

소아청소년 자폐성 스펙트럼 장애에서 SSRI 장기 사용에 대한 후향적 분석

국립서울병원 정신건강의학과,¹ LPJ 마음건강의원 소아청소년연구소,² 국립서울병원 청소년정신건강의학과³
 구애진¹ · 박진박¹ · 이종일¹ · 진혜경² · 김예니³

Retrospective Analyses of Long-Term Use of SSRI in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder

Ae-Jin Goo, MD,¹ Jin-Park Park, MD,¹ Jong-Il Lee, MD,¹ Hye-Kyung Jhin, MD,² Yeni Kim, MD³

¹Department of Mental Health, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

²Institute of Child and Adolescent Psychiatry, LPJ Mind Health Clinic, Seoul, Korea

³Department of Adolescent Psychiatry, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

Objectives The purpose of this study was to investigate clinical profile, efficacy, and safety of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in Korean autism spectrum disorders (ASDs) patients.

Methods Effectiveness was assessed through a retrospective review of self-reported target symptom improvement at the last follow-up visit. Changes in illness severity and improvement were measured using the Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) of illness and Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) Scales. Tolerability was assessed through a review of the reason for discontinuation of SSRI and documented adverse events.

Results A total of 21 ASDs patients (aged 9 to 19 years) treated with SSRI during July 2010 to July 2011 in department of child and adolescent psychiatry of Seoul National Hospital were identified. The mean duration of SSRI treatment was 47.9 (standard deviation = 36.9) months (range 0.7–114.5), and the mean fluoxetine equivalent dosage of SSRIs was 27.1 ± 10.8 mg. Nineteen (90.5%) patients were using concomitant medication. We found that SSRIs were prescribed for symptoms of agitation, stereotyped behavior, aggression, depression, impulsivity and self-injury in ASDs. Ten patients (47.6%) reported improvement in their target symptom after SSRI treatment based on CGI-I scores ($CGI-I \leq 2$). The side effects were reported in 5 patients (23.8%); vomiting ($n = 2$, 9.5%), excessive mood elevation ($n = 1$, 4.8%), insomnia ($n = 1$, 4.8%), somnolence ($n = 1$, 4.8%) and decreased appetite ($n = 1$, 4.8%). Self-injurious behavior was reported in one patient (4.8%).

Conclusions The results of this study suggest that SSRIs may be used effectively in children and adolescents diagnosed with ASDs. However, safety issues need to be considered carefully when choosing SSRIs for treatment. Future controlled trials are needed to confirm these findings.

Key Words Adolescents · Autism spectrum disorder · Children · Efficacy · Selective serotonin reuptake inhibitor · Tolerability.

Received: August 1, 2012 / Revised: August 23, 2012 / Accepted: September 7, 2012

Address for correspondence: Yeni Kim, MD

Department of Adolescent Psychiatry, Seoul National Hospital, 398 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-711, Korea

Tel: +82-2-2204-0357, Fax: +82-2-2204-0355, E-mail: yeni1004@gmail.com

서론

자폐증(autism)은 상호적인 사회적 관계와 의사소통의 중증 장애 및 반복행동 또는 상동행동을 특징으로 하는 질환이다.¹⁾ 미국 정신의학회(American Psychiatric Association)의 '정신장

에 진단 및 통계 편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, 이하 DSM-IV-TR)에는 자폐장애를 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애(pervasive developmental disorder not otherwise specified, 이하 PDD-NOS), 아스퍼거 장애(Asperger's disorder),

레트 장애(Rett's disorder), 소아기 붕괴성 장애(childhood disintegrative disorder)와 함께 넓은 카테고리에서 전반적 발달 장애로 포함하고 있다.^{11,12} 자폐증(autism)이 자폐장애(autistic disorder)와 동일한 의미로 사용되기도 하는 반면 자폐장애, 아스퍼거 장애, 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애를 자폐성 스펙트럼 장애(autism spectrum disorders, 이하 ASDs)라고 명명하기도 한다.³

전반적 발달장애 소아 환자 209명을 대상으로 한 국내 연구 결과 상동행동, 강박행동, 자해행동, 주의력부족, 부적절한 정서 등의 증상을 높은 빈도로 보이고 있었다.⁴ Yoo 등⁵은 전반적 발달장애 국내 치료 권고안에서 장애의 정도보다 증상에 초점을 맞추어, 동반된 과잉행동, 주의력장애, 강박증상, 자해와 상동행동, 틱, 정동증상을 포함한 많은 행동학적 어려움을 파악하는 것이 치료에 도움이 될 수 있다고 권고하였다. 자폐증의 증상 중 상동증, 자해행동, 공격적 행동 등과 같은 문제행동이 사회성과 언어상의 문제에 비해 약물치료 효과가 비교적 확립되어 있다.² 반복행동 조절에 리스페리돈(risperidone), 아리피프라졸(aripiprazole)이 미국의 식약청(Food and Drug Administration, 이하 FDA) 승인을 받아 치료에 이용되고 있고,^{6,7} 기분조절제를 사용하는 것에 대한 연구도 진행되고 있다.⁸

McDougle 등⁹은 세로토닌 체계의 붕괴가 자폐증에서 반복 행동 영역의 특정 부분과 연관되어 있을 가능성을 언급하기도 하였는데, 세로토닌 전구체인 트립토판의 급성 손실이 자폐증 환자에서 특히 회전하기(whirling), 펄럭이기(flapping), 달리기(pacing), 쿵쾅거리기(banging), 부딪히기(hitting)와 같은 반복 행동을 악화시켰다고 보고하였다. Hollander 등¹⁰은 특정 세로토닌 수용체의 민감도가 자폐장애 고유의 증상보다도 반복 행동 영역의 심각도와 양의 상관관계가 있었음을 발표하였다. 이러한 연구 결과들을 미루어 볼 때 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI)는 ASDs 환자에게서 빈번히 나타나는 반복 사고와 행동 조절에 효과가 있을 가능성이 있다고 볼 수 있다.

SSRI의 경우 불안초조, 공격성, 자해, 반복행동, 분노발작을 표적 증상으로 플루옥세틴(flouxetine),^{11,12} 서트랄린(sertraline),¹³ 시탈로프람(citalopram)^{14,15}을 사용하여 다양한 증상의 완화를 보고한 바 있다. Cook 등¹¹은 23명의 대상자 중 65.2%에서 전반적 기능의 호전을 보고하였고, DeLong 등은 37명의 대상자 중 59.5%에서 행동, 언어, 인지, 정동, 사회성 영역에서 호전을 보였다고 보고하였다. Fatemi 등¹⁶의 의무기록 조사 연구(chart review study)에서는 대상자의 21%에서 불안증상의 호전, 37%에서 우울증상의 호전, 27%에서 반복행동의 호전, 21%에서 부적절한 언어의 호전을 보였다고 보고하였다. Buchsbaum 등¹⁷의 이중 맹검 교차연구(double-blind cross study)

에서는 대상자의 50%에서 CGI-I 점수의 호전을 보였고, 특히 불안과 상동 행동의 감소에 효과가 있었다고 보고하였다. DeLong 등¹²의 플루옥세틴 개방표지 후향적 연구(open label retrospective study) 결과 2~8세 129명의 소아에서 69%가 증상 호전을 보였다고 하며, Namerow 등¹⁵의 시탈로프람 개방표지 연구에서도 SSRI가 자폐증상 치료에 효과를 보였다고 보고하였다.

반면 SSRI의 효능에 대한 부정적인 연구 결과도 있었는데, McDougle 등¹⁸은 12주 이중 맹검 연구를 시행하였고, 대상자의 5.6%에서만 호전을 보였고 위약에 비해 증상 호전에 유의한 효과가 보이지 않았다고 보고하였다. King 등¹⁹의 연구에서도 SSRI의 효능에 대해 부정적인 결과를 보였는데 149명의 소아 청소년 집단에서 이중 맹검 연구를 시행하였을 때 반복 행동 조절에 SSRI가 대조군과 실험군 사이에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.

국외 기존 연구상 장기 SSRI 사용에 대한 논문에서 약물 사용 기간은 Henry 등²⁰의 연구에서는 7.8 ± 7.6 개월, Namerow 등¹⁵의 연구에서는 218.8 ± 167.2 일, Fatemi 등¹⁶의 연구에서는 18.04 ± 10.39 개월로, SSRI 장기간 사용에 관한 후향적 연구에서도 약물 유지 기간이 3년을 넘지는 않았다. 그러나, ASDs 질환의 경우 소아청소년기에서 성인기에 이르기까지 장기간 약물 사용을 필요로 하는 특징이 있으므로, 본 연구에서는 우리나라 소아청소년 환자들에서 장기간에 걸친 SSRI의 사용 실태와 효과 및 안전성에 대해 후향적 의무기록 조사를 통해 살펴 보고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 국립서울병원 소아청소년정신과에서 2010년 7월부터 2011년 7월까지 입원치료 중이거나 외래 통원치료 중인 환자의 의무기록에 대한 검토를 통해 진행되었다. DSM-IV-TR에 따라 자폐장애, 아스퍼거 장애, 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애로 진단받았고 SSRI 약물을 복용하고 있는 환자를 대상으로 하였다. 진단이 불명확하거나, 경과 관찰 중에 진단이 변경되는 경우는 경과 관찰 기간이 1개월 미만인 경우에 한하여 연구 대상에서 제외하였다. 약물 투약 시점에 19세 이하인 21명의 대상자 중 자폐장애는 11명(52.4%), 아스퍼거 장애는 6명(28.6%), 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애는 4명(19.0%)이었다. 환자 개인의 약물 유지 기간은 최소 3주일에서 9년 6.5개월까지 다양하게 분포하였다. 본 연구는 국립서울병원 임상연구심의위원회(Institutional Review Board 번호 : 2011-7)의 승인을 받아 진행되었다.

평가 및 통계

의무기록을 통하여 대상자 각각의 인구통계학적 및 임상적 특징을 파악하였다. 환자의 성별, 연령, 진단, 동반질환, 병용약물, 약물치료 시작시 연령, 약물 유지기간, 표적증상, 전반적 임상 인상 척도(Clinical Global Impression Scale, 이하 CGI), 부작용 등을 확인하였다. 약물 반응 평가를 위해 약물 투여 시점의 전반적 임상 인상-심각도(Clinical Global Impression-Severity, 이하 CGI-S : 1 = 정상 ; 2 = 정상과 병의 경계 ; 3 = 정도의 병 ; 4 = 중등도의 병 ; 5 = 심각한 병 ; 6 = 매우 심각한 병 ; 7 = 극히 심각한 병) 점수와 연구 종료 시점의 전반적 임상 인상-호전도(Clinical Global Impression-Improvement, 이하 CGI-I ; 1 = 대단히 많이 호전 ; 2 = 많이 호전 ; 3 = 약간 호전 ; 4 = 변화가 없음 ; 5 = 약간 악화 ; 6 = 많이 악화 ; 7 = 대단히 많이 악화) 점수를 통하여 표적증상의 호전 여부를 확인하였다. CGI-I 점수가 2점 이하인 경우 증상의 호전이 있다고 평가하였고, 3~5점인 경우 증상의 변화가 없다고 평가하였으며, 6점 이상인 경우 증상 악화를 보였다고 평가하였다. 약물 안정성을 평가하고자 약물부작용 및 약물 중단 이유에 대해 검토하였다.

Normality test의 결과에 근거하여 군 간 비교를 위하여 비모수 분석 방법인 Mann-Whitney U 검정(Mann-Whitney U test)과 Fisher의 정확한 검정(Fisher exact test)을 실시하였으며, 연관성 분석을 위하여 상관분석(correlation analysis), 회귀분석(regression analysis)을 시행하였다. 본 연구에서 SSRI 계열의 여러 약제가 사용되었고, 병용약물인 항정신병약물도 두 종류가 사용되었으므로, 약물용량을 정량화하여 분석을 실시하였다. 플루복사민, 서트랄린, 플루옥세틴, 에스시탈로프람 용량을 플루옥세틴 기준으로 용량 변환을 하여 단일화하였으며, 항정신병약물은 risperidone 용량으로 단일화하였다.²¹⁻²³⁾ SSRI 용량과 CGI-I 점수의 연관성을 분석하기 위하여, SSRI 정량화된 용량을 독립변인, CGI-I 점수를 종속변인으로 회귀 분석을 실시하였다. 병용약물의 효과를 통제하고자, 병용한 항정신병약물의 정량화된 용량 및 사용된 병용약물의 개수를 공존변수로 포함하여 통계 분석을 실시하였다. 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였으며 통계 분석은 SPSS version 13.0을 사용하였다.

결 과

21명의 해당자 중 17명(81.0%)이 남자였으며, 진단받을 당시 연령은 8.6 ± 4.8 세($n = 21$, range 2~18)였으며, SSRI 복용 시작 시점의 평균연령은 13.8 ± 3.2 세($n = 21$, range 9~19)였다(Table 1). 76.2%(16/21)에서 정신지체가 동반되어 있었고, 기타 공존질환으로 주의력결핍 과잉행동장애가 1명, 우울장애가 1

명 있었다. 평균 지능 지수(intelligence quotient, 이하 IQ)는 51.8 ± 25.6 ($n = 13$, range 29~94)이었으며, 평균 사회성숙도 검사(Social Maturity Scale) 결과는 36.1 ± 24.7 ($n = 13$, range 16.8~97.0), 아동기 자폐증 평정척도(Childhood Autism Rating Scale, 이하 CARS)는 36.2 ± 6.8 ($n = 11$, range 27.5~53.5)이었다. 약물 투약 시작 시점의 CGI-S 평균 점수는 4.9 ± 0.8 이었으며, 연구 종료 시점의 CGI-I 평균값은 2.9 ± 1.1 이었다. SSRI 유지 기간은 평균 47.9 ± 36.9 개월(range 0.7~114.5개월)이었다. SSRI 유지 기간과 CGI-I 점수 간의 상관분석 결과 상관계수는 -0.45로 음의 상관관계를 보였다($p = 0.046$).

21명의 환자 중에서 불안(agitation)(10/21 ; 47.6%), 상동행동(stereotyped behavior)(10/21 ; 47.6%), 공격성(aggression)(2/21 ; 9.5%), 우울증상(depression)(2/21 ; 9.5%), 충동성(impulsivity)(1/21 ; 4.8%), 자해행동(self-injury)(1/21 ; 4.8%) 순으로 빈번하게 표적증상을 보고하였다. 5명의 환자에서 2가지 표적증상을 목표로 SSRI가 처방되었고, 나머지 16명의 환자의 경우 한 가지 증상을 목표로 SSRI가 처방되었다. CGI-I 점수 2점 이하를 반응군(responder)으로 정의할 때, 10명(47.6%)의 환자가 반응군에 해당하였고, 나머지 중 10명(47.6%)의 환자가 비반응군(non-responder)에 해당하였으며, 1명은 첫 방문 이후 추적 관찰 실패로 제외되었다. SSRI 표적증상에 따라 반

Table 1. Demographic and clinical characteristics

| | Subjects (n = 21) |
|-----------------------------|-------------------|
| Sex (%) | |
| Male | 17 (81.0) |
| Female | 4 (19.0) |
| Age at diagnosis, years | |
| Mean \pm SD | 8.6 ± 4.8 |
| Range | 2-18 |
| Age at starting drug, years | |
| Mean \pm SD | 13.8 ± 3.2 |
| Range | 9-19 |
| Diagnosis (%) | |
| Autistic disorder | 11 (52.4) |
| Asperger's disorder | 6 (28.6) |
| PDD-NOS | 4 (19.0) |
| Comorbid diagnosis (%) | |
| Mental retardation | 16 (76.2) |
| ADHD | 1 (4.8) |
| Depressive disorder | 1 (4.8) |
| Concomitant medications (%) | |
| Atypical antipsychotics* | 18 (85.7) |
| Mood stabilizers† | 12 (57.1) |
| Anxiolytics‡ | 4 (19.0) |
| Psychostimulants§ | 2 (9.5) |

* : risperidone, haloperidol, † : topiramate, valproate, cabarmazepine, ‡ : lorazepam, diazepam, clonazepam, § : methylphenidate. SD : standard deviation, PDD-NOS : pervasive developmental disorder not otherwise specified, ADHD : attention deficit/hyperactivity disorder

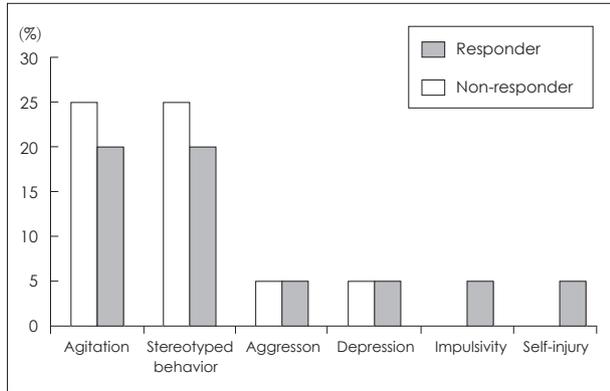


Fig. 1. The percentage of responders and non-responders for each target symptom based on Clinical Global Impression-Improvement scores.

응군과 비반응군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지는 않았으나(Fig. 1), 불안 및 행동 문제를 호소한 경우 47.4% (9/19)에서 증상 호전을 보였고, 우울증상의 경우 50.0%(1/2)에서 증상 호전을 보였다.

SSRI 평균 사용 용량은 플루옥세틴 기준으로 환산시 27.1 ± 10.8 mg이었다. 진단별 사용된 SSRI 용량은 플루옥세틴 기준으로 자폐장애에서 27.3 ± 11.7 mg(n = 11), 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애 26.7 ± 7.5 mg(n = 6), 아스퍼거 장애 27.5 ± 15.0 mg(n = 4)이었으며, CGI-I 점수는 자폐장애에서 2.6±0.7, 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애에서 4.0 ± 1.6, 아스퍼거 장애에서 2.5 ± 0.8이었다. 표적증상별 사용된 SSRI 용량은 다음과 같다; 불안 25.5 ± 11.4 mg, 상동행동 29.0 ± 10.8 mg, 공격성 30.0 ± 14.1 mg, 우울증상 25.0 ± 21.2 mg, 충동성 30 mg, 자해행동 20 mg. 21명의 환자 중 11명이 플루복사민을 사용하였고 평균 용량은 113.6 ± 55.2 mg, 평균 사용 기간은 65.2 ± 36.1개월이었으며 54.5%(6/11)에서 증상 호전을 보였다. 서트랄린은 7명에서 사용하였고 평균 용량은 71.4 ± 36.6 mg, 평균 사용 기간은 21.0 ± 28.0개월이었으며 14.3%(1/7)에서 증상 호전을 보였다. 플루옥세틴은 2명에서 사용하였고 평균 용량은 30.0 ± 14.1 mg, 평균 사용 기간은 38.3 ± 23.7개월이었으며 2명 모두 증상 호전을 보였다. 에스시탈로프람은 1명에서 사용하였고 용량은 5.0 mg, 사용기간은 65.7개월이었으며 증상 호전을 보였다.

SSRI 계열 이외의 병용약물을 사용하고 있는 환자는 전체 21명 중 19명(90.5%)이었다. 병용약물의 평균 개수는 1.7 ± 0.9였으며, 19명 중에서 SSRI 이외에 한 가지 병용약물을 사용하고 있는 환자는 5명, 두 가지 병용약물의 경우는 11명, 세 가지 병용약물을 사용한 경우는 3명이었다. 항정신병약물은 전체 21명 중에서 18명(85.7%)이 복용 중이었으며, 리스페리돈(risperidone)은 18명이 모두 복용하고 있었고, 할로페리돌(haloperidol)은 3명에서 리스페리돈에 추가하여 복용 중이었다. 항정

신병약물의 평균 용량은 리스페리돈 기준으로 환산시 2.9 ± 1.6 mg이었다. 기분조절제는 전체 21명 중에서 12명이 복용하고 있었으며, 토피라메이트(topiramate)가 7명, 발프로익산(valproate)이 5명, 카바마제핀(cabarmazepine)이 2명에서 사용되었다. 항불안제는 전체 21명 중에서 4명이 사용하고 있었으며, 로라제팜(lorazepam)은 3명, 클로나제팜(clonazepam) 2명, dia제팜(diazepam) 2명에서 사용되었다. 정신자극제는 메틸페니데이트(methylphenidate)로 2명에서 사용되었다(Table 1).

약물 중단 이유로는 부작용 발생이 2명(2/21; 9.5%) 약물 비순응이 1명(1/21; 4.8%)이었으며, 외래 방문 미실시로 인한 추적 관찰 도중 탈락이 5명(5/21; 23.8%)이 있었고, 타병원 전원이 1명(1/21; 4.8%) 있었다. SSRI 사용으로 인한 부작용은 21명 중에서 5명(23.8%)에서 나타났으며, 부작용 중복 체크를 고려하여 다음과 같은 빈도로 부작용이 발생한 것으로 나타났다; 졸림증(1/21; 4.8%), 식욕감소(1/21; 4.8%), 구토 (2/21; 9.5%). 흥분성 부작용(activation side effect)으로 분류되는 불면(1/21; 4.8%), 과도한 기분상승(1/21; 4.8%); 그리고 자해행동(1/21; 4.8%)과 같은 부작용도 발생하였고, 기분상승 및 자해행동의 경우 해당 부작용으로 인해 약물 사용이 중단되었다. 부작용의 유무에 따라 두 집단 간 SSRI의 용량에 차이가 있는지 독립표본 T 검정 결과 p = 0.179로 통계적으로 유의하지 않았다.

고찰

본 연구에서는 불안, 상동행동, 공격성, 우울증상, 충동성, 자해행동을 표적증상으로 하여 SSRI가 처방되었다. 기존의 타 연구에서도 ASDs 환자에서 SSRI가 불안증상, 공격성, 우울한 기분과 같은 증상을 호소하는 경우에 처방되었다.²⁰⁾ 본 연구에서 불안 및 행동 문제를 호소한 19명 중 47.4%(9/19)가 증상 호전을 보였고, 우울증상을 호소한 2명 중 50.0%(1/2)에서 증상 호전을 보였다. 타 연구에서는 불안 및 행동 문제의 경우 66% (10/15), 우울증상의 경우 47%(7/15)에서 호전을 보였고 이는 본 연구 결과와 유사한 수준이었으나,¹⁵⁾ 두 연구 모두 후향적 의무 기록 조사 연구로서 병용약물들을 사용하고 있는 환자들이 많아서 증상 호전을 SSRI 단독 효과로 설명하기에는 제한점이 있다고 볼 수 있다.

소아청소년 ASDs에서 상동 행동증상 조절을 위해 SSRI를 사용하는 것에 대한 몇몇 개방 표지 연구에서 SSRI 사용의 긍정적인 효과를 보고하였는데, 소아청소년 및 성인 ASDs 환자 23명을 대상으로 한 Cook 등¹¹⁾의 연구에서는 전반적인 기능의 호전이 65.2%(n = 15)에서 관찰되었다고 했으며, 9세 이하 소아 ASDs 환자 37명을 대상으로 한 DeLong 등²⁴⁾의 연구에서는

59.5%(n = 22)에서 긍정적인 반응을 보고했다. 본 연구는 기존의 개방 연구 결과가 SSRI의 긍정적인 치료효과를 확인한 것과 비슷하게 47.6%(10/21)에서 증상 호전을 보였으며, CGI-I 평균 점수는 2.9 ± 1.1 였다. 후향적 의무기록 조사로 본 연구와 설계가 유사한 Henry 등²⁰⁾의 연구에서는 소아청소년 ASDs 환자 89명 중 44.9%에서 증상을 호전을 보고하였고 CGI-I 평균 점수가 2.93 ± 1.11 로 본 연구 결과와 유사한 결과를 보였다. 그러나 소아청소년 대상으로 진행된 위약 대조군, 교차 이중 맹검 연구에서는 기존 개방 연구들에 비해 SSRI의 효과에 대해 일치된 결과를 나타내지는 않았다. Hollander 등²⁵⁾은 6~16세의 환자 39명을 대상으로 플루옥세틴 8주 위약 대조군, 교차 이중 맹검 연구 결과, 상동행동의 감소에 도움이 된다고 보고하였으나, 2009년 King 등¹⁹⁾이 5~17세의 환자 73명을 대상으로 12주간 위약 대조군, 교차 이중 맹검 연구를 진행한 결과, 상동행동 조절에 있어 위약과 시탈로프람 사이의 효과 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다는 결과를 보고하였고, Sugie 등²⁶⁾의 연구에서는 환자의 28%에서만 CGI-I 점수의 호전을 보였다고 밝혔다.

McDougle 등¹⁸⁾의 12주 이중 맹검 연구에서 플루복사민 사용시 78%에서 부작용이 발생하였으며, King 등¹⁹⁾의 연구에서는 시탈로프람 사용시 97.3%에서 부작용이 발생하였으며(위약군 부작용 발생 빈도 87.8%), 자살 관련 부작용은 보고되지 않았다. 2012년 12주 이중 맹검으로 진행된 Hollander 등²⁷⁾의 성인 대상 연구에서 평균 1인당 1.4개의 부작용을 호소하였으나(위약군의 경우 평균 1인당 0.6개 호소) 자살 사고의 빈도는 대조군과 위약군 간의 차이가 없었다고 하며, 자살 시도는 보고되지 않았다. 약물 유지 기간이 7.8 ± 7.6 개월인 후향적 연구 결과 54%에서 불안초조, 과잉활동성, 공격성, 과도한 기분상승과 같은 흥분성 부작용을 보였고, 그 중 35.4%에서 상기 이유로 약물 사용을 중단하였다.²⁰⁾ 본 연구에서는 불면, 과도한 기분상승, 자해행동의 증가와 같은 부작용이 23.8%(5/12)에서 확인되었으며, 전체 21명 중 2명(9.5%)이 부작용으로 약물을 중단하였다. 기존 연구 결과보다 낮은 수준으로 나타났는데, 이는 의무기록상 경미한 부작용의 경우 기재되지 않았을 가능성을 고려해볼 수 있다.

기존의 다른 연구에서는 성인 ASDs 42명에서 서트랄린을 사용했을 때, 자폐장애(15/22 ; 68%), 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애(9/14 ; 64%), 아스퍼거 장애(0/6 ; 0%)에서 CGI-I 결과 상 호전이 있었다고 밝혔다.²⁸⁾ 본 연구에서는 자폐장애에서 50.0%(5/10), 달리 분류되지 않은 전반적 발달장애에서 25.0%(1/4), 아스퍼거 장애에서 66.7%(4/6) 호전이 관찰되었고, 아스퍼거 장애의 경우만이 기존 연구보다 호전율이 높고 나머지 군에서는 유사한 것으로 관찰되었다.

본 논문의 결과는 자폐성 장애 소아청소년 환자들에 있어서 적절한 목표증상을 설정할 경우 비교적 안전하게 SSRI를 다양한 증상조절에 사용할 수 있다는 가능성을 제시하였을 뿐만 아니라, 평균 4년 이상의 SSRI 장기 사용에 대하여 그 효과와 부작용을 분석하였다는 데 의의가 있다. 그러나, 본 연구는 대조군이 없는 후향적 의무기록 조사 연구이고 증상의 호전이나 부작용의 발생에 병용약물의 효과를 배제하지 못하였으며, 대상자 수가 타 연구에 비해서 작다는 것이 제한점이라 할 수 있다.

중심 단어: 청소년·자폐성 스펙트럼 장애·소아·효능·선택적 세로토닌 재흡수 저해제·내약성.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association;2000.
- 2) **Cho SC, Kim BN, Kim DJ, Kim SJ, Kim EY.** Autistic Disorder. Seoul: Hakjisa;2011.
- 3) **Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, et al.** The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999;29:439-484.
- 4) **Cho SJ, Kwak YS, Kang KM.** A study on comorbid disorders and associated symptoms of pervasive developmental disorder children. *Korean J Child & Adol Psychiatry* 1999;10:64-75.
- 5) **Yoo HI, Cho IH, Yoo HJ, Koo YJ, Chung US, Ahn JS, et al.** The Korean practice parameter for the treatment of pervasive developmental disorders: clinical manifestation, epidemiology, course, causes, and comorbidity. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;18:88-96.
- 6) **Canitano R, Scandurra V.** Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:18-28.
- 7) **McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ.** Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl 4:15-20.
- 8) **Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E.** Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:209-213.
- 9) **McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Aghajanian GK, Heninger GR, Price LH.** Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:993-1000.
- 10) **Hollander E, Novotny S, Allen A, Aronowitz B, Cartwright C, DeCaria C.** The relationship between repetitive behaviors and growth hormone response to sumatriptan challenge in adult autistic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:163-167.
- 11) **Cook EH Jr, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL.** Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:739-745.
- 12) **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.
- 13) **Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Buccini JP.** Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:9-15.

- 14) **Couturier JL, Nicolson R.** A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:243-248.
- 15) **Namerow LB, Thomas P, Bostic JQ, Prince J, Monuteaux MC.** Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24:104-108.
- 16) **Fatemi SH, Realmuto GM, Khan L, Thuras P.** Fluoxetine in treatment of adolescent patients with autism: a longitudinal open trial. *J Autism Dev Disord* 1998;28:303-307.
- 17) **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.
- 18) **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.
- 19) **King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al.** Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:583-590.
- 20) **Henry CA, Steingard R, Venter J, Guptill 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.
- 21) **Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C.** Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999;174:297-303.
- 22) **American Psychiatric Association.** Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. Arlington: American Psychiatric Association;2000.
- 23) **Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C.** Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2010;15:850-855.
- 24) **DeLong GR, Teague LA, McSwain Kamran M.** Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:551-562.
- 25) **Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Waserman S, et al.** A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:582-589.
- 26) **Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Sasada Y, Nakabayashi M, et al.** Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. *J Autism Dev Disord* 2005;35:377-385.
- 27) **Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Fieretti CJ, et al.** A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 2012;169:292-299.
- 28) **McDougle CJ, Brodtkin ES, Naylor ST, Carlson DC, Cohen DJ, Price LH.** Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:62-66.