

Tourette씨병의 Serotonin계와 정신병리와의 상호관계에 관한 연구*

STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN SEROTONIN SYSTEM AND PSYCHOPATHOLOGY IN TOURETTE'S DISORDER

조수철** · 신윤오*** · 서유현****

Soo Churl Cho, M.D.,** Yun O Shin, M.D.,*** Yoo Hun Suh, M.D.,****

요 약 : 틱장애 아동들의 생화학적인 원인을 규명하고, 동반 질환과의 관계를 규명하기 위하여 87명의 틱장애 아동과 30명이 대조군을 대상으로 하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 87명 중 45명은 Tourette씨병(TS)이었고, 22명은 만성틱장애(chronic motor tic disorder, CMT), 20명은 일과성틱장애(transient tic disorder, TTD)이었다. 공존질병에 따른 분류로는 순수한 틱군(PT)은 43명, 틱과 주의력결핍, 과잉운동장애(attention deficit hyperactivity disorder, T+ADHD)가 동반된 군이 28명, 틱과 강박장애(obsessive compulsive disorder, T+OCD)가 동반된 군이 16명이었다. 이들 대상군과 대조군에 대하여 혈장 5-HT(5-hydroxytryptamine)와 5-HIAA(5-hydroxyindoleacetic acid)를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈장내 5-HT함량과 5-HTAA함량 간에는 통계적으로 의미있는 상관성이 관찰되었다(Pearson correlation coefficient, 0.77, $p < 0.05$).

2) 대상군에서 연령과 5-HT 또는 연령과 5-HIAA함량과는 통계적으로 의미있는 상관성이 관찰되지 않았다.

3) 대조군에서 연령과 5-HT 또는 연령과 5-HIAA함량과는 통계적으로 의미있는 상관성이 관찰되지 않았다.

4) 혈장 내의 5-HT함량은 TS, CMT, TTD 그리고 대조군간에 통계적으로 의미있는 차이가 관찰되었으며($F=34.48$, $df=3$, 113, $p < 0.01$). 사후검증에서는 대조군과 TS군, 대조군과 CMT군, 대조군과 TTD군간에는 의미있는 차이가 관찰되었으나, TS군과 CMT군, TS군과 TTD군, 그리고 TTD군과 CMT군 간에는 의미있는 차이가 없었다.

5) 혈장 내의 5-HIAA함량은 TS군, CMT군, TTD군 그리고 대조군 간에 통계적으로 의미있는 차이가 관찰되었으며($F=26.48$, $df=3$, 113, $p < 0.01$). 사후검증에서는 대조군과 TS군, 대조군과 CMT군, 대조군과 TTD군 간에는 의미있는 차이가 관찰되었으나, TS군과 CMT군, TS군과 TTD군, 그리고 TTD군과 CMT군 간에는 의미있는 차이가 없었다.

*본 논문은 1994년도 교육부 학술연구조성비(자유공모과제)에 의하여 연구되었음.

**본 논문의 일부는 1994년도 서울대학교병원 일반연구비의 보조로 이루어졌음

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

***충남대학교병원 정신과 Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung Nam National University Hospital, Taejeon

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

6) 공존질병의 생화학적 소견에 미치는 영향에 대하여는 혈장 내의 5-HT와 5-HIAA함량은 PT군, T+ADHD군, T+OCD군 그리고 대조군간에 통계적으로 의미있는 차이가 관찰되었으며(5-HT, $F=37.59$, $df=3, 113$, $p<0.01$, 5-HIAA, $F=27.37$, $df=3, 113$, $p<0.01$), 사후검증에서는 대조군과 PT군, 대조군과 T+ADHD군, 대조군과 T+OCD군간에는 통계적으로 의미있는 차이가 관찰되었으나, PT군과 T+ADHD군, PT군과 T+ADHD군, PT군과 T+OCD군, 그리고 T+ADHD군과 T+OCD군 간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 미루어 serotonin계의 개체발생적인 과정은 대상군과 대조군에서 차이가 없으나, serotonin계의 기능저하가 틱장애의 발병과 관련이 있다고 할 수 있으며, 공존질병이 생화학적 소견에 미치는 영향은 극미하다고 할 수 있다. 향후의 연구에 있어서는 틱장애에 대하여 serotonin계의 기능 향진을 일으키는 약물 투여의 효과에 대한 연구가 시행되어야 하며 분자생물학적인 방법을 사용하여 그 기전을 규명하여야 한다.

중심 단어 : 뚜렛씨병 · 세로토닌 · 정신병리.

서 론

1885년 프랑스의 Georges Gilles de la Tourette에 의하여 Tourette씨 병이 처음 임상 보고된 이후, 많은 개념의 변화를 겪어왔으나, 1980년 미국소아정신의학회에 의하여, 공식적인 병명으로 인정이 되었고(DSM-III, APA, 1980), 국제질병분류학회에서도 역시 공식적인 병명으로 인정받는 단계에 이르고 있다(ICD-10, WHO, 1992). 현상론적인 측면에서 본다면, 비교적 뚜렷한 임상 양상을 보여, 음성틱과 근육틱이 함께 나타나며, 이러한 틱증상들이 최소한 1년이상 지속되면 Tourette씨 병이라는 진단이 가능하다(DSM-IV, APA 1994, ICD-10, WHO, 1992). 틱이란, 갑작스러운, 빠른 반복적인, 리듬을 갖지않는, 상동적인 근육의 운동 또는 소리냄(vocalization)으로 정의할 수 있다. 틱은 크게 근육틱과 음성틱으로 대별될 수가 있으며, 다시 각각 단순형과 복합형으로 세분된다. 단순근육틱에는 "눈깜빡임(eye blinking)", "눈알 움직임", "얼굴쨍그림", "머리흔들기", "입뽀죽내기", "어깨들썩거리기" 등이 포함되는데, 초기증상으로 가장 흔히 발견된다. 복합근육틱에는 "자신을 치는 행동", "갑자기 뛰어 오르는 행동", "의미없이 물건을 만지는 행동", "손의 냄새를 맡는 행동", "다른 사람을 만지는 행동", "물건을 던지는 행동", "반향 행동(echopraxia)", 또는 "의설행동(copropnaxia)" 등이 포함된다. 단순음성틱에는 "가래 뱉는 소리(throat clearing)", "쿵쿵거리는 소리", "기침소리", "쉬소리", "빠는 소리", "침 뱉는 소리" 등이 포함되며, 복합음성틱에는 주변상황과

전혀 관계가 없는 단어, 구, 절, 또는 문장등이 포함되는데, "옴아", "다시 말해", "그만해", "입닥쳐", 또는 반향어(echolalia)의 형태로 표현될 수도 있으며, 외설증(coprolalia)이 나타날 수도 있다. 이러한 틱증상들의 공통적인 특징들은, 1) 불수의적이며(involutary) 2) 시간에 따라서 하루 중에도 강도의 변화가 심하며, 3) 스스로 노력하면 일시적으로는 틱증상을 억제할 수 있다는 점이며, 4) 스트레스를 받는 상황에서는 증상이 악화되며, 5) 수면중에는 증상이 나타나지 않으며, 6) 한가지 행위에 몰두하거나, 구조화된 상황에서는 틱증상이 약화될 수 있으며, 7) 해부학적인 위치가 쉽게 변화될 수 있다는 점 등이다. 이러한 임상적인 특징들 외에도, Tourette씨 병이 있는 아동들은 "주의력결핍", "충동적인 행동", "학습장애", "강박장애" 등의 증상들이 흔히 동반되는 것으로 보고되고 있다(Lowe 1982, Pauls 1984).

Tourette씨병의 원인에 대하여도, 많은 연구들이 있어왔다. Tourette씨병이 유전병이라는 가설(Pauls 등 1984; Price 등 1985), 사회환경적인 스트레스에 의하여 발병된다는 가설(Morphew와 Sims 1969; Lieh-Mak 등 1979)등이 있어왔으나, 여러가지 문제점들이 있으며, 최근에는 뇌의 기능 또는 기질적인 병변 내지는 생화학적인 이상소견과 가장 밀접하게 관계가 있을 것이라는 주장들이 가장 강력하게 대두되고 있다. 그 근거들로서는 1) 가벼운 신경학적인 증상들이 흔히 발견된다는 보고들(Shapiro 등 1976; Shapiro와 Shapiro 1987), 2) 뇌파 검사소견에서, 이상소견이 나타난다는 보고들(Shapiro 등 1976; Surwillo 1981), 3) 신경심리학적 검사소견에서 이상소견이 나타난다는 보고들(Golden와 Greenhill

1981; Ludlow 등 1982), 4) 생화학적 검사소견에서 이상소견들이 관찰된다는 보고들(Sweet 등 1974; Jankovic 등 1984), 마지막으로 뇌전산화단층촬영소견에서, 이상소견이 관찰된다는 보고등이다(Capurulo 등 1981). 이상의 연구결과들로 미루어 보면, Tourette씨병의 원인들 중의 하나로서, 생물학적인 원인을 추정할 수 있으나, 그 결과에 있어서 일치된 소견을 보여주지 못하고 있다. Tourette씨병의 생화학적인 연구들은, 아주 다양한 분야에 걸쳐서 시행되어 왔다. Norepinephrine계에 관한 연구들(Angs 등 1982; Leckman 등 1984; Borison 등 1983), gamma aminobutyric acid(GABA)계에 관한 연구들(Merikangas 1985; Mondrup 1985), opioid계에 관한 연구들(Sandyk 1985; Harber 등 1986), calcium channel계에 관한 연구들(Goldstein 등 1984; Berg 등 1985), choline계에 관한 연구들(Tanner 등 1982; Moldofsky 등 1983; Singer 등 1984)등 여러 측면에서 시행되어 왔으나, 그 결과에서 일치되지 않고, 또한 이러한 결과들에 의하여 Tourette씨병의 정신병리 현상을 설명하는데 있어서는 많은 문제점들이 내포되어 있다. 최근 들어서는 serotonin계에 대한 관심이 높아져 Tourette씨병과 밀접한 관계가 있을 것이라는 연구보고들이 있어왔다(Cohen 등 1978; Butler 등 1979; Leckman 등 1984, Barabas 등 1984; Pauls와 Leckman 1986).

이에 본 연구는 틱장애의 생물학적인 원인을 규명하기 위하여, Tourette씨병, 만성틱장애 그리고 일과성 틱장애환자들을 대상으로 하여, serotonin과 그 대사물질인 5-hydroxyindoleacetic acid의 함량을 측정하여 이러한 물질들의 개체발생적인 과정을 살펴보고, 이러한 생물학적인 소견과 정신병리와의 상호 관련성에 대하여 연구함이 그 기본목적이라 하겠다.

연구대상과 방법

1. 연구대상

연구대상은 1993년 3월부터 1995년 7월 사이에 서울 대학교병원 소아정신과 외래와 입원 환자 및 충남대학교 병원 소아정신과 외래를 방문한 아동 115명과 대조군 33명을 대상으로 하였다. 이 중 12명에 대하여는 지능지수가 70이하(4명), 기분장애의 동반(2명), 연구중에 경련성질환의 발병(6명)으로 제외되었으며, 19명(16명은

대상군, 3명은 대조군)에 대하여는 채혈량의 부족으로 연구대상에서 제외되어 최종 연구대상은 117명이었다. 따라서 틱장애 환자의 총수는 87명이었으며 대조군은 30명이 최종 연구대상이 되었다.

틱장애 환아군은 Tourette씨병(이하 TS라 명기함)이 45명이었고, 만성틱장애(chronic motor tic disorder, 이하 CMT라 명기함) 22명, 일과성틱장애(transient tic disorder, 이하 TTD라 명기함) 20명이었으며, 대조군은 18명이 발달성언어장애, 12명은 시내 모 국민학교 아동을 본인 및 부모의 동의를 후 채혈을 시행하였다.

TS군에 있어서는 남자 33명, 여자 12명이었고 평균연령은 121.4개월(표준편차 41.7개월, 범위 65~230개월)이었으며, CMT군은 남자 16명, 여자 6명이었고, 평균연령은 120.2개월(표준편차 40.3개월, 범위 70~209개월)이었다. TTD군은 남자 14명 여자 6명이었으며, 평균연령은 108.7개월(표준편차 26.7개월, 범위 71~163개월)이었으며, 대조군은 남자 22명 여자 8명이었고, 평균연령은 117.5개월(표준편차 21.5개월, 범위 80~177개월)이었다.

이 네군 간의 남녀 비율은 차이는 통계적으로 의미가 없었으며($\chi^2=0.88$, $df=3$, $p>0.05$), 평균연령의 차이도 통계적인 의미가 관찰되지 않았다($F=0.65$, $df=3$, 113 , $p>0.05$).

2. 연구방법

1) 정신병리의 평가

(1) 틱장애

이에 대한 평가는 공식분류체계를 사용하였다. DSM-III-R(APA 1987)의 진단 기준에 의하여 진단을 내렸으며, 틱증상이 지속된 기간과 틱증상의 종류에 따라서 진단을 내렸다. 음성틱과 근육틱이 함께 나타나면서 그 기간이 1년이상 지속된 경우에는 Tourette씨병, 음성틱과 근육틱 중 어느 하나만 나타나면서 지속되는 기간이 1년 이상인 경우에는 만성틱 장애, 음성틱과 근육틱이 하나만 나타나거나 또는 둘이 함께 나타나지만 지속되는 기간이 1년 미만인 경우에는 일과성틱장애로 진단하였다. 진단은 저자(조, 신)에 의하여 내려졌다. 대상군 모두 신환자로 약물투여를 하지 않는 상태에 있었다.

(2) 강박장애(Obsessive Compulsive Disorder, 이하 OCD라 명기함)에 대한 평가

강박장애의 평가에 있어서도 DSM-III-R의 진단기준

을 적용하였다.

(3) 주의력결핍, 과잉운동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, 이하 ADHD라 명기함)의 평가

이에 대하여는 DSM-III-R과 "예일소아행동평가척도"(Yale Children's Inventory, YCI, Shaywitz 등 1986), Conner의 부모평가척도(Conners Parent Questionnaire), DSM-III-R에 의한 부모평가척도들이 사용되었다. 이 척도들은 모두 저자(조수철 1989)에 의하여 신뢰도 및 타당도검증이 이루어진 바 있다.

(4) 생물학적 변인들에 대한 측정

Serotonin과 5-HIAA의 측정 : 이에 는 Johnson과 Crowley(1982)의 방법이 적용되었다. High Performance Liquid Chromatography(HPLC)의 electrochemical column을 사용하고, biphasic ODS (5ml spherical head) column을 사용하였다. Mobile phase로 0.1M chloroacetic acid와 methanol(Ph 0.3)을 사용하였다. Pump rate는 1.71ml/min로 하고, back pressure는 3,500psi로 하였다. Carbon paste electrode는 +650mV에 reference Ag/AgCl을 사용하여 맞추고, 혈장 20 μ l를 가하여 형광도를 측정하였다. 단위는 혈장 1ml에 대한 ng으로 표시되었다. 예비적 연구에서 이 방법의 검사-재검사 신뢰도는 Pearson 상관계수 0.91로서 통계적으로 유의하였다.

통계분석

본 연구의 결과분석에 사용된 통계방법들

Table 1. 5-HT and 5-HIAA levels in TS, CMT, TTD and control groups(ng/ml)

	TS			CMT			TTD			Control		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N
Age	121.4	41.7	45	120.2	40.3	22	108.7	26.7	20	117.7	21.5	30
5-HT	3.53*	0.81	45	3.64*	0.93	22	3.83*	0.90	20	5.82	1.40	30
5-HIAA	90.09*	13.88	45	96.32*	22.37	22	98.90*	20.30	20	132.20	27.57	30

Note : 5-HT : 5-hydroxytryptamine

5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid

TS : Tourette's Syndrome

CMT : Chronic Motor Tic Disorder TTD : Transient Tic Disorder

ANOVA for age(months) : $F=0.65$, $df=3, 113$, $p > 0.05$

ANOVA for 5-HT : $F=34.48$, $df=3, 113$, $p < 0.01$

Post hoc using Scheffe : Critical range for pairs of means : 0.73

ANOVA for 5-HIAA : $F=26.48$, $df=3, 113$, $p < 0.01$

Post hoc using Scheffe : Critical range for pairs of means : 14.70

* : $p < 0.05$ compared to control group

1) 두군간의 정신병리 또는 생물학적인 변인의 차이에 대하여 Student's t-test를 시행하였다.

2) 빈도의 차이에 대하여는 χ^2 test를 시행하였다.

3) 네군간의 정신병리 또는 생물학적인 변인의 차이를 검증하기 위하여는 일차로 변량분석을 시행하고, 이에 의미있는 결과가 나온 경우에는 사후검증법(Post-hoc test)으로는 Scheffe씨법을 시행하였다.

4) 생물학적인 변인과 정신병리와의 상관관계, 또는 생물학적인 변인의 개체발생적인 과정을 검증하기 위하여는 Pearson의 상관계수를 구하고, 이 상관계수에 대하여는 t-test로서, 통계적 유의 검증을 시행하였다.

본 연구에 이용된 통계 program은 SPSS이었으며, $p < 0.05$ 를 기준으로 통계적 의미를 부여하였다.

결 과

1. 대상군과 대조군에서 혈장 5-HT (serotonin)의 함량비교

이에 대하여 Table 1에서 보는 바와 같다.

TS군에서는 3.53ng/ml(표준편차 0.81)이었고, CMT군에서는 3.64ng/ml(표준편차 0.93), TTD군에서는 3.83ng/ml(표준편차 0.90)이었다. 대조군에서는 5.82ng/ml(표준편차 1.40)이었다. 이 네 군간의 평균치의 차이는 변량분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었다($F=34.48$, $df=3, 113$, $p < 0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후 검증 결과 대조군과 TS군, 대조군과 CMT군, 대조군과 TTD군간에 의미있는 차이가 관찰되었으며, TS군, CMT군, 그리고 TTD군 사이에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다(Scheffe씨법에 의한 의미있는 차이를 나타내는 평균치

의 차이는 0.73).

2. 대상군과 대조군에서 혈장 5-HIAA의 함량비교에 대하여도 Table 1에서 보는 바와 같다.

TS군에서는 90.09ng/ml(표준편차 13.88)이었고, CMT군에서는 96.32ng/ml(표준편차 23.37), TTD군에서는 98.90ng/ml(표준편차 20.30)이었다. 대조군에서는 132.20ng/ml(표준편차 27.57)이었다. 이 네 군간의 평균치의 차이는 변량분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었다($F=26.48$, $df=3$, 113, $p<0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 대조군과 TS군, 대조군과 CMT군, 대조군과 TTD군간에 의미있는 차이가 관찰되었다. 그러나, TS군, CMT군, 그리고 TTD군간에는 상호간에 의미있는 차이가 관찰되지 않았다(Scheffe씨법에 의한 의미있는 차이를 나타내는 평균치의 차이는 14.70).

3. 대상군을 하나의 군으로 하여 대조군과의 차이

틱장애군을 한 군으로 하여 대조군과 비교한 결과는 틱장애군에서는 5-HT의 평균치가 3.64ng/ml(표준편차 0.85)이었고 대조군에서는 5.82ng/ml(표준편차 1.40)으로 변량분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었다($F=103.03$, $df=1$, 115, $p<0.01$). 5-HIAA인 경우에는 틱장애군에서의 평균치가 95.19ng/ml(표준편차 18.22), 대조군에서는 132.20ng/ml(표준편차 27.57)으로 변량분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었다($F=75.87$, $df=1$, 115, $p<0.01$). 이 두군간에 연령에 있어서의 차이는 관찰되지 않았다($F=0.08$, $df=1$, 115, $p>0.05$).

4. 연령과 5-HT 또는 5-HIAA간의 상관관계

1) 전체군에서의 상관관계

전체군에서 연령과 5-HT의 함량과의 상관관계는 Pearson 상관계수 -0.04 로서 통계적으로 의미있는 상관성이 관찰되지 않았으며($p>0.05$), 연령과 5-HIAA간의 상관관계도 Pearson 상관계수 0.01 로서 역시 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다($p>0.05$).

2) 틱장애군에서의 상관관계

틱장애군에서 연령과 5-HT의 함량과의 상관관계는 Pearson 상관계수 0.01 로서 통계적으로 의미있는 상관성이 관찰되지 않았으며($p>0.05$), 연령과 5-HIAA간의 상관관계도 Pearson 상관계수 0.03 으로 역시 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다($p>0.05$).

3) 대조군에서의 상관관계

대조군에서 연령과 5-HT의 함량과의 상관관계는 Pearson 상관계수 0.01 로서 통계적으로 의미있는 상관성이 관찰되지 않았으며($p>0.05$), 연령과 5-HIAA간의 상관관계도 Pearson 상관계수 0.02 로 역시 의미있는 상관성은 관찰되지 않았다($p>0.05$).

5. 혈장내 5-HT함량과 상관관계

Pearson상관계수 0.77 로서 통계적으로 의미있는 상관성을 보여주었다($p<0.05$).

6. 공존질병이 있는 경우의 5-HT 및 5-HIAA의 함량

이에 대하여는 Table 2에서 보는 바와 같다. 틱장애만 있는 경우($N=43$), 틱과 ADHD가 동반된 경우($N=28$), 틱과 OCD가 동반된 경우($N=16$) 및 대조군에서 연령의 평균치는 순수 틱군은 112.07개월(표준편차 36.55), 대조군 117.53개월(표준편차 21.47)이었다. 이 네 군간의 평균치의 차이는 변량분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었다($F=31.86$, $df=3$, 113, $p<0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 OCD군과 순수 틱군, OCD군과 ADHD군, OCD군과 대조군, 대조군과 ADHD군 간에 통계적으로 의미있는 평균치의 차이를 보여 주었다(Scheffe씨법에 의한 의미있는 차이를 나타내는 평균치의 차이는 18.16).

1) 5-HT의 함량의 비교

순수 틱장애군에서는 평균치 3.89ng/ml(표준편차 1.01), ADHD가 동반된 군에서는 3.41ng/ml(표준편차 0.54), OCD가 동반된 군 3.28ng/ml 그리고 대조군에서는 5.82ng/ml이었다. 이 네 군간의 평균치의 차이에 대하여는 이 네 군간에 연령의 의미있는 차이가 있었기 때문에 공변량분석이 시행되었는데 시행결과 의미있는 차이가 관찰되었다($F=37.59$, $df=3$, 113, $p<0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 대조군과 순수 틱장애군, 대조군과 ADHD동반된 군, 대조군과 OCD 동반된 군 간에 의미있는 차이가 있어 대조군에서 뚜렷이 높은 5-HT함량을 보여주었다(Scheffe씨법에 의한 의미있는 차이를 나타내는 평균치의 차이는 0.71). 순수 틱장애군, ADHD동반된 군, 그리고 OCD동반된 군의 세군 간에는 5-HT함량의 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

Table 2. 5-HT and 5-HIAA levels in PT, T+ADHD, T+OCD and control groups

	PT			T+ADHD			T+OCD			Control		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N
Age	112.07	34.44	43	94.75	23.92	26	171.88	36.55	16	117.53	21.47	30
5-HT	3.89*	1.01	43	3.41*	0.54	26	3.28*	0.68	16	5.82	1.40	30
5-HIAA	98.42*	21.44	43	89.79*	13.49	26	87.81*	11.37	16	132.20	27.57	30

Note : 5-HT : 5-hydroxytryptamine

5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid

PT : Pure Tic Disorder

T+ADHD : Tic+ Attention Deficit Hyperactivity Disorder

T+OCD : Tic+Obsessive Compulsive Disorder

ANOVA for age(months) : $F=31.86$, $df=3, 113$, $p < 0.01$

ANOVA for 5-HT : $F=37.59$, $df=3, 113$, $p < 0.01$

Post hoc using Scheffe : Critical range for pairs of means : 0.71

ANOVA for 5-HIAA : $F=27.37$, $df=3, 113$, $p < 0.01$

Post hoc using Scheffe : Critical range for pairs of means : 14.60

* : $p < 0.05$ compared to control group

2) 5-HIAA의 함량의 비교

순수 틱장애군에서는 평균치 98.42ng/ml(표준편차 21.44), ADHD가 동반된 군에서는 89.79ng/ml(표준편차 13.49), OCD가 동반된 군에서는 87.81ng/ml, 그리고 대조군에서는 132.20ng/ml(표준편차 27.57)이었다. 공변량분석 결과 이 네 군간에 의미있는 차이를 보여 대조군에서 가장 높은 5-HIAA의 함량을 분여주었다($F=27.37$, $df=3, 113$, $p < 0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 대조군과 순수 틱장애군, 대조군과 ADHD동반된 군, 대조군과 OCD동반된 군 간에 의미 있는 차이를 보여주었다(Scheffe씨법에 의한 의미 있는 차이를 나타내는 평균치의 차이 14.60). 그러나 순수 틱장애군, ADHD가 동반된 군, 그리고 OCD가 동반된 군, 이 세 군간의 평균치의 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구의 기본적인 목적은 첫째는 틱장애아동들에 대한 생물학적인 연구를 시행하고 이러한 소견과 정신병리와의 상호관계를 규명하는데 있다. 구체적으로 틱장애아동들을 Tourette씨병, 만성틱장애 그리고 일과성틱장애로 세분하여 생물학적인 소견과의 관계를 살펴봄으로써 틱장애의 심한 정도와 생물학적인 소견과의 상호관계를 함께 규명할 수 있다. 또한 소아 또는 청소년의 연령층에서는 심리적인 면뿐만 아니라 신체적인 측면에서도 아직 발달하고 있는 상태이기 때문에 생물학적 측면에서도 역시 발달학적인 특성이 고려되어야 하며 이러한 관점에서 틱 증상의 생물학적인 소견을 함께 고려하여야 한다.

이러한 관점에서 생물학적인 소견의 개체발생적인 특성을 함께 살펴보는 것이 두번째 목적이라 하겠다. 세번째는 틱장애 아동 또는 청소년들에 있어서 공존질병의 유병율이 높은데 이러한 공존질병의 유무와 생물학적인 소견을 함께 살펴보는 것이 세번째 목적이라 할 수 있다.

우선 본 연구의 첫번째 목적은 틱장애아들에 대한 생화학적인 원인을 규명하는데 있다. 서론에서 일부 언급된 바 있으나, Tourette씨병의 생화학적연구들은, 아주 다양한 분야에서 걸쳐서 시행되어 왔다. Serotonin계에 대한 연구들(Cohen 등 1978; Butler 등 1979; Leckman 등 1984; Barabas 1984; Pauls과 Leckman 1986), Norepinephrine계에 관한 연구들(Cohen 등 1979; Anng 등 1982; Leckman 등 1984; Borison 등 1983), GABA계에 관한 연구들(Goncz와 Barbeau 1977; Merikangas 1985; Mondrup 등 1985), opidid계에 관한 연구들(Sandyk 1985; Harber 등 1986), calcium channel계에 관한 연구들(Goldstein 등 1984; Berg 등 1985), choline계에 관한 연구들(Polinsky 등 1980; Tanner 등 1982; Moldofsky 등 1983; Singer 등 1984)등 여러 측면에서 시행되어 왔으나, 그 결과에서 일치되지 않고, 또한 이러한 결과들에 의하여 Tourette씨병의 정신병리 현상을 설명하는데 있어서는 많은 문제점들이 내포되고 있다.

과거의 생화학적 연구결과들로 미루어보면 dopamine계가 가장 밀접한 관계가 있을 것이라는 주장들이 있어 왔는데, 최근 들어서는 serotonin계가 Tourette씨병과 밀접한 관계가 있을 것이라는 연구보고들이 있어왔다. 그 근거들을 요약해보면 다음과 같다.

1) Serotonin계가 강박장애 또는 편두통의 발병에 중요한 역할을 하는데, 이 두 질환들이 Tourette씨병과 밀접한 관계가 있다는 보고들(Barabas 등 1984, Pauls와 Leckman, 1986).

2) 뇌척수액에 대한 검사에서 Tourette씨병에 있어서 대조군에 비하여 5-HIAA의 농도가 떨어져 있었다는 보고(Cohen 등 1979).

3) 혈장 tryptophan함량이 Tourette씨병에서 대조군에 비하여 현저히 감소되어 있었다는 보고들(Lec-kman 등 1984 ; Comings 등 1990).

4) 혈중 serotonin함량이 감소되어 있었다는 보고(Comings 등 1990).

5) Tryptophan에 의하여 tic 증상이 호전되었다는 보고(Chandler 등 1989).

6) Tryptophan이 감소된 음식(tryptophan-free diet)을 투여하였을 때에, tic 증상들이 일시적으로 악화되었다는 보고(Leckman 등 1995)

7) Serotonin계의 활성도를 증가시켜주는 약물(clomipramine)에 의하여 tic 증상이 호전 되었다는 보고

8) 부검소견에서 뇌내의 serotonin, 5-HIAA 또는 tryptophan의 함량이 감소되어 있었다는 보고(Anderson 등 1992) 등이다.

이상의 Tourette씨병의 serotonin계에 대한 연구보고들은 비교적 일치된 결과들을 보여 주고 있는데, serotonin계의 기능이 저하되는 상황에서는 Tourette씨병의 증상들이 악화되며, serotonin계의 기능이 향상되는 경우에는 Tourette씨병의 증상들이 호전됨을 나타내고 있다.

본 연구의 결과를 보면 틱장애군을 전체로 하나의 군으로 하고 대조군과 비교하였을 때에 5-HT의 농도는 대상군에서 3.64ng/ml(표준편차 0.85), 대조군에서 5.82ng/ml(표준편차 1.40)으로 통계분석 결과 의미있는 차이를 보여주었다($F=10.303$, $df=1, 115$, $p<0.01$). 이 소견은 과거의 연구결과와 일치되는 소견이라고 할 수 있다. Comings 등(1990)은 혈중 serotonin 함량이 감소되어 있었음을 보고한 바 있고, Anderson 등(1992)도 부검 소견에서 뇌내의 serotonin 함량이 감소되어 있었음을 보고한 바 있다. 5-HIAA의 농도에 있어서도 5-HT와 비슷한 결과를 보여주고 있다. 대상군의 5-HIAA의 평균농도는 95.19ng/ml(표준편차 18.22)이었으며, 대조군에서 132.20ng/ml(표준편차 27.57)으로

통계분석 결과 의미있는 차이를 보여주었다($F=75.87$, $df=1, 115$, $p<0.01$). 이 소견 또한 과거의 연구들과 일치되는 소견이라고 할 수 있다. Cohen 등(1979)은 뇌척수액에서의 연구에서 틱장애군에서 5-HIAA의 농도가 의미있게 감소되어 있었음을 보고한 바 있으며, Anderson 등(1992)도 부검소견에서 뇌내의 5-HIAA의 함량이 틱장애군에서 의미있게 감소되어 있었음을 보고한 바 있다. 본 연구의 이러한 결과와 과거의 연구들을 종합하면 혈중 5-HT 또는 5-HIAA의 함량 저하가 틱장애아동들의 생화학적 원인들 중의 하나로 작용하고 있을 가능성을 생각할 수 있다. 다음 단계로는 틱증상의 정도와 생화학적 소견과의 상호관계를 알아보았다. 즉 틱장애를 공식적인 분류체계에 의하여 Tourette씨병(TS), 만성틱장애(CMT) 그리고 일과성틱장애(TTD)로 세분하여 살펴보았다. TS군에서는 5-HT의 평균농도가 3.53ng/ml(표준편차 0.81), CMT군에서는 3.64ng/ml(표준편차 0.93), TTD군에서는 3.83ng/ml(표준편차 0.90)이었으며, 대조군에서는 5.82ng/ml(표준편차 1.40)으로 분산분석 결과 이 네 군간에 의미있는 평균치의 차이를 보여주었다($F=34.48$, $df=3, 113$, $p<0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 대조군과 TS군, 대조군과 CMT군, 그리고 대조군과 TTD군간에는 의미있는 차이를 보여주었다(의미있는 차이를 나타내는 평균치의 차이는 0.73). 그러나, TS군, CMT군 그리고 TTD군의 세 군간에는 의미있는 평균치의 차이를 보여 주지 못하였다. 5-HIAA에 대하여도 비슷한 결과를 보여주고 있다. TS군에서는 5-HIAA농도의 평균치가 90.09ng/ml(표준편차 13.88), CMT군은 96.32ng/ml(표준편차 22.37), TTD군은 98.90ng/ml(표준편차 20.30), 그리고 대조군에서는 132.20ng/ml(표준편차 27.57)으로 분산분석 결과 의미있는 평균치의 차이를 보여주었다($F=26.48$, $df=3, 113$, $p<0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 대조군과 TS군, 대조군과 CMT군, 대조군과 TTD군간에는 의미있는 차이를 보여주었다(의미있는 차이를 나타내는 평균치의 차이 14.70). 그러나 TS군, CMT군 그리고 TTD군의 세군간에는 의미있는 차이를 보여주지 못하고 있다. 이러한 소견들은 틱장애 전체를 보았을 때에는 대조군에 비하여 serotonin계의 기능 저하가 관찰되었으나, 틱증상의 정도에 따라서는 의미있는 차이가 없음을 알 수 있으며, 이것은 현상론적인 측면에서 틱장애를 TS군,

CMT군 그리고 TTD군으로 세분할 수가 있으나 생화학적 측면에서는 이 세 질환이 세분될 수 없음을 보여주는 소견이라 할 수 있다.

본 연구의 두번째의 목적은 serotonin계의 개체발생적 과정과 정신병리와의 상호관계를 규명하는 것이다. Serotonin계에 대한 연구에서 발달학적인 측면이 고려되어야 하는 배경은 크게 동물에 있어서의 연구와 인체에 있어서의 연구로 나누어 볼 수 있다. 우선 동물에 있어서의 연구들은 대부분 쥐를 이용하여 연구되었는데, fluorescence histochemistry, autoradiography, 또는 enzymology의 방법을 통하여 이루어졌다(Mabry와 Campbell 1977). 태아기의 13일째(F13)가 되면 신경세포내에 단가아민이 나타나기 시작하며(Lauder와 Bloom 1974), 세포분열은 태아기 12~14일(F12-14)에 완성이 되며, 이후의 과정은 세포의 분화과정을 밟게 되나 태아기의 말기에 이르면 DA는 성인기의 30%, NE는 20% 5-HT는 50%의 농도를 유지하여 DA 또는 NE에 비하여 5-HT가 다소 빠른 발달의 양상을 보여주고 있다. 전구물질들도 또한 농도의 변화를 보이는데, tyrosine인 경우에는 성인기의 약 200%, tryptophan인 경우에는 약 300% 정도 높은 상태에 있다가, 생후에 성인기의 농도로 감소된다. 이와 병행하여 serotonin의 합성에 필요한 효소의 활성도도 증가되는데, 태아기 13~14일(F13-14)이 되면 tryptophan hydroxylase가 나타나기 시작하고, 생후 약 28~30일 사이에 성인기의 활성도 수준에 도달된다(Deguchi와 Barchas 1972). 전접합부에서의 재흡수과정(active reuptake process)은 태아기 18일경에 뚜렷해지며, 이후 세포막의 5-HT에 대한 친화력(affinity)은 발달의 과정에서 큰 변화는 없으나 수용체의 숫자가 증가되기 때문에 전접합부로의 재섭취 과정이 성인기에 이르기까지 점차 증가되어 약 100배 정도까지 증가되는 경향을 보인다(Coyle와 Axelrod 1971). 5-HT의 대사효소인 monoamine oxidase(MAO)는 태아기 13~14일경에 발견되기 시작하여(Shimizu와 Morikawa 1959), 점차 활성도가 증가되어 생후 약 20일이 경과되면 성인기의 수준에 도달된다(Baker 등 1974). 출생후에는 세포의 크기가 커지면서 5-HT는 cell body로부터 nerve terminal로 이동이 되면서 innervate 할 준비태세를 갖추게되어, 생후 약 40일경에 성인의 농도에 도달된다(Agrawal 등 1966, Coyle와 Henry 1973).

이상의 동물실험의 5-HT에 대한 개체발생적인 연구 결과를 보면, 일정한 발달과정이 있음을 알 수 있으며, 이에 5-HT, 또는 5-HIAA의 농도를 개체발생적인 관점에서 연구하여야 할 필요성이 있다. 두번째로는 인체에 있어서의 연구들이다. 인체에 있어서의 연구들에 있어서 5-HT의 전구물질인 tryptophan의 함량의 연령에 따른 변화에 대하여는 체계적으로 연구된 바는 없다. 그러나, Anderson등(1985)은 30개월 이내의 소아에서 뇌척수액의 tryptophan의 농도의 평균치가 1250ng/ml이라고 보고하여 간접적인 비교이긴 하나 연령이 증가됨에 따라 tryptophan의 함량이 감소될 가능성이 시사된 바 있다. 5-HT의 혈중 농도에 대한 연구에 있어서는 소아에서 청소년기에 이르는 과정에서 5-HT의 함량이 감소되었음이 보고된 바 있으나(Young 등 1980), 뇌척수액에서 연구는 비교적 일정한 농도가 유지된다는 보고도 있어(Leckman 등 1980) 상반된 결과를 보여주고 있다. 부검소견에 의한 연구에 있어서는 뇌내의 5-HT의 함량이 연령과 의미있는 상관관계를 보여주지 못하였다는 보고도 있다(Robinson 등 1975). 5-HIAA의 농도에 대한 연구에 있어서도, Leckman 등(1980)은 뇌척수액에서의 함량이 일생동안 일정한 농도가 유지되어 연령에 따른 의미있는 변화는 관찰되지 않았다고 보고하였으나, 다른 대부분의 연구자들은(Rogers 등 1970; Anderson 1969; Seifert 등 1980; Langlais 등 1985; Riddle 등 1986) 연령이 증가되면서 뇌척수액내의 5-HIAA함량이 감소됨을 보고하고 있으며, 성인에 있어서의 연구들도(Traskman 등 1981; Gerner 등 1984) 소아연령에서의 농도보다는 낮은 농도를 보고하고 있기 때문에 5-HIAA의 농도가 연령에 따라서 감소될 가능성이 있음을 간접적으로 보여주고 있다고 하겠다. 또한 부검소견에 있어서도 5-HT의 함량은 연령에 따른 의미있는 변화는 발견되지 않았으나 5-HIAA의 함량은 의미있는 감소를 보여주었다는 보고들도(Grote 등 1974; Robinson 등 1975) 이를 지지해준다고 볼 수 있다. 이상의 연구결과들을 보면, 5-HT에 대한 개체발생적인 연구들은 연구자에 따라서 다소간의 차이는 있으나, 전구물질의 연령에 따른 농도의 변화, 5-HIAA의 농도의 변화, 또는 MAO의 활성도는 연령이 증가됨에 따라 감소되는 경향이 있다고 추정할 수 있다.

본 연구의 결과를 보면 전체군으로 보았을 때에 연령과 5-HT 또는 5-HIAA의 농도와의 상관관계는 통계적

으로 의미가 관찰되지 않았다(5-HT, Pearson 상관계수, -0.04 , $p > 0.05$, 5-HIAA, Pearson 상관계수 0.01 , $p > 0.05$). 대조군과 대조군을 각각 독립시켜 연령과의 상호관계를 보았을 때에는 역시 의미있는 상관성은 보여주지 못하였다(틱장애군, 5-HT, 상관계수 0.01 , $p > 0.05$, 5-HIAA, 상관계수 0.03 , $p > 0.05$, 대조군, 5-HT -0.29 , $p > 0.05$, 5-HIAA, 0.02 , $p > 0.05$). 본 연구의 이러한 결과는 과거의 연구들과는 일치되지 않는 소견이라고 할 수 있다. 즉 본 연구에서는 5-HT 또는 5-HIAA의 함량의 변화는 연령과는 무관한 것으로 나타났는데, 이것이 의미하는 바는 현재로서는 결론을 내리기 어려운 상태이다. 추정할 수 있는 바로는 일정한 연령에 도달하면 serotonin계는 이미 성숙한 상태에 있을 가능성이 있다고도 할 수 있으며, 또 다른 해석으로는 틱장애군과 대조군에서 serotonin계의 개체발생적인 과정에 있어서의 차이는 없을 가능성이 있다고 할 수 있다. 그러나 개체발생에 대한 연구는 그 자체가 많은 한계성을 가지고 있다. 이러한 한계는 첫째는 소아의 연령층에서 정상 아동에 대한 개체발생적인 과정에 대한 연구가 연구윤리적인 측면에서 많은 제한이 있다는 점이다. 정상적인 아동들을 단순히 연구를 위하여 대상으로 삼는다는 것은 연구윤리상 어긋난다는 점이다. 따라서 과거의 연구들은 다른 질환이 있는 아동들에 있어서 채혈이 필요한 경우에 채혈을 하면서 일부 혈액을 더 채취하여 연구를 시행하였기 때문에 정상적인 아동들의 개체발생적인 과정이라고 보기 어렵다. 두번째는 serotonin 또는 5-HIAA의 함량이 식사나 활동(physical activity)에 영향을 받을 수 있는데, 아동들에 있어서는 이들 요인들은 통제하거나 어렵다는 점을 들 수 있다. 세번째는 궁극적으로 5-HT 또는 5-HIAA의 함량이 얼마나 중추계의 상태를 반영하는가 하는 점이다. 이를 위하여는 debrisoquine 등 약물을 사용하여 말초에서의 대사과정을 차단 시킨 후에 연구를 시행하는 것이 바람직스러우나, 이 역시 소아의 연령에서는 시행하기가 어려운 점이 있다. 이러한 여러가지의 요인으로 연구자에 따라서 많은 차이가 있는 것으로 판단된다. 이러한 요인들이 통제된 향후의 연구가 지속되어야 하리라 생각된다.

본 연구의 세번째 목적은 틱장애가 있는 경우, 이와 동반된 질환이 있는 경우에 생화학적 소견과 어떠한 관계가 있는가를 연구하는 것이다. 틱장애는 여러가지의 다른 질환과 동반될 수 있지만 특히 주의력결핍·과잉운

동장애와 강박장애는 가장 흔히 동반되는 질환으로 알려져 왔다. 틱장애와 주의력결핍·과잉운동장애와의 관계에 대하여는 여러 연구자들의 연구가 있어 왔다. 우선 현상학적인 측면에서는 Steff(1984), Pauls 등(1986), Comings 등(1984, 1985, 1987)의 연구보고가 있다. 연구자에 따라서 다소간의 차이는 있지만, Tourette씨병의 35~75%에서 주의력결핍증상이 함께 나타나는 것으로 보고되고 있다. 또한, Tourette씨병의 증상이 심할수록, 주의력결핍증의 동반 가능성이 더 높은 것으로 보고되고 있다(Comings 등 1984, 1985). 우리나라에서의 연구는 조수철과 신성웅의 연구가 있다(1995). 이들은 Tourette씨병 환아들에 대한 연구에서 25%에서 ADHD가 동반되어 있었다고 보고한 바 있다. 한 개체의 longitudinal study에서도, 초기에는 주의력결핍증의 증상만 나타나다가, 시간이 흐르면서 Tourette씨병의 증상이 뚜렷해지는 경우도 흔히 발견된다. 가족력에 관한 연구들을 보면, 가족들 가운데, Tourette씨병은 나타나지 않으나 주의력결핍증은 흔히 관찰된다는 보고들이 있다(Comings 등 1987). 이러한 일련의 연구 보고들은 Tourette씨병과 주의력결핍증이 서로 밀접한 관계에 있음을 보여주는 것이며, Tourette씨병의 연구에서 이 두 질환이 함께 고려되어야 함을 보여주는 소견이라 하겠다. 주의력결핍·과잉운동장애에 있어서 serotonin계에 대한 연구에 있어서도 일부 연구자들에 의하여 serotonin계에 대한 연구들이 있어 왔다. 뇌척수액에서 5-HIAA의 함량이 감소되어 있었다는 보고(Shaywitz 등 1977). 혈중 serotonin 함량이 감소되어 있었다는 보고(Bhaganan 등 1985) 등이 있고, 또한 변화가 없었다는 보고들도 있다(Irwin 등 1982). Cook 등(1995)은 ADHD와 공존질병에 대한 연구에서 ADHD만 있는 경우에는 혈중 5-HT의 농도에 있어서 대조군과 의미있는 차이는 관찰되지 않았으나, 행동장애(conduct disorder) 또는 반항장애(oppositional defiant disorder)가 동반된 경우에는 혈중 5-HT의 함량이 높은 경향이 있었음을 보고한 바 있다. ADHD군에서 5-HT의 함량의 평균치는 대조군과 차이가 없었으나, 가족들간의 상관성이 높았던 것으로 유전적인 경향이 있음을 시사한 바 있다.

이러한 연구 결과들은 반드시 일치되는 결과는 아니고 하더라도, 주의력결핍·과잉운동장애의 발병에 있어서 serotonin계가 작용하고 있을 가능성을 시사한다고 볼 수 있으며, Tourette씨병과 밀접한 관계에 있는 주의

력결핍·과잉운동장애의 연구에서 serotonin계가 함께 연구되어야 할 필요성이 있음을 보여주는 연구들이라고 할 수 있다.

틱장애는 강박장애와도 흔히 동반되는 질환으로 알려져 왔다. 우선 현상론적인 면에서 Tourette씨병과 강박장애와의 관계에 대하여는 Tourette이 처음 이 질환을 보고하였을 때에도 언급된 바 있으며(1885), Tourette씨병은 강박장애의 한 유형이라는 주장도 있다(Yaryura-Tobias 1981). Tourette씨병에서 강박장애의 유병율을 처음 보고한 학자는 Fernando로서(1967), 약 30%에서 강박증상이 나타났음을 보고한 바 있다. 그후에도, 많은 역학조사들이 정도의 차이는 있으나 Tourette씨병과 강박증이 서로 밀접한 관계가 있음을 보고하였다(Morphew와 Sim, 35%, 1969; Kleman, 11%, 1965; Jaggar 등, 55% 1982; Stefl, 74%, 1984). 직접 면담을 통한 연구, 또는 진단기준을 명확하게 한 연구에서도 Tourette씨병에서 강박증의 유병율이 높음이 보고되고 있다. Nee 등은(1980), DSM-III의 진단기준을 이용하여 68%에서 강박장애가 동반되고 있음을 보고한 바 있으며, 나이가 많은 Tourette씨병에서는 약 90%에서 강박증상이 동반되었음을 보고한 바 있다.

가족력에 관한 연구로는 Pauls등의 연구(1981, 1984)가 대표적인데, 이들은 22%에서 강박장애가 있었다고 보고하였는데, Tourette씨병을 강박장애가 동반된 군과 동반되지 않은 군으로 나누어 가족력에 관한 조사를 시행한 결과 이 양군간에 가족력의 강박장애의 유병율에는 의미있는 차이는 없었다고 하였다. 이러한 일련의 연구보고들은 Tourette씨병과 강박장애가 서로 밀접한 관계에 있음을 보여주는 것이며, Tourette씨병의 연구에서 함께 고려되어야 함을 보여주는 소견이라 하겠다. 강박장애에 대한 생화학적 연구도 많이 있으며 이러한 연구들 중 serotonin계에 대한 연구도 다수 있어왔다. Lithium의 투여로 강박증상들이 호전되었다는 보고(Piggot 등 1990), clomipramine의 투여로 강박증상들이 호전되었다는 보고(DeVeauugh-Geiss 등 1989), fluvoxamine의 투여로 강박증상들이 호전되었다는 보고(Goodman 등 1989), fluoxetine의 투여로 강박증상들이 호전되었다는 보고(Riddle 등 1990)등이다. 이러한 소견들은 모두 약물 투여에 대한 반응으로 국한되어 있으나, 그 결과들은 비교적 일치가 되며, 이것은 serotonin계의 기능을 향진시킴으로써 강박증상의 호전

을 기대할 수 있다는 점이다. 이러한 연구 결과들은 Tourette씨병의 연구에서 강박장애가 함께 연구되어야 함을 보여주는 소견이며, 더 나아가 생물학적인 연구에 있어서 serotonin계에 대한 연구가 시행되어야 함을 보여주는 소견들이라고 할 수 있다.

본 연구의 결과를 보면, 전체 틱장애아동 중 32% (28명/87)에서 ADHD가 동반되어 있었으며 18%(16/87)에서 강박장애가 동반되어 있었다. 이러한 동반질환의 유병율은 과거의 연구결과들을 뒷받침해 주는 소견이라고 할 수 있다 순수한 틱장애군(이하 PT라 명기함), ADHD가 동반된 군(이하 T+ADHD라 명기함), OCD가 동반된 군(이하 T+OCD라 명기함) 그리고 대조군에 있어서 평균 연령에 있어서 의미있는 차이를 보여주었다. PT군에 있어서는 112.07개월, T+ADHD군은 94.75개월, T+OCD군은 171.88개월, 그리고 대조군에 있어서는 117.53개월로서 통계적으로 의미있는 차이를 보여주었다($F=31.86$, $df=3$, 113 , $p < 0.01$). 이러한 소견은 틱장애가 있는 경우에 강박장애가 동반될 수가 있지만 틱장애의 경과 중에 비교적 나이가 들어서 나타날 수 있음을 보여주는 소견이라 하겠다. 5-HT의 함량에 있어서는 PT군에서 3.89ng/ml(표준편차 1.01), T+ADHD군에서 3.41ng/ml(표준편차 0.554), T+OCD군에서 3.28ng/ml, 그리고 대조군에서 5.28ng/ml(표준편차 1.40)으로 공변량분석 결과 의미있는 차이를 보여주었다($F=31.86$, $df=3$, 113 , $p < 0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 대조군과 PT군, 대조군과 T+ADHD군, 대조군과 T+OCD군간에는 통계적으로 의미있는 차이를 보여 주었으나(통계적으로 의미있는 평균치의 차이는 0.71), PT군과 T+ADHD군, PT군과 T+OCD군, 그리고 T+ADHD군 간에는 통계적으로 의미있는 5-HT의 평균치의 차이를 보여주지 못하였다.

5-HIAA의 함량에 있어서도 5-HT와 비슷한 결과를 보여주고 있다. PT군에서는 평균치 98.42ng/ml(표준편차 21.44), T+ADHD군에서는 89.79ng/ml(표준편차 13.49), T+OCD군에서는 87.81ng/ml(표준편차 11.37), 대조군에서는 132.20ng/ml(표준편차 27.57)로서 이 네 군간에 통계적으로 의미있는 차이가 관찰되었다($F=27.37$, $df=3$, 113 , $p < 0.01$). Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 대조군과 PT군, 대조군과 T+ADHD군, 그리고 대조군과 T+OCD군 간에는 통계적

으로 의미있는 차이가 관찰되었으나(통계적으로 의미있는 평균치의 차이는 14.60), PT군과 T+ADHD군, PT군과 T+OCD군, 그리고 T+ADHD군과 T+OCD군 간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

이러한 결과는 틱장애아동들이 현상론적인 측면에서는 ADHD나 OCD와 긴밀한 관계를 가지고 공존할 가능성이 크다고 할 수 있으나, 생화학적인 측면에서는 이러한 공존 질병의 유무가 5-HT나 5-HIAA의 함량에 미치는 영향을 극소하다고 할 수 있다. 과거의 연구들에서 ADHD나 OCD가 serotonin계와 밀접한 관계가 있을 가능성이 시사되어 왔으나, 본 연구의 결과로는 이러한 사실을 뒷받침하지 못한다고 할 수 있다. 본 연구의 결과에서 보여 주고 있는 이러한 생화학적인 소견들 즉 감소된 5-HT의 함량 및 감소된 5-HIAA의 함량은 ADHD나 OCD와는 독립적인 소견 즉 틱장애 자체만의 영향에 의한 것으로 생각된다. 이러한 소견은 과거의 연구들과 비교적 일치되는 소견이라고 할 수 있다.

마지막으로는 본 연구의 기본적인 목적은 아니지만 혈장 5-HT함량과 5-HIAA함량간의 상호 관계에 대한 분석도 함께 시행되었다. Pearson 상관계수 0.77($p < 0.01$)로서 통계적으로 의미있는 상관성을 보여주었다. 이것은 5-HIAA가 5-HT의 대사물질임을 고려한다면 본 연구에서 시행된 측정 방법의 타당성을 보여주는 소견이라고 할 수 있다.

최근들어 틱장애의 치료에 있어서 serotonin계의 기능을 향진시켜주는 fluoxetine이 틱증상에 대하여 효과가 좋았다는 증례보고가 나오고 있으나(Eisenhauer와 Jermain 1993, Silvestri 등 1994) 아직 체계적인 연구는 부족한 상태이며 가약으로 통제된 이중맹검법에 의한 연구(placebo-controlled double blind study)가 지속적으로 필요하다. 또한 serotonin계의 기능저하의 기전에 대한 예비적인 연구가 시행되어 tryptophan 2, 3 dioxxygenase가 가능한 유전인자(possible candidate gene)일 것이라는 연구보고도 있으나(Comings 등 1993), 이 역시 다른 연구자들에 의하여는 확인되지 못하고 있는 상황이며, 반대로 5-HT1A serotonin 수용체와 tryptophan oxygenase의 유전인자는 틱장애와는 무관하다는 보고(Brett 등 1995)도 있는 등 연구자에 따라서 그 결과가 일치되지 않고 있다. 이에 대하여도 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

References

- 조수철(1989) : "예일소아행동평가척도"의 한국형개발과 주의력결핍·과잉운동장애의 발달학적 특성에 관한 연구. *정신의학* 14 : 283-298
- 조수철·신성웅(1995) : 뚜렛씨 장애와 파탄적 행동장애 간의 상호관계에 관한 연구. *신경정신의학* 34 : 1512-1520
- Agrawal HC, Gilissou SN, Himwich WA(1966) : Changes in Monoamines of Rat Brain During Postnatal Ontogeny. *Biochem Biophysic Acta* 130 : 511-513
- American Psychiatric Association(1980) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed, Washington DC, APA
- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised 3rd ed, Washington DC, APA
- American Psychiatric Association(1994) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Washington DC, APA
- Anderson GM, Hoder EL, Young JC, Cohen DJ(1985) : Neurotransmitter Precursors and Metabolites in CSF of Human Neonates. *Dev Med Child Neurol* 27 : 207-214
- Anderson GM, Pollak ES, Leckman JF, Riddle MA, Cohen DJ(1992) : Brain Monoamines and Amino Acids in TS : Postmortem Analysis of Subcortical Regions. *Arch Gen Psychiat* 49 : 584-586
- Anderson GM, Roos BE(1969) : 5-HIAA in the CSF of Hydrocephalic Children. *Acta Pediatr Scand* 58 : 601-608
- Angs I, Borison R, Dysken M, Davies JM(1982) : Reduced Excretion of MHPG in TS. In Friedhoff AJ, and Chase TN(eds), *Gilles de la Tourette's Syndrome*, Raven Press, New York, pp171-175
- Baker PC, Smith MD, Hoff KM(1974) : The Maturation of Monoamine Oxidase and 5-HIAA in Regions of Mouse Brain. *Brain Res* 65 : 255-264
- Barabas G, Methews WS, Ferrari M(1984) : Tourette's Syndrome and Migraine. *Arch Neurol* 41 : 871-872
- Berg R(1985) : A case of Tourette's Syndrome Treated with Nifedifine. *Acta Psychiat Scand* 72 : 400-401
- Bhaganan HN, Coleman M, Coursina DB(1978) : The

- Effect of Pyridoxine Hydrochloride on Blood Serotonin and Pyridoxal Phosphate Contents in Hyperactive Children. *Pediatrics* 55 : 437-441
- Boetz MI, Young SN, Bachevalier J, Gauthier S(1985) : Effects of Folic Acid and Vitamin B12 Deficiencies on 5-HIAA in Human CSF. *Ann Neurol* 12 : 479-484
- Borison RL, Ang L, David JM(1983) : Treatment Approaches in Tourette Syndrome. *Brain Res Bull* 11 : 205-208
- Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling HM(1995) : Exclusion of the 5-HIAA Serotonin Neuroreceptor and Tryptophan Oxygenase Genes in a Large British Kindred Multiply Affected with Tourette's Syndrome, Chronic Motor Tics and Obsessive-Compulsive Behavior. *Am J Psychiatry* 152 : 437-440
- Butler IJ, Koslow SH, Singer HS(1979) : Biogenic Amine Metabolism in Tourette 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 Psychiat* 20 : 338-357
- Chandler ML, Barnhill JL(1989) : Tryptophan Antagonism of Stimulant-Induced Tics. *J Clin Psychopharmacol* 9 : 69-70
- Cohen DJ, Shaywitz BA, Capurulo B, Young JG, Bowers MB(1978) : Chronic Multiple Tics in TS : CSF Acid Monoamine Metabolites After Probenecid Administration. *Arch Gen Psychiat* 35 : 245-250
- Cohen DJ, Shaywitz BA, Young JG, Carbonari M, Nathanson JA, Mass JW(1979) : Central Biogenic Amine Metabolism in Children with TS : Norepinephrine, Serotonin, and Dopamine. *J Am Acad Child Psychiat* 18 : 320-341
- Comings DE(1987) : A Controlled Study of Tourette's Syndrome. VII. Summary : A Common Genetic Study Causing Disinhibition of the Limbic System. *Am J Human Genet* 41 : 839-866
- Comings DE(1990) : Blood Serotonin and Tryptophan in TS. *Am J Med Genet* 36 : 418-430
- Comings DE(1993) : Serotonin and the Biochemical Genetics of Alcoholism : Lessons from Studies of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Tourette's Syndrome. *Alcohol Suppl* 2 : 237-241
- Comings DE, Comings BG(1984) : Tourette's Syndrome and Attention Deficit Disorder with Hyperactivity : Are They Genetically Related? *J Am Acad Child Psychiat* 23 : 138-146
- Comings DE, Comings BG(1985) : Tourette's Syndrome : Clinical and Psychological Aspects of 250 Cases. *Am J Human Genet* 37 : 435-450
- Cook EH, Stein MA, Ellison T, Unis AS, Leventhal BL (1995) : Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Whole Blood Serotonin Levels : Effects of Comorbidity. *Psychiat Res* 57 : 13-20
- Coyle JT, Axelrod J(1971) : Development of the Uptake and Storage of NE in the Rat Brain. *J Neurochem* 19 : 2061-2075
- Coyle JT, Henry D(1973) : Catecholamine in Fetal and Newborn Rat Brain. *J Neurochem* 21 : 61-67
- Deguchi T, Barchas J(1972) : Regional Distribution and Developmental Changes of Tryptophan Hydroxylase Activity in Rat Brain. *J Neurochem* 19 : 927-929
- DeVeauh-Geiss J, Landau P, Katz R, Akiskal H, Betts WC, Goodman W(1989) : Clomipramine Hydrochloride in the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatr Ann* 19 : 97-101
- Eisenhauer G, Jermain DM(1993) : Fluoxetine and Tics in an Adolescent. *Am Pharmacother* 27 : 725-726
- Fernando SJM(1967) : Gilles de la Tourette Syndrome : A Report on 4 Cases and a Review of Published Case Reports. *Br J Psychiat* 113 : 607-617
- Gerner RH, Fairbanks L, Anderson GM(1984) : CSF Parameters in Depressed, Manic and Schizophrenic Patients Compared to Normal Controls. *Am J Psychiat* 14 : 1533-1540
- Golden GS, Greenhill L(1981) : Tourette's Syndrome and Mentally Retarded Children. *Ment Retard* 19 : 17-19
- Goldstein JA(1984) : Nifedipine Treatment of TS. *J Clin Psychiat* 45 : 360
- Gonce M, Barbeau A(1977) : Seven Cases of Gilles de la Tourette's Syndrome : Partial Relief with Clonazepam. *Can J Neurol Sci* 4 : 279-283
- Goodman WK, Price LH, Charney DS(1989) : Fluvoxamine in Obsessive-Compulsive Disorder. *Ps*

- ychiat Ann 19 : 92-96
- Grote SS, Moses G, Robins E(1974) : A Study of Selected Catecholamine Metabolizing Enzymes : A Comparison of Depressive Suicides and Alcoholic Suicides with Controls. *J Neurochem* 23 : 701-702
- Haber SN, Kowal NW, Vonsattel JP, Bird ED, Richardson EP(1986) : TS : A Postmortem and Neurohistochemical Study. *J Neurol Sci* 75 : 225-241
- Irwin M, Belendink K, Freedman DX(1982) : Tryptophan Metabolism in Children with Attention Deficit Disorder. *Am J Psychiat* 138 : 1082-1085
- Jaggar J, Prusoff BA, Cohen DJ, Kidd KK, Carbonari CM, John K(1982) : The Epidemiology of Tourette's Syndrome. *Schizo Bull* 8 : 267-278
- Jankovic J, Frost JD, Frist JD(1984) : Effects of Tetrabenazine on Tics. *Neurol* 34 : 688-692
- Johnson MD, Crowley WE(1982) : Serotonin Turnover in Individual Brain Nuclei : Evaluation of These Methods Using Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *Life Sci* 31 : 589-595
- Kleman DH(1965) : Gilles de la Tourette's Diseases in Children : A Review of Literature. *J Child Psychol Psychiatry* 6 : 219-226
- Langlais PJ, Walsh FX, Bird ED, Levy HL(1985) : CSF Neurotransmitter Metabolites in Neuropsychiatrically Normal Infants and Children. *Pediatrics* 75 : 580-586
- Lauder JM, Bloom FE(1974) : Ontogeny of Neurons in the Locus Ceruleus, Raphe Nuclei and Substantia Nigra of the Rat. *J Comp Neurol* 155 : 469-482
- Leckman JF, Anderson GM, Cohen DJ, Shaywitz BA (1984) : Whole Blood Serotonin and Tryptophan Levels in TS. Effects of Acute and Chronic Clonidine Treatment. *Life Sci* 35 : 2497-2503
- Leckman JF, Cohen DJ(1980) : CSF Monoamine Metabolites in Child and Adult Psychiatric Patients. *Arch Gen Psychiat* 37 : 677-681
- Leckman JF, Goodman WK, Anderson GM, Riddle MA (1995) : Cerebrospinal Fluid Biogenic Amines in Obsessive Compulsive Disorder, Tourette's Syndrome and Normals. *Neuropsychopharmacol* 12 : 73-86
- Lieh-Mak, Luk SL, Leung L(1979) : Gilles de la Tourette's Syndrome : Report of 5 Cases in the Chinese. *Br J Psychiat* 134 : 620-634
- Lowe TL, Cohen DJ, Detlor J, Kremenitzer MW, Shaywitz BA(1982) : Stimulant Medications Precipitate TS. *J Am Acad Child Psychiat* 247 : 1168-1169
- Ludlow C, Polinsky RJ, Caine ED, Bassich CJ, Ebert MH(1982) : Language and Speech Abnormalities in TS. In Fridhoff AJ, and Chase TN(eds), *Tourette's Syndrome*, pp86-94, New York, Raven Press
- Mabry PD, Campbell BA(1977) : Developmental Psychopharmacology, in Iverson L Iverson SD, Snyder SH(eds) : *Handbook of Psychopharmacology*, vol 7, New York, Plenum Press, pp 393-444
- Merikangas JR, Kopp U, Hanin I(1985) : Blood Choline and Response to Clonazepam and Haloperidol in TS. *Acta Psychiat Scand* 72 : 395-399
- Moldofsky H, Sandor P(1983) : Lithium in the Treatment in TS. *Am J Psychiat* 140 : 1627-1629
- Mondrup K, Dupont E(1985) : Probagide in the Treatment of Hyperkinetic Extrapyramidal Movement Disorders. *Acta Neurol Scand* 72 : 341-343
- Morphews JA, Kim M(1969) : Gilles de la Tourette's Syndrome : A Clinical and Psychopathological Study. *Br J Med Psychol* 42 : 293-301
- Nee LE, Caine ED, Polinsky RJ, Ebert MH(1982) : Tourette's Syndrome : Clinical and Family Studies, in Friedhoff AJ, Chase TN(eds), *Gilles de la Tourette's Syndrome*, New York, Raven
- Pauls DL, Cohen DJ, Heimbuch R, Detlor J, Kidd KK (1981) : Familial Pattern and Transmission of TS and Multiple Tics. *Arch Gen Psychiat* 38 : 1091-1093
- Pauls DL, Kruger SD, Leckman JF, Cohen DJ(1984) : The Risk of TS and Chronic Multiple Tics Among Relatives of TS Patients Obtained by Direct Interview. *J Am Acad Child Psychiat* 23 : 134-137
- Pauls DL, Leckman JF, Towbin KE, Zahner GEP, Cohen DJ(1986) : The Inheritance of TS and Associated Behaviors : Evidence for Autosomal Dominant Transmission. *New Eng J Med* 315 : 993-997
- Piggo TA, Pato MT(1990) : New Res. Abstract #94, *Am Psychiat Assoc 143rd Ann, Meeting*, New

- York, NY, p82
- Polinsky RL, Ebert MH, Caine ED, Ludlow C, Bassich CJ(1980) : Cholinergic Treatment in Tourette's Syndrome. *New Eng J Med* 1310
- Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Leckman JF, Pauls DL (1985) : A Twin Study of TS. *Arch Gen Psychiat* 42 : 815-820
- Rickland D, Brealfeld X, Roth R(1980) : Program and Abstracts of the Third International Symposium on Dystonia, Vancouver, Canada
- Riddle MA, Anderson GM, McIntosh S, Harcherik DF, Shaywitz BA, Cohen DJ(1986) : CSF Monoamine Metabolites Levels in Children Treated for Leukemia : Age and Sex Effects and Individual Variability. *Biol Psychiat* 21 : 69-83
- Riddle MA, Hardin MT, King R, Scahill L, Woolston JL(1990) : Fluoxetine Treatment of Children and Adolescents with Tourette's and Obsessive Compulsive Disorders : Preliminary Clinical Experiences. *J Am Acad Child Psychiat* 29 : 45-48
- Robinson DS(1975) : Changes in Monomine Oxidase and Monoamine in Human Developing and Aging. *Fed Proc* 34 : 103-107
- Rogers KJ, Dubowitz V(1970) : 5-HIAA in Hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 12 : 461-466
- Sandyk R(1985) : The Endogenous Opioid System in Neurological Disorders of the Basal Ganglia. *Life Sci* 37 : 1655-1663
- Seifert WE, Butler IJ(1980) : Age Effect on Dopamine and Serotonin Metabolite Levels in CSF. *Ann Neurol* 8 : 38-42
- Shapiro AK, Sweet RD(1976) : Gilles de la Tourette's Syndrome Association Conference, New York, Raven Press
- Shapiro AK, Shapiro E(1987) : Gilles de la Tourette's Syndrome, 2nd Ed, New York, Raven Press
- Shaywitz SE, Schnell C, Shaywitz BA, Towle VR(1986) : Yale Children's Inventory(YCI) : An Instrument to Assess Children with Attentional Deficits and Learning Disabilities. *J Abn Child Psychol* 14 : 347-364
- Shimizu N, Morikawa N(1969) : Histochemical Study of Monoamine Oxidase in the Developing Rat Brain. *Nature* 184 : 650-651
- Silvestri R, Raffaele M, De-Domentco P, Tisano A, Lagana A, Di-Perri R(1994) : Serotonergic Agents in the Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome. *Acta Neurol Napoli* 16 : 58-63
- Singer HS, Oshida L, Gammon K, Quaskey S(1984) : CSF Cholinesterase Activity in TS. *Arch Neurol* 41 : 756-757
- Steff ME(1984) : The Ohio Tourette Study. University of Cincinnati, School of Planning
- Surwillo WW, Shaffi M, Barrett CL(1981) : Cortical-Evoked Potentials in TS. A Single Case Study. *Psychiat Res* 4 : 31-38
- Sweet RD, Brunn RD, Shapiro E, Shapiro AK(1974) : Presynaptic Catecholamine Antagonists as a Treatment for TS : Effects of Alpha Methyl Paratyrosine and Tetrabenazine. *Arch Gen Psychiat* 31 : 857-861
- Tanner CM, Goetz GG, Klawans HL(1982) : Cholinergic Mechanisms in TS. *Neurol* 32 : 1315-1317
- Traskman L, Asberg M, Sjorstand L(1981) : Monoamine Metabolites in CSF and Suicidal behavior. *Arch Gen Psychiat* 38 : 631-636
- Yaryura-Tobias JA, Fuller B(1981) : Clinical Aspects of TS. *J Orthomol Psychiat* 10 : 263-268
- World Health Organization(1994) : International Classification of Diseases, 10th ed. Geneva

STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN SEROTONIN SYSTEM AND PSYCHOPATHOLOGY IN TOURETTE'S DISORDER

Soo Churl Cho, M.D., Yun O Shin, M.D., Yoo Hun Suh, M.D.

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

In order to elucidate the biological etiology and the effects of comorbidity on biological variables in tic disorders, plasma serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) were measured in 87 tic disorders and 30 control subjects. The 87 tic disorder were composed of 45 Tourette's disorders (TS), 22 chronic motor tic disorders (CMT) and 20 transient tic disorders (TTD). Among these patients, 43 patients were pure tic disorder (PT), 28 subject also had attention deficit hyperactivity disorder (T+ADHD) and 16 subjects had obsessive compulsive disorders (T+OCD) as comorbid disorders.

The results are summarized as follows :

- 1) Plasma 5-HT levels showed significant positive correlations with plasma 5-HIAA levels (Pearson $r=0.77$, $p < 0.05$).
- 2) Plasma 5-HT and 5-HIAA levels showed no significant correlation with age in tic disorders.
- 3) Plasma 5-HIAA and 5-HT levels showed no significant correlations with age in control subjects.
- 4) There was significant difference in plasma 5-HT levels among TS, CMT, TTD and control groups (ANOVA $F=34.48$, $df=3$, 113, $p < 0.01$), and post-hoc test using Scheffe method showed significant differences between control and TS, control and CMT, control and TTD groups. But, post-hoc test showed no significant differences between TS and CMT, TS and TTD, CMT and TTD groups.
- 5) There was significant difference in plasma 5-HIAA levels among TS, CMT, TTD and control groups (ANOVA $F=26.48$, $df=3$, 113, $p < 0.01$), and post-hoc test using Scheffe method showed significant differences between control and TS, control and CMT, control and TTD groups. But, post-hoc test showed no significant differences between TS and CMT, TS and TTD, CMT and TTD groups.
- 6) There was significant difference in plasma 5-HT and 5-HIAA levels among PT, T+ADHD, T+OCD and control groups (ANOVA 5-HT, $F=37.59$, $df=3$, 113, $p < 0.01$, 5-HIAA, $F=27.37$, $df=3$, 113, $p < 0.01$), and post-hoc test using Scheffe method showed significant differences between control and PT, control and T+ADHD and control and T+OCD. But, post-hoc test showed no significant differences between PT and T+ADHD, PT and T+OCD and T+ADHD and T+OCD.

These results show that decreased 5-HT and 5-HIAA levels may play a role in the genesis of tic disorders, but these findings have no significant correlations with the severity of tic disorders. And the comorbid disorders of tics may have minimal effects on the biochemical abnormalities.

Future studies must be focused on the effects of serotonin agonists and antagonists on tic disorders and molecular biological methodology may enhance to elucidate the mechanisms of these abnormal findings.

KEY WORD : Tourette's disorder · Serotonin · Psychopathology.