주의력결핍 과잉행동장애에서 허가 초과 약물 처방 : 학령전기 아동 중심으로

김 의 정

이화여자대학교 의학전문대학원 정신과학교실

Off-label use of Psychotropic Medications in Preschool Children with Attention-deficit Hyperactivity Disorder

Eui-Jung Kim M.D.,PhD.

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

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobehavioral disorder with an onset of symptoms before 7 years of age, often starting as early as the preschool years. The off-label use of methylphenidate (MPH) for 3- to 6-year-old preschool children with ADHD is being more common, although MPH is not licensed for use in children younger than age 6 years, in most countries. Despite the limited data, the review of the literature suggests that MPH meets evidence based criteria as beneficial and safe for carefully diagnosed ADHD preschool children. Carefully monitored administration of evidence-based psychotropic medication in preschool children with ADHD may be indicated if psychosocial treatments are ineffective.

KEY WORDS : ADHD · Preschool · Off-label · Pharmacotherapy.

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 유전성이 높은 질환으로 7세 이전에 발병하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 7세에서 10세 사이에 가장 흔하게 진단되지만 ADHD 증상과 기능 손상은 학령전기, 즉 3세에서 5세 사이에서도 종종 나타난다.²⁾ 지역사회를 대상으로 한 역학 연구를 보면 학령전기 아동의 2~6%에서 ADHD 진단 기준을 만족하는 것으로 보고되어 있다.²⁾

학령전기 ADHD 아동은 학습, 또래 관계, 가정 내의 문제를 일으키며³⁾ 사고에 대한 위험성이 높고 쉽게 다치는 경향이 있다.⁴⁾ 또한 학습 문제로 인하여 특수 교육 프로그램을 받게 되는 경우가 종종 있고⁵⁾ 공격적인 행동과 산만함으로 유치원을 다니는데 어려움을 겪는 경우도 있다.⁴⁾

장기 연구에 의하면 학령전기 ADHD 증상은 시간이 경과

하여도 지속되는 것으로 보고되고 있다.⁴⁾ 3세에 진단된 ADHD 증상이 6세 아동의 50%에서, 9세 아동의 48%에서 지속되었다는 보고가 있다.⁶⁾ 학령전기 ADHD 증상은 방치되는 경우에 학령기의 낮은 학업 성취도와 청소년기의 읽기 능력 저하로 이어지는 등, 장기적으로 나쁜 예후를 보이는 것으로 되어 있다.⁷⁾

따라서 학령전기 ADHD 증상을 조기에 발견하고 치료하는 것이 아동에게 도움이 될 수 있다. 미국 소아정신과학회에서는 학령전기 ADHD 아동의 치료는 일차적으로 부모 교육과 행동 치료 프로그램을 시행하도록 권유하고 있으며, 약물 치료는 부모 교육이나 행동 치료 프로그램이 효과적이지 않거나 시행할 수 없는 경우, 혹은 심각한 ADHD 증상을 보이는 경우에 시작하도록 권장하고 있다.⁸⁾

정신약물 역학 연구에 의하면 ADHD 소아에서 정신자극제의 사용은 1980년대 말부터 1990년대 중반에 이르기까지 가파르게 증가하여 미국의 경우를 보면, 1987년도에는 정신자극제의 처방이 0.6% 수준이었는데 1996년도에는 2.4%로 10년의 기간 동안 4배가량 증가하였다.⁹⁾ 학령전기 아동에서도 미국에서 정신자극제의 처방은 1991년에 비하여 1995년에 1.7~3배가량 증가하였으며, methylphenidate(MPH) 제

접수완료: 2011년 5월 25일 / 심사완료: 2011년 6월 17일

Address for correspondence: Eui-Jung Kim, M.D., PhD., Department of Psychiatry, Ewha Womans University School of Medicine, 911-1 Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel : +82.2-2650-2649, Fax : +82.2-2650-5164
E-mail : christie@ewha.ac.kr

제가 가장 흔하게 처방되었다.¹⁰⁾ 이후의 통계를 보면 미국의 학령전기 ADHD 아동에서 정신자극제의 처방율이 1997년도에는 0.4%, 2002년도에는 0.3%로 보고되고 있어 학령전기 아동에서 정신자극제가 꾸준히 처방되고 있음을 알 수 있다.¹¹⁾

미국 식약청(FDA)에서는 ADHD 치료제로서 amphetamine 제제는 3세 이후부터, MPH 제제, atomoxetine, guanfacine, clonidine은 6세 이후부터 사용을 허가하고 있다.¹²⁾ 우리나라 식약청에서는 ADHD에서 MPH 제제와 atomoxetine 처방을 6세 이후부터 허가하고 있다.¹³⁾ 따라서 6세 미만의 학령전기 ADHD 아동에서의 약물 치료는 우리나라에서 소위 off-label 처방으로만 가능한 실정이다.

따라서 저자는 학령전기 ADHD 아동의 off-label 약물 처방이 꾸준히 이루어지고 있는 추세에서 학령전기 ADHD 아동에 대한 약물 치료의 효과와 안전성에 대하여 검토해보고자 하였다.

정신자극제 치료

1. 정신자극제 치료 : 2000년도 이전의 연구

ADHD 아동에서 약물 치료의 1차 선택은 정신자극제로 알려져 있으며 이중에서 가장 흔히 처방되는 것은 MPH 제제이다.¹⁴⁾ 학령전기 ADHD 아동에서도 정신자극제의 처방 중 90% 이상은 MPH 제제이며¹⁰⁾ amphetamine 제제는 3세 이후의 아동에서 ADHD 치료제로서 유일하게 미국 FDA에서 승인을 받았으나 처방율이 10% 미만에 불과하며 학령전기 아동에서 체계적인 연구가 거의 진행되지 않았으므로 본 고에서는 정신자극제를 대표하여 MPH 제제에 대해 언급하기로 하겠다.

학령기 ADHD 아동에서의 MPH 치료 효과에 대한 체계적인 연구는 많이 시행되었으나 학령전기 ADHD 아동을 대상으로 한 위약 대조 연구는 2001년도에 비교적 대규모로 시

행된 Preschool ADHD Treatment Study(PATS) 이전에는 불과 10개 미만 정도가 시행되었다(Table 1). 1975년부터 2000년 까지 총 9개의 이중 맹검 위약 대조 연구가 시행되었고, 모두 MPH 초기 속방형 제제(immediate release, IR)를 사용하였으며 총 200여명 이상의 학령전기 아동이 연구에 포함되었다. 9개중 8개의 연구에서(89%) 치료 효과가 보고되었다. 학령기 아동에 비해 임상 반응의 다양성이 관찰되었고 인지, 또래 관계, 과잉행동-충동성의 측면에서 위약에 비하여 효과가 있는 것으로 보고되었다. MPH-IR의 평균 사용 용량은 0.15~1.0 mg/kg/d였고, 하루에 3회 복용 보다는 1회 내지 2회 복용이 더 많았다. 부작용은 대체로 가벼운 수준으로 보고되었으나 학령기 아동에 비하여 부작용의 빈도수가 더 많았고 심각한 부작용을 보고하는 아동의 비율이 10% 정도로, 학령기 아동의 3.6%에 비하여 높았다. 또한 특징적으로 자극과민성, 불안, 슬픔과 사회적 위축 등의 정서에 관련된 부작용을 호소하는 경향이 두드러졌다.²⁴⁾

2. Preschool ADHD Treatment Study(PATS)

상기 연구들은 진단 기준, 방법, 기간 등이 다양하였고 대부분의 연구가 1개의 기관에서 소규모로 시행되었으며 교사 평가가 누락된 경우가 많아 제한점이 많았다. 이를 보완하기 위해 2001년도에 미국 국립 정신보건원(The National Institute of Mental Health, NIMH)이 대규모 임상 연구(PATS)를 후원하게 되어 학령전기 ADHD 아동에서 위약과 MPH-IR 치료의 효과와 안전성을 비교하는 연구가 시행되었고 2006년부터 연구 결과가 보고되고 있으며²⁵⁻²⁷⁾ 현재도 장기 임상 연구가 진행 중에 있다.

PATS는 3세에서 5.5세 사이의 아동 303명을 대상으로 하였고 총 70주간 8개의 phase로 시행되었다 : 1) 모집, 초기 평가 및 등록 ; 2) 10주, 집단 부모 훈련 ; 3) 부모 교육으로 호전을 보이지 않는 아동에 대한 기초 평가 ; 4) 1주, open-

Table 1. Placebo controlled methylphenidate trials in preschoolers

Study	N	Design	Mean MPH dose	Findings
Schliefer et al ¹⁵⁾	26	Crossover 3 wk	10 mg/d	Mixed, no improvements seen on direct observation
Conners ¹⁶⁾	59	Parallel 6 wk	12 mg/d	Statistically significant improvement
Cunningham et al ¹⁷⁾	12	Crossover	0.15-0.50 mg/kg/d	Improvement in cognitive, behavioral, and interpersonal domain
Barkley et al ¹⁸⁾	18	Crossover 3 wk	0.15-0.50 mg/kg/d	Improvement in interpersonal domain
Barkley et al ¹⁹⁾	27	Crossover 3 wk	0.15-0.50 mg/kg/d	Improvement in interpersonal domain
Mayes et al ²⁰⁾	14	ABA design 24 d	30 mg/d	71% response rate
Musten et al ²¹⁾	31	Crossover 30 d	0.6-1.0 mg/kg/d	Improvement in cognitive, behavioral, and interpersonal domain
Handen et al ²²⁾	11	Crossover 4 wk	0.3-0.6 mg/kg/d	73% responders
Short et al ²³⁾	28	Crossover 3 wk	Best dose 10 mg, 20 mg, or 30 mg	82% improved on best dose

MPH : methylphenidate

label phase로 모든 MPH-IR 용량에 노출이 되는 안전성 검사 시기 ; 5) 5주, 무작위 이중 맹검 crossover titration 시기로 MPH-IR의 4가지 용량(1.25 mg, 2.5 mg, 5.0 mg, 7.5 mg)과 위약을 하루에 3회 투여함 ; 6) 4주, parallel design으로 MPH-IR과 위약의 무작위 이중 맹검 대조 연구 ; 7) 40주, open-label phase로 약물 유지기 ; 8) 6주, 이중 맹검 약물 치료 종결기.

5주간의 crossover titration 시기에서는 MPH가 ADHD의 증상을 유의하게 감소시킴으로써 단기 치료 효과가 있음이 입증되었고 증상이 경감되는 정도는 약물의 용량에 비례하였다.²³⁾ MPH의 평균 적정 용량은 14.2 ± 8.1 mg/d(0.7 ± 0.4 mg/kg/d)로 Multimodal Treatment Study of Children with ADHD(MTA)에서 보고된 1.0 mg/kg/d보다 낮았으며,²⁵⁾ 하루 적정 용량은 7.5 mg에서 30 mg의 범주로 나타났다.

MPH 치료에 대한 effect size(Cohen's d 계수)를 살펴보면, 부모 평가에서는 0.35, 교사 평가에서는 0.43으로, small to medium effect를 나타내었다. 이는 MTA에서 보고된 0.52(부모 평가), 0.75(교사 평가)보다 낮은 수준에 해당한다. 10개월간의 유지 치료 기간 동안에도 약물 치료 효과는 유의하게 유지 되었으며 이 기간에는 MPH 용량이 19.9 mg/d(0.92 mg/kg/d)로 증가되었다.²⁷⁾ 따라서 학령전기 ADHD 아동에서 MPH-IR 치료는 단기 뿐 아니라 1년간의 치료에서도 효과적이라고 할 수 있겠다.

부작용은 총 1년 간 부모의 보고에 의하여 평가되었다. 초기 5주간의 약물 증량 기간에는 감정의 폭발(emotional outburst)(10~15%), 식욕 감소(7~14%), 체중 감소(4~7%)가 나타났다²⁸⁾ 10개월간의 약물 유지 치료 기간에는 자극과민성 등의 정서적인 부작용은 감소되었고 불면과 식욕 감소는 그대로 유지되었다.²⁷⁾ 전체 아동의 30%에서 중등도 이상의 부작용이 보고되었는데, 주로 감정의 폭발(emotional outburst), 자극과민성, 상동 행동 및 사고, 식욕 감소의 양상을 나타냈다. 또한 11%에서는 약물 부작용으로 추정되는 사유로 치료 과정을 중단하게 되었는데, 이는 1% 미만의 아동에서 치료를 중단하였던 MTA보다 높은 수치이다. 혈압이나 맥박 상승에 대한 영향은 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으며 기타 다른 심혈관계 부작용의 빈도도 위약과 차이가 없었다.²⁶⁾ PATS에서의 부작용 양상은 전반적으로는 안전한 정도의 수준이었지만 30%정도에서 중등도 이상의 부작용이 나타난 점으로 볼 때, 학령전기 ADHD 아동에서 MPH로 약물 치료하는 경우에 부작용 발현에 대한 면밀한 주의가 필요하겠다. 또한 부작용에 있어서 불안정한 정서(emotional lability)의 보고율이 초기에 10~15% 정도로 높게 나

타났다는 점이 주목할 만하다.

PATS에서는 1년간 140명을 대상으로 체중 및 신장에 대한 성장 속도를 측정하였다. 치료 시작 전에는 체중과 신장이 기대치에 비하여 높은 수치를 나타내어, 체중의 경우에는 1.78 kg, 신장의 경우에는 2.04 cm 정도가 더 큰 것으로 나타났다. 1년의 치료 과정 후에 연간 성장률을 측정하였는데, 체중은 1.32 kg 정도, 신장은 1.38 cm 정도가 기대치보다 더 낮게 측정되었다. 이러한 연구 결과는 학령기 아동에서 MPH 치료 후 성장 속도의 지연을 보고한 MTA 결과와 일치하는 소견이다.²⁸⁾ 학령전기 ADHD 아동에서 MPH-IR 치료는 1년간의 추적 연구에서 아동의 성장 속도를 지연시키는 것으로 나타났으며, 앞으로는 보다 더 장기적인 추적 연구가 시행되어야 할 것이다.

PATS의 약동학적 연구 결과를 보면 학령전기 아동은 학령기 아동에 비하여 MPH의 대사 속도가 지연되어 있으며 따라서 체중을 계산하여 조정된 동일한 용량을 투여하여도 학령기 아동에 비해 학령전기 아동에서는 더 오랜 시간동안 약물에 노출될 수 있다. 그러므로 학령전기 아동에서 MPH로 치료하는 경우에는 소량으로 치료를 시작하고 천천히 증량해야 하며 학령기 아동에 비해 최종 용량이 다소 낮을 가능성을 염두에 두어야 한다.²⁹⁾

3. 정신자극제 치료 : 확장형 제제

현재까지 학령전기 ADHD 아동에서의 정신자극제 치료 연구는 MPH-IR 제제에 관한 연구가 거의 대부분이었다. 아직까지는 OROS(osmotic release oral system)제제에 관한 연구는 이루어지지 않았고 확장형 제제(extended release)에 관한 연구는 beaded MPH를 사용한 개방형 연구가 최근에 1개 정도 보고되었을 정도로 매우 제한적이다.

2009년도에 Maayan 등³⁰⁾은 11명의 학령전기 ADHD 아동에서 8시간 지속되는 확장형 MPH 제제인 Ritalin LA를 4주간 투여하는 개방형 연구를 보고하였다. 약물은 자유롭게 증량하여 하루에 최대 30 mg까지 사용하도록 하였는데, 평균 용량은 17.73 mg/d였고, 가장 흔히 처방되는 용량은 10 mg/d로 나타났다. 4주간의 치료 후에 Swanson, Nolan, and Pelham-IV(SNAP-IV) 척도 점수는 1.09점이 감소하였고, Clinical Global Impression Scale-Severity(CGI-S) 척도 점수는 5점에서 3.36점으로 유의하게 감소하였다. 가장 흔한 부작용은 식욕 저하로 11명 중 7명에서 나타났으며, 3명은 복통과 불면을 호소하였고 2명은 불안정한 정서를 나타내었다. 혈압이나 맥박에 대한 수치는 변동이 없었다.

상기 연구는 소규모의 개방형 연구로, 결과를 일반화하기는 어려우나, 학령전기 ADHD 아동에서 확장형 제제의 치료

가 효과적이고 비교적 안전하다는 결과를 보여주는 첫 예비 연구라는 점에서 의의를 찾을 수 있을 것이다. 향후에는 학령전기 ADHD 아동에서 확장형 제제 및 OROS 제제에 관한 체계적인 연구가 시행되어야 할 것이다.

비정신자극제 치료

1. Atomoxetine

학령전기 ADHD 아동에서 atomoxetine 치료에 관한 위약 대조군 연구는 현재까지 보고된 바가 없으며 2개의 개방형 연구가 보고되었다.

2007년에 Kratochvil 등은 3곳의 센터에서 5세와 6세 아동, 총 22명을 대상으로 atomoxetine을 8주간 투여하는 개방형 연구를 보고하였다.³¹⁾ atomoxetine은 최대 1.8 mg/kg/d까지 증량하도록 하였는데, 평균 용량은 1.25 mg/kg/d였다. 8주간의 치료 후에 ADHD Rating Scale-IV(ADHD-IV-RS) 척도 점수는 평균 20.68점이 감소하였고 CGI-S 척도 점수는 아동의 82%에서 개선되었다. 부작용으로는 불안정한 정서가 22명중 12명(54.5%)에서 보고되어 가장 흔하게 나타났고, 식욕 저하가 11명(50%)에서 있었으며, 체중 저하가 1.04 kg 정도로 보고되었다.

2009년도에는 Ghuman 등이 3세에서 5세 사이의 ADHD 아동 12명을 대상으로 시행한 atomoxetine 개방형 연구를 보고하였다.³²⁾ 6주간 약물 증량을 시행하고 4주간 유지 치료를 갖는 전향적인 개방형 연구로서 atomoxetine 평균 용량은 1.59 mg/kg/d이었고, 10주간의 치료 후에 SNAP-IV-HI 점수는 10.2점이 감소하였다. 부작용은 전체 아동의 67%에서 나타났고 반항적인 행동, 공격성, 자극과민성, 분노 발작(tantrums), 소화기계 증상 등이 관찰되었다.

학령전기 ADHD 아동에서 atomoxetine 치료에 관한 연구는 현재까지 매우 제한적이나, 2개의 개방형 연구 결과에서 보면 학령전기 아동에서 atomoxetine 치료는 ADHD의 핵심 증상을 개선하는데 효과적이라는 예비 연구 결과를 시사한다. 앞으로는 학령전기 ADHD 아동을 대상으로 atomoxetine 치료의 효과와 안전성에 대한 대규모의 정교하고 체계적인 연구가 시행되어야 하겠다.

2. 기타 비정신자극제 치료

학령전기 ADHD 아동에서 atomoxetine을 제외한 기타 비정신자극제 치료에 관한 연구는 매우 제한적이다.

α -agonist는 학령전기 ADHD 아동에서 종종 처방되고 있음에도 불구하고, 학령전기 아동만을 대상으로 시행된 연구는 없으며 몇 개의 증례 보고가 있는 정도이다.

Cesena 등은 학령전기 아동에서 clonidine 치료에 관한 증례 보고를 하였는데 후천성 면역 결핍증을 앓고 있는 4세 아동에서 clonidine을 3여했을 때 과잉 행동과 충동성에서 유의한 개선이 나타났다고 보고하였다.³³⁾ 용량은 0.025 mg을 하루에 3회 처방하였고 56개월 간 유지하였으며 초기에 진정 작용으로 인한 부작용을 호소하였으나 치료 후반기에 호전되었음을 보고하였다.

Lee³⁴⁾는 총 4명의 학령전기 아동에서 guanfacine을 2개월에서 6개월간 투여하였는데 용량은 하루에 0.25 mg 내지 0.5 mg을 2회 사용하였다. Child Behavior Checklist(CBCL)와 부모용 Connors' rating Scale(CRS)을 사용하여 치료 전후의 점수를 비교한 결과, 충동성과 과잉 행동 점수가 감소하였고, 모자 관계가 개선되었다. 부작용으로는 진정 작용과 흉통이 보고되었다.

α -agonist는 진정 작용, 자극과민성, 서맥과 저혈압 등을 유발할 수 있으므로,^{33,34)} 혈압과 맥박을 정기적으로 검사하는 것이 필요하다.³⁷⁾

Campbell 등은 3세 ADHD 아동에서 fluoxetine 치료에 관한 증례 보고를 하였다.³⁸⁾ fluoxetine 10 mg을 하루에 1회 투여하였고 6주간 관찰하였는데 임상 면담에 의한 평가에서, 집중력이 개선되었고 공격성이 감소하였으며 부작용은 나타나지 않았다.

학령전기 ADHD 아동 치료 : Current Evidence and Practice

최근 소아 정신약물학 분야에서도 근거 중심 치료(evidence-based treatment)에 대한 관심이 증가하고 있다. 근거 중심 치료(evidence-based treatment)란 clinical sample을 대상으로, clinical significance에 대한 평가를 포함하고, 신뢰할만한 결과가 반복적으로 입증되는 무작위 대조 연구가 존재하는 것으로 정의³⁷⁾할 때, 학령전기 ADHD 아동에서 MPH 치료는 근거 중심 치료(evidence-based treatment)의 기준을 만족시키는 것으로 나타났다.⁴⁰⁾

2007년도에 The Preschool Psychopharmacology Working Group(PPWG)은 학령전기 약물 치료에 관한 전체 문헌 고찰, 임상 경험, 전문가의 의견을 종합하여 소아 정신 질환 별로 알고리즘을 개발하였으며 학령전기 ADHD 아동의 치료에 관한 알고리즘도 제시하였다(Table 2).^{41,43)} 앞서 기술한 바와 같이 학령전기 ADHD 아동의 치료는 부모 교육이나 행동 치료를 우선적으로 시행하도록 되어 있고 이에 대한 효과가 부족하거나 정신사회적 치료의 시행이 어려운 경우에 약물 치료를 시작하도록 되어 있다. MPH가 학령전기

Table 2. Treatment algorithm for preschool children with ADHD

Principles
<ul style="list-style-type: none"> • Assessment and diagnosis should be comprehensive, developmentally appropriate and contextually sensitive. • An adequate trial of psychotherapy should precede pharmacotherapy, and should continue even if medication is used. • Pharmacotherapy should be considered in the context of the clinical diagnosis and degree of functional impairment. • Referral of the parent for treatment may optimize family mental health. • Medication discontinuation trials are recommended following 6 months of treatment. • The use of additional medication to manage side effects of medication is discouraged. • Level of evidence for recommendation is based upon : <ul style="list-style-type: none"> A : Trials, large meta-analyses, or overwhelming clinical consensus Well controlled, randomized B : Empirical evidence (open trials, case series) or strong clinical consensus C : Single case report or no published reports : recommendation developed by PPWG based on clinical and research experiences.
Stage 0 : Diagnostic assessment and psychotherapeutic intervention
Stage 1 : Methylphenidate trial (Level A)
Stage 2 : Amphetamine trial (Level C)
Stage 3 : α -adrenergic (Level B) or atomoxetine trial (Level C)

ADHD 아동의 약물 치료에서 1차 치료 약제로 되어 있다.

PPWG는 ‘Level of evidence’를 함께 제시하였는데(Table 2), MPH는 Level A, α -agonist는 Level B, atomoxetine은 Level C로 명기되어 있다.

미국 소아정신과 학회에서는 진료지침서에서 학령전기 ADHD 아동의 치료에 대해 간단히 언급하고 있다. 일반 치료 지침은 PPWG 알고리즘과 마찬가지로 정신사회적 치료를 우선 시행하도록 되어 있으며 약물 치료시에는 소량에서 시작하고 주의 깊게 모니터링을 하면서 천천히 증량하도록 권장하고 있으며 1주에 7일 모두 투약해야 한다고 제시되어 있다.¹⁰⁾

Ghuman 등⁴³⁾은 학령전기 ADHD 아동의 약물 치료에서 ‘start low, go slow’의 원칙을 따르면서, 동시에 저용량 투여로 인한 치료 효과의 부족함을 피하도록 해야 한다고 하였다. 또한 치료 효과와 부작용에 대한 면밀한 모니터링을 위해 처음 1~2개월 동안에는 1주 혹은 2주마다 외래를 방문하도록 하고 이후에는 매월마다 방문하도록 권장하고 있다. CRS, ADHD-IV-RS, CBCL과 같은 부모 혹은 교사용 평가 척도를 치료 시작 전과 외래 방문시에 정기적으로 평가하도록 제시하고 있다.

MPH의 치료 용량은 초기에 2.5 mg을 하루에 2회 투여하는 것으로 시작하여 치료 반응과 부작용에 따라 2~4주간에 걸쳐서 7.5 mg을 2회 혹은 3회 투여하도록 제시하였다.

결 론

학령전기 ADHD 아동은 적절히 치료를 받지 못하는 경우, 다양한 방면에서 기능 손상을 일으킬 수 있으며 이러한 증상은 학령기 이후까지 지속되는 경향이 있다. 따라서 학령전

기 ADHD 아동에서 적절한 치료를 받는 것은 매우 중요하다. 심각한 증상을 보이거나 정신사회적 치료에 효과를 보이지 않는 ADHD 아동의 경우 약물 치료가 도움이 되는데 현재로서는 학령전기 ADHD 아동에서의 약물 치료는 off-label 치료에 머물러 있다.

학령전기 ADHD 아동에서의 MPH 치료에 관한 연구는 학령기 아동에 비하면 제한적인 수준이지만 Level A에 해당하는 근거를 갖고 있으며 근거중심치료의 기준을 만족시킨다. MPH는 학령전기 ADHD 아동에서 ADHD의 증상 조절에 효과적이며 대체로 안전한 것으로 사료된다.

따라서 학령전기 ADHD 아동의 약물 치료를 일괄적으로 off-label 치료로 규정하여 제한하기보다는, 약물 치료가 반드시 필요한 아동에서는 효과와 안전성에 대한 근거를 갖고 있는 약물을 선택하여 면밀한 모니터링을 병행하면서 주의 깊게 치료를 시행하는 것이 도움이 될 수 있음을 제안하고자 한다.

향후에는 MPH의 다양한 제제들과 비정신자극제 치료에 대한 대조군 연구가 폭 넓게 시행되어 치료에 대한 근거의 축적이 필요할 것이며, 약물 치료와 정신사회적 치료의 효과에 대한 비교 연구도 시행되어야 할 것이다. 아울러 학령전기 아동에서 약물 치료의 효과와 안전성에 대한 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 주의력결핍 과잉행동장애 · 학령 전기 · 허가 초과 · 약물치료.

References

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. text revision (DSM-IV-TR). Wash-

- ington DC: American Psychiatric Press;2000.
- 2) **Lavine JV, Gibbons RD, Christoffel KK, Arend R, Rosenbaum D, Binns H, et al.** Prevalence rates and correlates of psychiatric disorders among preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:204-214.
 - 3) **Dupaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, Van Brakle J.** Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:508-515.
 - 4) **Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Kipp H, Ehrhardt A, Lee SS et al.** Three-year predictive validity of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in children diagnosed at 4-6 years of age. *Am J Psychiatry* 2004;161:2014-2020.
 - 5) **Lahey BB, Pelham WE, Stein MA, Loney J, Trapani C, Nugent K et al.** validity of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder for younger children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:695-702.
 - 6) **Pierce EW, Ewing LJ, Campbell SB.** Diagnostic status and symptomatic behavior of hard-to-manage preschool children in middle childhood and early adolescence. *J Clin Child Psychol* 1998;28:44-57.
 - 7) **McGee R, Prior M, Williams S.** The long-term significance of teacher-rated hyperactivity and reading ability in childhood: findings from two longitudinal studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:1004-1017.
 - 8) **Dulcan M.** Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(10 Suppl):85S-121S.
 - 9) **Offson M, Marcus SC, Weissman MM, Jensen PS.** National trends in the use of psychotropic medications by children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:514-521.
 - 10) **Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F.** Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000;283:1025-1030.
 - 11) **Zuveska SH, Vitiello B, Norquist GS.** Recent trends in stimulant medication use among U.S. children. *Am J Psychiatry* 2006;163:579-585.
 - 12) **US Food and Drug Administration.** Medication guide: Ritalin. [accessed on 15 Feb 2011]. Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089090.pdf>.
 - 13) **Korean Food and Drug Administration.** Medications that are prohibited in children and adolescents. [accessed on 15 Feb 2011]. Available from <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2>.
 - 14) **Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, Kratochvil CJ.** attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 2008;17:347-366.
 - 15) **Schliefer M, Weiss G, Cohen N, Elman M, Cvejic H, Kruger E.** Hyperactivity in preschoolers and the effect of methylphenidate. *Am J Orthopsychiatry* 1975;45:38-50.
 - 16) **Conners CK.** Controlled trial of methylphenidate in preschool children with minimal brain dysfunction. *Int J Ment Health* 1975;4:61-74.
 - 17) **Cunningham CE, Siegel LS, Offord DR.** A developmental dose-response analysis of the effects of methylphenidate on the peer interactions of attention deficit disordered boys. *J Child Psychol Psychiatry* 1985;26:955-971.
 - 18) **Barkley RA, Karlsson J, Strzelecki E, Murphy JV.** Effects of age and Ritalin dosage on the mother-child interactions of hyperactive children. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:750-758.
 - 19) **Barkley RA.** The effects of methylphenidate on the interactions of preschool ADHD children with their mothers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:336-341.
 - 20) **Mayes SD, Crites DL, Bixler EO, Humphrey FJ 2nd, Mattison RE.** Methylphenidate and ADHD: influence of age, IQ and neurodevelopmental status. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:1099-1107.
 - 21) **Musten LM, Firestone P, Pisterman S, Bennett S, Mercer JJ.** Effects of methylphenidate on preschool children with ADHD: cognitive and behavioral functions. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1407-1415.
 - 22) **Handen BL, Feldman HM, Lurier A, Murray PJ.** Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:805-812.
 - 23) **Short EJ, Manos MJ, Findling RL, Schubel EA.** A prospective study of stimulant response in preschool children: insights from ROC analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:251-259.
 - 24) **Firestone P, Musten LM, Pisterman S, Mercer J, Bennett S.** Short-term side effects of stimulant medication are increased in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:13-25.
 - 25) **Greenhill LL, Kollins S, Abikoff H, McCracken JT, Riddle MA, Swanson J, et al.** Efficacy and Safety of immediate-release methylphenidate for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-1293.
 - 26) **Wigal T, Greenhill L, Chuang S, McGough J, Vitiello B, Skrobala A, et al.** Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1294-1313.
 - 27) **Vitiello B, Abikoff H, Chuang SZ, Kollins SH, McCracken JT, Riddle MA, et al.** Effectiveness of methylphenidate in the 10 month continuation phase of the preschoolers with attention deficit/hyperactivity disorder treatment study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:593-604.
 - 28) **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.
 - 29) **Wigal SB, Gupta S, Greenhill L, Posner K, Lerner M, Steinhoff K, et al.** Pharmacokinetics of methylphenidate in preschoolers with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:153-164.
 - 30) **Maayan L, Paykina N, Fried J, Strauss T, Gugga SS, Greenhill L.** The open-label treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in 4- and 5-year-old children with beaded methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:147-153.
 - 31) **Kratochvil CJ, Vaughan BS, Mayfield-Jorgensen ML, March JS, Kollins SH, Murray DW, et al.** A pilot study of atomoxetine in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:175-185.
 - 32) **Ghuman JK, Aman MG, Ghuman HS, Reichenbacher T, Gelenberg A, Wright R, et al.** Prospective, naturalistic, pilot study of open-label atomoxetine treatment in preschool children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:155-166.
 - 33) **Ceseña M, Lee DO, Cebollero AM, Steingard RJ.** Case study: behavioral symptoms of pediatric HIV-1 encephalopathy successfully treated with clonidine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:302-306.
 - 34) **Lee BJ.** Clinical experience with guanfacine in 2-and 3-year-old children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Infant Mental Health* 1997;18:300-305.
 - 35) **Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM.** A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1551-1559.
 - 36) **Scahill L, Barloon L, Farkas L.** Alpha-2 agonists in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Nurs* 1999;12:168-173.
 - 37) **Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Conners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al.** The Texas Children's Medication Algorithm Project : revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:642-657.

- 38) **Campbell NB, Tamburrino MB, Evans CL, Franco KN.** Fluoxetine for ADHD in a young child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1259-1260.
- 39) **Riddle MA, Kastelic EA, Frosch E.** Pediatric psychopharmacology. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:73-90.
- 40) **Connor DF.** Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23(1 Suppl):S1-S9.
- 41) **Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, Greenhill LL, Kowatch RA, Lieberman AF, et al.** Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1532-1572.
- 42) **Vaughan BS, March JS, Kratochvil CJ.** The evidence-based pharmacological treatment of paediatric ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol*;2011. p.1-13.
- 43) **Ghuman JK, Arnold LE, Anthony BJ.** Psychopharmacological and other treatments in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: current evidence and practice. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:413-447.