KISEP Special Articles 2
소아 · 청소년정신의학 제14권 제1호 2003
Korean J Child & Adol Psychiatr 14 : 64~80

소아청소년기 치료저항성 강박장애의 치료적 접근

THERAPEUTIC APPROACHES FOR TREATMENT RESISTANT OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

서 현 주*·김 붕 년*†

Hyun Ju Suh, M.D.,* Boong Nyun Kim, M.D.*†

요 약 : 지난 10년간 소아-청소년기 강박장애의 발병율, 유병율, 병태생리, 치료방법에 대한 연구가 급속도로 증가하고 있는 추세에 있다. 하지만, 아직까지 소아-청소년기 발병 강박장애가 성인기 발병 강박장애와 다른 유형의 장애인지에 대해서는 논란의 소지가 많다.

최근의 뇌영상자료, 유전자료, PANDAS 연구 결과, 약물 치료결과에 대한 연구들을 종합해 보면, 소아-청소년기 발병 강박장애는 성인기 발병장애와는 구별되는 독특한 특성을 지닌 새로운 아형으로 이해해야 할 것으로 생각된다.

소아청소년기 강박장애가 갖는 독특한 특성은 틱장애의 높은 공존유병율, 강박장애-틱장애의 높은 가족력, 뇌영상에서 나타나는 지저핵 이상의 일관성 등을 생각할 수 있으며, 또한 다른 유형으로 연쇄구균 감염 후 자기면역기전과 연관되어 발생한다고 생각되는 PANDAS 등이 있다. PANDAS나 소아기 발병 강박장애는 모두 기존의 강박장애 치료제인 SSRI 단독 치료에는 낮은 반응성을 보이는 것으로 보고되고 있다. 이는 아마도, 장애의 병태생리적 기전의 차이, 즉 소아기 발병의 경우 도파민 시스템의 장애가 동반되어 있는 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

본 논문에서는 이러한 배경에 근거하여, 소아-청소년기 발병 강박장애의 특성을 요약하고, 이들 중 특히 일반적인 치료에 저항적인 환자군에 대한 치료 전략에 대해 논하였다.

강박장애의 임상적 다양성을 고려할 때, 소아-청소년기 강박장애를 강박장애의 새롭고 다른 아형으로 이해하고 접근하는 것은, 강박장애의 원인, 병태생리, 치료의 기전을 이해하는 데에 보다 새롭고 폭넓은 시각을 제시해 줄 것으로 생각한다.

중심 단어 : 강박장애 · 소아청소년 발병 · 아형 · 치료저항성.

서 론

소아기 발병 강박장애는 다음의 두 가지 경우를 포함하는데 소아연령의 강박장애 환자군과 소아기에 발병하여 성인기까지 지속되는 강박장애 환자군을 포괄적으로 지칭하는 것이다. 20년 전만 하더라도 소아청소년 연령에서의 강박장애는 매우 드물다고 생각되었었지만 최근의 역학조사에서 1~4% 정도의 유병율을 보이는 것으로 조사되어[1], 성인기 강박장애 유병율과 크게 다르지

*서울대학교 의과대학 정신과학교실 소아청소년 분과 *Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University Medical College, Seoul*
†*Corresponding author*

않다는 주장이 많아지고 있다.

한편 강박장애 환자의 50%는 15세 이전에 발병한다고 알려져 있지만[2] 소아기 강박장애는 전형적으로 발병 후 몇 년이 지나 증상이 아주 심할 때에야 흔히 인식이 되는 특징이 있다. 소아들은 종종 강박증상을 비밀로 간직하고 부모의 보고는 실제보다 과소평가되는 경향이 있다. 즉 소아청소년기 강박장애가 예상보다 흔하고 만성적인 경과를 보인다는 것은 상당히 일관된 소견으로 생각된다. 그러나 현재까지 일반적인 생각은 소아청소년기 강박장애가 몇 가지 점에서 특이한 점은 있지만, 성인기 강박장애와 크게 다르지 않으며 치료 역시 성인의 치료와 크게 다르지 않다는 것이다.

하지만 일부에서는 꾸준히 소아기 강박장애가 성인기까지 지속되는 장애이기는 하지만 성인기 발병 강박장애와는 분명히 구분되는 특징을 가진 새로운 아형이라는 주장이 제기되고 있다[3]. 특히 최근의 많은 연구결과는 틱장애의 높은 공존율 및 유전적 연관성을 가지는 소아기 강박장애의 존재를 지지하고 있으며 또한 소아기 강박장애의 새로운 원인론으로 group A beta hemolytic streptococcal infection에 의해 야기되는 장애의 일종인 PANDAS(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection)를 제안하고 있다[4]. 새로운 아형으로 여겨지는 소아기 발병 강박장애는 기존의 세로토닌 가설에 의한 세로토닌 재흡수 억제제에 의한 치료에 반응율이 낮으며 치료저항성 강박장애의 범주로 분류되기 쉽다.

이에 본고에서는 먼저 성인기 강박장애와 구분되는 소아청소년기 강박장애의 전반적인 특징을 알아보고, 소아청소년기 강박장애 치료의 전반적인 개요와 치료 저항성으로 분류되기 쉬운 새로운 아형으로 제안되는 소아기 발병 강박장애의 치료전략을 함께 검토하고자 한다.

소아청소년기 강박장애의 특징

증상의 평면적 현상학을 기준으로 하여 질병을 분류하고 있는 현재의 정신과적 진단분류(DSM-IV, ICD-10)체계에서는 강박장애의 나이에 따른 임상적 특징을 따로 기술하지 않고 있다. 단지 소아에서는 강박사고에 대한 저항, 병식, 그리고 ego-alien한 특징이 없을 수 있다는 단서만 제시하고 있다. Swedo 등[5]의 연구에서 가장 흔한 소아청소년기 강박사고는 오염에 대한 공포, 타인을 해치는 생각에 대한 공포, 정확성과 대칭성에 대한 집착, 성적-공격적 사고 등이며, 흔한 강박행동은 반복적으로 씻고 닦는 행동, 확인행동, 반추행동, 세기, 정렬하기 등이라고 하였다. 강박행동이 강박증상 없이 나타나는 일부 차이를 제외하고는 이러한 증상 목록들은 성인의 것과 거의 유사한 양상이다[6]. 소아청소년기 강박장애는 임상증상면에서는 성인과 차이가 거의 없지만 몇 가지 면에서 성인기 강박장애와는 다른 특성을 보이고 있는데 그것을 알아보면 다음과 같다.

첫째, 성별 분포이다. 소아청소년 강박 증례는 유병율에 있어서 분명한 남성우위를 보여준다. 임상 연구 대부분에서 남자 환아가 여아에 비해 1.5~2.5배 많다는 보고를 하고 있고[7][8] 지역사회군을 대상으로 한 역학조사에서도 2배 이상 남아가 많다는 보고를 하고 있다[9]. 이는 남녀성비가 거의 유사하거나, 혹은 여성이 조금 많다는 결과를 보고하는 성인에서의 연구결과와 대비된다.

둘째, 공존장애-틱장애와의 높은 연관성이다. 많은 연구들이 강박장애 아동에서의 높은 틱장애 공존율을 보고하고 있는데, 평생공존율이 26~59%였다[10-12]. 물론 이러한 틱장애 공존율은 일반인구에서의 틱장애 유병율을 크게 넘어서는 것이다. 이에 반해 성인 강박장애 환자군에서의 틱증상 평생공존율은 대개 12~19% 정도로 보고되고 있다[13][14]. 한편 소아청소년 강박장애 환아에서 틱증상과 연관이 높아 보이는 비전형적인 강박사고 및 행동이 비교적 자주 관찰된다. 쓰기, 말하기, 몸움직이기, "흠, 흠"소리내는 강박행동, 눈 깜빡임, 다양한 형태의 숨쉬기, 건드리기(touching) 등의 의례(ritual)가 동반된 강박행동은 뚜렛장애에서 관찰되는 단순 및 복합 운동/음성 틱 증상과 상당히 유사한 것으로 성인기 발병 강박장애에서는 거의 관찰되지 않는 소견이다[5][15][16]. 이와 같이 소아기 강박장애에서는 틱의 공존율이 높을 뿐만 아니라, 틱과 유사한 비전형적 강박행동의 출현이 높은 것으로 보고되는데, 이는 소아기 강박장애과 틱장애간의 연관성을 강하게 시사하는 소견이다.

셋째, 가족력/유전적 배경이다. 소아기 강박장애 환아들의 1차 친척에서 강박장애가 30% 발견되었으며, 틱장애는 44%에서 발견되었다는 연구가 있다[17]. 이러한 높은 유병율은 물론 일반인구에서 발견되는 두 장애의 유병율에 비해 유의하게 높은 것이다. 재미있는 것은 1

차 친척의 틱장애 공존 여부가 해당 환아의 틱장애 공존 여부와는 전혀 무관하다는 점이다. 이는 소아기 강박장애 자체가 틱장애와 연관된다는 사실을 시사하는 소견이다. 이에 반해 성인기 강박장애의 친척에 대한 몇몇 연구 결과는 정상대조군과 비교시 강박장애나 틱장애의 유병율에 유의미한 차이가 없는 것으로 보고되고 있다[18)19)]. 강박장애 환아군에서의 높은 강박장애 및 틱장애 가족력은 소아기 강박장애와 틱장애가 동일한 유전적 요인 또는 동일한 원인적-병태생리적 기전이 관여할 가능성을 시사하는 것이다.

넷째, 뇌영상 연구를 통해 본 병태생리이다. 강박장애 환자에 대한 구조-기능 뇌영상 연구에서의 결과 중 가장 일관된 소견은 안와전두엽(orbitofrontal cortex)과 cingualte cortex에서의 기능적 과활성화 소견이다[20)21)]. 한편 소아기 강박장애 환자들에서 비교적 일관되게 기저핵, 특히 선조체의 구조 및 기능이상이 발견되는 데에 반하여[22-24)] 성인기 발병 환자들에서의 선조체 구조의 정상인과의 차이에 대한 보고는 일관적이지 않다[25)]. 그런데 소아기 강박장애에서 발견되는 선조체와 시상의 이상은 또한 틱장애군에서 가장 일관되게 발견되는 이상 중 하나이다. 뚜렛장애에 대한 일련의 연구에서도 이러한 선조체 체적감소, 좌우대칭의 역전, 조가비핵, 담창구, 미상핵의 이상, 시상의 구조적 기능적 이상 등이 광범위하게 일관성 있게 보고되고 있다[26)27)]. 뚜렛장애군과 소아기 강박장애군에서의 뇌영상의 유사성은 이 두 장애간의 강한 병태생리적 연관성을 다시 한번 시사한다고 볼 수 있다.

다섯째. 치료반응을 통해 본 차이점이다. 강박장애에서 가장 주목받는 신경전달물질은 세로토닌일 것이다. 대부분의 항강박약물은 세로토닌계 신경활성을 조절하는 물질이고, 세로토닌계에 작용하지 않는 약물에 비해 월등히 우수한 효과를 보여주고 있다. 그러나 최근의 연구에서 소아기 발병군이 단독-병합 SSRI 치료에 잘 반응하지 않는다는 보고가 늘고 있다[28)29)]. 이와 더불어, 소아기 발병 강박장애가 틱증상과 흔한 공존을 보인다는 점, 비슷한 기저핵의 병리를 보인다는 점, 틱이 도파민계 이상과 관련이 깊다는 점 등을 들어 도파민계 이상이 소아기발병 강박장애에 함께 연관되었을 가능성이 거론되고 있다. 성인기 발병과 소아기 발병 환자의 이러한 약물 반응차이는 병태생리에서의 차이를 반영하는 것으로 소아기 발병 환자의 경우 세로토닌계의 이상뿐만 아니라 도파민계의 이상도 상당히 관여함을 시사하는 소견이다.

여섯째, 신경면역학적 기전과의 관련성이다. 최근 소아기 발병 강박장애에서 강박증상의 발병과 악화가 신경면역학적 기전과 관련되어 있다는 보고가 있다[30)]. Group A beta-hemolytic streptococcal infection에 의한 rhuematic fever의 신경학적 이형인 Sydenham 's chorea에 의해 강박증상의 발병과 악화가 진행된다는 것이다. 이른바 PANDAS(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection)가 소아기 발병 강박장애의 새로운 병태생리를 설명할지도 모른다. 그러나 Sydenham 's chorea는 ADHD, 틱장애 같은 다른 소아기 정신병리와도 관련이 있기 때문에[31)] 강박장애의 발달에 streptococcal infection의 특이성을 밝히는 것이 향후 과제이다.

결론적으로 소아기 발병 강박장애는 원인적인 면에서 성인기와 다른 측면이 있으므로, 다른 치료적 접근이 필요하다고 생각된다. 특히 특히 틱장애가 동반되거나, 틱의 과거력 또는 가족력이 있는 경우에는 SSRI 단독요법에 대한 반응이 낮으므로, 도파민 수용체 길항제가치료에 더욱 효과적이라고 생각된다. 또한 강박장애의 새로운 질병모델인 PANDAS의 가능성을 염두에 두고 치료에 임하여야 할 것이다.

소아청소년기 강박장애의 감별진단

다양한 장애와 상태에서 강박증상과 유사한 증상을 보일 수 있기 때문에 소아청소년기 강박장애는 감별진단을 요할 때가 많다. 감별진단은 치료의 전 단계로서도 중요하다. 특히 감별해야할 상태는 다음과 같다.

1. 정상적/발달적 의례(Rituals)

강박장애를 정상아동에서 보이는 발달적 현상인 가벼운 의례나 강박적 사고와 구분하는 것이 중요하다. 발달적 의례들은 고통의 원인이 되지 않고 기능의 장애를 초래하지 않기 때문에 비교적 쉽게 구분할 수 있다.

2. 뚜렛/틱장애

틱장애와 뚜렛장애를 동반한 강박장애는 소아기 강박장애의 비교적 흔한 형태이다. 강박행동과 틱을 구분하는 것은 매우 어렵다. 일부의 강박장애 환아들은 " 고전적인 " 강박행동을 급작스럽고 조절되지 않는 것으로 경

험할 수 있고 반대로 뚜렛장애 환아들은 강박장애를 공존장애로 갖지 않더라도 운동성 틱에 관련된 " 강박행동 "의 느낌을 가질 수 있다. 환아의 틱장애 공존여부와 상관없이 틱장애나 뚜렛장애의 가족력은 환아의 치료에 의미를 가질 수 있다. 위에서 언급하였듯이 도파민 수용체 길항제를 고려할 수 있다.

3. Sydenham's chorea

Group A beta-hemolytic streptococcal infection에 반응하여 발생하는 rheumatic fever의 신경학적 이형으로 여겨지는 Sydenham 's chorea는 최근 연구의 관심이 되고 있다. 왜냐하면 일반적으로 강박장애를 동반하며 거의 뚜렛장애로 오진단되기 때문이다. Sydenham 's chorea는 " milk maid 's grasp " 같은 보다 원위부 운동장애와 clumsy gait가 특징이다[32].

4. 강박장애 "스펙트럼" 장애

강박장애는 아니지만 원치 않는 반복적 행동을 보이는 광범위한 스펙트럼의 장애로는 전반적 발달 장애, 일부 지체 증후군, 신체 이형성 장애, 음식과 운동에 강박적으로 집착하는 식이 장애 등이 있다. 이러한 장애들의 강박장애와의 관계가 임상적 유사성보다 더 깊은지 아니면 강박장애와 공존질환인지, 강박장애에 사용된 행동/약물치료가 이런 상태에 어느 정도 효과적인지에 대한 논란이 계속되고 있다[33][34].

5. 발모광

충동조절장애로 분류되지만 강박장애 " 스펙트럼 " 장애로 여겨진다. 강박장애처럼 소아기발병과 ego-dystonicity가 흔하다. 발모광은 강박장애와 유사한 현상학적, 가족적, 치료적 특성을 가진다[35].

6. 아스퍼거 장애

사회적 상호작용의 지속적인 장애뿐만 아니라 행동과 흥미의 제한적이고 반복적인 양상의 발달을 보인다. 그러나 두 장애는 강박적 사고의 내용에서 다르고, 강박장애 경우 정상적 사회적 발달을 보이는 것이 차이다.

7. 강박적 인격 장애

강박적 인격 장애는 강박장애와 혼동될 수 있다. 강박적 인격 장애에서는 강박장애에서는 볼 수 없는 조절적 행동의 전반적인 양상이 존재한다. 강박장애에서는 대개 병식과 ego-dystonicity가 존재한다. 드물게 양쪽 진단을 모두 내리는 경우도 있다.

8. 신경학적 장애

드물게는 상당수의 신경학적 장애가 강박장애로서 나타날 수 있다. 보통 뇌염, 근긴장이상, 뇌손상 같은 진단이 많으며 특히 기저핵/전두엽 회로(basal ganglia/frontal lobe circuitry)의 손상이 있는 경우 강박장애를 유발할 수 있다. 위에서 언급하였듯이 Sydenham 's chorea는 강박장애와의 공존률이 높은 것으로 되어 있다.

9. 공존장애

강박장애를 가진 아동의 70%는 적어도 하나의 공존장애를 가진다[36]. 제일 흔한 것은 다른 불안장애이고 그 외 ADHD, 발달적 장애, 품행장애, 반항성 장애, 물질 남용, 우울증, 양극성 장애 등이 있다. 공존장애는 치료 계획을 세울 때 반드시 고려되어야 한다. 왜냐하면 공존 장애가 치료의 순응도에 영향을 미칠 수가 있고 공존 장애에 대한 약물치료가 강박장애 증상에 부정적으로 영향을 미칠 수도 있기 때문이다. 예를 들어 중추신경 흥분제는 강박적 행동을 악화시키거나 심지어는 유발할 수도 있다[37].

소아청소년기 강박장애의 치료

강박장애의 치료는 크게 비생물학적 치료와 생물학적 치료로 나눌 수 있다. 비생물학적 치료 중 대표적인 것은 인지행동치료이고 생물학적 치료 중 대표적인 것은 약물치료이다. 성인에서는 인지행동치료와 약물치료를 병합할 때 가장 효과적이라고 알려져 있는데 이것은 소아에게도 마찬가지로 확대 적용할 수 있다.

소아청소년기 강박장애의 치료는 종종 인지행동치료가 첫 번째 치료전략으로 더 사용되며 대개 이 장애에 대한 가족 교육과 함께 시작된다. 가족 교육은 가족 생활에 심각하게 문제를 야기하는 아이의 행동을 다루는 방법에 대한 안내와 부모가 보일 수 있는 처벌적 반응을 피하는 방법 또는 대안적 방법 등을 포함한다. 미국 등 외국에서는 흔히 가족을 위한 강박장애 안내서가 추천되기도 하고 다양한 강박장애 환자그룹이 존재하여 서로 정보를 공유하고 지지하고 만남을 갖기도 한다. 그 외 국가별로 강박장애재단, 연결망, 웹사이트 등이 있어서 개인이 강박장애에 대한 정보를 쉽게 얻을 수 있다.

제일선의 치료의 선택은 환아와 가족의 선호도에 따

르거나 증상의 양상과 심한 정도에 따라 결정될 수 있고 치료의 융통성이 중요하다.

1. 인지행동치료

인지행동치료는 1) 노출/반응억제(Exposure/Response Prevention, ERP), 2) 인지치료, 3) 이완요법 이렇게 크게 3가지로 나눌 수 있다. 이 중 강박장애에서 가장 널리 사용되는 것은 ERP이다. 인지치료는 단독으로는 강박장애에 효과가 없는 것으로 보여지나 인지행동치료 프로그램에의 참여를 격려한다면 개별적 증례에는 도움이 된다[38]. 이완요법은 노출동안의 감정을 다루는데 주로 사용되며[39] 강박장애에 대한 직접적인 효과는 없다.

1) ERP

강박장애에 대한 ERP는 성인에서 개발되었고 지금도 방법론적으로 더 정교화되고 있다. ERP는 다음의 과정으로 구성되어진다. 1) 불편감과 의례를 야기하는 피하고자 하는 단서에 매일 노출시키고, 2) 적어도 1시간 이상 또는 불편감이 서서히 가라앉을 때까지 노출을 유지하고 의례를 하지 않는다. 실제 상황에서 최소 10~20시간의 노출이 최적이다[40]. ERP를 마친 후에도 효과가 있지만 추가치료(booster therapy)가 장기간 진행에 도움을 줄 수 있다.

그러나 대부분의 임상가들이 행동치료를 훈련받지 못했고 비용 문제도 있기 때문에 컴퓨터를 적용한 자기-평가와 자조 프로그램(예를 들어 BT-STEPS)이 유용할 수도 있다[40]. 청소년에서의 컴퓨터-보조의 ERP에 대한 보고는 아직 없지만 앞으로 유용한 접근이 될 것이다. 소아에서도 ERP의 적용은 중요하다. 왜냐하면 치료를 이해하는 능력과 강한 감정을 견디는 능력이 중요하기 때문이다[38]. 예를 들어 많은 아이들이 강박행동을 하지 않으면 불안 정도가 너무나 높아져 미쳐버릴지도 모른다는 공포를 가진다. 인지치료가 이러한 감정을 다루는데 도움을 줄 것이다. 불안을 야기하는 자극에의 노출 정도를 아이가 조절하도록 하는 프로그램과 아이가 강박장애를 객관화하고 힘을 느끼도록 하는 프로그램 역시 불안을 줄여준다. 아주 어린 아이들에게는 강박장애에게 나쁜 별명을 붙여주어 "착한 아이"(환아, 부모, 치료자)가 "나쁜 아이"(강박장애)를 없애는 작업을 한다고 하면 치료동맹이 생겨 아이를 치료에 끌여 들일 수 있다.

프로그램 중에 가족을 개입시키는 것이 중요하다. 가족의 참여는 심리적 지지에도 필수적이지만 병적인 상호작용 양상을 알아내는데도 도움이 된다. 개인 세션에다가 부모를 보조치료자로서 참여시키는 집중적인 가족작업의 병용이 가장 좋다[41].

2) 증상에 따른 인지행동치료의 적용

인지행동치료는 특정 증상에 따라 다르게 적용될 필요가 있다. 지나치게 꼼꼼하거나 도덕적 죄책감 또는 병적 의심이 있을 때 ERP는 일반적으로 적절하지 않고 대신 인지치료가 도움이 된다. ERP에 보다 적합한 경우는 오염 공포, 대칭 의례, 수세기/반복, 저장(hoarding), 공격적 충동 등의 증상이 있을 때이다. 반면 강박적 느림은 행동치료나 약물치료에 별 반응이 없어 보이고, 적응적 행동을 실연하는 modeling이나 목표행동에 근접할수록 긍정적 강화를 하는 shaping을 고려해 볼 수 있다[42]. 병식이 있는 경우 치료결과도 더 좋고 치료에 더 협조적으로 되기 쉽다.

성인에서 순수하게 강박적 사고만 있는 경우는 치료에 저항적으로 알려져 있다. 치료법으로 알려진 "사고 멈춤"은 효과가 검증되지 않았다. 그러나 이 경우 포괄적 인지행동치료 프로그램이 효과적이다[43]. 그 외 "semantic satiation"의 원칙을 이용한 "Massed practice"도 고려해 볼 수 있다[39]. 즉 강박적 사고에 대해서 반복적으로 쓰거나, 큰소리로 말하거나, 카세트 테이프로 녹음하여 반복적으로 듣는 방법이 효과적일 수 있다.

ERP에 반응하지 않는 경우 "인지적 재구조화"가 권유된다. 예를 들어 자신의 생각이 무시무시하고 위험하고 결국에는 자신이 미쳐버릴 것이라고 느끼는 청소년에게 "흰곰을 생각하지 않도록 노력해라"했을 때 침투적 사고가 그 생각을 억제하는 노력의 일부분으로 경험될 수 있다[38]. 즉 생각에 대한 반응이 문제를 만든다는 인식을 얻게 되는 것이다.

2. 약물 치료

1) 일차선택 치료제

세로토닌 재흡수 차단제(SRI), 특히 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI)가 강박장애의 일차선택 치료제에 해당한다. Clomipramine은 강박장애에 효과적이라고 알려진 첫 번째 SRI 항우울제이다. 다른 SSRIs(fluoxetine, fluvoxmine, sertraline, paroxetine)도 성인에서 강박장애에 효과적인 것으로 입증되었다[44]. SSRI 중 비교적 늦게 임상에 도입된 Citalopram 역시 성인에서 효

과적임이 입증되었다[45]. 무작위 대조군 연구의 메타-분석결과는 Clomipramine이 SSRIs보다 더 나은 결과를 보여주지만, 직접 비교한 연구에서는 두 치료군이 동등한 효과를 보이면서 SSRI가 내약력이 다소 양호한 것으로 보고되어 있다[46-50].

소아에서는 clomipramine, fluoxetine, fluvoxmine, sertraline에 대한 controlled trial이 수행되었다[51-54]. paroxetine의 비교연구는 진행중인데 uncontrolled reports는 역시 효과가 있는 것으로 나타났다[55)56]. Table 1은 성인과 비교하여 소아청소년에서의 SRI의 용량과 기간을 보여준다. 초기 용량을 낮게 하고 서서히 증량하는 것이 원칙이다.

강박장애에서 일반적인 SRIs의 치료적 지침은 다음과 같다[57].

첫째, 환자의 40~60%가 반응한다(즉 " much " 또는 " very much ").

둘째, 완전한 반응은 거의 없다. 대부분의 환자들이 약간의 잔여증상을 가진다.

셋째, 처음의 SRI에 반응하지 않는 환자는 그 다음 것에도 덜 반응하기 쉽다. 그러나 더 시도해볼 가치는 있다.

넷째, 가장 효과적인 용량은(그러나 항상은 아님)우울증에 사용되는 용량보다 더 높다. 그리고 저용량에서 실패한 환자는 더 높은 용량에 더 잘 반응할 수 있다. Clomipramine이 가장 이런 경우가 많다.

다섯째, SRI 간의 부작용 발생율은 다르지만 대부분의 환자들이 잘 견딘다. 가장 최소의 용량으로 시작하여 용량을 서서히 올리고, 환자에게 조심스럽게 부작용에 대해서 알려준다면 치료중단율을 감소시킬 수 있다.

여섯째, 대부분의 환자들은 6주 이전에는 효과를 경험하지 못하고, 적절한 치료적 적용을 위해서는 최고용량을 적어도 6주간 유지하는 것이 필요하다.

일곱째, 초기 반응후 여러달 동안 호전이 유지되기도 한다. 반응하는 경우 장기간 유지하면 지속적인 이로움이 있다.

여덟째, 최소한의 효과적인 용량으로 서서히 감량하여야 하지만 완전히 약물을 중단하면 80~90% 환자가 재발한다. 약물중단기간 동안 ERP는 재발을 예방하거나 지연시킬 수 있다.

성인에서는 처음으로 SRI 치료를 받는 환자들의 65~70% 정도가 임상적으로 유의한 반응을 보이며 다른 약물로 순차적인 치료과정을 가진다면 90%까지 반응할 수 있다[58]. 소아에서는 초기 SRI 치료에 효과가 없거나 부분반응을 보이는 경우가 50%이상이다[36]. 성인에 비하면 반응율이 낮은데, 이는 소아 강박장애가 성인 강박장애와는 다른 원인적-병태생리적 기전을 가짐을 시사한다고 할 수 있겠다. 적정 용량의 SSRI를 10~12주 쓰고도 전혀 반응이 없거나 부분적인 반응뿐이라면 다른 SSRI를 사용해 볼 수 있다. 성인에서는 부분적 반응을 보일 때 다른 약물의 강화요법이 효과적인데 일부 보고에서는 강화요법이 소아에서도 마찬가지로 유용하다고 한다.

2) 유지치료

강박장애는 만성적 경과를 가지며 유지치료가 필요한 질병이다. 유지치료는 낮은 용량으로 충분하며 용량이 낮아지면 순응도가 증가한다. 약물치료를 중단할 경우 성인 강박장애 환자에서 80%가 2년 이내에 재발하였다[59]. 강박적 장애의 삽화적 경과는 치료평가를 복잡하게 하는데 치료반응이 좋았던 성인에서는 적어도 1~2년 동안 유지치료가 지속되어야만 한다. 소아에서도 유지치료는 필요한데, clomipramine을 평균 17.1개월 투여받았던 심한 강박장애를 가진 26명의 소아청소년을 대상으로 한 8개월간의 연구는 장기간의 유지치료의 필요성을 시사한다[60]. 2개월간 이중맹검 desipramine 교체 실험에서 교체된 군에서는 89%의 재발을 비교체군에서는 18%의 재발을 보였다.

약물 중단을 고려할 때는 감량은 몇 주에 거쳐서 점

Table 1. 강박장애의 1차 선택약

약 물	성인 용량	소아/청소년 용량	기 간
Clomipramine	Up to 250mg/d	Up to 150 - 200mg/d[1] (3mg/kg upper limit)	>10주
Fluoxetine	Up to 100mg/d	Up to 60 - 80mg/d[2]	> 8주
Fluvoxamine	Up to 300mg/d	Up to 200mg/d[3]	>10주
Sertraline	Up to 200mg/d	Up to 200mg/d[4]	>10주
Paroxetine	Up to 60mg/d	Up to 60mg/d[5]	>12주

[1]DeVeaugh-Geiss et al., 1992, [2]Liebowitz et al., 2002, [3]Riddle et al., 1996. [4]March et al., 1998, [5]Rosenberg et al., 1999

진적이어야 한다. 체계적인 자료가 요구되기는 하지만 장기약물치료는 2~4번의 재발이후에 고려할 수 있다. 대부분의 환자들은 2개월 이내에 재발한다.

치료저항성 강박장애시 고려해야할 사항들

강박장애의 " 비반응자 " 또는 " 치료저항성 "에 대한 합의된 정의는 없다. 일반적으로 연구에서 ' 반응 '의 정의는 첫째, Yale - Brown Obsessive - Compulsive Scale (YBOCS) 점수가 기저치에 비래 25%(또는 35%)이상 감소해야 하고, 둘째, CGI(Clinical Global Improvement)가 3점 이하여야 한다는 기준을 사용한다. 통상적으로 임상에서는 인지행동치료와 약물치료의 병합요법에 대한 반응이 부족한 경우를 " 비반응자 " 또는 " 치료저항성 "이라고 하는데 이때 약물치료는 두 가지 이상의 SRI를 충분용량으로 충분기간(10 - 12주) 유지하였을 때를 의미한다. 그러나 강박장애에서 치료저항성이라고 결정해버리기 전에 반드시 고려해야 할 사항이 몇 가지 있다.

첫째는 강박장애의 일차 선택치료제인 SRI를 충분용량, 충분기간, 그리고 2가지 이상의 종류를 사용하였는지를 검토해 보아야 한다. 실제로 한 연구에 의하면 전체 환자 중 약 50%만이 SRI 처방을 받았고 그 중 충분한 용량을 복용한 환자는 전체 환자의 7.6%에 불과하였다[61].

둘째는 순응도 문제이다. 치료자가 치료 시작 전에 발생가능한 약물부작용에 대해서 솔직히 설명해 준다면 환자는 부작용을 더 잘 보고하게 된다. 또한 강박장애 환자의 약 1/4은 ERP에 참여할 수 없거나 참여하지 못하게 된다[62]. 왜냐하면 치료자간의 능력차이가 크기 때문이다. 순응도가 떨어져서 치료효과가 떨어진다면 순응도를 올려 주어 약물치료, 인지행동치료의 효과를 최대화시켜야 한다.

셋째는 공존장애의 존재유무이다. 공존장애의 여부는 치료전략의 선택뿐만 아니라 치료성적에도 영향을 미칠 수 있다. SSRI는 성인과 소아에서 조증 증상을 유발할 가능성이 있다. 또한 강박장애의 어떤 아군은 약물치료와 상관없이 " 전양극성(prebipolar) "일 수도 있다. 따라서 조증 증상이 약물의 효과때문인지 내재된 양극성 기분장애가 드러났기 때문인지는 추가적인 조사가 필요하다[63]. 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)가 높은 비율로 공존하는데, 강박장애 치료동안 중추신경자극제는 계속 사용할 수 있다. 그러나 중추신경자극제가 강박장애에 안좋은 영향을 미칠 수 있다는 일부 증거가 있으며 심지어는 강박적, 의례적 행동을 촉발할 수도 있다[37]. clozapine이나 risperidone같은 비전형적 항정신병약물로 치료받고 있는 정신분열병 환자는 강박장애가 악화될 수도 있다[64]. 이는 아마도 5 - HT2 수용체의 길항작용의 결과로 여겨지는데 이럴 경우 약물 용량을 낮추거나 SRI를 추가하면 3주내에 저절로 없어질 수도 있다[65][66]. 또는 반대로 약물 용량을 높여서 D2 수용체의 길항작용을 높힘으로서 도움을 줄 수도 있고[67] 전형적 항정신병약물을 추가함으로써 도움을 줄 수도 있다[68]. 틱장애를 동반할 때는 haloperidol이나 pimozide를 서서히 2~10mg까지 증량함으로써 반응율을 높힐 수 있다고 알려져 있다[69][70]. 추정되는 기전은 D2 수용체를 봉쇄함으로서 기저핵에서의 과도한 도파민 활성을 억제하는 것이다. 그러나 도파민 길항제를 투여할 경우 불안증상을 악화시킬 수 있으며 이럴 경우에는 약물을 중단하여야 한다. 이런 경우에 합리적인 대안일 수 있는 clonidine에 대한 자료는 명확한 결론이 없다[71]. 마지막으로 환자가 비반응군으로 의심되거나 비반응군이라면 물질남용을 반드시 고려해 보아야 한다. 강박장애는 약물과 알콜에 의해 악화되거나 경감될 수 있다.

넷째는 치료저항성 강박장애와 관련된 요인을 고려해야 한다. 행동요법과 SRI 약물치료에도 불구하고 강박장애 환자들의 대략 1/3은 치료에 반응을 보이지 않는다. 이에 치료저항에 관련된 요인들을 밝히기 위한 시도가 많았고 여러 가지 예측인자가 밝혀졌지만 몇 가지 점을 고려하여야 한다. 많은 예측인자들의 영향은 아직 불분명한데 그 이유로는 우선 연구의 수가 적고 치료 목록의 다양성과 환자군의 이질성 등을 들 수 있다. 치료저항성 강박장애와 관련된 요인은 크게 인구학적 요인, 증상, Ⅰ축 공존질환, Ⅱ축 공존질환, 신경학적 또는 신경심리학적 요인으로 나누어볼 수 있다[28][72][73].

인구학적 요인으로는 발병 연령이 늦거나, 갑자기 발병했을 때, 삽화적 경과, 과거에 관해된 적이 있었던 경우, 약물치료를 받은 적이 없는 경우는 치료 반응이 좋았고 성별, 병의 기간 등의 영향에 대해서는 일치된 보고가 없다. 즉 소아기 발병 강박장애 자체가 성인기 발병 강박장애보다는 치료 반응이 떨어지는 예측인자로 작용할 수 있음을 볼 수 있다. 증상면에서 살펴보면 확인의례(checking rituals) 증상은 치료 반응이 좋았고 심한

증상, 저장(hoarding), 느림(slowness) 증상은 치료에 반응이 좋지 않았고 불량한 병식, 우울증 점수는 일치된 보고가 없다. 공존질환면에서 살펴보면 I축 공존질환 중 양극성 장애, 사회공포증, 외상후 스트레스장애, 물질 남용, 틱장애, 섭식장애는 치료에 반응이 좋지 않았고 단극성 우울증은 일치된 보고가 없다. 그리고 II축 공존질환 중 정신분열형 인격장애, 경계선 인격장애, 회피형 인격장애, 강박적 인격장애, 1개 이상의 A군집 인격장애, 다수의 인격장애가 치료에 반응이 좋지 않았다. 신경학적 또는 신경심리학적 요인면에서는 신경학적 연성징후나 신경심리학적 과제 수행은 치료반응과 무관한 것 같다. 일반적으로 이 분야에서 아직까지는 특이한 관련성을 발견하지 못하였다. 의사결정능력(decision - making ability)이 치료반응이 나쁜 경우와 연관되어 있으나 여기에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

마지막으로 특히 소아기 발병 강박장애에서는 PANDAS(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection)가능성을 고려해야 한다. Sydenham 's chorea(SC)의 연구에 근거하여[74], 소아기 발병 강박장애 증례의 아군으로 동정되었고 PANDAS라는 약자로 불린다. 미국에서 현재 PANDAS는 연구의 중요 과제가 되고 있으며 소아 인구의 얼마가 여기에 해당하는지 아직 밝혀진 바는 없다. 한 연구에 의하면 PANDAS의 유병율은 약 10%로 추정되고 있다[75]. PANDAS를 가진 환자는 group A beta - hemolytic streptococcal infection에 반응하여 전형적으로 극적인 발병과 극적인 악화를 보이는 강박장애와 또는 틱장애를 보인다. 진단 기준은 Table 2에 나와 있다[76].

Post - streptococcal autoimmunity가 가능한 환경적 유발자로 여겨지며, rheumatic fever의 신경학적 이형인 Sydenham 's chorea(이하 SC)가 PANDAS의 병태생리적 모델이 되었다. SC에서 분자적 유사성(molecular mimicry)이 역할을 하는 것으로 생각되는데 group A beta - hemolytic streptococci에 대한 항체가 신경세포와 교차반응하여 중추신경계 특히 기저핵의 염증을 만드는 과정을 통하여 설명될 수 있다. SC 환자의 70%가 강박장애를 가지고 있고[74] SC의 병력이 없는 강박장애/틱장애 환자에서 streptococcal infection후 악화를 보일 수 있기 때문에 일부 강박장애와 틱은 SC의 변이로 생각된다.

Table 2. PANDAS의 진단 기준[1]

(1) 강박장애 그리고/또는 틱장애의 존재(DSM - IV 기준 만족)
(2) 사춘기전 발병
(3) 급성으로 심한 증상의 발병과 극적인 증상의 악화로 특징지어지는 삽화적 경과
(4) 증상의 악화 동안 신경학적 이상(예, choreiform movements)의 존재
(5) GABHS감염과 증상 악화 사이의 시간적 관계

PANDAS : pediatric autoimmune disodrder associated with streptococcal infection, GABHS : Group A beta-hemolytic streptococcus, [1]based on Snider and Swedo. 2003

한편 SC뿐만 아니라 GABHS 감염후 자가면역적 원인론을 가지는 것으로 추정되는 다른 중추신경계 질환들도 기저핵의 기능장애에서 비롯되는 것으로 보여진다. GABHS 감염후 후유증으로 PANDAS뿐만 아니라 틱장애, dystonia, chorea encephalopathy, dystonic choreoathetosis의 보고가 있다[77 - 80].

PANDAS는 유전적 취약성을 가질 수도 있는데 그 근거로는 한 가족연구에서 rheumatic fever가 상염색체성 열성유전 질환임을 주장하였다[81]. 최근에는 이러한 질환에 감수성을 가지는 환자의 유전적 표지자(genetic marker)뿐만 아니라 antistreptococcal - antineuronal antibodies를 분리해내고 동정하는 연구가 시작되었다[82][83]. 한편 면역기능의 이상과 강박장애와의 연관성을 밝힌 연구[84]도 있었는데 지속적인 면역학적 스트레스가 강박장애의 위험인자가 될 수도 있음을 시사한다. 면역학적 스트레스가 혈액뇌장벽(blood brain barrier)의 변화를 초래하여 antineuronal antibodies의 중추신경으로의 침투를 허용할지도 모른다. 한편 rheumatic fever의 감수성 표지자(susceptibility marker)인 B lymphocytes의 D8/17의 overexpression이 강박장애[85], 틱장애[86]에서도 보이는데 현단계에서는 D8/17 assay의 방법론적 한계 때문에 이것이 streptococci와 관련된 강박장애나 틱장애를 동정할 수 있다고 말하기는 힘들다.

최근 PANDAS에 대한 관심이 커지고 연구가 많이 되고 있지만 향후 PANDAS와 관련 질환들의 현상학을 상세히 논하고 질환마다 특이한 antineuronal antibodies를 동정하고 그것들의 생물학적 활성과 병리적 기전을 알아내기 위한 시도는 계속되어야 할 것이다.

소아청소년기 치료저항성 강박장애의 치료전략

상기 치료저항성 강박장애의 고려점들을 충분히 검토

한 후에도 치료저항성이라고 간주되는 경우에는 약물을 대체하거나 강화요법을 고려해볼 수 있고 기타 실험적 치료법도 고려해볼 수 있다. 그러나 소아청소년기 치료저항성 강박장애에서 특히 고려해야할 점은 소아기 발병 강박장애가 성인기 발병 강박장애와는 분명히 구분되는 일부 특징을 가지고 있으며 또한 기존의 SRI에 대한 반응율이 떨어져 보다 치료저항군으로 여겨지고 있다는 점이다. 이는 소아기 발병 강박장애가 성인기 발병 강박장애와는 다른 원인론적-병태생리학적 기전을 가지는 새로운 아형을 포함하기 때문이라고 생각되어지는데 현재 2가지 정도의 아형을 추정해 볼 수 있다.

첫째, 틱장애와 높은 공존율 및 유전적 연관성을 가지는 소아기 발병 강박장애군을 새로운 아형으로 볼 수 있다. 틱장애는 도파민계 이상과 관련이 깊은데 여기에서 이 아형은 SSRI치료에 잘 반응하지 않고 도파민 수용체 길항제가 오히려 더 치료에 도움이 될 것이라는 것을 추정할 수 있다.

둘째, PANDAS를 새로운 아형으로 볼 수 있다. PANDAS는 기존의 강박장애와는 전혀 다른 병태생리적 기전을 가지므로 치료에 있어서도 기존의 치료법과는 전혀 개념이 다른 치료적 접근을 할 때 도움이 될 것이라고 추정할 수 있다. 실제로 PANDAS는 면역억제요법이 효과적이라고 알려져 있다[87].

상기 두 아형에 대한 적절한 치료적 접근이 이루어진다면 기존에 치료저항성이라고 여겨지던 소아기 발병 강박장애의 치료반응율을 높힘과 동시에 강박장애에 대한 보다 깊은 이해를 할 수 있을 것이다. 그러면 소아청소년기 강박장애의 2가지 새로운 아형을 염두에 두면서 소아청소년기 치료저항성 강박장애에서 SRI를 대체할 수 있는 약물들 및 강화요법으로서 사용될 수 있는 약물들과 새로운 치료법에 대해서 간략히 살펴보기로 하자.

1. 강화요법

1) Clonazepam

Clonazepam은 benzodiazepine 효과뿐만 아니라 전두엽의 5-HT1과 5-HT2 수용체의 upregulation으로 항강박 효과를 나타내는 것으로 추정되는데 단독요법[71)88)] 또는 강화요법[89)]으로 효과가 있다고 보고되고 있다. 용량은 0.5~4mg을 쓸 수 있으며, 7세 때 발병한 강박장애 환자에게 다양한 약물치료를 시도하다 20세 때 fluoxetine에 clonazepam을 추가하여 극적인 증상 감소를 보고한 증례가 있다[90].

2) Haloperidol

McDougle은 SRI 저항성 강박장애는 추가적으로 도파민 기능의 비정상을 가진다고 가정하였다[91]. 도파민 길항제인 전형적 항정신병약물은 틱을 동반한 SRI 저항성 강박장애에 효과적인 것으로 나타났지만 틱을 동반하지 않는 경우에는 그 효과가 입증되지 않았다. haloperidol은 틱을 동반하거나 틱의 가족력이 있는 성인 강박장애 환자에서 가장 효과적인 것으로 밝혀졌다[70]. 최근의 연구는 "틱관련 강박장애"와 "비틱관련 강박장애"의 구분이 유용함을 시사한다. 두 군은 임상적 증상, 신경생물학적 소견, 치료에 대한 반응이 서로 다를 수 있다. "틱관련 강박장애"는 SSRI 단독치료에는 반응이 덜 만족스럽다.

3) Risperidone

지연성 운동장애에 대한 우려 때문에 비전형적 항정신병약물인 risperidone을 투여한 최근 연구는 치료저항성 성인강박장애 환자에서 효과가 있음을 보여준다[92]. 그러나 정신분열형 인격장애나 틱장애의 공존은 치료반응과 무관하다고 한다. 소아강박장애 환자에서 risperidone 추가의 역할에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다. 그러나 한 연구에서 8~13세 아동의 강박장애에서 risperidone 강화요법이 도움이 된다고 보고되었다[93]. 또한 뚜렛 장애와 틱장애를 가진 7명의 소아청소년에 대한 11주 open trial 연구에서 risperidone이 사용되었다[94]. 이중 3명은 강박장애를 동반하였는데 이중 1명은 강박장애 증상이 100% 사라졌고, 나머지 2명은 약간의 호전을 보였다. 초기 용량 0.5mg으로 시작하여 5일마다 0.5mg씩 증량하여 2최대 2.5mg까지 증량하였다. 모든 환아에서 체중이 증량되었다. haloperidol이나 risperidone 모두 졸리움을 유발할 수 있지만 체중 증가는 risperidone에서만 우려된다.

4) Olanzapine

SRI에 부분적 반응을 보이는 성인 환자에게 olanzapine을 사용한 2개의 개방 연구[95)96)]에서 효과를 보였다. 그 중 한 연구[96]에서 정신분열형 인격장애의 공존이 치료반응과 유의한 상관관계를 보였다고 한다. 반면 틱장애의 공존은 치료반응과 상관관계가 없었다고 한다.

5) Clomipramine+SRI

SRI 병합요법은 성인에서 강화요법 중의 하나로 이용되었다. 세로토닌 재흡수의 억제를 증진시키는 기전으로 설명되며 SSRI와의 상호작용 때문에 clomipramine 단독요법보다 저용량(75~150mg)이 사용된다. 약물독성의 위험성 때문에 조심스럽게 서서히 증량하여야 하고 맥박, 혈압, 심전도, clomipramine의 혈중 농도 감시가 필요하다. 소아에서는 제한적 범위에서 이용되었다. 9~23세, 7명의 환자를 대상으로 한 연구[97]에서 clomipramine에 fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, paroxetine 중의 하나를 추가하여 5~22개월간 치료하였을 때 모든 경우에서 단독요법보다 치료효과가 더 나은 것으로 나타났다. 근거에 대해서는 논란이 많지만 병합요법의 효과적인 사용에 대한 연구가 증가하고 있다.

6) Clomipramine 정맥주사

최근의 연구[98]는 성인에서 clomipramine의 정맥주사가 치료의 초기 반응을 가속화하고 비반응자들을 전환시킴을 보여준다. 이후 경구투여로 유지하는 것이 여전히 필요하다. Fallon의 연구[98]에서 14번의 정맥주사후 21%는 반응자로 바뀌었고 위약군은 0%의 비율을 보였다. 정맥주사 후 1달 후에는 58%가 반응자였다. 심각한 부작용은 없었다.

기전은 정맥주사된 약물이 첫 번째 간장관 대사를 우회함으로서 noradrenergic metabolite인 desmethylclomipramine보다 more serotonergic parent compound인 clomipramine의 생체가용도가 높아진 것으로 추정된다.

소아에서는 우울증 또는 우울증과 강박장애를 가진 청소년에서의 소규모 연구[99]가 있었다. 17~19세의 주요 우울증과 강박장애를 가진 청소년 3명을 대상으로 15~20분간 75mg의 시험적 주입시 심한 오심, 구토가 발생한 1명은 경우는 치료가 중단되었고 오심만 경험한 2명은 다음날 200mg(1mg/min)주입시에는 부작용을 호소하지 않았다. 18시간까지의 졸리움과 진정작용이 지속되었다. 우울증상이 없어졌고 강박증상은 즉각적인 감소를 보였다. 6개월간의 추적관찰시 oral clomipramine (350mg/day)에 강박증상은 지속적으로 보이지 않았고 우울증상도 없었다. 심한 치료저항성 청소년 경우에 clomipramine의 정맥주사의 체계적인 연구가 필요하다.

7) 기타 약물들

최근의 연구는 강박장애가 부분적으로는 opioid 시스템에 의해 중재될 수도 있음을 시사한다. 아편양 길항제인 naloxone이 일부 환자의 강박장애를 악화시켰기 때문에 아편양 효현제인 tramadol의 open trial이 7명의 치료저항 성인 강박장애에서 수행되었다[100]. Shapira 등의 연구에서 6명은 일평균 250mg(3~4회 분복)의 tramadol로 최소 2주간의 연구를 마쳤다. 이 6명은 강박적 사고와 강박적 행동을 하고자 하는 충동의 경감을 보고하였다. 이중 공황장애의 병력을 가진 1명은 6주 후에 공황증상을 겪고 치료를 중단하였다. 부작용으로는 진정작용이 있지만 일반적으로 잘 견딜만 하였다. 가정된 바와 같이 작용기전이 SRI와 다르다면 tramadol은 가치있는 것으로 증명될 수도 있다. 소아에서는 tramadol에 대한 자료가 없다. 그 외 치료저항성 성인강박장애에서 MAOIs(phenelzine, moclobemide), inositol, clonidine이 효과가 있다는 보고가 있으며, clozapine, quetiapine, pindolol, tryptophan, buspirone, lithium, carbamazepine, trazodone, thyroid hormone 강화요법 역시 효과가 있다는 보고가 있으나 현재까지 소아강박장애에서의 자료는 없다.

2. PANDAS의 치료

1) 항생제요법[76]

소아에서 갑작스러운 강박장애 그리고/또는 틱장애가 발생시 인후 가검물의 48시간 배양을 하여 Group A beta-hemolytic streptococcus(GABHS)의 감염을 평가하여야 한다. 배양결과가 양성이라면 즉시 10일간의 표준적 항생제 치료를 시작하여야 한다. 만약 갑작스러운 강박장애 그리고/또는 틱장애가 적어도 방문 4~6주전에 발생하였다면 인후 가검물에 대한 48시간 배양과 함께 antistreptococcal antiboby titers(antistreptolysin O ; ASO, antideoxyribonuclease B ; anti-Dnase B)에 대한 혈액검사가 실시되어야 한다. GABHS 배양이 음성이라면 항체 titers가 올라가 있더라도 항생제 치료는 적절하지 않다.

증상이 삽화적 경과를 보일 때는 GABHS 감염에 대한 전향적인 평가가 필수적이다. 즉 강박장애 그리고/또는 틱증상이 재발할 때는 즉시 GABHS에 대한 인후 가검물에 대한 배양을 하거나 4~6주 후에 항체 titer를 조사하여야 한다. 항생제 예방을 시작하기 위해서는 환아

가 PANDAS 아군에 분명히 속한다는 확실한 근거가 있어야 한다. 이런 PANDAS군 환아에서 GABHS 감염의 즉각적인 진단과 적절한 치료는 분명히 적응증이 된다. PANDAS에서 페니실린 예방이 감염과 관련하여 강박장애 증상이 악화되는 아이들에게 도움을 줄 수 있는지에 관한 연구가 진행중이다. 경구용 페니실린 V(250mg, 하루에 2번)으로는 streptococcal 예방의 적절한 수준을 달성하기에는 부족하다[101]. 고용량을 투여하는 새로운 연구나 다른 항생제를 투여하는 연구가 진행중이다.

2) 면역억제요법

혈장교환이나 면역글로불린정맥주사 같은 면역억제요법은 급성으로 아주 심한 증상을 보이는 PANDAS에서 시도해볼 수 있다. 최근의 연구[87]에 의하면 면역글로불린정맥주사(intravenous immunoglobulin, IVIG)와 혈장교환(plasma exchange, PEX)이 효과적인 것으로 보인다. streptococcal - related 강박장애/틱을 가진 30명의 소아(5~14세, 모두 사춘기전 발병)중 9명은 IVIG, 10명은 PEX, 10명은 위약을 투여받았다. 1개월과 12개월 후의 치료결과를 보면 위약군은 효과가 없었지만 IVIG군과 PEX군은 놀라운 효과를 보였고 호전된 상태가 유지되었다. PEX군은 치료 시작 첫주만에 증상의 호전을 종종 보인 반면, IVIG군은 치료후 3주까지는 증상의 호전을 대개 보이지 않았다. 또한 PEX군이 IVIG군보다는 증상의 감소가 더 큰 것으로 보여진다. 이 연구의 결과는 PEX와 IVIG가 효과적임을 보여주지만 향후 이러한 면역억제요법의 효과에 대한 검증이 더 요구된다. 그러나 면역억제요법은 위험성을 수반할 수 있으므로 streptococcal infection 후 자가면역적 원인이 확실한 급성으로 심각한 신경정신과적 증상이 있을 때만 시행되어야 한다. 일부의 경우에는 임상적 호전과 기저핵 체적의 감소가 연관되었다[102][103]. 이러한 결과는 매우 흥분되는 것이지만 소아기 강박장애의 어느 정도가 PANDAS인지는 아직 분명하지 않다.

3. 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)

TMS는 뇌를 비침습적으로 부분적 자극을 하는데 뇌활성을 수정하기 위하여 강력한 자기장을 이용한다. TMS는 기분장애와 불안장애를 포함하는 다양한 장애에 앞으로 연구 도구로 쓰일 뿐 아니라 치료적 가치를 가질 것으로 보여진다. 성인 강박장애 환자에서 우측 전전두엽 rTMS(repetitive TMS)의 단일 세션으로 8시간동안 강박적 행동의 충동을 감소시켰다[104]. TMS는 치료저항군에서는 적용되지 못했고 소아에서는 아직 자료가 없다.

4. 신경외과적 수술(Neurosurgery)

신경외과적 수술은 성인에서 치료 - 저항성 강박장애의 마지막 치료법으로 이용된다. 신경외과적 수술을 할 수 있는 기준연령은 18~65세이며 최소한 5년 이상 강박장애가 지속되면서 모든 약물, 행동치료에 실패했을 때 최종적으로 고려해 볼 수 있다[57]. capsulotomy가 가장 널리 사용되는 방법이다. 이 분야에서 극적인 기술적 진보는 병변의 ' 정위적 MRI국소화 '를 포함하며 방사선수술(" gamma knife ")은 craniotomy의 필요성을 없게 한다. 그러나 이러한 수술적 치료의 효과는 궁극적으로 이중맹검에 의해서만 판단될 수 있다. 현재까지는 어떠한 연구도 완료되지 못했기 때문에 이 치료는 실험적인 것으로만 여겨져야 한다. 비가역적 기술을 포함하는 이러한 과정은 소아에서 연구된 적이 없었고 앞으로도 연구될 것 같지는 않다. 발달하는 중추신경계에 대한 이 치료의 효과는 알려지지 않았다.

제 안

소아청소년기 강박장애는 지난 10년간 다른 소아기 불안장애보다 많은 관심을 받아왔다. 이것은 이 질환의 빈도가 알려지고 강박장애에 많은 새로운 치료법이 도입되었기 때문인 것으로 생각되어진다. 실제로 인지행동치료의 발전과 많은 응용이 있었고 약물치료에 있어서도 새로운 SSRI의 개발뿐만 아니라 다중처방이 일반화되면서 다양한 강화요법이 시도되었다. 그럼에도 불구하고 소아기 발병 강박장애는 성인기 발병에 비해 기존 치료에 좀 더 치료저항성을 가지는 것으로 알려져 있다.

소아기 발병 강박장애는 성인기 발병 강박장애와 거의 동일한 임상 양상을 갖지만 기저 병태생리과 원인을 달리하는 다른 질환일 가능성이 있다. 강박장애의 이질성을 설명하기 위하여 강박장애의 새로운 아형을 가정해 볼 수 있는데 소아기 발병 강박장애에서 새로운 아형의 가능성을 찾아 볼 수 있다. 현재까지의 임상 자료는 소아기 발병 강박장애가 틱장애와 유전적으로 밀접하게 연관되어 있으며, 공통적인 병태생리학적 기전을 가지고 있을 가능성이 있는 새로운 아형임을 시사한다. 또한 group

A beta-hemolytic streptococcal infection과 관련되어 강박장애와 틱장애의 급성 발병과 극적인 악화를 보이는 PANDAS는 강박장애의 자가면역아형의 가능성을 보여주고 있다.

소아기 발병과 성인기 발병 강박장애를 구분하여 이해하는 것은 여러 가지 의미에서 의의가 있는데 특히 치료적인 측면에서 시사점을 갖는다. 특히 약물치료에 있어서 SSRI 단독요법에 대한 반응이 낮으므로 도파민 수용체 길항제 특히 비전형적약물의 병용투여가 필요한 경우가 많다. 특히 틱장애가 동반되거나, 틱의 과거력 또는 가족력이 있는 경우에는 더욱 효과적이라고 생각된다. 또한 소아기 발병 강박장애에서는 PANDAS 가능성도 염두에 두고 streptococcal infection의 유무를 확인하여 PANDAS라고 확진이 된다면 항생제요법이나 면역억제요법도 고려해 볼 수도 있겠다. 어떤 유형의 강박장애가 어떤 치료에 더 잘 반응하는가에 관한 지식이 증가하면서 성인과 소아의 강박장애의 향후 치료는 그 아형에 따라 달라질 것이다.

한편 소아기 발병 강박장애를 따로 구분하는 것은 치료적 측면 이외에 예방적 측면에서도 유익하리라고 생각된다. 특히 강박장애나 틱장애력이 있는 가족의 자녀일 경우, 강박장애 발병 위험성이 있다는 사실은 강박장애의 조기발견과 조기치료에 도움을 줄 수 있다. 고위험군 선별을 통한 조기발견, 조기치료는 합병증과 후유증을 예방하고 예후를 좋게 하는데 결정적인 역할을 하기 때문에 매우 중요하다고 하겠다. 또한 소아기 발병 강박장애의 구분은 향후 연구의 방향에 있어서도 시사점을 제공한다. 정신과 질환 대부분이 그러하듯 지금까지 생물학적 연구의 가장 큰 난제는 동일 진단군내의 이질성이다. 특히 강박장애에는 이런 문제가 더 크다고 할 수 있겠다. 더 균질한 하위그룹을 발견한다면 본질과 병태생리를 규명하는데 많은 도움이 될 것이다.

References

1) **Zohar A**(1999) : The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescence. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 8 : 445-460
2) **Karno M, Golding JM**(1991) : Obsessive compulsive disorder. In LN Robins, DA Regier(Eds), Pediatric disorders in America. New York : Free Press, pp204-219
3) **Alice S Carter, Rachel A Pollock**(2000) : Obsessive compulsive disorder in childhood. Current Opinion in Pediatrics 12 : 325-330
4) **Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK**(1998) : Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) : Clinical description of the first fifty cases. American Journal of Psychiatry 155 : 264-271
5) **Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D**(1989) : Obsessive compulsive disorder in children and adolescents : Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. Archives of General Psychiatry 46 : 335-341
6) **Rasmussen SA, Eisen JL**(1992) : The epidemiology and clinical feature of obsessive compulsive disorder. Psychiatric Clinics of North America 15 : 743-758
7) **Hanna GL**(1995) : Demographic and clinical feature of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 34 : 19-27
8) **Last CG, Strauss CC**(1993) : Obsessive-compulsive disorder in childhood. Journal of Anxiety Disorder 3 : 295-302.
9) **Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R**(2001) : Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. Br J Psychiary 179 : 324-329
10) **Riddle MA, Scahill L**(1990) : King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents : Phenomenology and family history. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 29 : 766-772
11) **Thomsen PH, Mikkelsen HU**(1995) : Course of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents : A prospective follow-up study of 23 Danish cases. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 34 : 1432-1440
12) **Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt, Hounie AG, Mercadante MT**(2001) : The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. Adv Neurol 85 : 43-55
13) **Rasmussen SA, Tsuang MT**(1986) : Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 143 : 317-322
14) **Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, Baer L, Boyarsky BK, Leckman JF, Price LH**(1994) : Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder : A comparison of symptoms in 70 patients. Br

J Psychiary 164 : 469-473
15) **Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, Waller JL, McKeown RE, Addy CL, Cuffe SP**(1994) : Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 33 : 782-791
16) **Rettew DC, Swedo SE, Leonard HL, Lenane MC, Rapoport JL**(1992) : Obsessions and compulsions across time in 79 children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 31 : 1050-1056
17) **Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gerson ES, Rapoport JL**(1992) : Tics and Tourette's disorder : A 2 to 7year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. American Journal of Psychiatry 149 : 1244-1251
18) **Mckeon P, Murray R**(1987) : Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. British Journal of Psychiatry 151 : 528-534
19) **Black DW, Noyes Jr R, Goldstein RB, Blum N** (1992) : A family study of obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 49 : 362-368
20) **Brody AL, Baxter LR Jr**(1996) : Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder : Advances in understanding the mediating neuroanatomy. In Westenberg JA, Den Boer DL, editors. Advances in the neurobiology of anxiety disorder. New York : Wiley, pp313-331
21) **Insel TR, Winslow JT**(1992) : Neurobiology of obsessive compulsive disorder. Psychiatric Clinics of North America 15 : 813-824
22) **Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF, Friedland RP, Rapoport J, Rapoport SI**(1988) : Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative x-ray computed tomography. American Journal of Psychiatry 145 : 1089-1093
23) **Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, Montrose DM, Pierri JN, Birmaher B**(1997) : Frontostriatal measurement in tre-atment-naive children with obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 54 : 824-830
24) **Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM**(1990) : Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder ; Patients treated with clomipramine. Archives of General Psychiatry 47 : 840-848
25) **Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD**(1996) : Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. Archives of General Psychiatry 53 : 577-584
26) **Leckman JF, Peterson BS, Pauls DL, Cohen DJ** (1997) : Tic disorders. Psychiatric Clinics of North America 20 : 839-861
27) **Peterson BS, Staib L, Scahill L, Zhang H, Anderson C, Leckman JF, Cohen DJ, Gore JC, Albert J, Webster R**(2001) : Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry 58 : 427-440
28) **Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, Morgenstern H, Katz RJ**(1994) : Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder : Multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. Journal of Clni-cal Psychopharmacology 14 : 247-254
29) **Skoog G, Skoog I**(1999) : A 40-year follow-up of patients with obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 56 : 121-127
30) **Leonard H, Swedo S, Garvery M, et al**(1999) : Post infenctious and other forms of obsessive-compulsive disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 8 : 497-511
31) **Kiessling L, Marcotte A, Culpepper L**(1994) : Antineuronal antibodies : tics and obsessive compulsive symptoms. J Develop Behav Pediatr 15 : 421-425
32) **Garvey MA, Swedo SE**(1997) : Sydenham's chorea. Clinical and therapeutic update. In T. Horaud, A. Bouvet, R. Leclercq, H. de Montclos, M. Sicard(Eds), Streptococci and the host. Advances in experimental medicine and biology 418. New York : Plenum Press, pp115-120
33) **Hollander E**(1997) : Obsessive-compulsive disorder : The hidden epidemic. Journal of Clinical Psychiatry 58 (Suppl.12) : 3-6
34) **Thomsen PH**(1998) : Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents : Clinical guidelines. European Child and Adolescent Psychiatry 7 : 1-11
35) **Hanna GL**(1997) : Trichotillomania and related disorders in children and adolescents. Child Psychiatry and Human Development 27 : 255-268
36) **Geller DA, Biederman J, Jones J, Shapiro S, Schwartz S, Park KS**(1998) : Obsessive compulsive disorder in children and adolescents : A review. Harvard Review of Psychiatry 5 : 260-273
37) **Borcherding BG, Keysor CS, Rapoport JL, Elia J, Amass J**(1990) : Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs : Is there a common vulnerability? Psychiatry Research 33 : 83-94
38) **Shafron R, Somers J**(1998) : Treating adolescent obsessive compulsive disorder : Applications of the cognitive theory. Behavior Research and Therapy 36 : 93-97
39) **March JS**(1995) : Cognitive-behavioral psychocotherapy

for children and adolescents with OCD : A review and recommendations for treatment. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 34 : 7-18

40) **Baer L, Greist JH**(1997) : An interactive computer administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. Journal of Clinical Psychiatry 58 : (Suppl. 12), 23-28

41) **March JS, Mulle K, Herbel B**(1994) : Behavioral psychotherapy for children and adolescents with obsessive compulsive disorder : An open trial of a new protocol-driven treatment package. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 33 : 333-341.

42) **Ratnasuriya RH, Marks IM, Forshaw DM, Hymas NF** (1991) : Obsessive slowness revisited. British Journal of Psychiatry 159 : 273-274

43) **Freeston MH, Ladouceur R, Gagnon F, Thibodeau N, Rheaume J, Letarte H, Bujold A**(1997) : Cognitive behavioral treatment of obsessive thoughts : A controlled study. Journal of Consulting and Clinical Psychology 65 : 405-413

44) **Pigott TA, Seay SM**(1999) : A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 60 : 101-106

45) **Montgomery S** (1998) : Citalopram treatment of obsessive compulsive disorder : Results from a double-blind, placebo controlled trial. Abstract 102 from the 37th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Nashville, TN, Dec, pp14-18

46) **Lopez-Ibor JJ Jr, Saiz J, Cottraux J, Note I, Vinas R, Bourgeois M, et al**(1996) : Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder : Eur Neuropsychopharmacol 6 : 111-118

47) **Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, Stokes TM, Ashford JJ**(1994) : fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder : a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. J Clin Psychiatry 55 : 301-305

48) **Mundo E, Mania G, Uslenghi C**(2000) : Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 15 : 69-76

49) **Milanfranchi A, Ravagli S, Lensi P, Marazziti D, Cassano GB**(1997) : A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 12 : 131-136

50) **Mundo E, Bianchi L, Bellodi L**(1997) : Efficacy of fluvoxamine, paroxetine and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder : a single-blind study. J Clin Psychopharmacol 17 : 267-271

51) **DeVeaugh-Geiss J, Moroz G**(1992) : Biederman J, Cantwell D, Fontraine R, Greist JH, Reichler R, Katz R, Landau P. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder : a multicenter trial. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 31 : 45-49

52) **Liebowitz MR, Turner SM, Piacentini J, Beidel DC, Clarvit SR, Davies SO, Graae F, Jaffer M, Lin S, Sallee FR, Schmidt AB, Simpson HB**(2002) : Fluoxetine in Children and Adolescents With OCD : A Placebo-Controlled Trial. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 41(12) : 1431-1438

53) **Riddle MA, Claghorn J, Gaffney G, Greist JH, Holland D, Landbloom R, McConville B, Pigott T, Pravetz M, Walkup JT, Yaryura-Tobias J, Houser VP**(1996) : A controlled trial of fluvoxamine for OCD in children and adolescents. Biological Psychiatry 39 : 568

54) **March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, Cutler NR, Dominguez R, Ferguson J, Muller B, Riesenberg R, Rosenthal M, Sallee FR, Wagner KD**(1988) : Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. A multicenter randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280 : 1752-1756

55) **Emslie GJ, Walkup JT, Pliszka SR, Ernst M**(1999) : Nontricyclic antidepressents : Current trends in children and adolescents. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 38 : 517-528

56) **Rosenberg DR, Stewart CM, Fitzgerald KD, Tawile V, Carroll E**(1999) : Paroxetine Open-Label Treatment of Pediatric Outpatients With Obsessive-Compulsive Disorder. Journal of the American Academy of Child, Adolescent Psychiatry 38(9) : 1180-1185

57) **McDonough M, Kennedy N**(2002) : Pharmacological Management of Obsessive-Compulsive Disorder : A Review for Clinicians. Harvard Review of Psychiatry 10(3) : 127-137

58) **Hollander F, Kaplan A, Allen A, Cartwright C** (2000) : Pharmacotherapy for obsessive compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 23 : 643-656

59) **Dolberg OT, Iancu I, Zohar J**(1996) : Treatment duration of obsessive compulsive disorder. European Psychiatry 11 : 403-406

60) **Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Cheslow DL, Hamburger SD, Rapoport JL**(1991) :

A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 48 : 922-927

61) **Denys D, Van Megen H, Westenberg H**(2002) : The adequecy of pharmacotherapy in outpatients with obsessive compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 17 : 109-114

62) **Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J**(2000) : Obsessive-compulsive disorder, Brisbane : John Wiley, Sons, pp116-119

63) **Berk M, Koopowitz LF, Szabo CP**(1996) : Antidepressant induced mania in obsessive compulsive disorder. European Neuropsychopharmacology 6 : 9-11

64) **Jefferson JW, Greist JH**(1996) : The pharmacotherapy of OCD. Psychiatr Ann 26 : 202-209

65) **Allen L, Tejera C**(1994) : Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with setraline [Letter]. Am J Psychiatry 151 : 1096-1097

66) **Baker RW, Ames D, Umbricht DSG, Chengappa KN, Schooler NR**(1996) : Obsessive-compusive symptoms in schizophrenia : a comparison of olanzapine and placebo. Psychopharmacol Bull 32 : 89-93

67) **Ramasubbu R, Ravindran A, Lapierre Y**(2000) : Serotonin and dopamine antagonism in obsessive-compulsive disorder : effect of atypical antipsychotic drugs. Pharmacopsychiatry 33 : 236-238

68) **Baker RW, Chengappa KN, Baird JW, Steingard S, Christ MA, Schooler NR**(1992) : Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. Journal of Clinical Psychiatry 53 : 439-442

69) **McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, et al**(1990) : Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 147 : 652-654

70) **McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH**(1994) : Haloperidol addition in fluvoxamine refractory obsessive compulsive disorder-A double blind, placebo controlled study in patients with and without tics. Archives of General Psychiatry 51 : 302-308

71) **Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS**(1992) : Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 12 : 420-430

72) **Ackerman Dl, Greenland S, Bystritsky A**(1998) : Clinical characteristics of response to fluoxetine treat-ment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 18 : 185-192

73) **Sean H, Deirdre A, David C**(2001) : Obsessive-compulsive disorder : treatment and treatment resistance. Australasian Psychiatry 19(2) : 118-127

74) **Swedo S**(1994) : Sydenham's chorea : A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. Journal of the American Medical Association 272 : 1788-1791

75) **Guiliano JD, Zimmerman A, Walkup JT, Singer HS**(1998) : Prevalence of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection by history in a consecutive series of community referred children evaluated for Tics. Annals of Neurology 44(3) : 556

76) **Snider LA, Swedo SE**(2003) : Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. Current Opinion in Neurology 16 : 359-365

77) **Dale RC, Heyman I**(2002) : Post-streptococal autoimmune psychitric and movement disorders in children. Br J Psychiatry 181 : 188-190

78) **Cardona F, Orefici G**(2001) : Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. J Pediatry 138 : 71-75

79) **Dale RC, Church AJ, Benton S, et al**(2002) : Post-streptococcal autoimmune dystonia with isolated bilateral striatal necrosis. Dev Med Child Neuro 44 : 485-489

80) **Dale RC, Church AJ, Surtees RA, et al**(2002) : Post-streptococcal autoimmune neuropsychiatric disease presenting as paroxymal dystonic choreoathetosis. Mov Disord 17 : 817-820

81) **Cunningham MW**(2000) : Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 13 : 470-511

82) **Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, et al**(1976) : Antibodies reacting with cytoplasm of susthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. J Exp Med 144 : 1094-1110

83) **Bottas A, Richter MA**(2002) : Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections(PANDAS). Pediatr Infect Dis J 21 : 67-71

84) **Dinn WM, Harris CL, McGonigal KM, Raynard RC**(2001) : Obsessive-compulsive disorder and Immunocompetence. Int J Psychiatry Med 31 : 311-320

85) **Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, et al**(1997) : B lymphocyte antigen D8/17 : a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? Am J Psychiatry 154 : 402-407

86) **Hoekstra PJ, Bijzet J, Limburg PC, et al**(2001) : Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. Am J Psychiatry 158 : 605-610

87) **Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al**(1999) :

Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. Lancet 354 : 1153-1158

88) **Bodkin JA, White K**(1989) : Clonazepam in the treatment of obsessive compulsive disorder associated with panic disorder in one patient. J Clin Psychiatry 50 : 265-266

89) **Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, Hill JL, Murphy DL**(1992) : A controlled trial of clonazepam augmentation in OCD patients treated with clomipramine or fluoxetine. Presented at the 145th Annual Meeting of the American Psychiatry Association, Washington, DC, May

90) **Leonard HL, Topol D, Bukstein O, Hindmarsh D, Allen AJ, Swedo SE**(1994) : Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood onset obsessive-compulsive disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 33 : 792-794.

91) **McDougle CJ**(1997) : Update on pharmacologic management of OCD : Agents and augmentation. Journal of Clinical Psychiatry 58(Suppl. 12) : 11-17

92) **McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH**(2000) : A Double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 57 : 794-801

93) **Fitzgerald KD, Stewart CM, Tawile V, Rosenberg DR** (1999) : Risperidone aumentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 9 : 115-123

94) **Lombroso PJ, Scahill L, King RA, Lynch KA, Chappell PB, Peterson BS, McDougle CJ, Leckman JF** (1995) : Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders : A preliminary report. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 34 : 1147-1152

95) **Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S**(2000) : Olanzapine augmentation of fluvoxamine refractory obsessive-compulsive disorder(OCD) : a 12-week open trial. Psychiatry Res 96 : 91-98

96) **Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN** (1999) : Olanzapine addition in obsessive compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors : an open-label case series. J Clin Psychiatry 60 : 524-527

97) **Figueroa Y, Rosenberg DR, Birmaher B, Keshavan MS** (1998) : Combination treatment with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 8 : 61-67

98) **Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, Goetz D, Klein DF**(1998) : Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine. A placebo controlled study. Archives of General Psychiatry 55 : 918-924

99) **Sallee FR, Pollock BG, Perel JM, Ryan ND, Stiller RL**(1989) : Intravenous pulse loading of clomipramine in adolescents with depression. Psychopharmacology Bulletin 25 : 114-118

100) **Shapira NA, Keck PE, Goldsmith TD, McConville BJ, Eis M, McElroy SL**(1997) : Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. Depression and Anxiety 6 : 170-173

101) **Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witowski E, Dubbert B, Swedo SE**(1999) : A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. Biological Psychiatry 45 : 1564-1571

102) **Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE**(1996) : Case study : Acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 35 : 913-915

103) **Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE**(2000) : MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. Am J Psychiatry 157 : 281-283

104) **Greenberg BD, George MS, Dearing J, Benjamin J, Schlaepfer T, Altemus W, Wassermann EM, Hallett M, Murphy DL**(1997) : Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) in obsessive-compulsive disorder : A preliminary study. American Journal of Psychiatry 154 : 867-869

ABSTRACT Korean J Child & Adol Psychiatr 14 : 64~80, 2003

THERAPEUTIC APPROACHES FOR TREATMENT RESISTANT OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Hyun Ju Suh, M.D., Boong Nyun Kim, M.D.

Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University Medical College, Seoul

Although obsessive-compulsive disorder(OCD) affects children, adolescents, and adults whether its juvenile(dhild and adolescent) and adult forms are different subtype of a disorder remains unknown. But there are increasing findings that suggest that juvenile OCD may be unique subtype of the disorder.

One proposed subtype is the childhood OCD associated with high comorbidity of tic disorder and increased familial loading for OCD or tic disorder. The other proposed subtype is the childhood OCD and/or tic disorder occuring in association with streptococcal infection(PANDAS). These two subtypes of OCD are unlikely to respond to SSRI due to possible different pathphysiological mechanism. So this paper reviews the characteristics of OCD and therapeutic approaches for treatment resistant OCD in childhood and adolescence.

Considering the likely heterogeneity of OCD, the possibility that juvenild OCD may be a variant of the disorder can have important clinical and scientific implications because it may further our understanding of this disorder, its etiology, and perhaps its treatment.

KEY WORDS : Obsessive-compulsive disorder · Childhood, subtype · Treatment resistant.