

주의력결핍 과잉행동장애의 산전 및 주산기 위험인자

여진영¹⁾ · 최세진¹⁾ · 주연호²⁾ · 김효원²⁾

다담정신과의원,¹⁾ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학교실²⁾

Prenatal, Perinatal and Developmental Risk Factors of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Jin-Young Yeo, M.D.¹⁾, Sejin Choi, M.D.¹⁾,
Yeon Ho Joo, M.D., Ph.D.²⁾, and Hyo-Won Kim, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Didim Psychiatric Clinic, Seoul, Korea

²⁾Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : The purpose of this study was to examine the prenatal, perinatal and developmental risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), compared to unaffected siblings (SIB), and typically developing children (TC).

Methods : Subjects with ADHD, their SIB, and TC were recruited from the child psychiatry outpatient clinic of the Asan Medical Center Children's Hospital. The parents of the children completed questionnaires on perinatal and developmental risk factors.

Results : Fifty-eight subjects with ADHD (41 boys, 7.7±1.3 years), 21 SIB (8 boys, 8.2±1.8 years), and 22 TC (8 boys, 8.5±2.1 years) were included. The ADHD group showed higher rates of maternal stress during pregnancy than the SIB group ($p=.002$), and the ADHD group showed higher rates of familial psychiatric history than the TC (odds ratio, 8.76 ; 95% confidence interval, 1.69 to 45.45).

Conclusion : These findings suggest that among perinatal and developmental factors, maternal stress during pregnancy contribute to the development of ADHD. Future prospective studies will be needed in order to determine the causal relationship between perinatal risk factors and development of ADHD.

KEY WORDS : Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder · Developmental Risk Factors · Perinatal Risk Factors · Siblings.

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)는 아동기에 발병하여, 청소년기와 성인기까지 지속될 수 있는 정신과적 질환으로, 전세계적으로 학령기 아동의 5-8%에서 진단된다. 주의력결핍, 과잉행동, 충동성 등의 핵심증상들로 인해 학업성취가 낮을 뿐 아니라 또

래·가족 및 교사와의 관계에서 어려움을 겪을 수 있다.¹⁻³⁾

현재까지 정확한 병인은 알려져 있지 않지만 기존연구에서 유전적 요소가 미치는 영향(heritability)은 75-90% 정도로 보고되고 있어,⁴⁻⁶⁾ ADHD가 유전성이 강한 질환이라는 것을 시사한다. 그러나 환경적 요인의 영향도 10-25%로 추정되고 있으며, 다른 복합형질 질환들처럼 여러 가지 유전자들과 환경적 요인들이 복잡한 상호작용을 하여 발생하는 것으로 추정된다. 따라서 ADHD의 병태생리를 이해하기 위해서는 ADHD의 환경적 요인에 대한 전반적인 검토가 함께 필요하다.

저체중 출생,⁷⁾ 임신 중 산모의 흡연이나 음주,⁸⁾ 당뇨⁹⁾와 같이 주로 임신기, 주산기에 발생하는 생물학적 환경요인과 산모의 임신기간 중의 스트레스,¹⁰⁾ 부모의 불화와 같은 발달 초기 부정적 사건, 양육방식, 부모의 정신병리¹¹⁾ 등의 심리·사회적 환경요인이 ADHD의 병태생리와 관련되는 것으로 알려져 있다. 국내에서도 몇몇 연구에서 ADHD와 관련된 환경적

Date received : December 29, 2014

Date of revision : April 10, 2015

Date accepted : May 11, 2015

Address for correspondence : Hyo-Won Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel : +82.2-3010-3414, Fax : +82.2-485-8381

E-mail : shingubi@amc.seoul.kr

이 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업입(No. 2012R1A1A3010048).

요인에 대해서 조사한 바 있다.^{12,13)} 그러나 이러한 연구는 지역사회 집단을 대상으로 한 것이 대부분이었으며, ADHD군에 대해서는 일부 임상가의 평가가 시행된 경우도 있었으나, 대조군에 대해서 임상가 평가가 진행된 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 임상가에 의하여 진단된 ADHD 및 대조군을 대상으로 산전, 주산기 및 초기 발달력상 위험요인을 분석하고, 이것이 ADHD의 위험요인이 될 가능성이 있는지를 규명하고자 하였다. 그리고 기존 연구들의 한계를 보완하기 위해 ADHD군, 장애에 이환되지 않은 생물학적 형제군(unaffected siblings), 대조군(typically developing children)을 분석 대상으로 함으로써 유전적인 배경을 통제하고자 하였다.

방 법

1. 대 상

본 연구는 ADHD의 중간표현형을 확립하고 유전형과의 관련성을 평가하기 위한 “주의력결핍 과잉행동장애의 중간표현형 확립 및 전장유전자 연구”의 일부로 시행되었다. 이 연구에서 ADHD군은 2012년 11월부터 2013년 6월까지 서울아산병원 소아청소년정신건강의학과에 내원한 만 6-12세 사이의 아동 가운데 IQ가 80 이상이며 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV(DSM-IV)와 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version(K-SADS-PL)에 의하여 ADHD로 진단된 경우를 대상으로 하였다. 최근 3개월 이내에 ADHD에 대한 치료약물(중추신경자극제, 아토목세틴)을 투약하였거나 발달장애의 병력, 약물치료가 필요한 정도의 틱장애의 병력, 선천성 유전질환, 후천성 뇌손상의 병력, 경련성 장애 등의 신경과적 질환이 있는 경우는 연구에서 배제하였다. 비이환형제군은 ADHD군의 형제 가운데 K-SADS-PL을 통해 ADHD가 없는 것으로 진단된, 만 6-12세 사이의 아동을 대상으로 하였다.

대조군은 원내 게시판 광고를 통하여 모집하였으며 ADHD로 진단받은 형제가 없는 만 6-12세 아동을 대상으로 하였다. 소아청소년정신건강의학과 전문의가 DSM-IV로 진단하고 K-SADS-PL로 확진하여 ADHD가 아님을 확인하였다. 배제기준은 ADHD군에서와 같았다.

본 연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회의 승인을 얻었으며 연구의 전 과정에 대해서 모든 대상자 및 대상자의 부모로부터 서면동의를 얻었다.

2. 평가도구

본 연구에서 사용된 발달력 및 가족력 설문지는 다음 내

용을 포함하고 있다.

1) 주산기 위험요인

출산방법(자연분만, 제왕절개), 출생체중, 재태주수, 출생 직후 치료가 필요한 신체적 문제 여부(예 : 황달, 호흡곤란, 탈장 등)를 조사하였다. 본 연구에서 출생체중은 정상체중과 저체중(<2.5kg)으로, 재태주수는 정상과 조산(<37주)으로 분류했다.

2) 임신 중 위험요인

임신 시 모 연령, 원하던 임신 여부, 임신 중 산모의 커피, 술, 담배 사용 여부, 임신 중 약물복용 여부, 임신 중 산모의 스트레스 유무를 예/아니오로 조사하였다.

3) 가족·양육요인

만 3세 전 주양육자 및 주양육자의 변화 여부, 모유수유 여부를 예/아니오로 조사하였다.

4) 초기 발달력

걸기 시작한 개월 수, 의미 있는 첫 단어를 시작한 개월 수, 첫 문장(의미 있는 두 단어 잇기)을 시작한 개월 수, 배변 훈련을 완료한 개월 수를 조사하였으며 본 연구에서는 각 발달 사항에 대해 정상과 지연으로 나누어 분류하였다.

5) 자료분석

자료분석을 위하여 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) version 17.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 통계적 유의성은 p value<.05로 정의하였다. ADHD군, 형제군 및 대조군 간의 평균 연령의 차이를 알아보기 위해 일원배치분산분석(analysis of variance)을 시행하였고, 세 군 간 성별 및 공존질환 분포의 차이를 알아보기 위해 χ^2 -test를 실시하였다. 각 주산기 및 발달요인이 ADHD군 혹은 형제군에서 위험인자가 되는지 알아보기 위해, 성별과 연령, 사회경제적 수준을 통제한 후, 각 주산기 및 발달요인을 독립변수로 ADHD군 혹은 형제군을 대조군에 비해서 종속변수로 하여 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 각 주산기 및 발달요인이 ADHD군과 형제군에서 차이가 나는지를 알아보기 위해서는 χ^2 -test를 실시하였다.

결 과

58명의 ADHD군(남아 70.7%, 7.7±1.3세)과 21명의 비이환 형제군(남아 38.1%, 8.2±1.8세), 22명의 대조군(남아 36.4%,

8.5±2.1세)을 대상으로 분석하였다. 세 군의 사회인구학적 변수 및 임상적 특성을 분석한 결과는 Table 1과 같다. 세 군은 연령 및 사회경제적 수준에서 차이가 없었으나, ADHD군은 비이환형제군이나 대조군에 비하여 남아의 비율이 높았다($\chi^2=11.27, p=.004$). ADHD군의 26명(44.8%)이 주의력결핍형이었고 22명(37.9%)이 복합형이었으며 7명(12.1%)은 달리 분류되지 않는 주의력결핍 과잉행동장애아형이었다. ADHD군 가운데 총 12명(20.7%)이 공존질환을 가지고 있었으며, 5명(8.6%)이 반항성 도전장애, 3명(5.2%)이 분리불안장애, 2명(3.4%)이 틱장애, 1명(1.7%)이 기분부전증, 1명(1.7%)이 유뇨증을 가지고 있었다. 대조군 가운데 1명(4.5%)에서 전반적 불안장애가 공존하고 있었고 비이환형제군에는 정신과적인 공존질환을 가지고 있는 아동은 없었다.

1. ADHD 진단과 산전 위험요인들과의 관계(Table 2)

산전 위험요인 가운데 임신기간 중 산모의 스트레스가 ADHD군에서 비이환형제군에서보다 통계적으로 유의하게 높았다($p=.002$). 그러나 원하는 임신 여부, 임신 중 흡연이나 음주, 약물복용은 ADHD와 통계적으로 유의미한 관계를 보여주지 않았다.

대조군에서 35세 이상 산모의 임신, 임신 중 음주, 임신 중 흡연은 관찰되지 않았으며, 원하는 임신 여부, 임신 중 약물

복용, 임신 중 스트레스 모두 ADHD군과 대조군, 비이환형제군과 대조군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. ADHD 진단과 출산 전후 위험요인들과의 관계(Table 3)

출산 전후 위험요인들에 대한 조사에서는 제왕절개분만, 조산(37주 이전), 저체중 출생(2.5kg 미만), 주산기 의학적 문제, 주양육자의 변동, 모유 수유는 ADHD군과 대조군, 비이환형제군과 대조군, ADHD군과 비이환형제군에서 유의한 차이는 없었다. 조산, 정상출산, 만기출산(42주 이후 출생)의 세 군으로 나누어서 분석하거나 저체중 출생(2.5kg 미만), 정상체중 출생, 과체중 출생(4.0kg 초과)의 세 군으로 나누어 분석하였을 때도 ADHD군 및 비이환형제군에서 대조군에 비해서 출생체중(ADHD군, $p=.678$; 비이환형제군, $p=.488$)이나 재태기간(ADHD군, $p=1.000$; 비이환형제군, $p=.491$)의 유의한 차이를 보이지는 않았다.

3. ADHD 진단과 초기 발달력상 위험 요인들과의 관계(Table 4)

초기 발달력상 위험요인인 걷기, 첫 문장 산출, 대소변 훈련 시기의 지연 여부는 ADHD군과 대조군, 비이환형제군과 대조군, ADHD군과 비이환형제군 사이에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 그러나 첫 단어 산출은 ADHD군이 비이환형제군에 비해서 더 늦은 경향을 보였다($p=.081$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of ADHD, unaffected siblings, and controls

	ADHD (N=58), N (%)	Siblings (N=21), N (%)	Controls (N=22), N (%)	χ^2 or F	p*
Age (years), mean (SD)	7.7 (1.3)	8.2 (1.8)	8.5 (2.1)	2.78	.067
Gender				11.27	.004
Boys	41 (70.7)	8 (38.1)	8 (36.4)		
SES				2.12	.715
High	9 (15.5)	5 (23.8)	3 (13.6)		
Middle	34 (58.6)	10 (47.6)	15 (68.2)		
Low	15 (25.9)	6 (28.6)	4 (18.2)		
Comorbidity					
ODD	5 (8.6)	0 (0)	0 (0)		.142
SAD	3 (5.2)	0 (0)	0 (0)		.318
GAD	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)		.163
Dysthymia	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)		.688
Tic disorder	2 (3.4)	0 (0)	0 (0)		.469
Enuresis	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)		.688
Subtype					
Inattentive	26 (44.8)				
Hyperactive-impulsive	3 (5.2)				
Combined	22 (37.9)				
NOS	7 (12.1)				

* : ANOVA, χ^2 or Fisher's exact test among the three groups. ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder, ANOVA : analysis of variance, GAD : generalized anxiety disorder, NOS : not otherwise specified, ODD : oppositional defiant disorder, SAD : separation anxiety disorder, SES : socioeconomic status (by income), SD : standard deviation

Table 2. Prenatal risk factors in ADHD and unaffected siblings : N (%), odds ratio (OR) (95% confidence interval)

	ADHD (N=58)	Siblings (N=21)	p*
Maternal age at pregnancy >35	5 (8.8)	1 (4.8)	1.000
Unadjusted OR	-	-	
Adjusted OR	-	-	
Wanted pregnancy	39 (67.2)	17 (81.0)	.276
Unadjusted OR	1.17 (0.42-3.28)	2.43 (0.60-9.78)	
Adjusted OR	1.74 (0.54-5.60)	2.77 (0.58-13.15)	
Alcohol intake during pregnancy	2 (3.4)	1 (4.8)	1.000
Unadjusted OR	-	-	
Adjusted OR	-	-	
Smoking during pregnancy	1 (1.7)	0 (0.0)	1.000
Unadjusted OR	-	-	
Adjusted OR	-	-	
Medication during pregnancy	7 (12.1)	3 (14.3)	.721
Unadjusted OR	2.88 (0.33-24.90)	3.50 (0.33-36.67)	
Adjusted OR	1.01 (0.10-10.29)	2.88 (0.26-32.11)	
Maternal stress during pregnancy	34 (58.6)	4 (19.0)	.002
Unadjusted OR	2.05 (0.76-5.55)	0.34 (0.09-1.35)	
Adjusted OR	1.88 (0.63-5.64)	0.22 (0.04-1.34)	

The reference group for determining the OR was "typically developing children". Adjusted estimates take account of age, gender and socioeconomic status. * : Fisher's exact test between the ADHD and unaffected siblings. ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder, OR : odds ratio

Table 3. Obstetrical and postnatal risk factors in ADHD and unaffected siblings : N (%), odds ratio (OR) (95% confidence interval)

	ADHD (N=58)	Siblings (N=21)	χ^2	p*
Cesarean section	24 (41.4)	10 (47.6)	0.245	.621
Unadjusted OR	0.81 (0.29-2.23)	0.63 (0.19-2.13)		
Adjusted OR	0.96 (0.30-3.04)	0.64 (0.17-2.44)		
Prematurity (<37 weeks)	7 (12.1)	3 (14.3)		.664
Unadjusted OR	1.37 (0.26-7.19)	0.60 (0.09-4.01)		
Adjusted OR	2.08 (0.36-12.20)	0.53 (0.07-3.80)		
Low birth weight (<2.5kg)	2 (3.4)	1 (4.8)		1.000
Unadjusted OR	0.75 (0.07-8.71)	1.05 (0.06-17.95)		
Adjusted OR	1.23 (0.07-20.88)	0.68 (0.03-15.04)		
Perinatal medical problems	17 (29.3)	4 (19.0)		.565
Unadjusted OR	1.11 (0.37-3.31)	0.63 (0.15-2.64)		
Adjusted OR	0.53 (0.14-1.96)	0.61 (0.12-3.06)		
Mother as primary caretaker	48 (82.8)	16 (76.2)	0.432	.511
Unadjusted OR	1.80 (0.57-5.74)	1.20 (0.30-4.74)		
Adjusted OR	2.16 (0.59-7.89)	1.26 (0.29-5.48)		
Change in primary caretaker	19 (32.8)	5 (23.8)	0.584	.445
Unadjusted OR	0.85 (0.31-2.38)	0.55 (0.15-2.06)		
Adjusted OR	0.75 (0.25-2.30)	0.66 (0.16-2.68)		
Breast feeding	46 (79.3)	16 (76.2)	0.89	.766
Unadjusted OR	0.61 (0.15-2.39)	0.51 (0.10-2.45)		
Adjusted OR	0.61 (0.14-2.70)	0.41 (0.07-2.03)		

The reference group for determining the OR was "typically developing children". Adjusted estimates take account of age, gender and socioeconomic status. * : χ^2 -test or Fisher's exact test between the ADHD and unaffected siblings. ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder, OR : odds ratio

4. ADHD 진단과 가족력과의 관계(Table 5)

틱장애나 발달지연의 가족력은 ADHD군과 대조군, 비이환형제군과 대조군, ADHD군과 비이환형제군 사이에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 그러나 이외의 다른 정신과 질환의 가족력은 대조군과 비교하여 ADHD군에서 의미 있게 높은 비율을 보였다(odds ratio=8.76 ; 95% confidence interval 1.69-45.45).

고 찰

본 연구에서는 ADHD로 진단받은 아동의 산전 및 주산기, 발달력상 위험요인 및 가족력을 이환되지 않은 형제 및 대조군과 비교하였으며, 그 결과 임신 중 스트레스는 ADHD군에서 비이환형제군에 비해 더 많았고 정신과 질환의 가족력은 ADHD군에서 대조군보다 더 많았다. 통계적으로 유의하지는 않았으나 첫 단어 산출은 ADHD군이 비이환형제군에 비

해 더 낮은 경향을 보였다.

임신 중 스트레스가 ADHD와 연관된다는 본 연구의 결과는 지역사회 아동 청소년을 대상으로 한 기존 연구들과 일치한다. 임신 중 스트레스와 ADHD의 연관성을 평가한 네 편의 전향적 추적관찰 연구 가운데 세 편의 지역사회 연구에서 임신 중 불안이나 스트레스가 4-9세의 ADHD 증상과 연관성을 보였으며,¹⁴⁻¹⁶⁾ 다른 한 편의 연구에서도 스트레스 사건을 포함한 정신사회적 어려움이 자녀의 ADHD 증상과 관련성을 보였다.¹⁷⁾ 그 외에도 본 연구와 유사하게 후향적으로 모가 보고한 임신 중 스트레스와 자녀의 ADHD 진단의 연관성을 보인 연구나,¹⁸⁾ 임신 중 모의 스트레스 사건의 개수와 자녀의 ADHD 증상의 심각도가 연관된다는 결과를 보인 연구도 있었다.¹⁰⁾ 국내 아동을 대상으로 한 Kim 등,¹³⁾ Park 등¹²⁾의 연구에서도 임신 중 스트레스가 ADHD와 연관되는 것으로 나타났다. 국내 연구를 포함한 기존 연구들은 지역사회에서 모집된 큰 표본의 환자군과 대조군을 대상으로 한 것으로,

Table 4. Developmental risk factors in ADHD and unaffected siblings : N (%), odds ratio (OR) (95% confidence interval)

	ADHD (N=58)	Siblings (N=21)	p*
Started toddling >15 months	4 (6.9)	1 (4.8)	1.000
Unadjusted OR	1.35 (0.23-7.95)	2.00 (0.17-23.86)	
Adjusted OR	1.10 (0.13-6.64)	2.84 (0.22-36.54)	
First word >12 months	17 (29.3)	2 (9.5)	.081
Unadjusted OR	4.15 (0.87-19.73)	1.05 (0.13-8.24)	
Adjusted OR	2.85 (0.56-14.40)	1.13 (0.28-4.49)	
First sentence >30 months	9 (15.5)	2 (9.5)	.718
Unadjusted OR	-	-	
Adjusted OR	-	-	
Toilet-trained >36 months	8 (13.8)	1 (4.8)	.271
Unadjusted OR	4.38 (0.53-36.40)	1.05 (0.06-17.95)	
Adjusted OR	4.63 (0.43-49.72)	1.13 (0.05-23.61)	

The reference group for determining the OR was "typically developing children". Adjusted estimates take account of age, gender and socioeconomic status. * : Fisher's exact test between the ADHD and unaffected siblings. ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder, OR : odds ratio

Table 5. Family history in ADHD and unaffected siblings : N (%), odds ratio (OR) (95% confidence interval)

	ADHD (N=58)	Siblings (N=21)	χ^2	p*
Tic	4 (6.9)	0 (0.0)		.569
Unadjusted OR	1.56 (0.16-14.74)	-		
Adjusted OR	1.16 (0.08-9.48)	-		
Other psychiatric disorder	25 (43.1)	6 (28.6)	1.37	.243
Unadjusted OR	7.58 (1.62-35.47) [†]	4.00 (0.71-22.67)		
Adjusted OR	8.76 (1.69-45.45) [†]	4.37 (0.72-26.53)		
Developmental disorder	5 (8.6)	2 (9.5)		1.000
Unadjusted OR	0.32 (0.08-1.24)	0.36 (0.06-2.09)		
Adjusted OR	0.40 (0.09-1.87)	0.29 (0.04-2.09)		

The reference group for determining the OR was "typically developing children". Adjusted estimates take account of age, gender and socioeconomic status. * : χ^2 -test or Fisher's exact test between the ADHD and unaffected siblings, [†] : The ORs that are significant. ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder, OR : odds ratio

본 연구는 표본 수는 적지만 환자군과 비이환형제군 사이에 임신 중 스트레스의 차이를 보였다는 점에서 차이가 있다. 환자군과 비이환형제군을 비교하는 경우 유전적 배경에 대한 통제가 가능하기 때문에 적은 수의 표본을 대상으로 했을 때도 유의한 결과를 보일 가능성이 높다. 본 연구가 기존 연구에 비해 표본수가 적고 ADHD군과 대조군, 비이환형제군과 대조군에서 임신 중 스트레스의 차이를 보이지 않았음에도, ADHD군과 비이환형제군에서 차이를 보인 것은 유전적 배경을 통제한 형제 간의 비교가 ADHD와 주산기 위험인자의 연관성을 보이는 데 보다 유리하기 때문인 것으로 생각된다.

임신 중 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, 이하 HPA)축의 기능부전, 카테콜아민으로 인한 태반 혈류 변화,¹⁹⁻²² 후생적 변이(epigenetic variation)를 통해 태아의 인지발달에 영향을 줄 수 있다. 임신 중 스트레스 및 이로 인한 우울, 불안은 산모 및 태아의 혈중 cortisol 농도를 높여 태아의 성장지연과 조산, 신경계 발달 장애와 연관되는 것으로 알려져 있다.^{23,24} 임신기간 동안 산모의 높은 cortisol 농도에 노출되었던 태아는 출생 후에 HPA 기능조절문제가 있었고²⁵ 전두엽과 학습과 기억과 관련된 뇌 부위의 회색질 부피가 감소했다는 보고가 있다.²⁶ 보다 장기간 진행된 추적연구에서도 임신기간 높은 cortisol에 노출되었던 아동이 유아기 동안 부정적인 행동반응성을 더 많이 보였고 지능이 더 낮았다.^{27,28} 또한 임신 중 스트레스는 corticotrophin-releasing hormone의 DNA methylation 감소와 glucocorticoid receptor gene(NR3C1)의 methylation 증가,^{29,30} 11 β -HSD2 mRNA 농도 감소,^{31,32} 자녀의 제대혈에서 SLC6A4 gene의 methylation 감소³³ 등의 후생학적 변화를 일으킬 수 있으며 이는 태아의 시상하부-뇌하수체-부신(HPA)축의 기능과 세로토닌 체계를 변화시키고 전두엽, 편도체, 해마, 미상핵에서 구조적 변화를 일으킬 가능성이 있다.³⁴ 이러한 뇌 영역들, 특히 전두엽은 ADHD의 신경병리학, 신경영상연구에서 가장 많이 언급되며^{35,36} ADHD와 도파민 신경전달체계와의 관련성에 대한 연구들도 이를 뒷받침한다. Baier 등³⁷은 발생 초기에 부정적 사건에 노출되면 초기 스트레스의 노출에 매우 민감한 도파민 체계가 신경화학적 변화를 겪고 성인기까지 변화가 지속될 수 있다고 보고하였다.

ADHD 아동은 일반 아동에 비해 부모의 불화, 별거 또는 이혼, 주 양육자의 변동 등과 같은 가족 내의 위험요인을 더 많이 가지고 있는 것으로 보고되어 왔다. Rutter 등³⁸은 ADHD의 위험요인으로서 가족의 여섯 가지 특징, 즉 심각한 부부 불화, 낮은 사회적 지위, 가족의 큰 규모, 부친의 범죄, 모친의 정신질환, 입양 등을 꼽았으며, 그 외 많은 연구에서 부정

적인 가족환경이 ADHD의 발병과 경과에 위험요인으로 작용하는 것으로 보고되고 있다.¹¹ 국내 연구에서도 임신 중 음주, 부모의 별거나 이혼, 주양육자의 변경, 모유수유를 하지 않는 것, 출산 후 우울증, 언어발달지연과 같은 다양한 주산기 및 발달학적 위험요인들이 ADHD와 관련된다는 것을 보인 바 있다.^{12,13} ADHD의 발생에는 이렇게 다양한 환경적인 위험요인이 기여할 수 있는데 본 연구에서 임신 중 스트레스 이외의 다른 위험요인들이 ADHD군에서 대조군과 차이를 보이지 않은 것은 기존의 연구들에 비해 대상자의 수가 크지 않은 본 연구의 제한점과 관련된다. 또한 이러한 주산기 위험요인이 ADHD군과 비이환형제군에서 차이가 없었던 것은 형제 간에서 심리 사회적 위험요인을 공유하기 때문일 가능성이 있다. 본 연구에서 유전적 요인의 영향을 최소화한 상태에서 환경적 위험요인과 ADHD의 관련성을 평가하기 위해 ADHD군과 비이환형제군을 비교하였으나, 형제는 부모의 불화, 경제적 수준과 같은 일부 환경적 요인 역시 공유하게 된다. 추후 보다 많은 수의 ADHD 아동 및 비이환형제를 대상으로 주산기 및 발달학적 위험요인과 ADHD의 관련성을 살펴보는 것이 필요하다.

본 연구에서 첫 단어 산출 지연이 ADHD와 연관되는 경향을 보였는데 이는 ADHD에서 언어발달이 늦고 언어 문제가 더 많다고 보고한 기존 연구들과도 일치되는 결과이다.^{12,39} Sciberras 등⁴⁰의 연구결과에 따르면 ADHD만 있는 아동보다 언어문제가 병발한 ADHD 아동이 다양한 학습적인 문제를 보일 수 있다. 따라서 첫 문장의 지연이 있다면 향후 주의력 문제의 공존여부를 파악하는 등의 체계적인 접근이 필요함을 시사하며 추후 언어발달 지연 문제와 주의력 발달의 연관관계에 대한 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점은 첫째, 임신 중 스트레스를 “임신 중 기억나는 스트레스가 있으셨습니까?”와 같은 질문을 통해 스트레스가 있었는지 유무만 확인하였기 때문에, 임신 중 스트레스의 종류와 강도, 시기에 따른 ADHD의 발병위험도를 평가할 수 없었다. 또한 임신 중 스트레스는 ADHD 외에도 언어발달지연, 인지발달, 정서장애와도 연관되는 것으로 알려져 있으며,⁴¹ 임신 중 스트레스 가운데 특히 원하지 않는 임신과 임신 중 수입이 적은 것이 외현화 문제와 연관되며, 심한 임신 중 스트레스는 내현화 문제와 연관된다는 보고⁴²가 있어 후속 연구에서는 스트레스의 종류 및 정도를 보다 세분화하여 평가하고 임신 분기별로 구분해서 평가하는 방법이 필요할 것으로 생각된다. 둘째, 본 연구에서는 ADHD의 중요한 위험인자 가운데 하나인 임신 중 및 출산 후 간접흡연에 대하여 조사하지 않았다. 임신 중 직접흡연뿐 아니라 간접흡연 노출⁴³과 출산 후 간접흡연 노출⁴⁴도 ADHD의 병태생리에 영

향을 주는 중요한 위험인자로, 가족 내 흡연자의 유무나 실내 흡연과 같은 간접흡연 유무에 대하여 평가하는 것이 ADHD의 환경적 위험요인을 규명하는 데 중요하다. 셋째, 주산기 및 발달학적 요인들을 환아 어머니의 회상에 근거하여 후향적으로 조사하였기 때문에 환아 부모의 회상 치우침을 배제하지 못하였다. 추후 임신 및 출산 시에 주산기 위험인자를 확인한 뒤 아동을 추적 관찰하면서 정신병리와 주산기 위험인자의 연관성을 조사하는 전향적 연구가 필요하다. 네 번째로는 연구 대상자의 수가 많지 않고 단면적인 연구방법을 사용하였기 때문에 ADHD와 위험요인과의 직접적인 연관성을 알아보기 위해서 앞으로 보다 큰 규모의 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 ADHD의 산전 및 주산기, 발달력 상 위험요인 및 가족력을 비이환형제군 및 대조군과 비교하여 살펴 보았다. 연구결과, 임신 중 스트레스라는 주산기 환경적 요인 및 정신과적 질환의 가족력이 ADHD와 연관이 있음을 알 수 있었으며 앞으로 좀더 큰 규모의 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 주의력결핍과잉행동장애 · 발달학적 위험인자 · 주산기 위험인자 · 형제.

References

- 1) Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:386-392.
- 2) Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7:4-16.
- 3) Stevenson J, Asherson P, Hay D, Levy F, Swanson J, Thapar A, et al. Characterizing the ADHD phenotype for genetic studies. *Dev Sci* 2005;8:115-121.
- 4) Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM, Maes HH, Simonoff E, Pickles A, et al. Genetics and developmental psychopathology: 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:965-980.
- 5) Martin N, Scourfield J, McGuffin P. Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *Br J Psychiatry* 2002;180:260-265.
- 6) Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
- 7) Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006;91:655-660.
- 8) Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:378-385.
- 9) Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, Yoon M, Loudon H, Stone J, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:337-343.
- 10) Grizenko N, Shayan YR, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, Joobar R. Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:10-16.
- 11) Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:464-470.
- 12) Park S, Jeong HW, Kim BN, Cho SC, Kim JW, Shin MS, et al. Perinatal and developmental risk factors of ADHD children diagnosed with a structured interview. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;23:181-187.
- 13) Kim HW, Cho SC, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Kim Y. Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and sub-threshold attention-deficit hyperactivity disorder in a Korean community sample. *Psychiatry Investig* 2009;6:278-285.
- 14) O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V; ALSPAC Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:1025-1036.
- 15) Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:246-254.
- 16) Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:237-258.
- 17) Laucht M, Esser G, Baving L, Gerhold M, Hoesch I, Ihle W, et al. Behavioral sequelae of perinatal insults and early family adversity at 8 years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1229-1237.
- 18) McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS. Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *Int J Neurosci* 1995;81:35-46.
- 19) Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. *Infant Behav Dev* 2006;29:445-455.
- 20) Kinsella MT, Monk C. Impact of maternal stress, depression and anxiety on fetal neurobehavioral development. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:425-440.
- 21) Monk C, Myers MM, Sloan RP, Ellman LM, Fifer WP. Effects of women's stress-elicited physiological activity and chronic anxiety on fetal heart rate. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24:32-38.
- 22) Teixeira JM, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ* 1999;318:153-157.
- 23) Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects and interventions: a review. *Infant Behav Dev* 2010;33:409-418.
- 24) Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* 2005;19:296-308.
- 25) Davis EP, Glynn LM, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:119-129.
- 26) Buss C, Davis EP, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E1312-E1319.
- 27) Werner E, Zhao Y, Evans L, Kinsella M, Kurzius I, Altincatal A, et al. Higher maternal prenatal cortisol and younger age predict greater infant reactivity to novelty at 4 months: an observation-based study. *Dev Psychobiol* 2013;55:707-718.

- 28) **Davis EP, Sandman CA.** Prenatal psychobiological predictors of anxiety risk in preadolescent children. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1224-1233.
- 29) **Monk C, Spicer J, Champagne FA.** Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways. *Dev Psychopathol* 2012;24:1361-1376.
- 30) **Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, Dohrmann K, Schauer M, Meyer A, et al.** Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* 2011;1:e21.
- 31) **O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V.** Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 β -HSD2. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:818-826.
- 32) **Börzsönyi B, Demendi C, Pajor A, Rigó J Jr, Marosi K, Agota A, et al.** Gene expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:12-17.
- 33) **Devlin AM, Brain U, Austin J, Oberlander TF.** Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PLoS One* 2010;5:e12201.
- 34) **Weinstock M.** The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1073-1086.
- 35) **Bush G, Valera EM, Seidman LJ.** Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57:1273-1284.
- 36) **Seidman LJ, Valera EM, Makris N.** Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1263-1272.
- 37) **Baier CJ, Katunar MR, Adrover E, Pallarés ME, Antonelli MC.** Gestational restraint stress and the developing dopaminergic system: an overview. *Neurotox Res* 2012;22:16-32.
- 38) **Rutter M, Cox A, Tupling C, Berger M, Yule W.** Attainment and adjustment in two geographical areas. I--The prevalence of psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 1975;126:493-509.
- 39) **Humphries T, Koltun H, Malone M, Roberts W.** Teacher-identified oral language difficulties among boys with attention problems. *J Dev Behav Pediatr* 1994;15:92-98.
- 40) **Sciberras E, Mueller KL, Efron D, Bisset M, Anderson V, Schilpzand EJ, et al.** Language problems in children with ADHD: a community-based study. *Pediatrics* 2014;133:793-800.
- 41) **Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ.** Prenatal Maternal Stress Associated with ADHD and Autistic Traits in early Childhood. *Front Psychol* 2011;1:223.
- 42) **Park S, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Yoo HJ, Lee J, et al.** Associations between maternal stress during pregnancy and offspring internalizing and externalizing problems in childhood. *Int J Ment Health Syst* 2014;8:44.
- 43) **Han JY, Kwon HJ, Ha M, Paik KC, Lim MH, Gyu Lee S, et al.** The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res* 2015;225:164-168.
- 44) **Cho SC, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al.** Effect of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:1050-1057.