creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

Tamoxifen 을 투약 중인 유방암 환자의 안면홍조에 대한 desvenlafaxine 의 치료효과 및 조절인자

2021 년 8 월

서울대학교 대학원

의학과 정신과학 전공

손 경 락

Tamoxifen 을 투약 중인 유방암 환자의 안면홍조에 대한 desvenlafaxine 의 치료효과 및 조절인자

지도 교수 함 봉 진

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2021 년 4 월

서울대학교 대학원
의학과 정신과학 전공
손 경 락

손경락의 의학박사 학위논문을 인준함
2021 년 7 월

위 원 장	안 용 민
부위원장	함 봉 진
위 원	이 유 진
위 원	예 상 규
위 원	정 석 훈

초 록

연구배경 및 목적: 안면홍조는 유방암 경험자의 삶의 질을 저하시키는 주요한 치료 부작용이다. 본 연구의 목적은 안면홍조를 호소하는 타목시펜을 복용중인 유방암 환자에서 데스벤라팍신 투약이 안면홍조 치료에 효과적인 대상의 정신행동 및 생화학적 인자의 특성을 확인하고, 데스벤라팍신이 안면홍조를 치료하는 생화학적 기전을 유추하는 것이다.

연구 방법: 본 연구에서는 타목시펜을 투약 중인 유방암 환자에서 데스벤라팍신이 안면홍조의 중증도를 낮추는 효과가 있는지 확인하기 위한 임상연구의 자료를 활용하고 추가적인 생화학적 검사를 수행하여 상기 목적의 분석과 고찰을 시행하였다. 임상시험을 위해 모집된 대상자는 데스벤라팍신 50mg, 100mg 및 위약군에 무작위 배정 되어 해당 용량의 데스벤라팍신 및 위약을 총 4주 동안 복용하였다. (모집 대상자 수: 57명) 대상자는 안면홍조 증상을 측정하기 위해 투약 전 1주와 투약 기간 4주를 포함한 5주 동안 매일 안면홍조 증상 일기를 작성하였다. 투약 전 대상자의 혈액을 채취하여 serotonin 수용체 (5-HT_{2A} receptor) 및 serotonin 대사체 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA), pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α)의 농도를 측정하였다. 대상자는 세 차례 (연구 등록 후 0주, 1주, 4주) 병원을 방문하여 우울, 불안, 수면의 질, 일주기 유형 등 정신행동 인자 대한 설문 평가를 수행하였다. 투약 중 안면홍조 호전 경과에 대한 각 정신행동 인자와 생화학적 인자의 조절효과를 선형 혼합 모형을 통해 분석하였다.

연구 결과: 정신행동 인자 중 우울과 일주기 유형이 데스벤라팍신 50mg군에서 안면홍조 호전에 유의한 조절 효과(depression, $p = 0.002$; evening type, $p = 0.045$)를 나타냈다. 우울이 높은 집단, 그리고 중간형 혹은 저녁형 일주기 유형의 집단에서 데스벤라팍신 50mg 투약 시에도 위약군에 비해 유의한 안면홍조 감소 효과가 있었다(depressed group, $p < 0.001$; intermediate type, $p = 0.007$; evening type, $p < 0.001$). Pro-inflammatory cytokines 4종류 모두 데스벤라팍신 50mg군에서 안면홍조 호전에 유의한 조절 효과(IL-1β, $p = 0.010$; IL-6, $p < 0.001$; IL-8, $p = 0.007$; TNF-α, $p = 0.016$)를 나타냈다. Pro-inflammatory cytokines의 혈중 농도가 높은 집단에서 데스벤라팍신 50mg 투약 시에도 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전을 보였다(IL-1β, $p < 0.001$; IL-6, $p < 0.001$; IL-8, $p < 0.001$; TNF-α, $p < 0.001$). 탐색적 분석 결과, 데스벤라팍신 100mg 투약군에서는 우울, 일주기 유형, 그리고 pro-inflammatory cytokines의 혈중 농도와 농도에 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조 감소 효과를 보였다. 5-HT_{2A} 수용체의 혈중 농도가 높은 집단에서 데스벤라팍신 50mg 및 100mg 투약 시 위약군에 비해 유의한 안면홍조 감소 효과(p-value는 두 투약군 모두에서 0.001 미만)를 보였다.

결론: 본 연구는 타목시펜을 투약 중인 유방암 환자에게 발생한 안면홍조에 데스벤라팍신을 투약할 때 치료 효과를 예측하는 정신행동 및 생화학적 인자를 발굴하여 임상 현장에서 해당 환자에 대한 투약 용량을 결정하는 근거를 제공하였다. 우울을 호소하거나 저녁형 일주기 유형의 대상자, 또는 pro-inflammatory cytokine의 혈중 농도가 높은 대상자에서는 기존에 알려진 유효 용량인 데스벤라팍신 100mg보다

적은 데스벤라팍신 50mg 투약으로 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 기대할 수 있었다. 데스벤라팍신이 안면홍조를 치료하는 생화학적 기전으로써 뇌하수체 체온조절 중추에서 serotonin dysregulation의 정상화와 pro-inflammatory cytokines의 저하를 제시하였다. 두 가지 기전 중 전자가 주된 치료 기전이며, 후자는 보조적인 치료 기전임을 제안하였다.

주요어 : 데스벤라팍신, 안면홍조, 유방암, 타목시펜, 우울, 사이토카인

학 번 : 2017-26826

목 차

제 1 장 서론 1

제 1 절 연구의 배경 1
제 2 절 선행연구 고찰 4

제 2 장 연구의 목표 및 내용 9

제 1 절 연구의 목표 9
제 2 절 연구의 내용 11

제 3 장 연구 방법 21

제 1 절 임상연구 방법 21
제 2 절 정신행동 인자 정보 수집 25
제 3 절 생화학적 인자 정보 수집 28
제 4 절 통계분석 방법 30

제 4 장 연구 결과 32

제 1 절 인구학적 정보 및 초기 안면홍조 점수 32
제 2 절 초기 정신행동 인자, 생화학적 인자 34
제 3 절 투약군 별 투약 종료 후 안면홍조 감소율 비교 38
제 4 절 정신행동 인자의 조절 효과 40
제 5 절 생화학적 인자의 조절 효과 52

제 5 장 고찰 71

제 1 절 연구 개요 및 연구 결과 요약 71
제 2 절 Desvenlafaxine 의 안면홍조 치료효과 조절인자 72
제 3 절 Desvenlafaxine 의 안면홍조 치료 생화학적 기전 73
제 4 절 연구의 강점과 한계 77

제 6 장 결론 79

참고문헌 80

Abstract 88

표 목차

[Table 1-1] Baseline demographics and hot flash score 33

[Table 1-2] Baseline psycho-behavioral factors.....34

[Table 1-3] Baseline biochemical factors.....35

[Table 2-1] Effects of psycho-behavioral factors on baseline hot flashes 36

[Table 2-2] Effects of biochemical factors on baseline hot flashes 37

[Table 3-1] Moderating role of psycho-behavioral factors on the effect of desvenlafaxine on hot flashes 41

[Table 4-1] Moderating role of depression on the effect of desvenlafaxine on hot flashes.....42

[Table 4-2] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by basline depression: subgroup analysis.....43

[Table 4-3] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by improvement of depression 44

[Table 4-4] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by basline depression: subgroup analysis.....45

[Table 4-5] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by improvement of depression.....46

[Table 5-1] Moderating role of anxiety on the effect of desvenlafaxine on hot flashes.....47

[Table 6-1] Moderating role of sleep quality on the effect of desvenlafaxine on hot flashes.....48

[Table 7-1] Moderating role of chronotype the effect of desvenlafaxine on hot flashes.....49

[Table 7-2] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by chronotype: subgroup analysis.....50

[Table 7-3] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by chronotype: subgroup analysis.....51

[Table 8-1] Moderating role of plasma levels of serotonin receptor and metabolite on the effect of desvenlafaxine on hot flashes.....52

[Table 8-2] Moderating role of plasma levels of pro-inflammatory cytokines on the effect of desvenlafaxine on hot flashes.....54

[Table 9-1] Moderating role of plasma level of 5-HT_{2A} receptor on the effect of desvenlafaxine on hot flashes.....55

[Table 9-2] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by plasma level of 5-HT_{2A} receptor: subgroup analysis.....56

[Table 9-3] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by plasma level of 5-HT_{2A} receptor: subgroup analysis.....57

[Table 10-1] Moderating role of plasma level of 5-HIAA on the effect of desvenlafaxine on hot flashes 58

[Table 11-1] Moderating role of plasma level of IL-1β on the effect of desvenlafaxine on hot flashes 59

[Table 11-2] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by plasma level of IL-1β: subgroup analysis.....60

[Table 11-3] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by plasma level of IL-1β: subgroup analysis.....61

[Table 12-1] Moderating role of plasma level of IL-6 on the effect of desvenlafaxine on hot flashes 62

[Table 12-2] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by plasma level of IL-6: subgroup analysis 63

[Table 12-3] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by plasma level of IL-6: subgroup analysis 64

[Table 13-1] Moderating role of plasma level of IL-8 on the effect of desvenlafaxine on hot flashes 65

[Table 13-2] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by plasma level of IL-8: subgroup analysis 66

[Table 13-3] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by plasma level of IL-8: subgroup analysis 67

[Table 14-1] Moderating role of plasma level of TNF-α on the effect of desvenlafaxine on hot flashes 68

[Table 14-2] Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by plasma level of TNF-α: subgroup analysis 69

[Table 14-3] Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by plasma level of TNF-α: subgroup analysis 70

그림 목차

[Figure 1-1] Flow chart summarizing enrollment of participants.....32

[Figure 2-1] Mean decreases in hot flash scores 38

[Figure 3-1] Comparison of mean hot flash score trajectories by psycho-behavioral factors.....40

[Figure 4-1] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by baseline depression.....43

[Figure 4-2] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by improvement of depression.....44

[Figure 4-3] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by baseline depression.....45

[Figure 4-4] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by improvement of depression.....46

[Figure 5-1] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by chronotype.....50

[Figure 5-2] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by chronotype.....51

[Figure 6−1] Comparison of mean hot flash score trajectories by plasma levels of serotonin receptor and metabolite 52

[Figure 6−2] Comparison of mean hot flash score trajectories by plasma levels of pro−inflammatory cytokines 53

[Figure 7−1] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of 5−HT_{2A} receptor 56

[Figure 7−2] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of 5−HT_{2A} receptor 57

[Figure 8−1] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL−1β 60

[Figure 8−2] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL−1β 61

[Figure 9−1] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL−6 63

[Figure 9−2] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL−6 64

[Figure 10−1] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs.

placebo group: stratified by plasma level of IL-8 66

[Figure 10-2] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL-8 67

[Figure 11-1] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of TNF-α 69

[Figure 11-2] Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of TNF-α 70

제 1 장 서 론

제 1 절 연구의 배경

유방암은 여성암 중 30%를 차지할 정도로 흔한 암이며 점점 발병률이 늘어나고 있다(1). 한국에서도 유방암은 여성암 중 1위의 발병률을 보이며 역시 발병이 늘어나는 추세이다(2). 최근 유방암 치료법이 비약적으로 발전하면서 한국 유방암 환자의 5년 생존율은 93%에 육박한다(2). 근치적 치료법을 받은 유방암 환자는 만성질환 환자로 보는 것이 적절할 정도이다. 그러므로 유방암 환자의 관리에서는 생존율 뿐 아니라 삶의 질 관리가 중요한 이슈이다.

초기 및 진행 유방암에서 estrogen 수용체(estrogen receptor, ER) 양성인 경우 수술 및 항암화학요법 이후 타목시펜(tamoxifen)은 보조적인 치료로 흔히 사용된다. 유방암은 분자생물학적 특성에 따라 여러 아형(subtype)으로 구분되며 각 아형에 따라 표적으로 하는 치료의 종류와 예후에 차이를 보인다. 유방암의 아형 중 ER, progesterone 수용체(progesterone receptor, PR) 등 호르몬 수용체 양성인 유방암이 가장 흔하다. 50세 이하의 침윤성 유방암의 2/3가 호르몬 수용체 양성이고 50세 이상의 경우 약 80%에서 ER 양성을 나타낸다(3). Tamoxifen은 estrogen의 작용을 막음으로써 ER 양성인 유방암의 재발을 막는 치료제이다. Tamoxifen의 복용 기간은 과거 5년이 권고되었으나, 최근의 가이드라인에서는 10년으로 복용 기간이 늘어났다(4). 그러나 Tamoxifen은 estrogen의 기능을 차단하므로 폐경기 전 여성에서는 폐경과 그로 인한 증상인 안면홍조(hot

flashes)를 유발하고, 폐경기 후 여성에서는 안면홍조 증상을 악화시키는 부작용을 흔히 유발한다. 그리고 항암화학요법에 의해 유발된 폐경을 지속 시키기도 한다(5).

안면홍조는 유방암 환자에서 그 증상 자체로 고통(distress)을 유발한다. 폐경기 증상 중 가장 빈발하고 큰 고통을 주는 증상으로 알려진 것도 안면홍조이다. 안면홍조는 수면의 질을 떨어뜨리며, 피로를 증가시켜 전반적인 삶의 질을 떨어뜨린다(6). 그러므로 유방암 환자에게 빈발하는 안면홍조 관리는 진료과를 불문하고 간과해서는 안 될 주제이다.

자연 폐경의 증상으로써 안면홍조에는 estrogen과 progesterone 등 여성호르몬 치료가 가장 효과적이다. 그러나 유방암 여성에서는 이러한 호르몬 치료가 유방암 진행에 잠재적 위험요인이 될 수 있어 일반적으로 사용될 수 없다. 그러므로 Tamoxifen을 복용하는 유방암 여성에서 안면홍조 증상 조절을 위해 호르몬 치료 외의 대체 치료제가 필요하다.

유방암 여성에서 안면홍조에 대한 기존의 비호르몬 치료로 항우울제(selective serotonin reupdate inhibitor, SSRI; serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)에 대한 연구가 이루어졌다. 그 중 venlafaxine(7) (SNRI계 항우울제) 과 paroxetine(8) (SSRI계 항우울제), gabapentin(9), megestrol(10) 등이 유방암 환자의 안면홍조 치료에 유망한 비호르몬 치료제로 언급되고 있다. 그러나 상기 약제들에 대한 임상시험 결과, 안면홍조 증상 개선에 효과가 있었지만 대부분 오심, 피로, 입마름, 변비, 졸음, 불면 등과 같은 여러 부작용이 동반되었다. 더욱이 paroxetine 등의 항우울제는 간에서 CYP2D6

대사에 영향을 미쳐 tamoxifen과 약물상호작용이 있으므로 tamoxifen의 항암효과를 저해하는 문제가 있다.

그러므로 안면홍조를 호소하는 유방암 환자에서 안면홍조 증상 개선을 위한 효과적이면서 부작용이 적고 암 치료에 안전한 비호르몬요법의 개발이 절실하다. 데스벤라팍신(desvenlafaxine)은 2008년 미국 FDA (Food and Drug Administration)에 승인되어 비교적 최신 개발된 SNRI계 항우울제이다. Desvenlafaxine은 venlafaxine의 주요 활성대사체로 venlafaxine의 약력학적 특성(pharmacodynamic properties)를 공유하나, venlafaxine 대비 부작용 및 약물상호작용이 더 적은 것으로 알려져 있다. 기존 임상약물연구에서 desvenlafaxine은 CYP2D6 대사에 임상적인 영향이 없었고 tamoxifen과 약동학적 약물 상호작용이 나타나지 않았다. 그러므로 desvenlafaxine은 tamoxifen을 복용중인 환자에게 발생한 안면홍조에 대한 비호르몬 요법으로 고려되고 있다.

제 2 절 선행연구 고찰

1) 주요우울장애에 대한 desvenlafaxine의 효과 및 유효 용량

Desvenlafaxine의 주요우울장애에 대한 치료 효과에 대해서는 많은 선행연구들이 시행되었다. 2015년 출판된 desvenlafaxine의 우울 치료 효과에 대한 체계적 고찰 및 메타분석 연구(11)에 의하면 기존 수행된 임상시험 중 여섯 가지는 desvenlafaxine 50mg의 주요우울장애에 대한 치료 효과를 검증하기 위해 시행되었다. 이 여섯 가지 임상시험을 메타분석 하였을 때 desvenlafaxine 50mg은 위약군에 비해 치료 반응(response) 및 관해(remission) 비율에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그리고 desvenlafaxine 50mg과 기타 용량, 즉 desvenlafaxine 100mg, 200mg, 400mg 투약의 치료 반응 및 관해 비율을 1:1로 비교하였을 때 통계적 유의한 차이가 없었다. 즉 주요우울장애에 대해 desvenlafaxine 투약 시 50mg에서도 유의한 효과를 거둘 수 있으며, 용량 증량으로 인한 효과의 차이는 유의하지 않다는 것을 알 수 있다.

2) 안면홍조에 대한 desvenlafaxine의 효과 및 유효 용량

유방암 환자에게 발생한 안면홍조에 대한 desvenlafaxine 효과를 검증하는 임상연구는 아직 선행되지 않았고, 자연 폐경 여성에게 발생한 안면홍조에 대한 desvenlafaxine의 효과에 대해서는 몇몇 임상연구 보고가 있었다. Archer(12), Speroff(13) 등 연구자들은 자연 폐경 후 발생한 안면홍조 호소 환자에 대해 무작위 대조 임상연구를 수행하였고,

desvenlafaxine 100mg 이상 투약 시 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전이 있음을 보고하였다. 그러나 이같은 선행 연구로 tamoxifen을 복용중인 유방암 환자에게 발생한 안면홍조에 대한 desvenlafaxine의 효과를 유추하기에는 여러가지 한계가 있다.

Archer(12) 등은 자연폐경 후 발생한 안면홍조 호소 환자에 대해 무작위 대조 임상연구를 수행하였다. 이들은 desvenlafaxine 100mg, 150mg, 그리고 위약군의 세 군으로 나누어 연구를 진행하였고, 진약군 두 군 모두 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전이 있음을 보고했다. 이 연구는 우울증에 대해 유효한 용량으로 알려진 desvenlafaxine 50mg을 연구에 포함시키지 않았다는 한계가 있다. Desvenlafaxine 투약 시 용량 의존적으로 부작용이 발생한다는 이전 연구 결과를 고려했을 때(11), 보다 저용량의 투약군을 추가하여 효과를 밝히는 것이 필요하다.

Speroff(13) 등은 자연 폐경 후 안면홍조를 호소하는 대상자에게 desvenlafaxine 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 그리고 위약군으로 나누어 투약, 52주간 관찰하는 무작위 대조 임상연구를 수행하였다. 이 연구 결과 desvenlafaxine 100mg 이상 투약 시 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전 효과가 있었다. Desvenlafaxine 50mg은 위약군과 유의한 안면홍조 호전의 차이를 보이지 않았고, 100mg 이상의 용량에서는 위약군에 비해 유의한 호전 효과가 있었다. 그러나 Speroff(13) 등의 연구 결과를 유방암 환자의 안면홍조에 적용하기에는 다음과 같은 한계가 있다. 첫째, 선행 연구는 대상자가 유방암 환자가 아닌 자연 폐경 여성이라는 점이다. Tamoxifen을 복용중인 유방암 환자는 자연 폐경 여성과 달리 폐경으로의 이행기를 거치지 않고 항암화학요법과

tamoxifen으로 인해 급작스러운 폐경을 경험하므로 안면홍조 증상이 발생하는 병인에서 차이가 있다. 둘째, 위와 같은 맥락에서 안면홍조를 호소하는 유방암 환자와 자연 폐경 여성은 인구학적 요인에서도 차이를 보인다. Speroff 등(13)의 연구에서 연구 대상자의 평균연령은 53.2세였다. 국내에서 시행된 항암화학요법 후 발생한 안면홍조에 관한 연구에서는 대상자의 평균연령은 44.9세였다(14). 이처럼 연령 등 인구학적 인자가 다른 대상자에게 시행된 연구를 유방암 환자에게 적용하는 것은 무리가 있다. 셋째, Speroff(13) 등의 연구에서 연구 대상자 중 85.2%가 백인이었고, 평균 BMI는 27.1이었다. 인종과 체형이 다른 한국인에게는 보다 저용량의 desvenlafaxine 투약에서도 충분한 안면홍조 호전 효과를 보일 가능성을 배제할 수 없다. 이같은 이유로 유방암 환자에게 발생한 안면홍조에 대한 desvenlafaxine의 효과, 특히 주요우울장애에 대한 치료용량인 desvenlafaxine 50mg의 효과 및 각 용량의 효과에 영향을 미치는 요인에 대한 연구가 필요하다.

3) 정신과적 인자 및 생화학적 인자에 대한 연구 부재

자연 폐경 후 발생한 안면홍조에 대한 desvenlafaxine의 효과를 확인한 이전의 임상연구에서는 무엇보다 치료 효과를 조절하고 예측하는 인자에 대한 조사가 이뤄지지 않았다는 한계가 있다.

폐경 후의 안면홍조와 우울은 상호 영향을 주는 관계가 있다는 것이 알려져 있다(15). Desvenlafaxine은 본래 항우울제로 개발된 약재이다. 그러므로 투약 전의 우울 여부는 desvenlafaxine의 안면홍조에 대한 효과를 조절하는 인자로 작용할 수 있다. 같은 맥락에서 불안, 수면의 질 등 주요우울장애에서 나타나는 여러 증상들이 안면홍조에 대한 약물 효과에 대해 조절 효과를 가질 수도 있다. 기존 수행되었던 안면홍조에 대한 항우울제의 효과를 검증하는 임상연구 들은 공통적으로 이처럼 정신과적 인자에 대한 조사가 부재했다. 유방암 생존자의 안면홍조에 대한 비호르몬 요법에 대해 Loprinzi 등이 왕성한 연구를 수행하였고, 그 중 desvenlafaxine의 전구체인 venlafaxine을 투약하는 임상연구도 시행하였다(7). 이 임상연구에서 Loprinzi 등은 안면홍조의 변화 뿐 아니라 식욕과 libido 등의 변화도 측정하였다(7). 그러나 이는 venlafaxine의 부작용의 발생을 관찰하기 위한 것이었고, 안면홍조의 호전과 기타 증상의 변화의 관계에 대한 고찰은 수행하지 않았다.

Desvenlafaxine 등 항우울제가 안면홍조에 효과를 발휘하는 기전으로 제시되는 내용은 대체로 다음과 같다. 폐경기의 안면홍조 발생 기전에 대한 가설 중 하나로 estrogen 감소가 혈중 serotonin 감소로 이어지고, 이것이 hypothalamus의 5-HT_{2A} 수용체의 증가를 유발, 체온조절의 set point가 변화하여 안면홍조가 발생한다는 가설이 있다. SSRI, SNRI

등 항우울제 투약 시 serotonin 농도와 수용체 수가 안정화되어 다시 체온조절 중추의 set point가 회복되므로 안면홍조가 호전된다는 것이 항우울제의 안면홍조에 호전 효과 기전에 대한 주요 가설이다. 우울과 불안 등 기분 증상에 대한 항우울제의 효과를 연구한 연구 중에는 혈중 신경전달물질의 대사체나 수용체 농도와 항우울제의 기분 증상에 대한 효과의 관계를 조사한 보고가 다수 존재하여, 항우울제의 기분 증상에 대한 작용 기전의 생화학적 근거가 충분히 제시된 상황이다(16). 그러나 항우울제의 안면홍조에 대한 효과의 연구에서는 이러한 생화학적 인자 분석에 대한 연구가 전무하다.

제 2 장 연구의 목표 및 내용

제 1 절 연구의 목표

첫째, tamoxifen을 투약 중인 유방암 환자에서 안면홍조 호전에 조절 효과를 미치는 정신행동 및 생화학적 요인을 분석한다.

본 연구에서 연구자는 “Desvenlafaxine이 Tamoxifen 투약 중인 유방암 환자에서 안면홍조 치료효과에 대한 무작위, 이중맹검, 위약대조 연구" 라는 임상연구의 자료를 활용하고, 추가적으로 생화학적 분석을 시행하였다. 임상시험의 각 투약군에서 시간 경과에 따른 안면 홍조의 중증도 변화 양상에 유의한 조절 효과를 미치는 정신행동 및 생화학적 요인을 분석할 것이다. 그리고 조절 효과가 유의한 인자에 대해서는 하위 집단 분석을 시행하여 요인에 따른 위약 대비 치료 효과의 차이를 분석할 것이다.

둘째, 생화학적 예측 인자를 분석함으로써 desvenlafaxine이 안면홍조를 치료하는 기전을 고찰한다.

안면홍조 증상 변화에 조절 효과를 미치는 생화학적 인자의 종류를 분석함으로써, desvenlafaxine이 더 효과적인 대상을 파악할 뿐 아니라, 이를 통해 desvenlafaxine이 tamoxifen을 복용중인 유방암 환자에서 안면홍조 증상을 감소시키는 생화학적 기전을 고찰하는 것을 목표로

한다. 본 연구에서는 투약 전 대상자의 혈액을 채취하여 serotonin 수용체인 5-HT_{2A} 수용체, serotonin 대사체인 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), 그리고 다양한 pro-inflammatory cytokines의 농도를 측정하였다. 안면홍조의 발생 가설 중 주요한 serotonin dysregulation 관련 가설과 inflammation 가설에 기반하여 이러한 생화학적 소견이 desvenlafaxine의 안면홍조의 증상 변화에 미치는 조절 효과를 분석함으로써, desvenlafaxine이 안면홍조에 효과를 발휘하는 생화학적 기전을 고찰할 것이다.

제 2 절 연구의 내용

1) Desvenlafaxine 의 안면홍조에 대한 투약 효과의 조절인자로써 정신행동 인자 분석

본 연구는 안면홍조에 대한 desvenlafaxine이라는 항우울제의 효과를 조사한 임상연구이면서, 우울, 불안, 불면 등 정신행동 인자에 대한 조사도 함께 시행하였다. 이전 안면홍조에 대한 비호르몬 요법 연구는 대부분 폐경 여성과 항암치료 후 안면홍조를 호소하는 여성에 대해 산부인과 의사 혹은 혈액종양내과 의사가 연구를 수행하였다. 그러므로 정신행동 인자에 대한 관심이 적었고 이러한 요소에 대한 평가를 자세히 시행할 수 없다는 한계가 있었다.

폐경 이행기에 우울과 안면홍조는 상호 영향을 주는 관계에 있다는 것이 알려져 있다(17). 안면홍조 증상은 아증후 우울 증상(subsyndromal depressive symptom)과 연관되어 있고, 안면홍조 증상 중 야간의 발한은 수면장애를 유발한다(18). 우울 증상은 염증 반응(inflammatory response)를 활성화 하고 이는 안면홍조 증상을 유발하거나 악화할 수 있다(18). 그러므로 투약 전의 정신행동 증상 여부 및 정도는 투약 효과를 예측하는 요인이 될 가능성이 있다. Desvenlafaxine은 본래 항우울제로 우울, 불안, 불면 등의 증상을 치료하는 약물이다. 투약 전의 정신행동 증상, 혹은 desvenlafaxine 투약 후 정신행동 증상의 변화는 안면홍조 증상의 경과에도 영향을 줄 것이다. 즉 정신행동 인자는 desvenlafaxine의 안면홍조 경감 효과에 대해 조절 효과를 가질 것으로 추측할 수 있다.

상기 우울 등 정신행동 인자가 치료에 미치는 영향을 조사하기 위해 본 연구에는 무작위 배정 시 층화 변수의 하나로 우울장애 여부를 설정하였다. 전체 대상자 중 10% 이상을 우울증(PHQ-9 9점 이상)을 동반한 대상자로 모집하는 것으로 계획하였고, 대상자 모집 결과 총 57명의 모집 인원 중 16명(28%)이 유의한 우울증이 있는 대상자였다. 이처럼 정신행동 요인 분석을 위해 우울, 불안, 수면의 질 등의 측정 변수를 조사하였다는 것과, 대상자 모집 단계에서부터 유의한 정신행동 증상이 있는 대상자를 일정 비율 이상 모집하여 분석력을 높였다는 것이 본 연구의 특성이다.

Desvenlafaxine에 대한 선행연구에서 주요우울장애에 대해서는 50mg 투약 시 위약군에 비해 유의한 우울 증상 호전을 보였고, 50mg을 초과한 용량 투약 시 50mg 투약보다 유의한 효과 증진을 얻지 못할 뿐 아니라, 부작용이 유의하게 증가하였다(11). 그러나 안면홍조에 대한 desvenlafaxine 투약 임상연구에서는 50mg 투약은 위약군에 비해 유의한 효과가 없고, 100mg 이상 투약 시 유의미한 호전을 보였다.

이와 같은 맥락에서, 본 연구에서는 정신행동 인자가 desvenlafaxine의 안면홍조에 대한 효과에 미치는 조절 효과에 대해 다음과 같은 가설을 제시한다.

Desvenlafaxine 50mg 군은 투약 전의 우울, 불안, 불면, 일주기 유형 등 정신행동 요인이 투약 후 안면홍조 호전에 조절 효과가 있을 것이다.

구체적으로 투약 전 우울, 불안, 불면이 높은 군에서 투약 후

안면홍조에 대한 효과가 클 것이다. 그리고 social jetlag로 인한 distress가 큰 저녁형(evening chronotype)에서 안면홍조에 대한 투약 효과가 클 것이다. Desvenlafaxine 50mg 투약이 주요우울장애의 치료에 충분한 효과가 있는 것으로 알려졌다. 우울, 불안, 불면은 주요우울장애의 증상에 속한다. 주요우울장애의 증상이 유의하거나 스트레스가 높은 군은 항우울제 투약 후 기분 증상 호전을 기대할 수 있다. 기분 증상이 안면홍조와 연관이 있으므로 투약 전 기분 증상이 심한 군에서 투약 후 안면홍조 호전 정도가 클 것으로 추정할 수 있다.

2) Desvenlafaxine 의 안면홍조에 대한 투약 효과의 조절인자로써 생화학적 인자 분석

본 연구는 desvenlafaxine 투약 전 대상자의 혈액을 채취하여 안면홍조의 발생 기전과 관련된 것으로 알려진 생화학적 요인과 desvenlafaxine의 안면홍조 경감 효과의 관계를 분석함으로써, 안면홍조에 desvenlafaxine이 효과를 발휘하는 기전을 고찰하고자 한다. 이전까지 desvenlafaxine을 포함한 항우울제의 안면홍조에 대한 효과에 관한 연구는 치료효과 유무를 확인하는 임상연구에 그쳤고, 치료 기전 고찰을 위한 생화학적 연구는 이뤄지지 않았다.

안면홍조의 발생 기전에 대해 기존에 제시된 가설은 다음과 같다.

첫째, 가장 널리 알려진 가설로 여성호르몬의 변화로 인해 안면홍조가 발생한다는 것이다(19). Estrogen 농도 자체와 안면홍조의 중증도는 연관이 없고, estrogen의 농도 감소 정도 즉 변화량과 불규칙한 estrogen의 농도로 인해 안면홍조가 발생함이 보고되었다. 낮아진 estrogen 농도에 인체가 적응하면 안면홍조는 사라지게 되며, 적응 기간은 개인별로 차이가 있다. 아래에 제시하는 다른 가설들은 estrogen 감소 후 안면홍조로 이어지는 경로에 대한 내용으로 볼 수 있다.

둘째, 체온조절중추가 위치한 hypothalamus preoptic area (POA)의 serotonin dysregulation에 의해 안면홍조가 발생한다는 가설이다(20). Estrogen은 POA를 구성하는 neuron의 cell body에 존재하는

estrogen receptor에 binding하여 serotonin의 분비를 증가시킨다. Estrogen의 감소는 serotonin 분비 감소와 5-HT_{2A} 수용체의 증가로 이어지고, 이는 thermoregulatory null zone의 축소로 이어져 안면홍조가 유발된다는 것이다.

셋째, inflammation이 hot flashes의 발생에 관여한다는 가설이다(21). IL-6, IL-8, TNF-α 등 pro-inflammatory cytokine의 농도와 안면홍조의 중증도가 상관관계가 있음이 보고되었다. 면역세포에 작용하여 cytokine 분비 regulation에 관여하는 estrogen이 감소하면서 pro-inflammatory cytokine이 증가하고, 이것이 혈관벽에 작용하여 vasodilation을 유발하는 것이 기전으로 제시된다.

넷째, hypothalamus의 kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) signaling system에 의한 발생 가설이다(22). KNDy system은 본래 여성 menstruation cycle에 관여하는 system으로, estrogen의 감소에 반응해 kisspeptin, neurokinin B 등의 단백질(KNDy peptides)을 분비하고 이는 GnRH의 분비를 촉진하는 역할을 한다. KNDy neuron은 또한 POA에도 innervation하여 KNDy peptides를 분비, vasodilation을 유발하고 체온의 set-point를 낮추는 역할을 한다. Estrogen의 감소는 KNDy system의 과활성을 유발해 안면홍조를 초래한다는 가설이다.

다섯째, calcitonin gene-related peptide (CGRP)가 안면홍조를 유발하는 vasodilator로써 작용한다는 가설이다(23). CGRP는 인체에 존재하는 vasodilator 중 가장 강력한 물질이고 감각신경에 분포한다. CGRP 분비는 estrogen 감소에 반응하여 증가하며, CGRP의 분비는 안면홍조의 시작과 연관됨이 알려져 있다. 더불어 표피 감각신경이

얼굴과 상체에 높은 밀도로 존재하는 것이 안면홍조의 발생부위와 일치하고, CGRP는 땀샘의 cholinergic sympathetic neuron에도 작용하여 발한을 유발하는데 이것도 안면홍조에 발한이 자주 동반되는 것과 일치한다.

Desvenlafaxine을 포함한 항우울제가 안면홍조를 치료하는 것이 위의 언급한 기전 중 어디에 관여하는가에 대한 실험적 논문은 보고되지 않았다. 단지 항우울제가 POA의 serotonin을 증가시키고 5-HT_{2A} 수용체를 감소시킴으로써 안면홍조를 치료한다는 가설이 제시될 뿐이다.

유방암 환자나 자연 폐경 여성에서 안면홍조 발생시키는 근본적 생화학적 원인은 estrogen 농도의 급격한 감소라는 것은 반론의 여지가 없다. 그러나 본 연구의 연구대상자는 tamoxifen을 규칙적으로 복용중인 환자이므로 estrogen의 기능이 억제되어 있다는 공통적 상황에 있다. 그러므로 연구대상자의 혈중 estrogen 농도는 desvenlafaxine 투약 후 안면홍조의 경과에 영향을 준다고 볼 수 없다. KNDy system 및 CGRP와 desvenlafaxine 투약의 관계에 대한 선행연구 또한 시행되지 않았다.

그러므로 본 연구에서는 serotonin dysregulation과 inflammation에 대한 desvenlafaxine의 효과가 tamoxifen을 복용중인 유방암 환자에서 desvenlafaxine이 안면홍조에 대해 효과를 발휘하는 기전이라는 가설을 세웠다. 이같은 가설 근거를 안면홍조 발생의 생화학적 기전과 연관지어 설명하고, 관련한 본 연구의 구체적 가설을 제시하고자 한다.

① Serotonin dysregulation 정상화에 대한 desvenlafaxine의 효과

POA의 serotonin dysregulation으로 말미암은 thermoregulatory null zone의 축소는 안면홍조 발생의 주요 기전이고, 이를 항우울제가 정상화하는 것이 desvenlafaxine 등 항우울제가 안면홍조에 대해 효과를 발휘하는 기전으로 제시되어 왔다(20). Serotonin의 재흡수를 막아 시냅스 공간에서 serotonin을 농도를 높이고, 낮은 serotonin 농도에 맞추어 조절되었던 시냅스 전후의 수용체의 양을 정상적인 serotonin 농도에 맞게 재조절 하는 것이 SNRI, SSRI 등 항우울제의 주요 약리 기전이기 때문이다. 이에 본 연구에서도 상기 생화학적 기전이 desvenlafaxine이 안면홍조에 대해 효과를 발휘하는 기전이며, 투약 전 POA에서의 serotonin dysregulation 정도가 desvenlafaxine의 안면홍조 경감 효과에 조절 효과를 가질 것으로 예상하였다. 뇌하수체에서의 serotonin dysregulation을 serotonin 농도 감소, serotonin 수용체 증가로 정의하고, 이를 serotonin 대사체인 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)의 혈중 농도와 serotonin 수용체인 5-HT2A수용체의 혈중 농도로 측정하였다.

본 연구에서는 다음과 같이 serotonin dysregulation과 관련된 생화학적 인자가 desvenlafaxine의 안면홍조에 치료 효과에 미치는 조절 효과에 대한 구체적인 가설을 제시한다.

Desvenlafaxine 50mg 군 및 Desvenlafaxine 100mg 군에서 혈중 5-HIAA와 5-HT_{2A} 수용체의 농도가 투약 후 안면홍조 경감에 조절 효과를 미칠 것이며, 혈중 5-HIAA의 농도가 낮고, 5-HT_{2A} 수용체의 농도가 높을수록 안면홍조의 감소율이 클 것이다. 즉, Serotonin

dysregulation의 정도가 심할수록 desvenlafaxine이 효과적으로 작용할 것이므로 안면홍조 증상 감소율 또한 클 것이다.

② Inflammation 에 대한 desvenlafaxine 의 효과

Desvenlafaxine 등의 항우울제는 기분 증상을 개선시킬 뿐 아니라 항염증 작용(anti-inflammatory effect)을 가지고 있음이 알려져 있다. 주요우울장애는 또한 염증(inflammation)과 유의한 관계가 있다. 외부의 스트레스와 우울은 말초와 중추신경계에서 inflammation을 유발한다(18). 주요우울장애 환자의 말초혈액 중에는 granulocyte와 monocyte가 증가되어 있고, 이러한 면역세포가 분비하는 interleukin 1 beta (IL-1β), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-α)로 대표되는 pro-inflammatory cytokines가 증가되어 있다(18). 주요우울장애 환자는 중추신경계의 microglia 또한 활성화 되어 있다(18). 이는 전신적인 inflammation의 원인이자 결과인데, 스트레스와 우울 상황에서 활성화된 microglia가 IL-1β, IL-6, TNF-α 등 pro-inflammatory cytokine을 분비하여 전신으로 inflammation을 전파한다. 이를 통해 활성화된 말초의 macrophage, monocyte 등은 blood brain barrier (BBB)를 통과하여 뇌 안으로 함입되거나, 추가적인 pro-inflammatory cytokine를 분비하여 중추신경계의 microglia를 활성화하여 중추신경계 inflammation을 악화시킨다. Pro-inflammatory cytokine은 직접적으로 신경독성을 초래하거나, kynurenine pathway를 통해 다른 신경독성 물질을 생산하기도 한다. Serotonin의 전구 물질인 tryptophan 또한 kynurenine pathway를 통해 kynurenine으로 합성되어 serotonin의 고갈이 초래되기도 한다. SSRI, SNRI 등 항우울제의 투약은 serotonin dysregulation의 정상화 및 pro-

inflammation cytokine의 감소 등 anti-inflammatory effect를 통해 우울증을 치료한다. 뿐만 아니라 우울을 동반하지 않은 inflammation에 대해서도 SSRI, SNRI 등 항우울제는 anti-inflammatory effect를 가진다(24). 우울 증상이 없고, 중추신경계 serotonin 농도가 정상인 상황에서도 항우울제는 pro-inflammatory cytokine을 감소시키고 통증과 염증을 호전시키는 효과가 있는 것으로 알려졌다(24).

안면홍조 증상 또한 inflammation과 연관되어 있음이 알려져 있다. Macrophage 등 IL-1β, IL-6, TNF-α 등 pro-inflammatory cytokines 등은 prostaglandin E2 (PGE2)의 합성과 분비를 촉진시키고, 이 PGE2는 중추신경의 glial cell 수용체에 작용하여 cyclic AMP를 증가시킴으로써, 또는 다른 신경전달물질을 통하여 hypothalamus의 체온 set-point를 올려 발열을 유발한다(25). 이러한 염증 반응으로 인한 체온 상승이 안면홍조의 유발 요인이 됨이 알려져 있다(25). 그리고 estrogen 감소가 hypothalamus에서 pro-inflammatory cytokine인 IL-8의 분비를 촉진하며, 이 IL-8 또한 hypothalamus 체온조절 중추에 직접 작용하여 교란을 유발해 안면홍조를 발생시킨다는 연구도 보고되었다(26). 그리고 IL-1β, IL-6, TNF-α는 체온조절 중추의 set-point 뿐 아니라 nitric oxide (NO)의 생성과 말초혈관의 확장에도 관여하여 안면홍조 발생에 기여한다(27). 폐경 여성은 대조군에 비해 혈중 IL-6 농도가 높다고 보고되었고(28), IL-6와 안면홍조의 중증도가 상관관계가 있음도 보고되었다(29).

위와 같은 inflammation으로 인한 안면홍조 발생 가설에 근거하여 본 연구에서는 inflammation 관련 생화학적 인자가 desvenlafaxine의 안면홍조 경감 효과에 미치는 조절 효과에 대한 다음과 같은 가설을

제시한다.

Desvenlafaxine 50mg 및 desvenlafaxine 100mg 군에서는 혈중 pro-inflammatory cytokines 농도가 투약 후 안면홍조 호전에 조절 효과가 있을 것이며, pro-inflammatory cytokine의 농도가 높은 대상자에게 투약 효과가 클 것이다.

제 3 장 연구 방법

제 1 절 임상시험 연구방법

본 연구는 임상시험인 "Tamoxifen 을 투약 중인 유방암 환자에서 Desvenlafaxine 이 안면홍조의 횟수와 정도를 낮추는 효과가 있는지 확인하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구"의 연구 자료를 활용하였다. (IRB 번호: 1606-125-772) 임상시험은 화이자(Pfizer)와 연구 계약을 체결하고 연구자 주도 연구로 시행 하였다. 화이자로부터 연구와 관련된 일체의 비용과 desvenlafaxine 및 위약을 제공받았다. 추가적 생화학 분석 비용은 연구자가 부담하였다.

임상시험의 프로토콜은 다음과 같다.

연구 대상자의 선정 기준

- 만 19 세 이상으로 atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ (DCIS), lobular carcinoma in situ (LCIS), or invasive adenocarcinoma of the breast stages I-IV 에 해당하는 유방암을 진단받은 여성
- 수술, 항암화학요법, 방사선치료를 종료하고 현재 Tamoxifen 을 규칙적으로 (1 주에 6 일 이상) 복용 중
- 1 달 이상의 기간 동안, 주 14 회 이상 (1 일 평균 2 회 이상), 중등도 이상의 정도의 안면홍조로 인해 치료를 필요로 하는 경우

연구 대상자의 제외 기준

- 만 19 세 이상으로 atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ (DCIS), lobular carcinoma in situ (LCIS), or invasive adenocarcinoma of the breast stages I–IV 에 해당하는 유방암을 진단받은 여성
- 수술, 항암화학요법, 방사선치료를 종료하고 현재 Tamoxifen 을 규칙적으로 (1 주에 6 일 이상) 복용 중
- 1 달 이상의 기간 동안, 주 14 회 이상 (1 일 평균 2 회 이상), 중등도 이상의 정도의 안면홍조로 인해 치료를 필요로 하는 경우

연구진행표

	Baseline	투약 기간		투약 종료
시점	-1 week	0 week	1 week	4 week
Day		1	8	29
방문허용범위		±3일	±3일	±3일
연구동의	O			
무작위배정		O		
임상시험약 투여		O	O	
점진적 감량 약 투여				O
진료기록 확인	O			
신체검사		O	O	O
안면홍조 일기작성	O	O	O	X
자기보고식 설문평가	O	O	O	O
혈액/소변 검사		O		O
부작용 평가		O	O	O
복약이행도 평가			O	O
병용약물 조사	O	O	O	O

임상시험의 대상자 수 산출은 100mg 투약군과 위약군 비교를 기준으로 산출하였다. 이전에 시행된 안면홍조를 호소하는 폐경 여성을 대상으로 한 유사한 연구에서 desvenlafaxine 100mg 투약시 감소율의 평균은 0.8, 표준편차(SD)는 0.72 었으며, 위약군의 경우 감소율은 평균 0.47, 표준편차는 0.79 였다(13). 근거 수치를 이용하여 유의수준 2.5%하에서 80%의 검정력을 확보하기 위한 연구 대상수는 각 군당 101 명이었으며, 전체 대상수는 303 명이였다. 이에 10%의 중도 탈락률을 고려하여 연구 대상자수를 339 명으로 계획하였다.

임상시험은 4 주간 투약, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구로 설계하였다. 대상자는 연구기간 중 무작위배정을 통해 desvenlafaxine 및 위약을 총 4 주+3 일 동안 투약하고 매일 안면홍조 증상 일기를 기록하고 총 4 차례 병원을 방문하여 4 차례의 설문 평가와 2 차례의 혈액 및 소변검사를 시행하였다. 키, 몸무게, BMI 측정과 혈액 및 소변 검사는 0 주, 4 주에 진행하였다.

연구 참여 대상자는 초기 방문 시 동의서를 작성하고, 초기설문평가를 시행했다. 이후, 투약 전 기본상태평가를 위해 1 주일 동안 투약 없이 안면홍조 일기를 작성한다. 같은 기간 시험 진행과 무관한 제 3 의 기관(의학연구협력센터)을 통해 환자를 위약군, desvenlafaxine 50mg 및 100mg 군에 무작위 배정한다.

연구 등록 1 주일 후부터 세 군에 각각 진약 및 위약 투약을 시행한다. 이후 desvenlafaxine 100mg 투약군의 갑작스런 투약 중단의 부작용을 줄이기 위해 3 일간 desvenlafaxine 50mg 1 정 혹은 위약 1 정을 투약하여 점진적 감량 기간을 가진다. 투약 기간에는 안면홍조 일기와

복약 이행도 평가를 함께 작성한다. 연구 참여 이후 −1 주, 0 주, 1 주에 외래를 방문하여 환자는 안면홍조일기를 각각 1 주, 1 주, 3 주간 기록하며 수집한 자료는 이전 방문 증례기록서에 기록한다. 연구 등록 전 1 주, 연구 등록 후 0 주, 1 주, 4 주 방문에 인구학적 정보, 정신행동 인자 등에 대한 설문 평가를 시행한다.

안면홍조 증상 평가 방법은 다음과 같다. 매일 안면홍조증상일기를 기록하여 하룻동안의 안면홍조의 발생 횟수와 1 점(가벼운 정도) − 4 점(매우 심한 정도) 척도의 증상 정도를 함께 기록 하고, 각 증상 정도에 횟수를 곱한 값들의 합을 구하여 매일의 안면홍조 증상 점수를 구한다. 1 주 동안의 안면홍조 증상 점수 평균을 계산하여 각 주의 안면홍조 증상 점수를 삼는다. **각 군별 안면홍조 증상 감소율 (=(투약 4 주째 증상 점수 − 투약 전 1 주일간의 증상 점수) / 투약 전 1 주일간 증상 점수)을 비교하여 desvenlafaxine 의 유효성을 평가한다.**

참조. 안면홍조 증상 일기 (주간)

날짜 (년/월/일/요일)	안면홍조 증상의 심한 정도와 발생 횟수			
	가벼운 정도	중간 정도	심한 정도	매우 심한 정도
1. / / /	회	회	회	회
2. / / /	회	회	회	회
3. / / /	회	회	회	회
4. / / /	회	회	회	회
5. / / /	회	회	회	회
6. / / /	회	회	회	회
7. / / /	회	회	회	회

제 2 절 정신행동 인자 정보 수집

정신행동 인자 정보로써 우울, 불안, 수면의 질, 일주기 유형을 평가하였으며, 각각의 정보는 다음에 기술한 도구를 활용하여 수집하였다.

1. Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): 우울 평가

우울 여부 및 정도는 PHQ-9 을 통하여 측정하였다. Spitzer 등(30)이 1999 년 개발한 PHQ-9 은 주요우울장애의 진단을 위해 만들어진 9 가지 문항으로 된 자기 보고식 설문지이다. PHQ-9 은 DSM-IV 의 우울 삽화의 진단 기준과 일치하게 고안되었다. 각 항목당 0 점에서 3 점까지 증상의 정도에 따라 선택을 한 후 점수를 합하여 총점을 구하여 27 점을 만점으로 한다. 한국에서는 안제용(31) 등에 의해 표준화 연구가 이뤄졌고, 최적 절단점은 민감도 88.5%, 특이도 94.7%인 9 점으로 제시되었다. 본 연구에서도 유의한 우울의 PHQ-9 점수 절단점을 9 점(≥9)으로 정의하였다.

2. Generalized anxiety disorder-7 (GAD-7): 불안 평가

불안 여부와 정도는 GAD-7 을 활용하여 측정하였다. GAD-7 은 Spitzer 등(32)이 2006 년 범불안장애를 간단히 선별하기 위해 개발한 자기 보고식 설문 도구로, 4 점 리커트 척도의 7 문항으로 이뤄져 있다. GAD-7 은 범불안장애의 선별 뿐만 아니라 불안의 정도를 측정하는 도구로 임상연구 및 일차의료기관 진료에 널리 활용되고 있다. 상기 척도는 5 점 이상이면 경미한 불안, 10 점 이상이면 중등도 불안, 15 점

이상은 매우 심한 불안으로 구분된다(33). 본 연구에서는 유의한 불안을 중등도 이상의 불안에 해당하는 GAD-7 점수 10 점 이상으로 정의하였다.

3. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): 수면의 질 평가

수면의 질 및 불면 여부는 PSQI(34)를 활용하여 평가하였다. PSQI 는 주관적인 수면의 질, 수면 잠복기, 수면 시간, 평소의 수면 효율, 수면 방해, 수면제 사용, 주간 기능장애 등 7 개의 하위 component 로 구성되고, 각 component 별로 0 점에서 3 점의 점수가 매겨진다. 7 개 component 합산 총점의 범위는 0 점에서 21 점이고 점수가 높을 수록 낮을 수면의 질을 의미한다. 한국에서는 신승화(35) 등에 의해 신뢰도와 타당도 검증이 이뤄졌으며, 불량한 수면의 질 구분을 위한 절단점은 6 점 이상일 때 민감도 0.93, 특이도 0.84 로 가장 적합하다고 보고하였다.

그러나 Carpenter(36) 등은 유방암 환자를 대상으로 PSQI 에 대한 표준화 연구를 시행하여 유방암 환자에게는 일반적인 PSQI 점수 절단점 보다 높은 8 점 초과 시에 불량한 수면의 질로 정의하는 것이 적합함을 제시하였다. 이에 본 연구에서도 불량한 수면의 질을 PSQI 점수 8 점 초과로 정의하였다.

4. Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ): 일주기 유형 (chronotype) 평가

하루 중 특정한 시간대에 활동하기를 선호하는 개인의 생물학적 특성을 일주기 유형(chronotype)이라고 한다. 일주기 유형은 각각 아침형, (morning chronotype)과 중간형 (intermediate chronotype), 그리고 저녁형 (evening chronotype)으로 나뉜다. 개인의 일주기 유형과 사회에서 요구하는 일주기 리듬이 차이가 나서 수면의 질 저하와 일과중 피로가 유발되는 것을 social jetlag 라고 한다. 대체로 저녁형에서 social jetlag 이 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 일주기 유형은 Roenneberg 등(37)이 고안한 MCTQ 를 활용하여 측정하였다. MCTQ 는 29 문항으로 이뤄진 자가 보고식 설문으로 평일과 휴일을 나누어 잠자리에 들어가는 시간, 실제 잠이 드는 시간, 잠자리에서 나오는 시간과 실제 잠에서 깨는 시간 등에 대한 정보를 수집한다. MCTQ 에서 일주기 유형은 교정된 수면 중앙값 (mid-sleep time on free days corrected for sleep debt accumulated over the workweek, MSFsc) 즉 휴일을 기준으로 실제 수면 시간 중 중앙 시간을 계산하여 이를 기준으로 일주기 유형을 정의한다. 본 연구에서는 MSFsc 을 4 분위로 나누어 처음 한 분위를 아침형, 중간의 두 분위를 합하여 중간형, 마지막 한 분위를 저녁형으로 정의하였다.

제 3 절 생화학적 인자 정보수집

연구대상자의 혈액을 연구 등록 후 투약 전에 채취하여 원심분리 후 혈장을 영하 70 도의 deep freezer 에 보관하였다. 이를 활용해 생화학 분석 업체인 (주)엘에이에스를 통해 분석을 시행하였다.

1. Serotonin 수용체 및 대사체

- 5-HT_{2A}수용체
- 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)

제 2 절 연구의 내용에 기술한 바와 같이 hypothalamus preoptic area (POA)의 serotonin dysregulation 을 serotonin 농도 감소, serotonin 수용체 증가로 정의하고, 이를 serotonin 대사체인 5-HIAA 의 혈중 농도와 serotonin 수용체인 5-HT2A 수용체의 혈중 농도를 통해 측정하였다. Serotonin 대사체와 수용체는 ㈜엘에이에스의 ELISA analysis kit 을 사용해 분석하였다.

2. Pro-inflammatory Cytokines

- Interleukin 1 beta (IL-1β), IL-6, IL-8
- Tumor necrosis factor alpha (TNF-α)

역시 연구의 내용에 기술한 바와 같이 안면홍조와 우울에 관련된 대표적인 pro-inflammatory cytokines 인 IL-1β, IL-6, 그리고 TNF-α 를 측정하였다. 그리고 안면홍조 발생과 연관된 것으로 알려진 pro-inflammatory cytokines 인 IL-8 을 측정하였다. 상기

cytokines 는 ㈜엘에이에스의 상용화 kit 인 Multiplex bead-based immunoassay (HCYTMAG60PMX29BK)를 사용해 분석을 시행했다. Multiplex bead-based immunoassay 를 활용한 분석 수행 과정은 다음과 같다. 96 개의 wells 로 이뤄진 microtiter plate 에는 각 well 에 pre-wetted & pre-mixed bead set 25μL 가 준비되어 있다. 각 well 에 plasma sample 25μ 씩 분주하고 4° C 온도에서 overnight incubation 한다. 이후 washing 을 하고 fluorescent detection antibody mixture 25μL 을 첨가하여 실온에서 30 분간 대기한다. 이후 streptavidin-phycoerythrin 25μL 을 첨가하여 역시 실온에서 추가로 30 분간 대기한다. Standard curve 를 설정 및 분석의 민감도와 dynamic range 를 최대화하기 위해 3.2-10,000 pg/mL 의 recombinant cytokines 를 reference 로 함께 분석한다. Cytokine 농도는 Luminex IS 100 (Luminex, Austin, TX)를 사용하여 측정하고, 결과는 median fluorescent intensity 로 보고한다.

제 4 절 통계분석 방법

각 투약군 간 초기 인구학적 정보, 안면홍조 점수, 정신행동 인자 및 생화학적 인자의 차이는 다음과 같은 방법으로 분석하였다. 연속형 변수의 경우 Shapiro-Wilk test를 시행하여 정규성을 만족할 때는 분산분석(analysis of variance, ANOVA)으로, 정규성을 만족하지 않을 때는 Kruskal-Wallis test로 분석하였다. 범주형 변수의 경우 카이제곱 검정(chi-square test)를 통해 분석하였다.

초기 정신행동 인자 및 생화학적 인자와 초기 안면홍조 점수의 관계를 분석하기 위해 각각의 인자를 독립변수로, 안면홍조 점수를 종속변수로 설정하여 단변량 선형회귀 분석(univariate linear regression)을 시행하였다.

투약 후 안면홍조 호전 경과에 대한 각 정신행동 인자와 생화학적 인자의 조절효과를 분석하기 위해 선형혼합모형(linear mixed model)을 활용하였으며 구체적인 방법은 다음과 같다.

정신행동 인자의 경우 우울, 불안, 그리고 수면의 질은 각각의 척도인 PHQ-9, GAD-7, PSQI 점수의 절단점을 기준으로 두 그룹으로 나누었다 (depressed / not depressed; anxious / not anxious; good sleep / poor sleep). 일주기 유형의 경우 연구 방법에 기술한 대로 사분위수를 기준으로 아침형, 중간형, 저녁형으로 나누었다. 생화학적 인자는 각 종류의 검사를 그 중앙값을 기준으로 결과값이 높은 그룹과 낮은 그룹으로 나누었다.

투약군은 위약군을 reference로 하여 desvenlafaxine 50mg 군과 desvenlafaxine 100mg 군을 위약군과 비교하였다.

종속변수는 안면홍조 점수로 설정하였다. 독립변수 중 고정효과(fixed effect) 변수는 투약군 + 경과 관찰 주기 (periods; W0, W1, W2, W3, W4의 5개 측정 시점) + 각 정신행동 인자 및 생화학적 인자(factors), 그리고 각 변수 들의 교호작용으로 설정하였다. 랜덤효과(random effect) 변수로는 각 대상자의 ID + periods로 설정하였다.

위 조절 효과 분석에서 투약군, periods, factors의 교호작용 이 통계적으로 유의미할 경우 하위 집단 분석(sub-group analysis)을 수행하였다.

하위 집단 분석 또한 선형혼합모형을 활용하여 수행하였다. 상술한 교호작용이 유의한 투약군, 정신행동 인자 및 생화학적 인자에 대해 분석을 수행하였다. 종속변수는 안면홍조 점수, 고정효과 변수는 period + factors + period * factors (교호작용), 랜덤효과(random effect) 변수로는 각 대상자의 ID + periods로 설정하였다.

통계 분석은 R (version 4.0.4)로 수행하였으며, 모든 분석에서 p values < 0.05 (two tailed) 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

제 4 장 연구 결과

제 1 절 인구학적 정보 및 초기 안면홍조 점수

Figure 1-1에 대상자 모집 흐름도를 제시하였다. 총 57명의 대상자를 모집하였다. 위약군, desvenlafaxine 50mg 군, desvenlafaxine 100mg 군, 각각 21명, 17명, 19명의 대상자를 모집하였다. 대상자 중 10명이 이상반응으로 중도탈락 하였다. 이상반응은 대부분 구토와 두통이었으며 투약 중단 수일 내에 이상반응은 소실되었다. 10명의 중도탈락자 중 1명은 위약군의 대상자였다.

유효성 평가는 Modified intent to treat analysis set (mITT)을 주 분석 대상으로 하여 중도탈락 대상자의 경우 최종 수집된 안면홍조 점수가 연구종료까지 유지되는 것으로 간주하였다.

Figure 1-1. Flow chart summarizing enrollment of participants.

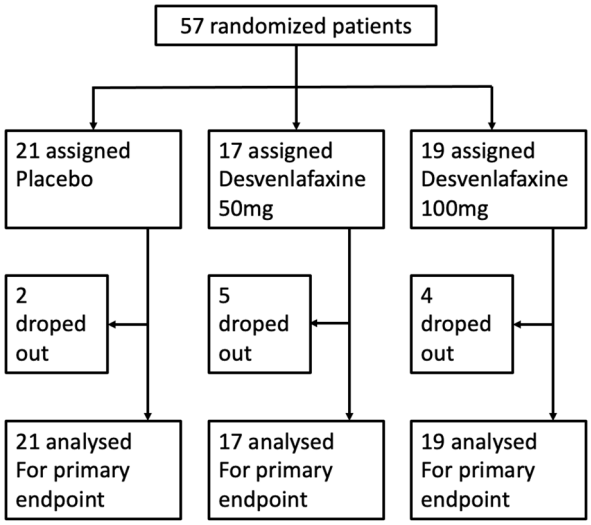


Table 1-1 에 인구학적 정보와 초기 안면홍조 점수를 제시하였다.

인구학적 정 정보 중 직업에서만 세 투약군에서 유의한 차이를 보였다. 초기 안면홍조 점수에서도 세 군에서 차이를 보였으며 desvenlafaxine 50mg 군의 안면홍조 점수가 유의하게 높았다.

Table 1-1. Baseline demographics and hot flash score

	Placebo (n = 21)	Desvenlafaxine 50mg	Desvenlafaxine 100mg	*p*
	(n = 21)	(n = 17)	(n = 19)	
Demographic data				
Age	48.33 ± 8.11	46.29 ± 8.79	49.11 ± 6.88	0.555
BMI	22.60 [21.20;23.20]	22.60 [21.80;24.50]	24.20 [22.05;25.75]	0.317
Marital status				0.270
- unmarried	3 (14.29%)	4 (23.53%)	0 (0.0%)	
- married	15 (71.43%)	11 (64.71%)	17 (89.47%)	
- common-law	1 (4.76%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
- divorced	2 (9.52%)	1 (5.88%)	1 (5.26%)	
- widowed	0 (0.0%)	1 (5.88%)	1 (5.26%)	
Education				0.823
- elementary school	0 (0.0%)	1 (5.88%)	0 (0.0%)	
- middle school	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.26%)	
- high school	8 (38.10%)	6 (35.29%)	8 (42.11%)	
- Associate degree	2 (9.52%)	4 (23.53%)	3 (15.79%)	
- Bachelor's degree	10 (47.62%)	6 (35.29%)	7 (36.84%)	
- master's degree	1 (4.76%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Occupation				0.027 *
- office worker	10 (47.62%)	8 (50.00%)	5 (26.32%)	
- non-office worker	3 (14.29%)	2 (12.50%)	0 (0.0%)	
- self-employment	3 (14.29%)	0 (0.0%)	3 (15.79%)	
- home maker	5 (23.81%)	2 (12.50%)	9 (47.37%)	
- student	0 (0.0%)	4 (25.00%)	2 (10.53%)	
Smoking				1.000
- non-smoker	20 (95.24%)	16 (100.00%)	19 (100.00%)	
- smoker	1 (4.76%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Alcohol				0.741
- non-drinker	20 (95.24%)	15 (93.75%)	19 (100.00%)	
- drinker	1 (4.76%)	1 (6.25%)	0 (0.0%)	
Baseline HF score	12.60 [8.00;20.14]	21.57 [13.43;38.00]	13.86 [9.93;28.64]	0.026 *

BMI, body mass index; HF, hot flashes

제 2 절 초기 정신행동 인자, 생화학적 인자

Table 1-2 에 각 군별 초기 정신행동 인자 정보를 제시하였다. 우울, 불안, 수면의 질은 각각의 정신행동 인자를 측정하기 위한 척도인 PHQ-9, GAD-7, PSQI 의 원점수와 함께, 각각 척도의 절단점을 활용한 우울, 불안, 불면 여부를 함께 제시하였다. 일주기 유형은 MCTQ 척도의 MSFsc 항목을 4 분위로 나누어 처음 한 분위를 아침형, 중간의 두 분위를 합하여 중간형, 마지막 한 분위를 저녁형으로 정의하여 제시하였다. **정신행동 인자에서 각 군별 초기 정보의 통계적 유의한 차이는 없었다.**

Table 1-2. Baseline psycho-behavioral factors

	Placebo (n = 21)	**Desvenlafaxine 50mg** (n = 17)	**Desvenlafaxine 100mg** (n = 19)	***p***
Psychiatric data				
PHQ-9 score	5.00 [3.00;8.00]	5.00 [4.00;9.00]	5.00 [1.50;10.00]	0.792
Depression				0.872
- not depressed	16 (76.19%)	12 (70.59%)	13 (68.42%)	
- depressed	5 (23.81%)	5 (29.41%)	6 (31.58%)	
GAD-7 score	1.00 [0.00;5.00]	2.00 [1.00;5.00]	0.00 [0.00;4.50]	0.219
Anxiety				1.000
- not anxious	15 (75.00%)	12 (70.59%)	14 (73.68%)	
- anxious	5 (25.00%)	5 (29.41%)	5 (26.32%)	
PSQI score	9.00 [7.00;12.00]	8.00 [7.00;10.00]	8.00 [7.00;10.50]	0.617
Sleep quailty				0.842
- good sleep	9 (42.86%)	9 (52.94%)	10 (52.63%)	
- poor sleep	12 (57.14%)	8 (47.06%)	9 (47.37%)	
Chronotype				0.466
- morning	3 (14.29%)	6 (35.29%)	3 (15.79%)	
- intermediate	13 (61.90%)	6 (35.29%)	10 (52.63%)	
- evening	5 (23.81%)	5 (29.41%)	6 (31.58%)	

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; GAD-7, Generalized anxiety disorder-7; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index

Table 1-3 에는 각 군별 초기 생화학적 인자 정보를 제시하였다. Serotonin 수용체와 대사체, 그리고 cytokine 을 단락을 나누어 표기하였다. **모든 생화학적 인자에서 각 군별로 초기 농도의 유의한 통계적인 차이가 없었다.**

Table 1-3. Baseline biochemical factors

	Placebo (n = 21)	**Desvenlafaxine 50mg** (n = 17)	**Desvenlafaxine 100mg** (n = 19)	***p***
Serotonine receptor & metabolite				
5-HT_{2A} receptor	0.05 [0.04;0.12]	0.05 [0.04;0.07]	0.06 [0.05;0.08]	0.520
5-HIAA	16.88 [14.28;18.12]	16.13 [14.56;16.54]	14.34 [13.38;16.32]	0.115
Cytokines				
IL-1β	0.63 [0.56;0.73]	0.63 [0.48;0.83]	0.76 [0.59;1.11]	0.496
IL-6	1.64 [1.49;2.60]	1.75 [1.46;2.67]	1.58 [1.49;1.70]	0.512
IL-8	7.44 [5.73;8.95]	7.38 [6.37;12.09]	5.93 [4.93;8.10]	0.283
TNF-α	8.28 ± 2.46	8.16 ± 2.73	8.55 ± 3.60	0.924

5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; IL, Interleukin; TNF-α, Tumor necrosis factor alpha

Table 2-1 에는 초기 안면홍조 점수에 대한 초기 정신행동 인자의 영향을 단변량 선형회귀분석를 통해 분석하여 제시하였다. **초기 안면홍조 점수에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 초기 정신행동 인자는 없었다.**

Table 2-1. Effects of psycho-behavioral factors on baseline hot flashes

	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Psychiatric data				
PHQ-9 score	0.18	0.41	0.43	0.668
Depression				0.872
- not depressed	reference			
- depressed	2.82	3.90	0.72	0.472
GAD-7 score	-0.09	0.50	-0.17	0.864
Anxiety				
- not anxious	reference			
- anxious	-4.87	3.96	-1.23	0.224
PSQI score	0.15	0.64	0.24	0.811
Sleep quailty				
- good sleep	reference			
- poor sleep	-1.74	3.51	-0.49	0.623
Chronotype				
- morning	1.90	4.59	0.41	0.6801
- intermediate	reference			
- evening	1.45	4.17	0.35	0.730

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; GAD-7, Generalized anxiety disorder-7; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index
Dependent variable: baseline hot flash score
Independent variable: each psycho-behavioral factor

Table 2-2 에는 초기 안면홍조 점수에 대한 초기 생화학적 인자의 영향을 단변량 선형회귀분석를 통해 분석하여 제시하였다. **초기 안면홍조 점수에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 초기 생화학적 인자는 없었다.**

Table 2-2. Effects of biochemical factors on baseline hot flashes

	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Serotonine receptor & metabolite				
5-HT_{2A} receptor	-0.51	4.40	-0.12	0.909
HIAA	-0.09	0.39	-0.23	0.822
Cytokines				
IL-1β	-1.23	2.27	-0.54	0.591
IL-6	-0.06	0.11	-0.53	0.600
IL-8	-0.07	0.12	-0.56	0.580
TNF-α	0.73	0.63	1.16	0.250

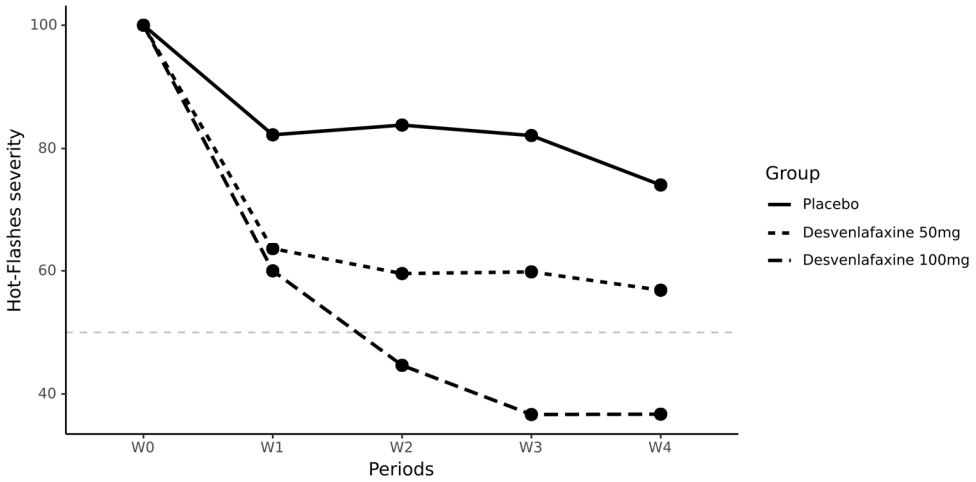
5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; IL, Interleukin; TNF-α, Tumor necrosis factor alpha
Dependent variable: baseline hot flash score
Independent variable: each psycho-behavioral factor

제 3 절 투약군 별 투약 종료 후 안면홍조 감소율 비교

– 임상시험 결과 및 추가 연구 계획

Figure 2-1 에는 임상시험의 일차 유효성 평가 변수 (primary endpoint)인 안면홍조 감소율의 차이를 제시하였다. 안면홍조 점수는 초기 점수를 100 점으로 환산하여 표기하였다.

Figure 2-1. Mean decreases in hot flash scores



임상시험의 연구계획에서 세 군간 안면홍조 감소율에 차이가 있는지를 평가하기 위해 ANOVA를 수행하기로 하였고, 적어도 한 군에서 유의한 차이가 있는 경우, 사후 분석을 수행(50mg vs 위약, 100mg vs 위약)하는 것으로 통계분석을 계획하였다.

투약 종료 후 안면홍조 증상 감소율을 종속변수, 투약군을 종속변수로 설정하고 ANOVA를 수행하였을 때, **세 군의 안면홍조 증상 감소율은 통계적으로 유의한 차이**(p = 0.048)가 있는 것으로 나타났다.

사후 분석은 50mg vs 위약, 100mg vs 위약 분석으로 총 2회 분석을 시행 하였으므로 통계적 유의한 p-value를 0.025 (two tailed)로 설정하여 분석을 수행했다. **50mg 투약군은 위약군에 비해 유의한 안면홍조 증상 감소율을 보이지 않았으며(p = 0.302), 100mg 투약군은 통계적으로 유의한 증상 감소(p = 0.005)**를 보였다.

상기 임상시험 결과의 한계는 임상시험 계획 당시 계획했던 대상자 수인 339명에 미치지 못하는 57명의 대상자 모집에 그쳤다는 점이다. 그러므로 desvenlafaxine 50mg 투약의 negative outcome을 확정할 수 없다. 임상시험의 일차 유효성 평가 변수 분석 결과 용량 의존적으로 안면홍조가 호전되는 양상을 볼 수 있다. (위약군, 50mg 투약군, 100mg 투약군 각각 25.9%, 43.2%, 63.3%의 안면홍조 증상 감소)

이에 연구자는 임상시험 중 수집한 정신행동 인자에 대한 정보를 활용하여 desvenlafaxine의 효과에 조절효과를 미치는 인자를 발굴하고자 하였으며, 특히 desvenlafaxine 50mg 투약 시에도 안면홍조에 대한 효과를 기대할 수 있는 대상의 정신행동 특성을 알아보려 하였다.

더불어 임상시험에서 수집한 혈액 샘플에 대한 생화학적 분석을 통해 역시 desvenlafaxine의 효과에 조절효과를 미치는 생화학적 요인을 발굴하고, 안면홍조 치료 시 desvenlafaxine의 생화학적 치료 기전을 고찰하고자 하였다.

제 4 절 정신행동 인자의 조절 효과

안면홍조 증상 경과에 대한 정신행동 인자의 조절 효과를 분석하기 위해 linear mixed model을 활용하여 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 각각의 정신행동 인자의 교호작용을 분석하였다. 교호작용이 유의한 투약군, 인자에 대해 하위 집단 분석을 추가로 수행하였다. 통계적으로 유의미한 교호작용을 가지는 정신행동 인자에는 “*”로 표기하였다.

본론에 앞서 탐색적으로 전체 대상자에 대해 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 정신행동 인자의 교호작용을 분석하였다.

Figure 3-1. Comparison of mean hot flash score trajectories by psycho-behavioral factors

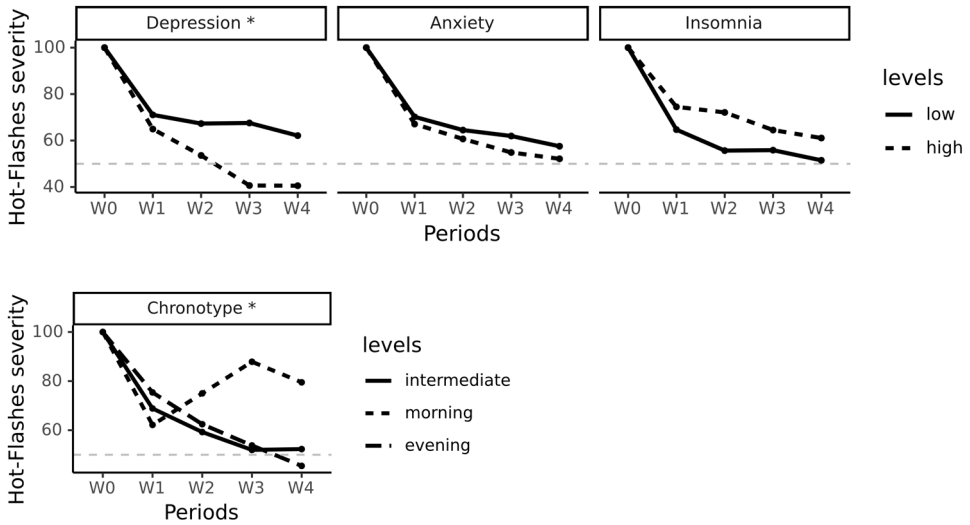


Table 3-1. Moderating role of psycho-behavioral factors on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Depression				
Depression	4.88	4.09	1.19	0.236
Periods	-1.41	0.70	-2.00	0.127
Depression X Periods	-1.90	0.64	-2.98	0.003 *
Anxiety				
Anxiety	-4.61	4.17	-1.11	0.271
Periods	-2.04	0.70	-2.90	0.053
Anxiety X Periods	0.36	0.66	0.54	0.589
Sleep quality				
Sleep quality	-0.19	3.69	-0.05	0.959
Periods	-2.05	0.74	-2.77	0.047 *
Sleep quality X Periods	0.22	0.59	0.37	0.713
Chronotype				
Morning type	-1.06	4.72	-0.22	0.823
Evening type	3.91	4.29	0.91	0.364
Periods	-2.11	0.73	-2.88	0.044
Morning type X Periods	2.20	0.73	3.00	0.003 *
Evening type X Periods	-1.03	0.67	-1.55	0.122

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

투약군을 구분하지 않고 전체 대상자를 대상으로 분석을 시행했을 때, 안면홍조의 경과에 교호작용을 미치는 정신행동인자는 figure 3-1과 table 3-1에서 제시한 바와 같이 우울과 일주기 유형이었다. 우울이 심한 대상에서 그렇지 않은 대상에 비해 유의하게 안면홍조가 많이 감소하였고, 아침형에서 다른 일주기 유형에 비해 유의하게 안면홍조의 호전이 적었다.

1. 우울

Table 4-1에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 우울의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 4-1. Moderating role of depression on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	9.50	5.19	1.83	0.071
Desvenlafaxine 100mg	6.04	5.07	1.19	0.237
Periods	-0.57	0.81	-0.71	0.507
Depression	5.33	6.96	0.77	0.446
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-0.46	0.79	-0.58	0.565
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.22	0.77	-2.87	0.005 *
Desvenlafaxine 50mg X Depression	5.41	10.03	0.54	0.591
Desvenlafaxine 100mg X Depression	-7.12	9.66	-0.74	0.463
Periods X Depression	-0.24	1.06	-0.22	0.824
Desvenlafaxine 50mg X Periods X Depression	-4.75	1.53	-3.10	0.002 *
Desvenlafaxine 100mg X Periods X Depression	-0.12	1.47	-0.08	0.935

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

위 교호작용 분석에서 desvenlafaxine 50mg 투약군에서 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 우울 여부가 유의한 조절 효과를 미침을 확인할 수 있다. 이에 우울 여부에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다. 하위 집단 분석 결과를 figure 4-1과 table 4-2에 제시 하였다.

Figure 4-1. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by baseline depression

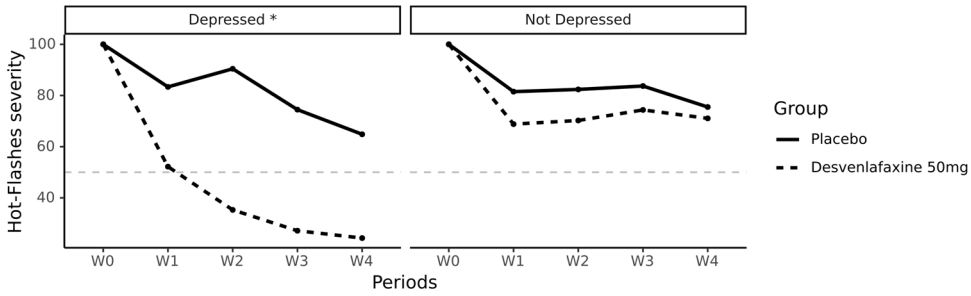


Table 4-2. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by baseline depression: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Depressed				
Desvenlafaxine 50mg	14.92	9.76	1.53	0.152
Periods	-0.81	0.99	-0.81	0.420
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-5.21	1.40	-3.71	< 0.001*
Not depressed				
Desvenlafaxine 50mg	9.50	5.46	1.74	0.089
Periods	-0.57	0.71	-0.81	0.454
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-0.46	0.83	-0.55	0.582

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

우울 여부에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, 우울이 높은 군에서는 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

우울의 호전 여부와 안면홍조 경과의 관계를 관찰하기 위해, 우울 호전 여부에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하였다(figure 4-2, table 4-4). **우울의 호전 여부는 초기의 우울 척도 점수(PHQ-9 점수)에 비해 투약 종료 후의 우울 척도 점수가 절반 이하로 감소한 경우로 정의**하였다.

Figure 4-2. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by improvement of depression

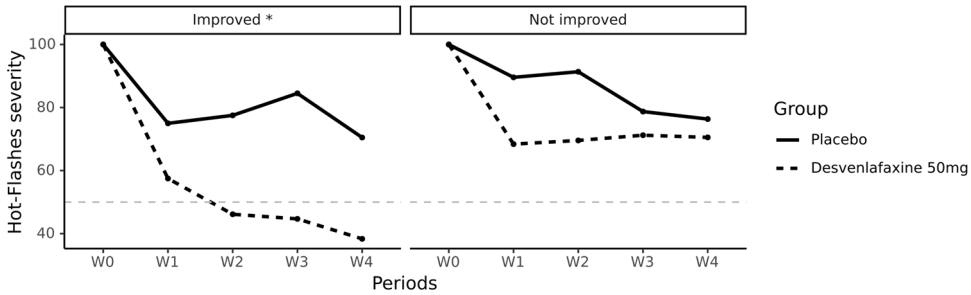


Table 4-4. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by improvement of depression

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Improved				
Desvenlafaxine 50mg	14.88	5.76	2.59	0.017*
Periods	-0.57	0.85	-0.68	0.535
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-3.07	0.81	-3.81	<0.001*
Not Improved				
Desvenlafaxine 50mg	8.63	7.36	1.17	0.250
Periods	-0.68	0.81	-0.83	0.406
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-1.01	1.17	-0.86	0.392

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

우울이 호전된 군에서 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전을 보였음을 확인할 수 있다.

탐색적으로 Desvenlafaxine 100mg 투약군의 우울 여부에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다.

Figure 4-3. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by baseline depression

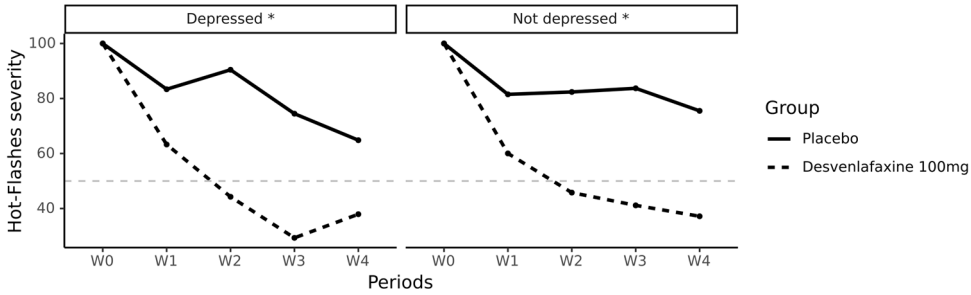


Table 4-4. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by basline depression: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Depressed				
Desvenlafaxine 100mg	-1.09	6.66	-0.16	0.873
Periods	-0.81	0.74	-1.09	0.282
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.34	1.00	-2.33	0.025 *
Not depressed				
Desvenlafaxine 100mg	6.04	3.83	1.57	0.120
Periods	-0.57	0.62	-0.93	0.406
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.22	0.53	-4.15	< 0.001 *

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

Figure 4-3 과 table 4-4 에 제시된 바와 같이 desvenlafaxine 100mg 투약군은 우울 여부와 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

우울 호전 여부에 따른 Desvenlafaxine 100mg 투약군의 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석 또한 탐색적으로 시행하였다.

Figure 4-4. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by improvement of depression

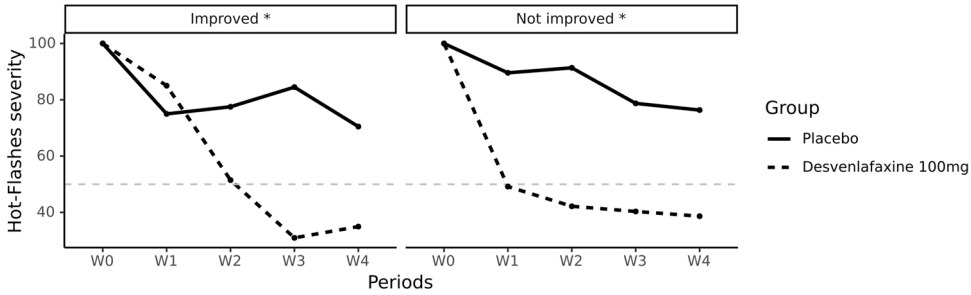


Table 4-5. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by improvement of depression

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Improved				
Desvenlafaxine 100mg	2.92	3.67	0.80	0.433
Periods	-0.57	0.44	-1.31	0.232
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.19	0.62	-3.52	< 0.001 *
Not Improved				
Desvenlafaxine 100mg	4.44	5.09	0.87	0.390
Periods	-0.68	0.75	-0.90	0.412
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.31	0.68	-3.37	0.001

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

Figure 4-4 와 table 4-5 에 제시된 바와 같이 desvenlafaxine 100mg 투약군은 우울 호전 여부와 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

2. 불안

Table 5-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른. 안면홍조 증상 변화에 대한 불안의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 5-1. Moderating role of anxiety on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	11.77	4.59	2.57	0.012 *
Desvenlafaxine 100mg	4.09	4.43	0.92	0.358
Periods	-0.63	0.78	-0.81	0.455
Anxiety	1.08	10.14	0.11	0.916
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-1.58	0.73	-2.17	0031 *
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.32	0.70	-3.31	0.001 *
Desvenlafaxine 50mg X Anxiety	-4.25	14.39	-0.30	0.769
Periods X Anxiety	0.46	1.61	0.29	0.773
Desvenlafaxine 50mg X Periods X Anxiety	-2.92	2.28	-1.28	0.202

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

No participants with significant anxiety (GAD-7 score >=10) in desvenlafaxine 100mg group

불안이 안면홍조의 경과에 유의한 교호작용을 보이는 투약군은 발견되지 않았다. 그러므로 하위 집단 분석 또한 시행하지 않았다.

3. 수면의 질

Table 6-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 불안의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 6-1. Moderating role of sleep quality on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	15.27	6.47	2.36	0.020*
Desvenlafaxine 100mg	6.43	6.30	1.02	0.310
Periods	-0.45	0.95	-0.47	0.645
Sleep quality	4.05	6.05	0.67	0.505
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-1.85	1.02	-1.82	0.070*
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.82	0.99	-2.84	0.005*
Desvenlafaxine 50mg X Sleep quality	-7.38	9.00	-0.82	0.415
Desvenlafaxine 100mg X Sleep quality	-3.88	8.74	-0.44	0.658
Periods X Sleep quality	-0.31	0.95	-0.33	0.744
Desvenlafaxine 50mg X Periods X Sleep quality	-0.10	1.42	-0.07	0.944
Desvenlafaxine 100mg X Periods X Sleep quality	1.09	1.38	0.79	0.428

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

수면의 질이 안면홍조의 경과에 유의한 교호작용을 보이는 투약군은 발견되지 않았다. 그러므로 하위 집단 분석 또한 시행하지 않았다.

4. 일주기 유형

Table 7-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 일주기 유형의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 7-1. Moderating role of chronotype the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	10.79	6.69	1.61	0.111
Desvenlafaxine 100mg	7.62	5.70	1.34	0.185
Periods	-1.00	0.84	-1.19	0.275
Morning type	5.83	8.68	0.67	0.504
Evening type	0.43	7.13	0.06	0.952
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-2.15	1.01	-2.14	0.033*
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-1.95	0.86	-2.27	0.024*
Desvenlafaxine 50mg X Morning type	-10.15	11.69	-0.87	0.388
Desvenlafaxine 100mg X Evening type	-17.01	12.45	-1.37	0.176
Desvenlafaxine 50mg X Morning type	10.00	10.87	0.92	0.361
Desvenlafaxine 100mg X Evening type	-2.71	9.99	-0.27	0.787
Periods X Morning type	1.41	1.30	1.08	0.279
Periods X Evening type	0.71	1.07	0.66	0.511
Desvenlafaxine 50mg X Periods X Morning type	2.60	1.76	1.48	0.140
Desvenlafaxine 100mg X Periods X Morning type	-0.29	1.87	-0.15	0.879
Desvenlafaxine 50mg X Periods X Evening type	-3.30	1.63	-2.02	0.045*
Desvenlafaxine 100mg X Periods X Evening type	-1.13	1.50	-0.75	0.451

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

위 교호작용 분석에서 desvenlafaxine 50mg 투약군에서 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 일주기 유형이 유의한 조절 효과를 미치며 특히 저녁형에서의 유의한 교호작용을 확인할 수 있다. 이에 일주기 유형에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다. 하위 집단 분석 결과를 figure 5-1 과 table 7-2 에 제시하였다.

Figure 5-1. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by chronotype

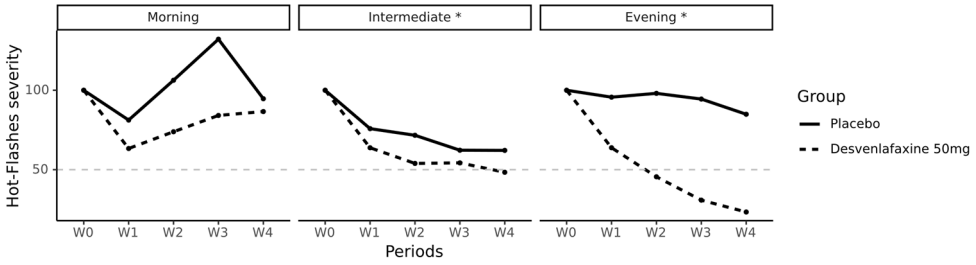


Table 7-2. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by chronotype: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Morning type				
Desvenlafaxine 50mg	0.63	16.61	0.04	0.970
Periods	0.42	1.86	0.22	0.824
Desvenlafaxine 50mg X Periods	0.45	2.28	0.20	0.845
Intermediate type				
Desvenlafaxine 50mg	11.66	4.78	2.44	0.022*
Periods	-0.96	0.68	-1.42	0.224
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-2.19	0.79	-2.78	0.007*
Evening type				
Desvenlafaxine 50mg	26.92	8.43	3.19	0.008*
Periods	-0.29	0.83	-0.35	0.726
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-6.66	1.24	-5.38	<0.001*

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

일주기 유형에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, **중간형과 저녁형에서 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전**을 보였다.

탐색적으로 Desvenlafaxine 100mg 투약군의 일주기 유형에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다.

Figure 5-2. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by chronotype

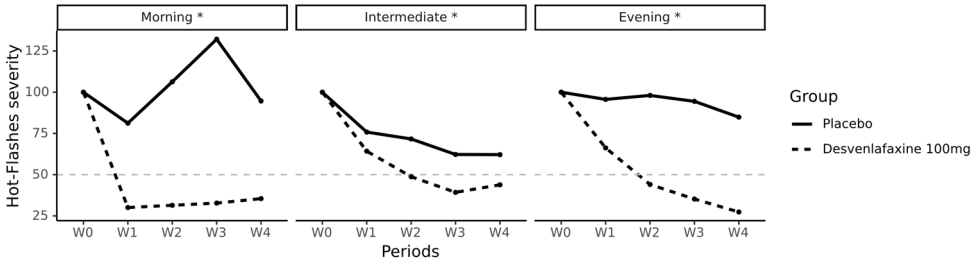


Table 7-3. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by chronotype: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Morning type				
Desvenlafaxine 100mg	-9.39	8.91	-1.05	0.345
Periods	0.42	0.80	0.52	0.628
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.23	0.72	-3.09	0.006 *
Intermediate type				
Desvenlafaxine 100mg	7.62	4.73	1.61	0.117
Periods	-1.00	0.72	-1.39	0.231
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-1.95	0.69	-2.84	0.006 *
Evening type				
Desvenlafaxine 100mg	4.91	4.40	1.12	0.279
Periods	-0.29	0.60	-0.48	0.631
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-3.08	0.82	-3.78	< 0.001 *

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

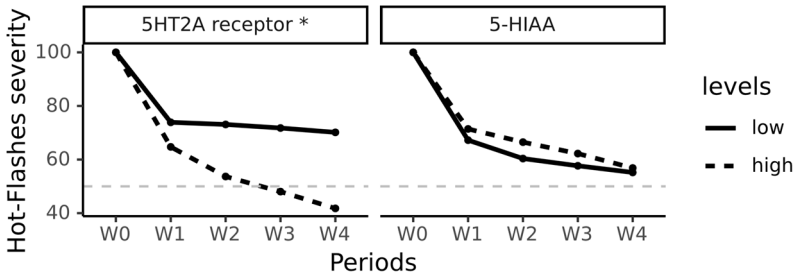
Figure 5-2 와 table 7-3 에 제시된 바와 같이 desvenlafaxine 100mg 투약군은 일주기 유형과 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

제 3 절 생화학적 인자의 조절 효과

안면홍조 증상 경과에 대한 생화학적 인자의 조절 효과를 분석하기 위해 linear mixed model 을 활용하여 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 각각의 생화학적 인자의 교호작용을 분석하였다. 교호작용이 유의한 투약군, 인자에 대해 하위 집단 분석을 추가로 수행하였다. 통계적으로 유의미한 교호작용을 가지는 생화학적 인자에는 "*"로 표기하였다.

본론에 앞서 전체 대상자에 대해 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 생화학적 인자의 교호작용을 분석하였다.

Figure 6-1. Comparison of mean hot flash score trajectories by plasma levels of serotonin receptor and metabolite



5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid

Table 8-1. Moderating role of plasma levels of serotonin receptor and metabolite on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

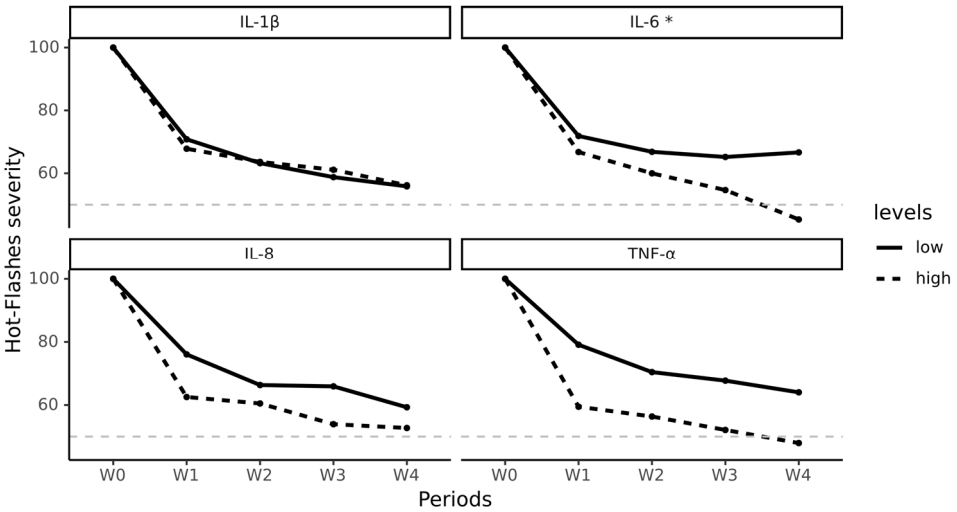
Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
5-HT2A receptor				
5-HT_{2A} receptor	0.81	3.55	0.23	0.820
Periods	-1.10	0.75	-1.47	0.211
5-HT_{2A} receptor X Periods	-1.68	0.62	-2.71	0.007 *
5-HIAA				
5-HIAA	-3.53	3.61	-0.98	0.330
Periods	-2.12	0.75	-2.84	0.041 *
5-HIAA X Periods	0.34	0.63	0.54	0.593

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

Figure 6-1과 Table 8-1에서 보이는 바와 같이 투약군을 구분하지 않고 전체 대상자를 대상으로 분석을 시행했을 때 serotonin 대사체와 수용체 중에서 5-HT_{2A} 수용체가 안면홍조의 경과에 유의한 교호작용을 미쳤다. 5-HT_{2A} 수용체의 농도가 높은 군에서 안면홍조가 유의하게 감소하였다.

전체 대상자 대상, desvenlafaxine의 안면홍조 치료효과에 대한 pro-inflammatory cytokine의 교호작용 분석 결과는 다음과 같다.

Figure 6-2. Comparison of mean hot flash score trajectories by plasma levels of pro-inflammatory cytokines



IL, Interleukin; TNF-α, Tumor necrosis factor alpha

Table 8-2. Moderating role of plasma levels of pro-inflammatory cytokines on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
IL-1β				
IL-1β	2.25	3.63	0.62	0.536
Periods	-1.80	0.74	-2.42	0.067
IL-1β X Periods	-0.34	0.63	-0.54	0.587
IL-6				
IL-6	4.68	3.59	1.31	0.194
Periods	-1.03	0.75	-1.38	0.234
IL-6 X Periods	-1.85	0.62	-3.00	0.003 *
IL-8				
IL-8	5.32	3.61	1.47	0.143
Periods	-1.41	0.74	-1.90	0.123
IL-6 X Periods	-1.12	0.63	-1.80	0.074
TNF-α				
TNF-α	2.19	3.61	0.61	0.545
Periods	-1.41	0.75	-1.88	0.127
TNF-α X Periods	-1.11	0.63	-1.77	0.079

IL, Interleukin; TNF-α, Tumor necrosis factor alpha
Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

Figure 6-2과 Table 8-2에서 나타난 바와 같이 투약군을 구분하지 않고 전체 대상자를 대상으로 분석을 시행했을 때 pro-inflammatory cytokines 중에서 IL-6 농도가 안면홍조의 경과에 유의한 교호작용을 미쳤다. IL-6의 농도가 높은 군에서 안면홍조가 유의하게 감소하였다.

1. Serotonin 대사체 및 수용체

1) 5-HT_{2A} 수용체

Table 9-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 혈중 5-HT_{2A} 수용체 농도의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 9-1. Moderating role of plasma level of 5-HT_{2A} receptor on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	7.30	5.92	1.23	0.221
Desvenlafaxine 100mg	1.84	6.65	0.28	0.782
Periods	-0.50	0.90	0.55	0.593
5-HT_{2A}	-5.62	6.39	0.88	0.382
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-0.96	1.01	-0.95	0.344
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-1.14	1.06	-1.07	0.284
Desvenlafaxine 50mg X 5-HT_{2A} receptor (Rc)	12.41	8.60	1.44	0.151
Desvenlafaxine 100mg X 5-HT_{2A} Rc	6.35	9.23	0.69	0.493
Periods X 5-HT_{2A}	-0.16	1.02	-0.16	0.877
Desvenlafaxine 50mg X Periods X 5-HT_{2A} Rc	-2.24	1.52	-1.47	0.142
Desvenlafaxine 100mg X Periods X 5-HT_{2A} Rc	-1.87	1.48	-1.27	0.207

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

혈중 5-HT_{2A} 수용체의 농도가 안면홍조의 경과에 유의한 교호작용을 보이는 투약군은 발견되지 않았다. 그러나 serotonin dysregulation 가설은 안면홍조의 발생과 desvenlafaxine 의 효과와 관련해 주요한 기전으로 제시되어 왔고, 교호작용 분석에서 비록 통계적으로 의미는 없으나 desvenlafaxine 50mg 군과 100mg 군 모두에서 5-HT_{2A} 수용체 농도가 높을 수록 안면홍조 증상이 호전되는 (β 값이 각각 -2.24, -1.87, t 값이 각각 -1.48, -1.27) 방향성을 보여 추가적인 하위집단 분석을 수행하였다.

5-HT_{2A} 수용체 농도에 따른 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 안면홍조 경과를 비교하는 하위 집단 분석 결과를 figure 7-1 과 table 9-2 에 제시하였다.

Figure 7-1. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of 5-HT_{2A} receptor

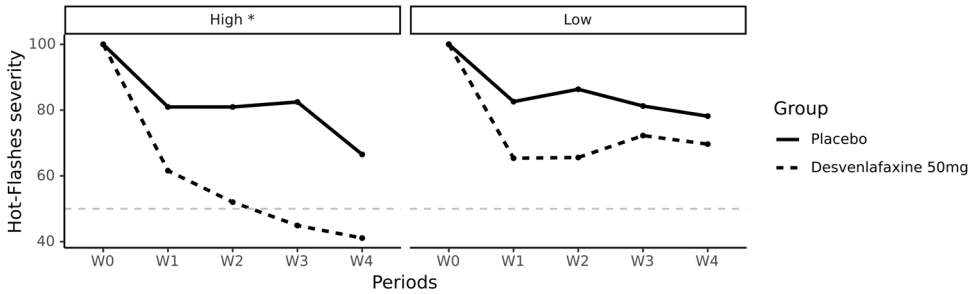


Table 9-2. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by plasma level of 5-HT_{2A} receptor: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
5-HT_{2A} receptor (High)				
Desvenlafaxine 50mg	17.54	5.72	3.07	0.006*
Periods	-0.66	0.59	-1.11	0.272
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-3.31	0.87	-3.82	<0.001*
5-HT_{2A} receptor (Low)				
Desvenlafaxine 50mg	8.21	7.74	1.06	0.297
Periods	-0.50	0.98	-0.51	0.626
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-1.00	1.29	-0.78	0.439

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

5-HT_{2A} 수용체 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, **5-HT2A 수용체 농도가 높은 군에서만 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전**을 보였다.

5-HT2A 수용체 농도에 따른 위약군과 desvenlafaxine 100mg 군의 안면홍조 경과를 비교하는 하위 집단 분석 결과를 figure 7-2 와 table 9-3 에 제시하였다.

Figure 7-2. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of 5-HT_{2A} receptor

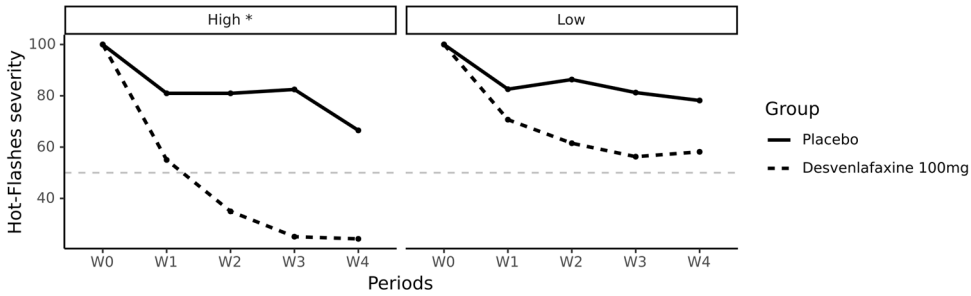


Table 9-3. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by plasma level of 5-HT_{2A} receptor: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
5HT_{2A} receptor (High)				
Desvenlafaxine 100mg	8.19	3.49	2.34	0.024*
Periods	-0.66	0.68	-0.96	0.366
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-3.01	0.71	-4.22	<0.001*
5HT_{2A} receptor (Low)				
Desvenlafaxine 100mg	1.84	6.07	0.30	0.764
Periods	-0.50	0.55	-0.90	0.407
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-1.14	0.71	-1.62	0.111

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

5-HT_{2A} 수용체 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 100mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, **5-HT_{2A} 수용체 농도가 높은 군에서만 desvenlafaxine 100mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전**을 보였다.

2) 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)

Table 10-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 혈중 5-HIAA 농도의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 10-1. Moderating role of plasma level of 5-HIAA on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	15.63	7.18	2.18	0.032*
Desvenlafaxine 100mg	4.91	6.81	0.72	0.474
Periods	-0.71	1.10	-0.64	0.528
5-HIAA	0.48	6.81	0.07	0.944
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-1.74	1.24	-1.40	0.162
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-1.83	1.11	-1.66	0.099
Desvenlafaxine 50mg X 5-HIAA	-5.89	8.91	-0.66	0.510
Desvenlafaxine 100mg X 5-HIAA	-0.19	9.96	-0.02	0.985
Periods X 5-HIAA	0.21	1.11	0.19	0.853
Desvenlafaxine 50mg X Periods X 5-HIAA	-0.29	1.59	-0.18	0.854
Desvenlafaxine 100mg X Periods X 5-HIAA	-1.43	1.62	-0.89	0.377

5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid
Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

혈중 5-HIAA 농도가 안면홍조의 경과에 유의한 교호작용을 보이는 투약군은 발견되지 않았다. 5-HIAA 농도 또한 serotonin regulation 과 관련된 인자이나 교호작용을 기대할만한 5-HIAA 농도에 따른 안면홍조 증상의 뚜렷한 방향성 또한 관찰되지 않아 (50mg 군 및 100mg 군의 *t* 값: 각각 −0.18, −0.89) 추가적인 하위 집단 분석은 시행하지 않았다.

2. Pro-inflammatory Cytokines

1) Interleukin (IL) -1β

Table 11-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 혈중 IL-1β 농도의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 11-1. Moderating role of plasma level of IL-1β on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	11.68	6.07	1.92	0.057
Desvenlafaxine 100mg	8.92	6.69	1.33	0.186
Periods	-1.03	0.86	-1.19	0.266
IL-1β	1.04	5.68	0.18	0.854
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-0.14	0.99	-0.14	0.888
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-3.34	1.08	-3.08	0.002*
Desvenlafaxine 50mg X IL-1β	1.47	8.94	0.16	0.870
Desvenlafaxine 100mg X IL-1β	-7.21	8.94	-0.81	0.422
Periods X IL-1β	1.14	1.08	1.06	0.291
Desvenlafaxine 50mg X Periods X IL-1β	-4.00	1.53	-2.61	0.010*
Desvenlafaxine 100mg X Periods X IL-1β	1.09	1.53	0.71	0.479

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

위 교호작용 분석에서 desvenlafaxine 50mg 투약군에서 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 혈중 IL-1β 농도가 유의한 조절 효과를 미침을 확인할 수 있다. 이에 혈중 IL-1β 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다. 하위 집단 분석 결과를 figure 8-1 과 table 11-2 에 제시하였다.

Figure 8-1. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL-1β

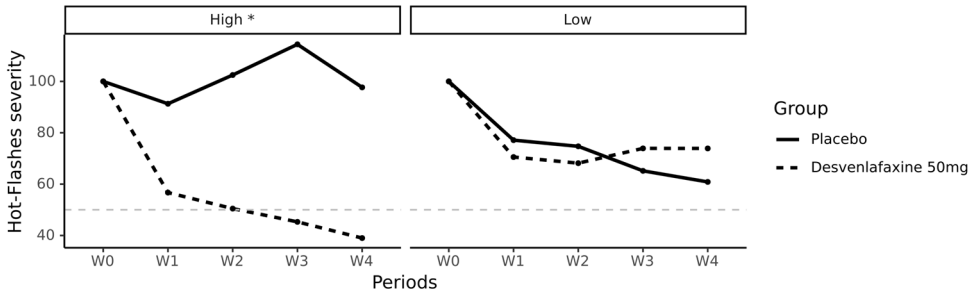


Table 11-2. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by level of plasma IL-1β : subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
IL-1β (High)				
Desvenlafaxine 50mg	12.66	5.94	2.13	0.047*
Periods	0.13	0.95	0.14	0.895
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-4.16	0.72	-5.74	<0.001*
IL-1β (Low)				
Desvenlafaxine 50mg	11.66	7.46	1.56	0.128
Periods	-1.05	0.80	-1.31	0.193
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-0.11	1.27	-0.09	0.929

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

IL-1β 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, **IL-1β 농도가 높은 군에서는 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전**을 보였다.

탐색적 분석으로 Desvenlafaxine 100mg 투약군의 IL-1β 농도에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다.

Figure 8-2. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL-1β

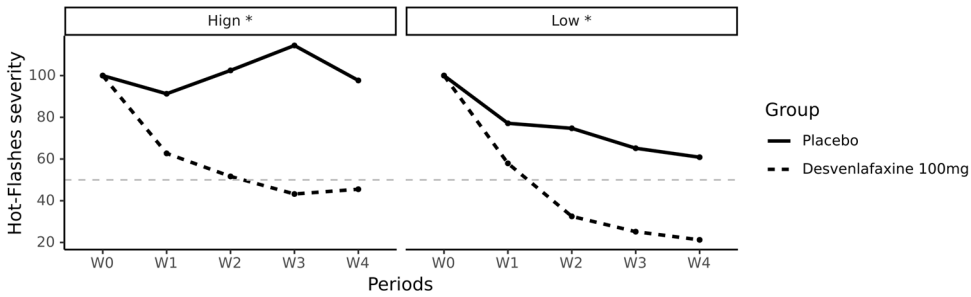


Table 11-3. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by level of plasma IL-1β : subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
IL-1β (High)				
Desvenlafaxine 100mg	4.91	4.40	1.12	0.279
Periods	-0.29	0.60	-0.48	0.631
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-3.08	0.82	-3.78	<0.001*
IL-1β (Low)				
Desvenlafaxine 100mg	8.93	4.32	2.07	0.047
Periods	-1.04	0.58	-1.80	0.138
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-3.33	0.75	-4.46	<0.001*

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

Figure 8-2 와 table 11-3 에 나타낸 바와 같이 desvenlafaxine 100mg 투약군은 IL-1β 농도에 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

2) IL-6

Table 12-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 혈중 IL-6 농도의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 12-1. Moderating role of plasma level of IL-6 on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	4.97	6.41	0.78	0.441
Desvenlafaxine 100mg	1.68	5.77	0.29	0.772
Periods	-0.40	0.92	-0.44	0.673
IL-6	-2.95	5.12	-0.58	0.565
Desvenlafaxine 50mg X Periods	1.30	1.04	1.25	0.212
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.58	0.94	-2.74	0.007*
Desvenlafaxine 50mg X IL-6	14.54	8.51	1.71	0.090
Desvenlafaxine 100mg X IL-6	6.75	8.19	0.82	0.412
Periods X IL-6	-0.22	0.97	-0.23	0.821
Desvenlafaxine 50mg X Periods X IL-6	-5.99	1.42	-4.21	< 0.001*
Desvenlafaxine 100mg X Periods X IL-6	0.45	1.38	0.32	0.747

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

위 교호작용 분석에서 desvenlafaxine 50mg 투약군에서 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 혈중 IL-6 농도가 유의한 조절 효과를 미침을 확인할 수 있다. 이에 혈중 IL-6 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다. 하위 집단 분석 결과를 figure 9-1 과 table 12-2 에 제시하였다.

Figure 9-1. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL-6

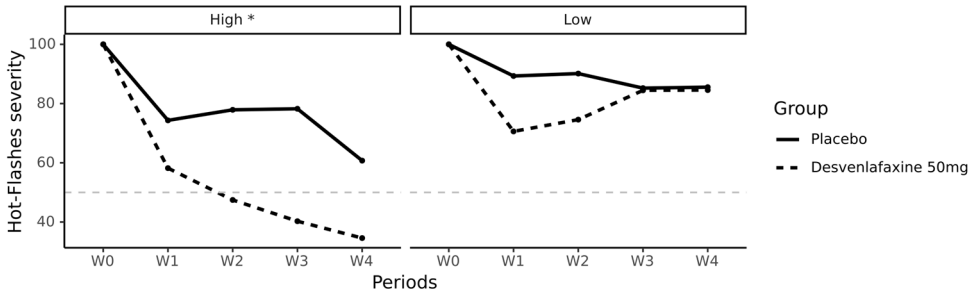


Table 12-2. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by level of plasma IL-6: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
IL-6 (High)				
Desvenlafaxine 50mg	21.01	4.67	4.50	< 0.001*
Periods	-0.67	0.83	-0.82	0.448
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-4.64	0.88	-5.27	< 0.001*
IL-6 (Low)				
Desvenlafaxine 50mg	2.93	8.80	0.33	0.743
Periods	-0.49	0.80	-0.61	0.543
Desvenlafaxine 50mg X Periods	1.39	1.22	1.14	0.258

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

IL-6 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, **IL-6 농도가 높은 군에서는 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전**을 보였다.

탐색적으로 Desvenlafaxine 100mg 투약군의 IL-6 농도에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다.

Figure 9-2. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL-6

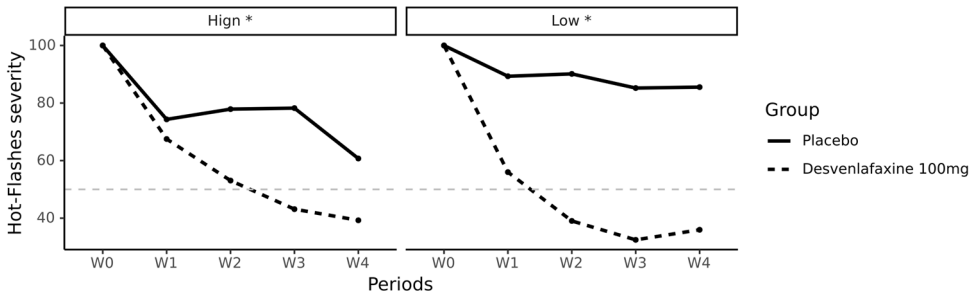


Table 12-3. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by level of plasma IL-6: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
IL-6 (High)				
Desvenlafaxine 100mg	9.78	5.25	1.86	0.076
Periods	-0.69	0.48	-1.45	0.152
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.06	0.70	-2.96	0.004 *
IL-6 (Low)				
Desvenlafaxine 100mg	-0.30	4.20	-0.07	0.944
Periods	-0.46	0.77	-0.59	0.580
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.53	0.74	-3.42	0.001 *

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

Figure 9-2 와 table 12-3 에 나타낸 바와 같이 desvenlafaxine 100mg 투약군은 IL-6 농도에 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

3) IL-8

Table 13-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 혈중 IL-8 농도의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 13-1. Moderating role of plasma level of IL-8 on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	7.28	6.71	1.09	0.281
Desvenlafaxine 100mg	7.31	5.92	1.24	0.220
Periods	-0.67	0.97	-0.70	0.498
IL-8	2.86	5.30	0.54	0.590
Desvenlafaxine 50mg X Periods	0.31	1.12	0.28	0.778
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.02	1.00	-2.02	0.045*
Desvenlafaxine 50mg X IL-8	9.44	8.77	1.08	0.284
Desvenlafaxine 100mg X IL-8	-6.04	8.55	-0.71	0.481
Periods X IL-8	0.10	1.02	0.10	0.918
Desvenlafaxine 50mg X Periods X IL-8	-4.08	1.50	-2.73	0.007*
Desvenlafaxine 100mg X Periods X IL-8	-0.59	1.46	-0.40	0.686

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

위 교호작용 분석을 통해 desvenlafaxine 50mg 투약군에서 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 혈중 IL-8 농도가 유의한 조절 효과를 미침을 확인할 수 있다. 이에 혈중 IL-8 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다. 하위 집단 분석 결과를 figure 10-1 과 table 13-2 에 제시하였다.

Figure 10-1. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL-8

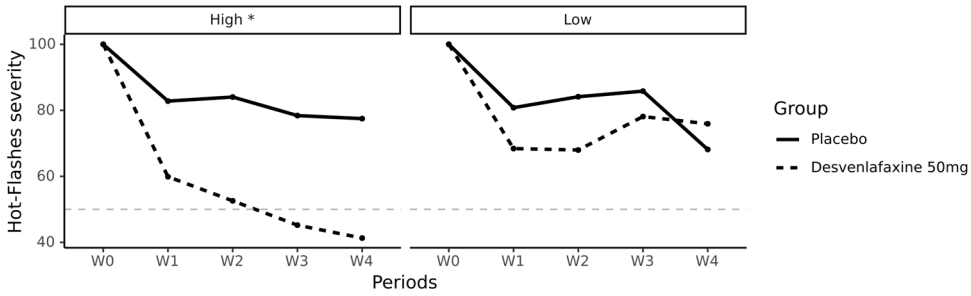


Table 13-2. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by level of plasma IL-8: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
IL-8 (High)				
Desvenlafaxine 50mg	15.98	5.92	2.70	0.012*
Periods	-0.54	0.74	-0.73	0.494
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-3.80	0.84	-4.54	<0.001*
IL-8 (Low)				
Desvenlafaxine 50mg	7.28	8.56	0.85	0.404
Periods	-0.71	0.98	-0.73	0.467
Desvenlafaxine 50mg X Periods	0.35	1.44	0.25	0.807

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

IL-8 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, **IL-8 농도가 높은 군에서는 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전**을 보였다.

탐색적으로 desvenlafaxine 100mg 투약군의 IL-8 농도에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다.

Figure 10-2. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of IL-8

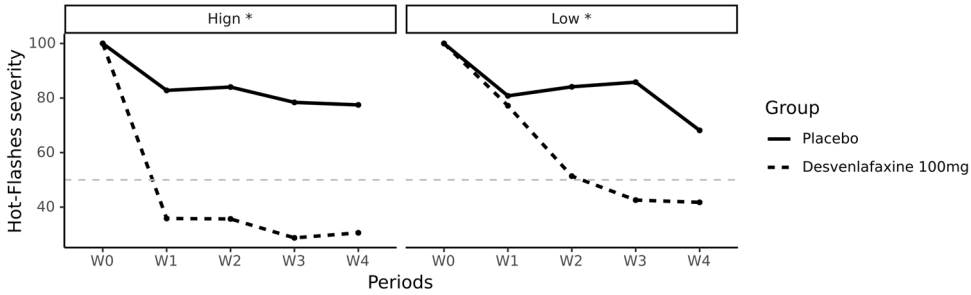


Table 13-3. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by level of plasma IL-8: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
IL-8 (High)				
Desvenlafaxine 100mg	-0.56	4.35	-0.12	0.898
Periods	-3.18	0.86	-3.69	0.017
Desvenlafaxine 100mg X Periods	2.64	0.64	4.12	< 0.001 *
IL-8 (Low)				
Desvenlafaxine 100mg	7.33	5.24	1.40	0.174
Periods	-0.70	0.59	-1.19	0.237
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-1.99	0.78	-2.56	0.013 *

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

Figure 10-2 와 table 13-3 에 나타낸 바와 같이 desvenlafaxine 100mg 투약군은 IL-8 농도에 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

4) Tumor necrosis factor alpha (TNF-α)

Table 14-1 에는 투약군 및 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 대한 혈중 TNF-α 농도의 교호작용 분석 결과를 제시하였다.

Table 14-1. Moderating role of plasma level of TNF-α on the effect of desvenlafaxine on hot flashes

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
Desvenlafaxine 50mg	10.50	6.61	1.59	0.116
Desvenlafaxine 100mg	1.98	6.03	0.33	0.743
Periods	-0.45	0.94	-0.48	0.642
TNF-α	-1.88	6.25	-0.30	0.765
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-0.23	1.06	-0.22	0.827
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.57	1.02	-2.52	0.012*
Desvenlafaxine 50mg X TNF-α	4.46	9.23	0.48	0.630
Desvenlafaxine 100mg X TNF-α	5.97	8.27	0.72	0.472
Periods X TNF-α	-0.22	1.00	-0.22	0.825
Desvenlafaxine 50mg X Periods X TNF-α	-3.61	1.48	-2.44	0.016*
Desvenlafaxine 100mg X Periods X TNF-α	0.36	1.45	0.25	0.804

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

위 교호작용 분석을 통해 desvenlafaxine 50mg 투약군에서 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화에 혈중 TNF-α 농도가 유의한 조절 효과를 미침을 확인할 수 있다. 이에 혈중 TNF-α 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다. 하위 집단 분석 결과를 figure 11-1 와 table 14-2 에 제시하였다.

Figure 11-1. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 50mg vs. placebo group: stratified by plasma level of TNF-α

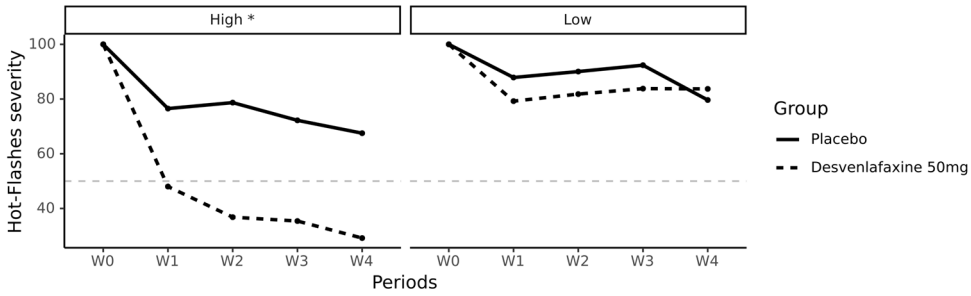


Table 14-2. Effects of desvenlafaxine 50mg on hot flashes by plasma level of TNF-α: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
TNF-α (High)				
Desvenlafaxine 50mg	14.96	4.85	3.08	0.005*
Periods	-0.67	0.94	-0.72	0.514
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-3.84	0.74	-5.16	<0.001*
TNF-α (Low)				
Desvenlafaxine 50mg	10.50	8.86	1.19	0.248
Periods	-0.45	0.94	-0.48	0.635
Desvenlafaxine 50mg X Periods	-0.23	1.38	-0.17	0.867

Dependent variable: hot flash score (weekly mean score)

TNF-α 농도에 따라 위약군과 desvenlafaxine 50mg 군의 시간 경과에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교했을 때, **TNF-α 농도가 높은 군에서는 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조의 호전**을 보였다.

탐색적으로 Desvenlafaxine 100mg 투약군의 TNF-α 농도에 따른 안면홍조 증상 변화를 비교하는 하위 집단 분석을 시행하였다.

Figure 11-2. Comparison of mean hot flash score trajectories between desvenlafaxine 100mg vs. placebo group: stratified by plasma level of TNF-α

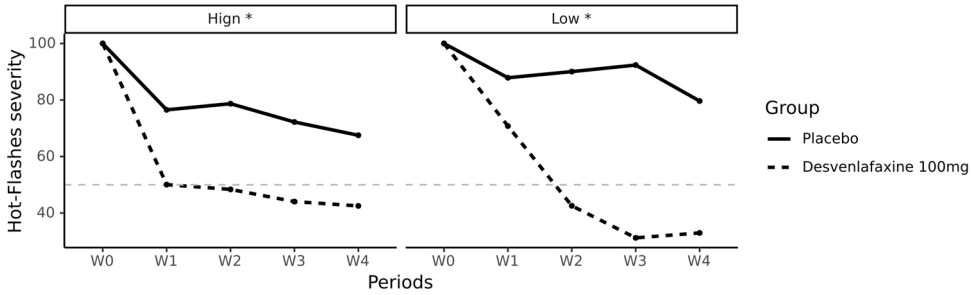


Table 14-3. Effects of desvenlafaxine 100mg on hot flashes by plasma level of TNF-α: subgroup analysis

Effect	Coefficient (β)	Standard error	*t*	*p*
TNF-α (High)				
Desvenlafaxine 100mg	8.37	5.02	1.67	0.107
Periods	-0.67	0.84	-0.80	0.469
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.17	0.72	-3.01	0.004
TNF-α (Low)				
Desvenlafaxine 100mg	0.71	4.58	0.15	0.879
Periods	-0.45	0.51	-0.89	0.377
Desvenlafaxine 100mg X Periods	-2.57	0.71	-3.61	< 0.001 *

Figure 11-2 와 table 14-3 에 제시된 바와 같이 desvenlafaxine 100mg 투약군은 TNF-α 농도에 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

제 5 장 고찰

제 1 절 연구 개요 및 연구 결과 요약

Tamoxifen을 복용중인 유방암 환자에서 desvenlafaxine 투약 시 안면홍조 호전을 조절하는 정신행동 및 생화학적 인자를 분석하였다. 연구 가설로 우울, 불안, 불면 등의 정신행동 증상이 심할 수록, 그리고 저녁형 일주기 유형일수록 desvenlafaxine의 안면홍조에 대한 투약 효과가 클 것이며, serotonin dysregulation 정도가 심하고, pro-inflammatory cytokine의 농도가 높을 수록 투약 효과가 클 것이라고 제시했다.

연구결과는 다음과 같이 요약할 수 있다.

초기 우울이 높은 집단에서는 desvenlafaxine 50mg 투약 시에도 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전 효과를 얻었고, 우울이 낮은 집단에서는 유의한 효과가 없었다. 역시 투약 종료 후의 우울이 투약 전에 비해 호전된 집단에서 50mg 투약 시 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전 효과가 있었고, 우울이 호전되지 않은 집단에서는 유의한 안면홍조 호전을 관찰할 수 없었다. 일주기 유형에서는 저녁형 혹은 중간형 일주기 유형에서 50mg 투약 시 유의한 효과가 있었다. 이는 아침형에서 저녁형 일주기 유형으로 갈수록 social jetlag이 커지고 distress가 증가한다는 기존 연구와 맥락을 같이 한다(38).

Pro-inflammatory cytokine의 혈중 농도가 높은 집단에서 desvenlafaxine 50mg 투약 시 위약군에 비해 유의한 효과를 얻었고,

농도가 낮은 집단에서는 유의한 효과가 없었다.

탐색적으로 시행한 하위 집단 분석에서 desvenlafaxine 100mg 군은 우울 여부, 일주기 유형, pro-inflammatory cytokines의 혈중 농도와 상관 없이 투약군이 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전 효과가 있었다.

5-HT_{2A} 수용체 농도가 높은 집단에서는 desvenlafaxine 50mg 투약군과 100mg 투약군 모두에서 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전 효과를 보였다. 5-HT_{2A} 수용체 농도가 낮은 집단에서는 두 투약군 모두에서 위약군에 비해 유의한 효과가 없었다.

제 2 절 Desvenlafaxine 의 안면홍조 치료효과 조절인자

Tamoxifen을 투약중인 유방암 환자에서 desvenlafaxine의 안면홍조 치료 효과에 조절 효과를 미치는 정신행동 및 생화학적 요인은 다음과 같이 정리할 수 있다.

Desvenlafaxine 50mg 투약 시 초기 우울 여부가 안면홍조 호전에 유의한 조절 효과를 미치며, 초기 우울 수준이 높은 집단에서 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 기대할 수 있다. 그리고 중간형 혹은 저녁형 일주기 유형에서 desvenlafaxine 50mg 투약 후 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

Desvenlafaxine 50mg 투약 시 초기 pro-inflammatory cytokine이

높은 군에서 초기 우울 수준이 높은 군에서 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 기대할 수 있다.

Desvenlafaxine 50mg 군과, 100mg 군 모두에서 5-HT2A수용체의 농도가 높은 군에서 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였다.

제 3 절 Desvenlafaxine 의 안면홍조 치료 생화학적 기전

위 생화학적 예측 인자를 근거로 desvenlafaxine이 tamoxifen을 복용중인 유방암 환자에서 안면홍조를 치료하는 생화학적 기전을 고찰하고자 한다.

우울과 안면홍조의 상호 관계에 대한 여러 선행 연구가 수행 되었다. Karaoulanis 등(21)은 자연 폐경 여성에서 우울과 안면홍조의 강한 상관 관계를 보고하였다. 우울과 안면홍조의 선후관계 혹은 인과관계에 있어서 한 증상이 다른 증상에 일방적인 영향을 미치는 것이 아니라 상호 영향을 미치는 관계에 있다는 것이 기존 연구자 들의 공통된 의견이다(18,39). 안면홍조는 폐경 이행기의 여성에게 가장 큰 고통을 유발하는 증상으로 알려져 있다(19). 안면홍조 증상 자체가 스트레스 요인이 되어 우울을 유발하며, 야간의 안면홍조나 발한 등의 증상이 수면의 질 저하를 유발하여 우울을 악화시킨다(19).

우울과 염증 반응의 관계에 대해서도 여러 선행 연구가 이뤄졌다. 외부 감염원에 의한 감염, 혹은 스트레스 사건 발생시 선천적 면역체계를 구성하는 면역세포에서는 pro-inflammatory cytokine을

분비하고 이는 우울 등의 "질병 행동"을 유발한다고 알려졌다(39). 이렇게 외부의 스트레스가 pro-inflammatory cytokine을 통해 우울을 유발할 뿐 아니라, 주요우울장애 발생시 기분 장애 자체가 말초와 중추신경계의 inflammation을 유발한다(18). 주요우울장애 환자에서 말초혈액에서 granulocyte와 monocyte가 증가해 있고, pro-inflammatory도 증가되어 있는데, 우울 발생시 중추신경계의 microgia에서 IL-1β, IL-6, TNF-α, 등의 pro-inflammatory cytokine을 분비하여 말초로 염증을 전파하는 것으로 보고되었다(40). 주요우울장애 발생시 catecholamine의 분비가 증가하고 이것이 골수를 자극하여 monocyte 등의 면역세포를 증가시킨다는 것도 보고되었다(41).

우울이 안면홍조의 발생이나 악화에 영향을 미칠 때 pro-inflammatory cytokine이 매개 인자(mediating factor)로 역할을 하는 것이 알려져 있다(18,39). IL-1β, IL-6, TNF-α 등 우울과 연관된 pro-inflammatory cytokine이 체온조절 기능의 이상을 유발하여 발열이나 안면홍조에 영향을 미치는 것이 보고되었다(25). pro-inflammatory cytokine은 혈관벽에 작용하여 혈관확장을 유발해 안면홍조를 악화시키기도 한다(21).

본 연구에서 우울이 높은 집단에서는 desvenlafaxine 50mg 투약에도 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전을 보였다. 기존 주요우울장애에 대한 desvenlafaxine의 치료 효과에 대한 임상 연구에서 50mg 투약이 유의한 효과를 나타낸다는 것이 보고 되었다(11). 주요우울장애에 대한 항우울제 투약 시 pro-inflammatory cytokine이 감소한다는 것 또한 일관적으로 보고되었다(42,43). 본 연구에서 우울이 높은 집단에서

desvenlafaxine 50mg이 안면홍조 호전 효과를 나타낸 것은 투약 후 우울의 호전과 이에 따른 pro-inflammatory cytokine의 감소가 안면홍조의 호전으로 이어졌기 때문으로 추측할 수 있다. 본 연구에서 우울의 호전 여부에 따라 하위 집단 분석을 실시했을 때에도 우울이 호전된 군에서만 desvenlafaxine 50mg 투약 시 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전이 있음을 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라, 항우울제가 직접적으로 monocyte 등 면역세포에 작용하여 pro-inflammatory cytokine 분비를 줄인다는 사실도 보고되었다(44). Xia 등(44)은 in-vitro 실험을 통해 항우울제가 monocyte에 binding하여 세포내 cAMP 농도를 높이고, IL-1β, IL-6, TNF-α 등 cytokine 분비를 감소시킴을 보고하였다. **이에 desvenlafaxine이 tamoxifen을 복용중인 유방암 환자에게 발생한 안면홍조를 치료하는 생화학적 기전으로 pro-inflammatory cytokine의 감소를 제시하는 바이다.**

본 연구에서는 뇌하수체 POA (preoptic area)에서의 serotonin dysregulation을 혈중 5-HT_{2A} 수용체 농도 증가와 5-HIAA 농도의 감소로 정의하여 측정하였다. 혈중 5-HT_{2A} 수용체 농도가 높은 그룹에서는 desvenlafaxine 50mg와 100mg 투약군 모두 위약군에 비해 유의한 안면홍조의 호전을 보였으며, 5-HT_{2A} 수용체 농도가 낮은 그룹에서는 desvenlafaxine 50mg와 100투약 군 모두에서 의미 있는 호전을 보이지 않았다. 특히 본 연구에서 측정한 정신행동 인자와 생화학적 인자 중 탐색적으로 시행한 하위 집단 분석에 desvenlafaxine 100mg 투약 시 안면홍조에 대한 효과 여부를 결정하는 인자는 5-HT_{2A} 수용체의 농도가 유일하였다. Desvenlafaxine 100mg 투약군에서는 우울 여부, pro-inflammatory cytokine의 농도 등과 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조 증상을 호전을 보였다. 5-HT_{2A}

수용체의 농도가 낮은 그룹에서만 desvenlafaxine 100mg 투약 시 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전 효과가 나타나지 않았다. **그러므로 desvenlafaxine 100mg 투약 시 안면홍조를 치료하는 생화학적 기전은 POA에서의 serotonin dysregulation의 정상화로 추정할 수 있다.**

임상연구의 일차 유효성 평가 변수인 안면홍조 감소율 비교에서 desvenlafaxine 100mg 투약군 만이 위약군에 비해 통계적으로 유의한 안면홍조 감소율의 차이를 보였다. 연구결과의 그림2-1에서 위약, desvenlafaxine 50mg, 그리고 100mg을 투약함에 따라 용량 비례적으로 안면홍조의 호전을 보이는 경향을 관찰할 수 있다. 이전 주요우울장애에 대한 desvenlafaxine 투약 관련한 메타분석 연구에서는 desvenlafaxine 50mg 투약이 우울에 대해 유의한 효과를 나타낼 뿐 아니라 더 많은 용량을 투약하더라도 추가적인 우울의 호전 효과를 기대할 수 없다고 보고하였다. 그러므로 desvenlafaxine 100mg 투약 시 안면홍조 호전 효과가 커진 것은 우울 호전이나 pro-inflammatory cytokine의 감소 때문이라고 볼 수 없다. Desvenlafaxine 100mg의 효과 여부에 유일하게 영향을 미친 요인이 POA의 serotonin dysregulation의 정도라는 것을 미루어 볼 때, Desvenlafaxine 용량 증가에 따른 추가적인 안면홍조 호전 효과는 serotonin dysregulation을 정상화하는 기전에 기인한 것이라고 추정할 수 있다. 그리고 이 기전이 tamoxifen을 투약 중인 유방암 환자에서 desvenlafaxine이 효과를 발휘하는 주된 생화학적 기전이라고 판단할 수 있다. 나아가 주요우울장애에서 desvenlafaxine이 전전두엽(prefrontal cortex)나 배측 선조체(ventral striatum)에서의 serotonin dysregulation을 정상화하여 우울 증상을 호전 시키는 것보다(45), 뇌하수체 POA에서 serotonin dysregulation을 정상화하여 체온조절의 set-point를

정상화하는데 더 많은 용량의 desvenlafaxine 용량이 요구됨을 추정할 수 있다.

제 4 절 연구의 강점과 한계

본 연구의 강점은 다음과 같다.

첫째, 항우울제의 안면홍조에 대한 효과를 연구하면서 정신행동 인자와 생화학적 인자를 측정하고 이러한 인자들이 치료에 미치는 영향을 분석한 최초의 연구라는 점이다. 항우울제는 기분 증상에 영향을 미치며 기분 증상이 안면홍조와 연관됨이 알려져 있으나 안면홍조 치료 효과에 대한 기분 증상의 영향을 분석한 선행 연구는 없었다. 항우울제의 안면홍조에 대한 치료 기전에 대해 뇌하수체의 serotonin dysregulation의 정상화의 가설이 제시 되었으나 역시 이에 대한 생화학적 분석 연구도 선행되지 않았다. 더욱이 본 연구에서는 우울의 영향을 분석하는데 있어 통계적 검증력을 높이기 위해 대상자 모집 단계에서부터 우울 척도에서 유의한 우울증 대상자를 10% 이상 모집하고 구분된 대상자 번호를 배정하는 설계를 하였다.

둘째, tamoxifen을 복용중인 유방암 환자로 연구 대상자를 한정하여 estrogen의 영향을 배제한 상태에서 동질적인 대상자를 모집 했다는 점이다. 유방암 환자에게 발생하는 안면홍조의 주요한 원인은 항암화학요법으로 인한 난소 기능의 저하와 혈중 estrogen 농도의 감소이다. 본 연구에서는 생화학적 치료 기전에 대한 분석에서 estrogen의 영향을 배제하였기에 항우울제 고유의 생화학적 기전과

관련한 생화학적 인자를 집중하여 분석하고 고찰할 수 있었다.

본 연구의 한계는 다음과 같다.

첫째, 대상자 혈액 채취와 보관을 투약 전에만 시행하여 투약 전후의 생화학적 인자들의 변화를 관찰하지 못 했다는 것이다. 투약 후 serotonin dysregulation의 정상화와 pro-inflammatory cytokine의 감소를 관찰할 수 있었다면 본 연구에서 제시한 생화학적 기전 가설의 강력한 근거가 되었을 것이다.

둘째, 안면홍조 발생 기전 가설로 제시되는 KNDy signaling system과 CGRP에 대한 측정이 이뤄지지 않았다는 것이다. 이러한 생화학 물질 들은 항우울제 투약과의 관련에 대한 선행 연구가 시행되지 않아 본 연구의 조사 대상에 포함시키지 않았다. 그러나 항우울제 투약 후 안면홍조 호전 시 상기 생화학 물질 농도의 변화를 함께 관찰했다면 항우울제 투약 후 안면홍조 호전 과정과 기전에 대해 좀 더 통합적인 이해가 가능했을 것이다.

제 6 장 결론

본 연구는 tamoxifen을 투약 중인 유방암 환자에게 발생한 안면홍조에 desvenlafaxine을 투약할 때 치료 효과를 예측하는, 특히 선행 연구에서 효과가 증명되지 않은 desvenlafaxine 50mg을 투약할 때 유의한 치료 효과를 기대할 수 있는 대상자의 정신행동 및 생화학적 특성을 제시하였다.

우울을 호소하는 환자나 저녁형 일주기 유형의 환자, 그리고 pro-inflammatory cytokines 혈중 농도가 높은 환자는 기존에 알려진 유효용량인 desvenlafaxine 100mg보다 적은 desvenlafaxine 50mg 투약에도 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전을 보였다. Desvenlafaxine 100mg 투약군에서는 우울 여부, 일주기 유형, pro-inflammatory cytokine 농도에 상관없이 위약군에 비해 유의한 안면홍조 호전을 보였다. 본 연구의 결과는 해당 환자에게 적절한 투약 용량을 판단하는 기준이 될 것이다.

또한 desvenlafaxine이 안면홍조를 치료하는 주된 생화학적 기전을 뇌하수체 POA에서의 serotonin dysregulation의 정상화로 제시하였고, 보조적인 기전으로 pro-inflammatory cytokine의 저하를 제시하였다.

본 연구는 항우울제의 안면홍조 치료 기전에 대한 최초의 실험적 연구이다. 향후 추가적인 안면홍조 관련 생화학적 인자의 분석과 치료 전후의 반복 측정을 통해 더욱 통합적인 생화학적 기전에 대한 연구가 이뤄지기를 기대하고 제안한다.

참고 문헌

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019;69(1):7–34.

2. Hong S, Won Y-J, Park YR, Jung K-W, Kong H-J, Lee ES. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2017. Cancer Res Treat. 2020 Apr;52(2):335–50.

3. Woo J, Lim W. Endocrine Therapy for Breast Cancer. Ewha Med J. 2014;37(2):83.

4. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. JCO. 2019 Feb 10;37(5):423–38.

5. Loprinzi CL, Zahasky KM, Sloan JA, Novotny PA, Quella SK. Tamoxifen-Induced Hot Flashes. Clinical Breast Cancer. 2000 Apr 1;1(1):52–6.

6. Stein KD, Jacobsen PB, Hann DM, Greenberg H, Lyman G. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. J Pain Symptom Manage. 2000 Jun;19:436–45.

7. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. The Lancet. 2000;356:2059–63.

8. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23:6919–30.

9. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. The Lancet. 2005;366:818–24.

10. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. New England Journal of Medicine. 1994;331:347–52.

11. Laoutidis Z, Kioulos K. Desvenlafaxine for the Acute Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. Pharmacopsychiatry. 2015 Jul 23;48(06):187–99.

12. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S, Study I. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol. 2009 Mar;200:238 e1-238 e10.

13. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2008 Jan;111:77–87.

14. Son K-L, Jung D, Lee K-M, Hwang H, Lee J, Kim T-Y, et al. Morning chronotype is a protective factor against chemotherapy-induced hot flashes in premenopausal women with breast cancer. Support Care Cancer. 2020 Mar;28(3):1351–8.

15. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: A systematic review. Maturitas. 2014 Feb;77(2):111–7.

16. Eling P. Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry, 11th edition. Tijdschrift voor Neuropsychologie [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2021 Apr 10];10(1). Available from: https://www.tvnp.nl/inhoud/tijdschrift_artikel

17. Natari RB, Clavarino AM, McGuire TM, Dingle KD, Hollingworth SA. The bidirectional relationship between vasomotor symptoms and depression across the menopausal transition: a systematic review of longitudinal studies. Menopause. 2018 Jan;25(1):109–20.

18. Medina-Rodriguez EM, Lowell JA, Worthen RJ, Syed SA, Beurel E. Involvement of Innate and Adaptive Immune Systems Alterations in the Pathophysiology and Treatment of Depression. Frontiers in Neuroscience [Internet]. 2018 Aug 17 [cited 2020 May 13];12. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00547/full

19. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, et al. The menopausal hot flush: a review. Climacteric. 2017 Jul 4;20(4):296–305.

20. Berendsen HHG. The role of serotonin in hot flushes. Maturitas. 2000 Oct;36(3):155–64.

21. Karaoulanis SE, Daponte A, Rizouli KA, Rizoulis AA, Lialios GA, Theodoridou CT, et al. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression. Annals of General Psychiatry. 2012;11(1):9.

22. Mittelman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 Nov 27;109(48):19846–51.

23. Kobayashi M, To H, Tokue A, Fujimura A, Kobayashi E. CISPLATIN−INDUCED VOMITING DEPENDS ON CIRCADIAN TIMING. Chronobiology International. 2001 Jan;18(5):851–63.

24. Gałecki P, Mossakowska−Wójcik J, Talarowska M. The anti−inflammatory mechanism of antidepressants – SSRIs, SNRIs. Progress in Neuro−Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018 Jan;80:291–4.

25. KOKOLUS KM, HONG C−C, REPASKY EA. Feeling too hot or cold after breast cancer: Is it just a nuisance or a potentially important prognostic factor? Int J Hyperthermia. 2010;26(7):662–80.

26. Noguchi M, Yuzurihara M, Kase Y, Yasui T, Irahara M. Involvement of Cytokine−Induced Neutrophil Chemoattractant in Hypothalamic Thermoregulation of Luteinizing Hormone−Releasing Hormone. Endocrinology. 2008 Jun;149(6):2899–906.

27. Minghini. Interleukin−1 and interleukin−6 mediated skeletal muscle arteriolar vasodilation: in vitro versus in vivo studies. − Abstract − Europe PMC [Internet]. 1998 [cited 2021 Apr 11]. Available from: https://europepmc.org/article/med/9525329

28. Cioffi M, Esposito K, Vietri MT, Gazzerro P, D'Auria A, Ardovino I, et al. Cytokine pattern in postmenopause. Maturitas. 2002 Mar;41(3):187–92.

29. Gordon JL, Rubinow DR, Thurston RC, Paulson J, Schmidt PJ, Girdler SS. Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. Menopause. 2016 Nov;23(11):1189–98.

30. Kroenke Kurt, Spitzer Robert L. The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure. Psychiatric Annals. 2002 Sep 1;32(9):509–15.

31. 안제용, 서은란, 임경희, 신재현, 김정범. 한국어판 우울증 선별도구(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)의 표준화 연구. 생물치료정신의학. 2013 Jun;19(1):47–56.

32. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. Arch Intern Med. 2006 May 22;166(10):1092.

33. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O. & Löwe, B. Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection. Ann Intern Med. 2007;146, 317.

34. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry research. 1989;28:193–213.

35. Shin S, Kim SH. 한국어판 피츠버그 수면의 질 지수(PSQI-K) 도구의 신뢰도와 타당도 검증. Journal of Convergence for Information Technology. 2020 Nov 28;10(11):148–55.

36. Carpenter JS, Andrykowski MA. Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index. Journal of Psychosomatic Research. 1998;45:5–13.

37. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. J Biol Rhythms. 2003 Feb 1;18(1):80–90.

38. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. Chronobiology International. 2006;23:497–509.

39. Dantzer R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. Immunol Allergy Clin North Am. 2009 May;29(2):247–64.

40. Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, Krämer-Albers E-M. Extracellular vesicles as mediators of neuron-glia communication. Front Cell Neurosci. 2013 Oct 30;7:182.

41. Engler H, Bailey MT, Engler A, Sheridan JF. Effects of repeated social stress on leukocyte distribution in bone marrow, peripheral blood and spleen. Journal of Neuroimmunology. 2004 Mar;148(1–2):106–15.

42. Lanquillon S, Krieg J-C, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. Neuropsychopharmacology. 2000 Apr 1;22(4):370–9.

43. Kubera M, Lin A-H, Kenis G, Bosmans E, van Bockstaele D, Maes M. Anti-Inflammatory Effects of Antidepressants Through Suppression of the Interferon-γ/Interleukin-10 Production Ratio. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2001 Apr;21(2):199–206.

44. XIA, Zhenlei; DEPIERRE, Joseph W.; NÄSSBERGER, Lennart. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1β and TNF-α release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-γ in T cells. Immunopharmacology, 1996, 34.1: 27-37.

45. Marije aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. CMAJ. 2009 Feb 3;180(3):305–13.

Abstract

Moderating factors on the effect of desvenlafaxine on hot flashes in women with breast cancer taking tamoxifen

Kyung-Lak Son

Medicine, Psychiatry

The Graduate School

Seoul National University

Purpose: This study investigated the psycho-behavioral and biochemical factors moderating the effect of desvenlafaxine on hot flashes in the women with breast cancer patients taking tamoxifen and infers the treatment mechanism.

Methods: I utilized data from clinical trial which had conducted to determine whether desvenlafaxine reduces hot flashes in women with breast cancer taking tamoxifen and performed additional biochemical tests to achieve the aims mentioned above. Participants were randomized to desvenlafaxine 50mg, 100mg, and placebo groups and took the doses of desvenlafaxine and placebo for a total of 4 weeks. (the number of recruited participants: 57) To measure hot flash severity, which is primary endpoint, participants wrote daily a hot

flash symptom diary for five weeks, including one week prior to drug administration and four weeks during dosing. I obtained Blood samples from participants before drug administration to measure plasma concentrations of serotonin receptors (5-HT_{2A}), serotonin metabolites (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA), and pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α). Participants visited the hospital three times (week 0, week 1, and week 4 after study registration) and performed questionnaire on psycho-behavioral factors such as depression, anxiety, sleep quality, and chronotype. I analyzed the moderating effect of psycho-behavioral and biochemical factors on the improvement of hot flashes after administration through a linear mixed model.

Results: Among the psycho-behavioral factors, depression and chronotype had significant moderating roles (depression, $p = 0.002$; evening type, $p = 0.045$) on the effect of desvenlafaxine on hot flashes in the desvenlafaxine 50mg group. In the subgroup analyses, desvenlafaxine 50 mg showed a significant effect on hot flashes in the subgroups with depression or with intermediate/evening chronotype compared to the placebo group. All four pro-inflammatory cytokines had significant moderating roles on the effect of desvenlafaxine on hot flashes in the desvenlafaxine 50mg group (IL-1β, $p = 0.010$; IL-6, $p < 0.001$; IL-8, $p = 0.007$, TNF-α, $p = 0.016$). In the subgroup analyses, desvenlafaxine 50 mg had a significant effect on hot flashes in the subgroups with high plasma concentration of pro-inflammatory cytokines compared to the placebo group (IL-1β, $p <0.001$; IL-6, $p <0.001$; IL-8, $p <0.001$, TNF-α, $p <0.001$). In the subgroup with high plasma concentration of 5-HT_{2A} receptor, both desvenlafaxine 50mg and 100mg showed a

significant effect on hot flashes (p-values were all less than 0.001) compared to the placebo.

Conclusion: The current study identified psycho-behavioral and biochemical factors predicting the effect of desvenlafaxine on the treatment of hot flashes in the women with breast cancer patients taking tamoxifen and provided evidence for dose determination for those patients. Patients with depression or with evening chronotype or with high blood levels of pro-inflammatory cytokines could expect a significant improvement in hot flashes compare to the placebo group with desvenlafaxine 50 mg, which is less than the previously reported effective dose (desvenlafaxine 100mg). As the biochemical mechanism by which desvenlafaxine treats hot flashes, I suggested normalization of serotonin dysregulation in the pituitary thermoregulatory center and reduction of pro-inflammatory cytokines. Of the two mechanisms, I suggested that the former is the main mechanism and the latter is an auxiliary.

Keywords : desvenlafaxine, hot flashes, breast cancer, tamoxifen, depression, cytokine

Student Number : 2017-26826