

특 집

환경성 질환이란 무엇인가? - 정신과적 관점 -

김 재 원

서울대학교 의과대학 정신과학교실

What is Environmental Disease? - Psychiatric Perspectives -

Jae-Won Kim

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine

ABSTRACT

In this review, we give an overview of psychiatric perspectives on environmental disease. The concept of genetic heritability and its meaning with regard to environmental risk factors will be discussed. Recent ideas of gene-environment interaction and neurodevelopmental disorder in psychiatry will also be introduced. This article discusses the environmental risk factors for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism, the two major environmental diseases and neurodevelopmental disorders in psychiatry. Given that both ADHD and autism are complex conditions, the etiology is likely to involve multiple genes of moderate effect interacting with environmental factors. We will introduce recent environmental issues related to these two disorders.

Key words : Environmental disease, Psychiatry, Gene-environment interaction, Neurodevelopmental disorder, Environmental toxicants

정신과 영역의 환경성 질환

‘유전자는 장전을 하고, 환경은 방아쇠를 당긴다 (genes load the gun, but environment pulls the trigger)’라는 말이 있듯이 [1], 정신질환을 비롯한 모든 복합형질 질환들은 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용을 통하여 질환이 발생하는 것으로 생각되고

있다. 본고에서는 정신과 의사의 관점에서 바라보는 ‘환경성 질환’의 개념에 대해서 서술하도록 하겠다.

정신질환의 발생에 있어서 유전적 요인의 기여 비율을 설명하는 데에는 유전율 (genetic heritability)의 개념을 많이 인용한다. 유전율은 한 집단 내에서 나타나는 어떤 속성의 변산, 쉽게 말하면 다양성의 정도 중에서 유전적 요인으로 설명되는 변산의 비율을 뜻하며, 이렇게 유전율을 통하여 유전요인과 환경요인의 기여 비율을 대략 추산할 수 있다. 대표적인 소아정신질환인 주의력결핍과잉행동장애 (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD)의 유전율

접수일: 2010년 10월 15일, 채택일: 2010년 12월 14일
*Corresponding author:
Tel: +82-2-2072-3040, Fax: +82-2-747-2471
E-mail: adore412@paran.com

은 0.8, 자폐증(autism)의 유전율은 0.9 정도로 보고되며 [2], 이에 따르면 주의력결핍과잉행동장애의 경우 환경적 요인으로 설명될 수 있는 변이의 비율은 0.2(20%), 자폐증의 경우는 0.1(10%) 정도로 추정된다.

주의력결핍과잉행동장애나 자폐증의 경우 여러 유전자들과 환경적 요인들과의 상호작용이 질환의 원인이나 병태생리와 연관이 있을 것으로 생각되고 있으며 [3], 이러한 관점에서 볼 때 모든 정신질환은 환경성 질환이라고 할 수도 있겠으며, 반대로 '순수한 의미의 환경성 질환은 없다'라고도 할 수 있겠다.

정신질환의 환경요인 중에서는 중추신경계의 발달과 연관이 있는 초기 환경의 영향에 더욱 주목을 하고 있고, 이에 따라 정신질환 중에서는 자연스럽게 신경발달장애(neurodevelopmental disorder)의 환경요인들에 관심이 초점이 맞추어지고 있다. 환경독성물질(environmental toxicant)과 연관된 신경발달 문제들로는 주의력 결핍 및 과잉행동, 지적 기능 및 인지 기능의 결함, 학업 저성취, 품행 문제 등이 있으며 [4,5], 이들은 정신과 영역의 질환들인 주의력결핍과잉행동장애, 자폐증 및 지적장애(intellectual disability)로 대표되는 발달장애(developmental disorder), 학습장애(learning disorder), 품행장애(conduct disorder)들과 연결이 된다.

여기서 잠시 신경발달장애의 개념을 살펴보면, 우선 다음의 3가지 조건을 충족시켜야 한다[6]. 첫 번째로 문제나 증상의 시작이 영유아기나 아동기이어야 한다. 두 번째로 기능의 장애(impairment)나 기능발달의 지연(delay)이 중추신경계의 생물학적 성숙과 밀접한 연관이 있어야 한다. 세 번째로는 장애의 경과가 지속적인 것이 특징적이며, 많은 정신질환들에서 관찰되는 특성인 관해(remission)와 재발(relapse)을 보이지 않아야 한다. 신경발달장애가 있는 아동의 경우 성장함에 따라 장해는 경감될 수 있지만, 주요 기능의 결함(deficit)은 지속되는 경향이 있는 것으로 제시된다.

정신과 영역에서 환경성 질환에 대한 정의나 개념이 명확하게 정립되어 있지 않기에, 본 논문에서는 전술한 바와 같은, 정신질환의 환경요인 중 초기 환경의 영향, 신경발달장애 등의 개념을 도입하여 환경성 질환에 대하여 정의해 보려고 하였다. 이에 따라 아래에서는 본 저자들의 개념 정의에 따른

정신과 영역의 환경성 질환이자 신경행동발달장애인 주의력결핍과잉행동장애와 자폐증을 중심으로 이들의 대표적인 환경적 위험요인들에 대하여 간략히 살펴보도록 하겠다.

주의력결핍과잉행동장애의 환경요인

주의력결핍과잉행동장애의 환경요인에 대한 기존의 연구들에서는 환경적 위험요인 중 주로 산전 및 주산기 노출(prenatal/perinatal exposure)에 초점이 맞추어져 왔다. 주의력결핍과잉행동장애에서 논의되는 주요 환경요인들을 간단히 살펴보면, 산전 요인(prenatal factor)으로는 임신 중 모성 흡연 및 음주, 환경독성물질(environmental toxicants) 노출, 심리 사회적 스트레스 등이 있으며, 주산기 요인(perinatal factor) 중에서는 저체중출산(low birth weight)으로 대표되는 주산기 합병증들이 많이 논의되었다. 산후 요인(postnatal factor)으로는 환경독성물질과 각종 식품 첨가물들이 논의되어 왔다[3,7,8]. 이것들은 다시 개체 수준에서 조절이 가능한 환경요인과 국가나 사회적 개입, 다시 말하면 시스템적인 접근이 필요한 환경요인들로 구분될 수 있는데, 임신 중 모성 흡연이나 음주 같은 경우는 전자에 해당하고, 각종 환경독성물질에 대한 노출은 후자에 해당하였다[9]. 주의력결핍과잉행동장애의 환경적 위험요인 중 주로 환경독성물질에 초점을 맞추어 볼 때, 주의력결핍과잉행동장애와의 연관성에 대한 기존의 연구들에서 주목한 물질들에는 납, 망간, 수은, 니코틴, 알코올, 폴리염화비페닐(polychlorinated biphenyl: PCB)과 다이옥신(dioxin) 등이 있으며 [8], 최근에는 프탈레이트(phthalate)나 비스페놀 에이(bisphenol A) 등의 내분비교란물질(endocrine disruptor)과의 연관성에 대해서도 보고되고 있다[10,11]. 국내에서 초등학교생들을 대상으로 시행된 최근의 연구들에서도 주의력결핍과잉행동장애의 증상 수준과 혈중 납 수치[12,13] 또는 요중 프탈레이트 대사산물 수치[10] 사이의 상관관계에 대하여 보고된 바 있다. 정신과 의사의 입장에서 주의력결핍과잉행동장애와의 연관성 및 관련 생물학적 기전, 환경요인에 대한 예방 및 개입 전략 등을 고려할 때, 이들 중에서는 납과 니코틴이 임상가의 입장에서 더 주목하여야 하는 환경요인들로 생각된다. 주의력결핍과잉

행동장애와 관련한 생물학적 기전을 살펴보면, 납과 니코틴의 경우 주의력결핍과잉행동장애의 병태생리와 연관하여 가장 많이 논의되는 전전두엽-선조체(prefrontal-striatal) 신경회로의 기능이상과 관련되는 것으로 보고되며, 주의력결핍과잉행동장애의 주요 후보유전자로 거론되는 도파민 수용체(dopamine receptor)나 도파민 운반체(dopamine transporter) 유전자들의 기능 변화에도 영향을 미치는 것으로 제시되고 있다[7]. 폴리염화비페닐과 다이옥신의 경우에는 주의력결핍과잉행동장애와의 관련성에 대한 보고가 있어왔고 우리 생태계의 먹이사슬에 계속 존재하고 있기 때문에[14] 관심을 지속적으로 가져야 하는 환경요인으로 생각된다. 최근 보고되고 있는 프탈레이트나 비스페놀 에이 등에 대해서는 주의력결핍과잉행동장애와 관련한 연구가 더 이루어져야 하겠다.

자폐증의 환경요인

자폐증에서도 다른 정신질환과 유사하게 감염, 독성물질 등의 요인들이 태내 및 산후의 뇌 발달 및 성숙에 영향을 미치면서 자폐증의 핵심 증상들을 결정짓는 신경생물학적 및 신경발달학적 경로의 변화를 가져오는 것으로 질환의 발생기전이 설명되고 있다[15]. 전술한 바와 같이 주의력결핍과잉행동장애와 비교하였을 때 자폐증의 환경요인이 전체 위험요인에서 차지하는 부분은 작지만, 그럼에도 불구하고 자폐증의 환경요인에 주목해야 하는 이유가 몇 가지가 있는데, 이는 자폐증에서 환경요인에 대한 관심이 최근 높아진 이유와도 일맥상통한다. 첫 번째로 자폐증 유병률의 증가를 들 수 있다[16]. 자폐증에 대한 인식의 증가, 진단기준 범주의 확대가 기여하는 부분도 분명히 있지만, 이것들로만은 설명이 어려운 것이 사실이다. 두 번째로 여러 가지 환경독성물질의 노출에 대한 관심이 이전에 비해 높아졌다는 것, 그리고 세 번째로는 퇴행성 자폐증(regressive autism)의 현상을 들 수 있겠다. 자폐증 아동의 25% 정도에서는 정상적으로 발달을 하다가 어느 시점부터 퇴행하면서 자폐증의 주요 증상이 시작되는 질병 경과를 밟는다고 보고된다[17]. 이러한 증거들은 산후의 환경적 위험요인에 대한 노출이 자폐증의 원인이나 병태생리에 있어서 중요한

영향을 미칠 수 있다는 것을 시사한다. 자폐증의 환경요인 중 최근 주목을 받아온 대표적인 것으로는 MMR 예방접종을 들 수 있다. 정상발달을 하던 아동 12례에서 MMR 예방접종 후 1~14일 사이에 발달의 퇴행이 일어났다고 보고되면서 자폐증과 MMR 예방접종 사이의 연관성에 대하여 활발하게 논의되기 시작하였고[18], 이는 전세계적으로 MMR 접종율의 하락을 가져오기도 하였다. 현재까지의 과학적 증거들은 자폐증과 MMR 예방접종 사이의 연관성, 그리고 자폐증과 MMR 예방접종 다음으로 주목받은 요인인 티메로살(thimerosal) 사이의 연관성 등에 대하여 명확하게 지지하지 못하고 있다[16]. 티메로살의 경우 에틸 수은을 백신의 보존제로서 함유하고 있었기에 논란이 되었으며, 2008년에 텍사스에서 시행된 한 연구[19]에서는 수은 1,000파운드가 환경으로 방출될 때마다 자폐증의 비율이 61% 증가한다고 보고한 바 있으나, 자폐증과 수은 사이의 연관성에 대한 근거는 명확하지 않다. 최근에 자폐증과 관련하여 많이 논의되고 있는 환경적 위험요인은 산화스트레스(oxidative stress)인데, 산화스트레스가 세포막 기능의 이상을 초래하고, 항산화 단백질(antioxidant protein)이나 항산화제인 글루타치온(glutathione)의 수준을 감소시키며, 납이나 수은과 같은 중금속의 독성이 궁극적으로는 산화스트레스를 통하여 작용한다는 것들이 알려지면서, 자폐증의 병인으로 주목을 받게 되었지만, 아직 연구가 더 필요한 실정이다[20]. 이외에도 자폐증에서 논의되고 있는 환경요인들로는 저체중출산이나 분만중 저산소증과 같은 산전 및 주산기 합병증, 각종 식품 첨가물들이 있다[21-23].

환경성 질환 및 환경요인과 관련한 향후 과제: 정신과적 관점

이상에서 정신과 영역에서 바라보는 환경성 질환의 개념과 주요 환경성 질환에서 최근 논의된 대표적인 환경적 위험요인들에 대하여 기술하였다. 정신과 의사의 관점에서 더 생각해 보았으면 하는 문제들은 다음과 같다. 첫 번째로 환경성 질환에 대한 개념이 더 정립되어야 하겠고, 환경성 질환을 어디까지로 규정할 것인지, 환경성 질환의 관리에 있어서 우선순위를 어떻게 정할 것인지에 대한 논

의가 반드시 있어야 할 것으로 생각된다. 두 번째로 환경요인의 범위에 대해서도 마찬가지로, 정신과 의사의 입장에서 볼 때에는 심리사회적 위험요인들도 넓은 범위의 환경요인에 포함되는데 이에 대한 관점이나 시각도 정리되어야 하겠다. 그리고 마지막으로 환경성 질환의 관리에 있어서는, 임상에서의 입장에서는 아무래도 예방(prevention)이나 조기 개입(early intervention)과 연관된 환경요인들에 우선적으로 주목을 할 수 밖에 없는데, 이러한 환경요인들 중 관리대상을 어디까지로 규정지어야 하는지, 임상적으로 환경요인에 대한 평가 및 관리시점은 어떻게 정해야 하는지, 그리고 환경요인들은 어떻게 측정하는 것이 가장 좋은 방법인지 등에 대한 논의가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Bray GA. Leptin and leptinomania. *Lancet* 1996; 348(9021): 140-141.
2. McGuffin P, Riley B, Plomin R. Genomics and behavior. Toward behavioral genomics. *Science* 2001; 291(5507): 1232-1249.
3. Makris N, Biederman J, Monuteaux MC, Seidman LJ. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Neurosci* 2009; 31(1-2): 36-49.
4. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999; 107(12): 991-1000.
5. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3): 188-197.
6. Bishop D, Rutter M. Neurodevelopmental disorders: conceptual issues. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. 5th ed: Blackwell Publishing; 2008. p. 32-41.
7. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366(9481): 237-248.
8. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007; 96(9): 1269-1274.
9. Singh I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(12): 957-964.
10. Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, *et al.* Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry* 2009; 66(10): 958-963.
11. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, *et al.* Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117(12): 1945-1952.
12. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, *et al.* Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology* 2009; 30(1): 31-36.
13. Kim Y, Cho SC, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, *et al.* Association between blood lead levels (<5 µg/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. *Sci Total Environ* 2010; 408(23): 5737-5743.
14. Williams JH, Ross L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(4): 243-253.
15. Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 2007; 17(4): 434-447.
16. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr* 2005; 94(1): 2-15.
17. Bertoglio K, Hendren RL. New developments in autism. *Psychiatr Clin North Am* 2009; 32(1): 1-14.
18. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, *et al.* Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9): 2285-2295.
19. Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C. Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas. *Health Place* 2006; 12(2): 203-209.
20. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* 2006; 13(3): 171-181.
21. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(4): 326-333.
22. Dengate S, Ruben A. Controlled trial of cumulative behavioural effects of a common bread preservative. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(4): 373-376.
23. Pollock I, Warner JO. Effect of artificial food colours on childhood behaviour. *Arch Dis Child* 1990; 65(1): 74-77.