

자폐증의 임상양상

울산대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 충북대학교 의과대학 신경정신과학교실²

유한익¹ · 손정우²

자폐 장애

자폐 장애의 진단에는 1) 사회적 관계, 2) 의사소통 및 놀이, 3) 제한된 관심 및 행동 등의 3가지 영역에서의 장애가 필요하다. 우선 사회적 관계 영역에서는 사회적 상호작용시의 비언어적 행동의 현저한 장애, 발달 수준에 적합한 또래 관계의 발달 실패, 또한 사회적/정서적 상호작용의 부족 등을 들 수 있다. 의사소통의 장애 영역에서는 구어(spoken language)량의 전반적인 부족이나 구어 발달의 지연, 대화의 유지능력의 문제, 반복적이고 상동적인 언어 사용 등이 관찰된다. 제한된 관심 및 행동 영역에서는 의미없는 반복이나 의례에의 집착, 상동증 및 매너리즘적 행동, 사물의 부분에만 집착하는 양상 등이 나타난다. 정의상 자폐증은 만 3세 이후 진단되는데(Volkmar, Klin, Siegel, Szatmari, et al 1994) 3세 이전의 자폐증에 대하여는 사회적 상호작용, 언어의 사회적 사용, 가상놀이 등의 영역에서의 지연 혹은 이상 기능 등을 토대로 진단이 결정된다.

조기 발견 및 이를 통한 서비스 프로그램의 조기 도입이 자폐증의 예후를 향상시켰다는 증거들이 제시되고 있다(Howlin 1998 ; Goodson 2003 ; Minshawi 2006). 초기 연구에서는 약 1~2%의 자폐아들이 개인적 독립성 획득 및 독립적인 취업이 가능하다고 보고되었으나 Goode 등(1994)에 의하면 자폐증 진단을 받은 성인 75명의 추적 조사에서 15명이 친구도 생기고 독립적인 일도 가능하였고, 18명은 독립적으로 살지 못했고 친구도 없었으며, 나머지의 경우 집중적인 도움을 받고 있었다. 또한 전체 성인 중 2/3는 낮병원 혹은 거주 서비스 프로그램을 받고 있었다. 결과적으로 이전보다는 독립적 삶과 직업 유지 수준이

높아진 결과를 나타내었다.

레트씨 장애

레트씨 장애의 경우 생후 약 6개월 간의 짧은 정상 발달 시기 뒤에 두부 발달의 저하, 목적성 있는 수부 운동의 소실, 심각한 정신운동성 지체 등이 나타난다(Tsai 1997). 이 질환은 처음에는 여아에게만 있는 것으로 생각되었으나 레트장애가 의심되는 남자 사례가 나중에 보고되었다. 하지만 그 수가 너무 적어 확실히 남아에게도 발생하는지에 대해서는 의문의 여지가 있다(Coleman 1990 ; Philippart 1990 ; Zeev, Yaron et al 2002). 진단에서 자폐 장애와의 혼동이 가장 높은 시기는 학령전기로, 이 시기에 상동증적 수부 운동, 언어 및 사회적 기능의 장애 등이 두드러지기 때문이다(Olsson & Rett 1987).

레트씨 장애의 경과는 매우 특징적이며 예후도 좋지 않다. 학령기에 접어들면서 자폐증적 소견이 두드러지던 것이 점차 줄어들고 대신 심각한 정신지체, 간질, 운동 기능 특히 과호흡 등 호흡 기능의 심각한 문제 등이 두드러지기 시작한다. 이갈기 및 척추 측만증도 심해진다. 이 장애의 말기에는 운동 기능 문제 및 척추 측만증이 매우 심각해져서 결국 움직이지 못하게 되어, 급사의 위험성이 증가하게 된다(Hagberg 1989).

소아기 붕괴성 장애

이 장애는 최소 2년간의 정상 발달기 뒤에 나타나는데 수용성 혹은 표현성 언어 영역, 사회적 기술 영역, 배설 영역, 놀이 영역, 운동 영역 중 적어도 2군데 이상에서 현저한 문제를 보이게 된다(Volkmar et al

1997). 또한 이 장애의 경우 자폐증에서 관찰되는 사회적 관계성, 언어-의사소통영역, 제한된 관심 및 행동영역 중에서 최소 2개 기능의 소실을 동반한다.

이 장애에 이환되기 전 아동은 약 2세까지 언어능력이 유지된다. 질환의 발현은 보통 3세에서 4세 사이에 시작되며 점진적으로 나타나거나(수 주 혹은 수개월에 걸쳐) 혹은 급격하게 일어난다(며칠 혹은 1~2주). 때때로 부모들은 이 장애의 시작전 수 주 동안 자식이 점점 초조해보이고, 불안정하고, 기분이 언짢아 보인다고 보고하고 있다. 이 장애가 시작되면 사회적 기술의 장애가 관찰되기 시작한다. 함구증이 나타나거나, 혹은 언어성 의사소통 기능에서 문제가 나타나기 시작하며, 변화를 거부하고, 상동증적 행동을 보이며, 보통때와는 다른 정서 상태를 보인다. 방광 조절 기능의 소실도 가능하다.

3가지 경과가 보고되었는데(Volkmar et al 1997b), 가장 많은 경우(75%)는 아동의 발달이 어느 순간부터 정체되는 식으로 나타나며, 이후 발달이 미약하다. 두 번째 경과는 발달의 저하 이후 제한적이거나 약간의 기능 회복을 보이는데, 예를 들어 함구증을 계속 보이던 아동이 한 단어 혹은 한 구문을 말하는 식으로 나타난다. 마지막으로, 아주 적은 아동은 현저한 회복을 보인다. 경과상 사망할 수도 있다(Corbett 1997), 뇌과 이상 소견이 자주 관찰된다.

현재 이 질환은 확인이 필요한 신경병리학적 과정 혹은 의학적 상태의 발현으로 예상되고 있다.

아스퍼거 증후군

이 장애에서는 언어 획득의 지연이나 특별한 행동, 특별한 환경에 대한 반응 등의 모습이 나타나지 않으며, 따라서 부모들도 아동의 발달에 대해 특히 생후 첫 해에는 여러 영역에서의 문제를 관찰하지 못한다(Klin & Volkmar 1997).

DSM-IV에서의 전반적 발달장애의 분류 중 가장 논란의 여지가 있는 질환이 바로 이 아스퍼거 증후군이다. 최근까지도 이 질환은 상당히 다른 방식으로 차용되어 왔다. 즉, 성인에서의 자폐증 진단에 이용되거나

고기능 자폐증의 진단에 이용되기도 하고, 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애의 진단에도 이용되었다. 몇몇 연구에서는 아스퍼거 증후군과 고기능 자폐증 간의 차이에 대하여 발표한 바 있다(Klin & Volkmar 1997).

Asperger(1944)는 사회성의 결핍이 이 아동의 가장 주된 문제이지만 아동의 언어 및 인지 기능은 상당히 보존되며 만 3세 이후에 이 질환의 시작된다고 하였다. 또한 제한되고 매우 국한된 관심 범위 때문에 기본적인 기술 획득에 방해가 된다고 보고하였다. 이러한 제한된 관심 범위 문제 등은 임상적으로 자주 만나게 되는 상황이지만 DSM-IV에 의하면 이 문제가 아스퍼거 증후군의 진단에 절대적으로 필요한 것은 아니다.

Asperger는 초기에 이 아동이 자신의 특별한 관심사를 점차 이용해나갈 수 있다는 점에서 이 증후군의 예후를 긍정적으로 예측하였으나, 시간이 경과된 뒤 이러한 낙관적 관점을 수정하게 되었다(Asperger 1979). 비록 일반적으로 고기능 자폐증에 비해 아스퍼거 증후군 환자가 예후가 더 좋다고 알려져있지만 아직 아스퍼거 증후군의 예후에 대한 신뢰할 만한 결과는 많지 않다. 결혼이 가능하고, 가족을 가질 수 있는 능력 등이 자폐증과의 구별에 중요한 요소가 되는 것 같지만, 아스퍼거씨 증후군의 사회적 기능의 어려움은 일생동안 지속되는 것 같다(Tantam 1988). 한편 아스퍼거씨 증후군 환자에서 정신병 및 폭력행동의 발생률이 높다는 보고가 있어 왔지만 이러한 보고는 기본적으로 증례 보고에만 의존한 것이다(Mawson, Grounds & Tantam 1985) 아스퍼거씨 증후군과 우울증의 연관에 대해서도 보고된 바 있다(Klin & Volkmar 1997).

달리 분류되지 않는 전반적 발달장애

이 상태는 한마디로 말해 “역치하(subthreshold)”의 경우에 해당된다. 예를 들어, 사회적 상호작용, 의사소통, 그리고/또는 상동증적 행동패턴 등에서의 심각한 문제가 있다 하더라도 각 영역에서 전반적 발달장애의 명백한 기준을 다 충족시키지 못하는 경우이다. 따라서, 이 상태의 판단은 전적으로 임상가의 판단 영역에 해당된다.

다른 전반적 발달장애에 비해 이 상태에 대한 연구는 그다지 보고되지 않았다. 그러나 몇몇 결과에서는 이 상태에 해당되는 경우에는 자폐증보다 좋은 예후를 보이는 것으로 나타났다. 청소년 및 성인기에 이 상태의 환자에서 불안과 우울이 증가하는 것으로 보인다(Towbin 1997).

자폐증의 역학

1. 유병률

많은 연구에서 자폐증의 유병률에 대한 보고가 있었다(Bryson 1997 ; Wing 1993). 그러나 기타의 전반적 발달장애에 대한 역학 조사 결과는 그다지 많은 편이 아니다. 약 20여 편의 역학연구를 통해 자폐증의 평균 유병률은 10,000명 당 4.8명 정도이다(Fombonne 1998). 그러나, 이러한 결과는 우선 연구 시기가 너무 다양하며 또한 진단 기준 및 환자 확정을 위한 일치되지 않은 여러 도구를 가지고 연구된 결과이다. 즉, 자폐증의 정의의 변화가 이전 연구들에 대한 해석을 복잡하게 만든다. 최근의 한 연구에서 자폐증의 유병률은 1,000명 당 1명으로 보고된 바 있는데(Bryson 1997), 과연 이것이 자폐증의 진정한 증가를 반영하는 것인지 아니면 환자 확정을 위한 여러 방법들의 고안으로 발견율이 올라간 것인지 명확하지는 않다. 우리나라에서는 안운옥 등(2000)이 중소도시의 6세 미만 아동 전수를 대상으로 한 예비적인 연구 결과, 만명당 9.2명으로 보고되었다.

달리 분류되지 않는 자폐증은 보다 더 흔하며, 여러 수백명의 학령기 아동을 대상으로 조사한 결과 1%에 해당할 정도라고 하였다(Towbin 1997). 그러나 아스퍼거씨 장애를 제외한 경우 다른 전반적 발달장애는 자폐증보다 낮은 유병률을 보일 것이다(Fombonne 1998). 아스퍼거씨 중후군의 유병률은 이 질환의 정의를 얼마나 엄격히 적용했는지에 따라 보고되는 정도가 다르다(Kim & Volker 1997). 레트씨 장애를 제외한 경우에 전반적 발달장애 전체의 기대 여명은 정상인과 같다.

2. 성별, 지능지수 및 사회적 지위

역학 연구에 의하면 병원을 찾은 자폐증 환자의 경우 남성인 경우가 더 많다(Fombonne 1997 ; Lord Schopler & Revicki 1982). 자폐증은 여성에 비해 남성에서 3~4배 더 흔하게 나타나며, 여자 자폐증 환자인 경우 정신지체가 훨씬 더 심하다. 레트씨 장애를 제외하면, 다른 전반적 발달장애에서도 남성의 상대적 비율 증가가 두드러진다. 대부분의 역학 연구에서 자폐증은 약 50%에서 중증 혹은 심각한 정신지체를 보이며, 약 30%에서 경증 및 중등도의 정신지체를 보인다. 20%의 경우 정상 범위의 IQ를 보인다(Fombonne 1997).

Kanner는 원래 그의 환자의 거의 대부분이 고학력에 성취도가 높은 편이었기 때문에 자폐증이 이러한 가족에서 많이 나타난다 하였다. 그러나 이러한 견해는 자폐증의 원 유병률과 무관하며 사실 이 견해로 인해 부모를 너무 책망하는 결과를 초래하였다. 이제 명백히 밝혀진 점 하나는, 자폐아동 역시 어떤 계층의 자손들에서든지 나타날 수 있으며, 어떤 교육 및 직업 수준에서도 비슷하게 나타난다는 점이다(Wing 1980 ; Larsson, Eaton et al 2005). 단지 부모가 고학력수준인 경우, 환아에 대한 관심이 높아 병원을 찾는 경우가 더 높다.

자폐증의 경과

다른 일반 아동과 마찬가지로 자폐증 아동들도 몇몇 중요한 발달상의 변화를 겪게 된다(Rutter 1970). 전형적으로, 학령전 아동인 경우 타인에 대한 관심 부재, 의사소통의 지연 혹은 심각한 이상, 인지 발달의 지연 등을 보인다. 그러나 부모가 이런 상태를 “단지 말이 늦은 아이” 정도로 생각하게 되면 이 시기에 자폐증 아동이 환자로써 발견되는 것이 지연될 가능성이 높다. 부모들이 아동 발달에 대해 고민하게 되어 병원을 찾는 경우도 사실 상당수는 아동의 언어 발달 문제 때문이다.

많은 자폐증 아동들은 만 2세 경 사회성 및 의사소통의 결핍을 보인다 하더라도 반복적, 상동증적 행동

을 두드러지게 보이지는 않는다. 자폐증의 가장 전형적인 모습으로 보고되는 것은 학령전 아동에서 타인에 대한 관심 부족, 공감 능력의 결여, 언어 및 의사소통에서 심각한 지연 및 문제를 보이는 경우이다(Stone 1997). 또한 더 어린 자폐증 아동에서 특정 사물에 대한 집착을 발견할 수 있는데 일반 아동의 전형적인 이행 대상(transitional object)에 비해 자폐아들이 집착하는 대상은 부드럽지 않고 딱딱할 경우가 많다. 자폐증 아동의 예후 판정에 중요한 예측인자로는 5세에서의 대화 가능한 언어의 존재 유무 및 전체적 인지 기능 수준이다(Stone 1997).

학령기가 되면서 사회 상황에 대한 반응 양상이 조금씩 분화되면서 의사소통 수준도 상승하게 되며 공감 주의력(joint attention)이 점차 발달하게 되고 어떤 경우에는 보다 친숙한 주변 인물들에 대해 관심을 표현하기도 한다. 그러나, 자기-촉진 행동(self-stimulating behavior)도 뚜렷해지며, 이는 때로는 자기 자신에 대한 확대로 나타나기도 한다(Loveland and Tunali-Kotoski 1997). 강박적 행동 및 기타 문제 행동이 두드러지면 약물 치료를 통한 치료적 중재가 필요할 때도 있다. 일부 자폐증 청소년의 경우 현저한 발달 과제를 얻을 수 있지만, 오히려 일부 청소년의 경우는 행동적으로 더 황폐화된다. 간질 상태가 나타날 가능성이 청소년기 높다고 보고되고 있으며(Mesibov & Handlan 1997), 특히 정신지체 수준이 심할 경우 간질 발작이 나타날 가능성이 더 높다는 보고가 있다(Rutter 1970 ; Canitano 2006).

성인이 되면 많은 환자들은 기능이 현저히 떨어진 양상을 보인다고 알려져왔으나, 현재는 자폐증 환자의 약 2/3는 자폐 상태 때문에 기능 제한이 매우 심각하지만 나머지 1/3은 약간의 개인적/직업적 독립을 취할 수 있다 한다. 성인기의 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 요소는 역시 기본적인 인지기능 수준 및 의사소통 능력이었다(Howlin 2000).

자폐증의 원인

Kanner(1943)가 자폐증의 원인을 “애정이 없는

엄마(refrigerator mothers)”라고 규정지은 후 상당 기간 동안 그것이 자폐증을 유발하는 원인 중의 하나라고 믿어왔다. 그러나 최근에는 생물학적인 원인이 중요하다는 증거가 많이 보고되고 있다.

1. 유전적 요인

가족 연구, 쌍생아 연구, 염색체 연구를 통해, 유전적 요소가 매우 중요하다고 알려졌다.

Autistic proband의 형제가 자폐증이 될 위험률에 대한 제반 연구를 통합해보면, combined sibling risk는 2.2% 정도이다. 또한 autistic proband의 형제에서 비자폐형 PDD의 위험률이 증가되는지를 조사한 연구들을 보면, 비자폐성 PDD에 대한 combined sibling risk는 3.6% 정도이다(DeLong and Dwyer 1988 ; Gillberg, Gillberg et al 1992 ; Szatmari, Jones et al 1993 ; Bolton, Macdonald et al 1994). 이를 종합해보면, 어떤 형태든 autistic proband의 형제가 PDD에 걸릴 위험률은 5% 정도인 것으로 추정된다. 자폐증 proband의 2차 및 3차 친족에서 자폐증의 위험률은 2차 친족에서는 0.18%, 3차 친족에서는 0.12% 정도로(DeLong and Dwyer 1988 ; Jorde and Knoll 1991 ; Szatmari, Jones et al 1995) 형제의 위험률에 비해 매우 낮다. 1차 친족에서 2차 및 3차 친족으로 갈수록 극적인 하락이 있다는 것은, 자폐증이 발생하는데 여러 개의 유전자가 상호관여하고 있음을 시사한다.

쌍생아 연구는 많이 보고되어 있는데((Folstein and Rutter 1977 ; Ritvo, Spence et al 1985 ; Steffenburg, Gillberg et al 1989 ; Bailey, Le Couteur et al 1995), 자폐증의 경우 이란성 쌍생아에서보다는 일란성 쌍생아에서 더 높은 일치도를 보인다. 1977년에 Folstein과 Rutter에 의해 시행된 영국의 쌍생아 연구에서는, 진단된 자폐증에 있어 이란성 쌍생아에서는 거의 일치하지 않은 것에 비해 일란성 쌍생아에서 36%가 일치하였다(Folstein and Rutter 1977). 위의 연구 이후, 광범위한 인지적 및 사회적 이상조건을 포함하는 표현형을 사용한 연구에서는, 일치도가 일란성 쌍생아에서 82%, 이란성 쌍생아에서 10%로 선행 연

구에 비해 다소 상승한 결과를 보였다. 이러한 소견은 최근 Bailey 등의 대규모 조사에서도 확인되었다(Bailey, Le Couteur et al 1995).

Y 염색체 단암의 부분적 복제(Blackman, Selzer et al 1991), 11번 염색체 단암의 중복(Herauld, Martineau et al 1994), 15번 염색체가 부분적으로 세 개(Gillberg, Steffenburg et al 1991) 혹은 네 개(Hotopf and Bolton 1995), 15q11-13 염색체의 중복(Baker, Piven et al 1994), 18q 염색체의 이상(Seshadri, Wallerstein et al 1992), 18번 염색체의 장암 복제와 단암 결손의 모자이크 현상(Ghaziuddin, Sheldon et al 1993), 염색체 1, 7, 21의 복합 염색체 재배열(Lopreiato and Wulfsberg 1992) 등이 자폐증과 연관되어 있다고 보고되어 왔다.

그러나 자폐증의 정확한 유전 모델은 아직 밝혀지지 않았다. 이는 다양한 표현성(expressivity), 투과도(penetrance)의 감소, pleiotropy, 그리고 원인적·유전적 이질성(heterogeneity) 때문인 것으로 보인다(Smalley 1991). 자폐증의 성별 차이만 보아도, 투과도가 성별로 다르다는 것을 짐. 다양한 표현성의 증거로는 같은 유전형에서 비롯된 것으로 추정되는 보다 광범위한 표현형이 존재한다는 사실을 들 수 있다. 이 모든 가족 내 혹은 가족 간의 편차는 epistasis, 환경, mosaicism 때문인 것으로 생각되고, 가족 간 편차는 아마도 allelic, 혹은 locus heterogeneity 때문인 것으로 추정된다.

2. 선천적 요소

많은 자폐아들이 기질적 뇌중후군을 앓고 있다는 것이 알려져 있다. 뇌성마비, 선천성 풍진, 특소플라즈마병, 결절성 경화증, 거대세포봉입체 질환, 납 뇌변경증, 뇌막염, 뇌염, 심한 뇌출혈, 다양한 형태의 간질과 같은 광범위하고 다양한 신경학적 장애들이 자폐증상을 보이는 것으로 보고되어 왔다.

선천적 장애의 많은 부분이 산전 문제, 주산기 및 생후 합병증과 연관되어 있다. 산전 또는 주산기의 뇌 손상은 출산 후부터 나타나는 자폐 증상의 생물학적 원인이며, 출생 후 뇌감염이나 손상은 정상 발달 시기

후에 나타나는 자폐증의 원인이라는 주장이 있어왔다. 산전, 주산기, 산후 합병증이 자폐증 환자의 과거력에서 빈도가 높다고 보고되었는데, 여기에는 어머니 연령, 첫 아이, 넷째이거나 막내, 첫 임신 3개월 후의 출혈, 약물사용, 양수의 태변, 저체중 아이, 선천성 기형아 등이 포함된다(Tsai 1987; Maimburg and Vaeth 2006). 그러나 자폐증이 특정한 한 가지 산과적 요인에 의해 생기는 것 같지는 않다. 자폐아에서 산과적 합병증이 높은 것은 유전적 요인 때문이거나 유전적 요인과 환경 간의 상호작용 때문일 가능성이 있다(Juul-Dam, Townsend et al 2001; Glasson, Bower et al 2004; Maimburg and Vaeth 2006).

3. 면역학적 연구

Chess(Chess 1977)는 선천성 풍진에서 자폐증 빈도가 높은 것을 보고했다. Deykin과 MacMahon(Deykin and MacMahon 1979)은 자폐증 사례의 5%에서 산전 풍진 또는 인플루엔자 감염과 연관이 있다고 보고했다.

이외에도 자폐장애에서의 면역 결손의 가능성이 제시되었다. Warren 등(Warren, Margaretten et al 1986)은 31명의 자폐아 환자에서 몇 가지 면역 체계 이상소견을 보고하였으며, 자연 독성세포(natural killer cell)의 활동에 관한 연구에서 자폐증의 약 40%에서 활동이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. Weizmann 등(Weizman, Weizman et al 1982)은 17명의 자폐아 환자와 다른 정신질환을 가진 11명의 대조군에서 신경섬유수초기본단백질에 대한 세포매개 면역 반응을 거대세포 이동억제인자 검사를 통해 연구하였다. 17명의 자폐환자 중 13명(76%)이 거대세포 이동 억제제를 보인 반면 대조군에서는 그러한 반응을 아무도 보이지 않았다. 이 결과는 뇌 항원에 대한 세포매개 자가면역 반응이 일부 자폐인에 존재한다는 것을 제시한다. 이 후 연구에서 Todd 등(Todd, Hickok et al 1988)은 “항체매개 자가항원 인식이 자폐증에 중요하고 연관이 있다면 단지 몇 개의 항원만이 연관될 것”이라고 결론지었다. 최근에는 자폐증 환자의 뇌조직과 뇌척수액에서 신경아교세포와 자연면역계의 활성화가

보고되었는데, 이는 자폐증 환자의 뇌에서 신경면역계의 이상이 발생함을 시사하는 소견이다(Korvatska, Van de Water et al 2002 ; Pardo, Vargas et al 2005).

이 모든 소견들은 면역 기능의 저하, 자가면역 기전 또는 잘못된 면역 조절이 자폐증의 원인에 수반될 지 모른다는 것을 시사하는 것처럼 보인다. 그러나 정확한 인과관계는 아직 정해지지 않았다.

4. 신경해부학적 요소

사후부검 연구 보고를 보면, 신경병리는 임신중반 이전부터 나타나며(Kemper and Bauman 2002), 자폐 환자에서 전두-측두-두정엽 피질, 변연계, 소뇌 부위에 해부학적 이상이 있다고 보고되고 있다. 하지만 그렇지 않다는 보고도 있다(Brambilla, Hardan et al 2003). 이런 불일치는 상당부분 연구에 사용된 진단기준의 차이, 연령, 지능과 같은 주요 변인의 통제 여부에서 비롯된 것으로 추정된다. 특히 연령과 지능은 출산 후 뇌 성숙과 밀접한 연관성이 있으며, 낮은 기능을 가진 자폐증에서 간질의 위험성이 증가하는 것으로 나타났다(McAlonan, Cheung et al 2005). 또한 이런 연구 결과의 차이는 뇌영상을 얻고 분석하는 방법의 차이에서 비롯되었을 가능성을 배제할 수 없으며, 특히 특정 관심영역(region of interest, ROI)을 손으로 그리는 방식을 사용한 이전 연구들은 연구자 간의 신뢰도가 상대적으로 낮은 가능성이 높다(Brambilla, Hardan et al 2003). 이후 연구에서 소뇌 회질의 감소(Hashimoto, Tayama et al 1995 ; Courchesne, Karns et al 2001), 해마, 편도와 같은 내측 측두엽 회질 감소(Aylward, Minshew et al 1999), 뇌간 중앙 부위의 회질 감소(Piven, Nehme et al 1992 ; Hashimoto, Tayama et al 1995), 혹은 회질의 증가(Courchesne, Karns et al 2001), 미상핵의 용적 증가(Sears, Vest et al 1999), 뇌량의 감소(Piven, Bailey et al 1997 ; Hardan, Minshew et al 2000) 등이 보고되었다. 나이에 따른 변화도 보고되었는데, 어린 자폐에서는 정상군에 비해 백질 용적이 크지만 청소년기에는 정상군이 더 크며(Courchesne, Karns et al 2001), 정상적으로 늘어나야 할 백질의

용적이 자폐증에서는 늘어나지 않았다. 이외에도 자폐 아동의 뇌 MRI 자료를 요인분석한 결과, 중앙 백질, 대뇌 피질과 해마-편도, 기타 회질 부위가 세 개의 주요 요인 군으로 분류되었다. 이 중에서 백질은 정상군보다 크고, 대뇌피질과 해마-편도는 더 작은 것으로 나타났다(Herbert, Ziegler et al 2003).

자폐증과 같은 복잡한 뇌발달 질환이 뇌의 어떤 한 부위의 문제로 인해 발생되었다고 보기는 어렵다. 일반 인구를 대상으로 실시한 연구를 보면, 사회적인 이해 능력(특히 마음 이론(theory of mind) 과제)은 전전두엽, 내측-복측 측두엽, 상측두구(superior temporal sulcus, STS), 편도, 소뇌와 연관되어 있으며(Fletcher, Happe et al 1995 ; Calarge, Andreasen et al 2003 ; Schultz, Grelotti et al 2003), 이는 모두 자폐증에서 이상이 나타날 가능성이 높은 부위들이다. 마음 이론 과제들은 성인 자폐증에서 상기 모든 부위에서 활성화되지 않으며(Happe, Ehlers et al 1996 ; Baron-Cohen, Ring et al 1999 ; Castelli, Frith et al 2002), 특히 기능적 연결성이 유의하게 감소되어 있다(Castelli, Frith et al 2002). 이런 피질과 피질하 간의 연결성의 이상은 PET 연구를 통해서도 증명되었다(Horwitz, Rumsey et al 1988).

위의 결과들은 관심영역 방식이라는 분석방법이 갖고 있는 미묘한 해부학적 차이를 통제하지는 못했으나, 보다 객관적이고 정확한 뇌영상의 분석을 위해 voxel-based morphometry (VBM)가 개발되었고, 이를 사용한 자폐증의 뇌영상 연구가 진행되어 왔다. Abell 등(1999)은 자폐 환자에서 전전두엽의 회질 감소와 측두엽, 소뇌의 회질 증가를 최초로 보고했다(Abell, Krams et al 1999). 정상지능을 가진 자폐스펙트럼 장애를 대상으로 실시한 이후 연구에서는 전두엽, 변연계, 기저핵, 두정엽, 소뇌 부위에 걸친 광범위한 회질의 감소는 물론 연관 회질 부피의 변화가 보고되었다(McAlonan, Daly et al 2002). 이런 소견은 단지 일부 뇌부위의 부피 변화가 아니라 뇌 전반에 걸친 해부학적 조직화의 문제일 가능성이 높음을 시사한다. 이들은 후속연구를 통해서 전체 회질, 전두-선조체와 두정엽 망, 상측 측두엽의 회질, 소뇌와 좌측 내포(in-

ternal capsule), 뇌궁(fornix)의 백질의 감소가 관찰되었다(McAlonan, Cheung et al 2005). Waiter 등은 두 번의 연구 보고를 통해 전체 회질, 우측 뇌량의 방추상(fusiform), 측두후두엽, 전두엽 일부의 회질의 증가와 우측 시상의 회질 용적의 감소 및 뇌량을 포함한 일부 전두엽, 측두엽 부위의 백질의 감소를 보고하였다(Waiter, Williams et al 2004 ; Waiter, Williams et al 2005). 이외에도 해마, 편도 등을 포함한 내측 측두엽 부위의 이상 소견(Salmond, de Haan et al 2003 ; Salmond, Ashburner et al 2005), 뇌량의 용적 감소(Chung, Dalton et al 2004), 상측 측두엽의 회질 및 백질 감소와 소녀의 백질 감소(Boddaert, Chabane et al 2004)가 보고되었다.

5. 생화학적 요소

자폐증의 1/3에서 혈중 과다세로토닌증이 있다는 것이 많은 연구를 통해 일관성 있게 보고되었다. 그러나 혈중 과다세로토닌증은 자폐증이 없는 심하게 지체된 아동의 일부에서도 발견되므로 자폐증에 특이적이지 않다. 또한 5-HT의 대사물질인 5-HIAA의 뇌척수액 내 농도가 자폐아에서 신경학적 손상이 없는 대조군과 차이가 없었다는 보고도 있다(Narayan, Srinath et al 1993). 최근에 초기 신경발달에 세로토닌의 역할이 자폐증의 발생에 가능한 원인적 요소로서 연구되었다(Whitaker-Azmitia 2001). Whitaker-Azmitia는 초기 발달동안 고농도의 세로토닌이 세로토닌 신경말단의 소실과 그에 따른 신경 발달의 소실을 일으킨다고 제안했다. 여러 연구들이 자궁에서 코카인과 알코올을 포함하여 세로토닌 농도를 증가시키는 것으로 알려진 약물에 노출된 아이들에서 자폐증의 발생이 증가함을 보고했다(Davis, Fennoy et al 1992 ; Nanson 1992 ; Kramer, Azmitia et al 1994).

도파민 연구는 도파민의 주 대사물질인 Homovallinic acid(HVA)의 척수액내 농도를 측정하는데 집중되어 왔다. Cohen 등(Cohen, Shaywitz et al 1974)과 Narayan 등(Narayan, Srinath et al 1993)은 자폐아에서 다른 진단군에 비해 HVA 농도가 다르지 않다고 하였으나, 더 심하게 손상된 아동들, 특히 운동 활

동성이 높고 상동증이 심한 아동들에서는 뇌척수액 내 HVA 농도가 높았다. 하지만 아동기 정신병(주로 자폐증)과 지각인지장애군 사이에서는 차이를 발견하지 못했다(Leckman, Cohen et al 1980). HVA의 척수액 농도가 자폐증의 어떤 행동이나 증상과 관련이 있는지는 나타나지 않고 있다. 중추신경계의 도파민 대사전환이 자폐증에서 증가되어있는지 아닌지는 아직 논쟁 중에 있다(Gillberg 1993).

노르에피네프린과 내인성 opioid의 이상이 자폐증과 관련있다는 보고들이 있으나, 연구들간에 일관성이 부족하고, 인과기전이 명확하지 않다(Lam, Aman et al 2006).

자폐증의 동반질환

자폐증은 다양한 다른 발달학적, 행동학적 장애와 병발한다. 자폐증과 연관된 질환에 대해 중요한 주제는 다음과 같다: 1) 연관성이 우연히 발생할 것으로 기대되는 것보다 더 많은가?; 2) 관찰되는 증상들이 자폐증상의 일환인가, 아니면 다른 장애의 임상소견인가?(Tsai 1996).

아스퍼거 증후군을 제외하고는 정신지체가 자폐증과 다른 전반적발달장애와 가장 자주 병발하는 질환이며, 자폐증을 시사하는 증상의 빈도는 정신치체의 정도에 따라 증가한다. 특히 매우 낮은 지능을 가진 사람들은 매우 높은 지능을 가진 사람들과 마찬가지로 가장 진단하기 어렵다.

장애 정도보다 증상에 초점을 맞추면, 전반적발달장애에 동반된 과잉행동, 주의력 장애, 강박증상, 자해와 상동행동, 틱, 정동증상을 포함한 많은 행동학적 어려움을 파악하는데 도움이 된다. 그런 행동들은 치료의 목표가 될 수는 있지만, 그러한 증상들이 부가적인 진단을 내리는데 도움이 되는가에 대해서는 의견 일치가 이루어지지 않고 있다.

1. 정신분열증

초기의 연구자들은 질병의 심각도에 기초하여 자폐증과 정신분열증간에 연속성이 있다고 생각했다. 하지

만 후속 연구들은 두 질환이 근본적으로 관련되어 있지 않다는 것을 보여주었다. 자폐증을 가진 사람들이 때때로 정신분열증을 보이지만, 그 비율이 독립적으로 기대되는 것보다 높지는 않다. 유사하게 아스퍼거 증후군과 정신증 간의 연관성에 대한 보고는 증례 보고에만 전적으로 국한되어 있으며, 정신분열증이나 정신증의 비율이 증가하는지는 불명확하다. 기타 상세불명의 전반적발달장애의 진단에 부합하는 병전의 과잉현상이 때때로 소아 정신분열증에서 보고된다.

2. 강박장애

강박장애와 자폐증 간의 가능한 연관성은 강박장애에 대한 효과적인 약물치료를 자폐증에서도 사용할 수 있을 것이라는 데에 초점이 맞추어져 왔다. 강박증을 시사하는 특징들은 자폐증과 아스퍼거 증후군을 가진 성인 환자에서 흔히 발견된다. 그런 행동들의 비율은 연구들마다 다양하지만, 그런 증상들은 SSRI에 잘 반응한다. 많은 요소들이 서로 연관되어 있고, 때때로 다양한 장애들이 같은 제재로 치료될 수 있기 때문에 약물 반응성의 의미는 그리 단순하지 않다. 따라서 강박장애의 부가적 진단이 자폐증에서 정당화될 수 있는가 하는 질문은 여전히 논쟁의 여지가 있다.

3. 기타 질환

특이한 운동 매너리즘과 상동행동이 자폐증에서 흔하다. 이러한 행동들은 강도, 유형, 빈도가 시간에 따라 변하며, 교육 프로그램의 적절성과 같은 변수들에 따라서도 변한다. 언어 상동증과 보속증도 관찰된다. 자폐증에서 상동적 운동이 있다고 해서 상동운동장애라고 말할 수는 없다. 반면에, 여러 증례보고들은 자폐증과 뚜렛장애를 가진 아스퍼거 증후군간의 연관가능성을 제한했다. 불행히도 틱을 상동적 운동과 다른 운동 문제들로부터 구분하는 것은 어렵다. 또한 긴장증도 자폐증과 연관될 수 있다. 때때로 만성적으로 심하게 방임되거나 확대당한 아이들은 전반적발달장애를 시사하는 사회적 상호작용이나 의사소통에 결손을 나타낼 수 있다. 반응성애착장애와 같은 경우에, 사회적 결손과 다른 결손은 적절한 돌봄을 받고 나면 뚜렛이 개선된다.

높은 수준의 불안, 부적절한 감정반응과 현성 우울증, 양극성 장애가 자폐증에서 관찰될 수 있다. 우울증은 보다 높은 기능을 가진 자폐증, 아스퍼거 증후군, 기타 상세불명의 전반적발달장애 환자에서 더 잘 나타난다. 이것은 의사소통 및 인지능력의 수준이 높음을 반영한다.

집중력 문제는 전반적발달장애에서 흔히 보고된다. DSM-III-R에서 자폐장애와 주의력결핍-과잉행동장애(ADHD)의 진단은 같이 내려질 수 없었다. 비록 집중력 문제가 자폐증의 결과라면 ADHD의 진단이 붙어질 수 없다는 것이 분명하지만, 이러한 한계는 DSM-IV에서 사라졌다. 결국 ADHD의 부가적인 진단은 아스퍼거 증후군이나 기타 상세불명의 전반적발달장애 환자에서 더 내려지기 쉽다.

References

- 안윤옥, 김봉석 등:** 한 중소도시에서 자폐장애의 유병률 조사. 자폐성 장애연구 2000;1(1):1-26.
- Abell F, Krams M, et al:** The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. Neuroreport 1999;10(8):1647-1651.
- Aylward EH, Minshew NJ, et al:** MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. Neurology 1999;53(9):2145-2150.
- Bailey A, A Le Couteur, et al:** Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med 1995;25(1):63-77.
- Baker P, Piven J, et al:** Brief report: duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autistic disorder. J Autism Dev Disord 1994;24(4):529-535.
- Baron-Cohen S, Ring HA, et al:** Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. Eur J Neurosci 1999;11(6):1891-1898.
- Blackman JA, Selzer SC, et al:** Autistic disorder associated with an iso-dicentric Y chromosome. Dev Med Child Neurol 1991;33(2):162-166.
- Boddaert N, Chabane N, et al:** Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. Neuroimage 2004;23(1):364-369.

- Bolton P, Macdonald H, et al:** A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35(5):877-900.
- Brambilla P, Hardan A, et al:** Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res Bull* 2004;61(6):557-569.
- Calarge C, Andreasen NC, et al:** Visualizing how one brain understands another: a PET study of theory of mind. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1954-1964.
- Canitano R:** Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*;2006.
- Castelli F, Frith C, et al:** Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 2002;125(Pt 8):1839-1849.
- Chess S:** Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977;7(1):69-81.
- Chung MK, Dalton KM, et al:** Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2004;23(1):242-251.
- Cohen DJ, Shaywitz BA, et al:** Biogenic amines in autistic and atypical children. Cerebrospinal fluid measures of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31(6):845-853.
- Coleman M:** Is classical Rett syndrome ever present in males? *Brain Dev* 1990;12(1):31-32.
- Courchesne E, Karns CM, et al:** Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001;57(2):245-254.
- Davis E, Fennoy I, et al:** Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc* 1992;84(4):315-319.
- DeLong GR, Dwyer JT:** Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disord* 1988;18(4):593-600.
- Deykin EY, MacMahon B:** The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry* 1979;136(10):1310-131
- Fletcher PC, Happe F, et al:** Other minds in the brain: a functional imaging study of 'theory of mind' in story comprehension. *Cognition* 1995;57(2):109-128.
- Folstein S, Rutter M:** Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977;18(4):297-321.
- Ghaziuddin M, Sheldon S, et al:** Abnormalities of chromosome 18 in a girl with mental retardation and autistic disorder. *J Intellect Disabil Res* 1993;37(Pt 3):313-317.
- Gillberg C:** Thyroid hormone resistance. A significant cause of attention deficit, ADHD/DAMP? *Lakartidningen* 1993;90(35):2846-2847.
- Gillberg C, Gillberg IC, et al:** Siblings and parents of children with autism: a controlled population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1992;34(5):389-398.
- Gillberg C, Steffenburg S, et al:** Autism associated with marker chromosome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(3):489-494.
- Glasson EJ, Bower C, et al:** Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(6):618-627.
- Goodson VMaS:** How well does early diagnosis of autism stand the test of time? Follow-up study of children assessed for autism at age 2 and development of an early diagnostic service. *Autism* 2003;7:47-63.
- Happe F, Ehlers S, et al:** 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport* 1996;8(1):197-201.
- Hardan AY, Minshew NJ, et al:** Corpus callosum size in autism. *Neurology* 2000;55(7):1033-1036.
- Hashimoto T, Tayama M, et al:** Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995;25(1):1-18.
- Herault J, Martineau J, et al:** Genetic markers in autism: association study on short arm of chromosome 11. *J Autism Dev Disord* 1994;24(2):233-236.
- Herbert MR, Ziegler DA, et al:** Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003;126(Pt 5):1182-1192.
- Horwitz B, Rumsey JM, et al:** The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol* 1988;45(7):749-755.
- Hotopf M, Bolton P:** A case of autism associated with partial tetrasomy 15. *J Autism Dev Disord* 1995;25(1):41-49.
- Jorde A, Knoll B:** Obstetric management and results of premature amniotic rupture. *Zentralbl Gynakol* 1991;113(10):591-599.
- Juul-Dam N, Townsend J, et al:** Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001;107(4):E63.
- Kemper TL, Bauman ML:** Neuropathology of infantile

- autism. *Mol Psychiatry* 2002;7 Suppl 2:S12-13.
- Korvatska E, J Van de Water, et al:** Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* 2002; 9(2):107-125.
- Kramer K, Azmitia EC, et al:** In vitro release of [3H]5-hydroxytryptamine from fetal and maternal brain by drugs of abuse. *Brain Res Dev Brain Res* 1994;78(1): 142-146.
- Lam KS, Aman MG, et al:** Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2006;27(3):254-289.
- Larsson HJ, Eaton WW, et al:** Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005;161(10): 916-925; discussion 926-928.
- Leckman JF, Cohen DJ, et al:** CSF monoamine metabolites in child and adult psychiatric patients. A developmental perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(6):677-681.
- Lopreiato JO, Wulfsberg EA:** A complex chromosome rearrangement in a boy with autism. *J Dev Behav Pediatr* 1992;13(4): 281-283.
- Maimburg RD, Vaeth M:** Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(4): 257-264.
- McAlonan GM, Cheung V, et al:** Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 2005;128(Pt 2):268-276.
- McAlonan GM, Daly E, et al:** Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 2002; 125(Pt 7):1594-1606.
- Minshawi JLMaNF:** Early intervention for autism spectrum disorders: A critical analysis. England, Elsevier Science:2006.
- Nanson JL:** Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(3):558-565.
- Narayan M, Srinath S, et al:** Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism. *Biol Psychiatry* 1993;33(8-9):630-635.
- Pardo CA, Vargas DL, et al:** Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17(6):485-495.
- Philippart M:** The Rett syndrome in males. *Brain Dev* 1990;12(1):33-36.
- Piven J, Bailey J, et al:** An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 1997;154(8): 1051-1056.
- Piven J, Nehme E, et al:** Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* 1992;31(5):491-504.
- Ritvo ER, Spence MA, et al:** Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *Am J Psychiatry* 1985;142(2):187-192.
- Salmond CH, Ashburner J, et al:** The role of the medial temporal lobe in autistic spectrum disorders. *Eur J Neurosci* 2005;22(3):764-772.
- Salmond CH, M de Haan, et al:** Investigating individual differences in brain abnormalities in autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1430):405-413.
- Schultz RT, Grelotti DJ, et al:** The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1430):415-427.
- Sears LL, Vest C, et al:** An MRI study of the basal ganglia in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999;23(4):613-624.
- Seshadri K, Wallerstein R, et al:** 18q- chromosomal abnormality in a phenotypically normal 2 1/2-year-old male with autism. *Dev Med Child Neurol* 1992;34(11):1005-1009.
- Smalley SL:** Genetic influences in autism. *Psychiatr Clin North Am* 1991;14(1):125-139.
- Steffenburg S, Gillberg C, et al:** A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(3):405-416.
- Szatmari P, Jones MB, et al:** Parents and collateral relatives of children with pervasive developmental disorders: a family history study. *Am J Med Genet* 1995;60(4):282-289.
- Szatmari P, Jones MB, et al:** Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(6):1264-1273.
- Todd RD, Hickok JM, et al:** Antibrain antibodies in infantile autism. *Biol Psychiatry* 1988;23(6):644-647.
- Tsai LY:** Pre-, peri-, and neonatal factors in autism, in *Neurobiological Issues in Autism*. New York, Plenum: 1987.
- Tsai LY:** Brief report: comorbid psychiatric disorders of autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1996;26(2):

159-163.

Waiter GD, Williams JH, et al: A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorder. *Neuroimage* 2004;22(2): 619-625.

Waiter GD, Williams JH, et al: Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation. *Neuroimage* 2005;24(2):455-461.

Warren RP, Margaretten NC, et al: Immune abnormalities in patients with autism. *J Autism Dev Disord*

1986;16(2):189-197.

Weizman A, Weizman R, et al: Abnormal immune response to brain tissue antigen in the syndrome of autism. *Am J Psychiatry* 1982;139(11):1462-1465.

Whitaker-Azmitia PM: Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull* 2001;56(5):479-485.

Zeev BB, Yaron Y, et al: Rett syndrome: clinical manifestations in males with MECP2 mutations. *J Child Neurol* 2002;17(1):20-24.