

한국인 주의력결핍-과잉행동장애 아동의 세로토닌 수송체 유전자 다형성*

조수철¹⁾ · 손정우^{2)†} · 김봉년¹⁾ · 김재원¹⁾ · 유희정³⁾
황준원⁴⁾ · 조대연⁵⁾ · 정운선⁶⁾ · 박태원⁷⁾

The Serotonin Transporter Gene Polymorphism in Korean Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Children*

Soo-Churl Cho, M.D.,¹⁾ Jung-Woo Son, M.D.,^{2)†} Boong-Nyun Kim, M.D.,¹⁾
Jae-Won Kim, M.D.,¹⁾ Hee-Jeong Yoo, M.D.,³⁾ Jun-Won Hwang, M.D.,⁴⁾
Dae-Yeon Cho, Ph.D.,⁵⁾ Un-Sun Chung, M.D.,⁶⁾ Tae-Won Park, M.D.⁷⁾

ABSTRACT

Objectives : The aim of this study was to investigate the association between Korean ADHD patients and the 1/s polymorphism of serotonin transporter(5-HTTLPR).

Methods : The study sample consisted of 189 Korean ADHD children diagnosed by Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean Version(K-SADS-PL), both parents of ADHD children, and 150 normal children. DNA were extracted from the blood of all samples, and genotyping was done. Based on the allele and genotype information, not only the case-control analysis between ADHD and normal children but also the family-based association test among ADHD children and their pa-

*이 논문은 2007년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

1) 서울대학교 의과대학 정신과학교실 소아·청소년 정신과학교실

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

2) 충북대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

3) 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경정신과학교실

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

4) 서울시립은평병원 소아청소년정신과

Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul Metropolitan Eunpyeong Hospital, Seoul, Korea

5) 랩지노믹스 임상연구소

LabGenomics Clinical Research Institute, LabGenomics, Seoul, Korea

6) 경북대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

7) 전북대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chonbuk National University, Jeonju, Korea

†교신저자 : 손정우, 361-763 충북 청주시 흥덕구 개신동

전화) (043) 269-6182, 전송) (043) 267-7951, E-mail) jwsonn@chungbuk.ac.kr

rents. Transmission disequilibrium test(TDT) were performed for family-based associated test(number of trio=113). The results of the clinical rating and neuropsychological tests were compared according to the I/s genotype of ADHD children.

Results : In case-control analysis, there were no statistically significant difference of I/s gene polymorphism between ADHD and normal children in various kinds of analysis condition. In family-based association study, TDT failed to detect linkage disequilibrium between I/s gene polymorphism and ADHD in whole ADHD families. However, in the families of ADHD inattentive type only(number of trio=23), I allele was transmitted more preferentially in the proband with ADHD even if the number of families was small($\chi^2=4.57$, $p=.032$). In the analysis of the results from the clinical scales and neuropsychological tests in ADHD children, the score of the Novelty-Seeking of ADHD children with I/I genotype was significantly lower than with the other genotypes($F=3.15$, $p=.047$), and that of Self Transcendence was significantly higher($F=4.25$, $p=.017$).

Conclusion : The results of this study suggest there were no significant genetic association between the 5-HTTLPR gene polymorphism and Korean ADHD.

KEY WORDS : Attention-deficit/hyperactivity disorder · Serotonin transporter gene · Case-control analysis · Family-based association study.

서론

주의력결핍-과잉행동장애(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 이하 ADHD)는 학령기 아동 및 청소년에서 자주 나타나는 정신과적 질환 중 하나이며 부주의한 모습과 과잉행동 및 충동적 행동 등을 특징으로 한다. 현재 ADHD의 발병에 대한 원인 및 발병기전에 관한 연구는 신경해부학 및 기능적 뇌영상학, 신경생화학, 신경생리학, 유전 등 다양한 영역에서 진행되고 있다. 이중 가장 각광받고 있는 연구 분야 중 하나가 유전 연구인데, 가족 연구,¹⁻³⁾ 쌍생아 연구,⁴⁻⁶⁾ 입양 연구⁷⁾⁸⁾ 등에서 유전적 요소의 중요성이 입증되었다. 쌍생아 연구에서 밝혀진 ADHD의 평균 유전율(heritability)은 최근 0.85~0.95 정도로 높게 보고되고 있다. 이러한 결과들은 ADHD의 분자유전학적 연구의 당위성에 대한 중요한 근거가 되고 있다.

ADHD의 분자유전학적 연구 중 환자-대조군 연구의 형식을 갖는 연합분석(association analysis)은 후보유전자를 잘만 선택하면 쉽게 해당 유전자를 찾을 가능성이 높다는 장점이 있어 가장 많이 이용되어 온 연구 방법이다. 그러나 이 방법은 '인구 계층화(population stratification)' 문제⁹⁾로 인한 위양성(false positive) 결과가 가능한데, 가족유전연합분석(family-based association analysis)¹⁰⁾ 방법 중 하나인 Transmission/Dise-

quilibrium Test(TDT)의 도입으로 인구 계층화 문제를 해결할 수 있었다. TDT는 부모의 대립유전자 중 어떤 것이 질병을 가진 자녀에게로 선택적으로 전달되는지를 통계적으로 규명할 수 있는 방법이다.¹¹⁾

환자-대조군 연합분석 및 TDT에 의해 ADHD에서도 여러 의미 있는 결과들이 나오기 시작하였다. 특히 ADHD의 병태생리에서 매우 중요한 신경전달물질인 도파민계에 대한 연구가 활발한데, 도파민 운반체 제 1형(dopamine transporter 1), 1형부터 5형까지의 도파민 수용체(dopamine receptor D1, D2, D3, D4, D5), 도파민의 분해 효소인 monoamine oxidase(MAO), catechol-O-methyltransferase(COMT) 등 도파민계를 구성하는 모든 물질의 후보 유전자를 대상으로 여러 의미 있는 결과들이 보고되고 있다.

이에 비해 세로토닌계에 대해서는 도파민계에 비해 유전학적 관심이 상대적으로 적었는데 이는 ADHD와 세로토닌계 물질간의 관계에 대한 초기 연구들 결과에서 일관된 것이 없었던 데 기인한다. 그러나 1990년대 후반에 ADHD 아동의 공격적 행동에 세로토닌계가 관련된다는 사실이 알려졌다.¹²⁾¹³⁾ 특히 Gainetdinov 등¹⁴⁾은 ADHD의 과잉행동에 대한 동물모델인 도파민 운반체 제거 쥐(dopamine transporter knock out mice)를 이용하여 ADHD의 공격적 행동뿐만 아니라 과잉행동의 조절에 세로토닌계가 관여하게 됨을 보여주었다. 이에 Quist와 Kennedy¹⁵⁾는 ADHD에 대한 이전의 신경

생물학적 연구를 종합하여 세로토닌계가 ADHD에서 나타나는 여러 증상들과도 연관된다고 주장하였다.

주로 연구되고 있는 세로토닌계 물질 중, 세로토닌 운반체(5-HT transporter, 이하 5-HTT)는 시냅스 전(presynaptic) 부위에서 세로토닌의 소듐 의존성 재흡수(sodium-dependent presynaptic reuptake)를 통해 신경전달에 관여하게 된다. 5-HTT 유전자는 SLC6A4라고 부르는데 염색체상에서는 17번 염색체(17q11.1-12)에 위치하며 14개의 엑손(exon)으로 이루어져 있고 31 kilobase(kb)의 크기를 가지며, 여기서 보고된 3가지의 다형성 중 촉진유전자(promotor) 부위의 세로토닌 운반체 관련 다형성 부위(5-HTT-linked polymorphic region, 이하 5-HTTLPR)에 대한 정신의학적 관심이 높다. 이 부위의 다형성은 44 염기쌍만큼의 결손/삽입 다형성으로, 삽입에 의해 보다 긴 대립유전자를 l형으로, 결손에 의해 보다 짧은 대립유전자를 s형으로 부른다. l 대립유전자의 경우 세로토닌 재흡수의 촉진 및 이로 인한 시냅스내 세로토닌 농도의 저하와 관련이 있으며 반면 s 대립유전자는 세로토닌 재흡수의 저하와 관련된다고 알려져 있다.¹⁶⁾

현재까지 ADHD와 5-HTTLPR 다형성에 관한 다양한 연구가 있었다. Manor 등¹⁷⁾과 Zoroglu 등¹⁸⁾의 환자-대조군 연합 연구에서는 환자군에서 s/s 유전형 빈도가 유의하게 낮았으며, 또한 Seeger 등¹⁹⁾의 연구에서는 ICD-10 진단에 의거한 과잉활동 장애(hyperkinetic disorder) 환자군에서 s 대립유전자의 비율이 유의하게 낮았다. 또한 가족 기반 연합 연구에서도 몇몇 유의한 결과가 보고되었다.²⁰⁻²²⁾ 특히 Kim 등²³⁾은 한국 ADHD 아동의 5-HTTLPR 및 intron 2 VNTR 다형성에 대한 가족 기반 연합 연구에서, ADHD 아동 중 특정불능형 아형을 제외한 ADHD 아동의 가족에서 5-HTTLPR의 l 대립유전자의 선택적 전달을 주장하였다.

그러나 아직은 ADHD의 5-HTTLPR 다형성에 대해 많은 연구가 추시되지는 않은 상황이다. 특히 대부분의 연구에서 코카시안 등 비아시아인을 대상으로 하였기 때문에, 아직 한족 혹은 우리나라 인구 집단 속에서의 추시가 필요한 상황이다. 또한 환자군과 대조군의 유전형 빈도(genotype frequency) 및 대립유전자 빈도(allele frequency)의 차이를 보는 분석 디자인뿐만 아니라 더 다양한 분석 디자인을 충분히 고려할 수 있다. 예를 들어 특정 대립유전자의 존재 유무(예, 대립유전자 A가 있는

군과 그렇지 않은 군)를 측정하는 디자인을 만들 수도 있다. 한편 대부분의 선행 연구에서는 ADHD 환자군의 신경심리학적, 기질적, 임상적 특성에 따른 유전자형 혹은 대립유전자의 빈도 분포에 대한 분석은 많이 이루어지지 않았다.

이에 이 연구에서는 환자-대조군 연합분석 및 가족기반 TDT를 이용하여 5-HTT 유전자 다형성과 한국인 ADHD 환자와의 연관성을 알아보고, ADHD 환자군의 신경심리학적, 기질적, 임상적 특성에 따른 유전자형 혹은 대립유전자의 빈도 분석을 실시하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

본 연구의 환자군은 2004년 9월부터 2007년 6월까지 4개 병원 소아정신과 외래를 방문한 ADHD 환자 중 1) 만 5~18세 사이에 해당되고 2) DSM-IV²⁴⁾ 진단기준 및 반구조화된 면접 도구(semistructured interview)에 의거하여 ADHD로 진단되었으며 3) 부모용 ADHD 평가척도(Korean ADHD Rating Scale-IV)²⁵⁾의 총점이 90th 백분위 절단 점수(cutoff point) 이상인 경우에 환자군으로 선정되었으며 한편 1) IQ가 70 이하인 경우, 2) 선천성 유전질환, 3) 뇌성마비 등 후천성 뇌손상의 병력, 4) 경련성 장애나 기타 신경과적 질환, 5) 자폐증을 비롯한 발달장애, 6) 정신분열병, 양극성 장애, 기타 소아기 정신증(psychosis), 뚜렛장애, 언어장애, 심한 학습장애 등은 배제된 환자로 이루어졌다. 이러한 선정기준 및 배제기준을 만족시키고 연구에 협조할 것을 동의한 189명의 ADHD 환자와 이들의 생물학적 부모 중 부모 2명 모두 채혈 및 기타 연구에 협조가 가능한 113쌍의 부모(226명)를 연구 대상으로 선정하였다.

한편 정상 대조군으로 서울 시내 초등학교 한 곳과 전주 시내 초등학교 한 곳의 학생들을 대상으로 1) 부모 설문 조사를 통하여 주요 내과적/신경과적/정신과적 질환이 있다고 판단되는 경우, 2) 담임교사와의 전화 상담에 의해 지속적이고 심각한 문제 행동이 있는 것으로 판단되는 경우, 3) 부모용 ADHD 평가척도의 총점이 90th 백분위 절단 점수 이상인 경우, 4) IQ가 70 이하인 경우(KEDI-WISC 지능평가의 하위 검사 중 어휘문제와 토막짜기로 전체 지능 추정)²⁶⁾ 등의 기준에 해당되는 아동을 제외한 150명을 선정하였다.

본 연구는 충북대학교 의과대학 생명윤리위원회의 승인을 얻었다. 또한 본 연구에 참여하기로 한 부모 및 아동에게는 서면으로 된 설명서에 의거하여 연구를 설명한 뒤 서면으로 된 동의서를 받았다.

2. 임상 평가 및 신경심리학적 평가

본 연구에서 사용한 임상 평가 및 신경심리학적 평가 도구는 다음과 같다.

1) Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean Version(K-SADS-PL-K)

Kaufman 등²⁷⁾에 의해 개발된 이 도구는 DSM-IV 진단기준에 의거한 32개의 소아청소년 정신과 질환의 현재 및 평생 이환상태와 증상의 심각도를 평가할 수 있도록 고안된 반구조화된 면담도구이다. 한국어판은 Kim 등²⁸⁾에 의해 번역되었으며 ADHD, 적대적 반항장애, 틱장애, 우울장애, 불안장애 등에 대한 신뢰도와 타당도가 보고된 바 있다. 각각의 문항은 '정보 없음' 0점, '없음' 1점, '역치하' 2점, '역치' 3점으로 평정된다. 진단에 있어서는 역치 진단(threshold diagnosis)과 역치하 진단(sub-threshold diagnosis)의 2가지 방법이 사용될 수 있는데, 역치 진단에서는 3점으로 평정된 증상만을 이용하여 DSM-IV에 의거한 진단을 내리게 되고, 역치하 진단에서는 2점으로 평정된 증상까지 이용하여 진단을 하게 된다. 역치 진단은 확정 진단(definite diagnosis)에, 역치하 진단은 유망 진단(probable diagnosis)에 해당한다. 본 연구에서는 이를 토대로 하여 ADHD 아동에 대한 진단, 아동의 아형(subtype) 분류, 공존 질환 여부 등을 조사하였다.

2) 한국교육개발원 아동용 지능검사(Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for Children : KEDI-WISC)

미국의 WISC-R에서 문화적 차이가 있다고 생각되는 문항들을 우리 실정에 맞게 수정 및 보완한 아동 및 청소년용 지능검사 도구로써 전체 지능 지수, 언어성 지능 지수, 동작성 지능 지수 및 11개 소검사 영역별로 평가할 수 있도록 구성되어 있다. 본 연구에서는 언어성 지능 지수, 동작성 지능 지수, 전체 지능 지수의 3개 변인을 이용하였다.

3) 부모 및 교사용 ADHD 평가 척도(Korean ADHD Rating Scale-IV : K-ARS)

DuPaul²⁹⁾에 의해 개발된 이 도구는 학령기 아동의 ADHD 증상을 평가하기 위해 고안되었으며 한국어판의 개발 및 표준화가 이루어진 상태이다.²⁵⁾ K-ARS는 DSM-IV의 ADHD 진단기준으로 이루어진 총 18문항으로 구성되어 있다. 각각의 문항은 아동의 문제행동의 빈도에 따라 '전혀 혹은 그렇지 않다' 0점, '때때로 그렇다' 1점, '자주 그렇다' 2점, '매우 자주 그렇다' 3점으로 평정된다. 홀수 문항의 총점은 주의력결핍 증상을 측정하며 짝수 문항의 총점은 과잉행동-충동성 증상을 측정하도록 배열되어 있다.

4) DSM-IV에 의한 부모평가척도(Disruptive Behavior Disorder Scale according to DSM-IV : DBDS)

DSM-IV의 ADHD, 적대적 반항장애, 품행장애에 대한 진단기준에 근거하여 부모가 아동의 행동에 대하여 평가할 수 있도록 개발한 척도이다. ADHD 18문항, 적대적 반항장애 8문항, 품행장애 15문항으로 총 41문항으로 구성되어 있으며 ADHD 18문항은 다시 부주의를 측정하는 9문항, 과잉행동-충동성을 측정하는 9문항으로 구성되어 있다. 각각의 문항은 '전혀 그렇지 않다' 0점, '약간 혹은 가끔 그렇다' 1점, '상당히 혹은 자주 그렇다' 2점, '매우 자주 그렇다' 3점으로 평정된다. 본 연구에서는 부주의 점수, 과잉행동-충동성 점수, ADHD 점수, 적대적 반항장애 점수, 품행장애 점수 등 5개의 점수를 이용하였다.

5) 주의력장애 진단 시스템(ADHD Diagnostic System : ADS)

주의력에 대한 평가를 위해 사용되는 컴퓨터화된 연속속행검사(continuous performance test)의 일종으로 주의집중 및 충동조절 능력을 정량적으로 측정할 수 있는 도구이며 Shin 등³⁰⁾에 의해 한국어판의 개발 및 표준화가 이루어졌다. 이 검사에 의해 부주의 증상을 측정하는 누락 오류(omission error), 충동성을 측정하는 오경보 오류(commission error), 자극이 주어진 후 버튼을 누를 때까지의 평균 시간을 통해 과제처리 속도를 측정하는 반응시간 평균(mean reaction time), 과제처리의 일관성을 측정하는 반응시간 표준편차(standard deviation of reaction time) 등의 지표가 산출된다. 또한 시

각 자극에 대한 주의력 검사 및 청각 자극에 대한 주의력 검사를 따로 시행할 수 있다. 본 연구에서는 시각 자극에 대한 누락 오류 및 충동성 오류, 청각 자극에 대한 누락 오류 및 충동성 오류 등 총 4개 지표를 이용하였다.

6) 아동정소년 행동평가척도(Korean Child Behavior Checklist : K-CBCL)

Achenbach 등³¹⁾에 의해 개발된 이 도구는 아동의 행동의 여러 측면들에 대해 부모가 관찰한 바를 측정하는 것으로 한국어판을 위한 개발 및 표준화가 이루어진 상태이다.³²⁾ K-CBCL은 사회능력척도와 문제행동증후군 척도의 2가지 척도로 나누어져 총 121문항으로 구성되어 있으며 평균이 50이고 표준편차가 10인 T-점수 분포로 변환할 수 있다. 사회능력척도는 사회성 척도, 학업 수행척도, 총사회능력점수 등으로 구성되어 있다. 문제행동증후군 척도는 위축척도, 신체 증상척도, 우울/불안 척도, 사회적 미성숙척도, 사고의 문제척도, 주의집중문제 척도, 비행척도, 공격성척도, 성문제척도, 정서불안정척도, 내재화 문제척도, 외현화 문제척도, 총 문제행동척도 등 모두 13개의 척도로 구성되어 있다. 본 연구에서는 내재화 문제척도, 외현화 문제척도, 총 문제행동척도의 3개 척도 점수를 이용하였다.

7) 아동기질성격검사(Junior Temperament and Character Inventory : JTCI)

Cloninger 등³³⁾이 개발한 기질 및 성격 검사(Temperament and Character Inventory, 이하 TCI)를 소아청소년에 적합하게 변환시킨 자기보고형 척도이며,³⁴⁾ 한국어판은 중학교 재학생 연령의 청소년을 대상으로 한 연구³⁵⁾ 및 초등학교 4~6학년 연령의 아동을 대상으로 한 연구³⁶⁾에서 신뢰도와 타당도가 보고된 바 있다. JTCI는 인격을 기질 차원과 성격 차원으로 구분하여 개념화하였으며, 아동 작성용과 부모 작성용의 2가지 종류가 있다. 이 검사에서 기질검사는 다시 자극추구성, 위협회피성, 보상의존성, 지속성의 4가지 하위 소척도로 구성되고, 성격검사는 다시 자기지향성, 협동성, 자기초월성의 3가지 하위 소척도로 구성되어 있다. Ha 등의 연구에서 부모 작성용은 7개 소척도 모두에서 내적 일치도가 0.50~ 0.80 사이였던 것에 비해 아동 작성용의 경우 지속성 소척도의 내적 일치도가 매우 낮았던 점($\alpha=0.09$)을 고려하여, 본 연구에서는 부모 작성용 JTCI만을 선택하였고 기질

의 4개 소척도 점수 및 성격의 3개 소척도 점수 각각을 이용하였다.

3. 유전자 분석

1) DNA 추출과 보관

유전자 분석을 시행하는 모든 대상군(환자군, 부모군, 정상 대조군)에서 각각 10cc 정도의 전혈을 채취한 후 -20°C 에서 냉동 보관하였다. Genomic DNA는 냉동상태의 혈액에서 G-DEXTM II Genomic DNA Extraction Kit (Intron, Korea)를 사용해서 추출하였다.

2) 5-HTTLPR 분석

5-HTTLPR 다형성의 분석은 기존에 확립된 Mann 등³⁷⁾의 방법을 사용하였다. 분석에 사용된 시발체의 순서는 다음과 같다.

HTTLPR-F : 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC

HTTLPR-R : 5'-AGT GGG CAG GGC GGG GCA GGT

(1) PCR

각각의 시발체 500nM, 400 μM dNTP(Takara, Japan), 0.5 Unit Pfu(Solgent, Korea), 1X Pfu buffer (Solgent, Korea), 1X Band Doctor(Solgent, Korea), 0.3mM betain,(Sigma, USA)를 genomic DNA에 혼합하여 시행하였다. PCR 반응시간은 95°C 5min간의 denaturation에 이어서 95°C 45sec, 64°C 1min, 72°C 1min의 35 cycle 반응, 72°C 7min의 final extension으로 수행되었다.

(2) 전기영동

증폭된 DNA 10 μL 에 6X loading dye 2 μL 를 넣고 mix한 후 1 μL 를 ethidium bromide로 염색한 1.8% agarose gel에서 200volt로 약 40분간 전기영동한 후 자외선 투광기를 통해 DNA molecular marker(100bp ladder)와 비교하여 유전자형을 판별하였다.

4. 통계 분석

연구 대상군의 사회인구학적 및 임상적 특성에서 환자

군과 대조군의 연령 및 지능지수의 비교에는 independent two sample t-test를 시행하였고 성별 비교에는 χ^2 (Chi-square) test를 시행하였다. 또한, 환자군에서 유전자형에 따른 임상적도 결과 및 신경심리검사 결과의 분석에는 independent two sample t-test와 one-way analysis of variance(ANOVA)를 시행하였다.

또한, 환자군-대조군간 연합 연구에는 역시 χ^2 test를 시행하였고, 가족 기반의 연관분석을 위해서는 특정 대립유전자가 더 선호적으로 유전된다는 가설 하에 McNemar's χ^2 test를 이용하여 TDT를 시행하였다. 본 연구에서는 환자-부-모의 trio가 모두 있는 경우만 TDT 분석에 포함시켰다.

통계 프로그램으로는 Window용 SPSS 10.0을 이용하였고 유의수준은 $p < .05$ 로 정하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 사회인구학적 특성 및 임상적 특성

환자군 189명과 대조군 150명의 연령은 각각 9.2 ± 2.3 세, 9.4 ± 0.6 세로 두 집단간에 유의한 차이는 없었다(표 1). 남녀의 성비에서는 환자군이 남자 166명 및

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects with ADHD and controls

Characteristics	Cases (N=189)		Controls (N=150)	
	N	%	N	%
Age (years) *	9.2 ± 2.3		9.4 ± 0.6	
IQ*	105.0 ± 14.6		100.5 ± 8.5	
Sex				
Male	166	87.8	131	87.3
Female	23	12.2	19	12.7
ADHD subtype				
Combined	115	60.8	-	-
Inattentive	32	16.9	-	-
Hyperactive-impulsive	15	7.9	-	-
Not otherwise specified	27	14.3	-	-
Comorbid disorder				
Oppositional defiant disorder	18	9.5	-	-
Conduct disorder	2	1.1	-	-
Mood disorder	3	1.6	-	-
Anxiety disorder	6	3.2	-	-
Enuresis	6	3.2	-	-

* : mean \pm standard deviation

여자 23명, 대조군이 남자 131명 및 여자 19명으로 두 집단 모두 남자의 비율이 높았으며(87.8% vs. 87.3%), 환자군과 대조군에서 성비의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

환자군의 지능지수(IQ)는 105.0 ± 14.6 으로 대조군의 지능지수 100.5 ± 8.5 와 유의한 차이가 없었다. 환자군의 K-ARS의 평균 총점은 26.8 ± 10.4 점이었으며, K-CBCL의 총 문제행동척도의 평균 총점은 59.2 ± 9.2 점이었다.

K-SADS-PL-K로 진단한 환자군의 ADHD 진단 유형의 분포는 혼합형(60.8%)>주의력결핍형(16.9%)>특정불능형(14.3%)>과잉행동-충동형(7.9%)의 순이었다. K-SADS-PL-K를 통해 평가한 환자군의 공존질환은 적대적 반항장애(9.5%)>불안장애(3.2%), 야뇨증(3.2%)>기분장애(1.6%)의 순으로 나타났다. 두 가지 이상의 공존질환을 지닌 경우는 총 5례(2.7%)로 적대적 반항장애+불안장애(2례), 적대적 반항장애+야뇨증(2례), 품행장애+기분장애(1례)였다.

2. 환자-대조군 연합분석 결과

환자군과 대조군에서 5-HTTLPR 유전자의 유전형 분포에 대한 Hardy-Weinberg Equilibrium 분석을 시행하였을 때 환자군($\chi^2=1.16$, $p=.281$)과 대조군($\chi^2=.25$, $p=.620$) 모두에서 Hardy-Weinberg Equilibrium이 유지되었다.

환자군 189명과 대조군 150명의 유전형은 l/l형(7.9% vs. 6.7%), l/s형(34.9% vs. 35.3%), s/s형(57.1% vs. 58.0%)으로 나타났으며 두 집단 사이에 유전형 빈도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다($\chi^2=.20$, $p=.906$). 환자군과 대조군의 대립유전자의 빈도는 l 대립유전자가 각각 25.4%와 24.3%, s 대립유전자가 각각 74.6%와 75.7%로 두 집단간에 유의한 차이는 없었다($\chi^2=.10$, $p=.751$).

또한, 대립유전자의 유무에 따라 환자군과 대조군을 l 대립유전자가 있는 군(42.9% vs. 42.0%)과 없는 군(57.1% vs. 58.0%)의 두 군으로 구분하였을 경우에도 유의한 차이가 없었으며($\chi^2=.03$, $p=.874$), 이와 달리 s 대립유전자가 있는 군(92.1% vs. 93.3%)과 없는 군(7.9% vs. 6.7%)의 두 군으로 구분하였을 경우에도 유의한 차이가 없었다($\chi^2=.20$, $p=.657$) (표 2).

한편 환자군 중 ADHD의 특정 아형군과 대조군간에 유전형 분포의 유의한 차이가 나타나는지를 조사하였다.

특정 아형군으로 1) 혼합형 단독군(N=115), 2) 특정불능형을 제외한 ADHD군(N=162)을 선정하고, 이를 각각 대조군과 비교 분석하였다. 이 경우 혼합형 단독군과 대조군 사이에는 유전자형 빈도($\chi^2=.46$, $p=.796$), 대립유전자 빈도($\chi^2=.33$, $p=.566$), l 대립유전자 유무에 따른 구분($\chi^2=.44$, $p=.506$) 및 s 대립유전자 유무에 따른 구분($\chi^2=.01$, $p=.926$) 모두 유의한 차이가 없었다. 또한 특정불능형을 제외한 ADHD군과 대조군 사이에서도 유전자형 빈도($\chi^2=.13$, $p=.936$), 대립유전자 빈도($\chi^2=.14$, $p=.711$), l 대립유전자 유무에 따른 구분($\chi^2=.11$, $p=.745$) 및 s 대립유전자 유무에 따른 구분($\chi^2=.07$, $p=.798$) 모두 유의한 차이가 없었다.

3. ADHD 환자 가족의 가족 기반 분석 결과

가족 기반 분석을 위한 113 trio 중 ADHD 환자군, 부군, 모군 각각에서 5-HTTLPR 유전자의 유전형 분포에 대한 Hardy-Weinberg Equilibrium 분석을 시행하였을 때 환자군($\chi^2=1.68$, $p=.195$), 부군($\chi^2=.00$, $p=.950$) 모군($\chi^2=3.09$, $p=.079$) 각각에서 Hardy-Weinberg Equilibrium이 유지되었다. 각 유전자별로 전체 ADHD 가족(113trio), ADHD 혼합형 환자 가족(67trio), ADHD

Table 2. Comparison of the genotype and allele frequencies of 5-HTTLPR polymorphism of 5-HT transporter gene between ADHD probands and controls

	Probands (N=189)		Controls (N=150)		p value
	n	%	n	%	
Genotype					
l/l	15	7.9	10	6.7	.906
l/s	66	34.9	53	35.3	
s/s	108	57.1	87	58.0	
Allele					
l	96	25.4	73	24.3	.751
s	282	74.6	227	75.7	
Grouping (1)*					
with l allele	81	42.9	63	42.0	.874
without l allele	108	57.1	87	58.0	
Grouping (2)†					
with s allele	174	92.1	140	93.3	.657
without s allele	15	7.9	10	6.7	

Comparisons were assessed using the χ^2 (Chi-square) test. No significant results were found in case-control analysis of any situations. * : Genotype grouping according to the existence of l allele, † : Genotype grouping according to the existence of s allele

주의력결핍형 환자 가족(23trio), 특정불능형을 제외한 ADHD 환자 가족(98trio) 각각에 대해 TDT 분석을 시행하였다. 그러나 ADHD 과잉행동-충동형 가족은 대상군 수가 너무 적어서 TDT 분석을 시행하지 못하였다.

우선 환자 가족 전체에 대한 TDT 분석에서는 특정 대립유전자의 선택적인 전달을 관찰할 수 없었다($\chi^2=.10$, $p=.753$) (표 3). 또한, ADHD 혼합형 환자 가족($\chi^2=.16$, $p=.685$), 특정불능형을 제외한 ADHD 환자 가족($\chi^2=.05$, $p=.819$)을 대상으로 한 TDT 분석 모두에서도 대립유전자의 선택적인 전달을 관찰할 수 없었다.

그러나 ADHD 주의력결핍형 환자 가족 23trio에서는 비록 대상군의 수는 적었지만 분석 결과 l 대립유전자의 선택적 가족내 전달이 통계적으로 유의하였다($\chi^2=4.57$, $p=.032$) (표 4).

4. 환자군에서 유전자형에 따른 임상척도 결과 및 신경심리검사 결과 분석

ADHD 환자군에서 임상척도 및 신경심리검사를 모두 완수한 환자들을 l/l, l/s, s/s의 3가지 유전형에 따라 세 군으로 나눈 뒤 이 세 군간의 임상척도 점수 및 신경심리검사 점수를 비교하였다. 이 경우 JTCI의 자각 추구성 ($F=3.15$, $p=.047$)에서 유의한 차이가 나타났으며 사후검정 결과 l/l 유전형의 점수가 l/s 유전형 및 s/s 유전형의 점수보다 낮았다. 또한 JTCI의 자기 초월성-영성($F=$

Table 3. Transmission disequilibrium test results of all ADHD families for 5-HTTLPR polymorphism of 5-HT transporter gene

	Transmitted	
	l	s
Not transmitted	10	44
	s	47
		125

Comparisons were assessed using the McNemar's χ^2 test. No significant biased transmission was found in TDT analysis of any allele ($\chi^2=1.00$, $df=1$, $p=.753$)

Table 4. Transmission disequilibrium test results of the families having the probands of ADHD inattentive subtype for 5-HTTLPR polymorphism of 5-HT transporter gene

	Transmitted	
	l	s
Not transmitted	4	3
	s	11
		28

Comparisons were assessed using the McNemar's χ^2 test. NOTE : Significant biased transmission was found in TDT analysis of l allele ($\chi^2=4.57$, $df=1$, $p=.032$)

Table 5. Comparison of the scores of the clinical scales and neuropsychological tests among ADHD probands with different genotype in 5-HTTLPR polymorphism of 5-HT transporter gene

	Probands with l/l genotype	probands with l/s genotype	probands with s/s genotype	F	p value
IQ score					
Verbal	108.8(14.0) †	107.2(15.0)	104.3(15.2)	.79	.456
Performance	101.3(12.3)	104.1(13.9)	102.6(14.5)	.23	.794
Total	105.0(11.9)	106.3(14.8)	104.8(15.1)	.39	.677
ADS					
Visual OE	59.7(18.2)	78.1(35.2)	86.8(41.4)	2.54	.083
Visual CE	72.9(33.2)	84.3(36.3)	80.8(40.2)	.37	.689
Auditory OE	51.2(6.5)	64.2(21.5)	60.5(17.7)	2.05	.132
Auditory CE	58.5(22.4)	62.9(22.6)	62.1(25.7)	.13	.876
DBDS					
Inattention	15.0(7.4)	15.1(6.1)	15.8(6.1)	.18	.838
Hyperactive-Impulsive	8.2(4.6)	12.3(6.9)	11.2(5.6)	1.75	.179
ADHD total	23.2(11.0)	27.4(11.1)	27.0(9.9)	.61	.547
ODD total	5.8(5.0)	7.6(5.5)	7.5(4.3)	.59	.556
CD total	.3(.7)	1.3(1.9)	1.6(2.0)	1.71	.186
K-CBCL					
Internalizing Symptoms	55.2(8.5)	56.5(10.0)	55.6(9.7)	.04	.962
Externalizing Symptoms	53.9(13.7)	59.5(11.7)	58.3(9.7)	1.00	.372
Total Symptoms	56.8(11.1)	60.0(9.4)	59.1(8.9)	.43	.650
JTCI					
Novelty Seeking ¹⁾	7.3(2.5)	9.8(3.2)	9.7(2.5)	3.15	.047*
Harm Avoidance	12.4(6.3)	9.7(4.7)	9.7(5.0)	1.26	.287
Reward Dependence	5.2(2.7)	5.1(2.2)	5.0(2.0)	.04	.960
Persistence	1.1(1.8)	1.0(1.4)	1.2(1.4)	.13	.882
Self Directedness	8.4(4.3)	8.4(3.7)	8.5(3.2)	.01	.993
Cooperativeness	11.6(4.3)	11.1(3.6)	11.2(3.6)	.06	.946
Self Transcendence 1	1.7(1.7)	1.2(1.2)	.9(1.2)	2.13	.123
Self Transcendence 2 ²⁾	2.6(1.5)	1.5(1.4)	1.2(1.2)	4.25	.017*

Comparisons were assessed with one-way ANOVA. ADS : ADHD Diagnostic System, OE : Omission Error, CE : Commission Error, Conners : Conner's Rating Scale, DBDS : Disruptive Behavior Disorder Scale (according to DSM-IV), ODD : Oppositional Defiant Disorder, CD : Conduct Disorder, K-CBCL : Korean Child Behavior Checklist, CDI : Children's Depression Inventory, STAIC-T : State-Trait Anxiety Inventory for Children, Trait, STAIC-S : State-Trait Anxiety Inventory for Children, State, JTCI : Junior Temperament and Character Inventory. † : mean ± standard deviation, * : p < .05. Post-hoc test (by Duncan). 1) : l/l < l/s, s/s, 2) : l/l > l/s, s/s

4.25, p=.017)에서 유의한 차이가 나타났으며 사후 검정 결과 l/l 유전형의 점수가 l/s 유전형 및 s/s 유전형의 점수보다 유의하게 높았다(표 5).

고 찰

이번 연구 대상군의 사회인구학적 및 임상적 특성에서 환자군과 대조군의 남녀 성비 등은 유의한 차이를 보이지 않았고, 특히 환자군과 대조군의 IQ 역시 통계적으로

유의한 차이를 보이지 않았다. 일반적으로 ADHD 아동들은 IQ 검사 결과 일반 아동보다 평균 5~7점 정도 낮다고 하지만³⁸⁾ 이번 연구에서는 ADHD 환자 중 경계선 정신지체 수준의 IQ에 해당되는 아동이 3명에 불과했고 거의 대부분의 환아가 IQ 80 이상으로 나타난 점 등이 환자군-대조군간 IQ에서 유의한 차이를 보이지 않은 이유로 판단된다.

한편, K-SADS-PL-K에 의한 공존질환의 빈도에서는 적대적 반항장애가 9.8%를 보였고 기타 4개 질환

(불안장애, 야뇨증, 기분장애, 품행장애)는 최소 1.1%, 최대 3.2%를 보였다. 때로는 이런 공존질환이 ADHD의 유전 연구의 결과 해석에 영향을 미치게 된다. 즉, 그 결과가 과연 ADHD의 유전성만을 설명해줄 것인지, 공존질환의 유전성에 의해서만 나타난 것인지 등이 불분명해질 때가 있는 것이다. ADHD에 관한 유전 연구를 시행하고 있는 연구자들도 이 부분을 늘 고려하고 있는데 예를 들어 Faraone 등³⁹⁾은 ADHD와 품행장애의 공존이 유전 연구의 해석에 미치는 영향을 언급한 바 있다. 그러나 이번 연구의 공존질환의 빈도는 공존질환 빈도가 명시되었던 타 유전 연구들에서보다 낮은 편이기 때문에⁴⁰⁻⁴²⁾ ADHD 자체에 초점을 맞출 수 있는 엄정한 유전 연구 결과를 얻을 수 있었다.

이번 연구의 두 가지 주된 분석 방법 중 하나인 환자-대조군 연합 분석에서는 어떠한 조합에서도 유의한 결과가 나타나지는 않았다. 이번 연구보다 선행된 환자-대조군 연합 분석에서는 다양한 결과들이 보고되고 있다. Manor 등¹⁷⁾은 이스라엘 ADHD 아동군 98명과 대조군을 대상으로 연구를 시행하였는데 환자-대조군 연합분석에서 전체 ADHD 환자군과 대조군간에는 유의한 차이가 없었으나 혼합형 ADHD 환자군-대조군간, 과잉행동-충동형 ADHD 환자군-대조군간을 비교했을 때에는 두 경우 모두 s/s 유전형이 환자군에서 유의하게 낮아, 1 대립유전자가 ADHD 아동의 과잉행동-충동성 상태와 연관됨을 시사하였다. 이 결과는 Zoroglu 등¹⁸⁾의 연구에서도 추시되었다. 또한 Seeger 등¹⁹⁾의 연구에서도 ICD-10 진단기준상 과잉활동 장애(hyperkinetic disorder) 아동에서 1 대립유전자의 비율이 유의하게 높았다고 하였다.

이에 반해 s 대립유전자와 연관된다는 결과도 보고되고 있다. Retz 등⁴³⁾은 비행 행동을 자주 보여 의뢰된 성인 중 과거 ADHD 증상이 두드러졌던 환자군을 대상으로 5-HTTLPR을 조사한 결과, s/s 유전형 및 s 대립유전자의 유의한 증가가 관찰되었으며 s 대립유전자와 폭력적 행동간에 연관성이 있다고 보고하였다. Cadoret 등⁴⁴⁾도 미국 아이오와 입양자 코호트 연구의 일환으로 실시된 유사한 연구에서 s/s 유전형 및 s 대립유전자와 입양자 중 품행장애, 공격성, ADHD 증상이 높은 입양자와의 연관성을 보고하였다.

이러한 연구들이 모두 한국인이 아닌 타 민족 대상의 연구라는 점을 고려하여 이번 연구와 같이 한국인을 대

상으로 한 Kim 등²³⁾의 연구와 비교하는 것은 의미가 있겠다. Kim 등은 한국 ADHD 아동 가족 104trio를 대상으로 5-HTT의 5-HTTLPR 및 intron 2 VNTR 다형성에 대한 가족 기반 연합 연구를 실시하였는데, 이때 trio 포함 환자 및 trio 비포함 환자 전체(125명)를 대상으로 우선 유전형 빈도를 조사한 결과 l/l형 : l/s형 : s/s형=6.4% : 40.8% : 52.8%으로 나타났다. 이는 이번 연구에서의 7.9% : 34.9% : 57.1%와 비교할 때 전반적으로 l/s형이 약간 적었고 s/s형이 약간 많은 분포를 보였으나 큰 차이는 없다고 생각한다. Kim 등의 연구에서는 환자군의 유전형 빈도를 기존 우울증 혹은 정신분열병 연구에서 이용하였던 대조군의 유전형 빈도와 비교하였고, 이를 통해 환자군과 대조군간에 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. 이번 연구는 1) 연구에 적합한 대조군을 직접 선정하였고 2) 또한 Kim 등의 연구의 환자군 수보다는 상당히 많은 편이므로, 이번 연구로 한국인에서는 ADHD의 5-HTTLPR의 유전형 분포가 정상인과 차이가 없음을 입증하였다고 할 수 있다.

또한, 가족기반 연합분석인 TDT에서는 ADHD 전체 환자의 가족, 혼합형 환자의 가족, 특정 불능형을 제외한 환자의 가족에서 모두 유의한 결과가 나타나지 않았다. 반면 비록 23trio의 적은 수이지만 주의력결핍형 가족에서는 1 대립유전자의 선택적 전달이 나타났다. 몇몇 연구에서 5-HTTLPR의 1 대립유전자와 ADHD와의 연관성에 대해 보고하고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 상기했던 Kim 등²³⁾의 연구에서는 한국인 ADHD 가족 104trio 전체에서 유의한 결과가 나타나지 않았던 반면, 특정 불능형을 제외한 ADHD 가족에서는 1 대립유전자의 선택적 전달이 유의하였다. 이러한 결과에서 중요한 것은 아형간 빈도가 연구간에 차이가 있었다는 점인데, Kim 등의 연구에서 혼합형 : 주의력결핍형 : 과잉행동-충동형 : 특정불능형은 28.6% : 27.8% : 7.1% : 35.7%인 반면에 이번 연구에서는 60.8% : 16.9% : 7.9% : 14.3%로 아형 빈도에서 두 연구가 상당한 차이를 보이고 있다. 결국 두 연구 결과를 종합할 때, 한국인 ADHD에서는 F-HTTLPR 대립유전자의 가족내 선택적 전달을 보이지 않는다고 할 수 있다. 다만, 이번 연구 결과 중 하나인 ADHD 주의력결핍형 가족에서의 1 대립유전자의 선택적 전달에 대해서는 향후 새로운 연구에서 보다 많은 대상군 수를 확보하여 재조사할 필요가 있을 것이다.

한편 이번 연구에서는 환자군의 임상척도 및 신경심

리검사 결과 등이 5-HTTLPR 유전자 다형성에 따라 어떤 차이가 있는지도 조사하였다. 몇몇 선행연구에서 특정 유전형에 따른 ADHD의 주의력결핍 점수 혹은 과잉 행동-충동성 점수 등을 거론하긴 하였지만²³⁾⁴⁰⁾⁴²⁾ 이번 연구처럼 IQ, CPT, DBDS, CBCL, JTCI 등을 종합적으로 조사한 연구는 거의 없었다. 이들 중 JTCI의 소검사 결과에서만 유의한 차이가 나타났다는 것에 주목할 필요가 있다. Cloninger 등³³⁾은 JTCI의 모체가 되는 TCI와 여러 후보유전자와의 관계를 연구하여, TCI에 의한 기질 특성이 여러 유전 연구에서 이용할 수 있는 유용한 내적 표현형이 됨을 제안한 바 있다.

1/1 유전형은 1/s, s/s 유전형보다 JTCI의 자극 추구성 점수가 유의하게 낮았다. Cloninger에 의하면 자극 추구성은 도파민 시스템과 관련되고 위험 회피성은 세로토닌 시스템과 관련되는데, 이번 결과에서 위험 회피에서 유의한 차이가 없고 도파민 시스템과 연관이 되는 자극 추구성에서 유의한 차이를 보인 것은 1, s 대립유전자에 의한 5-HTTLPR의 기능 변화가 ADHD의 행동 특성을 일으키는 단일 원인이라기보다는, 아마도 도파민계에 먼저 작용을 한 뒤 이에 의해 ADHD의 행동 특성을 나타낼 가능성을 시사한다. 실제로 임상에서 ADHD 아동을 치료하다 보면 methylphenidate 등 도파민 운반체 차단 효과가 주된 약물에 의해 문제 행동이 약간 줄어든다 하더라도 완전 관해가 되지 않아 risperidone 등의 추가 투여로 완전 관해 혹은 완전 관해에 근접한 치료 효과를 얻게 되는 경우가 있는데 risperidone은 현재 가장 중요한 작용 기전의 하나인 DR2 차단과 5-HTR2A 차단 작용때문에 '세로토닌-도파민 길항제(serotonin-dopamine antagonist)'로 분류되고 있으며, 가장 최근에는 도파민성 부분 효현제(dopaminergic partial agonist) 효과와 5-HTR2A 차단 효과를 같이 나타내는 것으로 알려진 aripiprazole 역시 ADHD의 치료에서 상당한 효과를 보이고 있는 점을 고려한다면,⁴⁵⁾ 이번 결과는 ADHD 환자의 치료 기전에서의 도파민계와 세로토닌계의 상호작용 가능성을 시사한다.

본 연구의 몇 가지 제한점에 대해 언급하고자 한다.

첫째, 대상군 수의 문제이다. 우선, 환자-대조군 연구를 위한 이상적인 환자군 수를 선행 논문에 보고된 대립유전자 빈도를 통하여¹⁷⁾²³⁾ 계산할 경우 약 1,500명이 이상적인 환자군 수로 확인되었다. 또한 TDT에서는 multiplicative model⁴⁶⁾을 적용할 경우 만약 대립유전자 빈

도를 0.7로 할 경우는 약 420trio, 0.2로 할 경우는 약 450trio로 나왔다.

따라서, 이번 연구에서 확보한 대상군 수는 이상적 대상군 수에 비해 상당히 적은 편이다. 이렇게 대상군 수가 충분하지 못하면 결과에 상당한 영향을 미치며 특히 TDT의 경우 이종접합체(heterozyote)인 부모의 유전형만이 분석에 이용되므로 최대한 이상적 수에 근접한 대상군을 확보할 필요가 있다. 향후 이상적 대상군 수에 보다 근접한 실험대상군을 확보하여 상기한 여러 분석 방식을 적용하더라도 분석이 용이할 수 있는 연구 디자인이 꼭 필요할 것이다.

둘째, 5-HTT에서는 현재 3개의 후보유전자가 보고되었는데 이번 연구에서는 5-HTTLPR의 1/s 대립유전자 다형성만을 조사하였고 VNTR 혹은 3'-UTR의 SNP 다형성에 대해서는 조사하지 않았다. 따라서 나머지 두 다형성에서 유의한 결과가 나타날 가능성을 배제할 수 없다.

셋째, 이번 연구에서 채택한 신경심리검사의 하나인 ADS는 주로 지속적 주의력을 평가하는 검사 도구이다. 이 검사는 소아정신과 영역에서 연구용으로 사용될 뿐만 아니라 임상용으로도 유용한 검사의 하나이다. 그러나, 현재 ADHD 유전 연구에서 신경심리검사의 역할이 매우 중요해졌으며 특히 실행 기능(executive function), 상태 조절(state regulation) 및 보상 지연에 대한 혐오(delay aversion) 등을 평가하는 검사 등에서의 수행 이상은 ADHD에서 '내적 표현형'으로 인정되고 있을 정도이다.⁴⁷⁾

따라서 ADS 외에도 상기한 검사 등을 추가하여 보다 정교한 신경심리검사를 실시하였다면 각 유전형에 따른 신경심리검사 결과의 차이를 더 엄정하게 알아볼 수 있었을 것이다.

이러한 제한점이 있음에도 불구하고 본 연구는 그동안 한국 ADHD 아동에서 그다지 많은 보고가 없었던 세로토닌계 중 5-HTTLPR 유전자 다형성에 대해 환자-대조군 연구 및 가족 기반 연합 연구를 실시하였다는 점에서 중요한 의미를 지닌다.

기존의 연구에서 제기되어 온 1 대립유전자 빈도의 유의한 증가 혹은 선택적 전달, 혹은 s 대립유전자 빈도의 유의한 증가가 주로 서양인을 포함한 비한국인을 대상으로 한 결과였던 반면 이번 연구는 한국인 ADHD에서는 5-HTTLPR의 유전자 다형성 분포가 일반인과 차이를 보이지 않음을 시사한다.

중심 단어 : 주의력결핍-과잉행동장애 · 세로토닌 운반체 유전자 · 환자-대조군 유전 연구 · 가족기반 유전 연구.

참고문헌

1. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knezevic D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:526-533.
2. Biederman J, Faraone SV, Milroy H, Spencer T, Wilens T, Kiedys J, et al. High risk for attention deficit disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995;152:431-435.
3. Maher BS, Marazita ML, Moss HB, Vanyukov MM. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 1999;88:71-78.
4. Gjone H, Stevenson J, Sundet JM. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:588-596.
5. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:737-744.
6. Rhee SH, Waldman ID, Hay DA, Levy F. Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 1999;108:24-41.
7. Albers-Corush J, Firestone P, Goodman JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry* 1986;56:413-423.
8. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1432-1437.
9. Mérette C, Lehner T, Ott J. Interpreting nonsignificant outcomes of heterogeneity tests in gene mapping. *Am J Hum Genet* 1991;49:1381-1384.
10. Purcell S, Sham P, Daly MJ. Parental phenotypes in family-based association analysis. *Am J Hum Genet* 2005;76:249-259.
11. Spierman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993;52:506-516.
12. Halperin JM, Newcorn JH, Kopstein I, McKay KE, Schwartz ST, Siever LJ, et al. Serotonin, aggression, and parental psychopathology in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1391-1398.
13. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997;41:682-689.
14. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999;283:397-401.
15. Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood disorders XXIII. ADHD, Part 7: the serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:253-256.
16. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
17. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001;105:91-95.
18. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaschirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002;45:176-181.
19. Seeßer G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001;6:235-238.
20. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influence susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 2002;7:908-912.
21. Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, et al. No evidence of association of two 5-HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2003;13:107-110.
22. Banerjee E, Sinha S, Chatterjee A, Gangopadhyay PK, Singh M, Nandagopal K. A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter intron-2 (STin2) polymorphism and attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:361-366.
23. Kim SJ, Badner J, Cheon KA, Kim BN, Yoo HJ, Kim SJ, et al. Family-based association study of serotonin transporter gene polymorphisms in Korean ADHD trios. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;139B:14-18.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
25. So YK, Noh JS, Kim YS, Ko SG, Koh YJ. The reliability and validity of Korean parent and teacher ADHD Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:

- 283-289.
26. Sattler JM. Assessment of Children's Intelligence. Philadelphia: WB Saunders Company;1974.
 27. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980-988.
 28. 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;45:81-89.
 29. DuPaul GJ. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: psychometric properties in a community-based sample. *J Clin Child Psychol* 1991;20:245-253.
 30. Shin MS, Cho S, Chun SY, Hong KM. A study of the development and standardization of ADHD diagnostic system. *Korean J Child Adol Psychiatr* 2000;11:91-99.
 31. Achenbach TM, Edelbrock C. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington VT: University of Vermont;1991.
 32. 오경자, 이혜련, 홍강의, 하은혜. 아동 청소년 행동평가척도. 서울: 중앙적성출판사;1997.
 33. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to Its Development and Use. St Louis: Washington University;1994.
 34. Luby JL, Svrakic DM, McCallum K, Przybeck TR, Cloninger CR. The Junior temperament and character inventory: preliminary validation of a child self-report measure. *Psychol Rep* 1999;84:1127-1138.
 35. Lyoo IK, Han CH, Lee SJ, Yune SK, Ha JH, Chung SJ, et al. The reliability and validity of the junior temperament and character inventory. *Compr Psychiatry* 2004; 45:121-128.
 36. Ha JH, Yoo HJ, Cho IH, Lyoo IK, Shin J, Kim JH, et al. The reliability and validity of the Korean version of Junior Temperament and Character Inventory(JTCZ). *Kor J Psychopathol* 2005;14:3-10.
 37. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism(5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:729-738.
 38. McGee R, Williams S, Moffitt T, Anderson J. A comparison of 13-year-old boys with attention deficit and/or reading disorder on neuropsychological measures. *J Abnorm Child Psychol* 1989;17:37-53.
 39. Faraone S, Biederman J, Mennin D, Russell R, Tsuang MT. Familial subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a 4-year follow-up study of children from anti-social-ADHD families. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39:1045-1053.
 40. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;120B:116-120.
 41. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, et al. Serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;132B:59-63.
 42. Wang B, Wang Y, Zhou R, Li J, Qian Q, Yang L, et al. Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141:130-134.
 43. Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rösler M. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law* 2004;22:415-425.
 44. Cadoret RJ, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, et al. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry* 2003;44:88-101.
 45. Vitello B, Zuddas A, Masi G. Pharmacologic treatment of children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorder. In: Vitello B, Masi G, Marazziti D, editors. *Handbook of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Informa Healthcare;2006. p.166.
 46. Wang D, Sun F. Sample sizes for the transmission disequilibrium tests: TDT, S-TDT and 1-TDT. *Commun Stat Theory M* 2000;29:1129-1142.
 47. Doyle AE, Willcutt EG, Seidman LJ, Biederman J, Chouinard VA, Silva J, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry* 2005;57:1324-1335.