

한국형 주의력결핍 과잉행동장애 약물치료 알고리즘 개발을 위한 예비연구

박재홍¹⁾ · 김봉년¹⁾ · 김재원¹⁾ · 김지훈²⁾ · 손정우³⁾ · 신동원⁴⁾ · 신윤미⁵⁾
양수진⁶⁾ · 유한익⁷⁾ · 유희정⁸⁾ · 이소영⁹⁾ · 천근아¹⁰⁾ · 홍현주¹¹⁾ · 황준원¹²⁾

서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁾ 부산대학교 의학전문대학원 정신과학교실,²⁾ 충북대학교 의과대학 정신과학교실,³⁾
성균관대학교 의과대학 정신과학교실,⁴⁾ 아주대학교 의과대학 정신과학교실,⁵⁾ 전남대학교 의과대학 정신과학교실,⁶⁾
울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,⁷⁾ 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정신과학교실,⁸⁾
순천향대학교 의과대학 정신과학교실,⁹⁾ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁰⁾
한림대학교 의과대학 정신과학교실,¹¹⁾ 을지대학교 의과대학 정신과학교실¹²⁾

A Preliminary Study on the Development of Korean Medication Algorithm for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Jae Hong Park, M.D.¹⁾, Bung-Nyun Kim, M.D., Ph.D.¹⁾, Jae-Won Kim, M.D., Ph.D.¹⁾,
Ji Hoon Kim, M.D., Ph.D.²⁾, Jung-Woo Son, M.D., Ph.D.³⁾, Dongwon Shin, M.D., Ph.D.⁴⁾,
Yun-Mi Shin, M.D., Ph.D.⁵⁾, Su-Jin Yang, M.D., Ph.D.⁶⁾, Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D.⁷⁾,
Hee Jeong Yoo, M.D., Ph.D.⁸⁾, Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D.⁹⁾, Keun-Ah Cheon, M.D., Ph.D.¹⁰⁾,
Hyun Ju Hong, M.D., Ph.D.¹¹⁾ and Jun-Won Hwang, M.D., Ph.D.¹²⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²⁾Department of Psychiatry, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

³⁾Department of Neuropsychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, Chongju, Korea

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

⁵⁾Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

⁶⁾Department of Psychiatry, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

⁷⁾Department of Psychiatry, College of Medicine University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁸⁾Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Bundang Hospital, Seongnam, Korea

⁹⁾Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Medical School, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

¹⁰⁾Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Sciences in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

¹¹⁾Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

¹²⁾Department of Neuropsychiatry, Eulji University College of Medicine, Daejeon, Korea

Objectives : This study was conducted to develop a Korean algorithm of pharmacological and non-pharmacological treatment strategies in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its specific comorbid disorders (e.g. tic disorder, depressive disorder, anxiety disorder, bipolar disorder, and oppositional defiant disorder/conduct disorder).

Methods : Based on a literature review and expert consensus, both paper- and web-based survey tools were developed with respect to a comprehensive range of questions. Most options were scored using a 9-point scale for rating the appropriateness of medical decisions. For the other options, the surveyed experts were asked to provide answers (e.g., duration of treatment, average dosage) or check boxes to indicate their preferred answers. The survey was performed on-line in a self-administered manner. Ultimately, 49 Korean child & adolescent psychiatrists, who had been considered experts in the treatment of ADHD, vol

접수완료 : 2010년 2월 1일 / 심사완료 : 2010년 3월 28일

Address for correspondence: Bung-Nyun Kim, M.D., Ph.D., Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-769, Korea

Tel : +82.2-2072-3647, Fax : +82.2-744-5774, E-mail : kbn1@snu.ac.kr or b.kim2@uq.edu.au

위 연구는 서울대학교 의과대학 지정응역연구(800-20070124), 서울대학교병원 임상의학연구소 일반연구기금(042006330)의 지원으로 이루어졌음.

untarily completed the questionnaire. In analyzing the responses to items rated using the 9-point scale, consensus on each option was defined as a non-random distribution of scores as determined by a chi-square test. We assigned a categorical rank (first line/preferred choice, second line/alternate choice, third line/usually inappropriate) to each option based on the 95% confidence interval around the mean rating score.

Results : Specific medication strategies for key clinical situations in ADHD and its comorbid disorders were indicated and described. We organized the suggested algorithms of ADHD treatment mainly on the basis of the opinions of the Korean experts. The suggested algorithm was constructed according to the templates of the Texas Child & Adolescent medication algorithm Project (CMAP).

Conclusion : We have proposed a Korean treatment algorithm for ADHD, both with and without comorbid disorders through expert consensus and a broad literature review. As the tools available for ADHD treatment evolve, this algorithm could be reorganized and modified as required to suit updated scientific and clinical research findings.

KEY WORDS : ADHD · Pharmacotherapy · Algorithm · Comorbidity.

서론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 정상발달 수준에서 벗어난 집중력 장애, 과잉행동 및 충동성을 특징 증상으로 하는 질환이다. ADHD는 가장 흔한 소아정신질환 중 하나로 외국의 연구에서는 유병율을 2~18%로 보고하고 있으며,^{1,2)} 우리나라의 유병율은 농촌의 경우 1.99%,³⁾ 대도시의 경우 5.9%⁴⁾로 조사되었다. ADHD는 7세 이전에 발병하여 가정과 학교 모두에서 심각한 기능장애를 가져오고, 37~85%는 청소년 및 성인기까지 증상이 지속된다.⁵⁾ 또한 ADHD로 진단받은 소아의 60%는 하나 이상의 공존질환을 같이 진단 받는다.⁶⁾ 적대적 반항장애나 품행장애, 우울장애, 불안장애, 틱장애, 학습장애가 흔히 동반되므로 진단 시 이러한 공존질환에 대해 면밀히 살펴야 한다. 이와 같이 높은 유병율, 공존질환, 질병으로 인한 심각한 기능장애 때문에 ADHD에 대한 사회 경제적 부담이 크며, 따라서 질환의 조기 발견과 적극적인 치료가 필수적이라고 하겠다.

ADHD의 약물치료에는 전통적으로 정신자극제가 근간을 이루고 있다. 1937년 Bradley⁷⁾가 과잉행동을 보이는 30명의 소아를 대상으로 benzedrine(D,L-amphetamine) 투여 후 14명이 '투여 첫날부터', '극적인' 증상개선이 있었다고 보고한 이후로 정신자극제에 대한 임상 경험과 연구 자료가 축적되어왔다. 이들 연구를 통해 정신자극제의 치료 효과와 안전성이 입증되었으며 현재까지 정신자극제는 ADHD 치료의 중심에 서 있다.^{8,9)} 정신자극제 중 국내에서 널리 쓰이는 methylphenidate(MPH)는 초기 속방형(immediate-release, IR) 제제를 시작으로 이후 서방형(slow release, SR) 제제와 최근 OROS(osmotic release oral system) 제제에 이르기까지 꾸준히 개발되어 임상 현장에서 선택의 폭이 넓

어졌다. 또한 비정신자극제인 atomoxetine은 선택적 노르에피네프린 재흡수 차단제로 미국 식품의약국(FDA)으로부터 ADHD 치료제로 승인을 받았으며, 우리 나라에서도 식품의약품안전청 승인을 거쳐 정신자극제 외의 또 다른 치료 약물로 선택할 수 있게 되었다. ADHD에 동반된 공존질환(반항장애/품행장애, 틱장애, 불안장애, 우울장애, 양극성장애)을 치료하기 위해서는 항정신병약물, 항우울제, 항불안제, 기분조절제 등을 함께 사용하여야 하므로 실제 환자의 약물치료는 보다 다양하고 복잡한 양상을 띠게 된다.^{10,11)}

ADHD의 치료에는 핵심 증상과 공존질환의 치료뿐 아니라 약물 부작용, 소아의 특성, 부모의 기대, 가족력 등이 복잡하게 영향을 미칠 수 있기 때문에 최선의 치료방법을 선택하기 위해서는 풍부한 임상 경험과 전문적인 지식이 필요하다. 또한 새로운 약물들이 계속 개발되고 치료전략에 대한 다양한 정보들이 제공되고 있으므로 각각의 임상상황에서 이를 적절히 통합하여 치료전략을 수립하여야 한다. 외국에서는 임상 의사들이 치료를 선택하는데 도움을 주기 위해 약물연구를 통한 근거 중심의 자료와 전문적 지식, 임상 경험을 바탕으로 진료 지침서나 알고리즘을 개발하여 사용하고 있다. 미국소아청소년정신의학회의 지침서와 약물치료 선택에 도움을 주는 텍사스 소아 약물치료 알고리즘 프로젝트(the Texas children's medication algorithm project, CMAP),⁹⁾ 유럽소아정신과학회의 진료지침서,¹²⁾ 영국 국립보건임상연구소의 진료지침서,¹³⁾ 호주 보건의학연구협회의 진료지침서,¹⁴⁾ 일본소아정신과학회의 진료지침서¹⁵⁾가 개발되어 ADHD의 진단과 치료에 도움을 주고 있다. 특히 영국과 후주의 진료 지침서는 의학과 국가기관의 긴밀한 협조 속에서 완성되어 실제 임상진료에 막대한 영향력을 행사하고 있는 형편이다.

국내에서는 한국인의 생물학적 특성과 승인 약물의 차이, 보험 규정 등 한국 의료 현실을 감안한 ADHD 치료 권고안^{16,17)}이 발표되어 있으나, 알고리즘은 현재까지 개발되어 있

항 분석에서 1차 선택(1st line choice)은 95% 신뢰도 구간의 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 2차 선택(2nd line choice)은 3.5 이상 6.5 미만, 3차 선택(3rd line choice)은 3.5 미만으로 정하였다. 두 가지 치료전략이나 약물이 같은 선택 범위에 해당하는 경우 평균 점수가 더 높은 약물을 상위 선택으로 하였고, 평균 점수가 낮은 약물을 하위 선택으로 정하였다.

알고리즘의 제작

알고리즘 제작 시에는 첫째, 국내 전문가의 견해인 본 연구의 설문평가 결과를 가장 중시하였고, 둘째, 외국(미국, 유럽, 영국, 호주, 일본)의 알고리즘 및 진료지침을 참고하였으며, 셋째, 근거 중심 자료의 보충을 위해 ADHD 치료에 대한 외국 임상연구결과들을 참고하였다. 알고리즘의 기본 틀은 CMAP[®]의 형식을 따랐으나 내용은 이번 연구의 결과를 반영하여, 한국 소아정신과 전문의의 의견이 반영된 한국형 주의력결핍 과잉행동장애 약물치료 알고리즘이 되도록 하였다.

결 과

1. 공존질환이 없는 ADHD의 약물치료

1) 약물의 선택

공존질환이 없는 ADHD 치료에 있어서는, 치료대상 아동의 연령을 6세 미만, 6~12세, 13세 이상으로 나누어 제시하

고, 각 연령군마다 가장 선호하는 1차 선택 약물을 선정하도록 의뢰하였다.

공존질환이 없는 ADHD 아동의 경우 1차 선택 약물로 모든 연령 군에서 MPH가 선택되었다. 2차 선택 약물은 atomoxetine이 선택되었고 3차 선택 약물은 bupropion, 4차 선택약물은 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs)였다(Fig. 2). 동일 선택 범위에 두 가지 약제가 해당하는 경우에는 알고리즘 제작 시 약물 선택의 폭을 넓히기 위해 평균점수를 기준으로 상위, 하위 선택 약물을 결정하였고 4차 선택 약물까지 제시하였다.

연령 군에 따른 MPH제제의 선택을 보면, 6세 미만 아동의 경우 속방형 제제(6.5±3.0)*, 서방형 제제(6.4±2.1)간 선택의 차이가 크지 않았고, 6~12세의 경우 서방형 제제(7.4±2.3)가 속방형 제제(5.4±2.4)보다 우선 선택되었다. 13세 이상의 경우에도 서방형 제제(6.8±2.2), 속방형 제제(4.9±2.4)의 순으로 선택하는 것으로 나타났다. MPH 일일 적정용량에서 대해서는 가장 높은 빈도의 대답이 1mg/kg였지만(43%), 실제 임상현장에서의 일일 최대 처방 용량을 묻는 질문에서는 1~2mg/kg로 답하여(83%) 실제적으로는 적정 용량 이상의 용량을 필요로 하는 아동, 청소년이 많음을 시사하였다.

Atomoxetine의 선택은 6세 미만(4.8±2.4), 6~12세(6.5±2.2), 13세 이상(6.8±2.3)의 순으로 연령이 증가하면서 선호도가 증가하였다. 또한 연령이 증가할수록 MPH와 atomoxetine의 선호도 차이가 줄어드는 것을 알 수 있었다.

항우울제 중에서는 bupropion이 연령에 상관없이 가장

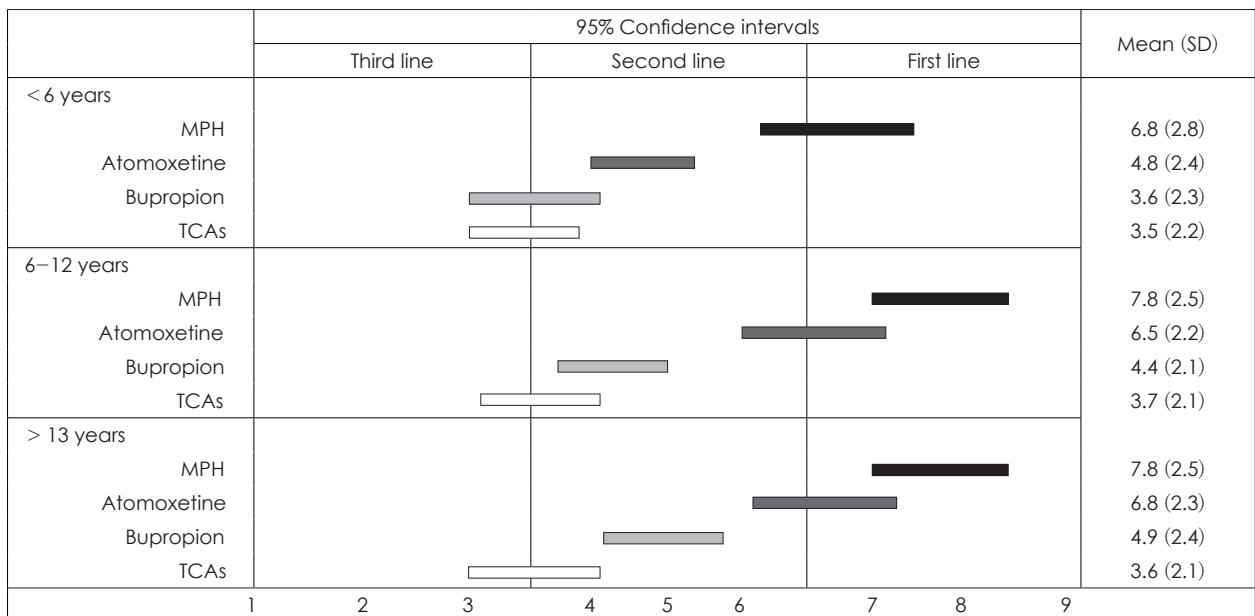


Fig. 2. The score of preferences* among ADHD medications according to Korean child & adolescent psychiatrists' decisions in case of ADHD without comorbid disorders. MPH : methylphenidate, TCAs : tricyclic antidepressants, *The score of preferences : confidence intervals, mean and standard deviation (SD) of 9-point scale

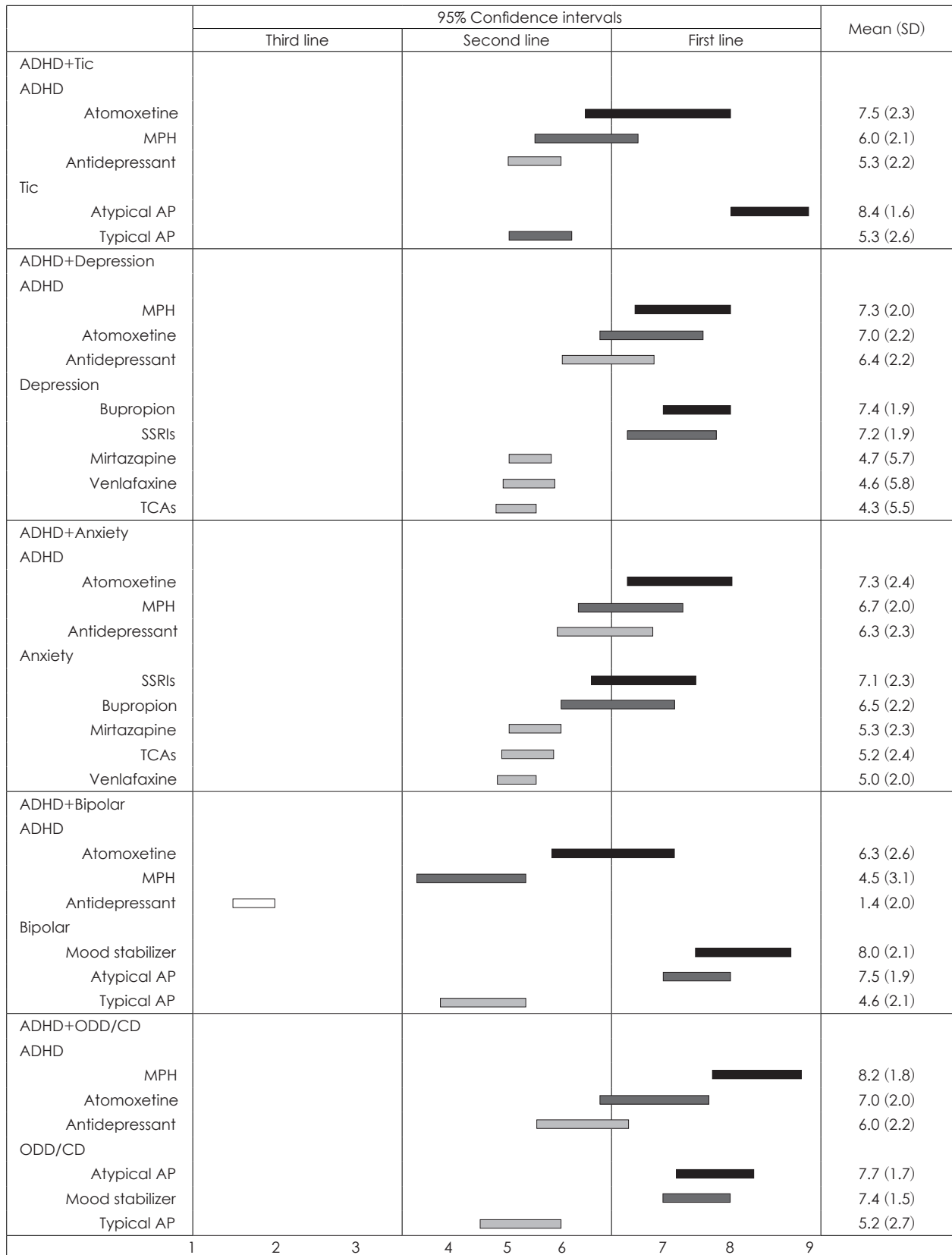


Fig. 3. The score of preferences* among ADHD medications according to Korean child & adolescent psychiatrists' decisions in case of ADHD with comorbid disorders. MPH : methylphenidate, AP : antipsychotics, SSRIs : selective serotonin reuptake inhibitors, TCAs : tricyclic antidepressants, ODD : oppositional defiant disorder, CD : conduct disorder, *The score of preferences : confidence interval, mean and standard deviation (SD) of 9-point scale

선호하는 항우울제였으며, 두 번째 선호 약물은 TCAs였다. 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), mirtazapine, venlafaxine은 선호도가 낮았다.

2) 추적관찰

다수의 평가위원들(53%)이 처음 약물 치료를 시작하는 경우 1주 간격으로 추적 관찰하는 것이 가장 이상적이라고 판단하였다. 실제 임상 현장에서의 추적 관찰 간격에 대한 설문에는 1주(43%) 혹은 2주(40%) 간격으로 추적 관찰하는 것으로 나타났다.

2. 약물 교체 및 추가

1) 약물 교체 및 추가 기준

약물교체의 근거에 대해서 질문하였을 때, 가장 중요한 첫 번째 기준은 임상가가 증상 호전이 없다고 판단할 때(7.5±2.5)이며, 두 번째는 부작용이 있는 경우(7.3±2.2), 세 번째는 부모가 원하는 경우(6.2±2.2), 네 번째는 평가 척도상 호전이 불충분한 경우(5.7±2.0), 다섯 번째는 신경심리검사상 호전이 불충분한 경우(4.5±1.9)라고 답하였다. 이 결과는 약물 효과에 대한 임상가 자신의 판단과 약물 부작용이 가장 중요한 약물 교체의 근거로 생각함을 알 수 있게 해주는 결과이다. 임상적 증상 호전의 평가 시기는 임상적 호전이 불충분

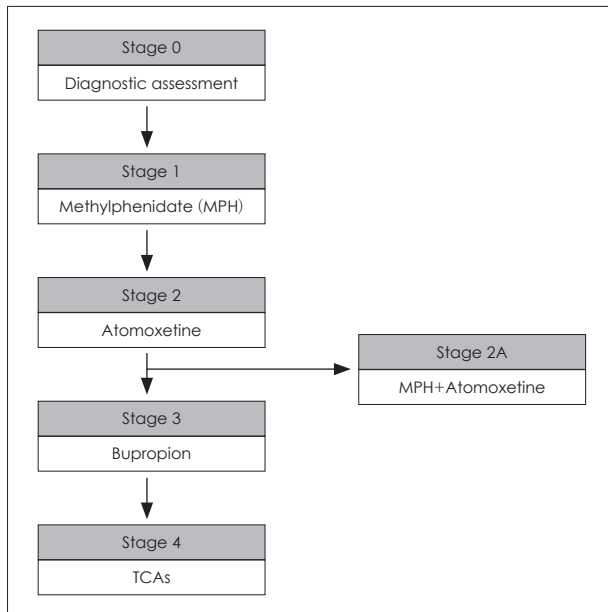


Fig. 4. Algorithm for the psychopharmacological treatment of ADHD without comorbid disorder*. Diagnostic reassessment is mandatory before physician proceed to next stage. If symptoms improved with medication of any stage, maintenance treatment is recommended. TCAs : tricyclic antidepressants, *Basic format for algorithm resort to Texas Children's Medical Algorithm Project⁹⁾

하더라도 적정 용량으로 4주(33.3%) 혹은 8주(30.0%)간 약물을 유지한 후 교체나 추가를 고려하는 것으로 나타났다.

2) 약물 교체 방법

이전 투여 약제가 MPH였던 경우 다른 종류의 MPH로 교체(7.4±2.2)하거나 atomoxetine(7.4±2.2)으로 교체하는 것으로 나타났다. 이 두 경우를 선택한 평균점수는 동등하였다. 이전 투여 약제가 atomoxetine인 경우 교체약물로 MPH(7.5±2.6)가 첫 번째 선택약물이었으며, bupropion(6.1±2.0)이 두 번째 선택약물이었다. Bupropion을 처방하였던 경우에는 MPH(7.7±2.4)와 atomoxetine(6.8±2.4)으로 교체하고, TCA를 처방하였던 경우에도 MPH(7.6±2.4)와 atomoxetine(7.1±2.2)으로 교체하는 것이 우선시 되었다.

3) 약물 추가 방법

MPH를 사용 중인 경우 atomoxetine(7.1±2.5)이 1차 추가 약물로 선택되었고, 다른 종류의 MPH(6.5±1.9)나 bupropion(6.1±1.9)이 2차 추가 약물로 선택되었다. Atomoxetine을 사용 중인 경우 추가 약물로 MPH(7.3±2.7)를 가장 선호하였다. 이는 국내 임상가가 MPH나 atomoxetine 단일 요법으로 효과가 불충분할 경우 두 약제의 혼합요법을

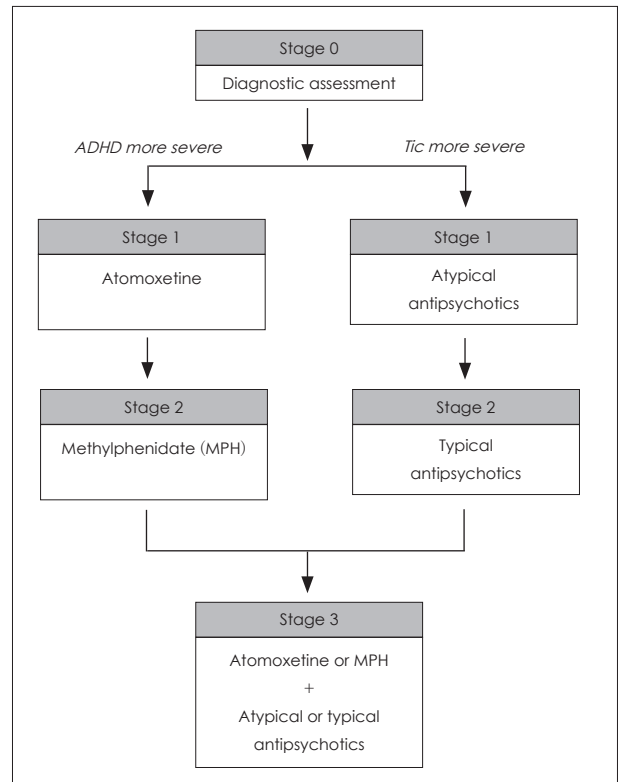


Fig. 5. Algorithm for the psychopharmacological treatment of ADHD and comorbid tic disorder. Diagnostic reassessment is mandatory before physician proceed to next stage. If symptoms improved with medication of any stage, maintenance treatment is recommended

선택하는 경향이 높다는 것을 시사하는 결과이다.

3. 공존질환이 있는 ADHD의 약물치료

ADHD와 공존질환의 초기 치료 전략에 대한 설문에서 틱장애, 우울장애, 불안장애는 기능장애의 심각도를 기준으로 우선치료 대상을 결정하는 경향이 높아서, 기능장애가 ADHD보다 심할 경우에만 틱장애(7.9±2.1), 우울장애(7.7±2.1), 불안장애(7.7±2.4)를 먼저 치료한다고 답하였다. 그러나, 양극성 정동장애의 경우는 기능장애 정도와 무관하게, 조울증상을 우선 치료(7.5±2.4)하는 것으로 답하였고, 반항성 도전장애/품행장애의 경우는 ADHD 증상과 동시에 치료하는 전략(8.0±1.8)을 선호하였다.

공존질환에 따른 ADHD의 1차 선택약물은 우울장애, 반항성 도전장애/품행장애가 동반된 경우는 MPH가 선택되었고, 틱장애, 불안장애, 양극성 정동장애가 동반된 경우는 atomoxetine이 선택되었다. 공존질환 자체에 대한 1차 선택약물로는 틱장애와 반항성 도전장애/품행장애는 비정형 항정신병 약제, 우울장애는 bupropion, 불안장애는 SSRIs, 양극성 정동장애는 기분조절제가 선택되었다. ADHD와 공존질환의 선택 약물은 Fig. 3에 제시하였다. 공존질환과 ADHD를 같이 치료하고자 하여 병합치료를 하는 경우는 각 질환의 1차, 2차 선택약물을 병합하여 사용하는 것으로 나타났다.

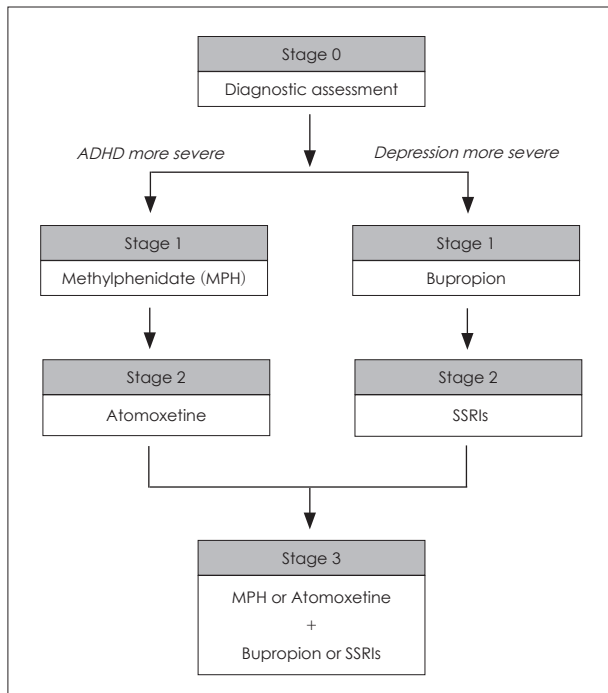


Fig. 6. Algorithm for the psychopharmacological treatment of ADHD and comorbid depressive disorder. Diagnostic reassessment is mandatory before physician proceed to next stage. If symptoms improved with medication of any stage, maintenance treatment is recommended

4. 약물치료 목표 및 유지치료

약물치료의 목표에 대한 질문에서는 관해(remission), 신경심리학적 검사의 정상화, 부모가 만족상태에 이르는 것 중 어떤 것으로 설정하는 지에 대해 조사하였다. 관해는 다시 증후군적 관해(syndromatic remission), 증상적 관해(symptomatic remission), 기능적 관해(functional remission)로 나누어 질문하였다. 증후군적 관해는 진단기준에 의거하여 판단할 때 더 이상 ADHD의 진단 기준에 맞지 않게 되는 것, 증상적 관해는 역치하 증상까지 모두 고려해도 ADHD 진단기준에 맞지 않게 되는 것, 기능적 관해는 ADHD로 인한 학업 및 대인관계 기능의 장애가 없는 상태가 되는 것으로 정의하였다.²⁰⁾ 신경심리학적 검사의 정상화와 부모가 만족상태에 이르는 것은 실제 임상현장에서 치료 목표 설정에 참고가 될 수 있음을 고려하여 문항에 추가하였다.

설문 평가위원들은 기능적 관해(6.9±3.0)를 가장 우선 치료 목표로 설정하였고, 부모가 만족하는 상태에 이르는 것(6.2±2.3)을 그 다음 목표로 선택하였다. 대부분의 평가위원들은 실제 치료 상황에서 치료목표를 달성하기 위해 필요한 기간은 1년 이상 2년 미만 정도로 평가하였다. 대부분의 평가위원(85%)들은 치료 목표가 달성된 후에도 치료 효과를 유지하기 위해 약물 유지치료를 하고 있다고 답하였으며 유

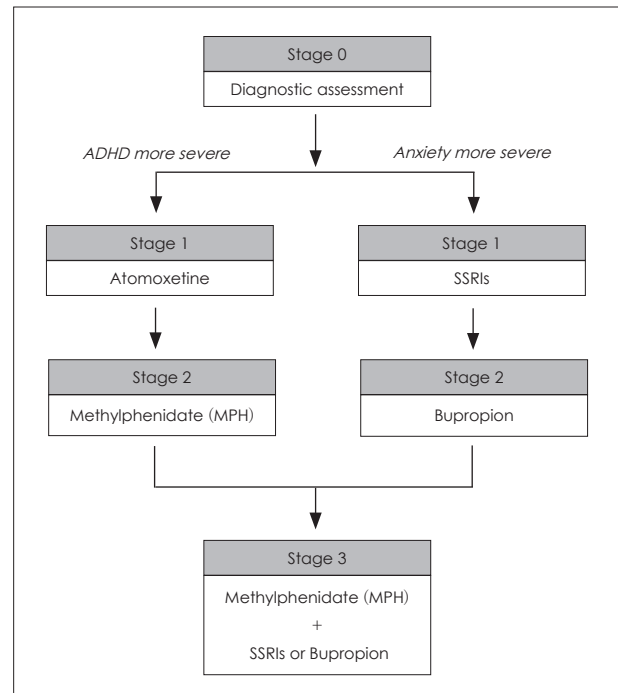


Fig. 7. Algorithm for the psychopharmacological treatment of ADHD and comorbid anxiety disorder. Diagnostic reassessment is mandatory before physician proceed to next stage. If symptoms improved with medication of any stage, maintenance treatment is recommended

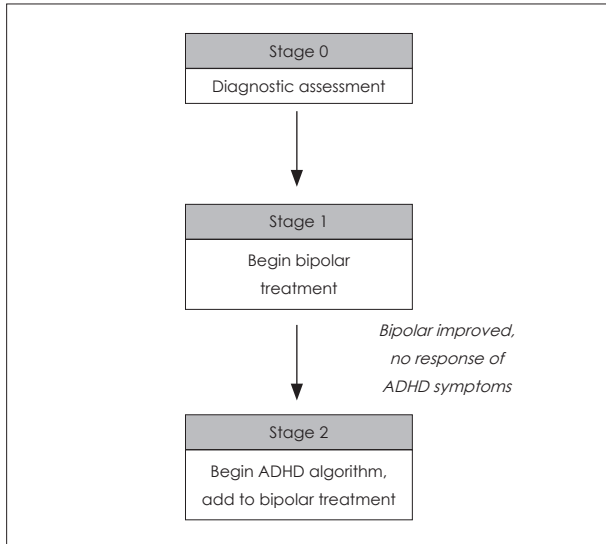


Fig. 8. Algorithm for the psychopharmacological treatment of ADHD and comorbid bipolar disorder. Diagnostic reassessment is mandatory before physician proceed to next stage. If symptoms improved with medication of any stage, maintenance treatment is recommended

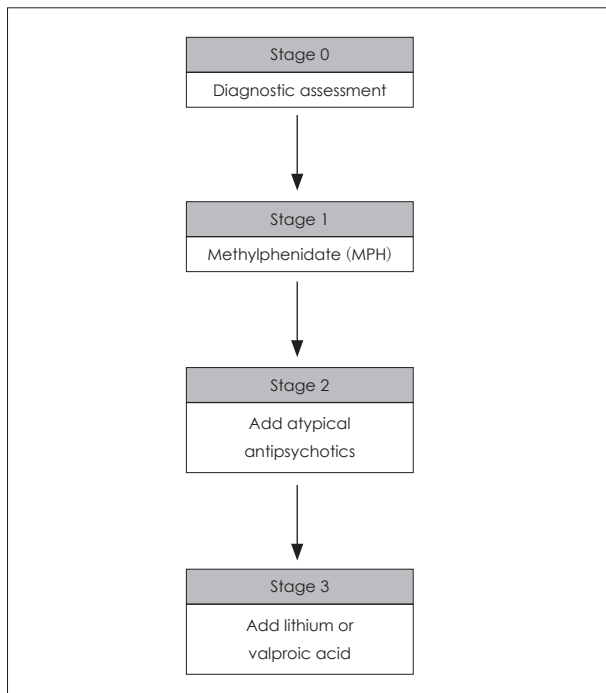


Fig. 9. Algorithm for the psychopharmacological treatment of ADHD and comorbid oppositional defiant disorder/conduct disorder. Diagnostic reassessment is mandatory before physician proceed to next stage. If symptoms improved with medication of any stage, maintenance treatment is recommended

지치료의 기간은 2년 이상 3년 미만이라고 답하였다.

약물을 중단하는 방법에 대해서는 약물 휴일(6.9±2.7)이나 점진적 감량(6.5±2.7) 기간을 가지고 증상의 악화가 없는 경우 중단하는 전략을 택하는 것으로 나타났다.

5. 약물치료 알고리즘

본 연구진은 이번 설문 조사의 결과를 주 내용으로 삼고, 현재까지 국내외 임상연구 자료들, 특히 위약 대조군 연구나 head to head 비교연구와 같은 타당성이 높은 외국 연구들을 체계적으로 검토하여 그 결과를 현 시점에서 국내 임상가들에 의해서 제안된 내용과 통합하여 한국형 알고리즘의 초안(draft)을 제시하였다(Fig. 4-9).

그러나 이 초안은 향후 ADHD 치료 방법의 발전과 새로운 연구결과가 축적되면 변경 가능한 부분이라는 것을 명기해 두는 바이다. 제안된 알고리즘에 대한 설명은 고찰부분에서 묶어서 다루기로 한다.

고찰

본 연구에서 제시한 알고리즘의 1차, 2차, 3차 선택 약물은 국내 연구자들의 선호도에 가장 큰 비중을 두었다. 국내 외의 다양한 알고리즘에서 제시하는 바에 따르면, 1차 선택 치료는 해당 임상상황에서 가장 적절하고 다른 선택에 비해 먼저 고려해야 하는 치료 방법이나 약물이다. 2차 선택 치료는 1차 선택 치료를 사용할 수 없는 경우이거나, 1차 선택 치료를 사용하였으나 효과가 없는 경우에 고려해야 할 방법이지만, 처음부터 1차 선택 치료를 적용할 수 없는 임상 상황에서는 1차 선택 치료로 할 수 있다. 3차 선택 치료는 통상적으로 적절하지 않지만 1, 2차 선택 치료에 불가하거나 효과가 없는 경우 사용할 수 있다.

1. 공존질환이 없는 ADHD의 치료

본 연구를 통해 확인한, 국내 전문가들의 선호도 기반 ADHD의 1차 선택약물은 MPH, 2차 선택약물은 atomoxetine, 3차 선택약물은 bupropion, 4차 선택약물은 TCAs이다. 2002년 이영식 등²¹⁾이 ADHD치료에 대한 국내 임상가들의 약물선택을 조사한 예비적 연구의 결과는 1차 선택은 MPH, 2차 선택약물은 pemoline, 3차 선택약물은 imipramine이었다. 이를 본 연구 결과와 비교해 보면 MPH는 여전히 임상현장에서 가장 효과적인 약물로 받아들여지는 것으로 생각되는 반면, pemoline과 imipramine은 상대적으로 효과가 적고 부작용의 부담이 많이 있으며, 새로운 약제(atomoxetine, bupropion 등)의 도입 등으로 인해 선호도가 많이 떨어진 것으로 보인다.

1) Stage 1 : Methylphenidate

ADHD에 대한 MPH의 효과는 많은 연구들을 통해 입증되었다. Spencer²²⁾는 소아에서 성인에 이르기까지 다양한 연령의 ADHD 환자를 대상으로 정신자극제(MPH, amphet-

mine, pemoline)와 위약을 비교한 161개의 무작위 대조 실험을 분석한 연구를 통해, MPH의 ADHD에 대한 단기 효과는 명백하다는 결론을 내렸다. 2009년에 발표된 메타분석에서는 ADHD 치료에 대한 MPH의 effect size를 0.73으로 보고하였다.²³⁾ MPH의 장기효과는 Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder(MTA study)⁹⁾를 통해 입증되었다. MTA study는 7~10세 소아 579명을 MPH만 복용하는 집단, 행동치료만 받는 집단, MPH와 행동치료를 함께 받는(병합치료) 집단, 지역 사회 치료를 받는 집단 등 4가지 집단에 무작위 배정하여 전향적으로 추적한 연구이다. 14개월이 경과한 시점에서 MPH 복용 집단과 병합치료 집단이 나머지 두 집단에 비해 유의한 증상 호전을 보였다. 이후 24개월,²⁴⁾ 36개월²⁵⁾ 추적 연구에서 비록 집단간의 차이는 줄어들었지만 MPH의 치료효과는 이 기간까지 지속되었다.

현재 국내에서 사용 가능한 MPH 제제의 작용시간은 속방형 제제 4시간, 서방형 제제 8시간 및 12시간(OROS 제제)이다. 본 연구에서는 소아의 연령이 어릴수록 작용시간이 짧은 MPH를 선호하고, 연령이 증가할수록 지속시간이 긴 MPH를 선호하는 것으로 나타났는데, 이는 소아의 연령에 따라 주간활동시간과 수면시간의 차이, 체중에 따른 용량조절의 편의성 때문인 것으로 생각된다. 본 연구의 알고리즘에서는 MPH 작용시간에 따른 구분은 하지 않았으며 각 임상 의사가 환자의 특성에 따라 약물을 선택할 수 있도록 하였다. 임상 의사의 판단 하에 한 가지 MPH에 반응이 부족하거나 부작용이 있는 경우 다른 제제의 MPH를 사용할 수 있겠지만, 알고리즘의 다음 단계로 넘어가기 전에 모든 제제의 MPH의 사용이 꼭 필요한 것은 아니다. CMAP의 알고리즘⁹⁾의 경우 MPH 외에도 amphetamine을 첫 번째 선택 약물로 정하였지만 국내에서는 사용할 수 없어 한국형 알고리즘에서는 제외하였다.

2) Stage 2 : Atomoxetine

Atomoxetine은 이중맹검 위약대조 연구에서 위약에 비해 ADHD에 대한 치료효과가 뛰어난 것으로 보고되었다.²⁶⁾ Wang 등²⁷⁾은 ADHD에 대한 atomoxetine과 MPH의 치료 반응율(response rate)을 이중맹검 연구를 통해 8주간 비교하였다. 이 연구에서는 ADHD 증상에 대한 atomoxetine의 효과는 MPH와 동등하였으며 치료 첫 주부터 치료효과가 나타난다고 보고하였다. 메타분석을 통해 MPH와 비교하였을 경우 MPH의 effect-size는 0.91~0.95, atomoxetine의 effect-size는 0.62로 MPH보다는 효과가 적은 것으로 나타났다.²⁸⁾

Atomoxetine은 약물 남용의 위험이 높거나 불안이 심할 경우 유용한 치료 선택이 될 수 있으며, 부모들이 정신자극제를 꺼리는 경우에도 대안이 될 수 있다. 하지만 국내에서는 ADHD 소아가 틱이나 뚜렛증후군 혹은 중증의 불안장애를 동반하고 MPH를 쓸 수 없는 경우에만 보험 적용을 받을 수 있게 되어있어, 아직까지는 MPH에 비해 상대적으로 사용에 제한이 따르는 현실이다.

본 연구결과를 토대로 제안된 알고리즘에서는 MPH를 사용하였으나 효과가 없거나 부작용이 심한 경우 선택할 수 있는 2차 약제로 제시하였다. Stage 2A에서는 MPH와 atomoxetine 단독으로는 치료 반응이 없거나 불충분한 경우에 병용 투여 할 수 있다는 것을 제안했지만, 임상 연구를 통해 병용 투여의 근거들을 보충할 필요가 있겠다. 본 연구의 조사가 2008~2009년 사이에 주로 이루어졌다는 것을 고려할 때, 국내 임상가가 충분히 이 약물에 대해 경험했다고 보기는 힘들 것으로 보인다. 하지만 설문이 실제 임상에서 쓰고 있는 약물이 아니라 각 임상 상황에서 가장 이상적인 약물을 선택하도록 하였기 때문에 임상가들이 atomoxetine을 선택하는 비율이 높았을 것으로 생각된다. 향후 atomoxetine에 대한 임상 경험과 연구 자료가 축적되면 치료전략에 변화가 있을 것으로 보인다. 하지만 이를 위해서는 보험제도의 개선이 필수적이라 하겠다.

3) Stage 3 : Bupropion

ADHD 치료제로 FDA 승인은 받지 못했지만 본 알고리즘에서는 MPH와 atomoxetine 사용시 효과가 없거나 부작용이 심한 경우 선택할 수 있는 3차 약물로 선정하였다. 또한 우울증, 약물 남용, 흡연이 ADHD와 함께 문제가 되는 경우에도 유용한 선택 약물이 될 수 있겠다. Barricman 등²⁹⁾은 이중맹검 교차연구를 통해 bupropion과 MPH를 투여하고 Iowa-Connors Teacher's Rating Scale로 효과를 평가하였을 때, 두 약물 모두 ADHD 증상에 효과가 있다고 하였다. Connors 등³⁰⁾은 이중맹검 위약대조연구를 시행하여 bupropion이 위약에 비해 ADHD 증상 개선효과가 크다고 보고하였다. 하지만 bupropion이 정신자극제에 비해서는 그 효과가 떨어지는 것으로 생각된다.³¹⁾

4) Stage 4 : TCAs

많은 연구에서 TCAs가 ADHD 증상 개선에 효과가 있는 것으로 입증되었다.³²⁾ 하지만 TCAs는 심장 독성을 포함한 여러 부작용들 때문에 주의가 필요하며, 특히 desipramine은 급사의 위험성 때문에 추천되지 않는다.³³⁾ 본 알고리즘에서는 다른 약물을 사용하였음에도 효과가 없을 때 선택할 수 있는 4차 약제로 선정되었다. 하지만 심장독성을 포함한 부

작용에 대해 면밀한 평가가 이루어져야 할 것이다.

2. 공존질환이 있는 ADHD의 치료

본 연구의 알고리즘에서는 공존질환이 있을 경우 ADHD와 공존질환 중 증상이 심한 질환을 우선 치료하는 것을 권고한다. 보다 심한 기능상의 결함을 초래하는 질환이 있을 경우, 그 질환을 먼저 치료하면서, 주 질환의 호전에 따른 공존질환의 변화를 관찰하는 것이 불필요한 추가적 약물치료를 줄이는 이상적인 치료전략이라 하겠다. 하지만 임상 의사의 판단과 개별 환자들의 특성에 따라 동시에 치료하는 것도 허용하고 있다. 본 연구에서 제시된 공존질환의 1차 선택 약제는 ADHD가 동반되었을 경우에 추천되는 약제이다.

1) 틱장애

최근, 틱 증상이 동반된 경우에 틱에 영향을 거의 주지 않거나 일부 호전시키면서 ADHD 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 atomoxetine이 새롭게 도입되면서 선택 약물에 큰 변화가 일어났다. ADHD와 틱장애를 동반한 148명의 소아를 대상으로 이중맹검 위약대조 연구에서 atomoxetine은 위약에 비해 ADHD증상과 틱증상을 모두 호전시키는 것으로 나타났다.³⁴⁾ 틱장애에 대한 MPH, atomoxetine, alpha agonist의 효과를 고찰한 메타분석에서는 틱장애에 대한 effect size를 MPH 0.28, atomoxetine 0.32, alpha agonist 0.74로 보고하였다.²³⁾

2002년 이영식 등²¹⁾의 설문 조사 연구 결과에서는 틱 증상이 동반된 경우에 1차 약물로 정신자극제를 선택하겠다는 대답은 25%에 불과하였고 비정신자극제(clonidine : 현재는 희귀의약품으로 매우 제한적인 사용만 가능하여 본 연구의 알고리즘에는 포함시키지 못하였다)를 선택하는 비율이 높았다. 본 연구결과에서 보면, 국내 임상가도 동반된 틱장애에도 불구하고 ADHD로 인한 기능적 결함이 뚜렷하다면, MPH를 사용한다는 의견도 다수를 차지하였다. 이는 과거 이영식 등의 연구결과와 뚜렷한 변화를 보여주는 것이다 그 이유 중에 한가지는, MPH가 틱증상을 악화시키지 않는다는 연구 결과³⁵⁾들이 상대적으로 주목을 받아왔기 때문이라고 판단된다. 그러나 MPH와 틱장애의 관련성에 대해 많은 논란이 있으므로 MPH 사용 중에는 틱증상의 발생과 악화에 대해 면밀한 평가가 필요하다는 것은 유효한 사실이다.

본 연구의 알고리즘에서는 1차 약물로 atomoxetine이 선정되었는데, 틱증상을 악화시키지 않으면서 ADHD증상을 개선시킬 수 있는 약제이고 항정신병약제의 사용을 줄일 수 있는 장점이 있을 것으로 보았기 때문이다. CMAP⁹⁾은 틱장애가 동반된 ADHD의 경우에도 ADHD 치료 알고리즘에 따라 ADHD를 우선 치료하고 ADHD 증상 호전 후에도 틱 증상

이 문제가 되면 알파 효현제, 비정형 항정신병 약제를 추가할 것을 권고하고 있다. 이것은 정신자극제가 틱 증상을 악화시키지 않는다는 협의(consensus)에 바탕을 둔 것이다. 하지만 정신자극제로 치료를 하는 과정에서 틱 증상이 악화된다면 atomoxetine과 같이 틱을 악화시키지 않는 약으로 교체해야 한다는 단서를 달고 있는데, 이는 정신자극제로 인한 틱 증상의 악화 가능성을 완전히 배제하지는 않으며 atomoxetine이 틱을 악화시키지 않는다는 연구 결과³⁴⁾에 근거를 둔 것이라 하겠다.

2) 우울장애

2006년 개정된 CMAP⁹⁾에 의하면 ADHD와 우울장애 중 증상 정도가 심한 질환을 우선 치료하고 각각의 질환에 대한 치료 알고리즘을 따를 것을 권고하였다. ADHD와 우울장애가 공존하는 경우에 우울증상에 대한 MPH의 효과는 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다. Atomoxetine도 우울증상에 효과가 명확히 입증되지 않았다.³⁶⁾ Gammond³⁷⁾는 ADHD와 우울장애가 동반된 소아에게 fluoxetine과 MPH를 병용투여하였을 때 두 증상 모두 호전이 있었다고 보고하였다. ADHD 증상을 먼저 조절하기 위해 MPH 혹은 atomoxetine을 우선 사용하는 경우 동반 우울증상에 대한 호전 여부를 엄밀히 평가하여 이에 대한 약물 치료를 추가하는 것이 권고된다.

Bupropion이 ADHD와 동반 우울증상을 모두 호전시킨다는 연구결과가 보고되었으나,³⁸⁾ 향후 이중맹검 연구가 필요할 것으로 생각된다. Wilens는 ADHD와 양극성 정동장애의 우울상태를 같이 진단받은 성인을 대상으로 bupropion을 투여하여 조증으로의 악화 없이 ADHD 증상을 개선시켰고 우울증상에도 효과가 있다고 보고하였다.³⁹⁾

본 연구의 경우에는 ADHD와 우울증이 기능장해를 일으키는 정도에 따라서 선택을 달리하는 것으로 하였다. 이는 본 연구에 참여한 임상가들의 대체적인 의견이기도 하고, 외국 알고리즘이나 치료지침에 비추어도 적절한 것으로 판단된다. 이에, 한국형 알고리즘에서는 우울증상이 주된 기능문제를 일으킬 경우에는 우울장애 치료에 bupropion이 1차 선택 약물로 선정되었다. SSRIs의 경우 ADHD에 대한 효과가 입증되지 않았고, 소아 우울장애가 양극성 장애의 고위험 인자이기도 하므로 임상현장에서 효과와 안전성을 고려하여 SSRIs보다 bupropion을 우선 선택해 볼 수 있겠다. 그러나, 우울증의 영향이 ADHD에 비해서 상대적으로 덜 할 때에는 MPH가 사용되는 것으로 하였다.

3) 불안장애

ADHD와 불안장애가 동반된 경우 atomoxetine이 효과가 있다는 것이 입증되었다.⁴⁰⁾ ADHD와 불안장애로 진단받

은 176명의 소아를 대상으로 12주간 이중맹검 위약대조 실험을 시행하였을 때 12주 후 atomoxetine 치료 군이 위약 군에 비해 ADHD 증상과 불안 증상 모두 유의한 호전이 있었다. CMAP⁹⁾에서는 atomoxetine과 MPH를 모두 1차 선택 약물로 사용할 수 있도록 하였다. 본 연구조사에서는 보다 많은 임상가들이 불안장애가 동반된 경우 atomoxetine을 MPH보다 우선 선택하였다. MPH가 불안증상을 악화시키지는 않지만,⁸⁾ atomoxetine이 ADHD와 불안 증상을 동시에 치료할 수 있는 약제이고 추가적인 SSRIs 사용을 줄일 수 있는 등 비용-효과 면에서 장점이 있겠다.

4) 양극성 정동장애

DSM-IV 진단기준상 언어양의 증가, 주의산만, 과활동성은 조증과 ADHD의 진단기준에 모두 포함되어 있어 감별 진단에 특별한 주의가 필요하다. 양극성 정동장애와 ADHD의 공존율은 62%에 달하여,⁴¹⁾ 두 질환을 감별 진단하는 것이 치료에 결정적이라고 하겠다.

본 연구의 알고리즘은 ADHD와 양극성 장애가 공존하는 경우 양극성 정동장애를 우선 치료 하는 전략을 택하였다. 양극성 정동장애의 증상이 충분히 호전된 후에도 ADHD 증상이 지속적으로 환자의 기능에 장애를 가져온다면 양극성 정동장애 치료를 유지한 상태에서 ADHD 치료를 조심스럽게 시작하는 것을 권고한다. MPH나 atomoxetine이 양극성 정동장애의 증상에 영향을 미치는 영향에 대해서는 아직 국내외 임상연구가 부족한 실정으로 이에 대한 연구가 축적되고 임상경험이 늘어난다면 보다 세부적인 치료 전략을 수립할 수 있을 것으로 기대된다.

5) 반항성 도전장애/품행장애

소아가 공격적인 행동을 보일 때는 우선 그 원인에 대해 철저한 진단적 절차를 밟아야 하며, 그 원인 질환에 따라 적절한 약물치료가 이루어져야 하겠다. 본 연구의 알고리즘은 공격적 행동의 원인 질환이 ADHD와 반항성 도전장애/품행장애인 경우로 제한된다.

본 연구의 평가위원들은 MPH를 1차 선택약제로 선정하였다. Klein⁴²⁾은 84명의 품행장애 소아를 대상으로 MPH와 위약을 비교한 결과, MPH가 ADHD 증상 정도와는 독립적으로 공격적 행동을 감소시킨다고 하였다. 두 개의 메타분석에서는 공격성에 대한 MPH의 effect size를 0.8에서 0.9까지 보고하였다.⁴³⁾ 공격적 증상이 MPH만으로 조절되지 않을 때 항정신병약제를 병용할 수 있겠다. 다수의 연구가 비정형 항정신병약제 중 risperidone과 clozapine에 집중되어 있지만, 기타 비정형 항정신병약제들이 공격적 행동에 효과가 있다는 연구 결과들이 축적되고 있다.⁴⁴⁾ 따라서 개별 임상

상황과 약물 부작용에 따라 임상가가 약제를 적절히 선택 하여야겠다. 본 알고리즘에서 기분조절제는 MPH와 비정형 항정신병약제를 사용하였음에도 불구하고 공격적 증상이 호전되지 않을 시에는 lithium, 혹은 divalproex sodium을 병용하도록 하였다. 이중맹검 위약대조 연구를 통해 lithium⁴⁵⁾과 divalproex sodium⁴⁶⁾은 공격성에 효과가 입증되었지만 carbamazepine⁴⁷⁾은 효과가 약한 것으로 보고되었다.

3. 연구의 의미와 향후 과제

본 연구는 국내 최초로 ADHD의 약물치료에 대해 핵심적 임상 상황을 예시한 포괄적이고 구조화된 설문을 토대로 국내 소아정신과 전문의의 의견을 조사한 연구이다. 국내에서 ADHD에 대한 일반인과 미디어의 관심이 커지고 진료실을 찾는 환자와 가족들이 증가하는 시점에서 전문가들의 축적된 임상경험을 토대로 한 선택과 임상연구결과를 종합하여, 약물치료 알고리즘을 제시함으로써 ADHD 치료의 기본 틀을 제공하였다는 점에서 본 연구의 의의를 찾을 수 있겠다. 이미 미국 유럽과 같은 서구뿐 아니라 아시아의 일본, 말레이시아, 홍콩, 중국, 대만 등에서도 자체 알고리즘을 제작하여 치료에 지침으로 삼고 있지만 국내에서는 다소 때늦은 감이 있는 것도 사실이다. 또한 임상진료에 행정기관주도의 의료통제가 심화되는 현실에서 임상가의 사기 보합수가 등의 현실적 제약 외에, 환자의 기능회복에 최우선적인 초점이 맞추어진 알고리즘을 먼저 개발하여 표준치료지침으로 활용함으로써 임상가들의 의견을 최대한 반영한 치료방법을 선도적으로 개발한다는 것도 알고리즘 개발의 의의 중 하나라 하겠다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 본 알고리즘이 ADHD의 치료 전반에 대해 다루지 못하고 약물치료에 국한하였다는 점이다. 임상장면에서의 실제 ADHD치료는 매우 포괄적이며 다학문적이다. 하지만 설문을 기반으로 한 본 연구에서 비약물치료를 함께 다루기에는 많은 어려움이 있었다. 알고리즘 내에 비약물치료에 대한 포괄적 수용은 향후 본 연구에서 예비적으로 제시한 알고리즘과 적정 ADHD치료에 대한 전문가 토론회를 통해 이루어질 수 있으리라 기대한다. 둘째, 전문가들의 의견 수렴 방식이 설문지와 온라인 설문을 통한 조사였으므로 질의 문항의 의미가 제대로 전달되지 못하였을 가능성이 있다. 또한 100여명의 소아정신과 전문의 중 49명만이 최종 설문을 완성하여 참여도가 다소 떨어진 점도 아쉬운 점이다. 그러나 설문 문항이 매우 구체적으로 제시되었고 임상 상황에 대한 예시를 같이 제시하여 설문을 완성한 전문가들의 충실한 답변을 이끌어 냈다는 점은 본 연구의 강점으로 생각된다. 향후 본 설문을 기반으로 구조화된 인터뷰 형식의 조사가 이루어진다면 이러한 설문지 조사의 한계

를 보완할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서는 공존질환이 하나씩만 있는 경우에 대해서만 조사를 하였는데 두가지 이상의 공존질환이 있는 경우에 대한 치료 전략 수립도 필요할 것이다. 향후 각 임상현장의 의견을 통합할 수 있도록 보다 많은 분야에서 가능한 많은 전문가들이 참여하는 연구가 요구된다.

Atomoxetine 등 새로운 약제가 임상에 적용되면서 이러한 약제에 대한 임상 경험이 축적되면 임상장면을 보다 세분화(예를 들면, MPH의 부작용 사례, 두가지 이상의 공존질환 사례, 두 가지 약물의 병용치료 등)해서 각각에 따른 약물치료 전략을 세울 수 있을 것으로 생각된다. 또한 현재 설문을 1년 뒤 온라인상으로 재 실시 한다면 그 사이의 약물치료 경향의 변화를 살펴볼 수 있는 기회가 될 수 있을 것이라 생각된다. 이 또한 향후 연구 과제라 하겠다. 향후 주기적인 설문연구와 체계적 임상연구결과의 조사를 통하여, 2~3년 간격으로 알고리즘을 개정할 필요가 있으며, 알고리즘의 적용가능성에 대한 연구(feasibility study)도 필요할 것이다. 이를 통해 알고리즘이 좀더 공고화 되면, 알고리즘에 따른 표준치료와 일반적인 치료와의 임상적 효과 비교연구(field trial)로 알고리즘의 효용성을 증명하여야 할 것이다.

결 론

구조화된 임상상황 설문을 통해, 국내 소아정신과 전문의의 견해를 반영하고, 여기에 국내외의 임상연구결과를 종합하여, 한국형 주의력결핍 과잉행동장애 약물치료 알고리즘을 제안하였다. 국내 알고리즘이지만 약물에 대한 국내 임상연구 결과들이 부족하여 외국의 연구 결과들을 주로 참조하였으므로, 한국의 임상 자료를 근거로 한 알고리즘 제작에는 제한이 있었다. 향후 발표되는 약물 연구 결과들을 추가하고, 전문의들의 축적된 임상경험을 토대로 지속적인 개정이 필요하리라 판단된다. 마지막으로, 본 연구에서 제시된 알고리즘은 치료 시 그대로 따라야만 하는 필수적인 진료기준이 아님을 명확히 해 둔다. 왜냐하면 알고리즘은 임상가를 위한 참고사항이자 권고사항일 뿐, 각 개별아동과 가족, 그리고 임상가의 임상상황에 맞는 전문가적 판단이 가장 중요하기 때문이다.

중심 단어: 주의력결핍 과잉행동장애 · 약물치료 · 알고리즘 · 공존질환.

■ 감사의 글

설문에 참여해주신 많은 소아정신과 선생님들께 감사의 말씀을 올립니다.

References

- 1) **Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, et al.** Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 2001; 107:E43.
- 2) **Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ.** The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:162-170.
- 3) **Kim JY, Ahn DH, Shin YJ.** Screening for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Community Mental Health Services for Children. *Kor J Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:784-793.
- 4) **Cho SC, Kim BN, Kim JW, Rohde LA, Hwang JW, Chung DS, et al.** Full syndrome and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder in a Korean community sample: comorbidity and temperament findings. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:447-457.
- 5) **Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al.** The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716-723.
- 6) **Jensen PS, Martin D, Cantwell DP.** Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1065-1079.
- 7) **Bradley C.** The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-585.
- 8) **The MTA Cooperative Group.** A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
- 9) **Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Conners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al.** The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:642-657.
- 10) **Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjo B, Soderstrom H, Rastam M, et al.** Co-existing disorders in ADHD -- implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13 Suppl 1:180-92.
- 11) **Pliszka S.** Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:894-921.
- 12) **Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Overmeyer S, Mobius HJ, et al.** Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998;7:184-200.
- 13) **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2009; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf>.
- 14) **The Royal Australasian College of Physicians.** Australian guidelines on attention deficit hyperactivity disorder. National Health and Medical Research Council; 2009; Available from: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/adhd/NHMRC-draft-ADHD-guidelines.pdf.
- 15) **Saito M.** Diagnosis and therapeutic guideline for attention deficit hyperkinetic syndrome (ADHD). *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2005;107:167-179.
- 16) **Yoo HJ, Yang SJ, Shin D, Kang H, 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.
- 17) **Kim BN, Yoo HK, Kang H, Kim JH, Shin D, Ahn D, et al.** The

- Korean practice parameter for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (IV): non-pharmacologic treatment. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;18:16-25.
- 18) **Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP.** The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med* 2000;Spec No:1-104.
 - 19) **Kim YC.** *Modern statistics, revised.* Seoul: Jeonyoungsa;1996. p. 229-243.
 - 20) **Biederman J, Mick E, Faraone SV.** Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; 157:816-818.
 - 21) **Lee YS, Kim EY, Ra C.** Preliminary study for ADHD treatment guideline. *J Kor And Child Adolesc Psychiatry* 2002;13:129-138.
 - 22) **Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S.** Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:409-432.
 - 23) **Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF.** Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:884-893.
 - 24) **The 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.
 - 25) **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.
 - 26) **Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al.** Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108:E83.
 - 27) **Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al.** Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:222-230.
 - 28) **Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J.** The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2:104-113.
 - 29) **Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ, et al.** Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:649-657.
 - 30) **Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al.** Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1314-1321.
 - 31) **Pliszka SR.** Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2003;8:253-258.
 - 32) **Spencer T, Biederman J, Wilens T.** Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9:77-97.
 - 33) **Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, Ryan ND.** Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. *J Clin Psychiatry* 1995;56:87-93.
 - 34) **Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al.** Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005;65:1941-1949.
 - 35) **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.
 - 36) **Garnock-Jones KP, Keating GM.** Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2009;11:203-226.
 - 37) **Gammon GD, Brown TE.** Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit disorder and comorbid depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1993; 3:1-10.
 - 38) **Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L.** Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:307-314.
 - 39) **Wilens TE, Prince JB, Spencer T, Van Patten SL, Doyle R, Girard K, et al.** An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:9-16.
 - 40) **Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al.** Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1119-1127.
 - 41) **Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL.** Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005; 7:483-496.
 - 42) **Klein RG, Abikoff H, Klass E, Ganeles D, Seese LM, Pollack S.** Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1073-1080.
 - 43) **Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS.** Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:27-39.
 - 44) **Schur SB, Sikich L, Findling RL, Malone RP, Crismon ML, Derivan A, et al.** Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:132-144.
 - 45) **Campbell M, Adams PB, Small AM, Kafantaris V, Silva RR, Shell J, et al.** Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:445-453.
 - 46) **Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, Quitkin FM, Parides M, Daniel W, et al.** Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000;157:818-820.
 - 47) **Cueva JE, Overall JE, Small AM, Armenteros JL, Perry R, Campbell M.** Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:480-490.