



# 노년기 우울증의 약물치료

한 규 만

고려대학교 의과대학 정신건강의학교실

## Pharmacotherapy for late-life depression

Kyu-Man Han, MD

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Late-life depression (LLD) is one of the most common psychiatric disorders. However, LLD is often undetected or inadequately treated by clinicians. This review summarizes the recent research on pharmacotherapy for LLD, updates information on monotherapy using recommended antidepressants, and discusses the clinical features and diagnostic criteria for LLD.

**Current Concepts:** The diagnostic criteria for depression in both elderly and young adults are identical. Clinical features of the elderly with depression more likely include more comorbid medical conditions and cognitive impairment than those of young adults. Depression in the elderly tends to have a more chronic course with frequent recurrences or relapses.

**Discussion and Conclusion:** The current pharmacological treatment guidelines for LLD recommend the use of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, bupropion, mirtazapine, and vortioxetine as first-line medications. SSRIs, among them, are recommended first because they present fewer serious adverse effects and more clinical evidence than those of other antidepressants. Before starting antidepressant treatment for LLD, clinicians should consider patients' comorbid medical conditions, drug interactions, possible adverse effects of antidepressants, and polypharmacy. The starting dose of antidepressants for elderly patients should be half of that prescribed for young adults to minimize the adverse effects; however, most elderly patients need the same antidepressant doses as that prescribed for young patients. After remission, a 1-year maintenance treatment is required to prevent recurrence or relapse of LLD.

**Key Words:** Depression; Drug therapy; Antidepressive agents; Serotonin uptake inhibitors

### 서론

우울증은 노년기에 나타날 수 있는 가장 흔한 정신장

애 중 하나이다. 역학 연구에 따르면 지역사회 거주 노인에서 주요우울장애(major depressive disorder)와 경도우울증(minor depression)을 모두 포함한 우울증의 시점 유병률이 13.5%에 이른다고 알려져 있다[1]. 노년기 우울증(late-life depression)은 보통 60세 이상의 인구에서 발생하는 임상적으로 유의한 우울증상을 일컫는데, 일반 인구군에 비해 만성질환, 인지기능저하, 의료이용에 미치는 영향이 더 큰 것으로 알려져 있다[2]. 노년기 우울증은 고혈압, 관상동맥질환, 당뇨와 같은 신체적 질환의 발생 위험 및 사망률을 높일 뿐만 아니라 의료기관 이용 횟수 및 의료비용

Received: February 7, 2022 Accepted: March 17, 2022

Corresponding author: Kyu-Man Han

E-mail: han272@korea.ac.kr

© Korean Medical Association

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

의 증가를 야기한다[3]. 또한 노년기 우울증은 알츠하이머형 및 혈관성 치매를 포함한 전체 치매 발생 위험을 1.85배 높이며, 경도인지장애(mild cognitive impairment)에서 치매로의 전환 가능성도 증가시킨다고 알려져 있다[4,5]. 노년기에 나타나는 자살행동은 우울증과 높은 관련성을 보이는데, 한 연구에 따르면 자살을 시도한 노인에서 현재 주요 우울장애를 앓고 있을 가능성은 비자살시도군에 비해 60배이며, 노인 인구에서 주요우울장애의 자살시도에 대한 인구 집단 기여위험도(population attributable risk)는 67%로 보고되었다[6]. 따라서 노년기 우울증이 미치는 악영향과 사회경제적 비용을 고려할 때 노년기 우울증의 적절한 치료는 매우 중요하다. 우울증의 치료는 대화과정을 통해 증상을 치료하는 심리치료(psychotherapy)와 경두개자기자극술(transcranial magnetic stimulation)이나 전기경련요법(electroconvulsive therapy)과 같은 생물학적 치료법도 있지만, 노년기 우울증에서 가장 손쉽게 제공될 수 있는 치료법 중 하나는 약물치료이다. 그간의 많은 연구들이 노인 인구에서 위약 대비 항우울제의 유의한 치료 반응을 보고했음에도 불구하고[7], 노인 인구에서 약물치료의 부작용에 대한 높은 취약성 등으로 인해 최적의 용량에 비해 낮은 용량(suboptimal dose) 또는 충분하지 못한 기간 동안 항우울제 치료가 이뤄지는 경우가 많다[2,3,8]. 이러한 불충분한 약물 치료는 젊은 인구에 비해 노인 인구에서 상대적으로 낮은 치료 반응 및 높은 재발률과 관련되기도 한다[2]. 이 논문에서는 노년기 우울증의 진단과 임상양상에 대해 간단히 소개하고, 노년기 우울증에서 약물치료의 일반원칙 및 약물치료 전략과 함께 개별 항우울제 사용에 대해 논의하고자 한다.

## 노년기 우울증의 진단과 임상양상

우울증은 정서, 인지, 행동 및 신체적 측면에서 다양한 변화를 야기할 수 있는 질환이나, 일반적으로 노년기 우울증의 임상양상은 일반 인구군에서 나타나는 우울증과 크게 다르지 않다. 우울증은 지속적으로 유지되는 우울한 기분 또는 흥미나 의욕의 상실을 핵심증상으로 하며, 과도한 죄책감이

나 스스로에 대해 무가치하다고 생각하는 부정적으로 편향된 사고, 수면이나 식욕의 변화, 과도한 피로감과 활력 및 에너지의 상실, 집중력 및 기억력의 저하와 같은 인지기능장애, 불안 및 초조, 정신행동성 지연과 같은 다양한 증상이 나타날 수 있다. 심한 우울증에서는 죽음에 대한 반복된 생각 뿐만 아니라 자살충동, 자살계획이나 실제 자살시도가 나타날 수 있다[9]. 행동적인 측면에서는 이전에 즐거움이나 성취감과 같이 보상을 주었던 일상활동들에 대한 욕구가 감소되면서 사회적으로 철회되는데, 이는 우울증을 더욱 악화시키는 요인이 된다[10].

가장 널리 사용되고 있는 주요우울장애의 진단기준은 미국정신의학회의 정신질환의 진단 및 통계편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-5)으로 일반 인구군이나 노년기에서 동일한 진단 기준을 사용한다[11]. DSM-5에서는 주요우울장애로 진단하기 위해서는 (1) 거의 매일, 하루 종일 지속되는 우울한 기분, 또는 (2) 거의 모든 일상활동에서의 흥미나 즐거움의 뚜렷한 저하의 2가지 핵심증상 중 적어도 한 가지를 포함해서, (3) 식욕 및 체중의 감소(또는 증가), (4) 불면(또는 과다수면), (5) 정신행동성 초조 또는 정신행동성 지연, (6) 피로 및 활력의 상실, (7) 스스로에 대한 무가치감 또는 부적절한 수준의 과도한 죄책감, (8) 사고력이나 집중력의 감소 또는 우유부단함, (9) 반복적인 죽음에 대한 생각, 자살생각, 자살시도, 또는 자살 수행에 대한 구체적인 계획 등 총 9가지 항목 중 5가지의 증상이 2주 이상 거의 매일 나타나며, 이러한 우울증상이 사회적/직업적 영역을 포함한 일상생활 영역에서 중대한 고통 또는 기능저하를 초래해야 주요우울장애로 진단할 수 있다고 정의한다[11].

한편 노년기 우울증은 일반 인구군에서의 우울증과 구분되는 몇 가지 임상양상들이 제시되고 있다. 첫 번째, 노년기에 발생하는 우울증은 일반 인구군에서 발생하는 경우에 비해, 신체적 질환이 동반 이환(comorbidity)되는 경우가 많은데, 의학적 상태로 인해 나타날 수 있는 여러 증상들은 우울증으로 인한 증상들과 구분하기 어려운 경우가 많아 진료 현장에서 노년기 우울증을 과소진단하거나 적절한 약물 치료를 시행하지 않는 경우가 발생할 수 있다[2]. 특히 증상

측면에서도 노년기 우울증으로 내원하는 환자의 주된 호소는 일반 인구군처럼 우울한 기분 그 자체보다는 피로감, 체중저하, 통증, 의학적으로 설명되지 않는 다수의 신체적 증상, 기억력 저하, 사회적 철회, 식욕 감퇴 등으로 나타날 수 있기 때문에 임상가는 항상 노년기 우울증의 가능성을 염두에 두어야 한다[8]. 두 번째, 노년기 우울증에서는 높은 비율(40-60%)로 인지기능저하가 동반되며 특히 전두집행기능(frontal executive function)과 정보처리속도(information processing speed) 측면에서 두드러진 저하가 나타나곤 한다[12]. 또한 인지기능저하는 우울증의 관해 이후에도 지속해서 나타날 수 있으며[12], 인지기능저하 자체가 우울증의 낮은 약물치료 반응과 관련된다고도 알려져 있다[13]. 또한 노년기 우울증의 인지기능저하는 추후 치매 발생의 위험을 증가시킨다[14]. 세 번째, 노년기 우울증은 일반 인구군에 비해 좀 더 잦은 재발, 짧은 회복기간, 낮은 치료 반응을 특징으로 하는 만성적인 경과를 밟을 수 있다[12,14]. 이는 노년기 우울증을 가진 환자들이 일반 성인 환자에 비해 적절한 약물학적 치료를 받지 못하기 때문일 수 있으며[8], 동반이환된 신체적 질환이 많기 때문일 수도 있다[8]. 한편 노년기 우울증에서는 뇌혈관질환이 우울증상을 유발하는 혈관성 우울증(vascular depression) 양상이 비교적 흔히 나타나는 점도 만성적인 경과에 기여하는 것으로 보인다[14].

## 노년기 우울증의 약물치료

### 1. 약물치료의 일반원칙

일반적으로 항우울제의 치료 효과는 노인이나 젊은 성인군 모두 치료 반응률이나 관해율의 측면에서 동등한 것으로 알려져 있다[15-17]. 또한 항우울제 치료는 신체질환에 동반이환된 경우라 할지라도 그렇지 않은 노년기 우울증 환자와 비슷한 치료 효과를 갖는 것으로 보고된다[18]. 다만 항우울제 효과의 크기는 노인군에서 젊은 성인군에 비해 작을 수 있으며, 이러한 경향은 노인군에서도 연령이 높아질수록 치료적 효과가 감소하는 결과가 나타난다[8,19]. 한편 여러 임상연구에 따르면 대부분의 항우울제가 비슷한 치료 효과를

보이나[20,21], 부작용의 측면에서는 개별 약물에 따라 차이를 보이는 경우가 많기 때문에 결국 항우울제의 선택에 가장 중요하게 고려되는 점은 노인 환자에서 약물에 대한 내약성(tolerability) 및 부작용에 영향을 미칠 수 있는 약물 상호작용일 수 있다[22,23]. 따라서 환자의 우울증상과 함께 동반이환된 내외과적 및 신경학적 질환, 현재 복용 중인 약물의 종류, 이전의 약물 부작용 및 치료 반응을 보였던 약물, 과량 복용 가능성 등에 대한 철저한 초기평가가 필요하다[22,23]. 특히 노인군에서도 75세 미만의 젊은 노인군(young-old)에 비해 75세 이상의 노인군에서 항우울제와 관련한 부작용이 발생할 가능성이 더 높기 때문에 75세 이상의 노인에서 우울증 약물치료 시 앞서 언급한 사항이 더욱 고려되어야 한다[24]. 또한 노인에서 흔히 발생할 수 있는 다중약물요법은 5종 이상의 약물이 사용되는 것을 말하는데, 특히 정신과 약물로 인한 다중약물요법은 낙상, 약물 부작용의 위험 증가, 입원 및 사망률의 증가, 인지기능저하, 일상생활 기능 제한과 관련될 수 있어 이에 대한 주의가 요구된다[8].

### 2. 항우울제 치료전략

대부분의 약물치료 가이드라인은 노년기 우울증의 1차 선택약물로, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 도파민-노르에피네프린 재흡수 억제제(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, DNRI)에 해당하는 부프로피온(bupropion), 노르아드레날린 및 선택적 세로토닌 항우울제(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)에 해당하는 멀타자핀(mirtazapine), 비교적 최근 개발된 항우울제인 보티옥세틴(vortioxetine) 등을 꼽고 있다[19,24]. 항우울제로 인한 부작용과 노인 환자에서 이미 복용 중인 다른 약물들 간의 상호작용을 최소화하고 치료 순응도를 높이기 위해 이들 약물에 대한 단독요법(monotherapy)이 1차 치료로 권고된다[19,24]. 항우울제의 시작 용량은 발생 가능한 부작용을 최소화하기 위해 노인에서는 젊은 성인에 비해 절반 정도의 저용량으로 시작해야 하지만, 적절한 치료 반응을 위해서는 젊

은 성인과 동등한 용량까지 증량할 것을 권고한다[8]. 특히 임상현장에서 많은 노년기 우울증 환자들이 권고되는 항우울제 용량보다 적은 용량의 약물을 처방 받아 충분한 치료 반응이 나타나지 않는 경우가 많기 때문에 내약성에 문제가 없다면 충분한 치료 반응을 보일 때까지 약물을 증량해야 한다[25,26]. 한편 과거에는 노년기 우울증의 약물치료로 “낮은 용량에서 시작하고, 천천히 증량한다(start low and go slow)”의 원칙이 제안되었으나, 최근에는 낮은 용량으로 시작하되, 젊은 성인군과 동등한 속도로 약물을 증량하는 것을 권고하고 있으며, 치료 시작 후 한 달 안에는 치료적 용량에 도달해야 한다고 권고한다[23].

한편 항우울제 치료 시작 후 4주 이내의 조기 치료 반응은 향후 현재의 약물로 치료를 지속할지 여부를 결정하는데 있어서 중요한 정보를 제공한다. 많은 임상연구들이 초기 약물치료 후 4주 이내에 부분적인 치료 반응(partial response, 약물치료 시작 시점에 비해 25-50%의 증상 감소)도 보이지 않은 경우에 현재 약물로는 향후 증상의 관해 가능성이 낮기 때문에 약물 교체를 검토해야 한다고 제안한다[19,23,24]. 한 연구에 따르면 항우울제 치료 4주째에 30% 이상의 우울증상 감소가 없는 노년기 우울증 환자군은 12주의 항우울제 치료 이후에도 관해 되는 경우는 16.5%에 불과하였으나, 초기에 30% 이상의 치료 반응을 보인 군은 35%에서 관해 되었다고 보고한 바 있다[27]. 또 다른 연구에서는 항우울제 치료 4주차에 부분적인 치료 반응을 보인 환자군의 2/3에서 최종적인 12주차 치료에서 완전한 치료 반응(50% 이상의 증상 감소)을 보인 반면, 4주차에 부분적인 치료 반응도 보이지 않은 환자에서는 1/3만이 12주차에 완전한 치료 반응을 보였다고 보고하였다[28]. 따라서 임상가는 약물치료 초반에도 임상가 사용 척도(clinician-administered scale)나 자가보고 설문(self-reporting questionnaire)을 이용하여 정기적으로 우울증상 심각도의 변화를 모니터링 해야 한다. 한편 노년기 우울증은 관해 이후에도 높은 재발률을 보이는데, 한 연구에 따르면 항우울제 치료를 받고 2년 이후에 43%, 4년 이후에는 57%의 환자가 재발했다고 보고한 바 있다[29]. 노년기 우울증 환자가 급성기 항우울제 치료를 통해 관해 상태에 도

달한 이후에 재발 방지를 목적으로 얼마나 오랜 기간 동안 항우울제 유지치료(maintenance treatment)가 필요한지에 대한 일치된 견해는 아직 없는데, 이는 젊은 성인군에서는 달리 노년기 우울증에서는 이와 관련한 충분한 임상연구가 부족하기 때문이다[8]. 그럼에도 불구하고 무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT)의 결과에 기반한 몇몇 메타분석 연구에서는 항우울제 유지치료가 위약 대비 노년기 우울증 재발에 대한 유의한 예방 효과가 있다고 보고한 바 있다[30,31]. 전문가 컨센서스 가이드라인(expert consensus guidelines)에서는 노년기 우울증에서 약물치료로 관해에 도달한 이후, 환자의 현재 우울삽화가 첫 삽화인 경우에는 1년의 항우울제 유지치료를, 두 번째 삽화인 경우에는 2년의 유지치료를, 3회 이상의 삽화인 경우에는 3년 또는 그 이상의 항우울제 유지치료를 시행할 수 있다고 권고하고 있다[32]. 또한 유지치료 기간에는 급성기 치료 기간 동안의 항우울제 용량을 감량 없이 유지하도록 권고한다[22].

유지치료가 종결된 이후에는 항우울제 투약을 중단할 수 있는데, 이 때에도 4주에 걸쳐서 점진적으로 감량할 것으로 권고한다[8]. 이는 갑작스러운 항우울제 투약 중단 이후에 감기양 증후군(flu-like syndrome), 불면, 오심, 균형 및 감각 이상, 과각성(hyperarousal), 기분 변화, 식욕 변화와 같은 항우울제 중단 증상(discontinuation symptoms)이 발생할 수 있기 때문이다[8]. 이러한 항우울제 중단 증상은 일주일 정도 지속될 수는 있지만 대개 증상이 경미하고 별다른 치료 없이 사라진다. 특히 파록세틴(paroxetine)이나 벤라팍신(venlafaxine)과 같이 반감기가 짧은 약물을 갑자기 중단할 경우, 항우울제 중단 증상의 발생 가능성이 높아질 수 있다[8]. 한편 투약 중단 이후 우울증의 재발 가능성이 높아지기 때문에 수개월 가량 증상의 모니터링이 필요할 수 있다.

### 3. 노년기 우울증에서 권고되는 항우울제

앞서 언급하였듯이 노년기 우울증의 약물치료에는 항우울제 중 SSRI, SNRI, 부프로피온, 멀타자핀, 보티옥세틴 등의 항우울제가 권고되고 있다[24]. 이들 약물의 시작 용량, 치료

**Table 1.** Recommended antidepressants in late-life depression

Class and agents	Starting dose (mg/day, in general population)	Usual dose (mg/day, in general population)	Common adverse effect	Rare, but serious adverse effect
Selective serotonin reuptake inhibitor			Nausea, diarrhea, dyspepsia, headaches, sexual dysfunction	Abnormal bleeding (due to altered platelet function), hyponatremia
Citalopram	20	20-40		
Sertraline	50	50-200		
Escitalopram	10	10-20		
Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor			Nausea, dry mouth, diarrhea, headache, diaphoresis, sexual dysfunction	Hypertension
Duloxetine	30	30-120		
Venlafaxine	75	75-225		
Desvenlafaxine	50	50-200		
Other antidepressants				
Bupropion (extended-release)	150	150-450	Dry mouth, constipation, nausea, weight loss, agitation, headache, dizziness, tremor	Seizures (avoid in patients with risk factors for seizures)
Mirtazapine	15	15-45	Increased appetite, sedation, weight gain	Increased serum cholesterol levels
Vortioxetine	10	5-20	Nausea, constipation, appetite loss	

적 용량, 부작용을 Table 1에 정리하였다.

전통적으로 노년기 우울증에서 널리 처방되었던 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)는 현재에는 노년기 우울증의 1차 치료 약물로 권고되지 않고 있는데, 이는 TCA에서 동반될 수 있는 항콜린성 작용(anticholinergic effect), 저혈압 유발, 과도한 진정작용(sedation effect), 과량 복용 시 심정지(cardiac arrest) 발생 가능성 등이 노인에서 심각한 부작용을 초래할 수 있기 때문이다[2,8]. 특히 심정지는 치료적 용량을 훨씬 초과했을 때 나타나는 반면, 부정맥은 치료적 용량의 범위 내에서도 발생할 수 있다[22]. 앞서 언급한 부작용들을 고려했을 때, 노인 환자가 인지 기능장애를 동반한 경우, 심정전도 이상(cardiac conduction disturbance), 기립성 저혈압, 최근 2주 이내 심근경색이 발생한 경우, 요정체(urinary retention), 전립샘비대증, 협우각 녹내장(narrow angle glaucoma)의 병력이 있는 경우에는 TCA의 사용을 피해야 한다[22].

**1) SSRI 계열 항우울제**

다양한 항우울제 중에서도 SSRI 계열 항우울제는 치료 가이드라인 및 전문가 컨센서스 문헌에서 노년기 우울증의 1차 선택약물로서 가장 우선적으로 권고하고 있다[8,19,24,33]. 이는 SSRI가 다른 종류의 항우울제와 비교하여 부작용이 적거나 경미하며, 약물간 상호작용 가능성이 낮으며, 노인에

서 내약성이 뛰어나기 때문이며, 약물 증량도 1-2단계 정도로 비교적 간단한 편이기 때문이다[3]. SSRI 중에서도 시탈로프람(citalopram)과 시탈로프람의 S-광학이성질체(s-enantiomer)인 에시탈로프람(escitalopram), 설프랄린(sertraline)이 노년기 우울증에서 1차적으로 권고되고 있다. 이는 SSRI 중에서도 플루옥세틴(flouxetine)의 경우 반감기가 매우 길며, 일부 환자에서 약물 사용 시 초조증상이나 불면을 일으킬 수 있으며[23], 파록세틴의 경우, 임상적으로 유의미한 항콜린성 작용이 인지 기능저하 및 사망률에 영향을 미칠 수 있다는 우려로 인해 1차적으로 권고되지 않는기 때문이다[3]. 다만 최근의 연구에서는 파록세틴이 다른 SSRI 약물에 비해 사망률이나 인지 기능저하의 위험을 더 높이지 않는다는 연구결과들도 있었다[34-36]. 시탈로프람, 에시탈로프람, 설프랄린은 노년기 우울증 환자에서 뛰어난 효과와 내약성을 보이는 하지만[37-39], 흔한 부작용으로 소화불량, 오심, 설사, 두통 등의 부작용이 있다[8,33]. 또한 젊은 성인에 비해서 드물지 않게 저나트륨혈증이 발생할 수 있으며, 혈소판 기능의 저하를 일으켜 출혈 경향성을 높일 수 있다[8,22,33]. SSRI와 관련한 오심 및 소화불량의 경우, 대개 일주일에서 10일 이내에 완화되곤 한다. 또한 SSRI 사용 시 성기능 부작용, 식욕부진 역시 나타날 수 있으며, 종종 추체외로 부작용(extrapyramidal side-effects) 및 정좌불능증

(akathisia)이 발생할 수도 있다[22]. 한편 2012년 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration)은 60세 이상의 노인에서 시탈로프람의 용량이 20 mg을 초과해서는 안 된다고 권고하였는데, 이는 고용량의 시탈로프람이 torsade de points, 심실 빈맥, 심정지의 위험을 높일 수 있기 때문이다[3]. 이로 인해 시탈로프람은 선천성 QT 연장 증후군(congenital long QT syndrome) 환자에서 권고되지 않으며, QT 간격이 500 ms 이상인 환자에서는 어떠한 용량으로도 사용되지 못한다[3].

## 2) SNRI 계열 항우울제

노년기 우울증에서 권고되는 SNRI 약물로는 벤라팍신 및 벤라팍신의 대사활성체인 데스벤라팍신(desvenlafaxine), 돌록세틴(duloxetine)이 있다[3]. SNRI는 세로토닌뿐만 아니라 노르에피네프린의 신경전달에도 관여하여 신경병성 통증(neuropathic pain) 및 섬유근육통 등 통증을 동반하는 노년기 우울증 환자에서 유용한 치료 선택지가 될 수 있다[22]. 벤라팍신의 경우 저용량에서는 세로토닌의 재흡수만을 억제하나, 고용량에서는 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수 모두를 억제하는 것으로 알려져 있다[40]. 돌록세틴은 벤라팍신에 비해 노년기 우울증에서 좀 더 많은 임상적 근거를 갖고 있는데[3], 만성적으로 경미한 우울증상이 나타나는 질 환인 기분부전장애(dysthymic disorder)를 보이는 60세 이상의 성인을 대상으로 돌록세틴을 12주간 처방하였을 때, 우울증상뿐만 아니라 동반된 신체증상(somatic symptom)에도 유의하게 효과적이었으며[41], 65세 이상의 노년기 우울증 환자를 대상으로 8주간 사용 시에 우울증상과 함께 허리 통증을 유의하게 완화시켰다고 보고되었다[42]. SNRI 계열 약물의 흔한 부작용으로는 오심, 구갈, 설사, 어지러움, 두통, 발한, 성기능 부작용 등이 있으며, 특히 벤라팍신을 300 mg 이상의 고용량으로 사용 시 고혈압이 동반될 수 있다[8,22].

## 3) 부프로피온

DNRI 계열 항우울제로인 부프로피온은 노년기 우울증에서 비교적 널리 사용되는데, 이 약물은 심혈관계 및 소화기계 부작용, 성기능부전, 체중 증가의 위험이 상대적으로 적으며 내약성이 뛰어나기 때문이다[3]. 또한 부프로피온

은 진정작용이 거의 없고, 정신자극효과(psychostimulation effect)가 있어 피로감, 무기력, 주간 졸림을 호소하는 노년기 우울증 환자에서 유용할 수 있다[22]. 그러나 SSRI 및 SNRI 계열 항우울제에 비해 노년기 우울증 환자를 대상으로 한 RCT 연구결과는 부족한 편이다[3]. 부프로피온의 흔한 부작용으로는 입마름, 변비, 오심, 식욕저하, 불면, 어지러움, 두통, 초조, 진전 등이 있을 수 있으며 450 mg 이상의 급속 방출형 제재(immediate release)에서는 경련(seizure)의 위험성을 높일 수 있어 주의가 필요로 한다[8,22].

## 4) 멀타자핀

노르아드레날린 및 선택적 세로토닌 항우울제 계열의 항우울제인 멀타자핀 역시 노년기 우울증의 1차 치료제로 권고된다[24]. 멀타자핀은 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>의 세로토닌 수용체, 알파-2 아드레날린성 수용체, 그리고 히스타민(H<sub>1</sub>) 수용체 차단 작용을 통해 항우울 효과를 나타낸다[43]. 멀타자핀은 뛰어난 진정작용으로 인해 불면을 동반한 우울증 환자에서 유용하며, 식욕증진 효과 및 항구토효과(anti-emetic effect)가 뛰어나 식욕부진이나 소화불량을 동반한 우울증 환자에서도 치료적 선택지가 될 수 있다[43]. 한편 멀타자핀은 성기능 관련 부작용 및 약물 상호작용의 위험이 상대적으로 적어 노년기 우울증 환자에게 유용할 수 있다[22]. 반면 이 약물의 특성인 과도한 진정작용, 식욕 및 체중 증가, 이상지질혈증의 위험을 높일 수 있는 점은 노인 환자에서 주의해야 될 부작용이 될 수 있다[44,45]. 한편 멀타자핀 역시 SSRI 및 SNRI 계열 항우울제에 비해 노년기 우울증 환자를 대상으로 한 RCT 연구결과가 부족하다는 제한점이 있다.

## 5) 보티옥세틴

보티옥세틴은 세로토닌 재흡수 억제제로 작용하며 동시에 5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>7</sub>의 세로토닌 수용체대항제, 5-HT<sub>1B</sub> 세로토닌 수용체의 부분 작용제, 5-HT<sub>1A</sub> 세로토닌 수용체의 작용제로 작용하는 항우울제로서, 2013년에 주요우울장애를 적응증으로 미국 식품의약국의 허가를 받은 약물이다[3]. 보티옥세틴은 주요우울장애의 중요한 증상 중 하나인 인지기능저하(기억력, 집중력, 전두집행기능, 처리속도)에 뛰어난 효과가 있는 항우울제로 인정받고 있으며, 가

장 높은 수준의 임상적 근거를 갖고 있는 것으로 평가 받고 있다[46]. 보티옥세틴과 관련하여 주요우울장애 환자들을 대상으로 한 이전의 RCT 연구들 중 55세 이상의 성인 1,508명의 데이터를 따로 추출하여 시행한 메타분석 결과에 따르면 보티옥세틴 20 mg 용량은 치료 반응과 관해의 측면에서 위약 대비 유의한 효과가 있으며, 보티옥세틴의 내약성도 비교적 뛰어난 것으로 보고되었다[47]. 다만 아직까지 노년기 우울증 환자를 대상으로 한 RCT 연구결과는 없어 아직까지 근거가 제한적이기는 하다. 보티옥세틴의 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 변비, 식욕감소 등이 있다[8].

## 결론

노년기 우울증은 1차 진료의사가 비교적 흔히 볼 수 있는 정신질환임에도 불구하고 젊은 성인에서의 우울증과는 달리 과소진단되거나 적절한 약물치료가 처방되지 않는 경우가 많다. 노년기 우울증 환자에 대한 항우울제 치료는 젊은 성인 환자와 비교하여 치료 효과가 거의 동등하기 때문에 적극적인 치료를 필요로 한다. 노년기 우울증 환자들은 내외과적 동반질환을 갖고 있으며 이미 복용 중인 약물이 있는 경우가 많은데, 이는 우울증 약물의 부작용이나 약물 상호작용에 영향을 미칠 수 있기 때문에 약물치료 전에 이에 대한 철저한 병력청취 및 면밀한 검토가 필요하다. 노년기 우울증의 약물치료로 SSRI 계열 항우울제가 1차 선택약물로 권고되며, 그 외에 SNRI 계열 항우울제, 부프로피온, 멀타자핀, 보티옥세틴 등의 약물이 권고되고 있지만, 아직까지 노년기 우울증 환자를 대상으로 한 RCT 연구들이 부족하여, 추가적인 임상적 근거들이 누적될 필요가 있다.

**찾아보기말:** 우울증; 약물치료; 항우울제; 세로토닌재흡수억제제

## ORCID

Kyu-Man Han, <https://orcid.org/0000-0002-1982-4216>

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

1. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry* 1999;174:307-311.
2. Brender R, Mulsant BH, Blumberger DM. An update on antidepressant pharmacotherapy in late-life depression. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:1909-1917.
3. Beyer JL, Johnson KG. Advances in pharmacotherapy of late-life depression. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:34.
4. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-335.
5. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-2734.
6. Tsoh J, Chiu HF, Duberstein PR, Chan SS, Chi I, Yip PS, Conwell Y. Attempted suicide in elderly Chinese persons: a multi-group, controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:562-571.
7. Nelson JC, Delucchi KL, Schneider LS. Moderators of outcome in late-life depression: a patient-level meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2013;170:651-659.
8. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review. *JAMA* 2017;317:2114-2122.
9. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012;379:1045-1055.
10. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16065.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5<sup>®</sup>). 5th ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
12. Hall CA, Reynolds-Iii CF. Late-life depression in the primary care setting: challenges, collaborative care, and prevention. *Maturitas* 2014;79:147-152.
13. Masse-Sibille C, Djamila B, Julie G, Emmanuel H, Pierre V, Gilles C. Predictors of response and remission to antidepressants in geriatric depression: a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2018;31:283-302.
14. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 2019;9:188.

15. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 2012;141:103-115.
16. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-1847.
17. 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.
18. Rajji TK, Mulsant BH, Lotrich FE, Lokker C, Reynolds CF 3rd. Use of antidepressants in late-life depression. *Drugs Aging* 2008;25:841-853.
19. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, Haddad PM, Katona C, Lewis G, Malizia A, McAllister-Williams RH, Ramchandani P, Scott J, Taylor D, Uher R; Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459-525.
20. Seitz DP, Gill SS, Conn DK. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:1296-1305.
21. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003491.
22. Yoon JH, Park SJ. Review of antidepressants treatment in late-life depression. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2013;17:8-13.
23. Wiese B. Geriatric depression: the use of antidepressants in the elderly. *BCM J* 2011;53:341-347.
24. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, Kennedy SH, Lam RW, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. special populations: youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry* 2016;61:588-603.
25. Wang PS, Schneeweiss S, Brookhart MA, Glynn RJ, Mogun H, Patrick AR, Avorn J. Suboptimal antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:118-126.
26. Barry LC, Abou JJ, Simen AA, Gill TM. Under-treatment of depression in older persons. *J Affect Disord* 2012;136:789-796.
27. Sackeim HA, Roose SP, Burt T. Optimal length of antidepressant trials in late-life depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4 Suppl 1):S34-S37.
28. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, Andreescu C, Dew MA, Pollock BG, Miller MD, Stack JA, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:113-120.
29. Deng Y, McQuoid DR, Potter GG, Steffens DC, Albert K, Riddle M, Beyer JL, Taylor WD. Predictors of recurrence in remitted late-life depression. *Depress Anxiety* 2018;35:658-667.
30. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006727.
31. Borges S, Chen YF, Laughren TP, Temple R, Patel HD, David PA, Mathis M, Unger E, Yang P, Khin NA. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2014;75:205-214.
32. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med* 2001;Spec No Pharmacotherapy:1-86.
33. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med* 2014;371:1228-1236.
34. Bali V, Chatterjee S, Johnson ML, Chen H, Carnahan RM, Aparasu RR. Risk of mortality in elderly nursing home patients with depression using paroxetine. *Pharmacotherapy* 2017;37:287-296.
35. Bali V, Chatterjee S, Johnson ML, Chen H, Carnahan RM, Aparasu RR. Risk of cognitive decline associated with paroxetine use in elderly nursing home patients with depression. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2016;31:678-686.
36. Bali V, Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Risk of dementia among elderly nursing home patients using paroxetine and other selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychiatr Serv* 2015;66:1333-1340.
37. Bose A, Li D, Gandhi C. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:14-20.
38. Chen YM, Huang XM, Thompson R, Zhao YB. Clinical features and efficacy of escitalopram treatment for geriatric depression. *J Int Med Res* 2011;39:1946-1953.
39. Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1002-1009.
40. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911-918.
41. Kerner N, D'Antonio K, Pelton GH, Salcedo E, Ferrar J, Roose SP, Devanand D. An open treatment trial of duloxetine in elderly patients with dysthymic disorder. *SAGE Open Med* 2014;2: 2050312114533536.
42. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, Rotz BT, Mohs RC. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900-909.
43. Benjamin S, Doraiswamy PM. Review of the use of mirtazapine in the treatment of depression. *Expert Opin*



Pharmacother 2011;12:1623-1632.

44. Duncan NA, Clifford KM, Shvarts OM. Mirtazapine-associated hypertriglyceridemia and hyperglycemia. *Consult Pharm* 2015;30:657-663.
45. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006528.
46. McIntyre RS, Xiao HX, Syeda K, Vinberg M, Carvalho AF, Mansur RB, Maruschak N, Cha DS. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2015;29:577-589.
47. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectr* 2017;22:348-362.

## Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 노인 우울증의 임상 양상의 특징과 진단 시 고려할 점, 노인 우울증의 약물치료 일반원칙과 치료전략, 항우울제들의 처방 시 참고할 사항을 잘 정리하여 설명해주고 있다. 노년기 우울증은 흔하면서도 심각한 문제를 유발할 수 있는 질환이다. 그러나, 우리나라에서는 문화적 특성 때문에 노인들이 쉽게 우울증 치료를 찾지 않는 상황으로 한국의 노인 자살률은 OECD 최고 수준에 이른다. 노인들은 우울한 정서나 슬픔보다는 신체 증상, 무기력, 인지기능 불편을 많이 호소하기 때문에 우울증 진단 시 이를 감안해야 하며 약물치료 시에는 노인들의 신체질환이나 발생 가능한 부작용에 대한 고려가 필요하다. 따라서 이 논문은 노인 우울증을 진료하고 치료하는 임상 현장에 아주 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]