 경험은 우울증의 형태 분류가 병태생리를 반영하는 타당한 분류일 경우 형태별로 보다 적합한 특정 약물 혹은 치료전략이 존재할 가능성을 제시해주는 간접적인 증거라고 할 수 있다. 본 연구는 현재까지 보고된 연구결과들을 체계적으로 고찰하여 기분부전증과 비전형우울증의 약물치료전략에 대해 논의해보고자 한다.

검색방법

본 연구를 위한 자료는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(우울증연구센터, 과제번호 : A050047)의 제 3 세부과제인 한국형 우울증 진료지침 개발위원회에서 채택한

검색 방식에 따라 전문사서팀이 전자 데이터베이스인 PubMed, EMBASE, Cochrane library의 1990년 이후 자료를 검색하여 얻어졌다. 구체적 검색 방법은 다음과 같다. 우선 각각의 우울증 형태에 대해 Key word(기분부전증 ; Dysthymia OR Dysthymic Disorder OR “double depress*”, 비전형우울증 ; overeat OR oversleep OR overeat* OR oversleep* OR alexithymia OR atypical depression OR atypical depress*)를 통해 체계적 고찰(Systematic review ; 이하 SR)을 검색한다. SR 검색식은 다음과 같다(meta-analysis[mh] OR meta analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR meta analysis [pt] OR systematic review*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR review literature[mh] OR cochrane[tw] OR embase[tw] OR psychlit[tw] OR psychlit [tw] OR psychinfo[tw] OR psycinfo[tw] OR cinahl [tw] OR cinhal[tw] OR science citation index[tw] OR bids[tw] OR cancerlit[tw] OR reference list*[tw] OR bibliograph*[tw] OR hand-search*[tw] OR relevant journals[tw] OR manual search*[tw] OR ((selection criteria[tw] OR data extraction[tw])) AND review[pt])) NOT (comment[pt] OR letter[pt] OR editorial[pt] OR (animals[mh] NOT (animals[mh] AND human[mh]))) 검색된 SR은 Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN) grading system⁴⁾에 근거하여 저자들이 연구의 질을 평가한 후 질적으로 가장 우수한 SR을 선정하였다. 이 과정을 통해 비전형 우울증의 SR로는 Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach⁵⁾가 선정되었으며, 기분부전증에서는 Pharmacotherapy for dysthymia(Review)⁶⁾가 선정되었다. 선정된 SR이후 출판된 무작위임상대조연구(Randomized controlled study ; 이하 RCT)를 다음의 검색식((randomized controlled trials[mh] OR randomized controlled trial[pt] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR clinical trial*[tw] OR clinic trial*[tw] OR single mask*[tw] OR double mask*[tw] OR triple mask*[tw] OR single blind*[tw] OR double blind*[tw] OR triple blind*[tw] OR placebos [mh] OR placebo*[tw] OR randomly allocated[tw])) NOT (“case report”[tw] OR letter[pt] OR historical

article[pt] or review of reported cases[pt] or review, multicase[pt]))을 통해 검색하였다. 검색된 RCT들을 비롯한 모든 임상연구들은 SIGN grading system⁴⁾에 따라 근거수준을 분류하였다.

기분부전증(Dysthymic Disorder)

기분부전증은 상대적으로 경증의 우울증상이 장기간 지속되는 것을 특징으로 하며 진단을 위해선 최소 2년의 유병기간이 필요하다.¹⁾ 주요우울장애에서 항우울제 치료가 위약에 비해 효과적임은 잘 알려진 사실이나, 기분부전증과 같은 경증의 만성우울증에서도 효과적인지 여부는 별도의 연구가 필요하다. De Lima와 Hotopf⁷⁾는 16개의 RCT를 포함한 SR에서 기분부전증의 단기치료에 있어 항우울제 치료의 평균 반응율은 55%로, 위약의 31%에 비해 명백히 우월하다고 보고하였다. 치료하지 않은 기분부전증은 30년 이상 지속되기도 하며, 기분부전증환자들이 당뇨병이나 관상동맥질환과 같은 주요 내과적 질환과 동등 이상의 기능손상을 경험한다는 사실⁸⁾을 고려할 때, 기분부전증의 경우도 주요우울장애와 마찬가지로 약물치료가 환자에게 도움이 될 것임은 분명하다. 또한 임상적으로 기분부전증의 경과 중 주요우울장애가 동반되는 경우가 많다는 사실 또한 기분부전증의 치료에 있어서 적극적인 약물치료의 중요성을 지지해주는 임상적 소견이 된다. 그러나 상대적으로 기분부전증의 우울증상이 경증임을 고려할 때 치료를 위한 항우울제의 선택은 치료로 인한 잇점과 위험성에 대한 충분한 검토 후에 결정되어야 한다. 항우울제의 선택이외에도 기분부전증의 치료에 있어서는 주요우울장애에 비해 적은용량으로도 치료가 가능한지의 여부 또한 임상현장에서는 매우 중요한 문제이다. 본 연구에서는 국내에서 처방이 불가능한 nefazodone, 비가역적 모노아민산화효소 억제제에 대한 내용은 제외하였다.

약물치료

기분부전증의 치료에 있어 각각의 약물을 직접비교한 신뢰할만한 대규모 RCT는 매우 드물다. Thase 등⁹⁾은 주요우울장애가 동반되지 않은 순수한 기분부전증 환자 416명을 대상으로 한 12주간의 무작위대조연구를 통해 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor ; 이하 SSRI)와 삼환계 항우울제

(Tricyclic antidepressant ; 이하 TCA)의 효과 및 내약성을 비교하였다. DSM-III-R¹⁰⁾ 진단기준을 더 이상 만족시키지 않는 상태로 정의한 관해율을 기준으로 보았을 때, sertraline군(평균 용량 139.6mg/day)은 50%, imipramine군(평균 용량 198.0mg/day)은 44%, 위약군은 28%을 보여 항우울제투여군이 위약군에 비해 우월하였으나 sertraline군과 imipramine군의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다고 보고하였다. 또한 Clinical Global Impression(CGI)상 1점 혹은 2점으로 정의한 치료반응율로 비교했을 때 sertraline과 imipramine군 간의 유의한 차이는 없었으며 다만 부작용을 고려한 내약성 측면에서 sertraline군이 우월하였다고 보고하였다.

모노아민산화효소억제제인 moclobemide와 TCA의 효과비교를 위해 Versiani 등¹¹⁾은 315명의 기분부전증 환자를 대상으로 8주간의 무작위임상대조연구를 시행하였다. Thase 등⁹⁾과 같은 기준으로 회복율을 정의한 결과를 비교하였을 때, 회복율은 moclobemide군(평균 용량 650.0mg/day) 60%, imipramine군(평균 용량 203.2 mg/day) 49%, 위약군은 22%로 나타나 moclobemide가 imipramine보다 유의하게 효과적이었다고 보고하였다. 그러나 해밀턴 우울척도상 치료전에 비해 50% 이상의 호전으로 정의된 반응율의 경우 moclobemide군과 imipramine군간의 유의한 차이가 관찰되지 않았음을 고려할 때 회복율에서 보인 이러한 차이는 부작용을 비롯한 내약성의 차이에서 기인했을 가능성이 크다. 상대적으로 경증의 우울증상을 가진 기분부전증환자의 경우 주요우울장애환자들보다 입마름을 비롯한 TCA의 항콜린성 부작용에 더 민감할 가능성이 있으며, 실제 Versiani 등¹¹⁾의 연구에서도 부작용으로 인한 치료중단율은 imipramine군은 10.3%에 달해 moclobemide군의 6.5%에 비해 유의하게 더 높았다.

Moclobemide와 sertraline을 제외한 다른 항우울제들의 경우 약제간 직접비교를 수행한 연구는 검색되지 않았다. 그러나 위약대조연구에서 나타난 관해율 혹은 반응율을 종합하여 TCA, SSRI, MAOI 등 각각의 항우울제간의 치료효과를 메타분석한 연구⁷⁾에 의하면 기분부전증의 치료효과에 있어 약물간 차이는 나타나지 않았다.

각각의 약물에 대한 연구결과를 살펴보면, paroxetine의 경우 127명의 기분부전증환자를 대상으로 한 11주간의 RCT¹²⁾에서, 해밀턴우울척도상 6점 이하로 정의된 관해율이 paroxetine군에서는 80%로 나타나 위약군의

44%에 비해 현저히 높게 나타났다는 연구가 있다. Fluoxetine(평균 용량 32.7mg/day)의 경우 35명의 환자를 대상으로 한 8주간의 RCT¹³⁾에서 해밀턴우울척도상 50% 이상의 호전으로 정의된 반응율이 fluoxetine군 62.5%로 위약군의 18.8%에 비해 우수했다고 보고하고 있다.

Citalopram, venlafaxine, mirtazapine, bupropion 등 비교적 최근에 소개된 항우울제들의 경우 기분부전증에 대한 RCT는 찾아보기 어려우며 상대적으로 소수의 피험자를 대상으로 한 몇개의 개방형(open-label) 연구만이 알려져 있다. Citalopram(평균 용량 39mg/day)은 21명의 환자를 대상으로 12주 open-label 연구¹⁴⁾에서 치료 반응율이 73.3%였다고 보고되었다. Venlafaxine(평균용량 178.68mg/day)의 경우 22명을 대상으로 한 10주간의 open-label 연구¹⁵⁾에서 76.5%의 반응율이 보고되었다. Mirtazapine(평균 용량 28.0mg/day)은 15명을 대상으로 한 10주간의 open-label 연구¹⁶⁾에서 해밀턴우울척도상 40%이상의 호전으로 정의된 반응율이 73.3%로 알려져 있다. Bupropion(평균 용량 364.3mg/day)은 21명을 대상으로 한 8주 open-label 연구¹⁷⁾에서 치료반응율이 71.4%였다고 보고하고 있다. 각각의 연구별 특성과 결과는 표 1에 요약하였다. 한편 항우울제 이외에 저용량에서는 도파민 D2와 D3수용체에 선택적 길항제로 작용하는 특성을 가진 항정신병약물인 amisulpride가 기분부전증의 치료에 있어 sertraline,¹⁸⁾ amitriptyline¹⁹⁾과 동등한 효과를 보였다는 보고도 있었다.

이상의 연구결과를 종합할 때, 기분부전증의 치료를 위해 사용된 항우울제의 용량은 대부분의 연구에서 주요

우울장애에 사용되는 것과 거의 동일한 용량이 사용되었음이 확인된다. 즉 기분부전증이라고 하더라도 치료적 효과를 기대하기 위해서는 주요우울장애의 경우와 유사한 충분한 용량이 필요하다고 하겠다. 약물의 선택측면에서는 SSRIs와 moclobemide는 TCA에 비해 치료효과면에서는 최소한 동등하며 내약성면에서는 우월하다고 할 수 있다. 최근의 항우울제들의 경우 약물에 따라 차이를 보이긴 하나 거의 대부분의 연구에서 반응율이 70% 선으로 비슷하게 보고되고 있다. 하지만 이들은 모두 open-label 연구로 위약효과가 결과에 포함되어 있음을 고려할 때 기존 약물에 비해 효과가 우수하다고 판단할 수는 없다.

현재까지의 근거를 기반으로 판단할 때 기분부전증의 치료를 위해선 SSRIs(fluoxetine, sertraline, paroxetine)와 moclobemide가 우선 고려된다. 만약 이들이 사용가능하지 않거나, 전반적인 환자의 특성상 적합하지 않다고 임상가가 판단하는 경우에는 효과는 유사하면서도 TCA에 비해 내약성이 우월한 venlafaxine, mirtazapine, citalopram, bupropion과 같은 다른 SSRI 및 새로운 항우울제들의 처방을 고려할 수 있겠다. TCA의 경우 환자의 특성 및 임상여건을 종합적으로 고려하여 임상가가 필요하다고 판단한 경우에 사용하는 것이 바람직하다.

비전형 우울증(Atypical Depression)

비전형우울증의 기술은 1959년 West와 Dally²⁰⁾가 처음 기술한 이래 진단적 타당성 및 기준에 대한 많은 논

Table 1. Characteristics of clinical studies for dysthymic disorder included in this review

Study	N	Duration	Outcome measure	Results	Level of evidence
Thase et al. ⁹⁾	416	12	Remission (No longer meet DSM-III-R criteria for dysthymia and achieve a score 0 on HAMD item 1)	Sertraline 50% Imipramine 44% Placebo 28%	1+
Versiani et al. ¹¹⁾	315	8	Recovery (No longer meet DSM-III-R criteria for dysthymia and achieve a score 0 on HAMD item 1)	Moclobemide 60% Imipramine 49% Placebo 22%	1+
Barrett et al. ¹²⁾	127	11	Remission (<7 in HAMD)	Paroxetine 80% Placebo 44%	1-
Hellerstein et al. ¹³⁾	35	8	Response (>50% decrease in HAMD)	Fluoxetine 62.5% Placebo 18.8%	1-
Hellerstein et al. ¹⁴⁾	21	12	Response (>50% decrease in HAMD)	Citalopram 73.3%	2-
Hellerstein et al. ¹⁵⁾	22	10	Response (>50% decrease in HAMD)	Venlafaxine 76.5%	2-
Dunner et al. ¹⁶⁾	15	10	Response (>40% decrease in HAMD)	Mirtazapine 73.3%	2-
Hellerstein et al. ¹⁷⁾	21	8	Response (>50% decrease in HAMD)	Bupropion 71.4%	2-

의가 있어 왔다. 초기의 개념은 수면과다나 식욕증가와 같은 역생장(reversed vegetative) 증상과 함께 불안, 공포 또는 공황증상의 존재에 초점을 두기도 하였다.²¹⁾²²⁾ 그러나, 현재는 Quitkin을 위시한 콜롬비아 그룹³⁾에 의해 제안된 식욕 혹은 체중의 증가, 수면과다, 에너지의 저하를 동반한 기분의 반응성과 대인관계에서의 민감성이 비전형 우울증을 정의하는 것으로 널리 받아들여지고 있으며 이는 DSM-IV¹⁾에 이르러서는 마침내 정식진단 체계에 편입되게 된다. 이 기준에 의해 평가해 볼 때 비전형 우울증은 전체 우울증 외래환자의 29~42%에 달할 정도로 흔한 우울증의 하위 형태이며, 비전형 우울증 환자들은 젊은 나이에 조기 발병하였으며, 상대적으로 짧지만 빈번한 우울삽화를 가지고, 사회공포증이나 회피성인격장애 등 사회적으로 억압된 형태의 동반질환을 가지는 임상적 특징이 있는 것으로 보고되고 있다.²³⁾ 치료적인 측면에서는 TCA의 경우 비전형우울증에서의 반응율이 35~50%에 불과한 반면, phenelzine 등의 모노아민 산화효소 억제제는 55~75%에 이르는 반응율을 보여 TCA보다 효과적이라는 RCT²⁴⁾²⁵⁾ 연구결과가 있으나, 이 연구에 사용된 phenelzine은 비가역적 모노아민 산화효소 억제제로 국내에서는 처방이 불가능하다. 따라서 본 연구에서는 비가역적 모노아민 산화효소 억제제에 대한 내용은 제외하였다.

약물치료

Moclobemide는 tyramine 함유 식품의 섭취후에도 악성 고혈압을 일으킬 가능성이 매우 낮은 가역적 모노아민 산화효소 억제제이나 phenelzine 등의 전통적인 비가역적 모노아민 산화효소 억제제보다 전반적인 효과가 낮은 편이라고 알려져 있으며,⁵⁾ 현재까지 보고된 임상연구 또한 2건에 불과하다. Linqvist 등²⁶⁾은 53명의 비전형우울증 환자를 대상으로 moclobemide와 SSRI인 fluoxetine의 6주 비교 RCT에서 moclobemide가 67%의 반응율을 보인 반면 fluoxetine은 55%에 불과하다고 보고하였다. 하지만 Sogaard 등²⁷⁾은 197명의 비전형우울증 환자를 대상으로 12주간 moclobemide와 sertraline을 비교한 RCT에서 sertraline군의 반응율이 77.5%였는데 반해 moclobemide군은 67.5%였으며, 해밀턴 우울증 척도의 우울증 호전 정도와 해밀턴 불안 척도로 측정된 불안의 호전정도가 모두 sertraline군이 우수하였다고 보고하였다. 현재까지 발표된 신뢰할만한 RCT

의 숫자가 불충분할 뿐 아니라 결과 또한 상반된 것이어서 moclobemide가 특정 SSRI보다 치료효과면에서 우월하다는 근거를 제시할 수는 없다. 그러나 두 건의 RCT에서 moclobemide의 반응율이 대략 67%로 비슷하였음은 주목할만하며 이는 TCA의 반응율인 35~50%보다는 우수한 것이다.

비록 비전형 우울증을 대상으로 한 것은 아니지만, 현재 국내에서 처방가능한 fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram의 5개 SSRI의 효과를 비교한 대규모 메타분석에서 개별 SSRI간 치료효과에 차이가 없었다는 보고²⁸⁾를 고려할 때, 직접 연구된 것은 아니지만 paroxetine, fluvoxamine, citalopram의 경우도 비전형 우울증에서 fluoxetine, sertraline보다 덜 효과적이라고 판단하기는 어렵다. 이 경우 비전형우울증에서 각각의 SSRI의 반응율은 TCA의 그것을 상회하게 된다. 최근의 새로운 항우울제들인 bupropion, venlafaxine, mirtazapine의 경우 매우 적은 수의 open-trial²⁹⁾ 외에는 비전형우울증에 대한 RCT를 찾기 어렵다. 그러나 작용기전이 다른 새로운 항우울제의 경우에도 SSRI와 비교하여 치료효과면에서 별다른 차이를 보이지 않았다는 메타분석연구³⁰⁾를 고려할 때, SSRI의 경우와 마찬가지로 비전형우울증에서 이들 항우울제가 Fluoxetine이나 Sertraline에 비해 덜 효과적이라고 판단할만한 근거는 없다. 따라서 현재까지의 근거에 기반하여 판단할 때, 비전형 우울증에서의 치료에 있어서는 moclobemide, 그리고 SSRI중에서는 fluoxetine과 sertraline이 우선 고려된다. 이들이 사용가능하지 않거나, 전반적인 환자의 특성상 적합하지 않다고 임상가가 판단하는 경우에는 효과는 비슷하면서 TCA에 비해 부작용측면에서 우월한 paroxetine, citalopram과 같은 다른 SSRI 및 새로운 항우울제들의 처방을 고려할 수 있겠으며, TCA는 환자의 특성 및 임상여건을 종합적으로 고려하여 임상가의 판단에 의해서만 사용하는 것이 바람직하겠다.

고 찰

본 연구는 근거중심의학(Evidence Based Medicine ; EBM)의 방법에 따라 우울증의 하위형태중 비전형우울증과 기분부전증의 약물치료전략을 검토하였다. 근거중심의학은 환자의 문제에 대하여 의학적 결정을 내리고자 할 때, 의사의 개인적인 임상경험과 체계적 연구로 진

행된 가장 신뢰할만한 연구결과들을 접목하여 합리적인 결정을 내리도록 돕는 방법이라고 정의³¹⁾ 할 수 있다. 그러나 실제 EBM에 따라 비전형우울증과 기분부전증의 약물치료전략을 수립하는 과정에는 몇가지 문제점들이 있었다. 첫 번째는 국내연구의 절대 부족이다. 국내 문헌의 경우 검색식을 이용한 체계적 문헌 검색이 사실상 불가능할 뿐더러, 비전형 우울증과 기분부전증에 대한 국내연구는 수기검색을 통해서도 찾기가 어려워 금번 연구에서는 해외자료에 전적으로 의존하여야만 했다. 비록 해외자료에 의존하더라도 검색 및 자료분류과정에서 국내 임상 현실을 최대한 반영하고자 노력 하였으나 근거자료가 모두 해외자료라는 점은 본 연구의 피하지 못할 제한점이다. 또한 비전형우울증의 경우에는 해외연구도 그 수가 많지 않아 결론을 제시하기에는 어려움이 있었다. 두 번째는 연구에 따라 사용된 결과측정방법과 기준이 상이한 경우가 많아 결과의 객관적 비교가 어려운 경우가 많았다. 또한 전반적인 치료효과의 평가는 반응율이나 관해율 뿐 아니라 부작용을 고려한 내약성, 환자의 만족도, 약물의 가격 등 여러 가지 요소가 종합되어야 하나 이러한 요소들을 모두 비교하는 것은 불가능하였다. 세 번째로는 본 연구가 이미 출판된 자료의 검색에 기초한 근거중심의학의 방법론을 따랐으므로 최근에 개발된 새로운 항우울제 일수록 이용가능한 정보가 부족하다는 문제가 있다. 이는 결과적으로 최근의 새로운 항우울제들이 권고수준에서는 낮은 위치에 자리하게 되는 원인이 되었다. 최근 수년사이에 그 중요성이 크게 높아진 연구윤리와 임상시험심사위원회(Institutional Review Board ; IRB)의 심의기준 강화는 과거에 비해 위약을 사용한 이중맹검디자인의 연구를 시행하는 것을 매우 어렵게 하고 있으며 이는 국내 및 국외를 불문하고 공통적인 상황이다. 따라서 최근에 개발된 약물일수록 많은 수의 피험자를 포함한 무작위임상대조연구는 상대적으로 그 숫자가 적을 수 밖에 없으며, 이는 결과적으로 신약의 경우 근거중심의학에서 필수적인 근거의 수준과 양이 부족해져 실제 약물의 효과에 비해 상대적으로 저평가될 가능성을 배제할 수 없다는 한계점이 있다. 네 번째로 저자들의 연구방법으로는 치료기간에 대한 권고안을 제시할 수는 없었다. 근거가 된 대부분의 연구는 8주에서 12주정도의 단기 연구로 치료반응이 있는 후 어느 정도의 기간동안 유지치료를 지속해야 하는지에 대해선 근거가 될 만한 자료를 찾을 수 없었다. 비전형우울

증의 경우 2형 양극성장애와 연관성이 있다는 연구결과³²⁾와 기분부전증의 경우 경과자체가 만성화되는 특성을 가지고 있다는 점을 고려할 때, 이들 질환의 경우 급성기 치료로 반응 혹은 관해가 이루어진 후에도 상당기간의 유지치료가 필요할 것으로 예상되지만 본 연구에서는 이 부분을 다루지는 않았다. 하지만 치료를 위해 필요한 약물용량이 기분부전장애의 경우에도 주요우울장애의 그것과 차이가 없었다는 점을 고려할 때 유지치료의 기간도 크게 다르지 않을 것으로 추측된다. 유지치료의 기간에 대해선 향후 별도의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 본 연구는 치료전략을 약물치료에 국한하였다. 비전형우울증과 기분부전증의 경우 주요우울장애와 마찬가지로 정신치료가 상당한 효과를 가질 것으로 예측되지만 본 연구에서는 정신치료에 관한 부분은 다루지 않았다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 근거중심의학의 방법에 따라 문헌검색을 체계적으로 시행후 결과를 종합하여 우울증 치료에 있어 국내 임상 상황에 맞는 특정상황별 약물치료전략을 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 한편, 상대적으로 근거수준이 높고 내약성이 우수한 것으로 보고된 항우울제들이 TCA에 비해 약품의 가격이 고가인 점은 실제 국내 임상 현실에서는 처방에 제한점으로 작용할 가능성이 있다. 따라서 효과 및 내약성뿐 아니라 비용-효과를 고려한 약물경제학적(pharmacoeconomics)인 측면에서의 국내 연구와 근거가 뒷받침되어야 할 것이다. 향후 주요우울장애는 물론 비전형우울증과 기분부전증에 대해서도 수준높은 국내연구가 활성화되어 근거수준이 높은 연구결과들이 제시되기를 기대한다.

중심 단어 : 기분부전장애 · 비전형우울증 · 항우울제 · 근거중심의학.

참고문헌

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press;1994.
2. Korean Neuropsychiatric Association. Textbook of Neuropsychiatry. 2nd ed. Seoul: Jungang Moonwha;2005. p.179-181.
3. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Rabkin JG, Ocepek-Welkison K, et al. Columbia atypical depression. A subgroup of depressives with better

- response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *Br J Psychiatry* 1993;21:30-34.
4. **Scottish Intercollegiate Guideline Network.** A Guideline Developer's Handbook. Edinburgh; Scottish Intercollegiate Guideline Network;2002.
 5. **Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohlen R, Moller HJ, Hegerl U.** Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 2006;141:89-101.
 6. **Lima MS, Hotopf M.** Pharmacotherapy for dysthymia (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004047.
 7. **Lima MS, Hotopf M.** Benefits and risks of pharmacotherapy for dysthymia: a systematic appraisal of the evidence. *Drug Saf* 2003;26:55-64.
 8. **Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD, Rogers W, Spritzer K.** Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:11-19.
 9. **Thase ME, Fava M, Halbreich U, Kocsis JH, Koran L, Davidson J, et al.** A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:777-784.
 10. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R). 3rd ed., revised. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1987.
 11. **Versiani M, Amrein R, Stabl M.** Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. *International Collaborative Study Group. Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:183-193.
 12. **Barrett JE, Williams JW Jr, Oxman TE, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al.** Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract* 2001;50:405-412.
 13. **Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, Samstag LW, Maurer M, Kasch K, et al.** A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1169-1175.
 14. **Hellerstein DJ, Batchelder S, Miozzo R, Kreditor D, Hyler S, Gangure D, et al.** Citalopram in the treatment of dysthymic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:143-148.
 15. **Hellerstein DJ, Batchelder ST, Little SA, Fedak MJ, Kreditor D, Rosenthal J.** Venlafaxine in the treatment of dysthymia: an open-label study *J Clin Psychiatry* 1999;60:845-849.
 16. **Dunner DL, Hendrickson HE, Bea C, Budech CB, O'Connor E.** Dysthymic disorder: treatment with mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999;10:68-72.
 17. **Hellerstein DJ, Batchelder S, Kreditor D, Fedak M.** Bupropion sustained-release for the treatment of dysthymic disorder: an open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:325-329.
 18. **Amore M, Jori MC.** AMISERT Investigators. Faster response on amisulpride 50mg versus sertraline 50-100mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:317-324.
 19. **Ravizza L.** Amisulpiride in medium-term treatment of dysthymia: a six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. *J Psychopharmacol* 1999;13:248-254.
 20. **West ED, Dally PJ.** Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J* 1959;13:1491-1494.
 21. **Davidson J, Pelton S.** Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res* 1986;17:87-95.
 22. **Paykel ES, Parker RR, Rowan PR, Rao BM, Taylor CN.** Nosology of atypical depression. *Psychol Med* 1983;13:131-139.
 23. **Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Rosenbaum JF, Fava M.** Course and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:5-9.
 24. **Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Ocepek-Welikson K, et al.** Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression. A new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:319-323.
 25. **Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Liebowitz MR, Harrison WM, Tricamo E, et al.** Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 1988;145:306-311.
 26. **Lonnqvist J, Silvo S, Svalahti E, Kiviruusu O.** Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord* 1994;32:169-177.
 27. **Sogaard J, Lane R, Latimer P, Behnke K, Christiansen PE, Nielsen B, et al.** A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol* 1999;13:406-414.
 28. **Anderson IM.** Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36.
 29. **Roose SP, Miyazaki M, Devanand D, Seidman S, Fitzsimmons L, Turret N, et al.** An open trial of venlafaxine for the treatment of late-life atypical depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:989-994.
 30. **Freemantle N, Anderson IM, Young P.** Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000;177:292-302.
 31. **Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB.** Evidence based medicine: How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill livingstone;1997.
 32. **Akiskal HS, Benazzi F.** Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord* 2005;84:209-217.