

# 정신건강의학과 자문 의뢰된 암 환자의 항우울제 내약성 비교 연구

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>2</sup>  
건국대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,<sup>3</sup> 경희대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,<sup>4</sup>  
한림대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>5</sup> 동아대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>6</sup>  
인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,<sup>7</sup> 전남대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>8</sup>  
전북대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,<sup>9</sup> 고려대학교 의과대학 정신건강의학교실<sup>10</sup>

고은미<sup>1</sup> · 박진성<sup>1</sup> · 하주원<sup>1</sup> · 임세원<sup>1</sup> · 김태석<sup>2</sup> · 하지현<sup>3</sup> · 백종우<sup>4</sup>  
이병철<sup>5</sup> · 최병무<sup>6</sup> · 이강준<sup>7</sup> · 김성완<sup>8</sup> · 양종철<sup>9</sup> · 고영훈<sup>10</sup> · 오강섭<sup>1</sup>

## Comparison of Antidepressants Tolerability in Cancer Patients Referred for Psychiatric Consultation

Eunmi Ko, M.D.,<sup>1</sup> Jin-Seong Park, M.D.,<sup>1</sup> Juwon Ha, M.D.,<sup>1</sup>  
Sewon Lim, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Tae-Suk Kim, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> Jee Hyun Ha, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup>  
Jong-Woo Paik, M.D., Ph.D.,<sup>4</sup> Boung Chul Lee, M.D., Ph.D.,<sup>5</sup> Byeong Moo Choe, M.D., Ph.D.,<sup>6</sup>  
Kang-Joon Lee, M.D., Ph.D.,<sup>7</sup> Sung-Wan Kim, M.D., Ph.D.,<sup>8</sup> Jong-Chul Yang, M.D., Ph.D.,<sup>9</sup>  
Young-Hoon Ko, M.D., Ph.D.,<sup>10</sup> Kang-Seob Oh, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>6</sup>Departments of Psychiatry, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Ilsanpaik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School, Hwasun, Korea

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

<sup>10</sup>Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Objectives** : Many patients diagnosed with cancer suffer from various psychiatric symptoms such as depression, anxiety and insomnia as well as cancer itself. Patients with cancer are more vulnerable to possible adverse events of psychotropic medications. Although antidepressants are widely used among cancer patients, there is little information about tolerability of antidepressants. This study was conducted to compare tolerability of antidepressants in cancer patients referred for psychiatric consultation.

**Methods** : The participants were cancer patients who had been referred to psychiatrist for their psychiatric symptoms. We retrospectively analyzed the data of patients diagnosed with cancer from 9 general hospitals in Korea. The discontinuation rate for a 6 months period after treatment initiation for three antidepressants(Escitalopram, Mirtazapine, Paroxetine) were compared.

**Received:** February 26, 2013 / **Revised:** June 4, 2013 / **Accepted:** June 8, 2013

This study was supported by Korean Research in Psychosomatic Medicine research fund.

**Corresponding author:** Kang-Seob Oh, Department of Psychosomatic, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel : 02) 2001-2214 · Fax : 02) 2001-2211 · E-mail : Ks2485@empal.com

**Results** : Antidepressants were prescribed for 96.3% of subjects and Escitalopram 150(47.2%), Mirtazapine 92 (28.9%) and Paroxetine 76(23.9%) were prescribed frequently in order. There were no significant differences in discontinuation rates among the three antidepressants during the 6 month period after initiation of pharmacotherapy. But there was a difference in discontinuation rates between inpatients versus outpatients( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions** : In a naturalistic setting for the antidepressant treatment for cancer patients, it seems that there are no differences in discontinuation rates among these three antidepressants. It is therefore essential that such interactions are carefully considered when treating patients of antidepressants who already have cancer.

**KEY WORDS** : Cancer · Antidepressant · Tolerability · Consultation.

## 서 론

암은 한국인의 가장 큰 사망 원인으로 2010년 기준으로 전체 사망의 28.2%를 차지한다.<sup>1)</sup> 암을 진단받은 환자들이 경험하는 다양한 정신건강의학과적 문제들 중 가장 대표적인 것이 우울 증상으로<sup>2)</sup> 연구에 따라 다르지만 주요 우울장애의 유병률은 최고 38%, 기분 부전증, 역치하 우울증(subthreshold depression) 등 우울증 스펙트럼의 질환은 최고 58%에 달한다고 보고 되었다. 암과 관련된 우울증상은 환자의 통증 조절을 어렵게 하고, 치료 만족도를 떨어뜨려 치료 순응도를 낮추고 장기 치료에 대한 의지를 약화시키며,<sup>3)</sup> 심한 경우 자살의 위험을 증가시키기도 한다. 나아가 암환자의 치료 의사결정을 방해하고, 회복을 지연시키며, 질병의 진행을 빠르게 하여 사망률을 증가시킨다.<sup>4,5)</sup> 암환자는 암 자체 또는 암 치료와 관련되어 수면 장애, 정신운동 지체, 식욕저하, 체중감소, 피로, 에너지 저하 등의 신체증상을 흔히 겪게 되기 때문에 표준화된 진단 기준을 암환자에게 그대로 적용하여 진단과 치료 하는 데 어려운 측면이 있다.<sup>6)</sup> 임상적으로 우울증이 질병의 경과에 미치는 부정적인 영향과 최근 새로운 항우울제의 뛰어난 위험/효과 비율(risk/benefit ratio)의 측면에서 볼 때, 그러한 신체증상들이 우울증으로 유발되었든, 암으로 유발되었든 치료를 하는 것이 중요하다. 실제로 전 임상 및 임상 자료에 의하면 이러한 증상들이 원인에 상관없이 항우울제 치료에 잘 반응하였다.<sup>7)</sup> 항우울제는 항우울효과 외에도 항불안효과, 안면홍조의 호전, 통증보조제로서의 역할 등 다양한 효과를 가지고 있어 암환자에게 자주 처방되는 약으로<sup>8,9)</sup> 일부 연구에서는 항우울 효과 뿐 아니라 암의 진행과 관련되는 염증 반응을 억제하였다는 보고도 있다.<sup>10)</sup> 하지만 암환자의 우울증에 대한 약물 치료는 제한적인 편으로, 2년간 외래 암환자의 약물 처방에 대해 조사한 한 연구에서 항우울제를 처방 받는 암환자는 14%에 불과하였다.<sup>11,12)</sup>

암환자의 항우울제의 내약성 혹은 치료순응도에 대한 기존연구들은 대부분 현재 우리나라의 임상현장에서는 암환자

들에게 거의 사용하지 않는 Tricyclic antidepressant(TCA)를 Selective serotonin reuptake inhibitors(SSRI)와 비교한 것이며, 최근 사용빈도가 늘고 있는 Norepinephrine and specific serotonin antagonist(NaSSA), Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors(SNRI)를 연구대상으로 포함하거나 실제 암환자를 대상으로 연구를 수행한 경우는 매우 드물다. 일반적으로 항우울제의 효능 면에서는 약제 간에 차이는 아직 보고 되지 않았다.<sup>13,14)</sup> 항우울제 치료시의 가장 큰 문제점은 다양한 이유로 인한 치료의 조기중단으로 주요우울증을 앓는 암 환자들 중 대략 50%의 환자가 치료 초기 3개월 만에 치료를 중단한 것으로 보고 되었다.<sup>15)</sup> 우울증 환자들이 항우울제치료를 중단하는 이유는 다양하지만 항우울제 임상 연구결과를 참조해보면 대부분의 환자는 치료효과 부족 보다는 약물 부작용으로 인해 약물 복용을 중단하는 경우가 많았다.<sup>16)</sup> 특히 암 환자들의 경우 일반적인 우울증 환자보다 암 자체는 물론 암에 대한 수술, 항암 요법 등의 치료관련 요인으로 신체 기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 암환자들에게 항우울제를 처방할 때에는 환자의 전반적인 신체상태와 잠재적인 부작용을 고려하는 것이 필요하다.<sup>17)</sup> 이런 측면을 고려한다면 암환자에서의 항우울제선택에 있어 가장 중요한 고려 사항은 내약 성(tolerability)이며 이것이 항우울제치료의 순응도에 중요한 영향을 미칠 것이라고 추정할 수 있다. 그래서 본 연구는 국내의 실제 임상 현장에서 암환자의 항우울제 치료 중단율을 일차 분석 변인(primary outcome measure)으로 암환자들에 있어 내약성이 우수하고 충분한 치료 효과를 내기까지 유지할 수 있는 항우울제를 선별하고자 하였다.

## 방 법

### 1. 연구 대상

2006년 1월 1일부터 2008년 12월 31일 까지 국내 9개 대학 병원 및 종합병원(강북삼성병원, 건국대병원, 경희대병원, 동아대병원, 서울성모병원, 일산백병원, 전남대병원, 전북대병

원, 한림대병원, 한강성심병원) 정신건강의학과에 자문 의뢰된 암 환자들을 대상으로 하였다. 기관별 모집 대상자를 균등하게 배정하였으며 기관 내 선정 오류를 줄이기 위해 기록 조회 가능한 가장 최근 환자부터 순차적으로 등록하였다. 대상자들은 조직병리상 암이 확진된 18세 이상의 성인으로 연구자문 의뢰 시점에서 6개월 내에 항우울제 치료를 받은 적이 없는 경우로 하였다. 또한 자문 후 정신건강의학과적 치료에 대한 경과 관찰 기간을 포함하기 위해 조사 시작 시점에서 6개월 혹은 그 이전에 의뢰된 환자들을 대상으로 하였다. 총 496명의 증례 보고서가 수집되었으며 이 중 성별, 연령 등 기록이 부정확하거나(7명) 항정신병약물이나 기분조절제를 사용중인 경우(6명)를 제외하였다. 또한 단일 항우울제 내약성을 비교하기 위해 두가지 이상의 항우울제 병합 요법을 받은 51명을 제외하였다. 단일 약물 별로 살펴 봤을 때 Escitalopram의 처방이 150건(34.2%), Mirtazapine 92건(21.2%), Paroxetine 76건(17.5%) 순으로 가장 빈도가 높은 세 약물이 전체 처방 건수의 73.6%를 차지하였다. 그 밖에 Sertraline 30건(6.9%), Venlafaxine 23건(5.3%), Amitriptyline 20건(4.6%), Nortriptyline 17건(3.9%), Fluoxetine 13건(3.0%) 그리고 Bupropion 11건(2.5%) 순이었다. 빈번하게 처방된 세가지 항우울제 Escitalopram, Paroxetine, Mirtazapine를 처방 받은 총 318명을 연구 대상으로 하였다.

## 2. 연구 방법

각 조사기관에서는 의무기록을 후향적으로 검토하여 각 대상자 별로 증례 보고서를 작성하였다. 증례 보고서는 익명으로 작성되었으며 환자의 개인 정보와 연결될 수 없도록 병록 번호 및 환자의 인구통계학적 정보 외 식별 자료는 포함되지 않았다.

### 1) 인구 통계학적 요소

성별, 나이, 결혼 상태, 치료 환경(입원, 외래), 원발 암 부위, 전이 여부, 치료법(수술, 항암치료, 방사선치료)이 포함되었다.

### 2) 자문 의뢰 사유 및 정신건강의학과적 평가

정신건강의학과적 과거력, 주된 자문 의뢰 사유 및 정신건강의학과적 주 증상, 투여 유지 및 치료 중단 여부, 그리고 중단 사유를 포함하는 임상정보들이 증례 보고서에 포함되었다. 주된 자문 의뢰 사유는 정신건강의학과 의사가 기록한 환자의 의무기록에 바탕을 두어 다중 응답으로 처리하였다.

### 3) 항우울제 치료 중단의 양상

급성기와 유지기를 포함하여 항우울제 최소 치료기간은 6개월로 알려져 있고<sup>18)</sup> 유지치료기간이 매우 긴 몇몇 환자가 outlier로 작용할 가능성이 있어 항우울제 투여 후 최대 24주까지 경과를 조사하였다. 항우울제 치료 중단이 확인된 경우

의무기록을 통해 중단 사유를 평가 하도록 하였다.

본 연구 대상자들의 특성상 일부 중증 환자는 이미 사망했거나 상당 수 환자가 정신건강의학과 치료를 종결한 상태일 가능성이 있었으므로 피험자 동의서 불필요 사유서를 제출하여 각 연구기관의 연구윤리위원회의 사전 승인을 받아 진행되었다.

## 3. 통계 분석

항우울제 치료군 간 인구 통계학적 변인과 임상 변인을 비교하였다. 각 항우울제 별로 성별, 결혼 상태, 치료 환경, 원발 암 부위, 전이 여부, 항암 치료법 및 24주 내 항우울제 투여 중단 비율은 chi square test와 Fisher's exact test를 이용하여 비교 하였다. 항우울제의 상대 위험도를 Cox regression으로 분석하였고 항우울제 중단에 영향을 줄 수 있는 요인을 보정하기 위하여 나이, 성별, 치료 환경, 전이 여부, 항암화학 요법을 공변량으로 하였다. 통계적 유의 수준은  $p < 0.05$ 로 하였다. 통계 분석에는 PASW(version 18.0)가 이용되었다.

## 결 과

### 1. 항우울제 처방 경향

대상 환자 중 Paroxetine군은 76명(23.9%), Mirtazapine군은 92명(28.9%), Escitalopram군은 150명(47.2%)이었다. 각군에 포함된 환자들이 연구 기간 중 투여받은 항우울제의 평균 용량은 Paroxetine군  $14.5 \pm 8.3$ mg/day, Mirtazapine군  $18.1 \pm 8.7$ mg/day, Escitalopram군  $10.7 \pm 4.8$ mg/day이었다.

### 2. 인구통계학적 및 임상적 특성

나이, 성별, 결혼상태, 치료환경, 원발암 부위, 치료법(수술, 항암치료, 방사선치료)에서 세 항우울제 치료군 사이에 차이가 통계적으로 유의하지 않았다(Table 1).

### 3. 자문 의뢰 시 정신건강의학과적 주 증상

의뢰된 정신건강의학과적 주 증상에 대해 중복 응답을 허용하여 빈도 분석을 시행하였다. 318명에서 총 441건의 증상이 확인되어 환자당 평균 1.38가지의 증상을 호소하였다. 증상 별로 우울한 기분 및 자살사고가 193건(43.8%)으로 가장 많았으며 불안 122건(27.7%), 불면 91건(21.5%), 의욕 저하 18건(4.1%), 통증 11건(3.2%), 기타 6건(1.4%) 순이었다. 처방 항우울제 별로 호소하는 주 증상의 빈도는 Table 2에 제시하였다. 교차 분석 결과 불안에 대해 Escitalopram 처방이 51건(41.8%)으로 Paroxetine 40건(32.7%), Mirtazapine 31건(25.4%)에 비해 빈번한 처방 경향성을 보였다( $p=0.002$ ). 불면에 대한 처방 경향성은 Mirtazapine 47건(51.6%)으로 Es-

citalopram 31건(34.0%), Paroxetine 13건(14.2%)에 비해 유의하게 높았다(p=0.001).

#### 4. 치료 중단 의 양상

증상 호전 혹은 임상 의 판단 하에 치료를 종결한 56명(17.6%)을 제외하고 항우울제 치료 중단이 의무기록을 통해 확인된 148명(46.5%)을 대상으로 그 양상에 대해 살펴 보았다. 연

구 기간 중 항우울제 투여가 중단된 비율은 Mirtazapine군 52.2%(n=48), Escitalopram군 48.0%(n=72), Paroxetine군 36.8%(n=28)로 세군 간 비교에서 유의한 차이는 없었다(p=0.646). 전체 대상자 중 148명이 24주 내 약물 투여 중단이 확인되었으며 그 중 43.2%(n=64)에서 중단 사유가 확인되었다(Table 3). 각 약물 별 치료 중단 이유는 Mirtazapine군의 경

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of subjects

|                          | Paroxetine(n=76) | Mirtazapine(n=92) | Escitalopram(n=150) | p-value |
|--------------------------|------------------|-------------------|---------------------|---------|
| Dose(mg/day)             |                  |                   |                     |         |
| Mean(SD)                 | 14.5( 8.3)       | 18.1( 8.7)        | 10.7( 4.8)          | –       |
| Age(years)               |                  |                   |                     |         |
| Mean(SD)                 | 57.2(14.1)       | 56.1(14.0)        | 60.3(15.5)          | 0.702   |
| Gender(n, %)             |                  |                   |                     | 0.453   |
| Men                      | 37(48.7)         | 48(52.2)          | 66(44.0)            |         |
| Woman                    | 39(51.3)         | 44(47.8)          | 84(56.0)            |         |
| Marital status(n,%)      |                  |                   |                     | 0.059   |
| Married                  | 59(77.6)         | 60(65.2)          | 93(62.0)            |         |
| Others                   | 17(22.4)         | 32(34.8)          | 57(38.0)            |         |
| Setting(n, %)            |                  |                   |                     | 0.952   |
| Outpatient               | 26(37.7)         | 30(35.3)          | 54(36.7)            |         |
| Inpatient                | 43(62.3)         | 55(64.7)          | 93(63.3)            |         |
| Cancer site(n, %)        |                  |                   |                     | 0.179   |
| Lung                     | 9(11.8)          | 14(15.2)          | 27(18.0)            |         |
| Stomach                  | 14(18.4)         | 16(17.4)          | 19(12.7)            |         |
| Colon                    | 7( 9.2)          | 18(19.6)          | 25(16.7)            |         |
| Head and Neck            | 6( 7.8)          | 9( 9.8)           | 12( 8.0)            |         |
| Leukemia                 | 6( 7.9)          | 3( 3.3)           | 11( 7.3)            |         |
| Breast                   | 5( 6.6)          | 5( 5.4)           | 12( 8.0)            |         |
| Thyroid gland            | 7( 9.2)          | 5( 5.4)           | 9( 6.0)             |         |
| Cervix and ovary         | 4( 5.3)          | 3( 3.3)           | 5( 3.3)             |         |
| Liver                    | 1( 1.3)          | 9( 9.8)           | 4( 2.7)             |         |
| Lymphoma                 | 2( 2.6)          | 2( 2.2)           | 1( 0.7)             |         |
| Esophagus                | 4( 5.3)          | 2( 2.2)           | 2( 1.3)             |         |
| Pancreas                 | 1( 1.3)          | 0( 0.0)           | 1( 0.7)             |         |
| Others                   | 10(13.0)         | 6( 6.6)           | 22(14.6)            |         |
| Treatment modality(n, %) |                  |                   |                     |         |
| Operation                | 46(61.3)         | 57(62.6)          | 84(56.8)            | 0.625   |
| Chemotherapy             | 39(51.3)         | 54(58.7)          | 73(49.0)            | 0.334   |
| Radiation                | 12(15.8)         | 19(20.7)          | 21(14.2)            | 0.416   |

\* : p<0.05. Pearson Chi-Square test

**Table 2.** Psychiatric symptoms and preferred antidepressants of patients at time of referral

| Psychiatric symptoms*           | Frequency of Sx.(%) | No. of prescriptions(%)* |             |            | p-value** |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------|-------------|------------|-----------|
|                                 |                     | Escitalopram             | Mirtazapine | Paroxetine |           |
| Depressive mood or suicide idea | 193(43.8)           | 94(49.7)                 | 60(39.2)    | 39(39.4)   | 0.091     |
| Anxiety                         | 122(27.7)           | 51(27.0)                 | 31(20.2)    | 40(40.4)   | 0.002     |
| Insomnia                        | 91(21.5)            | 31(16.4)                 | 47(30.7)    | 13(13.1)   | 0.001     |
| Lack of drive                   | 18( 4.1)            | 8( 4.2)                  | 6( 3.9)     | 4( 4.0)    | 0.989     |
| Pain                            | 11( 3.2)            | 2( 1.1)                  | 7( 4.6)     | 2( 2.0)    | 0.109     |
| Others                          | 6( 1.4)             | 3( 1.6)                  | 2( 1.3)     | 1( 1.0)    | 0.918     |
| Total                           | 441(100)            | 189(100)                 | 153(100)    | 99(100)    |           |

Missing values were excluded. \* : Multiple response available, \*\* : Chi-square test with fisher's exact test



**Table 3.** Causes of drug discontinuation

|   | Paroxetine(n=76) | Mirtazapine(n=92) | Escitalopram(n=150) | p value |
|---|------------------|-------------------|---------------------|---------|
| All cause discontinuation(% of entire cohort)       | 28(36.8)         | 48(52.2)          | 72(48.0)            | 0.646*  |
| Termination of treatment or improvement of symptoms | 9(11.8)          | 22(23.9)          | 25(16.7)            | 0.596*  |

\* : Pearson chi-square test

**Table 4.** Cox regression analysis for all cause discontinuation of antidepressants

|                                | Hazard ratio | 95% CI    | p value |
|--------------------------------|--------------|-----------|---------|
| Paroxetine                     | 1            |           | 0.141   |
| Mirtazapine                    | 1.63         | 0.97-2.77 | 0.065   |
| Escitalopram                   | 1.53         | 0.96-2.47 | 0.075   |
| Age                            | 0.10         | 0.99-1.01 | 0.809   |
| Sex(male/female)               | 0.87         | 0.61-1.24 | 0.435   |
| Setting*(inpatient/outpatient) | 2.80         | 1.85-4.25 | <0.001  |
| Metastasis(yes/no)             | 0.96         | 0.85-1.08 | 0.507   |
| Chemotherapy(yes/no)           | 1.06         | 0.70-1.60 | 0.790   |

\* : p&lt;0.05

우 환자의 정신건강의학과 치료에 대한 거부 21명(30.0%), 부작용 3명(4.3%) 효과부족 0명(0.0%)이었고, Escitalopram군의 경우 환자의 정신건강의학과 치료에 대한 거부 22명(22.7%), 효과부족 3명(3.1%), 부작용 3명(3.1%), Paroxetine군의 경우 환자의 정신건강의학과 치료에 대한 거부 7명(18.9%), 효과부족 3명(8.1%), 부작용 2명(5.4%)이었다. 치료 중단 사유 역시 세군 간 유의한 차이가 없었다(p=0.17). 치료 중단과 관련된 부작용은 Mirtazapine군의 경우 입 마름, 변비 등 항콜린성 부작용 1명, 졸림과 무기력감 1명, 불안, 불면 및 초조감 악화 1명이었으며 Escitalopram군의 경우 복통 및 소화기계 증상 2명, 불안, 불면 및 초조감 악화 1명, Paroxetine군의 경우 입 마름, 변비 등 항 콜린성 부작용 1명, 졸림과 무기력감 1명이었다. 항우울제 중단의 약물 간의 hazard ratio를 구하기 위해 cox regression 분석을 시행하여 다른 변수의 영향을 보정한 결과 세가지 항우울제의 상대 위험도는 유의한 차이가 없었다(Table 4). 통계적으로 유의하지는 않지만 Paroxetine에 비해 Mirtazapine(hazard ratio 1.63 p=0.065), Escitalopram(hazard ratio 1.53 p=0.075)의 치료 중단율이 낮은 경향을 보였다. 변수 중 치료 환경이 암환자에서 항우울제 중단에 영향을 주는 유의한 독립 변수였으며 약물 중단 위험도는 입원 환자에서 외래 환자에 비해 유의하게 높게 나타났다(hazard ratio 2.80 p≤0.001). 그 외 나이, 성별, 전이 여부, 항암화학 요법은 항우울제 중단 위험도와 유의한 관련성이 없었다.

## 고 찰

본 연구는 실제 임상 현장에서 국내 9개 대학병원의 정신건강의학과 자문 의뢰된 암환자를 대상으로 임상적 특징과

항우울제 내약성과 치료중단과 관련된 요인을 모든 중단 사유(all-cause discontinuation)를 사용하여 조사하였다. 본 연구 결과 의뢰된 암 환자의 증상 별로 우울한 기분 및 자살사고가 43.8%, 불안 27.7%, 불면 21.5%로 우울, 불안, 불면이 전체 증상의 93%를 차지하였다. 이는 암환자들에서 통증 이외에도 암 진단 자체에 의한 고통과 치료에 의한 변화로 인해 암환자의 50% 이상이 우울을 경험한다는 이전 연구와 일치한다.<sup>12)</sup> 불안 증상에 대해 Escitalopram 처방이 51건(41.8%)으로 Paroxetine 40건(32.7%), Mirtazapine 31건(25.4%)에 비해 빈번한 처방 경향성을 보였다. 이는 약물 간의 상호 작용이 적고 부작용이 적은 Escitalopram의 이점이 암환자의 불안 증상에 대한 항우울제 선택에 작용 한 것으로 생각된다. 불면에 대한 처방 경향성은 Mirtazapine 47건(51.6%)으로 Escitalopram 31건(34.0%), Paroxetine 13건(14.2%)에 비해 유의하게 높았다. Mirtazapine은 5-HT<sub>2</sub> 수용체를 차단하여 수면의 질을 향상시켜 암환자에게 빈번히 나타나는 수면 장애에도 효과적이다. 하지만 환자가 호소하는 증상은 중복 응답을 허용하여 주된 치료의 목표 증상으로 평가하기는 어렵다. 본 연구에서 암환자에게 처방된 항우울제의 평균 용량은 성인 우울증의 치료 용량인 Paroxetine 20~50mg/day,<sup>19)</sup> Mirtazapine 15~45mg/day,<sup>20)</sup> Escitalopram 10~20mg/day<sup>21)</sup>에 비해 최대 용량 대비 각각 Paroxetine군 29.0%, Mirtazapine군 40.2%, Escitalopram군 53.5%로 낮았다. 이는 암환자의 전신상태가 취약해 치료 용량 또는 최대 용량까지 충분한 용량을 사용하지 못했을 가능성을 시사하여 암환자에서 항우울제 내약성을 강조 하는 소견이라고 하겠다.

본 연구 결과 항우울제를 투여 받은 암 환자들에서 투여된 항우울제 종류에 따라서 치료 중단율에 유의한 차이 없었다. 항우울제 간에 치료 중단율에 차이가 없었던 본 연구의 결과는 최근 발표된 Lal 등<sup>22)</sup>의 연구 결과와는 상반된다. 이들은 3차 암 센터에서 양성 및 악성 종양으로 치료 중인 외래 환자 297명을 대상으로 6개월간 항우울제 3가지 범주(TCA, SSRI, others) 및 개별 약제에 대한 순응도를 비교했다. Escitalopram, Paroxetine, Mirtazapine의 순응도를 치료제 처방에 대한 지속 비율(Medication possession ratio)로 비교한 결과 Mirtazapine 0.91, Escitalopram 0.88, Paroxetine 0.88을 보여 Mirtazapine이 Escitalopram, Paroxetine에 비해 중단율이 낮다고 하였다. 한편, 본 연구에서는 외래 및 입원 환자를 포함시키고, 악성 종양 환자만을 선별하였다는 점에서 대상

군의 특성이 달랐기에 이러한 차이가 발생할 수 있겠다. 또한 결과 측정 도구 등 여러 변수가 상이하였기 때문 일수 있다. 체계적인 문헌 고찰을 통하여, 우울증이 있는 암환자에서 항우울제 치료의 내약성에 대한 연구는 제한적이며 특히 무작위 위약대조군 임상 시험은 매우 드물다. 또한 이전의 연구들은 약물의 종류나 연구 대상자의 특성, 암의 종류 및 병기 및 받고 있는 치료의 종류 등 모든 변수들이 다양했다. 본 연구 결과와 이전 연구의 제한 점들을 고려 했을 때 현재 항우울제 선택이나 용량에 대한 구체적 지침이 없는 상태에서 암환자를 대상으로 한 항우울제 사용은 정신건강의학과적 증상에 대한 면밀한 평가와 개개인의 신체적 상태를 고려하여 투약과 적정용량을 결정하고 부작용 관찰 등이 주의 깊게 이루어져야 한다는 것을 시사 한다고 하겠다.

본 연구 결과 암환자의 나이, 성별, 전이 여부, 항암화학요법은 항우울제 치료 중단율에 영향을 주지 않았으나 외래 환경에 비해 입원 중인 환자에서 치료가 중단된 비율이 유의하게 높았다. 연구 대상에는 종양내과 및 방사선 종양학과에서 정신건강의학과 자문 의뢰를 받았지만 추적 관찰이 되지 않은 경우가 포함되지 않아 선택 편향의 영향을 배제할 수 없다. 하지만 한국의 암환자 중 질환이 심각해 집중 치료가 필요한 경우 대개 3차 병원에 입원 치료를 받고 있음을 미루어 보아<sup>23)</sup> 입원 환자의 약물 부작용에 대한 취약성이 치료 중단에 영향을 줬을 것으로 생각된다. 입원 환자의 경우 자문의뢰를 통해 지속적인 정신건강의학과적 개입이 가능하므로 종양 내과 및 방사선 종양학과 의료진의 적극적인 관심이 필요하며 정신건강의학과 의료진은 입원 암환자를 대상으로 항우울제를 처방 할 경우 부작용이나 약물 중단 가능성에 대해 좀 더 자세한 모니터링과 관리가 필요할 것으로 생각된다.

이전 연구에서 우울증상의 심각도가 환자의 약물 복용 행동에 영향을 미쳐 증상이 심할수록 약물을 더 유지 하게 된다고 하였다.<sup>24)</sup> 본 연구는 구조화된 도구로 암환자의 우울 증상의 심각도는 평가 하지 않았는데 이는 제한 점으로 남아 있다. 암환자의 우울 증상 평가에 일반 인구에서 흔히 사용되는 척도를 사용하게 되면 임상 실제에서 피로감이나 식욕 감소 같은 신체 증상이 암으로 인한 직접적 결과인지 우울증에 의한 것인지 구분 하기가 쉽지 않다. 그러므로 향후 연구에서는 Patient Health Questionnaire나 Hospital anxiety and depression scale 등 암환자 및 신체 질환이 있는 환자를 대상으로 한 척도를 적용하여 이러한 점을 개선할 수 있을 것이다.

정신치료적 개입이 암환자의 우울증상을 개선시키고 치료 순응도를 유지하는데 효과적이라고 보고 한 광범위한 이전 연구가 있었다.<sup>25,26)</sup> 특히 인지 행동 치료는 유방암 환자를 대상으로 하여 많은 연구가 진행되었는데 우울증의 치료 순응

도는 물론이고 암으로 인한 통증을 개선시키는데도 효과적이라고 보고 되었다.<sup>27)</sup> 하지만 본 연구의 증례 보고서에 이러한 정신 치료적 요인들은 포함되지 않아 연관성을 평가하기 어려운 제한 점이 있다.

본 연구에는 여러 제한 점이 있다. 첫째 본 연구 대상자들은 대다수가 3차 병원에서 진료 중이었으며 입원 환자 비율이 60% 정도로 전체 암환자를 대표하는 집단으로 일반화 하는 것은 어렵다. 둘째, 후향적으로 의무기록만을 참조하였기 때문에 기록상의 오류가 있을 수 있으며 환자의 증상 및 약물 중단 사유에 대해 설문지를 통해 자료가 수집되어 설문지 문항에 포함되지 않은 중요한 임상 정보들이 누락되었을 수 있다. 셋째, 모든 환자가 한가지 항우울제만으로 치료가 시작되었으나 벤조다이아제핀은 대부분 환자에게 투여 되었다. 비록 그 사용 빈도는 군간 비교에서 유의한 차이가 없었지만 연구의 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 넷째, 치료 중단이 확인 되었지만 사유가 누락된 84명(56.8%)으로 인해 약물 전체의 치료 중단 사유로 일반화는 어렵다. 그러나 본 연구의 결과는 자연적인 진료 환경에서 관찰된 것으로 임상 의에게 참고적인 의미가 있을 것으로 사료되며 암환자에게 항우울제를 투여 하였을 때 치료 중단 및 그 이유와 임상적 특성의 연관성에 대한 자료를 제공하므로 현재 특별한 지침이 부재한 상황에서 암환자의 항우울제 선택에 도움이 되고 향후 전향적 연구를 위한 자료로 활용 될 수 있을 것이다.

## ■ 감사의 글

본 연구의 연구비를 지원해주신 정신신체의학회에 감사드립니다.

## REFERENCES

- (1) **Statistics Korea.** Annual Report on the Cause of Death Statistics. Daejeon: Statistics Korea;2010.
- (2) **Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Camicke CL.** The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249:751-757.
- (3) **Gregurek R, Bras M, Dordevic V, Ratkovic AS, Brajkovic L.** Psychological problems of patients with cancer. *Psychiatr Danub* 2010;22:227-230.
- (4) **Trask PC, Paterson AG, Hayasaka S, Dunn RL, Riba M, Johnson T.** Psychosocial characteristics of individuals with non-stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:2844-2850.
- (5) **Stommel M, Given BA, Given CW.** Depression and functional status as predictors of death among cancer patients. *Cancer* 2002;94:2719-2727.
- (6) **Fisch M.** Treatment of depression in cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*;2004. p.105-111.

- (7) **Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, Barak O, Reichenberg A, Cohen E, Shavit Y, Ovardial H.** Cytokines, “depression due to a general medical condition,” and antidepressant drugs. *Adv Exp Med Biol* 1999;461: 283-316.
- (8) **Kim HF, Fisch MJ.** Antidepressant use in ambulatory cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2006;8:275-281.
- (9) **Berard RM.** Depression and anxiety in oncology: the psychiatrist’s perspective. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 8:58-61; discussion 62-53.
- (10) **Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-867.
- (11) **Ashbury FD, Madlensky L, Raich P, Thompson M, Whitney G, Hotz K, Kralj B, Edell WS.** Antidepressant prescribing in community cancer care. *Support Care Cancer* 2003;11: 278-285.
- (12) **Massie MJ.** Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*;2004. p.57-71.
- (13) **Moller HJ.** Are all antidepressants the same? *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 6:24-28.
- (14) **Cohen LJ.** Rational drug use in the treatment of depression. *Pharmacotherapy* 1997;17:45-61.
- (15) **Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, Robinson P.** The role of the primary care physician in patients’ adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995;33: 67-74.
- (16) **Beasley CM Jr, Koke SC, Nilsson ME, Gonzales JS.** Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2000;22:1319-1330.
- (17) **Torta R, Siri I, Caldera P.** Sertraline effectiveness and safety in depressed oncological patients. *Support Care Cancer* 2008; 16:83-91.
- (18) **Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, Boulanger B, De Bic J, De Troyer W, Mesters P.** Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 22:30-33.
- (19) **Lee YH.** A review of pharmacology and therapeutic use in paroxetine. *J Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry* 1995;1:181-191.
- (20) **Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandell P, Lima CA, Mendonca, Perrenoud P, Kemmerling K, Zullino DF, Hilleret H, Crettol S, Jonzier-Perey M, Golay KP, Brocard M, Eap CB, Baumann P.** Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:622-629.
- (21) **Kirino E.** Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:853-861.
- (22) **Lal LS, Hung F, Feng C, Zhuang A, DaCosta Byfield S, Miller LA, Adamus A, Arbuckle R.** Evaluation of medication compliance in patients on antidepressants at an outpatient tertiary cancer center setting. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:131-135.
- (23) **Yongjae L.** A study on the Spatial Differences in Cancer Patients’ Health Care Utilization and Treatment of Medical Institutions. *Korea Research Institute for Human Settlements* 2009; 60:97-114.
- (24) **Brown C, Battista DR, Bruchlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J.** Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005;43:1203-1207.
- (25) **Antoni MH, Lehman JM, Kilbourn KM, Boyers AE, Culver JL, Alferi SM, Yount SE, McGregor BA, Arena PL, Harris SD, Price AA, Carver CS.** Cognitive-behavioral stress management intervention decreases the prevalence of depression and enhances benefit finding among women under treatment for early-stage breast cancer. *Health Psychol* 2001;20:20-32.
- (26) **Classen C, Butler LD, Koopman C, Miller E, DiMiceli S, Giese-Davis J, Fobair P, Carlson RW, Kraemer HC, Spiegel D.** Supportive-expressive group therapy and distress in patients with metastatic breast cancer: a randomized clinical intervention trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:494-501.
- (27) **Tatrow K, Montgomery GH.** Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *J Behav Med* 2006;29:17-27.

## 국문 초록

### 연구목적

암환자들은 다양한 정신건강의학과적 증상을 겪으며 약물 부작용에 취약하다. 본 연구는 정신건강의학과 자문 의뢰된 암환자에서 항우울제의 내약성을 비교하고자 한다.

### 방법

9개 대학병원 및 종합병원 정신건강의학과에 자문 의뢰된 암 환자들을 후향적으로 검토하여 자료를 분석하였다. 가장 빈번하게 처방된 세가지 항우울제(Escitalopram, Mirtazapine, Paroxetine)의 6개월 동안 치료 중단율을 비교하였다.

### 결과

처방 빈도는 Escitalopram 150(47.2%), Mirtazapine 92(28.9%), Paroxetine 76(23.9%) 순서로 항우울제 투여 중단 비율은 세군 간 유의한 차이가 없었다. 입원 환자에 비해 외래 환자에서 유의하게 약물 중단 위험도가 높았다( $p < 0.0001$ ).

### 결론

임상 현장에서 암환자의 항우울제 치료 중단율은 약물 종류에 따라 차이가 없었다. 치료 순응도 향상을 위하여 암환자의 특성을 고려한 개별 접근이 필요할 것이다.

**중심 단어** : 암 · 항우울제 · 내약성 · 자문의뢰.