

정신분열증 여자환아에서 Fluoxetine 투여후 발생한 조증 증례보고 및 문헌고찰*

CASE STUDY : FLUOXETINE INDUCED MANIA IN A SCHIZOPHRENIC PATIENT AND REVIEW OF LITERATURES

김 봉 년** · 조 수 철***

Bung-Nyun Kim, M.D.,** Soo-Churl Cho, M.D.***

요 약 : 목적 : 다음과 같은 fluoxetine으로 유발된 조증 증례를 보고한다. 이와 함께 fluoxetine 사용이후 보고된 조증 증례보고를 모아서 정리하고 함께 문헌고찰을 하였다. 증례요약 : 가족력상 기분장애의 병력이 없었으며, 다른 주요 정신과적 질환의 병력은 없었다. 환아는 개인력상 5세경에 주의력 결핍, 과잉행동의 양상을 보였던 병력이 있었고, 13세때에 피해 망상, 환청이 지속되어 haloperidol로 치료받기 시작하였다 이후 피해 망상의 내용을 언급하거나 환청에 영향받는 행동은 없어졌고, 간혹 우울감을 호소하였다. 이후 정신분열증의 진단 하에 haloperidol만으로 3년간 유지하였다. 1994년 환아는 18세때 고3이 되면서 대입에 대한 걱정과 신체적인 허약감을 자주 호소하며, 우울증상이 두드러져 fluoxetine 20mg을 3일간 투여하던 중 갑자기 조증의 임상적 양상을 보이기 시작하여 본원에 입원치료를 받게 되었는데, 입원당시 보인 임상양상은 양양된 기분, 이차극성(irritability), 사고의 비약, 연상의 이완과 지리멸렬, 과대망상, 피해망상, 관계망상, 환청 등이었고 사람, 장소, 시간에 대한 지남력까지 일시적으로 상실되는 심한 정신병적 조증상태였다. 토의 : fluoxetine 사용이후 현재까지 세계적으로 문헌상 보고된 14개의 증례보고를 모아서 정리하였다. fluoxetine-induced mania의 병태생리학적 기전은 명확하지 않지만 가능한 기전에 대해 토론하였다. 이 약물의 중대한 부작용 중의 하나인 조증을 예방하기 위해, 이 약물을 다루는 의사는 가능한 조증 발병의 위험인자들에 대하여 인식하고, 약물의 용량조절시에도 주의를 하여야 한다. 가능한 발병 위험인자들에 관해서도 검토하였다.

중심 단어 : Fluoxetine · 조증 · Serotonin.

서 론

기존 항우울제인 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이후 TCA라고 표기함)의 문제점을 극복하기 위해 개발되기 시작한 새로운 항우울약물중 가장 먼저

그리고 가장 광범위하게 쓰이고 있는 것이 fluoxetine등 선택적 세로토닌재흡수 억제제이다(Bremner 1984). 최근 fluoxetine은 항우울제로서는 삼환계 항우울제와 함께 우울증의 1차선택 약물로서 인정받았으며(Kaplan등 1993) 뿐만 아니라 강박증, 공황증,

*본 논문이 요지는 1994년 10월 대한 신경정신의학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음

**서울대학교 의과대학 서울대병원 신경정신과학교실 Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital

***서울대학교 의과대학 서울대병원 소아정신과학교실 Department of Child Psychiatry, Seoul National University Hospital

신이 장애, 약물사용장애, 만성동통장애, 치매, 경계선 인격장애등 다양한 적응증에 광범위하게 사용되기 시작하였고, 사용빈도가 전 세계적으로 폭발적인 증가추세를 보이고 있다(남궁기·유계준 1994). 그러면서 자연히 그 약물의 효과뿐만 아니라 부작용에 대한 보고와 관심도 증가되고 있다(Glenn 1988). fluoxetine의 약리학적 특성은 TCA계열의 항우울제와는 다르고, 이로 인해 부작용의 양상에도 많은 차이가 있다(Makohl 1988) 즉 항콜린성독소용과 심혈관계 신경계와 관련된 부작용은 거의 없는 반면 위장관계증상, 두통, 불면, 초조 등의 부작용은 상대적으로 많은 것으로 알려져 있다(Bergstein 1988). 이들 fluoxetine의 부작용중 빈도는 적지만 심각한 것이 조증의 발생이다. 약물에 의한 조증의 발생은 주로 현재까지의 삼환계 항우울제, 단가아민 산화억제제(Monoamine oxidase inhibitor)에 의한 조증발현이 보고가 되었고, 약물 사용자중 1%에서 25%로, 꽤 많은 빈도에서 조증발현이 보고되었다. 그러나 약물로 인한 조증발현이 과연 그 약물로 인한 것이냐 아니면 조울증의 자연 경과에 의한 것이냐에는 그간 많은 논란이 있어왔고, 아직도 정확한 결론은 내려지지 않은 듯하나, 항우울제에 의해 조증이 유발될 수 있다는 주장은 일관되게 계속되어오고 있다. fluoxetine으로 인한 조증발생이 보고되었다 이에 저사용이후에 외국문헌에서는 몇 차례 fluoxetine으로 인한 조증발생이 보고되었다. 이에 저자들은 본 증례에대한 보고와 더불어 현재까지의 fluoxetine induced mania의 문헌보고들을 정리하여 분석하였다. 이를 통해 저자들은 첫째, Fluoxetine의 사용에 따른 조증발생 가능성에 대한 주의환기와 더불어 조증유발의 가능한 위험인자에 대해 평가함으로써 임상적으로 고려사항을 생각해보고 둘째, fluoxetine이 선택적으로 작용하는 세로토닌계와 조증발생사이의 관계 및 이 약물로 인해 유발되는 조증의 가능한 기전을 생각해 보고 조울증에서 조증이 유발되는 과정에 세로토닌이 미치는 영향에 대해서도 추론해 보았다.

증 례

환자는 17세의 고등학교 3학년에 재학중인 여학생으로서 사춘이내의 가족력상에서 주요정신장애나, 발달장애의 병력은 모두 부인되었다. 환자의 발달력을

살펴보면, 어머니 나이 32세에 만삭 출생하였는데 난산으로 고통을 하다가 제왕절개로 출산하였고, 출생시의 체중은 3.8kg이었으며, 원하던 아이였고, 원하던 성별이었다. 주로 돌보는 이는 어머니였고, 눈 맞춤, 사회적 미소는 정상적이었고, 홍역을 앓은 것이외엔 두어병력은 없었다. 분리불안, 외인불안등은 모두 정상년위였다. 배변훈련에도 별 어려움이 없었다. 문맹 사회, 언어발달은 대체적으로 정상 범위였으나, 걸기 시작하면서 과잉행동의 경향을 보이기 시작하였고 3세경에는 주의력 결핍, 과잉행동경향이 두드러졌다. 8세경에는 집중력의 저하, 주의산만성이 여전했고, 7만에 대해 열등감을 가졌다. 9세경에는 주의 집중력은 여전히 앓으나, 과잉행동경향은 감소하는 양상이었다. 그러던중 11세경인 국민학교 5학년 쯤에, 지능이 높고, 모에 대한 반항, 분노 표현을 많이 했다. 조증은 국민학교 6학년 경에 있었다.

환자의 병력 및 경과의 변화는 이해의 편이를 위해, 다음과 같이 나누어 보았다.

1 기 : 11세(국민학교 5학년)부터 14세(중학교 2년초) : 증상의 초기 시기.

모에게 단양하고 짜증을 많이 부리는 모습을 보이다가 중학교 입학후 1학년 말부터 신체와 관계된 이상한 얘기를 많이 하였는데 예를 들면, “내어깨가 썩썩이니”라고 주장하여 모의 설득에도 불구하고 굳이 정형외과를 방문하여, 검사를 해달라고 조르기도 했다. 당시 정형외과 의사는 어깨는 정상이고 아이가 정신과적 문제가 있는 것같다고 하였다.

2 기 : 14세(중 2말)부터 15세(중 3말) : 증상의 악화기

중2말부터 점점 피해 망상적 사고가 발전하여, 학교에 있는 아이들이 모두 다 나만 괴롭힌다고 얘기하고 모에게도 “내 밥에 똥똥해지는 약을 타서 내 살을 썩세하니”고 대들고 다른 친구에게 “내엄마는 진짜 내엄마가 아니라 새엄마”라고 하기도 했고, 성적은 거의 최하수권으로 떨어졌으며, 혼자 웃고, 말하는 등의 이상한 행동도 나타났다. 중학교 3학년 때인 1991년 5월 공부부터는 이런 양상이 더욱 심해져 화를 많이 내고 모에게 대들고 때리려고 하고 자신이 스스로 괴로워 죽고 싶다, 우울하다는 등의 얘기를 했다한다. 동년 정신과 의원을 방문하여, 6월부터 치료를 시작했다고 하는데 어떤 치료인지는 알 수가 없고 별 효과를 거두지 못하였다. 그러던중 성적이

점점 떨어지고 공부에 집중을 못하고 우울해하고 “다른 사람이 나를 죽일것 같다.” “텔레비전에 나오는 아나운서가 나를 괴롭히는 얘기를 한다”며 괴로와하는 등 피해 망상적 사고 내용과 관계 망상적인 사고 내용을 드러냈다. 그러면서 밤에 잠을 자지 못하고 불안하다는 호소를 많이 했다.

3 기 : 15세부터 18세까지 : 정신분열증으로 진단 받고 치료받은 시기.

상기 증상의 악화로 1991년 7월 서울대병원 소아 정신과 외래 방문하여 치료를 받기 시작했다. 첫 면담시의 정신상태 검사상, 피해망상, 우울한 기분, 자살사고등이 있었고 환청을 의심하게 하는 소견이 있었다. 항우울제 투여후 다소 증상의 호전은 있었으나, 이기간 동안에도 여전히 “TV에 내 얘기가 나오는 것 같다” “아나운서들이 나를 조종하고 나에게 어떤 message를 전달하는 것 같다”는 얘기를 지속하였다. 또한 이 당시 임상심리결과도 정신분열증에 가까운 것으로 판단된다는 소견이 나와 정신 분열증 쪽으로 임상진단이 바뀌었고, 그리하여 91년 10월부터는 haldol을 더 증량해 사용하였고 이후 haloperidol 2mg, alprazolam 0.5mg만 사용하기 시작하면서 엉뚱한 소리를 하거나 짜증, 화내는 일은 줄어들었다고 하며, 사고장애, 환청 등의 이상소견 소실되어 이 상태로 약물 유지하고 지냈다. 고교 진학 후엔 1학년, 2학년 모두 개근상을 탈 정도로 열심히 학교를 다녔고 어느 정도 교우관계도 맺었다고 한다. 그러나 성적은 그 학교에서도 최하위였다고 한다. 이후 2~3년 정도는 haldol 2.0mg만 유지하면서 지냈다.

4 기 : Fluoxetine 추가이후 급격한 증상의 변화기.

1994년 고등학교 3학년이 되면서 대입에 대한 걱정이 늘고, 몸이 쳐져하여, 우울증의 양상을 보인다고 판단하여, 1994년 3월 15일부터 fluoxetine 20mg을 추가로 사용하기 시작하였다. 15, 16, 17일 3일간 이 약물을 사용하였는데 1994년 3월 18일부터 psychotic level까지 manic해져서 계속 밖으로 나가려하고, 어머니를 욕하면서 난폭해지고 사소한 일에도 박장대소를 하는 등의 모습을 보이기 시작했고 기분의 기복이 너무 심해서 울다가 웃다가 하였으며, 말이 많아지고 산만한 행동을 하여 도저히 집에 데리고 있기가 어려워 1994년 3월 24일 강제 입원되었다.

입원당시의 정신상태검사 소견을 보면, 기분과 정감상 매우 labile하고, 기분이 양양되었으며 자극에

민감하였고, dysphonic한 양상을 보였고, 사고 과정에서, 사고비약, 사고우원증, 사고일탈(Tangentiality)을 보였고, 사고내용 상에서 피해망상, 과대망상, 관계망상등을 보였고, 지각상의 이상소견도 보였으며, 이외에 수면장애, 과다운동성 등이 이상소견을 보이는 등 심한 정신병적 조증의 상태였다

5 기 : 입원이후의 경과 및 치료

입원 즉시 fluoxetine을 끊은 후 lithium과 haloperidol 병용사용하여 입원 15일째 조증 증상은 관해(remission)되었으나, lithium으로 인한 전신의 두드러기 (urticaria)가 발생되어 tegretol 600mg으로 바꾸어 관해 상태를 유지할 수 있었다. 그러나 tegretol로 바꾼 뒤 수일후에 백혈구 수치가 3000(절대 호중구수치=1200)까지 떨어지는 백혈구 감소증과 귀뒤 림프절의 감염과 고열로 인해 약을 끊을 수밖에 없었고, 이후 항 조증약물이 사용되지 않는 상태에서 수일 후에 다시 입원당시 정도의 조증양상으로 바뀌어 clonazepam, valproate를 추가해보았으나 반응이 없었고, lithium을 다시 서서히 사용하기 시작하여, 입원 75일째부터 lithium 900mg, valproic acid 900mg에서 반응 보여, 입원 85일경부터 euthymic state로 접어들었으며, 현재까지 관해 상태를 유지하고 있다.

고 찰

본 증례는 fluoxetine로 유발된 조증의 증례보고로, 국내에서 첫번째인 것으로 알고 있다. 외국에서는 fluoxetine의 사용이 10여년전부터 보편화되어, 이미 여러 차례에 걸쳐 성인 환자에서 보고된 바 있고, 소아 청소년 환자에서는 이 약물로 인한 조증의 발생이 두차례에 걸쳐 보고된바 있다. 국내에서도 급속도로 fluoxetine의 사용이 증가되고 있는 현실로 보아 앞으로 많은 보고가 뒤따를 것으로 본다. 먼저, 현재까지 외국에서 문헌 보고된 fluoxetine induced mania증례들은 1984년부터 1993년까지 총 14편에 걸쳐 18명이었고 이중 13편을 검토하였다(Settle 1984 ; Nakra 1989 ; Hadley 1989 ; Jay 1990 ; Feder 1990 ; Lipschitz 1990 ; Sholomskas 1990 ; Achamallah 1991 ; Steiner 1991 ; Stoll 1991 ; Venkataramen 1992 ; Vieta 1992 ; Mundo 1993). 이를 각 주제별로 분석해보았다. 그 결과는 Table 1, 2에 정리하였다. 첫째 진단별 분류를 보면, 주요우울증 10명, 강박신경증

Table 1. Adults cases analysis(total 12 cases)

Diagnosis	depression(50%), OCD(16%), Dysthymia(16%), Panic disorder(7%), Eating disorder(7%)
Past history	Hypomania history(41%)
Family history	affective disorder(41%), Schizophrenia(17%), OCD(8%)
TCA-induced mania	Hypomania history(8%), No history(92%)
Dose and duration	20mg(59%), 40mg(25%), 60mg(16%)
Onset duration	A few hours ~5months
Treatment	Withdrawal(41%), Lithium+antipsychotics(59%)

Table 2. Children cases analysis(total 6 cases)

Diagnosis	Major depression, bipolar disorder, ADHD, Developmental Language disorder overanxious disorder
Past history	ADHD, hypomania 1
Family history	Affective disorder 2
TCA-induced mania	hypomania/mania 0
Dose and duration	20mg
Onset duration	one day ~5months
Treatment	Lithium+antipsychotics

2명, dysthymia 2명, 공황장애 1명, 양극성 장애가 의심되는 경우가 2명, 식이 장애 1명, 발달성 언어장애 1명이었고, 둘째 과거력상의 양상을 보면 경조증, 조증의 증상이 있었던 경우는 5명이고, 없었던 경우가 13명으로 과거 조증의 병력이 없이 fluoxetine으로 인해 처음 조증이 유발된 경우가 대부분이었다. 세계 가족력상으로는 기분장애 6명, 정신분열증 2명, 강박장애 1명, 발달성 언어장애 1명 등이었다. 네째 과거에 삼환계 항우울제에 대해서도 경조증반응을 보였던 경우가 1명이 있었는데, 그 환자의 경우 fluoxetine으로 유발된 조증의 증상이 다른 경우 보다 심했고, 치료시 약물 반응도 좋지 않았다. 다섯째 조증 발생 당시 치료용량 및 기간을 보면, 용량은 대개 20mg에서 40mg 정도의 사용용량에서 나타났는데 고용량을 사용할 경우 더 심한 양상을 보였다는 문헌보고도 있었다. 여섯째 약물사용이후 증상 발현까지의 시간은 투약 수시간 직후 조증의 증상이 나타났던 경우부터 5개월까지 사용한 후에 나타나는 경우까지 다양했다. 일곱째 경과 및 치료 면에서 보면, fluoxetine 감량이나, 중단시 증상의 호전을 보인 경우가 7명 정도 있었으나, 나머지 11명은 lithium과 antipsychotics로 치료를 해야할 정도였고, 치료반응은 우수하였다. 그런데 특이하게 clonazepam만으로 호전을 보인 경우가 1명이 있었다. 여덟째 소아환자의 경우를

따로 보면 현재까지 2회에 걸쳐 6명의 환자가 보고되었는데, 보고된 숫자가 많지 않아 비교는 어렵지만 성인에서의 양상과 크게 다르지는 않았다. 평균나이 15세 정도의 과거력은 없었고, 진단은 우울증, 양극성장애, 주의력 결핍 과잉행동장애, 과불안 장애 등이었다. 약물사용이후 1일에서 5개월 정도의 기간동안에 걸쳐 조증의 양상이 발현되었고, 가족력상 기분장애가 두명이었으며, 경과를 fluoxetine을 끊은 이후에도 대개 조증의 증상이 계속되어 결국 Lithium나 antipsychotics를 사용하여 치료하여야 하였다. 하지만 감량으로 치료된 경우도 2명이 있었다. 위와 같은 현재까지 문헌 보고된 외국의 증례보고의 분석을 통해 추정하였을 때, 가능한 fluoxetine induced mania의 위험인자들을 정리해보면 다음과 같다.

① 주의력 결핍 과잉행동 장애의 병력과 정감의 불안정성 ② 정신병적 우울증 ③ 가족력상 양극성장애 ④ 양극성 장애를 시사하는 임상적인 병력 ⑤ 여자 ⑥ 순환적 기질특성(temperamental cyclothymic trait) 등이다.

상기 위험인자들 중에서 본 증례의 경우엔 ①, ③, ⑤의 위험인자를 가지고 있었고, 여기에 부가하여 환자 자신은 tegretol, lithium 등의 약물에 대한 과민반응이 있었고, 가족중 아버지가 sulfacetamide 항생제에 대한 심한 과민반응이 있었는데 이것이 약물로 인한

조증의 발현에 어떤 역할을 했는지는 알 수 없으나, 전반적으로 약물의 부작용에 민감하게 만든 것만은 사실이라고 생각한다.

Fluoxetine이 단순히 양극성 장애에서 우울기를 조증기로 변화시킨 경우 뿐만이 아니라, 다른 진단들 즉 공황장애, 강박장애, 식이 장애, 발달성 언어장애 등에서도 조증을 유발시켰다는 점으로 미루어 보아 이는 삼환계 항우울제, 단가아민 산화제 억제제 등의 약물로 인한 조증과 전기 충격요법으로 인한 조증 등과 같이 양극성 장애에서 나타나는 자연 경과로서의 조증기와는 다른 하나의 구별되는 조증 증후군(distinct manic syndrome)일 가능성이 높다고 할 것이다. 이런 가정은 1994년 Andrew 등의 항우울제 관련 조증(antidepressant associated mania)와 자연경과 조증(spontaneous mania)간의 비교연구에서도 어느 정도 입증되었는데 이 연구에서 저자들은 항우울제 관련 조증이 보다 덜 심하고, 짧은 경과를 갖는 조증양상을 보이고, 이 약물들이 취약한 환자들에게서 다소 경한 형태의 조증 삽화를 나타내기는 하나 진정한 조증 삽화 자체를 유발하는 지는 알 수가 없다고 하면서 이는 약물로서 유발되는 조증이 진정한 조증과는 다른 하나의 구별되는 질환군일 가능성이 있음을 제시하는 것이라고 하였다. 또 이 논문에서는 fluoxetine으로 인한 조증이 다른 항우울제에 의한 조증보다 더 심한 경과를 밟는 것 같다고 하면서 이는 반감기의 차이등 약력학적인 차이에 기인하는 것 같다고 하였다.

다음으로 이 환자에 있어서 진단상의 문제를 평가해 볼 필요기 있다고 생각한다. 이 환자의 경우 처음 진단은 발병 추정기인 12세에서 약 3년이 지난 환자가 15세 되던 때에 내려 졌고, 당시의 진단은 정신 분열증이었다. 당시 외래에서 2주 정도의 간격으로 환자의 임상양상을 관찰하면서 진단을 내렸고, 그 당시 시행한 임상심리 결과도 영향을 미친 듯하다. 초기의 진단이 정신 분열증으로 내려졌던 데에는 지금 평가해보아도 전혀 문제가 없다고 보여진다. 가족력상에 기분장애의 병력은 없었고, 약간의 우울한 기분이 있었으나, 주로 피해망상적인 사고가 지배적이었고, 동시에 환청 등 지각상의 장애가 있었으며, 경과로 보아서도 삽화적이라기 보다는 12세이후 지속적인 사회적 기능저하의 경과를 밟았고, 또한 항우울제에 대한 반응보다는 항정신병약물에 대한 반응이 보다 우수하였고, 임상심리 결과에서도 정신 분열증에 합

당한 사고장애 및 현실감증력 장애가 나왔다. 그후 3년간에 걸쳐 다소의 사고장애와 지각장애가 의심되는 양상은 남아 있었으나 전반적으로 안정된 경과를 밟았고 양극성장애나, 단극성 우울증과 같은 삽화적인 임상양상의 변화는 전혀 없이 항정신병약물 소량(haldol 2~3mg)으로 조절되어 왔다. 안정적인 경과의 도중에 fluoxetine을 추가 한뒤 3일만에 급격하고 완전한 조증증상을 보였다. 이런 경과에 있어서의 극적인 변화로 인해 당시의 치료자와 환자의 가족, 그리고 환자자신도 몹시 당황하고 혼란스러웠던 것으로 보인다. 가족 및 회복기의 환자와의 면담에서 특별히 경과의 변화를 가져올만한 다른 유발요인은 없었다고 하였으며, 경과의 변화를 감지 할만한 어떠한 증상의 변화도 없었다고 하였다.

그러나 소아 및 청소년기 조울증의 진단적인 어려움은 외국 및 국내 문헌에서도 알려진 바가 있다(장경준 등 1988; 조수철 1989; Patakí와 Carlson 1992). 그 이유는 청소년기 조울증의 몇 가지 특징에 기인한다고 하는데 즉, 임상적인 양상에 있어서 성인기의 조울증에 비해, 사고장애와 지각장애등 정신병적인 증상(psychotic Sx)이 많고, 더욱 삽화가 많거나 단기 순환(rapid cycling)하는 경과를 밟고, 일반적으로 사용되는 항조증제인 lithium에는 잘 반응하지 않는 것 등이 그 특징이라 하였다. 또한 국내의 청소년기 조증환자 8례를 조사해본 결과(장경준 등 1988), 진단적으로 처음부터 조울증의 진단이 내려졌던 경우는 3례에 불과했고, 대개 정신분열증, 감정부전 장애, 행동장애, 적응장애 등이었다고 하였다. 정신분열증의 오진율이 높은 이유로 정신병적인 증상을 보이는 경우 일단 정신 분열증을 생각하는 경향이 있고, 조울증은 전형적인 증상으로 나타날 때에만 진단을 붙이는 경향이 있기 때문이라고 하였다.

이 환자의 경우에 있어서도 조증의 발현이 약물이 투여로 인한 조증의 유발 때문인지 아니면 정신 분열증이라고 잘못 진단 붙은 조울증의 자연경과에 의한 것인지에 대하여 의문을 가질 수 있겠다. 그러나 본 증례의 경우, 첫째, 3년이상 안정적인 경과를 밟던 중 약물투여 직후 임상양상의 극적인 변화를 보였고, 둘째, 조증의 발현시기와 약물사용시기가 일치하였으며, 셋째, 과거력상에 조증이나 경조증의 병력이 전혀 없었고, 넷째, 조증을 유발시킬 수 있는 다른 사회심리적 스트레스 요인이 없었고, 조증발현전의 일정

시기동안의 전구 증상도 없었고, 다섯째, 이 약물을 끊은 뒤 즉각적인 lithium 투여로 조증 증상의 소실이 있었던 점등으로 보아 본래의 조울증의 자연 경과로 인한 것이라기 보다는 약물의 투여로 인해 유발된 조증일 가능성이 높다. 이 환자의 본래의 질병이 조울증이었는지, 정신 분열증이었는지, 아니면 분열형 정동장애(schizoaffective disorder)였는지는 현재 상태에서는 정확히 알 수 없지만 어쨌든 정신분열증의 임상적인 양상을 보이다가 fluoxetine으로 치료를 받은 뒤 조증으로의 극적인 임상양상의 변화가 초래된 것만은 분명한 사실이다. 환자는 현재 항정신병약물과 항조증약물을 모두 사용중이며, 조증의 임상양상은 모두 소실되었으나, 약간의 사고장애 및 신체 피로 증상은 남아있는 상태인데 향후 어떠한 경과를 밟을지는 좀더 지켜보아야 알 수 있을 것이다.

다음으로 이 약물이 선택적으로 세로토닌 신경계(serotonergic nervous system)에만 작용을 하고, 그로 인해 조증이 유발될 수 있다고 할 때 당연히 우리는 세로토닌계와 조증의 발병기전사이의 관계에 대해서 생각해볼 수 있을 것이다. 그간의 조증의 발병기전 및 switch process에 관한 연구결과들 중 세로토닌과 관계된 것들만을 살펴보면, 디개 양극성장애 환자를 대상으로 연구되었는데 이 환자 군에서 세로토닌계의 이상소견을 보고한 경우는 대단히 많았다(Gershon 1991). 사후 뇌연구(postmortem brain study), 뇌척수액 연구(cerebrospinal fluid study), 혈장내 세로토닌과 대사물연구(plasma serotonin and metabolites study), 뇨 세로토닌 대사물 연구(urinary serotonin metabolite study), 세로토닌 관련 효소연구(serotonin related enzyme study), 말초조직 수용체 연구(pph. tissue receptor study), 약물 투여후 연구(drug challenge study), 긴접적인 신경내분비연구(neuroendocrine study)등에서 증명된 바가 있으나, 양극성 장애에서 세로토닌계가 어떤 변화를 보이는 지에 대한 일관된 연구 결과는 없는 상태이고, 최근의 연구에서는 주로 세로토닌 수용체의 아형별로 각 아형의 기능과 역할에 대한 연구가 활발하며, 수용체이후의 세포내의 신호 전달체계(intracellular signal transduction system)의 기능이상에 대한 연구가 많다(Young등 1991) 본 증례와 같은 약물로 인한 조증의 발현의 기전을 연구하는 데에 있어서의 또 하나의 관심분야는 조증으로의 전환과정(switching process)

기전을 연구하는 것이다. 전환과정(switching process)은 그 정의상 기분상태가 우울에서 빠져나오는 것만을 의미할 수도 있고, 우울기에서 조증기로 바뀌는 것을 의미하기도 한다(Gershon 1991). 여기서는 후자의 의미를 그 정의로 삼는다. 조울증에서의 전환과정의 기전은 몇 가지 가설적인 수준에 머물러 있다. 생화학적인 관점에서 행해졌던 연구들을 살펴보면, 주로 단가아민 이론에 근거한 것으로, 1972년 Bunney등이 처음으로 조증으로의 이행 직전에 노내 카테콜아민과 MHPGC가 증가된다는 것을 증명하였고, 이것이 행동의 극적인 변화와 관계됨을 주장하였다. 이런 이론들은 이후 norepinephrine system을 강화시키는 약물들이 조증으로의 전환과정을 촉진시킨다는 보고들이 있으면서 더욱 주목받았다. 이후 전환과정에서의 도파민적 역할이 강조되기도 했는데, 처음에는 1-dopa 등 dopamine agonist가 조증으로의 이행을 촉진시킨다는 연구 보고에서 출발하였다(Gershon 1991) 이후 조증으로의 이행 직전에 뇌척수액내의 HVA가 증가되었다는 연구보고가 있으면서 이 이론이 지지 받기도 하였다. 최근에는 이와 더불어 전환과정에서의 serotonin계의 역할이 주목받고 있는데, 이는 일치적으로는 약물로 인한 조증의 발현에서 serotonin계에 작용하는 약물들의 역할이 보고되고 있기 때문이다. 처음에는 cyproheptadine과 같은 세로토닌 길항제(serotonin antagonist)에 의해서 일부 우울증이 조증으로 이행된다는 보고에서 출발하였다(Gershon 1981) 이후 serotonin에만 작용하는 항우울제들이 조증을 유발할 수 있음이 알려지면서 더욱 각광을 받고 있다. 실제 현재 사용중인 모든 SSRI가 조증을 유발시킬 수 있는 것으로 알려지고 있다(Brvošic와 Ferrero 1994) 이에 관련된 최근의 연구로는 1989년의 Caney등의 연구가 있는데, 이는 SAM을 사용한 양극성장애 환자에서의 전환과정 연구이다. SAM은 대뇌의 수직 methyl donor로서 혈액-뇌 장벽(Blood-brain barrier)을 통과하여, 중추의 세로토닌 대사에 관계하여, 세로토닌 계를 변화시키고 결국 뇌척수액내의 5-HIAA의 농도를 변화시키는데, 이런 변화와 SAM주입후 일어나는 양극성 장애 환자에서의 전환과정과의 사이에 상관관계가 있음이 알려졌고, 이 연구를 통해 양극성 장애 환자에서 세로토닌 계가 전환과정의 기전에 관여함을 알 수 있다고 주장하였다. 그러나 전환과정에 한가지 신경전달물질만이 관

여하지는 않을 것이라고 생각하고 있으며, 여러 신경전달물질과 호르몬의 변이(hormonal oscillation) 등이 동시에 같이 관여하고 있을 것이라고 생각된다.

마지막으로 본 증례보고를 통해, 앞으로 임상적으로 fluoxetine 등과 같은 SSRI를 사용할때 있어서의 고려할 점을 살펴보면, 첫째, 현재 사용중인 모든 SSRI (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram)에서 조증의 발생이 보고되었다는 사실을 인식할 필요가 있으며, 둘째, 대개 조증의 발생이 상용용량에서 나타나나 용량을 높인 경우 위험도가 증가된다는 보고가 있으므로 필요 없는 고용량 사용은 피해야하고, 셋째, 위험인자를 갖는 고위험군에서는 약물사용시 철저한 환자의 행동변화에 대한 평가 (monitoring)가 필요하다는 것이다. 향후 조증 및 양극성장애의 연구를 통해 좀더 추구해야 할 점은, 과연 이 약물로 인한 조증의 발생 기전이 무엇이었는가 하는 것으로, 현재 가설적으로 추론되기로는 세로토닌 수용체 과감작설과 세로토닌계와 다른 신경전달물질계 사이의 불균형 등이 제시되고 있으나 좀더 연구가 필요한 상태이다. 특히 소아청소년기의 환자에서는 약물로 인해 나타나는 조증의 경우에도 신경전달물질계의 발달학적인 면을 고려해서 설명할 수 있어야 하는데 이에 대한 체계적인 연구가 아직 없으므로 이점에 대한 향후 연구가 역시 필요하다고 하겠다.

References

남궁기·유계준(1994) : 주요우울증에서의 fluoxetine의 효과. 대한정신생물학회지 24 : 164-167
 정경준 등(1988) : 청소년 조증환자 8례 신경정신의학 27 : 476-484
 조수철(1989) : 소아청소년기의 양극성장애. 신경정신의학 28 : 187-205
 Achamallah NS(1991) : Mania induced by fluoxetine in an adolescent patient Am J Psychiatry 148 : 1404
 Andrew LS(1994) : Antidepressant-associated mania : A controlled comparison with spontaneous mania. Am J Psychiatry 151 : 1642-1645
 Bergstrom RF(1988) : Clinical Pharmacology of Fluoxetine : A Review. Br J Psychiatry : 153(supp) : 77-86
 Bergstrom RF et al(1988) : Clinical Pharmacokinetics of Fluoxetine : A Review Br J Psychiatry 153(suppl) :

47-50
 Bremner JD(1984) : Fluoxetine in depressed patients : A comparison with imipramine. J Clin Psychiatry 45 : 414-419
 Bryosis C, Ferrero F(1994) : Mania induced by citalopram. Arch Gen Psychiatry 51 : 664-665
 Bunney WE(1972) : The switch process in manic-depressive illness Arch Gen Psychiatry 27 : 304-309
 Carney(1989) : Switch process in bipolar/unipolar dichotomy. Br J Psychiatry 154 : 48-51
 Feder R(1990) : Fluoxetine induced mania J Clin Psychiatry 51 : 524-525
 Glenn L(1988) : The safety of fluoxetine-An Update Br J Psychiatry 153 : 77-86
 Gershon ES(1991) : Pathophysiology in manic depressive illness, In : Goodwin and Jamison, ed Manic depressive illness. Oxford : Oxford University press, pp 369-487
 Hadley A, Cason MP(1989) : Mania resulting from lithium-fluoxetine combination. Am J Psychiatry 146/12 : 1637-1638
 Jay Lensgraf(1990) : Antidepressant-induced mania. Am J Psychiatry 147 : 1569
 Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA(1994) : Major depressive disorder and Bipolar disorder. In Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA ed Synopsis of Psychiatry, 7th ed, American Psychiatric Press : Baltimore pp553-554
 Lipschitz A(1990) : Antidepressant and mania Am J Psychiatry 147 : 372
 Malcolm L(1988) : Fluoxetine efficacy vs Comparative drug : Overview. Br J Psychiatry 153 : 51-58
 Mundo E(1993) : Drug-induced mania. Hosp Comm Psych 44 : 689-690
 Nakra BRS, Szwabo P(1989) : Mania induced by fluoxetine Am J Psychiatry 146 : 1515-1516
 Pataki CS, Carlson GA(1992) : Bipolar disorder in child and adolescents, In Shaffi M and Shaffi S ed. Clinical guide to depression in children and adolescents, American Psychiatric Press : Baltimore pp269-74
 Settle EC(1984) : A case of mania associated fluoxetine. Am J Psychiatry. 141 : 280-281
 Sholomskas AJ(1990) : Mania in a panic disorder treated with fluoxetine Am J Psychiatry. 147 : 1090-1091
 Steiner W(1991) : Fluoxetine-induced mania in a patient with obsessive compulsive disorder. Am J Psychiatry 148 : 1403-1404