

주의력결핍 과잉행동장애 환아에서 시행한 뇌파 결과 및 중추신경자극제 치료에 따른 결과

충북대학교 의과대학 소아과학교실, 신경정신과학교실*

임영수 · 심지윤 · 손정우* · 김원섭

= Abstract =

Brain wave results in children with attention deficit hyperactivity disorder and treatment result with central nervous system stimulants

Young Su Lim, M.D., Ji Yun Sim, M.K. Jung-Woo Son* and Won Seop Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Neuropsychiatry*, College of Medicine and Medical Research Institute,
Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Purpose : Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a syndrome characterized by inattention, impulsive disruptive behavior, impaired concentration, and motor restlessness. This study examined the relationships among electroencephalographic (EEG) findings, stimulant use, and seizure occurrence in children with ADHD.

Methods : We retrospectively studied 308 children with ADHD who visited the neuropsychiatric clinic of our hospital from January 2001 to December 2005. We retrospectively analyzed age distribution, etiology, abnormal EEG findings, and use of CNS stimulants. Among these children, brain waves was recorded in 84 patients.

Results : Eighty-four children (72 males, 85.7% 9.3 years mean age; 12 females, 14.3% 8.0 years mean age) with ADHD had electroencephalograms (EEGs) performed at our institute. Nineteen patients (22.6%) demonstrated epileptiform abnormalities, and 65 (77.4%) demonstrated normal EEGs. Stimulant therapy was applied to 59 of 84 patients (70.2%). Seizures occurred in 1 of 65 patients with a normal EEG (incidence, 1.5%) and 3 of 19 treated patients with epileptiform EEGs (incidence, 15.7%).

Conclusion : These data suggest that patients with normal EEGs have minor risk for seizure. In contrast, patients with epileptiform EEGs have higher risk for seizure than patients with normal EEGs. (*Korean J Pediatr* 2008;51:1324-1328)

Key Words : Attention deficit hyperactivity disorder, Electroencephalography, Seizure, Methylphenidate

서 론

주의력결핍-과다활동 장애(ADHD)는 학동기 아이들 중 8-10%에서 발생하는 비교적 흔한 신경행동학적인 장애이다¹⁾. 이에 대한 생물학적 연구는 최근 크게 발달했으며 그 중 뇌파는 뇌의 기능적인 활동도를 평가하는 비침습적이고, 경제적이며, 짧은 시간의 검사자료로도 많은 양의 정보를 제공해준다는 장점을 가지고 있다²⁾. 지난 30년간 이 질병에 대한 뇌파연구들이 시행되어 왔으며 ADHD를 진단 받은 환아들에서 중추신경계 이상이 있을 수 있

다는 사실이 수차례 주장되었다³⁾. 하지만 뇌파 이상과 실제로 경련이 어느 정도에서 발생하는지에 대한 임상적 연구는 많지 않은 실정이다.

ADHD를 진단 받은 환자에서 뇌파를 시행하는 것이 보편화 되어 있지 않은 현실에서, ADHD와 뇌파 이상과의 연관성이나 그에 따른 경련발생과의 관계가 의미 있는 것으로 밝혀진다면 ADHD를 진단 받은 환자의 치료, 삶의 질 향상에 긍정적인 효과를 미칠 수 있을 것으로 사료된다. 또한 ADHD환자의 치료제로 널리 사용되는 중추신경자극제가 경련의 역치를 낮춤으로써 경련 발생을 유발하거나 심화시키는 부작용이 있다는 사실이 제기되고 있어 이에 대한 연구가 필요한 실정이다⁴⁻⁶⁾.

본 연구에서는 ADHD를 진단 받고 뇌파를 시행한 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 그리고 뇌파 결과의 차이 및 이에 따른 역학적 비교를 하고자 하였으며 뇌파의 차이에 따른 경련 발현의 차이를 비교해보고자 하였다. 또한 ADHD의 치료제로 사용되는

Received : 25 August 2008, Revised : 22 September 2008

Accepted : 16 October 2008

Address for correspondence : Won Seop Kim, MD.

Department of pediatrics, Chungbuk University School of Medicine, Gaeshindong, Heungdokgu, Cheongju city 361-711, Korea

Tel : +82.43-269-6044, Fax : +82.43-264-6620

Email : wskim@chungbuk.ac.kr

중추신경자극제를 사용함으로써 경련의 발생빈도나 정도가 심화되는 지 살펴보고 ADHD의 치료제로서 적절한지에 대해 알아보 고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2005년 12월까지 주의산만을 주소로 충북대학교병원 소아청소년과 및 소아정신과 외래를 내원한 후 ADHD로 진단받은 환자 308명을 조사하였으며 이중 뇌파를 시행한 84명의 환아를 대상으로 하였다. 이전에 경련의 병력이 있거나, 이학적 검사에서 신경학적인 이상이 있는 환아들은 대상에서 제외하였다.

2. 방법

이번 연구를 위하여 의무기록지 검토를 통해 최소한 6개월 이상의 외래 추적 관찰을 통한 후향적 조사를 실시하였다. 진단은 DSM-IV를 기준으로 본원 신경정신과에서 결정하였으며, 부모의 동의를 얻어 뇌파를 시행한 후 판독 및 경련 추적관찰을 위해 소아청소년과로 의뢰되었다.

3. 통계

통계 자료의 분석은 SPSS version 12.0 통계 프로그램을 사용하였고 통계는 Chi-square test로 시행하였다. *P* value가 0.05 이하이면 통계적으로 의미가 있는 것으로 정의하였다.

Table 1. Age and Sex Distribution

Age (year)	Number	Percent
8	2	2.4
9	1	1.2
10	9	10.7
11	18	21.4
12	13	15.5
13	14	16.7
14	6	7.1
15	9	10.7
16	3	3.6
17	3	3.6
18	3	3.6
19	1	1.2
20	1	1.2
22	1	1.2
Male	72	85.7
Female	12	14.3
Total	84	100.0

결 과

1. ADHD로 진단받은 환자의 성별 및 연령 분포

주의산만을 주소로 충북대학교병원 신경정신과, 소아청소년과를 방문하여 ADHD로 진단받은 환자 308명 중 남자가 240명 여자가 68명으로 성비는 3.5:1을 보이고 있었다.

평균연령은 각각, 8.6세, 8.8세로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 뇌파를 시행한 84명중에서는 남자가 72명(85.7%, 평균 연령 9.3세), 여자가 12명(14.3%, 평균 연령 8.0세)으로 남자의 비율이 높았다(Table 1).

2. 뇌파결과 및 추후 경련발현과의 비교

신경정신과에서 ADHD로 진단받고 뇌파를 시행한 환자 84명 중 정상뇌파소견을 보인 환아가 65명(77.4%), 이상뇌파소견을 보인 환아가 19명(22.6%)이었다. 정상뇌파군과 이상뇌파군에서의 분포를 살펴보면, 평균나이는 9.2 ± 2.6 세, 9.2 ± 2.7 세였고, 남자와 여자의 성비는 각각 8.28:1, 3:1을 보이고 있었다.

추적관찰기간동안 정상뇌파군과 이상뇌파군에서 경련증상을 보인 경우는 각각 1명(1.5%), 3명(15.7%)이었으며($P=0.035$) 모두 항경련제는 복용하지 않고 있는 상태였다.

이상뇌파군 19명중 뇌파결과에 따라 14명은 항경련제를 처방받아 복용하게 되었으며, 5명에서는 정도가 심하지 않거나 보호자의 동의가 없어 항경련제를 처방받지 않았다. 항경련제를 처방 받은 14명은 추적관찰 기간동안 경련증상은 보이지 않았고, 그중 12명에서 뇌파검사를 다시 시행하였는데, 3명은 정상 뇌파소견을 보여 평균 11개월 후에 항경련제를 중단하였으며, 나머지 9명은 지속적으로 이상뇌파소견을 보여 항경련제 복용을 지속하였다. 나머지 2명은 추적관찰에 실패하였다. 항경련제를 처방받지 않은 5명중에서는 2명에서 경련이 발생하였으며 이후 외래에서 항경련제를 처방받아 복용하였고, 다시 시행한 뇌파검사서 1명은 정상소견, 1명은 이상소견을 보였다. 경련이 발생하지 않은 3명중 2명은 후에 시행한 뇌파검사서 정상 소견을 보였으며 1명은 추적관찰에 실패하였다(Table 2).

3. 중추신경자극제의 사용과 경련발현과의 관계

ADHD로 진단받고 치료를 위해 중추신경자극제를 처방 받은 환자는 59명 (70%)이었고 그렇지 않은 환자는 25명 (30%)이었다. 그중 관찰기간동안 경련증상을 보인 경우는 각각 2명(3.4%), 2명(8.0%)로 나타나 통계적으로 두군 간의 차이는 유의하지 않은 것으로 나타났다($P=0.579$)(Table 3).

4. 중추신경자극제 사용에 따른 부작용

중추신경 자극제를 복용하면서 외래 추적관찰 기간동안 알려진 몇가지 부작용을 관찰할 수 있었는데(13명, 10.3%), 식욕감소

Table 2. Relationship between EEG and Seizure Attack. ($P=0.035$)*

Initial EEG (n)	AEDs (n)	Seizure attack (n)	EEG follow up (n)
Normal (65)		occurred (1)* not occurred (64)	
Abnormal (19)	Administration (14)	occurred (0) not occurred (14)	Normal (3) Abnormal (9) Follow up loss (2)
	Not administration (5)	occurred (3)* not occurred (3)	Normal (1) Abnormal (2) Normal (2) Abnormal (0) Follow up loss (1)

*Pvalue is about between initial EEG is normal/seizure occurred and initial EEG is abnormal and seizure is occurred.
Abbreviations : AEDs, antiepileptic drugs

Table 3. Relationship between Methylphenidate and Seizure Attack ($P=0.579$)

Methylphenidate	Seizure
prescribed (n=59, 70%)	occurred (n=2, 3.4%)
not prescribed (n=25, 30%)	not occurred (n=2, 8.0%)

Table 4. Side Effect of Methyphenidate

Side effect	Number (%)
Decreased appetite	13 (10.3)
Palpitation	2 (3.4)
Skin rash	2 (3.4)
Nervousness	1 (1.7)

2명(3.4%), 심계항진 2명(3.4%), 피부발진 1명(1.7%), 신경과민 1명(1.7%)이었다. 그러나 모두 일상생활에 지장을 줄 정도의 것은 아니었으며, 약 용량을 조절함으로써, 또는 시간이 가면서 호전되는 양상을 보이고 있었다(Table 4).

고 찰

과거 ADHD환자들을 대상으로 한 연구는 주로 뇌파의 정량화 결과들이었다. 예를 들면 alpha, beta파가 감소되어있고 theta파가 증가되어있다는 주장⁷⁾, 후두엽부분의 beta파가 감소되어있고 전체적으로 theta, delta 파가 증가되어있다는 주장⁸⁾, delta파가 감소되어있고 theta, beta파가 증가되어있다는 주장⁹⁾들이 제기되어왔다. 본 연구에서는 예전에서 시행해왔던 것과는 다른 방향으로 즉, 뇌파의 정량화가 아닌, 뇌파 이상 여부와 추후 경련 발생과의 관계에 대해 고찰하였으며 임상적인 연관성에 초점을 맞추었다. 대상환자는 본원을 방문하여 ADHD로 진단받고 외래를 다니며 추적관찰을 한 환자들이었고, 이전 간질의 병력이 없으며 이학적 검사상 신경학적 이상이 없는 환자를 대상으로 하였다.

Millichap 등¹⁰⁾은 Pediatric neurology practice에서 100명의 ADHD환자들의 경련발생비율을 조사하였고 그 결과 7%의 환아들에서 경련이 나타났다. Sarah 등¹¹⁾에 의해 시행된 연구결과에서는 15.7%의 환아들에서 경련이 나타나 ADHD로 진단받지 않은 집단의 2%보다 의미있게 높은 통계수치를 보이고 있었다. 본 연구결과에서도 마찬가지로 ADHD를 진단받은 환아들중 이상뇌파 소견을 보이고 항경련제 처방을 받지 않았던 경우에서, 정상뇌파 소견을 보인 환아들보다 높은 경련 발생률을 보이고 있었다(각각 10.5%, 1.5%). 이러한 결과를 종합하였을 때 ADHD를 진단받은 환아들은 그렇지 않은 환아들에 비해 경련발생 가능성이 높거나 아니면 미세경련이 있는 상태에서 보호자들이 이를 알지 못하고 산만함, 집중력장애로 신경정신과를 찾아 ADHD로 진단받은 것이 아닌가 추측해볼 수 있다.

추적관찰기간중 경련이 발생한 경우를 살펴보면, 정상뇌파를 보였던 환아에서 1명(1.5%), 이상뇌파를 보였던 환아에서 3명(15.7%)로, 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있다. 이는 모두 항경련제 처방을 받지 않았던 경우로, 이상뇌파를 보인 환아중 항경련제 처방을 받은 환아 14명에서 모두 경련발생이 나타나지 않았다는 점과 확인한 차이를 나타내고 있다. 따라서, 주의력결핍-과잉행동 장애 환아가 내원하였을 때, 뇌파를 시행함으로써 잠재적인 경련발생환자를 미리 발견할 수 있고, 또한 항경련제 처방을 함으로써 앞으로 발생할 수 있는 경련을 예방하여 환아의 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

ADHD환아들에게 중추신경자극제를 사용이 경련발생의 빈도 증가와 큰 연관성이 없다는 주장들이 수차례 제기되고 있다. Gross-Tsur 등⁶⁾은 ADHD와 epilepsy로 치료받고있는 30명의 환아를 대상으로 methylphenidate(MPH)를 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 나누어 비교했다. 그 결과 MPH 복용은 경련발생의 증가와 무관할 뿐 아니라 복용중인 항경련제의 혈중농도, 뇌파 결과에도 영향을 주지 않았다. Alcy 등¹²⁾에 의해 시행된 데이터 연구에서는 경련이 잘 조절되고있는 환아에서 MPH사용이 경련

발생의 증가는 없었으며, 경련조절이 잘 되지않는 환아에서의 경련발생증가 여부는 명확하게 밝혀지지 않았다. 반면 MPH사용으로 경련발생이 증가하였다는 보고는 매우 드물었다고 주장한다. 본연구에서의 결과를 살펴보면, ADHD로 진단받은 환아들 308명 중 59명(70%)에서 중추신경자극제 처방을 받고 복용하였다. 이중 2명(3.4%)에서 경련증상이 발생하였으며, 모두 처음 시행한 뇌파에서 비정상 소견을 보였고, 그 정도가 심하지 않아 항경련제를 복용하지 않았던 환아들이었다. 반면 중추신경자극제를 처방받지 않은 환아는 25명(30%)이었고, 그중 2명(8.0%)에서 추적관찰 중 경련이 발생하였다. 이 환자들은 첫 뇌파검사상 정상소견을 보였었고, 따라서 항경련제는 복용하지 않고 있었다. 두 군에서의 차이는 통계적으로 유의하지 않고, 이 결과는 위에서 언급했던 다른 연구에서의 결과와 같이 중추신경자극제와 경련발생이 연관되어 있지 않다는 것을 나타내고 있으며 결과적으로 중추신경자극제가 경련 발생 임계치를 낮춘다고 볼 수 없을 것이다.

ADHD와 epilepsy를 진단받은 환아에서 중추신경자극제의 치료에 대한 몇가지 연구가 진행되었는데, ADHD 증상개선의 효과는 약 70% 또는 그 이상으로 보고되고 있다^{6,13}. 반면 부작용이 보고되기도 하였는데 대부분 몸무게, 심혈관계에 관한 증상이었으며, 그 강도도 약할 뿐만 아니라 일시적이어서 약을 끊으면 대부분의 증상이 사라지는 양상을 보였다^{6,14}. 본 연구서 보면, 중추신경자극제를 복용하면서 발생한 부작용은(13명, 10.3%) 대부분 일상생활에 지장을 줄 정도의 것은 없었으며 대부분 약물을 중단하거나 다른 약물로 대체함으로써 증상호전을 보였다. 관찰된 부작용을 보면, 식욕감소 2명(3.4%), 심계항진 2명(3.4%), 피부발진 1명(1.7%), 신경과민 1명(1.7%) 정도로 발생하였다.

추적관찰의 평균 기간은 1년 6개월로 진단 후 경련발생을 관찰하는데 충분히 오랜 기간이 지나지 않았으며, 보호자 또는 환자 임의로 외래 추적관찰을 포기하는 경우가 많아 충분한 기간 동안의 관찰기간을 갖기가 어려웠다. 추후 좀더 오랜 기간에 걸쳐 비슷한 연구가 시행된다면 보다 더 신뢰할만한 결과가 나올 것으로 기대된다.

결 론

본 연구결과에 따르면 주의력결핍-과잉행동 장애 환아가 내원하였을때, 뇌파를 시행함으로써 추후 경련발생환자를 미리 예측하여 예방할 수 있고, 환자의 삶의 질 향상에 도움을 줄 수 있을 것이다. 본 연구에서 항경련제를 처방받았던 모든 환아에서 경련이 한 건도 발생하지 않았으며, 따라서 이러한 환자군에서 항경련제 처방은 잠재적인 경련발생을 예방하는데 효과적인 방법이라고 할 수 있을 것이다.

주의력결핍-과잉행동 장애 치료약으로 널리 사용되고 있는 중추신경자극제의 경우 일각에서 제기되고 있는 우려와 달리 우려할만한 부작용은 나타나고 있지 않으며 경련유발의 임계치를 낮추는 작용이 있다는 사실도 발견되지 않았다. 따라서 경련발생을 증가

시킬 수 있다는 부작용 때문에 약물사용을 하지 않는 것은 적절치 않은 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 주의력 결핍/과잉 운동 장애(ADHD)를 진단받은 환아를 대상으로 뇌파 결과의 차이 및 이에 따른 역학적 비교를 하고자 하였으며 뇌파의 차이에 따른 경련 발현의 차이를 비교해보고자 하였다. 또한 ADHD의 치료제로 사용되는 중추신경자극제의 사용과 경련 발현과의 연관성을 비교하고자 하였다.

방법 : 2001년 1월부터 2005년 12월까지 주의산만을 주소로 충북대학교병원 소아청소년과 및 소아정신과 외래를 내원한 환아를 대상으로 의무기록지 고찰을 통해 후향적으로 분석하였다.

결과 : 이전 경련의 병력이 없는 환아중 주의산만을 주소로 본원 신경정신과를 방문한 환아를 대상으로 하였다. 대상 연령은 4세에서 17세 사이로 총 308명의 환아들 중 84명의 환아에서 뇌파를 시행하였으며 그중 남자가 72명(85.7%, 평균 연령 9.3세), 여자가 12명(14.3%, 평균 연령 8.0세)이었다. 정상뇌파소견을 보인 환아가 65명(77.4%), 이상뇌파소견을 보인 환아가 19명(22.6%)였으며 이중 경련증상을 보인 환아는 각각 1명(0.15%), 3명(15.7%)이었다. 중추신경자극제를 처방 받은 환자는 59명, 그렇지 않은 환자는 25명이었고 그중 경련증상을 보인 경우는 각각 2명(3.4%), 2명(8.0%)로 나타났다.

결론 : ADHD 환아들은 임상에서는 표출되지 않으나 뇌파에서의 잠재적인 이상 소견 보일 수 있다. 본 연구에서는 이러한 뇌파의 이상 소견과 추후 경련 발현 여부와는 매우 높은 연관성을 보이고 있으며, ADHD의 치료로써 사용된 methylphenidate의 사용에 따른 경련 발현과의 통계적 유의성은 보이지 않았다. 따라서 ADHD 환아들에서 뇌파의 이상 소견이 보일 경우는 향후 경련 발현에 대한 보다 주의 깊은 추적 관찰과 함께 ADHD 환아들의 삶의 질 향상에 대한 적극적인 치료가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Kim BN, Kwon JS, Shin MS, Cho SC, Hong KE. QEEG Findings in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2000;39:208-18.
- 2) Lee BD, Jeong SH, Lee MG, Chang SM, Baek JY, Rim HD. Altered Quantified EEG Activity Following Administration of Methylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. J Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry 2002;8:118-27.
- 3) MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073-86.
- 4) McBride MC, Wang DD, Torres CF. Methylphenidate in therapeutic doses does not lower seizure threshold. [Abstract] Ann Neurol 1986;20:428.
- 5) Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J.

- Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child* 1989;143:1081-6.
- 6) Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;130:40-4.
 - 7) Robert J, Adam R, Stuart J. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:171-83.
 - 8) Megan J, Adam R, Robert J, Rory M, Mark S. EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:363-71.
 - 9) Adam RC, Robert JB, Rory M, Mark S, Stuart JJ, Ching IH, et al. Coherence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excess beta activity in their EEG. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:1472-9.
 - 10) Millichap JG. Tics, Tourette Syndrome, seizures, and headaches. In: Millichap JG, ed. *Attention deficit hyperactivity and learning disorders*. Chicago: PNB Publishers, 1998:95-118.
 - 11) Hemmer SA, Pasternak JP, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant Therapy and Seizure Risk in Children With ADHD. *Pediatr Neurol* 2000;24:99-102
 - 12) Alcy RT, Jane W, Joseph GH. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: Review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008;12:217-33.
 - 13) Mark DR, Catherine M. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clinical Psychology Review* 2002;22:1107-31.
 - 14) Peter W, Jürg L. Methylphenidate treatment. *Pediatr Neurol* 2002;26:261-6
 - 15) Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43-55.
 - 16) Marosi E, Harmony T, Reyes A, Bernal J, Fernandez T, Guerrero V, Rodriguez M, et al. A follow-up study of brain wave coherences in children with different pedagogical evaluations. *Int J Psychophysiol* 1997;25:227-35.
 - 17) Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone SJ, Rushby JA. Age and gender effects in EEG coherence: I. Developmental trends in normal children. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2252-8.
 - 18) Adam RC, Robert JB, Rory M, Mark S, Stuart JJ, Ching IH, et al. Coherence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excess beta activity in their EEG. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1472-9.
 - 19) Robert JB, Adam RC, Rory M, Mark S. Age and gender effects in EEG coherence: III. Girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2006;117:243-51
 - 20) Humberto Q, Steven MS, William P, Carolina A, Janis S. Comparison of a standard psychiatric evaluation to rating scales and EEG in the differential diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 2007;152:211-22.
 - 21) John RH, Andrea JD, Michelle AM. The Electroencephalogram in attention deficit-hyperactivity disorder: Emphasis on epileptiform discharges. *Epilepsy Behav* 2000;1:271-7.