

주의력결핍 과잉행동장애 아동에서 methylphenidate 투여 전후
[¹²³I]IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 dopamine transporter density*

천근아^{1)†} · 유영훈²⁾ · 남궁기¹⁾ · 김찬형¹⁾ · 이종두²⁾

**Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed
with [¹²³I]IPT SPECT before and after methylphenidate treatment
in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder**

**Keun-Ah Cheon, M.D.^{1)†}, Young-Hoon Ryu, M.D.²⁾,
Kee Namkoong, M.D.¹⁾, Chan-Hyung Kim, M.D.¹⁾, Jong-Doo Lee, M.D.²⁾**



* 본 논문의 요지는 2002년 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

¹⁾ 연세대학교 의과대학 정신과학 교실 *Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul*

²⁾ 연세대학교 의과대학 진단 방사선과학 교실 *Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul*

[†]*Corresponding author*

교신 저자 : 천근아. 135-720 서울시 강남구 도곡동 146-92

연세대학교 의과대학 영동 세브란스병원 정신과학 교실

전화 : 02-3497-3446, 전송 : 02-3462-4304

E-mail : kacheon@yumc.yonsei.ac.kr, kacheon@dreamwiz.com

< abstract >

**Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed
with [¹²³I]IPT SPECT before and after methylphenidate treatment
in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder**

Keun-Ah Cheon, M.D., Young-Hoon Ryu, M.D.,

Kee Namkoong, M.D., Chan-Hyung Kim, M.D., Jong-Doo Lee, M.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul

Objectives : ADHD has been known as psychiatric disorder in childhood associated with dopamine dysregulation. The symptoms of ADHD can be treated with methylphenidate, a potent blocker of the dopamine transporter (DAT). In present study, we investigated DAT density using I-123N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl)tropane ([¹²³I]IPT SPECT) in children with ADHD before and after treatment with methylphenidate.

Method : Seven drug-naive children with ADHD and eight normal children were included in the study and performed SPECT 2 hours after an intravenous administration of [¹²³I]IPT. All children with ADHD reperformed [¹²³I]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 increase of specific/nonspecific DAT binding ratio of right basal ganglia than normal children (Right: $z = 2.085$, $p = 0.037$; Left: $z = 1.506$, $p = 0.132$). 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 : The data of this study using methylphenidate in children with ADHD support the complex dysregulation of the dopaminergic neurotransmitter system in children with ADHD.

KEY WORDS : Attention Deficit Hyperactivity disorder · Methylphenidate · [¹²³I]IPT SPECT · Basal ganglia · Dopamine transporter density

< 국문초록 >

연구목적 :

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 iodine-123 N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl) tropane (^{123}I)]IPT) SPECT를 이용하여 methylphenidate 투여 전,후의 DAT density 양상을 비교해 보고자 한다.

방 법 :

연구대상은 7명의 ADHD 아동과 8명의 정상 대조군이였다. 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 측정한 증상 호전도와 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 변화사이의 상관관계를 알아보았다.

결 과 :

ADHD 아동군에서 약물 비노출 상태와 정상 대조군 사이의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교한 결과, 우측 DAT 결합 비율이 정상 대조군에 비해서 유의하게 증가된 반면, 좌측은 유의한 증가를 보이지 않았다 (우측: $z = 2.085$, $p = 0.037$, 좌측: $z = 1.506$, $p = 0.132$). 또한 ADHD 아동들에게 methylphenidate 투여 전과 후 상태에서의 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 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.

결 론 :

이러한 결과는 ADHD 치료제인 methylphenidate가 작용하는 기전을 이용하여 ADHD 가 DAT와 연관된 도파민계 이상 기능이라는 가설을 지지한다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애, Methylphenidate, ^{123}I)]IPT SPECT, 기저 신경절, Dopamine transporter density

서 론

주의력결핍 과잉행동 장애 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; 이하 ADHD)는 학령기 아동에서 가장 흔한 행동장애 중의 하나이다. 이 장애의 특징적인 증상은 집중력 장애, 부적절한 과잉행동 및 충동성이며¹⁾, 학령기 아동의 약 4~6%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 또한 많은 ADHD 아동들이 성인기에 반사회적 인격장애 및 약물 남용으로 발전될 위험이 높다.³⁾ DSM-IV 상에서 ADHD의 증상은 7세 전에 나타나기 시작해야 하고 최소 6개월간 지속되어야 하며, 학교, 가정 등에서 광범위하게 나타나야 한다.¹⁾

지난 몇 년간 ADHD 원인의 중요한 부분을 차지한 것은 가족 및 유전적 요소들로, 여러 연구들을 통해 ADHD가 매우 유전도 (heritability)가 높은 질환으로 알려지게 되었다.⁴⁻⁶⁾ ADHD에 관한 여러 분자유전학 연구들에서 도파민 운반체 (dopamine transporter ; 이하 DAT) 유전자가 ADHD와 연관이 있음을 보고하였다.^{7,8)} 그 밖에도, ADHD와 DAT 사이의 연관성은 많은 연구를 통해 입증되어왔다. ADHD의 대표적인 치료 약물로 알려져 있는 methylphenidate는 기저 신경절에 주로 분포하고 있는 DAT를 차단하여 도파민이 전시냅스 부위로 재흡수 되는 것을 억제함으로써 시냅스 내 도파민 농도를 증가시켜 치료 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.^{9,10)} 또한, ADHD의 신경생물학적 원인을 찾기 위한 뇌영상 연구도 활발히

행해져왔다. ADHD의 신경해부학적 이상 소견에 대한 보고에서부터¹¹⁾, 기능적 뇌 영상 (functional neuroimaging)인 single photon emission computed tomography (SPECT) 와 positron emission tomography (PET) 연구가 많이 보고되었다.¹²⁻¹⁴⁾ 그러나 이러한 PET 또는 SPECT 연구는 뇌혈류 (brain perfusion) 또는 포도당 대사 (glucose metabolism)의 이상을 보기 위한 연구가 대부분이었으며 ADHD의 신경생물학적인 원인과 관련된 도파민 계에 직접 작용하는 radioligand를 이용한 기능적 뇌영상 연구는 이제 시작 단계에 불과하다. Ernst 등¹⁵⁾은 fluorine-18 fluorodopa([18F] DOPA) PET을 이용한 두 연구를 통해 ADHD 환자군에서 중뇌의 [18F] DOPA의 흡수 (uptake)가 비정상적으로 증가되어 있다고 보고한 바 있다. 최근에는 선조체 (striatum)에 특정하게 결합하고 다른 뇌 부위에는 거의 결합하지 않는 radioligand 인 [99m-Tc]TRODAT-1을 이용한 SPECT 영상에서 성인 ADHD 환자군의 선조체 DAT 밀도가 정상 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있다는 연구결과가 보고되었다.¹⁶⁾ 또한, 이 저자들은 ADHD 환자들에게 methylphenidate를 투여하기 전과 후의 선조체 DAT 밀도의 변화를 비교한 결과, methylphenidate 투여 후의 선조체 DAT 밀도가 투여 전에 비해 현저하게 감소되었음을 규명하였고, 이러한 감소와 증상의 호전도가 연관성이 있다고 보고하였다. 이전 연구에서도 Dougherty 등¹⁷⁾은 6명의 ADHD 성인 환자들을 대상으로 ¹²³I altropane을 이용한 SPECT 연구를 통해 ADHD 환자군의 선조체 DAT 밀도가 정상 대조군에 비해 약 70% 증가되어있다

고 보고하였다. [^{123}I]2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane([^{123}I] β -CIT) SPECT를 이용한 ADHD 성인 환자군과 정상 대조군사이의 선조체 DAT 밀도를 비교한 최근의 연구에서는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁸⁾ 이와 같이 ADHD의 병태생리와 연관있는 DAT 밀도를 알아보기 위해 시도된 몇몇 연구들에서조차 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 있다. 그에 따라 본 저자는 이전 연구를 통해 DAT에 특정하게 결합하는 물질인 I-123N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl)tropane([^{123}I]IPT)를 사용한 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 있음을 밝힌 바 있다.¹⁹⁾

본 연구에서는 이전 연구에 이어, 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 [^{123}I]IPT SPECT 영상을 통한 기저 신경절 DAT 밀도를 비교해 보았다. 또한 ADHD 아동의 증상의 심각도(severity)가 methylphenidate 투여 후 호전된 정도와

기저 신경질 DAT 밀도 변화 사이의 연관성을 규명하고자 하였다.

연구 방법

1. 연구대상

본 연구의 대상은 연세대학교 의과대학 영동 세브란스 병원 소아청소년정신과에 내원한 만 6~12세 사이의 아동들로서 ADHD 아동 7명 (8.71 ± 1.70 세)과 정상 대조군 8명 (11.0 ± 2.93 세)이 포함되었다. DAT 밀도는 나이가 10세 증가함에 따라 약 5% 비율로 감소되는 것으로 알려져 있는 바,²⁰⁾ 본 연구에서는 대상군과 대조군의 나이를 모두 만 6~12세 사이로 제한하였다.

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 정신자극제 (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, 정신지체나 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.

2. 임상증상의 진단 및 평가도구

1) Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime

Version (K-SADS-PL) : ADHD를 진단하기 위한 도구로 사용되었다. ADHD증상의 심각도를 평가하고 객관적인 진단기준을 사용하여 32개의 DSM-IV 소아청소년 정신과 질환의 현재 및 평생 이환상태를 평가할 수 있도록 고안된 반구조화된 면담도구 (semistructured interview)이다. K-SADS-PL은 개발자에 의해 신뢰도와 타당도가 검증되어 있다.²¹⁾ 한국판 K-SADS-PL은 김영신 등²²⁾에 의해 번역되어 ADHD, 틱 장애(tic disorder), 반항적 도전 장애 (oppositional defiant disorder) 및 우울장애, 불안장애에 대해서 신뢰도와 타당도가 연구되었다.

2) ADHD 평가척도 (ADHD Rating Scale-IV, ARS) : ADHD 증상의 심각도 (severity)를 측정하기 위해 DSM-IV 진단기준¹⁾에 의거하여 Dupaul 등²³⁾이 고안한 척도로 총 18개의 문항으로 구성되어있고 0~3점까지 4점 평정이 가능한 순서 척도이다. 18개의 항목은 부주의성 (inattention)에 관련된 증상을 반영하는 9개의 항목과 과잉행동 (hyperactivity) 및 충동성 (impulsivity)을 반영하는 9개의

항목으로 나누어져 있다.²³⁾ 부모용과 교사용 척도를 실시하며 항목은 동일하다. 한국어판 ARS는 소유경 등²⁴⁾에 의하여 표준화되었다. ARS는 ADHD 아동군을 대상으로 methylphenidate를 투여하지 않은 상태에서 측정하였고, methylphenidate를 투여한 이후에 SPECT 촬영 시점에서 증상의 호전도를 평가하기 위해 측정하였다.

3. SPECT 영상

[¹²³I]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. SPECT 촬영 전 환아를 테이블에 눕게 한 후 3-way stopcock이 연결된 catheter를 환자의 antecubital vein에 연결 후 10 ml의 생리식염수를 연결하였다. [¹²³I]IPT 주사 전 주사기의 방사능을 dose calibrator를 이용하여 측정하였다. 빠른 순간 주사로 I-123 5.07 ± 1.28 mCi (187.59 ± 47.36 MBq)을 약 20초 동안 catheter를 통하여 주사한 후 I-123이 주사기에 남지 않도록 생리식염수로 다시 주사하였다. 주사 후 정량분석을 위하여 주사기와 catheter에 남아있는 [¹²³I]IPT의 방사능을 dose calibrator를 이용하여 측정하고 붕괴에 대해 보정하였다. 각각 아동들에게서 주사 시작과 동시에 중간 에너지용 조준기를 장착한 이중 헤드

SPECT 카메라(Vertex, ADAC, Milpitas, CA)를 이용하여 동적 SPECT 데이터를 얻었다. 초기 연구에서는 환자군과 대조군에서 위와 같은 방법으로 모두 동적 SPECT 데이터를 얻었으나 기존의 보고에서 2시간 이후의 SPECT 영상만으로도 동적 SPECT 데이터를 대치할 수 있다는 보고에 따라서 이후의 연구에서는 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. 2시간 정적 SPECT 영상을 얻은 후 IPT의 전신 분포를 보기 위하여 중간에너지 조준기가 장착된 SPECT 카메라 (Vertex, ADAC, Milpitas, CA)를 이용하여 15분간 전신 평면영상을 획득하였다.

4. Methylphenidate 투여 및 절차

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.

5. 영상분석

획득된 영상들은 차단 주파수 (cut-off frequency) 0.75 cycles/cm인 Hamming filter를 이용하여 재구성하였다. 재구성된 영상들은 Chang²⁵⁾의 감쇠보정방법 (attenuation correction)을 이용하여 I-123 감쇠에 대하여 보정하였다. 비교적 뇌의 경계 부분이 명확한 20분 영상을 참조하여 AC-PC (anterior commissure-posterior commissure) 선으로 재절단 (re-slicing)한 후 영상이 기울어졌을 경우 횡축 (transaxial) 영상을 참고로 재구성하였다. 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 [¹²³I]IPT의 양을 이용 counts/minute/mCi/voxel의 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 배경 DAT 결합 (DAT bindings of the background, BKG)을 뺀 값을 OCC에서 BKG를 뺀 값으로 나누어 산출하였다.

$$\text{LBG/OCC} = \text{LBG-BKG/OCC-BKG}$$

$$\text{RBG/OCC} = \text{RBG-BKG/OCC-BKG}$$

6. 통계분석

7명의 ADHD 아동과 8명의 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 사용하였다.

연구 결과

1. 인구사회학적 특징 및 임상증상 척도 평가 (표 1)

ADHD 아동은 7명이었으며 정상 대조군은 8명이었다. 성별은 ADHD 아동군은 남자 5명, 여자 2명이었다. 정상 대조군의 경우는 남자 6명, 여자 2명이었다. ADHD 아동의 평균 유병기간은 35.57 (SD=11.66)개월이었다. ADHD 아동의

부모가 측정한 ARS 상의 부주의성 증상 척도의 평균 점수는 19.14 (SD=3.58) 점, 과잉행동 및 충동성 척도의 평균 점수는 19.29 (SD=5.82), 전체 ARS 점수의 평균은 38.43 (SD= 8.60)이었다.

2. ADHD 아동군에서 약물 비노출 상태와 정상 대조군 사이의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율의 비교 (표 2)

7명의 ADHD 아동군에서 약물 비노출 상태와 정상 대조군 사이의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교한 결과, 우측 DAT 결합 비율이 정상 대조군에 비해서 유의하게 증가된 반면, 좌측은 유의한 증가를 보이지 않았다 (우측: $z = 2.085$, $p = 0.037$, 좌측: $z = 1.506$, $p = 0.132$).

3. ADHD 아동군에서 methylphenidate 투여 전,후 상태의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율 비교 (표 3)

7명의 ADHD 아동에서 methylphenidate 투여 전과 후 상태에서 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율 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: $t = 3.133$, $p = 0.020$). 이러한 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율의 저하는 정상 대조군에 비해서도 저하된 양상을 보였다 (그림 1)(그림 2).

4. ARS 변화와 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이의 상관관계

ARS 상의 부주의성 (inattention) 증상 점수, 과잉행동-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.



고 찰

본 연구는 ADHD 아동군에서 methylphenidate를 투여한 후 기저 신경절 DAT 밀도가 투여 전 상태에 비해 유의하게 감소하는 것을 알 수 있었다. 이것은 최근에 행해진 [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPET를 이용하여 성인 ADHD에서의 DAT 밀도를 관찰했던 Dresel 등¹⁶⁾의 연구 결과와 일치하는 것으로, ADHD의 도파민계의 이상기능 가설을 지지하는 결과라고 생각된다.

학령기 아동의 가장 흔한 정신 장애인 ADHD의 신경생물학적 원인을 밝히기 위한 노력으로 초기에는 뇌의 형태학적 연구가 많이 행해졌다. 여러 형태학적인 연구들을 통해 ADHD 아동들에서 정상적인 뇌 비대칭성이 소실되어 있고, 특히 기저 신경절과 전전두엽 피질 (prefrontal cortex)의 부피가 정상 아동들에 비해 약 5~10% 정도 감소되어 있음이 알려져 있다.²⁶⁾ 특히, 기저 신경절과 전전두엽 피질에는 도파민 수용체 (dopamine receptor)가 풍부하기 때문에 ADHD의 원인 가설인 도파민계 기능 이상에 부합되는 결과로 여겨졌다. ADHD 아동과 정상 대조군 사이의 뇌혈류량 또는 대사율을 비교한 기능적 뇌영상 연구들도 많이 행해져왔다. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose를 이용한 PET 연구를 통해 ADHD 환자의 left anterior frontal lobe에서의 포도당 대사율이 유의하게 감소되어 있음을 보고하였다.¹²⁾ 또한 Lou 등²⁷⁾은 xenon-133 inhalation에 의해

측정한 뇌혈류량 연구를 통해 ADHD 환자의 선조체의 혈류량이 다른 뇌 영역에 비하여 현저히 감소되어 있으며 methylphenidate 투여가 선조체의 혈류량을 증가시킨다고 보고하였다. Functional MRI 영상을 이용한 연구에서도 ADHD 아동군에서 methylphenidate의 투여한 후 선조체 활성이 증가된 결과를 보여주었다.²⁸⁾ 이와 같이 ADHD의 뇌영상 연구들에서 보고된 이상 형태 또는 혈류량 및 대사량의 변화를 보이는 뇌 영역은 주로 도파민 수용체가 풍부한 영역들이어서 ADHD 원인론 중의 하나인 도파민 가설을 뒷받침해왔다. 그에 따라 [¹⁸F] DOPA PET을 이용하여 ADHD 아동들에서의 시냅스전 도파민 기능(presynaptic dopamine function)을 알아보기 위한 연구가 행해지게 되었으며,¹⁵⁾ 이 연구들을 통해 ADHD 아동군에서 우측 중뇌의 DOPA decarboxylase 활성이 정상군에 비해 48% 증가되어 있음을 보고하였다. 이 저자들은 ADHD 아동군에서 DOPA decarboxylase 활성이 정상군에 비해 증가되어있는 결과에 대해, 1차적인 활성일 수도 있으나 한편으로 도파민계 경로의 기능적 단위들 즉, 도파민 수용체, 도파민 흡수 운반체 (dopamine uptake transporter), 도파민 소낭 운반체 (dopamine vesicular transporter), 파괴 효소 (degradation enzyme)들의 이상에 따른 2차적인 현상일 수 있다고 해석하였다. 또한, 이 저자들은 성인 ADHD 환자군에서 같은 연구를 통해 전전두엽 DOPA decarboxylase 활성이 비정상적임을 보고한 바 있다.²⁹⁾ 이와 같은 아동군과 성인군 연구 결과의 차이에 대해, 저자들은 성인

ADHD 에서의 전전두엽 DOPA decarboxylase 비정상적 활성화는 신경학적 성숙과 적응과정을 동반한 피질하 도파민계 결핍 (subcortical dopaminergic deficit)의 상호작용에 기인한 결과라고 가정하였다.

ADHD 환자들에서 뇌영상을 통한 DAT 밀도 연구는 아직 시작단계이지만 1999년, Dougherty 등¹⁷⁾이 ¹²³I altropane SPECT 연구를 통해 ADHD 환자군의 선조체 DAT 밀도가 정상 대조군에 비해 증가되어 있다고 보고한 이후, 비교적 ADHD 환자군에서 선조체 DAT 밀도를 측정하기 위한 PET 또는 SPECT 연구들이 진행되어오고 있다. 특히 DAT를 차단하는 기전으로 ADHD 증상의 치료 효과를 도모하는 methylphenidate를 투여한 상태에서 선조체 DAT 밀도의 변화를 관찰함으로써 ADHD가 도파민계 이상에 의한 질환이라는 것을 증명하려는 시도도 함께 이루어지고 있는 상태이다. Dresel 등¹⁶⁾은 ADHD 환자군에서 [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT 영상을 통해 측정한 선조체 DAT 밀도가 정상 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있다고 보고하였고, methylphenidate를 투여한 이후 선조체 DAT 밀도가 유의하게 감소된 양상을 보고한 바 있다. 그러나 정신 자극제에 노출되지 않은 ADHD 성인 환자군을 대상으로 [¹²³I]β-CIT SPECT를 적용한 한 최근 연구에서는 선조체 DAT 밀도가 정상군에 비해 유의한 차이가 없다고 보고한 바 있어¹⁸⁾ ADHD 환자군에서 선조체 DAT 밀도 변화에 대한 가설을 확립하기 위해서는 더 많은 연구들이 필요한 실정이다.

본 저자는 이전 연구에서 약물 비노출 ADHD 아동군에서 [123 I]IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 DAT 밀도가 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있음을 밝힌 바 있다. 따라서, 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. 또한, DAT 밀도는 나이가 10세씩 증가함에 따라 약 5% 비율로 감소되는 것으로 알려져 있기 때문에^{20,30,31)} 연구에서는 ADHD 대상군과 대조군이 모두 만 6세~12세 사이의 아동군이라는 점에서 의의가 있겠다. 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 매우 큰 의의가 아닐 수 없다.

본 연구에서는 기존 연구에서 ADHD나 뚜레 장애의 DAT 밀도 영상을 보기 위하여 많이 사용되어 온 [123 I] β -CIT 대신 [123 I]IPT를 사용하였다. SPECT를 이용한 DAT 밀도 영상에는 I-123을 이용한 radioligand 들이 주로 사용되는데 I-123은 반감기가 상대적으로 길어 카메라 주위에 싸이클로트론을 필요로 하지 않으며 가장 많이 사용되는 radioligand가 [123 I] β -CIT 와 [123 I]IPT 사용되고 있다. [123 I] β -CIT는 뇌내의 DAT의 변화를 평가하는 우수한 방법이지만 주사 후 18-24시간 후에 최고 선조체 섭취에 도달하므로 18-24시간이 되어야 검사가 가능하므로 시간이 오래

걸리고 외래환자의 경우 환자가 두 번 방문해야 하는 불편함이 있으며, [¹²³I]IPT에 비하여 검사 비용도 더 들고, 검사에 불편한 점이 많다.³²⁾³³⁾ 이에 반하여 [¹²³I]IPT는 DAT의 미세한 변화를 정량화하여 평가함이 가능한 시행 가능한 유일한 비침습적인 검사방법이며, 방사 화합물의 표지 및 검사 방법이 비교적 간단하고 빠른 약력학을 보이기 때문에 주사 후 1-2시간만에 최고 선조체 섭취를 보여 조기 영상을 얻을 수 있어 검사시간이 2시간으로 훨씬 짧아진다는 장점이 있다.³⁴⁻³⁶⁾

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 [^{99m}Tc]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 [¹²³I]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 위

한 연구가 계속되어 ADHD 증상의 심각도와 DAT 밀도의 연관성이 규명되어야 할 필요가 있다고 생각된다.

본 연구의 제한점은 ADHD 대상군과 대조군의 수가 10 명 이하로 너무 적다는 것이다. 지금까지의 ADHD의 DAT 밀도 영상을 보기 위한 연구들의 대상군 및 대조군 수가 적은 수였다는 것이 일관되지 않은 결과들의 주요한 원인이었던 것을 감안한다면 앞으로 더 많은 ADHD 아동군과 대조군을 연구 대상으로 하는 연구는 필수적이라고 생각한다. 그러나, 본 연구는 지난 연구에서의 제한점을 보완하여 일정 기간, 같은 용량의 methylphenidate 투여한 이후 투여 전,후의 DAT 밀도를 비교해 보았고 세부 증상들과 DAT 간의 연관성을 살펴본 후속 연구라는 점에서 의의가 있다.

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

참고문헌

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder, IVth Edition. APA press, Washington, D.C. 1994.
- 2) **Taylor E.** The epidemiology of childhood hyperactivity. Oxford: Oxford University Press ; 1991.
- 3) **Mannuzza S, Klein R, Bessler A, Malloy P, LaPadula M.** Adult outcome of hyperactive boys : educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 1993;50: 565-576.
- 4) **Biederman J, Farone 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;29:526-533.
- 5) **Biederman J, Newcorn J, Sprich.** Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. Am J Psychiatry 1991; 148:564-577.
- 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;56:993-998.
- 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;2:311-313.
- 9) **Greenhill LL.** Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:1-27.
- 10) **Rappport 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;33:882-893.
- 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;151:665-669.
- 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;50:333-340.
- 13) **Amen DG, Carmichael BD.** High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann*

Clin Psychiatry 1997;9:81-86.

- 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;156:1209-1215.
- 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;27:1518-1524.
- 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;354:2132-2133.
- 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;159:309-312.
- 19) **천근아, 유영훈, 김영기, 남궁기, 김찬형.** 주의력결핍 과잉행동장애 아동에서 I-123 IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 도파민 운반체 밀도. 대한정신약물학

회지 2002;13(2):1-9.

20) **Asenbaum S, Bruck T, Prirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, et al.**

Imaging of dopamine transporter with iodine-123- β -CIT and SPECT in Parkinson's disease. J Nucl Med 1997;38:1-6.

21) **Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al.** Schedule for

Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Life Time Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1997;36:980-988.

22) 김영신, 천근아, 김봉년, 유희정, 김재원, 조수철, 등. 한국판 K-SADS-PL

(Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version)의 신뢰도 및 타당도에 대한 연구. 대한신경정신의학회 추계학술대회; 2001.

23) **DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R.** ADHD Rating Scale-IV:

Checklists, Norms, and Clinical Interpretation. New York, Guilford Press; 1998.

24) 소유경, 노주선, 김영신, 고선규, 고윤주. 한국어판 부모,교사 ADHD 평가 척

도의 신뢰도와 타당도 연구. 신경정신의학 2002;41(2):283-289.

25) **Chang LT.** A method for attenuation correction in ratio nuclide computed tomography.

IEEE Trans Nucl Sci 1978;25:638-643.

- 26) **Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J.** Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:263-271.
- 27) **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.
- 28) **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 USA* 1998;95:14494-14499.
- 29) **Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM.** DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1998;18:5901-5907.
- 30) **Mozley PD, Acton PD, Barraclough ED, Plossl K, Gur RC, Alavi A, et al.** Effects of age on dopamine transporters in healthy humans. *J Nucl Med* 1999;40:1812-1817.
- 31) **Mozley PD, Kim HJ, Gur RC, Tatsch K, Muenz LR, McElgin WT, et al.** [¹²³I]IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: non-linear effects of normal aging on striatal uptake values. *J Nucl Med* 1996;37:1965-1970.
- 32) **Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Van Royen EA.** Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and

positron emission tomography in patients with parkinsonism. Eur J Nucl Med 1999;26: 171-182.

33) **Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS.** [¹²³I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. Neurology 1996;46:231-237.

34) 김희중, 임주혁, 양승오, 류진숙, 최윤영, 이명중, 이희경. [I-123]IPT SPECT를 이용한 도파민 재섭취부위의 영상화: 반정성적 분석방법을 이용한 정상인과 파킨슨병 환자의 차이. 대한핵의학회지 1996;30:35-46.

35) **Kim HJ, Im JH, Yang SO.** Imaging and quantitation of dopamine transporters with iodine-123-IPT in normal and Parkinson's disease subjects. J Nucl Med 1997;38:1703-1711.

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

patients No.	sex	age (year)	illness duration (month)	ADHD rating scale (methylphenidate naïve state)		
				Hy-Imp	IA	Total
1	F	8	26	27	21	48
2	M	11	50	17	22	39
3	M	6	25	27	24	51
4	M	10	52	15	18	33
5	F	2	36	13	18	31
6	M	8	24	15	13	28
7	M	8	36	21	18	39
mean		8.71	35.57	19.29	19.14	38.43
(SD)		(1.70)	(11.66)	(5.82)	(3.58)	(8.60)

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, SD: Standard Deviation

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

	LBG/OCC		RBG/OCC	
	ADHD (N=7)	Controls (N=8)	ADHD (N=7)	Controls (N=8)
Mean	7.99	6.51	8.41	6.10
(SD)	(1.80)	(1.32)	(2.57)	(0.90)
Z	1.506		2.085	
P-value	0.132		0.037 *	

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), $LBG/OCC = LBG\text{-background}/OCC - \text{background}$, $RBG/OCC = RBG\text{-background}/OCC\text{-background}$, SD: Standard Deviation ,

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

Table 3. 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=7)	Methylphenidate treated (N=7)	Baseline (N=7)	Methylphenidate treated (N=7)
Mean	7.99	4.95	8.41	4.69
(SD)	(1.80)	(1.03)	(2.57)	(1.33)
t	3.13		3.24	
P-value	0.020*		0.018*	

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 , Baseline : before treatment with methylphenidate, Methylphenidate treated : after treatment with methylphenidate, SD: Standard Deviation ,

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

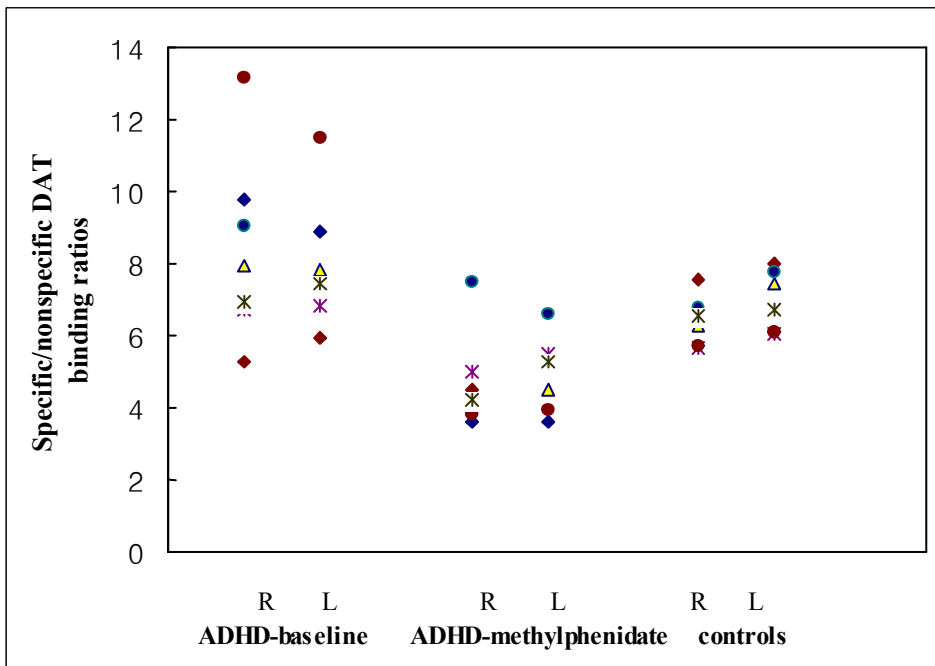


Fig. 1. Specific/nonspecific dopamine transporter binding ratios of left and right side basal ganglia before and after methylphenidate treatment in children with ADHD, as compared with normal controls

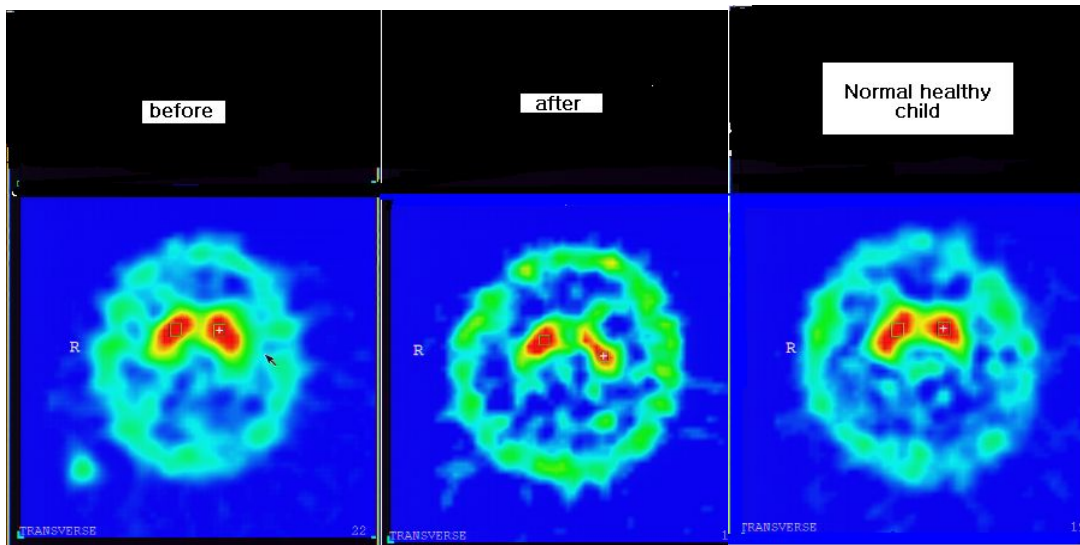


Fig.2. [^{123}I]IPT SPECT images of a child with ADHD before and after treatment with methylphenidate in comparison with a normal healthy child
before : before treatment with methylphenidate, after : after treatment with methylphenidate

K C I