

## 공존하는 불안장애와 물질사용장애가 주요우울증에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 정신과학교실

신재현 · 김정범 · 정성원

### The Effects of Comorbid Anxiety Disorder and Substance use Disorder on Major Depressive Disorder

Jae Hyun Shin, MD, Jung Bum Kim, MD, PhD and Sung Won Jung, MD, PhD

Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

#### ABSTRACT

Major depressive disorder causes significant dysfunction and disability. Many of depressed patients tend to have comorbid anxiety disorders, substance use disorders and personality disorders, and so on. In this study, we reviewed researches about the effects of comorbid anxiety disorder, substance use disorder on depressive symptoms, progress, treatment, etc. In addition, the latest knowledges related to treatment was reviewed. If the symptoms of anxiety disorder coexist, they leads to the deterioration of the course and has an adverse effect on treatment response. Comorbid substance use disorder, such as alcohol dependence, causes worsening of symptoms and progression, and a loss of therapeutic response. Therapeutic clinical guidelines and instructions to comorbid psychiatric disorders on major depressive disorder was not established clearly, but consensus-based or evidence-based studies will be necessary for treatment for comorbid psychiatric disorders on major depressive disorder. (Anxiety and Mood 2013;9(2):93-100)

KEY WORDS : Major depressive disorder · Comorbid anxiety disorder · Comorbid substance use disorder.

#### 서 론

주요우울증은 치료받지 않을 경우 개인적, 사회적으로 현저한 기능 장애와 활동 장애를 유발하여 큰 부담이 되는 질환이다. 실제 주요우울증으로 인한 부담을 추산해 볼 때 미국의 경우에는 2000년대 들어 주요우울증이 8.3억달러 가량의 경제적 부담을 준다는 사실이 알려져 있다.<sup>1</sup> 국내의 연구에서 주요우울증 환자의 자살률이 2010년 기준으로 인구 10만 명당 31.2명으로 매년 증가하고 있으며, 경제 협력개발기구(Organization For Economic Cooperation Development, OECD) 회원 국가의 평균 자살률 보다 2.5배 높다.<sup>2</sup> 주요우울증은 사회

적으로도 큰 경제적인 비용의 부담이 되며, 주요우울증과 동반된 부수적인 문제를 고려할 때 주요우울증의 적극적인 치료 및 국가적인 차원에서의 대책이 필요하다.

주요우울증은 단독으로 이환되는 경우도 있으나, 상당수의 환자에서 불안장애, 물질남용장애, 조현병, 인격장애와 같은 다른 정신과적 질환들이 공존하고 있는 경우가 많다고 알려져 있다.<sup>3</sup> STAR\*D 연구에서 1,376명의 주요우울증 외래 환자들을 대상으로 진단적 타당도가 높은 정신과적 진단선별 질문지인 Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire (PDSQ)를 이용해서 진단적 평가를 실시하였을 때, 61.8%에서 한 가지 이상의 공존 질환이 있었고 공존질환 중에서도 불안장애가 가장 많았으며 그 다음으로 식이장애, 알코올을 비롯한 물질 관련 장애, 건강염려증 등의 순으로 밝혀졌다.<sup>4</sup> Zimmerman 등<sup>5</sup>의 연구에서 479명의 주요우울증 환자를 SCID를 이용하여 축 I 공존질환을 조사한 결과, 64.1%에서 23개의 특정장애 중 적어도 한 가지의 장애가, 36.7%에서 두 가지 이상의 장애가 있었고, 불안장애가 56.8%로 가장 흔한 공존 질환이며 이 중 사회공포증이 가장 흔한 것으로 밝혀졌다. 영

Received : September 17, 2013 / Revised : October 4, 2013

Accepted : October 4, 2013

#### Address for correspondence

Jung Bum Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel : +82-53-250-7811, Fax : +82-53-250-7810

E-mail : kim1159@dsmc.or.kr

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호 H110C2020).

국에서 시행하였던 한 연구에서는 일생을 통해서 볼 때 주요 우울증 환자 4명 중 3명은 적어도 하나의 다른 정신질환을 동반하며 주요우울증에 걸린 사람들 중의 대략 반 수에서 불안장애가 동반되었다고 밝혀 졌다.<sup>6</sup> 국내 연구에서도 주요우울증으로 진단된 288명의 환자들에서 Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus(MINI-Plus)를 이용하여 공존 장애를 조사한 결과, 71.9%가 한 가지 이상의 축1 공존장애가 있었으며, 이 중 불안장애는 55.9%로 가장 흔히 동반 되었으며 다음으로 기분부전증 13.5%, 신경성 식욕부전증 13%, 알코올관련 장애 11.1% 순이었다.<sup>7</sup> 이상의 결과로 보아 주요우울증에서 다른 정신질환들과의 공존의 비율이 상당히 높은 것을 알 수 있으며, 축1 질환의 공존율과 공존 양식이 비교적 전세계적으로 비슷한 것으로 보인다.

주요우울증 환자들에서 다른 정신과적 질환이 동반되면 현재의 우울삽화 기간이 더 길어지고 더 많은 정신과적 공존 질환을 동반하게 되며 더 큰 사회적, 직업적 장애를 초래한다.<sup>8</sup> 미국의 National Comorbidity Survey(NCS)의 결과에 따르면, 공존질환이 있는 사람에서 사회적 및 직업적 기능에 더 심한 손상이 생겼으며, 손상된 사회적 기능으로는 별거 및 이혼, 사회적 고립, 대인관계에서 갈등상황에의 노출 등이 있었다고 밝혔다.<sup>9</sup> 직업적인 손상으로는 교육 수준 저하, 실업율, 만성적인 경제적 문제를 들 수 있다.<sup>10</sup> 또한, NCS 결과에 의하면 두 가지 이상의 공존 질환이 있는 경우가 한 가지 질환만 있는 경우에 비해 최근 결근 일수가 평균 4배 가량 많았다.<sup>11</sup>

공존질환의 흔한 동반에도 불구하고 임상 실재에서 정신과 의사는 임상적 면담에 의존하기 때문에 주요우울증으로 진단된 외래환자들에서 다른 공존질환을 잘 인지하지 못하는 경우가 많다. 주요우울증 환자에서 불안장애를 진단하는 방법론에 대한 연구가 있었는데, Zimmerman 등<sup>12</sup>은 각각 500명의 환자를 대상으로 통상적인 방법으로 진단한 경우와 반구조화된 면담을 사용하여 진단한 경우에 각 질환별로 얼마나 진단율이 서로 차이가 나는지에 대해 보고하였다. 연구 결과 상에서 두 가지 이상의 진단을 가지는 경우 구조화된 면담을 통해 64.8%의 진단률을 보였으나, 반구조화된 임상적인 면담을 통해서 36.6% 가량이 진단되었다. 다른 범주의 진단과 비교할 때 물질사용장애, 식이장애, 신체화장애 등에서도 불안장애의 공존이 간과되는 경우가 많았다. 이는 주요우울증에 동반되는 불안장애, 물질사용 장애등을 진단하는데 있어 구조화된 면담이 필요함을 시사한다.

주요우울증 환자들의 공존질환의 동반 가능성을 간과해서는 안 될 것이다. 비단 불안장애와 물질사용장애 뿐만이 아니라 여타 정신질환의 공존의 가능성에 대해서도 충분한 평가가 필요할 것이다. 주요우울증에서 불안장애가 공존하는 경

우에는 치료적 접근에 영향을 끼치고, 주요우울증이 만성화 될 가능성이 있으므로 주요우울증 치료를 위해 방문한 환자들에게 불안장애를 비롯한 여타 정신 질환들의 공존 여부를 평가하는 것이 매우 중요하다.<sup>13</sup> 물질사용장애 또한 주요우울증의 경과 및 치료에 부정적인 영향을 끼친다는 것이 여러 연구에서 밝혀져 오고 있다.

이러한 점에서 주요우울증과 동반된 다른 정신과적 질환의 공존 빈도, 치료 및 경과의 영향들에 대한 연구가 반드시 필요할 것으로 사료된다. 위에서 살펴본 바와 같이, 주요우울증에서 동반하는 정신과적 질환은 여러 가지가 있으나 본 연구에서는 주요우울증의 공존질환 중 임상적으로 비교적 흔히 동반되는 불안장애와 물질사용장애를 중심으로 공존 빈도, 경과 및 치료에의 영향을 문헌검토를 통하여 살펴보고자 한다. 물질사용장애의 경우 미국과 캐나다 등에서는 cocaine 혹은 marijuana 등의 물질들이 문제가 되는 경우가 많으나 본 연구에서는 한국에서 가장 흔한 알코올 관련 장애를 중심으로 논하고자 한다.

## 본 론

### 불안장애가 주요우울증에 미치는 영향

#### 주요우울증에서 공존 불안장애의 빈도

주요우울증에서 각각의 불안장애들이 동반되는 비율을 보면, 미국 연구에서는 사회불안장애, 범불안장애, 외상후 스트레스 장애, 강박장애, 공황장애, 광장공포증 순이었고,<sup>6</sup> 국내 연구에서는 범불안장애, 공황장애, 사회공포증, 강박장애, 외상후 스트레스 장애 순으로 미국 연구와는 다소 차이가 있었다.<sup>7</sup> Kessler 등<sup>14</sup>의 연구에서는 2년간 8,089명의 환자를 구조화된 면담을 이용하여 조사하였는데, 그 결과 우울장애와 불안장애가 공존 경향이 가장 높았고 한 가지 이상의 정신장애를 가진 비율이 21% 이었다. 주요우울증 환자에게 동반되는 불안장애의 유병율은 58%였으며, 그 중 범불안장애가 16.3%, 광장공포증 15.3%, 단순공포증 24.3%, 사회공포증 27.1%, 공황장애 9.9%, 외상후 스트레스 장애 19.5%의 순으로 나타났다.<sup>15</sup> Rush 등<sup>6</sup>은 1,376명의 주요우울증 외래 환자를 대상으로 조사하여 동반질환이 없는 경우가 38.2%, 하나의 동반 질환은 25.6%, 두 개의 동반 질환은 16.1%, 세 개 이상의 동반 질환은 20.2%라고 보고 하였다. 사회공포증이 동반된 경우가 29.3%로 가장 많았고, 범불안장애는 20.8%, 외상후 스트레스장애 18.8%, 강박장애 13.4%, 공황장애 11.1% 광장공포증은 9.4%로 알려졌다. Deborah 등<sup>16</sup>은 주요우울증 환자들의 역학연구에서 18세 이상의 성인 총 43,000명 중 5.3%가 주요우울증으로 진단되

었으며, 그 가운데 36.1%에서 불안장애가 공존하고 14.1%에서 알코올 관련장애가 있다고 보고하였다. Gaynes 등<sup>25</sup>의 연구에서는 68명의 주요우울증을 가진 환자에서 50%는 불안장애 진단기준을 만족하는 불안 증상을 가지고 있으며, 사회공포증의 경우가 가장 빈도가 높았다. 또한 동반 불안장애를 가진 환자들을 12개월 동안 관찰해 보니 주요우울증의 삽화가 현저하게 오래 지속 되었으며 더 심한 기능 장애가 관찰되었다.

이처럼 대부분의 연구에서 주요우울증을 가진 환자들은 상당히 높은 빈도로 불안장애를 동반하였다. 불안장애의 종류에 따른 빈도는 연구 결과에 따른 다소간의 차이가 있는 것으로 보이며 대체로 사회공포증이 동반되는 경우가 가장 많았다.

### 불안장애의 공존이 주요우울증의 임상양상, 경과 및 자살에 미치는 영향

주요우울증과 불안장애의 공존은 서론에서 기술하였듯이 중요한 임상적인 의미를 갖는다. 미국 National Comorbidity Survey에서 시행한 역학 연구 상에서 불안장애의 병력을 가진 주요우울증 환자들은 입원치료가 더 필요하고, 자살 시도의 위험이 더 높고, 주요우울증으로 인한 기능장애가 더 심하며, 주요우울증이 더 만성적인 경과를 밟았다.<sup>14,15</sup> Peterson 등<sup>18</sup>이 연구한 결과에 따르면 주요우울증에서 불안장애가 동반된 환자들은 동반되지 않은 환자들에 비해서 전반적인 질환의 심각도가 높으며, 현재의 사회적 기능이 떨어지는 경향이 높았다. 또한 지난 5년간의 정신과 입원 횟수가 더 많고, 지난 5년간 우울 증상으로 직장에 결근한 일수가 더 많고, 현재의 우울 삽화 기간도 더 길고, 물질사용장애도 더 흔히 동반되었다. 미국에서 시행한 중년 여성들을 대상으로 주요우울증의 장기간의 정신사회적인 영향에 관한 연구에서, 평생 동안 우울장애와 불안장애가 공존하는 병력을 가진 사람들은 우울장애나 불안장애의 단일 질환을 가진 사람과 비교했을 때, 주요우울증의 재발이 잦고, 평생 동안 불안장애가 더 많고 더 심하며, 우울과 불안 증상이 더 심하고, 사회적 지지가 낮고, 지난 한 해 동안의 생활상의 문제가 더 많았다. 또한 이 연구에서 두 질환이 공존한 경우에 아동기 학대나 유기(neglect)가 더 많고 자존감이 더 낮았다는 사실이 밝혀졌다.<sup>19</sup> 미국국립정신보건연구원의 연구에서는 주요우울증과 공황장애를 함께 진단받은 환자를 2년간 추적 조사한 결과, 치료를 지속 하였을 경우에도 치료 초기의 증상과 비교하여 회복까지의 시간이 더 걸리고 잘 회복되지 않는 양상을 보였다.<sup>20</sup> 미국에서 실시한 대규모의 국가적 연구에서의 조사 결과에서는 주요우울증 환자들에게서 불안장애가 공존할 경우 입원율이 2.5배 이상 증가하였다.<sup>21</sup> Van Valkenberg 등<sup>22</sup>은 Washington University Criteria에

의해 진단된 불안 신경증을 가지는 주요우울증 환자들에게서 불안장애를 동반하지 않은 주요우울증 환자들보다 더 불량한 예후와 더 심각한 정신사회적 장애를 가진다고 보고하였다.

불안장애가 공존하는 경우 자살의 위험성도 상당히 높은 것으로 드러났다. Keeler 등<sup>23</sup>은 주요우울증 환자들에서 불안장애가 공존하는 경우 자살을 위험이 2배 이상 증가한다고 하였다. 국내에서 정지원 등<sup>7</sup>의 연구에서도 주요우울증에서 불안장애가 동반될 경우에 공존질환이 없는 주요우울증 환자에 비해, 그리고 불안장애 이외의 질환이 동반되었을 경우에 비해 자살경향성 및 자살위험성이 유의하게 높게 나타났다. 공황장애에서 공존질환이 없는 경우는 자살위험율이 7.0%였으나 우울장애가 동반될 경우 23.7%로 증가하고, 불안장애가 동반되지 않은 주요우울증 환자의 자살위험율이 7.9%였으나 불안장애가 동반될 경우 19.8%로 증가하였다.<sup>23</sup> 이러한 결과들은 임상 경과중에 동반되는 우울, 불안, 충동들이 자살 시도 및 자살에 대한 욕구를 증가시키고 자살 사고를 행동화하는 위험성을 증가시키기 때문인 것으로 생각된다. 그러므로 주요우울증 환자에서 불안장애를 비롯한 한가지 이상의 공존질환을 가질 경우에 더 적극적으로 개입하는 것이 필요하다.

이처럼, 주요우울증에서 불안장애가 함께 공존하는 경우, 임상적으로 더 심한 양상을 보이며 만성적인 경과를 유발할 뿐만 아니라 자살 위험성의 증가, 사회 직업적인 기능의 저하를 초래하는 것을 볼 수 있다. 또한 전반적인 예후에도 부정적인 영향을 끼치는 것으로 보인다.

### 불안장애의 공존이 주요우울증 치료에 미치는 영향

많은 임상 연구에서는 불안장애가 동반되는 주요우울증 환자들을 제외하는 경우가 많으므로 주요우울증 환자에서 불안장애가 공존할 경우에 예후 또는 치료적 함의에 대한 통제된 연구는 드문 실정이다. 주요우울증 환자들에서 불안장애의 예후에 대한 통제된 연구가 많지 않으나, 그 중 Fava 등<sup>24</sup>이 발표한 연구 결과에 따르면 약 300명의 주요우울증 환자를 SSRI(fluxetine)으로 치료하였을 경우 불안장애를 동반하는 환자들에게서는 상대적으로 치료적인 효과가 떨어졌다. Schulberg 등<sup>25</sup>은 TCA(nortriptyline)와 대인관계치료를 받은 주요우울증 환자들에서, 불안장애가 공존할 경우에는 높은 조기 중단률을 보였고 공황장애의 병력을 가진 환자들은 그렇지 않은 환자들보다 상대적으로 더 낮은 회복율을 보였다고 밝혔다. Levitt 등<sup>26</sup>은 계절성 정동장애를 가진 주요우울증 외래환자 31명을 광선치료로, 계절성 정동장애를 가지고 있지 않은 환자 25명은 TCA(imipramine)으로 치료 하였는데 불안장애가 함께 진단된 환자들에 있어서는 TCA의 효과가 상대적으로 낮았다.

치료 반응에 관한 연구에서 Fava 등<sup>27</sup>은 주요우울증 환자 300명에게 항우울제를 처방한 결과, 불안장애를 공존질환으로 가지는 경우 약물 반응이 더 좋지 않았다고 보고 하였다. 또한 Brown 등<sup>28</sup>의 연구에서 불안장애를 공존질환으로 가지는 경우에 약물의 조기 중단율이 더 높고, 관해율은 상대적으로 더 낮으며 치료에 순응하지 않는 경우가 더 많았다. 일반적으로 불안장애와 우울장애를 가지는 성인은 학문적, 직업적, 대인관계 어려움의 위험이 높아 급성 삽화가 해결된 후에도 종종 이것이 지속되었다.

최근 자연사 후향성 연구로서 미국에서 2000년부터 2010년까지 어떤 대학병원 정신과 외래에 방문했던 우울장애 1,722명의 환자들에게 항우울제 단독치료 한 것을 조사하였을 때, 기초선 상에 심각도가 높거나 동반된 불안장애 혹은 물질남용장애가 있을 때 임상적인 예후가 더 좋지 않았다.<sup>29</sup>

위의 결과를 고려할 때, 임상적 결과에 영향을 미치는 두 가지의 경우를 생각해 볼 수 있다. 첫 번째는 불안 자체가 주요우울증의 경과에 부정적인 영향을 끼쳐 적절한 치료를 하였음에도 결과가 좋지 않은 경우이며, 두 번째는 불안장애를 동반하는 주요우울증에서 적절한 치료방법이 적용되지 못했을 경우이다. 현재까지는 불안을 동반한 주요우울증 환자와 불안을 동반하지 않은 주요우울증 환자의 치료가 어떻게 달라야 하는가에 대해 명확한 결론을 내린 연구가 없는 실정이다. 그러나 기존의 연구들의 결과들을 고려해 볼 때 주요우울증에 동반된 불안장애는 주요우울증의 임상적인 경과 및 예후, 치료 모두에 부정적인 영향을 미치는 것으로 사료된다.

**불안장애의 공존시 주요우울증의 치료**

임상현장에서 주요우울증 환자들에서 종종 접하게 되는 불안장애의 공존에 따른 복잡한 임상양상들을 다루는데 필요한 치료적 지침에 대해서 많은 연구가 되어져 왔다.

Nutt와 Pollack을 비롯한 전문가들은 주요우울증에 불안장애가 동반된 환자들의 치료에 대하여, 불안장애의 공존이 주요우울증의 치료에 대해 어떤 영향을 끼치는 지를 연구해온 바 있다.<sup>30,31</sup> 예를 들어, 우울증에 동반되는 불안장애를 가진 환자들에 있어서 항우울제와 항불안제의 조합을 고려하거나 인지행동치료 및 정신치료적인 접근을 함께 생각해볼 수 있다. 약물의 선택 및 약물간의 조합 또한 다양하게 고려할 수 있는 부분이다. 공황장애를 동반하는 주요우울증 환자들에게는 치료 초기에 SSRI나 SNRI와 같은 항우울제 뿐만이 아니라 benzodiazepine 계통의 약을 함께 사용할 수 있다.<sup>32</sup> 강박증을 동반하는 주요우울증 환자의 치료에 있어서 가장 경험적으로 지지받는 치료 방식은 SSRI를 우선적으로 선택하는 것이다.<sup>33</sup> 사회공포증을 동반하는 주요우울증 또한 SSRI를 우선적

으로 처방한다.

주요우울증에 불안장애가 함께 공존할 시에 치료지침이 2010년 American Psychiatric Association(APA) Practice guideline에서 발표된 바 있다.<sup>34</sup> 첫째, 우울 증상과 불안 증상 모두 항우울제 치료에 반응을 한다고 밝혔다. 그러나, TCA과 SSRI을 처음에 사용할 시에 공황 발작을 비롯한 불안 증상들을 더 악화시킬 가능성이 있어, 환자들에게 이런 항우울제를 저용량으로 시작하여 조금씩 증량할 것을 권유하였다. 특히 SSRI는 주요우울증과 사회공포증, 주요우울증과 PTSD가 함께 공존할 때 사용하였을 경우 이득이 되었다. 강박증상이 동반될 경우에도 SSRI와 clomipramine이 효과가 있었다. 둘째, Benzodiazepine 또한 불안 증상을 경감시키는데 도움이 되었지만 남용이나 의존의 위험이 있어 주요우울증과 불안장애가 공존할 시에 우선적으로 고려하지 않아야 한다. 셋째, bupropion은 경도 혹은 중등도의 불안장애가 함께 공존할 경우 도움이 되었으나, 공황장애가 공존할 경우에는 도움이 되지 않는다는 연구도 있었다. 넷째, 인지행동치료, 행동치료, 대인관계 정신치료와 같은 정신치료들이 주요우울증과 공존하는 불안장애를 치료하는데 도움이 된다고 밝혔다.

불안장애의 공존 여부에 따른 주요우울증 환자의 치료에 대한 Zimmerman 등의 연구에서는 1,137명을 대상으로 한 연구에서 항우울제를 임상 양상 및 공존 질환에 근거하여 선택할 필요가 있음을 밝힌 바 있다.<sup>35</sup> 연구 상에서는 임상양상 중에서 심한 불안, 불면증, 피로 등이 선택에 영향을 끼쳤으며, 공존 질환 중에서는 특히 범불안장애가 16.3%, 공황장애가 12.3%로 불안장애의 공존이 항우울제 선택에 있어 큰 영향을 끼쳤다고 밝혔다.

따라서 임상가가 환자의 임상적인 특징에 근거하여 항우울제를 선택하기도 하지만 Peterson 등<sup>18</sup>의 연구에 따르면 주요우울증 환자들에서 불안장애가 동반된 경우 그렇지 않은 경우보다 처음 평가를 하고 치료를 선택할 때 항정신성 약물을 더 많이 처방하였으나 결과적으로는 큰 차이가 없음을 발견하기도 하였다.

상기 연구 결과들을 고려할 때, 임상가가 불안장애의 공존 및 임상적 특성을 고려하여 치료하는데 있어 명확한 근거는 부족하지만, 주요우울증만을 가진 환자들에게서의 치료와 비교했을때 임상적인 결과 및 예후가 달라질 수 있다는 것을 생각할 필요가 있다. 임상가들은 치료 효과를 극대화 시키기 위해 불안장애를 동반하는 주요우울증 환자에 대해서 질환에 맞는 적절한 치료법을 권장해야 하며 향후에 이런 환자들에게 가장 효과적인 치료 방법을 결정하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 물질사용장애가 주요우울증에 미치는 영향

### 주요우울증에서 공존하는 물질사용장애의 발생 빈도

많은 연구에서 주요우울증과 알코올 사용장애는 흔히 공존한다고 밝혀 왔다.<sup>36</sup> 일반 인구에서, 주요우울증 환자에서 물질남용장애의 현재 유병률은 약 8.5%에서 21.4%였으며 평생 유병률은 27%에서 40% 정도로 상당히 높다고 알려졌다. 또한 미국에서의 한 연구에서는 지난 10여년 동안 주요우울증에서 물질사용장애의 병발이 1991년 조사 당시 3.33%에서 2001년 조사 당시 7.06%로 점차 증가하고 있다고 밝힌 바 있다.<sup>37</sup> 또 다른 연구들에서는 주요우울증 치료를 받고 있는 사람들에서, 물질남용 장애의 현재 유병률이 각각 8.6~25%, 평생 유병률이 30~42.8%에 달했다.<sup>36,38,39</sup> STAR\*D 연구에서, 4,010명의 환자를 대상으로 연구한 결과 약 1/3 가량의 환자가 물질사용장애의 증상을 함께 가지고 있었다.<sup>40</sup>

여러 연구들의 결과를 종합할 때 주요우울증을 가진 환자들 중 상당수가 물질사용장애에 대한 위험성을 가지고 있는 것으로 보이며, 주요우울증에서 물질사용장애의 치료 및 예방의 필요성을 보여준다.

### 물질사용장애의 공존이 주요우울증의 임상양상과 경과 및 자살에 미치는 영향

공존질환이 있을 경우 주요우울증과 물질사용장애 모두의 예후, 경과 및 치료에 좋지 않은 영향을 끼친다고 밝혀진 바 있다.<sup>41</sup> 알코올 의존은 주요우울증 경과를 만성화시키는 경향이 있으며, 자살 사고와 행동의 위험을 증가시켰다.<sup>42,43</sup> 또한 주요우울증과 알코올 사용장애는 과음의 재발 위험을 증가시켰다.<sup>44</sup> STAR\*D 연구에서, 주요우울증과 물질남용장애가 함께 공존하는 경우에는 더 높은 자살율을 보였으며, 더 많은 이전의 자살 시도, 주요우울증의 조기 발병, 더 심각한 주요우울증 증상, 더 잦은 불안장애의 공존, 더 심각한 기능 장애를 나타냈다.<sup>45</sup> 또한, 동일한 연구에서 주요우울증 환자들에서 공존 질환으로 물질남용장애와 불안장애 두 가지가 공존할 경우에는 그렇지 않은 경우와 비교할 때 주요우울증의 정도가 더 심하고, 약물에 대한 취약성이 높아지며 약물 중단을 더 잘하고 citalopram을 비롯한 항우울제에 대해 관해나 반응이 떨어진다는 결과가 나왔다.<sup>46</sup>

또 다른 연구 결과에서는 주요우울증과 물질남용장애의 공존이 정신과적 질환에 대한 부담을 더 가중시키며, 기능 장애가 더 심하고, 치료비 지출이 더 많고, 그리고 더 많은 의료시설의 이용으로 인한 사회적 부담도 높았다.<sup>47</sup>

The National Longitudinal Alcohol epidemiological Survey는 과거의 알코올 의존과 과거의 우울증 병력이 서로에게

큰 영향을 끼치며, 물질 의존이 관해될 경우 주요우울증 발생의 위험성이 감소했다고 밝혔다.<sup>48,49</sup> STAR\*D 연구에 따르면, 주요우울증과 공존하는 물질사용장애는 주요우울증을 가진 환자에 있어서 치료 결과에 부정적인 영향과 부정적인 예후를 야기한다고 밝혔다.<sup>50</sup> 2006년 Watkin 등<sup>51</sup>은 주요우울증에 공존하는 물질남용장애들이 주요우울증에 대해 충분하고 적절하게 치료를 받더라도 주요우울증을 지속시킬 가능성을 높인다고 하였다.<sup>51</sup> 공존질환이 있는 경우 단독질환보다 치료효과에 잘 반응하지 않는 경우가 많으며 장기 경과면에서 만성화되는 경향이 있었다.<sup>52</sup> NCS 연구 결과에 따르면, 공존질환이 있는 경우 의료추구행동 및 약물 사용이 많아지며 만성적인 경과를 보인다고 발표한 바 있다.<sup>14</sup>

### 물질사용장애의 공존이 주요우울증 치료에 미치는 영향

앞서 기술한 우울장애와 불안장애의 공존시 치료 효과에 차이가 있는 것처럼, 주요우울증에서 물질사용장애가 공존할 때 치료 효과에 차이가 있다. 물질사용장애로 인해 우울증이나 불안증이 생긴 경우 다른 치료 없이 단지 약물을 며칠이나 수주만 중단하면 약물효과나 금단증상이 사라지면서 우울이나 불안증상이 호전된다.<sup>53</sup> 일차적인 질환이 병발되지 않은 경우와 동일한 경과를 보이기도 한다.<sup>54</sup> 그렇지만 일차적인 정신질환이 있으면서 물질사용장애가 있는 경우 일차적 정신질환 치료에 문제가 생기고, 치료 순응도가 낮으며, 치료를 받더라도 기능장애가 심해질 수 있다.<sup>55,56</sup>

주요우울증과 물질사용장애의 공존이 치료에 미치는 영향에 대하여 확정적이고 자세한 연구는 없으나, 몇몇 연구들에서는 주요우울증과 물질사용장애가 공존하는 경우 항우울제 치료가 효과적이라는 연구 결과가 있었다.<sup>57</sup> Pettinati 등은 주요우울증과 알코올 의존이 공존하는 경우의 치료에 대한 연구에서, 총 8개의 무작위 통제 연구 중 6개의 연구에서 우울 증상을 경감시키는데 항우울제 치료가 대조군보다 우수했다는 결과를 보였으며, 3개의 연구에서는 항우울제 사용을 통하여 알코올 사용 또한 경감시킬 수 있었다는 결과를 발표하였다.

Nunes 등은 주요우울증과 물질사용장애가 공존하는 환자에서 항우울제 치료가 다소 이득을 보였다고 하였다.<sup>58</sup> 이 연구에 따르면 적절한 용량으로, 충분한 기간 동안 항우울제를 사용하였을 경우에 물질사용장애가 동반되었을 경우에도 우울 증상을 경감시키며 물질의 사용량을 감소시키는 데도 도움을 주었다. 물질사용장애가 일반적으로 비효율적인 우울증 치료, 사회적 기능의 감소, 자살 사고의 증가, 의료기관 사용의 증가를 야기하지만, 알코올 사용 장애를 가진 주요우울증 환자에서 항우울제 치료가 주요우울증을 치료하는데 도움이 되었다는 연구도 있었다.<sup>59</sup>

주요우울증 환자에서 물질사용장애의 공존 여부에 따른 항우울제 치료 결과를 비교하는 연구가 많지 않은데 이는 연구 방법론적인 면에서 다소 어려움이 있기 때문이다. Partonen 등<sup>60</sup>은 물질사용장애를 가진 경우에는 종종 결과를 혼란스럽게 하고 심각한 부정적인 사건들이 더 많아질 수 있어 주요우울증 환자의 항우울제 치료 연구에서 제외하게 된다고 하였다.

또한 대부분의 연구에서 치료를 통해 주요우울증의 증상 경감이 있었다고 설명하지만 항우울제 사용을 통하여 물질사용장애의 증상 감소가 있었다는 증거는 뚜렷하지 않았다. Torrens 등<sup>61</sup>은 주요우울증을 가지고 있지 않은 환자에게서는 알코올과 약물 사용의 감소에 대해서는 효과가 입증되지 않았다고 발표했다. 향후 주요우울증과 물질사용장애를 가진 환자에 있어서 항우울제 혹은 치료에 대한 효과에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

**물질사용장애의 공존시 주요우울증의 치료**

주요우울증 환자에서 물질사용장애가 공존할 경우 치료 지침에 대한 명확하고 유용한 임상적인 정보가 부족하며, 몇몇 연구된 결과도 전문가 합의의 형태를 띤 제한된 자료가 많았다.

관련된 최신지견 중 2012년 The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT)에서 물질사용장애가 공존하는 주요우울증의 치료에 대해서 지침을 발표한 바 있다.<sup>62</sup> 약물의 경우 알코올 관련장애가 주요우울증과 함께 공존할 경우 mirtazapine의 단독 혹은 naltrexone과의 병합과 sertraline과 naltrexone과의 병합이 일차 선택이었다. Mirtazapine의 경우 알코올 관련장애가 공존하는 주요우울증 환자에서 사용시 부작용이 덜하고 우울 증상을 개선하는데 효과가 있었고 sertraline과 naltrexone의 병합은 금주의 효과를 가지고, 심한 음주가 다시 나타나기까지의 시간이 대조군과 비교하였을 경우 더 길었다. Disulfiram을 투여하는 것이 이차 선택이었으며, valproic acid, amitriptyline, desipramine, imipramine, escitalopram, memantine 등이 삼차 선택이었다. Fluoxetine, lithium, sertraline 단독투여는 다른 약들에 비하여 뚜렷한 효과를 보이지 않거나 부족하였고, nefazodone의 경우 간에 치명적인 부작용을 일으킬 수 있어 추천되지 않았다. 비약물적 치료의 경우 다양한 정신치료적인 개입에 대해 연구되었으나, 연구방법론적인 한계 때문에 명확한 지침을 제시하기 어려우며 높은 근거를 가지지 못하였다.

물질사용장애가 공존하는 주요우울증의 치료에 대해 명확한 지침과 자료가 부족하는데, 물질남용장애가 주요우울증의 경과 및 예후, 치료에 부정적인 영향을 끼치는 것을 감안할 때 이에 대한 더 활발한 연구 및 지침 개발이 필요할 것으로 보인다.

**결론**

주요우울증 환자들은 상당히 높은 비율로 다른 정신과적 질환이 동반된다. 이 중 불안장애가 가장 흔히 동반되며, 그 외 물질사용장애 등도 함께 동반되기도 한다.

주요우울증에 다른 정신과적 질환이 동반된 환자들은 자살 위험성, 임상적 경과, 예후 및 치료 반응, 사회 직업적인 기능에 좋지 않은 영향을 미치는 반면, 치료에 대한 명확한 지침이나 치료 효과면에 대한 연구는 다소 부족한 실정이다. 그러므로 질환의 동시이환과 이에 따른 기능의 저하를 감소시키는 것을 목표로 세밀한 모니터링 뿐만 아니라 보다 적극적이고 다양한 측면의 치료와 정신사회적 접근이 필요하다. 본 논문에서는 주요우울증과 불안장애, 주요우울증과 물질사용장애와의 관련성에 초점을 두었고, 불안장애로 인한 물질사용장애의 공존에 대해서는 고려하지 않았고 이에 대해서도 향후 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

향후 많은 연구가 이루어져 주요우울증과 다른 정신과적 질환이 공존하는 경우에 대해 근거 중심 혹은 합의 중심 치료가 개발되어야 할 것이다.

**중심 단어:** 주요우울증 · 공존불안장애 · 공존물질사용장애.

**REFERENCES**

1. Paul EG, Ronald CK, Howard GB, Stephanie AL, Sarah WL, Patricia AB, et al. The economic burden of depression in the United States: How did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003;64:1465-1475.
2. Organization for Economic Cooperation and Development. Health at a glance [Serial online] 2011. OECD indicators Paris 2011 [cited 2012 Mar 5]; 4(2): available from: URL:http://dx.doi.org/10.1787/health\_glance-2011-en.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, text revision, 4th ed. Washington, American Psychiatric Association;2000.
4. Rush AJ, Zimmerman M, Wisniewski SR, Fava M, Hollone SD, Warden D. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatient: Demographic and clinical features. *J Affect Disord* 2005;87:43-55.
5. Zimmerman M, Chelminski I, McDermut W. Major depressive disorder and axis I diagnostic comorbidity. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 187-193.
6. Reiger DA, Rae DS, Narrow WE. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry* 1998;173(suppl34):24-28.
7. Jung JW, Kim HC, Sakong JK, Sung HM, Jung SW, Lee EJ, et al. Suicidality in major depressive disorder: The impact of psychiatric comorbidity. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:1-8.
8. McDermut W, Mattia J, Zimmerman M. Comorbidity Burden and Its Impact on Psychosocial Morbidity in Depressed Outpatients. *J Affect Disord* 2001;65:289-295.
9. Forthofer MS, Kessler RC, Story AL, Gortlieb IH. The Effectiveness of Psychiatric Disorders on The Probability and Timing of First Marriage. *J Health Soc Behav* 1996;37:121-132.
10. Kessler RC, Foster C, Saunders W, Stagg P. The Social Consequences of Psychiatric Disorders. 1. The Effect of Educational attachment. *Am J Psychiatry* 1994;152:1026-1032.
11. Kessler RC. Psychiatric comorbidity. In: *Textbook in psychiatric epi-*

- demology edited by Tsuang MT et al, Wiley-Liss, New York;1995. p.179-197.
12. Zimmerman M, Mattia JI. Psychiatric diagnosis in clinical practice: Is comorbidity being missed? *Compr Psychiatry* 1999;40:182-191.
  13. Kim JB, Jung SW. Recognition of anxiety disorders in depressed patients. *Anxiety and Mood* 2007;3:15-19.
  14. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
  15. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population. Results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1996;168(suppl30):17-30.
  16. Deborah SH, Renee DG, Frederick SS, Bridget FG. Epidemiology of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1097-1106.
  17. Gaynes BN, Magruder KM, Burns BJ, Wagner HR, Yarnall KSH, Broadhead WE. Does a coexisting anxiety disorder predict persistence of depressive illness in a primary care patients with major depression?. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;21:158-167.
  18. Petterson T, Andreotti CF, Chelminski I, Young D, Zimmerman M. Do comorbid anxiety disorders impact treatment planning for outpatients with major depressive disorder?. *Psychiatry Research* 2009; 169:7-11.
  19. Cyranowski JM, Schott LL, Kravitz HM, Brown C, Thurston RC, Joffe H, et al. Psychosocial features associated with lifetime comorbidity of major depression and anxiety disorders among a community sample of midlife women: the swan mental health study *Depress Anxiety* 2012;29:1050-1057.
  20. Coyrell W, Endicott J, Andreasen NC. Depression and panic attacks: the significance of overlap as reflected in follow-up and family study data. *Am J Psychiatry* 1988;145:293-300.
  21. Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE. Lifetime panic-depression comorbidity in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:801-808.
  22. Van Valkenburg C, Akiskal H, Puzantian V. Anxious depression: clinical, family history and naturalistic outcome comparisons with panic and major depressive disorders. *J Affective Disord* 1984;6:67-82.
  23. Keeler MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995;56:22-29.
  24. Fava M, Rankin MA, Wright E, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava J. Anxiety disorders in major depression. *Compr Psychiatry* 2000;41: 97-102.
  25. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD, et al. Treating major depression in primary care practice: Eight month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:913-919.
  26. Levitt AJ, Joffe RT, Brecher D, MacDonald C. Anxiety disorders and anxiety symptoms in an clinic sample of seasonal and nonseasonal depressives. *J Affect Disord* 1993;28:51-56.
  27. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment responses. *Biological Psychiatry* 1997;42:568-576.
  28. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, Shear MK, Houck PR. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *American J Psychiatry* 1996;153:1293-1300.
  29. Lee T, Asam PL, Gersing KR, Chan E, Burchett BM, Sim K, et al. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14: doi: 10.4088/PCC.12m 0136.
  30. Nutt DJ. Care of depressed patients with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl):23-27.
  31. Pollack MH, Marzol PC. Pharmacotherapeutic options in the treatment of depression and anxiety. *CNS Spectr* 2000;5:23-30.
  32. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Goetz D, Campeas D, Fyer MR, et al. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:329-332.
  33. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Griest JH, Lydiard B, et al. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:76-82.
  34. Alan JG, Marlene PF, John CM, Jerrold FR, Michael ET, Madhukar HT, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. American Psychiatric Association;2010.
  35. Zimmerman M, Posternak M, Freidman, Attiullah N, Baymiller S, Boland R, et al. Which factors influence psychiatrist's selection of antidepressant? *Am J Psychiatry* 2004;161:1285-1289.
  36. Grant BF, Harford TC. Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug Alcohol Depend* 1995;39:197-206.
  37. Lori D, Akihito U, Jason MN, Elizabeth F. Major depression and comorbid substance use disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 2008; 21:14-18.
  38. 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.
  39. Konsten TR, O'connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786-1795.
  40. Davis LL, Rush JA, Wisniewski SR. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: An exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort. *Compr Psychiatry* 2005;46:81-89.
  41. Burns L, Teeson M, O'Neill K. The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. *Addiction* 2005;100:787-796.
  42. Hasin DS, Tsai WY, Endicott J. Five-year course of major depression: effects of comorbid alcoholism. *J Affect Disord* 1996;41:63-70.
  43. Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152:358-364.
  44. Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, Vagge LM, Kelly JF, Bello LR, et al. The effect of depression on return to drinking: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;55:259-265.
  45. Davis LL, Fraixier E, Husain MM, Warden D, Tevedo M, Fava M, et al. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR\*D cohort. *Am J Addict* 2006;15:278-285.
  46. Howland RH, Rush AJ, Wisniewski SR, Trivedi MH, Warden D, Fava M, et al. Concurrent anxiety and substance use disorders among outpatients with major depression. *Drugs Alcohol Dependence* 2009; 99:248-260.
  47. Ford JD, Gelernter J, DeVoe JS, Zhang W, Weiss RD, Brady K, et al. Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and treatment utilization in cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Dependence* 2009;99: 193-203.
  48. Hasin D, Grant BF. Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 794-800.
  49. Agosti V, Levin FR. The effects of alcohol and drug dependence on the course of depression. *Am J Addict* 2006;15:71-75.
  50. Kay-Lambkin FJ, Baker A, Carr VJ. Depression and drug and alcohol problem in Clinical handbook of coexisting mental health and drug and alcohol problems. Routledge/Taylor & Francis group, New York, NY;2007. p.218-240.
  51. Watkins KE, Paddock SM, Zhang L, Wells KB. Improving care for depression in patients with comorbid substance misuse. *Am J Psychiatry* 2006;163:125-132.
  52. Hirschfeld RMA, Hasin D, Keller MB, Endicott J, Wunder J. Depression and alcoholism: Comorbidity in a longitudinal study. In: Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders. Edited by Maser JD & Cloninger CR, Washington, DC, APP;1990. p.293-304.

53. Schukit MA. Genetic and clinical implication of alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:140-147.
54. Goodwin DW, Guze SB. "Psychiatric Diagnosis" 3rd Edition, New York, Oxford University Press;1984.
55. Marks IM. Mental health care delivery: Innovations, impediment, and implementation. Cambridge, Cambridge University Press;1990.
56. Buksteiin OG, Brent DA, Kamier Y. Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in adolescents. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1131-1141.
57. Oslin DW. Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:491-500.
58. Nunes EV, Levn FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1887-1896.
59. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med* 2005;118:330-341.
60. Partonen T, Sihvo L, Lonnqvist JK. Patients excluded from an antidepressant efficacy trial. *J Clin Psychiatry* 1996;57:572-575.
61. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78:1-22.
62. Serge B, Sybulle S, Jitender S, Jacques T, Christian GS, Roger SM, et al. The Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:38-55.