주요 신경계질환의 항우울제 처방 패턴: 2017년 제도 변경 이전

박윤아^a 백은선^a 최지미^b 이준영^b 이수현^a 박건우^b

고려대학교 안암병원 신경과, 한국화이자제약^a, 고려대학교 의과대학 의학통계학교실^b

Prescription Pattern of Antidepressants in Korea for Major Neurological Disorders: Before the Policy Change in 2017

Yoonah Park, MD, Eun-Sun Baek, BS^a, Jimi Choi, MS^b, Juneyoung Lee, PhD^b, Su-Hyeon Lee, BSN^a, Kun-Woo Park, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Pfizer Essential Health Korea, Seoul, Korea^a

Department of Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea^b

Background: It is well known that patients with neurological disorders are vulnerable to depression. However, in Korea, National Health Insurance services had banned non-psychiatrists from prescribing antidepressants for more than 2 months until January 2017. Now, neurologists are able to prescribe antidepressants to patients with only four neurological disorders. Due to this recent change in national health insurance policy, there will be a large change in the prescription pattern of antidepressants. In this study, we performed an analysis of antidepressant prescription patterns in Korea prior to this recent policy change.

Methods: The source population of this retrospective cohort study is the Health Insurance Review & Assessment Service database. We analyzed the claim database for patients who have one of four major neurologic disorders and had healthcare documentation submitted by healthcare providers between January 1, 2011 and December 31, 2016.

Results: During 2012-2016, antidepressant prescription rates of 6.21% (127,192 of a total 2,048,165 patients), 9.93% (81,861 out of 824,290), 10.12% (173,582 of 1,714,776), and 13.36% (48,530 of 363,347) were found for cerebrovascular disease, epilepsy, dementia, and Parkinson's disease respectively. The most frequently prescribed antidepressant in cerebrovascular disease and epilepsy was tricyclic antidepressants (TCAs). In Parkinson's disease and dementia, the most frequently used antidepressant was selective serotonin reuptake inhibitors.

Conclusions: The overall prescription rate of antidepressants was much lower than the estimated rates reported in other countries. TCAs were the primarily prescribed antidepressant. It is now expected that TCAs will be replaced by newer antidepressants.

J Korean Neurol Assoc 37(2):156-160, 2019

Key Words: Depression, Antidepressive agents, Nervous system diseases

서 론

최근 우울증의 사회적 비용이 높아짐에 따라, 그 치료와 관리가 사회적 문제가 되고 있다. 세계의 질병 부담 연구에 따르면¹ 우울증과 신경계질환은 건강 수명을 줄이는 주요 인자 중 하나이다.

이와 같은 추세는 한국에서도 심각하여 2017년 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development,

Received November 5, 2018 Revised December 20, 2018

Accepted December 20, 2018

Address for correspondence: Kun-Woo Park, MD, PhD
Department of Neurology, Korea University Anam Hospital, 73
Inchon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: +82-2-920-5510 Fax: +82-2-925-2472
E-mail: kunu5347@gmail.com

OECD) 국가 중 자살률 2위를 차지하였으며, 그럼에도 불구하고 항우울제 복용률은 OECD 국가 중 두 번째로 낮은 편으로,² 낮은 항우울제 복용률 및 적절한 우울증 치료의 부족이 자살률 상승의 한 원인을 시사한다.

더욱이 신경계질환 환자는 우울증의 위험도가 높음이 잘 알려져 있어^{3,4} 뇌졸중 환자 중 약 19.3%가 우울증으로 진단받았다는 보고가 있었으며 파킨슨병, 뇌전증, 치매에서도 각각 25%에서 30%의 환자들이 우울증 진단을 받는다는 연구가 있었다.⁵⁻⁸ 또한 우울증은 신경계질환 환자들의 회복과 삶의 질을 악화시키므로^{4,9,10} 신경계질환과 동반된 우울증은 반드시 적절히 치료되어야 한다.

삼환계항우울제(tricyclic acids, TCA)는 이전부터 우울증의 치료에 꾸준히 사용되던 약제이나, 선택적세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 등 새로운 약제가 개발되어 그 효용성과 안전성으로 인하여 일차 치료 약제로 사용되면서 점차 대체되는 추세이다.^{11,12} 그러나 대한민국에서는 건강보험공단의 정책에 따라 비 정신건강의학과 전문의가 2개월 이상 새로운 항우울제를 처방하는 것이 금지되었다. 다행히도 이 제한은 2017년 1월 1일부터 해제되어 신경과 전문의들이 신경과 4대 질환(뇌혈관질환, 뇌전증, 파킨슨병, 치매) 환자에게서 항우울제를 처방하는 것이 가능해졌다.

지금까지 한국의 항우울제 처방 패턴은 분석된 바가 없으나, 최근 국민건강보험 정책의 변화로 인하여 항우울제 처방의 패턴에 큰 변화가 있을 것으로 예상된다. 이에 본 연구는 추후 정책의 수립 방향과 적절한 항우울제 처방에 대한 교육에 기여하기 위하여 신경계질환 환자의 항우울제 처방 패턴에 대한 기준 분석을 시행하여, 신경계질환의 진단에 따라 처방되는 항우울제 유형과 항우울제 처방의 적절성 여부를 평가한다. 마찬가지로, 신경계질환 환자 중 우울증에 이환되었을 것으로 추정되는 환자의 수와 실제 항우울제 처방 수 사이에 차이가 있는지의 여부를 함께 판단하는 데 그 목적이 있다.

대상과 방법

1. 데이터 추출 및 대상

본 후향적 코호트 연구의 출처는 대한민국 건강보험심사평가원(Health Insurance Review & Assessment Service, HIRA)의 데이터베이스이다. HIRA 데이터베이스는 환자의 성별, 나이, 의료 보조 기구, 외래 및 입원 환자 서비스 지표와 같은 전반적인 데이터와 환자에게 제공되는 의료 서비스에 대한 정보, 진단 정보 그리고

처방 정보 등 총 네 가지 데이터베이스로 구성된다. HIRA에서 제공된 데이터베이스는 각 환자에 대한 모든 잠재적 식별자가 제거되었으며 식별 불가능한 코드로 대체되었다.

우리는 뇌혈관질환, 뇌전증, 파킨슨병, 치매 등 신경계 4대 질환으로 진단된 환자 중 2011년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 정신건강의학과 전문의, 신경과 전문의를 포함한 의료 서비스 제공자가 청구한 기록이 있는 환자에 대한 데이터베이스를 분석하였다. 우리가 신경계 4대 질환에 사용한 기준은 다음과 같이 국제질병분류(International Classification of Diseases-10)의 10차 개정 규정에 기초하였다: 뇌혈관질환(I60-I69), 뇌전증(G40-G41) 파킨슨병(G20-G22) 및 치매(G30-F31, F00-F03). 20세 미만이거나 연구에 등록되기 전 1년 동안 항우울제를 투약하였던 환자는 제외되었다. 또한 두통이나 두통 증후군(G43-G44, R51)으로 진단되었던 환자들도 제외되었다. 대상자는 신경계 4대 질환에 따라 총 네 개의 코호트로 분류되었으며, 각 코호트의 데이터에는 환자의 항우울제 처방과 관련된 정보와 함께 인구학 및 기타 임상 정보가 포함되었다. 모든 통계학적 분석은 SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 시행되었다.

2. 항우울제의 분석

각 환자는 등록일로부터 2016년 12월 31일까지 추적되었으며, 따라서 환자의 추적관찰 기간은 1년에서 5년까지였다. 항우울제 투여군은 추적 기간 중 2주 이상 항우울제를 처방받은 자로 정의되었다. 각 코호트에서 항우울제 투여군의 비율은 항우울제 투여군의 수를 뇌혈관 질환자의 수로 나눈 값으로 정의되었다. 또한 연구 대상자들은 연구 기간 동안 항우울제를 사용하지 않은 군과 항우울제를 처방받은 군으로 분류되었으며, 각 군의 인구학적 특성은 빈도와 백분율로 요약하였다.

각 코호트에서 우울증 그룹의 항우울제 처방 패턴은 추적 기간이 1년 이상인 환자를 대상으로 평가하였다. 항우울제 약물은 모노아민 산화억제제(monoamine oxidase inhibitors), 세로토닌길항제및재흡수억제제(serotonin antagonist and reuptake inhibitors, SARI), 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), 삼환계항우울제(TCA), 사환계항우울제(tetracyclic acids), 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI)의 6가지로 분류되었다. 추적관찰 기간 동안 2주 이상 항우울제를 처방받은 환자가 이 연구에 포함되었으며, 그 빈도와 백분율은 결과에 첨부하였다. 항우울제 처방군의 정의와 우울증 진단이 합치하는지 검증할 수 없기 때문에, 분석 모델의 신뢰성을 확보하기 위하여 3차 병원에서 진단 및 치료한

Figure 1. Proportion of patients prescribed antidepressants.

환자군과 주요 우울장애(F32-F33)로 진단받은 환자군을 대상으로 하여 민감도 분석을 추가적으로 수행하였다.

결 과

2012년에서 2016년까지 뇌혈관질환으로 진단받은 환자의 수는 2,048,165명이었다. 뇌혈관질환 환자 중 6.9% (141,570명)가 항우울제를 처방받았다(Fig. 1). 뇌혈관질환 환자에게서는 TCA가 가장 보편적으로 처방되었으며, SSRI는 28.92% (36,347명)의 환자에게 처방되었다. 2012년과 2015년 사이 처방 패턴에는 큰 변화가 없었다. Fig. 2에 뇌혈관질환에서 항우울제의 연간 처방 패턴을 첨부하였다.

같은 기간 뇌전증 환자의 수는 824,290명이었으며 그중 9.8% (80,913명)가 항우울제를 처방받았다(Fig. 1). 과거 가장 자주 사용되는 항우울제 클래스는 TCA였으나(Fig. 2), TCA의 사용이 지속적으로 감소함에 따라 2015년에는 TCA가 여전히 많은 비율을 차지하고 있음에도 불구하고 SSRI가 가장 자주 사용되는 항우울제가 되었다.

이 기간 동안 파킨슨병 환자의 수는 363,347명이었다. 항우울제를 사용하는 환자의 비율은 11.4%였다(Fig. 1). 2012년에는 SSRI보다 TCA를 더 자주 사용하였지만 2013년부터 2015년까지 SSRI의 사용은 TCA의 사용을 앞질렀다(Fig. 2).

치매 코호트에서는 환자 수는 1,714,776명이었으며 치매 환자의 10.0% (171,925명)가 항우울제를 처방받은 것으로 나타났다(Fig. 1), SSRI가 가장 빈번하게 처방되었다. 다른 코호트와 달리 치매 환자는 TCA보다는 SSRI, SARI 계열의 항우울제를 받는 경향이 있었

으며 지속적으로 비중이 증가하는 패턴을 보였다(Fig. 2). 신뢰성을 확보하기 위하여 시행한 추가적인 민감도 분석 결과는 뇌전증 코호트에서 SSRI 계열로의 보다 빠른 전환이 있었다는 점을 제외하고는 주요 연구 결과와 대체로 일치하였다.

고 찰

우울증은 현대 사회에서 의료 비용을 높이는 주요 원인 중 하나로 유럽, 미국 등 서구권 국가에서 평생 유병률이 각각 12.8%, 16.2%로 보고된 바가 있으며,^{13,14} 아시아권에서는 좀 더 낮은 경향을 보여 일본에서의 평생 유병률은 6.1%로 보고되었고, 중국, 말레이시아, 인도에서의 평생 유병률은 각각 5.5%, 4.5%, 8.1%로 보고되었다.^{15,16} 대한민국에서도 다른 아시아권 국가들과 유사하게 4.3%의 평생 유병률이 보고되었다.¹⁷

그러나 앞서 언급하였듯 신경계질환이 있는 환자들의 경우 우울증 위험이 높아 대략 20-25%의 유병률을 보이는데 반하여,⁵⁻¹⁰ 본 연구에서의 항우울제 처방률은 뇌혈관질환, 뇌전증, 파킨슨병과 치매에서 각각 6.9%, 9.8%, 11.4%, 10.0%로 매우 낮은 경향을 보이고 있다. 이 결과는 주요 신경계질환 환자에서 우울증이 과소 진단되었을 가능성을 시사하며 추후 적극적인 치료가 필요함을 암시한다.

본 연구에서 항우울제의 처방 패턴은 몇 가지 일관된 경향이 관찰되었다. 우선 TCA 계열의 항우울제가 공통적으로 큰 비중을 차지하였으나, 4가지 주요 신경계질환 모두에서 꾸준히 감소하고 있다. 대신에 SSRI, SARI와 같은 계열의 항우울제 처방이 점차 증가하고 있으며, 치매 환자와 파킨슨병 환자에서 좀 더 빠른 변화가

Figure 2. Pattern of prescribed antidepressant during 1 year after start of antidepressant therapy in 4 major neurological disorders. MAOI; monoamine oxidase inhibitors, SARI; serotonin antagonist and reuptake inhibitors, SNRI; serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor, TCA; tricyclic acids, TeCA; tetracyclic acids.

관찰된다. 이는 다른 신경계질환보다 치매와 파킨슨 등 퇴행질환 환자가 정신건강의학과 전문의의 진료를 보는 비율이 높기 때문일 가능성이 있다.

1990년대에 SSRI 계열의 항우울제가 상용화되면서 몇몇 연구에서 SSRI 계열이 기존에 사용되던 TCA 계열과 비교하였을 때 효과가 동등하며 안전성 면에서 앞선다는 결과를 보인 바 있다.^{12,18-20} 뿐만 아니라, SSRI 계열의 처방이 증가할수록 성인에서의 자살률이 감소한다는 보고도 있었다.²¹⁻²³ 그 결과, TCA 계열의 항우울제는 SSRI 계열에 의하여 대부분 대체되었다. 한국 사회의 주요 사망 원인 중 하나가 자살이라는 점을 고려할 때²⁴ 이는 시사하는 바가 크다. 더군다나 신경계질환 환자는 정상인에 비하여 우울증에 이환될 위험이 높기에 적절한 약물 치료가 반드시 필요하다. 본 연구에서 관찰된 처방 패턴과 최근 정책 변화를 참고하여, 본 연구자들은 신경계질환 환자에서도 유사한 변화가 발생하여 SSRI, SNRI 등 새로운 항우울제가 점차 증가하고 전통적인 항우울제를 대체할 것이라고 예상한다.

이 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째로 이 연구의 데이터는 HIRA 청구 데이터베이스에 기반하고 있는데, 이는 비급여

로 항우울제를 처방받은 환자의 데이터는 포함하고 있지 않다. 우울증에 대한 사회적 낙인 때문에 정신건강의학과 전문의로부터 진료를 받거나 주요 우울장애로 진단 코드를 받는 것을 원하지 않는 환자들은 비급여로 항우울제를 처방받았을 수 있다. 이로 인한 편향을 방지하기 위하여 연구 포함 기준을 진단 코드가 아닌, 항우울제 처방 기록으로 평가하였지만 여전히 항우울제를 처방받은 환자의 수가 과소 평가되었을 가능성이 있다. 인지 행동 치료나 지지 치료, 전기 경련 요법 등 비약물적 치료에 대해서는 고려하지 않았다는 점도 이 연구의 한계점이다. 둘째로, 이 데이터는 처방의 지속성을 반영하지 않기 때문에 본 연구에서는 환자의 심각도나 순응도, 재발률에 관해서는 평가하기 어렵다.

이러한 한계에도 불구하고, 본 연구는 전국적인 전수 조사이며 처방량을 진단 코드가 아닌 항우울제 처방으로 추정하였다는 점에서 의미가 있다. 의료 정책의 변화는 처방 패턴에 큰 영향을 끼칠 것으로 생각되나, 이 연구 이전에는 이 주제에 대한 연구가 제한적이었다. 그러므로 향후 의료 정책 변화에 의한 처방 패턴의 변화를 분석할 때 본 연구가 그 기반이 될 것으로 생각한다.

본 연구는 HIRA 데이터베이스를 사용하는 4가지 주요 신경계

질환에서 항우울제의 처방률과 패턴을 제시하였다. 항우울제의 전반적인 처방률은 나열된 4가지 신경계질환 모두 다른 나라에서 시행한 연구에서 보고된 발생률보다 낮았다. TCA 계열은 여전히 가장 흔하게 사용되는 항우울제였으며 SSRI 및 SARI와 같은 새로운 항우울제로 서서히 대체되고 있다.

그러므로 신경계질환 환자에서 좀 더 적극적으로 우울증을 치료할 필요가 있으며, 추후 항우울제 사용이 증가하면서 새로운 항우울제 처방의 비율이 꾸준히 증가할 것으로 추정한다. 또한 향후 정책 수립과 시행을 위하여 항우울제 처방 형태의 변화에 대한 꾸준한 연구가 필요함을 주장하며, 본 연구가 그 기반이 되기를 기대한다.

REFERENCES

- World Health Organization. *World Health Statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization, 2016;10.
- OECD Indicators. *Health at a glance 2017*. Paris: OECD, 2017;191.
- Hellmann-Regen J, Piber D, Hinkelmann K, Gold SM, Heesen C, Spitzer C, et al. Depressive syndromes in neurological disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263 Suppl 2:S123-S136.
- Kanner AM. Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? Yes. *Epilepsy Behav* 2005;6:303-311.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:388-398.
- Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:252-258.
- Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54:376-387.
- Kitching D. Depression in dementia. *Aust Prescr* 2015;38:209-211.
- Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000;320:1287-1288.
- Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995;65:49-60.
- Koenig AM, Thase ME. First-line pharmacotherapies for depression-what is the best choice. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:478-486.
- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001851.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):21-27.
- Ishikawa H, Kawakami N, Kessler RC, World Mental Health Japan Survey C. Lifetime and 12-month prevalence, severity and unmet need for treatment of common mental disorders in Japan: results from the final dataset of world mental health Japan survey. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:217-229.
- Chong SA, Vaingankar J, Abidin E, Subramaniam M. The prevalence and impact of major depressive disorder among Chinese, Malays and Indians in an Asian multi-racial population. *J Affect Disord* 2012;138:128-136.
- Cho MJ, Kim JK, Jeon HJ, Suh T, Chung IW, Hong JP, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Korean adults. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:203-210.
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36.
- Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:180-189.
- MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1014.
- Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009;180:291-297.
- Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, Oquendo MA, Mann JJ. Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1456-1462.
- Nakagawa A, Grunebaum MF, Ellis SP, Oquendo MA, Kashima H, Gibbons RD, et al. Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999-2003. *J Clin Psychiatry* 2007;68:908-916.
- Statistics Korea. Korean Statistical Information Service. 2017년 사망 원인 통계. [online] 2018 Sep 19 [cited 2019 Mar 7]. Available from: URL: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index-board?bmode=read&bSeq=&aSeq=370710&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&sTarget=title&sTxt=%EC%82%AC%EB%A7%9D+%EC%9B%90%EC%9D%B8.