

ADHD 환자에 대한 OROS-Methylphenidate 약물치료의 부작용과 관련요인들에 대한 연구

김진선¹⁾ · 김봉년¹⁾ · 조수철¹⁾ · 신민섭¹⁾ · 유희정²⁾ · 김재원¹⁾ · 송동호³⁾
신동원⁴⁾ · 정유숙⁵⁾ · 천근아⁶⁾ · 신의진³⁾ · 김예니⁷⁾ · 하은혜⁸⁾

서울대학교병원 신경정신과,¹⁾ 분당서울대학교병원 신경정신과,²⁾ 연세대학교병원 신경정신과 행동과학연구소,³⁾ 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경정신과학교실,⁴⁾ 성균관대학교 의과대학 서울삼성병원 신경정신과학교실,⁵⁾ 관동대학교 의과대학 명지병원 신경정신과학교실,⁶⁾ 국립서울병원 신경정신과,⁷⁾ 숙명여자대학교 아동복지학과⁸⁾

The Side Effects and Correlates of OROS-Methylphenidate in the Treatment of Children and Adolescents with ADHD

Jin-Sun Kim, M.D.¹⁾, Bung-Nyun Kim, M.D., Ph.D.¹⁾, Soo-Churl Cho, M.D., Ph.D.¹⁾,
Min-Sup Shin, Ph.D.¹⁾, Hee-Jeong Yoo, M.D., Ph.D.²⁾, Jae-Won Kim, M.D., Ph.D.¹⁾,
Dong-Ho Song, M.D., Ph.D.³⁾, Dong-Won Shin, M.D., Ph.D.⁴⁾, Yoo-Sook Joung, M.D., Ph.D.⁵⁾,
Keun-Ah Cheon, M.D., Ph.D.⁶⁾, Yee-Jin Shin, M.D., Ph.D.³⁾,
Ye-Ni Kim, M.D., Ph.D.⁷⁾ and Eun-Hye Ha, Ph.D.⁸⁾

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

²⁾Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

³⁾Department of Psychiatry and The Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁴⁾Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

⁵⁾Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

⁶⁾Department of Psychiatry, Kwandong University College of Medicine, Myong-Ji Hospital, Goyang, Korea

⁷⁾Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

⁸⁾Department of Child Welfare, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Objectives : The aim of this study was to investigate the effect of the clinical and demographic variables such as body weight, dosage, family history of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), and psychiatric co-morbidity on the side-effects of OROS-Methylphenidate (OROS-MPH), and to evaluate the relationship between drug response and side effect severity.

Methods : A total of 144 children (ages 6–18) with diagnosed ADHD were treated with OROS-MPH. Children were examined at baseline and after 1, 3, 6, 9, and 12 weeks of each treatment condition. The stimulant drug side effect rating scale (SERS), pulse rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and electrocardiogram (ECG) were evaluated to assess side effect profiles. Changes in these parameters from baseline were examined and analyzed.

Results : Anorexia (30.95%) and insomnia (13.10%) were the most commonly reported side effects during this study. Insomnia and loss of appetite score increased at one week follow-up, but was sustained or decreased as treatment progressed. Small but significant increases in pulse rate and diastolic blood pressure were observed during treatment ; however, no clinically meaningful changes in ECG parameters were noted during the study. Low body weight, high dosage of OROS-MPH, and family history of ADHD were associated with cardiovascular side effect. In contrast, there was no significant relationship between OROS-MPH treatment response and the severity of side effect and no difference resulted between the responder and non-responder groups with respect to OROS-MPH dosage in the 12 weeks of follow-up.

Conclusion : To the best of our knowledge, this study is the first Korean study to investigate comprehensive side

접수완료 : 2010년 2월 1일 / 심사완료 : 2010년 4월 29일

Address for correspondence : Bung-Nyun Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Seoul 110-744, Korea
Tel : +82.2-2072-3647, Fax : +82.2-747-5774, E-mail : kbn1@snu.ac.kr, b.kim2@uq.edu.au

effect profiles and their correlates in OROS-MPH treatment for ADHD children. OROS-MPH was well tolerated with no clinically significant side effects during the treatment period. In conclusion, low body weight, high dosage of OROS-MPH, and family history of ADHD could be used as predictive factors in increasing pulse rate and blood pressure.

KEY WORDS : ADHD · OROS-MPH · Side Effects · Drug Response.

서 론

Methylphenidate(MPH)는 attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD) 소아 환자들을 치료하는데 있어서 가장 흔히 사용되고 매우 효과적인 약물이다.^{1,2)} 이중 Methylphenidate-immediate releasing form(MPH-IR)이 현재까지 주로 처방되고 있는 제형으로 환자의 약 75%에서 효과적이라고 알려져 있으나, 작용시간이 4시간 정도로 하루에 여러번 복용해야 하는 번거로움이 있어왔다. OROS-Methylphenidate(OROS-MPH)는 투여 후 12시간 동안 효과를 나타내도록 만들어진 약물로서, 오전에 1번만 복용하면 되므로 MPH-IR가 가지고 있는 단점을 보완할 수 있게 되었다. 그리고 OROS-MPH는 기존에 시행한 1년 추적 연구에서 MPH-IR과 비슷한 효과 및 안정성을 나타내었다.³⁾

MPH의 부작용은 여러 연구에서 보고되었는데 특히 맥박의 증가, 혈압의 증가와 같은 심혈관계 부작용과⁴⁻⁶⁾ 불면, 식욕감소, 두통, 위통, 낮시간 졸림, 짜증, 불안 등의 신체적인 호소 증가가 잘 알려져 있다.^{7,8)} 신체적인 부작용은 현재까지 중추신경자극제 부작용평가척도(the stimulant drug side effect rating scale, SERS)를 이용하여 측정하고 있다. SERS는 1990년 Barkley 등에 의하여 개발된 척도로서 ADHD 환자에게 MPH 제제를 투여할 경우 발생할 수 있는 부작용 중 대표적인 17가지 부작용 리스트를 척도화한 것이다.⁹⁾ 이 항목들 중, 불면, 식욕 감소는 약물과 관련된 신체적인 증상 중 가장 많이 보고되고 있고⁹⁾ 일관되게 약물과 관련되어 나타나는 부작용으로 여겨지고 있다.

앞서 언급한 부작용들은 약물 순응도와 밀접한 관련이 있고 더 나아가 치료 반응에도 영향을 미칠 수 있어 지속적으로 주의를 기울여야 할 것이다. 또한 약물을 증량하는데 있어 보편적인 기준이 부작용을 최소화 하면서 원하는 만큼 증상이 호전되었는가 하는 것이므로, 약물 부작용이 있을 경우 증상의 호전이 충분하지 않더라도 더 이상 증량하기가 어려운 경우가 발생할 수 있다. 따라서 부작용이 더 심하게 나타나는 아이들의 경우, 약물 용량을 올리지 못해 결과적으로 약물 반응이 떨어질 가능성도 있다.

부작용의 이런 임상적인 중요성 때문에 현재까지 MPH를

복용하는 ADHD 환자에서 어떤 요인이 부작용과 관련이 있는가에 대해서 여러 연구가 진행되어왔으며, 그 중 연령 및 체중, 약 용량, 공존질환 유무와의 관련성을 알아본 연구들이 대부분이다. 전학령기 환자가 학령기 환자보다 더 많은 수의 부작용을 겪는다는 보고가 있고,¹⁰⁾ 체중이 적은 환자에서 불면, 식욕 감소가 더 많이 나타난다는 보고도 있다.¹¹⁾ 약 용량과 관련해서는 약 용량이 높을수록 부작용이 많거나 심하다는 보고들과 그렇지 않다는 보고들이 있고, 공존질환유무와의 관련성 역시 연구마다 다른 결과를 보여,^{12,13)} 일관된 결론을 내릴 수 없다. 또한 최근에 많이 사용되기 시작한 서방형 제제에 대한 부작용과 그 요인에 대한 연구는 많지 않아 앞으로 추후 연구가 더 필요한 상황이다. 이에 본 연구에서는 한국 소아청소년에서 중추신경자극제 서방형 제제의 대표약물인 OROS-MPH의 부작용의 양상을 확인하고, 약물부작용과 관련된 제 요인들에 대한 분석을 통해 관련 요인들을 확인하며, 약물치료의 반응과의 관련성을 분석하는 것을 목적으로 하였다.

방 법

1. 대 상

본 연구는 2008년 5월부터 12월까지 6개 기관 4상 임상연구로 진행되었다. K-SADS-PL에 의해 ADHD로 진단을 받았고, 약물 치료가 필요하다고 판단되는 만 6세 이상 18세 미만인 소아를 대상으로 시행되었다. 연구 참여 24시간 이내에 OROS-MPH 이외의 MPH HCl 약물 치료를 받은 경험이 있거나 최근 3개월 이내에 OROS-MPH 투여 경험이 있는 경우, MPH HCl이나 이 제품의 다른 성분에 과민 반응이 있는 것으로 알려진 경우, 최근 4주 이내에 clonidine 혹은 알파-2 아드레날린 수용체 작용제, tricyclic antidepressant 혹은 selective serotonin reuptake inhibitor 등의 항우울제(단 fluoxetine의 경우에는 12주 이내), theophylline, coumarin 혹은 항경련제, 항정신병약물, 벤조디아제핀계 약물, modafinil을 복용한 경우, 심각한 신경학적 질환이나 신체 질환을 앓고 있는 경우, 정신지체장애(IQ 70 미만)를 가지고 있거나 전반적 발달장애인 경우를 제외하였으며, 총 144명의 피험자가 참여하였다. 연구 전 모든 대상자와 보호

자에게 본 연구의 목적 및 방법 등에 대한 전반적인 설명을 한 후 보호자 서면 동의를 받았다.

2. 약물투여

대상자는 총 12주간 하루 한 번 식사외는 관계없이 오전 6시 30분~9시 사이에 시험약을 복용하였다. 시험 약 복용 전 24시간 이상 washout 기간을 가지게 하였다. 초회 용량은 체중 25kg 미만인 경우 18mg으로 시작하고, 30kg 이상인 경우 27mg으로 시작할 것을 추천하나, 임상외의 기존 약물의 유지용량 혹은 임상 증상 등을 근거로 시작 용량을 조절할 수 있게 하였다. 이후 증량은 각 방문당 9mg 또는 18mg씩 ADHD 평정척도-4판(K-ARS) 점수가 18점을 초과하거나 Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) 점수가 3 이상이면 증량하되, 부작용이 견딜만한 수준일 때 임상외의 판단에 따라 증량할 수 있도록 하였다. 약물 증량 기간 이후 최소 3주간의 유지 용량기간을 가지도록 하였다.

3. 평가

1) 약물반응 평가

약물 투여 후 1, 3, 6, 9, 12주에 K-ARS, Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)를 평가하였다. K-ARS¹⁴⁾는 DSM-IV를 기본으로 하여 총 18문항으로 구성되어 있다. 부모용과 교사용 각각에 대해 성별과 연령에 따른 규준이 산출되어 있어 임상 장면에서 ADHD 진단이나 치료효과 평가에 유용하다. 부모가 작성한 K-ARS의 총점이 19점 이상일 경우 ADHD를 의심할 수 있다. CGI-I는 질병의 전체적인 개선도를 치료자의 판단에 따라 등급을 매긴 것이다. 반응 여부의 평가기준으로는 최근 ADHD의 증상적 관해의 기준으로 제시되고 있는, K-ARS 18점 이하,¹⁵⁾ 또는 CGI-I 1 or 2로 결정하였다.

2) 부작용 평가

12주 동안 연구에 참여하는 피험자당 초기평가를 포함하여 1, 3, 6, 9, 12주차까지 총 6회 평가를 받았다. 초기 평가

에서 키, 체중, 맥박, 혈압, 심전도, SERS를 평가하였고 이후 매 방문 때마다 맥박, 혈압, SERS를 측정하였다. 심전도는 12주 후에 다시 평가하였다. SERS 인쇄 시 오류가 있어 이번 연구에서는 '손톱을 물어뜯음'한 문항을 제외한 16문항으로 평가하였다. 구성은 다음과 같다. 1) 불면 혹은 잠들기 곤란함; 2) 악몽; 3) 자주 멍하니 쳐다봄 혹은 백일몽; 4) 다른 아이들과 이야기를 덜함; 5) 식욕감소; 6) 화를 잘 냄; 7) 다른 사람에 흥미가 없음; 8) 위통; 9) 두통; 10) 졸림; 11) 슬픔/불행감; 12) 잘 운다; 13) 불안감; 14) 행복감/유별나게 행복해 함; 15) 현기증; 16) 틱 혹은 신경성 움직임. 각각의 항목에 대하여 해당 항목의 행동이 과거 일주일간 전혀 관찰되지 않은 경우 0에, 매우 자주 나타나고 심각하다고 여겨질 경우 9에 표기하도록 되어있다.

3) 공존질환 평가

우울, 불안, 행실장애의 공존질환 평가를 위해서 각각 아동용 우울척도; Children's Depression Inventory (CDI),¹⁶⁾ 한국판 소아 상태-특성 불안척도; State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC),^{17,18)} 한국판 IOWA 코너스 부모/교사용 척도 중 적대적/반항 하위척도 (IOWA O/D)¹⁹⁾를 사용하였다.

4. 통계분석

연령, 체중, 약용량 및 기저 CDI, IOWA O/D, STAIC 점수가 SERS의 총 점수 및 불면, 식욕감소 항목 점수와 혈압, 맥박의 변화에 미치는 영향을 알아보기 위해 각각의 부작용에 대해서 기저 측정치와의 차이를 구하였고 다중회귀분석을 시행하였다. SERS의 총 점수 및 불면, 식욕감소 항목 점수와 혈압, 맥박의 시간 별 변화와 치료 반응 여부의 상호작용을 알아보기 위해 반복측정분산분석을 시행하였다. 치료반응 유무에 따른 약용량 차이를 비교하기 위해 독립표본 T 검정을 시행하였다. 모든 통계분석은 SPSS (Statistical Package for Social Science) 12.0을 사용하였고 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

Table 1. Reported OROS-MPH side effects profiles after taking OROS-MPH

Side effect	No.	%	Side effect	No.	%
Anorexia	104	30.95	Somnolence	6	1.79
Insomnia	44	13.10	Depression	5	1.49
Headache	30	8.93	Weight decrease	4	1.19
Abdominal pain	20	5.95	Hostility	3	0.89
Dizziness	15	4.46	Fatigue	2	0.60
Anxiety	12	3.57	Vomiting	1	0.30
Nervousness	9	2.68	Rash	1	0.30
Nausea	9	2.68	Others	64	19.05
Tics	7	2.08	Total	336	100

결 과

1. 부작용의 종류와 빈도

OROS-MPH 약물치료를 받은 144명 중 122명(77.7%)이 최소 한 가지 이상의 부작용을 겪었다고 보고하였고 총 부작용의 개수는 357개였다. 보고된 부작용 중 336(94.1%)개가 OROS-MPH와 관계 있는 것으로 평가되었다. 하지만, 약물과 관련되어 임상적으로 주의를 요하는 심각한 부작용이

나 약물을 중단 해야 하는 부작용은 보고되지 않았다. 보고된 부작용의 종류와 빈도는 Table 1과 같다. 부작용 중 가장 많이 보고된 것은 식욕감소(30.95%), 불면(13.10%), 두통(8.93%), 구역(5.95%) 순이었다. 객관적으로 측정할 수 있는 심혈관계 부작용을 보면, 약물 투여 후 12주간 맥박은 평균 6.33회, 수축기, 확장기 혈압은 각각 2.89mmHg, 4.11mmHg 증가하였다. 약물과 관련된 심전도의 변화는 관찰되지 않았다.

2. 부작용의 시간에 따른 변화

SERS 총점수는 약물 투여 후 시간에 따라 감소하였고 9주

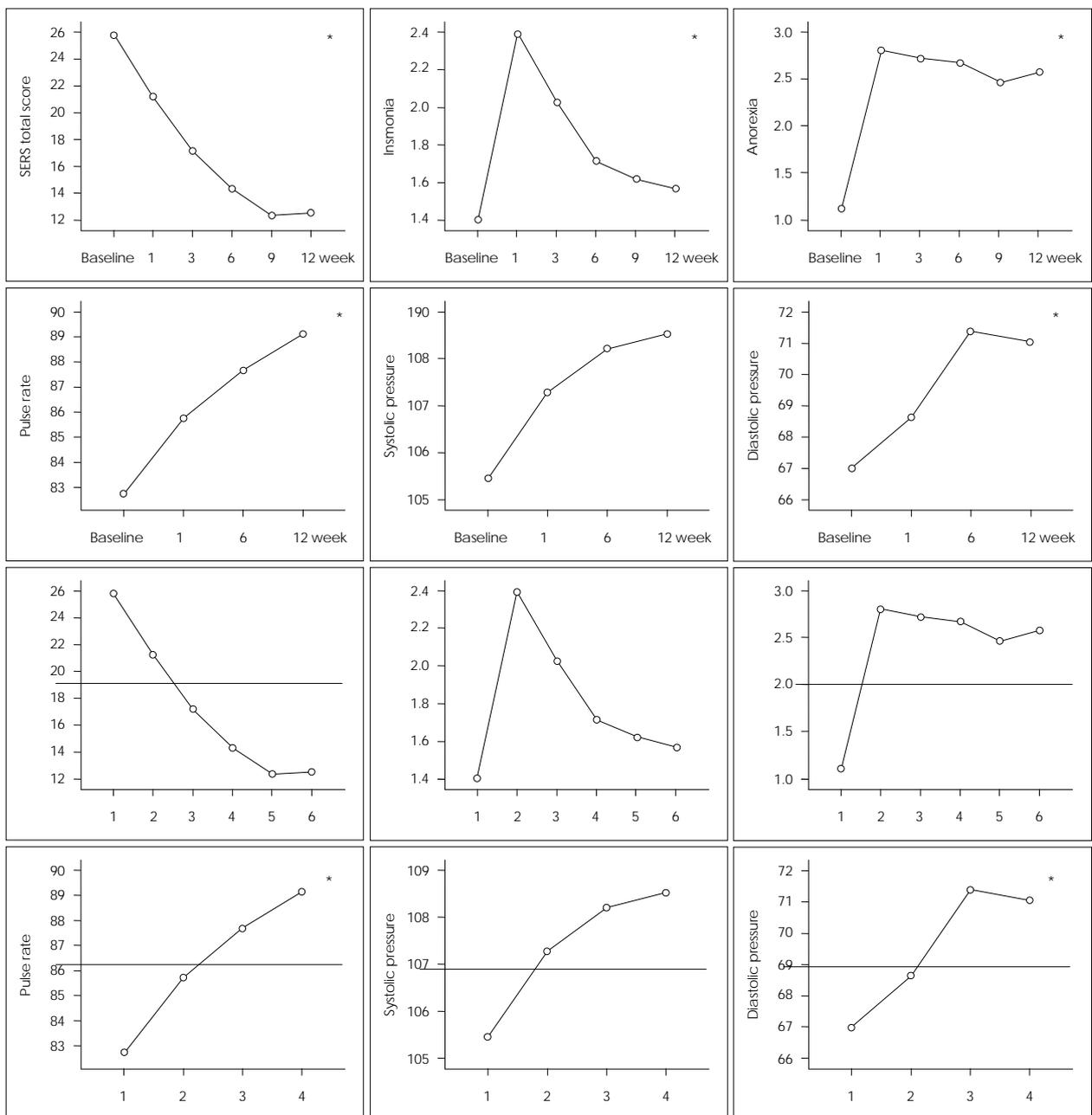


Fig. 1. Variation of OROS-MPH side effects with the progress of treatment. * : p<0.05 by repeated measures ANOVA

후에는 초기 부작용 점수가 50% 이하로 감소하였다($p<.05$). 불면항목 점수는 투약시작 후 초기에 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 이후 시간이 지날수록 상승된 점수가 점차 감소하여 거의 초기평가와 비슷한 수준까지 하강하였다($p<.05$). 식욕 감소 항목 점수는 투약 시작 후 초기에 증가하여 이후 증가된 상태로 유지되었다($p<.05$).

맥박과 확장기 혈압은 투약 이후 시간이 갈수록 통계적으로 유의하게 점차 증가하는 양상이었다($p<.05$). 수축기 혈압은 역시 투약 이전보다 증가하였으나 전후 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다. 투약 시작 전부터 12주까지 각각의 부작용의 시간에 따른 변화는 Fig. 1과 같다.

3. 부작용 관련요인

설문평가와 부모보고를 통해 확인해 보았을 때 기저 IOWA O/D 점수가 높을수록 1주 후 불면 호소가 적은 결과를 보였

다($\beta = -.142, p<.05$). 이외에 체중, 약용량, 기저 CDI, STAIC 점수는 불면을 겪는 정도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 식욕감소는 모든 변수와 관계가 없는 것으로 나타났다. 시간에 따른 불면, 식욕감소 변화에 ADHD 가족력 유무는 영향을 주지 않았다.

심혈관계 부작용은 시험자가 맥박, 혈압을 측정하여 평가하였는데 체중이 적게 나가는 경우와 약용량이 높은 경우에 1주 후 맥박의 증가와 12주 후 확장기 혈압의 증가가 더 많이 보였다(각각 $p<.05, p<.05$). 기저 CDI, STAIC, IOWA O/D 점수는 심혈관계 부작용과는 관련이 없는 것으로 나타났다(Table 2). ADHD의 가족력은 맥박의 변화에는 영향을 주지 않았으나 수축기, 이완기 혈압 상승이 가족력이 있을 때 더 두드러지는 양상을 보여주었다(Fig. 2). 이는 맥박, 혈압에 영향을 줄 수 있는 연령, 성별, 키, 몸무게를 보정한 후에도 동일한 결과를 보였다.

Table 2. Relationship between clinical variables and OROS-MPH side effects

	Insomnia		Anorexia		Pulse rate		Systolic pressure		Diastolic pressure	
	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)	β	(95% CI)
Body weight										
1 week	-0.023	(-0.053, 0.007)	-0.014	(-0.045, 0.018)	*-0.175	(-0.324, -0.025)	0.056	(-0.098, 0.209)	-0.007	(-0.139, 0.125)
12 weeks	-0.023	(-0.069, 0.023)	0.006	(-0.042, 0.053)	-0.078	(-0.371, 0.214)	-0.105	(-0.375, 0.165)	*-0.249	(-0.483, -0.015)
Dosage										
1 week	0.039	(-0.086, 0.163)	0.069	(-0.059, 0.197)	* 0.701	(0.087, 10.314)	-0.479	(-1.105, 0.148)	-0.236	(-0.777, 0.304)
12 weeks	-0.007	(-0.061, 0.046)	-0.030	(-0.084, 0.025)	0.028	(-0.307, 0.363)	0.042	(-0.267, 0.351)	*0.299	(0.031, 0.567)
CDI										
1 week	0.017	(-0.052, 0.085)	0.030	(-0.040, 0.100)	0.218	(-0.121, 0.557)	0.035	(-0.312, 0.382)	-0.094	(-0.393, 0.205)
12 weeks	0.010	(-0.064, 0.084)	0.003	(-0.073, 0.078)	0.424	(-0.046, 0.894)	0.195	(-0.238, 0.628)	-0.016	(-0.393, 0.360)
STAIC										
1 week	0.043	(-0.003, 0.089)	0.000	(-0.047, 0.047)	0.109	(-0.119, 0.337)	-0.018	(-0.251, 0.215)	0.110	(-0.090, 0.311)
12 weeks	0.019	(-0.032, 0.070)	0.021	(-0.031, 0.072)	-0.067	(-0.397, 0.262)	0.011	(-0.293, 0.314)	0.013	(-0.251, 0.277)
IOWA-O/D										
1 week	*-0.142	(-0.280, -0.003)	-0.050	(-0.193, 0.092)	-0.382	(-1.069, 0.305)	-0.115	(-0.822, 0.592)	0.214	(-0.396, 0.823)
12 weeks	0.007	(-0.136, 0.149)	0.134	(-0.010, 0.279)	-0.855	(-1.757, 0.047)	0.269	(-0.563, 1.100)	0.442	(-0.280, 1.164)

* : $p<.05$ by multiple regression analysis

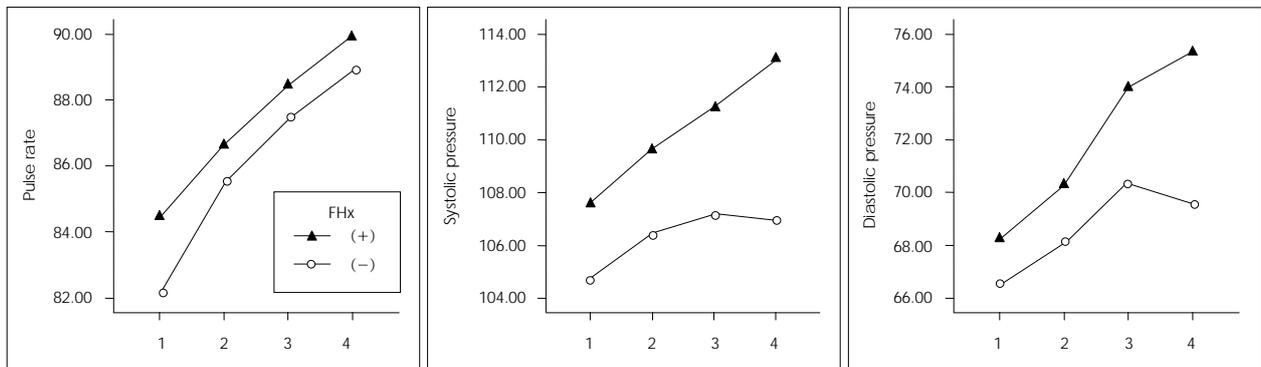


Fig. 2. Effects of ADHD family history on cardiovascular parameters

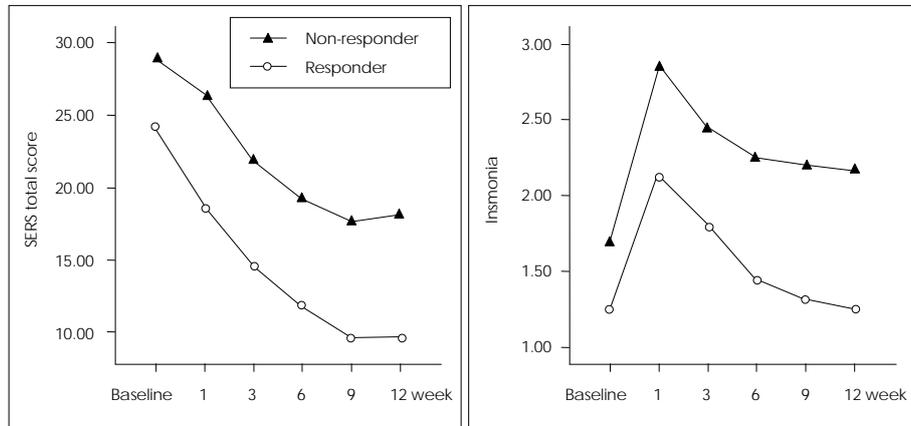


Fig. 3. Comparison of the variation in SERS total and insomnia score between responder and non-responder group

4. 부작용과 약물치료 반응

SERS 총점은 모든 시기의 평가에서 약물반응군(n=77)이 약물비반응군(n=41)보다 점수가 낮았다. 그리고 시간에 따른 SERS 총점수의 감소변화가 약물반응 유무에 따라 통계적으로 유의하게 달랐다(p<.05). 불면 항목은 평가의 모든 시기에서 약물에 반응 하지 않는 군보다 약물반응군에서 점수가 낮았다. 약물비반응군에서 불면항목 점수가 초기에 더 많이 상승하였고, 약물반응군에서 불면항목 점수가 초기 값까지 내려온 것과 달리 약물비반응군에서는 마지막 평가 시에도 증가한 상태를 유지하였다. 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<.05) (Fig. 3). 식욕감소항목의 점수 변화는 약물반응군과 약물비반응군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

시간에 따른 맥박, 수축기와 이완기 혈압변화 모두에서 약물반응 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다. 맥박, 혈압과 약물 반응 정도(K-ARS 변화율)간의 연관성 역시 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

5. 약물 반응군과 약물에 반응하지 않는 군에서의 약용량

1주 후, 12주 후 평가시 약물용량은 약물비반응군과 약물반응군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(1주 후 20.72mg vs. 20.45mg, 12주 후 35.78mg vs. 34.13mg). 체중당 약용량은 약물 반응 군에서 1주, 12주 후 평가 시 경미하게 높은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다(1주 후 0.58mg/kg vs. 0.62mg/kg, 12주 후 0.98mg/kg vs. 1.02mg/kg).

고 찰

본 연구에서 불면, 식욕감소의 부작용은 체중, 약용량, 공존 질환 및 가족력 유무에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 기저 IOWA O/D 점수가 높을수록 1주 후 불면을 겪는 정도

가 덜한 것으로 나타난 것은, 기저 IOWA O/D 점수가 높은 환아에서 기저 불면 항목 점수가 높기 때문에(p<.05) 약 투여 후 1주일간 불면 점수 증가 폭이 작아서 생긴 결과라고 해석할 수 있겠다. 흔히 MPH의 부작용 중 불면, 식욕감소 등이 약용량과 상관관계가 있을 것이라고 생각하기 쉽고, 그 가설을 뒷받침 해주는 연구도 있다.¹¹⁾ 그러나 위약을 복용한 ADHD 환아에서도 MPH와 관련되었을 것으로 여겨지는 부작용이 자주 보고되었다는 연구 결과를 포함하여⁸⁾ 적은 양을 복용하는 군과 중등도 용량(예 : 0.3~0.8mg/kg dose)을 복용하는 군 사이에 나타나는 부작용이 거의 차이가 나지 않는다는^{7,20)} 연구 결과도 있다. Rapport and Moffitt이 2002년에 기존에 연구된 부작용을 정리한 논문에 따르면²¹⁾ 경미한 부작용의 수나 빈도는 모든 약용량에서 흔하게 나타나고 용량 별로 특별한 차이를 보이지 않았다.

이번 연구에서 SERS 총점수와 수면항목점수는 약물 투여 후 시간이 지남에 따라 감소하였다. 평가의 모든시기마다 약물반응군이 약물비반응군보다 점수가 낮았고, 약물반응군에서 시간에 따른 점수의 감소변화가 더 두드러졌다. 식욕 감소 항목 점수는 투약 시작 후 초기에 증가하여 약증량과 관계 없이 유지되었다. 초기에 SERS 총점이 높았다가 약물 사용 후 감소하는 것은 치료가 진행됨에 따라 부작용으로 오인되는 ADHD 증상들이 호전되기 때문으로 볼 수 있다. SERS는 1990년 개발된 이후 현재까지 MPH의 부작용을 평가하는 데 유용한 도구로 쓰여 왔지만 ADHD 증상 자체와 약물 부작용을 혼동할 수 있다는 단점이 제기되어왔다.²²⁾ 그리고 ADHD를 가지고 있는 환자의 경우 환경에 적응하기 어려워하는 등의 이유로 이환되지 않은 아이보다 더 많은 신체 증상을 호소할 가능성이 높다. 약물반응군에서 SERS 총점수가 더 많이 감소하는 것도 같은 맥락에서 설명할 수 있을 것이다.

MPH 사용에 따른 불면은 이전의 연구에서도 일관되게 자

주 보고되는 부작용 중 하나이다. DSM-III²³⁾에서 수면문제가 ADHD의 진단 기준 중 하나로 존재했을 만큼 불면과 ADHD와의 연관성은 서로 관련이 깊다. ADHD 아동에서 수면에 MPH 투여가 수면에 어떤 영향을 미치는 지에 관한 기존의 여러 연구들이 있었다. 투여 군에서 위약을 투여하거나 아무 약도 투여하지 않은 군에 비해 불면을 더 많이 보고한다는 연구 결과들이 있는 반면^{7,8,24,25)} 차이가 없다는 결과도 있어²⁰⁾ 일관되지 않는다. 그리고 다수의 연구에서 부모를 대상으로 조사했을 때 MPH 복용 후 수면장애가 증가한다고 보고하였으나 자가보고, actigraph로 측정한 연구, 수면다원검사로 평가한 연구 등에서는 일관된 차이를 보이지 않았다. 따라서 이번 연구에서 불면 항목 점수가 약물 사용 후 1주 후 가장 높게 상승하고 이후에는 감소하였다는 결과를 해석할 때 개방형 약물투여 설계로 인해 부모가 흔히 알려져 있는 부작용인 불면을 초기에 더 많이 보고하였을 가능성도 고려해야 할 것이다. 또한 시간이 지날수록 불면점수 항목이 감소하고, 약물 반응군이 12주 후에는 거의 약물 투여 전만큼 점수가 감소한 것은 불면이 ADHD 증상 자체와 연관성이 있음을 시사한다.

MPH가 Dopamine transporter (DAT)에 작용하여 시냅스 내의 Dopamine을 증가시키는 것이 주된 작용기전이라는 것이 현재까지 주로 받아들여지고 있고,²⁶⁾ 이에 따라 맥박과 혈압이 증가될 것이라고 예측할 수 있다. 기존에 보고된 바에 따르면 MPH를 복용했을 때 맥박은 약 3~10회 정도 증가하고, 수축기 혈압은 약 3.3~8mmHg, 확장기 혈압은 약 1.5~14mmHg 증가하는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 이번 연구에서는 맥박은 약물 투여 전과 12주 후를 비교했을 때 분당 평균 약 6회 상승하였고 수축기 혈압, 확장기 혈압은 각각 평균 3mmg, 4mmg 상승하였다. 그러나 기존의 보고와 마찬가지로 이 수치의 변화가 임상적으로 의미가 있을 정도는 아니었다.

이번 연구에서는 심혈관계 부작용 중 맥박, 확장기 혈압의 증가에 체중과 약용량이 관련이 있다는 결과를 얻었다. 이것은 MPH의 심혈관계 부작용과 약용량의 상관관계를 연구한 기존의 보고와 일치했다.²⁷⁾ 그러나 맥박, 수축기/확장기 혈압 모두 약용량이 높은 군에서 더 많이 나타난다는 연구결과도 있고,⁶⁾ 확장기 혈압 변화는 용량과 관계 있으나 수축기 혈압, 맥박은 용량과 관계 없다는 연구,²⁸⁾ 심지어 맥박과 혈압의 변화가 대조군과 차이가 없었다는 보고도 있어²⁹⁾ 결과 해석 시 유의해야 할 것이다. ADHD 가족력이 있을 때 수축기/확장기 혈압 상승이 가족력이 없는 경우보다 더 두드러진다는 결과는 향후 MPH 치료 반응 및 부작용과 DAT genotype 및 기타 유전자 관련 연구 등을 통해 확인해 볼 수 있을 것이다.

종합하면 SERS 총 점수와 수면 항목 점수에 관해서 약물 반응군에서 유의하게 부작용을 적게 겪는 것으로 나타난 것

은 부작용과 ADHD 증상 자체와의 혼돈 때문일 가능성이 높아 보인다. 그리고 식욕감소나 심혈관계 부작용을 겪는 것이 약물 반응 유무와 관련이 없어, 이번 연구에서는 부작용을 겪는 정도와 약물 반응유무는 관련이 없다고 결론지을 수 있었다. 그리고 또한 약물 반응 군과 약물에 반응 하지 않는 군의 약용량이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는 결과를 보였다. 이를 통해 부작용을 많이 겪으면 약물 용량을 충분히 올리기가 힘들어 약물에 반응하지 않는 경우가 많을 것이라는 가설이 맞지 않음을 알 수 있었다.

OROS-MPH의 효과와 안전성을 평가하는, Willens 등의 2년간의 장기 임상 연구에서 OROS-MPH의 평균 유지용량은 체중당 1.2mg/kg였고, 이 용량에서 특별한 부작용 없이 ADHD 치료에 효과적인 것으로 입증되었다.³⁰⁾ 그리고 2006년 Steele 등에 따르면, 8주 후 OROS-MPH의 평균 유지용량은 1.17±0.52mg/kg이었으며 마찬가지로 특별한 부작용 없이 MPH 속방형제에 비해 두배 이상 높은 관해율을 나타냈다.³¹⁾ 이번 연구에서 용량 조절이 완료된 9주 후 평균 용량이 0.97mg/kg로, 외국과 비교하여 낮지 않은 용량에서도 심각한 부작용을 보이지 않았다.

이번 연구의 제한점으로는 위약을 사용한 대조군이 없어 위에서 논의한 것처럼 ADHD 증상 자체와 혼동되는 부작용을 정확하게 평가하고 비교할 수 없다는 점을 들 수 있다. 다음으로 약물증량시 부작용이 견딜만한 수준인지를 임상가가 고려하여 결정하였기 때문에 용량과 부작용과의 상관관계가 없다는 결과가 나왔을 가능성이 있다. 한편으로 평가자와 보호자 모두 약용량이 개방된 상태에서 부작용이나 약물 반응 정도를 보고할 때 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 그리고 다기관에서 연구가 수행되었기 때문에 평가자간의 차이가 있을 수 있다.

결론

이번 연구는 한국소아청소년 ADHD 환아에서 OROS-MPH 치료시에 부작용과 관련된 지침을 제시하는 하나의 근거로서 의미가 있다고 할 수 있다. 치료 초기에 불면, 식욕 감소가 생길 수 있으나 약을 증량하더라도 이 부작용은 시간이 지나면 줄어들거나 견딜만한 수준으로 유지될 것임을 설명하여 치료 순응도를 높일 수 있을 것이다. 그리고 약 증량에 따라 맥박, 혈압이 상승할 수 있으나 임상적으로 의미가 없는 수준이었다. 따라서 이러한 결과들은 약물 증량 여부를 결정하는데 있어 향후 좀 더 적극적인 증량을 고려해 볼 근거로 사용될 수 있을 것이다.

중심 단어 : ADHD · OROS-MPH · 부작용 · 약물반응.

References

- 1) Elia J. Drug treatment for hyperactive children. Therapeutic guidelines. *Drugs* 1993;46:863-871.
- 2) Anon. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:26-49.
- 3) Wilens T, Pelham W, Stein M, Conners CK, Abikoff H, Atkins M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:424-433.
- 4) Kelly KL, Rapport MD, Dupaul GJ. Attention deficit disorder and methylphenidate-a multi-step analysis of dose-response effects on children's cardiovascular functioning. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3:167-181.
- 5) Solanto MV, Conners CK. A dose-response and time-action analysis of autonomic and behavioral-effects of methylphenidate in attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiology* 1982;19:658-667.
- 6) Tannock R, Schachar RJ, Carr RP, Logan GD. Dose-response effects of methylphenidate on academic-performance and overt behavior in hyperactive-children. *Pediatrics* 1989;84: 648-657.
- 7) Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, Theye FW, Vanerem AJ, Laplant RJ. Placebo-controlled evaluation of ritalin side-effects. *Pediatrics* 1993;91:1101-1106.
- 8) Barkley RA, Memurray 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.
- 9) Klein R, Bessler A. Stimulant side effects in children. In: Lieberman J, ed. *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. New York: Guilford Press;1992. p.470-496.
- 10) Firestone P, Musten LM, Pisterman S, Mercer J, Bennett S. Short-term side effects of stimulant medication are increased in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:13-25.
- 11) Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, et al. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003;112:404-413.
- 12) 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.
- 13) Karabekiroglu K, Yazgan YM, Dedeoglu C. Can we predict short-term side effects of methylphenidate immediate-release? *Int J Psychiatry Clin* 2008;12:48-54.
- 14) Cho SC, Shin MS. Diagnosis and assessment of child psychopathology. Seoul: Hakjisa;2006.
- 15) Steele M, Jensen PS, Quinn DMP. Remission versus response as the goal of therapy in ADHD: A new standard for the field? *Clin Ther* 2006;28:1892-1908.
- 16) Kovacs M, Beck AT. An empirical- clinical approach toward a definition of childhood depression. depression in childhood: diagnosis', treatment and conceptual models. New York: Raven Press; 1977.
- 17) Spielberger C. Preliminary manual for the Stait-Trait Anxiety Inventory for Children. Palo Alto: Consulting Psychologist Press; 1973.
- 18) Cho SC, Choi JS. Development of the Korean Form of the State-Trait Anxiety Inventory for Children. *Seoul J Psychiatry* 1989;14: 150-157.
- 19) Cho SC. A multi-center, open label study to evaluate safe and effective doses of OROS-MPH. Spring Meeting of the Korea Academy of Child and Adolescent Psychiatry; 2004 May 14-15; Gyeongju, Korea. Seoul: Korea Academy of Child and Adolescent Psychiatry;2004.
- 20) Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, OBrien T, Fishkin J, Blackwell B, et al. Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. *Pediatrics* 1996;98:748-756.
- 21) Rapport MD, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate - a review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 2002;22: 1107-1131.
- 22) Fine S, Johnston C. Drug and placebo side-effects in methylphenidate-placebo trial for attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 1993;24:25-30.
- 23) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III. Washington DC: American Psychiatric Association;1980.
- 24) Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997;100: 662-666.
- 25) Ring A, Stein D, Barak Y, Teicher A, Hadjez J, Elizur A, et al. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparative study with healthy siblings. *J Learn Disabil* 1998;31:572-578.
- 26) Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998;94:127-152.
- 27) Findling RL, Short EJ, Manos MJ. Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and Adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:525-529.
- 28) Brown RT, Sexson SB. Effects of methylphenidate on cardiovascular-responses in attention deficit hyperactivity disordered adolescents. *J Adolesc Health* 1989;10:179-183.
- 29) Brown RT, Wynne ME, Slimmer LW. Attention deficit disorder and the effect of methylphenidate on attention, behavioral,

- and cardiovascular functioning. *J Clin Psychiatry* 1984;45:473-476.
- 30) Wilens 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.
- 31) 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.