

뇌졸중 후 발생한 과잉성욕에 대한 Cimetidine의 치료효과: 증례보고

유경호 · 마효일 · 정승철 · 이병철

한림대학교 의과대학 신경과학교실

Cimetidine Treatment of Hypersexuality Associated with Stroke

Kyung-Ho Yu, M.D., Hyeo-Il Ma, M.D., Seong-Cheol Jung, M.D.,
Byung-Chul Lee, M.D.

Department of Neurology, Hallym University Collage of Medicine, Seoul, Korea

Address for correspondence

Byung-Chul Lee, M.D.
Department of Neurology, Hallym University
College of Medicine, 896 Pyungchon,
Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82-31-380-3741
Fax: +82-31-381-4659
E-mail: ssbrain@hallym.med.ac.kr

*본 연구는 보건복지부 뇌의약학 중점공동
연구과제(HMP-99-N-01-0001) 연구비의
일부 지원에 의해 이루어졌음.

Most studies have agreed that there is a considerable decline in sexual activity following stroke, but the hypersexuality after stroke as a relatively isolated behavioral abnormality has been less frequently reported. Hypersexuality has no proven treatment, although reports have described reductions in hypersexual behavior using anti-androgens, anti-psychotics or serotonergics. However, patients, whose sexual behavior did not response to these medications, were not uncommonly observed in clinical practice. A 65-year-old right-handed male presented with acute left hemiparesis. His MRI showed a right middle cerebral artery infarct involving the temporal, parietal regions and the basal ganglia. Four weeks after stroke, he showed abnormal behavior, such as incessantly holding and hugging the nursing staff without assent, but no increased orality or change in eating habits. But several weeks after taking cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, his sexual behavior showed a marked improvement. This case demonstrates that cimetidine as a non-hormonal anti-androgenic effect decreased libido and hypersexual behavior without serious side effects in patients with cognitive decline after stroke. Further studies that obviously define the response and long-term side effects of cimetidine are needed to confirm our observations.

Key Words: Sexual Dysfunctions, Cognitive Disorders, Cimetidine

일반적으로 뇌졸중과 연관된 성행동장애는 신경학적 결손, 뇌졸중 후 우울증과 연관되어 과소성욕(hyposexuality)의 증상을 나타내는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 한편 뇌졸중 후 과잉성욕(hypersexuality)도 드물게 보일 수 있는데, 이는 부적절한 신체 접촉을 시도하거나 공공 장소에서 성기 노출, 상황에 맞지 않는 성적인 이야기의 발설 등과 같은 증상으로 나타난다. 뇌졸중과 연관된 과잉성욕의 증례들은 주로 전두엽 뇌출혈과 기저핵 병변의 환자들에서 보고된 바[3, 4], 기저핵-시상피질 회로(basal ganglia-thalamocortical circuit)와 변연계 회로(limbic circuit)의 단절이 뇌졸중 후 과잉성욕 증상과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.

과잉성욕의 조절을 위한 약물 요법으로는 주로 항정신성 약물(anti-psychotics)을 사용해 왔으나 증상 개선 효과가 미흡하거나 여러 부작용이 있어 임상 적용이 어려운 경우도 있다. 항안드로겐(anti-androgens), 에스트로겐(estrogens), 성선 분비 자극 호르몬(gonadotropin-releasing hormone analogues) 및 세로토닌 효현제(serotonergics) 등이 사용되기도 하나[5] 노인 연령, 특히 혈관성 치매 환자에서 동반되는 과잉성욕 증상의 치

료에 대한 체계적인 연구는 드물다.

Cimetidine은 히스타민 수용체 길항제(histamine H₂-receptor antagonist)로 궤양 치료에 사용되고 있으나 졸음이나 정신 착란 등의 중추신경계 부작용과 gynecomastia 등의 여성화 부작용이 알려져 최근에는 그 사용이 줄고 있는 추세이다. Wiseman 등[6]은 cimetidine의 항안드로겐 효과를 이용하여 심각한 부작용 없이 치매 환자의 과잉성욕 증상을 효과적으로 치료한 증례를 보고한 바 있다.

저자 등은 뇌졸중 후 과잉성욕을 보이는 노인 환자에서 cimetidine을 투여 후 부작용 없이 과잉성욕 증상 완화의 효과를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

65세 남자가 응급실 내원 약 6시간 전에 발생한 좌측 반신마비를 주소로 입원하였다. 환자는 오른손 잡이로 교육은 초등학교를 졸업한 수준이었으며 뇌졸중 발병 전까지 아파트 경비일을

해왔고, 5년전 우측 대퇴골 골절로 수차례의 수술을 받았던 병력 외에는 건강하게 지내 왔다. 병전 성격은 주변 사람들과 잘 어울리며, 대인관계 및 성행동 장애를 의심할 만한 소견은 전혀 없었다. 과거력에서 하루 1갑씩 40년의 흡연력이 있었으나 고혈압, 당뇨, 뇌졸중의 과거력은 없었다.

내원 당시 활력 징후는 혈압이 170/100 mm/Hg, 맥박이 100 회/분, 호흡이 28회/분 그리고 체온이 36.0°C였다. 신체 검사에서 경부 또는 심장 잡음은 청취되지 않았고 우측 대퇴부에 수술흔 이외에 사지 및 복부의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 당시 신경학적 진찰에서 의식은 청명했으며, 좌측 반맹과 좌측 안면부의 중추성 마비 이외의 뇌신경 검사는 정상 소견이었다. 근력 검사에서 좌측 상하지 모두 Grade I의 운동마비를 보였으며 좌측 Babinski 징후가 관찰되었고 감각신경 장애는 보이지 않았다. 간이정신검사(K-MMSE)는 지남력에서 월, 일, 계절에 오류가 있었고 계산을 전혀 시행치 못하였으며, 3단계 명령 시행에서 첫 단계 오류와 그림 그리기를 하지 못하여 20점이었다.

내원 1일 후 시행한 뇌자기공명영상에서 우측 측두엽과 두정엽, 기저핵을 침범하는 중뇌동맥 영역에 급성기 뇌경색이 확인되었다(Fig. 1). 내원 2일째, 신경학적 결손의 악화는 보이지 않았으나 수면장애와 야간에 가벼운 환시를 보는 듯 허공에 손을 휘젓고 혼잣말을 하는 경우가 있었다. 내원 1주 후 환자의 운동마비는 상하지 모두 grade III 정도로 호전되었으나 인지기능의 저하와 수면 장애가 심해졌고 이따금씩 소리를 지르며 침대에서 내려오려는 증상을 보이기도 하였다. 내원 약 2주 경부터 간호사가 주사를 놓는 동안 “나랑 같이 옆에 누워서 자자”며 간호사의 손목을 잡기도 하고, 간병인의 가슴을 만지려는 행동을 보이기 시작하였다. 그러나 보호자의 만류와 주의에 더 이상의 부적

절하거나 과격한 행동은 보이지 않는 정도였다. 내원 4주째 신경심리검사와 보호자 인터뷰를 통해 인지 기능 평가를 실시하였는데 이후 과격한 언사와 흥분하는 모습을 보이며 수면장애가 심해졌고 저녁때 옷을 벗고 병실을 돌아다니거나 간병인에게 성관계를 요구하는 부적절한 행동을 자주 보였다. 환자의 행동 장애를 위해 취침 전 trazodone 25 mg/day를 투여 시작하였다. 발병 4주째 시행한 인지기능 평가에서, 치매 설문지(S-SDQ)를 통해 평가한 환자의 뇌졸중 발병 이전의 생활은 30점 만점에 6점을 보였다. Neuropsychiatric inventory 검사에서는 ‘망상’과 ‘공격성’ 및 ‘기분 들뜸’ 항목에서 긍정 반응을 보였고 점수는 144점 만점에 7점을 보였다. 주의집중의 장애나 무시 증상은 없었으나 한국판 Hopkins verbal learning 검사에서 자유회상이 1-3-3, 20분 지연회상이 1, 재인기억이 진양성 12, 위양성 9로 비정상이었다. 레이 그림 그리기 역시, 복사는 5%ile, 즉시회상이 5%ile, 지연회상이 2%ile에 해당하는 비정상 소견을 보였다. 언어 기능에서 실어증은 없었으며 한국판 Boston naming 시험이 33/60으로 13%tile 수준을 보였고, 보속증과 실행증의 전두엽 기능장애가 있었다. K-MMSE는 30점 만점에 20점하였고, 노인우울척도는 25/30으로 중등도의 우울증을 보였다.

내원 5주 경부터 감정 불안정과 수면장애, 과잉성욕 증상이 더욱 심해져 risperidone 0.5 mg/day와 paroxetine 10 mg/day 및 cimetidine 600 mg/day를 병용 투여하기 시작하였고, 수일 후 의식 장애나 소화기 장애의 부작용이 없음을 확인하고 risperidone 및 paroxetine을 각각 1 mg/day와 20 mg/day로 증량하였다. 약물 투약 후 초기 수일 간 약간 무감동해 보였고 행동장애 증상은 현저히 호전되었으며 병용 투약 1주 후부터 과잉성욕의 행동 증상은 거의 보이지 않았다. 내원 약 8주째 수면

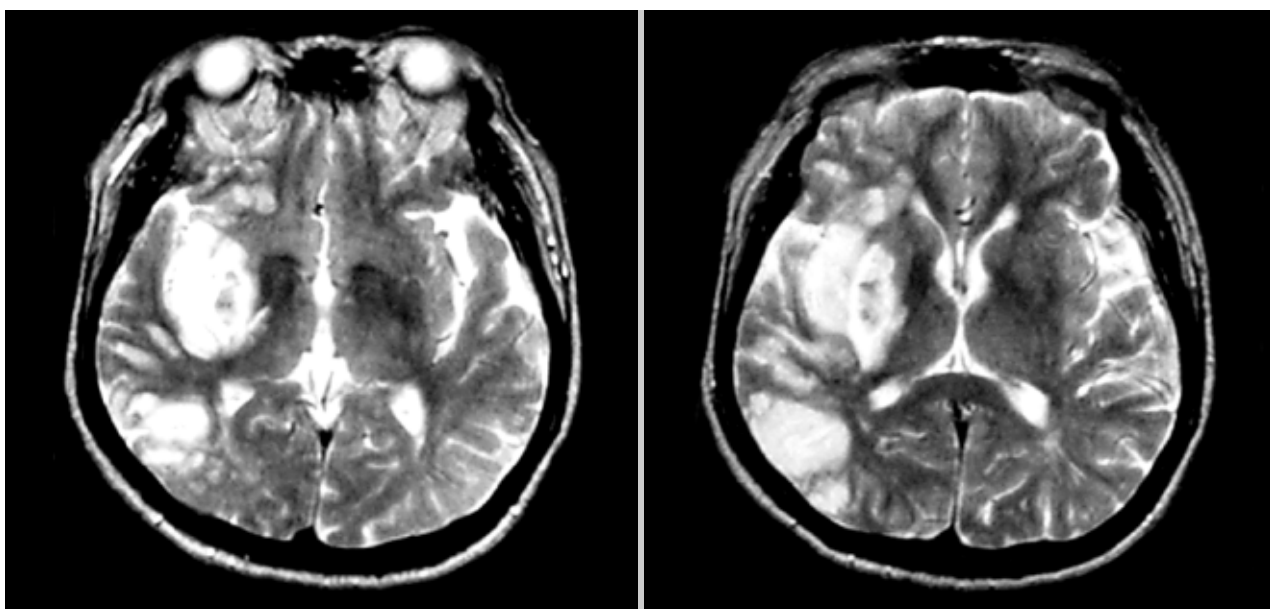


Fig. 1. T2-weighted MRI demonstrates right middle cerebral arterial infarct involving the temporal, parietal regions and the basal ganglia.

장애와 과도한 흥분, 과잉성욕 증상이 보이지 않아 risperidone 과 paroxetine을 서서히 감량하여 투약 중지하고 cimetidine 600 mg/day와 항혈소판제제 만을 투여하였다. 이 후 약 1주일 이 경과한 후 흥분과 과격한 행동은 없었으나, 간호사에게 성적 인 대화를 유도하고, 손목을 잡으려는 행동이나 옷을 벗는 등 이전의 과잉성욕 증상이 다시 나타나 cimetidine의 용량을 1,200 mg/day로 증량하였다. 증량 3-4일 후부터 이러한 증상은 다시 호전되어 발병 12주가 경과한 현재까지 더 이상의 과잉성욕 증상은 보이지 않았다.

고 찰

과잉성욕은 치매 환자의 경우 탈억제의 기전으로 인해 종종 관찰되는 행동 장애이며, 도파민계의 약물을 많이 사용하는 파킨슨 증후군의 치료 과정에서도 볼 수 있다. 그 외 조울증 환자의 manic stage때, 측두엽 간질 발작 직후나 간질 발작의 뚜렷한 호전 이후, 또는 뇌외상 등의 환자에서 나타날 수 있다. 그러나 본 증례와 같이 뇌졸중 후 발생한 과잉성욕 증상은 비교적 드물며 이에 대한 임상적 특징 및 치료에 관한 연구도 많지 않다[3, 7]. 과잉성욕의 증상은 성욕 증가에 따른 성관계 요구 횟수의 증가, 공공 장소에서 성기를 노출하는 행위(exhibitionism), 부적절한 기구를 사용한 자위행위(fetishism), 부적절한 신체 접촉의 시도(frotteurism), 어린이를 대상으로 한 성행위(pedophilia), 타인의 성적 행동을 훔쳐보기(voyeurism) 등 다양한 형태로 나타날 수 있다. 이러한 증상이 질환에 따라 특징적으로 나타나지는 않으며 뇌졸중의 종류나 환자의 병전 성격 및 사회적 환경과 별 연관성은 없다. 본 증례에서는 주로 간호사나 간병인, 보호자에게 부적절하고 허락없는 신체 접촉의 시도와 성적인 이야기를 반복하는 등의 비교적 경미한 증상이었다.

과잉성욕 증상과 측두엽 병변의 연관성은 1939년 Kluver와 Bucy의 원숭이 실험에서 자세히 기술된 바 있다. 원숭이의 양측 측두엽을 절제한 경우 성적 활동이 증가되고 모든 사물을 입으로 가져가는 경향을 보였으며, 분노와 공포 등의 정상적인 감정 반응이 둔화되었다. 사람의 경우는 측두엽 간질 환자에서 간혹 과잉성욕 증상이 보고되었는데[7], 측두엽의 간질 발작[8]이나 편측 또는 양측성 측두엽 절제[9]가 모두 과잉성욕과 연관된다고 한다. 측두엽 이외에도 해마(hippocampus)와 편도체(amygdala)를 연결하는 뇌실 중격(septum) 손상이 과잉성욕 증상을 유발한다는 보고도 있고[10], 기저핵-시상피질 회로의 하나인 변연계 회로의 단절이 과잉성욕 증상을 유발한다는 가설도 있다[3]. 본 증례의 경우도 기존 보고와 같이 우측 중뇌동맥 뇌경색으로 측두엽은 물론 기저핵이 모두 침범되어 있어 증상 발현과 관련된 해부학적 병변을 가지고 있었다.

과잉성욕의 조절을 위한 약물 요법으로는 주로 항정신약물을 사용하나 성행동 장애의 증상 개선 효과가 미흡하거나 다양한

부작용이 나타날 수 있다. 그 외 항안드로겐, 에스트로겐 및 성선 분비 자극 호르몬이 치료에 이용될 수 있다[5]. 최근 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)가 좋은 치료 효과를 보인다고 하나[5, 11] 장기적으로 사용하기엔 매우 고가라는 단점과 노인 연령에서 SSRI의 부작용도 종종 보고되고 있다. 과잉성욕의 치료에 사용되는 항안드로겐은 medroxyprogesterone acetate (MPA)와 cyproterone acetate (CPA)이다. MPA는 황체 및 난포자극 호르몬을 억제하여 간접적으로 testosterone을 억제하는 반면, CPA는 직접 안드로겐 수용체에 작용하는 항안드로겐 제제이다. 이 제제들의 투여 근거는 혈중 testosterone을 일정 농도 이하로 감소시켜 증상의 완화를 유도하는 것이지만 증상과 혈중 testosterone 수치와의 연관이 없다는 보고도 있어[12] 항안드로겐의 사용이 적절치 못하다는 주장도 있다[5]. 한편, SSRI는 항우울제로 사용 중 관찰되는 성기능 장애의 부작용을 이용하여 과잉성욕의 치료에 이용한 것이다. 대부분 항정신성 약물에 비해 부작용이 적다는 장점이 있지만 과잉성욕 증상의 치료 효과는 뚜렷하지 않은 경우도 있다. 특히 과잉성욕이 강박장애 등의 증상과 동반된 경우 SSRI에 의한 강박 증상 호전은 매우 뛰어난 반면, 과잉성욕은 크게 좋아지지 않는다는 보고도 있다[11]. 이는 SSRI에 의한 성기능 저하의 대부분이 성욕 감소 자체 보다는 사정(ejaculation) 장애에 의한 이차적인 것이기 때문에 본 증례와 같은 기질적 병변에 의한 과잉성욕의 행동 증상 자체는 개선 시키진 못한다[11]. 또한 강박 증상이나 대인관계의 개선에 의한 비적절한 행동 증상을 완화하는 효과이기 때문에, 강박증 환자가 아닌 치매 환자의 과잉성욕 증상에 대한 SSRI의 치료 효과는 미흡할 것이라는 설명도 있다[13].

Cimetidine은 히스타민(H₂) 수용체 길항제로서 궤양 치료제로 사용되고 있으나 졸음이나 정신착란 등의 중추신경 부작용과 gynecomastia 등의 여성화 부작용이 자주 관찰되고, 동물실험에서도 항안드로겐 효과가 있음이 확인되어[14] 최근에는 그 사용이 줄고 있는 추세이다. Wiseman 등[6]은 cimetidine을 하루 600-1,600 mg 정도 사용하여 대부분 1-8주 내에 성욕 감퇴나 행동장애의 호전을 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 본 증례의 경우 하루 600 mg/day의 cimetidine을 paroxetine (20 mg/day) 및 risperidone (1 mg/day)과 병용 투여하여 3-5일 이후부터 환자의 과잉성욕이 현저히 개선됨을 관찰하였다. 물론, cimetidine 사용 초기에는 환자의 흥분과 수면장애 등의 행동증상을 조절하기 위해 병용 투여된 paroxetine과 risperidone의 효과에 의한 것일 수도 있다. 그러나 수면장애와 감정 불안정의 행동 증상이 조절된 3주 후, paroxetine과 risperidone 투약을 멈추고 cimetidine 600 mg/day 만을 단독 투여할 때 과잉성욕 증상이 다시 나타나기 시작하였고, 1주간 지속되는 과잉성욕 증상이 cimetidine의 용량을 1,200 mg/day로 증가 시키고 난 후 다시 증상의 호전을 볼 수 있었다. 이는 cimetidine만으로도 과잉성욕에 대한 효과가 있음을 시사하는 소견이라 생각한다.

본 증례를 통해 뇌졸중 후 인지기능 장애와 동반된 과잉성욕의 증상이 cimetidine 투여 후 특이한 부작용 없이 효과적으로 치료될 수 있음을 경험하였다. 노인성 치매 환자의 과잉성욕 증상의 치료에 있어 cimetidine이 비용-효과적인 측면에서 효과적인 약물이 될 수 있을 것이라 생각되며, 이에 대한 좀더 많은 수의 증례를 통한 체계적인 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Korpelainen JT, Nieminen P, Myllylä VV. *Sexual functioning among stroke patients and their spouses. Stroke* 1999; 30: 715-9.
2. Choi-Kwon S, Kim JS. *Poststroke emotional incontinence and decreased sexual activity. cerebrovasc Dis* 2002; 13: 31-7.
3. Libman RB, Wirkowski EJ. *Hypersexuality and stroke: A role for the basal ganglia? Cerebrovasc dis* 1996; 6: 111-3.
4. Miller BL, Cummings JL, McIntyre H, Ebers G, Grode M. *Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 867-73.
5. Levitsky AM, Owens NJ. *Pharmacologic treatment of hypersexuality and paraphilias in nursing home residents. J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 231-4.
6. Wiseman SV, McAuley JW, Freidenberg GR, Freidenberg DL. *Hypersexuality in patients with dementia: possible response to cimetidine. Neurology* 2000; 23: 2024-5.
7. Monga TN, Monga M, Raina MS, Hardjasudarma M. *Hypersexuality in stroke. Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 415-7.
8. Blumer D, Walker AE. *Sexual behavior in temporal lobe epilepsy: a study of the effect of temporal lobectomy on sexual behavior. Arch Neurol* 1967; 16.
9. Savard R, Walker E. *Changes in social functioning after surgical treatment for temporal lobe epilepsy. Soc Work* 1965; 10: 87-95.
10. Gorman DG, Cummings JL. *Hypersexuality following septal injury. Arch Neurol* 1992; 49: 308-10.
11. Stein DJ, Hollander E, Anthony DT, Schneider FR, Fallon BA, Liebowitz MR, et al. *Serotonergic medications for sexual obsessions, sexual addictions, and paraphilias. J Clin Psychiatry* 1992; 8.
12. Gagne P. *Treatment of sex offenders with medroxyprogesterone acetate. Am J Psychiatry* 1981; 138: 644-6.
13. Kafka MP. *Successful antidepressant treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. J Clin Psychiatry* 1991; 52: 60-5.
14. Lardinois CK, Mazzaferri EL. *Cimetidine blocks testosterone synthesis. Arch Intern Med* 1985; 145: 920-2.