



Harmful Environmental Factors Leading to Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Ho Jang Kwon^{1,2}, Mina Ha^{1,2}, Bung Nyun Kim³, and Myung Ho Lim^{2,4}

¹Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

²Environmental Health Center, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea

³Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

⁴Department of Psychology and Psychotherapy, College of Health Science, Dankook University, Cheonan, Korea

아동기 주의력결핍 과잉행동장애의 유해환경인자

권호장^{1,2}, 하미나^{1,2}, 김봉년³, 임명호^{2,4}

단국대학교 의과대학 예방의학교실,¹ 단국대학교 의료원 환경보건센터,² 서울대학교 의과대학 정신건강의학교실,³ 단국대학교 보건과학대학 심리치료학과⁴

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common, childhood-onset, neuropsychiatric disorder with an estimated prevalence of 2–7.6% in Korean children. Although the etiology of ADHD is not well understood, evidence from genetic factor and environmental factor studies suggests that ADHD results from a gene environmental interaction. In the current study, we reviewed the evidence for and clinical implications of the hypothetical roles of organophosphate pesticides, organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, phthalate, bisphenol, polyfluoroalkyl chemicals, polycyclic aromatic hydrocarbons, mercury, lead, arsenic, cadmium, manganese, tobacco, alcohol as harmful risk factors in the development of ADHD.

Key Words: Harmful environmental factor; ADHD; Environmental.

Received: June 20, 2016 / Revision: September 2, 2016 / Accepted: November 9, 2016

Address for correspondence: Myung Ho Lim, Department of Psychology and Psychotherapy, College of Health Science, Dankook University, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea

Tel: +82-41-550-3263, Fax: +82-41-559-7852, E-mail: paperose@dku.edu

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 소아정신과의 임상에서 가장 많은 비중을 차지하는 매우 빈번한 질환으로 주의력결핍과 과다한 행동 그리고 충동성의 특징을 나타낸다.¹⁾ 주로 사춘기 이전에 호발하는 소아질환이며 국내의 학동기 아동에서 2~7.6% 정도의 유병률을 보인다.¹⁾ 비록 ADHD의 원인에 대해서 구체적으로 알려진 것은 매우 적은 편이지만, 유전적인 원인과 환경요인과의 상호작용에 의한 다요인적인 모델로 생각되고 있다.²⁾ Faraone 등³⁾은 미국, 유럽, 호주 등의 유전연구 20여 개를 종합한 결과에서 ADHD의 평균 유전율이 76%에 이르고 보고하였는데, 이러한 결과로 미루어 보면 환경적 요인은

20~30% 정도의 영향을 나타낼 수 있을 것으로 추정된다.

본 연구자는 ADHD에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 환경적인 인자들에 대해서 최근에 연구되어진 결과들을 종합적으로 살펴보고자 한다. 자료는 2016년 8월에 PubMed, Medline, google scholar 인터넷 사이트에서 'ADHD', 'attention', 'hyperactivity', 'harmful substance', 'heavy metal', 'environmental harmful factor' 등의 검색어를 이용하여 검색하였다. 영어로 작성된 논문을 기준으로 하였으며 그 외의 언어로 작성된 논문 및 국내논문은 제외하였다. 결과로서 ADHD의 유해환경요인으로 가장 많이 기술된 후보물질은 13개였으며 organophosphate pesticide, organochlorine pesticide 혹은 polychlorinated biphenyls(PCBs), phthalate, bisphenol, polyfluoroalkyl chemicals(PFCs), polycyclic aromatic hydrocarbons(PAHs), mercury, lead, arsenic, cadmium, manganese, tobacco, alcohol 등이었다(Table 1).

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Summary of main studies about the association between harmful environmental factor and ADHD

Organophosphate		Organochlorine		Mercury		Lead			
KO		KO		Ha et al. (2009) ⁴⁴ , (-)		Ha et al. (2009) ⁴⁴ Kim et al. (2010) ⁵³ Cho et al. (2010) ⁵⁴ Choi et al. (2016) ⁵⁶			
NA	Rauh et al. (2006) ⁷ Eskenazi et al. (2007) ⁸ Marks et al. (2010) ⁹ Bouchard et al. (2010) ¹⁰ Sanchez (2008)	NA	Sagiv et al. (2008, 2010) ¹⁵ Jacobson and Jacobson (2003) ¹⁷ Stewart et al. (2003, 2005, 2008) ¹⁸ Daniels et al. (2003) ²² , (-) Lee et al. (2007), (-) ²⁰	NA	Plusquellec (2010), (-)	Braun (2006) ⁵¹ Froehlich et al. (2009) ⁵² Chiodo (2007)			
EU		EU	Vreugdenhil et al. (2004) ¹⁶	EU	Nicolescu et al. (2010) ⁴² , (-) Daniels et al. (2003) ²² Llop (2012), (-)				
AS	Guodong et al. (2012) ¹²	AS	Nakajima et al. (2006) ²¹	AS	Cheuk and Wong (2006) ⁴³ Suzuki et al. (2010) ⁴⁵	Wang et al. (2008) ⁵⁵			
OC		OC	Grandjean et al. (2001) ¹⁹ , Faroe islands	OC	Debesa (2006), Faroe islands Myers et al. (2003) ⁴¹ , Julvez et al. (2010) ⁴⁰ , Seychelles Plaumbo (2000), (-), Davidson (2010), (-), Seychelles Marquesa (2007), (-), Brazil	Roy (2009)			
Arsene		Cadmium		Manganese		Phtalate		Bisphenol	
KO		KO		KO	Kim (2009) ²⁶ , cognitive function, (+)	KO	Kim (2009) ²⁶ Park et al. (2014, 2015) ²⁷ Hong et al. (2015) ²⁸	KO	Kim (2009) ²⁶ , cognitive function, (+)
NA		NA	Wright (2006), (-)	NA	Bouchard (2007) ⁷³ Ericson et al. (2007) ⁷⁵	NA	Engel et al. (2009) ²⁵	NA	Braun et al. (2009) ³⁰ Longnecker et al. (2009) ³¹
EU		EU	Torentte (2005), (-)	EU				EU	Holling (2008)
AS	von Ehrenstein et al. (2007) ⁶⁷ Abbas et al. (2012) ⁶⁰ Tsai et al. (2003) ⁶⁵ Wang et al. (2007) ⁶¹ Wasserman et al. (2004, 2007) ^{62,63} Parvez et al. (2011) ⁶⁴ Hamadani (2010)	AS	Tian et al. (2009) ⁷⁰ Bao et al. (2009) ⁷¹ Cao et al. (2009) ⁶⁹ , (-)	AS	Khan et al. (2011) ⁷⁶	AS		AS	Khan et al. (2011) ⁷⁶
OC	Roch-Amador (2007), Mexico Rosado et al. (2007) ⁶⁶ , Mexico	OC	Yousef et al. (2011) ⁷² , (-), Arab Emirate	OC	Farias et al. (2010) ⁷⁴ , Brazil Yousef et al. (2011) ⁷² , Arab Emirate	OC		OC	

Table 1. Summary of main studies about the association between harmful environmental factor and ADHD (Continued)

	Tobacco	Alcohol	Polyfluoroalkyl chemicals	Polycyclic aromatic hydrocarbons
KO	Cho et al. (2010) ⁵⁴ , (-) Han et al. (2015) ⁵⁵	KO Han et al. (2015) ⁸⁵		
NA	Hill et al. (2000) ⁸² , (-) Day (2000) Braun et al. (2006) ⁵¹ Arnold and DiSilvestro (2005) ⁸⁴ , etc	NA Knopik et al. (2005) ⁸⁷ Hill et al. (2000) ⁸² , (-) Mick et al. (2002) ⁷⁹ , (-) Sood et al. (2001) ⁹⁰ Bhatara et al. (2006) ⁹¹ Delaney-Black et al. (2000) ⁸⁸ , etc	NA Hoffman et al. (2010) ³⁴	Perera et al. (2011) ³⁷
EU	Kotimaa et al. (2003) ⁸¹ Thapar (2003) Lindblad and Hjern (2010) ⁸³ , etc	EU Romano et al. (2006) ⁸⁹ , etc	EU Fei et al. (2008) ³⁵ , (-)	
AS		AS	AS	
OC		OC	OC	

ADHD: attention-deficit hyperactivity disorder, KO: South Korea, NA: North America, EU: Europe, AS: Asian countries, OC: other countries, (-): negative result, (+): positive result

본 론

Organophosphate pesticide

Organophosphate(OP)는 구충제 농약의 하나이며 주로 벌레의 신경을 손상시키는 독성물질이다.⁴⁾ 값이 싸고 해충에 대한 내성효과가 적어서 대중적으로 살충제나 제초제에 사용된다. OP는 급성 중독 시에 acetylcholinesterase를 저해함으로써 신경을 손상시키며, 또한 비콜린대사에도 관여한다. OP는 동물연구에서 과잉행동과 인지기능 손상을 유발하였고,⁵⁾ 담배와 유사한 기전을 보이며 부주의와 인지 결핍 등의 신경계 기능 손상을 나타내었다.⁶⁾

OP와 ADHD의 연관성에 대한 연구는 미국에서 5개의 주요 보고가 있었다. Rauh 등⁷⁾은 254명의 아동과 모를 대상으로 한 코호트연구에서 산전 태중의 혈청 chlorpyrifos 농도가 6.17 pg/g 이상인 경우에 3세경에 평가한 아동의 ADHD, 주의력 문제, 운동/정신발달 지체, 전반적 발달장애의 연관성을 보고하였다. Salinas Valley 코호트연구⁸⁾는 372명의 아동과 모를 대상으로 한 연구였는데 산전 및 산후 OP 대사물질인 dialkylphosphate(DAP)와 24개월 아동의 정신발달, 전반적 발달장애와의 연관성을 보고하였다. 또한 이 연구에서는 3.5세, 5세에서도 산전 및 산후 OP 대사물질과 모가 보고한 주의력 문제와 연관성을 연속적으로 보고하였다.⁹⁾ 8~15세의 아동 1139명을 대상으로 한 국가건강영양 횡단연구에서는 뇨 alkylphosphate 농도(특히 dealkyl phosphate, DMAP)와 ADHD 진단의 연관성을 보고하였다.¹⁰⁾ 이 연구에서 10배 정도의 DMAP를 보이는 아동은 ADHD로 진단되는 가능성이 1.55배 정도 높았다(95% 신뢰구간 1.14~2.10). 남부 애리조나

주 농업지역에서 7세 히스패닉 아동 48명을 대상으로 한 횡단 연구¹¹⁾에서는 뇨 DAP와 위스콘신 카드분류 검사에서 주의력과 관련된 수행 문제를 나타내었다. 한편 최근 중국에서 301명의 2세 아동을 대상으로 한 횡단연구에서는 뇨 OP 대사물질과 Gesell 발달검사에서 유의한 연관성이 나타나지 않았다.¹²⁾

Organochlorine pesticide

Organochlorine은 과거에 광범위하게 사용되었던 농약의 일종이며 PCBs와 dichloro-diphenyl-trichloroethane(DDT)의 대사물질인 dichlorodiphenyl dichloroethylene(DDE)을 포함한다. DDT 대사물질은 신경에 직접적인 유해물질이며 내분비기관인 시상하부-뇌하수체-갑상선축에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 또한 근로자의 시각운동기능과 인지기능에 영향을 미친다.¹³⁾ PCBs는 열 저항 전기절연체, 브레이크 라이너, 페인트, 밀봉 재료 등에 널리 쓰이는 물질로서 209개의 이성체 합성물질이다. PCB는 음식물에 포함되어 인체에 들어가면 쉽게 흡수된 후 지용성으로 잘 대사되지 않으며 지방조직에서 지속되어 수유 등으로 아동에게 전달된다. 선천성 PCB 중독은 자궁 내 성장지연, 피부, 점막, 치아의 황색증, 시상면 봉합 및 천문의 개방, 잇몸의 과잉 성장 등의 병리증상을 나타내었다. PCBs의 신경발달 및 도파민 시스템에 미치는 영향은 여러 코호트연구에서 보고되었으며, 결과적으로 PCBs의 산전노출이 집중력 혹은 초점 주의력의 저하와 수행능력의 정확성 감소 및 반응시간의 지연을 나타내는 것으로 보고되었다.¹⁴⁾ 또한 직접적으로 도파민 농도에 영향을 미치며, 생쥐, 원숭이 등의 여러 동물실험 등에서 PCB에 노출된 경우에 뇌 도파민 농도 감소를 나타내는 것으로 보고되었다. 도파민

은 ADHD와 가장 관련이 높은 신경전달물질로 알려져 있다. 1977년부터 미국에서는 PCB 생산이 금지되었고 이후 전 세계적으로 사용 및 생산이 금지되었지만 폐기물 소각시설이나 생태계의 먹이사슬 등에서 계속 노출되고 있는 실정이다.

그간 PCB와 ADHD의 연관성에 대한 연구는 여러 연구가 있었지만, 단지 연속된 두 개의 코호트연구에서 뱃줄 PCBs/organochlorine 살충제(DDE)와 ADHD 유사행동의 연관성이 보고되었다.¹⁵⁾ PCB 오염지역으로 나타난 미국 뉴베드포드 지역에서 788명의 신생아를 대상으로 한 코호트연구에서 뱃줄 PCB 및 DDE 농도와 5~22일 후 신생아행동평가척도의 기민성, 기민반응의 질, 주의력, 자기 안정, 동작 성숙도 등에서 연관성을 나타내었다고 보고하였으며, 이후 7~11세의 아동 607명에서 높은 PCBs 농도(1.26 ng/g lipid 이상) 및 DDE 농도(1.58 ng/g lipid 이상)와 ADHD 유사행동의 연관성을 보고하였다. 9세 아동 207명을 대상으로 한 네덜란드 코호트연구¹⁶⁾에서 산전 PCBs 농도와 7.5세 아동에서 남아는 덜 남성적인 놀이, 여아는 더 남성적인 놀이와의 연관성을 나타내었으며, 9세 아동에서는 런던타워 검사에서의 낮은 점수, 반응시간 및 반응시간 변이의 증가 소견을 나타내었다. 또한 미시간 호수지역의 4세 아동 154명과 11세 아동 148명을 대상으로 한 코호트 출산연구에서 지속적 수행능력검사, 숫자 취소검사, 위스콘신 카드분류 검사, 소아용 웨슬러 지능검사 등을 이용하여 인지기능을 평가하였는데 산전 PCBs 노출과 11세 아동에서 집중력 저하, 언어/그림/청각 작업기억 저하 등이 나타났다.¹⁷⁾ 이러한 결과는 PCBs 노출이 충동성 문제를 나타낼 수 있음을 보여주는 것이다. 189명의 신생아를 대상으로 한 Oswego 지역 태아 신생아 발달 코호트연구는 산전 PCBs와 4.5세에서 맥카티 검사의 과도오류 문제와 유의한 양적 연관성을 보였고 9.5세에서 지속적 수행능력검사의 반응 억제 문제에서 경향성을 보였다.¹⁸⁾ 이는 반응검사에서 차별강화의 낮은 반응률과 수행능력의 부진을 나타낸 것으로 ADHD에 매우 부합되는 결과이다. 또한 9.5세에 시행된 지능검사에서는 PCBs 노출과 지능 총점/언어지능의 저하와도 연관성을 나타내었다. 435명을 대상으로 한 Faroe 제도 코호트연구에서는 뱃줄 PCBs와 7세 아동에서 지속적 수행능력검사의 반응시간 이상과 연관성이 있는 것으로 나타났다.¹⁹⁾ 그러나 278명의 12~15세 아동을 대상으로 한 국가건강영양 횡단연구에서는 PCB 농도와 ADHD의 연관성이 나타나지 않았다.²⁰⁾ 일본에서 134명의 산모와 아동을 대상으로 한 코호트연구에서는 PCB 대사와 6개월 영아 베일리검사의 정신발달지수/수행발달지수와 각각 연관성을 나타내었다.²¹⁾ 한편 미국의 12개 병원에서 수집된 1065명의 아동을 대상으로 한 코호트연구에서는 산전 PCBs와 8개월 아동 베일리검사의 발달지수는 연관성이

나타나지 않았다.²²⁾

Phthalate

프탈레이트는 아동의 장난감이나 의료장치 등에 쓰이는 플라스틱을 유연하게 만드는 화학물질이며 방향제로도 쓰인다. 프탈레이트는 동물실험에서 과잉행동을 유발하며 주로 도파민에 영향을 주는 것으로 보고되었다.²³⁾ 그 외에도 프탈레이트는 갑상선 호르몬 체계, 지질 신호전달 경로, 중뇌 도파민 신경원 수의 감소, tyrosine hydroxylase 면역반응, 항안드로젠 효과를 나타내었다.²⁴⁾

그간 프탈레이트와 ADHD의 연관성에 대한 연구는 소수의 결과가 보고되었으나 최근에 국내연구에서 잇달아 보고되고 있다. Engel 등²⁵⁾과 Kim 등²⁶⁾은 산전 노 프탈레이트 노출이 ADHD 유사행동과 연관성이 있음을 처음으로 보고하였다. 295명을 대상으로 한 뉴욕 마운트 시나이 의과대학의 다인종 코호트연구에서 모성 뇨의 프탈레이트 대사물 농도와 5일 된 신생아의 행동을 평가하였는데 고농도 프탈레이트와 여아에서의 주의력, 위치파악능력에서 연관성을 나타내었다.²⁵⁾ 또한 고농도 프탈레이트와 여아의 기민성(alertness) 점수에서 저하된 결과를 나타내었다. 또한 후속연구에서 산전 프탈레이트 노출은 4~9세의 아동에서 집행 기능 및 행동문제와 연관성을 보였다. 그러나 저농도 프탈레이트는 비행 문제에만 연관성을 보였다. 8~11세 아동 261명을 대상으로 한 Kim 등²⁶⁾의 국내 횡단연구에서는 뇨 DEHP 노출이 ADHD 척도 점수와 연관성이 있음을 보고하였으며, 뇨 DBP(dibutyl phthalate) 대사물 농도가 지속적 수행능력검사의 누락 및 과도오류와 연관성을 나타내었다고 보고하였다. 또한 Park 등²⁷⁾은 180명의 ADHD 진단군에서 DEHP 대사물농도가 높게 나타났으며 남아에서 그리고 과잉행동/충동성 아형에서 특히 연관성이 높았음을 보고하였고, 지속적 수행능력검사를 통하여 평가한 주의력 수행과도 연관성이 있음을 보고하였다. Hong 등²⁸⁾은 8~11세 1001명의 일반아동을 대상으로 한 연구에서 높은 납 농도가 지능 총 점수와 연관이 있었으며 부모/교사평가 ADHD 과잉행동/충동성 척도에서 유의한 연관성을 보고하였다.

Bisphenol

비스페놀은 약한 에스트로겐 유사 특성을 나타내는 화학 물질이다. 폴리카보네이트 플라스틱과 에폭시 레진 등에 쓰이며 일상생활에서 늘 접하는 음료수 병 등의 플라스틱 용기, 음식 포장재, 젓병, 치과 실란트 등에 광범위하게 사용된다. 비스페놀은 내분비계에 영향을 미치며, 동물연구에서는 임신 중의 비스페놀이 신경발달과 여러 가지 성행동에 영향을 미치는 것으로 보고되었다.²⁹⁾ 그 외에도 비스페놀은 신경 접합

부, 시냅스, 신경 수지 등을 손상시키는 것으로 나타났다.

비스페놀과 ADHD의 연관성에 대한 연구는 미국에서 두 개의 결과가 있었다. 249명의 모와 아동을 대상으로 한 신시내티 코호트연구에서는 임신 16주, 임신 26주의 뇨 비스페놀 A 농도와 여아에서 외현화 점수의 연관성을 보고하였다.³⁰⁾ 또한 후속연구에서 임신 중 10배 정도의 고농도 비스페놀 노출은 소아-부모 행동평가시스템척도(Behavior Assessment System for Children-Parent Rating Scale) 및 집행기능 행동평가척도(behavior rating inventory of executive function)의 불안, 과잉행동, 감정조절, 행동억제 증상과 연관성이 있었으며, 남아보다는 여아에서 행동문제의 연관성이 높았고 임신 16주 이전에 노출된 아동에서 더욱 연관성이 높았다.³¹⁾ 국내연구에서 Hong 등³²⁾은 8~11세 1089명의 아동을 대상으로 한 연구에서 뇨 비스페놀 농도와 아동행동평가척도(Child Behavior Check List, CBCL)의 총 문제증상과 연관성을 나타내었다고 보고하였다.

Polyfluoroalkyl chemicals

PFCs는 계면활성제, 유화제, 음식포장, 팬 코팅, 화염 진압용 포말, 종이 혹은 직물 코팅, 개인관리용품 등에 폭넓게 쓰인다. 동물연구에서 PFCs는 choline acetyl-transferase 활성을 저해함으로써 신경근육발달 및 지질대사를 손상시키는 신경독성을 나타내었다.³³⁾

PFCs와 ADHD 증상과의 연관성에 대한 연구결과는 두 개의 보고가 있었다. 12~15세 48명의 ADHD 아동을 대상으로 미국 보스턴에서 시행한 횡단연구는 PFCs 노출과 임상 ADHD 진단과의 연관성이 있음을 보고하였다.³⁴⁾ 그러나 1400쌍의 산모 아동을 대상으로 한 덴마크 코호트연구에서는 산전노출과 6~18개월 아동에서 주의력 및 인지 손상의 연관성이 나타나지 않았다.³⁵⁾

Polycyclic aromatic hydrocarbons

PAHs는 나무, 석탄, 디젤, 담배 등 카본을 함유한 연료가 불완전 연소되면서 생기는 유기물질이다. PAHs는 실험연구에서 신경발달에 유해한 것으로 밝혀졌으며, 태반 성장요인에 결합하여 산소와 양분의 교환을 저해하고, 내분비체계를 교란시키며, P450 효소관련 수용체에 결합하여 세포사멸과정, 후성적 효과, 산화스트레스를 활성화시키는 DNA 과정을 손상시켰다.³⁶⁾

PAHs와 ADHD의 연관성에 대한 연구는 하나의 보고가 있다. 215명을 대상으로 한 미국 출생 코호트연구에 따르면 산전 태출에서 고농도 PAH 및 관련 방향물질과 4.8세 아동에서 아동행동평가척도(CBCL)의 불안 및 우울의 연관성이

있었고, 4.8세 및 7세에서 DSM-IV 기준에 부합되는 주의력 문제, 4.8세에서 불안 문제의 연관성이 각각 보고되었다.³⁷⁾

Mercury

심해어류는 주로 메틸 유기수은에 중독되어 있으며 이는 주로 뇌에 영향을 주는 것으로 보고되었다.³⁸⁾ 메틸수은은 임신 중에 산모에게 흡수되면 태반을 통과하여 태아에게 축적된다. 수은은 뇌 발달에서 산화 스트레스, 지질 peroxidation 효소, 미토콘드리아 기능부진, 신경전달물질의 시냅스 전달, 미세소관 형성, 아미노산 전달, 세포 이동 등에 영향을 미치며 결과적으로 아동의 뇌 발달에 영향을 나타낸다.³⁸⁾

수은과 ADHD/ADHD 유사행동에 대한 연구는 각각 중국, 루마니아, 한국, Faroe 제도, Seychelles 등에서 수행되었다. 878명을 대상으로 한 Faroe 제도 코호트연구에서는 산전 methyl 수은 노출이 손가락 두드리기 속도, 지속 수행능력검사의 반응시간, 단서가 주어진 이름 부르기 등의 검사에서 유의한 연관성을 나타내었다.³⁹⁾ 또한 후속연구에서 지속적 주의력 문제와 연관성을 보였다.⁴⁰⁾ 이 연구보고에서 산모의 수은 모발 축적 농도가 4.3 ppm일 경우에는 7세, 14세 아동에서 지능, 언어 발달, 시공간 기능, 대운동기능, 그리고 기억과 집중력의 저하를 각각 나타내었다. 또한 14세 아동에서 추가적으로 시각정보수행 기능 및 주의력기능의 문제를 나타내었다. 717명의 아동을 대상으로 한 Seychelles 종단연구에서는 산전 태출에서 10배 높은 농도의 수은에 노출된 경우에 2주 신생아에서 낮은 신경 성취도 점수를 나타내었으며, 30개월 아동에서 저하된 동작성 발달점수를 나타내었다.⁴¹⁾ 또한 산전 메틸수은 노출은 9세 아동에서 못박기 수행능력 저하를 나타내었지만 Conner's 평가척도에서는 오히려 과잉행동척도 점수의 개선과 연관성을 나타내었다. 그러나 8~12세 83명의 루마니아 아동들을 대상으로 한 횡단연구에서는 수은 농도와 ADHD의 연관성이 나타나지 않았으며,⁴²⁾ 홍콩에서 ADHD 진단을 받은 18세 미만 아동 22명의 환자대조군연구에서는 29 nmol/L 이상의 혈중 수은 노출이 교란변인의 보정 후에도 ADHD 위험성이 9.69배 높게 나타났다(신뢰구간 2.57~36.5).⁴³⁾ 한국에서 Ha 등⁴⁴⁾은 1778명의 아동을 대상으로 한 코호트연구에서 수은 농도와 코너스 ADHD 척도의 연관성이 나타나지 않았다고 보고하였다. 일본에서는 498명의 모와 3일 된 신생아를 대상으로 한 코호트연구에서 모성 모발 수은과 신생아행동평가척도에서의 운동지연의 연관성이 나타났다.⁴⁵⁾ 그 외에 영국, 브라질, Seychelles, 캐나다, 스페인 등에서 수행한 연구에서는 수은 노출과 신경발달문제의 연관성이 나타나지 않았다.

Lead

납은 오랫동안 잘 알려진 환경독성물질이다. 특히 아동에게 독성이 심하며 전 세계적으로 주된 공공문제의 하나가 되고 있다. 몇몇 연구자들에 의해서 납 오염이 과잉행동, 안절부절못함, 인지기능 손상, 주의력 손상 등의 ADHD 유사증상을 유발시키는 것으로 보고되었다.⁴⁶⁾ 미국에서는 1978년 이전에 지어진 집들에서 납이 함유된 페인트가 사용되었으며, 가솔린 첨가제에도 납이 사용되었다. 이후 이러한 페인트 및 가솔린 첨가제 사용을 적극적으로 규제하면서 혈중 납농도가 감소하였다. 과거에 WHO와 미국 질병통제센터는 아동의 혈중 납농도 10 ug/dL를 권고치로 규정하였지만,⁴⁷⁾ 최근 연구들에서 10 ug/dL 이하의 납농도에서도 뇌 발달에 영향을 미칠 수 있으며, 인지기능과 행동문제를 초래할 수 있음을 보고함에 따라,⁴⁸⁾ 2012년 이후에는 권고치를 5 ug/dL 낮추었다. Jusko 등⁴⁹⁾은 6세 아동의 코호트연구에서 납농도가 5~9.9 ug/dL인 경우가 5 ug/dL 미만인 경우에 비해 IQ 점수가 5점이 낮다고 보고하였다. 납은 여러 신경전달물질에 영향을 미치며 중추신경계의 혈관-뇌 모세혈관 통합, 시냅스 형성, 수초화, 카테콜라민 대사 등에 관여하며, 이러한 기전은 선조체-전두엽 회로의 도파민 신경시스템에 영향을 미치며 심리검사의 반응 억제, 반응시간 변이와 연관성을 나타낸다.⁵⁰⁾

납과 ADHD의 연관성에 대한 대표적인 연구는 4~15세 4704명의 아동을 대상으로 한 미국 국가건강영양 평가연구⁵¹⁾이다. 이 연구에 따르면, 2.0 ug/dL 이상의 납농도에서 0.8 이하의 납농도에 비해서 부모가 보고한 ADHD의 연관성에서 4.1(신뢰구간 1.2~10.0)의 오즈비를 나타내었다. 또한 8~15세 2588명을 대상으로 한 연구에서 산전 흡연과 납이 함께 노출된 경우는 8.1(신뢰구간 3.5~18.7)의 오즈비를 나타내었으며 1.3 ug/dL 이상의 납농도 노출은 0.8 ug/dL 이하의 납농도 노출에 비해서 ADHD의 위험률이 2.3배 높았다(신뢰구간 1.5~3.8).⁵²⁾ 이후 한국, 중국, 인도, 미국 등 여러 나라의 후속연구에서 유사한 연구결과들이 보고되었다. 1778명의 아동을 대상으로 한 한국의 코호트연구에서는 혈액 납농도는 코너스 ADHD 점수와 양적 연관성을 보였고, 1.0 미만의 납농도에 비해서 1~1.5 ug/dL는 1.3배(신뢰구간 0.6~2.9), 1.5~2.5 ug/dL는 1.7배(신뢰구간 0.8~3.6), 2.5~3.5 ug/dL는 2.0배(신뢰구간 0.8~5.1)의 오즈비를 각각 나타내었다.⁴⁴⁾ 또한 Kim 등⁵³⁾은 8~10세 아동 256명을 대상으로 한 일반연구에서 2.2 ug/dL 이상의 납노출이 2.2 ug/dL 미만의 납농도 노출군에 비해 ADHD 평가척도의 주의력 점수 및 ADHD 총점에서 유의한 차이를 나타내었다고 보고하였다. 8~11세 667명의 아동을 대상으로 한 Cho 등⁵⁴⁾의 연구에서도 혈액 납농도와 교사가 보고한 한국형 ADHD 척도의 부주의, 과잉행동, 총점 모두에

서 유의한 연관성이 나타났다. Wang 등⁵⁵⁾은 4~12세 630쌍의 ADHD 환자대조군연구에서 5 ug/dL 이하의 납농도 노출에 비해서 10 ug/dL 이상의 납농도 노출은 6배의 오즈비를 나타내며, 5~10 ug/dL의 납농도 노출은 4.9배의 오즈비를 각각 나타내었다고 보고하였다. 최근 Choi 등⁵⁶⁾은 2195명을 대상으로 한 코호트연구에서 혈액 내 납농도 2.17 ug/dL 이상에서 ADHD 위험률이 1.55(신뢰구간 1.00~2.40)인 것으로 보고하였다.

Arsenic

비소는 지구상에 자연적으로 존재하는 중금속물질이다. 일반적으로는 2 ug/g 정도의 농도로 존재하며 화산 활동 시나 유황 퇴적물에서 높은 농도로 발견되지만, 실제로 비소의 주요한 배출요인은 채광, 제련, 제초제, 목재 보존제, 석탄 연소, 쓰레기 소각 등이며 중국과 칠레가 주된 생산지로서 전 세계 총량의 21%에 이른다.⁵⁷⁾

비소의 건강유해효과는 아동의 중추신경계, 인지발달뿐만 아니라 호흡기, 위장관, 혈액, 간, 신장, 신경, 면역계에 널리 나타난다. 비소노출에 대한 연구는 대부분 아시아에서 이루어졌으며, 그간 발표된 13개의 주요 선행논문을 종합하면 비소는 5~15세의 아동청소년에서 IQ 총점과 기억력에서 유해효과를 나타내었다.⁵⁸⁾ 6~10세 132명을 대상으로 한 멕시코 횡단 연구에서 노와 음수에서 증가된 비소노출이 IQ 총점의 감소와 연관성이 있음을 보고하였다.⁵⁹⁾ 파키스탄과 중국의 연구에서도 비슷한 결과로 나타났으며,^{60,61)} Wasserman 등^{62,63)}은 방글라데시 아동 299명을 대상으로 8세와 11세에 종적 평가를 시행하였는데 높은 혈중 비소농도의 아동들은 특히 11세경에 IQ 총점, 언어 이해, 작업기억 능력의 감소가 나타났다. 같은 지역에서 304명의 8~11세 아동을 대상으로 한 횡적연구에서도 노, 혈액, 손톱 등에서 노출된 비소와 운동기능의 저하가 연관성이 있음을 보고하였다.⁶⁴⁾ 중국에서 Tsai 등⁶⁵⁾도 식수의 고농도 비소와 13~14세 아동에서 기억 및 집중력 저하가 나타났음을 보고하였고, 멕시코에서 6~8세 아동 602명을 대상으로 한 연구에서 노 비소농도와 숫자외우기, 글자 배열하기, 시각적 찾기 등의 문제와 연관성을 보고하였으며 특히 유기 비소에서 무기 비소에 비해 연관성이 높았다.⁶⁶⁾ 인도에서 5~15세 된 아동 351명을 대상으로 한 횡적연구에서는 노 무기 비소와 어휘검사, 개체 결합 검사, 그림이해 검사 등에서 저하된 소견을 나타내었다.⁶⁷⁾ 임신 중인 산모를 대상으로 한 대규모의 산전 비소노출연구에서는 1개월 신생아의 신경발달과 연관성이 나타나지 않았다. 선행연구결과를 종합하면, 비소노출은 언어적 지능영역에서는 숫자외우기, 동작성 지능영역에서는 기호쓰기에서 특징적인 저하를 나타내었고, 아동의 비소

농도가 일반적인 농도에 비해 50% 증가되면 IQ 총점이 0.56 점 감소하며 동작성 지능은 0.33점 감소하였다. 그렇지만 언어성 지능은 유의한 차이가 없었다. 비소노출연구는 주로 방글라데시, 인도, 중국 등 아시아에서 대부분의 연구가 수행되었으나 국내에서는 수행되지 않았다. 향후 국내에서도 비소노출 영향연구가 필요할 것으로 생각된다.

Cadmium

카드뮴은 0.1~5 ug/g 정도의 농도로 자연 중에는 매우 드물게 존재하며 대체로 아연, 납, 구리 등과 결합되어서 발견된다. 그러나 독성물질과 질병 등록기관(The Agency for Toxic Substances and Disease Registry)의 보고에 의하면 카드뮴은 인체에 유해한 영향을 주는 자연물질 중에서 7번째에 해당하며 금속물질 중에서는 납, 수은에 이어 3번째로 유해한 물질이다. 카드뮴 생산의 80% 이상은 니켈-카드뮴 배터리아며, 그 외에 플라스틱 염색, 세라믹, 유리 공예품에 사용된다. 카드뮴이 가장 많이 생산되는 나라는 중국과 한국이며 전 세계 총생산량의 40%에 이른다.⁶⁸⁾ 아동에서 카드뮴 노출의 주된 경로는 음식, 흡연, 집안 분진 등이며, 동물실험과 역학연구에서 카드뮴은 폐, 신장, 간, 소화기, 골격계, 고환 등에 유해효과를 나타내는 것으로 보고되었다.⁶⁹⁾

Tian 등⁷⁰⁾은 106명을 대상으로 한 전향적 코호트연구에서 출생 시 탯줄에서 고농도 카드뮴 노출과 4세 아동의 IQ 총점, 동작성 지능의 저하가 나타났다고 보고하였다. 중국에서 Bao 등⁷¹⁾은 7~16세 549명의 아동을 대상으로 한 횡적연구에서 모발에서 고농도의 카드뮴농도와 위축 행동, 사회적 문제, 집중력 문제 등과 연관성을 나타내었다고 보고하였다. 그러나 Yousef 등⁷²⁾과 Cao 등⁶⁹⁾의 임상연구에서는 카드뮴 농도와 ADHD 증상의 연관성이 나타나지 않았다. 카드뮴은 국내에서 생산량이 많고 노출에 대한 선행연구가 충분하지 않아 국내에서도 반드시 수행되어야 할 것으로 생각된다.

Manganese

망간은 지구 표층의 구성에서 1% 정도를 보이는 자연물질이며, 물, 음식, 공기 중에 분포되어 있고 이를 광량 섭취 시에 아동의 행동이상을 나타낼 수 있다는 보고가 있었다.⁷³⁾ 공기 중에서 고농도의 망간에 노출되면 maganism이라고 부르는 추체외로 증후군을 보이게 되며 이는 보행 이상, 운동완만(bradykinesia), 경직, 글씨를 작게 씌, 긴장된 얼굴(masked face), 언어 문제, 근진전 등의 행동증상이 나타난다. 한편 낮은 망간농도에서도 심리적 문제뿐만 아니라 운동, 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되었다.⁷³⁾

브라질에서 166명의 아동을 대상으로 한 환자대조군연구

에서는 높은 망간 농도와 부주의/복합형 ADHD와 연관성이 있음을 보고하였다.⁷⁴⁾ 그러나 이 연구에서는 대조군의 교란변인을 통제하지 않았다. 6~15세 46명의 아동을 대상으로 한 캐나다 횡단연구⁷³⁾에서는 연령, 나이, 수입의 교란변인을 통제한 이후에도, 모발과 식수에서 측정된 고농도 망간과 코너스 척도의 과잉행동 점수가 연관성이 있음을 보고하였다. 미국에서 11~13세 아동 27명에 대한 횡적연구 및 추후 코호트연구에서 치아의 망간 및 납농도 노출이 ADHD 및 파탄성 장애와 연관성이 있음을 보고하였다.⁷⁵⁾ 아랍에미리트에서 5~15세 아동 18명의 ADHD 및 74명의 대조군을 대상으로 한 연구에서도 혈액 내 망간과 ADHD의 연관성을 보고하였다.⁷²⁾ 방글라데시에서 8~11세 201명을 대상으로 한 횡적연구에서는 식수 고농도 망간과 CBCL 총 점수, 내재화 및 외현화 점수, 그리고 혈액 고농도 망간과 ADHD 연관성을 보고하였다.⁷⁶⁾ 국내연구에서 Kim 등⁷⁷⁾은 8~11세 아동 261명을 대상으로 한 횡적연구에서 혈액 망간농도와 지능 총점 및 언어성 지능 문제와 연관성이 있음을 보고하였다.

Tobacco

임신 중인 모성의 흡연이 태아의 산전 및 산후 발달에 영향을 미치며 태아 위험률을 높이고 이후 소아청소년기의 인지, 행동발달에 영향을 주는 것으로 나타났다.⁷⁸⁾ 동물실험에서는 산전 흡연에 선행 노출된 경우에서 저체중이 나타남을 일반적으로 보고하고 있는데 저체중은 ADHD 위험요인의 하나로 잘 알려져 있다.⁷⁹⁾ 또한 동물실험연구에서 산전에 니코틴에 노출되면 인지기능저하를 초래하는 것으로 보고되었다. 흡연은 정상적인 태반기능을 저해하며 자궁 혈류를 감소시키고, 이는 태아의 양분과 산소를 감소시킴으로써 저산소증, 허혈, 영양부족을 초래하며, 자궁 내 태아 성장지연을 초래할 수 있다.⁷⁹⁾ 담배의 일산화탄소와 타르 물질은 직접적으로 태아의 뇌에 영향을 미친다. 니코틴은 아세틸콜린의 니코틴 수용체에 직접적으로 작용하며, 태아 뇌의 니코틴에 작용하여 세포 증식과 분화에 이상을 초래할 수 있다. 또한 산전에 니코틴의 노출은 이후 도파민과 노르아드레날린 시스템의 반응감소를 나타내거나 저활성을 나타내었다.⁸⁰⁾ 산전에 니코틴 투여는 이후 니코틴에 의한 노르아드레날린의 유도반응을 약화시켰으며, 이러한 결과는 ADHD에서 카테콜아민의 이상상태를 나타내고 있는 것과 부합되는 결과이다. 또한 니코틴은 도파민 체계에 영향을 미치고, 쥐 실험에서 지속적인 니코틴의 산전노출은 뇌 해마의 구조를 손상시켰다.

Kotimaa 등⁸¹⁾은 핀란드 출생 코호트연구에서 임신 중 흡연 노출은 여러 가지 교란요인을 교정한 이후에도 8세 아동의 과다행동에서 1.3배의 오즈비(신뢰구간 1.08~1.58)를 나타내었

다고 보고하였다. 한편 모성 흡연과 ADHD가 연관이 없었다는 결과도 있었는데 Hill 등⁸²⁾은 모성 흡연과 소아청소년 정신질환의 연관성이 나타나지 않았다고 보고하였다. 2000년 이후 10년 동안 흡연과 ADHD의 연관성에 대한 47개의 주요 논문보고가 있었는데 이러한 결과를 종합해 보면 흡연자에서 비흡연자에 비해 ADHD 혹은 ADHD 증상의 위험률이 1.5~3배 높았다.⁵¹⁾ 여러 연구에서 흡연과 DSM 진단기준 혹은 임상적으로 가장 많이 쓰이는 DuPaul 척도상 ADHD 증상과 연관성을 보고하였으며 일부에서는 과잉행동, 충동성, 공격행동, 주의력 문제, 외향적 문제 등과 연관성이 있었다는 보고들이 있었다. 어떤 연구들에서는 산전노출과 산후 노출이 독립적인 영향을 미쳤다는 보고들이 있었지만 대부분의 연구에서는 산전노출과 산후 노출이 서로 연관되었다고 본다. 니코틴은 수유를 통해서 아이에게 전달되므로 출산 후 수개월간 모의 흡연은 환경적인 간접흡연보다 영향이 더욱 크다.

672명을 대상으로 산전 면담을 시행한 미국 코호트연구에서 산전 및 산후 흡연 노출이 3세 아동의 충동성 및 또래문제와 연관성을 나타내었고, 산후 흡연 노출이 3세 아동의 주의력문제와 연관성이 있었다고 보고하였다.⁸³⁾ 그러나 4~15세 4704명을 대상으로 한 미국 횡단연구에서는 산전 흡연 노출이 아동의 ADHD 위험률을 2.5배 높이지만(신뢰구간 1.2~5.2), 산후 흡연 노출은 ADHD와 유의한 연관성이 나타나지 않았다고 보고하였다.⁶⁹⁾ 또한 모 흡연력을 가진 468명의 아동과 279명의 대조군을 대상으로 한 연구에서도 임신 중 혹은 산후 흡연과 ADHD의 연관성을 보고하였다.⁸⁴⁾ 최근에 임신 2~12주와 6~19세에 각각 98만 명을 평가한 스웨덴 대규모 인구기반 코호트연구⁸³⁾에 따르면, 임신 중 태아 흡연 노출과 ADHD 위험성이 양적 연관성을 나타낸다고 보고하였다. 즉 임신 중에 일일 10개피 이상을 흡연한 모에서 노출된 아이가 6~19세에 ADHD가 나타날 수 있는 위험률은 1.9배(신뢰구간 1.8~2.04) 높았지만, 동일한 위험군에서 두 번째 아이의 경우에는 1.3의 위험률을 나타내었으며(신뢰구간 0.95~1.58), 가족 내 정신병력, 유전요인 등의 교란요인을 보정하면 유의한 연관성이 없었다. 국내연구에서는 Han 등⁸⁵⁾이 19940명의 아동을 대상으로 한 횡단연구에서 임신 중 모 흡연 노출 시에는 2.64(신뢰구간 1.45~4.80), 임신 중 부 흡연 노출 시에는 1.17(신뢰구간 1.08~1.39)의 위험률을 나타내었다.

Alcohol

임신 중 음주는 정신지체, 비정상적인 안면 이상, 작은 머리 등의 특징을 나타내는 태아 알코올 증후군을 유발하는 것으로 알려져 있다.⁸⁶⁾ ADHD와 태아 알코올 증후군은 서로 다른 질환이지만 태아 알코올 증후군의 행동 증상은 ADHD와 유

사한 양상을 나타낸다. 산전 알코올 노출은 뇌구조에 전반적으로 영향을 미치며 특히 소뇌에 주된 영향을 나타내며, 뇌성장 가속화기에 알코올에 노출되면 소뇌와 퍼킨지 세포 소실을 초래하는 것으로 보고되었다.⁸⁶⁾ 그 외에도 알코올이 뇌에 미치는 영향에 대한 광범위한 연구가 있었다. 동물연구에서 알코올을 투여한 쥐에서 세포자살 신경퇴행이 증가하였고, 기능성 뇌자기공명영상에서 산전에 알코올에 노출된 경우 배외측 전전두엽의 기능인 작업기억 능력의 어려움이 나타났으며, 한 번의 폭음으로도 신경독성 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.⁸⁶⁾

Knopik 등⁸⁷⁾은 1091명의 일란성 쌍생아와 845명의 이란성 쌍생아에 대한 미국연구에서 부모의 알코올중독이 자녀의 ADHD 위험요인을 증가시킨다고 보고하였다. 부 알코올남용과 그 자녀의 ADHD 연관성은 오즈비 2.04(신뢰구간 1.24~3.39), 모 알코올남용과 그자녀의 ADHD 연관성은 오즈비 3.19(신뢰구간 1.67~6.10)로 나타났으며 이 연구에서 모 흡연은 ADHD의 위험률을 증가시키지 않았다. 한편 태아의 알코올 노출이 학동기 아동에서 집중력 문제와 연관성이 없었다는 결과도 있었다. 474쌍의 부모 아동을 대상으로 한 환자대조군연구에서는 산전 음주노출이 CBCL의 외현화 문제, 공격성, 주의력 문제, 비행행동과 연관성을 나타내었다.⁸⁸⁾ 그러나 150명의 아동 및 청소년을 대상으로 한 코호트연구에서는 알코올중독 가족력, 임신 중 흡연력, 모의 현재 음주, 부모 정신병리 등을 보정한 이후에는 산전 음주노출과 ADHD의 연관성이 나타나지 않았다.⁸²⁾ 캐나다 횡단연구에서도 산전 음주노출이 아동의 과잉행동 증상과 연관성을 나타내지 않았다.⁸⁹⁾ 한편 6~7세 665명을 대상으로 한 코호트연구에서는 낮은 농도의 음주 노출에도 CBCL의 높은 외향화 문제점수와 공격행동점수가 나타났으며, 중등도/고농도의 음주노출에는 비행행동, 총 문제행동의 연관성이 나타났다.⁹⁰⁾ 또한 2231명에 대한 환자대조군 연구에서 임신 중에 음주에 노출된 태아 알코올 증후군 집단의 41%가 ADHD로 나타났다고 보고하였다.⁹¹⁾ 그 외에도 음주가 각각 ADHD의 외현화 문제/공격성, 비행행동, ADHD와 연관성이 있었다는 보고가 있었지만 일관적이지 않았다. 국내 연구에서는 Han 등⁸⁵⁾이 19940명의 아동을 대상으로 한 횡단 연구에서 임신 중 모 음주 노출 시에 1.55(신뢰구간 1.33~1.82)의 위험률을 보고하였다.

논의 및 결론

환경요인은 그간 소아정신과 영역에서 비교적 연구가 많이 이루어지지 않은 분야이다. ADHD에 영향을 미칠 수 있는 많은 유해환경물질 및 환경요인들이 존재하고 있고 또한 요인과

유전과의 상호작용 및 요인 간의 상호작용 등이 나타나므로 이러한 경우의 수는 더욱 많아질 것이다. 본 연구에서는 ADHD에 영향을 미칠 수 있는 유해환경인자에 대해 선행연구를 중심으로 기술하였다. 그간 선행연구에서 주로 보고하였던 14개의 물질에 대해서 정리하였으나, 그 외에도 여러 가지 환경적 요인이 추가적으로 보고될 것이며 유전적 요인과 환경적 요인이 복합되거나 환경적 요인들 간에 복합되어 있을 것으로 추정된다. 한편 하나의 유해물질이 여러 신체 기관에 영향을 나타낼 수 있을 것이며, 여러 가지 질환을 초래할 수 있을 것이다. 반대로 여러 가지 물질이 복합적으로 상호작용하여 ADHD를 유발할 수도 있을 것이다. 어떤 유해물질은 일반적인 경우에는 질병을 초래하지 않다가 취약한 유전자를 갖고 있는 사람들에게만 질병을 초래할 수 있을 것이다. 이렇게 복잡다단한 과정의 어려움을 갖기 때문에 요인 하나하나뿐만 아니라 요인 간의 상호작용에 대해서도 세밀하고 주의 깊은 연구가 필요할 것이다. 유해환경요인에 대한 선행연구는 그간 대부분이 구미에서 연구된 결과들이며, 대규모 코호트연구로서 엄청난 비용과 함께 정교한 연구계획과 접근이 필요하므로 국가적 차원의 지속적인 지원이 반드시 필요한 연구이다. 또한 국가마다 환경상황이 달라서 어떤 물질에 따라서는 유럽, 북미와 달리 집중적인 관리를 해야 하는 경우도 있다. 예를 들면 비소노출의 경우에는 대부분이 아시아권에서 유의한 연구결과를 나타내고 있다. 또한 동일한 물질이라고 해도 인종에 따라서 다른 결과를 나타낼 수 있다. 인종마다 유전적인 층화가 다르며, 인체의 대사체계가 다를 수 있기 때문이다. 그러므로 구미에서 나타난 결과를 그대로 받아들이기보다는 국내에서도 반드시 이러한 결과를 확인해야 한다. 그간 국내에서 수행한 연구들을 살펴보면, 납, 수은, 프탈레이트, 망간 등에 한정되어 있었으며 이마저도 소규모의 연구였고 연관성에 대한 충분한 결과를 확인할 수 없었다. 향후에는 국내에서도 ADHD와 유해환경요인에 대한 범국가적인 코호트연구가 시작되고 이러한 체계적이고 복합적인 연구결과들이 점차적으로 수행되기를 기대한다.

중심 단어: 유해환경인자; ADHD; 환경.

Acknowledgments

This work was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: H113C0747) and was supported by the National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government (NRF-2013R1A1A4A01007101).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **Cho SC, Shin YO.** Prevalence of disruptive behavior disorders. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;5:141-149.
- 2) **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.
- 3) **Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al.** Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-1323.
- 4) **Jokanović M.** Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicol Lett* 2009;190:107-115.
- 5) **Timofeeva OA, Sanders D, Seemann K, Yang L, Hermanson D, Regenbogen S, et al.** Persistent behavioral alterations in rats neonatally exposed to low doses of the organophosphate pesticide, parathion. *Brain Res Bull* 2008;77:404-411.
- 6) **Heath CJ, Picciotto MR.** Nicotine-induced plasticity during development: modulation of the cholinergic system and long-term consequences for circuits involved in attention and sensory processing. *Neuropharmacology* 2009;56 Suppl 1:254-262.
- 7) **Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, et al.** Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006;118:e1845-e1859.
- 8) **Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al.** Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007;115:792-798.
- 9) **Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C, et al.** Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2010;118:1768-1774.
- 10) **Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 2010;125:e1270-e1277.
- 11) **Lizardi PS, O'Rourke MK, Morris RJ.** The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning. *J Pediatr Psychol* 2008;33:91-101.
- 12) **Guodong D, Pei W, Ying T, Jun Z, Yu G, Xiaojin W, et al.** Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Shanghai children. *Environ Sci Technol* 2012;46:2911-2917.
- 13) **van Wendel de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, Monge P, Garcia M, Mergler D.** Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 2001;357:1014-1016.
- 14) **Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC.** Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 2003;111:357-576.
- 15) **Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, Choi AL, Tolbert PE, Altshul LM, et al.** Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect* 2008;116:666-673.
- 16) **Vreugdenhil HJ, Mulder PG, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N.** Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology* 2004;18:185-193.
- 17) **Jacobson JL, Jacobson SW.** Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr* 2003;143:780-788.
- 18) **Stewart P, Fitzgerald S, Reihman J, Gump B, Lonky E, Darvill T, et al.** Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ Health Perspect* 2003;111:1670-1677.
- 19) **Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, et al.** Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins.

- Neurotoxicol Teratol 2001;23:305-317.
- 20) Lee DH, Jacobs DR, Porta M. Association of serum concentrations of persistent organic pollutants with the prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:591-596.
 - 21) Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect* 2006;114:773-778.
 - 22) Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW, Zhou H, et al. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol* 2003;157:485-492.
 - 23) Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M. Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regul Pept* 2004;123:225-234.
 - 24) Ghisari M, Bonfeldt-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett* 2009;189:67-77.
 - 25) Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A, et al. Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology* 2009;30:522-528.
 - 26) Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry* 2009;66:958-963.
 - 27) Park S, Lee JM, Kim JW, Cheong JH, Yun HJ, Hong YC, et al. Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2015;45:1601-1612.
 - 28) Hong SB, Im MH, Kim JW, Park EJ, Shin MS, Kim BN, et al. Environmental lead exposure and attention deficit/hyperactivity disorder symptom domains in a community sample of South Korean school-age children. *Environ Health Perspect* 2015;123:271-276.
 - 29) Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006;147(6 Suppl):S56-S69.
 - 30) Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009;117:1945-1952.
 - 31) Longnecker MP. Human data on bisphenol A and neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2009;117:A531-A532.
 - 32) Hong SB, Hong YC, Kim JW, Park EJ, Shin MS, Kim BN, et al. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:890-899.
 - 33) Slotkin TA, MacKillop EA, Melnick RL, Thayer KA, Seidler FJ. Developmental neurotoxicity of perfluorinated chemicals modeled in vitro. *Environ Health Perspect* 2008;116:716-722.
 - 34) Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG, Weinberg J, Vieira VM. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12-15 years of age. *Environ Health Perspect* 2010;118:1762-1767.
 - 35) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ Health Perspect* 2008;116:1391-1395.
 - 36) Lundqvist C, Zuurbier M, Leijts M, Johansson C, Ceccatelli S, Saunders M, et al. The effects of PCBs and dioxins on child health. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:55-64.
 - 37) Perera FP, Wang S, Vishnevetsky J, Zhang B, Cole KJ, Tang D, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons-aromatic DNA adducts in cord blood and behavior scores in New York city children. *Environ Health Perspect* 2011;119:1176-1181.
 - 38) Atchison WD, Hare MF. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity. *FASEB J* 1994;8:622-629.
 - 39) Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:363-375.
 - 40) Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi A, Grandjean P. Sensitivity of continuous performance test (CPT) at age 14 years to developmental methylmercury exposure. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:627-632.
 - 41) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;361:1686-1692.
 - 42) Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R, et al. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 2010;110:476-483.
 - 43) Cheuk DK, Wong V. Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: a case-control study in Chinese children. *Neuropediatrics* 2006;37:234-240.
 - 44) Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, et al. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology* 2009;30:31-36.
 - 45) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, et al. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: Neonatal Behavioral Assessment Scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010;110:699-704.
 - 46) Needleman HL. Lead and impaired abilities. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:196-198.
 - 47) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing lead poisoning in young children. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention;2005.
 - 48) Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113:894-899.
 - 49) Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect* 2008;116:243-248.
 - 50) Solon O, Riddell TJ, Quimbo SA, Butrick E, Aylward GP, Lou Bacate M, et al. Associations between cognitive function, blood lead concentration, and nutrition among children in the central Philippines. *J Pediatr* 2008;152:237-243.
 - 51) Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2006;114:1904-1909.
 - 52) Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J, et al. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2009;124:e1054-e1063.
 - 53) Kim Y, Cho SC, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, et al. Association between blood lead levels (<5 µg/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. *Sci Total Environ* 2010;408:5737-5743.
 - 54) 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.
 - 55) Wang HL, Chen XT, Yang B, Ma FL, Wang S, Tang ML, et al. Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Environ Health Perspect* 2008;116:

- 1401-1406.
- 56) **Choi WJ, Kwon HJ, Lim MH, Lim JA, Ha M.** Blood lead, parental marital status and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in elementary school children: a longitudinal study. *Psychiatry Res* 2016;236:42-46.
 - 57) **Agency for Toxic Substances and Disease Registry.** The priority list of hazardous substances, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services;2011.
 - 58) **Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Algualcíl J, Gil F, González-Alzaga B, et al.** Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2013;454-455:562-577.
 - 59) **Rocha-Amador D, Navarro ME, Carrizales L, Morales R, Calderón J.** Decreased intelligence in children and exposure to fluoride and arsenic in drinking water. *Cad Saude Publica* 2007;23 Suppl 4: S579-S587.
 - 60) **Abbas S, Qureshi EMA, Ahmad F, Vehra S, Khan AU.** An assessment of relationship between arsenic in drinking water, health status and intellectual functioning of children in district Kasur. *Pak J Nutr* 2012;11:150-153.
 - 61) **Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, et al.** Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect* 2007;115:643-647.
 - 62) **Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al.** Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1329-1333.
 - 63) **Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, et al.** Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2007;115:285-289.
 - 64) **Parvez F, Wasserman GA, Factor-Litvak P, Liu X, Slavkovich V, Siddique AB, et al.** Arsenic exposure and motor function among children in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2011;119:1665-1670.
 - 65) **Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ.** The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 2003;24:747-753.
 - 66) **Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, et al.** Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2007;115:1371-1375.
 - 67) **von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, et al.** Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 2007;18:44-51.
 - 68) **U.S. Department of the Interior, U.S. Geological Survey.** Mineral commodity summaries 2011. Reston, Virginia: U.S. Geological Survey;2011.
 - 69) **Cao Y, Chen A, Radcliffe J, Dietrich KN, Jones RL, Caldwell K, et al.** Postnatal cadmium exposure, neurodevelopment, and blood pressure in children at 2, 5, and 7 years of age. *Environ Health Perspect* 2009;117:1580-1586.
 - 70) **Tian LL, Zhao YC, Wang XC, Gu JL, Sun ZJ, Zhang YL, et al.** Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. *Biol Trace Elem Res* 2009;132:51-59.
 - 71) **Bao QS, Lu CY, Song H, Wang M, Ling W, Chen WQ, et al.** Behavioural development of school-aged children who live around a multi-metal sulphide mine in Guangdong province, China: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2009;9:217.
 - 72) **Yousef S, Adem A, Zoubeidi T, Kosanovic M, Mabrouk AA, Eapen V.** Attention deficit hyperactivity disorder and environmental toxic metal exposure in the United Arab Emirates. *J Trop Pediatr* 2011;57:457-460.
 - 73) **Bouchard M, Laforest F, Vandelaer L, Bellinger D, Mergler D.** Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect* 2007;115:122-127.
 - 74) **Farias AC, Cunha A, Benko CR, McCracken JT, Costa MT, Farias LG, et al.** Manganese in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: relationship with methylphenidate exposure. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:113-118.
 - 75) **Ericson JE, Crinella FM, Clarke-Stewart KA, Allhusen VD, Chan T, Robertson RT.** Prenatal manganese levels linked to childhood behavioral disinhibition. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29:181-187.
 - 76) **Khan K, Factor-Litvak P, Wasserman GA, Liu X, Ahmed E, Parvez F, et al.** Manganese exposure from drinking water and children's classroom behavior in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2011; 119:1501-1506.
 - 77) **Kim Y, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al.** Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology* 2009;30:564-571.
 - 78) **Wasserman RC, Kelleher KJ, Bocian A, Baker A, Childs GE, Indacochea F, et al.** Identification of attentional and hyperactivity problems in primary care: a report from pediatric research in office settings and the ambulatory sentinel practice network. *Pediatrics* 1999;103:E38.
 - 79) **Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV.** Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23:16-22.
 - 80) **Slotkin TA.** Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:931-945.
 - 81) **Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, et al.** Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:826-833.
 - 82) **Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA.** Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 2000;61:661-668.
 - 83) **Lindblad F, Hjern A.** ADHD after fetal exposure to maternal smoking. *Nicotine Tob Res* 2010;12:408-415.
 - 84) **Arnold LE, DiSilvestro RA.** Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:619-627.
 - 85) **Han JY, Kwon HJ, Ha M, Paik KC, Lim MH, Lee SG, 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.
 - 86) **Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV.** Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96: 1269-1274.
 - 87) **Knopik VS, Sparrow EP, Madden PA, Bucholz KK, Hudziak JJ, Reich W, et al.** Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med* 2005;35:625-635.
 - 88) **Delaney-Black V, Covington C, Templin T, Ager J, Nordstrom-Klee B, Martier S, et al.** Teacher-assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics* 2000;106:782-791.
 - 89) **Romano E, Tremblay RE, Farhat A, Côté S.** Development and prediction of hyperactive symptoms from 2 to 7 years in a population-based sample. *Pediatrics* 2006;117:2101-2110.
 - 90) **Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, et al.** Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics* 2001;108: E34.
 - 91) **Bhatara V, Loudenberg R, Ellis R.** Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure: an exploratory study. *J Atten Disord* 2006;9:515-522.