

틱장애의 환경적 요인

정 용 우¹⁾ · 박 태 원²⁾

미국 예일대학교 의과대학 면역학교실,¹⁾ 전북대학교 의학전문대학원 정신과학교실²⁾

Environmental Risk Factors in Tic Disorders

Yong Woo Jung, Ph.D.¹⁾ and Tae Won Park, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

²⁾Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Tic disorders, including Tourette syndrome, are known as neurobiologic disorders and as such, much emphasis has been placed on isolating genetic determinants. Although previous reports involving studies of discordance among monozygotic twins have shown the importance of genetic predisposition, they have also supported a role for environmental factors in the development of tic disorders. Therefore, it is important to consider that both genetic and environmental factors contribute to their clinical expression. The goal of this article was to review recent reports regarding the role of environmental factors in development and progression of tics. Specific environmental factors associated either with a more severe course of illness or improved outcomes were discussed. Given that accumulating evidence had suggested the usefulness of behavior therapies in the suppression of tic disorders, particular emphasis was placed on the impact of several contextual factors.

KEY WORDS : Tic Disorder · Tourette's Syndrome · Risk Factors · Environment · Behavior Therapy.

서 론

틱장애(tic disorder)는 주로 소아청소년 시기에 발병하며 반복적이고 불수의적인 이상 근육운동을 보이거나 소리를 내는 장애로서, 유병률은 전체 소아의 1~13%에 이른다. 1년 이상 틱증상이 지속되는 만성 틱장애 중에서도 가장 심한 증상을 보이는 임상 아형으로 알려진 뚜렛증후군(Tourette's syndrome)은 과거에는 비교적 드물다고 알려졌으나, 최근 연구에서는 전체 소아의 0.15~1.1%가 뚜렛증후군에 이환된다고 보고했다.¹⁾ 뚜렛증후군을 포함한 틱장애는 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), 강박장애를 비롯해 다양한 신경정신의학적인 질환을

동반하면서 만성적으로 완화와 악화를 반복하는데, 이환된 소아청소년의 학습 및 교우관계에 영향을 주며 일부는 성인기까지 증상이 이어져 직업 및 대인관계에 심각한 지장을 초래한다.

유전적 요인, 스트레스를 비롯한 생활사건, 감염을 비롯한 신체적 질환 등 다양한 요인이 틱증상의 발병과 악화에 관여하는 것으로 알려져 있으나, 현재까지의 연구는 주로 유전 요인을 비롯한 신경생물학적 요인에 집중되어 있다. 그러나 모든 발병이 유전적으로 설명되지는 않으며 다른 신경정신의학적 질환처럼 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용이 발병이나 악화에 관여할 것으로 예상된다. 이번 연구는 유전적 요인 외에 환경적 요인을 살펴보기 위한 문헌 연구로서, 어떤 환경적 요인이 틱증상의 발생, 악화, 완화와 관여하는지를 알아보고 이러한 요인에 대한 적절한 개입 방향에 대해서 살펴보고자 한다.

본 론

1. 유전 요인

뚜렛증후군의 발병에서 유전적 요인이 매우 중요하다는 사

접수완료 : 2010년 9월 9일 / 심사완료 : 2010년 10월 2일
Address for correspondence : Tae Won Park, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, 2-20 Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea
Tel : +82.63-250-2028, Fax : +82.63-275-3157
E-mail : ptaewon@jbnu.ac.kr
본 논문은 2010년도 전북대학교병원의 연구비 지원으로 이뤄진 것임.
본 논문은 2010년도 대한소아청소년정신의학회 학술대회에서 구연발표되었음.

틱장애의 환경적 요인

실은 가족력 연구나 쌍생아 연구를 통해 익히 알려져 있다. 가족력 연구에 따르면, 뚜렛증후군이 있는 가족의 25~41%에서는 부모와 자녀가 모두 뚜렛증후군이 관찰되는 경우였다.²⁾ 쌍생아 연구에 따르면, 일란성 쌍생아에서 뚜렛증후군의 유전적 일치율이 8%인데 반해, 일란성 쌍생아의 경우에는 일치율이 50%에 이르며, 일반적인 틱장애까지 포함한다면 일란성 쌍생아의 일치율은 23%이고 일란성의 경우에는 77%까지 일치율이 증가한다.³⁾ 한편, 일란성 쌍생아 간의 틱장애 일치율이 100%가 되지 않으며, 틱장애가 함께 발병한 일란성 쌍생아의 경우에도 증상 심각도 면에서는 서로 차이가 난다는 점⁴⁾ 등을 고려할 때, 유전적 요인만으로 발병이나 증상변화를 모두 설명할 수 없으며 환경적 요인의 단독 작용 또는 유전요인과 환경요인의 상호작용이 틱증상의 발병과 악화에 중요한 역할을 하고 있음을 시사한다.

2. 환경적(비유전적) 요인

환경적 요인은 뚜렛증후군을 비롯한 틱장애의 발생 및 증상변화에 관여하는 것으로 알려져 있다. 지금까지 다양한 요인들이 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나 연구방법 상의 제한점이 많은 것 또한 사실이다. 이번 연구에서는 환경적 요인으로 임신 및 주산기 문제, 약물 사용을 비롯한 일반의학적 요인, 자가면역 기전과 같은 면역학적 요인, 생활사건 요인 등이 거론되고 있는데 각각에 대해 살펴보고자 한다. 특히 행동심리학적 관점에서 생활사건이 틱증상 조절에 어떤 영향을 주는지에 대한 최근 실험적 연구들이 잇따르고 있는데 기존 연구결과와는 상반된 견해를 제시하고 있으므로 논문 후반부에서 이를 보다 중점적으로 다룰 것이다.

1) 임신 및 주산기 요인

임신 및 출산 관련 요인들이 틱장애의 발병이나 증상 심각도와 관련된다는 사실은 이미 오래 전부터 제기된 내용이다.⁵⁻¹¹⁾ 출생 시 저체중,⁵⁾ 출산 후유증,⁶⁾ 낮은 Apgar 수치와 부모의 나이가 많을 경우⁷⁾ 등은 뚜렛증후군의 발병 위험 요인으로 알려져 있다. 또한 주산기 요인들은 뚜렛증후군의 발병뿐만 아니라 틱증상의 심한 정도에도 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있는데, 출생 시 저체중,^{5,8,9)} 임신기간 첫 석 달 동안의 스트레스나 심한 구역감,¹⁰⁾ 출산 후유증,^{6,10)} 아버지의 연령⁹⁾ 등이 거론되었다. 아울러 뚜렛증후군 중에서도 검자분만(특히 소년에서), 임신 동안에 커피를 마시거나 음주하는 경우, 흡연하는 경우 등에서는 강박장애를 동반할 위험성이 증가했는데,¹¹⁾ 특히 임신 기간 중에 담배연기에 노출된 경우에는 뚜렛증후군 환자에서 동반되는 ADHD 증상 정도가 증가했으며 가족력 상 틱장애나 다른 정신병리가 있으면 증상의 심각도가 더욱 두드러졌다.¹²⁾ 그러나 지금까지 시

행된 많은 연구가 주로 후향성 연구방법을 사용했으므로 기억의 비틀림(bias)이 작용했을 가능성이 큰데, 한 전향적 연구에서는 임신기나 주산기 문제가 뚜렛증후군에서 유의하게 높은 것은 아니라고 주장하기도 했다.¹³⁾

임신 및 주산기 요인의 작용 기전에 대해서는 아직 충분한 연구가 이뤄지지 않았다. 한편, 임신 및 주산기 요인들이 중추신경계 조직이나 기능에 직간접적인 손상을 줄 수도 있으나, 유전적인 요인 자체가 이러한 임신 및 출산 관련 후유증에 더 많이 노출시키는 계기가 될 수도 있는데, 예를 들면 뚜렛증후군 아동의 산모의 경우에 유전적인 요인으로 원래 강박장애를 비롯한 보다 많은 정신병리를 가질 가능성이 높으므로 그렇지 않은 사람에 비해 임신 당시에 더 많은 스트레스를 경험할 수 있기 때문이다.⁴⁾

2) 약물 및 일반의학적 요인

약물 및 일반의학적 요인은 중추신경 자극제(stimulants), 중추신경자극제 이외의 약물, 중추신경계 질환, 음식과 독소 등 크게 네 부분으로 나뉘어 살펴볼 수 있다.

(1) 중추신경자극제

70년대와 80년대의 연구에서는 주로 중추신경자극제가 ADHD 환자에서 틱을 유발 또는 악화시킨다고 보고했는데, 이를 근거로 미국 FDA는 중추신경자극제의 금기 사항에 틱장애를 포함시킬 것을 요구하면서 이후 중추신경자극제의 사용은 틱장애가 있거나 가족력 상 틱장애가 있는 경우에 금기시 되었으며 약물 사용 도중에 새로 틱이 발생한 경우에는 약물을 중단해야 했다.¹⁴⁾ 그러나 중추신경자극제에 의한 틱의 유발이나 악화를 보고했던 초기연구들이 주로 후향적이거나 환자의 병록지에 근거한 조사 보고들이었고, 이후에 진행됐던 보다 통제된 약물연구나 메타분석에서는 이를 뒷받침하지 않았다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 아울러 메틸페니데이트(methylphenidate)의 경우에는 암페타민(amphetamine) 계열과 달리 틱증상에 미치는 영향이 적거나^{16,17)} 일부에서는 오히려 틱증상이 호전된다는 결과까지 보고했다.¹⁵⁾

한편, 뚜렛증후군의 자연경과에서 알 수 있듯이 틱증상보다 ADHD 증상이 먼저 나올 수 있고 틱증상의 특성 상 악화와 완화를 반복하기 때문에 약물과의 관련성을 평가하는 것이 쉽지는 않다. 결론적으로 중추신경자극제는 틱증상을 동반한 ADHD 증상에서 효과적인 약물로 사용할 수 있으나, 일부 환자에서는 중추신경자극제로 틱이 악화될 가능성이 있으므로 주의가 필요하다. 특히 중추신경자극제 치료 시작 후 4주 안에 틱이 악화되는 환자의 경우에는 약물치료에 의해 악화되었는지에 대해 신중하게 따져봐야 할 것이다.¹⁴⁾

(2) 중추신경자극제 이외의 약물

많은 정신과적, 신경과적 약물이 틱증상에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있다. 항우울증 약물(선택적 세로토닌 재흡수 차단제, 삼환계 항우울제, bupropion), 기분안정 및 항경련 질환 약물(lithium, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine), 아편계 수용체 효현제 및 길항제, 항정신병약물 등이 틱을 유발하거나 증상 변화를 유발할 수 있는 것으로 거론되었으나 상당수 연구들은 증례보고였다.^{4,18-25)} 항정신병약물의 경우에는 주로 정신분열병 등의 치료를 위해 약물을 장기간 사용한 후에 틱증상이 보고되었는데, 정형적 약물뿐만 아니라 비정형적 약물에서도 다양한 증례보고가 있었는데,²¹⁻²⁵⁾ 리스페리돈(risperidone)을 갑작스럽게 중단했을 경우에도 새롭게 틱증상이 발생한 사례가 있었다.²⁵⁾

(3) 중추신경계 질환

틱을 유발할 수 있는 중추신경계 질환으로는 뇌졸중을 비롯한 심혈관계 질환,^{26,27)} 중추신경계 외상,²⁸⁻³⁰⁾ 중추신경계 감염³¹⁻³³⁾ 등을 들 수 있는데, 틱증상을 유발했던 중추신경계의 감염으로는 대상포진, 단순포진, HIV 감염 등이 포함된다.¹⁸⁾ 주로 기저핵과 관련되는 대뇌 부위에 뇌졸중, 외상, 감염 등이 발생했을 때 다양한 틱증상이 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾

(4) 독소와 음식

독소가 틱증상을 유발하는지에 대한 연구는 거의 없었는데, 일산화탄소, 말벌독, 수은 등이 틱을 유발했다는 보고가 있었다.¹⁸⁾

음식과 관련된 요인으로는 지금까지 마그네슘,³⁴⁻³⁶⁾ 니코틴,³⁷⁾ 알코올,³⁸⁾ 비타민^{35,36)} 등이 뚜렛증후군의 틱증상을 호전시켰다는 보고가 있긴 했으나 이에 관한 체계적인 연구는 매우 드물었다. 또한 특별한 식이요법들이 틱증상을 호전시킨다는 보고도 있었으나,³⁶⁾ 그렇지 않은 연구결과도 있어³⁹⁾ 아직 이에 관해서는 추가적인 연구가 필요하다.

3) 면역학적 요인

뚜렛증후군을 비롯한 틱장애의 발병과 악화에 면역학적 기전이 작용한다는 사실을 밝히기 위해 지금까지 많은 연구가 진행되었는데, 가장 많이 연구가 진행되었던 분야는 PANDAS(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) 가설에 기반을 두고 틱장애의 발병과 악화요인을 찾으려는 노력이었다. A군 베타 용혈성 연쇄구균(group A beta hemolytic streptococci : 이하 GABHS)은 자가면역 기전을 통해 류마티스열(rheumatic fever)이라는 자가면역질환을 유발하는 것으로 알려

져 있는데,⁴⁰⁾ 90년대 후반 미국 NIMH의 Swedo 등⁴¹⁾은 일부 틱장애와 강박장애도 류마티스열처럼 GABHS에 의한 자가면역 기전으로 발병한다고 주장하면서 PANDAS에 해당하는 진단기준을 제시했다. 초기 역학 연구를 비롯해 이를 뒷받침하는 결과가 이어졌는데, 특히, 연쇄구균 감염이 일부 틱장애나 강박장애의 악화뿐만 아니라 발병에 관여한다고 보고했던 대규모 역학조사는 PANDAS 가설을 강력히 지지하는 계기가 되었다.⁴²⁾ 실험실적 연구로는 틱장애나 강박장애 환자의 혈액에서 항 연쇄구균 항체 수치(anti-streptolysin O : ASO)가 증가하며,⁴³⁾ 기저핵(basal ganglia) 등에 반응하는 항신경자가항체(antineuronal antibody)가 정상인에 비해 높은 빈도로 나타난다는 결과 등이 PANDAS 가설을 뒷받침했다.⁴⁴⁾ 또한 PANDAS가 의심되는 환자에게 혈액 중의 항체를 모두 제거하는 혈장교환술(plasmapheresis)을 시도한 후 대뇌 기저핵 염증 소견의 감소와 함께 임상적 호전을 보였다는 연구나,⁴⁵⁾ 항생제 치료가 PANDAS 증상을 예방할 수 있다는 결과⁴⁶⁾ 등은 PANDAS 가설의 중요한 근거가 되었다. 그렇지만 GABHS 감염 이후 발생하는 자가면역 기전에 대해서는 충분히 밝혀지지 않는 데, GABHS에 대한 정상적 면역반응에 대한 이해가 아직 부족한 실정이고, 마우스와 같은 실험동물이 GABHS의 숙주가 아니기 때문에 제대로 된 동물모델을 만들기 어렵다는 이유⁴⁷⁾ 등으로 GABHS 감염 후 발생하는 발생기전에 대한 이해는 아직 부족하다.

PANDAS 가설에 대해서는 이를 지지하는 논문만큼 반론을 제기하는 결과도 많아 아직 어떤 결론도 내리지 못한 상태이다. 특히, 초기에 Swedo 등이 제시했던 PANDAS 진단 기준에 문제가 있다는 주장이 제기되었다.⁴⁸⁾ 아울러 PANDAS 연구에서 가장 많은 연구가 진행되었던 분야가 항신경자가항체 관련 연구인데, 자가항체가 틱이 없는 일반군에서도 발견되며, PANDAS 그룹과 뚜렛증후군 그룹을 일반대조군과 비교했을 때 항신경자가항체의 발현비율에서 서로 차이가 없었고,^{49,50)} 실험용 동물에 이 항체를 주입했을 때도 틱과 유사한 상동증을 일관되게 유발하지도 못했다.⁵¹⁾ 아울러 GABHS에 대한 항생제의 예방적 투여가 별다른 효과를 발휘하지 못하고, GABHS 외에 마이코플라스마(mycoplasma)를 비롯한 다른 세균감염이나⁵²⁾ 감기 바이러스를 비롯한 일반적 바이러스 감염도 틱장애의 악화에 관여한다는 사실¹⁸⁾ 등이 PANDAS 가설에 대한 반론으로 제기되었다.

한편, 최근 PANDAS 이론과 관련하여 주목할 만한 분자생물학적 연구결과가 보고되었는데, PANDAS 환자의 혈액에 있는 항기저핵 자가항체가 Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase(이하 CaM kinase)의 분비를 증가시킨

틱장애의 환경적 요인

다는 것이다.⁵³⁾ CaM Kinase가 시냅스의 도파민의 분비에 관여한다는 기존의 연구결과를 감안한다면,⁵⁴⁾ 이러한 연구결과는 자가면역기전과 틱장애 발병 사이의 관련성을 시사하는 중요한 근거라고 할 수 있다. 또한 상기도의 GABHS 감염 외에도 개인적인 유전적 취약성이 틱증상 발현과 관련되며, GABHS 감염과 정신사회적 스트레스의 상호작용으로 뚜렛증후군의 틱증상과 강박증상의 심각도가 증가한다는⁵⁵⁾ 연구 결과 등을 토대로 할 때, 유전적 요인뿐만 아니라 환경적 요인끼리의 상호작용이 뚜렛증후군의 임상 경과에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

4) 생활사건 요인

틱장애는 과거부터 스트레스에 민감한 질환으로 알려져 있다. 스트레스나 생활사건 등이 발병원인으로 작용하는지에 대한 연구는 많지 않으나 지금까지 결과를 보면 이러한 요인들은 틱장애의 발병에 관여하기 보다는 증상을 악화시키거나 완화시키는 요인으로 보인다.^{4,56)}

스트레스 생활사건은 흔히 틱 증상을 악화시키는 요인으로 작용한다. 틱장애 환자들이 대조군에 비해 정신사회적 스트레스 사건을 더 많이 경험하는 것으로 보이지만,⁵⁷⁾ 대조군에 비해 더 많은 사건을 경험하지도 않는다는 주장도 제기되었으며,⁵⁸⁾ 같은 스트레스 상황이라도 환자에 따라 달리 작용하는 것으로 알려져 있다.⁵⁹⁾ 한편, 어떤 종류의 생활 사건이 틱 증상에 영향을 주는지에 대해서는 아직 명확하지는 않는데, 주요 스트레스 사건보다는 일상적으로 발생하는 소소한 문제들에서 틱장애 환자들이 좀 더 많은 스트레스를 경험하는 것 같다는 주장이 제기되었다.⁵⁷⁾

선행하는 스트레스 요인을 내부적 요인과 외부적 요인으로 나눌 수 있는데, 내부적 요인으로는 전조증동(premonitory urge), 불안이나 걱정, 긴장, 좌절감, 감정적 흥분, 지루함, 피로 등을 예로 들 수 있다.⁶⁰⁾ 한편 외부적인 요인으로는 TV 시청, 혼자 있는 상황, 수동적인 활동 참여, 새학기의 시작, 사회적 모임에 참여, 읽기 과제 수행, 틱과 관련된 대화(tic-talk)⁶¹⁾ 등 매우 다양하다.⁶⁰⁾ 이러한 요인들이 모두 틱을 악화시키지는 않는데, 개인에 따라서는 틱에 아무런 영향을 주지 않거나 때로 완화 요인으로 작용하기도 한다. 또한, 틱과 해부학적으로 관련되는 부위의 활동을 할 때 해당 틱이 유발될 수 있는데,⁵⁹⁾ 예를 들면, 평소 환자에게 보였던 음성틱과 유사한 소리를 환자가 들었을 때에 기존의 음성틱이 유발되고, 대화를 해야 하는 동안에 원래 갖고 있던 얼굴틱의 빈도가 증가하며, 작업을 할 때 어깨틱이 증가하는 현상 등이다. 그 이유로 사회적 상황이나 작업 상황처럼 특정 근육에 긴장이 증가되는 경우에 틱을 통해 긴장을 감소시키려 한다는 가

설이 제기되었다.⁶²⁾ 아울러 틱을 일시적으로 완화시켜준다고 거론되는 선행사건으로는 집중, 긴장 이완, 신체운동, 여가활동, 병원방문, 친구나 친밀한 사람과 대화하거나 함께 있기, 수동적인 활동 참여, 사회적 모임에 참여 등이 있다.⁶⁰⁾

아울러 틱에 의한 결과가 틱에 영향을 미치는 경우도 있는데, 틱장애에 대한 주변사람들의 잘못된 이해와 편견, 틱을 줄이려는 부적절한 시도 등을 들 수 있다. 특히 틱을 하는 아동에 대한 가족, 교사, 친구 등이 틱에 대해 편견을 갖고 대하는 경우가 많고, 가족이나 교사는 틱을 잘못된 버릇 정도로 이해하고는 틱을 멈추게 하려고 아이에게 벌을 주거나 창피를 주곤 한다. 이런 방법은 다시 심각한 스트레스 요인으로 작용하는데, 틱을 악화시킬 뿐만 아니라 불안이나 우울증세로 이어지는 계기가 되곤 한다.⁴⁾ 또한, 틱이 환자가 원하는 관심을 끌어내는 용도로 사용되거나 환자가 해야 할 어떤 의무를 회피하는 수단이 되는 경우에도 틱증상이 증가할 수 있다.⁶⁰⁾ 한편 환자 내부적으로는 틱을 함으로써 전조증동이 줄어들거나 소실된다면 향후에 틱을 보다 강화하는 계기가 될 수 있다.⁶³⁾ 이러한 생활사건 요인이 틱에 미치는 영향을 평가할 때, 무엇보다 중요한 것은 각각의 정신사회적 요인에 대한 반응이 개인에 따라 다양하며 그 정도에 있어서도 개인차가 매우 크다는 점이다.⁶⁰⁾ 즉, 어떤 환자에게는 악화요인으로 작용하는 상황이지만 다른 환자에게는 그렇지 않을 때가 많은 것이다.

기존 정신사회적 요인에 대한 연구는 환자의 자기보고나 설문조사 형태로 진행되었다는 연구방법 상의 문제 외에 틱증상의 빈도에만 초점을 두고 조사했다는 한계점을 지니는데,⁶⁰⁾ 틱 빈도 외에 틱 증상의 심한 정도, 스트레스 요인이 동반질환에 미치는 영향 등에 대한 연구는 거의 없다. 또한 이러한 스트레스 요인이 틱을 악화시키는 기전에 대해서도 아직 규명되지 않았다. 뚜렛증후군에서 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA axis)의 반응성이 과도하게 항진되어 있다는 결과⁶⁴⁾나 스트레스 사건이 대뇌 운동 영역의 흥분성을 증가시켜 운동조절을 방해한다는 보고가 있었지만,⁶⁵⁾ 아직 관련 연구는 매우 적은 편이다.

5) 행동심리학적 접근과 치료

앞서 정신사회적 요인에 대한 연구는 행동치료적 접근의 근거를 제공하고 있다. 특히 틱을 의도적으로 참았을 때, 어떤 결과가 발생하는지에 대한 행동심리학적 연구결과들이 보고되었다.⁶⁶⁻⁶⁹⁾ 틱을 참으면 틱이 더 심해진다는 반동(rebound) 현상을 보고했던 기존 연구결과를 반박하는 실험실적 연구결과가 이어졌다. 즉, 틱억제를 짧게는 5분에서 길게는 40분

정도 실시했던 실험실적 연구나 총10회기로 구성된 노출 및 반응방지(exposure and response prevention) 프로그램에 참여하여 장기간 틱억제 훈련을 반복적으로 시행했던 경우 모두에서 틱억제 실시 이후에 반동 현상은 나타나지 않았고 이전과 다른 새로운 형태의 틱이 발생하지도 않았다는 것이다.⁶⁶⁻⁷⁰⁾ 이러한 연구결과는 틱억제를 주로 사용하는 행동치료기법인 습관반전훈련(habit reversal), 노출 및 반응방지 훈련이 틱을 악화시키지 않는 효율적인 행동기법이라는 근거를 제공해 준다. 참고로, 습관반전훈련이나 노출 및 반응방지 훈련 모두 서로 효과는 비슷한 것으로 알려져 있다.⁷¹⁾ 이러한 행동치료를 시행함에 있어 보상(긍정적 강화) 기법이 효과적일 수 있는데, 특히 소아에서 보다 효과적이다. 예를 들어 그냥 말로써 아동에게 틱을 참으라고 지시하는 것보다는 긍정적 강화물을 이용해서 실시하는 것이 훨씬 더 효과적이었다.⁷²⁾ 또한 행동치료 기간을 줄이고 핵심기법 위주로 해서 간단한 습관 반전훈련(simplified habit reversal)에도 틱억제가 증상조절에 효과적이라는 보고가 있었다.⁷³⁾ 행동치료가 효과를 보이는 기전으로는 자기 조절 능력의 향상과 전조충동에 대한 습관화를 고려해볼 수 있다.⁶⁸⁾ 그러나 틱억제가 전조충동의 발생이나 유지에 어떤 영향을 주는지 등에 대한 전조충동과 틱억제 간의 관련성을 평가했던 연구는 매우 적었는데, 틱억제 동안에 전조충동이 증가하고 전조충동의 감소가 틱의 강화요인으로 작용한다는 보고가 있었을 뿐이다.^{66,74)}

지금까지 시행되었던 연구들의 제한점으로는 전술했던 것처럼 틱의 다른 특성보다는 틱의 빈도에만 초점을 둔 연구가 대부분이라는 점이다. 또한 앞서 소개했던 행동심리학적 연구들이 적은 수의 환자만을 대상으로 한 실험실적인 세팅에서 진행되었으므로 연구결과와 외적 타당도가 상당히 제한적일 수밖에 없다. 아울러, 틱억제를 비롯한 행동치료의 장기적인 효과에 대한 연구가 있긴 했으나 적은 수의 환자를 대상으로 했던 소규모 연구들이었는데, 최근 126명의 소아 뚜렛증후군 환자를 대상으로 미국에서 시행했던 다기관 공동연구에서는 습관반전훈련이 중등도 이하의 증상을 보이는 소아 뚜렛증후군에서 일반적인 지지적 치료나 교육보다 훨씬 효과적이며 87%의 환자에서 치료효과가 6개월 이상 지속된다고 보고했다.⁷⁵⁾

6) 보호요인

악화요인에 대한 연구에 비해 지속적으로 틱을 줄여주는 보호요인에 대한 연구는 상당히 적은 실정이다. 지금까지 보호요인으로 거론되고 있는 정신사회적 요인으로는 안정되고 회복능력이 좋은(resilient) 기질이나 성격, 사회성이나 대인관계 기술이 우수한 경우, 뛰어난 재능(예술, 운동, 학습, 지

능 등)을 가진 경우, 가족의 정서적 지지와 경제적 능력, 학교나 직장의 지지적인 환경 등이 있으며, 그 외 규칙적인 운동 등이 도움이 된다고 알려져 있다.^{4,76)} 그러나 앞서 기술했던 음식이나 식이요법의 경우와 마찬가지로, 규칙적인 운동을 비롯하여 이러한 보호 요인에 대해서도 체계적인 연구는 드물다. 즉, 대부분 환자의 이야기, 체계적이지 않은 임상 관찰, 일반 상식 등에 근거해서 보호요인을 언급하고 있는 것이다.⁴⁾ 따라서 일부 치료자들이 시행하고 있는 틱장애의 운동요법의 경우처럼, 운동의 효과를 지나치게 과장하거나 왜곡하고 충분한 근거 없이 환자 치료에 적용하는 것은 피해야 할 것이다.

틱을 바라보는 주변의 시선도 보호요인으로 작용할 수 있는데, 사회나 국가적으로 틱을 어떻게 바라보느냐가 중요할 것이다. 하지만 틱에 대한 편견을 해소하려는 대중적 관심이나 매스컴의 시도가 왜곡되게 전달되어, 때로 틱장애 환자를 낙인찍는(stigma) 현상으로 이어질 수 있다는 점을 명심해야 한다. 이런 관점에서 임상가들은 대외적으로는 틱장애에 대한 편견을 줄이는데 노력해야 하며, 임상에서는 환자의 개인적 성장이나 발달을 도모하고 긴밀한 의사-환자 관계를 형성하여 환자에게 적절한 지지를 제공하는 노력을 지속적으로 펼쳐나가야 할 것이다.⁴⁾

결론

뚜렛증후군을 비롯한 틱장애의 발병이나 악화 요인에 대한 연구들이 유전적 요인을 비롯한 생물학적 요인에 편중되어 있어 환경적 요인이 어떤 영향을 끼치는지에 대한 연구는 상대적으로 적은 편이다. 이러한 경향은 임상 상황으로 이어져 행동치료나 정신치료적인 접근보다는 상대적으로 약물치료를 치중하는 근거가 되곤 했다. 이번 연구에서는 다양한 환경적 요인이 틱증상의 발병이나 변화에 미치는 영향에 대해 살펴보았다. 특히 틱을 참는 것이 틱의 반동현상이나 새로운 틱의 출현으로 이어지지 않는다는 연구결과를 토대로 할 때, 단순히 틱을 무시하고 넘기는 것이 낫다는 기존의 소극적인 대처보다는 임상가, 환자, 가족 등이 서로 협력하여 더욱 더 적극적이고 체계적이며 환자 개인의 특성에 맞춘 행동치료적인 개입이 필요하다는 점을 시사한다.

중심 단어 : 틱장애 · 뚜렛증후군 · 위험요인 · 환경 · 행동치료.

References

- 1) Kadesjo B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:548-555.

- 2) Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls DL, Leckman JF. A family study of Tourette syndrome in Japan. *Am J Med Genet* 2001; 105:414-421.
- 3) Price RA, Kidd KK, Cohen DL, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:815-820.
- 4) Walkup JT. Epigenetic and environmental risk factors in Tourette syndrome. In: Cohen DJ, Goetz CG, Jankovic J, editors. *Tourette syndrome*. Philadelphia: Williams & Wilkins;2001. p.273-279.
- 5) Leckman JF, Price RA, Walkup JT, Ort S, Pauls DL, Cohen DJ. Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:100.
- 6) Pasamanick B, Kawi A. A study of the association of prenatal and paranatal factors with the development of tics in children. a preliminary investigation. *J Pediatr* 1956;48:596-601.
- 7) Burd L, Severud R, Klug MG, Kerbeshian J. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med* 1999;27: 295-302.
- 8) Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 1992;42:652-658.
- 9) Mathews CA, Bimson B, Lowe TL, Herrera LD, Budman CL, Erenberg G, et al. Association between maternal smoking and increased symptom severity in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2006;163:1066-1073.
- 10) Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, et al. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:220-226.
- 11) Santangelo SL, Pauls DL, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT, Leckmann JF. Tourette's syndrome: what are the influences of gender and comorbid obsessive-compulsive disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:795-804.
- 12) Bos-Veneman NG, Kuin A, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Role of perinatal adversities on tic severity and symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with a tic disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:100-106.
- 13) Khalifa N, von Knorring AI. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr* 2005;94:1608-1614.
- 14) Erenberg G. The relationship between Tourette syndrome, attention deficit hyperactivity disorder, and stimulant medication: a critical review. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:217-221.
- 15) Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-596.
- 16) Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58:527-536.
- 17) Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:884-893.
- 18) Jankovic J, Kwak C. Tics in other neurological disorders. In: Kurlan R. *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker;2005. p. 173-194.
- 19) Anderson KE, Weiner WJ. Drug-induced tics. In: Kurlan R. *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker;2005. p.195-213.
- 20) Mejia NI, Jankovic J. Secondary tics and tourettism. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:11-17.
- 21) Bharucha KJ, Sethi KD. Tardive tourettism after exposure to neuroleptic therapy. *Mov Disord* 1995;10:791-793.
- 22) Lin CL, Shiah IS, Yeh CB, Wan FJ, Wang TS. Amisulpride related tic-like symptoms in an adolescent schizophrenic. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:144-146.
- 23) Lindenmayer JP, Da Silva D, Buendia A, Zyberman I, Vital-Herne M. Tic-like syndrome after treatment with clozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152:649.
- 24) Huang SC, Lai TJ, Tsai SJ. A case report of quetiapine-related tic-like symptoms. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1184-1185.
- 25) Rowan AB, Malone RP. Tics with risperidone withdrawal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:162-163.
- 26) Ward CD. Transient feelings of compulsion caused by hemispheric lesions: three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51: 266-268.
- 27) Kwak CH, Jankovic J. Tourettism and dystonia after subcortical stroke. *Mov Disord* 2002;17:821-825.
- 28) Krauss JK, Jankovic J. Tics secondary to craniocerebral trauma. *Mov Disord* 1997;12:776-782.
- 29) Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. A case of post-traumatic tic disorder. *Mov Disord* 1989;4:342-344.
- 30) Majumdar A, Appleton RE. Delayed and severe but transient Tourette syndrome after head injury. *Pediatr Neurol* 2002;27: 314-317.
- 31) Wolfhard G, Ingvar DH, Hellberg AM. Compulsory shouting (Benedek's "klazomania") associated with oculogyric spasms in chronic epidemic encephalitis. *Acta Psychiatr Scand* 1961;36: 369-377.
- 32) Howard RS, Lees AJ. Encephalitis lethargica: a report of four recent cases. *Brain* 1987;110:19-33.
- 33) Dale RC, Church AJ, Heyman I. Striatal encephalitis after varicell zoster infection complicated by tourettism. *Mov Disord* 2003; 18:1554-1556.
- 34) Grimaldi BL. The central role of magnesium deficiency in Tourette's syndrome: causal relationships between magnesium deficiency, altered biochemical pathways and symptoms relating to Tourette's syndrome and several reported comorbid conditions. *Med Hypotheses* 2002;58:47-60.
- 35) Garcia-Lopez R, Perea-Milla E, Garcia CR, Rivas-Ruiz F, Romero-Gonzalez J, Moreno JL, et al. New therapeutic ap-

- proach to Tourette Syndrome in children based on a randomized placebo-controlled double-blind phase IV study of the effectiveness and safety of magnesium and vitamin B6. *Trials* 2009;10:16.
- 36) Mantel BJ, Meyers A, Tran QY, Rogers S, Jacobson JS. Nutritional supplements and complementary/alternative medicine in Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:582-589.
 - 37) Müller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R. Alcoholism and the influence of alcohol in Gilles de la Tourette-Syndrome. *Neurology* 1997;48:1478-1479.
 - 38) Sanberg PR, Fogelson HM, Manderscheid PZ, Parker KW, Norman AB, McConville BJ. Nicotine gum and haloperidol in Tourette's syndrome. *Lancet* 1988;1:592.
 - 39) Müller-Vahl KR, Buddensiek N, Geomelas M, Emrich HM. The influence of different food and drink on tics in Tourette syndrome. *Acta Paediatr* 2008;97:442-446.
 - 40) Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:470-511.
 - 41) Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Alle AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264-271.
 - 42) Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome and tic disorder. *Pediatrics* 2005;116:56-60.
 - 43) Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr* 2001;138:71-75.
 - 44) Martino D, Dale RC, Gilbert DL, Giovannoni G, Leckman JF. Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: a critical review. *Mov Disord* 2009;24:1267-1279.
 - 45) Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:913-915.
 - 46) Snider LA, Lougee L, Slaterry M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005;57:788-792.
 - 47) Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci* 2004;24:1780-1791.
 - 48) Kurlan R, Kaplan EL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? practical consideration for the clinician. *Pediatrics* 2004;113:883-886.
 - 49) Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum antibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2005;65:1701-1707.
 - 50) Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls *J Neurol Sci* 2009;276:45-48.
 - 51) Loiselle CR, Lee O, Moran TH, Singer HS. Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: failure to induce behavioral change. *Mov Disord* 2004;19:390-396.
 - 52) Müller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2004;129:119-125.
 - 53) Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 2006;179:173-179.
 - 54) Chi P, Greengard P, Ryan TA. Synapsin dispersion and reclustering during synaptic activity. *Nat Neurosci* 2001;4:1187-1193.
 - 55) Lin H, Williams KA, Katsovich L, Findley DB, Grantz H, Lombroso PJ, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67:684-691.
 - 56) Horesh N, Zimmerman S, Steinberg T, Yağan H, Apter A. Is onset of Tourette syndrome influenced by life events? *J Neural Transm* 2008;115:787-793.
 - 57) Findley DB, Leckman JF, Katsovich L, Lin H, Zhang H, Grantz H, et al. Development of the Yale Children's Global Stress Index (YCGSI) and its application in children and adolescents with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:450-457.
 - 58) Hoekstra PJ, Steenhuis MP, Kallenberg CG, Minderaa RB. Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients: a prospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:426-431.
 - 59) O'Conner K, Brisebois H, Brault M, Robillard S, Loiselle J. Behavioral activity associated with onset in chronic tic and habit disorder. *Behav Res Ther* 2003;41:241-249.
 - 60) Conelea CA, Woods DW. The influence of contextual factors on tic expression in Tourette's syndrome: a review. *J Psychosom Res* 2008;65:487-496.
 - 61) Woods DW, Watson TS, Wolfe E, Twohig MP, Friman PC. Analyzing the influence of tic-related talk on vocal and motor tics in children with Tourette's syndrome. *J Appl Behav Anal* 2001;34:353-356.
 - 62) Evers RA, van de Wetering BJ. A treatment model for motor tics based on a specific tension-reduction technique. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:255-260.
 - 63) Woods DW, Piacentini J, Himle MB, Chang S. Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with Tic disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:397-403.
 - 64) Corbett BA, Mendoza SP, Baym CL, Bunge SA, Levine S. Examining cortisol rhythmicity and responsivity to stress in children with Tourette syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2008;

33:810-820.

- 65) Rollnik JD, Schubert M, Dengler R. Effects of a competitive stressor on motor cortex excitability: a pilot study. *Stress Med* 2000;16:49-54.
- 66) Meidinger AL, Miltenberger RG, Himle M, Omvig M, Trainor C, Crosby R. An investigation of tic suppression and the rebound effect in Tourette's disorder. *Behav Modif* 2005;29:716-745.
- 67) Himle MB, Woods DW. An experimental evaluation of tic suppression and the tic rebound effect. *Behav Res Ther* 2005;43:1443-1451.
- 68) Verdellen CW, Hoogduin CA, Keijsers GP. Tic suppression in the treatment of Tourette's syndrome with exposure therapy: the rebound phenomenon reconsidered. *Mov Disord* 2007;22:1601-1606.
- 69) Woods DW, Himle MB, Miltenberger RG, Carr JE, Osmon DC, Karsten AM, et al. Durability, negative impact, and neuropsychological predictors of tic suppression in children with chronic tic disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36:237-245.
- 70) Piacentini J. Interpretation and implications of behavioral treatment studies. 5th international scientific symposium on Tourette syndrome: Jun 11-13: New York, USA. New York: Tourette Syndrome Association:2009.
- 71) Verdellen CW, Keijsers GP, Cath DC, Hoogduin CA. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourette's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther* 2004;42:501-511.
- 72) Woods DW, Himle MB. Creating tic suppression: comparing the effects of verbal instruction to differential reinforcement. *J Appl Behav Anal* 2004;37:417-420.
- 73) Watson TS, Dufrene B, Weaver A, Butler T, Meeks C. Brief antecedent assessment and treatment of tics in the general education classroom: a preliminary investigation. *Behav Modif* 2005;29:839-857.
- 74) Himle MB, Woods DW, Conelea CA, Bauer CC, Rice KA. Investigating the effects of tic suppression on premonitory urge ratings in children and adolescents with Tourette's syndrome. *Behav Res Ther* 2007;45:2964-2976.
- 75) Piacentini J, Woods DW, Seahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1929-1937.
- 76) Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-1586.