

정신지체 및 발달지연으로 수용된 인구의 임상, 내분비 및 대사 질환 평가

한국유전학연구소/김숙자소아청소년병원¹, 충남대학교 의과대학 소아청소년과², 경희대학교³

김숙자¹ · 전영미¹ · 송웅주¹ · 김학성¹ · 조화연² · 길홍량² · 김승환³

Clinical and Biochemical Evaluation of Institutionalized Population with Mental Retardation or Developmental Delay

Kim Sook-Za¹, Jeon Young-Mi¹, Song Woong-Ju¹, Kim Hak-Sung¹,
Cho Hwa-Yeon², Kil Hong-Ryang²

Korea Genetics Research Center/Kim Sook-Za Pediatrics Clinic¹, Department of Pediatrics,
Chungnam National University College of Medicine², Kyung Hee University³

Purpose: Developmental delay and mental retardation are frequently occurring disorders that present major socio-economic burden on the affected individual's family and society. Both can be congenital or acquired. However, a large number of people are institutionalized without exact diagnosis and, as a result, have not received proper care.

Methods: 508 subjects with mental retardation or developmental delay from six institutions in Chung Buk Province were clinically evaluated and screened for metabolic and endocrinologic problems between 2000 and 2012.

Results: Clinical genetic disorders were observed in 52 (10.2%) subjects. Cerebral palsy attributed to 21% of the institutionalized, 18 (3.5%) were diagnosed with metabolic disorders and 13 (2.6%) exhibited secondary endocrinologic dysfunction. Over 16% showed metabolic evidence of malnutrition.

Conclusion: 21% and 3.5% of the population institutionalized due to mental retardation or developmental delay were afflicted by preventable cerebral palsy and metabolic disorders, respectively. Through early identification of the causes and early treatment, it may be possible to prevent, reduce, or alleviate the disability of many institutionalized individuals. Further research is imperative for establishing guidelines for diagnostic investigation for mental retardation.

Key words: Mental retardation, Developmental delay, Inborn errors of metabolism, Tandem mass spectrometry

서 론

정신지체와 발달지연이란 정신발달이 정지된 또는 불완전한 상태로써 특히 발달기에 나타나는 지능의 장애

로 특징지어진다. 유전적 원인에 의해 또는 질병 및 뇌 장애로 인하여 청년기 전에 야기된 정신발달 저지 또는 지체 상태를 말한다. 이는 기능수행의 수준만이 낮을 때에는 정신지체로 보지 않으며, 지적 기능 수행의 수준이 낮아 정상적인 사회 환경에서 적응하는 능력에 한계가 있을 경우에만 정신지체라 한다¹⁾.

과거에는 시설에 수용되어 있는 인구에 대한 대사질환 스크리닝이 주로 가스리 검사(Guthrie's test)와 소

책임저자: 김숙자, 충북 청주시 흥덕구 운천동 965번지
한국유전학연구소/김숙자소아청소년병원
Tel: 043)263-8280, Fax: 043)215-8288
E-mail: kimgene@unitel.co.kr

변크로마토그래피(urine chromatography)로 이루어졌었다²⁾. 최근에 전자분무 이온화 질량분석법(electro-spray ionization mass spectrometry)이 선천성 대사 질환 진단에 도입되었다. 소량의 검체를 이용하여 1회 분석으로 여러 가지 질환들을 동시에 분석이 가능하게 되어 진단되지 못했던 많은 환자들이 정신지체 혹은 발달지연의 원인을 규명하게 되었다³⁻⁸⁾. 본 논문은 충청 북도에 위치한 6개소의 정신지체 및 발달지연자 수용시설에 거주하고 있는 사람들의 원인을 파악하여 질병의 예방과 치료에 도움을 줄 목적으로 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

2000년부터 2012년까지 옥천, 옥산, 가덕, 충주, 제천, 청주 6개소의 정신지체 및 발달지연자 수용시설에 거주하며 독자적인 삶을 영위하기가 불가능한 영유아, 아동, 청소년, 성인 및 노인들 총 508명을 대상으로 하였다. 총 508명중 남자 49% 여자 51%으로 성별의 비율은 비슷했고 연령에 대한 분포는 10대 미만 32%, 10-20대 23%, 30대 이상 45%였다.

수용되어 있는 사람들의 연령, 성별, 장애를 분류한 후 비정상적인 얼굴에 대한 계측과 포괄적인 Possum, Medline 등 검색을 실시하여 임상유전학적접근을 시도하였다. 또한 선천성 대사질환과 내분비질환에 대한 검사를 위해 란셋을 사용하여 건조혈액여지를 만들어 2005년 Yoon 등⁷⁾이 기술한 시료처리와 질량분석법을 이용하여 Micromass Quattro tandem mass spectrometer로 분석하였다. 같은 건조혈액여지를 사용하여 형광면역 분석법으로 갑상선기능(T4, TSH)과 부신피

질(17OH-P)기능 검사를 실시하였다⁹⁾.

결 과

임상적으로 508 명중 정신지체가 271명(53%), 얼굴모습이 이상한 정신지체는 132명(26%), 뇌성마비 108명(21%), 다운증후군16명(3%), 선천기형16명(3%), 발달지연 5명(1%), 기타증후군9명(1%), 소두증 11명(2%), 선천성대사질환18명(3.5%)으로 나타났고 이 중 임상유전질환은 508 중 52명(10.2%)으로, 선천성기형 16명(3%), 다운증후군16명(3%), 소두증 11명(2%) 그리고 기타증후군 9명(1%)으로 나타났다(Table 1).

특히, 선천성 대사질환은 전체 508명 중 18명(3.5%)으로 나타났으며, 아미노산 대사질환에서는 전형적인 페닐케톤뇨증 1례와 프로린혈증 3례가 관찰되었고, 유기산 대사질환에서는 단풍당뇨증 2례, 프로피온산혈증 1례, 그리고 메틸말로닌산혈증 3례가 확인되었다. 그러나 메틸말로닌산혈증 환자의 경우 비타민 B12 결핍이나 코발라민과 관련된 대사질환으로 추정되었으나 정밀검사는 실시하지 못하였다. 그리고 지방산 대사질환에서는 카르니틴 결핍은 3례와 단쇄지방산(SCAD) 3례, 중쇄지방산(MCAD) 1례, 장쇄지방산(LCAD) 1례로 확인되었다(Table 2). 또한 복합대사 기능장애에서는 정상신생아에서는 전혀 볼 수 없는 아세틸카르니틴의 검사결과 중 소량의 C₄, C₅, C₆OH 카르니틴이 95(12)례가 나타났고, 전반적인 아미노산 결핍 29례와 낮은 C₂카르니틴 23례로 508명 중 64례(16.3%)가 영양실조를 나타냈다(Table 3). 마지막으로 선천성대사

Table 1. 정신지체의 임상조건

항목	인원 (%)	기타(%)
정신지체외모가 정상인 정신지체	271 (53)	
얼굴모양이 비정상적이거나 사지이상소견을 보이는 정신지체	132 (26)	
뇌성마비	108 (21)	
선천기형	16 (3)	소두증 11 (2)
다운증후군	16 (3)	기타증후군 9 (2)
발달지연	5 (1)	
선천성대사질환	18 (3.5)	

Table 2. 선천성 대사질환

항목	인원	계
아미노산 대사		
페닐케톤뇨증	2	4
프롤린혈증	2	
유기산 대사		
메틸말로닌산 혈증(비타민 B ₁₂ 결핍 포함)	3	6
단풍당뇨증	2	
프로피온산혈증	1	
지방산 대사		
카르니틴결핍	3	8
단쇄지방산(SCAD)	3	
중쇄지방산(MCAD)	1	
장쇄지방산(LCAD)	1	

Table 3. 복합대사 기능장애

항목	인원	계
전반적인 아미노산 결핍	29	29
저 아세틸카르니틴(C ₂)	23	23
복합 카르니틴 증가		
C ₄ 카르니틴, C ₅ 카르니틴, C ₅ OH카르니틴	10	12
C ₄ , C ₅ 카르니틴 증가	2	

Table 4. 내분비질환

항목	인원	계
갑상선장애		
1차 갑상선 기능저하	1	9
2차 갑상선기능저하	8	
이차성 부신기능저하	9	9

질환이라고 할 수는 없지만 내분비질환에서는 갑상선 장애 9례와 이차성 부신기능저하 9례로 나타났다(표 4).

고 찰

본 연구에서 임상유전적 검진자 508명중 정신 지체 장애자가 271명(53%), 비정상적인 계측장애자가 132명(26%), 뇌성마비 108명(21%), 다운증후군 16명(3%), 선천성기형 16명(3.5%), 발달지연 5명(1%), 증후군 9명(1%)와 소두증 11명(2%)의 높은 장애율을 나타냈고 이 중 임상유전질환은 508명 중 52명(10.2%)으로, 선천성기형 16명(3%), 다운증후군 16명(3%), 소

두증 11명(2%) 그리고 기타증후군 9명(1%)으로 나타났다.

이와 관련된 선행연구들을 살펴보면 독일의 정신적 장애자수용시설에 수용된 173명 중 75명(42%)이 기형으로 나타났고⁸⁾, 벨기에의 한 시설수용소에서도 158명 중 72명(45%)이 기형으로 나타났으며 이 중 염색체 이상 21명, Mendelian 유전질환 36명, 복합증상 9명, 그리고 중추신경계이상 6명으로 나타났다¹¹⁾.

남부 브라질 시설에 수용된 202명 중 정신지체장애자 65.34%, 다운증후군 54.9%, 염색체이상 1.98%, Mendelian 유전질환 12.35%, 그리고 선천성기형자 3.96%로 나타났다¹²⁾. Finland 수용시설에 수용된 지적 장애인 151명 중 28%가 유전적인 소인으로 다운증후군 13%, 염색체이상 4%, 아스파틸글루코스노 2%로 나타났고 1%가 발달지연의 대사장애로 확인되었다고 보고하였다¹³⁾. 또한 남부 아프리카 정신지체 환자의 생화학적 스크린 검사에서 1,807명을 검사한 결과 페닐케톤뇨증이 3례, 시스틴뇨증 2례, 하트뇨증 1례가 나타났고 0.6%가 선천성 대사질환으로 확인되었다¹⁴⁾. 그리고 Clar 등(2005)의 정신지체장애자를 대상으로 한 진단적 연구논문중설에서 기형은 39~89%의 큰 편차로 나타나지만, 대사장애는 1%가 나타났다고 보고하였다.

본 연구에서 정신지체장애자는 53%로 남부 브라질의 경우 63.34% 보다 낮게 나타났고, 기형도 독일의 42%⁸⁾와 벨기에의 45%¹¹⁾보다 역시 낮게 나타났다.

이러한 수치상의 차이는 검사대상자들 대부분이 독자적인 삶을 영위하기가 불가능하기 때문에 시설에 대한 차이 및 2012년 Xinwen⁵⁾ 등이 지적한 바와 같이 성별, 연령, 환경 및 유전적인 소인과 검사방법의 차이 때문이라고 사료된다.

선천성 대사질환을 분석한 본연구와 유사한 기법을 사용한 Xinwen⁵⁾ 등의 연구한 결과를 살펴보면 11,060 환자 중 62명(0.56%)이 선천성 대사질환 환자로 나타났다. Yoon 등⁷⁾이 발표한 6,795명의 환자 중 20명(0.29%) 보다 높다고 보고하였으나 본 연구의 결과는 508명의 환자 중 18명(3.5%)으로 높게 나타났다. 이에 관련된 다른 결과들을 살펴보면, 2004년 Gu¹⁵⁾ 등과 2007년 Han¹⁶⁾ 등이 발표한 연구결과에 의하면 3.2%,

6.6%와 9.6%의 높은 검사 비율을 나타낸다고 보고하고 있다. 이러한 광범위한 편차가 나타나는 것은 나라마다 사용하는 선천성 대사장애 검색기준과 시료채취 방법이 차이가 있다고 사료된다.

또한 선천성대사질환환자 중 본 연구의 아미노산 대사장애와 유기산 대사장애는 22%와 33%는 Xinwen⁵⁾ 등의 연구한 결과 43.5%와 41% 보다 낮게 나타났으나, 지방산 대사장애의 경우에는 44%로 14% 보다 다소 높게 나타났다. 이러한 결과는 아시아 사람에서는 지방산 대사장애 환자가 적다 보고한 결과와는 상반된다¹⁷⁾. 이러한 통계적 차이는 집단규모의 차이, 구성원의 유전적인 소인의 차이 등이 원인이 된다고 추정한다. 본 연구에서 16.3%가 영양실조로 나타내고 있다. 수용시설에 거주하는 장애자들에게 영양소는 치료를 위한 약물이 될 수 있기 때문에 질적이고 균형적인 영양 공급이 필요하다.

한국에서 신생아 5,164명당 1명이 출생되는 선천성 갑상선기능장애는 장애를 예방할 수 있는 가장 흔한 질환이었다¹⁸⁾. 본 연구에서 검진된 508명 중 9명의 선천성갑상선기능장애자는 뇌장애를 이미 받아 2차성 뇌질환으로 나타났다. 이차성 부신기능장애자도 508명 중 9명으로 매우 높은 장애률을 나타내고 있다. 본 연구에서 선천성갑상선기능장애율과 이차성 부신기능장애율이 높게 나타난 이유는 대상자의 환경, 유전적인 소인 및 검사방법의 차이 때문이라고 사료된다.

결론적으로, 총 508명 중 뇌성마비 108명(21%)와 선천성대사질환 18명(3.5%)은 신생아시기에 조기검진 치료하면 장애를 예방할 수 있는 질환이며 선천성갑상선기능장애도 뇌기능장애를 예방할 수 있는 가장 흔한 질환이다. 그럼에도 불구하고 시설에 수용되어 있는 사람들은 뇌장애를 이미 받았기 때문에 검사자체가 뇌기능이상으로 대부분은 2차성 장애로 나타났다. 따라서 장애인의 문제는 개인이나 가정 내에서 해결되어야 할 문제가 아니라 사회와 국가가 국민적 관심으로 노력하여 해결해야 할 정책적 과제로 남아있다.

참 고 문 헌

- 1) Wicks-Nelson R, Israel AC. Behavior disorders of childhood. 6th ed. Pearson, 2005.
- 2) Krasnopol'skaya KD, Martinson AE. The use of Guthrie's test to detect phenylketonuria in a population of mentally retarded individuals. *Sov Genet.* 1974; 8:526-33.
- 3) Roschinger W, Olgemoller B, Fingerhut R, Liebl B, Roscher AA. Advances in analytical mass spectrometry to improve screening for inherited metabolic disease. *Eur J pediatr.* 2003;162(suppl 1):S67-76.
- 4) Fillano JJ, Bellimer SG, Kunz PL. Tandem mass spectrometry and newborn screening: pilot data and review. *Pediatr Neurol.* 2002;26:201-4.
- 5) Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high risk children: a 3 year pilot study in Zhejiang Province Child. *BMC Pediatrics* 2012;12:18.
- 6) Kang M-J. Principles and application of mass spectrometry. *Polymer Science and Technology* 2006;17: 368-77.
- 7) Yoon H-R, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo H-W, et al. Screening of newborns and high risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three year report. *Clinica Chimica Acta* 2005;354:167-80.
- 8) van Karnebeek CDM, Jansweijer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM. *European Journal of Human Genetics* 2005;13:6-25.
- 9) Torrenani TE, Cher T. Neonatal thyroid screening by a non-radioactive method: Evaluation of thyrotropin time-resolved fluoroimmunoassay. *Chin. Chem.* 1986;32:1013-6.
- 10) Shimosawa K, Matsumoto M, Okada K, Murata M, Trichiya Y, Kitagawa T. Analysis of blood spot 17 α -hydroxyprogesterone concentration in neonates. *Horm. Res.* 1988;30:245-51.
- 11) Dereymaeker AM, Fryns JP, Haegeman J, Deroover J, van den Berghe H. A genetic-diagnostic survey in an institutionalized population of 158 mentally retarded patients. The Viaene experience. *Clin Genet.* 1988;34:126-34.
- 12) Félix TM, Leite JC, Maluf SW, Coelho JC. A genetic diagnostic survey in a population of 202 mentally retarded institutionalized patients in the south of Brazil. *Clin Genet.* 1998;54:219-23.
- 13) Matilainen R, Airaksinen E, Mononen T, Launiala K, Kääriäinen R. A population-based study on the causes of mild and severe mental retardation. *Acta*

- Paediatr. 1995;84:261-6.
- 14) Henderson HE, Goodman R, Schram J, Diamond E, Daneel A. Biochemical screening for inherited metabolic disorders in the mentally retarded. S Afr Med J. 1981;60:731-3.
 - 15) Gu XF, Han LS, Gao XL, Yan YL, Ye J, Qiu WJ. Screening of newborn and symptomatic group of children with inborn errors of metabolic disorders using tandem mass spectrometry in China. Zhonghua Erke ZaZhim, 2004;42:401-4.
 - 16) Han LS, Qiu J, Ye WJ, Gao WL, Wang Y, Gu XF. Selective screening inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. J Inherit Metab Dis, 2007;30:507-14.
 - 17) Nagaraja D, Mamatha SN, De T, Christopher R. Screening inborn errors of metabolism using automated electrospray tandem mass spectrometry study in symptomatic indian population. Clin Biochem, 2007; 43:581-8.
 - 18) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. Korean Journal of Pediatrics 2006; 49:1125-39.