

# 幼兒自閉症의 血漿 Dopamine-β-Hydroxylase의 活性度の 個體發生的인 特性과 精神病理와의 相互關係에 關한 研究\*

## THE CORRELATION BETWEEN ONTOGENESIS OF PLASMA DOPAMINE-β-HYDROXYLASE ACTIVITY AND PSYCHOPATHOLOGY IN INFANTILE AUTISM

曹洙哲\*\* · 徐維憲\*\*\* · 金憲植\*\*\*

Soo Churl Cho, M.D.\*\* Yoo Hun Suh, M.D.\*\*\* Hun Sik Kim, M.D.\*\*\*

요약 : 유아자폐증의 생화학적인 원인중의 일부를 규명하기 위하여 전형적 유아자폐증 37명, 비전형 유아자폐증 26명, 대조군 23명을 대상으로 하여 혈장 DBH활성도를 측정하고, DBH 활성도와 연령 또는 정신병리와의 상관관계를 연구한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 혈장 DBH 활성도는 전형적 유아자폐증군에서 대조군에 비하여 현저히 높았으며, 전반적 발달 장애군(전형적 유아자폐증+비전형 유아자폐증)에서 대조군에 비하여 뚜렷이 높았다
- 2) 혈장 DBH 활성도의 연령에 따른 변화는 비전형 유아자폐증군과 대조군에서는 연령이 증가됨에 뚜렷이 증가되는 양상을 보였으나, 전형적 유아자폐증군에서는 의미있는 상관관계가 관찰되지 않았다.
- 3) 혈장 DBH 활성도와 정신병리간의 상관관계는 의미있는 관계가 관찰되지 않았다.

이러한 결과로 미루어, 유아자폐증의 생화학적인 원인중의 일부로서 Catecholamine계가 관여하고 있을 가능성을 시사할 수 있으며, 이는 DBH의 개체발생적인 과정에서의 장애때문인 것으로 생각된다.

### 서 론

1943년 Leo Kanner에 의하여 처음 “조기 유아자폐증(Early infantile autism)”에 대하여 임상보고된 이후에, 유아자폐증에 대한 개념, 임상적인 특성, 원인, 치료 또는 예후 등에 관하여 수많은 연구보고들이 있어 왔으나, 최근까지만 하여도 유아자폐증의 개념에 있어서조차 학자들의 의견이 일치되지 못하였으며, 또한 비슷한 증후군에 대

하여도 각각 다른 병명으로 기술되어 혼란을 가져왔다.

그러나, 1980년 DSM-III에 이르러, 처음으로 공식적인 분류체계에서 독립된 질환으로 인정이 되면서부터는 유아자폐증에 대한 연구가 급속한 발전을 이룩하고 있다.

DSM-III-R(1987)에 이르러서는 “전반적 발달장애”내에 “자폐적 장애”(autistic disorder)와 그 밖의 “전반적 발달장애”(pervasive developmental

\*본 논문은 1989년도 문교부지원 학술진흥재단의 자유공모과제 학술조성연구비와 1990년도 서울대학교병원 대단위연구비의 보조로 이루어졌음

\*\*서울대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul

\*\*\*서울대학교 의과대학 약리학교실 Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul

disorder, not otherwise specified, PDD-NOS)의 두 질환을 포함하고 있으며, ICD-10(1989)에서는 "전반적 발달장애"내에 1) 소아기 자폐증(childhood autism), 2) 비전형 자폐증(atypical autism), 3) Rett증후군, 4) 소아기 붕괴성 장애(childhood disintegrative disorder), 5) 지능장애와 상동증이 동반된 과운동장애(overactive disorder associated with mental retardation and stereotyped movement), 6) Asperger 증후군 등으로 세분하고 있다.

유아자폐증의 원인에 대하여도 현재로서는 일관된 주장은 없는 상태이다.

유아자폐증이 유전병이라는 주장(Kanner 1943; Folstein과 Rutter 1977), 어머니와의 관계가 병적인 경우에 나타날 수 있다는 환경적 요인설(Bettelheim 1967; Szurek 1973), 기질적 및 환경적인 요인의 상호작용설(Weiland 1964), 뇌의 기능장애가 원인일 것이라는 주장(DeMyer 1975; Wing 1979) 등이 있어 왔으나 뇌의 기질적인 병변과 관련이 있을 것이라는 주장들이 강력히 대두되고 있다.

그 근거로는 첫째, 임신 또는 분만진후하여 뇌 손상의 병력이 많이 발견된다는 보고들(Campbell등 1978; DeMyer 1975), 둘째는 선천성 풍진, 선천성 매독, 유아결절 또는 뇌염등, 뇌의 뚜렷한 기질적인 병변과 동반될 수 있다는 보고(Riikonen과 Annell 1981), 셋째는 흔히 경련성 질환과 동반된다는 보고(Olsson등 1988), 넷째는 70~80%에서 지능박약이 동반된다는 보고(Rutter 1983), 다섯번째는 뇌파검사에서 이상소견들이 발견된다는 보고(Small등 1975; 조수철등 1985), 뇌영상 촬영에서 이상소견이 발견된다는 보고들(Rosenbloom등 1984; 조수철등 1985, 1990; Courchesne등 1987) 등이다.

최근 들어서는 생화학적인 가설들이 대두되어 catecholamine이 밀접한 관계가 있을 것이라는 연구보고들이 있어왔다.

그 근거들로서는 첫째, 유아자폐증에서 과잉운동, 상동증, 자기자극적인 행동, 또는 자해적인 행동들이 자주 관찰되는데 이러한 증상들이 catecholamine계와 밀접한 관계가 있으며, 두번째는 dopamine계를 차단시키는 약물들이 임상적인 효

과를 가져올 수 있다는 보고들(Campbell등 1983; Anderson등 1984), 세번째는 dopamine계의 기능을 항진시키는 약물들에 의하여 증상이 악화된다는 보고들(Campbell등 1976; Young등 1982) 등이다.

이에 입각하여 dopamine계(Gillberg등 1983), 또는 norpinephrine계(Lake등 1977; Minderra등 1987)에 대한 연구보고들이 시행되었으나 현재로서는 일관된 결과들은 없는 상황이다.

이에 본 연구는 유아자폐증의 생화학적인 원인 중의 일부를 살펴보기 위하여 혈장내 dopamine- $\beta$ -hydroxyase(DBH)의 활성도를 측정하여 다음과 같은 연구를 시행하였다.

1) 유아자폐증, 비전형 유아자폐증 또는 대조군간에 혈장내 DBH의 활성도의 의미있는 차이가 있는가?

2) 유아자폐증, 또는 비전형 유아자폐증군내에서 DBH의 활성도와 정신병리간에 의미있는 상관관계가 있는가?

3) 유아자폐증, 비전형 유아자폐증, 또는 대조군에 있어서 DBH의 개체발생적인 특성에서 차이가 있는가?

## 연구방법

### 1. 연구대상

연구대상은 1989년 5월부터 1990년 6월사이에서 서울대학교병원 소아정신과 외래를 방문한 유아자폐증 아동중 63명을 대상으로 하였다. 이중 전형적인 유아자폐증은 37명이었으며, 비전형적인 유아자폐증은 26명이었다.

대조군은 서울대학교병원 소아과에 입원한 아동중 13명과 발달성 언어장애아동 10명을 대상으로 하였다.

전형적 유아자폐증은 남아가 28명, 여아가 9명이었으며, 평균연령은  $51.5 \pm 28.5$ 개월이었으며(범위 25~144개월), 비전형적 유아자폐증은 남아가 19명, 여아가 7명이었으며, 평균연령은  $58.3 \pm 28.7$ 개월이었다(범위 31~156개월).

대조군은 남아가 17명, 여아가 6명이었으며, 평균연령은  $66.1 \pm 20.7$ 개월이었다(범위 32~97개월).

이 세군간의 평균연령은 차이는 발견되지 않았다( $F=2.15$  df 2, 83,  $P>0.05$ )

## 2. 연구방법

### 1) 진단

임상적인 진단은 저자(조)에 의하여 내려졌으며, DSM-III-R(1987)의 진단기준에 의거하였다.

사회성발달면에서 5개의 진단기준중 2개이상, 언어발달면에서 6개의 진단기준중, 1개이상, 행동면에서 5개의 진단기준중 1개이상을 만족시키는 경우에 전형적 유아자폐증(autistic disorder)으로 진단하였으며, 언어발달과 사회성발달, 또는 행동발달의 측면에서 전반적 발달장애의 범주에 속하나, 전형적 유아자폐증의 기준을 만족시키지 못하는 경우에는 비전형 유아자폐증(pervasive developmental disorder, not otherwise specified)으로 진단하였다.

### 2) 정신병리의 평가

정신병리의 평가에는 Krug등에 의하여 제작된 자폐증 행동평가표(Autism Behavior Checklist, 1980)가 사용되었다. 이 척도는 저자에 의하여 신뢰도 및 타당도 검증이 이루어진 바가 있다(조수철과 신민섭, 1989).

이 척도는 57개의 항목으로 이루어져 있는데, “감각”, “대인관계”, “몸놀림 및 물체에 대한 반응”, “언어” 및 “사회적 자조능력”의 5부분으로 되어 있다.

평가는 각 항목에 대하여 “있다”와 “없다”로 되어 있는데, 각 항목마다 1점부터 4점까지 가중치가 주어져 있어서 “감각”은 26점, “대인관계”는 38점, “몸놀림 및 물체에 대한 반응”은 38점, “언어”는 31점, “사회적 자조능력”은 25점이 최고 점수로 되어 있으며, 점수가 높을수록 심한 자폐증상을 나타내는 것으로 평가할 수 있다.

이 항목들중에서, “감각” 및 “몸놀림 및 물체에 대한 반응” 두 분야의 점수의 합이 본 연구에 이용되었다.

### 3) 혈장내 dopamine- $\beta$ -hydroxylase(DBH)의 활성도 측정

혈장내 DBH의 측정에는 Kato등(1974)이 개발한 방법을 이용하여, dual-wavelength spectropho-

tometry를 사용하였다.

전체용적이 1ml인 항온배양 혼합액내에 sodium acetate buffer(PH5.0) 0.2M, N-ethylamide 30mM CuSo, 10 $\mu$ M, catalase 500 $\mu$ g, pargyline 1nM, 효소단백 sodium fumarate 10mM, ascorbic acid 10 mM, tyramine 20mM이 포함되도록 하였다. 진탕 및 항온배양은 섭씨 37 $^{\circ}$ C에서 60분간 시행하며, 그후 ice bath에서 3M trichloroacetic(TCA)를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 그후에 200rpm에서 10분간 원침시켜, glass column(Dowex-50w-X<sub>1</sub>, packed volume 0.3ml)에 넣어 통과시킨 후에 증류수 1ml로 세척후 그 액을 받아서 다시 한번 glass column을 통과시켰다. 다시 증류수 2ml $\times$ 2로 column을 세척하고 3M NH<sub>4</sub>OH 1ml로 용출시켰다. 그 용출액에 2% NaIO<sub>3</sub>, 20 $\mu$ l로 넣고 혼든 후 다시 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20 $\mu$ l를 넣고 혼들었다.

그뒤 ice bath내에서 6N Hcl 500 $\mu$ l를 넣고 혼든 후 그것에 ether 5ml를 추가하여 30초간 vortex mixer로 진탕시켰다. 그 상층액 4ml(ether층)를 10ml의 시험관에 넣고 3M NH<sub>4</sub>OH 1ml를 첨가한 다음, 다시 vortex mixer로 30분간 진탕하였다. 그 상층액인 ether층을 제거한 후, 섭씨 37 $^{\circ}$ C에서 30분간 항온배양하여 ether층을 완전히 제거시켰다.

그후 330nm~360nm에서 흡광도를 측정하여, 그 차이를 구해 blank 및 standard와 비교하여 DBH의 활성도를 산출하였다.

Blank로는 미리 3M TCA 200 $\mu$ l를 넣어 효소작용을 중지시킨 후 동일하게 시행하였으며, standard로는 20nM octopamine을 사용하였다.

모든 검체는 두번 측정하여 평균치를 취하였으며, 두번 검사간의 Pearson 상관계수는 0.89이었다( $P<0.05$ ).

### 4) 통계분석

1 두군간의 평균치의 차이에 대하여는 Student t-검정법을 시행하였다.

2 세군간의 평균치의 차이에 대하여는 분산분석(Analysis of Variance)을 시행하였으며, 사후검정(Post-hoc test)법으로는 Scheffé씨법이 적용되었다.

3 세군중, 전반적 발달장애군(전형적 유아자폐증+비전형 유아자폐증)과 대조군의 비교는 Sche-

ffe씨의 Multiple contrast 분석법이 적용되었다

4 DBH활성도와 정신병리간의 상관관계 또는 연령과 DBH활성도간의 상관관계에 대하여는 Pearson 적률상관계수가 적용되었으며, 상관계수에 대한 유의도는 t-검정법에 의하여 시행되었다

본 연구의 분석에 이용된 통계 program은 Svs-tat이었으며,  $P < 0.05$ 를 기준으로 통계적인 의미를 부여하였다

## 결 과

### 1. 전형적 유아자폐증군, 비전형 유아자폐증군 및 대조군의 DBH활성도의 비교

전형적 유아자폐증군의 DBH활성도의 평균치는  $2.574 \pm 2.675 \mu\text{mol/l/min}$ (범위,  $0.149 \sim 9.142 \mu\text{mol/l/min}$ ), 비전형 유아자폐증군,  $1.742 \pm 1.761 \mu\text{mol/l/min}$ (범위,  $0.149 \sim 5.508 \mu\text{mol/l/min}$ ), 대조군  $1.232 \pm 0.841 \mu\text{mol/l/min}$ (범위,  $0.233 \sim 3.019 \mu\text{mol/l/min}$ )이었다. 이들 세군간의 평균치의 차이는 분산분석 결과 의미있는 차이가 관찰되었다( $F=3.24$ ,  $df 2, 83$ ,  $P < 0.05$ )

사후검정으로는 Scheffé씨법의 시행되었는데, 전형적 유아자폐증군과 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되었으나(평균치의 차이,  $1.43$ ,  $S=2.$

$69$ ,  $Sa=2.48$ ), 전형적 유아자폐증군과 비전형 유아자폐증군(평균치의 차이,  $0.83$ ,  $S=1.63$ ,  $Sa=2.48$ ), 또는 비전형 유아자폐증군과 대조군(평균치의 차이,  $0.51$ ,  $S=0.89$ ,  $Sa=2.48$ )간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

전형적 유아자폐증군과 비전형 유아자폐증군(전반적발달장애군)을 합한 것과 대조군간의 평균치의 비교를 Scheffé씨의 multiple contrast 분석법에 의하여 비교해 본 결과, 이 양군간에는 뚜렷한 차이가 관찰되었다(평균치의 차이,  $0.93$ ,  $S=16.63$ ,  $Sa=1.95$ )

### 2. 연령과 혈장 DBH 활성도간의 상관관계

#### 1) 전형적 유아자폐증군

이에 대하여는 그림 1에서 보는 바와 같다. 전형적 유아자폐증군에서 연령과 혈장 DBH활성도간의 상관관계는 Pearson적률상관계수  $0.219$ 로서 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다( $t=1.325$ ,  $N=37$ ,  $P > 0.05$ ),

#### 2) 비전형 유아자폐증군에서 연령과 혈장 DBH활성도간의 상관관계

이에 대하여는 그림 2에서 보는 바와 같이, Pearson 적률상관계수  $0.471$ 로서 의미있는 정적상관

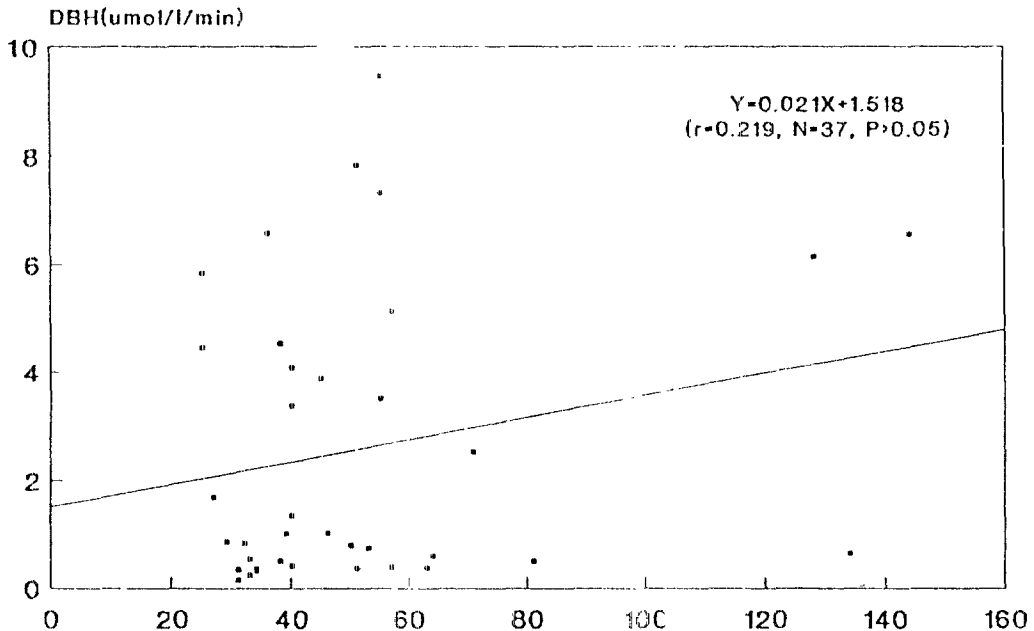


Fig. 1. Relationship between age and DBH levels in autistic disorder.

관계를 보여주고 있다( $t=2.619$ ,  $N=26$ ,  $P<0.05$ ).

3) 대조군에 있어서 연령과 혈장 DBH활성도 간의 상관관계

이에 대하여는 그림 3에서 보는 바와 같다.

대조군에 있어서 연령과 혈장 DBH활성도간의

상관관계는 Pearson 적률상관계수 0.462로서 의미있는 정적상관관계를 보여주고 있다( $t=2.388$ ,  $N=23$ ,  $P<0.05$ ).

3. 혈장 DBH활성도와 정신병리간의 상관관계  
전형적 유아자폐증군내에서 DBH활성도와 정

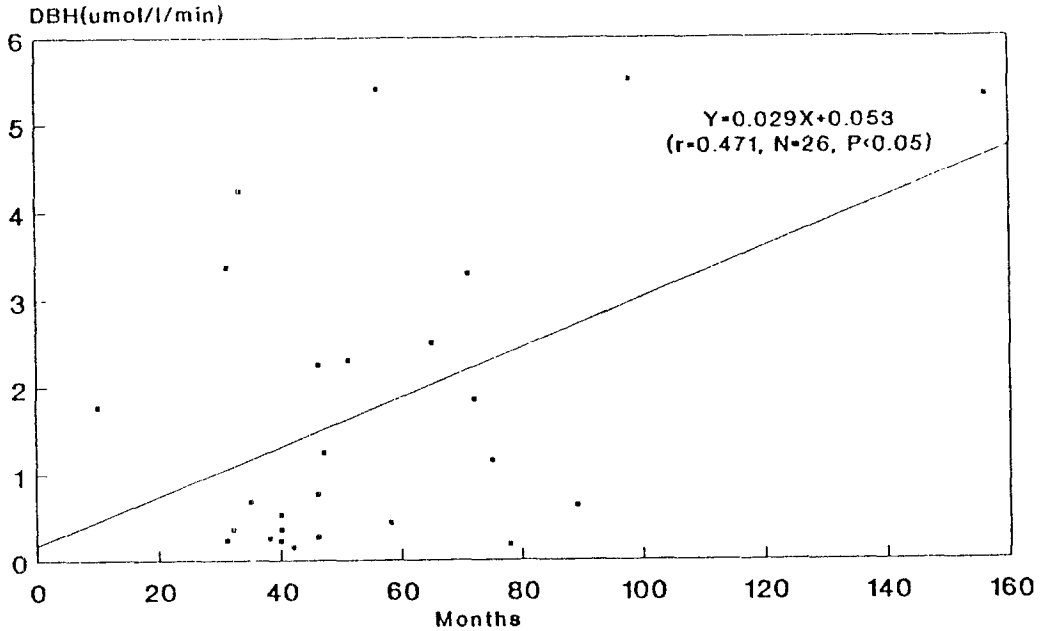


Fig. 2. Relationship between age and DBH levels in atypical autistic disorder.

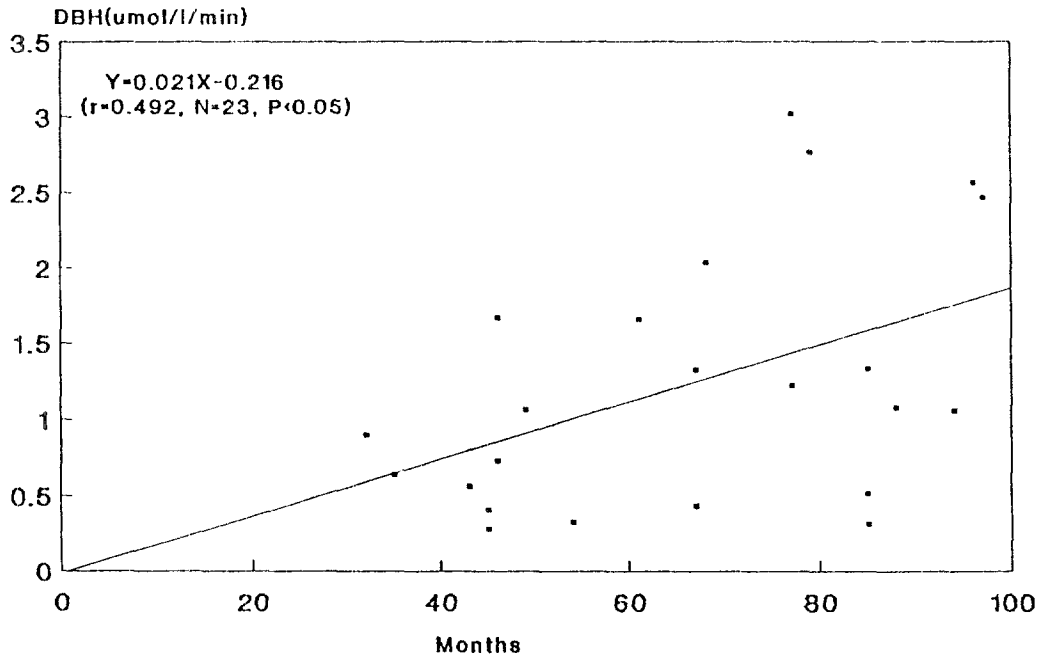


Fig. 3. Relationship between age and DBH levels in control group.

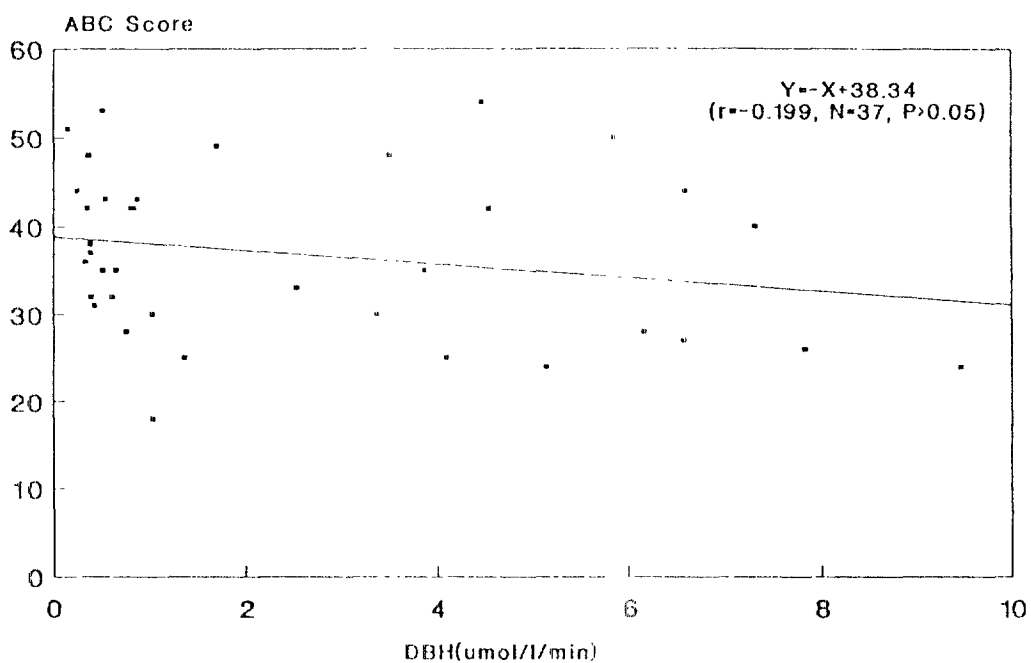


Fig. 4. Relationship between DBH levels and ABC score in autistic disorder.  
 ABC : Autism Behavior Checklist.

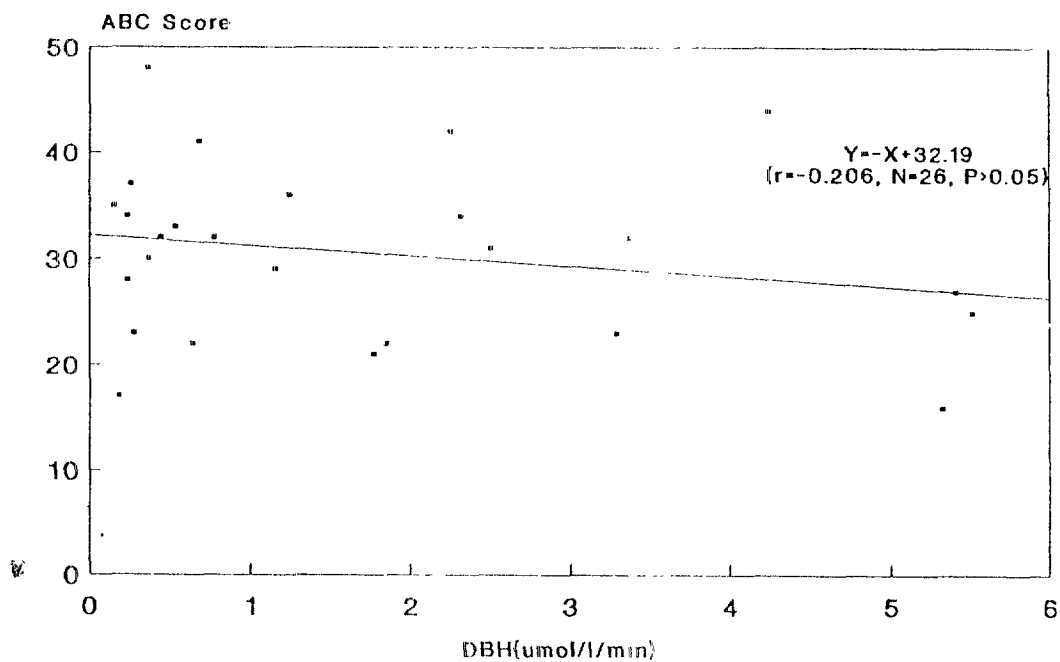


Fig. 5. Relationship between DBH levels and ABC score in atypical autistic disorder  
 ABC : Autism Behavior Checklist

신병리간의 상관관계는 그림 4에서 볼 수 있는 바와 같다. Pearson 적률상관계수  $-0.199$ 로서 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며( $t=1.201$ ,  $N=37$ ,  $P>0.05$ ). 비전형 유아자폐증군내에서 역시 의미있는 상관관계는 관찰되지 않았다(그림 5,  $r=0.206$ ,  $t=1.03$ ,  $N=26$ ,  $P>0.05$ ).

전형적 유아자폐증군내에서 혈장 DBH 활성도를  $1\mu\text{mol/l/min}$ 를 기준으로하여 높은 군( $N=19$ )과 낮은 군( $N=18$ )으로 나누어서, 정신병리현상을 비교해 본 결과, 높은 군에서는  $34.32\pm 10.72$ , 낮은 군에서는  $39.00\pm 7.00$ 으로 두군간의 의미있는 차이는 관찰되지 않았으며( $t=1.56$ ,  $df 35$ ,  $P>0.05$ ), 비전형 유아자폐증군내에서도 역시 의미있는 차이는 관찰되지 않았다(높은 군,  $N=12$ ,  $28.17\pm 7.30$ , 낮은 군,  $N=14$ ,  $32.57\pm 8.51$ , Student  $t$ -검정,  $t=1.40$ ,  $df 24$ ,  $P>0.05$ ).

## 고 찰

본 연구의 기본적인 목적은 유아자폐증의 생화학적 원인중의 하나로서, catecholamine계가 관여하고 있는가를 연구하며, 만약 관여 한다면, catecholamine계의 개체발생적인 특성과 어떠한 관계가 있는가를 규명하는 데에 있다.

이러한 목적을 위하여 혈장 DBH활성도를 측정하게된 배경은 첫째로 유아자폐증에서 흔히 관찰되는 과잉운동, 상동증, 또는 자기자극적 또는 자해적인 증상들이 dopamine계와 밀접한 관계가 있을 가능성이 있으며(Garnier 등 1986), 둘째는 중추신경자극제에 의하여 이러한 증상들이 악화되며(Young 등 1982), 반대로 dopamine계가 차단되는 약물에 의하여 증상의 호전이 올 수 있다는 보고(Campbell 등 1982), 세번째는 유아자폐증에서 흔히 관찰되는 각성(arousal)상태의 장애는 norepinephrine계와 밀접한 관계가 있다는 보고(Young 등 1982)등이다.

이러한 임상적인 소견을 기초로 하여 dopamine계(Cohen 등 1977; Winsberg 등 1980; Gillberg 등 1983; Ross 등 1985), 또는 norepinephrine계(Young 등 1979, 1981; Giller 등 1980)에 대한 연구들이 있어왔으나, 아직까지 일관된 보고는 없다.

본 연구에서는 dopamine에서 norepinephrine으로 이행시키는 효소인 dopamine- $\beta$ -hydroxylase(DBH)의 활성도를 측정하여, 간접적이긴 하나, dopamine계와 norepinephrine계의 활성도를 동시에 추정할 수 있는 방법을 취하였다.

첫째로 DSM-III-R(1987)의 진단기준에 의하여 전반적 발달장애군을 전형적 유아자폐증(autistic disorder)과 비전형 유아자폐증(pervasive developmental disorder, not otherwise specified, PDD, NOS)으로 세분하고, 대조군과 함께 혈장 DBH활성도를 비교해 본 결과, 세군간에 뚜렷한 차이가 관찰되었는데( $F=3.24$ ,  $df 2, 83$ ,  $P<0.05$ ), 전형적인 군에서 가장 높았고( $2.574\pm 2.675\mu\text{mol/l/min}$ ), 다음이 비전형군( $1.742\pm 1.761\mu\text{mol/l/min}$ )이었으며, 대조군에서 가장 낮은 활성도를 나타내었다( $1.232\pm 0.841\mu\text{mol/l/min}$ ).

Scheffé씨법에 의한 사후검정에서는 전형군과 대조군에서는 의미있는 활성도의 차이가 관찰되었으나(평균치의 차이  $1.43$ ,  $S=2.69$ ,  $Sa=2.48$ ,  $P<0.05$ ), 전형군과 비전형군, 또는 비전형군과 대조군간에는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

전형군과 비전형군을 한군(전반적 발달장애군)으로 묶어서, 대조군과의 비교는 Scheffé씨의 multiple contrast분석법에 의하여 비교하였는데, 이 두군간에는 의미있는 차이가 관찰되었다(평균치의 차이  $0.93$ ,  $S=16.63$ ,  $Sa=1.99$ ,  $P<0.05$ ).

이러한 결과는 전형군에서 혈장 DBH활성도가 가장 높으나, 비전형군과의 차이는 의미가 없으며, 전형군과 비전형군을 함께 대조군과 비교하면, 의미있는 차이가 있음을 보여주고, 전반적 발달장애군에서 혈장 DBH활성도가 증가되어 있음을 보여주는 소견이라 하겠다.

둘째로, 혈장 DBH활성도의 개체발생적인 과정에서, 전형군, 비전형군 또는 대조군간에 차이가 있는가를 검정하였다.

전형군에서는 연령과 혈장 DBH활성도간의 Pearson 상관계수  $0.219$ 로서 의미있는 상관관계를 보여주지 못하며(그림 1 참조), 비전형군과 대조군에서는 연령이 증가됨에 따라 DBH활성도가 의미있게 증가되는 양상을 보여주고 있다(그림 2 및 그림 3 참조).

정상적인 DBH활성도의 개체발생적인 과정이

생후부터, 청소년기에 이르기까지 점차 증가되  
는 타연구들(Freedman등 1972; Weinsilboun  
등 1973; Young등 1980)과 본 연구의 결과를 비교  
해보면, 전형군에서는 혈장 DBH활성도의 개체발  
생적인 과정에서 장애가 있는 것이라고 할 수  
있다.

반면에, 비전형군에 있어서는 DBH활성도의  
개체발생적인 과정이, 정상군과 비슷한 양상  
을 띄고 있다고 할 수 있다.

세번째로는 DBH활성도와 정신병리현상  
간의 상호관계를 보았는데, Krug의 자폐증  
행동평가척도중에서, catecholamine계와  
비교적 밀접한 관계가 있으리라고 추정되는  
“감각”과 “몸놀림 및 물체에 대한 반응”  
부분의 합이 이용되었다.

전형군내에서 DBH활성도와 정신병리와의  
Pearson 적률상관계수는 -0.199로서, DBH  
활성도가 높을수록, 정신병리현상은 약한  
경향을 띄었으나, 통계적인 의미는 관찰되  
지 않았으며(그림 4,  $t=1.20$ ,  $N=37$ ,  $P>0.05$ ),  
비전형군 역시 DBH활성도와 정신병리의  
정도와의 의미있는 상관관계는 관찰되지  
않았다(그림 5,  $r=-0.206$ ,  $t=1.03$ ,  $N=26$ ,  
 $P>0.05$ ).

전형군내에서, DBH활성도  $1\mu\text{mol}/\text{min}$ 를  
기준으로 하여, 정신병리의 정도를 비교해  
보았는데, 의미있는 차이는 관찰되지 않았  
으며(높은군,  $34.72 \pm 10.74$ , 낮은군  
 $39.00 \pm 7.00$ ,  $t=1.56$ ,  $df 35$ ,  $P>0.05$ ),  
비전형군 역시 의미있는 차이가 발견되지  
않았다(높은군,  $28.17 \pm 7.30$ , 낮은군  
 $32.57 \pm 8.51$ ,  $t=1.40$ ,  $df 24$ ,  $P>0.05$ ).

이러한 분석결과는 DBH활성도의 차이에  
따라서, 정신병리현상의 정도가 의미있게  
차이가 있는 것은 아니라는 것을 보여주  
는 소견이라 하겠다.

이러한 결과를 타 연구들과 비교해보면,  
첫째는 소아연령에 있어서 DBH활성도의  
분포인데, 본 연구에서 전형군에서 DBH  
의 활성도의 범위가  $0.149 \sim 9.542\mu\text{mol}/\text{min}$   
를 보여 약 60배 정도의 차이가 나며 비  
전형군에서는 약 37배, 대조군에서 약 13  
배정도 되어, 개인의 차이가 엄청나게 클  
수 있다는 것을 보여주는데, 이는 Young  
등(1982)의 연구와 일치되는 소견이며,  
대조군에 비하여, 전형군 또는 비전형군  
에서, 개인에 따른 DBH활성도의 차이가  
더 크다는 것을 나타내주는 소견이라 하  
겠다.

두번째로 dopamine계에 대한 연구들은  
주로 뇌척수액(Cohen등 1974, 1977; W  
insberg등 1980; Gillberg등 1983; Ross  
등 1985) 또는 혈장내(Minderra등 1987,  
1989)에서 dopamine의 대사물질인  
homovanillic acid(HVA)의 농도를 측정  
하고 있는데, 의미있는 변화가 없었다고  
보고하여, 본 연구의 결과의 반드시 일  
치되는 소견이라고는 보기 어렵다.

세번째, norepinephrine(NE)계에 관  
한 연구보고들은 뇌척수액(Young등 1981;  
Gillberg등 1983), 또는 혈장내(Young  
등 1981; Minderra등 1987)에서 NE의  
대사물질인 3-methoxy-4-hydroxyphenyle  
tylglycol(MHPG)의 농도측정에 관한  
연구들인데, 변화가 없었다고 하였다.

그러나, Lahe등(1977), Launav등(1987)  
은 혈장내 NE의 농도가 유아자폐증군  
에서 증가되어 있다고 보고하여, 간접적  
인 비교이긴 하나 본 연구와 일치되는  
소견이라 하겠다.

네번째, DBH의 활성도에 관한 연구  
들은 그 결과가 반드시 일치되지 않고  
있다.

Goldstein(1976), Lahe등(1977)은  
유아자폐증에서 DBH활성도가 감소되어  
있음을 보고한 바 있으며 Young등(1980)  
은 의미있는 차이가 없었다고 보고하여  
본 연구의 결과와는 일치되지 않는다.

그러나 Coleman등(1974), Belmaker  
등(1978), Garnier등(1986)은 유아자  
폐증군에서 대조군에 비하여 DBH활성  
도가 뚜렷이 높았음을 보고하여 본  
연구의 결과와 일치되는 소견이라 하  
겠다.

DBH활성도와 정신병리에 관한 연구  
는 극히 미미한 상태이며, Garnier등  
(1986)이 지능과의 관계를 보고한 바  
있는데, 유아자폐증군내에서, 지능이  
높을수록, DBH활성도가 높았다는  
보고를 한 바 있으나, 행동상의 특징과  
상관관계를 연구한 보고는 없는 상태  
이다.

DBH활성도와 연령과의 상관관계에  
있어서도, 유아자폐증군내에서의 대  
상군의 연령의 범위가 극히 제한되어  
있었기 때문에, 개체발생적인 과정에  
대한 연구보고는 없다.

결론적으로, 본 연구의 결과와 타  
연구결과들을 종합하면, 전형적 유  
아자폐증군에서 혈장 DBH활성도가  
대조군에 비하여 현저히 높고, 또한 전  
반적



발달장애군에서 대조군에 비하여, DBH활성도가 현저히 높으나, 전형군과 비전형군, 또는 비전형군과 대조군간에는 DBH활성도에 있어서, 의미있는 차이가 없다고 할 수 있으며, 이러한 소견은 유아자폐증의 생화학적인 원인중의 하나로서, catecholamine계가 관여하고 있을 가능성을 시사한다고 볼 수 있다.

또한 DBH활성도의 연령에 따른 변화로 미루어, 유아자폐증군에서의 개체발생적인 과정에서의 결합때문인 것으로 추정이 된다.

DBH활성도와 전반적 발달장애의 정신병리의 정도와는 의미있는 상관관계는 없는 것으로 생각된다.

현재로서는 DBH활성도의 개체발생적인 과정의 어느 단계에서 결합이 있는가에 대하여는 결론내리기 어려운 상태이며, 이는 추후의 연구과제가 될 수 있다.

또한, DA, 도는 NE의 대사물질에 관한 연구에서, 연구자에 따라 상이한 결과를 나타내는 것은 debrisoquin을 투여하여, 말초에서 일어나는 대사 과정을 차단시킴으로써, 연구의 타당도를 높여줄 수 있으리라 기대된다.

마지막으로는 유아자폐증에서 일어날 수 있는 행동상의 문제점을 좀더 자세하게 기술하고, DBH활성도와의 상관관계를 연구함으로써, 생화학적인 소견과 정신병리현상간의 상호관계에 대한 이해를 높여줄 수 있으리라 기대된다.

## References

조수철(1985) : 전반적 발달장애에 대한 임상적 연구. 신경정신의학 24 : 596-603  
 조수철 · 신민섭(1989) : 유아자폐증의 정신병리에 대한 객관적 평가. 신경정신의학 28 : 1055-1064  
 조수철 · 이명철 · 김상은(1990) : 유아자폐증의 단일 광자 방출전산화 단층촬영 소견과 정신병리와의 상호관계에 관한 연구. 정신의학 15 : 57-71  
 American Psychiatric Association(1980) : DSM-III, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 3rd ed. Washington DC  
 American Psychiatric Association(1987) : DSM-III-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Revised 3rd ed. Washington DC

Anderson LT, Campbell L, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH(1984) : Haloperidol in the treatment of infantile autism : Effects on learning and behavioral svmptoms. Am J Psychiatry 141 : 1195-1202  
 Belmaker RH, Hattab J, Ebstein RP(1978) : Plasma dopamine-beta-hydroxvlase in childhood psychosis J Autism Dev Disord 8 : 293-298  
 Bettelheim B(1967) : The empty fortress : Infantile autism and the birth of the self. New York, Free Press  
 Campbell M, Hardesty AS, Burdock EI(1978) : Demographic and perinatal profile of 105 autistic children. Psychopharmacol Bull 14 : 36-39  
 Campbell M, Anderson LT, Small AM, Perry R, Green WH, Caplan R(1982) : The effect of haloperidol on learning and behavior in autistic children. J Autism Dev Disord 12 : 167-175  
 Campbell, M, Small AM, Collins PJ, Friedman E, David R, Genieser NB(1976) : Lovodopa and levoamphetamine : A cross over study in schizophrenic children. Curr Ther Res 18 : 70-86  
 Cohen DJ, Shaywitz BA, Johnson WT, Bowers MB (1974) : Biogenic amines in autistic and atypical children. Arch Gen Psychiatry 31 : 845-853  
 Cohen DJ, Young JG(1977) : Neurochemistry and child psychiatry. J Am Acad Child Psychiatry 16 : 353-411  
 Coleman M, Campbell M, Freedman LS, Roffman M, Ebstein RP, Goldstein M(1974) : Serum dopamine-beta-hydroxylase levels in Down's syndrome. Clin Genetics 5 : 312-315  
 Courchesne E, Hesselink JR, Jernigen TL, Yeung-Courchesne R(1987) : Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism : Unusual findings with magnetic resonance imaging. Arch Neurol 44 : 335-341  
 DeMyer MK(1975) : The nature of neuropsychological disability in children. J Autism Childhood Schizophr 5 : 109-118  
 Folstein S, Rutter M(1977) : Infantile autism : A genetic study of 21 twins. J Child Psychol Psychiatry 18 : 297-321  
 Freedman LS, Oguchi T, Goldstein M, Axelrod F, Fish I, Dancis J(1972) : Changes in human serum-hydroxylase activity with age. Nature 236 : 310-311

- Garnier C, Comoy E, Barthelemy C, Lelord G(1986) : Dopamine-beta-hydroxylase(DBH) and homovanillic acid in autistic children. *J Autism Dev Disord* 16 : 23-29
- Gillberg C, Svennerholm L, Hamilton-Hellberg, C (1983) : Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid. *J Autism Dev Disord* 13 : 383-396
- Giller EL, Young JG, Breakfiles XO, Carbinari C, Bra-verman M, Cohen DJ(1980) : Monoamine oxidase and catechol-o-methyltransferase activities in cultured fibroblasts and blood cells from children with autism and the Giles de la Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 2 : 187-197
- Goldstein M, Mohanand P, Lee J, Coleman M(1976) : Dopamine-beta-hydroxylase and endogenous total 5-hydroxyindole levels in autistic patients and controls. In *The autistic syndrome* edited by Coleman M, North-Holland, Amsterdam, pp57-63
- Kato T, Kusuya H, Nagatsu T(1974) : A simple and sensitive assay for dopamine-beta-hydroxylase activity by dual-wavelength spectrophotometry. *Biochem Med* 10 : 320-328
- Kanner L(1943) : Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2 : 217-250
- Krug AD, Arick JR, Almond PG(1980) : Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 21 : 221-229
- Lake LR, Ziegler MG, Murphy DL(1980) : Increased norepinephrine levels and decreased dopamine-beta-hydroxylase activity in primary autism. *Arch Gen Psychiatry* 34 : 553-556
- Launay JM, Bursztejn C, Ferrari P, Dreux C, Braconier A, Fermanian J *Autism Dev Disord* (1987) : 17 : 333-347
- Minderra RB, Anderson GM, Volkmar FR, Akerhuis GW, Cohen DJ(1987) : Urine 5-hydroxyindoleacetic acid and whole blood serotonin and tryptophan in autistic and normal subjects. *Biol Psychiatry* 22 : 933-940
- Minderra RB, Anderson GM, Volkmar FR, Akerhuis GW, Cohen DJ(1989) : Neurochemical study of dopamine functioning in autistic and normal subjects. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 28 : 190-194
- Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C(1988) : Epilepsy in autism and autistic like condition. A population based study. *Arch Neurol* 45 : 666-668
- Riikonen R, Amnell G(1981) : Psychiatric disorder in children with early infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 23 : 747-760
- Ross DL, Klykylo WM, Anderson GM(1985) : Cerebrospinal fluid indoleamine and monoamine effects in fenfluramine treatment of autism. *Ann Neurol* 18 : 394
- Rutter M(1983) : Cognitive defects in the pathogenesis of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 24 : 513-531
- Small JG(1975) : EEG and neurophysiological studies in early infantile autism. *Biol Psychiatry* 10 : 385-397
- Szurek SA(1973) : Playfulness, creativity and schisms. In *Clinical Studies in Childhood Psychosis* edited by Szurek SA, Berlin IN, New York, Brunner/Mazel pp10-28
- Weinshilboun RM, Raymond FA, Eleback LR, Weidman WH(1973) : Serum dopamine-beta-hydroxylase activity : Sibling-sibling correlation. *Science* 181 : 943-945
- Wing L(1979) : The current status of childhood autism. *Psychol Med* 9 : 9-12
- Winsberg EG, Sverd J, Castells S, Hurwic M, Lerel JM(1980) : Estimation of monoamine and cyclic AMP turnover and amino acid concentration of spinal fluid in autistic children. *Neuropediatrics* 11 : 250-255
- World Health Organization(1989) : *International Classification of Diseases*, 10th ed Geneva
- Young JG, Cohen DJ, Capurulo BK, Brown SL, Maas JW(1979) : Decreased 24-hour urinary MHPG in childhood autism. *Am J Psychiatry* 136 : 1055-1057
- Young JG, Cohen DJ, Kavanagh ME, Landis HD, Shanywitz BA, Maas JW(1981) : Cerebrospinal fluid, plasma and urinary MHPG in children. *Life Sci* 28 : 2837-2845

Young JG, Kavanagh ME, Anderson GM, Shaywitz BA, Cohen DJ(1982) : Clinical neurochemistry of autism and associated disorders. *J Autism Dev Disord* 12 : 147-165

Young JG, Kyprie RM, Ross RM, Ross NT, Cohen DJ(1980) : Serum dopamine-beta-hydroxylase activity : Clinical applications in child psychiatry. *J Autism Dev Disord* 10 : 1-14

ABSTRACT

*Korean J Child & Adol Psychiatr* 2 : 76~86, 1991

THE CORRELATION BETWEEN ONTOGENESIS OF PLASMA  
DOPAMINE- $\beta$ -HYDROXYLASE ACTIVITY AND  
PSYCHOPATHOLOGY IN INFANTILE AUTISM

Soo Churl Cho, M.D., Yoo Hun Suh, M.D., Hun Sik Kim, M.D.  
*Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul*

Plasma dopamine- $\beta$ -hydroxylase(DBH) activity was measured in 37 autistic disorders, 26 atypical pervasive developmental disorders and 23 controls, to elucidate the biological etiology in pervasive developmental disorders.

The results are summarized as follows :

1) In the autistic group, the mean plasma DBH activity was significantly elevated compared to the atypical and control groups.

The mean plasma DBH activity was also significantly elevated in pervasive developmental disorders (autistic disorder + atypical developmental disorder) compared to control group.

2) In the atypical and control groups, the DBH activity significantly increased with age, but in the autistic group, the DBH activity was not significantly correlated with age.

3) No significant correlation was found between the DBH activity and the severity of psychopathology.

These findings support the hypothesis of a possible involvement of brain catecholamine dysfunction in the production of autistic symptoms, and this dysfunction might be due to the abnormal ontogenetic process of DBH activity in autistic disorders.