

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2015;54(4):506-514
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

페그인터페론 치료를 받는 만성바이러스성 간염 환자의 불안에 관한 연구

이화여자대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,¹ 내과학교실²

김지현¹ · 최희연¹ · 김태현² · 김수인¹

A Study on the Anxiety of the Chronic Viral Hepatitis Patients Receiving Pegylated Interferon Therapy

Ji-Hyun Kim, MD¹, Hee-Yeon Choi, MD¹,
Tae-Hun Kim, MD, PhD², and Soo In Kim, MD, PhD¹

¹Departments of Psychiatry, ²Internal Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Objectives The aim of this study was to clarify anxiety symptoms associated with the pegylated interferon (PEG-IFN) treatment and to determine which factors are associated with these anxiety symptoms.

Methods The subjects were 30 patients with hepatitis B and C viral infections who were waiting to receive PEG-IFN treatment. For assessment of depressive and anxiety symptoms, the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory were used. Patients were examined before treatment and then prospectively during the 2 weeks, 4 weeks and 1 years of therapy. We analyzed the changes in anxiety and depression symptoms, and applied multiple regression analysis to identify factors that significantly affect the anxiety symptoms.

Results Compared to pre-treatment baseline, anxiety symptoms increased 2 weeks after treatment, and gradually decreased 4 weeks, and 1 year after treatment. And, we analyzed the sub-factors of depressive symptoms that affect the anxiety symptoms. After 2 weeks of treatment, cognitive-affective factors and hypochondriasis factors of depressive symptoms had an effect on anxiety symptoms. Furthermore after 4 weeks of treatment, the cognitive-affective factors had an effect on anxiety symptoms.

Conclusion In this study, we found a significant increase in anxiety symptoms after PEG-IFN treatment, and cognitive-affective depressive factors significantly affect anxiety symptoms.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2015;54(4):506-514

KEY WORDS Hepatitis B · Hepatitis C · Anxiety · Peginterferon alfa-2.

Received September 1, 2015
Revised September 14, 2015
Accepted September 22, 2015

Address for correspondence

Soo In Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
School of Medicine,
Ewha Womans University,
1071 Anyangcheon-ro,
Yangcheon-gu,
Seoul 07985, Korea
Tel +82-2-2650-2821
Fax +82-2-2650-5164
E-mail 72sooik@ewha.ac.kr

서 론

한국에서 급만성간염, 간경변증 등 간질환과 간암의 주요 원인은 B형 간염바이러스(Hepatitis B virus, 이하 HBV)와 C형 간염바이러스(Hepatitis C virus, 이하 HCV)로 다른 나라와는 달리 HBV가 많다는 특징이 있었으나 최근에는 점점 HCV가 늘어가는 추세이다.^{1,2)} 인터페론(interferon- α 2, 이하 IFN- α)은 바이러스 감염 시 면역세포에서 생성되는 대표적인 항바이러스 물질로 만성간염 치료의 표준치료 방법이나, 주사제제라는 불편함과 부작용이 문제되어 왔다. 특히 IFN- α 치료로 우울증, 불안, 피로감, 불면 등의 정신심리학적 부작용이 많이 발생하는데, Zdilar 등³⁾은 우울증이 70%가

지 동반되었다고 보고하였다. 그리고 이러한 정신심리적 부작용으로 인해 치료가 중단될 뿐만 아니라,⁴⁾ 삶의 질이 저하 되는 것이 여러 연구에서 보고되었다.⁵⁾

페그인터페론(pegylated interferon- α 2, 이하 PEG-IFN- α)은 기존의 INF- α 에 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylene glycol) 분자가 결합된 것으로 주 1회 투여로 치료 순응도가 높고, 기존의 INF- α 에 비해 치료 효과가 높으며 투여 종료 후에도 효과가 유지되는 장점으로 만성바이러스 간염 표준 치료로 권고되고 있다.^{1,2)} PEG-IFN- α 는 IFN- α 에 비해서 정신심리학적인 부작용이 적은 것으로 알려져 있지만⁶⁾ PEG-IFN- α 치료를 받는 환자 중 31%에서 우울 증상이 발생한다고 보고되는 등⁷⁾ PEG-IFN- α 치료로 인한 정신심리학적인 부

작용과 이로 인한 순응도 저하는 여전히 임상적으로 중요한 문제이다.

한편, 만성바이러스성 간염 환자에서 PEG-IFN- α 치료로 발생하는 우울 증상에 대한 연구는 많으나, 환자들이 임상에서 흔히 호소하는 불안 증상은 간과되어 왔다.⁸⁾ 그러나 여러 연구에서 간염 환자에서 불안장애는 우울장애만큼 많이 발생하고,⁹⁾ PEG-IFN- α 치료를 받은 HCV 환자에서 불안 증상이 증가하였으며,¹⁰⁾ 이는 치료 순응도를 저하시켰다고 보고하고 있다.¹¹⁾

불안 증상은 우울 증상과 동반되는 경우가 많으며, 불안장애 환자에서 우울장애의 동반은 70%에 달하고¹²⁾ 메타분석 연구에서 우울장애 환자의 67%에서 불안장애를 동반한다고 하였다.¹³⁾ 또한 IFN- α 로 유발된 우울증의 경우, 우울증 특이(depression-specific), 불안/공격성, 일반 정신과적/신체적 불편감의 세 가지 다른 현상이 동반되는 것을 반영한다고 한 보고에 근거할 때, 우울증의 다른 표현인 불안이 주된 증상일 수 있다.¹⁰⁾ 이러한 불안장애와 우울장애의 공존은 쌍생아와 가족 연구에서는 유전적 요소에서 기인한다고 하였고,¹⁴⁾ 이 둘은 같은 생물학적 기전을 공유한다.¹⁵⁾ 또한, 불안 증상과 우울 증상은 해마, 편도, 전전두엽 피질과 같은 부분에서 세로토닌 신경전달의 역기능과 관련이 있다고 알려져 왔다.¹⁶⁾

만성간염 환자를 포함한 만성질환자의 불안 및 우울 증상에 대한 연구에서 간염 환자는 사회인구학적 변수와 임상적 상태를 보정했을 때 관상동맥질환, 관절염, 신장 이식 등의 다른 만성질환자에 비해 특히 불안 증상이 높았다.¹⁷⁾ 또한 만성질환자가 불안 증상이 있을 경우에는 그렇지 않은 환자보다 내과적 증상 호소가 더 많고,¹⁸⁾ 의료서비스 이용이 많으며,¹⁹⁾ 치료비용이 증가되고,²⁰⁾ 삶의 질이 저하되며,²¹⁾ 우울장애에 불안과 같은 다른 정신증상이 동반되었을 경우에는 환자의 기능이 더 저하되므로,²²⁾ 만성질환자의 치료에 있어서 불안 증상에 대한 평가는 중요하다.

본 연구는 PEG-IFN- α 치료를 받는 간염 환자에서 불안에 초점을 두어 정신심리 증상을 평가하고자 하였고, PEG-IFN- α 치료가 진행되는 동안 우울 증상뿐 아니라 불안 증상이 함께 동반되고, 이러한 증상발현에는 PEG-IFN- α 치료뿐 아니라 사회인구학적 및 임상적 요인이 영향을 미칠 것으로 가정하였다.

방 법

대 상

본 연구는 2013년 6월 1일부터 2015년 6월 15일까지 일

대학병원 소화기내과에서 PEG-IFN- α 치료 예정인 만성 HBV 및 HCV 간염 환자 38명을 대상으로 하였다. 18세에서 65세 사이의 남녀 중 임상 연구에 자발적으로 동의한 경우 연구참여자로 선정하였다. HBV와 HCV 감염 상태는 HBV와 HCV에 대한 정량적 polymerase chain reaction(PCR) 검사로 소화기내과 전문의가 확인하였다. 자가보고 설문지를 이해하고 작성하기 어렵거나 자발적 동의 능력이 없는 지적 장애 등의 문제가 있는 경우, 정신과적 진단을 받은 경우, 심한 신경학적 문제나 내과적 질환이 동반된 경우, 현재 항우울제, 항정신병제 또는 항불안제를 복용 중인 경우, 현재로부터 3개월 이내에 알코올 또는 다른 물질 남용(카페인, 니코틴 제외)이 있었던 경우는 연구에서 배제하였다. 피험자에게는 정신건강의학과 의사가 연구를 설명한 뒤 서면 동의를 받았다. 본 연구는 이화여자대학교 목동병원의 기관생명윤리 심의위원회의 심의를 통과하였다.

자료수집 및 측정

사회인구학적 특성 및 임상적 상태

PEG-IFN- α 치료 전 면담과 의무기록 검토를 통해 사회인구학적 변수 및 임상적 상태를 조사하였다. 사회인구학적 변수는 연령, 성별, 교육 정도, 직업, 결혼 상태를 포함하였고 음주력, 흡연력 등 생활습관에 관한 항목을 조사하였다. 임상적 상태는 HBV 또는 HCV 감염, 동반된 내과적 질환 및 정신과질환 병력 유무를 확인하였고, 간 손상의 정도를 확인하기 위해 복부 초음파 검사와, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, 이하 AST), 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, 이하 ALT), 헤모글로빈, 빌리루빈, 알부민 등의 혈액검사로 평가하였다.

불안 증상 평가

불안 증상 평가를 위하여 Spielberger와 Gorsuch²³⁾가 개발한 상태-특성불안척도(State-Trait Anxiety Inventory, 이하 STAI)를 Kim²⁴⁾이 한국어로 번역한 것을 사용하였다. STAI는 원래 일반인의 불안 증상을 측정하는 도구로 개발되었으나, 임상 집단의 불안 평가에도 유용한 것으로 알려져 있다. 상태불안척도(State Anxiety Inventory, 이하 SAI)는 현재의 불안 정도를 평가하고, 특성불안척도(Trait Anxiety Inventory, 이하 TAI)는 평소의 불안 정도를 평가하는 것으로 각각 20개의 문항으로 이루어져 있다. 4점 척도(1~4점)이고 총점은 20~80점 사이로, 점수가 높을수록 불안 증상이 심하다.

우울 증상 평가

Beck 등²⁵⁾이 자가보고식으로 우울 증상의 정도를 측정하기 위해 개발한 백우울척도(Beck Depression Inventory, 이하 BDI)를 Lee 등²⁶⁾이 한국 성인을 대상으로 표준화시킨 척도를 사용하였다. 지난 1주일간의 기분을 확인할 수 있는 21 문항으로 구성되어 있으며, 4개의 기술 중 자신에게 가장 적절하다고 생각하는 하나를 선택하며(0~3점) 점수가 높을수록 우울 증상의 정도가 심한 것을 의미한다. 본 연구에서는 Yang²⁷⁾이 불안장애에서 BDI의 요인구조를 분석한 것을 기반으로 인지-정서, 신체 증상, 자기 책망, 건강염려의 네 가지 요인으로 세분하여 각 요인의 변화 추이 및 불안 증상과의 연관성을 살펴보았다.

자료 분석

각각의 변수에 따른 불안 증상의 차이를 알아보기 위해 비 연속 변수는 독립표본 T검정(Student t-test)과 일원배치 분산분석법(one way analysis of variance)으로 분석하였고, 연속 변수는 상관분석(Pearson correlation analysis)을 사용하였다. 치료 전부터 치료 2주, 4주, 1년 후 시간에 따른 불안 증상과 우울 증상의 변화는 반복측정 분산분석(repeated-measures analysis of variance)으로 분석하였다. 불안 증상에 영향을 주는 요인을 알아보기 위해서 다중 회귀 분석(multiple regression analysis)으로 분석하였으며, 단계선택(stepwise regression) 방법으로 독립적으로 유의한 영향을 미치는 요인을 알아보고자 하였다. 수집된 자료는 statistical package for social science ver. 21 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였고, 통계적 유의성은 p < 0.05에서 검정하였다.

결 과

연구대상자의 특성(표 1)

38명의 연구참여자 중 5명은 심각한 피로(1명), 간염 및 간염 치료에 대한 병식 부족(2명), 백혈구 수의 감소(1명), 심한 우울증의 발생(1명)으로 PEG-IFN- α 치료가 중단되었다. PEG-IFN- α 치료 전 자가보고 검사에서 유의한 수준의 불안 증상(SAI > 55 또는 TAI > 55)과 우울 증상(BDI \geq 24)을 보였던 3명의 환자는 정신건강의학과 전문의가 면담하였고 이 중 우울장애로 진단된 2명과 불안장애로 진단된 1명의 환자도 연구에서 제외되어 30명의 환자를 분석하였다.

총 30명의 연구대상자의 평균 연령은 48세(47.74 \pm 14.05)로 성별은 남자 14명(46.7%), 여자 16명(53.3%)이었다. C형 간염 환자는 22명(73.3%)으로 B형 간염 환자보다 더 많았

고, 간경화 6명(20%) 외에는 정상 간 소견을 보였다.

사회인구학적 변수인 연령, 성별, 교육 정도, 직업, 결혼 상태와 임상적 변수인 HBV 및 HCV 여부, 간 손상 정도 등은 불안 증상 및 우울 증상의 정도에 유의한 영향을 미치지 않았다.

PEG-IFN- α 치료에 따른 불안 증상의 변화(그림 1)

불안 증상은 치료 시작 전과 비교할 때 치료 2주 후에 가장 높았고, 치료 4주 후에는 점차 감소하여 치료 1년 후에는 치료 전보다 불안 정도가 더 낮아졌다(p=0.002). 한편, SAI (p=0.003), TAI(p=0.007) 각각도 STAI 총점과 비슷한 변화 양상을 보였으며, 시기에 따른 불안 증상의 변화는 통계적으로 유의하였다.

PEG-IFN- α 치료에 따른 우울 증상의 변화(그림 2)

우울 증상은 불안 증상과 유사하게 치료 시작 전보다 치료 2주 후에 가장 높았고, 이후 점차 감소하는 양상을 보였으나 이러한 변화는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.102). BDI를 인지-정서(p=0.401), 신체 증상(p=0.152), 자기 책망

Table 1. Sociodemographic characteristics and clinical conditions of patients (n=30)

	n (%)
Sociodemographic characteristics	
Age (years), mean \pm SD	47.74 \pm 14.05 (19-65)
Gender (%)	
Male	14 (46.7)
Female	16 (53.3)
Education (%)	
<High school graduate	7 (23.3)
High school graduate	17 (56.7)
\geq College graduates	6 (20.0)
Occupation (%)	
Employed	13 (43.3)
Student, housewife	11 (36.7)
Unemployed	6 (20.0)
Marital status (%)	
Unmarried	6 (20.0)
Married	18 (60.0)
Divorce or bereavement	6 (20.0)
Clinical conditions	
Virus (%)	
Hepatitis B virus	8 (26.7)
Hepatitis C virus	22 (73.3)
Liver damage (%)	
Hepatitis only	24 (80)
Liver cirrhosis/epatitis	6 (20.0)

SD : Standard deviation

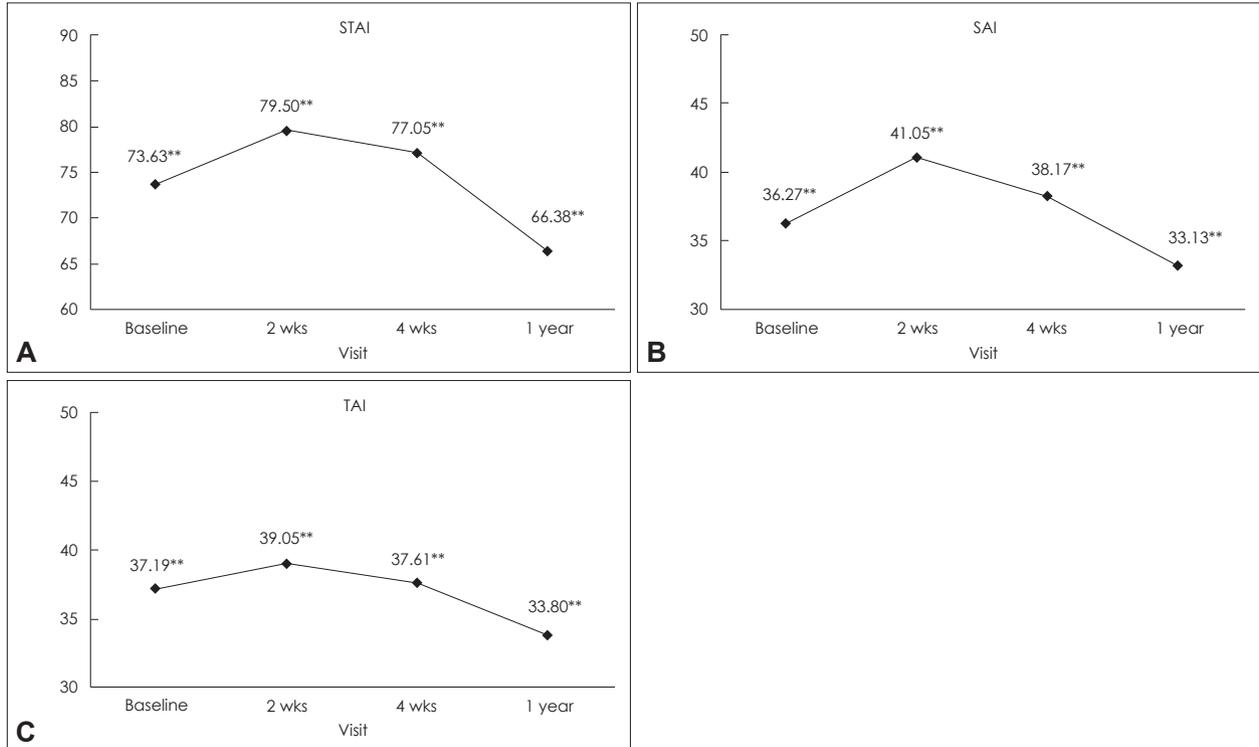


Fig. 1. Total (A) and subscale (B and C) score of the STAI by visit. * : p<0.05, ** : p<0.001. STAI : State-Trait Anxiety Inventory, SAI : State Anxiety Inventory, TAI : Trait Anxiety Inventory.

(p=0.493), 건강염려(p=0.270)의 네 가지 요인으로 나누어서 평가했을 때, 인지-정서 요인과 신체 증상은 치료 전보다 치료 2주와 4주 후에 증가하였다가 1년 후에는 감소하는 경향을 보였고, 자기 책망, 건강 염려 및 우울부단 요인은 치료가 시작되면서 점차 감소하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

불안 증상에 영향을 주는 요인(표 2, 3)

사회 인구학적 변수와 임상적 상태는 PEG-IFN-α 치료로 인한 불안 증상과 증가에 유의한 영향을 미치지 않았다. 우울 증상은 불안 증상과 양적 상관관계를 보였고, 이는 통계적으로 유의하였다. 불안 증상에 우울 증상의 어떠한 하위 요인이 영향을 주는지를 알아보기 위해 다중 회귀 분석을 하였을 때 PEG-IFN-α 치료 전과 치료 4주 후에는 우울 증상의 인지-정서 요인이 불안 증상에 각각 38.7%, 55.9%의 설명력을 보였고, 치료 2주 후에는 우울 증상의 인지-정서 요인과 건강염려 요인이 68.3%의 설명력을 보였다. 치료 1년 후에는 우울 증상의 자기 책망 요인이 67.9%의 설명력을 보였다. 상태 불안과 특성 불안 각각을 나누어서 분석했을 때에도 유사한 결과를 보였다. 모든 회귀 분석에서 다중공선성은 2 미만으로 불안 증상과 우울 증상 간의 공선성은 배제할 수 있었다.

고 찰

본 연구에서 대상자들은 PEG-IFN-α 치료 2주 후에 불안 증상과 우울 증상이 가장 높았고 이후에는 감소하는 패턴을 보였다. Bonaccorso 등²⁸⁾의 연구에서도 만성 C형 감염 환자에서 6개월간 PEG-IFN-α 치료 시 우울 및 불안 증상을 평가했을 때 2주 후에 가장 높은 우울 증상과 불안 증상을 보이고 그 이후에는 감소하여 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. PEG-IFN-α 치료를 받는 C형 간염 환자에서 우울장애와 불안장애 발생을 치료 전, 1, 3, 6개월에 평가한 연구에서도 대부분의 우울 증상과 불안 증상은 치료 시작 후 4주 내에 발생하였다.¹¹⁾

성별, 연령 등의 사회인구학적 변수와 간 손상의 정도와 같은 임상적 상태는 불안 증상에 유의한 영향을 미치지 않았고, 우울 증상만이 의미 있는 연관성을 보였다. PEG-IFN-α 치료를 받는 C형 간염 환자에서의 우울증 발생에 대한 기존의 연구에서도 사회인구학적 변수와 임상적 변수는 우울증 발생에 유의한 영향을 미치지 않은 것과 유사한 결론이다.²⁹⁾

PEG-IFN-α 치료 시기별로 불안 증상에 영향을 미치는 우울 증상을 인지-정서, 신체 증상, 자기 책망, 건강 염려의 네 요인으로 나누어 보았을 때, 치료 전과 치료 4주 후까지 가장 영향력 있는 변인은 인지-정서적 요인이었으며, 치료

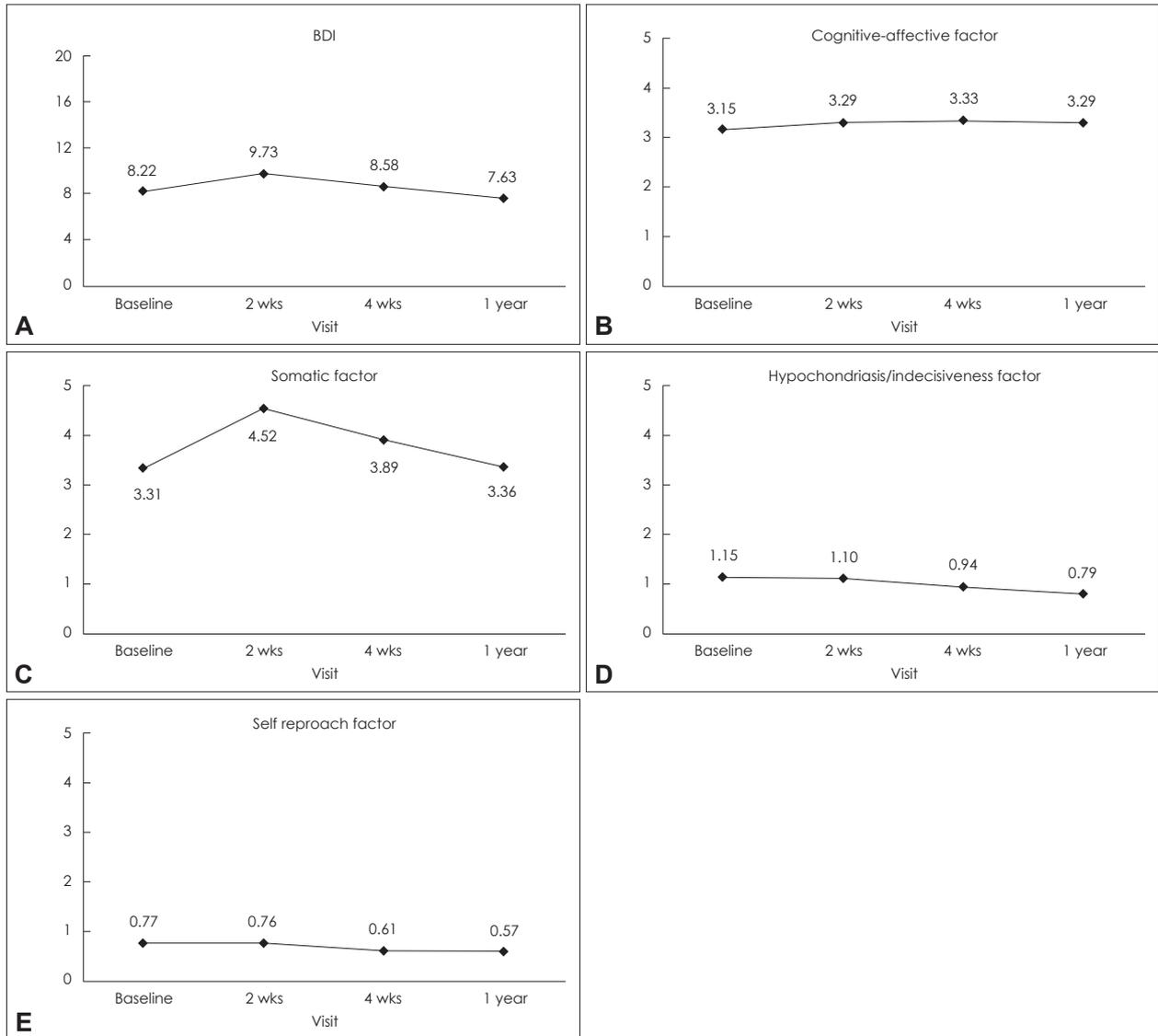


Fig. 2. Total (A) and subscale (B-E) score of the BDI by visit. BDI : Beck Depression Inventory.

1년 후에는 자기 책망 요인만이 불안 증상에 영향력 있는 변인이었다.

치료 전에도 우울증의 인지-정서적 요인이 불안 증상에 영향을 주는 것은 PEG-IFN- α 로 인한 생리학적 영향보다는 심리적인 요인이 작용하는 것으로 볼 수 있다. 인지-정서적 요인은 치료 직후인 2주 후에도 불안 증상에 가장 큰 영향력을 보였으며, 상대적으로 영향력은 작지만 건강 염려에 대한 요인도 불안 증상에 독립적으로 유의한 요인임을 보였다. 건강 염려 요인은 치료 4주 후에는 불안 증상에 영향을 주지 않아, PEG-IFN- α 치료 초기에는 새로운 치료와 예후 등에 대한 걱정으로 건강 염려에 대한 요인이 불안 증상에 영향을 보였을 것으로 생각해볼 수 있다. 치료 1년 후에는 자기 책망이 불안 증상에 유일한 영향력을 보였는데, 이 시

기는 PEG-IFN- α 치료가 끝나고 6개월 정도가 되는 시점으로 치료로 인한 직접적인 영향보다는 만성 감염으로 인한 직업 손실, 경제적 어려움 등의 사회적 요인을 시사하는 것이라고 하겠다.³⁰⁾

기존에 C형 간염 환자에서 PEG-IFN- α 치료와 연관된 우울증의 특정 증상에 대한 연구는 적으나 우울 증상을 인지-정서 요인과 신체적 요인 두 가지 요인으로 나누었을 때 IFN- α 치료는 인지-정서 요인에는 별다른 변화를 주지 않았지만 신체적 요인에는 유의한 연관성을 보였다는 보고가 있는데,³¹⁾ 이는 본 연구에서 우울 증상 중 신체적 요인이 치료 2주 후에 증가한 소견과 같은 맥락이라고 하겠다.

만성간염 환자에서 불안 증상의 생물학적, 유전적 요인에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않았지만, 불안 증상이 우

Table 2. Associations of anxiety symptoms with depressive symptoms factors by stepwise regression analyses

	Adjusted R ²	ΔR ²	ΔF	β±SD
Baseline				
Total anxiety symptoms				
Cognitive-affective factor	0.387	0.411	16.773***	3.292±0.804***
State anxiety symptoms				
Cognitive-affective factor	0.359	0.384	14.991**	1.490±0.305**
Trait anxiety symptoms				
Cognitive-affective factor	0.318	0.345	12.639**	1.802±0.507**
2 wks				
Total anxiety symptoms	0.683			
Cognitive-affective factor		0.639	33.569***	3.173±0.940**
Hypochondriasis/indecisiveness factor		0.076	4.818*	7.536±3.432**
State anxiety symptoms				
Cognitive-affective factor	0.523	0.547	22.963***	2.381±0.497***
Trait anxiety symptoms	0.606			
Cognitive-affective factor		0.554	23.561***	1.388±0.535*
Hypochondriasis/indecisiveness factor		0.092	4.667*	4.211±1.947*
4 wks				
Total Anxiety symptoms				
Cognitive-affective factor	0.559	0.585	22.510***	4.513±0.951***
State anxiety symptoms				
Cognitive-affective factor	0.491	0.521	17.372**	2.346±0.563**
Trait anxiety symptoms				
Cognitive-affective factor	0.525	0.553	19.758***	2.167±0.487***
1 year				
Total Anxiety symptoms				
Self reproach factor	0.679	0.704	28.518***	10.489±1.964***
State anxiety symptoms				
Self reproach factor	0.470	0.510	12.511**	5.000±1.414**
Trait anxiety symptoms				
Self reproach factor	0.601	0.632	20.600**	5.309±1.170**

Depression symptoms factor : cognitive-affective, somatic, hypochondriasis/indecisiveness factor, self reproach. * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001. SD : Standard deviation

Table 3. Associations of anxiety symptoms with depressive symptoms by univariate linear regression analyses

Depressive symptoms	Anxiety symptoms		State anxiety symptoms		Trait anxiety symptoms	
	β±SE	p	β±SE	p	β±SE	p
Baseline	1.707±0.397	0.000	0.828±0.188	0.000	0.941±0.259	0.001
2 wks	2.225±0.348	0.000	1.223±0.210	0.000	1.022±0.209	0.000
4 wks	0.274±0.538	0.001	1.263±0.300	0.001	0.982±0.304	0.005
1 year	1.750±0.454	0.002	0.840±0.268	0.008	0.868±0.317	0.017

SE : Standard errors

울증보다 염증성 질환의 더 강한 위험 요인임을 보인 연구가 있다.³²⁾ 유사하게 만성간염 환자에서 불안 증상이 혈장 IL-6 또는 TNF-α 농도 증가와 같은 염증 반응의 변화와 연관성이 있다는 보고가 있다.³³⁾ 다른 연구에서도 IL-6 유전자 다형성이 인터페론으로 유발된 불안 증상의 위험인자임을 보여 염증 반응이 인터페론으로 유발된 불안 증상의 병리에

중요한 역할을 하는 것을 시사하였다.³⁴⁾ INF-α와 같은 외인성 cytokine이 주입되었을 때, 염증 또는 스트레스와 비슷하게 작용해서 pro-inflammatory cytokine이 활성화되고 뇌의 neuroplasticity, neurotransmission, 내분비계의 변화를 야기시키며,³⁵⁾ 이는 우울 증상과 불안 증상의 증가와 유의한 상관성을 보였다.²⁸⁾ 이전 연구에서 만성 염증 상태에서 지속적인

IL-6 생성은 행동적 변화와 정서적 변화에서의 초기 기전임을 시사하였고,³⁶⁾ 사람에서 낮은 IL-6 용량은 피로, 저활동성, 집중의 어려움 증가와 연관성을 보였다.³⁷⁾ IL-1 β 와 TNF- α 가 'anxiogenic-like' 효과를 발생시키는 것을 보인 연구 결과도 있다.³⁸⁾ 또한, 인터페론에 의한 직접적인 neurotoxicity 가능성 또는 이차적 cytokine 활성화와 신경내분비계의 변화로 인해 발생될 수도 있다.³⁹⁾

한편, INF- α 투여는 뇌 내의 monoamine에 영향을 주는데, indoleamine 2,3-dioxygenase의 upregulating을 통해 세로토닌계를 조절하며,⁴⁰⁾ 5-HT transporter mRNA와 5-HT transporter의 uptake activity를 증가시키고,⁴¹⁾ 뇌와 혈장에서 세로토닌 농도를 억제하는 효과를 보이며,⁴²⁾ 트립토판의 이화작용(catabolism)을 유발시켜 세로토닌을 감소시키고⁴³⁾ 우울 증상을 야기시킨다. 메타분석 연구에서 5-HTTLPR은 선택주의력, 부정적 정보와 관련이 있었고 불안의 병인에 관여해서 불안장애의 잠재적인 intermediate phenotype이라는 것을 보여주었다.⁴⁴⁾ 또한 반복적인 INF- α 투여는 전전두엽의 도파민 및 편도의 5-HT를 감소시킨다는 연구 결과가 있다.⁴⁵⁾

따라서, 만성간염 환자에서 인터페론 치료 동안 동반되는 불안은 치료 상황이 유발하는 심리적 요인, 우울과 연관된 인지적 요인, 불안발생과 연관 있는 신경전달물질 변화 및 염증 반응 같은 생물학적 기전의 결과로 발생할 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 일개 대학병원에서 시행된 것으로 PEG-IFN- α 치료를 받는 간염 환자에 대한 대표성이 떨어지며, 최종 연구대상자가 30명으로 적다는 것이다. 또한 간염 환자 중 PEG-IFN- α 치료가 아닌 다른 치료를 받은 환자와의 비교나 일반인과의 비교가 이루어지지 않아 PEG-IFN- α 치료로 인한 불안 증상과 우울 증상 및 영향을 주는 각 요인의 기여하는 정도를 평가하기 어렵다. 또한 본 연구 대상자 중 HBV와 HCV에 따른 불안 증상의 차이는 없었지만, 향후 더 많은 수의 표본에서 바이러스별로 나누어서 평가하는 것이 필요하겠다. 본 연구에서는 PEG-IFN- α 치료 전 심한 우울 증상이 있었던 환자는 제외하였는데, 메타분석 연구에서 치료 전의 준임상적(subclinical) 우울 증상은 IFN- α 와 연관된 우울증에 중요한 예측 요인이었기 때문에^{29,46)} 치료 기간 중 우울 증상이 발생이나 정도가 다른 연구에서 보고했던 것보다 적을 수 있겠다. 마지막으로 본 연구에서 간손상의 정도에 대한 임상적 평가는 시행하였으나, PEG-IFN- α 치료에서 불안 증상 또는 우울 증상과 연관이 있다고 알려진 생물학적 요인에 대한 평가는 이루어지지 않아 원인을 분석하기 어렵다는 한계를 가진다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 국내에서 처음으로 PEG-IFN- α 치료를 받는 HBV 및 HCV 간염 환자들에

서 발생하는 불안 증상을 치료 전부터 치료 1년 후까지 전향적으로 추적 관찰하여 보고하였고, 이에 영향을 미칠 수 있는 요인을 평가하였다는 데에 의의가 있다.

PEG-IFN- α 치료를 받는 만성 C형 간염 환자에게 소화기내과 전문의, 간호사, 약사, 심리사, 전문 요원(administrative assistant), 정신건강의학과 전문의가 한 팀으로 구성되어 질환 및 약물에 대한 교육을 하고 치료 전부터 주기적으로 심리 상태에 대한 전반적 평가 및 정신적 문제가 있는 경우에는 정신건강의학과 전문의의 진료를 받도록 되어 있는 통합적인 지원 프로그램(multidisciplinary support program)을 제공했을 때 치료 순응도와 효과가 증가하였고 정신 질환을 조기 발견하고 효과적인 치료를 제공하였다는 보고가 있다.⁴⁷⁾ 다른 연구에서도 내과적 치료와 정신건강의학적 치료가 통합된 다학제 간 접근은 IFN- α 치료와 연관된 주요 우울증의 발생을 예방하였다.⁴⁸⁾ 본 연구 결과에서 볼 수 있듯 PEG-IFN- α 치료를 받은 후 초기에 불안 증상과 우울 증상이 증가하였고, 특히 불안 증상에는 우울 증상의 인지적, 심리적 요인이 연관성을 많이 보인다는 점에서 앞으로 PEG-IFN- α 치료를 받는 간염 환자에 있어서 체계적인 다학제 간 접근으로 환자들의 정신적 불편감에 대한 치료 시기별, 주기별 평가 및 치료가 병행되어야 하겠고, 이는 환자의 치료 효과 및 삶의 질을 증진시키는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

결 론

본 연구는 PEG-IFN- α 치료를 받는 간염 환자에서 치료 전과 후의 불안 증상을 집중적으로 평가하였고, 우울 증상과의 연관성을 알아보았다. 불안 증상의 경우 치료 시작 전과 비교할 때 치료 2주 후에 가장 증가되었고, 치료 4주 후에는 점차 감소하여서 치료 1년 후에는 치료 전보다 불안 정도가 더 낮았는데, 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 불안 증상에 영향을 미치는 요인으로써 우울 증상을 평가했을 때, 우울 증상의 인지-정서 요인이 불안 증상에 유의한 영향을 미쳤다. 이를 통하여 PEG-IFN- α 치료과정에 정신건강의학과적 개입이 포함된 조기의 통합적인 접근이 필요함을 확인할 수 있었다.

중심 단어 : B형 간염 · C형 간염 · 불안 · 페그인터페론.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Bissinger AL, Fehrle C, Werner CR, Lauer UM, Malek NP, Berg CP. Epidemiology and genotyping of patients with chronic hepatitis B:

- genotype shifting observed in patients from central Europe. *Pol J Microbiol* 2015;64:15-21.
- 2) Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: a review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol* 2015;7:289-303.
 - 3) Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-1211.
 - 4) Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1577-1580.
 - 5) Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003;44:104-112.
 - 6) Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
 - 7) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
 - 8) Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:115-118.
 - 9) Navinés R, Castellví P, Moreno-España J, Gimenez D, Udina M, Cañizares S, et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord* 2012;138:343-351.
 - 10) Lotrich FE, Rabinovitz M, Girona P, Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res* 2007;63:131-135.
 - 11) Martín-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:257-265.
 - 12) Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen HU. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry* 1999;156:1915-1923.
 - 13) King PD, Wilkes JD, Diaz-Arias AA. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haematol* 1998;20:107-110.
 - 14) Middeldorp CM, Cath DC, Van Dyck R, Boomsma DI. The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychol Med* 2005;35:611-624.
 - 15) Demirkan A, Penninx BW, Hek K, Wray NR, Amin N, Aulchenko YS, et al. Genetic risk profiles for depression and anxiety in adult and elderly cohorts. *Mol Psychiatry* 2011;16:773-783.
 - 16) Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:4-20.
 - 17) Bayat N, Alishiri GH, Salimzadeh A, Izadi M, Saleh DK, Lankarani MM, et al. Symptoms of anxiety and depression: a comparison among patients with different chronic conditions. *J Res Med Sci* 2011;16:1441-1447.
 - 18) Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:147-155.
 - 19) McLaughlin TP, Khandker RK, Kruzikas DT, Tummala R. Overlap of anxiety and depression in a managed care population: prevalence and association with resource utilization. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1187-1193.
 - 20) Marciniak MD, Lage MJ, Dunayevich E, Russell JM, Bowman L, Landbloom RP, et al. The cost of treating anxiety: the medical and demographic correlates that impact total medical costs. *Depress Anxiety* 2005;21:178-184.
 - 21) Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med* 2006;166:2109-2116.
 - 22) Stein MB, Roy-Byrne PP, Craske MG, Bystritsky A, Sullivan G, Pyne JM, et al. Functional impact and health utility of anxiety disorders in primary care outpatients. *Med Care* 2005;43:1164-1170.
 - 23) Spielberger CD, Gorsuch RL. Manual for the State-trait anxiety inventory (form Y) ("self-evaluation questionnaire"). Palo Alto: Consulting Psychologists Press;1983.
 - 24) Kim JT. Relationship between trait anxiety and sociality [dissertation]. Seoul: College of Medicine, Korea University;1978.
 - 25) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
 - 26) Lee MK, Lee YH, Park SH, Son CH, Jung YJ, Hong SG, et al. A Standardization study of Beck Depression Inventory 1-Korean version (K-BDI). *Korean J Psychopathol* 1995;4:77-95.
 - 27) Yang HJ. Factor analysis of the beck depression inventory in anxiety disorder [dissertation]. Seoul: College of Medicine, Hanyang University;2011.
 - 28) Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001;105:45-55.
 - 29) Mahajan S, Avasthi A, Grover S, Chawla YK. Role of baseline depressive symptoms in the development of depressive episode in patients receiving antiviral therapy for hepatitis C infection. *J Psychosom Res* 2014;77:109-115.
 - 30) Boscarino JA, Lu M, Moorman AC, Gordon SC, Rupp LB, Spradling PR, et al. Predictors of poor mental and physical health status among patients with chronic hepatitis C infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *Hepatology* 2015;61:802-811.
 - 31) Loftis JM, Patterson AL, Wilhelm CJ, McNett H, Morasco BJ, Huckans M, et al. Vulnerability to somatic symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: a 16-week prospective study. *J Psychosom Res* 2013;74:57-63.
 - 32) Ning K, Ye N, Leong HW. On preprocessing and antisymmetry in de novo peptide sequencing: improving efficiency and accuracy. *J Bioinform Comput Biol* 2008;6:467-492.
 - 33) O'Donovan A, Hughes BM, Slavich GM, Lynch L, Cronin MT, O'Farrelly C, et al. Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: evidence for specificity in emotion-biology relationships. *Brain Behav Immun* 2010;24:1074-1077.
 - 34) Udina M, Navinés R, Capuron L, Martín-Santos R. Serotonin and interleukin-6: the role of genetic polymorphisms in IFN-induced neuropsychiatric symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1830-1831.
 - 35) Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001;15:7-24.
 - 36) Sakić B, Szechtman H, Braciak T, Richards C, Gauldie J, Denburg JA. Reduced preference for sucrose in autoimmune mice: a possible role of interleukin-6. *Brain Res Bull* 1997;44:155-165.
 - 37) Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrenzenmeier H, Marshall L, Burger K, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1573-1579.
 - 38) Connor TJ, Song C, Leonard BE, Merali Z, Anisman H. An assessment of the effects of central interleukin-1beta, -2, -6, and tumor necrosis factor-alpha administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat. *Neuroscience* 1998;

- 84:923-933.
- 39) Licinio J, Kling MA, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998;25(1 Suppl 1):30-38.
- 40) Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Invest* 2012;122:2940-2954.
- 41) Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 1998;349:317-324.
- 42) Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, Yoshida K, Shimizu T. Effect of single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentrations in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:129-132.
- 43) Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 2010;15:393-403.
- 44) Pergamin-Hight L, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH, Bar-Haim Y. Variations in the promoter region of the serotonin transporter gene and biased attention for emotional information: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2012;71:373-379.
- 45) De La Garza R 2nd, Asnis GM, Pedrosa E, Stearns C, Migdal AL, Reinus JF, et al. Recombinant human interferon-alpha does not alter reward behavior, or neuroimmune and neuroendocrine activation in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:781-792.
- 46) Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Forns X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128-1138.
- 47) Carrión JA, Gonzalez-Colominas E, García-Retortillo M, Cañete N, Cirera I, Coll S, et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:926-933.
- 48) Neri S, Bertino G, Petralia A, Giancarlo C, Rizzotto A, Calvagno GS, et al. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon α and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e210-e217.