

소아청소년 자폐 스펙트럼장애에서 메틸페니데이트 사용의 임상적 특징에 대한 후향적 분석

박진박¹⁾ · 이종일¹⁾ · 진혜경²⁾ · 민혜지⁴⁾ · 황준원³⁾ · 김예니⁴⁾

국립서울병원 정신건강의학과, ¹⁾ LPJ 마음건강의원 소아청소년연구소, ²⁾
강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 정신건강의학교실, ³⁾ 국립서울병원 청소년정신과⁴⁾

Clinical Characteristics of Methylphenidate Use in Korean Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder : A Retrospective Study

Jin-Park Park, M.D.¹⁾, Jong-Il Lee, M.D., Ph.D.¹⁾, Hea-Kyung Jhin, M.D., Ph.D.²⁾,
Hae-Ji Min, M.D.⁴⁾, Jun-Won Hwang, M.D., Ph.D.³⁾ and Yeni Kim, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

²⁾Center for Child and Adolescent Psychiatry, LPJ Mind Health Clinic, Seoul, Korea

³⁾Department of Psychiatry, Kangwon National University Hospital,
Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

⁴⁾Department of Adolescent Psychiatry, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

Objectives : The purpose of this study was to investigate clinical characteristics of children and adolescents with autism spectrum disorders (ASDs) using methylphenidate (MPH).

Methods : Retrospective review of the charts of 79 children and adolescents with ASDs, who visited the Department of Child and Adolescent Psychiatry of Seoul National Hospital, from July 2010 to July 2011, was conducted. Changes in illness severity and improvement were measured using the Clinical Global Impression-Severity of illness (CGI-S) and Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) Scales.

Results : We found that MPH was prescribed in 23 (29.1%) children and adolescents. Of the 23 patients on MPH, 4 patients (17.4%) were on MPH monotherapy and 18 patients (78.3%) were using risperidone concomitantly. MPH was prescribed primarily for symptoms of hyperactivity and impulsivity in ASDs patients. The mean dosage of MPH was 26.2 ± 11.1 mg/day and mean duration of treatment was 31.9 ± 28.7 months. Mean CGI-S score improved significantly from baseline to endpoint (from 5.4 ± 0.6 to 4.1 ± 0.9 ; $p < .01$). MPH was reported to be effective in 17 patients (17/23, 73.9%), and 10 patients (10/23, 43.5%) reported side effects. Side effects included decreased appetite (4/23, 17.4%), tic (2/23, 8.6%), sleep disturbances (2/23, 8.6%), headache (1/23, 4.3%) and irritability (1/23, 4.3%).

Conclusion : The results of this study demonstrate that MPH may be used effectively and safely in children and adolescents with ASDs with hyperactivity and impulsivity. Future controlled trials are needed to confirm these findings.

KEY WORDS : Autism Spectrum Disorder · Impulsivity · Inattention · Methylphenidate · Retrospective.

서 론

자폐 스펙트럼장애(autism spectrum disorders, ASDs)는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-

Text Revision(DSM-IV-TR)에서 사용되고 있는 진단적 용어로 자폐장애(autistic disorder), 아스퍼거장애(Asperger's disorder), 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애(pervasive developmental disorder-not otherwise specified, PDD-NOS)를 포함하고 있다.¹⁾ ASDs는 사회적 상호교류 발달의 장애, 의사

접수완료 : 2012년 6월 28일 / 심사완료 : 2012년 8월 23일

Address for correspondence: Yeni Kim, M.D., Ph.D., 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

소통의 어려움, 상동적 행동, 제한된 관심과 활동을 특징으로 하는 질환으로 공격성, 충동성, 자해 행동, 예민함, 과잉 행동과 같은 행동 문제가 흔히 동반되며 이는 환자의 안전뿐만 아니라 양육자의 스트레스와도 밀접한 연관이 있다.²⁾ 역학적으로 ASDs를 진단 받은 환자의 수는 지속적으로 증가하고 있는 추세로, 1980년대 초 약 5,000명 중 한 명이 자폐장애를 진단받았지만 최근 ASDs의 유병률에 관한 연구에 의하면 1,000명 중 6.5-6.6명이 발생한다고 보고되고³⁾ 국내 한 지역에서 거주하고 있는 7세부터 12세 아동 55,266명을 대상으로 한 연구에 의하면 ASDs의 유병률은 2.64%까지 확인되었다.⁴⁾

ASDs의 치료는 크게 비약물적 치료와 약물적 치료로 나누어 볼 수 있다. ASDs의 주 증상을 완화시킬 수 있는 일차적 비약물적 치료로는 교육적 개입, 행동치료, 사회기술훈련 등이 있다.⁵⁾ 특히 응용행동분석은 지적 기능, 언어 발달, 일상생활기술의 습득과 사회 기능의 향상에서 효과를 나타내고 있다.⁶⁾ 하지만 일반적으로 ASDs는 완치가 어렵고 독립적으로 생활할 수 있는 기능을 최대화하기 위한 지속적인 관리와 치료가 필요한 질환으로 비약물적 치료의 일부 효과는 제한적일 수 밖에 없으며 치료에 필요한 비용과 시간, 전문가 수의 부족 등을 이유로 뚜렷한 한계를 보이고 있다.⁷⁾ 최근 ASDs에서 도파민, 세로토닌 등의 신경전달물질 이상에 대한 논의가 활발해지면서 약물 치료는 ASDs의 주 증상을 호전시킨다는 명확한 보고는 없지만 기타 행동 증상들을 조절하기 위하여 널리 사용되고 있다.⁸⁾ 현재 ASDs의 약물 치료는 자주 발생하는 공격적 행동, 자해 행동, 상동적 행동, 예민함 등을 목표 증상으로 하고 있다.⁹⁾ 이러한 증상들은 환자의 안전과 양육 환경에 해로운 영향을 미치므로 약물을 통한 적절한 증상의 치료는 환자의 부적응 행동을 교정해 주고 정신사회적 개입의 효과를 증대시켜 줄 수 있다.⁸⁾ ASDs의 행동 증상을 조절하는 항정신병 약물 중 리스페리돈(risperidone)은 ASDs의 주 증상인 반복적인 행동을 감소시켜 주는 것으로 알려져 있고¹⁰⁾ 주 증상의 관련 증상으로 볼 수 있는 과잉 행동, 공격적 행동,¹¹⁾ 자해 행동, 불안정한 기분과 예민함¹²⁾ 등에 효과를 보인다. 또한 2009년 FDA의 승인을 받은 아리피프라졸(aripiprazole)은 ASDs 환자의 예민함에서 효과를 보일뿐만 아니라¹³⁾ 과거 약물학적 개입이 어려웠던 감각 이상 증상에서도 후향적 연구를 통해 그 효과가 보고되었다.¹⁴⁾ 비록 항정신병 약물에 비해 연구가 활발히 진행되지 못하였으나, 발프로산(valproic acid)¹⁵⁾과 세로토닌 선택적 재흡수 억제제(serotonin selective reuptake inhibitors, SSRI)와¹⁶⁾ 같은 약물들의 경우에도 상동적 행동과 예민함에서 일부 그 효과가 보고되었다.

DSM-IV-TR에 의하면 현재 ASDs 환자에서 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)

를 공존 질환으로 진단하는 것을 배제하고 있으나¹⁾ 종종 주의력결핍, 과잉행동, 충동성 등의 관련 증상이 동반되어 나타난다. 일차적으로 ASDs를 진단받은 환자의 40-50%가 주의력결핍 과잉행동장애 관련 증상이 나타난다는 보고가 있고,¹⁷⁾ 또 다른 연구에서는 ASDs를 진단받은 환자 중 임상적으로 주의력결핍 과잉행동장애 관련 증상이 발생하는 비율을 최고 85%까지 보고하고 있다.¹⁸⁾ ASDs 환자에서 주의력결핍 과잉행동장애 증상이 함께 있는 경우 사회적 기능의 손상이 더욱 심각하고 그 예후 역시 불량한 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 주의력결핍 과잉행동장애의 대표적인 치료 약물로 알려진 메틸페니데이트(methylphenidate)는 정신자극제로 주의력결핍 과잉행동장애 관련 증상을 보이는 ASDs 환자에서 일부 사용되고 있으나, 그 효과와 부작용에 관한 연구는 아직 제한적이다. 5세에서 14세까지 72명의 과잉행동을 보이는 ASDs 환자들을 대상으로 한 이중맹검연구에서 35명(49%)은 위약군에 비해 메틸페니데이트의 사용이 효과적이었으나 전형적인 주의력결핍 과잉행동장애 환자군에 비해 약물의 반응이 부족하였고, 과잉행동 외의 다른 ASDs 증상인 감각적 예민함, 상동적 행동, 부적절한 언어에서는 효과를 보이지 않았다.²⁰⁾ 또한 학령기전 주의력결핍 과잉행동장애 관련 증상을 보이는 ASDs 환자를 대상으로 메틸페니데이트의 효과와 전형적인 주의력결핍 과잉행동장애에 비해 높은 부작용의 비율이 확인된 이중맹검연구가 있었으나 대상군 수가 14명으로 적었고,²¹⁾ ASDs 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하여 주의력결핍 과잉행동장애 관련 증상의 호전을 보고한 연구들도 있었으나 이는 메틸페니데이트뿐만 아니라 다른 정신자극제들(psychostimulants)을 포함한 결과였다.²²⁻²⁴⁾ ASDs 환자에서 메틸페니데이트의 사용시 식욕의 감소, 수면 불량, 예민함, 위장관장애 등의 부작용이 보고되었고 부작용의 비율도 전형적인 주의력결핍 과잉행동장애 환자에 비해 높아서 그 안정성에 대한 연구도 아직 부족한 실정이다.²⁰⁾ 또한, 국외 연구들의 경우 메틸페니데이트의 효과에 대한 결과가 불일치하거나 대상이 소수에 불과하여 이 결과를 임상적으로 적용하기 제한적인 경우가 많다.²⁵⁾ 국내의 ASDs 환자를 대상으로 메틸페니데이트의 사용시 임상적 특성과 효과 그리고 부작용을 확인한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구는 병록지의 후향적 검토를 통하여 메틸페니데이트로 치료 중인 소아청소년 ASDs 환자들의 임상적 특성을 확인하였다. 메틸페니데이트의 치료 반응 여부와 부작용의 유무에 따른 임상적 특징을 고찰하고자 하였으며, 이러한 고찰을 통하여 실제 임상에서 ASDs 환자의 약물 치료 시 메틸페니데이트의 처방을 고려할 수 있는 특징들을 파악하고 메틸페니데이트의 장기 사용시 효과와 부작용에 대하여 검증하고자 하였다.

방 법

1. 대 상

2010년 7월부터 2011년 7월까지 자폐장애, 아스퍼저장애, 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애 세 가지 중 하나의 진단 하에 국립서울병원에 입원하거나 외래를 방문하여 약물을 처방받은 환자들을 대상으로 하였다. 환자의 진단 코드를 통해 총 159명의 환자를 대상으로 경과 기록 및 의사지시기록을 확인하였고 DSM-IV-TR의 기준에 의거하여 진단이 모호하거나 경과 관찰 중 진단이 바뀐 경우, 경과 관찰 기간이 1개월 미만인 경우에 속하는 14명을 제외하였다. 145명의 해당자 중 DSM-IV-TR의 기준에 의해 80명(55.2%)이 자폐장애로 확인되었고, 아스퍼저장애는 22명(15.2%), 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애는 43명(29.7%)이었다. 이들 중 ASDs 진단 하에 약물 처방을 받은 18세 미만의 최종 대상자는 79명이었고 이들 중 23명(29.1%)은 메칠페니데이트를 처방받은 대상자였다. 모든 대상자들의 경과 관찰 기간은 최소 2개월에서 최대 10년 5개월까지였다. 본 연구는 국립서울병원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다.

2. 평 가

의무기록의 검토를 통해 후향적으로 대상자들의 인구통계학적 및 임상적 특징을 확인하였다. 이는 성별, 연령, 진단, 정신지체의 유무, 동반질환, 약물의 종류에 상관없이 약물 치료를 시작 연령 및 심리검사결과들을 포함하였다. 정신지체 동반 여부는 심리검사결과를 통해 확인하였고 결과가 누락된 경우 경과 기록지를 참고하였다. 최종으로 대상자들에게 처방된 약물들을 확인하였고 이 중 메칠페니데이트를 처방받은 대상들을 분류하였다. 이후 메칠페니데이트를 처방받은 대상의 표적 증상을 확인하여 그 빈도를 분석하였고 처방된 메칠페니데이트의 용량과 관련을 보인 임상적 특징을 분석하였다. 메칠페니데이트를 처방받은 대상을 메칠페니데이트 사용군으로 나머지 대상자들을 비사용군으로 분류하여 통계적으로 비교 분석하였다. 메칠페니데이트 사용군에서 전반적 임상 인상-심각도(Clinical Global Impression-Severity of Illness, CGI-S)를 평가하여 메칠페니데이트를 처방받기 전(baseline)과 연구가 종료되는 시점(endpoint)의 증상 심각도를 확인하였다(CGI-S : 1=정상 ; 2=정상과 병의 경계 ; 3=경도의 병 ; 4=중등도의 병 ; 5=심각한 병 ; 6=매우 심각한 병 ; 7=극히 심각한 병). 그리고, 메칠페니데이트를 처방받은 후 연구가 종료되는 시점의 전반적 임상 인상-호전도(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I)를 평가하여 표적 증상의 호전 정도를 평가하였다(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). CGI-I 점수가 2 이하인 경우 메칠페니데이트에 치료 반응이 있는 대상군으로 나머지는 치료 비반응군으로 분류하여 임상적 특징을 비교 분석하였다. 또한 메칠페니데이트를 처방받은 대상자들의 부작용의 유무에 따른 임상적 특징을 확인하기 위해 분류하여 통계적으로 비교 분석하였다.

3. 통계 분석

대상자 79명의 의무 기록 검토시 심리검사결과와 같은 임상 정보가 누락되어 있는 경우 정보가 존재하는 대상자들에 한해서 통계 분석을 실시하였다. 메칠페니데이트 용량과 임상적 특징의 연관성을 확인하기 위해 상관 분석을 실시하였다. 메칠페니데이트 사용군과 비사용군, 메칠페니데이트의 치료 반응군과 치료 비반응군, 메칠페니데이트의 사용시 부작용이 있는 군과 없는 군의 인구통계학적 특성과 임상적 특성을 통계적으로 비교 분석 하였다. 모수 통계 분석은 독립표본 t 검정(independent t-test)과 교차 분석(chi-square test)을 사용하였고, 비모수 통계 분석의 경우 Mann-Whitney U 검정(Mann-Whitney U test)과 Fisher의 정확한 검정(Fisher exact test), Wilcoxon 부호 순위 검정(Wilcoxon signed rank test)을 사용하였다. 메칠페니데이트 사용으로 인한 부작용의 발생여부에 관여하는 요인들을 확인하기 위하여 intelligence quotient(IQ)와 Social Maturity Scale(SMS), 그리고 메칠페니데이트의 용량을 독립 변수로 하고 부작용 발생 유무를 종속변수로 하는 로지스틱 회귀 분석(Logistic regression analysis)을 사용하였다. 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였고 모든 통계 분석은 SPSS version 18.0을 사용하였다.

결 과

총 79명 중 68명(86.1%)이 남성이고, 대상군의 평균 연령은 13.1±3.0세였다(Table 1). 진단은 42명(53.2%)이 자폐장애, 11명(13.9%)이 아스퍼저장애, 26명(32.9%)이 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애였다. 70명(88.6%)에서 정신지체가 동반되어 있었고 6명(7.6%)이 틱장애가 공존 질환으로 동반되어 있었다. 환자들 중 지능 검사 결과가 존재하는 47명의 평균 IQ는 48.7±23.4, 사회성숙도검사 결과가 존재하는 53명의 평균 SMS는 42.7±23.1, 아동기 자폐증 평정척도(Childhood Autism Rating Scale, CARS)가 존재하는 44명의 평균 CARS 점수는 32.3±6.6이었다.

총 79명의 대상 중 메칠페니데이트를 처방받은 대상 23명(29.1%)의 평균 메칠페니데이트 용량은 26.2±11.1mg(range

Table 1. Clinical characteristics of all participants and subgroup prescribed methylphenidate

	All participants (N=79)	Methylphenidate (N=23)
Sex (male, %)	68, 86.1	21, 91.3
Age, years (mean±SD)	13.1±3.0	11.7±2.5
IQ (mean±SD)	48.7±23.4	60.2±28.3
SMS (mean±SD)	42.7±23.1	53.2±25.8
CARS (mean±SD)	32.3±6.6	30.3±6.0
Diagnosis (N, %)		
Autistic disorder	42, 53.2	9, 39.1
Asperger's disorder	11, 13.9	6, 26.1
PDD-NOS	26, 32.9	8, 34.8
Comorbidity (N, %)		
Mental retardation	70, 88.6	18, 78.3
Tic disorder	6, 7.6	1, 4.3

IQ : intelligence quotient, SMS : Social Maturity Scale, CARS : Childhood Autism Rating Scale, PDD-NOS : pervasive developmental disorder, not otherwise specified

10–60mg)이었다. 메칠페니데이트를 처방받은 23명의 ASDs 환자들을 메칠페니데이트를 처방받지 않은 56명의 ASDs 환자들과 임상적 특징을 비교 분석하였을 때, 메칠페니데이트를 처방받은 ASDs 환자(11.7±2.5세, range 7–17세)는 메칠페니데이트를 처방받지 않은 ASDs 환자들(13.6±3.0세, range 5–17세)에 비하여 통계적으로 유의미하게 낮은 연령을 보였다($p=.01$). 메칠페니데이트를 처방받은 ASDs 환자들의 평균 IQ(60.2±28.3)와 평균 SMS(52.3±25.8)는 메칠페니데이트를 처방받지 않은 ASDs 환자들의 평균 IQ(42.7±18.2)와 평균 SMS(36.9±19.5)에 비해 유의하게 높았다(IQ, $p=.036$; SMS, $p=.012$). 그 외에 성별과 ASDs 진단명, 정신지체의 유무, CARS 점수는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

메칠페니데이트를 처방받은 23명의 환자들 중 4명(17.4%)이 메칠페니데이트를 단독으로 복용하고 있었고, 나머지 19명(82.6%)은 다른 약물들을 병용하고 있었다. 메칠페니데이트를 처방받은 환자 중 19명(85.2%)에서는 과잉행동을 조절할 목적으로 처방되었고 4명(14.8%)에서는 과잉행동과 충동성을 모두 조절할 목적으로 처방되었다. 메칠페니데이트의 용량과 각 임상적 특징들 간에 상관 분석을 실시하였을 때, CARS가 낮을수록 처방된 메칠페니데이트의 용량은 많아지는 유의한 부적 상관관계를 보였다($p=.02$).

메칠페니데이트를 처방받은 23명 ASDs 환자들의 임상적 특징을 요약 정리하여 Table 2에 제시하였다. 진단은 9명(39.1%)이 자폐장애, 8명(34.8%)이 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애, 6명(26.1%)이 아스퍼거장애였다. 18명(78.3%)에서 정신지체가 동반되었고 1명(4.3%)이 틱장애가 공존 질환으로 동반되어 있었다. 메칠페니데이트 사용 환자 중 18명(78.3%)이 리스페리돈

을 병용 중이었고 이외에 발프로산은 3명(13.0%), 플루복사민(flvoxamine)은 2명(8.7%), 할로페리돌(haloperidol)은 1명(4.3%)이 병용하고 있었다. 메칠페니데이트가 처방되기 직전 평가한 baseline 평균 CGI-S는 5.4 ± 0.6 (range 4–6)이었고, 메칠페니데이트를 가장 마지막 사용한 시점에서 평가한 endpoint CGI-S의 평균은 4.1 ± 0.9 (range 3–6)로 유의한 차이를 보였다($p<.01$). 메칠페니데이트가 처방된 23명의 평균 endpoint CGI-I는 2.1 ± 0.9 였고 CGI-I 평가상 6명(26.1%)이 대단히 많이 호전, 11명(47.8%)이 많이 호전, 4명(17.4%)이 약간 호전, 2명(8.7%)이 변화 없음이었다. 메칠페니데이트 사용 기간은 평균 31.9 ± 28.7 개월(range 2–122개월)이고 10명(43.5%)에서 메칠페니데이트의 부작용을 보고하였다. 부모들이 보고한 부작용 중 식욕 감소가 4명(17.4%)으로 가장 많이 보였고 이어서 틱 증상이 2명(8.7%), 수면장애가 2명(8.7%), 두통이 1명(4.3%), 예민함이 1명(4.3%) 보고되었다.

평가된 CGI-I에 따라 2 이하를 기준으로 치료 반응군과 치료 비반응군으로 나눌시 치료 반응군은 17명(73.9%)이었고 치료 비반응군은 6명(26.1%)이었다. 치료 반응군과 비반응군에서 메칠페니데이트의 처방 전 평균 baseline CGI-S(치료 반응군= 5.4 ± 0.6 ; 치료 비반응군= 5.5 ± 0.6)는 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=.59$), 평균 endpoint CGI-S는 치료 반응군과 치료 비반응군에서 각각 3.7 ± 0.7 과 5.1 ± 0.9 로 확인되며 유의한 차이를 보였다($p<.01$). 치료 반응군에 해당하는 환자들은 분석 시점에서 메칠페니데이트를 모두 지속적으로 사용하고 있었으며, 치료 비반응군 6명 중 5명(83.3%)은 치료 반응의 부족으로 메칠페니데이트의 사용을 중단하였고 1명(16.7%)은 약물의 부작용으로 처방을 중단하였다. 두 대상군의 임상적 특징을 통계적으로 비교 분석한 결과 메칠페니데이트를 사용한 기간(치료 반응군= 40.0 ± 28.9 개월; 치료 비반응군= 8.8 ± 9.2 개월)이 두 군에서 유의미한 차이를 보였다($p=.01$). 메칠페니데이트의 용량은 치료 반응군에서 25.2 ± 11.9 mg/day, 치료 비반응군에서는 29 ± 8.6 mg/day로 확인되며 유의한 차이를 보이지 않았다($p=.35$). 또한 치료 반응군과 치료 비반응군에서 부작용의 유무($p=.91$), ASDs 진단종류($p=.89$), MR 동반 여부($p=.57$), 병용약물의 존재 여부($p=.54$) 모두 유의미한 차이를 보이지 않았다.

메칠페니데이트를 사용한 환자들을 부작용의 유무에 따라 나누어 비교 분석한 결과, 부작용이 있는 군은 부작용이 없는 군에 비하여 유의하게 자폐장애와 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애의 진단 비율이 낮았고($p=.01$), 정신지체가 동반된 비율 역시 유의하게 낮았다($p=.01$). 메칠페니데이트에 부작용이 있는 군의 평균 IQ와 평균 SMS는 부작용이 없는 군에 비해 유의하게 높았다(IQ, $p=.03$; SMS, $p<.01$). 메칠페니데이트의 평균 용량의 경우 부작용이 있는 군은 30.5 ± 12.0 mg/day로 부작용

Table 2. Summary of methylphenidate use in children and adolescents with autism spectrum disorders (N=23)

Sex	Age (years)	Diagnosis	IQ	SMS	MPH treatment (months)	Dosage (mg/day)	CGI-S baseline	CGI-S endpoint	CGI-I endpoint	Adverse events	Concomitant medication
M	7	PDD, MR	-	69	9	30	5	4	3	Irritability	RSP
M	8	AS	82	81	6	30	5	4	3	Sleep disturbance	RSP
M	9	AD, MR	-	28	55	20	5	3	1	None	RSP
M	10	AS	96	97.5	5	30	6	5	2	Decreased appetite	-
M	10	AD, MR	34	27	6	40	6	5	3	None	FVX
M	10	AD, MR, TIC	34	30	9	20	6	5	2	Tic	RSP, HAL
M	10	PDD	87	91.1	29	10	5	4	2	None	RSP
M	10	AS, MR	-	-	30	30	5	4	1	Decreased appetite	-
M	11	AS	125	81	2	18	5	5	3	None	RSP
M	11	PDD, MR	-	-	9	60	6	4	2	Tic	RSP, VAL
M	11	PDD, MR	-	59.4	44	20	5	3	2	Decreased appetite	-
M	12	AS, MR	62	43	5	20	6	4	1	Decreased appetite	RSP
M	12	AD, MR	56	76	27	20	6	6	4	None	RSP
M	12	AD, MR	30	27.2	42	20	5	3	2	None	RSP
M	12	AD, MR	34	22.6	58	20	6	4	2	None	RSP
M	12	AD, MR	34	24	64	40	5	4	1	None	RSP
M	13	PDD, MR	53	53.6	28	18	6	4	2	None	RSP, VAL
F	13	PDD, MR	-	-	61	20	5	3	1	None	RSP, HAL, FVX
M	14	AS	89	79.7	3	36	6	6	4	Sleep disturbance	RSP, VAL
M	14	AD, MR	57	-	54	20	5	4	2	Tic	RSP
F	16	AD, MR	43	23.1	32	20	6	4	2	None	RSP
M	16	PDD, MR	65	-	122	20	5	3	1	None	-
M	17	PDD, MR	39	41	33	40	4	3	2	Headache	RSP

AD : autistic disorder, PDD : pervasive developmental disorder-not otherwise specified, AS : Asperger's disorder, MR : mental retardation, TIC : tic disorder, IQ : Intelligence Quotient, SMS : Social Maturation Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity of Illness, CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement, MPH : methylphenidate, RSP : risperidone, HAL : haloperidol, VAL : valproic acid, FVX : fluvoxamine, M : male, F : female

용이 없는 군의 22.2±8.8mg/day에 비해 유의하게 높았다(p=.03). IQ와 SMS 그리고 메틸페니데이트의 용량이 메틸페니데이트 사용시 부작용 발생여부와와의 연관성을 분석하기 위하여 실시한, IQ와 SMS 그리고 메틸페니데이트의 용량을 독립변수로 하고 부작용 발생 유무를 종속변수로 하는 로지스틱 회귀 분석 모델에서 SMS점수는 부작용의 발생에 유의한 연관성을 보이지 않았다(p=.5).

고 찰

본 연구는 메틸페니데이트로 치료 중인 소아청소년 ASDs 환자의 임상적 특성을 확인하고자 하였다. 그 결과 전체 79명의 환자들 중 약 29.1%인 23명의 소아청소년 ASDs 환자들 이 과잉 행동과 충동성을 조절할 목적으로 메틸페니데이트를 처방받

았으며, 그 사용기간은 최소 2개월에서 최대 122개월이었다. 주로 IQ와 SMS가 높은 ASDs 환자들에서 메틸페니데이트가 처방되고 있었다. 메틸페니데이트를 처방받은 환자들 중 73.9%에서 효과를 확인하였으나, 동시에 약 43.5%에서 메틸페니데이트의 부작용을 보고하였다. 본 연구 결과에서 ASDs 진단 종류와 메틸페니데이트에 대한 반응 간의 연관성은 없었다. 기존의 연구에서는 아스퍼거장애가 자폐장애나 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애에 비해 정신자극제의 반응이 좋은 것으로 확인 되었고,²³⁾ 또 다른 기존의 연구에서는 자폐장애가 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애에 비해 메틸페니데이트의 반응이 좋은 것으로 보고되었다.²⁰⁾ 아직 이와 관련된 연구가 부족하고 일치된 결과가 나타나지 않아 추후 메틸페니데이트의 반응 여부와 ASDs 진단 간의 관련성을 확인하는 연구가 필요할 것으로 보인다.

Nickels 등²⁴⁾의 연구에 의하면 ASDs 진단 하에 과잉행동과 주의력 결핍 증상이 보여 정신자극제를 처방 받은 65명의 아이들 중 69.4%에서 증상의 호전이 있는 것으로 보고 하였으며, Stigler 등의 연구에 의하면 과잉행동, 충동성, 탈억제 등의 증상이 보이는 195명의 ASDs 환자에서 정신자극제를 사용할 시 58.9%가 첫 번째 정신자극제 시도에서 효과를 보았고 첫 번째 시도에서 효과를 보이지 않은 환자들 중 14.0%가 두 번째 약물 처방에서 효과를 경험하였다.²³⁾ 이는 메칠페니데이트를 처방받은 환자 중 73.9%에서 효과를 보인 본 연구의 결과와 유사한 비율이다. 이러한 결과들은 정신자극제들이 ASDs를 동반한 소아청소년에서도 과잉행동이나 충동성 조절이라는 측면에서는 상당히 효과적임을 시사해주고 있다. 기존의 국외 연구들에 의하면 주의력결핍 과잉행동장애 관련 증상을 보이는 ASDs 환자에서 메칠페니데이트는 과잉행동, 충동성, 산만함에 효과를 보인 반면, 감각적 예민함과 상동적 행동에서는 위약과 차이를 보이지 않았다.²⁴⁾ 이는 메칠페니데이트를 처방받은 대상자들의 표적증상이 주로 과잉행동과 충동성이고 다수에서 효과를 보인 본 연구와 유사한 결과이다. 다만 기존 연구에서 효과가 있음을 보고한 주의력결핍 증상은 본 연구에서 표적 증상으로 확인되지 않았다. 이는 메칠페니데이트를 처방받은 대부분의 본 연구 대상자들이 병용 약물 치료를 시행하는 중증의 ASDs 환자로 주의력결핍 증상은 자해나 타해를 유발할 수 있는 과잉행동이나 충동성 보다 경한 증상으로 받아들여 보호자의 보고가 되지 않은 것을 이유로 생각할 수 있다.

본 연구의 결과에서 메칠페니데이트는 ASDs 환자 중 상대적으로 IQ와 SMS가 높은 환자들에게 처방되고 있었다. 또한, CARS가 낮을수록 처방된 메칠페니데이트의 용량은 많아지는 유의한 부적 상관관계를 보였다. 그러나 메칠페니데이트의 반응 여부는 환자들의 IQ나 SMS 점수와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 이러한 결과는 기존의 195명의 자폐장애가 있는 환자를 대상으로 정신자극제의 사용을 조사한 후향적 연구 결과에서 지능과 정신자극제 약물 반응 간에 연관성을 보이지 않았고,²³⁾ 72명의 과잉 행동을 보이는 ASDs 환자들을 대상으로 메칠페니데이트의 효과를 확인한 이중맹검연구에서 IQ가 메칠페니데이트 반응 여부에 유의한 영향을 미치지 못한 것과²⁰⁾ 유사한 결과이다. 하지만 지적 장애 환자에서 정신자극제 약물 효과가 있으나, 전형적인 주의력결핍 과잉행동장애에 비해 그 효과가 떨어진다는 결과와는 상이한 결과였다.²⁵⁾

ASDs 환자에서 메칠페니데이트를 사용한 기존 연구의 경우, 본 연구와 일치하게 식욕 감소가 가장 흔히 발생하는 부작용이었고²¹⁾ 그 외 예민함, 우울감, 식욕의 감소, 사회적 철수, 자해 행동, 두통 등의 부작용이 보고되었다. 부작용의 발생 빈도 역시 14명을 대상으로 한 이중맹검연구에서는 50%,²¹⁾ 195명을 대

상으로 한 후향적 연구에서는 57.5%,²³⁾ 124명을 대상으로 한 후향적 연구에서는 66%로²⁴⁾ 본 연구의 43.5%와 유사한 수준이었다. 메칠페니데이트를 사용한 환자들을 부작용의 유무에 따라 나누어 비교 분석한 결과, 부작용이 있는 군은 부작용이 없는 군에 비하여 유의하게 자폐장애와 전반적 발달장애의 진단 비율이 낮았고, 정신지체가 동반된 비율 역시 유의하게 낮았다. 하지만 약물 용량을 보정하면 이러한 결과가 사라지는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 IQ와 SMS가 상대적으로 높은 ASDs 환자에게 처방되고 CARS가 낮을수록 높은 용량의 메칠페니데이트가 처방된다는 본 연구의 결과에 비추어 보았을 때, 기능이 높은 환자일수록 상대적으로 높은 용량의 메칠페니데이트를 처방받고 이러한 용량의 차이에 의하여 지능이 높거나 아스퍼저장애 진단을 받은 환자들이 보다 많은 부작용을 경험하였을 것을 시사하였다.

본 연구는 입원 및 외래 환자를 대상으로 의무기록을 검토한 후향적인 연구라는 한계점을 가지고 있다. 메칠페니데이트 사용군의 표적 증상을 확인하고 비사용군과의 비교를 통해 임상적 특징을 파악하여 메칠페니데이트의 효과와 부작용을 확인하였으나 그 대상의 수가 제한적이었고 4명을 제외한 나머지 대상들이 다른 약물과 병용치료를 시행하고 있었거나 일부 대상자들의 경우 비약물적 치료를 병행하고 있었다. 특히 기존 국외 연구를 통해 ASDs 환자에서 과잉행동과 공격성 등의 증상에 효과를 보인 리스페리돈을¹¹⁾ 병용한 환자들이 많아 본 연구에서 확인된 증상의 호전에 리스페리돈이 기여하였음을 배제할 수 없었다. 하지만 대부분의 대상자들이 메칠페니데이트를 사용하기 시작하였을 때 다른 약물과 동시에 시작되지 않았으며, 경과 기록상 메칠페니데이트 단독의 효과와 부작용이 언급되어 있었다. 본 연구는 ASDs 소아청소년환자들의 병록지를 이용하여 검토한 자연사 연구이기 때문에 실제 임상을 상당히 반영하였으며, 동시에 국내 ASDs 환자에 대한 메칠페니데이트 사용에 관한 연구로서 장기간 사용된 환자들이 포함되어 있다는 면에서 임상적으로 그 의미를 찾을 수 있다. 그동안 진행된 기존 국외 연구들의 경우 ASDs 환자에서 메칠페니데이트의 효과에 대해 초점을 맞추어 진행되었고 부작용의 발생에 영향을 미치는 요인에 관한 연구는 아직 부족하다. 본 연구의 경우 부작용의 유무에 메칠페니데이트의 용량이 유의한 차이를 보이며 영향을 미치고 있고 소아청소년에서 중요한 몸무게 당 투여 용량을 확인할 수 없어 메칠페니데이트 사용시 부작용의 유무에 영향을 미치는 것으로 확인된 본 연구의 요인들을 일반화하는데 제한이 있다. 이와 같은 제한점을 보완하여 메칠페니데이트 사용시 부작용의 발생에 영향을 미치는 임상적 특징을 확인하는 추가적인 연구가 필요하다.

결 론

본 연구는 소아청소년 ASDs 환자들의 메칠페니데이트 사용의 임상적 특성에 대하여 후향적으로 고찰하였다. 이를 통하여, 메칠페니데이트가 소아청소년 ASDs 환아들에게서 임상적으로 충동성이나 과잉행동 조절에 유용하게 사용되고 있는 것을 확인할 수 있었다. 메칠페니데이트가 처방된 소아청소년 ASDs 환자의 74%에서 증상의 호전이 보고되었으나 동시에 약 반 정도의 환자들에서 부작용이 보고되었다. 본 연구의 결과를 토대로 앞으로 한국 소아청소년 ASDs 환자들에게 있어서 메칠페니데이트의 효과와 부작용에 관련된 보다 체계적인 추가 연구의 시행이 필요하다.

중심 단어: 자폐 스펙트럼장애 · 충동성 · 부주의성 · 메칠페니데이트 · 후향적 연구.

References

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 2) **Nazeer A, Ghaziuddin M.** Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:19-25.
- 3) **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention.** Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 2012;61:1-19.
- 4) **Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al.** Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-912.
- 5) **Hillman J.** Childhood Autism. New York: Taylor & Francis Group; 2007. p.49.
- 6) **Virués-Ortega J.** Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clin Psychol Rev* 2010;30:387-399.
- 7) **Munshi KR, Gonzalez-Heydrich J, Augenstein T, D'Angelo EJ.** Evidence-based treatment approach to autism spectrum disorders. *Pediatr Ann* 2011;40:569-574.
- 8) **Canitano R, Scandurra V.** Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:18-28.
- 9) **Kaplan G, McCracken JT.** Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:175-187, xii.
- 10) **Canitano R, Scandurra V.** Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:723-730.
- 11) **Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al.** Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004;114:e634-e641.

- 12) **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.
- 13) **Curran MP.** Aripiprazole: in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2011;13:197-204.
- 14) **Fung IK, Chahal L, Libove RA, Bivas R, Hardan AY.** A retrospective review of the effectiveness of aripiprazole in the treatment of sensory abnormalities in autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:245-248.
- 15) **Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, et al.** Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:990-998
- 16) **Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, et al.** A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:582-589.
- 17) **Hazell P.** Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health* 2007;43:19-24.
- 18) **Grzadzinski R, Di Martino A, Brady E, Mairena MA, O'Neale M, Petkova E, et al.** Examining autistic traits in children with ADHD: does the autism spectrum extend to ADHD? *J Autism Dev Disord* 2011;41:1178-1191.
- 19) **Murray MJ.** Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in the context of Autism spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:382-388.
- 20) **Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network.** Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1266-1274.
- 21) **Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, et al.** Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:329-339.
- 22) **Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavare E, Gringras P.** Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev* 2006;32:575-583.
- 23) **Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ, Wiegand RE, McDougle CJ.** A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:49-56.
- 24) **Nickels K, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Barbareski WJ.** Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 2008;29:75-81.
- 25) **Cortese S, Castelnau P, Morcillo C, Roux S, Bonnet-Brilhault F.** Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Expert Rev Neurother* 2012;12:461-473.