주요우울증에 대한 Milnacipran의 효과 및 안전성 : Fluoxetine과의 비교

고려대학교 의과대학 정신과학교실,[1] 한림대학교 의과대학 정신과학교실,[2] 중앙대학교 의과대학 정신과학교실,[3]
계명대학교 의과대학 정신과학교실,[4] 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실,[5]
연세대학교 의과대학 정신과학교실,[6] 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,[7]
순천향대학교 의과대학 부천병원 정신과학교실,[8] 충남대학교 의과대학 정신과학교실,[9]
동아대학교 의과대학 정신과학교실[10]

이민수[1] · 함병주[2] · 기백석[3] · 김정범[4] · 연병길[2] · 오강섭[5]
오병훈[6] · 이 철[7] · 정한용[8] · 지익성[9] · 최병무[10] · 백인호[7]

The Efficacy and Safety of Milnacipran in Patients with Major Depression : A comparison with Fluoxetine

Min Soo Lee, MD[1], Byung Joo Ham, MD[2], Baik Seok Kee, MD[3], Jung-Bum Kim, MD[4], Byeong Kil Yeon, MD[2], Kang-Seob Oh, MD[5], Byoung Hoon Oh, MD[6], Chul Lee, MD[7], Han Yong Jung, MD[8], Ik-Seung Chee, MD[9] Byeong Moo Choe, MD[10] and In Ho Paik, MD[7]

Department of Psychiatry,[1] College of Medicine, Korea University, Seoul, Department of Psychiatry,[2] College of Medicine, Hallym University, Seoul, Department of Psychiatry,[3] College of Medicine, Chung-ang University, Seoul, Department of Psychiatry,[4] Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science, Daegu, Department of Psychiatry,[5] Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Department of Psychiatry,[6] College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Department of Psychiatry,[7] College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, Department of Psychiatry,[8] College of Medicine, SoonChunHyang University, Seoul, Department of Psychiatry,[9] College of Medicine, Chungnam National University, Daejon, Department of Psychiatry,[10] Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Objectives : This 6-week, open label randomized, multicenter study was conducted to evaluate the antidepressant effect and safety of milnacipran and fluoxetine in patients with major depression.

Methods : The study was done in patients with major depression diagnosed by DSM-IV who score ≥17 in 17 items Hamilton Rating Scale for Depression (17-item HAM-D) and score ≥25 in Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). A total of 87 patients were randomized to milnacipran group and fluoxetine group. In cases of the patients taking other antidepressants, 6 weeks of each medication was administered after 7 days of drug excretion period. The evaluation was done using 17 item HAM-D, MADRS, Clinical Global Impression Scale (CGI), and COVI scale after baseline, 1 week, 2 weeks, 4 weeks, and 6 weeks. The side effects that had occurred during the period of our study were put in records by developed/disappeared time, severities, incidences, managements and results.

Results : A total of 87 patients were enrolled. 70 (milnacipran group 39 ; fluoxetine group 31) of them were included for the 6 weeks of research and 17 of them dropped out within the first week, not due to adverse reactions or deficiency of effects. Total 17 item HAM-D scores, total points of MADRS, and CGI showed significant decrease after 1 week in each treatment group and continued decrease after 2 weeks and 4, 6 weeks. But there was no difference between milnacipran group and fluoxetine group in the antidepressant effect. There were no significant changes in vital sign, CBC, chemistry, and EKG in each treatment group. The commonly reported side effects of minlacipran were nausea (25.0%), headache (10.7%), vomiting (7.1%), constipation (7.1%), dizziness (7.1%) and those of fluoxetine were GI trouble (11.1%), diarrhea (11.1%), insomnia (11.1%), agitation (5.6%), and dizziness (5.6%).

Conclusion : Milnacipran was effective for the improvement of depressive symptoms and was well tolerated and safe in patients with depression. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2004;43(4):415-424)

KEY WORDS : Milnacipran · Fluoxetine · Efficacy · Safety.

접수일자 : 2002년 9월 9일 / 심사완료 : 2004년 6월 14일

Address for correspondence
Min Soo Lee, M.D. Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Anamdong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 134-701, Korea
Tel : +82.2-920-5354, Fax : +82. 2-923-3507, E-mail : leeminso@Korea.ac.kr

서 론

우울증은 뇌내 노르에피네프린과 세로토닌의 신경전달(neurotransmission)이 기능적으로 저하되었을 때 발생하며 대부분의 항우울제는 이들의 대사나 재흡수를 차단하여 이 둘 또는 하나의 신경전달물질의 시냅스 농도를 높여 작용하는 것으로 알려져있다.

1950년대 imipramine이 우울증 치료에 효과가 있음이 밝혀진 이래 많은 종류의 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, 이하 TCAs)가 개발되었다.[1] TCAs는 노르에피네프린과 세로토닌의 재흡수를 차단하며 그 효력은 약물마다 다양하다. 그러나 히스타민성, 무스카린성, 아드레날린성 수용체를 포함한 다수의 신경전달물질 수용체와 직접적으로 작용하며 이들 수용체에 대한 작용으로 많은 부작용이 나타나게 된다. 특히 강력한 항콜린성 작용과 심혈관계 부작용으로 인해 사용에 주의를 요한다. 또한 안전성 문제 뿐만 아니라 약물 순응도에도 영향을 미쳐 항우울 효과면에서도 부정적인 영향을 줄 수 있다.[2]

이후 기존의 항우울제에 비해 부작용을 상당히 감소시킨 새로운 제제들이 개발되어 왔다. 이중 먼저 나온 것이 선택적 세로토닌 차단제(SSRIs ; Selective Serotonin Reuptake ors, 이하 SSRIs)로 세로토닌의 재흡수 장소에 주로 작용하며 그 외의 신경전달물질 수용체에 대한 작용은 적다. 따라서 SSRIs는 TCAs에 비해 심혈관계에 대한 영향이 적고 항콜린성 부작용이 거의 없는 매우 안전한 약물로 현재 주요우울증에서 일차 선택약물로 많이 사용되고 있다.[3-5] 하지만 세로토닌에 대한 선택성 때문에 보다 심한 우울증에 대한 치료효과는 SSRIs가 TCAs에 미치지 못한다는 연구가 발표되었다. 예를들면, SSRI인 citalopram과 clomipramine의 비교 연구에서 citalopram이 중등도 이상의 심한 우울증에서는 TCA인 clomipramine의 효과에 미치지 못했다는 연구 결과[6]가 있었으며 Anderson과 Tomenson[7]은 55개의 무작위 연구들을 검토하여 SSRIs가 입원 환자와 해밀턴 우울척도(Hamilton Depression Ratine Scale, 이하 HAM-D) 점수가 높은 군의 환자들에서 TCAs 보다 효과가 낮았다고 보고하였다. 이 연구 결과는 Anderson[8]이 시행한 문헌 검토 연구의 결과와도 일치하였다.

노르에피네프린과 세로토닌의 재흡수 모두 항우울제 효과에 중요한 것으로 시사되고 있다.[9] 예를 들면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제인 fluoxetine과 노르에피네프린 재흡수 억제제인 desipramine의 병용투여가 단독 투여에 비해 보다 효과적이고 보다 빠른 작용을 나타내는 것으로 나타났으며,[10] citalopram과 TCA와의 비교 연구[6] 결과를 볼 때 한 종류의 신경전달물질의 reuptake만 차단하는 선택성이 제한된 항우울 효과를 나타낸다는 것을 알 수 있다. 이러한 소견들은 두가지 재흡수 과정을 동시에 억제하는 것이 중등도 이상의 우울증의 치료에 보다 효과적이라는 것을 시사한다.

Milnacipran은 선택적으로 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 차단 작용을 보이며 다른 수용체에 직접적인 작용이 없는 새로운 항우울제인 SNRI(Serotonin/Norepinerphrine reuptake inhibitor) 중의 하나이다.[11] 부작용을 나타내는 수용체인 히스타민성, 무스카린성 수용체에 대한 친화력이 없으며, 장기간 투여시 일부 항우울제에서 보이는 베타-아드레날린, 세로토닌 수용체 기능에 대한 직접적인 영향도 없는 것으로 나타났다.[12,13] 또한 TCA, SSRI를 비롯한 대부분의 항우울제가 반감기가 길고 간의 cytochrome P450 효소계에 작용하여 다른 약물과 상호작용을 일으킬 가능성이 큰 반면 이 제제는 cytochrome P450 효소계에 작용하지 않고 반감기가 상대적으로 짧아서 약물상호작용이 거의 없는 것으로 알려졌다. Lecrubier 등[14]은 개방 그리고 위약 대조군 연구에서 milnacipran(50 mg bid)가 주요 주울증 환자에 효과적이라 하였으며, Kasper 등[15]에 의해 실시된 비교 연구에서는 milancipran이 TCAs의 효과와 대등하고 구갈, 현기증, 진전, 졸리움 등의 부작용이 더 적은 것으로 나타났다.

이에 저자들은 국내에서는 최초로 다기관 연구를 통해 우리나라의 주요우울증 환자를 대상으로 milnacipran과 fluoxetine의 임상적 효과와 안전성을 비교 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

본 연구는 2001년 5월부터 2002년 1월까지 10개 대학 병원 정신과에 내원한 주요우울증 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관 개방 연구이다. 총 87명이 모집되었으며 이중 약물 투여 후 1주 이내에 이상반응이나 임상효과 부족이 아닌 다른 이유로 탈락된 17명을 제외한 70명을 대상으로 치료효과와 안전성 평가 변수를 측정하였다.

피험자의 선정기준은 1) 18세부터 70세의 성인 2) 정신장애 진단통계편람 제 4 판(DSM-IV)[16]의 기준에 의거 주요 우울증으로 진단된 환자 3) 연구 개시일에 시행한 몽고메리-아스버그 우울척도(Montgomery Asberg Depression Rating Scale, 이하 MADRS)[17] 점수상 21점 이

상 그리고 17-item HAM-D[18] 점수가 17점 이상인 환자 4) 환자가 본 시험 참여에 동의한 경우 등이었다.

제외기준은 1) 이전에 milnacipran 혹은 fluoxetine 치료를 받은 적이 있는 환자 또는 현재의 우울증 에피소드가 적절하게 수행된 치료법 2가지에 대해 내성을 보인 환자(이는 최적의 용량으로 적어도 4주 이상 치료한 경우에도 반응을 보이지 않는 약물이 2가지 이상인 경우로 정의됨) 2) milnacipran에 대한 과민 반응을 보이는 환자 3) 심한 신질환 또는 간질환을 비롯한 기타 내과적 질환을 앓고 있는 환자 4) DSM-Ⅳ 기준에 의해 다른 Ⅰ축 장애가 동반된 환자 5) 지난 3개월 동안 다른 임상에 참가한 환자 6) 임신 또는 수유부 7) 자살의 위험성이 크다고 연구자가 판정하거나 또는 MADRS 항목 10의 점수가 4 이상인 환자 8) 전기충격요법이 필요한 환자 9) 정신병 삽화나 과거력이 있는 환자 등이었다.

연구 방법

약물투여

대상 환자들은 무작위 방식에 따라 milnacipran군과 fluoxetine군으로 분류되었고, 6주간 약물 치료를 시행하였다. milnacipran 피험자는 처음 7일 동안에는 하루에 두 번, 1 캅셀(25 mg)씩 아침·저녁으로 식후 즉시 복용하게 하며, 나머지 연구기간(5주) 동안 하루에 두 번, 2 캅셀(50 mg)씩 아침·저녁으로, 식후 즉시 복용하게 하였다. fluoxetine 피험자는 하루에 한번, 1정(20 mg)을 아침에 식후 즉시 복용하게 하였다. 임상시험 기간동안에 시험 약물 이외의 다른 항우울제는 사용하지 않았다. 불안, 불면 등으로 항불안제 및 수면제의 사용이 필요한 경우 가능한 최저 용량으로 용량의 변화없이 사용하게 하였고, 가능한 lorazepam을 사용하였다. 선택된 대상환자에서 연구 전 다른 항우울제를 복용하고 있는 경우에는 모든 약물의 투여를 중지한 후 7일 이상의 약물 배설기간을 가지는 것을 원칙으로 하였다. 다만 환자가 불안과 수면장애를 호소하는 경우에는 약물 배설기간 동안 lorazepam 등을 투여하였다.

정신병리 및 부작용의 평가

임상증상 및 부작용의 평가는 첫 방문 시에 기준 평가를 하고 약물 투여 1주, 2주, 4주, 그리고 6주 후에 각각 시행하였다. 치료 효과의 평가를 위해 1) 17-item HAM-D[13] 2) MADRS[14] 3) Clinical Global Impression Scale(이하 CGI)[19] 4) Covi Anxiety Scale[20]을 사용하였다. 치료 반응(treatment response)군의 기준은 17-item HAM-D 또는 MADRS 총점수가 약물 투여전 기준 점수에 비해 약물 투여 후 50% 이상 호전된 경우 또는 CGI에서 "remarkably improved" 또는 "moderately improved"로 측정된 경우를 치료 반응군으로 정의하였다. 또한 17-item HAM-D 점수가 8점 이하 또는 MADRS 총점수가 12점 이하로 호전된 경우를 치료 회복(treatment recovery)군으로 정의하였다.

부작용은 연구자가 환자 방문마다 이전 방문 이후 새로 발생한 이상반응 또는 지속된 이상반응이 있는지를 질문하고 관찰하였다

평가자간 신뢰도

주 유효성 평가변수인 MADRS와 17-item HAM-D Scale 측정의 표준화 및 연구계획서의 수행을 위해 각 기관의 연구책임자들을 대상으로 공통적인 교육을 실시하였다. 각 실시기관에서는 각 기관의 연구책임자가 연구에 참여하는 담당의사들을 대상으로 MADRS와 17-item HAM-D 측정을 표준화하기 위한 교육을 실시하였다.

안전성 평가

환자 선정기간 동안, 내과적 병력, 신체검사 및 신경학적 검사, 활력징후검사(혈압, 맥박), 혈액학적 검사, 혈액생화학적검사, 뇨검사, 심전도, 흉부 X-ray 촬영에서 이상 소견이 없는 환자가 본 연구에 참여하도록 하였다. 맥박과 혈압(수축기, 이완기), 체중은 기준점과 milnacipran, fluoxetine 투여 1, 2, 4, 6주 후를 각각 비교하였고, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 뇨검사, 심전도는 기준점과 투여 6주 후를 각각 비교하였다.

투약 중지 및 탈락 기준

투약 중지 및 탈락 기준은 1) 연구자가 판단하기에 자살의 위험이 있거나 MADRS 항목 10의 점수가 4이상인 경우 2) 중대한 이상반응 발생 3) 증상이 악화되었거나 혹은 반응이 불충분하다고 연구자가 판정하는 경우 4) 환자를 추적할 수가 없거나, 복약순응도가 나쁜 경우, 또는 어떠한 개인적인 이유에서든지 동의를 철회한 경우로 정하였다. 중지 및 탈락한 경우에도 그 날짜 및 이유를 증례 기록지에 기재하도록 하였으며, 모든 경우 분석을 위해 최종 평가를 하였다.

자료분석

통계방법은 SPSS/PC+ version 10.0을 이용하여 전산처리하였으며, 결과 분석에서 일반적 원칙으로서 유효성

평가는 Per-Protocol 분석법, 안전성 평가는 Intention-to-treat(또는 All-Patients-Treated) 분석법에 의해 분석하였다.

All-Patients-Treated 방법은 최소한 한 번이라도 연구약을 투여 받았고, 유효성 또는 안전성 변수 측정이 가능하였던 피험자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함하는 것이다. Milnacipran군과 fluoxetine군간의 MADRS 및 17-item HAM-D의 투여 전 대비 투여 후 총점의 변화량은 t-test로 분석하였고 MADRS item 3(inner tension), 4(sleep), 7(psychomotor retardation), Covi Anxiety Score, CGI severity & improvement는 Mann-Whitney U test, χ^2-또는 Fisher's test로 하였다. 또한 각 치료군 별 MADRS 및 17-item HAM-D 총점의 투여 전후 변화 양상은 paired t-test로 분석하였다. 모든 통계분석은 5% 유의수준으로 하였다.

연구결과

대상군의 특성

총 70명중 65명이 1주 방문을 완료하였고, 56명이 2주 방문, 44명이 4주 방문, 38명이 6주 방문을 완료하였다. 탈락사유는 다음과 같다. Milacipran 군에서는 내원중지 11명, 이상반응이나 불충분한 약물 반응 3명, 동의취소 1명, 순응도 부족 1명이었고, fluoxetine 군에서는 이상반응이나 불충분한 약물 반응 7명, 내원중지 5명, 선정기준 위반 1명, 동의취소 1명, 거주지 이전 1명이었다.

평균연령(milnacipran군 49±15세 ; fluoxetine군 51±12세)과 남녀비(milnacipran군 12/27 fluoxetine군 8/23)에서 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 평균 유병 기간(milnacipran군 17.2±24.1개월, fluoxetine군 7.4±8.8개월)은 milnacipran군에서 유의하게 더 길었다(Table 1).

6주간 투여된 약물 용량

6주간 투여된 milnacipran용량은 초기계획과 같았다. Milnacipran군은 39명 모두 처음 7일 동안에는 1일 50 mg, 나머지 연구기간(5주) 동안 1일 100 mg 투여하였으며 fluoxetine 군에서는 31명 모두 1일 20 mg 투여하였다.

치료 효과의 평가

Milnacipran군과 fluoxetine군 모두 투여 후 1주 째부터 MADRS와 17-item HAM-D 모두 유의성 있게 감소하였다($p<0.01$). 그러나, 매 측정 시점에서 투여전 대비 투여 후 MADRS와 17-item HAM-D 점수의 변화량은 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

MADRS의 연구 시작 시점에서 연구 종료 시점까지의 평균 척도 총점의 변화는milnacipran군에서는 29.8±5.5에서 12.1±7.0으로 감소하였고 fluoxetine군에서는 30.1±6.8에서 12.3±5.5으로 감소하였다. 위와 같은 방법으로 두 군간의 상대적인 치료반응을 비교하였을 때 두 군간에 유의한 차이는 없었고 milnacipran군과 fluoxetine군 모두에서 치료 1주 후부터 유의한 호전을 나타내었다(Table 2). 치료 반응율은 17-item HAM-D 점수 소견과 다소

Table 1. Demographic and illness characteristics of patients with depression

Characteristics	Milnacipran group (n=39)	Fluoxetine group (n=31)	p-value
Sex			
Male	12	8	0.648
Female	27	23	
Age (years)	49 ±15	51±12	0.537
Duration of illness (months)	17.2±24.1	74± 8.8	0.043*
Previous hospitalization (%)	30.8	29.0	0.875
Hx of depression	51.3%	25.8%	0.031*
Hx of anditidepressant medication	33.3%	29.0%	0.048*

Mean±S.D., * : significantly different between two group (χ^2-square test, $p<0.05$).

Table 2. Mean MADRS† change over time

Treatment group (n=70)	Baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6
Milnacipran group (n=39)	29.8±5.5	26.5±6.3*	21.6±7.6*	16.2±7.1*	12.1±7.0*
Fluoxetine group (n=31)	30.1±6.8	24.9±4.9*	21.4±6.2*	16.9±5.6*	12.3±5.5*
Comparison between 2 groups (t-test)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Mean±S.D., †MADRS : Montgomery and asberg depression rating scale, * : significantly different from baseline (paired t-test, $p<0.05$), **n.s. : non-significant

차이가 났는데 milnacipran군에서는 치료 1주 후에 2명(5.3%), 치료 2주 후에 6명(15.2%)의 환자가, 6주 후에 16명(72.7%)의 환자가 치료에 반응하였다. fluoxetine군에서는 치료 2주 후에 3명(13.0%)의 환자가, 6주 후에 10명(62.5%)의 환자가 치료에 반응하였다(Fig. 1). 치료 회복율에서는 milnacipran군의 경우 1주 후에 1명(2.6%), 치료 2주 후에 6명(18.2%), 6주 후에 13명(59.1%)이 증상 회복을 나타내었고, fluoxetine군에서는 치료 2주 후에 2명(8.7%), 6주 후에 9명(31.6%)의 환자가 증상이 회복되었다.

17-itemHAM-D의 경우 연구 시작 시점에서 연구 종료 시점까지의 평균 총점의 변화는 milnacipran군에서는 25.2±4.9에서 11.0±6.8으로 감소하였고 fluoxetine군에서는 24.1±5.4에서 10.3±5.8으로 감소하였다. 17-item HAM-D 총점에서 milnacipran군과 fluoxetine군 모두에서 투여전의 기준점보다 투여 1주 후부터 유의한 호전을 나타내었으며, 2주 후, 4주 후, 6주 후에도 지속적으로 유의한 감소를 보였다. 두 군간의 치료반응의 상대적인 차이를 검증하기 위하여 먼저 기준점에 t-test를 시행하였고 유의한 차이는 없었다. 다시 6주 후에 t-test 결과, 유의한 차이가 나타나지 않았으므로 치료반응에 있어 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 3). 치료 반응율을 살펴보면 milnacipran군에서는 치료 1주 후에 1명(2.6%), 치료 2주 후에 5명(15.2%)의 환자가, 6주 후에 14명(63.6%)의 환자가 치료에 반응하였다. fluoxetine군에서는 치료 1주 후에는1명(3.7%), 치료 2주 후에 6명(26.1%)의 환자가, 6주 후에 10명(62.5%)의 환자가 치료에 반응하였다(Fig. 1). fluoxetine 투여군에서는 임상효과의 부족으로 투여 후 5명이 탈락되었으나, milnacipran 투여군에서는 효과부족으로 탈락한 례는 1례였다. 치료 회복율을 보면 milnacipran군에서는 치료 1주 후에 1명(2.6%), 치료 2주 후에 4명(12.1%)의 환자가, 6주 후에 7명(31.8%)의 환자가 증상이 회복되었다. fluoxetine군에서는 치료 1주 후에는 0명, 치료 2주 후에 1명(4.3%)의 환자가, 6주 후에 7명(43.8%)의 환자가 증상이 회복되었다(Table 3).

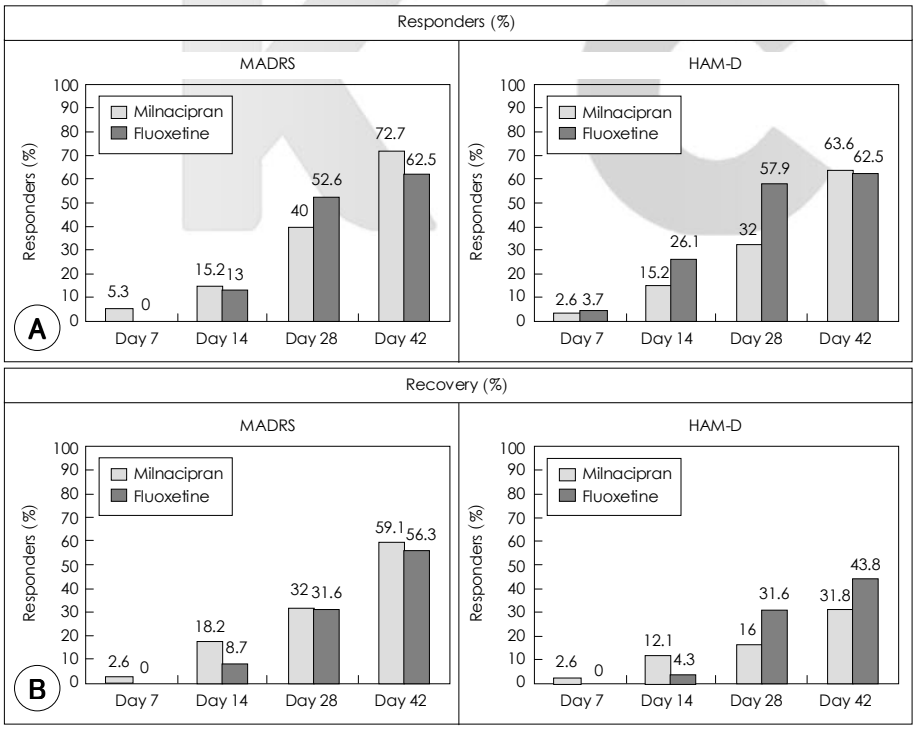

Fig. 1. Responders and recovery rates (Per-protocol analysis).

Table 3. Mean scores of 17-item HAM-D† change over time

Treatment group (n=70)	Baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6
Milnacipran group (n=39)	25.2±4.9	20.9±5.2*	17.5±6.9*	14.6±6.8*	11.0±6.8*
Fluoxetine group (n=31)	24.1±5.4	19.9±4.9*	15.7±5.4*	12.2±5.9*	10.3±5.8*
Comparison between 2 groups (t-test)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Mean±S.D., †HAM-D : Hamilton depression rating scale, * : significantly different between two group (χ^2-square test, $p<0.05$), **n.s. : non-significant

CGI 경우 두 군간의 차이가 없었다(Table 4, 5). milnacipran군에서는 치료 1주 후에 4명(10.9%)이, 6주 후에는 15명(71.4%)의 환자가 치료 반응군에 속하였다. fluoxetine 군에서는 치료 1주 후에 6명(22.2%)이, 6주 후에는 10명(38.5%)의 환자가 치료에 반응하였다.

MADRS 항목 3(불안), 4(수면), 7(정신운동 지연)의 분석결과, milnacipran과 fluoxetine 모두 투여 1주 후부터 세 가지 항목 모두에 있어서 유의한 개선을 나타내었다(두 군 모두 모든 측정 시점에서 $p<0.05$). Anxiety 개선에는 두군 사이에 차이가 없었으나, 수면과 정신운동지연에 있어서는 milnacipran군에서 투여 후 42일 째에 fluoxetine군에 비해 개선 정도가 더 큰 경향을 보이나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2).

Covi 척도에서는 언어적 표현(verbal report), 행동(behavior), 신체불안 증상(somatic symptoms of anxiety) 등 3항목을 두 군간에 비교하였다. 각 항목별로 살펴보면 언어적 표현 항목에서는 두군 모두 1주째부터 호전을 보였고, 행동과 신체 불안 증상 항목에서 milnacipran군은 2주째에 fluoxetine군은 1주째에 호전을 보였다(Table 6).

Milnacipran과 fluoxetine 모두 투여 후 1주부터 유의하게 MADRS 및 HAM-D 총점, CGI severity, MADRS item 3, 4, 7의 점수를 호전시켜, 항우울효과가 확인되었다.

안전성 분석

임상검사

일반 혈액학검사, 생화학적 검사, 심전도 검사 등을 포함한 이학적 검사상에서 fluoxetine군에서 투여 후 BUN이 투여전에 비해 유의하게 상승하였으나($p=0.016$), 투여전 수치 11.9 mg/dL에서 투여후 14.3 mg/dL으로 정상범위 내에서 경미한 변화를 보였고, 그 변화량 또한 milnacipran 군과 차이가 없었다. 그 외에는 두 군 모두 약물 투여전과 투여 6주 후에 유의한 차이는 없었다.

활력 징후

수축기혈압 및 확장기혈압, 맥박, 체중은 연구약 투여 전에는 치료군 간에 차이가 없었다.

수축기/확장기 혈압, 맥박

Fluoxetine군에서는 치료전 75.2±9.21(회/분)에서 치료 6주 후 71.2±6.5(회/분)으로 유의한 맥박의 감소가 있었고($p=0.011$), milnacipran군에서는 투여전 73.0±10.1(회/분)에서 79.5±9.7(회/분)로 맥박을 증가시켰다($p=0.026$). 맥박의 변화는 양군 간에 차이가 없는 것으로 분석되었으며 맥박의 증감은 임상적으로 큰 의미가 없었다.

Table 4. Mean CGI† severity change over time

Treatment group (n=70)	Baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6
Milnacipran group (n=39)	4.5±0.8	4.0±0.9*	3.5±0.9*	3.4±0.9*	2.7±0.9*
Fluoxetine group (n=31)	4.6±0.8	3.9±0.7*	3.4±0.7*	3.2±0.7*	2.8±0.7*
Comparison between 2groups (t-test)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Mean±S.D., †CGI : Clinical global impression, * : significantly different from baseline (Mann-whitney U test, $p<0.05$), **n.s. : non-significant

Table 5. Mean CGI† Improvement change over time

Treatment grou (n=70)	Baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6
Milnacipran group (n=39)		3.3±0.9	2.9±0.9	2.4±1.0	2.0±1.0
Fluoxetine group (n=31)		3.0±0.8	2.7±0.9	2.5±1.0	2.2±1.0
Comparison between 2 groups (t-test)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Mean±S.D., †CGI : Clinical global impression, *n.s. : non-significant

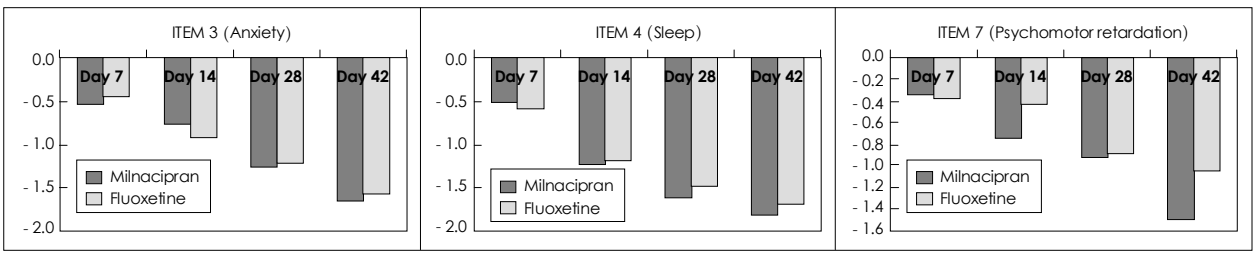

Fig. 2. Anxiety, Sleep, psychomotor, retardation changes over time.

Table 6. Covi scale change over time

Treatment grou (n=70)	Baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6
Total score	9.87±2.33	8.13±2.64	7.00±2.42	5.80±2.68	4.13±2.03
Milnacipran group (n=39)	10.60±2.67	8.87±2.75	7.20±2.21	5.13±2.23	4.07±1.58
Comparison between 2 groups (t-test)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Subscale					
Speech					
Milnacipran group (n=39)	2.2±0.8	1.9 ±0.8*	1.7 ±0.6*	1.3 ±0.6*	0.8 ±0.9*
Fluoxetine group (n=31)	2.3±0.8	1.7 ±0.7*	1.7 ±0.9*	1.3 ±0.9*	1.0 ±1.0*
Comparison between 2 groups (t-test)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Behavior					
Milnacipran group (n=39)	1.9±0.8	1.9 ±1.6	1.5 ±0.8*	1.3 ±0.7*	0.8 ±0.9*
Fluoxetine group (n=31)	2.2±0.6	1.6 ±1.6*	1.5 ±0.7*	1.2 ±0.7*	0.8 ±0.7*
Comparison between 2 groups (t-test)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Somatic symptoms of anxiety					
Milnacipran group (n=39)	1.9±0.7	1.7 ±0.8	1.4 ±0.6*	1.1 ±0.7*	0.8 ±0.8*
Fluoxetine group (n=31)	2.0±0.7	1.6 ±0.6*	1.3 ±0.8*	0.9 ±0.6*	0.9 ±0.7*
Comparison between 2 groups (t-test)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Mean±S.D. * : significantly different from baseline (Mann-whitney U test, $p<0.05$), **n.s. : non-significant

체 중

체중은 양군에서 모두 약간 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

부작용

두 군 모두에서 치료 전 기간에 걸쳐 심하거나 치명적인 부작용은 발생하지 않았다. Milnacipran군에서는 39명의 환자 중 13명(33.3%)에서 28건의 이상반응이 발생하였고, fluoxetine군에서는 총 31명의 환자 중 11명(35.5%)에게서 18건의 이상반응이 발생하여 큰 차이가 없었다. 그러나, milnacipran 군에서는 불면이나 초조를 호소하는 례가 전혀 없었던 반면, fluoxetine 군에서는 3건이었다. Benzodiazepine을 병용한 환자의 수는 milnacipran 투여군에서는 46.2%, fluoxetine 투여군에서는 61.3%이었다(p=0.208).

모든 이상발현은 fluoxetine군에서의 간기능 부전(연구약과 관련이 없는 것으로 보임)외에 연구자에 의해 " 연구약과 관련이 있을 수 있음 (possibly related) "이상인 것으로 판정되었다. 부작용의 중증도면에서는 milnacipran군은 중등증 이상의 이상반응이 14건(14/39, 35.9%), fluoxetine 투여군에서는 12건(12/31, 38.7%)으로 나타났다.

투여군 별 이상반응의 두 군간의 차이는 milnacipran군은 오심(17.9%), 두통(7.7%), 구토(5.1%), 변비(5.1%), 현기증(5.1%)등 이었으며, fluoxetine군은 소화기장애(6.5%), 설사(6.5%), 불면(6.5%), 초조(3.2%), 현훈(3.2%) 등의 부작용을 보고하였다(Table 7).

Table 7. Side effect

	Milnacipran (n=13/39)	Fluoxetine (n=11/31)
Nausea	7 (25.0%)	0 (0.0%)
Headahce	3 (10.7%)	0 (0.0%)
Vomiting	2 (7.1%)	0 (0.0%)
Constipation	2 (7.1%)	0 (0.0%)
Dizziness	2 (7.1%)	1 (5.6%)
Hot sensation	2 (7.1%)	0 (0.0%)
Heartburn	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Sedation	1 (3.6%)	1 (5.6%)
Blurred vision	1 (3.6%)	1 (5.6%)
Hot flush	1 (3.6%)	1 (5.6%)
Dry mouth	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Cysuria	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Postural hypotension	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Tachycardia	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Hand tremor	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Itching sensaion	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Abdominl discomfort	0 (0.0%)	1 (5.6%)
GI trouble	0 (0.0%)	2 (11.1%)
Diarrea	0 (0.0%)	2 (11.1%)
Insomnia	0 (0.0%)	2 (11.1%)
Agitation	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Anorexia	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Asthenia	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Liver dysfuncion	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Serotonin syndrome	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Fever	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Total adverse events	28	18

고 찰

본 연구는 주요 우울증 환자들에서 milnacipran과 fluoxetine의 항우울 효과와 안전성을 비교하기 위하여 시행되었다.

본 연구에서 milnacipran과 fluoxetine은 6주간의 연구기간 동안 17-item HAM-D, MADRS, CGI 점수 상에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 17-item HAM-D, MADRS 총점에서 milnacipran군과 fluoxetine군 모두 투여전의 기준점보다 투여 1주 후부터 유의한 호전을 나타내었으며, 2주 후, 4주 후, 6주 후에도 지속적으로 유의한 감소를 보였다. 또한 각 시기마다 17-item HAM-D와 CGI 상에서 반응군의 비율을 두 군간 비교한 결과도 유의한 차이가 없었다.

Milnacipran은 소위 SNRI로서 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 동등하게 차단하며, 이러한 복수의 신경전달물질에 대한 작용으로 보아 기존의 SSRI제제 보다 효과면에서 우월하고 또한 빠른 효과가 기대된 항우울제 중의 하나이다.

Anderson과 Tomenson[7]은 문헌 연구에서 심한 우울증에서 TCA가 SSRI에 비해 우월하다고 보고하였다. 본 연구에서도 중등도 이상의 우울증 환자에 해당되었으나 두 비교군 사이에 17-item HAM-D, MADRS, CGI 점수상의 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이는 평균 MADRS 점수가 32점인 환자를 대상으로 한 Guelfi 등[21]의 milnacipran(50 mg bid)와 fluoxetine(20 mg od) 비교 연구결과와는 유사한 소견이었다. Lopez-Ibor 등[22]은 milnacipran과 SSRI 비교 연구에 대한 검토에서 milnacipran(50 mg bid)이 fluoxetine이나 fluvoxamine 보다 MADRS, HAM-D 점수상 유의하게 효과적이었고 치료 반응율이나 치료 회복율을 적용할 때 더욱 유의한 차이를 보였다고 보고하였다. Clerc 등[23]에 의해 시행된 milnacipran과 fluvoxamine의 비교연구에서는 milnacipran 투여군에서 fluvoxamine 투여군에 비해 투여 1주 후 부터 유의하게 MADRS 점수가 저하되었으며 치료 반응율도 milnacipran 투여군에서 78.9%, fluvoxamine 투여군에서 60.7%로 milnacipran이 보다 우월한 것으로 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 milnacipran군과 fluoxetine군 간에는 효과면에서 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이는 두 환자군의 구성에서 다소의 차이가 있었기 때문에 정확한 비교는 어려운 것으로 판단된다. 즉 milnacipran군에 현 우울증 관련으로 항우울제(TCA, SSRI, SNRI)를 복용한 환자들이 많았으며(milnacipran : 33.3%, fluoxetine : 12.9% p=0.043), milnacipran군에 유병기간이 긴 환자들이 많이 포함되었다(milnacipran : 17.2±24.1개월, fluoxetine : 7.4±8.8개월 p=0.043). 또한 milnacipran군에 과거에 우울증 삽화가 있었던 환자들의 비율이 높았고(milancipran : 51.3%, fluoxetine : 25.8%, p=0.031). fluoxetine군에는 외부적 사건에 의한 우울증(반응성) 환자들이 많이 포함(milnacipran : 41.0%, fluoxetine : 71.0%, p=0.054)된 점 등이다.

Covi 척도에서 두 군의 점수간에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 신체 불안 항목에서 fluoxetine군은 치료 1주 후부터 유의한 호전을 보임에 반해 milnacipran군은 2주 후부터 유의한 호전을 보였다. 이는 통계적인 유의성은 없으나 fluoxetine군에서 benzodiazepine 사용이 많았기 때문에 두 군에 대한 정확한 비교는 어려운 것으로 판단된다.

부작용 면에서 두 군 모두에서 서로 다른 양상을 보였지만 심각하거나 위험한 부작용은 관찰되지 않았다. Milnacipran군은 오심(17.9%), 두통(7.7%), 구토(5.1%), 변비(5.1%), 현기증(5.1%)등 이었으며, fluoxetine군은 소화기장애(6.5%), 설사(6.5%), 불면(6.5%), 초조(3.2%), 현훈(3.2%) 등의 부작용을 보고하였다. 이전의 임상 연구 결과 milnacipran과 SSRI는 각각 세로토닌 수용체에 대한 특이성으로 TCAs에 비해 항콜린성 부작용이 보다 적다는 보고[12]와 일치하는 소견이었다. 또한 6주 치료기간을 완료하지 못한 환자 수는 milnacipran 군에서 17명(17/39, 43.6%), fluoxetine군에서 15명(15/31, 48.4%)이었고약물 부작용으로 탈락한 경우는 milnacipran군에서 2명(2/39, 5.1%), fluoxetine군에서 4명(4/31, 12.9%)으로 두군간의 유의한 차이는 없었다.

안전성 면에 있어서는 milnacipran군과 fluoxetine군 모두에서 투여중에 혈압, 맥박, 심전도 및 이학적 검사상 별다른 이상은 없었으며, 이는 이전의 다른 연구자들과 일치하는 결과이다. 부작용 면에서는 불면이나 초조를 호소하는 경우가 milnacipran군에서는 없었으나 fluoxetine군에서는 3건(9.6%)이었고 통계적인 유의성은 없었으나 수치상으로 fluoxetine에서 bezodiazepine을 복용한 비율이 더 높았다. 한편 오심과 구토, 변비등의 소화기계 부작용은 milnacipran군이 fluoxetine군 보다 더 많은 것으로 나타났다.

본 연구의 몇 가지 제한점으로는 연구 대상자의 수가 적었고 대상군 간의 임상적인 차이점 때문에 정확한 비교가 어려웠고 6주 이후의 장기 투여에 대한 평가가 시행되지 않았다는 것이다. 그런 관점에서 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기 연구를 통해 milnacipran의 항우울 효과의 검증이 필요하다고 본다.

결론적으로 본 연구 결과는 milnacipran이 주요우울증 환자의 치료 면에서 fluoxetine과 비교해 볼 때 임상적 효과가 동등한 것으로 생각되고, 비교적 안전하게 임상에서 사용할 수 있음을 확인하였다. 특히 불면증, 불안 등 SSRI 제제들의 부작용도 보다 적게 나타나고 있어 기존 약물들이 가지는 부작용의 한계점을 보완하였으며 이는 환자들의 약물 순응도와 관련된다는 점에서 임상적 의의가 있다고 할 수 있겠다. 따라서 임상에서 milnacipran은 우울증의 치료에 있어서 효과적이고, 내약성이 우수한, 안전한 항우울제이다.

결 론

연구목적

주요우울증 환자에서 milnacipran과 fluoxetine의 치료 효과와 안전성을 비교하기 위해 다기관, 공개형, 무작위 배정, 비교 임상 연구를 시행하였다.

방 법

DSM-IV 진단 기준에 의거하여 주요우울증으로 진단된 환자중 17항목 해밀턴 우울 척도(17-item HAM-D) 점수가 17점 이상이고, 몽고메리-아스버그 우울 척도(MADRS) 점수가 21점 이상인 환자를 대상으로 하였다. 총 87명을 대상으로 무작위 방식으로 milnacipran과 fluoxetine 투여군으로 분류하였다. 선택된 환자에서 다른 항우울제를 복용하고 있는 경우 7일 이상의 약물 배설기간을 가진 후 milnacipran과 fluoxetine을 6주간 투여하였으며, 기준점, 1주, 2주, 4주, 6주 후에 17-item HAM-D, MADRS, 그리고 CGI 등을 사용하여 평가하였다. 본 연구기간 중 발생된 모든 부작용은 부작용의 발생 및 소실 시기, 심한 정도, 발생 빈도, 약물과의 관련성, 관련 조치 및 결과에 대하여 증례기록서에 기록하도록 하였다.

결 과

87명 중 17명(19.5%)은 이상반응이나 임상효과 부족이 아닌 다른 이유로 투여 후 1주 이내에 연구에서 탈락되었고, 나머지 70명(80.5%)을 대상으로 치료효과와 안전성 평가 변수를 측정하였다. 17-item HAM-D 총점수는 milnacipran과 fluoxetine 투여 1주 후부터 유의한 감소를 나타내었으며, 2주, 4주, 6주 후에도 지속적인 감소를 보였다. MADRS의 총점수도 milnacipran과 fluoxetine 투여 1주 후부터 유의한 호전을 나타내었으며, 2주, 4주, 6주 후에도 지속적인 감소를 보였다. CGI에서도 두 약물 모두 기준점, 1주, 2주, 4주, 6주 후 각각의 시점 사이에 유의한 호전이 보였다. 매 측정 시점에서 투여전 대비 투여후 MADRS와 17-item HAM-D 점수, CGI 점수의 변화량은 두군 간에 유의한 차이가 없었다. 활력징후, 일반 혈액학, 생화학, 심전도 검사 등에서 유의한 변화는 없었다. 부작용 발생은 milnacipran군 13명(33.3%)에서 28건, fluoxetine군 11명(35.5%)에서 18건이 발생하였다. 증상별로 보면 milnacipran과 관련된 부작용으로 흔히 보고한 증상은 오심(17.9%), 두통(7.7%), 구토(5.1%), 변비(5.1%), 현기증(5.1%)등 이었으며, fluoxetine군은 소화기장애(6.5%), 설사(6.5%), 불면(6.5%), 초조(3.2%), 현훈(3.2%) 등의 부작용이었다.

결 론

Milnacipran은 우울증 치료에 효과적이며 안전하였다.

중심 단어 : Milnacipran · Fluoxetine · 치료 효과 · 안전성.

REFERENCES

1) Potter WZ, Rudorfer MV, Manji H. The pharmacologic treatment of depression. NEJM 1991;325:633-642.
2) Richeison E. Pharmacology of antidepressants: characteristics of the ideal drug. Mayo Clin Proc 1994;69:1069-1081.
3) Stark P, Hardison D. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1985;46:53-58.
4) Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind placebo and amitriptyline controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1990;51(Suppl. B):18-27.
5) Rudorfer MV, Potter WZ. Antidepressants: a comparative review of the clinical pharmacology and therapeutic use of the "newer" versus the "older" drugs. Drugs 1989;37:713-738.
6) Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Psychopharmacology 1986;90:131-138.
7) Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. J Psychopharmacol 1995;8:238-249.
8) Anderson IM. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and torlerability. Depress Anxiety 1998;7(Suppl. 1):11-17.
9) Nelson JC. A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for treatment of major depression. Biol Psychiatry 1999;46:1301-1308.
10) Mennini T. Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1987;336:478-482.
11) Moret C, Briley M. In vivo study of monoamines neurotransmission by milnacipran, a double noradrenaline and serotonin reuptake inhibiting antidepressant [abstract]. Brain Res Assoc Abs 1996;13:35.
12) Moret C, Charvéron M, Finberg JPM, Couzinier JP, Briley M. Biochemical profile of midalcipran, 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug. Neuropharmacology 1985;24:1211-1219.
13) Assié MB, Charvéron M, Palmier C, Puozzo C, Moret C, Briley M. Effects of prolonged administration of milnacipran, a new antidepressant, on receptors and monoamine uptake in the brain of the rat. Neuropharmacology 1992;31:149-155.
14) Lecrubier Y, Pletan Y, Solles A, Tournoux A, Magne V. Clinical efficacy of milnacipran: placebocontrolled trials. Int Clin Psychopharmacol 1996;11(Suppl. 4):29-33.
15) Kasper S, Pletan Y, Solles A, Tournoux A, Magne V. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treat-

ment of patients with major depression: a summary of clinical trial results. Int J Psychopharmacol 1996;11(Suppl. 4):35-39.
16) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed Revised. Washington DC, American Psychiatric Association;1994.
17) Montgomerry SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979;134:382-389.
18) Hamilton M. A rating scale for depression. J Neuroi Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
19) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md, US Department of Health, Education, and Welfare;1976. p.218-222.
20) Lipmans RS, Covi L. Outpatient treatment of neurotic depression: medication and group psychotherapy. Johns Hopkins University Press; 1976. p.178-218.
21) Guelfi JD, Anssoau M, Corruble E, Samuelian JC, Tournoux A, Plétan Y. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed patients. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:121-128
22) Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depresseion. Int Clin Psychopharmacol 1996;11 Suppl.4:41-46.
23) Clerc G and the Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. Int Clin Psychopharmacol 2000;16:145-151.

KCI