

주의력결핍 과잉행동장애에서 정신자극제를 이용한 약물치료

양 영 희¹⁾ · 유 희 정²⁾

서울대학교 의과대학 신경정신과학교실 소아청소년 분과,¹⁾
서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경정신과학교실²⁾

Stimulants Medication of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Young Hui Yang, M.D.¹⁾ and Hee Jeong Yoo, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

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

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by inattention, hyperactivity, impulsiveness and problems in other higher cognitive processes such as executive function deficits. Currently, there are many treatment modalities, of which pharmacotherapy is the most strongly supported by scientific and clinical evidence. Stimulants, which are first choice in the pharmacological treatment of ADHD, block dopamine reuptake by binding the dopamine transporter and so increasing the concentration of dopamine in synaptic clefts. Stimulants are effective in improving core ADHD symptoms, as well as the nonspecific symptoms, such as aggressiveness and oppositional behavior. Frequently reported short-term adverse effects are decreased appetite, sleep disturbance, headache, dizziness and irritability. Although questions have been raised about the long-term side effects of stimulants, including growth suppression, cardiovascular events, and abuse potential, there is no clear evidence to support these concerns.

KEY WORDS : Attention-deficit hyperactivity disorder · Stimulants · Pharmacotherapy.

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 주의력 결핍, 산만함, 과잉행동, 충동성 등의 특징만이 아니라 고위 인지 기능인 실행기능의 저하를 특징으로 하는 질환이다.¹⁾ 7세 이전에 발병을 하는 것으로 알려져 있으며, 주의력 결핍과 과잉행동 및 충동성이 모두 뚜렷하게 나타나는 경우와 주의력결핍 우세형과 과잉행동/충동성 우세형 등 세가지로 그 하위그룹을 나눈다.²⁾ 이러한 하위그룹에 따라 같은 질환임에도 불구하고 다양한 임상양상을 보인다.

유병율은 전세계적으로 5~10%정도이며,³⁾ 우리나라의 경

우는 1.99~13.25%로 보고되고 있다.⁴⁻⁷⁾ 어린 나이에 발병하여 학업수행과 또래관계를 비롯한 타인과의 관계 등에서 어려움을 보이는 경우가 많다. 아동이 성장하면서 증상이 사라지는 경우도 있으나 약 60%에서 성인기까지 증상이 남아 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 또한 공존질환을 동반하는 경우가 많은데 절반에서 적대적 반항장애나 품행장애를 가지고 있다는 보고가 있으며, 불안장애, 기분장애를 동반하는 경우가 많고, 20~25%에서 학습장애를 보인다는 보고가 있다.^{8,9)} ADHD의 이러한 임상 양상으로 인하여, 조기에 적극적인 치료가 필수적이다.

현재까지 알려진 ADHD 치료법 가운데 과학적인 근거를 바탕으로 가장 널리 쓰여지고 있는 치료는 약물치료와 행동치료이다.¹⁾ ADHD에서 약물치료는 1930년대 처음으로 그 임상적 유용성이 보고된 이후 많은 경험적/실험적 자료가 축적되고 있다. ADHD의 치료에 사용되는 약물은 정신자극제와 아토목세틴(atomoxetine), 그리고 부프로피온(bupropion), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant), 클로니딘(clonidine) 등의 알파수용체효현제(α_2 agonist) 등이 있

접수완료 : 2008년 1월 15일 / 심사완료 : 2008년 3월 7일
Address for correspondence : Hee Jeong Yoo, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel : +82.31-787-3647, Fax : +82.31-787-4058
E-mail : hjyoo@snu.ac.kr

다. 이 가운데 정신자극제는 가장 역사가 깊은 일차 선택약물로, 그 치료적 특성과 부작용이 최근 사회적, 의학적인 논란이 되고 있다. 아래에 그 주된 논점들을 제시하고, 현재까지의 연구 결과들을 제시하고자 한다.

본 론

1. 정신자극제란 어떤 약물인가?

1) 정신자극제의 종류

정신자극제는 1937년에 Bradley¹⁰⁾가 처음으로 과활동을 보이는 아동에서 benzedrine(a racemic mixture of d- and l-amphetamine)의 치료효과를 보고한 이후 지난 70여 년 동안 여러 연구 및 임상적 경험을 통해 ADHD의 치료에 안전하고 효과적인 일차 선택약물로 알려져 왔다. 정신자극제의 종류에는 메틸페니데이트(methylphenidate)와 텍스트로암페타민(dextroamphetamine), 페몰린(pemoline) 등이 있다. 이 중에서 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA) 공인을 받은 약물은 메틸페니데이트와 텍스트로암페타민이다. 이 약물들은 전체적인 구조는 서로 다르나 phenylethylamine backbone을 공유하고 있으며, 도파민(dopamine)과 노르에피네프린(norepinephrine) 등의 카테콜아민(catecholamine)과도 비슷한 구조를 공유하고 있다. 이 중에서 텍스트로암페타민과 페몰린은 국내 임상에서는 쓰이지 않으며, 메틸페니데이트가 주로 사용되고 있다.

메틸페니데이트에는 4가지의 광학 이성질체(optical isomer)가 있는데 d-threo, l-threo, d-erythro, 그리고 l-erythro가 그것이다. 이들은 각각 신경세포의 수용체결합에 stereoselectivity가 있으며, 이는 각각 수용체에 대한 반응성과 관련이 있다. 이 중에 threo racemate의 조합이 중추신경계에 활성도를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 최근에 d-methylphenidate가 수용체에 결합하는 활성형태임이 알려져서 d-threo형태만이 선택적으로 포함된 Focalin이라는 약이 개발되었다.^{11,12)} 연구 결과 Focalin은 일반적인 d, l-threo racemate 조합을 가진 약물의 절반 용량에서 같은 효과를 내는 것으로 알려졌으나¹³⁾ Focalin은 현재 국내에서 사용되지 않고 있다.

2) 작용기전

정신자극제의 약리학적 기전에 대해 자세히 알려져 있지는 않으나, 현재까지 밝혀진 바에 의하면 뇌의 도파민과 노르에피네프린 경로에 영향을 미친다. 메틸페니데이트의 경우 synaptic cleft에서 도파민 운반체에 결합하여 도파민의 재흡수를 저해함으로써 monoamine oxidase에 의한 도파민

의 분해를 막으며 세포내의 도파민의 분비를 촉진하는 역할을 한다. 텍스트로암페타민의 경우도 비슷한 작용을 하여 도파민 운반체에 결합을 통해 재흡수를 막는다. 메틸페니데이트와 다른 점은 세포 내에서 새로이 형성된 도파민의 유리도 촉진하는 역할을 한다는 점이다.¹⁴⁾ 이러한 약리학적 기전은 선조체(striatum)와 전전두엽(prefrontal lobe)에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 특히 Volkow 등¹⁸⁾은 경구 복용한 메틸페니데이트의 용량에 비례하여 두뇌의 도파민 수용체에 결합율이 증가한다고 보고하였고, 몸무게 1kg당 0.3~0.6mg을 복용하게 되었을 때 50% 이상의 결합율을 보인다고 하였다. 이러한 결합율은 전체 두뇌와 비교할 때 선조체와 대뇌의 결합율이 두드러진다고 보고하였다. 이러한 도파민 수용체의 결합율의 증가는 선조체에 존재하는 신경세포 시냅스의 도파민의 농도를 증가시키는 결과를 가져오고 이는 striatal-frontal pathway를 통하여 inhibitory control, working memory 등의 전전두엽 기능의 향상을 가져 오는 것으로 생각된다.^{19,20)} 메틸페니데이트와 텍스트로암페타민은 모두 노르에피네프린 관련 신경전달체계에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 특히 메틸페니데이트는 두뇌의 주요 노르에피네프린 관련 경로인 locus ceruleus의 firing rate를 낮춘다는 보고가 있다.²²⁾ 노르에피네프린 또한 locus ceruleus에서 전전두엽으로의 경로에 주요 신경전달 물질이므로 정신자극제가 전전두엽의 기능향상에 영향을 줄 것이라는 추정이 가능하다.¹⁾

3) 약동학 및 제형

메틸페니데이트와 텍스트로암페타민은 빠르게 흡수되어 복용 후 30분에서 1시간에 효과를 나타내며, 1시간에서 2시간 내에 최고 혈중농도에 도달하고 약 2시간에서 5시간 정도 효과가 지속된다. 체내의 단백질과의 결합력은 적으며, p-hydroxylation, N-demethylation, deamination, conjugation 등의 과정을 통해 대사된다. 텍스트로암페타민의 경우 약 80%는 대사되지 않은 형태로 소변 내로 배설이 된다.¹¹⁾ 약물농도-반응효과 양상이 체중과 밀접한 관련이 있어 체중에 따라 약의 용량을 정하는 것이 임상에서 일반적으로 적용되는 방법이나 체중과 반응효과가 전혀 관련이 없다는 보고 또한 있다.²³⁾ 이전에는 메틸페니데이트의 빠른 흡수를 통한 체내 약물 농도의 빠른 상승이 치료 효과를 높이는데 중요하다고 알려져 있고 이를 ramp effect라했으나²⁴⁾ Swanson 등²⁵⁾이 시행한 연구에 의하면 하루 한 번 복용 이후 지속적으로 약물 농도가 꾸준히 증가하는 경우에 집중력 향상과 전반적인 행동조절에 있어 더 좋은 효과를 보인다는 결과가 나왔다. 메틸페니데이트와 텍스트로암페타민의 경우 혈중 약

물농도의 지속시간에 비해 약효 지속시간은 짧아서 혈중 약물농도가 저하되기 이전에 먼저 임상적 효과는 없어지는 양상을 보인다. 이것을 clockwise hyperesis라고 한다.²⁶⁾

초기에 나왔던 속방형(immediate-release, IR) 제제는 하루에 여러 차례 복용해야 했고, 이로 인해 소아청소년의 경우 학교에서 약을 복용해야 하는 불편함이 있어서, 약에 대한 순응도가 떨어질 수 밖에 없었다. 이후 wax-matrix vehicle을 이용한 서방형(slow release, SR) 형태의 제제가 나왔지만, 이 제형의 약물은 속방형의 기존 약물을 하루에 두 번 복용하는 경우와 비교했을 때 효과가 적은 것으로 나타났다. 이는 약물효과가 나타나는 데 걸리는 시간이 길고, 혈중 최고 약물농도가 낮기 때문인 것으로 생각되었다.^{24,27)} 이러한 점을 개선하여 새로이 개발된 것이 최근에 많이 사용하고 있는 콘서트라(concerta[®])이다. 이는 OROS(osmotic release oral system)라는 약물제형을 가지고 있는데, 이 방법을 통해 기존의 속방형 제제가 가진, 고농도와 저농도를 번갈아 보이는 약동학적 특성(peak-and-valley pharmacokinetic profile)대신에 지속적으로 혈중약물농도를 상승시키는 것이 가능하게 되었다. 이러한 콘서트라의 약효는 약 12시간 지속이 되기 때문에 하루에 한 번 복용하는 방법이 가능해졌다. 이와 비슷하게 Metadate CD 제형도 extended-delivery bead technology, double-pulse preparation 방식을 적용하여 혈중 약물농도가 지속되는 것을 가능하게 하였다. 이 제형은 약물의 30%가 속방형이고 나머지 70%는 delayed release형이다. 이 비율로 섞여있어 약효가 약 8시간 지속이 되며, 역시 하루 한 번 복용이 가능한 제제이다.¹¹⁾

또 다른 정신자극제인 페몰린은 약을 복용한 지 첫 2시간 이내에 임상적 효과가 나타나서²⁸⁾ 6시간 정도 지속이 된다. 앞서 언급한 메틸페니데이트와 텍스트로암페타민의 경우는 그 효과가 약물의 흡수기에 집중되어 있는 반면에 페몰린의 경우는 약동학적으로 후반분포기(post-distribution)까지 약효가 지속된다.^{29,30)} 그러나 이런 장점에도 불구하고, 약물에 의한 간손상이 보고됨으로써 그 사용이 현저히 줄었다.

4) 약물 상호작용

ADHD가 정신자극제에 반응을 보이지 않거나 부작용이 현저한 경우, 다른 동반질환이 있을 경우에는 다른 항정신성 약물의 사용을 고려하게 되는데, 이 경우 약물상호작용에 대한 고려가 필요하다. 1971년에 Wharton이 보고한 바에 의하면³¹⁾ 메틸페니데이트와 삼환계 항울제인 이미프라민(imipramine)을 같이 복용할 경우 이미프라민의 혈중 농도가 7배 정도 상승할 수 있다고 보고 하였다. 이와 달리 같은 삼환계 항울제인 데시프라민(desipramine)의 경우에는 약물

의 혈중 농도 변화에 거의 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다.³²⁾ Rapport 등³³⁾이 7살에서 12살 아동 16명을 대상으로 시행한 연구에서 두 가지 약물을 같이 사용하였을 때 심각한 부작용의 결과는 없는 것으로 보고하였으나 메틸페니데이트의 경우 삼환계 항울제의 대사작용을 억제한다고 알려져 있으며, 삼환계 항울제로 소아우울증을 치료한 임상례 중 5개의 돌연사 보고가 있어 이의 사용에 주의를 요한다.³⁴⁾ 대신에 ADHD와 동반된 우울증의 치료에 있어서는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 제제를 선택하는 것을 제안하고 있다.¹³⁾

ADHD의 주 증상만이 아니라 공격성 및 불면을 조절하기 위해 클로니딘 등의 알파수용체효현제(α_2 agonist)를 같이 병합하게 된다. 틱장애와 ADHD가 공존한 경우에도 메틸페니데이트와 클로니딘의 복용은 뚜렷한 부작용의 증가 없이 단기간 치료에 효과적인 것으로 보고되었다.³⁵⁾ 클로니딘을 복용한 4개의 임상례에서, 원인이 확실하게 밝혀지지 않은 돌연사가 있었음이 발표되었다. 아울러 클로니딘 복용 시에는 심혈관계 부작용에 대한 주의가 필요하다고 알려져 있다.

2. 정신자극제는 ADHD의 치료에 효과적인가?

1) 약물 효과

정신자극제 약물치료의 효과에 대해서 많은 연구가 시행되어 왔다. 155개의 대조군 연구를 고찰한 메타분석³⁶⁾에서 정신자극제는 약 70%의 효과를 보이는 것으로 알려졌으며, 이는 위약 투여 시에 5~30%의 효과를 보이는 것에 비해서 현저히 높은 것이다. 하지만 연령에 따른 효과나 동반질환에 따른 효과의 차이는 일정하지 않은 것으로 보고되고 있다. 대부분의 이전 연구들이 백인남자를 대상으로 행해졌던 것에 반해 Sharp가 보고한 바에 의하면 여자에서도 마찬가지로의 호전을 보였다.³⁷⁾ 이러한 정신자극제와 관련한 증상의 호전은 장기간 지속된다고 알려져 있다.^{38,39)}

정신자극제는 ADHD의 주된 증상인 산만함과 과운동성을 감소시켜주고, 과제중심의 행동을 증가시킨다.⁴⁰⁾ 또한 인지 기능 검사에서 수행정확성을 증가시키고, 단기 기억력, 반응 시간, 산수 계산력, 문제 해결력, 주의력 지속성 등의 호전을 가져온다. ADHD와 직접 관련된 이상행동의 호전만이 아니라 자존감, 인지기능, 사회관계 및 가족관계의 기능도 유의하게 호전시킨다.⁴¹⁾ Whalen 등에 의하면⁴²⁾ 정신 자극제는 또래들과의 의사소통, self-perception, situational cue 등을 인지하는 능력들도 향상시켜 행동의 강도를 적절히 조절하고, 의사소통을 개선시키고, 좀 더 나은 반응성을 보인다고 하였다. 또 이러한 인지기능을 비롯한 증상의 호전은 소아 청소년과 부모, 선생님, 형제자매, 또래들과의 관계를 호전시키는

데 기여한다고 보고하고 있다.⁴³⁾

이러한 치료효과들에도 불구하고 여전히 정신자극제를 이용한 약물치료에 대한 걱정, 일관되지 않는 치료 방법들의 난무, 정신자극제 장기치료의 근거 부족 등에 대한 지속적인 논란으로 1992년에 미국 국립정신보건원(National Institute of Mental Health)과 교육부(Department of Education)가 공동 주관하여 Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder(MTA study)를 시행하였다. 이는 7세에서 9.9세까지의 579명의 아동을 대상으로 처음 시작된 전향적 추적연구로, 이 아동들을 정신자극제만을 복용하는 그룹, 행동치료만을 받는 그룹, 두 가지의 치료를 동시에 받는 그룹, 그리고 대조군으로서 지역사회에서 치료를 받는 그룹 등 총 4개의 그룹으로 나누어 14개월, 24개월, 그리고 36개월에서의 임상 증상의 변화, 순응도 및 부작용 등에 대하여 조사하여 고찰하였다.

처음 14개월이 지난 이후의 연구결과⁹⁾를 보면 전체적으로 4개의 그룹에서 ADHD의 주 증상의 호전을 보였고 특히, 약물치료만을 한 그룹과 행동치료와 약물치료를 동시에 한 그룹(병합치료군)에서 다른 나머지 두 그룹에 비해서 유의

한 증상의 호전을 보였다. ADHD 주 증상만을 보았을 때는 단독 약물치료군과 병합치료군과의 차이는 뚜렷하지 않았으나 반항적이거나 공격적인 증상, 내적인 증상(internalizing symptoms), 사회기술 능력, 부모자녀관계, 읽기능력 등에 있어서는 병합치료를 시행한 군에서 유의하게 더 호전된 것으로 보고함으로써 non-ADHD 증상과 긍정적인 기능의 호전에서는 병합치료가 더 효과적임이 밝혀졌다.

이후 10개월이 더 경과하여 24개월 시점의 관찰결과를 보면^{44,45)} 약물치료를 한 군이 행동요법만을 하거나 지역사회에서 치료를 받는 군에 비해 여전히 유의하게 증상의 호전을 보고하였으나 14개월 시의 그룹간의 증상의 호전의 차이에 비해 그 차이는 미미한 것으로 보고 하였다. 이는 지속적인 약물치료가 증상의 호전에 분명한 영향을 주지만 그 효능은 시간이 흐르면서 감소함을 시사하는 것이다. 약물치료만을 기준으로 평가하였을 때는 약물을 복용하다가 중단한 경우에 증상의 악화를 보고하였고, 약물을 지속적으로 복용하는 군과 전혀 약물을 복용하지 않은 군에서 경미한 증상의 변화를 보였다. 이에 반해 약물치료를 하지 않다가 약물치료를 받은 군에서는 증상의 의미 있는 호전을 보였다.

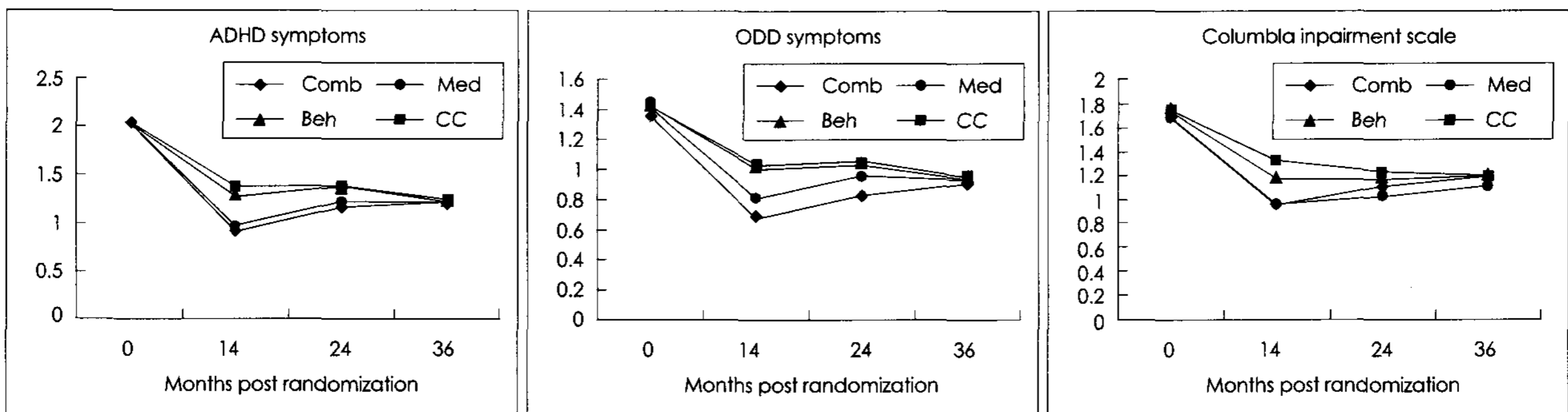


Fig. 1. Average ADHD and ODD symptoms and Columbia Impairment Scale scores through 36 months. Comb : combination of medication management and behavioral therapy, Med : medication management, Beh : behavior therapy, CC : usual community care. Cited and modified from the results of 3-year follow-up of the NIMH MTA study⁴⁶⁾

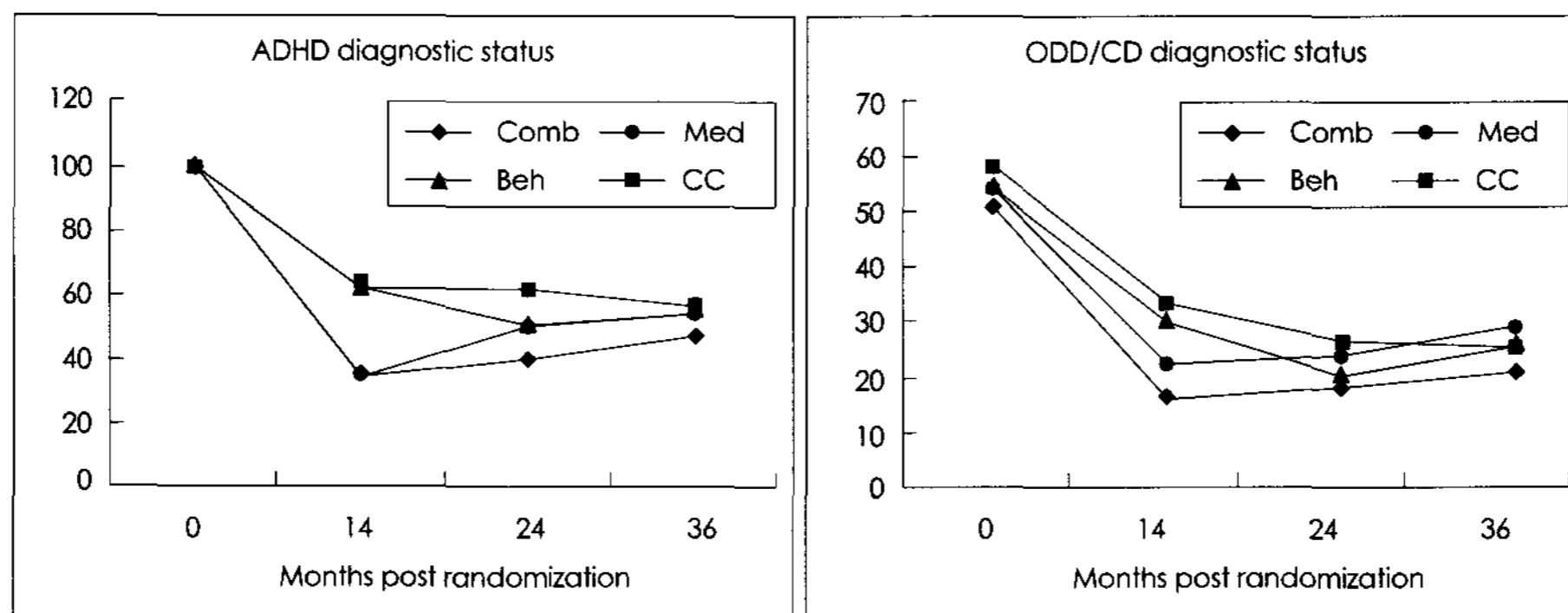


Fig. 2. Percentage of subjects meeting ADHD and ODD/CD criteria from baseline through 36 months. Comb : combination of medication management and behavior therapy, Med Mgt : medication management, Beh : behavior therapy, CC : usual community care. Cited and modified from the results of 3-year follow-up of the NIMH MTA study⁴⁶⁾

36개월이 경과하였을 때는⁴⁶⁾ 4개의 그룹 모두 처음보다 증상의 호전이 있었으나 그룹간의 증상이 호전 정도는 유의하게 차이가 나지 않았다. Fig. 1과 Fig. 2에서 나타난 바와 같이 초기 14개월 시점에서의 약물치료의 월등한 효과는 36개월이 경과한 시점에서는 나타나지 않았다. 이는 장기치료가 있어 단독 약물치료가 행동치료나 지역사회 치료에 비해 지속적으로 우월하다고 할 수 없을 가능성을 시사한다. MTA study group의 연구자들은 이는 성장함에 따라 ADHD 증상이 악화되는 임상경과를 반영하는 것일 수 있다고 논의 하였다. 또한 Fig. 3에서 나타난 것처럼 약물 처방의 변수를 명확히 고려 하지 않고 평가한 것에 기인할 수 있다고 제안하였다.

2) 약효 기전에 대한 가설들

ADHD의 병리에 대한 원인 및 정신자극제의 약리학적인 기전에 대한 연구를 통해서 약물 효과의 실체를 규명하려는 연구들이 진행 중이다.

현재까지 ADHD의 원인 및 병리에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않으며, 유전연구, 뇌영상 연구, 뇌파 연구, 유발전위 연구 등의 여러 방법론을 통해 규명하고자 하는 노력들이 있어 왔다. 유전연구를 통해서서는 도파민운반체와 관련된 유전자나⁴⁷⁾ 도파민 수용체 관련 유전자(DRD3, DRD4)^{48,49)}가 ADHD와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 세로토닌,⁵⁰⁾ 노르에피네프린⁵¹⁾ 등의 신경전달 물질과 관련된 유전자에 대해서도 활발히 연구가 진행되고 있다. 뇌구조영상을 이용한 연구에서는 고위 인지기능인 executive function을 관장하는 전전두엽의 이상과⁵²⁾ caudate, pallidum, corpus callosum 그리고 cerebellum의 부피의 감소가 보고되고 있다.⁵³⁾ 단 일광자단층촬영(Single Photon Emission Computed To-

mography, SPECT), 양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography, PET), 기능적 자기 공명 영상(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 등의 기능적 뇌영상 연구를 통해서도 전전두엽과 선조체 부위에 혈류의 감소 및 대뇌의 대사의 이상이 보고되었고⁵⁴⁻⁵⁶⁾ inhibitory control과 관련된 과제 수행 시에 전전두엽 기능이 저하되어 있는 소견을 드러냈다.⁵⁴⁾

이들 연구 결과들은 일관적으로 ADHD와 도파민 시스템과의 관련성을 시사한다. 정신자극제 또한 도파민과 관련된 경로에 영향을 주는 것으로 알려져 있어, 결국 정신자극제의 약효는 이러한 신경전달물질의 조절과 관련이 있을 것으로 추정한다. 도파민 운반체에 고도로 선택적인 리간드(ligand)를 이용한 뇌영상연구에서 ADHD 환아군은 대조군에 비해 striatum의 도파민 운반체의 농도가 높은 결과를 보였고, 메틸페니데이트 치료로 도파민 운반체의 농도가 정상화되는 양상을 보였다.⁵⁷⁾ 또한 SPECT의 영상을 이용한 연구에서 메틸페니데이트를 복용하기 전과 3개월간 복용한 이후를 비교한 결과 약물 복용 이후에 선조체 체계의 시냅스 후 도파민 수용체가 최대 20% 감소되었고, 도파민 수용체 또한 최대 74.7% 감소되었다고 보고하였다. 이 연구자들은 SPECT를 이용한 도파민 수용체 영상을 약물치료를 평가하는 데 이용할 것을 제안하였다.⁵⁸⁾ 도파민 신경전달 물질 체계의 유전적 다양성이 정신자극제에 대한 반응성을 결정한다는 연구 보고들이 있다. 이 중 도파민 수용체의 유전자 DRD4의 48base pair Variable Number Tandem Repeat (VNTR) polymorphism(7-repeat allele)과 메틸페니데이트의 관련성에 대해 연구 보고 되었는데, DRD4 7R allele을 가지고 있는 사람의 경우 증상의 호전을 위해서는 고용량의 약물이 필요하다고 보고 하였다.⁵⁹⁾ 이러한 약물연구들은 도파민과 메틸페니데이트의 관련성을 시사하지만 도파민은 단독으로 작용하기보다는 세로토닌이나 노르에피네프린 등의 다른 신경전달 물질과 상호작용을 한다는 사실, 그리고 노르에피네프린 선택적인 약물보다 정신자극제가 ADHD의 치료에 더 효과적이라는 사실로 미루어 볼 때,¹⁾ 이러한 다양한 신경전달 물질의 특정한 조합 및 상호간의 관련성에 대한 연구가 더욱 진행이 되어야 할 것이다.

정신자극제가 ADHD를 완전히 없애는 치료제인가에 대해서는 아직 의문의 여지가 있다. 1998년 Solanto¹⁴⁾는 정신자극제 자체가 ADHD가 없는 사람에서도 주의력의 향상 등을 가져 오는 것으로 보아 정신자극제가 질환의 특정한 신경생물학적인 손상을 고치는 것이라기 보다는 증상을 보완하는 효과(compensatory effect)를 가지고 있어 증상의 호전을 보이는 것이라고 제안한 바 있다.

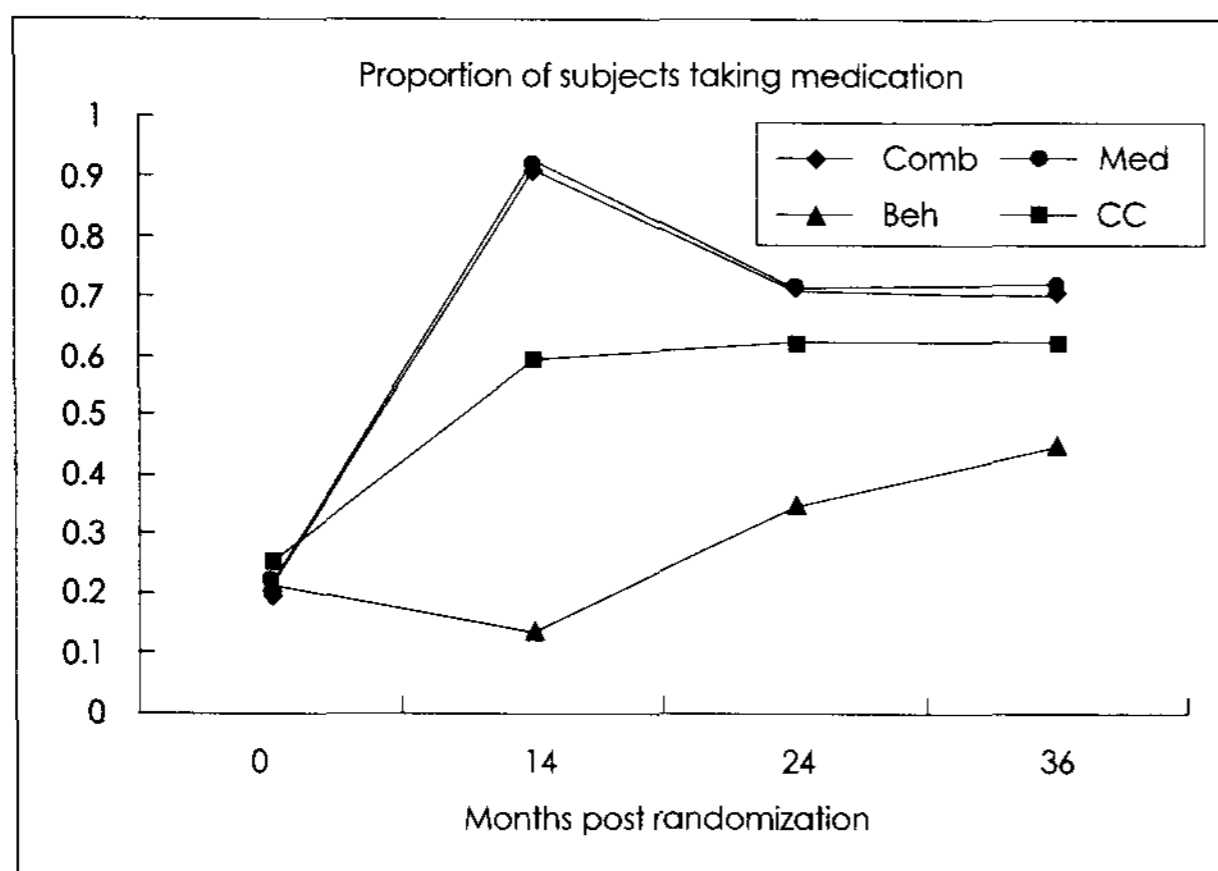


Fig. 3. Percentage of subjects using medication >50% of days, by treatment group through 36 months. Comb : combination of medication management and behavior therapy, Med Mgt : medication management, Beh : behavior therapy, CC : usual community care. Cited and modified from the results of 3-year follow-up of the NIMH MTA study⁴⁶⁾

3) 약물 복용의 결정 및 약물 복용의 실제

진단이 확정된 이후에는 증상 양상 및 심각도, 기능의 저하 정도, 공존 질환이나 합병증의 여부 등을 고려하여 약물 치료 계획을 세운다. 약물치료가 결정된 이후에는 가족에게 약물의 효과나 부작용에 대해서 충분한 정보를 주는 것이 필요하다. 약물치료 시작 시에 환자의 증상과 기능 부전 및 발달 상태에 대한 상세한 정보를 종합하여 약물치료의 기준으로 삼는다. DuPaul의 ADHD 평정 척도⁶⁰⁾ (DuPaul's ADHD Rating Scale, ARS) 등 ADHD 평가척도를 정기적으로 사용하여 약물 효과를 판정하는 데 사용하는 것도 유용한 방법이다. 속방형제제를 복용할 경우 체중을 기준으로 하여 0.3~1.5mg/kg의 용량으로 복용한다. 국내 임상에서 많이 사용하는 콘서타의 경우는 18mg부터 시작하여 일주일 간격으로 72mg까지 증량할 수 있다. Metadate CD의 경우 20 mg에서 시작하여 60mg까지 증량할 수 있다. 두 약물의 경우에도 체중 1kg당 약의 용량 결정이 가능한데, 콘서타의 경우 0.4~1.8mg/kg, Metadate CD의 경우 0.6~1.5mg/kg에서 정할 수 있다.¹⁾

학령 전기의 아동의 약물치료 대해서는 아직 일관된 지침이 없다. 학령전기 아동에게도 약물치료가 효과적이라는 보고가 있으나 1년 이상 장기간 약물치료를 하였을 때 유의한 성장저하가 보고되어 학령전기 아동의 경우 이해득실을 비교하여 사용할 것을 권고하고 있다.^{61,62)} 청소년과 성인의 경우에도 아동의 경우와 마찬가지로 정신자극제의 효과가 유용하다고 알려져 있어^{63,64)} 약물치료의 대상이 된다.

약물 휴가(drug-holiday)에 대해서는 여러 의견이 있다. 체중감소와 장기간 복용에 따른 영향을 줄이기 위해 또는 약물 필요성에 대한 재평가를 위해서 필요하다는 의견과, 약물을 중단한 이후에 일관된 약효가 나오지 않고, 부작용을 다시 경험하는 등의 문제가 있어 지속적인 복용을 주장하는 경우가 있는 등 아직까지는 논란이 있는 상황이다. 따라서 임상적 상황에 따라서 선별적으로 결정하는 것이 필요하다.

이러한 고민이 지속되어 소아청소년정신의학회에서는 ADHD의 약물치료에 대한 한국형 치료 권고안을 제안하였다.⁶⁵⁾ 여기 명시된 주된 권고사항들은 다음과 같다. 첫째, ADHD 환자의 치료계획은 증상과 기능에 걸쳐 통합적으로 이루어지는 것이 바람직하다. 둘째, ADHD 약물치료는 부작용에 유의하면서 식품의약품 안전청에서 ADHD 치료 약물로 인정한 약물의 사용을 원칙으로 한다. 셋째, 위의 약물로 충분한 치료 효과가 없을 경우, 진단을 주의 깊게 재검토하고, 행동요법과 약물 요법을 함께 하는 것도 고려한다. 넷째, 약물치료를 하는 동안 약물과 관련된 부작용의 발생 및 악화에 대한 주의를 한다. 다섯째, 약물에 대한 효과가 확실하여 학습, 가

족, 그리고 사회적인 기능이 정상화 된 뒤에는 약물 단독 요법만으로 치료하는 것이 바람직하다. 여섯째, ADHD증상이 있고 기능장애를 야기하는 한에는 약물치료를 지속할 것을 권한다. 일곱째, ADHD환자가 약물에 적정 반응을 보이지 않거나, 공존질환이 있거나, 혹은 가족 간 스트레스를 경험할 경우, 약물치료와 함께 심리사회적 치료를 병행하는 것을 추천한다.

3. 정신자극제의 부작용에는 어떠한 것이 있나?

위약-대조군 연구에 대한 메타분석에 의하면⁶⁶⁾ 초기 불면, 식욕의 감소, 불안, 복부 불편감, 두통, 졸리움, 어지럼증 등이 가장 많이 보고되는 부작용이다. 식욕의 저하 및 불면은 약 45%의 빈도를 보이고 있고, 불안이 그 다음으로 약 30% 정도로 보고되고 있으며 졸리움, 두통 그리고 복통은 약 20% 전후인 것으로 나타났다. 이외에도 틱, 감정적 불안정과 피부 발진, 구토, 어지럼증, 혈압의 변화 등의 부작용이 보고되고 있다. 대부분의 부작용은 치료초기에 경미한 형태로 나타나고 시간이 지나면서 특별한 처치없이 호전되는 경우가 많다.⁶⁷⁾ 그러나 일부의 부작용은 지속될 수 있으며, 이로 인해서 약물을 감량하거나 중단 및 변경이 필요하게 될 수도 있다.⁶⁸⁾

메틸페니데이트와 틱과의 관계에 대해서는 아직 확실한 결론이 없다. 일부 아동들에 있어서는 틱이 증가한다는 보고가 있으나 이의 기전은 아직 명확하지 않다. 뚜렛장애와 ADHD를 같이 갖고 있는 아동의 경우 약 30%에서 틱의 악화로 인해 약물을 중단해야 했다는 보고⁶⁹⁾를 비롯하여, 기존의 틱을 악화시킨다는 의견들이 있지만 이에 대한 환자-대조군 연구는 하나밖에 없는 상태로 향후 지속적인 연구가 필요하다.⁷⁰⁻⁷²⁾ 한편 최근의 연구에서는 속방형 및 서방형의 모든 제제의 정신자극제가 위약에 비해 틱의 빈도를 높이지 않는 것으로 보고하였다.^{73,74)} ADHD와 틱을 같이 갖고 있는 경우 정신자극제를 복용하였을 때 오히려 틱의 감소를 보이고, 이런 효과는 일년 후에도 지속된다고 보고한 연구도 있다.^{75,76)} 따라서 이는 앞으로 더 정교한 연구를 통해 검증해야 할 것으로 생각된다.

정신자극제를 사용하는 동안에 나타나는 불안 증상 또는 자극 과민성은, 약물을 사용함에 따른 부작용이기 전에 약물의 효과가 없어진 저녁시간에 증가되는 과잉행동 및 충동성(rebound phenomenon)일 수 있으므로 이에 대한 감별이 중요하다. 위약을 투여한 경우에도 늦은 오후와 저녁시간에 행동이 악화되는 양상을 보일 수 있는데, 이런 경우에 늦은 오후에 아침보다 적은 용량의 속방형 정신자극제를 복용하도록 하는 것이 좋지만, 자극제에 의한 부작용이 확실하다

면 약물을 교체하거나 다른 계열의 약물로 변경하는 것이 권고된다.

현재까지의 연구결과들을 보면 정신자극제가 경련을 유발하지는 않는다. 그러나 경련의 병력이 있는 환자가 메틸페니데이트를 복용하였을 때에 경련의 빈도를 증가시켰다는 보고가 있어 이에 대한 주의를 요한다. 일반적으로 간질 자체는 정신자극제 복용의 금기가 아니며, 오히려 메틸페니데이트는 잘 조절되고 있는 경련성 질환을 가지고 있는 아동의 ADHD 치료에 효과적이다.^{77,78)} 따라서 경련을 가지고 있는 소아청소년의 경우 경련의 악화에 대한 주의 깊은 감시를 통해서 빈도나 양상이 악화되었다면 약물을 중단하고 다른 계열의 약물을 선택하는 것이 좋다고 알려져 있다.

심혈관계 부작용에 대한 관심은 메틸페니데이트 사용 초기부터 제기되어 왔다. 1998년 NIH Consensus Development Conference on ADHD에서 매우 높은 용량의 정신자극제의 사용은 중추신경계의 손상, 심혈관계의 손상, 고혈압의 부작용을 가져올 수 있어 주의를 요한다고 하였다. 1969년 Knights 등의 보고⁷⁹⁾와 1984년 Brown 등의 보고⁸⁰⁾에 의하면 약물 복용 시 맥박과 혈압의 경미한 상승만이 관찰되었다고 하였다. 이후 이에 대한 연구는 지속되어 왔고, 2002년 Rapport⁸¹⁾가 14개의 논문을 분석한 바에 의하면 메틸페니데이트 약물치료 시 일부 아동에서 맥박을 분당 약 3~10회 증가시키고 수축기 혈압이 3.3mmHg에서 8mmHg 상승하고, 이완기 혈압이 1.5mmHg에서 14mmHg 상승한다고 보고 하였다. 하지만 이 모든 부작용이 일시적이며, 약물 용량 의존적이라고 하였고, 약물용량의 조정에 따라서 쉽게 조절이 가능하다고 하였다. 따라서 실제 임상적인 관점에서는 그 부작용의 정도가 크지 않다고 보고하였다. 2005년에 Health Canada와 미국 FDA가 각각 20예와 12예의 정신자극제와 관련된 돌연사를 보고하였으나 일반소아인구의 돌연사를 고려하였을 때 건강한 사람에게서 돌연사의 위험을 높인다고 할 수 없다. 하지만 기존에 심장 질환을 비롯한 기저질환을 가지고 있는 경우에 정신과적인 약물치료를 시작하기 전에 면밀한 평가를 시행하는 것이 요구된다.

2004년 미국 National Survey on Drug Use and Health의 보고에 의하면 메틸페니데이트 남용의 평생유병율은 1.8%이었다. 경구로 복용한 정신자극제는 정맥주사로 복용한 경우와 달리 천천히 흡수되면서 긴 시간 도파민 운반체에 결합되기 때문에 euphoria를 유발하지 않는다고 보고하였다.⁸²⁾ 이로 인하여 경구 복용 형태의 정신자극제는 남용의 가능성이 낮은 것으로 알려져 있다. 또한 ADHD를 보이는 청소년에서 치료를 받지 않은 경우가 치료 받은 경우에 비해 높은 물질 남용을 보인다고 보고되었다. 적절한 치료는 물질 남용

에 취약할 수 있는 충동적 행동뿐 만이 아니라 다른 증상들도 호전시키고 품행장애와 반사회적 인격장애로의 진행을 막음으로써 물질남용으로부터 보호한다고 생각되고 있다.⁸³⁾ 따라서 진단 및 처방에 따라 약물을 복용하는 경우에는 남용의 위험이 크지 않은 것으로 보인다.

Solanto¹⁴⁾가 보고하였듯이 정신자극제는 ADHD가 없는 사람에게서도 주의력 집중 등의 정신 기능의 변화를 가져올 수 있는 것으로 알려져 있다. 또한 앞서 언급한 euphoria를 유발한다. 따라서 임상적 진단이나 처방 없이 또는 처방 받은 내용과 다르게 개인적 즐거움이나 이익을 위해 오용이 되는 것에 대한 우려가 있으며, 이러한 문제가 실제로도 발생하고 있는 것으로 알려져 있다. 2008년에 21개의 연구를 종합한 보고서⁸⁴⁾에 의하면 조사 전 1년간 중고등학생의 5~9%, 대학생의 5~35%에서도 처방 받지 않은 상태에서 정신 자극제를 사용하였다고 하였다. 정신자극제를 처방 받은 소아청소년의 16~29%는 정신자극제의 제공, 거래 및 판매 등의 diversion을 요구 받았다고 보고 하였다. 또한 오용을 하는 대상의 75%에서 물질 남용을 동반하고 있으며, 58%에서 품행장애를 동반한다고 보고 하였다. Diversion을 하는 대상에서 물질남용과 품행장애를 보이는 경우는 각각 83%였다. 이러한 결과와 관련하여 저자들은 물질남용이나 품행장애를 보이는 대상군에서 정신자극제의 오용가능성이 높으므로 주의가 필요하며 향후 지속적인 연구 및 교육이 필요하다고 제안하였다.

1988년에 Gittelman-Klein 등이 단기간의 정신자극제를 복용하였을 때 체중이 감소하였을 보고하였다.⁸⁵⁾ 당시 연구에서 체중의 감소는 통계적으로 유의하였으나 임상적으로는 미약한 수치였다. 이후에 시행한 선행적 연구에서 장기간의 체중의 감소는 없다고 보고하였다.⁸⁶⁾ Spencer 등⁸⁷⁾이 여러 연구들을 분석한 바에 의하면 아동기에서는 유의한 신장의 저하를 보이지 않고, 사춘기에는 작지만 유의미한 신장의 차이를 보이며 성인기에는 차이가 없다고 하였다. 이러한 결과를 바탕으로 신장의 저하를 설명할 수 있는 일정한 신경내분비적 병리는 없는 것으로 보고하였다. 1999년 MTA 연구 결과에⁹⁾ 의하면 14개월 동안 정신자극제를 복용한 군은 그렇지 않은 군에 비해서 체중의 감소는 유의하게 나타났으나 신장의 증가는 서로 차이가 없음을 보고하였다. 2년간의 MTA 연구결과에서도 유의한 성장의 감소를 보고하였다.⁴⁵⁾ 그러나 현재까지 정신자극제가 최종 성인기의 신장을 감소시킨다는 보고는 없다.⁸⁸⁾ Spencer는⁸⁹⁾ 성장 속도의 저하 자체가 주의력결핍 과잉행동장애와 관련된 발달 양상일 것이며, 이는 후기 청소년기에 정상화 될 수 있을 것이라고 제안하였다.

2005년 FDA에서 콘서타와 관련하여 정신과적인 부작용

을 검토하였다. 초조와 행동문제가 가장 많았고, 다음으로 정신증, 수면장애, 강박행동, 그리고 우울 또는 조증 증상이 있는 것으로 보고하였다. 그러나 이러한 증상들은 ADHD를 가지고 있는 경우에 기분장애를 비롯한 다양한 공존질환을 가지고 있는 것을 감안하였을 때 많은 빈도는 아니다. 메틸페니데이트 사용 중에 나타나는 환각, 망상, 조증 등의 정신병적인 부작용은 증례보고가 있으나, 이는 정신자극제가 기존에 가지고 있던 초발정신질환을 나타나게 했을 가능성이 제기되었다.⁹⁰⁻⁹²⁾

결론

ADHD의 주요 임상양상으로 인해 일상생활의 어려움이 나타난다는 것은 잘 알려진 사실이다. 또한 성인이 되어도 약 60%에서 호전되지 않으며, 적대적 반항장애, 품행장애, 불안장애 및 기분장애와 동반될 수 있으므로, 이에 대한 적극적인 치료가 요구된다. 정신자극제는 현재 ADHD의 일차적 치료방법이다. 정신자극제는 두뇌 도파민 신경세포 시냅스의 도파민 농도를 상승시키고, 노르에피네프린 경로에 영향을 주어 ADHD의 주요 증상인 집중력의 저하나 과잉행동을 호전시키는 것으로 알려져 있다. 약물을 복용한 약 70%에서 ADHD 증상 뿐 아니라 관련된 인지기능과 대인관계 영역에서 효과를 보인다. 부작용의 측면에서는 식욕 저하나 불면 등이 가장 많이 보고 되고 있고 이외에 불안, 두통, 구역질, 어지럼증 등이 있다. 현재까지 연구 결과들을 종합해 보면 정신자극제가 턱의 두드러진 악화를 초래하지는 않는 것으로 보이나, 이에 대해서는 반대의 의견도 있으므로 임상에서는 지속적인 관찰이 필요할 것으로 보인다. 또한 정신자극제의 약물치료가 지속적인 성장의 저하를 초래하지는 않는 것으로 보이며, 경련이나 심각한 심혈관계 부작용, 정신증의 유발을 유의하게 높이지는 않는 것으로 생각된다. 이러한 결과들을 보았을 때 정신자극제는 매우 안전하면서, 효과적인 약물이다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애 · 정신자극제 · 약물치료.

References

- 1) Spetie L, Arnold EL. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Martin A, Volkmar FR, editors. Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2007. p.430-454.
- 2) American Association Psychiatry. Diagnostic and Statistical

- Manual of Mental Disorders, fourth edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association press; 2000.
- 3) Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? World Psychiatry 2003;2:104-113.
- 4) Yang SJ, Cheong SS, Hong SD. Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder: school-based mental health services in Seoul. Kor J Neuropsychiatr Assoc 2006;45:69-76.
- 5) Cho SC, Shin YO. Prevalence of disruptive behavior disorders. J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;5:141-149.
- 6) Seoul Children and Adolescent Mental Health Center. Reports of epidemiological study. Seoul;2005.
- 7) Kim JY, Ahn DH, Shin YJ. An epidemiological study of attention-deficit, hyperactivity disorder and learning disabilities in a rural area. Kor J Neuropsychiatr Assoc 1999;38:784-793.
- 8) Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. J Clin Psychiatry 1997; 59:50-58.
- 9) 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.
- 10) Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. Am J Psychiatry 1937;94:577-585.
- 11) Ford RE, Greenhill L, Posner K. Stimulants. In: Martin A, Scathill L, Charney DS, Leckman JF, editors. Pediatric Psychopharmacology. New York: Oxford University Press;2003. p.255-263.
- 12) Wilens TE, Biederman J. The stimulants. Psychiatr Clin North Am 1992;15:191-222.
- 13) Wigal S, Swanson JM, Feifel D, Sangal RB, Elia J, Casat CD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:1406-1414.
- 14) Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. Behav Brain Res 1998;94:127-152.
- 15) Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:374-383.
- 16) Arnsten AF. Stimulants: therapeutic actions in ADHD. Neuropsychopharmacology 2006;31:2376-2383.
- 17) Levy F. Pharmacological and therapeutic directions in ADHD: specificity in the PFC. Behav Brain Funct 2008;4:12.
- 18) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. Am J Psychiatry 1998;155:1325-1331.
- 19) Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychol Bull 1997;121:65-94.

- 20) Douglas VI, Barr RG, Amin K, O'Neill ME, Britton BG. Dose effects and individual responsivity to methylphenidate in attention deficit disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29:453-475.
- 21) Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1234-1242.
- 22) Lacroix D, Ferron A. Electrophysiological effects of methylphenidate on the coeruleo-cortical noradrenergic system in the rat. *Eur J Pharmacol* 1988;149:277-285.
- 23) Rapport MD, DuPaul GJ, Kelly KL. Attention deficit hyperactivity disorder and methylphenidate: the relationship between gross body weight and drug response in children. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:285-290.
- 24) 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.
- 25) Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, et al. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:295-305.
- 26) Cox B. The basis of pharmacology. New York: Churchill Livingstone;1990.
- 27) Pelhem WE, Sturges J, Hoza J. The effects of sustained release 20 and 10mg Ritalin bid on cognitive and social behavior in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* 1989;80: 491-501.
- 28) Sallee FR, Stiller RL, Perel JM. Pharmacodynamics of pemoline in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:244-251.
- 29) Pelhem WE Jr, Swanson JM, Furman MB, Schwindt H. Pemoline effects on children with ADHD: a time-response by dose-response analysis on classroom measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1504-1513.
- 30) Sallee F, Stiller R, Perel J, Bates T. Oral pemoline kinetics in hyperactive children. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:606-609.
- 31) Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, Malitz S. A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1971;127:1619-1625.
- 32) Cohen LG, Prince J, Biederman J, Wilens T, Faraone SV, Whitt S, et al. Absence of effect of stimulants on the pharmacokinetics of desipramine in children. *Pharmacotherapy* 1999; 19:746-752.
- 33) Rapport MD, Carlson GA, Kelly KL, Pataki C. Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:333-342.
- 34) Biederman J. Sudden death in children treated with a tricyclic antidepressant: a commentary. *Biol Ther Psychiatry News* 1991; 14:1-4.
- 35) Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58:527-536.
- 36) 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.
- 37) Sharp WS, Walter JM, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, Castellanos FX. ADHD in girls: clinical comparability of a research sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:40-47.
- 38) Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, Janols LO, Thernlund G, Hagglof B, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:857-864.
- 39) Schachar RJ, Tannock R, Cunningham C, Corkum PV. Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:754-763.
- 40) Conners CK, Eisenberg L, Barcai A. Effect of dextroamphetamine on children. Studies on subjects with learning disabilities and school behavior problems. *Arch Gen Psychiatry* 1967;17: 478-485.
- 41) Rapport MD, Stoner G, DuPaul GJ, Kelly KL, Tucker SB, Schoeler T. Attention deficit disorder and methylphenidate: a multilevel analysis of dose-response effects on children's impulsivity across settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:60-69.
- 42) Whalen CK, Henker B, Granger DA. Social judgment processes in hyperactive boys: effects of methylphenidate and comparisons with normal peers. *J Abnorm Child Psychol* 1990;18: 297-316.
- 43) Cunningham CE, Siegel LS, Offord DR. A dose-response analysis of the effects of methylphenidate on the peer interactions and simulated classroom performance of ADD children with and without conduct problems. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32: 439-452.
- 44) 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.
- 45) MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004;113:762-769.
- 46) 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.
- 47) Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry* 2001;6:425-428.

- 48) Retz W, Rosler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm* 2003;110:561-572.
- 49) Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1052-1057.
- 50) Beitchman JH, Davidge KM, Kennedy JL, Atkinson L, Lee V, Shapiro S, et al. The serotonin transporter gene in aggressive children with and without ADHD and nonaggressive matched controls. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1008:248-251.
- 51) De Luca V, Muglia P, Vincent JB, Lanktree M, Jain U, Kennedy JL. Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet* 2004;127:65-67.
- 52) Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:332-340.
- 53) Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:289-295.
- 54) Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL. Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1430-1440.
- 55) Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323:1361-1366.
- 56) Lou HC, Andresen J, Steinberg B, McLaughlin T, Friberg L. The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *Eur J Neurol* 1998; 5:67-74.
- 57) Rosa-Neto P, Lou HC, Cumming P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, et al. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2005;25:868-876.
- 58) Vles JS, Feron FJ, Hendriksen JG, Jolles J, Van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD). *Neuropediatrics* 2003;34:77-80.
- 59) Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:564-574.
- 60) DuPaul GJ. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: psychometric properties in a community-based sample. *J Clin Child Psychol* 1991;20:245-253.
- 61) Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1304-1313.
- 62) Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-1293.
- 63) McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:351-356.
- 64) Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:829-835.
- 65) Yoo HJ, Yang SJ, Shin DW, Kang HY, Kim BN, Kim JH, et al. The Korean practice parameter for the treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (III)-Pharmacologic Treatment. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;18:16-25.
- 66) Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-1488.
- 67) Pediatrics AAO. Clinical practice guideline: treatment of the school-age child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-1044.
- 68) Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:503-512.
- 69) Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-596.
- 70) Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.
- 71) Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, Theye FW, Van Erem AJ, LaPlant RJ. Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects. *Pediatrics* 1993;91:1101-1106.
- 72) Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997; 100:662-666.
- 73) Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:883-892.
- 74) Biederman J, Lopez FA, Boellner SW, Chandler MC. A ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI371 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110:258-266.
- 75) 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.
- 76) Gadow KD, Sverd J. Stimulants for ADHD in child patients with Tourette's syndrome: the issue of relative risk. *J Dev Behav Pediatr* 1990;11:269-271.
- 77) Gross-Tsur V, Manor O, Van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;130:40-44.
- 78) Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99-102.
- 79) Knights RM, Hinton GG. The effects of methylphenidate (Ritalin) on the motor skills and behavior of children with learning problems. *J Nerv Ment Dis* 1969;148:643-653.
- 80) Brown RT, Slimmer LW, Wynne ME. How much stimulant medication is appropriate for hyperactive school children? *J Sch Health* 1984;54:128-130.
- 81) Rapport MD, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 2002;22:1107-1131.
- 82) Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:456-463.
- 83) Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179-185.
- 84) Wilens TE, Adler LA, Adams J, Squambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:21-31.
- 85) Klein RG, Landa B, Mattes JA, Klein DF. Methylphenidate and growth in hyperactive children. A controlled withdrawal study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1127-1130.
- 86) Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:77-83.
- 87) Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1998;102:501-506.
- 88) Kramer JR, Loney J, Ponto LB, Roberts MA, Grossman S. Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:517-524.
- 89) Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1460-1469.
- 90) Bloom AS, Russell LJ, Weisskopf B, Blackerby JL. Methylphenidate-induced delusional disorder in a child with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:88-89.
- 91) Young JG. Methylphenidate-induced hallucinosis: case histories and possible mechanisms of action. *J Dev Behav Pediatr* 1981;2:35-38.
- 92) Koehler-Troy C, Strober M, Malenbaum R. Methylphenidate-induced mania in a prepubertal child. *J Clin Psychiatry* 1986;47:566-567.