

주의력결핍 과잉행동장애 아동에서 α -2A 아드레날린 수용체 유전자의 *MspI* 유전자 다형성에 따른 메틸페니데이트 치료 전후 뇌관류 비교

박수빈¹⁾ · 배정훈¹⁾ · 김재원¹⁾ · 양영희²⁾ · 오승민¹⁾ · 홍순범¹⁾
 박민현¹⁾ · 김봉년¹⁾ · 신민섭¹⁾ · 유희정¹⁾ · 조수철¹⁾

서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁾ 부산대학교 의과대학 정신과학교실²⁾

Regional Brain Perfusion before and after Treatment with Methylphenidate According to the *MspI* Polymorphism of the Alpha-2A Adrenergic Receptor Gene in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Subin Park, M.D., Ph.D.¹⁾, Jeong-Hoon Bae, M.D.¹⁾, Jae-Won Kim, M.D., Ph.D.¹⁾,
 Young-Hui Yang, M.D.²⁾, Seungmin Oh, M.D.¹⁾, Soon-Beom Hong, M.D., Ph.D.¹⁾,
 Min-Heyon Park, M.D., Ph.D.¹⁾, Boong-Nyun Kim, M.D., Ph.D.¹⁾, Min-Sup Shin, Ph.D.¹⁾,
 Hee-Jeong Yoo, M.D., Ph.D.¹⁾ and Soo-Churl Cho, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²⁾Department of Psychiatry, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Objectives : Dysregulation of the central noradrenergic system may be involved in the pathophysiology of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). The aim of this study was to examine the differences in pre- and post-treatment cerebral perfusion according to the *MspI* polymorphisms of the alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in children with ADHD.

Methods : Thirty seven drug-naive ADHD children (8.9+1.8 years old, M=32, F=5) were genotyped. Baseline single-photon emission computed tomography (SPECT) and clinical assessments were performed for ADHD children. After treatment with methylphenidate for eight weeks, SPECT and clinical assessment were repeated.

Results : No differences in baseline clinical assessments or cerebral perfusion were observed according to the *MspI* genotype. However, after treatment, ADHD children with the G/G genotype at the *MspI* polymorphism showed hyperperfusion in the right cerebellar declive ($p=.001$, uncorrected) and hypoperfusion in the left lentiform nucleus and left cingulate gyrus ($p<.001$ and $p=.001$, uncorrected), compared to children without the G/G genotype.

Conclusion : Although the results of this study should be interpreted cautiously, they suggest a possible role of the *MspI* polymorphisms of the ADRA2A gene in methylphenidate-induced changes in cerebral perfusion.

KEY WORDS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder · ADRA2A · Single-Photon Emission Computed Tomography · Pharmacogenetics.

서론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 부주의함, 충동성, 그리고 과잉활동의 특성을 보이는 질환으로 전세계적으로 5.3%의 유병률을 보인

다.¹⁾ 이 질환의 유전율(heritability)은 약 80%이고 복잡하고 다유전자가 관련하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 도파민 시스템의 장애와 함께 노르아드레날린 시스템의 조절장애가 ADHD의 주요 병태생리에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 노르아드레날린은 도파민 뉴런의 α -2-아드레날린 수용체를 자극함

접수완료 : 2013년 1월 7일 / 수정완료 : 2013년 2월 25일 / 심사완료 : 2013년 3월 5일

Address for correspondence: Soo-Churl Cho, M.D., Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea

Tel : +82.2-2072-3648, Fax : +82.2-747-2471, E-mail : soochurl@snu.ac.kr

본 연구는 보건복지부 보건 의료 연구 개발 사업(A080054)과 한국연구재단 기초과학연구사업(2010-0002283)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

으로써 이 뉴런들의 신호 잡음비(signal-to-noise ratio)를 증가시켜 주의력을 증가시킨다.⁵⁻⁷⁾ α -2A-아드레날린 수용체는 전전두엽(prefrontal cortex)에 가장 많이 분포하는 α -2-아드레날린 수용체이다.

ADHD의 노르아드레날린 가설과 관련하여, 10번 염색체 장완 24-26(10q24-26)에 위치하는 α -2A-아드레날린 수용체 유전자(alpha-2A-adrenergic receptor gene, ADRA2A)가 ADHD와 관련된 후보유전자 중 하나로 제안되었다. ADRA2A 프로모터 영역에서 *MspI* 부위(rs1800544)를 만드는 -1291 C to T 단일뉴클레오티드 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)⁸⁾은 ADHD의 가족연관연구 및 메칠페니데이트 치료반응과 관련된 약물유전연구에서 가장 많이 조사된 다형성이다.⁹⁻¹¹⁾

유전적 요인들과 이와 연관된 신경생물학적 기질 사이의 관련성을 설명하기 위해서 최근 연구들은 유전자, 신경영상 혹은 신경심리학적 자료들을 조합하여 사용한다.¹²⁾ 이와 같은 통합적인 연구 방법은 유전적 요인들과 이와 연관된 신경생물학적 기질 사이의 관계를 규명함으로써 ADHD의 병태생리를 이해하는데 도움을 준다. 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)이나 단일광자방출 컴퓨터단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT)를 이용한 핵의학적 영상 접근법이 ADHD와 같은 신경발달장애에서 뇌 기능 변화를 측정하기 위해 널리 이용되어 왔다.¹³⁾ 이러한 핵의학적 영상도구는 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance image)에 비해 보다 직접적인 혈류량에 대한 정보를 제공할 수 있다는 장점이 있으며, 특히 SPECT는 PET에 비해 상대적으로 긴 반감기를 가진 동위원소를 사용하므로 비용면에서 유리하고 안전성 면에서 소아 및 청소년 뇌영상연구에서 선호되는 방법이다.

본 연구자들은 최근 유전영상연구에서 *MspI* 다형성에서 C 대립 유전자를 가진 약물을 복용하지 않은 ADHD 환자들에서 C 대립 유전자를 가지지 않은 ADHD 환자들보다 양측 안와전두엽(orbitofrontal) 부위의 혈류량이 저하되는 것을 보고한 바 있다.¹⁴⁾ 하지만 ADHD 환자들에서 ADRA2A 다형성과 연관하여 메칠페니데이트 치료 전후의 뇌관류를 비교한 연구들은 지금까지 없다. 이에 본 연구에서는 ADRA2A의 *MspI* 다형성에 따른 메칠페니데이트 치료 전후 뇌관류의 차이에 대해 조사하고자 한다.

방 법

1. 대상 및 절차

서울대학교병원 소아청소년정신과에 방문한 환아들 중

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition(DSM-IV) 진단에 의해 ADHD로 진단된 39명의 환아들(8.9±1.9세, 남자 34명, 여자 5명)이 본 연구에 참여하였다. 다음 기준에 해당하는 환아들은 연구에서 배제되었다. 1) 지능 지수 70 이하, 2) 과거 혹은 현재 신경학적 질환이 있을 때, 3) 공존 정신과 질환이 있을 때(단 증상이 경하여 투약이 필요하지 않은 적대적 반항장애와 불안장애는 제외). 모든 참여자들은 연구에 참여할 때 약물을 투약하지 않은 상태였다.

ADHD와 공존 질환을 진단하기 위해 한국어판 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version(K-SADS-PL)¹⁵⁾을 사용하였다. 연구 대상자들에게 약물을 투여하기 전에, 대상자 부모들에게 ADHD 평가 척도-IV(ADHD rating scale-IV, ADHD-RS)¹⁶⁾를 시행하게 하였고, 대상자들에게 기초 뇌혈류 단일광자방출 컴퓨터단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT)과 유전검사를 시행하였다. 이후 대상자들은 매일 아침 한 번 8주 동안 장기 지속형 메칠페니데이트 0.4-1.5mg/kg/day를 복용하였고 약물치료만이 허용되었다. 메칠페니데이트의 용량은 투약시작 2주째와 4주째에 증상과 부작용에 대한 평가에 기반하여 조절하였다. 매회 방문시 연구자들은 약물 순응도에 대해 부모에게 보고받았다. 만약 대상자가 전체 치료 기간 동안에 세 번 이상 약물을 복용하지 않았을 경우에는 연구에서 제외하였다. 8주 치료 기간 이후에 부모에게는 다시 ADHD-RS를 시행하도록 했고, 대상자들에게는 SPECT를 시행하였다. 8주간의 약물치료 후 ADHD-RS 총점이 치료 전 총점에 비해 50% 이상 감소했을 때 '치료반응군'으로 정의하였다.¹¹⁾ 부모들은 대상자들의 유전자형과 영상 자료 결과들에 대해 알지 못한 채 평가하였다. 본 연구는 서울대학교병원의 임상연구 윤리위원회의 심의를 통과하였다.

2. 유전분석

ADRA2A *MspI* 유전자 다형성은 본 연구자들의 이전 연구에 기술된 바와 같이 얻어졌다.¹⁷⁾ 간단히 요약하면, 표준화된 프로토콜에 따라 전혈 림프구로부터 G-DEXTM II Genomic deoxyribonucleic acid(DNA) Extraction Kit(Intron, Seongnam, Korea)을 사용하여 genomic DNA를 추출하였다. 단일 염기 다형성은 chip-based matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight(MALDI-TOF) mass spectrometry platform(Sequenom, San Diego, CA, USA)를 사용해 이미 증폭시킨 genomic DNA로부터 생성된 시발체(primer) 확장 물질을 분석하였다.

3. 영상 획득

SPECT 영상은 저에너지, 고해상도 바늘구멍 조준기(pin-hole collimator)의 삼중 검출기(triple detector)를 통해 얻어졌다(Triad ; Trionix Research Lab., Twinsburg, OH, USA). 후속 SPECT 촬영시에 환자들에게 평사와 같이 아침에 MPH를 복용하도록 교육하였고 SPECT는 MPH 복용 4시간 후에 시행되었다. 모든 대상자들은 희미한 불빛이 비치는 작은 방에서 눈을 감은 채로 바르게 누웠다. 대상자들의 체중을 기초로 하여 9-10mCi의 technetium-99m-hexamethylporphyrinamine oxime(99mTc-HMPAO)를 SPECT 시행 전에 2-5분간 정맥 내 투여하였다. 전체 120 화면(frame)이 획득되었고 원형 모드는 한 검출기당 40 화면이었다. 에너지 창은 폭이 20%로 140keV였다. 스캔 시간은 화면당 15-20초였다. 재구성은 Butterworth 필터를 사용하였고 약화(attenuation)를 위해 영상들은 Chang의 방법을 사용해 수집되었다.¹⁸⁾

4. 통계학적 분석

모든 복원된 영상들은 분석 형태로 변환하였고 Statistical Parametric Mapping 8(SPM8) 소프트웨어(Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, UK)를 사용해 SPECT 표준 모형으로 공간적으로 보정하였다. 각 대상자의 스캔과 모형들 사이

의 최소 제곱 거리를 줄이고 적합한 지표들을 결정하기 위해 아핀 변환(affine transformation)을 시행하였다. 기저 작용기의 가중합(predefined smooth basis function)을 사용하여 비선형 처리(nonlinear registration)를 하였고 각 영상들의 전반적 비선형 차이를 제거하기 위해 이산코사인 변환을 시행하였다. 공간적으로 보정된 영상들은 신호 잡음을 증가시키기 위해 16mm 반치전폭(full-width)을 가진 등방성 가우시안 커널(isotropic Gaussian kernel)을 이용해 주름진 것에서 평탄화하였다. 각 대상자들에게 전달된 방사능의 차이때문에 전체 신호에서 임의적인 변환과 같은 전체 효과는 비례 스케일링(proportional scaling)에 의해 스캔 화적소(scan voxel)수를 보정하는 것을 통해 제거하였다. 영상 분석은 SPM 8을 사용하였다. ADHD 환아들의 치료 전과 치료 후 SPECT 영상들을 유전자형(G/G vs. G/C+C/C)에 따라 각각 공분산분석을 사용해 비교하였고, 이때 성별은 통계학적으로 보정하였다. 복셀수준(voxel leve)에서 비보정 역치수준 $p < .005$ (extend threshold $k=10$ voxel)에서 군 간 차이가 나는 영역을 보고하였다. 대상자의 인구학적 임상적 변수 및 치료반응을 비교하기 위해 범주화 변수에는 카이제곱 검정을, 연속성 변수에는 독립 t 검정을 각각 사용하였다. SPSS 19.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows를 통해 분석하였고 유의수준은 $p < .05$ 로 설정하였다.

Table 1. Characteristics of ADHD subjects according to Mspl genotype of ADRA2A

	Mspl		χ^2	p
	G/G (N=12)	G/C+C/C (N=25)		
	N (%)	N (%)		
Sex			2.78	.152
Male	12 (100.0)	20 (80.0)		
ADHD subtype			1.22	.542
Combined	8 (66.7)	17 (68.0)		
Inattentive	4 (33.3)	6 (24.0)		
Hyperactive-impulsive	0 (0)	2 (8.0)		
Comorbidity				
ODD	2 (16.7)	3 (12.0)		
Anxiety disorder	1 (8.3)	1 (4.0)		
Tic disorder	1 (8.3)	0 (0)		
Enuresis	2 (16.7)	1 (0)		
Responder*	8 (66.7)	12 (48.0)	1.14	.286
	Mean (SD)	Mean (SD)	t	p
Age	8.98 (1.50)	8.90 (1.99)	0.12	.909
Intelligence quotient	107.17 (11.82)	109.04 (13.58)	-0.41	.685
ADHD-RS, baseline	27.83 (10.72)	30.24 (10.86)	-0.63	.531
CGI-S	4.67 (0.78)	4.56 (0.71)	0.41	.681
MPH dose, mg/kg	0.75 (0.18)	0.84 (0.24)	-1.09	.283

* : Decrease of at least 50% in the mean baseline ADHD-RS scores. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, ADRA2A : alpha-2A-adrenergic receptor gene, ODD : oppositional defiant disorder, ADHD-RS : ADHD-Rating Scale, SD : standard deviation, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity, MPH : methylphenidate

결 과

2명의 남아가 동의를 철회하여 37명의 환아들(8.9±1.8 years old, 남자 32명, 여자 5명)의 자료를 통계 분석하였다. 대상자들의 DSM-IV 아형은 복합형이 67.3%, 부주의형이 27.0%, 과잉활동-충동형이 5.4%였다. 8주의 치료 후에 대상자들의 ADHD-RS 점수는 치료 전 평균 29.5(표준편차 10.7)점에서 치료

후 15.7점(표준편차 9.8점)으로 유의미하게 감소하였다($p < .001$). 모든 대상자들에서 Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)는 2.5±0.9점으로 유의미한 호전을 나타내었다.

ADRA2A의 *MspI* 유전자형 분석에서 G/G 유전자형은 12명(32.4%), C/G 유전자형은 19명(51.4%), 그리고 C/C 유전자형은 6명(16.2%)였다. *MspI*의 유전자 다형성의 유전자형 분포는 예측한 Hardy-Weinberg 평형과 일치하였다($p > .05$)

Table 1은 연구대상자들의 *MspI* 유전자형에 따른 인구학

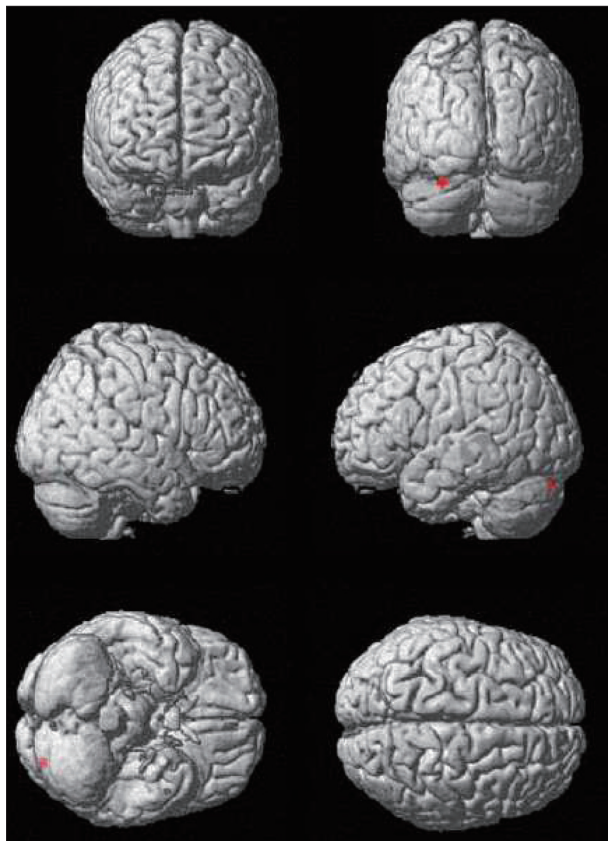


Fig. 1. Brain areas with significant hyperperfusion after methylphenidate treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder children with the G/G genotype compared to those without the G/G genotype at the *MspI* polymorphism of the alpha-2A-adrenergic receptor gene

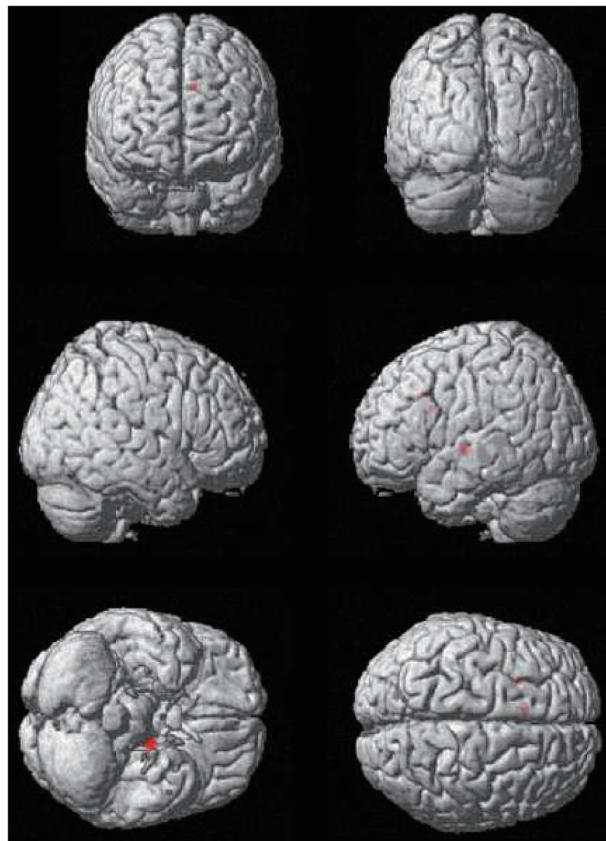


Fig. 2. Brain areas with significant hypoperfusion after methylphenidate treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder children with the G/G genotype compared to those without the G/G genotype at the *MspI* polymorphism of the alpha-2A-adrenergic receptor gene

Table 2. Brain region showing significant hyperperfusion after methylphenidate treatment in ADHD children with the G/G genotype compared to those without the G/G genotype at the *MspI* polymorphism of the ADRA2A

Brain areas	Side	Talairach coordinate	Z-value	p (uncorrected)
Cerebellar declive	Right	-26, -84, -18	3.21	.001

ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, ADRA2A : alpha-2A-adrenergic receptor gene

Table 3. Brain areas with significant hypoperfusion after methylphenidate treatment in ADHD children with the G/G genotype compared to those without the G/G genotype at the *MspI* polymorphism of the ADRA2A

Brain areas	Side	Talairach coordinate	Z-value	p (uncorrected)
Lentiform nucleus	Left	-16, -10, 0	3.32	<.001
Cingulate gyrus	Left	-6, 21, 30	3.12	.001

ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, ADRA2A : alpha-2A-adrenergic receptor gene

적 및 임상적 특성들을 나타낸다. 대상자들이 드문 대립유전자를 가졌는지 여부에 따라 분류하였을 때(G/G vs. G/C+C/C for *MspI*), 나이, 성별, 지능, 아형의 빈도, ADHD-RS 점수, 메칠페니데이트 용량에 따른 집단 간 차이는 유의하지 않았다. 8주 치료 후에 ARS 50% 이상 감소여부에 기초한 두 집단 간 치료반응률을 비교해보면, GG 유전형의 경우 66.7%, GC+CC 유전형의 경우 48.0%로 G/G 유전형을 가진 아동에서 치료반응률이 높았으나, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=.286$).

메칠페니데이트 치료 전 유전형에 따른 뇌관류를 비교하였을 때, *MspI* 유전자 다형성에서 G/G 유전자형을 가진 ADHD 환아들과 그렇지 않은 ADHD 환아들 간에 뇌관류의 유의미한 차이는 없었다. 그러나, 8주간의 치료 후에는, *MspI* G/G 유전자형을 가진 ADHD 환아들이 G/G 유전자형을 가지지 않은 환아들에 비해 우측 소뇌 충부(cerebellar vermis)에서 뇌관류가 증가되어 있고($p=.001$, 비보정)(Table 2, Fig. 1), 좌측 렌즈핵($p<.001$, 비보정)과 대상회($p=.001$, 비보정)에서 뇌관류가 감소되어 있는 것이 관찰되었다(Table 3, Fig. 2).

고 찰

본 연구는 ADRA2A *MspI* 유전자 다형성이 ADHD 아동의 메칠페니데이트 치료 전후 뇌관류에 미치는 영향을 관찰한 첫 번째 연구이다. 본 연구에서, *MspI* 유전자 다형성에 따른 치료 전 뇌관류의 차이는 없었다. 하지만 8주 간의 MPH 치료 후에는, *MspI* 유전자 다형성에서 G/G 유전자형을 가진 ADHD 환아들에서 G/G 유전자형을 가지지 않은 환아들에 비해 우측 소뇌경사(cerebellar reclive)의 뇌관류가 증가되어 있고, 좌측 렌즈핵(lentiform nucleus)과 대상회(cingulate gyrus)의 뇌관류가 감소되어 있는 것이 관찰되었다. 그러나 이런 결과들은 비보정 역치 수준에서만 유의했고, 양 군 간 임상적 치료반응의 차이는 유의미하지 않았기 때문에 해석에 있어 주의해야 한다.

ADRA2A *MspI* 유전자 다형성에 따른 치료 전 뇌관류의 차이가 발견되지 않은 것은, C 대립 유전자를 가진 ADHD 환아들에서 C 대립 유전자를 가지지 않은 환아들에 비해 치료 전 양측 안와전두엽(orbitofrontal) 부위의 혈류량 저하를 보고한 본 연구자들의 이전 연구결과¹⁴⁾와 일치하지 않는 소견이다. 21명의 ADHD남아를 대상으로 한 이전 연구에서 대상자들의 DSM-IV아형은 복합형이 38.1%, 부주의형이 19.0%, 과잉활동-충동형이 9.5%, 기타 상세불명의 ADHD가 33.3%로, 복합형이 67.3%를 차지하고 기타 상세불명의 ADHD는 포함되지 않은 본 연구대상자와는 그 특성이 다를 수 있으며, 이러

한 차이가 유전형별 뇌영상 차이에 영향을 미쳤을 수 있겠다.

ADHD의 병태생리 및 약물작용과 관련하여 가장 많이 보고된 부위는 전두엽 부위이다. 그러나, 몇몇 기능적 뇌영상연구들은 소뇌 피질이 ADHD 병태생리에 관여한다고 보고하였다.^{19,20)} 성인 ADHD 환자들에서 소뇌의 전 충부엽(vermal lobe)의 뇌관류 이상이 보고된 바 있으며,²¹⁾ 본 연구자들의 이전 연구에서도 ADHD 환아들에서 정상 대조군에 비해 양측 소뇌의 혈류량 감소가 관찰되었다.²²⁾ 대상회로는 전두엽-선조체 회로의 중요한 구성요소로서 대조군에 비해 ADHD 환자에서 다양한 인지 과제의 수행시 전측 대상회로의 활성이 감소하는 것으로 나타났다.^{23,24)} Volkow 등²⁵⁾은 메칠페니데이트가 정상인에서 소뇌 당대사를 증가시키며, 기저핵의 당대사를 감소시킨다고 보고했다. 한편, 성인 ADHD환자에서 렌즈핵을 포함한 뇌선조체 부위의 혈류량이 증가되어 있고, 이는 메칠페니데이트 치료 후 정상화된다는 연구 결과가 있다.²⁶⁾ 본 연구자들의 이전 SPECT 연구에서 메칠페니데이트에 비반응군이 반응군에 비해 대상회로와 창백핵에서 높은 뇌혈류량을 보인 바 있다.²⁷⁾ 이러한 소견들은 ADHD가 전두엽 자체의 이상이라기보다, 전두엽-선조체-소뇌 회로(fronto-striato-cerebellar circuit)의 이상에 기인하며, 메칠페니데이트 치료가 이러한 이상을 교정한다는 가설을 뒷받침한다.²⁸⁾

선행 연구들은 한국, 브라질, 유럽 인종들에서 ADRA2A의 *MspI* 부위의 유전자 다형성에서 G/G 유전자형을 가진 ADHD 환아들이 C/G 혹은 C/C 유전자형을 가진 환아들보다 메칠페니데이트에 대한 치료반응이 유의미하게 좋았다고 보고하였다.⁹⁻¹¹⁾ 본 연구에서도 G/G 유전자형을 가진 ADHD 환아들이 C/G 혹은 C/C 유전자형을 가진 환아들보다 메칠페니데이트에 대한 치료반응이 좋은 경향성을 보였으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다. 유전형에 따라 분류하였을 때 각군의 대상자의 수가 적어서 유의미한 차이가 관찰되지 않았을 수 있다.

본 연구 결과는 G/G 유전자형을 가진 ADHD아동에서 메칠페니데이트 치료에 좋은 반응을 보이고,⁹⁻¹¹⁾ 메칠페니데이트 치료 후 소뇌에서 뇌혈류량의 증가, 선조체에서 뇌혈류량 감소를 보고한 이전 연구 결과와 부분적으로 일치한다.^{25,26)} 메칠페니데이트에 의한 뇌의 기능적 변화를 조사한 이전 연구들은 주로 도파민의 역할에 초점을 맞추어왔다. Volkow 등^{25,29)}은 메칠페니데이트가 전전두엽과 소뇌에서 도파민 신호를 증가시킴으로써 치료 효과를 나타낸다고 보고했다. *MspI* 유전자 다형성은 α -2-아드레날린 수용체의 발현과 기능에 영향을 미치는 기능적 다형성부위로 제시된 바 있으며,³⁰⁾ 도파민 뉴런의 α -2-아드레날린 수용체의 아드레날린성 자극은 도파민 뉴런의 신호 잡음비를 증가시켜 주의력을 증가시키는 것

로 알려진 바 있다.⁵⁻⁷⁾ 본 연구 결과는 한국인 ADHD 아동에서 *MspI* 부위 G/G 유전자형이 α -2-아드레날린 수용체의 기능을 강화시켜, 노르아드레날린-도파민 신호의 상호작용 하에 메칠페니데이트에 의한 뇌회로 이상의 정상화에 기여할 가능성을 시사한다. 비록 유전형에 따른 임상적 치료반응의 유의미한 차이는 관찰되지 않았으나, 치료반응의 중간표현형으로 뇌혈류량의 변화가 먼저 나타났을 수 있겠다.

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점을 가진다. 먼저, *MspI* 유전자 다형성에 따른 메칠페니데이트 치료 후 SPECT 영상에서의 차이는 비보정 역치 수준에서만 유의했으며, false discovery rate-보정 역치 0.05 수준에서는 유의한 차이가 발견되지 않았다. 따라서 위양성의 가능성을 배제할 수 없으며, 본 연구 결과를 재확인하기 위한 후속 연구가 필요하다. 두 번째로, 비교군이 없었는데 ADRA2A 유전자 다형성에 따른 뇌혈류량 변화의 차이가 ADHD 아동에 특이적인 것인지를 판단하기 위해서는, 정상 대조군으로부터 SPECT와 유전 자료들을 얻었어야 했다. 세 번째로, 유전-뇌영상 분석을 하기 위한 표본의 수가 적었기 때문에, 본 연구 결과들을 전체 모집단에 일반화 시키기는 어렵고 주의깊게 해석해야 한다. 마지막으로, 본 연구에서는 남아와 여아들을 모두 포함하여 성별에 따른 영향을 배제할 수 없다. 그러나 각 유전형군의 성별분포는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 영상분석시 성별은 통계학적으로 보정되었다.

이와 같은 제한점에도 불구하고, 본 예비연구는 MPH에 의한 뇌혈류량 변화에 ADRA2A 유전자 다형성이 관여할 가능성이 있음을 시사한다. 향후 유전자 다형성에 따른 치료와 관련된 뇌의 구조적·기능적 변화를 밝히기 위한 연구가 계속 진행되어야겠다.

중심 단어: 주의력결핍 과잉행동장애 · ADRA2A · 단일광자 방출 컴퓨터단층촬영 · 약물유전학.

References

- 1) Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-948.
- 2) Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44:951-958.
- 3) Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:1234-1242.
- 4) Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:264-272.
- 5) Arnsten AF. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2376-2383.
- 6) Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:448-455.
- 7) Greene CM, Bellgrove MA, Gill M, Robertson IH. Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention. *Neuropsychologia* 2009;47:591-594.
- 8) Lario S, Calls J, Cases A, Oriola J, Torras A, Rivera F. *MspI* identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet* 1997;51:129-130.
- 9) da Silva TL, Pianca TG, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Schmitz M, et al. Adrenergic alpha2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm* 2008;115:341-345.
- 10) Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Guimarães AP, Roman T, Hutz MH, et al. Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:218-224.
- 11) Cheon KA, Cho DY, Koo MS, Song DH, Namkoong K. Association between homozygosity of a G allele of the alpha-2a-adrenergic receptor gene and methylphenidate response in Korean children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:564-570.
- 12) Durston S. Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? *Dev Psychopathol* 2008;20:1133-1143.
- 13) Rauch SL, Renshaw PF. Clinical neuroimaging in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry* 1995;2:297-312.
- 14) Kim BN, Kim JW, Kang H, Cho SC, Shin MS, Yoo HJ, et al. Regional differences in cerebral perfusion associated with the alpha-2A-adrenergic receptor genotypes in attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:330-336.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Cho SC, Kim JW, Kim BN, Hwang JW, Park M, Kim SA, et al. Possible association of the alpha-2A-adrenergic receptor gene with response time variability in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:957-963.
- 18) Chang LT. A method of attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans. Nucl Sci* 1978;25:638-643.
- 19) Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50:1087-1093.
- 20) Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:434-439.
- 21) Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:278-280.
- 22) Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:219-225.
- 23) Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999;45:1542-1552.
- 24) Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH, Buchsbaum MS, Cheung AM, et al. Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 2004;161:1650-1657.

- 25) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Angrist B, Hitzemann R, et al. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* 1997;154:50-55.
- 26) O’Gorman RL, Mehta MA, Asherson P, Zelaya FO, Brookes KJ, Toone BK, et al. Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalised by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study. *Neuroimage* 2008;42:36-41.
- 27) Cho SC, Hwang JW, Kim BN, Lee HY, Kim HW, Lee JS, et al. The relationship between regional cerebral blood flow and response to methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder: comparison between non-responders to methylphenidate and responders. *J Psychiatr Res* 2007;41:459-465.
- 28) Levy F, Swanson JM. Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:504-511.
- 29) Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Ding YS, Gatley SJ. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:557-566.
- 30) Belfer I, Buzas B, Hipp H, Phillips G, Taubman J, Lorincz I, et al. Haplotype-based analysis of alpha 2A, 2B, and 2C adrenergic receptor genes captures information on common functional loci at each gene. *J Hum Genet* 2005;50:12-20.