

의학 석사학위 논문

만성 통증 환자를 통한 케타민 정맥
투여의 진통 효과와 구분되는 항우울
효과 연구

아주대학교대학원

의학과

박지웅

만성 통증 환자를 통한 케타민 정맥
투여의 진통 효과와 구분되는 항우울

효과 연구

지도교수 노재성

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2015년 2월

아주대학교대학원

의학과

박지웅

박지웅의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 노재성 인

심사위원 정영기 인

심사위원 조선미 인

아주대학교 대학원

2015년 1월 6일

만성 통증 환자를 통한 케타민 정맥 투여의 진통 효과와 구분되는 항우울 효과 연구

연구 배경: 최근 연구들은 저용량의 케타민 치료가 수시간 혹은 수일 안에 우울 증상을 유의하게 호전시켰음을 증명해 왔다. 본 연구는 만성 통증 환자에서 케타민이 기분에 미치는 효과를 알아보려고 시행되었다.

연구 방법: 2013년 1월, 단일 기관에서 케타민 치료를 받는 통증클리닉 외래 환자 40명이 질문에 응하였다. The Beck Depression Inventory (BDI) 가 각 대상자의 기분을 평가하기 위해 사용되었고, 이후 케타민이 1시간에 걸쳐 모든 대상자에게 정맥 투여되었다 (평균 1.2mg/kg). 우울, 불안, 통증을 평가하는 시각적 아날로그 스케일 (Visual Analogue Scale, VAS)이 투여 직전과 투여 시작 3시간 후에 각각 측정되었다.

연구 결과: 우울, 불안, 통증을 측정하는 VAS 점수는 케타민 투여 후에 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 케타민 투여 전에는 우울, 불안, 통증을 측정하는 VAS 점수들끼리 서로 유의한 영향을 미침이 확인되었으나 케타민 투여 후에는 통증에 대한 VAS 점수와 우울, 불안에 대한 VAS 점수 사이의 유의한 상관관계가 나타나지 않았다. 반면 케타민 투여 후 우울과 불안의 상관관계는 여전히 유의미하게 나타났다.

결론: 본 연구는 케타민 정맥 투여의 진통 효과와는 구분되는 항우울 효과를 밝히기 위해서 만성 통증 환자를 대상으로 시도된 최초의 연구이다. 본 연구의 결과는 인간에게서 케타민의 항우울 효과가 그것의 진통 효과와는 별개의 기전으로 작용한다는 가능성을 높였다.

핵심어: 케타민, NMDA 길항제, 항우울 효과, 우울, 만성 통증

차 례

국문요약	i
차례	ii
표 차례	iii
I. 서론	1
II. 방법	3
A. 대상	3
B. 방법	3
C. 결과 측정	4
D. 통계 분석	5
III. 결과	5
A. 연구 대상자의 특성	5
B. 효과	8
C. 상관 관계	15
IV. 고찰	17
참고문헌	22
ABSTRACT	26

표 차례

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients	6
Table 2. Change in Visual Analogue Scale Scores During 3 hours in Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients.....	9
Table 3-1. Change in Visual Analogue Scale Scores during 3 hours with Time and Sex Variance in Patients with Chronic Pain from Pain Clinic Outpatients	10
Table 3-2. Change in Visual Analogue Scale Scores during 3 hours with Time and Psychiatric Diagnosis Variance in Patients with Chronic Pain from Pain Clinic Outpatients	12
Table 3-3. Change in Visual Analogue Scale Scores during 3 hours with Time and BDI Score Variance in Patients with Chronic Pain from Pain Clinic Outpatients	14
Table 4. Relationship between Initial BDI and Visual Analogue Scales in Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients	15
Table 5. Relationship between Change of Visual Analogue Scale Scores and Dose of Ketamine and Midazolam in Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients	16

I. 서론

주요우울장애와 양극성 우울증은 이환율이 높으며 공공 건강에 큰 영향을 미치는 심각한 정신과적 질환이다.(Kessler et al., 2003; Merikangas et al., 2007) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 기분조절제, 그리고 몇 가지의 항정신병 약물 같은 약물 치료가 주요우울삽화의 증상을 완화시키지만, 치료효과가 충분하지 않은 경우가 많다고 보고되고 있다.(Crown et al., 2002; Nierenberg et al., 2006) Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)과 Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED)와 같은 대규모 임상 연구에 의하면 적절한 항우울제 치료에도 불구하고 환자의 2/3에서 주요우울삽화가 관해 되지 않는다. 현재 사용되는 약물의 또 다른 한계점은 치료 효과가 나타나기 까지 상당히 긴 시간이 걸린다는 점이다.(Rush et al., 2006; Rush et al., 2011)

사후 연구를 통하여 양극성 장애 환자의 뇌조직에 존재하는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 복합체의 변성이 일어났음이 밝혀졌으며, 우울증의 병태생리에 글루타메이트 체계의 기능 이상이 중요하다고 제안되었다.(Woo et al., 2004; McCullumsmith et al., 2007) 최근 흥미롭게도 글루타메이트 NMDA 수용체 길항제인 케타민이 신속한 항우울 효과가 있다고 보고되었고, 그 작용 기전을 밝히는 연구가 활발히 진행되었다.(Berman et al., 2000) 실제로 주요우울장애나 양극성 우울증 환자를 대상으로 저용량의 케타민을 사용한 소규모의 임상 연구들이 시행되었고 이들은 케타민이 신속한 항우울 작용을 가진다는 가설을 지지했다.(Murrough, 2012)

케타민은 본래 마취제로 40여년 전부터 임상에서 사용되어 왔고 NMDA 수용체 길항제는

20여년 전부터 통증을 완화시킨다는 것이 알려져 있다.(Hocking and Cousins, 2003) 케타민은 신속한 항우울 효과가 있음에도 잠재적 남용 가능성과 환각 등의 정신 이상 상태를 일으키는 문제로 인해 임상에서 정신과적으로 널리 사용되지 못했으나 마취하 용량으로 안전하게 사용될 수 있음이 밝혀지기도 했다.(Krystal et al., 1994; Sanacora et al., 2008)

선행 연구에 따르면, 저용량의 케타민은 만성 통증을 가진 쥐를 대상으로 한 실험에서 통증의 감각적 요소(sensory component)를 변화시키지 않고 우울증과 비슷한 행동을 감소시켰으며, 우울 증상은 감각(통증) 증상과 별개로 치료될 수 있다고 제안된 바 있다.(Romero-Sandoval, 2011; Wang et al., 2011)

본 연구의 목적은 만성 통증 환자에게서 케타민 정맥 투여가 신속한 항우울 효과를 보이는지 알아보는 것이다. 또한 평가 시점에 연구 대상의 주관적인 상태를 측정할 수 있는 도구인 시각적 아날로그 스케일(Visual Analogue Scale, VAS)을 이용하여 우울, 불안, 그리고 통증 사이의 관계를 밝히고자 하였다.(Langley and Sheppard, 1985; Kertzman et al., 2004; Facco et al., 2011)

II. 방법

1. 대상

2013년 1월 3일부터 11일까지 마취통증의학과 통증클리닉 외래에 내원한 환자들 중 3개월 이상 지속된 만성 통증으로 케타민 정맥 치료의 적응증이 되는 40명을 모집 하였으며 그 중 남성은 19명, 여성은 21명이었다. *DSM-IV-TR* 진단기준에 의거하여 기질성 정신장애, 정신 지체, 전반적 발달 장애 혹은 치매에 해당하는 환자들은 대상자에서 제외시켰다. 본 연구는 아주대학교병원 기관연구윤리심의위원회 (Institutional Review Board)의 승인을 받아 진행되었으며 모든 대상자로부터 임상적인 면담 전에 연구동의서를 받았다. t 검정상의 통계적인 유의성을 획득하기 위하여 애초에 30명의 대상자를 모집하려 하였으나, 중도 탈락의 가능성을 고려하여 10명의 대상자를 추가 모집하였다. 대상자들의 설문지에 대한 응답률은 100%였다.

2. 방법

본 연구는 NMDA 수용체 길항제인 케타민 정맥 주입의 항우울 효과를 평가하기 위한 단일 중심, 오픈 라벨로 시행된 관찰 연구이며, 일부 대상자에게는 만성 통증의 치료를 위해 소량의 마약성 혹은 비마약성 진통제가 함께 투여하기도 했다. 대상자들의 나이와 성별, 교육 수준, 경제 수준을 포함한 인구학적인 데이터를 수집하였고 케타민 투여 전의 우울 정도를 측정하기 위해 지난 한 주간의 주관적인 기분을 평가하는 The Beck Depression Inventory (이하 BDI) (Beck and Beamesderfer, 1974)를 사용하였다. 이어서 모든 대상자들에게 케타민 주입 직전의 우울 상태를 정확하게 평가하기 위해 시각적 아날로그 우울 스케일(Visual Analogue Depression Scale, 이하 VADS)을 제공하였다. 대상자에게 제공

되는 VADS 서식에는 100-mm의 수평선이 그어져 있으며, 대상자가 현재 전혀 우울하지 않을 경우 0-mm 지점, 극도로 우울한 상태인 경우 100-mm 지점에 표시를 하도록 교육하였다. 같은 방법으로, 대상자들의 현재 불안과 통증 상태를 평가하기 위해 시각적 아날로그 불안 스케일(Visual Analogue Anxiety Scale, 이하 VAAS)과 시각적 아날로그 통증 스케일(Visual Analogue Pain Scale, 이하 VAPS)을 사용하였다. 케타민 치료 전의 자가 설문지가 완성된 후, 100cc 0.9% 생리식염수 용액과 혼합된 0.69-1.83mg/kg의 케타민 염산염을 대상자들에게 정맥 투여하였다. 또한 0.02-0.19mg/kg의 미다졸람을 악몽, 이상한 느낌 등의 해리 증상과 같은 케타민 관련 부작용 방지와 진정을 위해 모든 대상자들에게 투여하였다. 치료가 끝난 후에 각성 과정에서 심한 통증을 호소하는 14명의 대상자들에게는 소량의 마약성(예: fentanyl) 혹은 비마약성(예: keromin 혹은 tramadol) 진통제를 투여하였다. 케타민의 주입은 IV-flow set을 통하여 대략 1시간에 걸쳐 마취통증의학과 의사가 진행하였다. 주입 중에는 대상자들에게 비강 산소 (3L/min)를 투여하였고 심전도, 활력 징후, 맥박 산소 측정기를 통해 환자의 상태를 관찰하였다. 여기서 중요한 것은 케타민의 용량과 기타 다른 약물의 투여 여부는 오직 통증 치료를 위한 것으로 순전히 마취통증의학과 의사에 의해 결정되었다는 점이다. 본 연구자들은 케타민 투여 이전의 정신 상태를 회복하기에 충분하다고 여겨지는 시간인 주입 시작 3시간 후의 우울, 불안, 통증 상태를 재평가하기 위해 대상자들에게 동일한 VAS 설문을 다시 제공하였다.

3. 결과 측정

우울, 불안, 통증의 정도를 케타민 주입 직전과 주입 후 3시간에 평가 하였다. 일차적 결과 측정 대상은 케타민 투여 전후의 시각적 아날로그 우울 스케일(Kertzman et al., 2004)이며, 이차적 결과 측정 대상은 시각적 아날로그 불안 스케일(Facco et al., 2011), 시각적

아날로그 통증 스케일(Langley and Sheppard, 1985)과 그 변화량이다. 대상자 평가는 연구에 참여한 정신건강의학과 의사가 일관적으로 실시하였다.

4. 통계 분석

케타민 주입 전후의 VAS 점수의 차이를 paired t-test를 통해 분석하였다. 통계적 유의성은 $P < 0.05$ (양측 검정)으로 평가하였다. 시간과 공변량 값인 성별, 정신과적 병력, 주입 전 BDI 점수에 따른 VAS 점수 차이의 관련성을 기술하기 위해 ANOVA를 사용하였다. 케타민 주입 전과 후로 나누어 VADS, VAAS, VAPS 사이의 상호 연관성을 확인하기 위해 Pearson 통계법을 사용하였다. 마지막으로, 세 가지 종류의 VAS 점수의 변화량과 케타민, 미다졸람, 그리고 다른 진통제의 용량 사이의 관련성을 평가하기 위해 simple regression 분석을 사용하였다. 연구 결과는 통계처리 프로그램인 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19.0을 사용하여 분석하였다.

III. 결과

1. 연구 대상자의 특성

연구 포함 기준을 충족하는 40명의 대상자가 무작위로 평가되었고, 모든 대상자가 중도 탈락 없이 연구의 전체 과정을 마쳤다. 대상자들의 인구학적, 임상적 특징은 표1에 요약되어 있다 (Table 1).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients (n=40)

Characteristic	No. (%)
Age, mean (SD), y	41.9 (13.4)
Gender	
Male	19 (47.5)
Female	21 (52.5)
Graduation	
None	3 (7.5)
Elementary school	1 (2.5)
Middle school	9 (22.5)
High school	17 (42.5)
College	1 (2.5)
University	9 (22.5)
Socioeconomic status	
High	1 (2.5)
Medium-high	5 (12.5)
Medium	13 (32.5)
Medium-low	10 (25.0)
Low	11 (27.5)
Diagnosis for Pain-clinic	
Chronic regional pain syndrome	23 (57.5)
Fibromyalgia	6 (15.0)
Neuropathy NOS	4 (10.0)

Cervicalgia	2 (5.0)
Herniated disc	2 (5.0)
Spinal stenosis	1 (2.5)
Phantom limb syndrome	1 (2.5)
Whiplash injury	1 (2.5)
Current and/or lifetime diagnosis for psychiatry	
Depressive disorder	9 (50.0)
Adjustment disorder	4 (22.2)
Somatoform disorder	2 (11.1)
Posttraumatic stress disorder	2 (11.1)
Sleep disorder	1 (5.6)
Initial BDI, mean (SD)	32.2 (15.8)
Ketamine dose, mean (SD), mg/kg	1.2 (0.5)
Midazolam dose, mean (SD), mg/kg	0.1 (0.1)

SD: Standard deviation, y: year, BDI: The Beck Depression Inventory

본 연구에 참여한 대상자의 평균 연령은 41.9 ± 13.4 세였으며 그 중 남성이 19명 (47.5%), 여성이 21명 (52.5%)이었다. 만성 통증을 경험하고 있는 대상자들은 절반 이상 (57.5%)이 복합 부위 통증 증후군 (complex regional pain syndrome; 이하 CRPS) 진단을 받았으며, 섬유근육통 (fibromyalgia)이 15.0%, 달리 분류되지 않은 신경통 (neuropathy not otherwise specified)이 10.0%, 경추 통증과 추간관 탈출증 (cervicalgia, herniated disc)이 5.0%, 척추 협착증 (spinal stenosis)- 환상지 증후군 (phantom limb syndrome)- 휘플래시 손상 (whiplash injury)이 각각 2.5%로 뒤를 이었다. 평균 기저 BDI 점수는 32.2 ± 15.8 (SD) 였으며 이것은 대상자들이 대체적으로 중증도의 우울감을

경험해 왔음을 나타내었다. 케타민과 미다졸람의 평균 투여 용량은 각각 1.2 ± 0.5 mg/kg, 0.1 ± 0.1 mg/kg 였으며 이것은 통증 치료를 목적으로 마취통증의학과 의사의 판단과 재량에 따라 결정되었다. 대상자들의 평균 체중은 68.8 ± 14.5 kg 였다. 18명 (45.0%)의 대상자가 정신과적 입원, 정신과로의 협의진료, 정신과 외래, 혹은 심리 검사 결과를 통해 현재 정신과적 장애를 가지고 있거나 일생 동안 정신과적 장애를 겪은 적이 있음이 밝혀졌다. 이 중 대다수의 대상자(9명, 50.0%)가 우울 장애(depressive disorder)를 진단받았다.

2. 효과

paired t-test 결과 케타민 투여 시작 3시간 후의 대상자들의 우울, 불안, 통증 상태는 투여 전의 상태와 비교했을 때 모두 통계적으로 유의한 호전을 보였다 ($P < 0.001$). 세 종류의 VAS 중, 불안 점수가 가장 크게 감소 (평균 감소량 26.75 ± 26.42) 하였으며 결과는 표2에 요약되어 있다 (Table 2).

Table 2. Change in Visual Analogue Scale Scores During 3 hours in Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients

		Mean (SD)	Mean Difference (SD)	t
VADS	At baseline	60.13 (32.85)	16.93 (25.32)	4.23***
	At 3 hours from start of infusion	43.20 (31.48)		
VAAS	At baseline	67.10 (32.08)	26.75 (26.42)	6.40***
	At 3 hours from start of infusion	40.35 (31.39)		
VAPS	At baseline	81.20 (16.77)	23.65 (29.76)	5.03***
	At 3 hours from start of infusion	57.55 (30.10)		

SD: Standard deviation, VADS: Visual Analogue Depression Score, VAAS: Visual Analogue Anxiety Score, VAPS: Visual Analogue Pain Score, *** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

성별, 정신과적 장애 존재의 여부, 기저 BDI 점수에 따른 각 VAS 점수의 변화량을 알아보았다. A repeated-measure ANOVA에서 시간에 따른 VADS의 유의한 호전이 남성과 여성 (mean difference 22.21, 12.14) 에게서 모두 나타났으며, 이것은 VAAS와 VAPS에서도 동일한 결과를 보였다 ($P < 0.001$). 두 성별 간에 증상 호전의 유의한 차이는 없었다 (Table 3-1).

Table 3-1. Change in Visual Analogue Scale Scores during 3 hours with Time and Sex Variance in Patients with Chronic Pain from Pain Clinic Outpatients

		Sex/Mean (SD)		Statistics	F [†]
		Male (n=19)	Female (n=21)		
VADS	At baseline	69.21 (29.05)	51.90 (34.57)	Time	18.64***
	At 3 hours from start of infusion	47.00 (31.65)	39.76 (31.69)	Sex	1.75
				Time × Sex	1.60
VAAS	At baseline	70.53 (30.52)	64.00 (33.87)	Time	39.88***
	At 3 hours from start of infusion	46.68 (34.58)	34.62 (27.79)	Sex	1.04
				Time × Sex	0.43
VAPS	At baseline	81.16 (16.83)	81.24 (17.13)	Time	25.23***
	At 3 hours from start of infusion	54.00 (32.91)	60.76 (27.73)	Sex	0.31
				Time × Sex	0.50

†: Statistic Value, VADS: Visual Analogue Depression Score, VAAS: Visual Analogue

Anxiety Score, VAPS: Visual Analogue Pain Score, *** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$, SD:

Standard deviation

또한 정신과적 병력과 상관 없이 우울, 불안, 통증의 VAS 점수는 케타민 주입 3시간 후 유의하게 감소하였다 ($P < 0.001$). 한편 시간을 통제 변인으로 설정했을 때, 정신과적 병력이 있는 집단이 그렇지 않은 집단에 비해 유의하게 높은 VADS 점수를 보였다 ($P < 0.01$). 유사한 결과가 VAAS에서도 나타났으나 ($P < 0.05$), 정신과적 병력 유무에 따른 VAPS는 유의한 차이를 나타내지 않았다 (Table 3-2).



Table 3-2. Change in Visual Analogue Scale Scores during 3 hours with Time and Psychiatric Diagnosis Variance in Patients with Chronic Pain from Pain Clinic Outpatients

		Psychiatric (SD)	diagnosis/Mean	Statistic s	F [†]
		Exist (n=18)	None (n=22)		
VADS	At baseline	72.28 (28.35)	50.18 (33.51)	Time	16.89***
	At 3 hours from start of infusion	60.67 (34.15)	28.91 (20.50)	D	10.13**
				Time × D	1.46
VAAS	At baseline	78.28 (28.01)	57.95 (32.88)	Time	39.30***
	At 3 hours from start of infusion	52.67 (36.63)	30.27 (22.52)	D	6.14*
				Time × D	0.06
VAPS	At baseline	85.56 (10.82)	77.64 (19.95)	Time	24.29***
	At 3 hours from start of infusion	62.33 (29.09)	53.64 (31.01)	D	1.88
				Time × D	0.01

†: Statistic Value, D: Psychiatric diagnosis, VADS: Visual Analogue Depression Score,

VAAS: Visual Analogue Anxiety Score, VAPS: Visual Analogue Pain Score, *** $p < .001$,

** $p < .01$, * $p < .05$, SD: Standard deviation

임상가와 연구자들이 특정 기분 평가 도구를 이용하여 환자가 ‘우울한지’ 혹은 ‘우울하지 않은지’ 결정을 내릴 때에 가장 중요한 것이 cut-off 값이다. 한국인의 평균 BDI 점수는 국내 연구에서 12.85 ± 7.52 ($n = 3,785$)로 밝혀졌으며 이것은 미국의 평균 BDI 점수보다 높다. 한국의 대학생들을 대상으로 실시한 이전의 연구들에서는 16점 이상의 점수가 우울하다고 간주될 수 있다고 주장했으므로, 본 연구에서도 BDI 점수가 16점 이상을 ‘우울한’ 것으로 평가하였다.(Roh et al., 2006)

케타민을 투여 받은 대상자들은 BDI 점수와 상관없이 VAAS와 VAPS의 유의한 감소를 보였다 ($P < 0.01$, $P < 0.05$). 낮은 점수의 BDI 집단(16점 미만)에서 케타민 투여 후 예외적으로 VADS가 약간 상승한 것이 관찰되었는데, 이러한 결과를 쉽게 설명할 수는 없지만 작은 집단 규모에 기인한 것으로 생각된다 ($n=6$). 역시 시간을 통제하였을 때, 더욱 우울한 상태의 대상자임을 의미하는 높은 점수의 BDI 집단(16점 이상)에서 낮은 점수의 BDI 집단에 비해 유의하게 높은 VADS와 VAAS 점수를 보였다. 두 BDI 집단 사이의 VAPS 점수의 유의한 차이는 없었으며, BDI 점수에 따른 세 가지 VAS 점수의 의미 있는 감소 역시 관찰되지 않았다 (Table 3-3).

Table 3-3. Change in Visual Analogue Scale Scores during 3 hours with Time and BDI Score Variance in Patients with Chronic Pain from Pain Clinic Outpatients

	BDI score/Mean (SD)		Statistics	F [†]	
	≥16 (n=34)	<16 (n=6)			
VADS	At baseline	68.18 (28.43)	14.50 (11.96)	Time	3.07
	At 3 hours from start of infusion	48.06 (30.88)	15.67 (19.03)	BDI	14.55***
				Time × BDI	3.87
VAAS	At baseline	75.24 (26.74)	21.00 (17.57)	Time	11.72**
	At 3 hours from start of infusion	45.35 (31.13)	12.00 (12.47)	BDI	16.38***
				Time × BDI	3.38
VAPS	At baseline	83.65 (15.34)	67.33 (19.20)	Time	7.43*
	At 3 hours from start of infusion	57.50 (29.85)	57.83 (34.45)	BDI	0.87
				Time × BDI	1.62

†: Statistic Value, BDI: The Beck Depression Inventory, VADS: Visual Analogue

Depression Score, VAAS: Visual Analogue Anxiety Score, VAPS: Visual Analogue Pain

Score, *** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$, SD: Standard deviation

3. 상관 관계

우울, 불안, 통증이 상호간에 영향을 미칠 수 있는지의 여부를 알기 위해 초기 BDI 점수와 세 종류의 VAS 점수가 서로간에 미치는 영향을 평가할 목적으로 케타민 투여 전, 그리고 후로 나누어 두 시점에서 모든 스케일을 대상으로 각각 Pearson 통계 분석을 시행하였다. 분석 결과 투여 전에는 VADS, VAAS, VAPS가 모두 상호간에 유의한 영향을 미쳤으나 투여 시작 3시간 후에는 VAPS와 다른 두 가지 VAS, 그리고 BDI 사이에 유의한 상관관계를 보이지 않았다 (Table 4).

Table 4. Relationship between Initial BDI and Visual Analogue Scales in Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients

		At baseline			At 3 hours from start of infusion			
		BDI	VADS	VAAS	VAPS	VADS	VAAS	VAPS
	BDI	-						
At baseline	VADS	.748***	-					
	VAAS	.778***	.810***	-				
	VAPS	.498***	.537***	.406**	-			
At 3 hours	VADS	.638***	.691***	.604***	.402*	-		
	VAAS	.638***	.573***	.654***	.381*	.724***	-	
	VAPS	.081	.057	.045	.299	.267	.218	-

VADS: Visual Analogue Depression Score, VAAS: Visual Analogue Anxiety Score,

VAPS: Visual Analogue Pain Score, *** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

결과적으로 보면 만성 통증 환자가 케타민 투여 후에 우울감의 호전과 통증의 호전을 구분할 수 있었다는 것인데, 케타민의 진통 효과와 독립적으로 항우울효과가 나타났음을 추정

할 수 있다.

우울, 불안, 통증의 호전 정도가 모든 대상자들에게 투여된 케타민과 미다졸람의 용량에 의존적인지 알아보기 위한 분석을 시행하였다. 앞서 언급했듯이, 모든 VAS 측정값들은 케타민 투여 후에 유의하게 감소하였다. 그러나 VAS 점수의 감소량은 결국 케타민과 미다졸람의 용량과 의미 있는 관계가 없음이 밝혀졌다 (Table 5).

Table 5. Relationship between Change of Visual Analogue Scale Scores and Dose of Ketamine and Midazolam in Patients with Chronic Pain From Pain Clinic Outpatients

	Predictor	F [¶]	Adjusted R ^{2‡}
Change amount of VADS	Ketamine	0.91	-0.002
	Midazolam	0.20	-0.021
Change amount of VAAS	Ketamine	0.01	-0.026
	Midazolam	0.67	-0.008
Change amount of VAPS	Ketamine	0.27	-0.019
	Midazolam	0.07	-0.025

¶: Statistic Value, ‡: contribution rate, VADS: Visual Analogue Depression Score,

VAAS: Visual Analogue Anxiety Score, VAPS: Visual Analogue Pain Score, *** $p < .001$,

** $p < .01$, * $p < .05$

덧붙여서, 케타민과 함께 투여된 적은 용량의 진통제 역시 VAS 변화와 용량 의존적인 관계는 없었다 (데이터는 포함시키지 않았음).

IV. 고찰

본 연구에서, 필자는 NMDA 길항제의 정맥 투여가 만성 통증 환자에게서 (3시간 이내의) 신속하고 의미 있는 항우울 효과가 있는 것을 확인하였다. 케타민은 환자의 주관적인 기분을 유의하게 개선시키는 효능이 있었고 이것은 앞서 시행된 주요우울장애나 양극성 우울증 환자를 대상으로 한 저용량 케타민 투여의 임상적인 연구 결과와 일치하였다. 그러나 여기서 케타민과 동시에 투여된 미다졸람과 다른 진통제들의 효과를 유심히 살펴보는 것이 중요하게 생각된다. 우선 마취성 벤조디아제핀인 미다졸람에 관한 무작위 대조군 연구에서는 미다졸람이 케타민과는 다르게 우울 증상에 결정적인 효과를 미치지 못한다는 결과가 있다.(Murrough et al., 2013) 한편, 쥐를 이용한 실험에서 μ -, delta-, 그리고 kappa-opioid 수용체들이 기분 연관 처리 과정에 주요한 역할을 할 수 있음이 밝혀졌고 우울 장애의 병인에서 μ -opioid 수용체의 기능이 연구되어 왔다. 그럼에도 불구하고 만성 통증 환자에게서의 남용 가능성으로 인해 마약성 진통제의 항우울 효과를 그동안 쉽게 평가할 수 없었다.(Lutz and Kieffer, 2013) 따라서 본 연구에서 마약성 진통제가 산발적이고 소량으로 투여되었을지라도 그것이 우울이나 불안에 미치는 효과에 대해서는 선불리 배제할 수 없을 것이라고 예상했다.

본 연구는 만성 통증 환자의 주관적인 기분 상태, 불안, 통증의 변화를 VAS를 이용하여 단시간 내에 세밀히 측정한 최초의 연구이다. BDI는 다수의 케타민 연구에서 사용된 기분을 평가하는 자가 측정 도구이나, 엄밀히 말하면 현재가 아닌 '최근 1~2주'의 느낌을 평가하기 위해 고안된 도구이다. BDI가 주관적인 기분을 평가하기 위해 최적화된 도구일지라도, 필자는 VAS가 짧은 시간 내의 기분 상태를 정확하게 측정하기 위한 더욱 적합한 도구라고 판단하였다.

연구자는 비슷한 숫자의 두 집단을 설정할 수 있었고 성별과 정신과적 병력에 따른 VAS 점수의 변화를 측정하기 위해 ANOVA를 시행하였다. 본 연구에서는 성별, 현재 혹은 일생의 정신과적 병력, 기저 BDI 점수에 관련 없이 케타민의 정맥 투여 후 우울, 불안, 통증 감소량은 모두 유의한 것으로 확인되었다. 주로 우울 장애를 경험한 것으로 밝혀진 정신과적 병력을 가진 18명의 환자들은 정신과적 병력이 없는 나머지 22명의 환자에게 비해 유의하게 높은 VADS와 VAAS의 점수를 보였다. 덧붙여서, 높은 점수의 BDI 집단은 낮은 점수의 BDI 집단과 비교했을 때 유의하게 높은 VADS와 VAAS의 점수를 보였다. 그러나 ‘통증 상태’는 현존하는 우울 장애, 그리고 높은 BDI 점수와 직접적인 관련을 가지지 않는 것으로 보인다. 따라서, 만성 통증 환자는 심각한 정신과적 장애 혹은 우울증을 앓는 환자들과 구분될 수 있음을 알 수 있다.

그렇다면 이러한 결과들은 다음의 의문을 제기할 수 있다: 통증이 사라지면 그에 따라서 우울 증상도 개선되는 것이 아닌가? 흥미롭게도 Pearson 통계에서는 케타민 투여 전의 우울, 불안, 통증은 서로가 상호 영향을 미칠 수 있음이 밝혀졌다. 실제로 많은 수의 만성 통증 환자들은 우울감을 경험한다고 한다.(Bair et al., 2003) 몸이 아프니까 우울하다는 맥락으로 이해될 수 있다. 그러나, 케타민 투여 후에는 투여 전과 달리 VAPS 점수는 VAAS, VADS와 유의한 관계가 없었다. 바꾸어 말하면, 우울과 불안 둘 모두 통증 완화와 관계없이 호전되었다는 것이다. 그러므로, 필자는 우울감과 불안감의 호전이 유의하게 감소된 통증의 변화에 수반된 것이 아닐 것이라고 결론짓게 되었다. 이로써 통증 완화제와 항우울제로 동시에 사용되었던 케타민이 서로 독립된 작용 기전을 가짐을 확인할 수 있었다.

몇몇 전임상 연구결과는 케타민의 항우울 기전이 NMDA 길항 작용에 의해 매개되며 부차적으로 AMPA (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate) 효율을

증가시킴을 보여주었다.(Maeng et al., 2008) NMDA 수용체 차단에 의한 GABA (γ -amino butyric acid) 입력의 억제는 시냅스 전의 글루타메이트 분비를 증가시킨다.(Moghaddam et al., 1997) 증가된 글루타메이트는 우선적으로 AMPA 수용체에 영향을 주고, 증가된 AMPA 매개성 시냅스 강화 작용은 항우울 효과의 원천이 될 수 있다.(Maeng et al., 2008) 저용량 케타민에 관련된 연구 결과에 대한 개괄 논문을 살펴보면 전전두엽/전방 대상 피질 기능의 향상과 mTOR- 그리고 BDNF- 경로를 통한 항신경성 신호 전달 등을 포함하는 케타민의 작용 기전을 제안하고 있다.(Duman and Monteggia, 2006; Murrough, 2012)

한편, 케타민은 다수의 부위에서 중추적 혹은 말초적으로 진통 작용을 나타낼 수 있다.(Kohrs and Durieux, 1998) 이러한 작용은 NMDA, AMPA, kainite, GABA-A와 μ -opioid 수용체 등을 포함하는 다수의 수용체 하위유형을 통해 매개된다.(Sawynok and Reid, 2002; Jorum et al., 2003) 케타민은 또한 voltage-gated Na^+ 와 K^+ channel을 차단한다.(Mao et al., 1995; Oatway et al., 2003) 특히, 몇 가지의 약물학적 연구에서는 NMDA 수용체가 감각의 지각, 인지, 고유 수용기 감각과 의식에 중요한 역할을 한다고 밝혀졌다.(Oye et al., 1992)

케타민은 1시간 내에 대사되고 단기간 효과를 보이는 진통제로 유용하게 사용되고 있으며(Cohen et al., 1973) 항우울 효과는 진통 효과보다 상대적으로 오래 (수일 동안) 지속된다.(Zarate et al., 2006; Machado-Vieira et al., 2009; Fond et al., 2014) 따라서, NMDA 와 AMPA 수용체 둘 모두가 통증과 우울의 조절에 어떠한 역할을 할 지라도 케타민의 위 두 가지 작용에 대한 구분이 필요할 것 같다. 케타민의 진통 작용 시간은 짧으며 척수와 말초 신경 단계에서 매개되는 반면 항우울 작용은 전두엽과 변연계에 영향을 미치고 상대적으

로 길게 유지되는 경향이 있다.

본 연구자는 케타민 용량과 우울의 호전 사이의 관계에 대해서도 조사하였다. 언급했듯이, 본 연구의 대상자는 모두 케타민과 미다졸람을 동시에 투여 받았다. 연구 과정에서 발생한 케타민 연관 부작용은 없었으며 이것은 미다졸람의 진정 효과에 의한 것으로 보인다. 본 연구에서 사용한 모든 약물을 대상으로 항우울 효과나 진통 효과에 대한 유의미한 용량 의존성은 찾을 수 없었다. 이러한 결과는 케타민과 다른 진통제들이 낮은 용량으로 투여되었기 때문이 아닐까 생각된다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있고 이것들은 조심스러운 해석을 필요로 한다. 첫째, 본 연구는 어떠한 실험적 조작도 가하지 않은 채 통증클리닉 외래 환자를 대상으로 설문 조사한 순수한 관찰 연구이다. 따라서, 케타민의 항우울 효과를 명확하게 비교할 수 있는 대조군 집단을 설정할 수 없었다. 둘째는 본 연구에서 확인된 효과가 케타민과 함께 사용된 미다졸람의 영향에서 기인될 수 있음을 배제할 수 없다는 것이다. 셋째, 통증클리닉에서 사용된 치료 방법이 CRPS와 같은 신경병적 통증 증후군의 효과적인 치료를 위해 요구되는 전통적인 투약 프로토콜과 달랐다는 점이다. 또한 만성 통증을 가진 환자군이 다양하고 같은 기전에 의한 통증이 아닐 수 있으므로 만성 통증을 가진 대상에 따라서 본 연구의 결과가 달라질 수 있다고 생각된다. 마지막으로, 통증 조절을 위해 14명의 대상자에게 마약성 혹은 비마약성 진통제가 추가로 투여되었다는 점이다. 연구자가 동일한 종류나 동일한 용량의 진통제를 사용한 것이 아니기 때문에, 그것이 다양하고 산발적으로 투여되었다고 할 지라도 기분 증상에 미치는 진통제의 효과를 확실히 배제할 수는 없다고 판단된다.

결론적으로, 중증의 우울증을 위한 효율적이고 적절한 약물 치료가 절실히 요구되는 상황

이다. 본 연구의 목적과 같이 만성 통증 환자에게서 신속한 항우울 효과를 얻기 위해 NMDA 수용체 차단제의 적합성을 확인하는 것은 중요하다고 생각되나, 향후 케타민의 항우울 작용을 밝혀내기 위한 다양하고 보다 체계적인 연구들이 필요한 실정이다.



참고문헌

1. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K: Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 163: 2433-2445, 2003
2. Beck AT, Beamesderfer A: Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 7: 151-169, 1974
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH: Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47: 351-354, 2000
4. Cohen ML, Chan SL, Way WL, Trevor AJ: Distribution in the brain and metabolism of ketamine in the rat after intravenous administration. *Anesthesiology* 39: 370-376, 1973
5. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, Russell JM: The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 63: 963-971, 2002
6. Duman RS, Monteggia LM: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59: 1116-1127, 2006
7. Facco E, Zanette G, Favero L, Bacci C, Sivoletta S, Cavallin F, Manani G: Toward the validation of visual analogue scale for anxiety. *Anesth Prog* 58: 8-13, 2011
8. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lancon C, Brittner M, Micoulaud-Franchi JA, Richieri R, Courtet P, Abbar M, Roger M, Leboyer M, Boyer L: Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 3663-3676, 2014
9. Hocking G, Cousins MJ: Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 97: 1730-1739, 2003
10. Jorum E, Warncke T, Stubhaug A: Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine--a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain* 101: 229-235, 2003
11. Kertzman S, Aladjem Z, Milo R, Ben-Nahum Z, Birger M, Grinspan H, Weizman A, Kotler M: The utility of the Visual Analogue Scale for the assessment of depressive mood in cognitively impaired patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 19: 789-796, 2004

12. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS, National Comorbidity Survey R: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289: 3095-3105, 2003
13. Kohrs R, Durieux ME: Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 87: 1186-1193, 1998
14. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr, Charney DS: Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51: 199-214, 1994
15. Langley GB, Sheppard H: The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int* 5: 145-148, 1985
16. Lutz PE, Kieffer BL: Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci* 36: 195-206, 2013
17. Machado-Vieira R, Salvadore G, Diazgranados N, Zarate CA, Jr: Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther* 123: 143-150, 2009
18. Maeng S, Zarate CA, Jr, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, Manji HK: Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 63: 349-352, 2008
19. Mao J, Price DD, Mayer DJ: Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 62: 259-274, 1995
20. McCullumsmith RE, Kristiansen LV, Beneyto M, Scarr E, Dean B, Meador-Woodruff JH: Decreased NR1, NR2A, and SAP102 transcript expression in the hippocampus in bipolar disorder. *Brain Res* 1127: 108-118, 2007
21. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 64: 543-552, 2007
22. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D: Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal

- cortex. *J Neurosci* 17: 2921-2927, 1997
23. Murrough JW: Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behavior. *Clin Pharmacol Ther* 91: 303-309, 2012
 24. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, Iqbal S, Pillemer S, Foulkes A, Shah A, Charney DS, Mathew SJ: Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 170: 1134-1142, 2013
 25. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, Bauer MS, Thase ME, Wisniewski SR, Sachs GS: Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 163: 210-216, 2006
 26. Oatway M, Reid A, Sawynok J: Peripheral antihyperalgesic and analgesic actions of ketamine and amitriptyline in a model of mild thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 97: 168-173, table of contents, 2003
 27. Oye I, Paulsen O, Maurset A: Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 260: 1209-1213, 1992
 28. Roh MS, Jeon HJ, Lee HW, Lee HJ, Han SK, Hahm BJ: Depressive Disorders among the College Students: Prevalence, Risk Factors, Suicidal Behaviors and Dysfunctions. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 45: 432-437, 2006
 29. Romero-Sandoval EA: Depression and pain: does ketamine improve the quality of life of patients in chronic pain by targeting their mood? *Anesthesiology* 115: 687-688, 2011
 30. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, Warden D, Morris DW, Luther JF, Husain MM, Cook IA, Shelton RC, Lesser IM, Kornstein SG, Wisniewski SR: Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 168: 689-701, 2011
 31. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed

- outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163: 1905-1917, 2006
32. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK: Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov* 7: 426-437, 2008
33. Sawynok J, Reid A: Modulation of formalin-induced behaviors and edema by local and systemic administration of dextromethorphan, memantine and ketamine. *Eur J Pharmacol* 450: 153-162, 2002
34. Wang J, Goffer Y, Xu D, Tukey DS, Shamir DB, Eberle SE, Zou AH, Blanck TJ, Ziff EB: A single subanesthetic dose of ketamine relieves depression-like behaviors induced by neuropathic pain in rats. *Anesthesiology* 115: 812-821, 2011
35. Woo TU, Walsh JP, Benes FM: Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61: 649-657, 2004
36. Zarate CA, Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK: A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63: 856-864, 2006

Dissociated Antidepressant and Analgesic Effects of Intravenous Ketamine in Patients with Chronic Pain

Ji Woong Park

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Jai Sung Noh)

Background: Recent studies about low-dose ketamine therapy have found significant improvement of depressive symptoms within a few hours or days. This study was designed to investigate the effect of ketamine on mood in patients with chronic pain.

Methods: Forty subjects with chronic pain were recruited from the pain clinic of the Ajou University Hospital. The Beck Depression Inventory (BDI) was used to evaluate mood in each patient, and then the patients received ketamine hydrochloride (1.2mg/kg, average) intravenously over the course of 1 hour. Visual Analogue Scale (VAS) for depression, anxiety, and pain were completed by the subjects just before and 3 hours after ketamine infusion.

Results: VAS scores for depression, anxiety, and pain were significantly decreased after ketamine infusion. VAS for depression, anxiety, and pain showed significant correlation with each other before ketamine infusion; however, correlations of the VAS scores for pain with the other two visual scale measures were absent at post-ketamine administration while the

correlation between depression and anxiety following ketamine infusion was maintained.

Conclusion: To our knowledge, this is the first report about the antidepressant effect of intravenous ketamine, which is separated from its analgesic effect in patients with chronic pain. This result raises the possibility that the antidepressant effect of ketamine is generated by a mechanism different from that of the analgesic effect in human.

Key Words: Ketamine, NMDA antagonist, antidepressant effect, depression, chronic pain

