

자폐스펙트럼장애 아동청소년에서 뇌파 이상

김양식¹⁾ · 고태성²⁾ · 염미선²⁾ · 김은희²⁾ · 김효원¹⁾

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,¹⁾

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과학교실²⁾

Electroencephalographic Abnormalities in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder

Yangsik Kim, M.D.¹⁾, Tae-Sung Ko, M.D., Ph.D.²⁾, Mi-Sun Yum, M.D., Ph.D.²⁾,
Eun-Hee Kim, M.D.²⁾, and Hyo-Won Kim, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

²⁾Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : The aim of this study was to estimate the prevalences of electroencephalographic (EEG) abnormalities and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD). In addition, we intended to identify demographic and clinical correlates of epilepsy in ASD.

Methods : A total of 140 children and adolescents (age 7.3±4.8 yrs, 106 boys) with ASD underwent EEG from January 2010 to December 2013 at Asan Medical Center. Medical records were reviewed for demographic information, clinical characteristics, psychiatric diagnoses and comorbidities, EEG findings and neurological diagnoses.

Results : The prevalences of EEG abnormalities and epilepsy in children and adolescents with ASD was 62.1% and 38.6%, respectively. In subjects with seizure-like movements, EEG abnormalities and epilepsy were more frequent than those without seizure-like movements (EEG abnormalities : 92.5% vs. 43.7%, $p<.001$; epilepsy : 90.6% vs. 5.7%, $p<.001$). ASD subjects who had epilepsy were older ($p=.001$), had lower full scale intelligence quotient ($p<.001$) and took more antipsychotics ($p=.006$) than those who did not.

Conclusion : The prevalences of EEG abnormalities and epilepsy in our sample were similar to those from Western countries. Our results suggested a possible association of older age, lower intelligence quotient, and antipsychotics use with epilepsy in ASD. Conduct of further prospective study in a larger sample is needed.

KEY WORDS : Autism Spectrum Disorder · Child and adolescent · Electroencephalography · Epilepsy.

서 론

자폐스펙트럼장애(autism spectrum disorder, ASD)는 사회적 의사소통 및 상호작용의 어려움과 제한된 관심사, 반복적이고 상동적인 행동을 특징으로 하는 발달장애이다. ASD는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition(DSM-5)¹⁾가 나오기 전부터 광범위하게 사용되어

접수완료 : 2014년 6월 11일 / 수정완료 : 2014년 8월 26일

심사완료 : 2014년 8월 28일

Address for correspondence: Hyo-Won Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Seoul 138-736, Korea

Tel : +82.2-3010-3414, Fax : +82.2-485-8381

E-mail : shingubi@amc.seoul.kr

온 용어로, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision(DSM-IV-TR)²⁾에서 자폐장애(autistic disorder), 레트장애(Rett's disorder), 소아기 붕괴성장장애(childhood disintegrative disorder), 아스퍼거장애(Asperger's disorder), 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애(pervasive developmental disorder not otherwise specified)로 분류되었던 전반적 발달장애를 증상의 연속선상에 있는 질환으로 보았다.^{3,4)} 이 용어가 받아들여져서, DSM-5에서는 ASD로 통합하여 진단하도록 변화하였다.

ASD의 유병률은 0.7-1.8%의 범위로 알려져 있으며, 한국 지역사회 아동을 대상으로 한 연구에서 2.6%의 높은 유병률이 관찰되기도 하였다.⁵⁻⁷⁾ ASD 아동청소년에서 내과적 질환 공존율은 10-30%로 알려져 있다.⁸⁾ 이 가운데서도 특히 뇌진

증(epilepsy)이 공존하는 비율이 높아서 ASD 환자의 5-46% 정도에서 뇌전증이 동반되는 것으로 보고 된다.⁹⁻¹² 뇌전증으로 진단되지 않은 경우에도 뇌파 이상이 흔히 관찰되는데 이전 연구들에서는 경련 증상이 없는 ASD 아동청소년의 뇌파에서 6-60% 정도가 뇌파 이상을 보였다.¹²⁻¹⁵ 이는 일반인에서 뇌파 이상 유병률인 1% 및 뇌전증 유병률인 2-3%에 비해 높은 수준이다.¹⁶

ASD 아동청소년에서 뇌파 이상 유병률 증가와 연관된 인자는 상동행동, 공격성, 퇴행, 지적장애 등이 있었다.^{10,17-19} 또한 여성이거나, 연령이 많은 경우, 지적장애가 동반된 경우, 적응이 어려운 경우, 언어능력이 높지 않은 경우, 이미 습득했던 능력의 퇴행(regression)이 있는 경우, 증후군성(syndromic) ASD인 경우 뇌전증의 유병률이 더 높았다.²⁰ 연령과 지적장애는 일관되게 여러 연구에서 뇌전증 동반과 관련이 있는 것으로 나타났고,^{21,22} 퇴행, 여성에서 뇌전증과의 연관성은 연구마다 차이를 보였다.^{10,21,23} 그러나 이러한 연구들에도 불구하고 현재까지, ASD와 뇌파 이상, 뇌전증의 관계에 대해서는 아직 명확히 알려져 있지 않은 상황이다.^{23,24}

ASD에서 뇌전증이 호발하는 이유는 아직 정확히 알려져 있지 않지만 부검에서 소뇌, 신피질, 편도, 전두엽, 해마 및 측두엽을 포함하는 변연계의 세포 이상을 시사하는 연구가 있었다.^{25,26} 뇌영상 연구에서도 변연계의 이상이 보고되며, 특히 해마의 이상이 뇌전증 발생에 큰 역할을 할 것으로 추정하였다.^{16,27} 또한 ASD에 대한 유전연구에서 글루타메이트(glutamate)를 포함한 특정 뇌 회로들(circuit)과 관련된 시냅스 단백질이나 mammalian target of rapamycin, metabotropic glutamate receptor, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 등의 세포 내 신호전달과 관련된 단백질의 유전적 변이가 ASD와 연관성을 보였는데,²⁸ 이러한 단백질들은 뇌전증의 병태생리학과도 연관되는 것으로 알려진 바 있다.^{29,30} 또한 신경망(neural network)에 대한 연구에서는 언어 기능과 사회적 기능과 관련된 기능적 연결성(functional connectivity) 이상이 ASD를 동반하는 결절성 경화증(tuberous sclerosis), 취약 X 증후군(fragile X syndrome) 등 뇌전증 증후군(epilepsy syndrome)에서 관찰되었고, ASD의 병태생리도 언어, 사회적 기능의 기능적 연결성과 관련이 있을 것으로 예측하였다.^{31,32}

국내에서는 한 종합병원에서 시행한 연구에서 뇌파 이상은 29%, 뇌전증은 14%였으며,³³ 뇌전증의 가족력, 지적장애의 동반여부와 심한 정도가 ASD 아동청소년의 뇌파 이상 및 뇌전증과 관련이 있었고,³³ 뇌파 이상이 심한 경우에 행동 문제가 더 많은 것으로 나타났다.³⁴ 이 연구들은 13세 이하의 아동만을 대상으로 하였기 때문에, 자폐증에서 뇌전증이 호발

하는 연령인 청소년기의 뇌파 이상 및 뇌전증의 유병률에 대한 평가가 부족하였고, 정신과적 동반 질환 및 약물 사용과 뇌전증의 연관성에 대한 조사가 없었다. 특히 기존 국내 연구에서 ASD 아동청소년의 뇌파 이상 및 뇌전증의 유병률은 해외 연구에 비해서 낮았는데, 이는 국내 연구에서는 13세 이상의 ASD 아동청소년을 포함하지 않았기 때문일 가능성이 높으며, 연구대상을 18세 이하로 확대하면 기존 해외 연구와 큰 차이를 보이지 않을 것으로 예상된다. 따라서 본 연구에서는 보다 넓은 연령 범위의 ASD 아동청소년에서 뇌파 이상 및 뇌전증의 유병률을 확인하고, 정신과적 동반 질환 및 약물 사용을 포함한 전반적인 임상 정보를 이용하여 뇌파 이상 및 뇌전증의 발병과 관련된 인구학적, 임상적 특징을 규명하고자 하였다.

방 법

본 연구는 2010년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 대학병원 소아정신건강의학과에 내원하여, ASD로 확진된 564명의 아동청소년 중에서, 뇌파 검사를 시행한 140명을 조사 대상으로 선정하였다. 140명 가운데 53명(37.9%)은 경련유사행동을 보여 뇌파를 시행하였으며, 87명(62.1%)은 기질성 질환의 가능성에 대한 평가과정에서 뇌파를 시행하였다. 경련유사행동은 근육톤이 증가되면서 움질수축(twitching) 및 리듬성의 움직임을 보이는 불수의 운동으로,³⁵ 경련유사행동을 보인 경우 이후에 뇌전증으로 확진된 경우도 있었고 그렇지 않은 경우도 있었다. 본 연구에서는 경련유사행동을 보여 뇌파를 시행한 군과 기질성 질환의 평가를 위해 검사를 시행한 군에서 뇌파 및 뇌전증의 빈도에 차이가 있는지 규명하는 것이 보다 의미 있을 것으로 판단되어 두 군으로 나누어 비교하였다.

대상군의 의무기록을 후향적으로 검토하였고, 이들의 인구학적 정보, 정신과 진단, 뇌전증 유무, 뇌파, 뇌영상 검사, 약물 투약력 등의 정보를 조사하였다. 본 연구는 후향적 의무기록 검토 연구로 서울아산병원 연구윤리위원회(Institutional Review Board)에서 피험자 동의를 면제하는 것으로 승인 받았다.

소아청소년정신건강의학과 전문의가 진료시에 DSM-IV-TR에 따른 ASD의 진단분류 및 기타 공존 질환을 진단하였다. 전체적으로 자폐스펙트럼장애라는 말이 더 널리 사용되고 있으나, DSM-IV-TR 진단기준에 따라 뇌전증 및 뇌파 이상의 빈도를 평가하기 위하여 세부진단은 DSM-IV-TR을 따랐다. 진료를 보았던 전문의가 본인이 작성한 의기록을 검토하여 진단을 확인하였다. DSM-IV-TR에서는 자폐장애와 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)를 함께 진단할 수 없도록 하고 있으나, 본 연

구에서는 두 질환의 증상을 모두 보이는 경우 뇌파 및 뇌전증을 보인 ASD 아동청소년에서 ADHD가 더 흔히 나타나는지를 평가하기 위하여 함께 진단하였다.

뇌파는 수면 및 각성시 뇌파를 모두 시행하였다. 아동청소년이 협조가 되지 않은 경우에는 경구용 수면제(chloral hydrate)를 사용하여 수면을 유도하여 수면뇌파만 시행하였다. 뇌파는 32 채널 디지털 유니트(32 channel digital unit)로 구성된 Stellate Harmonie(Natus, San Carlos, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. 뇌파는 소아신경과 전문의가 평가하였다.

뇌전증은 뇌파 및 임상양상을 참고하여 국제뇌전증연맹(International League Against Epilepsy)에서 제시한 뇌전증 분류법(International Classification of Epileptic Seizures, 2011)에 따라 소아청소년신경과 전문의가 진단하였다.

통계분석은 두 집단 간의 범주형 변수의 비교에는 Pearson's chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하였으며 연속 변수의 비교에는 t-test를 사용하였다. 통계분석을 위하여 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) 21(2012, IBM SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였고 유의수준은 $p < .05$ 로 정하였다.

결 과

1. ASD 아동청소년의 인구학적 및 임상적 특성

전체 564명의 ASD 아동청소년 가운데, 뇌파를 시행한 ASD 아동청소년(140명)과 시행하지 않은 ASD 아동청소년

(424명) 간의 연령 및 성별의 유의한 차이가 없었다(연령 ; $t = -0.19$, $df = 562$, $p = .129$, 성별 ; $\chi^2 = 3.16$, $df = 1$, $p = .075$). 뇌파를 시행한 140명의 ASD 아동청소년의 평균 연령은 7.3세(1-18세, 표준편차 4.8세), 평균 intelligence quotient(IQ)는 51.5(34-101, 표준편차 17.0)였다.

뇌파를 시행한 140명의 ASD 아동청소년의 진단 분류와 정신과적 공존 질환은, 자폐장애가 116명(82.9%), 레트장애가 2명(1.4%), 아스퍼거장애가 7명(5.0%), 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애가 15명(10.7%)이었다. 연구군의 29명(20.7%)에서 정신과적인 공존 질환이 있었다. 공존 질환으로는 ADHD가 18명(12.9%)으로 가장 흔하였으며, 적대적 반항장애 2명(1.4%), 불안장애 6명(4.3%), 틱장애 5명(3.6%), 정신증 3명(2.1%) 순이었다. 연구군 중 지적장애를 동반한 아동청소년은 101명(72.1%)이었고, 그 중 78명이 남아(55.7%, $\chi^2 = 0.45$, $df = 1$, $p = .502$)였다.

뇌파를 시행한 ASD 아동청소년의 정신과적 약물투약은 37명(26.4%)에서 이루어졌다. 중추신경자극제 13명(9.3%), 항우울제 2명(1.4%), 항정신병약물 32명(22.9%) 투약하였으며, 7명(5.0%)은 2개 이상의 정신과적 약물을 동시에 투약하였다.

경련유사행동을 보여 뇌파를 시행한 ASD 아동청소년에서 그렇지 않은 ASD 아동청소년에 비하여 나이($t = 4.91$, $df = 138$, $p < .001$)가 더 많은 것으로 나타났고, 평균 IQ 점수($t = -3.13$, $df = 55$, $p = .003$)는 더 적은 것으로 나타났다. 성별, ASD 진단, 동반 질환에 따라서는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

140명 가운데 6명의 ASD 아동청소년에서 유전자 이상을

Table 1. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with ASD according to the presence of the seizure-like movements

	Without seizure-like movements (N=87)	With seizure-like movements (N=53)	t or χ^2	p-value
Age, yr, mean (SD)	5.5 (3.9)	10.5 (4.6)	6.60	<.001
Boys, N (%)	67 (77.0)	39 (73.6)	0.21	.647
FSIQ, mean (SD)	56.9 (16.8)	43.5 (14.1)	-3.13	.003
Diagnosis, N (%)				.812*
Autistic disorder	73 (83.9)	43 (81.1)		
PDD NOS	8 (9.2)	7 (13.2)		
Rett's disorder	1 (1.1)	1 (1.9)		
Asperger's disorder	5 (5.7)	2 (3.8)		
Comorbidity, N (%)				
ADHD	12 (13.8)	6 (11.3)	0.18	.672
ODD	1 (1.1)	1 (1.9)		1.000*
Anxiety disorder	4 (4.6)	2 (3.8)		1.000*
Tic disorder	1 (1.1)	5 (9.4)		.068*
Psychotic disorder	1 (1.1)	2 (3.8)		.557*

* : Comparisons were assessed using Fisher's exact test. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, ASD : autism spectrum disorder, SD : standard deviation, FSIQ : full scale intelligent quotient, PDD NOS : pervasive developmental disorder, not otherwise specified, ODD : oppositional defiant disorder

동반하였다. 앤젤만 증후군(Angelman syndrome), 취약 X 증후군, 가부키 증후군(kabuki syndrome), 염색체 미세결손 증후군(microdeletion 15q13.3 syndrome)이 각각 한 명씩이었고, 2명 레트장애 아동청소년에서 methyl-CpG-binding protein 2 변이가 나타났다. 6명 중 5명이 뇌파 이상 및 뇌전증을 동반하였다.

뇌 자기공명영상에서 이상을 보인 아동청소년은 10명으로, 3명은 해마경화증 소견을 보였고, 거대 대조(mega cisterna magnum) 2명, 송과체 낭(pineal cyst), 소뇌회증(microgyria), 상의하 이소증(subependymal heterotopia), 소두증(microcephaly), 삼각머리증(trigonocephaly)이 각 1명씩이었다. 뇌 영상에서 이상을 보인 10명 중 9명이 뇌파 이상 및 뇌전증을 동반하였다.

2. 뇌파 이상

뇌파 이상을 보인 ASD 아동청소년은 140명 중 87명(62.1%)이었다. 뇌파에서 미만성 서파 배경 파형(diffuse slow wave background) 소견을 보인 경우는 16명(11.4%)이었으며 간질양 파형을 보인 경우는 75명(53.6%)이었다. 이 가운데 국소성 간질양 파형(focal epileptiform discharges) 소견은 51명(36.4%), 전신성 간질양 파형(generalized epileptiform discharges) 소견은 16명(1.4%), 국소성 및 전신성 간질양 파형 소견을 동시에 보인 경우는 10명(7.1%)이었다.

경련유사행동을 보여 뇌파를 시행한 ASD 아동청소년에서 그렇지 않은 군에 비하여 뇌파 이상이 더 흔히 나타났다(각각

92.5%, 43.7%, $\chi^2=33.31$, $df=1$, $p<.001$). 경련유사행동 유무에 따른 배경 파형 및 간질양 파형의 차이를 보이지는 않았다(Table 2).

중등도/중증(moderate/severe) 지적장애를 동반한 ASD 아동청소년은 정상 지능, 경계선 지능(borderline intellectual function), 그리고 경도(mild) 지적장애를 동반한 ASD 아동청소년과 비교하였을 때, 뇌파 이상이 더 많은 경향이 있었다(각각 75.8%, 57.9%, $\chi^2=3.40$, $df=1$, $p=.065$).

3. 뇌전증

140명 가운데 54명(38.6%)이 최종적으로 뇌전증으로 진단되었다. 이 가운데 idiopathic generalized seizure가 25명(46.3%), idiopathic localization-related epilepsy가 14명(25.9%), symptomatic localization-related epilepsy가 2명(3.7%), Lennox-Gastaut syndrome이 5명(9.3%), frontal lobe epilepsy가 5명(9.3%), benign rolandic epilepsy가 2명(3.7%), juvenile myoclonic seizure가 1명(1.9%)이었다. 경련유사행동을 보이는 경우에 그렇지 않은 경우에 비하여 뇌전증 동반이 더 많은 것으로 나타났고(90.6%, 5.7%, $\chi^2=97.31$, $df=1$, $p<.001$), 경련유사행동 유무에 따라 뇌전증 진단 분포에 차이를 보이지는 않았다($\chi^2=5.52$, $df=6$, $p=.612$)(Table 2).

뇌전증으로 진단된 ASD 아동청소년은 그렇지 않은 아동청소년에 비해 연령($t=3.31$, $df=138$, $p<.001$), 중등도/중증 지적장애 유병률($\chi^2=11.45$, $df=1$, $p=.001$)이 더 많았으나, 성별($\chi^2=0.13$, $df=1$, $p=.720$), ASD 진단($\chi^2=2.27$, $df=3$, $p=.494$)에는 차

Table 2. EEG findings and epilepsy type of the ASD subjects with and without seizure-like movements

	Without seizure-like movements (N=87)	With seizure-like movements (N=53)	χ^2	p-value
Normal EEG, N (%)	49 (56.3)	4 (7.5)	33.31	<.001
Background abnormality, N (%)				
Diffuse slow wave background	11 (28.9)	5 (10.2)	0.34	.563
Epileptiform activities, N (%)			4.31	.116
Generalized epileptiform discharges	8 (21.1)	8 (16.3)		
Focal epileptiform discharges	18 (47.4)	31 (63.3)		
Generalized/focal epileptiform discharges	1 (2.6)	9 (18.4)		
Without epilepsy, N (%)	81 (94.3)	5 (9.4)	97.31	<.001
Epilepsy, N (%)				.612*
Idiopathic localization-related epilepsy	1 (16.7)	13 (27.1)		
Symptomatic localization-related epilepsy	-	2 (4.2)		
Idiopathic generalized epilepsy	4 (66.7)	21 (43.8)		
Benign rolandic epilepsy	1 (16.7)	1 (2.1)		
Juvenile myoclonic seizure	-	1 (2.1)		
Frontal lobe epilepsy	-	5 (10.4)		
Lennox-Gastaut syndrome	-	5 (10.4)		

* : Comparisons were assessed using Fisher's exact test. ASD : autism spectrum disorder, EEG : electroencephalography

이를 보이지는 않았다. 뇌전증으로 진단된 아동청소년에서 항정신병약물이 더 흔히 사용되었다($\chi^2=7.58$, $df=1$, $p=.006$). ASD 아동청소년에서 항정신병약물은 모두 행동조절을 위하여 사용되었다(Table 3).

항경련제는 뇌전증으로 진단된 ASD 아동청소년 중 49명에서 사용되었으며, 그 중 28명에서 2개 이상의 항경련제가 사용되었다. Valproate 16명(17.8%), lamotrigine 15명(16.7%), clonazepam 15명(16.7%), topiramate 13명(14.4%), levetiracetam 13명(14.4%), oxcarbazepine 8명(8.9%), zonisamide 6명(6.7%), carbamazepine 2명(2.2%), phenobarbital 2명(2.2%), gabapentin 2명(2.2%)의 빈도로 사용되었다.

고 찰

본 연구에서는 소아청소년정신건강의학과 진료 중인 ASD 아동청소년에서 뇌파 이상 빈도 및 뇌전증의 유병률을 살펴 보았다. 140명의 ASD 아동청소년 중 약 3분의 2에서 뇌파 이상 소견이 관찰되었고, 약 3분의 1이 뇌전증을 동반된 것으로 진단되었다. 경련유사행동 없이 기질성 질환의 가능성에 대한 평가과정에서 뇌파를 시행한 ASD 아동청소년 가운데, 43.7%가 뇌파 이상을 보였으며, 5.7%가 최종적으로 뇌전증으로 진단되었다. 경련유사행동이 있었던 아동청소년에서는 92.5%가 뇌파 이상을 보였으며, 90.6%이 최종적으로 뇌전증으로 진단되었다. ASD 아동청소년에서 뇌파 이상은 기존의 국내 연구에서는 29%,³³⁾ 외국 연구에서는 6.0-60.7%로 나타났고,^{14,15,19,36-38)} 뇌전증은 국내 연구에서는 14%,³³⁾ 외국 연구에서는 5-46%로 나타났다.^{10,11,36)} 본 연구에서 관찰된 ASD 아동청소년의 뇌파 이상과 뇌전증 유병률은 국내 연구와는 차

이를 보였으나 외국 연구와는 유사한 수준이었다. ASD 아동청소년에서 뇌전증이 호발하는 연령은 5세 이전 아동기와 10세 이후 청소년기로 알려져 있다.^{11,21,22,36,38)} 기존 국내 연구는 연구 대상군의 연령 범위가 13.5세 이하로, 본 연구 및 기존 외국 연구에 비하여 청소년기의 ASD 아동청소년을 포함하지 않았고, 그로 인하여 뇌파 이상 및 뇌전증의 유병률에서 차이가 나타나는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 약 60%의 ASD 아동청소년에서 경련이 의심되는 증상이 없이 기질성 뇌질환의 가능성에 대한 평가를 위하여 뇌파를 시행하였다. 현재 National Institute for Clinical Excellence, American Academy of Neurology, Center for Disease Control and Prevention 및 American Academy of Pediatrics 등 각국의 임상 지침에서는 ASD 아동청소년에서 뇌파는 임상적으로 뇌전증이 의심되거나 퇴행 등 증상이 있는 경우에 시행하고, 기본적인 검사로는 시행하지 않을 것을 추천하였다.³⁹⁻⁴¹⁾ 본 연구에서는 경련유사행동이 없었던 ASD 아동청소년 가운데, 40% 이상에서 뇌파 이상을 보였으며, 5.7%가 최종적으로 뇌전증으로 진단되었다. 이러한 수치는 경련유사행동이 있었던 ASD 아동청소년에서는 92.5%이 뇌파 이상을 보였으며 90.6%이 최종적으로 뇌전증으로 진단된 것에 비해서는 유의하게 낮았다. 기존 연구에서 영아기 및 아동기의 뇌파 이상이 청소년기의 뇌파 이상을 예측하는 것으로 보고되고 있으며,^{21,42)} 뇌파 이상이 있는 경우 사회적 의사소통 혹은 상호작용의 퇴행이 더 흔히 나타나는 것으로 보고되고 있다.^{19,42)} 경련이 없는 ASD 아동청소년에서 뇌파검사의 유용성 및 필요성에 대해서는 추후 더 많은 수의 집단을 대상으로 장기간의 전향적 추적관찰 연구가 필요하다.

본 연구에서는 뇌전증이 있는 군에서 평균 연령이 더 높은

Table 3. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with ASD according to the presence of epilepsy

	Without epilepsy (N=86)	With epilepsy (N=54)	t or χ^2	p-value
Age, yr, mean (SD)	6.6 (4.8)	9.4 (4.6)	3.31	.001
Boys, N (%)	66 (76.7)	40 (74.1)	.13	.720
FSIQ, mean (SD)	58.8 (15.9)	41.4 (13.0)	-4.40	<.001
Diagnosis, N (%)				.494*
Autistic disorder	71 (82.6)	45 (83.3)		
PDD NOS	8 (9.3)	7 (13.0)		
Rett's disorder	1 (1.2)	1 (1.9)		
Asperger's disorder	6 (7.0)	1 (1.9)		
Medication, N (%)				
Stimulant (N=14)	8 (9.3)	5 (9.3)	.01	.993
Antidepressant (N=2)	2 (2.3)	-		.523*
Antipsychotics (N=33)	15 (1.2)	16 (29.6)	7.58	.006

* : Comparisons were assessed using Fisher's exact test. ASD : autism spectrum disorder, FSIQ : full scale intelligent quotient, PDD NOS : pervasive developmental disorder, not otherwise specified, SD : standard deviation

것으로 나타났다. 이러한 결과는 ASD 아동청소년에서 뇌전증 발생은 아동기 초반과 청소년기 초반이 높은 것으로 나타났다. 나이가 많을수록 뇌전증 유병률이 높은 것으로 나타났던 기존 연구들과 일치하는 소견이다.^{22,36)} 뇌전증 발생이 호발하는 연령이 이렇게 두 시기로 나누어지는 것은 발생시기에 따라 기전이 다르기 때문일 가능성이 있다. 아동기 초반에 뇌전증이 발생하는 경우는 염색체 이상이나 영아연축(infantile spasm) 등 중후군성 ASD와 연관되고, 청소년기에 뇌전증이 발생하는 경우는 특발성(idiopathic) ASD와 연관된 것일 가능성이 높다.^{21,43,44)} 본 연구에서는 염색체 이상이 있는 ASD 아동청소년이 6명으로 적었으며, 영아연축이 있었던 아동청소년이 한 명도 포함되지 않은 등 중후군성 ASD 아동청소년이 적고 특발성 ASD 아동청소년이 다수 포함되어 뇌파 이상이나 뇌전증을 보인 군의 나이가 그렇지 않은 군에 비해 높은 것으로 생각된다.

본 연구에서는 기존 연구에서와 같이 ASD에서 지적장애를 동반하는 경우 뇌파 이상 및 뇌전증이 더 흔한 것으로 나타났다. Unal 등⁴⁵⁾의 연구에서는 중증 지적장애가 있는 경우가 경도나 중등도 지적장애 및 정상 인지 기능을 가진 경우보다 뇌파 이상을 더 많이 동반하였다. 다른 연구에서는 ASD 아동청소년에서 지적장애가 뇌전증과는 관계가 있으나, 뇌파 이상과는 관계가 없었다.⁴⁶⁾ 기존 연구들을 메타 분석한 결과를 보면, ASD에서 뇌전증의 동반에 영향을 미치는 인자는 지적장애 여부가 결정적인 것으로 나타났다.²³⁾ 추가로, ASD 자체가 뇌전증과 연관이 있다는 증거도 있었는데, 정상 인지 기능을 가진 ASD 아동청소년은 일반 인구에 비하여 뇌전증 유병률이 높다는 것이다.^{23,47)} 즉, ASD 자체가 뇌전증 유병률 증가와 연관되고, ASD에서 인지 기능 저하를 동반하는 경우에 뇌전증 유병률이 더 높게 나타날 수 있다.

본 연구에서는 뇌전증이 있는 ASD 아동청소년에서 항정신병약물이 처방된 빈도가 더 높은 것으로 나타났으며, 항정신병약물은 모든 환자에서 자해행동, 상동행동 등 행동문제 조절을 위하여 처방된 것이었다. ASD 아동청소년에서 약물 사용에 관한 이전 연구에서는 나이가 많고 더 심한 행동증상을 보이고 중증 MR을 가지며 가족 이외 따로 사는 경우에 약물 사용이 더 많은 것으로 나타났다.⁸⁾ 또한 ASD 아동청소년에서 뇌전증을 동반한 경우 행동문제가 더 많이 나타나는 것으로 보고되었다.⁴⁶⁾ 후향적 의무기록을 검토하였던 본 연구의 특성상 행동문제에 대한 정확한 비교가 어려우나, 본 연구 결과를 해석해보면 ASD 아동청소년에서 동반한 뇌전증이 있는 경우 행동문제가 더 흔하고, 그로 인해 항정신병약물 사용이 늘어났다고 말할 수 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 후향적

의료 기록 검토를 통한 단면적 연구로 의료 기록 검토를 통하여 얻을 수 있는 임상적 정보가 한계가 있다. ASD 아동청소년에서 뇌파 이상 소견 및 뇌전증의 유병률 확인은 가능하나, 뇌전증의 발병과 관련된 인구학적, 임상적 특징을 규명하기 위해서는 추후 보다 체계적으로 고안된 전향적 추적관찰 연구가 필요하다. 둘째로, 연구에 포함된 ASD 아동청소년의 수가 140명이므로 한 개 대학병원 소아청소년정신건강의학과에서만 시행하였기 때문에 전체 ASD 아동청소년을 대표하기에는 한계가 있을 것으로 생각된다. 셋째, 564명의 ASD 아동청소년 가운데 뇌파를 시행한 140명만을 대상으로 연구를 진행하였으므로 선택편향(selection bias)이 있었을 가능성이 있다. 넷째, 본 연구는 대조군 없이 ASD 아동청소년만을 대상으로 시행되었다.

결론

본 연구에서는 ASD 아동청소년에서 뇌파 이상이 약 3분의 2에서, 뇌전증이 약 3분의 1에서 나타났다. ASD 아동청소년에서 뇌전증을 동반하는 경우 연령이 더 많고 평균 IQ가 더 낮으며 항정신병 약물 사용이 더 많은 것으로 나타났다. 본 연구는 기존 연구에 비해 보다 넓은 연령범위의 ASD 아동청소년에서 뇌파 이상 소견 및 뇌전증의 유병률을 확인하고, 뇌전증의 발병과 관련된 인구학적, 임상적 특징을 규명하고자 하였다는 데 의미가 있다. 본 연구의 결과는 ASD 아동청소년에서 지적장애를 동반하는 경우, 특히 중등도 이상의 지적장애인 경우, 뇌파 검사를 시행하는 것이 유용할 수 있다는 것을 시사한다. ASD 아동청소년에서 뇌전증의 발병과 관련된 인자들에 대해서는 보다 큰 표본에서 전향적 연구가 필요하다.

중심 단어: 자폐스펙트럼장애 · 아동청소년 · 뇌파 · 뇌전증.

References

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013.
- 2) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 3) **Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A.** Autism and pervasive developmental disorders. J Child Psychol Psychiatry 2004;45:135-170.
- 4) **Jang WS, Hong SD, Shin SH.** The Effect of Donepezil on Language Functions in Children with Autism Spectrum Disorders. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2006;45:64-68.
- 5) **Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al.** Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). Lancet 2006;368:210-215.
- 6) **Fombonne E.** Epidemiology of pervasive developmental disorders.

- Pediatr Res 2009;65:591-598.
- 7) Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-912.
 - 8) Aman MG. Treatment planning for patients with autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 10:38-45.
 - 9) Kawamura Y, Takahashi O, Ishii T. Reevaluating the incidence of pervasive developmental disorders: impact of elevated rates of detection through implementation of an integrated system of screening in Toyota, Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:152-159.
 - 10) Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia* 2005;46:918-923.
 - 11) Fombonne E. Is the prevalence of autism increasing? *J Autism Dev Disord* 1996;26:673-676.
 - 12) Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005;36:15-20.
 - 13) Mandell DS. Psychiatric hospitalization among children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1059-1065.
 - 14) Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol* 2005;20:27-31.
 - 15) Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006;8:267-271.
 - 16) Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002;1:352-358.
 - 17) Hashimoto T, Sasaki M, Sugai K, Hanaoka S, Fukumizu M, Kato T. Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions. *J Med Invest* 2001;48:175-180.
 - 18) Mulligan CK, Trauner DA. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2014;44:452-458.
 - 19) Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99:560-566.
 - 20) Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, et al. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A* 2005;135:171-180.
 - 21) Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007;29:486-490.
 - 22) Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 2013;8:e67797.
 - 23) Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;64:577-582.
 - 24) Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* 2009;65:599-606.
 - 25) Blatt GJ. The neuropathology of autism. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012:703675.
 - 26) Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. *Ann Neurol* 1998;43: 7-14.
 - 27) DeLong GR, Heinz ER. The clinical syndrome of early-life bilateral hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1997;42:11-17.
 - 28) Sutcliffe JS. Genetics. Insights into the pathogenesis of autism. *Science* 2008;321:208-209.
 - 29) Ogawa S, Kwon CH, Zhou J, Koovakkattu D, Parada LF, Sinton CM. A seizure-prone phenotype is associated with altered free-running rhythm in Pten mutant mice. *Brain Res* 2007;1168:112-123.
 - 30) Sharma A, Hoeffler CA, Takayasu Y, Miyawaki T, McBride SM, Klann E, et al. Dysregulation of mTOR signaling in fragile X syndrome. *J Neurosci* 2010;30:694-702.
 - 31) Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2007;17:951-961.
 - 32) Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Pathophysiology of epilepsy in autism spectrum disorders. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th ed. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information (US);2012.
 - 33) Kim MA, Kim SW, Kim YK, Chung HJ. Epilepsy, EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Korean Child Neurol Soc* 2009;17:58-69.
 - 34) Lee H, Kang HC, Kim SW, Kim YK, Chung HJ. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *Korean J Pediatr* 2011;54:22-28.
 - 35) Walder B, Tramèr MR, Seck M. Seizure-like phenomena and pro-pofol: a systematic review. *Neurology* 2002;58:1327-1332.
 - 36) Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:127-129.
 - 37) Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev* 1995;17: 169-174.
 - 38) Kawasaki Y, Yokota K, Shinomiya M, Shimizu Y, Niwa S. Brief report: electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism. *J Autism Dev Disord* 1997;27:605-620.
 - 39) Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000;55:468-479.
 - 40) Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120:1183-1215.
 - 41) National Institute for Health and Clinical Excellence. Autism: recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum (Clinical guideline 142) 2012. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [updated 2012 Jun; cited 2014 Jun 11]. Available from URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG142>
 - 42) Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:232-237.
 - 43) Tuchman R, Cuccaro M, Alessandri M. Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain Dev* 2010;32:709-718.
 - 44) Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia* 2008;49: 1865-1870.
 - 45) Unal O, Ozcan O, Oner O, Akcakin M, Aysev A, Deda G. EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders. *World J Pediatr* 2009;5:196-200.
 - 46) Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:209-213.
 - 47) Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:212-229.