

소아·청소년에서 아토피 피부염과 주의력결핍과잉행동장애와의 관계

한덕현¹⁾ · 김성현²⁾ · 정운선³⁾ · 조정혜⁴⁾ · 박준성⁵⁾ · 안지영⁶⁾ · 김재원^{7)†}

Association between Atopic Dermatitis and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Korean Children

Doug Hyun Han, M.D., Ph.D.,¹⁾ Seong Hyun Kim, M.D., Ph.D.,²⁾ Un-sun Chung, M.D.,³⁾
Jeong-Hye Cho, M.D.,⁴⁾ June-Sung Park, M.D.,⁵⁾
Jee-Young Ahn, M.D.,⁶⁾ Jae Won Kim, M.D.^{7)†}

국문초록

연구목적 :

본 연구에서는 소아청소년들의 아토피 피부염과 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD)의 관계에 대하여 알아보고, 더 나아가서 아토피 피부염 환자를 MAST 양성 및 음성의 아토피 피부염 환자로 분류하여 ADHD와의 관계에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법 :

본 연구에는 아토피 피부염 아동 69명과 정상 대조군 아동 42명이 참여하였다. 피부과 전문의가 아토피 피부염에 대하여 평가하고 중증도를 측정하였으며, 아토피 피부염 아동을 대상으로 MAST 검사를 시행하였다. 부모용 ADHD 평가척도로 환자군 및 대조군의 ADHD 증상을 평가하였다.

결 과 :

아토피 피부염 환자군에서 정상 대조군에 비해 ADHD 평가척도의 총점, 주의력결핍 및 과잉행동/충동성 증상의 점수가 유의하게 높은 것으로 나타났다($t=3.35, p<0.01$; $t=6.41, p<0.01$; $t=3.93, p<0.01$). ADHD로 정의된 아토피 피부염 환자군 중 과잉행동/충동성 군에서 주의력결핍 군에 비해 중증도의 아토피 피부염 환자의 수가 더 많은 것으로 나타났다($\chi^2=4.74, p=0.04$). MAST 검사에서 양성 반응을 보인 아토피 피부염 환자들에서 MAST 음성 반응을 보인 환자들에 비해 ADHD의 증상이 더 높은 비율로 나타났다($\chi^2=9.82, p<0.01$).

¹⁾서울대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

²⁾이화대학교 의과대학 피부과학교실

Department of Dermatology, College of Medicine, Leehwa University, Seoul, Korea

³⁾경북대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

⁴⁾지정신과의원

Chee's Neuropsychiatric Clinic, Daejeon, Korea

⁵⁾백상신경정신과

Packsang Mental Hospital, Seoul, Korea

⁶⁾동아대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

⁷⁾서울대학교 의과대학 소아청소년정신과학교실

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

[†]Corresponding author

결론:

본 연구의 결과는 ADHD와 IgE 매개 아토피 피부염 사이에 관련이 있음을 제시하였고, 임상적으로 아토피 피부염을 동반한 ADHD 환자에서 알레르기를 일으키는 항원을 제거해 주는 것이 과잉행동을 줄일 수 있는 한 가지의 방법일 수도 있다는 것을 시사하였다고 할 수 있겠다.

중심 단어: 아토피 피부염 · 주의력결핍과잉행동장애.

서론

아토피 피부염(atopic dermatitis)은 소아기에 높은 유병율을 보이는 질환으로 발모벽, 인공피부염, 다한증, 건선 등과 함께 대표적인 정신신체 장애의 범주에 속하는 질환이다.¹⁻³⁾ 아토피 피부염은 대개 1세 이하 때 발생하여 장기간 피부염이 지속되며 10% 이상에서는 성인기까지 지속될 수 있어서 발달학적 시기의 환자의 정서적인 면에 많은 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 정재석 등⁶⁾의 국내 연구에 의하면 소아청소년 아토피피부염 환자는 건강한 아동에 비해 사회화 능력이 떨어지고 행동 및 정서의 문제가 더욱 심한 것으로 보고되었다. 여러 가지 행동/정서의 문제 중 특히 주의력의 장애는 사회적 능력 뿐만 아니라 대인관계, 불안, 기분 조절에까지 관여하여 심리사회적 적응에 있어서 중요한 영향을 미친다고 알려져 있다.⁷⁾

Barkley⁸⁾는 과잉행동 장애 어린이의 20~50%가 allergy 증상을 동반하고 있다고 보고한 바 있는데, 이 두 질환의 병태생리와 관련해서는 아세틸콜린(acetylcholine)계의 불균형이라는 공통된 생물학적 원인이 제시되고 있다. 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactive Disorder : 이하 ADHD)에서는 중추신경계의 아세틸콜린 시스템이 주의 집중력의 유지와 밀접한 연관을 지니는 것으로 보고되고 있고,⁹⁾ 동물 실험 모델에서 수의적 집중(voluntary attention)에 있어서의 반응의 정확성이 아세틸콜린 수준의 증가와 비례한다는 것과 ADHD의 증상들을 감소시키는 데 콜린계 효현제(cholinergic agonist)가 효과가 있다는 것 등이 그 증거로 논의되고 있다.¹⁰⁾ 한편 아토피 피부염에서는 자율신경계의 콜린 시스템의 불균형으로 인하여 면역시스템이 과다 항진되는 것으로 그 기전이 이해되고 있다.¹¹⁾ 두 질환의 공존 병태생리와 연관된 원인 및 임상양상에 대한 연구는 많이 시도되었지만 그 결과는 아직 명확하지 않은 상황인데, 이는 연구마다 각기 다른 ADHD 및 아토피 피부염의 진단 기준을 사용하였기 때문으로 생각된다.^{12,13)}

본 연구에서는 먼저 소아청소년들의 아토피 피부염과 ADHD의 관계에 대하여 알아볼 것이며, 그 다음으로는 아토피 피부염 환자를 MAST 양성 및 음성의 아토피 피부염

환자로 분류하여 ADHD와의 관계를 알아보려고 한다. 연구자들은 알레르기(allergy) 반응이 더욱 뚜렷한 소아청소년 아토피 피부염 환자에서 ADHD의 빈도가 높아질 것이라는 가설을 세웠다.

연구 방법

1. 연구 대상

환자군은 2005년 7월부터 2006년 8월까지 ○○대학교 병원을 방문한 6세에서 16세까지의 아토피 피부염 아동 69명을 대상으로 하였다. 연구 대상 아동의 부모에게 설문지를 배부하고 작성하도록 한 후 바로 회수하였다. 아토피 피부염의 진단기준은 Hanifin과 Rajka¹⁴⁾의 기준을 사용하였다. 연구의 목적과 방법에 대해서는 피부과 전문의가 구두로 설명하고 보호자에게 서면 동의를 받았다. 정상 대조군은 아토피 피부염을 포함하여 내과, 외과 및 피부과적 만성 질환의 진단을 받은 적이 없는 만 6세에서 16세 사이의 아동 42명을 대상으로 하였다.

2. 평가 도구

1) 아토피 피부염의 평가 및 중증도 측정

Hanifin 등¹⁵⁾의 방법을 이용하여 얼굴, 목통, 사지의 침범 부위와 영역의 넓이를 기준으로 증상의 부위와 영역에 대한 평가를 시행하였으며, 병변의 중증도는 Investigator's Global Assessment¹⁶⁾를 이용하여 동일한 피부과 의사가 문진과 시진을 한 후에 기록하도록 하였다.

2) MAST 검사 양성 및 음성 아토피 피부염의 구분

35종의 호흡기 및 음식물 알레르겐을 기준으로 MAST 사(MAST Immunosystem, Inc., California, USA)가 제작한 Korean IgE Panel을 사용하였다. 단말 장치에 환자의 혈청 1.3ml를 넣고서 알레르겐이 coating된 검사 장치에서 실온상태로 16시간 내지 24시간 항온반응을 일어나게 하고 완충용액(10mM phosphate buffered saline, pH7.2)으로 환자의 혈청과 결합하지 않은 물질을 세차례 세척하였다. Horseradish peroxidase가 부착된 염소 항 IgE 용액을 넣고 실온에서 4시간 반응시킨 후 완충 용액으로 세차례 세척 후

$p < 0.01$; 6.60 ± 4.46 vs. 2.00 ± 1.76 , $p < 0.01$; 8.47 ± 5.16 vs. 4.83 ± 4.11 , $p < 0.01$). 아토피 피부염 환자군에서 ARS 점수가 19점 이상인 환아는 39.1% (27명), 19점 이하인 환아는 60.9% (42명)으로 정상 대조군에서 ARS 점수가 19점 이상이 7.1% (3명), 19점 미만이 92.9% (39명)인 것과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($\chi^2 = 12.01$, $p < 0.01$). Odds ratio는 8.36이었다 ($p < 0.01$).

3. ADHD와 아토피 피부염의 심각도

아토피 피부염을 경도와 중등도로 구분하였을 때 두 집단 사이에 ADHD 환아의 수에 있어서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 ADHD를 주의력결핍 및 과잉행동/충동성 아형으로 분류하여 비교 시 과잉행동/충동성 군에서 중등도의 아토피 피부염 환자의 수가 더 많은 것으로 나타났다 ($\chi^2 = 4.74$, $p = 0.04$) (Table 2). Odds ratio는 11.67이었다 ($p < 0.01$).

4. MAST 양성 아토피 피부염 환자와 ADHD와의 관계

69명의 아토피 피부염 환자 중에서 MAST 검사에 응한 총 환아는 40명으로 그 중 MAST 검사에서 양성 반응을 보인 환아는 24명이었다. 이 중 ARS의 총점이 19점 이상인 환아는 62.5% (15명)으로 MAST 음성을 보인 환자군의 12.5% (2명)에 비해 높은 비율을 보이는 것으로 나타났다 ($\chi^2 = 9.82$, $p < 0.01$) (Table 2).

고 찰

본 연구는 아토피 피부염으로 진단받은 69명의 아동에 대해 부모용 ADHD 평가척도인 ARS를 이용하여 환아의 ADHD와의 관계를 조사하였고 이를 정상 대조군의 결과와 비교하였다. 또한 아토피 피부염 환자군 중 ADHD를 동반한 군과 동반하지 않은 군 사이의 아토피 피부염의 중증도를 비교하였으며, ADHD 환자군에서 주의력결핍 및 과잉행동/충동성 아형에 따라 아토피 피부염의 심각도를 조사하였다.

본 연구의 결과에서는 아토피 피부염을 가지고 있는 환자군에서 정상 대조군에 비해 ADHD의 비율이 높은 것으로 나타났다. 아토피 피부염과 ADHD의 관계를 고찰한 이전의 몇몇 연구들에서는 서로 일치하지 않는 결과들을 제시하고 있다. Mitchell 등²¹⁾은 아토피 피부염 환자들에서 자기보고형 설문지를 실시하여 얻은 결과에서 과잉행동과 아토피 피부염 사이에 관계가 없다고 주장하였다. 한편 ADHD와 알레르기 사이에 밀접한 관련이 있음을 증명한 Beyreiss 등²²⁾과 Roth 등²³⁾의 연구는 ADHD와 아토피 피부염이 서로 관련성이 있다는 좋은 예로 인용되고 있기는 하지만 이 논문들에서 아토피 피부염의 상태와 중증도를 객관적으로 밝히지는

않았다.

MAST 화학발광법은 각 나라의 환경에 알맞은 항원을 선택하여 항원-항체 반응을 일어나게 한 후 형광물질을 이용해서 관찰하는 방법으로 다른 검사법에 비해 경제적이며 검사방법이 용이하고 재현성이 뛰어난 장점이 있다.²⁴⁾ 이인옥 등¹⁷⁾에 따르면 MAST 화학발광법 양성인 아토피 환자는 질환이 IgE에 의해 매개됨을 뜻하고 알레르기를 일으키는 유발인자를 가지고 있는 것으로 생각할 수 있다.

IgE 매개 아토피 피부염과 ADHD와의 관계에 대한 연구가 몇 편 있었는데, Blank와 Remschmidt¹³⁾는 과잉행동과 알레르기의 과거력 사이에 관련이 있다고 보고하였지만 이 연구에서는 IgE 매개 아토피 피부염에 대한 객관적 측정 방법이 제시되지 않았다. 한편 Gaitens 등²⁵⁾은 skin prick test를 이용한 피부검사와 Child Behavior Checklist (CBCL)를 이용한 ADHD 증상의 평가를 통해 두 증상 사이에는 유의한 관련이 없는 것으로 보고하였다. 하지만 이 연구에서는 집중력이나 과잉행동의 양상을 ADHD의 증상들을 평가하는 특정 설문지보다는 전반적인 환아의 행동 및 정서 특성을 평가하는 설문지를 이용하여 측정하였다는 면이 있었다. 따라서 이전 연구의 제한점을 고려하였을 때 본 연구의 결과는 ADHD와 IgE 매개 아토피 피부염 사이에 관련이 있음을 제시하였고, 임상적으로 아토피 피부염을 동반한 ADHD 환아에서 알레르기를 일으키는 항원을 제거해 주는 것이 과잉행동을 줄일 수 있는 한 가지의 방법일 수도 있다는 것을 시사하였다 고 할 수 있겠다.

앞서 언급한 대로 아토피 피부염과 ADHD와의 공통된 원인으로서는 아세틸콜린계의 균형 이상이 제시된 바 있다. 아세틸콜린계 신경망은 상향 망상체 (reticular activating system)의 한 부분을 이루고 있으며 이 영역의 기능 이상은 신전조체 (neostriatal) 영역의 부조화를 발생시켜서 주의력에 영향을 미치게 된다.²⁶⁾ 또한 신경전달물질 중 에피네프린이나 노르에피네프린은 cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP)를 증가시키고, 증가된 cAMP는 비만세포 (mast cell)의 분비를 촉진시키는 작용을 하여 아토피를 비롯한 알레르기 반응을 일으키게 되는데,²⁷⁾ 이러한 노르에피네프린계는 아세틸콜린계를 조절하여 지속 주의력에 영향을 미치는 것으로 제시되고 있다.¹⁰⁾

본 연구의 제한점으로는 첫째 환아의 표본수가 적어서 ADHD와 아토피 피부염과의 정확한 관계를 알아보기가 어려웠으며, 둘째 ADHD의 평가가 부모 설문지를 이용한 주관적인 평가였다는 것과 하위 항목의 점수만으로 ADHD의 아형을 구분했다는 것, 그리고 마지막으로 구조화된 면담 도구를 사용하여 ADHD를 진단한 것이 아니었기에 ADHD와 아토피 피부염이라는 독립적인 두 질환 사이의 연관성을 평

가했다기보다는 ADHD의 증상과 아토피 피부염 사이의 일반적인 관계만을 측정하였다는 점을 들 수 있겠다.

REFERENCES

- (1) Stelmach I, Smejda K, Kaczmarek J, Stelmach W, Kuna P. Prevalence of atopy and atopic diseases in children living in an orphanage in Lodz area-pilot study. *Pol Merkurius Lek* 2006; 20:531-534.
- (2) Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-232.
- (3) Oh JW, Pyun BY, Choung JT, Ahn KM, Kim CH, Song SW, Son JA, Lee SY, Lee SI. Epidemiological change of atopic dermatitis and food allergy in school-aged children in Korea between 1995 and 2000. *J Korean Med Sci* 2004;19:716-723.
- (4) Leung DYM, Rhdes AR, Geka RS. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in general medicine*, 4th ed. New York: McGraw-Hill Book;1993. p.1543-1564.
- (5) Ashtoon R, Leppard B. *Differential diagnosis in dermatology*, 2nd ed. Oxford: Radcliffe medical press;1992. p.103-105.
- (6) 정재석, 김규환, 홍강의. 아토피피부염 소아청소년에서의 정신병리와 양육태도 연구. *소아·청소년정신의학* 1999;10: 34-42.
- (7) Paulson JF, Buermeier C, Nelson-Gray RO. Social rejection and ADHD in young adults: an analogue experiment. *J Atten Disord* 2005;8:127-135.
- (8) Barkley RA. *Hyperactive children: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press;1981.
- (9) Warburton D, Wesnes K. Acetylcholine and attentional disorder. In M. Singh, D. Warburton, & H. Lai (Eds.), *Central cholinergic mechanisms and adaptive dysfunctions*. New York: Plenum Press;1985. p.223-246.
- (10) Beane M, Marrocco RT. Norepinephrine and acetylcholine mediation of the components of reflexive attention: implications for attention deficit disorders. *Progress in Neurobiology* 2004; 74:167-181.
- (11) Dilsaver SC. Pathophysiology of "Cholinceptor supersensitivity" in affective disorders. *Biological Psychiatry* 1986;21: 813-829.
- (12) McGee R, Stanton WR, Sears MR. Allergic disorders and attention deficit disorder in children. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1993;21:79-88.
- (13) Blank R, Remschmidt H. Hyperkinetic syndrome: The role of allergy among psychological and neurological factors. *European Child and Adolescent Psychiatry* 1994;3:220-228.
- (14) Hanifin J, Rajaka G. Diagnostic feature of atopic dermatitis. *Acta Merm Veberol (Stockh)* 1980;92:44-47.
- (15) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *EASI Evaluator Group. Exp Dermatol* 2001;10:11-18.
- (16) Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall K, Bush C, Graeber M. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*;2002. p.495-504.
- (17) 이인옥, 김태현, 안성규, 최응호. 아토피피부염 환자에서 MAST 화학발광법과 피부단자시험의 비교연구. *대한피부과학회지* 1999;37:297-304.
- (18) 소유경, 노주선, 김영신, 고선규, 고윤주. 한국어판 부모, 교사 ADHD 평가 척도의 신뢰도와 타당도 연구. *신경정신의학* 2002;41:283-289.
- (19) 김영신, 소유경, 노주선, 최낙경, 김세주, 고윤주. 한국어판 부모 및 교사용 ADHD 평가 척도(K-ARS)의 규준연구. *신경정신의학* 2003;42:352-359.
- (20) 김재원, 박기홍, 최민정. 지역사회에서의 주의력결핍-과잉 행동장애 선별기준에 대한 연구. *신경정신의학* 2004;43: 200-209.
- (21) Mitchell, EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clinical Pediatrics* 1987;26:406-411.
- (22) Beyreiss J, Roth N, Beyer H, Kropf S, Shlenzka K, Schmidt A, Roscher G. Coincidence of immune (atopic dermatitis) and behavioral (attention deficit) disorders in children: empirical data. *Activitas Nervosa Superior* 1988;30:127-128.
- (23) Roth N, Beyreiss J, Schlenzka K, Beyer H. Coincidence of attention deficit disorder and atopic disorders in children: empirical findings and hypothetical background. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1991;19:1-13.
- (24) 박성학. 알레르기 질환의 혈액학적 진단. *대한알레르기학회지* 1992;12:33-40.
- (25) Gaitens T, Kaplan BJ, Freigang B. Absence of an association between IgE-mediated atopic responsiveness and ADHD symptomatology. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:427-431.
- (26) Shute C, Lewis P. The ascending cholinergic reticular systems in neocortical, olfactory, and subcortical projections. *Brain* 1967;90:497-520.
- (27) Marquardt DL, Wasserman SI. Adrenergic receptors in allergic disorders. In P. A. Insel (Ed.), *Adrenergic receptors in man* New York: Marcel Dekker;1987. p.259-283.

Association between Atopic Dermatitis and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Korean Children

Doug Hyun Han, M.D., Ph.D., Seong Hyun Kim, M.D., Ph.D., Un-sun Chung, M.D.,
Jeong-Hye Cho, M.D., June-Sung Park, M.D.,
Jee-Young Ahn, M.D., Jae Won Kim, M.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Objective : The aim of this study was to examine the relationship between IgE-mediated atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) in Korean children.

Method : This case-control study included 69 patients with atopic dermatitis and 42 normal students. Diagnoses of atopic dermatitis and assessments of its severity were made by the dermatologist. The MAST tests were administered to atopic dermatitis patients. The parents of all of the subjects completed the parent versions of the ADHD Rating Scale-IV(ARS).

Results : Compared to the normal control group, the atopic dermatitis group scored significantly higher in the total, inattention, and hyperactivity/impulsivity profiles of the ARS($t=3.35$, $p<0.01$; $t=6.41$, $p<0.01$; $t=3.93$, $p<0.01$, respectively). The atopic dermatitis patients with ADHD hyperactivity/impulsivity subtype showed more severe symptoms of atopic dermatitis than those with ADHD inattentive subtype. The MAST-positive atopic dermatitis patients showed significantly increased incidence of ADHD symptoms than the MAST-negative counterparts.

Conclusion : The results of this study suggest the possibility of an association between IgE-mediated atopic responsiveness and ADHD symptomatology.

KEY WORDS : Atopic dermatitis · ADHD.
