

## 동집단 자료의 주의력 결핍 과잉행동 장애를 중점으로 한 납의 벤치마크 용량 하한 도출

김병수<sup>1</sup> · 김대희<sup>2</sup> · 하미나<sup>3</sup> · 권호장<sup>4</sup>

<sup>12</sup>연세대학교 응용통계학과 · <sup>34</sup>단국대학교 예방의학교실

접수 2014년 6월 29일, 수정 2014년 7월 16일, 게재확정 2014년 8월 1일

### 요약

본 연구에서는 우리나라 환경부에서 최근에 구축한 아동 동집단 경시적 자료인 아동 건강과 환경 연구 (CHEER) 자료에 기초하여 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)와 혈중 납 농도의 상관관계를 선형혼합모형을 사용하여 규명하고, CHEER 자료의 경시적 특성으로 나타나는 ADHD 점수의 “평균으로의 회귀” 현상을 보고하고자 한다. 또한 ADHD를 중점으로 한 혈중 납 농도의 용량-반응 곡선을 도출하며, 이렇게 도출된 용량-반응 곡선에 기초하여 몇 가지 상황 하에서 독성기준치인 벤치마크 용량 하한 (BMDL)을 유도한다.

주요용어: 경시적 자료, 동집단, 벤치마크 용량 하한, 선형혼합모형, 용량-반응곡선, 주의력 결핍 과잉행동 장애.

### 1. 머리말

주의력 결핍 과잉행동 장애 (attention deficit/hyperactivity disorder; ADHD)는 지속적인 주의력 결핍, 과잉행동, 충동성 등의 증상을 보이는 아동의 신경행동 장애로서 전 세계적 유별율이 5.29%로 추정되고 있다 (Polanczyk 등, 2007). ADHD는 7세 이전에 증상이 나타나며 다음 세 가지 유형으로 분류된다. 첫째, 주의력 부족이 지배적인 유형; 둘째, 과잉행동, 충동행동이 지배적인 유형; 셋째, 상기 두 가지 유형이 모두 나타나는 복합형이다. 이중에 가장 흔한 형태는 복합형이다.

ADHD의 원인은 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만, 쌍둥이를 대상으로 한 연구로부터 76%가 유전적 요인으로 보고되고 있을 만큼 유전적 영향이 큰 질환이다 (Smith 등, 2009). 또한 ADHD를 포함하는 신경발달 장애는 유전적, 환경적, 사회적 요인의 복잡한 교호작용의 결과로 알려져 있다 (Pennington 등, 2009). 이러한 환경적 요인 중 최근 들어 납이나 PCB (polychlorinated biphenyl)에 대한 노출이나, 흡연에 대한 노출이 ADHD의 요인으로 보고되고 있다 (Braun 등, 2006; Nigg 등, 2008; Ha 등, 2009; Froehlich 등, 2009; Roy 등, 2009; Nigg 등, 2009; Eubig 등, 2010).

우리나라 환경부는 환경이 아동의 건강에 미치는 영향을 평가하기 위하여 2005년부터 2010년까지 동집단을 추적 조사하여 CHEER (Children's Health and Environmental Research) 자료를 구축하였다. 본 연구에서는 CHEER 자료를 활용하여 납과 ADHD 간의 상관성을 파악하고자 한다. 그리고

<sup>1</sup> 교신 저자: (120-749) 서울 서대문구 연세로 50번지, 연세대학교 상경대학 응용통계학과, 교수.  
E-mail: bskim@yonsei.ac.kr

<sup>2</sup> (120-749) 서울 서대문구 연세로 50번지, 연세대학교 상경대학 응용통계학과, 석사과정.

<sup>3</sup> (330-714) 충남 천안시 동남구 단대로 119, 단국대학교 의과대학 예방의학교실, 교수.

<sup>4</sup> (330-714) 충남 천안시 동남구 단대로 119, 단국대학교 의과대학 예방의학교실, 교수.

ADHD를 중심으로 한 납의 용량-반응 곡선을 도출하여 납의 벤치마크 용량 하한 (benchmark dose lower limit; BMDL)을 산출하고자 한다.

납은 자연 상태에서 나타나는 독성물질로 주로 식품이나 음용수, 공기, 토양 등을 통하여 인체로 유입된다. 그중 식품이 납의 가장 중요한 노출원인데 노출된 납은 인체에 오래 머물면서 높은 축적성을 보인다. 납이 인체에 흡수되는 경로는 위장관, 호흡기, 식도 등을 통하여 흡수된 후 혈액중 적혈구와 결합하여 간이나 신장 등 신체의 여러 곳을 통해 최종적으로는 뼈에 축적된다. 따라서 납이 인체에 미치는害는 주로 혈중 납 농도를 기초로 하여 파악되며, 뼈나 치아의 납 농도는 과거 납의 노출 정보를 나타낸다 (EFSA, 2010).

납 독성에 대한 일화로 최근 Significance에 소개된 내용을 들 수 있다. 1845년 5월 영국의 프랭클린 탐험대는 두 척의 배에 129명을 태우고 북극 탐험 길에 나섰다. 북극에서 대서양과 태평양을 연결하는 이른바 북서 항로를 개척하려고 하였다. 1848년 4월22일에 생존자 105명이 배를 포기할 때까지 단편적 기록이 남아 있으며 그전 1년반 동안은 빙하에 갇혀 있었다. 결국 두 배의 탑승자 129명은 전원 사망한 것으로 알려졌고, 그후 이곳 저곳에서 발견된 사망자들의 유골을 부검한 결과 납중독에 의한 사망설을 제기하고 있다. 당시의 납땀 기술로 봉한 통조림에 들은 음식과 납으로 된 배관을 통과하는 음용수 등이 주요 노출원으로 파악되고 있다 (Millar 등, 2014).

납이 인체에 미치는害효과는 여러 다양한 보고가 있으며, 특히 아동을 대상으로 한 연구에서는 납이 아동의 지적능력 저하, 인지 기능 저하, 행동 장애 유발, 학교 성적 저하 등을 야기하는 것으로 보고된 바 있다 (Lanphear 등, 2005). 아동의 경우 주의를 요하는 혈중 납 농도 수준은 2005년 이전의 연구에서 10 $\mu$ g/dl로 제시되었다. (US CDC, 2005). 그런데 이에 앞서 국제 보건기구 (WHO, 1995)와 미국 질병통제센터 (US CDC, 1991)의 보고에 따르면 납 노출에 대한害효과는 역치가 없을 것이며 10 $\mu$ g/dl보다 적은 혈중 납 농도도 인체에害효과를 미칠 만큼의 독성을 가질 것이라고 추측하였다. 이러한 추측은 Canfield 등 (2003)이 구체적 자료로써 입증하였다. Canfield 등 (2003)은 벌점화 스플라인을 사용하여 IQ를 중심으로 한 혈중 납 농도의 용량-반응 곡선을 추정하였는데 동 용량-반응 곡선은 10 $\mu$ g/dl 이하에서는 더욱 가파른 하락을 나타내고 있어 납독성의 역치가 없음을 보일 뿐 아니라 오히려 낮은 용량에서害효과가 크게 나타남을 보이고 있다.

Canfield 등 (2003)은 172명의 아동 동집단을 생후 60개월까지 추적 조사하면서 5번의 혈중 납 농도를 계측하였고 2번의 지능 검사를 수행한 이른바 로체스터 자료를 분석하였다. Lanphear 등 (2005)은 상기 로체스터 자료를 포함한 전 세계 7개 지역에서 아동을 대상으로 수년에 걸쳐 수집된 동집단 자료를 병합하여 총 1,333명의 아동을 대상으로 혈중 납 농도가 7.5 $\mu$ g/dl 이하에서도 아동의 지적 수준을 저해할 수 있음을 보였다. 또한 Budtz-Jrgensen (2010)은 Lanphear 등 (2005)의 연구에서 사용한 7개 동집단 자료에 기초하여 IQ와 혈중 납 농도의 용량-반응곡선을 추정하였고 동 용량-반응 곡선에 기초하여 아동의 IQ 점수 1을 하락시키는 혈중 납 농도의 95% 신뢰 하한을 1.2 $\mu$ g/dl로 도출하였다.

우리나라의 경우 지난 40여 년 동안 빠른 경제 개발과 산업화를 이루면서 다양한 유해 물질이 배출되어 환경을 오염시켰으며, 최근 들어 이러한 환경오염이 아동의 신경발달장애를 유발할 수 있다는 가설이 주목받고 있다. (Ha 등, 2009). 실제로 ADHD로 치료를 받은 5세부터 14세 이상의 아동의 수는 2003년 16,607명에서 2013년에 49,318명으로 증가하였다 (National Health Insurance Corporation, Korea, 2014).

우리나라 환경부에서는 2005년도에 2,544명의 아동을 동집단으로 하여 2007년과 2009년에 각각 혈중 납 농도와 ADHD 그리고 관련 공변수를 조사하였으며, 2006년에는 또 다른 2,899명의 아동을 동집단으로 하여 2008년과 2010년에 각각 혈중 납 농도와 ADHD, 그리고 관련 공변수를 조사하여 CHEER 자료를 구축한 바 있다. 단, CHEER 자료의 공식적인 동집단 크기는 한 변수 이상에서 관찰치가 있는 사례 수로 정의하고 있다. 그러므로, CHEER 자료에서 어떤 변수들을 대상으로 분석하느냐에 따라 동

변수 모두에 걸쳐서 결측치가 없는 사례 수는 달라질 수 있다.

ADHD는 코너스 (Conners) 척도와 듀폴 (DuPaul)의 척도로 평가되는데 CHEER 자료는 2005년도에는 코너스 척도를 사용하다가 2006년도부터 듀폴 척도에 기초한 한국어판 ADHD 평정 척도 (K-ARS)를 사용하였다. 코너스 척도는 10개 문항으로 구성되어 있으며 가령 “차분하지 못하고 지나치게 활동적이다”에 대한 답으로 “없음”, “약간”, “상당히”, “자주” 중 하나를 선택하며, 네 가지 답은 0, 1, 2, 3의 척도로 평가된다. K-ARS는 18개 문항으로 구성되어 있으며 9개는 주의력 결핍과 관련된 문항이고 나머지 9개는 과잉 행동에 관한 문항이다. 가령 K-ARS 1번 문항은 “학교 수업이나 일, 혹은 다른 활동을 할 때 주의 집중을 하지 않고 부주의하여 실수를 많이 한다.”이고 가능한 답은 “전혀 그렇지 않다.”, “약간 혹은 가끔 그렇다.”, “상당히 혹은 자주 그렇다.”, “매우 자주 그렇다.”이고 이 경우 각 답에 대한 척도는 0, 1, 2, 3을 구성한다.

Ha 등 (2009)은 CHEER 자료 중 2005년도 자료만 사용하여 혈중 납 농도와 ADHD 간 상관 관계가 제한적으로 ( $p$ 값=0.07) 있음을 보고하고 있다. 또한 Cho 등 (2010)은 667명의 아동을 대상으로 한국판 ADHD 평정 척도 (K-ARS)와 혈중 납 농도가 양의 상관관계를 보이고 있음을 보고하였다. Kim 등 (2011)은 Budtz-Jørgensen (2010)과 유사한 방법을 사용하여 CHEER 자료의 일부인 2005년도 횡단면 자료만 대상으로 ADHD 원점수를 종점으로 한 용량-반응 곡선을 추정하였고, ADHD 점수를 0.1 상승시키는 혈중 납 농도의 95% 신뢰 하한이 1.2 $\mu$ g/dl 보다 작음을 보였다. Kim 등 (2012)은 CHEER 자료의 2005년도 횡단면 자료를 대상으로 준모수 회귀모형을 구성하여 용량-반응 곡선을 추정하였고, ADHD를 0.1 상승시키는 혈중 납 농도의 95% 신뢰 하한을 0.29 $\mu$ g/dl로 도출한 바 있다.

본 연구에서는 CHEER 자료에서 2006년도 동집단을 대상으로 3번 반복 측정된 자료 (이하 2006년 동집단 자료)를 사용하여 ADHD와 혈중 납 농도 간의 상관 관계를 밝히고, ADHD를 종점으로 한 납 농도의 벤치마크 용량 하한을 도출하고자 한다. 본 저자들이 알고 있는 한 아직까지 ADHD를 종점으로 한 경시적 자료에 기초한 용량-반응 곡선은 발표된 바가 없으며 본 연구가 선행 연구와 차별성을 갖는 것도 바로 경시적 자료를 기초로 한다는 점이다. 경시적 자료를 다룸으로써 아동들이 성장하면서 자연적으로 두뇌가 발달하여 ADHD가 개선되는 시간적 추세도 반영이 될 수 있다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 2절에서는 CHEER 자료를 소개하고, BMDL, 최대 무독성 용량 (no observed adverse effect level; NOAEL) 등의 독성 기준치에 대하여 개관을 한다. 또한 2006년 동집단 자료가 경시적 자료인 만큼 경시적 자료에 기초한 용량-반응 모형을 살펴보고, 동 모형에서 BMDL을 도출하는 과정을 설명하기로 한다. 3절에서는 최종 모형과 몇 가지 상황 하에서 도출된 BMDL을 소개하고 4장에서 결론, 토의 및 추후 연구 과제를 다룬다.

## 2. 자료 및 방법

### 2.1. CHEER 자료

우리나라 환경부에서는 환경이 아동 건강에 미치는 영향을 조사하기 위하여 두 개의 독립적인 아동 동집단을 각각 2005년과 2006년에 구축하였고, 동 두 개의 동집단을 2년 간격으로 세 번씩 반복 측정하여 2010년에 경시적 자료를 완성하였는데 이를 CHEER 자료라고 부른다. 아동 건강에 대한 종점으로 ADHD를 관찰하였고 2005년도에는 코너스 척도로 ADHD를 계측하였지만 2006년 이후부터는 K-ARS를 사용하였다. 따라서 2005년에 등록된 동집단은 2005년의 ADHD척도가 2007년, 2009년의 ADHD척도와 일치하지 않는다. 반면에 2006년 동집단은 2008년, 2010년에 걸쳐서 일치된 K-ARS를 사용하였다. 본 연구에서는 2006년 동집단만 분석 대상으로 삼는다.

CHEER 자료는 반응 변수인 ADHD이외에 혈중 납 농도, 혈중 수은 농도와 같은 주요 중금속 계측치가 포함되었고, 공변수로서 아동의 성별, 연령, 부모의 사회-경제적 지표 등의 다양한 변수가 포함되

었다. 본 연구에서 모형 구성에 사용한 주요 변수에 대한 구체적 내용은 다음 Table 2.1과 같다. Table 2.1의 변수 선정은 선행 연구 결과를 참조하였다. 부모의 소득은 모든 선행연구에서 ADHD의 주요 설명 변수로 보고되고 있지만 2006년도 동집단에서는 2008년도에 부모 소득이 관찰되지 않았다. 따라서 소득변수는 모형 구성에 사용되지 않았고, 代變數로서 “아버지의 교육기간”을 사용하였다. Figure 2.1은 2006년 동집단의 아동 추적 현황을 보여준다. 2006년에 2,428명이 동집단으로 등록되었고, 이중 1,760명이 2008년에 2차수 (second wave)로 조사되었고, 2008년에 신규로 77명이 등록되었다. Figure 2.1의 관찰치 크기는 Table 2.1의 주요 변수에서 결측치가 하나도 없는 관찰치 숫자를 나타낸다.

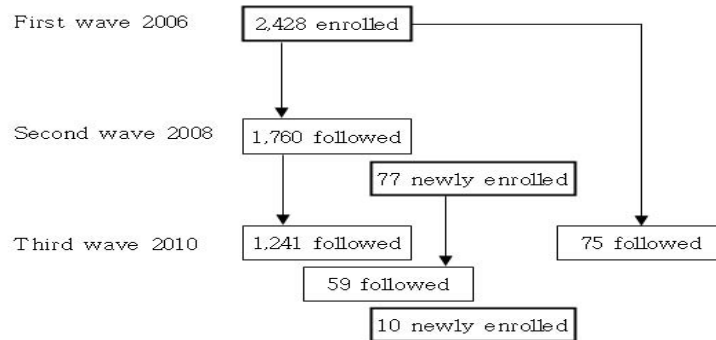
본 연구는 CHEER 연구진으로부터 자료를 제공받아 공동연구로 수행되었으며 CHEER 자료는 국립환경과학원에 제출되어 조만간 공개될 예정이다.

**2.2. 벤치마크 용량 하한**

벤치마크 용량 (benchmark dose; BMD)은 독성물질에 노출되지 않은 개체에 비하여 事前에 정해진 크기만큼의 반응 값 증가 (혹은 감소)를 야기하는 독성의 용량으로 정의한다. 事前에 설정된 크기를 벤치마크 영역 (benchmark region; BMR)이라고 부르며 동 벤치마크 용량의 95% 단측 신뢰 하한을 BMDL이라고 부른다 (Crump, 1984, 1995). 가령 이진형 반응 변수의 경우 독성에 노출되지 않은 개체가 (자연발생적으로) 害반응을 나타낼 확률을  $P(0)$ 라고 할 때  $P(d) = P(0) + 0.05$ 를 만족하는 용량  $d$ 를 벤치마크 용량이라고 할 수 있고, 이 때 事前에 결정된 0.05가 BMR이 된다. Budtz-Jørgensen (2010)는 아동의 IQ 1을 하락시키는 혈중 납 농도의 BMDL을 1.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 도출한 바 있는데 이때 IQ 1이 BMR이 된다.

**Table 2.1** Table 2.1 Variables in CHEER data set

Variable name	Variable name in the model	type	note
Residential area	area_d	categorical	1 = urban, 2 = industrial complex, 3 = rural
Gender	gender	binary	0 = male, 1 = female
Age	age	continuous	
Education level of father	dad_edu_yr	continuous	year
Blood lead level	BLL	continuous	$\mu\text{g}/\text{dl}$
ADHD symptom score	ADHD	continuous	0-54, K-ARS
Maternal smoking during pregnancy	smk_dur_preg	binary	0 = no, 1 = yes
Maternal alcohol intake during pregnancy	alc_dur_preg	binary	0 = no, 1 = yes
Parents' history of neurochiatric disease	fdr_neurop	binary	0 = no, 1 = yes



**Figure 2.1** Number of participating children in the CHEER data set

BMDL은 이전에 사용되었던 독성 기준치인 NOAEL을 대체하기 위하여 제안된 개념이다 (Crump, 1984). NOAEL은 대조군과 유의적 차이를 나타내지 않는 최대 실험 용량으로 정의된다. 기본적으로는 노출과 반응 관계에 역치 설정을 가정하여 만들어진 개념이다. 그러므로, 혈중 납 농도와 IQ 관계와 같이 역치 존재를 입증하기 힘든 물질의 低容量 害효과를 파악하기에는 적합하지 않다. Crump (1984)는 이진형 자료의 BMD 도출 방법을 제안하였고, 연속형 자료의 BMD 도출은 Gaylor와 Slikker (1990), Crump (1995)가 제안하였다. 또한 Deutsch와 Piegorsch (2013)는 Gaylor와 Slikker 방법을 두 개 화학 물질의 결합 작용으로 확장하여 용량-반응 곡면에서 벤치마크 프로파일 (benchmark profile; BMP)과 벤치마크 프로파일 하한 (BMPL)을 제안하였고, 이 두 개념은 각각 BMD와 BMDL의 2차원 확장이라고 볼 수 있다. 이상의 방법론은 모두 동물 실험 자료에 적용되는 방법이므로 관찰 조사와 같은 역학 연구 자료에는 직접 적용될 수가 없다.

역학 연구는 동물실험처럼 대상 물질에 전혀 노출되지 않은 대조군을 확보하기가 어렵고, 또한 혼돈 효과도 보정을 해야 하므로, 원래의 BMD 접근 방법을 일부 수정할 필요가 있다. Budtz-Jørgensen (2001)은 페로섬 (Faroes Islands)의 수은 연구 자료에 기초하여 수은의 BMDL을 도출할 때 원래의 BMD 개념을 관찰연구에 적용할 수 있도록 확장하였다. Budtz-Jørgensen (2010)은 같은 방법을 적용하여 Lanphear 등 (2005)의 7개 경시적 자료로부터 IQ 1을 저하시키는 혈중 납 농도의 BMDL을 도출하였다. 본 연구에서도 기본적으로 Budtz-Jørgensen (2001)의 방법과 CHEER 자료의 고유한 경시적 특성을 고려하여 ADHD를 종점으로 한 혈중 납 농도의 BMDL을 도출하고자 한다.

Budtz-Jørgensen 등 (2001)에서 제시한 BMD 및 BMDL 산출 방법론은 다음과 같다. 관찰 연구에서는 반응 변수가 관심의 대상이 되는 노출 변수 이외에 여러 변수에 의하여 영향을 받을 수 있으므로 식 (2.1)과 같은 모형을 고려한다.

$$Y(d, c_1, \dots, c_k) = \beta g(d) + \beta_0 + \beta_1 c_1 + \dots + \beta_k c_k + \epsilon, \tag{2.1}$$

단,  $Y$ 는 반응 변수를 나타내며  $d$ 는 노출 변수 그리고  $c_1, \dots, c_k$ 는 그 이외에 반응 변수에 영향을 주는 변수를 나타낸다. 또한  $\epsilon \sim N(0, \sigma_\epsilon^2)$ ,  $g$ 는 알려진 함수로 단조함수이다.

Figure 2.2는 주어진  $c_1, \dots, c_k$ 에 대하여 BMR, BMD 및 BMDL 간의 관계를 나타낸 것이다. 식 (2.1)에서  $\beta$ 의 추정치를 도출한 후  $\hat{\beta}g(d) - \hat{\beta}g(0)$ 가 BMR이 되며, 이러한 BMR에 대응하는  $d$ 의 수치가 BMD가 된다. BMDL은 BMD의 95% 신뢰 하한이므로, 식 (2.2)와 같다.

$$BMDL = g^{-1} \left( \frac{\hat{\beta}g(d)}{\hat{\beta} + 1.645se(\hat{\beta})} \right). \tag{2.2}$$

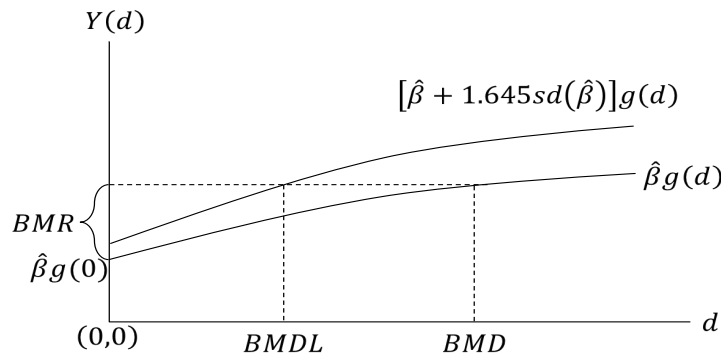


Figure 2.2 Relation among BMR, BMD, and BMDL

식 (2.1)에서  $\hat{\beta}$ 이 정규분포를 따르지 않는 경우, 식 (2.2)를 통하여 BMDL을 얻는 방법이 정당화 되지 않을 수 있다. 이 경우, 모수적 붓스트랩을 통하여 BMDL을 산출할 수 있다. 정해진 모형에서 오차 등을 임의로 생성하여 반응 변수를 재생성하고 기존의 모형으로 적합하면 BMD도 새로 얻을 수 있다. 이 과정을 반복하여 BMD의 하위 5%에 해당하는 값으로 BMDL을 구할 수 있다. 모수적 붓스트랩을 통하여 BMDL을 산출하는 방법은 Kim 등 (2012)에서 사용된 바 있다.

CHEER 자료와 같은 경시적 자료를 사용하는 경우 여러 가지 방법으로 상기 절차를 확장할 수 있다. 각 아동이 최대 3번 반복 관찰이 되므로 아동 내 상관을 고려할 수 있으며, 아동별로 초기 등록 시 ADHD 점수에 차이가 있을 수 있고, 시간에 따른 ADHD의 개선 상황이 아동별로 다를 수 있으므로 각각의 경우 임의 효과 절편항과 임의 효과 기울기 항을 모형에 적절히 추가할 수 있다. 또한 모수적 성분 외에 비모수적 성분도 고려하여 전체 모형을 준모수적 모형으로 일반화 할 수 있다.

### 2.3. 경시적 자료에 기초한 용량-반응 곡선 도출 모형

CHEER 자료와 같은 경시적 자료에서 ADHD를 종점으로 한 혈중 납 농도의 용량-반응 곡선을 도출하기 위하여서 우선 식 (2.1)을 경시적 자료의 특성에 맞도록 확장할 필요가 있다. 본 논문에서는 CHEER 자료의 최종 모형으로 선정된 식 (2.3)-(2.4)의 모형을 사용하여 동 자료의 경시적 특성을 설명하고자 한다. 반응 변수로서는 ADHD 점수를 개평하는 것이 대칭분포에 더 가까우므로 반응변수를  $\sqrt{ADHD}$ 를 사용하기로 한다.

$$\sqrt{ADHD_{ij}} = \beta_0 + \beta_{bll}BLL_{ij} + \beta_g gender_i + \beta_{age} age_{ij} + \beta_{edu} dad_e du_y r_i + U_i + \epsilon_{ij}, \quad (2.3)$$

단,  $\epsilon_{i,j} = \rho\epsilon_{i,j-1} + \xi_{ij}$ ,  $|\rho| < 1$ ,  $\xi_{ij} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma_\xi^2)$ ,  $U_i \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma_U^2)$ ,  $\{\xi_{ij}\}$ 와  $\{U_i\}$ 는 독립이다.

$$\sqrt{ADHD_{ij}} = \beta_0 + \beta_{bll}BLL_{ij} + \beta_g gender_i + (\beta_{age} + V_i)age_{ij} + \beta_{edu} dad_e du_y r_i + U_i + \epsilon_{ij}, \quad (2.4)$$

단,  $\epsilon_{i,j} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma_\epsilon^2)$ ,  $(U_i, V_i)$ 는 평균이 (0, 0)이며 임의의 공분산 행렬을 갖는 이변량 정규분포이며 오차항과 독립이다.

식 (2.3)-(2.4)에서 하첨자  $i, j$ 는 각각  $i$ 번째 개체와  $j$ 번째 반복 관찰치를,  $\beta_0, \beta_{bll}, \beta_g, \beta_{age}, \beta_{edu}$ 는 각각 회귀 계수를 나타내며 변수명은 Table 2.1에서 설명한 바와 같다. 식 (2.3)-(2.4)는 모두 임의 효과 절편항  $U_i$ 를 포함하고 있는데 이는 2006년 동집단 구축시 아동마다 다른 ADHD 초기 점수를 가질 수 있고, 이러한 아동 효과를 임의 효과로 설정하기 위함이다. 식 (2.3)은 오차항의 AR(1)구조를 상정하였고, 식 (2.4)는 오차항의 독립을 가정하였으며 시간에 따른 ADHD 점수의 변화율을 임의 효과로 구성하기 위하여 임의 효과 기울기 항인  $V_i$ 항을 추가하였다. 식 (2.3)-(2.4)를 구성함에 있어서 선행 연구에서 공변수나 혹은 잠재적 공변수로 보고되는 임신 중 산모의 흡연, 임신 중 산모의 음주 (Froehlich 등, 2009), 부모의 정신병력 (Ha 등, 2009; Brondum, 2011)은 본 연구에서 유의적 설명변수로 판명되지 않았다. 지역 구분 (area.d)도 같은 이유로 모형에 포함되지 않았다. 또한 식 (2.3)-(2.4)에서 혈중 납 농도를 비모수 성분으로 구성하고 전체 모형을 준모수 회귀모형으로 구성할 수도 있으나 비모수 성분이 비유의적으로 판명되어 식 (2.3)-(2.4)가 최종 모형으로 결정되었다. 본 논문에서는 편의상 식 (2.3)을 AR(1) 모형, 식 (2.4)를 임의 기울기 (random slope) 모형으로 부르기로 한다.

### 3. 결과

#### 3.1. 탐색적 자료 분석 및 AR(1) 모형과 임의 기울기 모형 추정

CHEER 자료의 반응 변수인 ADHD와 본 연구에서 사용하기로 한  $\sqrt{ADHD}$ 의 평균 (표준편차)은 각각 9.13 (7.206), 2.69 (1.247)이고 전체 관찰치 수는 2,515이다. 탐색적 자료 분석 단계에서  $\sqrt{ADHD}$ 와 혈중 납 농도 간의 용량 의존적 관계는 Table 3.1에서 확인할 수 있다. 또한 혈중 납 농도를 제외한 기타 공변수들과  $\sqrt{ADHD}$ , 혈중 납 농도간의 의존적 관계는 Table 3.2에서 찾을 수 있다.

**Table 3.1** Exploratory dose-response relationship between  $\sqrt{ADHD}$  and blood lead level (BLL)

			BLL	$\sqrt{ADHD}$
Quartile of BLL	Q1	mean	1.0740	2.4864
		SD	0.2417	1.1966
	Q2	mean	1.5111	2.5567
		SD	0.0954	1.2538
	Q3	mean	1.8834	2.7563
		SD	0.1281	1.2481
	Q4	mean	2.6699	2.9375
		SD	0.6130	1.2419
All data	mean	1.7870	2.6852	
	SD	0.6767	1.2472	
	median	1.6800	2.7208	

**Table 3.2** Univariate analyses of covariates and  $\sqrt{ADHD}$

variable	category	No. of children (%)	BLL	$\sqrt{ADHD}$
			mean±SD	mean±SD
age	≤ 7	1,491 (59.28)	1.74±0.65	2.67±1.21
	8 ≤	1,024 (40.72)	1.85±0.71	2.70±1.30
gender	male	1,279 (50.85)	1.87±0.69	3.02±1.23
	female	1,236 (49.15)	1.70±0.65	2.34±1.17
dad_edu_yr	≤ 12	1,450 (57.65)	1.85±0.70	2.75±1.26
	13 ≤	1,065 (42.35)	1.70±0.64	2.59±1.22
alc_dur_preg	no	1,219 (91.38)	1.72±0.52	2.51±1.17
	yes	115 (8.62)	1.83±0.58	2.89±1.23
smk_dur_preg	no	1,327 (99.48)	1.73±0.52	2.54±1.18
	yes	7 (0.52)	1.47±0.59	3.34±1.80
fdr_neurop	no	1,297 (97.23)	1.73±0.52	2.55±1.18
	yes	37 (2.77)	1.75±0.47	2.42±1.22

**Table 3.3** Regression coefficients of AR(1) and random slope models

	AR(1)			Random slope		
	coefficient	SD	p-value	coefficient	SD	p-value
$\hat{\beta}_0$	4.4535	0.1598	0.0000	4.4482	0.1597	0.0000
$\hat{\beta}_{bll}$	0.0532	0.0196	0.0067	0.0533	0.0196	0.0065
$\hat{\beta}_g$	-0.6685	0.0469	0.0000	-0.6690	0.0469	0.0000
$\hat{\beta}_{age}$	-0.1028	0.0084	0.0000	-0.1028	0.0084	0.0000
$\hat{\beta}_{edu}$	-0.0475	0.0094	0.0000	-0.0472	0.0094	0.0000

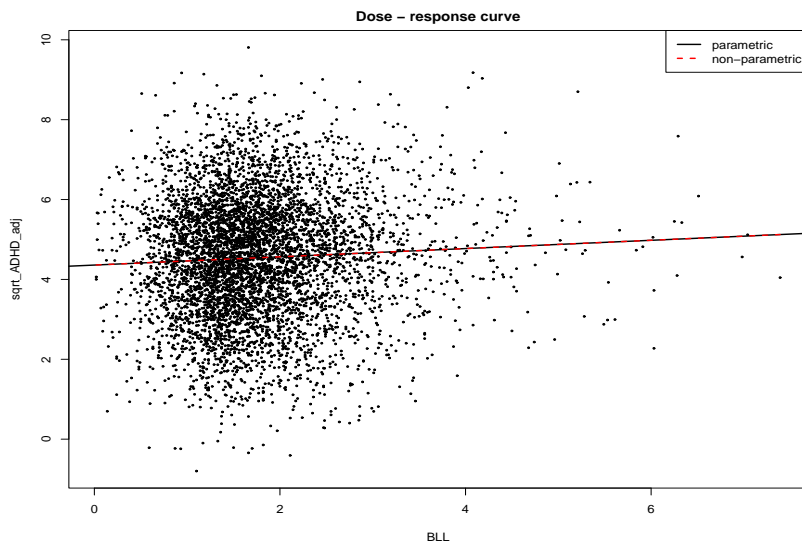
**Table 3.4** Estimates of variance components and other parameters of AR(1) and random slope models. The number in the parenthesis indicates the p-value.

	AR(1)	Random slope
$\hat{\sigma}_U^2$	0.9265 (0.0000)	2.0728 (0.0000)
$\hat{\sigma}_V^2$		0.0134 (0.0271)
$corr(U_i, V_i)$		-0.7193
$\hat{\sigma}_\epsilon^2$	0.8218	0.7148
$\hat{\rho}$	0.1055	
AIC	17837.67	17841.10

식 (2.3)-(2.4)의 AR(1) 모형과 임의 기울기 모형은 각각 선형 혼합 모형으로 구성되어 모수를 추정하였으며, 임의 효과 검정의  $p$ 값은 1,000,000번 몬테칼로 표본 추출을 통한 모의실험을 실시하여 계산하였다. 두 모형 각각의 회귀계수 추정 결과는 Table 3.3과 같으며 회귀 계수 외에 임의 효과 항의 분산, AR(1)의 모수,  $Corr(U_i, V_i)$ , 그리고 오차항 분산의 추정량은 Table 3.4와 같다.

Table 3.4에서  $Corr(U_i, V_i) = -0.7193$ 은 매우 주목할 만한 새로운 상황을 암시하고 있다. 본 연구 수행 중 탐색적 자료 분석을 통하여 초기에 ADHD 점수가 높은 아동은 시간이 갈수록 동 점수가 낮아지는 추세가 있으며, 반면에 초기 ADHD 점수가 낮은 아동은 시간이 갈수록 동 점수가 높아지는 추세, 이른바 “평균으로의 회귀” 현상을 발견할 수 있었다.  $U_i$ 항은 초기 등록시 ADHD 점수의 변동을 나타내는 임의 효과 절편항이고  $V_i$ 항은 임의 기울기 항인데 이 두 임의 효과항의 상관 계수가  $-0.72$ 라는 것은 바로 ADHD 점수의 “평균으로 회귀” 현상을 나타내 준다고 볼 수 있다. 아동들의 경우 ADHD 점수가 높다고 하더라도 시간 경과와 함께 두뇌 발육으로 인하여 ADHD 증상이 개선되는 것이 관찰되므로 높은 ADHD 점수의 하향 평준화는 설명을 할 수 있으나, 낮은 ADHD 점수의 상향 평준화는 아직 규명해야 할 부분이라고 판단한다.

AR(1) 모형에서 공변수 효과를 보정한 후 보정된  $\sqrt{ADHD}$ 와 혈중 납 농도간의 용량-반응 곡선을 도출하면 Figure 3.1과 같다. Figure 3.1의 용량-반응 곡선은 직선의 형태로 Roy 등 (2009, Figure 2)의 용량-반응 곡선과 매우 유사한 모양을 보이고 있지만 Roy 등 (2009)의 혈중 납 농도 보다 훨씬 낮은 용량 ( $0 \sim 2 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) 정보를 많이 포함하고 있다는 점에서 차별화 된다.



**Figure 3.1** Dose-response relationship between  $\sqrt{ADHD}_{adj}$  and blood lead level when the other covariate effects were adjusted in the AR(1) model. A penalized spline regression line (the dotted line) almost overlaps the simple linear regression line (the solid line).

### 3.2. BMDL 도출

벤치마크 접근에서 BMR을 결정하는 것은 근본적으로 어려운 문제이다 (Budtz-Jørgensen 등, 2001). Figure 3.1의 혈중 납 농도 0에 해당하는 반응 변수 크기에서 얼마만큼 상승하여야 실효과로 인정할 수 있는냐에 대한 논의로서 Budtz-Jørgensen (2010)에서 IQ 1을 저하시키는 혈중 납 농도의



BMDL 계산 절차를 준거하기로 하겠다. IQ는 일반적으로  $N(100, 15^2)$ 의 분포를 따르는 것으로 알려져 있다. 이 경우 BMR로 정해진 1점은 표준편차의 1/15이고 평균의 1%에 해당되는 값이다. 본 논문에서는  $\sqrt{ADHD}$  표준편차의 1/15, 1/10, 그리고  $\sqrt{ADHD}$  평균의 1%, 5%의 네 가지 경우를 BMR로 설정하여 모수적 붓스트랩 방법으로 BMDL을 AR(1)모형과 임의 기울기 모형 각각에서 계산하였고 그 결과는 Table 3.5와 같다. Kim 등 (2011)은 두 가지 모수적 회귀 모형을 사용하였고, 표준편차의 1/10인 0.1을 BMR로 하여 BMDL을 각각 0.612, 0.130으로 도출하였다. Kim 등 (2012)은 준모수 회귀 모형을 사용하여 BMR=0.1로 하여 BMDL을 0.29로 도출한 바 있다.

**Table 3.5** BMDs and BMDLs under various scenarios for AR(1) and random slope models

BMR		model	BMD	BMDL
criterion	value			
$sd(\sqrt{ADHD})/15$	0.0831	AR(1)	1.5627	0.9648
		Random slope	1.5591	0.9613
$sd(\sqrt{ADHD})/10$	0.1247	AR(1)	2.3441	1.4472
		Random slope	2.3386	1.4420
1% of $mean(\sqrt{ADHD})$	0.0269	AR(1)	0.5047	0.3116
		Random slope	0.5035	0.3105
5% of $mean(\sqrt{ADHD})$	0.1343	AR(1)	2.5234	1.5579
		Random slope	2.5175	1.5523

#### 4. 결론, 토의 및 추후 연구과제

본 연구에서는 CHEER 자료의 2006년도 동집단 아동 2,515명의 경시적 자료를 활용하여 ADHD와 혈중 납 농도의 상관을 밝혔으며, 선행 연구 (Braun 등, 2006; Nigg 등, 2008; Nigg 등, 2009; Froehlich 등, 2009; Roy 등, 2009; Eubig 등, 2010)에서 보고한 공변수 효과가 거의 대부분 확인되었다. 그러나 선행 연구에서 보고된 공변수중 임신중 산모의 흡연 (smk\_dur\_preg), 임신중 산모의 음주 (alc\_dur\_preg), 부모의 정신 병력 (fdr\_neurop)중 임신중 산모의 음주는 단변수 분석에서는 유의적인 변수로 나타났지만, 세 변수 모두 전체 모형에서는 비유의적 변수로 판명되었고, 다른 변수에 비하여 결측치가 많은 단점이 있다.

식 (2.4)의 임의 기울기 모형에서  $Corr(U_i, V_i) = -0.7193$ 으로 추정된 것은 동 임의 기울기 모형이 ADHD 점수의 “평균으로의 회귀” 현상을 나타낼 수 있는 통계적 모형이라고 할 수 있겠다. 이는 경시적 자료의 특성을 활용한 것으로 오직 CHEER 자료에서만 관찰이 가능한 현상이고, 여타의 ADHD 경시적 자료에서도 동 특성이 관찰되는지 혹은 CHEER 자료의 고유한 특성인지는 좀 더 관찰이 필요하다.

$\sqrt{ADHD}$ 에서 여타 공변수 효과를 보정한 후 혈중 납 농도의 용량-반응 곡선 (Figure 3.3)은 Roy 등 (2009)의 용량-반응 곡선과 일치하는 직선의 형태이다. 그러나 CHEER 자료는 Roy 등 (2009)의 혈중 납 농도 (평균  $\pm$  SD,  $11.4 \pm 5.3\mu\text{g}/\text{dl}$ )보다 저용량 ( $0\sim 2\mu\text{g}/\text{dl}$ ) 정보를 더 많이 가지고 있으므로, Figure 3.1의 용량-반응 곡선은 ADHD를 종점으로 한 혈중 납 농도의 위해는 역치가 없음을 재확인하는 증거라 할 수 있다.

$\sqrt{ADHD}$ 를 종점으로 한 혈중 납 농도의 BMDL을 도출함에 있어 Budtz-Jørgensen (2010)의 BMR 결정 과정을 준거하였다. Budtz-Jørgensen은 혈중 납 농도의 BMDL을 세 가지 종점에 대하여 도출하였다. 이완기 혈압 1%를 상승시키는 BMDL은  $3.6\mu\text{g}/\text{dl}$ , 만성 신장병 발병율을 10% 증가시키는 BMDL은  $1.5\mu\text{g}/\text{dl}$ 로, 그리고 아동의 IQ 1을 저하시키는 BMDL을  $1.2\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 각각 도출한 바 있다. 상기 세 가지 종점 중 ADHD와 유사한 종점을 IQ라고 할 때 IQ는 대체로 평균 100, 표준편차

15의 정규분포를 따르고, IQ 1은 평균의 1%, 혹은 표준 편차의 1/15에 해당된다. 이와 평행한 논리로  $\sqrt{ADHD}$  평균의 1%,  $\sqrt{ADHD}$  표준편차의 1/15을 BMR로 설정할 수 있으며 또 다른 가능한 두 가지 상황으로서 평균의 5%와 표준편차의 1/10을 BMR로 설정할 수 있다. 상기 네 가지 상황 각각의 경우 AR(1) 모형과 임의 기율기 모형에서 BMDL을 도출하였다. 그런데 평균의 1%를 BMR로 설정한 경우의 BMDL은 0.31 정도로 다른 세 가지 경우의 BMDL에 비하여 1/5이나 1/3 크기로 매우 작음을 알 수 있는데, 이는 아마도 IQ와  $\sqrt{ADHD}$ 의 신호의 크기 차이를 고려하지 않았기 때문으로 사료되며 평균의 1% BMR은 적절한 선택이 아닐 수 있다. 그리고 나머지 세 가지 상황중 하나를 BMR로 설정하는 것이 타당하리라 믿는다.

Roy 등 (2009)은 ADHD 점수가 ADHD의 세 가지 유형 중 특히 주의력 부족이 지배적인 유형과 상관관계를 맺고 있음을 보고하고 있는데, CHEER 자료도 이러한 부분 유형 분석이 가능하므로 동 부분 유형 분석을 추후 과제로 남기고자 한다. 또한 2005년도 동집단 추적 조사 자료와 본 연구 대상인 2006년도 추적 조사 자료를 병합하면 더욱 안정적이고 신뢰도가 높은 결과를 생산할 수 있으리라 믿으며 이 부분도 추후 연구 과제로 남긴다.

## References

- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P. and Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environmental Health Perspectives*, **114**, 1904-1909.
- Budtz-Jørgensen, E. (2010). An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children. Scientific/technical reports submitted to EFSA. Available from [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu).
- Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N. and Grandjean, P. (2001). Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics*, **57**, 698-706.
- Canfield, R. L., Henderson, C. R. Jr, Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A. and Lanphear, B. P. (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microgram per deciliter. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 1517-1526.
- Cho, S. C., Kim, B. N., Hong, Y. C., Shin, M. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., Bhang S. Y., Cho, I. H. and Kim, H. W. (2010). Effect of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **51**, 1050-1057.
- Crump, K. (1984). A new method for determining allowable daily intakes. *Fundamental and Applied Toxicology*, **4**, 854-871.
- Crump, K. (1995). Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis*, **15**, 79-89.
- EFSA. (2010). EFSA panel on contaminant in the food chain(CONTAM): Scientific opinion on lead in food. *EFSA Journal*, **8**, 1570-1721.
- Eubig P. A., Aguiar A. and Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental Health Perspectives*, **118**, 1654-1667.
- Froehlich, T. E., Lanphear, B. P., Auinger, P., Hornung, R., Epstein, J. N., Braun, J. and Kahn, R. S. (2009). Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, **124**, 1054-1063.
- Gaylor, D. W. and Slikker, W. Jr. (1990). Risk assessment for neurotoxic effect. *Neurotoxicology*, **11**, 211-218.
- Ha, M. N., Kwon, H. J., Lim, M. H., Jee, Y. K., Hong, Y. C., Leem, J. H., Sakong, J., Bae, J. M., Hong, S. J., Roh, Y. M. and Jo, S. J. (2009). 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*, **30**, 31-36.
- Kim, A. H., Ha, M. N. and Kim, B. S. (2012). Determining a BMDL of blood lead based on ADHD scores using a semi-parametric regression. *The Korean Journal of Applied Statistics*, **25**, 389-401.
- Kim, B. S., Ha, M. N. and Kwon, H. J. (2011). A benchmark dose analysis for lead exposure on the attention deficit hyperactivity disorder data of Korean children. *Biometrie und Medizinische Informatik*, **18**, 59-69.

- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Green, T., Rothenberg, S. J., Needleman, H. L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J. and Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*, **113**, 854-899.
- Millar, K., Bowman, A. and Battersby, W. (2014). The *Erebus*, the *Terror* and the north-west passage. *Significance*, **11**, 20-26.
- National Health Insurance Corporation, Korea. (2014). Data request through personal communication.
- Nigg, J. T., Knottnerus, M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W. and Rappley, M. D. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biological Psychiatry*, **64**, 325-331.
- Nigg, J. T., Knottnerus, G. M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W. and Rappley, M. D. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biological Psychiatry*, **63**, 325-331.
- Nigg, J. T., Nikolas, M., Knottnerus, G., Cavanagh, K. and Friderici, K. (2009). Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **51**, 58-65.
- Pennington, B. F., McGrath, L. M., Rosenberg, J., Barnard, H., Smith, D. D., Willcutt, E. G., Friend, A., DeFries, J. C. and Loson, R. K. (2009). Gene  $\times$  environment interactions in reading disability and attention-deficit/hyperactive disorder. *Developmental Psychology*, **45**, 77-89.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. and Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *American Journal of Psychiatry*, **164**, 942-948.
- Roy, A., Bellinger, D., Hu, H., Schwartz, J., Ettinger, A. S., Wright, R. O., Bouchard, M., Palaniappan, K. and Balakrishnan, K. (2009). Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environmental Health Perspectives*, **117**, 1607-1611.
- Smith, A. K., Mick, E. and Faraone, S. V. (2009). Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Report*, **11**, 143-148.
- US CDC (1991). *Preventing lead poisoning in young children: A statement by the Centers for Disease Control*, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
- US CDC. (2005). *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, **54**, 513-516.
- WHO. (1995). *Environmental health criteria 165-Inorganic Lead*, International programme on chemical safety, World Health Organization, Geneva.

## Derivation of benchmark dose lower limit of lead for ADHD based on a longitudinal cohort data set

Byung Soo Kim<sup>1</sup> · Daehee Kim<sup>2</sup> · Mina Ha<sup>3</sup> · Ho-Jang Kwon<sup>4</sup>

<sup>12</sup>Department of Applied Statistics, Yonsei University

<sup>34</sup>Department of Preventive Medicine, Dankook University

Received 29 June 2014, revised 16 July 2014, accepted 1 August 2014

### Abstract

The primary purpose of this paper is to derive a benchmark dose lower limit (BMDL) of lead for the attention deficit/hyperactive disorder (ADHD) based on a longitudinal cohort data set which is referred to as CHEER data set. The CHEER data were recently recruited from the Ministry of Environment of S. Korea to investigate the effect of environment on children's health. We first confirm the correlation of ADHD with the blood lead level using a linear mixed effect model. We report from the longitudinal characteristic of CHEER data that ADHD scores tend to have "regression to the mean". A dose-response curve of blood lead level with ADHD being the end point is derived and from this dose-response curve a few BMDLs are derived based on corresponding assumptions on the benchmark region.

*Keywords:* Attention deficit/hyperactive disorder, benchmark dose lower limit, cohort, dose-response curve, linear mixed effect model, longitudinal data.

---

<sup>1</sup> Corresponding author: Professor, Department of Applied Statistics, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea. E-mail: bskim@yonsei.ac.kr

<sup>2</sup> Master student, Department of Applied Statistics, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea.

<sup>3</sup> Professor, Department of Preventive Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea.

<sup>4</sup> Professor, Department of Preventive Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea.