

자폐스펙트럼장애의 약물치료

가천의과학대학교 길병원
정신과 조인희

약물 치료의 한계

- 치료 적응증
 - 현재까지 자폐스펙트럼 장애의 치료 적응증을 인정받은 약물은 “없다”
- 치료의 표적증상
 - 핵심증상보다는 동반증상의 치료가 대부분
 - 주요 표적증상
 - 공격성, 자해행동
 - 과잉행동, 집중력부족
 - 불안, 강박적인 행동
 - 반복적이거나 상동행동
 - 수면장애

약물치료의 중요성

- 일반 아동에 비해 정신의학적 문제를 동반하게 될 위험성이 매우 높다.
- 특수교육이나 다른 치료적 개입의 효과를 증폭시켜준다
- 심각한 행동증상을 동반한 환자에게 격리된 공간(예; 보호시설)에서 벗어나 주변환경과 접촉할 수 있는 기회를 높여줄 수 있다.

약물치료를 할 때 고려할 점

- 부모(가능하다면 해당청소년)의 적절한 동의가 있는가?
- 명확히 치료의 목표가 되는 표적증상이 존재하는가?
- 표적 증상에 가장 효과 있는 약물이 어떤 것이며 부작용은 무엇인가?
- 사용한 약물에 따라 필요한 검사가 약물 사용 전후에 이루어지는가?
- 치료반응의 평가가 적절히 이루어지는가?
- 부작용의 평가가 적절히 이루어지는가?
- 충분한 용량의 약물을 충분한 기간 사용하는 적절한 치료전략을 시행하는가?
- 약의 용량, 효과, 부작용, 지속적인 사용여부를 평가하기 위한 정기간의 추적조사를 시행하는가?

Antidepressants

- SSRI
 - Fluoxetine, fluvoxamine
 - Double blind, placebo controlled study
 - Effects; repetitive, ritualistic behavior
 - Fluvoxamine- 아동, 청소년에서 behavior activation의 부작용
Slow titration으로 부작용 개선되나 효과부족
 - Other SSRIs
 - Open trial, case study
 - Effects: anxiety, aggression, stereotypy, preoccupation

Antidepressants

- Clomipramine
 - Randomized, cross-over study
 - Compared with desipramine, placebo
 - Effects; overactivity, obsessive-compulsive symptoms
 - Side effects
 - Clomipramine; seizure, EKG changes
 - Desipramine; irritability, aggression
 - Problems for using to autistic Children
 - Limited datas
 - Its potential for serious side effects(ex; seizure)

Antidepressants

- 아동에서 항우울제 사용시 고려할 점
 - Behavior activation
 - 과다행동(hyperactivity)
 - 탈억제(disinhibition),
 - 불면증(insomnia)
 - Manic symptom

Typical Antipsychotics

- Haloperidol
 - First generation antipsychotics
 - Numerous controlled trial studies
 - Effects; stereotypy, withdrawal, learning problem
 - Side effects; sedation, irritability, EPS,
 - “**drug-induced dyskinesia**”
 - 30% after long-term administration
 - Limitation of clinical use

Atypical antipsychotics

- Risperidone
 - RUPP(Research Units on Pediatric Psychopharmacology) autism network
 - Randomized controlled trials
 - Effects; agitation, aggression, severe temper outbursts, stereotypy, hyperactivity
 - Side effect
 - Increased appetite, weight gain, drowsy, sedation, dizziness, drooling

Atypical antipsychotics

- Other antipsychotics
 - Open trials, case reports
 - Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, Aripiprazole
 - Effects; irritability, hyperactivity, inappropriate speech
 - Side effects; sedation, weight gain(+/-)

Stimulants

- Hyperactivity, inattention- common associate symptom of ASD
- Methylphenidate
 - Aman 등 (2005); Placebo controlled, cross over study, 66 ASD children/adolescents의 반수에서 긍정적인 효과를 보임, 대상군의 약 20%에서 부작용으로 약물 중단
 - Di Martino 등(2004)은 methylphenidate(0.4mg/kg)의 사용 : 약 1/3의 환자에서 hyperactivity, stereotypy, dysphonia, motor tics의 증가 0.3mg~0.6mg/kg/day의 낮은 용량 투여; hyperactivity의 호전을 보였으나 자폐장애의 핵심증상에서는 호전을 보이지 않음
 - RUPP 연구결과 hyperactivity, inattention에 대한 긍정적인 치료효과를 보였으나 ADHD환자에서의 나타나는 치료효과에 비해 치료효용성이 떨어짐
- Amphetamine
 - 현재 국내에서 사용이 허용되고 있지 않음
 - 외국사례, 자폐스펙트럼장애 환자들을 대상으로 한 치료효과나 안정성에 대한 연구자료들이 제한적

Cholinergic agents

- Indication; treatment agents of Alzheimer disease
- Donepezil(Hardan 2002).
 - cholinesterase inhibitors
 - 7~19세의 환자대상, Open trial
 - 대상군의 1/2에서 irritability, hyperactivity의 호전
- Galantamine(Hertzman 2003).
 - cholinesterase inhibitors
 - Open trial
 - 3명의 성인 자폐증환자에서 verbal fluency의 증가
- rivastigmine (Chez 등 2004)
 - 32명의 환자(3~12세)를 대상으로 12주 개방 연구
 - CARS ;expressive speech와 autistic behavior에서 호전

GABA-ergic agents

- **Benzodiazepine**
 - 자폐장애 환자에서 행동문제를 약화시키는 사례보고
 - Marrosu 등(1987); diazepam 투여 시 aggression, anxiety 증가
 - Barron과 Sandman(1983); flumazenil 투여 시 irritability 증상의 일시적이고 미약한 치료효과를 보임
- **Topiramate(Hardan 등2004)**
 - Open trial
 - hyperactivity, inattention, conduct-like symptoms 호전
 - 부작용; cognitive dulling

Glutamatergic agents

- **Amantadine**
 - noncompetitive NMDA receptor antagonist
 - Double-blinded placebo controlled study
 - Hyperactivity, inappropriate speech 호전
 - 위약과의 비교에서 통계적인 유의성은 없음
- **Lamotrigine**
 - Glutamate release를 조절하는 lamotrigine의
 - Double-blinded placebo controlled study
 - 위약과 차이를 보이지 않음
 - 용량의 증가와 치료반응 사이에 연관성을 보이지 않음
- **D-cycloserine(Posey 등 2004)**
 - partial NMDA agonist
 - open trial, 10명의 자폐장애환자를 대상으로 8주간 투여
 - social withdrawal, social responsiveness 치료효과 보임

Other medications

- **노아드레날린계 약제(Noradrenergic agents)**
 - Guanfacine, clonidine; ADHD 증상을 가진 자폐장애 환자
 - clonidine은 현재 국내에서 생산 중단
 - Guanfacine; 후향적 연구, 자폐범주 장애 환자의 1/4~1/3에서 과다행동과 집중력저하 증상에 치료 효과가 보임(Posey 등 2004)
 - Atomoxetine; 과다행동, 집중력 저하의 치료제
수면장애와 식욕저하의 위험성이 적음
- **Opioid계 약제(Opioidergic agents)**
 - stereotype behavior와 연관성
 - Naltrexone(opioid antagonist) 투여 연구
 - Stereotypic behaviors, self injurious behavior
 - Inconsistent results

Other medications

- Anticonvulsants/mood stabilizer
 - ASD에서 고려의 대상이 되는 이유
 - 간질(epilepsy)이 자폐장애 환자에서 흔하게 병발됨
 - Underlying seizure activity가 학습과 언어발달에 부정적인 영향을 미친다는 점
 - Behavior problem
 - Mood fluctuation

CONCLUSION

- 약물 치료는 ASD 아동들의 동반증상을 줄여주고 교육의 효과를 증폭시켜주며 사회와의 접촉기회를 높여준다.
- 잘 통제된 연구를 통해 항우울제, 항정신병약제, 중추신경자극제의 일부에서 증상의 의미있는 호전이 보고되고 있다.
- 약물 치료는 임상가가 가족의 동의하에 충분한 정보교환, 의사교환을 하면서 적절한 지침을 가지고 약물 치료를 하였을 경우, 자폐 스펙트럼 장애 아동의 삶의 질을 높일 수 있는 효과적인 치료방법 중 하나가 될 것이다.
