가정의학과 외래 우울증환자에서 moclobemide의 안전성 및 유효성 평가를 위한 시판후조사

약물시판후조사연구회

김영식, 이근미, 김병성, 신호철, 성은주, 이상엽, 선우성, 문유선, 송상욱, 김철환

=Abstract=

Post-Marketing Study for the Safety and Effectiveness of Moclobemide Among Patients with Depression in Family Practice Outpatient Clinic

Kim Young Sik, Keun Mi Lee, Byung Sung Kim, Ho Cheol Shin, Eun Ju Sung,
Sang Yeoup Lee, Sung Sunwoo, Yoo Sun Moon, Sang Wook Song, Cheol Hwan Kim

Korea Post-Marketing Surveillance Reserch Group

Background : Depression is quite a common disease in primary care however, studies for the safety and effectiveness of antidepressants in primary care setting are rare in Korea.

Objectives : This multi-centered post-marketing study was performed to evaluate the safety and effectiveness of Moclobemide and to find out the factors related to the adherence among patients with depression in family practice.

Methods : A total of 386 patients were enrolled from July 1999 to January 2000 by twenty family doctors from fifteen family practice centers. They were prescribed Moclobemide and were reevaluated at the 4th, 8th, and 12th week. Evaluation of compliance, safety and effectiveness were performed with pre-made, structured, self-reported questionnaires. Evaluation of effectiveness was also performed utilizing self-rating depression scale (SDS).

Results : Among 386 patients, safety was evaluated in 310 patients and effectiveness was evaluated in 239 patients. During the first 12 weeks, the number of subjects continuing with Moclobemide was 136(37.1%). 141 subjects (38.4%) discontinued taking the drug and 90 subjects (24.5%) dropped out at the 12th week. Considering drop-out patients as ineffective cases, overall effectiveness was estimated to be 84.5%. Symptoms improved with time in patients whose follow-up were completed ($p<0.01$). The SDS score decreased by an average of $6.8\pm 9.1(12.2\pm 19.1\%)$ after 12 weeks($p<0.01$). During the study, 33(10.6%) subjects reported adverse events. The most commonly reported adverse events, in descending order, were dizziness(2.3%), headache(1.6%), insomnia(1.3%), facial edema(1.3%), constipation(1.0%), nausea(1.0%) and tremor(1.0%). The main reasons for discontinuing antidepressants were attributed to improvement of symptoms and manifestation of adverse events.

Conclusion : The percentage of adherence at 12th week of Moclobemide among patients suffering from depression in the family practice outpatient clinic was shown to be 49%. The antidepressant effect and safety of Moclobemide was relatively superior.

Key words : Depression, Moclobemide, Compliance, Safety.

* 본 논문은 한국로슈 연구비 지원으로 이루어졌음.

교신저자 : 선우 성

소 속 : 울산의대 서울아산병원 가정의학과

주 소 : 서울 송파구 풍납동 388-1

전 화 : 02-3010-3952 Fax : 02-3010-3815 E-mail : sws@amc.seoul.kr

서 론

우울증은 일차의료에서 가장 흔한 정신질환으로 알려져 있다. 14개 국가의 일차의료에 방문한 환자를 대상으로 조사한 WHO연구에 의하면¹⁾ 우울증의 유병률은 10.4%(남자 6.8%, 여자 12.4%)로 나타났다. 이중 실제 우울증으로 진단받은 경우는 과반수에 그쳐서 나머지 과반수의 우울증환자는 방치되고 있는 것으로 나타났다. 지역이나 사회적 특성에 따라 우울증의 유병률은 다양하게 나타나고 있는데, 우리나라에서 일반인을 대상으로 선별 조사한 보고에 의하면²⁾ 가정주부 중 19.4%에서 우울 경향이 있는 것으로 나타났다. 가정의학과 외래 환자를 대상으로 선별검사를 통해 조사한 우울증의 유병률은 18.5%로 보고되어³⁾, 상해의 4.0%나 나가사키의 2.6% 보다는 높은 것으로 나타났다¹⁾. Myers 등⁴⁾에 의하면 우울증환자에서 항우울제에 대한 순응도가 투여 12주째에 40%정도로 낮다고 보고한 바 있으며, 투여 중단에 주된 원인은 약물의 이상반응과 효과부족인 것으로 알려져 있다⁵⁾.

이와 같이 우울증은 일차의료에서 흔한 질환이나 약물치료시 순응상태가 낮아서 환자진료에 각별한 주의가 필요하다. 그러나 국내에서는 아직까지 일차의료에 내원한 우울증 환자를 대상으로 약물치료와 관련된 임상연구는 드문 실정이다. 이에 가정의학과에 내원한 우울증환자를 대상으로 항우울제를 투여한 후 항우울제와 관련된 안전성, 순응상태 및 치료효과를 평가하고자 다기관 시판후조사를 시행하였다.

방 법

1. 연구대상자 선정

1999년 7월부터 2000년 1월까지 15개 병원 20명의 가정의를 방문한 우울증 환자 386명을 대상으

로 시판후조사를 위한 코호트를 구축하였다.

대상환자 선정기준으로는 해당의사가 우울증의 정도를 파악하여 약물치료가 필요하다고 판단한 20세 이상의 성인 우울증환자로서 연구기간 동안 moclobemide를 처음 처방받은 환자를 대상으로 하였으며, 연구시작 4주 이내에 moclobemide를 복용한 경험이 있거나 다른 항우울제를 복용하고 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 다른 항우울제를 복용하였더라도 4주간의 약효제거 기간이 경과한 후에 moclobemide를 처방한 경우는 연구대상에 포함시켰다.

2. 약물투여 및 추적조사

본 연구는 다기관 전향적 코호트연구로서 협연 센터를 이용하여 환자의 등록 및 추적조사를 시행하였다. Moclobemide(aurorix)의 용량은 통상 150 mg을 1일 2회 투여하였으며, 경과에 따른 용량조절은 담당의사에게 일임하였다. 연령, 음주, 흡연, 과거력 등 환자들의 인구통계학적 요인에 대해서는 최초 방문시 자가설문지를 이용하여 수집하였다. 등록된 환자들에 대해서 moclobemide 투여하고 4, 8, 12주 후에 추적 조사하였다. 매 방문시 구조화된 증례기록지를 바탕으로 약물복용상태, 약물 이상반응 및 증상개선 여부를 기록하였다. 증상 개선 여부는 담당 의사가 판단하여 매우 개선(much improved), 개선(improved), 불변(stationary), 악화(aggravated)의 4군으로 구분하였다. 미방문자와 복용중단자에 대해서는 추적조사하여 약물복용상태 및 복용중단 사유를 확인하였다.

3. 안전성 및 순응도 평가

안전성 평가는 moclobemide 투여 후 최소 1회 이상 추적조사가 완료된 환자를 대상으로 하였으며, 약물에 대한 이상반응 평가방법은 자가기입식 설문지를 이용하여 환자들이 제기한 것을 담당의

사가 최종 확인한 후 증례기록지에 기록하였다. 약물의 순응도 평가는 환자에게 직접 질문하여 처방일수에 대한 복용일수의 비로 평가하였으며, 순응상태가 75%이상인 경우를 양호한 것으로 평가하였다.⁶⁾ 각종 인구통계학적 자료는 구조화된 설문지를 이용하여 환자로부터 수집하였으며, 약물순응상태와 이상반응 발생에 대해서는 진료 직전에 설문지에 환자가 직접 기록한 후 담당의사가 최종 확인하여 작성하였다.

4. 대상환자의 중증도와 유효성 평가

대상환자들의 중증도는 약물처방전에 환자가 작성한 Patient problem questionnaire(PPQ)^{7,8)}와 Self-rating depression scale(SDS)⁹⁾로 분류하였다. PPQ는 Primary Care Evaluation of Mental Disorder를 개선한 형태로 일차진료에서 흔한 정신질환 중 기분장애 등을 찾아내기 위해 환자의 자가 기입식 설문으로 구성된 것이다. PPQ의 경우, 환자가 9개의 질문에 대답한 양상을 토대로 진단기준을 적용하여 ‘주요 우울장애’, ‘기타 우울장애’, ‘기타’로 나뉘어서 분류가 가능하며, SDS는 환자가 20개의 문항에 대답한 결과를 점수로 환산하여 40점 미만이면 정상, 40-47점 경증, 48-55점 중등증, 56점 이상이면 중증의 우울증으로 판정한다.

유효성 평가는 moclobemide를 4주 이상 투여하고 추적조사가 이루어진 환자를 대상으로 하였다. 유효성에 관한 평가 방법은 moclobemide 투여전과 투여 4주, 8주 및 12주 후 증상개선도를 비교하였고, 투여전과 투여 12주 후에 SDS의 변화양상을 비교하였다.

5. 통계분석

담당의사에 의해 완성된 자료는 협연센터에서 수집하여 PC-SAS 8.1로 일괄 분석하였다. 명목변

Fig. 1. Selection of study subjects.

수의 분석은 chi-square test를 사용하였고, 증상개선도의 분석은 Mantel-Haenszel chi-square test로, 치료 전후의 SDS치 비교는 paired t-test로 분석하였다. 이상반응 발생률은 모분율 추정을 위하여 95% 신뢰구간을 제시하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적인 특성

본 연구에 최초 등록된 피험자수는 386명이었고, 이 중 조사표가 회수된 367명(95.1%)을 최종 연구대상자로 하였다. 조사표가 회수된 367명중 미방문자 57명을 제외한 310명(남:69 여:241)을 안전성 평가 대상자로 선정하였고, 4주 이상의 약물투여와 추적조사가 이루어진 239명을 유효성 평가 대상자로 선정하였다(그림 1).

연구 대상자는 표 1에서 보는 바와 같이 남성이

Table 1. Baseline characteristics of 367 depressive patients

	Male (n=86)		Female (n=281)		P value*
	No.	%	No.	%	
Age (yr)					
<40	32	37.2	65	23.1	0.014
40~49	21	24.4	78	27.8	
50~59	21	24.4	76	27.0	
≥60	12	14.0	62	22.1	
Education (yr)					
<12	17	21.6	127	52.7	0.001
12	31	39.2	74	30.7	
>12	31	39.2	40	16.6	
Income (Korean won)					
<2 million	41	56.9	142	67.3	0.078
2~4 million	22	30.6	54	25.6	
>4 million	9	12.5	15	7.1	
Marital status					
Married	59	73.7	194	76.1	0.673 [#]
Single or divorced	21	26.3	61	23.9	
Smoking					
Smoker	35	41.6	29	10.9	0.001
Ex-smoker	24	28.6	7	2.6	
Non-smoker	25	29.8	230	86.5	
Alcohol					
Drinker	40	51.9	51	19.8	0.001 [#]
Non-drinker	37	48.1	206	80.2	
Daily activity					
Light	49	65.3	154	68.7	0.345
Moderate	18	24.0	56	25.0	
Heavy	8	10.7	14	6.3	
Exercise					
No	43	51.2	180	66.9	0.021
Yes irregular	22	26.2	46	17.1	
regular	19	22.6	43	16.0	
History of depression					
Yes	7	9.5	30	11.5	0.622 [#]
No	67	90.5	231	88.5	
Family history of depression					
Yes	6	7.9	19	7.7	0.961 [#]
No	70	92.1	227	92.3	
Initial SDS score					
<48 mild	33	41.3	90	34.9	0.087
48~55 moderate	34	42.5	99	38.4	
≥56 severe	13	16.2	69	26.7	
PPQ scale					
Major depression	12	15.2	56	21.6	0.023
Minor depression	37	46.8	140	54.1	
Others	30	38.0	63	24.3	

* Mantel-Haenszel test for trend

Chi-square test

Table 2. Outcomes of 12-week follow-up for moclobemide medication

	No.	(%)
Dosage		
<300mg	116	(31.6)
300mg	244	(66.5)
>300mg	7	(1.9)
Concomitant medication		
No	165	(45.0)
Yes anxiolytics	136	(37.0)
others	66	(18.0)
Outcome of 12 week follow-up		
Continuation	136	(37.1)
Discontinuation	141	(38.4)
Drop-out	90	(24.5)

여성보다 연령은 낮았고 교육수준은 높았으며, 흡연, 음주 및 운동하는 빈도가 유의하게 많았다($P<0.05$). 우울증의 병력은 남성에서 9.5%로서 여성의 11.5%와 유의한 차이가 없었다($P>0.05$). SDS 점수의 분포는 경증이나 중등증이 75.7%로 대부분을 차지하였으며 성별에 따른 차이는 없었다(<0.05). PPQ에 의한 분류에서도 중증 우울증은 20.1%로서 대부분의 환자는 경증 또는 기타로 분류되었으며, 남성보다 여성에서 증상이 심한 것으로 나타났다($P<0.05$).

2. Moclobemide 12주 투여 후 추적조사 결과

표 2에서 보는 바와 같이 연구대상자의 2/3에서 1일 300mg의 용량으로 최초 처방을 하였으며, 300mg 이상의 고용량은 1.9%에 지나지 않았다. 다른 약물을 병용하는 경우가 55.0%였는데, 이중 항불안제를 병용한 경우가 136명(37.1%)으로 가장 흔하였다. 12주의 추적기간 동안에 약물을 지속적으로 복용한 경우가 37.1%였고, 복용을 중단한 경우는 38.4%였으며, 방문을 중단한 경우가 24.5%로 나타났다.

3. Moclobemide 처방에 대한 순응상태와 항우울 효과

moclobemide를 지속적으로 복용한다는 환자들을 대상으로 복용상태를 조사한 결과 75%이상의 양호한 순응도를 보인 경우가 12주 평균 78%로 나타났으며, 추적기간에 따른 차이는 없었다($P>0.05$)(표 3). 증상개선도는 추적기간이 경과할수록 개선상태가 유의하게 증가하는 경향이 있었다($P<0.01$)(표 3). 증상개선도를 기준으로 ‘개선’과 ‘매우 개선’에 해당되는 대상자가 4주째는 239명중 156명, 8주째는 4주째 효과 없었던 83명중 39명, 12주째는 8주째 효과 없었던 9

Table 3. Distribution of patient compliance and symptom improvement by follow-up period

	4 week		8 week		12 week		P value*
	No.	%	No.	%	No.	%	
Compliance							
<75%	49	22.9	25	19.1	28	23.7	0.984
≥ 75%	165	77.1	106	89.9	90	76.3	
Improvement of symptom							
Much improved	25	10.5	19	12.4	25	20.0	0.001
Improved	131	54.8	111	72.5	93	74.4	
Stationary	83	34.7	22	14.4	5	4.0	
Aggravated	0	0.0	1	0.7	2	1.6	

* Mantel-Haenszel test for trend

Table 4. The changes of SDS[#] after 12 week moclobemide medication

	Mean (±SD)		Change (±SD)	P value*
	Baseline (n=338)	12 week (n=113)		
Change of SDS score	50.3±8.1	42.7±8.5	6.8±9.1	< 0.001
% Change			12.2±19.1	< 0.001

[#] Self-rating depression scale

* by Paired t-test

Table 5. The incidence of adverse events associated with moclobemide by sex

	Male (n=69)		Female (n=241)		Total (n=310)	
	No.	%	No.	%	No.	% (95% CI)
Dizziness	-	-	7	2.9	7	2.3 (0.6-4.0)
Headache	-	-	5	2.1	5	1.6 (0.2-3.0)
Facial puffiness	-	-	4	1.7	4	1.3 (0.0-2.6)
Insomnia	2	2.9	2	0.8	43	1.3 (0.0-2.6)
Weakness	-	-	3	1.2	3	1.0 (0.0-2.1)
Constipation	-	-	3	1.2	3	1.0 (0.0-2.1)
Nausea	-	-	3	1.2	3	1.0 (0.0-2.1)
Tremor	2	2.9	1	0.4	3	1.0 (0.0-2.1)
Indigestion	-	-	2	0.8	2	0.6 (0.0-1.5)
Vomiting	-	-	2	0.8	2	0.6 (0.0-1.5)
Blurred vision	-	-	2	0.8	2	0.6 (0.0-1.5)
Epigastric pain	1	1.4	1	0.4	2	0.6 (0.0-1.5)
Pruritus	1	1.4	1	0.4	2	0.6 (0.0-1.5)
Somnolence	-	-	1	0.4	1	0.3 (0.0-0.9)
Chest tightness	-	-	1	0.4	1	0.3 (0.0-0.9)
Abdominal pain	-	-	1	0.4	1	0.3 (0.0-0.9)
Rash	1	1.4	-	-	1	0.3 (0.0-0.9)
Numbness	1	1.4	-	-	1	0.3 (0.0-0.9)
Total	8	11.6*	39	16.2*	47	15.2(11.2-19.2)

* P>0.05 by chi-square test.

명중 7명으로 나타났다. 따라서 추적이 안된 환자의 경우는 효과가 없다고 가정할 때, 전체 유효율은 84.5%([156+39+7]/239)로 추정되었다. 투약 시작 시의 SDS 값에 따라 mild, moderate, severe 세 군에서의 각각의 증상개선도를 비교해 본 결과 각 군 간의 차이가 없었으며, 초기 PPQ 값에 따라 주요우울증, 기타우울증, 기타의 세 군으로 나누어 비교하였을 경우에도 각 군 간의 증상개선도의 차이는 발견할 수 없

었다(data not shown). Moclobemide 12주간 투여 후 SDS점수를 추적 조사한 환자들의 경우 투여전과 비교시 평균 6.8±9.1점(12.2±19.1%) 하강하여 통계적으로 유의한 차이가 있었다(P< 0.05)(표 4).

4. Moclobemide의 안전성 및 이상반응

조사기간 동안에 33명(10.6%)에서 총 47건의 이

Table 6. The incidence of adverse events associated with moclobemide by follow-up period

	4 week (n=310)		8 week (n=153)		12 week (n=125)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Dizziness	6	1.9	1	0.7	—	—
Headache	4	1.3	1	0.7	—	—
Facial puffiness	3	1.0	1	0.7	—	—
Insomnia	4	1.3	—	—	—	—
Weakness	3	1.0	—	—	—	—
Constipation	1	0.3	1	0.7	1	0.8
Nausea	3	1.0	—	—	—	—
Tremor	3	1.0	—	—	—	—
Indigestion	2	0.6	—	—	—	—
Vomiting	2	0.6	—	—	—	—
Blurred vision	2	0.6	—	—	—	—
Epigastric pain	1	0.3	—	—	1	0.8
Pruritus	1	0.3	1	0.7	—	—
Somnolence	1	0.3	—	—	—	—
Chest tightness	1	0.3	—	—	—	—
Abdominal pain	1	0.3	—	—	—	—
Rash	1	0.3	—	—	—	—
Numbness	1	0.3	—	—	—	—
Total	40	12.9*	5	3.3*	2	1.6*

* P<0.01 by Mantel-Haenzsel test for trend.

상반응이 보고되어 15.2%의 건수 발생률을 보였는데, 남성에서 11.6%(8건)로 여성에서의 16.6%(39건)와 비교하여 유의한 차이는 없었다($P>0.05$)(표 5). moclobemide 투여후 가장 흔하게 보고된 이상반응은 현기증(2.3%)이었고, 이외에 0.5%이상의 빈도를 보인 이상반응은 두통 (1.6%), 안면부종 (1.3%), 불면증(1.3%), 허약감(1.0%), 변비(1.0%), 오심(1.0%), 진전(1.0%), 소화불량(0.6%), 구토 (0.6%), 시력불선명(0.6%), 속쓰림(0.6%), 소양증 (0.6%) 등 이었다. 현기증, 두통, 안면부종, 허약감, 변비, 오심 등은 여성에서만 나타났으나 각각의 발생률이 낮아 성별에 따른 차이는 없었다($P>0.05$).

투약 기간에 따른 이상반응의 발생률을 비교한 결과 투약 초기인 4주 시점에서 전체 이상반응의 85%가 발생하였고, 투약 기간이 경과함에 따라 이

상반응의 발생률이 12.9%, 3.3%, 1.6%로 유의하게 감소하는 경향이였다($P<0.01$)(표 6). 연령 및 병용 약물에 따라 발생률에 차이가 나는 이상반응은 없었다.

5. 미방문자와 투약 중단자에 대한 추적조사

등록된 환자 중 연구기간 동안에 약물복용을 중단한 환자 141명중 43명이 증상이 호전되어 약물을 중단했으며, 방문하지 않은 환자 90명중에서는 1명에서 증상이 호전되어 약물을 중단하였다. 따라서 12주의 약물복용을 지속한 136명과 증상이 호전되어 약물복용을 중단한 44명을 합한 180명 (49.0%)은 순응군으로 분류하였고, 나머지 약물중단자와 미방문자 187명(51.0%)은 비순응군으로 분

Table 7. Reasons for discontinuation of moclobemide

	No.	%
Disappearance of symptom	44	31.2
Adverse events	27	19.1
Busy	27	19.1
Other therapy	8	5.7
No effect	6	4.3
High cost	1	0.7
Others	28	19.9
Total	141	100.0

류하였다. moclobemide 복용을 중단한 141명에 대해 중단사유를 조사한 결과, 증상이 호전되어 복용을 중단한 경우가 31.2%로 가장 많았다. 그 외의 이유로는 이상반응이 발생하여(19.1%), 바빠서(19.1%), 다른 치료로 대체(5.7%), 효과가 없어서(4.3%) 및 약값이 비싸서(0.7%) 순으로 나타났다(표 7). 이상반응이 발생한 33명중 27명(81.8%)에

서 약물복용을 중단하였으며, 이중 현기증으로 인한 경우가 5명으로 가장 흔하였고, 이어서 두통으로 인한 경우가 4명 있었다(표 8). 조사기간 동안에 중대한 이상약물반응은 발생하지 않았다.

고 찰

본 연구결과 일차의료에서 항우울제 처방후 12주 경과시점에서 약물에 대한 순응도는 약 49%로 낮았으나 유효율은 84.5%로 비교적 우수하였으며 이상반응의 건수 발생률도 15.2%로 낮게 나타났다. 기존의 소규모 임상시험이나 일개 병원에서 시행한 연구에 비해 전국의 15개 병원 가정의학과에 내원한 환자를 대상으로 전향적으로 추적조사를 하였기 때문에 실제 일차의료에서 항우울제에 대한 순응도, 약물중단 사유, 이상반응 양상 및 항우울 효과 등을 밝힐 수 있었으며, 향후 일차의료에서 우울증환자 관리 및 환자의 순응도를 개선시키는 데 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한 본 연구는

Table 8. The incidence of adverse events associated with discontinuation of moclobemide by sex

	Male (n=69)		Female (n=241)		Total (n=310)	
	No.	%	No.	%	No.	% (95% CI)
Dizziness	-	-	5	2.1	5	1.6 (0.2-3.0)
Headache	-	-	4	1.7	4	1.3 (0.0-2.6)
Weakness	-	-	3	1.2	3	1.0 (0.0-2.6)
Nausea	-	-	3	1.2	3	1.0 (0.0-2.6)
Insomnia	1	1.4	2	0.8	3	1.0 (0.0-2.6)
Tremor	2	2.9	1	0.4	3	1.0 (0.0-2.6)
Facial puffiness	-	-	2	0.8	2	0.6 (0.0-1.5)
Indigestion	-	-	2	0.8	2	0.6 (0.0-1.5)
Vomiting	-	-	2	0.8	2	0.6 (0.0-1.5)
Blurred vision	-	-	2	0.8	2	0.6 (0.0-1.5)
Somnolence	-	-	1	0.4	1	0.3 (0.0-0.9)
Pruritus	-	-	1	0.4	1	0.3 (0.0-0.9)
Chest tightness	-	-	1	0.4	1	0.3 (0.0-0.9)
Abdominal pain	-	-	1	0.4	1	0.3 (0.0-0.9)
Rash	1	1.4	-	-	1	0.3 (0.0-0.9)
Numbness	1	1.4	-	-	1	0.3 (0.0-0.9)

국내에 시판되는 항우울제에 대해 협연센터를 이용한 최초의 시판후조사로서 향후 항우울제 시판후조사의 비교자료로 활용될 수 있을 것이다.

본 연구대상자의 경우 경증 및 중등증에 해당되는 우울증환자가 76-80%로 대부분을 차지하였는데, 이는 외국의 일차의료에 내원한 우울증환자의 특성과 일치하는 것이다.¹⁰⁾ 우울증의 과거병력이 있는 환자는 11.0%였으며, 우울증의 가족력이 있는 환자는 7.8%로 비교적 적었는데, 이 또한 일차의료에 내원한 우울증환자의 특성과 일치하는 소견이다¹¹⁾. 이상과 같이 대상환자 선정방법과 환자들의 증증도나 병력 등의 측면에서 볼 때, 본 연구대상자로부터 우리나라 일차의료에 내원하는 우울증환자의 특성을 추정하는데는 별 무리는 없을 것으로 판단된다.

12주의 추적기간 동안에 항우울제 복용을 중단하였거나 방문을 중단한 경우가 전체 대상자의 63%였고, 이중 증상이 호전되어 중단한 경우를 제외한 비순응군은 51%로 나타났는데, 이는 외국의 일차의료에서 항우울제에 대한 투약중단율이 53%로 보고된 것과 일치하는 결과이다¹²⁾. 대상환자의 과반수 이상에서 다른 약물을 병용하였는데, 이중 항불안제를 병용한 경우가 37%나 차지하여 가장 흔히 병용 처방되었다. 이는 Sartorius 등¹³⁾이 보고한 바와 같이 우울증과 불안증이 함께 동반되는 경우가 빈번하기 때문으로 판단된다.

증상개선도를 기준으로 ‘개선’과 ‘매우 개선’에 해당되는 유효율이 4주째 65.3%로서 Gattaz 등¹⁴⁾이 보고한 4주째의 유효율 59%와 유사하였으며, 8-12주째 추정한 유효율이 82-85%로 Gagliano 등¹⁵⁾과 Versiani 등¹⁶⁾이 보고한 6-8주째의 유효율 72-77%와도 유사하였다. 이는 Selective serotonin reuptake inhibitors 계열 항우울제인 fluoxetine의 유효율과도 일치하는 결과이다^{14,17)}.

조사기간 동안에 대상환자의 10.6%에서 한 개 이상의 이상반응이 보고되었는데, 이는 외국에서

보고된^{18,19)} 64-67%에 비하면 상당히 낮은 수준이다. 이와 같이 이상반응의 발생률에 차이가 나는 것은 1)연구방법에 있어서 본 연구는 시판후조사로서 임상시험에 비해 실제보다 낮게 보고되었을 가능성이 있으며, 2)본 연구대상자는 경증이나 중등증의 우울증환자가 대부분으로 기존의 연구대상자와 증증도에 있어서 차이가 난다는 점, 3) 외국의 연구와 비교시 조사대상자의 인종적 차이 등에 의한 것으로 추정된다. moclobemide 투여후 가장 흔하게 보고된 이상반응은 현기증, 두통, 안면부종, 불면증, 오심, 변비 등이었는데, 이는 불면증, 두통, 오심, 현기증 등이 가장 흔한 이상반응이라고 보고한 Tiller 등¹⁹⁾의 보고와 일치하는 결과이다. 안면부종의 경우는 외국의 보고^{16,17)}에서는 발생이 보고된 바가 별로 없었는데, 이는 인종적 차이에 의한 것일 수 있으므로 향후 추가적인 조사가 필요하리라 생각된다. 반대로, 구강건조증은 본 연구에서는 발생이 보고된바 없었지만 외국의 보고^{16,17)}에서는 비교적 흔한 이상반응으로 나타나서 이 또한 향후 추가적인 조사가 필요하리라 생각된다. 본 연구에서는 다른 계열의 항우울제에서 흔히 나타나는 성기능장애에 대한 이상반응은 보고되지 않았는데, 이는 기존의 보고와도 일치하는 것이다²⁰⁾. 조사기간 동안 혈압상승이나 그 밖의 심각한 이상약물반응은 발생하지 않았으며, 다른 연구에서와²¹⁾ 같이 전체적인 내약성도 우수하였다.

항우울제 복용을 중단한 이유 중 증상이 호전되어 복용을 중단한 경우가 중단사유의 31%로 가장 많았는데, 이는 일차의료에 내원한 우울증환자들이 비교적 경증이 많고 예후도 좋기 때문으로 판단된다. 또한 Demyttenaere 등¹²⁾의 보고에서 증상이 좋아져서 중단한 것이 가장 흔한 사유라고 한 것과도 일치하는 것이다. 그 다음의 이유로는 이상반응이 발생하여 중단한 것이 19%였는데, 이 또한 기존의 연구^{5,6)}에서 이상반응의 발생이 항우울제의 복용을 중단하는 중요한 요인이라고 하는 것과 일

치하는 결과이다.

본 연구의 제한점으로는 1) 연구대상자가 대부분 종합병원의 가정의학과를 방문한 환자로서 우리 나라 전체 가정의학과나 일차의료를 대표하지는 않는다는 것이며, 2) 약물이상반응에 대한 관정을 담당의사에게 전적으로 의존하였으며, 3) 추적조사 중 일부 대상자가 누락되어 약물의 유효성과 안전성을 평가하는데 한계가 있다는 것이다. 상기의 제한점에도 불구하고 본 연구는 가정의학에서 우울증 환자들의 인구통계학적 특성, 증상의 중증도, 항우울제 순응상태 및 약물중단 사유 등에 관한 정보를 제공할 뿐만 아니라 moclobemide의 항우울 효과와 이상반응을 파악하여 향후 우울증 환자의 관리 및 순응도 개선에 도움을 줄 것이다.

감사의 글

-연구저자 : 김영식, 선우성, 성은주, 울산의대 서울아산병원; 이근미, 영남대학병원; 김병성, 경희대학병원; 신호철, 김철환, 성균관의대 강북삼성병원; 이상엽, 부산대학병원; 문유선, 한림의대 춘천성심병원; 송상욱, 가톨릭의대 성빈센트병원

-연구참가자 : 천경수, 울산의대 강릉병원; 김대현, 계명의대 동산병원; 원장원, 경희대학병원; 최지호, 인하대학병원; 김철환, 인제의대 서울백병원; 임신예, 동대문구 보건소; 양윤준, 인제의대 일산백병원; 전태희, 보훈병원; 차형수, 고신의료원; 유선미, 단국대학병원

참 고 문 헌

1. Lecrubier Y. Prescribing patterns for depression and anxiety worldwide. *J Clin Psychiatry* 2001;62:31-6.
2. 조성수, 정숙형, 최 석, 성낙진, 박기흠. 가정주부에서 우울 경향과 신체 증상 및 약물사용과의 관계. *가정의학회지*. 1997;18:490-500.
3. 이정권, 김영식, 박혜순 등. 일차의료에서 정신질환의 유병률과 진단검사 도구의 유용성 연구. *가정의학회지*. 2001;22(suppl):A28.
4. Myers ED, Branthwaite A. Outpatient compliance with antidepressant medication. *Br J Psychiatry* 1992;160:83-6.
5. Pande AC, Saylor ME. Adverse events and treatment discontinuations in fluoxetine clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:267-9.
6. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 1997;43:27-39.
7. Spitzer RL. PRIME-MD Patient Problem Questionnaire. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Unit, 1997
8. 김영식. 가정의학 내원환자 중 우울환자의 선별. *가정의학회지* 1999;20:1446-53.
9. Zung WWK. A self-rating scale depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12:63-70, 1965.
10. Sireling LI, Paykel ES, Freeling P, Rao BM, Patel SP. Depression in general practice: case thresholds and diagnosis. *Br J Psychiatry* 1985;147:113-9.
11. Block M, Schulberg HC, Coulehan JC, McClelland M, Gooding W. Diagnosing depression among new patients in ambulatory training settings. *J Am Board Fam Pract* 1988;1(2):91-7.
12. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, Boulangier B, De Bie 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 22:30-3.
13. Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, et al. *Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. Br J Psychiatry* 1996;30 ((suppl):38-43.
 14. Gattaz WF, Vogel P, Kick H, Kohnen R. *Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of inpatients with major depression. J Clin Psychopharmacol* 1995;15(4 Suppl 2): 35S-40S.
 15. Gagliano CA, Muller FG, Berk M, Joubert PM, Brown RG, Schall R. *Moclobemide twice daily in the treatment of major depressive episode: a double-blind, multicenter comparison with different three times daily dosage schedules. J Clin Psychopharmacol* 1995;15(4 Suppl 2): 4S-9S.
 16. Versiani M, Amrein R, Stabl M. *Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(4):183-93.
 17. Lonnqvist J, Sintonen H, Syvalahti E, et al. *Antidepressant efficacy and quality of life in depression: a double-blind study with moclobemide and fluoxetine.*
 18. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. *Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247(2): 71-80.
 19. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. *Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorder. Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 6):S27-30.
 20. Margolese HC, Assalian P. *Sexual side effects of antidepressants: A review. J Sex Marital Ther* 1996;22:209-17.
 21. Baldwin D, Rudge S. *Tolerability of Moclobemide. Rev Contemp Pharmacother* 1994;5: 57-65.