

플루옥세틴 및 미르타자핀 병용 후 발생한 초조/불안 증후군 의심 사례 보고

성기현¹, 구현지^{2*}

¹이화약국, ²경성대학교 약학대학

(2025년 5월 7일 접수 · 2025년 5월 15일 수정 · 2025년 5월 20일 승인)

A Suspected Case of Jitteriness/Anxiety Syndrome Following Combined Fluoxetine and Mirtazapine Therapy

Kihyun Sung¹, Hyunji Koo^{2*}

¹Ewha pharmacy, 384, Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Kyung Sung University, 309 Suyeong-ro, Nam-gu, Busan, 48434, Republic of Korea

(Received May 7, 2025 · Revised May 15, 2025 · Accepted May 20, 2025)

ABSTRACT

Keywords:

Fluoxetine

Mirtazapine

Adverse drug reaction

Jitteriness/anxiety syndrome

Background: Jitteriness/anxiety syndrome is a potential adverse reaction that may occur during the initiation or dose escalation of antidepressants. It is characterized by anxiety, agitation, insomnia, impulsivity, sensory abnormalities, and increased suicidal ideation. **Case presentation:** A 26-year-old male diagnosed with bipolar disorder and depressive episode developed worsened anxiety, palpitations, and formication following an increased dose of fluoxetine and mirtazapine, combined with clonazepam. Symptomatic aggravation occurred shortly after dose escalation. Subsequent switch to paroxetine and quetiapine, along with maintenance of clonazepam and PRN alprazolam, requires continued observation for clinical outcome. **Discussion:** Fluoxetine and mirtazapine both enhance serotonergic activity via different mechanisms, potentially leading to additive effects and symptoms of jitteriness/anxiety syndrome. Furthermore, fluoxetine's CYP2D6 inhibition may elevate olanzapine levels, contributing to adverse events. Replacing fluoxetine with paroxetine and olanzapine with quetiapine minimized pharmacokinetic interactions and reduced serotonergic overstimulation. This case supports cautious initiation and monitoring of serotonergic combinations, especially in patients with mood disorders. **Conclusion:** Pharmacists and clinicians must be alert to the possibility of jitteriness/anxiety syndrome during early antidepressant therapy. Starting with low doses and evaluating drug interactions may help prevent serious adverse reactions.

서 론

초조/불안 증후군(Jitteriness/anxiety syndrome)은 항우울제 치료 초기 또는 용량 증가 시 발생할 수 있는 일련의 행동 및 신체 증상이다. 주요 증상은 불안, 초조, 불면, 충동성, 과활동, 경조증적 행동, 그리고 자살 사고의 증가를 포함하며,¹⁾ 이 증후군은 양극성 장애를 동반한 환자에서 선택적 세로토닌 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 사용시 위험이 더 증가할 수 있다.²⁾

*Corresponding author: Hyunji Koo, College of Pharmacy, Kyung Sung University, 309 Suyeong-ro, Nam-gu, Busan, 48434, Republic of Korea

Tel: +82-51-663-4894, E-mail: happygooz@ks.ac.kr

플루옥세틴(fluxetine)은 SSRI 계열로, 주요 우울장애와 불안장애의 1차 치료제로 사용된다.³⁾ 미르타자핀(mirtazapine)은 노르아드레날린 및 특이적 세로토닌성 항우울제(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA) 계열로 불면을 동반한 우울증에서 사용된다.⁴⁾

본 증례는 양극성 정동장애와 우울에피소드를 동반한 환자에서 fluoxetine과 mirtazapine의 증량과 함께 클로나제팜(clonazepam) 병용 시 나타난 불안 및 신체 증상의 악화를 보고한다.

증례

1998년생 26세 남성 환자로, F34.8(기타 지속성 기분장애), F31.9(상세불명의 양극성 정동장애), F329(상세불명의 우울에피소드) 진단을 받음.

1차 처방 (2025.03.05):

- Olanzapine 2.5 mg HS
- Fluoxetine 10 mg HS
- Mirtazapine 7.5 mg HS
- 이상반응: 불안감, 심계항진, formication
- 조치: 내원 (RTC)

2차 처방 (2025.04.16):

- Olanzapine 2.5 mg HS
- Fluoxetine 20 mg (증량)
- Mirtazapine 15 mg (증량)
- Clonazepam 0.5 mg (추가)
- 이상반응: 불안, 초조, 심계항진 악화

3차 처방 (2025.05.07):

- Olanzapine → Quetiapine 12.5 mg (변경)
- Fluoxetine → Paroxetine 12.5 mg (변경)
- Clonazepam 유지, Alprazolam PRN
- 결과: 불안 및 감각 증상 개선 관찰 요구됨

고찰

본 증례는 fluoxetine 및 mirtazapine 병용 시 발생한 불안, 초조, 심박동 증가, 감각 이상(formication)을 중심으로 한다. Fluoxetine은 SSRI 계열 약물로, synaptic cleft 내 세로토닌 농도를 증가시킨다.⁵⁾ Mirtazapine은 α 2-수용체 차단을 통해 노르아드레날린 및 세로토닌 분비를 촉진하며, 동시에 5-HT₂, 5-HT₃ 수용체를 차단한다. Mirtazapine은 저용량에서는 진정 효과가 강하지만, 고용량으로 증량 시 노르아드레날린 방출 증가로 인해 오히려 불안 증상이 악화될

수 있다.⁴⁾ 이 두 약물을 병용할 경우 세로토닌 증가 효과가 중첩되어 불안, 초조, 불면, 감각 이상(formication) 등의 활성화 증상이 발생할 수 있다.

두 약물 외에도 다른 약물 간의 상호작용도 영향을 미칠 수 있다. Fluoxetine은 강력한 CYP2D6 억제제로 알려져 있으며, 이는 olanzapine의 대사에 영향을 미칠 수 있다. Olanzapine은 주로 CYP1A2에 의해 대사되지만 일부 CYP2D6 경로를 통해서도 대사되므로, fluoxetine 병용 시 olanzapine의 대사 지연으로 혈중 농도 상승이 나타날 수 있다.⁶⁾ 이로 인해 진정작용 강화, 운동 둔화, 감각 이상(formication)과 같은 과진정 또는 비정형적 신경과민 증상이 유발될 가능성이 있다. 이러한 상호작용은 특히 fluoxetine의 반감기가 길어 축적되기 쉬운 특성과 맞물려 임상적으로 중요하다.⁵⁾

항우울제 사용시 발생한 초조/불안 증후군의 다른 연구에서도 보여주고 있다. 한 청소년의 fluoxetine 치료 시작 1주일 내 갑작스러운 자살사고, 충동적 행동, 불안, 초조 불안 등의 증상을 호소한 사례가 있었으며, 이 사례는 초조/불안 증후군이 자살 사고 증가와 직접적으로 관련될 수 있으며, 초기 투약 시 주의 깊은 모니터링이 필요함을 보여주었다.⁷⁾ Reinblatt 등은 fluvoxamine을 복용한 청소년 환자 22명을 분석한 결과, 약 18%에서 불면, 과민성, 충동성, 불안 등의 활성화 증상이 나타났다고 보고하고 있으며, 특히 이 증상들은 투약 초기 1~2주 이내에 집중되어 있었으며, 일부는 치료 중단으로 이어졌다. 청소년은 SSRI 유도 초조/불안 증후군에 더 민감하며, 치료 중단률을 증가시키고 자살 위험성과 연결될 수 있다.⁸⁾ Escitalopram의 경우 초기에는 우울 증 증상을 완화하였으나 3개월 후 기분 고조, 활동량 증가 등의 초조/불안 증후군을 보고한 연구도 있었다.⁹⁾

본 증례에서는 quetiapine 및 paroxetine으로 약물이 변경되었다. Olanzapine은 quetiapine으로 변경되었는데, olanzapine에 비해 quetiapine은 상대적으로 대사 이상 발생률이 낮고, olanzapine의 반감기가 33시간인 반면 quetiapine은 약 7시간으로 반감기가 짧고 여러가지 CYP3A4 대사 경로를 통해 대사되기 때문에 fluoxetine 또는 paroxetine과의 상호작용 가능성이 적다.^{10,11)}

Fluoxetine은 긴 반감기(4~16일)와 활성 대사체인 norfluoxetine으로 인해 혈중 약물 농도가 서서히 감소하며, 초기 부작용(불면, 초조, 활성화 증후군)이 지속될 수 있다. 또한 CYP2D6을 강하게 억제하여 병용약물의 대사를 방해할 수 있다는 문제가 있다. 반면에, paroxetine은 같은 SSRI 계열이지만 반감기가 짧고(21시간) 약효 발현이 빠르며 fluoxetine보다 초조/불안 증후군의 이상반응 빈도가 낮다.^{5,12,13)} 따라

서 fluoxetine으로 인한 세로토닌성 과흥분 증상을 조절하고, 병용약물과의 상호작용 위험을 줄이는 데 효과적일 수 있다.

진정을 위해서 추가된 clonazepam은 벤조디아제핀 계열 약물로 GABA-A 수용체를 활성화시켜 진정, 항불안 효과를 나타낸다. Clonazepam은 fluoxetine과 병용할 경우 환자의 불면과 불안을 개선하는 반응속도를 증가시키는 효과가 있다는 연구도 있었지만,¹⁴⁾ 다른 연구에서는 벤조디아제핀계 약물에 의해 정좌불능(akathisia)가 발생한다는 연구도 있었다.¹⁵⁾

불안/초조 증후군의 대처하고 관리하기 위해서는 항우울제의 초기 용량을 저용량에서 시작해서 서서히 증량하도록 하며, 벤조디아제핀계 약물을 병용하거나 항정신병약이나 베타차단제를 통한 증상 치료, 이상의 치료들을 조합하는 치료가 제안된다.¹⁾

항우울제 사용시 발생할 수 있는 불안/초조 증후군의 면밀한 관찰이 요구되는 이유는 환자가 다른 정신적인 증상으로 오해할 수 있고, 환자가 임의로 약물 복용을 중단하는 경우 우울증이나 기분장애의 치료를 저해할 수 있다.¹⁶⁾ 환자에게 불안/초조 증후군의 가능성과 증상이 발생할 경우 즉시 보고할 것을 교육하는 것이 치료 순응도를 유지하고 중단을 방지하는 데 매우 중요하다. 환자가 불안을 단순 부작용으로 받아들이고 약물을 중단하지 않도록, 치료 초기부터 이러한 이상반응에 대한 예방적 교육 및 상담이 선행되어야 한다.

참고문헌

- 1) Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, *et al.* Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 2009;194(6):483-90.
- 2) Amitai M, Chen A, Weizman A, *et al.* SSRI-induced activation syndrome in children and adolescents—what is next? *Current Treatment Options in Psychiatry* 2015;2:28-37.
- 3) Gautam S, Jain A, Gautam M, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of depression. *Indian journal of psychiatry* 2017;59(Suppl 1):S34-S50.
- 4) Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS drug reviews* 2001;7(3):249-64.
- 5) Harris MG, Benfield P. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in older patients with depressive illness. *Drugs & Aging* 1995;6:64-84.
- 6) Gossen D, De Suray J-M, Vandenhende F, *et al.* Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics. *Aaps Pharmsci* 2002;4:56-61.
- 7) Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *The American journal of psychiatry* 1990;147(2):207-10.
- 8) Reinblatt SP, Dosreis S, Walkup JT, *et al.* Activation adverse events induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(2):119-26.
- 9) Arai K, Nonaka M, Shimada S, *et al.* Vortioxetine as a potential alternative for patients with escitalopram-induced jitteriness/anxiety syndrome: A report of three cases. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports* 2023;2(4): e158.
- 10) Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, *et al.* Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical pharmacokinetics* 1999;37:177-93.
- 11) DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical pharmacokinetics* 2001;40:509-22.
- 12) Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. *CNS drug reviews* 2001;7(1):25-47.
- 13) Rascati K. Evaluation of resources used to treat adverse events of selective serotonin reuptake inhibitor use. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2001;7(5):402-6.
- 14) Lønborg PD, Smith WT, Glaudin V, *et al.* Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression. *Journal of affective disorders* 2000;61(1-2):73-9.
- 15) Joseph A, Wroblewski B. Paradoxical Akathisia Caused by Clonazepam, Clorazepate and Lorazepam in Patients with Traumatic Encephalopathy and Seizure Disorders: A Subtype of Benzodiazepine-Induced Disinhibition? *Behavioural neurology* 1993;6(4):221-3.
- 16) Nakamura T, Sugiyama N, Sasayama D, *et al.* Jitteriness/Anxiety Syndrome Developing Immediately following Initiation of Oral Administration of Sertraline. *Case Reports in Psychiatry* 2017;2017(1):1319505.