

Phentermine 및 Phendimetrazine으로 유발된 정신병적 장애 및 양극성 장애 증례군 연구

김수영 · 김태석 · 김대진 · 채정호 · 이창욱 · 주수현

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신건강의학교실

Phentermine and Phendimetrazine-Induced Psychotic Disorder and Bipolar Disorder: A Case Series

Soo Young Kim, MD, Tae-Suk Kim, MD, PhD, Dai-Jin Kim, MD, PhD, Jeong-Ho Chae, MD, PhD, Chang Uk Lee, MD, PhD, Soo Hyun Joo, MD, PhD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Objectives Recently, weight loss has emerged as a national concern in South Korea, and this has resulted in an increase in the frequency of use of central nervous system (CNS)-stimulating appetite suppressants. This study aimed to collect cases of psychotic disorders and bipolar disorders triggered by phentermine and phendimetrazine and explore the clinical features and courses.

Methods In this retrospective study, we analyzed the electronic medical records of patients and selected eight patients who developed psychotic symptoms and manic symptoms for the first time after taking phentermine and phendimetrazine. All cases were reviewed, and their clinical features and course were summarized.

Results All eight patients developed psychotic symptoms, and one had accompanying manic symptoms. The final diagnosis was appetite-suppressant-induced psychotic disorder in four patients, schizophrenia in three, and appetite-suppressant-induced bipolar disorder in one. In addition, three patients were diagnosed as having substance-use disorder. The key psychotic symptoms of these patients were hallucinations and paranoia.

Conclusions These case findings suggest that phentermine and phendimetrazine can cause psychotic disorder, bipolar disorder, or substance use disorder and that medical professionals and the public should practice caution when prescribing and using these drugs.

Keywords Substance-induced psychoses; Substance-related disorders; Phentermine; Phendimetrazine.

Received: February 27, 2022 / Revised: March 27, 2022 / Accepted: April 5, 2022

Address for correspondence: Soo Hyun Joo, MD, PhD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-5443, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: purple-sh@hanmail.net

서 론

2019년 대한민국 국민건강통계에 따르면 비만(체질량지수, body mass index [BMI] 25 kg/m² 이상, WHO 아시아태평양 비만 기준)¹⁾ 유병률(만 30세 이상, 표준화)은 2019년 남자 43.1%, 여자 27.4%이다.²⁾ 한편 저체중(BMI 18.5 kg/m² 미만,

WHO 아시아태평양 비만 기준)¹⁾ 유병률(만 19세 이상, 표준화)은 2019년 남자 2.3%, 여자 7.7%로 남자보다 여자에서 3.3 배 높고, 20대가 15.2%로 가장 높았다.²⁾ 식품의약품안전처의 의료용마약류 취급 현황을 살펴보면, 2019년에 펜디메트라진이 143555756정 처방된 것에 비해, 2020년에는 147129234정이 처방되었고, 펜터민의 경우에는 2019년에 89917467정이 처방된 것에 비해 2020년에는 91377395정이 처방되어 식욕억제제의 처방량이 증가하는 것을 확인할 수 있다.³⁾

비만은 당뇨, 고혈압 및 고지혈증 등의 합병증을 유발하기

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

때문에 교정이 반드시 필요하다.⁴⁾ 비만의 1차 치료 방법으로 식이요법, 운동, 생활습관 변화가 추천되고 있다.⁵⁾ 세계보건기구 아시아태평양 지역 지침에 따르면 아시아인의 경우 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 인 환자군 또는 BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ 이며 비만과 관련된 합병증을 앓고 있는 환자군에서 비만 치료제 사용을 권고하고 있다.¹⁾ 대한비만학회에서는 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 인 비만 환자들 중 생활습관 변화를 이루지 못한 환자들을 대상으로 비만 치료제를 권장하고 있다.⁵⁾ 그러나 임상진료 현장에서는 비만이 아니어도 비만 치료제 처방이 이루어지고 있고, 심지어 저체중을 목표로 처방을 요구하는 환자들도 있는 것이 현실이다. 몇가지 약제들이 비만 치료제로서 U.S. Food and Drug Administration (FDA)에서 승인을 받았다. 현재 FDA에 비만 치료제로서 단기 투여(≤ 12 주) 승인된 약제에는 펜터민, 펜디메트라진 및 디에틸프로피온 등이 있다.⁶⁾ 우리나라의 경우, 중추신경흥분성 식욕억제제로 허가받아 현재 처방되고 있는 약물은 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 마진돌 및 펜터민/토피라메이트 복합체 성분 제제가 있다.⁷⁾ FDA는 펜터민은 일일 30 mg 이하, 펜디메트라진은 1회 17.5–70 mg, 1일 3회 이하로 단기 투여를 권고하고 있다.⁶⁾

펜터민 및 펜디메트라진은 암페타민과 유사한 교감신경흥분제(sympathomimetics)로 시상하부에서 노르에피네프린 분비를 자극하고, 그보다는 약하나 도파민 및 세로토닌 방출을 자극하여 식욕억제를 일으키는 것으로 추정된다.⁸⁾⁹⁾ 암페타민을 규칙적으로 복용하는 환자의 8%–46%에서 약제에 의한 정신병적 장애가 보고된 바 있다.¹⁰⁾ 암페타민과 유사한 펜터민 및 펜디메트라진도 정신병적 장애를 일으킬 가능성이 있다. 외국에서는 1960년대부터 펜터민으로 유발된 정신병적 장애 7례,^{11–18)} 기분 변화 3례가 보고되었다.^{19–21)} 국내에서 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애는 5례가 보고된 바 있으며,^{22–25)} 펜터민으로 유발된 정신병적 장애는 5례가 보고되었다.²⁵⁾²⁶⁾ 그러나 국내에서 펜터민으로 유발된 양극성 장애 증례보고는 없었다.

약물에 의한 정신병적 장애의 경우 1개월 이내로 증상의 소실이 있어야 하나, 최근 보고에 따르면 물질 유발 정신병적 장애 환자에서 장기 추적 관찰시 조현병 또는 양극성 장애를 진단받은 경우가 있었다. 스웨덴의 코호트 조사에 따르면 암페타민을 복용하고 정신병적 증상이 나타났던 환자를 추적 관찰한 결과, 10년 뒤 조현병으로 전환될 확률은 20%였으며, 양극성 장애로 전환될 확률은 약 4%였다.²⁷⁾ 국내의 펜터민 및 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애 환자 증례연구 중 장기간 추적 관찰한 경우는 없었다.

본 연구는 서울성모병원 정신건강의학과에 약 10년 간 입원한 환자들의 의무기록을 검토하여 중추신경흥분성 식욕억

제제 중 펜터민 및 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애 및 양극성 장애의 증례를 수집하고, 입원 당시 치료 경과와 외래 통원 치료 경과를 정리하였다. 이를 통해 펜터민 및 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애 및 양극성 장애의 특징적인 임상 양상을 탐구하고 장기간의 경과를 보고하고자 연구를 계획하였다.

방 법

2009년 1월 1일부터 2020년 10월 31일까지 서울성모병원 정신건강의학과에 입원했던 환자 중 ICD-10 코드로 물질 유발 정신병적 장애(F12, F15, F18, F19), 조현양상장애(F20), 정신병적 장애(F23, F29), 양극성 장애(F31), 정신병적 증상을 동반한 우울장애(F33), 기분장애(F39) 및 식이장애(F50)가 주진단으로 기입된 환자들의 의무기록을 확인했다. 그 중 의무기록을 확인하여 펜터민 및 펜디메트라진을 복용한 과거력이 있는 환자를 1차로 선정했다. 펜터민 및 펜디메트라진 복용 전 정신병적 장애 및 양극성 장애를 진단받은 경우는 제외하였다. 펜터민 또는 펜디메트라진 복용을 시작한 이후에 정신병적 증상이 발생하였고, 증상 발생 당시에도 복용하고 있었던 환자 총 8명이 최종적으로 선정되었다.

환자 8명의 인구학적 정보와 가족력, 정신과적 과거력을 의무기록을 바탕으로 정리하였다. 환자가 펜터민 또는 펜디메트라진 복용 시작 후 처음으로 임상적으로 유의미한 정신병적 증상이 나타나기까지 걸린 기간 및 복용 용량을 기술하였다. 입원 당시 측정된 키(cm)와 체중(kg)을 바탕으로 BMI (kg/m^2)를 계산하였다. 입원 이후 시행한 뇌자기공명영상 검사 소견을 명시하였다. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 총점은 입원 1주일 이내 정신과 전문의가 평가한 것을 기록하였다. 약물과 관련된 정신병리를 기록하였고, 정신병리에서 우울, 불안, 환각, 망상, 공격성은 PANSS의 각 항목 점수를 기준으로 하여 3점 이상을 양성(+)으로 표기하였다. ‘병식의 결여’는 PANSS의 G12 항목 점수에 따라 ‘없음’에서 ‘최고도’까지 7단계로 나누어서 기록하였다. 입원 초진과 입원 경과 기록, 임상심리평가 자료를 검토하여 환각과 망상의 종류를 명시하였다. 자살사고와 불면은 Self-rated Level I Cross Cutting System Measure Adult에서 각 항목이 3점 이상을 양성(+)으로 표기하였다. 또한 약제 중단 시점부터 정신병적 증상이 호전되기까지 걸린 기간을 기록하였다. 환자가 퇴원 6개월 후 외래에서 처방받은 항정신병 약물 종류와 용량을 기록하였고, 퇴원 뒤 6개월이 경과하지 않았거나, 그 전에 추적관찰이 중단된 환자는 마지막 퇴원약을 기록하였다 (표 1).

Table 1. Demographics and clinical characteristics of 8 cases of appetite suppressants induced psychosis

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 | Case 5 | Case 6 | Case 7 | Case 8 |
|---|---|--|---|--|--|---|---|---|
| Age | 21 | 35 | 25 | 28 | 42 | 22 | 46 | 28 |
| Sex | Female | Female | Female | Female | Female | Female | Female | Female |
| Family history | Denied | Father: suicide completion | Denied | Uncle: alcohol use disorder | Denied | Mother, grandmother: depression | Denied | Brother: bipolar disorder |
| Types of appetite suppressants | Phentermine | Phentermine Phendimetrazine | Phentermine | Phentermine | Phentermine | Phentermine | Phendimetrazine | Phendimetrazine |
| Approximate dose daily received | 60 mg | 30 mg 87.5 mg | 150 mg | 60 mg | 45 mg | 60 mg | 35 mg | 35 mg |
| The period of substance use before symptom presentation | 21 months | 5 months | 11 months | 6 months | 7 months | 6 months | 20 months | 72 months |
| Prior psychiatric Hx | None | None | Phentermine induced psychotic disorder | None | Depression Benzodiazepine use disorder | None | Depression | None |
| Body mass index (kg/m ²) | 19.2 | 22.76 | 22.96 | 20.75 | 28.88 | 20.08 | Unknown | 20.58 |
| MRI findings | N/S | N/S | Not performed | N/S | Not performed | N/S | A few non-specific T2 hyperintensities in left cerebral white matter | N/S |
| PANSS | 110 | 96 | 95 | Not performed | Not performed | Not performed | 101 | 89 |
| Positive | 33 | 32 | 29 | Not performed | Not performed | Not performed | 36 | 26 |
| Negative | 21 | 21 | 13 | Not performed | Not performed | Not performed | 22 | 21 |
| General psychopathology | 56 | 43 | 53 | Not performed | Not performed | Not performed | 43 | 42 |
| Depression | + | - | + | Not performed | Not performed | Not performed | - | - |
| Anxiety | + | + | + | Not performed | Not performed | Not performed | + | + |
| Hallucination | Auditory | Denied | Auditory | Auditory | Auditory | Auditory | Auditory | Auditory |
| Delusion | Persecutory delusion Somatic delusion Idea of reference | Persecutory delusion Delusion of being watched Delusion of reference | Persecutory delusion Delusion of reference | Delusion of being watched Delusion of reference | Delusion of being watched Delusion of reference | Persecutory delusion Delusion of reference | Persecutory delusion Delusion of being watched Delusion of being controlled | Persecutory delusion Delusion of being watched Delusion of being controlled |

Table 1. Demographics and clinical characteristics of 8 cases of appetite suppressants induced psychosis (continued)

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 | Case 5 | Case 6 | Case 7 | Case 8 |
|---|---|---|--|--|---|--|--|--------------------|
| Hostility | + | + | + | Not performed | Not performed | Not performed | + | - |
| Lack of insight | Moderately severe | Very severe | Moderately severe | Not performed | Not performed | Not performed | Very mild | Very mild |
| Self Rated Level I cross-cutting system measure-adult | | | | | | | | |
| Suicidal idea | Not performed | Not performed | - | - | - | - | - | - |
| Insomnia | Not performed | Not performed | - | - | + | + | - | + |
| The recovery period after stop taking appetite suppressants | 12 days | 11 days | 11 days | 28 days | 4 days | 22 days | 28 days | 52 days |
| Maintenance dose of antipsychotics | None | Blonanserin 4 mg | Aripiprazole 10 mg | Aripiprazole 30 mg Amisulpride 600 mg | Quetiapine 50 mg | Aripiprazole 2 mg | Aripiprazole 10 mg | Amisulpride 800 mg |
| Final diagnosis (DSM-5) | Phentermine-induced psychotic disorder Other specified depressive disorder Alcohol use disorder | Schizophrenia Phentermine use disorder | Phentermine-induced psychotic disorder | Schizophrenia | Phentermine-induced psychotic disorder Other specified depressive disorder Phentermine use disorder | Phentermine-induced bipolar and related disorder Phentermine use disorder | Phendimetrazine-induced psychotic disorder | Schizophrenia |
| Follow-up period | 2 years | 11 years | 2 years | 2 years | 2 years | 3 years | 1.5 years | 1.5 years |

MRI, magnetic resonance imaging; N/S, non-specific; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-5th edition

본 연구는 서울성모병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받았다(KC22RISI0057).

결 과

증례 1

21세 여자 환자로 내원 3개월 전부터 시작된 환청, 피해망상, 관계망상 및 신체망상을 주소로 외래를 경유하여 입원하였다. 내원 4년 전 미상의 식욕억제제를 처방받아 1년 간 복용하며 체중을 감량한 적이 있다. 내원 2년 전부터 다시 인근 의원에서 펜터민 30 mg, 플루옥세틴 10 mg, 토피라메이트 25 mg을 복용하기 시작하였고, 내원 약 3개월 전부터 소화가 되지 않을 때 펜터민 30 mg을 추가로 복용하였다. 환자는 내원 5개월 전부터 매일 소주 2병 가량씩 음주하였다. 이후 자신의 사생활을 감시하는 듯한 목소리가 들렸으며 몸에 자신을 감시하는 물체가 심어져 있어 자신이 해괴당한다는 표현을 하였다. 내원 1개월 전, 피해망상이 악화되며 외출을 거의 하지 않았으며 여러 차례 피해망상에 대해 경찰에 신고하였다. 내원 2주 전, 환청에 반응하여 커터칼로 손목을 그었으며 혼잣말을 하고 안절부절 못하여 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 심전도, 뇌자기공명영상을 시행하였으며 모두 정상이었다. 정신과적 과거력은 없으며 가족력도 부인하였다. 환자의 입원 당시 BMI는 19.2 kg/m²였다. 입원 직후 환자는 펜터민 복용을 중단하였으며 항정신병약제를 투여하지 않고 경과 관찰하였다. 입원 4병 일째 환청이 지속되어 아미설프리드 400 mg을 투약하기 시작했고 이후 환청이 감소했다. 환자는 12병 일째 환청 증상이 모두 없어져 18병 일째 퇴원하였다. 퇴원 당시 펜터민으로 유발된 정신병적 장애 및 알코올사용장애를 진단받았다.

퇴원 후 3개월 간 아미설프리드 200 mg을 유지 후 정신병적 증상의 재발이 없어 항정신병 약제는 중단했고, 우울감에 대해 항우울제를 복용하며 외래 통원 치료하였다. 환자는 2년간 외래 통원치료를 지속하며 정신병적 증상의 재발이 지속적으로 없고 우울감이 호전되어 치료 종결하였다.

증례 2

35세 여자 환자로 내원 1개월 전부터 시작된 피해망상, 관계망상을 주소로 응급실을 경유하여 입원하였다. 내원 6개월 전, 체중 감량을 위해 인근 의원에서 펜터민 30 mg, 펜디메트라진 87.5 mg, 토피라메이트 25 mg을 복용하였다. 이 무렵 가족들에게 사소한 일에도 예민하게 반응하거나 신경질적인 모습을 보였다. 내원 2주 전부터 자신의 딸이 납치될지도 모른다는 피해망상 증상이 나타났다. 내원 1주 전, 남자

친구가 자신을 감시하고 있다며 불안해하였고, 집안에 도청장치가 있다고 물건을 부수려는 모습을 보이고 안절부절 못하고 불면을 호소하여 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 심전도, 뇌자기공명영상을 시행하였으며 모두 정상이었다. 정신과적 과거력은 없으며 아버지가 정확한 병력은 모르나 자살로 사망하였다. 입원 7병 일째 BMI는 22.76 kg/m²였다. 입원 후 펜터민 및 펜디메트라진을 중단했고 리스페리돈 2 mg 투여를 시작하여 4 mg까지 증량하였다. 환자는 11병 일째 피해망상, 불안증상이 없어져 16병 일째 퇴원하였다. 퇴원 시 조현양상장애 및 펜터민으로 유발된 정신병적 장애 의증을 진단받았다.

퇴원 후 추체외로 증상이 의심되어 리스페리돈 4 mg에서 블로난세린 4 mg으로 약제를 변경하여 유지하던 중, 스트레스 상황에서 우울감이 발생하여 에스시탈로프람 10 mg을 추가하였다. 1년 6개월 동안 정신병적 증상의 재발이 없어 항정신병 약제 투여를 중단하였다. 이후 타 정신건강의학과 의원 외래 추시하였으며, 6년 뒤 피해망상이 재발하여 본원에 입원하여 조현병으로 진단되었다. 당시 환자는 펜터민 복용을 부인하였으나 이후 본원 외래에 내원하여 첫 번째 입원 이후 지속적으로 펜터민을 복용하였음을 보고하여 펜터민사용장애 또한 진단되었다. 이후 5년 간 펜터민 복용을 중단하였고, 아리피프라졸 5 mg을 투약하고 있음에도 피해 사고가 지속되어 조현병으로 추적 관찰 중이다.

증례 3

25세 여자 환자로 내원 6주 전부터 시작된 피해망상, 관계망상 및 환청을 주소로 외래를 경유하여 입원하였다. 내원 5년 전부터 체중 감량을 위해 인근 의원에서 펜터민 30 mg을 처방받아 간헐적으로 복용하였다. 내원 4년 전, 펜터민을 150 mg씩 과량 복용하기 시작하였고, 3-4주 뒤 우울감, 피해망상, 관계망상으로 인근 정신건강의학과 의원에 내원하여 치료를 권유받았으나 치료하지 않았고, 펜터민 복용을 자발적으로 중단하여 3주 뒤에 정신병적 증상이 호전되었다. 내원 1년 전부터 환자는 다시 펜터민을 복용하기 시작하였고 점차 복용빈도 및 양이 증가하며 내원 2개월 전에는 펜터민을 150 mg씩 복용하였다. 이후 직장동료들이 자신을 괴롭힌다는 피해 사고가 발생했다. 내원 6주 전, 피해망상과 환청이 발생하였으며 공격적인 행동을 보여 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 심전도를 시행하였으며 모두 정상이었다. 정신과적 가족력은 없었다. 환자의 입원 당시 BMI는 22.96 kg/m²였다. 입원 3일 전부터 보호자에 의해 펜터민 복용을 중단했으나 입원 당시에도 정신병적 증상이 지속되어 아리피프라졸 10 mg을 추가하여 15 mg까지 증량하였다. 8병

일째 환자의 과민함, 피해망상 및 관계망상 증상은 호전이 되고 병식이 회복되기 시작했고 28병 일째 퇴원하였다. 퇴원 당시 진단은 펜터민으로 유발된 정신병적 장애였다.

퇴원 후 5개월 뒤 다시 펜터민을 한 차례 복용하다가 가족들의 권유로 중단하였고, 아리피프라졸 10 mg을 유지하며 정신병적 증상의 재발은 계속 없었다. 퇴원 후 2년 간 환자는 정신병적 증상의 재발없이 외래 통원 치료하던 중 자의로 치료를 중단했다.

증례 4

28세 여자 환자로 내원 6개월 전부터 시작된 환청 및 관계사고, 내원 3주 전부터 악화된 피해망상 및 관계망상으로 외래를 경유하여 입원하였다. 내원 1년 전, 체중 감량을 위해 펜터민 30 mg 복용을 시작하였고, 효과가 없으며 약제 복용량을 임의로 증량하였다. 내원 6개월 전, 누군가 자신을 감시하는 느낌에 불안해하고 자신을 비난하는 환청을 듣기 시작하였다. 내원 3주 전, 다이어트 약제를 중단하였음에도 지나가는 사람들이 자신을 미행하고 욕한다며 피해망상, 관계망상이 악화되고 불안이 증가하여 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 뇌자기공명영상, 심전도를 시행했으며 모두 정상이었다. 정신과적 과거력 및 가족력은 없었다. 환자의 입원 당시 BMI는 20.75 kg/m²였다. 정신상태 검사에서 불안해하고 초조해하고 눈물을 흘렸으며, 피해망상, 관계망상, 환청이 있었다. 입원 3주 전부터 펜터민 복용을 중단하였으며, 정신병적 증상에 대해 아리피프라졸을 30 mg까지 투약하였고 환청이 지속되어 아미설프리드를 추가하여 600 mg까지 증량하였다. 입원 7일째부터 환청의 크기 및 빈도가 감소했음을 표현하였으며, 11병 일째 병실 생활에 대한 답답함 토로하며 퇴원을 요구하여, 환청이 잔존하나 자의 퇴원하였다. 당시 진단은 달리 명시된 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애 의증 및 펜터민으로 유발된 정신병적 장애 의증이였다.

환자는 퇴원 후 외래 통원 치료를 하였으나 2개월 만에 자의로 중단하였다. 2년 뒤 한 차례 외래에 내원하였으며 펜터민을 중단하고 타 병원에서 지속적으로 항정신병약제를 처방받아 복용하였으나 환청이 지속되어 조현병으로 진단할 수 있었다.

증례 5

42세 여자 환자로 내원 3개월 전부터 시작된 불안, 불면, 관계사고 및 환청을 주소로 외래 경유하여 입원하였다. 내원 1년 전, 체중이 증가하여 펜터민 15 mg을 복용하기 시작했다. 환자는 펜터민을 복용하면 우울감이 호전되고 평소보다

의욕이 증가한다며 1일 복용량을 초과하여 복용하였다. 내원 3개월 전, 입면의 어려움, 피해망상 및 관계망상 증상이 발생했다. 이후 인근 정신건강의학과 의원에서 올란자핀 5 mg, 아리피프라졸 7.5 mg을 처방받아 복용하였으나 펜터민도 같이 복용하였으며 환청 증상이 지속되어 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사 및 심전도를 시행했으며 모두 정상이었다. 정신과적 과거력으로는 내원 4년 전, 주요우울장애 및 벤조디아제핀사용장애로 인근 정신건강의학과 의원 외래에 통원 치료한 적 있으며 가족력은 없었다. 환자의 입원 당시 BMI는 28.88 kg/m²였다. 정신상태 검사에서 기분이 우울했으며 피해망상, 관계사고 및 환청이 있었다. 펜터민 복용을 중단시키고 아리피프라졸 10 mg을 투약하였으며 정신병적 증상이 없어져 8병 일째 아리피프라졸 투약을 중단하였다. 이후 무기력감에 대해 돌록세틴 30 mg을 투약하였고 13병 일째 퇴원하였다. 퇴원 당시 환자는 펜터민으로 유발된 정신병적 장애 및 달리 명시된 우울장애 의증을 진단받았다.

퇴원 후 외래에서 추적 관찰하였고, 환청, 망상 등 정신병적 증상은 없어 수면 유도 목적으로 쿠테티아핀 50 mg을 복용하는 것 외에 항정신병 약제는 복용하지 않았다. 환자는 이후 본원에서 처방받은 돌록세틴 60 mg을 복용하면서도 무기력할 때면 펜터민 15 mg을 복용하였고, 1년 뒤 우울감이 악화되고 피해망상이 다시 발생하여 본원에 입원하였다. 당시 환자는 아리피프라졸 10 mg을 복용하며 피해망상이 호전되어 1주일 만에 퇴원하였다. 이후에도 환자는 외래 추시를 하였고 간헐적으로 펜터민을 복용하면 환청 증상이 재발했다가 복용을 중단하면 없어지는 것을 반복했다. 이에 환자는 펜터민 사용장애도 진단받았다.

증례 6

22세 여자 환자로 내원 6개월 전부터 시작된 과민한 기분 및 환청, 내원 2개월 전부터 악화된 관계망상, 피해망상 및 폭력적인 행동을 주소로 응급실을 경유하여 입원하였다. 내원 3년 전부터 체중 감량을 목적으로 간헐적으로 펜터민 30 mg을 복용하였다. 내원 1년 전 환자는 몸무게가 증가하자 펜터민 30 mg, 토피라메이트 50 mg을 매일 복용하였으며, 2주 이상 복용 시 위험할 수 있다는 의사의 조언에도 불구하고 타 의원에서 펜터민 30 mg을 추가로 처방받아 하루에 60 mg 이상을 복용하였다. 내원 6개월 전부터 환청이 발생했고, 갑자기 소리를 지르거나 자신의 머리카락을 자르는 등 과민하고 충동적인 모습이 나타났다. 내원 2개월 전, 사람들이 자신을 보고 수근거린다며 갑자기 뛰쳐나가거나 이를 말리는 부모님에게 폭력적인 모습을 보여 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 뇌자기공명영상, 심전도를 시행

했으며 모두 정상이었다. 정신과적 과거력은 없었으며 가족 중 외할머니와 어머니가 우울증으로 정신건강의학과 입원치료를 받은 가족력이 있었다. 입원 당시 BMI는 20.08 kg/m²였다. 정신상태 검사에서 환자는 긴장한 표정이었으며 모든 증상을 부인하고 체중 감량에 몰두하였다. 입원 직후 펜터민 복용을 중단시키고, 아리피프라졸을 투여하였으나 15 mg에서 발열, 강직 등의 부작용이 발생하여 중단 후 블로난세린으로 변경하여 8 mg까지 증량하여 유지하였다. 환자 22병 일째 환청, 망상 등의 정신병적 증상은 없어졌으나 감정 기복, 수면량 저하 및 과다 활동이 발생하여 경조증이 의심되었으나 30병 일째 보호자 의사에 따라 조기 퇴원하였다. 퇴원 당시 펜터민으로 유발된 정신병적 장애 및 펜터민으로 유발된 양극성 및 관련 장애 의증을 진단받았다.

퇴원 후 외래 추시하며 경조증 증상에 대해서 아리피프라졸 2 mg을 다시 투여하였으나 자의로 치료를 중단했다. 2년 뒤 환자는 체중 감량을 목적으로 다시 펜터민 30 mg을 복용하기 시작하였으며 3개월 뒤 과대망상, 과민함, 과다 소비 증상이 있어 본원에서 입원치료 하였다. 당시 환자는 조증 증상이 두드러져 valproic acid 1300 mg, 쿼티아핀 950 mg을 복용하였고 펜터민으로 유발된 양극성 장애 및 펜터민사용장애를 진단받았다. 이후 환자는 4개월 이상 외래 추시하며 정신병적 증상, 조증 증상의 악화 소견은 없었다.

증례 7

46세 여자 환자로 내원 4개월 전부터 시작된 조증망상, 내원 1개월 전부터 시작된 환청, 피해망상 및 공격적인 행동으로 외래를 경유하여 입원하였다. 내원 2년 전부터 체중 감량을 목적으로 펜디메트라진 35 mg, 토피라메이트 25 mg을 처방받아 복용하였다. 내원 4개월 전, 누군가 자신에게 접촉하여 조종한다는 조증망상을 보이며 불안해하였다. 내원 1개월 전, 환청이 들린다며 창문을 열고 소리를 지르거나 남편이 자신을 죽일것이라며 칼을 휘두르는 등 폭력적인 모습을 보여 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 심전도를 시행했으며 모두 정상이었다. 뇌자기공명영상 검사 결과 좌측 후두엽 뇌백질에 3 mm 크기의 비특이적인 T2 고신호강도 소견 2개를 보였다. 내과적 기저질환은 없었다. 환자는 내원 10년 전부터 간헐적으로 펜디메트라진을 복용하였다고 하며, 내원 5년 전 우울감으로 1년 간 정신건강의학과 외래 통원치료를 하였으며 가족력은 부인하였다. 환자는 내원 3주 전부터 펜디메트라진 복용을 중단했으나 입원 직후에도 망상, 환청 및 폭력적인 모습은 지속되었다. 이에 아리피프라졸 15 mg까지 복용하였으며 7병 일째 환청 및 피해망상이 감소하고 병식이 회복되었

다. 이후 정신병적 증상이 모두 없어져 21병 일째 퇴원하였다. 퇴원 당시 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애를 진단받았다.

퇴원 후 아리피프라졸 5 mg을 복용하며 정신병적 증상 발생없이 1년 6개월 이상 안정적으로 외래 통원 치료 중이다.

증례 8

29세 여자 환자로 내원 2개월 전부터 피해사고 및 환청, 내원 1개월 전부터 피해망상 및 관계망상이 발생하여 외래를 경유하여 입원하였다. 내원 6년 전부터 펜디메트라진 35 mg, 토피라메이트 2 mg, 플루옥세틴 20 mg을 지속적으로 복용하였다. 내원 2개월 전 환자는 전 남자친구가 집에 무단 침입을 한 뒤로 피해사고가 악화되고, 자신을 비난하는 환청으로 잠을 이루지 못하였다. 내원 1개월 전, 피해망상 및 관계망상이 악화되며 안전부절 못하고 환청에 반응하며 혼잣말을 하여 입원하였다.

이학적 검사, 면역혈청검사, 뇌자기공명영상, 심전도를 시행했으며 모두 정상이었다. 정신과적 가족력은 없었고 남동생이 양극성장애를 진단받고 정신건강의학과 입원 치료를 받은 적이 있었다. 환자의 입원 당시 BMI는 20.58 kg/m²였다. 정신상태 검사에서 환청에 반응하며 불안해하였으며 피해망상을 표현했다. 환자는 입원 1개월 전부터 펜디메트라진을 중단했고 입원 후 올란자핀 25 mg을 투약하였다. 12병 일째 올란자핀의 효과가 부족하여 아미설프리드 1200 mg으로 변경하였다. 24병 일째 환자 피해망상 및 환청이 감소하고 대인관계 증가하여 34병 일째 퇴원하였다. 당시 진단은 조현양상장애를 진단받았다.

퇴원 후 외래 추적관찰 하였고, 환청 및 피해망상이 호전되어 아미설프리드 200 mg으로 감량한 채로 유지하였으나 이후 환자는 다시 펜디메트라진을 복용하고 환청이 증가하여 아미설프리드 800 mg으로 다시 증량하였다. 이후 유증분비 부작용이 발생하여 올란자핀 15 mg으로 약제를 변경하여 1년 이상 외래 추적관찰 중이나 환청이 지속되어 조현병으로 진단받았다.

고 찰

이 연구는 중추신경흥분성 식욕억제제 중 펜터민 또는 펜디메트라진을 복용한 후 처음으로 정신병적 증상 및 조증 증상이 발생하여 입원 치료를 한 총 8례를 선정하여 분석하였다. 8례 모두 정신병적 증상이 발생했고, 1례에서 조증 증상이 동반되었다. 최종 진단을 살펴보면 4례는 식욕억제제로 유발된 정신병적 장애, 3례는 조현병, 1례는 식욕억제제로 유발된

양극성 및 관련 장애였으며, 3례는 식욕억제제사용장애가 같이 진단되었다. 정신병적 증상은 환청 및 피해망상이 두드러졌다. PANSS를 확인할 수 있었던 5례를 살펴보았을 때 모두 양성 증상의 점수가 음성 증상 점수보다 높았다. 퇴원 6개월 뒤를 추적한 결과, 증례 4와 증례 8을 제외한 나머지 증례의 경우 항정신병 약제를 중단하거나 블로난세린 4 mg, 아리피프라졸 2-10 mg, 쿠테아핀 50 mg으로 소량을 유지하였다.

증례 6 환자의 경우 첫 번째 입원 치료 당시 정신병적 증상이 감소했으나 경조증 증상으로 펜터민으로 유발된 양극성 장애도 의심되었다. 퇴원 2년 뒤 펜터민을 다시 복용하며 재발했을 당시 과대망상, 발하량 증가 및 소비량 증가 등이 주 증상으로 펜터민으로 유발된 양극성 장애로 진단되었다. 다만 첫 번째 삽화 당시 약물 중단 1개월 후에도 증상이 남아 있어 추후 지속적인 관찰을 통하여 펜터민으로 유발된 양극성 장애와 독립적인 양극성 장애와의 감별이 필요하다.

펜터민 및 펜디메트라진이 정신병적 장애를 일으키는 명확한 기전은 알려진 바가 없지만 대뇌 도파민의 농도 증가 또는 도파민 수용체 수의 증가와 관련있는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ 펜터민 투입 시 도파민 농도가 증가했던 연구 결과가 있다.²⁹⁾ 펜디메트라진은 체내에 흡수되어 활성대사산물인 페메트라진(phenmetrazine)을 생성하여 암페타민처럼 작용하기도 하지만, 대사되지 않은 전구약물 그 자체로도 도파민 수송체 억제제(dopamine transporter inhibitor)로 작용하여 도파민의 분비를 늘린다고 보고되었다.³⁰⁾

또한 펜터민이 기분장애와 관련 있다는 외국의 증례가 4례 있었으며, 그 중에 3례의 경우에는 조증 유사 증상이 나타났음을 보고했다.¹⁹⁾²¹⁾³¹⁾ 특히 한 증례의 경우에는 기분장애의 가족력을 확인할 수 있었으며, 본 6번 증례의 경우에도 외할머니 및 어머니가 우울증 과거력 및 입원력이 있어 기분장애의 가족력이 펜터민 복용 후 조증 증상이 나타나는 것과 관련이 있을 수 있음을 시사한다.¹⁵⁾

증례 2, 4번의 경우 퇴원 당시 식욕억제제로 유발된 정신병적 장애를 진단하였으나 1년 이상 추적 관찰 결과 조현병으로 진단을 받았다. 물질 유발 정신병적 장애 환자의 경우 장기간 추적 관찰한 결과 23%-30%에서 조현병을 진단받았으며, 특히 암페타민을 복용한 뒤 정신병적 증상이 발생하였던 환자의 20%-30%가 조현병을 진단받았다.²⁷⁾³²⁾³³⁾ 이는 펜터민 및 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애 환자들의 경우 조현병으로 이환될 가능성이 있으며, 이에 정신병적 증상이 호전된 이후에도 지속적인 외래 추적관찰이 중요함을 시사한다.

증례 2, 3, 5, 6번 환자의 경우 퇴원 전 식욕억제제 복용의 위험성에 대한 교육과 함께 병식이 형성되었음에도 불구하고 펜터민 및 펜디메트라진을 다시 복용하고 정신병적 증상이

재발하였다. 이들의 경우 내성, 지속적인 갈망, 약물로 유발된 정신병적 증상 발생의 위험성을 알면서도 반복적으로 사용하여 펜터민사용장애를 진단할 수 있었다. 특히 증례 2번의 경우 두 번째 입원 당시 식욕억제제 복용을 부인하여 조현병으로 진단하였으나 퇴원 이후 외래 추적 기간에 식욕억제제 복용 사실을 언급하였다. 펜터민 및 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애 환자의 경우, 해당 약물 의존을 동반하고 있을 가능성이 있고, 이런 환자들의 경우 주변 사람들이나 의료진에게 식욕억제제 복용 유무를 숨길 가능성이 높다. 따라서 퇴원 이후에도 식욕억제제 복용 유무를 지속적으로 확인하고 추적관찰 할 필요가 있을 것으로 보인다.

8례 모두 여자 환자이며 6례의 환자 BMI가 정상 범위로부터 비만 치료제 사용의 적응증에 해당하지 않았다. 또한 총 6례에서 펜터민 및 펜디메트라진을 최대 처방 용량 이상으로 증량하여 복용하였고, 8례 환자들 모두 권장된 12주보다 장기간 복용하였다. 이는 남성에 비해 여성에게 마른 체형이 선호되는 사회적 통념상 여성이 식욕억제제를 더 쉽게 접하게 되고 허용용량으로는 목적을 이루기 어려워 승인된 용량 이상을 복용하여 결국 중독(intoxication)에 이르게 된다고 볼 수 있다. 따라서 펜터민 및 펜디메트라진의 남용과 부작용을 줄이기 위해 펜터민 및 펜디메트라진을 허가된 용량 이상으로 장기간 처방하는 것을 제한하는 제도적 장치가 필요하다.

본 연구는 수집된 의무기록 자료를 이용한 후향적 연구로 여러가지 제한점이 있다. 첫 번째로, 이 연구는 의무기록에 의존한 연구이므로 환자가 펜터민 또는 펜디메트라진을 복용했음에도 불구하고 입원 당시에 숨긴 사례는 이 연구에서 배제되었을 가능성이 있다. 실제로도 입원 당시 의무기록에는 식욕억제제 복용과 관련된 기록이 없지만 외래 추시 중 식욕억제제 복용 후 정신병적 증상이 발병하여 입원했었다는 사실을 밝힌 사례가 1례 있었다. 그러나 식욕억제제 종류, 용량 등 관련 자세한 기록들이 확인되지 않아 본 연구에서는 최종적으로 배제하였다. 따라서 의료진은 원발성 정신병적 장애의 병력없이 정신병적 증상이 급성으로 발생한 환자의 경우 펜터민 및 펜디메트라진 복용력에 대해 면밀하게 검토할 필요가 있다고 판단된다. 두 번째로, 복용 용량 정보가 불분명하여 어느 정도의 용량에서 부작용이 발생하는지 용량과 정신병적 장애 혹은 양극성 장애 발병과의 상관관계를 설명할 수 없다. 세 번째로, 본 연구에서는 정신병적 증상의 발병과 펜터민 또는 펜디메트라진 복용의 시간적 인과관계가 확실한 증례를 포함하여 연구했지만, 우리가 미처 파악하지 못한 약물 이외의 정신병적 증상의 발병 요인이 있을 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 마지막으로 정신병적 혹은 조증 증상이 모두 소실된 후에 외래 추적을 지속하는 환자의 경우,

항정신병약제 투약을 중단하고 병의 재발 여부를 확인하지 못한 사례들이 있는 것이 한계점이다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 서울의 한 3차 의료기관이자 대학병원에서 11년 10개월 동안 정신건강의학과에 입원했던 환자들 중에서 펜터민 및 펜디메트라진을 복용한 이후 처음으로 정신병적 증상 및 중증 증상이 발생한 증례를 후향적으로 확인한 연구로, 국내에서 가장 많은 수의 증례를 보고했다는 장점이 있다. 또한 입원 기록을 요약한 보고 외에도 수년간의 외래 경과관찰 기록까지 요약하여 보고한 장점이 있다. 그리고 국내 최초로 펜터민으로 유발된 양극성 장애 사례를 보고하였다.

최근 국내에서 체중감량이 국민적인 관심사로 떠오르면서 펜터민 및 펜디메트라진의 사용 빈도가 증가하였으나, 이 약물의 안전성에 대해 잘 알지 못하고 약제를 처방하거나 복용하는 경향이 있다. 본 연구를 통하여 펜터민 및 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 장애, 양극성 장애, 또는 약물사용 장애 등이 발생할 수 있다는 사실을 의료인과 국민들이 깨닫고 처방 및 복용에 더욱 주의를 기울이게 되기를 희망한다. 또한 펜터민 및 펜디메트라진을 처방하는 것에 대한 국가적인 처방지침, 규제 등이 필요할 것으로 판단된다. 추후 펜터민 및 펜디메트라진으로 유발된 정신병적 및 양극성 장애에 대한 전향적 연구, 환자-대조군 연구, 발병위험요인에 대한 연구, 또는 예방에 대한 연구 등이 이루어질 필요가 있다.

중심 단어: 물질로 유발된 정신증, 물질 관련 장애, 펜터민, 펜디메트라진.

Acknowledgments

None

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Soo Hyun Joo, Soo Young Kim. Data curation: Soo Hyun Joo, Soo Young Kim. Investigation: Soo Hyun Joo, Soo Young Kim. Methodology: Soo Hyun Joo, Soo Young Kim. Project administration: Soo Hyun Joo, Soo Young Kim. Resources: Soo Hyun Joo, Tae-Suk Kim, Dai-Jin Kim, Jeong-Ho Chae, Chang Uk Lee. Supervision: Soo Hyun Joo, Tae-Suk Kim, Dai-Jin Kim, Jeong-Ho Chae, Chang Uk Lee. Writing—original draft: Soo Young Kim. Writing—review & editing: Soo Hyun Joo.

ORCID iDs

Soo Young Kim <https://orcid.org/0000-0002-0759-4185>
 Tae-Suk Kim <https://orcid.org/0000-0002-2488-2904>
 Dai-Jin Kim <https://orcid.org/0000-0001-9408-5639>
 Jeong-Ho Chae <https://orcid.org/0000-0002-6070-9324>
 Chang Uk Lee <https://orcid.org/0000-0001-6398-7330>

Soo Hyun Joo <https://orcid.org/0000-0003-1390-3623>

REFERENCES

- 1) **World Health Organization.** The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment. Sydney: Health Communications Australia;2000.
- 2) **Korea Disease Control and Prevention Agency.** Korea Health Statistics 2019: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VIII-1). Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency;2020.
- 3) **Kosis.kr** [homepage on the Internet]. Korea: Ministry of Food and Drug Safety [updated 2021 July 23; cited 2022 Feb 18]. Available from: https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=145&tblId=DT_145013_044&conn_path=12.
- 4) **Seo MH, Kim YH, Han K, Jung JH, Park YG, Lee SS, et al.** Prevalence of obesity and incidence of obesity-related comorbidities in Koreans based on National Health Insurance Service health check-up data 2006-2015. *J Obes Metab Syndr* 2018;27:46-52.
- 5) **Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, et al.** 2018 Korean Society for the study of obesity guideline for the management of obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* 2019;28:40-45.
- 6) **Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al.** The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2018;39:79-132.
- 7) **Jo SJ, Lee HK, Park BJ, Kang HC, Lee SY, Jo JB.** A rapid systematic review on adverse effects of psychostimulant appetite suppressants: focusing on dependence and psychosis. *J Korean Academy of Addiction Psychiatry* 2021;25:45-57.
- 8) **Rothman RB, Baumann MH.** Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *Am J Ther* 2009;16:354-364.
- 9) **Kim KK.** Mechanisms of action and clinical applications of anti-obesity drugs currently available in Korea. *J Korean Med Assoc* 2019;62:588-597.
- 10) **Bramness JG, Gundersen ØH, Guterstam J, Rognli EB, Konstenius M, Løberg EM, et al.** Amphetamine-induced psychosis--a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry* 2012;12:221.
- 11) **Rubin RT.** Acute psychotic reaction following ingestion of phentermine. *Am J Psychiatry* 1964;120:1124-1125.
- 12) **Homola J, Hieber R.** Combination of venlafaxine and phentermine/topiramate induced psychosis: a case report. *Ment Health Clin* 2018;8:95-99.
- 13) **Alexander J, Cheng YH, Choudhary J, Dinesh A.** Phentermine (Duromine) precipitated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:684-685.
- 14) **Lee SH, Liu CY, Yang YY.** Schizophreniform-like psychotic disorder induced by phentermine: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998;61:44-47.
- 15) **Cleare AJ.** Phentermine, psychosis, and family history. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:470-471.
- 16) **Devan GS.** Phentermine and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990;156:442-443.
- 17) **Hoffman BF.** Diet pill psychosis: follow-up after 6 years. *Can Med Assoc J* 1983;129:1077-1078.
- 18) **Hoffman BF.** Diet pill psychosis. *Can Med Assoc J* 1977;116:351-355.
- 19) **Raison CL, Klein HM.** Psychotic mania associated with fenfluramine and phentermine use. *Am J Psychiatry* 1997;154:711.
- 20) **Bagri S, Reddy G.** Delirium with manic symptoms induced by diet pills. *J Clin Psychiatry* 1998;59:83.
- 21) **Zimmer JE, Gregory RJ.** Bipolar depression associated with fenfluramine and phentermine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:383-384.

- 22) **Kim SH, Ahn DH, Yoo TH.** A case of organic hallucinosis following phendimetrazine(Fringar®) abuse. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1992;31:1119-1122.
- 23) **Lee JM, Lee KU, Jhoo JH, Park JI.** Two cases of psychotic disorder following phendimetrazine use. *Korean J Psychopharmacol* 2010; 21:95-98.
- 24) **Yun JA, Park WR, Yu JC, Choi KS.** A case of phendimetrazine induced-psychotic disorder and dependence. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2013;52:402-405.
- 25) **Kwak SY, Youn TY, Lee NY, Chung IW, Kim SH.** Psychotic disorder induced by appetite suppressants, phentermine or phendimetrazine: a case series study. *Korean J Biol Psychiatry* 2017;24:134-141.
- 26) **Jo HS, Wang SM, Kim JJ.** Recurrent psychosis after phentermine administration in a young female: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:130-133.
- 27) **Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C.** Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 2018;175:343-350.
- 28) **Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P.** Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2015.
- 29) **Baumann MH, Ayestas MA, Dersch CM, Brockington A, Rice KC, Rothman RB.** Effects of phentermine and fenfluramine on extracellular dopamine and serotonin in rat nucleus accumbens: therapeutic implications. *Synapse* 2000;36:102-113.
- 30) **Solis E Jr, Suyama JA, Lazenka MF, DeFelice LJ, Negus SS, Blough BE, et al.** Dissociable effects of the prodrug phendimetrazine and its metabolite phenmetrazine at dopamine transporters. *Sci Rep* 2016;6:31385.
- 31) **An H, Sohn H, Chung S.** Phentermine, sibutramine and affective disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:7-12.
- 32) **Niemi-Pynttäri JA, Sund R, Putkonen H, Vormaa H, Wahlbeck K, Pirkola SP.** Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e94-e99.
- 33) **Chen WL, Hsieh CH, Chang HT, Hung CC, Chan CH.** The epidemiology and progression time from transient to permanent psychiatric disorders of substance-induced psychosis in Taiwan. *Addict Behav* 2015;47:1-4.