

주의력결핍 과잉행동장애 아동에서 공존질환에 따른 OROS-Methylphenidate의 효과와 안전성

윤형준¹⁾ · 육기환²⁾ · 전덕인¹⁾ · 석정호¹⁾ · 홍나래¹⁾ · 조성식³⁾ · 홍현주¹⁾
한림대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁾ 한림대학교 의과대학 산업의학교실,³⁾
포천중문의과대학 분당차병원 정신과학교실,²⁾

Efficacy and Tolerability of Osmotic Release Oral System-Methylphenidate in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder According to Comorbid Psychiatric Disorders

Hyung-Jun Yoon, M.D.¹⁾, Ki-Hwan Yook, M.D., Ph.D.²⁾, Duk-In Jon, M.D., Ph.D.¹⁾,
Jeong-Ho Seok, M.D., Ph.D.¹⁾, Narei Hong, M.D., Ph.D.¹⁾,
Sung-Shick Cho, M.D.³⁾ and Hyun Ju Hong, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

²⁾Department of Psychiatry, Pochon CHA University College of Medicine, Seongnam, Korea

³⁾Department of Occupational and Environmental Medicine, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Objectives : The purpose of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of osmotic release oral system-methylphenidate (OROS-MPH) in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid psychiatric disorders.

Methods : This was an 8-week open label study of OROS-MPH monotherapy. The subjects were 113 children with ADHD aged 6-12 years. Outcome measures were the Korean version of the parent ADHD Rating Scale (K-ARS), Korean version of the Conners Parent Rating Scale (K-CPRS), Clinical Global Impression-Severity and Clinical Global Impression-Improvement. Side effects were monitored using Barkley's Side Effect Rating Scale. We compared the change-over-time in the mean scores of the outcome measure according to the comorbidity of disruptive behavior disorder, depressive disorder, anxiety disorder, and tic disorder.

Results : The mean K-ARS and K-CPRS scores were significantly decreased, regardless of the comorbidity. The mean doses of OROS-MPH and dropout rate did not differ significantly according to comorbidity. The OROS-MPH was well tolerated, regardless of the comorbidity. However, children with tic disorder reported a higher frequency of tics or nervous movements between the 2nd and 8th week than those without tic disorder.

Conclusion : The OROS-MPH is effective for decreasing the symptoms of ADHD, and it is well tolerated, even by patients with comorbid psychiatric disorders.

KEY WORDS : ADHD · OROS-Methylphenidate · Comorbidity · Efficacy · Tolerability.

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity

disorder, ADHD)는 소아기에 시작하여 성인기까지 지속되는 만성적인 정신 질환으로 주의 집중력의 장애, 충동성 그리고 과잉행동을 특성으로 한다.¹⁾ ADHD는 50% 이상에서 다른 정신과적 질환들과 공존하며²⁾ 40~70%에서 품행장애,

접수완료 : 2008년 4월 21일 / 심사완료 : 2008년 6월 9일

Address for correspondence : Hyun Ju Hong, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Sacred Heart Hospital, 896 Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea

Tel : +82.31-380-3750, Fax : +82.31-381-3753, E-mail : hongdr@chol.com

본 연구는 제약회사 및 관련 기관과 단체의 재정적 지원을 받지 않고 수행되었습니다.

30~40%에서 적대적 반항장애(oppositional defiant disorder), 9~38%에서 우울장애, 그리고 25%에서 불안장애가 공존한다고 한다.^{2,3)} 또한 ADHD 아동 중 50%에서 틱장애, 3%에서 뚜렛장애가 공존한다고도 한다.^{4,5)} ADHD의 공존 질환에 관한 국내 연구는 미흡한 실정이지만 Byun 등⁶⁾의 연구에 의하면 적대적 반항장애(50.5%)가 가장 흔했고, 불안장애(33.3%), 기분장애(14.3%) 순이었다.

ADHD에서 공존질환의 동반 유무는 약물치료의 효과와 부작용, 경과에 영향을 미칠 수 있다.²⁾ 파괴적 행동장애(disruptive behavior disorder)로 분류되는 품행장애나 적대적 반항장애가 공존할 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 더 심한 ADHD 증상을 보이며 장기적인 예후 또한 불량한 것으로 알려져 있다.^{2,7)} 우울 장애²⁾나 불안장애⁷⁾가 동반되면 그렇지 않은 경우에 비해 메틸페니데이트(methylphenidate, MPH)와 같은 중추신경자극제에 대한 반응이 다소 떨어질 수 있다는 견해가 있다. 그리고 틱장애나 뚜렛장애가 공존하면 중추신경자극제에 의한 틱증상의 유발 및 악화가 중추신경자극제의 사용을 주저하게 하는 요인으로 작용해 왔다.⁸⁾ 하지만 최근 연구에서는 품행장애나 적대적 반항장애와 같은 파괴적 행동장애^{9,10)} 또는 불안장애^{11,12)}가 공존하더라도 일반적인 용량의 MPH 투여로 부작용의 차이없이 ADHD 증상이 호전되었다. 또한 틱장애의 경우도 최근 연구에서는 경도에서 중등도 틱증상을 동반한 ADHD 아동에게 임상에서 흔히 사용되는 용량의 MPH를 투여했을 때 틱증상의 악화 없이 ADHD 증상 호전을 보였다.¹³⁾

중추신경자극제인 MPH는 ADHD에서 반응률이 70%까지 보고되며 ADHD의 일차적 치료 약물로 효과와 안전성이 확립되어 있다.¹⁴⁾ Osmotic release oral system-methylphenidate (OROS-MPH, Concerta[®])는 MPH가 삼투압에 의해 방출이 조절되어 12시간 동안 효과를 보이는 제형¹⁵⁾으로 ADHD 치료에 있어 효과와 안전성이 입증되었다.¹⁶⁾ OROS-MPH의 치료 효과가 속방형 MPH 보다 우월하며 약물 순응도를 향상시켰으며¹⁷⁾ OROS-MPH는 현재 국내에서 ADHD 치료 약물로 흔하게 처방되고 있다.

최근 ADHD의 공존질환에 대한 관심이 높아지고 있지만 공존질환에 따른 약물치료의 효과와 안전성에 관한 연구는 매우 제한적이며 국내에서 OROS-MPH의 공존질환에 따른 치료 효과와 안전성에 관한 연구는 전무한 실정이다.

본 연구는 6세에서 12세 사이의 ADHD 아동을 대상으로 표준화된 진단 도구를 사용하여 흔하게 동반되는 공존질환인 파괴적 행동장애, 우울장애, 불안장애, 틱장애의 동반 여부에 따른 OROS-MPH 단독 치료의 효과와 안전성을 평가해 보고자 한다.

방 법

1. 연구대상

본 연구는 한림대학교 성심병원과 분당 차병원 정신과 외래에 내원한 만 6세에서 12세 사이의 아동 중 일차적으로 정신 장애의 진단 및 통계 편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, DSM-IV)의 ADHD 진단 기준을 충족시키고 과거 MPH를 포함한 정신과적 약물을 복용한 적이 없는 아동을 대상으로 하였다. 아래의 배제 기준에 해당되지 않는 137명의 아동 중 OROS-MPH 치료에 동의하고 최소 1주간 OROS-MPH 치료를 받은 아동 113명이 최종 대상 군이었다.

배제 기준은 정신지체(지능지수 70 미만), ADHD외에 선천성 유전질환을 앓고 있거나 뇌성마비 등 후천성 뇌 손상의 병력이 뚜렷한 아동, 경련성 장애나 기타 신경과적 질환, 교정되지 않은 감각장애가 동반된 아동, 자폐증을 비롯한 전 반적 발달장애 아동, 정신분열병·양극성 장애·기타 소아기 정신병으로 진단받았던 아동, 자살 사고가 심하거나 추가적인 항우울제가 필요하다고 판단되는 주요 우울장애가 있는 아동이었다. 또한 약물 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 다른 치료적 변수가 있는 아동들도 제외하였는데, 예를 들어 놀이치료 및 인지행동 치료 프로그램 등을 부가적으로 받고 있는 아동들은 제외하였다. 아동이 선정 기준과 배제 기준에 부합되는 경우 아동과 부모에게 본 연구에 대해 충분히 설명하고 서면 동의를 받았다. 본 연구는 한림대학교 성심병원과 분당 차병원의 임상연구심의위원회 승인을 받았다.

2. 약물 투여

본 연구는 ADHD 아동을 대상으로 실시한 8주간의 OROS-MPH 단독 치료, 개방형 연구이다. OROS-MPH의 용량 조절은 다음과 같이 하였다. 모든 대상군은 OROS-MPH 18mg으로 약물 치료를 시작하였고 27mg, 36mg의 순으로 증량 하되 효과 및 부작용에 따라 조절할 수 있도록 하였다. 약물 용량 조절, 효과 및 안전성 평가는 1주, 2주, 4주, 8주째에 이루어졌으며 필요할 경우 6주째를 추가하여 용량을 조절할 수 있도록 하였고 하루 최대 투여 용량은 54mg으로 하였다.

3. 평가 도구

1) ADHD 및 공존질환의 진단

(1) 한국어판 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)¹⁸⁾

K-SADS-PL은 소아청소년 환자에게 대한 정신과적

진단에 널리 사용되는 반구조화된 면담 도구이며 훈련된 소아청소년 정신과 의사의 면담에 의해 ADHD 및 공존질환을 진단하였다. 공존질환은 크게 4가지(파괴적 행동장애, 우울장애, 불안장애, 틱장애)로 분류하였는데 품행장애나 적대적 반항장애로 진단받은 경우는 파괴적 행동장애로 분류하였고, 주요 우울장애 또는 달리 분류되지 않는 우울장애로 진단받은 경우는 우울장애로 분류하였다. 분리 불안장애나 사회공포증, 외상 후 스트레스장애, 공황장애, 범불안장애, 강박장애, 또는 달리 분류되지 않는 불안장애로 진단받은 경우는 불안장애로 분류하였고 일과성 틱장애나 만성 운동 또는 만성 음성 틱장애, 뚜렛장애의 경우는 틱장애로 분류하였다.

2) 일차적 유효성 평가

(1) 한국어판 부모 ADHD 평가 척도(Korean version of the parent ADHD Rating Scale, K-ARS)¹⁹⁾

ADHD 증상을 평가하기 위한 척도로 DSM-IV의 ADHD 진단 기준의 18문항으로 구성되어 있으며 각각의 문항은 0점에서 3점까지 평가될 수 있다. 이 척도는 ADHD 아동을 정상 아동과 쉽게 변별하며 치료 반응 판정에도 유용하게 사용되며,¹⁹⁾ 본 연구에서는 약물 투여 전과 OROS-MPH 투여 1주, 2주, 4주, 8주째에 시행되었다.

3) 이차적 유효성 평가

(1) 한국어판 Conners 부모용 평가 척도(Korean version of the Conners Parent Rating Scale, K-CPRS)²⁰⁾

Conners Rating Scale은 3세에서 17세 사이의 아동을 대상으로 과잉 행동과 문제 행동을 평가하기 위한 척도이며,²¹⁾ 본 연구에서는 부모용 평가 척도인 10개 문항의 단축형을 사용하였다. 각 문항의 내용은 ADHD 진단 기준과 관련된 증상뿐 아니라 이와 관련된 문제 행동들을 포함하는데 본 연구에서는 약물 투여 전과 OROS-MPH 투여 1주, 2주, 4주, 8주째에 시행되었다.

(2) Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)와 Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)²²⁾

임상 종합 임상 경중도 척도인 CGI-S를 사용하여 약물 투여 전과 약물 투여 4주 및 8주째에 임상 증상을 평가하였다. 또한 약물 투여 4주 및 8주째에 임상 종합 임상 호전 척도인 CGI-I를 사용하여 증상 호전 정도를 평가 하도록 하였다.

4) 안전성 평가

(1) Barkley's Side Effect Rating Scale²³⁾

부작용에 대한 판정은 Barkley's Side Effect Rating Scale

을 이용하여 평가 하였다. Barkley's Side Effect Rating Scale은 Barkley 등²³⁾에 의해 개발된 부작용 평가 척도로서 MPH와 같은 중추신경자극제 치료 시 흔히 발생하는 부작용 17개 항목에 대해 심각도에 따라 0점(absent)에서 9점까지 평가할 수 있다. 본 연구에서는 약물 투여 1주, 2주, 4주, 8주째에 부모가 작성한 Barkley's Side Effect Rating Scale을 통해 부작용 발생 여부를 평가하였고 1점 이상으로 평가된 항목을 부작용이 발생한 것으로 분류하였다.

4. 통계 분석

연구 대상의 인구학적 특성 및 공존질환을 파악하기 위해 기술 분석을 사용하였다. 각 공존질환의 동반 여부에 따른 ADHD 증상 심각도의 차이를 알아보기 위해 독립표본 t 검정법을 이용하여 약물 투여 전 K-ARS 총점, K-CPRS 총점의 평균을 비교 분석하였다. 각 공존질환 동반 여부에 따른 OROS-MPH 치료의 일차적 유효성 평가를 위해 각 시점마다 반복 측정된 K-ARS 총점 평균의 변화 양상을 mixed model 통계 방법을 이용하여 분석하였다. Mixed model 통계 방법은 본 연구와 같이 반복 측정된 평균값의 시간에 따른 변화 양상이 집단 간에 차이가 있는지 비교할 수 있는 통계 방법 중의 하나로 중도 탈락에 의한 결손값이 존재하더라도 사용할 수 있으며 비균형적인 연구 자료에 대해서도 적용이 가능하다.²⁴⁾ CGI-S, I의 경우, 분석 집단의 점수가 정규 분포를 이루지 않아서 CGI-S는 1~3점, 4~5점, 6~7점의 3가지 군으로, CGI-I는 1~2점, 3~4점의 2가지 군으로 나눈 뒤 점수 군의 빈도 차이를 카이제곱 검정과 Fisher's exact test를 사용하여 비교 분석하였다. 또한 각 시점마다 확인된 부작용 항목의 발생 유무, 중도 탈락에서의 차이를 비교하기 위하여 카이제곱 검정과 Fisher's exact test를 사용하였다. Mixed model 통계 방법은 SAS 9.1 윈도우용 프로그램을 사용하였고 나머지 모든 통계는 SPSS 13.0 윈도우용 프로그램을 사용하였으며 통계적 유의 수준은 $p < .05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상의 인구학적 특성 및 임상 특징

총 113명(남아 95명, 여아 18명)의 아동들이 대상군이었으며 평균 연령은 8.96 ± 1.93 세, 평균 체중은 34.36 ± 11.65 kg였다. ADHD 아형으로는 혼합형이 93명으로 가장 많았고 부주의형이 15명, 달리 분류 되지 않는 아형이 4명, 과잉 행동형이 1명 순으로 나타났다(Table 1).

전체의 51.3%에 해당하는 58명에서 ADHD에 동반하는

Table 1. Participant characteristics according to comorbid psychiatric disorder

	DBD		DEP		AD		TD		Total
	No (N=91)	Yes (N=22)	No (N=90)	Yes (N=23)	No (N=103)	Yes (N=10)	No (N=99)	Yes (N=14)	
Sex, N (%)									N=113
Male	76 (83.5)	19 (86.4)	78 (86.7)	17 (73.9)	87 (84.5)	8 (80)	82 (82.8)	13 (92.9)	95 (84.1)
Female	15 (16.5)	3 (13.6)	12 (13.3)	6 (26.1)	16 (15.5)	2 (20)	17 (17.2)	1 (7.1)	18 (15.9)
Age (years), Mean±SD	8.81±1.94	9.55±1.82	8.74±1.95	9.78±1.65*	9.08±1.94	7.70±1.42*	8.83±1.86	9.86±2.25	8.96±1.93
Weight (kg), Mean±SD	34.26±12.01	34.77±10.26	32.41±9.86	41.90±14.86*	34.97±11.97	28.16±4.31*	33.95±11.59	37.21±12.12	34.36±11.65
ADHD diagnosis, N (%)									
Combined	76 (67.3)	17 (15.0)	78 (69.0)	15 (13.3) [†]	86 (76.1)	7 (6.2)	80 (70.8)	13 (11.5)	93 (82.3)
Inattentive	12 (10.6)	3 (2.7)	9 (7.9)	6 (5.3) [†]	12 (10.6)	3 (2.7)	14 (12.4)	1 (0.8)	15 (13.3)
Hyperactive-impulsive	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.9)
NOS	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.7)	1 (0.8)	4 (3.5)	0 (0)	4 (3.5)	0 (0)	4 (3.5)
Baseline K-ARS, Mean±SD									
Inattentive	15.87±4.56	18.86±4.04*	16.61±4.57	15.83±4.81	16.57±4.57	15.20±5.07	16.28±4.63	17.64±4.43	16.45±4.61
Hyperactive-impulsive	13.01±5.17	15.23±6.71	13.78±5.63	12.13±5.08	13.62±5.49	11.60±6.00	13.55±5.66	12.71±4.75	13.44±5.54
Total	28.73±8.12	34.09±10.00*	30.34±8.70	27.52±8.69	30.06±8.63	26.80±9.77	29.69±8.92	30.36±7.59	29.77±8.74
Baseline K-CPRS, Mean±SD	15.05±5.57	19.68±5.38*	16.14±5.80	15.22±5.91	15.95±5.68	16.00±7.36	15.91±6.04	16.29±3.93	15.96±5.81
CGHS, range of scores, N (%)									
1 through 3	18 (20.2)	5 (22.7)	17 (19.3)	6 (26.1)	19 (18.8)	4 (40.0)	22 (22.7)	1 (7.1)	23 (20.4)
4 through 5	59 (66.3)	11 (50.0)	56 (63.6)	14 (60.9)	65 (64.4)	5 (50.0)	59 (60.8)	11 (78.6)	70 (61.9)
6 through 7	12 (13.5)	6 (27.3)	15 (17.0)	3 (13.0)	17 (16.8)	1 (10.0)	16 (16.5)	2 (14.3)	18 (15.9)

* : p<.05 by independent t test, † : p<.05 by chi-square test & Fisher's exact test. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, NOS : not otherwise specified, K-ARS : Korean version of the parent Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, K-CPRS : Korean version of the Conners Parent Rating Scale, CGHS : Clinical Global Impression-Severity, DBD : disruptive behavior disorder, DEP : depressive disorder, AD : anxiety disorder, TD : tic disorder, Yes : with comorbidity, No : without comorbidity

공존질환을 보였다. 공존질환 중에서는 우울장애가 23명으로 가장 많았으며, 파괴적 행동장애가 22명, 틱장애가 14명, 불안장애가 10명 순으로 높은 빈도를 보였다(Table 1).

파괴적 행동장애의 경우, 품행장애가 3명, 적대적 반항장애가 19명이었고 우울장애의 경우 주요 우울장애가 2명, 달리 분류되지 않는 우울장애가 21명이었다. 불안장애의 경우 분리 불안장애 2명, 사회공포증 2명, 외상 후 스트레스장애 2명, 범불안장애 1명, 강박장애 2명, 달리 분류되지 않는 불안장애 2명이었고 틱장애에서는 일과성 틱장애가 7명, 만성 운동 또는 만성 음성 틱장애 7명, 그리고 뚜렛장애가 1명이었다. 그리고 기타로는 야뇨증이 4명, 야경증이 2명이었다.

파괴적 행동장애가 동반된 경우는 그렇지 않은 군에 비해 약물 투여 전 K-ARS 총점($p=.03$)과 K-CPRS 총점($p<.001$)의 평균이 유의미하게 높았다. 우울 장애가 동반된 군은 그렇지 않은 군에 비해 평균 나이($p=.02$)와 평균 체중

($p=.01$)이 유의미하게 높았으며 불안장애가 동반된 경우, 그렇지 않은 군에 비해 평균 나이($p=.03$)와 평균 체중($p<.001$)이 유의미하게 낮았다(Table 1).

2. 공존 질환에 따른 OROS-MPH의 치료 효과

1) 일차적 유효성 평가

전체 대상군의 K-ARS 총점($p<.001$)의 평균은 시간이 지남에 따라 통계학적으로 유의미하게 감소하는 결과를 보였고, 공존질환 존재 유무에 따른 비교에서 K-ARS 총점($p=.502$) 평균의 변화 정도는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 각각의 공존질환 동반 여부에 따른 비교에서도 파괴적 행동장애($p=.053$), 우울 장애($p=.844$), 불안장애($p=.604$), 틱장애($p=.706$) 모두 K-ARS 총점 평균의 변화 정도에서 유의미한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Mean change of K-ARS total score according to comorbid psychiatric disorder

Comorbidity	K-ARS, Mean \pm SD					p-value*
	Baseline	1 week	2 week	4 week	8 week	
DBD						
No	28.7 \pm 8.1	20.5 \pm 9.4	18.0 \pm 9.1	14.1 \pm 7.5	12.3 \pm 7.4	.053
Yes	34.1 \pm 10.0	25.3 \pm 9.7	20.0 \pm 10.2	15.6 \pm 8.6	12.9 \pm 8.6	
DEP						
No	30.3 \pm 8.7	21.1 \pm 9.4	18.5 \pm 9.5	14.2 \pm 7.4	12.4 \pm 7.0	.844
Yes	27.5 \pm 8.7	22.7 \pm 10.2	18.2 \pm 8.9	15.2 \pm 8.7	12.7 \pm 10.2	
AD						
No	30.1 \pm 8.6	21.8 \pm 9.6	18.3 \pm 9.1	14.3 \pm 7.8	12.6 \pm 7.7	.604
Yes	26.8 \pm 9.8	17.8 \pm 9.1	19.8 \pm 12.0	15.6 \pm 6.7	10.7 \pm 7.4	
TD						
No	29.7 \pm 8.9	21.5 \pm 9.7	18.7 \pm 9.6	14.3 \pm 7.4	11.8 \pm 7.2	.706
Yes	30.4 \pm 7.6	21.0 \pm 8.8	16.3 \pm 7.0	15.1 \pm 10.1	16.4 \pm 9.4	

* : analyzed by mixed model statistics. K-ARS : Korean version of the parent Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, DBD : disruptive behavior disorder, DEP : depressive disorder, AD : anxiety disorder, TD : tic disorder, Yes : with comorbidity, No : without comorbidity

Table 3. Mean change of K-CPRS total score according to each comorbid psychiatric disorder

Comorbidity	K-CPRS, Mean \pm SD					p-value*
	Baseline	1 week	2 week	4 week	8 week	
DBD						
No	15.1 \pm 5.6	12.1 \pm 5.6	10.4 \pm 6.7	8.5 \pm 5.2	7.2 \pm 5.2	.020
Yes	19.7 \pm 5.4	15.9 \pm 5.9	12.4 \pm 6.7	9.9 \pm 6.9	8.3 \pm 5.1	
DEP						
No	16.1 \pm 5.8	12.7 \pm 6.1	10.7 \pm 7.0	8.3 \pm 5.4	7.2 \pm 4.7	.454
Yes	15.2 \pm 5.9	13.6 \pm 4.7	11.3 \pm 5.7	10.6 \pm 5.7	8.3 \pm 6.9	
AD						
No	16.1 \pm 5.7	12.7 \pm 5.9	10.7 \pm 6.7	8.3 \pm 5.6	7.2 \pm 5.1	.454
Yes	15.2 \pm 7.4	13.6 \pm 6.1	11.3 \pm 7.5	10.6 \pm 5.5	8.3 \pm 6.3	
TD						
No	15.9 \pm 6.0	12.9 \pm 6.1	11.1 \pm 6.9	8.8 \pm 5.7	7.1 \pm 5.0	.942
Yes	16.3 \pm 3.9	12.6 \pm 3.8	8.5 \pm 4.5	8.8 \pm 4.6	9.5 \pm 5.9	

* : analyzed by mixed model statistics. K-CPRS : Korean version of the Conners Parent Rating Scale, DBD : disruptive behavior disorder, DEP : depressive disorder, AD : anxiety disorder, TD : tic disorder, Yes : with comorbidity, No : without comorbidity

2) 이차적 유효성 평가

전체 대상군의 K-CPRS 총점(p<.001)의 평균은 시간이 지남에 따라 통계학적으로 유의미하게 감소하는 결과를 보였고, 공존질환 존재 유무에 따른 비교에서 K-CPRS 총점(p=.061) 평균의 변화 정도는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 각각의 공존질환 동반 여부에 따른 변화를 살펴보면 우울장애(p=.454), 불안장애(p=.802), 틱장애(p=.942)가 동반된 경우에는 K-CPRS 총점 평균의 변화 정도가 유의미한 차이를 보이지 않았으나 파괴적 행동장애가 동반된 경우에는 그렇지 않은 군에 비해 K-CPRS 총점(p=.02) 평균의 변화 정도가 유의미하게 크게 차이를 보였다. CGI-S와 CGI-I의 경우, 공존질환의 존재 유무와 각각의 공존질환의 동반 여부에 따른 유의미한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

3. OROS-MPH 용량

OROS-MPH의 평균 용량은 복용 1주째 18.0mg, 2주째는 25.5mg, 4주째는 29.7mg, 8주째는 29.6mg으로 체중당 평균 용량은 복용 1주째 0.58mg/kg에서 8주째에는 0.95mg/kg로 63.8% 증가하였다. 각 공존질환 동반 여부에 따른 OROS-MPH의 평균 용량에서의 차이를 비교한 결과 파괴적 행동장애가 동반된 군에서만 2주째 28.6±3.6mg, 4주째 32.5±5.2mg으로 그렇지 않은 군의 24.8±5.0mg, 29.0±7.4mg에 비해 유의미하게 높았으며(p<.001 ; p=.045) 이후로는 차이가 없었다.

4. 연구 기간 중 공존 질환 유무에 따른 안전성

총 113명의 아동 중 24명이 8주의 약물 투여 기간 중 중도 탈락 하여 8주 후에는 89명의 아동들이 최종적으로 연구

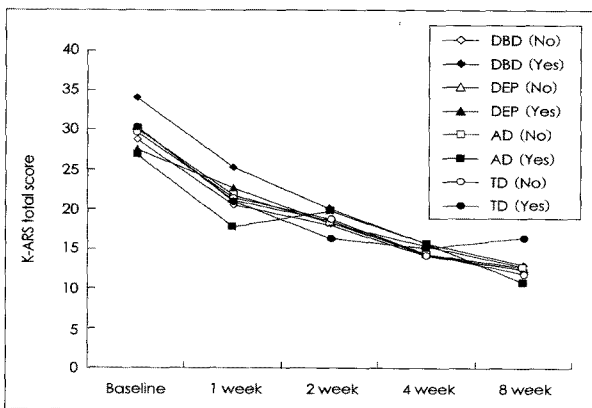


Fig. 1. Mean change of K-ARS total score according to each comorbid psychiatric disorder. DBD : disruptive behavior disorder, DEP : depressive disorder, AD : anxiety disorder, TD : tic disorder, Yes : with comorbidity, No : without comorbidity

를 끝마쳤고 중도 탈락율은 21.2%였다. 파괴적 행동장애의 경우 22명 중 3명이, 우울장애의 경우 23명 중 6명이, 불안장애의 경우 10명 중 1명이, 틱장애의 경우는 14명 중 2명이 탈락하여 각각 13.6%, 25%, 10%, 14.3%의 중도 탈락율을 보였고 모두 동반 여부에 따른 탈락 유무에서의 차이는 유의미하지 않았다(p=.40 ; p=.52 ; p=.70 ; p=.70).

각 공존질환의 동반 유무에 따른 부작용 발생 유무의 비교에서 대부분의 항목에서는 유의미한 차이가 없었지만 일부 항목에서 차이를 보였다. 우울장애가 동반된 경우 8주째 낮에 멍하거나 백일몽을 꿈(p=.04), 졸림(p=.03), 불안해함(p=.01) 부작용 항목의 발생이 그렇지 않은 군보다 상대적으로 유의미하게 높은 결과를 보였다. 불안장애의 경우, 1주째 악몽(p=.04), 4주째 낮에 멍하거나 백일몽을 꿈(p=.01), 다른 사람과 말을 적게 함(p=.04), 불안해함(p=.03) 부작용 항목의 발생이 불안장애가 동반된 군에서 그렇지 않은 군보다 상대적으로 많았다. 틱장애가 동반된 경우는 2, 4, 8주째 틱 또는 신경성 운동(p<.001) 부작용 항목의 발생이 그렇지 않은 군에 비해 상대적으로 많은 것으로 나타났다.

고 찰

본 연구는 청소년이 포함되지 않은 ADHD 아동을 대상으로 흔하게 동반되는 4가지(파괴적 행동장애, 우울장애, 불안장애, 틱장애) 공존질환 각각의 동반 여부에 따른 OROS-MPH 단독 치료의 효과와 안전성을 조사하였다. 연구방법적으로는 그동안 임상적 진단에 근거하여 국내에서 시행된 OROS-MPH 연구와는 달리 표준화된 진단 도구를 사용하여 진단하였고, 연구 기간 중 중도 탈락과 비균형적인 자료로 인해 발생할 수 있는 통계적 오류에 안전하며 시간에 따라 반복 측정된 평균값의 집단간 차이를 비교 분석할 수 있는 mixed model 통계 방법을 이용하였다. 그 결과 OROS-MPH는 공존질환 동반 여부와 상관없이 효과적인 치료 효과와 안전성을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

총 113명의 ADHD 아동 중 51.3%에 해당하는 58명에서 공존질환을 보였다. 공존질환 중에서는 우울장애가 23명으로 가장 많았으며, 파괴적 행동장애가 22명, 틱장애가 14명, 불안장애가 10명 순으로 높은 빈도를 보였다. 이는 ADHD에서 품행장애나 적대적 반항장애와 같은 파괴적 행동장애가 흔한 공존질환이라는 외국의 연구^{2,3)}나 국내 연구⁶⁾와 유사하나 우울장애의 빈도는 기존의 연구보다 높았다. 이는 서양과 다른 문화적인 차이, 연구 대상이 일차 진료 기관이 아닌 수도권 의 대학 병원 외래 환자라는 점, 그리고 아동과 부모에게 표준화된 진단적 면담을 실시하여 진단의 민감도

를 높였기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서는 파괴적 행동장애, 우울장애와 불안장애, 틱장애가 동반되었다고 하더라도 OROS-MPH의 일차적 유효성 평가에는 차이를 보이지 않았다. 아직 국내외에서 여러 공존질환의 존재 유무에 따른 OROS-MPH의 치료 효과를 동시에 비교한 연구는 없지만 본 연구의 결과는 파괴적 행동장애^{9,10}나 불안장애,^{11,12} 틱장애¹³가 동반된 경우에도 MPH와 같은 중추신경자극제 치료가 ADHD 증상 호전에 효과적이라는 최근 연구 결과들과 일치한다고 볼 수 있다. 특히 파괴적 행동장애가 동반된 경우, 이차적 유효성 평가 도구인 K-CPRS 점수는 더욱 감소되는 것으로 나타났기에 OROS-MPH는 ADHD의 핵심 증상뿐 아니라 이와 관련된 다양한 행동 문제에도 효과적일 수 있음을 시사한다. 파괴적 행동장애가 동반된 군은 약물 투여 전의 K-CPRS 총점과 K-ARS의 총점에서도 유의미하게 높아서 ADHD 증상이 보다 심했던 것을 감안하면 본 연구 결과는 매우 흥미롭다.

본 연구에서 공존질환은 약물의 용량이나 부작용의 측면에서도 별다른 의미있는 영향을 끼치지 못하였다. 우울장애가 공존하는 경우 그렇지 않은 경우에 비해 중추신경자극제 치료에 대한 반응이 다소 떨어질 수 있다는 보고가 있었는데² 본 연구에서는 우울장애가 공존하더라도 용량의 변화없이 ADHD 증상을 효과적으로 호전시킬 수 있음을 보여준다. 부작용 측면에서도 우울장애가 동반된 경우, 식욕 저하와 불면 같은 우울 증상들이 중추신경자극제 치료에 대한 부작용을 증가시킬 수 있다는 보고도 있지만²⁵ 본 연구에서는 우울장애가 동반된 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 8주째에 낮에 멍하거나 백일몽을 꿈, 졸림, 불안해 함 등의 부작용 발생만이 상대적으로 높았고 그 외에는 별다른 차이를 보이지 않았으며 중도 탈락 유무에서도 유의미한 차이가 없었다. 이러한 결과는 공존질환의 동반 여부가 약물의 순응도에 유의미한 영향을 미칠 만큼 심각한 부작용과 관련은 없는 것으로 보여지며 우울장애가 동반되는 경우라 하더라도 일반적인 용량의 OROS-MPH 투여는 ADHD 치료에 안전하고도 효과적임을 시사한다.

불안장애의 경우도 우울장애와 마찬가지로 OROS-MPH 치료 효과와 평균 용량에 있어 동반질환 유무에 따른 차이는 없었다. 이는 과거 불안장애가 공존할 경우, MPH 치료 시 행동 증상 및 인지 기능의 낮은 호전을 보이며 치료에 잘 반응하지 않는다는 연구^{26,27}와 치료 효과가 다소 떨어질 수 있다는 보고⁷와는 달리 불안장애가 공존하는 경우에도 MPH 단독 치료로 약물 용량과 부작용 발생에 차이 없이 ADHD 증상들이 호전되었다는 연구 결과^{11,12}와 일치한다. 부작용 측면에서 이전 연구^{26,27}는 불안장애가 공존하는 경우, 높은 부

작용을 보이며 치료에 방해 요인이 될 수 있다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 불안장애가 동반된 경우, 연구 시작 1주째 약동, 4주째 낮에 멍하거나 백일몽을 꿈, 다른 사람과 말을 적게 함, 불안해함 등의 부작용만이 그렇지 않은 경우에 비해 많았지만 8주째에는 차이를 보이지 않았다. 이는 불안장애가 동반된 경우 치료 초기 발생했던 부작용들이 시간이 지나면서 점차 사라져 차이가 없어진 것으로 생각할 수 있다. 또한 불안장애 동반 여부에 따른 중도 탈락에 있어서도 유의미한 차이를 보이지 않았다. 즉 불안장애가 동반되더라도 어느 정도 시간이 지나면 부작용은 줄어들며 그 정도도 치료 과정에 영향을 줄 만큼 심각하지 않다는 것을 의미한다.

그 동안 틱장애나 뚜렛장애가 공존하는 경우, MPH와 같은 중추신경자극제 투여가 틱증상을 유발시키거나 악화시킬 수 있다는 보고⁸가 있어 중추신경자극제의 사용을 주저하게 만드는 요인으로 작용해 왔지만 최근 일부 연구에서는 경도에서 중등도 틱증상이 공존하더라도 임상에서 흔히 사용하는 용량의 MPH 투여로 틱증상의 악화 없이 효과적으로 ADHD 증상을 호전시킬 수 있음을 보고하였다.¹³ 본 연구에서는 뚜렛장애가 동반된 경우도 대상군에 포함되었지만 틱장애 동반 여부에 따른 OROS-MPH 치료 효과와 평균 용량에서의 차이는 관찰되지 않았고 중도 탈락율에서도 차이를 보이지 않았다. 이는 틱장애가 동반되더라도 MPH가 ADHD 치료에 효과적이라는 최근의 연구 결과와 일치하는 것이다. 그러나 본 연구에서는 틱장애가 동반된 경우, 약물 투여 2주째부터 8주까지 틱 또는 신경성 운동의 부작용 발생이 많은 것으로 나타났다. 비록 그 정도가 전체 치료 경과에 영향을 줄 만큼 심각한 정도는 아니지만 그 발생이 연구 기간 중 지속되었다는 점에서 틱장애가 동반된 경우에는 OROS-MPH 치료 도중 틱증상의 발생과 악화에 주의를 기울일 필요가 있으며 약물의 증량 과정에서도 좀 더 면밀한 검토와 주의가 필요함을 시사한다.

본 연구에서 OROS-MPH의 평균 용량은 약물치료 4주째는 29.7mg, 8주째는 29.6mg였다. 본 연구의 4주째 OROS-MPH 평균 용량은 Steele 등¹⁷의 37.8±11.9mg보다는 낮았지만 국내 연구인 Shin 등²⁸의 평균 용량 24.5mg보다는 높았다. 본 연구에서는 다른 공존질환이 동반된 군의 경우, 약물용량의 의미있는 차이를 보이지 않았으나 파괴적 행동장애가 동반된 군에서 연구 시작 후 2주째, 4주째 OROS-MPH의 평균 용량이 그렇지 않은 군에 비해 유의미하게 높았다. 이는 파괴적 행동장애가 동반된 ADHD 아동의 치료에서 초기에는 일반적인 경우 보다 높은 용량의 OROS-MPH 투여가 필요할 수 있음을 시사한다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 제한된 지역에서 대학병원

에 내원한 임상집단을 대상으로 한 공개 연구였고 둘째는 각각의 공존질환의 영향을 충분히 평가할 만큼 대상군의 숫자가 많지 않았다는 점이다. 셋째, ADHD 증상이나 부작용 유무에 대한 평가가 주로 부모에 의해 이루어졌고 아동 자신의 보고, 교사의 보고, 객관적인 도구 또는 임상가에 의한 평가가 부족했다는 점이다. 넷째, 두 개 이상의 공존질환이 함께 공존하는 경우에 대한 고려가 없었다는 점이다. 마지막으로 이번 연구가 그동안 국내에서 시행된 OROS-MPH에 관한 연구들보다는 긴 8주 동안 이루어졌지만 공존질환 동반 여부에 따른 OROS-MPH의 장기적인 효과와 안전성을 평가하기엔 부족하다는 점이다. 따라서 향후에 보다 많은 대상군을 대상으로 하여 보다 지속적이고 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

OROS-MPH는 ADHD의 흔한 공존질환인 파괴적 행동장애, 우울장애, 불안 장애, 틱장애의 동반 여부에 관계 없이 ADHD 치료에 효과적이었다. 특히 파괴적 행동장애가 동반된 경우, 약물 투여 전에는 ADHD 증상의 심각도가 높았지만 8주의 약물 치료 후에는 다른 공존질환과 비슷한 치료 효과를 보였다. 부작용 측면에서도 OROS-MPH는 공존질환의 동반 여부에 상관 없이 비교적 안전한 결과를 보였다. 그러나 기존에 틱장애가 있었던 경우에는 지속적으로 틱 또는 신경성 운동의 발생이 유의미하게 높았다. 향후 이에 대한 보다 자세한 연구를 통해 공존 질환의 동반 여부에 따른 OROS-MPH의 효과와 안전성에 대한 이해가 깊어지리라 기대된다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애 · OROS-메틸페니데이트 · 공존 질환 · 효능 · 내약성.

References

- 1) Hales RE, Yudofsky SC. Textbook of Clinical Psychiatry. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing;2003.
- 2) Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.
- 3) Kadesio B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school children. J Child Psychol Psychiatry 2001;42:487-492.
- 4) Biederman J, Newcorn JH, Sprich S. Comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. Am J Psychiatry 1991;148:564-577.
- 5) Nass R, Bressman S. Attention deficit hyperactivity disorder and

Tourette syndrome: What's the best treatment? Neurology 2002; 58:513-514.

- 6) Byun HJ, Yang JW, Lee MS, Jang WS, Kim JH, Hong SD et al. Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: psychopathology according to subtype. Yonsei Med J 2006;47:113-121.
- 7) Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:147-158.
- 8) Lowe TL, Cohen DJ, Detlor J, Kremenitzer MW, Shaywitz BA. Stimulant medication precipitate Tourette's syndrome. JAMA 1982;247:1729-1731.
- 9) Klein RG, Abikoff HB, Klass E, Ganeles D, Seese LM, Pollock S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention-deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1997;54:1073-1080.
- 10) Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. Clin Pediatr (Phila) 2000;39:15-25.
- 11) Diamond IR, Tannock R, Schachar RJ. Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:402-409.
- 12) Abikoff HB, McGough J, Vitiello B, Mcracken J, Davies M, Walkup J, et al. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:418-427.
- 13) Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:330-336.
- 14) Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff HB. Stimulant medications. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:503-512.
- 15) Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Proof-of-concept and proof-of-product studies. Arch Gen Psychiatry 2003;60:204-211.
- 16) Wilrens T, McBurnett K, Stein M, Lerner M, Spencer T, Wolraich M. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:1015-1023.
- 17) Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. Can J Clin Pharmacol 2006;13:50-62.
- 18) Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al. The reliability and validity of kiddie-schedule for affective disorders and schizophrenia-present and lifetime version-Korean version. Yonsei Med J 2004;45:81-89.

- 19) **So YK, Noh JS, Kim YS, Ko SG, Koh YJ.** The reliability and validity of Korean parent and teacher ADHD rating scale. *Kor J Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:283-289.
- 20) **Oh KJ, Lee HR.** Assessment of ADHD with Abbreviated Conners Rating Scale. *Kor J Clin Psychol* 1989;8:135-142.
- 21) **Conners CK.** Conners Rating Scales manual. North Tonawanda: Multi-Health Systems;1989.
- 22) **Guy W.** ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. Rockville: US Department of Health Education and Welfare;1976.
- 23) **Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K.** Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.
- 24) **Hennen J.** Statistical methods for longitudinal research on bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:156-168.
- 25) **Weiss M, Weiss G, Trockenberg HL.** ADHD in adulthood: A Guide to Current Theory, Diagnosis and Treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press;1999.
- 26) **DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB.** Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:894-903.
- 27) **Pliszka SR.** Effect of anxiety on cognition, behavior and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:882-887.
- 28) **Shin JY, Yang JW, Jang WS, Hong SD.** Prescription Status and Efficacy of OROS-MPH and Parent Perception in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Multi-Center, Observational Study during 4 weeks. *Kor J Psychopharmacol* 2007;18:50-59.
- 29) **Kim BS, Park EJ.** An observational multi-center study for evaluation of efficacy, safety and parental satisfaction of Methylphenidate-OROS in children with ADHD. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;16:279-285.