

증례

## 시부트라민(sibutramine) 음독 후 발생한 급성 정신병증 1례

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

김형민 · 우선희 · 최세민 · 소병학

### A Case of Acute Psychosis after Sibutramine Ingestion

Hyung Min Kim, M.D., Seon Hee Woo, M.D., Se Min Choi, M.D., Byung Hak So, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

A 38-year-old woman was admitted to our hospital due to agitation, nausea, chest discomfort, tachycardia and hypertension 6h after ingesting approximately 60 capsules of sibutramine. The woman developed the clinical features of acute psychosis, including auditory hallucination, agitation and paranoid ideation, on day 2. No relevant changes were detected on the laboratory examinations or on the electrocardiogram throughout the period of hospitalization. She was treated with risperidone and benzodiazepine. The symptoms subsequently resolved completely with cessation of the provoking agent. The patient was discharged on day 7 and the follow-up revealed no sequelae for 5 months.

**Key Words:** Sibutramine, Psychosis

## 서론

최근 5년간에 걸쳐서 비만 치료제의 처방은 급격한 증가추세에 있으며 처방되는 약물 또한 식욕억제제, 열대사 촉진제, 이노제, 소화억제제등 그 종류가 다양하다<sup>1)</sup>. 처방횟수의 증가와 함께 이들 약물중독과 함께 성분미상의 다이어트 약제들까지 음독을 주소로 내원하는 응급실 환자가 점차 늘어가고 있어 앞으로 이들 환자들에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

이들 약물 중에서 리덕틸® (reductil cap 10 mg)이라는 상품명으로 알려진 시부트라민은 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 억제하여 1980년에 항우울제로 개발되어 임상실험을 하다가 체중감소효과를 발견하게 되었고 1989

년부터 비만치료제로 다시 개발되어 1997년에 Food and Drug Administration에서 승인을 받았으며 국내에서는 2001년 7월부터 시판 허가된 상태이다<sup>2)</sup>.

제약회사마다 차이는 있으나 한 캡슐에 8.37~18.56 mg 까지 다양한 함량을 갖는 약제가 시판되고 있으며 1일 1회 아침에 식사와 관계없이 투여하고 3개월간 체중감소와 약물 순응도를 관찰하여 중단내지 증량하도록 하고 있다. 이 약물사용과 관련해 조증, 공황발작, 정신병증과 같은 정신질환에 대한 보고가 있지만 이는 매우 드물며 국내보고는 없었다. 이에 저자는 시부트라민 음독 후에 발생한 급성 정신병증을 보인 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증례

38세 여자환자가 내원 6시간 전 술을 마시고 동거인과 말다툼을 하고 난 뒤 헛김에 평소 체중감소를 목적으로 복용하던 시부트라민® (sibutramine mesylate 11.5 mg/캡슐, 한미약품) 60캡슐 정도(약 690 mg, 12.8 mg/kg)를 음독 후 보호자와 함께 응급센터에 내원하였다. 환자는 과

투고일: 2009년 10월 13일 1차 교정일: 2009년 11월 12일  
게재승인일: 2009년 11월 27일

책임저자: 소 병 학  
경기도 수원시 팔달구 지동 93-6  
성빈센트병원 응급의학과  
Tel: 031) 249-8377, Fax: 031) 253-4126  
E-mail: sohak@catholic.ac.kr

거에 정신과적 질환이나 약물 음독 기왕력은 없었으며 최근 들어 혈압이 높다는 말을 들었지만 혈압약은 복용하지 않는 상태로 다른 내과적 과거력은 없었다.

비흡연자였으며 하루 맥주 1~2병 정도의 음주력을 갖고 있었다. 가족력은 특이사항이 없었다. 시부트라민은 체중감소 목적으로 4개월 전부터 불규칙적으로 복용하다가 최근 들어 혈압이 높다는 말을 듣고 복용을 자가 중단한 상태였으며 2개월 전쯤에 유산을 한 후 남편과는 별거중인 상태로 여러 가정 문제로 인한 지속적인 스트레스 상태에 있었다고 하였다. 첫 번째 자살시도였으며 실패 뒤 다행감과 아쉬움이 공존하였고 자살시도 당시 다행감을 느꼈다고 하였다.

내원 초기 활력징후는 혈압 200/110 mm Hg, 맥박수 분당 124회, 호흡수 분당 24회, 체온 36.7°C, 체질량 지수 (Body mass index)는 22.2 kg/m<sup>2</sup>이었다. 의식은 명료했으나 불안해하고 흥분된 상태로 오심 증상과 함께 뒷목이 당기는듯한 느낌을 호소하였다. 다른 신체검사에서는 특이소견이 없었으며 신경학적 검사에서도 정상 소견을 보였다. 산소투여 전 동맥혈 검사에서 pH 7.746, pCO<sub>2</sub> 12.2 mm Hg, pO<sub>2</sub> 136.4 mm Hg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16.9 mmol/L, 산소포화도 99.3%였고 일반혈액검사에서 백혈구 11,120/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.2 g/dl, 적혈구 용적을 35.3%, 혈소판 316,000/mm<sup>3</sup>였다. 일반화학검사에서는 혈당 147 mg/dl, AST/ALT 22/16 IU/L, 혈중요소질소와 크레아티닌은 7.6/0.5 mg/dl, 나트륨, 칼륨, 염화물은 132.3/3.6/93.3 mEq/L, 칼슘 8.3 mg/dl 였으며 갑상선 기능검사는 정상이었다. 심전도는 동성빈맥을 보이고 있었고 QTc 연장소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 요중 임신반응검사에서 양성소견을 보여 산부인과 협진 의뢰 후 초기 임신가능성에 대해 설명하였으나 환자와 보호자 모

두 임신유지 원하지 않아 약물 음독 치료 위해서 입원하였다. 단순흉부 방사선에서 특이소견은 관찰되지 않았다.

혈압과 불안증상 조절 위해서 라베탈롤 10 mg, 로라제팜 2 mg이 정맥주사로 투여되었으며 초기 내원시 관찰된 과호흡과 흥분상태는 호전되었다. 정신과 협진 의뢰를 시행하였다. 내원 24 시간 후 중환자실로 이송되어졌으며 환자는 진정상태에서 회복된 후 피해망상과 환청, 왜곡된 언어가 관찰되었으며 의식상태 변화, 환시 등은 관찰되지 않았다. 당시 시행한 혈액검사 결과에서 정상소견 보였으며 약물에 의한 급성 정신병증으로 판단하여 정신과적 협진 후 입원 3일째부터 리스페리돈 1 mg이 처방되었으며 기질적 원인감별을 위해 4일째 뇌 전산화 단층 촬영과 뇌파검사를 시행하였으나 정상소견을 보였다(Fig. 2, 3). 5일째부터 환자의 증상은 호전되었고 이때부터는 환청과 망상에 대해서 부인하기 시작하였다. 내원 7일째 더 이상 신체이상 소견은 없었으며 정신과 외래 추적관찰을 계획하고 퇴원하였다. 리스페리돈은 총 8일간 투여되었으며 첫 번째 외래 추적진료부터는 더 이상의 증상이 없어 투여 중단되었다. 그 후 5개월간의 추적관찰 기간 동안 환자는 시부트라민을 더 이상 복용하지 않는다고 하였으며 정신병적 증상도 재발하지 않았다. 현재는 우울증에 대한 정신과 치료 증으로 항우울제를 복용 중이다.

## 고 찰

비만치료제로는 식욕억제제로 분류되는 교감신경 활성제와 선택적 세로토닌 재흡수 억제약물인 fenfluramine, dexfenfluramine이 있으며 아드레날린과 세로토닌 모두를 재흡수 억제하는 시부트라민이 있다. 이밖에 열대사 축

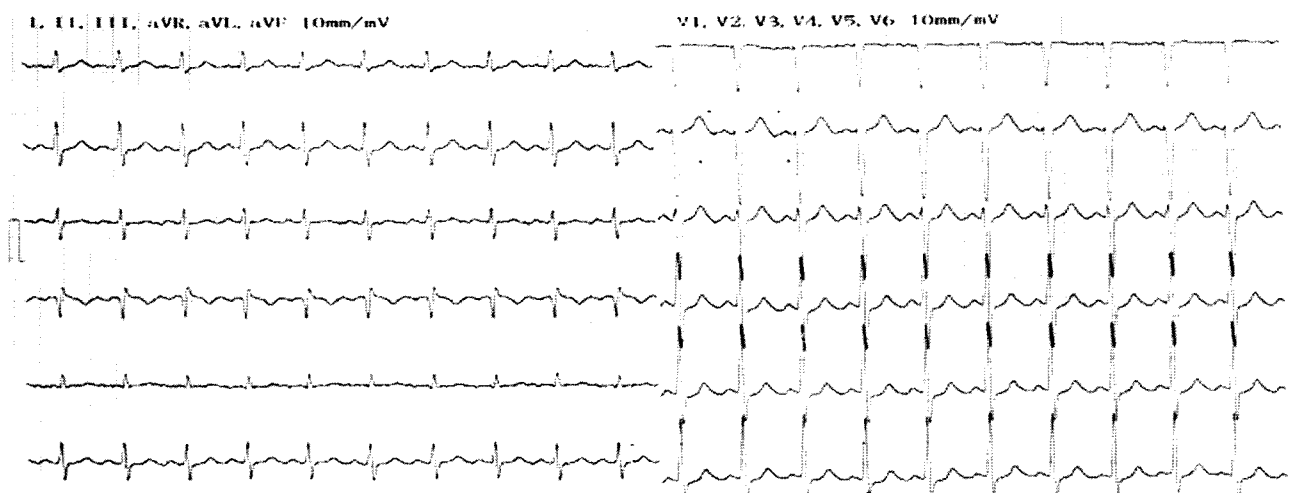


Fig. 1. The 12-lead ECG reveals sinus tachycardia in patients with sibutramine poisoning (QTc interval = 0.441 seconds).

진제와 제니칼<sup>®</sup>이라는 상품명으로 널리 알려진 소화 억제제, 설사제, 이뇨제등이 있어 실제 환자에게 다양한 종류의 비만치료제가 처방되어지고 있다<sup>1)</sup>. 이중 시부트라민은 체질량지수 30 이상이거나 또는 고혈압, 당뇨, 이상지방혈증의 위험인자가 있는 환자에서 27 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우가 적응 대상으로 저칼로리 식이요법, 운동, 생활습관 변화등과 함께 처방되어지고 있는데 작용기전은 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민의 재흡수를 방해함으로써 식욕을 억제하는 것으로 추정되고 있으며 경구 투여 후 생체이

용률 77%정도로 빠르게 위장관에서 흡수된 후 간 대사과정을 거쳐 3~4시간이 경과하면 활성화된 대사물인 M1, M2가 최고혈중농도에 도달한다<sup>3,4,5)</sup>. 보고된 합병증으로는 주로 두통, 입마름, 변비, 불면증, 고혈압, 빈맥이 있으며<sup>6)</sup> 드물게 과다 복용시 심실세동, QT간격 연장과 같은 심전도 이상이나 관상동맥 수축에 의한 급성 심근경색, 가역적 담즙정체성 간염<sup>8)</sup>, 심한 저 나트륨증이 보고되기도 하였다<sup>6,7,9)</sup>. 또한 정신과적 합병증으로는 과다 복용한 소아와 성인에서 조증, 공황발작, 정신병증이 보고되었으나 단기

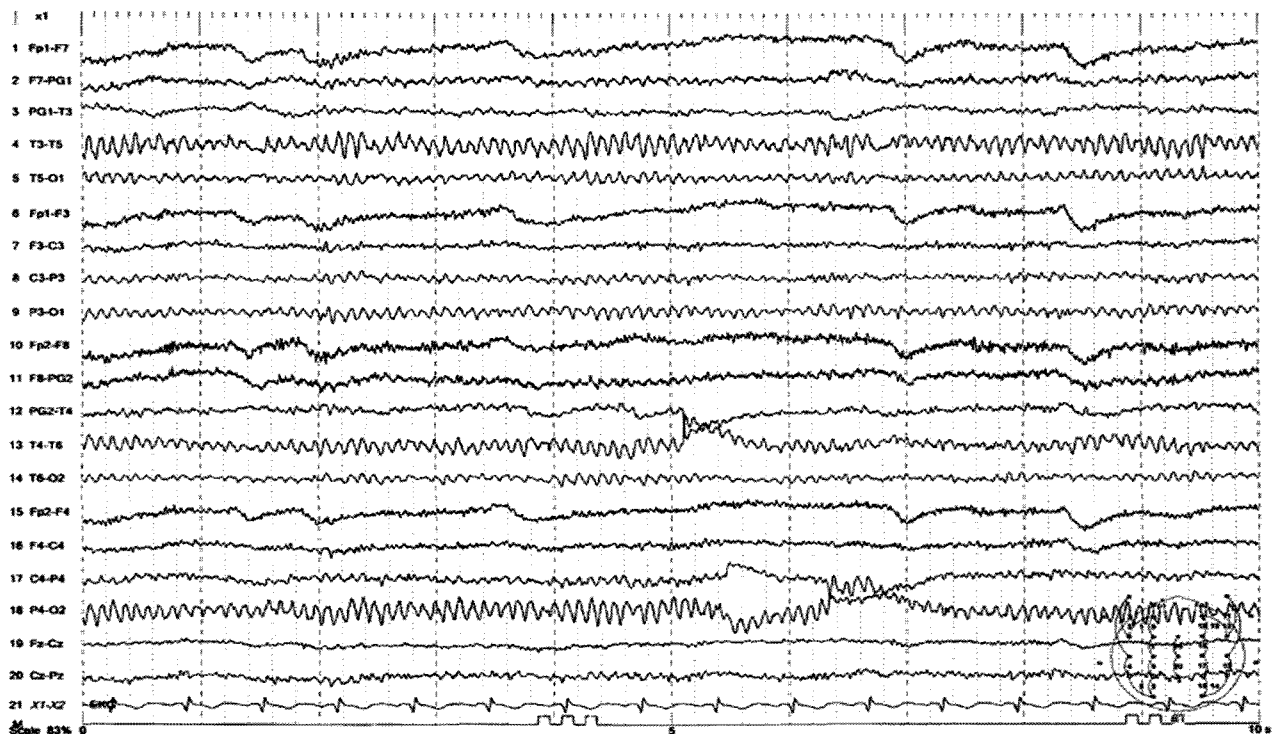


Fig. 2. EEG on 4th hospital day. There is no epileptiform discharge and abnormal slowing.

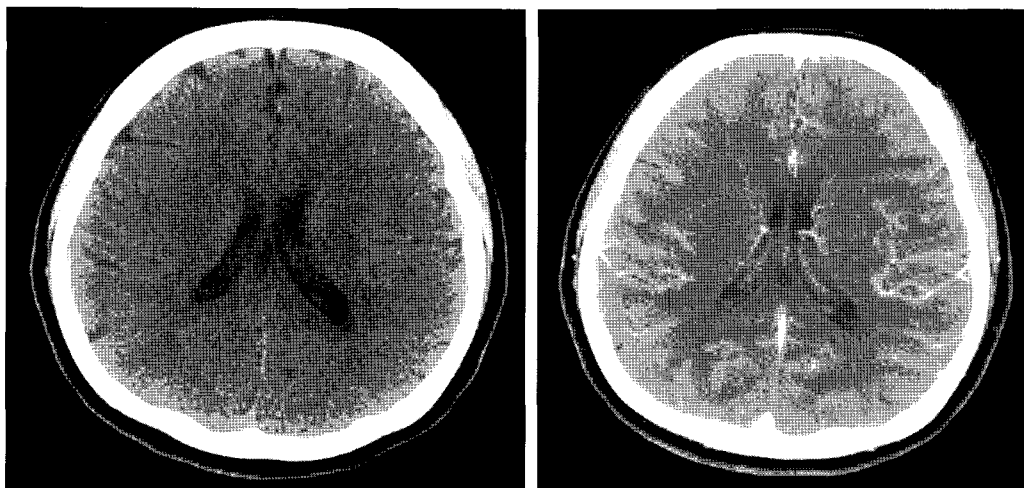


Fig. 3. Brain CT scan on 4th hospital day. There is no definitive evidence of abnormality.

간의 증상발현 이후에 약물 중단 시 재발 없이 치료되었다<sup>10,11)</sup>.

본 증례는 정신병적 과거력이 없던 환자가 시부트라민 과다 복용 후 환청, 피해망상, 왜해된 언어 등의 증상이 일시적으로 발생하였지만 약물복용을 중단한 후 증상이 호전되고 5개월간의 추적관찰 기간 동안 더 이상의 재발이 없었다. 입원 기간 동안 시행한 여러 검사 결과에서 이상이 없었고 약물 중단 후 증상이 호전되며 더 이상의 재발이 없었던 것은 다른 과다복용 증례에서 보고된 것과 유사하게 이 환자에게 발생된 정신병적 증상이 시부트라민 과다복용에 의해 발생했을 가능성을 시사한다. 초기에는 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 억제효과에 비해서 도파민 재흡수 억제효과가 덜한 것으로 알려졌으나 Henderson<sup>13)</sup> 등에 의한 쥐를 이용한 동물실험결과 선조체와 뇌하수체에 투여된 용량과 비례하여 도파민 재흡수 억제효과가 증가하는 것으로 보고되었는데 이는 시냅스에서 도파민의 양을 증가시켜 결과적으로 도파민 신경전달이 증가함으로써 정신병증이 발생된다는 가설을 뒷받침한다고도 제안하였다<sup>14)</sup>.

시부트라민은 또한 암페타민과 구조적으로 연관이 있다. 코카인이나 암페타민과 같은 자극성 약물은 같은 신경전달체로 작용하여 정신병증의 형태를 보이기도 한다. 그러나 과다 복용 환자 모두에게서 증례 환자와 같은 정신병증이 나타나지 않는 것은 시부트라민이 작용기전상 정신병증발생이 가능하나 개인에 따라 유발인자로 작용하는데 차이가 있기 때문으로 생각된다. 이에 최근 들어 늘어가는 비만치료제의 하나인 시부트라민을 처방함에 있어서 환자를 선별하고 처방 시에는 이미 알려져 있는 부작용 이외에 정신병증과 같은 증상이 발생할 수 있음을 주의시킬 필요가 있다.

## 참고문헌

1. A. Halpern, M. C. Mancini. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obesity reviews* 2003;4:25-42.
2. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.
3. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999;33:968-78.
4. Jain DS, Subbaiah G, Sanyal M, Shrevastav PS, Pal U, Ghatliya S, et al. Liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry validated method for the simultaneous quantification of sibutramine and its primary and secondary amine metabolites in human plasma and its application to a bioequivalence study. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006;29:3509-21.
5. Park JY, Kim KA, Park PW, Suh KH, Lee GS. Relative bioavailability and pharmacokinetics of a new sibutramine formulation in healthy male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative crossover study. *Clin Ther* 2004; 26:2092-101.
6. Ernest D, Gershenson A, Corallo CE, Nagappan R. Sibutramine-associated QT interval prolongation. *Ann Pharmacother* 2008;42:1514-7.
7. Yim KM, Ng HW, Chan CK, Yip G, Lau FL. Sibutramine-induced acute myocardial infarction in a young lady. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:877-9.
8. Chounta A, Tsiodras S, Zouridakis S, Doumas M, Giamarellou H. Sibutramine use associated with reversible hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 2005;143:763-4.
9. Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Soccio G, Piotti G, Bedino G, et al. Severe symptomatic hyponatremia during sibutramine therapy: a case report. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:137-9.
10. Cordeiro Q, Vallada H. Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:283-4.
11. Binkley K, Knowles SR. Sibutramine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2002;159:1793-4.
12. Tafliński T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry* 2000;157:2057-8.
13. Henderson DC, Copeland PM, Daley TB, Borba CP, Cather C, Nguyen DD, et al. A double-blinded, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 2005;162:954-62.
14. Jimmy Lee, Timothy Teoh, Tih-Shis Lee. Catatonia and psychosis associated with sibutramine: A case report and pathophysiologic correlation. *J Psychosom Res* 2008;64:107-9.