

주의력결핍 과잉행동장애 아동에서 Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System Methylphenidate의 치료순응도

김봉석¹⁾ · 이정섭²⁾ · 김의정³⁾ · 성형모⁴⁾ · 신윤미⁵⁾ · 황성혜⁶⁾ · 유한익⁷⁾

인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학교실,¹⁾ 인하대학교 의과대학 정신건강의학교실,²⁾ 이화여자대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,³⁾ CHA의과대학 구미차병원 정신건강의학교실,⁴⁾ 아주대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁵⁾ 해수소중한아이정신과의원,⁶⁾ 서울뇌과학연구소⁷⁾

Treatment Adherence of Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System Methylphenidate in Korean Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Bongseog Kim, M.D., Ph.D.¹⁾, Jeong-Seop Lee, M.D., Ph.D.²⁾, Eui-Jung Kim, M.D., Ph.D.³⁾, Hyung-Mo Sung, M.D., Ph.D.⁴⁾, Yun Mi Shin, M.D.⁵⁾, Seong-Hye Hwang, M.D.⁶⁾, and Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D.⁷⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

²⁾Department of Psychiatry, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

³⁾Department of Psychiatry, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

⁴⁾Department of Psychiatry, CHA Gumi Medical Center, College of Medicine, CHA University, Gumi, Korea

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

⁶⁾Haesue Child Psychiatric Clinic, Seongnam, Korea

⁷⁾Seoul Brain Research Institute, Seoul, Korea

Objectives : The objective of this study was to evaluate the treatment duration and adherence of osmotic-controlled release oral delivery system (OROS) methylphenidate for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Methods : A total of 843 children with ADHD were recruited : 213 children (25.3%) who had previously taken medications for ADHD and 630 drug-naïve children (74.7%) were recruited. The dosage was adjusted according to the clinician's judgment. The primary efficacy endpoint of this study was treatment retention rate, which was estimated at Week 12 and Week 20 using the Kaplan-Meier curve. The Swanson, Nolan and Pelham-IV (SNAP-IV), Clinical Global Impression-Severity (CGI-S), Clinical Global Impression-Improvement, and the side effect rating scale were measured at every visit. Remission rates were presented based on SNAP-IV and CGI-S, respectively.

Results : The treatment retention rate at 12 weeks and at 20 weeks was 76.2% and 66.8%, respectively. Divided according to 6-8, 9-11, 12-14 and 15-18 years of age, younger children tended to show a statistically higher treatment retention rate ($p=.02$). Based on SNAP-IV and CGI scores, children with better response to medication showed tendencies of statistically higher treatment retention rate. The most common adverse events included loss of appetite (7.1%) and insomnia (3.3%). There was no serious adverse event related to the treatment, such as death.

Conclusion : The use of OROS methylphenidate for treatment of ADHD was safe and tolerable for children. In this study, lower age and better treatment response showed a statistically significant relationship with higher treatment adherence. Boys

접수완료 : 2013년 7월 25일 / 수정완료 : 2014년 4월 16일 / 심사완료 : 2014년 4월 18일

Address for correspondence: Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D., Seoul Brain Research Institute, No. 409, Zenith Tower, 10 Gangbyeonnyeok-ro 4-gil, Gwangjin-gu, Seoul 143-200, Korea

Tel : +82.2-452-2100, Fax : +82.2-6280-2163, E-mail : hanikyoo@gmail.com

이 연구는 한국안센의 연구비 지원으로 이루어졌음(This study was supported by Janssen Korea).

showed a trend of high treatment adherence. The treatment adherence at 20 weeks was satisfactory, however, the treatment adherence after 20 weeks showed a sharp decrease. Therefore, treatment persistence for six months after the beginning of ADHD treatment is important. In addition, the positive role of psycho-education for children and parents is necessary for increasing treatment adherence.

KEY WORDS : ADHD · Treatment Adherence · OROS Methylphenidate.

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 소아에서 가장 흔히 나타나는 신경행동학적 장애로서, 학령기 소아의 3-5%에서 발생한다. 미국의 소아청소년과, 소아청소년정신과 및 소아신경과에 ADHD로 의뢰되는 경우가 진료의 50% 정도를 차지한다.¹⁾ 국내에서는 아동의 3.9-13.3%가 ADHD를 가지고 있다고 보고되었다.^{2,3)}

ADHD는 주의력결핍, 과잉행동 및 충동성의 특징이 있다. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision(DSM-IV-TR)에서⁴⁾ ADHD를 3가지 유형(주의력결핍 우세형, 과잉 행동-충동 우세형 혹은 복합형)으로 구분한다.

ADHD를 가진 아동들이 치료가 되지 않으면 가족과 급우들로부터 사회적 거부를 당할 수 있고 학교생활에도 실패할 수 있다. 이러한 아동을 치료할 때에는 정신 사회적 증재 및 의학적 증재법을 포함하여 다양한 방법으로 접근하여야 한다. ADHD 아동들에 대한 일차적인 약물 치료법은 methylphenidate와 같은 중추신경흥분제이다. 중추신경흥분제는 주의력, 집중력, 교내 학습 수행, 조직화된 스포츠를 포함한 사회적 기능에 긍정적인 효과를 나타내는 것으로 입증되었다.⁵⁾ 뿐만 아니라, 중추신경흥분제는 과잉행동, 충동성, 치료에 대한 비순응도, 파괴적이고 부정적인 행동을 감소시켜주는 것으로 나타났다.⁶⁾

그러나 methylphenidate가 ADHD 아동들을 치료하는 데 있어서 가장 흔히 사용되는 약물이지만,⁷⁾ 속방형제제(immediate release methylphenidate, IR-MPH)는 환자의 약 75%에서 효과적이나 반감기가 2-3시간이고,⁸⁾ 행동 점수로 평가된 약물동력학적 반감기도 짧다.⁹⁾ IR-MPH의 반감기가 짧기 때문에, 치료학적 효능을 유지하기 위하여 하루에 여러 차례 투여되어야 한다.⁵⁾ 그러나 약물을 여러 차례 투여하는 것이 아동에게 어려운 일이고, 특히 두 번째 약물투여가 주로 학교에서 이루어지므로 빈번하게 약물투여가 이루어지지 않아 학교생활에서 어려움이 발생한다. 또한 학교에서 아동에게 향정신성 약물을 투여하는 것이 여러 가지 문제 발생의 소지가 있다.

ALZA에서는 약물의 효과가 상승하면서 전달하기 위해 고안된 1일 1회 용법의 osmotic-controlled release oral delivery system(OROS) methylphenidate hydrochloride(HCl) (Concerta™)를 개발하였다. OROS methylphenidate HCl은 투여 후 12시간 동안 효과를 나타내도록 만들어진 약물로서, 4시간마다 투여하는 IR-MPH의 3번의 용량과 비슷한 효과 및 안전성을 나타낸다.

ADHD로 진단 받은 아동의 80% 정도까지 청소년기나 성인기까지 증상을 보일 수 있기 때문에 장기간 지속적인 치료가 중요하다.¹⁰⁻¹²⁾ 따라서 장기적인 임상 유용성을 평가하는 것은 ADHD 치료에 있어서 중요한 자료라고 할 수 있다. 이미 여러 연구에서 장기적인 연구가 진행되고 있으나 이런 연구들은 통제연구(controlled study)로 대부분의 경우 실제 진료 상황에서는 보다 치료지속기간이 훨씬 길게 보고되고 있다.

최근 한 연구보고에 따르면 중추신경흥분제를 더 오래 복용한 환아들이 약물복용을 중단한 환아들보다 증상이 더 많이 향상되었다고 보고하였다.¹³⁾ 이와 관련하여 다양한 제형의 methylphenidate에 대한 치료기간을 조사한 연구에 따르면 IR-MPH는 평균 치료지속기간이 103.4일이고 extended release methylphenidate(ER-MPH)는 평균 140.3일로 지속형 제제가 통계적으로 유의하게 더 길게 치료를 유지하는 것으로 조사되었다. 특히 ER-MPH 중 once daily formulation인 OROS methylphenidate HCl은 치료 지속 기간이 147.2일로 Metadate CD®(113.0일)나 Ritalin LA®(101.1일) 등 다른 ER-MPH 제제보다 더 길게 치료를 유지한 것으로 조사되었다.¹⁴⁾

ADHD의 중심증상들을 조절하기 위한 중추신경흥분제 치료에 관한 국내의 한 연구에서¹⁵⁾ 치료순응도가 ADHD 증상 조절에 있어 중요하게 여겨진다. 몇몇 연구에서 ADHD의 치료순응도가 36-96%라고 하였고,¹⁶⁻¹⁸⁾ 국내에서는 IR-MPH의 1년간의 치료순응도는 62%로 보고된 바 있다.¹⁵⁾ 그러나 현재 국내에서 가장 많이 처방되고 있는 OROS methylphenidate HCl에 대한 치료지속기간이나 전반적 순응도에 대한 조사자료가 부족하다.

따라서 본 연구를 통해 국내에서 가장 많이 처방되고 있는 ADHD 치료제인 OROS methylphenidate HCl의 치료지속기간 및 치료순응도를 조사하고 치료 유지에 영향을 미치는 인자를 조사하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상 및 절차

연구기간 동안 해당 연구기관을 방문하여 ADHD로 진단 받고 치료 중이거나 치료를 시작하는 환아로 기존에 OROS methylphenidate HCl 투여 경험이 없는 환아를 대상으로 하였다. 이 연구에는 인제대학교 상계백병원을 비롯한 총 45개 기관이 참여하였고, 해당 기관내 생명윤리위원회 승인을 얻었다.

1) 선정 기준

환아는 연구에 등록되기 위해 다음과 같은 기준을 만족하여야 하였다.

- ① DSM-IV-TR에 의해 임상적으로 ADHD 진단을 받은 6-18세의 환아
- ② 본 연구의 목적과 요구되는 진행 과정을 이해하고 정보 제공 동의서에 서명한 환아(또는 환아의 법정 대리인이 서명한 경우)
- ③ 연구에 대한 참여를 이해할 수 있고 언제라도 자발적으로 연구에서 중단을 요구할 수 있는 능력이 있는 피험자/보호자

2) 제외 기준

다음과 같은 기준에 하나라도 해당하는 환아는 연구에서 제외하였다.

- ① OROS methylphenidate HCl 투여 경험이 있는 환아
- ② Methylphenidate HCl이나 이 제품의 다른 성분에 과민 반응이 있는 것으로 알려진 환아
- ③ 중증의 불안, 긴장, 흥분 환아
- ④ 녹내장 환아
- ⑤ 뚜렛 증후군으로 진단 받았거나 가족력이 있는 환아 및 운동성 틱장애 환아
- ⑥ 모노아민 산화효소(monoamine oxidase, MAO) 저해제 투여 중이거나, MAO 저해제 투여 중단 후 최소 14일 이내의 환아
- ⑦ 본 시험약을 삼킬 수 없는 환아

3) 용량 조절 및 투약

1일 1회 오전에 경구 투여하며, 연구자의 판단으로 환아의 증상 및 약물 반응에 따라 환아별로 적정 용량을 설정하도록 하였다.

- ① Methylphenidate를 처음 투여 받는 환아
권장용량은 1일 1회 18mg이며, 용량은 일반적으로 1주 간격으로 9mg 또는 18mg씩 증량 가능하였다.
- ② 최근 methylphenidate를 투여 받은 환아

Methylphenidate 속방제제를 1일 2회 또는 1일 3회 투여 받은 환아와 서방제제(8시간 지속형)를 10-60mg/day 투여 받은 환아에서의 권장 용량은 Table 1과 같았다. 용량은 1주 간격으로 9mg 또는 18mg씩 증량 가능하였다.

2. 연구 도구

1) Swanson, Nolan and Pelham-IV(SNAP-IV)

Swanson, Nolan and Pelham-IV(SNAP-IV)는 Swanson, Nolan, Pelham이 1983년에 개발한 SNAP의 개정판으로, 문항들이 DSM-IV-TR에 근거한 것이다. 부주의 항목은 1-9번 까지, 과잉행동/충동성 항목은 11-19번까지 해당되며, 문항 10번과 20번은 각각 부주의, 과잉행동/충동성 영역을 요약하기 위해 추가되었다. 각 항목에 대해 전혀 그렇지 않다(0), 대체로 그렇지 않다(1), 그렇다와 아니다가 반반이다(2), 대체로 그렇다(3), 항상 그렇다(4) 중에서 하나를 선택한다. 본 연구에서는 Seo 등¹⁹⁾이 번안한 한국형 단축형 부모용 SNAP-IV를 사용하였다.

2) Clinical Global Impression-Severity(CGI-S)

매 방문시에 치료자의 전반적 인상(Clinical Global Impression, CGI) 위중도 척도를 사용하여 질병의 전체적인 위중도의 등급을 평가한다. 1점(not ill)에서 7점(extremely severe)까지 7점으로 하여 피험자의 전체적인 임상 상태의 정도를 평가한다.

3) Clinical Global Impression-Improvement(CGI-I)

12주와 24주 및 중도탈락시에 호전도를 평가한다. 1점(very much improved)에서 7점(very much worsed)까지 7점으로 전체적인 임상호전 상태의 정도를 평가한다.

4) 이상반응 평가

Side Effect Rating Scale은 Pelham²⁰⁾이 1993년에 발표한

Table 1. Equivalent dosage of OROS methylphenidate

Current methylphenidate dosage	OROS methylphenidate
IR-methylphenidate 5mg bid or tid	18mg once a day
ER-methylphenidate 20mg a day	
IR-methylphenidate 10mg bid or tid	36mg once a day
ER-methylphenidate 40mg a day	
IR-methylphenidate 15mg bid or tid	54mg once a day
ER-methylphenidate 60mg a day	

IR-methylphenidate : immediate release methylphenidate, ER-methylphenidate : extended release methylphenidate, OROS methylphenidate : osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate, bid : twice a day, tid : three times a day

Guide to an Outpatient Medication Assessment에 수록된 이상반응 평가척도를 참고하여 작성하였다. 이 평가척도는 연구자의 지도 아래 ADHD 환자의 행동을 관찰할 수 있는 보호자에 의해 평가되며, 설문지 형식으로 된 13문항에 대해 전혀 그렇지 않다(0), 약간 그렇다(1), 꽤 그렇다(2), 아주 많이 그렇다(3)의 4단계로 평가된다.

3. 평가 스케줄

기저선 평가시 선정 기준과 제외 기준에 맞는지 확인 후 선정된 아동에서 인구통계학적 자료를 수집하였고 기저선, 12주 및 24주 방문 혹은 중도탈락시에 CGI-S, CGI-I, SNAP-IV, 이상반응평가, 치료중단 이유 등을 평가하였다.

4. 자료분석

OROS methylphenidate HCl 복용 후 1회 이상 평가가 이루어진 환자로부터 얻은 자료에 대해서 intent-to-treat(ITT) analysis를 시행하였다. ITT 분석시 중도 탈락 등의 이유로 발생한 결측 자료는 Last Observation Carried Forward를 적용하였다. 인구 통계학적 자료와 매 방문시 평가된 효과 관련 척도, 이상반응 관련 자료의 통계학적 분석을 위하여 t-test, chi-square test, paired t-test 등을 사용하였다. 치료에 머무는 기간에 영향을 주는 요인을 분석하기 위하여 회귀분석을 사용하였다. 6개월 동안의 치료순응도를 평가하기 위하여 각 평가 시점의 치료유지율을 분석하였다. 치료를 유지하고 있는 피험자를 생존환자로 간주하여 몇 %의 피험자가 각 기간에 치료를 유지하는지 살펴보고자 생존함수를 추정하는 대표적인 방법인 Kaplan-Meier 추정법을 사용하였다. 본 연구기간이 24주이어서 24주 이후에 모든 피험자들이 절단으로 표시되게 되므로 결과의 왜곡을 감안하기 위해 12주 시점

과 20주 시점에서의 치료유지율을 살펴보았다. 통계프로그램은 Statistical Analysis System (SAS) enterprise ver. 4.0(SAS Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 인구학적 자료(Table 2)

이전에 약물치료를 받은 아동은 213명(25.26%)이고 처음 약물을 사용하는 아동은 630명(74.73%)이었다. 두 군 간에 남녀비는 유의한 차이를 보이지 않았다. 약을 처음 사용하는 군에서 이전에 약물을 사용하던 군에 비해서 나이가 많고, 키가 크고, 체중도 더 높았으며, ADHD 아형에서 주의력결핍 우세형이 많았다($p < .01$).

이전에 사용된 약물(하나 이상의 약제 투여 포함)은 ER-MPH가 가장 많았고(142명) IR-MPH(55명), atomoxetine(21명)의 순이었다. 이전에 약물 사용군에서 약물전환의 이유(복수 선택 가능)는 약물 유효성 부족 135명(63.4%), 낮은 약물 순응도 31명(14.6%)과 보호자선택 31명(14.6%) 및 이상반응 17명(3.3%) 순이었다.

843명의 피험자 중 임상시험을 중단한 피험자는 320명(37.6%)이며 중도탈락의 사유는 추적관찰 실패가 210명(24.7%), 순응도 부족 28명(3.3%), 이상반응발생 26명(3.1%) 효과부족 24명(2.8%), 동의 철회 7명(0.8%) 순이었다. 임상시험을 완료한 피험자는 530명(62.4%)이었다.

2. 치료유지율(Fig. 1)

Kaplan-Meier 곡선을 이용한 치료유지율은 12주 시점에서 76.2%, 20주 시점에서 66.8%였다. 24주 전후로 치료유지율이 급격하게 떨어지는 경향을 보였다.

Table 2. Demographics and baseline characteristics

Characteristics	Previous medication (N=213)	Drug-naïve (N=630)	Total (N=843)
Subject variables			
Male, N (%)	171 (80.28)	487 (77.30)	658 (78.05)
Age, mean (SD), year*	9.94 (2.68)	11.11 (2.89)	10.81 (2.88)
Height, mean (SD), cm*	137.44 (15.97)	144.41 (16.81)	142.65 (16.87)
Weight, mean (SD), kg*	35.33 (14.06)	42.07 (16.14)	40.37 (15.90)
ADHD family history, N (%)	20 (9.39)	78 (12.38)	98 (11.63)
ADHD subtype, N (%)*			
Predominantly inattentive	30 (14.08)	194 (30.79)	224 (26.57)
Predominantly hyperactive/impulsive	42 (19.72)	50 (7.93)	92 (10.91)
Combined	131 (61.50)	366 (58.10)	497 (58.96)
Not determined	10 (4.69)	20 (3.17)	30 (3.56)
Comorbidity, N (%)	75 (35.21)	218 (34.60)	293 (34.76)
Baseline CGI score, mean (SD)	4.43 (0.90)	4.59 (0.89)	4.55 (0.89)

* : $p < .01$. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, SD : standard deviation, CGI : Clinical Global Impression

3. 치료유지율에 영향을 미치는 요인

남아에서 12주 시점의 치료유지율과 20주 시점의 치료유지율이 각각 77.8%와 68.2%로, 여아에게서의 치료유지율에 비해 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

연령을 6-8세, 9-11세, 12-14세, 15-18세로 나누어서 치료유지율을 살펴보았다. 12주와 20주 시점에서의 치료유지율은 6-8세군에게서 76.6%와 69.3%, 9-11세군에서는 77.8%와 69.7%, 12-14세군에서는 76.1%와 63.2%, 15-18세군에서는 69.1%와 57.1%로 추정되었고, 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 전반적으로 연령이 낮은 아동의 치료유지율이 상대적으로 높은 것으로 나타났다($p < .05$)(Fig. 2).

ADHD 아형별 치료유지율은 ‘과잉행동-충동 우세형’인 아동에게 치료유지율이 상대적으로 높았고(12주 시점에서의 치료유지율 87.0%, 20주 시점에서의 치료유지율 77.2%), ‘주의력결핍 우세형’ 아동의 치료유지율은 상대적으로 낮았으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

동반질환 유무에 따른 치료유지율은 공존질환을 가진 아

동의 치료유지율은 12주 시점과 20주 시점에서 각각 73.0%와 62.5%로, 공존질환이 없는 아동의 치료율(각각 77.8%와 69.1%)에 비해 상대적으로 낮은 것으로 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상반응 발현 유무에 따른 치료유지율은 차이가 없는 것으로 나타났다. 이상반응이 나타난 아동의 12주 및 20주 치료유지율이 각각 76.8%와 69.6%였고 이상반응이 나타나지 않은 아동의 치료유지율은 각각 76.0%와 66.3%였다.

증상의 정도에 따른 치료유지율은 CGI-S의 1-3점군, 4-5점군, 6-7점군의 세 군으로 나누어 비교하였다. 증상이 심한 정도에 따라 치료유지율의 일정한 경향을 발견할 수 없었고, 통계적 유의성 또한 보이지 않았다.

ADHD 가족력 유무에 따른 치료유지율은 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

4. 치료성공률

SNAP-IV에 근거한 치료성공률(SNAP-IV의 모든 항목이

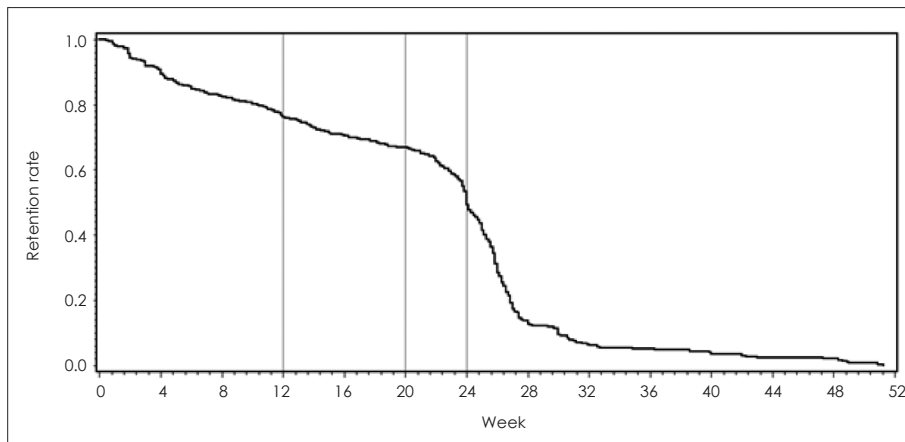


Fig. 1. Kaplan-Meier plot of treatment retention rate. 12 weeks treatment retention rate : 76.2%, 20 weeks treatment retention rate : 66.8%, 24 weeks treatment retention rate : 49.2%

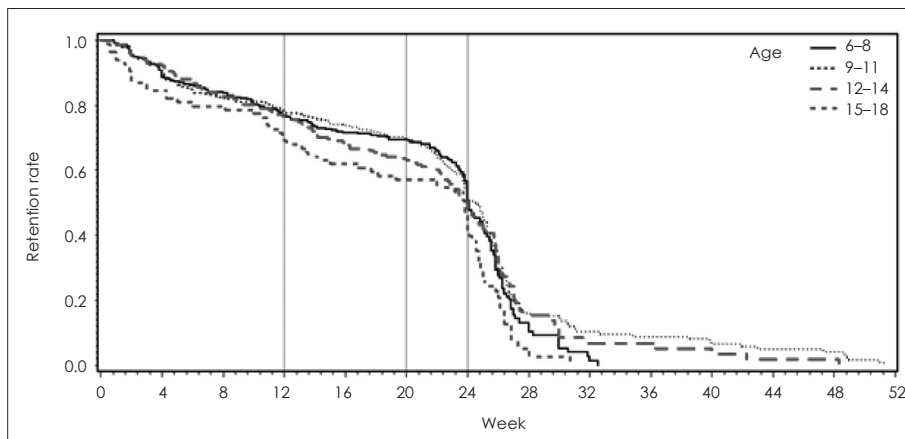


Fig. 2. Kaplan-Meier plot of treatment retention rate by age group. p-value (Log-Lank test)=.0228

1점 이하로 정의)은 12주 시점과 24주 시점에서 각각 32.3%와 48.8%였고 CGI-S에 근거한 치료성공률(CGI-S 점수가 2점 이하로 정의)은 12주 시점과 24주 시점에서 각각 11.5%와 27.4%였다. 지속적으로 치료성공률이 높아지는 경향을 보였다.

SNAP-IV에 근거한 치료성공에 따른 치료유지율은 치료 성공의 아동에서 지속적으로 치료유지가 잘 되는 것으로 나타났다($p=.0046$). 그러나 CGI-S에 근거한 치료성공에 따른 치료유지율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

5. 안전성

안전성의 결과는 1회 이상 시험약을 복용하여 피험자로 정의된 안전성 분석군 850명 중 이상반응은 총 125명(14.7%)에서 159건이 발생하였다. 중대한 이상반응은 1명에서 2건(교통사고, 뇌진탕)이었고 사망 사례는 없었다. 약물 이상반응은 112명(13.2%)에서 141건이었다. 이상반응 중 2% 이상의 발현율을 보이는 이상반응은 식욕감소가 60명(7.1%)에서 61건으로 가장 많이 나타나고 다음으로 불면이 28명(3.3%)에서 28건 나타났다.

6. 키와 체중의 변화

키의 경우, 방문1(0주)과 방문3(24주) 시점에서 측정된 543명에서 평균 1.91cm가 증가하였다.

체중의 경우에도 방문1(0주)과 방문3(24주) 시점에서 측정된 544명에서 평균 0.25kg이 증가하였다.

고 찰

본 연구에서 ADHD에 대한 약물치료를 처음으로 받는 군에서 약물치료를 하던 군에 비해 ADHD 아형중 주의력결핍 우세형이 많고 나이가 많았다. 이는 약물치료를 처음 하는 군이 약물치료를 받던 군에 비해 1년 정도 병원에 늦게 오를 의미한다. 주의력결핍 우세형이 종종 전문가에 의해서도 간과되는 경향이 있으며²¹⁾ 본 연구에서도 그로 인해 늦게 오는 것으로 해석할 수 있다. 또한 병원 방문이 늦음에 따라 약물 사용을 처음 하는 군에서 키와 몸무게도 더 많은 것으로 판단된다. 그 외의 인구학적 통계에서 두 군 간의 차이는 없었다.

본 연구에서 20주의 치료유지율은 66.8%이고, 24주 치료유지율은 49.2%였다. 전반적인 치료유지율은 24주 전후로 치료유지율이 급격하게 떨어지는 경향을 보였다. Hodgkins 등²²⁾의 연구에서 ADHD 치료유지율은 첫 90일 동안의 감소율이 높고 이후 완만해지지만 첫 1년 동안 지속적으로 감소하며 180일에서 장기지속형 methylphenidate의 치료유지율은 60% 수준이고 365일에서 48% 수준이었다. 본 연구는 연구기간이

24주로 짧고 평가시점이 3회(기저선, 12주 및 24주)로 20주와 24주 사이의 변화를 생존분석으로 추정하였다. 짧은 방문 조사 간격과 1년 이상의 연구 기간을 통하여 24주 이후의 치료유지율의 변화가 확인되어야 할 것이다.

Hwang 등¹⁵⁾의 IR-MPH의 순응도 국내연구에서 1년 치료기간의 순응도는 62%였다. 이에 반해 본 연구의 OROS methylphenidate 24주 치료유지율은 49.2%였다. 장기 지속형 제형에서 치료순응도가 높다는 연구와²³⁾ 다른 결과였다. Hwang 등¹⁵⁾의 연구 과정은 연구 시작 6개월에 설문조사에 응한 대상자를 이후 6개월에 병력기록지를 통한 치료순응도 조사였다. 6개월까지 치료유지가 된 집단에서 이후 6개월의 지속 여부를 확인함으로써 본 연구의 자연경과적 과정에 비해 치료유지가 높았던 것으로 추정된다. 또한 공존질환이 약물순응도를 높인다는 연구에 따르면²⁴⁾ 본 연구보다 공존질환이 많았던 것 또한(62.0% 대 34.8%) 치료유지율의 차이를 가져왔을 것으로 생각된다.

연령이 낮은 아동에서 치료유지율이 높았다. Pottegård 등²⁵⁾의 약물사용 연구에서 13세 이하의 ADHD 아동에서 치료기간이 가장 길고 6세 이하와 17세 이상에서 탈락률이 많다는 보고가 있었다. 본 연구에서도 낮은 연령의 아동에서 치료유지율이 유의하게 높았다. 나이는 아동에서 치료유지를 위하여 정신의학적 교육(psychoeducation)이 더욱 필요할 것으로 생각된다.²⁶⁾ 통계적으로 유의하지는 않았지만 과잉행동-충동 우세형의 아동에서 치료유지율이 높았다. Charach와 Gajaria²⁴⁾의 고찰에서 치료유지를 높이는 아동 요인은 이전 각성제 치료력, 남아, 증상 정도가 심함, 혼합형 아형과 공존 병리(반향적 적대장애, 우울장애, 사회기술, 불안, 발달 지연) 등이며, 늦은 진단, ADHD의 가족력, 집에서의 심한 문제행동 및 아동이 원치 않는 경우 치료유지가 낮다고 하였다. 본 연구 결과에서도 통계적으로 유의하지는 않았지만 남아에서 치료유지율이 여아보다 높았다. 그러나 공존질환과 증상의 심한 정도는 좋은 치료유지율을 예측하지 못하였다. 또한 ADHD 가족력도 치료유지율에 나쁜 영향을 주지 않았다. 여성, 사용 약물의 수와 공존질환에 대한 약물치료가 더 나은 치료순응과 유지를 보인다는 보고도 있다.²⁷⁾ 다른 보고에서는 어린 연령, 여성, 공존질환과 한 부모와 사는 것이 지속적인 치료의 예측인자였다.²⁸⁾

48주 동안 OROS methylphenidate HCl을 이용한 대만의 한 연구에서²⁹⁾ SNAP-IV와 CGI-S로 본 치료성공률이 각각 30.7%와 14.0%이고, OROS methylphenidate와 IR-MPH의 복용순응도는 각각 67.2%와 36.2%였다. 본 연구에서 24주에서의 SNAP-IV와 CGI-S로 본 치료성공률이 각각 48.8%와 27.4%로 시간이 감에 따라 증가하는 양상을 보였다. 또한 부

작용의 발현은 식욕감소의 경우 발현율(7.1%)이 대만(35.8%)에 비해 현저하게 낮았고, 다른 부작용의 빈도도 대만에 비해 적었다. 약물 부작용, 약물치료의 효과 부족과 약물 남용의 공포가 나쁜 치료순응도와 관련이 있음에도 불구하고³⁰⁾ 대만 연구는 본 연구보다 치료유지율이 높았다(67.2% vs. 49.2%). 대만 연구의 방문 조사 간격은 기저선, 4주, 12주, 24주, 36주 및 48주로 본 연구보다 연구기간이 길었으나 방문 조사 간격은 비슷하였다. 치료 첫 3개월에서 각성제 치료로 인한 이점이 약물 복용의 좋은 예측요인이라는 보고와³¹⁾ 다른 결과였다. 대만 연구는 연구 대상이 9개 병원의 약물을 처음 사용하는 집단이라는 점을 제외하고는 연구과정과 방법에서 본 연구와 차이가 없었다. 본 연구에서 20주와 24주 사이에 급격한 치료유지 하락의 원인을 찾는 것이 필요하다.

본 연구의 제한점은 첫째 치료환경이 다른 많은 병원을 포함하였다는 것이다. 총 45개 기관이 참여하여 추적관찰 간의 차이가 발생할 수 있었다는 것이다. 둘째로 치료순응도를 확인하기 위하여 약물 복용을 확인하지 않았다는 것이다. 연구 기간 동안 투약복용비(Medication Possession Ratio, MPR)를 확인하지 않았다. MPR>0.8을 좋은 순응도로³²⁾ 하여 방문일마다 약물 복용을 직접 확인함으로써 치료유지를 높이는 결과를 가져올 수 있었을 것으로 생각된다. 셋째로 연구기간이 24주로 제한되어 이후의 치료유지를 추정할 수밖에 없었다는 것이다. 이전 연구에 따르면 약물사용 첫 6개월이 약물 복용의 중요한 시기이며³³⁾ 첫 6개월을 지나면서 치료탈락이 최고로 높아진다.³⁴⁾ 본 연구는 연구기간을 6개월로 함으로써 치료유지율이 하락하는 어려움을 겪었다. 넷째로 치료 만족에 따른 분석을 하지 않았다. 치료만족이 높아짐에 따라³⁵⁾ 치료유지율이 높아질 것으로 예상되나 치료성공률만으로는 치료만족에 대한 분석을 할 수 없었다.

향후 병에 대한 정보 제공과 치료 만족도 등의 변수를 포함하고, 치료환경이 비슷한 기관을 선정하거나 치료기관별 구분을 통하여, 충분한 연구기간 동안의 관찰 연구가 필요하다.

결 론

ADHD 치료에서 OROS methylphenidate HCl 사용은 아동들에게 사용하기에 충분히 안전하였고 아동들이 잘 복용할 수 있었다. 치료유지율은 낮은 연령군과 치료가 잘 되는 경우에 유의하게 높았으며 남아에서 높은 치료유지율의 경향을 보였다. 20주까지의 치료유지율은 만족스러웠지만 이후의 치료유지는 급격히 하락을 보였다. ADHD 치료 시작후 6개월간의 치료유지가 매우 중요하다.

올바른 진단에 따른 이른 치료 시작과 올바른 약제 선택 및

용량 조절에 따른 증상 개선이 치료유지에 중요하다. 정신의학적 교육을 통한 아동과 보호자의 인식 개선이 치료유지를 높이는 것에 필요하다.

중심 단어: 주의력결핍 과잉행동장애 · 치료순응도 · OROS methylphenidate.

References

- 1) Shaywitz BA, Fletcher JM, Shaywitz SE. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adv Pediatr* 1997;44:331-367.
- 2) Yang YH, Kim JW, Kim YN, Cho SC, Kim BN. Screening for attention deficit/hyperactivity disorder for children in Seoul. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2008;47:292-298.
- 3) Yang SJ, Cheong S, Hong SD. Prevalence and Correlates of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: School-Based Mental Health Services in Seoul. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:69-76.
- 4) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed., Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 5) Greenhill L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: the stimulants. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1995;4:123-168.
- 6) Gadow KD, Nolan EE, Sverd J, Sprafkin J, Paolicelli L. Methylphenidate in aggressive-hyperactive boys: I. Effects on peer aggression in public school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:710-718.
- 7) Elia J. Drug treatment for hyperactive children. Therapeutic guidelines. *Drugs* 1993;46:863-871.
- 8) Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, NY: McGraw-Hill;1996. p.199-248.
- 9) Greenhill LL. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:1-27.
- 10) Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:546-557.
- 11) Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:343-351.
- 12) Claude D, Firestone P. The development of ADHD boys: a 12 year follow up. *Can J Behav Sci* 1995;27:226-249.
- 13) Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:559-567.
- 14) Marcus SC, Wan GJ, Kemner JE, Olfson M. Continuity of methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:572-578.
- 15) Hwang JW, Kim BN, Cho SC. Compliance study of methylphenidate IR in the treatment of ADHD. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;15:160-167.
- 16) Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:559-567.
- 17) Corkum P, Rimer P, Schachar R. Parental knowledge of attention-deficit hyperactivity disorder and opinions of treatment options: impact on enrollment and adherence to a 12-month treatment trial. *Can J Psychiatry* 1999;44:1043-1048.
- 18) Adler LD, Nierenberg AA. Review of medication adherence in children and adults with ADHD. *Postgrad Med* 2010;122:184-191.

- 19) **Seo WS, Chang HK, Kim JS, Lee JB.** Reliability and validity of Short Form, Parental Version of the Korean Swanson, Nolan and Pelham-IV (SNAP-IV). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2008;47:64-72.
- 20) **Pelham WE.** Pharmacotherapy for children with attention-deficit hyperactivity disorder. *School Psycho Rev* 1993;22:199-227.
- 21) **Solanto MV.** The predominantly inattentive subtype of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2000;5:45-51.
- 22) **Hodgkins P, Sasané R, Meijer WM.** Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands. *Clin Ther* 2011;33:188-203.
- 23) **Lachaine J, Beauchemin C, Sasane R, Hodgkins PS.** Treatment patterns, adherence, and persistence in ADHD: a Canadian perspective. *Postgrad Med* 2012;124:139-148.
- 24) **Charach A, Gajaria A.** Improving psychostimulant adherence in children with ADHD. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1563-1571.
- 25) **Pottegård A, Bjerregaard BK, Glintborg D, Kortegaard LS, Hallas J, Moreno SI.** The use of medication against attention deficit/hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a patient perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:589-598.
- 26) **Bussing R, Zima BT, Mason DM, Porter PC, Garvan CW.** Receiving treatment for attention-deficit hyperactivity disorder: do the perspectives of adolescents matter? *J Adolesc Health* 2011;49:7-14.
- 27) **Barner JC, Khoza S, Oladapo A.** ADHD medication use, adherence, persistence and cost among Texas Medicaid children. *Curr Med Res Opin* 2011;27 Suppl 2:13-22.
- 28) **Atzori P, Usala T, Carucci S, Danjou F, Zuddas A.** Predictive factors for persistent use and compliance of immediate-release methylphenidate: a 36-month naturalistic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:673-681.
- 29) **Tzang RF, Wang YC, Yeh CB, Hsu CD, Liang HY, Yang PC, et al.** Naturalistic exploration of the effect of osmotic release oral system-methylphenidate on remission rate and functional improvement in Taiwanese children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:53-63.
- 30) **Sitholey P, Agarwal V, Chamoli S.** A preliminary study of factors affecting adherence to medication in clinic children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Indian J Psychiatry* 2011;53:41-44.
- 31) **Hébert J, Polotskaia A, Joobor R, Grizenko N.** Adherence to psychostimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of attitudes. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;22:317-323.
- 32) **Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al.** Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-47.
- 33) **Kim YJ, Oh SY, Lee J, Moon SJ, Lee WH, Bahn GH.** Factors affecting adherence to pharmacotherapy in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a retrospective study. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;21:174-181.
- 34) **Garbe E, Mikolajczyk RT, Banaschewski T, Petermann U, Petermann F, Kraut AA, et al.** Drug treatment patterns of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:452-458.