

# 노인 우울증 환자에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제가 우울증상, 통증 그리고 신체증상에 미치는 효과 비교

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실  
한은희 · 김 현 · 이강준

## Comparison of Effect of SSRIs and SNRIs on Depression, Pain and Somatic Symptoms in Elderly Patients with Major Depressive Disorder

Eun Hee Han, M.D., Hyun Kim, M.D., Ph.D., Kang Joon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

### ABSTRACT

**Objectives** : The aim of this study was to compare the effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI) for mood symptoms, pain, and somatic symptoms in elderly depression patients with pain and somatic symptoms.

**Methods** : This study is a prospective open-label study conducted by a single institution. A total of 43 subjects diagnosed with major depressive disorder under the DSM-5 diagnostic criteria participated in this study (average age: 72.53, 58.1% women). The subjects were classified as SSRI and SNRI groups. Depressive symptoms, pain, and somatic symptoms were evaluated by Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS), visual analogue scale (VAS) and Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) respectively at baseline and six weeks later. Two-way repeated-measure ANOVA was performed to analyze changes in the KHDRS, VAS, and PHQ-15 scores.

**Results** : In the SSRI and SNRI groups, K-HDRS, VAS, and PHQ-15 all showed significant improvement after 6 weeks compared to each baseline values. There were no differences in therapeutic effect between the two groups.

**Conclusions** : We found that SSRI and SNRI both improved somatic symptoms and pain in elderly depression patients. The results of this study are thought to help select antidepressants when administering medication to elderly depression patients who complain pain and somatic symptoms. Further research is needed on the long-term effects of the SSRI and SNRI.

**KEY WORDS** : Elderly depression · Somatic symptom · Pain · Selective Serotonin Reuptake Inhibitor · Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor.

Received: May 22, 2020 / Revised: June 17, 2020 / Accepted: June 23, 2020

Corresponding author: Kang Joon Lee, Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea  
Tel : 031) 910-7260 · Fax : 031) 910-7268 · E-mail : lkj@paik.ac.kr

## 서론

최근 노인 인구의 증가와 평균 수명의 연장으로 노인에 대한 관심이 높아지고 있다. 특히, 우리나라는 65세 이상 고령 인구 비중이 2015년에는 13.1%(세계 51위)였으며 2060년에는 40.1%(세계 2위)에 이를 전망이다.<sup>1)</sup> 노년기에는 질병이나 손상이 빈번하게 발생하며 노인에게서 볼 수 있는 가장 흔한 정신질환은 우울증이다.<sup>2)</sup> 노인에서의 우울증은 정신건강 뿐만 아니라 신체 건강의 악화를 초래하며, 이환율과 사망률을 높이는 중요한 건강 문제이다.<sup>3)</sup> 미국의 경우 65세 이상 3,100만 명 중 약 500만 명, 즉 1/6 정도가 임상적인 우울감을 느끼고 있고, 약 100만 명이 주요 우울장애를 경험하고 있다.<sup>4)</sup> 우리나라의 경우, 국민건강 보험공단의 자료 분석에 의하면 2007~2011년까지 인구 10만명당 우울증 진료 환자수가 연평균 60대에서 1.6% 증가하고 80대에서 7.8%로 증가하여, 40대의 3.1%와 20대의 1.2% 증가와 비교하였을 때 상대적으로 높았다. 또한, 이로 인한 진료비 지급도 2007년에 비해 2011년에는 60대 1.23배, 70대 1.55배, 80대 1.57배가 증가하여,<sup>5)</sup> 우울증이 우리나라 노인의 중요한 정신건강 문제이며, 의료 서비스 이용을 증가시켜 사회적 비용이 많이 소요되는 질환임을 알 수 있다.

우울증 환자들은 다양한 신체증상 및 통증을 동반하는 경우가 많다. 우울증은 정신장애에 속하지만 70% 이상에서 피로, 수면장애, 식욕저하, 소화기 증상, 기타 여러 신체부위의 통증 등 다양한 신체증상을 동반한다.<sup>6)</sup> 실제로 우울증 환자들 중 69%가 기분증상보다 신체증상을 주소로 1차 의료기관을 방문한다.<sup>7)</sup> 특히 한국인 우울증 환자는 정신건강의학과를 방문하여 우울감보다 신체증상을 호소하는 경우가 많다.<sup>8)</sup> 국내연구에 의하면 정신건강의학과 외래 환자의 32~45%가 통증, 신체증상을 호소하고 있으며,<sup>9,10)</sup> 외국의 경우에도 통증이 정신건강의학과 환자들 중에서 두 번째로 흔한 증상으로 보고되었다.<sup>11)</sup> 노인 우울증 환자에서도 역시 신체 증상 및 통증의 호소가 흔하며 다른 연령대에 비해서도 빈번하게 보고되고 있다.<sup>12)</sup> 노인 우울증 환자들은 우울하다고 호소하기보다 신체증상이나 건강 문제에 몰두하고 염려하는 경우가 많기 때문에 우울증 진단이 지연되고 단순 노화의 과정으로 인식되는 경향이 많다. 우울증은 우리나라 노인의 중요한 정신건강 문제로 노인 우울증 진단에 있어 특히 신체증상에 대한 세밀한 평가가 필요하다. 또한 우울증에 동반되는 신체증상은 항우울제에 대한 낮은 치료반응, 우울증의 심각도, 재발 및 치료저항성 등과 관련이 있으므로 이에 대한 평가는 치료에 있어서 중요하다.<sup>13,14)</sup>

노인 우울증 치료에는 일차적으로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)가 선호되고 있으며, SSRI 대신에 세로토닌과 노르에피네프린에 모두 작용하는 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI)도 자주 사용되고 있다.<sup>15)</sup> 그 밖에 bupropion, mirtazapine 등이 사용되고 있으며 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA)를 고려하기도 한다. 특히, 심혈관계 질환 등의 내과적 문제가 있는 경우에는 SSRI가 효과도 좋고 부작용도 적어 노인우울증에 널리 추천되고 있다.<sup>16-22)</sup>

통증에 대한 SNRI의 효과는 널리 알려져 있다. Duloxetine은 섬유근육통(fibromyalgia), 당뇨병성 말초 신경증(diabetic peripheral neuropathic pain)에 효과적인 것으로 밝혀졌고,<sup>23,24)</sup> milnacipran도 섬유근육통에 효과가 있다고 알려져 있다. SNRI의 경우 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수 억제 작용에 의해 만성 통증과 신체 증상이 호전되는 것으로 생각되고 있고, 특히 세로토닌보다 노르에피네프린이 더 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.<sup>25)</sup> SSRI도 우울증 환자에 동반된 통증을 호전시킨다는 보고가 있으며,<sup>26)</sup> fluoxetine의 경우 섬유근육통에 대한 12주 무작위대조시험에서 효과적이었다는 연구 결과가 있다.<sup>27)</sup> 두 약물의 효과를 비교한 연구들도 있었는데, duloxetine과 SSRI의 비교연구에서 일반적인 신체증상에 duloxetine이 2배 이상 효과가 있었다는 연구결과도 보고된 바 있다.<sup>28)</sup> 그러나 국외 연구 결과 보고에 비해 국내 연구는 부족한 실정이며, 특히 통증 및 신체증상 호소가 많은 국내 노인 우울증 환자의 특성을 반영한 비교 연구는 거의 없는 실정이다. 또한 통증을 제외한 신체 증상에 대한 SNRI의 효과를 평가하거나, 통증과 기타 신체증상을 구분하여 두 약물의 효과를 비교한 연구는 많지 않았다. 이에 본 연구는 정신건강의학과 외래에 내원한 노인 우울증 환자를 대상으로 통증 및 신체 증상과 기분증상에 대해 SSRI와 SNRI 약물 간의 치료 효과의 차이를 비교해 보고자 하였다.

## 방법

### 1. 대상

본 연구는 2019년 7월~2020년 4월까지 인제대학교 일산백병원 정신건강의학과를 내원한 사람들 중에서 정신건강의학과 전문의가 정신장애 진단통계편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 진단 기준에 의거해 주요우울장애로 진단한 60세 이상 환자들

중 의사의 판단에 의해 신체 증상 및 통증을 동반된 50명을 대상으로 진행하였다. 단일기관에서 시행된 전향적 개방 연구로 무작위 배정에 따라 SSRI (escitalopram)와 SNRI (duloxetine) 약물을 1:1의 비율로 투여하였다. 제외기준은 다음과 같다. 1) 조현병, 양극성 장애, 기질성 정신병 등 우울증 이외의 다른 정신질환이 있는 경우, 2) valproic acid, lithium 등의 기분조절제를 복용하는 경우, 3) 경련성 장애 병력이 있거나 그로 인해 항경련제를 복용한 적이 있는 경우, 4) 두 부외상이 있거나 뇌 병변이 있는 환자, 5) 류마티스 질환, 혈액학적 질환, 급성 감염, 암, 급성 심혈관계 질환 및 신장 질환 등 신체 통증에 직접적인 영향을 줄 수 있는 내과적 문제가 있는 경우, 6) 인지기능 저하로 인해 자가보고식 설문 작성할 수 없는 경우.

## 2. 방법

대상자들은 본원 정신건강의학과 내원 시 무작위 배정에 따라 1:1의 비율로 SSRI (escitalopram)와 SNRI (duloxetine) 약물을 투여 받았으며 SSRIs군(25명), SNRI군(25명)으로 나누어졌다. 치료 기간 동안 정신건강의학과 의사가 척도를 사용하여 증상의 변화를 평가하고 의사의 임상적 판단에 따라 약물 용량을 조절하였다(escitalopram 5~20 mg, duloxetine 30~60 mg). 또한 필요한 경우 SSRI, SNRI 약물 이외의 벤조디아제핀계 약물(lorazepam 기준 1 mg까지 허용)을 병용하여 투여하였다.

각 항우울제를 투여 받기 시작한 시점과 6주가 지난 시점에 한국판 해밀턴 우울증 평가척도(Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale, K-HDRS)를 평가하였고 통증에 대한 시각적 비율 척도(Visual Analogue Scale, VAS)와, 환자 건강 설문지(Patient Health Questionnaire-15, PHQ-15)로 통증과 신체증상을 평가하였다. K-HDRS의 경우 정신건강의학과 의사에 의해 평가되었고 VAS와 PHQ-15는 환자의 주관적인 평가로 이루어졌다. 본 연구는 인제의대 일산백병원 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(2019-05-015)을 받았다.

## 3. 평가도구

### 1) 한국판 해밀턴 우울증 평가척도(Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale, K-HDRS)<sup>29)</sup>

우울증상 평가를 위해 Hamilton이 개발한 척도로서 17 문항으로 되어 있으며, 국내에서는 Yi 등<sup>30)</sup>에 의하여 표준화되었다. 우울증상과 관련된 정신병리 및 심리 측정도구로서 우울증의 신체화 증상을 포함하며 점수가 높을수록 더 심한

우울증을 나타낸다.

### 2) 시각적 비율 척도(Visual analogue scale, VAS)<sup>31)</sup>

대상자들이 호소하는 통증의 정도는 VAS로 측정하였다. 0~10 사이에서 스스로 느끼는 주관적인 통증의 정도를 표시하여 통증이 없을 때는 0, 가장 심한 통증은 10으로 표시한다.

### 3) 환자 건강 설문지(Patient Health Questionnaire-15, PHQ-15)<sup>32)</sup>

주관적 신체증상은 Spitzer 등이 개발한 Patient Health Questionnaire (PHQ)를 Kroenke 등이 15문항으로 간추린 도구를 한국어판으로 번안한 한국어판 Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15)를 통해 측정하였다. 지난 4주 동안 신체 증상을 경험한 정도를 3점 척도(0="전혀 시달리지 않음", 1="약간 시달림", 2="대단히 시달림")로 한다. 총 15문항이며 총점은 0점에서 30점으로 신체증상의 심각성을 파악하는데, 0~4점의 경우 최소 수준, 5~9점의 경우 경한 수준, 10~14점의 경우 중등도 수준, 15~30점의 경우 고도 수준으로 판정한다. 문항의 예로는 '위통', '허리 통증', '팔, 다리, 관절(무릎, 고관절 등)의 통증뿐만 아니라 어지러움, 기절할 것 같음, 심장이 빨리 뛴, 숨이 참, 메스꺼움, 피로감 등이 있다. PHQ-15는 국내에서 신체증상의 심각도를 평가하기 위한 적절성이 입증되었으며, 우울증과 신체증상의 평가, 신체형 장애를 진단하는데 이용되고 있다.<sup>33)</sup>

## 4. 통계분석

우울감, 통증, 그리고 신체 증상에 대한 SSRI군과 SNRI군의 약물의 효과를 확인하고 두 군 사이에 유의한 차이가 있는지 알아보았다. 카이제곱검정(Chi-square test)을 통해 두 군 사이에 성별 분포의 차이가 있는지 알아보았고, 정규 분포를 만족하여 독립표본 t-검정(Independent t-test)을 통해 두 군에서 나이, 투여 전과 6주 후 K-HDRS, VAS, PHQ-9의 차이가 있는지 분석을 시행하였다. 두 군의 투여 전 PHQ-15에서는 통계적으로 유의한 차이가 있어(p=0.040), 집단간 사전 측정치를 공분산으로 하는 공분산 분석(ANCOVA)를 사용하여 분석하였다. 약물 군과 시점을 변인으로 한 이원배치 반복측정 분산분석(Two-way repeated-measure ANOVA)으로 SSRI군과 SNRI 군에서 약물 투여 전과 투여 6주 후의 KHDRS, VAS, PHQ-15 점수 변화를 분석하였다. 통계적 유의성은 p<0.05를 기준으로 하고, 모든 통계 분석은 SPSS (25.0 version, IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 인구통계학적 정보 및 임상적 자료

본 연구에서는 총 50명의 연구 대상자에 대해 조사하였다. 이 중 7명의 환자가 약물 비순응(n=6), 약물 부작용(n=1) 등으로 중도 탈락하였다. 최종분석에 포함된 환자들은 총 43명이었고, 남성이 18명, 여성이 25명이었다. 모두 주요우울장애로 진단 받았으며, 평균 연령은  $72.53 \pm 7.30$ 세이었다. 항우울제의 종류에 따라 두 군으로 나누었는데 이 중 SSRI군은 20명(평균연령  $72.70 \pm 7.55$ 세)이었고, SNRI군은 23명(평균연령  $72.39 \pm 7.25$ 세)이었다. 두 군간의 나이, 성별에 대한 차이는 없었으며 약물 투여 전 K-HDRS, VAS 점수에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

### 2. 약물치료 전후 효과 비교 및 약물군간 비교

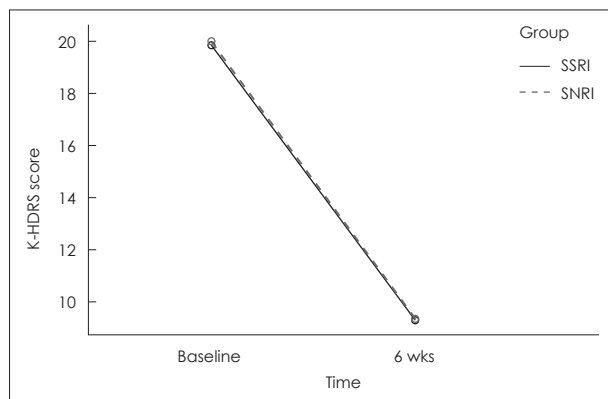
K-HDRS에서 SSRI 군은 약물 투여 전  $19.80 \pm 4.66$ 에서 투여 6주 후  $9.25 \pm 4.82$ 으로, SNRI 군에서도 약물 투여 전

$19.96 \pm 3.98$ 에서 투여 6주 후  $9.30 \pm 4.12$ 로 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $F=110.633$ ;  $df=1$ ;  $p<0.001$ ). 두 군 간의 효과의 차이는 없었으며( $F=0.014$ ;  $df=1$ ;  $p=0.906$ ), 약물군과 시점을 변인으로 한 양군간의 시점에 따른 K-HDRS 점수의 유의한 차이도 없었다( $F=0.003$ ;  $df=1$ ;  $p=0.960$ ) (Fig. 1). VAS는 SSRI 군에서 약물 투여 전  $5.45 \pm 2.59$ 에서 투여 6주 후  $2.75 \pm 1.89$ 으로, SNRI 군에서는 투여 전  $5.96 \pm 1.64$ 에서 투여 6주 후  $2.70 \pm 2.44$ 로 유의한 감소를 보였으며( $F=70.635$ ;  $df=1$ ;  $p<0.001$ ), 역시 두 군 간의 효과의 차이는 보이지 않았고( $F=0.164$ ;  $df=1$ ;  $p=0.688$ ), 약물군과 시점을 변인으로 한 양군간의 시점에 따른 VAS 점수의 유의한 차이도 없었다( $F=0.625$ ;  $df=1$ ;  $p=0.434$ ) (Fig. 2). PHQ-15의 경우 SSRI 군은 약물 투여 전  $14.00 \pm 5.82$ 에서  $6.40 \pm 4.95$ 으로, SNRI는 약물 투여 전  $10.87 \pm 3.76$ 에서 투여 6주 후  $5.57 \pm 3.30$ 으로 유의한 호전이 있었다( $F=24.072$ ;  $df=1$ ;  $p<0.001$ ). PHQ-15 역시 두 군 간의 효과의 차이는 보이지 않았고( $F=0.160$ ;  $df=1$ ;  $p=0.691$ ), 약물군과 시점을 변인으로

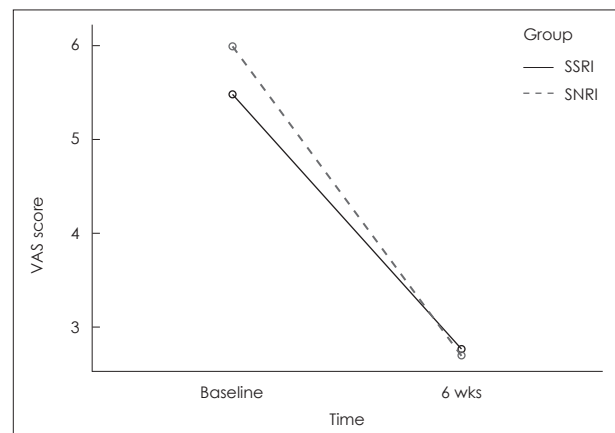
**Table 1.** Demographic characteristics and clinical data of patients

|                                  | SSRI (n=20)          | SNRI (n=23)           | p-value |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| Age, mean (SD)                   | 72.70 (7.55)         | 72.39 (7.25)          | 0.137   |
| Sex (M/F) <sup>†</sup>           | 7 (35.0%)/13 (65.0%) | 11 (47.8%)/12 (52.2%) | 0.395   |
| KHDRS-baseline (SD)              | 19.80 (4.66)         | 19.96 (3.98)          | 0.906   |
| KHDRS-6 weeks (SD)               | 9.25 (4.88)          | 9.30 (4.12)           | 0.968   |
| VAS-pain-baseline (SD)           | 5.45 (2.58)          | 5.96 (1.64)           | 0.441   |
| VAS-pain-6 weeks (SD)            | 2.75 (1.88)          | 2.70 (2.44)           | 0.936   |
| PHQ-15-baseline (SD)             | 14.00 (5.82)         | 10.87 (3.76)          | 0.040*  |
| PHQ-15-6 weeks (SD) <sup>‡</sup> | 6.40 (4.95)          | 5.57 (3.30)           | 0.691   |

The data represent mean (SD). \* : Significant at  $p<0.05$  by independent-test, † : Chi-square statistics was used, ‡ : Analysis of covariance (ANCOVA) statistics was used, Independent-test was used for the other variables. SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SNRI : Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor, K-HDRS : Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale, VAS : Visual analogue scale, PHQ-15 : Patient Health Questionnaire-15



**Fig. 1.** The change in K-HDRS score for six weeks of treatment. Two-way repeated measure ANOVA, group effect :  $df=1$ ;  $f=0.014$ ;  $p=0.906$ , time effect :  $df=1$ ;  $f=110.633$ ;  $p=0.000$ , group  $\times$  time effect :  $df=1$ ;  $f=0.003$ ;  $p=0.960$ . K-HDRS : Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale



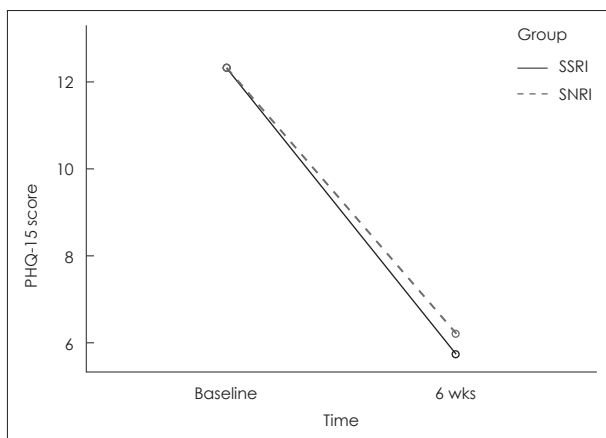
**Fig. 2.** The change in VAS score for six weeks of treatment. Two-way repeated measure ANOVA, group effect :  $df=1$ ;  $f=0.164$ ;  $p=0.688$ , time effect :  $df=1$ ;  $f=70.635$ ;  $p=0.000$ , group  $\times$  time effect :  $df=1$ ;  $f=0.625$ ;  $p=0.434$ . VAS : Visual analogue scale.



로 한 양군간의 시점에 따른 PHQ-15 점수의 유의한 차이도 없었다( $F=0.160$  ;  $df=1$  ;  $p=0.691$ ) (Fig. 3, Table 2).

## 고 찰

본 연구는 통증 및 신체 증상이 동반된 노인 우울증 환자에서 통증과 신체증상에 대한 SSRI와 SNRI의 효과를 비교하기 위해 시행되었다. SSRI, SNRI가 우울감은 물론 통증과 신체증상에 미치는 영향에 대해 알아보았으며, 그 결과 SSRI 군과 SNRI군에서 K-HDRS, VAS, PHQ-15 모두 투여 전에 비해 6주 후의 측정값이 통계적으로 유의하게 호전되었고,



**Fig. 3.** The change in PHQ-15 score for six weeks of treatment. Two-way repeated measure ANOVA, group effect :  $df=1$  ;  $f=0.160$  ;  $p=0.691$ , time effect :  $df=1$  ;  $f=24.072$  ;  $p=0.000$ , group $\times$ time effect :  $df=1$  ;  $f=0.160$  ;  $p=0.691$ . PHQ-15 : Patient Health Questionnaire-15.

**Table 2.** The comparison of K-HDRS, VAS, PHQ-15 score at baseline and after 6 weeks in both groups

|         | Baseline          | 6 weeks          |
|---------|-------------------|------------------|
| KHDRS*  |                   |                  |
| SSRI    | 19.80 $\pm$ 4.663 | 9.25 $\pm$ 4.822 |
| SNRI    | 19.96 $\pm$ 3.983 | 9.30 $\pm$ 4.117 |
| VAS†    |                   |                  |
| SSRI    | 5.45 $\pm$ 2.585  | 2.75 $\pm$ 1.888 |
| SNRI    | 5.96 $\pm$ 1.637  | 2.70 $\pm$ 2.439 |
| PHQ-15‡ |                   |                  |
| SSRI    | 14.00 $\pm$ 5.822 | 6.40 $\pm$ 4.946 |
| SNRI    | 10.87 $\pm$ 3.757 | 5.57 $\pm$ 3.300 |

The data represent mean (SD). \* : two-way repeated measure ANOVA , group effect :  $df=1$  ;  $f=0.014$  ;  $p=0.906$  , time effect :  $df=1$  ;  $f=110.633$  ;  $p=0.000$ , group $\times$ time effect :  $df=1$  ;  $f=0.003$  ;  $P=0.960$ . † : two-way repeated measure ANOVA , group effect :  $df=1$  ;  $f=0.164$  ;  $p=0.688$ , time effect :  $df=1$  ;  $f=70.635$  ;  $p=0.000$ , group $\times$ time effect :  $df=1$  ;  $f=0.625$  ;  $p=0.434$ . ‡ : two-way repeated measure ANOVA, group effect :  $df=1$  ;  $f=0.160$  ;  $p=0.691$ , time effect :  $df=1$  ;  $f=24.072$  ;  $p=0.000$ , group $\times$ time effect :  $df=1$  ;  $f=0.160$  ;  $p=0.691$ . K-HDRS : Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale, VAS : Visual analogue scale, PHQ-15 : Patient Health Questionnaire-15

두 군 간의 효과의 차이가 없음을 보였다. 본 연구를 통해 SNRI가 통증뿐만 아니라 신체증상 개선에도 효과가 있으며, SSRI 또한 노인 우울증 환자의 통증과 신체증상에 유의한 개선 효과를 보이는 것을 알 수 있었다.

통증에 대한 항우울제 연구는 많이 시도되고 있으며, 기존 여러 연구를 통해 SNRI의 신경병성 통증에 대한 효과가 입증되었고 항콜린성 부작용이 적어 노인환자에서도 적합한 것으로 밝혀졌다.<sup>34,35</sup> 현재 SNRI 중 하나인 duloxetine은 2008년 6월에 FDA로부터 섬유근육통에 적응증을 받았고 국내에서도 2009년 12월에 적응증을 받았다.<sup>36</sup> 또 다른 SNRI 인 milnacipran 역시 2009년 1월에 FDA로부터 섬유근육통에 적응증을 받은 상태이다.<sup>37</sup> 그러나 SSRI의 경우 우울증에는 좋은 효과를 보이지만 신경병성 통증에 대한 효과는 적다고 알려져 있으며, 만성통증 환자에서 SSRI 계열은 제제 들마다 통증 개선의 차이를 보이며, 효과가 없거나 일부 증례에서만 효과가 보고 되었다.<sup>38-40</sup> 앞에서 SNRI의 통증에 대한 효과를 언급할 때 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수 억제, 특히 노르에피네프린의 재흡수 억제로 인한 통증 개선효과를 설명하였는데, 실제로 신경통증에 효과가 입증된 항우울제는 모두 노르에피네프린 재흡수 차단과 관련이 있었다.<sup>41</sup>

그러나 본 연구에서는 SNRI 뿐만 아니라 SSRI도 통증 개선에 효과가 있어 기존 연구 결과들과는 다소 다른 결과를 보였다. 본 연구에서 SSRI와 SNRI군 모두 우울 증상에 있어 유의한 호전을 보였는데, 통증과 우울증이 밀접한 관련을 갖고 있어 우울증의 호전이 통증을 간접적으로 개선시킨 것으로 생각된다. 지난 몇 십년에 걸쳐 우울증과 만성통증 사이의 상관관계에 대한 연구가 활발하게 이루어져 왔다. 만성 통증환자에서 암, 당뇨병, 신경계 질환 등 다른 만성질환 환자에 비해 우울증의 유병률은 50%로 매우 높는데,<sup>42</sup> 지속적 통증은 우울증을 유발하고 통증의 정도와 빈도가 높을 수록 더욱 심한 우울증을 초래하는 것으로 알려져 있다. 또한 우울증은 통증의 역치를 감소시켜 진통제의 요구량을 증가시킨다. 우울증과 만성 통증, 두 질환은 병태 생리학적 기전에서도 많은 연관성을 보이고 있다.<sup>43</sup> 과거의 이론으로는 통증에 대한 우울증이나 불안 등 심리적 요인의 영향에 대해 설명이 어려웠으나 1960년 중반 Melzack에 의한 관문 조절 이론<sup>44</sup>부터 다차원적 개념으로 통증의 감각적 요소 외에 정서적 요소의 중요성이 강조되어 통증에 대한 심리적 영향이 주목 받기 시작하였다. 관문 조절 이론은 뇌에서 내려오는 하행성 억제계가 척수에서 오는 신경 흥분의 유입을 조절한다고 설명하며 대뇌피질에서 의해 매개되는 정서 및 인지

활동이 통증을 증감시킬 수 있다고 제안하고 있다. 즉 우울 증은 통증 경험에 매우 중요하며 항우울제는 하향통증 억제계에 작용하여 통증 완화에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 1999년 Melzack이 새롭게 제안한 neuromatrix 이론<sup>45)</sup>에서도 통증은 neuromatrix인 신경네트워크의 산물이며 유전, 감각, 인지, 정서 요인에 의해 결정되므로 통증이 우울증을 포함한 정서적 요인에 영향을 받는다고 설명되고 있다.<sup>46)</sup>

우울증과 통증에 공통적으로 연관된 신경전달물질의 이상도 보고되었다. 대표적인 것이 norepinephrine, gamma-aminobutyric acid, serotonin의 감소와 glutamate와 substance P의 증가이며, 그 외에 corticotropin-releasing factor (CRF), cytokine 등도 통증과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다.<sup>47)</sup> 우울증 환자에서 발견되는 해마, 편도 등 뇌 조직의 기능장애가 만성 통증에서도 증명된 바 있다.<sup>48)</sup> 따라서 우울증 환자에서 우울 증상의 호전은 통증의 개선에 영향을 줄 수 있으며, 이는 우울증이 동반된 통증 환자에서 SSRI에 의해 통증이 호전되었던 기존의 연구 결과를 지지하며,<sup>49)</sup> SNRI 군 뿐만 아니라 SSRI군에서도 유의한 개선 효과를 보이는 본 연구 결과를 뒷받침한다. 그러나 기존의 연구를 종합해 보면 SSRI의 통증에 대한 효과는 약물에 따라 차이를 보이며 효과가 일관되지 않다. 또한 SSRI에서 감정 상태의 개선에도 불구하고 통증의 개선 효과는 없는 결과를 보인 연구도 있다.<sup>50)</sup> 항우울제가 통증치료에 광범위하게 사용됨에도 불구하고 어떻게 통증을 호전시키는 지에 대해서는 아직도 논란이 있으며,<sup>51)</sup> 통증에 대한 항우울제의 작용 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

우울증 환자에서 신체증상이 동반되는 경우는 흔하며 우울증과 신체증상의 직접적인 상관관계를 보고한 대규모 연구들이 있다.<sup>52,53)</sup> 연구들에 따르면 우울증 환자의 반 이상에서 심리적 증상이 아닌 피로감, 식욕의 변화, 소화불량 등 신체증상이 우세하게 나타난다고 하였다. 신체증상에 따라 우울증 치료의 부담이 증가되며 장애의 심각도도 가중될 수 있기 때문에 우울증에서의 신체증상은 중요한 문제이며, 이에 대한 약물 치료도 활발히 연구되고 있다. 우울증에 동반된 통증뿐만 아니라 식욕부진, 호흡곤란, 구역, 구토 등 다양한 신체증상에 fluoxetine을 사용하여 치료 효과를 검토한 연구에서 fluoxetine 20mg을 8주간 사용한 결과, 유의미한 신체증상의 호전이 있었다.<sup>54)</sup> 그 외에 citalopram을 사용하였을 때 전반적인 우울증상의 호전과 더불어 복통과 더부룩한 증상이 의미 있게 감소하였다는 결과가 보고되었다.<sup>55)</sup> SNRI인 venlafaxine으로 치료 하였을 때에도 전반적인 신체증상 및 기분증상이 호전 되었다는 보고가 있다.<sup>56)</sup> 한편

항우울제가 소화기 질환과 연관된 신체증상을 호전시킨다는 연구결과도 지속적으로 보고되고 있다. 13개의 연구에 근거한 1,717명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서 항우울제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이었다.<sup>57)</sup> 최근 SSRI에 대한 연구를 보면, fluoxetine의 경우 과민성장증후군(irritable bowel syndrome, IBS)의 증상을 호전 시켰고, 우울증을 가진 기능성 소화불량(functional dyspepsia, FD) 환자에서도 효과적이었다.<sup>58)</sup> 기능성 위장관 장애(functional gastrointestinal disorder, FGID) 및 IBS와 같은 내과적 질환에서 정신과적 장애의 공존 유병률은 매우 높으며<sup>59)</sup> 특히 우울장애와 불안장애가 높은 연관성을 보이기 때문에 이와 같은 연구 결과를 나타내는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 신체 증상에 대한 두 약물의 효과를 비교하였으며 기존에 치료효과가 확인된 SSRI뿐만 아니라 SNRI에서도 신체증상이 개선됨을 알 수 있었다.

노인 우울증환자들은 우울증상을 직접적으로 호소하기보다는 우울에 수반된 건강염려증, 피로, 식욕상실, 수면의 어려움 및 신체 증상 등을 먼저 호소하는 경향이 있어 신체 증상(Somatic complaints)이 주요 증상으로 나타나는 경우가 많다.<sup>60)</sup> 이러한 노인 환자들의 신체증상 호소로 인해 우울증의 진단과 치료가 지연되는 경향이 있다. 노인 우울증을 적절히 치료하지 않을 경우 심리적 손상, 경제적 손실, 신체적 질환 등이 유발되어 더욱 심각한 상태로 진행될 수 있기 때문에 적절한 중재가 필요하다. 본 연구에서는 앞에서 기술한 바와 같이 SSRI, SNRI 두 군 모두에서 노인 우울증 환자의 통증 및 신체 증상이 유의하게 호전됨을 확인하였다. 노인은 약물 역동이나 신체 생리적 측면에서 차이가 있고, 부작용이나 약물 상호작용에 민감하기 때문에 고려해야 할 사항이 많으며 더욱 신중한 약물 선택이 중요하다.<sup>61)</sup> 본 연구 결과는 신체 증상을 호소하는 노인 환자들에게 적절한 항우울제를 선택할 수 있도록 도와 임상실제에서 실질적인 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 항불안제 등의 병용약물의 효과를 완전히 배제하지 못하였다. 신체증상 및 통증을 호소하는 환자는 불안이 기저에 있는 경우가 많기 때문에 항불안제가 증상의 호전에 영향을 주었을 가능성이 있다. 둘째, 통증 및 신체 증상에 대한 평가를 상당부분 환자의 주관적 평가에 의존하였다는 점이다. 본 연구는 노인 환자를 대상으로 하였기에 고령의 환자도 포함되어 있어 신체증상이나 통증의 정도를 주관적으로 보고할 때 정확성이 저하 되었을 가능성이 있다. 셋째, 연구에 모집된 환자들이 모두 하나의 기관에서 모집되었고 집단의 크기가 크지 않고,

연구기간이 6주로 상대적으로 짧았기 때문에 연구 결과가 편향되었을 수 있다. 넷째, 약물 투약 및 평가에 있어 눈가림을 시행하지 못하였기 때문에 연구자의 편견이 결과에 영향을 미쳤을 수 있다.

이러한 제한점에도 불구하고 이전까지 SSRI, SNRI가 통증과 통증 이외 전반적인 신체 증상에 미치는 영향을 구분하여 비교한 국내 연구는 거의 없었으며, 특히 신체화 증상이 두드러지는 노인 우울증 환자를 대상으로 하는 연구는 없었다는 점에서 본 연구의 의의를 찾을 수 있겠다. 통증에 대한 SNRI의 효과가 널리 알려져 있지만 노인 우울증 환자에서 SNRI 만큼 SSRI도 통증에 효과적이라는 것을 알 수 있었다. 항우울제의 경우 대부분 장기적으로 투약하는 경우가 많으므로 향후에는 위에서 언급한 제한점들을 보완하여 약물의 장기적인 효과에 대한 검증이 필요하다고 생각된다.

#### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- (1) **Statistical Office.** Population and Housing Census Survey Sample Aggregation Results (Women, Children, Elderly People, etc.). Statistics Korea, 2015
- (2) **Birrer RB, Vemuri SP.** Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician* 2004;69:2375-2382.
- (3) **Cole MG, Dendukuri N.** Risk factors for depression among elderly community subjects: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003;160:1147-1156.
- (4) **Boswell EB, Stoudemire A.** Major Depression in the primary care setting. *Am J Med* 1996;101:3S-9S.
- (5) **Health Insurance Policy Research Institute National Health Insurance Corporation [NHIC];**2013.
- (6) **Hans PK.** Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:227-239.
- (7) **Schappert SM.** National Ambulatory Medical Care Survey, 991 Summary, 1994.
- (8) **Roh S, Park YC.** Characteristics of depression in Korea and non-pharmacological treatment. *Korean J Biol Psychiatry* 2006; 13:226-233.
- (9) **Kim Im.** Elderly psychiatry. Edited by Min Sung-gil. The Latest Psychiatry 6th Edition. Seoul: Sculpture;2015. p.724-738.
- (10) **Yun KW, Kim SI.** The influence of life stress on the severity of depression and somatic symptoms in depressive women. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2010;49:304-311.
- (11) **Song JY, Park JC, Park JH, Oh DJ, Sohn HS, Chung KJ.** Frequency and clinical characteristics of pain of the patients in psychiatric out-patient clinics. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:1402-1411.
- (12) **Brodsky H, Harris L, Peters K, Wilhelm K, Hickie I, Boyce P, Mitchell P, Parker G, Eyers K.** Prognosis of depression in the elderly. A comparison with younger patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:589-596.
- (13) **Gerber PD, Barrett JE, Barrett JA, Oxman TE, Manheimer E, Smith R, Whiting RD.** The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *J Gen Intern Med* 1992;7:170-173.
- (14) **Papakostas GI, Petersen T, Denninger J, Sonawalla SB, Mahal Y, Alpert JE, Nierenberg AA, Fava M.** Somatic symptoms in treatment-resistant depression. *Psychiatry Research* 2003;118:39-45.
- (15) **Alexopoulos GS.** Pharmacotherapy for late-life depression. *J Clin Psychiatry* 2011;72:e04.
- (16) **Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG.** Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression. *Drugs & Aging* 2001;18:355-368.
- (17) **Cole MG, Elie LM, McCusker J, Bellavance F, Mansour A.** Feasibility and effectiveness of treatments for post-stroke depression in elderly inpatients: systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:37-41.
- (18) **Cole MG.** Feasibility and effectiveness of treatments for depression in elderly medical inpatients: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2000;12:453-461.
- (19) **Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J, Houck PR.** A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:16-20.
- (20) **Bird H, Broggin M.** Paroxetine versus amitriptyline for treatment of depression associated with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, parallel group study. *J Rheumatol* 2000;27:2791-2797.
- (21) **Emslie G, Judge R.** Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;101:26-34.
- (22) **Arnold LM.** Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Medicine* 2007; 8:S63-S74.
- (23) **Perahia DG, Pritchett YL, Desai D, Raskin J.** Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:311-317.
- (24) **Pernia A, Micó J-A, Calderón E, Torres LM.** Venlafaxine for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:408-410.
- (25) **Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R.** Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-1256.
- (26) **Moon DE.** Consideration of antidepressants in patients with chronic pain. *J Korean Pain Soc* 2004;17:S54-S62.
- (27) **Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Berno SE, Keck PEA.**



- Randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-197.
- (28) **Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, Detke MJ, Fava M.** Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology* 2007;56:73-85.
- (29) **Hamilton M.** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res* 1960;23:56.
- (30) **Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, Woo HW.** Validity and Reliability of the Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-Hdrs). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:456-465.
- (31) **DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL.** The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesthesia & Analgesia* 1998;86:102-106.
- (32) **Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB.** The Phq-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *J Psychosom* 2002;64:258-266.
- (33) **Han C, Pae CU, Patkar AA.** Psychometric properties of the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) for measuring the somatic symptoms of psychiatric outpatients. *Psychosom* 2009;50:580-585.
- (34) **Berger A, Dukes E, Edelman J, Stacey B, Oster G.** Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2007;23:251-258.
- (35) **Sindrup SH, Jensen TS.** Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000;55:915-920.
- (36) **Lee SS.** Diagnosis and treatment of fibromyalgia syndrome. *The Korean J Med* 2013;84:650-658.
- (37) **Häuser W, Thieme K, Turk DC.** Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome a systematic review. *Eur J Pain* 2010;11:505-521.
- (38) **Patkar AA, Masand PS, Krulewicz S, Mannelli P, Peindl K, Beebe KL.** A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med* 2007;120:448-454.
- (39) **Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L.** Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000;4:27-35.
- (40) **Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brøsen K, Sindrup SH.** Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139:275-83.
- (41) **Watson CPN, Evans RJ.** The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992;51:375-379.
- (42) **Geisser ME, Roth RS, Robinson ME.** Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiology Studies-Depression Scale and Beck Depression inventory: a comparative analysis. *Clin J Pain* 1997;13:163-170.
- (43) **Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K.** Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of Internal Medicine* 2003;163:2433-2445.
- (44) **Melzack R.** Gate control theory: on the evolution of pain concepts. *Pain Forum* 1996;5:128-138.
- (45) **Melzack R.** From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999;82:S121-S126.
- (46) **Campbell LC, Clauw DJ, Keefe FJ.** Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry* 2003;54:399-409.
- (47) **D'Sa C, Duman RS.** Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002;4:183-194.
- (48) **Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM.** Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord* 2002;4:117-128.
- (49) **Mitchell BM, Sue AL, Joanne M, Susan ES.** Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-1256.
- (50) **Engel CC, Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A.** A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 1998;44:203-207.
- (51) **Mico JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschaliere A.** Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:348-354.
- (52) **Tylee A, Gaspar M, Lépine JP, Mendlewicz J.** DEPRES II. Depression Research in European Society II: a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int J Psychopharmacol* 1999;14:139-151.
- (53) **Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J.** An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999;341:1329-1335.
- (54) **Denninger JW, Papakostas GI, Mahal Y, Merens W, Alpert JE, Nierenberg AA, Yeung A, Fava M.** Somatic symptoms in outpatients with major depressive disorder treated with fluoxetine. *Psychosom* 2006;47:348-352.
- (55) **Broekaert D, Gevers A, Janssens J.** A double blind randomized placebo controlled crossover trial of citalopram, a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor, in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:32-50.
- (56) **Kroenke K, Messina 3rd N, Benattia I, Graepel J, Musgnung J.** Venlafaxine extended release in the short-term treatment of depressed and anxious primary care patients with multisomatoform disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:72-80.
- (57) **Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, Asaoka D, Izumi Y, Sato N.** Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *Journal of Gastroenterology* 2005;40:1036-1042.
- (58) **Wu CY, Chou LT, Chen HP, Chang CS, Wong PG, Chen GH.** Effect of fluoxetine on symptoms and gastric dysrhythmia in patients with functional dyspepsia. *Hepato-Gastroenterology* 2003;50:278-283.



- (59) **Herschbach P, Henrich G, von Rad M.** Psychological factors in functional gastrointestinal disorders: characteristics of the disorder or of the illness behavior? *Psychosom Med* 1999; 61:148-153.
- (60) **Hegeman JM, de Waal MW, Comijs HC, Kok RM, van der Mast RC.** Depression in later life: a more somatic presentation? *J Affect Disord* 2015;170:196-202.
- (61) **Wang YW, Lee CU.** Pharmacological treatment of psychiatric disorders of the elderly. *J Korean Med Assoc* 2010;53:972-983

**국문초록**

**연구목적**

본 연구는 통증 및 신체증상이 동반된 노인 우울증 환자에서 기분증상 및 통증, 신체 증상에 대한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI)의 치료 효과를 비교하기 위해 실시되었다.

**방법**

본 연구는 단일 기관에서 시행된 전향적 개방연구로 DSM-5 진단기준에 의해 주요우울장애로 진단받은 총 43명의 대상자들이 본 연구에 참여하였다(평균연령 : 72.53세, 여성 58.1%). 대상군은 SSRI, SNRI 두 군으로 분류되었고 우울, 통증 및 신체증상은 각각 한국판 해밀턴 우울증 평가척도(Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale, K-HDRS), 시각적 비율 척도(Visual Analogue Scale, VAS), 환자 건강 설문지(Patient Health Questionnaire-15, PHQ-15)를 사용하여 평가되었다. 이원배치 반복측정 분산분석(Two-way repeated-measure ANOVA)으로 약물 투여 전과 투여 후 6주의 KHDRS, VAS, PHQ-15 점수 변화를 분석하였다.

**결과**

SSRI군과 SNRI군에서 K-HDRS, VAS, PHQ-15 모두 약물 투약 전에 비해 6주 후의 점수가 유의하게 호전되었으며, 두 군 간에 호전 정도의 차이는 없었다.

**결론**

노인 우울증 환자에서 SSRI, SNRI 모두 통증 및 신체증상을 호전시키는 것으로 나타났다. 본 연구 결과는 통증 및 신체증상을 호소하는 노인 우울증 환자에게 약물치료를 시행할 때 선택할 수 있는 항우울제 처방 결정에 도움을 줄 수 있을 것이라고 생각되며, 약물의 장기적인 효과에 대해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

**중심 단어 :** 노인 우울증 · 신체증상 · 통증 · 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 · 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제.