

# 노인 우울장애의 약물치료

이 창 인 · 김 문 두

제주대학교 의학전문대학원 정신과학교실, 제주대학교 의과대학연구소

## Abstract

### Pharmacotherapy in depressive disorders of the elderly

Chang In Lee · Moon Doo Kim

Department of Psychiatry, Jeju National University School of Medicine and Institute of Medical Science, Jeju, Korea

Late-life depression is a public health problem of great concern these days. To facilitate the drug treatment of depressive disorders in the elderly, it is very important to understand the differences of clinical features, pharmacodynamics, and pharmacokinetics between adult and the elderly. We reviewed the clinical characteristics of depression in the elderly and several critical aspects in pharmacological treatment of late-onset depression compared to that of early-onset depression. (J Med Life Sci 2010;7:11-14)

**Key Words :** Pharmacotherapy, Depressive disorders, Elderly

## 서 론

65세 이후에 발생하는 인생후기 우울증(late-life depression)은 만발성 우울증(late-onset depression)으로 성인기에 초발하는 조발성 우울증(early-onset depression)과는 달리 기분장애의 가족력이 적고, 뇌 자기공명영상에서 이상소견의 빈도가 높고, 치매 발병의 위험성도 높은 것으로 알려져 있다. 특히 인생후기에 많이 발생하는 뇌졸중후 우울증(poststroke depression)이나 혈관성 우울증(vascular depression)과의 연관성에 대한 관심이 높아지고 있다<sup>1)</sup>.

## 노인 우울증의 중요성

노인 우울증은 환자의 직업, 여가, 인간관계, 자존심에 파괴적 영향을 미치며, 특히 자살과 밀접한 상관성을 가지고 있다. 신체 건강 측면에서도 다양한 악영향을 줄 수 있는데 허혈성 심장질환 발병의 위험인자이며 사망률도 높일 수 있다. 기분변화 외에 인지기능 저하, 수면과 식욕 장애, 다른 행동 장애를 일으키고, 뇌 혈류 및 대사의 조절곤란을 동반함으로써 기능적 뇌 활성도를 심각하게 손상시킨다. 신경전달물질이나 호르몬 계통의 실조를 유발하여 생리적 기능이나 자율신경계의 불균형을 야기할 수 있다. 또한 의학적 치료에 비협조(poor compliance)를 유발하며,

우울증의 병리생리적 기전을 통해 타 질환(고혈압, 당뇨, 치매)의 경과에 사망률을 높이는 등의 악영향을 준다.

진단 및 치료적 측면에서도 여러 가지 문제점을 가지고 있다. 우울증을 앓는 노인들은 주로 신체증상을 호소하기 때문에 통상적인 신체질환의 일부이거나 반응으로 경시하여 간과하기 쉽다. 특히 노인에게는 아중후군성 우울증후군(subsyndromal depressive syndrome)이 흔한데 이는 증상이 경미하고 만성적인 경과를 보이기 때문에 진단의 어려움이 가중된다. 흔히 우울증상은 노인에 있을 수 있는 심각한거나 쇠약 질환 또는 부정적이거나 스트레스가 큰 인생사건에 대한 정상적인 반응의 하나로 간주됨으로써 진단이 늦어져 적절한 치료에 큰 문제점을 야기하곤 한다.

노인 우울증 발병의 위험인자는 높은 연령, 여성, 낮은 사회경제 계층, 낮은 사회적 지지도, 인지장애, 우울증의 가족력 및 과거력, 스트레스가 큰 생활사건의 많은 경험, 도시 거주 등이다<sup>2)</sup>. 통상적인 유병률은 일반인구에서는 성인집단보다 노인집단에서 오히려 낮은 것으로 알려졌으며, 주요우울장애 1-3%, 기분부전장애 2%, 경도 우울증 4-13%, 임상적으로 유의한 우울증상은 8-16%이다. 그러나 입원 중이거나 수용 중인 노인에서는 10-20%로 유병률이 훨씬 높다고 보고되었다<sup>3)</sup>.

예후는 연구 대상에 따라 대단히 다양하지만 통상적으로 1/3은 1년 내에 회복 후 그 상태를 유지하며, 1/3은 회복 후 재발을 경험하거나 부분 회복상태를 보이며, 나머지 1/3은 치료해도 회복이 안 되는 것으로 알려져 있다.

Address for correspondence : Chang In Lee  
Department of Psychiatry, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea  
E-mail : handoll@jejunu.ac.kr

## 노인 기분장애의 감별 진단

노인이 겪을 수 있는 우울증의 종류는 단극성우울증, 양극성장

에, 기분부전장애, 주요우울증은 아니나 임상적으로 유의한 우울증(nonmajor clinically significant depression), 혼합 인지 우울증후군(mixed cognitive and depressive syndromes)과 일반신체 상태로 인한 기분장애, 물질유발 기분장애, 기타 우울장애가 있다. 먼저 다양한 노인 우울증의 감별진단을 간단히 고찰하겠다.

65세 이상의 일반 노인에서 단극성 우울증인 주요우울장애의 유병률은 약 1%로 성인에 비해 상당히 낮으며, 남녀간의 차이는 남자 0.4%, 여자 1.4%로 성인의 경우와 비슷하게 여자에서 훨씬 높다. 그러나 치매 환자(17-30%)와 신체질환으로 입원한 노인(11%)에서는 우울증의 유병률이 훨씬 높다<sup>2, 4)</sup>. 노인 우울증 환자에서는 흔히 우울을 부정하고, 신체 증상을 자주 호소하며, 인지장애가 동반되고, 재발과 만성화 경향이 큰 것으로 알려져 있다. 이들 중 약 50%에서 노인에서 첫 삽화를 경험한다. 만발성 우울증(late-onset depression)에는 가역성 치매를 동반한 우울증(depression with reversible dementia, pseudodementia)과 혈관성 우울증(vascular depression), 우울-기능부전 증후군(depression-executive dysfunction syndrome) 등이 포함된다.

ECA 연구에 의하면 양극성 장애는 노인에서 평생 유병률이 0.1%<sup>5)</sup>이며, 기분 정신병리는 젊은 연령층과 동일하나, 인지장애가 보다 잦고 혈관 병리 같은 신경계 병소가 관여될 가능성이 있는 것으로 알려졌지만 노인의 양극성 장애의 우울증 특성에 관한 연구는 거의 없다.

기분부전장애의 유병률은 성인의 2-4%에 비해 노인에서는 1.5%<sup>6)</sup>로 낮다. 노인 기분부전장애는 대개 40세 이후에 늦게 발병하는 형태이며 축1, 축2 장애가 거의 공존하지 않으며 이중 우울증(double depression)의 병발이 적고, 남녀의 차이도 없고 가족력도 적은 것으로 보아 21세 이전 발병하는 조기 발병군과는 상당한 차이를 보인다. 뇌영상검사 상 기저신경절, 시상, 전두엽 부위에 고강도 신호(hyperintensities)의 빈도가 높고, 수행기능 장애가 동반되고, 항우울제에 반응도 낮아 일종의 뇌졸중이 아닌가하는 혈관성 우울증 가설도 출현했다.

주요우울증은 아니나 임상적 의미가 있는 우울증은 경도 우울장애, 원경전 불쾌장애, 재발성 단기 우울장애 등 기타 우울장애에 속하며 향후 정식적인 진단분류에 포함될 가능성이 큰 질병들이다. 경도 우울증(minor depression)은 주요우울장애의 진단 범주를 충족시키지 못하지만 임상적 의미가 있는 여러 상태를 일컫으며 역치하 주요우울증(subthreshold major depression)이란 용어를 사용하기도 한다. 정의 상 한 번 이상의 지속 기간이 2주가 넘는 우울증의 삽화가 있으나, 보이는 증상의 수와 장애 정도가 적는데, 현재는 진단 상 여러 질환과 중복되어질 수 있으며 임상 경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 아중후군 우울스펙트럼장애(subsyndromal depression spectrum disorders) 또는 아중후군 우울증(subsyndromal depression)은 지속기간이 2주 이상이란 단서가 없어 경도 우울증의 진단 범주에 맞지 않는 경우를 말한다. 이런 우울증의 일년 유병률은 11.8%<sup>7)</sup>로 상당히 높고, 젊은 연령층의 우울증과는 임상양상의 차이가 있다.

혼합 인지우울증후군은 우울증과 치매의 증상이 혼재하는 양상을 보여 공통 병인이 작용하는 것이 아닌가하는 의문이 일으

키게 하나 아직 잘 알려지지는 않았다. 알츠하이머병, 파킨슨병 같은 치매에서 병발하거나 뇌졸중후 우울증이 많은데, 연구마다 차이는 크지만 우울증상은 50%, 주요우울장애 17%, 기분부전장애는 25-50%에서 나타난다고 보고<sup>8)</sup>될 정도이다. 그러나 치매의 자각이나 인지장애의 심한 정도는 우울증의 위험도와는 무관하다고 알려져 있다. 또한 가성치매(pseudodementia - reversible dementia syndrome of depression)의 경우 치매 발병률이 매년 9-25%<sup>9)</sup>로 일반 노인인구보다 2.5-6배 높다고 알려져 우울증상이 치매 발병의 위험인자이거나 전구증상일 가능성이 크다는 논란이 진행 중에 있다.

## 노인 우울증의 약물치료

노인의 약동학과 약역학적 특성을 보면 일반적으로 약리학적 으로 민감한 토대에 다양한 신체질환으로 다수의 약물을 복용하고 있기 때문에 높은 부작용의 빈도를 보인다. 또한 노인들은 약물 순응도에도 많은 문제점이 동반되어 임상적 효과 판단을 어렵게 만든다. 현재로서는 항우울제 약물의 용량과 혈장농도사이에는 확실한 관계가 거의 없는 것으로 알려져 있고, 약물의 농도와 효과와의 관계도 일정치 않다<sup>10)</sup>.

연령과 관련된 생리적 변화가 약물상호작용에 상당한 영향을 미친다. 노인은 제지방체중(lean body mass)의 감소로 인해 지방용해 약물의 반감기가 연장되어 약물 누적 위험을 증가시킨다. 또한 혈청 알부민의 감소로 단백질 결합 약물의 유리 분획이 증가한다. 대사에서 중요한 사이토크롬 효소는 연령 증가에 따라 일정한 감소를 보이지는 않는 것으로 알려져 있고, 신 청소력(renal clearance rate)의 감소도 개인차가 크고 신체질병에 따라 달라진다고 한다.

아직 임상장면에서 필요한 노인의 약동학, 약역학에 대한 정보는 절대적으로 부족하고, 노인 우울장애의 약물학적 치료지침에 대해서도 국제적인 동의가 이루어지지 못했다.

## 항우울제

임상적 관찰에서 얻은 노인 우울증 치료에 대해 주요한 세 가지 원칙은 노인은 젊은이만큼 약물치료를 잘 반응하지 않고, 항우울제에 대한 반응이 느려 결국 장기적인 치료가 필요하며, 부작용의 빈도가 높다는 점이다<sup>11)</sup>. 따라서 낮은 용량으로 시작하여 서서히 증량하는 방법을 사용하게 된다.

항우울제 반응을 결정하는 인자는 우울증의 유형, 심각도, 연령, 정신사회적 지지 등의 환자 군의 특성과 치료성과의 정의, 용량, 치료기간 등의 치료관련 변수가 있다. 노인에서는 성인의 5-6주와는 달리 적어도 12주 정도 투여 후 약물반응을 평가하는 것이 바람직한데 이는 낮은 초기 용량과 느린 증량 방침 때문이다. 그러나 한 연구에 의하면 평균 관해까지 소요 기간은 평균 3.87주이고<sup>11)</sup>, 8-12주 사이에 관해 되는 지연반응자의 비율은 적은 것으로 알려져 있다. 일반적으로 6주째까지는 비관해자의 최소 60%는 포착할 수 있기 때문에 (20%는 위 양성) 초기 6주

동안에 증상의 호전이 있는 경우에만 장기치료가 도움이 될 것이다.

### (1) 삼환계 항우울제

노인에서는 nortriptyline, desipramine 같은 이차성 아민을 주로 사용하는데 항콜린, 항부정맥 효과를 특히 주의해야 한다. SSRIs와 비교하여 관해율은 동일(몇 보고는 완료자의 80-90%로 아주 높음)하고 값이 싸나, 부작용 등으로 치료 탈락률이 다소 높거나 동일한 것으로 알려져 있다.

### (2) 선택성 세로토닌 재흡수 차단제(SSRIs)

SSRIs의 경우 예상외로 무작위 대조연구는 극히 적다. 현재 다양한 SSRIs가 개발되어 있지만 효능과 부작용은 대체로 동일하다. 그러나 노인에서는 약물간의 약동학의 차이와 약물 상호작용의 차이가 중요한 문제임으로 개인적인 특성을 신중히 평가, 고려하여 선택해야 한다. 현재까지 알려진 바로는 관해율은 낮은 편으로 초기 참여자의 30% 내외, 치료완료자의 50% 내외(탈락률 30% 내외)에 불과하다<sup>12)</sup>.

통상적으로 사용되는 SSRIs는 fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram이며, 부작용은 전체적으로 동일하여 구역, 초조, 불면, 성기능장애 등이며 심혈관계 부작용은 상대적으로 경미하다.

### (3) 기타 우울제로는 Venlafaxine, Mirtazapine, Bupropion, Milnacipran, Duloxetine 등이 있는데 관해율은 SSRIs와 별 차이 없는 것으로 알려져 있다.

#### 기분안정제

조기 발병 양극성장애는 노인에서도 거의 변화 없이 지속되는 것으로 알려져 있다. 후기 발병하는 양극성장애는 흔히 일반신경장애에 이차적으로 시작되며 혼합형 조증을 자주 보이고, 특히 조증 증상을 동반한 치매는 충동성과 공격성을 주로 보인다. 노인에서는 치료 장면에서 우울상태(양극성 우울증)를 더 자주 보게 됨으로 따라서 우울증 삽화의 예방이 보다 중요하다.

흔히 성인의 조증에서 사용하는 lithium은 항조증 효과에 비해 항우울 효과는 약하고 늦게 나타나며, 급성기의 30-70%에서 효과 있으나 우울증의 예방효과는 거의 없다고 알려졌다. 특히 노인에서는 신경계 질환의 병발이 잦고, 약물의 대사 문제로 부작용의 가능성이 커지기 때문에 주의해야 한다. valproate (divalproex)는 잦은 재발, 혼합형 조증삽화, 자극과민성 조증(irritable mania)에도 유효하지만 급성 항우울 효과는 미약하다. 그러나 신경질환의 기분 불안정성(mood lability), 초조, 자극과민성 치료에 효과적이다.

carbamazepine은 기질적 장애가 동반된 양극성장애에서 특히 유효한데 노인에서는 부작용을 주의해야 한다. lamotrigine은 lithium 보다 내성이 좋고, 양극성장애(특히 II형)의 우울삽화의 예방효과를 인정받았다. 반감기가 길고 부작용은 두통, 피부발진

등 경미하나 valproate와 병용 시 주의해야 한다. 그 외 gabapentin, topiramate, gabapril 등은 아직 기분안정제로는 공인받지 못했다. 기타 약물로는 bupropion, paroxetine, 다른 SSRIs가 양극성 우울증의 첫 삽화에서 항우울제로 사용될 수 있는데 이에 따른 기분전환율(mood switch rate)은 5-12% 정도로 크지 않다. 항우울제만으로 반응이 없을 때는 기분안정제를 추가한다. 통상적인 치료에 반응이 없거나 신속전환자(rapid cycler)에서는 2종류 이상의 기분안정제 또는 clozapine같은 비정형 항정신병 약물의 추가 사용이나 phototherapy, T3 병용치료를 추천한다.

#### 자극제

중추신경자극제는 도파민과 구조적으로 유사하여 간접적으로 작용하는 교감신경 흥분성 제제로서, 즉 수용체에 작용하지는 않지만 도파민, 노어에피네프린의 전도를 증가시키며 세로토닌에도 영향을 준다. 도파민은 우울증의 무쾌락증(anhedonia)과 운동 지연에 관여하는 것으로 추정된다.

특히 신체적 질환을 앓으며 우울한 환자에게 효과가 있으며, 50-70% 정도에서 상당한 호전을 보이는데 대개 48시간 내에 최고 반응을 보였다. dextroamphetamine, methylphenidate가 주로 사용되며, 심각한 부작용은 없고 식욕억제도 보이지 않으며 내성이나 남용 위험성도 적어 피곤, 무감동이 특히 문제가 되는 경우 시도해 볼 수 있다.

그 외 다른 항우울제와 병합 사용 시 치료 초기에 반응속도를 촉진시키는가 하는 문제와 부분반응자(partial responder)에서의 치료효과를 증폭 시키는가 하는 문제는 현재 논란 중이다. 따라서 현재까지 연구결과로서는 다른 항우울제에 비해 제한적인 역할을 맡고 있는 편이다.

## References

- 1) Roose SP, Sackeim HA. Late-life Depression. Oxford University Press, 2004.
- 2) Alexopoulos G, Vrontou C, Kakuma T, Myers B, Young R, Klausner E, Clarkin J. Disability in geriatric depression. Am J Psychiatry 1996;153:877-85.
- 3) Beekman A, Copeland J, Prince M. Review of community prevalence of depression in later life. Br J Psychiatry 1999;174:307-11.
- 4) Blazer DG. Depression in the elderly. Hosp Pract. 1994;29:37-41.
- 5) Weissman MM, Bruce ML, Leak PJ, Florio LP, Holzer C III. Affective disorders In: Robins LN, Regier DA, eds. Psychiatric disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study. New York: Free Press, 1990:53-80.
- 6) Weissman MM, Leak PJ, Bruce ML, Florio LP. The epidemiology of dysthymia in five communities: Rates,

- risks, comorbidity, and treatment. *Am J Psychiatry*. 1988;145:815-9.
- 7) Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role of clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorders. *J affect Disord*. 1997;45:5-17.
  - 8) Cummings JL. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*. 2000;21:845-61.
  - 9) Alexopoulos G, Chester JG. Outcomes of geriatric depression. *Clin Geriatr Med*. 1992;2:363-76.
  - 10) Jon DI, Bahk WM, Min KJ, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006(1). *Korean J Psychopharmacol*. 2006;17:349-61.
  - 11) Flint A, Rifat S. The effect of sequential antidepressant treatment on geriatric depression. *J Affect Disord*. 1996;36:95-105.
  - 12) Mesters P, Ansseau M, Brasseur R, Bussios G, Cosyns P, Czarka M, et al. An open multicenter study to evaluate the efficiency and tolerance of fluoxetine 20mg in depressed ambulatory patients. *Acta Psychiatrica Belgica*. 1992;92(4):232-45.