

RESEARCH UPDATE

기능성 소화불량 환자에서 Amitriptyline의 효과

조윤주

을지대학교 의과대학 내과학교실, 을지병원 소화기내과

Effect of Amitriptyline in Patients with Functional Dyspepsia

Yunju Jo

Division of Gastroenterology, Eulji Hospital, Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study (*Gastroenterology* 2015;149:340-349.e2)

요약: 기능성 위장질환에서 항우울제 등은 흔히 처방되는 약제이지만, 기능성 소화불량증(functional dyspepsia, FD)에서는 이러한 약제들의 치료 효과에 대한 임상적 근거가 부족하다. 이번 연구에서는 FD 환자에서 증상, 위배출능, 식이에 의한 포만감 등에 대한 항우울제 치료 효과에 대해 평가하였다.¹ 2006년 10월부터 2012년 10월까지 환자가 등록되었으며, Rome criteria II에 합당한 FD 환자를 대상으로, 8개의 북아메리카 다기관에서 진행되어 총 292명의 환자가 등록되었다. 등록된 환자는 무작위 배정되어 위약, 50 mg amitriptyline, 10 mg escitalopram을 각각 10주 동안 복용하였다. 약제의 투약 방법은 야간 취침 전 1회 복용이었다. 이 연구의 일차 유효성 평가항목은 지난 10주 투약 기간 동안 적어도 50% 증상의 완화(self report, yes/no)였으며, 첫 2주의 결과는 제외하였다. 이차 유효성 평가 항목은 10주 투약 전후의 위배출시간, 유동식 부하 포만감 검사(nutrient drink test)에서 maximal tolerated volume, 삶의 질의 변화였다.

이번 연구 결과, 여성이 FD 환자의 75%, 백인이 86%를 차지하였으며 14%에서 *Helicobacter pylori* 항체가 양성이었다. 등록된 FD 환자의 70%는 dysmotility-like FD였으며, 30%는 ulcer-like FD였다. Dysmotility-like FD 환자 204명

중, 22% (44명)에서 위배출능이 지연되었고, 57% (116명)에서 비정상적인 조기 포만감을 보였다. 292명 중 75%에서 12주 투약을 완료하였으며, 각각 placebo, amitriptyline, escitalopram 77%, 80%, 67%에서 투약이 완료되었다. Intent-to-treat 분석에서, 증상의 호전을 보인 정도는 위약군의 40%, escitalopram군의 38%, amitriptyline군에서 53%였으며 이는 유의한 차이를 보였다($p=0.05$). 특히 ulcer-like FD 환자에서, 위약군이나 escitalopram에 비하여(각각 39%, 27%) amitriptyline 투약군에서 67% 호전을 보였고, 이는 위약군에 비해 amitriptyline 투약군에서 교차비 3.1 (95% 신뢰구간: 1.1-9.0) 이상의 증상 호전을 보였다. 그러나 amitriptyline이나 escitalopram 어느 군에서도 투약 전후로 위배출 기능이나 maximal tolerated volume, 삶의 질의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

이 연구의 결론은 다음과 같다. FD에서는 tricyclic antidepressants (TCAs) 계열인 amitriptyline이 증상 호전에 유의한 효과를 가지고 있으며, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 계열에 포함되는 escitalopram에서는 그러한 효과를 확인하지 못했다. 이러한 TCA 항우울제는 ulcer-like FD에서 통증 조절에 더 효과적이며, 지연된 위배출

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 조윤주, 01830, 서울시 노원구 한글비석길 14, 을지대학교 의과대학 내과학교실, 을지병원 소화기내과

Correspondence to: Yunju Jo, Division of Gastroenterology, Eulji Hospital, Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea. Tel: +82-2-970-8624, Fax: +82-2-970-8621, E-mail: jj1138@eulji.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

기능을 호전시키지는 못했다.

해설: FD나 과민성 장증후군(irritable bowel syndrome, IBS) 같은 기능성 위장질환은 유전적 요인을 포함한 생물학적 요인에 불안이나 우울, 신체화장애(somatization) 등의 정신적 요인, 어릴 적의 경험이나 스트레스 등의 환경적 요인이 복합적으로 상호 작용한 결과로 통증이 발생하고 질병화된다. 생물정신사회적 모델(biopsychosocial model)로 병인 기전을 설명하고, 치료를 위한 접근도 그에 따르게 된다.² 임상에서는 환자가 호소하는 다양한 위장 증상의 원인이 되는 기질적 질환이 있는지 감별 검사를 하면서 주요 증상이 호전되도록 치료를 한다. 이러한 기능성 위장질환의 일부에서는 통상적인 치료법으로 호전이 안되는 경우가 있는데, 항우울제 등의 정신작용약(psychotropic agents)이 통증 조절, 증상 완화에 도움을 준다. '기능성 위장질환에서 항우울제 등이 효과적이다'라는 근거는 다양하다. 기능성 위장질환의 주요 병인 기전 중의 하나가 장관-뇌 축의 부조화라는 점과, 기능성 위장질환의 40-60% 환자에서 우울증이나 불안장애, 신체화 장애 등의 정신과적 질환이 흔히 동반되는 점, 그리고 편두통이나 섬유근육통 등 만성 통증증후군 질환에서도 항우울제가 유사한 기전으로 도움이 된다는 점 등이 있다. 또한 항우울제에는 약리기전에 따라 진통 효과가 있으며, 위장관 운동에도 영향을 줄 수 있다. 이러한 근거하에 많은 임상 연구가 있었으며, 그 근거 또한 타 약제에 비해 뒤떨어지지 않는다.

그러나, FD에서는 IBS보다는 정신작용약의 임상 연구가 부족하며 소규모의 임상 연구에 국한된다. TCAs (amitriptyline),^{3,4} SSRI (sertraline),⁵ serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI; venlafaxine)⁶ 등에서 임상 연구가 있었으며, TCAs 계열을 사용한 연구에서 64-70% 정도의 반응률을 보이고 위장관 증상의 감소를 보였으나,^{3,4} 다른 정신작용약에서는 뚜렷한 효과가 입증되지 못했다.⁵⁻⁸ 최근 한 연구에서 serotonin 5-HT_{1A} agonist (buspirone)를 4주간 사용하였을 때 식후 포만감, 상복부 팽만감 등의 호전되었다고 보고했는데, buspirone이 위저부의 위조절능을 호전시키는 것으로 평가하였다.⁹ 이러한 배경에서 2006년부터 2012년까지 오랜 기간, 다기관으로 충분한 FD 환자를 등록한 대규모 임상 연구가 진행되어 왔고, FD 환자에서 TCAs 계열인 amitriptyline과 SSRI 계열인 escitalopram의 치료 효과에 대한 대규모 무작위 연구 결과가 드디어 보고된 것이다.¹

이 연구는 특징은 Rome III criteria가 적용되기 전인 2006년에 시작하였기 때문에 Rome II criteria로 FD 환자를 진단하였다. 환자들은 Rome III가 소개된 이후에도 Rome II 분류에 의해 등록되었으며, 이는 Rome III보다 더욱 임상적 접근이 유용하다고 생각되는데, dysmotility-like/ulcer-like FD로

증상에 기초하여 분류하였다. Ulcer-like FD 환자에서 위약보다 amitriptyline 투약에 3배 이상 적절한 증상의 호전을 보였으며, amitriptyline의 반응은 위배출능이 정상인 군에서 더 좋았다. 즉, FD 환자에서 TCA (amitriptyline)는 상복부 통증을 조절하는 것이 작용기전으로 생각되며, 이전 가설과는 달리 위장관 운동 조절에는 그 효과가 뚜렷하지 않음을 알 수 있다.

또한, 6년간 6개 기관에서 진행된 NORIG trial (idiopathic gastroparesis 130명, nortriptyline)에서는 nortriptyline이 효과적이었으며,¹⁰ amitriptyline이나 nortriptyline은 1960년대부터 non-narcotic analgesics 역할을 해왔는데, 이번 연구¹를 통해 FD나 idiopathic gastroparesis에서도 통증을 조절하는 기전으로 증상을 호전시키는 것으로 입증되었다.

기능성 위장질환에서는 적지 않은 빈도로 TCAs나 SSRIs 같은 정신작용제를 사용하게 된다. 그러나, 임상적으로 남용이 되어서는 안되며, 이 약제들의 부작용을 잘 인지하여 사용하여야 할 것이다. TCAs의 부작용은 졸림, 초조함(agitation), 변비, 급성 요폐, 입마름, 수면 장애 등이 흔하며, SSRIs의 부작용은 대개는 경미하지만, 오심, 설사, 성기능 저하, 불안이나 떨림, 불면증, 악몽 등의 신경정신학적 증상 등이 생길 수 있다. 또한 심한 우울증을 가진 일부 청소년이나 젊은 사람들에게서 SSRI 치료 중 오히려 자살률이 증가할 수 있다는 주의사항이 있다.¹¹ 그 외 혈소판으로부터 분비된 세로토닌이 정상적인 혈액 응고 과정에 중요한 역할을 하는데, SSRIs에 의해 혈소판의 응고 기능에 저하를 초래하여 상부위장관 출혈이 증가할 수 있다. 특히 아스피린이나 항혈소판 제제, 비스테로이드성 진통소염제를 같이 복용하는 경우 출혈 위험성은 3배 정도 더 증가하므로,¹² 심혈관계나 중증 당뇨병 환자들에게서 아스피린, 항혈소판 제제와 함께 SSRIs를 사용하면 위장관 출혈 가능성에 주의를 기울여야 할 것이다. SSRIs는 임신부에서 금기이며, 혈청나트륨이 갑자기 저하되면 SSRIs에 의한 항이노호르몬 부적절 분비 증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)을 의심해야 하는데, 고령에서는 교차비가 6.3, 이노제를 같이 사용하는 경우의 교차비는 11.2-13.5였다.¹³ 특히, SSRIs의 부작용의 빈도는 적으나 발생하게 되면 치명적인 경우와 고령에서는 그 위험도가 높다. 우리나라에서는 정신건강의학과 의사 외에는 SSRIs를 처방할 수 없는데, 이를 복용하는 환자를 외래에서 만나게 되면 부작용 등을 잘 챙겨봐야 할 필요가 있다. 효과적인 면보다 부작용이 문제가 될 때는 이 약제를 중단하는 것이 필요하고, 기능성 위장질환 환자에게 이러한 약제를 사용하는 의학적 배경을 잘 설명하고 단일제제, 소량부터 시작하는 것이 매우 중요하다. 이번에 소개한 연구로 미루어, 우리나라 외래에서 많은 부분을 차지하고 있는 FD 환자의 잘 해결되지 않는 통증 조절에 소량의 amitriptyline이 효과적일 것으로 예상된다.

REFERENCES

1. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015;149:340-349.e2
2. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447-1458.
3. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:160-165.
4. Braak B, Klooker TK, Wouters MM, Lei A, van den Wijngaard RM, Boeckstaens GE. Randomised clinical trial: the effects of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia, a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:638-648.
5. Tan VP, Cheung TK, Wong WM, Pang R, Wong BC. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012;18: 6127-6133.
6. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:746-752.
7. Grover M, Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol* 2013;48:177-181.
8. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR 3rd, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:3-15.
9. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239-1245.
10. Parkman HP, Van Natta ML, Abell TL, et al. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: the NORIG randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2640-2649.
11. Dekel R, Drossman DA, Sperber AD. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:329-339.
12. Wang YP, Chen YT, Tsai CF, et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry* 2014;171:54-61.
13. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014;55:536-547.