

주의력결핍 과잉행동장애 치료에서 MTA의 주요 교훈

황 준 원

을지대학교 의과대학 정신과학교실

Major Lessons from the MTA in Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Jun-Won Hwang, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Korea

Objectives : The current review aimed to describe the major findings of the NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (MTA) with regard to the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Methods : We performed a general review of the literature regarding the efficacy of the MTA's proposed treatments.

Results : There is a large and still increasing body of evidence regarding the MTA's treatment outcomes. We present and discuss details of the findings at each follow-up point.

Conclusion : Currently, findings regarding the MTA's treatments suggest children with combined-type ADHD exhibit significant impairment in adolescence, despite their initial symptom improvement. Further studies, using innovative treatment approaches and targeting specific areas of adolescent impairment, are needed in order to enhance ADHD treatment outcomes.

KEY WORDS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder · MTA · Medication Treatment · Behavioral Treatment.

서 론

1937년에 Bradley가 정신자극제(psychostimulant)로 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 치료를 시작하면서부터,¹⁾ 지난 70여년간 ADHD에 대해 약물 치료뿐만 아니라 다양한 기법의 정신사회적 치료가 행해져 왔다. 그러나, 1990년대까지 ADHD 치료의 효과를 검증한 다수의 연구는 단기간에 걸친 증상의 변화를 본 것이 대다수였으며, 특정 치료법 개별 또는 치료법의 병합으로 인한 치료 효과의 차이에 대해 충분한 통계적 검증력을 갖고 시행된 연구가 거의 없어 임상적 현실을 반영하지 못하였다.²⁾

이에 미국 NIMH(National Institute of Mental Health)에

서 5년간 다기관이 합동으로 다양한 치료기법의 성과를 비교하기 위해 MTA(Multimodal Treatment Study of Children with ADHD)를 시행하였고, 주요 연구결과가 기술된 9편의 논문 및 세부분석 논문 다수가 출간되어 ADHD 치료의 실증적인 자료를 제공하고 있는 실정이다. 본고에서는 2009년에 8년 추적 조사 자료가 발표되어 ADHD 치료의 장기 효과에 대해 시사점을 갖는 일련의 MTA 결과를 고찰하여 많은 문헌에서 인용되는 주요 소견 및 그 의의를 기술하고 임상적인 시사점에 대해 논해 보고자 하였다.

본 론

1. MTA의 배경 및 수행단계

1980년대 후반까지 다양한 ADHD 치료기법들의 단기간 강점 및 제약점에 대해 많은 수의 보고가 있었으나, 어떤 대상아동이 특정 치료법 단독 또는 복수의 치료법에 어떻게 반응할지에 대해 근거가 부족하므로 다기관 치료 연구가 필요하다는 인식이 시작되었다.³⁾ 이러한 문제 인식은 1989년의 Institute of Medicine 연구⁴⁾ 및 National Advisory Mental

접수완료 : 2009년 10월 5일 / 심사완료 : 2009년 12월 22일

Address for correspondence : Jun-Won Hwang, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, College of Medicine, Eulji University, 143-5 Yongdu-dong, Jung-gu, Daejeon 301-746, Korea
Tel : +82.42-259-1500, Fax : +82.2-3438-1000
E-mail : huangjw@hanmail.net

MTA의 주요 교훈

Health Council의 National Plan for Research on Child and Adolescent Mental Disorders⁵⁾에서 강조되었으며, 결국 1990년에 열린 일련의 NIMH 주관 회의를 통해 천명되어 1991년에 전문가 그룹에 의한 자체 고찰 및 연구 기획서 승인 과정을 밟은 후 1992년 지원 요청서 발간, 1993년 연구 기금이 마련 등의 단계를 거쳤다.³⁾ 연구 디자인 기간에는 가능한 한 최장으로 치료기간을 설정하여 ADHD 장기치료의 효과를 입증하려고 하였고, 이에 2년간의 적극적 치료 기간을 주장하였으나 제한된 예산에서 연구추진을 해야 하는 현실적인 문제로 치료기간이 14개월로 설정되었다.⁶⁾

이후 MTA의 수행을 위해 1995년 연구 배경 및 당위성을 발표한 논문이 발간되었으며,³⁾ 1996년에는 약물치료전략, 1997년에는 연구 디자인을 선정한 배경에 대한 논문이 각각 발간되었다.^{7,8)} MTA의 주요 결과는 현재까지 총 9편을 통해 발표된 바 있는데, 우선 14개월의 치료 기간을 거친 후 2편의 논문이 발표되었고,^{9,10)} 이후 초기 10개월간의 추적조사 기간 경과 후 결과, 즉 2년 추적조사 결과 2편이 발간되었다.^{11,12)} 이어 2007년에 3년 추적조사 결과 4편,¹³⁻¹⁶⁾ 가장 최근인 2009년 8년 추적조사 결과 1편이 각각 발간되었다.¹⁷⁾ 본고에서는 시기별 주요 추적조사 결과를 차례로 소개하면서, 시기별로 동시에 이루어진 관련 세부분석 결과 중 일부를 함께 제시하였다.

2. MTA 결과(1) : 14개월 추적조사

MTA의 첫 14개월 추적조사 방법은 다음과 같다.⁹⁾ 연구를 위해 1) the University of California at Berkeley and San Francisco, 2) Duke University, Durham, 3) the University of California at Irvine and Los Angeles, 4) the Long Island Jewish Medical Center, New York과 Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, 5) the New York State Psychiatric Institute, Columbia University와 Mount Sinai Medical Center, New York, 6) University of Pittsburgh, Pittsburgh 등 6개 센터가 참여하였다. 대상군 모집은 1994년부터 1998년까지 기간동안 실시되었는데, 의뢰 비뮅림(referral biase)을 최소화하기 위해 모집은 지역 정신보건기관, 소아과 의사, 광고, 학교 공지 등에 의해서만 이루어졌다. 연구를 위해 산출된 표본수는 effect size .4, power .81, 5% 양측검정 시 6개 센터에서 1) 약물치료, 2) 행동치료, 3) 병합치료, 4) 지역사회치료 등 총 4가지 치료군 각각 24명으로 576명이 필요한 것으로 추산되었다.⁸⁾

연구 참여를 위해서는 동일한 일차 양육자와 적어도 6개월 이상 함께 거주할 것이 요구되었으며 구조화된 면담 도구인 Diagnostic Interview Schedule for Children(DISC), ver-

sion 3.0의 부모 보고¹⁸⁾를 사용하여 DSM-IV 기준의 ADHD 혼합형으로 진단된 초등학교 1학년부터 4학년까지 7세 이상 10세 미만 연령의 아동을 대상으로 하였다. 부모 보고에 의해 역치하 진단이 나온 경우에는 교사의 보고에 의해 2개의 증상을 식별하도록 하여 보충하였다. 주요 제외기준은 주로 가족이 평가나 치료에 전적으로 참여하기 곤란한 경우나 연구에서 제공되는 치료 외에 부가적인 치료를 필요로 하는 경우로 제한되었다. 공존 적대적 반항장애,品行장애, 다수의 내향화 장애, 특수학습장애 등은 그 자체로는 제외기준이 아니었으며, 이러한 공존장애 유무에 따른 치료기법별 반응율의 차이는 이차 분석의 주된 주제였다.

평가는 1) 전화선별, 2) 우편물을 통한 평정(ratings), 3) DSM-IV 진단 및 학교 동의, 4) 기저(baseline) 평가 등 4단계로 구성되었으며, 이를 통해 4,541명의 초기 의뢰 아동 중 최종적으로 579명이 약물치료군, 행동치료군, 병합치료군, 지역사회치료군으로 각각 무작위 배정되어 연구에 참여하게 되었다. 치료의 장기적 효과를 관찰하기 위해 1) ADHD 증상, 2) 적대적/공격적 증상, 3) 내향화 증상, 4) 사회 기술, 5) 부모-아동 상호작용, 6) 학업성취도 등 전체 6개의 영역에 대해 평가하여 총 19개의 성과 측정치를 내놓았다.⁶⁾ 첫 14개월 추적조사 기간 동안은 기저, 3개월, 9개월, 14개월 등 4회에 걸친 평가가 이루어졌다.⁹⁾

MTA에서 약물치료 전략은 다음과 같다.^{7,9)} 먼저 속효성 메틸페니데이트를 사용하고, 효과가 부진한 경우 속효성 텍스트로아메타민, 페몰린, 이미프라민의 순서로 사용하는 것을 원칙으로 하였다.⁷⁾ 이전 복용약물의 세척기간은 정신자극제의 경우 1주, 삼환계 항우울제, 부프로피온, 클로니딘, 부스피론 등은 2주, 플루옥세틴이나 항정신병약물은 1개월 정도를 두었다. 약물치료는 2가지 단계로 나뉘어 실시되었는데, 초기 5주의 첫 조절 단계에서는 최적의 용량을 찾기 위해 4주의 적정기(titration phase)를 거쳤으며 이후 13개월 간의 유지기(maintenance phase)를 가졌다. 통상적인 방식처럼 체중에 기반하여 투여 용량을 결정하기 보다는 적정기에 위약(placebo)과 5mg 단위로 하루 3회 투여하는 4가지 고정 용량의 속효성 메틸페니데이트를 매일 무작위로 변경하여 투여하였고, 이중 최선의 증상 감소 및 하루 일과, 학업 수행을 가져오고 가장 낮은 부작용 양상을 보인 용량을 유지기 시작 용량으로 확정하였다. 속효성 메틸페니데이트는 4시간 간격으로 하루 세 번 투여하였고, 오전, 오후에 비해 저녁 용량은 절반 정도로 결정하였다. 25kg 이하 체중의 아동에게는 하루 최대 35mg(오전 15mg, 오후 15mg, 저녁 5mg)까지, 25kg 이상 체중의 아동에게는 하루 최대 50mg(오전 20mg, 오후 20mg, 저녁 10mg)까지 투여하였다. 이런 과정을 통해 적정기

에 결정된 메틸페니데이트의 평균 초기용량은 하루 총 30.5mg였다.⁸⁾ 약물치료의 유지기 동안에는 월 1회 30분 정도 시간이 주어졌으며, 이 때 지지, 격려, 실질적인 조언 등은 제공할 수 있었으나 행동치료를 할 수는 없었다. 약물 용량은 알고리즘에 기초하여 하루 10mg 단위로 조절이 가능하였으며, 이를 초과하는 범위는 연구 참여 센터 간 협의를 거쳤다. 14개월 추적조사 종료 시 약물치료군 및 병합치료군 중 73.4%가 메틸페니데이트, 10.4%가 텍스트로암페타민을 사용하여 대부분을 차지하였으며, 64.1%는 적어도 하나 이상의 부작용을 보고하였다.⁹⁾

행동치료는 부모교육, 아동중심치료, 학교기반개입 등 3가지 구성요소를 갖고 시행되었다.^{9,19)} 부모교육은 8번의 개별 세션을 포함하였고, 초기에는 매주 시행되다 계절별로 주 1회씩 줄여 나가 최종적으로는 월 1회 빈도로 시행되었다. 집중치료기에는 구조화된 임상면담·ADHD에 대한 고찰 및 치료 소개, 학교/가정용 매일 보고 카드 설정, 사회적 학습과 행동치료 원칙에 대한 개론, 경청하기와 특별한 놀이시간, 보상 및 무시 기술, 목표를 증가시키기 위해 긍정적인 기술과 프리맥 원칙(Premack principle) 사용하기, 효과적으로 지시하기, 타임아웃, 가정에서의 토론 경제, 반응 비용(response cost), 계획화된 활동 훈련 및 환경 일반화, 스트레스·분노·기분 조절, 가정과 학교에서의 또래 프로그램, 새학년 준비, 학업/학교 지지를 위한 부모 기술 등의 구성요소를 교육하였으며, 일반화·통합기에는 위 구성 요소 중 일부에 대한 고찰, 부모-교사 만남에 대한 고찰, 부모가 학교와 일을 조율하고 문제를 해결하도록 준비하는 과정 등이 포함되었다.¹⁹⁾ 아동중심치료는 여름치료캠프 형태로 하루 9시간 프로그램을 주 5일제로 8주간 실시하였으며 집단 수업/놀이 환경에서 집중적인 행동 개입이 실시되었다. 집단 놀이 환경에서는 특정 보상과 연결된 점수 제도, 타임 아웃, 사회적 강화, 모델링, 집단 문제 해결, 운동 기술, 사회기술훈련 등이 주된 사용기법이었다. 집단 수업 환경에서는 개별화된 학업기술훈련과 적절한 교실 행동에 대한 강화가 주로 실시되었다.^{9,20)} 학교기반치료는 교실행동중재 전략에 초점을 두어 격주간으로 10~16세션 동안 진행되는 교사 자문과 12주간 행동치료 훈련을 받은 보조자가 아동과 직접 작업하여 여름치료캠프에서 획득한 것을 일반화하는 과정으로 구성되었다. 매일보고카드를 교사가 작성하여 사전선정된 행동의 성취를 평가하고, 이는 부모에 의한 가정에서의 보상을 통해 강화되었다. 14개월의 추적조사 종료 시 부모는 평균 77.8%가 부모교육에 참여하였고, 아동은 여름 캠프 40일 중 36.2일 참석하였다. 학교에서는 평균 10.7 세션의 교사 자문과 47.6일의 보조자 작업 일수를 시행한 것으로 조사되었다.⁹⁾

병합치료에는 위에서 기술된 약물치료와 행동치료 과정을 모두 포함하면서 정기적 아동정보공유 과정이 추가되었다. 연구 종료시 약물치료군은 메틸페니데이트 하루 투여용량이 37.7mg이었던 것에 비해 병합치료군은 31.2mg으로 병합치료의 유의한 투약 감소효과가 발견되었다.^{9,21)}

지역사회치료군은 초기 연구평가 보고서 및 지역사회 정신보건자원 리스트를 제공한 후 다른 치료군과 동일한 평가과정을 밟았다. 이들 중 67.4%는 ADHD 치료제 투여를 받았는데, 평균적으로 하루에 총 22.6mg의 메틸페니데이트를 2, 3회에 걸쳐 받은 점이 주요 차이점이었다. 이 치료군에서 받은 정신사회적 치료법에 대한 정보는 알 수 없었다.⁹⁾

14개월간 추적조사를 진행하면서 ADHD 증상, 적대적 행동, 내향화 증상, 학업 성취도, 부모-자녀 관계, 사회 기술 등 6가지 영역에서의 변화를 본 결과는 다음과 같다. 약물치료와 행동치료의 효과를 비교할 경우 부모와 교사가 평가한 부주의 및 교사가 평가한 과잉행동-충동성 증상 등 ADHD 증상 영역에서만 약물치료가 행동치료에 비해 효과가 높았다. 약물치료, 행동치료, 병합치료를 비교할 경우 병합치료와 약물치료 간에는 유의한 차이가 발견되지 않았으나, 병합치료가 행동치료에 비해 부모와 교사가 평가한 부주의, 부모가 평가한 과잉행동-충동성, 부모가 평가한 적대적/공격적 행동 및 내향화 증상, 웨슬러 개별 성취도 검사에서의 읽기 성취도 점수 등 주요 평가 영역 대부분에서 개선효과가 더 높았다. 4가지 치료기법을 모두 비교할 때 전체적으로 MTA에 의한 3가지 치료기법은 다양한 영역에서 지역사회 치료보다 증상 개선 효과가 유의하였는데, 병합치료군에서는 평가 영역 전반에서 개선효과가 뚜렷한 반면, 약물치료가나 행동치료는 지역사회 치료에 비해 ADHD 증상 및 기타 한두 가지 영역에서만 개선효과가 더 높았던 점은 주목할 만하다.⁹⁾

연구진은 치료기법 간의 효과 차이 외에도 아군 분석을 통해 치료 반응을 매개하는 변수를 찾았자 하였다.¹⁰⁾ 성별, 과거 정신활성 약제에 의한 치료력, 적대적 반항장애나 품행장애의 공존장애, 공존 불안, 가족의 공적부조(public assistance) 수용 등은 기저특성 변수, 초기 치료 수용도 및 세션 출석 수준은 치료 도입과 관련된 변수로 구분되었다. 세부분석 결과 성별, 과거 정신활성 약제 치료력 및 공존 파탄적 행동장애 유무에 따라라도 각 치료방법의 개선 효과 양상 차이가 일부 나타났으나 연구진들은 이러한 결과를 충분한 표본수 부족에 의한 통계적 검정력 저하로 인해 실질적 차이는 없음을 제안하였다. 그러나, 공존 불안의 경우 불안이 없는 군에서는 병합치료 및 약물치료가 행동치료 및 지역사회치료에 비해 유익하게 과잉행동/충동성 및 내향화 증상을 감소시킨 것에 비해 불안이 있는 군에서는 병합치료, 약물치료, 행동치료가 모두

MTA의 주요 교훈

지역사회치료에 비해 유의하게 과잉행동/충동성 및 내향화 증상을 감소시키는 것이 발견되었다. 즉, 공존 불안이 있는 군에서 행동치료는 약물에 기반한 다른 치료 수준으로 효과가 증가하였다. 또, 공적부조를 수용하지 않는 군에서는 사회기술과 부모-자녀 관계 면에서 4가지 치료기법 간에 유의한 차이가 나타나지 않는 반면, 공적부조를 수용하는 군에서는 병합치료가 다른 3가지 치료기법보다 유의하게 사회기술을 향상시키고 약물치료가 부모-자녀 관계 면에서 다른 3가지 치료기법에 비해 오히려 부모-자녀 관계를 악화시키는 쪽으로 작용함이 밝혀졌다. 14개월 동안의 추적조사 과정에서 출석 수준이 연구진이 의도한 것 미만이었던 군에서는 부주의 증상에서 병합치료가 약물치료 및 행동치료보다 더 큰 감소를 유발한 것에 비해, 출석 수준이 양호한 군에서는 병합치료, 약물치료, 행동치료의 순서로 증상 감소 효과가 있었다. 마지막으로, 지역사회치료군을 다시 투약군과 비투약군으로 나누어 치료효과를 비교한 결과 과잉행동/충동성 증상 면에서 병합치료, 약물치료, 행동치료 및 지역사회치료 투약군, 지역사회치료 비투약군의 순으로 감소 효과가 나타났다.

1999년에 발표된 2편의 주요 소견 논문 이후 치료반응을 매개하는 요인과 치료 결과에 대해 다시 세부분석한 일련의 논문들이 발간되었으며, 주요 결과들은 다음과 같다.

6개의 증상 영역을 통합적으로 단일 점수화하여 통계적 검증력을 향상시킬 경우 병합치료는 다른 3가지 치료에 비해 가장 효과가 나왔는데, effect size는 약물치료에 비해 .28, 행동치료에 비해 .58, 지역사회치료에 비해 .70으로 각각 나타났다.²²⁾

대상군의 지속적 주의력검사결과를 공존 장애 유무에 따라 비교하였을 때 공존 파탄적 행동장애군은 보다 충동적인 반면 공존 불안장애군은 보다 부주의한 것으로 평가되었고, 여아는 대부분의 지표에서 장애 정도가 덜 하였으며, 특히 불안장애가 동반된 여아의 경우 공존장애가 없는 여아보다 충동성 오류를 덜 나타내는 등의 결과가 보고되었다.²³⁾ 치료 전 공존 불안이 있는 군은 상대적으로 행동치료에 잘 반응하지만, 불안장애와 파탄적 행동장애가 같이 있는 군에서는 병합치료가 다른 3가지 치료에 비해 효과가 유의하게 높았다. 즉, 공존 불안에 대한 행동치료의 상대적 치료 이득이 파탄적 행동장애가 같이 있는 경우 사라지는 결과가 나타났다.²⁴⁾ 치료 기법 간에 공존장애의 감소 또는 예방효과의 차이 면에서는 병합치료만 지역사회치료에 비해 공존 적대적 반항장애 및 기분장애의 지속 또는 발전을 감소시켰다.²⁵⁾

약물을 복용한 대상군에서 첫 용량 변화는 평균 4.7개월 후에 나타났으며, 초기에 메틸페니데이트가 최선의 약물치료로 선택되었던 대상군 중 88%는 연구기간 종료 시에도 메틸페니데이트를 유지하였는데, 평균 시작 용량은 $30.5 \pm 14.2\text{mg}$,

중요 용량은 $34.3 \pm 13.3\text{mg}$ 이었다.²¹⁾ 부모의 투약여부 확인과 실제 아동의 타액에서 메틸페니데이트를 연구기간 중 총 4회 검출하여 순응도를 조사한 자료에서는 약 1/4은 치료비순응으로 분류되었고, 또 다른 1/4은 50% 이상 반복적 타액 검출에서 비순응을 나타내어 부모 보고가 투약여부를 과대보고하는 경향이 시사되었다.²⁶⁾ ICD-10 진단기준의 Hyperkinetic Disorder를 만족시키는 전체 대상군 중 약 1/4에서는 약물치료 반응은 더 커지고 행동치료 반응은 더 감소하는 효과가 나타났으나, 나머지 군에서는 이러한 차이가 현저하지 않았다.²⁷⁾ 거의 정상화 수준에 도달할 정도의 치료 반응을 예측하는 요인을 조사한 연구에서는 약물을 복용한 병합치료군 및 약물치료군에서는 부모의 우울 증상과 아동의 ADHD 증상 심각도는 치료반응의 감소와 연관되었으며, 이 두 가지 예측인자가 있을 경우 평균 이하의 아동 지능이 부가적인 매개인자로 나타났다. 다른 2가지 치료기법에서는 이러한 예측 인자를 찾을 수 없었다.²⁸⁾ 또, 치료의 성공을 비임상군 급우의 88%가 해당되는 부모 및 교사의 SNAP-IV 평균 항목점수 1점 이하로 정의하여 성공률을 비교할 때 치료성공율은 병합치료 67.6%, 약물치료 55.6%, 행동치료 33.8%, 지역사회치료 25.3% 등의 순으로 나타났으며, MTA 약물치료 알고리즘의 큰 효과(effect size .48) 및 병합치료의 부가적 효과를 보고하였다.²⁹⁾

14개월간의 추적조사 기간 동안 ADHD 치료의 비용효과를 조사한 결과 아동 1인당 병합치료는 7,827달러, 행동치료는 6,988달러, 약물치료는 1,180달러, 지역사회치료는 1,071달러가 각각 소모되어 전체적으로 약물치료가 비용-효과 면에서는 가장 선호할 만 한 반면, 복수의 공존 장애가 있는 아동에게 정상화를 시키는 데 있어서는 병합치료가 오히려 비용-효과가 높았다.³⁰⁾

MTA의 14개월 추적조사 수행과정 및 결과에 대해 몇 가지 지적과 비평이 있어 소개하면 다음과 같다. 첫째, 디자인의 문제로 위약 대조군을 사용하지 않은 점, 연구 설계에서의 기간이 장기간을 대변할 수 없는 점, 다중비교로 인한 통계적 검증력에 부족에 대해 문제가 제기된 바 있다.^{31,32)} 둘째, 증상 위주의 평가로 ADHD에 잠재적이고 공통되는 특성 등에 대해 평가하지 않은 점이 지적되었다.³³⁾ 셋째, MTA에서 행동치료의 시행이 초기에는 집중적으로 실시되다가 14개월 종료 시점에 가까울수록 횡수가 감소하는데 비해, 실제 투약용량은 종료 시점에 오히려 상승하였기 때문에 행동치료의 효과와 과소추정되었다는 비평이 있다.³⁴⁾

3. MTA 결과(2) : 24개월 추적조사

첫 14개월 동안의 적극적 치료기가 종료되고 나서 MTA

결과는 일종의 관찰 연구 성격을 지니며, 치료는 대상 아동과 가족이 스스로 지역사회에 있는 치료기관을 자유롭게 선택하게 되었다.¹³⁾ 연구 개시 2년째의 추적조사 결과는 다음과 같다.^{11,12)} 연구를 시작한 579명 아동 중 93%인 540명의 아동이 2년 추적조사에 참여하였으며, 성과 산출을 위한 평가 영역은 1) ADHD 증상, 2) 적대적/공격적 증상, 3) 학업 성취도, 4) 사회 기술, 5) 부정적/비효과적 원칙 요인 등 5가지로 14개월간의 적극적 치료기간에 조사한 6가지 영역에 비해 내향화 증상이 사라지고 일부 변화를 준 것이 특징이다. 또, 추적기간 동안 투약 및 용량, 전문 정신보건 서비스 사용, 특수 교육 서비스 사용 등의 영역 평가가 추가되었다.

MTA의 약물치료 전략, 즉, 병합치료 및 약물치료는 24개월 무렵에도 ADHD 증상과 적대적 반항장애 증상에 행동치료 및 지역사회치료보다 우월한 치료 효과를 지속하였지만, 그 차이는 14개월 무렵만큼 크지 않아 effect size가 약 50% 정도 감소하였다. 단, 24개월 무렵의 투약을 공변량으로 해서 분석할 때에도 MTA 약물 알고리즘의 효과는 유의하였다. 그러나, 이 시점에서 약물치료에 비해 병합치료가 갖는 부가적 이득은 더 이상 뚜렷하지 않았으며, 지역사회치료에 비해 행동치료가 갖는 부가적 이득도 마찬가지였다.¹¹⁾

추적조사기간 동안 이전에 투약이 없던 군에서도 처방이 이루어져 병합치료군 86%, 약물치료군 85%, 행동치료군 44%, 지역사회치료군 69%의 비율로 처방을 받았다. 각 군에서 평균 처방용량은 유의하게 달랐는데, 초기 병합치료군에서는 하루 평균 메틸페니데이트 등가용량 30.4mg, 약물치료군에서 37.5mg, 행동치료군에서 25.7mg, 지역사회치료군에서 24.0mg으로 나타났다. 이 외 다른 서비스 사용 영역에는 유의한 차이가 나타나지 않았다. 24개월의 SNAP-IV 평균항목점수 1점 이하로 정의되는 아동의 비율은 병합치료군 48%, 약물치료군 37%, 행동치료군 32%, 지역사회치료군 28%로 각각 조사되었다.¹¹⁾ 이처럼 14개월간의 적극적 치료에서 나타났던 치료기법 간의 차이가 감소한 것은 추적기간에 더 이상 애초에 할당된 치료가 제공되지 않아 배정된 구성요소가 변화한 것에서 기인한다.⁶⁾ 24개월의 자료로 대상군에서 지속적 주의력 검사를 사용하여 투약의 효과를 관찰하였을 때 지속적 주의력 검사의 모든 측정치에서 투약의 효과가 나타났으며 투약이 반응시간 증가 및 반응시간의 변이성 (variability) 감소를 유도한 것은 주목할 만하다.³⁵⁾

14개월과 24개월의 투약 변화가 증상과 성장에 미치는 영향을 분석한 결과, 14개월에 병합치료군에서는 4.85cm, 약물치료군에서는 4.75cm, 행동치료군은 6.19cm, 지역사회치료군은 5.68cm의 키성장을 보여 병합치료군과 약물치료군에서 유의한 성장억제가 시사되었다. 약물치료군과 행동치료군을

비교할 때 약물치료군에서 연간 신장 1.23cm, 체중 2.48kg의 감소효과가 나타났다. 또, 14개월에서 24개월 사이에 4가지 치료군 간에 성장률의 차이는 없어 기대된 성장 반응은 관찰되지 않았다. 적극적 치료기간인 14개월 동안 투약 여부 및 14개월에서 24개월 사이의 투약 여부에 따라 4개의 아군으로 나누었을 때 14개월에서 24개월 사이에 투약을 중단한 아군에서는 가장 큰 증상의 악화를 보였으며, 지속적으로 약물을 복용하였거나 지속적으로 받지 않은 아군에서는 중등도의 악화를 보였다. 반면에 투약을 하지 않았다가 이 기간에 새로 약물을 시작한 아군은 오히려 증상의 호전을 보였다. 또, 성장면에서 지속적인 투약 아군은 지속적인 약물 비복용 아군에 비해 유의한 키성장 저하를 보여 연간 신장 1.04cm, 체중 1.22kg의 감소가 나타났다. 지속적 약물 비복용 아군은 실질적으로 일반인구 표준에서 예측되는 것보다 빠른 성장을 보였다.¹²⁾ 이러한 키 성장 결과는 ADHD에서 성장 저하가 질병과 관련되기보다는 정신자극제 사용과 관련됨을 시사하는 것이다.

4. MTA 결과(3) : 36개월 추적조사

36개월 추적조사에는 579명 중 485명(83.8%)이 참여하였는데, 24개월 추적조사까지 행동치료 및 지역사회치료에 비해 병합치료 및 약물치료가 갖던 증상관련 이득은 이 시기에 사라졌다.¹³⁾ 모든 치료군은 기저치에 비해서는 확연한 증상의 감소를 보였는데, 24개월에서 36개월 사이의 투약을 한 군에서 평균 SNAP 항목 점수를 .13점 상승, 즉, 증상이 악화되었다는 점은 주목할 만하다. 이에 대해 저자들은 약물을 복용하여 잘 지내는 아이들은 이후 처방을 중단한 반면, 투약 없이 잘 지내지 못하는 경우에는 투약을 시작하는 자기-선택 효과(self-selection effect)가 관여한 것임을 제안하였으나, 이차분석을 통해 이 가설은 부정되었다.¹⁴⁾ 14개월간의 적극적 치료 종료 후 50%를 초과하여 투약하는 비율은 병합치료군과 약물치료군은 91%에서 71%로 감소한 반면, 행동치료군은 14%에서 45%로 증가하였고 지역사회치료군은 60%에서 62%로 별 변동이 없었다. 초기 증상의 심각도, 남아, 공존장애, 공격 부조, 부모의 ADHD는 36개월 무렵의 치료반응을 매개하지는 않았지만 치료군과 상관없이 나쁜 성과를 예측하였다.¹³⁾

연구진은 약물을 사용한 치료기법들의 이득이 36개월에 사라진 것에 대해 2차 분석으로 선택 비뚤림을 감소시키기 위해 초기 및 추적조사 중 투약하는 경향과 관련성 높은 ADHD 증상 심각도를 공변량으로 한 경향점수(propensity score) 분석과 상이한 발달학적 경로를 갖는 아군을 찾기 위한 성장 혼합모형(growth mixture model) 분석을 시행하였다. 경향

MTA의 주요 교훈

점수 분석에서는 도출된 5개 아군 모두 초기에 투약에 의한 이득이 있다가 36개월에 사라졌다. 이는 일차 분석에서 제안한 자기-선택 가설을 지지하지 않는 것으로, MTA 연구권은 아직 어떻게 24개월에서 36개월에 투약에 의한 이득이 사라지는지에 대해 다른 가설은 내놓지 않고 있다. 성장혼합모형 분석에서는 발달학적 경로 상 3개의 class로 구분되었는데, 전체 대상의 34%를 차지하는 class 1에서는 초기에 작은 호전 및 이후 점진적 호전을 보여 유의한 투약 효과가 있었으며, 52%를 차지하는 class 2에서는 초기에 큰 호전을 보이고 이를 3년간 유지하였으며, 14%를 차지하는 class 3에서는 초기에 큰 호전 및 이후 악화를 보였다.¹⁴⁾

24개월 추적조사 결과에서 신장, 체중에 대해 상대적 수치인 z점수로 비교한 것이 아니라 절대적 계측수치를 이용하고 MTA 전 30%대에 달하는 과거 정신자극제 치료의 효과에 대해 평가하지 않은 것에 대한 비판이 있어, 36개월 추적조사 분석에서는 기저치, 14개월, 24개월, 36개월 평가시점에 걸쳐 정신자극제가 성장에 미치는 영향을 조사하면서 z점수를 사용하였다. 전체 대상군을 연구 시작시점부터 36개월까지 정신자극제 복용력에 따라 정신자극제를 복용하지 않은 군(N=65), 새로 복용한 군(N=88), 일관되게 복용한 군(N=70), 일관되지 않게 복용한 군(N=147)으로 재분류하여 분석한 결과, 정신자극제를 복용하지 않은 군 및 새로 복용한 군에서는 성장 변수의 기저치 z점수가 0 이상이었으며, 새로 복용한 군은 정신자극제를 복용하지 않은 군에 비해 36개월 평가에서 평균 2.0cm의 신장 및 2.7kg 체중 감소를 보여 역시 기대된 성장반동을 관찰할 수 없었다.¹⁵⁾

36개월 평가에서 MTA 대상군은 지역의 정규 대조군에 비해 높은 비행과 초기 물질 사용을 각각 보였는데, 행동치료 군에서 2년 간 물질사용이 다른 치료군에 비해 적게 나타나 집중적인 행동치료의 물질사용 예방효과를 시사하였으나, 비행에 대해서는 치료군간의 차이를 발견할 수 없었다. 또, 24개월과 36개월에 약물 처방받은 일수가 많을수록 더 심각한 비행과 관련이 있었으나, 물질사용에서는 관련을 찾을 수 없었다.¹⁶⁾

5. MTA 결과(4) : 8년 추적조사

장기 효과를 알기 위해 연구 참여시점에서 6년, 8년 경과시점에 평가를 시행하여 분석한 결과는 다음과 같다.¹⁷⁾ 반복측정된 변수 및 성적, 체포, 정신과적 입원 등 새로 분석된 변수에 대해 거의 모든 분석에서 원래 무작위 배정된 치료군 간의 차이를 관찰할 수 없었다. 즉, 14개월간 실시된 치료의 유형 및 강도는 6~8년 후의 기능 수준을 예측하지 못하였다. 이에 비해 3년째에 조사된 ADHD 증상의 발달학적 경로는 성

과 중 55%를 예측하여 치료기법보다는 행동적, 사회인구학적 변수가 어떤 치료기법에든 좋은 치료 반응과 함께 좋은 장기 예후를 가짐을 시사하였다. 전체 대상군은 8년 경과시 지난 1년간 50% 이상 투약받은 비율이 32.5%에 불과하였으며, 지역사회 정규 대조군에 비해 부주의, 과잉행동/충동성, 적대적 반항장애, 공격성, 수학 성취도 등 거의 대부분의 변수에서 낮은 기능 수준을 보여 초기 증상의 호전에도 불구하고 청소년기까지 유의한 문제가 지속되고 기능의 저하를 갖는 것으로 보고하였다. 아직 물질 사용, 성장, 심혈관계 효과 등에 대해 3년 이후 자료는 발표되지 않았다.

결론

일련의 MTA를 통해 밝혀진 소견은 다음과 같이 이해하고 정리할 수 있겠다.

첫째, 적극적인 병합치료는 약물치료나 행동치료 등을 각각 단독으로 실시할 경우에 비해 적어도 치료 초기에는 비단 ADHD 증상 뿐만 아니라 다양한 공존병리 및 기능 영역에도 더 큰 효과를 기대할 수 있다.

둘째, 투약은 단독으로 비용-효과면에서 매우 우수하며 2년 정도까지는 투약을 사용하지 않는 군에 비해 증상개선 효과가 탁월하지만, 부모-자녀 관계 악화 및 아직 3년 추적조사 이후의 성장 및 심혈관계 영향에 대한 자료가 발표되지 않은 현 시점에서 아동 성장속도 저하 부작용은 매우 유의해야 한다. 투약에 의한 성장저하는 현재 대한소아청소년 정신의학회의 주의력결핍 과잉행동장애 한국형 치료 권고안에서 정신자극제를 투여하는 아동들에게 1년에 2회 이상 키와 체중을 측정하고 정신자극제 투여 1년 후에 신장 또는 체중에서 10 퍼센타일 이상 저하될 경우 다른 약물로 교체할 것을 권고할 정도로 관심사안임을 임상 현장에서 숙지해야 한다.³⁶⁾ 추후 발표될 3년을 초과하는 추적 조사자료는 장기적인 관점에서 투약의 안전성 및 기대 효과에 대한 임상가의 전문성을 증진시키고 진료 과정에서 변화를 유도할 뿐만 아니라 ADHD 치료약제에 대한 국제적 사회적, 제도적 의사결정에도 큰 영향을 미칠 것이므로 귀추가 주목된다.

셋째, 행동치료는 단독으로 비용-효과면에서 난점이 있으나, 적어도 공존 불안이 있는 집단에서 동등한 효과가 있고 미래의 물질사용 위험도를 감소시키므로 이러한 집단에서는 단독 사용을 고려할 수 있다.

넷째, MTA가 14개월에 걸친 집중적인 치료 후에는 관찰 연구로 성격이 바뀐 점으로 인해 발표된 다양한 문헌에서의 소견과 결과를 해석할 때 특히 유의해야 한다.

마지막으로, 집중적인 과정에도 불구하고 순응도가 부족한

점, 초기의 집중적인 치료가 주는 차이가 연구 종료 22개월 정도부터는 사라진 점, 청소년기까지 처방 지속률이 저조하며 거의 대부분의 정신사회적 지표에서 지역사회 대조군에 비해 부진한 점 등 나타난 난점에 대해 대안적인 방법론이 모색되어야 한다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애 · MTA · 약물치료 · 행동치료.

References

- 1) Spetie L, Arnold EL. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Martins A, Volkmar FR, editors. *Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook*, Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2007. p.430-454.
- 2) Swanson J, Arnold LE, Kraemer H, Hechtman L, Molina B, Hinshaw S, et al. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment study of Children With ADHD (MTA): part I: executive summary. *J Atten Disord* 2008;12:4-14.
- 3) Richters JE, Arnold LE, Jensen PS, Abikoff H, Conners CK, Greenhill LL, et al. NIMH collaborative multisite multimodal treatment study of children with ADHD: I. Background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:987-1000.
- 4) Institute of Medicine. *Research on Children and Adolescents with Mental, Behavioral, and Developmental Disorders*. Washington DC: National Academy Press;1989.
- 5) National Advisory Mental Health Council. *National Plan for Research on Child and Adolescent Mental Disorders*. Rockville: National Institute of Mental Health;1990.
- 6) Swanson J, Arnold LE, Kraemer H, Hechtman L, Molina B, Hinshaw S, et al. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of children with ADHD (MTA): Part II: supporting details. *J Atten Disord* 2008;12:15-43.
- 7) Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, et al. Medication treatment strategies in the MTA Study: relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1304-1313.
- 8) Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, et al. National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (the MTA). Design challenges and choices. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:865-870.
- 9) MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
- 10) MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1088-1096.
- 11) MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;113:754-761.
- 12) MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004;113:762-769.
- 13) Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002.
- 14) Swanson JM, Hinshaw SP, Arnold LE, Gibbons RD, Marcus S, Hur K, et al. Secondary evaluations of MTA 36-month outcomes: propensity score and growth mixture model analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1003-1014.
- 15) Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1015-1027.
- 16) Molina BS, Flory K, Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, et al. Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1028-1040.
- 17) Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:484-500.
- 18) Shaffer D, Fisher P, Dulcan M, Davies M, Piacentini J, Schwab-Stone M, et al. The second version of the NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-2). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:865-877.
- 19) Wells KC, Pelham WE, Kotkin RA, Hoza B, Abikoff HB, Abramowitz A, et al. Psychosocial treatment strategies in the MTA study: rationale, methods, and critical issues in design and implementation. *J Abnorm Child Psychol* 2000;28:483-505.
- 20) Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR, Hoza B, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Behavioral versus behavioral and pharmacological treatment in ADHD children attending a summer treatment program. *J Abnorm Child Psychol* 2000;28:507-525.
- 21) Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, et al. Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:188-196.
- 22) Conners CK, Epstein JN, March JS, Angold A, Wells KC, Klaric J, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:159-167.
- 23) Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS, Abikoff HB, Arnold

MTA의 주요 교훈

- LE, Cantwell DP, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:137-146.
- 24) 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.
- 25) Hechtman L, Etcovitch J, Platt R, Arnold LE, Abikoff HB, Newcorn JH, et al. Does multimodal treatment of ADHD decrease other diagnoses? *Clin Neurosci Res* 2005;5:273-282.
- 26) Pappadopulos E, Jensen PS, Chait AR, Arnold LE, Swanson JM, Greenhill LL, et al. Medication adherence in the MTA: saliva methylphenidate samples versus parent report and mediating effect of concomitant behavioral treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:501-510.
- 27) Santosh PJ, Taylor E, Swanson J, Wigal T, Chuang S, Davies M, et al. Reanalysis of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) based on ICD-10 criteria for hyperkinetic disorder (HD). *Clin Neurosci Res* 2005;5:307-314.
- 28) Owens EB, Hinshaw SP, Kraemer HC, Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, et al. Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:540-552.
- 29) Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-179.
- 30) Jensen PS, Garcia JA, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M, et al. Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2005;162:1628-1636.
- 31) Boyle MH, Jadad AR, Allnut DR. Lesson from large trials: The MTA study as a model for evaluating the treatment of childhood psychiatric disorder. *Can J Psychiatry* 1999;44:991-998.
- 32) Breggin PR. MTA study has flaws. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1184.
- 33) Barkley RA. Commentary on the multimodal treatment study of children with ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2000;28:595-599.
- 34) Pelham WE. The NIMH multimodal treatment study for ADHD: Just say yes to drugs alone? *Can J Psychiatry* 1999;44:981-990.
- 35) Epstein JN, Conners CK, Hervey AS, Tonev ST, Arnold LE, Abikoff HB, et al. Assessing medication effects in the MTA study using neuropsychological outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:446-456.
- 36) Yoo HJ, Yang SJ, Shin DW, Kang HY, Kim BN, Kim JH, et al. The Korean practice parameter for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (III). *Pharmacologic Treatment. J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;18:16-25.