

Phendimetrazine 사용으로 유발된 정신증적 장애 및 의존 1예

을지대학교 의과대학 정신건강의학교실

윤지애 · 박우리 · 유제춘 · 최경숙

A Case of Phendimetrazine Induced-Psychotic Disorder and Dependence

Ji-Ae Yun, MD, Wu-Ri Park, MD, Je-Chun Yu, MD and Kyeong-Sook Choi, MD, PhD

Department of Psychiatry, Eulji University School of Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

Received May 2, 2013
Revised June 25, 2013
Accepted July 27, 2013

Address for correspondence

Kyeong-Sook Choi, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Eulji University School of Medicine,
Eulji University Hospital,
1306 Dunsanse-ro,
Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea
Tel +82-42-611-3442
Fax +82-42-611-3445
E-mail cksinj@eulji.ac.kr

Phendimetrazine and related amphetamine-like compounds are used widely as appetite suppressants in Korea. We report on a patient who developed psychotic disorder and dependence while using phendimetrazine. A 25-year-old female with no psychiatric history began experiencing hallucination of bugs after using phendimetrazine for weight loss for five months. She was admitted and the drug was stopped. Three days later, her psychotic symptoms had subsided and she returned home. Two months after discharge, against medical advice, she returned to a clinic to obtain phendimetrazine for its anorectic effect. She continued using phendimetrazine because she had developed withdrawal symptoms and experienced cravings for it. Within two months of restarting the drug, she had developed paranoid delusions, auditory and olfactory hallucinations. She was readmitted, and was confirmed to have a dependence on phendimetrazine. This case provides a warning that amphetamine-related anorectics can cause psychotic disorder and dependence.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:402-405

KEY WORDS Anorectics · Dependence · Phendimetrazine · Psychotic disorder.

서 론

우리나라의 과체중과 비만의 인구 비율은 30.2%로 25.3%인 일본에 이어 Organization for Economic Cooperation and Development(이하 OECD) 국가 중 두 번째로 낮은 국가¹⁾임에도 불구하고 비만치료제 소비자 행태조사에서 17.2%의 사람들이 비만치료제를 사용하는 것으로 나타났다.²⁾ 2010년을 기준으로 비만치료제로 많이 사용되고 있는 phendimetrazine의 수입량은 미국에 이어 두 번째이며 1인당 사용량(Defined Daily Doses for Statistical purposes, 이하 S-DDD)은 세계 1위이다.³⁾

비만치료약물의 종류는 크게 식욕억제제(phentermine, phendimetrazine, fenfluramine 등), 에너지 소비 항진제(caffeine, ephedrine 등), 영양 흡수 차단제(orlistat 등)로 나눌 수 있다.⁴⁾

현재 미국 Food and Drug Administration(이하 FDA)에서 3개월 이내의 단기간 사용이 허가된 식욕억제제는 대부분 amphetamine계통의 약물인데, 이에 속하는 약물은 대표적으로 phentermine, phendimetrazine이 있다.⁵⁾ Amphetamine

이 식욕억제제의 효과가 있지만 의존과 정신증적 증상을 일으킬 가능성이 높기 때문에 비만 치료에 사용되지 않고 있는 것처럼,⁶⁾ 이와 화학적 구조가 비슷한 amphetamine계통의 식욕억제제도 유사한 위험성이 있을 가능성이 있다.⁷⁾

Phendimetrazine은 우리나라에서 처방된 식욕억제제 중 가장 많은 처방 빈도수를 보이고 있으며,²⁾ 이로 인해 발생한 정신증적 증상에 대해 국내에서는 3예의 보고가 있었다. Kim 등⁸⁾은 Phendimetrazine으로 인한 환각을 1예 보고하였고, Lee 등⁹⁾은 phendimetrazine 사용으로 유발된 정신증적 장애를 2예 보고하였다. 외국에서는 1960년대 후반부터 phentermine으로 유발된 정신증적 사례^{6,10-15)}가 보고되기 시작하여, fenfluramine,¹⁶⁾ diethylpropion^{6,13,17)} 등의 식욕억제제로 인한 정신증적 증상에 대한 보고도 다수 있었다. 그러나 의존을 유발할 가능성이 제기되는 되었지만 현재까지 phendimetrazine 및 기타 amphetamine계통의 식욕억제제 사용 후 의존이 발생했다는 국내의 사례 보고는 없었다. 외국의 경우 phentermine을 유희목적이나 무력감을 이기기 위해 사용한 사례¹⁰⁾만 있었다.

저자들은 최근에 phendimetrazine 사용으로 인한 정신증

적 증상뿐만 아니라 의존을 보임을 경험하였기에 이에 증례 보고를 하고자 한다.

증 례

25세의 고등학교 중퇴 학력인 미혼의 여자환자가 내원 4일 전부터 벌레에 대한 환청, 환시, 환후, 환촉을 주소로 2012년 5월에 외래로 방문하였다.

환자는 내원 5개월 전부터 살을 뺄 목적으로 개인의원에서 방문하여 다이어트 약을 처방 받아 복용하기 시작하였다. 약물의 용량은 phendimetrazine(엔슬림정®) 50 mg과 topiramate(토맥정®) 100 mg으로 시작하여 phendimetrazine 300 mg, topiramate 250 mg까지 증량되었으며, 이를 하루에 두 번 분복하도록 처방 되었다. 환자는 약물 복용 후 불면, 두근거림, 두통 등의 부작용으로 초기에는 2~3일에 1번씩 복용하였고, 시간이 지날수록 부작용은 감소하여 하루에 두 번(각각 300 mg, 250 mg)까지 복용하게 되었다. 당시 환자는 키 167 cm, 몸무게 53 kg, 체질량지수 19로 정상 체중이었고, 약물 복용 후에는 5 kg의 체중감소가 있었다. 환자는 약물을 복용하면서 체중감소의 효과뿐만 아니라 평소보다 의욕이 더 생기고 기분이 좋아짐도 느꼈다. 내원 2개월 전에는 타 의원에서 phentermine(펜트민정®) 18 mg을 처방 받아 10일간 복용하였지만 phendimetrazine을 복용할 때만큼의 효과를 느끼지 못하여 phendimetrazine을 계속 복용하였다. 환자는 약물을 복용하지 않으면 우울과 피로가 발생하여 약물복용을 지속할 수밖에 없었고, 내원 2일 전까지 복용 중이었다.

내원 4일 전부터는 자신의 몸과 주변에 검은색 벌레가 보이고 벌레가 기어다니는 느낌, 매캐한 냄새와 찝찝거리는 소리가 난다고 호소하였다. 이러한 증상으로 환자는 머리카락과 옷을 자주 털고 장시간 샤워를 하고 불안, 초조해하여 보호자와 함께 외래 방문 후 평가 및 치료 위해 안정병동에 입원하였다.

환자는 정신과적 기왕력 및 가족력은 없었고 물질 의존과 남용의 과거력도 없었다. 입원 당시에 생체징후는 정상범위였고 신체검진, 혈액검사, 뇌 자기공명, 뇌파검사, 마약류 약물 6종 검사를 시행했으며 모두 정상소견을 보였다. 의식은 명료하였고, 지남력과 인지기능은 정상이었으며, 벌레에 대한 환청, 환시, 환후, 환촉이 있었다.

입원 2일째까지는 벌레에 대한 환각증상으로 장시간 샤워를 하고 환의를 자주 갈아입는 모습이 관찰되었다. Quetiapine 150 mg을 경구투약 하면서 경과를 관찰했고, 입원 3일째부터는 환각증상을 더 이상 호소하지 않았으며, 입원 10일째에 퇴원하였다.

퇴원 후 1주일마다 외래를 통해 추적관찰하여 증상의 재발이 없음을 확인하였고, 5주째부터는 환자 스스로 외래에 방문하지 않았다.

그로부터 5개월 후인 2012년 11월, 환자는 내원 2개월 전부터 귀신이 자신의 몸에 들어와 자신을 조종하고 사람들의 미래가 보이며 귀신이 말 하는 소리와 냄새가 난다는 것을 주소로 보호자와 함께 외래에 다시 방문하였다.

환자는 퇴원 후 정도의 우울증상이 있어 기분이 좋아지는 효과를 얻기 위해 내원 4개월 전부터 다시 개인 의원에서 다이어트 약물을 처방 받아 복용하기 시작하였다. 약물의 용량은 phendimetrazine(엔슬림정®) 160 mg과 topiramate(토맥정®) 150 mg이었으며 이를 하루에 두 번 분복하도록 처방되었다. 약물을 복용하기 시작하면서 초기에 나타났던 불면, 두근거림, 두통 등의 부작용은 이전보다 심하지 않았고, 시간이 지날수록 같은 효과를 내기 위한 양이 늘어나면서 하루에 3번(240 mg)까지도 복용하게 되었다. 환자는 입원시 시행한 약물교육을 통해 phendimetrazine이 마약과 유사한 작용을 한다는 것을 알고 있었으나 인터넷으로 약물 형태 검색을 통해 phendimetrazine만 골라서 복용하고, 같이 처방된 약물(비그만정®, 스웰리스정®, 에이올정®, 가딘정®)은 설사를 유발하는 부작용 때문에 복용하지 않았다. 무직인 환자는 10만원 이상의 약값을 해결하기 위해 돈이 생기면 바로 약물부터 처방 받았다. 환자는 퇴원 후에 거주지를 옮기게 되어 이전에 처방 받은 의원이 다른 도처에 있었지만, 같은 성분의 약물을 처방 받기 위해 매달 그 지역까지 다녀왔다. 환자는 약물을 복용하지 않으면 우울과 무력감이 심해져서 약물 복용을 지속하였으며 내원 1일 전까지 복용 중이었다. 더 이상의 약물 복용을 막고 평가 및 치료 위해 안정병동에 두 번째 입원을 하였다.

두 번째 입원에서도 환자의 생체징후, 신체검진, 혈액검사는 정상이었다. 의식은 명료했고 지남력, 인지기능은 정상이었다. 환자는 귀신에 대한 조종망상, 피해망상, 마술적 사고와 환청, 환후를 호소하였다.

첫 번째 입원 시 환자는 quetiapine을 복용하면서 진정과 체중증가의 부작용을 다소 호소하였기 때문에 두 번째 입원 시에는 aripiprazole 5 mg부터 투약을 시작하였다. 그러나 환자가 불면과 불안을 호소하여 risperidone 1 mg으로 변경하여 투약을 유지하였다.

입원 중 환자는 두 차례 가랑 예민감을 보이며 퇴원을 요구하였고, 이는 이후의 면담을 통해 약물에 대한 갈망 때문임을 알 수 있었다. 입원 후에는 환후증상만 지속되다가 입원 12일째부터는 소실되었고, 입원 28일째 퇴원하였다.

퇴원 후 환자는 매주 외래를 통해 2개월 동안 추적관찰하

다가 환자 스스로 중단하였고, 당시까지는 정신증적인 증상의 재발도 없었고, 다이어트 약물을 사용하지도 않았다.

본 증례의 환자는 두 번의 입원 동안 약물 복용과 정신증적 증상과의 시간적 인과관계가 확인되어 phendimetrazine에 의한 정신증적 장애로 진단을 내렸고, phendimetrazine에 대한 금단증상과 내성, 지속적인 갈망, 그 약물로 인한 정신증적인 증상 발생의 위험성을 알면서도 지속적인 사용 등으로 phendimetrazine에 대한 의존을 함께 진단하였다.

고 찰

일반적으로 식욕억제제의 작용은 단가아민계(세로토닌, 도파민, 노르아드레날린), 엔도카나비노이드계, 오피오이드계 등의 중추신경계의 신경전달물질체계와 관련이 있다.²⁰⁾ 이들은 시상하부, 선조체를 포함한 포만, 쾌락, 식이행동을 조절하는 뇌 영역뿐만 아니라 감정을 조절하는 변연계와 전두선조회로에도 영향을 미친다.²⁰⁾ 이러한 식욕억제제의 비선택적 작용으로 인해 신경정신학적 부작용을 일으킬 위험이 있고, 불안, 우울 등과 같은 정신과적 동반 이환의 발생을 증가시킨다.²⁰⁾ 그 예로, 우리나라 비만치료제 소비자 행태조사에서 비만치료제를 사용한 환자의 53.8%가 부작용을 경험한 것으로 나타났는데, 그 중에는 우울증(8.5%), 공격성(2.8%), 환각상태(1.4%)의 정신과적 부작용도 포함되어 있었다.²⁾

한편, phendimetrazine 등의 amphetamine 계통 식욕억제제는 d-amphetamine의 작용을 가지고 있어서,⁸⁾ 약물을 장기적으로 과량 복용하면 탐닉 및 의존의 위험이 있다. 그렇기 때문에 우리나라 마약류 관리에 관한 법률 제 2조제 3호나목에서 phendimetrazine의 활성 대사산물인 phenmetrazine을 신체적, 정신적 의존성을 야기하는 제제로 명시하고 있다. 미국의 약물 관리법(Controlled Substances Act)에서도 methamphetamine이 Drug Enforcement Administration(이하 DEA) schedule II, amphetamine과 phendimetrazine이 DEA schedule III, diethylpropion, mazindol, phentermine은 DEA schedule IV로 분류되고 있다.¹⁸⁾ 이에 따르면 phendimetrazine은 장기간 사용시 diethylpropion, mazindol, phentermine에 비해서 의존과 남용의 위험이 더 높다고 볼 수 있다.¹⁹⁾

Phendimetrazine은 체내에 흡수가 되면 활성 대사산물인 phenmetrazine을 형성하는 전구약물로서, phenmetrazine의 N-methyl 유사체이다.²¹⁾ 이는 노르에피네프린과 함께 도파민의 유리를 촉진시켜 식욕억제를 일으키게 되고, 중뇌변연계 도파민 경로에 반복적으로 작용하면 정신증적 증상을 유발할 수 있다. 또한, 보상 회로의 측중격핵의 중뇌변연계 도

파민 뉴런에 작용하게 되어 도파민 유리를 증가시켜 남용의 가능성을 증가시킨다.²²⁾ Phentermine은 선택적으로 노르에피네프린의 유리를 촉진하는 것에 반해^{21,23)} phendimetrazine의 이러한 작용은 phentermine에 비해 남용가능성이 더 높을 수 있다는 것을 시사한다.

식욕억제제와 관련된 심혈관계 위험성이 보고되면서 2000년도 유럽의 European Medicines Agency(이하 EMA)에서는 위험대비이익이 좋지 않은 phentermine, diethylpropion, mazindol을 시장에서 퇴출시켰다.^{5,24)} 이어서 2013년도에는 phentermine과 topiramate를 함유한 Qusiva의 판매 승인을 거부하였는데, Qusiva의 성분인 phentermine이 단기적으로는 심박수를 증가시키고 장기적 사용의 안정성을 보장할 수 없다는 점과, topiramate의 장기 복용이 우울, 불안과 관련된 정신적 영향과 인지기능의 장애를 일으킬 수 있는 점을 염려한 결과이다.²⁵⁾ 그러나 이 약물들은 미국 FDA에서 단기 사용으로 승인을 받은 약제이며, 우리나라에서도 아직까지 쓰이고 있다. 2005년 우리나라는 유럽의 이러한 권고를 배경으로 식품의약품안전청에서 4주 이내의 사용을 권고하였지만,²⁶⁾ 실제 임상에서는 잘 지켜지지 않고 있다.

본 증례의 환자는 체중감량의 목적으로 phendimetrazine을 복용하기 시작하여 다행감과 기운이 나는 효과를 느끼게 된 이후부터는 주로 기분을 개선하기 위하여 약물을 복용하게 되었다. 환자는 미국 FDA 승인 기간 3개월보다 긴 총 8개월 동안 약물을 처방 받았으며, phendimetrazine의 추천 최대 용량은 210 mg/일이지만²⁷⁾ 300 mg까지 복용하기도 하였다. 환자는 phendimetrazine 190 mg을 복용하던 중에 phentermine 18 mg을 추가 복용했을 때, 환자가 원하는 효과를 느끼지 못하였고, phendimetrazine의 복용 용량도 점차 증가하였다. 환자는 phendimetrazine 복용으로 인한 정신증적 증상으로 입원한 적이 있었지만 퇴원 후에도 약물에 대한 갈망으로 다시 약을 복용하기 시작하였고, 약물을 구하기 위해 많은 시간과 돈을 투자하였다. 약물을 중단하면 우울, 피로가 더 심해지는 등의 금단증상이 발생하였기 때문에 환자는 약물 복용을 지속할 수 밖에 없었고, 결국 정신증적인 증상까지 다시 발생하게 되었다. 게다가 두 번째 발생한 정신증적인 증상은 약물 중단 12일째에 사라져, 첫 번째의 3일보다 4배나 길게 지속되어 증상이 점점 더 심해지는 경향을 보였다.

식욕억제제 사용이 많은 우리나라에서는 이러한 약물에 대한 정신증적인 증상과 의존에 대한 위험성을 충분히 고려하여 장기 처방, 과량 처방하지 않도록 주의해야 하며, 식욕억제제에 대한 체계적이고 확실한 규제 및 지침이 필요할 것으로 보인다.

요 약

식욕억제제의 대부분은 amphetamine 계통으로 정신증적 증상 및 의존의 위험성이 있다. 본 증례의 25세 여성은 phendimetrazine을 복용한 이후 정신증적 증상이 발생하여 입원 치료를 했지만, 퇴원 후에 다시 phendimetrazine을 복용하게 되었다. 결국 정신증적 증상이 재발하였고 더불어 약물에 대한 금단증상과 갈망을 나타내어 phendimetrazine에 대한 의존을 확인할 수 있었다. 최근 국내에서 식욕억제제의 사용이 증가하고 있으며, 이러한 부작용의 발생은 더 증가하리라 예상된다. 이러한 위험성을 충분히 고려하여 식욕억제제 처방과 사용에 대한 세심한 주의와 엄격한 지침이 필요하겠다.

중심 단어 : 식욕억제제 · 의존 · Phendimetrazine · 정신증.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) OECD.org [homepage on the Internet]. Paris: The Organisation for Economic Co-operation and Development [updated 2013; cited 2013 April 7]. Available from: <http://www.oecd.org/health/health-systems/oecdhealthdata2012.htm>.
- 2) 송보경. 비만 치료제 소비자 행태조사 및 효율적 사용방안 연구. 대한민국: 소비자시민모임, 식품의약품안전청;2008. Report No.: LD9200808261441. Contract No.: 1475003591.
- 3) INCB.org [homepage on the Internet]. Vienna: International Narcotic Control Board Online Resources, Inc.; c1995-2013 [updated 2011 Mar; cited 2013 Feb 17]. Available from: http://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2011/Psychotropic_Report-2011.pdf.
- 4) Kim SM. Treatment of obesity with drugs. *J Korean Med Assoc* 2004;47:361-368.
- 5) Kang JG, Park CY. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 2012;36:13-25.
- 6) Hoffman BF. Diet pill psychosis. *Can Med Assoc J* 1977;116:351-355.
- 7) Landau D, Jackson J, Gonzalez G. A case of demand ischemia from phendimetrazine. *Cases J* 2008;1:105.
- 8) Kim SH, Ahn DH, Yoo TH. A case of organic hallucinosis following phendimetrazine(Fringar®) abuse. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1992;31:1119-1122.
- 9) Lee JM, Lee KU, Jhoo JH, Park JI. Two cases of psychotic disorder following phendimetrazine use. *Korean J Psychopharmacol* 2010;21:95-98.
- 10) Phentermine: psychosis: 4 case reports. *Reactions Weekly* 2011; 1374:30.
- 11) Cleare AJ. Phentermine, psychosis, and family history. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:470-471.
- 12) Devan GS. Phentermine and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990;156:442-443.
- 13) Brooke D, Kerwin R, Lloyd K. Diethylpropion hydrochloride-induced psychosis. *Br J Psychiatry* 1988;152:572-573.
- 14) Murray PA. Sympathomimetic drug-induced psychosis. *J Ir Med Assoc* 1964;54:21-23.
- 15) Rubin RT. Acute psychotic reaction following ingestion of phentermine. *Am J Psychiatry* 1964;120:1124-1125.
- 16) Shannon PJ, Leonard D, Kidson MA. Letter: Fenfluramine and psychosis. *Br Med J* 1974;3:576.
- 17) Carney MW. Diethylpropion and psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:183-188.
- 18) FDA.gov [homepage on the Internet]. Maryland: United States Food and Drug Administration [updated 2009 Nov 11; cited 2013 Mar 6]. Available from: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm148726.htm>.
- 19) Kim KK. Pharmacotherapy for obesity. *J Korean Med Assoc* 2011; 54:409-418.
- 20) Nathan PJ, O'Neill BV, Napolitano A, Bullmore ET. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:490-505.
- 21) Rothman RB, Katsnelson M, Vu N, Partilla JS, Dersch CM, Blough BE, et al. Interaction of the anorectic medication, phendimetrazine, and its metabolites with monoamine transporters in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2002;447:51-57.
- 22) Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press;2008. p.982-983.
- 23) Rothman RB, Elmer GI, Shippenberg TS, Rea W, Baumann MH. Phentermine and fenfluramine. Preclinical studies in animal models of cocaine addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1998;844:59-74.
- 24) Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. *Arch Intern Med* 2001;161:1814-1824.
- 25) EMA.europa.eu [homepage on the Internet]. London: European Medicines Agency [updated 2012 Oct 18; cited 2013 Feb 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf.
- 26) MFDS.go.kr [homepage on the Internet]. Seoul: Ministry of food and drug safety [updated 2006 Jan 10; cited 2005 Nov 18]. Available from: <http://www.mfds.go.kr/index.do?seq=4534&mid=70&cmd=v>.
- 27) McEvoy GK. AHFS drug information 89. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists;1989.