

## 주요 우울병 환자에서 Sertraline의 항우울 효과에 대한 임상적 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 정신과학교실  
이 철·이 성 동·박 종 익·한 오 수·박 인 호

=Abstract=

### A Clinical study of Sertraline Effect in Major Depression Patients

Chul Lee, Sung-Dong Lee, Jong-Ik Park, Oh-Su Han, In-Ho Park  
Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

As the psychopharmacological tool in the treatment of major depression, traditionally Tricyclic antidepressants has been used. But recently SSRIs(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) are introduced. They have the characteristics in that serotonin concentration would be elevated when receptors blocked by SSRIs, and they have less anticholinergic, antihistaminergic, antiadrenergic effect.

We evaluated the antidepressive effect, side-effect and physiological effect of Sertraline in 20 Koreans, who were diagnosed as the major depression in DSM-III-R criteria. Dosage was 50 mg, and total duration was 4 or 6 weeks.

We have the result that the depressive symptoms were improved in terms of H.D.S(Hamilton Depression Scale) and B.D.I.(Beck Depression Inventory) including C.G.I.(Clinical Global Impression). Significant improvement was noticed after 2 weeks, and this effect was sustained in 4-6 weeks. side-effect was appeared, which were mainly gastrointestinal troubles including dyspepsia, anorexia, nausea, abdominal pain. But it was not the extent of stopping of the study. The physiological changes were not occurred.

Generally we concluded that Sertraline has the antidepressant effect.

Key Words: Major depression, Sertraline

#### I. 서 론

우울병은 전 인구의 5%을 차지하는 흔한 질환이다.<sup>15</sup> 전통적으로 우울증상을 치료하기 위해 삼환계(TCA) 또는 사환계 항우울제 및 MAO 억제제를 사용하여왔다. 그러나 이들 항우울제들은 원치 않는 부작용으로 말미암아 장기적인 환자 치료에 어려움

이 있었고, 부작용을 감당하기 어려운 노인환자들의 경우 적절한 항우울제의 선택에 어려움이 있었다. 따라서 우수한 항우울 효과를 나타내면서도 부작용이 적은 항우울제를 연구하게 되었다. 이에 따라 단가 아민 이론에 기반을 두고 선택적으로 serotonin 흡수를 억제하여 항우울효과를 나타내면서도 부작용이 적은 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)

가 개발되면서 소개되었고 광범위하게 전세계적으로 연구가 이루어지고있다. 이에 sertraline(Zoloft), fluoxetine(Prozac), paroxetine(Paxil)등이 있다.<sup>11</sup>

Sertraline의 기본구조는 기존의 삼환계, 사환계 항우울제 및 MAO 억제제와는 다른 구조를가지고있다 (1S, 4S-N-methyl-4-(3, 4-dichlorophenyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naphthaleamine). 이에 따른 작용의 특징으로는 norepinephrine과 dopamine 재흡수에 영향을 미치지않고, serotonin 재흡수를 차단하여 시냅스간의 serotonin 농도를 증가시켜 항우울효과를 나타낸다는 점과 anticholinergic, antihistaminergic, antialphaadrenergic 수용체에 대한 작용이 거의 없다는 점이다.<sup>14</sup>

Sertraline은 반감기가 약 32시간정도이고, 6-8시간후에 최고 혈중농도를 보인다고 한다. 간에서 대사되며, 중요한 활동 대사물도 없다고 알려져 있다. 경구투여후 서서히 흡수되며 하루에 한 번 투여가 권장되며, 약 7일후 안정적인 혈중농도를 유지하는 것으로 알려져있고, 97%이상 혈장 단백과 결합한다.<sup>16, 17</sup>

임상적 효과로는 위약에 비해 명백한 항우울효과가 있고, 기존의 항우울제와 거의 비슷한 항우울효과를 내는 것으로 알려져있다. 또한 다른 신경전달물질 수용체에 대한 영향이 거의 없어 부작용은 적은 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup>

본 연구에서는 우리나라에 새로 소개되는 sertraline을 한국인 피험자에게 투여하여 항우울효과, 부작용에 대해 알아보고자 하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

연구 대상은 1993년 2월부터 1994년 5월까지 서울중앙병원 정신과 외래 및 입원 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상 환자의 포함 기준은 다음과 같다.

1) 18-65세 사이, 2) 약물치료를 해야할 정도로 우울증상을 가진 자, 3) Clinical Global Impression 척도상 경도이상의 우울증상을 가진 자, 4) DSM-III-R의 주요우울병에 해당되는 자<sup>2</sup>, 5) 이 연구에 동의한 자, 6) 임신 또는 임신의 위험성이 있거나 수유상태에 있지않은 자, 7) 중요한 다른 내과적 또는 외과적 질환을 동반하지 않은 자, 8) 집중적인 관찰을 필요로 할 정도로 심한 자살사고를 가지지 않은

자, 9) 간질이 없는 자, 10) 반복적인 유주 병력이 없는 자, 11) 지난 2주동안 MAO 억제제나 lithium, reserpine, aldomet을 복용한 사실이 없고, 지난 4주 동안 fluvoxamine, fluoxetine를 복용하지 않은 자, 12) 정신과 약물에 과민반응이 없는 자, 13) 지난 한달 동안 다른 임상연구에 참가하지 않은 자, 14) 지난 4주 또는 약물투여기간중 현혈을 하지 않은 자, 15) 우울증상을 치료하기위해 다른 약물을 동시에 투여받고 있지 않은 자.

모든 대상환자는 치료전과 치료후 2주간격으로 3회를 방문하도록하여, 치료전과 6주 투여후 활력증후를 측정하였고, 임상병리학적 검사로는 일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사, 전해질검사, 칼슘, 인, 소변검사 및 심전도 검사를 하였다.

우울정도를 측정하는 도구로서 Hamilton Depression Scale(H.D.S.), 자기식 보고인 Beck Depression Inventory(B.D.I.) 및 Clinical Global Impression 중 우울증상의 심한 정도(severity of illness)와 증상의 호전정도(global improvement)를 매 방문시마다 동일평가지가 측정하여 평가 비교하였다. 약물의 부작용은 매 방문시마다 질문을 하여 평가하였다.

Sertraline은 하루 50mg을 하루 한 번 저녁시간에 먹도록 하였다. 필요시 200mg까지 증량할 수있으나 본 연구에서 100mg이상 사용한 경우는 없었다. 다른 약물은 투여를 하지않았으나, 수면을 위해 benzodiazepine계를 소량 사용하였고, 소화제를 소량 투여하기도 하였다.

통계처리는 각 측정도구에서 산출된 수치를 paired t-test를 사용하여 효과를 평가하였다.

## III. 결 과

### 1. 대상 환자

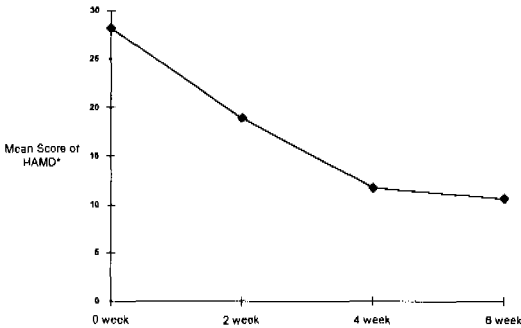
연구에 참여한 환자는 총 39명이었으나, 18명은 1회만 방문, 1명은 2회만 방문하여 제외하였다. 최종 평가 대상은 20명이었다. 환자의 성별 및 연령은 표 1과 같다.

2. Hamilton Depression Scale에 나타난 약물의 효과  
그림 1에서 보는 바와 같이 약물 투여전(28.2±9.2)과 2주투여후(18.8±8.6) 비교하여 보면 유의하게

Table 1. Sex and age of the subject patients

		No. of patients (%) (total N=20)
Sex	Male	3 (15%)
	Female	17 (85%)
Mean age ±SD		46.3 ±11.70

Fig 1. Mean scores in 21-item Hamilton Depression Scale total score



\*p<0.0001, for baseline versus 6 weeks after sertraline treatment by paired-test

우울증상의 호전이 있는 것으로 나타났고(p<0.0005), 2주투여후((18.8±8.6)와 4주투여후(11.8±7.9)를 비교하여 보면 상대적으로 4주투여후에도 우울증상의 호전이 있는 것으로 나타났(p<0.0001).

그러나 4주투여후(11.8±7.9)와 6주투여후(10.6±8.9)를 비교하여 보면 유의한 차이가 없었다(p<0.88). 전체적으로 약물 투여전(28.2±9.2)과 6주투여후(10.6±8.9)를 비교하여 보면 유의하게 우울증상의 호전이 있는 것으로 평가되었다(p<0.001). 이런 점으로 보아 우울증상의 호전 효과는 2주후와 4주후에 가장 뚜렷하다고 할 수 있다.

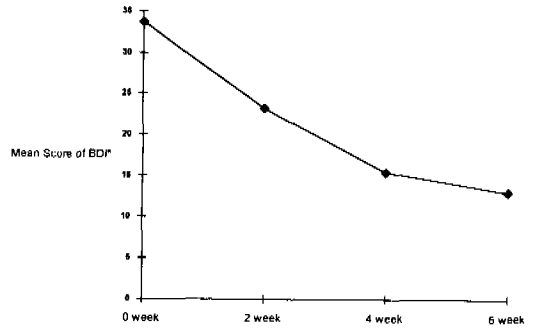
3. Beck Depression Inventory에 따른 약물의 효과

그림 2에서 보는 바와 같이 우울증상을 반영하는 점수가 낮아지는 경향을 뚜렷하게 볼 수 있다. 약물 투여전(33.7±10.1)과 2주투여후(23.2±11.1)(p<0.002), 2주투여후(23.2±11.1)와 4주투여후(15.4±10.4)(p<0.0007)를 각각 비교하여 보면 유의하게 우울증상의 호전이 있는 것을 볼 수 있다. 투여전(33.7±

10.1)과 6주투여후(13.0±12.2)를 비교할 때 유의하게 우울증상의 호전이 있는 것을 알 수 있다(p<0.0001). 그러나 4주투여후(15.4±10.4)와 6주투여후(13.0±12.2)를 비교하면 유의한 차가 없는 것으로 나타났다(p<0.519).

이러한 결과는 객관적인 평가척도라고 할 수 있는 Hamilton Depression Scale의 결과와 일치한다. 즉 Beck Depression Inventory로 평가할 수 있는 환자의 주관적인 우울증상의 호전과 객관적 평가도구인 Hamilton Depression Scale의 증상 호전이 거의 일치함을 볼 수 있다.

Fig 2. Mean scores in Beck Depression Inventory total score



\*p<0.0001, for baseline versus 6 weeks after sertraline treatment by paired t-test

4. Clinical Global Impression에 따른 약물의 효과

그림 3,4에서 보는 바와 같이 약물투여전(3.85±0.98)과 2주투여후(2.85±1.42), 4주투여후(1.75±1.29), 6주투여후(1.58±1.62)를 비교하여 보면, 우울증상의 유의한 호전을 볼 수 있었고, 이는 Hamilton Depression Scale 및 Beck Depression Inventory에 의한 평가결과와도 일치된 경향을 나타내었다.

5. Sertraline 투여에 따른 신체기능의 변화

표 2에서 보는 바와 같이 치료전과 6주투여후 활력중후 및 일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사, 전해질검사, 칼슘, 인, 소변검사 등의 임상병리학적 검사는 유의한 차가 없는 것으로 나타났다(p>0.005). 또한 심전도상 특이한 변화는 발견할 수 없었다.

Fig 3. Mean scores in severity of illness(Clinical global impression; CGI)

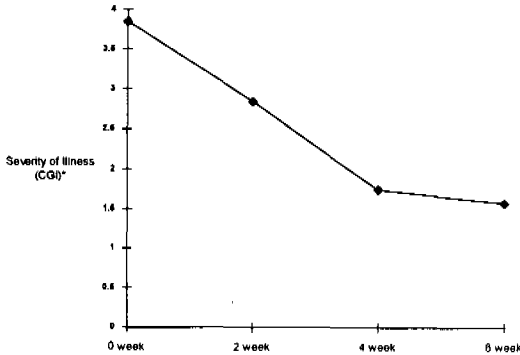
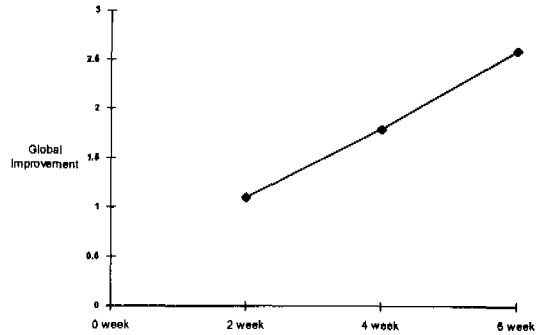


Fig 4. Mean scores in global improvement



\*p<0.0005, for baseline versus 6 weeks after sertraline treatment by paired t-test

Table 2. Change of vital signs and laboratory data by sertraline treatment

		Unit	Baseline (mean ±SD)	Post-treatment -6 weeks after sertraline treatment- (mean ±SD)
Vital signs	Body weight	Kg	57.4 ±6.6	57.3 ±6.9
	Blood pressure(systolic/diastolic)	mmHg	126.7 ±23.5/81.7 ±15.0	121.1 ±12.7/78.9 ±10.5
	Pulse rate	/minute	78.6 ±8.5	74.7 ±11.0
	Body temperature	°C	36.5 ±0.2	36.5 ±0.1
Laboratory data	Hemoglobin	g/dl	12.6 ±1.4	12.5 ±1.7
	Hematocrit	%	37.4 ±3.1	37.2 ±3.7
	RBC count	×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	4.34 ±0.4	4.32 ±0.3
	Platelet count	×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	294 ±92.0	290 ±73.0
	WBC count	×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	6.3 ±1.9	5.9 ±0.6
	Total bilirubin	mg/dl	0.68 ±0.66	0.53 ±0.33
	SGOT/SGPT	IU/liter	22.6 ±11.0/20.6 ±15.4	23.2 ±8.0/28.6 ±20.3
	Serum alkaline phosphatase	IU/liter	128.8 ±26.4	139.3 ±41.1
	BUN/Cr	mg/dl	9.78 ±2.28/0.75 ±0.16	11.11 ±3.40/0.66 ±0.12
	Sodium	mEq/liter	141.4 ±2.7	138.8 ±1.8
	Potassium	mEq/liter	3.9 ±0.4	4.0 ±0.3
	Chloride	mEq/liter	105.4 ±5.4	105.9 ±3.4
	Calcium	mg/dl	9.3 ±0.6	8.5 ±2.3
	Phosphorus	mg/dl	3.2 ±0.3	3.3 ±0.4
	Serum albumin	g/dl	4.9 ±0.3	4.8 ±0.4
	Protein(urine)	-	-	-
	Glucose(urine)	-	-	-
	Blood(urine)	-	-	-
	Urine specific gravity	g/ml	1.014 ±0.005	1.017 ±0.005

6. 부작용

표3에서 보는 바와 같이 9가지 종류의 부작용이 나타났으나, 대부분 기간은 1주일을 넘는 경우는 없었다.

Table 3. Frequency of patients complaining of side effects

Side Effect	Frequency*
Headache	1(5%)
Nausea	1(5%)
Dyspepsia	3(15%)
Dizziness	1(5%)
Abdominal pain	1(5%)
Anorexia	1(5%)
Facial flushing	1(5%)

\* 9 side effects in 7 patients

IV. 고 찰

본 연구는 4주 내지 6주간에 걸쳐 sertraline를 투여하고, 그 항우울 효과를 평가한 단기간 연구이다.

그 결과는 sertraline 50mg을 우울증 환자에게 4주 내지 6주 투여후의 평가에서 유의한 항우울효과가 나타남을 명백하게 알 수 있다. 2주째 측정된 우울증상의 정도가 약물투여전에 측정된 우울증상의 정도와 비교하여 볼 때, 유의한 증상 호전이 있다는 것은 sertraline의 항우울효과가 2주 이내에 나타나는 것을 알 수 있다.

또한 4주째와 2주째 측정된 우울증상의 정도를 비교하여 보면, 우울증상 호전에 유의한 차이가 있는데 이는 sertraline의 항우울효과는 4주 이내에 가장 높은 것을 알 수 있다. 이는 4주째와 6주째 측정된 우울증상을 비교를 하면 유의한 차이가 없다는 것으로도 알 수 있다. 즉 4주 이후에 나타난 항우울효과의 정도가 6주 이후에도 지속된다고 평가된다.

이런 결과는 H.D.S과 B.D.I. 그리고 C.G.I에서도 동일하게 나타나는 데, 이는 결국 항우울 효과는 환자의 주관적인 우울증상에도 효과가 있음을 알 수 있다.

본 연구 결과는 선행 연구 결과와도 일치한다.<sup>4, 5, 10.</sup> 본 연구와 동일하게 Hamilton Depression scale과 Clinical Global Impression을 사용하여 6-8주간 우울증 환자에게 sertraline를 투여한 결과 placebo보다 우수한 항우울효과를 보인다고 하여, 단기간 사용시 항우울효과가 있음을 입증하였고,<sup>8</sup> 또한 sertraline의 장기간 사용시 우울증의 재발 예방에도 효과가 있음이 밝혀졌다.<sup>11</sup> 이러한 항우울효과는 기존의 삼환계 항우울제와 유사하거나 우수한 효과를 보인다고 한다.<sup>4</sup> 이들 항우울효과를 보고하는 문헌들은 대개 2주 내지 4주경에 항우울효과가 발현하는 것에 일치를 하고 있으며, 이는 본 연구 결과와도 일치한다. 따라서 Sertraline 투여후 2주 내지 4주후에 항우울효과를 기대해도 무리가 없다고 본다.

본 연구에서는 50mg 에서도 기대되는 항우울효과를 보였다. 이는 sertraline 고정용량연구에서 50mg, 100mg, 200mg를 사용하여 항우울효과를 비교하여 본 결과 각 용량군에는 차이가 없고, 용량이 많을수록 부작용의 빈도가 증가한다는 연구결과<sup>3</sup>를 감안한다면, 부작용을 최소화하기 위하여 1일 50mg의 투여가 바람직하다고 생각된다.

Sertraline의 부작용으로 보고된 것에 따르면 오심, 구토등을 주로 한 소화기계통증상과 그의 두통, 불면, 졸림, 손떨림, 어지러움, 설사, 구갈, 변비, 불안, 피곤함, 입맛의 변화, 심계항진, 혼미등이 있다.<sup>6, 14</sup> 그러나 항콜린성 부작용은 거의 없는 것으로 알려져 있으며, 설사 있다하더라도 그 정도는 경미한 것으로 알려져있다.<sup>7, 8</sup> 드물게는 조증, 피부발진등도 있다고 한다.<sup>13</sup>

본 연구에서 나타난 부작용으로는 두통과 소화기계통의 부작용 및 안면 홍조등이나, 그 기간은 1주일 이내로 짧고, 그 정도는 경한 정도였으며, 주로 치료초기에 나타났지만, 약물을 계속 투여해가는 과정에서 소실되어 부작용을 치료하기위해 다른 약물을 투여할 필요는 없었으며, sertraline 투여를 중단할 정도는 아니었다. 그 중 빈도가 가장 높은 것은 오심, 소화불량, 복통, 식욕부진등의 소화기계통의 부작용이었다. 소화기 계통의 부작용중 오심의 경우는 sertraline 투여를 저녁 식사 후로 변경을 함으로서 현저하게 감소될 수도 있다고 한다.<sup>1</sup>

항우울제 투여에 따른 신체기능의 생리학적 변화

는 임상에게 중요한 의미를 갖는 데 특히 심혈관계의 변화는 주요 관심대상이다. sertraline 8주 투여 후에 수축기 혈압, 확장기 혈압 및 심박동수가 줄어 든다는 보고,<sup>13</sup> 별 다른 차이가 없다는 보고<sup>9</sup> 등이 있으나, 본 연구에서는 별 다른 변화를 보이고 있지 않다. 그러나 대체적으로는 삼환계 항우울제에 비해 심혈관계에 미치는 영향은 적어 안정적인 약물로 평가되고 있다.<sup>4</sup>

Sertraline 투여에 따른 체중감소를 보고 하면서,<sup>1, 12</sup> 체중증가를 동반하는 섭식장애에 이 약물이 선호될 수 있음을 시사하고 있으나, 본 연구에서는 4주 내지 6주 투여후 체중변화는 없었다. 섭식에 미치는 영향은 앞으로 연구되어야 할 부분이라고 생각된다.

본 연구의 대상환자는 처음 39명이었으나 실제로 4주 이상을 계속 방문한 환자는 20명으로서 탈락율은 48% 정도 이었다. 탈락한 환자를 계속 추적하여 그 이유를 파악할 수는 없었으나, 부작용에 의한 탈락은 많지 않을 것으로 보인다. 이는 계속 연구에 참여한 환자의 부작용 빈도에 근거하여 판단할 수 있을 것으로 보인다. 그러나 부작용에 의한 탈락자를 정확히 파악할 수 없어 부작용 빈도에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 또한 일부 환자는 첫 방문시는 동의서까지 작성을 하였고 치료자의 설명에 동의를 하였으나, 계속적으로 연구에 동의할 수가 없었던 것으로 보인다.

또한 본 연구의 경우는 대조군이 있는 기존의 연구<sup>4, 12</sup>에 비해, 기존의 항우울제와의 비교가 없음에 따라 기존의 항우울제의 항우울효과와 sertraline의 항우울효과를 비교할 수 없는 단점이 있다. 또한 기존의 항우울제가 갖는 부작용과 sertraline의 부작용을 비교할 수 없는 단점도 있다. 향후 이런 비교연구가 sertraline의 효용성을 뒷받침해줄 것이라고 생각된다.

## V. 결 론

주요우울증을 가진 한국인 환자 20명을 대상으로 sertraline 50mg 하루 1회 4-6주 처방하여 그 항우울효과, 부작용 및 인체에 미치는 영향을 연구하였다.

그 결과 sertraline 치료로서 Hamilton Depression

Scale, Beck Depression Inventory 및 Clinical Global Impression상에서 치료전보다도 우울증상의 유의한 호전이 있었다.

부작용은 주로 위장관 계통의 증상을 호소하였으나 심각할 정도는 아니었다. 또한 활력증후, 임상병리학적 검사 및 심전도 검사상 인체에 미치는 영향도 투여전후 유의한 차이가 없는 것으로 안전성의 문제를 발견할 수 없었다.

## 참고문헌

1. 이 흥 식, 김 지 현, 유 계 준, 이 호 영:우울증 환자에서의 Sertraline의 항우울 효과. 대한정신약물 학회지 1992;3:122-127.
2. American Psychiatric Association:Diagnostic and statistical manual of mental disorder-revised 3rd ed. Washington DC,APA, 1988.
3. Amin M, Lehman H, Mirmiran:A double-blind,placebo controlled dose-finding study with Sertraline. Psychopharmacol Bull 1989;25:164-167.
4. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, Cohn JB, Fabre L, Claghorn JL, Dessain EC, Itil TM, Lautin A:double-blind placebo and amitriptyline controlled multicenter comparison study in elderly depressed patients.J Clin Psychiatry 1990;51(suppl):28-33.
5. Danish University Antidepressant Group:Selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance,but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. J Affective Disord 1990;18:289-299.
6. Data on file,Pfizer International
7. Doogan DP:Tolerant and safety of sertraline:experience worldwide.International Clinical Psychopharmacology.1991;6(Suppl 2):47-56.
8. Doogan DP, Caillard V:Sertraline in the prevention of depression,Br J Psychiatry 1992;160:217-222.
9. Fisch C:Effects of sertraline on the ECG in non-elderly and elderly patients with major

- depression. Biol Psychiatry 1991;299:35-38.
10. Mendels J: Clinical experience with serotonin reuptake inhibition antidepressants. J Clin Psychiatry 1987;48(Suppl):26-30.
  11. Montgomery SA: New Psychotropic Drugs for the Acute Treatment of Depressive Episode: 139-160: International Review of Psychiatry Volume 1, Edited by Jorge Costa e Silva and Carol C. Nadelson. American Psychiatry Press, Inc Washington, DC 1993.
  12. Reimherr FW, Chouninard G, Cohn, et al: Antidepressant activity of sertraline : a double blind placebo and amitriptyline controlled multicenter comparison study in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1990;51(suppl): 18-27.
  13. Reimherr FW, Ward MT, et al: Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for the treatment of out patients with major depressive disorder. Psychopharmacol Bull. 1988;24: 200-205.
  14. Rickels K, Schweizer E: Clinical overview of serotonin reuptake inhibitor. J Clin Psychiatry, 1990;51(Suppl):9-12.
  15. Robins LN, Reiger DA: Psychiatric Disorder in America; The Epidemiological Catchment Area Study. New York, Free Press, 1990.
  16. Tremaine LM, Welch WM, Ronfeld RA: Metabolism and disposition of the 5-hydroxytryptamine uptake blocker sertraline in the rat and dog. DMP 198917(5).
  17. Warrington SJ: Clinical implication of the pharmacology of sertraline. International clinical Psychopharmacology. 1991;6(Suppl2):11-21.