

## 소아청소년정신과 영역의 약물치료 : 비전형항정신병약물

유 한 익<sup>1)</sup> · 백 경 원<sup>2)</sup>

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,<sup>1)</sup> 이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 신경정신과학교실<sup>2)</sup>

### Pharmacotherapy in Child and Adolescent Psychiatric Field : Atypical Antipsychotics

Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Kyoung Won Paik, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

<sup>2)</sup>Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Ewha Womans University, Mokdong Hospital, Seoul, Korea

Although the scientific evidence is not entirely supportive, atypical antipsychotics have been used widely for the treatment of children and adolescents with mental illnesses as alternatives to typical antipsychotics which have more serious unwanted adverse effects than atypical neuroleptics. On the basis of clinical experiences and research data, atypical antipsychotics have been prescribed for adolescents with schizophrenia, manic or mixed episodes of bipolar disorders, tic disorders, aberrant behaviors in pervasive developmental disorders, and impulsive or violent behaviors in disruptive behavior disorders. Due to their efficacy and relatively more tolerable side effects, the use of atypical antipsychotics has become increasingly popular in child and adolescent psychiatry. However, we should pay attention to the limitations associated with short-term clinical experiences and the lack of well-designed controlled studies, especially in terms of adverse effects including those involving metabolic processes.

**KEY WORDS** : Atypical Antipsychotics · Child · Adolescent · Child and Adolescent Psychiatry.

## 서 론

비전형항정신병약물은 다양한 소아청소년정신과 질환에 대한 치료 약물로서 사용되고 있다. 비전형항정신병약물을 사용하는 주요 질환으로는 정신분열병, 양극성장애, 파탄적 행동장애, 전반적발달장애, 틱장애 등이 있다.<sup>1)</sup> 이들 질환에서 나타나는 문제행동들은 환자 및 보호자의 삶의 질에 장기간 부정적인 영향을 끼치게 되는데, 이를 효과적으로 조절하기 위해 비전형항정신병약물이 사용된다. 특히 정신분열병과 양극성장애의 경우 비전형항정신병 약물이 일차 치료제이며, 다른 파탄적행동장애, 전반적발달장애, 틱장애 등의 경우에는 이차 치료제로서 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 약물은 부작용 및 효능을 고려하여 결정하게 되는데, 최근 소아청소년정신의학 영역에서 비전형항정신병약물 사용은 임상에서 매

우 증가한 반면 이에 대한 체계적인 연구는 적은 상황이다. 이에 소아청소년 정신질환에서의 기존의 비전형항정신병약물 관련 연구 결과들을 검토해 보고자 한다.

## 방 법

1986년부터 2008년 2월까지의 논문을 검색어 children, preschool, adolescent, youth와 antipsychotic, neuroleptic, clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole을 넣어 pubmed에서 검색한 후, 그 내용을 요약하였다.

### 1. 정신분열병

아동 및 청소년 정신분열병에 사용된 비전형항정신병약물에 대한 연구 결과 중 주요 내용을 Table 1에 요약하였다.

#### 1) Clozapine

현재까지 시행된 연구들을 통해 clozapine이 아동 및 청소년 정신분열병은 물론 치료저항성 정신분열병에 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 단기간의 통제 연구에서, 13세 이전에 발병한 정신분열병 청소년에게 이중 맹검으로 halo-

접수완료 : 2008년 1월 17일 / 심사완료 : 2008년 3월 4일

Address for correspondence : Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pongnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel : +82.2-3010-3423, Fax : +82.2-485-8381

E-mail : hiyoo@amc.seoul.kr

**Table 1.** Studies on the use of atypical antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia

Drug & trial	Design (N, duration, daily dose)	Results	Side effects	Authors
<b>Clozapine</b>				
Double-blind	N=10, 6 weeks+30±15 months, 176±149mg	Positive+negative Symptoms improved, clozapine>haloperidol	Drowsiness, salivation	Kumra et al. (1996)
Controlled+ open	N=25 (clozapine 12), 8 weeks controlled+2 years follow-up, 327mg (olanzapine 18.1mg)	Clozapine group : Significant reduction CGI-S, SANS, SAPS than olanzapine group	Clozapine group ; more overall lipid anomalies (6), seizure (1)	Shaw et al. (2006)
	N=54 (22+32), 6 weeks, 298.2±144.8mg	Responders : 39%	EEG change, akathisia, tachycardia, enuresis	Sporn et al. (2007)
Open	N=11, 6 weeks, 370 (125-900)mg N=8, brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance, 400mg	SAPS 58%, SANS 42% improved, clozapine>haloperidol Caudate volume was larger comparison subjects initially, decreased in the pts. between brain MRI scans, and did not differ significantly between the patient and the comparison subjects at 2 <sup>nd</sup> scanning	Weight gain  No major side effects	Frazier et al. (1994) Frazier et al. (1996)
<b>Risperidone</b>				
Controlled	N=50 (risperidone 19), 8 weeks, risperidone 4mg/ olanzapine 12.3mg/ haloperidol 5mg	BPRS : risperidone 74%, olanzapine 88%, haloperidol 53% improved	Sedation, EPS, weight gain	Sikich et al. (2004)
Open	N=43, 8 weeks, compared with olanzapine, haloperidol	Improved	Fatigability, EPS	Gothelf et al. (2003)
	N=11, 6 weeks, 3.1mg	PANSS 28%, BPRS 30%, CGI-S 31% improved	EPS, somnolence, depression, weight gain	Zalsman et al. (2003)
	N=10, 6 weeks, 6.6mg	PANSS, BPRS, CGI improved	No major side effects	Armenteros et al. (1997)
<b>Olanzapine</b>				
Open	N=23 (olanzapine 8), 8 weeks, 15-20mg, compared to clozapine	BPRS 17%, SANS 27%, APS 1 % improved	Weight gain	Kumra et al. (1998)
	N=20, 1 years, 5-15mg	Responders : 74%	Weight gain	Ross et al. (2003)
	N=16, 8 weeks, 2.5-20mg	PANSS, CGI-S, CGAS improved	Increased appetite, sedation	Findling et al. (2003)
	N=9, 12 weeks, 10-20mg	Improved	Weight gain	Mozes et al. (2003)
	N=25 (olanzapine 12), 12 weeks, 2.5-20mg, compared to risperidone	Responders : olanzapine 41.7%, risperidone 7.7%	Weight gain	Mozes et al. (2006)
<b>Quetiapine</b>				
Open	N=15, 8 weeks, 467 (300-800)mg	PANSS, BPRS, YMRS, CGI, CGI-S improved	Weight gain	Shaw et al. (2001)
Pharmacokinetic +Open	N=10, 3+88 weeks, 300-800mg	BPRS, CGI-S change : significant through 64 weeks, SANS change : significant through 52 weeks	Weight gain	McConville et al. (2000, 2003)
Ziprasidone Case report	2 adolescent	Improved	None	Meighen et al. (2004)
Aripiprazole Case report	15 years old, catatonia with psychosis	Improved by aripiprazole 30mg	None	Strawn et al. (2007)

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, CGI : Clinical Global Impression, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms, YMRS : Young Mania Rating Scale

peridol과 clozapine을 각각 투여한 결과 clozapine을 복용한 군에서 음성 및 양성 증상 감소가 더 뚜렷한 것으로 나타났다.<sup>2)</sup> 최근에 발표된 이중 맹검 혹은 개방 연구에 참여했던 54명의 아동기 발병 정신분열병 환아를 조사한 연구 결과를 보면, clozapine 투약 후 6주 쯤에 Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS) 점수 및 Scales for the Assessment of Positive Symptoms(SAPS)로 측정된 임상적 호전이 있었고 부작용은 어른에서보다 많은 비율로 나타났다. 장기간 추적 관찰한 결과, Child Global Assessment Scale(CGAS) 점수는 질병 심각도가 낮을수록 높았고 첫 6주 동안 가장 많이 호전되는 것으로 나타났다.<sup>3)</sup>

치료저항성 환자군을 대상으로 한 연구를 보면, 11명의 정신분열병 청소년에게 clozapine을 6주간 투약 후 BPRS 점수를 측정한 결과, haloperidol을 6주간 투약 후 측정했던 결과보다 현저히 호전된 것으로 나타났다.<sup>4)</sup> 또한 최소 두 종류의 항정신병약물로 치료되지 않은 치료저항성 정신분열병 소아청소년 25명에게 무작위로 clozapine 또는 olanzapine을 8주간 투약하는 통제 연구 후 2년 간 추적관찰했을 때, clozapine이 음성 및 양성 증상 감소, 상태 유지가 더 잘 된 한편 부작용은 더 많았다.<sup>5)</sup>

Clozapine을 이용한 뇌자기공명영상검사 연구도 있었는데, 12세 이전에 발병한 8명의 정신병과 8명의 대조군을 대상으로 기저핵 용적을 측정한 결과 clozapine을 복용한 환자군에서 커져 있던 미상핵 용적이 감소하였고, 치료 2년 후에는 양 군간에 차이가 없어졌다.<sup>6)</sup>

## 2) Risperidone

이중 맹검 및 개방 연구 결과들이 있다. 8~19세의 환아 50명에게 이중 맹검으로 risperidone, olanzapine, haloperidol을 8주간 투약하고 BPRS로 평가했을 때, olanzapine 군에서 88%, risperidone 군에서 74%, haloperidol군에서 53%가 반응하였다. 부작용으로는 기면, 추체외로증상, 체중 증가가 보고되었다.<sup>7)</sup> 개방 연구 결과를 살펴보면, 43명의 정신분열병 청소년에게 risperidone, olanzapine, haloperidol을 8주간 복용시켰을 때 세 약물 모두에서 4주째부터 유의한 임상적 호전을 보였으며, risperidone이 olanzapine이나 haloperidol 보다 덜 졸린 것으로 나타났다.<sup>8)</sup> 이외에도 11명의 정신분열병 청소년에게 risperidone을 6주간 복용시켰을 때 Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) 음성 하위척도 점수를 제외한 PANSS 전체 점수, BPRS, Clinical Global Impression-Severity of Illness(CGI-S) 점수 상 모두 증상 호전을 보였다.<sup>9)</sup> 또한 10명의 정신분열병 청소년에게 고용량의 risperidone(4~10mg/day ; 평균 6.6 mg/

day)을 6주간 복용시켰을 때 PANSS 전체 점수가 유의하게 호전된 것을 보인 연구가 있었다.<sup>10)</sup>

## 3) Olanzapine

이제까지 개방 연구가 주로 이루어졌다. 과거에 clozapine으로 치료받으면서 안정된 상태를 유지하는 8명의 소아청소년 정신분열병 환자에게 olanzapine으로 약을 변경한 경우, 효능은 동등하면서 내인성이 더 좋다는 보고가 있다.<sup>11)</sup> 이외에도 6~15세의 아동기 발병 정신분열병 환자 20명을 대상으로 1년간 개방으로 olanzapine을 투여한 결과, 대상자 중 74%가 BPRS 전체 점수가 20%이상 호전되었다.<sup>12)</sup> 또한 12~17세의 정신분열병, 분열정동장애, 정신분열형장애 환자 16명을 대상으로 8주간 개방으로 olanzapine을 투약한 결과, PANSS, CGI-S, CGAS 점수 상 유의한 호전을 보였으며 흔한 부작용으로는 식욕상승, 졸리움이 있었다.<sup>13)</sup> 정신분열병, 분열정동장애로 진단받고 olanzapine을 17.5주 동안 치료한 8명의 청소년 사례를 검토해 본 결과, 3명에서 Clinical Global Impression-Improvement(CGI-I)가 “very much improved” 혹은 “much improved” 였고, 3명은 “minimally improved”, 2명은 “not improved”로 나타났다.<sup>14)</sup> 또한 아동기 발병 정신분열병 환자 25명을 대상으로 무작위, 개방, 전향적 연구를 시행한 최근 연구에서는 olanzapine 군 12명과 risperidone 군 13명에게 12주간 약물을 투여 후 그 효과를 비교하였다. 두 군 모두 PANSS 전체 및 하위척도 점수가 유의한 호전을 보였으나, PANSS 음성 점수가 50% 감소한 빈도가 olanzapine 군에서 높았다(41.7% vs. 7.7%,  $p=0.047$ ). 또한 좌불안석증 및 추체외로증상, 체중 증가도 두 군 간 유의한 차이가 없었다.<sup>15)</sup>

위의 연구와는 달리 치료저항성 환자를 대상으로 실시한 연구 결과도 있다. 8주간 개방으로 olanzapine을 복용한 치료저항성 아동기 발병 정신분열병 환자 8명과 6주간 개방으로 clozapine을 복용한 환자 15명을 비교하였다. Clozapine 군의 경우 4명에서 효과가 있었으나 부작용이 심각하였으며, 이에 비해 olanzapine 군은 17%에서 BPRS 전체 점수가 호전되었고, 27%에서 Scale for the Assessment of Negative Symptoms(SANS) 점수가 호전되었다. 한편 clozapine과 olanzapine을 모두 복용했던 4명의 환자에서는 6주 쯤 BPRS 전체 점수가 olanzapine 보다 clozapine의 경우가 더 낮았다.<sup>16)</sup> 또한 최소한 두 종류의 항정신병약물에 반응하지 않았던 정신분열병 입원 환자 9명을 대상으로 12주 동안 olanzapine을 투약한 결과, 3명에서 호전이 있었으며 부작용으로는 체중 증가가 있었다. 이 환아들을 1년 후 추적 관찰하였더니 9명 중 8명에서 정신과적 증상의 호

전이 유지되었다.<sup>17)</sup>

#### 4) Quetiapine

현재까지 개방 연구만이 시행되었다. 10명의 분열정동장애 혹은 정신병 증상이 동반된 양극성장애로 진단된 청소년을 대상으로 88주간 개방 연구를 시행한 결과, BPRS, CGI-S, SANS 점수가 호전되었다.<sup>18,19)</sup> 또한 13~17세의 정신병 환자 15명을 대상으로 quetiapine을 300~800mg/day를 투여했을 때, BPRS, PANSS, Young Mania Rating Scale (YMRS), CGI-I, CGI-S 점수 상 증상의 호전을 보였으며 부작용은 심각하지 않았다.<sup>20)</sup>

#### 5) Ziprasidone

아직까지 체계적으로 시행된 연구는 없으나, risperidone 혹은 olanzapine으로 급성기 정신병 증상이 호전되지 않은 2명의 청소년에게 ziprasidone을 투약해서 부작용 없이 증상 호전이 나타났다는 사례 보고가 있다.<sup>21)</sup>

#### 6) Aripiprazole

체계적으로 시행된 연구는 없으며, 강직증을 동반한 정신병을 가진 15세 환자에게 aripiprazole 30mg을 투약하면서 증상이 호전되었다는 보고가 있다.<sup>22)</sup>

### 2. 양극성장애

단지 몇 개의 통제 연구가 있었으며 대부분이 개방 연구 결과이다(Table 2).

#### 1) Clozapine

현재까지 통제 연구에 대한 보고는 없다. 고전적인 항정신병약물에 반응하지 않은 급성기 조증 혹은 혼재성 삽화 중인 12~17세 입원 환자 10명에게 clozapine 75~300 mg/day을 1달 정도 투약한 결과, YMRS, BPRS, CGAS, CGI-S 점수가 유의하게 호전되었다. 부작용으로는 식욕 증가, 졸리움, 유뇨증, 타액분비가 흔했지만, 용량을 낮춰야 할 정도는 아니었다. 6개월 후에 체중 증가( $6.96 \pm 3.08\text{kg}$ )가 약 11%에서 나타났으며, 12~24개월의 추적 기간 중 백혈구 감소나 간질은 나타나지 않았다.<sup>23)</sup>

#### 2) Risperidone

후향적 의무기록 조사를 통해  $10.4 \pm 3.8$ 세의 양극성장애 28명에게  $1.7 \pm 1.3\text{mg/day}$ 를  $6.1 \pm 8.5$  개월간 처방하였다. 그 결과 82%에서 조증과 공격적 증상이 호전되었고 69%에서 정신병 증상이 호전을 보였으나, 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 증상은 8%만이 호전되었다.<sup>24)</sup> 양극성장애가 의심되는 5.5~16세의 환자 11명에게 risperidone을 투약한 결과, 증상 호전이

관찰된 바 있다.<sup>25)</sup>

한편, 최근 보고에 따르면 양극성장애를 진단받은 18명의 환자 중, risperidone을 복용한 10명의 아동에서 YMRS와 CGI-S 점수가 유의하게 감소했다. 그리고 이들 중 3명에게 risperidone 복용 전후로 양성자 자기공명분광영상을 촬영한 결과, 2명의 전측대상피질에서 복용 후 glutamate/glutamine to creatine ratio가 증가했다. 이는 조증이 전측대상피질의 낮은 glutamate/glutamine 농도와 연관성이 있음을 시사하는 소견이다.<sup>26)</sup>

#### 3) Olanzapine

기존의 기분조절제로 호전되지 않던 제1형 양극성장애를 가진 청소년 환자 4명에게 olanzapine 10~30mg/day을 부가적으로 추가 처방하였을 때, YMRS와 CGI 상 증상 호전이 된 사례가 보고되었고,<sup>27)</sup> 이외에도 다른 개방 연구와 통제 연구 결과가 보고되었다. 5~14세의 양극성장애 23명에게 8주간 개방으로 olanzapine 2.5~20mg/day를 투약했을 때, YMRS 점수가 유의하게 호전되었으며 22명 중 61%가 호전되었다. 하지만 대표적인 부작용으로는 체중 증가가 있었다.<sup>28)</sup> 한편 나이가 매우 어린 4~6세 양극성장애 31명을 대상으로 15명에게는 olanzapine ( $6.3 \pm 2.3\text{mg/day}$ ), 16명에게는 risperidone ( $1.4 \pm 0.5\text{mg/day}$ )를 8주간 투약하여 비교한 결과, YMRS 점수 호전은 두 군 간 차이가 없었으나 risperidone 군의 69%, olanzapine 군의 63%에서 치료 반응이 있었다.<sup>29)</sup>

이중 맹검 연구를 살펴보면, 13~17세의 조증 환자를 대상으로 olanzapine (2.5~20mg/day, 107명) 혹은 위약(54명)을 무작위 이중 맹검으로 3주간 투약했을 때, olanzapine 군에서 반응율과 관해율이 높았으며(각각 44.8% vs. 18.5%, 35.2% vs. 11.1%), 체중 증가, 유즙분비호르몬, 금식시 혈당, 금식시 콜레스테롤 농도의 증가가 많았다.<sup>30)</sup>

뇌영상 연구 결과도 발표되었는데, 20명의 청소년 양극성장애와 10명의 정상 청소년을 대상으로 olanzapine을 투약했을 때 olanzapine 군 중 74%에서 호전이 관찰되었고 59%에서 관해 상태에 해당되었다. 이들의 양성자 자기공명분광영상은 양 군간 차이가 없었으나, olanzapine 군 내에서 관해 여부에 따라 내측 전전두엽의 N-acetyl-aspartate (NAA) 농도 변화의 차이가 나타났다. 특히 관해가 되지 않은 군에서는 연구 초기와 종료 시점에 있어 NAA level이 감소하고, 관해가 일어난 군에서는 반대로 증가하는 것으로 나타났다. 특히 내측 전전두엽의 NAA 변화는 YMRS 감소와 유의한 관련성이 있었다. 이에 비해 choline은 환자군에서 내측 전전두엽에서 변화의 차이를 보였고, 관해된 군에서 관해되지

**Table 2.** Studies on the use of atypical antipsychotics in children and adolescents with bipolar disorders

Drug & trial	Design (N, duration, daily dose)	Results	Side effects	Authors
Clozapine				
Open	N=10, 15–28 days, 142.5±73.6 (75–300) mg	BPRS, CGAS, CGI-S improved	Increased appetite, sedation, enuresis, salivation	Masi et al. (2002)
Risperidone				
Open	N=11, 0.75–2.5mg	Responders : 73%	Mild sedation, weight gain	Schreier HA et al. (1998)
Olanzapine				
Double-blind, randomized, placebo-controlled	N=161 (olanzapine 107), 3 weeks, 2.5–20mg	Responders : olanzapine 44.8%, placebo 18.5% Remission : olanzapine 35.2%, placebo 11.1%	Weight, prolactin, fasting glucose, total cholesterol, hepatic enzymes ↑ (olanzapine>placebo)	Tohen et al. (2007)
Open	N=31 (olanzapine 15), 8 weeks, 6.3±2.3mg, compared to risperidone 1.4±0.5mg	Responders : risperidone 69%, Olanzapine 53%	Increased appetite	Biederman et al. (2005)
	N=20, 28d, 10–20mg, compared to 10 healthy subjects	High response 74%, remission 59%, different medial prefrontal NAA level, choline level changes between remitters and non-remitters on proton MRS follow-up	Sedation, nausea, increased appetite	Delbello et al. (2006)
	N=23, 8 weeks, 2.5–20mg	96% completed. Responders : 61%	Weight gain	Frazier et al. (2001)
Quetiapine				
Double-bind, randomized, controlled	N=30 (quetiapine 15), 6 weeks, 450mg, placebo-controlled, in combination with divalproex	Responders : quetiapine 87%, placebo 53%	Sedation	Delbello et al. (2002)
	N=33 (quetiapine 17), 4 weeks, 400–600mg, compared to divalproex (serum level 80–120 µg/ml)	Similar efficacy for impulsivity, reactive aggression related to co-occurring bipolar and disruptive behavior disorders	Sedation, GI problem, headache	Barzman et al. (2006)
	N=50 (quetiapine 25), 4 weeks, 400–600mg, compared to divalproex (serum level 80–120 µg/ml)	Response, remission rate : quetiapine>divalproex	Sedation, dizziness, GI problem	Delbello et al. (2006)
Ziprasidone				
Open	N=21, 8 weeks, 57.3±33.9mg	67% completed, YMRS improved, CGI-H≤2 : 57%	Sedation, headache, GI problem	Biederman et al. (2007)
Aripiprazole				
Open	N=19, 8 weeks, 9.4±4.2mg	79% completed, YMRS improved	2 patients drop out due to EPS	Biederman et al. (2007)
	N=10, 6 weeks, bipolar comonthsrbid with ADHD	YMRS, CGI-S, ADHD symptoms improved	Weight gain	Tramontina et al. (2007)

ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, CGAS : Clinical Global Assessment Scale, CGI : Clinical Global Impression, CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale, YMRS : Young Mania Rating Scale

않은 군에 비해 연구 초기 choline 농도가 높았다.<sup>31)</sup>

최근까지 보고된 연구들을 검토했을 때, olanzapine은 혼재성과 조증 삽화에는 빠른 효능을 보이는 것으로 나타나지만 유즙분비호르몬의 증가, 당뇨, 체중 증가와 같은 대사성 부작용과 관련이 있으므로 급성기 치료에는 유용하지만 유

지 치료에 사용하는 것은 제한적인 것으로 보여진다.<sup>32)</sup>

#### 4) Quetiapine

후향적 의무기록 조사를 통해 quetiapine이 아동 청소년 양극성장애에 안전하고 효과적이라는 것이 제시된 바 있으

며, 그 외에도 사례 보고들과 3개의 무작위 통제 연구가 보고된 바 있다. divalproex(20mg/kg)를 복용하는 30명의 조증 혹은 혼재성 양극성장애 청소년을 대상으로 무작위 이중 맹검 위약 대조 방식으로 quetiapine 부가 요법을 시행한 결과, quetiapine 군에서 YMRS 점수가 유의하게 감소했으며 반응율도 높았다(87% vs. 53%). 안전성은 두 군간 차이가 없으면서 졸리움은 quetiapine 군에서 더 흔했다.<sup>33)</sup> 또한 33명의 청소년 양극성장애와 과탄적행동장애를 대상으로 무작위 연구를 4주간 시행한 결과, quetiapine 군과 divalproex 군 간에 충동성, 반응적 공격성에 있어서 치료 반응 및 속도의 차이는 없는 것으로 나타났다.<sup>34)</sup> 또한 50명의 청소년 조증을 대상으로 quetiapine과 divalproex를 비교하는 무작위 이중 맹검 연구를 4주간 시행한 결과, quetiapine 군에서 YMRS 점수 감소가 더 빠르게 나타나면서 반응율과 관해율이 더 높은 한편 부작용은 차이가 없었다.<sup>35)</sup> 이런 연구 결과들로 인해 quetiapine은 단독치료제로서의 가능성이 제기되었다.

### 5) Ziprasidone

아직까지 개방 연구만 보고되었다. 기분조절제 혹은 다른 비전형항정신병약물로 호전되지 않던 7~16세의 양극성장애 환자 4명에게 ziprasidone을 교체 투여한 결과, 3일만에 경조증, 환각, 공격성, 자극에민성, 우울감, 불면 증상이 감소하였다.<sup>36)</sup>

또한 21명의 양극성장애 아동 및 청소년에게 ziprasidone 단독 치료( $57.3 \pm 33.9$ mg/day)를 8주간 시행한 결과, 67%에서 YMRS 점수 상 호전을 보였고 CGI-I가 2점 미만으로 호전된 경우는 57%였다. ziprasidone은 체중이나 QTc 간격에 있어 유의한 변화를 초래하지 않았다.<sup>37)</sup>

### 6) Aripiprazole

통제 연구는 아직까지 보고되지 않았다. 개방 연구로 19명의 양극성장애 아동 및 청소년에게 aripiprazole 단독치료( $9.4 \pm 4.2$ mg/day)를 8주간 시행한 결과, 79%가 YMRS 점수 상 유의한 호전을 보였고 추체외로증상으로 인해 2명이 치료를 중단한 연구가 있었다.<sup>38)</sup> 또 ADHD가 공존하는 10명의 아동 및 청소년 양극성장애 환자에게 aripiprazole을 6주간 투약하자 YMRS, 전반적 기능, ADHD 증상이 유의하게 호전되었다. 부작용으로는 체중 증가가 관찰되었다. 즉 aripiprazole은 조증과 ADHD 증상을 호전시키는 데에는 효과적이었으나, 관해 수준까지 호전되지 않았다.<sup>39)</sup>

## 3. 틱장애

틱장애 아동 및 청소년에게 오랫동안 항정신병약물을 투

여해 왔으며, 최근 부작용이 덜한 비전형항정신병약물의 투여가 늘어나고 있는 실정이다. 주요 연구 결과를 Table 3에 요약하였다.

### 1) Clozapine

틱장애 대한 clozapine 연구는 다소 부정적이고 제한적이다. 뚜렛장애, 헌팅톤병, 약물에 의한 비전형 이상운동증 환자를 대상으로 한 이중 맹검 위약 대조 연구가 하나 있는데, 헌팅톤병 환자 2명 만이 움직임이 뚜렷이 감소했다. 환자 12명 중 2명은 합병증이 생겨 탈락하였고, 치료를 마친 10명 중 7명도 중등도 이상의 부작용을 경험하였다.<sup>40)</sup>

### 2) Risperidone

틱장애 아동 및 청소년을 대상으로 가장 연구가 활발히 이루어진 비전형항정신병약물이 risperidone이다. 먼저 개방 연구 결과를 살펴보면, 평균  $12.9 \pm 1.9$ 세의 틱장애 환자 7명을 대상으로 11주간 risperidone을 투여했을 때 Yale Global Tic Severity Scale(YGTSS) 점수가 26~66% 감소했으며, 강박장애가 동반된 3명 중 1명에서 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(YBOCS) 상 증상의 호전을 보였다. 가장 흔한 부작용은 체중 증가였다.<sup>41)</sup> 또한 38명의 뚜렛장애 환자들에게 1달 간 risperidone 0.5~9 mg/day(평균 2.7mg/day)를 투약했을 때, 전체의 58%(22명)가 YGTSS 점수의 감소를 보였으며 18%(7명)는 변화가 없었다. 부작용으로 인한 중도 탈락율은 21%(8명)이었다.<sup>42)</sup> 국내 환자를 대상으로 실시한 연구 결과를 보면, 평균 나이 10세의 틱장애 15명을 대상으로 risperidone( $1.23 \pm 0.37$  mg/day)을 6주간 썼을 때 전체 YGTSS 점수가 36% 감소했으며 15명 중 13명이 유의한 증상 호전을 보였다. 한 명에서 경도의 졸리움이 나타났다.<sup>43)</sup>

현재까지 시행된 통제 연구를 살펴보면, 7~17세의 뚜렛장애 21명을 대상으로 8주간의 clonidine과 risperidone 무작위 이중 맹검 연구를 한 결과 YGTSS 점수 상 틱증상에 대해 동등한 효과(21% vs. 26%)를 보였다. 가장 흔한 부작용은 졸리움이었다.<sup>44)</sup> 이후 pimozide와 비교한 연구가 발표되었는데, 19명의 7~17세 만성 틱장애 환자를 대상으로 pimozide와 risperidone을 무작위 이중 맹검 방법을 통해 4주간 투여하였다. Pimozide에 비해 risperidone을 사용한 경우 YGTSS 점수가 유의하게 감소했으며 심각한 부작용은 없었다.<sup>45)</sup>

또한 34명의 뚜렛장애 환자(26명의 소아와 8명의 성인, 평균  $19.7 \pm 17.0$ 세)를 대상으로 8주간의 무작위 이중 맹검 연구가 있었다. Risperidone을 평균 2.5(0.85 mg/day) 사용한 16명에서 위약 18명에 비해 YGTSS 점수가 유의하게 감소했으며(32% vs. 7%), risperidone을 복용한 12명의

**Table 3.** Studies on the use of atypical antipsychotics in children and adolescents with tic disorders

Drug & trial	Design (N, duration, daily dose)	Results	Side effects	Authors
Risperidone Open	N=7, 11 weeks, 1-2.5mg	26-66% reduction in YGTSS	Weight gain	Lombroso et al. (1995)
	N=38, 1 months, 0.5-9mg	58% reduction in YGTSS	Weight gain	Bruun & Budman et al. (1996)
	N=10, 6 weeks, 1.23±0.37mg	36% reduction in YGTSS	Mild sedation	Kim et al. (2005)
Double-blind randomized, controlled	N=21 (risperidone 9), 8 weeks. Risperidone 1.5mg vs. clonidine 0.175mg	Risperidone 21%, clonidine 26% reduction in YGTSS, risperidone 63%, clonidine 33% reduction in obsessive-compulsive symptoms	Mild to moderate sedation	Gaffney et al. (2002)
	N=19 (risperidone 12), 4 weeks, 0.5-4mg vs. pimozide 1-4mg	Significant lower YGTSS than pimozide group	Weight gain	Gilbert et al. (2004)
Olanzapine Placebo-comparison	N=10, 2 weeks (placebo) +8 weeks (olanzapine), 14.5mg	Significant lower YGTSS, CBCL	Weight gain	Stephens et al. (2004)
Quetiapine Open	N=12, 8 weeks, 72.9±22.5mg	30-100% reduction in YGTSS	Sedation	Mukaddes et al. (2003)
	N=12, 8 weeks, 175±116.8mg	Significant reduction in YGTSS	Weight gain, BMI ↑	Copur et al. (2007)
Ziprasidone Double-blind, randomized, placebo-controlled	N=28 (ziprasidone 16), 8 weeks, 5-40mg	More improved in ziprasidone group	Transient mild sedation	Salle et al. (2000)
Aripiprazole Open	N=24, 8 weeks, 9.8±4.8mg	52.8% reduction in YGTSS, 79.2% CGI-I improved	Hypersomnia, nausea, headache	Yoo et al. (2007)

CBCL : Child Behavior Checklist, CGI : Clinical Global Impression-Improvement Scale, YGTSS : Yale Global Tic Severity Scale

소아는 위약을 복용한 14명의 소아에 비해 틱증상이 유의하게 감소하였다(36% vs. 11%). 부작용으로는 평균 2.8kg의 체중 증가가 있었으며, 2명의 소아에서 급성 사회공포증이 나타났다.<sup>46)</sup>

### 3) Olanzapine

위약 비교 연구가 1개 발표되었다. 뚜렛장애와 공격적 행동의 병력이 있는 7~13세의 환자 10명을 2주간의 위약 투여 후 8주 동안 평균 14.5mg/day의 olanzapine을 투여했을 때, Child Behavioral Checklist 및 YGTSS 상 유의한 호전을 보였으며 체중 증가 외 심각한 부작용은 없었다.<sup>47)</sup>

### 4) Quetiapine

아직까지 통제 연구는 보고되지 않고 있다. 뚜렛장애 환자 2명에게 quetiapine을 썼을 때, 증상의 호전을 보였으며 부작용은 미미했다는 사례 보고가 있다.<sup>48)</sup> 이후 평균 11.4±

2.4세의 뚜렛장애 환자 12명을 대상으로 8주간 quetiapine을 72.9±22.5mg/day를 복용시킨 결과, YGTSS 점수가 30~100% 감소했으며 부작용으로 3명의 환자가 졸리움을 호소했다.<sup>49)</sup> 또한 8~18세의 뚜렛장애 12명에게 quetiapine을 8주간(175.0±116.8mg/day) 사용한 결과, YGTSS가 4주째 7.5±7.4점, 8주째 5.6±8.1점으로 유의하게 감소했으며 체중 증가 및 체질량지수(body mass index) 증가가 관찰되었다.<sup>50)</sup>

### 5) Ziprasidone

하나의 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구가 실시되었다. 7~17세의 뚜렛장애 환자 28명 중 16명에게 8주간 ziprasidone 5~40mg/day을 투여했을 때 YGTSS 전체 심각도 점수가 위약에 비해 유의하게 감소했고(39.0% vs. 16.2%), YGTSS 전체 틱점수도 유의하게 감소했다(34.8% vs. 6.9%).

부작용은 ziprasidone 16명과 위약 군 7명이 경험할 정도로 흔했지만, 심하지 않았으며 일과성의 졸리움이 가장 흔했다.<sup>51)</sup>

### 6) Aripiprazole

최근 가장 주목 받고 있는 치료제 중 하나가 aripiprazole 이다. 아동이 포함된 11명(7~50세)의 뚜렛장애에게 aripiprazole 10~20mg/day을 사용했을 때, 이 중 8명은 기존 항정신병약물에 효과가 없었음에도 불구하고 10명이 증상 호전을 보였으며 부작용도 거의 없었다.<sup>52)</sup> 아동 및 청소년만을 대상으로 사례를 보고한 연구 결과를 보면, 틱장애 환자 14명(11.8±3.8세)에게 aripiprazole을 사용한 후 YGTSS 점수가 27.6에서 16.6점, 즉 40.1% 감소하였다.<sup>53)</sup> 이후 실시된 개방 연구 결과를 보면, 24명의 7~18세 환자에게 8주간 평균 9.8±4.8mg/day을 사용한 후 YGTSS 점수가 52.8% 감소했고 79.2%에서 CGI-I가 호전되었다. 졸리움(37.5%), 오심(20.8%), 두통(16.6%)이 흔한 부작용으로 관찰되었다.<sup>54)</sup>

## 4. 전반적발달장애

전반적발달장애 환아들은 수면 및 운동 조절, 집중의 어려움을 보일 뿐만 아니라 짜증, 정서 불안정, 물건을 부수거나 자해 혹은 타해를 가하는 파괴적인 행동까지 동반하는 경우가 많다. 현재 비전형항정신병약물의 투여는 이런 문제 행동을 완화시키려는 목적으로 사용되고 있다. 하지만 risperidone만이 자폐장애에서의 행동 문제 적응증에 대해 2006년 10월 미국 식약청의 승인을 받았다.<sup>55)</sup> 그럼에도 불구하고 임상적으로는 종종 비전형항정신병약물이 사용되는데, 1966년부터 2007년 2월까지의 MEDLINE을 통해 자폐증 혹은 기타 전반적발달장애의 치료로서 비전형항정신병약물(olanzapine, ziprasidone, quetiapine, aripiprazole)의 효능 및 안정성을 검토한 종설 논문이 발표되기도 하였다. 이 약물들은 공격성, 과잉운동성, 자해행동의 호전을 보이는 것으로 나타났으며, olanzapine이 quetiapine 보다 효능이 큰 것으로 나타났다.<sup>56)</sup> 주요 연구 결과를 Table 4에 요약하였다.

### 1) Risperidone

전반적발달장애 환아 14명(9~17세)에게 risperidone 0.75~1.5mg/day를 7개월 간 사용한 사례 연구를 보면, 13명이 CGI-I 상 호전을 보였으며 문제 행동이 현저히 감소했다. 10명의 환자에서 초조 및 불안이 감소했으며, 주의력도 호전되었다. 부작용은 5명만이 약물 사용 초기에 졸리움을 호소했다.<sup>57)</sup> 또한 자폐증, 아스퍼거 증후군, 소아기붕괴성장애 및 기타 발달장애 환자 18명을 대상으로 12주간 risperidone을 투여한 결과, 66%에서 강박증상 및 감정 조절이 호전되

었다.<sup>58)</sup> 이외에도 자폐증 환아 22명에게 개방으로 risperidone 1.2mg/day을 7개월 간 사용한 후 상당한 증상의 호전을 보였다. 부작용으로는 졸리움, 식욕 증가, 체중 증가가 있었으며, 7개월 후 약을 중단했을 때 13명 중 2명(15.4%)에서 정도의 가역적인 금단 이상운동증이 나타났다.<sup>59)</sup> 또한 자폐증 환아 11명에게 risperidone을 1년간 투약한 연구 결과를 보면, 6개월 후에 10명, 그리고 1년 후에는 11명 모두에서 치료에 반응을 보였다.<sup>60)</sup> 또 다른 연구로 자폐증, 발달장애 환아 53명에게 risperidone을 투약하면서 3년간 관찰한 결과, 46.8%에서 Children's Psychiatric Rating Scale 및 CGAS가 호전되었다.<sup>61)</sup> 한편 아스퍼거 증후군 환아 13명을 대상으로 risperidone 0.5mg을 12주간 투약한 결과, 9명에서 음성 및 양성 증상, 우울증상이 호전되었다.<sup>62)</sup>

무작위 이중 맹검 위약 대조 연구가 분노발작, 공격성 혹은 자해행동을 동반한 자폐증 환아 101명(8.8±2.7세)을 대상으로 시행되었다. 8주간 risperidone 0.5~3.5mg/day를 사용하였을 때 자극예민성 점수가 56.9% 감소했으며(vs. 대조군 14.1%), 69%에서 증상의 두드러진 호전을 보였다(vs. 대조군 12%). 또한 호전된 34명 중에서 23명은 6개월 후에도 그 효과가 지속되었다. 부작용으로는 체중 및 식욕 증가, 피로감, 졸리움이 있었다.<sup>63)</sup> 또 다른 연구들에서도 risperidone 사용 군이 위약 군보다 CARS, CGAS 혹은 문제행동평가척도 점수가 유의하게 감소되는 것으로 나타났다.<sup>64,65)</sup>

최근 기존의 연구 결과를 정리한 종설에서도 risperidone이 자폐증 및 기타 전반적발달장애와 연관된 공격성, 자극예민성, 자해행동, 분노발작, 빠른 기분변화에 효과가 있다고 요약하였다.<sup>66)</sup>

### 2) Olanzapine

자폐스펙트럼장애로 진단된 6~14세의 환아 8명을 대상으로 8주간 이중 맹검 위약 대조 연구를 시행한 결과, CGI-I 상 olanzapine이 50%(vs. 위약 20%)에서 효과를 보였다. 부작용으로는 체중 증가가 있었다.<sup>67)</sup>

### 3) Quetiapine

6.2~15.3세의 자폐증 환아 6명에게 평균 225±108mg/day의 quetiapine을 16주간 사용한 결과, 4명이 효능 부족, 졸리움, 좌불안석증, 경기를 이유로 조기 중단했으며 남은 2명은 CGI-I 상 "much improved", "very much improved"를 나타냈다.<sup>68)</sup> 또한 12~17.3세의 자폐증 환아 9명에게 quetiapine을 291.7mg/day으로 12주간 사용했을 때, 2명이 CGI-I 상 "much improved", "very much improved"를 나타냈다. 부작용으로는 졸리움, 체중 증가, 초조성 증가가 있었다.<sup>69)</sup>



**Table 4.** Studies on the use of atypical antipsychotics in children and adolescents with pervasive developmental disorders

Drug & trial	Design (N, duration, daily dose)	Diagnosis	Results	Authors
<b>Risperidone</b>				
Double-blind, randomized, placebo-controlled	N=40 (risperidone 19), 18 months, 1mg	Autistic disorder	CARS, CGAS : More improvement In risperidone group	Nagaraj et al. (2006)
	N=55 (risperidone 27), 8 weeks, 1.37mg	Autistic disorder	Significantly greater reduction In ABC-I than placebo	Pandina et al. (2007)
Open	N=101 (risperidone 49), 8 weeks, 0.5–3.5mg	Autistic disorder	69 % Responders, 47 % after 6 months, in risperidone vs. 12% in placebo	McCracken et al. (2002)
	N=14, mean 7 months, 0.75–1.5mg	Autistic disorder	13/14 responders	Fisman et al. (1996)
	N=18, 12 weeks, 1.8±1mg	Autistic disorder (11), Asperger's Syndrome (3), Childhood disintegrative Disorder (1), PDD-NOS (3)	66 % responders; improvement in Y-BOCS, Vineland, Ritvo-Freeman (affective control)	McDougle et al. (1997)
	N=11, 1yr, 1–6mg	Autistic disorder, PDD-NOS	10/11 responders after 6 months : 100 % responders after 1yr	Zuddas et al. (2000)
	N=22 (1 months), N=11 (6 months), 1.2mg	Autistic disorder	17/22 responders after 1 months : 10/11 responders after 6 months : all worsened after discontinuation	Malone et al. (2002)
Open	N=53, 3yr, 0.55±0.2mg	Autistic disorder, PDD-NOS	46.8 % responders : improvement in CPRS, CGAS	Masi et al. (2003)
	N=13, 12 weeks, 0.5mg	Asperger's syndrome	9 patients. completed. SANS, PANSS, BPRS, MADRS improved	Rausch et al. (2005)
<b>Olanzapine</b>				
Double-blind randomized, placebo-controlled	N=11 (olanzapine 6), 8 weeks, <40kg : 2.5mg, >40 kg : 2.5–5mg	Autistic disorder (6), Asperger's syndrome (1), PDD-NOS (4)	Responders : olanzapine 50%, placebo 20%	Hollander et al. (2006)
Open	N=12, 6 weeks, >40kg : Olanzapine 2.5mg, haloperidol 0.25mg, <40kg : olanzapine 2.5mg, haloperidol 0.5mg	Autistic disorder (11), PDD-NOS (1)	5/6 olanzapine group rated as very much (1) or much improved (4) by CGI-I scores vs. 3/6 haloperidol group	Malone et al. (2001)
	N=22, 12 weeks, <55kg : max 15mg, >55kg : 20mg	Autistic disorder (16), PDD-NOS (3)	Improved CGI-I, CGI-S, irritability, hyperactivity, excessive speech	Kemner et al. (2002)
Case report	N=12, 50 days, 2.5–15mg	Autistic disorder (6), PDD-NOS (2), Psychotic disorders (3)	Beneficial effect in 3 children : 8 discontinued after a mean of 50 days	Demb et al. (2000)
<b>Quetiapine</b>				
Open	N=6, 16 weeks, 100–350mg	Autistic disorder	Only 2 patients completed : both considered responders	Martin et al. (1999)
	N=9, 12 weeks, 50mg	Autistic disorder	2 patients completed : both considered responders	Findling et al. (2004)
<b>Ziprasidone</b>				
Case report	N=12, 6–30 weeks, 20mg–120mg	Autistic disorder (9), PDD-NOS (3)	Very much or much improved : 6 patients	McDougle et al. (2002)
<b>Aripiprazole</b>				
Case report	N=5, 8–16 weeks, 10–15mg	Autistic disorder	Very much improved (3), much improved (2) based on CGI-I	Stigler et al. (2004)

ABC-I : Aberrant Behavior Checklist-Irritability, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, CARS : Childhood Autism Rating Scale, CGAS : Clinical Global Assessment Scale, CGI-I : Clinical Global Impression-Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale, CPRS : Conners Parent Rating Scale, MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, PDD-NOS : pervasive developmental disorder, not otherwise specified, SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms, Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

4) Ziprasidone

8~20세 자폐증 환자 9명과 전반적발달장애 환자 3명에게 ziprasidone 20~120mg/day를 6~30주간 사용한 경우, 6명이 CGI-I 상 “much improved” 혹은 “very much improved”를 나타냈고 한시적 졸리움이 가장 흔한 부작용으로 보고되었다.<sup>70)</sup>

5) Aripiprazole

5~18세 전반적발달장애 환자 5명에게 aripiprazole 12.0 mg/day을 8~16주간 사용한 후 관찰한 결과, 5명 모두 CGI-I 상 “much improved” 혹은 “very much improved”를 나타냈다. 부작용으로는 2명이 정도의 졸리움을 호소했다.<sup>71)</sup>

**Table 5.** Studies on the use of atypical antipsychotics in children and adolescents with conduct disorder or oppositional defiant disorder

Drug & trial	Design (N, duration, daily dose)	Results	Side effects	Authors
Risperidone				
Double-blind, randomized, placebo-controlled	N=335 (risperidone 172), 6 months, <50kg : 0.25-0.75mg, ≥50kg : 0.5-1.5mg	Significantly delay of symptom recurrence compared to placebo	Weight gain but no more than placebo group	Reyes et al. (2006)
	N=20 (risperidone 10), 10 weeks, <50kg : 1.5mg, ≥50kg : 3mg	RAAPP, CGI, CPRS improved	Weight gain but no more than placebo group	Findling et al. (2000)
Olanzapine				
Open	N=23, 6-12 months, 5-20mg	Responders 60.9%	Sedation, increased appetite	Masi et al. (2006)
Quetiapine				
Open	N=9, 26 weeks, 75-350mg	No significant change	None	Findling et al. (2007)
	N=30, 9 weeks, addition in methylphenidate treatment-resistant adolescents with comorbid ADHD, conduct/ODD, and aggression	42% met all criteria for clinically significant improvement, 79% show minimal aggression	Sedation, weight gain	Kronenberger et al. (2007)

ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, CGI : Clinical Global Impression, CPRS : Conners Parent Rating Scale, ODD : oppositional defiant disorder, RAAPP : Rating of Aggression Against People and/or Property

**Table 6.** Case reports on the use of atypical antipsychotics in children and adolescents with anorexia nervosa

Drug	Design (N, age, follow-up, daily dose)	Results	Authors
Risperidone	N=1, 12yr, 1yr, 1mg	Weight restoration, improvement of comorbid autism symptoms	Fishman et al. (1996)
	N=1, 12yr, >1yr, 1.5mg	Increase of BMI, improvement of body image disturbance and food perception	Newman-Toker et al. (2000)
Olanzapine	N=4, 10-12yr, 3-5 months, 2.5mg	BMI normalized, anxiety&inner tension ↓, compliance ↑	Boae et al. (2003)
	N=5, adolescents, 5mg	↑ BMI, ↓ body concerns, sleep disturbances, and anxiety concerning food and weight	Dennis et al. (2006)
	N=1, 15yr, 60 weeks, 10mg	BMI : 12.4→19.8 within 24 weeks, CGI : decreased 7→1 after 16 weeks, reduction of obsessive-compulsive symptoms, exercising, anorexic thinking	Ercan et al. (2003)
	N=1, 15yr, 14 weeks, 10mg	100% increase of average body weight, ↓ core anorexic symptoms and agitation	La-Via et al. (2000)
	N=5, 12-17yr, 7 weeks, 5-12.5mg	Improvement of body image disturbances, inner tension and rigidity, emotional restraint and paranoid ideas. Compliance improved	Mehler et al. (2001)
Quetiapine	N=1, 11yr, 20 weeks	Reduction of inner tension, dysthymia, thought rigidity	Mehler et al. (2008)
	N=1, 15yr, 24 weeks	Reduction of body image disturbance, weight phobia and 'paranoid' ideas	
	N=1, 14yr, 16 weeks	BMI normalized, compliance ↑, aggressiveness and thought restraint ↓	

BMI : body mass index

## 5. 파탄적행동장애

파탄적행동장애는 소아 및 청소년의 7.3~11.1%에서 발병하며, 학교나 사회 생활의 기능 저하 및 성인기의 정신질환 및 반사회적 행동과 연관성이 있다. 그러나 연령 및 성별에 따라 다양하게 나타나는 비적응적 행동을 치료하기는 쉽지 않아서 약물 치료는 물론 행동수정, 가족치료 등의 다양한 방법이 제시되고 있다. 약물 치료 중 공격성, 과잉운동성, 충동성, 기분 증상을 조절하기 위해 사용되며, 최근 비전형항정신병약물 사용이 증가되고 있다. 현재까지 보고된 바로는 risperidone,<sup>72)</sup> olanzapine,<sup>73)</sup> quetiapine<sup>74)</sup>이 행실장애에서 동반된 충동성이나 공격성에 효과적으로 알려졌다. 특히 335명의 소아 및 청소년을 대상으로 6개월간 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구를 시행한 결과, risperidone 유지요법이 증상 조절에 효과적인 것으로 나타났다.<sup>75)</sup> 주요 연구 결과를 Table 5에 요약하였다.

## 6. 신경성식욕부진

신경성식욕부진의 치료로는 인지행동요법, 가족치료 등과 더불어 약물치료로서 선택적세로토닌재흡수억제제 및 항정신병약물이 사용되고 있다. 아동 및 청소년 신경성식욕부진 환자에게 비전형항정신병약물을 사용하여 긍정적인 효과를 보고한 사례가 많이 있다(Table 6). Olanzapine의 경우, 정신병리, 왜곡된 신체지각에 대한 효과가 있지만 식욕 증가 가능성을 염두에 두어야 하는 반면<sup>76)</sup> quetiapine은 동반된 정신병리의 호전을 보이면서 부작용이 나타나지 않았다.<sup>76)</sup> 최근 들어 부가요법으로서의 olanzapine의 안정성과 효능을 평가하기 위해 청소년 대상의 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구가 추진되고 있다.<sup>77)</sup>

## 7. 부작용

### 1) 추체외로증상

이제까지 양전자방출단층촬영 연구들을 통해 항정신병약물에 의한 추체외로증상이 도파민 D2 수용체의 점유 정도와 관련이 있으면서 점유율이 80% 이상인 경우 추체외로 증상 비율이 매우 높아진다는 사실이 알려졌다.<sup>78,79)</sup> 도파민 2 수용체의 밀도는 소아청소년에서 많고 연령에 따라 감소하는 경향을 보인다.<sup>80)</sup> 따라서 나이가 어릴수록 추체외로증상에 취약할 가능성이 높다.<sup>81)</sup>

하지만 olanzapine에 대한 부작용 관련 미국 식약청 자료에 의하면 추체외로증상은 아동기(9세까지), 청소년기(10~19세), 성인기(20세이상)에서 모두 비슷했다.<sup>82)</sup> 또한 항정신병약물을 6개월 이상 복용한 소아청소년정신과 환자 118명과 연령, 성비, 진단이 비슷한 대조군을 비교한 연구에서는

약물을 복용한 환자 중 11명(9%)에서 이상운동증이 생겼다. 이는 비전형항정신병약물로도 이상운동증의 위험성이 높아지며, 아동의 경우에는 비전형항정신병약물의 부작용 양상이 성인과는 다름을 시사하는 결과이다.<sup>83)</sup>

### 2) 체중 증가 및 대사성 부작용

Clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine으로 치료 받은 소아청소년에서 체중 증가가 흔히 보고되고 있다. 6개월 동안 risperidone으로 치료 받은 37명의 소아청소년 입원 환자와 비전형항정신병약물을 복용하지 않는 33명의 입원 환자를 비교한 연구 결과, 대조군 24%에 비해 risperidone 군에서는 78%에서 유의한 체중 증가를 보였으며, 이는 약물용량, 다른 약물, 인구학적 특성과는 연관성이 없는 것으로 나타났다.<sup>84)</sup> 또한 risperidone을 약 5개월 간 복용한 22명의 소아청소년 입원 환자의 기록을 검토한 결과,  $7.0 \pm 4.7\text{kg}$  체중 증가가 관찰되었다. Triglyceride(TG), 콜레스테롤 농도는 유의한 변화가 없었으나, TG 농도와 체중은 큰 연관성을 보였다.<sup>85)</sup> 또한 6주 후 olanzapine 군은  $4.6 \pm 1.9\text{kg}$ , risperidone 군은  $2.8 \pm 1.3\text{kg}$ , clozapine 군은  $2.5 \pm 2.9\text{kg}$  증가하는 것으로 보고되었다.<sup>86)</sup> Clozapine은 아니지만, olanzapine과 risperidone 군에서 성인에 비해 소아청소년에서 불균형적으로 높은 체중 증가를 보였다.<sup>87)</sup> 또한, 2004년 7월부터 2005년 6월 사이의 소아정신과 입원 환자 중 최소 한 가지 이상의 비전형항정신병약물을 복용한 환자를 대상으로 의무 기록을 검토한 결과, 53%에서 과체중이 관찰되었다. 또한 51%에서 TG의 증가와 48%에서 high-density lipoprotein(HDL) 농도의 감소가 관찰되었다.<sup>88)</sup>

결론적으로 아동에서의 비전형항정신병약물과 대사성 부작용 간의 연관성에 대한 연구 40개를 검토한 논문을 살펴보면, 소아에서 비전형항정신병약물을 사용하는 것은 체중 증가 및 중등도의 유즙분비호르몬의 증가와 관련성이 있으며, 포도당 조절 문제와 고지질혈증이 보고되고 있다. 체중 증가는 어린 아동일수록 위험성이 높은 것으로 나타났다.<sup>89)</sup> 따라서, clozapine과 olanzapine은 유의한 체중 증가를 보이고, risperidone, quetiapine은 중등도의 위험성을 보이며, ziprasidone과 aripiprazole은 낮은 위험성을 보임을 알 수 있다.<sup>90)</sup>

### 3) QTc 간격 증가

Risperidone에 대한 후향적 의무기록 조사 결과를 보면 QT 간격의 변화가 없었던 것에 반해,<sup>91)</sup> ziprasidone의 경우에는 청소년 13명 중 1명이 QTc 간격의 증가를 보였다.<sup>92)</sup> 하지만 6주 간의 개방 연구에서는 ziprasidone을 복용한 12명의 자폐증 모두에서 심장과 관련된 부작용은 없었다.<sup>70)</sup> 이와는 반대로 20명의 소아청소년을 대상으로 한 전향적 연

구에서는 6개월 간 ziprasidone 복용한 경우에 용량과 무관하게 유의하게 QTc 간격이 증가한다는 결과가 나왔다.<sup>93)</sup>

결론적으로 QTc 간격 변화는 심장의 자율신경계 활동의 반영하며 부정맥 및 급사의 위험이 높아질 수 있으므로 소아청소년에게 비전형항정신병약물 사용시 주의해야 하며, 특히 ziprasidone 및 다른 약물의 심혈관계 영향에 대한 연구를 보다 체계적으로 광범위하게 시행할 필요가 있다.

#### 4) 고유즙분비호르몬혈중

Risperidone, olanzapine, quetiapine을 복용하는 경우 유즙분비호르몬의 농도가 증가한다. 아동기 발병 정신분열병 및 비특이적 정신병 환자 35명(14.1±2.3세)를 대상으로 haloperidol, clozapine, olanzapine을 투여한 후 유즙분비호르몬을 측정된 결과, 6주 후에 농도가 모두 상승했으며, clozapine은 정상범위 내에서 증가했다.<sup>94)</sup> 유즙분비호르몬의 농도가 증가하면 뼈밀도 감소, 무월경증, 유즙 분비, 성욕 감퇴 등이 발생할 수 있으므로 사용시 주기적으로 평가할 필요가 있다. 고유즙분비호르몬혈중은 나이가 어린 경우 위험성이 높은 것으로 나타났으며, 다른 위험 요소들도 항정신병약물로 인한 대사 이상과 관련이 있는데 이는 연구에 따라 바뀌는 것으로 나타났다. 비전형항정신병약물의 대사성 부작용은 소아에서 심각한 합병증을 초래하기도 하므로, 치료 시작 전에 충분한 고려와 임상적인 점검이 계속 필요할 것이다.<sup>89)</sup>

## 결론

소아청소년 환자 치료에서의 비전형항정신병약물에 대한 연구는 현재까지 수 주에서 수 개월 이내의 개방 연구가 대부분으로 객관적인 증거가 부족한 형편이다. 그럼에도 불구하고 임상에서의 처방은 급속하게 늘어나는 추세를 보이고 있으므로, 향후 잘 통제된 장기간 전향적 연구가 필요하다. 임상가는 비전형항정신병약물의 유용성과 더불어 그 한계점까지도 잘 고려하여 주의 깊게 처방할 필요가 있다.

**중심 단어** : 비전형항정신병약물 · 소아 · 청소년 · 소아청소년정신과.

## References

1) Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:104-120.  
2) Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT,

Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-1097.  
3) Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, Bobb AJ, Spencer EP, Clasen LS, et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1349-1356.  
4) Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:658-663.  
5) Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:721-730.  
6) Frazier JA, Giedd JN, Kaysen D, Albus K, Hamburger S, Alagband-Rad J, et al. Childhood-onset schizophrenia: brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153:564-566.  
7) Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:133-145.  
8) Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, et al. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *J Neural Transm* 2003;110:545-560.  
9) Zalsman G, Carmon E, Martin A, Bensason D, Weizman A, Tyano S. Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:319-327.  
10) Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J. Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:694-700.  
11) Mandoki MW. Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescent. *Biol Psychiatry* 1997;41:22S.  
12) Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE. A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:301-309.  
13) Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Demeter CA, Schulz SC. A prospective, open-label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:170-175.  
14) Ercan ES, Kutlu A, Varan A, Cikoglu S, Coskunol H, Bayraktar E. Olanzapine treatment of eight adolescent patients with psychosis. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:53-56.  
15) Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:393-403.

- 16) Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, et al. Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:377-385.
- 17) Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, Tyano S, Weizman A, Mester R. Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:311-317.
- 18) McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000;61:252-260.
- 19) McConville B, Carrero L, Sweitzer D, Potter L, Chaney R, Foster K, et al. Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:75-82.
- 20) Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, et al. A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:415-424.
- 21) Meighen KG, Shelton HM, McDougle CJ. Ziprasidone treatment of two adolescents with psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:137-142.
- 22) Strawn JR, Delgado SV. Successful treatment of catatonia with aripiprazole in an adolescent with psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:733-735.
- 23) Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:93-99.
- 24) Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, et al. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:960-965.
- 25) Schreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:49-59.
- 26) Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, et al. Mania, glutamate/glutamine and risperidone in pediatric bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study of the anterior cingulate cortex. *J Affect Disord* 2007;99:19-25.
- 27) Emiroglu FN, Gencer O, Ozbek A. Adjunctive olanzapine treatment in bipolar adolescents responding insufficiently to mood stabilizers. Four case reports. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:500-503.
- 28) Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:239-250.
- 29) Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, et al. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in pre-school-age children. *Biol Psychiatry* 2005;58:589-594.
- 30) Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007;164:1547-1556.
- 31) Delbello MP, Cecil KM, Adler CM, Daniels JP, Strakowski SM. Neurochemical effects of olanzapine in first-hospitalization manic adolescents: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1264-1273.
- 32) Strawn JR, Delbello MP. Olanzapine for the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:467-474.
- 33) Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-1223.
- 34) Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM. The efficacy and tolerability of quetiapine versus divalproex for the treatment of impulsivity and reactive aggression in adolescents with co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorder(s). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:665-670.
- 35) Delbello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305-313.
- 36) Barnett MS. Ziprasidone monotherapy in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:471-477.
- 37) Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M, Aleardi M, Wozniak J. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:888-894.
- 38) Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, et al. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007;12:683-689.
- 39) Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF, de Souza CK, Rohde LA. Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *CNS Spectr* 2007;12:758-762.
- 40) Caine ED, Polinsky RJ, Kartzinel R, Ebert MH. The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *Am J Psychiatry* 1979;136:317-320.
- 41) Lombroso PJ, Scahill L, King RA, Lynch KA, Chappell PB, Peterson BS, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1147-1152.
- 42) Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:29-31.
- 43) Kim BN, Lee CB, Hwang JW, Shin MS, Cho SC. Effectiveness and safety of risperidone for children and adolescents

- with chronic tic or tourette disorders in Korea. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:318-324.
- 44) Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:330-336.
  - 45) Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:206-214.
  - 46) Seahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003;60:1130-1135.
  - 47) Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome--a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:255-266.
  - 48) Parraga HC, Parraga MI, Woodward RL, Fenning PA. Quetiapine treatment of children with Tourette's syndrome: report of two cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:187-191.
  - 49) Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:295-299.
  - 50) Copur M, Arpacı B, Demir T, Narin H. Clinical effectiveness of quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome: a retrospective case-note survey. *Clin Drug Investig* 2007;27:123-130.
  - 51) Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Seahill L, Law G, et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:292-299.
  - 52) Davies L, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol* 2006;21:447-453.
  - 53) Yoo HK, Kim JY, Kim CY. A pilot study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:505-506.
  - 54) Yoo HK, Choi SH, Park S, Wang HR, Hong JP, Kim CY. An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1088-1093.
  - 55) Package insert, Risperdal(risperidone). Titusville: Janssen LP; 2006.
  - 56) Stachnik JM, Nunn-Thompson C. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder. *Ann Pharmacother* 2007;41: 626-634.
  - 57) Fisman S, Steele M. Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:177-190.
  - 58) McDougale CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:685-693.
  - 59) Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short-and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:140-147.
  - 60) Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:79-90.
  - 61) Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. A 3-year naturalistic study of 53 preschool children with pervasive developmental disorders treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1039-1047.
  - 62) Rausch JL, Sirota EL, Londino DL, Johnson ME, Carr BM, Bhatia R, et al. Open-label risperidone for Asperger's disorder: negative symptom spectrum response. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1592-1597.
  - 63) McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347:314-321.
  - 64) Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol* 2006;21:450-455.
  - 65) Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2007;37:367-373.
  - 66) Chavez B, Chavez-Brown M, Sopko MA, Jr., Rey JA. Atypical antipsychotics in children with pervasive developmental disorders. *Paediatr Drugs* 2007;9:249-266.
  - 67) Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:541-548.
  - 68) 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.
  - 69) 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.
  - 70) McDougale 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.
  - 71) Stigler KA, Posey DJ, McDougale CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:455-463.
  - 72) Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:509-516.

- 73) Masi G, Milone A, Canepa G, Millepiedi S, Mucci M, Muratori F. Olanzapine treatment in adolescents with severe conduct disorder. *Eur Psychiatry* 2006;21:51-57.
- 74) Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine addition in methylphenidate treatment-resistant adolescents with comorbid ADHD, conduct/oppositional-defiant disorder, and aggression: a prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:334-347.
- 75) Reyes M, Buitelaar J, Toren P, Augustyns I, Eerdeken M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone maintenance treatment in children and adolescents with disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2006;163:402-410.
- 76) Mehler-Wex C, Romanos M, Kirchheiner J, Schulze UM. Atypical antipsychotics in severe anorexia nervosa in children and adolescents--review and case reports. *Eur Eat Disord Rev* 2008; 16:100-108.
- 77) Spettigue W, Buchholz A, Henderson K, Feder S, Moher D, Kourad K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of olanzapine as an adjunctive treatment for anorexia nervosa in adolescent females: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pediatr* 2008;8:4.
- 78) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-544.
- 79) Wadenberg ML, Soliman A, VanderSpek SC, Kapur S. Dopamine D(2) receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:633-641.
- 80) Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, Bergeron C, Becker LE, Reynolds GP, et al. Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1987;1:399-404.
- 81) Lewis R. Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. *Can J Psychiatry* 1998;43:596-604.
- 82) Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1439-1446.
- 83) Wonodi I, Reeves G, Carmichael D, Verovsky I, Avila MT, Elliott A, et al. Tardive dyskinesia in children treated with atypical antipsychotic medications. *Mov Disord* 2007;22:1777-1782.
- 84) Martin A, Landau J, Leebens P, Ulizio K, Cicchetti D, Scahill L, et al. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:259-268.
- 85) Martin A, L'Ecuyer S. Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths. A retrospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002;11:129-133.
- 86) Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:308-316.
- 87) Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm* 2007;114:273-280.
- 88) Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA, et al. Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:303-311.
- 89) Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol* 2005;19:533-550.
- 90) Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougale CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Pediatr Drugs* 2004;6:33-44.
- 91) Nahshoni E, Spitzer S, Berant M, Shoval G, Zalsman G, Weizman A. QT interval and dispersion in very young children treated with antipsychotic drugs: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:187-194.
- 92) Patel NC, Sierk P, Dorson PG, Crismon L. Experience with ziprasidone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:495.
- 93) Blair J, Scahill L, State M, Martin A. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:73-79.
- 94) Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J, et al. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:239-245.