

항우울제의 사용과 체중

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학과교실,¹ 강북삼성병원 기업정신건강연구소²
이 응¹ · 조성준^{1,2}

Usage of Antidepressants and Weight

Ung Lee, MD,¹ Sung Joon Cho, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

²Workplace Mental Health Institute, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

Depressive disorder is a very common disease, clinical manifestations vary, and the mechanism is not clear. Therefore, a pharmacotherapy is very important to achieve sufficient therapeutic effect, but the choice of drug is not easy due to the occurrence of side effects of treatment and confusion with clinical features. It is easy to overlook the side effects of weight gain with antidepressants compared with antipsychotics, but they are frequently observed in clinical settings. The first-generation antidepressants have higher weight gains than selective serotonin reuptake inhibitors. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors are observed to have less weight gain, and dopamine norepinephrine reuptake inhibitors have weight loss effect due to decreased appetite. Mirtazapine, an atypical antidepressant, has a strong histamine H1 blockade, and gains weight gain from short-term use. The effects of desvenlafaxine, vortioxetine, and agomelatine on weight, which have recently been increasing in use, have not been largely identified. For better compliance, studies on weight gain due to the use of antidepressants are needed.

Key Words Depressive disorder · Weight gain · Drug therapy.

Received: March 13, 2020 / Revised: March 30, 2020 / Accepted: July 13, 2020

Address for correspondence: Sung Joon Cho, MD

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-2455, Fax: +82-2-2001-2211, E-mail: sjcho0812@daum.net

서 론

주요우울장애는 진료현장에서 굉장히 흔하게 접할 수 있는 정신장애이다. 서구에서는 전통적으로 평생 유병률이 남자의 경우 5~10%, 여자의 경우 10~25%까지 보고되기도 하며, 국내의 경우 5%가량의 평생 유병률에 대한 보고가 있다.¹⁻³⁾ 최근 조사에서는 주요우울장애의 중요성이 강조되면서 평생 유병률이 다양하게 보고되고 있으며, 최고 30%에 달한다는 보고도 있다.³⁾ 뿐만 아니라, 주요우울장애는 다양한 원인에 의해 유발되고, 핵심 증상인 기분의 부정적인 변화, 사고 및 인지 증상, 정신운동 증상, 수면의 변화, 식욕 혹은 성욕의 변화 등

증상도 다양하다.⁴⁾

하지만, 여전히 주요우울장애의 병태생리(pathophysiology)는 다른 만성질환에 비해 잘 알려져 있지 않다. 다만, 주요우울장애가 염증성 질환이라는 보고나 뇌의 몇몇 신호전달 체계 혹은 신경전달물질과 관련성이 반복되어 보고되고 있다.^{5,6)} 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민, 글루타메이트와 GABA, 아세틸콜린 등의 생체아민과 시상하부-뇌하수체-부신피질 축, 갑상샘 호르몬, 성장호르몬 등의 신경 호르몬이 연관 있을 것으로 추정된다.^{6,7)} 최근에는 opioid 조절제, P 물질, 신경펩타이드 Y, 갈라닌과 같은 신경펩타이드와의 연관성도 제기되고 있다.⁸⁾

대부분의 주요우울장애는 정신치료나 인지치료만으로는 회복이 쉽지 않고, 치료제의 개발과 사용 역시 한 가지에 국한되어 있지 않다. 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxi-

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

dase inhibitor, MAOI)와 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA) 계열의 항우울제 개발을 시작으로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 도파민 노르에피네프린 재흡수 억제제(dopamine norepinephrine reuptake inhibitor, DNRI), 노르아드레날린-세로토닌계 항우울제(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA) 등의 다양한 기전의 항우울제들이 개발되어 최근까지 사용되고 있다.⁹⁾¹⁰⁾ 특정 항우울제가 다른 항우울제에 비하여 치료적으로 우수하다는 일관된 결과는 없다.¹¹⁾¹²⁾ 그러나 임상에서는 환자 개인에 따라 항우울제의 효과가 다르게 나타날 수 있기 때문에 항우울제를 선택할 때에는 목표 증상, 약물의 부작용, 일반적 효능, 임상상의 임상적 경험, 과거 약물치료력과 관련된 약물 치료 반응도, 가족력, 비용, 반감기나 약물 상호작용 등의 약물학적인 특성을 고려하게 된다. 그 과정에 약물 반응이나 관해 정도에 따라 증강요법(augmentation), 약물 교체, 병합요법(combination therapy) 등을 결정하고 지속적인 경과 관찰을 요한다.¹³⁾

효과적인 치료를 위해서는 약물 자체의 효능도 필요하지만, 이와 함께 약물 순응도가 매우 중요하다. 실제로 항우울제를 처음 투여받은 환자 중 30%가 치료 시작 후 1개월 이내에 항우울제 복용을 중단하고, 거의 절반에 가까운 환자들이 치료 시작 후 3개월 이내에 항우울제 복용을 중단하는 것으로 알려졌다.⁴⁾ 정신건강의학과 치료에 대한 거부감, 약물 복용에 대한 편견, 약물 사용 간에 발생하는 부작용 등으로 인해 약물 치료를 거부하는 경우가 임상에서 흔하다. 뿐만 아니라, 약물 사용 간에 발생하는 진정, 식욕 증가, 체중 증가, 구갈, 변비, 배뇨곤란, 시력장애, 발기부전 등의 부작용이 항우울제 복용의 중요한 요인으로 작용한다.¹⁴⁾¹⁵⁾

일반적으로 항우울제가 세대를 거듭할수록 이전 세대의 약물 효과는 유지하면서도 많은 이전의 부작용을 해소해왔으나 증상과 약물 부작용의 구분이 어려운 경우가 있어 약물 선택 및 치료 유지에 어려움이 따른다. 비슷한 맥락에서 특정 항우울제를 사용할 때를 제외하고는 ‘항우울제의 사용과 체중 증가’에 대한 고려를 간과하기 쉽다. 하지만, 실제로 임상 현장에서 항우울제를 복용하고 있는 환자들은 갈수록 식욕 증가, 체중 증가 부작용에 대한 관심이 많고 체중이 증가할 경우 약물 순응도에 부정적인 영향을 끼친다. 이에 본 논문에서는 ‘항우울제의 사용과 체중 증가’에 대한 내용들을 살펴보고자 한다.

우울증과 체중

식욕, 수면, 성욕은 우울장애에서 나타나는 대표적인 생물학적 증상들이며 우울장애의 중증도를 나타내는 지표와 같은 역할을 해왔다. 일반적으로 우울장애 환자에서 가장 일관된 신체 증상은 식욕부진과 체중 감소이다. 실제로 임상현장에서 많은 우울증 환자들이 식욕 감퇴를 경험하고 억지로 먹어야 한다고 느낀다. 이는 우울장애 환자에서 시상하부 기능 이상으로 인해 후각 및 미각 기능이 저하되고 식욕이 떨어져 음식을 먹는 즐거움이 감소하는 이차적 증상일 수 있다.¹⁶⁾

반면에, 식욕 증가를 보이는 일부 환자들은 식욕 증가와 탄수화물이나 달콤한 음식과 같은 특정한 음식을 갈망하기도 한다. 특히 비전형적 우울장애가 이런 모습을 보이는 경우가 많은데, 이때 과식과 신체활동의 감소는 체중 증가를 유발하기도 한다.¹⁶⁾ 실제로 주요우울장애의 DSM-5 진단기준에 ‘체중 조절을 하고 있지 않은 상태에서 의미 있는 체중의 감소나 체중의 증가, 거의 매일 나타나는 식욕의 감소나 증가가 있음’의 항목에도 체중 및 입맛의 증가와 감소가 함께 명시되어 있다.¹⁷⁾ 우울장애 환자들이 치료 초기에 체중이 증가하는 현상은 우울 증상이 호전되어 나타날 수 있으며, 잔류 증상으로 인한 과식 내지는 폭식 모두가 원인이 될 수 있다. 하지만, 급성기 치료 기간 동안 유의미한 체중 증가가 동반되거나 지속적인 치료로 완전 관해가 이뤄졌음에도 불구하고 지속적인 체중 증가가 있다면, 이는 항우울제 사용의 부작용을 시사한다.

나이가 대사증후군은 우울장애와 관련 있는 대표적인 전신 상태로 알려져 있다. 이전의 많은 메타분석을 통해 복부비만, 높은 중성지방(triglyceride) 수치, 낮은 고밀도 지방단백질(high-density lipoprotein), 고혈압, 고혈당 등의 요소들이 우울장애와 상호작용이 있다고 밝혀졌다.¹⁸⁾ 비슷한 맥락에서 많은 연구자들이 비만과 우울 증상의 연관성에 대해 발표하였고, 이후 복부 둘레와 정신 질환의 연관성, 컴퓨터단층촬영을 통한 내장 지방과 우울 증상의 연관성에 대해 연구하였다. 한 연구에서는 비만도(body mass index, BMI)뿐만 아니라 인슐린 저항성 또한 우울 증상과 연관성이 있다고 보고하였다.¹⁸⁻²⁰⁾ 하지만, 이 결론들은 기저 질환, 다른 요인들 간의 상호작용, 연령, 성별, 인종 등에 따라 결과가 약간씩 다르게 보고되었다.²¹⁾ 국내 연구의 경우에는 여성에 있어서 주관적인 우울감이 대사 증후군과 연관성이 있다는 연구가 있었으며, 이어지는 후속 연구에서 여성의 내장 지방의 증가가 체중이나 BMI를 보정하더라도 임상적 우울군에 속할 위험도를 높인다고 보고하였다.¹⁸⁾¹⁹⁾

항우울제의 사용과 체중

우울장애 치료에 있어서 항우울제 사용에 의한 체중 증가는 급성기 혹은 유지 치료 모두에 있어서 매우 흔하며, 이는 치료 불순응의 주요 원인이 된다. 많은 환자들이 체중에 영향을 줄 수 있는 항우울제의 사용을 주저한다. 그러므로 임상가들은 약물 선택 시 체중 증가의 상대적인 위험성과 이익에 대한 고려를 동시에 해야 한다. 흔히 사용하는 항우울제부터 1세대 항우울제들까지 체중 증가 측면에서 살펴볼 필요가 있겠다.

SSRI

우울장애 치료에 가장 널리 사용하는 SSRI의 경우 널리 사용되기 시작할 때 체중 증가를 유발하지 않거나 오히려 감소시킨다는 보고들이 있다. 특히, SSRI의 단기간 사용에 있어서는 이를 뒷받침하는 연구들이 많이 있다. Fluoxetine의 6주 사용 연구, sertraline과 bupropion의 체중 증가 비교 연구, 6주간 mianserin과 비교한 fluvoxamine 사용 연구, 8주간 placebo군과 비교한 citalopram 사용 연구, 12주간 832명의 외래 환자를 대상으로 한 연구 등에서 모두 체중 감소가 관찰된 바 있다.²²⁻²⁵⁾

SSRI의 6개월 이상 장기 사용에 대해서는 고려 요소가 많아 결과 도출이 쉽지 않지만, 단기 사용과는 달리 체중 증가에 대한 보고들이 있다. 6개월 이상 SSRI 단독요법으로 우울장애가 회복된 환자들 중 58%의 환자에서 체중 증가가 보고된 바 있으며, fluoxetine 20 mg을 26주간 복용한 환자군에서 대조군에 비해 7% 이상의 체중 증가가 통계적으로 유의하게 관찰되기도 하였으며, 26주간의 citalopram 사용 연구에서도 비슷한 결과가 관찰되었다.²³⁾ 12개월의 citalopram 사용 연구에서는 4.7%의 환자에서 5 kg 이상의 체중 증가가 보고되었다.²⁴⁾ 최근 호주에서 안 좋은 생활습관을 가지고 있는 2344명의 우울장애 환자를 대상으로 한 4.4년간 추적 관찰한 연구에서 고용량의 SSRI를 복용 중인 환자군이 SSRI를 복용하지 않은 군에 비해 체중 증가가 유의했다는 보고가 있다.²⁶⁾

SSRI 약물 간 비교 연구로는 6개월의 paroxetine, sertraline, fluoxetine 사용 연구에서 paroxetine 사용군의 체중은 3.6% 증가하였고 sertraline 사용군은 매우 적은 체중 증가, fluoxetine 사용군에서는 체중 감소가 각각 보고되었고, 7% 이상의 체중 증가가 보고된 비율이 각각 25.5%(paroxetine), 4.2%(sertraline), 6.8%(fluoxetine)가 각각 약물별로 다르게 보고되기도 하였다.²⁷⁾ 이와 같은 체중 변화는 정상 체중군과 과체중군 모두에서 큰 차이 없이 관찰되었다. 또한, 24개월간 sertraline과 paroxetine 사용군을 비교한 연구도 있는데, 역시나 paroxetine군에서 유의한 체중 증가가 관찰되기도 하였다.²⁸⁾

요약하자면, SSRI의 단기간 사용에서는 대체로 체중 감소 효과가 있을 수 있으나 6개월 이상의 사용에서는 우울장애의 회복, 약물 사용 등으로 인한 유의미한 체중 증가가 있을 수 있으며, SSRI 계열 안에서도 약물 간에 정도 차이가 있다.

SNRI

12주간의 venlafaxine과 fluoxetine 사용 연구에서 양측 군 모두에서 체중 증가는 관찰되지 않았고, 이는 단기간의 SNRI 사용은 SSRI와 마찬가지로 체중 증가와 연관성이 떨어진다는 점을 유추할 수 있다.²⁹⁾ 영국에서 시행된 10년간의 코호트 연구에서는 SNRI는 다른 항우울제들과 비교하였을 때 5% 이상 체중이 증가할 보정 상대 위험도가 높지 않았으며, venlafaxine과 duloxetine을 비교하였을 때는 venlafaxine이 duloxetine보다 그 위험도가 적었다.³⁰⁾ Desvenlafaxine과 vortioxetine에 대한 장기간 관찰 연구는 많지 않지만, 기존 항우울제에 비해 유의한 체중 증가에 대한 보고는 많지 않은 상황이다.³¹⁾ Desvenlafaxine의 경우 9개의 단기간 연구와 1개의 재발 방지 연구가 49개 기관에서 시행되었는데, 사용 이후 체중 증가에 대한 보고는 없었다.³²⁾

DNRI

Bupropion의 경우 체중 감소와 관련된 보고들이 많다. 6주간 trazodone 사용과 비교한 결과, bupropion의 경우 1.1 kg의 체중 감소가 관찰된 반면, trazodone에서는 체중 증가가 관찰되었다.³³⁾ 8주간의 bupropion sustained release 사용 연구에서 2.26 kg 이상의 체중 감소가 관찰된 비율이 300 mg 사용군에서 14%, 400 mg 사용군에서 19%에 달했으며, 4.5 kg 이상의 체중 감소가 관찰된 비율은 각각 2%와 6%에 달했다. Bupropion을 사용하여 반응이 있었던 환자군들을 대상으로 시행한 이중맹검 시험에서 bupropion을 지속적으로 사용하였을 때 체중 감소가 관찰되었지만, 사용을 중단한 대조군은 체중 변화가 관찰되지 않았다.³³⁾ 이러한 체중 감소 효과로 인해 최근 식욕억제제[naltrexone hydrochloride(HCl)/bupropion HCl]로 제조되어 사용되고 있다.

NaSSA

Mirtazapine의 경우에는 강력한 histamine H1 수용체 차단 작용으로 인해 체중 증가와 연관성이 가장 많은 비정형 항우울제이다. Mirtazapine의 경우에는 6주의 단기간 사용에도 체중 증가가 관찰되었으며, 항정신병 약물로 치료 중인 조현병 환자에서 음성 증상을 없애기 위해 8주간 병합요법의 시행에도 체중 증가가 보고되었다.³⁴⁻³⁶⁾ 20주 사용 연구에서는 TCA와 비교하여 체중 증가의 빈도가 적게 보고되기도 하였

다.³⁷⁾ 또한 몇몇의 메타분석에서는 mirtazapine에 의한 체중 증가는 대부분 4주 안에 일어난다고 보고하였다.³⁸⁾

1세대 항우울제(MAOI, TCA)

현재는 사용량이 많지 않은 MAOI의 경우에는 체중 증가에 대한 보고가 일반적이다.³⁹⁾ 그 중에서는 가역적 MAOI에 해당하는 moclobemide가 다른 종류의 MAOI에 비해 단기간 및 장기간 사용 모두 체중 증가에 대한 보고가 적다.⁴⁰⁾ TCA는 체중 증가와 매우 밀접한 연관이 있다. 단기간 사용 시부터 체중 증가의 문제가 발생하여 지속된다.⁴¹⁾ 한 연구에서는 TCA 복용 시 매달 0.57~1.37 kg까지 체중이 증가하였다고 보고하였으며, 또 다른 33주간 사용 연구에서 13.3%의 환자에서 10% 이상의 체중 증가가 관찰되었다.⁴²⁾⁴³⁾

기타 항우울제

Nefazodone의 경우 다른 항우울제와 비교했을 때 단기간 및 장기 사용 모두에서 체중 증가와의 연관성이 잘 보고되지 않았다. 36주 사용 연구에서 nefazodone 사용군은 7.6%, 위약군은 8.6%에서 체중 증가를 보고하였다.⁴⁴⁾ 6개의 장기간 nefazodone 사용 연구에서 fluoxetine, sertraline, paroxetine 등의 SSRI와 비교하였을 때 7% 이상의 체중 증가를 보고한 비율이 nefazodone 사용군에서 8.8%, SSRI 사용군에서 17.9%로 보고되었다.⁴⁵⁾ 첫 번째 멜라토닌 항우울제인 agomelatine의 경우에 연구된 바가 많지 않지만, 우울장애를 앓고 있는 508명의 환자들에게 투여한 결과 위약군에 비해 유의미한 체중 증가 소견이 관찰되지 않았다.⁴⁶⁾

항우울제에 의한 체중 증가의 기전

항우울제 사용으로 인한 체중 증가 기전에 대한 정확한 병태생리학적 보고는 없고 다음과 같은 일반적인 가설이 통용된다. 가장 먼저 환자들이 치료를 통해 우울장애의 주요 증상인 식욕 저하 및 체중 감소가 임상적으로 호전되는 경우를 고려할 수 있다.⁴⁷⁾⁴⁸⁾ 또한 항우울제를 복용하면서, 당 섭취나 식욕 증가가 체중 증가의 원인이 된다는 보고가 많다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 이에 대한 구체적인 기전이 명확하지는 않지만 다양한 항우울제와 연관성이 많은 serotonin 5-HT_{2c}와의 연관성이 주목을 받고 있다. 일반적으로 5-HT_{2c} 수용체는 음식물 섭취와 연관이 있고 에너지 소비와 연관이 있는 뇌하수체의 여러 부위들에 분포하고 있다. 특히 뇌실핵(paraventricular nuclei)에 존재하는 5-HT_{2c} 수용체는 부신피질자극호르몬 방출인자(corticotropin releasing factor)와 연관이 있으며, 이 뉴런에 대한 자극은 섭식을 억제하고 시상하부-외하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)을 활성화한다.⁵²⁾⁵³⁾

결국 항우울제의 섭취가 5-HT_{2c} 수용체의 감수성 변화를 가져오는데, 이 과정에서 섭식의 변화, 시상하부 신경전달 물질의 변화, 에너지 효율의 변화를 가져와 체중의 변화를 유발할 수 있다.⁵⁴⁾⁵⁵⁾ 이외에도 histamine H1 수용체 차단이 직접적으로 식욕의 증가를 유발한다는 점은 이미 널리 알려져 있으며, 이로 인해 임상가들이 식욕 감소가 심한 환자에게 histamine H1 수용체 차단 효과가 강한 mirtazapine을 널리 사용한다.¹⁹⁾ 이외에도 에너지 대사와 영양 분배에 대한 자율신경계 조절 기능의 변화, neuropeptide Y 혹은 렙틴(leptin)과 같은 식욕 조절 신경 펩타이드의 변화 등의 연관성이 언급되고 있다.⁵⁶⁾⁵⁷⁾

항우울제 사용과 체중 증가의 과정

우울장애의 특성상 증상에 영향을 주는 요소들이 굉장히 많이 있기 때문에 항우울제 사용에 의한 체중 증가에 대한 연구는 수행이 쉽지 않다. 대부분의 연구들은 급성기 치료 내지는 유지기에 약물의 지속적인 사용이 체중 증가에 결정적인 영향을 끼치지 않을 때 시행되었다. 최근 발표된 영국의 한 코호트 연구에서는 10년간 29만여 명의 인구를 분석하여 항우울제 처방력과 BMI 정보가 있는 17803명의 남자 환자와 35307명의 여자 환자를 추적 관찰하였다.³⁰⁾ 그 결과 5% 이상의 체중 증가가 있을 보정 상대 위험도가 6년간량 유지되었고 7년부터는 항우울제 사용으로 인한 체중 증가에 대한 근거를 발견하지 못하였다.³⁰⁾ 정상 체중에 있던 환자들이 항우울제 복용 후 과체중 혹은 비만이 될 보정 상대 위험도는 1.29였으며, 과체중인 환자들이 비만으로 변할 보정 상대 위험도 또한 1.29였다. 항우울제 간에 보정 위험도를 비교하였을 때 SSRI보다 mirtazapine의 유의미한 체중 증가 위험도가 높았으며, SNRI의 경우는 더 낮았다.³⁰⁾

항우울제 사용으로 인한 체중 증가에 대한 대응 전략

우울장애 치료 중 환자의 체중 증가가 관찰된다면 다음 사안들을 고려해야 한다. 우선 체중 증가 형태에 대한 정확한 청취가 필요하다. 환자들은 흔히 무조건 약때문이라고 생각하는 경우가 많은데, 항우울제 복용 이후 발생한 섭식 변화에 대해 정확히 들어볼 필요가 있다. 체중이 감량되었다가 발병 이전의 체중을 회복한 정도인지, 이후 끊임없이 증가하고 있는 것인지, 체중 증가 시점은 언제인지에 대한 청취가 필요하다. 이전 체중이 회복된 것이라면 회복의 의미에 초점을 맞추고 정서적 격려가 필요할 것이고, 지속적인 증가 추세라면 그 원인에 대한 행태에 감별이 필요하다. 식욕의 증가 혹은 음식 섭취가 얼마나 증가하였는지, 폭식이나 야식은 관찰되지 않는지, 단 음식이나 고열량 음식에 대한 갈망이 증가하지는 않는지 따져보아야 한다. 이러한 경우 체중 증가의 부작용이 적

은 항우울제로의 교체를 고려해야 하나, 약물 교체로 인해 치료 효과의 저하로 인해 다음과 같은 대안을 고려해볼 수 있다. 전반적인 식욕 증가나 고열량 음식에 대한 갈망이 증가한 경우 naltrexone HCl/bupropion HCl의 병합요법을 고려해볼 수 있겠고, 야식이나 폭식이 동반된 경우 섭식 문제가 발생하는 시간대를 고려하여 topiramate의 사용을 고려해볼 수 있다. 이와 함께 꼭 병행되어야 하는 것이 고열량의 음식 섭취를 제한하고 신체적 활동을 격려하는 것이다. 치료 초기에는 우울감, 무의욕, 피로 등으로 인해 환자에게 운동을 비롯한 신체활동을 권장함에 제한이 있을 수 있지만, 일정 기간이 지나 회복기에 접어들면 생활습관 개선에 대한 독려가 필요 수반되어야 한다. 마지막으로 환자의 체중이 과체중에 해당하거나 당뇨, 고지혈증과 같은 합병증이 수반되는 경우 liraglutide의 사용을 고려해볼 수 있겠다. 향후 항우울제 사용으로 인한 체중 증가 기전을 정확히 밝히는 연구와 이를 극복하기 위한 연구, 정확하고 세분화된 대응 전략의 마련을 위한 치료 지침 마련을 위한 연구 등이 필요하겠다.

결론

결론적으로 우울장애의 치료에 있어서 체중 증가의 관찰은 매우 흔하다. 이는 우울장애의 특성상 증상의 개선에 기인한 것일 수도 있지만, 항우울제의 부작용을 간과해서는 안 된다. 특히 1세대 항우울제인 MAOI, TCA의 경우 다음 세대에 해당하는 SSRI 계열의 약물에 비해 체중 증가가 심하고, SSRI 중에서는 장기간 사용 시에 paroxetine의 체중 증가 위험도가 높을 수 있다. SNRI는 체중 증가가 적게 관찰되며, DNRI의 경우 식욕 감소에 의한 체중 감소 효과가 있어 최근 식욕 억제제(naltrexone HCl/bupropion HCl)로 제조되어 사용되기도 한다. 비정형 항우울제인 NaSSA인 mirtazapine은 강력한 histamine H1 차단을 통해 단기간 사용 시부터 체중 증가가 두드러지며, 최근 사용량이 증가하고 있는 desvenlafaxine, vortioxetine, agomelatin 등의 체중에 대한 영향은 현재까지 크게 밝혀진 바가 없다. 향후 효과적인 우울장애 치료와 높은 순응도 유지를 위해서는 항우울제 사용으로 인한 체중 증가와 관련된 연구가 시행되어 항우울제 사용으로 인한 체중 증가 요인이 명확할 때에는 대안을 제시할 수 있도록 치료 지침 개발이 마련되어야겠다.

중심 단어: 주요우울장애 · 체중 증가 · 약물치료.

Acknowledgments

The following institutions are joining: Kangbuk Samsung Hospital, Workplace Mental Health Institute.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Ung Lee. Data curation: all authors. Supervision: Sung Joon Cho. Writing—original draft: Ung Lee. Writing—review & editing: all authors.

ORCID iDs

Ung Lee <https://orcid.org/0000-0002-1656-9133>
Sung Joon Cho <https://orcid.org/0000-0001-6981-0931>

REFERENCES

- 1) Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12:3-21.
- 2) Robins LN, Regier DA. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, NY: The Free Press; 1991.
- 3) Cho MJ, Chang SM, Hahn BJ, Chung IW, Bae A, Lee YM, et al. Prevalence and correlates of major mental disorders among Korean adults: a 2006 National Epidemiologic Survey. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2009;48:143-152.
- 4) Korean Neuropsychiatric Association. *Textbook of Neuropsychiatry*. 3rd ed. Seoul: iMiS Company;2017.
- 5) Song HR, LEE HY, Shim SH, Kwon YJ. Neuroinflammation and psychiatric illness. *Korean J Biol Psychiatry* 2016;23:12-17.
- 6) Leonard BE. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:261-267.
- 7) Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015;23:1-21.
- 8) Papakostas GI, Ionescu DF. Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20:1142-1150.
- 9) Weilburg JB. An overview of SSRI and SNRI therapies for depression. *Manag Care* 2004;13:25-33.
- 10) Benjamin S, Doraiswamy PM. Review of the use of mirtazapine in the treatment of depression. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1623-1632.
- 11) Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 18:4-11.
- 12) Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-659.
- 13) Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006;163:210-216.
- 14) Bahk WM, Min KJ. *Textbook of depressive disorders*. Seoul: Sigma press;2012.
- 15) Jeong HJ, Moon E. Novel pharmacological treatment for depression. *Korean J Biol Psychiatry* 2016;23:1-11
- 16) Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 11:37-41.
- 17) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013.
- 18) Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syn-

- drome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-1180.
- 19) **Cho SJ, Lee HJ, Rhee SJ, Kim EY, Kim KN, Yoon DH, et al.** The relationship between visceral adiposity and depressive symptoms in the general Korean population. *J Affect Disord* 2019;244:54-59.
 - 20) **Grundey SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, National Heart L, et al.** Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-e18.
 - 21) **Assari S, Caldwell CH.** Gender and Ethnic Differences in the association between obesity and depression among black adolescents. *J Racial Ethn Health Disparities* 2015;2:481-493.
 - 22) **de Jonghe F, Ravelli DP, Tuynman-Qua H.** A randomized, double-blind study of fluoxetine and maprotiline in the treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:62-67.
 - 23) **Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al.** Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999;156:1170-1176.
 - 24) **Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA.** A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21:643-658.
 - 25) **Moon CA, Jesinger DK.** The effects of psychomotor performance of fluoxetine versus mianserin in depressed patients in general practice. *Br J Clin Pract* 1991;45:259-262.
 - 26) **Shi Z, Atlantis E, Taylor AW, Gill TK, Price K, Appleton S, et al.** SSRI antidepressant use potentiates weight gain in the context of unhealthy lifestyles: results from a 4-year Australian follow-up study. *BMJ Open* 2017;7:e016224.
 - 27) **Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC.** Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:863-867.
 - 28) **Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L, Bengtsson F, Akerblad AC.** Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:645-652.
 - 29) **Silverstone PH, Ravindran A.** Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:22-28.
 - 30) **Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC.** Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ* 2018;361:k1951.
 - 31) **Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR.** Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:36-44.
 - 32) **Tourian KA, Leurent C, Graepel J, Ninan PT.** Desvenlafaxine and weight change in major depressive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12:e1-e8.
 - 33) **Harto-Truax N, Stern WC, Miller LL, Sato TL, Cato AE.** Effects of bupropion on body weight. *J Clin Psychiatry* 1983;44:183-186.
 - 34) **Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E.** Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:191-196.
 - 35) **Cho SJ, Yook K, Kim B, Choi TK, Lee KS, Kim YW, et al.** Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: a randomized controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:208-211.
 - 36) **Lee J, Cho SJ, Lee KS, Yook K, Choe AY, Lee S, et al.** The tolerability of mirtazapine augmentation in schizophrenic patients treated with risperidone: a preliminary randomized placebo-controlled Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011;9:73-77.
 - 37) **Montgomery SA, Reimnitz PE, Zivkov M.** Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:63-73.
 - 38) **Goodnick PJ, Kremer C, Wingard P.** Weight change during mirtazapine therapy. *Prim Psychiatry* 1998;3:103-108.
 - 39) **Caffey EM Jr, Rosenblum MP, Klett CJ.** Side effects and laboratory findings in a study of anti-depressant drugs. *Dis Nerv Syst* 1962;23:444-449.
 - 40) **Fernstrom MH, Kupfer DJ.** Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988;26:265-271.
 - 41) **Garland EJ, Remick RA, Zis AP.** Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:323-330.
 - 42) **Frank E, Kupfer DJ, Bulik CM, Levenson JA.** Imipramine and weight gain during the treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1990;20:165-172.
 - 43) **Frank E, Kupfer DJ, Buhari A, McEachran AB, Grochocinski VJ.** Imipramine and weight gain during the long-term treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1992;26:65-72.
 - 44) **Feiger AD, Bielski RJ, Bremner J, Heiser JF, Trivedi M, Wilcox CS, et al.** Double-blind, placebo-substitution study of nefazodone in the prevention of relapse during continuation treatment of outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:19-28.
 - 45) **Sussman N, Ginsberg D.** Effects of psychotropic drugs on weight. *Psychiatr Ann* 1999;29:580-594.
 - 46) **Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M.** Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008851.
 - 47) **Berken GH, Weinstein DO, Stern WC.** Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984;7:133-138.
 - 48) **Benazzi F.** Weight gain in depression remitted with antidepressants: pharmacological or recovery effect? *Psychother Psychosom* 1998;67:271-274.
 - 49) **Fernstrom MH, Kupfer DJ.** Imipramine treatment and preference for sweets. *Appetite* 1988;10:149-155.
 - 50) **Levitt AJ, Joffe RT, Esche I, Sherret D.** The effect of desipramine on body weight in depression. *J Clin Psychiatry* 1987;48:27-28.
 - 51) **Bouwer CD, Harvey BH.** Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:273-278.
 - 52) **Wright DE, Seroogy KB, Lundgren KH, Davis BM, Jennes L.** Comparative localization of serotonin_{1A}, _{1C}, and ₂ receptor subtype mRNAs in rat brain. *J Comp Neurol* 1995;351:357-373.
 - 53) **Hoffman BJ, Mezey E.** Distribution of serotonin 5-HT_{1C} receptor mRNA in adult rat brain. *FEBS Lett* 1989;247:453-462.
 - 54) **Britton DR, Koob GF, Rivier J, Vale W.** Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sci* 1982;31:363-367.
 - 55) **Levine AS, Rogers B, Kneip J, Grace M, Morley JE.** Effect of centrally administered corticotropin releasing factor (CRF) on multiple feeding paradigms. *Neuropharmacology* 1983;22:337-339.
 - 56) **Pijl H, Koppeschaar HP, Willekens FL, Op de Kamp I, Veldhuis HD, Meinders AE.** Effect of serotonin re-uptake inhibition by fluoxetine on body weight and spontaneous food choice in obesity. *Int J Obes* 1991;15:237-242.
 - 57) **Fernstrom MH.** Depression, antidepressants, and body weight change. *Ann N Y Acad Sci* 1989;575:31-39.