

국내 주의력결핍 과잉행동장애 아동 및 청소년에서 메타데이트CD의 임상증상 및 신경인지기능 개선 효과에 대한 개방 연구

유한익¹⁾ · 김봉석²⁾ · 정유숙³⁾ · 반건호⁴⁾ · 송동호⁵⁾ · 안동현⁶⁾ · 이영식⁷⁾

서울뇌과학연구소,¹⁾ 인제대학교 의과대학 상계백병원 정신과학교실,²⁾

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실,³⁾ 경희대학교 의학전문대학원 정신과학교실,⁴⁾

연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소 및 세브란스 어린이병원 소아정신과학교실,⁵⁾

한양대학교 의과대학 정신과학교실 및 정신건강연구소,⁶⁾ 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 신경정신과학교실⁷⁾

An Open-Label Study of the Improvements in Clinical Symptoms and Neurocognitive Functions in Korean Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder after Treatment with Metadate CD

Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D.¹⁾, Bongseog Kim, M.D., Ph.D.²⁾, Yoo Sook Jung, M.D., Ph.D.³⁾,
Geon Ho Bahn, M.D., Ph.D.⁴⁾, Dong Ho Song, M.D., Ph.D.⁵⁾,
Dong Hyun Ahn, M.D., Ph.D.⁶⁾ and Young Sik Lee, M.D., Ph.D.⁷⁾

¹⁾Seoul Brain Research Institute, Seoul, Korea

²⁾Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

³⁾Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

⁴⁾Department of Psychiatry, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

⁵⁾Department of Child & Adolescent Psychiatry, Severance Children's Hospital
and Institute for Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁶⁾Department of Psychiatry and Institute of Mental Health, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

⁷⁾Department of Neuropsychiatry, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : This study aimed to investigate the efficacy and safety of Metadate CD (MCD) when given to Korean children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). We also explored the effects of the drug on diverse neurocognitive functions.

Methods : Ninety-one subjects with ADHD (mean age 8.6 ± 2.2 years) were recruited at 6 outpatient clinics in Seoul, Korea. We used the ADHD Rating Scale (ARS), Clinical Global Impression (CGI), and comprehensive attention test (CAT) to measure the drug's effects.

Results : After 0.92 ± 0.32 mg/kg/day of MCD were administered for 57.4 ± 7.6 days, there was a 48.5% reduction in the mean total ARS scores ($p < .001$). Fifty-seven subjects (64.8%) showed either much improved or very much improved outcomes on the CGI-Improvement scale. The CGI-Severity scale also decreased from an average of 4.7 to an average of 2.9 ($p < .001$). Errors and response time standard deviations of the CAT, sustained attention test-to-response tasks, the flanker test, and divided attention test scores decreased after treatment ($p < .05$). The forward memory span of the spatial working memory test scores increased ($p < .05$). Thirty-five patients (39.8%) experienced side effects, of which the most common were headache (14.8%), nausea (12.5%), and anorexia (9.1%).

Conclusion : This open-label study suggests that MCD is effective and safe in improving the symptoms and neurocognitive functions of Korean children and adolescents with ADHD.

KEY WORDS : ADHD · Metadate CD · Effectiveness · Safety · Comprehensive Attention Test.

접수완료 : 2011년 3월 22일 / 심사완료 : 2011년 5월 2일

Address for correspondence: Young Sik Lee, M.D., Ph.D., Department of Neuropsychiatry, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea

Tel : +82,2-6299-1505, Fax : +82,2-825-8474, E-mail : hawkeyelys@hanmail.net

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 아동기에 발생하는 가장 흔한 정신장애 중 하나이며, 중추신경자극제를 비롯한 약물치료를 통해 증상 및 기능이 상당히 호전되는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 특히 약물의 작용 시간을 늘린 서방형 제제는 약물 역동학적인 강점과 순응도의 증가 등으로 인해 사용량이 점차 늘어나고 있다.^{2,3)} 하지만 속효성 제제에 비해 효과가 시작되는 시점이 느리고, 부작용이 오랫동안 발생할 가능성이 높은 단점이 있다.^{4,5)}

메타데이트 CD(Metadate Controlled Delivery, MCD)는 서방형 메틸페니데이트(methylphenidate, MPH) 제제로서 속방형과 지속형이 일정 비율로 섞여 있는 약물이다. 이 약물은 이미 외국에서 대조군 비교 연구에서 효과와 안전성이 입증되었고, 속방형 MPH와의 교차 연구를 통해서도 효과가 동등하다는 것이 밝혀졌다.⁶⁾ Dirksen 등⁷⁾의 연구에 의하면 ADHD 308명의 대상자 중에서 65%가 치료에 반응을 보였다.

주의력 및 실행기능과 같은 신경인지기능의 저하는 ADHD의 핵심 병리로서 환자의 증상 및 기능 저하와도 밀접하게 연관되어 있다.⁸⁾ 또한 현재까지의 여러 연구를 통해 ADHD의 증상 개선에 효과가 있는 약물에 의해 신경인지기능도 상당히 변화되는 것으로 알려져 있다. 하지만 증상 개선에 비해서는 효과의 크기가 작을 뿐만 아니라 결과도 일관성이 부족하여 아직까지 특정한 결론을 이끌어내기 어렵다.⁸⁾

MPH에 의한 신경인지기능의 호전 여부를 조사한 최근의 국내 연구결과를 보면, 약물치료 후에 지속수행검사의 일부 소검사 점수가 유의하게 변화되었다.⁹⁻¹³⁾ 하지만 한 연구를 제외하고는 모두 지속수행검사만을 사용한 연구였기 때문에, 단순 지속주의력이나 경계력, 인지적 충동성을 제외한 보다 포괄적인 신경인지기능에 미치는 약물의 영향에 대한 자료는 보고되지 않았다.

더욱이 MCD의 효과와 안전성을 국내 아동 및 청소년에서 조사한 연구는 현재까지 없었다. 따라서 본 연구는 국내 ADHD 아동 및 청소년에서 MCD의 효과와 부작용, 그리고 지속수행능력, 억제능력, 일부 실행기능, 비언어적 작업기억력과 같은 포괄적인 신경인지기능에 미치는 약물의 효과를 조사하기 위해 실시되었다.

방 법

1. 대 상

주의력결핍 및 과잉운동성, 충동성을 주증상으로 종합병

원 소아청소년정신과 외래를 방문한 아동 및 청소년을 대상으로 실시되었다. 서울시내에 있는 총 6개 병원이 연구에 참여하였으며, 2008년 12월부터 2009년 10월까지 대상자를 모집하였다. ADHD 진단은 DSM-IV 진단 기준을 따랐으며 정신과 전문의에 의해 한국판 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version(K-SADS-PL)¹⁴⁾을 사용하여 진단하였다. 이외에도 항정신성 약물 투여 경험이 없는 경우 또는 약물을 복용하였더라도 6개월 이내 항정신성 약물 치료가 1개월 미만이었다던 경우, 피험자 및 부모(또는 법적 대리인)가 적절하게 의사 소통할 수 있을 정도의 충분한 이해력이 있는 경우에만 연구에 참여시켰다. 하지만 ADHD보다 우선하는 정신과적 질환이 동반된 경우, 전반적 발달장애가 있는 경우, 지능지수가 70점 이하인 경우, 현재 연구에 참여하기 어려울 정도의 신경과 또는 내과적 질환이 있는 경우, 녹내장, 감상신기능항진증이 있는 경우, MPH에 과민반응을 가진 경우, 실험실 검사 결과 심각한 간기능 및 신장기능의 저하가 의심되는 경우는 제외하였다.

2. 평가도구

1) 한국판 ADHD 평정척도(ARS)

환자의 ADHD 증상의 심각도를 평가하기 위해서 ARS를 사용하였다. 이는 연구자가 직접 평가하는 36문항의 평가 도구로서 총점, 주의력결핍 점수, 과잉운동성/충동성 점수로 평가된다.¹⁵⁾

2) Clinical Global Impression(CGI)

임상적인 기능 수준을 평가하기 위해서 Clinical Global Impression-Improvement scale(CGI-I)¹⁶⁾와 CGI-Severity of Illness scale(CGI-S)¹⁷⁾을 사용하였다. CGI는 1점에서 7점까지 평가되며, CGI-I는 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally aggravated, 6=much aggravated, 7=very much aggravated로 나뉘어 있으며, CGI-S는 1=not ill, 2=very mild, 3=mild, 4=moderate, 5=marked, 6=severe, 7=very severe로 나뉘어 있다.

ARS와 CGI는 약물치료 전, 약물 투여 후 2주, 4주, 그리고 마지막 방문시 연구자가 직접 평가하였다.

3) 종합주의력검사 도구(Comprehensive Attention Test, CAT)

연구참여자의 신경인지기능 평가를 위해서 CAT를 사용하였다. 이 검사는 전산화 검사로서 이미 국내에 신뢰도 조사 및 표준화 연구¹⁸⁾가 실시되었고, 임상적으로 폭넓게 사용 중인 검사 도구이다. 약물 투여 전과 마지막 방문시에 평가되었다. CAT를 통해 평가할 수 있는 인지기능은 아래와 같다.

(1) 단순선택주의력-시각(Visual selective attention task)
원하는 시각자극에 반응할 수 있는 능력을 측정하는 검사다. 여러 개의 시각적 자극을 보고 특정자극을 찾아내도록 하는 검사로서, 화면에 2초 간격으로 다양한 도형들이 제시되면, 원모양이 나올 때마다 버튼을 최대한 빨리 누르도록 한다.

(2) 단순선택주의력-청각(Auditory selective attention task)
원하는 청각 반응에 반응할 수 있는 능력을 측정하는 검사로서, 2초 간격으로 다양한 소리가 제시될 때, 종소리가 들릴 때마다 버튼을 최대한 빨리 누르도록 한다.

(3) 억제지속주의력(Sustained attention to response task)
지속적으로 주의력을 유지하며 충동성을 억제하는 능력을 측정하는 검사다. 하나의 특정자극을 제외한 모든 자극들에 일관된 반응을 보임으로써, 특정자극에 대한 억제가 유지되는지를 평가한다. 도형들이 나올 때마다 스페이스 바를 최대한 빨리 누르다가 엑스(X)자 모양이 제시되는 경우에는 누르지 않도록 한다.

(4) 간섭선택주의력(Flanker task)
주위의 간섭자극을 무시하고 필요한 자극에 반응할 수 있는 능력을 측정하는 검사다. 여러 개의 시각자극을 한꺼번에 보여주고, 그 중에서 특정자극의 특징에 따라 반응하는 능력을 평가한다. 화면에 한 면이 열려있는 다섯 개의 상자가 주어지면, 가운데 상자의 열린 면의 방향과 일치하는 방향키를 최대한 빨리 누르도록 한다.

(5) 분할주의력(Divided attention task)
두 가지 자극을 동시에 처리할 수 있는 능력을 측정하는 검사다. 시각과 청각자극을 동시에 연속적으로 제시하고 이를 처리하는, 높은 수준의 주의력을 평가한다. 화면에 소리와 그림이 동시에 제시되면, 바로 앞서 제시된 자극의 소리가 반복되거나 도형이 반복되는 경우에 스페이스 바를 최대한 빨리 누르도록 되어 있다.

(6) 공간작업기억력(Spatial working memory task)
일련의 자극들을 순서대로 기억하며 처리하는 능력을 측정한다. 시각자극을 바로 또는 거꾸 정확하게 기억하는 정도를 평가하는 검사로서 화면에 표시된 박스들의 색이 순서대로 바뀌면, 그 순서를 기억하고 있다가 마우스를 이용하여 박스가 나온 순서대로 또는 역순으로 박스를 클릭한다.

안전성에 대한 평가는 매 방문마다 연구자에 의해 이루어졌다. 시험기간 중 나타난 이상반응에 대해 조사하였고, 약물 복용 전 및 마지막 방문시 실험실 검사, 생체징후, 이학적검사, 체중 및 신장 평가를 실시하였다. 실험실 검사에는 일반혈액

검사, 일반화학검사, 심전도, 가임여성의 경우 소변임신검사가 포함되었다.

3. 과 정

본 연구는 4상, 다기관, 개방형 시험으로 설계되었다. 연구 프로토콜은 6개 참여센터의 연구윤리위원회의 심의를 거쳤다. 피험자의 동의서와 수락서를 서면으로 획득한 후에 연구 과정이 시작되었다. 적합성 평가, 인구학적 조사, 병력조사, 이학적검사, 체중 및 신장 측정, 생체징후 측정하였다. 상기 평가 결과 연구참여자로 합당한 경우에 연구자용 ARS와 CGI 및 CAT 평가를 실시하였다.

약물 투여는 피험자의 체중이 20kg 미만인 경우에는 하루에 10mg으로 약물 복용을 시작하고, 20kg 이상이면 20mg으로 시작하였다. 이후 연구자의 임상적 판단에 따라 최소 10mg/day부터 최대 60mg/day까지 방문마다 용량을 변경시켰다. CGI-I가 3점 이상이고 부작용이 견딜 수 있는 경우에 증량하였으며, 부작용이 견딜 수 없는 경우는 감량하였다. 약물 투여 후 2주, 4주, 마지막으로 8주 후에 병원을 방문하였다. 복약 순응도는 매 방문마다 캡슐의 수를 세어 확인하였으며, 순응도 80% 미만일 경우 연구에서 탈락되었다.

4. 통계분석

약물치료 전, 치료 2주 후, 4주 후, 종결시점의 ARS, CGI-S, 체중 결과를 repeat measure of ANOVA를 이용해 분석하였다. 사후검증으로는 Turkey test를 이용하였다. 약물치료 전 후의 CAT 결과는 paired t-test를 이용해 분석하였다. 최소한 1회의 약물 투여 후 평가를 실시한 환자의 자료는 intent-to-treatment 대상군으로 포함시켰으며, 누락자료는 last-observation-carried-forward 방식을 사용하여 처리하였다. 모든 자료는 Statistica 7.0을 사용하여 분석하였고, 통계적 유의수준은 α 값 <0.05로 하였다.

결 과

1. 인구학적, 임상적 특성

총 97명(8.7±2.2세)의 아동 및 청소년이 연구에 참여하였으며, 이 중 91명(8.6±2.2세)만이 치료 전 임상평가를 완수하였다. 이 중 3명은 약물치료가 시작된 직후 첫 번째 평가 방문을 하지 않아 연구에서 탈퇴되었고, 결국 88명의 자료가 약물 전 후 분석에 사용되었다. 약물치료 후 1회 평가 후에도 11명의 환자가 추가로 탈락되어, 결국 77명이 끝까지 연구를 완수하였다. 4명은 '약물 효과 부족', 3명은 '순응도 문제', 3명은 '부작용', 1명은 '증상의 현저한 호전'으로 인해 조기 탈락하였다.

91명의 환자군 중 남자가 77명(84.6%)이었고, 혼합형이 62

명(68.1%), 부주의성 우세형이 27명(29.7%), 과잉운동/충동성 우세형이 2명(2.2%)이었다. 또한 9명(9.9%)에서 과거 ADHD 치료제를 복용한 경험이 있었다. MCD를 처방받은 기간은 평균 57.4일이었고, 용량은 하루 평균 31mg(0.92mg/kg)이었다 (Table 1).

2. 약물 효과

1) ARS 및 CGI 결과

8주간의 MCD의 치료 후 연구자가 평가한 ARS 총점은 33.2점에서 17.1점으로 48.5%가 감소하였다($t=184.1, p<.001$). 약물 투여 2주 후에는 19.2%($p<.001$), 4주 후에는 36.7%($p<.001$) 감소하여 점수가 점차 감소되는 경향을 보였다. 주의력 결핍 점수는 치료 전 19.0점에서 8주 치료 후 9.9점으로 47.9% ($F=204.5, p<.001$) 호전되었으며, 약물치료 2주 및 4주 후에도 각각 19.5%($p<.001$), 36.8%($p<.001$) 감소하였다. 과잉행동/충동성 점수는 치료 전 14.3점에서 8주 치료 후 7.2점으로 49.7%($F=99.2, p<.001$) 호전되었으며, 치료 2주 및 4주 후에도 각각 18.9%($p<.001$), 37.1%($p<.001$) 호전되는 소견을 보였다 (Table 2).

CGI-S는 치료 전 4.7점에서 치료 종결 후 2.9점($F=102.1, p<.001$)으로 감소되었으며, 역시 치료 2주 및 4주 후에 각각

4.1점($p<.001$), 3.4점($p<.001$)으로 지속적인 감소 추세를 보였다 (Table 2). 치료 종결 시점의 CGI-I가 ‘very much improved,’ 와 ‘much improved’인 환자는 57명으로 전체 중 64.8%가 반응군으로 나타났다 (Table 2).

치료 시작 2주, 4주, 8주 후 MCD의 평균 용량은 각각 17.1 ± 6.4 mg, 26.0 ± 9.1 mg, 30.1 ± 11.4 mg이었다.

2) CAT 결과

8주 동안의 약물치료 후 CAT 점수의 변화를 Table 3에 기술하였다. 치료 전후로 시각선택주의력의 오경보오류($t=4.3, p<.001$), 반응시간의 표준편차($t=3.3, p<.01$)가 유의하게 감소하였다. 청각선택주의력의 경우에는 누락오류($t=2.6, p<.05$), 오경보오류($t=2.2, p<.05$), 반응시간 평균($t=2.5, p<.05$), 반응시간의 표준편차($t=3.7, p<.001$)가 감소하였다. 억제지속 주의력 및 간섭선택주의력의 누락($t=3.2, p<.01$; $t=2.8, p<.05$) 및 오경보오류($t=7.1, p<.001$; $t=4.4, p<.001$), 반응시간 표준편차($t=4.6, p<.001$; $t=4.3, p<.001$)가 약물치료에 의해 각각 감소하였다. 분할주의력은 누락오류($t=4.0, p<.001$)와 반응시간 표준편차($t=2.6, p<.05$)가 감소하였고, 공간작업기억력은 치료 후 전방향 기억폭($t=-4.0, p<.05$)의 증가가 관찰되었다 (Table 3).

3) 부작용

부작용 분석에 포함된 88명의 환자 중 35명(39.8%)에서 연구 기간 중 한 번 이상의 부작용이 보고되었다 (Table 4). 하지만 이 중에서 부작용으로 인해 조기 탈락된 환자는 3명(3.4%)이었다. 가장 흔한 부작용은 두통으로서 14.8%에서 경험하였고, 오심(12.5%), 식욕저하(9.1%), 복통(5.7%), 불면(4.5%)이 다음으로 흔하게 보고되었다 (Table 4). 하지만 대부분의 부작용은 경미한 수준이었으며, 부작용을 경험한 환자 중 결국 약물을 영구적으로 중단한 사례는 1명에 불과했다.

약물의 부작용을 조사하기 위해 실시한 일반혈액검사, 일반 화학검사 결과 임상적으로 의미있는 변화가 관찰되지 않았다. 심전도검사에서도 특이 사항이 발견되지 않았다. 활력 증후도 약물 치료 전후로 의미있는 변화가 나타나지 않았다. 체중은 치료 전 평균 35.1kg에서 8주 치료 후 34.8kg로 0.3kg 감소하였지만 통계적 유의성은 없었다. 사후 검증 결과 약물치료 전과 치료 4주 후에 평가한 체중만이 유의하게 감소하였다($p=.03$).

고 찰

본 연구는 국내 ADHD 아동 및 청소년을 대상으로 MPH 서방형 제제 중 하나인 MCD의 단기간 효과 및 안전성, 그리고 신경인지기능 검사의 변화를 조사한 첫 연구다. 본 연구

Table 1. Descriptive data about subjects and medication

Gender	
Male	77 (84.6%)
Female	14 (15.4%)
Age	8.6±2.2 years (6 to 14 years)
ADHD subtypes	
Predominantly inattentive	27 (29.7%)
Predominantly hyperactive/impulsive	2 (2.2%)
Combined	62 (68.1%)
Concurrent comorbidities	
Tic disorders	2
Enuresis	1
Communication disorder	1
Trichotillomania	1
Previous drug history	
Methylphenidate immediate releasing form	5
Methylphenidate sustained releasing form	1
Atomoxetine	1
Unidentified drugs	2
Dose of Metadate CD	31.0±11.4mg/day (10 to 60mg/day) 0.92±0.32mg/kg/day (0.21 to 1.54mg/kg/day)
Duration of Metadate CD medication	57.4±7.6 days (27 to 76 days)

Table 2. Efficacy of metadate CD

Characteristics	Baseline	2 weeks	4 weeks	Endpoint
ADHD rating scale (mean ± SD)				
Inattentive	19.0 ± 4.2	15.3 ± 4.5*	12.0 ± 4.9*	9.9 ± 4.8*
Hyperactive/Impulsive	14.3 ± 5.0	11.6 ± 5.3*	9.0 ± 4.7*	7.2 ± 4.3*
Total	33.2 ± 6.8	26.8 ± 8.3*	21.0 ± 8.7*	17.1 ± 8.1*
CGI-I, n (%)				
Very much improved	—	1 (1.1)	8 (9.1)	22 (25.0)
Much improved	—	18 (20.5)	40 (45.5)	35 (39.8)
Minimally improved	—	46 (52.3)	34 (38.6)	25 (28.4)
No change	—	20 (22.7)	6 (6.8)	5 (5.7)
Minimally aggravated	—	3 (3.4)	0	0
Much aggravated	—	0	0	1 (1.1)
Very much aggravated	—	0	0	0
CGI-S (mean ± SD)				
	4.7 ± 0.8	4.1 ± 1.0*	3.4 ± 1.0*	2.9 ± 1.0*
CGI-S, n (%)				
Normal, not ill	0	0	3 (3.4)	9 (10.2)
Minimally ill	0	3 (3.4)	11 (12.5)	23 (26.1)
Mildly ill	7 (8.0)	25 (25.0)	33 (37.5)	30 (34.1)
Moderately ill	28 (31.8)	35 (39.8)	29 (33.0)	23 (26.1)
Markedly ill	41 (46.6)	24 (27.3)	10 (11.4)	3 (3.4)
Severely ill	11 (12.5)	3 (3.4)	2 (2.3)	0
Extremely severely ill	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

Regarding to the dropout cases, the Last Observation Carried Forward method was applied. * : $p < .001$, significant changes between baseline and post-treatment. ADHD : attention-deficit hyperactive disorder, CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity of Illness scale

결과, MCD 치료를 통해 ADHD의 증상 및 기능이 의미있게 호전되었으며, 더불어 신경인지기능이 향상되었다. 부작용면에서도 비교적 안전한 것으로 나타났다. 이는 MCD의 주의력 개선 효능 및 안전성을 조사한 과거 외국의 연구결과와 일치하는 소견이며,^{6,7)} 국내 ADHD 환자를 대상으로 실시되었던 다른 서방형 MPH 제형의 연구와도 유사한 결과다.^{9,13,19,20)} 이는 MCD가 다른 MPH 제형처럼 국내에서도 ADHD의 1차 치료제로 사용되는 것이 합당함을 시사하는 소견이다.²¹⁾

MCD는 70%의 서방형 MPH와 30%의 속효성 MPH가 혼합되어 있으며, 이로 인해 안정적인 약역학적 분포를 갖고 있다. 평균 반감기가 5.6~6.8시간으로 일반적으로 국내에서 사용되고 있는 속효성 MPH보다는 길고 Concerta[®]보다는 짧다.²²⁾ 이런 특성으로 인해 같은 MPH 제형이라 하더라도 효과와 부작용 측면에서 차이가 있으며, 이런 차이점은 임상상황에서 정신자극제 선택에 영향을 미치는 요소로 작용한다. 예를 들어, MCD의 반감기는 한 번의 투약으로 학교 생활에 미치는 ADHD 부정적인 측면을 감소시키는 데 충분하다고 보고되었다.⁶⁾ 속효성 MPH에 비해 식사시간에 영향을 받지 않는 안정된 약역학적 분포²³⁾와 하루 1회 투약의 편리함으로 인해 71%의 부모로부터 속효성 MPH를 사용할 때보다 더 만족스럽다는 평가를 받았다.⁷⁾ Concerta[®]보다 작용시간은 짧지만

오전 시간에 더 높은 혈중농도를 보이기 때문에, 오전에는 MCD가 더 효과적이고 오후에는 두 약물이 동일하며 이른 저녁시간에는 Concerta[®]가 더 효과적이라는 보고도 있다.²⁴⁾ 작용시간이 길면 부작용도 더 오래 나타나기 때문에, 특히 부작용이 심한 환자에게는 작용시간이 짧은 MCD가 선택되는 경향이 있다. 또한 나이가 어려서 제형을 그대로 삼키기 어려운 환자들에게는 캡슐을 열어 sprinkle 형태로 복용해도 동일한 효과를 기대할 수 있다.²⁵⁾ 이런 정보들은 ADHD 아동 및 청소년에게 MCD를 처방하는 임상 의들에게 매우 유용하게 활용된다.

저자들이 조사한 바로는 국내는 물론 외국에서도 MCD를 사용하여 신경인지기능의 변화를 조사한 연구는 거의 없었다. MPH의 인지기능에 미치는 영향에 대한 연구결과들은 많이 보고되었으나, 단순한 형태의 지속수행검사를 사용한 것이 많았고, 결과 또한 다양하였다.^{8,26)} 전체적으로 보면 약물치료 전후 효과크기는 평균 0.56이며, 75%에서 오류 수가 감소하고, 65%에서 반응시간이 감소한다.²⁶⁾ 이처럼 지속수행검사는 ADHD의 진단 도구로는 유용성이 증명되지 않았지만,^{27,28)} 약물 전후의 효과를 판정하기 위해서는 비교적 유용하게 사용될 수 있다.²⁶⁾ 또한 치료 전 지속수행검사의 반응속도의 표준편차가 높을수록 약물 반응이 좋지 않다는 연구결과⁹⁾가 있는데, 예비적이기는 하지만 약물 반응의 예측인자로 사용될 가능성

Table 3. Mean and standard deviation of the Comprehensive Attention Test between baseline and endpoint

Subtests		Baseline		Endpoint	
		Mean	SD	Mean	SD
Visual selective attention test	OE	5.14	7.94	3.80	8.44
	CE*	11.10	10.80	6.54	10.03
	RT (ms)	564.36	137.19	548.27	134.32
	RT SD (ms) †	209.52	106.62	176.55	83.58
Auditory selective attention test	OE †	4.51	9.69	1.80	4.20
	CE †	6.40	288.78	4.23	6.08
	RT (ms) †	657.70	161.90	613.94	146.98
	RT SD (ms) *	228.24	122.05	181.94	80.55
Sustained attention test to response task	OE †	17.41	22.87	10.24	17.13
	CE*	27.35	15.47	16.75	13.58
	RT (ms)	549.26	119.37	552.19	139.33
	RT SD (ms)*	228.68	108.63	184.66	80.15
Flanker test	OE †	15.68	24.32	8.00	12.28
	CE*	23.38	19.05	14.88	16.52
	RT (ms)	628.78	177.85	600.85	159.36
	RT SD (ms) *	246.20	151.18	174.25	95.34
Divided attention test	OE*	12.64	8.87	8.03	8.01
	CE	14.45	11.87	11.90	12.25
	RT (ms)	738.89	220.25	718.36	135.84
	RT SD (ms) †	305.51	116.55	247.46	89.77
Spatial working memory test	FMS †	6.56	1.13	7.25	1.67
	FCR	4.89	0.33	5.38	0.74
	BMS	6.78	1.92	4.63	3.20
	BCR	4.89	0.93	3.63	2.26

* : p < .001, † : p < .01, ‡ : p < .05. SD : standard deviation, OE : omission error, CE : commission error, RT : mean of the response times, ms : millisecond, RT SD : standard deviation of the response times, FMS : forward memory span, FCR : forward correct response, BMS : backward memory span, BCR : backward correct response

Table 4. Adverse events

Adverse events	n	% (n=88)
Headache	13	14.8
Nausea	11	12.5
Anorexia	8	9.1
Stomachache	5	5.7
Insomnia	4	4.5
Cough	3	3.4
Fever	1	1.1
Diarrhea	1	1.1
Memory impairment	1	1.1
Irritability	1	1.1
Depression	1	1.1
Myalgia	1	1.1
Anxiety	1	1.1
Rhinorrhea	1	1.1
Trauma	1	1.1
Gastric discomfort	1	1.1
Hypersomnia	1	1.1
Neurological symptom	1	1.1
Itching	1	1.1

도 있다. 이 결과는 추후 추가적인 연구 자료가 더 필요하다.

이제까지 MPH의 인지기능 개선 효과에 대해 조사한 대부분의 국내 연구 역시 지속수행검사가 주로 사용되었다.⁹⁻¹²⁾ 지속수행검사 중에서도 시각 및 청각 자극 중 목표자극에만 가능한 빨리 반응하게 하여 정반응, 누락 및 오반응 오류, 반응 속도 및 반응속도의 표준편차를 산출하는 가장 단순한 형태가 대부분이었다. 이 검사는 CPT1 혹은 CPT-X라고도 불리는 데, 목표자극의 빈도에 따라 경계력 혹은 지속주의력을 평가할 수 있으며, 충동성도 평가할 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁶⁾ 본 연구의 시각 및 청각 단순선택주의력검사가 바로 CPT1에 해당된다. 본 연구결과 역시 국내외 연구결과와 마찬가지로 약물치료 후 오정보오류의 감소, 반응속도 표준편차의 감소가 나타났다. 이는 MPH가 ADHD의 신경심리적 특성인 지속주의력과 충동성을 효과적으로 줄여주고 있음을 시사하는 소견이다.^{8,26)}

본 연구에서는 기존 국내 연구와는 달리 지속수행검사 중 목표자극의 빈도를 높여 얼마나 정확하고 빠르게 목표자극에 반응하는지를 보는 동시에 비목표자극에 효과적으로 억

제하는 능력을 평가하는 억제지속주의력을 평가하였다. 이 검사는 CPT-not X, Conners CPT 또는 CPT2라고도 불리며, CPT1에 비해 오정보오류의 가능성을 높임으로써 ADHD에서 흔히 보이는 억제 능력의 결손 정도를 더 잘 평가할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{26,27)} 본 연구결과에서도 치료 전 오정보오류가 단순선택주의력검사에 비해 더 많았으며, 약물치료 후 현저히 감소한 것으로 나타났다. 이는 억제능력을 평가하는 stop/signal 과제 혹은 go/nogo 과제를 이용하여 약물전후에 오정보오류 및 반응속도의 감소를 보고한 기존의 외국 연구 결과와 일치하는 소견이다.²⁹⁻³³⁾

또한 본 연구에서는 두 가지 자극, 즉 청각과 시각 자극을 동시에 처리하는 분할주의력을 평가하였다. 본 연구에서 사용한 분할주의력검사는 두 가지 자극을 동시에 처리하면서 동시에 바로 직전의 자극과 동일한 목표자극을 선택해서 반응하는 CPT-IP(Identical Pair) 검사가 포함되어 있다. 이 검사는 난이도가 높아서 천장효과가 높은 기존의 CPT1의 단점을 보완할 수 있고, 따라서 성인 주의력 평가에 사용되는 것으로 알려져 있다.²⁶⁾ 본 연구결과 약물치료로 인해 누락오류와 반응속도 표준편차의 감소가 관찰되었으며, 분할주의력을 평가한 선행 외국 연구결과와 일치하는 소견이다.³⁴⁾ 하지만 분할주의력은 약물치료 전후로 차이가 없다는 보고도 있어,^{29,35)} 향후 보완적인 연구결과가 필요하다.

본 연구에서는 단순한 형태이기는 하나 실행주의력의 일부를 평가할 수 있는 간섭주의력검사를 통해 약물 전후의 변화를 조사하였다. 이 검사는 flanker 검사의 특성을 갖고 있어서 간섭자극을 억제하면서 목표자극에 정확하고 빠르게 반응하는 능력을 측정하는데, 이런 능력은 전두엽과 전측 대상피질의 기능과 관련되어 있다.^{36,37)} 이 검사 역시 MCD 치료 후에 누락 및 오정보오류, 반응속도 표준편차가 유의하게 감소하였으며, 이는 약물치료 후 간섭을 억제하는 일부 전두엽 기능이 향상되었음을 의미한다. 과거 연구에서는 간섭자극을 억제하는 능력이 MPH 치료 전후로 호전되었다는 결과^{38,39)}와 호전되지 않았다는 결과가 모두 보고되고 있다.³¹⁾

본 연구에서는 주의력 이외에도 작업기억력의 변화도 평가하였다. 작업기억력 결손은 ADHD의 핵심적인 신경심리적 특징으로서, 본 연구에서 평가한 시각적 작업기억력이 언어적 작업기억력보다 ADHD에서 더 중요하다고 알려져 있다.⁴⁰⁾ 기존 연구를 살펴보면 ADHD에서 MPH 치료 후에 공간 작업기억력의 호전되었다는 결과^{41,42)}와 약물이 작업기억력에 영향을 전혀 미치는 못하였다는 결과⁴³⁾가 모두 보고되었다. 본 연구결과에서도 전방향 기억폭만 유의하게 호전되었을 뿐, 다른 항목에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 따라서 이 부분에 대해서는 주의 깊은 해석이 필요하다.

본 연구결과 약 40%의 환자에서 한 가지 이상의 부작용이 발생하였다. 흔한 부작용으로 두통, 오심, 식욕저하, 복통, 불면 등이 관찰되었다. 이는 외국의 MCD 연구결과를 검토한 결과와도 거의 일치하는데, 외국에서도 가장 흔한 부작용으로 두통, 식욕저하, 복통, 불면이 보고되었다.²²⁾ 최근 들어 정신자극제와 관련되어 큰 관심을 받고 있는 부작용은 성장 및 체중과 관련된 것이다.⁴⁴⁾ 비록 예비적이기는 하나 본 연구의 결과를 통해 약물 투여 4주까지는 체중 감소가 관찰되다가 8주가 되면 약물치료 전과의 체중 차이가 사라지는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 ADHD 아동의 신장과 체중을 10년간 추적 조사한 결과 정신자극제의 사용과 성장과는 연관성이 없었다는 최근 연구결과와 일맥상통하는 결과이다.⁴⁵⁾

본 연구는 비교군이 없는 개방형 연구이므로 인지기능평가 도구의 학습효과를 배제할 수 없으며, 약물의 실제 효과뿐 아니라 효과에 대한 기대가 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한 본 연구대상군은 공존질환이 상대적으로 적게 포함되어 있어서 본 연구의 결과를 공존질환을 갖고 있는 ADHD 환자에게 적용할 때에는 주의가 필요하다.

결론

본 연구를 통해 국내 ADHD 아동 및 청소년에서 MCD의 효능과 안전성을 처음으로 보고하였다. 포괄적인 신경인지기능 검사를 통해 MCD가 지속주의력과 경계력을 증가시키고 충동적인 반응을 감소시킬 수 있음을 관찰하였다. 뿐만 아니라 반응의 일관성과 간섭 자극을 배제하는 능력을 증가시키고, 두 가지 자극에도 주의력을 유지시키는 능력과 작업기억력을 향상시킬 수 있음을 관찰하였다.

중심 단어: 주의력결핍 과잉행동장애 · 메타데이트 CD · 효능 · 안전성 · 종합주의력검사 도구.

References

- 1) Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7:4-16.
- 2) Brams M, Moon E, Pucci M, López FA. Duration of effect of oral long-acting stimulant medications for ADHD throughout the day. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1809-1825.
- 3) Adler LD, Nierenberg AA. Review of medication adherence in children and adults with ADHD. *Postgrad Med* 2010;122:184-191.
- 4) Birmaher B, Greenhill LL, Cooper TB, Fried J, Maminski B. Sustained release methylphenidate: pharmacokinetic studies in ADHD males. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:768-772.
- 5) Pelham WE Jr, Sturges J, Hoza J, Schmidt C, Bijlsma JJ, Milich R, et al. Sustained release and standard methylphenidate effects on cognitive and social behavior in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* 1987;80:491-501.
- 6) Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM; ADHD Study Group. A

- double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;109:E39.
- 7) **Dirksen SJ, D'Imperio JM, Birdsall D, Hatch SJ.** A postmarketing clinical experience study of Metadate CD. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:371-380.
 - 8) **Pietrzak RH, Mollica CM, Maruff P, Snyder PJ.** Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30: 1225-1245.
 - 9) **Lee SH, Song DH, Kim BN, Joung YS, Ha EH, Cheon KA, et al.** Variability of response time as a predictor of methylphenidate treatment response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Med J* 2009;50:650-655.
 - 10) **Song DH, Shin DW, Jon DI, Ha EH.** Effects of methylphenidate on quantitative EEG of boys with attention-deficit hyperactivity disorder in continuous performance test. *Yonsei Med J* 2005;46:34-41.
 - 11) **Han DH, Lee YS, Na C, Ahn JY, Chung US, Daniels MA, et al.** The effect of methylphenidate on Internet video game play in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Compr Psychiatry* 2009;50:251-256.
 - 12) **Kim Y, Shin MS, Kim JW, Yoo HJ, Cho SC, Kim BN.** Neurocognitive effects of switching from methylphenidate-IR to OROS-methylphenidate in children with ADHD. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24:95-102.
 - 13) **Lee SI, Hong SD, Kim SY, Kim EJ, Kim JH, Kim JH, et al.** Efficacy and tolerability of OROS methylphenidate in Korean children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:210-216.
 - 14) **Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al.** The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version- Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45:81-89.
 - 15) **DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R.** ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretations. New York: The Guilford Press;1998.
 - 16) **Conners CK, Barkley RA.** Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:809-843.
 - 17) **Guy W.** ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville: US Dept Health, Education, and Welfare publication;1976.
 - 18) **Yoo HK, Lee J, Kang SH, Park EH, Jung J, Kim BN, et al.** Standardization of the comprehensive attention test for the Korean children and adolescents. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;20: 68-75.
 - 19) **Yoon HJ, Yook KH, Jon DI, Seok JH, Hong N, Cho SS, et al.** Efficacy and tolerability of osmotic release oral system-methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to comorbid psychiatric disorders. *J Korean Acad Adolesc Psychiatry* 2008;19:147-155.
 - 20) **Kim B, Park E.** An observational multi-center study for evaluation of efficacy, safety and parental satisfaction of methylphenidate-OROS in children with ADHD. *J Korean Acad Adolesc Psychiatry* 2005;16:279-285.
 - 21) **Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners 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.
 - 22) **Anderson VR, Keating GM.** Methylphenidate controlled-delivery capsules (EquasymXL, Metadate CD): a review of its use in the treatment of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs* 2006;8:319-333.
 - 23) **Haessler F, Tracik F, Dietrich H, Stammer H, Klatt J.** A pharmacokinetic study of two modified-release methylphenidate formulations under different food conditions in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:466-476.
 - 24) **Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, et al.** A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 2004;113:e206-e216.
 - 25) **Pentikis HS, Simmons RD, Benedict MF, Hatch SJ.** Methylphenidate bioavailability in adults when an extended-release multiparticulate formulation is administered sprinkled on food or as an intact capsule. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:443-449.
 - 26) **Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P.** Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:326-335.
 - 27) **Nass RD.** Evaluation and assessment issues in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12:200-216.
 - 28) **Nigg JT.** Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 2005;57:1424-1435.
 - 29) **Konrad K, Gunther T, Hanisch C, Herpertz-Dahlmann B.** Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:191-198.
 - 30) **Trommer BL, Hoepfner JA, Zecker SG.** The go-no go test in attention deficit disorder is sensitive to methylphenidate. *J Child Neurol* 1991;6 Suppl:S128-S131.
 - 31) **Scheres A, Oosterlaan J, Swanson J, Morein-Zamir S, Meiran N, Schut H, et al.** The effect of methylphenidate on three forms of response inhibition in boys with AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:105-120.
 - 32) **Konrad K, Günther T, Heinzel-Gutenbrunner M, Herpertz-Dahlmann B.** Clinical evaluation of subjective and objective changes in motor activity and attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a double-blind methylphenidate trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:180-190.
 - 33) **Bedard AC, Ickowicz A, Logan GD, Hogg-Johnson S, Schachar R, Tannock R.** Selective inhibition in children with attention-deficit hyperactivity disorder off and on stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:315-127.
 - 34) **de Sonneville LM, Njokiktjien C, Bos H.** Methylphenidate and information processing. Part 1: Differentiation between responders and nonresponders; Part 2: Efficacy in responders. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:877-897.
 - 35) **Hanisch C, Konrad K, Günther T, Herpertz-Dahlmann B.** Age-dependent neuropsychological deficits and effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison of pre- and grade-school children. *J Neural Transm* 2004;111:865-881.
 - 36) **Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI.** Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 2002;14:340-347.
 - 37) **Raz A, Buhle J.** Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:367-379
 - 38) **Jonkman LM, Kemner C, Verbaten MN, Van Engeland H, Kenemans JL, Camfferman G, et al.** Perceptual and response interference in children with attention-deficit hyperactivity disorder, and the effects of methylphenidate. *Psychophysiology* 1999;36:419-429.
 - 39) **Ridderinkhof KR, Scheres A, Oosterlaan J, Sergeant JA.** Delta plots in the study of individual differences: new tools reveal response inhibition deficits in AD/Hd that are eliminated by methylphenidate treatment. *J Abnorm Psychol* 2005;114:197-215.
 - 40) **Castellanos FX, Tannock R.** Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:617-628.
 - 41) **Bedard AC, Martinussen R, Ickowicz A, Tannock R.** Methylphenidate improves visual-spatial memory in children with attention-

- deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:260-268.
- 42) **Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ.** Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:293-305.
- 43) **Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K.** Methylphenidate restores visual memory, but not working memory function in attention deficit-hyperkinetic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175:319-330.
- 44) **Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ.** Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:994-1009.
- 45) **Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV.** A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr* 2010;157:635-640, 640.e1.