

전반적 발달장애의 한국형 치료 권고안 : 약물치료

조인희¹⁾ · 유한익²⁾ · 손정우³⁾ · 유희정⁴⁾ · 구영진⁵⁾ · 정운선⁶⁾ · 안동현⁷⁾ · 안정숙⁸⁾

가천의과대학교 정신과학교실,¹⁾ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,²⁾
충북대학교 의과대학 신경정신과학교실,³⁾ 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정신과학교실,⁴⁾
울지대학교 의과대학 신경정신과학교실,⁵⁾ 경북대학교 신경정신과학교실,⁶⁾
한양대학교 신경정신과학교실,⁷⁾ 연세대학교 원주의과대학 정신과학교실⁸⁾

The Korean Practice Parameter for the Treatment of Pervasive Developmental Disorders : Pharmacological Treatment

In-Hee Cho, M.D., Ph.D.¹⁾, Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D.²⁾, Jung-Woo Son, M.D., Ph.D.³⁾,
Hee-Jeong Yoo, M.D., Ph.D.⁴⁾, Young-Jin Koo, M.D., Ph.D.⁵⁾, Un-Sun Chung, M.D.⁶⁾,
Dong-Hyun Ahn, M.D., Ph.D.⁷⁾ and Joung-Sook Ahn, M.D., Ph.D.⁸⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

²⁾Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

³⁾Department of Neuropsychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

⁴⁾Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

⁵⁾Department of Neuropsychiatry, Eulji University College of Medicine, Daejeon, Korea

⁶⁾Department of Neuropsychiatry, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea

⁷⁾Department of Neuropsychiatry, Hanyang University Medical School, Seoul, Korea

⁸⁾Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

The objective of this review is to establish practice parameters for pharmacological treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. We performed a detailed review of the literature, including a wide range of controlled clinical trials, open trials, case reports, and side-effect profiles of related drugs. Few medications have a treatment indication for pervasive developmental disorders, and few studies with well-controlled methodology are available for evaluating treatment results. Pharmacological treatments focus on associated target symptoms because symptom reduction may improve educational and social ability and enhance quality of life. Well-controlled trials have been conducted for some SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) antidepressants, risperidone, and methylphenidate, and showed reduction of some target symptoms. Since the medications are not specific to autism and do not treat core symptoms of the disorder, their potential side effects should be carefully considered. Family education is necessary to give proper information on target symptoms, limitation of drug treatments, and risks.

KEY WORDS : Pervasive Developmental Disorders · Practice Parameter · Pharmacological Treatment.

서 론

현재까지 국내 식품의약품 안전청과 미국 식품의약국(FDA)에서 전반적 발달장애(pervasive developmental disorders,

접수완료 : 2007년 5월 1일 / 심사완료 : 2007년 5월 23일

Address for correspondence : Joung-Sook Ahn, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162 ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea

Tel : +82.33-741-1263, Fax : +82.33-743-5385

E-mail : jsahn@yonsei.ac.kr

이하 PDD)의 치료 적응증을 인정한 약물은 거의 없다. 약물 치료의 대부분이 PDD의 동반증상의 호전에 초점이 맞추어져 있을 뿐이며 PDD의 핵심증상에 대한 효과는 불분명한 상태이다.¹⁾ 그러나 PDD 아동에서 약물치료의 중요성은 이들이 일반 아동에 비해 정신의학적 문제(예, 불안, 강박증, 자해 행동 등)를 동반할 위험성이 매우 높고,²⁾ 약물치료가 특수 교육이나 다른 치료적 개입의 효과를 증폭시켜줄 뿐 아니라 심각한 행동증상으로 인한 격리(예, 보호시설)에서 벗어나 주변환경과 접촉할 수 있는 기회를 높여줄 수 있기 때문이다.

PDD 아동에게 약물치료를 시행할 경우, 임상상의는 현재

가장 문제가 되는 증상(표적증상)이 무엇이며, 이러한 증상에 가장 효과 있는 약물이 어떤 것인지, 이 약물의 부작용은 무엇인지 신중히 평가한 뒤 사전에 가족들에게 약물 치료를 통한 기대효과, 한계, 부작용에 대해 충분한 정보를 제공한다.

흔히 치료의 표적이 되는 증상은 1) 공격성(aggression), 자해행동(self-injurious behavior) 2) 과잉행동(hyperactivity), 집중력저하(inattention) 3) 불안(anxiety), 강박적 행동(obsessive/compulsive behavior) 4) 반복적이고 상동적인 행동(repetitive, stereotypic behavior) 5) 수면장애(sleep problem) 등이다.³⁾

약물치료를 시행하는데 있어 다음과 같은 것들이 반드시 고려되어야 한다.

- 1) 부모(가능하다면 해당 청소년)의 적절한 동의가 있는가?
- 2) 명확하게 치료의 목표가 되는 표적증상이 존재하는가?
- 3) 사용한 약물에 따라 필요한 검사가 약물 사용 전후에 이루어지는가?
- 4) 치료반응의 평가가 적절히 이루어지는가?
- 5) 부작용의 평가가 적절히 이루어지는가?
- 6) 충분한 용량의 약물을 충분한 기간 사용하는 적절한 치료전략을 시행하는가?
- 7) 약의 용량, 효과, 부작용, 지속적인 사용여부를 평가하기 위한 장기간의 추적조사를 시행하는가?

아래의 약물들은 현재 PDD와 관련되어 임상에서 사용 중이거나 연구가 시행되고 있는 약물들의 효과와 안정성에 대한 연구 결과들을 기술하였으며 임상에서는 각 약물의 위험성과 이익에 대해 충분히 검토한 후 약물의 사용여부를 결정하는 것이 좋다. 흔히 사용되는 약물들을 Table 1, 2에 기술하였다.

1. 항우울제(antidepressants)

현재 사용중인 6가지 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)

active serotonin reuptake inhibitors, SSRI)인, fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, escitalopram에 대하여 PDD 환자 군에서 치료 효과 및 안정성에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 그 결과, 일부 약제에서 기분증상, 불안증상, 반복적인 사고 및 행동을 호전시키는 것으로 나타났다.

SSRI 제제 중에서 아동 및 성인 PDD 환자를 대상으로 이중맹검 위약비교연구가 수행된 것은 fluoxetine^{4,5)}과 fluvoxamine^{6,7)} 뿐이다. 두 약제 모두 위약에 비해 반복적이고 강박적인 의식행동의 감소에 유의한 치료효과를 보였지만, fluvoxamine은 성인을 대상으로 한 연구에서는 의미있는 증상의 호전을 보였으나⁶⁾ 아동 및 청소년에서는 과잉행동, 탈억제(disinhibition), 불면증(insomnia)과 같은 행동의 과잉 활성화(behavioral activation) 부작용이 심각하게 나타나 치료효과가 반감되었다.⁷⁾ 이후에 수행된 한 전향적 개방연구에서 fluvoxamine의 용량을 서서히 증량함으로써 이러한 부작용을 줄일 수 있었으나 증상의 의미있는 호전을 보이지 않았다.⁸⁾ 이에 비해 다른 SSRI 제제에서는 잘 통제된 연구가 이루어지지 않았으며 일부 개방형 연구와 중례보고 등을 통하여 불안, 공격성, 상동증(stereotypy), 집착(preoccupation) 증상 등에서 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다.⁹⁻¹¹⁾ 과거에 널리 사용되었던 세로토닌 재흡수 억제제(SRI)인 clomipramine은 desipramine, 위약과 비교한 이중맹검 교차 비교연구 결과에서 desipramine에 비해 과잉행동, 강박 사고 및 행동에서 우수한 치료효과를 나타내었다.¹²⁾ 그러나 부작용 면에서 desipramine이 이자극성(irritability)과 공격성의 증가를 보인 반면, clomipramine은 심각한 부작용으로 심전도 변화와 간질 증상을 보였다.¹²⁾ 이상의 소견을 요약하면, clomipramine이 성인 PDD 환자에서는 효과적인 반면에 아동

Table 1. The Use of antidepressants in children with PDD

Drugs	Class	Uses	Adverse effects	References
Fluoxetine	SSRI	Modest benefit on repetitive behaviors and improving mood	Insomnia, hyperactivity, restlessness, agitation, reduced appetite, risk of behavior deterioration	Cook et al., 1992 Ghaziuddin and Tsai, 1991 King, 2000 Hollander et al., 2005
Fluvoxamine	SSRI	Adults : half showing 'positive' response Children : side effects limited use	Agitation, behavioral deterioration in children	McDougle et al., 1996
Citalopram	SSRI	Moderate improvement in anxiety and mood	Behavioral deterioration	Namerow et al., 2003
Sertraline	SSRI	Reduction in repetitive behavior and improvement in mood	Limited information	-
Clomipramine	TCA	Effective for OCD symptoms and hyperactivity in older children Limited evidence for efficacy in younger children	EKG changes seizures	Gordon et al., 1993 McDougle et al., 1992
Imipramine	TCA	Variable clinical response to depression Reduction in affective blunting	Negative symptoms disorganization of speech	Campbell et al., 1971

PDD : Pervasive Developmental Disorders, SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, TCA : Tricyclic Antidepressant, OCD : Obsessive Compulsive Disorder

Table 2. Other medications used in children with PDD

Drugs	Class	Uses	Adverse effects	References
Haloperidol	Conventional antipsychotic	Modest benefit in reducing stereotypy and withdrawal	EPS, sedation, irritability, tardive dyskinesias (30%)	Campbell et al., 1990 Campbell et al., 1996 McCracken et al., 2002
Risperidone	Atypical antipsychotic	Agitation, aggression, temper control, stereotypy, hyperactivity	Sleep problems, sedation, fatigue, lethargy, weight gain	McCracken et al., 2002 McDougle et al., 2005
Valproate	Anticonvulsant Mood stabilizer	75% showed improvement in emotional lability	Skin rash, increased appetite	Hollander, 2001 Hellings, et al., 2005
Buspirone	Anxiolytic	Reduction of anxiety in 50%	-	Realmuto et al., 1989
Methylphenidate	Stimulant	Good to excellent reduction in hyperactivity and inattention in 50%	20% unable to tolerate Agitation, stereotypy	Handen et al., 2000 Quintana et al., 1995
Guanfacine	Alpha-2 receptor antagonist	Increased attention and improved sleep (25% of cases)	Minimal	Posey et al., 2004
Lithium	Mood stabilizer	Limited therapeutic benefit Bipolar or strong family history of bipolar disorder	-	Kerbeshian et al., 1987 Steingard and biederman, 1987
Lamotrigine	Anticonvulsant	No evidence of clinical benefit	Serious skin rash	
Clonidine	Alpha-2 receptor agonist	Limited benefit in treating hyperactivity	-	Jaselskis et al., 1992
Naltrexone	Opioid antagonist	Inconsistent effects on self-injury/hyperactivity	Increased frequency of stereotypes	Willemsen-Swinkels et al., 1995

PDD : Pervasive Developmental Disorders

에서는 효과를 입증할 만한 자료가 제한적이며 간질을 유발하거나 악화시킬 수 있는 가능성으로 인해 사용 시 주의를 요한다.

SSRI 제제 이후에 개발된 신세대 항우울제에 대한 연구 결과들은 거의 없으며 26명의 청소년 및 성인 PDD 환자를 대상으로 mirtazapine을 사용한 한 개방형 연구에서 공격성, 자해행동, 이차극성, 과잉행동, 불안, 우울, 불면증에서의 호전을 보고하였다.¹³⁾

어린 연령의 환자들에게 항우울제, 특히 SSRI의 사용시, 부작용에 대한 우려가 문제시 되었는데 이는 행동의 과잉활성화 현상과 조증 유발의 가능성이다. DeLong 등은 fluoxetine을 투여 받은 129명의 환자 중 5명에서 조증 증상이 발생하였으며 일부 환자는 치료 3년 후에 조증 삽화가 나타났다고 보고하였다.¹⁴⁾ 이들 모두 fluoxetine 치료에 잘 반응하는 환자들이었으며 fluoxetine의 투여 중단보다는 기분조절제(mood stabilizer)의 사용이 요구되었다. 외래에서 치료중인 89명의 PDD 청소년을 대상으로 SSRI 제제의 효과와 부작용에 대하여 병록지에 의한 한 후향적 연구에서, 전체 대상군의 54%에서 행동의 과잉활성화 부작용이 나타났으며 이중 35.4%에서 이 부작용으로 인해 SSRI 제제의 사용을 중단하였다고 보고하였다.¹⁵⁾ 과잉활성화 증상은 과잉행동, 탈억제, 불면증 등이 주로 나타났는데 escitalopram을 사용한 연구에서 낮은 용량에서 서서히 약물용량을 조절하고 필요시 약물을 감량함으로써 이러한 부작용을 성공적으로 조절할 수 있었다고 보고하였다.¹¹⁾

미국의 5개 위원회가 PDD의 새로운 연구 네트워크를 위해 공동으로 설립한 STAART(Studies to Advance Auti-

sm Research and Treatment) 프로그램에서 일차 연구목표로 설정한 것이 PDD 환자에서의 반복적인 행동과 기분 및 불안 증상이다. 이는 임상에서 이 증상들에 대해 SSRI 제제가 경험적으로 광범위하게 사용되고 있으나 이 약제들의 효과 및 안정성에 대해 잘 통제된 연구들은 상대적으로 매우 부족한 데에 대한 필요성 때문이다. 현재 citalopram과 fluoxetine에 대한 다기관 연구가 진행되고 있다.¹⁶⁾

2. 항정신병 약제(antipsychotics)

정형 항정신병 약제, 특히 haloperidol을 대상으로 많은 수의 잘 통제된 연구들이 수행되었다.¹⁾ 그 결과, haloperidol이 자폐장애 아동에서 상동증(stereotypy)과 사회적 철회(withdrawal)를 감소시키고 학습을 촉진시키는 데 중등도의 효과를 나타내었다.¹⁷⁾ 정형 항정신병 약제의 사용에 따른 가장 흔한 부작용은 졸리움, 이차극성, 추체외로계 증상이며, 이는 용량의 증가에 비례하였다.¹⁸⁾ 그러나 정형 항정신병 약제의 사용과 관련된 가장 심각한 부작용은 높은 비율의 환자에서 장기 사용에 따른 운동곤란증(dyskinesia)의 발생이다. 이러한 안정성의 문제로 인해 비정형 항정신병 약제 개발 이후 정형 항정신병 약제의 사용에 대한 심각한 우려와 제한이 제기되고 있다.

1997년 미국 NIMH 연구기금에 의해 설립된 RUPP(Research Units on Pediatric Psychopharmacology) autism network¹⁹⁾에서 PDD 치료에 광범위하게 사용되고 있는 약물의 안정성과 효용성에 대한 연구를 시작하였는데 이 중 비정형 항정신병 약제로 risperidone이 연구의 대상이 되었

다. PDD는 오래 전부터 세로토닌계와 도파민계 이상이 제기되어 왔으므로, risperidone을 비롯한 세로토닌-도파민 길항작용을 가진 새로운 비정형 항정신병 약제들이 관심의 초점이 되었으며, 이미 심각한 행동문제를 보이는 아동에서 정형 항정신병 약제의 효과에 대한 축적된 경험과 risperidone 사용에 따른 긍정적인 효과에 대한 다양한 증례 보고들이 risperidone의 선택에 배경이 되었다.^{19,20)}

사회적 행동의 장애, 반복적인 상동행동, 공격적 파괴적인 행동, 자해행동이 치료의 주 목표증상 이었으며, risperidone 사용과 관련된 부작용으로 추체외로계 부작용, prolactin의 상승, 간 독성, 체중증가 등이 고려되었는데, PDD와 관련된 행동증상은 장기적인 약물사용이 예상되기 때문에 특히 부작용에 대한 많은 우려가 동반되었다.

RUPP의 risperidone 투여연구의 1차 결과가 2002년에 발표되었다.²¹⁾ 101명(8.8±2.7세)의 PDD 환자들을 대상으로 risperidone 0.5mg/day에서 2.5~3.5mg/day의 용량으로 8주간 이중맹검 위약비교 연구를 시행한 결과, 공격성, 과잉행동, 이자극성을 포함한 행동증상 모두에서 의미 있는 호전을 보였다. 이자극성 소척도에서 25% 이상의 호전을 보이거나 CGI-I 척도에서 '많이 향상(much improve)' 또는 '매우 많이 향상(very much improve)'을 보인 치료 반응군(treatment responders)이 risperidone 치료군에서는 69%, 위약군에서는 12%로 나타났으며, 34명의 치료반응군 중 23명이 6개월 후에도 이러한 호전이 지속적으로 유지되었다. Risperidone 치료군(2.7±2.9kg)에서 위약군(0.8±2.2)에 비해 유의한 체중증가를 보였으며, 증가된 식욕, 피로감, 졸리움, 어지러움, 침흘림 현상이 나타났다.²¹⁾

Shea 등에 의해 유사한 연구가 수행되었는데, 5~12세 자폐장애 아동 79명을 대상으로 risperidone을 투여하는 8주간의 이중맹검 위약비교 연구결과, risperidone 투여군에서 공격성, 자해행동, 분노발작행동의 의미 있는 보전을 보였으며, risperidone 치료군의 87%에서, 위약군의 40%에서 증상의 호전을 보였다.²²⁾ 부작용으로 risperidone 치료군(72.5%)에서 졸리움이 가장 빈번한 부작용으로 나타났으나, 위약군에서는 7.7%에서만 나타났으며, 이외에도 체중증가, 맥박과 수축기 혈압 상승이 나타났다. 추체외로계 증상은 두 군에서 차이가 없었다.²²⁾

RUPP의 추적연구에서 6개월 동안 체중증가를 추적 조사한 결과, 평균 0.88kg/month의 체중증가를 보여 8주 연구 동안 평균 1.4kg/month의 체중증가에 비해 의미있게 낮은 것으로 나타났다.²³⁾

다른 비정형 항정신병 약제에 대한 연구들이 현재 수행되고 있는데 일부에서 긍정적인 연구결과가 보고되고 있다. A-

anzapine의 경우, haloperidol과 비교한 개방연구에서 haloperidol보다 우수한 것으로 보고되었으며,²⁴⁾ 또 다른 개방 연구에서는 초기에 이자극성, 과잉행동, 부적절한 말(inappropriate speech)에서 의미 있는 호전을 보였으나, 연구 종료 후 23명 중 3명에서만 CGI에서 의미 있는 호전을 보인 것으로 나타났다.²⁵⁾

Quetiapine에 대한 2개의 개방연구에서 12주 치료 후 대상군의 1/3 이하에서 효과를 나타내었으며,^{26,27)} 심한 행동증상을 동반한 PDD 환자군에서 중등도의 치료효과를 보이는 것으로 나타났다.²⁸⁾

Ziprasidone의 경우 증례 보고를 통하여 긍정적인 효과가 처음으로 보고되었는데, 다른 비정형 항정신병 약제에 비하여 체중증가가 적은 것으로 나타났으며,²⁹⁾ 다른 약제의 부작용으로 인하여 ziprasidone으로 교체한 성인의 개방연구에서도 유사한 연구결과를 나타내었다.³⁰⁾

5명의 PDD 아동을 대상으로 한 aripiprazole 개방연구에서 대상 아동 모두에서 좋은 효과를 보였으며 체중증가가 적었던 것으로 나타났다.³¹⁾

3. 콜린성 약제(cholinergic agents)

Cholinesterase 억제제인 donepezil은 알츠하이머 치매의 치료에 공인된 약제로 PDD 환자의 치료제로도 최근 연구되고 있는데, 7~19세의 환자를 대상으로 시행된 한 개방연구에서 대상군의 1/2에서 이자극성과 과잉행동의 호전을 보였으나, 언어, 강박적이고 반복적인 행동 등 핵심증상에서는 효과가 없는 것으로 나타났다.³²⁾

또 다른 cholinesterase 억제제인 galantamine을 사용한 개방연구에서 3명의 성인 PDD 환자에서 언어의 유창성(verbal fluency) 향상이 보고되었다.³³⁾

Chez 등이 3~12세 환자 32명을 대상으로 rivastigmine 12주 개방 연구를 시행한 결과, 자폐평정척도(CARS)에서 표현성 언어(expressive speech)와 자폐적 행동(autistic behavior) 총점에서 호전을 보이는 것으로 나타났다.³⁴⁾

4. GABA계 약제(GABA-ergic agents)

Benzodiazepine계 약물은 PDD 환자에서 행동문제를 악화시키는 것으로 알려져 왔다. Marrosu 등은 7명의 PDD 환자에게 diazepam을 정맥 투여한 결과, 공격성과 불안이 오히려 증가되는 것을 관찰하였다.³⁵⁾ Barron과 Sandman도 유사한 결과를 보고하였다.³⁶⁾ 2명의 자폐장애 환자에게 flumazenil을 투여하였을 때 일시적이고 미약한 치료효과가 있었다고 보고하여, 추후 보다 많은 대상군에 의한 후속연구에서의 재확인이 필요하다.

Topiramate를 사용한 개방 연구에서 15명의 대상군 중 8

명에서 과잉행동, 집중력저하, 행동장애가 의미 있게 호전되었으나,³⁷⁾ 인지적 둔마(cognitive dulling)의 부작용으로 아동에서 topiramate의 광범위한 사용을 제한하고 있다.

5. 기분조절제(mood stabilizer)/항경련제

간질이 PDD 환자에서 흔하게 병발되고 걸음으로 드러나지 않은 간질뇌파의 활동이 학습과 언어발달에 부정적인 영향을 미친다는 점에서 항경련제의 사용이 고려의 대상이 되고 있다. 또한 이들 약제가 기분조절제, 항공격성약제, 충동조절제로써의 작용을 동시에 가지고 있으므로 PDD 환자의 잦은 기분변화, 행동문제 조절에 도움이 될 것으로 기대되고 있다. 현재 NIMH의 지원하에 PDD 환자의 행동장애에 대한 valproate의 효용성 연구가 진행 중에 있다.

6. 글루타메이트계 약제(glutamatergic agents)

39명의 PDD 환자를 대상으로 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제인 amantadine의 이중맹검 위약비교 연구를 시행한 결과, 과잉행동과 부적절한 언어에서 호전을 보였으나 위약과의 비교에서 통계적인 유의성을 나타내는 증상의 호전은 없었다.³⁸⁾

Glutamate의 분비를 조절하는 lamotrigine을 위약과 비교한 연구에서 위약과 차이를 보이지 않았으며 용량의 증가와 치료반응 사이에 연관성을 발견하지 못하였다.³⁹⁾

Posey 등이 10명의 PDD 환자를 대상으로 8주간 부분적 NMDA 효현제인 D-cycloserine을 투여한 개방연구에서 사회적 철퇴와 사회적 반응성(social responsiveness)에서 각각 용량에 따른 의미있는 치료효과가 관찰되었다.⁴⁰⁾

7. 노아드레날린계 약제(noradrenergic agents)

Guanfacine과 clonidine은 특히 ADHD 증상을 가진 자폐장애 환자에서 유용할 것으로 기대되었다. Clonidine을 대상으로 이중맹검 위약 교차비교 연구가 시행되었으나 PDD의 상동증, 과잉행동에서 두드러진 효과를 나타내지 않았으며,⁴¹⁾ clonidine은 현재 국내에서 생산 중단되어 더 이상 사용할 수 없는 약제이다. 현재 국내에 수입되지 않았으나 clonidine의 대체약물로 많은 관심을 모으고 있는 guanfacine은 Posey 등이 후향적인 연구를 통하여 자폐범주 장애 환자의 1/4~1/3에서 과잉행동과 집중력저하 증상에 치료 효과가 있는 것으로 보고하였다.⁴²⁾

ADHD 치료제로 최근에 알려진 atomoxetine도 정신자극제치료에 의해 발생하는 수면장애와 식욕저하의 위험성을 줄인다는 측면에서 자폐장애 환자의 과다행동과 집중력저하 증상의 치료제로써 관심의 대상이 되고 있다.

8. Opioid계 약제(opioidergic agents)

Opioid계 이상이 자폐장애 환자의 상동증상과 연관이 있

다는 가설 하에 opioid 길항제인 naltrexone을 투여한 연구가 시행되었으나 일치된 연구결과를 보이지 않았다.⁴³⁾ 또한 naltrexone은 자폐행동의 치료를 위해 연구되었으나 역시 일치된 연구 결과를 나타내지 못하였다.

9. 정신자극제(stimulants)

많은 수의 PDD 환자들이 과잉행동과 집중력저하의 증상을 보이는 데에도 불구하고 이러한 증상에 효과적인 것으로 알려져 있는 정신자극제에 대해 그 동안 체계적이고 잘 통제된 연구는 많이 이루어지지 않았다.⁴⁴⁾

최근 RUPP에서 risperidone에 이어 methylphenidate에 대한 대단위 연구가 수행되었는데 ADHD 증상을 동반한 PDD 환자의 약 49%에서 과잉행동과 집중력 저하에 대해 우수한 치료효과를 보였으나 ADHD 환자에서 나타나는 치료효과에 비해 치료효용성은 떨어지는 것으로 나타났으며, 부작용은 흔해서 18%에서 연구를 중단해야 하는 부작용을 보였다.⁴⁵⁾

Di Martino 등은 PDD 환자에서 methylphenidate 0.4 mg/kg의 사용 후 약 1/3의 환자에서 과잉행동, 상동증, 불쾌감(dysphoria), 운동틱의 증가를 경험하였으며,⁴⁶⁾ 0.3mg~0.6mg/kg/day의 낮은 용량을 투여한 결과, 과잉행동의 호전을 보였으나 자폐장애의 핵심증상에서는 호전을 보이지 않았다고 보고하였다.⁴⁷⁾ 그러므로 임상에서는 stimulants의 사용을 고려할 때 틱 증상, 상동행동의 증가를 유발할 수 있으므로 이 약제 사용에 따른 위험성과 이점에 대한 주의 깊은 평가가 이루어져야 할 것이다.

Amphetamine계열의 중추신경자극제는 현재 국내에서 사용이 허용되고 있지 않으며 외국의 경우에서도 PDD 환자를 대상으로 한 치료효과나 안정성에 대한 연구자료들이 매우 제한되어 있는 실정이다.

일반적으로, 중추신경자극제는 사용하기 간편하고 장기간 사용 후에도 안정성이 잘 알려져 있는 약제로 중등도 또는 그 이하의 용량에서 적절한 적응증을 가지고 사용했을 경우, PDD 아동 및 청소년에서 긍정적인 효과를 보일 것으로 기대된다.

10. 비타민제제

PDD에서 비타민제제에 대한 연구가 수행되었으나 그 효과는 현재 명확히 검증되지 않았다.

자폐장애 아동에게 안전하고 효과적인 약물을 선택하여 처방하는 것도 어려운 과정이지만 처방된 약물을 아동에게 복용시키는 것 자체가 쉽지 않은 경우도 종종 있다. 자폐장애의 특성상 약을 먹는 것 자체를 거부하거나 약물의 특정한 냄새나 맛에 대해 극단적인 거부감을 나타내는 아동 및 청소년의 경우, 약물투여를 하는 것 자체가 하나의 전쟁과도 같은

상황이 되는 예를 볼 수 있다. 그러므로 임상에서는 처방한 약물이 적절한 경로를 통해, 복용수칙대로 잘 복용되고 있는지 항상 확인하고 만일 투약이 불가능한 경우라면 다른 방법을 강구해야 할 것이다. 때로는 약물투약을 위해 행동요법이 따로 시행되어야 하는 예도 있다.

결론

전반적 발달장애의 핵심 증상에 그 효과가 공인된 약물은 현재까지 없다. 전반적 발달장애 아동과 청소년의 행동증상을 조절하여 사회적 적응력을 높이고, 교육적 치료의 효과를 증대시키며, 삶의 질을 높이기 위한 목적으로, 정해진 표적증상에 따라 약물을 선택하여 사용하고 있다. 현재까지 잘 통제된 연구를 통해 일부 표적증상에서 그 효과가 입증된 약물은 fluoxetine, fluvoxamine, risperidone, methylphenidate 등이며, 현재 다른 약물들도 활발히 연구가 진행되고 있다.

권고사항-약물치료

다음의 권고사항은 전반적 발달장애의 약물치료에 대한 권고안으로, 관찰적 경험주의에 입각하여 현재까지 축적된 연구 자료들에 근거하여 마련 되었으며 다음과 같다.

권고사항 1 : PDD의 치료에서 현재 적응증을 인정 받은 약물은 거의 없다. 그러나 약물치료는 PDD 환자의 동반증상을 완화시키고 교육 및 비약물적 치료의 효과를 극대화 시켜 주며 사회적 접촉의 기회를 증가시켜 주는 효과적인 치료법으로 고려의 대상이 되어야 한다.

권고사항 2 : PDD 환자에게 약물치료를 시행할 때는 먼저 약물치료의 목표가 되는 표적증상을 정한다.

권고사항 3 : 임상에서는 약물의 효과와 부작용에 대한 충분한 지식을 바탕으로 표적증상을 치료할 약물을 선택한다.

권고사항 4 : 약물치료 전 표적증상, 약물치료를 통해 기대되는 치료효과와 한계, 부작용에 대해 가족들에게 충분한 정보를 제공해 주고 동의를 구하여야 한다.

권고사항 5 : 처방된 약물이 적절한 방식으로 안전하게 투여 되는가에 대해 주기적으로 가족에게 확인하고 교육하여야 한다.

권고사항 6 : 약물치료 중에 나타날 수 있는 부작용의 발생 및 악화에 대해 주의를 기울여야 한다.

권고사항 7 : 약물의 장기적인 사용 여부는 PDD 아동의 증상, 기능, 약물의 효과 및 안정성, 삶의 질을 고려하여 결정한다.

중심 단어 : 전반적 발달장애 · 치료 권고안 · 약물치료.

References

- 1) Scahill L, Martin A. Psychopharmacology. In: Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Hoboken: Wiley;2005. p.1102-1122.
- 2) Tsai LY. Comorbid psychiatric disorder of autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1996;26:159-163.
- 3) King BH. Pharmacological treatment of mood disturbances, aggression, and self-injury in persons with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;30:39-45.
- 4) Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, et al. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:119-125.
- 5) Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:582-589.
- 6) McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;31:746-750.
- 7) McDougle CJ, Kresch LE, Posey DJ. Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disord* 2000;30:427-435.
- 8) Martin A, Koenig K, Anderson GM, Schahill L. Low dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord* 2003;33:77-85.
- 9) Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP. Sertaline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:9-15.
- 10) Posey DJ, Litwiller M, Koburn A, McDougle CJ. Paroxetine in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:111-112.
- 11) Owley T, Walton L, Salt J, Guter SJ Jr, Winneka M, Leventhal BL, et al. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:343-348.
- 12) Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport J. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:441-447.
- 13) Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:267-277.

- 14) DeLong GR, Ritch CR, Burch S. Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:652-659.
- 15) Henry CA, Steingard R, Venter J, Gupta J, Halpern EF, Bauman M. Treatment outcome and outcome associations in children with pervasive developmental disorders treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:187-195.
- 16) King BH, Bostic JQ. An update on pharmacologic treatments for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15:161-175.
- 17) Campbell M, Anderson LT, Small AM. Pharmacotherapy in autism: a summary of Research at Bellevue/New York University. *Brain Dysfunc* 1990;3:299-307.
- 18) Campbell M, Schopler E, Cueva JE, Hallin A. Treatment of autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:134-143.
- 19) McDougle CJ, Seahill L, McCracken JT, Aman MG, Tierney E, Arnold LE, et al. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) autism network. Background and rationale for an initial controlled study of risperidone. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9:201-224.
- 20) Barnard L, Young AH, Pearson J, Geddes J, O'Brien G. A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *Psychopharmacol* 2002;16:93-101.
- 21) McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347:314-321.
- 22) Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004;114:634-641.
- 23) Martin A, Seahill L, Anderson GM, Aman M, Arnold LE, McCracken J, et al. Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry* 2004;161:1125-1127.
- 24) Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:887-894.
- 25) Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin psychopharmacol* 2002;22:455-460.
- 26) Martin A, Koenig K, Seahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:99-107.
- 27) Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, O'Riordan MA, Reed MD, Demeter C, et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:287-294.
- 28) Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ, Stigler KA, McDougle CJ. A retrospective analysis of Quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1531-1536.
- 29) McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:921-927.
- 30) Cohen SA, Fitzgerald BJ, Khan SR, Khan A. The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. *J Clin Psychiatry* 2004;65:110-113.
- 31) Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:455-463.
- 32) Hardan AY, Handen BL. A retrospective open trial of adjunctive donepezil in children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:237-241.
- 33) Hertzman M. Galantamine in the treatment of adult autism: a report of three clinical cases. *Int J Psychiatry Med* 2003;33:395-398.
- 34) Chez MG, Aimonovitch M, Buchanan T, Mrazek S, Tremb RJ. Treating autistic spectrum disorders in children: utility of the cholinesterase inhibitor rivastigmine tartrate. *J Child Neurol* 2004;19:165-169.
- 35) Marrosu F, Marrosu G, Rachel MG, Biggio G. Paradoxical reactions elicited by diazepam in children with classic autism. *Funct Neurol* 1987;2:355-361.
- 36) Barron J, Sandman CA. Relationship of sedative-hypnotic response to self-injurious behavior and stereotypy by mentally retarded clients. *Am J Ment Defic* 1983;88:177-186.
- 37) Hardan AY, Jou RJ, Handen BL. A retrospective assessment of topiramate in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:426-432.
- 38) King BH, Wright DM, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:658-665.
- 39) Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001;31:175-181.
- 40) Posey DJ, Kem DL, Swiezy NB, Sweeten TL, Wiegand RE, McDougle CJ. A pilot study of D-cycloserine in subjects with autistic disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:2115-2117.
- 41) Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:322-327.
- 42) Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM, Kem DL, McDougle CJ. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases.

- J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:223-241.
- 43) Williams PG, Allard A, Sears L, Dalrymple N, Bloom AS. Brief report: case reports on naltrexone use in children with autism: controlled observations regarding benefits and practical issues of medication management. *J Autism Dev Disord* 2001; 31:103-108.
- 44) King BH. Pharmacological treatment of mood disturbances, aggression and self-injury in persons with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;30:439-445.
- 45) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1266-1274.
- 46) Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, Zuddas A. Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:207-218.
- 47) Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 2000; 30:245-255.