

## 위약효과와 신경정신약물의 임상시험

전남대학교 의과대학 정신건강의학교실

김성완 · 장지은 · 윤진상

### Placebo Effects and Clinical Trials of Neuropsychiatric Drugs

Sung-Wan Kim, MD, Ji-Eun Jang, MD, MSc, Jin-Sang Yoon, MD

Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

The placebo effect, a response observed during the placebo arm of a clinical trial, is produced by the psychobiological action of the placebo as well as by other potential contributors to symptom amelioration such as spontaneous improvement, regression to the mean, biases, concurrent treatments, and study design. From a psychological viewpoint, there are many mechanisms that contribute to placebo effects, including expectations, conditioning, learning, and anxiety reduction. Placebo responses are also mediated by opioid and non-opioid mechanisms including dopamine, serotonin, cholecystokinin, and immune mediators. During recent years, a trend towards increased placebo effects in clinical trials of neuropsychiatric drugs has been noted. Indeed, the placebo effects observed in clinical trials constitute an increasing problem and interfere with signal-detection analyses of potential treatments. Several potential factors including protocol/study design and conduct related factors may account for the placebo effect observed in clinical trials. This paper reviews key issues related to this problem and aims to identify potential solutions.

**Key Words** Placebo · Clinical trial · Neuropsychiatric drugs · Antipsychotics.

**Received:** July 20, 2012 / **Revised:** August 22, 2012 / **Accepted:** August 29, 2012

**Address for correspondence:** Jin-Sang Yoon, MD

Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

**Tel:** +82-62-220-6142, **Fax:** +82-62-225-2351, **E-mail:** jsyoon@chonnam.ac.kr

## 서론

현대의학의 영역에서 위약(placebo)은 활성 약물(active drug)과 대비되는 불활성 물질(inert substance) 또는 가짜 약물(sham drug)을 일컫는다. 위약이 특정한 화학물질로 구성된 것은 아니지만 위약을 복용하는 사람에게 심리적, 생물학적 변화가 나타나고 증상이 호전되기도 한다. 이와 같은 위약 투여 후 나타나는 변화나 치료적 개선을 위약반응 또는 위약효과라고 하는데 이 둘은 비슷한 의미로 사용되기도 하지만 엄밀한 의미에서는 서로 다른 개념이다. 위약효과(placebo effect)는 임상시험에서 실제 약물의 효과와 차이를 비교하기 위한 위약 대조군에서 나타나는 치료반응을 말한다. 반면 위약반응(placebo response)은 위약 투여로 인한 심리적 또는 뇌의 변화로 말미암은 호전 현상을 일컫는다.<sup>1)2)</sup> 임상시험에서 위약을 투여한 후 나타나는 위약효과는 뇌의 생물학적 변화로 말미암은 위약

반응과 함께 증상의 호전에 영향을 줄 수 있는 여러 요인들(질병의 자연 경과, 평균으로의 회귀, 치우침, 다른 치료적 개입, 심리사회적 요인 등)의 상호작용에 의해 발생한다. 임상시험 연구자는 위약효과를 줄이기 위한 노력을 하지만 신경생물학자나 임상가는 위약반응의 기전을 밝히고 위약반응을 증대시키려고 한다.<sup>3)</sup>

위약반응이 나타나는 의학 영역은 통증, 우울증, 불안증, 중독, 파킨슨병, 심혈관계 질환, 내분비계 질환 등 매우 다양하다. 이러한 다양한 질병영역에서 나타나는 위약반응의 심리적, 생물학적 기전을 밝히기 위한 연구가 활발하게 진행되면서 위약에 대한 의학적 이해가 깊어진 반면 최근의 임상시험에서 과거에 비해 위약효과가 점점 증가하는 경향이 관찰되고 있다.<sup>4)</sup> 본 중설은 위약반응의 심리 및 신경생물학적 기전을 이해하고, 신경정신약물 임상시험에서 위약효과가 증가하는 이유와 이를 조절하기 위한 전략을 논의하고자 한다.

## 위약반응의 심리적 기전

위약효과와 반응은 특정한 한 가지 요인에 의해 나타나기 보다는 여러 요인들의 상호작용을 통해 발생한다.<sup>5)</sup> 위약반응의 다양한 기전은 Fig. 1에 요약하였다. 위약반응 발생의 심리적 기전은 기대(expectation), 암시(suggestion), 조건화(conditioning), 학습(learning), 보상(reward) 등이 관련된다.<sup>1)6)</sup>

### 기대(Expectation)

위약을 받더라도 위약임을 인지하지 못하는 환자는 약물반응에 대한 기대를 갖게 된다.<sup>7)</sup> 피험자가 위약에 관해 받는 언어적 단서(verbal cue)에 따라 기대하는 바가 정해지고 이를 매개로 위약반응이 일어나는데 이러한 과정은 위약효과에 필수적인 역할을 한다.<sup>7)8)</sup> Price 등<sup>9)</sup>은 피험자에게 두 가지 다른 언어적 단서를 주면서 실험적으로 유발된 통증에 국소 위약 크림을 바르게 했다. 한 집단에는 크림이 비활성 물질이어서 아무런 효과가 없을 것이라고 정보를 주었고, 다른 한 집단에는 크림이 매우 효과적인 진통제라고 정보를 주었는데, 위약의 진통효과는 주어진 정보에 따라 다르게 나타났다. 더 나아가 기대가 클수록 위약의 효과도 커진다. 예를 들면, 아스피린에 대한 대조군으로서 위약보다 마약성 진통제에 대한 대조군으로서 위약효과가 더 크게 나타난다.<sup>10)</sup> 이처럼 치료반응에 대한 환자의 기대에 영향을 미칠 수 있는 언어적 단서와 암시는 위약반응을 나타내는데 매우 중요한 중개요인이다. 이 외에도 환경적 단서, 이전 경험, 치료 제공자와 상호작용 등도 기대를 매개하는 요인이다. 진통제나 항불안제를 투여할 때 환자가 보는 앞에서 약물을 투여하는 경우에 환자 모르게 약물을 투여하는 경우보다 치료 효과가 크게 나타난다. 약물을 중단할 때도 환자가 인지하지 못하게 진통제나 항불안제를 중단하면 환자에게 고지하고 중단하는 경우에 비해 약물의 효과가 더 오래 지속된다.<sup>11-13)</sup> 이는 치료효과에 대한 기대가 약물의 효과 발현에 필수적이며 실제 약

물이 효과를 나타낼 때 약물의 생물학적 치료효과와 더불어 치료에 대한 환자의 기대심리가 위약반응에 더해져 치료반응이 나타남을 알 수 있다. 즉 위약반응은 위약을 투여할 때뿐만 아니라 실제 약물을 투여할 때도 발생할 수 있다.

위약반응을 유발하는데 있어 기대는 단독으로 작동하기 보다 기억, 동기, 질병을 앓았던 경험 등 여러 다른 요인들과 함께 작용한다.<sup>14-18)</sup> 또한 기대는 미래에 대한 예측에 따른 심리 및 생물학적 변화를 매개로 작용한다. 긍정적인 결과를 기대하면 불안이 줄어들면서 보상기전이 활성화될 수 있고, 반대로 부정적인 결과를 기대하면 발생 가능한 위험을 예상하게 되어 불안이 증가할 수 있다.<sup>5)</sup> 피험자에게 진통제라고 설명한 위약을 주고 실험적 통증을 주었을 때 불안이 감소한 군에서 통증 역치가 더 높았고,<sup>19)</sup> 위약반응이 나타나는 과민성 대상 증후군 환자의 불안이 감소되는 것이 이를 증명한다.<sup>20)</sup> 뇌영상 연구에서도 위약반응을 보일 때 불안과 관련된 뇌영역의 활성이 감소되는 것이 관찰되었다.<sup>21)</sup>

### 고전적 조건화(Classical conditioning)

심리적 관점에서 위약반응을 설명하는 두 번째 기전은 고전적 조건화이다. 조건화 이론의 견지에서 위약반응은 조건 자극과 무조건 자극의 연계에 의해 유발되는 조건화 반응이라고 설명할 수 있다.<sup>22-29)</sup> 중성 자극인 위약이 무조건 자극인 활성 약물과 연관되면 중성 자극 자체가 무조건 자극의 특징적인 반응을 이끌어내는 조건 자극이 된다.<sup>26)</sup> 예를 들면, 두통으로 인해 규칙적으로 아스피린을 복용하고 있는 사람은 통증이 감소되는 것과 그 정제의 모양, 색, 맛을 연계시킬 수 있다. 이를 반복적으로 연관시키면 아스피린과 비슷하게 생긴 설탕 정제도 두통을 감소시킬 수 있게 된다. 정제의 모양과 색, 맛 대신에 주사기, 청진기, 흰 가운, 병원, 의사, 간호사 등과 같은 자극도 임상적 호전을 일으킬 수 있다.<sup>5)</sup> 고전적 조건화는 연속 효과(sequence effect)와 관련이 있는데, 위약을 처음부터 주었을 때보다 환

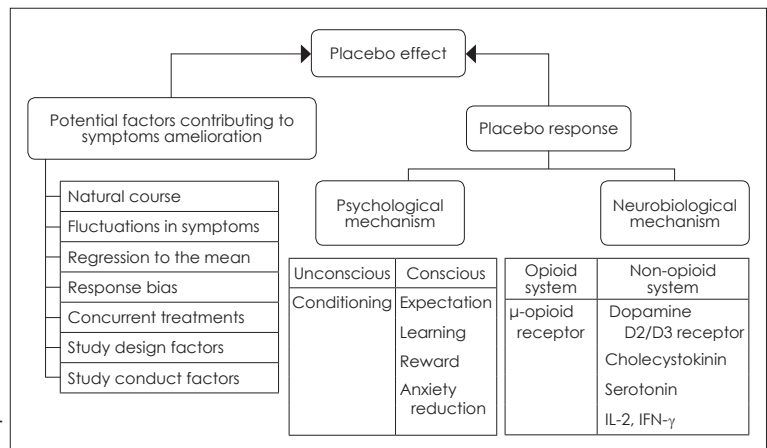


Fig. 1. Psychological and Neurobiological mechanisms for placebo effects.

성 약물을 몇 번 준 이후 위약을 주게 되면 위약반응이 더욱 커지게 된다.<sup>30-34</sup> 이는 먼저 투여된 활성 약물의 효과가 조건화 되어 위약사용시에도 나타나기 때문이다.

조건화는 통증 및 면역 체계와 관련된 치료에 있어 위약 반응을 유발하는데 중요한 역할을 한다.<sup>22)23)25)28)29)31-33)35-38)</sup> 예를 들면 면역억제제(무조건 자극)와 딸기우유(중립 자극)를 반복적으로 함께 주어 조건화 반응을 일으키면 면역억제제 없이 딸기우유(조건 자극)만 주게 되어도 면역 억제 효과가 나타난다.<sup>6)</sup>

위약반응의 기전에 있어 임상 효과에 대한 기대는 의식 수준에서 나타나지만, 고전적 조건화는 무의식 수준에서 주로 발생한다.<sup>39)</sup> 기대는 통증, 운동수행능력과 같은 의식적인 심리 과정에 영향을 미치지만 무의식적인 생물학적 기능에는 영향을 주지 않는다. 반면, 조건화는 호르몬 분비 같은 무의식적 생물학적 과정과 의식적인 심리과정 모두에 영향을 준다.<sup>39)</sup> 이전에 반복적인 모르핀 투여로 진통효과가 조건화된 피험자에게 진통효과와 관련된 기대를 유발하는 단서를 주지 않더라도 위약효과는 나타난다.<sup>34)</sup> 이는 통증 경감에 대한 기대없이도 조건화 기전에 의해 위약반응이 나타난다는 것을 의미한다. 또한 조건화 기전에 의한 위약반응은 기대에 의한 것보다 더 크고 강력하다.<sup>29)34)</sup> 하지만, 기대와 같은 인지적 요소 없이 고전적 조건화만 독립적으로 작용해서 위약반응이 나타나는 것은 아니다.<sup>40)41)</sup> 즉 위약반응이 조건화에 의해 발생하는 경우에도 기대에 의해 조건화가 매개될 수 있다.<sup>41)</sup> 기대와 조건화는 위약반응이 나타나는 과정에 있어 각각 다른 방식으로 기여를 하면서 상호작용을 하며,<sup>34)</sup> 기대와 조건화가 함께 작용할 때 위약반응은 극대화될 수 있다.<sup>42)</sup>

### 학습(Learning)

과거의 경험과 사회적 관찰(social observation)이 위약반응을 매개한다.<sup>43)44)</sup> 과거 경험이 위약의 진통 효과에 어떤 영향을 미치는지 알아보기 위한 연구에서, 통증 치료에 대한 경험이 긍정적이거나 부정적이거나 따라 위약의 진통효과는 다르게 나타났다.<sup>43)</sup> 또한 치료에 반응하여 증상이 호전된 모의 실험 참가자를 관찰한 사람은 언어적 암시를 받은 피험자보다 더 큰 위약효과가 나타났고, 고전적 조건화 과정을 거친 사람과 비슷한 정도의 진통효과를 느낄 수 있었다.<sup>44)</sup> 이러한 관찰에 의한 위약반응은 공감 성향 정도와 비례해서 나타나 상황을 경험하면서 학습하는 것이 위약반응을 매개함을 알 수 있다. 임상적 관점에서는 위약반응에서 나타나는 사회적 학습 원리를 기초하여 환자들 간 자조모임을 치료적으로 활용할 수 있다.

## 위약반응의 신경생물학적 기전

신경생물학적 견지에서 위약반응은 아편유사제(opioid) 기전과 비아편유사제(non-opioid) 신경전달물질 및 신경조절물질 기전으로 대별하여 설명할 수 있다.<sup>45)46)</sup>

### Opioid 기전

Opioid 수용체 길항제인 naloxone이 위약의 진통 효과를 억제한다는 것이 밝혀진 이후,<sup>47)</sup> 위약과 내인성 opioid 체계의 관련성에 대한 많은 연구가 진행되었다. Naloxone은 일반진통제의 진통효과를 억제하는 작용이 뚜렷하지 않고 그 자체로 통증을 일으키는 것도 아니지만 위약에 의한 진통효과는 뚜렷하게 억제한다. 또한 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, 이하 PET)이나 기능성자기공명영상(functional magnetic resonance imaging)을 이용한 연구에서도 위약에 의해 활성화되는 뇌의 부위가 opioid로 치료한 후 활성화되는 뇌의 부위와 비슷하였다.<sup>48)49)</sup> 이러한 연구결과들을 종합하면 위약은 내인성 opioid 체계를 활성화시켜 진통효과를 유발한다고 할 수 있다.<sup>11)50-55)</sup>

위약반응은 심리적 기전과 신경생물학적 기전의 상호작용에 의해 이루어지는데, 통증 경감에 대한 기대심리는 중추 신경계에서 opioid 분비를 촉발하여 진통 효과를 나타낸다.<sup>34)</sup> PET을 이용한 뇌영상연구에서 위약을 주입하면서 진통효과에 대한 기대를 갖게 되면  $\mu$ -opioid 수용체의 활성화가 일어나 고위기능의 뇌 영역과 피질하 영역 모두에서 신경전달이 이루어졌다.<sup>56)</sup> 그리고, 전측 대상회(anterior cingulate cortex)의  $\mu$ -opioid 시스템 활성화는 진통효과와 비례관계를 보였다.<sup>49)56)</sup>

Opioid에 의해 매개되는 위약반응은 통증 경로에 작용해 진통효과를 내는 것 이외에도 다양한 신체 반응을 일으킬 수 있다. 그 예로, 위약에 의한 호흡 저하(조건화된 위약의 부작용),<sup>57)</sup> 맥박 수 및 베타 아드레날린성 활성의 감소<sup>58)</sup> 등도 opioid 길항제인 naloxone에 의해 소실되었다.

### Non-opioid 신경조절물질 기전

위약반응은 여러 가지 신경전달물질과 신경조절물질(neuromodulator)의 분비와 같은 non-opioid 기전에 의해서도 매개된다. 위약의 심리사회적 요소에 의해 활성화되는 신경전달물질은 도파민, cholecystokinin(이하 CCK), 세로토닌, IL-2, IFN- $\gamma$  등이다. 이들은 질병치료에도 핵심적인 신경전달물질들로 위약과 실제 약물이 작용하는 생화학적 경로가 유사하다고 할 수 있다. 본 논문에서는 도파민과 CCK를 중심으로 위약반응의 기전을 살펴보고자 한다.

도파민은 위약반응과 밀접한 관련이 있는 신경전달물질로



우울증, 파킨슨병, 하지불안증후군(restless legs syndrome), 통증과 같이 도파민이 주요 병태생리로 작용하는 질병에서 일반적으로 위약반응이 크게 나타난다. 도파민은 보상행동과 관련된 신경전달물질인데, 도파민 시스템과 관련된 위약반응은 기대와 맞물려 나타난다. 위약을 주입한 후 피험자가 임상적인 호전을 기대하게 되면 뇌의 보상체계와 관련이 있는 변연계의 도파민 시스템이 활성화된다. 파킨슨병에서 위약반응의 기전을 밝히기 위해 D2, D3 수용체에 경쟁적으로 결합하는 방사성추적자(radiotracer)인 raclopride를 이용하여 내인성 도파민 분비를 평가한 결과<sup>59)</sup> 보상에 대한 기대(reward expectation)는 흑질선조체 시스템(nigrostriatal system)에서의 도파민 분비와 관련되어 있었다. 실제로 파킨슨병의 임상적 호전을 보고한 환자에서 운동과 관련된 선조체(피각 putamen, 등쪽 꼬리핵 dorsal caudate)의 도파민 분비가 더 많았다.<sup>59)</sup> 또한 파킨슨병 환자에게 위약을 주입하면, 선조체(striatum)에서 도파민이 분비되고,<sup>59)60)</sup> 기저핵(basal ganglia)과 시상(thalamus)의 뉴런 발화(firing)가 촉진된다고 보고된다.<sup>61)62)</sup>

도파민 시스템의 활성화는 위약의 진통효과와도 관련된다. 특히 혐오적이거나 보상을 주는 환경에서 모두 활성화되는 측중격핵(nucleus accumbens)에서<sup>63)64)</sup> D2, D3 도파민의 활성화 정도는 진통효과에 대한 기대 및 실제 위약의 진통효과 크기와 모두 비례하였다.<sup>49)</sup> 이 부위의 opioid 시스템의 활성화도 위약에 대한 기대 및 효과와 관련되었다. 반대로 측중격핵에서 도파민 활성화가 저하되면 통증이 발생한다고 보고된다. 종합하면 위약의 진통효과는 도파민과 내인성 opioid가 뇌에서 활성화되면서 효과를 나타내는 이 두 가지 시스템은 독립적으로 작용하기도 하고 상호 영향을 받기도 한다.

신경펩타이드인 CCK는 예기불안과 관련하여 실험적으로 통증을 유발한다. 위약의 진통효과는 CCK에 의해 억제되고,<sup>53)</sup> CCK 길항제에 의해 진통 효과가 강화되어,<sup>11)54)</sup> 위약반응에 CCK가 영향을 미친다는 것을 알 수 있다. 하지만, CCK는 단독으로 작용하기 보다는 내인성 opioid 효과를 차단하여 위약반응에 영향을 준다. 반대로 위약은 anti-opioid 작용을 하는 CCK를 억제하여 내인성 아편 체계를 강화시킴으로 진통효과를 나타낸다.<sup>54)</sup>

## 신경정신약물 임상시험에서 위약 사용

중추신경계 치료약물 개발 임상시험에서 1상 연구를 거친 약물 중 9%만이 최종 사용 허가를 받는다. 임상시험 실패 중 절반 이상은 2상 연구에서 효능을 입증하지 못한 이유때문인데, 이러한 임상시험 실패는 지난 10년간 약 15%가 증가하였다.<sup>65)</sup> 이는 임상연구에서 위약효과가 점차로 커지는 것과 관련된다.

위약효과가 크고 증상의 변화가 심하며 자연 회복 가능성이 상대적으로 높은 우울증의 임상시험에서 임상시험약물-위약 간 차이를 증명하는 것이 어려워지고 있다.<sup>66)</sup> 급성기 조현병 환자를 대상으로 하는 항정신병약물 임상시험에서도 결과 변수인 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS) 점수의 호전 정도가 위약군에서 꾸준히 증가하였다. 위약에 대한 반응이 커지면서 10년 전에는 위약으로 인한 PANSS 점수 호전이 미미하였지만 최근에는 위약군에서도 약 10점 정도의 호전이 관찰되었다.<sup>4)</sup> 이러한 위약효과의 상대적 증가는 신약과 위약 간 차이를 감소시켜 신약의 효과를 증명하는 것을 점점 어려워지게 한다. 결과적으로 위약효과의 증가는 신약 개발 과정의 비용을 증가시키고 절차를 지연시킨다. 더욱이 메타분석을 통한 약물의 효과를 비교할 때도 최근 임상연구에서 나타나는 높은 위약효과가 결과 해석에 치우침으로 작용할 수 있다.<sup>3)</sup>

위약반응은 위약군이 없이 실제 약물을 복용하는 환자에서도 발생할 수 있다. 즉 실제 약물의 약리학적 효과에 더하여 위약반응으로 발생하는 추가적 호전이 나타날 수 있다. 실제로 약물을 교체하거나 두 번째 약물이 추가될 때 위약반응으로서 호전이 나타날 수 있는데, 심지어는 안정적인 지속적인 잔류증상을 갖고 있는 환자에게서도 나타날 수 있다.<sup>67)</sup>

임상시험에서 위약효과가 나타나고, 최근 그 효과가 증가하는 이유로 다음과 같은 요인들을 고려할 수 있다. 먼저 호전될 것이라는 기대를 갖고 연구에 참여하여 위약효과가 발생할 수 있다. 반면 최근 개발되는 약물들은 부작용 발생 빈도가 낮아 위약과 구분이 어려워 시험약물에 대한 기대효과가 줄어들게 된다. 이로 인해 시험약물과 위약 간 차이가 과거에 비해 감소할 수 있다. 증상의 변화가 있는 환자가 증상이 심한 시점에서 임상연구에 참여하여 평균으로 회귀(regression to the mean) 현상이 나타나는 것을 고려해야 한다. 임상시험 초기에 호전이 크지 않은 피험자는 조기 탈락하는 것도 높은 위약효과 발생에 영향을 미칠 수 있다.<sup>4)</sup>

임상시험에서 연구 디자인과 관련한 다양한 요인들도 위약효과 발생 요인으로 고려해야 한다. 기본적으로 결과변인의 정확한 평가를 위한 적절한 평가도구를 선택하는 것이 중요하다. 지나치게 빈번하고 까다로운 평가는 환자를 지치게 하고 빠진 응답을 증가시켜 위약효과에 영향을 미칠 수 있다. 단기간 진행되는 임상시험은 호돈 효과(Hawthorne effects)나 위약효과의 가능성을 높일 수 있다.<sup>3)</sup>

항정신병약물 임상시험에서 벤조디아제핀과 같은 병용약물의 사용으로 증상 호전이 발생하면 위약과 시험약물의 효과 차이를 반감시킬 수 있다. 하지만, 병용약물을 엄격하게 제한하여 임상시험을 진행하면 결과변인에 미치는 교란 요인을 통제하여

위약효과를 줄일 수 있지만 임상시험에 참여하는 환자가 적절한 위기 개입을 받을 수 없어 어려움을 겪을 수 있다. 여러 가지 비약물적 요소들이 치료효과를 나타낼 수 있다. 임상시험에 참여하면서 치료자와 잦은 만남을 통해 라포를 맺어가고, 정신병리를 상세히 평가해가는 과정에서 정신치료적 효과가 나타날 수 있다.

연구 실행 요인도 위약효과와 관련될 수 있다. 환자에게 주어지는 연구참여에 대한 보상이나 연구자에게 제공되는 연구비는 임상연구참여가 증상 개선에 효과적이었다는 쪽으로 응답하거나 평가하도록 영향을 줄 수 있다.<sup>3)</sup> 이러한 점을 방지하기 위해 연구윤리위원회는 지나친 보상을 주는 것을 금지한다. 하지만, 연구참여를 위해 투자한 수고에 비해 지나치게 작은 보상을 제공하는 것도 비윤리적이어서 적절한 보상을 권고하는데, 적절한 수준의 연구참여 보상금은 적지 않은 환자들에게 연구참여의 동기가 되고 있다. 이는 호전에 대한 기대와 함께 호전되었다고 답하는 것이 보상을 받은 것에 대한 마땅한 반응이라고 여기게 하는 경향이 있다. 더 나아가 연구참여에 대한 보상을 목적으로 반복적으로 연구에 참여하는 '직업적 연구참여자'(professional research participants)'가 존재하는데, 이들은 연구에 참여하기 위해 병리를 부풀려 보고하기도 해 정확한 연구 결과가 도출되는 것을 방해한다. 정신의학적 연구는 연구자의 평가에 의존해 결과편인을 정하는데, 임상연구자가 적절히 훈련 받지 못해 정확한 평가를 하지 못하게 되면 위약과 임상연구약물 간의 차이를 구분하기 어렵게 된다. 또한 장기작용 주사제나 캡슐에 담긴 약물이 제공되는 경우 주사기나 캡슐 안을 들여다보게 되면 엄격하게 이중 맹점이 유지되지 못할 수도 있다.

끝으로 피험자 등록과 관련된 요인이 위약효과의 증가와 관련될 수 있다. 최근 임상연구가 경쟁적으로 많아지면서 등록 가능한 피험자 수에 상대적으로 제한이 생기게 되고 이 때문에 엄격하게 선정 및 제외기준을 적용하지 않고 피험자를 등록하는 경우도 발생한다. 특히 증상의 중증도에 대한 기준을 충족시키지 못한 환자의 병리 점수를 부풀려 선별기준의 하한점수 기준을 넘기는 경우가 있다(baseline inflation). 이는 임상연구 초기에 등록된 환자보다 후기에 등록된 환자의 위약효과가 크게 나타나는 점에서 추정할 수 있다.<sup>66)</sup> 즉, 연구마감 시한에 쫓겨 피험자 선정 및 제외기준을 엄격하게 적용하지 않고 목표치를 채우기 위해 무리하게 피험자를 등록하였을 가능성이 있다. 또한 선별검사에 참여한 환자들의 정신병리 점수가 기준점수를 중심으로 정규분포하기 보다는 기준점수를 약간 넘는 환자는 다수인 반면 기준점수에 약간 못 미쳐 선별검사를 통과하지 못한 환자의 수는 많지 않은 점에서도 선별검사시 평가점수를 엄격하게 적용하지 않는 가능성을 추정할 수 있다. 이처럼 부풀려진 점수로 선별검사를 통과한 환자들은 이후 연구진행 과정

에서 상대적으로 객관적인 평가를 받게 되면서 약물의 효과와 상관없이 점수가 감소하여 위약효과가 크게 나타날 수 있다. 반대로 정신병리의 상한점수가 제외기준으로 제시될 때는 평가 점수가 축소되기도 한다(baseline deflation). 급성기 조현병 환자를 대상으로 피험자를 모집할 때 정신병리 척도의 점수만을 선별 기준으로 정하게 되면 약물에 큰 반응을 하는 급성기 정신병적 악화를 겪는 환자가 모집되는 대신에 지속적인 잔류증상이 있으면서 모집기준을 통과할 만큼의 만성 정신병적 상태의 환자가 등록될 수 있다. 이들 환자들은 임상약물에 대한 반응은 적은 반면 상대적으로 위약효과는 크게 나타날 수 있어 약물의 급성기 항정신병 효과를 판단하는데 적절하지 않을 수 있다.

### 신경정신약물 임상시험에서 위약효과를 줄이기 위한 전략

첫째, 필요 이상의 위약효과를 줄이기 위해서는 적절하고 과학적인 연구 디자인이 필요하다. 신뢰도와 타당도가 높은 적절한 측정도구를 적절한 횟수만큼 적용해야 한다. 잘 훈련된 임상연구자가 연구에 참여해야 하고, 주기적으로 연구자를 평가하여 질적 수준을 유지하는 것이 필요하다. 적당한 피험자 수와 연구 결과를 잘 도출할 수 있는 적정 기간 동안 연구를 진행해야 한다. 임상연구 시행자와 연구자 간 활발한 상호 의사소통과 피드백이 더 나은 연구 디자인과 실행을 위해 필요하다.

둘째, 급성기 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 일정 기간 입원치료를 받다가 충분한 치료반응이 없어 연구에 등록된 환자의 경우 임상시험약물을 투여 받더라도 치료반응이 크지 않거나 치료저항성 환자일 가능성에 유의해야 한다. 따라서, 현 삽화, 입원, 치료 기간에 대한 제한을 두는 것이 필요할 수 있다.<sup>3)</sup> 증상의 최근 악화 시점을 1개월 이내로 제한하는 것이 더 큰 약물반응을 유도하는데 도움 될 수 있다.<sup>4)</sup> 아울러 변화가 크지 않은 만성 정신병적 증상이 있는 환자가 연구에 등록되는 것을 최소화하기 위해서는 급성 정신병적 증상의 악화에 대한 기준을 제시하는 것이 필요하다.

셋째, 피험자는 호전에 대한 기대를 갖고 임상시험에 참여하여 이로 인한 위약효과가 나타날 수 있다. 또한 본능적으로 연구자를 기쁘게 하는 좋은 환자가 되고 싶은 욕구 때문에 실제보다 더 좋아졌다고 보고하는 경우가 있다. 이러한 점을 방지하기 위해 임상시험에 참여하는 모든 환자가 호전되는 것은 아니고, 호전되지 않더라도 임상시험 연구자는 실망하지 않으니 있는 그대로 답하라는 교육이 필요하다.<sup>68)</sup>

넷째, 임상시험에서 기대 치우침은 환자와 보호자는 물론이고 연구자에게도 나타날 수 있다.<sup>69)</sup> 평가자 간 신뢰도가 높은 잘 훈련된 서로 다른 평가자가 교대로 평가하는 것이 동일 평가자

가 매번 평가하는 것에 비해 연구자의 기대 바이어스를 감소시키는데 효과적이다.<sup>3)</sup> 이를 위해서는 실제 평가자 간 신뢰도를 확인하는 것이 필수적으로 선행되어야 한다.

다섯째, 임상시험 평가자는 정신사회적 치료 수준을 증가시키지 않고 중립적 태도를 유지하는 것이 필요하다. 하지만, 상세한 정신병리 평가 과정에서 발견되는 환자의 심리적 어려움에 대해 정신사회적 치료를 제공하고 싶은 욕구를 억누르는 것은 쉽지 않다. 아울러 스트레스에 반응하여 일시적으로 악화된 환자는 스트레스 요인이 제거되거나 시간의 흐름에 따라 적응하면서 자연 호전되는 경우가 있으므로 이러한 환자들을 임상시험에 모집하는 것을 피하는 것이 좋다.<sup>68)</sup> 하지만, 이들 환자들을 선별과정에서 객관적인 기준에 따라 제외하는 것은 쉽지 않다.

여섯째, 피험자의 약물 순응도에 대한 주관적 보고는 사실과 다른 경우가 있고, 이로 인해 임상시험약물의 효과가 반감하여 위약과의 차이가 크지 않을 수 있다.<sup>4)</sup> 따라서, 약물 순응도를 객관적으로 확인하기 위한 새로운 방법을 개발하고, 혈중 농도를 측정하여 약물의 생체 내 흡수 정도를 확인하는 것이 필요할 수 있다. 아울러 임상시험의 계획서 및 지침을 위반하지 않고 연구가 진행되고 있는지 꾸준한 모니터링이 필요하다.

끝으로 피험자 모집 과정에서 기저선 점수가 부풀려져 무작위 배정 후 위약효과가 크게 나오는 것을 피하기 위해서는 선별 검사 때 사용하는 척도와 일차 결과 변인으로 사용하는 척도를 달리하여 적용하는 것이 효과적일 수 있다. 예를 들면 주요 우울증 환자에서 aripiprazole의 효과를 확인하기 위한 이중 맹검 위약대조군 연구에서 선별검사의 선정기준은 Hamilton Rating Scale for Depression의 18점 이상을 적용하였지만 일차 결과 변인은 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale로 정하였던 것이 좋은 예이다.<sup>70)</sup>

## 결론

임상시험에서 위약을 투여한 후 나타나는 위약효과는 뇌의 생물학적 변화로 말미암은 위약반응과 함께 증상의 호전에 영향을 줄 수 있는 여러 요인들(질병의 자연 경과, 평균으로의 회귀, 바이어스, 다른 치료적 개입, 심리사회적 요인 등)의 상호작용에 의해 발생한다. 위약 투여 후 나타나는 위약반응은 가짜가 아닌 실제 심리생물학적 변화로 임상시험과 치료 상황에서 큰 영향을 미친다. 위약반응 발생의 심리적 기전은 기대, 암시, 조건화, 학습, 보상 등이 관련된다. 신경생물학적 견지에서 위약반응은 opioid, 도파민, CCK 등과 관련된다. 위약반응이 나타나는 심리생물학적 기전을 밝히기 위한 연구가 활발하게 진행되면서 위약에 대한 의학적 이해가 깊어진 반면 최근의 임상시험에서 과거에 비해 위약효과가 점점 증가하는 경향이 관찰

되고 있다. 본 종설은 신경정신약물 임상시험에서 위약효과가 증가하는 이유와 이 문제를 해결하기 위한 전략에 대해 논의하였다. 과학적 연구 디자인과 수행과정, 적절한 결과 변인의 선택, 임상시험에 대한 적절한 피험자 교육 등이 위약효과가 지나치게 크게 발생하는 것을 예방할 수 있다.

**중심 단어:** 위약 · 임상시험 · 신경정신약물 · 항정신병약물.

## Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565-590.
- 2) Benedetti F, Amanzio M. The placebo response: how words and rituals change the patient's brain. *Patient Educ Couns* 2011;84:413-419.
- 3) Alphas L, Benedetti F, Fleischhacker WW, Kane JM. Placebo-related effects in clinical trials in schizophrenia: what is driving this phenomenon and what can be done to minimize it? *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:1003-1014.
- 4) Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH, Alphas L, Anand R, Awad G, et al. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr Bull* 2010;36:504-509.
- 5) Benedetti F. Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease. New York: Oxford University Press;2009. p.38-46.
- 6) Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48:33-60.
- 7) Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist* 1985;40:1189-1202.
- 8) Price DD, Fields HL. The Contribution of Desire and Expectation to Placebo Analgesia: Implications for New Research Strategies. In: Harrington A, editor. *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration*. Cambridge, MA: Harvard UP;1997. p.117-137.
- 9) Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999;83:147-156.
- 10) Evans FJ. The Placebo Response in Pain Reduction. In: Bonica JJ, editor. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press;1974. p.289-296.
- 11) Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 1995;346:1231.
- 12) Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001;90:205-215.
- 13) Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:679-684.
- 14) Price DD, Barrell JE, Barrell JJ. A quantitative-experiential analysis of human emotions. *Motiv Emot* 1985;9:19-38.
- 15) Price DD, Riley J, Barrell JJ. Are lived choices based on emotional processes? *Cogn Emot* 2001;15:365-379.
- 16) Price DD, Barrell JJ. Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Prog Brain Res* 2000;122:255-271.
- 17) Geers AL, Helfer SG, Weiland PE, Kosbab K. Expectations and placebo response: a laboratory investigation into the role of somatic focus. *J Behav Med* 2006;29:171-178.
- 18) Brody HB, Brody D. Placebo and health--II. Three perspectives on



- the placebo response: expectancy, conditioning, and meaning. *Adv Mind Body Med* 2000;16:216-232.
- 19) **McGlashan TH, Evans FJ, Orne MT.** The nature of hypnotic analgesia and placebo response to experimental pain. *Psychosom Med* 1969; 31:227-246.
  - 20) **Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD.** Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain* 2005;115:338-347.
  - 21) **Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M.** Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 2005; 46:957-969.
  - 22) **Gliedman LH, Gantt WH, Teitelbaum HA.** Some implications of conditional reflex studies for placebo research. *Am J Psychiatry* 1957; 113:1103-1107.
  - 23) **Herrnstein RJ.** Placebo effect in the rat. *Science* 1962;138:677-678.
  - 24) **Wickramasekera I.** A conditioned response model of the placebo effect predictions from the model. *Biofeedback Self Regul* 1980; 5:5-18.
  - 25) **Siegel S.** Drug-Anticipatory Responses in Animals. In: White L, Tursky B, Schwartz GE, editors. *Placebo: Theory, Research and Mechanisms*. New York: Guilford;1985. p.288-305.
  - 26) **Siegel S.** Explanatory Mechanisms for Placebo Effects: Pavlovian Conditioning. In: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW, editors. *The Science of the Placebo: Toward an Interdisciplinary Research Agenda*. London: BMJ Books;2002. p.133-157.
  - 27) **Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G.** Conditioned placebo responses. *J Pers Soc Psychol* 1985;48:47-53.
  - 28) **Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G.** Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain* 1989;38:109-116.
  - 29) **Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G.** The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 1990;43:121-128.
  - 30) **Sunshine A, Laska E, Meisner M, Morgan S.** Analgesic studies of indomethacin as analyzed by computer techniques. *Clin Pharmacol Ther* 1964;5:699-707.
  - 31) **Batterman RC.** Persistence of responsiveness with placebo therapy following an effective drug trial. *J New Drugs* 1966;6:137-141.
  - 32) **Batterman RC, Lower WR.** Placebo responsiveness--influence of previous therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968;10:136-143.
  - 33) **Laska E, Sunshine A.** Anticipation of analgesia. A placebo effect. *Headache* 1973;13:1-11.
  - 34) **Amanzio M, Benedetti F.** Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999;19:484-494.
  - 35) **Ader R.** Conditioned Immunopharmacological Effects in Animals: Implications for a Conditioning Model of Pharmacotherapy. In: White L, Tursky B, Schwartz GE, editors. *Placebo: Theory, Research, and Mechanisms*. New York: Guilford;1985. p.306-323.
  - 36) **Wickramasekera I.** A conditioned response model of the placebo effect: predictions from the model. In: White L, Tursky B, Schwartz GE, editors. *Placebo: theory, research, and mechanisms*. New York: Guilford;1985. p.255-287.
  - 37) **Ader R.** The Role of Conditioning in Pharmacotherapy. In: Harrington A, editor. *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration*. Cambridge, MA: Harvard Univ Press;1997. p.138-165.
  - 38) **Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Cavallo A, Mancuso M, et al.** The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression. *Pain* 1998;75:313-319.
  - 39) **Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I.** Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23:4315-4323.
  - 40) **Stewart-Williams S, Podd J.** The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull* 2004;130:324-340.
  - 41) **Montgomery GH, Kirsch I.** Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 1997;72:107-113.
  - 42) **Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F.** Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010;375:686-695.
  - 43) **Colloca L, Benedetti F.** How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006;124:126-133.
  - 44) **Colloca L, Benedetti F.** Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009;144:28-34.
  - 45) **Finniss DG, Benedetti F.** Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain* 2005;114:3-6.
  - 46) **Colloca L, Benedetti F.** Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:545-552.
  - 47) **Levine JD, Gordon NC, Fields HL.** The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-657.
  - 48) **Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M.** Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295: 1737-1740.
  - 49) **Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK.** Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:220-231.
  - 50) **Grevert P, Albert LH, Goldstein A.** Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain* 1983;16:129-143.
  - 51) **Levine JD, Gordon NC, Fields HL.** The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-657.
  - 52) **Levine JD, Gordon NC.** Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984-1985;312:755-756.
  - 53) **Benedetti F.** The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996;64:535-543.
  - 54) **Benedetti F, Amanzio M.** The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* 1997; 52:109-125.
  - 55) **Fields HL, Price DD.** Toward a neurobiology of placebo analgesia-analgesia. In: Harrington A, editor. *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. Cambridge, MA: Harvard Univ Press;1997. p.93-116.
  - 56) **Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al.** Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005;25:7754-7762.
  - 57) **Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G.** Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci* 1999;11:625-631.
  - 58) **Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F.** Placebo analgesia and the heart. *Pain* 2003;102:125-133.
  - 59) **de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ.** Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001;293:1164-1166.
  - 60) **de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ.** The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2002;25:302-306.
  - 61) **Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, et al.** Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004;7: 587-588.
  - 62) **Benedetti F, Lanotte M, Colloca L, Ducati A, Zibetti M, Lopiano L.** Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. *J Physiol* 2009;587:3869-3883.
  - 63) **Schultz W.** Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 2006;57:87-115.
  - 64) **Horvitz JC.** Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 2000;96:651-656.
  - 65) **Hurko O, Ryan JL.** Translational research in central nervous system

- drug discovery. *NeuroRx* 2005;2:671-682.
- 66) **Liu KS, Snavely DB, Ball WA, Lines CR, Reines SA, Potter WZ.** Is bigger better for depression trials? *J Psychiatr Res* 2008;42:622-630.
- 67) **Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, et al.** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1348-1357.
- 68) **Marks DM, J T, Pae CU.** Innovations in clinical research design and conduct in psychiatry: shifting to pragmatic approaches. *Psychiatry Investig* 2009;6:1-6.
- 69) **Woods SW, Gueorguieva RV, Baker CB, Makuch RW.** Control group bias in randomized atypical antipsychotic medication trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:961-970.
- 70) **Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al.** The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:843-853.