

일 대학병원 외래 우울증 환자의 항우울제 순응도와 이에 미치는 요인

문덕수¹ · 안승민² · 김경훈³ · 김영종² · 이상민⁴ · 백종우²

서울특별시 어린이병원 정신건강의학과,¹ 경희대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,² 건강보험심사평가원 심사평가정책연구소,³ 건양대학교 의과대학 건양대학교병원 정신건강의학교실⁴

The Factors Associated with Antidepressant Adherence in Outpatients with Depressive Disorder

Duk-Soo Moon, MD, PhD¹, Seung-Min An, MD², Kyoung-Hoon Kim, PhD³, Young-Jong Kim, MD², Sang-Min Lee, MD, PhD⁴, and Jong-Woo Paik, MD, PhD²

¹Department of Psychiatry, Seoul Metropolitan Children's Hospital, Seoul,

²Department of Psychiatry, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul,

³Health Insurance Review & Assessment Service, Seoul,

⁴Department of Psychiatry, Konyang University College of Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

Objective Although clinical guidelines recommend that antidepressant treatment should be continued for at least 4 to 9 months, naturalistic studies show that the average length of treatment is shorter than 6 months and that dropout rates are high. But factors leading patients to discontinuation of therapy are not well understood yet. In this study, we investigated factors associated with adherence to antidepressant in Korean patients with depressive disorder.

Methods Patients who were diagnosed as depressive disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition criteria and took prescribed antidepressants were included in this study. Medical records of 194 patients were reviewed retrospectively. To find adherence to antidepressant treatment, we calculated Medication Possession Ratio at 2 wks, 4 wks, 8 wks, 12 wks, 24 wks after their 1st visit. Patient-related factors, illness-related factors including measurement scales (Beck Depression Inventory, Patient Health Questionnaire-15, Global Assessment of Recent Stress Scale scores), and treatment-related factors were compared between adherent group and non-adherent group using chi-square test or student t-test. Multivariate logistic regression was used to predict factors associated with adherence to antidepressant treatment.

Results Analyzing data of 194 patients, 106 patients (54.6%), and 82 patients (42.3%) were adherent group at 12 wks and 24 wks, respectively. In patient-related factors, old age and low education periods were significantly associated with adherent group. In illness-related factors and treatment-related factors, none of the factors showed a significant difference between groups. In multivariate logistic regression, old age was significantly associated with sustained adherence at 12 wks.

Conclusion We found some factors associated with adherence to antidepressant treatment. Old age was associated with sustained adherence to antidepressant. To enhance adherence to antidepressant, our findings suggest that outpatient education program is needed. And social policy is also essential to reduce stigma in psychiatric department especially among young patients.

Korean J Psychopharmacol 2015;26(2):35-42

Key Words Depression · Antidepressant · Adherence.

Received: November 17, 2014 Revised: January 5, 2015 Accepted: January 13, 2015

Correspondence author: Jong-Woo Paik, MD, PhD

Department of Psychiatry, Kyung Hee University School of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel: +82-2-958-8419, Fax: +82-2-957-1997, E-mail: paikjw@khu.ac.kr

서론

우울증은 항우울제 반응률에 대한 메타분석 연구들에서 53.8%, 52.4%의 반응률을 보이는 치료가 힘든 병이고,^{1,2)} 급

성기 치료 후에도 50~85%의 환자가 재발을 경험하며,³⁾ 만성화되면 환자의 삶의 질 저하와 기능 장애를 일으킨다.⁴⁾ 그러므로 우울증의 유지치료는 중요하며, 2010년 미국신경정신의학회의 주요 우울증 치료지침에서도 급성기 치료 이후

4~9개월의 항우울제 유지치료를 권고하고 있다.⁵⁾ 하지만 임상에서 주요 우울증 환자의 조기 치료 중단은 매우 흔한 편이다. 기분장애에 대한 1976년부터 2001년까지 조사에 따르면, 기분장애에서 비순응(non-adherence)은 평균 40% 정도였으며,⁶⁾ 4,312명의 우울증 환자에 대한 기존의 연구에서도 유지기에 남아 있는 순응군은 42% 정도로 환자의 절반 이상에서 치료가 조기 중단되고 있다.⁷⁾

한국의 경우 2013년 인구 100,000명당 28.5명의⁸⁾ 높은 자살률과 함께 우울증으로 인한 개인 및 사회적 손실이 매우 심각하다. 하지만, 우울증에 대한 인식 부족, 정신건강의학과 치료에 대한 사회적 편견 등으로 우울증 치료율은 37.7%로 선진국에 비해 매우 낮은 수준이다.⁹⁾ 한국의 우울증 치료 순응도에 대한 국내 한 연구에서는 4개 대학병원의 우울증 환자 400명의 치료 중단 요인을 분석하였고, 환자들의 신뢰감이 높을 수 있는 대학병원임에도 불구하고 치료 6주 시점에서 43.5%의 환자가 항우울제를 중단함을 확인하였다.¹⁰⁾ 치료 중단 관련 요인으로 2주 시점에서 우울 증상의 심한 정도만이 치료 중단 위험률을 유의하게 낮추었으며, 항우울제 종류 및 다른 요인들은 관련이 없었다. 한국 건강보험심사평가원의 2002년 117,087명의 우울증 환자에 대한 조사에서도 투약 순응도가 3개월 23.8%, 6개월 14.8%로 외국의 1/3~1/2 수준으로 낮은 결과를 보였으며, 순응도 유지에 영향을 미치는 요인으로 60세 이상, 남성, 삼환계 항우울제 이외의 항우울제, 정신건강의학과 의사의 진료, 종합병원 진료 등이 있었다.¹¹⁾ 그러나 치료의 유지에는 환자 특성, 질병 양상, 치료적 방법 등 여러 요인이 복합적으로 작용함을 고려할 때, 기존의 국내 연구들은 환자의 교육수준, 우울증 척도를 사용한 심각도 측정, 약물치료 이외의 급성기 치료 내용 등에 대한 분석은 이루어지지 못한 한계가 있었다. 또한 여러 기관에서 대상을 수집하는 연구 방법에서는 병원 및 치료자 특성 차이로 인한 변수가 결과에 미칠 수 있는 영향을 무시하기 어렵다.

이러한 배경에서 저자들은 국내 일 대학병원 우울증클리닉에서 진료받은 우울증 환자를 대상으로 후향적으로 항우울제 순응도와 관련 요인에 대한 상관관계를 파악하였다. 향후 우울증의 유지치료에서 순응도를 예측하고 증진시킬 수 있는 모델 개발을 위해 인구학적 특성, 우울증 척도, 급성기 치료 내용을 포함한 분석을 하였다.

대상 및 방법

대 상

2007년 10월 1일부터 2010년 6월 30일까지 경희대학교병원 정신건강의학과 외래 우울증클리닉을 방문한 외래환자 중

우울증으로 진단된 초진 환자를 대상으로 초진기록지와 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

포함 기준으로는 18세 이상, 85세 이하의 남녀 환자, International Classification of Disease-10 분류상 F32.x(우울증 에피소드), F33.x(재발성 우울증), F341(기분부전증)이며 각각의 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition 진단기준에 해당하는 환자, 이 중 항우울제를 2회 이상 처방받은 경우로 정하였다.

조현병, 양극성장애, 치매로 진단받은 경우나 연구기간 동안 사망한 환자, 연구기간 중 전기경련치료를 받은 환자, 초진 이후 6개월 이상 재방문하지 않은 환자, 연구기간 동안 임신 및 심한 신체질환 등으로 약물복용에 지장이 있는 경우는 조사에서 제외하였으며, 거주지 이전 및 전원 등 불가피한 이유로 조기에 치료가 종결된 경우도 제외하였다.

총 194명이 포함 기준과 제외 기준을 만족하였으며, 모집된 환자군의 인구학적 자료, 우울증 자가보고척도, 항우울제 약물 등의 여러 요인과 항우울제 순응도의 상관관계를 종합적으로 분석하였다. 본 연구는 경희대학교병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 심사를 마쳤다.

방 법

우울증 유지치료의 순응도 관련 요인을 알기 위해 외래 방문 시 작성된 환자의 초진기록 및 의무기록을 바탕으로 기존의 몇몇 연구에서 제시한 환자 관련 요인, 질병 관련 요인, 치료 관련 요인에 대해 자료를 수집하였다.^{12,13)} 외래 초진시 대기 시간을 이용하여 환자가 작성한 우울증 클리닉 초진기록지에는 환자 관련 요인을 알 수 있는 성별, 나이, 직업, 결혼 여부 및 동거형태, 교육 정도, 정신건강의학과 과거력, 내원 결정 사유, 정신건강의학과적 가족력이 포함되었다. 또한 외래 첫 방문 시에 시행된 우울 증상의 심각도를 알기 위한 자가 보고형 우울증 척도 Beck Depression Inventory(이하 BDI), 동반된 신체증상의 양상과 심각도를 파악하기 위한 자가보고 척도 Patient Health Questionnaire-15(이하 PHQ-15), 최근 스트레스의 지각을 평가하기 위한 스트레스 척도 Global Assessment of Recent Stress Scale(이하 GARS)을 통하여 질병 관련 요인과 증상의 심각도를 함께 조사하였다.

의무기록에서는 초기 항우울제의 종류와 용량(imipramine 등가 환산) 및 동반된 약물(항불안제, 수면제), 치료기간 중 항우울제 부작용 등 치료 관련 요인을 조사하였다. 환자의 질병 특성을 예측해 볼 수 있는 급성기 8주간의 치료 내용은 1) 항우울제 단일제제 사용, 2) 항우울제 변경, 3) 항우울제를 2개 이상 사용하였거나 항정신병약, 리튬, 갑상선기능항진제 등의 기타 약물을 추가 투약한 경우로 나누어 구분하였다.

Table 1. Patient-related factors associated with adherence to antidepressant

Variables	12 wks			24 wks		
	Non-adherents (n=88)	Adherents (n=106)	p-value*	Non-adherents (n=112)	Adherents (n=82)	p-value*
Age, mean±SD	46.5±17.5	54.4±17.7	0.002†	48.3±18.0	54.3±17.5	0.021†
18-39 (%)	37 (42.0)	24 (22.6)	0.002	42 (37.5)	19 (23.2)	0.062
40-59 (%)	29 (33.0)	32 (30.2)		35 (31.3)	26 (31.7)	
60 and more (%)	22 (25.0)	50 (47.2)		35 (31.3)	37 (45.1)	
Sex (%)			0.295			0.889
Female	65 (73.9)	85 (80.2)		87 (77.7)	63 (76.8)	
Male	23 (26.1)	21 (19.8)		25 (22.3)	19 (23.2)	
Education (%)			0.009			0.039
Under elementary school	15 (17.0)	37 (34.9)		22 (19.6)	30 (36.6)	
Middle and high school	36 (40.9)	43 (40.6)		48 (54.5)	31 (37.8)	
College and more	25 (28.4)	21 (19.8)		29 (25.9)	17 (20.7)	
Unknown	12 (13.6)	5 (4.7)		13 (11.6)	4 (4.9)	
Marital status (%)			0.294			0.709
Single	23 (26.1)	18 (17.0)		26 (23.2)	15 (18.3)	
Married	54 (61.3)	74 (70.2)		72 (64.2)	56 (68.3)	
Divorce or widow	11 (12.5)	14 (13.2)		14 (12.5)	11 (13.4)	
Occupation (%)			0.023			0.121
House work	29 (33.0)	47 (44.3)		40 (35.7)	36 (43.9)	
Unemployed	17 (19.3)	31 (29.2)		24 (21.4)	24 (29.3)	
Employed	34 (38.6)	23 (21.7)		38 (33.9)	19 (23.2)	
Student	8 (9.0)	5 (4.7)		10 (8.9)	3 (3.7)	
Living arrangement (%)			0.883‡			0.894‡
Alone	13 (14.8)	12 (11.3)		16 (14.3)	9 (11.0)	
With family	63 (71.6)	80 (75.5)		82 (73.2)	61 (74.4)	
Others	12 (13.6)	14 (13.2)		14 (12.5)	12 (14.6)	
Family history (%)§			0.084‡			0.065‡
Yes	11 (12.5)	20 (18.9)		17 (15.2)	14 (17.1)	
No	77 (87.5)	82 (77.4)		95 (84.8)	64 (78.0)	
Unknown	0 (0)	4 (3.8)		0 (0)	4 (4.9)	

*chi-squared test, †t-test, ‡Fisher's exact test, §first-degree relatives' history of mood disorder

투약 순응도 측정은 이를 확인하는 후향적 연구와 행정 자료를 사용한 국내외 연구에서도 사용된 방법인 medication possession ratio(이하 MPR)를 통해 측정하였다.^{7,11)} 초진시 투약 이후 12주, 24주가 지난 각 시점에서 MPR≥75%를 기준으로 순응군과 비순응군을 분류하였다. MPR은 입원치료보다 통원치료 환경에서 의미가 있으므로, 연구 대상 중 초진 당일 입원한 19명은 퇴원 이후 첫 외래부터의 MPR을 계산하였다. 통원치료 도중에 우울증 악화로 입원한 15명은 MPR의 개념을 고려하여 입원 기간도 포함하여 MPR을 계산하였다.

통계 및 분석

본 연구에서는 순응군과 비순응군 간에 환자 관련 요인, 질병 관련 요인, 치료 관련 요인의 차이를 파악하기 위한 단변량 분석으로 카이제곱 검정(chi-square test), 피셔의 정확검정(Fisher's exact test) 혹은 t-검정(t-test)을 시행하였다. 그리고 연령, 성별 등의 사회인구학적 요인, 자가보고척도 점수(BDI, PHQ-15, GARS), 초기 항우울제의 종류 및 동반 약물, 급성기 8주간의 치료내용과 12주와 24주 시점에서의 투약 순응 여부(MPR≥75%) 간 관련성을 분석하기 위하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 고려한 독립변수 중에 최소한 하나라도 결측이 있는 환자는 분석에서 제외(listwise deletion)

하여 분석하였으며, 유의수준 5%, 양측검정으로 통계적 유의성을 검정하였다. 자료 분석은 SAS version 9.13(SAS institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다.

결 과

사회인구학적 분포 및 임상양상

연구 대상은 총 194명(남자 44명, 여자 150명)이었으며, 평균 연령은 50.8±18.0이었다. 이 중에서 총 34명이 본원 정신건강의학과에 입원하였으며, 초진 당일 19명 입원, 통원치료 도중 15명이 입원하였다. 시작 항우울제로는 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI) 94명(48.5%), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor(이하 SNRI) 51명(26.3%), 기타 항우울제(mirtazapine, bupropion) 49명(25.2%)이었고, 초기 항우울제의 imipramine 비교역가 평균 용량은 82.9±28.9 mg/day였다. 초기 항우울제 처방시 항불안제 병용처방은 159명(82%), 수면제 병용처방은 96명(49.5%)이었다. 초진시 환자들의 자가보고 척도인 BDI, PHQ-15, GARS에서 각각 14명, 33명, 38명의 결측값이 존재하였으며, 각 척도의 평균 점수는 BDI 29.8±11.0(n=180), PHQ-15 12.4±5.6(n=161), GARS 32.7±15.2(n=156)였다. 그 밖의 인구학적 자료

및 기타 임상 변인은 비순응군과 순응군을 비교하여 Table 1~3에 기술하였다.

치료 중단을 및 순응도에 영향을 미치는 관련 요인

유지치료 기간이 길어질수록 치료 중단 비율이 증가하면서 MPR≥75%를 만족하는 순응군 비율은 점차 감소하는 경향을 보였다. 유지치료 2주 시점에서 85.6%였던 순응군의 비율은 4주에 77.3%, 8주에 63.9%, 12주에 54.6%, 24주에 42.3%로 감소하면서 3~6개월 시점에서 치료를 조기 중단하는 비율이 절반을 넘었다(Fig. 1).

환자 관련 요인에서 비순응군과 순응군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보인 항목은 연령과 교육기간이었으며 두 항목은 12주와 24주에서 모두 유의한 차이가 있었다. 12주에서 순응군의 평균 연령은 54.4세로 비순응군의 평균 연령 46.5세와 유의한 차이가 있었고, 24주에서도 순응군의 평균 연령은 54.3세로 비순응군의 평균 연령 48.3세와 유의한 차이가 있었다. 교육기간은 특히 초등학교 졸업 이하의 짧은 교육기간이 12주에서 순응군의 34.6%로 비순응군의 17%보다 많았고, 24주에서 순응군의 36.6%로 비순응군의 19.6%보다 많았다. 대학교 졸업 이상의 교육기간은 12주에서 순응군의 19.8%로 비순응군의 28.4%보다 적었다. 성별, 결혼 상태, 직업, 동거 형

Table 2. Illness-related factors associated with adherence to antidepressant

Variables	12 wks			24 wks		
	Non-adherents (n=88)	Adherents (n=106)	p-value*	Non-adherents (n=112)	Adherents (n=82)	p-value*
Reason for 1st visit (%)			0.573			0.541
Voluntary need	36 (40.9)	52 (49.1)		46 (41.1)	42 (51.2)	
Family's advice	23 (26.1)	28 (26.4)		31 (27.7)	20 (24.4)	
Doctor's advice	19 (21.6)	18 (17.0)		23 (20.5)	14 (17.1)	
Other reasons	10 (11.4)	8 (7.5)		12 (10.7)	6 (7.3)	
Previous psychiatric -department visit (%)			0.546†			0.262‡
Yes	35 (39.8)	47 (44.3)		42 (37.5)	40 (48.8)	
No	49 (55.7)	57 (53.8)		66 (58.9)	40 (48.8)	
Unknown	4 (4.5)	2 (1.9)		4 (3.6)	2 (2.4)	
Previous psychiatric admission history -other department (%)			0.452			0.242
Yes	5 (5.7)	9 (8.5)		6 (5.4)	8 (9.8)	
No	83 (94.3)	97 (91.5)		106 (94.6)	74 (90.2)	
BDI scores, mean±SD	30.9±10.7	28.9±11.2	0.234†	30.3±10.4	29.1±11.8	0.447†
PHQ-15 scores, mean±SD	12.3±5.4	12.5±5.8	0.823†	12.2±5.3	12.6±6.0	0.823†
GARS scores, mean±SD	34.8±15.7	30.7±14.5	0.092†	33.9±15.2	30.9±15.2	0.215†

*chi-squared test, †t-test, ‡Fisher's exact test. BDI: Beck Depression Inventory, PHQ-15: Patient Health Questionnaire-15, GARS: Global Assessment of Recent Stress Scale

Table 3. Treatment-related factors associated with adherence to antidepressant

Variables	12 wks			24 wks		
	Non-adherents (n=88)	Adherents (n=106)	p-value*	Non-adherents (n=112)	Adherents (n=82)	p-value*
Initial antidepressant (%)			0.400			0.873
SSRI	38 (43.2)	56 (52.8)		53 (47.3)	41 (50.0)	
SNRI	25 (28.4)	26 (24.5)		31 (27.7)	20 (24.4)	
Mirtazapine or bupropion	25 (28.4)	24 (22.6)		28 (25.0)	21 (25.6)	
Initial antidepressant -mean dose (IMIE mg/day)	81.1±28.3	84.4±29.4	0.426†	80.9±26.5	85.7±31.9	0.259†
Initial anxiolytics use (%)			0.281			0.938
Yes	75 (85.2)	84 (79.2)		92 (82.1)	67 (81.7)	
No	13 (14.8)	22 (20.8)		20 (17.9)	15 (18.3)	
Initial hypnotics use (%)			0.319			0.183
Yes	47 (53.4)	49 (46.2)		60 (53.6)	36 (43.9)	
No	41 (46.6)	57 (53.8)		52 (46.4)	46 (56.1)	
Acute stage treatment (8 wks) (%)			0.201			0.007
Initial antidepressant used	43 (48.9)	45 (42.5)		58 (51.8)	30 (36.6)	
Changed antidepressant	29 (33.0)	30 (28.3)		36 (32.1)	23 (28.0)	
Combination or augmentation	16 (18.2)	31 (29.2)		18 (16.1)	29 (35.4)	
Experience of side effect (%)			0.304			0.721
Yes	25 (28.4)	23 (21.7)		26 (23.2)	22 (26.8)	
No	56 (63.6)	78 (73.6)		78 (69.6)	56 (68.3)	
Unknown	7 (8.0)	5 (4.7)		8 (7.1)	4 (4.9)	

*chi-squared test, †t-test. SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor

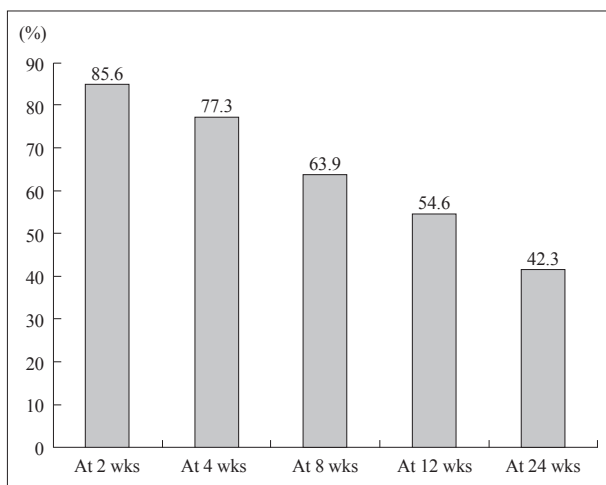


Fig. 1. Percentages of adherence group (Medication Possession Ratio > 75%) during the course of therapy.

태, 가족력은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

질병 관련 요인에서 초진기록지에 포함된 자가보고 척도인 BDI, PHQ-15, GARS 결과는 순응군과 비순응군 간에 유의한 차이가 없었다. 초진시 작성한 정신건강의학과 방문 동기와 이전 정신건강의학과 방문 여부, 정신건강의학과 입원 경험에서도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

치료 관련 요인에서는 초기 항우울제 종류 및 용량, 초기 불안제 및 수면제의 병용처방, 급성기 치료내용, 치료기간 중 약물 부작용 경험 모두에서 순응군과 비순응군 간에 유의한 차이가 발견되지 않았다(Table 3).

순응도에 영향을 미치는 영향을 분석하기 위해 12주와 24주 두 시점에서 투약 순응 여부(MPR ≥ 75%)를 종속변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 12주 시점에서는 연령이 높은 경우에서만 순응도가 높았으나, 24주 시점에서는 투약 순응도에 유의한 영향을 주는 변수는 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구는 우울증 환자의 유지치료에서 순응도와 관련된 요인들을 조사하여 분석하였다. 연구 대상 중 치료기간에 따른 순응군의 비율은 12주 54.6%, 24주 42.3%로 감소하였다. 이러한 결과는 항우울제 치료를 3~6개월 동안 유지하였을 때 약 50%의 순응도를 보고한 국외 연구들과 비슷하며,^{14,15)} 우울증 환자 4,312명을 대상으로 42%의 유지기 순응군을 확인한 국외 연구와도 거의 일치하였다.⁶⁾ 기존의 4주에서 42.4%,

Table 4. Significant results of multivariate logistic regression for adherence to antidepressant

Age	Antidepressant adherence at 12 wks					Antidepressant adherence at 24 wks				
	Estimate	SE	OR	95% CI	p-value	Estimate	SE	OR	95% CI	p-value
18-39			1.000					1.000		
40-59	0.735	0.604	2.085	0.638 to 6.815	0.224	0.271	0.640	1.311	0.374 to 4.597	0.672
60 and more	2.027	0.746	7.591	1.759 to 32.754	0.007	1.066	0.746	2.902	0.672 to 12.53	0.153

SE: standard error, OR: odds ratio, CI: confidence interval

6주에서 43.5%가 치료 중단된 국내의 연구 결과^{16,17)} 및 MPR 75% 기준으로 순응도를 파악한 건강보험심사평가원 연구에서 90일 순응도가 23.8%(병원 이상 36.4%, 의원 19.2%)라는 결과보다¹¹⁾ 본 연구의 순응도는 높은 편이었으며, 치료기관, 대상자의 수와 선택기준, 연구 방법에 따라 결과의 차이가 있었을 것으로 생각된다. 기간별 순응군의 감소된 정도를 비교해보면, 처음 12주까지 순응군의 감소 비율(45.4%)에 비해, 12주에서 24주까지 순응군의 감소 비율(12.3%)은 적은 편이다(Fig. 1). 이러한 점은 유지치료 3개월까지의 순응도가 이후로는 크게 변하지 않고, 어느 정도 유지될 수 있음을 시사한다.

환자 관련 요인에서 연령과 교육기간만이 순응군과 비순응군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 연령은 다중 로지스틱 회귀분석 후에도 유의한 차이를 보였으며, 60세 이상 고령에서 순응도가 높았다(Table 4). 이러한 결과는 나이가 60세 이상 고령일 때 순응도가 높다는 기존 연구 결과와 일치하였고,^{18,19)} 젊은 사람일수록 순응도가 감소한다는 연구 결과와도 같은 맥락을 가진다.^{7,20)} 건강보험심사평가원의 2002년 기준 우울증 순응도 연구에서 60세 이상 고령 환자가 18~29세 환자보다 투약 순응도가 약 2배 높았다는 결과와도 유사하다.¹¹⁾

교육기간 관련 기존 연구에서는 교육수준이 높은 환자일수록 투약이 필요 없다고 생각하거나, 복용을 원치 않는다는 결정을 내리기 쉽고,²¹⁾ 약에 대한 걱정이 많으며, 비약물적 치료에 대한 선호도가 높다는 외국 연구들이 있다.²²⁾ 이는 상대적으로 교육수준이 높은 한국에서 젊은 사람들의 비순응 원인 분석에도 적용할 수 있을 것이다. 본 연구의 결과도 교육수준이 높은 사람들의 정신건강의학과 치료 및 투약에 대한 부정적 인식이 적지 않음을 시사한다. 특히 대학교 졸업 이상과 초등학교 졸업 이하의 교육기간이 순응군과 비순응군 간에 유의한 차이를 보였다(Table 1). 이는 정신건강의학과 치료에 대한 편견 이외에도, 한국의 경우 정신건강의학과 치료 기록이 있을 경우 실손보험의 가입이 제한되는 경우가 많고, 정신건강의학과 치료에 대한 사회적 낙인으로 취업 등에 불리할 것이라는 염려가 교육수준이 높은 젊은 연령층에서 특히 민감하게 작용하였을 가능성이 있다. 향후 이에 대한 추가적 조사가 필요할 것이다. 다른 환자 관련 요인에서 정신건

강의학과 초진시 자발적인 방문은 가족이나 타과 의사의 권유로 방문한 경우와 비교하여 순응도에 유의한 차이가 없었다. 자발적인 방문이 아니라도 치료과정에서 호전과 함께 병식이 생길 수 있으므로, 방문 동기가 급성기 치료 이후의 유지치료 순응도에 미치는 영향은 적은 것으로 보인다.

질병 관련 요인에서 증상의 심각도를 반영하는 자가보고 척도(BDI, PHQ-15, GARS) 점수는 본 연구에서 순응군과 비순응군 간에 모두 유의한 차이가 없었다. 우울 증상이 심할수록 치료 유지 동기가 크므로 심각도가 높을수록 순응도가 높다는 기존 연구도 있었으나,^{23,24)} 급성기 우울증 환자는 비관적이고 치료동기가 부족한 특성이 있으므로 심각도와 순응도는 상관이 없다는 연구도 있다.^{25,26)} 우울증의 경과나 호전양상도 순응도에 영향을 미친다.²⁵⁾ 증상의 심각도가 순응도에 미치는 영향에 대해 연구가 좀 더 필요할 것이다.

치료 관련 요인에서는 순응군과 비순응군 간에 유의한 차이가 발견되지 않았다. 기존 연구에서는 비순응의 원인으로 우울증 치료에 대한 부정적인 태도, 특히 항우울제에 대한 의존과 부작용에 대한 염려가 컸던 것으로 나타났다.²⁷⁾ 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA)에 비해 부작용이 적은 SSRI 등장 이후 순응도 개선에 대한 기대가 있었고,²⁸⁾ 이에 따라 본 연구의 대상인 환자에게도 TCA 제제는 처방되지 않았고 SSRI, SNRI, mirtazapine 또는 bupropion을 처방하였다. 기존 연구를 보면 SSRI 약물 간에서도 부작용 및 순응도 차이가 존재하고, 일부 SSRI(escitalopram, sertraline)는 SNRI에 비해 부작용 발생 및 순응도 측면에서 우수하였지만 그 외 SSRI는 SNRI, mirtazapine 또는 bupropion과 유의한 차이를 보이지 않았다.²⁹⁾ 본 연구는 SSRI, SNRI, mirtazapine 또는 bupropion으로 나누어 비교하였고 이들 간 유의한 차이가 없었다. 질병의 특성과 심각도를 반영하는 8주간의 급성기 치료내용 및 초기 투약시 항불안제, 수면제의 병용처방 여부도 순응도에 있어서 유의한 차이가 없었는데, 이 역시 유지기의 순응도는 급성기의 양상 및 치료내용에 큰 영향을 받지 않음을 시사한다.

그동안 우울증 순응도에 대한 30년 이상의 많은 연구가 있었지만, 항우울제의 비순응에 영향을 미치는 요인에 대해서 일관된 결과가 도출되지 않고 있다.^{30,31)} 이러한 일관되지 않

은 결과들은 우울증의 유지치료에서 인구학적, 생물학적 모델보다 의사결정을 공유하는 치료관계 모델에 대한 인식이 더욱 필요함을 시사한다. 우울증 환자의 비순응은 여러 요인이 관여하는 현상이기 때문에, 우울증 및 치료에 대한 교육과 협력적인 치료환경을 강조하는 전략이 치료효과와 순응도를 향상시킬 수 있고,³²⁾ 임상 의사의 의사소통 방식이 환자의 항우울제에 대한 신념과 지식의 변화를 통해 투약 순응도에 영향을 미침을 참고할 때,³³⁾ 임상에서 우울증 및 치료에 대한 교육과 협력적인 치료환경의 중요성은 더욱 강조되어야 한다. 유지치료 인식에 대한 연구에서 임상 의사 72%가 우울증 환자에게 항우울제의 6개월 이상 복용 필요성에 대해 설명한다고 하였다. 하지만 34%의 환자들만 이러한 설명을 들었다고 하며, 56%의 환자들은 유지치료에 대한 어떠한 지침도 듣지 못하였다고 한다. 이러한 조사 결과는 실제 임상에서 의사와 환자 간 유지치료 필요성 인식에 상당한 간극이 있음을 보여준다.³⁴⁾

우울증 유지치료에서 낮은 순응도를 보이는 한국에서도 순응도를 보다 향상시키기 위한 여러 노력들이 필요하다. 첫째, 외래 우울증 환자를 위한 순응도 증진 프로그램이 필요할 것으로 생각된다. 외래 진료시간의 한계를 보완할 수 있는 교육 프로그램의 개발과 무작위대조군 연구가 필요할 것이다. 둘째, 특히 젊은 연령의 낮은 순응도를 높이기 위해서는 사회적인 접근과 대책이 필요하다. 2013년 국내 통계청 자료에 의하면 한국에서의 10대, 20대, 30대 사망원인 1위가 자살이고,⁸⁾ 이로 인한 사회적 손실을 생각해 볼 때, 정신건강의학과 진료시 실손형 보험가입의 제한 및 사회적 낙인으로 인한 취업에 대한 염려 등 치료를 중단하게 하는 요인의 개선은 시급할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 일 대학병원의 환자만을 대상으로 하였고 대상자의 수가 적어 연구 결과를 일반화하는 데 어려움이 있다. 그러나 나이가 순응도에 가장 큰 영향을 준다는 결과에 있어서는 전수자료를 기반으로 한 한국 건강보험심사평가원 연구 결과와 같은 특징을 보였다. 둘째, 환자의 증상 및 치료 평가를 후향적으로 의무기록을 참조하였기 때문에 항우울제 순응도를 잔여약물계산(pill count)이나 다른 직접 평가방법을 이용하지 못하고 MPR로 측정할 한계가 있다. 셋째, 통원치료 도중 증상악화로 입원한 경우 입원기간의 투약은 100% 복용한 것으로 MPR을 계산하여 같은 기간 외래를 비규칙적으로 다닌 환자보다 순응도가 높게 나올 수 있다. 하지만 전체 입원환자 수 34명 중에서 초진시 입원한 환자의 경우는 퇴원 후 방문부터 MPR을 계산하였고, 통원치료 도중 입원한 15명의 경우 평균 입원일 수가 16일(±9.3일)임을 참고하면, 24주간의 순응도 연구기간에서 입원기간을 포함한 MPR 계산이 결정적 역할을 하지는 않았

을 것으로 판단된다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 일 대학병원 정신건강의학과에서 우울증 환자군의 약물 순응도 관련 요인을 환자, 질병, 치료 각각의 측면에서 분석한 결과를 도출할 수 있었다. 순응군 비율의 변화를 2주에서 24주까지 기간별로 관찰하였고, 12주와 24주에서의 순응 여부를 각각 종속변수로 하여 비교함으로써 어느 한 시점에서만 나타날 수 있는 결과에 대한 오류를 최소화하고자 하였다. 순응도에 대한 평가는 각 환자들의 MPR을 계산하여 객관성을 높이고자 하였고, BDI, PHQ-15, GARS 등 초진시 다양한 임상척도들을 포함하여 분석한 것은 본 연구의 장점이라 할 수 있다.

요 약

본 연구에서는 일 대학병원 우울증 환자들의 약물 순응도에 영향을 주는 요인에 대해 조사하였다. 연구 결과 순응군의 비율은 12주 54.6%, 24주 42.3%로 나타났다. 연령이 높을수록, 교육기간이 짧을수록 순응도가 높았다. 젊은 연령의 특히 낮은 순응도를 높이기 위해서는, 정신건강의학과 진료가 사보험 가입 및 취업에 불리할 것이라는 염려 등에 대해 사회적, 제도적 접근이 요구된다. 향후 외래 우울증 환자의 순응도 증진을 위해 교육 프로그램 개발 및 근거 마련을 위한 임상 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: 우울증 · 항우울제 · 순응도.

Acknowledgments

이 논문은 이병윤장학회 기금(2008년도)으로 이루어진 것임.

REFERENCES

1. Papakostas GI, Fava M. *Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:34-40.
2. Levkovitz Y, Tedeschi E, Papakostas GI. *Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry* 2011;72:509-514.
3. Sood N, Treglia M, Obenchain RL, Dulisse B, Melfi CA, Croghan TW. *Determinants of antidepressant treatment outcome. Am J Manag Care* 2000; 6:1327-1336.
4. Thase ME, Sullivan LR. *Relapse and recurrence of depression: a practical approach for prevention. CNS Drugs* 1995;4:261-277.
5. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Association;2010.*
6. Lingam R, Scott J. *Treatment non-adherence in affective disorders. Acta Psychiatr Scand* 2002;105:164-172.
7. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Walkup JT, Jan S, Crystal S. *Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. Med Care* 2007;45:363-369.
8. Korea National Statistical Office. *Annual report on the cause of*

- death statistics 2013. Daejeon: Korea National Statistical Office;2014.
9. Seoul National University College of Medicine. *The epidemiological survey of mental disorders in Korea 2011*. Seoul: Ministry of Health and Welfare;2012.
 10. Lee KU, Kim W, Min KJ, Shin YC, Chung SK, Bahk WM. *The rate and risk factors of early discontinuation of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder*. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:550-556.
 11. Kim NS, Kim KH, Lee SM, Paik JW, Lee BR, Hwang JH. *Health services utilization and quality of care for depressed patients*. Seoul: Health Insurance Review and Assessment Service;2008.
 12. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK. *Patient and physician attitudes toward lithium: relationship to compliance*. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:866-869.
 13. Park SG, Lee MS, Kwak DI, Jung IK. *Predicting factors associated with drug compliance in manic patients*. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:764-773.
 14. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, et al. *The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy*. *Med Care* 1995;33:67-74.
 15. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewè W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W, et al. *Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 22):30-33.
 16. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. *Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States*. *Am J Psychiatry* 2006;163:101-108.
 17. Lee KU, Kim W, Min KJ, Shin YC, Chung SK, Bahk WM. *The rate and risk factors of early discontinuation of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder*. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:550-556.
 18. Etchepare F, Sanglier T, André M, Verdoux H, Toumier M. *Antidepressant treatment patterns in younger and older adults from the general population in a real-life setting*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:928-935.
 19. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Friedman SJ, Meyers BS. *Stigma as a barrier to recovery: Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence*. *Psychiatr Serv* 2001;52:1615-1620.
 20. Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, Walthère D, Katrien de B, Michèle S. *Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder*. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:36-42.
 21. Cooper C, Bebbington P, King M, Brugha T, Meltzer H, Bhugra D, et al. *Why people do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey*. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:47-53.
 22. Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. *A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment preferences*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:91-99.
 23. De las Cuevas C, Peñate W, Sanz EJ. *Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:89-98.
 24. Brown C, Battista DR, Bruehlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. *Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence*. *Med Care* 2005;43:1203-1207.
 25. Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Pérez-Ramos J, Serrano-Aguilar P, De Las Cuevas C. *Sociodemographic and clinical predictors of compliance with antidepressants for depressive disorders: systematic review of observational studies*. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:151-169.
 26. Cohen NL, Ross EC, Bagby RM, Farvolden P, Kennedy SH. *The 5-factor model of personality and antidepressant medication compliance*. *Can J Psychiatry* 2004;49:106-113.
 27. Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsä ET. *Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:220-227.
 28. von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L. *Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis*. *J Affect Disord* 2013;144:7-15.
 29. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet* 2009;373:746-758.
 30. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. *Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review*. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331-342.
 31. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. *Patient adherence in the treatment of depression*. *Br J Psychiatry* 2002;180:104-109.
 32. Delgado PL. *Approaches to the enhancement of patient adherence to antidepressant medication treatment*. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 2):6-9.
 33. Bultman DC, Svarstad BL. *Effects of physician communication style on client medication beliefs and adherence with antidepressant treatment*. *Patient Educ Couns* 2000;40:173-185.
 34. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, et al. *Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication*. *JAMA* 2002;288:1403-1409.