

식욕억제제 Phentermine, Phendimetrazine으로 유발된 정신병적 장애 증례군 연구

동국대학교 일산병원 정신건강의학과,¹ 동국대학교 의과대학 임상정신약물학연구소²

곽숙영¹ · 윤 탁^{1,2} · 이남영^{1,2} · 정인원^{1,2} · 김세현^{1,2}

Psychotic Disorder Induced by Appetite Suppressants, Phentermine or Phendimetrazine : A Case Series Study

Sookyoung Kwak, MD,¹ Tak Youn, MD,^{1,2} Nam Young Lee, MD,^{1,2} In Won Chung, MD,^{1,2} Se Hyun Kim, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

²Institute of Clinical Psychopharmacology, Dongguk University College of Medicine, Goyang, Korea

Objectives A retrospective case series study was conducted to investigate the clinical characteristics of psychotic disorders induced by appetite suppressants, phentermine and phendimetrazine.

Methods A retrospective electronic medical record review identified 5 admitted patients who had psychotic symptoms after taking phentermine or phendimetrazine. Clinical information was reviewed and summarized in each case.

Results Hallucinations were reported in all cases, including auditory, visual, olfactory and somatic hallucinations. After discontinuation of phentermine or phendimetrazine, the symptoms rapidly improved with low dose of antipsychotics. Patients tended to have less prominent negative symptoms and higher insight into illness, and often showed depressive mood. These clinical characteristics were similar to psychosis induced by amphetamines. Two patients developed stimulant use disorder while using phentermine.

Conclusions These findings call for awareness of the risks associated with use of appetite suppressants. Prescription of phentermine or phendimetrazine should be accompanied by close monitoring of mental status, and suspicion for substance/medication-induced psychotic disorder.

Key Words Substance-induced psychotic disorder · Substance-related disorders · Phentermine · Phendimetrazine.

Received: June 7, 2017 / Revised: July 3, 2017 / Accepted: July 7, 2017

Address for correspondence: Se Hyun Kim, MD

Department of Psychiatry, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: +82-31-961-7239, Fax: +82-31-961-7236, E-mail: sehyun_kim@dumc.or.kr

서 론

비만치료 약물 중 식욕억제제는 중추신경계의 노르에피네프린, 세로토닌 등의 신경전달물질에 작용하여 식이량을 감소시킨다. 식욕억제제에 속하는 교감신경흥분제(sympathomimetics)는 노르에피네프린처럼 작용하는 약제이며, 1세대 약물로 amphetamine이 있다. Phentermine과 phendimetrazine은 1세대보다 부작용이 적은 2세대 교감신경흥분제이다.¹⁾ 이러한 amphetamine 유형의 정신자극제(psychostimulant)는 노르에피네프린 분비를 가장 강력하게 자극하고, 그

보다는 약하나 도파민, 세로토닌 방출 역시 자극한다(표 1).²⁾³⁾

Amphetamine은 남용 가능성, 심혈관계 부작용, 뇌출혈 위험성 등을 이유로 비만치료에 더 이상 사용되지 않는다.⁴⁾ Phentermine 또한 교감신경흥분 작용 때문에 고혈압, 빈맥, 초조, 불면 등의 부작용이 있을 수 있고, 이론적으로 의존, 내성의 위험성이 있다.⁵⁾ 미국 식품의약품안전청(The Food and Drug Administration, FDA)에서는 phentermine을 일일 30 mg(phentermine HCl 37.5 mg) 이하 용량으로 단기 사용(일반적으로 12주)에 한해 제한적으로 승인했고, Controlled Substances Act(이하 CSA)에 따라 schedule IV로 관리하고 있다. Phendimetra-

zine은 phentermine보다 남용 가능성이 더 높다고 평가되어, CSA schedule III로 관리하고 있다. 국내 식품의약품안전처는 2002년에 phendimetrazine을 허가하고 뒤이어 2004년에 phentermine을 허가하였으며, 이러한 항정신성 비만치료제를 3개월 이상 복용해서는 안 된다고 하였다.⁶⁾

국내 고도비만 비율이 세계적으로 낮은 수준임에도 불구하고⁷⁾ phentermine, phendimetrazine이 흔히 처방되고 있으며, 임상에서 단기 사용 지침이 잘 지켜지지 않는다. 2015년 International Narcotics Control Board(이하 INCB) 발표에 따르면, 2012년부터 2014년 사이에 INCB schedule IV로 관리하는 정신자극제의 국내 일일 사용량 지수(defined daily doses for statistical purposes, S-DDD)가 미국에 이어 세계에서 두 번째로 많았다.⁸⁾ 2014년 INCB schedule IV로 관리하는 정신자극제 세계 소비량의 87%가 phentermine이었고, 그 다음이 5.5%를 차지하는 phendimetrazine이었다.⁸⁾

Amphetamine 유형의 정신자극제가 정신병적 증상을 유발할 수 있다는 사실이 잘 알려져 있다. 정신병적 증상은 Amphetamine이 줄무늬체(striatum)의 도파민 체계를 민감하게 만들고 도파민 방출을 늘어나게 하는 것과 관련이 있다고 생각된다.⁹⁾ Amphetamineme를 규칙적으로 복용하는 환자의 8~46%까지 약제에 의한 정신병적 장애가 보고된 바 있으며,¹⁰⁾ methamphetamine을 중단한 기간에 비해 사용한 기간에 정신병적 증상이 5배 이상 더 빈번하게 나타났다는 보고도 있다.¹¹⁾ Amphetamine 유도체인 phentermine, phendimetrazine도 정신병적 장애를 일으킬 가능성이 있다. 외국에서는 1960년대 후반부터 phentermine 복용에 의한 정신병적 증상, 기분 변화 증례가 보고되었다.¹²⁻¹⁵⁾ 비슷하게 phendimetrazine의 대사물인 phenmetrazine을 복용한 뒤 정신병적 증상이 나타난 증례도 다수 있었다.¹⁶⁾ 국내에서 phendimetrazine으로 유발된 정신병적 장애 4예가 보고된 바 있고, 그 중 1예는 의존 또한 발생했다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 그러나 국내에서 phentermine으로 유발된 정신병적 장애 증례 보고는 없었다. 다만 phentermine의 부작용에 대한 국내 연구에서 기분 변화, 불안과 같은 정신 증상이 흔한 부작용으로 보고된 바 있었다.¹⁹⁾

본 연구는 phendimetrazine 뿐만 아니라 phentermine도

정신병적 장애를 유발할 수 있을 것이라는 가설하에, phentermine, phendimetrazine 복용 뒤 정신병적 증상이 나타난 증례를 찾아보고자 하였다. 수집한 증례를 기술하고 각 증례에서 나타난 정신병리와 치료 경과를 정리하여, 식욕억제제에 의한 정신병적 장애의 특징적인 임상 양상을 탐색하고자 하였다.

방 법

2011년 6월부터 2016년 12월까지 동국대학교 일산병원 정신건강의학과에 입원 치료했던 환자 중 ‘물질로 유발된 정신병적 장애’ 진단을 받은 환자의 의무기록을 검토한 결과, 6명이 phentermine, phendimetrazine 복용 후 처음으로 정신병적 증상을 경험했다. 그중 1명은 zolpidem 사용 장애가 공존하여 분석에 배제하였다.

환자 5명의 인구학적 정보와 가족력, 기존 정신 증상을 의무기록을 바탕으로 하여 정리하였다(표 2). 환자가 내원 시까지 복용한 식욕억제제 추정 누적 용량, 처음으로 식욕억제제를 복용한 나이, 식욕억제제 복용 시작 후 처음으로 임상적으로 유의미한 증상이 나타나기까지 걸린 시간을 기술하였다. 각 증례에서 약물유해반응의 인과관계를 평가하기 위해, World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre(WHO-UMC) 지표를 사용했다.²⁰⁾ Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS) 총점은 입원 1주 이내에 주치의가 평가한 것을 기록하였고, Beck Depression Inventory(이하 BDI) 점수는 입원 1개월 이내 임상심리평가를 위해 환자가 제출한 자료를 토대로 하였다. 약물과 관련된 정신병리를 기록하였고, 정신병리에서 우울, 불안, 환각, 망상, 공격성은 PANSS의 각 항목 점수를 기준으로 하여 3점 이상을 양성(+)으로 표기하였다. ‘병식의 결여’는 PANSS의 G12 항목 점수에 따라 ‘없음’에서 ‘최고도’까지 7단계로 나누어서 기록하였다. 입원 초진과 입원 경과 기록, 임상심리평가 자료를 검토하여 환각과 망상의 종류를 명시하였다. 자살사고와 불면은 자기보고식 검사(BDI)를 토대로 하여 관련 문항 점수 2점 이상을 양성(+)으로 표기하였다. 환자가 퇴원 6개월 후 외래에서 처방받은 항정신

Table 1. Sensitivities of monoamine releasing agents [Ki (nM)]²³⁾

Substance	NE [Ki (nM)]	DA [Ki (nM)]	5-HT [Ki (nM)]
(+)-amphetamine	7.07	24.8	1765
(-)-methamphetamine	28.5	416	4640
(+)-methamphetamine	12.3	24.5	736
Phentermine	39.4	262	3511
Phenmetrazine	50.4	131	7765

NE : norepinephrine, DA : dopamine, 5-HT : serotonin

Table 2. Summary finding : 5 cases involving psychotic symptoms in association with appetite suppressants use

Case	1	2	3	4	5
Age	23	28	39	43	23
Sex	Female	Female	Female	Female	Female
Personal Hx	N/S	N/S	N/S	Childhood trauma	N/S
Family Hx	Denied	Denied	Denied	Denied	Denied
Approximate total dose received	Phendimetrazine 3 g	Phentermine 240 mg (2014), 1 g (2015)	Phentermine 17.1 g	Phentermine 6 g	Phentermine 900 mg
Age first use	22	17	38	42	23
The period of substance use before symptom presentation	3 months	3 days (2014) 16 days (2015)	5 months	4 months	3 months
Prior psychiatric Hx	Depressive episode with atypical feature	-	Depressive episode with atypical feature	-	-
WHO-UMC causality categories	Possible	Certain	Probable	Possible	Probable
PANSS	94	90	92	109	98
Positive	28	25	26	29	33
Negative	11	17	15	19	17
General psychopathology	55	48	51	61	48
BDI	14	21	40	35	18
Depression	-	+	+	+	-
Anxiety	+	+	+	+	-
Hallucination	+	+	+	+	+
	Somatic HA	Visual HA, auditory HA	Auditory, olfactory HA	Auditory HA	Auditory HA
Delusion	+	+	+	+	+
	Delusion of reference persecutory delusion	Persecutory delusion, delusion of guilt	Persecutory delusion	Persecutory delusion	Persecutory delusion, religious delusion, delusion of reference
Hostility	+	-	+	+	+
Lack of Insight	Moderate	Mild	Mild	Moderate	Mild
Suicidal idea	-	+	+	-	-
Insomnia	+	+	+	+	+
The recovery period	7 days	3 days	4 days	30 days	4 days
Maintenance dose of anti-psychotics	Aripiprazole 15 mg	Paliperidone 3 mg	Risperidone 1 mg	Aripiprazole 2.5 mg	Aripiprazole 2.5 mg

Hx : history, N/S : nonspecific, WHO-UMC : World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, BDI : Beck Depression Inventory, HA : hallucination

병 약물 종류와 용량을 기록하였고, 퇴원 뒤 6개월이 경과하지 않았거나 그 전에 추적관찰이 중단된 환자는 마지막 퇴원약을 기록하였다.

본 연구는 동국대학교 일산병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받았다.

결 과

증 례 1

23세 여자 환자로 내원 7일 전 시작된 망상, 공격적 행동을 주소로 외래 내원하였다. 내원 2년 전부터 직장근무를 하였고, 우울감이 있을 때 잠을 많이 자고 식사량이 늘면서 체중 증가가 있었다. 내원 3개월 전부터는 비만클리닉에서 처방받아 phendimetrazine을 하루 105 mg씩 복용하기 시작하였다. 이

후부터 하루 종일 휴대폰을 사용하고, 부친에 대한 피해사고를 표현하였다. 내원 1주 전, 친구가 자신을 무시한다고 언성 높여 화를 내고, 집에 초대할 남자친구가 귀가하지 못하도록 막고, 아버지를 집에 들어오지 못하게 하는 등의 공격적 행동을 하였다. 내원 2일 전 병원에 입원하도록 설득하는 부모를 때리고 할퀴 뒤 방에서 나오지 않았다. 내원 당일, 임신 테스트 음성임을 반복 확인하였으나 자신의 배가 볼러오는 느낌이 든다고 호소하였고 임신했다는 망상을 보였다. 본원에 외래 내원하였다가 보호의무자 동의로 안정병동에 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 심전도, 뇌파검사를 시행하여 모두 정상소견이었으며, 사람 융모성 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG) 검사상 음성이었다. 정신과적 기왕력은 없었으나 문진 시 내원 1년 전 비전형적 양상의 우울삽화를 겪었던 것으로 의심되었고, 가족력은 없었다. 신체 환각, 임신했다는 망상과 관계망상, 불면, 과민한 기분을 보여 phendimetrazine 복용을 중단하도록 하고, aripiprazole, quetiapine, valproic acid를 투약하였다. 입원 7일째부터 망상 소실되었고, 과민한 기분이 남아 있어 약물 조절한 뒤 입원 27일째에 퇴원하였다.

퇴원한 뒤 환자가 자의로 약을 불규칙하게 복용하였으나 망상, 기분 문제가 호전된 상태로 유지되었다. 2년 동안 추적 관찰하였다가 환자가 스스로 외래 내원하지 않았다.

증 례 2

28세 여자 환자로 내원 4일 전부터 시작된 환청, 환시, 망상 및 자해 행동을 주소로 외래 내원하였다. 내원 10년 전 식욕억제제를 처방받아 복용해 체중 감량한 적이 있었다. 내원 8개월 전, 환자는 체중감량을 위해 산부인과에서 phentermine으로 추정되는 약을 처방받아 한꺼번에 열 알을 복용했다가 환청, 죄책망상, 피해망상을 보인 적이 있었으나 병원에 방문하지 않았고 하루 만에 증상은 없어졌다. 내원 3개월 전, 다시 개인의원에서 phentermine을 하루 30 mg 처방받아 환자 자의로 하루 60 mg씩 복용하였다. 복용한 다음 날부터 근무하는 직장 사람들이 자신의 뒷조사를 한다는 느낌이 들었고, 불면 증상이 있었다. 복용한 지 3일 만에 환청, 환시, 죄책망상을 보이며 눈썹 칼로 목과 손목을 자해하여 동국대학교 일산병원 이비인후과에 입원하였다. 수술적 치료 뒤에 정신건강의학과로 전과하였고, 이학적 검사, 면역혈청검사, 뇌자기공명영상, 뇌파 검사를 시행했으며 모두 정상소견이었다. 의식이 명료하였고, 환청과 함께 우울한 기분, 불안이 동반되었다. Phentermine 복용을 중단하고 risperidone을 복용하였고, 입원 2일째부터 환청, 망상이 없어진 상태가 지속되어 입원 10일째 퇴원하였다. 그러나 환자가 정신건강의학과 진료를 꺼려서

외래 내원하지 않았고 약물도 복용하지 않았다.

내원 19일 전, 다시 의원에서 phentermine을 처방받아 복용하기 시작하였고, 이전만큼 효과가 없는 것 같아 점차 약 개수를 자의적으로 증량해서 먹었다. 내원 4일 전에는 7일치 약(210 mg)을 한꺼번에 복용했고, 3일 전에 누군가 자신을 밖에서 부른다며 집 밖으로 나가려고 하였다. 내원 2일 전 응급실에 내원하였으나 입원을 거부하고 귀가하였다. 그러나 직후 “네가 죽어야 된다, 안 그러면 남편, 부모님 다 죽인다”는 환청이 들려서 환자가 락스를 한 모금 마시는 일이 생기자, 보호자가 입원에 동의하여 외래를 통해 안정병동에 입원하였다. Phentermine 복용을 중단하고, paliperidone, lorazepam을 복용하면서 입원 3일째부터 환청, 망상이 보이지 않았다. 환청, 망상이 없고 안정된 기분을 보여 입원 14일째 퇴원하였다. 3개월간 외래 추적 관찰 뒤 입신을 위하여 약물을 복용하지 않았고, 추적이 중단되었다.

증 례 3

39세 여자 환자로 내원 1년 7개월 전부터 시작된 피해망상, 4개월 전부터 시작된 환청, 환후, 호흡곤란을 주소로 남편과 함께 외래 내원하였다. 8년 전 결혼하면서 직장을 그만두었고, 7년 전부터 우울하여 외출, 가사일을 하지 못했으며 체중이 30 kg 증가해 80 kg가량 나갔다. 6년 전부터 우울감 호전을 보이고 체중이 65 kg까지 감소하였으며, 재취업하였다. 내원 1년 8개월 전, 직장 동료가 변비에 효과가 있다며 다이어트약 복용을 권유하였고, 인근 의원에 방문해 phentermine을 포함한 다이어트 약제를 처방받아 복용했다. Phentermine 하루 30 mg 이외에는 acetaminophen, caffeine 등으로, fluoxetine이나 topiramate와 같은 항정신성 약물은 없었다. Phentermine을 복용하고 1개월 만에 직장에서 상사가 자신을 따돌린다는 피해사고가 생겼고, 4개월 후에는 상사에 대해 피해망상을 보이며 직장을 그만두었다. 내원 4개월 전부터는 환청, 환후, 호흡곤란이 나타났고 피해망상이 악화되었다. 머리 외부에서 남자 목소리로 불쾌한 욕을 하는 소리가 들렸고, 타는 냄새가 났다. 몸 안에 캡슐이 있어 누가 자신을 감시한다는 의심이 들었고, 감시당하는 것을 막으려고 집에 절연 테이프를 붙였다. 숨 쉬기가 답답하고 과호흡하여 손발 저림 증상이 나타났는데, 누가 자신을 괴롭히려려고 전류를 사용해 신체증상을 유발하는 것이라고 믿었다. 정신건강의학과 의원에 방문해 risperidone 2 mg을 복용하기 시작했다. 증상이 지속되어 본원에 외래 내원하였다가 개방 병동에 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 심전도, 뇌파검사를 시행했으며 모두 정상소견을 보였다. 정신과적 기왕력은 없었으나 문진 시 비전형적 양상의 우울삽화력이 의심되었고, 가족력은 없

었다. 환청, 피해망상, 높은 수준의 우울과 불안을 보였으며, 호흡곤란을 호소하였다. Phentermine 복용을 중단하도록 하고, 기존에 복용하던 risperidone을 유지하고 lorazepam을 추가 투약하였다. 환자는 몰래 phentermine을 계속 복용하다가 입원 7일째에 복용 사실을 밝혔고, 입원 9일째에 자의로 안정병동으로 전동하였다. 입원 11일째에 안정병동에 대해 거부감 표현하며 퇴원을 요구하여 개방병동으로 재전동하였고, valproic acid를 추가 투약하였다. 입원 12일째(phentermine 복용 중단 4일째)부터 피해망상, 환청, irritability 등의 증상이 크게 호전되었는데, 환자는 과수면, 식욕증가, 무기력감, 우울감을 호소하였고 금단 증상이 의심되었다. 입원 19일째에 외출을 시행했을 때, 환자가 의원에 재방문하여 30일치 phentermine을 다시 처방받고 이후 4일 동안 매일 복용하였다. 입원 22일째에 피해망상, 환청, 호흡곤란이 재발하여, phentermine 복용 여부를 확인하고 가지고 있던 phentermine을 모두 수거하였다. Phentermine 복용을 다시 중단하고 3일이 경과한 입원 25일째부터 환청, 피해망상이 사라졌다. 입원을 유지하며 무기력감, 불면에 대해 약물 조절하였고, 호전되어 입원 37일째에 퇴원하였다. 퇴원 후 외래에서 추적 관찰하였고, 2개월 후 다시 phentermine을 복용한 뒤 관계사고, 신체증상이 재발하여 두 번째 입원하였다. 입원 16일째에 퇴원하였고, 이후 valproic acid 500 mg, risperidone 1 mg 등을 투약하며 외래 추적을 계속하고 있다.

증 례 4

43세 여자 환자로, 내원 7개월 전부터 시작된 환청, 망상을 주소로 응급실에 내원하였다. 내원 11개월 전부터 체중 조절을 위해 phentermine 30 mg, topiramate 25 mg 복용을 시작하였고, 며칠에 한 번씩 간헐적으로 복용하였다. 내원 8개월 전부터는 직장 생활을 시작하면서 적응을 잘하지 못하여 우울감, 불면 증상이 있었고, 다이어트 약 복용 시 호전감이 있어 자주 복용하였다. 내원 7개월 전부터 환청이 있었고, 누가 자신을 몰래 촬영하고 있고 동영상을 유포한다는 피해망상이 나타났다. 체중감량에 어려움을 겪어, 2개월 전부터 매일 다이어트 약을 복용하였다. 내원 2주 전 갑자기 괴성을 지르고 뛰어다니는 일이 수 차례 있었으며, 내원 1일 전 혼잣말하는 모습이 보여 보호자와 함께 응급실에 내원했다가 안정병동으로 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 뇌자기공명영상, 심전도, 뇌파검사를 시행했으며 모두 정상소견을 보였다. 정신과적 기왕력 및 가족력은 없었다. 정신상태 검사에서 기분이 우울하고 불안했으며, 피해망상, 환청이 있었다. Phentermine 복용을 중단시키고, aripiprazole, valproic acid를 투약하였다. 입원

30일째 무렵부터 환청을 부정하였고, 망상이 호전되어 여러 차례 외박을 시행한 뒤에 입원 65일째에 퇴원하였다. 퇴원 후 외래에서 추적 관찰하였고, 환청, 망상, 우울한 기분에 있어 완전관해를 보여 aripiprazole 2.5 mg만 복용 유지하였다가 3년 뒤 투약을 중단하였다.

증 례 5

23세 여자 환자로, 내원 1일 전부터 시작된 환청, 와해된 행동을 주소로 응급실에 내원하였다. 내원 3개월 전부터 체중 조절을 위해 phentermine을 하루 30 mg씩 복용하였다. 내원 2일 전, 다른 직장 동료의 고객을 자신이 맡아 보게 되면 힘이 빠지는 것 같고, 세균이 몸에 붙는 것 같다고 하였다. 내원 1일 전에는 동료 3명이 자신을 노려본다면서 함께 식사하는 것을 피했다. 내원 당일에는 새벽부터 찬송가를 크게 부르고 친척을 하느님이라고 불렀으며, 다른 사람이 자기에게 다가오거나 말을 걸지 못하도록 하였다. 부모님과 함께 본원 응급실에 내원하였을 때 환자 환청, 망상, 혼잣말 증상을 보여 보호의무자 동의로 안정병동에 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 심전도, 뇌파검사를 시행했으며 모두 정상소견을 보였다. 정신과적 기왕력 및 가족력은 없었다. 정신상태 검사에서 피해망상, 종교망상, 관계망상, 환청이 있고 지남력은 정상이었다. 이에 phentermine 복용을 중단시키고, aripiprazole, lorazepam을 투약하였다. 입원 5일째부터 환청, 망상을 부정하였고 환청, 망상이 시사되는 행동을 보이지 않았다. 정좌불능증이 나타나 aripiprazole을 5 mg까지 감량하였고, 입원 11일째까지 증상은 전혀 보이지 않아 퇴원하였다. 외래 추적관찰하며 약물을 점차 감량하였고, 정신병적 증상, 기분 증상은 전혀 보이지 않아 약 7개월 뒤 투약을 중단하였다.

고 찰

정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-fifth edition, DSM-5)은 물질/약물치료로 유발된 정신병적 장애(substance/medication-induced psychotic disorder)를 약에 노출된 뒤 혹은 중독, 금단 경과 중에 환각 또는 망상이 나타나는 것으로 정의한다.²¹⁾ 이때, 중단 이후에도 1개월 이상 증상이 지속되거나, 약물에 노출되기 전에 증상이 나타났다면 물질/약물치료로 유발된 것이 아닌 독립적인 정신병적 장애를 더 의심해야 한다.²¹⁾ 상기 증례는 자극제인 phentermine, phendimetrazine에 노출된 이후에 처음으로 정신병적 증상이 나타났으며, 약물 복용 중단 뒤 1개월 내에 증상이 호전되었으므로 진단 기

준에 부합한다. 증례 1, 2, 3, 5 환자는 식욕억제제 복용 중단 후 1주일 이내에 증상이 소실되었다. 이러한 시간적 연관은 약물 복용과 증상 간의 인과관계를 보다 강력하게 시사한다.

Phentermine을 과량 복용했던 증례 2 환자 외에는 phentermine, phendimetrazine을 자주 복용한 지 3~6개월 이내에 임상적으로 유의미한 증상이 나타났다. 정신병적 증상이 심각했고 갑작스럽게 악화되었기 때문에, 네 증례에서 응급실을 통해 입원하였다. 모든 증례에서 정신질환의 가족력은 없었다. 증례 1, 3 환자는 진단받은 적은 없었지만 개인력상 비전형적 양상의 우울삽화가 있었던 것이 의심되었고, 증례 4 환자는 아동기에 성적 외상 경험이 있었다. 각 증례에서 나타난 정신병적 증상은 망상, 환각(신체환각, 환청, 환시, 환후)이었으며, 우울, 불안, 불면, 자살사고, 적개심 등이 동반되었다. PANSS 점수를 보았을 때, 네 증례 모두 양성증상 점수가 높고, 음성 증상은 경미했다. 병식의 결여가 심하지 않았고, 입원 중 경구 약물 복용에 협조적이었다. 3예에서 임상적으로 유의미한 우울 증상이 있었고, 특히 증례 3, 4 환자는 BDI 30 점 이상의 심한 우울 증상이 있었다.

퇴원 6개월 뒤를 추적한 결과, 증례 1 환자는 자의로 불규칙하게 약물을 복용했고 증례 2 환자는 퇴원 뒤 6개월이 경과하기 전에 추적이 중단되었다. 증례 3, 4, 5 환자는 규칙적으로 약물을 복용하였고, 복용한 항정신병 약물은 risperidone 1 mg 혹은 aripiprazole 2.5 mg이었다. 조현병 스펙트럼 장애 첫 번째 삽화를 경험한 환자들은 평균적으로 risperidone의 경우 2.9 mg, aripiprazole의 경우 10 mg을 처방받았다는 보고가 있다.²²⁾ 상기 증례 환자들은 정신병적 증상을 처음 경험한 환자들이 통상적으로 처방받는 항정신병 약물 용량보다 적은 용량을 처방받았고, 외래 추적 관찰 기간 동안 환각, 망상 증상이 의심되지 않았다. 또한 유지 항정신병 약물로 olanzapine이 처방된 증례는 하나도 없었는데, 이는 환자들이 체중 증가에 예민해 내약성이 떨어질 것을 우려했던 것으로 보인다.

이상의 증례에서 amphetamine 혹은 methamphetamine (이하 amphetamines)으로 유발된 정신병적 장애와 유사한 임상적 특성을 발견할 수 있었다. Amphetamines는 환청, 피해망상을 주증상으로 하는 단기 정신병 삽화를 유발할 수 있고, 이는 조현병 급성기 증상과 유사하다.¹⁰⁾ Amphetamines에 의한 정신병적 장애는 조현병보다 환시, 환후, 신체환각 경험이 더 흔하고, 음성 증상이 더 드물다고 한다.²³⁾ 또한 우울 증상이 보다 많이 동반되고,²³⁾ 병식이 더 높은 편이다.²⁴⁾ 임상적 경과에서, 물질사용에 의하지 않은 경우보다 정신병적 증상의 회복이 더 빠르다.¹⁰⁾ 본 연구의 증례에서 환청뿐 아니라 환시, 환후, 신체환각 경험이 있었고, 음성 증상이 분명하게 관찰되지 않았으며, 3명의 환자가 유의미한 우울 증상을 보

고했다. 내원 당시 증상의 증증도가 높았으나 식욕억제제 중단 뒤 빠른 회복을 보였고, 퇴원 뒤 처방받은 항정신병약 유지 용량이 통상적인 용량보다 낮았다. 이와 같은 특성은 국내 phendimetrazine 증례 보고에서도 나타나는데, Lee 등¹⁷⁾이 보고한 1예는 환시가 있었고 입원 3일 만에 증상이 호전되었으며, Yun 등¹⁸⁾이 보고한 1예에서는 환후, 환촉이 나타났다. 이처럼 비슷한 임상 양상의 기전으로 시사되는 것은, amphetamine과 phentermin, phendimetrazine이 구조적으로 관련성이 있는 아민계 약물로서 공통적으로 노르에피네프린, 도파민, 세로토닌 방출을 자극한다는 사실이다.

증례 2와 3 환자에게는 자극제 사용 장애(stimulant use disorder)가 공존하였다. 증례 2 환자는 phentermine 일일 권장량 30 mg의 2~7배까지 많은 용량을 복용했고, 그 결과 정신병적 증상이나 자해를 하는 것과 같은 문제를 겪었음에도 다시 복용하였다. 증례 3 환자는 phentermine 복용을 끊기로 동의하고 노력했지만, 피로감, 식욕증가, 과수면 등의 금단 증상을 경험하면서 다시 phentermine을 복용하였다. 보상, 조건형성(conditioning), 억제적 조절(inhibitory control)이 자극제 사용 장애에서 중요한 역할을 한다고 간주된다.²⁵⁾ 보상 체계에서 핵심은 중뇌변연계의 ventral tegmental area에서 nucleus accumbens로 연결되는 도파민 경로이다.²⁶⁾ 자극제 복용 시 다른 의존성이 있는 약제와 마찬가지로 줄무늬체에서 도파민이 늘어나는 것이 관찰되며,²⁷⁾ 이것은 환자들이 경험하는 다행감과 연관되어 있다고 한다.²⁵⁾ 도파민 신호와 N-methyl-D-aspartate(NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid(AMPA) 수용체의 변화가 조건형성과 관련되어 있고, 조건형성이 갈망과 강박적 충동의 기저 메커니즘일 것으로 생각된다.²⁵⁾ 선조체의 도파민 수용체 감소가 orbitofrontal cortex, anterior cingulate gyrus, dorsolateral prefrontal cortex와 같이 정서를 억제하고 조절하는 부위의 대사 감소와 연관되어 있고, 이러한 변화는 충동성을 증가시킬 것이다.²⁵⁾²⁸⁾²⁹⁾ 대표적 자극제인 methamphetamine의 금단 증상으로는 과수면이나 수면의 질 저하와 같은 수면 변화, 우울, 불안, 갈망, 인지기능 손상 등이 있으며, 기타 식욕 증가, 기력저하, 초초, 불쾌하고 생생한 꿈 등의 증상이 포함된다.³⁰⁾ 동물실험 연구에서, methamphetamine을 끊으면 시냅스 전 모노아민의 고갈로 수용체가 하향조절(down-regulation)되고 신경독성이 나타나는데, 이러한 현상으로 금단 증상의 기전을 설명하려는 시도가 있다.³¹⁾

증례 1, 3 환자는 비전형적 양상의 우울 삽화력이 의심되었는데, 기분 장애 병력이 있는 환자 증례가 해외에서도 보고된 바 있었다. Raison과 Klein¹⁵⁾은 무력감이 심한 주요우울 장애 환자가 phentermine, fenfluramine을 복용한 뒤 정신병적 양

상이 동반된 조증삽화가 나타났다고 보고하였다. Alexander 등³¹⁾이 보고한 4건의 phentermine으로 유발된 정신병적 장애 증례 중, 환자 1명은 양극성 장애 환자였고, 1명은 정동 장애 가족력이 있었으며, 1명은 산후우울증 병력이 있었다. 정신병적 양상이 동반된 조증 혹은 우울삽화와 phentermine, phendimetrazine 복용이 인접한 시기에 일어났거나, 조증삽화일 때 목표지향적 활동이 증가하면서 체중감량을 위해 약물을 복용했을 가능성을 의심해볼 수 있겠다.

양극성 장애 환자의 58%가 평생 동안 최소한 한 번 이상 정신병적 증상을 경험한다.³¹⁾ 정신병적 양상이 동반된 양극성 장애 환자군과 조현병 환자군의 PANSS 점수를 비교해 보면, 두 군의 양성 증상 척도 점수가 비슷할 때 양극성 장애 환자군의 음성 증상 척도 점수 평균이 더 낮다.³²⁾ Baethge 등³³⁾은 조현병 환자군보다 환각 빈도가 낮지만, 입원한 양극성 장애 환자군의 11.8%가 환각을 보고한다고 하였다. 환각을 경험하는 양극성 장애 환자군의 특성을 살펴보면, 조현병 환자에 비해 환시를 두 배가량 더 많이 경험하고, 환각 증상이 치료에 잘 반응하는 경향이 있었다.³³⁾ 즉, 본 연구에서 발견된 임상적 특성은 양극성 장애에서 정신병적 양상이 동반된 조증삽화 또는 우울삽화의 특성과 상당 부분 유사하다.

그러나 증례 1, 3 환자는 식욕억제제 중단 뒤 정신병적 증상이 급속히 해소되어, 양극성 장애와는 다른 양상이었다. 증례 3 환자는 다시 식욕억제제를 복용하였을 때 수 일 내로 정신병적 증상이 재발했는데, 다시 투여(rechallenge) 시 재발은 약물과 증상 간의 인과관계를 입증하는 중요한 기준 중 하나이다. 1, 3 증례를 보다 잘 설명하는 가설은, 양극성 장애가 위험 인자 중 하나이며, 질환에 취약한 개인에게 phentermine, phendimetrazine과 같은 약물이 영향을 미쳐 정신병적 증상을 일으켰다는 것이다. Bramness 등¹⁰⁾은 암페타민 유형 자극제 사용과 정신증을 전통적인 스트레스/취약성 패러다임으로 이해할 것을 제안하였다. 그에 따르면 자극제가 일종의 스트레스 인자로 작용하여 취약성이 큰 개인은 적은 용량으로도 정신증이 유발되며, 자극제를 반복해 사용하면 취약성이 심해져 정신병적 장애로 이행할 가능성이 높아진다. 향후 체중감량 목적으로 phentermine 혹은 phendimetrazine과 같은 자극제를 복용하는 군과 lorcaserin, orlistat, contrave와 같은 비자극제 약물을 복용하는 군의 정신장애 발병률을 추적 관찰하는 연구를 수행한다면, 인과관계 확인에 도움이 될 것으로 보인다.

본 연구는 국내에 phentermine과 연관된 정신병적 장애와 자극제 사용 장애 증례를 처음으로 보고하였으며, phentermine, phendimetrazine 복용 후 나타난 정신병적 장애의 임상적 특성을 탐색하고 위험성을 보여주었다. 식욕억제제 처

방에 주의가 필요하며, 특히 망상, 환각이 쉽게 나타날 수 있는 정신병적 장애, 양극성 장애 환자군에 처방하는 것은 더 위험할 것으로 보인다. 식욕억제제를 복용하는 환자의 경우 정신병적 증상, 기분 변화, 중독, 남용, 금단 등의 정신 증상을 면밀히 관찰할 필요가 있다. 식욕억제제 복용 중 정신병적 증상을 보였을 때, 물질/약물치료로 유발된 정신병적 장애를 의심해보는 것이 진단 및 치료, 재발 방지에 도움이 될 것이다.

본 연구는 식욕억제제 복용 이후에 처음으로 정신병적 증상이 나타난 5예를 조사하여, phentermine 혹은 phendimetrazine으로 유발된 정신병적 장애의 임상적 특성을 알아보았다. 식욕억제제 중단과 함께 빠른 회복을 보였고, 처방된 항정신병 약물 용량은 적은 편이었다. 환청뿐 아니라 환시, 환후, 신체환각 경험을 보고했고, 음성 증상은 뚜렷하지 않았으며, 우울 증상이 자주 동반되었고 병식의 결여는 경미했다. 2예는 자극제 사용 장애가 공존하였다. 이러한 임상적 특성은 amphetamines에 의한 정신병적 장애와 비슷했다. 이상을 종합해볼 때, phentermine, phendimetrazine 처방에 주의를 요하며, 처방 시 정신 증상을 주의 관찰하고 물질/약물치료로 유발된 정신병적 장애를 의심할 필요가 있다.

중심 단어: 물질/약물치료로 유발된 정신병적 장애 · 물질 사용 장애 · Phendimetrazine · Phentermine.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **Bray GA.** Drug insight: appetite suppressants. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:89-95.
- 2) **Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, et al.** Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001;39:32-41.
- 3) **Rothman RB, Baumann MH.** Therapeutic potential of monoamine transporter substrates. *Curr Top Med Chem* 2006;6:1845-1859.
- 4) **Kang JG, Park CY.** Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 2012;36:13-25.
- 5) **Rueda-Clausen CF, Padwal RS, Sharma AM.** New pharmacological approaches for obesity management. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:467-478.
- 6) **Kim MK.** Behavioral intervention and anti-obesity drug therapy. *Korean J Med* 2013;84:624-628.
- 7) **NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).** Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-1396.
- 8) **INCB.org** [homepage on the Internet]. Vienna: International Narcotics Control Board Online Resources, Inc.;c1995-2017[updated 2015 Mar; cited 2017 Mar 8]. Available from: http://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2015/Technical_PSY_2015_ENG.pdf.
- 9) **Boileau J, Dagher A, Leyton M, Gunn RN, Baker GB, Diksic M, et al.** Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/

- positron emission tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1386-1395.
- 10) **Bramness JG, Gundersen ØH, Guterstam J, Rognli EB, Konstenius M, Løberg EM, et al.** Amphetamine-induced psychosis—a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry* 2012;12:221.
 - 11) **McKetin R, Lubman DI, Baker AL, Dawe S, Ali RL.** Dose-related psychotic symptoms in chronic methamphetamine users: evidence from a prospective longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:319-324.
 - 12) **Rubin RT.** Acute psychotic reaction following ingestion of phentermine. *Am J Psychiatry* 1964;120:1124-1125.
 - 13) **Alexander J, Cheng YH, Choudhary J, Dinesh A.** Phentermine (Duroxime) precipitated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:684-685.
 - 14) **Devan GS.** Phentermine and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990;156:442-443.
 - 15) **Raison CL, Klein HM.** Psychotic mania associated with fenfluramine and phentermine use. *Am J Psychiatry* 1997;154:711.
 - 16) **Glatt MM.** Psychosis and addiction to phenmetrazine. *The Lancet* 1959;274:348-349.
 - 17) **Lee JM, Lee KU, Jhoo JH, Park JI.** Two cases of psychotic disorder following phendimetrazine use. *Korean J Psychopharmacol* 2010;21:95-98.
 - 18) **Yun JA, Park WR, Yu JC, Choi KS.** A case of Phendimetrazine induced-psychotic disorder and dependence. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2013;52:402-405.
 - 19) **Kim KK, Cho HJ, Kang HC, Youn BB, Lee KR.** Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people. *Yonsei Med J* 2006;47:614-625.
 - 20) **Edwards IR, Aronson JK.** Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
 - 21) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5™). 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013. p.110-111.
 - 22) **Robinson DG, Schooler NR, John M, Correll CU, Marcy P, Addington J, et al.** Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: data from the national RAISE-ETP study. *Am J Psychiatry* 2015;172:237-248.
 - 23) **Wang LJ, Lin SK, Chen YC, Huang MC, Chen TT, Ree SC, et al.** Differences in clinical features of methamphetamine users with persistent psychosis and patients with schizophrenia. *Psychopathology* 2016;49:108-115.
 - 24) **Fraser S, Hides L, Philips L, Proctor D, Lubman DI.** Differentiating first episode substance induced and primary psychotic disorders with concurrent substance use in young people. *Schizophr Res* 2012;136:110-115.
 - 25) **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F.** Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:15037-15042.
 - 26) **Wise RA.** Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci* 2009;32:517-524.
 - 27) **Rowley HL, Butler SA, Prow MR, Dykes SG, Aspley S, Kilpatrick IC, et al.** Comparison of the effects of sibutramine and other weight-modifying drugs on extracellular dopamine in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Synapse* 2000;38:167-176.
 - 28) **Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, et al.** Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Focus* 2003;1:150-157.
 - 29) **Volkow ND, Fowler JS.** Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000;10:318-325.
 - 30) **Cruickshank CC, Dyer KR.** A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction* 2009;104:1085-1099.
 - 31) **Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, et al.** The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:301-313.
 - 32) **Hill SK, Reilly JL, Harris MS, Rosen C, Marvin RW, Deleon O, et al.** A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;113:167-175.
 - 33) **Baethge C, Baldessarini RJ, Freudenthal K, Streeruwitz A, Bauer M, Bschor T.** Hallucinations in bipolar disorder: characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2005;7:136-145.