

주의력결핍 과잉행동장애 치료의 역사적 재조명 : 약물치료적 접근

경희대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,¹ 단국대학교병원 정신건강의학과,² 경희대학교병원 정신건강의학과,³ 이화여자대학교 생명과학과⁴

반건호¹ · 홍민하² · 이연정³ · 한주희³ · 오수현⁴

Revisiting History of Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder : Pharmacologic Approach

Geon Ho Bahn, MD,¹ Minha Hong, MD,² Yeon Jung Lee, MD,³ Ju Hee Han, MD,³ Soo Hyun Oh⁴

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea

³Department of Psychiatry, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

⁴Department of Life Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Besides from medical data, the patients who were previously called as attention disorder, mental instability, moral imbeciles, or moral defectives, can also be identified by exploring literatures and historical figures. In the past, as we can notice from the titles, they were recognized as a 'moral defect group'. And rather than treating them, separation from the society was the main solution. After the endemic encephalitis from 1917 to late 1920s, however, many survivors suffered from behavioral problems similar to those of the previous 'moral defect group' and studies on the relationship between brain damage and behavior problems were started henceforth. After being known as the 'minimal brain dysfunction', it was developed into the current attention-deficit/hyperactivity disorder. While the disease concept changed and developed over time, after numerous trials and errors, treatment medication starting from central nervous system stimulants such as amphetamine and methylphenidate is used for treatment in children and adult patients with ADHD, and most recently non-stimulants such as atomoxetine has become the one of the first line treatment options. Although we went through a thorough verification process of the safety and efficacy of the medication by contemplating the historical development process, we believe that adjustment is needed for remaining concerns on medication abuse and slight differences in disease paradigm and therapeutic philosophy depending on cultures.

Key Words ADHD · History · Medication · Amphetamine · Methylphenidate · Atomoxetine.

Received: March 17, 2014 / **Revised:** April 1, 2014 / **Accepted:** April 2, 2014

Address for correspondence: Geon Ho Bahn, MD

Department of Psychiatry, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea

Tel: +82-2-958-8542, **Fax:** +82-2-957-1997, **E-mail:** mompeian@khu.ac.kr

서론

주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD)의 치료율은 빠르게 늘고 있다. 미국에서 부모 대상으로 조사한 자녀들의 ADHD 약물 치료 비율은 2007년 전체 학생 인구 중 4.8%에서 2011년 6.1%로 높아졌으며, 진단받은 아동의 70% 정도는 약물치료를 받고 있다.¹⁾ 852711명의 코호트 집단을 대상으로 덴마크에서 시행한 ADHD 약물 투여 비율은 2003년과 2010년 비교시 자폐증, ADHD,

기타정신병에서 모두 약 5배 정도 증가하였다.²⁾ ADHD 진단과 치료에 엄격한 유럽에서도 변화가 있다. 영국에서는 1990년 1년간 처방 건수가 2000건이었으나, 1997년 92000건, 2006년 500000건으로 증가하였다.³⁾ 새로운 질병이므로 새롭게 진단받고 치료받기 시작하는 환자가 늘어나는 것은 당연한 현상이라는 견해도 있으나,⁴⁾ 약물사용이 폭발적으로 늘어나는 것에 대한 비판의 소리도 늘고 있다. 이러한 논란이 끊이지 않는 이유 중 하나는 약물치료의 타당성과 진단에 대한 의구심이 사라지지 않기 때문이다.⁵⁾ 즉, 미국정신의학회(American

Psychiatric Association)에서 처음으로 정신장애 분류를 위한 the Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders(이하 DSM)-I⁶⁾ 제작 당시 ADHD 진단의 시발점이 된 minimal brain dysfunction(이하 MBD)이 포함된 이래, DSM-III-R⁷⁾에서 현재 사용되는 ADHD라는 진단명을 채택하였고, DSM-5⁸⁾에서는 ADHD를 이전의 소아기 장애에서 '신경발달학적 장애' 범주에 포함시켰다.

ADHD의 1차 약물은 중추신경자극제와 비중추신경자극제인 atomoxetine이다.⁹⁾ 비중추신경자극제인 guanfacine, modafinil, clonidine 등도 사용되고 있으나, Christensen 등¹⁰⁾에 따르면 2004년부터 3년여에 걸쳐 미국 내 60010명의 ADHD 환자 약물 사용 분석에서 78.4%의 환자가 중추신경자극제를 주치료제로 사용하고 있으며, 치료 지속 여부도 비자극제에 비해 중추신경자극제 사용시 더 좋은 것으로 보고하였다. 처방량이 많은 만큼 약물치료의 적절성에 대한 논란의 중심에는 항상 중추신경자극제가 있다.

따라서 본 연구에서는 ADHD의 개념적 변천은 물론, 중추신경자극제 개발 이전과 이후의 치료 역사를 알아봄으로써, ADHD 치료를 둘러싼 논쟁의 적절성에 대해 검토하였다.

본 론

ADHD가 20세기 들어 생겨난 신종 질병이 아니라면 ADHD와 유사한 증상이나 특성을 보이는 인물이나 기록을 역사적으로 확인할 수 있을 것이다. 이러한 기록에서는 ADHD의 치료에 대한 자료를 얻을 수는 없으나, 치료가 필요한 이유를 이해하는 데는 도움이 될 것이다. 역사적 인물의 회고록이나 자서전, 문학작품 등을 통해 언급된 몇 가지 사례를 살펴보았다.

먼저, 조선시대에 세자에 책봉되었으나 왕이 되지 못했던 양녕대군에 대해 알아보았다. 양녕대군(1394~1462)에 관한 왕조실록의 기록을 보면 그의 어린 시절과 성인기 행적에 대해 자세히 기술되어 있다: "스승을 처음 만난 날, 스승 앞에서 개짚는 시늉을 하였다. 공부 시간에도 동궁 뜰에 새 털을 만들어 새잡기에만 열중하였고, 조정 하례에 참석하기 싫어 피병을 부렸다."¹¹⁾ 1402년, 9세가 되던 해 원자로 책봉되었으나 여전히 예의와 겸양을 익히지 못하고 고전 익히는 것이 늦었다. 풍악을 울리고 노는 것을 즐기며, 매사냥을 나가곤 하였다. 17세 되던 해, 세자 신분임에도 불구하고 궁중 법도를 어기고 기생을 궁궐로 끌어들여 문제를 일으켰다. 25세 되던 1418년 신하인 광선의 첩 '어리'라는 기생과의 염문은 결국 세자 신분에서 폐위되는 결과로 이어졌다. 폐위된 후에도 그의 기행은 계속되었다. 이렇듯 규칙과 법도를 따르지 못하고 자기조절 능력의 문제는 오늘날 ADHD의 임상특성과 상당부분 부합된다.

의학 서적이 아닌 문헌이나 역사적 사건 중 ADHD의 가능성이 가장 높고 의학적 가치도 인정받고 있는 대표적 문헌은 1845년 독일에서 출판된 Heinrich Hoffmann(1809~1894)의 'Funny stories and whimsical pictures with 15 beautifully colored panels for children aged 3 to 6'이다.¹²⁾ 독일의 프랑크푸르트 출신의 의사 Hoffmann은 자신의 세 살짜리 아들 Carl Philipp에게 크리스마스 선물로 주기 위해 평소 모아 둔 소아 환자들의 인상을 묘사한 시와 간단한 그림을 책으로 엮었는데, 출판업자의 권유로 1845년 초판을 출시하였다.¹³⁾

책 내용 중 '가만있지 못하는 필립(Fidgety Phil)' 사례는 문헌에 나타난 최초의 과잉행동 아동으로 인정받고 있으며, 그로 인해 책 제목도 처음과 달리 'Struwwelpeter'로 바뀌었다. 이후 1847년 5판에 추가된 '멍하게 다니는 조니 이야기(Johnny look-in-the-air)'는 ADHD 주의력결핍형의 대표적 사례라고 할 수 있다. 이 책은 1913년까지 400번째 개정판을 출간하였다.¹⁴⁾ '가만있지 못하는 필립'은 식탁에 앉은 필립이 부모의 훈계에도 불구하고 계속 움직이며 의자를 앞뒤로 흔들다가 뒤로 넘어지면서 식탁보를 잡아 다니는 바람에, 식탁 위에 있던 접시나 음식들이 바닥으로 쏟아지는 장면을 자세히 그렸다. ADHD 진단 기준으로 보면 ADHD의 과잉행동/충동성 유형에 해당된다. 'Struwwelpeter' 책 자체가 아이들을 위한 그림책이고 내용도 짧은 동시처럼 쓰여 있으며, 당시에는 ADHD에 관한 통일된 의견이나 질병으로서의 개념이 없었으므로 논란의 여지가 있으나, 책에 나오는 사례들 중 일부는 ADHD 환자들의 모습과 상당히 일치한다.¹²⁾ 이 책에 실린 사례들은 이후에도 많은 분야에서 인용되고 연출되어서 다양한 이름으로 불리게 되었다. 즉, 1935년 미국의 Mark Twain은 'Slovenly Peter'라는 제목으로 번역본을 출간하였으며, 1992년에는 책 내용 중 'Little Suck-A-Thumb'을 David Kaplan이 영화화하였다. 1998년에는 영국에서 'Shockheaded Peter'라는 제목으로 판토마임과 인형극을 혼합한 뮤지컬로 제작되어 성공하였고, 외국으로 순회공연을 하였다. 이 책에 나오는 필립이나 조니 같은 아이들의 문제가 지속되었다면 가정에서의 불화는 물론, 성인이 된 후에도 사회적응에 문제가 있었을 것이다.

러시아의 아동문학가인 Nikolay Nosov(1908~1976)는 Neznaika(영어이름은 Dunno, 의미는 don't know, know nothing)라는 소년의 모험담을 그리고 있다. 동화 주인공인 Dunno는 천진난만하고, 현명하지만 버릇없이 장난꾸러기처럼 행동하고, 호기심이 많아서 제자리에 가만히 있기가 어렵고, 활동을 하지 않으면 안 되고, 항상 기발하고 우스꽝스러운 상황에 노출되는 등 ADHD와 유사한 특징을 지닌 아이이다.¹⁵⁾ 반대로 키는 작지만 똑똑해서 종종 대장 역할을 하는 Donno(I know)는 대조적인 인물이다. Dunno 이야기는 작가의 삼연작, The

Adventures of Neznaika and His Friends(1953~1954), Neznaika in Sun City(1958), Neznaika on the Moon(1964~1965)에 담겨 있고, 훗날 영국에서 만화시리즈로 제작되어 인기를 끌기도 하였다. 동화 속에서는 재미있는 주인공이지만 실제로면 사고 위험과 함께 무책임한 사람으로 보일 수 있다.

Teive 등¹⁶⁾은 아르헨티나에서 태어나 의사가 되었으나 혁명가의 길을 간 'Che Guevara'의 일대기를 정리하여 성인 ADHD 진단기준상 ADHD에 해당한다고 보고하였다. 자서전을 토대로 한 12세 이전의 성장과정은 전형적인 ADHD 특성을 보여 준다.¹⁷⁾ 그의 아버지는 아들에 대해 "어릴 적부터 지독하게 충동적이고 위험한 행동을 즐기는 아이였다"라고 회고하였다. 대학 시절 다양한 취미활동에 참여하였으나 제대로 마무리된 것이 별로 없었고, 친구들은 그를 "도대체 중잡을 수 없는 활달하고 무분별하고 사회성 좋은 친구"로 기억하였다. Fidel Castro와 함께 쿠바 혁명에 성공하여 국립중앙은행장, 산업부장관 등을 역임하면서도 지극히 위험하고 부적절하고 충동적 행동을 자주 보였다. 혁명 과정에서 수많은 반대파를 처형할 때는 지독히 냉정한 면을 보이기도 하였다. Castro는 자신의 자서전에서 그에 대해 다음과 같이 썼다.

"사람들은 그를 좋아했습니다. 모든 사람들이 즉시 애정을 갖는 그런 사람이죠. 그의 성격과 소박함과 동료애, 독창성과 다른 모든 장점들 때문입니다. (중략) 체는 의지가 엄청난 사람입니다. 그는 어려운 것을 개의치 않았어요. (중략) 우리는 아직도 매우 작은 그룹이었어요. 그래서 무언가가 부족해 특정 업무의 자원자가 필요했는데 그때마다 체가 앞장섰습니다. (중략) 우리가 전쟁을 하는 중에 나는 그를 지키려고 무진 애를 썼습니다. 그가 하고 싶은 것을 하게 놔 두면 죽을 것이 뻔했기 때문이죠. 처음부터 그는 두각을 나타냈습니다. (중략) 급습이나 위협이 있는 어려운 임무에 지원자가 필요할 때마다 체가 제일 먼저 나타났습니다. 그의 용기는 대단해서 위협을 전혀 두려워하지 않았습니 다. 그러나 가끔 더 어렵고 위험한 일을 하자고 해서 (중략) 그러면 나는 '안 돼요'라고 대답했습니다."¹⁸⁾

쿠바 정부에서 행정가로 일할 때 최선을 다해서 업무를 파악하는 등 뛰어난 면을 보이기도 하였으나 불 같은 성격, 불안정한 정서, 산만한 성향 등 때문에 사회생활에 어려움을 겪었다. 그러한 불안정성을 조금이나마 조절할 수 있었다면 본인은 물론 주변사람들이 덜 힘들었을 것이다.

중추신경자극제 탄생이전의 ADHD 개념변천 및 치료역사

최근 발견된 자료¹⁹⁾에 따르면 최초의 ADHD 의학자로는

Crichton²⁰⁾의 교과서(1798)보다 최소 8년 전인 1775년 발간된 독일교과서, 'Der philosophische Arzt'라고 할 수 있다. 교과서 저자는 Melchior Adam Weikard(1742~1803)이다. 독일에서 태어난 그는 어릴 적 사고로 척추기형이 생겼고 후유증으로 키가 작았다. Würzburg에서 의학을 공부하고 독일 주교와 러시아 황녀 및 황제의 주치의를 지냈다. 1790년 자신의 이름을 기재한 교과서를 출간하였는데, 이는 실제로는 3판에 해당한다. 초판은 1775년(또는 1770년) 출판되었으며 종교적 이유 때문에 저자명을 기재하지 않았다. Weikard는 이 책에서 '주의력장애(attention disorder)'를 소개하였다 : "주의력이 없는 사람들은 대개 경솔하고, 조심성이 없고, 변덕스럽고, 흥청망청하는 편이다. 이것저것 손을 대보지만 제대로 잘 하는 것은 아무것도 없다." Weikard의 이론 중 흥미로운 것은 양육 문제가 주의력장애의 원인이라고 한 점이다. 동시에 수백 가지를 가르치려 한다거나, 배운 것을 익힐 시간을 충분히 주지 않으면 부적절한 주의력이 생길 수 있다고 보았다. 그의 이론 중 '여성은 원래 남성보다 주의력이 덜하다'처럼 오늘날 근거없음으로 밝혀진 것도 있지만, 여전히 유용한 것도 있다. 예를 들어 자극이 없는 환경을 조성해준다가 운동요법이 도움이 된다는 것들이다. 재미있는 점은 주의력결핍 문제의 개괄 중 '과거(그가 살았던)에 비해 현대인들의 주의력이 약해졌다'는 것이다. 오늘날 ADHD가 현대 사회의 문화현상이라고 주장하는 이론가들이 관심을 가져야 할 대목이다.

다음은 Weikard 교과서 3장 'Lack of attention, Attentio Volubilis'에 실린 내용 중 치료에 대한 전문이다.

부주의한 사람은 소음 또는 다른 대상과 분리시켜야 한다. 너무 활동이 과할 때는 어둠 속에 혼자 두어야 한다. 재빨리 활성화되는 fiber¹⁾를 조절하려면 마찰, 냉수욕, 섯가루, 기나나무,²⁾ 광천수, 승마, 체육활동이 좋다. 단, 젊은 사람을 치료할 때는 '사공이 많으면 배가 산으로 간다(Pluribus intentus minor est ad singular sensus)'는 속담을 염두에 두어야 한다. 정확하게 분석할 때까지 한 가지 방법만을 유지한다. 분석시 환자의 관심사를 파악해야 한다. 그의 흥미 또는 자만심이 충족되는가를 살펴야 한다. 과도한 변덕(기민함, 쾌활함, 재치)이 원인이라면 체액(juices)과 민감한 신경섬유조직의 예열이 필요하다. 이상적인 방법으로는 냉수욕, 우유, 신맛나는 물, 기나나무, 산(acids), 커피 금지, 향신료(spices), 뜨거운 음료, 열받게 하기(heating passions) 등이다. 정숙, 홀로 두기, 침착은 복합 사용한다. 이 책의 흥분 잘 하는 기질 부분을 참조하세요. 신경섬유가 비효율적이거나 늘어지는 경우

¹⁾fiber : 당시 과학 수준으로 볼 때 신경섬유조직을 지칭한 듯.

²⁾기나나무 : 기나나무 껍질에서 키니네 추출.

에는 빠르게 변하고 열렬해지고 정상으로 돌아가는 약을 처방한다. 둔감하고 서투른 기질 편을 참고하세요.¹⁹⁾

Weikard의 교과서에 대한 논문이 나오기 전까지는 현대의 ADHD 개념에 해당하는 내용을 의학적으로 처음 기술한 이가 스코틀랜드 의사인 Alexander Crichton 경(1763~1856)이라고 알려져 있었다.²⁰⁾ 하지만 Barkley와 Peters¹⁹⁾에 따르면, Crichton은 1785년부터 1789년까지 독일에 유학하였고, Weikard가 개업하고 있던 Stuttgart와 Halle에도 방문한 적이 있으므로 당대의 유명한 의사인 Weikard를 만났을 가능성이 있으며, 그의 교과서도 보았을 것으로 추정된다. 독일 유학 후 고국으로 돌아온 Crichton은 독일의 경험을 토대로 1791년 의과대학을 설립하고, 1798년에는 의학교과서 ‘An inquiry into the nature and origin of mental derangement’를 출판하면서 ‘주의력결핍’을 기술한다. 내용상 Weikard의 영향을 받았을 것으로 추정되지만 Weikard에 대한 언급은 없다. Crichton은 정신장애에 대한 과거 학자들의 보고는 개인사례, 새로운 처방 소개 등이었을 뿐이며, 의학적 이론으로 정신장애를 설명한 것은 자신이 처음이라고 주장하였다. 두 사람의 교과서 내용 중 주의력장애 부분의 분량은 46쪽과 5.5쪽으로 Crichton 교과서에 실린 분량이 훨씬 많지만, 역사적으로는 Weikard의 교과서가 최대 28년, 최소 8년 앞선 것으로 봐야 한다.¹⁹⁾ Crichton²⁰⁾은 자신의 교과서 내용 중 ‘주의력’을 다음 3가지 관점에서 정의하였다. 첫째, 주의력은 인식하는 힘의 핵심이다. 마음을 일순간이라도 외부 자극이나 내적 생각에 집중하도록 하는 데 필요하다. 둘째, 주의를 기울이는 것은 자동으로 이루어지는 것이 아니고 노력을 기울여야 하는 것이다. 셋째, 주의력은 의지로 이루어지는 행위로 보인다. 목표달성을 위해 또는 다른 동기에 의해 진행될 수도 있지만 결국은 개인의 능동적 선택에 의한 것이다.

Crichton²⁰⁾은 이런 아이들에게 특별한 교육이 필요하며 주의를 기울이려는 노력을 환자가 스스로 많이 해도 주의력 문제는 분명히 나타난다고 하였다. 그는 이백여 년이나 앞서 ADHD의 주의력결핍형에 대해 기술하였으며, ADHD의 일반적 특성인 주의력문제, 가만히 있지 못함, 조기 발병, 그리고 학습에 미치는 영향까지도 서술하였다. 오늘날 이론과 차이가 있다면 주의력문제가 나이가 들면서 점차 줄어든다고 한 점과 훗날 Still이 강조한 도덕성에 대해서 언급하지 않았다는 점이다.¹³⁾ Crichton 경이 관찰한 환자가 ADHD가 아닌 주의력에 장애를 일으키는 다른 질환일 가능성도 고려해야 하지만, 당시에도 ADHD가 존재했음을 시사하고 있다.

Clouston²¹⁾는 행동을 통제하는 뇌의 상부 뉴런이 제대로 작동하지 않아서 일어나는 현상에 대하여 기술하였다 : “증상은 과도한 행동과 안절부절 못하는 동작이다. 정신과 장애

와 정상 행동의 경계선에 있으며, 신경성 아이들에게서 잘 나타난다. 유전 및 선천성 이상이며, 3세경부터 사춘기까지 지속된다. 치료 약제로는 bromide를 사용하며, ‘bromism’ 같은 부작용이 나타날 때까지 증량한다. 단, 약물치료 단독이 아니고 적절한 식단, 좋은 공기, 알맞은 오락, 친구관계 및 직업 갖기 등이 병행되어야 한다. 치료 목표는 뇌의 동화작용을 방해하지 않는 수준에서 대뇌피질의 반응성과 세포 분해대사를 낮추는 것이므로, 치료가 ‘과하게 이루어지지 않도록’ 조심스럽게 감독 관찰하며 진행한다.”

영국 최초의 소아의학 전문가이고 ‘소아과의 아버지’라고 불리는 George Frederick Still 경은 1902년 3월 4일, 6일, 11일, 세 차례, 런던의 Royal College of Physicians에서 행한 ‘Goulstonian Lectures’에서 정신과적 이상을 보이는 아이들에 대해 소개하였다.²²⁻²⁴⁾ 그 내용 중 상당 부분이 오늘날 ADHD 증상에 부합한다.⁵⁾ 그는 아이들의 집중력장애, 과격함, 자기조절 문제를 보고하였고, 이러한 임상 증상이 도덕의식 수준의 결함에 의한 것이라고 보았다.

좀 더 심각하고 영구적인 도덕 조절 장애가 있는 아이들은 조만간 자신은 물론 가족에게도 사회적 불명예를 불러올 것이다. (중략) 발생 가능한 위험을 부모에게 알려주는 것이 옳다고 생각되지만 경험상 이들은 외형상으로는 그다지 심각해 보이지 않는다. (중략) 이들이 정상 수준의 도덕 조절 상태에 이르기 기대하기에는 가능성이 매우 낮다. 아주 어린 시절에는 정성스런 훈련과 환경을 통해 이들이 얼마만큼 향상될 수 있을지 미리 알기가 어렵다.²²⁾

Still²²⁾이 ADHD라는 용어를 사용하지는 않았으나 그가 기술한 사례들은 현재의 ADHD 복합형과 매우 유사하다. 아동기의 ADHD 문제가 성인기까지 지속될 수 있음을 처음으로 인식하였다. 그는 도덕적 조절은 환경, 도덕적 의식, 의지 등의 3가지 정신인자와 유관하다고 하였으며, 이러한 조절 결함 상태를 의학적 상태보다는 병적 결핍으로 간주하였다. 하지만 뇌의 이상 가능성과 유전 관련 가능성을 시사하였다는 점과 이러한 증상들이 성인기까지 계속될 수 있다고 예측한 점에서 Still의 기술은 훗날 minimal brain damage 개념과 ADHD의 개념 형성에 큰 영향을 미치게 된다. 하지만 실제로 그의 이론은 1970년대까지도 거의 인용된 바 없다.

Crichton과 Still의 공통점은 주의력장애를 타고난 ‘유전성’ 또는 뇌와 신경에 영향을 미치는 우발적 질환에 의한 것으로 보았다는 점이다.¹³⁾ 심지어 Crichton은 신체의 말초질환이라도 신경감각을 감퇴시키는 경우라면 주의력에 영향을 미친다고 하였다. Crichton과 Still 모두 주의력장애의 사회적 요인은 철저히 배제하였다. 그러나 Crichton은 아동기의 조기 교

육이 주의력에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 제시하였다. 즉, 아동이 조기교육을 어떻게 받았는지, 그리고 아동 개인의 관심사에 따른 개인 차이를 교육에서 어떻게 맞추어 주었는지에 따라 아동의 타고난 주의능력이 향상되기도 하고 퇴보할 수도 있다고 하였다.¹⁹⁾ Crichton과 Still의 연구 성과와 사회적 분위기에 편승하여 ‘정신적 결함이 있는 사람(mental defectives)’에 대한 평가와 분류가 진행되었다.²⁵⁾ 영국에서 1886년 제정된 ‘the Idiots Act’에서는 ‘idiot’와 ‘imbecile’을 구분하였고, 1913년 제정된 ‘mental deficiency act’에서는 ‘idiots, imbeciles, feeble-minded persons, moral imbeciles’을 심한 정도에 따라 분류하였다. 앞의 3가지는 지적 능력에 따라 분류한 것이나 ‘moral imbeciles’는 지능보다는 사회적 또는 도덕적 규범을 지키는 정도에 따른 것이었다. 이러한 분류와 법안에 근거하여 합법적으로 이들을 사회에서 격리시키고 수용하였다. 즉, 오늘날 ADHD와 유사한 ‘moral imbeciles’ 집단이 시설에 격리 수용되어 치료받게 되었다. 이 법은 1959년 ‘mental health act’로 개정될 때까지 지속되었다.

프랑스에서도 현대 ADHD 개념과 매우 흡사한 증례 보고가 있었다. 유럽의 산업혁명과 프랑스 대혁명을 경험하고 사회구조의 변혁 과정에서 프랑스 사회는 하층 계급의 비도덕성(예를 들면 높은 비율의 알코올 중독, 범죄, 매춘, 빈곤)에 주목하였다.²⁵⁾ 1880~1890년에 걸쳐 도덕적 위협에 처한 건강한 아이들을 보호하려는 움직임이 생겨났고, ‘비정상(abnormal)’ 아이들(장님, 귀머거리, 지적장애, 간질 등)에 대한 관심이 높아졌다. 1882년 의무교육법이 제정되면서 하층 계급의 아이들이 공립학교에 다니게 되었다. 이 과정에서 ‘비정상’ 아이들은 일반학교에서 지내기가 어렵기 때문에 학문적, 의학적, 교육목적상 기관에 수용되었다. 이는 그들의 도덕적 문제와 관련된 비행이 사회에 미치는 영향을 감소시키기 위함이었다. Désiré-Magloire Bourneville가 1879년 파리 Bicêtre 병원에 ‘백치 및 간질 아동병동’을 신설한 것도 그러한 조치의 하나였다.²⁵⁾ 이곳에서 그는 ‘의학-교육학적 접근’이라는 개념을 처음으로 시도하였다. 입원한 아이들은 ‘비정상’이라고 분류되었고, 학습장애가 있는 지적장애아로 취급되었다. 입원아동들을 관찰한 뒤 오늘날의 충동성과 과잉행동에 해당되는 문제를 가진 아이들에게 ‘정신적 불안정성(mental instability)’이라는 용어도 1885년에 처음으로 사용하였다. 1888년에는 병원에 입원한지 7년째인 14세 남자아이의 ‘불안정’ 문제를 기술하였다.²⁶⁾ 성적장애와 주의력문제도 함께 나타났던 사례였다. 이 보고서에서 초기 아동기의 지지 요법이 긍정적 효과를 보였다고 기술하였으며, 성인까지 증상이 이어질 가능성에 대해 논하였다. Bourneville의 보고에 이어 같은 병원에 근무하던 Charles Boulanger는 1892년, 지적으로는 문제가 없으나 과격하고 규

칙을 지키지 않는 4명의 소아청소년에 대하여 자세히 기술하였다.²⁷⁾ 이들 사례는 오늘날의 ADHD와 증상 면에서 상당 부분 일치하며, 사례 중 한 명은 알코올남용 문제가 있었고, 다른 한 명은 병원에 8년 이상 입원해 있으면서 성인기로 이어졌다. Bourneville²⁸⁾은 1986년 ‘완전한 백치(absolute idiocy), 심각한 백치(profound idiocy), 정신박약(imbecility itself), 정신지체(mental retardation), 정신 불안정성(mental instability)’과 같은 분류체계를 제시하였다. 동시대의 Still과 마찬가지로 Bourneville도 이러한 정신병리는 ‘도덕 감각’과 관련이 있을 것으로 생각하였다.²⁵⁾ 따라서 Paul-Boncour와 동료인 Jean Phillipe은 이러한 아이들의 치료에 의학적 측면은 물론 교육적 측면을 고려해야 한다고 주장하였다.²⁹⁾ 정신적으로 ‘불안정한’ 아이들의 문제는 청소년기를 거쳐 성인기로 이어진다고 기술한 점은 대단히 흥미롭다. Bourneville과 Paul-Boncour는 또한 이러한 증상이 대뇌기능부전과 관련된 기질적 원인이 있을 것으로 여겼다.²⁹⁾ 한편, 1882년 의무교육법 제정 이후, 1904년 심리학자인 Alfred Binet가 교육부 장관에 임명되었다.²⁵⁾ Binet는 의사인 Theodore Simon과 함께 심리척도를 만들어 ‘비정상’ 아이들과 정상 또래 아이들을 비교하였다.³⁰⁾ Bourneville의 개념에 준하여 ‘불안정한(unstable)’ 아이들을 기술하였으나 ‘불안정성(instability)’의 특성을 찾아내는 데 실패하였다. 그리하여 ‘성격특성(character)’과 ‘도덕적 성분’에 비중을 두었다. 심리검사에서는 또한 ‘불안정한 아이들’이 정상 아이들보다는 학업에서 1년 정도 뒤쳐지게 나타났으나 ‘지적장애’ 아이들보다는 좋았다. ‘불안정한 아이들은 지지와 격려로 긍정적인 결과를 보였으며, 특별교육으로 좋은 결과를 예상할 수 있었다.

이후 프랑스에서는 1910년 Ernest Dupré가 선천적으로 운동과 정신 영역의 불균형을 보이는 ‘침착하지 못함(restlessness)’ 개념을 제안하였다.²⁵⁾ Henri Wallon은 1920년 그 개념을 발전시켜 신경학적 근거에 준하여 3가지 형태(비대칭성, 유사간질, 무도병성)의 ‘불안정성’을 구분하였다.²⁵⁾ 1940년에는 Jadigwa Abramson이 파리에서 1117명의 ‘불안정성’ 아동을 대상으로 ‘침착하지 못함’의 모델을 제안하였다.²⁵⁾ 이들 학자들은 기본적으로 성격 문제와 ‘불안정성’이 관련있다고 생각하였다. 이러한 ‘불안정성’ 개념의 발전은 1950년대 들면서 뜻밖의 국면을 맞는다. 당시 프랑스 정신의학계에 불고 있던 Lacan의 정신분석 이론³¹⁾으로 정신적 ‘불안정성’을 해결하고자 한 것이다. 이후 안타깝게도 약물치료는 물론 신경생물학적 접근을 거부하고 뇌기능에 의한 증상이라는 이론이나 국제적 분류 체계를 받아들이지 않게 되었다. 그러나 2000년부터는 생물학적 측면에서 다각도로 이해하고 접근하려는 시도가 시작하였다.

ADHD의 원인에 대한 인식이 Still의 도덕적 결함으로 인한

행동 문제에서 뇌의 기질적 문제로 인한 행동 문제³²⁾로 변화된 이후, Kahn과 Cohen³³⁾은 ‘organic drivenness’라는 표현을 사용하기도 하였다. ADHD 개념과 치료적 접근에 가장 큰 변화를 일으킨 사건은 1917~1928년 사이에 전 세계적으로 유행한 뇌염이었다.³⁴⁾ 2천만 명이 넘는 환자가 발생하였고, 살아남은 아이들 중 많은 수가 산만하고 과다한 행동을 보이며, 충동조절 및 인지기능 문제를 보여서 수용시설로 보내지기도 하였다.³⁵⁾ 이후 ADHD와 유사한 증상의 원인을 도덕적 조절 능력결핍이 아닌 신체적 이상으로 인식하게 되었으며, ‘뇌염후 행동장애’라고 부르게 되었다.³⁶⁾ 이후 주산기 무산소증이나 주산기 질병이 뇌의 기질적 손상을 가져올 수 있고, 성장과정에서 학습장애, 주의력결핍, 행동문제 등을 유발할 수 있다는 보고가 이어졌다.³⁷⁾ 이러한 증상을 질병으로 분류하고 그에 대한 치료법을 개발하는 노력이 이어졌으나 효과가 없었다. Lewin³⁸⁾은 지적 기능이 떨어지는 아동과 성인 환자에서 뇌손상과 안절부절 못하는 증상과의 관련성을 제시하였으며, 전두엽을 제거한 동물실험 결과와 결부시켜 설명하였다. 그밖에도 감염, 납중독, 경련성 질환 등 뇌에 영향을 미칠 수 있는 다양한 원인들과 그에 따른 환자들의 행동 문제에 대한 보고가 다수 발표되었다. 이러한 연구 결과들을 바탕으로 뇌손상과 행동 문제의 관련성에 대한 인식이 정착되기 시작하였고, Strauss 등³⁹⁾은 뇌손상 아동에서 여러 가지 정신증상이 나타날 수 있으며, 특히 과잉행동과 뇌손상과의 관련성을 지적하고 이러한 증상을 보이는 아동들을 하나의 증후군, minimal brain damage syndrome으로 분류하였다. 오늘날 주의력결핍증상 중 많은 부분이 이미 그의 논문에서 기술한 증후군과 일치한다. 1950~1960대에 들어서는 ‘두뇌손상아동(brain-damage children)’, ‘미세 뇌손상(minimal brain damage)’, ‘미세두뇌기능장애(minimal cerebral dysfunction)’, ‘미세뇌기능장애(MBD)’ 등으로 명명되었고, 그 중 MBD가 가장 흔히 통용되었다.³⁵⁾ 진단에 관한 논란은 International Classification of Diseases (ICD)-6⁴⁰⁾와 DSM-I⁶⁾이 제정되면서 일정 틀을 갖추게 되었다. 제2차 세계대전시 미군에서 장병 분류를 위해 William C Menninger 장군 주도로 제정된 Medical 203을 토대로 1952년 정신장애를 위한 DSM-I을 발표하였다. 130여 페이지에 달하는 내용에는 106개의 정신장애가 포함되었고, 그 중 ADHD의 뿌리라고 할 수 있는 MBD가 등재되었다.

하지만 여전히 ADHD 증상 중 특히 ‘hyperkinesis’ 개념에 대해서는 대륙 간 개념 차이가 있다.⁴¹⁾ 구 동독에서는 ‘dextro-amphetamine response disorder’라고 표현하기도 하였다.⁴²⁾ 유럽에서는 뇌손상과 관련된 기질적 징후를 요구하고 있으며, 과도한 동작과 행동이 있는 드문 증후군이라는 좁은 시각을 적용한다. Gillberg와 Gillberg⁴³⁾는 주의력 문제 외에 과

잉행동의 증상 중 둔한 동작과 지각장애가 두드러진 사례를 disorder of attention, motor control, and perception으로 지칭하며, ADHD의 한 유형으로 주장하였다. 한편 북미에서는 뇌손상 징후를 필요 조건으로 요구하지 않으며, 비교적 흔한 장애로 인식한다. 이러한 차이는 ICD와 DSM 분류 체계에 반영된다. 우리나라는 임상적으로는 주로 DSM 체계를 따르고 있으나, 의료보험 체계에서는 공식적으로 ICD 체계를 택하고 있다.⁵⁾ 일본의 경우 교육계에서 2004년 12월 3일 제정되고 2005년 4월 1일부터 시행된 ‘발달장애자 지원법’에 자폐증, 아스퍼거증후군, 그 외 전반적 발달장애, ADHD, 학습장애, 지적장애를 포함시켜 특수교육 대상으로 지정하였다.⁴⁴⁾ 즉, 일본에서는 ADHD를 DSM-5 이전부터 발달장애의 하나로 분류하였고, 교육적 접근을 강조하였다.

중추신경자극제의 등장

ADHD의 개념과 치료의 변천사는 근세 유럽 역사와 밀접한 관계가 있다. 산업혁명, 프랑스 대혁명, 도시민들의 증가 등 유럽사회의 변화가 새로운 사회경제 체제로 이어지면서 도시화와 빈곤이 사회문제로 대두되었다. 과거에는 어린 나이부터 노동을 시작했던 아이들에게 교육이 필요하게 되었고, 그로 인한 교육관련 제도와 법안이 만들어졌다.⁴⁵⁾ 자기조절행동과 절도 있는 사회관계가 가능한 이상적 아동기 모델이 등장하였다. 성인기의 성공을 위해 아동기는 학습과 사회적 정체성 수립을 위한 결정적 시기로 인식되기 시작하였다. ‘좋은 아이’ 모델이 생겨나면서 상대적으로 나쁜 모델, 즉 ‘말썹꾸러기 아동’ 모델도 생겨났다. 학업수행능력 저하, 싸움, 규칙을 지키지 않고 권위에 저항하기 등이 ‘말썹’에 해당한다. 이들은 정상 아동들과 격리되었고, 다른 장애아들과 교육을 받거나 시설에 입소하게 되었다. 20세기 접어들면서 말썹꾸러기 아동의 학업, 가정, 사회문제와 신체적 및 정신적 건강을 다루기 위한 ‘아동지도 운동(child guidance movement)’ 개념과 시설이 생겨났고, 외래진료소에서 이러한 문제를 개선시키기 위하여 노력하였다. 그러한 형태의 도움으로 해결하지 못하는 수준이 되면 의사가 운영하는 거주시설에서 행동문제를 다루게 되었다. 훗날 Bradley⁴⁶⁾가 benzedrine을 이용한 진료와 연구를 진행한 the Emma Pendleton Bradley Home도 그런 취지로 1931년 문을 연 시설 중 하나였다. Benzedrine은 amphetamine 제제로 1928년부터 기관지확장제로 시판되었고 흡입형 제제였다.⁴⁷⁾ 그곳에서는 안전, 격려, 자기표현 등 환경요소의 중요성을 강조하였으나, 수용하는 것만으로는 행동문제 해결이 쉽지 않았고, 이러한 아이들의 문제가 기질적 이상에 의한 것이라는 연구 결과가 이어지면서 약물치료의 필요성이 절실했

다. 이 무렵 amphetamine이나 methylphenidate는 개발 이후 특정 질병을 대상으로 한 '적응증을 찾고 있는 약물'이었다.⁴⁸⁾ 특히 amphetamine은 스페인 내전이나 2차세계 대전 당시 전투기 조종사들의 졸음과 피곤을 예방하기 위해 사용되었고, 일반 병사들에게도 비슷한 목적으로 사용이 허가되었었다. 전쟁 후에도 활력 증진 목적으로 사용되었다. 이후 기면병에 사용 허가를 받기도 하였으나 우울감이나 피로회복을 목적으로 오남용되는 문제 등으로 사용이 제한되기도 하였다. 이렇듯 행동문제를 가진 특정 집단에게 치료 약물이 필요한 시점에서 중추신경자극제는 '적응증을 찾는 약물'이 될 수 있었다. 그러나 이러한 변화는 주로 미국을 중심으로 전개되었다.³⁾

Amphetamine의 역사

1885년 일본의 Nagayoshi Nagai(1845~1929)는 Ephedra Vulgaris에서 '에페드린(ephedrine)'을 분리해냈고, 1887년에는 베를린 대학의 루마니아 출신 화학자 Lazar Edeleanu가 amphetamine을 합성하였다. Nagai는 1893년 에페드린 성분으로부터 수소기를 분리해 내면서 'methamphetamine'을 합성하였다. 이는 1920년대 들어 benzedrine이라는 약품으로 개발, 판매되기 전까지는 별 주목을 받지 못했다. Amphetamine의 중추신경자극제 효과를 제일 먼저 발견한 인물은 영국의 화학자인 Gordon Alles⁴⁹⁾이다. 그는 동물실험은 물론 자신에게 스스로 약물을 주입하면서 그 효과를 확인하였다. 그는 이 약물이 피로회복, 다행감, 각성효과가 있음을 발견하였다. 이 약물을 이용하여 과학적 연구를 처음 시도한 사람은 로스엔젤레스의 의사인 Nathanson으로 55명의 병원을 대상으로 benzedrine 20 mg을 투여한 뒤 반응을 평가하였다.⁵⁰⁾ 덴마크에서도 100명의 지원자를 대상으로 비슷한 연구가 진행되었고, 같은 결론을 얻었다.⁵¹⁾ 작업에 대한 의욕 증가와 과제 수행이 수월해지는 것도 관찰하였다.

1935년 제약회사 Smith Kline & French(이하 SKF)는 호흡기에 대한 '유사아드레날린 효과'와 뇌기능의 자극효과를 가진 benzedrine sulfate를 알리기 위해 관심있는 의사와 연구진에게 약물을 무료로 제공하였다.⁴⁵⁾ 하버드대학병원에서 소아과 전문의 과정을 마치고 삼촌 내외가 설립한 the Emma Pendleton Bradley Home에서 일하던 Bradley도 연구에 참여하였다. 그곳은 미국 최초의 정신과 치료를 위한 아동용 입소 시설로 신경학적 및 행동문제가 있는 아이들을 치료하였다. Bradley는 일차적으로 신경학적 진단을 받고 이차적으로 행동문제가 있는 아이들에 주목하였다. 아이들은 산만하고 가만있지 못하고 날뛰고 자기 멋대로 행동하였다. Bradley는 이들 환아에게 척수천자를 통한 기뇌조영술(pneumoencephalography)을 시행하였고, 시술 후 발생하는 두통이 뇌

척수액 손실로 인한 것이라고 생각하였다. 따라서 맥락총에서 뇌척수액 생산을 촉진시키면 통증이 좋아질 것으로 생각하고 당시 사용되고 있던 가장 강력한 정신 자극제인 benzedrine을 투여하였다. Benzedrine 투여 후에도 두통은 크게 달라지지 않았으나, 가장 큰 변화는 학교생활에서 일어났다.

아마도 benzedrine을 투여한 주일 동안 일어난 행동 변화 중 가장 눈에 띄는 것은 환아들 중 많은 아이들의 학교 생활이었다. 14명이 놀랄 만한 반응을 보였다.³⁾ 각각 다른 교사들이 나이나 학급이 다른 아이들에 대해 각각 학급 활동에 관심이 즉각 크게 늘어났음에 동의하였다. 학과 시간 동안 많을 것을 끝마치려는 의욕을 보였고, 심지어 방과 후에도 남아서 과제를 더 하려고 했다. 대부분 사례에서 이해 속도와 수행의 정확성이 높아졌다. (중략) 모든 학과목이 향상되었다. 약물을 투약한 첫 날부터 효과가 나타났고, 약물 중단 후 곧바로 효과가 사라졌다.⁴⁶⁾

약물투여 기간 동안 아이들은 아동기의 '현대적 이상형 모델'로 변한다. 단, 예상치 못한 효과가 나타나기도 했다. 약물을 투여받은 아이들 중 반 정도는 순종적으로 변했으나, 나머지 반 정도가 흥분된 모습을 보였다. 이후 100명의 아동을 대상으로 실험을 반복하여 1941년 발표하였다.⁵²⁾ 두 차례의 실험에서 아이들은 다양한 사회성 및 정서반응을 보였다. 먼저, 이해력, 정확성, 결과물의 향상 외에 성취욕구가 생겼으며, 둘째, 이러한 효과는 약물 투여 후 즉시 나타나지만 약물을 중단하면 다음날부터 효과가 없었다. 즉, 이 약물은 행동문제의 근본적 원인을 바꿀 수가 없었다. 셋째, 동기 증진 외에 두드러진 정서반응을 보였다. 반 정도의 아이들은 확실히 차분해지는 반응을 보였다. 예를 들면, 짜증스럽고 공격적이고 시끄럽던 아이들이 순순히 말을 잘 듣고 주변에 관심을 가지게 되었다. 반대로, 활성화(흥분)되는 아이들도 있었다. 좀 더 기민해지고, 주도적으로 변하고, 대체로 자립성이 생기고 성숙해 보였다. Bradley는 이러한 변화를 주로 사회적 시각에서 판단하였다. 예를 들면 홀로 떨어져서 지내던 아이가 집단 속에서 도움이 될 만한 행동을 하고, 과제 수행 면에서는 학급 활동에 참여하게 되는 것을 주목하였다. 사회적으로 적절한 행동을 하게 된 것이다. 이는 곧 '현대판 이상적 아동기'의 모습이며, 성공적인 성인기로 이어질 것을 기대하게 만든다. 하지만 이러한 상반된 약물 효과는 Bradley의 고민거리가 된다. 즉, 차분해진 아이들도 있지만 뇌기능의 활성화를 보이는 아이들도 있었다. 약물이 일시적이거나 사회적 부적응을 개선시킬 수 있었으나 기질적 원인을 개선시킬 수는 없었다. 결과적으로 근본적 변화를 일으키기 위해서는 약물치료보다 장기적 통합적 접근이 유효할 것으로 결론지었다. 그는 약물이 단지 치료 전

³⁾당시 대상환자는 30명이었음.

체의 극히 일부일 뿐이며, 정신과 치료의 인간적 측면과 지지적 환경의 중요성을 강조하였다. 심지어 약물이 의사에게 다소 편리함을 제공할 수는 있지만 의사-환자 관계를 악화시킬 수도 있음을 경고하였다. Bradley는 이러한 행동문제의 기질적 원인을 밝혀내지 못하였고, 어떤 아이들이 약물에 잘 반응할 것인지 규명하는 데 실패하였다. 이러한 애매함 때문에 다른 정신과 의사들도 이 약물에 대한 관심이 줄어들었다.

약물의 역설적으로 상반된 효과, 즉 문제행동의 진정효과와 학업수행의 활성화 효과는 amphetamine 연구의 새로운 장을 열었다.⁴⁵⁾ 두 가지 효과 모두 아이를 이상적인 산업화 현장에 맞게 양육하는 데 유리하였다. 사회적으로 적절한 행동과 학업 수행능력 개선으로 인해 사회적으로 생산적 일원이 되는 데 도움이 된다. 즉, 사회적으로 바람직하지 못한 행동을 약물로 치료할 수 있게 되었다. 제약업계는 이러한 효과에 착안하였고 새로운 이차 약물 개발에 관심을 갖게 되었다. SKF는 Bradley가 초점을 맞췄던 뇌손상 아동보다는 건강한 학생들을 대상으로 하는 더 큰 시장을 원했다. 그러나 1930년대 말 amphetamine이 정신적 수행 향상을 위해 사용되면서 학생들 사이에 남용 문제가 사회적으로 비난을 받게 되었고, 의료계에서는 중독문제가 불거지면서 SKF는 amphetamine 연구를 중단하였다.

의료계와 제약업계 양쪽 모두 amphetamine에 대한 관심이 사라지면서 Bradley의 연구결과도 사람들의 기억에서 사라졌다. 그럼에도 불구하고 Bradley의 연구는 아이들의 행동문제에 대한 중추신경자극제의 효과를 과학적으로 평가하는 연구의 틀을 확립하였다는 점에서 높이 평가할 만하다. 오랫동안 창고에 처박혀있던 Bradley의 연구는 the Emma Bradley Pendleton Home에서 그의 뒤를 이어 운영과 환자진료를 맡은 Laufer가 계속하였다. Laufer는 과잉행동, 예측불허의 충동적, 폭발적 행동과 좌절을 견디지 못함, 학교에서의 짧은 주의력 문제 등을 보이는 아이들을 'hyperkinetic impulse disorder(이하 HID)'로 명명하였다.⁵³⁾ 이러한 문제는 Rosenfeld와 Bradley⁵⁴⁾가 보고한 영아기에 저산소증에 노출된 아이들에서 보이는 행동문제와 비슷하다. Frosch와 Wortis⁵⁵⁾는 이러한 문제가 diencephalon, 특히 hypothalamus와 관련 있을 것으로 보았으며, 'impulsive disorder'로 명명하였다. Denhoff 등⁵³⁾은 HID 환아들의 뇌기질 문제를 증명하기 위하여 환아들에게 photo-Metrazol threshold(이하 PMT)를 평가한 뒤 amphetamine 사용 반응 및 PMT 반응을 보고하였다. PMT는 diencephalon, 특히 thalamus의 기능과 구조를 평가하는 임상적 신경생리학적 검사도구로, 뇌파에서 극파가 출현하고 상박부에서 myoclonic jerk가 나타날 때까지 metrazol을 투여하는 방법이다.⁵⁶⁾ HID 아이들은 metrazol

4.54±1.87 mg/kg, 과잉행동이 없는 집단은 6.35±0.74 mg/kg에서 반응하였다. Metrazol 투여 용량 5 mg/kg을 비정상 반응의 상한선으로 정할 경우, HID 집단은 59%(19/32)가 해당되었으나, 과잉행동이 없는 집단은 5%(1/18)만 해당되었다. 흥미로운 점은 HID 아동에게 amphetamine을 투여한 뒤 같은 반응을 얻기 위해서는 metrazol 용량이 정상 수준으로 높아졌으며, amphetamine 투여를 중지하자 다시 metrazol 용량도 낮아졌다는 점이다. 일부 사례에서는 amphetamine을 5년 동안 투여하였으나 심각한 신체부작용은 없었다.

그러나 amphetamine은 1950년대 들어 HID에 대한 치료약물보다는 항우울제 내지 다이어트 약물로 선풍적 인기를 끌었고, 새로운 항우울제가 개발되었는데도 계속 사용되었다. 심지어 중독가능성이나 과용하면 심한 정신병증상을 유발한다는 보고가 있음에도 불구하고 여전히 처방은 이어졌다. 하지만 그때까지도 정신분석적 정신치료가 정신과 치료의 주류를 구성하고 있었으므로, 단독 질병에 대한 적응증이 확립되지 않았던 중추신경자극제는 보조치료제의 지위를 확보하기 위해 노력하고 있었다. 예를 들면 "Dexedrine은 정신치료의 보조제로 훌륭합니다"⁵⁷⁾라고 권고하였다. 그러나 전쟁시 피로회복 및 각성 효과에 착안하여 이 약물의 인지능력과 수행능력에 대한 효과를 입증하려는 연구가 진행되었다. Weiss와 Laties⁵⁸⁾는 소량의 amphetamine 사용시, 오랜 시간 주의 유지가 필요한 과제 수행이 향상되었으며, 피로나 수면 박탈로 퇴보된 수행기능을 회복시킬 수 있다고 하였다. 현재 미국 내 ADHD 약물 중 가장 많이 사용되고 있는 Adderall[®]은 1950년대 Obetrol Pharmaceuticals에서 개발한 Obetrol[®]이라는 식욕억제제에서 출발하였다.³⁾ 이후 회사가 Rexar Pharmacal Corporation으로 합병되었고, 다시 Richwood Pharmaceuticals로 흡수되었다. 이때 상품명 Obetrol[®]은 Adderall[®]로 바뀌었다. 1995년 Shire Pharmaceuticals로 최종 통합되었고, Adderall[®]은 1996년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, 이하 FDA)로부터 ADHD 치료제로 승인을 받았다.

Methylphenidate의 역사

Bradley가 ADHD 환자들에 있어 benzedrine의 효과를 발표한 지 25년이 지난 1957년, ADHD 역사에서 가장 획기적 사건 중 하나가 일어났다. Methylphenidate 성분의 Ritalin[®]이 처음으로 의약품으로 승인된 것이다.⁵⁹⁾ 이 약품은 1944년 제약회사 CIBA(훗날 Novartis)사의 이태리 출신 화학자 Leandro Panizzoni가 합성하였고, 1955년 기면병 치료제로 판매되었다. Ritalin[®]이라는 이름은 Panizzoni의 아내인 Marguerite의 애칭인 Rita에서 온 것이라고 한다. 평소 저혈압을 앓고 있던 아내가 테니스 시합 도중 저혈압으로 쓰러질 것을 우려하여 시합

전 자극제로 이 약을 사용하였다. 그로 인해 Ritalin[®]은 시판 당시 기면병 이외에도 만성 피로, 우울증 등과 관련된 정신 증상에 효과가 있는 것으로 알려졌다. 1950년대 스위스 회사인 CIBA사에서는 Ritalin[®]을 ‘정신기능강장제(psychotonicum)’로 소개하였다. Amphetamine의 부작용도 없다고 강조하였으며, ‘행동문제를 정상으로 돌려놓는 약’으로 선전하였다.⁴⁸⁾ 당시 Ritalin[®]은 거의 모든 정신과 질환에 처방되었었고, 정신 분석적 정신치료와 함께 처방하면 효과가 더 좋아진다고 하였다.⁵⁷⁾ 1950년대 초반에는 주작용 대상이 백인 노인층이었다. Ritalin[®]의 가벼운 부작용과 부드럽게 작용하는 장점을 강조하였다. 1960년대 말에는 적용 대상이 확대되기 시작했다. 당시 Ritalin[®]의 주사 제형도 등장하였었다. 하지만 당시에는 ‘급성 행동문제’를 적응증으로 하는 prozine[®](chlorpromazine, 1959), 소아과에서 전방위적으로 처방가능한 atarax[®](hydroxyzine, 1962), ‘꼬마들에게도 안전’하며, ‘과다행동’은 물론 ‘정서적으로 불안정한 아동들에게 효과가 있는 nostyn[®](2-ethyl-cis-crotonylurea, 1958) 등의 진정작용이 있는 약물을 선호하고 있었으므로, Ritalin[®]의 사용이 확산되지는 않았다.⁵⁷⁾ 이들 약물은 모두 불안의 급속 회복, 학습효과를 높여주는 주의력 연장, 교사, 친구 및 부모와의 관계 개선 효과를 강조하였다. Ritalin[®] 사용 확산에 제동이 걸렸던 또 다른 이유는 1970년 미국 연방 정부가 ‘Controlled substances act’를 제정하였기 때문이다.⁶⁰⁾ 전투에서의 피로와 졸음을 쫓기 위해 Ritalin[®]을 상용하였던 2차대전과 한국전 참전 용사들이 학자금 용자를 받아 대학에 진학하면서 Ritalin[®] 사용이 학교와 사회에 퍼져나갔고, 이후 Ritalin[®]은 물론 이 법에 포함된 아래 제시된 다른 약제들의 오남용에 대한 우려가 커졌고 마침내 ‘Controlled substances act’를 만들어 오남용과 중독 가능성 있는 약물들을 통제하였다. 이 법은 Schedule I의 사용금지 약물부터 Schedule V의 오남용 가능성이 거의 없는 약물까지 단계별로 구분하였다. Schedule I에는 heroin, lysergic acid diethylamide(이하 LSD), 대마초 등이 속하고, Schedule II에는 cocaine, opium, morphine, Ritalin[®], amphetamine(처음에는 Schedule III였으나 1971년 II로 재분류하였음) 등이 포함되었다. 훗날 Nutt 등⁶¹⁾은 위해약물을 1~9등급으로 분류하면서 cocaine을 heroin, LSD와 동급인 1등급으로 배치하였으며, amphetamine, methylphenidate, barbiturates 등은 2등급으로 분류하였다. 그럼에도 불구하고 점차 methylphenidate가 기존 약물에 비해 과잉행동이나 주의산만 증상에 더 효과적이며 안전하다는 확실한 연구 결과가 발표되면서,³⁾ 이러한 증상을 보이는 소아 환자들에게 사용되기 시작하였고, 훗날 ADHD 치료에서 가장 중요한 역할을 담당하는 약물이 되었다.

중추신경자극제의 역설적 효과, 즉 ADHD 아동에게서 볼

수 있는 진정효과와 함께 인지기능 향상이라는 상반된 반응에 대해서는 여전히 연구가 진행되고 있다. 과거 제시된 가설 중 하나는 중추신경계 약물 작용의 ‘rate dependency’ 이론이다.³⁾ 즉, 낮은 기저반응 비율은 약물에 의해 증가되고(예를 들면, 인지기능 향상), 높은 기저반응 비율은 덜 증가하거나 낮아진다(예를 들면, 과잉행동).

우리나라는 1989년 속방형 methylphenidate 제제의 사용이 승인되었다. 그러나 속방형은 약물의 작용시간이 짧아서 하루 2~3회 분복해야 하므로 환자 대부분이 학생인 ADHD 특성상 아침 투약 이외에는 시간을 맞추기 어려워 순응도가 좋지 않았고, 국내 사용도 크게 변화가 없었다. 그러나 2004년 미국 셀텍사의 서방형제제, 2006년 osmotic-controlled release oral delivery system(이하 OROS) 제제, 2007년 독일 제약사의 서방형제제 등이 도입되면서 순응도가 개선되고 있다. 단, 약물 사용은 6~18세 사이로 제한되었다. 2013년, 18세 이전에 확진된 ADHD에 한하여 성인이 된 후에도 약물 치료에 의료보험의 적용이 가능해졌다. 일본은 methylphenidate 속방형의 오남용으로 인해 속방형은 2007년 기면증에만 처방하도록 규정하였다.⁶²⁾ 소아 ADHD에 대한 OROS methylphenidate의 사용은 2007년, 성인 환자는 2013년 사용을 승인하였다.

중추신경자극제 사용의 증가

1930년대에 산만한 행동에 대한 benzedrine의 효과에 대한 보고가 있었으나 그러한 목적으로 판매가 확대되지는 않았다. 미국에서도 1960년대 초반까지는 일부 환자에게만 처방되었으나, 1970년대 들면서 amphetamine의 사용이 150000명의 아동에게 사용될 만큼 사용량이 늘어났다.⁴⁸⁾ 1980년대에는 세 배 이상, 즉 약 오십만 명에게 처방되었고, 1990년 들어서는 백만 명을 돌파하고, 2000년대 들어서는 4~5백만 명이 약물을 사용한다. 미국 내 methylphenidate의 소비는 1991년부터 1999년 사이에 약 500% 증가하였다. 그 무렵 캐나다, 뉴질랜드, 호주, 노르웨이 등에서도 methylphenidate 사용이 증가하기는 하였으나, 1990년대 초반에는 전세계 methylphenidate 처방의 85%가 미국이었다.⁵⁷⁾ 이러한 엄청난 증가에 대한 설명이 필요하다. 몇 가지 이유를 생각해 볼 수 있다.⁴⁸⁾ 첫째, 과거에 비해 정신적 문제를 의학적 진단으로 인정하는 것에 대해 허용적인 사회분위기가 조성되었다. 둘째, ADHD 진단 범주가 점차 확대되고 있다. 초기의 과다행동문제 외에 주의력문제, 충동성, 집중 문제 등을 포함하면서 대상 환자도 늘고 있다. 세 번째 인자는 ADHD가 신경학적 질병이라고 분류됨으로써 혜택을 받는 ADHD 아동의 부모와 ADHD 진단을 받은 성인들이다. 즉, ADHD 진단을 받음으로써 학교 생활에서 여러 가지 혜택을 받을 수 있고, 성인의 경우 ADHD라는

장애가 있기 때문에 정상인과 경쟁을 피할 수 있으며 직장에서 문제를 일으켜도 보호막이 될 수 있기 때문이다. 세 번째 요인은 미국 이외의 나라에서 ADHD 진단율과 처방률이 미국에 비해 낮은 이유에 대한 설명이 될 수 있다. 네 번째 인자는 주의력결핍으로 고생하는 사람들을 돕는 매우 적극적인 지지 집단과 로비 집단이다. 자발적이든 다른 이유에서든 이들 역시 ADHD 진단과 처방률 증가에 기여한다. 다섯 번째 요인은 의료 체계의 문제이다. 정신치료 비용에 비해 약물 처방 비용이 상대적으로 낮으므로 보험회사나 의료보험 관리 기관에서는 약물 치료가 낮고, 환자나 보호자 입장에서 의료보험료 납부에 영향이 적은 약물 처방을 선호하게 된다. 미국 내 일부 소아과 의사들은 약물 처방하는 데 시간이 덜 소요되므로 선호하는 경향이 있다. 여섯 번째 요인은 약물 자체가 갖는 효과 때문이다. Amphetamine이나 methylphenidate가 집중력 향상에 도움이 된다는 근거가 확실치 않음에도 불구하고 순수한 ADHD 환자 이외에도 이러한 약물을 사용하고자 하는 사람들이 있다. 이렇듯 약물 사용이 증가하는 여러 가지 요인 자체가 갖는 문제 이외에도, 약물 사용의 증가는 약물 오남용은 물론 전체 의료비 증가로 이어진다.

이러한 문제 이외에도 검토되어야 할 요인 중 하나는 의약품 광고이다. 1980년대 초반까지만 해도 제약회사가 대중 매체를 통해 직접 소비자에게 약품 정보를 전달하는 direct-to-consumer(이하 DTC) 광고는 엄격히 통제되고 있었다.⁵⁷⁾ 미국의 경우 1980년대 후반 들어 신문과 잡지에 약품 광고가 허가되었다. 1997년부터는 공중파를 통한 광고가 허용되었고, 2001년 당시 미국 제약업계는 27억 불을 DTC에 사용하였다. 그러한 변화에도 불구하고 중추신경자극제는 대중매체를 통한 광고가 금지되고 있었다. 왜냐하면 1971년 제정된 유엔의 '정신약물 광고 제한' 규정에 위반되기 때문이었다. 하지만 미국 내에서는 이러한 제한법은 없었다. 마침내 1999년, 제약업계는 마침내 중추신경자극제를 아동용으로 사용하는 DTC 광고를 시작하였다. 2007년 기준으로 중추신경흥분제의 DTC 광고가 허용된 나라는 미국과 뉴질랜드뿐이다.⁶³⁾ 이들 나라에서는 환자가 병원에 가서 의사에게 광고에서 본 약의 상품명을 말하고 처방해 달라고 요구한다.

우리나라에서도 ADHD 진단과 약물사용이 빠르게 늘고 있다는 기사가 꽤 자주 보도되고 있다. 그러나 그를 뒷받침할 만한 자료는 충분치 않다. 최근 Hong⁶⁴⁾이 제2회 아시아 ADHD 학회에서 구연 발표한 2007~2011년 의료보험심사평가원 자료 분석 결과에서는, 우리나라 ADHD 신환 진단은 4년 평균 6~18세 인구 전체의 0.357%다. 진단을 받고 약물을 투여 받은 비율은 0.248%이다. 즉, 진단 후 약물에 노출되는 비율은 약 70% 정도이다. 약물치료를 시작해도 12개월이 지

나면 47%에서만 치료를 유지하고 있다. 좀 더 자세한 분석이 필요하겠으나 우리나라의 경우 ADHD 약물치료에 관한 한 대단히 보수적임을 알 수 있다.

비중추신경자극제의 등장 Atomoxetine

1980년대 다국적 제약사인 Eli Lilly에서는 norepinephrine 재흡수 차단제인 tomoxetine을 우울증 치료제로 개발하기 시작하였다.⁶⁵⁾ 1990년대에는 우울증 환자를 대상으로 대규모 II상 임상 연구를 진행하였다. Tomoxetine이 우울증에 상당히 유효한 효과가 있다는 증거가 있었음에도 불구하고 아무런 우울증 대상 연구가 중단되었다. 이후 개발과정에서 대상 질환이 우울증에서 ADHD로 바뀌었다. 1996년 Lilly사는 tomoxetine의 ADHD 치료제로서의 가능성을 알아보기 위한 전임상 연구를 진행하였다. 같은 해 7월 ADHD에 대한 이 약품의 유용성을 주장하였다. 2001년 6월 ABN AMRO는 이 약품의 판매량을 2002년 1억 2100만 불, 2012년에는 40억 640만 불로 증가할 것으로 예측하였다. 2001년 10월 Salomon Smith Barney 분석가들은 2002년 2400만 불, 2005년 3억 5천만 불로 판매량을 예상하였다. 미국 FDA는 2002년 atomoxetine을 소아청소년과 성인 ADHD 치료제로 승인하였다.⁶⁶⁾

우리나라는 2009년 18세 미만의 ADHD 환자 중 틱장애 또는 심한 불안이 동반된 경우에 한해 사용이 승인되었다. 2013년에는 18세 전에 ADHD 진단을 받았던 경우에 한하여 성인 ADHD도 의료보험 혜택을 받을 수 있도록 하였다. 일본은 소아 ADHD에 대해 2009년, 성인 ADHD에 대해서는 2012년에 각각 사용을 승인하였다.⁶²⁾

결론

산만함, 과잉행동, 충동성 등을 특성으로 하는 인물들에 대한 기록은 의학기록은 물론 역사자료와 문학작품에서도 찾아볼 수 있다. 이러한 문제들은 도덕성 결핍에 의한 것으로 여겨졌었고, 치료보다는 사회로부터 격리해야 한다고 여겼다. 20세기 초 전 세계를 휩쓴 뇌염을 앓고 난 생존자들을 통해 뇌의 기질적 이상과 행동문제의 관련성 연구가 본격적으로 시작되었다. 한편, 1950년대까지도 제대로 된 적응증을 찾지 못했던 중추신경자극제들이 뇌의 기질적 이상에 의한 행동문제에 사용되면서 ADHD 치료제로 자리잡게 되었고, 최근에는 비중추신경자극제인 atomoxetine이 일차 치료약물로 사용되고 있다.

중심 단어: 주의력결핍 과잉행동장애·역사·약물·암페타민·메틸페니데이트·아토목세틴.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:34-46.
- 2) Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:432-439.
- 3) Iversen LL. Speed, Ecstasy, Ritalin: the Science of Amphetamines. Oxford: Oxford University Press;2008.
- 4) Walkup JT, Stossel L, Rendleman R. Beyond rising rates: personalized medicine and public health approaches to the diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:14-16.
- 5) Bahn GH, Bae J, Moon S, Min J. ADHD, new developed or newly found: historical review. *Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 22:57-66.
- 6) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association;1952.
- 7) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R. 3rd ed., Rev. Washington, DC: American Psychiatric Association;1987.
- 8) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013.
- 9) Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother* 2014;48:209-225.
- 10) Christensen L, Sasané R, Hodgkins P, Harley C, Tetali S. Pharmacological treatment patterns among patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective claims-based analysis of a managed care population. *Curr Med Res Opin* 2010;26:977-989.
- 11) Bahn GH, Hong MH, Lee YJ. The prince who gave up the throne, was he ADHD? Poster presented at the 4th World Congress on ADHD, 6-9 June 2013. Milan: World Congress on ADHD;2013.
- 12) Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2:241-255.
- 13) Taylor E. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord* 2011;3:69-75.
- 14) Thome J, Jacobs KA. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. *Eur Psychiatry* 2004;19:303-306.
- 15) Kropotov J. Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy. Waltham: Academic Press;2010.
- 16) Teive HA, Zavala JA, Munhoz RP, Lara DR, Lima P, Palmieri A. Attention deficit hyperactivity disorder and the behavior of "Che" Guevara. *J Clin Neurosci* 2009;16:1136-1138.
- 17) Anderson JL. Che Guevara: A Revolutionary Life. New York: Grove Press;1997.
- 18) Castro F, Ramonet I. Fidel Castro My Life: A Spoken Autobiography. New York: Scribner;2009.
- 19) Barkley RA, Peters H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *J Atten Disord* 2012;16:623-630.
- 20) Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and their effects. London: Printed for T. Cadell, junior, and W. Davies;1798. p.271-278.
- 21) Clouston TS. Stages of over-excitability, hypersensitiveness, and mental explosiveness in children and their treatment by the bromides. *Scott Med Surg J* 1899;4:481-490.
- 22) Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902;1:1008-1012.
- 23) Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902;1:1077-1082.
- 24) Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902;1:1163-1168.
- 25) Bader M, Hadjikhani N. The concept of instability: a French perspective on the concept of ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2014; 6:11-17.
- 26) Bourneville DM. Imbécillité légère, instabilité mentale avec perversion des instincts et impulsions génitales (Kleptomanie, onanisme, sodomie, syphilis). In: Bourneville DM, editor. Recherches cliniques et thérapeutiques sur l'épilepsie et l'idiotie pour 1888. Paris: Publications du Progrès Médical, E. Lecrosnier et Babé;1889.
- 27) Boulanger C. Contribution à l'étude de l'instabilité mentale. Thèse pour le Doctorat en Médecine. Paris: Imprimerie de la Faculté de Médecine;1892.
- 28) Bourneville DM. Lettre aux membres de la 3ème Commission du Conseil Général de la Seine sur la création de classes spéciales pour les enfants arriérés, Bicêtre, imprimerie des enfants (Lettre datée du 10 décembre 1896). Paris: Bicêtre, Imprimerie des enfants;1897.
- 29) Philippe J, Paul-Boncour G. Les anomalies mentales chez les écoliers. Paris: F. Alcan;1905.
- 30) Binet A, Simon T. Les enfants anormaux. Guide pour l'admission dans les classes de perfectionnement. Paris: Colin;1907.
- 31) Lee BW. Historical essay on psychoanalysis in France. *Psychoanalysis* 2001;12:84-97.
- 32) Tredgold AF. Mental Deficiency (Amentia). New York: Wood;1908.
- 33) Kahn E, Cohen LH. Organic drivenness a brain-stem syndrome and an experience. *Ne Eng J Med* 1934;210:748-756.
- 34) Rafalovich A. The conceptual history of attention deficit hyperactivity disorder: idiocy, imbecility, encephalitis and the child deviant, 1877-1929. *Deviant Behav* 2001;22:93-115.
- 35) Ross DM, Ross SA. Hyperactivity: Research, Theory, and Action. New York: Wiley;1976. p.15.
- 36) Levin S. Electroencephalogram in postencephalitic behavior disorder and postencephalitic parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1948;105: 439-442.
- 37) Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: a Handbook for Diagnosis and Treatment. 3rd ed. New York: Guilford Press;2006.
- 38) Lewin PM. Restlessness in children. *Arch Neurol Psych* 1938;39: 764-770.
- 39) Strauss AA, Lehtinen LE, Kephart NC. Psychopathology and Education of the Brain-Injured Child. New York: Grune & Stratton;1947.
- 40) World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death. 6th ed. Geneva: World Health Organization;1949.
- 41) Sandberg S. Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press;2002.
- 42) Göllnitz G. The hyperkinetic child. In: Gittelman M, editor. Strategic Interventions for Hyperactive Children. Armonk: M.E. Sharpe; 1981. p.80-96.
- 43) Gillberg IC, Gillberg C. Children with deficits in attention, motor control and perception (DAMP): need for specialist treatment. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:450-451.
- 44) Yoon HB. A review study on Japan's assistance act for develop-

- mental disabilities. *J Spec Child Educ* 2012;14:295-311.
- 45) **Strohl MP.** Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med* 2011;84:27-33.
 - 46) **Bradley C.** The Behavior of Children Receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-585.
 - 47) **Cullen PVH.** A Stranger in Blood: the Case Files on Dr John Bodkin Adams. London: Elliott & Thompson;2006.
 - 48) **Rasmussen N.** On Speed: the Many Lives of Amphetamine. New York: New York University Press;2008.
 - 49) **Alles GA.** The comparative physiological action of phenylethanolamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1928;32:121-128.
 - 50) **Natlianson MH.** The central action of beta-aminopropyl- benzene (Benzedrine). *JAMA* 1937;108:528-531.
 - 51) **Bahnsen E, Thesleff JH.** The subjective effect of beta-phenylisopropylaminsulfate on normal adults. *Acta Med Scand* 1938;97:89-131.
 - 52) **Bradley C, Margaret B.** Amphetamine (benzedrine) therapy of children's behavior disorders. *Am J Orthopsychiatr* 1941;11:92.
 - 53) **Denhoff E, Laufer MW, Solomons G.** Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. *Psychosom Med* 1957;19:38-49.
 - 54) **Rosenfeld GB, Bradley C.** Childhood behavior sequelae of asphyxia in infancy, with special reference to pertussis and asphyxia neonatorum. *Pediatrics* 1948;2:74-84.
 - 55) **Frosch J, Wortis SB.** A contribution to the nosology of the impulse disorders. *Am J Psychiatry* 1954;111:132-138.
 - 56) **Gastaut H.** Combined photic and metrazol activation of the brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1950;2:249-261.
 - 57) **Singh I.** Not just naughty: 50 years of stimulant drug advertising. In: Tone A, Watkins ES, editors. *Medicating Modern America: Prescription Drugs in History*. New York: New York University Press; 2007.
 - 58) **Weiss B, Laties VG.** Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines. *Pharmacol Rev* 1962;14:1-36.
 - 59) **Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ.** Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:151-180.
 - 60) **Stein D.** Ritalin Is Not the Answer: a Drug-Free, Practical Program For Children Diagnosed with ADD or ADHD. San Francisco: Jossey-Bass;1999.
 - 61) **Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C.** Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007;369:1047-1053.
 - 62) **Ichikawa H.** History of ADHD in Japan. Program and abstracts at the 2nd Asia Congress on ADHD, 8 March 2014. Tokyo: Asia Congress on ADHD;2014. p.28.
 - 63) **Kravitz RL, Epstein RM, Feldman MD, Franz CE, Azari R, Wilkes MS, et al.** Influence of patients' requests for direct-to-consumer advertised antidepressants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1995-2002.
 - 64) **Hong MH.** The Incidence of ADHD and Pharmacotherapy in Korea: Nationwide Study from 2007 to 2011. Oral presentation at the 2nd Asia Congress on ADHD, 8 March 2014. Tokyo: Asia Congress on ADHD;2014.
 - 65) **Preti A.** Atomoxetine (Eli Lilly & Co). *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:272-277.
 - 66) **Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, et al.** Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:664-670.