

주의력결핍 과잉운동장애 아동에서
도파민 수송체 유전자와
정서 및 행동문제와의 연관성

연세대학교 대학원

의 학 과

송 정 은

주의력결핍 과잉운동장애 아동에서
도파민 수송체 유전자와
정서 및 행동문제와의 연관성

지도교수 이 만 홍

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2002 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

송 정 은

송정은의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002 년 6 월 일

감사의 글

본 논문을 쓰기까지 많은 가르침을 주신 이만홍 선생님께 진심으로 감사드립니다. 많은 지도와 조언을 하여 주신 김진수 선생님과 전우택 선생님께도 깊이 감사드립니다.

연구의 계획과 완성에 이르기까지 항상 도움이 되어 주셨던 노경선 선생님과 신동원 선생님께도 감사드립니다.

끝으로 논문이 나오기까지 많은 도움을 주신 가족들에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

국문요약.....	1
I. 서론.....	3
II. 재료 및 방법.....	8
1. 연구대상.....	8
2. 연구방법.....	8
가. 연구절차.....	8
나. 연구도구	9
다. Genomic DNA 의 정제	10
라. 통계분석	11
III. 결과.....	12
1. 연구대상의 인구사회학적 자료.....	12
2. 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의	
K-CBCL 하위척도의 차이.....	14
3. 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군에서	
K-CBCL의 주의집중문제 척도와 기타 문제행동	
증후군 척도간의 상관성.....	15
IV. 고찰.....	17
V. 결론.....	23
참고문헌.....	24
영문요약.....	31

표 차례

표1	10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의 인구사회학적 변인 비교.....	13
표2	10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의 K-CBCL 하위척도비교.....	14
표3	10/10 대립형질군에서 주의집중 문제척도와 기타 문제행동 증후군 척도간의 상관분석.....	15
표4	10/9 대립형질군에서 주의집중 문제척도와 기타 문제행동증후군 척도간의 상관분석.....	16

국문요약

주의력결핍 과잉운동장애 아동에서 도파민 수송체 유전자와 정서 및 행동문제와의 연관성

도파민 수송체 유전자는 주의력결핍 과잉운동장애의 발현과 밀접한 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다. 백인을 대상으로 한 연구에서 도파민 수송체 대립형질 10 반복형(480bp)이 주의력결핍 과잉운동장애의 위험 대립형질로 보고되었으며 도파민 수송체 대립형질에 따른 임상적 특징의 차이에 대한 연구가 진행되어 왔다. 10 반복형 대립형질의 경우 부주의 증상보다는 과잉운동-충동성의 증상과 연관이 있다는 보고가 있었다. 또한 일반인구를 대상으로 한 연구에서 10 반복형 대립형질의 경우 내재화 증상과 연관이 있었고 9 반복형 대립형질의 경우 외현화 증상과 연관이 있었다. 따라서 주의력결핍 과잉운동장애 아동에서 도파민 수송체 유전자 대립형질에 따라 다른 임상적 특징을 가질 것으로 기대된다. 특히 이 질환에서 많이 동반되는 우울 불안 등의 정서문제 및 행동문제에 있어서도 다른 특징을 보일 것으로 기대된다.

본 연구의 목적은 주의력결핍 과잉운동장애 환자를 대상으로 도파민 수송체 10/10(480bp/480bp) 반복형 대립형질군과 10/9(480bp/440bp) 반복형 대립형질군 사이에 한국판 아동 청소년 행동 평가척도(K-CBCL)로 평가한 행동 및 정서 문제에 차이가 있는지 알아보고자 하는 것이다.

연구 대상은 주의력결핍 과잉운동장애로 진단된 6-12세의 환자 37명을 대상으로 하였다. 혈액을 채취하여 도파민 수송체 유전자 대립형

질을 확인하고 K-CBCL를 부모에게 작성하도록 하였다.

10/10 반복형 대립형질군과 10/9 반복형 대립형질군을 독립변수로 하고 K-CBCL의 각 소항목을 종속변수로 하여 비모수 통계 Mann-Whitney U 분석을 실시하였다. 10/10 반복형 대립형질군과 10/9 반복형 대립형질군간의 K-CBCL 하위척도 점수를 비교하였을 때, 사고의 문제만 두군간의 통계적으로 유의미한 차이가 있었다. 10/10 반복형 대립형질군과 10/9 반복형 대립형질군을 나누어 각각 K-CBCL의 주의집중문제척도와 기타 문제행동증후군 척도간의 Spearman 상관분석을 하였을 때, 10/10 반복형 대립형질군은 주의집중문제와 사회성척도간에 부적 상관관계를 보였고 위축, 우울/불안, 사회적 미성숙, 사고의 문제, 비행, 공격성, 내재화 문제, 외현화 문제, 문제행동척도등과 정적 상관관계를 보였다. 10/9 반복형 대립형질군의 경우는 주의집중문제척도와 기타 문제행동 증후군 척도간에 상관관계가 없었다.

본 연구의 결과 주의력결핍 과잉운동장애 아동에서 10/9 반복형 대립형질군과 10/10 반복형 대립형질군은 동반되는 정서 및 행동문제가 다를 수 있다. 10/9 반복형 대립형질군의 경우 사고의 문제가 더 많이 동반되며, 10/10 반복형 대립형질군의 경우 주의집중문제와 동반되는 정서 및 행동문제와 연관성이 있으므로 이에 대한 임상적 이해와 개입이 필요함을 시사한다.

핵심되는 말; 주의력결핍 과잉운동장애, 도파민 수송체 유전자, K-CBCL, 사고의 문제.

주의력결핍 과잉운동장애 아동에서
도파민 수송체 유전자와 정서 및 행동문제와의 연관성

<지도교수 이 만 홍>

연세대학교 대학원 의학과

송 정 은

I. 서 론

주의력결핍 과잉운동장애는 미국 통계에 의하면 3-5%의 유병율을 가진 흔한 질환이다.¹⁾ 이 질환을 가진 아동들은 학업적 사회적 기능의 손상 뿐 아니라 나아가 성인이 되어서는 직업적 기능까지 손상을 보인다고 알려져 있다. 동반되는 정서 및 행동문제들도 다양하고 심각하여 불안, 우울, 공격성, 비행, 교통사고, 약물중독 등의 많은 문제를 동반한다.

주의력결핍 과잉운동장애 아동의 부모나 형제의 20-30%가 역시 같은 질환을 갖고 있고²⁾³⁾, 정상 대조군에 비해서 환자의 친척의 경우 이 질환의 유병률이 높으며⁴⁾⁵⁾ 쌍생아 연구에서 일란성 쌍생아가 이란성 쌍생아에 비해 더 높은 일치율을 보이는 등⁶⁾ 이 질환은 유전성이 있는 것으로 알려져 있다.

이러한 연구결과를 바탕으로 하여 주의력결핍 과잉운동장애와 연관있는 유전자를 찾는 연구들이 진행되어 왔으며 특히 도파민에 대한 연

구에 초점이 맞추어 지고 있다. 도파민 시스템은 정신분열증, 약물 남용 등의 정신과적 질환 및 파킨슨씨병 등의 신경과 질환의 원인으로 기여하는 가능성으로 인해 여러 연구의 초점이 되어왔다. 도파민 시스템은 도파민 수용체, 도파민 생성과 대사를 조절하는 효소, 도파민 수송체등이 중요한 요소이며 이들의 유전자들이 도파민 시스템을 조절하는 역할을 한다. 그 중 도파민 수송체는 시냅스의 도파민을 다시 세포내로 흡입하여 재사용 하는 역할을 하고 도파민 수송체 유전자는 결국 도파민을 통한 신경세포간의 신호전달을 조절하는 중요한 역할을 하게된다. 주의력 결핍 과잉운동장애에 가장 많이 쓰여지는 정신 흥분제인 methylphenidate는 주의력 결핍, 충동성, 과 활동성 등의 증상에 효과가 있으며, 이 약물은 도파민 수송체를 억제함으로써 치료 효과를 나타낸다는 보고가 있었다.⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 따라서 도파민 수송체 유전자가 이 질환에 관여하는 유전자라는 가설하에 많은 연구가 진행이 되었다. 1992년 도파민 수송체 유전자가 염색체 5p 15.3 에 존재하는 것이 발견되었다.¹²⁾¹³⁾ 도파민 수송체 유전자는 15개의 exon으로 구성되어있고 총 59747bp 에 해당하는 염기서열이 밝혀졌다. 이중 exon 15에 있는 3' untranslated region 에 40개의 염기쌍이 반복되는 VNTR(variable number of tandem repeat)이 존재하며 이는 주의력 결핍 과잉운동장애의 도파민 수송체 연관성 연구에 가장 흔히 이용되어왔다. VNTR의 반복 빈도는 3-11 번으로 다양하며 이에 따라서 여러개의 대립형질이 확인되었다. 그 중에 40개의 염기쌍이 10번 반복된 것(480bp)과 9번 반복된 것(440bp)이 가장 흔하다는 것이 밝혀졌고 도파민 수송체 유전자 대립형질의 돌연변이에 따라 질병에 어떤 역할을 하는지 관심의 초점이 되었다. 주의력결핍 과잉운동장애와 도

도파민 수송체 유전자 사이에 연관성이 있는 것이 여러 연구자에 의해 보고되었으며¹⁴⁾¹⁵⁾ 이 유전자의 표현을 억제시킨 쥐가 대조군보다 과다한 활동을 보였으며 이는 마치 정신흡분제에 의한 영향과 비슷하였고 이 쥐들은 코카인에 전혀 반응이 없었다.¹⁶⁾ 따라서 도파민 수송체 유전자가 없는 경우에는 주의력결핍 과잉운동장애 아동과 비슷한 양상의 행동장애가 유발됨을 추측할 수 있었다. Cook 등의 주로 백인을 대상으로 한 연구에서 10 반복형 대립형질이 주의력 결핍 과잉운동장애와 연관이 있으며 10 반복형의 대립형질을 가지는 경우가 76.2%, 9 반복형이 22.6%, 3 반복형이 1.2%의 분포를 나타내었다.¹⁷⁾

Comings¹⁸⁾ 등은 도파민 수송체 유전자의 대립형질과 여러 행동장애와의 연관성에 대하여 연구하였다. 투렛장애의 경우 정상군보다 10/10 (480bp/480bp) 반복형의 대립형질이 10/9(480bp/440bp), 9/9(440bp/440bp) 또는 그 외의 드문 몇가지의 대립형질들보다 의미있게 많았다. 특히 투렛장애 환자나 혹은 그들의 친척중에 신체화 장애, 알콜남용, 공황장애, 강박장애, 불안, 조증, 반항성장애, 성적문제등을 가지고 있는 경우에 10/10 반복형의 대립형질을 가지는 경우가 더욱 높았다. Rowe¹⁹⁾ 등은 아동에서 도파민 수송체 유전자와 내재화증상과의 연관성에 대한 연구를 하였다. 이 연구에서 도파민 수송체 유전자 10 반복형 대립형질이 아동의 범 불안장애, 주요우울증, 공황장애, 분리불안장애, 사회공포증, 투렛 증후군, 강박장애와 연관이 있다고 보고하였다. 도파민 수송체 유전자와 외현화 행동과의 연관성에 관한 연구에서 9 반복형 대립형질이 위험 유전자로 보고 되었으며 10/10 대립형질군에 비해 10/9, 9/9 대립형질군이 K-CBCL 의 외현화 문제 척도가 더 높았다.²⁰⁾

주의력결핍 과잉운동장애는 다양한 임상적 특징을 가진 환자군으로 지난 수십년동안 병인론과 진단의 타당도 및 좀 더 동일한 특성의 아형을 분류해보려는 연구들이 진행되어 왔다. 현재는 주의력결핍 과잉운동장애를 DSM-IV에 근거해 주의력결핍 우세형, 과잉행동-충동 우세형, 복합형 세가지의 아형으로 분류하는 것이 가장 흔하다. 이러한 분류는 주의력결핍 과잉운동장애가 과운동-충동성과 부주의 증상 두가지의 이차원적인 증상을 가지고 있다는 연구들로 뒷받침 되고 있다.²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾ 그러나 진단과 분류의 타당도 문제는 여전히 제기되고 있으며 이러한 다양한 임상적 특징을 분류할 새로운 접근적 방법에 대한 연구와 이에 따른 다원화된 치료적 접근이 필요하다. 따라서 주의력결핍 과잉운동장애 환자들의 도파민 수송체 유전자 대립형질에 따른 임상적 특성을 연구하는 것은 나아가 주의력결핍 과잉운동장애의 진단과 그 아형의 분류를 현상학적이 아닌 원인론적 관점에서 재 접근하고 좀더 동질한 집단으로의 분류할 수 있는 시작이 될 것으로 생각된다. 아직까지는 주의력결핍 과잉운동장애를 현상학적으로 그 아형을 분류해 그에 따른 연관된 임상적 특징을 밝히고 각 아형간의 치료반응의 차이를 비교하는 것, 그리고 도파민 수송체와 주의력결핍 과잉운동장애의 아형과의 관계를 밝히는 정도까지 연구가 진행되어 왔다. 도파민 수송체와 주의력결핍 과잉운동장애의 아형과의 관계에 대한 연구에서 10형 대립형질의 경우는 과잉운동-충동성의 증상과 유의미한 연관이 있으나 부주의 증상과는 연관이 없는 것으로 밝혀졌다.²⁷⁾

도파민 수송체 유전자 대립형질과 methylphenidate 반응과의 관계에서 10/10 대립형질을 가진 경우가 약물반응이 떨어지는 것으로 나타

났다.²⁸⁾ 따라서 도파민 수송체 유전자의 대립형질에 따라 다른 임상양상을 보일 것으로 기대되며 특히 이 질환에서 많이 동반되는 우울 불안 등의 정서 문제 및 행동문제에 있어서도 다른 특징을 보일 것으로 기대된다. 특히 이전의 연구결과로 미루어 볼 때 10/10 대립형질군의 경우 내재화 증상이 10/9 대립형질군의 경우 외현화 증상이 많이 나타날 것으로 예상할 수 있다.

본 연구는 주의력결핍 과잉운동장애 환자를 대상으로 도파민 수송체 유전형질중 가장 높은 빈도를 보이는 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군을 독립변수로 하고 한국판 아동·청소년 행동평가척도(Korean Child Behavior Checklist, K-CBCL)의 소 항목 점수를 종속변수로 하여 도파민 수송체 대립형질에 따라 아동의 정서 및 행동문제에 차이가 있는지 알아보고자 한다. 또한 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군을 나누어 각각 상관 분석을 하여 각 대립형질군에서 K-CBCL 소항목간에 어떤 상관관계가 있는지 알아보고자 한다.

만일 가설대로 도파민 수송체 대립형질군에 따라 정서 및 행동 문제가 다른 양상을 보인다면 이를 토대로 환자의 도파민 수송체 대립형질에 따라 임상 양상을 예측하고 이에 알맞는 다양한 형태의 치료 접근법을 모색할 수 있을 것이다. 또한 이를 바탕으로 유전자에 따른 임상적 특징을 예측할 수 있고 나아가 유전자에 따른 정신과적 질병의 진단 및 분류를 할 수 있게 될 것이다. 또한 일반 인구를 대상으로 한 연구로 확대시켜 도파민 수송체 유전자와 개인의 성격특성을 찾아내는 연구로 발전시킬 수 있으리라고 본다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2001년 11월 1일부터 2002년 2월 28일 사이에 정신과 외래를 방문한 주의력결핍 과잉운동장애를 진단 받은 환자 중 6-12세 사이의 환자 37명을 대상으로 하였다. 주의력결핍 과잉운동장애에 대한 진단은 진단과 통계 편람(이하 DSM-IV)¹⁾의 진단기준에 근거하여 정신과 전문의 2인에 의해 주의력결핍 과잉운동장애로 진단된 환자로 하였다. 진단의 정확성을 위해 주의력결핍 과잉운동장애 정도 설문지(Connors parent-teacher questionnaire CPTQ) 상 15점 이상인 환자 와²⁹⁾ 신경심리학적인 주의력 검사 (Test of Variables of Attention, T.O.V.A) 결과에서 주의력결핍이 시사되는 환자를 대상으로 하였다. 이 중 부모가 정신질환이나 신경질환의 병력이 있는 환자, 다른 정신과적인 병력이 있는 환자와 KEDI-WISC(Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for Children) 로 측정된 전체지능이 75 이하로 정신지체가 의심되는 환자는 연구에서 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 연구절차

- (1)환자 또는 보호자에게 치료의 목적 및 과정을 설명하고 서면으로 검사에 대한 동의서를 받는다.
- (2)도파민 수송체 유전자 대립형질 검사를 위한 혈액샘플을 얻는다.
- (3)부모로부터 아동 청소년 행동평가척도를 작성하도록 한다.
- (4)주의력 장애의 정도를 T.O.V.A 및 CPTQ를 통해 측정하고 기록한

다.

(5)KEDI-WISC 를 이용하여 지능을 측정한다.

(6)혈액 샘플에서의 도파민 수송체 유전자 대립형질을 확인한다.

나.연구도구

(1)아동·청소년 행동평가척도(K-CBCL)

도파민 수송체 대립형질간의 정서 및 행동문제 특성의 차이를 알아보기 위하여 우선 주의력결핍 과잉운동장애에서 가장 흔하게 동반되는 정서장애인 우울, 불안을 점수화하고 동반되는 행동문제를 점수화 하여야 한다. 아동·청소년 행동평가척도(K-CBCL)는 미국판 아동·청소년 행동평가척도를 한국어로 번역한 것으로 이미 타당도 및 신뢰도가 입증된 도구이다.³⁰⁾ 이는 부모가 아동·청소년의 문제행동과 사회적 능력을 표준화된 형태로 기록하는 행동평가 도구로서 행동문제를 평가하는데 널리 쓰여지는 척도이다. DSM-IV 에서는 주의력결핍 과잉운동장애를 대부분의 의학적 진단체계와 마찬가지로 범주형(categorical) 으로 진단하고 있지만 많은 연구들이 이 질환의 분류를 위한 차원적(dimensional) 접근을 하여왔다. 범주형의 진단이 질병을 분명한 진단기준으로 그 경계를 명확히 하는 것이라면 차원적 접근은 증상을 정상의 연속상으로 보고 각 개인간의 특성을 밝혀 내는 것이다. 이런 관점에서 볼 때 정신병리는 정상의 변형이라고 볼 수 있으며, 아동청소년 행동평가척도 같은 척도를 이용하여 정의될 수 있다.³¹⁾³²⁾ 이 척도에서 문제행동증후군 척도인 위축, 신체증상, 우울/불안, 사회적 미성숙, 사고의 문제, 주의집중문제, 비행, 공격성 척도를 각각 산출한다. 위축, 신체증상, 우울/불안 척도의 합인 내재화 문제척도와 비행, 공격성 척도의 합인 외현화 문제척도를 산출하도록 한다. 주의

력결핍 과잉운동장애에서 아동 청소년 행동평가척도의 점수와 임상적 진단의 연관에 대한 연구들이 있으며, 아동 청소년 행동 평가척도에서 주의력결핍 과잉운동장애 환자들은 대부분의 척도에서 유의미한 상승을 보이며, 동반된 질환을 제외한 경우에도 대부분의 점수가 정상 대조군보다 유의미하게 높았다.³³⁾

다.Genomic DNA 의 정제

말초 혈액 5ml 를 3000rpm 에서 10분간 원심분리하여 혈청을 제거하고 남은 pellet에 ACE shocking solution (NH₄Cl 8g, NaEDTAH₂O 1g, KH₂PO₄ 0.1g을 증류수 1ℓ 에 녹인 용액)을 5ml을 넣고 서서히 3분간 흔들어 적혈구를 제거하였다. 상기과정을 2회 반복한다.

상층막을 깨끗이 제거한 후 남은 pellet에 3ml 의 nucleic lysis Buffer [Tris(pH 8.0) 10mM, NaCl 400mM,EDTA 2mM]를 넣고 pellet을 잘 섞어준다. 여기에 10% SDS 200ul 와 proteinase K 10μl를 첨가하고 섭씨 56도에서 2시간동안 반응시키고 saturated NaCl 1ml 를 넣고 상온에서 15분간 방치한다. 13000 rpm 에서 1분간 원심분리한 후 상층액을 새 관에 옮긴 후 2배 부피의 에탄올에 넣고 침전된 DNA를 회수하여 새 관에 옮긴다. 이 DNA를 70% 에탄올로 세척한 후 건조시키고 증류수 100μl 에 녹인다.

ii)중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction; PCR)

DAT유전자에서 40bp nucleotide repeat polymorphism 을 보이는 부위에 대해 중합효소연쇄반응을 시행하며 사용할 시발체의 염기배열 순서는 다음과 같다.

5'-TGT CGT GTA GGG AAC GGC CTG AG-3'

5'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG-3'

각 시료의 분량은 GC buffer 12.5 μ l (TaKaR 일본). Taq polymerase 1.5U (TaKaRa 일본) 각 시발체 10pmol/25ul. 0 dNTP(2.5mM each) 4ul, template DNA 200ng 로서 총 분량은 25 μ l 되도록 한다. 이 혼합액을 Termocycler 에 넣고 유전자 증폭을 한다. 반응온도와 시간은 섭씨 94도에서 5분간 1주기를 수행한 후 섭씨 94도에서 30초, 섭씨 60도에서 30초, 섭씨 72도에서 30초간 각각 35주기를 수행하고 마지막으로 섭씨 72도에서 5분간 1주기를 수행한다. 유전자 증폭을 한 혼합액을 Ethidium bromide를 첨가한 2% agarose gel에 넣고 전기영동을 실시하여 각 유전자형에 따른 밴드를 조사한다.

라.통계분석

(1)도파민 수송체 유전자 대립형질군을 10/10(480bp/480bp) 대립형질군과 10/9 (480bp/440bp) 대립형질군으로 나누어 이를 독립변수로 한다. K-CBCL의 각 소항목의 점수를 종속변수로 한다. 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군 간에 나이, 성별, 부모의 이혼여부, 부모의 교육수준, 사회경제적 수준 등 사회인구학적 변인에 차이가 있는지 χ^2 test 로 분석한다. 통계적으로 유의미한 차이가 있다면 이들 변수를 통제하여 분석을 하도록 한다. 만일 사회인구학적 변인에 차이가 없다면 대립형질군간에 K-CBCL 소항목에 차이가 있는지 비모수 통계 Mann-Whitney U test 로 분석한다.

(2) 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군을 각각 나누어 K-CBCL의 주의력문제 항목과 기타 다른 소항목을 Spearman 상관분석하도록 한다.

통계분석은 SPSS 9.0 for Windows를 이용하여 전산 분석한다. 모든 통계적 유의수준은 0.05로 한다.

III. 결과

1. 연구대상의 인구사회학적 자료

10/10 대립형질군 31명(83.8%), 10/9 대립형질형군 5명(13.5%), 9/9 대립형질군 1명(2.7%) 의 분포를 보였다. 대상군의 평균나이는 8.59 ± 1.9 세, 성별은 남성 30명 (81.1%), 여성 7명(18.9%)였다. 10/10 대립형질형군은 남성 26명 (83.9%), 여성 5명 (16.1%) , 10/9 대립형질군은 남성 4명(80.0%), 여성 1명 (20.0%)으로 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 9/9 대립형질군 1명은 여성이었다. 10/10 대립형질군의 평균나이는 8.72 ± 1.81 세, 10/9 대립형질군의 평균나이는 7.83 ± 2.67 로 두군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 부모의 교육수준은 10/10 대립형질군은 아버지의 경우 12년 이상이 17명 (54.8%), 12년 미만이 (38.9%) , 10/9 대립형질군이 각각 3명(60.0%), 2명 (40.0%) 으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 어머니의 경우 10/10 대립형질군은 12년 이상이 13명(41.9%), 12년 미만이 18명(58.1%)이었고 10/9 대립형질군은 각각 2명(20%), 3명(60%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그 외 사회 경제적 상태나 부모와의 이혼여부에 있어서도 두군간의 의미있는 차이는 없었다.

표 1.10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의 인구사회학적 변인
비교

	10/10 (n=31)	10/9 (n=5)	sig
성별(명)			
남성	26	4	
여성	5	1	1.00
연령(년)			
	8.72±1.81	7.83±2.67	.351
부모 교육수준			
아버지			
12년이상	17	3	
12년미만	14	2	1.00
어머니			
12년이상	13	2	
12년미만	18	3	1.00
사회경제적상태			
상	0	0	
중	28	4	
하	2	1	.370
부모 이혼여부			
이혼안함	28	4	
이혼	3	1	.466

N.S

N.S; 모든 변수에 대하여 두군간의 통계적으로 유의미한 차이는 없음.

2.10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의 K-CBCL 하위척도의 차이.

10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의 K-CBCL 하위척도 점수를 비교하였을 때, 사고의 문제만 두군간의 통계적으로 유의미한 차이가 있었다.

표2. 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의 K-CBCL 하위척도의 비교.

	10/10	10/9	sig [§]
	Mean±SD	Mean±SD	
사회성	40.94±12.08	42.00±6.44	.90
학업수행	40.00±16.59	41.80±24.39	.26
총사회능력	36.32±15.56	34.60±20.23	.71
위축	58.77±15.04	65.80±20.51	.37
신체증상	52.13±8.16	50.00±8.57	.69
우울/불안	56.80±10.94	58.80±9.44	.46
사회적 미성숙	64.26±11.48	69.40±5.59	.24
사고의 문제	52.81±12.07	64.20±15.06	.024*
주의집중 문제	63.58±6.56	64.40±9.37	.551
비행	56.87±11.35	54.40±12.97	.746
공격성	62.45±9.12	64.00±10.79	.598
내재화 문제	57.35±9.22	57.40±10.80	.783
외현화 문제	62.29±9.34	63.20±12.31	.825
총문제행동	61.29±8.26	64.00±6.67	.476

§; Mann-Whitney Test

*; p<0.05

3.10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군에서 K-CBCL의 주의집중문제 척도와 기타 문제행동증후군 척도간의 상관성

10/10 대립형질군은 주의집중문제와 사회성척도간에 부적 상관관계를 보였고 위축,우울/불안, 사회적 미성숙, 사고의 문제, 비행, 공격성, 내재화 문제, 외현화 문제, 문제행동척도등과 정적 상관관계를 보였다. 10/9 대립형질군의 경우는 주의집중문제 척도와 기타 문제행동 증후군 척도간에 상관관계가 없었다.

표 3. 10/10 대립형질군에서 주의집중 문제척도와 기타 문제행동증후군 척도간의 상관분석.

주의집중문제	
사회성	-.424*
학업수행	-.250
총사회능력	-.313
위축	.541**
신체증상	.089
우울/불안	.526**
사회적 미성숙	.791**
사고의 문제	.768**
비행	.364*
공격성	.530**
내재화 문제	.602**
외현화 문제	.604**
문제행동	.769**

r=Spearman 상관계수 * p<0.05 **p<0.01

표 4. 10/9 대립형질군에서 주의집중 문제척도와 기타 문제행동증후군 척도간의 상관분석.

주의집중문제	
사회성	-.300
학업수행	-.667
총사회능력	-.800
위축	.100
신체증상	.000
우울/불안	.000
사회적 미성숙	.100
사고의 문제	.564
비행	.700
공격성	.700
내재화 문제	.051
외현화 문제	.700
문제행동	.800

r=Spearman 상관계수

IV. 고찰

본 연구에서는 주의력결핍 과잉운동장애 아동을 대상으로 하여 도파민 수송체 유전자에 따른 정서 및 행동문제의 특성을 알아보았다.

연구대상 37명중 10/10 대립형질군은 31명으로 83.8%, 10/9 대립형질군은 5명으로 13.5%, 9/9 대립형질군은 1명으로 2.7 %를 차지하였다. 대립형질 빈도로 분석하면 74개($n \times 2$)의 대립형질중 10형이 67, 9형이 7로 각각 90.54% 와 9.46%를 차지하였다. Cook¹⁷⁾ 등의 주로 백인을 대상으로 한 연구에서 주의력 결핍 과잉운동장애 환자는 10형의 대립형질을 가지는 경우가 76.2%, 9형이 22.6%, 3형이 1.2%의 분포를 나타낸 결과와 비교해 보면 10형 대립형질의 빈도가 본 연구에서 더 높게 나타났다. 일반인구를 대상으로 한 이전의 연구에서 보면 인종마다 대립형질의 빈도가 다양하였으며 아프리카의 Mbuti족의 경우 10형이 36% 였고 남아메리카인은 100% 까지 나타나는 등 그 빈도가 다양하였다.³⁴⁾ 일본인과 중국인 몽고인들의 경우는 10형의 빈도가 90%이상이었다.³⁴⁾³⁵⁾ 따라서 한국 사람을 대상으로 한 도파민 수송체 유전자분포도 다른 민족과 다를 것으로 예상되며 이에 대한 연구가 시급하다고 본다.

본 연구에서 K-CBCL 척도에서 10/9 대립형질군이 10/10 대립형질군보다 사고의 문제 척도점수가 의미있게 높아 동반된 사고의 문제가 10/9 대립형질군이 더욱 많음을 알 수 있었다. K-CBCL에서 사고의 문제는 강박적 사고, 헛것을 들음(환청),강박행동, 헛것을 봄, 멍하니 허공을 응시함, 이상한 행동, 이상한 생각 등 비 현실적이고 기이한 사고 내용이나 이와 관련된 행동을 평가하는 총 7개 문항으로 구성되

어있다. 문제행동증후군 척도의 경우 임상적으로 98 percentile 에 해당하는 70점 이상을 임상범위로 판단하는 것이 타당하므로³⁰⁾ 본 연구에서 사고의 문제는 10/10대립형질군과 10/9 대립형질군 각각 52.81 ± 12.07 점과 64.20 ± 15.06 점의 평균을 보였으므로 임상적인 의미가 있다고 해석하기는 어렵지만 두 군 사이에서 차이를 보이는 것은 의미가 있다고 볼 수 있다. 주의력 결핍장애 아동들은 정상아동에 비해 사고의 조직화에 결함이 있어 비논리적 사고를 사용하는 경우가 많으며 문장구성에 있어서도 사고의 연결이 제대로 이루어지지 않음이 밝혀진 바 있다.³⁶⁾ 정신분열증의 도파민 가설에 근거하여 도파민 수송체와 사고장애와의 연관성에 대한 연구가 이루어져 왔다. 동위원소 $[I-123]\beta$ -CIT를 이용한 SPECT(single photon emission computed tomography) 연구에서 10/9 대립형질군의 경우 10/10 대립형질군보다 도파민 수송체의 유효성이 22% 떨어진다는 보고가 있었다.³⁷⁾ 또한 코카인에 의한 정신증의 경우 도파민 수송체 9반복형 대립형질이 관련이 있음이 보고 되었다.³⁸⁾ 이는 9 반복형 유전자의 기능이 더 낮아서 시냅스의 도파민을 빨리 제거 하지 못하는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 본 연구에서 10/9 대립형질군의 경우 사고의 장애가 많은 것을 도파민 수송체 유효성의 저하로 설명할 수 있겠다. 그러나 Persico 등은 정신분열증 환자에서 대조군에 비해 도파민 수송체 유전자 10/10 대립형질과 9/9 대립형질의 빈도가 10/9 대립형질보다 더 많음을 보고하였다.³⁹⁾ 또한 주의력결핍 과잉운동장애 아동들이 보이는 사고의 장애는 정신분열증에서 보이는 사고의 장애의 기전과 다를 것으로 생각된다. 주의력결핍 과잉운동장애 아동에게서 흔히 보이는 사고의 장애는 정신분열증 아동보다 덜 심하고 국한된 범위에서 나타나며

정신분열증에서 보이는 연상의 이완처럼 내부의 주의산만에 의한 것이라기 보다는 외부적 환경에 대하여 즉각적으로 사고의 전환이 이루어지기 때문으로 볼 수 있다. 따라서 향후 도파민 수송체의 생체 유효성 및 주의력결핍 과잉운동장애에서 사고장애에와 도파민 수송체의 연관성에 대한 연구가 더욱 진행되어야 할 것으로 생각된다. 본 연구의 결과로 미루어 볼 때 10/9 대립형질군의 경우 사고의 장애가 동반될 가능성이 더욱 많으므로 이에 대한 임상적인 주의를 기울이는 것이 필요할 것이다.

본 연구에서 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간에 K-CBCL 의 외현화 점수에는 차이가 없었다. 도파민 수송체 유전자와 외현화 행동과의 연관성에 관한 연구에서 9형 유전자가 위험 유전자로 보고 되었으며 10/10 대립형질군에 비해 10/9 , 9/9 대립형질군이 K-CBCL 의 외현화 문제 척도가 더 높았던 이전의 연구²⁰⁾와는 차이가 있는 결과였다. 이는 연구대상군의 인종적 차이로 인해서 생기는 결과일 수도 있다. VNTR 다형성이 480 반복형인 경우도 haplotype 에 따라서 2형의 intron9, 2형의 exon9 인 경우는 주의력결핍과잉운동장애와 연관이 있지만 다른형의 intron9, exon9인 경우는 연관이 없다는 보고가 있었다.⁴⁰⁾ 따라서 어떤 haplotype을 갖는 인구를 대상으로 하느냐에 따라서 연구결과는 달라질 가능성이 있다.

10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간의 기타 K-CBCL 하위척도 비교에서 통계적으로 의미는 없었지만 위축, 사회적 미성숙등의 점수가 10/9 대립형질군에서 더 높은 결과를 보였다. 따라서 대상군의 수를 더 늘려 이에 대한 연구를 더 진행시키는 것이 필요하리라고 본다.

K-CBCL 은 아동, 청소년의 사회적 능력 혹은 행동, 적응상의 문제를 측정하는 문항들로 구성되어 있으며 임상적으로 한가지 증상의 의 다른 증상을 동시에 가지는 합병율이 상당히 높으므로 각 척도간의 관계를 밝히는 일이 검사의 결과 해석에 도움이 된다. 주의집중문제 척도는 집중력이 없고 어떤 일에 오래 주의를 기울이지 못한다, 가만히 앉아 있지 못하고 안절부절하고 지나치게 많이 움직인다 등 주의집중력의 문제와 이에 따른 행동상의 문제를 평가하는 총 11개의 문항으로 구성되어있다. 이 척도는 주의력결핍 과잉운동장애 진단기준을 만족하는 아동을 찾아내는데 도움이되는 선별 도구가 될 수 있다.⁴⁾⁴²⁾ 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군 각각에서 K-CBCL 의 주의집중력 문제와 기타 하위항목과의 상관관계를 살펴볼 때 10/10 대립형질군의 경우는 주의집중력 문제가 심할수록 사회성이 떨어지는 반면 10/9 대립형질군은 주의집중력과 사회성과는 연관이 없었다. 10/10 대립형질군은 주의집중문제가 심할 수록 위축,우울/불안등의 내재화 문제와 비행, 공격성등의 외현화 문제가 많이 나타나며, 그 외 사고의 문제 사회적 미성숙등의 문제가 많이 나타날 수 있다. 그러나 10/9 대립형질군의 경우는 주의집중력 문제와 기타의 정서 및 행동 문제와는 연관이 없음을 시사한다. 이는 도파민 수송체 유전자 10 반복형 대립형질이 아동의 범 불안장애, 주요우울증, 공황장애, 분리불안장애, 사회공포증등의 내재화 질환과 연관이 있다고 보고한 이전의 연구와 연관성이 있다고 볼 수 있다.¹⁹⁾ 10/10 대립형질군의 경우에 주의력 집중문제와 관련된 내재화 문제 및 외현화 문제등 정서문제가 더 많이 나타날 수 있음을 알 수 있다. 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군의 이러한 임상적 특징의 차이를 근거로 하여 도파민 수송체

대립형질에 따라 다양한 임상양상을 예측하고 치료적 개입을 하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 또한 주의력 결핍 과잉운동장애의 아형 분류를 현상학적이 아닌 원인론적 관점에서 분류하는 근거가 될 수 있으며 이에 대한 연구가 진행 되어져야 할것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 첫째, 연구대상군의 수가 너무 적어서 통계 분석력이 떨어진다는 것이다. 또한 10/10 대립형질군의 대상군 수에 비해 10/9 대립형질군의 대상군 수가 너무 적어 비교에 문제가 있을 수 있었다. 특히, 주의집중문제 척도와 기타 K-CBCL 소항목 척도간의 상관분석에서 10/9 대립형질군의 경우 대상군 수가 너무 적어 의미있는 상관관계가 없는 것으로 분석되었을 가능성이 있었다.

둘째, 정신과의 유전학적 연구의 제한점과 마찬가지로 본 연구에서 표현형의 정의가 정확하지 못한 가능성이 있다. 즉, 증상의 평가를 어머니가 평가하는 K-CBCL 에 의존하였기 때문이다. 우울증등의 내재화 증상은 아이들 보다 엄마들의 평가에서 더 적게 보고될 수 있다.⁴³⁾ 또한 엄마의 우울증등 정서적인 상태에 따라서 아이들에 대한 평가가 달라질 수 있다. 특히 우울증을 가진 엄마들은 K-CBCL에서 아이들이 문제가 더욱 많고 사회적 능력이 더욱 떨어진다고 보고하였다.⁴⁴⁾ 이를 보완하기 위하여 본 연구에서는 엄마의 정서상태를 평가하기 위해 백의 우울증 척도(Beck's Depression Inventory)와 상태특성 불안척도(State Trait Anxiety Inventory)를 평가하였으며 10/10형 군과 10/9형군의 엄마에게서 백의 우울증 척도는 각각 9.88 ± 8.84 , 9.33 ± 4.04 , 상태불안 척도는 41.60 ± 9.41 , 46.00 ± 5.56 , 특성불안 척도는 42.00 ± 10.91 , 50.00 ± 6.08 로 통계적으로 유의미한 차이는 없었다.

셋째, 표현형은 유전과 환경의 끊임없는 상호작용에 의한 결과이므로

유전형과 표현형의 관계에 있어서 환경의 영향을 통제하는 것이 중요하나 이에 한계가 있다. 본 연구에서도 마찬가지로 엄마-아동과의 관계에 있어서 아이에게 정서적인 영향을 미칠 수 있는 다양한 기타의 환경적 요인을 통제 하지 못한 것이 제한점이라고 볼 수 있다.

V. 결론

본 연구의 결과, 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군에서 보이는 정서 및 행동문제에 차이가 있었다. 첫째, 10/10 대립형질군과 10/9 대립형질군간에 K-CBCL 하위항목 척도 비교에서 사고의 문제가 10/9 대립형질군에서 더 많이 나타났으며 기타 다른 항목의 점수는 차이가 나지 않았다. 따라서 10/9 대립형질군을 갖는 주의력결핍과잉운동장애 아동의 경우에는 사고의 문제가 동반될 가능성이 더 크며 이에 대한 임상적인 관심을 두어야 할 것이다. 둘째, 10/10 대립형질군은 주의집중문제와 사회성척도간에 부적 상관관계를 보였고 위축, 우울/불안, 사회적 미성숙, 사고의 문제, 비행, 공격성, 내재화 문제, 외현화 문제, 문제행동척도등과 정적 상관관계를 보였다. 그러나, 10/9 대립형질군의 경우는 주의집중문제 척도와 기타 문제행동 증후군 척도간에 상관관계가 없었다. 따라서 10/10 대립형질군을 갖는 주의력결핍 과잉운동장애 아동의 경우에 주의력 문제가 심할수록 동반되는 정서적 문제가 높게 나타날 수 있음을 알 수 있다. 도파민 수송체 유전자 대립형질에 따른 임상적 특징의 차이를 근거로 하여 다양한 임상 양상을 예측하고 치료적 개입을 하는데 도움이 될 것이다. 또한 주의력 결핍 과잉운동장애의 아형을 현상학적이 아닌 원인론적 관점에서 분류하는 근거가 될 수 있으며 이에 대한 연구가 진행 되어져야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

- 1) American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorder : 4th ed. Washing DC, APA Press, 1994
- 2) Bird HR, Canino G, Rubino-Stiped M, Gould MS, Ribera J , Sesman M et al ; Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico. Arch Gen Psy 1988;45:1120-1126
- 3) Paul J ; History and overview of adulthood ADHD, A comprehensive guide to attention deficit disorder in adults, Ed by Kathleen G, Nadeau, New York ,Brunner/Mazel publishers, 1995;3-17
- 4) Biderman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al ; Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically referred samples. Arch Gen Psychiatry 1992;49:728-738
- 5) Faraone SV, Bierman J, Milberger S ; An exploratory study of ADHD among second degree relatives of ADHD children. Bio Psychiatry. Biol Psychiatry 1994;35:398-402
- 6) Goodman R, Stevenson J ; A twin study of hyperactivity; II. The etiological role of genes, family relationships and perinatal activity. J child Psychology and Psychiatry 1989;30, 691-709

- 7) Casat C , Pleasant D, Fleet J ; A couple-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:120-122
- 8) Zametkin AJ, Rapport JL ; Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity ; where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:676-686
- 9) Greenhill LL; Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin North Am* 1992;15:1-27
- 10) Hechtman L ; Assessment and diagnosis of attention-deficit /hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2000;9(3); 481-98
- 11) 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 Chil Adoles Psychiatry* 1994;33:882-893
- 12) Giros B, Mestikway S, et al ; Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol* 1992; 42(3):383-390
- 13) Vandenberg DJ, Persico AM, et al; Human dopamine transporter gene maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992;14:1104-1106
- 14) La Host GJ, Swanson JM, Wigal T, King N, Kennedy JL; Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*

1996;1:121-124

- 15) Gill M, Daley G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M; Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997 ;311-313
- 16) Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG; Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter gene. *Nature* 1996; 379:606-612
- 17) Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Deborah MO, Kieffer JE et al ;Association of attention-deficit disorder and dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993-998
- 18) Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Alm C et al; Polygenic inheritance of Tourette's syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity ,conduct,and oppositional defiant disorder. The additive and subtractive effect of the three dopaminergic gene. DRD2, DBH, and DAT1. 1996; *Am J Med Genet* 67;264-268
- 19) Rowe DC. ; The Relation of the Dopamine Transporter Gene(DAT1) to Symptoms of Internalizing Disorders in Children, *Behavior Genetics* Vol . 28 . NO. 3, 1998;215-225 .
- 20) Young SE, Smolen A, Robin PC, Kenneth SK ,John CD; Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children *American journal of*

medical genetics 2002;114:1444-149

- 21) Bauermeister JJ, Alegra M, Bird H, Rubio-Stipied, M, Canino G.; Are attentional-hyperactivity deficits unidimensional or multidimensional syndrome? Empirical findings from a community survey. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1992;31:423-431
- 22) Bauermeister JJ, Bird HR, Canino G, Rubio-Stipied M, Bravo M, Alegria M; Dimensions of attention deficit hyperactivity disorder; Findings from teacher and parent report in a community sample. *J. of clinical Child psychology* 1995;24, 264-271
- 23) DuPal GJ ; Parent and teacher ratings of ADHD symptoms; Psychiatric properties in a community-based sample. *Journal of Clinical Child Psychology*, 1991;20, 245-253
- 24) Healey JM, Newcorn JH, Halperin JM, Wolf LE, Pascualvaca DM, Schmeider J et al The factor structure of ADHD items in DSM-III-R; Internal consistency and external validation. *J of Abnormal child Psychology* 1993;21(4);441-53
- 25) Lahey B, Pelham WE, Schaughency EA, Atkins MS, Murphy HA, Hynd G et al ; Dimensions and types of attention deficit disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1988;27; 330-335
- 26) Pelham WE, Gnagy EM, Greenslade KE, Milich R ; Teacher ratings of DSM-III R symptoms for the disruptive behavior

- disorder, J. Am. Acad Child Adolesc. Psychiatry 1992;31:210-218
- 27) Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel AT, Mohr JH, Sherman SL et al; Association and Linkage of the Dopamine Transporter Gene and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children; Heterogeneity owing to Diagnostic subtype and severity. Am J Hum Genet 1998;63:1767-1776
- 28) Bertrand GW, David E, Comings; Association of the Dopamine Transporter Gene (DAT1) with poor methylphenidate response, J. Am. Acad Child Adolesc. Psychiatry 1999;38(12); 1474-1477
- 29) Green WH; Child and adolescent clinical psychopharmacology. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995; p29
- 30) 오경자, 이혜련, 홍강의, 하은혜; 아동 청소년 행동평가척도 (K-CBCL), 1997
- 31) Achenbach TT; Manual for the child behavior checklist and Revised Child Behavior Profile. Burlington, VT; University of Vermont, Department of Psychiatry. 1983
- 32) Achenbach TT; Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile, Burlington, VT; Department of Psychiatry, University of Vermont. 1991
- 33) Steingard R. Biederman J. Doyle A. Sprich-Buckminster S.; Psychiatric comorbidity in attention deficit disorder; impact on the interpretation of Child Behavior Checklist results. J Am Acad Chil Adoles Psychiatry 1992;3:449-54
- 34) Kang AM et al; Global variation of a 40-bp VNTR in the

- 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene
Biological Psychiatry 1999;46:151-160
- 35) Nakatome M, Honda K, Islam MN, Terda M, Yamazaki M, Kuroki H, et al ; Amplification of DAT1 3' variable region in the Japanese population; *Human Hered*;1995;45(5):262-5
- 36) Caplan R, Guthrie D, Tang MS, Keith H et al; Thought disorder in ADHD. *J.Am.Acad.Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(8):965-972
- 37) Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG et al; Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*;2000;22 :133-139
- 38) Gelernter J, Kranzler HR, Satel S, Rao PA. ; Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine induced paranoia. *Neuropsychopharmacology* 1994;11; 195-200
- 39) Persico AM, Macciardi F ; Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997;74;53-57
- 40) Barr CL, Xu c, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G et al ; Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:333-339
- 41) Wei JC, Stephen VF , Biederman J, Ming TT ; Diagnostic accuracy of the child behavior checklist scales for attention

deficit hyperactivity disorder: A receiver–operating characteristic analysis Journal of consulting and clinical psychology 1994;62(5) 1017–1025

42)Steingard R, Biederman J, Doyle A, Sprich–Buckminster S ;Psychiatric comorbidity in attention deficit disorder; impact on the interpretation of child behavior checklist results. J Am Acad Chil Adoles Psychiatry 1992;(3);449–454

43)Puura K; What children tell and adults notice; psychiatric disturbances among Finish children , Academic dissertation, Acta Universitatis Tamperensis Tampere , Finland;1998;605

44)Chilcoat HD, Breslau N; Does psychiatric history bias mother’s report? An application of a new analytic approach. J Am Acad Chil Adoles Psychiatry 1997;36;971–979

Abstract

The relation of the dopamine transporter gene(DAT1) to emotional and behavioral problems in children with Attention-deficit hyperactivity disorder

Jung-Eun Song

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Man-Hong Lee)

The objective of this study is to investigate the relation of the dopamine transporter gene to emotional and behavioral problems in Korean children with Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). It was suggested that dopamine transporter gene(DAT1) is associated with ADHD. The major polymorphism of the dopamine transporter gene involves a variable number of tandem repeats(VNTR) situated in the 3' untranslated region of the gene. The number of 40 bp repeat copies varies from 3 to 11 and there have been reported that DAT1 polymorphsim has racial differences. 10 repeat allele (480 bp) was identified as a high risk allele for ADHD. The clinical characteristics according to DAT1 genotype has been studied. It was reported that 10 genotype was not related to inattention but related to hyperactivity - impulsivity in patient with ADHD. 10 repeat allele was related to symptoms of internalizing disorders in both clinical referred children and controls. 9 repeat allele was related to externalizing behavior problems in community sample of children. On the basis of these findings, it is expected that Korean children with ADHD has clinical differences including emotional and behavioral problems

according to DAT1 genotype.

37 unrelated ADHD patients recruited. Genomic DNA was extracted from blood, and analyzed to determine the genotype by polymerase chain reaction.

Parents reported Korean-Child behavior checklist(K-CBCL) to evaluate the emotional and behavioral problems of children.

K-CBCL subscale score was compared between 10/10 genotype and 10/9 genotype using Mann Whitney U test. Correlation between attention problem score and other subscale score was computed using Spearman's correlation test in each group.

In analysis, we selected 2 common genotypes, 10/10 genotype and 10/9 genotype . Thought problem score was higher in 10/9 genotype than 10/10.($Z=0.024$, $p<0.05$). In 10/10 genotype, attention problem was negatively correlated with social competency and positively correlated with withdrawan, anxiety/depression, social problems, thought problems, delinquent behavior, aggressive behavior, internalizing problems, externalizing problems but not in 10/9 genotype. In this study, we could know that patients with 10/9 genotype have risk for thought problem and the intervention for thought problem is necessary. Emotional and behavioral problems was correlated with attention problems in 10/10 genotype. Clinical attention is needed for comorbid emotional and behavioral problems in patient with 10/10 genotype. In conclusion, patients with 10/10 genotype and patients with 10/9 genotype have different emotional and behavioral problems. But small sample size of this study can be a limitation to generalize the results. Further study with larger sample is expected.

keyword: attention-deficit hyperactivity disorder, dopamine transporter gene, child behavior checklist, thought problem.