

만성 턱장애에서 공존증상에 따른 턱증상의 심각도와 혈장 Homovanillic Acid와 5-Hydroxyindoleacetic Acid 농도의 차이

육기환*† · 민성길** · 장순아**

Tic Severities, Plasma Homovanillic Acid and 5-hydroxyindoleacetic Acid Levels according to the Presence of Comorbidities in Patients with Chronic Tic Disorders

Ki-Hwan Yook, M.D.,*† Sung-Kil Min, M.D.,** Soon-A Jang, M.D.**

국문초록

연구목적 :

턱장애에서는 다른 정신장애가 공존하는 경우가 매우 많은데, 고통을 주는 증상으로 특히 주의력결핍 과잉운동증상과 강박증상이 관심을 받아 왔다. 턱장애의 병태생리에 대한 연구에서 도파민계, 세로토닌계, 아드레날린계 등의 중추 모노아민계의 이상이라고 하며 강박증상과 주의력결핍 과잉운동증상도 도파민계, 세로토닌계, 아드레날린계의 이상이라고 하였다. 본 연구는 턱장애 아동군에서 주의력결핍 과잉운동장애나 강박장애의 공존유무에 따라 턱증상의 심각도에 차이가 있는지 알아보고 턱증상의 심각도와 공존증상에 따라 혈장 homovanillic acid(HVA)와 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) 농도에 차이가 있는지 알아보기 시험되었다.

방법 :

본 연구는 50명의 만성 턱장애를 가진 환자를 대상으로 강박장애와 주의력결핍 과잉운동장애를 진단하였고 턱증상과 강박증상과 주의력결핍 과잉운동증상을 각각 Yale global tic severity scale(YGTS), Leyton obsessional inventory-child version(LOI-CV), Conners parent rating scale로 평가하였으며 high performance liquid chromatography를 이용하여 혈장 HVA와 5-HIAA 농도를 측정하였다.

결과 :

턱장애 전체 대상군에서 강박장애나 주의력결핍 과잉운동장애가 공존된 경우는 58%였으며 두 장애가 공존되어 있어도 턱증상의 정도와 혈장 HVA와 혈장 5-HIAA 농도에 차이는 없었다. 턱증상의 정도가

접수일자 : 2000년 7월 3일

심사완료 : 2000년 10월 2일

*포천중문의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, College of Medicine, Pochon CHA University, Pochon

**연세대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul

'Corresponding author'

심할수록 혈장 HVA 농도와 정의 상관관계를 보였으나 혈장 5-HIAA 농도와는 상관성이 없었다. 강박 증상의 저항과 방해척도는 혈장 5-HIAA 농도와 역 상관관계를 보였다.

결 론 :

틱장애에 강박장애나 주의력결핍 과잉운동장애가 공존되어 있어도 턱증상의 심각도에 영향을 주지 않았다. 턱증상의 심각도는 혈장 HVA 농도와 상관관계가 있고 혈장 5-HIAA 농도와는 상관성이 없어 턱증상은 도파민계의 이상과 관련있음이 시사된다.

중심 단어 : 틱장애 · 강박장애 · 주의력결핍 과잉운동장애 · 혈장 HVA · 혈장 5-HIAA.

서 론

틱증상은 갑작스럽고 빠르며 반복적이고 리듬이 없는 상동적인 운동이나 음성으로서, 운동성 틱과 음성 틱이 있다. 운동성 틱이나 음성 틱 중 어느 하나가 지속되는 기간이 1년 이상인 경우에 만성 틱장애. 1년 이상 다수의 운동성 틱과 하나 이상의 음성 틱이 함께 있을 때를 뚜렛장애라 한다. 뚜렛장애는 증상의 기복을 보여 심해졌다가 호전되기도 하며 행동적인 문제와 정서적인 문제를 흔히 보이고,¹⁾ 드문 질환으로 생각되었지만, 그 유병률은 소년이 1,000명당 약 1명이며 소녀가 10,000명당 1명으로 알려져 있다.²⁾ 학동기 아동에서는 169명중 1명이라고 한다.³⁾ 1880년대에 Georges Gilles de la Tourette에 의해서 발견된 이후 신경계와 정신적, 행동적 현상사이의 연관성에 관심을 끌어왔다. 뚜렛장애는 점진적이어서 한 개 내지 여러 개의 일시적인 틱으로 시작해서 지속적인 운동성 틱과 음성 틱이 뒤따라 나타난다. 가족력 연구에서 만성 틱은 뚜렛장애와 같은 소인으로 인한 경한 표현이며, 한 가족내로 전해진다고 한다.⁴⁾

틱장애에서 강박장애(obsessive-compulsive disorder : 이하 OCD)와 주의력결핍 과잉운동장애(attention-deficit hyperactivity disorder : 이하 ADHD)와의 관계에 대한 연구가 많다. 40~50%에서 충동적이고 과잉 행동적이며 주의력이 결핍되는 증상이 나타나고, 턱증상보다도 주의력결핍 과잉운동증상이 고통을 주는 경우가 적지 않다.¹⁵⁾ 30~60%에서는 운동성 틱이 시작되고 몇 년후에 강박적인 사고와 행동이 나타났으며,⁶⁾ 이는 지속적이고 가장 고통을 주는 증상이 될 수도 있다.⁷⁾ OCD와의 연구에서는 뚜렛장애가 OCD의 한 표

현이거나 OCD가 뚜렛장애의 한 변형이라고 하는데, 최근 연구에서는 OCD가 뚜렛장애와 같은 유전적 취약성을 가진 또 다른 표현형이라고 한다.^{8,9)} ADHD와의 관계는 아직 확실치는 않으나 ADHD 증상이 전구증상이거나 턱증상이 나타나기 전 가장 초기 표현으로 생각하기도 한다.¹⁰⁾ 뚜렛장애와 ADHD는 같은 유전적 소인으로 인하여 다르게 표현된 것이고⁹⁾ 가족 내에서 우연성보다 더 높게 연관되어 있다고 하지만¹¹⁾ 두 질환은 유전적으로 서로 독립되어 전해지는 분리된 질환으로 공존할 수 있는 가능성이 우연과 같다는 연구도 있다.¹²⁾

틱장애의 병인론에서 신경생물학적인 요인에 대한 연구들이 활발하다. 가장 팔목할 만한 증거들이 도파민계와 세로토닌계에 집중되고 있다.¹³⁾ 틱장애는 중뇌(midbrain)에서 도파민계의 기능이상 때문이라고 하며,¹⁴⁾ D₂ 도파민 수용체를 차단하는 haloperidol이나 다른 신경 이완제가 치료에 효과가 있었다.¹⁵⁾ 도파민의 주요대사물인 뇌척수액 homovanillic acid(이하 HVA)의 농도가 대조군과 차이가 있었다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 한편 세로토닌계가 뚜렛장애의 병태생리에 중요한 역할을 할 것으로 생각했으나, 세로토닌의 주요 대사물인 뇌척수액 5-hydroxyindoleacetic acid(이하 5-HIAA) 농도가 정상치와 같거나 대조군에 비해 낮거나 같게 나오는 등^{16,17,19,20)} 일관되지는 않았다. 최근 D₂ 도파민수용체, 5-hydroxytryptamine(5-HT)₂ 세로토닌 수용체를 같이 길항하는 risperidone이 치료효과가 있었다.²¹⁾ 강박장애는 도파민계, 세로토닌계 등이 연관된 장애라고 하며,²²⁻²⁴⁾ 주의력결핍 과잉운동장애도 도파민계, 세로토닌계, 아드레날린계의 장애와 연관된다고 한다.²⁵⁻²⁷⁾ 그런데 틱장애에서 이들의 공존 증상이 혈장 HVA와 5-HIAA 농도에 어떤 영향을 미치는지는 알 수가 없다.

그래서 본 연구는 틱장애 아동군에서 주의력결핍과

잉운동장애나 강박장애가 공존함에 따라 턱증상의 심각도에 차이가 있는지 알아보고, 턱증상의 심각도와 공존증상의 유무가 혈장 HVA와 5-HIAA 농도에 어떤 영향을 주는지 알아보고자 하였다.

연구 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1년 이상의 턱증상을 가진 만 5세에서 15세 사이의 50명을 대상으로 하였다. 대상 환아와 보호자에게 연구의 취지와 방법을 설명하고 동의를 받았다. 턱장애, 강박장애, 주의력결핍 과잉운동장애의 진단시 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(이하 DSM)-IV²⁹⁾의 진단기준을 사용하였다. 대상에서 과거력 내지 현병력상 정신지체나 자폐증, 정신병이 있는 경우는 제외시켰다.

2. 연구 방법

공존장애를 진단한 후에 전체 대상군을 공존장애의 유무에 따라 첫째 군을 턱장애만 있는 군(T), 둘째 군을 턱장애에 강박장애가 동반된 군(T+OCD), 셋째 군을 턱장애에 주의력결핍 과잉운동장애가 동반된 군(T+ADHD), 넷째 군을 턱장애에 강박장애, 주의력결핍 과잉운동장애가 동반된 군으로 나누었다(T+OCD+ADHD). 그리고 턱증상, 강박증상, 주의력결핍 과잉운동증상의 정도를 각 척도로 평가한 후 네 군을 턱증상, 강박증상, 주의력결핍 과잉운동증상의 정도를 비교하였다. 생물학적인 변인으로 각 군의 혈장 HVA, 5-HIAA 농도를 비교하였다.

1) 임상증상의 평가

(1) 턱증상의 평가

DSM-IV 진단 기준에 의해 턱장애를 진단하였다. 기초 평가로 전체 대상을 Yale Global Tic Severity Scale(이하 YGTSS)²⁹⁾로 임상의가 직접 턱증상의 정도를 측정하였다. YGTSS는 반구조화된 면담으로 운동성 턱과 음성 턱 각각에 대해 평가전 1주일 동안에 턱증상의 갯수(number), 빈도(frequency), 강도(intensity), 복합성(complexity), 방해(interference) 정도를 0~5점까지 각각 평정을 하였다. 그리고 전반적인 장애 정도를 0~50점까지 10점 간격으로 평가를 한 점수에

앞의 5가지 항목을 모두 더한 점수를 턱증상의 총점으로 하였다.

(2) 강박증상의 평가

DSM-IV의 진단기준에 의해 강박장애를 진단하였다. 진단에 상관없이 전체 대상을 Leyton Obsessional Inventory-Child Version(이하 LOI-CV)³⁰⁾으로 강박증상의 정도를 평가하였다. 총 44문항으로 구성되어 있으며 13부분의 강박증상 유무를 임상의가 직접 면담하여 평가하는데 질문에 대한 대답은 '예' 또는 '아니오'가 되며 이때 '예' 반응의 총점이 강박증상의 점수가 된다. 대답이 '예'가 되면 다시 그 증상과 관련된 저항의 정도를 평가하여 합한 값이 resistance score가 되며, 증상으로 인한 일상생활의 고통의 정도를 평가하여 합한 값은 interference score가 된다.

(3) 주의력결핍 과잉운동증상의 평가

DSM-IV의 진단기준에 의해 주의력결핍 과잉운동장애를 진단하였다. 진단과 상관없이 모든 대상은 Connors Parent Rating Scale³¹⁾로 주의력결핍 과잉운동증상을 평가하였다. 10문항의 단축형을 사용하였다.

2) 혈장 HVA 농도와 5-HIAA 농도의 측정

혈장에서 HVA나 5-HIAA를 측정하여 연구하는 논문들이 계속되고 있다. 뚜렷장애에서 혈장 5-HIAA 농도를 대조군과 비교하였으며³²⁾ 혈중 serotonin을 측정해 비교하기도 하였다.³³⁾ 턱장애 이외의 질환 특히 정신분열증에서는 혈장 HVA 농도변화가 증상호전과 연관된다는 보고 등 혈장 HVA 농도를 이용한 논문들이 많다.^{34,35)} 본 연구에서도 혈장 HVA와 5-HIAA 농도를 측정하였다.

연구 대상의 상완에서 정맥혈 10cc를 채혈하여 EDTA-tube에 채취한 후 원심분리하여 혈장을 얻었다. 농도의 측정은 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography : 이하 HPLC)를 이용하였다. HPLC기는 Waters사(Waters Associates, Milford, MA, USA)의 model 510 pump, model 717 plus autosampler, model M460 amperometric detector, Temperature control module(TCM)을 이용하였다. 모든 시약은 분석용 등급이 사용되었으며 제조된 3차 중류수를 이용하였다. 표준용액은 Sigma 사(St. Louis, MO, USA)로부터 HVA와 5-HIAA를

공급받아 사용하였다. 혈장내의 HVA 및 5-HIAA는 perchloric acid를 이용하여 추출하였다. 냉동 보관되어 있는 1ml의 sample을 4°C에서 서서히 해동하여 internal standard인 isovanillic acid 100ng을 넣고 충분히 vortex mixing한 후, 100ml의 perchloric acid를 넣은 다음 수십초간 vortex mixing한 후 30분간 4°C에 방치하여 혈장 단백질을 완전히 침전시키고, 13,000×g로 15분간 4°C에서 원심분리하였다. 분리후 얻어진 상층액만을 취하여 40ml를 HPLC system에 주입하였다.

상기 측정방법에 의한 혈장 HVA, 5-HIAA의 농도는 환자의 혈장에서 얻어진 정점의 높이를 표준시약과 internal standard가 첨가된 drug free serum에서의 정점의 높이와의 비로 내부표준시약 계산방식을 사용하여 원하는 농도를 구하였다. 단위는 혈장 1ml에 대한 ng으로 표시하였다.

3. 자료분석

공존질환의 동반유무에 따른 4군 사이에 턱 증상의 정도 및 생물학적 변인의 차이는 oneway ANOVA로 분석하고 유의한 결과가 있는 경우에는 posthoc test로 Scheffe'씨법을 시행하였다.

턱증상, 강박증상, 주의력결핍파이동증상의 정도와 생물학적 변인과의 연관성은 모두 Pearson correlation test로 분석하였다.

모든 통계처리는 SPSS/PC+(ver 5.0)를 이용하여 처리하며 모든 통계적 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 인구사회학적 특성

대상군은 총 50명이고 평균 나이는 9.77 ± 2.4 세(범위는 5.4~15.1세)였다. 발병연령은 평균 7.0세였으며 병원 방문시까지 턱증상의 지속기간은 평균 2.76년이었다. 남녀의 성비는 남자가 42명, 여자가 8명이었다. 턱장애의 가족력은 26명(52%)에서 있었다. 대상군의 형제순서는 첫째가 35(70%)명으로 가장 많았다. 대상군을 공존질환별로 4군으로 나누면 턱장애만 있는 군이 21명, OCD가 동반되어 있는 군이 10명, ADHD가 동반되어 있는 군이 9명, OCD와 ADHD가 동반되어 있는 군이 10명이었다(표 1). 표 1에서 공존질환별 4군

Table 1. Demographic data of subjects(n=50)

Demographic factors	Data	*p
Age at visit(years) ¹⁾	9.77 ± 2.44	0.520
Age at onset(years) ¹⁾	7.01 ± 2.10	0.354
Sex ²⁾		0.155
Male	42(84.0%)	
Female	8(16.0%)	
Duration of tic(years) ¹⁾	2.76 ± 1.94	0.557
Family history ²⁾	26(52.0%)	0.417
Birth order ²⁾		0.457
the first	35(70.0%)	
the second	14(28.0%)	
the third	1(2.0%)	
Comorbidity ²⁾		
Tic only	21(42.0%)	
Tic+OCD ³⁾	10(20.0%)	
Tic+ADHD ⁴⁾	9(18.0%)	
Tic+OCD+	10(20.0%)	

1) Mean \pm SD

2) Number of patients(%)

3) OCD : Obsessive compulsive disorder

4) ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder

*ANOVA for variables between 4 groups

간에 평균나이, 발병연령, 턱 지속기간, 성비, 가족력, 형제순서 등은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p < 0.05$).

2. 증상의 심각도 비교

1) 4군간에 턱증상의 비교

턱증상의 정도는 YGTSS로 평가하였다. 운동성 턱의 총점수와 음성 턱의 총점수와 턱의 전체점수를 공존질환별로 나눈 4군간에 차이를 일원변량분석(one-way ANOVA)으로 비교하였다. 각 척도별 점수에서 공존질환별 4군간의 턱증상의 심각 도에 차이가 없었다(표 2).

이외에도 현재 증상으로 나타나고 있는 턱의 갯수로 공존질환별 4군을 서로 비교해 보았으나 차이가 없었다($p=0.244$).

2) 4군간에 강박증상의 비교

강박증상의 정도는 LOI-CV로 평가하였다. 표 3에서 보면 증상척도, 저항척도, 방해척도의 평균점수에서 OCD가 동반된 군이 가장 높고, OCD+ADHD가 동반된 군, 순수 턱장애 군, ADHD가 동반된 군의 순이었다. 각 척도별 점수에 대한 차이를 일원변량분석

Table 2. Tic severity scores in T, T+OCD, T+ADHD and T+OCD+ADHD groups

Scores(YGTSS)	T (n=21)	T+OCD (n=10)	T+ADHD (n=9)	T+OCD+ADHD (n=10)	p
Total motor tic	15.0±4.2	14.7±4.2	15.8±3.6	13.7±5.6	0.507
Total phonic tic	5.4±6.6	7.9±6.0	10.6±5.4	8.8±6.8	0.424
Global tic severity	55.0±14.0	57.6±13.6	59.4±13.8	55.5±11.9	0.688

Results are expressed as mean±SD

T : Tic disorder

OCD : Obsessive compulsive disorder

ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder

YGTSS : Yale global tic severity scale

ANOVA for motor tic scores : F=0.786, df=3, p<0.05

ANOVA for phonic tic scores : F=0.951, df=3, p<0.05

ANOVA for global severity scores : F=0.495, df=3, p<0.05

Table 3. Leyton scale scores in T, T+OCD, T+ADHD, & T+OCD+ADHD groups

Leyton scale	T (n=17)	T+OCD (n=9)	T+ADHD (n=7)	T+OCD+ADHD (n=9)	p
Yes score	13.6±6.3	23.0±4.4 ^{a,b}	8.8±2.7	16.4±5.8	0.000
Resistance score	18.0±13.6	37.9±10.8 ^{a,b}	8.8±1.6	22.1±12.4	0.001
Interference score	17.6±13.0	36.8±10.8 ^{a,b}	6.5±1.6	22.8±12.9	0.000

Results are expressed as mean±SD

a : Significantly different from T group : p<0.01(posthoc Scheffe's test)

b : Significantly different from T+ADHD group : p<0.01(post-hoc Scheffe's test)

T : Tic disorder

OCD : Obsessive compulsive disorder

ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder

ANOVA for yes scores : F=8.600, df=3, p<0.01

ANOVA for resistance scores : F=7.253, df=3, p<0.01

ANOVA for interference scores : F=8.354, df=3, p<0.01

Table 4. Conners parent scale scores in T, T+OCD, T+ADHD, & T+OCD+ADHD groups

Conners scale	T (n=17)	T+OCD (n=10)	T+ADHD (n=9)	T+OCD+ADHD (n=8)	p
Score	6.1±4.3	8.7±3.6	9.6±2.2	12.8±1.0 ^a	0.021*

Results are expressed as mean±SD

a : significantly different from T group : *p<0.05(posthoc Scheffe' test)

T : Tic disorder

OCD : Obsessive compulsive disorder

ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder

ANOVA for Conners scale scores : F=3.637, df=3, p<0.05

Table 5. Plasma HVA and 5-HIAA levels(ng/ml) in T, T+OCD, T+ADHD, & T+OCD+ADHD

Levels (Mean±SD)	T (n=16)	T+OCD (n=10)	T+ADHD (n=8)	T+OCD+ADHD (n=9)	p
Plasma HVA	8.14±3.38	6.68±3.37	6.49±4.01	8.07±3.70	0.595
Plasma 5-HIAA	7.22±4.58	8.08±7.64	7.14±5.24	11.69±13.59	0.564

T : Tic disorder

OCD : Obsessive compulsive disorder

ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder

HVA : homovanillic acid

5-HIAA : 5-Hydroxyindoleacetic acid

ANOVA for HVA : F=0.69, df=3, p<0.05

ANOVA for 5-HIAA : F=0.64, df=3, p<0.05

(oneway ANOVA)으로 비교하였다. Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 OCD가 동반된 군은 ADHD가 동반된 군과 순수 틱장애군과 평가척도의 평균점수에서 차이를 보였으며, OCD+ADHD가 동반된 군과는 차이가 없었다. OCD+ADHD가 함께 동반된 군은 다른 세 군과 통계학적으로 차이는 없었다.

3) 4군간에 주의력결핍 과잉운동증상의 비교

표 4에서 보면 공존질환별 4군의 척도의 평균 점수는 T+OCD+ADHD군이 12.8점으로 가장 높고 T+ADHD군, T+OCD군, T군 순이었다. 일원변량분석으로 각 군을 비교해 보았는데 Scheffe씨법을 이용한 사후검증에서는 T+OCD+ADHD군과 T군이 평가척도

Table 6. Correlations between symptom severity and plasma HVA and 5-HIAA levels

Pearson's correlation coefficient	HVA	5-HIAA
Tic(YGTSS)		
Global tic severity score	0.387*	0.086
Obsessional(Leyton)		
Yes score	0.021	-0.231
Resistance score	-0.023	-0.354*
Interference score	-0.029	-0.334*
Conners scale score	-0.300	-0.194

HVA : homovanillic acid

5-HIAA : 5-Hydroxyindoleacetic acid

YGTSS : Yale global tic severity scale

*p<0.05(Pearson's correlation test)

의 평균점수에서 차이를 보였으나, 다른 군 사이에서는 통계적 차이가 없었다.

3. 4군간에 혈장 HVA, 5-HIAA 농도(ng/ml)의 비교

표 5에서는 공존질환별 4군간에 혈장 HVA, 5-HIAA의 농도를 일원변량분석으로 비교하였으나 통계적으로 차이는 없었다.

4. 증상의 심각도와 혈장 HVA, 5-HIAA 농도와의 상관 관계

전체 대상군에서 관찰되는 턱증상과 강박증상과 주의력결핍 과잉운동증상을 각각의 척도로 평가하여 혈장 HVA와 5-HIAA 농도와 상관성을 보았다. 표 6에서 보면 전체 대상군의 턱증상의 정도는 혈장 HVA 농도와 상관관계가 있었다. 전체 대상군의 강박증상의 정도에서 증상척도보다는 저항척도와 방해척도가 혈장 5-HIAA 농도와 역의 상관관계가 있었다. 전체 대상군의 주의력결핍 과잉운동증상 척도는 혈장 HVA와 5-HIAA 농도와는 상관관계가 없었다.

고 찰

본 연구결과에서 턱증상의 평균 시작나이는 7세이고 남녀 성비는 4:1이었으며, 턱증상의 가족력이 있는 경우는 52%였다. 여러 연구에서도 턱의 평균 시작나이는 7세이고 남녀비는 보통 4~5:1이라고 하며, 가족력은 12~67%로 보고하였다.³⁶⁾³⁷⁾

턱장애와 다른 정신장애가 공존하는 경우가 많은데, 공존질환은 강박장애, 주의력결핍 과잉운동장애, 불안

장애, 우울장애, 품행장애, 반사회성장애, 적응장애, 학습장애 등이며 일반아동에 비해 5~20배가 많다.³⁸⁾ OCD는 43%에서 공존한다고 하나 정확한 면담도구를 사용하였을 때는 13%라는 보고자도 있으며,³⁹⁾ 40~50%에서 공존한다고 본다.¹⁰⁾ ADHD는 94%까지 공존한다는 보고도 있으나,⁴⁰⁾ 면담과 신경심리검사를 시행하였을 때는 55%라고 하며⁴¹⁾ 30~60%에서 공존한다고 본다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 OCD가 공존된 경우는 전체의 40%이고 ADHD가 공존된 경우는 38%였다. 턱증상을 주소로 내원한 아동에게 턱증상에만 관심을 가질 수 있으나, 상기 다른 문제들이 공존된 경우가 대부분인 것을 고려하면 임상의는 턱장애 아동을 진찰할 때 내원 초기부터 공존질환에 대한 평가를 함께 진행해야 한다. 특히 강박증상이나 주의력결핍 과잉운동증상이 동반되는 경우가 많고, 생활에 고통을 주는 증상임을 고려할 때 두 질환에 대한 평가는 반드시 이루어져야 한다.

턱증상과 강박성(obsessional)이 연관되어 있다는 보고가 지속적이며 강박증상의 일부분은 유전적 연관성이 있고, 역학연구에서 강박증상뿐 아니라 강박장애가 동반되는 경우도 언급되고 있어 강박성은 턱장애의 중요한 특징으로 생각되고 있다.⁴²⁾⁴³⁾ 강박장애가 원인적으로 뚜렷장애와 만성 턱장애에 연관되어 있다고 하지만,⁹⁾ 그렇지 않다는 견해도 있으며,³⁶⁾ 뚜렷장애에서 Leyton 척도점수가 정상인에 비해서 의미있게 높다는 보고가 있었다.⁴⁴⁾⁴⁵⁾ 본 연구에서는 강박장애가 공존된 경우가 40%였고 강박장애로 진단되지 않았어도 대부분 강박증상을 동반하였으며, 강박장애가 공존된 군은 그렇지 않은 군에 비해 Leyton 척도점수가 통계적으로 의미있게 높았다. 각 척도로 평가한 턱증상과 강박증상의 관계는 통계적으로 분석하여 보았으나, 증상의 심각도 사인에는 유의한 상관성이 없었다.

턱장애와 ADHD는 유전적으로 같은 소인에 의한 것이라고 보는 견해도 있으나,⁹⁾¹¹⁾ 서로 분리된 질환이라는 견해도 있다.¹²⁾ 턱증상이 심할수록 공존질환 비율이 더 높고 행동문제도 더 많이 내포하고 있어 CBCL(child behavior checklist) 척도점수가 의미있게 높았다.⁴⁶⁾ 본 연구에서 Conners 척도점수는 OCD와 ADHD가 공존된 군에서 가장 높아 평균점수 12.8점이었고 ADHD만 공존된 군, OCD만 공존된 군, 순수한 턱장애군 순이었고, ADHD가 공존된 군은 공존되지 않은 군에 비해 척

도점수가 통계적으로 의미있게 높았다. 턱증상의 심각도가 콩준된 ADHD 증상의 심각도와는 연관되지 않는다는 연구와 마찬가지로⁴⁶⁾ 본 연구에서도 각 척도로 평가한 턱증상과 주의력결핍 과잉운동증상의 관계를 통계적으로 분석해 보았으나, 증상의 심각도 사이에는 유의한 상관성이 없었다.

턱장애의 생물학적 원인으로 도파민 가설이 가장 유력한데 중추신경계에 도파민이 과도한 양으로 존재하거나 비정상적으로 과도한 반응을 보인다는 것이다. 대표적인 도파민 길항제인 haloperidol을 투여할 때는 턱증상이 극적인 호전을 보이고 중추자극제 투여시는 증상이 악화되므로 도파민이 과도하게 존재하는 것으로 생각하였고, 뇌척수액 HVA의 기저농도가 낮은 것으로 보아 과도한 도파민의 전달은 도파민 수용체의 과민성 때문으로 생각하였다.¹⁹⁾ 턱장애에서 세로토닌계의 연구 결과는 일치하지 않았는데, 뇌척수액 5-HIAA 농도는 정상수준이거나 대조군과 같거나 낮았고 haloperidol 을 투여해도 5-HIAA 농도에는 변화가 없었다.¹⁶⁾¹⁷⁾⁴⁷⁾ 턱증상과 강박증상의 치료를 위해 선택적인 세로토닌 재흡수 차단제인 fluoxetine을 20주간 투여해 보았으나, 턱증상에는 치료효과가 없었고 강박증상만 감소하였다.⁴⁸⁾ 뚜렷장애에서 보이는 강박증상군과 소변의 신경화학적 연구에서는 5-HIAA 농도가 강박증상과 가장 밀접한 상관관계에 있었고,⁴⁹⁾ 강박증상이 공존하는 뚜렷장애와 공존하지 않은 경우를 비교한 연구에서도 강박증상이 높은 5-HIAA 농도와 연관된다고 보고하였다.⁵⁰⁾ 이처럼 턱장애의 생물학적 원인으로 도파민계와 세로토닌계의 연관을 언급하지만 턱증상과 일차적으로 관련되는 신경전달물질은 도파민으로 보고, 세로토닌은 강박증상과 관련되는 것으로 보며,⁵¹⁾ 턱증상에서 도파민 대사물의 이상을 일관되게 보고하고 있다. 본 연구결과에서도 턱증상의 심각도는 혈장 HVA 농도와 정의 상관관계가 있었으며, 혈장 5-HIAA 농도와 역의 상관관계에 있었다. 턱증상은 도파민계의 변화와 관련되어 세로토닌계의 이상은 턱장애에 공존되는 강박증상과 연관되는 것으로 생각된다. 향후 연구에서는 도파민과 세로토닌 관련제제의 투여를 통해 치료전후간의 그 효과와 혈장 HVA, 5-HIAA 농도와의 변화를 봄으로써 턱장애의 생물학적 병태생리에 좀 더 접근할 수 있

을 것이다.

연구 방법상에서 혈장 HVA, 5-HIAA 농도가 중추도파민계와 세로토닌계의 활성도를 타당하고 신뢰있게 측정할 수 있는 방법이냐에 대해서는 논란이 있다. 혈장 HVA의 약 1/2이 말초에서 기원하는 것이어서 혈장 HVA 농도는 뇌나 뇌척수액의 HVA 농도와 상관성이 없다는 보고가 있다.⁵²⁾⁵³⁾ 반면 뇌에서의 HVA 농도 변화가 혈장에서도 잘 반영된다는 동물실험 연구결과가 있으며⁵⁴⁾⁵⁵⁾ 모노아민 산화억제제인 debrisoquine을 이용한 연구에서 혈장 HVA 농도가 중추신경계의 도파민 대사를 잘 반영한다는 연구 결과가 있었다.³⁵⁾ 본 연구에서 혈장 HVA와 5-HIAA 농도는 상관계수 0.623($p < 0.001$)으로 의미있는 상관성이 관찰되었는데 이러한 관계는 중추신경계의 도파민계와 세로토닌계가 서로 일정한 비율로 균형을 이루고 있으며⁵⁶⁾ 이러한 관계가 혈장에서도 잘 반영되고 있음을 나타내준다. 향후 연구에서는 모노아민 산화를 억제하여 말초에서의 HVA 생산을 감소시키는 debrisoquine을 이용하면 HVA 농도 측정에 신뢰성을 더 제공할 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) Cohen DJ, Friedhoff AJ, Leckman JF, Chase TN (1992) : Tourette's syndrome : Extending basic research to clinical care, the clinical phenotype, and natural history. In : Tourette syndrome : neurobiology, genetics, and treatment, New York, Raven Press, pp341-361
- 2) Apter A, Pauls DL, Bleich A, Zohar AH, Kron S, Ratzon G, Dycian A, Kotler M, Weizman A, Gadot N, Cohen DJ(1993) : An epidemiological study of Gilles de la Tourette's disorder in Israel. Arch Gen Psychiatry 50 : 734-738
- 3) Comings DE, Himes JA, Comings BG(1990) : An epidemiologic study of Tourette's syndrome in a single school district. J Clin Psychiatry 51 : 463-466
- 4) Pauls DL, Cohen DJ, Heimbuch R, Detlor J, Kidd KK(1981) : Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. Arch Gen Psychiatry 33 : 1091-1093
- 5) Comings DE, Comings BG(1987) : A controlled study of Tourette's syndrome. I. attention-deficit disor-

- der, learning disorders, and school problems. Am J Hum Genet 41 : 701-741
- 6) Leckman JF, Cohen DJ(1993) : Tic disorders. In : Child and adolescent psychiatry. 3rd ed, Oxford, Blackwell scientific publication, pp455-466
 - 7) Leonard HL, Goldberger EL, Rapoport JL, Cheslow DL, Swedo SE(1990) : Childhood rituals : normal development or obsessive-compulsive symptoms? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 29 : 117-123
 - 8) Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL(1992) : Tics and Tourette's disorder : a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. Am J Psychiatry 149 : 1244-1251
 - 9) Comings DE, Comings BG(1984) : Tourette syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity : Are they genetically related? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 23 : 138-146
 - 10) Cohen DJ, Leckman JF(1994) : Developmental psychopathology and neurobiology of Tourette's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33 : 2-15
 - 11) Pauls DL, Hurst CR, Kruger SD, Leckman JF, Kidd KK, Cohen DJ(1993) : Gilles de la Tourette's disorder and Attention Deficit Disorder with hyperactivity. Arch Gen Psychiatry 43 : 1177-1179
 - 12) Pauls DL, Leckman JF(1986) : The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behavior : evidence for autosomal dominant transmission. N Engl J Med 315 : 993-997
 - 13) Leckman JF, Pauls DL, Cohen DJ(1995) : Tic disorders : In : Psychopharmacology. 4th ed, Generation of Progress, pp1665-1674
 - 14) Devinsky O(1983) : Neuroanatomy of Gilles de la Tourette's disorder : Possible midbrain involvement. Arch Neurol 40 : 508-514
 - 15) Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG(1988) : Gilles de la Tourette's disorder. 2nd ed, New York, Raven Press, pp384-402
 - 16) Butler IJ, Koslow SH, Seifert WE, Caprioli RM, Singer HS(1979) : Biogenic amine metabolism in Tourette syndrome. Ann Neurol 6 : 37-39
 - 17) Cohen DJ, Shyvitz BA, Caparulo B, Young JG, Bowers MB(1978) : Chronic, multiple tics of Gilles de la Tourette's disease : CSF acid monoamine metabolites after probenecid administration. Arch Gen Psychiatry 35 : 245-250
 - 18) Leckman JF, Cohen DJ(1983) : Recent advances in Gilles de la Tourette syndrome : implication for clinical practice and future research. Psychiatr Dev 1 : 301-316
 - 19) Singer HS, Butler IJ, Tune LE, Seifert WE, Coyle JT(1982) : Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. Ann Neurol 12 : 361-366
 - 20) Takano K, Ishiguro T(1993) : A study of clinical pictures and monoamine metabolism of Gilles de la Tourette syndrome. Seishin Shinkeigaku Zasshi-Psychiatria et Neurologia Japonica 95 : 1-29
 - 21) Lombroso PJ, Seahill L, King RA, Lynch KA, Chappell PB, Peterson BS, Medougle CJ, Leckman JF (1995) : Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders : a preliminary report. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 34 : 1147-1152
 - 22) Insel TR, Muller EA, Alterman I(1985) : Obsessive-compulsive disorder and serotonin : Is there a connotation? Biol Psychiatry 20 : 1174-1188
 - 23) Flament MF, Rappaport JL, Murphy DL(1987) : Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 44 : 219-225
 - 24) Stein DJ(2000) : Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. Biol Psychiatry 47 : 296-304
 - 25) Shaywitz SE, Schnell C, Shaywitz BA, Towle VR (1986) : Yale Children's Inventory(YCI) : an instrument to assess children with attentional deficits and learning disabilities. J Abnorm Child Psychol 14 : 347-364
 - 26) Bhagavan HN, Coleman M, Coursina DB(1978) : The effect of pyridoxine hydrochloride on blood serotonin and pyridoxal phosphate contents in hyperactive children. Pediatrics 55 : 437-441
 - 27) Ernst M, Liebenanen LL(1997) : Selegiline in ADHD adults : plasma monoamine and monoamine metabolites. Neuropsychopharmacology 16 : 276-284
 - 28) American Psychiatric Association(1994) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Association
 - 29) Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI,

- Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ(1989) : The Yale global tic severity scale : Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28 : 566-573
- 30) Berg CJ, Rapoport JL, Flament M(1986) : The Leyton obsessional inventory-child version. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 25 : 84-91
- 31) Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF(1978) : Normative date on revised Conners parent and teacher rating scales. *J Abnorm Child Psychol* 6 : 221-236
- 32) 조수철, 신윤오, 서유현(1996) : Tourette씨병의 Serotonin계와 정신병리와의 상호관계에 관한 연구. *소아 청소년정신의학* 7(1) : 77-91
- 33) Comings DE(1990) : Blood serotonin and tryptophan in TS. *Am J Med Genet* 36 : 418-430
- 34) Kahn RS, Davidson M(1993) : On the value of measuring dopamine, norepinephrine and their metabolites in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 8(2) : 93-94
- 35) Maas JW, Contreras SA, Miller AL, Berman N, Bowden CL, Javors MA, Seleshi E, Weintraub S (1993) : Studies of catecholamine metabolism in schizophrenia/psychosis. *Neuropsychopharmacology* 8 : 97-109
- 36) Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ(1988) : The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome : a phenomenological analysis. *Br J Psychiatry* 152 : 383-390
- 37) Shapiro AK, Shapiro ES, Bruun RD, Sweet RD (1978) : *Gilles de la Tourette's syndrome*. New York, Raven Press, pp64-78
- 38) Singer HS, Schuerholz LJ, Denckla MB(1995) : Learning difficulties in children with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 10S : 58-61
- 39) Wodrich DL, Benjamin E, Lachar D(1997) : Tourette's syndrome and psychopathology in a child psychiatry setting. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36 : 1618-1624
- 40) Sverd J, Curley A, Jandorf L, Volkersz L(1988) : Behavioral disorder and attention deficits in boys with Tourette syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 413-417
- 41) Park S, Como PG, Cui L, Kurlan R(1993) : The early course of the Tourette's syndrome clinical spectrum. *Neurology* 43 : 1712-1715
- 42) Robertson MM(1989) : The Gilles de la Tourette syndrome : the current plasma and brain homovanillic acid in the rat. *Psychiatry Res* 13 : 51-58
- 43) Robertson MM, Yakeley J(1992) : Obsessive-compulsive and self injurious behavior. In : *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders*. New York, Marcel Dekker Inc, pp45-87
- 44) Robertson MM, Channon S, Baker J, Flynn D(1993) : The psychopathology of Gilles de la Tourette's syndrome : a controlled study. *Br J Psychiatry* 162 : 114-117
- 45) Snowdon J(1978) : A comparison of written and postbox forms of the Leyton obsessional inventory. *Psychol Med* 10 : 165-170
- 46) Nolan EE, Sverd J, Gadow KD, Sprafkin J, Ezor SN(1996) : Associated psychopathology in children with both ADHD and chronic tic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(12) : 1622-1630
- 47) Singer HS, Tune LE, Butler LJ, Zacek R, Coyle JT(1982) : Clinical symptomatology, CSF neurotransmitter metabolites, and serum haloperidol levels in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 35 : 177-183
- 48) Scahill L, Riddle MA, King RA, Hardin MT, Rasmussen A, Makuch RW, Leckman JF(1997) : Fluoxetine has no marked effect on tic symptoms in patients with Tourette's syndrome : a double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 7 : 75-85
- 49) de Groot CM, Bornstein RA, Baker GB(1995) : Obsessive-compulsive symptom clusters and urinary amine correlates in Tourette syndrome. *J Nerv Ment Dis* 183 : 224-230
- 50) Bornstein RA, Baker GB(1991) : Urinary indoleamines in Tourette syndrome patients with obsessive-compulsive characteristics. *Psychiatr Res* 41 : 267-274
- 51) Eapen V, Robertson MM, Alsobrook JP, Pauls DL (1997) : Obsessive compulsive symptoms in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder : differences by diagnosis and family history. *Am J Med Gen* 74 : 432-438
- 52) Maas JW, Hattox SE, Greene NM, Landis DH(1980) : Estimates of dopamine and serotonin synthesis by the awake human brain. *J Neurochem* 34 :

1547-1549

- 53) Riddle MA, Leckman JF, Cohen DJ, Anderson GM, Ort SI, Caruso KA, Shaywitz BA(1986) : Assessment of central dopaminergic function using plasma-free homovanillic acid after debrisoquin administration. *J Neural Transm* 67 : 31-43
- 54) Bacopoulos NG, Hattox SE, Roth RH(1979) : 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid in rat plasma : possible indicators of central dopaminergic activity. *Eur J Pharmacol* 56 : 225-236.
- 55) Kendler KS, Davis KL(1984) : Acute and chronic effects of neuroleptic drugs on plasma and brain homovanillic acid in the rat. *Psychiatry Res* 13 : 51-58
- 56) Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, Richter D, Rubinow DR, Potter WZ(1994) : Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 51 : 794-803

**Tic Severities, Plasma Homovanillic Acid and 5-hydroxyindoleacetic Acid
Levels according to the Presence of Comorbidities in Patients
with Chronic Tic Disorders**

Ki-Hwan Yook, M.D., Sung-Kil Min, M.D., Soon-A Jang, M.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Pochon CHA University, Pochon

Objectives : Contemporary empirical studies have suggested high rates of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD) or obsessive compulsive disorder(OCD) in children with tic disorders. Not infrequently, ADHD or OCD is as source of greater impairment than are the tic symptoms. The studies in the pathophysiology of tic disorder have implicated abnormalities of dopamine, serotonin and norepinephrine. The studies in pathophysiology of ADHD or OCD also have implicated abnormalities of dopamine, serotonin and norepinephrine. This study was purposed to examine the differences in tic severities and in the levels of plasma homovanillic acid(HVA) and 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) according to the presence of comorbid ADHD or OCD in patients with chronic tic disorders.

Methods : In fifty chronic tic patients, OCD or ADHD was also diagnosed. And then tic symptoms, obsessive-compulsive symptoms, and attention-deficit hyperactive symptoms were assessed using Yale global tic severity scale(YGTSS), Leyton obsessional inventory-child version (LOI-CV), and Conners parent rating scale. The plasma HVA and 5-HIAA levels were measured using high performance liquid chromatography with electrochemical detection method.

Results : Fifty-eight percent of the patients with chronic tic disorders had comorbid ADHD or OCD. But severities of tic did not differ regardless of the presence of comorbid ADHD or OCD. There was a significant positive correlation between tic severities and plasma HVA levels but none between tic severities and plasma 5-HIAA levels. There was a significant inverse correlation between resistance and interference scores and plasma 5-HIAA levels. Plasma HVA levels showed significant positive correlations with plasma 5-HIAA levels.

Conclusion : These results showed that tic severities didn't vary according to the presence of comorbidities, and that tic severities were correlated with plasma HVA levels, not with plasma 5-HIAA levels. These results suggested that the pathophysiology of chronic tic disorder was strongly correlated with abnormalities of dopaminergic system.

KEY WORDS : Tic disorder · Attention-deficit hyperactivity disorder · Obsessive compulsive disorder · Plasma homovanillicacid · Plasma 5-hydroxyindoleacetic acid.