

주의력결핍 과잉행동장애 환자에서
메칠페니데이트 투여 후 대뇌 전두
엽 억제통제 기능의 변화

지도교수 확인: 정신과 송 동 호 (인)

연세대학교 대학원

의 학 과

김 태 훈

주의력결핍 과잉행동장애 환자에서
메칠페니데이트 투여 후 대뇌 전두
엽 억제통제 기능의 변화

지도교수 송 동 호

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2010 년 12 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 태 훈

김태훈의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2010 년 12 월 일

감사의 글

대학과 전문의 수련 과정을 마치고 학교를 떠난 후 다시 공부를 한다는 것은 참으로 길고 어려운 작업이었습니다. 그러나 논문 작업을 통해서 공부란 것이 어떤 것인지 배울 수 있는 소중한 시간이 되었습니다.

먼저 논문을 마치기까지 변함없는 관심을 가지고 지도, 격려해 주신 송동호 선생님께 감사의 말씀을 드립니다. 논문이 나오기까지 아낌없이 지도편달 해주신 김동구 선생님께 감사의 말씀드립니다. 대학을 떠나 다시 학업이란 과정에 입문하도록 도와준 동료이자 스승인 김세주 선생님께 감사의 말씀을 드립니다. 논문 작업을 위해 많은 자료를 제공해주신 김주영 선생님에게도 감사의 말씀을 드립니다. 무엇보다 공부에만 전념할 수 있도록 도와준 나의 소중한 아내 전유정에게도 고맙다는 말을 전합니다. 그리고 보다 발전된 모습과 노력하는 모습을 통해 사랑하는 두 딸 지은, 수진에게 모범이 되어 더욱더 기쁩니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	2
II. 대상 및 방법	7
1. 연구대상	8
2. 연구방법	8
1) 인구학적 특성	8
2) 진단 도구와 평가 척도	8
3) 스트룹검사와 ADS 검사	10
4) 사용약물을 포함한 약물 반응	12
5) 통계분석	13
IV. 결과	14
1. 임상증상의 호전정도 변화 비교	14
2. ARS 변화 비교	15
3. 아이오와 코너스 척도 변화 비교	16
4. ADS 결과변화 비교	17
5. 스트룹 검사 변화 비교	18
IV. 고찰	19
V. 결론	23
참고문헌	24
영문요약	29

표 차례

표 1. Comparison of score of CGI-S between pre- and post-medication state	14
표 2. Comparison of score of ARS total score and subscale score between pre- and post-medication state	15
표 3. Comparison of score of IOWA CPRS total score and subscale score between pre- and post-medication state	16
표 4. Comparison of ADS score between pre- and post-medication state	17
표 5. Comparison of score of Stroop test between pre- and post-medication state	18

국문요약

주의력결핍 과잉행동장애 환자에서 메칠페니데이트 투여 후 대뇌 전두엽 억제통제 기능의 변화

본 연구에서는 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD) 환자에서 메칠페니데이트 투여 후 환자의 대뇌 전두엽 억제통제 기능의 변화를 보았다. 과거 연구에서는 ADHD가 선택적 주의력의 결함이나 지속적 주의력의 결핍으로 인한 것이라는 보고가 많았으나, 최근 연구에 의하면 ADHD 아동은 실행기능의 문제가 있으며 전두엽의 억제통제 기능이 일반인과 비교하여 떨어진다고 보고되고 있다.

본 연구에서는 단순 주의력을 보는 ADS 검사와 실행기능을 변화를 알아 볼수 있는 검사중 국내의 다른 연구에서는 쓰이지 않았던 스트룹 검사를 이용하여 메칠페니데이트 투여 전후 ADHD 아동에서 실행기능의 변화를 평가하였다.

12주간의 메칠페니데이트 치료 후 연구대상 모두에서 의미있는 임상 증상의 호전을 보였다. ADS 검사에서는 시각과제의 누락 오류율이 감소하였으며, 청각과제의 정반응시간과 정반응시간의 표준편차에서 의미 있는 감소를 보였다. 스트룹 검사에서는 단순, 중간, 간섭 시행 모두에서 의미있는 호전을 보였다.

ADHD 아동은 단순 주의력의 결함보다는 대뇌 전두엽의 억제통제 기능의 변화 정도가 임상적인 호전 정도와 일치하며, 전두엽 억제통제 기능이 ADHD의 주요 병태생리와 관련이 있음을 시사한다.

핵심되는 말 : 주의력결핍과잉행동장애, 전두엽기능, 스트룹 검사, ADS 검사, 실행기능

주의력결핍 과잉행동장애 환자에서 메칠페니데이트 투여 후 대뇌 전두엽 억제통제 기능의 변화

<지도교수 송동호>

연세대학교 대학원 의학과

김 태 훈

I. 서론

주의력결핍 과잉행동장애(Attention Deficit-Hyperactivity Disorder, ADHD)는 과잉행동, 부주의, 충동성을 주요증상으로 하는 소아청소년기에 가장 흔히 나타나는 장애로, 유병율은 아동의 3~15% 정도인 것으로 알려져 있다¹. 최근 연구에 의하면 종전에는 비교적 빈도가 낮은 것으로 알려졌던 여아와 청소년도 ADHD로 진단되는 비율이 높고, 이들은 성인이 되어서도 여전히 주의집중의 문제로 적응에 어려움을 겪고 있어서 이 장애에 대한 관심이 새롭게 부각되고 있다⁶.

ADHD는 단일 기능장애로 이해되지만 인지, 행동 및 정서적인 측면에서 다양한 증상이 나타난다². 특히 학업에서 주의집중의 문제로 자신의 지적 잠재력에 비해 성적이 낮고, 이들 중 50~80% 정도는 학

업 수행에 심각한 문제를 보이며 또래 관계에서의 어려움과 반항적 행동, 나아가서는 비행과 같은 심각한 행동 문제를 일으킨다^{1,4}.

ADHD의 원인을 밝히려는 신경심리학적 연구에서 ADHD의 특징적인 증상은 과잉활동과 충동성, 주의 산만함이며, 특히 여러 인지과정(cognitive process)중 주의력의 결핍에 의해 여러 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다^{7,8}. 주의력 결핍과 관련된 연구에서는 ADHD 아동이 무관자극에 반응하는 것을 억제하고 유관자극에 반응하는 선택적 주의력(selective attention)에 결함이 있거나 장기간 주의력을 유지하는 지속적 주의력(sustained attention)에 결함 있다고 본다⁷. 또 다른 연구에서는 ADHD 아동들이 주의용량의 부족으로 인해 높은 주의력을 요구하는 과제에서 저조한 수행을 보이고, 또 주의를 유지하는데 결함이 있는 정보처리과정에 결함이 있는 ‘정보처리모형(information processing model)’을 제시하기도 한다¹³. 그러나 ADHD의 주의력 결핍에 관한 연구에서 고려되어야 할 점은 주의력이라는 개념이 매우 광범위하고 다양한 하부 영역을 가지고 있어 주의력 결핍만으로는 ADHD의 모든 특수한 인지장애를 설명하기가 어렵고, 또 주의력 결핍을 나타내는 우울장애 등의 정신과적 질환도 많아 주의력 결핍만으로는 이들 질환과의 감별도 어려운 실정이다^{6,11}. 따라서 ADHD 아동의 특징적인 인지결함을 주의력결핍만으로 설명하기에는 부족하다.

ADHD 아동의 인지결함에 관한 최근 연구에서는 ADHD 아동의 특징적인 결함으로 주의결함을 포함하여 실행기능(executive function)에 장애가 있다는 일관된 결과를 보여주고 있다^{7,14,19}. 실행기

능이란, 스스로가 독립적이며, 목표 지향적으로 수행하는 능력을 말하며, 억제통제능력, 계획능력, 작업기억, 그리고 전환능력으로 구성되어 있다. 이중 ADHD 아동의 경우는 억제통제능력에서 일관된 결함을 보이는 것으로 알려져 있으며 Barkly는^{9,10} ADHD의 3가지 주요증상이 전전두 피질내지는 선조체에서의 비정상으로 인해 발생되며 행동억제과 같은 억제 능력에서의 결함으로 일어나는 것이라고 보았다. 하지만 이런 실행기능의 결함이 ADHD 아동의 특징의 하나라는 연구는 많지만 이런 결함이 ADHD 치료 후에 어느 정도의 변화가 있는지에 대해서는 아직 많은 연구가 되어 있지 못하다⁵. 실행기능중 억제통제 능력과 관련하여 Sergeant등¹⁸은 억제를 두 가지 분류로 나누어서 측정하고 있는데, 우선 멈춤과제는 반응억제를 측정하는 것으로 신속하고 정확하게 운동반응을 해야 하는 과제에서 신호가 주어지면 반응을 멈추어야 하는 것이고 다른 하나는 스트룹 과제인데 Klein²⁰과 Golden²¹은 스트룹 과제에서 일어나는 간섭효과가 인지적 통제의 정도를 반영하는 것으로 보았고 색상과 색단어가 불일치할 때 간섭현상이 일어나는 것은 다른 결함반응 및 색단어나 색상을 통제 혹은 억제하지 못해서 발생하는, 다시 말하면 인지적 통제의 결함으로 인해서 간섭현상이 생기는 것으로 보았다. 이전의 연구들은 주로 위스콘신카드분류검사(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)¹⁴를 통해 정상아동과 ADHD아동을 비교하여 ADHD 아동이 변화하는 자극들의 속성을 분석하여 적절한 인지적 전략을 수립하고 계획하는 능력에서 결함이 있다는 것을 밝히는 것에 중점을 두었고 억제통제능력의 측정이나

ADHD 아동의 약물치료 후 증상이 호전됨에 따라 실행기능도 회복이 되는 지에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 못하고 있다. 그러므로 ADHD의 아동의 억제통제능력의 치료 전후 변화에 대한 연구가 필요 하겠다.

본 연구의 목적은 ADHD 아동에서 메칠페니데이트 약물치료 전후에 증상호전 정도에 따른 억제통제능력의 변화를 측정하고 연속수행 검사와의 상관관계를 알아보는 것이다. 메칠페니데이트는 ADHD의 치료약물로 도파민 기능을 활성화 시켜 ADHD의 주요 증상을 호전시킨다^{9,10,12}. 임상적으로 이러한 과잉행동, 충동성, 주의력결핍증상의 호전이 단순히 주의력을 증가시키는 것으로 발생하는 것인지 아니면 직접적으로 ADHD 아동의 전반적인 실행기능의 결함을 호전시키는 것인지 아니면 억제통제능력과 같은 특정 실행기능의 호전시키는 것인지에 대해서 알아보는 것이 중요하다¹⁶. 이번 연구에서는 치료전후에 스트룹 검사뿐만 아니라 Continuous Performance Test (CPT)의 하나인 ADHD Diagnostic System (ADS)¹⁵를 시행하였다.

만약 치료 전후에 스트룹검사의 수행결과와 단순 주의력에 영향을 받는 ADS의 수행결과가 동시에 높거나 낮은 수행결과를 보인다면 ADHD아동의 인지결함은 단순한 주의력 결핍장애라는 가설을 지지하는 것이고 만약 두가지 수행의 정도가 서로 영향을 받지 않는다면 단순한 주의력 결핍장애가 아니라 보다 더 고차원 적인 실행기능장애라는 것을 지지해줄 것이다. 또한 전반적인 임상증상 정도에 따라 수행 결과가 높아진다면 ADHD의 치료가 실행기능 또는 단순 주의력을 향

상시킨다고 볼 수 있지만 그 반대의 경우에는 ADHD의 증상호전이 또 다른 인지기능이나 실행기능의 영역과 더 관련되어 있다고 생각할 수 있을 것이다. 현재까지의 연구 결과를 검토해 볼 때 ADHD 아동의 증상 호전이 단순주의력을 향상보다도 실행기능의 호전을 더 반영할 것으로 예측된다^{13,16,18,19,21}.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

피험자의 선정 및 제외기준

2007년 1월부터 12월까지 연세의료원 강남세브란스병원 소아정신과를 내원한 환자중 다음의 기준을 만족시키는 환자 16명을 선정하였다.

1) 선정기준

① 소아(7-12세)

② Kiddie-Schedule for Affective Disorders and

Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean version (K-SADS-PL-K)²²을 사용하여 ADHD로 진단된 경우

③ 약물치료 전 4주 이내에 다른 약물치료를 받지 않은 경우

④ 연구의 목적 및 과정에 대해 충분히 이해하고 서면동의한 경우

2) 제외기준

① 뇌손상(head trauma)나 경련장애(seizure disorder)의 과거력이나 기질성 뇌질환의 현증이 있는 경우.

② 약물 부작용을 높일 위험성이 있는 약물을 복용하고 있는 경우

③ 반응성 애착장애, 틱장애, 강박장애 등의 공존질환이 있는 경우

④ 정신지체(지능지수 80 이하), 자폐증, 언어장애, 학습장애 등의 발달장애가 있는 경우.

2. 연구 방법

1) 인구학적 특성

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 소아정신과 외래를 방문하여 주의력 결핍 과잉행동장애로 진단받은 환자 16명을 대상으로 하였다. 남아 15명, 여아 1명이었고 연령대 분포는 6.10~16.70세였으며 이들 평균 연령은 9.74세였고 여아는 9세였다. 키는 118.7~188.5 cm 이었으며 평균키는 140.9 cm 이었다.

2) 진단 도구와 평가 척도

- ① 진단도구 : Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean version (K-SADS-PL-K)²². Kaufman 등이 1996년 6~18세의 평균 지능 수준을 지닌 아동들에 대한 정신장애진단평가도구로 개발하였다. 최근 삽화와 과거동안 가장 심했을 때에 대한 평정이 함께 이루어지며, screening interview scoring sheet와 5개의 supplemental score sheets (affective, psychotic, anxiety, behavioral, substance abuse/other disorder)로 구성되어 있다. 본 연구에서는 뚜렛 장애를 진단하고 틱 증상의 심각도를 평가하고 객관적인 진단기준을 사용하여 32개의 DSM-IV 소아청소년 정신과 질환의 현재 및 평생 이환상태를 평가하였다. 2003년 김영신²² 등이 번역판을 개발하였다.
- ② CGI-S (Clinical Global Impression -Severity)²⁸ : Guy와 Bonato에 의하여 개발된 척도로서 임상외가 전반적인 질병의 심각도를

그 정도에 따라 7점 척도로 객관적으로 측정하는 방식으로 되어 있다. 1점(not ill)에서 7점(extremely severe) 7점 평정이 가능한 순서척도이다.

③ ADHD Rating Scale (ARS)²³ : DuPaul²⁹ 등에 의해 1991년 개발된 아동용 행동평가 척도로서 학령기 아동의 ADHD 증상을 평가하기 위해 고안되었다. DSM-IV의 ADHD 진단기준으로 구성된 모두 18개의 문항으로 이루어져 있으며 학령기 아동의 ADHD 증상을 평가하기 위해 고안되었다. 완성하는데 5분 이하가 소요되며 행동의 심각도에 따라 0에서 3점 사이의 점수가 주어진다. 2점 이상의 점수는 아동의 발달 단계에 비하여 비정상적인 것으로 간주 된다. 이 척도는 ADHD 아동을 학습장애 아동과 정상아동과 쉽게 구분하여 주며 과잉행동이 동반된 ADHD 아동과 동반되지 않은 ADHD 아동을 구분하여 준다. 국내에서는 2002년 김영신 등이 표준화하였다. 1998년에 표준화되었다.

④ K-WISC-III

⑤ 부모 및 교사용 코너스 척도(Conners Parent and Teachers Rating Scale-Revised, CPRS-R, CTRS-R)^{3,17} : 이 척도는 3세에서 17세 사이의 아동을 대상으로 과잉행동과 문제행동을 평가하기 위하여 미국에서 널리 사용되는 척도이다. 부모척도는 48항으로 구성되어 있으며 행동의 심각도에 따라 0에서 3점으로 표시하게 되어 있다. 부모척도는 행동 문제, 학습 문제, 정신신체 문제, 충동-과잉행동 문제와 불안 문제의 5개의 소척도를 가지고 있다. 교사용 척도

는 28개의 문항으로 이루어져 있으며 역시 같은 방식으로 행동을 채점하도록 되어있다. 교사척도는 행동 문제, 과잉행동 척도와 집중장애-피동성 척도의 3가지 소척도로 구성되어 있다. 부모와 교사용 척도 모두 과잉행동 지표를 가지고 있는데 10개의 항목으로 구성되어 있으며 약물치료 효과를 측정하기 위하여 자주 이용된다. 이 과잉행동 지표는 각 부모와 교사용 척도의 동일한 항목으로 구성되어 있어 가정과 학교에서의 아동의 행동을 비교할 수 있는 장점이 있다. 부모와 교사용 코너스 척도의 과잉행동지표 타당도와 신뢰도는 미국의 여러 연구에서 잘 증명되어 있으며, 국내 표준화도 이루어져 있다.

3) 스트룹 검사와 ADS 검사

① 스트룹 검사(아동색-단어 검사) : 스트룹 검사는 치료전후의 전두엽 관리기능의 변화 특징을 알아보기 위하여 실시되었다. 미국의 실험 심리학자 Stroop¹⁶이 색을 읽는 것과 색 이름을 읽는데 있어서 일어나는 간섭 현상의 발달적 연구를 하기 위해 고안해낸 검사로 빨강, 초록, 파랑이라는 색이 없는 글자가 적혀진 단어카드(W), X표시로 빨강, 초록, 파랑의 색이 칠해진 색채 카드(C), 글자와 실제 글자의 색깔이 일치하지 않는 자극이 제시된 카드(예, 빨강이라는 글씨 파랑색이 칠해져 있는 식)(CW)를 가지고 실시하게 되는데, 스트룹 검사에서는 단어의 뜻과 상관없이 색상에만 반응하여야 한다. 검사의 측정치는 45초 내에 읽어 내려간 글자의 수이며 색상-단어카

드의 글자 수(CW)에서 색상 카드의 글자수(C)를 뺀 것이 간섭점수가 된다. 단순 시행에서 자극은 단일차원(색깔)으로만 이루어져 있으나 중간과 간섭 시행에서는 두가지 차원(글자/색깔)으로 이루어진 복합자극으로 피검자는 두 가지 차원 중 한 차원은 무시하고 나머지 다른 한 차원에만 주의를 집중하도록 요구된다. 본 연구에서는 신민섭²⁶ 등이 표준화된 스트룹 아동색 단어 검사를 이용하였다. 스트룹과제는 단순시행과 중간, 간섭시행으로 나누어져 있다. 단순시행에서 자극은 단일차원(색상)으로만 이루어져 있으나 중간과 간섭 시행에서는 두가지 차원(글자/색상)으로 이루어진 복합자극으로 피검자는 두 가지 차원 중 한 차원은 무시하고 나머지 다른 한 차원에만 주의를 집중하도록 요구된다. 특히 간섭시행에서는 무시해야 하는 차원(글자)이 현저하여서 억제하기 위해서는 주의의 통제가 필요하다.

- ② ADS 검사 : ADS는 1999년에 홍강의 등에 의해 개발되어, 현재 널리 쓰이고 있는 연속수행검사의 하나이다. 이 검사는 시각과제와 청각과제 두 종류로 구성되어 있다. 각각의 과제에서, 하나의 목표 자극과 두 종류의 비목표자극이 제시되며, 초, 중, 종반 각각 5분으로 총 15분 동안 실시된다. 각 과제의 초반에는 22%의 낮은 빈도로 목표자극이 제시되어 경계성(vigilance)을 측정하는데 유용하며, 중반에는 50%의 목표자극이 제시되고, 종반에는 78%의 목표자극이 제시되어 반응억제가 높게 요구된다. ADS가 주의집중력장애를 타

당하게 평가하는지를 검증하기 위해 사용한 지표는 누락오류, 오경
보오류, 정반응기간의 평균, 정반응시간의 표준편차, 민감도, 반응기
준, 다중반응이다. 누락오류는 부주의를 측정하는 지표로, 피검자가
목표자극에 반응하지 않았을 때를 말한다. 오경보오류는 충동성과
탈억제를 측정하는 지표로, 피검자가 비 목표자극에 반응했을 때를
말한다. 정반응시간은 자극에 대해 정확하게 반응하는데 걸리는 처
리시간으로, 주의집중의 문제가 있는 사람들은 정반응을 하는데 걸
리는 시간이 정상인보다 느리다. 정반응시간의 표준편차는 반응의
비일관성을 측정하는 지표로 주의력문제가 있는 사람들은 짧은 시
간동안에는 정상적인 주의력을 보일수 있으나, 시간이 길어질수록
반응시간이 비일관적이다¹⁵.

4) 사용약물을 포함한 약물 반응

본 연구는 ADHD 아동의 치료 전후를 비교하는 것으로 실행기능
이 나이에 따른 성숙이나 지능에 영향을 많이 받으므로 일정한 나이
와 정상지능을 가진 ADHD 아동을 선정하였다. 실행기능중 억제통제
능력을 측정하기 위해서는 스트룹검사^{16,18,19,21}를 사용하였으며, 단순
주의력을 평가하기 위해서 ADS¹⁵ 검사를 이용하였다. 검사는 치료 시
작전 1주일 이내에 시행하며 지속형 메칠페니데이트를 사용하여 치료
12주가 되는 시점에서 재검사를 시행한다. 증상 호전을 정도는 주의
력결핍과잉행동평정척도(ARS)와 아이오와 코너스 단축 평정척도를
사용하였고 임상외가 치료 시작전 CGI-S를 시행하고 치료 12주에
Clinical Global Impression-Severity (CGI-S), Clinical Global

Impression-Improvement (CGI-I)을 측정하였다²⁸.

가. 소아정신과에 내원한 아동을 대상으로 K_SADS-PL-K 시행시 ADHD로 진단되는 환자 선정.

나. 평가 : 약물치료 전 1주 이내에 다음 도구를 써서 증상을 평가하고 약물치료 12주가 되는 시점에서 스트룹검사 ADS 검사 ARS, Iowa-Connors Scales, CGI-S ,CGI-I를 재측정한다.

5) 통계분석

ADHD 환자의 치료 전후의 임상 증상 차이와 치료 전후의 스트룹검사와 ADS 검사의 변화를 정도를 비교하기 위해서 paired t-test를 사용하였다. 통계검정은 SPSS for Windows release 10.0 version을 이용하였으며, 검정의 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결과

1. 임상증상의 호전 정도 변화 비교

연구 대상 ADHD 환자의 CGI-S 점수는 치료전의 경우 4.63 ± 0.72 이며 12주 후의 메칠페니데이트 복용 후의 CGI-S 점수는 2.00 ± 0.73 로 의미있는 증상의 감소 정도를 보여주었다($p < 0.001$)(표 1).

Table 1. Comparison of score of CGI-S between pre- and post-medication state.

	pre	post	Asymp.Sig. (2-tailed)
CGI-S	4.63 ± 0.72	2.00 ± 0.73	< 0.001

CGI-S : Clinical Global Impression Severity of Illness

2. ARS 변화 비교

연구대상의 ADHD 평정척도(ARS)의 치료 전후 비교를 보면 전체 점수와 소항목 점수 모두에서 의미있는 척도 점수의 감소를 보여주었다. 치료전 전체 점수 29.06 ± 6.88 에서 치료 후 13.50 ± 5.44 로 Cut-off 점수인 19점미만으로 감소하였다(표 2).

Table 2. Comparison of score of ARS total score and subscale score between pre- and post-medication state.

subscale	pre	post	Asymp.Sig. (2-tailed)
ARS-I	15.75 ± 4.12	7.25 ± 3.28	<0.001
ARS-H	13.50 ± 3.95	6.06 ± 2.53	<0.001
ARS-T	29.06 ± 6.88	13.50 ± 5.44	<0.001

ARS-I : ADHD Rating Scale Inattention subscale Score

ARS-H : ADHD Rating Scale Hyepractivity subscale Score

ARS-T : ADHD Rating Scale Total Score

3. 아이오와 코너스 척도(IOWA CPRS; Inattention/Overactivity With Aggression (IOWA) Conner's Parents Rating Scale) 변화 비교

연구대상의 아이오와 코너스 평정척도의 치료 전후 비교를 보면 전체 점수와 소항목 점수 모두에서 의미있는 척도 점수의 감소를 보여주었다. 치료전 전체 점수 12.56±3.20에서 치료 후 5.56±3.29로 Cut-off 점수미만으로 감소하였다(표 3).

Table 3. Comparison of score of IOWA CPRS total score and subscale score between pre- and post-medication state.

	pre	post	Asymp.Sig. (2-tailed)
CO-I	7.13±2.09	2.81±1.42	<0.001
CO-O	5.44±1.59	2.75±2.02	<0.001
CO-T	12.56±3.20	5.56±3.29	<0.001

CO-I : Score of inattention, hyperactivity subscale of IOWA Conners Parents Rating Scale

CO-O : Score of oppositional defiant problems subscale of IOWA Conners Parents Rating Scale

CO-T : Total Score of IOWA Conners Parents Rating Scale

4. ADS 결과 변화 비교

연구대상의 치료 전후 시각 ADS 검사 결과와 청각 ADS 검사 결과를 비교해 보면, 청각 ADS 검사의 정반응시간과 정반응시간 표준편차 항목에서 의미 있는 감소를 보였다. 그 외의 항목에서는 의미 있는 차이를 보이지 않았다(표 4).

Table 4. Comparison of ADS score between pre- and post-medication state.

	pre	post	Asymp.Sig. (2-tailed)
Visual-Inattention	75.13±67.03	51.81±16.27	0.102
Visual-Impulsivity	66.69±29.29	64.56±27.58	0.716
Visual-RT	47.44±15.15	43.19±12.81	0.251
Visual-SD of RT	57.06±17.03	64.63±29.60	0.423
Auditorial-Inattention	58.50±30.35	50.06±15.41	0.251
Auditorial-Impulsivity	51.44±15.90	51.50±19.72	0.983
Auditorial-RT	60.63±17.28	53.69±17.51	0.002
Auditorial-SD of RT	56.88±12.66	49.94±13.36	0.007

ADS : ADHD diagnostic system

RT : Reaction Time

SD : Standard deviation

5. 스트룹 검사 변화 비교

연구대상의 치료 전후 시각 스트룹 검사 결과를 보면 단순시행과 중간, 간섭시행에서 점수의 의미있는 증가를 보여주었다(표 5).

Table 5. Comparison of Score of Stroop test between pre- and post-medication state.

domain of stroop test	pre	post	Asymp.Sig. (2-tailed)
simple	11.81±2.34	13.25±2.57	0.036
mid	11.38±1.89	12.69±2.18	0.009
interfere	12.19±2.88	13.31±2.98	0.006

IV. 고찰

본 연구에서는 주의력 결핍 과잉행동 장애 아동에 대한 메칠페니데이트 투여 후 대뇌의 억제통제기능변화와 단순 주의력의 변화 정도를 비교하여 ADHD 증상이 단순한 주의력 결핍만의 문제인지 더 큰 대뇌의 실행기능의 문제인지를 알아보았다. 먼저 연구대상의 전반적인 임상 증상의 호전 정도는 표 2에서 나타나는 것과 같이 CGI-S 점수에서 2점 이상의 의미 있는 변화를 보였다. 연구대상이 모두 12주 동안의 약물치료를 마친 것은 연구대상의 수가 적어 비교는 어렵지만 일반적으로 메칠페니데이트 용량의 적정화가 2-3개월 동안 아동의 67%에서 일어나고 2개월 동안 84%의 아동이 약물 순응이 좋았다는 Perwien²⁷의 연구를 고려해볼 때 임상적인 증상 호전 정도는 다른 연구들과 큰 차이가 없었다^{5,6,8,9,12}. ADHD의 임상척도는 2가지를 사용하였는데 ARS 와 IOWA CPRS 모두에서 전체 점수뿐만 아니라 각각의 소 항목에서도 모두 의미 있는 점수 감소를 보였으며 두 임상척도에서의 호전 정도를 비교할 수는 없지만 모두에서 치료 12주 후에는 임상척도에서 정해놓은 cut-off 점수 미만으로 내려오는 결과를 보였다. 이것은 ADHD의 주요 증상인 과잉행동, 충동성, 주의력 결핍 모두에서 호전을 보이고 있는 것으로 판단할 수 있다.

이번 연구에서 쓰인 ADS 검사는 연속 수행 검사의 일종으로 지속적인 주의력 결핍 가설에서 보이는 ADHD의 결함을 측정하는 검사인데 이번 검사에서는 ADS 검사 중 시각과제의 누락 오류율에서 의미 있

는 감소를 보여주었으며, 청각 ADS 검사에서는 정반응시간과 정반응시간의 표준편차 항목에서 의미 있는 감소를 보였다. 이렇게 메칠페니데이트 투여 전후의 특정 항목의 변화에 대해 기존의 연구에서 지능지수가 높은 아동일수록 청각과제에서 신중하게 반응하는 경향이 있다는 해석이 있다¹⁵. 또한 ADHD와 양극성장애의 공존질환이 있는 경우 시각 과제에 대한 기능저하가 좀 더 많다는 연구보고도 있어서 이번 연구 대상자의 경우 전반적인 지능이 다른 비교 연구에 비해 높거나 임상적으로 진단을 내릴 수는 없지만 정서 장애의 공존 질환의 가능성이 있다고 볼 수 있다⁹. 최근 연구에서는 ADHD 아동이 실행기능에 중대한 결함이 있다고 보고되고 있다. 실행기능은 초기에는 단일한 기능으로 분류되었으나 최근에는 실행기능은 여러 가지 구분할 수 있는 하위 기능을 가지고 있음이 보고되고 있다. Penninton²⁴는 신경심리검사 수행결과를 분석하여 작업기억, 전환능력, 억제능력, 계획능력으로 나누어진다고 보았고, 또한 Miyake²⁵는 인지심리학적 관점에서, 다른 개입요인을 배제한 단일한 측정치들을 검사 실시하여 마음의 구조를 전환하는 능력인 전환능력, 정보를 모니터링하고 최신하는 능력인 작업기억, 우세한 자동적 반응을 억제하는 능력인 억제능력 3가지 요인을 추출하였다. 아동을 대상으로 한 실행기능 검사의 요인분석 결과는 대체로 실행기능의 대표적인 영역으로 계획능력, 전환능력, 작업기억, 억제능력을 들고 있으며, 본 연구에서는 ADHD와 관련성이 높다고 보고되고 있는 억제능력 변화를 약물 치료 전후에 걸쳐 평가하였다. 정상아동에 비해 ADHD 아동은 인지적 억제와 행

동 억제 모두에서 결함을 보이며 이는 나이와 지능의 영향을 고려하여도 같은 결과를 보인다고 한다^{20,21,24,25}. 이미 언급한 Barkley의 연구에서 ADHD에서 보이는 충동성 및 과잉활동의 주요원인을 억제능력의 결함으로 보았으며 하위 기능으로 단기 기억, 정서 및 동기의 자기 통제, 언어의 내면화, 재구조화에 어려움이 있다고 하였다. 이번 연구에서는 전반적인 임상척도의 호전 정도는 유의미한 결과를 보였으나 ADS 검사 항목의 경우 8가지 측정 항목 수치에서 3가지만 유의미한 감소를 보인 반면에 스트룹 과제에서는 단순, 중간, 간접시행 모두 호전을 보였다. 이런 결과를 고려해볼 때 ADHD 아동의 진단에서 연속 수행검사의 일종인 ADS 검사가 임상적인 척도 검사와 유사한 효과를 보여주고 있으나 메칠페니데이트 투여와 같이 실제 치료 이후의 호전 정도를 평가하는 것에서는 제한이 있음을 보여주었다. 이것은 약물치료에서 호전되는 기능은 단순 주의력의 호전이 아닌 좀 더 큰 대뇌의 실행기능이나 실행 기능 하위 영역인 대뇌의 억제 통제기능에 영향을 주기 때문인 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점을 언급하면 진단 검사도구로서 K_SADS-PL-K를 사용하였는데, 이 도구는 성인과 소아기준을 함께 사용하는 DSM-III-R이나 DSM-IV의 내용을 확대 적용시킨 것이어서 비전형적 아동의 정서 장애의 특징을 반영하지 못하는 경우가 있는데 이번 연구에서 연구 대상 아동들이 ADS 시각 과제에서 다른 영역보다 치료전 누락 오류율이 높은 것과 연관성이 있을 것으로 판단된다. 또한 최근 연구에서 인지기능의 하위기능과 실행기능의 비교 연구가 이루어

어 지는데 대상 아동의 수가 적어서 비교가 어려웠다^{19,20}. 마지막으로 대상군의 숫자가 작은 이유로 통계처리를 비모수통계로 하였다는 단점이 있다. 대상군의 숫자만 충분하였다면 모수통계로 결과를 처리하여 임상 변화와 검사 변수들 간에도 상관과 최귀분석을 통해 인과관계를 밝힘으로서 보다 나은 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 국내에서는 함께 시도되지 않았던 ADS 검사와 억제통제기능의 평가로 스트룹 과제를 사용하였다는 점이 이 연구의 특징으로 볼 수 있다. ADHD 아동의 치료 정도의 평가에서 단순 주의력검사보다는 전반적인 임상척도 평가가 중요하며, 실행기능의 하위기능의 평가가 임상 증상의 변화 정도를 알려줄 수 있을 것으로 판단된다.

V. 결론

ADHD 의 진단과 치료는 국가적인 과제가 되었고, 현재 일부 교육청의 경우는 초등학교 1학년 전체를 대상으로 ARS 검사를 시행하여 조기 진단과 치료에 도움을 주고 있다. 일반적으로 ADHD 진단의 경우는 임상과의 면담과 임상척도, ADS 검사 등의 도구가 있지만 실제 치료 이후의 변화를 반영할 수 있는 검사는 임상척도 이외에는 제한점이 많다. 본 연구에서는 단순 주의력을 검사하는 연속 수행 검사에서 약물치료 이후의 증상의 호전 정도를 파악하는 것에는 제한점이 있는 것으로 나타났다. 이것은 ADHD가 단순 주의력의 문제가 아닌 실행기능의 문제이고 하위기능인 전두엽의 억제 통제 기능의 문제라는 가설을 뒷받침해주고 있는 것이다. 앞으로는 ADHD 진단이나 증상호전 정도의 평가에서 대뇌의 억제 통제 기능의 평가가 중요하며, 치료에 있어서도 전반적인 실행기능을 높이는 것이 증세의 호전에 도움이 된다고 생각된다.

참고문헌

1. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva A. DSM-III disorder in preadolescent children : prevalence in large sample from the general population. Arch Gen Psychiatry 1987;44:69-76.
2. Whalen CK. Attention deficit in hyperactivity disorder. In TH Ollendick, M Herson (Eds.), Handbook of Psychopathology, 2nd Ed. Plenum Press, New York, 1989, pp131-69.
3. 오경자, 이혜련. 주의력 결핍 과잉활동증 평가도구로서의 Connors 평가척도의 활용. 한국심리학회지 1989;임상8:135-42.
4. Lambert NM, Sandoval J. The Prevalence of Learning Disabilities in Sample of Children Considered Hyperactive. J Abnorm Child Psychol 1980;8:33-50.
5. Whalen CK, Henker B. Therapies for hyperactive children : Comparisons, combinations, and compromises. J Consult Clin Psychol 1991;59:126-37.
6. Minde K, Weiss G, Mendelson N. A 5-year follow-up study of 91 hyperactive school children. J Am Acad Child Psychiatry 1972;11:595-611.
7. Douglas VI. Attention and cognitive problems. In M. Rutter (Ed.), Developmental neuropsychiatry, New York, The Guilford Press, 1983, pp280-329.

8. Sykes DH, Douglas VI, Morgenstern G. Sustained attention in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 1973;14 : 213-20.
9. Barkley RA. The social interactions of hyperactive children : Developmental changes, drug effects and situational variation. In R. McMahon & R. Peters(Eds.), *childhood disorders : Behavioral developmental approaches*. New York : Brunner/Mazel, 1985, pp218-43.
10. Barkley RA, Kalsson J, Strzelecki E, Murphy J. Effects of age and Ritalin dosage on the mother-child interactions of hyperactive children. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:750-8.
11. Tallmage J, Barkley RA. The interactions of hyperactive and normal boys with their mothers and fathers. *J Abnorm Child Psychol* 1983;11:565-79.
12. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch D, Yamada EM, Cohen RM. Brain metabolism in teenagers with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;50:33-5.
13. Miller BL, Cummings JL. *The human frontal lobe : functions and disorders*, New York, The Guilford Press, 1999.
14. Chelune GJ, Baer RL. Deveopmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986;8:219-28.

15. Shin MS, Cho SZ, Chun SY, Hong KE. A study of the development and standardization of ADHD diagnostic system. Korean J Child and Adol Psychiatr 2000;11:91-9.
16. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1985;18:643-62.
17. 박은희, 소유경, 김영신, 최낙경, 김세주, 노주선 등. 한국어판 Conners 부모 및 교사용 평가척도의 신뢰도와 타당도에 대한 예비적 연구. 소아청소년정신의학 2003;14:183-96.
18. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. Biol Psychiatry 2005;11:1248-55.
19. Daniel D. Langleben, John Monterosso, Igor Elman, Brian Ash. Effect of methylphenidate on Stroop Color - -Word task performance in children with attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 2006;141:315-20.
20. Klein C, Wendling K, Huettner P, Ruder H, Peper M. Intra-Subject Variability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : Biol Psychiatry 2006;60:1088-97.
21. Golden CJ. Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test. : J Clin Psychol 1976;32:654-8.
22. Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al. The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective

- Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean version (K_SADS-PL-K) Yonsei Med J 2004;45:81-9.
23. Kim YS, Koh, YJ Noh JS, Park MS Sohn SH, Suh DH, Kim SJ, Choi NK, Hong, SH, et al ; School Bullying and Related Psychopathology in Elementary School Students. J Korean Neuropsychiatr Asso 2001;40:876-84.
24. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology J Child Psychol Psychiatry 1996;37:51-87.
25. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. Cogn Psychol 2000;41:49-100.
26. 신민섭, 박민주 등. 한국판 아동용 스트룹 색상-단어 검사의 표준화 연구. 한국심리학회지 2006;628-30.
27. Perwien A, Hall J, Swensen A, Swindle R. Stimulant treatment patterns and compliance in children and adults with newly treated attention-deficit/hyperactivity disorder. J Manag Care Pharm 2004;10:166-7.
28. Lee SH, Song DH, Kim BN, Joung YS, Ha EH, Cheon KA, Shin YJ, Yoo HJ, Shin DW. Variability of response time as a

predictor of methylphenidate treatment response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Med J* 2009;50:650-5.

29. DuPaul GJ. Academic achievement in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:812-9.

Abstract

Methylphenidate-induced changes of cerebral frontal inhibitory functions in patients with Attention-deficit Hyperactivity Disorder

Tae Hoon Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Dong-Ho Song)

We showed the result of the Methylphenidate (MPH)-induced changes of cerebral frontal inhibitory functions in patients with Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Previous studies reported that ADHD resulted from the deficit of selective attention and sustained attention. But recent studies showed that the executive function problems decreased cerebral frontal inhibitory function in ADHD.

We used ADHD Diagnostic System (ADS) for the attention improvement and the Stroop Test for the executive function response to pharmacotherapy with MPH. ADS is used empirically as an aid in diagnosis and treatment monitoring of ADHD in Korea but the Stroop Test is limited. After pharmacotherapy with

methylphenidate for 12 weeks, the study group showed improvement in the both test significantly. In ADS test, in visual task there was decrease of the omission error rate and in auditory task there was decrease of both the positive responding time and the standard deviation of the positive responding time significantly. In the Stroop Test, there was a decrease in the word task, the color task and the color-word task significantly.

Our result suggest that the range in the clinical improvement of ADHD symptom corresponds with the result of the cerebral frontal inhibitory function's test instead of attention's test. This result implies that we should be more interested in the improvement of executive function than attention deficit clinically.

Key Words : ADHD, frontal lobe fuction, stroop test, ADS,
executive fuction