

## 소아청소년 틱장애 환자의 B림프구에서 D8/17의 발현

오영근<sup>1)</sup> · 박태원<sup>1)2)</sup> · 정용우<sup>3)</sup> · 정상근<sup>1)2)</sup> · 정영철<sup>1)2)</sup> · 양종철<sup>1)2)</sup>

전북대학교 의학전문대학원 정신과학교실,<sup>1)</sup>

전북대학교 임상의학연구소-전북대학교병원 의생명연구원,<sup>2)</sup> 고려대학교 약학대학 약학과<sup>3)</sup>

### D8/17 Expression on B Lymphocytes of Children and Adolescents with Tic Disorder

Young-Gun Oh, M.D.<sup>1)</sup>, Tae-Won Park, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>, Yong Woo Jung, Ph.D.<sup>3)</sup>,  
Sang-Keun Chung, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>, Young-Chul Chung, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>  
and Jong-Chul Yang, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School and Institute for Medical Sciences, Jeonju, Korea

<sup>2)</sup>Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

<sup>3)</sup>Department of Pharmacy, Korea University, Sejong, Korea

**Objectives** : It has been reported that higher percentage of B cells react with monoclonal D8/17 antibody in patients with rheumatic fever, childhood onset obsessive-compulsive disorder, Tourette's disorder, or prepubertal anorexia nervosa. The purpose of this study is to replicate the previous studies in a Korean young population with tic disorder and to identify any relationship between D8/17 and clinical symptoms.

**Methods** : The binding of D8/17 to B cells was determined in patients with tic disorder (N=21) and healthy controls (N=9) by Fluorescence-Activated Cell Sorter analysis.

**Results** : In the sample examined by this study, the average percentage of B cells expressing D8/17 in tic disorder was 2.05%; healthy controls was 3.15%. No statistically significant differences were found in the mean percentages of D8/17 between the two groups.

**Conclusion** : The expression of D8/17 in B cells was very low in this study. No subjects with tic disorder or healthy controls was above 12% in D8/17 positive proportion. Further studies, including higher number of patients and control group members, should be performed.

**KEY WORDS** : Tic Disorder · D8/17 · ASO · PANDAS · FACS.

## 서 론

틱장애(tic disorder)는 만성적으로 반복적, 불수의적으로 이상 근육 운동을 보이거나 소리를 내는 장애이다. 뚜렛장애(Tourette's disorder)는 틱장애 중에서 보다 심각한 형태로 간

주되며 DSM-IV-TR에서는 다양한 운동틱과 1가지 이상의 음성틱이 장애의 경과 중 일부기간 동안 나타나는 것으로 정의하고 있다.<sup>1)</sup> 일과성 틱장애(transient tic disorder)를 포함한 전체 틱장애는 아동의 10%에서 관찰된다.<sup>2)</sup> 일부 만성화된 틱장애의 경우에는 소아시기에 발병하여 완화와 악화를 반복하면서 소아 청소년의 학습, 성격형성, 사회적응에 많은 어려움을 초래하며 성인기까지 이어져 직업 및 사회생활에 현저한 영향을 끼치게 된다. 약물치료나 인지행동치료 같은 치료 방법이 지속적으로 발전해 오긴 했지만 원인을 치료하는 것이 아니라 증상 감소를 목표로 한 치료법들로써 충분한 치료효과를 발휘하지 못하는 경우가 많고, 약물치료를 시행하는 경우에는 종종 부작용 때문에 치료를 중단해야 하는 경우도 발생한다.<sup>2)</sup>

접수완료 : 2013년 7월 24일 / 수정완료 : 2013년 8월 2일

심사완료 : 2013년 9월 17일

Address for correspondence: Tae-Won Park, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Chonbuk National University School of Medicine, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea

Tel : +82.63-250-2028, Fax : +82.63-275-3157

E-mail : ptaewon@jbn.ac.kr

이 논문은 전북대학교병원 의생명연구원의 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

틱장애의 원인을 규명하기 위해 유전학적, 생화학적, 병리학적인 연구 등이 활발하게 진행되고 있지만 현재까지 명확한 발병 원인은 알려지지 않았다. 90년대 이후 베타 용혈성 group A 연쇄구균(Group A beta hemolytic streptococcus, GABHS) 감염 후 자가면역기전(post-infectious autoimmune processes)을 비롯한 이상 면역 반응이 일부 틱장애와 강박장애 증상의 발생 및 악화와 관련된다는 보고가 있었는데, Swedo 등<sup>3)</sup>은 강박장애, 틱 장애 증상을 보이고, 사춘기 이전에 발생하며, 증상의 급격한 발생 및 소실이 관찰되고, 과잉활동, 정서불안, 이상운동 등의 신경학적 장애를 보이는 50명의 아동을 보고하면서, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection(PANDAS)라는 새로운 가설과 진단기준을 제안한 바 있다. 이에 대한 근거로 틱 장애나 강박장애환자의 혈액에서 항 연쇄구균 항체 수치(anti-streptolysin O, ASO)가 증가하며, 기저핵(basal ganglia) 등에 반응하는 항신경자항체(antineuronal autoantibody)가 정상인에 비해 높은 빈도로 나타난다는 보고가 있었다.<sup>4,5)</sup>

D8/17는 B 림프구에 존재하는 것으로 추정되는 항원으로써 정상인의 10-15%에서 발견되지만, 류마티스열(rheumatic fever) 환자에서는 질병경과나 상태와 관계없이 90-100%에서 지속적으로 발견된다고 알려진 표지자이다.<sup>6)</sup> D8/17를 측정한다는 것은 D8/17 항원에 결합하는 항체를 이용하여 D8/17 발현 여부를 평가하는 것을 의미한다. Zabriskie 등<sup>7)</sup>은 mouse 세포를 이용하여 D8/17 항원에 결합하는 immunoglobulin IgM 항체를 개발하였는데, 이를 이용해 PANDAS 사례의 90%에서, 소아에서 발병한 강박장애와 만성 틱장애의 100%에서 D8/17이 발현된다고 보고한 바 있다. D8/17 항원의 분자생물학적 정보에 대해서 많이 알려져 있지는 않지만, 자가 면역 혹은 교차면역과정을 통해 뇌의 기저핵(basal ganglia)에 침습하여, 세포단위에서 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ion 교환에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>7,8)</sup> Giedd 등<sup>9)</sup>은 연쇄구균(streptococcus) 감염 후 강박장애 혹은 뚜렛 장애를 보이는 소아에 대한 MRI 연구에서 자가면역반응에 의해 기저핵 크기가 증가된 소견을 보고하였다.

이러한 연구 결과를 토대로 할 때 틱장애 환자에서 D8/17의 항원의 발현을 살펴보고 어떤 임상 특징과 관련되는지를 알아보는 것은 틱장애 중에서 PANDAS를 비롯한 틱장애의 아형을 선별해내고, 이러한 환자의 임상경과나 예후 등 임상적 특징을 이해하는 데 도움이 될 것이다.

국내에서는 PANDAS가 의심되는 아동에서의 D8/17에 대한 Lee 등<sup>10)</sup>의 예비 연구 보고가 현재까지 유일하다. 본 연구는 소아청소년 틱장애 환자군과 정상대조군을 대상으로 B림프구에서 D8/17 발현이 차이가 있는지를 유세포 분석법(Flow

Cytometry)을 통해서 분석하고자 한다. 참고로 유세포 분석법은 Lee 등의 연구와는 다르게 디지털로 D8/17의 발현율을 분석하는 기법이며, 또한 본 연구에서는 틱장애 환자의 임상 증상, ASO 수치 등에 따라 D8/17 발현에 차이가 있는지를 함께 살펴보았다.

## 방 법

### 1. 대 상

전북대학교병원 소아 정신과 외래를 방문한 소아환자 중 틱장애를 가진 소아청소년(5-18세) 21명을 환자군으로 선정하였다. 대조군으로는 같은 기간 동 병원 정형외과에 입원한 9명의 소아청소년 환자였다. 환자군 및 대조군의 대상과 보호자들에게 본 연구에 대해서 충분히 알리고 동의를 얻었다. 틱장애와 동반질환 여부는 한국판 Kiddie-Schedule for Affective disorder and Schizophrenia-Present and Lifetime Version으로 평가하였다.<sup>11,12)</sup> 틱장애를 가지고 있더라도 지능 지수 70 미만인 경우, 발달장애, 주요 신경학적 장애, 조현병이나 주요우울장애를 비롯한 주요 정신 장애를 가진 대상자는 환자군과 대조군 모두에서 제외되었다. 환자군은 남성이 15명, 여성 6명으로 평균 연령 10.3±3.23세였으며, 대조군은 남성 9명으로 평균 연령은 10.0±3.12세였다. 틱장애 진단은 DSM-IV-TR 진단기준을 사용하였으며 틱장애의 심각한 정도의 평가는 예일 틱증상 평가척도(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)를 Chung 등이 번안한 한국판 척도와 소아청소년 예일 브라운 강박 척도(Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, CY-BOCS)를 사용하였다.<sup>13-15)</sup> 환자군 중 뚜렛장애만을 가진 대상은 8명이었고, 나머지 13명은 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), 강박장애(obsessive compulsive disorder) 등을 동반질환으로 가지고 있었다. 환자군 중 9명은 약물치료를 받고 있었다(Table 1, 2). 본 연구는 전북대학교병원 임상실험심사위원회(IRB)에 의해 승인되었다.

### 2. 실험방법

실험에 참가한 대상 및 보호자의 동의를 얻어 Acid Citrate Dextrose 항응고제가 코팅된 튜브에 5mL의 말초정맥혈을 채취하였으며, 동일한 날에 틱증상과 정신의학적 평가도 함께 시행하였다. 혈액 중 2-3mL는 ASO 분석을 위해 진단검사의학과 실험실로 보내졌으며, 나머지 혈액은 형광염색실험에 사용되었다. 시험관에 말초혈액 200μL을 넣은 후, D8/17 항원에 결합하는 항체가 포함된 세포 배양액(supernatant) 200μL을 넣거나 항체를 생성하지 않는 같은 cell line인 mouse BW

**Table 1.** Variables of subjects with tic disorder

Subject	Age	Gender	Diagnosis	Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale	Yale Global Tic Severity Scale (0-50)	Antistreptolysin O (quan.IU/mL)	D8/17
1	5	M	Tic	0	8	3.1	1.72
2	5	M	TS	0	8	11.1	0.58
3	7	M	Tic	0	9	96.7	1.25
4	7	M	Tic	0	9	62.5	0.88
5	7	F	TS	0	19	500.1	0.03
6	8	M	TS	2	23	989.2	1.88
7	9	M	Tic	0	31	21.1	3.45
8	9	M	TS	0	32	152.2	0.11
9	9	F	Tic	0	10	54.3	9.24
10	9	F	TS	0	14	550.1	8.83
11	10	M	TS	0	9	7.1	1.54
12	11	F	TS	0	21	729.8	2.37
13	11	F	TS	36	11	101.1	0.05
14	12	M	TS	0	16	147.7	0.76
15	12	M	TS	0	23	74.4	0.18
16	12	F	TS	0	9	92.9	2.52
17	13	M	TS	37	14	32.9	2.19
18	14	M	TS	20	9	127	0.41
19	15	M	TS	44	27	63.4	4.05
20	15	M	TS	0	21	138.2	0.79
21	16	M	TS	0	24	297.7	0.37

M : male, F : female, TS : tourette's disorder, Tic : Chronic motor or vocal tic disorder or Tic disorder NOS

**Table 2.** Variables of controls

Subject	Age	Gender	D8/17
1	6	M	1.50
2	7	M	3.81
3	7	M	6.95
4	8	M	1.96
5	10	M	9.38
6	12	M	0.75
7	12	M	1.08
8	14	M	0.66
9	14	M	2.29

M : male, F : female

세포 배양액(D8/17 세포 배양액에 대한 실험 시 음성대조군으로 사용) 200 $\mu$ L를 넣은 후 알루미늄 호일로 빛을 차단한 후 4°C에서 40분 정도 반응시켰다. 시험관에 버퍼액을 넣은 다음 원심분리 후, 다시 B 림프구를 확인하기 위해 CD19-APC (eBioscience, USA)를 주입하였고, D8/17 항체를 확인하기 위해 2차 결합 항체인 anti mouse IgM-PE(eBioscience, USA)를 넣었다. 모두 주입한 후에는 시험관을 알루미늄 호일에 싼 후 4°C에서 30분 동안 반응시켰고, 이후 2차례 원심분리를 통해 결합하지 않은 항체들을 씻어냈다. 형광염색을 모두 마친 다음 발현을 평가의 정확성을 높이기 위해 24시간이 지나기

전에 Fluorescence-Activated Cell Sorter(FACS) analysis를 사용하여 분석을 하였다. 전체 CD19 B 림프구 중에 D8/17 항체와 결합한 B 림프구의 백분율로 B 림프구의 D8/17 양성 발현을 결과를 산출하였다. 앞선 연구에서들의 보고들을 참고하여 D8/17의 양성 반응은 12%, ASO의 증가기준은 1 : 200으로 하였다.

### 3. 통계분석

환자군과 대조군의 D8/17백분율의 평균을 비교하기 위해 표본수가 적을 경우 t-test의 대안으로 사용될 수 있는 비모수적 통계방법인 Mann-Whitney U Test를 사용하였다. D8/17과 환자군의 나이, 유병기간, 임상증상, ASO titer 등의 상관관계를 분석하기 위해 Spearman 상관분석, 그리고 ASO titer 200 IU/mL 이상인 군들과 미만인 군들의 비교, 성별에 따른 비교를 위해 Mann-Whitney U test를 실시하였다. 통계적 유의도 수준은 p<.05로 정하였다. 통계프로그램으로는 SPSS 12.0 version을 사용하였다.

## 결 과

본 연구에서 D8/17 양성 임파구 비율은 틱 장애군의 경우

평균  $2.05 \pm 0.56\%$  ( $N=21$ ), 대조군의 경우 평균  $3.15 \pm 1.01\%$  ( $N=9$ )으로 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다( $p=.183$ )(Fig. 1). CY-BOCS, YGTSS severity, YGTSS 총점 분포는 각각 0-44, 9-32, 19-66점이었다. 틱 장애의 심한 정도와 D8/17 양성 임파구 비율 간의 상관관계를 파악하기 위해 YGTSS severity와 D8/17의 발현율을 분석하였으나 의미있는 상관관계는 없었다( $p=.844$ ). ASO titer와 D8/17 양성 임파구 비율간에도 통계적으로 의미 있는 상관관계는 없었다( $p=.342$ ). 스물 하나 증례 중 다섯 증례에서 ASO titer가 200IU/mL 이상을 보였다. 환자군 내의 이 5개의 증례와 나머지 16개 증례의 ASO titer와 D8/17 간의 의미 있는 관계는 없었다( $p=.62$ ). 환자군 내에서의 유병기간( $3.4 \pm 2.52$ 년)과 D8/17과의 의미 있는 관계는 없었으며( $p=.122$ ) 남녀 성별 차이의 의한 D8/17 양성 임파구 비율에서는 여성( $N=6$ )이  $3.84 \pm 4.18$ 으로 남성( $N=15$ )의  $1.34 \pm 1.17$  비해 높게 관찰이 되었으나 통계적으로 유의미하지는 않았다( $p=.392$ ).

## 고 찰

기존 연구들에서는 B임파구가 12% 이상을 보일 때 D8/17 양성이라 판정하였으나, 본 연구에서는 12% 이상이라는 양성 기준을 만족한 사례가 없었으며 오히려 환자군보다 대조군에서 유의하지는 않았지만 높은 D8/17 발현율을 보였다. 환자군과 대조군의 D8/17의 발현율에 유의한 차이가 없었을 뿐만 아니라, 환자군의 ASO titer 수치, 임상 증상도 D8/17 발현과 유의한 상관관계가 나타나지 않았다.

Swedo 등<sup>3)</sup>은 뚜렛장애, 강박장애 증상을 보이는 27명의 PANDAS, 9명의 시든햄 무도증(Sydenham's chorea), 24명의 정상 아동 간의 비교연구에서, 12% 이상을 양성기준으로 적용하였을 때 PANDAS의 85%, 시든햄 무도증의 89%에서 D8/17 양성 반응을 보인다고 하였고 정상 아동에서는 17%에서만 D8/17 양성이라고 하였다. Murphy 등<sup>16)</sup>은 소아기 발병

강박장애, 뚜렛장애, 만성 틱장애 아동을 포함한 31명의 임상 환자와 21명의 정상 아동 비교 연구에서 31명의 임상 환자 모두에서 D8/17 양성 반응(평균=29%)을 보인 반면, 21명의 정상 아동에서는 1명(9%)만이 양성반응을 보였다고 하였다. Chapman 등<sup>17)</sup>은 41명의 뚜렛장애 혹은 강박장애 환자의 22.4%에서 D8/17 양성 반응을 보인 반면 31명의 대조군의 6.2%만이 양성반응을 보였다고 하였다. Hoekstra 등<sup>18)</sup>은 틱장애 환자 33명, 정상 비교군 20명을 대상으로 한 연구에서 틱장애 환자군에서 정상군보다 유의하게 D8/17 양성반응을 보였으나, 틱장애 환자의 약 39.4%(13명)는 정상인의 상위범주에 속해 틱장애 환자의 일부가 연쇄구균감염과 관련이 있을 것이라고 주장하였다.

반면 본 연구결과처럼 틱을 비롯한 정신건강의학적 질환이 D8/17 발현과 관련성이 적다고 주장한 연구도 여러 있었다. 39명의 강박장애 환자를 대상으로 시행한 연구에서, 청소년기에 발병한 강박장애에서는 성인기 발병한 강박장애에 비해 ASO titer 수치가 유의미하게 높았으나 D8/17의 발현율은 두 군에서 유의미한 차이가 없었으며 환자군과 대조군 간에도 별 차이가 없었다.<sup>19)</sup> 사춘기 이전에 발병한 29명의 성인 강박장애 환자를 대상으로 시행한 D8/17 실험에서도 26명의 비교군과 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다.<sup>20)</sup> 자폐증과 신경성 식욕 부진증을 대상으로 한 연구에서도 D8/17의 발현이 소아 청소년기 발병 강박장애나 틱장애와 무관하다고 하였다.<sup>21)</sup> 최근 남아프리카공화국에서 시행된 연구에서도, D8/17의 발현율이 류마티스열의 기왕력을 가진 실험군의 평균(0.5%)이 비교군(0.27%)에 비해 차이가 있었으나 미국(7.5-33.5%)이나 호주(11.6-39.3%)에 비해 유의하게 낮은 발현율(0-1.5%)을 보여, 인종이나 국가에 따라 D8/17 발현율에 큰 차이가 있다고 보고하였다.<sup>22)</sup> 이러한 선행 연구 결과들과 본 연구 결과를 종합하여 볼 때, 지역이나 인종에 의한 D8/17의 양성 발현율의 차이가 크며, 틱장애나 강박장애를 비롯한 정신과적 질환의 경우 초기의 보고와는 달리 D8/17이 특이표지자로서의 가치가 크지 않음을 나타낸다고 할 수 있다.

참고로, GABHS 감염을 확인하는 방법은 목구멍 면봉 채취후 배양법(throat swab and culture), ASO, antiDNase-B (ADNB) 등이 있는데, 목구멍 면봉 채취법은 상당히 특이도가 높은 검사법이다. 이번 연구에서 급성 인후염이나 편도염을 보였던 일부 환자군에서 목구멍 면봉 채취법을 시행하였으나 결과는 모두 세균 음성이었다. ADNB처럼 높은 특이도를 보이는 검사법은 국내에서는 사용할 수 없는 방법이었으므로, 본 연구에서는 ASO만을 참조하였으나 ASO 수치와 D8/17이나 증상 간에 유의한 관련성을 찾을 수 없었다. Murphy 등<sup>16)</sup>의 연구에서는, 소아발병 강박장애나 뚜렛장애의 경우 비교군

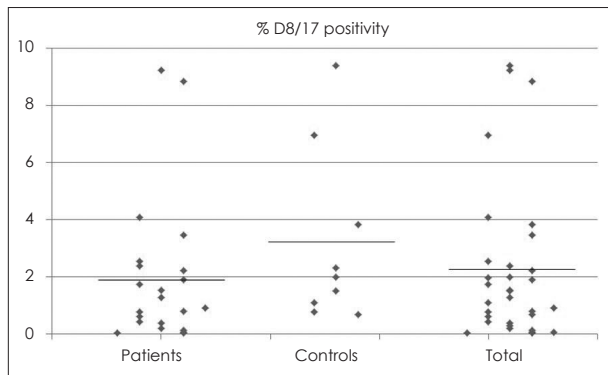


Fig. 1. Percentage of D8/17-positive B cells in two groups

에 비해 D8/17 양성반응이 유의하게 높았지만 ASO titer에는 두 그룹 간에 차이가 없었는데 그에 대한 설명으로 ASO titer가 급성 감염기에 증가한 후 시간이 지남에 따라 감소하기 때문이라고 하였다. Swedo 등<sup>3)</sup> 역시 PANDAS 환자에서는 연쇄구균 감염에 의한 ASO titer 증가에 따라 틱증상, 강박증 증상의 급격한 악화나 재발을 보이지만 많은 환자들에서는 그렇지 않다고 하면서, 시든햄 무도증의 경우와 마찬가지로 PANDAS도 GABHS가 첫 발병에는 관여하지만 재발이나 악화는 GABHS 외에 바이러스, 다른 박테리아, 비감염성 면역반응 등에 의해 나타날 수 있다고 설명하였다.

아울러 D8/17에 관한 국내연구로는 Lee 등의 연구가 유일인데, D8/17을 발현하는 B 임파구를 형광염색한 후 실험자가 직접 개수를 세는 방식을 사용하였고 그 결과는 이번 연구와 다르게 나왔다. 그 이유로는 우선 Lee의 연구에서는 대조군이 ADHD 등 틱 증상이 아닌 정신과적 질환을 가진 군이었다는 점을 들 수 있고, 이번 연구에서 D8/17 항체 배양액을 사용한 것과 달리 Lee 등의 연구에서는 단일클론항체(monoclonal antibody)를 사용했다는 점을 들 수 있다. 아울러 본 연구에서 사용된 FACS analysis는 컴퓨터 프로그램을 이용하여 세는 디지털방식으로 Lee 등의 실험 방법과는 차이가 있다.

본 연구의 제한점으로, 우선 틱장애 환자군 및 대조군의 숫자가 적으며 대조군의 경우 성별이 남성에 국한되어 대표성이 떨어진다는 점을 들 수 있다. 아울러 D8/17 항원 발현을 알아보기 위해 D8/17 항원에 특이적으로 반응하는 단일클론항체(monoclonal antibody)를 사용하지 못했다는 점이다. 이번 연구에서 Lee 등의 연구나 대다수의 해외 연구에서처럼 단일클론항체를 사용하고자 하였으나, 단일클론항체는 더 이상 상업화되고 있지 않은 실정이다. 이번 연구와 동일한 배양액을 사용한 연구들을 살펴보면, Morer 등<sup>23)</sup>은 틱장애와 D8/17 사이에 유의한 상관관계가 없다는 연구결과를 발표하면서 배양액 자체가 표준화되기 어렵고 D8/17을 측정하는 데 한계가 있다고 하였지만, Weisz 등<sup>24)</sup>의 연구에서는 유의한 차이가 있다고 보고하였다. 이번 실험에서 사용된 세포배양액을 제공한 Zabriskie는 저자와의 개인적인 의견 교환에서, 세포배양액이 단일클론 항체보다 민감도가 높고 신뢰성 있는 결과를 제공한다고 하였다. 또한 이번 연구를 진행하면서 5명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 세포배양액을 사용하여 D8/17 발현율을 조사했을 때는 2명의 환자에서 양성(전체 B 임파구의 12% 이상에서 D8/17 항체와 결합)으로 틱증상을 가진 환자들과는 다소 다른 결과를 나타내었으나 대상군이 적어 향후 더 많은 연구가 필요하겠다. 마지막으로 이번 연구가 추적연구가 아니라 횡단면적인 연구로서, ASO 수치나 임상증상의 변화에 따

른 D8/17의 발현율을 타당성 있게 측정하지 못했다는 점을 들 수 있다.

## 결 론

현재도 틱장애의 발병원인이나 악화요인에 대한 다양한 연구들이 진행되고 있다. 본 연구는 그러한 연구들의 일환으로 면역학적 기전의 특이적인 표지자로 각광을 받는 D8/17의 발현율에 대한 연구이다. 기존의 연구결과와 달리 본 연구의 D8/17의 발현율은 환자군과 대조군에 통계적인 차이가 없었다. 이는 국내 소아청소년 틱장애에 있어서 D8/17 발현율이 PANDAS를 비롯한 틱장애의 아형을 구별하는 데 효과적인 표지자가 아닐 수 있다는 점을 시사한다. 그러나 상술했던 제한점을 고려한다면, 향후 충분한 수의 환자군과 정상 대조군을 모집하여 B 임파구의 D8/17 발현에 대한 적정한 양성 판정 기준을 설정하는 것이 필요하며, D8/17 발현이 틱 증상의 임상경과, 동반질환, 치료 반응 등에 어떤 영향을 미치는지를 장기적으로 살펴보는 추적 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: 틱장애 · D8/17 · ASO · PANDAS · FACS.

### ■ 감사의 글

실험에 사용된 D8/17 항체 배양액은 Rockefeller University의 John B. Zabriskie 박사가 제공하였다.

## References

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 2) **Leckman JF.** Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-1586.
- 3) **Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen 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.
- 4) **Cardona F, Orefici G.** Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr* 2001;138:71-75.
- 5) **Martino D, Dale RC, Gilbert DL, Giovannoni G, Leckman JF.** Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: a critical review. *Mov Disord* 2009;24:1267-1279.
- 6) **Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC Jr, Gibofsky A, Crow MK, Menon A, et al.** Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989;83:1710-1716.
- 7) **Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC Jr, Fu SM, Yeadon CA, Fotino M, et al.** Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985;28:1047-1051.
- 8) **Koren W, Koldanov R, Postnov I, Morozova E, Zolkina I, Enina L, et al.** Red cell Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and B cell alloantigen 883 (D8/17) in patients with acute rheumatic fever and inactive rheumatic heart disease. *Scand J Rheumatol* 1996;25:87-91.
- 9) **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 Psychi-*

- atry 1996;35:913-915.
- 10) **Lee YS, Joung YS.** A Preliminary study of B lymphocyte antigen D8/17 in Tourette syndrome who suggested PANDAS. *Korean J Child & Adol Psychiatr* 2006;17:27-31.
  - 11) **Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al.** Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980-988.
  - 12) **Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al.** The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version- Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45:81-89.
  - 13) **Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, et al.** The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-573.
  - 14) **Chung SJ, Lee JS, Yoo TI, Koo YJ, Jeon SI, Kim BS, et al.** Development of Korean Form of Yale Global Tic Severity Scale: a validity and reliability study. *J Korean Neuropsychiat Assoc* 1998;37:942-951.
  - 15) **Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al.** Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:844-852.
  - 16) **Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC Jr, Ayoub EM, Dalal M, et al.** B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 1997;154:402-407.
  - 17) **Chapman F, Visvanathan K, Carreño-Manjarrez R, Zabriskie JB.** A flow cytometric assay for D8/17 B cell marker in patients with Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. *J Immunol Methods* 1998;219:181-186.
  - 18) **Hoekstra PJ, Bijzet J, Limburg PC, Steenhuis MP, Troost PW, Oosterhoff MD, et al.** Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. *Am J Psychiatry* 2001;158:605-610.
  - 19) **Morer A, Viñas O, Lázaro L, Calvo R, Andrés S, Bosch J, et al.** Subtyping obsessive-compulsive disorder: clinical and immunological findings in child and adult onset. *J Psychiatr Res* 2006;40:207-213.
  - 20) **Eisen JL, Leonard HL, Swedo SE, Price LH, Zabriskie JB, Chiang SY, et al.** The use of antibody D8/17 to identify B cells in adults with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001;104:221-225.
  - 21) **Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, DeCaria CM, et al.** B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999;156:317-320.
  - 22) **Walker KG, Cooper M, McCabe K, Hughes J, Mathiassen W, Lawrenson J, et al.** Markers of susceptibility to acute rheumatic fever: the B-cell antigen D8/17 is not robust as a marker in South Africa. *Cardiol Young* 2011;21:328-333.
  - 23) **Morer A, Viñas O, Lázaro L, Bosch J, Toro J, Castro J.** D8/17 monoclonal antibody: an unclear neuropsychiatric marker. *Behav Neurol* 2005;16:1-8.
  - 24) **Weisz JL, McMahon WM, Moore JC, Augustine NH, Bohnsack JF, Bale JF, et al.** D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:330-336.