

Methylphenidate와 Imipramine투여에 따른 주의력 결핍·과잉운동장애 환자의 행동 및 인지기능 변화에 대한 연구*

COMPARATIVE STUDY OF BEHAVIOR AND COGNITIVE FUNCTION BY ADMINISTRATION OF METHYLPHENIDATE AND IMIPRAMINE IN ATTENTION DEFICIT-HYPERACTIVITY DISORDER*

안동현** · 홍강의*** · 오경자**** · 신민섭*** · 유보춘***** · 정경미****

DH Ahn, M.D.,** KE Hong, M.D.,*** KJ Oh, Ph.D.,****
MS Shin, M.A.,*** BC Yoo, M.D.,***** KM Chung, M.A.****

요 약: 본 연구는 약물의 작용기전이 각기 다른 methylphenidate와 imipramine을 투여하여 注意力缺乏·過剩運動障礙(attention deficit-hyperactivity disorder : ADHD)아동에서 부모와 교사의 平定尺度로 행동변화를 그리고 神經心理學的檢査로 注意力과 認知機能을 측정하여 두 약물이 주는 영향이 行動領域과 認知機能에서 어떻게 다르게 나타나는지를 비교검토해 본 것이다.

저자들은 미국정신의학회 정신질환 진단기준판 개정3판(DSM-III-R)에 의거하여 注意力缺乏·過剩運動障礙로 진단받은 생후 만 5년 6개월부터 12년 1개월사이의 남아 30명을 대상으로 이들의 임상적·의학적 특성을 조사하고, 지능검사를 포함한 神經心理學的檢査를 시행한 뒤, 父母 및 敎師用 評定尺度로 이들의 행동을 평가하였다. 그리고 평가된 아동을 무작위로 15명씩 두 집단으로 나누어 각각 methylphenidate(0.5~0.6mg/kg)와 imipramine(25~100mg)을 經口投與하고, 투여 1개월후 및 2개월후에 각 1회씩 다시 부모와 교사들에게 같은 評定尺度로 이들의 행동을 평가시키고 아울러 知能檢査를 제외한 모든 神經心理學的檢査를 시행하였다.

그 결과를 보면 imipramine을 투여받은 아동들은 투여 1개월후 兒童行動調查表(CBCL)의 外向性과 過剩行動·社會的萎縮要因에서 호전을, 그리고 2개월후에는 學校狀況質問紙, 코너스氏 短縮形 敎師平定尺度(CATRS) 및 連續課題遂行(CPT)에서 호전을 보였다. 반면 methylphenidate를 투여받은 아동들은 투여 1개월후 부터 부모가 평가하는 코너스氏 短縮形 父母平定尺度(CAPRS), 兒童行動調查表 및 連續課題遂行에서 호전을 보였고, 투여 2개월후에서도 같은 양상의 호전을

*1991년 10월 12일 서울에서 열린 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 발표되었음. 본 연구는 1991년도 서울대학병원 특진연구비의 일부보조로 이루어졌음.

**한림대학교 한강성심병원 정신과 Department of Psychiatry, Hangeang Sacred-Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, Seoul

***서울대학교 소아·청소년분과 Division of Child & Adolescent Psychiatry, Seoul National University Children's Hospital, Seoul

****연세대학교 문과대학 심리학과 Department of Psychology, Yonsei University, Seoul

보였으며, 또한 兒童行動調查表에서 外向性은 물론 疏通不能·社會的萎縮·過剩行動·攻擊性·非行要因에서도 호전양상을 보였다.

이와같은 결과는 이 두 약물이 모두 注意力과 認知機能을 증진시키기는 하였으나, 보다 뚜렷한 변화는 methylphenidate투여후에 볼 수 있었다. 특히 methylphenidate투여후 連續課題遂行에서 敏感도와 反應誤謬數의 호전이 있었으나 反應基準에는 변화가 없었다는 소견, 그리고 短期記憶遂行에서의 호전과 ‘같은 그림 찾기’ 검사의 誤謬數에서 변화가 없었다는 소견은 methylphenidate가 動機要因의 호전에 의한 이차적인 변화에 의한 것이 아니라 注意集中力에 직접적으로 효과를 나타내는 것으로 해석할 수 있었다. 또한 이같은 소견으로 注意力缺乏·過剩運動障礙患兒에서의 衝動性은 이 장애의 중심증상이 아니거나, 이들 약물투여에 의해 호전되지 않거나, 호전의 측정에 문제가 있을 수도 있겠다. 마지막으로 注意力缺乏·過剩運動障礙에서 過剩行動과 注意力缺乏이 서로 다른 神經傳達體系를 통해서 나타날 가능성에 대해서도 논의하였다.

중심 단어 : 注意力缺乏·過剩運動障礙·Methylphenidate·Imipramine.

서 론

注意力缺乏·過剩運動障礙(attention deficit-hyperactivity disorder : 이하 ADHD로 표기)라는 병명이 미국정신의학회 정신질환 진단기준판람 개정3판(DSM-III-R, 1987)에 나타나기까지는 많은 개념과 진단명 자체에 여러 차례의 변화가 있어왔다. 즉 초기에는 단순히 “腦損傷兒童(brain-damaged child)”의 개념에서 출발해서 다시 “腦炎後 行動障礙(postencephalitic behavior disorder)”·“微小腦損傷障礙(minimal brain damage)”·“微細腦機能障礙(minimal brain dysfunction)”등의 병명을 거쳐 “過剩行動症候群(hyperkinetic syndrome)”·“過剩運動兒童症候群(hyperactive child syndrome)”으로, 그리고 최근에는 “過剩運動을 同伴하는 또는 同伴하지 않는 注意力缺乏障礙(attention deficit disorder with or without hyperactivity)”(DSM-III, 1980) 또는 “注意力缺乏·過剩運動障礙(ADHD)”로 불리우고 있는 것이 바로 그렇다(Barkley 1990). 이같은 용어의 변천과 혼란은 아직도 이 장애의 핵심되는 증상(core symptom)·원인·개념에 많은 혼란이 있으며, 따라서 그에 관한 갖가지 가설들이 있어 왔음을 시사하고 있다. 하지만 한편 이같은 가운데서도 Bradley(1937)가 과잉행동과 산만함을 보이는 아동들에서 benzedrine을 투여하여 좋은 효과를 보고한 이후 특히 약물효과에 관한 연구가 많이 진행되어 왔다(Barkley 1977 ; Werry 1978 ;

Klein 등 1980).

그러다가 최근 DSM-III(1980)나 DSM-III-R(1987)에서 정리한 이 장애의 개념에서는 過剩行動이 핵심증상의 하나로 간주되기는 하나, 注意散漫함(inattention)이 더욱 중요한 증상으로 강조되어, 이 결과로 인해 이제는 認知機能에 대한 연구가 활발해지고, 이러한 영향으로 學習障礙(learning disability)나 過剩行動을 보이지않는 注意力缺乏·過剩運動障礙 潛在型, 또는 여아에서의 注意力缺乏·過剩運動障礙의 진단이 증가하여 진단대상과 약물치료가 증가하는 경향을 보이고 있다(Shaywitz & Shaywitz 1988). 이러한 경향으로 인해 최근 미국의 한 지방을 대상으로 조사한 연구(Safer & Krager 1988)는 전체 公立國民學生의 5.9%가 注意力缺乏障礙로 약물치료하에 있음과, 그 사용하는 약물로는 methylphenidate가 93%로 주류를 이루고 있음을 보고하고 있다. 그러나 methylphenidate를 투여받는 아동의 약 25%가 반응을 나타내지 않거나 혹은 악화되는 경우가 있으며(Barkley, 1977), 부작용으로 成長抑制를 초래한다는 점, 틱증상이 출현한다는 점, 짧은 반감기로 인하여 약물투여의 횟수가 많다는 점과 오후나 저녁시간의 행동조절이 어렵다는 점, 그리고 약물남용의 가능성이 높다는 점(Stevenson & Wolraich, 1989)등으로 해서 methylphenidate를 대체할만한 약물에 관한 연구 또한 꾸준히 진행되어 왔다.

이런 대체약물로는 그중에서도 caffeine, deanol,

thioridazine이나 haloperidol과 같은 항정신병 약물과 clonidine, bupropion, 單價아민酵素抑制劑(monoamine oxidase inhibitor; MAOI)등이 연구되어 왔는데 아직까지 효과가 뚜렷이 입증되지 못하였거나, 아니면 부작용이 너무 심해 사용이 어려운 실정이다(Klein등, 1980; Werry 1978). 그외에 dopaminergic agonist인 L-dopa, amantadine, piribidol이 시도되었으나 지금까지 효과가 입증되지 못하였으며(Gittelman-Klein 1987), 최후로 三環系 抗憂鬱劑(tricyclic antidepressant; TCA)가 임상적·신경생화학적으로 가장 많은 관심을 끌어 imipramine (IMI), amitriptyline(AMT), desipramine(DMI)등이 최근까지도 연구대상이 되어있다. 임상적으로 우선이 三環系 抗憂鬱劑가 methylphenidate를 포함한 中樞神經刺戟劑에 반응을 나타내지 않는 注意力缺乏·過剩運動障礙 아동에서 효과를 보일 수 있고, 성장억제나 틱증상의 출현과 같은 부작용이 보고되지 않으며, 작용시간이 길어 1일 1회 복용과 수면장애의 부작용이 없어 저녁에 투여가 가능하기 때문에 학교에 다녀온 오후나 저녁시간에 나타나는 증상을 줄여줄 수 있는 장점이 있다(Werry 1978). 또한 신경생화학적으로는 methylphenidate를 포함한 中樞神經刺戟劑가 주로 noradrenergic system과 dopaminergic system에 작용하는데 비해(Zametkin & Rapoport 1987), 三環系 抗憂鬱劑는 dopaminergic system에는 효과가 적고, 주로 noradrenergic system과 serotonergic system에 비슷하게(imipramine의 경우) 또는 선택적으로(desipramine은 noradrenergic system에 그리고, clomipramine은 serotonergic system에) 작용한다(APA, 1989; Garfinkel, 1983). 이같은 신경생화학적 작용과 관련하여 특히 認知能力(cognition)이나 注意集中力(attention)과의 관계를 보면 中樞神經刺戟劑는 認知能力이나 注意集中力を 정상성인, 정상아동, 주의력결핍·과잉운동장애아동 모두에서 향상시키며(Rapoport등 1978). 또한 noradrenergic(NE) 및 serotonergic (5-HT) system 모두에 작용하는 imipramine과 같은 항우울제는 인지기능의 향상을 보고하는 반면, 선택적으로 NE system에 작용하는 desipramine을 비교한 연구(Garfinkel등 1983; Donnelly등 1986; Biederman등 1989)들에서는 인지기능의 향상을 보이지 않았다.

이상과 같이 약물의 작용기전에 따라 인지기능에 미치는 영향이 다르게 나타날 것으로 기대되는데도 불구하고, 삼환계 항우울제 약물에 관한 연구들을 보면 Pliszka(1987)의 논문에서도 지적했듯이 주로 항우울제와 위약(placebo)의 비교(Waizer등 1974; Linnoila등 1979; Gastfriend등 1984; Donnelly등 1986; Riddle등 1988; Biederman등 1989)거나 또는 효과를 측정하는 도구가 제한된 경우(Winsberg등 1972; Rapoport등 1974; Quinn & Rapoport 1975; Greenberg등 1975; Kupietz & Balka 1976; Yepes등 1977; Werry 1980; Garfinkel등 1983)들일 뿐, 중추신경자극제인 methylphenidate와 삼환계 항우울제인 imipramine을 잘 짜여진 방법을 사용하여 측정하고, 비교한 종합적인 연구가 별로 없었다.

따라서 본 연구는 注意力缺乏·過剩運動障礙에서 methylphenidate와 imipramine 투여에 따른 행동과 인지기능에서의 변화를 가장 중요한 증상으로 간주되는 過剩行動·注意力缺乏·衝動性を 부모와 교사들이 行動評定尺度에 기준하여 직접관찰한 결과와 검사실에서 神經心理學的 測定道具를 이용하여 시행한 認知機能을 측정한 결과를 가지고 이들 두 약물이 서로 어떻게 다른 효과를 나타나는지를 포괄적으로 비교하여 보고자 한 것이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1990년 6월부터 1990년 12월사이에 산만함(inattention) 또는 과잉행동(hyperactivity)의 문제를 주소로 하여 한림대학교부속 한강성심병원 정신과와 서울대학교 어린이병원 소아정신과를 방문한 만 5세에서 13세 사이의 아동을 대상으로 하여 선정하였다.

즉, 연구대상의 선정은 Barkley(1981)의 기준을 참조하여 ① 미국정신의학회 정신질환 진단기준판람 개정3판(DSM-III-R, 1987)에 의거하여 注意力缺乏·過剩運動障礙(Attention Deficit-Hyperactivity Disorder; 이하 ADHD로 표시)에 합당하고, ② 적어도 지능검사상 지능지수(IQ)가 80이상이고, ③ 초진소견상 다른 심한 신체적 또는 신경학적 질환, 또는 자폐증이나 정신병등이 동반되지 않았고, ④

부모 또는 교사용 코너스씨 短縮形評定尺度(Conners' Abbreviated Parent or Teacher Rating Scale : CAPRS, CATRS)에서 적어도 15점 이상의 점수를 받은 환아를 연구자들이 모두가 참여한 진단평가 회의에서 선발하였다. 선발과정은 처음에는 남녀의 성구별은 두지않았으나 선발된 대상중 여아가 3명 밖에 되지않아 이들은 연구에서 제외하기로 하였다. 그리고 부모에게는 연구의 취지와 내용을 설명하고 동의를 구하였으며 최소 2개월의 추적진료를 끝낸 30명의 자료를 분석하였다.

2. 대상군의 특징

대상군의 특징은 Table 1에 제시한 바와 같은 특징을 가지고 있는데, 그중 몇가지만 언급해보면 다음과 같다. 대상아동의 지능은 비교적 높았다. 그리고 과거에 아동의 산만한 문제로 인해 상담이나 치료를 받았던 경우는 단 2예에 불과했고 대부분의 경우가 처음 방문하여 연구에 참여하였다. 과거질병력은 결핵·비염·천식·위경련·화상등도 포함되어 있고, 열성경련이 4예로 가장 빈도가 높았다. 발달력상의 특징중에 눈에 띄는 소견으로는 양군을 합하여 총 11예의 발달지연이 있었는데 그중 언어사용지연이 8예로 그중 높은 빈도를 보였다. 발달과제수행상의 문제는 '문제 없었다'에서부터 '약간 문제가 있었다', '매우 어려워 한다', '아주 못한다'까지 4단계로 나누어 적어도 '매우 어려워

한다' 이상만을 의미있다고 평가하였는데 총 19예로 상당한 빈도를 보였고, 그중 대상군의 절반이 넘는 16예가 글씨쓰기에서 어려움을 호소하였다. 또한 대상군의 대부분이 어려서부터 산만함과, 과잉행동의 문제를 가지고 있었다.

가족력을 보면 ADHD와 연관을 갖는다고 여겨지는 어려움들이 형제, 친가 및 외가를 모두 포함하여 총 16예가 보고되었는데, 형제에서 ADHD, 야뇨증, 왼손잡이, 특수발달장애가 각각 1예가 있었다. 그리고 아버지를 포함한 친가에서 ADHD 8예, 야뇨증 2예, 알콜중독 5예, 왼손잡이 3예, 틱장애 1예가 있었다. 그리고 어머니를 포함한 외가에서 ADHD 4예, 알콜중독 1예, 왼손잡이 4예, 간질 1예가 있었는데 이를 종합해보면 ADHD 13예, 왼손잡이 8예, 알콜중독이 6예, 야뇨증 3예, 틱장애·간질·특수발달장애 각각 1예씩이다.

대상아동에서 동반된 증상들로는 산만하다는 문제외에 손톱물어뜯기 4예, 손가락 빨기 4예, 야경증·담요애착 각각 2예, 틱증상·자위행위·야뇨증이 각각 1예씩 동반하였고, 평가당시 수반된 진단은 DSM-III-R에 근거하여 불매, 품행장애 4예, 특수발달장애 5예, 과잉불안장애 2예, 야뇨증 2예, 틱장애 1예가 있었다. ADHD 증상의 심도(severity)를 볼 때 경하다고 판단된 경우는 없었고, 모두가 中等度이상으로 판정되었다. 가정·학교·사회·대인관계에서의 장애(impairment)를 심하게 보이

Table 1. Clinical characteristics of sample populations

	Methylphenidate투여군	Imipramine투여군
1. 연령(개월)	102.80±23.33	102.13±20.33
2. 지능지수(I.Q.)	109.60±14.36	110.53±14.58
3. 상담 또는 치료경험	1	1
4. 임신 및 출산시 문제	2(입양 포함)	3
5. 주요질병경험(열성경련 포함)	4	5
6. 발달지연	7	4
7. 발달과제수행의 문제	12	7
8. 어려서의 산만함	12	13
9. 연관된 가족력	6	10
10. 부부불화	1	3
11. 동반된 증상	5	8
12. 수반된 정신증상(DSM-III-R 의거)	9	4
13. 증상의 정도(中等度 이상)	15	15
14. 동반장애	14	11
15. 왼손잡이	1	2

지 않는 경우는 단지 5에에 불과하여 대상군의 대부분이 사회생활에서 상당한 정도의 장애를 갖고 있었다.

3. 연구방법

연구방법은 우선 산만함 또는 과잉행동의 문제로 방문한 모든 아동을 대상으로 신경정신과 전문의(1명은 제 1저자, 1명은 소아정신과 전임의)가 제 1 저자가 고안한 반구조화 면담지(semi-structured interview sheet)를 가지고 과거병력, 발달력, 가족력, 양육방법, 증상, 신체검사 및 신경학적검사등을 평가한 후, 준비된 評定尺度를 동반된 부모에게 배부하여 작성해 오도록하고, 이어서 지능검사를 포함한 神經心理學的檢査를 시행하였다. 評定尺度는 부모와 교사가 적어도 2일 이상을 관찰한후 평가하도록 하였고, 심리검사는 서울대학교 어린이 병원 소아정신과와 연세대학교 심리학과에서 임상심리전문가 2명과 임상심리전공 대학원생 3명이 전담하여 시행하였다. 이같은 평가단계를 거친 후 전체적인 자료를 토대로 앞의 기준에 의해 연구자 전원(소아정신과 의사 3인, 임상심리학 교수 1인, 임상심리전문가 1인)이 참가한 진단평가회의에서

대상을 선정하였다.

선정된 대상은 환아와의 직접면담에 참여하지않는 임상심리전문가가 난수표에 의한 임의추출에 의해 A, B 2군으로 나누어 통보하고, 의사는 나누어진 A, B군에 의해 처방을 하였다. 사용된 약물은 상품화되어 사용되고 있는 methylphenidate(이하 MPH로 사용)와 imipramine(이하 IMI로 사용)을, 그리고 그 투여량은 MPH은 kg당 0.5~0.6mg/day, IMI는 25~100mg/day를 1~2주에 걸쳐 증량하면서 사용하였다. 연구기간중 임상적인 판단으로 부작용이 많거나, 효과가 뚜렷이 나타나면 증량을 중지하였다. 이때 가능하면 뇌파검사(EEG), 두부전산화단층촬영(brain CT scan), 심전도(EKG)를 시행하였다. 처방은 1~2주에 한번 하였고, 약물복용후 1개월, 2개월되는 때 지능검사를 제외한 神經心理學檢査를 시행하고 부모와 교사에게서 評定尺度를 회수하여 재평가하였다.

4. 사용도구

1) 부모평정척도

(1) 코너스씨 단축형 부모평정척도(Conners')

Table 2. The study design(연구기간중의 관찰시간표)

시행검사명	평가단계	투약 1개월후	투약 2개월후
1) 의사의 평가			
① 과거력 및 발달력	+		
② 신체검사 및 신경학적검사	+		
③ 증상평가	+		
④ 가정환경평가	+		
⑤ EEG, EKG, Brain CT scan	(+ .)		
2) 환아모 인성검사(MMPI)	+		
3) 환아 지능검사(KEDI-WISC)	+		
4) 부모평정척도			
① 코너스씨 단축형부모평정척도(CAPRS)	+	+	+
② 가정상황질문지(HSQ)	+	+	+
③ 아동행동조사표(CBCL)	+	+	+
5) 교사평정척도			
① 코너스씨 단축형교사평정척도(CATRS)	+	+	+
② 학교상황질문지(SSQ)	+	+	+
6) 신경심리학적검사			
① 연속과제수행(CPT)	+	+	+
② 같은 그림 찾기(MFFT)	+	+	+
③ 시각기억수행(VMT)	+	+	+
④ 청각기억수행(AMT)	+	+	+

Abbreviated Parent Rating Scale)

K. Conners가 개발한 코너스氏 단축형 評定尺度는 ADHD에 관한 여러 실험연구에서 피검자선별·약물효과판별에 널리 사용되고 있다. 전체 10 문항으로 된 이 척도에서 각 문항은 “없음”, “약간”, “상당히”, “아주 심함”의 네 단계로 각각 0, 1, 2, 3점수를 주게 되어있고 그 총점이 15점이 넘으면 ADHD의 집단으로 삼는다.

(2) 가정상황질문지(Home Situations Questionnaire : HSQ)

가정내의 여러 상황에서 아동의 행동이 얼마나 문제가 되는지 여부와 그 정도가 어느 정도되는지 16항목에서 문제의 유무와 있다면 그 심도를 1에서 9까지의 수자로 부모가 점수를 매기도록 되어있다. Barkley(1981)는 16항목중 그 50% 이상에서 문제가 있는 것으로 나오면 ADHD로 간주하라고 제안하였다.

(3) 아동행동조사표(Child Behavior Checklist ; CBCL)

T. Achenbach(1983)에 의해 개발되고 국내에서도 표준화된 評定尺度로써, 아동의 社會適應力과 問題行動을 포괄적으로 평가한다. 총 113개의 문제행동목록과 5개의 가정환경조사항목, 7개의 아동의 사회적응력에 관한 항목이 포함되어 있다. 각 문제행동목록은 “전혀 해당되지 않는다”, “가끔 보였거나 그 정도가 심하지 않았다”, “자주 보였거나 그 정도가 심했다”의 세 단계로 나누어 각각 0, 1, 2로 채점한다. 이 척도는 아동의 여러 증상을 어느 한 부분에 국한시키지 않고 포괄적으로 평가할 수 있다는 점에서 의의가 크다.

2) 교사평정척도

(1) 코너스씨 단축형 교사평정척도(Conners' Abbreviated Teacher Rating Scale)

부모평정척도와 같은 10개 항목의 단축형척도이다. 미국에서 15점 이상을 ADHD 기준치로 잡고 있으며, 국내에서는 기준치(평균+표준편차의 2배)를 17점으로 보고하고 있다(오경자 1990).

(2) 학교상황질문지(School Situation Questionnaire : SSQ)

가정상황질문지(HSQ)의 유사한 방법으로 12개의 학교상황에 관한 항목으로 구성되어 교사가 평가하도록 한다. Barkley(1981)는 12항목중 50% 이상에서 문제를 보이는 경우를 ADHD집단으로 간주할 것으로 제안하였다.

3) 신경심리학적 검사

(1) 연속과제수행(Continuous Performance Test ; CPT)

아동의 주의집중력을 평가하기 위해서 화면에 영어의 alphabet, 한글의 날자, 또는 숫자나 기호등 단순한 자극을 일정한 간격으로 제시하고, 미리 정해진 자극이 나타날 경우 단추를 누르도록 하여 적정반응수, 정해진 자극을 빠뜨린 수(omission errors), 정해지지 않았거나 부적절한 자극에의 반응수(commission errors)등을 계산한다. 국내에서도 정경미(1991)등이 컴퓨터를 이용하여 제작사용하였고 아울러 ADHD의 평가도구로서의 유용성을 제시한 바 있다.

CPT는 컴퓨터로 프로그램되어 IBM PC 호환 기종인 대우 pro-3000 16bit 컴퓨터, 삼보 Trigem 16bit 컴퓨터로 초록색 12인치 모니터로 한글철자, 카드, 모호화된 숫자의 세가지 과제가 제시되었다. 피검자의 반응은 노란색 색종이를 붙인 컴퓨터 키보드 스페이스바(computer keyboard space bar)를 누르면 자동으로 기록된다. 피검자를 위한 과제에 대한 설명은 각 과제 처음에 컴퓨터화면에 지시문을 통해 제시되며, 이를 이해하지 못했을 때는 구두로 반복 설명한다. 각 과제에 앞서 연습 시행이 있는데 피검자가 과제의 내용을 충분히 이해했다고 판단될 때까지 반복 시행한다. 검사는 휴식없이 연속적으로 수행되며, 연습을 제외한 총 시행시간은 약 50분이다. 자료는 的中數, 誤謬數, 平均反應時間, 豫見反應, 敏感度, 反應決定基準을 측정하고, Sostek등(1980)의 信號探持理論(signal detection analysis)에 따라 誤謬數(error), 敏感度(sensitivity ; d'), 反應基準(criterion bias ; β)의 세가지를 분석한다. 誤謬數는 자극이 제시되지 않았는데 반응한 誤報數(false alarm, commission error)와 자극이 제시되었을때 반응하지 않은 脫落數(missing, omission error)를 합한 수이다. 敏感度는 $1/2 + (\text{적중률} - \text{오보율}) \times (1 + \text{적중율} - \text{오보율}) / 4 \times$

적중율 $\times(1-\text{오보율})$ 로 계산된다. 反應基準은 적중율 $\times(1-\text{적중율})-\text{오보율}(1-\text{오보율})/\text{적중율}\times(1-\text{적중율})+\text{오보율}(1-\text{오보율})$ 로 계산된다(정경미, 1991).

(2) 같은 그림 찾기(Matching Familiar Figure Test : MFFT)

Kagan(1965)이 개발한 MFFT는 일종의 知覺辨別課題로 표적 그림과 같은 것을 6개의 유사한 그림중에서 고르는 12개의 문항으로 구성되어 있으며, ADHD와 같은 충동적인 아동은 그림들의 세부적인 특징을 상세히 비교하기 보다는 충동적으로 반응하기 때문에 반응시간이 짧고, 오류수가 많다고 한다. 국내에서도 ADHD아동들이 충동적인지 경향을 조사하는 연구에서 사용되었으며(오경자, 1990), 본 연구에서도 誤謬數와 反應時間(초)를 측정하였다.

(3) 視覺記憶遂行(Visual Memory Task ; VMT)

연속과제수행과 유사한 방법으로 컴퓨터화면에 의해 정해진 자극을 제시한 후 기억하도록 하고, 연속과제수행을 시행한 후에 빠른 속도로 24가지의 자극을 제시하여 앞에서 정해진 자극이 화면에 나타날 때 반응하도록하여 反應時間과 反應誤謬數를 측정한다.

(4) 聽覺記憶遂行(Auditory Memory Task ; AMT)

한음절 내지 두음절(새, 약속 등)의 단어 20개를 불러주고 잠시후에 기억해 내도록한다(1차 시행). 다시 20개 단어를 불러주고 2차, 3차 시행을 한다. 연속과제수행을 시행한 후에 기억나는 단어를 연상해 내도록 한다(4차 시행). 앞서 불러준 단어 20개를 포함하는 40개의 단어를 불러주고 앞에서 나왔던 단어를 알아내도록한다(5차 시행, 청각기억인지수행).

(5) 知能檢査(KEDI-WISC)

개인기능검사로 가장 널리 사용되는 소아용 웨슬러 지능검사(Wechsler Intelligence Scale for Children)의 한국형판으로 韓國教育開發院에서 개발한 지능검사이다. 11개의 소검사로 대략 1시간반 정도의 검사시간이 소요되며 아동의 지능을 객관적으로 측정하는 가장 좋은 표준화된 검사이다.

(6) 多面性 人性檢査(Minnesota Multiphasic Personality Inventory ; MMPI)

객관적으로 성격특성을 측정하는 도구로 국내에서도 널리 사용되고 있으며, 1989년 韓國臨床心理學會에서 재표준화하여 사용하는 566문항의 자기보고형 검사이다. 대상아동의 어머니의 성격특성을 평가하기 위해서 본 연구를 시작하기 전에 평가단계에서 모든 대상군에서 실시하였다.

5. 자료의 분석

피검자의 자료로서는 대상아동 두 집단에서의 評定尺度와 心理檢査所見을 통해 얻어진 자료를 각각 분석하였다. 두 집단이란 methylphenidate투여군과 imipramine투여군을 말하며, 각 집단은 여러 상황조건하에서 반복관찰되고 측정된 것이므로 三元變量分析 反復測定(repeated measured ANOVA)을 실시하였다. 또한 어떤 요인이 약물반응에 영향을 주는가 하는 것을 평가하기 위해서 두 약물투여 집단을 각각 반응군과 비반응군으로 나누어 辨別函數分析(discrimination analysis) 중 Wilks' Lambda(U-statistic)과 univariate F-ratio로 분석하였다.

연구결과

1. 評定尺度에 의한 행동변화

코너스씨 단축형 부모 및 교사평정척도(CAPRS, CATRS)와 가정 및 학교상황질문지(HSQ, SSQ), 부모용 아동행동조사표(CBCL)의 결과는 Table 3에 제시하였고, Fig. 1과 Fig. 2로 도해하였다.

우선 methylphenidate투여군을 보면 부모의 평정척도에서는 Fig. 1과 Fig. 2에서 보듯이 약물투여 1개월후에는 코너스씨 평정척도($F=5.29, p<.05$)와 아동행동조사표($F=7.66, p<.05$)에서는 호전을 보이며, 가정상황질문지에서는 호전되나 의미있지는 않았다. 2개월후에는 처음 1개월후같이 감소의 폭이 두드러지지 않지만, 모두 좀 더 호전되어 유의한 효과를 나타내었다. 교사의 평가는 코너스씨 평정척도 및 학교상황 질문지 모두 1개월후에는 감소되어 호전을 보이나, 2개월후에는 다시 악화하여 거의 평가단계 수준으로 회복하였다.

Imipramine투여군은 부모평가에서는 모든 척도에서 1개월후에 호전되었다가, 2개월후에 근소하게

Table 3. Changes of behavioral ratings after MPH and IMI administration

	Baseline	1 month	2 month	F ratio (df = 2)	P value
CAPRS					
MPH	17.5(6.7)	14.0(7.0)	13.7(5.5)	5.01	0.014*
IMI	16.9(6.2)	14.2(6.5)	14.3(5.4)	2.47	0.102
CATRS					
MPH	13.7(7.2)	9.3(5.9)	12.6(5.3)	2.27	0.122
IMI	17.1(13.1)	12.3(3.7)	9.7(3.2)	4.34	0.023*
HSQ					
MPH	54.9(34.7)	45.4(21.1)	40.3(22.6)	3.08	0.062+
IMI	52.3(29.6)	44.2(32.3)	44.5(29.6)	1.15	0.331
SSQ					
MPH	43.4(30.9)	16.0(9.3)	38.0(17.7)	8.87	0.001**
IMI	38.9(23.4)	35.5(14.0)	23.4(9.8)	5.57	0.009**
CBCL					
MPH	76.6(24.2)	66.0(27.4)	59.8(23.4)	6.28	0.006**
IMI	64.5(22.5)	49.3(23.4)	52.0(18.4)	3.57	0.042*

() = standard deviation

+P-value<0.1 ; *P-value<.05 ; **P-value<0.01 significant

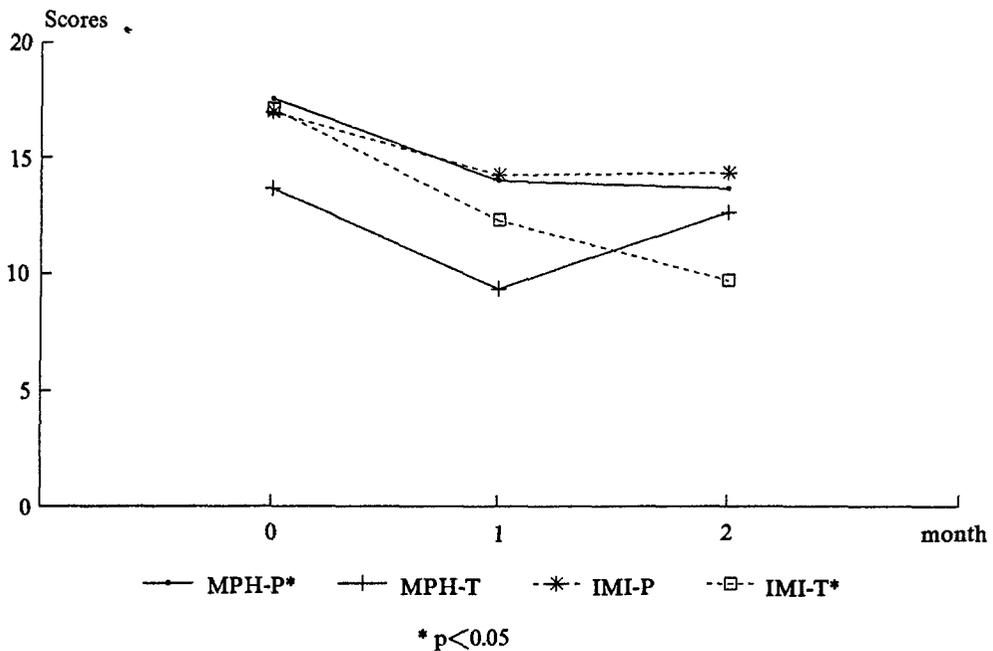


Fig. 1. Behavioral changes by CARS after MPH and IMI administration.

악화되는 경향을 보이나, 아동행동조사표에서만 유의한 차이를 보일뿐(F=3.57, p<.05), 나머지 척도에서는 통계적 유의성이 없었다. 그러나 교사의 평가에서는 methylphenidate와 달리 약물투여 1개

월후에는 뚜렷한 변화를 보이지 않다가 2개월후에 유의하게 감소하였다(CATRS, F=4.34, p<.05 ; SSQ, F=5.57, p<.01).

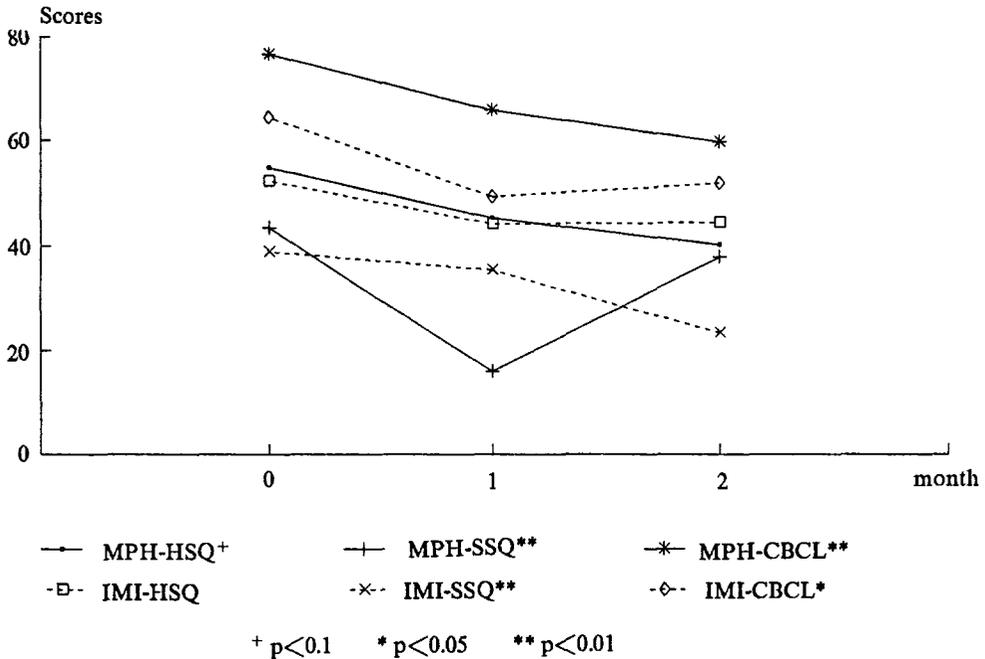


Fig. 2. Changes by HSQ, SSQ, CBCL after MPH and IMI administration.

2. 兒童行動調査表에 의한 여러 행동영역의 변화

아동행동조사표는 아동의 다양한 행동목록을 열거하여 측정함으로써 문제행동을 요인별로 나누어 평가할 수 있는 유용한 도구인데 크게 내향성요인(internalizing factor; Int.)·외향성요인(externalizing factor; Ext.)으로 나누고, 내향성요인안에 분열-불안(schizoid-anxious factor; I)·우울(depressed factor; II)·소통불능(uncommunicative factor; III)·강박(obsessive-compulsive factor; IV)·신체(somatic factor; V)요인을 포함하고 외향성요인안에 과잉행동(hyperactive factor; VI)·공격성(aggressive factor; VII)·비행(delinquent factor; VIII)요인을 포함하고, 혼재형(mixed)요인으로 사회적위축요인(social withdrawal; IX)으로 나눈다.

Fig. 3에서 보면(그림에는 각 요인을 약자로 표기했음) methylphenidate투여군의 아동행동조사표의 각 요인별 평균치의 변화를 볼 수 있는데 거의 모든 요인에서 감소 경향을 보이고 있다. 그 중 두드러진 것이 외향성요인과 외향성요인에 포함되는 과잉행동·공격성·비행요인과 혼재형인 사회적위축요인이 유의한 감소를 나타내었다(Ext.: F=

6.00, $p<.01$; VII: F=4.48, $p<.05$; VIII: F=10.77, $p<.01$; IX: F=5.79, $p<.01$; VI: F=7.14, $p<.01$). 내향성에서는 소통불능요인이 투약 1개월후에 뚜렷한 호전을 보였다가 2개월후에는 변화가 없다(F=3.63, $p<.05$). 이런 경향은 다른 요인에서도 비록 감소 경향을 보이나 그 감소폭이 처음 1개월에서 두드러진다.

Imipramine투여군의 경우는 Fig. 4에 제시되어 있는데 약물투여 1개월후에 외향성·사회적위축·과잉행동요인이 호전을 보였으나 2개월후에 다시 악화되어 비록 약물투여전보다는 낮은 수치지만 거의 원래 상태로 회복하였다. 결국 외향성요인과 과잉행동요인에서 경향성만을 보일 뿐이나 유의성은 없었다. 역시 의미있는 차이는 아니지만 신체요인은 오히려 증가하였다.

3. 連續課題遂行에 의한 認知機能의 변화

1) 敏感度(perceptual sensitivity level; d')

적중률(적중수/목표자극의 출현회수) 및 오보율(오보수/비목표자극의 출현회수)을 근거로 주의집중능력 자체에 대한 지표로 신호탐지이론의 공식에 의해 산출한 민감도를 과제별로 평균치를 Table 4와

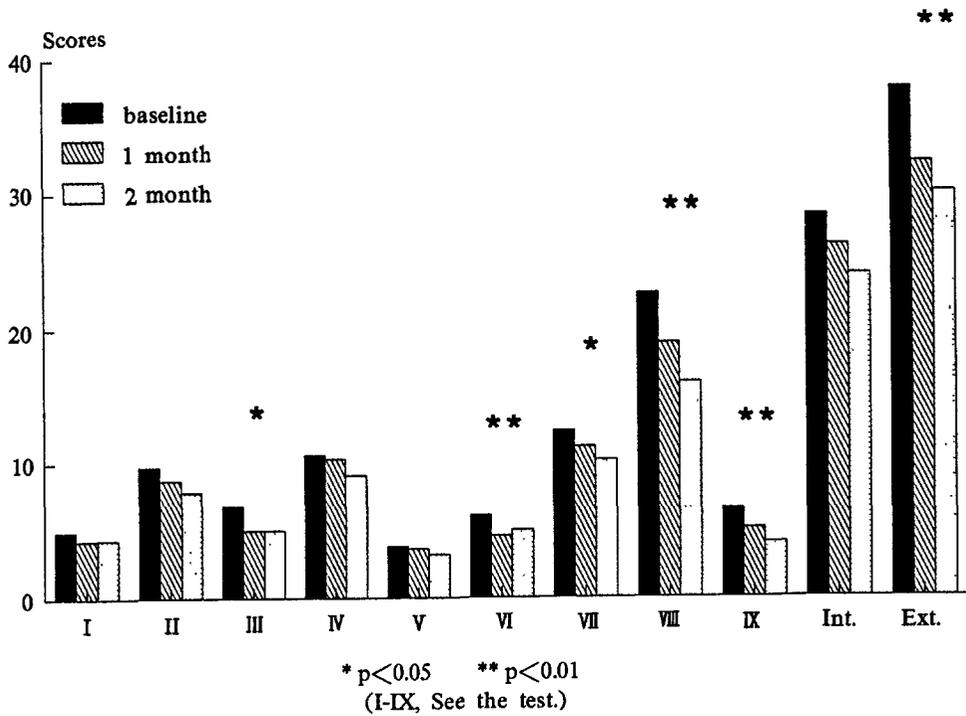


Fig. 3. Changes of CBCL Scores after methylphenidate administration.

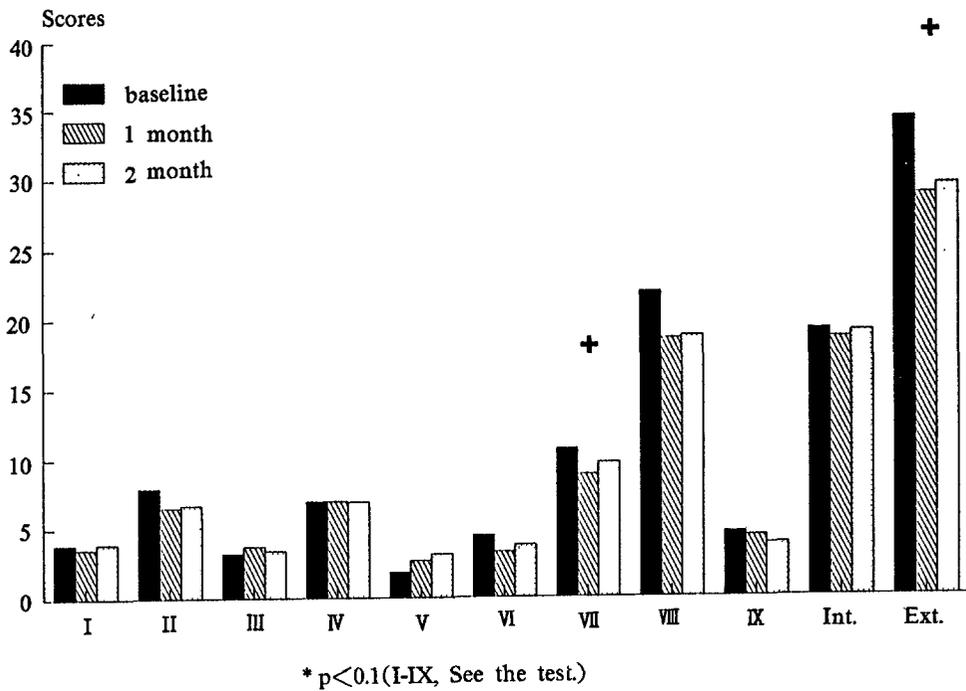


Fig. 4. Changes of CBCL Scores after imipramine administration.

Fig. 5에 제시하였다.

Methylphenidate 투여군에서는 카드과제와 숫자 과제에서 1개월후에 뚜렷한 호전을 보이고, 2개월 후에는 적은 폭이지만 호전을 보였다($d'-c: F=15.38, p<.01$; $d'-d: F=11.15, p<.01$). 반면에 한글철자과제는 약간 감소하나 통계적 유의성은 없었다. Imipramine투여군은 카드나 한글철자과제에서는 유의한 차이가 없고, 숫자과제에서만 유의한 차이를 보였다($F=3.42, p<.05$).

이같은 소견은 연속과제수행에 있어서 과제에 따라 민감도에 차이가 있음을 보여주는 결과이다.

2) 反應決定基準(decision criterion level ; β)

자극이 출현했다고 판단하는데 필요한 반응기준은 주의력결핍·과잉운동장애아동에서 충동성과 연관된다. Fig. 6에 제시된 바에 의하면 약물, 과제에 따라 불규칙한 결과를 보였는데 특히 1개월후에는 methylphenidate투여군은 반응기준의 증가를, imip-

Table 4. Perceptual sensitivity in CPT after MPH and IMI administration

	Baseline	1 month	2 month	F ratio (df = 2)	P value
$d'-c$					
MPH	.739(.147)	.879(.138)	.872(.144)	15.38	0.000**
IMI	.819(.156)	.837(.158)	.856(.113)	1.14	0.334
$d'-l$					
MPH	.865(.132)	.888(.135)	.908(.096)	1.21	0.314
IMI	.898(.058)	.914(.086)	.868(.112)	2.14	0.137
$d'-d$					
MPH	.773(.150)	.893(.092)	.895(.153)	11.15	0.000**
IMI	.838(.137)	.853(.144)	.898(.195)	3.42	0.047*

() = standard deviation ; N=15

* $p<0.05$; ** $p<0.01$ significant

d' = sensitivity ; c = card, l = letter, d = digit

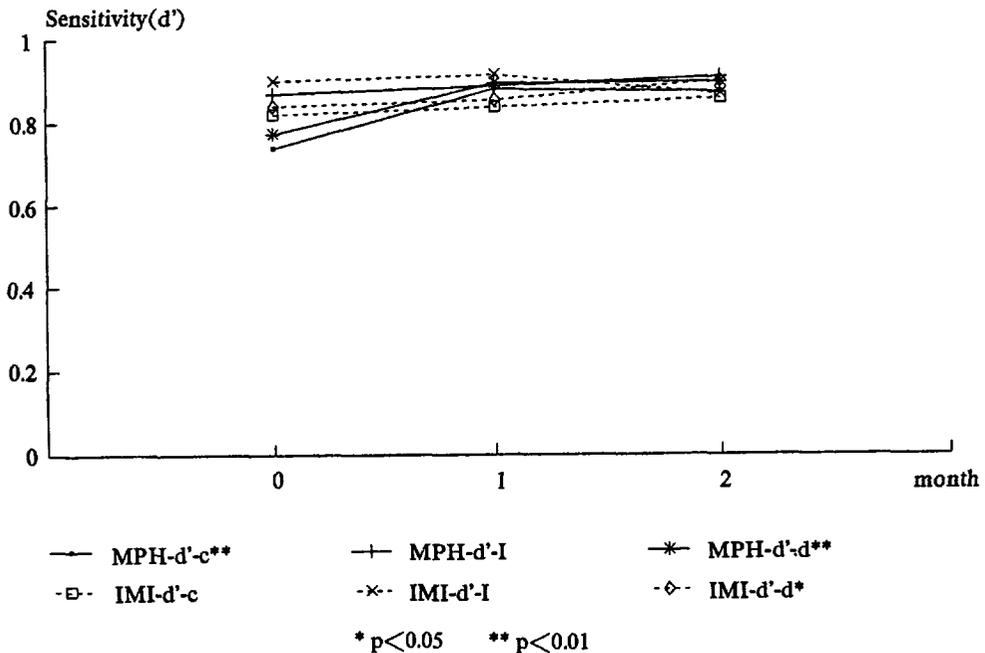


Fig. 5. Perceptual sensitivity in CPT after MPH and IMI administration.

ramine투여군은 감소를 보였다가 2개월후에는 뒤 바뀌는 소견을 보였다. 통계적인 유의성은 없었고, 단지 imipramine투여군의 경우 카드과제의 평균치가 감소하는 경향을 나타낼 뿐이었다. 반응기준의 평균치는 따로 표로 제시하지 않았다.

3) 誤謬數

오류수는 목표 자극이 제시되지 않았는데도 반응한 오보수(false alarm ; commision error)와 목표 자극이 제시되었을때 반응하지 않은 탈락수(missing ; omission error)를 합한 것인데, 앞에서 제시된 민감도와 거의 유사한 결과를 보였다. Fig. 7로만 제시하였는데 한글철자과제에서는 약물에 관계없이 유의한 변화가 없었고, 가장 두드러진 것이 모호화된 숫자과제에서 methylphenidate투여군은 1개월후(F=9.64, $p < .01$), 2개월후(F=17.40, $p < .01$), imipramine투여군은 1개월후(F=29.64, $p < .01$), 2개월후에(F=6.34, $p < .35$) 유의하게 오류수가 감소하였다. 카드과제에서는 methylphenidate투여 1개월후에 큰폭으로(F=12.04, $p < .04$) 감소하였고, 다음에는 소폭으로 감소했으며, imipramine투여군에서는 1개월후에 유의하게 감소했다가 2개월후에는 오류수가 다시 증가하였다. 민감도와 마

찬가지로 과제에 따라 다른 소견을 보였다.

4. 短期記憶遂行課題

1) 視覺記憶遂行(visual memory task ; VMT)

시각기억수행의 결과는 Table 5에 제시하였는데, methylphenidate투여후 반응시간에 있어서 1개월후, 2개월후에 걸쳐 모두 호전을 보였고(F=4.91, $p < .05$), 반응오류수에서는 변화가 없었다. 또한 imipramine투여군에서는 반응시간, 반응오류수에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

2) 聽覺記憶遂行(auditory memory task ; AMT)

청각기억수행의 결과는 Table 6에 제시하였는데 methylphenidate투여군에서는 청각인지수행(recognition task)을 제외한 모든 수행에서 1개월후에는 소폭의 호전을 보이다가, 2개월후에 유의한 차이의 호전을 보였다. Imipramine투여군에서는 1차시행(recall 1)에서만 유의한 호전을 보였을뿐 나머지 모두에서 변화가 없었다.

5. 같은 그림 찾기

충동성의 지표로 알려져있는 검사로 반응오류수와 반응시간(초)을 측정하였다. Methylphenidate투여군에서 1개월후에 반응오류수가 감소했다가, 2

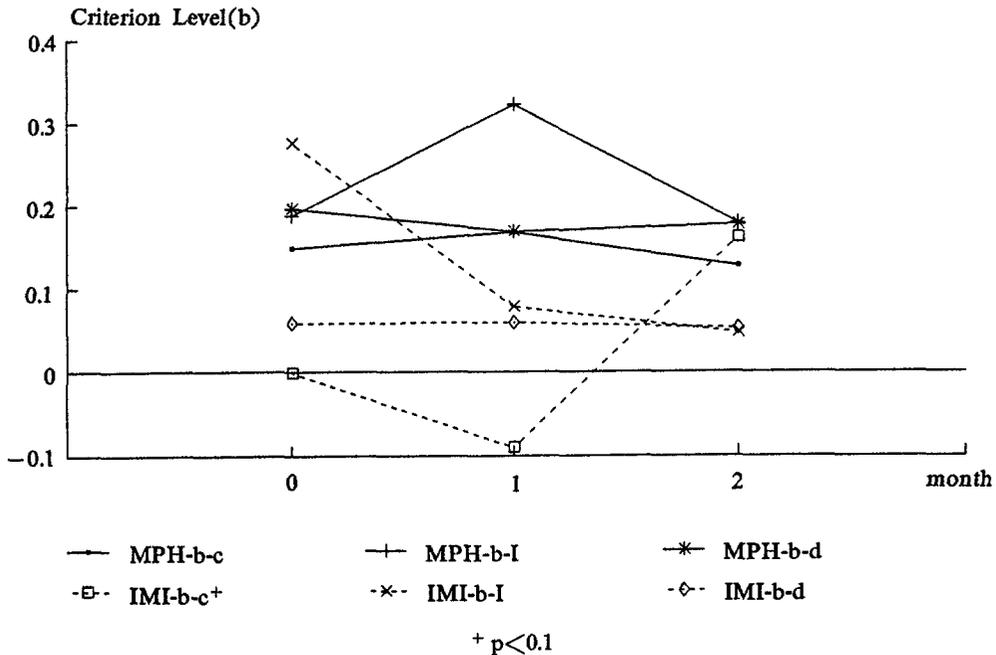


Fig. 6. Decision Criterion Level in CPT after MPH and IMI administration.

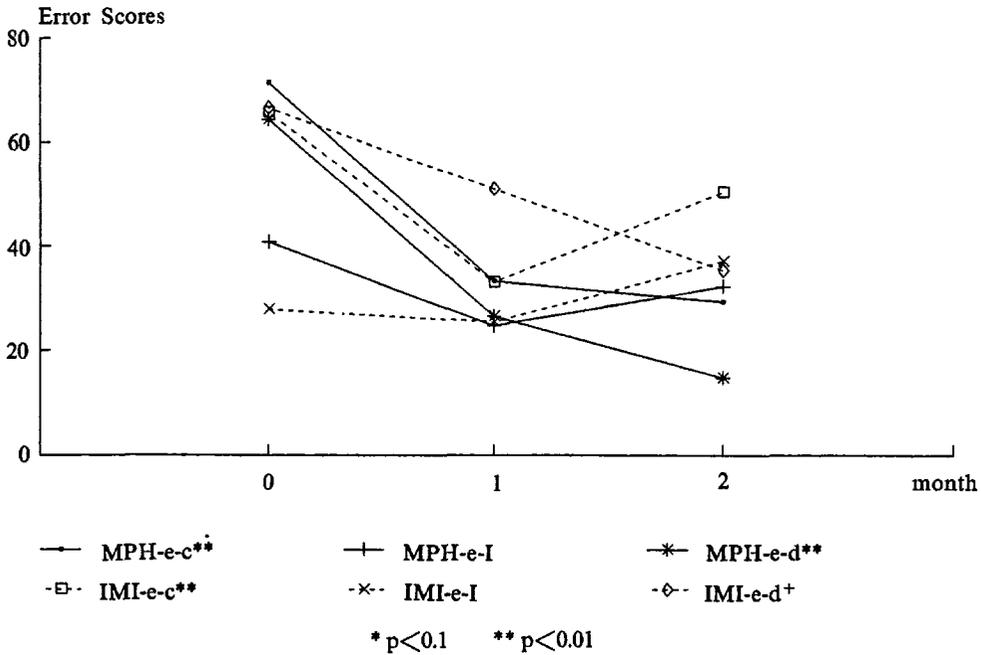


Fig. 7. Response errors in CPT after MPH and IMI administration.

Table 5. Reaction time and errors in visual memory task after MPH and IMI administration

	Baseline	1 month	2 month	F ratio (df = 2)	P value
Reaction time(sec)					
MPH	61.460(21.662)	48.419(16.115)	46.962(16.882)	4.91	0.015*
IMI	47.767(18.163)	39.913(15.902)	41.856(15.362)	2.19	0.131
Error(frequency)					
MPH	8.214(2.908)	6.733(3.575)	7.800(4.362)	1.01	0.376
IMI	9.600(4.050)	8.615(4.235)	8.786(5.185)	0.48	0.624

() = standard deviation ; N = 15

*p<0.05 significant

개월 후에 다시 악화되었고 반응시간도 비슷한 양상을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다. Imipramine투여군에서도 거의 유사한 소견을 보였다(Table 7).

6. 두 약물집단의 비교

평가단계에서 두 약물집단의 임상특징은 이미 Table 1에서 비교하였고, 평정척도와 검사소견에서의 수행에 따른 차이는 두드러지지 않아 따로 표나 그림으로 제시하지 않았다. 단지 청각기억수행의 2차, 4차 시행에서 imipramine투여집단에서 좋은 성적을 나타내었고 아동행동조사표에서 내향성·소통불능·강박·신체요인의 항목에서 meth-

ylphenidate투여집단이 더 높은 점수를 나타내어 부모들에 의해 더 많은 문제를 갖고 있는 것으로 인식되었다(p<.05).

약물투여 1개월 후, 2개월 후의 두 집단의 비교는 뚜렷하지 않았다. ANCOVA보정 후 각각의 비교에서 1개월 후에는 연속과제수행의 한글철자과제에서의 반응기준이 methylphenidate투여군에서 높았을 뿐 다른 모든 항목에서 차이를 보이지 않았다(p<.05). 또한 2개월 후에는 imipramine투여군에서 교사가 평가하는 학교상황질문지에서 낮은 점수를 얻은 것 외에 차이를 보이지 않았다(p<.05).

즉 각각의 약물투여에 따라 나타나는 호전이

Table 6. Number of responses of auditory memory task after MPH and IMI administration

	Baseline	1 month	2 month	F ratio (df = 2)	P value
Recall 1					
MPH	2.933(1.668)	4.200(3.212)	5.400(2.720)	5.65	0.009**
IMI	4.000(1.363)	5.214(2.334)	6.067(2.549)	5.82	0.008**
Recall 2					
MPH	5.500(2.027)	6.867(3.067)	7.867(3.091)	5.88	0.007**
IMI	7.332(2.440)	7.071(3.262)	7.733(3.081)	0.55	0.585
Recall 3					
MPH	6.929(2.939)	8.133(3.226)	9.200(3.858)	3.06	0.063+
IMI	8.867(3.314)	8.786(3.821)	9.267(3.751)	0.32	0.726
Delayed recall					
MPH	4.714(2.218)	6.933(3.348)	7.800(4.092)	8.08	0.002**
IMI	7.000(2.976)	6.357(3.696)	7.400(3.269)	1.58	0.224
Recognition					
MPH	12.400(3.521)	12.400(4.911)	13.133(5.041)	0.26	0.774
IMI	14.133(3.944)	14.000(3.964)	14.400(4.032)	0.11	0.892

() = standard deviation ; N = 15

*p<0.1 ; *p<0.05 ; **p<0.01 significant

Table 7. Responses of MFFT after MPH and IMI administration

	Baseline	1 month	2 month	F ratio (df = 2)	P value
Reaction time(sec)					
MPH	19.415(9.850)	18.638(6.922)	18.693(9.424)	0.05	0.949 n.s.
IMI	15.858(10.147)	14.766(8.081)	14.690(6.963)	0.18	0.837 n.s.
Error(frequency)					
MPH	10.143(8.288)	8.077(6.573)	8.667(8.583)	2.01	0.153 n.s.
IMI	10.750(6.805)	8.273(5.211)	9.385(8.129)	2.27	0.122 n.s.

() = standard deviation ; N = 15

n.s. = not significant

다름에도 불구하고 두 약물집단에서의 차이는 뚜렷하게 나타나지 않았다.

7. 약물투여에 따른 반응군과 비반응군의 비교
 각 약물에 대한 반응을 약물투여 2개월후의 코너스씨 평정척도(CAPRS, CATRS)와 연속과제수행의 민감도와 오류수(d'-c, d'-1, d'-d, e-c, e-1, e-d)의 8개 변인중에서 4개이상을 기준으로 2 표준편차 이상의 호전을 보인 군을 약물에 반응을 나타낸 군(반응군)으로, 나머지를 비반응군으로 하여 변별함수분석으로 비교하여 보았다. 비교항목은 Table 1에 제시되었던 임상특징과 그의 지능검사증각 소항목점수, 각 평정척도와 심리검사소견이었다.

Methylphenidate투여군은 이 기준으로 반응군이 6명, 비반응군이 9명인데, 임상특징중 동반된 증상이 많을수록(F=6.500, p<0.05), 지능검사소견상 동작성지능이 낮을수록(F=5.197, p<0.05), 그중에서도 토막짜기(F=6.719, p<0.05)와 차례맞추기가 낮을수록(F=3.438, p<0.1) 약물에 더 잘 반응하였다.

Imipramine투여군은 반응군이 4명, 비반응군이 11명인데, 임상특징을 보면 DSM-III-R(APA, 1987)에 근거하여 동반된 임상진단이 많을수록(F=9.984, p<0.01), 지능검사소견에는 그림맞추기의 소항목점수가 낮을수록(F=5.297, p<0.05) 약물에 더 잘 반응하였다.

그러나 기타 평정척도나 검사소견, 아동행동조사표의 소항목에서는 양군 모두에서 $p < .05$ 의 유의수준에서 통계적으로 의미있게 변별력을 나타내는 항목이 없었다.

고 찰

Methylphenidate와 imipramine의 약물투여효과를 비교한 연구들을 보면 서로 약간씩 다른 결과를 보이고 있는데 대개는 전자가 보다 여러 영역에서 좀 더 나은 효과를 보이고 있다. 본 연구에서도 비슷한 결과를 얻었는데 본 연구의 본래 목적이 어느 약물이 더 효과가 있는가 하는데 초점이 있었던 것이 아니고 서로 어떻게 다른 영역에서 효과를 나타내는가 하는 점을 규명하려고 한 것이었기 때문에 각 영역별로 나누어 서로 비교하면서 고찰해보고자하겠다.

첫째, 과잉행동(hyperactivity)을 평가하기 위해 사용한 평정척도를 이용한 행동영역에서 methylphenidate가 imipramine에 비해 뚜렷하게 효과가 좋은 것으로 부모들은 평가하고 있었다. 이것은 과잉행동이 주의력결핍·과잉운동장애의 주된 증상으로 간주되어오고 있는데 methylphenidate가 이 증상의 치료에 매우 효과적인 약물임을 다시 한번 입증하는 소견이다. 덧붙여 아동행동조사표의 여러 요인 가운데 외향성요인과 외향성요인에 포함된 또는 연관된 요인들이 뚜렷이 감소한 결과에서 과잉행동뿐 아니라 공격성·비행요인이 호전된 것은 최근에 Gadow등(1990), Kaplan등(1990)이 methylphenidate가 공격성을 감소시키는 효과가 있음을 보고하면서 품행장애아동과 청소년에서 약물치료를 시도하기도 하였는데 이를 뒷받침하는 소견이라고 할 수 있다. 그외에 소통불능과 사회적위축요인이 호전된 것이 Barkley(1990)가 이 약물이 사회적행동, 특히 환아와 어머니의 상호관계를 증진시킨다는 보고를 하는 것과 같이 약물의 직접적인 효과인지, 아니면 부모가 병원을 방문하면서 아동에게 관심을 보이고, 지지적인 태도로 아동에 대한 부정적인 태도의 감소에 의한 이차적인 효과인지는 확실치 않다. 결론적으로 methylphenidate는 단지 과잉행동만을 감소시키는 것이 아니라 비교적 광범위한 행동영역에서 효과를 나타내는 것을 알 수

있다.

이에 비해 imipramine은 Pliszka(1987), Wood등(1976)이 우울이나 불안등의 정서적인 문제를 동반하는 주의력결핍·과잉운동장애에서 좀 더 효과적인 것이라는 제안을 했기 때문에 약물투여후에 여러 평정척도에서 과잉행동에서의 효과뿐 아니라 아동행동조사표에서 내향성과 관련된 요인의 호전을 가져오지 않을까 기대하였는데 오히려 외향성·과잉행동·사회적위축요인만에서 호전을 보였을 뿐, 코너스씨 부모평정척도나 가정상황질문지에서는 큰 호전을 보이지 않았다. 이것은 Yepes등(1977)이나 Werry등(1980)이 지적한 바와같이 imipramine은 작용시간이 길고, 분복이 가능하여 부모가 관찰하는 저녁시간에도 효과가 나타나기 때문에 부모평가에서 좋아진다는 소견과는 일부 부합되지 않았다. 이들 척도간의 결과가 일관되지 못한 것과의 연구들과 상이한 결과를 보이는 소견은 부모들이 평정척도를 평가하는데 신뢰도가 높지 않음을 시사하거나 imipramine의 효과가 methylphenidate에 비해 적기 때문에 뚜렷이 나타나기 어렵기 때문이라고 판단된다.

교사평가에서는 imipramine은 투여 1개월후에는 뚜렷하지 않으나 약간의 호전을 보이다가 2개월후에 뚜렷해지는 비교적 일관된 결과를 보이는데 비해, methylphenidate는 투여 1개월후에는 호전을 보이다가 2개월후에는 원상으로 회복하였다. 1차 자료를 검토해 본 결과 imipramine투여군에서는 약물투여 1개월후, 2개월후 교사의 평정이 2명에 서만 누락되었는데 methylphenidate투여군에서는 1개월후에 8명의 교사평정이, 2개월후에는 6명이 누락되어 있었다. 이유를 추적해 본바 대상아동들이 약물투여후 1개월에 해당될 때가 겨울방학시기로 등교를 하지 못했기 때문에 교사의 평가가 누락되었음을 알게되었다. 또한 2명의 자료에서 약물투여 1개월후 교사의 평가(CATRS)가 1점, 2점으로 평가당시나 2개월후의 8점, 9점에 비해 일관되지 못한 소견을 보이는데 이것이 누락된 자료에 덧붙여 전체 성적에 중대한 결과를 준 것으로 판단된다. 주의력결핍·과잉운동장애의 약물효과에 관한 많은 연구들에서 대부분이 부모의 평가치보다는 교사의 평가치가 신뢰성이 있다고 하였는데 본 연구의 결과는 교사평정이 아닌 다른 영역이나 항목의

연구결과들과 연관지어 판단하건데, 이같은 부적절한 통제에서 기인된 오류로 추정되며 교사의 평가는 따라서 이번 연구에서 신뢰도가 매우 떨어짐을 밝히고 이같은 오류는 추후의 연구에서 세심한 시간표에 의해 연구가 진행되어야하며 또한 부모에 대한 통제나 교육은 어느 정도 가능하지만 교사의 협조나 통제를 어떻게 적극적으로 할 것인가 하는 대책을 연구자들이 연구에 앞서 철저히 세워야 할 것이다.

둘째로 연속과제수행결과를 중심으로 주의력에 관해서 논의해보면, 주의력(attention)은 흔히 다음의 세가지 영역을 포함하는 개념으로 사용되고 있다. 첫째가 警戒維持(sustained attention, vigilance)로 시간 경과에 따른 주의집중의 유지이고, 둘째가 목표가 아닌 자극을 무시하고 목표자극에 집중하는 능력(選別注意力, selective attention), 셋째가 충동경향 또는 억제력의 저하(impulsivity, disinhibition)이다(Douglas, 1983). 연속과제수행에서는 이중 특히 警戒維持의 유용한 지표로 알려져 왔고 특히 信號探知分析理論(signal detection analysis)에 근거한 민감도는 주의집중과 각성요인에 의해 결정되며, 반응기준은 신호가 주어지지 않았을 때 반응하기 보다는 신호가 주어졌을 때 반응하는 경향으로 충동성이나 경계유지의 동기요인을 반영한다고 본다(Sostek등, 1980). 그러므로 이 두 요인을 분석하는 것은 이 두 요인중 어느 것이 더 우선하는 가를 밝히는 것이다.

본 연구에서는 이 이론은 도입하여 인지기능에 관한 자료를 분석하였는데, 충동성이나 경계유지의 動機要因(motivational factor)을 반영하는 반응결정 기준의 변화는 methylphenidate투여 1개월후에 한글철자과제에서 약간의 호전을 보일뿐 두 약물 모두에서 유의한 변화가 없었다. 반면에 민감도와 오류수는 두 약물 모두에서 호전을 보이지만 뚜렷하고 일관된 효과는 methylphenidate에서 나타났다. 여기서 주목되는 것은 과제 유형에 따라 다른 결과를 보인다는 것이다. 즉 한글철자과제는 두 약물 모두에서 민감도, 오류수 모두 변화를 보이지 않는데 비해, 카드과제와 모호화된 숫자과제에서는 뚜렷한 호전을 보인다. 이러한 결과는 동일한 과제를 정상아동군과 주의력결핍·과잉운동장애 아동의 연속과제수행을 비교한 정경미(1991)도 지적

한 바 있는데, 한글철자과제는 한글을 깨우친 아동에서는 이미 학습된 자극이므로 목표자극이 명확하다는 특성을 지녔으나, 카드과제의 경우는 모양과 수의 두 범주의 자극 처리를 동시에 요구하는 좀 더 어려운 과제이며, 모호화된 숫자과제의 경우는 제시되는 숫자를 無選化된 점을 찍어 모호화시켰을뿐 아니라 시각적으로 방해하기 위해 굵은 실선의 십자가모양을 겹쳐 제시함으로써 상대적으로 어려운 자극변별 노력을 요하는데, 이와같이 제시되는 과제의 난이도나 특성에 따라 효과 측정에 다른 결과를 가져온 것으로 판단되었다. Douglas(1983)도 주의력결핍·과잉운동장애의 연구에 사용되는 대부분의 검사들이 단순한 자극에 의한 반응의 결여나 부족과 같은 단순한 면만을 평가하는데 이들의 주된 병리현상을 파악하기 위해서는 보다 복잡한 知覺探索을 요하는 과제를 고려해야 함을 제안하고 있다. 본 연구에서의 결과도 이같은 주장을 적극 지지하고 있다.

연속과제수행의 결과는 세가지 주요한 소견을 알려주는데, 첫째가 methylphenidate가 역시 훨씬 두드러지지만 두 약물 모두가 주의력결핍증상의 호전에 상당한 효과를 나타낸다. 둘째는 動機的要因을 반영하는 반응결정기준은 변화가 없는데 비해 知覺敏度에서 두드러진 효과를 보인 것은 이 장애의 핵심증상인 주의력결핍이 Richardson등(1988)이 methylphenidate의 효과가 행동장애에 우선하고 이에 따라 이차적으로 인지 및 학습기능을 증진시킬 것이라고 주장한 것과는 달리 충동적인 인지양식의 호전에 의한 이차적인 결과가 아닌 주의집중요인에 의한 知覺的水準의 능력저하에서 비롯된 것임을 시사한다. 셋째로 知覺辨別力의 요구가 적거나 難易도가 낮은 과제는 평가도구로서의 유용도가 떨어지고 보다 복잡하고 많은 知覺探索 노력을 요하는 검사도구가 개발되어야 함과 동시에 지각탐색노력의 정도와 주의력결핍·과잉운동장애의 증상의 발현과 밀접한 연관이 있음을 시사한다.

셋째로, Kagan(1966)이 인지기능의 reflectivity-impulsivity와 "conceptual tempo"가 연관된다고 발표한 이후, '같은 그림 찾기(MFFT)'가 충동성을 측정하는 유용한 도구로 이용되어 왔다. Rapport등(1988)은 이 검사가 약물효과를 측정하는 도구로 유용하다고 하면서 반응시간보다는 특히 반응오류

수가 더 유용하다고 하였다. 이같은 주장에 대해서는 비교적 많은 연구자들이 같은 견해를 표시해 왔는데, 최근 Barkley(1990)는 지금까지의 연구결과들을 재평가하면서 충동성을 측정하는데 있어서 이 검사의 유용성에 강한 의문을 제기하고 임상적인 유용성이 없다고까지 주장하였다. Loge등(1990)도 전반적인 인지기능장애로 인해 Delay Task와 WCST(Wisconsin Card Sorting Task)에 대한 충동적인 반응이 억제될 수 있음을 보이며, 충동성은 과제수행이나 기억과제검사에서의 수행을 억제하는 가장 중요한 행동요소가 아닐지도 모른다는 견해를 나타내고, 이것이 주의력결핍·과잉운동장애의 핵심증상이 아닌 것 같다는 추론을 하고 있다. 본 연구에서는 반응요류수에는 유의한 변화가 없고, 반응시간에서 호전을 보였는데, 연속과제수행의 반응기준에 의한 충동요인의 변화가 없는 점, 같은 그림찾기의 일관되지 못한 결과를 볼 때, 충동성이 과연 주의력결핍·과잉운동장애의 핵심증상인가 하는 점과 충동성이 어떻게 측정되어야 할 것인가 하는 점은 이 장애의 연구에 있어서 주의력결핍이나 과잉운동에 비해서 비교적 덜 연구되어왔고, 따라서 앞으로 더 연구되어야 할 부분이라고 생각한다.

短期記憶課題遂行에서 시각기억수행은 Sprague & Sleator(1977)의 검사를 변형한 것으로 이들은 소량의 methylphenidate를 투여했을 때는 이 과제수행의 호전을 보이나 용량이 증가하여 1mg/kg/day 이상이 되면 수행의 장애를 가져온다고 하였는데 이 발표 이래 여러 연구들이 진행되어왔다. 자신들의 연구속에, 이 검사를 포함시켰던 Yepes등(1977), Werry등(1980)은 imipramine, methylphenidate 모두에서 변화를 발견할 수 없었는데, 이 과제의 결과에 관해서는 아직 논란이 많다(Gittelman-Klein, 1987). 이 검사는 비교적 단순하고, 지각탐색노력이 덜 요구되는 난이도가 떨어지는 과제로서 앞서 논의한 연속과제수행과 비교하여 그 효용성이 의문시된다.

또한 聽覺記憶遂行에서 연구결과를 보면 methylphenidate에서만 호전을 보이는데 1, 2, 3차 시행은 모두 짧은 기간의 단기기억인데 비해 4차 시행은 지연된 기억으로 학습과 상당히 밀접한 연관을 가진다. 이 검사에서 methylphenidate가 호전되는

효과를 보였다는 것은 학습과 연관지어 매우 주목할 만한 결과이다. Weingartner등이 미국정신건강연구소(NIMH)에서 시행한 연구를 보면(Solanto, 1984) 과잉행동아동은 정상아동에 비해 의미로 연결되는 단어보다 음운으로 연결되는 단어의 회상이 두드러지고, d-amphetamine투여후에도 이들 장애아동에서는 음운으로 연결되는 단어의 회상이 좋아지는 것으로 보아 정상과는 다른 언어수행방법을 갖는 것이 아닌가하는 논의를 했으나, 본 연구에서는 그 같은 자료까지는 분석을 못했고 앞으로 비교적 지연된 청각기억수행의 호전과 학습능력과의 연관지어 더 연구되어야 할 것이다.

약물의 작용기전의 차이에 따라 나타나는 효과가 다르고, 효과가 나타나는 영역이 다를 것이라는 가설은 methylphenidate가 과잉행동뿐 아니라 인지기능수행과제에 있어서 뚜렷한 효과를 보이는데 imipramine은 인지기능의 일부에서와 과잉행동에 한정된 행동변화만을 가져올 뿐이다. 그러나 imipramine의 주된 대사산물이며, 주로 noradrenergic system에 선택적으로 작용하는 desipramine, 또한 serotonergic system에 선택적으로 작용하는 clomipramine은 imipramine과 달리 과잉행동에서는 뚜렷한 효과를 보이지만 인지기능의 호전은 보이지 않는다. 이와 관련하여 강력한 dopaminergic system차단제인 haloperidol이나 thioridazine과 같은 항정신병약물을 이용한 연구를 보면, 인지기능의 변화에 대한 언급이 없이 행동평가척도만을 사용한 Gittelman-Klein등(1976), Weizman등(1984)의 연구에서는 주의력결핍·과잉운동장애에서 methylphenidate와 항정신병약물을 함께 투여할 때 과잉행동이 호전된다고 보고하는데 비해, 행동변화는 관찰하지 않고, 인지기능을 연속과제수행으로만 효과를 측정 한 Levy & Hobbes(1988)는 haloperidol에 의해 methylphenidate의 효과가 억제됨을 보고하였다.

이런 여러가지 결과들로 다른 항우울제와 달리 imipramine의 인지기능의 효과가 어떤 기전을 통해 이루어지는지 좀 더 연구되어야 할 것이며, 주의력결핍·과잉운동장애의 가장 핵심되는 過剩行動(hyperactivity)과 注意力缺乏(attention deficit)이 각각 다른 기전을 통해 나타나는 증상일 수도 있겠다고 추정된다. 지금까지 이 장애의 생화학적 원

인과 연관되어 논의되고있는 depaminergic system과 noradrenergic system의 두 신경전달체계의 상호관련에 의해 이들 주요 증상이 결정되고 약물효과가 나타난다고 생각되어지며, 앞으로 신경전달체계를 구별하여 구체적으로 나타내는 신경생화학적, 정신약리학적 지표와 함께 행동 및 인지기능도 좀더 세분하여 잘 짜여진 도구를 함께 사용하는 연구들에 의해 이들의 연관성이 규명되어질 것으로 기대한다.

References

- 오경자(1990) : 주의력결핍과잉활동 장애의 평가. 소아청소년정신의학 1 : 65-76
- 정경미(1991) : 과제유형과 피이드백(feedback)이 주의력결핍 과잉활동아의 주의과정에 미치는 효과. 延世大學校 大學院 碩士學位論文
- Achenbach TM, Edelbrock C(1983) : Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile. Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington
- American Psychiatric Association(1989) : Treatment of psychiatric disorders. American psychiatric association, Washington DC, pp1773-1786
- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. revised., American Psychiatric Association, Washington DC, pp27-95
- Barkley RA(1977) : A review of stimulant drug research with hyperactive children. J Abnorm Child Psychol 18 : 137-165
- Barkley RA(1981) : Hyperactive children. A handbook for diagnosis and treatment. The Guilford Press, NY, pp81-189
- Barkley RA(1990) : Attention-deficit hyperactivity disorder : A handbook for diagnosis and treatment. The Guilford Press, NY, pp3-38, 327-353
- Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Kneep D, Harmatz J(1989) : A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD : I. Efficacy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 28 : 777-784
- Donnelly M, Zimetkin AJ, Rapoport JL, Ismond DR, Weingartner H, Lane E, Oliver J, Linnolia M, Potter WZ(1986) : Treatment of childhood hyperactivity with desipramine : Plasma drug concentration, cardiovascular effects, plasma and urinary catecholamine levels, and clinical response. Clin Pharmacol Ther 39 : 72-81
- Douglas VI(1983) : Attentional and cognitive problems. In developmental neuropsychiatry ed. by Rutter M, The Guilford Press, NY, pp280-329
- Douglas VI, Barr RG, O'Neill ME, Britton BG(1986) : Short term effects of methylphenidate on the cognitive, learning and academic performance of children with attention deficit disorder in the laboratory and the classroom. J Child Psychol Psychiatry 27 : 191-211
- Gadow KD, Nolan EE, Sverd J, Sprafkin J, Paocelli L (1990) : Methylphenidate in aggressive-hyperactive boys : I. Effects on peer aggression in public school setting. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 29 : 710-718
- Garfinkel BD, Wender PH, Sloman L, O'Neill I(1983) : Tricyclic antidepressant and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. J Am Acad Child Psychiatry 22 : 343-348
- Gastfriend DR, Biederman J, Jellinek MS(1984) : Desipramine in the treatment of adolescents with attention deficit disorder. Am J Psychiatry 141 : 906-908
- Gittelman-Klein R, Klein D, Katz S, Saraf K, Pollack E(1976) : Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperkinetic children. Arch Gen Psychiatry 33 : 1217-1231
- Gittelman-Klein R(1987) : Pharmacotherapy of childhood hyperactivity : An update. in Psychopharmacology : The third generation of progress. ed. by Meltzer HY. Raven Press, New York, pp1215-1224
- Greenberg L, Yellin A, Spring C, Metcalf M(1975) : Clinical effects of imipramine and methylphenidate in hyperactive children. Int J Mental Health 4 : 144-156
- Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ(1985) : Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity : Report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. J Am Acad Child Psychiatry 24 : 617-629
- Kaplan SL, Busner J, Kupietz S, Wassermann E, Segal B(1990) : Effects of methylphenidate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADDH : A preliminary report. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 29 : 719-723
- Klein DF, Gittelman R, Quitkin F, Rifkin A(1980) : Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders : Adults and children. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp590-775
- Kupietz SS, Balka EB(1976) : Alterations in the vigilance

- performance of children receiving amitriptyline and methylphenidate pharmacotherapy. *Psychopharmacology* 50 : 29-33
- Levy F, Hobbes G(1988)** : The action of stimulant medication in attention deficit disorder with hyperactivity : Dopaminergic, noradrenergic, or both ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 802-805
- Linnoila M, Gualtieri T, Jobson K, Stave J(1979)** : Characteristics of the therapeutic response to imipramine in hyperactive children. *Am J Psychiatry* 136 : 1201-1203
- Loge DV, Staton RD, Beatty WW(1990)** : Performance of children with ADHD on tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 540-545
- Pliszka SR(1987)** : Tricyclic antidepressants in the treatment of children with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26 : 127-132
- Quinn PO, Rapoport JL(1975)** : One-year-follow-up of hyperactive boys treated with imipramine or methylphenidate. *Am J Psychiatry* 132 : 387-390
- Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP, Weingartner H, Ludlow C, Mikkelsen E(1978)** : Dextroamphetamine : Cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 199 : 560-563
- Rapoport JL, Quinn P, Bradbard G, Riddle D, Brooks E(1974)** : Imipramine and methylphenidate treatment of hyperactive boys : A double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 30 : 789-793
- Rapoport MD, Stoner G, DuPaul GJ, Kelly KL, Tucker SB, Schoeler T(1988)** : Attention deficit disorder and methylphenidate : A multilevel analysis of dose-response effects on children's impulsivity across settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 60-69
- Richardson E, Kupietz SS, Winsberg BG, Maitinsky S, Mendell N(1988)** : Effects of methylphenidate dosage in hyperactive reading-disabled children : II. Reading achievement. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 78-87
- Riddle MA, Hardin MT, Cho SC, Woolston JL, Leckman JF(1988)** : Desipramine treatment of boys with attention-deficit hyperactivity disorder and tics : Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 811-814
- Safer DJ, Krager JN(1988)** : A survey of medication treatment for hyperactive/inattentive students. *JAMA* 260 : 2256-2258
- Sbrechts MM, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Jatlow P, Anderson GM, Cohen DJ(1986)** : Components of attention, methylphenidate dosage, and blood levels in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* 77 : 222-228
- Shaywitz SE, Hunt RD, Jatlow P, Cohen DJ, Young JG, Pierce RN, Anderson GM, Shaywitz BA(1982)** : Psychopharmacology of attention deficit disorder : Pharmacokinetic, neuroendocrine, and behavioral measures following acute and chronic treatment with methylphenidate. *Pediatrics* 69 : 688-694
- Shaywitz SE(1988)** : Increased medication use in attention-deficit hyperactivity disorder : regressive or appropriate ? *JAMA* 260 : 2279-2272
- Solanto MV(1984)** : Neuropharmacological basis of stimulant drug action in attention deficit disorder with hyperactivity : A review and synthesis. *Psychol Bull* 95 : 387-409
- Sostek AJ, Buchsbaum MS, Rapoport JL(1980)** : Effects of amphetamine on vigilance performance in normal and hyperactive children. *J Abn Child Psychology* 8 : 491-500
- Stevenson RD, Wolraich ML(1989)** : Stimulant medication therapy in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 36 : 1183-1197
- Waizer J, Hoffman SP, Polizos P, Engelhardt DM(1974)** : Outpatient treatment of hyperactive school children with imipramine. *Am J Psychiatry* 132 : 587-591
- Weizman A, Weitz R, Szekeley GA, Tyano S, Belmaker RH(1984)** : Combination of neuroleptic and stimulant treatment in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Psychiatry* 23 : 295-298
- Werry JS, Dowrick PW, Lampen EL, Vamos MJ(1975)** : Imipramine in enuresis-psychological and physiological effects. *J Child Psychol Psychiatry* 16 : 289-299
- Werry JS(1978)** : Pediatric psychopharmacology : The use of behavior modifying drugs in children. Brunner/Mazel, Publ, NY, pp79-108, 171-207
- Werry JS, Aman MG, Diamond E(1980)** : Imipramine and methylphenidate in hyperactive children *J Child Psychol Psychiatry* 21 : 27-35
- Winsberg BG, Bialer I, Kupietz S, Tobias J(1972)** : Effects of imipramine and dextroamphetamine on behavior of neuropsychiatrically impaired children. *Am J Psychiatry* 128 : 1425-1431
- Wood DR, Reimerr FW, Wender PH, Johnson GE(1976)** : Diagnosis and treatment of minimal brain dysfu-

nction in adults : A preliminary report. Arch Gen Psychiatry 33 : 1453-1460

Yepes LE, Balka EB, Winsberg BG, Bialer I(1977) : Amitriptyline and methylphenidate treatment of behaviorally disordered children. J Child Psychol Psy-

chiatry 18 : 39-52

Zametkin AJ, Rapoport JL(1987) : Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity : Where have we come in 50 years ? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 26 : 676-686

ABSTRACT

Korean J Child & Adol Psychiatr 3 : 26~45, 1992

BEHAVIOR AND COGNITIVE CHANGES BY METHYLPHENIDATE AND IMIPRAMINE IN ATTENTION-DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER(ADHD)

DH Ahn, M.D., KE Hong, M.D., KJ OH, Ph.D.,

MS Shin, M.A., BC Yoo, M.D., KM Jung, M.A.

*Department of Psychiatry, Hangang Sacred-Heart Hospital, Hallym University,
School of Medicine, Seoul*

This study presents the behavioral and cognitive changes by administration of methylphenidate(MPH) and imipramine(IMI) for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in 5½~12 years old children referred to child psychiatric clinics. Behavioral changes are assessed with parent's and teacher's ratings. Drug effects on attention, short-term memory, and impulsivity are evaluated with psychological tests in laboratory. The changes were assessed twice in a 8-week periods. The data were analyzed separately for 15 subjects each drug using repeated measured analysis of variance(ANOVA).

The findings indicates that behavioral and cognitive impairments are improved by both drugs, but impulsivity is not. And MPH is superior to IMI on the improvement of attentional problem ; especially the findings indicates important differences between simple task and complex, perceptual-search task. These data confirm the effectiveness of MPH for treatment of ADHD, also raise questions regarding assessment method of attention and impulsivity as well as importance of impulsivity in ADHD.

KEY WORDS : Attention Deficit-Hyperactivity Disorder(ADHD) · Methylphenidate · Imipramine.