

정신과에 의뢰된 내과계 환자들에 대한 치료적 접근 - 정신약물치료 -

나 철*

Therapeutic Approaches to the Patients Who were Referred for Psychiatric Consultation from Medical Departments - Psychopharmacotherapy in Medically Ill Patients -

Chul Na, M.D.*

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine* 1(1) : 92-97, 1993 —

Successful management of mental symptoms requires proper diagnostic tools and comprehensive treatment including psychotherapy, physical therapy and psychopharmacotherapy. For this purpose, valid and reliable diagnostic instruments need to be developed, and the data regarding various treatment methods in medical and psychiatric comorbid conditions should be available. Because mental symptoms originate from various aspects of biological, psychological and social factors, each aspect may have slightly different therapeutic goal. Alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics of medically ill and/or old patients may complicate the treatment outcomes. Best psychopharmacological treatment needs to be elaborated in various states. Mental symptoms of the medically ill patients may be treated more effectively with an eclectic approach.

KEY WORDS : Medically ill · Mental symptoms · Psychopharmacotherapy.

서 론

정신증상을 갖고있는 내과 환자를 치료할 때 정신과 의사가 결정해야 할 문제는 다음 몇가지로 요약할 수 있다. 첫째, 정신증상이 내과 질환과는 별개로 발병한 것인가? 둘째, 정신증상이 내과

질환의 증상들 중 하나의 증상 표현인가? 셋째, 내과 질환을 치료하기 위해 처방된 약물이 정신증상을 유발하는가? 네째, 내과에서 정신 약물을 투여함으로써 오히려 부작용과 같은 정신, 신체적 증상이 나타나지 않았는가? 등의 문제이다. 이들을 정확히 구분하기는 쉽지 않으며 종종 복합적으로 나타나는 경우가 많다.

예를들어 정신과에 의뢰된 내과 환자의 우울증을 평가할 때 사용하고 있는 해밀튼우울척도

*중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

(Hamilton depression scale)나 벡우울척도(Beck depression inventory) 등이 신체증상이나 인지기능 장애에 관해 많은 척도 점수를 포함해 우울증으로 인한 신체증상보다는 내과질환 자체에 의한 신체증상이나 인지기능 장애가 환자의 우울점수를 높여줄 수 있다. 따라서 “가양성(false positive)”의 경향을 나타내기도 한다(Endicott 1984 ; Beck등 1961). 또한 DSM-III-R에서 주요 우울장애는 기질적 원인이 제외된 경우만 해당시키고 있으나 제외해야할 기질적 원인으로 명기된 기준이 없고 거의 임의로 결정해 버리는 경향이 많으며 실제로도 주요 우울증은 심리적 증상이외의 생물학적 원인을 갖는 경우가 많다(Fogel 1990). 또한 우울증 뿐만 아니라 소위 기능성 정신장애들도 생물-심리-사회적인 개념의 틀로 이해되고 있기 때문에 원인을 심리적인 측면과 생물학적 측면으로 엄격히 구분하기는 무리이다. 내과에서 의뢰된 대부분의 우울증상은 기질적 원인을 제거하는 수준으로도 치유될 수 있고 삼환계 항우울제를 사용하더라도 적은 용량에 빨리 반응하는 경향이 있다(Popkin등 1985 ; Massi와 Holland 1984). 마찬가지로 다양한 원인으로 나타나는 기질성 뇌 증후군의 섬망도 기질적 원인을 제거하거나 소량의 항 정신병 약물에 반응할 수 있으므로 환경 개선과 정신치료적 접근을 병행하여야 하며 종종 항 정신병 약물로 인해 오히려 섬망상태가 지속되거나 악화되는 경우도 있어 꼭 필요한 용량만을 투여하여야 한다(Wells 1981). 원칙적으로는 내과에서 의뢰된 정신증상이라도 다른 저해요인만 없다면 정신 질환을 치료하는 방법과 동일하게 처방할 수 있으나(Siris와 Rifkin 1981) 내과 질환으로 인한 각 기관의 기능 변화나 내과 약물과의 상호작용 및 정신 약물에 대한 내과 환자의 취약성등으로 인해 약물 효과나 부작용에 다양한 문제점을 야기시킬 수 있는 것이다. 또한 약물치료가 어려울 경우 생물학적 치료 즉 전기경련요법이나 정신치료를 통해 환자를 도와야 하기 때문에 단순한 의학적 지식 뿐만 아니라 종합적인 경험에서 우러나오는 지혜가 필요하다고 본다.

본 논문에서는 신체 질환자의 정신증상에 대한 생물학적 치료시 통상적인 치료방법과는 다른 여러 가지 제 문제에 대해 주로 항정신약물치료의 입장에서 언급하고자 한다. 따라서 내과 질환으로

인해 항정신약물의 흡수, 대사, 배설에 영향을 주는 요인을 알아보고, 다음으로 정신약물이 신체 각 기관에 영향을 미칠 때(주로 약물 부작용) 내과 질환이 악화될 수 있는 요인을 설명하고, 마지막으로 내과약물과 정신과 약물과의 상호작용에 대해 언급하고자 한다.

내과환자에서 항정신 약물의 약물 동태학 변화

항정신 약물이 경구 투여되어 마지막으로 신경계에 도달하는 데는 수많은 기관을 통과하게 된다. 산성도가 높은 위장, 염기가 우세한 소장, 소장에서 혈관으로 흡수된 약물이 단백질과 결합되거나 유리된 상태, 문 정맥(portal vein)을 통한 간장 통과, 간장에서의 대사, 신장에서의 배설, 신체 지방에 분배, 마지막으로 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier) 통과등 긴 경로를 거친다. 이 과정 어느곳에서나 변화가 있는 경우 약물 동태학(pharmacokinetics)은 변화가 온다(Siris와 Rifkin 1981). 예를들어 phenothiazine계 항정신병 약물이나 삼환계 항우울제는 약한 염기성이고 소장에서 흡수되는데, 산성이 강한 위장에서는 잘 파괴된다. 따라서 위산과다 상태나 위장운동의 지연은 혈중 약물농도를 떨어뜨리고, 반대로 위산저하는 약물농도를 올릴 수 있다. 또한 소장의 상태도 영향을 주는 데 소장에 염증성 질환이 있을 경우 오히려 혈액양이 많아져 흡수가 증가되며, 반대로 소장운동이 빠른 경우 흡수할 시간이 적어 혈중 농도가 떨어질 수 있다(Siris와 Rifkin 1981).

또한 삼환계 항우울제나 항 정신병 약물은 혈액내에서 단백질과 90% 이상 결합하기 때문에 저알부민(hypoalbuminemia) 상태 환자인 경우 혈액 내 전체 약물 용량은 감소하나 결합되지 않은 약물의 농도는 비슷하여 실제 약물 효과는 전체 약물농도가 떨어졌더라도 동일할 수 있다. 따라서 약물농도 검사시 신중하게 해석해야 한다. 또한 혈액의 PH 변화도 약물의 단백질 결합 비율에 영향을 준다. 산성증(acidosis)인 경우 결합되지 않은 유리된 약물의 농도 비율이 증가하고, 반대로 알칼리성증(alkalosis)인 경우 단백질과 결합한 비율이 높아진다(Siris와 Rifkin 1981).

대부분의 항정신병 약물이나 삼환계 항우울제는 간장에서 대사된다. 대사를 관장하는 cytochrome P-450 system은 건강한 간장 뿐만 아니라 병든 간장에서도 존재하기 때문에 얼마만큼의 간장 질환이 있어야 대사장애를 일으킬 정도인지를 확실히 알 수는 없다. 따라서 세심한 주의를 요하며 특히 특이성 체질의 경우 예상치 못한 반응이 올 수 있음을 염두에 두어야 한다. 만일 이때 우울증이 심하고 빠른 치료효과를 기대할 때는 전기 경련 요법을 이용할 수도 있고(Siris등 1981), 삼환계 항우울제를 사용할 때도 적절한 혈중 용량에 대한 지식이 있어야 할 것이다(Glassman등 1977 ; Gram등 1976 ; Kragh-Sorensen등 1973 ; Siris등 1979).

대부분의 항정신 약물이 간장에서 대사하지만 Lithium의 경우 신장에서 배설하므로 신장 질환이 있는 경우 조심해야 하며, 신 투석을 받는 환자는 약물이 투석으로 제거될 수도 있고(Levy 1981), 출혈이나 심한 탈수 상태 및 고열등으로 인해 혈액 총량이 감소된 경우도 독성증상이 올 수 있어 주의가 필요하다.

이상의 여러가지 약 동역학의 변화는 특히 노인 내과 환자에서 두드러지게 나타난다. 나이가 들면서 체액이 감소하고 지방이 증가하면서 혈장 약물 농도는 증가하고(Strain과 Fulop 1992), 간장 대사는 감소하여 약물 대사가 늦어지며(Montamat등 1989 ; Abernethy등 1985), 신장 기능 감퇴로 약물의 배설도 늦어지고, 더우기 혈중 단백질 저하로 말미암아 유리된 형태의 약물의 농도가 높아 약 독작용을 주의해야 한다.

손상된 기관에 영향을 주는 항정신약물

항정신 약물은 여러가지 신체 부작용을 일으키며 특히 기존의 취약한 중요 장기에 대한 영향은 심각한 결과를 가져 오기도 한다. 이들 장기 중 가장 많이 연구된 장기는 심장이다. 심장 환자에서 약물 역가가 낮은 항정신병 약물보다는 약물 역가가 높은 항정신병 약물이 권장되고 있다. 또한 삼환계 항우울제인 imipramine이 항 부정맥 효과가 있다는 연구(Bigger등 1977)나 울혈성 심부전이 있는 우울증 환자에서 심실의 기능 이상이 나타나지 않았다는 연구(Glassman등 1983)가 있으나, 대부분

삼환계 항우울제보다는 사환계 항우울제나 bupropion, trazodone, fluoxetine과 같은 다른 종류의 항우울제가 더 바람직하다고 밝히고 있다(Rodin과 Voshart 1986). 또한 항우울제 치료는 내과 질환이 심하지 않은 외래 환자 정도에서 바람직하고 내과 질환이 심하여 입원한 경우 심각한 부작용으로 섬망상태가 올 수 있어(Popkin등 1985), 오히려 금기일 수도 있다(Koenig등 1988). 따라서 내과 환자에서 항우울제는 조심스럽게 낮은 용량에서 시작하여야 하고, 만일 항우울제 치료가 금기사항이고 인지 기능이 현저히 저하된 경우라면 정신 자극제(psychostimulant)의 처방도 고려해볼직하다(Satel과 Nelson 1989 ; Holmes등 1989). 그의 신체적으로 호흡기능, 기립성 저혈압, 방광 기능, 위장관 기능, 경련성 간질, 녹내장 등에 취약한 수많은 내과 질환들은 항정신 약물이 이들 장기에 부작용을 일으킬 수 있어 각별히 조심해야 한다(Siris와 Rifkin 1981).

약물-약물 간의 상호 작용

약물 상호작용은 약 동태학적 관점(흡수 분배 대사 배설)뿐만 아니라 약 역학적 관점(복합 투여된 약물로 인한 약 작용이나 약 부작용의 감소 또는 증가)에서 복잡한 영향을 상호 미친다. 약물 상호 간의 상호 작용은 소장에서 흡수되기 전에도 일어나는데 aluminum hydroxide나 cholestyramine 또는 kaolin등은 항정신병 약물이나 삼환계 항우울제와 위에서 결합하므로 인해 소장에서 흡수를 방해한다(Forrest등 1970 ; Hollister 1978). 또한 위장 운동 감소를 일으키는 항콜린성 약물은 결국 위내에서 항정신 약물의 파괴 시간을 연장시키는 결과를 가져온다. 이는 항파킨슨(antiparkinsonian) 약물이나 교감신경흥분 약물에서 흔히 볼 수 있으며(Hollister 1978 ; Rivera-Calimlin등 1973), 삼환계 항우울제와 항정신병 약물 상호간에도 항콜린 작용에 의해 흡수 저하가 일어날 수 있으며 특히 sulfonamide나 phenylbutazone의 위장내 파괴 증가도 올 수 있다(Kerzner와 Rivera-Calimlin 1976).

항정신 약물이 신경 접합부에 작용하므로 신경 접합부에 작용하여 약리 효과를 나타내는 많은 내과 약물들에 영향을 준다. 예를들어 항정신 약물은 항

고혈압제인 guanethidine, clonidine, methyldopa, bethanidine, debrisoquine 등이 아드레날린의 전 접합부(presynaptic side)에 작용하는 것을 차단하므로 항고혈압 효과를 감소시킬 수 있다(Hollister 1978 ; Skinner 등 1969).

다음으로 가장 중요한 약물간의 상호 작용 효과는 대사과정에서의 상호 작용이다. 대부분의 항정신약물이 간장에서 대사되고 있음은 주지의 사실이며 barbiturate, meprobarbmate, alcohol, nicotine은 hepatic microenzyme을 활성화시켜 자신의 대사를 촉진시킬 뿐 아니라 다른 약물의 대사도 촉진시키므로서 동일한 효과를 얻기 위해서는 더 많은 용량을 투여해야 한다(Hollister 1978). 반대로 methylphenidate는 효소 활성을 감소시켜 barbiturate, diphenylhydantoin, primidone, oral coagulant 등의 혈중 농도를 과도하게 올릴 수 있으며(Garretson 등 1969 ; Hollister 1978), 삼환계 항우울제도 효소 활성을 저하시켜 유사한 상호작용을 나타낼 수 있다(Vesell 등 1970). 항정신병 약물과 삼환계 항우울제는 모두 간내 cytochrome P-450 system에 의해

대사되는데 이들 각각이 경쟁적으로 상대방 약물의 대사를 방해하기 때문에 기대농도 보다 더 높은 혈중 농도를 나타낼 수 있다(Gram 등 1974 ; Kragh-Sorensen 1980 ; Nelson과 Jatlow 1980). MAO 억제제는 간장 효소와 관계없이 tyramine이 들어 있는 음식, epinephrine, amphetamine, meteraminol, 및 phenylephrine과 동시 투여시 악성 고혈압 상태가 되기도 하지만 간장 효소의 활성화도 억압시켜 barbiturate나 meperidine의 대사를 감소시킬 수 있다(Hollister 1978). 또한 phenytoin은 lithium 독성을 유발하고(Hansten 1985), 삼환계 항우울제와 동시 투여할 때 혈중 농도가 증가한다(Alexopoulos 1989). Carbamazepin은 여러 항정신 약물의 대사를 촉진시킨다(Alexopoulos 1989).

이 외에 신장으로 배설되는 lithium이 thiazide계 이뇨제와 같이 사용될 때 배설 억제로 인해 lithium 독성증상을 나타낼 수 있고(Petersen 등 1974), 항콜린효과가 강한 약물과 병합 사용시 효과가 상승되어 독성 섬망 상태에 이르는 경우도 많다(Dysken 등 1978).

Table 1. Selected clinically significant interactions between psychotropics and other drugs

Drug	Psychotropic	Clinical effect
Aminophlline	Lithium	Increased lithium excretion
Anesthetics	Phenothiazines	Profound hypotension
Anticholinergics	Neuroleptics, Antidepressants	Increased anticholinergic effect
Antiarrhythmics	Anidepressants	Prolonged cardiac conduction
Antiarrhythmics	Anidepressants	Increased prothrombin time
Antiarrhythmics	Neuroleptics	Decreased anti-hypertensive effects
Barbiturates	Neuroleptics	Increased sedation
Diuretics	Lithium	Increased lithium levels
Epinephrine	Neuroleptics, Antidepressants	Hypotension augmented
Narcotics	Neuroleptics	Increased sedation, hypotension, respiratory depression
Meperidine	Neuroleptics MAO inhibitor	Augmented anticholinergic Excitation, sweatin, hypotension
Nonsteroidal anti-inflammatory agents	Lithium	Increased lithium level
Phenitoin	Neuroleptics antidepressants	Induced hepatic metabolism
Sympathomimetics	MAO inhibitors	Increased blood pressure

Source : Adapted from Glassman R, Salzman C(1987)

이상 언급한 약물 중 임상에서 중요한 상호작용을
도표로 제시한다(Table 1).

결 론

내과계 신체질환자들의 정신증상을 치료하는 데 있어 가장 중요한 것은 정확한 진단과 치료 방법의 선택이다. 이를 위해 신뢰도와 타당도가 높은 검사 기구의 개발과 임상연구를 통한 최적의 치료 방안을 숙지하여야 한다. 특히 정신 증상을 생물학적 심리학 및 사회적 원인으로 종합하여 보기 때문에 각각의 관점에 따라 다소간의 치료형태가 달라 지리라 본다. 또한 정신 증상을 동반한 내과 환자들이나 노인 환자들은 약물 동태학이나 약물 역학적으로 건강한 사람과 다소 차이가 있을 수 있어 정신 약물학에 대한 정확한 지식이 요구된다. 이처럼 정확한 진단, 적절한 치료 방법 선택 및 정신 약물학에 대한 충분한 기초지식이 있을 때 내과 질환과 동반된 정신 증상을 훌륭히 치료할 수 있을 것이다.

중심 단어 : 내과계 신체질환 · 정신증상 · 정신약 물치료.

REFERENCES

Beck AT, Ward CH, Mendelson M(1961) : An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4 : 561-571

Bigger JT, Jr, Giardina EGV, Perel JM, et al(1977) : Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. N Engl J Med, 296 : 206-208

Dysken MW, Merry W, Davis JM(1978) : Anticholinergic psychosis. Psychiatr Ann 8 : 33-42

Endicott J(1984) : Measurement of depression in patients with cancer. Cancer 53 : 2243-2249

Forrest FM, Ferrest SI, Serra MT(1970) : Modification of chlorpromazine metabolism by some other drugs frequently administered to psychiatric patients. Biological Psychiatry 2 : 53-58

Fogel BS(1990) : Major depression versus organic mood disorder : a questionable distinction. J Clin Psychiatry 51 : 53-56

Garettson LK, Perel JM, Dayton PG(1969) : Methyl-

phenidate interaction with both anticonvulsants and ethyl biscoumacetate - a new action of methylphenidate. JAMA 207 : 1053-1056

Glassman AH, Perel JM, Shostak M, et al(1977) : Clinical implication of imipramine plasma levels for depressive illness. Arch Gen Psych 34 : 197-204

Glassman AH, Johnson LL, Giardina EGV, et al(1983) : The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. JAMA 250 : 1997-2001

Glassman R, Salzman C(1987) : Interaction between psychotropic and other drugs : an update. Hosp Community Psychiatry 38 : 236-242

Gram LF, Ovwro KF, and Kirk L(1974) : Influence of neuroleptics and benzodiazepines on metabolism of tricyclic antidepressants in man. Amer J Psych 131 : 863-866

Gram L, Reisby N, Ibsen I, et al(1976) : Plasma levels and antidepressive effect of imipramine. Clin Pharmacol Ther 19 : 318-324

Holmes VF, Fernandez F, Levy JK(1989) : Psychostimulant response in AIDS-related complex patients. J Clin Psychiatry 50 : 5-7

Hollister LE(1978) : Interactions of psychotherapeutic drugs with other drugs and with disease states. In : Lipton MA, Dimascio A, Killam KF(eds) : Psychopharmacology : A generation of Progress. New York, Raven Press, pp987-992

Kerzner B, Rivera-Calimlin L(1976) : Lithium and chlorpromazine(CPZ) interaction. Clin Pharmacol Ther 19 : 109

Koenig HG, Meador KG, Cohen HJ, et al(1988b) : Detection and treatment of major depression in older medically ill hospitalized patients. Int J Psychiatry Med 18 : 17-31

Kragh-Sorensen P(1980) : The use of clinical kinetic data in treatment with antidepressant drugs. Acta Psych Scand 61 : (Suppl. 280)157-167

Kragh-Sorensen P, Asberg M, Hansen C(1973) : Plasma nortriptylin levels in endogenous depression. Lancet 1 : 113-115

Levy NB(1981) : Psychological reactions to machine dependency : hemodialysis. Psychiatr Clin North Am 4 : 351-363

Massie MJ, Holland JC(1984a) : Diagnosis and treatment of depression in the cancer patient. J Clin Psychiatry 45 : 25-28

- Nelson JC, Jatlow PJ**(1980) : Neuroleptic effect on desipramine steady-state plasma concentrations. *Amer J Psych* 137 : 1232-1234
- Petersen V, Hvidt S, Thomsen K, et al.**(1974) : Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. *Brit Med J* 3 : 143-145
- Popkin MK, Callies AL, MacKenzie TB**(1985) : The outcome of antidepressant use in the medically ill. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 1160-1163
- Rivera-Calimlin L, Castaneda L, Lasagna L**(1973) : Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 14 : 978-986
- Rodin GM, Voshart K**(1986) : Depression in the medically ill. *Am J Psychiatry* 143 : 696-705
- Satel SL, Nelson JC**(1989) : Stimulants in the treatment of depression : a critical overview. *J Clin Psychiatry* 50 : 241-249
- Siris SG, Glassman AH, Stetner F**(1981) : ECT and psychotropic medications in the treatment of depression and schizophrenia. In : *Essman WB, Abrams R*(eds), *Electroconvulsive Therapies : Biological Foundations and Clinical Applications*. New York Spectrum Publications
- Siris SG, Glassman AH, Stetner F**(1979) : The value of plasma concentrations in assessing the effects of tricyclic antidepressants. In : *Schooler JC, Claghorn JL*(eds) : *Kinetics of Psychiatric Drugs*, New York Brunner/Mazel, pp215-223
- Siris SG, Rifkin A**(1981) : The problem of psychopharmacotherapy in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 4 : 379-390
- Skinner C, Coull DC, Johnston AW**(1969) : Antagonism of the hypotensive action of bethanidine and debrisoquine by tricyclic antidepressants. *Lancet*, 2 : 564-566
- Vesell ES, Passananti R, Greene FE**(1970) : Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and nortriptyline. *N Engl J Med* 283 : 1484-1488
- Wells CE**(1981) : The organic brain syndromes. *Psychiatric clinics of North America* 4 : 2, pp319-331