

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2016;55(1):51-59
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

주의력결핍 과잉행동장애 아동의 혈중 철의 농도와 전두엽 기능과의 관련성

희망가득 소아청소년 마음클리닉,¹ 한림대학교 일송생명과학연구소,²
한림대학교 성심병원 정신건강의학과,³ 한림대학교 자살과 학생정신건강 연구소⁴
안송이¹ · 김용선² · 전덕인³ · 정명훈³ · 홍나래³ · 홍현주^{3,4}

The Relation of Blood Iron Level with Frontal Function in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Song li Ahn, MD¹, Yong Sun Kim, MD, PhD², Duk-In Jon, MD, PhD³,
Myung Hun Jung, MD, PhD³, Narei Hong, MD, PhD³, and
Hyun Ju Hong, MD, PhD^{3,4}

¹Hopeful Psychiatric Clinic, Anyang, Korea

²Ilsong Institute of Life Science, Hallym University, Anyang, Korea

³Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

⁴Hallym University Suicide and School Mental Health Institute, Anyang, Korea

Objectives Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder showing many neuropsychological deficits. Many environmental risk factors have been thought to increase the risk for the disorder. We examined blood iron levels in children with ADHD and a control group to find an association between iron deficit and diagnosis, neuropsychological characteristics and clinical features.

Methods An ADHD group (n=50) and control group (n=45) of children 6–12 years of age were recruited. Both groups were diagnosed by semi-structured interview, and they were evaluated using the Korean version of the ADHD Rating Scale (K-ARS), Korean version of IOWA Conner's Rating Scale (K-IOWA), intelligence quotient (IQ), and neurocognitive function tests (continuous performance test, children's color trails test, Stroop color-word test). Iron levels in blood were determined using the inductively coupled plasma mass spectrometry instrument. Independent t-test and correlation were used to determine the relation of blood iron levels with symptom ratings and neurocognitive function. Logistic regression was performed to determine the diagnostic value of blood iron levels.

Results Blood iron levels were significantly lower in ADHD than in control and showed negative correlation with K-ARS and K-IOWA scores. Blood iron levels showed positive association with IQ and Stroop color-word test results and negative association with results of continuous performance testing. Low blood iron levels predicted the diagnosis of ADHD.

Conclusion Lower levels of blood iron were associated with ADHD symptom severity, IQ, and frontal lobe-mediated neurocognitive function. As blood iron levels may influence ADHD, measurement of iron levels in blood may be useful for evaluation of symptoms and neurocognitive function in ADHD.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2016;55(1):51-59

KEY WORDS Attention-deficit/hyperactivity disorder · Iron.

Received January 2, 2015
Revised August 16, 2015
Accepted February 2, 2016

Address for correspondence

Hyun Ju Hong, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Hallym University Sacred Heart Hospital,
22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil,
Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
Tel +82-31-380-3751
Fax +82-31-381-3753
E-mail honghj88@gmail.com

서론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD)는 주의력결핍과 과잉행동-충동성이 동시에 혹은 독립적으로 기능을 저해하는 질환이다.¹⁾ ADHD

환자의 신경인지검사에서는 언어 혹은 운동 발달의 지연을 보이며 주의력, 실행능력 혹은 기억력에서 인지적 결함을 보일 수 있다.^{2,3)}

ADHD의 위험인자로 임신 중 모체의 흡연, 1500 gram 미만의 저체중 출산, 학대와 방임, 납과 같은 신경독성물질의

노출 등이 알려져 있다.⁴⁻⁷⁾ 철과 관련된 연구도 진행되었는데 도파민과 그 운반의 장애가 ADHD의 발생 원인을 설명하는 주요한 가설이며, 철이 도파민 운반에 있어 중요한 보조인자이기 때문이다. 그 결과 ADHD 아동에서 혈청 페리틴(ferritin)의 부족이 관찰되었다.⁸⁾ 그러나 철 결핍은 사회경제적 상태에 영향을 받아 인지 및 운동 기능 저하와의 인과관계를 설명하기 어려우며, 철 보충 치료로 증상이 호전되지 않는 등 철 결핍의 ADHD 병인으로서의 연구 결과는 일관되지 않고 있다.⁹⁾

체내 철 부족이 신경인지검사에 끼치는 영향에 대해서도 그간 여러 연구가 진행되어 왔다. 초기 철 결핍의 영향을 알아보기 위해 만성적이고 심한 철 결핍이 있던 영아를 철 보충 치료를 한 뒤 19세 때 전두선조체(frontostriatum) 및 해마(hippocampus)의 기능을 평가하는 신경인지검사를 시행한 연구에서 피험자는 충동 억제, 계획, 설정변경과 같은 전두선조체 매개 실행능력의 저하 및 해마 기반 재인지역검사의 장애를 보였다.¹⁰⁾ 이와 반대로 7~13세의 ADHD 아동 52명을 대상으로 한 연구에서 혈청 페리틴은 ADHD 증상과는 연관성을 보이나 위스콘신카드분류검사(Wisconsin card-sorting test), 연속수행검사(continuous performance test), 스트룹검사 Stroop color-word test), 개정된 아동용 웨슬러 지능검사(Wechsler Intelligence Scale for Children Revised)의 바퀴쓰기 및 숫자 외우기와 같은 신경인지검사와는 연관성이 없었다.¹¹⁾

기존 연구에서는 철 결핍성 빈혈이 인지 기능에 미치는 영향을 연구하기 위해 철 결핍성 빈혈을 진단하기 위한 혈청 페리틴, 헤모글로빈(hemoglobin), 트랜스페린(transferrin), 총철결합능(total iron binding capacity) 등을 측정하였다. 그런데 철 보충 치료를 통해 빈혈이 회복되어도 중추신경계 내 철은 감소되어 있으며¹²⁾ 중추신경계 내 철 농도를 파악하기 위해서는 뇌척수액 내 철 농도를 검사하여야 하나¹³⁾ 소아청소년을 대상으로 한 연구에 있어 침습적인 방법으로 평가하는 데 제한이 따른다. 또한 철 결핍성 빈혈로 진행되기 이전 단계의 철 감소를 보이는 비율이 철 결핍성 빈혈보다 더 높아, 이 단계의 철 결핍이 인지 기능에 미치는 영향을 평가할 필요성이 있다.¹⁴⁾ 또한 체내 철 저장의 대표적인 지표인 혈청 페리틴은 염증에 영향을 받는다.¹⁵⁾

본 연구에서는 ADHD 아동에서 현 시점의 혈청 철 농도를 측정하여 정상 대조군 아동과 비교해 보며, 혈청 철 농도에 따른 ADHD의 진단, ADHD 증상 심각도, ADHD에 특이적인 전두엽 기능검사와의 관련성을 살펴보고자 한다. 이를 통해 ADHD 진단의 생물 표지자로서의 혈청 철 농도의 활용 가능성을 고려해 보고자 한다.

방 법

대상 및 절차

연구 대상

본 연구는 2011년 1월부터 2012년 10월까지 단일 기관인 ○○시 대학병원 정신건강의학과에 방문한 6~12세의 아동 중 정신장애 진단과 통계 편람 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, 이하 DSM-IV)¹⁾에 의거 ADHD 진단 기준을 충족하는 아동을 대상으로 하였다. 연구자들은 한국판 학령기 아동용 정서장애 및 정신분열증 진단집(kiddie-schedule for affective disorder and schizophrenia, present and lifetime version-Korean version, 이하 K-SADS-PL-K)으로 진단의 안전성을 확인하였다. 대상 중 현재 혹은 과거에 양극성장애, 정신병적 장애, 물질남용장애, 지적장애, 전반적 발달장애를 진단받거나, 기질성 뇌질환 및 뇌전증으로 진단받은 경우 연구에서 제외하였다. 그리고 대상 중 현재 혹은 연구일로부터 2개월 이내에 정신건강의학과에서 ADHD 치료 목적의 처방을 받았거나 약물 치료를 필요로 하는 뚜렛장애를 가진 경우 연구 대상에서 제외하였다.

연구자들은 지역신문, 병원의 홈페이지 및 게시물을 통해 동일 연령의 정상 대조군 아동을 모집하였다. 대조군의 부모에게 평가한 한국어판 부모 ADHD 평가 척도(Korean parent ADHD Rating Scale, 이하 K-ARS)에서 18점 미만인 경우 K-SADS-PL-K를 시행하였다. 그 결과 현재 및 과거에 ADHD를 포함한 정신과적 질환이 진단되지 않는 경우 대조군에 포함시켰다. 이 외에 대조군 중 기질성 뇌질환 및 뇌전증으로 진단받은 경우에 연구에서 제외하였다.

ADHD 아동 및 대조군은 모두 본 연구에 대해 충분히 설명을 듣고 자발적으로 동의하였으며, 부모 혹은 법적 대리인도 충분한 설명에 의한 서면 동의를 하였다. 본 연구는 한림대학교성심병원 임상심사위원회의 승인을 받았다.

절 차

인구사회학적 정보 및 ADHD의 임상 증상과 관련된 설문 조사는 부모를 통해 진행되었고, 아동 및 부모는 K-SADS-PL-K를 통해 진단되었다. 아동은 지능검사 및 신경인지검사를 수행하였고 간호사가 아동의 혈액을 채취하여 후에 분석이 이루어졌다.

연구 도구

한국판 학령기 아동용 정서장애 및 정신분열증 진단집 (Kiddie-schedule for affective disorder and schizophrenia, present and lifetime version-Korean version, K-SADS-PL-K)

K-SADS-PL-K는 Kaufman 등¹⁶⁾이 개발하였고 국내에서는 Kim 등¹⁷⁾이 표준화한 전문가가 수행하는 반 구조화된 면담이다. 다양한 정신질환의 진단과, 특히 ADHD의 진단에 대해 높은 타당도가 입증된 바 있으며, 본 연구에서는 숙련된 소아청소년 정신과의사가 면담을 진행하였다.

한국어판 부모 ADHD 평가 척도(Korean parent ADHD Rating Scale, K-ARS)

K-ARS는 DuPaul¹⁸⁾이 개발하였으며 DSM-IV¹⁹⁾의 ADHD 진단 준거를 토대로 한 개정판으로 총 18문항으로 구성되어 있다. 국내에서는 So 등²⁰⁾이 신뢰도 및 타당도 연구를 수행하였고, Kim 등²¹⁾이 7~12세 초등학교 연령층에 대한 기준 자료를 발표하였다.

IOWA 코너스 평정 척도(Korean version of IOWA Conners Rating Scale, K-IOWA)

IOWA 코너스 평정 척도(Korean version of IOWA Conners Rating Scale, 이하 K-IOWA)는 “부주의/과잉행동”과 “적대적/반항” 하위 척도로 구성되어 있으며, 각 하위 척도는 5개의 문항으로 이루어져 있다. 4점 척도로 측정하며, ADHD 아동의 과잉행동뿐만 아니라 공격성, 반항행동 등 다양한 외현화된 행동을 평가할 수 있다. 본 연구에서는 Shin 등²²⁾이 표준화한 도구를 사용하였다.

전산화된 주의력장애 진단 시스템(Attention diagnostic system, ADS)

주의력 평가를 위해 사용되는 전산화된 연속수행검사의 일종으로 주의 지속성, 경계 유지, 주의 산만성, 선택적 주의력 및 충동조절 능력을 정량적으로 측정할 수 있는 도구이며 Shin 등²³⁾에 의해 한국어판의 개발 및 표준화가 이루어졌다. 검사를 통해 부주의 증상을 측정하는 누락오류(omission error), 지속적 주의력 및 충동성을 측정하는 오경보오류(commission error), 과제처리 속도를 측정하는 반응시간 평균(mean reaction time), 주의 집종의 일관성을 측정하는 반응시간 표준편차(standard deviation of reaction time) 등의 4가지 지표가 산출된다.

아동 색 선로 검사(Children's color trails test, CCTT)

아동 색 선로 검사(children's color trails test, 이하 CCTT)는 색의 개념을 사용한 전두엽 기능검사로 시각 운동 협응 능력, 주의력, 시각적 주사 능력 및 인지적 융통성을 평가하는 목적으로 사용된다. ADHD 아동의 진단 및 임상 평가에도 매우 유용하고 타당한 검사로 본 연구에서는 Koo와 Shin²⁴⁾이 표준화한 도구를 사용하였다.

스트룹검사(Stroop color-word test, SCWT)

본 검사는 정신적 기민성과 유연성, 인지적 억제, 주의력, 반응 억제 능력을 평가하는 목적으로 사용되는 전두엽 기능 검사이다. 본 연구에서는 Golden²⁵⁾이 개발한 도구를 Shin과 Park²⁶⁾이 표준화한 검사를 사용하였다.

단축형 지능검사(Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised, KEDI-WISC)

본 연구에서는 전두엽 기능에 영향을 미치는 중요한 요인인 아동의 지능을 평가하기 위해 Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised 소척도 중 산수, 이해, 차례 맞추기, 토막 짜기를 사용해 전체 지능을 추정하였고 숫자 검사를 추가하여 단기 집중력의 변화를 파악하였다.²⁷⁾

혈청 철 측정

연구자들은 아동의 피부를 70% 알코올로 소독한 이후 정맥혈 2 mL를 채취하였으며 혈청을 얻기 위해 채취된 혈액을 3000 rpm 10분간 원심분리하여 상층액을 혈청으로 이용하였다. 혈청 내 철 함량의 측정을 위해 혈액에서 분리된 혈청을 영하 70도에서 보관하였다가 실험 시 이용하였다. 혈청 내 철 함량 분석은 inductively coupled plasma mass spectrometry 방법을 사용하였고 모든 검체의 경우 3번의 농도 측정을 하고 이를 평균 낸 값을 사용하여 농도 측정의 오류의 가능성이 적다고 판단하였다.

자료 분석

인구사회학적 자료의 분석을 위해 independent t-test, chi-square test, Mann-Whitney 검정을 사용하였다. 혈청 철 농도의 평균은 기하 평균 및 기하 표준편차를 사용하였다. 또한 상관 분석에서 혈청 철 농도는 정규성을 보이지 않아 자연 로그 치환한 값을 사용하였다. 혈청 철 농도와 지능 지수, 주의력 평가, 전두엽 기능과의 관련성을 알아보기 위해 전체 아동을 대상으로 피어슨 상관 분석을 하였으며, ADHD

진단에 혈청 철이 미치는 영향을 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. p 값은 0.05 미만인 경우를 유의성 있음으로 판단하였다. 통계프로그램은 한글판 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) 21.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

인구사회학적 특성 및 진단

연구 기간 내 병원에 내원하였으며 연구 포함 기준을 충족하는 ADHD 아동군은 53명이었다. 이 중 3명이 동의를 철회하여 50명이 분석되었다. 연구 대조군은 총 45명이 모집되었다.

정상 대조군 아동은 ADHD 아동군에 비해 부모의 교육기간이 더 길며(부모 모두 $p < 0.001$), 가정 내 월수입이 더 많은 것으로 나타났다($p = 0.003$). 또한 정상 대조군 아동이 지능지수($p < 0.001$)가 더 높았다(표 1).

K-SADS-PL-K를 통한 진단 결과 ADHD 아동군의 20명이 혼합형(combined type), 20명이 주 부주의형(predominantly inattentive type), 2명이 주 과잉행동 충동성형(predominantly hyperactive type), 6명이 미분화형(unspecified type)으로 분류되었다. ADHD 아동군 중에서는 각 4명이 틱장애 및 우울장애를 진단받았으며, 각 2명이 적대적 반항장애 및 분

리불안장애를 진단받았다. 그리고 1명이 품행장애를 진단받았다. 2개 이상의 공존 질환을 갖는 아동은 16명이었다.

두 군의 ADHD 증상 평가 및 신경인지검사 결과

ADHD 아동군은 정상 대조군에 비해 ADHD 증상 척도의 총점 및 각 소척도의 점수가 높았다. 전산화된 주의력장애 진단 시스템(attention diagnostic system, 이하 ADS) 결과 ADHD 아동군은 정상 대조군에 비해 시각 및 청각 누락오류, 시각 오정보오류를 더 많이 보였다. 그리고 아동 색 선로 검사(CCTT) 결과 ADHD 아동군은 CCTT 1형과 2형 완성 시간이 더 짧았으며 차이 간섭 지표가 더 낮았다. 스트룹검사 결과 ADHD 아동군은 색상, 단어, 색상-단어 점수가 더 낮았다(표 2). 다만 ADS의 청각 오정보오류와 스트룹검사의 간섭 점수에서는 두 군 간 차이가 없었다.

혈청 철 농도의 군 간 평균 비교

전체 피험자의 혈청 철 농도의 평균은 451.17(표준편차 1.09) mg/kg이었으며 범위는 319.73~558.97 mg/kg이었다. ADHD 아동군의 혈청 철 농도의 평균은 429.62(표준편차 1.08) mg/kg, 범위는 319.73~490.93 mg/kg이었다. 정상 대조군 아동의 경우 평균은 476.38(표준편차 1.06) mg/kg, 범위는 436.85~558.97 mg/kg이었다. 혈청 철 농도는 대조군에 비해 ADHD 아동군에서 낮았으며, 군별 평균 차이는 통계적으로

Table 1. Demographic characteristics of study population

	ADHD (n=50)	Normal control (n=45)	p
Sex (M : F)	40 : 10	34 : 11	0.60
Age, mean±SD, year	8.18±1.83	7.69±1.26	0.13
Paternal age, mean±SD, year (range)	39.20±4.05 (31-50)	39.30±2.08 (35-44)	0.92
Maternal education (%)			<0.001
High school	26 (52.0)	2 (4.4)	
Undergraduate school	22 (44.0)	42 (93.3)	
Graduate school	1 (2.0)	1 (2.2)	
Paternal education (%)			<0.001
Middle school	2 (4.0)	0 (0.0)	
High school	19 (38.0)	4 (8.9)	
Undergraduate school	25 (50.0)	30 (66.7)	
Graduate school	3 (6.0)	11 (24.4)	
Monthly income (thousand won)			0.003
<2000	8 (16.0)	1 (2.2)	
2000-4000	26 (52.0)	21 (46.6)	
4000-6000	13 (26.0)	16 (35.6)	
6000-8000	3 (6.0)	7 (15.6)	
Height, mean±SD, cm	131.14±10.93	127.30±20.07	0.53
Weight, mean±SD, kg	31.09±8.82	29.92±8.97	0.25
IQ	101.00±12.99	116.40±12.87	<0.001

ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder, IQ : Intelligence quotient, SD : Standard deviation

유의미하였다($p<0.001$).

혈청 철 농도와 ADHD 증상 평가 척도 점수 및 신경인지검사 결과의 상관 관계

ADHD 증상 평가 점수, 주의력 평가 및 전두엽 기능 평가 결과와 혈청 철 농도와 관계를 알아보기 위해 상관분석을 시행하였다(표 3, 4). 혈청 철 농도와 지능 지수의 상관 관계를 살펴보면 피어슨 상관계수는 0.250($p<0.05$)이었다.

지능 지수를 보정한 결과 K-ARS의 소척도인 과잉활동-

충동성, 부주의성, 총합지표의 피어슨 상관계수는 각각 $-0.27(p<0.05)$ 과 $-0.39(p<0.001)$, $-0.35(p<0.05)$ 였다. K-IOWA의 소척도인 부주의/과잉행동, 적대적/반항, 총합지표의 피어슨 상관계수는 각각 $-0.37(p<0.001)$ 과 $-0.27(p<0.05)$, $-0.34(p<0.05)$ 였다.

그리고 신경인지검사와 혈청 철 농도 간 상관 관계를 살펴 보았으며 지능 지수를 보정하였다. ADS 중 청각 누락오류의 피어슨 상관계수는 $-0.26(p<0.05)$ 과 스트룹검사의 색상 점수의 피어슨 상관계수는 0.23($p<0.05$)으로 혈청 철 농도와

Table 2. Comparison of clinical and neuropsychological test results of study population

	ADHD (n=50)	Normal control (n=45)	p
K-ARS total score	29.37±10.17	5.33±4.31	<0.001
Inattention	16.80±5.30	3.29±2.66	<0.001
Hyperactivity-impulsivity	12.57±5.94	2.04±2.04	<0.001
K-IOWA total score	12.98±5.46	1.91±2.22	<0.001
Inattention-overactive	7.53±2.92	0.91±1.16	<0.001
Oppositional-defiant	5.45±3.19	1.00±1.54	<0.001
ADS			
Visual omission	80.94±21.91	62.11±19.39	<0.001
Visual commission	71.74±20.18	62.96±19.67	0.035
Visual RT mean	58.92±14.92	54.42±12.80	0.12
Visual RT SD	73.42±28.41	56.93±15.04	0.001
Auditory omission	75.70±21.30	62.07±17.56	0.001
Auditory commission	65.40±19.10	58.82±18.07	0.089
Auditory RT mean	51.42±18.54	62.38±11.19	0.001
Auditory RT SD	51.50±14.53	50.20±9.84	0.60
CCTT			
CCTT1 total time	41.74±12.96	46.98±9.91	0.03
CCTT2 total time	43.10±13.01	50.91±6.93	<0.001
Ratio interference	1.38±0.84	1.28±0.61	0.50
Difference interference	46.76±11.68	52.36±6.92	0.005
Stroop color-word test			
Color naming	40.90±11.97	51.36±11.54	<0.001
Word reading	45.30±11.40	54.36±9.08	<0.001
Color-word	42.46±9.23	53.22±10.26	<0.001
Interference	49.12±9.91	46.93±9.51	0.277

ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder, K-ARS : Korean ADHD Rating Scale, ADS : Attention diagnostic system, CCTT : Children's color trails test, K-IOWA : Korean version IOWA Connors Rating Scale, SD : Standard deviation, RT : Response time

Table 3. Correlation between ADHD symptom severity and serum Fe level

	Serum Fe	K-ARS-H	K-ARS-I	K-ARS-T	K-IOWA-IO	K-IOWA-OD	K-IOWA-T
Serum Fe	1.00						
K-ARS-H	-0.27*	1.00					
K-ARS-I	-0.39†	0.85†	1.00				
K-ARS-T	-0.35*	0.96†	0.97†	1.00			
K-IOWA-IO	-0.37†	0.84†	0.89†	0.90†	1.00		
K-IOWA-OD	-0.27*	0.63†	0.67†	0.68†	0.76†	1.00	
K-IOWA-T	-0.34*	0.79†	0.84†	0.85†	0.95†	0.93†	1.00

* : Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), † : Correlation is significant at the 0.001 level (2-tailed). K-ARS : Korean ADHD Rating Scale, K-IOWA : Korean version IOWA Connors Rating Scale, T : Total, H : Hyperactivity-impulsivity, I : Inattention, IO : Inattention-overactive, OD : Oppositional-defiant, ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder

Table 4. Correlation between neuropsychological test results and serum Fe level

	Fe	ADS						CCIT				SCWT					
		V O	V C	V RT mean	V RT SD	A O	A C	A RT mean	A RT SD	1	2	RI	DI	CN	WR	CW	I
Fe	1.00																
ADS																	
V O	-0.26*	1.00															
V C	-0.08	0.45†	1.00														
V RT mean	-0.10	0.17	-0.14	1.00													
V RT SD	-0.12	0.45†	0.49†	0.33*	1.00												
A O	-0.07	0.21*	-0.01	0.20	0.05	1.00											
A C	-0.02	-0.04	0.19	0.27*	0.18	0.21*	1.00										
A RT mean	0.18	-0.39†	-0.30*	0.20	-0.13	-0.23*	-0.03	1.00									
A RT SD	-0.01	0.05	0.00	0.51†	0.23*	0.28*	0.46†	0.26*	1.00								
CCIT																	
1	0.03	0.05	0.18	-0.06	0.05	-0.15	0.13	0.06	0.17	1.00							
2	0.08	0.00	0.11	-0.12	0.03	-0.24*	-0.02	0.01	-0.06	0.52†	1.00						
RI	0.02	0.06	0.16	-0.04	0.04	0.00	0.15	0.03	0.19	0.57†	-0.29*	1.00					
DI	0.07	0.00	0.02	-0.09	0.01	-0.18	-0.12	-0.05	-0.16	-0.01	0.84†	-0.70†	1.00				
SCWT																	
CN	0.23*	-0.15	-0.02	0.06	-0.04	-0.29*	-0.04	0.24*	0.15	0.20	0.15	0.16	0.03	1.00			
WR	0.10	-0.16	-0.05	-0.08	-0.09	-0.36†	-0.19	0.21*	-0.02	0.16	0.25*	0.02	0.18	0.69†	1.00		
CW	0.13	-0.08	-0.18	-0.02	-0.14	-0.33*	-0.31*	0.17	-0.13	0.19	0.23*	-0.01	0.15	0.52†	0.66†	1.00	
I	0.01	0.15	-0.11	0.10	0.02	0.17	-0.01	-0.13	-0.09	-0.03	-0.12	-0.02	-0.11	-0.42†	-0.67†	0.05	1.00

* : Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), † : Correlation is significant at the 0.001 level (2-tailed). ADS : Attention diagnostic system, V : Visual, O : Omission error, A : Auditory, C : Commission error, RT : Response time, SD : Standard deviation, CCIT : Children's color trails test, 1 : 1 total time, 2 : 2 total time, RI : Ratio interference, DI : Difference interference, SCWT : Stroop color-word test, CN : Color naming, WR : Word reading, CW : Color-word, I : Interference

유의미한 상관을 보였다.

혈청 철 농도와 ADHD 진단의 관련성

혈청 철에 따른 정상군으로 진단될 교차비를 구하고자 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, ADHD 아동군과 정상 대조군 아동 사이에 통계적으로 유의미한 차이를 보인 부모의 학력, 월수입, 아동의 지능 지수를 순서대로 보정하였다(표 5). 그 결과 혈청 철 농도 단독으로 정상군에 속할 교차비는 7.03으로 높았고 부와 모의 학력을 보정한 후 교차비가 각각 6.12, 1.35로 보정되었다. 월수입을 보정한 뒤는 교차비가 1.78이었고, 지능 지수를 보정하자 혈청 철의 교차비는 1.00으로 감소하였다. 특히 모든 변수를 포함시킨 로지스틱 회귀분석 모델에는 혈청 철의 교차비는 1.00, 지능 지수의 교차비는 1.23($p=0.003$)으로 혈청 철과 지능 지수만이 통계적으로 유의미하였다. 부모의 학력, 월수입, 지능 지수 및 혈청 철을 포함한 모델의 설명력은(Nagelkerke R^2) 82.1%였다.

고 찰

철은 저수초형성(hypomyelination)이나 도파민 계에 영향을 줌으로써 해마나 선조체에 영향을 미친다.^{28,29)} 철의 결핍은 ADHD와 연관이 있으며, 그 외의 하지 불안증이나 신경퇴행질환과 연관된다는 연구가 있다.³⁰⁾ 본 연구에서 혈청 철의 농도는 ADHD 아동군과 정상 대조군 아동 간 차이를 보였다. 이는 기존 연구와도 일치되는 부분이다.

본 연구 결과, ADHD 아동에서 혈청 철의 농도와 ADHD 증상 심각도, 지능 지수 및 신경인지검사 소견 사이에 유의한 상관이 관찰되었다. 기존 연구에서는 체내 철 저장량을 대변하는 혈청 페리틴과 ADHD 증상 심각도 사이에 유의한 상관이 보고되었다.⁸⁾ 그런데 Menegassi 등³¹⁾이 ADHD로 진단받고 3개월간 메틸페니데이트를 복용 중인 아동 19명, ADHD

로 진단받고 약물 복용을 하지 않은 아동 22명, ADHD로 진단받지 않은 대조군 아동 22명을 대상으로 연구한 결과 세 군 간 음식섭취, ADHD 증상 점수와 혈청 페리틴을 비롯한 혈액학적 변인 간의 차이가 없었다. 혈청 페리틴은 염증, 감염 등의 다양한 요소에 영향을 받기 때문에 이와 같은 교란변수를 배제하며 충분한 수의 연구 대상을 확보하여 연구한다면 좀 더 일관된 연구 결과가 나올 것으로 생각된다.

본 연구에서 전두엽 기능을 평가하는 신경인지검사 중 혈청 철과 연관성을 보인 검사는 ADS의 청각 누락오류와 스트룹검사였다. 기존 연구를 살펴보면 철 결핍 빈혈을 가진 학령전기 아동에서 철 보충 치료 전후 연속수행검사를 시행한 결과 철 보충 치료에 영향을 받는 부위는 누락오류로 드러났다.³²⁾ 그러나 치료 전 철 결핍과 연속수행검사 결과에서는 유의한 상관이 보이지 않았다. 철 결핍과 연속수행검사 결과에 대한 연구가 적은 만큼 앞으로 충분한 수의 아동을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

그리고 스트룹검사와 같은 구조의 검사에서 철 결핍 빈혈의 과거력이 있던 5세 아동에서 응답의 정확성이 떨어졌다는 연구 결과가 있어 본 연구의 결과는 그 결과와 일치되는 소견으로 생각되었다.³³⁾

또한 혈청 철은 정상군으로 포함될 가능성을 유의미하게 예측하였으나 부모의 학력, 지능 지수와 월수입을 모두 보정한 후에는 교차비가 감소하였다. 부모의 학력은 직업 및 월수입과 더불어 사회경제적 상태의 대표적인 요인으로 사회경제적 상태는 부모의 양육 방식에 영향을 미친다.³²⁾ 본 연구에서는 사회경제적 상태의 지표 중 어머니의 학력이 혈청 철의 영향을 감소시켰다. 기존 연구에서 부모의 학력이 양육 스타일에 영향을 미치며,³⁴⁾ 어머니의 학력과 아동의 영양 상태 간의 관련성이 보고되어 어머니의 학력이 양육을 매개로 혈청 철 농도에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다.³⁵⁾ 그리고 지능 지수의 보정을 통해 아동의 유전적인 소인을 보정할 경우, 혈청 철의 교차비가 증가하는데, 이를 통해 지능 지수와 혈청 철 간의 상호작용이 시사되며, 그 상호작용을 보정하더라도 혈청 철이 정상군으로의 보호인자임을 알 수 있다. 영아기 철 결핍이 10년 뒤의 지능 지수에 영향을 미쳤을 뿐 아니라 9~11세 아동을 대상으로 철 결핍 상태와 지능 지수, 학업 성취 수준을 조사한 결과, 철 결핍과 지능 지수 및 학업 성취 간 관련이 있어, 본 연구는 이 결과와 일치하며 철 결핍은 주의력뿐 아니라 전반적인 인지 능력에도 광범위하게 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.^{36,37)} 그리고 월수입을 보정하였을 때, 혈청 철의 교차비가 감소하여 가정의 경제적 상태가 혈청 철 결핍에 영향을 주었을 가능성을 시사한다. 경제적 수준은 아동의 영양상태와 관련되어 철 결핍으로 이어질 수

Table 5. Logistic regression results examining the association of serum iron level and ADHD diagnosis

	β (SE)	p	Odds ratio	95% CI
Serum Fe*	71.03 (15.42)	<0.001	7.03	5.30–9.32
Serum Fe†	70.89 (16.36)	<0.001	6.12	5.14–7.27
Serum Fe‡	64.77 (16.37)	<0.001	1.35	1.16–1.57
Serum Fe§	69.65 (18.09)	<0.001	1.78	4.42–7.11
Serum Fe	71.38 (21.46)	0.001	1.00	1.85–5.46

* : Model 1 : including serum Fe, † : Model 2 : including serum Fe, paternal education, ‡ : Model 3 : including serum Fe, paternal and maternal education, § : Model 4 : including serum Fe, paternal and maternal education, monthly income, || : Model 5 : including serum Fe, paternal and maternal education, monthly income, IQ. SE : Standard error, CI : Confidence interval, IQ : Intelligence quotient, ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder

있다. 사회 경제적 상태가 낮을수록 만성 철 결핍을 보인 아동의 인지 기능 검사 점수를 추적했을 때 초기 성인기로 갈수록 격차가 더 심했다.³⁸⁾ 따라서 아동이 주의력 저하 및 인지 능력의 저하를 보일 경우 철 결핍의 가능성을 고려해 아동의 철 섭취에 영향을 미치는 식이 습관, 철 결핍성 빈혈의 유무, 권장 영양 섭취 등을 평가하는 것이 필요하다.³⁹⁾ 또한 철 보충이 도움이 될 수 있다.

본 연구의 강점으로는 표준화된 진단 도구를 이용하여 진단을 확인하고, 혈청 철의 농도를 3번 측정하여 평균값을 구하여 검사상 오류를 줄인 부분에 있다.

본 연구의 제한점은 체내 철을 평가할 수 있는 혈청 페리틴, 헤모글로빈, 트랜스페린, 총철결합능 등을 측정하지 않아 다양한 측정치를 사용한 연구 결과의 확인이 이루어지지 못했다는 것이다.

결 론

ADHD 아동은 정상 대조군에 비해 혈청 철의 농도가 낮았고, 혈청 철 농도는 ADHD 증상 심각도, 지능 지수 및 전두엽 기능과 유의한 상관 관계가 존재하였다. 또한 낮은 혈청 철 농도는 ADHD의 예측인자 중 하나일 수 있지만, 철은 지능이나 사회경제적 지표와도 큰 관련성을 보였다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애 · 철.

Acknowledgments

이 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2011-619-E0001).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013.
- 2) Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
- 3) Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *J Abnorm Psychol* 2004;113:614-625.
- 4) Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 1996;153:1138-1142.
- 5) 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.
- 6) Briscoe-Smith AM, Hinshaw SP. Linkages between child abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder in girls: behavioral and social correlates. *Child Abuse Negl* 2006;30:1239-1255.
- 7) Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry* 2008;63:325-331.
- 8) Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1113-1115.
- 9) Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649S-666S; discussion 666S-668S.
- 10) Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 2010;13:54-70.
- 11) Oner O, Alkar OY, Oner P. Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int* 2008;50:40-44.
- 12) Yehuda S, Youdim MB. Brain iron: a lesson from animal models. *Am J Clin Nutr* 1989;50(3 Suppl):618-625; discussion 625-629.
- 13) Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl 1):1468S-1472S.
- 14) Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107:1381-1386.
- 15) Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-1050.
- 16) Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.
- 17) Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al. The reliability and validity of kiddie-schedule for affective disorders and schizophrenia-present and lifetime version- Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45:81-89.
- 18) DuPaul GJ. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: psychometric properties in a community-based sample. *J Clin Child Psychol* 1991;20:245-253.
- 19) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
- 20) So YK, Noh JS, Kim YS, Ko SG, Koh YJ. The reliability and validity of Korean parent and teacher ADHD Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:283-289.
- 21) Kim YS, So YK, Noh JS, Choi NK, Kim SJ, Koh YJ. Normative data on the Korean ADHD Rating Scales(K-ARS) for parents and teacher. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:352-359.
- 22) Shin MS, Ryu ME, Kim BN, Hwang JW, Cho SC. Development of the Korean version of the IOWA Conners Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:82-88.
- 23) Shin MS, Cho S, Chun SY, Hong KE. A study of the development and standardization of ADHD diagnostic system. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;11:91-99.
- 24) Koo HJ, Shin MS. A standardization study of children's color trails test(CCTT). *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;19:28-37.
- 25) Golden C. Stroop colour and word test. *Age* 1978;15:90.
- 26) Shin M, Park M. A standardization study for Korean version of the Stroop color-word test children's version. Seoul: The Korean Psychological Association;2006.
- 27) Park K. KEDI-WISC manual. Seoul: Korean Educational Institute;1991.
- 28) Erikson KM, Pinero DJ, Connor JR, Beard JL. Regional brain iron,

- ferritin and transferrin concentrations during iron deficiency and iron repletion in developing rats. *J Nutr* 1997;127:2030-2038.
- 29) Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr* 2003;133:3215-3221.
 - 30) Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci* 2013;5:34.
 - 31) Menegassi M, Mello ED, Guimarães LR, Matte BC, Driemeier F, Pedroso GL, et al. Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:132-138.
 - 32) Metallinos-Katsaras E, Valassi-Adam E, Dewey KG, Lönnerdal B, Stamoulakatou A, Pollitt E. Effect of iron supplementation on cognition in Greek preschoolers. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1532-1542.
 - 33) Algarin C, Peirano P, Regease MS, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy affects the performance of executive functions in childhood. *Pediatr Res* 2003;53:872.
 - 34) Hoff E, Laursen B, Tardif T. Socioeconomic status and parenting. In: Bornstein MH, editor. *Handbook of parenting volume 2: biology and ecology of parenting*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum;2002. p.231-252.
 - 35) Reed BA, Habicht JP, Niamego C. The effects of maternal education on child nutritional status depend on socio-environmental conditions. *Int J Epidemiol* 1996;25:585-592.
 - 36) Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:E51.
 - 37) Pollitt E, Hathirat P, Kitchabhakdi NJ, Missell L, Valyasevi A. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *Am J Clin Nutr* 1989;50(3 Suppl):687-696; discussion 696-697.
 - 38) Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1108-1113.
 - 39) Schnoll R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2003;28:63-75.