

## 자폐증 아동에 있어서 Carbamazepine의 치료효과 평가\*

### EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF CARBAMAZEPINE IN AUTISTIC CHILDREN

홍강의\*\* · 최진숙\*\* · 신민섭\*\* · 황용승\*\*\* · 안윤옥\*\*\*\*

Kang E M. Hong, M.D.,\*\* Jin Sook Choi, M.D.,\*\* Min Sup Shin, M.A.,\*\*

Yong Seung Hwang M.D.,\*\*\* Yun Ok Ahn, M.D.,\*\*\*\*

요 약 : 자폐증의 임상증상 완화에 대한 Carbamazepine의 효과를 평가하기 위하여 위약으로 대조한 이중맹(placebo controlled double blind) 연구를 실시하였다. 연구대상 아동은 1989년 10월부터 1991년 11월까지 서울대학병원 어린이병원 소아정신과 외래를 방문한, DSM-III-R의 전반적 발달장애의 진단기준을 만족시키면서, 부모가 연구에 동의한 23명의 남아로 하였다. 또한 다른 내과적 혹은 정신과적 질환력을 갖지 않으며, 연구 시작전 적어도 2개월이상의 약물복용이 없는 기간을 갖도록 하였다. 연구 대상군의 Carbamazepine치료군과 위약군으로의 할당은 무작위적 할당표에 의해 할당하였는데, 각각 12명, 11명이 해당되었다. 연구 대상 아동의 상태를 모르는(blind) 2명의 평가자에 의하여, 기초관찰 기간과 12주의 약물 치료 기간후에 측정된 검사도구의 측정값의 변화와 약물에 대한 부작용을 보았다. 두검사자간의 신뢰도는 .4875-.6613이었다. 기초 관찰기간시 두군사이의 사회 인구조적 변인 및 검사도구의 값은 유의한 차이가 없었다. 약물 치료 기간 종결시 측정된 검사도구의 값과 기초 관찰기간의 값을 비교한 결과, Autism Behavior Checklist상 전체 점수의 유의한 차이( $P < .05$ ), 즉 Carbamazepine치료군이 위약군보다 자폐증 증상의 완화정도가 큰 소견을 보였다. Vineland Social Maturation Scale에서는 두군 모두에서 약물 치료 기간동안 사회성숙도상의 발달이 유의한 정도( $P < .005$ )로 있었다.

## 서 론

1943년 Kanner가 처음으로 정서적 접촉에 있어서 심각한 이상을 보이는 자폐증을 보고한 이래, 발달의 초기 단계에서 이러한 사회적 발달과 인지 발달의 결함 및 여러 행동장애의 특성을 보이는 아동들을 이해하기 위한 많은 노력이 있어왔다(홍강의 1982, 1987). 자폐증의 원인에 대하여는 그동안 환경적 원인설과 생물학적 원인설이 대두되었으나 아직 결정적 원인은 밝혀지지 않았는데, 최근의 연구는 중추신경계의 이상발달 및 기능이상등 생물학적 원인규명이 연구의 주류가 이

루고 있다(Gillberg 1988 ; Anderson등 1989).

자폐증의 치료도 원인적 가설에 따라 부모를 격리시키거나(parentectomy), 정신치료등 환경설에 근거한 초기의 방법에서부터 생화학적 소견에 근거한 최근의 약물치료 시도에 이르기까지 다양한 연구가 이루어져 왔는데, 그 결과는 부분적이어서 자폐증 아동의 전체적인 증상 호전을 보이는 특정치료방법은 아직개발되지 않았고 특수교육 및 행동수정이 중요한 치료개입으로 등장되었다. 한편 약물의 부여가 자폐증의 특이 증상에 효과적이고 지속적이었다는 보고들이 나오고 있으며, 이를 바탕으로 활발하고 다각적인 연구가 이루어

\*본 연구는 1989년도 서울의대 발전기금의 연구비 보조로 이루어진 것임

\*\*서울대학소아병원 소아정신과

\*\*\*서울의대소아과

\*\*\*\*서울의대예방의학과

지고 있다(Campbell 1987 ; Young등 1987 ; Campbell 1988 ; Ekman등 1989)

수 많은 약물치료가 과거 40여년간 자폐증 아동에게 시도되어 왔는데 지금까지 약물치료의 방향 및 목표는 크게 다음 세가지로 볼 수 있다. 첫째는 항 정신병 약물계통의 사용인데, 대표적 약물인 Chlorpromazine이 시도되었고 그이후 이약보다 수면·진정 효과가 적은 약물을 찾는 것이 연구의 방향이었는데, 이는 수면·진정 효과가 학습 및 인지기능을 방해할 수 있기 때문이었다. 이러한 목적으로 Haloperidol, Trifluoperazine, Trifluoperidol, Thiothixene, Molindone등이 연구되었는데 이중 Haloperidol이 성공적인 결과와 함께 체계적인 연구들이 보고되고 있다(Campbell등 1978 ; Anderson등 1984). 두번째는 자폐증 아동의 발달상의 지연에 효과적일 것이라고 기대하여 중추신경을 활성화 시키는 항정신약물이 시도되었는데, 그러한 약물로 L.S.D., Methysergide, Amphetamine, Imipramine, Triiodothyronine등을 들 수 있다 이러한 약물들은 자폐증 아동의 치료에 더이상 이용되고 있지 않은데, 그 이유는 극히 소수에서만 증상호전을 보았고 오히려 문제행동의 악화가 보고되었기 때문이다(Campbell등 1972 ; Campbell등 1987). 세번째는 최근까지 밝혀지고 있는 생화학적 이상들과 관계있는 것으로 serotonin, dopamin, endogenous opioids 등의 기능이 향진되었으리라고 보는 가설에 의한 약물연구 즉 Fenfluramine, Naloxone 등의 임상 효과에 관한 연구가 이루어지고 있으나 그 결과는 아직 뚜렷하지 않다(Campbell 1988 ; Ekman등 1989 ; Gillberg 1989).

현재까지 가장 활발히 연구된 약물중 하나로 Haloperidol을 들 수 있는데, 특히 단기간의 투여에서는 분별학습(discrimination learning)을 촉진하고 장기간 투여시에도 비교적 유용한 임상적 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다. 그러나 Haloperidol 치료군의 약 29%에서 약물투여로 인한 비가역적 불수의적 운동이 나타난다고 하며(Campbell등 1988) 이러한 Haloperidol의 원치않는 위험한 부작용 때문에, 기대되어지는 임상적 효과를 가지면서도 보다 안전한 새로운 약물을 찾고자 하는 시도가 있게 된다.

한편, 자폐증 아동에서 흔히 검사상 발견되는 소견으로 뇌파의 비특이적 이상을 들 수 있는데, 이것이 그 자체로 진단적인 의미는 갖지 않지만 상당수의 자폐증 아동은 실제로 경련을 보이며, 이들의 35~50%는 20세 이전에 경련을 나타낸다고 하고(Popper 1988), 임상적으로 경련을 보이지 않더라도 뇌파상 경미한 정도-중등도의 이상소견을 보이게 된다(이광우등 1983 ; Olsson등 1988). 또한 정상 아동과 자폐증 아동의 비교 연구에서 자폐증 아동은 nocturnal EEG에서 성숙(maturation)상 발달의 지연(developmental delay)의 소견을 보인다고 하는 보고가 있는데(Ornitz등 1968 ; 1985), 이는 임상적으로 보이는 자폐증 아동의 경미한 신경증적 증상(soft neurological sign), 이상한 반복적이고 괴이한 행동(abnormal, stereotyped, bizarre behavior), 원초적 신경 반사(primitive neurologic reflex)등의 증상들과 뇌파 소견의 이상과의 연관성을 시사하는 바가 크다고 하겠다. 이렇게 자폐증 아동의 상당수에서 뇌파상 이상 소견을 보이고, 경련을 수반하여, 또 임상 증상 및 행동상의 장애로 부터 대뇌의 어떠한 발달상의 지연 및 기능의 이상이 있음을 의심케 하는 바가 큼에도 불구하고, 항 경련제를 자폐증 아동의 치료에 시도한 보고는 아직 발견할 수 없다.

자폐증 아동의 이러한 신경 생리학적 소견을 기초로하여 본 연구의 저자들은 그동안 임상에서 실제로 경련은 보이지 않으나 뇌파상 이상 소견을 보이는 자폐증 아동에게 Carbamazepine의 투약 치료를 시도한 바 있었는데, Carbamazepine투여 아동의 많은 수에서 공격성 및 반복적 이상 행동의 감소, 수면 양상의 호전등을 보이고, 부모-자폐증 아동의 관계가 개선되는 결과등을 경험하게 되었다. 여러 항 경련제중 Carbamazepine을 선택한 이유는 우선 뇌파의 이상소견이 주로 국소성 경련(focal seizure disorder)의 양상을 보이며, 진정·수면등의 부작용이 적고 특히 인지기능의 저하를 초래하지 않으면서 문제 행동의 호전을 가져올 수 있기 때문이다(Evans등 1987).

본 연구는 이러한 임상적 경험으로부터 좀 더 잘 계획되고 체계화된 연구를 실시하여 자폐증 아동에서 Carbamazepine투여시 나타나는 치료적 효과 및 임상 증상에의 영향에 대한 보다 객관적인

결과를 얻고자 하였다. 또한 부수되어 발견되어 지는 Carbamazepine의 부작용을 관찰하여 임상적 치료 적용시 적합한 용량 및 기간등 효율적인 치료 계획 수립에 도움이 되고자 하였다.

## 연구방법

### 1. 연구 대상

서울대학병원 소아병원 소아정신과 외래를 방문한, DSM III-R의 전반적 발달장애의 진단기준을 만족시키는 자폐증 아동중 부모가 약물연구에 동의한 뒤 연구기간의 마지막까지 참여한 23명의 남아를 연구 대상으로 하였다. 과거에 경련성 질환을 포함한 신경과적 질환이나 그 밖의 다른 내과적 질환의 병력을 갖는 아동은 제외하였다. 또한 본 연구에 참여하는 모든 자폐증 아동은 연구 시작 전 적어도 2개월이상의 약물 복용이 없는 기간 (drug free period)을 갖도록 하였다.

### 2. 기초 평가

진단적 평가에는 정신과적 검사, 간단한 임상 심리적 검사 및 신경 발달검사를 포함하였다. 연구를 위한 기초검사로 뇌파, 이비인후과적 자문 및 검사(audiometry), 혈액학적 검사, 소변검사, 수두부 방사선과 검사(carpal Roentgenogram)를 실시하였다.

### 3. 연구 대상군의 할당

연구 대상 아동중 Carbamazepine치료군과 위약(Placebo)투여군의 할당은 임의로 결정하였으며, 공동 연구자중 1명(안윤숙)이 사전에 작성한 무작위 할당표에 의해 할당하였다.

### 4. 연구 절차

본 연구는 다음의 3기간으로 크게 나누어서 이루어졌는데, 그 첫 단계는 기초관찰 기간(medication free baseline observation period)으로 연구 대상 아동의 진단적인 재평가 및 임상 증상과 문제 행동에 대한 관찰과 측정을 하였다. 그 다음이 약물치료 기간(medication treatment period)으로 12주에 걸쳐 외래 통원치료를 통해 Carbamazepine혹은 위약을 투여하면서 약물에 의한 효과 측정 및 약물의 부작용에 대한 관찰을 하였다. 마지막으로 약물중단 기간(medication withdrawal

period)에서는 약물치료후 약물 투여를 중지하는 기간으로 지속적인 치료를 계속할 것인가의 여부를 결정하였다.

#### 1) 기초관찰 기간

약물 투여 이전에 1-2주에 걸쳐 연구 대상 아동의 기초적 상태에 대한 자료기술 및 측정이 이루어진 기기로, 정신과적 면담뿐 아니라 검사 도구의 측정, 신경발달학적 검사등을 실시하였다. 또한 뇌파 및 각종 혈액학적 screening test를 통해 안전한 약물치료를 위한 준비작업을 하였다. 약물 효과에 대한 객관적 평가를 위한 검사 도구인 Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale, Autism Behavior Checklist등을 연구자중 2명의 소아정신과 전문의가 실시하였고 1명의 임상심리사가 Vineland Social Maturation Test를 실시하였다. 이들은 연구 기간중 연구 대상 아동의 상태 및 변화에 대해서는 전혀 알 수 없도록(blind)하였다. 이 단계에서부터 연구의 마지막까지 연구 대상 아동의 부모에게 수면 양상 및 식사 습관, 대인 관계등 일상 생활에서의 변화에 대하여 관찰, 기록하게 하여 이를 임상 관찰과 더불어 연구에 참고자료로 이용하였다. 이 기간에 연구 대상 아동의 부모에게 연구에 대한 동의를 받았다.

#### 2) 약물치료 기간

기초관찰 기간에서 연구 대상 아동의 관찰 및 측정에 관여하지 않은 1명의 의사에 의해서 Carbamazepine혹은 위약이 무작위적으로 주어졌다. Carbamazepine의 치료 용량 및 투여 방법은 첫 1주는 Carbamazepine을 투여하는 모든 연구 대상 아동에게 1회 100mg씩 1일 2회 투여하는 것을 시작으로 약 2-3주에 걸쳐 최대 치료용량에 도달하게 하였다. 최대 치료용량은 20-30 mg/kg/day를 초과하지 않는 범위에서 결정 하였으며 1일 3회 투여하도록 하였다. 위약 역시 Carbamazepine과 같은 알수(tablet number)로 1일 3회 투여하도록 하였다. 12주의 약물치료 기간동안 연구 대상 아동은 약물치료 제 2주, 4주, 8주, 12주가 되는 날, 즉 모두 4번의 외래 방문을 하도록 하였는데 이때에 각 아동에 대하여 임상 관찰 및 약물로 인한 부작용에 관하여 기록하였다. 또 제 2주, 12주에는 뇌파, 혈액학적 검사 및 Carbamazepine의

혈중농도 검사를 실시하도록 하였다. Carbamazepine의 치료효과를 평가하기 위해 연구 대상 전 아동에게 Ritvo-Freema Real Life Rating Scale을 재실시 하였으며 일부의 연구 대상 아동에게 Autism Behavior Checklist, Vineland Social Maturation Test를 실시하였다.

### 3) 약물중단 기간

이 기간에는 Carbamazepine의 약물치료를 계속할 것인가를 결정하고자 하여었는데, 12주 간의 약물치료 기간동안 연구 대상 아동의 관찰 및 측정 결과 그 효과가 치료자 및 부모에 의해서 의미가 있었다고 판단되는 경우에는 1년간 지속적인 치료를 계속하기로 하였다. 이러한 아동들은 이후 매달 외래 방문을 통하여 투약 및 관찰을 실시하였다. 약물을 계속할 필요가 없는 연구 대상 아동은 2주에 걸쳐 점차적으로 약물을 중단하였다.

### 5. 연구에서의 탈락(termination of study)

연구에 참여한 자폐증 아동중 연구 기간 특히 약물투여 기간중 어떠한 종류이던지 약으로 인한 심한 부작용을 보였던 경우에는 약물투여 및 연구를 중지하였다. 또한 다른 질환의 발생으로 연구의 계속이 어려웠던 경우도 포함하였다.

### 6 검사 도구 및 결과 판정

#### 1) Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale

원래에도 자폐증 아동의 약물 치료 효과를 판정하기 위해 개발된 도구로 30분 동안 Video-taping을 통한 혹은 직접 관찰을 통해 47개의 문제 행동 및 증상에 대해 0, 1, 2, 3의 점수를 기록하여 평가하게 된다. 점수가 높을수록 문제 행동이 많은 것을 의미한다. 47개의 문항은 5부분으로 나뉘는데, 즉 감각-운동(sensory-motor), 사회성(social), 정서(affect), 감각(sensorv), 언어(language)등이다. 각 부분에 따라 정상 행동을 제외하기 위한 산술적 교정 방법이 manual화 되어 있으며 이를 이용하여 계산하게 된다.

#### 2) Autism Behavior Checklist

Krug등에 의하여 1980년에 제작된 행동조사표로 모두 57개의 항목으로 되어 있는데, 감각(sensory), 대인 관계(relating), 몸놀림 및 물체에 대한

반응(body and object use), 언어(language), 자조 능력(social and self-help)의 5부분으로 되어 있다. 평가는 증상의 유, 무로하게 되어 있는데 각 항목마다 1점에서 4점까지의 가중치를 두어 점수가 높을수록 심한 자폐증상을 나타내도록 되어있다.

### 3) Vineland Social Maturation Scale

1925년 Doll이 처음 Vineland Social Maturity Scale을 개발한 후 5차례에 걸친 개정이 있었는데 이를 김승국등이 1985년 한국어로 번역하여 표준화한 “사회 성숙도 검사”를 말한다. 모두 117문항으로 연령, 발달 단계에 따른 행동 및 사회 활동수준에 따라 그것을 수행할 수 있는 능력의 유, 무를 +, -, ±의 3가지로 평가하여 점수화 하도록 되어 있다.

## 결 과

### 1. 기초 관찰기간의 결과

#### 1) 뇌파 검사소견

연구 대상 아동 23명중 뇌파 검사상 이상소견을 보인 경우는 12명 이었는데(전체 연구대상 아동의 52.2%), 이중 5명은 carbamazepine치료군에, 7명은 위약군에 각각 할당되었다.

#### 2) 검사도구의 결과

기초 관찰기간에 연구에 참여한 자폐증 아동에게 실시한 각 검사도구의 값은 표 2와 같다. 기초(baseline) 검사도구 값의 carbamazepine치료군과 위약군간의 T검증 결과 두군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다.

#### 2. 검사자간 신뢰도 검증

Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale 검사도구에 관한 두 검사자(rater)간의 상관 관계는 .4875( $P < .01$ )로 나타났고, Autism Behavior Checklist 검사도구에 관한 상관 관계는 .6613( $P < .001$ )으로 보다 높은 신뢰도를 보여 주었다

### 3. 기초 관찰기간과 약물 치료기간 종결시 측정된 검사도구 값의 비교 분석결과

Carbamazepine의 약물 치료효과를 검증하기 위하여 carbamazepine치료군과 위약군의 투약전

기초 관찰기간에 실시한 검사도구의 값과 투약 12 주 후에 측정한 검사도구의 값을 반복 측정 2원 변량 분석한 결과는 표 3과 같다 Autism behavior

checklist 조사상에서 치료 기간동안 carbamazepine치료군과 위약군의 집단간 차이가 유의한 것으로 ( $P < .05$ ) 나타났다 즉, carbamazepine치료를

Table 1. Differences of the socio-demographic variables between carbamazepine treatment group and placebo group

Variables	CBZ Tx.Gr (N = 12)	Placebo Gr (N = 11)	P value
Age (mean, months)	54.2	51.7	N.S.
Socioeconomic status			N.S.
High	3	2	
Middle	8	8	
Low	1	1	
Age of father (mean, yr.)	35.2	35.5	N.S.
Age of mother (mean, yr.)	34.7	32.1	N.S.
Number of siblings			N.S.
Only son	4	3	
Two	8	7	
More than three	0	1	
Birth order			N.S.
First	6	7	
Second	6	4	

N.S. : Not Significant

Table 2. Differences of the baseline rating scale means between carbamazepine treatment group and placebo group

	CBZ Tx. Group		Placebo Group		t	P
	Mean	S.D.	Mean	S.D.		value
Ritvo-Freeman	3.90	1.95	3.65	1.60	.27	.78
A.B.C.	28.20	7.75	25.40	9.59	.47	.65
S.M.S.	56.57	8.11	54.02	22.40	.24	.82

A.B.C : Autism Behavior Checklist

S.M.S. : Vineland Social Maturation Scale

Table 3. Differences of rating scale means between tests and between groups, before and after medication

Rating Scales	DF	MS	F	P
Ritvo-Freeman RLRS				
Between tests	1	160.4	2.52	.128
Between groups	1	102.5	1.61	.219
Autism Behavior Checklist				
Between tests	1	39.2	1.77	.227
Between groups	1	125.0	5.66	.041*
Vineland Social Maturation Tests				
Between tests	1	13343.2	96.56	.000**
Between groups	1	3.3	.03	.872

\*  $P < .05$  \*\*  $P < .001$

Table 4. Ritvo-freeman real life rating scale means of study objects

Scale items	CBZ Group			Placebo Group		
	base	after 3M	% change	base	after 3M	% change
Motor	0.55	0.48	-12.7	0.51	0.46	-9.8
Social	1.19	1.01	-15.1	1.12	1.02	-8.0
Affect	0.59	0.65	10.1	0.56	0.60	7.1
Sensorv	0.56	0.56	0.0	0.53	0.54	3.7
Language	1.01	1.10	8.9	0.93	1.01	9.6
total	3.90	3.80	-2.5	3.65	3.63	-0.5

\* High values indicates more severe symptomatology.

Table 5. Autism behavior checklist means of study subjects

Scale Items	CBZ Group			Placebo Group		
	base	after 3M	% change	base	after 3M	% change
Sensorv	5.81	5.41	-6.8	4.20	4.41	4.6
Relating	5.21	4.62	-11.1	5.40	5.01	-7.2
Body/object use	6.25	6.00	-4.0	5.80	5.90	1.7
Language	5.20	5.10	-1.9	3.60	3.80	6.1
Social	5.60	5.10	-8.9	6.40	5.90	-7.8
Total	28.07	26.29	-6.3	25.40	24.84	-2.2

\* High values indicates more severe symptomatology.

받은 집단이 보다 검사 값의 감소의 정도(자폐증 증상의 완화)가 큰 소견을 보였다. 사회성숙도 검사상에서는 두군 모두에서 기초 관찰기간의 검사값과 약물 치료기간 종결시 측정된 검사값의 차이가 유의한 것으로( $P < .001$ ) 나타났다.

각 검사도구의 세분화된 항목에 대한 두집단의 기초 관찰기간과 약물 치료 기간후의 검사도구의 값을 비교한 결과는 표 4, 표 5와 같다. 두집단간에 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다.

#### 4. 연구에서의 탈락

연구초기에 연구 대상으로 계획되었던 자폐증 아동중 17명은 약물 치료기간 도중에 연구에서 탈락(drop-out)되었다. 이들은 처음에 carbamazepine치료 군에 7명, 위약군에 10명이 속하였었

Table 6. Untoward effects of drug

Untoward effects	No. of patients	
	CBZ Gr.	Placebo Gr.
Drowsy and lethargy	3	1
Skin rash	1	
Decreased appetite	1	
Increased irritability		3

다. Carbamazepine치료 도중 탈락한 이유로는 피부 발진(skin rash) 3명, 불안정한 걸음(unsteady gait)과 운동실조(ataxia) 2명, 운동이 줄고 서투름(clumsiness)이 2명등이었다. 위약군에서 탈락한 이유로는 운동이 줄고 졸음이 온다는 것이 3명, 충동적이고 더욱 다루기 어렵다는 것이 3명, 짜증이 많다는 것이 2명, 약에 의한 차이를 모르겠고 따라서 약의 순응(compliance)이 떨어진 경우가 2명등이었다.

#### 5. 약물의 부작용

연구 대상군에서 약물로 인한 부작용은 표 6과

Table 7. Drug effects by parents reports

Drug effects	No. of patients	
	CBZ Gr.	Placebo Gr.
No difference	5	4
Increased interaction	3	2
Decreased irritabilities	2	2
Increased eye contact	1	1
Improved sleep difficulties	2	
Increased vocalization	1	1
Decreased stereotypy	1	
Looks happy		1

같다. 가장 많았던 부작용은 졸림(drowsiness)이었는데, 그 정도는 경한 정도(mild degree)이고, 용량에 종속된(dose dependent) 것으로 보였다.

#### 6. 부모가 보고한 약물의 효과

약물의 부작용과는 달리 투약 기간중 부모의 보고에 의한, 부모가 느낀 약물의 효과는 표 7과 같다.

## 고 찰

자폐증 환자의 증상을 전체적으로 치료(cure)하는 약물은 아직까지 밝혀진 바가 없지만, 다양한 증상중의 일부를 완화하기 위한 약물치료에 대한 연구는 꾸준히 계속되어 왔다(Geller등 1982; Anderson등 1984; Rinland등 1987; Cambell등 1987; Cambell 1988). 본 연구팀은 임상적 시도(clinical trial)로 부터 Carbamazepine이 자폐증 아동에서 여러가지 증상의 완화를 가져오는 것을 경험하였었다. 그리하여 본 연구에서는 이러한 기대되어지는 효과를, 보다 잘 계획된 이중맹 위약 내조(double-blind, placebo controlled) 실험을 통해 입증하려 하였다.

연구에 있어 가장 기본적이었던 작업은 연구 대상군의 설정이었다. 즉, 자폐증의 임상양상이 다양하여 동질군(homogeneous group)으로 모으기 어려우며, 자폐증의 진단이 다른 정신과적 장애를 배제하지 못하므로(예; 정신지체, 기질적 원인이 동반된 경우), 신뢰할 수 있는 소아정신과 의사가 적어도 2회 이상의 정신상태 검사후, DSM-III-R에 의거하여 전반적 발달 장애(pervasive developmental disorder)라고 확신한 경우로 하였으며, 진단상 불확실하거나(예; 다른곳에서 특정되지 않은(Not Otherwise Specified)경우), 다른 정신과적 진단을 갖은 경우는 연구대상에서 제외하였다.

다음으로 어려웠던 작업은 연구대상군을 Carbamazepine치료군과 위약군으로 할당하는 일이었다. 특히 비정상적인 뇌파 소견을 보이는 아동에게 위약을 투약하는 문제는 의사-환자 관계의 윤리적인 면을 생각하게 하는 부분이었다. 그러므로 Carbamazepine의 치료 효과를 기대할 수 있으면서

가능한 한 가장 단기간인 약물치료 기간을 설정하여야 했는데, 3개월이 가장 적절하게 생각되었다. 실제 이 기간은 약물 효과를 보는 데는 충분한 기간이었던 것으로 생각되며, 뒤에서 논의되었지만, 이 기간동안 2군의 연구 대상 아동에서 모두 사회성숙도의 진행이 있었으므로, 이러한 연구 대상 지체의 변화를 고려한다면, 약물의 단기간 효과를 감량하는 데는 보다 짧은 기간을 설정하는 것도 도리어 되리라 보인다.

연구에 대한 부모의 동의를 받는 작업은 예상보다 어렵지 않았는데, 이것은 아마도 자폐증 진단 및 치료과정에서 많은 좌절을 경험한 부모들로서는 어느정도 가능했던 일로 보이며, 오히려 많은 부모가 새로운 치료의 시도에 대하여 적극적인 관심과 기대를 나타내었다. 그러나 이러한 점은 치료에 대하여 지나친 기대를 갖게 하였던 것으로 보이며, 따라서 약물의 순응(compliance)이 낮아지고 결과 연구 대상에서 탈락되게 되는 주요한 원인중 하나가 된것으로 보인다.

연구에서의 탈락(drop-out)은 Carbamazepine치료군이나 위약군 모두에서 많았는데, 숫자상 위약군이 조금 더 많았다. 시기적으로는 Carbamazepine치료군에서는 보다 약의 부작용이 나타난 시기와 일치하였고, 위약군의 경우는 약물치료 기간의 후반기인 2개월째에 많았는데, 두군의 차이점은 Carbamazepine치료군의 경우는 부작용을 보인 아동에게 약을 재투여 하는것이 연구성격상 어려우므로 탈락하게 되는 경우가 많았고, 위약군의 경우는 보다 부모의 동기(motivation) 저하와 관계가 있어보였다. 두군 모두에게 탈락은 부모의 동기저하가 가장 중요한 이유로 보였다.

연구의 종결까지 참여한 연구 대상 아동에서 나타난, 약물과 관계된 것으로 보이는 원치않는 약물 효과는 표 6과 같은데, 이를 부모들이 보고한 약물 효과인 표 7과 비교하여 보면 재미있다. 약에의한 원치않는 약물 효과는 Carbamazepine군에서 더욱 많았는데, 불편감 호소는 보다 많았으나 이것이 약의 비순응(noncompliance)을 가져오지는 않았으며, 약물에 대한 긍정적 평가도 함께 있었다. 위약군에서도 기대하였던 것보다 많이 원치 않는 약물 효과와 긍정적인 약물 효과가 모두 나타났는데, 이중 특히 상호반응(interaction)의

증가와 짜증의 감소는 위약군에서도 높게 보고되므로, 이는 약물의 위약효과(placebo effect)로 설명할 수 있을 것 같다.

검사도구 평가자(rater)는 연구 대상군의 특성을 모르는 2명의 전임의로 하였는데, 연구에 앞서 평가 작업에 대한 공동 훈련기간을 갖음으로서 평가의 신뢰도를 높이고자 하였다. 검사도구중 Autism Behavior Checklist의 검사자간 상관계수는 .6613으로 비교적 높은 신뢰도를 보이는데 비하여 Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale에서는 4875로 조금 떨어지는데, 그 이유는 전자의 검사는 연구기간중 일부기간의 아동에게만 실시하였으므로 해당아동 모두를 동일한 평가자가 작성하였으나, 후자의 검사는 연구기간 전체의 아동에게 실시하였으므로 중간에 평가자팀이 바뀌게 되었던 것 때문으로 보인다.

표 3에 기초 관찰기간에 측정된 검사도구의 값과 약물 치료 12주후의 검사도구의 값을 이원 변량 분석한 결과가 있는데, Autism Behavior Checklist 상에서는 Carbamazepine 치료군에서 약물이 증상의 완화를 가져오는 것으로 나타났다( $P < .05$ ). Autism behavior Checklist는 심한 정도의 자폐증상을 알아내는데 유용한 검사도구로(Volkmar 등 1988; Gillberg 1990), 본 연구에서도 전체 점수로 자폐 증상 및 이상 행동을 완화시키는 것을 입증하였던 것으로 보인다. 그러나 자폐증상중 어떠한 부분의 완화를 가져오는지, 즉 세분화된 영역별 검증에서는 차이를 입증하지 못하였는데(표 4, 표 5), 이는 연구 대상의 수가 검사도구의 문항에 비하여 절대적으로 부족하였기 때문으로 보인다. Vineland Social Maturation Scale 상에서 두군(Carbamazepin 치료군과 위약군) 모두에서 약물치료 기간 종결시 사회성숙도의 진전(progress)을 보인것은 중요한 사실로 보인다. 실제로 모든 연구 대상 아동은 연구기간중 특수교육등 행동치료를 받고 있었으므로 자폐증 아동의 사회성 역시 교육과 치료에 의하여 발달된다는 것을 시사한다고 하겠다. 또한편으로는 Carbamazepine의 치료 효과를 알기 위해서는 이러한 다른 치료의 효과를 좀 더 고려해야 했을것으로 보인다. 본 연구는 Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale (이 검사도구는 비교적 짧은 기간 동안의 약물 효과를 검증하는데

훌륭한 도구로 알려져 있다. (Freeman 등 1986)) 상에서 Carbamazepine의 치료 효과를 입증하지 못하였는데, 그 이유로는 우선 연구기간중 평가자팀이 바뀐것이 중요하겠고, 연구 대상 아동의 수가 충분치 않았던것을 들 수 있겠다. 자료처리시 영향을 줄 수 있는 이러한 변수를 좀더 고려하여야 했음이 아쉬웠는데, 평가자팀이 바뀐것은 본 연구기관의 제도상의 제한점이였다. 표 4와 표 5에서 자폐증 아동의 증상을 약물 치료 기간이 끝난 후 기초 관찰기간의 값과 비교하여 볼 때, 특히 대인관계-사회성 영역에서 많은 변화(% change of means)가 나타나는 것을 볼 수 있었다. 이러한 약물 효과는 부모의 보고에서도 상당히 나타나는 긍정적인 결과로, Carbamazepine의 약리작용과 이러한 효과와의 연관성을 찾고자 하는 후속연구가 필요한 점이라고 하겠다.

요약하면, 본 연구는 자폐증 아동에서 Carbamazepine의 자폐증상의 완화를 보고자 하였다. 이를 위하여 위약으로 대조한 이중맹실험을 실시하였는데, Carbamazepine 치료군은 Autism Behavior Checklist상 전체적인 자폐증상의 심한정도(severity)가 감소되는 결과를 보였다. Carbamazepine 치료군과 위약군 모두 약물 치료 기간 동안 Vineland Social Maturation Scale상 사회성숙도의 진전이 있었다. 연구 대상수의 제한으로 본 연구에서는 뇌파검사의 소견과 자폐증상 변화의 상관관계를 보지는 못하였는데, 뇌파검사의 소견을 객관적으로 정량화하고, 연구대상수를 늘린 뒤 본 연구에서 나타난 Carbamazepine의 약물 효과를 구체적 증상과 또 Carbamazepine의 약리기전과 연관하여 검증하는 후속연구가 필요하다고 하겠다.

(본 연구를 위해 애써주신 최정인선생님, 채인영선생님, 박선자선생님께 감사를 드립니다.)

## References

- 이광우·명호진·홍강의(1983) : 전반적 발달장애아의 뇌파소견. 서울의대 학술지 24 : 213-219
- 홍강의(1982) : 전반적 발달장애 개요 : 아동기 정신병에서 발달장애로의 개념변천. 정신의학보 6 : 206-212
- 홍강의(1982) : 유아자폐증아와 아동기 전반적 발달

- 장애아의 치료 정신의학보 6 : 215-224
- 홍강의(1987) : 유아자폐증 대한의학협회지 30 : 396-402
- Andersson L, Bohman M, Cambell M, Frith U, Gillerg C(1989) : Autism : Diagnosis and treatment. the state of art Vol 86 : pp 3131-3132 in Swedish, Gothenburg, Lakartidningen
- Andersson L, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small A, Gree W(1984) : Haloperidol in the treatment of infantile autism : Effects on leaning and behavioral symptoms. Am J Psychiatry 141 : 1195-1202
- Campbell M, Fish B, David R, Shapiro T, Collins P, Doh C(1972) : Responce to triiodothyronine and dextroamphetamine : A study of preschool schizophrenic children J of Autism and Childhood Schizophr 2 : pp 343-258
- Campbell M, Andreson L, Meier M, Cohen I, Small A, Samit C, Sachar E(1978) : A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. J of Am Acad of Child and Adol Psychiat 604-654
- Campbell M(1987) : Drug treatment of infantile autism-the past decade. in HY Meltzer(Ed), Psychopharmacology : The third generation of progress pp 1225-1232 : New York : Raven Press
- Campbell M, Adams P, Perry R, Spencer E, overall J(1988) : Tardive and wundrawal dyskinesia in autistic children : A prospective study Psychopharmacology Bull 24(2) :
- Campbell M(1988) : Annotation : Fenfluramine treatment of autism J of Child Psychol and Psychiat 29 : 1-10
- Ekman G, Miranda L, Gillberg C, Garle M, Wetterberg L(1989) : Fenfluramine treatment of 20 autistic children J of Autism and Develop Dis 19 : 511-523
- Evans RW, Clay TH, Gualtieri CTC(1987) : Carbamazepine in pediatric pscvhiatry J of AM Acad of Child Adol Psychiat 26 : pp 2-8
- Freeman BJ, Ritvo ER, Yokota A, Ritvo A(1986) : A scale for rating symptoms of patients with the syndrome of autism in real life settings. J of Am Acad of Child Adol Psychiat 25(1) : 130-136
- Geller E, Ritvo ER, Freman BJ, Yuwiler A(1982) : Preliminary observations on the effect of fenfluramine on blood serotonin and symptoms in the autistic boys New England J of Med 307 : 105
- Gillberg C(1988) : The neurobiology of infantile autism. J of child psychol and psychiatr 29 : 257-266
- Gillberg C(1990) : Autism and pervasive developmental disorders J of Child Psychol and Psychiat 31 : 99-119
- Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C(1988) : Epilepsy in autism and autistic like conditions : A population based study. Arch of Neurology 45 : 666-668
- Ornitz EM, Ritvo ER(1968) : Neurophysiologic mechanisms underlying perceptual inconstancy in autistic and schizophrenic children. Arch Gen Psychiat 19 : 22-27
- Ornitz EM(1985) : Neurophysiology of infantile autism J of Am Acad of Child Adol Psychiat 26 : 2-8
- Popper CW(1988) : Disorders usually first evident in infancy, childhood, or adolescence : in Text book of Psychiatry, ed. by Talbott J A, American Psychiatric Press : pp 711-716
- Rimland B(1987) : Megavitamin B6 and magnesium in the treatment of autistic children and adults in Neu obiological Issues in Autism, ed. by Schopler E and Mesibov GB, New York, Plenum press. : pp 390-405
- Volkmar FR, Cicchetti DV, Dykins E, Sparrow SS, Leckman JF, Cohen DJ(1988) : An evaluation of the autism behavior checklist J of Autism and dev Disorders 18 : 81-97
- Young JG, Leven LI, Newcorn JH, Knott PJ(1987) : Genetic and neurobiological approaches to the pathophysiology of autism and the pervasive developmental disorders. in Psychopharmacology : The third generation of progress, ed. Meltzer HY, New York, Raven Press : pp 825-836

## EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF CARBAMAZEPINE IN AUTISTIC CHILDREN

Kang-E M. Hong, M.D., Jin Sook Choi, M.D., Min Sup Shin, M.A.  
Yong Seung Hwang, M.D., Yun Ok Ahn, M.D.  
*Seoul National University childrens Hospital*

A double blind, placebo controlled study was performed to evaluate the therapeutic effects of Carbamazepine in autistic children. 23 boys with the diagnosis of Pervasive Developmental Disorders according to the DSM-III-R were selected for study subjects, from Child and Adolescent Psychiatric Outpatient Department of Seoul National University Children Hospital during Oct. 1989~Nov. 1991. Subjects with histories of medical disease or psychiatric diseases were excluded and all study subjects had drug free periods more than 2 Months.

Study subjects were randomly assigned to Carbamazepine treatment group(N=12) and placebo group(N=11). After the baseline observation periods, the double blind drug treatment and observation were performed for 12 weeks. Several scales (Ritvo-Freedman Real Life Rating Scale, Behavior Checklist) were employed to evaluate the effects of drug treatment during baseline observation periods and the drug treatment periods by two raters blind to the study.

Interrater reliability of each scales were .4875~.6613, the sociodemographic variables and the rating scores during baseline observation periods were not significantly different between two groups. Reduction of total scores in Autism Behavior Checklist scale, i.e., improvement of global autistic symptoms were noted significantly in Carbamazepine treatment group. Improvement in significant social maturations according to Vineland Social Maturation scale were observed in both patient groups after drug treatment periods.