

기능성 위장관 장애에서 Duloxetine의 효과 : '뇌-장관 축' 모델을 중심으로

고신대학교 의과대학 정신건강의학교실
이 상 신 · 박 시 성

Effect of Duloxetine in Functional Gastrointestinal Disorder : In the Perspective of 'Brain-Gut Axis'

Sang-Shin Lee, M.D., Si-Sung Park, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

ABSTRACT

The pathophysiology of functional gastrointestinal disorder(FGID) is not completely understood, but the importance of the 'Brain-Gut Axis(BGA)' model in FGID is being increasingly recognized. The BGA model is a bidirectional, hard-wired and homeostatic relationship between the central nervous system(CNS) and the enteric nervous system(ENS) via neural, neurohormonal and neuroimmunological pathways. In addition, the BGA model would provide a rationale for the use of psychotropics on FGID. The authors experienced two cases in which duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, was effective in relieving FGID symptoms as well as psychiatric symptoms such as depression and hypochondriacal anxiety. Therefore we discuss the vignettes from the perspective of BGA theory. Duloxetine showed efficacy in these two patients by reducing visceral hypersensitivity (bottom-up regulation) and by relieving depression and anxiety(top-down regulation).

KEY WORDS : Functional gastrointestinal disorder · Brain-gut axis · Duloxetine · Irritable bowel syndrome.

서론

기능성 위장관 장애(Functional gastrointestinal disorder, FGID)는 구조적 혹은 생화학적 이상으로 설명될 수 없는 만성적, 반복적 위장관 증상들의 다양한 조합들로 정의되며¹⁾ 정신의학의 DSM(diagnostic and statistical manual of mental disorders) 진단체계 방식과 동일하게 증상에 따라 분류된

다. FGID의 생물학적 측면은 많은 부분이 아직 해명되어 있지 않지만²⁾ 그 동안의 연구로 FGID가 단일한 요인으로 설명될 수 없다는 결론에 이르면서 통합적인 생물정신사회 모델(biopsychosocial model)이 대두되었고, 생물정신사회 모델은 '뇌-장관 축(Brain-Gut Axis, BGA)'의 항상성 장애 혹은 부조화(dysregulation)로 설명한다.^{3,4)} 따라서 현재까지의 FGID에 대한 생물학적 설명의 핵심은 BGA라고 할 수 있다.²⁻⁷⁾

BGA에서 'Gut'을 좀 더 구체적으로 말한다면 장관신경계(enteric nervous system, ENS)이다.²⁾ ENS는 발생학적으로 중추신경계(central nervous system, CNS)와 동일하게 신경능선(neural crest) 기원으로서 CNS와 유사한 신경전달물질과 신경조절물질이 있다.^{6,8)} 구조적으로는 근육층신경총[myenteric(Auerbach's) plexus]과 점막하신경총[submucosal

Received: September 3, 2012 / Revised: October 4, 2012

Accepted: October 11, 2012

Corresponding author: Si-Sung Park, Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel : 051) 990-6638 · Fax : 051) 241-5832 · E-mail : ssprk@kosin.ac.kr

(Meissner's) plexus]의 두 개의 주요한 신경절(ganglion)을 중심으로 전 위장관계에 걸쳐서 분포하고, 기능적으로는 CNS와 연관되거나 혹은 독립적으로 장관 운동, 장액 교환, 혈류량, 장관 호르몬 등을 조절한다.⁸⁾ CNS에서 BGA에 해당하는 부위는 피질하 구조물로서 전방대상회(anterior cingulate gyrus), 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus), 편도체(amygdala) 등이 있고 피질구조물로는 전전두엽(prefrontal cortex), 뇌섬엽(insula), 일차 및 이차 체성감각피질(somatosensory cortex-I, II) 그리고 뇌간(brain stem) 구조물로는 중뇌수도관주위회백질(periaqueductal gray), 청반(locus ceruleus), 연수(medulla) 등이 있는데 핵심적인 부위는 우울, 불안 등의 정신과적 증상에도 중요한 변연계(limbic system)이다.^{4,5)}

CNS와 ENS는 신경계, 신경내분비 그리고 신경면역계의 세가지 경로로 연결되어 있고 이들 세 경로도 서로 연결되어 있으면서 양방향성으로 밀접하게 작용(hard-wired)한다. 신경계는 척수시상로(spinothalamic pathway)를 대표로 하는 통증경로와 미주신경구심성로(vagal afferent pathway)가 관여하고 신경내분비계에는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)이 주로 관여한다.^{2,4,5,9)} 특히 부신피질자극호르몬 방출인자(corticotropin-releasing factor, CRF)는 강력한 불안유발 물질이기도 하면서 FGID에서 통증, 자율신경계항진, 위장관 불편감등에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

BGA모델에서, 장관에서 뇌로의(bottom-up gradient) FGID의 주요 병태생리기전은 내장 과민화(visceral hypersensitization)이다. 염증반응, 장관손상, 감염 등에 의해서 역치 이하의 정상적인 자극에도 뇌로의 감각전달이 활성화 되면서 BGA의 생리적인 항상성이 손상될 수 있다는 것이다. 이 과정에 관여하는 물질은 세로토닌(5HT), 노르에피네프린(NE), 히스타민, 글루타메이트 등의 신경전달물질과 substance P, brain-derived neurotrophic factor, prostaglandins, K⁺, H⁺, adenosine triphosphate, bradykinin 등의 신경조절물질, 신경호르몬 등이다.^{2,7)} 뇌에서 장관 방항으로는(top-down gradient) 우울, 불안, 인지, 스트레스, 과거 학대 경험, 부적응적인 대처 방식 등의 요소들이 위장관 기능에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다.¹⁰⁾

삼환계 항우울제(TCA)와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 등의 항우울제가 우울, 불안 등의 심리 증상에 효과를 보이며 또한 위장관 운동, 장관의 평활근, 통증에도 영향을 미치므로 FGID에 사용되어 왔고 제한적이기는 하나 효과가 있다고 할 수 있다.¹¹⁾

저자들은 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 중 비교적 새로운 항우울제인 duloxetine으로 우울, 불안증상과 더불어 FGID 증상이 충분히 호전된 사례를 보고하고

자 한다.

증 례

1. 증 례 1

50세 여자로 목의 이물감 및 우울감이 주 증상이었다. 목 이물감은 2년 전 발생한 뒤로 호전 없이 지속되었고 5개월 전부터는 우울, 불안, 불면, 식욕저하의 증상이 병발되었다. 병전 성격은 유순하고 소극적인 성향이라고 하였으며 평소 대인관계가 좁은 편이었다. 가족 이외에는 친척 언니 한 명과 만 유일하게 친밀한 관계를 유지해 오고 있었는데 그 친지언니가 병으로 사망한 후에 목에 무엇인가가 걸려 있는 느낌, 쪼이는 듯한 통증 등의 주 증상이 발생하였다. 증상에 대한 검사실 검사 및 이비인후과적 평가에서는 특이소견이 없었다. 외래 초진 당시 목 이물감에 대한 임상총괄평가 척도(clinical global impression, CGI)는 6점, 우울증상에 대해서는 해밀턴 우울 척도(Hamilton rating scale for depression, HAM-D)에서 18점으로 평가하였다. 진단은 DSM-IV-TR에 의거하여 주요 우울 장애(major depressive disorder), 미분화 신체형 장애(undifferentiated somatoform disorder)에 해당되었고 전통적인 정신병리관점으로는 목이물감(globus hystericus)¹²⁾으로 볼 수 있었다. Rome III에 의거하여서는 인두 이물감(A4. Globus)⁷⁾에 해당되었다.

지지적이고 허용적인 관계형성과 더불어 정신약물치료로써 duloxetine 30mg/day와 alprazolam 0.5mg/day로 시작하여 duloxetine 60mg/day, alprazolam 0.75mg/day로 증량하였다. 약물투여 4주 뒤에 환자의 우울감, 불안감의 기분은 HAM-D 9점으로 호전을 보였다. 그러나 목 이물감은 비교적 경하게 호전을 보여 CGI 5점 정도였다. 이후 duloxetine과 alprazolam의 용량 변경 없이 유지하였는데 목 이물감은 우울증상보다 서서히 변화를 보여 3개월 뒤에 CGI 2점 정도로 호전을 보였다. duloxetine투여로 인한 유의한 부작용은 없었다. 증상이 호전된 이후 alprazolam은 0.25mg/day로 감량하였고 duloxetine은 60mg/day로 용량 변화없이 약 1년 6개월 간 유지치료를 하였다.

2. 증 례 2

45세 남자 환자로 복부팽만감, 속쓰림 등의 상부위장관 증상과 간 기능 악화에 대한 염려, 불안, 예민함이 주 증상이었다. 내원 3개월 전, 위상복부 통증과 간기능 이상을 주 증상으로 본원 내과에서 독성간염(toxic hepatitis)로 진단받고 치료를 받아 간 기능은 호전되었다. 그러나 환자는 다시금 간기능이 악화될 것이라는 염려와 신체 질병에 대한 불안이 지속되었고 상복부에 가스가 찬 느낌과 통증이 발생하였다. 과거 병

력상 24세경에 상복부에 가스가 차고 불안하여 타병원 정신과에서 8년간 치료 받은 병력이 있었다. 위장증세는 부인과 관계에서 스트레스를 받으면 악화되면서 두통을 동반하기도 하였다. 진단은 DSM-IV-TR에 의거하여 달리 분류되지 않는 불안장애(anxiety disorder NOS), 건강염려증(hypochondriasis)에 해당되었고 ROME III에 의거하여 기능성 소화불량(BI, functional dyspepsia)으로 볼 수 있었다.⁷⁾ 소화기 내과적 검사상 만성 위염 이외에는 특이 소견이 발견되지 않았으나 환자의 요구로 내과적 진료를 지속하면서 프로톤 펌프 저해제(rabeprazole), 진경제(tiropramide)를 주 치료약제로 복용하였다.

정신과 약물치료로 alprazolam 0.25~1.0mg/day와 함께 sertraline 50mg을 4주간, escitalopram 10mg을 6주간 그리고 escitalopram 10mg에 bupropion SR 150mg을 병합하여 4주간을 변경하면서 사용하였으나 증상의 경한 호전만을 보 이면서 불안 및 위장증세가 CGI 4~6점의 범위에서 악화와 호전을 반복하였다. 이후 항우울제를 duloxetine 30mg/day으로 변경하여 alprazolam 0.5mg/day와 함께 투여하였고 일주일 뒤에는 duloxetine을 60mg/day로 증량하였다. Duloxetine 60mg투여 후 유의한 부작용은 없었으며 투여 1주 뒤에는 상복부 팽만감 등이 CGI 2점 정도로 두드러지게 호전을 보였고 더불어 신체적 불안도 감소하였다. 이후 약물 투약이 불규칙해지거나 스트레스 상황에서 악화되는 경향이 있었으나 전반적으로 위장관 증상 및 불안증세는 호전된 채로 잘 유지되었고 duloxetine 치료 시작 후 약 2년이 지난 현재에는 duloxetine 60mg/day, alprazolam 0.25mg/day로 계속 유지 치료 중이다.

고 찰

두 증례에서 목 이물감(globus), 복부 팽만감 등의 위장관 증세와 우울, 불안의 기본증상에 duloxetine 60mg이 효과적이었다. 특히 두번째 증례의 경우는 SSRI와 노르에피네프린-도파민 재흡수 차단제(NDRI)에는 반응이 부족하였으나 SNRI인 duloxetine에는 치료적 반응을 하였다. 이러한 신체화 현상에 대한 생물학적 설명은 아직 각 신체 기관별로 세분화 되어 있지 못하다. 즉 식도(증례 1) 장애와 상부 위장관(증례 2) 장애를 구별하는 생물학적 기전은 아직 없는 실정으로 현재까지 가장 타당한 설명은 BGA관점에서 보는 것이다. 두 증례에서 기능성 위장관 증상에 대한 duloxetine의 효과를 앞서 기술한 뇌-장관축 가설에 따라 다음 세 가지로 고찰해 볼 수 있을 것 같다.

첫째, duloxetine은 SNRI로서 ENS의 구심성 신경(afferent neuron)의 5HT와 NE 수용체에 작용하여 내장감각(vis-

ceral sensations), 장관 운동(gut motility), 연동(peristalsis)에 영향을 미친다.^{6,13)} Chial 등은 SNRI의 수용체 프로필을 가지고 있는 venlafaxin XR이 미주신경 및 아드레날린성 구심성로(vagus and adrenergic afferent pathway)를 통하여 음식에 대한 위의 반응을 조절하며 이에는 5HT 수용체(5-HT_{1A}, 5-HT₃)와 NE 수용체가 작용한다고 보고하였다. 또한 위(stomach)에 대한 반응은 두 수용체 중 NE 수용체에 대한 효과에 더욱 민감한 것으로 고찰하고 있다.¹⁴⁾ Duloxetine은 수용체 프로필이 venlafaxin과 유사한 SNRI이나 NE/5HT 차단율이 더 높고, 5HT 수용체에 대한 작용은 더 강력하다.¹⁵⁾ 이러한 성질로 인해 증례 2의 환자에서 위 팽만감이 SSRI에는 반응하지 않았지만 NE에 대한 친화성이 상대적으로 높은 duloxetine에는 반응을 한 것으로 추정할 수 있다.

둘째, 내장과민성(visceral sensitivity)의 중요한 기전인 CRF과 활성⁶⁾을 duloxetine이 억제했을 가능성이 있다. Duloxetine이 CRF과 활성을 억제했다는 직접적인 실험결과는 부족하나 duloxetine과 유사한 작용기전을 가진 venlafaxin XR이 쥐의 뇌실결핵(paraventricular nucleus)에서 스트레스로 촉진되는 CRF mRNA 및 heteronuclear RNA 과다발현이 완화되었다는 연구결과를¹⁶⁾ 고려해 볼 때 duloxetine도 이와 유사하게 CRF과 활성을 억제할 수 있는 가능성이 있다고 생각된다.

셋째, 이미 많이 알려진 바와 같이 우울감과 불안의 경감이 소화기계증상의 호전과 밀접하게 연관되어 있을 수 있다. Duloxetine이 주로 작용하는 피질하 뇌의 부위는 측좌핵(nucleus accumbens), 피각(putamen), 해마(hippocampus), 뇌간(brain stem) 등으로¹⁷⁾ 주로 변연계이다. 변연계는 우울, 불안 등의 증상에도 관여하며 장운동을 조절하는 기능을 한다.³⁾ Duloxetine이 이러한 기능을 가진 변연계에 작용함으로써 뇌에서 장관방향으로의 경로(top-down regulation)에 영향을 미쳤을 것으로 추정할 수 있다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 우선 FGID의 증상을 측정하는 도구로써 CGI를 사용하였는데 이는 연구자의 주관성이 개입될 가능성이 있고 비특이적이라는 단점이 있다. 그리고 증상의 호전을 duloxetine의 약리 효과만으로 해석하는데에는 무리가 있을 수 있다. 특히 증례 1의 경우에 치료자의 지지적이고 허용적인 정신치료적 자세도 증상의 호전에 중요한 요인일 수 있다고 생각된다. 마지막으로 본 연구가 아직 FGID에 대한 duloxetine의 효과에 관한 연구가 거의 없는 상태에서의 증례보고이므로 결과를 일반화시킬 수는 없다고 하겠다. 이러한 제한점을 극복하기 위해서는 향후 구조화되고 체계화된 연구가 필요하다고 생각된다.

저자들은 기능성 위장관장애 환자 2예에서 duloxetine이 효과적이었음을 경험하였고 이를 BGA모델 측면에서 고찰하

여 보고하였다. 요약하면 duloxetine의 5HT 수용체, NE 수용체 그리고 CRF 길항효과를 통해서 내장과민성을 호전시키는 장관에서 뇌로의 영향(bottom-up regulation)과 우울과 불안을 호전시키는 뇌에서 장관으로의 영향(top-down regulation)을 통해서 효과를 나타낸 것으로 추정된다.

REFERENCES

- (1) Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004;18:613-631.
- (2) Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:29-46.
- (3) Jones MP, Crowell MD, Olden KW, Creed F. Functional gastrointestinal disorders: an update for the psychiatrist. *Psychosomatics* 2007;48:93-102.
- (4) Jones MP, Dillely JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:91-103.
- (5) Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006;131:1925-1942.
- (6) Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 8: 38-45; discussion 46-37.
- (7) Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
- (8) Sasselli V, Pachnis V, Burns AJ. The enteric nervous system. *Dev Biol* 2012;366:64-73.
- (9) Kwak KH, Lee SJ. Role of Cerebral Cortex on Pain Processing: From the Evidence of Functional Imaging Studies. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2012;18:25-34.
- (10) Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med* 2011;62:381-396.
- (11) Grover M, Drossman DA. Psychotropic agents in functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:715-723.
- (12) Campbell RJ. *Psychiatric Dictionary*. 7th ed.: Oxford University Press, Inc.;1996. p.301-302.
- (13) Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG Jr, Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:423-428.
- (14) Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW, Stephens D. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G130-G137.
- (15) Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:871-880.
- (16) Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Regulation of corticotropin-releasing factor neuronal systems and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:1085-1092.
- (17) Lai CH, Wu YT. Duloxetine's modest short-term influences in subcortical structures of first episode drug-naive patients with major depressive disorder and panic disorder. *Psychiatry Res* 2011;194:157-162.

국문 초록

기능성 위장관 장애(functional gastrointestinal disorder, FGID)의 생물학적 병태생리는 아직 명확하지 않은 실정이나 최근에 뇌-장관 축(brain-gut axis, BGA) 모델이 각광받고 있다. BGA 모델은 중추신경계(CNS)와 장관신경계(ENS)가 신경계, 신경내분비계, 신경면역계 등으로 밀접하게 연계되어 양방향성으로 항상성을 유지한다는 이론이다. 또한 BGA는 FGID에 대한 항우울제 효과의 이론적 근거를 제공한다. 저자들은 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 차단제인 duloxetine이 목 이물감, 우울감을 보이는 환자와 상부 위장관 팽만감, 건강 염려증적 불안을 보이는 환자에서 위장관 증상 및 정신의학적 증상에 효과적이었음을 경험하였다. 이에 두 증례보고를 통하여 BGA에 대해서 간략히 검토하고 duloxetine의 효과를 BGA의 측면에서 고찰하였다. 이 두 증례에서 duloxetine의 장관에서 뇌로의 영향(bottom-up regulation)으로는 세로토닌 수용체, 노르에피네프린 수용체 그리고 부신피질자극호르몬방출인자(CRF) 길항효과를 통해서 내장과민성(visceral hypersensitivity) 및 정신의학적 증상을 호전시키고, 뇌에서 장관으로의 영향(top-down regulation)으로는 우울과 불안을 호전 시킴으로 위장관 증상에 영향을 미친 것으로 추정해 볼 수 있다.

중심 단어 : 기능성 위장관 장애 · 뇌-장관 축 · 돌록세틴 · 과민성 대장증후군.