

뚜렛씨병과 만성틱장애의 혈장 Dopamine-Beta-Hydroxylase이 활성도에 관한 연구*

PLASMA DOPAMINE-BETA-HYDROXYLASE ACTIVITY IN TOURETTE'S DISORDER AND CHRONIC MOTOR TIC DISORDER*

조 수 철** · 시 유 현***

Soo Churl Cho, M.D.** Yoo Hyun Suh, M.D.***

요 약 : Tourette씨병 또는 만성틱장애에서 Dopamine계의 작용에 대한 기전을 이해하고자 혈장내 DBH 활성도를 측정하고, 연령과의 상호관계를 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다

1) 혈장내의 DBH 활성도는 대조군이 가장 높았고(2.50umol/min/l), Tourette씨병이 가장 낮았다(1.05umol/min/l). 만성틱장애는 1.75umol/min/l이었다. 분산분석 결과 세군간에 의미있는 차이가 관찰되었는데, 사후검증 결과, Tourette씨병과 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되었으나, Tourette씨병과 만성틱장애 또는 만성틱장애와 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

Tourette씨병과 만성틱장애를 한군으로 묶어 대조군과 비교해 본 결과, 의미있는 차이가 관찰되었다 (S=16.56, Sa=1.76, p<0.05).

2) 혈장 DBH활성도의 개체발생적인 과정에 있어서는 Tourette씨병, 만성틱장애 또는 대조군에서 모두 연령이 증가되면서 DBH활성도가 의미있게 증가되었다 즉 틱장애와 대조군간에 DBH개체 발생적인 과정에 있어서는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다

이상의 결과로 미루어, Tourette씨병의 생물학적인 원인중의 하나로서, DBH 활성도의 이상이 관여할 가능성이 있으며, DA계와 NE계의 균형의 장애가 한 요인이 된다고 볼 수 있다. DBH활성도의 차이에 대한 기전에 대하여는 향후의 연구과제가 된다

중심 단어 : 혈장 DBH · 뚜렛씨병 · 만성틱 장애.

서 론

Tourette씨병은 1885년 프랑스의 Tourette에 의하여 처음 보고된 이후에 현재 DSM-III-R(APA, 1987)이나 국제질병분류학회(ICD-10, 1993)에서도 공식적인 병명으로 인정되고 있다. 임상적인 특징은 근육틱(motor tic)과 음성틱(vocal tic)이 함께 나타나며,

이러한 증상들이 최소한 1년 이상 지속이 되면 Tourette씨병이라는 진단이 가능하다. 틱이란 갑작스러운, 빠른, 반복적인, 리듬을 갖지않는 상동적인 근육의 운동(근육틱) 또는 소리냄(음성틱)으로 정의되며, 근육틱과 음성틱이 각각 단순형(simple type)과 복합형(complex type)으로 세분된다.

단순근육틱에는 “눈 깜빡거림”, “눈알 움직임”,

*본 논문은 1992년도 서울대학교병원 일관연구비의 보조로 이루어졌음

**서울대학교 의과대학 정신과학교실(소아·청소년분과) Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University(Division of Child and Adolescent Psychiatry), Seoul

***서울대학교 의과대학 약리학교실 Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul

“얼굴 찡그림”, “머리 흔들기”, “입 뺏죽내기”, “어깨 들쭉거리기”, 등이 포함되는데, 초기 증상으로 가장 흔히 발견된다. 복합근육틱에는 “자신을 치는 행동”, “다른 사람을 만지는 행동”, “물건을 의미 없이 만지는 행동”, “반향 행동(echopraxia)”, “외설행동(coproraxia)”, “쿵쿵거리는 소리”, “기침소리”, “쉬소리”, “빠는 소리”, “침뱉는 소리” 등이 포함되며, 복합음성틱에서는 주변의 상황과 전혀 관계가 없는 단어, 구 또는 절 등이 포함되는데, “옴아”, “다시 말해”, “그만해”, “입닥쳐” 등의 형태로 표현된다.

이러한 틱증상들은 여러가지의 공통적인 특징들이 있다. 첫째는 불수의적(involuntary)이며, 두번째는 시간에 따라서 하루에도 그 강도의 변화가 심하며, 세번째는 스스로 노력하면 일시적으로는 틱증상을 억제할 수 있다는 점이며, 네번째는 스트레스를 받는 상황 하에서는 틱 증상이 악화되며, 다섯번째는 수면 중에는 나타나지 않으며, 여섯번째는 한가지 행위에 몰두하거나, 구조화된 상황하에서 틱증상들이 악화될 수 있으며, 마지막으로는 해부학적인 위치가 달라져서 한가지 종류의 틱이 없어지면, 지속적으로 위치를 달리하여 나타난다는 점이다.

이러한 임상적인 특징들 외에도 Tourette씨병이 있는 아동들은 “주의력결핍·과잉운동장애(attention deficit hyperactivity disorder)”, “강박장애(obsessive compulsive disorder)” 또는 “특수학습장애(specific learning disorder)”와 흔히 동반되는 것으로 보고되고 있다(Pauls 등 1984; Comings와 Comings 1987).

Tourette씨병의 원인에 대하여도 많은 연구들이 있어왔다. 이 질환의 유전병이라는 가설(Pauls 등 1984; Price 등 1985), 사회환경적인 스트레스에 의하여 발병된다는 가설(Morphew와 Sims 1969; Lieh-Mak 등 1979), 가벼운 신경학적인 증상들과 관계 있다는 가설(Shapiro 등 1987), 신경심리학적인 이상소견과 관계 있다는 가설(Golden과 Greenhill 1981; Ludlow 등 1982), 뇌파의 이상소견과 관계 있다는 가설(Kleman 등 1966; Shapiro 등 1976; Surwillo 등 1981), 뇌전산화단층촬영의 이상 소견과 관계 있다는 가설(Capurulo 등 1981) 등 많은 가설들이 있어왔으나, 현재로서 분명히 밝혀져 있는 바는 없다.

최근 들어서는 생화학적 연구가 활발해져서, 신경전달물질계의 이상과 관계가 깊다는 연구들이 보고되기 시작하였으며, 특히 dopamine계의 이상과

관계가 있을 것이라는 가설이다. 그 근거로는 첫째, haloperidol, pimozide, penfluridol, 또는 fluphenazine 등 dopamine계를 차단시키는 약물들에 의하여 임상적인 호전을 가져오며, 둘째는 alpha-methylparatyrosine 등 dopamine합성을 억제시키는 약물에 의하여 임상적인 호전이 오며(Sweet 등 1974), 세번째는 tetrabenazine 등 전접합부에서 dopamine의 저장을 억제시키는 약물에 의하여 증상의 호전이 왔다는 보고가 있으며(Jankovic 등 1984), 네번째는 dopamine 차단제를 복용하다가 중단하는 경우 급단현상으로 틱이 나타날 수 있으며(Klawans 등 1978), 다섯번째는 L-dopa, amphetamine, methylphenidate, pemoline 등 dopamine계의 활성도를 증가시키는 약물들에 의하여 틱증상이 나타나거나 악화될 수 있으며(Golden 1974), 여섯번째는 probenecid 투여후, 뇌척수액에서 homovanillic acid(HVA)의 함량이 감소되는데(Cohen 등 1978; Butler 등 1979), 이러한 소견은 후접합 dopamine 수용체의 과민성에 기인한다는 주장이 있으며(Cohen 등 1978; Butler 등 1979), 일곱번째는 소량의 apomorphine으로 전접합수용체의 활성도를 저하시키면, dopamine계의 활성도를 저하시켜 호전이 온다는 보고가 있고(Feinberg와 Carroll 1979), 마지막으로는 선택적으로 dopamine D-2 수용체를 차단시키는 약물들(tiapride 또는 sulpiride, Rothenberger 1984; RO22-1319, Uhr 1985)에 의하여 틱 증상의 호전을 기대할 수 있다는 보고 등이다.

이에 본 연구는 Tourette씨병에 있어서 현재까지 가장 밀접한 관계에 있다고 추정되는 dopamine계의 활성도를 측정하여, 1) 틱장애의 아형에 따라서 dopamine계의 활성도에 차이가 있는가 또는 틱장애와 대조군간에 의미있는 차이가 있는가를 알아보며, 2) DBH 활성도의 개체발생적인 과정에서 의미있는 차이가 있는가를 연구함이 그 기본 목적이라 하겠다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 1990년 1월부터 1993년 9월 시아에 서울대학교병원 소아정신과 외래를 방문한 Tourette씨병 환자 30명과 만성틱장애(chronic motor tic disorder) 19명을 대상으로 하였다. 대조군으로는 발달성언어장애(developmental language disorder) 아동

10명, 정상아동 14명으로 24명이었다. 평균연령은 Tourette씨병이 9.03세(표준편차, 2.36세, 범위 5.58~13.92세), 만성틱장애가 9.11세(표준편차 2.36세, 범위 5.17~13.00세), 대조군이 9.03세(표준편차 2.01세, 범위 5.58~11.50세)이었으며, 분산분석결과 세군간에 통계적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다($F=0.01$, df 2,70, $p>0.05$).

2. 연구방법

1) Tourette씨병과 만성틱장애의 진단

임상적인 진단은 저자에 의하여 내려졌으며, DSM-III-R(APA, 1987)의 진단기준에 의거하였다. 발병연령이 21세 이전이며, 근육틱 또는 음성틱이 최소한 1년 이상 지속되었으며, 근육틱과 음성틱이 동시에 존재하는 경우를 Tourette씨병으로 진단을 내렸으며, 근육틱 또는 음성틱 중 한가지 종류의 틱만 나타난 아동들은 만성틱장애로 진단을 내렸다.

신경학적 검사소견에서 이상소견이 발견되거나, 또는 병력상 약물남용의 병력이 있는 경우, 뇌열을 앓은 병력이 있는 경우, 두부외상의 병력이 있는 경우에는 연구대상에서 제외하였다.

2) 혈장내 dopamine-beta-hydroxylase(DBH)의 활성도 측정

혈장내 DBH의 활성도가 측정에는 Kato 등(1974)이 개발한 방법을 이용하여 dual-wave length spectrophotometry를 사용하였다.

전체 용적이 1ml인 항온배양혼합액 내에 sodium acetate buffer(pH 5.0), 0.2M N-etylanide 30mM, CuSO_4 10uM, catalase 500ug, pargyline 1mM, 효소단백, sodium fumarate 10mM, ascorbic acid 10mM, tyramine 20mM이 포함되어도록 하였다. 진탕 및 항온배양은 섭씨 37°C에서 60분간 시행하며, 그 후, ice bath에서 3M trichloroacetic acid(TCA)를 첨가한 후, 반응을 중단시켰다. 그 후에 200rpm에서 10분간 원침시켜, glass column(QDower-50-WX, patched volume 0.3ml)에 넣어 통과시킨 후 그 액을 받아서 다시 한번 glass column을 통과시켰다. 다시 증류수 1ml로 세척하고 3M NH_4OH 1ml로 용출시켰다. 그 용출액에 2% NaIO_4 20ul를 넣고 혼든 후에 다시 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 20ul를 넣고 흔들었다. 그 뒤 ice bath 내에서 6N HCL 500ul를 넣고 혼든 후에 ether 5ml를 추가하여 30초간 vortex mixer로 진탕시켰다. 그 상층액

4ml를 10ml의 시험관에 넣고, 3M NH_4OH 1ml를 첨가한 다음, 다시 vortex mixer로 30분간 진탕시켰다. 그 상층액인 ether층을 완전히 제거시켰다. 그 후 330~360nm에서 흡광도를 측정하여 그 차이를 구해 blank 및 standard와 비교하여 DBH의 활성도를 산출하였다.

Blank로는 미리 3M TCA 200ul를 넣어 효소작용을 중지시킨 후 동일하게 시행하였으며, standard로는 20nM L-dopamine을 사용하였다. 모든 검체는 두번 측정하여 평균치를 취하였으며, 예비검사에서 두번 검사한 의 Pearson 상관계수는 0.92($p<0.05$)로서 통계적으로 의미있는 신뢰도를 얻었다.

3) 통계분석

(1) 세군간의 평균치의 차이에 대하여는 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하였다.

(2) 사후검증(post-hoc test)으로는 Tukey씨법을 시행하였다.

(3) Tourette씨병과 만성틱장애를 한군으로 묶고 대조군과 비교한 경우에는 Scheffe씨의 multiple contrast method를 시행하였다.

(4) 세 연령군에서 연령과 DBH활성도간의 상관관계는 Pearson 상관계수를 구하였으며, 이에 대하여는 t-test로서 의미검증을 하였다.

$P<0.05$ 를 기준으로하여 통계학적인 의미검증을 시행하였다.

본 연구의 분석에 이용된 통계 program은 SPSS이었다.

결 과

1. Tourette씨병, 만성틱장애 및 대조군에 있어서의 DBH활성도의 비교

Tourette씨병에 있어서의 혈장 DBH활성도의 평균치는 $1.35\text{umol}/\text{min}/\text{l}$ (표준편차, 0.83, 범위 0.23~3.01 $\text{umol}/\text{min}/\text{l}$)이었으며, 만성틱장애는 $1.75\text{umol}/\text{min}/\text{l}$ (표준편차, 1.24, 범위 0.30~4.70 $\text{umol}/\text{min}/\text{l}$)이었고 대조군에 있어서는 $2.50\text{umol}/\text{min}/\text{l}$ (표준편차 1.79, 범위 0.61~6.73 $\text{umol}/\text{min}/\text{l}$)이었다. 분산분석 결과 세군간의 차이는 통계적으로 의미있는 차이를 보였는데($F=8.22$ df 2,70 $P<0.05$), Tukey씨법을 이용한 사후검증에서는 Tourette씨병과 대조군간에는 통계적으로 의미있는 차이를 보였으나, Tourette씨병과 만성틱장애 또는 만성틱장애와 대조군간에는 의

미있는 차이를 보여주지 못하였다(Tukey씨법을 통한 사후검증에서 통계적으로 의미있는 두 군간의 평균치의 차이, $0.93\mu\text{mol}/\text{min}/1$)

Tourette씨병과 만성틱장애를 한군으로 묶어 대조군과 비교해 본 결과 의미있는 차이가 관찰되었다($S=16.56$, $Sa=1.76$, $P<0.05$).

2. 각 진단군에 있어서 연령과 혈장 DBH의 활성화도의 관계

1) Tourette씨병군 : Pearson 상관계수 0.40으로 연령에 따라서 DBH 활성화도가 증가되는 경향을 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.03$).

2) 만성틱장애군 : Pearson 상관계수 0.61로서 연령에 따라서 DBH 활성화도가 증가되었으며, 이는 통계적으로 유의하였다($p<0.05$).

3) 대조군 : Pearson 상관계수 0.44로서 연령에 따라서 DBH 활성화도가 증가되었으며, 이는 통계적으로 유의하였다($P=0.03$).

고 찰

본 연구의 기본적인 목적은 Tourette씨병과 만성틱장애에 있어서 혈장내의 DBH의 활성도를 조사하여 이 질환들에 있어서 생화학적인 원인을 조사하며, 또한 각각의 진단군에 있어서 혈장 DBH의 개체발생적인 과정과 어떤 연관성이 있는가를 연구함에 있다

Tourette씨병 및 만성틱장애에 있어서 특히 혈장내의 DBH활성도에 대한 연구를 시행하게 된 동기는 첫째는 haloperidol등 dopamine계의 차단물질에 의하여 임상증상들이 호전된다는 점, 둘째는 dopamine합성을 차단 시키는 약물에 의하여 임상적인 호전이 온다는 보고(Sweet등 1974), 세째는 전접합부에서 dopamine저장을 억제시키는 약물에 의하여 증상이 호전된다는 보고(Jankovic등 1984), 네째는 dopamine차단제를 복용하다가 중단하는 경우에 급단증상으로 틱증상이 나타날 수 있다는 보고(Klawans등 1978), 다섯번째는 dopamine계의 활성도를 증가시키는 약물에 의하여 틱증상들이 새롭게 나타나거나 틱증상들이 악화될 수 있다는 보고(Golden 1974), 전접합수용체의 활성도를 저하시키는 약물을 투여하면, dopamine계의 활성도를 저하시킴으로서 임상적인 효과를 가져온다는 보고(Feinberg와 Carroll

1979), 선택적으로 dopamine계 D-2 수용체를 차단시키는 약물들에 의하여 임상적인 효과를 기대할 수 있다는 보고(Rothenberger등 1984)에 그 근거를 두고 있다. 또한 norepinephrine계에 대한 연구도 일부 본 연구의 타당성을 뒷받침해 준다고 할 수 있다 Tourette씨병의 뇌척수액에 대한 연구에서 대조군에 비하여 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol(MHPG)의 농도가 증가되어 있었다는 보고들이 있으며(Butler등 1979; Cohen등 1979; Singer등 1982; Leckman등 1988), 전접합부의 alpha-2 수용체에 작용하는 clonidine에 의하여 임상적인 효과가 있었다는 보고도 있다(Cohen등 1979; Leckman등 1985). Bornstein과 Baker(1990)는 소변내의 phenylethylamine의 함량이 낮은 Tourette씨병에 있어서 소변내의 24시간 normetanephrine의 함량이 떨어져 있음을 보고하고 NE계가 함께 작용할 가능성을 주장한 바 있다. 특히 이들은 소변내의 normetanephrine의 함량은 혈장내의 MHPG와는 의미있는 상관관계는 발견되지 않았으나($r=0.001$), 혈장내의 homovanillic acid(HVA)와는 의미있는 상관관계를 보여($r=0.57$, $P<0.05$), NE과 DA의 상호관계에 의하여 Tourette씨병이나 만성틱장애가 발생할 가능성을 시사한 바 있다. Clonidine도 NE계에 대한 작용이 주된 작용이지만, haloperidol에 대한 반응이 양호한 군에서 clonidine에 의하여 더 반응이 좋았다는 보고도 있고(Borison등 1982), 또한 clonidine이 NE계 뿐만 아니라, DA계에도 함께 작용하기 때문에 DA계와 NE계의 상호작용에 의하여 Tourette씨병이나 만성틱장애를 이해해야 된다는 주장도 있다(Leckman 1986; Silverstein등 1985).

이상의 연구들로 보면 전체적으로 DA계의 기능이 향진되면 틱증상이 악화되며 DA계의 기능이 저하되면 틱증상들이 호전된다고 볼 수 있다. 이러한 일련의 비교적 일관된 보고들은 본 연구의 타당성을 뒷받침해주는 연구들이라고 할 수 있으며, DBH는 DA에서 NE으로 이행되는 과정에서 작용하는 효소이기 때문에 이 효소의 활성화도에 대한 연구를 통하여 DA계와 NE계의 상호관계에 대한 기전을 이해 할 수 있는 좋은 지표가 될 수 있다.

본 연구의 결과를 보면, 혈장 DBH의 농도가 Tourette씨병에서 $1.05\mu\text{mol}/\text{min}/1$ (표준편차 0.83), 만성틱장애에서 $1.75\mu\text{mol}/\text{min}/1$ (표준편차, 1.24), 대조군에서 $2.50\mu\text{mol}/\text{min}/1$ (표준편차, 1.78)로서 분산분석결

과 세군간에 의미있는 차이가 관찰되었다($F=8.21$, $df=2,70$, $P<0.05$). 대조군에서 가장 높았으며, 두번째가 만성틱장애이었고, Tourette씨병이 가장 낮은 DBH활성도의 순서를 보여주었다 Tukey씨법을 통한 사후검정에서는 Tourette씨병과 대조군간에서 통계적으로 의미있는 차이를 보여 주었으나, Tourette씨병과 만성틱장애 또는 만성틱장애와 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다(통계적으로 의미있는 두 군간의 평균치의 차이, $0.93\mu\text{mol}/\text{min}/1$). Scheffe의 multiple contrast방법을 사용하여 Tourette씨병과 만성틱장애를 한 군으로 묶어서 대조군과 비교해본 결과, 의미있는 차이가 관찰되었다(평균치의 차이 $S=16.56$, $S_a=1.76$, $P<0.05$). 각각의 진단군에서 혈장 DBH활성도와 연령간의 상관관계에 대한 검증에서는 Tourette씨병 Pearson 상관계수, $r=0.40$, 만성틱장애 $r=0.61$, 대조군, $r=0.44$ 로서 모두 통계적으로 의미있는 상관관계를 보여주었다.

이상의 결과를 보면, 우선 틱장애가 수반적으로 대조군에 비하여 혈장 DBH활성도가 낮기 때문에 dopamine계가 틱장애와 관계가 있을 것이라는 본 연구의 기본적인 가설과 일치가 되는 소견이다 Tourette씨병에서 가장 낮고, 만성틱장애가 두번째로 낮았다는 소견은 혈장내에서의 DBH의 기능을 고려한다면, DA계의 활성도는 증가되고, 반대로 NE계의 활성도는 감소되어 있음을 추정할 수 있다 이러한 소견은 과거의 많은 연구들 즉 틱장애에서 DA계의 기능이 항진되면 틱증상들이 악화되며 DA계의 기능이 악화되면 틱증상이 호전되었다는 과거의 많은 연구들의 결과와 일치가 되는 소견이다. 그러나 틱증상의 정도에 따라서는 의미있는 차이를 보여 주지는 못하였다. 즉 Tourette씨병과 만성틱장애는 비슷한 근육 틱과 음성틱이 동시에 나타나며, 후자는 근육 틱이나 음성틱 중 한가지 종류의 틱만 나타나기 때문에 틱증상의 정도로 본다면, Tourette씨병이 더 심한 장애라고 볼 수 있다. 본 연구의 결과로는 Tourette씨병에서 더 낮은 DBH의 평균치를 보여주었으나(Tourette씨병, $1.05\mu\text{mol}/\text{min}/1$, 만성틱장애 $1.7\mu\text{mol}/\text{min}/1$) 통계적으로 의미있는 차이를 보여 주지는 못하였다 향후의 연구에서는 틱증상의 정량화의 관계가 뒤 평가척도가 개발되고 이의 객관적인 평가법 통한 연구가 시행되어야 하리라 생각한다. 만성틱장애와 대조군과의 비교에 있어서도, 만성틱장애군에서 DBH

활성도가 낮은 경향을 보였으나(만성틱장애 $1.75\mu\text{mol}/\text{min}/1$, 대조군 $2.50\mu\text{mol}/\text{min}/1$) 통계적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.

이러한 결과들은 과거 약물에 대한 반응으로 추정된 DA계의 항진설과는 일치가 되나 실제 DA계에 대한 연구들과 비교해 보면 반드시 일치가 되는 소견은 아니다. Shapiro등(1987)은 혈장 DBH, 적혈구내의 catechol o methyltransferase(COMT), 혈소판과 혈장내의 monoamine oxidase(MAO)를 측정하여 대조군과 비교하였는데, 혈장 DBH와 적혈구내의 COMT의 활성도에 있어서는 대조군과 비교하여 의미있는 차이는 관찰되지 않았으나, 혈소판과 혈장내의 MAO의 활성도는 Tourette씨병군에서 의미있게 높았음을 보고 한 바 있다 DBH와 COMT의 활성도에 있어서는 본 연구와 일치가 되지는 않으나, MAO 활성도가 Tourette씨병군에서 증가되었음은 이 효소가 DA, NE 또는 5-HT의 대사를 촉진시키는 효소이기 때문에 이 신경전달물질계의 기능을 감소시킨다고 해석을 할 때에, 본 연구와 부분적으로는 일치가 되는 소견이다 Cohen등(1979)은 뇌척수액에서 HVA, 5-HIAA, MHPG를 측정 해본 결과, 뇌척수액내의 HVA와 5-HIAA의 함량은 감소되어 있었으나, MHPG의 함량은 증가되어 있었다고 보고하였다 또한 이들은 clonidine을 투여한 결과 MHPG의 함량은 감소되면서 틱증상은 호전되었다고 보고하였다. 이들은 뇌척수액내의 HVA의 감소는 후접합부에서의 과민반응으로 인하여 되먹임 억제(feedback inhibition)기전에 의하여 일어났을 것이라고 해석하고, Tourette씨병에 있어서 신경전달물질계의 작용은 상당히 복잡한 과정을 밟을 것이라는 가설을 주장한 바 있다 실제로 dextroamphetamine에 의하여 틱증상이 악화되었던 환환이에서 HVA의 생성이 되먹임 억제를 받았던 예가 보고된 바 있다(Cohen등 1978) MHPG의 함량이 증가되었던 이 연구의 결과는 본 연구의 결과와 부분적으로만 일치가 되는 소견이라고 할 수 있다 Leckman등(1983)은 clonidine을 급성 또는 만성으로 투여한 후, 혈장 또는 소변내에서 HVA, 5-HIAA 또는 MHPG의 함량에 대한 연구를 시행하였다 이들은 clonidine의 임상적인 효과가 전접합부에서의 감소성의 감소와 관련이 있을 것이라는 가설하에 이의 감증을 위하여 이 연구를 시행하였다 급성 투여시에 MHPG나 HVA의 증가는 정상아동들에 비하여 의미

있는 차이를 보여주지 못하여 이들은 자신들의 가설을 증명하지는 못하였다. 그러나 만성적으로 clonidine이 투여되는 경우에는 혈장내의 MHPG함량에 있어서 증가를 보여 주었는데, 이것은 전접합부의 수용체의 감수성이 clonidine에 의하여 증가되었음을 보여주는 소견으로, clonidine의 임상적인 효과에 대한 기전을 설명해 주었다고 하였다. 또한 만성적으로 clonidine이 투여되는 경우에, 혈장내 MHPG 뿐만 아니라, HVA 함량도 증가되었는데, 이것은 clonidine의 임상적인 효과가 반드시 NE계에 대한 작용뿐만 아니라, DA계에 대한 작용도 중요한 역할을 할 가능성이 있음을 보여주는 소견이라고 하였다. Tourette씨병에 있어서 clonidine에 대한 반응은 haloperidol에 의한 반응에 의하여 예측될 수 있다는 Borison등의 연구(1982)와 함께 고려한다면, 상당히 설득력있는 주장이라고 할 수 있다. 즉 어느 한 신경전달물질계의 작용에 의하여가 아니라, 여러 신경전달물질계가 복합적으로 상호작용하여 틱증상을 일으킬 가능성을 고려하여야 한다. Riddle등(1988)은 Tourette씨병의 임상증상의 정도와 생물학적인 소견(혈장 MHPG와 HVA의 농도)과의 상관관계에 대하여 비교적 신뢰도와 타당도가 확인된 평가척도를 이용하여 연구를 시행한 바 있다. 이들은 틱증상이 심할수록 혈장내의 HVA함량이 감소되어 있었고, 이는 통계적으로 유의한 관계가 있었으나, 혈장내의 MMPG의 농도와 틱증상의 정도와는 의미 있는 관계가 관찰되지 않았다고 하였다. 즉 DA계가 더 밀접하게 작용하였다고 보고하였다. 이러한 연구는 뇌척수액내에서 HVA함량이 감소되었다고 보고한 Cohen등의 보고(1979)와는 일치가 되나, 본 연구와는 일치가 되지 않으며, DA계의 향진이 Tourette씨병의 발생기전과 밀접한 관계가 있을 것이라는 과거의 연구들과도 일치가 되지 않는 소견이다. 약물에 대한 반응과 이러한 연구들과의 차이에 대하여는 향후 지속적인 연구과제가 되며, 생체내에서의 반응의 복합성을 보여주는 소견이라고 할 수 있다.

본 연구의 두번째 목적은 만약 혈장내의 DBH활성도에 있어서 각 진단군에서 차이가 있다면, DBH의 개체발생적인 과정(ontogenetic process)과는 어떤 관계에 있는가를 검증하는데 있다. 이를 위하여는 각각의 군에서 연령과 혈장내의 DBH활성도 간의 상관관계를 조사하였다. 결과에서 보는 바와 같이 Tourette씨병인 경우 Pearson 상관관계수 $0.40(p<0.$

$05)$, 만성틱장애 $0.61(p<0.05)$, 대조군 $0.44(p<0.05)$ 로서 모두 의미있는 상관관계를 보여 주었으나 서로간의 차이는 관찰되지 않았다. 신경전달물질계의 개체발생적인 과정에 대하여는 많은 연구들이 있어 왔다. 동물실험의 결과를 보면, DA계는 출생시 성인기의 약 30%, 생후 20일이 되면, 40%, 30일이 되면 50%, 50일이 되면 90%의 농도가 되며, 생후 60일이 되면 성인기의 농도에 도달된다고 보고되고 있다. NE계인 경우 출생시 성인기의 농도의 20%, 20일이 되면 50%, 30일이 되면 70%, 생후 40일이 되면 성인기의 농도에 도달된다고 보고된 바 있다. DBH의 활성도는 태아가 13~14일경에 나타나기 시작하는데, 생후에 지속적으로 활성도가 증가되어 생후 약 45일이 경과되면 성인기의 농도에 도달되는데, 이는 출생시의 약 500배정도의 활성도를 갖게 된다.

인체내에서의 연구는 그리 활발하지는 못하다. 부검연구에서 소아에서 성인기에 이르는 과정에서 dopamine과 3-methoxytyrptamine의 함량이 감소되었다는 보고가 있으며(Carlsson 1976; Robinson등 1977), Bowers등(1968), Leckman등(1980)은 2세에서 67세까지 뇌척수액의 HVA함량에 대한 연구를 시행하였는데, 나이에 따라 점차 감소하는 경향을 보였다고 하였다. Langlais등(1985)은 만 1세까지는 비교적 일정한 HVA의 농도가 유지되었는데, 그 이후에는 10세경까지, 의미있게 감소되었음을 보고한 바 있다. 또한 Riddle등(1988)은 5~10세군과 11~16세군을 서로 비교하였는데 5~10세군에서 뇌척수액의 농도가 11~16세군에 비하여 의미있게 낮았음을 보고한 바 있다. 이러한 소견은 연령에 따라서 혈장 DBH의 활성도가 증가되며 이에 따라서 혈장내지는 뇌척수액내의 DA계의 활성도가 점차 감소되는 것을 보여주는 것이다. 이처럼 동물 실험이나 인체에 대한 연구에 있어서 DA, NE 또는 DBH계의 개체발생적인 특징이 있기 때문에 본 연구에 있어서는 이러한 과정에 있어서 틱장애군과 대조군간에 의미있는 차이가 관찰 될 것이라는 가설하에 검증한 바, 세군에서 모두, DBH활성도의 증가가 연령에 따라서 의미있게 증가되어 과거의 연구들과 일치되는 소견을 보였다. 그러나, 이러한 소견은 Tourette씨병 또는 만성틱장애에서도 관찰되어 DBH활성도의 개체발생적인 이상과 Tourette씨병의 발생기전과는 관련을 짓기는 무리한 점이 있다. 이에 대하여는 정상군에서의 개체발생적인

과정에 대한 보다 발전된 방법의 연구가 시행되어야 하며, 보다 많은 대상군으로 연구를 시행할 필요성이 있다. 본 연구의 결과만 가지고는 혈장내의 DBH활성도의 차이에 대한 결론에 대하여는 언급하기 어렵다.

References

- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual(DSM) of Mental Disorders, 3rd ed revised. American Psychiatric Association, Washington DC
- Borison RL, Ang L, Chang S, Dysken M, Conatz JE, Davis JM(1982) : New pharmacological approaches in the treatment of Tourette's syndrome. In Gilles de la Tourette Syndrome, Friedhoff AJ, Chase TN(eds), New York, Raven Press, pp377-382
- Bornstein RA, Baker GB(1988) : Neuropsychological correlates of urinary amine metabolites in Tourette's syndrome. *Int J Neurosci* 42 : 113-120
- Bowers MB, Gerbode FA(1968) : Relationship of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid to age. *Nature* 219 : 1256
- Butler IJ, Koslow SH, Seifert WE, Caprioli RM, Singer HS(1979) : Biogenic amine metabolism in Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 6 : 37-39
- Capurulo BK, Cohen DJ, Rothman SL, Young JG, Shaywitz BA(1981) : Computed tomographic brain scanning in children with developmental neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Psychiatry* 20 : 338-357
- Carlsson A, Winblad B(1976) : Influence of age and time interval between death and autopsy on dopamine and 3-methoxydopamine levels in human basal ganglia. *J Neur Transm* 38 : 271-276
- Cohen DJ, Shaywitz BA, Capurulo BK, Young JG, Bowers MB(1978) : Chronic multiple tics of Gilles de la Tourette's disease. *Arch Gen Psychiatry* 35 : 245-250
- Cohen DJ, Young JG(1979) : Central biogenic amine metabolism in children with the syndrome of multiple tics of Tourette's disease : norepinephrine, dopamine and serotonin. *J Am Acad Child Psychiatry* 18 : 320-342
- Comings DE, Comings BG(1987) : A controlled study of Tourette's syndrome. IV. Obsessions, compulsions, and schizoid behaviors. *Am J Hum Genet* 41 : 752-803
- Feinberg M, Carroll BJ(1979) : Effects of dopamine agonist and antagonists in Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 36 : 979-985
- Golden GS(1974) : Gilles de la Tourette's syndrome following methylphenidate administration. *Dev Med Child Neurol* 16 : 76-78
- Golden GS, Greenhill L(1981) : Tourette's syndrome in mentally retarded children. *Ment Retard* 19 : 7-19
- Jankovic J, Glaze DG, Frost JD(1984) : Effects of tetra- benzine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 34 : 688-692
- Kato T, Kuwaya H, Nagatsu T(1974) : A single and sensitive assay for dopamine-beta-hydroxylase activity by dual wavelength spectrophotometry. *Biochem Med* 10 : 320-328
- Klawans HL, Falk DK, Nausieda PA, Weiner WJ(1978) : Gilles de la Tourette's syndrome after long term chronic clonidine therapy. *Neurology* 28 : 1064-1066
- Kleman DH(1965) : Gilles de la Tourette's syndrome in children : A Review of Literature. *J Child Psychol Psychiatry* 6 : 191-226
- Langlais PJ, Walsh FX, Bird ED, Levy HL(1985) : Cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites in neurologically normal infants and children. *Pediatrics* 75 : 580-586
- Leckman JF, Anderson GM, Cohen DJ, Shaywitz BA(1985) : Whole blood serotonin and tryptophan levels in Tourette's disorder : Effects of acute and chronic clonidine. *Life Sci* 35 : 2497-2508
- Leckman JF, Cohen DJ(1988) : Pathobiology of Tourette's syndrome. In Tourette's syndrome and Tic Disorders, Clinical Understanding and Treatment, Cohen DJ, Brunn RD, Leckman JF(eds), New York, John Wiley and Sons, pp103-118
- Leckman JF, Cohen DJ, Price RA, Riddle MA, Anderson GM, Pauls DL(1986) : The pathogenesis of Tourette's syndrome : A Review of Data and Hypothesis. In LaPlante NS, Donald AJ(eds), Movement Disorders, New York, Plenum Press
- Leckman JF, Cohen DJ, Shaywitz BA, Bowers MB(1980) : CSF monoamine metabolites in child and adult psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 37 : 677-681
- Leckman JF, Detlor J, Harcherick DF(1983) : Acute and

- chronic clonidine treatment in Tourette's syndrome : A preliminary report on clinical response and effect on plasma and urinary catecholamine metabolites, growth hormone, and blood pressure. *J Am Acad Child Psychiatry* 22 : 433-440
- Lieh-Mak F, Luk SL, Seung L**(1979) : Gilles de la Tourette's syndrome : Report of 5 cases in the Chinese. *Brit J Psychiatry* 134 : 630-634
- Ludlow C, Polinsky RJ, Caine ED, Bassich CJ, Eber MH** (1982) : Language and speech abnormalities in Tourette's syndrome, in Friedhoff AJ, Chase TN (eds), *Tourette's syndrome*, New York, Raven Press, pp86-94
- Morphews JA, Sim M**(1969) : Gilles de la Tourette's syndrome : A clinical and psychopathological study. *Brit J Med Psychol* 42 : 293-301
- Pauls DL, Kruger SD, Leckman JF, Cohen DJ, Kidd KK** (1984) : The risk of Tourette's syndrome and chronic multiple tics among relatives of Tourette's syndrome patients obtained by direct interview. *J Am Acad Child Psychiatry* 23 : 134-137
- Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF** (1985) : A twin study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 815-820
- Riddle MA, Leckman JF, Anderson GM, Cohen DJ**(1988) : Tourette's syndrome : Clinical and Neurochemical Correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 409-412
- Robinson DS, Sourkes TL, Nies A**(1977) : Monoamine metabolism in human brain. *Arch Gen Psychiatry* 34 : 89-92
- Rothenberger A**(1984) : Therapie der Tic Störungen. *Z Kinder-Jugend Psychiatrie* 12 : 284-301
- Shapiro AK, Baron M, Shapiro E, Levitt M**(1984) : Enzyme activity in Tourette's syndrome. *Arch Neurol* 31 : 282-285
- Shapiro AK, Shapiro E, Young JG, Feinberger TN**(1987) : Gilles de la Tourette's syndrome, 2nd ed, New York, Raven Press
- Shapiro AK, Yager RD, Klopfer JH**(1976) : Selective brain dopamine depletion in developing rats : An experimental model of minimal brain dysfunction. *Science* 191 : 305-308
- Silverstein F, Smith CB, Johnston MV**(1985) : Effect of clonidine on platelet alpha-2-adrenoreceptors and plasma norepinephrine of children with Tourette's syndrome. *Dev Med Child Neurol* 27 : 793-799
- Singer HS, Butler IJ, Tune LE, Seifert WE, Coyle JT** (1982) : Dopaminergic dysfunction in Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 12 : 361-366
- Surwillo WW**(1981) : Cortical-evoked potentials in Gilles de la Tourette's syndrome : A single case study. *Psychiat Res* 4 : 31-38
- Sweet RD, Brunn RD, Shapiro E, Shapiro AK**(1974) : Presynaptic catecholamine antagonists as treatment for Tourette's syndrome : Effect of alpha methyl-dopa, tyrosine and tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 857-861
- Uhr SB, Berger PA, Pruitt B, Stahl SM**(1985) : Treatment of Tourette's syndrome with RO22-1319, a D-2-receptor antagonists. *New Eng J Med* 311 : 989
- World Health Organization**(1993) : *International Classification of Diseases*, 10th ed, Geneva

PLASMA DOPAMINE-BETA-HYDROXYLASE ACTIVITY IN TOURETTE'S DISORDER AND CHRONIC MOTOR TIC DISORDER

Soo Churl Cho, M.D., Yoo Hun Suh, M.D.

*Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul
(Division of Child and Adolescent Psychiatry)*

Department Pharmacology, Seoul National University College of Medicine, Seoul

To elucidate the biochemical etiology, 1) plasma dopamine-beta-hydroxylase activity was measured and 2) the correlation between age and DBH activity was examined in 30 Tourette's disorder, 19 chronic motor tic disorder, and 24 controls.

The results are summarized as follows :

1) The mean plasma DBH activity in Tourette's disorder was significantly elevated compared to normal groups, but significant differences in DBH activity between Tourette's disorder and chronic motor tic disorder, and between chronic motor tic disorder and normal control group were not found.

2) In all three groups, the significant positive correlations between age and plasma DBH activity were found.

These findings support the hypothesis of a possible involvement of brain catecholamine dysfunction in the production of Tourette's disorders, and this dysfunction might be due to the increased dopaminergic and decreased noradrenergic function.

Future research should be focused on the mechanism of functional abnormalities of DBH

KEY WORD : Plasma DBH · Tourette's · Chronic Motor Tic Disorder.