

소아 청소년 정신과 입원 환자에서 Risperidone의 효과 및 안정성에 관한 연구

THE EFFICACY AND SAFETY OF RISPERIDONE IN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRIC INPATIENT

박 정 현* · 김 봉 년**†

Jeong-Hyun Park, M.D., * Boong-Nyun Kim, M.D. **†

목 적 : 소아 청소년 정신과 환자에서 비전형 항정신병약물인 risperidone에 대한 효과 및 안전성에 대한 자료를 얻고자 하였다.

방 법 : 2001년 1월에서 2002년 6월까지 서울대병원 소아 청소년 정신과 병동에 입원한 환자 중 risperidone이 사용되었던 5.4세에서 17.3세 사이의 환자 31명(남 : 18, 여 : 13)을 대상으로 후향적인 진료기록지 검토를 시행하였다.

결 과 : Risperidone이 사용된 주된 정신과 진단은 정신분열병 및 기타 정신증, 정신병적 증상이 동반된 I형 양극성 장애, 뚜렛장애, 자폐스펙트럼 질환, 혼합형 표현성 및 수용성 언어장애, 주의력결핍 과잉행동장애 및品行장애, 강박장애 등이었으며 이 중 12명에서 정신지체가 동반되었다. Risperidone 사용의 주된 목표 증상은 정신병적 증상(n=13, 41.9%), 공격성, 충동성, 과잉행동, 상동증 등과 같은 행동 증상(n=10, 32.3%), 만성적이고 심한 틱 증상(n=8, 25.8%)이었다. Risperidone의 효과는 risperidone의 목표 증상에 대한 CGI(Clinical Global Improvement)로 평가되었는데 67.7%에서 중등도 이상의 호전을 보였고 평균 7.5개월 동안 치료효과가 유지되었다. Risperidone의 평균 하루 사용량은 0.05±0.1mg/kg이었으며, 정신병적증상군이 0.07mg/kg로 다른 두 증상군(0.04mg/kg)에 비해 의미 있게 높았다. 부작용으로는 체중증가(n=23)가 가장 흔하였으며 그 외 추체외로계 증상(n=15), 자율신경계증상(n=6), 진정작용(n=5), 고프로락틴혈증(n=2) 등 다양한 부작용이 보고되었다. 그러나 부작용으로 인해 약물을 변경한 경우는 없었으며 외래 마지막 방문 시 90%에서 risperidone을 유지하고 있어 약물내약성은 비교적 우수한 것으로 평가되었다.

결 론 : 비전형 항정신병 약물인 risperidone은 정신병적 증상, 공격성, 충동성, 과잉행동, 상동행동을 포함하는 행동 증상, 만성적이고 심각한 틱증상 등 다양한 소아 청소년 정신병리의 치료에 비교적 안전하고 효과적인 약물이 될 수 있을 것으로 평가된다. 향후 risperidone의 효과 및 안전성에 대한 보다 장기적이고 체계적인 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 소아 청소년 · 정신병리 · Risperidone · 효과 · 안정성.

서 론

전형적 항정신병약물은 다양한 소아 청소년 정신 질환에

사용되어져 왔다. 조기발병 정신분열병, 뚜렛장애, 전반적 발달장애, 심한 주의력결핍 과잉행동장애,品行장애, 그리고 자해행동이나 공격성을 조절하기 위한 단기 대증적 치료로 이용되기도 한다. 또한 항정신병약물은 흔히 다른 정신과적 치

*국립부곡병원 소아-청소년 정신과 Department Child & Adolescent Psychiatry, National Bugok Hospital, Changnyeong

**서울대학교병원 신경정신과학교실(소아-청소년 정신과학교실), 임상 의학연구소 및 행동의과학 연구소 Division of Child & Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Clinical Research Institute, Institute of Behavioral Medicine, Seoul

†교신저자 : 김봉년, 110-744 서울 종로구 연건동 28번지

서울대학교병원 신경정신과학교실(소아-청소년 정신과학교실), 임상 의학연구소 및 행동의과학 연구소

전화 : (02) 2072-3647 · 전송 : (02) 747-5774 · E-mail : kbn1@snu.ac.kr

료에 잘 반응하지 않는 공격성, 정신운동항진, 상동행동, 과잉행동 등의 증상을 완화시킨다.

그러나 소아 청소년 정신질환에서 항정신병약물을 임상적으로 사용하는 데에는 몇 가지 제한점이 있다. 가장 문제가 되는 것은 항정신병약물의 부작용이다. 소아 환자에서 저강도(low potency) 항정신병약물을 사용할 경우 심한 진정작용과 기립성 저혈압이 자주 발생하며, 고강도(high potency) 항정신병약물의 경우 추체외로계 부작용이 높은 빈도로 발생한다¹²⁾. 특히 소아에서 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)의 높은 발생율은 큰 문제가 되고 있는데 소아라는 특성상 장기적으로 항정신병 약물에 노출될 가능성이 높기 때문에 더욱 문제가 된다. Campbell 등³⁾의 최근 연구에 따르면 할로페리돌로 치료받은 자폐 아동의 1/3(35%)에서 지연성 운동장애가 발생하였으며, 이는 약물 복용 중에 혹은 장기간의 약물 사용 후 약물을 중단한 뒤에 나타났다고 보고하였다. 또한 치명적 부작용 중 하나인 항정신병약물 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome)은 문헌상 적어도 40명의 아동에서 기술되었으며 이 중 15%는 사망하였다⁴⁾. 추체외로계 부작용과 특히, 항정신병약물 악성증후군이 소아 청소년 환자에서 여러 증례 보고되면서 항정신병약물은 정신병적 증상이 있는 경우를 제외한 모든 소아 청소년 질환에서 2차 혹은 3차 선택약물로 간주되었다⁵⁾. 심지어는 전형적 항정신병약물 치료에 잘 반응하는 뚜렛장애에서조차 제한적인 치료 태도가 견지되었으며, 일단 치료를 시작하더라도 진정작용, 행동 독성, 급성 근긴장증, 지연성 운동장애, 내분비계 부작용, 인지적 둔마, 피곤감 등을 포함한 심각한 부작용으로 인해 장기적인 치료가 거의 불가능하였다⁶⁾. 약물 효과 면에서도 문제가 되고 있는데, 특히 소아기발병 정신분열병의 경우 증상 호전의 정도를 예측하기 어렵고 성인에 비해 항정신병약물에 대한 반응율이 떨어지는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 또한 소아 청소년 환자에서는 성인과 달리 항정신병약물에 대한 연구가 아주 적어 약물사용에 대한 임상적 가이드라인을 제시하기가 어려운 점이 있다⁵⁾.

그러나, 최근 10여년 사이 도파민과 세로토닌에 동시에 작용하는 새로운 항정신병 약물, 소위 비전형 항정신병약물들이 개발되면서 성인에서만뿐만 아니라 소아 청소년 정신과에서도 이에 대한 관심이 높아지고 있다. 비전형 항정신병약물은 전형적 항정신병 약물과는 차별되는 수용체 결합 프로파일을 가짐으로써 전형적 항정신병약물과는 다른 작용을 하며, 그로 인해 추체외로계 부작용의 빈도가 낮고, 음성증상에 더 나은 효과를 보이며, 고프로락틴혈증이 없고 다른 부작용들 역시 그 빈도가 낮은 것으로 알려져 있다⁸⁾. 또한 비전형 항정신병 약물은 성인 환자를 대상으로 한 대조군 연

구에서 안전성과 효과면에서 전형적 항정신병 약물보다 더 나은 것으로 평가되었다⁹⁾. 때문에 비전형 항정신병약물은 소아 청소년 환자에서 전형적 항정신병 약물을 대체할 수 있는 좋은 약물로 각광받고 있으며 임상적으로도 전형적 항정신병약물을 광범위하게 대체하고 있다. 이에 따라 소아 청소년 환자를 대상으로 하여 clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, sertindole과 같은 비전형 항정신병약물의 효과와 안정성에 대한 연구가 활발해지고 있다¹⁰⁾. 그러나 아직까지는 소아 청소년 정신과 영역에서 risperidone을 비롯한 비전형 항정신병약물에 대한 임상적 경험이 불충분한 상태이며 그 효과와 안정성에 대한 평가도 부족하다. 국내 자료는 더욱 부족한 상태인데, 소아 청소년 환자에서 risperidone의 효과 및 안전성에 관한 연구는 틱 증상에 대한 개방형 연구 2편¹¹⁾¹²⁾이 전부이다. 이에 본 연구에서는 소아 청소년 정신과 입원 환자를 대상으로 후향적인 진료기록지 검토를 시행함으로써 우리나라 소아 청소년 정신과 환자에서 risperidone의 효과 및 안전성에 대한 자료를 얻고자 하였다.

방 법

1. 연구 디자인

2001년 1월에서 2002년 6월까지 서울대병원 소아정신과 병동에 입원한 소아 청소년 환자 중 비전형 항정신병 약물이 사용된 경우는 32명이었다. 이 중 olanzapine이 사용되었던 1명을 제외하고 risperidone이 사용된 5.3세에서 17.5세 사이의 소아 청소년 31명(남 : 18명, 58.1%, 여 : 13명, 41.9%)을 대상으로 효과와 부작용 및 내약성을 평가하기 위해 후향적인 진료기록지 검토를 시행하였다.

2. 대상군 분류

Risperidone이 사용된 대상 환자군의 특성 및 진단, 주된 목표 증상, 하루 평균 용량, 증상 호전 시점, 효과 및 부작용 등에 대한 기술적인 분석이 시행되었다. *분석 결과와 임상적인 판단에 근거하여 risperidone이 사용된 목표 증상에 따라 크게 3군으로 분류하였다.*

3. 대상군의 진단

진단에 대한 기술적인 분석은 DSM-IV 진단기준에 의해 시행되었다. 서울대병원 소아 청소년 정신과 입원 환자의 경우 통상적으로 2명의 소아 정신과 전문의가 참석한 증례토론을 거쳐 최종 진단되며, 연구자가 모든 증례에 대하여 입원 및 외래 진료기간동안의 정신과적 평가 및 경과관찰 기록, 가족평가지, 심리검사 결과지, 뇌파 및 뇌영상 검사, 신체 질

환에 대한 평가를 검토하여 재확인하였다. 지능은 KEDI-WISC(Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for Children)로 측정되었고 KEDI-WISC 전체 검사가 불가능하였던 6명의 환자는 사회성숙도 검사를 참고하여 지능을 추정하였다.

4. Risperidone의 효과에 대한 평가

목표 증상에 대한 risperidone의 효과는 Simeon 등¹³⁾의 연구에서 사용되었던 5점 척도인 Clinical Global Improvement(CGI; National Institute of Mental Health, 1993)를 이용하였다. 보다 정확성을 기하기 위해 risperidone이 사용된 목표 증상에 국한하여 CGI를 평가하도록 하였으며, 두 명의 검사자가 입원 및 외래 진료기록지 검토를 통하여 독립적으로 평가하였다. 검사자 간에 CGI 점수가 일치하지 않았던 두 증례의 경우 주된 연구자와 토론을 거쳐 결정하였다. CGI 점수는 증상의 완전한 혹은 거의 완전한 관해를 보이는 현저한 호전(1, marked improvement), 증상의 부분적 관해를 보이는 중등도의 호전(2, moderate improvement), 약간의 호전은 보이지만 환자를 치료하는 상황은 변화시키지 못하는 미미한 호전(3, minimal improvement), 증상의 변화가 없거나(4, unchanged), 악화되는 경우(5, worse)로 분류하였다. 모든 증례에서 CGI는 초기 호전시점, 퇴원 당시, 그리고 외래 마지막 방문 시 각각 3차례 평가하였다.

퇴원 당시 CGI 점수가 1 혹은 2인 경우 즉, 중등도 이상의 호전을 보인 경우를 반응군으로 분류하였다. 입원 환자의 특수성을 고려하여 목표 증상에 대해 함께 시행되었던 모든 치료에 대해 그 기여도를 표시하도록 하여 목표 증상이 중등도 이상의 호전을 보인 경우라 할지라도 risperidone 때문이 아니라 판단된 경우(risperidone의 기여도가 50% 미만이라고 판단된 경우)는 비반응군으로 분류하였다.

Risperidone의 장기적 효과를 평가하기 위해 퇴원 당시 CGI 점수와 외래 마지막 방문 시 CGI 점수를 비교하였다.

5. 약물 부작용에 대한 평가

부작용은 입원 당시부터 마지막 방문 시까지 진료기록지에 기록된 것을 근거로 하였다. 이에 환자, 자발적인 호소, 주치의 및 담당 간호사의 매일 매일의 객관적 관찰, 외래 방문 시 보호자의 호소 등이 포함되었다. 체중은 입원 치료 동안의 자료만 분석하였는데 입원부터 퇴원까지 주 1회 규칙적으로 측정되었다.

6. 내약성(Tolerability) 및 약물 순응도에 대한 평가

내약성(tolerability)과 약물순응도는 입원 당시 risperi-

done의 부작용으로 인한 약물변경 정도와 외래 마지막 방문 시 약물 지속여부로 평가하였다. 퇴원까지 risperidone을 유지하였던 29명 중 9명이 퇴원 직후 타 지역병원 혹은 개인병원으로 전원되어 외래로 추후관찰이 가능하였던 20명을 대상으로 분석하였다.

7. 분석방법

대상의 인구학적 정보 및 반응을, 평균 CGI 점수, 하루 평균 사용량, 부작용 발생율, 평균 체중 증가율 등을 평가하기 위해 기술적인 분석을 시행하였다. 증상군에 따라 여러 임상 변수 평균값의 유의한 차이가 있는지 알아보기 위해 일원 배치 분산분석(one-way analysis of variance: ANOVA)을 시행하였고 사후 분석으로 Student-Newman-Keuls(S-N-K)을 이용하였다. 증상군에 따라 성비, 반응율, 추체외로계 부작용 발생율에 차이가 있는지 알아보기 위해서는 카이 검정(X^2 test)을 시행하였고 기대 도수가 5 미만인 경우 Fischer의 정확확률 검정(Fischer's exact test)을 시행하였다. 반응군과 비반응군간에 임상 변수 평균값의 유의한 차이가 있는지, 추체외로계 증상이 있는 군과 없는 군 사이에 평균 최대용량의 차이가 존재하는지 알아보기 위해 독립표본 T 검정(Student's t-test)을 시행하였다. 각 증상군에서 반응군과 비반응군간에 변수의 유의한 차이가 있는지 알아보기 위해서는 Mann-Whitney U-Wilcoxon test(MWUW)를 시행하였다. 퇴원당시 CGI 점수와 마지막 방문 시 CGI 점수를 비교하기 위해 대응표본 T 검정(paired t-test)을 시행하였다. 이 모든 통계는 PC용 SPSS 11.0을 이용하였다.

결 과

1. 진단 및 대상군의 특성

Risperidone이 사용된 주된 정신과적 진단은 정신분열병 및 기타 정신증(n=11), 뚜렛장애(n=8), 자폐스펙트럼 질환(n=6), 정신병적 증상이 동반된 양극성 장애(n=2), 주의력결핍 과잉행동장애(n=1) 및 품행장애(n=1), 혼합형 수용성 및 표현성 언어장애(n=1), 강박장애(n=1) 등이었다. 이 중 8명(25.8%)이 한 가지 이상의 다른 I축 정신질환을 동반하고 있었고, 31명중 12명(38.8%)이 경도 및 중등도 정신지체를 동반하였다. 3명이 경련성 장애를 동반하였고 그 중 1명은 결절성 경화증이었다. 두부손상의 병력을 가진 경우는 1명이었다(Table 1).

전체 대상군 31명 중 23명(74.2%)이 risperidone 치료 전에 목표증상에 대한 다른 약물 치료 및 정신사회적 치료

Table 1. Primary psychiatric disorders treated with risperidone (by DSM-IV)

Variable	Frequency (%)
Group 1 : target symptoms - psychotic symptoms	13 (41.9)
Schizophrenia	9
Bipolar disorder with psychotic features	2
Psychotic disorder due to tuberous sclerosis	1
Psychotic disorder, NOS(not otherwise specified)	1
Group 2 : target symptoms - behavioral symptoms*	10 (32.3)
Pervasive developmental disorder, NOS	4
Asperger's disorder	1
Childhood disintegrative disorder	1
Mixed receptive & expressive language disorder	1
Attention deficit hyperactivity disorder	1
Conduct disorder	1
Obsessive compulsive disorder	1
Group 3 : target symptoms - motor & vocal tics	8 (25.8)
Tourette's disorder	8

* : Behavioral symptoms include aggression, impulsivity, hyperactivity, stereotypy

를 하였으나 대부분 임상적 호전이 없거나 미약하였다. risperidone 치료 전에 다른 항정신병약물이 사용된 경우는 17명(54.8%)으로 그 중 16(51.6%)명은 전형적 항정신병약물이 사용되었고 1명은 비전형 항정신병약물인 olanzapine이 사용되었다. 주된 약물 변경이유는 반응 부족과 부작용 때문이었다.

Risperidone 치료 중에 대부분의 환자(n=26, 83.9%)가 다른 항정신성약물(psychotropic drug)을 사용하고 있었고 그 중 다수가 2개 이상의 다른 항정신성 약물을 동시에 사용하고 있었다. 이 중 대부분이 추체외로계 증상을 조절하기 위한 것(n=15)이거나 다른 동반질환을 치료하기 위한 것이었으며, 7중례에서 목표 증상에 대해 다른 약물을 병용하고 있었다. 약물치료 외에도 필요에 따라 놀이 치료, 행동 치료, 그룹 치료 등 정신사회적 치료가 함께 시행되었다(Table 2).

2. 목표 증상에 따른 군 분류

Risperidone이 사용된 주된 목표 증상은 양성증상 및 음성증상, 부적절한 정동 등을 포함하는 급성 정신병적 증상(n=13, 41.9%), 공격성 및 충동성, 과잉행동, 상동증 등을 포함하는 행동증상(n=10, 32.3%), 만성적이고 심각한 음성 턱과 운동 턱을 포함하는 턱증상(n=8, 25.8%) 등 크게 3군으로 구분되었다. *증상군에 따라 남녀 성비, 목표 증상 발병연령, 목표 증상 지속기간, risperidone 치료 시작 연령,*

Table 2. Concomitant medications in subjects (n=26)

Medication	Frequency
Antiparkinsonian agents (n=15)	
Benzotropine	13
Trihexyphenidyl	2
Anticonvulsants (n=9)	
Valproate	5
Tegretol	3
Vigabatrin	1
Antidepressants- SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) (n=5)	
Fluoxetine	2
Sertraline	3
Antidepressants- tricyclic (n=2)	
Imipramine	1
Clomipramine	1
Antidepressants - others (n=1)	
Trazodone	1
Others (n=12)	
Propranolol	4
Methylphenidate	3
Clonidine	3
Clonazepam	1
Bromocriptine	1

In 7 cases, there are concomitant medications for target symptoms

risperidone의 평균 하루 사용량, 목표 증상 호전 시점, 부작용의 빈도 등에서 차이를 보였다(Table 3).

3. 단기 약물 효과

Risperidone이 사용된 목표 증상의 모든 영역에서 의미있는 호전을 보였다. 평균 10.2주 치료 후 반응율은 67.7%(n=21)였으며(Table 3) 93.5%에서 증상 호전을 보였다. 증상 호전 정도를 살펴보면 22.6%(n=7)가 현저한 호전을(CGI 점수=1), 45.2%(n=14)가 중등도의 호전(CGI 점수=2)을, 25.8%(n=8)는 미미한 호전(CGI 점수=3)을 보였다. 31명 중 2명(6.5%)은 증상 호전이 없었으며(CGI 점수=4) 증상이 악화된 경우는 없었다. 증상 변화가 없었던 2명은 입원 중에 olanzapine으로 약물 변경되었다. 2명 모두 정신병적 증상 군에 속한 환자로 한 명은 중등도 정신지체가 동반된 조울증, 한 명은 미분화형 정신분열증이었다. *퇴원 당시 전체 대상군의 평균 CGI 점수는 2.2 점이었다*(Table 4).

증상군별로 반응율을 살펴보면 각각 정신병적 증상군은 69.2%(n=9), 행동문제군은 50%(n=5), 턱증상군은 87.5%(n=7)이었으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 3).

반응군과 비반응군 사이에 치료 연령, 목표 증상의 발병 연

Table 3. Comparison of clinical variables between 3 groups based on target symptoms

Variable/group	Psychotic symptoms (n=13, 41.9%)		Behavioral symptoms (n=10, 32.3%)		Tic symptoms (n=8, 25.8%)		Total subjects (n=31, 100%)		p-value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age of risperidone Tx (years)	14.3	1.9	10.0 [†]	4.0	12.6	1.7	12.5	3.2	.003*
Age of onset (years)	12.1 [†]	2.0	6.6	4.5	6.0	2.7	8.7	4.2	.000*
Symptom duration (years)	2.2	1.7	3.4	4.1	6.6 [†]	3.3	3.7	3.5	.012*
Treatment duration (weeks)	7.9	2.3	14.1	9.6	9.0	4.4	10.2	6.5	ns
Daily dose (mg)	3.9 [†]	1.6	1.7	1.1	2.1	0.8	2.7	1.6	.000*
Daily dose per kg (mg)	0.07 [†]	0.4	0.04	0.1	0.04	0.2	0.05	0.1	.007*
Initial improvement dose (mg)	3.3 [†]	1.3	1.6	1.3	1.7	0.7	2.3	1.4	.004*
Initial improvement time (weeks)	2.0	3.5	4.7	5.3	3.0	2.3	3.2	3.5	ns
Later improvement time (weeks)	4.1	1.9	9.5 [†]	5.0	5.5	1.8	6.0	3.7	.012*
Male/female	3/10		8/2		7/1		18/13		.004 [†]
Response rate (n)	69.2%(9)		50%(5)		87.5%(7)		67.7(n=21)		Ns
Weight gain ≥ 7% B.W. (n)	23%(3)		20%(2)		25%(2)		22.3%(7)		Ns
EPS (n)	92.3%(12)		20%(2)		12.5%(1)		48.4%(n=15)		.000 [†]

B.W : Body weight. * : p<.05 in ANOVA(one-way analysis of variance), † : different from the other groups in Student-Newman-Keuls, p=.05, † : p<.01 in Fischer's exact test

Table 4. CGI scores of 3 groups based on target symptoms of risperidone

Variable/group	Psychotic Sxs (n=13)		Behavioral Sxs (n=10)		Tic Sxs (n=8)		Total (n=31)		p-value (ANOVA)
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
CGI score at discharge (n=31)	2.3	0.9	2.3	0.8	1.8	0.7	2.2	0.9	ns
CGI score at discharge (n=20) [†]	2.1	0.6	2.0*	0.9	2.3	0.5	2.1	0.6	ns
CGI score at last visit (n=20) [†]	2.0	0.7	2.8*	0.8	2.5	1.0	2.4	0.8	ns

ns : non-significant (p>.05), CGI : Clinical Global Improvement for target symptoms due to risperidone.

* : p<.05 in paired t-test, † : Follow-up was available in 20 subjects

Table 5. Comparison of the clinical variables between responders and nonresponders

Variable/group	Responders (n=21)		Nonresponders (n=10)		p-value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age of risperidone Tx (5years)	12.3	2.8	12.7	4.2	ns
Age of onset (years)	8.6	3.8	9.1	5.2	ns
Symptom duration (years)	3.8	3.6	3.6	3.2	ns
Treatment duration (weeks)	9.1	3.8	12.4	9.9	ns
Daily dose (mg)	2.8	1.7	2.7	1.4	ns
Daily dose per kg (mg)	0.05	0.03	0.06	0.03	Ns
IQ	84.1	19.4	68.9	25.5	ns*

ns : non-significant by student t-test. * : p=0.076

령, 증상 지속기간, 치료 기간, 하루 평균 사용량, 평균지능의 의미 있는 차이는 없었다. 다만 지능의 경우, 반응군에 비해 비반응군의 지능이 낮은 경향을 보였다(p=0.076) (Table 5). 증상군별 반응군과 비반응군 사이에도 상기 임상 변수 간에 의미 있는 차이는 없었다(MWUW test, p>.05).

4. 증상 호전 시점

Risperidone을 투여 받은 지 평균 3주 정도부터 호전을

보이기 시작하였고 35.5%(n=11)가 1주일 내에 호전을 보이기 시작하였다. 후기 호전 시점은 평균 6주였다.

증상 군별로 살펴보면, 정신병적증상군은 평균 2주, 행동문제군은 평균 4.7주, 틱증상군은 평균 3주 정도부터 증상 호전을 보이기 시작하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 후기 호전 시점은 각각 4.1주, 9.5주, 5.5주로 행동문제군의 경우 다른 두 군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

5. 약물 용량

대부분은 risperidone을 저용량(0.25~1.0mg)으로 시작하여 대개 0.5mg씩 환자 상태에 따라 증량 혹은 감량되었고 치료 기간동안 사용된 최대 용량의 범위는 0.5mg에서 7.0mg 사이였다.

전체 대상군에 대한 risperidone의 하루 평균 사용량은 평균 2.7mg이었으며 체중 당 하루 평균 사용량은 0.05mg이었다.

증상군별 하루 평균 사용량은 정신병적증상군이 3.9mg, 행동증상군이 1.7mg, 틱증상군이 2.1mg으로 정신병적증상군에서 다른 증상군에 비해 통계적으로 의미 있게 높은 용

량이 사용되었다. 체중 당 하루 평균 사용량 역시 각각 0.07 mg/kg, 0.04mg/kg, 0.04mg/kg으로 정신병적증상군에서 다른 증상 군에 비해 의미 있게 높은 용량이 사용되었다. 초기 증상 호전을 보인 용량도 각각 3.3mg, 1.6mg, 1.7mg으로 정신병적 증상군이 다른 증상군에 비해 의미있게 높았다 (Table 3).

6. 부작용

부작용으로는 체중증가(n=23, 74.2%)가 가장 흔히 나타났으며 4주후 평균 1.0kg, 평균 10.2주 후인 퇴원당시에는 평균 1.7kg의 체중증가를 보였다. 평균 10.2주 후에 전체 체중의 7% 이상 체중이 증가한 경우는 31명 중에 7명으로 22.6%였다(Table 6). 증상 군별로는 정신병적증상군에서 23%(n=3), 행동문제군에서 20%(n=2), 틱증상군에서 25%(n=2)로 평균 적정용량의 차이와 관계없이 비슷한 분포를 보였다(Table 3).

신경학적 증상으로 심하진 않았으나 경직, 진전, 좌불안증 등의 추체외로계 증상이 상당수(n=15, 48.4%)에서 나타났으나 모두 조절 가능하였다. 항정신병약물 약성증후군이나 지연성 운동장애 등의 심각한 부작용은 나타나지 않았다(Table

6). 정신병적증상군에서는 거의 전부에서(n=12, 92.3%)에서 추체외로계증상이 생겼으나 틱증상군에서는 1예, 행동장애군에서는 2예에 불과하였다(Table 3). 추체외로계 증상이 나타난 군의 평균 하루 최대 사용량은 4.4mg으로 추체외로계 부작용이 나타나지 않은 군의 평균 최대 사용량인 2.1mg에 비해 통계적으로 의미 있게 높았다(Table 7).

그 외에 비염, 오심 구토, 구갈, 침흘림, 변비 등의 자율신경계 증상(n=6, 19.4%), 진정 작용(n=4, 16.1%), 불규칙한 월경, 무월경, 유즙분비 등 고프로락틴혈증과 관련된 증상(n=2, 6.5%), 심전도 검사 상 이상(n=1, 3.2%) 등이 보고되었다. 자율신경계 증상은 1예가 틱증상군에서, 2예가 행동문제군에서 발생한 것을 제외하고는 모두 정신병적증상군에서 발생하였다. 고프로락틴혈증과 관련된 부작용은 2예에서 발생하였는데, 모두 6mg 이상의 고용량을 사용하였을 때 발생하였으며 용량 감소와 bromocriptine 치료로 조절되었다. 동반된 경련장애의 악화를 보인 예는 없었다(Table 6).

7. 내약성(Tolerability) 및 약물순용도

다양한 부작용이 보고되었지만 부작용으로 인해 약물을 변경한 경우는 없었으며 결정성 경화증으로 경련 및 다양한 신체질환을 동반한 기질적 정신증의 경우까지 비교적 안전하게 사용되었다. 또한 일부에서 추체외로계 증상을 호전시키기 위한 약물 외에 다른 항정신성 약물들을 사용하고 있었으나 큰 문제없이 사용되었다.

연구 종료시점인 2002년 7월 말 당시 퇴원 후 추후관찰이 가능하였던 20명 중 18명(90%)이 risperidone을 계속 복용 중이었다. 1명(5%)은 보호자가 임의로 약물을 중단한 상태였고, 1명(5%)은 추후관찰 중간에 탈락(drop-out)되었다. 탈락된 환자의 경우, 마지막 방문 시 약물을 계속 복용 중이었으며 중등도 호전을 보이고 있는 상태였으나 탈락된 정확한 원인을 알 수는 없었다.

8. 장기 약물 효과

평균 7.5±4.5개월 치료 후인 마지막 방문 시 추후 관찰이 가능하였던 20명 중 5명(25%)이 환자의 증상 안정화에 따라 감량을 하였고, 2명(10%)이 증상 악화로 증량을 하였으나 대부분(n=13, 65%)은 입원당시 사용량을 그대로 유지하고 있었다. 마지막 방문 시 전체 대상군의 평균 CGI 점

Table 6. Side effects of risperidone treatment

Side effects	Frequency
Metabolic symptoms	n=23(74.2%)
Weight gain*	23
Neurological symptoms	N=15(48.4%)
Drug-induced parkinsonism	13
Akathisia	8
Autonomic symptoms	n=6(19.4%)
Rhinitis	4
Nausea & vomiting	2
Dry mouth	2
Sialorrhea	1
Constipation	1
Sedation	n=5(16.1%)
Hyperprolactinemia	n=2(6.5%)
Irregular menstruation	1
Ammenorrhea+galactorrhea	1
Cardiovascular symptoms	n=1(3.2%)
Borderline PR prolongation in EKG	1

* : Weight gain greater than 7% of body weight is 22.6%(n=7)

Table 7. Comparison of daily maximum dose of risperidone between subjects with EPS and without EPS

Variable/group	with EPS			without EPS			p-value
	Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range	
Daily maximum dose (mg)	4.4	1.4	2.0-7.0	2.1	1.4	0.5-5.5	.000*
Daily maximum dose per kg (mg/kg)	0.08	0.03	0.04-0.15	0.05	0.03	0.02-0.15	.023*

EPS : extrapyramidal symptoms, * : <.05 by student t-test

수(n=20)는 2.3으로 퇴원당시 평균 CGI 점수인 2.1(n=20)과 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 증상 군별로 보면 행동문제군의 마지막 방문 시 CGI 점수(n=6)가 2.8로 퇴원당시 평균 CGI 점수(n=6)인 2.0과 통계적으로 의미 있는 차이를 보였으나, 다른 두 군에서는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 후향적인 증례 검토를 통하여 다양한 정신병리를 가진 소아 청소년 정신과 환자에서 비전형 항정신병 약물인 risperidone의 효과 및 안정성을 평가하고자 하였다.

약물 효과 면에서 평균 10.2주 치료 후 반응율이 67.7%이고 증상 호전을 보인 경우는 93.5%에 달해 적어도 단기적으로는 상당히 효과적인 것으로 판단된다. 또한 전체 대상군의 퇴원당시 CGI 점수와 마지막 방문 시 CGI 점수가 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않아 적어도 약 7.5개월 정도는 약물효과가 유지된다고 볼 수 있겠다. 다만 행동증상군에서 마지막 방문시 CGI 점수가 퇴원 당시 CGI 점수보다 통계적으로 의미 있게 낮아 약물효과가 장기적으로 유지되는 하나 입원 당시보다는 다소 떨어지는 경향을 보였다.

Simeon 등¹³⁾은 치료 저항적인 다양한 정신질환을 가진 106명의 소아 청소년 환자를 대상으로 후향적 진료기록지 검토를 하였는데 그 결과 84%에서 호전을, 72.6%에서 중등도 이상의 반응을 보여, 심한 행동 장애, 정신병적 장애를 가진 소아 청소년에서 비전형 항정신병약물이 적절한 치료 선택이 될 수 있음을 제안한 바 있다. 이는 대상군의 분포와 규모에 차이가 있긴 하나 본 연구와 유사한 결과이며, 이에 더하여 본 연구에서는 만성적이고 심각한 뚜렛장애에서도 상당히 높은 반응율을 보였다.

본 연구에서 risperidone이 사용된 주된 목표증상은 크게 정신병적증상군, 행동문제군, 틱증상군 등으로 나뉘어졌으며 단일 진단으로 볼 때 소아기 정신분열병이 9명으로 가장 많았고 뚜렛장애가 8명으로 그 다음으로 많았다. 일반적으로 항정신병약물은 성인에서는 정신병에 가장 흔히 사용되는 반면 소아에서는 행동문제, 특히 공격성을 조절하기 위해 가장 흔히 사용되는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾¹⁵⁾. 그러나 본 연구에서는 31명의 대상군 중 정신병적 증상군이 13명으로 가장 많았는데 이는 아마도 입원 환자를 대상으로 하였기 때문인 것으로 생각되며, 또한 비교적 고용량을 사용하게 되어 부작용이 많고, 이미 성인에서 그 효과와 안정성이 검증된 정신병적증상군부터 비전형 항정신병 약물로 급격히 대체되고 있는 것으로 생각된다.

반응 정도를 증상군별로 살펴보면 틱증상군의 반응율이 87.5%로 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았지만 세 군 중 가장 반응율이 좋았다. 틱 증상군의 환자들은 모두 뚜렛장애였고 장기간의 질병기간을 가지고 있었다. 8명 중 7명이 이전에 전형적 항정신병 약물을 사용하였으나 이들 중 4명은 별 호전이 없었고, 대부분이 전형적 항정신병 약물에 대한 부작용을 경험하였다. 8명 중 6명이 행동장애 및 우울증, 강박증 등 다른 동반 질환을 가지고 있었고 특히 이들 중 3명이 동반된 주의력결핍 과잉행동장애를 치료하기 위하여 methylphenidate를 함께 사용하고 있었던 점을 생각해 볼 때 상당히 높은 반응율로 생각되며 이는 최근 김봉년 등이 소아 정신과 외래 환자를 대상으로 한 개방형 연구에서 86.6%의 반응율을 보인 것과 거의 비슷하다¹²⁾.

외국의 경우 뚜렛장애와 관련된 이중맹검 연구로는 위약 대조군 연구 1편¹⁶⁾, clonidine과의 비교연구 1편¹⁷⁾, 그리고 risperidone과 전형적 항정신병약물인 pimozide와의 비교 연구가 두 편¹⁸⁾¹⁹⁾ 발표되었다. Bruggeman 등¹⁸⁾이 11세에서 50세 사이의 뚜렛 장애 환자들을 대상으로 12주, 이중맹검, parallel-group 디자인으로 pimozide와 비교 연구를 시행한 결과, 틱 증상 자체의 조절에서는 기존 약물과 동등한 효과(65%의 반응율)를, 동반된 강박증상의 호전에는 보다 나은 결과를, 추체외로계 부작용 면에서는 유의하게 호전된 결과를 보이는 것으로 평가되어 틱 장애 치료에 있어서 1차 선택약물로서의 가능성을 보여주었다. 나아가 최근 Gilbert 등¹⁹⁾이 시행한 7에서 17세 사이의 19명의 소아 청소년 환자들을 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 교차 연구(crossover study)의 결과로는 risperidone군이 pimozide군보다 틱 증상 자체의 호전 정도가 우수한 것으로 나타났는데, 이는 본 연구에서 다른 전형적 항정신병 약물에 별로 반응이 좋지 않았던 환자 군에서도 반응을 보인 것과 비슷한 결과이며, 호전과 악화를 반복하며 일상생활에 많은 지장을 주는 뚜렛 장애의 치료에 보다 희망적인 결과를 보여줬다고 할 수 있겠다.

정신병적증상군(n=13)의 경우에는 69.2%의 반응율을 보였다. 다른 증상군에 비해 고용량(평균 3.9mg)이 사용되는 경향이 있었고 증상호전을 보이는 시기도 가장 빨랐다. 이중 9명이 소아기발병 정신분열병이었는데 하루 평균 5.2mg이 사용되어 정신병적증상이 동반된 양극성장애, 기타 정신증에 비해 평균 하루 사용량이 높았다. 소아기발병 정신분열병 9명 중 6명(66.7%)이 중등도 이상의 호전을, 8명(88.9%)이 유의한 임상적 호전을 보였으며 양성 및 음성증상, 인지증상, 기능상의 호전이 관찰되었다. 소아기 발병 정신분열병이 기존의 항정신병약물에 대한 반응율이 낮은 것

을 고려하면 상당히 높은 반응율을 보인 셈인데 이는 risperidone에 대한 2편의 개방형 연구²¹⁾²²⁾에서 보인 높은 반응율과 일련의 증례보고²³⁻²⁶⁾에서 보고된 risperidone의 좋은 효과와 일치한다. 또한 최근 발표된 한 개방형 연구²⁷⁾에서도 6~16세 사이의 정신분열병스펙트럼장애에 32명을 대상으로 하루 4~8mg을 6주간 투여한 결과 양성증상의 42%, 음성증상의 39%가 감소하였고 강박증상과 우울증상도 유의미하게 감소하였다는 결과를 보고한 바 있다.

정신병적증상군 중 2명이 정신병적 증상이 동반된 양극성 장애였는데 이 중 1명이 중등도 이상의 호전을 보였다. 반응군의 경우 risperidone 2mg과 기분 안정제를 병합 투여 중이었으며 정신병적 증상과 함께 조증 증상도 감소하였다. 나머지 한 명은 급속 순환형 양극성 장애로 risperidone 단독으로 4mg이 사용되었으나 임상적 호전이 없었다. 양극성 장애에 대한 risperidone의 부가요법에 관한 몇몇 개방형 연구들²⁸⁾²⁹⁾에서 의미 있는 임상적 호전을 보고한 바 있으나 아직 대조군 연구는 이루어지지 않았다. 향후 이에 대해서도 체계적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

정신병적 증상군 중 1명은 결정성 경화증으로 인한 기질적 정신증으로 여러 가지 신체적 질환과 함께 경련을 동반하고 있었다. 환청과 강박증상, 심한 분노발작이 문제였는데 haloperidol, olanzapine, quetiapine, fluvoxamine clonazepam 등 여러 가지 약물치료를 받았으나 별 효과가 없었다. risperidone 6mg 단독으로 정신병적 증상, 강박증상, 심한 분노발작 모두에서 뚜렷한 증상호전을 보였고 6mg에서 경미한 추체외로계 증상이 발생하긴 하였으나 특별히 문제가 되지 않았으며 동반된 신체질환이나 경련을 악화시키지 않고 안전하게 사용되었다. 결론적으로, 보다 체계적인 연구가 이루어져야 하겠지만 risperidone은 조기발병 정신분열병 뿐만 아니라 조울증, 기질성 정신증 등 다양한 정신증에서 효과적인 약물로 기대되어진다.

행동증상군의 반응율은 50% 정도로 통계적인 차이는 없었으나 3군 중 가장 반응율이 낮았다. 호전되는 시기가 다른 군에 비해 가장 늦었는데 평균 약 4.7주 정도부터 호전을 보이기 시작하여 10주 정도까지 지속적으로 호전을 보였다. 행동증상군 중 6명의 주된 I 축 진단이 자폐스펙트럼 장애였고 7명이 정신지체를 동반하였다. 자폐증의 경우 50%의 반응율을 보였으며 모든 환자에서 CGI 점수 상 호전을 보였다. 소아 청소년을 대상으로 한 자폐스펙트럼 장애에서 risperidone의 효과 및 안정성에 대한 연구는 모두 개방형 연구³⁰⁻³⁶⁾나 증례보고³⁷⁻³⁹⁾였으며 성인 자폐증을 대상으로 1편의 이중맹검 대조군 연구⁴⁰⁾가 이루어졌다. 전부 좋은 임상적 반응을 보고하고 있으며 본 연구도 이러한 연구결과들

을 지지한다.

행동증상군 중 1명이 발달성 언어장애와 정신지체, 경련이 동반되었는데 소량의 risperidone으로 공격적인 행동이 효과적으로 개선되었고 특별한 부작용은 없었다. 또한 다른 치료에 반응하지 않았던 품행장애의 경우에도 효과가 있었다. 심한 품행장애와 낮은 지능을 가진 아동들을 대상으로 한 두 편의 이중맹검 연구⁴¹⁾⁴²⁾에서 행동 문제를 호전시켰다는 결과가 있었고, 최근 Findling 등⁴³⁾이 정상지능의 품행장애 아동 20명을 대상으로 한 연구에서도 일반적인 치료와 methylphenidate에 호전이 없었던 환자들이 risperidone 투여 4주 뒤부터 공격성 척도와 CGI 점수가 대조군에 비해 유의한 호전을 보였다는 보고가 있었다. 아직 국내에서 발표된 자료들은 없지만 다른 치료에 반응하지 않는 정신지체나 품행장애의 공격성을 치료하는데 효과적인 치료가 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구 결과 부작용 면에서도 전형적 항정신병 약물에 비해 상당한 개선 효과를 보였다. 부작용으로 인해 약물을 변경한 경우는 한 예도 없었으며 외래 마지막 방문 시 90%에서 지속적으로 약물을 복용하고 있었던 것으로 보아 내약성과 약물순응도도 개선된 것으로 판단된다.

그러나 몇 가지 점에서 임상적 관심을 끌었는데, 전체적으로 볼 때 가장 흔한 부작용은 체중증가(74.2%)였다. 임상적으로 의미 있는 체중 증가로 알려져 있는 전체 체중의 7% 이상 체중이 증가한 경우는 22.6%로 평균 적정용량의 차이와 관계없이 각 증상 군별로 고르게 분포하였다. Bruggeman 등¹⁸⁾의 뚜렛장애 환자를 대상으로 한 연구에서 18세 미만인 경우, 12주 후 risperidone 군에서는 평균 4.5kg pimozide 군에서는 평균 2.7kg의 체중 증가를 보였으며 성인보다 청소년에서 체중 증가가 더 많았다고 보고하였다. 소아 청소년을 대상으로 한 Gilbert 등¹⁹⁾의 연구에서도 risperidone군은 한 달 평균 1.9kg의 체중증가를, pimozide군에서는 1.0kg의 체중증가를 보여 통계적으로 유의하지는 않지만 risperidone군이 pimozide 군에 비해 체중증가가 더 많았다. 본 연구에서도 뚜렛 장애의 경우 risperidone을 사용한 지 4주 만에 1.4kg, 평균 10주 치료 후 2.3kg의 체중 증가를 보이는 등 두 연구에 비해 체중증가의 폭은 다소 적었지만 상당한 체중 증가를 보였다. 또한 정신병적 증상군에 비해 소량이 사용되었음에도 불구하고 체중 증가량은 통계적으로 의미 있는 차이가 없었으며 오히려 3군 중 가장 많은 체중 증가를 보였다. 소아 청소년에서 risperidone 사용 후 체중증가에 대한 대조군 연구²⁰⁾를 살펴보면, 정신지체와 자폐증이 있는 소아 청소년을 대상으로 한 이중맹검 교차연구 결과 risperidone 사용에 따른 체중증가는 급성기 뿐만

아니라 유지기에도 대조군에 비해 유의하게 높았으며, 1년 후 체중 증가의 정도는 8~12세 사이의 소아의 경우 평균 8.2kg, 청소년의 경우 평균 8.4kg, 성인의 경우 평균 5.4kg으로 소아 청소년 군에서 더 많은 체중 증가가 있었고, risperidone을 줄이거나 중단 시 체중증가율이 급격하게 감소한다고 하였다. 이는 소아 청소년 환자에서 risperidone을 장기적으로 사용할 시 체중 증가가 상당한 문제가 될 수 있으며 체중증가에 대한 체계적인 관리가 필요함을 시사한다.

본 연구에서 추체외로계 증상은 거의 절반 가까이인 48.4%에서 보고되었다. 뚜렛장애군에서는 1예, 행동증상군에서는 2예에서 좌불안증, 진전 등이 보고되었으나 경미하였고 약물 감량 등으로 조절되어 전형적 항정신병 약물의 사용에 비해 크게 개선된 것으로 판단되었다. 그러나 정신병적 증상 군에서는 거의 전부에서(13명 중 12명), 특히 소아기 발병 정신분열병의 9명 전부에서 추체외로계 증상이 발병하여 관심을 끌었다. 비록 추체외로계 증상의 정도는 경미하여 약물을 변경할 만큼 심각한 문제를 야기시키지는 않았고 용량감소나 항파킨슨제제의 사용으로 조절가능하였지만, 소아기 발병 정신분열병의 경우 6mg 이상의 고용량에서만 주로 추체외로계 증상이 발생하였다는 기존의 연구 결과들²¹⁾²²⁾²⁷⁾과는 달리, 다른 증상 군에서는 문제가 되지 않았던 2mg 정도의 저용량에서도 추체외로계 증상이 발생한 점이 특이하였다. 본 연구에서 이유는 알 수 없으나 정신병적 증상군의 대부분(13명 중 10명)이 여아였던 것이 다른 연구들과 다른 점이었고, 또한 주로 남아가 많았던 다른 증상 군과도 차이가 나는 점이다. 그러나 이것이 다른 연구들에 비해 본 연구에서 추체외로계 발생의 빈도가 높았던 것과 어떤 관련성이 있는지는 명확하지 않으며 향후 이에 대한 평가가 체계적으로 이루어져야 할 것이다.

고프로락틴혈증에 대해서는 체계적으로 연구가 되지는 않았는데, 고프로락틴혈증을 의심할 만한 임상적인 증상이 있을 경우 혈중 농도 검사를 시행하였다. 그 결과 2명의 여자 환자에서 임상적으로 의미 있는 고프로락틴혈증이 있었으며 그로 인한 생리불순, 유즙분비 등이 보고되었다. 두명 모두 6mg 이상의 고용량 사용 시 발생하였으며 용량감소나 bromocriptine 등의 사용으로 고프로락틴혈증에 의한 증상들이 조절되어 약물 순응도에 큰 영향을 미치지 않았다. 향후 이에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 판단되며 고용량을 사용할 경우, 특히 사춘기 여자환자에서 고프로락틴혈증에 대한 임상적 관심이 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 몇 가지 점에서 제한점을 가지고 있다. 첫째, 대조군이 없고, 둘째, 후향적 증례 검토라는 연구 디자인상의 한계로 목표 증상 호전 정도에 대한 평가가 특정 최대가

아닌 진료 기록지 검토를 바탕으로 한 CGI에 의해 이루어질 수밖에 없었다. 셋째, 소아 정신질환의 특성상, 특히 틱 증상군의 경우, 공존질환을 많이 가지고 있어 추체외로계 증상을 조절할 목적인 아닌 다른 항정신성 약물을 동시에 복용하고 있는 경우가 많았다. 넷째 입원환자의 특성상 risperidone 외에 환경 및 행동치료의 영향을 완전히 배제할 수가 없었다. 따라서 목표 증상에 대한 risperidone의 단독 효과 및 부작용을 정확하게 판단하기가 어려웠다. 물론 이러한 제한점들을 가능하면 줄이기 위해 CGI 평가시, 특히 틱 증상의 경우, 목표 증상에 반드시 국한시켜 평가하고 두 사람이 독립적으로 진료기록지를 검토하여 CGI를 평가하도록 하였다. 또한 동시에 사용된 다른 약물이나 치료, 입원 효과 등을 최대한 배제하기 위해 함께 복용하고 있던 약물이 목표 증상에 영향을 줄 수 있는 약물인지 아닌지를 구별하고, 동반 약물을 포함하여 risperidone 복용 당시 함께 이루어졌던 모든 치료에 대해 시간적인 연관성을 고려하여 그 기여도를 표시하도록 하였다. 비록 중등도 이상의 호전을 보였다 하더라도 risperidone의 기여도가 50% 미만이면 비반응군으로 분류하도록 하였으나 이에 해당하는 경우는 없었다. 행동증상군에서 퇴원 당시 CGI 점수가 외래 마지막 방문 시 CGI 점수와 통계적으로 유의한 차이를 보이는 하였지만 다른 두 군과 전체 대상군에서는 평균 CGI 점수의 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 따라서 동반 약물 외에 입원 당시 필요에 따라 함께 행해졌던 행동 치료 및 입원 효과는, 특히 행동증상군을 제외한 다른 두 군에서는 어느 정도 배제할 수 있을 것으로 생각된다.

마지막으로 목표 증상에 따른 3군의 분류 및 특성 비교에 관한 문제이다. 비록 세 군 간에 구분되는 특성들이 존재하고 결과를 잘 설명하기 위한 방편으로 3군을 분류하긴 하였으나, 특히 행동 증상군의 경우 다양한 진단군을 포함하는 등 이질적인 요소가 있어 이러한 결과를 완전히 일반화하기는 어려울 것으로 판단된다.

결론적으로, risperidone은 다양한 소아 청소년 정신질환에서 정신병적 증상, 공격성 및 충동성, 과잉행동, 상동행동을 포함하는 행동 증상, 만성적이고 심한 틱 증상의 치료에 비교적 안전하고 효과적인 약물로 기대되어지며, 향후 각 질환별로 효과와 부작용에 대한 보다 장기적이고 체계적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

References

- 1) Findling Reholz SC, Reed MD, Blumer JL. The antipsychotics: a pediatric perspective. *Ped. Clin. North America* 1998;45:

- 1205-1232.
- 2) Keoprs GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983;40:1113-1117.
 - 3) Campbell M, Armenteros JL, Malone RP. Neuroleptic related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:835-843.
 - 4) Steingard R, Khan A, Gonzales A, Herzog D. Neuroleptic malignant syndrome: review of experience with children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1992;2:183-198.
 - 5) Gillberg C. Typical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Euro Child Adolesc Psychiatry* 2000;9:1/2-1/8.
 - 6) Young JG, Leven LI, Knott PJ, Leckman JF, Cohen DJ. Tourette's syndrome and tic disorders. *Diagnosis and Psychopharmacology in Childhood and Adolescent Disorders*. Wiley, New York:1985. p.216-247.
 - 7) Green WH, Campbell M, Hardesty AS, Grega DM, Padron-Gayol M, Shell J, et al. A comparison of autistic and schizophrenic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984;23:399-409.
 - 8) Remschmidt H, Henninghausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Euro Child Adolesc Psychiatry* 2000;9:1/9-1/19.
 - 9) Marder SR. Risperidone: clinical development. *North American Results. Clin. Neuropharmacol* 1992;15 (Suppl 1):92A-93A.
 - 10) Findling RL, McNamara NK, Gracious BL. Pediatric uses of atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:935-945.
 - 11) 오은영, 신윤미, 이명수, 정영기, 박진희. 틱 장애에서 리스페리돈의 치료효과에 관한 할로페리돌과의 비교. *정신약물학회지* 2000;11:270-277.
 - 12) Kim BN, Lee JB, Shin MS, Hwang JW, Jeong SJ, Cho SC. Effectiveness and Safety of Risperidone for Children and Adolescents with Chronic Tic or Tourette's disorders in Korea. *Journal of Child & Adolescent Psychopharm.* In press 2004
 - 13) Simeon J, Milin R, Walker S. A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Feb;26:267-75.
 - 14) Kaplan SL, Simms RM, Busnfr J. Prescribing practices of outpatient child Psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:35-44.
 - 15) Kaplan SL, Busnfr J. Child psychopharmacoeconomics: inpatient prescribing practices. *Psychopharmacol. Bull* 1996;32:462.
 - 16) Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of tourette's syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2001;22:31-39.
 - 17) Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Amdt 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.
 - 18) Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkridge SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:50-56.
 - 19) 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.
 - 20) Hellings JA, Zarcone JR, Crandall K, Wallac D, Schroeder SR. Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:229-238.
 - 21) Greevich SJ, Findling RL, Rowane WA, Friedman L, Schulz SC. Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: a retrospective study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:251-257.
 - 22) 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.
 - 23) Sourander A. Risperidone for treatment of childhood schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1476.
 - 24) Zuddas A, Pintor M, Cianchetti C. Risperidone for negative symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:838-839.
 - 25) Lykes WC, Cueva JE. Risperidone in children with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:405-406.
 - 26) Sternlicht HC, Wells SR. Risperidone in childhood schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:540.
 - 27) Kozlova IA, Burelomova IV, Goriunov AV, Grebchenko IuF, Masikhina SN. An experience of the application of rispolept in childhood schizophrenia *Zh Nevrii Psikhatr Im S S Korsakova* 2001;101:35-38. Russian.
 - 28) Steele M, Fisman S. Bipolar disorder in children and adolescents: current challenges. *Can J Psychiatry* 1997;42:632-636.
 - 29) Schreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:49-50.
 - 30) Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:372-376.
 - 31) 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.
 - 32) Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1206-1214.
 - 33) Diler RS, Firat S, Avei A. An open label trial of risperidone in children with autism. *Cur Thera Research* 2002;63:91-102.
 - 34) Masi G, Cosenza A, Mucci M, De Vito G. Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders. *J Child Neurol* 2001;16:395-400.
 - 35) Perry R, Pataki C, Munoz-Silva DM, Armenteros J, Silva RR.

- Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:167-179.
- 36) Vercellino F, Zanotto E, Ravera G, Veneselli E. Open-label risperidone treatment of 6 children and adolescents with autism. *Can J Psychiatry* 2001;46:559-560.
- 37) Posey DJ, Walsh KH, Wilson GA, McDougle CJ. Risperidone in the treatment of two very young children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:273-276.
- 38) Fisman S, Steele M. Use of risperidone in PDD: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:177-190.
- 39) Hardan A, Johnson K, Johnson C, Hecznjy B. Case study: risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:1551-1556.
- 40) McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:838-839.
- 41) Findling R, Aman M, Derivan A. Long-term safety and efficacy of risperidone in children with significant conduct problems and borderline IQ or mental retardation. Poster presented at the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 10-14, 2000, San Juan, Puerto Rico.
- 42) Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001;62:239-248.
- 43) 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.

THE EFFICACY AND SAFETY OF RISPERIDONE IN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRIC INPATIENT

Jeong-Hyun Park, M.D., Boong-Nyun Kim, M.D.

Department Child & Adolescent Psychiatry, National Bugok Hospital, Changnyeong

Objective : The purpose of this study was obtaining data on the efficacy and safety of risperidone in child and adolescent psychiatric patients.

Method : Thirty one children and adolescents (males n=18, females n=13, age ranged from 5.4 to 17.3 years) treated with risperidone were selected among child and adolescent psychiatric inpatients of Seoul National University Hospital from January, 2001 to June, 2002, and charts for them were reviewed retrospectively.

Results : The primary psychiatric disorders treated with risperidone were schizophrenia and other psychosis, bipolar I disorder with psychotic features, Tourette's disorder, autism spectrum disorders, mixed receptive and expressive language disorder, attention deficit-hyperactivity disorder, conduct disorder and obsessive-compulsive disorder. twelve of these had comorbid mental retardation. Primary target symptoms of risperidone were psychotic symptoms (n=13 or 41.9%), behavioral symptoms (n=10 or 32.3%) including aggression, impulsivity, hyperactivity, stereotypy nonresponsive to other psychiatric treatments, and chronic and severe tics (n=8, 25.8%). The efficacy of risperidone was measured by clinical global improvement (CGI) for target symptoms, 67.7% of subjects showed moderate or marked improvements and its therapeutic effect appeared to be maintained during at least 7.5 months. Mean daily dosage of risperidone was 0.05 ± 0.01 mg/kg, the group with psychotic symptoms had significantly higher mean daily dosage (0.07mg/kg) compared with other two groups (0.04mg/kg) with behavioral symptoms or tics. A variety of adverse events were reported in this study : weight gain (n=23) most commonly reported, extrapyramidal symptoms (n=15), autonomic symptoms (n=6), sedation (n=5) and symptoms related to hyperprolactinemia (n=2) etc. Although there was no drug change related to the adverse events of risperidone, and 90% of subjects at their last visits were maintained on it, thus its tolerability appeared good.

Conclusions : Results suggest that risperidone may be relatively safe and effective drug in managing a wide variety of child and adolescent psychopathologies such as psychotic symptoms, behavioral symptoms including aggression, impulsivity, hyperactivity and stereotypy nonresponsive to other psychiatric treatments, and chronic and severe tics. Controlled and long-term studies of efficacy and safety of risperidone treatment for children and adolescents are recommended in the future.

KEY WORDS : Children and adolescents · Psychopathologies · Risperidone · Efficacy · Safety.