

I-123 IPT SPECT를 이용한 주의력결핍 과잉행동장애 아동에서의 methylphenidate 투여 전후의 기저 신경절 도파민 운반체 밀도 변화 측정

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실¹, 정신과학교실², 인하대학교 화학과³, 가천대학교 의과대학 핵의학과 교실⁴
류원기¹, 김태훈¹, 유영훈¹, 윤미진¹, 천근아², 지대윤³, 김종호⁴, 최태현⁴, 이종두¹

Dopamine Transporter Density of the Basal Ganglia in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Assessed with I-123 IPT PECT

Won Gee Ryu, M.D., Tae Hoon Kim, MD., Young Hoon Ryu, M.D., Keun Ah Cheon, M.D., Mijin Yun, M.D., Dae Yoon Chi, Ph.D., Jong Ho Kim, M.D., Tae Hyun Choi, M.Sc, Jong Doo Lee, M.D.

Department of Diagnostic Radiology¹, Department of Psychiatry², College of Medicine, Yonsei University
Department of Chemistry³, Inha University, Department of Nuclear Medicine⁴, Gachon Medical School.

Abstract

Purpose : Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has been known as psychiatric disorder in childhood associated with dopamine dysregulation. In present study, we investigated changes in dopamine transporter (DAT) density of the basal ganglias using I-123 N-(3-iodopropen-2-yl) -2-carbomethoxy -3beta-(4-chlorophenyl) tropane [I-123 IPT] SPECT in children with ADHD before and after methylphenidate treatment. **Materials and Method** : Nine drug-naive children with ADHD and seven normal children were included in the study. We performed brain SPECT two hours after the intravenous administration of I-123 IPT and made both quantitative and qualitative analyses using the obtained SPECT data, which were reconstructed for the assessment of specific/nonspecific DAT binding ratios in the basal ganglia. All children with ADHD reperfomed [123]IPT SPECT after treatment with methylphenidate (0.7mg/kg/d) during about 8 weeks. SPECT data reconstructed for the assessment of specific/nonspecific DAT binding ratio of the basal ganglia were compared between before and after treatment methylphenidate. We investigated correlation between the change of ADHD symptom severity assessed with ADHD rating scale-IV and specific/nonspecific DAT binding ratio of basal ganglia. **Results** : Children with ADHD had a significantly greater specific/nonspecific DAT binding ratio of the basal ganglia comparing to normal children (Right : z = 2.057, p = 0.041 ; Left : z = 2.096, p = 0.032). Under treatment with methylphenidate in all children with ADHD, specific/nonspecific DAT binding ratio of both basal ganglia decreased significantly greater than before treatment with methylphenidate (Right : t = 3.239, p = 0.018 ; Left : t = 3.133, p = 0.020). However, no significant correlation between the change of ADHD symptom severity scores and specific/nonspecific DAT binding ratio of the basal ganglia were found. **Conclusions** : These findings support the complex dysregulation of the dopaminergic neurotransmitter system in children with ADHD.

Key Words : I-123 IPT, SPECT, Attention Deficit Hyperactivity disorder, Basal ganglia, Dopamine transporter, Methylphenidate.

Received June. 19, 2003; accepted June. 18, 2003

Correspondence to : Young Hoon Ryu,
Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, College of Medicine, Yonsei University, 146-92 Dogokdong,
Gangnam-Gu, Seoul, 135-720, Korea

Tel : 822-3497-3518 Fax : 822-3462-5472 E-mail : ryuyh@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

주의력결핍 과잉행동장애는 학동기 아동에서 가장 흔한 행동장애 중의 하나로서 특징적인 증상으로는 집중력 장애, 부적절한 과잉 행동, 충동성으로¹⁾, 학동기 아동의 약 4~6%에서 발생한다²⁾. 주의력결핍 과잉행동장애의 정확한 원인으로 현재까지 알려진 요소들은 가족 및 유전적 요소, 산전 또는 주산기 요소, 화학적 독소, 사회심리학적 스트레스 및 복합적 요소, 뇌구조 및 기능의 이상, 주의력결핍 과잉행동장애와 연관되는 뇌 영역의 발달학적 신경생물학적인 요소 등이 거론되고 있다.³⁾

가족 및 유전적 요소가 지난 몇 년간 주의력결핍 과잉행동장애 원인의 중요한 부분을 차지하게 되었고 최근의 연구들을 통해 주의력결핍 과잉행동장애가 유전도가 높은 질환으로 알려지고 있으며⁴⁻⁶⁾, 또한 주의력결핍 과잉행동장애에 관한 많은 연구들에서 도파민 운반체 유전자가 주의력결핍 과잉행동장애와 연관이 있음이 보고되고 있다.^{7,8)} 이들의 연관성은 주의력결핍 과잉행동장애의 치료제인 methylphenidate가 기저 신경절에 주로 분포하고 있는 도파민 운반체를 차단하여 시냅스내의 도파민 농도를 증가시켜서 치료 효과를 나타내고 있는 것으로 확인되었다.^{9,10)}

주의력결핍 과잉행동장애의 신경생물학적 원인을 찾기 위한 뇌영상연구도 활발히 진행되었는데 주의력결핍 과잉행동장애의 신경해부학적인 구조적 이상소견에 대한 보고¹¹⁾에서부터, 기능적 뇌영상인 SPECT와 PET 연구 등이 행해졌다.¹²⁻¹⁴⁾ 그러나 이러한 PET 또는 SPECT연구는 뇌혈류 또는 포도당 대사의 이상을 보기위한 연구가 대부분이었으며 주의력결핍 과잉행동장애의 신경생물학적인 원인과 관련한 도파민계에 직접 작용하는 radioligand를 이용한 뇌영상 연구는 미약한 현실이다. Ernst 등¹⁵⁾은 F18 fluorodopa (DOPA) PET을 이용한 두 연구를 통해 주의력결핍 과잉행동장애 환자에서 중뇌의 F-18 DOPA 흡수가 비정상적으로 증가되어 있다고 보고하였다. 최근에는 선조체에 특정하게 결합하고 다른 뇌부위에는 거의 결합하지 않는 Tc-99m TRODAT-1을 이용한 SPECT영상에서 주의력결핍

과잉행동장애 환자군의 선조체 도파민 운반체의 밀도가 정상 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있다는 연구결과도 보고되었다.¹⁶⁾ 이 저자들은 주의력결핍 과잉행동장애 환자들에게 methylphenidate를 투여하기 전과 후의 선조체 도파민 운반체 밀도가 투여전에 비해 현저하게 감소되었음을 규명하였고 이러한 감소와 증상의 호전도가 연관성이 있다고 보고하였다. Dougherty 등¹⁷⁾은 6명의 주의력결핍 과잉행동장애 성인 환자들을 대상으로 I-123 altropane을 이용한 SPECT연구를 통해 주의력결핍 과잉행동장애 환자군의 선조체 도파민 운반체 밀도가 정상 대조군에 비해 70% 증가되어 있다고 보고하였다. 그러나 가장 최근의 연구에서는 [I-123] 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropane (¹²³I]β-CIT) SPECT를 이용한 주의력결핍 과잉행동장애 성인 환자군과 정상 대조군사이의 선조체 도파민 운반체 밀도에서 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁸⁾ 이와 같이 주의력결핍 과잉행동장애의 병태생리와 연관있는 도파민 운반체의 밀도를 알아보기 위해 시도된 몇몇 연구들에서 조차 일관된 소견을 보이지 않고 있는 상태이다. 또한, 위의 모든 연구들은 성인들을 대상으로 시행되었는데, ADHD가 학령 전후기에 발병하는 대표적 소아정신과 질환이라는 점을 고려할 때, 어린 시절 발병한 상태에서의 뇌 영상 연구가 행해져야 할 필요가 있으며 DAT에 특정하게 결합하는 물질인 I-123 IPT SPECT를 이용하여 9명의 약물 비노출 ADHD 아동군과 6명의 정상 아동들 사이의 기저 신경절 DAT 밀도를 비교한 결과 ADHD 아동군에서의 기저 신경절 DAT 밀도가 유의하게 증가되어 있음이 보고된 바 있다.¹⁹⁾

따라서 본 연구에서는 ADHD 아동에게 치료 목적으로 일정 기간 methylphenidate 투여한 후에 기저 신경절 DAT 밀도의 유의한 감소가 있을 것이라고 가정하고, 약물 비노출 ADHD 아동군을 대상으로 methylphenidate 투여 전과 후에 I-123 IPT SPECT 영상을 이용하여 기저 신경절 DAT 밀도를 비교해 보았다. 또한 ADHD 아동의 증상의 심각도(severity)가 methylphenidate 투여 후 호전된 정도와 기저 신경절 DAT 밀도 변화 사이의 연관성을 규명

하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 평가척도

본 연구의 대상은 본원 소아정신과에 내원한 만 6~12세 사이의 아동들로서 ADHD 아동 9명 (9.47 ± 1.45세)과 정상 대조군 7명 (10.26 ± 2.88세)이 포함되었다. ADHD 아동군의 포함기준은 DSM-IV 진단기준¹⁾에 의거하여 ADHD 혼합형(combined type)으로 진단된 아동, 만 6세에서 12세 사이인 아동, 환자와 보호자가 촬영에 서면으로 동의한 경우, 연구 참여 당시 methylphenidate와 같은 정신 자극제(psychostimulant)에 한번도 노출된 적이 없는 경우로 하였다. 제외기준은 틱 증상 및 강박증상 기타 정신병적 장애가 동반된 경우, 과거력 또는 현병력에서 뇌 손상이나 경련성 질환을 보이는 경우, 정신 지체나 자폐증, 언어장애, 학습장애 등의 발달장애가 있는 경우, 촬영 전 4주 이내에 어떤 약물이라도 복용한 경우로 하였다.

정상 대조군의 포함기준은 만 6세에서 15세 사이인 경우, 소아 정신과적 장애 또는 발달 장애를 갖지 않는 정신적, 신체적으로 건강한 아동, 환자나 보호자가 촬영에 서면으로 동의한 경우로 하였다.

임상증상의 진단 및 평가도구로서는 첫째, Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)를 주의력결핍 과잉행동장애를 진단하기 위한 도구로 사용하였으며, 주의력결핍 과잉행동장애 증상의 심각도를 측정하기 위해 ADHD 평가척도 (ADHD Rating Scale-IV, ARS)를 이용하였다. 모든 ADHD 아동군을 대상으로 치료 효과가 나타나기에 충분한 용량인 평균 0.7mg/kg/d의 methylphenidate를 약 8주동안 투여하였으며 methylphenidate 투여 전과 후에 임상 증상척도로서 ARS를 실시하고 그와 같은 시점에서 SPECT 촬영을 실시하였다. ADHD 아동들은 촬영 당일 methylphenidate를 반드시 복용하도록 지시되었다.

2. SPECT 영상획득

I-123 IPT SPECT 촬영 3일전부터 ADHD 아동군과 정상 대조군에서 갑상선으로 I-123 IPT가 결합하는 것을 최소화시키기 위하여 약 300 mg의 Lugol 용액을 하루에 3회로 나누어 매번 약 20-30 ml의 물이나 주스에 타 마시게 하였다. 빠른 순간 주사로 I-123 4.85 ± 1.12 mCi (179.45 ± 41.44 MBq)을 약 20초 동안 catheter를 통하여 주사한 후 I-123이 주사기에 남지 않도록 생리식염수로 다시 주사하였다. 각각 아동들에게서 주사 후 2시간에 SPECT camera와 중간 에너지 조준기를 이용하여 정적 SPECT 영상을 얻었다. 데이터 획득을 위한 매개변수는 13.5 cm의 회전반경, 159KeV 중심 20% 에너지 식별 영역, 180개의 투사각, 64 X 64 매트릭스로 step and shoot 방법을 이용하였다.

3. SPECT 영상 분석

획득된 영상들은 차단 주파수 (cut-off frequency) 0.75 cycles/cm인 Hamming filter를 이용하여 재구성하였다. 재구성된 영상들은 Chang²⁰⁾의 감쇠보정방법 (attenuation correction)을 이용하여 I-123 감쇠에 대하여 보정하였다. 관심영역 (Region of Interest; 이하 ROI)은 좌측 기저 신경절, 우측 기저 신경절, 후두엽에 두고, 후두엽을 참고 (reference) 영역으로 설정하였다. 숙련된 핵의학과 전문의가 편측 기저 신경절에서 ROI를 수기로 그린 후 mirror image method를 사용하여 반대측 기저 신경절 ROI를 설정한 후, 세 관심 영역의 평균값 (mean pixel count)을 구하였다. 얻어진 ROI 평균값은 영상을 얻은 시간과 주사한 I-123 IPT의 양을 이용 counts/minute/mCi/pixel의 단위로 normalization 하였다.

좌측 기저 신경절 DAT 특이 결합(DAT bindings of binding of left basal ganglia, LBG)과 우측 기저 신경절 DAT 특이 결합(DAT bindings of right basal ganglia, RBG), 후두엽 DAT 비특이 결합 (DAT bindings of occipital lobe, OCC)의 비율에 대한 계산은 LBG와 RBG에서 OCC를 빼 값을 OCC로 나누어 산출하였다.

$$LBG/OCC = (LBG - OCC) / OCC$$

$$RBG/OCC=(RBG-OCC)/OCC$$

4. 통계분석

9명의 ADHD 아동과 7명의 정상 대조군간의 좌, 우 기저 신경절 DAT 특이 결합/비특이 결합 비율을 비교하기 위하여 Mann-Whitney U test를 이용하였다. ADHD 아동군 내에서의 methylphenidate 투여 전, 후 기저 신경절 DAT 특이 결합/비특이 결합 비율을 비교하기 위하여 paired t-test를 이용하였다.

임상척도의 정도 및 치료 후의 변화와 DAT 밀도 정도가 연관성이 있는지 여부를 조사하기 위하여 ARS 척도 점수 변화와 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율간의 상관관계를 Pearson's correlation test를 통해 알아보았다. 통계 프로그램은 윈도우용 SPSS 10.0을 사용하였으며 p value가 0.05보다 낮은 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

주의력결핍 과잉행동장애 아동은 9명이었으며 정상대조군은 7명이었다. 성별은 주의력결핍 과잉행

동장애 아동군에서 남자 6명, 여자 3명이었고, 정상 대조군은 남자 6명, 여자 1명이었다. 주의력결핍 과잉행동장애 아동의 평균 유병기간은 40.45 (SD=15.66)개월이었다. 주의력결핍 과잉행동장애 아동의 부모가 측정한 ARS상의 부주의성 증상 척도의 평균 점수는 18.27 (SD=4.1)점, 과잉행동 및 충동성 척도의 평균점수는 19.59(SD=7.3), 전체 ARS 점수의 평균은 37.86(SD=4.4)점이었(Table 1).

약물 비노출 주의력결핍 과잉행동장애 아동군과 정상대조군 사이의 좌, 우측 기저신경절 도파민 운반체 특이결합/비특이결합 비율을 비교(Table 2)한 결과 양측 기저 신경절 도파민 운반체 특이결합/비특이결합 비율이 주의력결핍 과잉행동장애 아동에서 정상 대조군에 비해서 유의하게 증가되어 있었다(우측 : z=2.057, p=0.041 ; 좌측 : z=2.096, p=0.032).

9명의 ADHD 아동에서 methylphenidate 투여 전과 후 상태에서 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 비교(Tsblr 3)한 결과, methylphenidate 투여 후 상태가 methylphenidate 투여 전 상태에 비해 좌, 우측 DAT 결합비율이 유의하게 낮아진 것을 관

Table 1. Demographic data and ADHD rating scale scores in drug-naive children with ADHD

Patients No.	Sex	Age(year)	Illness duration(month)	ADHD rating scale					
				P			T		
				Hy-Imp	IA	Total	Hy-Imp	IA	Total
1	M	10	36	14	12	21	9	12	21
2	M	11	45	25	22	39	16	10	26
3	M	11	67	17	20	36	5	6	11
4	M	7	23	28	24	51	7	8	15
5	F	7	31	18	13	20	12	15	27
6	F	11	44	20	15	24	9	18	27
7	M	11	49	21	17	33	13	19	32
8	M	12	45	16	18	33	9	15	24
9	F	8	24	28	21	48	2	13	22
Mean (SD)		9.67 (2.12)	40.45 (15.66)	19.59 (7.3)	18.27 (4.1)	37.86 (4.4)	9.11 (4.23)	12.89 (4.37)	22.00 (6.89)

M : male, F : female, ADHD rating scale : ADHD rating scale-IV, Hy-Imp : Hyperactivity-Impulsivity symptom severity scores, IA : Inattention symptom severity scores, Total : Total ADHD symptom severity scores, P : Parent rating scale, T : Teacher rating scale, SD : Standard Deviation

Table 2. Differences of specific/nonspecific dopamine transporter binding ratios of left and right side basal ganglia between drug-naive children with ADHD and normal healthy children.

Subject No.	LBG/OCC		RBG/OCC	
	ADHD (N=9)	Controls (N=7)	ADHD (N=9)	Controls (N=7)
1	11.42	6.11	13.40	5.72
2	7.86	3.88	7.95	4.56
3	6.99	7.43	7.44	6.26
4	5.92	7.99	5.29	7.58
5	8.00	6.03	7.47	5.66
6	12.10	6.24	11.25	4.98
7	9.16	6.05	9.20	5.16
8	6.81	—	6.70	—
9	8.90	—	9.76	—
Mean (SD)	8.685 (2.300)	6.24 (1.42)	8.717 (2.480)	6.78 (1.06)
Z	2.096		2.057	
p-value	0.032*		0.041*	

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity disorder, Controls : Normal healthy controls, LBG : Dopamine transporter bindings of binding of left basal ganglia, RBG : Dopamine transporter bindings of right basal ganglia, OCC : Dopamine transporter bindings of occipital lobe (reference), LBG/OCC=LBG-background/OCC-background, RBG/OCC=RBG-background/OCC-background, SD : Standard Deviation, — : not applicable

* : p-value < 0.05(by Mann-Whitney U test)

찰할 수 있었다 (우측 : $t=3.239$, $p=0.018$; 좌측 : $t=3.133$, $p=0.020$). 이러한 기저 신경절 DAT 특이 결합/비특이 결합 비율의 저하는 정상 대조군에 비해서도 저하된 양상을 보였다 (Fig. 1, 2).

ARS상의 부주의성 (inattention) 증상 점수, 과잉 행동-충동성(hyperactivity-impulsivity) 점수, 전체 점수와 methylphenidate 투여 전의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이의 상관관계를 조사한 결과 어떤 하위 항목간에도 유의한 상관관계가 존재하지 않았다. 또한, methylphenidate 투여 후, ARS 증상 척도의 호전 정도와 DAT 결합 비율의 변화 사이의 상관관계를 조사한 결과, 하위항목 점수 및 전체 점수에서 모두 유의한 상관관계가 존재하지 않았다.

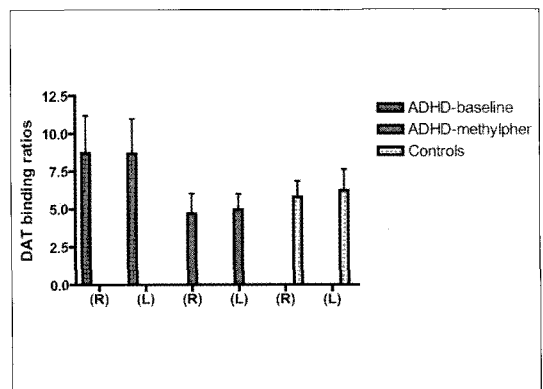


Fig. 1. Specific/nonspecific dopamine transporter binding ratios of left and right side basal ganglia before and after methylphenidate treatment in children with ADHD, as compared with normal controls (ADHD baseline—right $p=0.041$, left $p=0.032$; ADHD methylphenidate—right $p=0.018$, left $p=0.020$)

Table 3. Correlation between specific/nonspecific dopamine transporter binding ratios of left and right side basal ganglia before and after methylphenidate treatment in children with ADHD.

	LBG/OCC		RBG/OCC	
	Baseline (N=9)	Methylphenidate treated (N=9)	Baseline (N=9)	Methylphenidate treated (N=9)
Mean	8.685	4.95	8.717	6.10
(SD)	(2.30)	(1.32)	(2.48)	(0.90)
t	3.133		3.239	
P-value	0.020*		0.018*	

LBG : Dopamine transporter bindings of binding of left basal ganglia, RBG : Dopamine transporter bindings of right basal ganglia, OCC : Dopamine transporter bindings of occipital lobe, LBG/OCC=LBG-background/OCC-background, RBG/OCC=RBG-background/OCC-background, Baseline : before treatment with methylphenidate, Methylphenidate treated : after treatment with methylphenidate, SD : Standard Deviation

* : P-value < 0.05(by Paired t test)

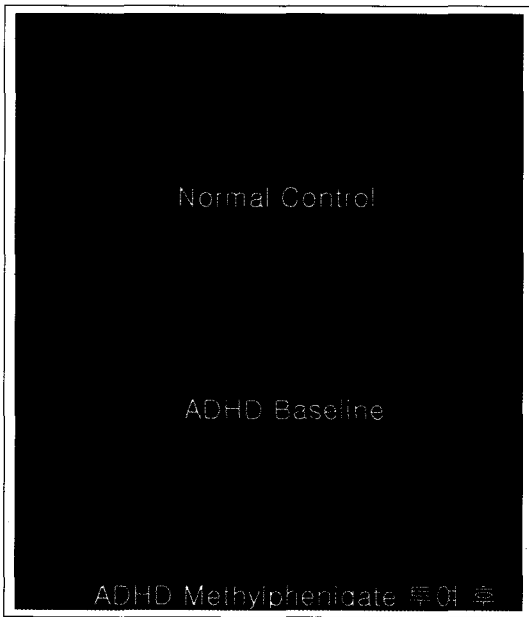


Fig.2. 1-123 IPT SPECT images of a child with ADHD before and after treatment with methylphenidate in comparison with a normal healthy child

고 찰

약물에 노출되지 않은 주의력결핍 과잉행동장애 아동군에서의 기저신경절 도파민 운반체의 밀도가

정상 아동군에 비해 유의하게 증가되어 있었고 주의력결핍 과잉행동장애 아동군에서 methylphenidate 를 투여한 후 기저 신경절 DAT 밀도가 투여 전 상태에 비해 유의하게 감소하는 것을 알 수 있었는데 이는 최근에 연구된 Dressel 등¹⁶⁾의 연구결과와 일치하는 것으로 주의력결핍 과잉행동장애의 신경생 화학적 원인론인 도파민계의 기능이상 가설을 지지 하는 결과라고 생각된다.

이전부터 주의력결핍 과잉행동장애의 신경학적 병태생리를 밝히기 위하여 뇌의 형태학적 연구는 많이 시도되었고 여러 행태학적 연구들을 통해 주의력결핍 과잉행동장애 아동들에서 정상적인 뇌 비대칭성이 소실되어 있고, 특히 기저신경절과 전전두엽 피질의 부피가 정상 아동들에 비해 약 5~10% 정도 감소되어 있음이 알려져 있다.²¹⁾ 특히 기저 신경 절과 전전두엽피질에는 도파민 수용체가 풍부하기 때문에 주의력결핍 과잉행동장애의 원인이 될인 도 파민계 기능이상에 부합되는 결과로 여겨졌다.

주의력결핍 과잉행동장애 아동과 정상 대조군 사 이의 뇌혈류량 또는 대사율을 비교한 기능적 뇌영 상 연구들도 많이 행해졌으며 F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)를 이용한 PET 연구를 통해 주의 력결핍 과잉행동장애 환자의 좌전측 전두엽에서의 포도당 대사율이 유의하게 감소되어 있음을 보고하

였다.¹²⁾ Lou 등²²⁾은 xenon-133 inhalation에 의해 측정된 뇌혈류량 연구를 통해 주의력결핍 과잉행동장애 환자의 선조체의 혈류량이 다른 뇌영역에 비해 현저히 감소되어 있으며 methylphenidate의 투여가 선조체의 혈류량을 증가시킨다고 보고하고 있다. Functional MRI를 이용한 연구에서도 주의력결핍 과잉행동장애 아동군에서 methylphenidate를 투여한 후 선조체 활성이 증가된 결과를 보여주었다.²³⁾ 이와 같이 주의력결핍 과잉행동장애의 뇌영상 연구들에서 보고된 이상 형태 또는 혈류량 및 대사량의 변화를 보이는 뇌영역은 주로 도파민 수용체가 풍부한 영역들이어서 주의력결핍 과잉행동장애 원인론 중의 하나인 도파민 가설을 뒷받침해왔다. 그에 따라 F-18 DOPA PET을 이용하여 주의력결핍 과잉행동장애 아동들에서의 시냅스전 도파민 기능을 알아보기 위한 연구가 행해지게 되었고¹⁵⁾ 이 연구들을 통해 주의력결핍 과잉행동장애 아동군에서 우측 중뇌의 DOPA decarboxylate활성이 정상군에 비해 48%증가되어 있음을 보고하였다. 이 저자들은 주의력결핍 과잉행동장애 아동군에서 DOPA decarboxylate 활성이 정상군에 비해 증가되어 있는 결과에 대해, 1차적인 활성일 수도 있으나 한편으로 도파민계 경로의 기능적 단위들 즉, 도파민수용체, 도파민 흡수 운반체, 도파민 소낭 운반체, 파괴효소들의 이상에 따른 2차적 현상일 수 있다고 해석하였다. 이와 같은 아동군과 성인군 연구 결과의 차이에 대해, 저자들은 성인 주의력결핍 과잉행동장애에서의 전전두엽 DOPA decarboxylate 비정상적 활성은 신경학적 성숙과 적응과정을 동반한 피질하 도파민계 결핍의 상호작용에 기인한 결과라고 가정하였다.

뇌영상을 통한 도파민운반체 밀도 연구는 1999년 Dougherty 등¹⁷⁾이 I-123 altropane SPECT연구를 통해 주의력결핍 과잉행동장애 환자군의 선조체 도파민 운반체 밀도가 정상 대조군에 비해 증가되어 있다고 보고한 이후, 주의력결핍 과잉행동장애 환자군에서 선조체의 도파민운반체 밀도를 측정하기 위한 PET 또는 SPECT 연구들이 진행되어 오고 있다. 특히 도파민운반체를 차단하는 기전으로 주의력결핍 과잉행동장애 증상의 치료 효과를 도모하는 methylphenidate를 투여한 상태에서 선조체 도파민 운반체

밀도의 변화를 관찰함으로써 주의력결핍 과잉행동장애가 도파민계 이상과 관련이 있다는 것을 증명하려는 시도도 함께 이루어 지고 있다. Dresel 등¹⁶⁾ Tc-99m TRODAT-1 SPECT 영상을 통해 측정된 선조체의 도파민운반체 밀도가 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있다고 보고하였고, methylphenidate를 투여한 후 선조체 도파민운반체 밀도가 유의하게 감소된 양상을 보고하고 있다. 그러나 정신자극제에 노출되지 않은 주의력결핍 과잉행동장애 성인 환자군을 대상으로 I-123-CIT SPECT를 적용한 한 최근 연구에서는 선조체의 도파민 운반체 밀도가 정상군에 비해 유의한 차이가 없다고 보고하고 있어¹⁷⁾ ADHD 환자군에서 선조체 DAT 밀도 변화에 대한 가설을 확립하기 위해서는 더 많은 연구들이 필요한 실정이다.

이전 연구에서 약물 비노출 주의력결핍 과잉행동장애 아동군에서 I-123 IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 DAT 밀도가 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있음을 밝힌 바 있으며, 본 연구는 그에 대한 후속 연구로서 약물 비노출 ADHD 아동들을 대상으로 일정 기간 일정한 methylphenidate를 투여한 후 DAT 밀도의 변화를 본 것으로 같은 대상군 내에서 치료를 행한 후의 변화를 보았다는 점에서 의의가 있다. 지금까지 행해져온 DAT 밀도를 관찰하기 위한 모든 연구들이 성인을 대상으로 했던 것이고, ADHD가 학령 전, 후기에 발병하는 소아정신과 질환임을 상기한다면 본 연구의 대상과 대조군이 모두 아동군이라는 점은 중요한 의의가 있다.

본 연구에서는 ARS로 측정된 ADHD의 주요한 증상 및 전 증상 척도와 기저 신경절 DAT 밀도간의 연관성을 알아본 결과에서 methylphenidate 투여 전 상태 및 투여 후 호전도와 DAT 밀도 사이에 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이것은 Dresel 등¹⁶⁾이 Tc-99m TRODAT-1 SPECT를 이용한 연구에서 ADHD 환자군에서 methylphenidate 투여 전과 투여 후의 증상의 호전과 DAT 밀도 감소 사이에 유의한 연관성이 있다고 보고한 것과는 상반되는 결과이다. 반면, van Dyck 등¹⁸⁾이 최근 I-123 β -CIT SPECT를 이용한 연구에서 선조체 DAT 밀도와 ARS로 측정된 methylphenidate 투여

전 증상 척도 점수와 methylphenidate 투여 후 증상 호전도 사이에 유의한 상관성이 없다고 보고한 것과 일치되는 결과이다. 이와 같이 ADHD 증상의 심각도와 DAT 밀도간의 연관성 연구 결과가 다양하게 나오는 것은 기능적 뇌영상 연구의 특징상 많은 대상군을 모집할 수 없다는 점을 들 수 있겠다. 향후 ADHD 증상 척도와 기저 신경절 DAT 밀도간의 상관관계를 보기 위한 연구가 계속되어 ADHD 증상의 심각도와 DAT 밀도의 연관성이 규명되어야 할 필요가 있다고 생각된다.

본 연구의 제한점은 주의력결핍 과잉행동장애 대상군과 대조군의 수가 적다는 것이다. 지금까지의 주의력결핍 과잉행동장애의 도파민운반체 밀도를 보기위한 연구들의 대상군 및 대조군 수가 적은 수였다는 것이 일관되지 않은 결과들의 주요한 원인이었던 것을 감안한다면 앞으로 더 많은 주의력결핍 과잉행동장애 아동군과 대조군을 연구대상으로 하는 것이 필수적일 것이다.

결론적으로, 본 연구에서는 주의력결핍 과잉행동장애 아동군의 기저 신경절 DAT가 정상 아동군에 비하여 증가되어 있음을 알 수 있었으며 이러한 연구 결과를 통해 주의력결핍 과잉행동장애의 신경학적 병인론인 도파민계 기능 이상을 지지한다고 볼 수 있다. 또한, 더욱 특정하게는 DAT의 변화와 밀접한 연관이 있다고 여겨지는 바, 향후 분자유전학적 연구를 통해 주의력결핍 과잉행동장애의 강력한 후보 유전자 중 하나인 도파민 운반체 유전자와 뇌영상을 통한 DAT 밀도간의 연관성을 보기 위한 연구가 행해질 필요가 있다고 생각한다.

요약

목적 ; 주의력결핍 과잉행동장애 (Attention Deficit Hyperactivity disorder ; 이하 ADHD)는 도파민계의 이상 기능으로 생기는 대표적 소아정신과 질환이다. Methylphenidate는 dopamine transporter (DAT)를 차단함으로써 ADHD 증상을 호전시키는 약물로 널리 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 ADHD 아동들을 대상으로 I-123 IPT SPECT를 이용하여 methylphenidate 투여 전후의 DAT density

양상을 비교해 보고자 한다.

대상 및 방법 ; 연구대상은 9명의 ADHD 아동과 7명의 정상 대조군이었다. ADHD 아동군과 정상 대조군에게 모두 약물 비노출 상태에서 ^{123}I IPT 를 정맥 주사후 2시간이 경과한 상태에서 SPECT를 촬영하였다. 이후 ADHD 아동군을 대상으로 methylphenidate 0.7mg/kg/d를 투여한 후 약 8주가 경과한 상태에서 ^{123}I IPT SPECT를 재촬영 하였다. Methylphenidate 투여 전과 후의 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 구한 뒤 비교하였고, 약물 투여 후의 ADHD 증상 척도로 측정된 증상 호전도와 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 변화사이의 상관관계를 알아보았다.

결과 : ADHD 아동군에서 약물 비노출 상태와 정상 대조군 사이의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교한 결과 DAT 결합 비율이 정상 대조군에 비해서 유의하게 증가되었다 (Right : $z=2.057$, $p=0.041$; Left : $z=2.096$, $p=0.032$). 또한 ADHD 아동들에게 methylphenidate 투여 전과 후 상태에서의 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교한 결과, methylphenidate 투여 후 상태가 methylphenidate 투여 전 상태에 비해 좌, 우측 DAT 결합비율이 유의하게 낮아진 것을 관찰할 수 있었다 (우측 : $t=3.239$, $p=0.018$; 좌측 : $t=3.133$, $p=0.020$). ADHD 증상의 호전도와 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 변화사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결론 ; 이러한 결과는 주의력결핍 과잉행동장애의 치료제인 methylphenidate가 작용하는 기전을 이용하여 주의력결핍 과잉행동장애의 병태생리와 연관된 도파민계 기능이상 가능성을 지지한다고 생각된다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애, Methylphenidate, I-123 IPT SPECT, 기저 신경절, Dopamine transporter

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder, 4th

- Edition. APA press, Washington, D.C. 1994.
2. Tayler E. The epidemiology of childhood hyperactivity. Oxford : Oxford University Press, 1991.
 3. Jensen PS, Mrazek D, Knapp P. Evolution and revolution in child psychiatry : ADHD as a disorder of adaptation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36 : 1672-9.
 4. Biederman J, Faraone S, Keenan K, Knee D, Tsuang M. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990 ; 29 : 526-33.
 5. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 564-77.
 6. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity : II. The aetiological role of genes, family relationships, and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989 ; 30 : 691-709.
 7. Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE et al. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 993-8.
 8. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997 ; 2 : 311-3.
 9. Greenhill LL. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992 ; 15 : 1-27.
 10. Rapport M, Denney C, DuPaul G, Gardner M. Attention deficit disorder and methylphenidate : normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994 ; 33 : 882-93.
 11. Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, et al. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 665-9.
 12. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, et al. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 333-40.
 13. Amen DG, Carmichael BD. High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry* 1997 ; 9 : 81-6.
 14. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 1995 ; 20 : 55-60.
 15. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain [¹⁸F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 1209-15.
 16. Dresel S, Krause J, Krause K-H, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, et al. Attention deficit hyperactivity disorder : binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* 2000 ; 27 : 1518-24.
 17. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999 ; 354 : 2132-3.
 18. van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley JK, Malison RT, Baldwin RM, et al. Unaltered Dopamine Transporter Availability in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 309-12.
 19. Cheon KA, Ryu YH, Namkoong K, Kim CH, Lee JD. Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPECT before and after methylphenidate treatment in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Korean J psychopharmacol* 2002 ; 13(2) : 1-9.
 20. Chang LT. A method for attenuation correction in ratio nuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978 ; 25 : 638-43.
 21. Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J. Cognitive neuroscience of attention

- deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol* 1998 ; 8 : 263-71.
22. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Bieber Nielsen J. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 48-52.
23. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder : a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 ; 95 : 14494-9.
-