대한의사협회지 1995 년 10 월호 (Vol.38, No.10, 쪽 1196-1202). 특집: 정신과약물의 부작용

정신과약물의 부작용: 분류 및 개요

윤 도 준 *

Side Effects of Psychiatric Drugs: Classification and Outline

Doh Joon Yoon, M.D. *

* 경희대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Kyung Hee University School of Medicine,
Seoul, Korea

1. 정신과약물이란 ?

정신과약물(psychiatric drugs)은 전문용어가 아니다. 전문용어로는 향정신약물 (psychotropic drugs)이라 하며 항정신병약물, 항우울제, 항불안제, 기분안정제 등이 있다 (표 1). 본고의 내용은 현재까지 널리 처방되고 있는 약물로 제한하였다. 최근에 소개된 신약들의 부작용과는 상이한 점이 있기 때문이다.

표 1. 정신과약물의 종류

1. 항정신병약물(antipsychotic drugs, antipsychotics): 신경이완제(neuroleptics) 라고도 한다. chlorpromazine, thioridazine, haloperidol, perphenazine, chlorprothixene, fluphenazine 등이 있다.
2. 항우울제 (antidepressant drugs, antidepressants): imipramine, amitriptyline, dexepin 등이 있다.
3. 항불안제 (antianxiety drugs, anxiolytics): 용도에 따라 수면과 진정효과도 있어 수면제(hypnotics) 또는 진정제(sedatives) 라고도 한다. chlordiazepoxide, diazepam, flurazepam, lorazeapm, triazolam, alprazolam, 등이 있다.
4. 기분안정제(mood stabilizer): 조증치료에 주로 사용하여 항조증약물 (antimanic drugs)이라고도 한다. lithium, carbamazepine, valproic acid, clonazepam 등이 있다.

2. 정신과약물의 부작용은 흔하며 심각한가 ?

정신과 환자나 보호자에게서 자주 받는 우려 섞인 질문들이 있다. "정신과약물을 오래 사용하면 중독되지 않는가, 인이 박이지 않는가, 뇌신경이 마비되지 않는가, 뇌가 망가지지 않는가" 등이 그 것인데 실제로 정신과약물의 부작용이 이런 걱정이 생길 정도로 심각한 것일까. 한마디로 그렇지 않다고 말할 수 있다. 일반인의 잘못된 인식은 정신과약물이 뇌에 작용하여 정신기능에 영향을 준다는 사실이 와전된 것이라 생각된다. 정신과약물의 부작용(side effect) [유해작용 (adverse effect)]은 항생제, 항암제, 항응고제, 심혈관계 약물, 항경련제, 당뇨병 치료제, 고혈압 치료제, 진통제, 천식 치료제 등 타과약물에 비해 발생 빈도가 낮다 (표 2). 또한 정신과약물은 약물의 독성과 안전성의 상대적 측정치인 치료지수 (therapeutic index)도 커서 극히 안전한 약물이다. 대부분의 부작용이 약물의 용량과 비례하여 발생을 예견할 수 있고 일시적 [가역적]이며 따라서 치명적인 것은 극히 적다. 반면에 예측하기 어려운 과민성반응 (hypersensitivity reaction)은 드물다. 단, 대표적 항조증약물인 lithium 만은 치료지수가 낮아 자주 혈중농도를 측정하여 적정 용량을 투여하여야 한다. 결국 lithium 이외의 정신과약물 단독으로는 자살목적이나 복용방법의 착오로 과량을 섭취하여도 치사상태에 좀처럼 이르지 않는다.

표 2. 약의 유해작용의 빈도

약물군	유발 빈도
항생제	최다 빈발
항암제	^
항응고제	
심혈관계 약물	
항경련제	
당뇨병 치료제	
고혈압 치료제	
진통제	
천식 치료제	
진정제/수면제 [항불안제] *	
항우울제 *	
정신병 치료제 [항정신병약물] *	v
소화성궤양 치료제	드물다.

* 정신과약물

3. 정신과약물 부작용의 발생기전 및 개요 (표 3)

약물치료의 대상이 되는 정신질환은 dopamine, norepinephrine, serotonin, acetylcholine 등의 신경전달물질 (neurotransmitter)과 그 수용체 (receptor)가 관여하는 신경전달 (neurotransmission) 과정에 이상이 있는 것이고 정신과약물은 이런 이상 상태를 정상화 시켜주어 치료효과를 갖게 된다. 그러나 정신과약물 (대표적 항불안제인 benzodiazepines 을 제외한)의 약리학적 특성상 여러 신경전달물질과 수용체에 동시에 작용하여 치료효과 외에 다양한 부작용도 생기게 된다.

(1) 항정신병약물: dopamine 수용체 차단은 항정신병효과와 동시에 추체외로계 부작용 (extrapyramidal side effects, EPSs) 및 내분비계 부작용을 나타낸다. 또한 histamine, epinephrine [adrenaline], acetylcholine 차단으로 진정 (sedation) [졸리움], 자율신경계 부작용 등을 보인다.
(2) 항우울제: norepinephrine, serotonin 의 재흡수를 차단하거나 신경세포내에서 효소에 의한 대사를 억제하여 치료효과를 보이고 항정신병약물과 다르게 dopamine 에 영향은 없이 histamine, epinephrine, acetylcholine 에 작용하여 진정, 자율신경계 부작용 등을 일으킨다.
(3) 대표적 항불안제 benzodiazepines: 다른 정신과약물과 다르게 GABA 에만 선택적으로 작용하여 부작용으로 진정 효과만 있을 뿐이다. 그러나, 다른 정신과약물에 없는 습관성이 생기는 단점이 있다.
(4) 항조증약물을 대표하는 lithium: 여러 신경전달물질 모두에 작용하나 정기적으로 혈중농도를 측정하여 적정 용량을 투여하면 별 부작용 없이 치료할 수 있는 특성이 있다.

결국, 항정신병약물, 항우울제, 항불안제, lithium 순으로 부작용이 다양하게 많음을 알 수 있다.

표 3. 정신과약물의 부작용에 대한 개요

Psychiatric drugs	Sedation (Histamine blockade)	Autonomic: Alpha-adrenergic blockade / Anticholinergic	DA blockade: EPS	DA blockade: Endocrine
Antipsychotics	+	+	+	+
Antidepressants	+	+	-	-
Antianxity drugs	+ *	-	-	-
Lithium	-	-	-	-

EPS, extrapyramidal side effect. DA, dopamine. +, 있음. -, 없음.
* benzodiazepine 이 대표적이며 GABA receptor 가 관련.

4. 정신과약물 부작용의 분류

1) 관련되는 신경전달물질에 따른 분류 (표 4)

(1) Histamine 차단: 진정효과가 나타나는데 환자를 안정시키고 수면을 돕는 이점도 있다. 체중 증가는 특히 여자 환자에게 문제가 된다.

(2) Epinephrine/acetylcholine 차단: epinephrine 차단에 의한 기립성 저혈압과 말초성의 acetylcholine 차단에 의한 시력장애, 구갈, 변비, 배뇨곤란, 고열 등의 자율신경계 부작용이 있다. 중추성의 acetylcholine 차단은 기억감퇴, 섬망을 유발시킨다.

(3) Dopamine 차단: 잠시도 가만히 있지 못하여 정신병적 초조로 오인하기 쉬운 장시정좌불능증 (akathisia), 약물의 부작용에 대한 개념이 없으면 의사를 당황하게 하는 근긴장이상 (dystonia), 파킨슨증, 일단 발생하면 비가역적인 지연성 운동장애 (tartive dyskinesia) 등의 EPSs, dopamine 차단으로 prolactin 의 증가에 의한 임신과 무관한 유즙누설, 남성의 유방비대, 무월경, 성기능장애가 있다.

(4) 특별히 관련되는 신경전달물질이 밝혀 지지 않은 상태이나 여러 신경전달물질에 영향을 주어 나타난다고 생각되는 것: 드물게 나타나는 무과립구증 (agranulocytosis), 일과성 백혈구감소증, 광감수성 (photosensitivity), 피부반응, 오심.구토, 식욕부진, 심장전도이상, 색소성 망막병증, 발작 등이 있다.

표 4. 관련되는 신경전달물질에 따른 정신과약물의 부작용

Antihistaminergic
- Sedation
- Weight gain

Alpha-adrenergic blockade
- Postural hypotension
- Reflex tachycardia

Anticholinergic (muscarinic)
- Blurred vision
- Photophobia
- Narrow-angle glaucoma
- Dry mouth
- Constipation
- Urinary retention

Antidopaminergic
- Movement disorders [EPS]
  - Akathisia
  - Dystonia
  - Parkinsonism
- Tardive dyskinesia
- Endocrine dysfunction
  - Galactorrhea, gynecomastia
- Amenorrhea
- Sexual dysfunction

No known (NT) receptor mediation
- Agranulocytosis (and other blood dyscrasias)
- Photosensitivity

Delayed or retrograde ejaculation	Other allergic reactions
Exacerbation of asthma	Nausea and vomiting
Decreased sweating	Anorexia
High fever	Cardiac conduction abnormalities
Sinus tachycardia	Pigmentary retinopathy
Memory problems	Seizure
Delirium	

EPS, extrapyramidal side effect. NT, neurotransmitter

2) 부작용이 나타나는 기관계 (organ system)별 분류 및 원인되는 정신과약물 (표 5)

(1) 중추신경계: 진정효과, EPSs, 진전, 항정신병약물 악성증후군 (neuroleptic malignant syndrome), 발작, 습관성 중독, 금단증상, 정신운동기능장애, 중추성의 acetylcholine 차단에 의한 섬망, 항정신병약물 불쾌감 (neuroleptic dysphoria), 조울병의 우울증에서 항우울제에 의한 조증 유발, 조울병의 잦은 재발을 유발, 정신분열증상의 악화, 행동탈억제 (behavioral disinhibition) 등이 있다. 약물 남용- 의존- 내성- 금단증상으로 이어지는 현상은 항불안제에만 있는 것으로 흔히 알고 있으나 lithium을 제외한 다른 정신과약물에서도 신체 증상 및 정신증상으로 나타날 수 있음은 과량을 장기간 사용하던 환자에서 약물중단시 꼭 고려하여야 할 점이다. 특히 항정신병약물의 금단증상 중 정신중상인 초과민성 정신병 (supersensitivity psychosis)은 정신병의 본래 증상과 혼동되어 치료하는 의사의 명석한 판단을 요한다. 항정신병약물에 의한 불쾌감은 우울, 불안, 초조 등으로 부작용이 정신증상으로 나타나서 우울증이나 불안과의 감별을 요한다. 행동탈억제로 인한 흥분, 격정, 분노폭발은 특히 성격장애, 기질성 정신장애, 노인에서 잘 나타날 수 있으므로 이런 환자에서 항불안제의 처방은 신중을 요한다. 이상과 같이 치료목적으로 투여하는 정신과약물이 원래의 목적에 반하여 정신증상을 일으키거나 기존 증상을 악화시키고 나아가 병의 경과에 까지 영향을 줄 수도 있음을 꼭 기억해야 한다.

(2) 내분비계: 항정신병약물의 dopamine 차단에 의한 것과 lithium을 장기간 사용시 나타나는 갑상선기능저하증이 있다. 또한 모든 정신과약물에 의한 체중증가가 있다.

(3) 성기능장애: 항정신병약물과 항우울제가 관련된다.

(4) 자율신경계 부작용: 항정신병약물과 항우울제가 문제된다.

(5) 심장독성: 기존하는 심장질환 환자, 노인, 고량 처방시 항정신병약물, 항우울제, lithium에서 발생한다.

(6) 신장독성: lithium 사용시 주의를 요한다.

(7) 위장계: 항정신병약물과 항우울제에 의한 황달이 있다.

(8) 기형아 발생: lithium과 benzodiazepine 이 대표적이다.

(9) 혈액병: 항정신병약물에 의한 백혈구 감소증, 무과립구증, lithium에 의한

백혈구과다증이 있다.

(10)피부계: 모든 약물에 의한 피부발진과 항정신병약물 및 항우울제에 의한 광감수성이 포함된다.

표 5. 기관계별 부작용과 원인이 되는 정신과약물

Organ systems/Side effects	Psychiatric drugs
1. Central Nervous System	
. Sedation	APs, ADs, AAs
. EPS	APs
Parkinsonism,acute dystonia, akathisia,acute dyskinesia, tardive dyskinesia	
. Fine tremor of hands	Li
. Neuroleptic malignant syndrome	APs
High fever,muscle rigidity,autonomic instability, confusion,creatine phosphokinase elevation, myoglobinuria,leukocytosis,metabolic acidosis	
. Decreased seizure threshold	APs, ADs
Convulsion	
. Addiction	AAs
. Withdrawal symptoms	
Somatic symptoms	
Cholinergic rebound	APs, ADs
Nausea,vomiting,sweating, insomnia, restlessness, headache,dizziness,tachycardia,flu-like symptoms	
Withdrawal EPS	APs
Parkinsonism,dyskinesia	
BZD type	AAs
Tremor,lethargy, dizziness, headache, increased acuity for sound and smell,various gastrointestinal symptoms,diaphoresis,high fever,seizure,tinnitus, opisthotonos,choreoathetosis,myoclonus,bizarre involuntary movements	
Mental symptoms	
Supersensitivity psychosis	APs
Positive symptoms (auditory hallucination and delusion) of schizophrenia	
BZD type	AAs
Anxiety,restlessness,depersonalization, severe and prolonged depression,insomnia,psychosis,delirium,	

catatonic features, panic attacks, agoraphobia

. Psychomotor function

Impaired coordination and sustained attention AAs

. Anticholinergic syndrome, central type APs, ADs

Agitation,somnolence,bizarre behavior, delusion, paranoia, hallucination (visual and tactile), memory loss, disorientation,delirium,dysarthria, ataxia

. Neuroleptic dysphoria APs

Depression, agitation, anxiety,mood swing,crying sadness, despondence,dysphoria,lack of motivation panic attacks,work avoidance

. Inducing mania in depression of MDI ADs

. Induction of rapid cycling in MDI ADs, APs, Li

. Precipitation of hallucination and delusions in latent schizophrenia ADs

. Behavioral disinhibition AAs

Aggressiveness,irritability,behavioral dyscontrol, hostility,rage reaction,paroxysmal excitement

2. Endocrine

Galactorrhea,gynecomastia,amenorrhea APs

Hypothyroidism Li

Weight gain All drugs

3. Sexual Dysfunction

Impotence,delayed ejaculation,priapism APs

Impotence,delayed ejaculation,priapism,increased or decreased sexual desire ADs

4. Autonomic Nervous System

. Alpha-adrenergic blockade APs, ADs

Postural hypotension

. Anticholinergic, peripheral type APs, ADs

Dry mouth,blurred vision,constipation,urinary retention,photophobia,narrow-angle glaucoma, exacerbation of asthma, decreased sweating, high fever, sinus tachycardia

5. Cardiac

ECG abnormalities APs, ADs, Li

6. Renal

Polyuria-polydipsia Li

7. Gastrointestinal

Jaundice APs, ADs

8. Teratogenic	
Cardiovascular malformation	Li
Cleft lip,cleft palate	BZD
9. Hematological	
Leukopenia,agranulocytosis	APs
Leukocytosis	Li
10.Dermatological	
Drug eruption	All drugs
Photosensitivity	APs, ADs

APs, antipsychotics. ADs, antidepressants. AAs, antianxiety drugs. Li,lithium.

BZD, benzodiazepine. EPS, extrapyramidal side effect.

MDI, manic-depressive illness

5. 정신과약물의 부작용에 대한 개념이 임상적으로 중요한 이유

(1) 약물순응 (drug compliance): 경한 부작용이라도 환자 입장에서는 주관적으로 불쾌하고 괴로운 느낌이 들면 의사의 지시에 따라 약을 복용하지 않게 된다. 특히 약물 치료 초기에 환자의 주관적 느낌은 약물반응에 대한 예측과 향후 치료의 성패에 중요한 관건이 된다.

(2) 정신증상으로 나타나는 부작용이 환자의 원래 정신증상과 구별 안 되면 치료에 혼란이 올 수 있다.

(3) 치료 목적의 약물의 정신질환 자체의 경과에 영향을 줄 수 있다. 임상에서 치료경과가 예상하지 않게 나타나면 일단 부작용을 의심해 볼 필요가 있다.

(4) Lithium을 제외한 모든 정신과약물에 금단증상이 있다. 항정신병약물이나 항우울제 과량을 장기간 사용하다 중단할 때는 서서히 감량하여야 한다.

(5) 항정신병약물의 드문 부작용이나 일단 나타나면 치명적인 무과립구증과 악성증후군은 조기 발견과 즉각적인 적절한 치료가 필요하다. 항정신병약물의 무분별한 과량의 장기간 사용은 비가역적 EPS인 지연성 운동장애을 일으킨다.

(6) 근자에 우리나라에서도 식생활의 서구화로 성인병이 늘고 노인인구가 늘고 있다. 신체질환을 갖은 환자와 여러가지 약물을 흔히 복용하는 노인에서 정신과약물과의 상호작용에 의한 부작용이 증가하고 있다.이런 경우 정신과약물의 처방시 상기 부작용과 그 발생기전에 대한 지견은 필수적이다.

결 어

역사적으로 `정신과약물 부작용의 연구'는 정신질환의 생물학적 원인 규명과 부작용이 적은 새로운 약물의 개발에 기여한 바 크다. 그러므로 임상에서 환자의 원래 증상이 아닌 약물치료 중 나타난 신체적.정신적 증상은 일단 부작용의

가능성을 항상 염두에 두고 이에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요하다. 나아가 `정신과약물 부작용의 연구'는 생물정신의학과 임상정신약물학에 대한 연구방법의 하나로 중요한 위치를 차지하고 있다.

어떤 환자에서 정신과약물을 사용할 필요가 있다고 판단되는 경우에는 부작용이 적은 것부터 처방해보는 슬기가 요구된다 (표 3). 굳이 정신과약물을 부작용면에서 술과 비유하자면 항정신병약물은 (독한) 양주, 항우울제는 포도주, 항불안제는 맥주, lithium 은 잘 만 사용하면 (양주 마실 때 쓰는) 석수라 할 수 있겠다. 술을 마시는 궁극적 목적이 마실 때 어울려서 적당히 취해 기분 좋고 다음날 근무에 지장이 없어야 함이라면, 정신과약물도 처방시의 원래 목적 외의 부작용은 불필요한 것이다.

핵심 용어: 향정신약물. 부작용. 분류 . 개요. 임상적 의의

참 고 문 헌

1. 민성길. 임상정신약리학. 서울 진수출판사, 1994
2. 서울대학교 의과대학. 임상약리학. 서울 서울대학교출판부, 1995
3. 윤도준. 항정신병약물의 임상치료지침. 대한생물정신의학회지 1994;1:7-16
4. 이홍식, 유계준. 임상정신약물학. 서울 하나의학사, 1993
5. Appleton WS. Practical Clinical Psychopharmacology. 3rd ed. Baltimore Williams and Wilkins, 1988
6. Flaherty JA, Davis JM, Janicak PG (Eds). Psychiatry: Diagnosis and Therapy. 2nd ed. London Prentice-Hall International Inc., 1993
7. Gardos G, Cole JO, Tarsy D. Withdrawal effects from psychotropic drugs. In: American Handbook of Psychiatry, Vol VII. Ed by Arieti S, Brodie KH, New York Basic Books, 1981
8. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Baltimore Williams and Wilkins, 1993
9. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadocks Synopsis of Psychiatry. 7th ed. Baltimore Williams and Wilkins, 1994