

자폐장애 환자의 세포유전학적 분석*

CYTOGENETIC ANALYSIS OF CHILDREN WITH AUTISM*

정철호** · 이제영*** · 박영남** · 박종한** · 김정범** · 김재룡**** · 전효진****

Chul-Ho Jung, M.D.,** Je Young Lee, M.D.,*** Young Nam Park, M.D.,**
Jonghan Park, M.D.,** Jung Bum Kim, M.D.,**
Jae Ryong Kim, M.D.,**** Hyo-Jin Chun, M.D.,****

요 약 : 자폐장애와 fragile X 증후군의 관련성과 자폐장애 환자에서 특이한 염색체 이상유무를 알고자 자폐장애 환자 29명을 대상으로 하고, 질병대조군으로 정신지체 환자 30명을 대상으로 하여, 1) PHA 자극 말초혈 입파구의 G분염에 의한 상용 염색체검사를 실시하여 염색체 이상 유무를 확인하고, 2) MTX를 함유한 배지에서 fragile site 분석을 각각 실시하였다.

연구결과 G 분염에 의한 상용 염색체검사에서는 자폐장애군과 정신지체군에서 모두 46XX 혹은 46XY로서 정상 핵형을 보였으며, fragile site 분석결과에서 fra X(q27.3)은 두 군 모두에서 한 명도 발견되지 않았다.

Fragile X 이외의 염색체 이상을 보인 예는 자폐장애군에서 11명(37.9%), 정신지체군에서 10명(33.3%) 발견되었으나 자폐장애군과 정신지체군 상호간에 유의성 있는 차이는 발견할 수 없었으며, fragile site와 gap이 A, B, C, D, E군에서 다양하게 분포되어 있어 의미있는 분절 부위는 없었다.

Fragile site가 관찰된 세포의 수는 자폐장애군에서 31개로 관찰한 모든 중기 세포의 3.6%에 해당하였고 정신지체군에서 29개, 3.2%가 발견되었으며, gap이 관찰된 세포의 수는 자폐장애군에서 43개로 관찰한 모든 중기세포의 4.9%에 해당하였고 정신지체군에서 35개, 3.9%가 발견되었다.

이상의 결과에서, 본 연구에서 조사대상으로 한 자폐장애군에서는 fragile(X)(q27.3)가 한 예에서도 관찰되지 않아, fragile X 증후군에 의한 자폐장애는 매우 드물 것으로 생각되며, fragile X 증후군을 자폐장애의 직접적인 원인으로는 생각하기 힘들다. 그리고 자폐장애 환자에서 관찰되는 fragile site와 gap은 정신지체군에서도 비슷한 빈도 및 양상으로 관찰되는 바 자폐장애 환자의 특이한 소견은 아니었다.

중심 단어 : 약체 X 염색체 · 염색체 이상 · 자폐증 · 정신지체.

*이 연구는 1991년도 동산의료원 특수과제연구비로 이루어졌음.

**계명대학교 의과대학 정신과학교실 및 의과학 연구소 Department of Psychiatry and Institute for Medical Science, School of Medicine, Keimyung University, Taegu

***이제영 신경정신과의원 Dr. Lee's Neuropsychiatric Clinic

****계명대학교 의과대학 임상병리학교실 및 의과학 연구소 Department of Clinical Pathology and Institute for Medical Science, School of Medicine, Keimyung University, Taegu

서 론

자폐장애란 다른사람과의 기본적인 접촉 미저도 거부하고 고립된 자기세계 속에서 살며 심한 언어장애와 기이한 행동을 반복하는 장애(Kanner 1943)로 아직까지도 분명한 원인을 밝혀내지 못하고 있다. 현재 사용되고 있는 자폐장애의 진단기준은 1987년 미국 정신의학회에서 수정 제정한 정신장애 진단 통계 편람 제 3 판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised; DSM-III-R)으로. 이의 진단기준은 1) 사회적 상호작용의 질적인 장애, 2) 의사소통과 상상력의 질적인 장애, 3) 활동과 관심의 폭의 현저한 제한, 4) 유아 혹은 소아에서의 발병 등으로서 이는 종전의 진단기준에 비해 보다 선택적이고 객관적인 자폐장애의 진단기준이다. 하지만 대다수의 정신장애처럼 자폐장애의 진단도 원인에 의한 진단이 아니라 임상적 증상에 따른 진단이기 때문에 앞으로 자폐장애의 원인에 대한 활발한 연구의 진행과 함께 이들의 진단기준도 수정되거나 새로운 진단 분류가 발견될 가능성이 많다.

자폐장애의 원인은 기질적 요인(Ornitz와 Ritvo 1976), 생화학적 이상(Kuperman등 1985), 유전적 요인(Folstein과 Rutter 1977; Ritvo등 1989) 및 심리적 요인(King 1975) 등이 있다. 자폐장애 환자의 75~90%에서 정신지체를 동반하고(Steffenburg와 Gillberg 1989), 29%가 사춘기를 전후하여 간질증상을 보인다(Gillberg와 Steffenburg 1987)는 사실이나 신경학적 검사, 뇌파검사, 뇌전산화 단층촬영 등에서 자주 이상 소견이 나타난다는 사실(Popper 1988) 등이 자폐장애의 기질적 요인의 증거로 제시되고 있다. 생화학적 이상으로는 자폐장애 환자의 1/3에서 혈중 serotonin이 증가되고(Anderson등 1987), 뇌척수액의 homovanillic acid(HVA) 농도가 자폐장애 환자에서 높게 나타났다(Cohen등 1974). 그리고 유전적 요인에 대해서는 환자의 형제자매의 조사(Folstein과 Rutter 1988; Ritvo등 1989)에서 자폐장애의 발병 일치율이 일반인구에서의 발생을 0.04~0.05% (American Psychiatric Association; APA, 1987)에 비해 50~200배의 높은 빈도를 보이고, 쌍생아 연구(Folstein과 Rutter 1977; Ritvo등 1985; Wahlström등 1989)에서는 자폐장애의 발병일치율이 일란성 쌍생

아에서 80%, 이란성 쌍생아에서 13%의 빈도를 보여 유전적 요인의 중요성이 부각되고 있다. 또한 자폐장애 환자에서 fragile X를 포함한 여러 염색체이상(Gillberg와 Wahlström 1985)과 결절성 경화증(Lotter 1974), 신경섬유종증(Gillberg와 Forsell 1984), 페닐케톤노증(Friedman 1969) 등의 유전질환들이 발견된 사실도 자폐장애의 유전적 요인을 강조하고 있다. 이에 Smalley등(1988)은 자폐장애의 유전양상으로 상염색체의 열성 유전, X 염색체와 연관된 유전 및 산발적 염색체 이상을 보고하였다.

최근들어 염색체검사 기술의 발달로 자폐장애의 염색체 이상에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 이에 대한 보고로서는 염색체의 분절(Sankar 1970), Gp⁺(Crandall등 1972), 13과 22의 전좌(Hansen등 1977), large Y(Hoshino등 1979), 삼배체 21(Wakabayashi 1979), XYY(Gillberg등 1984), fragile X(q27.3)(Fryns등 1984; Watson등 1984; Gillberg와 Wahlström 1985; Blomquist등 1985; Brown등 1986; McGillivray등 1986; Crowe등 1988; Wahlström등 1989), fragile(6)(q26), fragile(16)(q23)(Goldfine등 1985), fragile(2)(q13)(Jayakar등 1986), XXXY, 3p⁻, 5p⁺, 8p⁻(Reiss등 1986), 17p⁻(Mariner등 1986), 삼배체 22(Scarborough등 1986), 삼배체 6p(Burd등 1988) 및 XXX, XXY(Young등 1989)등의 염색체 이상 소견이 자폐장애에서 발견되고 있으나 이들이 자폐장애와 연관이 있는 특이한 소견인지는 아직 확실할 수 없다. 특히 이들중 정신지체의 한 원인이 되는 fragile X 증후군과 자폐장애의 관련성에 대한 연구와 자폐장애에서 많이 발견되는 염색체의 분절에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나 이들 사이의 관련성 여부는 현재까지 논란의 대상이 되고 있다.

이에 저자들은 자폐장애 환자와 정신지체 환자의 염색체를 검사하여 염색체 이상 유무를 조사하고, 자폐장애와 fragile X 증후군과의 관련성 그리고 자폐장애에 관련된 특이한 염색체 이상이 있는지를 규명해 보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

자폐장애 환자 29명(남 26명, 여 3명) 및 정신지체 환자 30명(남 17명, 여 13명)을 대상으로 하였다.

염색체 검사 당시 대상 아동들의 평균연령은 자폐장애군 46.3±19.3개월(27~98개월), 정신지체군 94.1±46.1개월(24~228개월)이었고 남녀 비율은 자폐장애군에서 8.7 : 1, 정신지체군 1.3 : 1이었다. 이들중 두부 X-선 검사, 뇌파검사, 혹은 뇌전산화 단층촬영에서 이상이 발견된 자는 자폐장애군에서 4명, 정신지체군에서 7명이었다. 정신지체군에서 정신지체의 정도는 경증(Mild)이 26명(86.7%), 중등도(Moderate) 1명(3.3%), 중증(Severe) 3명(10%)이었다(Table 1).

2. 연구방법

1) 진단기준

자폐장애 및 정신지체의 진단은 1987년 미국 정신의학협회에서 제정한 DSM-III-R의 진단 기준(APA)에 의거하여 정신과 전문의에 의해 진단되었다. 정신지체의 경우에는 임상적 평가와 아울러 계명대학교 동산의료원 정신과의 임상심리 검사실과 대구대학교 재활과학대학 심리검사실에 의뢰하여 한국판 WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), 고대-비네 검사, PTI (Pictorial Test of Intelligence), DAP (Draw A Person) 검사 등의 지능검사와 그의 발달검사 (Schopler & Reichler), 시지각검사 (Berry Test of Visual Motor Integration), 언어발달검사, 사회성숙도 검사, 유아의 놀이발달척도 (Belsky & Most) 검사 등을 실시하여 정신지체의 정도를 종합적으로 평가하였다.

2) 염색체 검사

(1) 염색체 상용검사

Table 1. Characteristics of autistic disorder and mental retardation

	Autistic disorder	Mental retardation
No. of patients	29	30
Male/Female	26/3	17/13
M/F ratio	8.7/1	1.3/1
Mean age±SD(months)	46.3±19.3	94.1±46.1
Range	27-98	24-228
Other psychiatric problems	5*	4
Neurologic problems**	4	7

* All mental retardation

** Confirmed by EEG, skull X-ray or brain CT

70% 알코올을 적신 탈지면으로 채혈할 부위를 깨끗이 소독한 후 heparin을 전처리한 3ml 회용 주사기로 말초혈액 2~3ml를 채취하여 이중 1ml를 RPMI 1640(Gibco제) 7.5ml에 fetal bovine serum 1.5ml를 혼합한 배양액 9ml에 분주하고, 여기에 3차 증류수 10ml를 가한 lyophilized phytohemagglutinin(Gibco제, M-form; PHA) 0.1ml를 첨가한 다음, 배양관 개구부 주위가 오염되지 않도록 주의하면서 혈액이 배지와 섞이도록 부드럽게 흔들어준 후에 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 70시간 배양하였다. 이후 Colcemid 용액(Gibco제) 0.07ml(최종농도 0.07M)를 첨가하고 다시 90분간 배양한 다음, 배양액을 15ml 원심분리관에 옮겨 200g로 8분간 원심분리하였다. 그리고 suction pump를 이용하여 상층액을 제거한 다음, KCl 5.6g을 3차증류수에 녹여 1 : 1로 만든 37°C 저장액(0.56%, 혹은 0.075M KCl)을 첨가하고, 37°C 수조에 10~15분간 둔 후 다시 200g로 8분간 원심분리하고 상층액을 제거한 다음, 무수메타놀과 glacial acetic acid를 사용직전에 3 : 1로 혼합한 고정액 6ml를 첨가하여 고정하고 2~5°C에 20~30분간 두었다. 이후 원심분리(200g, 8분)한 후 상기 고정과정을 2~3회 반복하여 세포의 양에 따라 고정액의 양을 조절하여 세포양의 농도가 우유빛 유리같은 정도가 되도록 현탁시켰다. 세포현탁액 3~4방울을 습도 40% 이상의 실온 하에서 2~5°C의 고정액에 처리한 slide glass위에 떨어 뜨린후 공기 건조시켰다. 제작한 slide는 60°C 환풍건조기에 옮겨 다음날 아침까지 두었다. G분염은 65°C 2 X SCC 용액에 slide를 10~20분간 처리한 후 Soerensen 완충액(pH 6.8)으로 세척하고 공기건조시켰다. 그리고 Wright 염색액(일본 Muto제)과 완충액을 1 : 3~5의 비율로 염색직전에 혼합한 염색액을 slide위에 얹은 다음 3분간 염색한 후 세척, 건조시켰다. 이후 연구대상 1명당 최소 20개의 G분염 증기세포를 1,000배율의 현미경으로 검경하였고, 염색체의 수 및 구조적 이상이 발견되면 사진 제작하였다.

(2) 염색체의 fragile site 검사

염색체 상용검사와 동일한 방법으로 70시간 배양한 후에, lyophilized methotrexate(Sigma제; MTX) 10mg을 3차증류수 10ml에 녹인 MTX 용액 0.1ml를 가한후 배양용기에 빛을 차단한 다음 24시간 더 배양하였다. 염색체 상용검사와 동일한 방법으로 제작한

slide는 Giemsa 염색액(Gibco제)으로 염색하여 1,000 배율의 현미경으로 검경하였고, fragile site등의 이상이 발견되면 그 위치를 기록하고 메타놀로 탈색하여 상기한 방법대로 G분염하였다. 그리고 연구대상 1명당 최소 30개의 G분염 중기세포를 검경하고 사진 제작하였다. Fragile X 부위는 4% 이상에서 확인될때 양성으로 판정하였고 기타의 fragile site는 6% 이상인 경우 양성으로 판정하였다(Jacobs등 1980).

결 과

1. 자폐장애군의 염색체 소견

G분염에 의한 상용 염색체검사에서는 모두 46XX

Table 2. Chromosomal abnormalities in autistic disorder

No.	Sex	Age (months)	DSM-III-R			Chromosomal abnormalities
			A	B	C	
1	M	26	3	2	4	Fra(X)(q13)
2	M	27	5	3	3	Fra(3), Gap(Cq), Fra(Dq)
3	M	27	3	3	3	Gap(Cq)
4	M	28	3	3	2	Cap(1), Cap(3)
5	M	38	3	3	2	Gap(3)
6	M	48	3	3	3	Gap(3p), Gap(Dq)
7	M	55	4	4	2	Gap(Xq)
8	M	60	4	3	4	Fra(3)
9	M	96	4	3	3	Fra(1)
10	F	29	4	3	2	Fra(3)
11	F	36	3	3	3	Gap(2q), Gap(Dq)



Fig. 1. Metaphase chromosomes with fragile sites from autistic patient. The large arrowhead indicate the fra(3)(p14) and the small arrowhead indicate the fra(1)(p12).

혹은 46XY로서 정상 핵형을 보였으며, fragile site 분석결과 fra(X)(q13)이 한 명에서 발견되었으나 fra(X)(q27.3)은 한 명도 발견되지 않았다. Fragile(X)(q27.3) 이외의 염색체 이상을 보인 예는 자폐장애 환자 29명중 11명(37.9%)에서 발견되었으며, 그 양상은 fragile site가 4명, gap이 6명, fragile site와 gap이 동시에 발견된 경우가 1명이었다. 염색체 군 분류에 의한 이상 염색체의 군은 A군만의 이상이 5명, C군만의 이상이 3명이었고, A군과 D군에서 동시에 이상이 발견된 경우가 2명, A군과 C군, D군에서 동시에 이상이 발견된 경우가 1명이었다(Table 2, Fig. 1).

Table 3. Chromosomal abnormalities in mental retardation

No.	Sex	Age (months)	Severity of mental retardation	Chromosomal abnormalities
1	M	25	Mild	Gap(Bq)
2	M	60	Mild	Gap(Cq)
3	M	69	Mild	Fra(9)(q12)
4	M	84	Moderate	Gap(3)
5	M	136	Mild	Fra(3), Gap(3), Gap(Bq)
6	M	168	Mild	Fra(7)(q33)
7	F	84	Mild	Gap(Dq), Gap(Eq)
8	F	84	Mild	Fra(X)(q13)
9	F	125	Mild	Gap(3)
10	F	144	Mild	Fra(X)(q25)

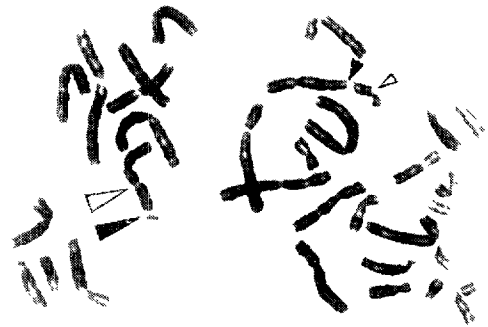


Fig. 2. Metaphase chromosomes with fragile sites from mental retardation patient. The large-black arrowhead indicate the fra(X)(q27) and the large-empty arrowhead indicate the fra(X)(q21). The small-black arrowhead indicate the fra(4)(q31) and the small-empty arrowhead indicate the fra(4)(q12).

Table 4. Numbers of cell with fragile sites and gaps in autistic disorder and mental retardation

Groups	Cases	Total cell examined	Fragile site(%)	Gap(%)
Autistic disorder	29	870	31(3.6%)	43(4.9%)
Mental retardation	30	900	29(3.2%)	35(3.9%)

2. 정신지체군의 염색체 소견

G분염에 의한 상용 염색체검사에서는 모두 46XX 혹은 46XY로서 정상 핵형을 보였으며, fragile site 분석결과 fra(X)(q13), fra(X)(q25)가 각각 한 명씩 발견되었으나 fra(X)(q27.3)은 한 명에서 한개만이 발견되어 본 연구의 판정기준에 따라 음성으로 판정되었다. Fragile(X)(q27.3) 이외의 염색체 이상을 보인 예는 정신지체 환자 30명중 10명(33.3%)에서 발견되었으며, 그 양상은 fragile site가 4명, gap이 5명, fragile site와 gap이 동시에 발견된 경우가 1명이었다. 염색체 군 분류에 의한 이상 염색체의 군은 A군만의 이상이 2명, B군만의 이상이 1명, C군만의 이상이 5명이었고, A군과 B군에서 동시에 이상이 발견된 경우가 1명, D군과 E군에서 동시에 이상이 발견된 경우가 1명이었다(Table 3, Fig. 2).

3. Fragile site와 Gap이 발견된 세포수의 비교

Fragile site가 발견된 세포의 수는 자폐장애군에서 870개의 검사 세포중 31개로 관찰한 모든 증기 세포의 3.6%에 해당하였고, 정신지체군에서는 900개의 검사 세포중 29개, 3.2% 발견되었다. 또 gap이 발견된 세포의 수는 자폐장애군에서 870개의 검사 세포중 43개로 관찰한 모든 증기 세포의 4.9%에 해당하였고, 정신지체군에서는 900개의 검사 세포중 35개, 3.9% 발견되었다(Table 4).

고 찰

염색체의 이상과 연관된 자폐장애의 경우가 많이 보고(Sankar 1970; Crandall등 1972; Hansen등 1977; Hoshino등 1979; Wakabayashi 1979; Brown등 1982; Gillberg등 1984; Goldfine등 1985; Mariner등 1986; Jayakar등 1986; Scarborough등 1986; Reiss등 1986; Burd등 1988; Young등 1989) 되면서 자폐장애의 원인을 염색체의

이상에서 찾아보려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 1969년 Lubs가 정신지체의 가족 연구에서 처음 보고하였고, 1977년 Sutherland가 Xq27.3 부위의 염색체에 fragile site가 있음을 확인한 이후 fragile X 증후군과 자폐장애의 연관성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Fragile X 증후군 중에서 자폐장애의 진단기준에 부합되는 경우가 Brown등(1986)의 연구에서 17%, Borghgraef등(1987)에서 39%, Bregman등(1988)에서 7%가 발견되어 fragile X 증후군이 자폐장애의 한 원인일 수 있다는 가능성을 보여주고 있다.

그러나 fragile X 증후군과 자폐장애와의 연관성에 관한 기존의 연구들은 방법상에 다소의 문제들이 있었다. 과거의 연구들은 자폐장애에 대한 뚜렷한 진단기준이 없이 시행하여 연구 대상의 선정에 문제가 많았고(Folstein과 Rutter 1988), 원래 fragile X 증후군이 정신지체의 주요 원인이 되며 또한 자폐장애 환자의 상당수가 정신지체라는 사실을 상기할 때 자폐장애가 없는 정신지체 환자를 대상으로 하는 대조군과의 비교연구가 거의 없었고, 대조군과의 비교연구에서도 대상수가 너무 적었으며 정신지체의 지능 정도를 평가하지 않아서 편견의 가능성을 배제할 수 없었다(Borghgraef등 1987; Dykens등 1988; Einfeld 1988). 그리고 fragile X 증후군과 자폐장애가 관련이 있다는 검사자의 선입관 또한 검사 결과에 영향을 줄 수 있다는 사실이 지적되어 왔다(Einfeld등 1989).

본 연구에서는 위의 문제들을 보완하기 위해 DSM-III-R의 진단기준을 사용하여 연구 대상의 선택을 엄격히 하였고, 동시에 정신지체 환자를 대조군으로 하여 비교하였다. 또한 검사자의 편견을 없애기 위하여 연구 대상자의 채혈시에 진단명을 감추고 무작위적으로 채혈하였다. 그리고 초기의 연구들은 남자 자폐장애 환자에서만 fragile X 증후군이 나타난다고 하였으나, Cohen등(1989)은 여자 자폐장애 환자의 12.1%에서 fragile X 증후군을 발견하여 남자 자폐장애 환자와 차이가 없다고 보고하여 본 연구에서는 여자 자폐장애 환자도 포함시켰다. 그러나 본 연구 결과 전 대상에서 fragile X 증후군은 한명도 발견되지 않았다. 기존의 다른 연구에서도 자폐장애 환자 중에 fragile X 증후군이 동반된 경우가 25%(Gillberg와 Wahlström 1985)에 이르는 것도 있지만 매우 소수이거나 본 연구 결과처럼 아예 찾을 수 없었던 보고도

많았다(Leckman 1984 ; Venter 1984 ; White 1984 ; Goldfine등 1985 ; Pueschel등 1985 ; 조수철과 문신용 1986 ; 정철호와 이인환 1991 ; 채성수 등 1992).

이처럼 여러 상반된 연구결과들이 나타나는 이유는 첫째, 연구 대상수의 차이 때문이다. Fisch등(1988)은 기존의 연구들을 비교 검토한 결과 대상수가 최소한 75명 이상일 때 자폐장애나 정신지체에서 fragile X 증후군이 발견될 가능성이 많다고 하였다. 둘째, 정신지체나 자폐증상의 심한 정도의 차이 때문이다(Levitas등 1983). 경한 정신지체 일수록 원인 불명이나 심리적 환경적 원인이 많고 정신지체의 정도가 심할수록 유전적 및 기질적 원인이 많으며(Popper 1988), 기존의 연구에서도 수용기관에 수용된 심한 정신지체를 동반하거나 증상이 심한 자폐장애 환자를 대상으로 한 경우(Brown등 1986 ; McGillivray등 1986)에 fragile X가 더 많이 발견되었다. 셋째, 검사 세포수의 차이 때문일 수도 있다(Payton등 1989). Fragile X 염색체는 염색체 구조의 이상을 가진 다른 질환과는 달리 모든 세포에서 발견되지는 않으며, 최상의 조건에서도 검사 세포의 50% 이상에서 관찰하기는 어렵다(Turner와 Jacobs 1983). 그래서 Tommerup등(1988)은 검사 세포수가 50~100개는 되어야 fragile X의 존재를 발견하지 못할 가능성을 1~5%로 줄일 수 있다고 했다. 넷째, fragile X 증후군의 양성 판정기준이 1~4%(Jacobs등 1980 ; Goldfine등 1985 ; Fisch등 1986 ; Wright등 1986)로 연구마다 차이가 나는 것도 원인이 될 수 있다. 다섯째, 조직배양중에 첨가되는 fluorodeoxyuridine이나 MTX의 영향(Sharma와 Sharma 1980)이나 환자의 비타민 복용 유무도 그 이유가 될 수 있다. Crowe등(1988)은 첫 검사에서는 나타나지 않았던 환자가 15개월후의 재검사시에 양성으로 확인되어 이러한 가능성을 시사했다. 끝으로 연구대상 선정의 진단기준 차이때문일 수 있다(Folstein과 Rutter 1988). 본 연구에서는 자폐장애의 진단기준으로 DSM-III-R(APA 1987)을 사용하였으나 진단기준이 명시되지 않았거나(Chudley 1984 ; Venter등 1984), Rutter의 진단기준(Rutter 1978)이나 DSM-III의 진단기준(APA 1980) 등이 사용되어 연구결과의 직접비교에 어려움이 있다.

그러나 이제까지의 fragile X 증후군과 자폐장애와

의 관련성에 대한 연구와 본 연구의 결과를 검토해보면, 상기의 여러 문제들에도 불구하고 연구의 결과가 너무도 다양하고 이들 결과사이에 통계적인 의미가 없기 때문에 fragile X 증후군과 자폐장애사이에 특이한 관련성이 없을 가능성도 많다(Einfeld등 1989). Payton등(1989)은 85명의 자폐장애 환자에서 fragile X의 빈도가 2.4%로 이는 정신지체 환자의 fragile X 빈도 3%(Howard-Pebbles 1982)와 비슷하여, fragile X가 정신지체보다 자폐장애에서 더 증가하지 않으며 다만 정신지체에 동반될 수 있는 fragile X의 영향이라고 하였다. 또한 Goldfine등(1985)은 37명의 자폐장애 환자 중에서 fragile X 증후군을 한명도 발견하지 못하였으며 이들 양자간의 상호 관련성은 희박할 것이라고 했고, Einfeld등(1989)은 45명의 fragile X 양성군과 나이, 성별, 지능을 부합시킨 정신지체 대조군 45명을 여러가지 검사도구를 사용하여 서로 비교한 결과 fragile X 양성군에서 자폐장애의 유병율이 정신지체군에서보다 더 높지 않았고 양군간의 자폐적 행동에는 유의한 차이가 없었다. 따라서 자폐장애에서 나타나는 fragile X 증후군은 자폐장애 증상을 동반한 정신지체의 일부에서 나타나는 현상일 가능성이 많다.

본 연구 결과 fragile(X)(q27.3) 이외의 다른 염색체의 이상소견은 자폐장애군에서 11명(37.9%), 정신지체군에서 10명(33.3%) 발견되어 두 군간의 유의성 있는 차이는 없었다. Goldfine등(1985)은 37명의 자폐장애 환자와 대부분이 정신지체인 27명의 대조군에서 자폐장애 환자 32.4%와 대조군 22.2%에서 분절 혹은 gap이 발견되어 양자간의 유의한 차이는 없다고 하여 본 연구와 일치하는 소견을 보였다. 또한 이상 염색체가 존재하는 군도 본 연구 결과 자폐장애군에서는 A, C, D군, 정신지체군에서는 A, B, C, D, E군에서 다양하게 관찰되어 의미있는 분절 부위는 없었다 이는 Reiss등(1986)의 자폐적 행동이 상염색체의 구조적 이상을 동반하는 경우는 흔하지 않고 특정한 염색체 혹은 염색체군에 국한된 것이 아니라고 한 연구결과와 일치하였다. 또한 자폐장애 환자의 염색체검사서 전혀 이상을 발견할 수 없었던 연구도 있다(Böök등 1983).

이상의 연구 결과를 종합해 볼 때, fragile X 증후군이 자폐장애를 직접 발생시키는 경우는 드물 것으로 생각되며, 또한 fragile X 증후군의 일부에서 자폐장

애와 유사한 일부 증상이 나타날 수 있음을 부인할 수는 없지만 fragile X 증후군을 자폐장애의 주요 원인으로 생각하는 것은 어렵다. 그리고 자폐장애 환자에서 관찰되는 fragile site와 gap은 정신지체군에서도 비슷한 빈도 및 양상으로 관찰되는데 자폐장애 환자의 특이한 소견은 아니었다. 즉 정신지체가 비특이적인 여러 염색체의 이상이나 뇌손상으로 인해 증상이 나타나는 것과 같이, 자폐장애 역시 비특이적인 여러 염색체의 이상이나 뇌 일부의 손상으로 인해 증상이 나타나는 증후군일 가능성이 높다. 특히 자폐장애에서 정신지체, 간질, 신경학적 이상소견, 뇌실 확대 등이 많이 동반된다는 사실은 자폐장애가 여러 종류의 기질적 혹은 유전적 요인으로 인해 하나 혹은 그 이상의 특이한 뇌기능체계의 손상의 결과일 가능성이 있다 (Reiss 등 1986). 하지만 자폐장애와 연관된 유전 질환들은 유전적인 이상뿐만 아니라 심하고 치명적인 의학적 문제를 가질 가능성이 많고, 일단 이러한 유전 질환들이 확실하게 진단되면 페닐케톤뇨증의 식이요법이나 fragile X 증후군에서의 엽산 투여처럼 특이한 치료방법이 개발될 수도 있고 또 예방을 위한 산전의 유전상담도 가능하기 때문에 향후 지속적인 세포유전학적인 검사가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 fragile X 증후군의 세포유전학적인 검사는 많은 어려움이 따르기 때문에 이의 검사를 위해서는 정신지체의 가족력을 가지고 fragile X 증후군의 특징인 거대고환, 큰 머리둘레, 길쭉한 얼굴, 튀어나온 이마와 턱, 큰 귀나 코, 작은 키 및 편평한 발 등의 임상적 특징 (Hagerman 등 1983; Turner 등 1986)을 보이는 환자와 그 가족에 대한 보다 선택적이고 집중적인 세포유전학적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

조수철·문신용(1986) : 전반적 발달장애의 유전적요인에 관한 연구. 서울의대 정신의학 11 : 169-175
 정철호·이인환(1991) : 자폐장애 아동의 유전연구-염색체 분석. 소아·청소년 정신의학 2 : 66-75
 채성수·정철호·하재창(1992) : 자폐장애 아동의 염색체 분석. 신경정신의학 31 : 689-696
American Psychiatric Association(1980) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., (DSM-III), Washington DC, pp86-92
American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed.-Revised, (DSM-III-R), Washington DC, pp28-39

Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, Volkmar E, Hoder L, McPhedran P, Mindera RB, Hansen CR, Young JG(1987) : Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychol Psychiatry* 28 : 885-900
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
Böök JA, Nichtern S, Gruenderg E(1983) : Cytogenetical investigations in childhood schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 39 : 309-323
Borghgraef M, Fryns J, Dielkens A, Pyck K, van den Berghe H(1987) : Fragile X syndrome : a study of the psychological profile in 23 prepubertal patients. *Clin Genet* 32 : 179-186
Bregman JD, Leckman JF, Ort SI(1988) : Fragile X syndrome : genetic predisposition to psychopathology. *J Autism Dev Disord* 18 : 343-354
Brown WT, Jenkins EC, Cohen IL, Fisch GS, Wolf-Schein EG, Gross A, Waterhouse L, Fein D, Mason-Brothers 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, Martsolf 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, Shaywitz BA, Johnson WK, Bowers M(1974) : Biogenic amines in autistic and atypical children : cerebrospinal fluid measure of homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 845-853
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
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
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
- Fisch GS, Cohen IL, Wolf EG, Brown WT, Jenkins EC, Gross A(1986) : Autism and the fragile X syndrome. *Am J Psychiatry* 143 : 71-73
- Fisch GS, Cohen IL, Jenkins EC, Brown WT(1988) : Screening developmentally disabled male populations for fragile X : the effect of sample size. *Am J Med Genet* 30 : 655-663
- 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
- Friedman E(1969) : The autistic syndrome in phenylketonuria. *Schizophrenia* 1 : 249-261
- Fryns JP, Jacobs J, Kleczkowski A, van den Berghe H(1984) : The psychological profile of the fragile X syndrome. *Clin Genet* 25 : 131-134
- Gillberg C, Forsell(1984) : Childhood psychosis and neurofibromatosis-More than a coincidence? *J Autism Dev Disord* 14 : 1-8
- Gillberg C, Steffenburg S(1987) : Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions : a population based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disord* 17 : 271-285
- 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, Winnergard I, Wahlström J(1984) : The sex chromosome-One key to autism? An XYY case of infantile autism. *Appl Res Ment Retard* 5 : 353-360
- 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(1989) : Chromosomes, genes and autism. In : *Diagnosis and Treatment of Autism*, edited by Gillberg C, New York and London, Plenum Press, pp105-131
- Hagerman RJ, McBogg P, Hagerman PJ(1983) : The fragile X syndrome : history, diagnosis and treatment. *J Dev Behav Pediatr* 4 : 122-130
- 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 Schizophr* 7 : 263-267
- Hoshino Y, Yashima Y, Tachibana R, Konoko M, Watanabe M, Kumashiro H(1979) : Sex chromosome abnormality in autistic children : long Y chromosome. *Fukushima J Med Sci* 26 : 31-42
- Howard-Pebbles PN(1982) : Non-specific X-linked mental retardation. *J Ment Defic Res* 26 : 31-42
- 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)(p11q12) in autism : Causal relationship? *Am J Med Genet* 23 : 381-392
- Kanner L(1943) : Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2 : 217-250
- 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
- Leckman JF(1984) : Conference report : international workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 17 : 5-94(p52)
- Levitas A, Hagerman RJ, Braden M, Rimland B, McBogg P, Matus I(1983) : Autism and the fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 4 : 151-158
- Lotter V(1974) : Factors related to outcome in autistic children. *J Autism Child Schizophr* 4 : 263-277
- Lubs HA(1969) : A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21 : 231-244
- 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
- McGillivray BC, Herbst DS, Dill FJ, Sandercock HJ, Tischler B(1986) : Infantile autism : an occasional manifestation of fragile(X) mental retardation. *Am J Med Genet* 23 : 353-358
- 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
- Popper CW(1988) : Disorders usually first evident in infancy, childhood, or adolescence. In : *Textbook of Psychiatry*, 1st ed., edited by Talbott JA, Hales RE,

- Yudofsky SC, Washington DC, American Psychiatric Press pp702-715
- 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, McMahon 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(1978) : Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr* 8 : 139-161
- 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 (6p ; 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
- Steffenburg S, Gillberg C(1989) : The etiology of autism. In : *Diagnosis and Treatment of Autism*, edited by Gillberg C, New York and London, Plenum Press, pp63-82
- Sutherland G(1977) : Fragile sites on human chromosomes demonstration of their dependences on the type of tissue culture medium. *Science* 197 : 265-266
- Tommerup N, Laing S, Christensen IJ, Turner G(1988) : Screening for the fragile X : How many cells should we analyse? *Am J Med Genet* 30 : 417-422
- Turner G, Jacob P(1983) : Marker(X)-linked mental retardation. In : *Advances in Human Genetics*, edited by Harris H, Hirschhorn K, New York, Plenum Press, pp83-112
- Turner G, Opitz JM, Brown TW, Davies KE, Jacob PA, Jenkin EC, Mikkelsen M, Partington MW, Sutherland GR(1986) : Conference report : second international workshop on the fragile X and on X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 23 : 11-67
- Venter PA, Hof JO, Cietzee DJ, van der Walt C, Retief AE(1984) : No marker (X) syndrome in autistic children. *Hum Genet* 67 : 107
- Wahlström J, Steffenburg S, Heggren 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 : 1462
- 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 HI, Sadock BJ, Baltimore, Williams & Wilkins, pp1775-1776

CYTOGENETIC ANALYSIS OF CHILDREN WITH AUTISM

Chul-Ho Jung, M.D., Je Young Lee, M.D., Young Nam Park, M.D.,
Jonghan Park, M.D., Jung Bum Kim, M.D.,
Jae Ryong Kim, M.D., Hyo-Jin Chun, M.D.

Department of Psychiatry and Institute for Medical Science, School of Medicine, Keimyung University, Taegu

Twenty nine children with autism and thirty children with mental retardation were examined for association between autism and chromosomal disorders including fragile X.

The peripheral blood was cultured in Medium 199 with methotrexate and without methotrexate for 70 hours. Thirty metaphase cells in each case were karyotyped in all samples.

Chromosomal abnormalities were found in 11 cases(37.9%) of autistic disorder and 10 cases (33.3%) of mental retardation, but in none of fragile(X)(q27.3) from all cases. Chromosomal abnormalities were present on group A, C, D and X in autistic disorder and on group A, B, C, D, E and X in mental retardation.

No specific chromosomal region was found in both autistic disorder and mental retardation. Types of chromosomal disorders were only fragile and/or gap but no numerical abnormality was present in all cases.

Number of cells which revealed fragile sites were 31 cells(3.6%) out of 870 cells in autistic disorder and 29 cells(3.2%) out of 900 cells in mental retardation. Number of cells which revealed gaps were 43 cells(4.9%) out of 870 cells in autistic disorder and 35 cells(3.9%) out of 900 cells in mental retardation.

Autistic disorder may not be directly correlated with fragile X but with nonspecific chromosomal breakages from these data.

KEY WORDS : Autism · Chromosomal abnormality · Fragile X · Mental Retardation.