

# 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판(II) : 항우울제의 위약대비 효과, 항우울제간 효과차이 및 효과판정의 적정시점

순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 용인정신병원 정신건강의학과,<sup>2</sup>  
고려대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>3</sup> 경희대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,<sup>4</sup>  
성균관대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,<sup>5</sup> 인제대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>6</sup>  
한양대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>7</sup> 순천향대학교 의과대학 서울병원 정신건강의학교실<sup>8</sup>

성승환<sup>1</sup> · 박선철<sup>2</sup> · 한규만<sup>3</sup> · 원은수<sup>3</sup> · 이화영<sup>1</sup> · 구재우<sup>2</sup> · 백종우<sup>4</sup> · 이경민<sup>2</sup> ·  
전홍진<sup>5</sup> · 이문수<sup>3</sup> · 심세훈<sup>1</sup> · 고영훈<sup>3</sup> · 이강준<sup>6</sup> · 한창수<sup>3</sup> · 함병주<sup>3</sup> ·  
최준호<sup>7</sup> · 황태연<sup>2</sup> · 오강섭<sup>5</sup> · 박용천<sup>7</sup> · 이민수<sup>3</sup> · 한상우<sup>8</sup>

## Evidence-Based Korean Pharmacological Treatment Guideline for Depression, Revised Edition (II) : Antidepressant Efficacy Compared with Placebo, Difference in Efficacy of Antidepressants, and Appropriate Time of Efficacy Judgment in Antidepressant Therapy

Seung-Hwan Sung, MD<sup>1</sup>, Seon-Cheol Park, MD, PhD<sup>2</sup>, Kyu-Man Han, MD<sup>3</sup>,  
Eun-Soo Won, MD<sup>3</sup>, Hwa-Young Lee, MD, PhD<sup>1</sup>, Jae-Woo Koo, MD<sup>2</sup>,  
Jong-Woo Paik, MD, PhD<sup>4</sup>, Kyung-Min Lee, MD<sup>2</sup>, Hong Jin Jeon, MD, PhD<sup>5</sup>,  
Moon-Soo Lee, MD, PhD<sup>3</sup>, Se-Hoon Shim, MD, PhD<sup>1</sup>, Young-Hoon Ko, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Kang-Joon Lee, MD, PhD<sup>6</sup>, Changsu Han, MD, PhD<sup>3</sup>, Byung-Joo Ham, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Joonho Choi, MD, PhD<sup>7</sup>, Tae-Yeon Hwang, MD, PhD<sup>2</sup>, Kang-Seob Oh, MD, PhD<sup>5</sup>,  
Yong-Chon Park, MD, PhD<sup>7</sup>, Min-Soo Lee, MD, PhD<sup>3</sup> and Sang-Woo Hahn, MD, PhD<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, KyungHee University, Seoul, Korea

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

**Objectives** The purpose of this study was to suggest recommendations of antidepressant efficacy compared with placebo, difference in efficacy of antidepressants, and appropriate time of efficacy judgment in antidepressant therapy.

**Methods** Using recommendations from 12 international and domestic clinical practice guidelines for depression, drawing of recommendation drafts, and peer review, the executive committee developed the guideline.

**Results** Tricyclic antidepressants (TCAs), monoamine oxidase inhibitors (MAOI), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), norepinephrine and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs), norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRIs), and serotonin antagonist and reuptake inhibitors (SARIs) were strongly recommended as having antidepressant efficacy compared with placebo. Difference in efficacy of antidepressants was as follows. TCAs, MAOI, SSRI, SNRIs, and NaSSAs were strongly recommended, however, NDRIs, SARIs were weakly recommended. If there was no or minimal improvement with treatment, appropriate time of efficacy judgment in antidepressant therapy was estimated to be after two to four weeks.

**Conclusion** We hope that the results of this study will be helpful in encouraging the optimal treatment by understanding antidepressant efficacy compared with placebo, difference in efficacy

**Received** August 4, 2013

**Revised** August 22, 2013

**Accepted** August 22, 2013

### Address for correspondence

Sang-Woo Hahn, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Soonchunhyang University  
Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro,  
Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea  
**Tel** +82-2-709-9234  
**Fax** +82-2-794-9414  
**E-mail** ha5hn@schmc.ac.kr

of antidepressants, and appropriate time of efficacy judgment in antidepressant therapy.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:372-385

**KEY WORDS** Major depressive disorder · Guideline · Antidepressant · Placebo · Difference in efficacy · Appropriate time · Efficacy judgment.

## 서 론

우울증은 하루 중 대부분 지속되는 우울한 기분과 일상 활동에 대한 흥미나 즐거움의 저하 등을 보이는 정신과적 질환으로, 사회적, 직업적, 기타 중요한 기능영역에서 임상적으로 심각한 고통이나 장애를 일으킨다.<sup>1)</sup> 세계보건기구에서는 장애를 일으키는 질환으로 우울증이 네 번째로 많고, 2020년에는 심혈관계질환에 이어 두 번째로 많아질 것이라 한다.<sup>2)</sup> 만성 신체질환을 지닌 환자들에서 우울증의 유병률을 살펴보면, 내분비계 질환의 경우 9~26%,<sup>3)</sup> 순환계 질환의 경우 17~27%,<sup>4)</sup> 호흡기 질환의 경우 12~50%,<sup>5)</sup> 뇌혈관 질환의 경우 14~19%<sup>6)</sup>를 보였다. 특히, 호흡기 질환의 경우 호흡곤란과 수면장애를 지녔을 때 우울증과 관련이 있다는 보고가 있다.<sup>7)</sup> 이는, 심리적 스트레스가 시상하부-뇌하수체-부신으로 이루어진 항상성을 조절하는 축에 영향을 미치고, 이로 인하여 분비된 호르몬 물질이 호흡기 질환에 영향을 주기 때문인 것으로 보인다.<sup>8)</sup> 우울증의 원인에 대해 유전학, 신경생물학 그리고 심리사회적 모델 등 다양한 접근이 이루어졌고,<sup>9)</sup> 그 중에서도 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 등 생체아민(biogenic amine)은 대뇌 전반에 걸쳐 작용하고, 사람의 인지, 사고, 감정, 행동에 영향을 미치는 것으로 알려졌다.<sup>10)</sup> 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, 이하 TCAs)를 시작으로, 현재까지 다양한 항우울제가 개발되어 임상진료 현장에 쓰이고 있다. 하지만 다양한 치료제에도 불구하고 초기 항우울제 치료에 반응하여 관해까지 이르는 경우는 1/3에 불과하고,<sup>11)</sup> 항우울제가 임상적 효과를 보기까지 대개 2~4주의 시간이 필요하다. 그리하여 의료진은 현재 쓰이고 있는 항우울제가 과연 효과가 있는 것인지 의구심을 품게 되었고,<sup>12,13)</sup> 항우울제 종류별로 우울증 치료에 효과 차이가 있는지에 대해 의문을 갖게 되었다.<sup>14,15)</sup> 또한, 항우울제가 투약한 이후부터 효과를 보기까지 적절한 효과 판정 시점을 언제까지 지켜봐야 하는지<sup>16,17)</sup>에 대해서도 다양한 의견 차이를 보였다.

하지만, 우울증이라는 질환의 특성상 많은 종류의 치료제 만큼이나 임상진료 현장에 사용하는 정신과 약물에 대하여 다양한 의견이 나왔다. 특히, 그 동안 개개인의 경험과 지식에 바탕을 두고 치료가 시행되어 왔으므로, 미국, 영국은 물론 캐나다, 뉴질랜드, 싱가포르 등 세계 여러 나라에서는 이러

한 문제점을 보완하고자 1990년도 후반부터 일관되고 체계적인 치료적 권고안을 이끌어낼 수 있는 근거 중심 의학(evidence-based medicine)의 임상진료지침(clinical practice guideline)의 개발에 지속적인 노력을 기울여왔다. 우리나라 또한 2005년 정부에서 우울증의 심각성에 관심을 갖게 되었고, 임상현장에 있어 진료의 질을 높이면서 체계적인 치료가 시행될 수 있도록 하기 위하여 진료지침 개발의 필요성을 인식하였다. 결국 보건의료기술 인프라 개발사업 중 하나로 우울증 임상연구센터를 국책과제로 정하였다. 그리하여 우울증 임상연구센터에서는 2008년 ‘근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서’를,<sup>18)</sup> 2009년에는 ‘근거중심 한국형 우울증 비약물학적 치료지침서’를 발간하였으며,<sup>19)</sup> 2010년에는 ‘중등도에서 중증 우울증 환자를 대상으로 우울증 약물학적 치료지침 개정판을 출판하였다.’<sup>20)</sup> ‘근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서, 개정판’(이하 임상진료지침)은 기존 지침을 수용·개작하는 과정을 택하였고, 세계 각국의 체계화된 임상진료지침을 참고하여 국내의 실정을 반영하였으며 실제 임상 진료 현장에서 중요한 핵심 질문의 경우 체계적인 문헌고찰 과정을 진행하였다.

본 연구는 임상진료지침 중에서 위약 대비 항우울제의 효과 여부 및 다양한 항우울제 간의 항우울 효과 차이를 알아보고, 항우울제 치료 후 효과판정의 적정시점과 연관된 핵심 질문과 권고안에 대한 논의를 제시하고자 한다.

## 방 법

### 지침범위 설정 및 임상진료지침 개발그룹 구성

연구자들은 외국의 진료지침을 살펴보고 국내의 문헌에서의 우울증 치료 경향을 알아보았으며, 국내 정신건강의학과 의사들의 실제 임상 현장에서의 우울증 진료현황에 대한 조사를 병행하여 다양한 의견을 종합한 후 임상진료지침을 설정하였다. 한국형 임상진료지침은 성인환자를 대상으로, 미국정신의학회 진단기준 4판을 기준으로 하여 주요우울장애에 해당되는 질환을 포함하였고 정신건강의학과 의사들에게 과학적 근거를 제공하면서 정보 제공에 용이하도록 하였다. 임상진료지침의 개발은 정신건강의학과 전문의를 중심으로 체계적 고찰전문가, 임상심리학자, 예방의학자, 행정

연구원 등의 다양한 전문가들을 포함하여, 핵심질문 설정에서부터 권장사항 도출까지 각 단계에서 도출된 결과물에 대하여 상호 평가, 검정하였다.

### 핵심질문 도출

임상진료지침의 개발과정을 진행하면서 특정한 질환을 진단하고 치료를 시작함에 있어 일련의 임상질문을 정하고 이와 관련하여 근거를 수집하고 분류작업을 거쳐서 해당 질문에 대한 권고안을 만들어가는 것이 단계별로 진행되었다. 핵심질문(key question)의 설정은 근거수집을 시작하는 첫 단계이다. 한국형 임상진료지침의 핵심질문은 약물치료를 시작하는 초기부터 종료하는 시점까지 핵심질문을 구성하였고, 정확하면서 명확하게 답할 수 있도록 구조화된 형태로 질문을 구성하기 위하여 “PICO” 방법을 이용하였다. 즉, 해당 문제를 표현하는 patient population(P), 진단 및 검사, 예후 인자, 치료 등의 주요 개입을 표현하는 intervention(I), 비교를 나타내는 comparison(C) 그리고 임상결과를 나타내는 outcome(O)으로 구성되어 있다.<sup>21)</sup> 또한, 선택된 핵심질문 중 “항우울제는 위약에 비해 효과가 있는가?”, “항우울제 간에

항우울 효과의 차이가 있는가?”, “항우울제 치료 후 나아지지 않을 때 효과판정의 적정시점은 언제인가?”와 같이 효과평가에 관한 3가지 핵심질문들에 대해서 다루었다.

### 진료지침의 수용개작 과정

본 연구를 위한 임상진료지침의 수용개작을 위해 AD-APTE Collaboration에서 개발하고 임상연구지원센터 임상진료지침(CPG) 지원국에서 공식적 사용 승인을 받은 후 한국적 상황에 맞게끔 수정한 임상진료지침 수용개작 매뉴얼(version 1.0)을 사용하였다.<sup>22)</sup>

### 가이드라인 검색 과정

2005년부터 2010년까지 발행된 논문 중 언어는 한글과 영어로 설정하였고 체계적인 검색을 수행하기 위하여, PubMed, Embase, Cochrane, CENTRAL, Korea Med, KMBase, RICH, 국회도서관을 포함하였다. 또한, 추가로 National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, Guideline International Network에서 “depression”으로 검색하였고, Pubmed 검색어(“Depressive disorder”[Mesh] OR depression)는 AND system-

**Table 1.** Twelve clinical practice guidelines for depression after the process of searching and selection

임상진료지침 (정식명칭, 개발그룹, 발행 연도)		약어
1	Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care, the New Zealand Guidelines Group, 2008 <sup>28)</sup>	뉴질랜드 (2008)
2	Depression : the treatment and management of depression in adults (National Clinical Practice Guideline 90), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009 <sup>26)</sup>	NICE (2009)
3	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guideline, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments & Canadian Psychiatric Association, 2009 <sup>35)</sup>	CANMAT (2009)
4	Practice Guideline for the treatment of Patients with major depressive disorder, American Psychiatric Association (APA), 2010 <sup>25)</sup>	APA (2010)
5	Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants : A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology Guidelines, British Association for Psychopharmacology, 2008 <sup>27)</sup>	BAP (2008)
6	Guideline on Management of Depression in Primary Care Hong Kong, Professional Development & Quality Assurance prepared by a group of family physicians, 2005 <sup>68)</sup>	홍콩 (2005)
7	Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorder : A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, American College of Physicians, 2008 <sup>36)</sup>	ACP (2008)
8	Clinical practice recommendations for depression, Northern Sydney Central Coast Mental Health Drug & Alcohol (NSCCMHDA) and University of Sydney CADE Clinic, 2009 <sup>33)</sup>	호주 (2009)
9	Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual - Major Depressive Disorder Algorithms, Texas Department of Mental Health and Mental Retardation (TDMHMR) in collaboration with Texas Universities, 2008 <sup>34)</sup>	TIMA (2008)
10	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, international task force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), 2007 <sup>32)</sup>	WBP (2007)
11	우울증 진료지침 : 우울증 진료지침 2008, 우울증 임상진료지침 개발위원회, 2008 <sup>30)</sup>	우울증 진료지침 (2008)
12	우울증 임상연구센터 진료지침 : 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서, 한국형 우울증 표준 진료지침 개발 및 적용 연구 위원회, 2008 <sup>31)</sup>	우울증 임상연구센터 진료지침 (2008)

atic[sb]로 설정하였다. 전체 2526개가 검색되었고, 작성 주제를 국가 또는 주, 학회로 제한하였다. 포함/제외 기준을 설정하여 최종적으로 21건의 우울증 진료지침을 검색하였다.<sup>23)</sup>

## 진료지침 평가

검색과정을 통하여 선정된 21건의 문헌 중 각 문헌들에 대하여 AGREE II의 6개 domain, 즉 Scope and Purpose, Stakeholder Involvement, Rigour of Development, Clarity of Presentation, Applicability, Editorial Independence에 대해 2인의 실무위원이 평가하였고, 평가 점수의 합을 100분위수로 환산하여서 환산점수가 60점 이상 domain 개수에 3점의 가중치, 40점 이상 60점 미만 domain의 개수에 2점의 가중치, 40점 미만 domain 개수에 1점의 가중치를 주어서 18점을 만점으로 하여 총합을 계산하였다.<sup>23)</sup> 이를 통하여, 12건의 진료 지침이 적절한 질을 갖추었다고 평가되었다(표 1). 이후 과학적 타당성을 확보하기 위하여 진료지침의 근거와 해석, 그리고 권고 사이에 일관성 여부를 검토한 후 임상진료지침을 통합하였다. 본 논문에서는 본 진료지침에서 수용 개작한 각 진료지침의 근거수준 및 권고수준을 참조하도록 표에 명시하였다(표 2).

## 권고사항의 권고수준 결정 및 승인

임상진료지침 개발팀은 권고안의 등급을 다음과 같이 제안하였다.

1. 권고한다(strongly recommend)
2. 고려할 수 있다(weakly recommend)
3. 근거가 충분하지 않다(weakly not recommend)
4. 권고하지 않는다(strongly not recommend)

임상진료지침 개발팀은 The Scottish Intercollegiate Guidelines Network grading system<sup>24)</sup>을 사용하여 문헌의 근거수준을 메타분석, 무작위 대조군 연구의 체계적인 고찰 등을 바탕으로 한 경우 최상위 수준으로, 비무작위 대조군 연구, 사례-대조군 연구, 코호트 연구 등을 바탕으로 한 경우 각각 그 다음 수준으로, 사례보고 등 비분석적 연구를 바탕으로 한 경우 그 다음 수준으로, 전문가 의견, 공식적인 컨센서스를 바탕으로 한 경우 가장 낮은 수준으로 분류하였다. 권고안의 등급을 결정함에 있어서 4단계로 분류하여 적용하였고, 상기 권고사항과 관련된 문장(statement)은 12명의 정신건강의학과 전문의가 참여하였으며, 대면회의방식으로 진행된 패널회의를 통하여 결정되었다. 각 권고사항은 1~9점 척도(1=가장 부적절~9=가장 적절)로 적절성을 평가하였고, 1차 평가 후 결과와 드러난 문제점을 검토한 후 권고사항을 수정하여 2차 평가를 시행하였다. 마지막으로, 5인의 전문가에게 검토를

받은 후 검토 사항을 임상진료지침에 반영하였고, 이해당사자의 의견을 수렴하는 과정을 거치기 위하여 공청회를 실시한 후 대한신경정신의학회의 승인을 받았다.

## 결 과

### KQ5. 항우울제는 위약에 비해 효과가 좋은가?

KQ5-1. Tricyclic antidepressants(TCAs)는 위약에 비해 우울증의 치료에 효과가 더 좋은가?

#### 〈권고안〉

TCAs는 위약에 비해 효과가 더 좋다고 권고한다.

#### 〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

미국 정신의학회의 Practice Guideline for the treatment of Patients with major depressive disorder(이하 APA 진료지침),<sup>25)</sup> 영국 National Institute for Health and Clinical Excellence의 Depression : the treatment and management of depression in adults(이하 NICE 진료지침)<sup>26)</sup> 및 영국 정신약물학회의 Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants(이하 BAP 진료지침),<sup>27)</sup> 뉴질랜드 그룹의 Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care(이하 뉴질랜드 진료지침),<sup>28)</sup> Guideline on Management of Depression in Primary Care Hong Kong(이하 홍콩 진료지침),<sup>29)</sup> 우울증 임상진료지침 개발위원회의 우울증 진료지침(이하 한국 우울증 진료지침),<sup>30)</sup> 그리고 보건복지부 지정 우울증 임상연구센터의 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서(이하 한국 우울증 임상연구센터 진료지침)<sup>31)</sup>는 TCAs가 위약에 비하여 효과가 있음을 권고하였다(한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level I, 홍콩 진료지침 근거수준 : 1a).

KQ5-2. Monoamine oxidase inhibitors(이하 MAOIs)는 위약에 비해 우울증의 치료에 효과가 더 좋은가?

#### 〈권고안〉

MAOIs는 위약에 비해 효과가 더 좋다고 권고한다.

#### 〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA<sup>25)</sup>와 NICE 진료지침<sup>26)</sup>은 moclobemide가 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다.

**Table 2.** Evidence levels and recommendation level of twelve clinical practice guidelines for depression

지침	근거 수준		권고 수준	
1. 뉴질랜드 (2008)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system		A B C Good Practice Points (GPP)	
2. 영국 NICE (2009)	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of the effect	권고안 작성시 명령문, should, consider, do not, may 등을 사용해서 기술	
	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate		
	Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate		
	Very low	Any estimate of effect is very uncertain		
3. 캐나다 CANMAT (2009)	Level 1	At least 2 RCTs with adequate sample sizes, preferably placebo-controlled, and/or meta-analysis with narrow confidence intervals	First-line	Level 1 or Level 2 evidence, plus clinical support
	Level 2	At least 1 RCT with adequate sample size and/or meta-analysis with wide confidence intervals	Second-line	Level 1 or Level 2 evidence, plus clinical support
	Level 3	Non-randomized, controlled prospective studies or case series or high-quality retrospective studies	Third-line	Level 4 evidence or higher, plus clinical support
	Level 4	Expert opinion/consensus		
4. 미국 APA (2010)	없음		I	Recommended with substantial clinical confidence
			II	Recommended with moderate clinical confidence
			III	May be recommended on the basis of individual circumstances
5. 영국 BAP (2008)	Categories of evidence for casual relationship and treatment		A	Directly based on category I evidence
	I	Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials*, at least one large, good quality, randomised controlled trial* or replicated, smaller, randomised controlled trials*	B	Directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence
	II	Evidence from small, non-replicated, randomised controlled trials*, at least one controlled study without randomisation or evidence from at least one other type of quasi-experimental study		
	III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as uncontrolled, comparative, correlation and case-control studies	C	Directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence
	IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities		
	Proposed categories of evidence for non-causal relationships			



Table 2. Continued

지침	근거 수준	권고 수준
5. 영국 BAP (2008)	I	Evidence from large representative population samples
	II	Evidence from small, well designed, but not necessarily representative samples
	III	Evidence from non-representative surveys, case reports
	IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
6. 홍콩 (2005)	Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials
	Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial
	IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
	IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
	III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies
	IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
7. ACP (2008)	Quality of evidence	Strength of Recommendation
	High	Benefits clearly outweigh risks and burden or risks and burden clearly outweigh benefits
	Moderate	Strong
	Low	Strong
	Insufficient evidence to determine net benefits or risks	I-Recommendation
8. 호주 (2009)	Level I	Systematic review of all relevant randomized controlled trials (RCT)
	Level II	One or more properly designed randomized controlled trial

Table 2. Continued

지침	근거 수준	권고 수준
8. 호주 (2009)	Level III Well-designed prospective trial (non-randomized controlled trial) ; Comparative studies with concurrent controls and allocation not randomized ; case-controlled or interrupted time series with a control group Level IV Case series, either post-test or pretest/post-test Level V Expert opinion	없음.
9. TIMA (2008)	없음	없음
10. WBP (2007)	Level A Good research-based evidence : at least three moderately large, positive, randomized controlled (double-blind) studies (RCT). At least one of these three studies must moreover be a well-conducted, placebo-controlled study. Level B Fair research-based evidence : at least two moderately large randomized, double-blind studies or from one moderately large randomized, double-blind study and at least on prospective, moderately large size of open-label, naturalistic study. Level C Minimal research-based evidence : one randomized, double-blind study with a comparator treatment and one prospective, open-label study/case series showed efficacy, or at least two prospective, open-label study/case series showed efficacy. Level D Expert opinion-based evidence : at least one prospective, open-label study/case series No level of evidence No level of evidence. Expert opinion for general treatment procedures and principles.	없음
11. 한국 우울증 진료지침 (2008)	Level I 적어도 1개 이상의 무작위 대조군 연구 또는 메타분석에 의한 근거 Level II 대조군이 없지만 잘 고안된 연구결과에 의한 근거 Level III 비교연구나 증례연구 등에 의한 근거 Level IV 전문가 위원회가 조사 연구한 근거	없음
12. 한국 우울증 임상센터 (2008)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system	A B C GPP

KQ5-3. Selective serotonin reuptake inhibitors(이하 SSRIs)는 위약에 비해 우울증의 치료에 효과가 더 좋은가 (escitalopram포함)?

#### 〈권고안〉

SSRIs는 위약에 비해 우울증 치료에 효과가 더 좋다고 권고한다.

#### 〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA,<sup>25)</sup> NICE,<sup>26)</sup> 세계 생물정신의학회 World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Pri-

mary Care(이하 WBP 진료지침),<sup>32)</sup> 뉴질랜드,<sup>28)</sup> 홍콩,<sup>29)</sup> 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 SSRIs가 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다(WBP 진료지침 근거수준 : Level A, 한국 우울증 임상연구센터 진료지침 근거수준 : Level I).

KQ5-4. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors(이하 SNRIs(venlafaxine, duloxetine))는 위약에 비해 우울증의 치료에 효과가 더 좋은가?

#### 〈권고안〉

Venlafaxine과 duloxetine은 위약에 비해 효과가 더 좋다

고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA<sup>25)</sup> 및 NICE 진료지침<sup>26)</sup>은 venlafaxine과 duloxetine이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다.

KQ5-5. Norepinephrine and specific serotonergic antidepressants[이하 NaSSAs(mirtazapine)]는 위약에 비해 우울증의 치료에 효과가 더 좋은가?

〈권고안〉

Mirtazapine이 위약에 비해 효과가 더 좋다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA<sup>25)</sup>와 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 mirtazapine이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다(한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level I).

KQ5-6. Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors[이하 NDRI(bupropion)]는 위약에 비해 우울증의 치료에 효과가 더 좋은가?

〈권고안〉

Bupropion이 위약에 비해 효과가 더 좋다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA<sup>25)</sup>와 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 bupropion이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다(한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level I).

KQ5-7. Serotonin antagonist and reuptake inhibitors[이하 SARIs(trazodone)]은 위약에 비해 우울증의 치료에 효과가 더 좋은가?

〈권고안〉

Trazodone이 위약에 비해 우울증 치료에 효과가 더 좋다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA<sup>25)</sup>와 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 trazodone이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다(한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level II).

KQ6. 항우울제 간에 항우울 효과의 차이가 있는가?

KQ6-1. TCAs는 다른 항우울제와 비교했을 때 항우울 효과의 차이가 있는가?

〈권고안〉

TCAs는 다른 항우울제와 동등한 효과를 보인다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 그리고 BAP 진료지침<sup>27)</sup>은 amitriptyline이 다른 항우울제(SSRIs, SNRIs, MAOIs)에 비하여 항우울 효과가 유사하거나 약간 더 좋다고 보고하였다(BAP 진료지침 근거수준 : I).

KQ6-2. MAOIs는 다른 항우울제와 비교했을 때 항우울 효과의 차이가 있는가?

〈권고안〉

MAOIs는 다른 항우울제와 동등한 효과를 보이고, moclobemide도 다른 항우울제와 동등한 효과를 보인다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 및 BAP,<sup>27)</sup> Clinical practice recommendations for depression(이하 호주 진료지침),<sup>33)</sup> Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual-Major Depressive Disorder Algorithms(이하 TIMA 진료지침),<sup>34)</sup> 홍콩<sup>29)</sup> 그리고 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 MAOIs가 다른 항우울제와 항우울 효과가 동등하다고 권고하였다(BAP 진료지침 근거수준 : I, 한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level I).

KQ6-3. SSRIs는 다른 항우울제와 비교했을 때 항우울 효과의 차이가 있는가(escitalopram 포함)?

〈권고안〉

SSRIs는 다른 항우울제와 비슷한 항우울 효과를 보인다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA,<sup>25)</sup> NICE,<sup>26)</sup> Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Clinical Guideline(이하 CANMAT 진료지침),<sup>35)</sup> Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorder : A Clinical Practice Guideline from



the American College of Physicians(이하 ACP 진료지침),<sup>36)</sup> 뉴질랜드,<sup>28)</sup> 홍콩<sup>29)</sup>의 지침은 SSRIs가 다른 항우울제와 항우울 효과는 유사하고, 내약성은 더 좋다고 권고하였다(CANMAT 진료지침 근거수준 : Level I, 홍콩 진료지침 근거수준 : 1a).

KQ6-4. SNRIs는 다른 항우울제와 비교했을 때 항우울 효과의 차이가 있는가?

〈권고안〉

SNRIs는 다른 항우울제와 비슷한 항우울 효과를 보인다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 및 BAP,<sup>27)</sup> CANMAT,<sup>35)</sup> 호주,<sup>33)</sup> WBP<sup>32)</sup> 그리고 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup> 및 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 venlafaxine과 duloxetine이 다른 항우울제에 비하여 항우울 효과가 유사하거나 약간 더 좋다고 보고하였다(CANMAT 진료지침 근거수준 : Level I, BAP 진료지침 근거수준 : I, 한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level I-III).

KQ6-5. NaSSAs(mirtazapine)는 다른 항우울제와 비교했을 때 항우울 효과의 차이가 있는가?

〈권고안〉

Mirtazapine은 다른 항우울제와 비슷한 항우울 효과를 보인다고 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 및 BAP,<sup>27)</sup> CANMAT,<sup>35)</sup> ACP,<sup>36)</sup> WBP<sup>32)</sup> 그리고 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup> 및 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 mirtazapine이 다른 항우울제와 비교시 항우울 효과가 유사하다고 보고하였다(CANMAT 진료지침 근거수준 : Level 2, WBP 진료지침 근거수준 : Level A, 한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level I).

KQ6-6. NDRIs(bupropion)는 다른 항우울제와 비교했을 때 항우울 효과의 차이가 있는가?

〈권고안〉

Bupropion은 다른 항우울제와 비슷한 항우울 효과가 나타남을 고려할 수 있다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA<sup>25)</sup>는 bupropion은 다른 항우울제와 비교시 항우울 효과가 유사하다고 고려할 수 있다.

KQ6-7. SARIs(trazodone)는 다른 항우울제와 비교했을 때 항우울 효과의 차이가 있는가?

〈권고안〉

Trazodone은 다른 항우울제와 비슷한 항우울 효과가 나타남을 고려할 수 있다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

APA,<sup>25)</sup> 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 trazodone이 다른 항우울제와 비교시 비슷한 효과를 보인다고 보고하였다(한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level II).

**KQ7. 항우울제 치료 후 나아지지 않을 때 효과 판정의 적정 시점은 언제인가?**

〈권고안〉

호전(improvement)이 전혀 되지 않거나 경미하게(대개 25%) 나타날 경우 2~4주 후에 판단하고, 부분적인 반응을 나타낼 경우 2~4주 연장하여 투약한 후 판단하도록 권고한다.

〈외국 및 기존 진료지침의 권고안〉

NICE,<sup>26)</sup> CANMAT,<sup>35)</sup> 그리고 WBP<sup>32)</sup> 진료지침은 효과 판정의 적절한 시점을 2~4주로 권고하고, BAP,<sup>27)</sup> 홍콩,<sup>29)</sup> 그리고 한국 우울증 임상연구센터 진료지침은 최소 4주를, 뉴질랜드<sup>28)</sup> 및 TIMA<sup>34)</sup>는 4~6주, APA<sup>25)</sup>는 4~8주, ACP<sup>36)</sup> 진료지침은 6~8주를 효과 판정의 적절한 시점으로 권고하였다(ACP 진료지침 근거수준 : Moderate, 한국 우울증 진료지침 근거수준 : Level III).

## 고 찰

본 연구에서는 항우울제의 치료에 있어 위약 대비 효과, 항우울제 간의 효과 차이, 그리고 항우울제 복용시 적정 효과 판정 시기와 관련한 핵심질문과 권고안에 대하여 알아보았다. 12개의 우울증 진료지침의 세부 내용은 다음과 같다.

### 항우울제의 위약 대비 효과 판정

항우울제가 위약에 비하여 효과가 더 좋은 지 판정하는 핵심질문에 관해서 다음과 같이 항우울제 간의 위약 대비 효과

를 조사하였다. TCAs의 경우 APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 및 BAP,<sup>27)</sup> 뉴질랜드,<sup>28)</sup> 홍콩<sup>29)</sup> 그리고 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 TCAs가 위약에 비하여 효과가 있음을 권고하였다. APA<sup>25)</sup>는 우울증 환자를 대상으로 하여 위약이 25~33%에 반응한 반면, TCAs를 복용한 환자 중 50~75%가 반응하였다고 보고하였다.<sup>37)</sup> 또한, 뉴질랜드<sup>28)</sup>는 위약이 우울증 환자의 42~47%에서 반응하였지만, TCAs를 복용하는 환자 중 56~60%가 항우울 효과를 보였고 이는, 고용량뿐만 아니라 중간용량(75~100 mg)을 투약하였을 때도 효과가 있었다 한다.<sup>38)</sup> 다만, NICE<sup>26)</sup>에서는 TCAs가 위약 대비 효과가 좋으나, 부작용을 일으킬 수 있고 심지어 부작용으로 인하여 치료가 중단될 수도 있다고 경고하였다.

MAOIs의 위약 대비 효과에 대해서 APA<sup>25)</sup>와 NICE 진료지침<sup>26)</sup>은 moclobemide가 위약과 비교시 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다. APA<sup>25)</sup>는 selegiline을 177명의 성인 우울증 환자를 대상으로 6주 동안 6 mg씩 투여하였는데 위약보다 효과가 좋았고, 또한 식이제한이 없어서 내약성 또한 좋았다고 보고하였다.<sup>39)</sup> NICE 진료지침<sup>26)</sup>은 moclobemide를 복용한 후 Hamilton Depression Rating Scale(이하 HDRS)로 평가하였을 때, 치료 종결 시점에서 처음에 비하여 우울증 증상의 심각한 정도가 50% 이상 감소하였다는 등 moclobemide가 치료 효과에 있어서는 위약에 비해 더 효과가 있다 하였다. 하지만 관해(remission)에 있어서는 위약에 비하여도 유의한 차이는 없다고 보고하였다.

SSRIs에 대해, APA,<sup>25)</sup> NICE,<sup>26)</sup> BAP,<sup>27)</sup> WBP,<sup>32)</sup> 뉴질랜드,<sup>28)</sup> 홍콩,<sup>29)</sup> 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였고, 연구를 통하여 SSRIs가 위약에 비하여 효과가 있음을 드러내었다.<sup>38,40-42)</sup> NICE 진료지침<sup>26)</sup> 또한, 8주간 SSRIs를 복용한 환자를 대상으로 시행한 연구에서 HDRS를 통한 치료 적절성 평가시, 우울증 증상의 정도가 50% 이상 감소시켰다 하였으나, 위약에 비해 부작용을 일으킬 수 있고 이로 인하여 치료를 조기에 중단할 수 있다고 보고하였다.

SNRIs의 경우에는 APA<sup>25)</sup> 및 NICE 진료지침<sup>26)</sup>은 venlafaxine과 duloxetine이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다. APA<sup>25)</sup>는 duloxetine을 매일 60 mg 복용한 우울증 환자를 대상으로 시행한 연구에서 위약에 비하여 효과가 더 좋은 것으로 보고하였고,<sup>43)</sup> NICE 진료지침<sup>26)</sup> 또한, duloxetine을 복용한 환자에서 치료 종결 시점에서 HDRS를 시행하였을 때, 위약에 비하여 효과가 좋다고 보고하였다.

NaSSAs의 위약 대비 효과 판정에 있어서 APA<sup>25)</sup>와 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 mirtazapine이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다. 이 중 APA<sup>25)</sup>는 6개 연구를 메타분

석한 결과, 6~8주 동안 mirtazapine을 꾸준히 복용한 환자에서 위약에 비하여 우월한 효과를 나타냈다고 보고하였다.<sup>44)</sup>

NDRIs는 APA<sup>25)</sup>와 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>에서 bupropion이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다. 특히, APA<sup>25)</sup>는 급성기 치료에 효과가 좋고,<sup>45)</sup> bupropion의 3가지 형태 모두가 항우울 효과에 있어 위약에 비하여 효과가 있다고 보고하였다.<sup>46)</sup>

SARIs 또한 APA<sup>25)</sup>와 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>에서 trazodone이 위약에 비하여 치료 효과가 더 좋다고 권고하였다.

### 항우울제 사이에서 항우울 효과 차이 판정

서로 다른 항우울제 사이에 항우울 효과 차이를 판정하는 핵심질문에 관해서 다음과 같이 임상진료지침을 조사하였다. 우선, TCAs의 경우 APA,<sup>25)</sup> NICE,<sup>26)</sup> 그리고 BAP지침<sup>27)</sup>에서 amitriptyline이 다른 항우울제(SSRIs, SNRIs, MAOIs)에 비하여 항우울 효과가 유사하거나 약간 더 좋다고 보고하였다. APA<sup>25)</sup>는 TCAs가 주요우울장애에서 치료제로서 효과적이고, 다른 계열의 항우울제와 상응하는 효과를 보인다고 하였다.<sup>47)</sup> 특히, TCAs는 입원한 환자에서 더 효과적이는데, 이는 멜랑콜리아(melancholia)나 우울증의 정도가 심각한 경우에서 SSRIs에 비하여 효과가 더 나은 것으로 설명하였다.<sup>48-50)</sup> 다만, 부작용(adverse effect)이 자주 보고되고, 심지어 그로 인하여 치료를 중단할 수 있으며, 외래 환자에 대해서는 위약에 비하여 효과 차이가 없다고 보고하였다.<sup>47, 49)</sup>

MAOIs의 항우울 효과 차이에 대해서, APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 및 BAP,<sup>27)</sup> 호주,<sup>33,34)</sup> 홍콩<sup>29)</sup> 그리고 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 다른 항우울제와 항우울 효과가 동등하다고 권고하였다. APA<sup>25)</sup>는 MAOIs가 주요우울장애로 진단 받은 외래 환자에서 다른 항우울제와 효과가 유사하였고, 특히 TCAs 등 다른 약물에 반응하지 않는 환자에게 항우울 효과가 적절하다 하였다.<sup>51,52)</sup> MAOIs는 비전형 양상을 보이는 우울증을 지닌 환자에게 효과적이므로, 반응성 우울증이 있거나 역생장증상(reverse vegetative symptoms), 혹은 거절에 민감한 환자에게 반드시 고려되어야 한다고 보고하였다.<sup>51-53)</sup> NICE<sup>26)</sup> 또한, MAOIs는 SSRIs과 유사한 수용도(acceptability)와 내약성(tolerability)이 있고, TCAs과 비교시 부작용으로 인하여 치료를 중단하는 경우가 적다고 하였다. 그 외에도, 비전형 양상을 지닌 주요우울장애에 대하여 NICE<sup>26)</sup>와 BAP,<sup>27)</sup> 그리고 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>에서 MAOIs가 효과적임을 보고하였다. 다만, 호주<sup>33)</sup> 임상지침은 MAOIs의 항우울제로서의 효과가 효과적임을 보고하면서도, 음식 조절이 되지 않을 시 고혈압 위기(hypertensive crisis)가 발생할 수 있음을 경고하였다.

SSRIs의 대하여, APA,<sup>25)</sup> NICE,<sup>26)</sup> CANMAT,<sup>35)</sup> ACP,<sup>36)</sup> 뉴질랜드,<sup>28)</sup> 홍콩<sup>29)</sup> 지침은 다른 항우울제와 항우울 효과는 유사하고, 내약성은 더 좋다고 권고하였다. APA<sup>25)</sup> 및 뉴질랜드<sup>28)</sup> 임상지침은 메타분석 결과를 통하여 escitalopram이 다른 SSRIs나 venlafaxine에 비해 더 좋다고 보고하였다.<sup>54)</sup> 또한, NICE<sup>26)</sup> 임상지침은 SSRIs가 TCAs에 비하여 과량 복용을 하여도 안전하므로 일차약제로서 적절하고 자살 위험성이 높은 환자에서 처방할 수 있다고 하였다. 다만, APA<sup>25)</sup>는 SSRIs에 비하여 SNRIs이 관해율이 더 높다는 보고가 있으나<sup>55)</sup> 한편으로 다른 항우울제가 SSRIs보다 더 우수하다는 유의한 근거는 없다고 하였다.<sup>54,56-58)</sup>

SNRIs의 항우울 효과 차이에 대하여, APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 및 BAP,<sup>27)</sup> CANMAT,<sup>35)</sup> 호주,<sup>33)</sup> WBP,<sup>32)</sup> 그리고 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup> 및 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 venlafaxine과 duloxetine이 다른 항우울제에 비하여 항우울 효과가 유사하거나 약간 더 좋다고 보고하였다. APA<sup>25)</sup> 지침은 일부 연구에서 venlafaxine과 duloxetine이 SSRIs만큼 효과가 있는 것으로 보고되었다고 한다.<sup>43,59)</sup> 또다른 연구에서는 보다 심각한 우울증을 지닌 환자에서 또는 SSRIs의 치료에 반응하지 않았던 환자에서 SNRIs가 SSRIs보다 더 장점이 있다고 제안하였고,<sup>55,59,60)</sup> 호주,<sup>33,61)</sup> WBP<sup>32)</sup> 지침 또한 우울증상이 심각한 경우 SNRIs가 효과적임을 보고하였다. Venlafaxine에 대하여 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 우울증상의 심각도와 유효 용량이 상관관계가 있다고 하였는데 경도 주요 우울증일 경우 저용량에서 치료 반응이 좋고, 중증일 경우 고용량의 venlafaxine이 좋다고 보고하였다.

NaSSAs에 대해, APA,<sup>25)</sup> NICE<sup>26)</sup> 및 BAP,<sup>27)</sup> CANMAT,<sup>35)</sup> ACP,<sup>36)</sup> WBP,<sup>32)</sup> 그리고 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup> 및 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 다른 항우울제와 비교시 항우울 효과가 유사하다고 보고하였다. ACP<sup>36)</sup> 및 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 mirtazapine이 fluoxetine, paroxetine, sertraline에 비하여 작용시간이 빠르다고 하였지만, 반응률에서는 크게 차이를 보이지 않는다고 하였다. APA<sup>25)</sup> 진료지침은 mirtazapine이 SSRIs과 비교하여도 상응하는 효과를 지녔다 하였고,<sup>60)</sup> NICE<sup>26)</sup> 진료지침은 mirtazapine이 다른 항우울제만큼의 효과가 있으면서 초기에 치료를 중단하지 않도록 하는 이점이 있다고 하였다.

NDRIs의 경우 APA<sup>25)</sup>에서 bupropion은 다른 항우울제와 유사한 항우울 효과를 보인다고 고려하였다. 특히, APA<sup>25)</sup>는 bupropion이 피로하고 졸리는 증상이 보일 때 좋은 효과를 보일 수 있고, 금연에 대하여 FDA 승인을 받아 효과가 입증되었다. 체중 증가가 적고 심지어 체중이 감소할 수도 있어 우울증을 지닌 비만 환자에서 사용해 볼 수 있다.<sup>62)</sup>

SARIs에서, APA,<sup>25)</sup> 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 다른 항우울제와 유사한 항우울 효과를 나타낼 수 있다고 보고하였다. 한국 우울증 진료지침<sup>30)</sup>은 trazodone이 25~100 mg의 저용량으로 수면유도를 하거나 다른 항우울제에 병합 요법으로 사용된다 하였다. 다만, CANMAT<sup>35)</sup> 진료지침은 trazodone이 mirtazapine과 비교시 항우울 효과가 더 좋다고 할 수는 없다 하였다.

### 항우울제의 치료 효과판정의 적정시점

NICE<sup>26)</sup> 진료지침은 자살 위험성이 없는 환자에서 대개 2주 정도 지켜보면서, 처음 3개월은 2~4주 간격으로 살펴본 후 치료 반응이 좋다면 간격을 더 늘려서 볼 수 있다고 하였다. 하지만 항우울제 투약 후 2~4주 동안 증상의 호전이 없다면, 환자에게 정기적으로 약물이 처방되었는지, 환자가 약을 정량대로 복용하였는지를 확인해봐야 한다. 3~4주 치료 후에도 항우울제에 대한 반응이 없다면, 환자에 대한 지원 수준을 높이거나 처방약을 증량하고, 부작용이 나타날 시에는 다른 항우울제로 교체를 고려해야 할 것을 권고한다. CANMAT<sup>35)</sup> 또한, 치료 효과판정 시점에 대해 2~4주 정도를 설정한다. 다만, 일부 메타분석 결과 항우울제에 대한 반응이 초기 1~2주 이후에 나타나고<sup>63,64)</sup> 이후부터는 약물에 대한 반응이 감소하므로,<sup>65)</sup> 초기에 나타나는 반응이 곧, 관해에 이르는 지표로 간주할 수 있다고 하였다.<sup>66)</sup> 따라서, 항우울제 복용 2주 후 증상 호전이 이루어지지 않는 환자(임상적으로 평가하여 우울증 정도의 감소가 초기에 비하여 20% 이하일 경우)에게는 처방하는 약을 증량하는 시도를 해야 한다고 하였다.

BAP,<sup>27)</sup> 홍콩,<sup>29)</sup> 그리고 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 약물 교체 이전에 일차선택 항우울제를 충분한 용량을 사용하여 적어도 4주 이상은 지속해야 한다고 하였다. 이후 치료에 대하여 BAP<sup>27)</sup> 진료지침은 경미한(minimal) 호전이 보인다면 동일한 약물로 2~4주 추가 투약하고 호전이 되지 않을 경우 다음 단계의 치료로 진행해 볼 수 있다고 하였다. 홍콩<sup>29)</sup> 진료지침의 경우 치료 반응이 없을 시 약물 교체를 고려한다 하고, 한국 우울증 임상연구센터 진료지침<sup>31)</sup>은 초기와 비교하여 치료 반응이 25% 이하라면 항우울제를 교체하거나 병합치료 하는 것을 가장 권장하였으며, 기타 강화약물 추가는 그 다음으로 권장한다. 또한, 25~50%의 치료 반응을 보일 경우 처방된 용량이 적절한지를 평가하며 2주간 더 투약해 볼 수 있다고 하였다. 또한, 우울증 임상연구센터 진료지침을 바탕으로 시행된 연구에 따르면, 항우울제 복용 2주 후 반응을 HDRS로 측정하였을 때, 복용 초기에 비하여 20% 이상의 점수 감소가 있다면 항우울제 복용 12주 후 치료 경과가 좋다고 하는 등 복용 2주 후 항우울제 치료 반응 정도가 치료



후기 반응을 예측할 수 있는 중요한 지표라고 하였다.<sup>67)</sup>

뉴질랜드<sup>28)</sup> 및 TIMA<sup>34)</sup>는 치료 후 4~6주 후 치료 반응을 평가하고, 특히, 뉴질랜드<sup>28)</sup> 진료지침에서 항우울제는 치료 후 2주부터 호전을 보이기도 하는데, 3~4주 후 약물에 대하여 부분적인 반응이 있다면 약물 용량을 증가하고, 만일 4~6주 후에도 약물에 대한 반응이 보이지 않는다면 치료계획을 재검토하고 용량을 증량하거나 항우울제 교체 혹은 정신치료를 추가하는 등의 변화를 모색해야 한다고 권고하였다.

항우울제 투약 후 APA<sup>25)</sup> 진료지침은 4~8주를, ACP<sup>36)</sup> 진료지침은 6~8주를 지켜보고 증상이 호전되지 않는다면 임상 의는 다른 치료방법을 살펴볼 것을 권고한다.

## 제한점

본 연구의 제한점으로, 첫 번째 국내에서 시행된 연구가 외국에 비하여 참고할 만한 근거중심의 무작위 대조연구가 적다는 점이다. 현재까지 진행된 연구는 주로 외국에서 시행된 연구들을 바탕으로 자료 수집 및 임상진료지침의 개정작업이 이루어졌으므로, 향후 국내 임상 현실을 반영하는 자료를 보강하여 국내 임상 현실에 맞는 임상진료지침의 개발이 요구된다. 두 번째 체계화된 임상진료지침을 개발하고자 국내 및 외국에서 충분한 자료 수집을 시행하였으나, 그에 상응하는 만큼 인력이 투입이 되었는지 하는 문제이다. 권장사항, 등급결정에서 외부검토 및 승인에 이르기까지 소수 전문가 집단이 국내의 전반적인 임상현실을 반영할 수 있는지에 대하여 의문을 제기할 수 있다. 임상진료지침 개발그룹의 꾸준한 개정작업의 방향은 향후 다양한 의견을 수렴하여 체계화된 치료 방향을 제시할 수 있어야 한다.

## 결 론

본 연구는 우울증의 치료에 있어 위약대비 항우울제의 치료 효과와 항우울제 간의 항우울 효과 차이, 그리고 항우울제 치료 지속하며 효과판정의 적정시기에 대한 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판의 권고사항을 정리하였다. TCAs, MAOIs, SSRIs, SNRIs, NaSSAs, NDRIs, SARIs는 위약에 비하여 항우울 치료 효과가 더 좋다고 권고하였고, 이 중 TCAs, MAOIs, SSRIs, SNRIs, NaSSAs는 다른 항우울제와 유사한 항우울 효과를 보인다고 권고하였다. 또한, 항우울제 치료 후 호전되지 않았을 때 임상적 반응과 관해를 정의하면서, 호전이 전혀 되지 않을 시 2~4주 후에 판단하고 부분적인 반응이 보일 시 2~4주 연장하여 투약 후 판단하도록 권고하였다. 본 진료지침이 법적 판단의 근거가 될 수는 없으나, 향후 실제 임상현장에서 임상적 판단을 함에 있

어 치료 효율성을 판단하고 치료 계획을 수립함에 있어 도움이 될 수 있으리라 본다.

**중심 단어 :** 우울증 · 진료지침 · 항우울제 · 위약 · 효과 차이 · 효과판정 · 적정시점.

## Acknowledgments

This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A102065).

## Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Seo JS, Min KJ, Kim W, Seok JH, Bahk WM, Song HC, et al. Korean medication algorithm for depressive disorder 2006 (I). Journal of Korean Neuropsychiatric Association 2007;46:453-460.
- 2) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. The Lancet 2006;367:1747-1757.
- 3) Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. N Engl J Med 2001;344:961-966.
- 4) Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biological Psychiatry 2003;54:227-240.
- 5) Cleland JA, Lee AJ, Hall S. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients. Family Practice 2007;24:217-223.
- 6) Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biological Psychiatry 2003;54:376-387.
- 7) Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. Medical Journal of Australia 2003;178:437-441.
- 8) Chun TH, Weitzen SH, Fritz GK. The asthma/mental health nexus in a population-based sample of the United States. CHEST Journal 2008; 134:1176-1182.
- 9) Textbook of depressive disorder. Korean society for depressive and bipolar disorders. 1st ed. Seoul: Sigmabooks;2012. p.41-82.
- 10) Jamison K. Manic-depressive illness, creativity and leadership. Manic-Depressive Illness 1990:332-367.
- 11) Nelson J, Papakostas G. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. American Journal of Psychiatry 2009;166:980-991.
- 12) Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. The Annals of Family Medicine 2005;3:449-456.
- 13) Bech P, Cialdella P, Haugh M, Hours A, Boissel J, Birkett M, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. The British Journal of Psychiatry 2000;176:421-428.
- 14) Freemantle N, Anderson I, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs Meta-regression analysis. The British Journal of Psychiatry 2000;177:292-302.
- 15) Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005:4.
- 16) Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant

- effect? A meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:148-158.
- 17) Wade A, Friis Andersen H. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22:2101-2110.
  - 18) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression. Seoul: ML Communication;2008.
  - 19) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean non-pharmacological guideline for depression. Seoul: ML Communication;2009.
  - 20) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression, revised edition. Seoul: ML Communication;2012.
  - 21) Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annual Symposium Proceedings*; 2006: American Medical Informatics Association;2006. p.359.
  - 22) Kim SY, Kim NS, Shin SS, Kim DW, J SM, Lee SJ. ADAPTE: Manual for guideline adaptation version 1.0. Seoul: National Clinical Research Coordination Center;2009.
  - 23) Steering Committee for Clinical Practice Guideline. Korean Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II. Seoul: Ministry of Health & Welfare and Korean Academy of Medical Science;2009.
  - 24) Network SIG, Harbour RT, Forsyth L. SIGN 50: a guideline developer's handbook: Scottish Intercollegiate Guidelines Network;2008.
  - 25) Fochtmann L, Gelenberg A. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *APA Practice Guidelines: Am Psychiatric Assoc*;2010.
  - 26) Pilling S, Anderson I, Goldberg D, Meader N, Taylor C. Guidelines: Depression in adults, including those with a chronic physical health problem: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;339.
  - 27) Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343-396.
  - 28) New Zealand Group. Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. New Zealand: Ministry of Health;2008.
  - 29) Professional Development & Quality Assurance prepared by a group of family physicians. Guideline on Management of Depression in Primary Care Hong Kong;2005.
  - 30) Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2008. Korean Society for Depressive and Bipolar Disorders and Korean College of Neuropsychopharmacology;2008.
  - 31) Depression. CRCf. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression. Seoul: ML Communication;2008.
  - 32) Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67-104.
  - 33) Malhi GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N, et al. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009;8-26.
  - 34) Suehs B, Argo TR, Bendele SD, Crismon ML, Trivedi MH, BK. Texas Medication Algorithm Project procedural manual: major depressive disorder algorithms. Austin: Texas Department of State Health Services;2008.
  - 35) Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009;117:26-43.
  - 36) Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:725-733.
  - 37) Klerman GL, Cole JO. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacological Reviews* 1965;17:101.
  - 38) Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *The Annals of Family Medicine* 2005;3:449-456.
  - 39) Bodkin JA, JD A. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am J Psychiatry* 2002;159:1869-1875.
  - 40) Karasu T. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disor*;2000.
  - 41) Khan A, Khan SR, Leventhal RM, WA. B. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:113-118.
  - 42) Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 2000;176:421-428.
  - 43) Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42:22-34.
  - 44) P. B. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:337-345.
  - 45) Pitts WM, Fann WE, Halaris AE, Dressler DM, Sajadi C, Snyder S, et al. Bupropion in depression: a tri-center placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 1983;44(5 Pt 2):95-100.
  - 46) Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:106-113.
  - 47) IM A. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36.
  - 48) Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998;7 Suppl 1:11-17.
  - 49) Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001;178:129-144.
  - 50) Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004186.
  - 51) Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:185-219.
  - 52) Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressant effectiveness. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:749-760.
  - 53) Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohnen R, Moller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 2006;141:89-101.
  - 54) Kennedy SH, Andersen HF, RW. L. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122-131.
  - 55) Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo



- bo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:172-185.
- 56) Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001851.
- 57) Murdoch D, Keam SJ. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2005;65:2379-2404.
- 58) Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVaugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:734-750.
- 59) Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:672-676.
- 60) Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699-704.
- 61) Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, RC S. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007;62:1217-1227.
- 62) Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *Journal of Psychiatric Research* 2008;42:134-140.
- 63) Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:56-60.
- 64) Posternak MA, M Z. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:148-158.
- 65) Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217-1223.
- 66) Wade A, Friis AH. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2101-2110.
- 67) Kim JM, Kim SY, Stewart R, Yoo JA, Bae KY, Jung SW, et al. Improvement within 2 weeks and later treatment outcomes in patients with depressive disorders: The CRESCEND study. *Journal of Affective Disorders* 2011;129:183-190.