

## 전반적발달장애의 약물치료

### PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN PERSVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS

최진숙\*

Jin-Sook Choi, M.D.\*

요 약 : 전반적 발달장애는 가장 심각한 소아정신과 장애중 하나로 발달의 여러가지 영역에 있어 이상 소견을 보인다. 약물치료로 전반적 발달장애를 완치 할 수 없으며 치료효과 역시 비특이적이다. 그러나 일부의 전반적 발달장애 아동에게 약물치료는 매우 중요하기도 하고, 행동치료나 교육에 임하는 데에 있어 훨씬 도움을 줄 수 있다. 지금까지 가장 많이 연구된 항정신병 약물인 haloperidol은 임상적으로나 통계적으로 확실히 위약보다 훌륭한 효과를 보이고 있고, 약물의 부작용을 초래하지 않으면서 변별학습이나 모방적 언어사용등 긍정적인 기능을 촉진하는 것으로 보고되고 있다. 그러나 이러한 haloperidol의 투여는 약물과 관련된 운동장애를 초래할 수 있기 때문에 보다 안전한 다른 약물을 찾고자 하는 이유가 된다. 지금까지의 몇몇 생화학적인 연구들은 전반적 발달장애 아동의 일부에서 대조군에 비하여 혈중내 세로토닌치가 높거나, 내인성 opioid 측정치가 높은 군이 있을 것이라는 보고를 하고 있다. 이러한 소견을 근거로 하여 약물치료가 시도 되기도 하였는데, 예를들면, fenfluramine이나 naltrexone등이 그러하다. 그러나 아직까지의 결과는 결론적이지 못하다. 이 약물들과 이 밖에도 지금까지 전반적 발달장애 아동에게 사용되어진 약물들과 그들의 효과에 대하여 고찰하고자 한다.

중심 단어 : 전반적 발달장애 · 정신약물학 · 치료 · 약물 · 자폐증.

## 서 론

전반적발달장애 (Pervasive Developmental Disorder)란 사회적 상호관계, 대화 및 인지 발달, 행동상 특수한 형태의 발달 지연이나 왜곡을 보이는 복합적인 임상증후군이다(DSM-III-R). 전반적발달장애는 심한 소아정신과의 발달장애중의 하나로, 증상이 심각한 것은 물론 예후 역시 제한적이기 때문에 지금까지 이를 치료하기 위해서 가능한 여러가지 치료방법들이 시도되어져 왔으며 약물치료도 그중 하나이다(Demyer등, 1987).

전반적발달장애 아동에서 약물의 효과는 비특이

적이고(nonspecific), 물론 약물의 사용이 증상의 완화를 가져오기는 하지만, 완전하게 치료적이지는 못하다. 또 성인의 주요 정신질환과 비교한다면, 전반적 발달장애와 같은 발달적 정신 장애(developmental psychiatric disorders)는 약물 치료에 덜 반응적인 것으로 보이기도 한다(Holm과 Varley, 1989). 그러나 약물 치료는 공격적 행동이나 자해 행동과 같이 심각한 문제가 되는 증상의 완화를 가져오고, 행동치료나 특수교육등 병행 치료의 수행 능력을 증가 시킬 수 있으므로 중요한 병행치료로 생각되어지고 있다. 또한 부모나 교육자가 이들을 양육하거나 교육함에 있어 상호 관계형성에 실제

\*용인정신병원 Yong-In Mental Hospital

적인 도움을 준다.

지금까지 많은 약물이 전반적발달장애 아동들의 치료에 사용되어 왔다. 초기의 치료는 대체로 경험적이고, 대증적인 시도가 주가 되었다. 이들의 치료 효과 또한 연구의 디자인이나 연구 대상의 다양함 때문에 아쉬워지만 체계적으로 비교하기 어려운 점이 되고 있다. 최근에는 Fenfluramine이나 Naltrexone과 같이 뇌의 생화학적(biochemical) 특성과 약물의 작용 기전을 생각한 약물 연구가 이루어지고 있다. 약물치료에 대하여 회의적인 입장에 있는 사람들은 자폐증을 위한 합리적인 약물치료란 없으며 특별한 치료효과를 기대할 수 없다고 이야기하기도 한다(Gualtieri, 1987). 이는 임상적으로 다루기 어려운 전반적 발달장애 아동의 문제행동을 치료함에 있어서 약물에만 지나치게 의존하지 말아야겠다는 점에서는 상기할 말이었지만, 임상 증상을 치료함에 있어 개별적인 증상에 대해 특수하게, 신경생물학적인 근거에 의하여 선택하는 약물 사용의 자세가 필요하다고 생각된다.

전반적발달장애 아동에게 임상적으로 유용하다고 생각되어진 약물들에 대하여 지금까지의 연구 결과들을 검토하고자 한다.

## 항정신병 약물(Neuroleptics)

전반적발달장애의 치료에 지금까지 가장 많이 사용된 약물이 항정신병 약물이다. 항정신병 약물 초기에는 낮은 강도(low potency)의 약물 사용과 높은 용량(high dose)의 치료도 이루어 졌었지만, 이러한 약물들은 진정(sedation) 효과를 가져오므로 점차 piperazine이나 butyrophenone계의 약물로 대체되어지게 되었다. 제대로 된 연구 디자인과 충분한 연구대상을 가지고 시행된 첫 연구는 1978년 Campbell등에 의한 haloperidol의 치료 효과에 대한 연구로, 이후 지금까지의 많은 연구는 haloperidol에 관한 연구들로 낮은 용량의 haloperidol 치료효과에 관한 것들이 대부분이었다(표 1). Haloperidol에 관한 연구들에서 나타난 항정신병 약물의 효과는 정신흥분(agitation), 과잉운동(hyperactivity), 공격성(aggression), 상동증적 행동(stereotypic behavior), 정서적 불안정성(affective lability)등의 완화로 이에 특히 효과적이며 (Anderson등, 1984), 이 밖에도 그 정도는 덜하지만, 위축(withdrawal), 공포 반응(panic reaction), 비정상적인 대인관계, 인지

Table 1. Studies of neuroleptic treatment in pervasive developmental disorders

| Authors                 | Drug            | Dose        | Sample size | Age range(yr) | Measures                        |
|-------------------------|-----------------|-------------|-------------|---------------|---------------------------------|
| Fish et al., 1966       | Trifluoperazine | 2-20mg      | 22          | 2- 6          | Developed Scale                 |
| Campbell et al., 1970   | Thiothixene     | Symptomatic | 10          | 3- 7          | Developed Scale                 |
| Campbell et al., 1972   | Chloropromazine | Symptomatic | 10          | 3- 6          | Developed Scale                 |
| Engelhardt et al., 1973 | Fluphenazine    | 2-16mg      | 30          | 6-12          | CGI                             |
| Faretra et al., 1970    | Haloperidol     | 2-16mg      | 60          | 5-12          | Mental Status                   |
| Engelhardt et al., 1973 | Haloperidol     | 2-16mg      | 30          | 6-12          | CGI                             |
| Campbell et al., 1978   | Haloperidol     | 0.5-4mg     | 40          | 2- 7          | CPRS, CGI, NGI<br>CBI, PTQ, LAT |
| Anderson et al., 1984   | Haloperidol     | 0.5-4mg     | 40          | 2- 7          | Same as above                   |
| Campbell et al., 1988   | Haloperidol     | 0.3-6mg     | 82          | 2- 8          | Same as above                   |
| Perry et al., 1988      | Haloperidol     | 0.5-4mg     | 60          | 2- 8          | Same as above                   |

기능 등에도 변화를 가져온다고 한다(Ornitz, 1985).

Campbell등은 자폐증 아동을 대상으로 haloperidol을 사용하여 비교적 잘 디자인된, 이중맹 위약 대조(double-blind, placebo-controlled) 연구를 여러 차례 시행하였다. 이들은 특히 인지기능의 변화에 중점을 두어, 연구의 많은 조건을 전반적 발달장애 아동에게 학습(learning)을 수용하고 촉진시키는 면에 비중을 두어 실험하였다. 이러한 일련의 실험에서 haloperidol은 진정 효과를 초래하지 않으면서 모방적 언어 사용 등 특수한 교육의 학습효과를 올릴 수 있다고 보고되고 있다(Campbell등, 1988a). 또한 이 연구자들은 haloperidol의 효과는 부적응적인 행동의 감소로 교육이 보다 잘 이루어 질 수 있도록 하는 보조적인 역할 뿐 아니라, 단독 사용만으로도 주의집중이나 다른 인지기능에 보다 직접적인 효과를 보일수 있다고 역설하였다. 약물의 효과를 인지기능과 관련하여 생각하는 만큼, 이들이 연구에서 사용한 haloperidol의 치료용량은 무척 작았는데 (0.5~4mg/day), 이렇게 낮은 치료용량의 범위에서 약물을 사용한 결과 부작용의 사례도 적었다고 이야기 하고 있다.

그러나 무엇보다 항정신병 약물을 사용함에 있어 주의를 하게 되는 점은 약물의 장기 투여에 의한 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)의 발생위험성에 있다고 하겠다. 대체로 약물투여 3개월 뒤에 지연성 운동장애의 발생 가능성이 증가하지만, 약물투여시 뿐만 아니라, 약물의 용량을 감량하거나

중단한 경우에도 나타날 수 있다. 항정신병 약물을 사용하고 있다가 갑자기 중단하는 경우, 구역(nausea), 구토(vomiting), 발한(diaphoresis), 과잉운동과 같은 전신적 증상이 나타날 수 있는데 이를 Withdrawal Emergent Syndrome(WES)이라고 한다. 이러한 WES에 운동장애가 주로 나타나게 되는 경우를 약물중단 운동장애(withdrawal dyskinesia)라고 부른다. Gualtieri등 (1980)은 이러한 약물중단 운동장애(WD)와 지연성 운동장애(TD)를 구분하는데, 약물중단 운동장애의 경우 전신 증상이 수반되거나 불수의적 운동이 12주 이내에 사라지게 된다. 반면 약물 중단 이후 이러한 불수의적 운동이 6개월 이상 지속적이고, 불수의적 운동이 주가 되는 경우를 지연성 운동장애라고 부르게 된다.

자폐증을 포함한 발달장애 아동에 대하여 지금까지의 지연성 운동장애 연구는 표 2와 같다. 표에서 보는 바와 같이, 항정신병 약물을 복용한 환자의 6%~48%에서 약물과 관련된 불수의적 운동을 보였는데, 이렇게 연구에 따라 발현율의 차이가 생기는 것은 실제 약물로 인한 지연성 운동장애와 전반적 발달장애 아동에서 볼 수 있는 상동증(stereotypy), 틀박힘(mannerism)을 구분하기가 쉽지 않기 때문이다. 이러한 점에서 전반적 발달장애 아동에게 항정신병 약물치료를 하려 할때, 비 정상적인 운동에 대하여 기초 단계에서 측정을 하여야 함이 강조되고 있다.

항정신병 약물을 사용한 전향적 연구들 (Campbell 등, 1988b ; Perry등, 1989)이 있었는데 전체

Table 2. Studies of drug related dyskinesia in children with developmental disorders

| Authors                 | Sample                | Age Range | Duration | Medication              | Result                        |
|-------------------------|-----------------------|-----------|----------|-------------------------|-------------------------------|
| Polizos et al., 1973    | 34 Psychosis          | 6-12      |          | 1 year multiple         | 41% WS                        |
| Engelhardt et al., 1975 | 141 Psychosis autism  | 5-14      |          | 4-15 months multiple    | 48% WS                        |
| Gualtieri et al., 1986  | 38 Mental retardation | 5-47      |          | 8.1 year Multiple       | 34% WD<br>34% TD              |
| Compbell et al., 1988   | 82 Autism             | 2-8       |          | 2-62 months Haloperidol | 24% WD<br>6% TD               |
| Perry et al., 1989      | 60 Autism             | 2-8       |          | 6 months Haloperidol    | Continuous =<br>Discontinuous |
| Locascio et al., 1991   | 125 Autism            | 2-8       |          | 6 months Haloperidol    | No predictive<br>Factor of TD |

WS : Withdrawal Symptoms, WD : Withdrawal Dyskinesia, TD : Tardive Dyskinesia

연구대상 아동중 약물 중단 후 운동장애를 보이는 아동의 비율은 약물 투여 11개월, 2년 6개월, 3년 5개월에 각각 전체의 25%, 50%, 75%가 되어서 약물 축적기간이 증가할 때마다 운동장애의 발생률이 높아짐을 보고하였다. 또 이러한 약물중단운동장애는 약물중단후 7일에서 225일까지 계속되었다고 하였다. 지연성 운동장애가 일어나기 쉬운 확실한 예측 인자는 찾을 수 없었지만, 약물 투여후 1년 이내인 경우, 여자아동에서 더욱 위험도가 높고, 지능이 낮은 경우 운동장애의 발현빈도가 더욱 높더라는 소견을 보였다. 한때, 지연성 운동장애의 위험을 줄이기 위해서 약물휴일(drug holiday)을 두자는 것이 제안된 적이 있었는데, 전반적발달장애 아동에서 2일간의 약물휴일을 둔 경우와 두지 않은 경우에 임상적인 효과는 동일하더라는 보고가 있다(Perry등, 1989). 하지만 약물휴일로 인한 약물의 중단이 약물중단 운동장애를 더 많이 초래할 수 있다는 보고도 나오고 있어서 아직 더 연구가 필요한 부분이다. 결국 이러한 지연성 운동장애를 예방하는 길은 분명한 치료목적하에, 적절한 용량을, 필요한 기간만큼만 사용하는 것이 되겠는데, 따라서 치료 중간중간 약의 필요성에 대한 신중한 재검토를 필요로 하겠다. 한가지 소아는 성인에 비하여 다른 추체외로 증상은 많이 나타나는 경향이 있지만 영구적인 지연성 운동장애는 오히려 적으므로, 항정신병 약물이 꼭 필요하다고 판단한 경우에는 조심스럽게 투약을 시도함이 바람직하다.

### 신경흥분제(Stimulants)

과잉운동등 주로 소아의 행동 문제에 대하여 신경흥분제를 사용하는데, 전반적 발달장애 아동에서 보이는 행동 증상들을 신경흥분제로 치료해 보고자 하는 시도가 있었다. 이러한 연구들의 결과는 아직 의견이 상반되고 있는데, 특히 Campbell등(1972, 1976)은 초기 연구후 신경흥분제의 치료효과에 대해 회의적이었다. 이들은 신경흥분제가 경한 정도의 주의집중등 치료효과를 보이기도 하지만, 약물로 인한 부작용(상동적 행동, 위축, 안절부절함)들이 현저함을 지적하고 있다. Aman등(1982)의 고찰에서도 발달장애 아동에게 신경흥분제는 거의 효과가 없다고 판단하면서, 전반적발달

장애 아동에서 주의집중의 장애가 나타난다고 하더라도 신경흥분제의 사용은 기대할 것이 없겠다는 결론을 내린 바 있다. 이렇게 대체로 부정적인 견해가 지배적이었지만, 이와는 달리 전반적발달장애 아동에서 신경흥분제 특히 methylphenidate가 긍정적인 치료효과를 보였다는 보고들이 있었다(Geller, 1981 ; Birnahir, 1988). 이때 methylphenidate의 효과는 특히 기능이 좋은 자폐아(high functioning autism)에서, 주의산만함(distractability)이나 흥분됨(excitability)등에 효과적이었다고 보았다. 실제로 발달장애 아동에서 이러한 신경흥분제의 치료효과는 이들의 정신연령(mental age)이나 지능지수(I. Q.)가 중요한 결정인자일 것이라는 주장도 있다(Aman, 1988). 결국 전반적발달장애 아동 전체로 보면 신경흥분제의 치료효과는 제한적이지만, 일부 아동(기능이 좋은 자폐증)에서는 증상에 대한 효과가 보다 긍정적일 수 있으므로, 치료대상을 잘 선택한다면 시도를 해볼만 하다고 하겠다.

### Fenfluramine

자폐증 아동에서 혈장내 세로토닌치가 올라가 있으며 이러한 세로토닌 대사의 이상과 이들의 증상이 서로 상관관계를 가질 것이라는 몇몇 연구 보고가 있었다(Schain과 Freeman, 1961 ; Ritvo등, 1970 ; Anderson등, 1987). Fenfluramine은 동물연구에서 대뇌의 세로토닌치를 감소시키는 효과를 보이는 것으로 알려져 있는데, 상술한 연구들의 결과를 근거로 일부의 전반적발달장애 아동에서 혈장내 세로토닌이 올라가 있을 것이고, 이를 fenfluramine을 사용하여 치료해 보려는 시도가 이루어지게 되었다. 이러한 연구에 Ritvo 등이 있는 UCLA 그룹이 가장 대표적 이었는데, 그들의 초기 연구결과는 매우 고무적이었다. 또 그런 초기 연구결과에 의해 다른 그룹에서도 많은 연구들이 이루어 졌으나 지금까지의 결과는 상반적이어서 결론적이지 못하다(표 3). 표에서도 볼 수 있는 것처럼 UCLA 그룹에 의해 이루어진 초기의 연구(Geller등, 1982 ; Ritvo등, 1983 ; 1986)는 연구 디자인상 제한점이 있기는 하지만, 매우 훌륭한 치료효과를 보고 하고 있다. 이 연구들에서는 특히 사회적 상호교류, 상동적 행동, 과잉운동, 주의주

Table 3. Studies of fenfluramine treatment in pervasive developmental disorders

| Authors                  | Design          | Sample size | I.Q. | Social | Language | Motor | WBS          |
|--------------------------|-----------------|-------------|------|--------|----------|-------|--------------|
| Geller et al.,<br>1982   | Single          | 2           | +    | +      | N.a.     | N.a.  | 33% decrease |
| Ritvo et al.,<br>1983    | Single-blind    | 14          | +    | +      | N.a.     | N.a.  | 51% decrease |
| August et al.,<br>1984   | Double-blind    | 9           | =    | +      | N.a.     | +     | 40% decrease |
| Klyklo et al.,<br>1985   | Double-blind(C) | 9           | =    | +      | N.a.     | N.a.  | 35% decrease |
| Beisler et al.,<br>1986  | Double-blind(C) | 6           | N.a. | N.a.   | N.a.     | N.a.  | N.a.         |
| Donnelly et al.,<br>1986 | Double-blind(C) | 10          | N.a. | =      | =        | =     | N.a.         |
| Ho et al.,<br>1986       | Double-blind    | 7           | =    | N.a.   | =        | =     | 54% decrease |
| Ritvo et al.,<br>1986    | Double-blind(C) | 81          | +    | +      | +        | +     | 43% decrease |
| Becghly et al.,<br>1987  | Double-blind(C) | 9           | =    | =      | =        | =     | 42% decrease |
| Compbell et al.,<br>1987 | Double-blind    | 11          | =    | =      | =        | =     | N.a.         |
| Groden et al.,<br>1987   | Double-blind(C) | 20          | =    | +      | N.a.     | +     | 42% decrease |
| Campbell et al.,<br>1988 | Double-blind(C) | 28          | -DL  | =      | =        | =     | N.a.         |
| Stern et al.,<br>1990    | Double-blind(C) | 20          | N.a. | =      | =        | +     | 60% decrease |

+ : positive effect, = : no change, n.a. : not available -DL : worsening of discriminant learning

WBS : whole blood serotonin level

중면에서 수행능력이 향상되었다고 보고하고 있다. 그러나 이러한 초기 연구들은 주로 연구결과의 판정을 지능지수(I.Q.)로 측정하였는데, 단기간에 지능검사의 재실시는 연구대상 아동들이 반복 측정에 의한 학습 효과를 초래할 수 있어 이것이 치료후 좋은 결과를 보인것으로 해석될 수 있겠고, 연구대상이 무작위(randomization)가 되어지지 않은 점등이 지적되고 있다(Holm과 Varley, 1987). 이후 이들 UCLA 그룹은 많은 연구대상을 포함하여 여러 연구센터에서 동시에 연구를 하였는데, 거의 모든연구에서 감각-운동성과 사회성 증상들의 호전됨을 보고하고 있다(Aman과 Kern, 1989). 연구에서 사용된 fenfluramine의 용량은 1.2~2.1mg/kg/day이었다. 대부분의 연구들은 fenfluramine의 투

여후 초기 측정된 혈중내 5-HT의 감소를 보고하고 있다. 약물의 사용시 나타나는 부작용은 식욕부진, 체중감소, 기면(lethargy), 과민성, 수면장애, 소화기계 증상들이며, 상동증적인 증상이 증가하였다는 보고도 있다.

이렇게 한편에서 연구가 진행되는 동안, 1975년 Harvey등은 쥐를 가지고 한 동물 실험에서 fenfluramine을 투여한 쥐의 중뇌 ventral tegmentum의 세포체에서 신경독성 작용이 나타남을 보고한 바 있다. 이러한 신경 독성의 가능성이 보고 된 이후, 미국의 식품약물위생성 (FDA)은 fenfluramine 연구위원회(review committee)를 만들어 4개팀에게 연구를 의뢰하였다. 이들 연구팀중 한팀은 확실한 신경독성효과를 볼 수 있었다는 보고를 하였고,

두개의 연구팀에서는 신경독성이 있음을 보이지 못했다고 하였고, 나머지 한 팀은 실험조건에 때문에 결론을 내릴 수 없겠다고 하였다. 결국 연구 위원회는 동물연구로는 실제적인 병리학적 변화를 보지 못하였다는 보고를 하였는데, 이러한 신경독성 가능성에 대하여는 계속적인 보고가 있다(Schuster 등, 1986). 이는 후속 fenfluramine 연구가 활발하기 어려운 한 이유가 되고 있고, 임상연구에 앞서 fenfluramine의 안정성이 입증되어야 할 것이라는 목소리가 높다(Gualtieri, 1986b).

### Opiate 길항제(Opiate Antagonist)

임상적으로 자폐증을 포함한 전반적발달장애 아동들이 보이는 상동증, 주의집중의 장애, 쉽게 변하는 정서, 초조함, 동통에 무감각한 증상등이 opiate 중독(addict)에서 나타나는 증상과 매우 유사함이 있고(Weizman, 1984), 임신 기간중에 opiate를 복용한 어머니로부터 태어난 자식들에서 이러한 증상이 또한 관찰 되기도 한다. Deutch (1986)는 내재성 아편양 펩타이드 (endogenous opiate peptide)가 주의집중, 통증의 지각, 정서, 사회적 행동들의 조절에 관여한다고 주장하면서, opiate 길항제를 사용하여 자폐증을 치료할 것을 제안하였다. 이러한 주장을 뒷받침 하는 소견으로 자폐증 아동중 일부에서는 혈액 혹은 대뇌의 opiate계의 이상 소견이 있더라는 보고들이 있어 왔다(Gillberg 등, 1985 ; Weitzman 등, 1988).

Naltrexone은 효과가 오래 지속되는(long-acting), 강력한 opioid 길항제로, 부작용은 경한 정도의 졸려움과 활동저하(hypoactivity)를 가져오는 정도로 심하지 않은 것으로 알려져 있다. 전반적발달장애 아동과 청소년에서 naltrexone을 사용하여 자해행동(self injurious behavior)이 감소함을 보았다는 보고가 있다(Walters 등, 1990 ; Leboyer 등, 1988 ; 1992). 초기의 몇몇 개방시도 연구 (open trial study)에서는 매우 바람직한 결과들을 보이고 있지만, 잘 디자인 된 연구는 아직 많지 않다(Campbell 등, 1989 ; 1990 ; Leboyer, 1992). 대부분의 naltrexone연구들의 결과는 낮은 용량(0.5mg/day/week)의 사용에서는 부산함과 비협조적인 행동(uncooperative behavior)의 감소를 가져오고, 보다 높은

용량에서는 (2.0mg/day) 상동증이 감소하고, 대뇌 관계가 호전되는 소견을 보고하고 있다. Naltrexone에 관한 거의 모든 연구들에서 위축적인 행동(withdrawal behavior)의 완화를 보고하고 있어 opiate가 사회성 발달에 미치는 영향과 관련하여 관심이 집중되고 있다.

전반적발달장애 아동에서 naltrexone의 사용은 비교적 합리적인 설명과정이 있고, 약물의 효과 또한 희망적이지만, 조금 더 많은 연구대상과 잘 디자인된 연구를 통한 추시가 요구되고 있다.

### Pyridoxine(Vitamine B<sub>6</sub>)+Magnesium

비타민 B군과 같은 수용성 비타민류는 신경계 달체계의 대사과정에서 조효소(coenzyme)로 대뇌의 신경생화학적인 작용을 하는 것으로 알려져 있는데, 이러한 필수적인 영양소를 투여한 치료기 자폐증을 포함한 발달장애 아동을 대상으로 계속적으로 시도되어져 왔다. 높은 용량의 megavitamin 치료중 특히 비타민 B<sub>6</sub>에 대한 연구가 많이 되어져 왔다. 비타민 B<sub>6</sub>의 대사과정에는 마그네슘(Mg)역시 필수적이어서, 마그네슘을 함께 투여하지 않으면 자극과민성(irritability)을 초래하는등 효과에 영향을 미치게 된다(Sloman, 1991).

1970년대 부터 Rimland등은 여러 발달장애 아동을 연구대상으로 많은 megavitamin 치료를 시도하였는데, 이중 특히 효과를 보인군은 자폐증 아동군으로 비타민 B<sub>6</sub>에 효과가 좋더라는 보고를 하고 있다(Rimland 등, 1978). 이들의 대부분의 연구에서, 비타민은 마그네슘과 함께 투여되었고 용량은 10~40mg/kg를 투여하였다. 비타민 B<sub>6</sub> 치료시에 효과가 있음은 물론 비타민 B<sub>6</sub>를 공급하지 않으니 다시 증상이 악화되더라는 주장을 하였다. 그런데, 그러나 이들의 연구는 많은 지적을 받았다. 즉, 대부분 이들의 연구는 연구대상의 수 너무 작고, 약물투여 이전의 기초단계의 기능이 불분명하고, 결과를 평가하는데 있어 부모의 보고에 의하였는데 그 내용이 구체적이지 않고, 약물치료외에 다른 병행치료의 효과등 연구 영향을 줄 수 있는 기타 변인들을 고려하지 않은 제한점들이 지적되고 있다(Kleijinen과 Knipschild 1991).

또 이러한 비타민 치료는 다른 정신약물에 비하여 안전하다는데 그 장점이 있겠는데, 대부분의 연구에서, 특히 자폐증 아동을 연구대상으로 한 경우, 사용된 비타민 B<sub>6</sub>의 용량은 다른 megavitamin 연구에서 투여된 용량보다 3~4배가 넘는 매우 높은 용량이었다. 이러한 비타민 용량은 동물실험에서는 신경 손상이 보고되었고(Phillips등, 1978), 사람에게서도 지각성 신경병(sensory neuropathy)의 소견이 보고된 바 있어(Schaumburg등, 1983), 치료에 따른 부작용을 우려하게 된다. 알려진 megavitamin 치료의 부작용으로는 1) 지각성 신경병, 2) 흥분, 자극과민성, 3) 구역이나 설사와 같은 소화기 장애, 4) 유뇨증, 5) 불면, 6) 약물중단시 행동증상의 악화나 심한경우 경련이 초래될 수 있고, 오히려 자폐증상이나 과잉행동이 악화되는등이 있다.

결론적으로 아직까지 알려지지 않은 자폐증상의 원인으로 대사과정상의 문제를 갖는 일부 자폐증 아동군이 있어서, 특정한 영양소가 도움이 된다는 가정을 받아들인다 하더라도, 전반적발달장애 아동에서 비타민 B<sub>6</sub>와 마그네슘의 치료적인 효과는 아직 분명하게 말할 수 없다. 따라서 보다 쉽게 이러한 류의 약물을 사용하는 것은 권장되지 않으며 부작용에 대한 고려가 있어야 하겠다.

### 항경련제(Anticonvulsant)

전반적발달장애 아동의 행동 장애(behavior dysfunction)에 대한 항경련제의 사용은 많은 연구가 되어 있지 않다. 임상적으로는 자폐증적인 특징을 보이거나, 발달의 지연 또는 폭발적인 행동등의 문제를 보이는 아동들에서 이상 뇌파소견이 나타나는 경우가 적지 않다. 자폐증 아동에게만 특수한 뇌파의 이상소견이 있는 것은 아니고 대부분의 경우는 비특이적인 이상소견을 보이게 되나, 확실한 경련이 있는 경우에는 항경련제 치료를 하게 된다. 보고자에 따라 차이는 있지만, 많은 수의 자폐증 아동들이 청소년시기까지 경련을 보이는 것(25~40%)으로 알려져 있다(Rutter, 1985; Gillberg와 Steinberg, 1987; Volkmar와 Nelson, 1990).

항경련제의 하나인 carbamazepine은 리튬에 효과가 없는 양극성 장애의 치료뿐만 아니라 공격적 행동등을 주로 보이는 여러 행동장애에 시도되어

왔다(Evans 등, 1987). 아직 carbamazepine의 작용 기전은 분명하지 않지만, 흥분성 시냅스(excitatory synapse)에서 억제작용이 있고, 특히 대뇌변연계 특이성(limbic system specificity)이 있어서 항정신 작용(psychotropic action)을 할 것으로 생각되고 있다.

전반적발달장애 아동의 증상 완화를 위하여 항경련제를 사용할 것인지는 아직 분명하지 않지만, carbamazepine을 투여한 한 연구에서는(홍등, 1991), carbamazepine이 이 아동들의 지각운동에 관한 증상의 완화를 보였으며, 치료의 이차적 효과로 보이지만 부모와의 관계형성에 도움이 되었다는 부모 보고가 있었다. 경련성 질환이 수반되는 경우는 물론이고, 항경련제를 올바르게 사용한다면 자폐증 아동의 문제행동을 다루기가 쉬워지고 보다 쉽게 교육에 임하도록 할 수 있을 것이라는 제안이 있다(Holm과 Varley, 1987).

### 리튬(Lithium Carbonate)

자폐아동에 대한 리튬의 치료에 관한 연구는 많지 않다(Kerbeshian등, 1987; Steinguard등, 1987; Sloman, 1991). 대체로 리튬을 투여한 연구들도 주로 매우 공격적인 행동을 보이는 자폐아동에서 단독으로 혹은 다른 항정신병 약물과 함께 사용하였다. 이러한 경우 연구대상이 되는 자폐증 아동들은 주기를 갖는 공격적인 행동등 조증에 부합되는 행동양상을 보인 것으로 보고되고 있고, 저자들은 이러한 것을 일종의 양극성 정동장애의 소질(diathesis)로 보고자 하였다.

### 세로토닌 흡수 억제제(Clomipramine/Fluoxetine/Fluvoxamine)

Clomipramine을 비롯하여 Fluoxetin, Fluvoxamine, Sertraline과 같은 세로토닌의 흡수를 강력히 억제하는 약물의 시도들이 이루어지고 있다(Cook 등, 1992; Ghaziuddin등, 1991; Todd, 1991; Mehlinger, 1990; Gordon등, 1992; Mcdougale 등, 1992). 이러한 약물시도를 하는 임상적인 근거는 세로토닌의 기능과 유관하다고 알려진 증상들—즉 반복적이거나 강박적인 행동, 공격적인 행동, 사

회적 상호관계의 이상등이 전반적발달장애 아동에서 나타난다고 보는 것이다. 또한 자폐증을 비롯한 전반적발달장애 아동에서 세로토닌과 관계된 생물학적 지표(biological marker)의 이상소견등이 세로토닌계의 이상이 있을 가능성을 더욱 지지하게 되었다. 앞서 언급된 바처럼 전반적발달장애의 지금까지 연구대상중 약 30~40%에서 혈액내 세로토닌치가 대조군에 비하여 상승되어 있으며(Anderson 등, 1987), L-5-HT에 대한 prolactine 반응의 저하로 부터 대뇌의 세로토닌계 반응 이상의 가능성을 보고한 연구도 있다(Mcbride 등, 1989).

세로토닌 흡수억제제의 임상 시도에서는 대체로 사회적 상호관계가 어느정도 호전을 보였고, 공격적 행동이나 반복적인 행동에는 상당한 치료효과를 보였다고 보고하고 있다. 대부분의 연구에서 나타나는 부작용은 과잉운동의 증가와 불면, 정서적인 불안정, 식욕의 저하등이다. 또 haloperidol을 치료중이던 아동에게 세로토닌 흡수억제제를 투여한 경우, 연구대상중 일부 아동에서 추체외로 증상이 야기되었다. 이는 세로토닌 흡수억제제에 의해 혈장내 haloperidol의 농도가 증가되었거나, 선조체도파민 합성(striatal dopamine synthesis)의 감소함에 기인할 것으로 보았는데(Baldessarini와 Marsh, 1990; Goff 등, 1991), 이러한 약물간의 상호작용에 주의하여야 하겠다. 앞으로 더 많은 연구대상을 포함한 후속 연구가 필요하다고 본다.

## 결 론

전반적 발달장애 아동의 증상을 다루는 임상자들은 때로는 급박한 상황에 접하게 되기도 하고, 때로는 매우 제한적인 임상 경과 때문에 이들에게 가장 도움이 될 수 있는 치료란 과연 무엇일까 하는 의문을 갖게 된다. 지금까지 고찰한 약물들에서 볼 수 있는 바처럼 전반적 발달장애 아동의 증상에 대하여 가장 효과적이다라고 말할 수 있는 어떠한 한가지 약물이란 없다. 그러나 외국의 자료이기는 하지만 San Diego에서 이루어진 한 연구자료에 의하면, 그 지역의 기관에 등록된 전반적 발달장애 아동 4,000명중에서 한가지라도 약물을 복용하고 있던 아동은 2,700명으로 전체의 67.5%에서 약물을 사용하고 있었다고 한다(Rimland, 1988). 또한 이

들이 사용하고 있던 약물의 약 반 정도는 thioridazine이나 chlorpromazine과 같은 항정신병 약물로, 이는 실제로 이들 아동에게 약물치료가 중요했음을 반증해주는 바 있다고 하겠다.

지금까지 가장 많이 연구되어지고 치료적으로도 분명하게 효과를 기대할 수 있는 약물은 Haloperidol과 같은 항정신병 약물이다. 그러나 이러한 약물은 지연성 운동장애와 같은 비가역적인 약물 부작용의 위험이 있으므로 사용에 있어 주의를 요하게 된다. 그러므로 미국 정신과 의사회 (APA)의 지침에서도 이러한 항정신병 약물의 사용시에는 부모에게 약물로 인해 생길 수 있는 가능한 부작용에 대하여 충분히 설명할 것과, 약물투여 이전의 기초단계에 평가를 철저히 하고, 일정기간 투여 후에는 부작용의 유무를 검토할 것을 제시하고 있다. 항정신병 약물 투여의 가장 확실한 적응증으로는 심한 공격성, 자해행동, 심한 수면장애등의 급박한 상황이 우선된다고 이야기 하고 있다.

1980년대 초에 Fenfluramine은 자폐증의 희망적인 치료제로 생각되어 진 적이 있지만, 그 효과에 대한 지금까지의 연구들의 결과는 결론적이지 못하여 후속 연구가 필요하다. 그러나 이 약물의 가능한 부작용때문에 현재는 연구에 제한이 있는 실정이다. 이밖에 몇몇 세로토닌 흡수 억제제가 세로토닌의 기능과 관련하여 임상적으로 시도되고 있다. 현재 이론적으로나 일부 효과적인 면에서 Naltrexone등의 Opiate 길항제가 실험적으로 기대를 갖게 되는 약물이다. 후속 연구가 계속되어 지리라 생각된다.

지금까지의 전반적 발달장애의 약물 치료는 증상적으로 비특이적이고, 효과의 정도 역시 아주 만족스러워지는 못하다고 하겠다. 이는 특히 이 장애가 여러 영역에 걸쳐서 기능 이상을 보이고 발달장애의 특성을 갖음으로 더욱 그러할 수 있겠다. 그러나 이러한 제한점이 있다고 하더라도 임상적으로 개별적인 특정 증상에 대하여 특수한 약물을 선택하고, 사용하는 자세가 요구되어진다고 하겠다.

## References

홍강의 · 최진숙 · 신민섭 · 황용승 · 안윤옥(1991) : 자폐증아동에 있어서 Carbamazepine의 치료효과



- 평가. 소아청소년정신의학 2(1) : 87-96
- Aman M(1988) : The use of methylphenidate in autism [letter to editor]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 27 : 821-822
- Aman MG(1982) : Stimulant drug effects in developmental disorders and hyperactivity-toward a resolution of disparate findings. J Autism dev Disorders 12 : 385-398
- Aman MG, Kern RA(1989) : Review of fenfluramine in the treatment of the developmental disabilities. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 28 : 549-565
- Anderson GM, Volkmar FR, Hoder EI(1987) : Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. J Child Psychol Psychiatry 28 : 885-900
- Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH(1984) : Haloperidol in the treatment of infantile autism : Effects on learning and behavioral symptoms. Am J Psychiatry 141 : 1195-1202
- August GZ, Ratz N, Papanicolaou AC, Baird TD, Hirsh SL, Hsu LL(1984) : Fenfluramine treatment in infantile autism : Neurochemical, electro-physiological, and behavioral effects. J Nerv Mental Dis 172 : 604-612
- Baldessarini RJ, Marsh E(1990) : Fluoxetine and side effect. Arch Gen Psychiatry 47 : 191-192
- Beeghly JH, Kuperman S, Perry PJ, Wright GJ, Tsai LY(1987) : Fenfluramine treatment of autism-relationship of treatment response to blood levels of fenfluramine and norfenfluramine. J Autism Develop Disorders 17 : 541-548
- Beisler JM, Tsai LY, Steifel B(1986) : Brief report-The effect of fenfluramine on communication skills in autistic children. J Autism Develop Disorders 16 : 227-233
- Birmaher B, Quintana H, Greenhill L(1988) : Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 27 : 248-251
- Campbell M, Adams P, Perry R, Spencer EK, Overall JE(1988b) : Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children : A prospective study. Psychopharmacol Bull 24 : 251-255
- Campbell M, Adams P, Small AM, Curren EM, Overall JE, Anderson LT, Lynch N, Perry R(1988c) : Efficacy and safety of fenfluramine in autistic children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 27 : 434-439
- Campbell M, Anderson LI, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, Sachar EJ(1978) : A comparison of haloperidol, behavior therapy and their interaction in autistic children. J Am Child Psychiatry 17 : 640-655
- Campbell M, Anderson Lt, Small AM, Locusio JJ, Lynch NS, Choroco MC(1990) : Naltrexone in the autistic children. Psychopharmacol bull. 26 : 130-135
- Campbell M, Fish B, Korein J, Shapiro T, Collins P, Koh C(1972) : Lithium and Chlorpromazine-A controlled cross-over study of hyperactive severely disturbed young children. J Autism child SPR 2 : 234-263
- Campbell M, Fish B, Shapiro T, Floyd A(1970) : Thiothixene in young disturbed children : A pilot study. Arc Gen Psy 23 : 70-72
- Campbell M, Grega DM, Green WH, Bennett WG(1983) : Neuroleptic induced dyskinesias in children. Clin Neuropharmacol 6 : 207-222
- Campbell M, Overall J, Small A, Sokol M, Spencer E, Adams P, Folz R, Monti OK, Nobler M, Roberts K(1989) : Naltrexone in autistic children : an acute open dose range trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 28 : 200-206
- Campbell M, Spencer EK(1988a) : Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry : A review of the past five years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 27 : 269-279
- Cook EH, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL(1992) : Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31 : 739-745
- DeMyer MK(1987) : Treatment of psychotic children, in basic handbook of child psychiatry, edited by Noshpitz. Basic books, New York pp 502-511
- Deutsch SI(1986) : Rationale for the administration of opiate antagonists in treating infantile autism. J Ment. Defic Res 90 : 631-635
- DSM-III-R(1987) : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition, revised. American Psychiatric Association, Washington DC
- Engelhardt DM, Polizos P(1973) : A double blind comparison of fluphenazine and haloperidol in out patient schizophrenic children. J Autism Child Schizo 3 : 128-137
- Evans RW, Clay TH, Gualtieri CT(1987) : Carbamazepine in pediatric psychiatry. J Am Acad Child Psychiatry 26 : 2-8
- Fankhauser MP, Karumanch VC, German ML, Yates A, Karumanch SD(1992) : A double blind, placebo controlled study of the efficacy of transder-

- mal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry* 53 : 77-82
- Fish B, Shapiro T, Campbell M(1966)** : Longterm prognosis and the response of the schizophrenic children to drug therapy-a controlled study of trifluoperazine. *Am J Psychiatry* 123 : 32-39
- Geller B, Guttmacher LB, Blegg M(1981)** : Coexistence of childhood onset pervasive developmental disorder and attention deficit disorder with hyperactivity. *Am J Psychiatry* 138-389
- Geller E, Ritvo ER, Freedman BJ, Yuwiler A(1982)** : Preliminary observations on the effects of fenfluramine on blood serotonin and symptoms in three autistic boys. *N Engl J Med* 307 : 165-169
- Ghaziuddin M, Tsai L, Ghaziuddin N(1991)** : Fluoxetine in autism with depression (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30 : 508 : 509
- Gillberg C, Steffenburg S(1987)** : Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions : A population based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disorders* 17 : 273-287
- Gillberg C, Terenius L, Lonoholm G(1985)** : Endorphin activity in childhood psychosis : Spinal fluid levels in 24 cases. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 780-783
- Goff DC, Midha KK, Brotman AW, Waites M, Baldessarini RJ(1991)** : Elevation of plasma concentrations of haloperidol after the addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 148 : 790-792
- Gordon CT, Rapoport JL, Hamburger SD, State RC, Mannheim GB(1992)** : Differential response of seven subjects with autistic disorder to clomipramine and desipramine. *Am J Psychiatry*. 149 : 363-366
- Groden G, Groden J, Dondey M, Zane T, Pueschel SM, Veliceur W(1987)** : Effects of fenfluramine on the behavior of autistic individuals. *Research Develop Disabilities* 8 : 203-211
- Gualtieri CT, Barnhill J, McGinsey J(1980)** : Tardive dyskinesia and other movement disorders in children treated with psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolesc psychiatry* 19 : 491-510
- Gualtieri CT, Randall EW, Patterson DR(1987)** : The medical treatment of autistic people. in *Neurobiological issues in autism*, edited by Schopler E, Mesibov GB. Plenum, New York pp 373-388
- Gualtieri CT, Stephen R, Schroeder R(1986a)** : Tardive dyskinesia in young mentally retarded individuals. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 335-340
- Gualtieri CT(1986b)** : Fenfluramine and autism : careful reappraisal is in order [letter to editor]. *Pediatr.* 108 : 417-419
- Ho HH, Lockitch G, Eaves L, Jacobson B(1986)** : Blood serotonin concentrations and fenfluramine therapy in autistic children. *J Pediatrics* 108 : 464-469
- Holm VA, Varley CK(1987)** : Pharmacological treatment of autistic children. in *Autism-Nature, Diagnosis and Treatment* edited by Dawson G. Guilford press, London, pp 386-404
- Kerbeshian J, Burd L, Fisher W(1987)** : Lithium carbonate in the treatment of two patients with infantile autism and atypical bipolar symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* : 401-405
- Kleijnen J, Knipschild P(1991)** : Niacine and vitamin B<sub>6</sub> in mental functioning : A review of controlled trials in humans. *Biol Psychiatry* 29 : 931-941
- Klikylo WM, Feldis D, O'grady D, Ross D1, Hallora C(1985)** : Brief report-Clinical effects of fenfluramine in ten autistic subjects. *J Autism Develop Disorders* 15 : 417-423
- Leboyer M, Bouvard M, Dugas M(1988)** : Effects of naltrexone on infantile autism. *Lancet* 1 : 858-8715
- Leboyer M, Bouvard MP, Launay JM, Waller D, Keldhue B, Lensing P, Panksepp J(1992)** : Brief report-A double blind study of naltrexone in infantile autism. *J Autism Develop disorders* 22 : 303-319
- Mcbride PA, Anderson GM, Herzig ME, Sweeney J, Kream J, Cohen DJ, Mann JJ(1989)** : Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder. *Arch Gen. Psychiatry* 46 : 213-221
- McDougle CJ, Price LH, Volkmar HR, Goodman WI, Nielsen J, Bregman J, Cohen DJ(1992)** : Clomipramine in autism : preliminary evidence of efficacy. *J Am Acad child Adolesc Psychiatry* 31 : 746-750
- Mehlinger R, Scheftner WA, Poznanski E(1990)** : Fluoxetine and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 985
- Ortiz EM(1985)** : Should autistic children be treated with haloperidol? *Am J Psychiatry* 142 : 883
- Perry R, Campbell M, Adams P(1989)** : Longterm efficacy of haloperidol in autistic children-continuous versus discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28 : 87-91
- Perry R, Campbell M, Green(1985)** : Neuroleptics related dyskinesia in autistic children. *Psychopharm*

- macol Bull 21 : 140-143
- Phillips WE, Mill JHL, Charbonneau SM(1978)** : Subacute toxicity of pyridoxine hydrochloride in the beagle dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 44 : 323-333
- Polizos P, Engelhardt DM(1978)** : Dyskinetic phenomena in children treated with psychotropic medications. *Psychopharmacol Bull* 14 : 68
- Rimland B(1988)** : Controversies in the treatment of autistic children : Vitamin and drug therapy. *J Child Neurol* 3(suppl) : 68-72
- Rimland B, Callaway E, Dreyfus P(1978)** : The effects of high doses of vitamin B<sub>6</sub> on autistic children - a double blind crossover study. *Am J Psychiatry* 135 : 472-475
- Ritvo ER, Freeman BJ, Geller E, Yuwiler A(1983)** : Effects of fenfluramine on 14 outpatients with the syndrome of autism. *J Am Acad Child Psychiatry* 22 : 549-558
- Ritvo ER, Freeman BJ, Yuwiler A, Geller E, Yukota A, Schroth P, Novak P(1986)** : Study of fenfluramine in outpatient with the syndrome of autism. *J Pediatrics* 22 : 110 : 158-159
- Ritvo ER, Yuwiler A, Geller E(1984)** : Study of fenfluramine in out patients with the syndrome of autism. *J Pediatr.* 105 : 823-828
- Ritvo ER, Yuwiler A, Geller E, Ornitz EM, Saeger K, Plotkin S(1970)** : Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. *Archives Gen Psychiatry* 2 : 566-572
- Rutter M(1985)** : Infantile autism and other pervasive developmental disorders. in *Child and Adolescent Psychiatry-Modern Approaches*, edited by Rutter M. Blackwell, Oxford pp 545-566
- Schain RJ, Freedman DX(1961)** : Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 58 : 315-318
- Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A(1983)** : Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 309 : 445-448
- Schuster CR, Lewis M, Seiden LS(1986)** : Fenfluramine-neurotoxicity. *psychopharmacol Bull* 22 : 148-151
- Sloman L(1991)** : Use of medication in pervasive developmental disorders. *Psychiat Clinics North Am* 14 : 165-182
- Steinguard R, Biederman J(1987)** : Lithium responsive manic like symptoms in two individuals with autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26 : 932-935
- Teicher MH, Gold CA(1990)** : Neuroleptic drugs-Indications and guidelines for their rational use in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1 : 33-56
- Todd RD(1991)** : Fluoxetine in autism. *Am J Psychiatry* 148 : 1089
- Volkmar FR and Nelson DS(1990)** : Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 127-129
- Walters AS, Barrett RP, Feinstein C, Mercurio A, Hole WT(1990)** : A case report of naltrexone treatment of self-injury and social withdrawal in autism. *J Autism Develop Disorders* 20 : 169-176
- Weizman R, Weizman A, Tyano S, Szekelely G, Wessman BA, Sarne Y(1984)** : Humoral endorphin blood levels in autistic, schizophrenic, and healthy subjects. *Psychopharmacology* 82 : 368-370
- Weizman R, Gil-Ad I, Dick J(1988)** : Low plasma immunoreaction  $\beta$ -endorphin levels in autistics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 430-433

## PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN PERSISTENT DEVELOPMENTAL DISORDERS

Jin-Sook Choi, M.D.

Persistent developmental disorder is one of the most severe clinical disorder in child psychiatry and is associated with deviancies in multiple areas of development. Medication does not cure persistent developmental disorder and its effectiveness is generally nonspecific. But psychopharmacological treatment can be important for some children with persistent developmental disorder and can make many young autistics more amenable to behavior modification and education. Haloperidol, the most widely studied antipsychotics, was statistically and clinically superior to placebo, and furthermore, was known to facilitate the positive functioning such as, discrimination learning and imitative communication, without side effects. However, administration of haloperidol is associated with drug related dyskinesia, and it warrants the introduction and use of the other novel drugs. Several biochemical studies suggest that subgroups of children with persistent developmental disorder show hyperserotonemia and increased endogenous opioid level as compared with controls. Psychopharmacological trials were conducted according to these findings(ex : fenfluramine, naltrexone), with mixed results till now. These and another drugs that have been used in children with persistent developmental disorder and their effectiveness are reviewed.

**KEY WORDS :** Persistent developmental disorder · Psychopharmacology · Treatment · Medication · Autism.