

자폐스펙트럼장애와 지적 장애의 산과적 합병증 및 임상적 특성의 차이

국민건강보험공단 일산병원 정신건강의학과,¹ 재활의학과,³ 소아신경과,⁴
연세대학교 의과대학 행동과학연구소,² 건양대학교병원 정신건강의학과⁵
이슬비^{1,2} · 김지용³ · 정희정⁴ · 김성우³ · 임우영⁵ · 송정은^{1,2}

Differences of Obstetric Complications and Clinical Characteristics between Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability

Seul Bee Lee, M.D.,^{1,2} Ji Yong Kim, M.D.,³ Hee Jung Chung, M.D., Ph.D.,⁴
Seong Woo Kim, M.D.,³ Woo Young Im, M.D.,⁵ Jung-Eun Song, M.D., Ph.D.^{1,2}

¹Department of Psychiatry, ³Rehabilitation Medicine, ⁴Division of Pediatric Neurology, National Health Insurance Service, Ilsan Hospital, Goyang, Korea

²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Psychiatry, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Objectives : Since the awareness of autism spectrum disorders(ASD) is growing, as a result, it is increasing numbers of infants and toddlers being referred to specialized clinics for a differential diagnosis and the importance of early autism spectrum disorders detection is emphasized. This study is to know the difference between ASD and intellectual disability(ID) from comparison of the demographics, clinical characters and obstetric complications.

Methods : The participants are 816 toddlers who visited the developmental delay clinic(DDC) in National Health Insurance Ilsan hospital. The number of toddlers diagnosed as ASD and ID was 324 and 492. 75 toddlers out of 114 who returned to DDC were diagnosed as ID at the first visit but 7 of them had changed diagnosis to ASD at the second visit. After compared ASD with ID from the first visit, we analyzed characters of toddlers who had the changed diagnosis to ASD at the second visit.

Results : As a result, the comparison between ASD and ID at the first visit shows that the boys have higher ratio, lower obstetric complication and lower language assessment score in ASD. The toddlers who had the changed diagnosis at the second visit were all boys and they had more cases of family history of developmental delay and had lower score of receptive language developmental quotient.

Conclusions : These findings suggest that sex, language characteristics and obstetric complication could be useful in the early detection of ASD.

KEY WORDS : Autism spectrum disorders · Intellectual disability · Obstetric complications.

Received: August 30, 2016 / Revised: December 9, 2016 / Accepted: December 12, 2016

Corresponding author: Jung-Eun Song, Department of Psychiatry, National Health Insurance Service, Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Il-sandong-gu, Goyang 10444, Korea

Tel : 031) 900-0480 · Fax : 031) 900-0343 · E-mail : songdr90@hanmail.net

자폐스펙트럼장애(Autism spectrum disorder)는 언어적, 비언어적 의사 소통 및 사회적 상호 작용의 질적인 장애와 제한된 관심, 반복적이고 상동적인 행동을 특징으로 하는 신경발달장애이다.¹⁾ 최근 부모와 전문가들 사이에서 자폐스펙트럼장애에 대한 인식이 높아지면서 진단을 위해 병원에 방문하는 영유아가 늘고 있다. 한 연구에 의하면 자폐스펙트럼장애 아동의 부모는 대부분 아동이 2살이 되기 전에 이상 증상을 인지하기 시작한다고 한다.²⁾ 그럼에도 불구하고 대부분의 자폐스펙트럼장애 진단은 상동적인 행동이나 제한된 관심, 상호작용의 문제 등의 특징적 증세가 뚜렷하게 나타나는 3~4살이 될 때까지 늦춰지는 경우가 많다.³⁻⁵⁾

자폐스펙트럼장애를 조기에 발견하고 이에 대한 조기 개입을 함으로써, 예견될 수 있는 장애를 최소화 하고 개인의 삶의 질을 높일 뿐 아니라, 나아가 이로 인한 사회적인 비용 부담을 경감시킬 수 있다. 최근 다양한 연구에서는 자폐스펙트럼장애 아동을 조기에 진단하여 사회적 행동을 강화하고 문제 행동을 줄이는 조기 치료 프로그램의 장점에 대해 보고하고 있다.⁶⁻⁸⁾ 조기 개입을 받은 자폐스펙트럼장애 아동은 그렇지 않은 아동에 비해 이후에 자폐스펙트럼장애와 관련된 특이 증상이 덜하였다.⁶⁾ 따라서 자폐스펙트럼장애에서 생애 초기에 나타나는 증상에 대해 인지하고 조기에 진단하여 적절한 치료를 제공하는 것이 매우 중요함을 알 수 있다.^{9,10)}

그럼에도 불구하고, 자폐스펙트럼장애 환자가 처음 병원을 방문하게 되는 주 문제가 절반 이상에서 발달 지연이기 때문에¹¹⁾ 지적 장애(Intellectual disability) 혹은 전반적 발달 지연(Global developmental delay)과의 감별 진단이 쉽지 않다. 기존의 후향적 연구에서 자폐스펙트럼장애 아동과 정상아동이 2세 경에 사회적 상호작용 행동을 통해 구별될 수 있다고 보고되었다.¹²⁻¹⁴⁾ 구별할 수 있는 특성으로는 눈 맞춤의 이상, 요구 행동, 감정의 부적절한 사용, 합동 주시 개시(initiation of joint attention)감소, 의사소통에 동반되는 비언어적인 몸짓의 감소 등이다.^{15,16)} 지적 장애 아동과 자폐스펙트럼장애 아동은 생후 9개월에서 12개월까지 사회적 몸짓을 사용하는 것에는 별차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{17,18)} 하지만 자폐스펙트럼장애 아동은 지적 장애 아동에 비해 사회적 행동이나 눈맞춤이 2살이 될 때까지 호전되지 않으며¹⁵⁾ 타인과 긍정적 감정을 나누고 또래아동에 관심을 보이는 것이 확연히 감소되어 있다.¹⁹⁾

자폐스펙트럼장애는 정확한 기전이나 원인은 알려지지 않았으나 높은 유전적 소인을 가진 질환으로서 다수 유전자의 변이가 동시에 작용하여 발생하는 복합 유전질환으로

생각되고 있다.²⁰⁾ 하지만 자폐스펙트럼장애에서 일란성 쌍생아 일치율이 100%가 아니라는 점에서 환경적 원인이 작용할 것으로 생각되고 그 중 산과적 합병증과의 연관성에 대한 연구가 지속되어 왔다.²¹⁾ 기존 연구에 따르면 자폐증 아동이 형제들이나 정상 아동에 비해 주산기 합병증의 빈도가 증가 되어 있다는 보고가 있다.²²⁻²⁴⁾ 임신 초기에 산모가 매일 흡연한 경우나 제왕절개술로 출산한 경우, 부당경량아(small for gestational age), 출생 5분 내 아프라 점수가 7점 이하인 경우가 자폐증의 위험성 증가와 연관성을 보였다.²¹⁾ 하지만 특정한 주산기 합병증이 자폐증과 연관이 있다는 일관된 결과는 찾기 어렵다.^{25,26)}

지적 장애의 경우 60~75%에서 임신초기에 문제를 보이고 주산기나 산후기의 원인은 그에 비해서는 흔하지 않으나 일관되게 10% 정도로 연관성이 보고되고 있다.²⁷⁾ 임신초기의 주된 문제는 다운 증후군이나 취약 엑스염색체 증후군 같은 유전 질환이다.²⁸⁾ 주산기 질식(perinatal asphyxia)이 신경학적 손상을 유발하는 주된 원인이며 지적 장애와 연관성이 일관되게 보고되고 신생아시기의 경련은 후에 지적 장애의 발현과 높은 연관관계를 보였다.^{29,30)} 산후기에 뇌수막염이나 뇌염, 영양실조 등의 뇌 손상을 유발할 수 있는 모든 원인은 지적 장애를 유발할 수 있다.²⁸⁾ 이처럼 자폐스펙트럼장애와 지적 장애 모두에서 산과적 합병증이 관찰이 되고 그 차이가 감별 진단에 유용할 수 있겠으나 이를 직접 비교한 연구는 아직 없다.

본 연구는 발달지연을 주소로 국민건강보험 일산병원 발달지연클리닉에 방문한 아동 중 1) 1차 방문 시 자폐스펙트럼장애와 지적 장애로 진단 받은 아동의 인구학적, 임상적 특성 및 산과적 합병증을 비교하고 2) 1차 방문 시 지적 장애로 진단된 아동 중 2차 방문에서 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동과 진단이 유지된 아동의 특성을 파악하여 두 질환의 차이점을 알고 이를 조기 진단 및 조기 개입에 이용하고자 한다.

방 법

1. 대 상

2001년 5월부터 2014년 12월까지 국민건강보험 일산병원 발달지연클리닉에 내원한 아동 중 자폐스펙트럼장애나 지적 장애로 진단된 816명의 아동을 대상으로 하였다. 이중 492명이 지적 장애로 진단되었고 324명은 자폐스펙트럼장애로 진단되었다. 자폐스펙트럼장애에는 DSM-IV-TR 진단을 기준으로 자폐 장애, 아스퍼거 증후군, 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애가 포함 되었다. 자폐스펙트럼장애로 진단된 324명 중 310명(95.7%)은 지적 장애가 동반되어 있

었다. 발달 지연의 원인이 될 수 있는, 뇌성 마비 등의 신체 질환이나 다운증후군, 취약 엑스염색체 증후군, 레트 장애 등의 유전 질환, 두부외상의 과거력이 있는 아동은 제외하였다. 지적 장애로 진단 받은 모든 아동에서 언어발달 지연이 동반되어 있었다. 지적 장애로 진단 받은 아동의 평균 연령은 50.62 ± 33.90 개월이었고 자폐스펙트럼장애로 진단 받은 아동의 평균 연령은 48.88 ± 22.70 개월이었다. 816명의 대상 아동 중, 발달지연클리닉에 재 방문한 아동은 114명이었다. 이중 이전 1차 방문 시 지적 장애로 진단 받았던 아동은 75명이었고 자폐스펙트럼장애로 진단 받았던 아동은 39명이었다. 첫 방문에서 지적 장애로 진단 받았던 아동 75명 중 재 방문시 57명은 진단이 유지되었고 7명은 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀌었다. 또한 첫 방문에서 자폐스펙트럼장애로 진단 받았던 아동 39명은 재 방문 시 34명은 자폐스펙트럼 장애로 진단이 동일 하였고 5명은 지적 장애로 진단이 바뀌었다. 본 연구는 후향적 연구로서 국민건강보험 일산병원 임상시험 심사위원회의 승인을 받았다(IRB 승인 번호 ; NHIMC 2016-08-009).

2. 평가 방법 및 측정도구

국민건강보험 일산병원 발달지연클리닉을 방문한 환자는 소아정신과, 소아신경과, 소아재활의학과에서 평가를 받게 된다. 환자의 진단은 정신장애의 진단 및 통계 편람 4판(DSM-IV-TR)에 따라 진단하였다.

반구조화 도구인 영유아 언어 발달검사(Sequenced Language Scale for Infants, SELSI)³¹⁾와 취학전 아동 수용언어 표현언어 발달척도(Preschool Receptive-Expressive Language Scale, PRES)³²⁾를 사용하여 언어 발달을 평가하였다. 언어 발달 지연의 정도를 서로 비교하기 위해 수용언어발달지수(receptive language development quotient)를 수용언어 월령/역월령*100으로 정의하였고, 표현언어발달지수(expressive language development quotient)를 표현언어 월령/역월령*100으로 정의하였다.

인지 기능의 평가는 한국 베일리 영유아 발달검사(Korean Bayley scales of Infant Development II, KBSID-II)와 한국 웨슬러 유아 지능검사(Korean-Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, K-WPPSI)³³⁾를 사용하였다. 한국 베일리 영유아 발달검사는³⁴⁾ 1달에서 42개월 사이의 아동을 대상으로 인지기능을 평가하는 도구로서 정신영역과 운동영역으로 나뉘며 이는 다시 인지, 언어, 사회, 운동으로 세분화 된다. 대상군의 발달 수준을 측정하기 위해 운동발달지수(Bayley performance development quotient)를 운동 월령/역월령*100으로 정의하였고, 정신발달지수(Bayley mental development quotient)를 정신 발달 월령/

역월령*100으로 정의하였다. 본 연구에서는 3세 미만이거나 웨슬러 지능검사를 수행할 능력이 없는 아동은 베일리 영유아 발달검사를 시행하였다. 지능검사가 가능한 아동은 한국 웨슬러 유아 지능검사를 시행하였으며, 전체 지능과 언어성 지능, 동작성 지능을 산출 하였다.

부모와의 면담을 통해 임신 전 환모의 병력(Mother's medical history)과 임신초기(early gestation, 임신 20주 미만), 주산기(perinatal, 임신 20주부터 출산 후 28일까지), 산후기(postnatal, 생후 28일부터 1년까지)로 분류하여 임신 및 출산과 관련된 의학적 문제 유무에 대해 조사하였다. 어머니의 건강 상태에는 우울증, 불안증 등의 정신과적 병력이나 내과, 외과적 질환에 대해 조사하였고 임신초기 문제로는 용모양막염, 조기 양막 파열, 태동이 약함, 부당경량아(small for gestational age, SGA), 양수과다증, 과소증, 전치태반, 태반조기박리 등이 있었다. 주산기 문제로는 황달, 난산, 숨을 잘 못 쉬어 호흡기 치료, 태변착색, 후두연화증, 심장 중격 결손, 저체중, 뇌출혈, 신생아경련, 두혈중, 출생시 두부출혈, 수유곤란 등이 있었으며 산후기 문제로 뇌수막염, 뇌염, 열성경련, 경련 등이 있었다. 또한 발달 지연의 가족력도 조사 하였다.

3. 자료분석

자료분석과 통계적 방법으로는 자폐스펙트럼장애와 지적 장애의 산과적, 인구학적 변인의 차이를 교차 분석과 독립표본 T 검정을 이용하여 비교 분석하였으며, 이러한 변인이 자폐스펙트럼 장애 진단에 미치는 영향을 알기 위해 이분형 로지스틱 회귀분석을시행하고 AUC를 구하였다. 통계 분석에는 SPSS 18.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였고 모든 자료에 대한 통계 분석의 통계적 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 1차 방문 시 자폐스펙트럼장애와 지적 장애로 진단 받은 아동의 비교

1) 인구학적 특성 및 산과적 합병증

자폐스펙트럼장애 아동과 지적 장애 아동의 인구 통계학적 특성은 Table 1와 같이 연령에서는 유의미한 차이를 보이지 않았으나, 자폐스펙트럼장애에서 남아의 비율이 88.3%로 지적 장애에서 61.7%인 것에 비해 유의미하게 높았다($p < 0.01$).

자폐스펙트럼장애 아동에 비해 지적 장애 아동에서 주산기와(14.5% vs 18.8%, $p=0.047$) 산후기에(14.2% vs 25.1%, $p < 0.01$) 의학적 문제가 유의미하게 많았다.

2) 언어 평가 및 인지 평가

391명의 지적 장애 아동과 294명의 자폐 스펙트럼장애 아동에서 언어 검사를 시행하였고 그 결과상 자폐스펙트럼장애 아동이 수용언어발달지수(45.39 ± 24.30 vs 58.39 ± 40.70 , $p < 0.001$)와 표현언어발달지수(42.72 ± 23.37 vs 50.42 ± 36.90 , $p = 0.001$) 모두에서 지적 장애 아동에 비해 유의하게 저조한 수행을 보였다. 수용언어발달지수와 표현언어발달지수의 차이를 비교해 보았을 때 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동에 비해 그 차이가 적었다(Fig. 1)

지적 장애 아동 중 292명, 자폐스펙트럼장애 아동 중 240명이 베일리 영유아 발달 검사를 시행하였다. 베일리 영유아 발달 검사에서는 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동에 비해 정신발달지수(47.74 ± 16.33 vs 54.37 ± 28.80 , $p = 0.001$)에서는 유의미하게 낮은 점수를 보였으나 운동발달지수(63.13 ± 14.69 vs 56.49 ± 17.33 , $p < 0.001$)는 더 나은 수행을 보였다. 운동발달지수와 정신발달지수의 차이를 비교해 보았을 때 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동

Table 1. Demographic and obstetric complications of 1st visit subject

	ASD(N = 324)	ID(N=492)	p
Age(months)	48.88 ± 22.70	50.62 ± 33.90	0.382
Sex, n(%)			<0.01
Male	286(88.3%)	305(61.7%)	
Female	38(11.7%)	189(38.3%)	
Early gestation problem	20(6.2%)	43(8.7%)	0.104
Perinatal problem	47(14.5%)	93(18.8%)	0.047
Postnatal problem	46(14.2%)	124(25.1%)	<0.01
Mother's medical history	93(28.7%)	117(23.7%)	0.150
Family history	79(24.4%)	93(18.8%)	0.153

Early gestation problem : 임신 시작부터 임신 20주까지 태아의 의학적 문제 유무, Perinatal problem : 임신 20주부터 출산 후 28일까지 신생아의 의학적 문제 유무, Postnatal problem : 생후 28일부터 1년까지의 영아의 의학적 문제 유무, Mother's medical history : 임신 전 환모의 병력, Family history : 발달 지연의 가족력 유무, ASD : Autism spectrum disorder, ID : Intellectual disability

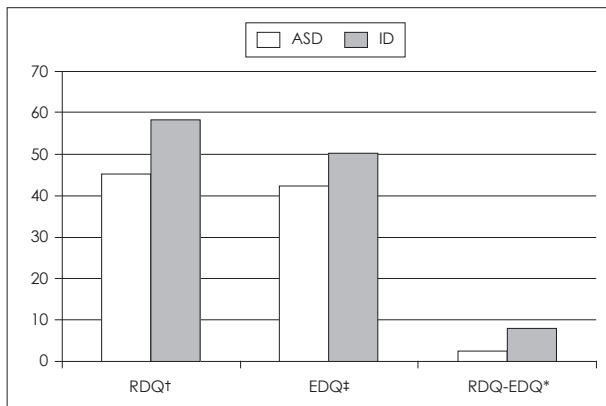


Fig. 1. Performance of Language Scale in 1st visit subject. † : 0.000, ‡ : 0.001, * : 0.000. ASD : Autism spectrum disorder, ID : Intellectual disability, RDQ : Receptive language development quotient, EDQ : Expressive language development quotient.

에 비해 그 차이가 더 컸다(Fig. 2).

174명의 지적 장애 아동과 70명의 자폐스펙트럼장애 아동에서 한국 웨슬러 유아 지능검사를 시행하였고 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동에 비해 전체 지능과 언어성, 동작성 지능이 모두 높게 측정되었다. 동작성 지능과 언어성 지능의 차이를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

3) 각 변인이 자폐스펙트럼장애 진단에 미치는 영향

인구학적 특성 및 산과적 합병증, 언어평가, 인지평가 결과가 자폐 스펙트럼장애 진단에 미치는 영향을 알기 위해 이분형 로지스틱 회귀 분석을 하였고 Table 2와 같이 남아일 때 자폐스펙트럼장애의 위험이 증가 하였고 산후기에 의학적 문제가 없을수록 자폐스펙트럼장애의 위험성이 증가하였다. 언어평가 상 수용언어발달지수와 표현언어발달지수의 차이가 작을수록 자폐스펙트럼장애의 위험이 증가

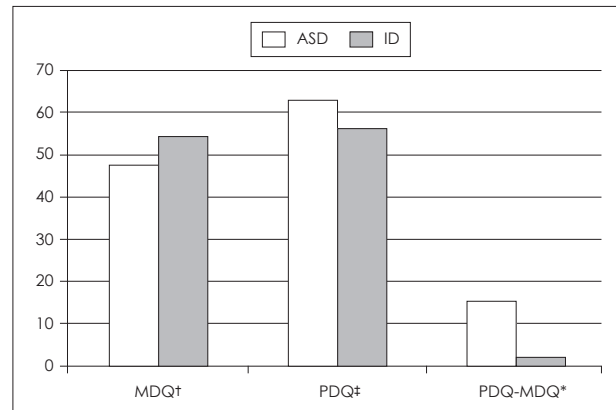


Fig. 2. Performance of KBSID-II in 1st visit subject. † : 0.001, ‡ : 0.000, * : 0.000. ASD : Autism spectrum disorder, ID : Intellectual disability, MDQ : Bayley mental development quotient, PDQ : Bayley performance development quotient, KBSID-II : Korean Bayley scales of Infant Development II.

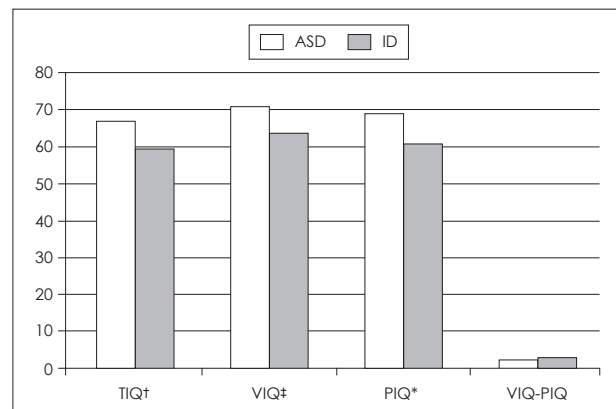


Fig. 3. Performance of K-WPPSI in 1st visit subject. † : 0.002, ‡ : 0.001, * : 0.006. ASD : Autism spectrum disorder, ID : Intellectual disability, TIQ : total intelligence quotient, VIQ : verbal intelligence quotient, PIQ : performance intelligence quotient, K-WPPSI : Korean-Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

Table 2. Logistic regression analysis for diagnosis with autism spectrum disorder at 1st visit

	B	Standard error	Odds ratio	95% CL		p
				Lower	Upper	
Age(months)	0.019	0.007	1.02	1.01	1.03	0.008
Sex	1.381	0.287	3.98	2.27	6.99	<0.0001
Early gestation problem	-0.110	0.421	0.89	0.39	2.04	0.794
Perinatal problem	0.167	0.328	1.18	0.62	2.25	0.611
Postnatal problem	1.061	0.286	0.34	0.19	0.60	<0.0001
Mother's medical history	-1.072	0.271	0.78	0.46	1.33	0.3659
RDQ-EDQ	-0.052	0.011	0.94	0.93	0.97	<0.0001
PDQ-MDQ	0.071	0.011	1.07	1.05	1.09	<0.0001
Family history	0.366	0.291	1.44	0.82	2.55	0.208

Early gestation problem : 임신 시작부터 임신 20주까지 태아의 의학적 문제 유무, Perinatal problem : 임신 20주부터 출산 후 28일까지 신생아의 의학적 문제 유무, Postnatal problem : 생후 28일부터 1년까지의 영아의 의학적 문제 유무, Mother's medical history : 임신 전 환모의 병력, RDQ : receptive language development quotient, EDQ : expressive language development quotient, MDQ : Bayley mental development quotient, PDQ : Bayley performance development quotient, Family history : 발달 지연의 가족력 유무

하였고 인지 평가상 운동발달지수와 정신발달지수의 차이가 클수록 자폐스펙트럼장애의 위험이 증가하였다. 또한 이러한 변수들을 종합하였을 때 AUC가 0.8377로 83.77%의 예측율을 나타냈다.

2. 1차 방문 시 지적 장애로 진단된 아동 중 2차 방문 시 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동과 진단이 유지된 아동의 비교

1) 인구학적 특성 및 산과적 합병증

첫 내원에서 지적 장애로 진단받고 두 번째 내원하여 재평가 시 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동과 진단이 유지된 아동을 비교해 보았을 때 진단이 바뀐 아동은 모두 남아였고 진단이 유지된 아동에 비해 발달 지연의 가족력이 많았다(57.1% vs 12.5%, p=0.003).

진단이 바뀐 아동 7명 중 2명(28.6%) 이 산후기 문제가 있었으며, 임신 초기 및 주산기 문제를 보인 아동은 없었다. 지적 장애로 진단이 유지된 아동의 경우 임신 초기, 주산기, 산후기 문제가 있었던 아동이 각각 5.3%, 24.6%, 26.3% 였으나 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다(Table 3).

2) 언어 평가 및 인지 평가

Table 4에서 제시된 바와 같이 진단이 바뀐 아동에서 초기 내원시 시행한 언어평가 상 수용언어지수가 더 낮은 점수를 보였다(38.85±10.84 vs 58.05±22.27, p=0.030). 그러나 표현언어 및 베일리 발달 검사 상에서는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 지적 장애에서 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동의 경우, 2명만이 지능 검사를 시행하여 지능 검사 결과 비교는 분석에서 제외하였다.

Table 3. Demographic and obstetric complication of 2nd visit subject

	ID→ASD(N=7)	ID→ID(N=57)	p
Age(1 st visit, months)	32.14±10.35	39.35±21.66	0.162
Age(2 nd visit, months)	52.29±7.38	70.04±32.84	0.001
Sex, n(%)			0.08
Male	7(100%)	27(47.4%)	
Female	0	30(52.6%)	
Early gestation problem	0	3(5.3%)	0.534
Perinatal problem	0	14(24.6%)	0.138
Postnatal problem	2(28.6%)	15(26.3%)	0.899
Mother's medical history	1(14.3%)	15(26.3%)	0.488
Family history	4(57.1%)	7(12.5%)	0.003

Early gestation problem : 임신 시작부터 임신 20주까지 태아의 의학적 문제 유무, Perinatal problem : 임신 20주부터 출산 후 28일까지 신생아의 의학적 문제 유무, Postnatal problem : 생후 28일부터 1년까지의 영아의 의학적 문제 유무, Mother's medical history : 임신 전 환모의 병력, Family history : 발달 지연의 가족력 유무, ASD : Autism spectrum disorder, ID : Intellectual disability

Table 4. Performance of Language Scale and KBSID-II in 2nd visit subject

	ID→ASD(N=7)	ID→ID(N=57)	p
RDQ	38.85±10.84	58.05±22.27	0.030
EDQ	35.19±13.47	47.77±17.78	0.078
MDQ	55.99±15.46	62.77±58.65	0.781
PDQ	65.06±8.13	59.81±15.36	0.420

ASD : autism spectrum disorder, ID : Intellectual disability, RDQ : receptive language development quotient, EDQ : expressive language development quotient, MDQ : Bayley mental development quotient, PDQ : Bayley performance development quotient, KBSID-II : Korean Bayley scales of Infant Development II

고 찰

본 연구는 발달지연클리닉에 내원하여 자폐스펙트럼장애와 지적 장애로 진단 받은 아동의 인구학적 특성, 산과적 합병증 및 언어평가, 인지평가 결과를 비교하고, 첫 번째 방문 시 지적 장애로 진단 받았다가 두 번째 방문 시 자폐스펙

트럼장애로 진단이 바뀐 아동과 진단이 유지된 아동의 특성을 비교함으로써 자폐스펙트럼장애를 조기에 발견할 수 있는 임상적 특징을 알아보고자 하였다.

본 연구 결과, 자폐스펙트럼장애와 지적 장애로 진단받은 아동의 인구학적 특성 중 성별의 차이를 봤을 때 자폐스펙트럼장애와 지적 장애 모두에서 여아에 비해 남아의 비율이 높았고 그 차이는 자폐스펙트럼장애에서 더 컸다. 또한 2차 방문 시 지적 장애에서 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동은 모두 남아였다. 이는 기존 연구와 일치하는 소견이다. 자폐스펙트럼장애에 관한 과거 모든 연구에서 여아보다 남아에서 유병률이 높았고 그 비율은 남아 3~4명당 여아 1명으로 보고되었다.³⁵⁾ 지적 장애의 경우에도 남자 아동이 여자 아동보다 1.3~1.9배 더 많았다.³⁶⁾

2차 방문에서 지적 장애에서 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동에서 발달지연의 가족력이 더 많았다. 지적 장애의 30%가량에서 다운 증후군, 엔젤만 증후군, 결정성 경화증 등의 유전질환이 있는 것으로 진단 받고 30~40%에서는 원인 불명으로 남아 있다.³⁷⁾ 자폐스펙트럼장애는 높은 유전적 소인을 가진 질환으로 쌍생아 간 일치율은 일란성 쌍생아에서 70~90%, 이란성 쌍생아에서는 10% 전후이며 1차 친척에서의 발생 위험도는 20배 이상 증가하는 것으로 보고되고 있다.³⁸⁾ 본 연구에서는 발달 지연을 유발하는 다운증후군, 취약 엑스염색체 증후군, 레트 장애 등의 유전 질환이 있는 아동은 연구 대상에서 제외하였기 때문에 상대적으로 지적 장애에서 가족력이 더 적게 나타났을 것으로 생각된다.

본 연구 결과, 자폐스펙트럼장애와 지적 장애로 진단받은 아동 모두에서 주산기와 산후기에 의학적 문제가 있었으나, 자폐스펙트럼 장애의 경우 지적 장애에 비해 주산기와 산후기에 의학적 문제를 보인 아동의 수가 적었다. 또한 1차 방문 시 지적 장애로 진단 받았다 2차 방문 시 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동에서도 진단이 유지된 아동에 비해 주산기와 산후기에 의학적 문제가 적었다. 본 연구에서 확인된 주산기 문제는 자폐스펙트럼장애와 지적 장애 모두에서 난산이나 호흡 곤란으로 치료를 받는 등 주산기 질식을 유발하는 질환이 많았고 태아발육지연, 뇌출혈, 신생아경련 등이 있었으며 산후기 문제로 뇌수막염, 뇌염, 열성경련, 경련 등이 있어 이전 연구와 일치되는 소견이다.^{23,26-28)} 이러한 문제들이 자폐스펙트럼장애와 지적 장애의 발생에 어떤 영향을 주는지 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 임신 초기에 신경관형성 단계에서 손상을 유발하거나³⁹⁾ 중추신경계에 직접적인 영향을 미치는 것으로 생각해 볼 수 있다.²⁹⁾ 본 연구에서는 이러한 산과적 합병증이 자폐스펙트럼장애 아동보다 지적 장애 아동에서 더 많았는데 이를 통해 산과적 합병증에 의한 중추신경계의 손상은 지적 장애와

더 큰 연관성이 있음을 추정해 볼 수 있다. 기존 연구에서도 산과적 합병증과의 연관성은 자폐스펙트럼장애보다 지적 장애에서 좀더 일관성 있게 보여지고 있다.²⁵⁻²⁷⁾

자폐스펙트럼장애 아동의 언어 능력을 살펴본 많은 기존 연구에서 자폐스펙트럼장애 아동은 정상 발달 아동에 비해 언어 능력이 떨어지고 특히 표현언어능력에 비해 수용언어 능력이 확연히 떨어진다고 보고하였다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 또한 자폐스펙트럼장애 아동은 발달지연 아동에 비해 언어 발달이 더욱 심각하게 지연되어 있을 뿐만 아니라 반향어(echolalia) 등의 발달 변이도 동반되는 것으로 알려져 있다.⁴³⁾ 본 연구의 결과에서도 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동에 비해 수용, 표현언어 능력이 더욱 떨어져 있었다.

수용언어발달지수와 표현언어발달지수의 차이를 비교해 보았을 때 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동에 비해 그 차이가 적었고 2차 방문에서 지적 장애에서 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동들은 진단이 바뀌지 않은 아동에 비해 수용언어능력이 더 떨어져 있었다. 이는 자폐스펙트럼장애 아동이 말의 높낮이가 단조롭고 억양이 독특하거나 반향어나 신조어 등의 언어 발달 변이를 보이는 경우도 많기 때문에 언어 표현은 가능하여 표현언어능력이 상대적으로 수용언어능력보다 덜 떨어지는 것처럼 보였기 때문일 수 있다. 하지만 다른 사람의 말을 이해하는 수용언어 능력은 다른 사람의 의도를 이해하는 것을 가능하게 함으로 사회적 상호작용에서 중요하다.⁴⁴⁾ 따라서 자폐스펙트럼장애에서의 수용언어능력의 저하와 언어 발달 변이는 사회적 상호작용의 저하와 연관이 있을 것으로 생각되며 이는 추후 연구에서 언어평가 결과와 사회적 영역간의 연관성 분석을 통해 확인해야 할 것으로 생각된다.

한편, 한국 베일리 영유아 발달검사를 통해 시행한 인지평가 결과의 비교 상 자폐스펙트럼장애 아동이 운동발달지수가 정신발달지수에 비해 높았고 운동발달지수와 정신발달지수의 차이를 비교해 보았을 때 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동에 비해 그 차이가 더 컸다. 하지만 한국 웨슬러 유아 지능검사를 이용한 검사에서는 자폐스펙트럼장애 아동이 전반적 발달지연 아동에 비해 전체 지능과 언어성, 동작성 지능이 모두 높게 측정되었고 동작성 지능과 언어성 지능의 차이는 없었다. 자폐증 아동의 지능을 연구한 이전 연구에서 동작성 지능이 언어성 지능에 비해 14~15점 이상 높게 측정된다고 보고 되었다.^{45,46)} 하지만 또 다른 연구에서는 동작성 지능과 언어성 지능 사이에 차이가 보이지 않았다.^{47,48)} 이에 대해 Rumsey는 자폐증에서 동작성 지능과 언어성 지능은 전반적인 수행 능력과 연관 있기 때문에 증상의 중증도와 연관이 있을 것이라 주장하였다.⁴⁷⁾ 본 연구에서 어린 연령으로 인해 한국 베일리 영유아 발달

검사를 해야 했던 자폐스펙트럼장애 아동들과 한국 웨슬러 유아 지능검사를 시행한 자폐스펙트럼장애 아동들 사이에 증상의 중증도에 차이가 있었고 이로 인해 발달 검사의 차이가 보였을 것으로 유추해 볼 수 있다. 따라서 추후 연구에서는 인지발달과 증상의 중증도 간의 연관성에 관해 살펴보는 것이 필요하겠다.

발달지연클리닉에 재 방문한 아동 114명 중 첫 방문에서 자폐스펙트럼장애로 진단 받았던 아동 39명은 재 방문 시 34명은 자폐스펙트럼 장애로 진단이 동일하였고 5명은 지적 장애로 진단이 바뀌어 87%에서 진단이 유지되어 기존 연구와 비슷한 수준이었다. 기존 자폐스펙트럼장애의 진단 안전성에 대한 연구를 살펴보면 짧은 기간을 두고 재 평가 시 자폐스펙트럼장애로 진단이 유지되는 경우가 많고 그 안전성은 거의 90%에 달한다고 한다.^{49,50)}

본 연구의 강점은 기존 연구에 비해 많은 수의 자폐스펙트럼장애 및 지적 장애 아동을 대상으로 비교 연구를 시행하였다는 것이다. 또한 일정 기간이상의 추적 관찰 후 첫 번째 진단이 바뀐 아동의 특성을 함께 비교함으로써 결과의 타당도를 더욱 높였다. 하지만 본 연구의 제한점으로는 첫째, 증상의 중증도를 평가하지 못해 결과를 해석하는 것에 제한이 있었다. 둘째, 재 방문한 아동의 수가 적어 지적 장애에서 자폐스펙트럼장애로 진단이 바뀐 아동이 7명, 자폐스펙트럼장애에서 지적 장애로 진단이 바뀐 아동이 5명으로, 그 수가 적어 분석에서 제외 하였다. 셋째, 본 연구는 후향적 연구로서 산과적 합병증 또한 어머니의 보고에만 의존하여 정보의 정확도가 떨어질 수 있다는 것이다. 향후 좀 더 많은 발달 지연 아동을 대상으로 구조화된 진단 및 병력과 증상 평가를 포함한 전향적 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

결론적으로 발달 지연을 주소로 내원한 아동에서 지적 장애로 진단이 되더라도 남아이며 산과적 합병증이 없으며 언어 평가상 표현언어에 비해 수용언어능력이 더욱 지연되어 있다면 경과 관찰 시 자폐스펙트럼장애일 가능성을 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

- (1) **American Psychiatric Association.** Work Group to Revise DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-R. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013.
- (2) **Volkmar FR, Stier DM, Cohen DJ.** Age of recognition of pervasive developmental disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142:1450-1452.
- (3) **Chakrabarti S, Fombonne E.** Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005;162:1133-1141.
- (4) **Charman T, Baird G.** Practitioner review: Diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:289-305.
- (5) **Chakrabarti S, Fombonne E.** Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001;285:3093-3099.
- (6) **Eaves LC, Ho HH.** The very early identification of autism: outcome to age 4 1/2-5. *J Autism Dev Disord* 2004;34:367-378.
- (7) **Lovaas OI.** Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:3-9.
- (8) **Virues-Ortega J.** Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clin Psychol Rev* 2010;30:387-399.
- (9) **Klin A, Chawarska K, Rubin E, Volkmar F.** Clinical assessment of young children at risk for autism. In: DelCarme-Wiggins R, Carter A, eds. *Handbook fo infant, toddler, and preschool mental health assessment*. 1st ed. NY: Oxford;2004.
- (10) **Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A.** Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:135-170.
- (11) **Fujiwara T, Okuyama M, Funahashi K.** Factors influencing time lag between first parental concern and first visit to child psychiatric services in children with autism spectrum disorders in Japan. *Res Autism Spect Disord* 2011;5:584-591.
- (12) **Maestro S, Muratori F, Barbieri F, Casella C, Cattaneo V, Cavallaro MC, Cesari A, Milone A, Rizzo L, Viglione V, Stern DD, Palacio-Espasa F.** Early behavioral development in autistic children: the first 2 years of life through home movies. *Psychopathology* 2001;34:147-152.
- (13) **Baranek GT.** Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *J Autism Dev Disord* 1999;29:213-224.
- (14) **De Giacomo A, Fombonne E.** Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998;7:131-136.
- (15) **Clifford SM, Dissanayake C.** The early development of joint attention in infants with autistic disorder using home video observations and parental interview. *J Autism Dev Disord* 2008;38:791-805.
- (16) **Maestro S, Muratori F, Cesari A, Cavallaro MC, Paziante A, Pecini C, Grassi C, Manfredi A, Sommario C.** Course of autism signs in the first year of life. *Psychopathology* 2005;38:26-31.
- (17) **Watson LR, Crais ER, Baranek GT, Dykstra JR, Wilson KP.** Communicative gesture use in infants with and without autism: a retrospective home video study. *Am J Speech Lang Pathol* 2013;22:25-39.
- (18) **Osterling JA, Dawson G, Munson JA.** Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Dev Psychopathol* 2002;14:239-251.
- (19) **Clifford S, Young R, Williamson P.** Assessing the early characteristics of autistic disorder using video analysis. *J Autism Dev Disord* 2007;37:301-313.
- (20) **Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hall-**

- mayer J, Kalaydjieva L, McCague P, Dimiceli S, Pitts T, Nguyen L, Yang J, Harper C, Thorpe D, Vermeer S, Young H, Hebert J, Lin A, Ferguson J, Chiotti C, Wiese-Slater S, Rogers T, Salmon B, Nicholas P, Petersen PB, Pingree C, McMahon W, Wong DL, Cavalli-Sforza LL, Kraemer HC, Myers RM. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999;65:493-507.
- (21) Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 2002;13:417-423.
- (22) Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:287-300.
- (23) Burd L, Severud R, Kerbeshian J, Klug MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *J Perinat Med* 1999;27:441-450.
- (24) Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001;107:E63.
- (25) Nelson KB. Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* 1991;87(5 Pt 2):761-766.
- (26) Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:272-281.
- (27) Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. 2nd ed. London: Cambridge;1998.
- (28) Aicardi J. The etiology of developmental delay. *Semin Ped Neurol* 1998;5:15-20.
- (29) Gustavson KH, Hagberg B, Hagberg G, Sars K. Severe mental retardation in a Swedish county. I. Epidemiology, gestational age, birth weight and associated CNS handicaps in children born 1959--70. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:373-379.
- (30) Srour M, Mazer B, Shevell MI. Analysis of clinical features predicting etiologic yield in the assessment of global developmental delay. *Pediatrics* 2006;118:139-145.
- (31) Kim YT. Content and Reliability Analyses of the Sequenced Language Scale for Infants (SELSI). *Comm Sci Disord* 2002; 7:1-23.
- (32) Kim YT. Content and reliability analyses of the preschool Receptive-Expressive Language Scale (PRES). *Comm Sci Disord* 2000;5:1-25.
- (33) Park H, Kwak GJ, Park KB. K-WPPSI: Korean wechsler preschool and primary scale of intelligence. 2nd ed. Seoul: Special Educational Pub.;2002.
- (34) Bayler N. Bayley scales of infant development. 2nd ed. NY: Psychol Co.;1993.
- (35) Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents. *J Autism Dev Disord* 2012;42:1304-1313.
- (36) Kabra M, Gulati S. Mental retardation. *Indian J Pediatr* 2003;70:153-158.
- (37) Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics* 2001;107:E86.
- (38) Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;9:341-355.
- (39) Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 1996;370:247-261.
- (40) Kjelgaard MM, Tager-Flusberg H. An Investigation of Language Impairment in Autism: Implications for Genetic Subgroups. *Lang Cogn Process* 2001;16:287-308.
- (41) Hudry K, Leadbitter K, Temple K, Slonims V, McConachie H, Aldred C, Howlin P, Charman T; PACT Consortium.. Preschoolers with autism show greater impairment in receptive compared with expressive language abilities. *Int J Lang Commun Disord* 2010;45:681-690.
- (42) Mitchell S, Brian J, Zwaigenbaum L, et al. Early language and communication development of infants later diagnosed with autism spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27: S69-78.
- (43) Luscombe D, Courtney R. Capute and Accardo's Neuro-developmental Disabilities in Infancy and Childhood. *Intellect Disabilit Austral* 2008;29:13-14.
- (44) Seol KI, Song SH, Kim KL, Oh ST, Kim YT, Im WY, Song DH, Cheon KA. A comparison of receptive-expressive language profiles between toddlers with autism spectrum disorder and developmental language delay. *Yonsei Med J* 2014;55: 1721-1728.
- (45) Asarnow RF, Tanguay PE, Bott L, Freeman BJ. Patterns of intellectual functioning in non-retarded autistic and schizophrenic children. *J Child Psychol Psychiatry* 1987;28:273-280.
- (46) Freeman BJ, Lucas JC, Forness SR, Ritvo ER. Cognitive Processing of High-Functioning Autistic Children: Comparing The K-ABC and the WISC-R. *J Psychoeducat Assess* 1985;3: 357-362.
- (47) Rumsey JM, Hamburger SD. Neuropsychological divergence of high-level autism and severe dyslexia. *J Autism Dev Disord* 1990;20:155-168.
- (48) Siegel DJ, Minshew NJ, Goldstein G. Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1996;26:389-406.
- (49) Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, Drew A, Wheelwright S. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:719-732.
- (50) Chawarska K, Klin A, Paul R, Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: stability and change in syndrome expression. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:128-138.

연구목적

자폐스펙트럼장애에 대한 인식이 높아지면서 진단을 위해 병원에 방문하는 영유아가 늘고 있고 조기 진단을 통한 조기 개입의 중요성이 부각되고 있다. 그러나, 자폐스펙트럼장애 환자가 처음 병원을 방문하게 되는 주 문제가 대부분 발달 지연이기 때문에 지적 장애와의 진단적 구별이 어렵다. 본 연구는 1) 자폐스펙트럼장애와 지적 장애 아동의 인구학적, 임상적 특성 및 산과적 합병증을 비교하고, 2) 초진 시 지적 장애로 진단을 받은 아동 중 재 방문 시 진단이 바뀐 아동과 진단이 유지된 아동의 특징을 비교하고자 한다.

방 법

2001년 5월부터 2014년 12월까지 국민건강보험 일산병원 발달지연클리닉에 내원한 아동 중 자폐스펙트럼장애나 지적 장애로 진단된 816명의 아동을 대상으로 하였다. 부모 면담을 통해 인구학적, 산과적 합병증에 대해 조사하였다. 인지 평가를 위해 한국 베일리 영유아 발달검사와 한국 웨슬러 유아 지능검사를 시행했고 언어 평가를 위해 영유아 언어 발달검사와 취학전 아동 수용언어 표현언어 발달척도I를 시행하였다. 1차 방문에서 자폐스펙트럼장애와 지적 장애로 진단된 아동의 특성을 비교하였고, 1차 방문 시 지적 장애로 진단된 아동 중 2차 방문 시 진단이 자폐스펙트럼장애로 바뀐 아동과 지적 장애로 유지된 아동의 특성을 분석 하였다.

결 과

1차 방문 시 자폐스펙트럼장애와 지적 장애로 진단 받은 아동을 비교한 결과 자폐스펙트럼장애에서 남아의 비율이 높고 산과적 합병증은 적었다. 또한, 자폐스펙트럼장애 아동이 지적 장애 아동에 비해 언어 평가상 전체 수행이 저조 하였고 특히 수용언어발달지수가 더욱 저조하였다. 1차 방문 시 지적 장애로 진단 받은 아동 중 2차 방문 시 진단이 자폐스펙트럼 장애로 바뀐 아동은 모두 남아였고, 지적 장애로 진단이 유지된 아동에 비해 발달 지연의 가족력(family history)이 많았다. 언어 평가 결과에서는 자폐스펙트럼 장애로 진단이 바뀐 아동에서 1차 내원 때 시행한 언어평가에서 수용언어지수가 더 낮은 점수를 보였다.

결 론

이러한 결과를 통해 성별, 언어평가 결과, 산과적 합병증 여부가 자폐스펙트럼장애의 조기 진단에 도움을 줄 수 있음을 알 수 있다.

중심 단어 : 자폐스펙트럼장애 · 지적 장애 · 산과적 합병증.