

자폐장애 아동의 유전연구*

- 염색체 분석 -

GENETIC STUDY IN AUTISTIC DISORDER*

- Chromosomal Analysis -

정 철 호** · 이 인 환***

Chul-Ho Jung, M.D.** Inn Hwan Lee, M.D.***

요 약 : 자폐장애의 유전적 요소를 조사하기 위하여 DSM-III-R의 진단기준으로 자폐장애에 부합한 38명의 아동에서 염색체 검사를 실시하였다.

본 연구의 대상은 남아 28명과 여아 10명이었으며, 평균 연령은 108.8±28.5개월(70~156개월)이었다.

염색체 핵형검사 결과 모든 대상 아동에서 46XX 혹은 46XY로서 염색체 수에는 이상이 없었다. Fragile X는 한 명에서도 발견되지 않았다.

Fragile X 이외의 염색체 구조의 이상은 14명(36.8%)에서 발견되었으며, 그 양상은 breakage 11명, gap 2명, breakage와 gap이 공존하는 경우 1명이었다. Denver의 염색체 분류에 의한 이상 염색체의 군은 A군 4명, C군 3명, 두 군 이상의 이상은 A군과 B군 동시에 발견된 경우가 1명, A군과 C군 동시 발견이 3명, A군과 E군 동시 발견이 1명, C군과 E군 동시 발견이 1명, A군 B군과 C군 동시 발견이 1명이었다.

염색체 구조에 이상이 있는 집단과 이상이 없는 집단을 DSM-III-R에 의한 자폐장애 증상 항목별로 비교하여 본 바, 모든 증상의 빈도는 양 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

서 론

자폐장애란 Kanner(1943)가 '조기 유아자폐증(early infantile autism)'이란 이름으로 처음 보고하였으며, 최근 미국 정신의학회에서 제정한 정신장애 진단통계 편람 제 3판 개정판(DSM-III-R)의 진단기준에 의하면, 사회적 상호작용의 질적인 장애, 의사소통과 상상력의 질적인 장애 및 활동과 관심의 폭이 현저하게 제한되어 있다는 점 등이다(APA 1987).

그러나 자폐장애의 원인은 아직까지 밝혀지지

않고 있다. 즉, 심리적 요인(King 1975), 뇌의 기능 또는 구조에 이상이 있을 것이라는 기질적 요인(Ornitz와 Ritvo 1976), 기질적 및 환경적 요인의 상호 작용(Mahler 1965), 생화학적 이상(Kuperman등 1985) 및 유전적 요인(Ritvo등 1989) 등이 제시되고 있다. 또는 이러한 여러 원인들이 공통적인 증상을 일으키는 증후군으로 간주되기도 한다(Prior 1987). 최근에는 자폐장애의 원인으로 기질적 또는 유전적 요인이 강조되는 경향이며, 특히 유전적 요인에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

* 본 논문은 1990년도 계명대학교 갑종연구비로 이루어졌음

** 계명대학교 의과대학 정신의학교실 Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Taegu

*** 계명대학교 의과대학 해부학교실 Department of Anatomy, Keimyung University School of Medicine, Taegu

자폐장애의 유전적 연구로는 형제자매에서 자폐장애의 발병일치율이 2% 혹은 9.7%로서 일반 인구에서의 발생은 0.04~0.05%(APA 1987)보다 50배 혹은 215배나 높으며(Kanner와 Lesser 1958; Ritvo등 1989), 자폐장애 환자의 가족들에서도 자폐장애 이외에 언어나 인지기능의 장애가 있다고 보고 되었다(Rutter등 1971; August와 Lockhart 1984). 또한 현재까지 자폐장애의 쌍생아 연구 결과들을 종합하면 일란성 쌍생아 56쌍중 45쌍(80%), 이란성 쌍생아 45쌍중 6쌍(13%)이 일치되어(Folstein과 Rutter 1977; Ritvo등 1985; Smalley등 1988; Wahlström등 1989) 자폐장애의 원인으로 유전적 요소가 상당히 중요하다고 볼 수 있다. 그 외에도 자폐장애는 유전질환으로 알려져 있는 fragile X(FX)증후군(Brown등 1982), phenylketonuria(Cohen등 1977) 및 신경섬유종증과 동반되어 발생했다는 보고(Gillberg와 Forsell 1984)들도 있다. 이와 같은 연구 결과들에서 Smalley등(1988)은 자폐장애의 유전 양상으로 상염색체의 열성 유전, X 염색체와 연관된 유전 및 산발적 염색체 이상이 있음을 주장하였다.

최근에는 염색체 검사의 기술이 발달함에 따라 자폐장애에서 염색체 이상에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 Xq27과 Xq28 부근의 X 염색체에 fragile site가 있음을 보고하고 이것을 FX증후군이라고 부르게 되었다. Turner등(1978)은 1명의 자폐장애 환자에서 FX증후군을 확인하였으며, Brown등(1982)은 22명의 FX증후군 남자 중 5명이 자폐장애의 진단기준에 부합되어 FX증후군이 자폐장애의 원인일수 있다고 주장했다. 이후 이에 대한 많은 연구가 시행되고 있는데, 현재까지 자폐장애 환자에서 FX증후군의 빈도에 대한 연구들을 종합하면 0~25%로서 다양하게 보고되고 있다(Venter등 1984; Watson등 1984; Blomquist등 1985; Gillberg와 Wahlström 1985; Goldfine등 1985; Brown등 1986; Pavton등 1989). 이들 양자간의 관련성을 주장하는 학자들은 FX증후군의 빈도가 심한 정신지체나 비자폐장애보다 자폐장애에서 더 많기 때문에(Watson등 1984; Blomquist등 1985) 발달 지연, 자폐장애, 자폐적 양상을 나타내는 환자에게 FX를 포함한 염색체 검사를 실시해야 한다고 주장하고 있다(Béné

zech과 Noël 1985; Blomquist등 1985; Brown등 1986) 만약 FX증후군이 자폐장애에서 중요한 유전적 원인중의 하나라면 산전검사로써 양수세포 배양이나 태아 혈청과 용모막의 용모를 배양하여 FX증후군을 미리 예방할 수도 있으며(Anvert등 1988), FX증후군이 동반된 자폐장애 환자에서 업산을 녹여함으로써 치료적 효과를 기대할 수 있다는 주장도 있다(Lejeune 1982; Gillberg등 1986).

이와는 반대로 자폐장애와 FX증후군의 관련성을 부정하는 연구들도 있다(Venter등 1984; Goldfine 1985; Puschel등 1985; Einfeld 1989; Pavton 1989). Goldfine등(1985)은 37명의 자폐장애 환자 중에서 한명도 FX증후군을 발견하지 못하였으며 따라서 이들 양자간의 상호 관련성은 희박할 것이라고 했다. Pavton등(1989)은 85명의 자폐장애 환자에서 FX의 빈도가 2.4%였으나 이는 정신지체 환자의 FX 빈도 3%(Howard-Pebbles 1982)와 유사하므로 자폐장애에서 정신지체보다 FX가 더 증가하지 않고, 다만 정신지체에 동반될 수 있는 FX의 영향이라고 하였다. 그러므로 FX증후군이 자폐장애의 중요한 원인적 요인인지에 대한 연구는 중요하며, 현재까지도 논란이 계속되고 있는 실정이다.

자폐장애에서 FX 이외의 염색체 이상 소견은 염색체의 breakage(Sankar 1970), XXX, XXY, 9h⁺(Young등 1989), XYY(Gillberg등 1984), XXYY, 3p⁻, 5p⁻, 3p⁻(Reiss등 1986), large Y(Judd와 Mandell 1968), trisomy 6p(Burd등 1988), trisomy 21(Wakabayashi 1979), trisomy 22(Scarborough등 1986), translocation(22, 13)(Hansen등 1977), Gp⁺(Carrdall등 1972), 17p⁻(Mariner등 1986), fragile(?) (q13) (Javakar등 1986), fragile(6) (q26), fragile(+6) (q23) (Goldfine등 1985) 등 다양하게 보고되고 있다.

이에 저자들은 이와 같은 연구들을 미루어 보아 자폐장애 아동의 염색체를 검사하여 첫째, FX증후군의 빈도를 조사하고 둘째, FX 이외의 다른 염색체 이상의 유무를 조사하며 셋째, 염색체 이상을 동반한 자폐장애 환자의 특징적인 증상을 조사하여 자폐장애와 염색체 이상과의 관련성을 규명해 보고자 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 1989년 11월에서 1990년 3월 사이에 대구 소재 특수학교에 재학중인 아동들 중에서 자폐장애로 진단된 47명으로 구성되어 있다. 자폐장애의 진단은 DSM-III-R(APA 1987) 진단기준에 의거하여 두명의 정신과 의사에 의해 각각 이루어졌다. 자폐장애 이외의 전반적 발달장애로 진단된 아동들과 두 명의 정신과 의사와 진단이 일치하지 않는 아동들은 연구 대상에서 제외시켰다. 이와 같은 과정을 거친 후 염색체 검사가 가능했던 자폐장애아는 남아 28명, 여아 10명으로서 모두 38명이었다.

환자의 증상분포를 얻기 위하여 DSM-III-R 자폐장애의 진단기준에 포함되는 3개 부문 16개 증상에 대해서는 증상이 있을 경우에 '1', 증상이 없을 경우에 '0'으로 하여 비교통계에 사용하였다.

2. 연구 방법

염색체 검사는 계명대학교 의과대학 해부학 교실에서 시행하였으며, 말초혈관에서 heparin으로 전처치된 주사기로 전혈 1ml를 채혈하여 fluoro-deoxyuridine(FUdR, Sigma제)을 함유한 배지에서 임파구를 배양하고, 세포분열 중기(metaphase)의 염색체를 검경 및 사진제작하여 FX region, 염색체의 수 및 염색체 구조의 이상 유무를 검사하였으며(Sutherland 1982; Verma와 Babu 1989) 그 배양 방법은 다음과 같다.

I. FUdR 용액

1) FUdR 1mg을 3차 증류수 4ml에 녹여 FUdR stock solution(1mM)을 만들었다.

2) FUdR stock solution 0.1ml와 3차 증류수 9.9ml를 혼합하여 FUdR working solution(10 μ M)을 만들었으며 이를 millipore(2.2 μ m)에 통과시켜 무균처리 하였다.

II. FUdR 배지내에서의 배양

1) 10% fetal bovine serum을 포함한 9ml의 Medium 199를 준비한다.

2) 70% 알코올을 적신 탈지면으로 채혈할 부

위의 피부를 깨끗이 소독한다.

알코올이 마른 후 소량의 heparin(heparin sodium, 1,000U/ml)을 함유한 2ml butterfly 주사기로 정중정맥 혹은 외경정맥에서 말초혈액 1ml를 채취한다.

3) 채혈된 혈액이 들어 있는 butterfly 주사기의 줄을 묶은 후 흔들어 혈액이 응고되지 않도록 잘 섞는다.

4) 9ml의 배지가 들어 있는 배양관에 말초혈액 1ml를 떨어뜨린 후 1ml 주사기로 phytohemagglutinin(Gibco 제, M form) 0.1ml를 첨가한다.

5) 배양관의 개구부 주위가 더러워지지 않도록 주의하면서 부드럽게 흔들어 혈액을 배지에 섞는다.

6) 5% CO₂, 37 $^{\circ}$ C의 배양관에서 70시간 동안 배양하는데, 배양 시작 40시간 후에 FUdR working solution 0.1ml를 첨가하여 최종 농도가 0.1 μ M이 되도록 한다.

7) 결과를 얻기 한시간 전에 Colcemid 용액 0.1ml(1 μ g)를 더하여 최종 농도가 0.01 μ g/ml가 되도록 한다.

III. Slide 제작 및 검경

1) Colcemid 용액을 첨가하여 1시간 30분 더 배양한 후 15ml 시험관에 옮겨 5분 동안 1,000 rpm으로 원심분리한다.

2) water-jet suction system을 이용하여 상층액을 없앤 다음 미리 따뜻하게 데워진 37 $^{\circ}$ C 저장액(0.075M KCl)을 더한 후 실온에서 8분 동안 방치하며 이 과정동안 적혈구는 용혈된다.

3) 냉장고에 준비된 고정액(acetic acid : methanol=1 : 3) 5ml를 더한 후 세포덩이가 유리상태의 세포가 될 때까지 pipette으로 철저히 섞어 30분 내지 1시간동안 냉장고에서 고정한다.

4) 원심분리하고(5분, 1,000rpm) 다시 상기 고정과정 3)을 2~3회 반복한다.

5) 1ml 미만의 고정액을 더하고 세포를 다시 현탁시킨다. 이 때 세포의 양에 따라 고정액의 양을 조절하며, 농도는 우유빛 유리 같은 모양이 되도록 한다.

6) 25 $^{\circ}$ C이상, 습도 40% 이상의 대기상태 하에서 세포 현탁액 한 방울을 50cm이상의 높이에서 0 $^{\circ}$ C.

70% methanol에 담구어 두었던 slide glass에 떨어뜨린다

7) slide glass가 완전히 마를 때까지 3일간 대기중에 둔다 이 때 세포들이 잘 퍼질 수 있도록 하기 위해서 골극을 만들지 말아야 한다

8) 4% Gmsa solution(물 96ml, Gmsa solution 4ml)에 slide를 8분간 담근다.

9) 흐르는 물에 수세시킨 다음 대기 중에서 물기가 없도록 말린후 cover glass를 덮는다(mounting).

10) 연구 대상 1명당 최소 30개의 중기 세포를 1,000배율의 현미경으로 검경하고 사진제작 한다

FX region이 4% 이상에서 확인될 때 양성으로 판정하였고, FX 이외의 다른 염색체 이상은 6% 이상에서 확인된 경우를 양성으로 판정하였다(Jacobs 등 1980).

3 통계 처리

염색체 이상 소견에 따른 증상의 분포에 대해서는 Chi 제곱 검증법을, 그리고 대상 환자의 성별 및 연령 차이에 대해서는 t-검증법을 사용하였으며 유의 수준은 p값 0.05이하로 하였다.

결 과

검사 당시 대상 아동들의 평균연령은 108.8±28.5개월이었으며 남녀간 연령별 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 1)

인색체의 핵형검사(Karyotyping) 결과, 모든 대상 아동에서 46XX 혹은 46XY로서 염색체 수에는 이상이 없었다. FX는 한 명에서도 발견되지 않았다.

Table 1. Demographic data of samples

Sex	Male		Female		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
	28	73.7	10	26.3	38	100
Mean±S.D(months)	109.0±26.8		108.3±34.6		108.8±28.5	
Range(months)	70-156		72-156		70-156	

t=0.06 df=36 p=0.951

Table 2. Symptoms and chromosomal abnormalities in 14 autistic children

Sex	Age (months)	Sum of positive symptoms			Chromosomal abnormalities
		Social interaction	Communication	Activities and interests	
		(5 items)	(6 items)	(5 items)	
M	70	3	3	3	b(C,E)
F	78	4	3	3	b(C)
M	79	5	3	2	b(A,E)
F	82	5	5	1	b(A)
F	84	5	5	3	g(3)
M	90	2	3	3	b(A)
F	93	5	4	4	b(6p23)
M	105	5	4	3	b(A,C), g(A)
M	108	5	3	3	b(A,C)
M	117	2	2	5	b(3)
M	120	5	4	1	b(A,B,C)
M	121	4	5	2	b(A,B)
M	128	5	4	5	b(A,C)
M	143	4	4	5	g(C)

^ab(C,E) means breakage in chromosome groups C and E g(3) means gap in chromosome group 3

고 찰

FX 이외의 염색체 구조의 이상은 14명(36.8%)에서 발견되었으며, 그 양상은 breakage 11명, gap 2명, breakage와 gap이 동시에 발견된 경우가 1명이었다. Denver(1960)의 염색체 군 분류에 의한 이상 염색체의 군은 A군의 이상이 4명, C군 3명 이었고, 두 군 이상의 염색체 구조 이상은 A군과 B군 동시에 발견된 경우가 1명, A군과 C군 동시 발견이 3명, A군과 E군 동시 발견이 1명, C군과 E군 동시 발견이 1명, A군과 B군 및 C군 동시 발견이 1명 이었다(Table 2).

염색체 구조에 이상이 있는 집단과 이상이 없는 집단을 DSM-III-R에 의한 자폐장애 증상 항목별로 비교하여 본 바, 모든 증상의 빈도는 양 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3)

자폐장애의 개념과 진단기준에는 현재까지 많은 변화가 있었다. DSM-III에서 비로소 조작적인 진단기준이 확립되었고(APA 1980), DSM-III-R(APA 1987)에서는 전반적 발달장애 범주에 자폐장애와 자폐장애 이외의 전반적 발달장애 두 집단으로 분류되었다. 이러한 분류도 완전한 것은 아니어서 앞으로의 연구에 의하여 재분류되거나 새로운 진단기준이 확립될 가능성이 높다. DSM-III-R의 자폐장애에 대한 기술은 순전히 임상적 수준일 뿐, 원인에 따른 분류나 기준은 아니다. 질병 분류에서 가장 바람직한 것은 원인에 따른 분류이지만 거의

Table 3. Differences in symptoms between normal and abnormal chromosomal groups

Symptoms	No. of patients with positive symptoms		Statistics		
	Normal	Abnormal	χ^2	df	p
Social interaction					
Lack of awareness	14	10	0.21037	1	0.6465
No seeking of comfort	13	10	0.49860	1	0.4801
No imitation	15	12	1.32554	1	0.2496
No social play	23	14	0.00000	1	1.0000
Impaired peer friendships	23	13	0.00000	1	1.0000
Communication					
No communication	5	4	0.02123	1	0.8841
Abnormal nonverbal communication	12	6	0.00785	1	0.9294
No imagination	23	14	0.00000	1	1.0000
Abnormal production of speech*	23	11	1.26484	1	0.2607
Abnormal form or content of speech*	18	14	2.48868	1	0.1147
Impaired conversation*	4	3	0.00000	1	1.0000
Activities and interests					
Stereotyped body movements	20	9	0.87746	1	0.3489
Preoccupation with parts of objects	22	9	2.77735	1	0.0956
Distress over changes	12	6	0.00785	1	0.9294
Insistence on routines	17	5	3.14900	1	0.0760
Restricted interests**	23	14	0.00000	1	1.0000

*Includes only verbal subjects.

**Includes those who use toys or express interests.

모든 정신장애와 마찬가지로 자폐장애의 원인적 기술도 아직은 요원하다.

염색체 연구도 자폐장애의 원인을 이해하기 위한 중요한 접근방법 중의 하나이다. 염색체의 이상 중에서 FX증후군은 Lubs(1969)에 의해 처음 보고되었고 1977년에서야 확인 되었다(Harvey등 1977) FX증후군은 정신지체를 초래하는 염색체 이상 중에서 Down증후군 다음의 흔한 원인으로 알려져 있으며(Hagerman등 1983), X염색체와 연관된 정신지체의 한 형태이다. 나아가 1980년대에는 FX증후군과 자폐장애와의 관련성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나 이들 연구방법의 문제점들을 살펴 보면 과거의 연구들은 자폐장애에 대한 뚜렷한 객관적인 진단기준 없이 주관적으로 진단한 경우가 있었다. 또한 1980년대 초기의 연구들은 남자 자폐장애 환자에서만 FX증후군이 동반된다고 하였다. 그러나 Cohen등(1989)은 여자 자폐장애 환자 33명 중 4명(12.1%)에서 FX증후군을 발견하였으며, 자신들의 연구 대상인 남자 자폐장애 환자의 8%(29/363)와 비교하여 볼 때 차이가 없다고 하였다. 다른 연구들에서도 여자 자폐장애 환자의 FX증후군이 보고되었나(Hagerman등 1986a ; Couteur와 Rutter 1988 ; Gillberg등 1988).

본 연구에서는 위에서 지적한 종래 연구 방법상의 문제들을 보완하였다. 즉, 진단기준은 가장 최근에 제정된 DSM-III-R을 사용하였으며 여자 자폐장애아 10명도 대상에 포함시켰다 그럼에도 불구하고 38명 중 한 명에서도 FX증후군을 발견할 수 없었다. 다만 X염색체가 속해있는 C군에서 3명이 염색체 구조의 이상을 보였으나 이상부위가 장완의 말단부가 아니어서 FX 염색체로 판정할 수 없었다. 본 연구 결과와 같이 자폐장애 환자에서 FX증후군을 한명도 발견할 수 없었던 연구들이 다수 있으나(Venter등 1984 ; White 1984 ; Goldfine등 1985 ; Puschel등 1985 ; 조수철과 둔신용 1986) 이와는 달리 일반아동에서 FX증후군의 빈도는 1,000명 신생아 남자중 0.9명(Herbst와 Miller 1980)에 비해 자폐장애 환자에서 FX증후군이 훨씬 많이 발견됨으로 FX증후군이 자폐장애의 중요한 원인적 요소라고 주장한 연구들(Watson등 1984 ; Blomquist등 1985 ; Gillberg와 Wahlström 1985 ;

Brown등 1986 ; Crowe등 1988)도 많다. 연구들간의 이치한 상반된 결과는 여러 측면에서 고려되어야 할 것이다. 첫째, 검사 당시의 기술적인 차이나 또는 환자의 약물복용 때문일 수가 있겠다(Crowe등 1988). 둘째, 연구마다 대상 선정의 진단기준 차이 때문일 수도 있다(Folstein과 Rutter 1988). 자폐장애의 진단을 위해서 본 연구에서는 DSM-III-R(APA 1987)을 이용하였으나 어떤 연구들에서는 아예 진단기준이 명시되지 않았거나(Chudley 1984 ; Mikkelsen 1984 ; Venter 등 1984). 다른 연구들에서는 Rutter의 진단기준(Gillberg와 Wahlström 1985)이나 과거의 DSM-III기 이용된 것들도 있어서(Watson등 1984 ; Brown등 1986) 본 연구와 직접 비교하기가 곤란할 수도 있겠다. 셋째, 대상의 인지기능이나 자폐장애 증상의 심한 정도의 차이 때문일 수도 있다. 넷째, 검사 세포수의 차이 때문일 수도 있겠다. 즉, 17~30개의 세포를 검사하여 24~61%정도에서 FX 염색체가 발견되기도 하였으나(Brown등 1982 ; Bromquist등 1985 ; Hagerman등 1986b), 100개의 세포를 검사하여 FX 염색체가 1~5%만 발견된 경우도 있었다(Pavton등 1989). 다섯째, 자폐장애 환자와 FX증후군과의 원인적 관련성에 대한 부정적인 견해로서 자폐장애에서 FX증후군이 동반되는 빈도가 생각만큼이나 흔치 않고 양자간에 인과관계가 성립되지 않을 가능성도 있겠다. DSM-III-R상 자폐장애 이외의 전반적 발달장애를 제외함으로써 매우 선택적인 대상으로 시행한 본 연구에서 FX증후군이 한명도 발견되지 않았다는 것은 자폐장애와 FX증후군의 인과관계를 부정하는 소견이라고 생각된다. Einfeld등(1989)은 45명의 FX 양성군과 나이, 성별, 지능을 부합시킨 정신지체 대조군 45명을 여러가지 검사도구를 사용하여 서로 비교하였다. 그 결과 FX 양성군에서 자폐장애의 유병율이 정신지체군에서보다 더 높지 않았고, 양군간의 자폐적 행동에는 유의한 차이가 없었다. 다른 연구들을 살펴 보아도 자폐장애 환자 중에서 FX증후군이 동반된 것은 25%에 이르는 것도 있지만 매우 소수이거나 아예 찾을 수 없었던 보고도 많았다. 또 FX증후군과 자폐장애와의 관련성을 주장한 보고들도 대조군과의 비교연구는 거의 없었고, 대조군과의 비교연구에서도 대상수

가 너무 적었으며 정신지체의 지능 정도를 평가하지 않아서 편견의 가능성을 배제할 수 없었다(Dvken 등 1988 ; Einfeld 1988).

본 연구에서 FX이외의 다른 염색체 구조의 이상은 14명(36.8%)에서 발견되었으며, 그 양상은 breakage 11명, gap 2명, breakage와 gap이 공존하는 경우 1명이었다. 이상 염색체 군은 A군의 이상인 경우가 4명, C군 3명, 두 군 이상 염색체 구조의 이상은 A군과 B군 동시에 발견된 경우가 1명, A군과 C군 동시에 발견이 3명, A군과 E군 동시에 발견이 1명, C군과 E군 동시에 발견이 1명, A군과 B군 및 C군에서 동시에 발견된 경우가 1명이었다. 염색체 구조의 이상에 관한 연구들로 trisomy 22 (Turner와 Jennings 1961), breakage(Sankar 1970), 상염색체의 fragile site(Wright 등 1986) 등이 있다. 기왕의 연구 결과들과 본 연구의 성적을 함께 고려해 보면 자폐장애에서 다양한 염색체 구조의 이상이 발견됨을 알 수 있다. 그러나 이러한 이상이 자폐장애에 국한된 특이한 것인지 혹은 특이성이 낮거나 없는 소견인지는 아직 분명치 않다. Goldfine 등(1985)은 37명의 자폐장애 환자와 대부분이 정신지체인 27명의 대조군에서 자폐장애 환자 32.4%와 대조군 22.2%에서 breakage 혹은 gap이 발견되어 양자간의 유의한 차이는 없다고 하였다. 또한 이상 염색체가 존재하는 군도 다양하게 발견되는데 이것 역시 유전의 결과인지 아니면 우연히 발견된 것인지에 대해서는 확실하지 않다. Reiss 등(1986)은 자폐적 행동이 상염색체의 구조적 이상을 동반하는 경우는 흔하지 않고, 특정한 염색체 혹은 염색체군에 국한된 것이 아니라고 하였다. 자폐장애 환자의 염색체검사서 전혀 이상을 발견할 수 없었던 연구도 있었다(Böök 등 1983). 또는 breakage 혹은 gap 등 염색체 구조의 이상은 FUDR로 초래될 수 있다(Sharma와 Sharma 1980)는 점을 간과할 수 없겠다.

염색체 구조에 이상이 있는 집단과 이상이 없는 집단을 DSM-III-R에 의한 자폐장애 증상 항목별로 비교하여 본 바, 모든 증상의 빈도는 양 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 자폐장애에서 상염색체 구조의 이상은 1960년대 중반부터 알려져 왔으나 임상적 의의는 아직까지 밝혀지지 않고 있다(Goldfine 등 1985). 그러나 Rutter 등(1971),

Folstein과 Rutter(1977) 및 August와 Lockhart(1984)는 자폐장애는 유전적 요소가 강하게 작용할 수 있으며, 여러가지 자폐장애 증상중에 아마 언어장애와 인지기능 장애만 유전될 것이라 고한 바 있으므로 상염색체 이상의 임상적 의의에 대한 연구가 앞으로 되어져야 할 것이다.

이상의 연구 결과들을 볼 때 FX증후군이 자폐장애에서 하나의 중요한 원인적 요인이라는 가설은 재고해 볼 필요가 있다. 양자간의 인과론적 관계를 검색하기 위해서는 자폐아동과 정상아동간의 FX 염색체 출현 빈도를 조사하고, 또 자폐장애와 유사한 증상을 가지는 다른 정신장애, 예를 들면, 정신지체나 발달성 언어장애에서의 FX증후군의 출현 빈도를 조사해 보아야 할 것이다.

References

- 조수철·문신용(1986) : 전반적 발달장애의 유전적 요인에 관한 연구. 서울의대 정신의학 11 : 169-175
- American Psychiatric Association(1980) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed.,(DSM-III), Washington, D.C., American Psychiatric Association, pp86-92
- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed-R. (DSM-III-R), Washington, D.C., American Psychiatric Association, pp33-39
- Anvret M, Gillberg C, Wahlström J, Albertsson-Wikland K, Davies K(1988) : Infantile autism, fragile (X) (q27.3) and RFLP analysis in an extended Swedish family. Clin Genet 34 : 265-271
- August GJ, Lockhart LH(1984) : Familial autism and the fragile X chromosome. J Autism Dev Disord 14 : 197-204
- Bénézech M, Noël(1985) : Fra(X) svndrome and autism. Clin Genet 28 : 93
- Blomquist HK, Bohman M, Edvinsson SO, Gillberg C, Gustavson KH, Holmgren G, Wahlström J (1985) : Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. Clin Genet 27 : 113-117
- Book JA, Nichtern S, Gruenberg E(1983) : Cytogenetical investigations in childhood schizophrania. Acta Psychiatr Scand 39 : 309-323
- Brown WT, Jenkins EC, Friedman E(1982) : Autism

- associated with the fragile-X syndrome. *J Autism Dev Disord* 12 : 303-308
- Brown WT, Jenkins EC, Cohen IL, Fisch GS, Wolf-Schein EG, Gross A, Waterhouse L, Fein D, Mason-Brothors A, Ritvo E, Rutenber BA, Bentley W, Castells S**(1986) : Fragile X and autism : a multicenter survey. *Am J Med Genet* 23 : 341-352
- Burd L, Martsof JT, Kerbeshian J, Jalal SM**(1988) : Partial 6p trisomy associated with infantile autism. *Clin Genet* 33 : 356-359
- Chudley AE**(1984) : Conference report. international workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 17 : 5-94(p52)
- Cohen DJ, Caparulo BK, Shaywitz BA, Bowers MB** (1977) : Dopamine and serotonin metabolism in neuropsychiatrically disturbed children. *Arch Gen Psychiatry* 34 : 545-550
- Cohen IL, Brown WT, Jenkins EC, Krawczun MS, French JH, Raguthu S, Wolf-Schein EG, Sudhalter V, Fisch G, Wisniewski K**(1989) : Fragile X syndrome in females with autism. *Am J Med Genet* 34 : 302-303
- Couteur A, Rutter M**(1988) : Fragile X in female autistic twins. *J Autism Dev Disord* 18 : 458-459
- Crandall BF, Carrel RE, Sparkes RS**(1972) : Chromosome findings in 700 children referred to a psychiatric clinic. *J Pediatr* 80 : 62-68
- Crowe RR, Tsai LY, Murray JC, Patil SR, Quinn J** (1988) : A study of autism using X chromosome DNA probes. *Biol Psychiatry* 24 : 473-479
- Denver Conference**(1960) : A proposed standard system of nomenclature of human meiotic chromosomes. *Am J Hum Genet* 12 : 384-388
- Dykens E, Leckman J, Paul R, Watson M**(1988) : Cognitive, behavioral, and adaptive functioning in fragile X and non-fragile X retarded males. *J Autism Dev Disord* 18 : 41-52
- Einfeld SL**(1988) : Autism and fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 30 : 237-238
- Einfeld S, Molony H, Hall W**(1989) : Autism is not associated with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 34 : 187-193
- Folstein S, Rutter M**(1977) : Infantile Autism : a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18 : 297-321
- Folstein S, Rutter M**(1988) : Autism : familial aggregation and genetic implications. *J Autism Dev Disord* 18 : 3-30
- Gillberg C, Forsell C**(1984) : Childhood psychosis and neurofibromatosis-more than a coincidence? *J Autism Dev Disord* 14 : 1-8
- Gillberg C, Winnergard I, Wahlström J**(1981) : The sex chromosome-one key to autism? an XYY case of infantile autism. *Appl Res Ment Retard* 5 : 353-360
- Gillberg C, Wahlström J**(1985) : Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses : a population study of 66 cases. *Dev Med Child Neurol* 27 : 293-304
- Gillberg C, Wahlström J, Johansson R, Tornblom M, Albertsson-Wikland K**(1986) : Folic acid as an adjunct in the treatment of children with the autism-fragile-X syndrome(AFRAX). *Dev Med Child Neurol* 28 : 624-627
- Gillberg C, Ohlson VA, Wahlström J, Steffenburg S, Blivik**(1988) : Monozygotic female twins with autism and the fragile-X syndrome(AFRAX). *J Child Psychol Psychiatry* 29 : 447-451
- Goldfine PE, McPherson PM, Heath CGA, Hardesty VA, Beauregard LJ, Gordon B**(1985) : Association of fragile X syndrome with autism. *Am J Psychiatry* 142 : 108-110
- Hagerman RJ, McBogg P, Hagerman PJ**(1983) : The fragile X syndrome : history, diagnosis and treatment. *J Dev Behav Pediatr* 4 : 122-130
- Hagerman RJ, Chudley AE, Knoll JH, Jackson III AW, Kemper M, Ahmad R**(1986a) : Autism in fragile X females. *Am J Med Genet* 23 : 375-380
- Hagerman RJ, Jackson III AW, Levitas A, Rimland B, Brader M**(1986b) : An analysis of autism in fifty male with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 23 : 359-374
- Hansen A, Brask BH, Nielson J, Rasmussen K, Silesen I**(1977) : A case report of an autistic girl with an extra bisatellited marker chromosome. *J Autism Childhood Schizophrenia* 7 : 263-267
- Harvey J, Judge C, Wiener S**(1977) : Familial X-linked mental retardation with an X chromosome abnormality. *J Med Genet* 14 : 46-50
- Herbst D, Müller J**(1980) : Nonspecific X-linked mental retardation : II. the frequency in British Columbia. *Am J Med Genet* 7 : 461-469

- Howard-Pebbles PN(1982) : Non-specific X-linked mental retardation. *J Ment Defic Res* 26 : 205-213
- Jacobs PA, Glover TW, Mayer M, Fox P, Gerrard W, Dunn HG, Herbst DS(1980) : X-linked mental retardation : a study of 7 families. *Am J Med Genet* 7 : 471-489
- Jayakar P, Chudley AE, Ray M, Evans Ja, Perlov J, Wand R(1986) : Fra(2) (q13) and Inv(9) (p11 q12) in autism : causal relationship ? *Am J Med Genet* 23 : 381-392
- Judd LL, Mandell AJ(1968) : Chromosomal studies in early infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 18 : 450-457
- Kanner L(1943) : Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2 : 217-250
- Kanner L, Lesser LI(1958) : Early infantile autism. *Pediatr Clin North Am* 5 : 711-730
- King PD(1975) : Early infantile autism : relation to schizophrenia. *J Am Acad Child Psychiatry* 14 : 666-682
- Kuperman S, Beeghly JHL, Burns TL, Tsai LY(1985) : Serotonin relationships of autistic probands and their first-degree relatives. *J Am Acad Child Psychiatry* 24 : 186-190
- Lejeune J(1982) : Is the fragile X syndrome amenable to treatment ? *Lancet* 1 : 273-274
- Lubs HA(1969) : A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21 : 231-244
- Mahler MS(1965) : On early infantile psychoses : the symbiotic and autistic syndromes. *J Am Acad Child Psychiatry* 4 : 554-568
- Mariner R, Jackson III AW, Levitas A, Hagerman RJ, Braden M, McBogg PM, Smith ACM, Berry R(1986) : Autism, mental retardation, and chromosomal abnormalities. *J Autism Dev Disord* 16 : 425-440
- Mikkelsen M(1984) : Conference report : international workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 17 : 5-94(p52)
- Ornitz EM, Ritvo E(1976) : The syndrome of autism : a critical review. *Am J Psychiatry* 133 : 609-621
- Payton JB, Steele MW, Wenger SL, Minshew NJ(1989) : The fragile X marker and autism in perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28 : 417-421
- Prior MR(1987) : Biological and neuropsychological approaches to childhood autism. *Br J Psychiatry* 150 : 8-17
- Pueschel SM, Herman R, Groden G(1985) : Screening children with autism for fragile X syndrome and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 15 : 335-338
- Reiss AL, Feinstein C, Rosenbaum KN(1986) : Autism and genetic disorders. *Schizophr Bull* 12 : 724-734
- Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM(1985) : Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 142 : 74-77
- Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jones MB, McMahan WM, Petersen PB, Jenson WR, Mo A(1989) : The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism : recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry* 146 : 1032-1036
- Rutter M, Bartak L, Newman S(1971) : Autism-a central disorder of cognition and language. In : *Infantile Autism : Concepts, Characteristics and Treatment*, edited by Rutter M, London, Churchill-Livingston, pp 148-173
- Sankar DV(1970) : Chromosome breakage in infantile autism. *Dev Med Child Neurol* 12 : 572-575
- Scarborough PR, Carroll AJ, Finley SC, Hamerick K(1986) : Partial trisomy 6p and partial trisomy 22 from 3 : 1 meiotic disjunction of material (6 p ; 22q) translocation. *J Med Genet* 23 : 185-187
- Sharma AK, Sharma A(1980) : *Chromosome Techniques : Theory and Practice* 3rd ed., London, Butterworths, p505
- Smalley SL, Asarnow RF, Spence MA(1988) : Autism and genetics. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 953-961
- Sutherland G(1982) : Heritable fragile sites on human chromosomes : VIII. preliminary population cytogenetic data on the folic acid sensitive fragile sites. *Am J Hum Genet* 34 : 452-458
- Turner G, Jennings AN(1961) : Trisomy for chromosome 22. *Lancet* 1 : 49-50
- Turner G, Till R, Daniel A(1978) : Marker X chromosomes, mental retardation and macroorchidism. *N Engl J Med* 299 : 1472
- Venter PA, Hof JO, Cietzee DJ, van der Walt C, Retief

- AE(1984) : No marker (X) syndrome in autistic children. *Hum Genet* 67 : 107
- Verma RS, Babu A(1989) : Human chromosomes. NY, Pergamon Press, pp.16-124
- Wahlström J, Steffenburg S, Hellgren L, Gillberg C (1989) : Chromosome findings in twins with early-onset autistic disorder. *Am J Med Genet* 32 : 19-21
- Wakabayashi S(1979) : A case of infantile autism associated with Down syndrome. *J Autism Dev Disord* 9 : 31-36
- Watson MS, Leckman JF, Annex B, Breg WR, Boles D, Volkmar FR, Cohen DJ(1984) : Fragile X in a survey of 75 autistic males. *N Engl J Med* 310 : 1467
- White B(1984) : Conference report : international workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 17 : 5-94(p52-53)
- Wright HH, Young SR, Edwards JG, Abramson RK, Duncan J(1986) : Fragile X syndrome in a population of autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry* 25 : 641-644
- Young JG, Newcorn JH, Leven LI(1989) : Pervasive developmental disorder. In : *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 5th ed., edited by Kaplan FL, Sadock BJ. Baltimore, Williams & Wilkins, pp1775-1776

ABSTRACT

Korean J Child & Adol Psychiatr 2 : 66~75, 1991

GENETIC STUDY IN AUTISTIC CHILDREN

- Chromosomal Analysis -

Chul-Ho Jung, M.D., Inn Hwan Lee, M.D.

Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Taegu

The authors studied chromosomal abnormalities in 38 autistic children meeting the diagnostic criteria of DSM-III-R in order to investigate genetic factor in autistic disorder.

There were 28 males and 10 females, with the mean age being 108.8 ± 28.5 months (70-156 months).

All samples were analyzed on short-term lymphocyte cultures in Medium 199 that contained FUDR.

The fragile X chromosome was not found in any of the patients.

There were other chromosomal abnormalities in 14(36.8%) of 38 patients, such as breakage, 11 cases ; gap, 2 case ; breakage and gap, 1 case. In the grouping of chromosomal abnormalities, group A patients were 4 cases ; group C were 3 cases ; group A and B was 1 case ; group A and E was 1 case ; group C and E was 1 case ; group A, B and C was 1 case.

There were no statistical significance in the 16 symptoms of autistic disorder of DSM-III-R between patients with chromosomal abnormalities and patients without chromosomal abnormalities.

These results do not support the hypothesis that fragile X chromosome is an etiological factor in autistic disorder.