

한국 성인남녀에서 스트레스와 세로토닌 전달체(5-HTTLPR) 유전자 변이가 인터넷 게임장애(IGD)에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학과 중독연구실,² 고려대학교 심리학과,³ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁴ 진심정신건강의학과⁵

홍형숙¹ · 정조은¹ · 조 현^{2,3} ·곽수민² · 최미란² · 최정석⁴ · 최삼욱⁵ · 김대진¹

Effect of Stress and Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region Variants on Internet Gaming Disorder in Korean Adults

Hyung-Sook Hong, MD,¹ Jo-Eun Jeong, MD,¹ Hyun Cho, MA,^{2,3} Su-Min Kwak, MS,² Mi Ran Choi, PhD,² Jung-Seok Choi, MD,⁴ Sam-Wook Choi, MD,⁵ Dai-Jin Kim, MD¹

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

²Addiction Laboratory, Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic of University of Korea, Seoul, Korea

³Department of Psychology, Korea University, Seoul, Korea

⁴Department of Psychiatry, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Truemand Mental Health Clinic, Seoul, Korea

Objectives Internet gaming disorder (IGD) is known to be related to stress and the serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) that is known to be associated with stress and has been studied to affect various psychiatric illness outbreaks. We tried to examine the relationship between stress, 5-HTTLPR and IGD.

Methods A total of 59 participants with IGD, diagnosed according to the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) criteria and 67 normal controls (NC) were enrolled. The IGD group and the NC were compared using chi-square test and independent sample t-test, and logistic regression analysis was used to examine the relationship between stress, the 5-HTTLPR, and IGD.

Results The mean scores for anxiety, impulsivity and stress were significantly higher in the IGD group than in the NC. In addition, there was a significant association between stress and IGD [odds ratio (OR) = 1.172, 95% confidence interval (CI) = 1.008–1.362].

Conclusions This study showed that stress would affect IGD. Therefore, the evaluation and management of stress should be included in the diagnosis and treatment of IGD.

Key Words Internet gaming disorder · Stress · Serotonin-transporter-linked polymorphic region.

Received: April 20, 2018 / Revised: June 20, 2018 / Accepted: August 2, 2018

Address for correspondence: Dai-Jin Kim, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6933, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: kdj922@catholic.ac.kr

서론

인터넷 게임 장애(internet gaming disorder, 이하 IGD)란 인터넷 게임에 대한 내성, 통제력 상실 등의 인지·행동적 증상이 나타나 사회·직업적 기능에 이상이 생기는 상태를 말한다.¹⁾ IGD는 과거 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic

and Statistical Manual of Mental Disorders, 이하 DSM)에 포함되어 있지 않았다. 그러나 중독이 물질뿐만 아니라 특정 행동 영역에 나타날 수 있다고 생각되면서 행위 중독이라는 개념이 탄생하였고, 이와 관련하여 기존에 충동조절장애로 인식되던 병적 도박(pathological gambling)은 DSM 제5판(이하 DSM-5)에서 물질 관련 및 중독장애(substance-re-

lated and addictive disorders)에 포함되었다.²⁾ 이와 더불어 IGD와 병적 도박이 동일한 신경생물학적 기전을 가진다는 연구결과가 발표되었고,^{3,4)} 병적 도박뿐만 아니라 물질사용장애와도 현상학적, 신경생물학적 공통점이 있다는 근거가 늘어나고 있다.⁵⁾ 이에 IGD는 DSM-5의 추가 연구가 필요한 진단적 상태 목록(conditions for further study)에 추가되었다. DSM-5에 의거하면 IGD는 게임을 하기 위해 지속적으로 인터넷을 하는 행동이 임상적으로 현저한 손상이나 고통을 일으킬 때 진단되며, 게임에 대한 몰두, 금단, 내성, 통제력 상실, 다른 활동의 감소, 기분 조절의 실패, 대인관계와 사회기능의 손상과 같은 증상이 12개월 동안 나타나는 것을 특징으로 한다.

병적 도박과 같은 행위 중독의 주요 인지행동모델 중 하나는 스트레스 감소를 위하여 특정 행위를 하게 되고 수행을 적절하게 억제하지 못하는 충동성으로 인하여 잘못된 판단을 하고 이러한 행위를 반복함으로써 이것이 장애로 이어진다는 것인데, IGD 역시 이러한 인지행동모델을 공유하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 과거 연구를 살펴보면 IGD와 유사한 것으로 알려져 있는 병적 도박의 발생에는 스트레스가 관여한다는 연구가 있으며,⁷⁾ 청소년 및 성인군에서 스트레스가 과도한 인터넷 게임 및 스마트폰 사용으로 이어진다는 연구가 있다.⁸⁻¹¹⁾ 이러한 연구는 스트레스와 IGD 사이에 연관성이 있을 가능성을 뒷받침한다.

스트레스는 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 이하 5-HT)과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 5-HT는 뇌 발달과 인간 행동의 근본적인 측면을 조절하는 신경전달물질로 우울장애, 불안장애, 외상후 스트레스 장애 등 다양한 정신과적 질환에 영향을 미치는 것으로 보인다.¹³⁾ 세로토닌계에는 여러 가지 유전자가 관여하는데, 이 중 세로토닌 전달체 유전자(serotonin-transporter-linked polymorphic region, 이하 5-HTTLPR)의 변이와 스트레스의 관계에 대해서 여러 연구가 시행되었다.^{14,15)} 비록 현재까지의 연구결과들이 일치하지는 않으나, 여러 연구를 통하여 5-HTTLPR의 단완(short-arm) 대립형질 변이(homozygous S/S variants)는 스트레스와 상호작용을 하여 우울장애를 유발할 수 있는 가능성이 제시되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 또한 5-HTTLPR의 단완 대립형질 변이는 불안과 관련된 성격 특질에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 이 외에도 다양한 연구를 통하여 5-HTTLPR의 단완 대립형질 변이 유전자형과 스트레스 사이에서 상호작용이 일어나면 외상 후 스트레스 장애,²⁰⁾ 물질사용장애⁵⁾ 등 다양한 정신과적 질환에 영향을 미칠 가능성이 있다는 근거들이 제시되고 있다.

한편 국내의 연구를 통하여 5-HTTLPR 변이가 과도한 인터넷 사용과 연관이 있다는 결과가 제시되었다.²¹⁾ 이 연구를 통

하여 과도한 인터넷 사용자들에게서 우울한 성격 특질과 연관이 있는 5-HTTLPR의 단완 대립형질 유전자형이 많이 발견됨이 밝혀졌다. 따라서 우울장애와 불안장애, 물질사용장애와 같은 정신과적 질환뿐만 아니라 IGD 역시 5-HTTLPR의 유전자형 변이와 연관이 있음을 가정해 볼 수 있을 것이다.

본 연구에서는 스트레스가 IGD에 미치는 영향을 검증하고, 스트레스와 연관이 되어 있는 것으로 알려져 있는 5-HTTLPR의 유전자형 변이가 IGD와 연관이 있는지 밝히고자 하였다. 더 나아가 유전자와 환경 상호작용의 관점에서 5-HTTLPR의 유전자형 변이와 스트레스와의 상호작용이 IGD의 발생에 영향을 미치는지 알아보하고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 2014년 10월부터 2016년 3월까지 서울성모병원과 보라매병원 정신건강의학과에서 모집된 18세 이상의 성인 IGD 환자와, 일반 인구에서 모집된 18세 이상의 성인 총 126명을 대상으로 시행되었다. IGD군은 숙련된 정신건강의학과 전문의(D.J.K and J.S.C) 두 명이 DSM-5를 기준으로 하여 IGD로 진단한 사람으로 정의하였다. DSM-5는 12개월 동안 게임에 대한 몰두, 금단, 내성, 통제력 상실, 다른 활동의 감소, 기분 조절의 실패, 대인관계와 사회기능의 손상을 보이는 환자를 인터넷 게임 장애로 분류하고 있다. 이렇게 분류된 IGD군은 총 59명으로 남자 22명, 여자 37명이었으며, 연령대는 20~47세였다. 또한 과거력 및 현 병력에서 IGD를 치료받은 경험이 없으며, 내과적, 신경과적, 정신과적 질환이 없는 환자를 대상으로 하였다. 일반 인구에서 모집된 정상군 역시 내과적, 신경과적, 정신과적 병력이 없는 사람을 대상으로 하였으며, 총 67명으로 남자 36명, 여자 31명이 포함되었다. 정상군의 연령은 20~40세에 분포하였다. 이 연구는 서울성모병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board approval number : KC12ONMI0377)에서 승인을 받았고, 참가 이전 모든 참가자들에게 정보가 제공된 동의를 받았으며, 동의하지 않는 참가자들은 연구에서 제외하였다.

연구 도구

참가자의 인터넷 중독 정도를 파악하기 위해서 영 인터넷 중독척도(Young's Internet Addiction Test, 이하 Y-IAT)를 사용하였다. Y-IAT는 문제적 인터넷 사용의 스크리닝을 위해 전 세계적으로 사용되는 척도로, DSM-IV의 병적 도박 진단기준에 의거해서 개발되었다.^{22,23)} Y-IAT는 5점 리커트 척도를 이용한 20개 문항으로 구성되어 있어 총점은 20~100점

사이에 분포하며, 점수가 높을수록 중독의 가능성이 높다. 채점 기준은 다음과 같다 : 20~39점은 정상 사용군, 40~69점은 중독 가능군(possible addicted user), 70점 이상은 중독군. 본 연구에서의 Y-IAT의 내적일치도를 보는 Cronbach's alpha 값은 0.941이었다.

참가자의 우울과 불안 정도를 평가하기 위해서는 간이정신진단검사(symptom checklist-90-revised, 이하 SCL-90-R)를 사용하였다.²⁴⁾ 이 검사는 신체화, 강박, 대인 예민성, 우울, 불안, 적대감, 공포불안, 편집증, 정신증을 포함한 총 9개의 증상 차원에 대하여 90개의 문항으로 구성되어 있는데 본 연구에서는 그중 우울, 불안 항목을 평가하는 23개의 문항만을 사용하였다. 각각의 문항은 5점 리커트 척도를 이용하며, 결과는 0점에서 92점 사이에서 분포한다.

참가자의 충동성을 평가하기 위해서는 Dickman dysfunctional impulsivity instrument(이하 DDII)를 이용하였다. Dickman이 제작한 척도인 Dickman impulsivity instrument는 두 유형의 충동성, 즉 기능성 충동성과 역기능성 충동성을 측정하는 23개의 문항으로 구성되어 있다.²⁵⁾ 기능성 충동성은 빠르고 부정확하게 행동하는 것이 최적의 상황일 때 그렇게 행동하는 경향을 의미하고, 이는 때로는 어려움을 초래할 수 있고 때로 이득이 될 수도 있다. 반면에 역기능성 충동성은 빠르고 부정확하게 행동하는 것이 최적적 아닐 때 행동하는 경향을 의미한다.²⁶⁾ DDII는 이 중 역기능성 충동성을 측정하는 12개의 문항을 의미한다. 각각의 문항은 예(1)/아니오(0)의 답지를 포함하며, 결과는 0점부터 12점까지 분포한다. 점수가 높을수록 참가자의 충동성이 높은 것으로 생각할 수

있다. 본 연구에서의 Cronbach's alpha 값은 0.865로 나타났다.

참가자가 일상생활에서 주관적으로 느끼는 스트레스의 정도는 Perceived Stress Scale-14(이하 PSS-14)를 통하여 알아보려고 하였다. PSS-14는 5점 리커트 척도를 사용한 14개의 문항으로 이루어져 있으며, 0점에서 70점 사이에 결과가 분포하게 된다. 점수의 총점이 높을수록 참가자가 지각한 스트레스가 심한 것으로 볼 수 있다.²⁷⁾ 본 연구에서 PSS-14의 Cronbach's alpha 값은 0.784로 나타났다.

연구 방법

참가자의 5-HTTLPR 유전자형을 분석하기 위하여 정맥혈을 10 mL 채취한 후 deoxyribonucleic acid(이하 DNA)를 정제하였고, 정제한 DNA를 주형으로 5'-CAA CTC CCT GTA CCC CTC CT-3' 서열의 정방향 프라이머, 5'-GTG CAA GGA GAA TGC TGG AG-3' 서열의 역방향 프라이머를 이용하여 poly-merase chain reaction(PCR)을 수행하였다.

이렇게 증폭된 DNA에 형광염색 시약인 LoadingSTAR (Dynebio, Seongnam, Korea)를 첨가하여 5% 폴리아크릴아마이드 겔에서 전기영동을 한 후 유전자형을 판독하였다. 이 중 DNA 밴드가 297 base pair(이하 bp) 위치에 단일 띠를 보이는 경우는 long/long(L/L) 유전자형으로, 254 bp 위치에 단일 띠를 보이는 경우는 short/short(S/S) 유전자형으로, 297 bp와 254 bp 위치에 두 개의 띠로 보이는 경우는 L/S 유전자형으로 판독하였다(그림 1).

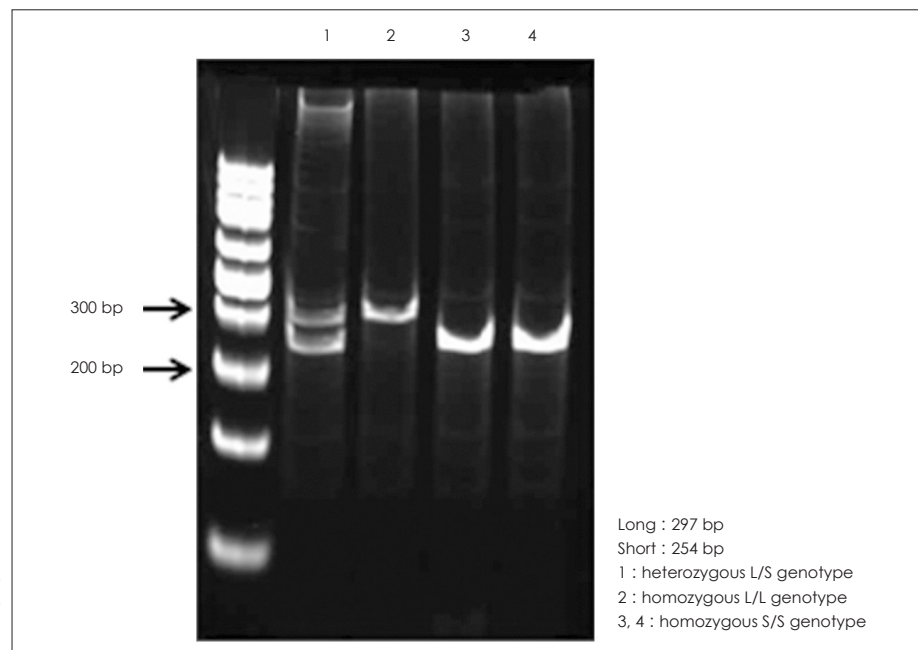


Fig. 1. Band pattern of serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) genotyping. bp : base pair, L : long, S : short.

통계적 분석

본 연구에서 범주형 변수는 카이제곱검정을 이용하였고, 연속형 변수는 독립표본 t 검정을 이용하여 IGD군과 정상군의 특성을 비교하였다. 또한 참가자의 유전자형에 따라 단완 대립형질 유전자형(homozygous S/S genotype)군과, 장완 대립형질 유전자형(L/S + L/L genotype)군으로 나누었으며 Mann-Whitney 검정을 이용하여 두 군의 스트레스 지수를 비교하였다.

IGD의 이환에 5-HTTLPR의 유전자형 변이와 스트레스가 미치는 영향을 살펴보기 위하여 PSS-14의 총합으로 표현되는 스트레스 정도, 유전자형(S/S vs. L/S + L/L), 그리고 스트레스와 유전자형 사이의 상호작용을 독립변수로 하고, IGD

의 이환 여부를 종속변수로 설정한 뒤 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 이때 IGD의 이환에 영향을 미칠 수 있는 성별, 나이, DDII, 우울, 불안 점수를 교란변수로 설정하였고 이 중 상관성이 높은 변수들의 영향을 통제하기 위해 다중공선성을 확인하였다. 그 결과 우울과 불안 점수의 분산팽창요인(variance inflation factor) 범위가 12~13으로 나타났다. 이에 우울 점수는 제외하고, IGD군과 정상군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였던 불안 점수만을 모형에 투입하였다. 수집된 자료는 SPSS version 24.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 분석결과는 $p < 0.05$ 인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Demographics and clinical characteristics between groups

Variables	IGD (n = 59)	NC (n = 67)	p-value	Cohen's d or Cramer's V
Male, n (%)	22 (37.3)	36 (53.7)	0.075	0.165
Age, mean years (SD)	31.3 (7.0)	30.2 (5.7)	0.349	0.172
Years of education, mean years (SD)	15.4 (1.9)	15.6 (1.8)	0.516	0.108
Marital status, n (%)			0.452	0.067
Unmarried	34 (57.6)	43 (64.2)		
Married	25 (42.4)	24 (35.8)		
Employed, n (%)			0.864	0.015
Yes	37 (62.7)	43 (64.2)		
No	22 (37.3)	24 (35.8)		
Smoking, n (%)			0.877	0.014
Non-smoker	46 (78.0)	53 (79.1)		
Current smoker	13 (22.0)	14 (20.9)		
Alcohol, n (%)			0.305	0.091
Non-drinker	15 (25.4)	12 (17.9)		
Drinker	44 (74.6)	55 (82.1)		
AUDIT, mean (SD)	20.6 (8.3)	18.5 (6.2)	0.164	0.287
FTND, mean (SD)	5.1 (1.8)	5.1 (2.0)	0.929	0.000
Weekday average internet game usage hours, mean hours/day (SD)	2.5 (2.0)	2.4 (2.9)	0.808	0.040
Weekend average internet game usage hours, mean hours/day (SD)	3.5 (2.3)	2.9 (1.8)	0.143	0.291
Maximum internet usage hours, mean hours/day (SD)	5.1 (5.0)	3.4 (2.7)	0.026*	0.423
Y-IAT, mean (SD)	46.8 (10.8)	36.1 (10.9)	< 0.001*	0.986
SCL-90-R depression, mean (SD)	24.6 (19.0)	26.8 (11.7)	0.492	0.139
SCL-90-R anxiety, mean (SD)	23.3 (11.5)	18.5 (9.4)	0.035*	0.457
DDII, mean (SD)	7.4 (3.2)	4.2 (4.0)	< 0.001*	0.883
PSS-14, mean (SD)	41.3 (5.9)	37.6 (5.9)	0.001*	0.627
5-HTTLPR genotype, n (%)			0.305	0.109
S/S	47 (79.7)	47 (70.1)		
L/S + L/L	12 (20.3)	20 (29.9)		

* : $p < 0.05$ in independent t-test or chi-square test. IGD : internet gaming disorder, NC : normal controls, n : numbers, SD : standard deviation, AUDIT : alcohol use disorders identification test, FTND : Fagerstrom test for nicotine dependence, Y-IAT : Young's Internet Addiction Test, SCL-90-R : symptom checklist-90-revised, DDII : Dickman dysfunctional impulsivity instrument, PSS-14 : Perceived Stress Scale-14, 5-HTTLPR : serotonin-transporter-linked polymorphic region, S : short, L : long

결 과

대상자의 특성 비교

표 1에 IGD군과 정상군 참가자의 특징이 제시되어 있다. IGD군에서 남자의 비율은 37.3%(22명)였으며, 정상군에서 남자의 비율은 53.7%(36명)로 나타났다. 두 군의 성비는 유의하지는 않았으나($p = 0.075$) 정상군에서 남자의 비율이 높은 경향을 보였다. IGD군의 평균 나이는 31.3세였으며, 정상군의 경우 30.2세로 두 군의 남녀 비율, 평균 나이에서 통계적인 차이를 보이지 않았다. 두 군에서 주중과 주말의 평균 인터넷 게임 시간은 유의한 차이를 보이지 않았으나($p = 0.808$; $p = 0.143$), 최대 인터넷 사용 시간은 IGD군에서 유의하게 높았다($p = 0.026$). 두 군에서 물질 중독 여부의 차이를 알아보기 위해 평가한 알코올사용장애 자가진단검사(alcohol use disorders identification test, AUDIT)와 니코틴 의존도 자가진단 설문지(Fagerstrom test for nicotine dependence, FTND)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.164$; $p = 0.929$).

SCL-90-R을 이용하여 IGD군과 정상군의 불안과 우울을 비교하였을 때, 우울 점수에서는 유의한 차이가 발견되지 않았으나($p = 0.492$) 불안 점수는 IGD군에서 평균 23.3, 정상군에서 18.5로 유의한 차이를 보였다($p = 0.035$). Y-IAT의 평균은 IGD군에서 46.8(중독 가능군), 정상군에서 36.1(정상 사용군)로 나타났고($p < 0.001$), DDII의 평균은 IGD군에서 7.4, 정상군에서 4.2로 나타났으며($p < 0.001$), PSS-14의 평균은 IGD군에서 41.3, 정상군에서 37.6으로 나타나($p = 0.001$) 세 척도 모두 IGD군과 정상군에서 유의한 차이를 보였다.

그러나 두 군의 5-HTTLPR 유전자형을 비교하였을 때 S/S 유전자형이 차지하는 비율이 IGD군에서 79.7%(47명), 정상군에 70.1%(47명)로 나타나 두 군에서 유전자형은 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p = 0.305$).

정상군과 IGD군에서의 5-HTTLPR 유전자 변이형에 따른 스트레스 정도의 비교

IGD군과 정상군 각각에서, 5-HTTLPR 유전자 변이형에 따라 스트레스 정도의 차이가 있는지 알아보기 위해 Mann-Whitney 검정을 이용하여 이를 비교하였다. 이것이 그림 2에 표현되어 있다.

IGD군의 경우, 유전자형에 따라 스트레스 점수의 유의한 차이를 보이지 않은 반면에($p = 0.962$), 정상군의 경우에는 유전자형에 따라 스트레스 점수의 유의한 차이를 보였다($p = 0.030$). 한편 IGD군의 경우 유의한 값은 아니나 S/S 유전자형이 L/S + L/L 유전자형에 비하여 스트레스 점수가 높게 측정된 반면에, 정상군에서는 L/S + L/L 유전자형에서 스트레스 점수가 유의하게 높게 나타났다. 즉 IGD군과 정상군 두 군에서, 유전자형에 따른 스트레스 정도 변화가 다른 경향성을 보임을 알 수 있었다.

IGD와 스트레스, 5-HTTLPR 유전자형 변이와의 관계

표 2에 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석한 IGD와 스

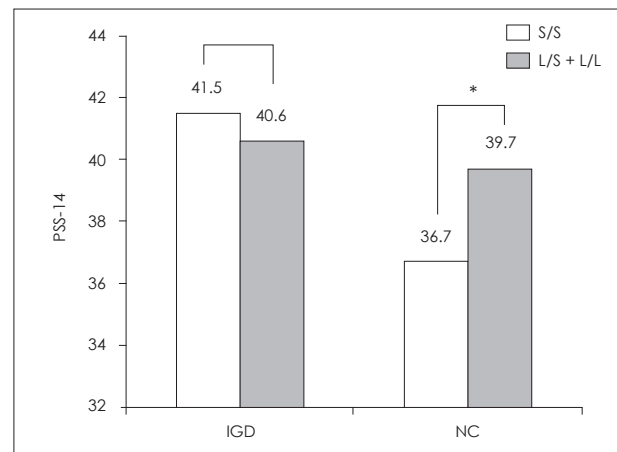


Fig. 2. Differences in PSS-14 scores according to 5-HTTLPR genotype between groups. * : $p < 0.05$. PSS-14 : Perceived Stress Scale-14, 5-HTTLPR : serotonin-transporter-linked polymorphic region, S : short, L : long, IGD : internet gaming disorder, NC : normal controls.

Table 2. Binary logistic regression results for determining IGD while controlling for sex, age, depression, anxiety, and impulsivity

Variables	B	S.E.	Wals	Sig.	Exp (B)	95% CI
Sex	0.906	0.740	1.538	0.208	2.470	0.585–10.437
Age	0.088	0.055	1.860	0.109	1.075	0.965–1.197
SCL-90-R anxiety	0.173	0.109	3.279	0.113	1.189	0.959–1.472
DDII	0.099	0.112	0.797	0.369	1.103	0.886–1.374
PSS-14	0.158	0.077	4.794	0.038*	1.173	1.008–1.362
5-HTTLPR genotype (S/S vs. L/S + L/L)	-0.299	0.715	0.178	0.644	0.741	0.238–3.439
PSS-14 × 5-HTTLPR genotype (S/S vs. L/S + L/L)	-0.344	0.475	0.495	0.484	0.709	0.279–1.798

* : $p < 0.05$. IGD : internet gaming disorder, CI : confidence interval, SCL-90-R : symptom checklist-90-revised, DDII : Dickman dysfunctional impulsivity instrument, PSS-14 : Perceived Stress Scale-14, 5-HTTLPR : serotonin-transporter-linked polymorphic region, S : short, L : long

트레스 및 *5-HTTLPR* 유전자형의 관계가 나타나 있다. 로지스틱 회귀모형의 적합도를 나타내는 카이제곱 통제값은 35.26, 유의확률은 0.000으로 통계적으로 의미가 있었다. 성별, 연령, 우울, 불안, 충동성을 통제하여 IGD와 스트레스 지수, *5-HTTLPR*, *5-HTTLPR*과 PSS-14의 상호작용과의 관계를 살펴보았을 때 스트레스와 IGD 사이에 유의한 연관관계가 발견되었으며, 오즈비(odds ratio, OR)를 나타내는 EXP (B)는 1.173으로 나타났다[p = 0.038, 95% confidence interval (CI), 1.008-1.362]. 즉 스트레스 점수가 1점 높아질수록 IGD가 있을 확률이 1.173배 유의하게 높아지는 것으로 나타났다.

그러나 *5-HTTLPR* 유전자형과, *5-HTTLPR*과 PSS-14의 상호작용이 인터넷 사용장애에 미치는 영향은 모두 유의수준 0.05에서 유의한 관계는 없는 것으로 나타났다.

고찰

본 연구는 한국 성인남녀에서 스트레스와 *5-HTTLPR* 및 IGD와의 관계에 대해서 알아보는 것을 목적으로 하였다.

먼저 IGD 환자를 정상군과 비교하였을 때 IGD군이 정상군에 비하여 최대 인터넷 게임 시간이 유의하게 높았으나, 평균 인터넷 게임 시간에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구는 IGD군을 DSM-5에 의거해서 분류하였는데, DSM-5는 IGD에 대하여 게임에 대한 몰두, 금단, 내성, 통제력 손실, 다른 활동의 감소, 대인관계와 사회기능의 손상과 같은 여러 진단기준을 제시하고 있다. 이러한 진단기준 중에서 내성, 즉 더 오랜 시간 게임을 하고자 하는 욕구는 IGD 진단에 있어서 더 낮은 우선순위를 가진다는 연구가 있다.²⁸⁾ 인터넷 게임 사용의 보편화와 더불어,²⁹⁾ 이러한 IGD 진단기준 위계를 고려해 보면, 본 연구결과에서 보이는 것처럼 평균적인 인터넷 게임 시간보다는 한 번 시작한 게임을 멈추지 않고 얼마나 오래 하는지를 평가하는 최대 인터넷 게임 시간이 IGD군을 더 잘 반영하는 인자라고 생각해 볼 수 있다.

또한 IGD 환자에서 불안, 충동성과 스트레스 정도가 유의하게 높은 것으로 나타났다.

IGD군에서 보이는 높은 불안은 선행연구에서도 일관되게 나타난 특징이다. 대학생을 대상으로 한 이전 연구를 살펴보면, 인터넷 중독(internet addiction)군이 정상군에 비하여 불안과 자극 추구 정도가 유의하게 높은 것으로 나타났다.³⁰⁾ 고등학생들을 대상으로 한 국내 연구에서는 과도한 인터넷 사용(excessive internet use)군이 대인 민감성, 불안, 적대성 등에서 정상군과 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 또한 청소년을 대상으로 한 한 연구에서는 인터넷 중독 환자가 정상군과 비교하였을 때 과잉행동, 충동성과 같은 주의력결핍

과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD) 증상이 유의하게 많이 나타나는 것으로 밝혀졌다.³¹⁾³²⁾ 즉, 본 연구의 결과는 IGD군이 정상군에 비하여 불안, 충동성이 더 높은 특징을 보인다는 과거 연구와 일치하는 것으로 볼 수 있다.

인터넷 중독은 사회불안장애, 범불안장애와 같이 불안이 나타날 수 있는 질환과, ADHD와 같이 충동성을 주 증상으로 하는 정신과적 질환과 공존하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.³³⁾³⁴⁾ 즉, IGD 환자에서도 이러한 질환이 공존함으로써 높은 불안과 충동성을 보일 가능성이 있다고 생각해 볼 수 있다.

한편 IGD 환자의 인지행동모델은, 스트레스 감소를 위하여 게임을 하게 되고 이를 잘 억제하지 못함으로써 같은 행위가 반복되는 것을 특징으로 한다.⁶⁾ 또한 이전에 시행된 여러 연구를 살펴보면 불안과 충동성이 문제적 인터넷 사용의 발생에 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다.³²⁾³⁵⁾³⁶⁾ 이러한 점을 종합해 보았을 때 본 연구를 통하여 나타난 IGD군의 특징, 즉 높은 불안과 충동성은 IGD의 발생에 영향을 미칠 수 있음을 유추할 수 있다.

또한, 성별, 나이, 불안, 우울을 모두 통제한 후에도 스트레스 정도가 IGD와 유의한 연관관계가 있는 것으로 나타났다. 즉, 스트레스를 많이 받을수록 IGD가 발생할 확률이 높을 것으로 추측할 수 있었다.

스트레스와 인터넷 사용에 대해 다른 과거 연구들을 살펴보면, 청소년군에서 학업이나 교우관계로 인한 과도한 스트레스가 IGD 및 스마트폰 사용 중독 발병을 높인다는 연구가 있었다.⁹⁾ 즉, 본 연구의 결과는 과거 연구와 비슷한 경향성을 보인다 할 수 있다. 또한 본 연구의 결과는 스트레스를 감소시키기 위하여 도박과 같은 행위를 반복하다가 결국 장애에 이른다, 행위 중독을 설명하는 인지행동모델과 일치하는 것이라 볼 수 있다.³⁷⁾ 이와 같이 본 연구는 IGD가 불안, 충동성, 스트레스와 연관이 되어 있으며, 스트레스 정도가 높을수록 IGD가 발생할 확률이 높아진다는 가능성을 제공한다.

한편 로지스틱 회귀분석에 따르면 스트레스와는 달리 *5-HTTLPR* 변이는 IGD의 발생에 유의한 영향을 미치지 않는다는 결과를 보였다. 또한 본 연구결과에 따르면 *5-HTTLPR* 변이와 스트레스 사이의 상호작용 역시 IGD의 발생에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이는 *5-HTTLPR* 변이 및 변이와 스트레스의 상호작용이 IGD의 발생에 영향을 미칠 것이라는 가설과는 상반되는 결과이다.

지금까지의 여러 연구는 *5-HTTLPR*의 S/S 유전자형과 스트레스와의 상호작용이 각종 정신과적 질환의 발생에 영향을 미칠 수 있다는 증거를 제시하였다.¹⁸⁾²⁰⁾ 또한 몇몇 연구를 통하여 우울장애, 불안장애와 같은 질환 외에도 물질사용장애

및 병적 도박과 같은 행위 중독에 있어서도 5-HTTLPR과 스트레스가 영향을 미칠 수 있다는 결과가 제시되었다.¹⁵⁾²¹⁾

그러나 한편으로는 5-HTTLPR의 S/S 유전자형이 스트레스가 발생할 수 있는 사건 및 우울장애와 연관이 없다는 선행 연구들이 있었다.³⁸⁻⁴⁰⁾ 5-HTTLPR 변이와 우울장애의 발병에 직접적인 연관은 없다는 결론을 내린 한 연구에서는, 세로토닌계와 도파민계의 상호작용이 우울장애의 발병에 영향을 미쳤을 가능성에 대해 고려해야 한다고 하였다.⁴⁰⁾ 또한 다른 선행연구를 살펴보면 5-HTTLPR²¹⁾뿐만 아니라 도파민 수용체 유전자(dopamine receptor D2 gene, 이하 DRD2),⁴¹⁾ 니코틴성 아세틸콜린 수용체 유전자(nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha-4, CHRNA4)⁴²⁾와 같이 개인의 성격과 취약성에 영향을 미칠 수 있는 다양한 유전자들이 문제적 인터넷 사용과 연관이 있을 가능성이 제시되었다. 즉, 본 연구에서 가설과는 달리 5-HTTLPR의 S/S 변이가 IGD 발생과 연관이 없다는 결과가 나온 것은 IGD의 발생에 있어서 세로토닌계의 이상 외에도 아세틸콜린, 도파민, 오피오이드와 같은 다른 신경전달물질계의 이상이 함께 관여하기 때문인 것으로 추측해 볼 수 있다.²²⁾

한편 우울장애, 불안장애, ADHD 등의 정신과적 질환은 IGD와 공존할 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.³³⁾⁴³⁾ 또한 이러한 정신과적 질환의 발생에는 5-HTTLPR 유전자 변이와 환경의 상호작용이 영향을 미친다는 선행연구들이 있다.¹⁹⁾ 그러나 본 연구는 이러한 정신과적 질환이 공존하는 IGD 환자들을 연구 대상자에서 배제하였다. 이를 바탕으로 5-HTTLPR의 변이와 연관되는 것으로 알려진 정신과적 질환이, IGD에 미치는 영향 역시 배제되어 과거 연구결과와 일치하지 않는 결과가 나왔으리라 추측해 볼 수 있다. 본 연구를 통하여 5-HTTLPR 유전자형 변이 및 5-HTTLPR과 스트레스의 상호작용이 IGD의 발생에 유의하게 영향을 미친다는 연구결과는 얻지 못했다. 그러나 한국 성인에게서 스트레스가 IGD의 발생률을 높임을 확인할 수 있었다. 지금까지의 연구를 살펴보면, 청소년과 젊은 성인에게서 스트레스가 IGD와 문제적 인터넷 사용을 유발하기에 이를 예방하기 위해서는 스트레스에 대처할 수 있는 전략을 익히는 것이 중요한 것으로 알려져 있다.¹¹⁾⁴⁴⁾ 이에 더불어 스트레스와 IGD의 연관을 제시한 본 연구를 통하여, 청소년뿐만 아니라 성인에서도 IGD의 발생을 예방하기 위해서는 스트레스 관리와 스트레스에 대한 정신과적 개입이 필요할 것으로 생각해 볼 수 있다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 포함한다. 첫째로, 연구 대상자의 수가 적고 다른 정신과 질환이 동반 이환된 사람들이 연구로부터 누락되었다. 또한 이전 연구에서는 IGD를 공존 질환, 신경발달적 측면, 사회문화적 요소 측면에서 여러 특징

들이 혼합된 이질적인(heterogenous) 질환으로 보았으며 이를 바탕으로 충동적/공격적인(impulsive/aggressive), 정서적으로 취약한(emotionally vulnerable), 사회적으로 조절된(socially conditioned) 아형(subtype)을 제안한 바가 있는데,⁴⁵⁾ 본 연구에서는 이러한 IGD의 아형에 대해서는 고려하지 않았다. 한편 본 연구에서 보인 IGD군의 중독 점수는 중독 가능군으로 분류할 수 있는 수준으로 이는 중증의 환자가 본 연구에 포함되지 않았을 가능성을 시사한다. 또한 IGD군과 정상군 사이에서 성비에 유의한 차이가 있지는 않았고, 연관성을 분석할 때 성별을 통제하였지만 정상군과 비교하였을 때 IGD군에서 여성이 더 많은 경향성을 보였다. 여성보다 남성에서 IGD의 위험이 높았다는 기존 연구로 미루어 보았을 때,⁴⁶⁾ 이러한 경향성이 두 군의 불안 정도의 차이에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다.⁴⁷⁾ 따라서 향후 IGD에 대한 보다 포괄적인 이해를 위해 공존질환을 동반한 IGD 아형 환자와, 보다 중증의 환자, 그리고 많은 수의 남녀를 포함하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 둘째로, 본 연구는 IGD에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려진 여러 신경전달물질 관련 유전자 중 5-HTTLPR 변이만을 분석하였다는 한계점을 지닌다. 따라서 향후 IGD에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려진 DRD2 등의 유전자 변이를 포함하여,⁴¹⁾ 유전자와 환경의 상호작용이 IGD에 미치는 영향에 대해 검증할 수 있는 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다. 이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 IGD에서 유전, 환경과의 상호작용이 미치는 영향을 보고자 한 첫 시도라는 점에서 의미가 있다. 또한 이전 IGD 연구들은 모두 설문 점수의 절단점을 이용하여 IGD군을 분류한 반면, 본 연구는 DSM-5 진단기준을 이용하여 IGD군을 선정하였다. 따라서 본 연구는 진단에 대한 신뢰도를 보다 높였다 할 수 있다.

결론적으로 본 연구를 통하여 5-HTTLPR과 스트레스의 상호작용이 IGD에 영향을 미치는 것을 확인하지는 못했지만, 스트레스가 IGD에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었다. 따라서 IGD 진단 및 치료 시에 스트레스 정도 평가와 관리가 포함되어야 할 것으로 보인다. 향후 공존질환을 고려한 대규모 연구가 실시되어야 할 것이며, 세로토닌 외 IGD에 영향을 미칠 수 있는 다른 신경전달물질에 관련된 유전자 연구가 시행되어야 할 것이다.

중심 단어: 인터넷 게임장애·스트레스·세로토닌 수송 단백질 유전자(5-HTTLPR).

Acknowledgments

본 연구는 한국 보건복지부 산하 보건 의료 기술 연구 개발 사업 지원을 받아 이루어졌음(HI12C-0113).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013.
- 2) **Holden C.** 'Behavioral' addictions: do they exist? *Science* 2001;294:980-982.
- 3) **Fauth-Bühler M, Mann K.** Neurobiological correlates of internet gaming disorder: similarities to pathological gambling. *Addict Behav* 2017;64:349-356.
- 4) **Choi SW, Kim HS, Kim GY, Jeon Y, Park SM, Lee JY, et al.** Similarities and differences among internet gaming disorder, gambling disorder and alcohol use disorder: a focus on impulsivity and compulsivity. *J Behav Addict* 2014;3:246-253.
- 5) **Vink JM, van Beijsterveldt TC, Huppertz C, Bartels M, Boomsma DI.** Heritability of compulsive Internet use in adolescents. *Addict Biol* 2016;21:460-468.
- 6) **Dong G, Potenza MN.** A cognitive-behavioral model of Internet gaming disorder: theoretical underpinnings and clinical implications. *J Psychiatr Res* 2014;58:7-11.
- 7) **Coman GJ, Burrows GD, Evans BJ.** Stress and anxiety as factors in the onset of problem gambling: implications for treatment. *Stress Health* 1997;13:235-244.
- 8) **Samaha M, Hawi NS.** Relationships among smartphone addiction, stress, academic performance, and satisfaction with life. *Computers in Human Behavior* 2016;57:321-325.
- 9) **Cho HY, Kim DJ, Park JW.** Stress and adult smartphone addiction: mediation by self-control, neuroticism, and extraversion. *Stress Health* 2017;33:624-630.
- 10) **van der Aa N, Overbeek G, Engels RC, Scholte RH, Meerkerk GJ, Van den Eijnden RJ.** Daily and compulsive internet use and well-being in adolescence: a diathesis-stress model based on big five personality traits. *J Youth Adolesc* 2009;38:765-776.
- 11) **Leung L.** Stressful life events, motives for internet use, and social support among digital kids. *Cyberpsychol Behav* 2007;10:204-214.
- 12) **Chaouloff F.** Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacol* 2000;14:139-151.
- 13) **Nordquist N, Oreland L.** Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders--a review. *Ups J Med Sci* 2010;115:2-10.
- 14) **Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S.** The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444-454.
- 15) **Covault J, Tennen H, Armeli S, Conner TS, Herman AI, Cillessen AH, et al.** Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use. *Biol Psychiatry* 2007;61:609-616.
- 16) **Culverhouse RC, Saccone NL, Bierut LJ.** The state of knowledge about the relationship between 5-HTTLPR, stress, and depression. *J Affect Disord* 2018;228:205-206.
- 17) **Goldman N, Gleib DA, Lin YH, Weinstein M.** The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links with depressive symptoms. *Depress Anxiety* 2010;27:260-269.
- 18) **Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al.** Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
- 19) **Sen S, Burmeister M, Ghosh D.** Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;127B:85-89.
- 20) **Liu L, Wang L, Cao C, Cao X, Zhu Y, Liu P, et al.** Serotonin transporter 5-HTTLPR genotype is associated with intrusion and avoidance symptoms of DSM-5 posttraumatic stress disorder (PTSD) in Chinese earthquake survivors. *Anxiety Stress Coping* 2018;31:318-327.
- 21) **Lee YS, Han DH, Yang KC, Daniels MA, Na C, Kee BS, et al.** Depression like characteristics of 5HTTLPR polymorphism and temperament in excessive internet users. *J Affect Disord* 2008;109:165-169.
- 22) **Young KS.** Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *CyberPsychology & Behavior* 1998;1:237-244.
- 23) **Kang MC, Oh IS.** Development of Korean internet addiction scales. *Korean J Youth Counsel* 2001;9:114-135.
- 24) **Derogatis LR, Unger R.** Symptom checklist-90-revised. In: Craighead WE, editor. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons;2010. p.1-2.
- 25) **Dickman SJ.** Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol* 1990;58:95-102.
- 26) **Lee GJ, Son CN.** The effects of self - Instruction training on juvenile delinquents dysfunctional impulsivity and their responses in continuous performance test. *Korean Journal of Clinical Psychology* 2001;20:229-244.
- 27) **Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R.** A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385-396.
- 28) **Lee SY, Lee HK, Jeong H, Yim HW, Bhang SY, Jo SJ, et al.** The hierarchical implications of internet gaming disorder criteria: which indicate more severe pathology? *Psychiatry Investig* 2017;14:249-259.
- 29) **National Information Society Agency.** The survey on internet over-dependence. Daegu: National Information Society Agency;2015.
- 30) **Dalbudak E, Evren C, Aldemir S, Coskun KS, Ugurlu H, Yildirim FG.** Relationship of internet addiction severity with depression, anxiety, and alexithymia, temperament and character in university students. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2013;16:272-278.
- 31) **Yoo HJ, Cho SC, Ha J, Yune SK, Kim SJ, Hwang J, et al.** Attention deficit hyperactivity symptoms and internet addiction. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:487-494.
- 32) **Cao F, Su L, Liu T, Gao X.** The relationship between impulsivity and Internet addiction in a sample of Chinese adolescents. *Eur Psychiatry* 2007;22:466-471.
- 33) **Ko CH, Yen JY, Yen CF, Chen CS, Chen CC.** The association between internet addiction and psychiatric disorder: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2012;27:1-8.
- 34) **Bernardi S, Pallanti S.** Internet addiction: a descriptive clinical study focusing on comorbidities and dissociative symptoms. *Compr Psychiatry* 2009;50:510-516.
- 35) **Caplan SE.** Relations among loneliness, social anxiety, and problematic internet use. *Cyberpsychol Behav* 2007;10:234-242.
- 36) **Lee HW, Choi JS, Shin YC, Lee JY, Jung HY, Kwon JS.** Impulsivity in internet addiction: a comparison with pathological gambling. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2012;15:373-377.
- 37) **Blaszczynski A, Nower L.** A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction* 2002;97:487-499.
- 38) **Zalsman G, Huang YY, Oquendo MA, Burke AK, Hu XZ, Brent DA, et al.** Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1588-1593.
- 39) **Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, et al.** A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:729-738.
- 40) **Frisch A, Postilnick D, Rockah R, Michaelovsky E, Postilnick S, Birman E, et al.** Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry* 1999;4:389-392.
- 41) **Han DH, Lee YS, Yang KC, Kim EY, Lyoo IK, Renshaw PF.** Dopamine genes and reward dependence in adolescents with excessive

- internet video game play. *J Addict Med* 2007;1:133-138.
- 42) **Jeong JE, Rhee JK, Kim TM, Kwak SM, Bang SH, Cho H, et al.** The association between the nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit gene (CHRNA4) rs1044396 and internet gaming disorder in Korean male adults. *PLoS One* 2017;12:e0188358.
- 43) **Young KS, Rogers RC.** The relationship between depression and internet addiction. *CyberPsychology & Behavior* 1998;1:25-28.
- 44) **Kuss DJ, van Rooij AJ, Shorter GW, Griffiths MD, van de Mheen D.** Internet addiction in adolescents: prevalence and risk factors. *Computers in Human Behavior* 2013;29:1987-1996
- 45) **Lee SY, Lee HK, Choo H.** Typology of internet gaming disorder and its clinical implications. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:479-491.
- 46) **Kuss DJ, Griffiths MD, Karila L, Billieux J.** Internet addiction: a systematic review of epidemiological research for the last decade. *Curr Pharm Des* 2014;20:4026-4052.
- 47) **McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG.** Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res* 2011;45:1027-1035.