

세로토닌 재흡수 억제제에 대한 아리피프라졸 및 부프로피온 부가요법의 우울증 세부증상에 대한 효과 비교 : 다기관, 개방표지, 무작위 연구

영남대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 동국대학교 경주병원 정신건강의학과,² 대구파티마병원 정신건강의학과,³ 대구가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁴ 경북대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,⁵ CHA의과학대학교 구미차병원 정신건강의학교실⁶

이가원¹ · 이광현^{2*} · 박영우³ · 이종훈⁴ · 구본훈¹ · 이승재⁵ · 성형모⁶ · 천은진^{1*}

Comparative Effectiveness of Adjunctive Aripiprazole versus Bupropion Uses to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor on the Specific Symptom of Depression : A post-hoc, Multi-Center, Open-Label, Randomized Study

Ga-Won Lee, MD, PhD¹, Kwang-Hun Lee, MD, PhD^{2*}, Young-Woo Park, MD, PhD³,
Jong-hun Lee, MD, PhD⁴, Bon-Hoon Koo, MD, PhD¹, Seung-Jae Lee, MD, PhD⁵,
Hyung-Mo Sung, MD, PhD⁶ and Eun-Jin Cheon, MD, PhD^{1*}

Department of Psychiatry¹, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu,
Department of Psychiatry², Dongguk University Gyeongju Hospital, Gyeongju,
Department of Neuropsychiatry³, Daegu Fatima Hospital, Daegu,
Department of Psychiatry⁴, College of Medicine, Daegu Catholic University, Daegu,
Department of Psychiatry⁵, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu,
Department of Psychiatry⁶, College of Medicine, CHA University, CHA Gumi Medical Center, Gumi, Korea

ABSTRACT

Objective : The purpose of this study was to examine the effects of adjunctive aripiprazole versus bupropion on specific symptoms of depression.

Methods : Data were from 6-week, randomized, prospective, open-label multi-center study in 103 patients with major depressive disorders. Participants were randomized to receive aripiprazole (2.5–10 mg/day) or bupropion (150–300 mg/day) for 6 weeks. Change in four subscales of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) that capture core depression symptoms was determined, and change in individual HAM-D17 items was also assessed. Changes in three composite subscales-anxiety, insomnia, and drive were also examined.

Results : Within-group change in the four core subscales was large [effect size (ES)=1.30–1.47] and it was similar to that in the HAM-D17 total score. Differences between aripiprazole and bupropion were significant for each of the four core subscales and the HAM-D17 total score favored aripiprazole ($p < 0.001$). On three composite scales, both treatments caused substantial changes in anxiety (within-group ES=1.10 (aripiprazole) vs. 1.00 (bupropion)), insomnia (ES=0.75 vs 0.50), and drive (ES=1.17 vs 1.15).

Conclusion : This results suggested that both aripiprazole and bupropion adjunctive therapies with selective serotonin reuptake inhibitors resulted in significant and clinically meaningful changes in core symptom subscales for depression. (Anxiety and Mood 2017;13(2):66-73)

KEY WORDS : Aripiprazole · Bupropion · Core symptoms · Depression.

Received : May 30, 2017 / Revised : July 12, 2017 / Accepted : August 23, 2017

Address for correspondence

Eun-Jin Cheon, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Namgu, Daegu 42415, Korea
Tel : +82-53-620-3345, Fax : +82--53-629-0256, E-mail : annemyanne@hanmail.net

Address for correspondence

Kwang-Hun Lee, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Dongguk University Gyeongju Hospital, Dongdaero 87, Gyeongju 38067, Korea
Tel : +82--54-770-8387, Fax : +82-54-775-4505, E-mail : nostre6@msn.com

*Eun-Jin Cheon and Kwang-Hun Lee are equal contributed this work.

본 연구는 한국 오츠카제약주식회사의 지원을 받아 수행된 연구임. 이해상충 관계는 없었음. 본 연구의 요지는 29th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress에서 포스터 발표되었음.

서론

우울장애는 17~18%의 유병률을 가진 흔한 질병이며, 환자의 15%가 자살시도를 하는 심각한 병이다.² 세계보건기구의 발표에 따르면 주요우울장애는 2020년 경 질병 부담의 측면에서 두 번째로 많은 부담을 줄 것으로 예측되고 있다.³ 우울장애 환자의 치료에 다양한 작용기전을 가진 항우울제가 사용되어 왔음에도 불구하고 대규모 연구에 따르면 약 70%의 환자가 적절한 항우울제 단독요법에도 부분적인 치료 반응을 보이거나 반응을 보이지 않았다.⁴ 또한 항우울제 단독치료에서 53%의 환자가 치료에 반응하지 않았으며, 37%의 환자가 항우울제 초기치료에 12주 후 반응을 보였다.⁵ 항우울제 약물 치료에도 불구하고 50%의 환자에서 증상이 만성적인 경과를 보였다.⁶ 미국정신의학회(American Psychiatry Association) 임상지침에 따르면 4~8주의 항우울제 단독치료에 부분반응을 보이거나 치료반응을 보이지 않으면 용량변경, 항우울약제 교체, 부가치료를 권고하고 있다. 치료저항성 우울증에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)에 대한 bupropion의 부가치료는 연구가 부족하지만 경험적 근거로 인하여 가장 흔한 부가적 치료 전략으로 사용되어 왔다.⁷ 또한 우울증에서 항우울제에 대한 항정신병약제의 부가치료 효과에 대한 연구들이 보고 되었으며,⁸ 부가적 또는 시너지 효과로 치료저항성 환자에서 증상의 호전과 빠른 반응을 보였다.⁹ 특히 항정신병약제 중 aripiprazole과 quetiapine의 부가적 치료가 효과가 있다는 연구 결과들이 보고되었다.¹⁰ 미국식품의약국(U. S. Food and Drug Administration, 이하 FDA)은 주요우울장애 환자의 성인에서 항우울제의 부가적 치료제로써 비정형 항정신병 약물인 aripiprazole을 승인하였다. 또한 한 연구에 따르면 FDA의 승인이 되지는 않았으나 SSRI와 bupropion의 부가요법은 항우울제 단일요법에 부분 반응을 보이거나 반응이 없는 사람에서 다른 항우울제로 변경하는 것보다 효과적이라고 보고하였다.¹¹

경험적 근거와 부가적 약물요법 사용의 증가에도 불구하고 각 약물의 치료효과와 부가 치료 약물 간의 비교 연구는 드물다. 우울증 환자의 치료에서 효과와 안전성 등을 고려하여 약제를 선택하여 사용할 수 있다. 항우울제에 대한 aripiprazole 및 bupropion의 부가 치료는 우울증에 효과가 있다고 알려져 있으나 두 약제의 부가치료 효과를 직접적으로 비교한 연구는 매우 적다.^{17,23} 또한 우울증에서 치료 효과를 보이는 세 부 핵심증상에 대한 연구 역시 부족하다. 또한 우울증 치료에 있어 효과가 있다고 알려져 온 bupropion과 aripiprazole의 세부 핵심증상에 대한 연구 역시 부족하다. 이전 몇몇 연구자들(Bech, Maier와 Philipp, Gibbons, Evans)은 해밀턴 우울

척도(Hamilton Depression Scale 17 Version, 이하 HAM-D17)의 항목을 사용하여 우울증의 핵심증상이라고 부를 수 있는 증상들을 정의하였다.¹²⁻¹⁵ 이를 사용하여 두 약제의 부가적 치료의 효과와 우울증의 핵심증상과의 관련성에 대하여 알아보고자 한다.

본 연구를 통하여 SSRI에 대한 부가적 치료로서 bupropion과 aripiprazole의 치료 효과를 비교하고, 세부 증상에 미치는 두 약물의 효과를 알아봄으로써 임상 현장에서 치료 전략을 찾는 데 기여하고자 한다.

대상 및 방법

연구대상

2011년 7월에서 2015년 2월까지 여섯 곳의 대학병원 정신건강의학과 외래에 내원한 환자 중 진단통계편람 4판(Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th edition, Text Revision, 이하 DSM-IV-TR)에 의해 주요우울장애로 진단된 만 19세에서 70세 이하 성인 환자를 대상으로 하였다. 참여자는 충분한 용량의 SSRI 단독 요법으로 4주 이상 치료 후에도 중등도에서 중증의 우울증상을 가진 사람으로 HAM-D17에서 14점 이상에 해당하는 환자로 정의하였다.¹⁶ 물질사용이나 의학적 상태로 인한 우울증상, 물질사용장애, 조현병, 양극성 장애, 기타 정신증의 병력이 있거나 경련성 장애의 과거력이 있는 경우, 자살의 위험성이 높거나 불안정한 내과적, 신경학적 장애가 있는 경우, 임신부는 연구에서 제외하였다. 또한 6주 이상 충분한 용량의 두 가지 이상의 항우울제로 치료 받았으나 치료에 반응이 없는 환자는 제외하였다. 이와 같은 기준에 부합하는 총 214명의 정신건강의학과 외래 환자를 대상으로 연구 참여에 대해 충분히 설명하고 서면 동의를 받은 후 bupropion 또는 aripiprazole 부가치료를 받은 103명이 최종 연구대상이 되었다. 본 연구와 관련된 모든 내용은 연구에 참여한 여섯 병원의 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다.

연구설계

SSRI 치료에 충분한 반응을 보이지 않는 주요우울증 환자에서 aripiprazole과 bupropion의 효과와 안정성을 비교한 전향적 무작위배정연구¹⁷에 포함된 환자들을 대상으로 시행한 후속 연구로서, 우울증상의 핵심증상과 세부증상에서 두 약제의 차이가 있는지를 알아보기 위하여 추가적으로 분석하였다. 214명을 모집하였으며 107명의 환자가 연구에 동의하여 aripiprazole 부가요법 군(이하 aripiprazole군)과 bupropion 부가요법 군(Bupropion군)으로 무작위 배정되었다. 최종적으로 SSRI와 aripiprazole(2.5~10 mg/day, n=56), 또는

bupropion(150~300 mg/day, n=47)을 1회 이상 복용한 103명을 대상으로 6주 동안 전향적으로 연구가 진행되었다. Aripiprazole의 시작용량은 2 또는 2.5 mg/day였으며 부작용과 내약성을 고려하여 20 mg/day까지 증량하였다. Bupropion은 150 mg/day로 시작하여 300 mg/day까지 증량하였다. 연구기간 동안 다른 정신과적 약제(항정신병 약제, 항간질제, 항우울제, 기분조절제, opioid 진통제, 정신 자극제 등)의 사용은 허용되지 않았으며, 사용하고 있는 SSRI의 용량과 종류를 유지하였다. 치료의 효과는 HAM-D17 total 점수와 핵심 세부척도의 평균 변화로 측정하였으며, 군 내 변화의 크기는 효과크기[effect size(ES), 평균변화 점수(기저시점-종결시점)/변화 점수의 표준편차]로 나타내었다.¹⁸ 각 세부 척도(subscale)의 총 점수는 네 가지 세부 척도(Bech, Maier와 Philipp, Gibbons, Evans) 내 개별 항목의 점수를 합하여 측정하였다.¹⁹ 임상가의 약 선택에 중요하게 고려되는 증상으로 구성된 점수인 혼합 점수(composite score)는 불안(HAM-D17 항목 9, 10, 11 : 초조, 정신적 불안, 신체적 불안), 불면(HAM-D17 항목 4, 5, 6 : 초기, 중기, 후기 불면), 욕동(HAM-D17 항목 7, 8, 13 : 일과 활동, 지체, 일반적 신체 증상)과 관련된 증상으로 구성되어 있다.^{19,20}

연구 도구

해밀턴 우울증 평가 척도(17-items Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HAM-D17)

HAM-D17²¹은 주요우울장애 환자를 대상으로 가장 널리 사용되고 있는 관찰자 평가 척도이다. 이 척도는 17개의 문항으로 구성되어 있으며, 이중서 등의 연구에서의 내적 일관성 신뢰도는 0.76이었다.²² 본 연구의 HAM-D17 평가자는 훈련을 거쳐서 평가자간 신뢰도가 0.80이 될 때까지 훈련하였다.

HAM-D17의 세부 항목을 사용하여 우울증의 핵심 증상을 정의하고자 하는 시도들이 있었으며, Bech는 우울한 기분, 일과 활동, 죄책감, 정신적 불안, 지체, 전반적인 신체 증상, Maier와 Philipp은 우울한 기분, 일과 활동, 죄책감, 정신적 불안, 지체, 초조, Gibbons은 우울한 기분, 일과 활동, 죄책감, 정신적 불안, 초조, 자살 사고, 신체적 불안, 성적인 증상, Evans는 우울한 기분, 일과 활동, 죄책감, 정신적 불안, 신체적 불안, 성적인 증상을 핵심 증상으로 정의했다.¹²⁻¹⁵ 본 연구에서는 Bech, Maier와 Philipp, Gibbons, Evans의 세부척도를 사용하였다.

통계분석

연구대상자의 인구통계학적 특성을 알아보기 위하여 빈도 분석(frequency analysis)과 기술통계분석을 실시하였다. 두

군 내 HAM-D17의 세부척도와 개별 항목 점수의 변화는 효과크기로 나타냈으며, 모집단에 대한 가정을 하지 않고 Wilcoxon signed rank test를 실시하였다. 효과크기는 치료 효과의 정도를 보여주는 것 뿐만 아니라 효과를 표준화 하여 표본 크기에 독립적이며, 범위가 다른 항목 척도의 의미 있는 비교를 할 수 있게 한다.^{18,19} 0.2 이하는 작은 크기, 0.5는 중간 크기이며, 0.8 이상은 큰 효과크기를 나타낸다.¹⁸ Aripiprazole군과 bupropion군의 least square mean을 구하여 효과크기의 평균 변화에서 치료 약제와 각 대학병원 환자 구성의 영향을 줄였다. 군 간 비교는 기저 점수를 공변인으로 한 공분산분석(analysis of covariance)을 이용하였으며, 다중 분석을 위한 수정을 시행하지 않았다. 무작위 배정된 약제를 한 번이라도 복용한 경우 intention-to-treat(이하 ITT) 군으로 규정하여 ITT 분석을 시행하였고 이전 관찰치 적용 분석법(last observation carried forward, 이하 LOCF)을 따라 분석하였다. 자료 분석의 통계적 유의수준은 양방향 검증을 통하여 0.05 미만으로 하였으며, PASW Version 21.0 for Windows (Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

결 과

본 연구에서 aripiprazole군은 56명(남 23명, 여 33명), bupropion군은 47명(남 13명, 여 34명)이었으며, 참여자의 65%가 여자였다. Aripiprazole군은 42명(75%), bupropion군 36명(72.9%)의 환자가 6주 동안 연구에 참여하였다. 치료중단의 이유로는 동의 철회(2.8%), 추적 실패(19.6%)가 있었다. 기저 시점의 인구통계학 특징 및 HAM-D17 total 점수의 평균은 두 군에서 유의한 차이가 없으며, 핵심 세부척도와 개별 HAM-D17 항목의 기저 점수 역시 두 군의 차이가 없었다(Table 1). 평균 aripiprazole의 용량은 2.99 mg/day였으며, bupropion의 용량은 199.29 mg/day였다.

HAM-D17 total 점수와 핵심 세부척도(core subscale)

핵심 세부척도 점수와 HAM-D17 total 점수는 효과크기로 표현하였으며(Figure 1), 치료 후 핵심 세부척도와 HAM-D17 total 점수의 변화의 크기는 두 군 모두에서 큰 효과크기를 보였다. Aripiprazole군(ES=1.43-1.51)이 bupropion 군(ES=1.30-1.39)에 비해 모든 척도에서 유의하게 높은 효과크기를 보였다. 기저에서 종결 시점까지의 네 개의 핵심 세부척도와 HAM-D17 total 점수의 평균은 aripiprazole군이 bupropion군에 비하여 유의하게 감소하였다(Table 2). 기저 시점의 HAM-D17 total 점수의 평균은 aripiprazole군 20.43±5.38점, Bupropion군 20.79±5.35점이었으며, 두 군에서

Table 1. Demographic and patient characteristics

Variable	Aripiprazole (n=56)	Bupropion (n=47)	t or χ^2	p value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		
Age, years	43.86 \pm 16.63	47.69 \pm 16.05	-1.144	.256
Education, years	11.47 \pm 3.72	10.16 \pm 4.01	1.649	.103
HAM-D17	20.75 \pm 5.60	20.36 \pm 5.14	.364	.717
	n (%)	n (%)		
Sex				
Male	23 (41.1)	13 (27.7)	2.516	.113
Female	33 (58.9)	34 (72.3)		
Marital status				
Married	34 (60.7)	31 (66.0)	3.240	.518
Single	22 (39.3)	16 (34.0)		
Socioeconomic status(income)				
Upper (>3500,000 won/month)	8 (14.3)	3 (6.4)	3.544	.170
Middle	40 (71.4)	28 (59.6)		
Lower (< 1500,000 won/month)	8 (14.3)	12 (25.5)		
Comorbid psychiatric illness				
No	49 (87.5)	40 (85.1)	2.544	.280
Anxiety disorder	5 (8.9)	7 (14.9)		
Somatoform disorder	1 (1.8)	-		
Concomitant psychiatric medication				
Lorazepam	1 (1.8)	2 (4.40)	4.078	.396
Alprazolam	37 (66.1)	31 (68.90)		
Diazepam	1 (1.8)	3 (6.70)		
Clonazepam	9 (16.1)	3 (6.70)		
Zolpidem	6 (10.7)	6 (13.3)		
In/out patient				
In	4 (7.1)	5 (10.60)	.432	.728
Out	52 (92.9)	41 (87.2)		

Values are presented as mean \pm SD or number (%). SD : standard deviation, HAM-D17 : 17-items Hamilton Depression Rating Scale

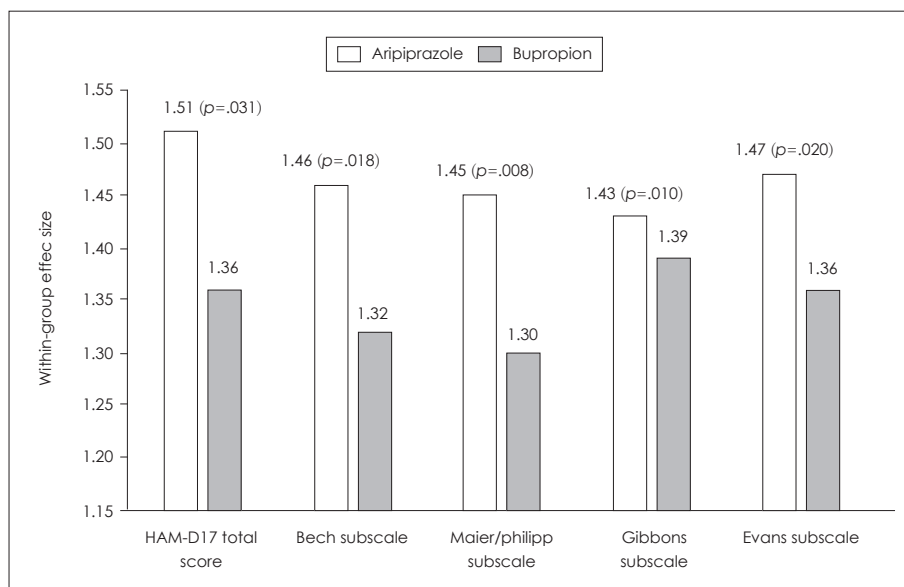


Figure 1. Within-group effect size of HAM-D17 total score and 4 subscales, during treatment. p value determined using ANCOVA with baseline score as a covariate. HAM-D17 : 17-items Hamilton Depression Rating Scale.

Table 2. Mean change in HAM-D17 core symptom scores

	Baseline score mean (SD)				LS mean change				p value
	Aripiprazole (n=56)		Bupropion (n=47)		Aripiprazole (n=56)		Bupropion (n=47)		
HAM-D17 total score*	20.43	(5.38)	20.79	(5.35)	-1.51	(0.14)	-1.22	(0.13)	<0.001
Bech subscale	9.93	(2.51)	10.11	(2.39)	-1.41	(0.13)	-1.21	(0.13)	<0.001
Maier/Philipp subscale	9.86	(2.90)	10.23	(2.67)	-1.37	(0.13)	-1.27	(0.14)	<0.001
Gibbons subscale	12.29	(3.68)	12.47	(3.38)	-1.43	(0.14)	-1.29	(0.14)	<0.001
Evans subscale	10.38	(2.48)	10.32	(2.35)	-1.45	(0.13)	-1.20	(0.13)	<0.001

* : N values for the HAM-D17 Total score were Aripiprazole=56, Bupropion=47. Bech Subscale=HAM-D17 Items 1,2,7,8,10,13 ; Maier/Philipp Subscale=HAM-D17 Items 1,2,7,8,9,10 ; Gibbons Subscale=HAM-D17 Items 1,2,3,7,9,10,11,14 ; Evans Subscale=HAM-D17 Items 1,2,7,10,11,13

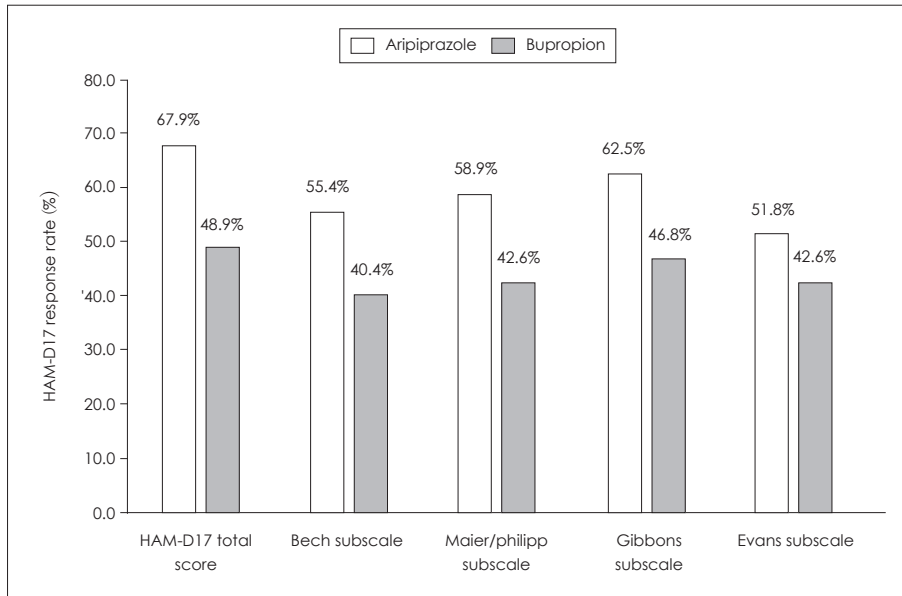


Figure 2. Response rates using the HAM-D17 total score and 4 subscales, during treatment. * : Response defined as a reduction of $\geq 50\%$ in HAM-D17 total score from baseline to the end of treatment. HAM-D17 : 17-items Hamilton Depression Rating Scale.

HAM-D17 total 점수의 least-squares 평균 변화는 aripiprazole 군 -1.51 ± 0.14 , bupropion군 -1.22 ± 0.13 이었다($p < 0.001$). Aripiprazole군과 bupropion군의 치료 반응률은 각각 67.9%, 48.9%였으며(Figure 2) 유의한 차이는 없었다.

HAM-D17 개별 항목

HAM-D17 개별 항목에서 aripiprazole과 bupropion의 효과는 막대그래프로 나타냈다(Figure 3). 개별 항목(Aripiprazole군 vs. Bupropion군) 중에서 우울한 기분(ES=1.16 vs. 1.20), 정신적 불안(ES=1.01 vs. 0.89), 자살(ES=1.00 vs. 0.99), 일과 활동(ES=0.98 vs. 1.15) 신체적 불안(ES=0.89 vs. 0.76), 지체(ES=0.84 vs. 0.68) 증상에서 큰 효과크기를 보였다. 또한, 죄책감(ES=0.79 vs. 0.72), 초조(ES=0.77 vs. 0.70), 중기 불면(ES=0.75 vs. 0.50), 건강염려증(ES=0.73 vs. 0.62), 체중감소(ES=0.68 vs. 0.60), 위장관계 신체증상(ES=0.63 vs. 0.39)에서 중간 크기의 효과를 보였다. 일반적 신체증상(ES=0.73 vs. 0.20)($p < 0.002$)과 병식(ES=0.32 vs. 0.17)($p = 0.036$)에서 두 군

간 유의한 차이가 있었다. 두 약제의 부가 치료 후 HAM-D17 개별 항목 점수의 평균은 우울한 기분, 자살, 불면, 지체, 초조, 정신적 불안, 신체적 불안, 위장관계 신체증상, 일반적 신체증상, 건강염려증, 병식($p < 0.001$) 항목에서 aripiprazole군이 유의하게 더 감소하였으며, 일과 활동, 성적인 증상, 체중감소($p < 0.001$) 항목에서는 bupropion군이 더 감소하였다(Table 3).

혼합 척도

불안, 불면, 욕동의 혼합 점수에서 욕동(ES=1.17 vs. 1.15), 불안(ES=1.10 vs. 1.00)은 aripiprazole군과 bupropion군 모두 큰 효과크기를 보였으며, 불면(ES=0.75 vs. 0.50)에서는 중간 정도의 효과를 보였었다(Figure 4). 두 군 간 유의한 차이는 보이지 않았다.

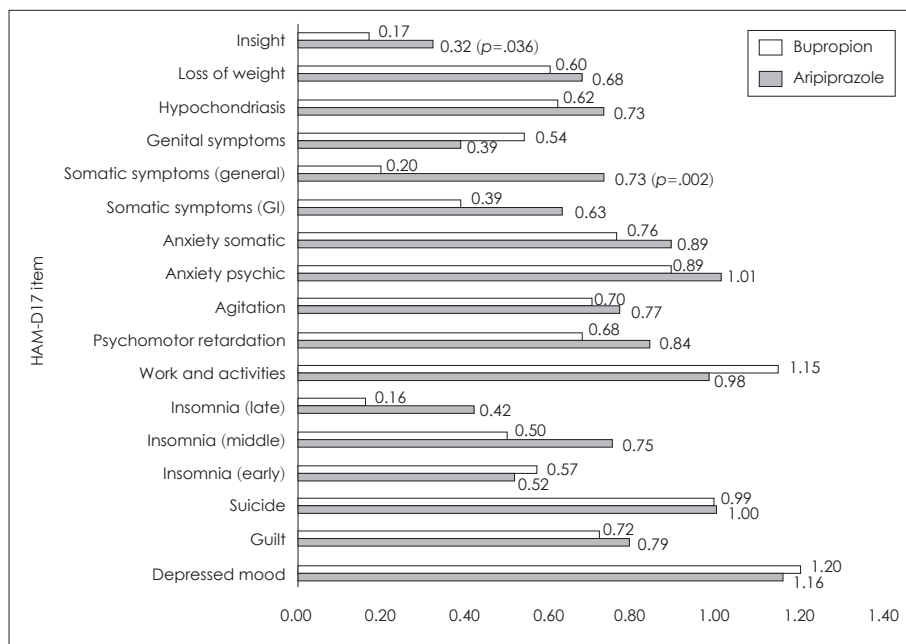


Figure 3. Within-group effect size of HAM-D17 individual items during treatment. HAM-D17 : 17-items Hamilton Depression Rating Scale, GI : gastrointestinal.

Table 3. Mean change (LS mean) in HAM-D17 individual item scores

	Baseline score mean (SD)		LS mean change (SE)		p value*
	Aripiprazole (n=56)	Bupropion (n=47)	Aripiprazole (n=56)	Bupropion (n=47)	
Depressed mood	2.30 (0.87)	2.53 (0.62)	-1.16 (0.13)	-1.13 (0.14)	<0.001
Guilt	1.20 (0.80)	1.28 (0.80)	-0.77 (0.13)	-0.72 (0.15)	0.931
Suicide	1.38 (0.86)	1.09 (0.88)	-1.07 (0.14)	-0.86 (0.13)	<0.001
Insomnia (early)	0.84 (0.76)	0.98 (0.68)	-0.58 (0.15)	-0.47 (0.12)	<0.001
Insomnia (middle)	0.93 (0.63)	0.89 (0.67)	-0.74 (0.13)	-0.51 (0.15)	<0.001
Insomnia (late)	0.82 (0.69)	0.83 (0.70)	-0.39 (0.13)	-0.15 (0.14)	<0.001
Work and activities	2.11 (0.80)	2.28 (0.74)	-0.95 (0.13)	-1.11 (0.14)	<0.001
Psychomotor retardation	1.07 (0.83)	1.11 (0.70)	-0.85 (0.14)	-0.64 (0.14)	<0.001
Agitation	1.25 (0.74)	1.23 (0.84)	-0.75 (0.13)	-0.70 (0.15)	<0.001
Anxiety psychic	1.93 (0.87)	1.81 (0.82)	-1.02 (0.14)	-0.80 (0.13)	<0.001
Anxiety somatic	1.52 (0.79)	1.32 (0.69)	-0.98 (0.15)	-0.59 (0.12)	<0.001
Somatic symptoms (GI)	0.77 (0.54)	0.89 (0.60)	-0.61 (0.13)	-0.40 (0.15)	<0.001
Somatic symptoms (general)	1.32 (0.51)	1.11 (0.43)	-0.77 (0.14)	-0.16 (0.12)	<0.001
Genital symptoms	0.61 (0.78)	0.94 (0.82)	-0.39 (0.14)	-0.54 (0.15)	<0.001
Hypochondriasis	1.29 (0.89)	1.26 (0.94)	-0.75 (0.14)	-0.54 (0.13)	<0.001
Loss of weight	0.55 (0.69)	0.72 (0.74)	-0.62 (0.13)	-0.65 (0.16)	<0.001
Insight	0.48 (0.50)	0.35 (0.48)	-0.74 (0.14)	-0.37 (0.14)	0.018

* : p values from Wilcoxon signed rank test. GI :gastrointestinal

고찰

본 연구는 SSRI 단독요법에서 충분한 반응을 보이지 않는 우울장애 환자를 대상으로 6주의 기간 동안 SSRI에 aripiprazole 또는 bupropion을 부가치료한 후 결과를 비교한 전향적 연구이다. 우울증에서 항우울제와 aripiprazole의 부가치

료와 항우울제와 bupropion의 부가치료를 비교한 선행연구에서 aripiprazole은 bupropion과 동등한 부가치료 효과를 보였다.¹⁷ 후속 연구인 본 연구에서도 두 가지 부가적 치료에서 전반적 우울증상이 호전되었으며, 우울증의 핵심증상도 호전을 보였다. 두 군에서 HAM-D17의 total 점수와 핵심 세 부척도는 큰 효과크기를 보였으며, 심각한 부작용을 보고하

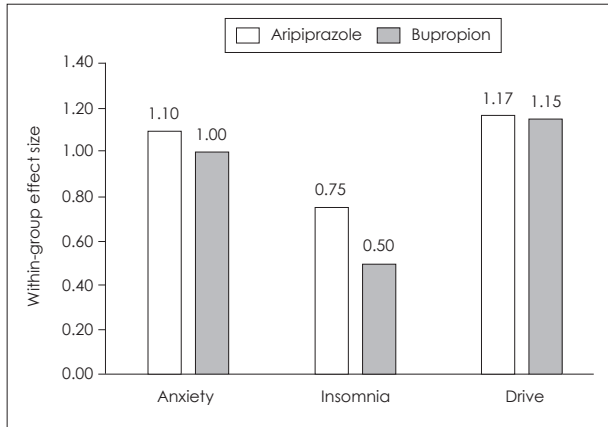


Figure 4. Within-group effect size of HAM-D17 composites scores during treatment. Anxiety score=HAM-D17 items 9,10,11 ; Insomnia score=HAM-D17 items 4,5,6 ; Drive score=HAM-D17 items 7,8,13. HAM-D17 : 17-items Hamilton Depression Rating Scale.

지 않았다. 특히, SSRI와 aripiprazole 부가요법은 우울증의 전반적 호전 뿐 아니라 핵심증상에서도 bupropion 부가요법에 비해 유의한 호전을 보였다. Aripiprazole과 bupropion의 부가적 치료로 가장 큰 변화를 보인 개별 증상은 두 군에서 모두 우울한 기분, 일과 활동, 정신적 불안으로 Bech, Maier와 Philipp, Gibbons, Evans 세부척도의 공통 핵심증상과 일치하였다. 혼합 점수에서 불안과 욕동은 aripiprazole과 bupropion 부가 요법에서 큰 효과 크기를 보였으며 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이전의 aripiprazole 부가 치료에 대한 연구에서 환자의 HAM-D17의 개별 항목 중 초기 불면과 자살 사고가 호전되었으며, bupropion에서는 과수면과 에너지 수준에서 개선을 보였다.²³ 본 연구에서는 자살 사고, 불안, 욕동, 피로, 불면 등에서 두 약제 모두에서 치료효과를 보였으며, 두 약제 간 유의한 차이는 없었다.

Aripiprazole은 치료저항성 우울증 환자의 부가 치료로서 근거가 잘 확립되어 있으며, bupropion은 치료 반응이 적은 우울증의 치료 전략으로 임상에서 가장 선호되는 부가요법으로 알려져 있다.⁷ Aripiprazole은 D₂/D₃ 수용체의 부분 작용제(partial agonist)이고, serotonin 1_A(5-HT_{1A}) 수용체에도 부분 작용제 (partial agonist)로 작용한다.^{24,25} 이러한 작용 기전으로 인해 우울증에서 다른 비전형 항정신병약제보다 효과를 보이는 것으로 추정되고 있다.^{24,25} Bupropion은 항우울제로써 노르에피네프린과 도파민 신경전달시스템의 이중 효과(dual effect)를 갖는다고 알려져 있다.²⁶ Bupropion의 작용 기전이 그 자체로 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 신경전달 시스템을 향상시켜 항우울효과를 보이는 것으로 알려져 있다.²⁶ 본 연구에서 두 군 모두에서 우울증 증상에서 치료 효과를 보였으며, aripiprazole과 bupropion을 비교하여 볼 때 ar-

ipiprazole 역시 우울증의 핵심 증상에 치료 효과를 보였다는 것을 알 수 있다. Aripiprazole과 bupropion의 SSRI와의 부가요법의 안전성과 내약성을 비교한 선행 연구에서 aripiprazole은 안전하고 bupropion군에 비교하여 부작용에 대한 중도탈락에도 차이가 없었다.¹⁷ Aripiprazole의 가장 흔한 부작용인 정좌불능은 기존 연구²⁷보다 적은 12.5%의 환자에서 나타났으며 이는 aripiprazole의 낮은 용량에 기인하는 것으로 보인다.¹⁷

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다. 개방표지(Open labeled), 대조군 연구로 이중맹검과 위약대조를 시행하지 못하였다. 치료효과에서 aripiprazole 또는 bupropion의 단독 효과인지 SSRI와의 상호작용으로 인한 효과인지를 결정하기에 어려움이 있었다. 또한 SSRI 단일요법에 반응하지 않은 우울증 환자를 대상으로 약제에 효과가 있는 증상을 확인하기 위한 연구였기 때문에 여러 약제로 치료가 되지 않은 치료저항성 우울증이 있는 환자에서 연구 결과의 적용이 어렵다. 추후 장기 추적을 통한 치료효과 및 유지의 평가와 우울증상 개선에 작용하는 기전에 대한 추가 연구가 필요하다. 또한 본 연구 결과의 통계적 유의성이 임상적 유의성을 의미하지는 않는다는 한계점이 있다.

본 연구를 통하여 우울증에서 aripiprazole과 bupropion의 부가적 치료가 우울증의 핵심증상에 치료효과가 있다는 것을 알 수 있었다. 두 약제 모두 세부 우울증상에서 큰 치료효과를 보이며 aripiprazole은 bupropion보다 더 나은 증상 호전의 효과를 보였다. 임상에서 치료 저항성 환자에서 부가적 치료는 개인의 판단에 맡겨져 왔으며, 효과적 부가 치료요법으로 고려되는 치료 전략에 대하여 직접 비교한 연구는 많지 않았다. 본 연구는 aripiprazole과 bupropion 부가요법의 세부 증상에 대한 치료효과를 비교하였으며, 환자의 증상을 고려한 부가 치료 전략에 적용이 제안된다.

요 약

우울증은 높은 유병률을 가지며 심각하고 만성화 될 수 있는 질병이다. 환자가 증상 없이 기능적 회복이 되어 일상을 영위하기 위해 임상가는 단독요법 이상의 치료 전략이 필요하다. 본 연구에서 SSRI와 aripiprazole 또는 bupropion 부가요법은 우울증의 증상 호전을 보였다. SSRI와 aripiprazole 부가요법은 우울증의 전반적 점수의 호전뿐 아니라 세부척도의 핵심 증상에서 bupropion 병합 요법에 비해 더 의미 있는 변화를 보였다. 또한 두 약제 모두 핵심 우울증상이라 할 수 있는 개별증상(우울한 기분, 일과 활동, 정신적 불안)에서 가장 큰 변화를 보였다.

중심 단어 : 아리피프라졸 · 부프로피온 · 핵심증상 · 우울증.

REFERENCES

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105.
2. Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000;157:1-45.
3. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997;349:1498-1504.
4. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:457-494.
5. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
6. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004;25:119-142.
7. Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L, Rosenbaum JF, Fava M. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a survey of clinicians. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2000;45:476-481.
8. Nelson JC. The use of antipsychotic drugs in the treatment of depression. *Treating Resistant Depression* 1987:131-146.
9. Han C, Wang SM, Kato M, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Second-generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: current evidence. *Expert Rev Neurother* 2013;13:851-870.
10. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e487-e498.
11. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, Clines DC, Rockett CB. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;59:203-210.
12. Evans KR, Sills T, DeBrotta DJ, Gelwicks S, Engelhardt N, Santor D. An item response analysis of the Hamilton Depression Rating Scale using shared data from two pharmaceutical companies. *J Psychiatr Res* 2004;38:275-284.
13. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton depression rating scale measure? *J Psychiatr Res* 1993;27:259-273.
14. Bech P, Gram L, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig T. Quantitative rating of depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 1975;51:161-170.
15. Maier W, Philipp M. Improving the assessment of severity of depressive states: a reduction of the Hamilton Depression Scale. *Pharmacopsychiatry* 1985;18:114-115.
16. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-659.
17. Cheon EJ, Lee KH, Park YW, Lee JH, Koo BH, Lee SJ, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Aripiprazole Versus Bupropion Augmentation in Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Randomized, Prospective, Open-Label Study. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:193-199.
18. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, NJ 1988:20-26.
19. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, Carlson BX, Eudicone JM, Pikalov A, et al. Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord* 2010;120:133-140.
20. Nelson JC, Portera L, Leon AC. Assessment of outcome in depression. *Journal of Psychopharmacology* 2006;20:47-53.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
22. Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, et al. Validity and reliability of the Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:456-465.
23. Nasr S, Wendt B, Popli A, Crayton J. Comparing outcomes of adjunctive treatment in depression: Aripiprazole versus Bupropion. *J Affect Disord* 2014;162:50-54.
24. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 2008;597:27-33.
25. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT2A and D2 receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT1A receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001;76:1521-1531.
26. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:159-166.
27. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrums* 2009;14:197-206.