http://dx.doi.org/10.17340/jkna.2016.2.10

식욕억제제 펜터민(phentermine) 복용과 연관된 뇌출혈

이우진 강민경 신혜림 김태정 안상준 모희정 남기웅 윤병우

서울대학교 의과대학 신경과학교실

Intracerebral Hemorrhage related to Phentermine as an Appetite Suppressant

Woo-Jin Lee, MD, Min Kyoung Kang, MD, Hye-Rim Shin, MD, Tae Jung Kim, MD, Sang Joon An, MD, Heejung Mo, MD, Kiwoong Nam, MD, Byung-Woo Yoon, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

We present a case report indicating that the administration of phentermine, an appetite suppressant with sympathomimetic activity, can provoke an intracerebral hemorrhage. A 48-year-old woman with no previously established cerebrovascular risk fa ctors and who had taken phentermine for 30 days developed sudden-onset left hemiparesis. Brain magnetic resonance imaging revealed an acute intracerebral hemorrhage involving the right thalamus. This case indicates that physicians should be aware of the relevant cause of medication history including appetite suppressants in young patients with an acute intracerebral hemorrhage.

J Korean Neurol Assoc 34(2):142-144, 2016

Key Words: Phentermine, Appetite suppressant, Intracerebral hemorrhage

뇌출혈은 뇌졸중의 아형 중 두 번째로 흔하며, 아시아에서 매해 10만명당 51.8건이 발생하는 뇌졸중의 주요 기전이다.[1] 뇌출혈의 주요위험인자는 고령, 고혈압, 흡연, 음주 및 당뇨 등이 알려져 있으나,[1] 이러한 위험인자를 가지지 않은 젊은 환자에게서 뇌출혈이 발생한 경우에는 유전적 원인, 혈관기형, 약물부작용 등 뇌출혈의 드문 원인에 대한 고려가 필요하다.

Phentermine은 중추신경계 내 모노아민 분비자극물질로, 식욕중추를 억제함으로써 체중감소를 유도하는 약물이다.[2] Phentermine은 국내에서 주로 사용되는 식욕억제제 중 하나이나,[3] 두통, 경련발작, 뇌졸중 등과 같은 여러 신경계 합병증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.[4,5] 하지만 현재까지 국내에서 이 성분의 비만 치료제를 복용한 뒤 발생한 뇌출혈의 사례는 보고되지 않았다. 이에 저자들은 젊은 여성이 체중감량을 목적으로 phentermine을 복용하던 중 발생한 시상뇌출혈의 증례를 보고한다.

Received October 28, 2015 **Revised** December 14, 2015
Accepted December 14, 2015

Address for correspondence: Byung-Woo Yoon, MD, PhD
Department of Neurology, Seoul National University Hospital,
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-2875 Fax: +82-2-3673-1990
E-mail: bwyoon@snu.ac.kr

증 례

48세 여자가 5시간 전 갑자기 발생한 좌측 위약으로 내원하였다. 환자는 고혈압, 당뇨, 심장질환, 편두통 등의 병력이 없었으며, 음주력 및 흡연력도 부인하였다. 환자는 체질량지수(body mass index) 38.32의 고도비만 상태였으며, 체중조절을 위해 30일 전부터 식욕억제제인 phentermine 30 mg 알약 단일 제형은 매일 아침 1정씩 복용하고 있었다. 방문 당시 수축기혈압 196 mmHg, 이완기혈압 94 mmHg, 호흡수 18회/분, 심박수 62회/분, 체온 36.4°C로 정상이었으며, 신체검사에서 특이 소견은 없었다. 신경학적 진찰에서 의식은 명료하였으나 왼쪽 팔과 다리에 경한 위약(Medical Research Council grade 4)과 왼쪽 얼굴, 팔, 다리에 경한 감각저하(오른쪽에 비해 70%)가 관찰되었다. 당시 뇌졸중척도는 3점이었으며, 그 밖의 다른 이상 소견은 없었다. 일반혈액검사, 일반화학검사, 지질검사, 혈액응고검사 및 요검사는 정상이었으며, 심전도에서도 이상이 발견되지 않았다. 뇌 computed tomography 영상에서 우측 시상에

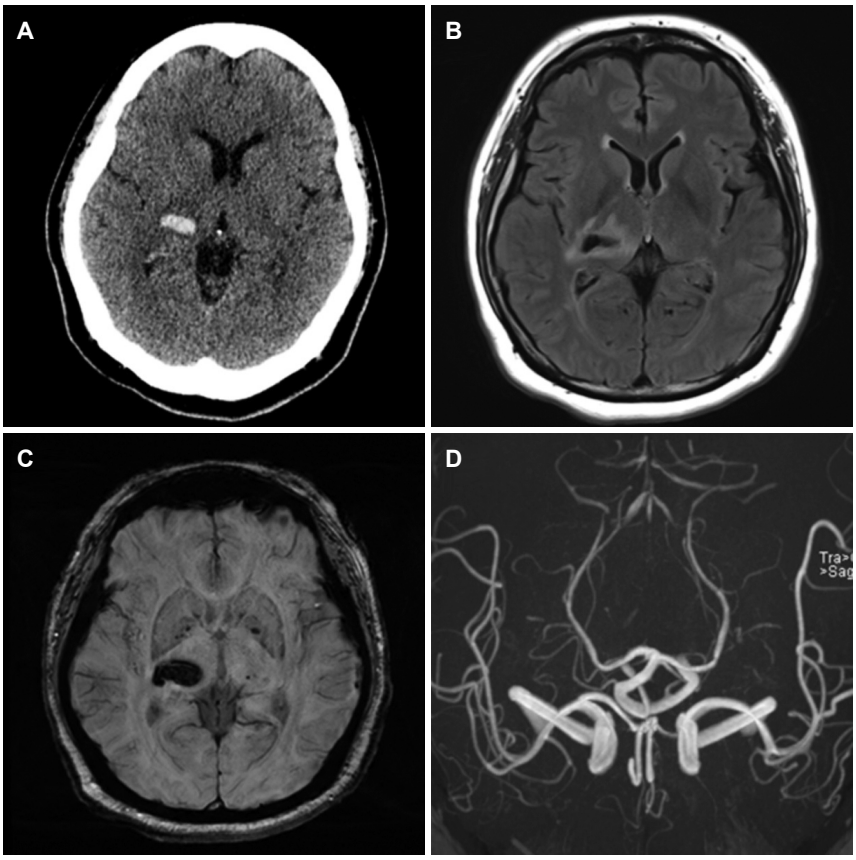

Figure. Brain computed tomography and magnetic resonance imaging of the patient. Pre-contrast computed tomography (A) and gradient-echo images (B) on magnetic resonance imaging revealed an acute hemorrhage involving right thalamus, with peri-lesional edema on fluid-attenuation inversion-recovery images (C). Intracranial magnetic resonance angiography showed no stenotic lesion (D).

13.5 mL의 뇌출혈이 발견되었으며, 뇌 magnetic resonance imaging에서도 같은 부위에 급성 뇌출혈이 발견되었다. 자기공명혈관조영에서 두개강내혈관협착은 발견되지 않았다(Fig.). 환자는 입원 이후 phentermine 복용을 중지하였고, 혈압 조절을 위해 nicardipine을 시간 당 2 mg의 속도로 정주하였다. 또한 방문 다음 날부터 fimasartan 30 mg, amlodipine 5 mg을 각각 1일 1회 투약하여 수축기혈압은 120-140 mmHg로 잘 조절되었다. 입원 기간 동안 신경계 증상의 악화는 없었으며, 환자는 체중감량을 위해 식단조절과 지속적인 운동에 대한 교육을 받은 뒤 재활 병원으로 전원되었고 이후 증상 발생 1개월 이내에 좌측감각저하증상 이외 좌측 위약감은 모두 호전되었다.

고 찰

Phentermine은 중추신경계 흥분제인 암페타민(amphetamine)과 화학구조와 약리기전이 유사하며, 모노아민신경세포에서 노르에피네프린(norepinephrine), 세로토닌(serotonin), 도파민(dopamine) 등의 분비를 촉진한다. Phentermine의 주요 작용기전은 시상하부의 외측핵, 궁상핵, 등가쪽핵(dorsomedial nucleus) 등에서 담당하는 공복지각을 억제하는 것이며, 중추신경계 외부에서는 norepinephrine, 에피네프린(epinephrine)의 분비자극을 통해 지방세포에서의 지방질 분해를 촉진하는 것으로 알려져 있다.[2] 국내에서 시행된 다기관 이중맹검임상시험에서 phentermine은 입마름, 두통, 현훈, 수면장애, 오심 등의 부작용이 있는 것으로 밝혀졌으나,[6] phentermine 사용과 관련된 혈압의 변동이나 뇌졸중의 발생은 관찰되지 않았다. 허나, phentermine 사용과 관련된 뇌졸중은 매우 드물지만 중한 합병증으로, phentermine 사용에 의해 발생한 뇌출혈 및 허혈뇌졸중의 사례가 국외에서 보고된 바 있다.[4,5] Phentermine 사용에 의한 뇌졸중 발생의 주요 기전은 norepinephrine, epinephrine 분비항진 및 이로 인한 전신혈압 상승인 것으로 알려져 있으나,[4] 드물게

phentermine으로 인한 두개내혈관염이 허혈뇌졸중을 유발한 사례도 보고된 바 있다.[7] 국내에서도 젊은 여성에서 체중감량을 목적으로 phenylpropanolamine를 복용 중 두개내출혈이 발생한 경우가 있었다.[8] 이러한 증례와 연구를 기반으로 하여 한국인을 대상으로 하여 진행되었던 ABBA연구(Acute Brain Bleeding Analysis) 연구진은 phenylpropanolamine 사용이 출혈뇌졸중 위험성을 높인다는 결과를 발표하였고, 위 연구 결과를 바탕으로 하여 국내에서 phenylpropanolamine 사용이 중단되었다.[9] 또한, phendimetrazine 복용과 관련되어 허혈뇌경색이 발생한 경우가 보고된 바 있으나,[10] phentermine 사용과 관련된 뇌출혈 발생의 국내 증례는 보고된 바 없다. 본 증례에서 환자는 방문 4개월 전까지 정기적으로 건강 검진에서 수축기혈압이 120 mmHg 정도로 정상이었다. 또한 입원 중 시행한 검사에서 사구체여과율(glomerular filtration rate) 수치 97.1 mL/min/1.73 m^2, 무작위 소변의 미세알부민과 크레아티닌 비율(random urine microalbumin/creatinine ratio) 0.012 mg/dL로 정상 범위였으며, 안과 검진에서 고혈압성망막병증이 관찰되지 않았고, 심전도와 심장초음파에서도 심실비후 등 만성고혈압의 증거가 없었다. 프로트롬빈시간(prothrombin time) 12초, 활성화부분 트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time) 41초, 혈소판계산(platelet count) 175,000/μL 등 혈액응고관련수치는 정상 범위였으며, 항Ro/SSA항체, 항La/SSB항체, 항핵항체(anti-nuclear antibody), 항세포질항체(anti-cytoplasm antibody) 등 혈관염 관련 항체검사도 음성이었다. 뇌졸중의 급성기에는 뇌졸중의 병태생리에 관계 없이 혈압의 상승이 관찰될 수 있다는 점, 국내 다기관이 중맹검임상시험에서도 phentermine의 장기 사용에 의해 혈압의 유의한 변동이 발생하지 않은 점,[6] 자기공명혈관조영만으로 혈관염 및 가역적뇌혈관수축증후군 등 뇌출혈의 드문 원인을 완전히 배제할 수는 없는 점 등을 고려할 때, 이 환자에서 뇌출혈이 발생을 phentermine 복용으로 유발된 고혈압에 의한 것으로 단정지을 수는 없다. 그러나, phentermine은 약리기전으로 볼 때 고혈압을 유발할 수 있고, 매우 드물지만 phentermine에 의한 뇌출혈 부작용의 발생 사례가 보고된 점 등을 고려하면 이 환자에서 phentermine의 사용이 뇌출혈 발생과 어느 정도 연관되었음을 추정할 수 있다.

저자들은 기존에 뇌출혈의 위험 인자가 없던 젊은 여성에게서 식욕억제제인 phentermine 복용과 연관된 시상뇌출혈을 경험하였다. Phentermine 계통의 식욕억제제가 주로 젊은 연령대에서 소비된다는 점,[3] 뇌출혈 중 약 50%에서 상당한 신경계 후유증이 남는다는 점[1] 등을 고려하면, phentermine 처방에 앞서 고혈압의 유무에 대한 확인과 phentermine 사용 기간 중 지속적인 혈압 변화의 monitoring이 이루어지고 있는지에 대한 점검이 필요할 것으로 생각된다. 또한 phentermine과 뇌출혈 발생 사이의 인과관계를 규명하기 위한 추가 연구가 필요하며, 본 증례에서와 같이 일반적으로 알려진 유발인자가 없는 뇌출혈 환자에서 복용 중인 약물을 반드시 확인하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-176.
2. Rothman RB, Baumann MH. Neurochemical mechanisms of phentermine and fenfluramine: therapeutic and adverse effects. *Drug Dev Res* 2000;51:52-65.
3. 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.
4. Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, López M, Barinagarrementeria F. Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. *Stroke* 2003;34:1667-1672.
5. Wen PY, Feske SK, Teoh SK, Stieg PE. Cerebral hemorrhage in a patient taking fenfluramine and phentermine for obesity. *Neurology* 1997;49:632-633.
6. Choi CJ, Kim KS, Kim SR, Kang JH, Park HS. Double-blind, parallel-group, placebo-controlled multi-center clinical trial for evaluating the efficacy and safety of phentermine hydrochloride in obese patients. *Korean J Obes* 2005:14:155-162.
7. Kokkinos J, Levine SR. Possible association of ischemic stroke with phentermine. *Stroke* 1993;24:310-313.
8. Yu KH, Lee BR, Kang KS, Ma HI, Jung S, Lee BC. Cerebral Hemorrhage caused by Phenylpropanolamine. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:298-301.
9. Yoon BW, Bae HJ, Hong KS, Lee SM, Park BJ, Yu KH, et al. Phenylpropanolamine contained in cold remedies and risk of hemorrhagic stroke. *Neurology* 2007;68:146-149.
10. Park JK, Hong KS, Cho YJ, Jeong SW, Oh EJ, Park SY, et al. A Case of Ischemic Stroke Associated with Phendimetrazine as an Appetite Suppressant. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:465-467.