

## 틱 장애 및 소아기 발병 강박 장애

### TIC DISORDER AND OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER IN CHILDHOOD

홍 현 주\* · 송 동 호\*\*†

Hyun Ju Hong, M.D.,\* Dong Ho Song, M.D.\*\*†

**요 약 :** 뚜렛 장애는 음성틱과 운동틱을 특징으로 하는 소아기의 대표적인 신경발달학적 행동장애이다. 소아기 발병 강박장애는 강박장애의 한 아형으로써 틱장애와의 연관성이 알려져 있다. 두 질환은 처음 진단시, 40~75%에서 서로 공존질환으로서 발견되며, 유전학적으로도 관련성이 있으며 신경해부학적으로도 피질-선초체-시상 회로(cortico-striato-thalamic circuit)의 이상이 보고되며 증상적인 면에서도 유사점이 발견되고 있다. 최근 10여년 동안 틱장애와 소아기 발병 강박장애 영역에서는 놀라운 정도로 많은 연구들이 진행되었다. 본 연구는 뚜렛 장애를 포함하는 틱장애와, 소아 청소년 발병 강박 장애에서 1) 임상 양상 2) 유전학 및 역학 연구 3) 뇌영상 연구 4) 신경화학 5) 연쇄구균 감염 관련 소아기 자가면역성 신경정신과적 질환(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection : PANDAS)에 대해 고찰하고자 한다.

**중심 단어 :** 틱 장애 · 뚜렛 장애 · 강박장애.

## 서 론

## 틱 및 뚜렛 장애

뚜렛 장애를 포함하는 틱 장애와 소아기 발병 강박장애는 상당한 공통점이 발견되는 신경정신과적 질환이며 최근 10여년간 많은 연구들이 이루어졌다. 틱장애와 강박장애는 처음 진단시, 40~75%에서 서로 공존질환으로서 발견되며<sup>1)2)</sup>, 유전학적인 측면에서도 서로 관련성이 있다고 하며<sup>3-5)</sup> 신경해부학적으로도 두 질환 모두에서 기저핵이나, 피질-선초체-시상 회로(cortico-striato-thalamic circuit)의 이상을 보고하고 있으며<sup>6-9)</sup> 증상적인 면에서도 일정부분 유사점이 발견되고 있다.

본 연구에서는 소아 청소년기의 대표적인 신경발달학적인 행동장애인 뚜렛 장애를 중심으로 그와 연관이 있는 소아기 발병 강박 장애의 임상 증상, 유전학적 배경, 그리고 병태 생리에 대해 고찰하면서 그 관련성의 정도와 의의에 대해서 알아보하고자 한다.

뚜렛 장애는 1885년 Gilles de la Tourette이 처음으로 만성 운동 및 음성 틱을 학계에 보고하면서 알려졌다. “틱”은 일시적으로 증상을 억제할 수는 있지만 궁극적으로는 비수의적인 운동 증상이며 반복적으로 빠르게 비의의적인 움직임이나 소리를 말한다. 틱 증상의 종류와 유병기간에 따라서 DSM-IV에서는 여러 틱 장애가 존재한다. 현재 DSM-IV<sup>10)</sup>에서는 유병기간과 틱의 종류에 따라 일과성 틱장애, 만성 틱장애, 뚜렛 장애로 분류를 하고 있다.

단순 운동 틱은 개별적 근육군이 틱증상에 관여하게 되며 눈 깜빡임, 목 경련, 얼굴 찡그리기 등으로 나타나며 복합성 운동틱은 만지기, 냄새를 맡거나 뛰기, 발 구르기 등과 같이 좀 더 통합적이며 마치 목적을 가지고 하는 행동의 양상으로 나타난다. 음성틱은 코나 입의 목구멍을 통하여 흐르는 공기에 의해 생기며 기침소리, 쿵쿵거리기, 동물이 짓는 소리와 같은 단순 음성틱이나, 단어, 구 또는 외설증, 반항언어

\*한림대학교 의과대학 신경정신과학교실 Department of Neuropsychiatry Hallym University College of Medicine, Chuncheon

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

†교신저자 : 송동호, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92 연세대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 2019-3345 · 전송 : (02) 3462-4304 · E-mail : dhsong@yumc.yonsei.ac.kr

증 등의 복합 음성틱으로 나타날 수 있다<sup>11)</sup>.

뚜렛 장애는 틱장애 중 가장 심한 경우로 다수의 운동틱과 음성틱을 특징으로 하는데 18세 이전에 발병하여 1년 이상 만성적으로 호전과 악화를 반복한다<sup>11)</sup>. 전형적으로 초기 아동기에 틱 증상이 처음 발병한 후 조금씩 나빠지면서 초기 청소년기에 증상이 가장 심하게 나타난다. 그 후에 서서히 증상의 종류나 빈도, 그 정도가 감소하게 되어 90%의 환자는 상당한 정도로 증상이 관해되며, 18세 정도이면 40%의 환자가 증상이 없다고 보고한다(Fig. 1)<sup>12)13)</sup>.

뚜렛 장애의 빈도는 지역사회 역학 연구에서, 어린이의 경우 1%로 보고되는 등<sup>14-16)</sup> 상당히 흔한 편이나, 많은 경우 병이 아닌 나쁜 버릇으로 오인되기에 병원에 방문하는 경우의 빈도는 그보다 낮다. 뚜렛장애의 빈도는 남녀 성별에 따른 차이를 보이며 남자에게 특히 더 많은 빈도를 보이며, 임상군에서의 남녀 성비는 4~9 : 1로 월등히 남성에서 높다<sup>17-20)</sup>.

뚜렛 장애는 다양한 틱 증상으로 인해 사회적 직업적인 기능을 방해하며 주관적으로도 상당한 불편감을 준다<sup>10)</sup>. 직접적인 증상의 불편감과 만성감 외에도 강박장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 불안장애, 우울장애 등의 다양한 공존질환이 존재하기에 이환된 아동과 청소년들의 많은 기능적 장애를 초래한다<sup>11)21)</sup>.

### 소아기 발병 강박 장애

강박장애는 반복적인 강박 사고와 강박 행동을 특징으로 하며 이러한 증상으로 인해 개인의 생활에 상당한 장애를 야기할 때 진단된다. 강박 사고는 스스로도 부적절하거나 비합리적이라고 여겨지지만 지속적이고 침습적으로 떠오르는 생각, 영상, 충동을 의미하며, 강박 행동은 손씻기, 확인과 같은 반복적인 행동인데 어떤 불안이나 불편함을 감소시키기 위해

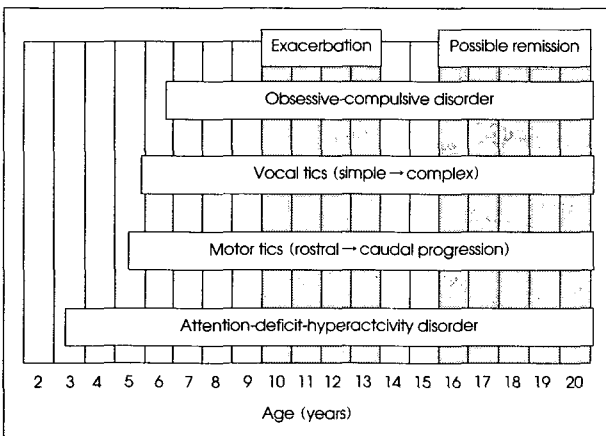


Fig. 1. Natural history of tourette's syndrome<sup>11)</sup>.

하는 것으로 여기며 강박사고에 따른 반응이기도 하다<sup>10)</sup>. 현재 DSM-IV 체계에서는 소아기 발병 강박장애에 대한 별도의 기준은 기술하고 있지 않다. 단지 소아의 경우 인지 능력의 특성을 고려할 때 강박 사고에 대한 저항, 통찰력, 그리고 자아 비동조적인 특징이 없을 수 있다는 것 정도만 언급된다<sup>10)</sup>.

예전에는 소아기 발병 강박 장애는 매우 드물다고 여겨졌었다. 하지만 소아 청소년 발병 그 빈도가 1~3.6%로 보고되고<sup>22-24)</sup>, 성인 강박장애의 3분의 1은 소아기에 발병한다고 보고되는 등<sup>25)</sup>, 과거 생각했던 것보다는 흔한 것임이 밝혀지고 있으나 실제 평가 및 치료에는 덜 노출되어 왔기에 과소 평가 되어 왔다.

일반적으로 성인의 강박장애는 소아 발병 강박 장애의 임상양상과 연장선상에 있으며, 경과 또한 만성적이고 호전과 악화를 반복한다는 점은 유사하다<sup>10)26-28)</sup>. 그러나 소아 청소년 발병 강박장애는 여러 가지 면에서 성인기에 발병하는 강박장애와는 차이를 보인다.

첫째로 성별 분포의 차이이다. 성인 강박장애의 경우는 남녀 성비가 거의 유사하거나, 여성이 조금 많다는 보고도 있지만<sup>29)</sup>, 소아기 발병 강박장애의 경우에는 임상군에서나 지역사회군을 대상으로 한 역학 조사 모두에서 남아가 적어도 1.5 배 이상 많다고 한다<sup>30-32)</sup>. 이러한 결과는 남성의 경우 여성보다 강박장애가 빨리 발병하는 것을 보여준다. 강박장애의 발병 연령은 크게 소아기 발병과 성인기의 두 시점에서 정점을 보인다. 이는 소아기 발병과 성인기 발병의 경우 서로 다른 원인이 작용할 수 있다는 것이며, 실제로 초기 발병의 경우 후기 발병보다는 더 강한 유전학적인 또는 생물학적인 측면이 작용할 수 있으며, 남성의 경우에는 강박장애에 대한 감수성이 더욱 높다고 할 것이다<sup>33)34)</sup>.

두번째로 동반 질환의 측면으로 특히 틱장애와의 관련성이다. 소아기 발병 강박장애의 경우에는 성인 강박 장애에 비해 틱장애와의 공존율이 월등하게 높으며 유전학적으로나 증상학적으로 상당한 관련성을 보여주고 있다. 특히 소아기 강박장애는 성인 강박장애와는 구별되는 한 아형이며 뚜렛 장애의 유전적인 변형일 수 있다는 주장이 제기되어 있다.

### 뚜렛 장애와 소아기 발병 강박장애와의 연관성

#### 1. 임상 증상의 유사성

일반적으로 강박장애에서 강박행동은 일차적으로 발생하는 강박사고와 관련되어있다. 즉 강박사고에 따른 불편함을 감소시키기 위해 강박행동을 하게 되는 경우가 많은 것이다. 하지만 틱장애와 동반되어 있는 소아기 발병 강박장애의 경우,

특징적으로 강박 사고와는 상관 없이 독립적으로 강박 행동이 발생한다. 이 증상은 틱장애에서의 틱 증상과 매우 유사하다. 예를 들면 특정한 강박사고 없이 두드리는 행동, 문지르는 행동, 깨우는 행동, 털을 뽑거나 피부를 잡아당기는 행동, 반복적인 의식(ritual)과 같은 비전형적이고 반복적인 행동들을 보이는 것이다<sup>35-39</sup>).

이 두 질환에서 공통적으로 관찰되는 또 다른 흥미로운 증상은 틱증상이나 강박행동이 일어나기 전에 주관적으로 경험하는 일종의 감각 현상이다. 틱장애의 경우 이러한 감각증상은 여러 가지 이름으로 명명되기도 하는데 Leckman은 전조 감각 충동(premonitory urge)이라는 용어로 표현하였다<sup>40</sup>. 이 감각은 틱에 선행해서 나타나며 전신적일수도 있고 국소적인 불편한 느낌일 수도 있지만 다양한 형태로 나타나는 신체 감각이며, 꼭 해야만 할 것 같은(just right) 느낌을 주며 틱을 하면 일시적으로 사라진다. 이러한 증상은 강박장애에서도 보이는데 특히 틱이 동반되어 있는 강박장애 환자군에서 더욱 많이 보고된다<sup>41</sup>. 이 감각 증상은 때로는 틱증상이나 강박증상 자체보다도 더 스트레스가 되기도 하며<sup>42</sup> 틱을 억제하는 능력을 더욱 촉진시키기도 하며<sup>42,43</sup> 약물반응의 예측에도 관여를 한다고 한다<sup>44</sup>. 그러나 그 정확한 정의나 그 의미에 대해서는 현재에도 계속 연구가 진행중이다.

## 2. 역학 및 유전적 배경

지난 10여년간 뚜렛 장애의 유전적 표식인자(genetic marker)를 찾으려는 노력이 수많은 연구자에 의하여 활발하게 이루어졌지만 불행히도 그 결과가 그리 만족스러운 것은 아니다. 쌍생아 연구를 통하여 뚜렛 장애의 발병에는 상당한 정도로 유전적인 요소가 관여함을 보여주고 있으며, 16쌍의 쌍생아가 대상인 한 연구에서는 일관성 쌍생아와 낮은 출산시 체중이 틱증상의 심각도를 예측해 주는 인자로 나타났다<sup>45</sup>. 그외 뚜렛 장애의 유전인자 발현에 영향을 미치는 요소로는 임신 초기의 모성 스트레스, 구역감과 구토가 거론된다<sup>46</sup>.

역학 및 공존 질환의 면에서 뚜렛 장애와 소아기 발병 강박장애는 밀접한 관련을 가지고 있다. 지역사회 역학 조사에서는 뚜렛 장애 환자의 7~40%에서 강박장애가 동반되고, 병원을 내원한 경우에는 더 높아 28~62%에서 동반되어 있었다<sup>18)20)47</sup>. 또한 강박장애 환자의 경우에도 틱장애가 동반되는 경우가 많은데 특히 소아 청소년 발병 강박장애의 경우에는 틱장애와의 공존율은 20~38%이며 평생 공존율은 26~59%로<sup>31)48-50</sup> 일반인들의 틱장애 유병율보다는 월등히 많을 뿐 아니라 성인 강박장애 환자군에서 틱장애 평생 공존율인 12~19%보다도 많은 수치이다<sup>29)38</sup>.

뚜렛 장애와 소아 청소년 발병 강박장애의 경우 유전학적

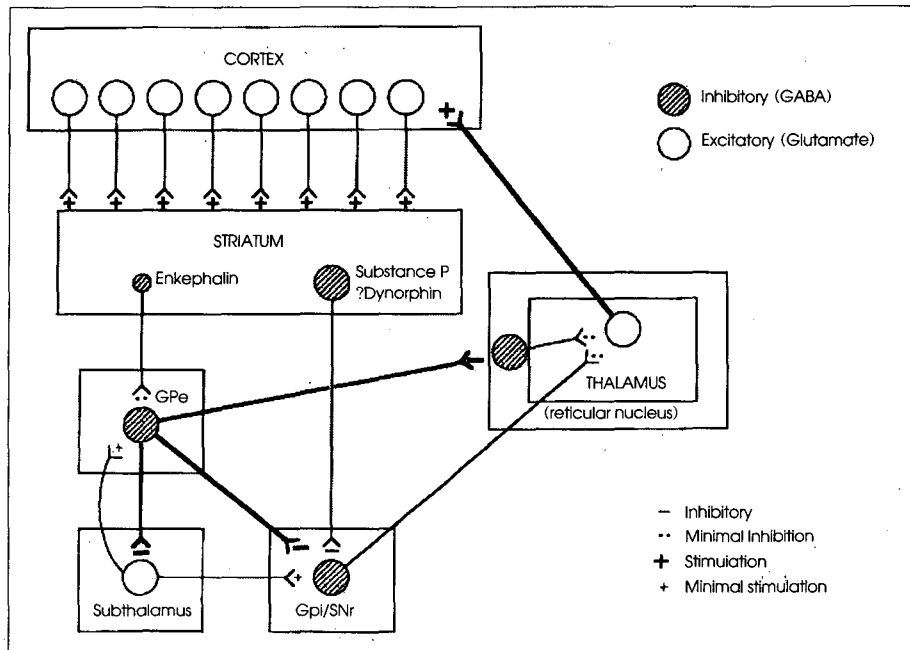
인 유사점도 발견된다. 뚜렛 장애에서는 강박장애의 동반 유무와 상관없이 대조군에 비해 그 직계가족에서 강박장애의 유병률이 증가되어 있다<sup>4</sup>. 이와 유사하게 소아 청소년기 발병 강박장애의 경우에도 성인 발병의 경우보다는 2배 이상 높은 가족 내 강박장애 및 틱 장애 발병율을 보였다. 하지만 성인 발병 강박장애의 경우에는 가족 내 틱장애의 유병율이 높지 않았다<sup>51)52</sup>. Leonards 등은 강박장애 환자의 일차 친척 141명을 조사하였는데, 30%의 소아 강박장애의 일차 친척에서 강박장애가 발견되었으며 틱장애는 44%에서 발견되었다고 보고하였다. 이러한 높은 유병율은 물론 일반인군에서 발견되는 두 장애의 유병율에 비해 매우 높은 것이다. 더욱 흥미로운 것은 일차 친척의 틱 장애 공존 여부가 해당 환자의 틱장애 공존 여부와는 전혀 무관하였다는 것이다. 이는 소아기 강박장애 자체가 틱장애의 유전적인 변형일 수 있다는 가설을 지지하는 소견이다<sup>1</sup>.

## 3. 뇌영상 연구

최근 유전학적인, 뇌영상학적인 연구들이 진행되면서 뚜렛 장애는 유전적인 요소와 환경적인 요소가 상호 작용하여 피질-선조체-시상-피질회로(cortico-striatal-thalamic-cortical circuitry, CSTC 회로)의 이상으로 발생하는 뇌발달 학적인(neurodevelopmental) 질환으로 인식되고 있다<sup>1)53</sup>. 비록 사후(postmortem) 뇌연구에서 뚜렛장애에만 해당되는 특정 변화를 확인할 수는 없었지만, 기저핵(basal ganglia), 특히 강박장애에서도 주요 병소로 받아들여지는 미상핵(caudate nucleus)과 안와 전전두피질(orbital prefrontal cortex)이 중요하게 거론된다(Fig. 2)<sup>1)54</sup>.

틱장애 환자에서는 정상인에 비해 좌측 피각(putamen)과 담창구(globus pallidus)의 부피가 감소되어 있고 정상적인 기저핵의 비대칭성 또한 감소되어 있다<sup>6)7</sup>. PET와 SPECT 연구와 같은 기능적인 연구 역시 좌반구의 배측선조(ventral striatum)의 대사 감소, 좌측 미상핵(caudate)과 양측 시상(thalamus)의 대사 감소, 좌측 피각-담창구의 혈류량 감소, 하측 선조와 전두엽 및 대상회 피질의 대사 저하, 안와 전두엽 피질, 하측 섬(inferior insula) 및 부해마 영역의 대사 저하가 보고되고 있다<sup>55)56</sup>. 특히 기저핵 부분의 대사 및 혈류 저하는 기능적인 뇌연구에서 공통적으로 보이는 소견이다.

현재까지 성인기 발병 강박장애와 구별되는 소아 청소년 발병 강박장애의 병리에 대한 생물학적 연구는 드물다. 일반적으로 강박장애 환자들을 대상으로 한 뇌 영상 연구에서 가장 일관된 소견은 안와 전두피질과 대상회(cingulate cortex)의 기능적인 과활성 소견이다<sup>57)58</sup>. 하지만 소아 청소년 발병 강박장애의 경우에는 성인과는 다른 양상을 보인다. 비록 불



**Fig. 2.** Hypothesized dysfunction of CSTC circuitry in Tourette's disorder. It is proposed that activity in the normal inhibitory (GABAergic) projections from striatum to GPe is reduced in Tourette disorder, either as an intrinsic, pathogenetic 'lesion', or as a distal consequence of some more proximal cause. Reduced inhibition of GPe inhibitory projection neuron to the subthalamic nucleus and Gpi/SNr would in turn decrease activity in thalamo-cortical excitatory neurons. Decreased activity in the thalamo-cortical neurons then initiates movement, which in Tourette's disorder manifests as a tic. (cited from Tourette's Syndrome. Ed by Léckman JF and Cohen DJ, Wiley, 1999).

충분한 숫자이지만 성인기 발병에 비해 소아기 발병 강박장애는 기저핵, 특히 선조체(미상핵과 조가비핵)의 이상을 많이 보고하고 있다<sup>59-61)</sup>. 이와 대조적으로 성인의 경우에는 기저핵의 구조 및 기능이상에 대한 보고는 일관적이지 않다. 이러한 기저핵의 이상은 뚜렛장애의 주요 이상 부위과 일치하는 부분이라 두 질환의 관련성에 대해서 의미있는 소견이라고 하겠다.

하지만 이러한 뇌영상 연구 결과의 해석에는 상당한 혼란 변수가 있다. 발달하는 뇌는 상당히 유연성이 있으며(plastic) 틱장애와 강박장애는 대부분 만성적인 경과를 취하기 때문에 특정 질병에 따른 발현이라는 요소 외에도 많은 요소들이 뇌의 구조와 기능을 변화시킬 수 있는 것이다. 즉 뇌영상연구에서 보인 특정 영역의 이상이 질병고유의 발현에 따른 뇌의 변화를 반영하는 것일 수도 있지만, 질병에 대한 뇌의 적응 과정을 반영하는 것인지는 분명치 않은 것이다. 게다가 대부분의 많은 연구들은 윤리적인 문제 때문에 실제 문제가 되는 소아가 아닌 성인을 대상으로 이루어 졌다. 뚜렛 장애의 경우, 상당수가 성인이 되면 증상이 관해되며 소아에 비해서는 만성적인 병에 의한 효과를 반영할 가능성이 높기 때문에 이러한 결과를 일반화하기엔 한계가 있다. 추후 소아를 대상으로 좀 더 안전한 방법으로 장기적인 추적 연구가 동

반될 때 이러한 부분이 분명해 질 것이다.

#### 4. 신경생화학 (neurochemistry)

틱장애에서 일정하게 보고되는 신경 전달체계의 이상은 도파민체계이다. 하지만 그 결과는 도파민 체계 자체의 복잡성과 일관성없는 연구 대상의 범위와 숫자 때문에 도파민 체계의 기능 증가나 감소라는 식의 간단한 결론이 나오지 않고 상당히 복잡하다. 최근의 한 연구에서는 뚜렛장애에서는 시냅스 전 도파민 재흡수-운반위치(presynaptic dopamine-uptake-carrier site)에서 3H-mazindol 결합율이 증가를 보고하고 있다. 이는 발달학적으로 배측 선조체(ventral striatum)와 관련된 변연계의 도파민계의 과분포(hyperinnervation)을 반영하는 것이라고 할 수 있으며 뚜렛 장애를 설명하는 중요한 가설 중 하나이다<sup>1)62)</sup>. 즉 선조체의 도파민 과분포는 시상핵 이하 부위의 글루타메이트(glutamate)의 작용을 억제하는 한편, 담창구와 흑질 부위에서 글루타메이트의 작용을 감소시켜서 결국 피질-선조체-시상-피질회로의 흥분성 기능을 억제시킨다(Fig. 2).

또한 최근의 PET 연구 역시 시냅스 전 도파민 운반체와 (presynaptic dopamine transporter)와 시냅스 후 도파민 수용체(D2 dopamine receptor)의 밀도가 증가되어 있음을 보고하며<sup>1)63)</sup>. 치료적인 측면에서도 haloperidol, pimozide와

같은 도파민 차단제가 효과적이라는 결과 역시 틱장애에서 도파민계와의 관련성을 지지한다.

강박장애에서 관련성을 인정받는 가장 대표적인 신경전달 물질은 세로토닌이다. 이러한 세로토닌과의 관련성을 지지하는 가장 강력한 증거는 강박장애의 치료에 선택적 세로토닌 재흡수 차단제가 효과적으로 작용한다는 점이다. Clomipramine이나 fluvoxamine과 같은 세로토닌 재흡수 차단제는 위 약보다도 좋은 효과를 보이며 30~50%까지 강박증상을 감소시킨다고 한다<sup>64</sup>.

그런데 소아기 발병 강박장애의 경우에는 일반적인 세로토닌 재흡수제에 치료반응이 좋지 못하다는 보고가 있다<sup>65</sup>. 이러한 소견은 소아기 발병 강박장애의 경우에는 세로토닌 외 다른 체계가 관여할 수 있다는 가능성을 보여주는 것이다. McDougle 등은 fluvoxamine만으로 치료반응이 만족스럽지 않은 강박장애 환자에게서 도파민 수용체를 차단하는 haldol을 병용처방하였을 때 61%의 환자가 증상의 호전을 보였다고 보고하였다. 특히 이러한 호전은 틱이 동반된 환자의 경우 더욱 그러하였다<sup>66</sup>. 틱이 동반된 강박장애의 경우는 소아기 발병 강박장애와 관련이 있다고 생각할 때, 소아기 발병 강박장애는 성인과는 다른 병태생리를 가지며 신경화학적 측면에서도 세로토닌 외에도 도파민이 같이 관여하는 것을 지지하는 결과라고 하겠다. 하지만 소아기 발병 강박장애 특이한 병태생리에 대한 연구는 아직 제한되어 있는 실정이다.

### PANDAS(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection)

최근 틱장애의 특정 아형과 강박장애는 일종의 자가 면역적인 기전에 의해서 야기될 수 있다는 주장이 제기되었다. Swedo 등에 의해 틱 장애를 동반하거나 동반하지 않는 소아 청소년 발병 강박장애의 특정 아형은 연쇄구균(Group A β-hemolytic streptococcus : 이하 GABHS)감염과 관련되어 증상이 발현된다고 하였다<sup>67</sup>. 이러한 가설은 연쇄구균 감염과 관련있는 rhematic fever의 신경정신과적인 증상의 발현인 Sydenham's chorea가 강박장애의 증상과 유사하며, 이와 비슷한 기전에 의해 틱장애나 강박장애가 발생할 수 있다는 것이 알려지고 나서 부터이다. 즉 GABHS는 감수성이 있는 개인에게서 기저핵과 그와 관련된 중추신경계에 자가 면역 반응을 유발하며, 이에 따라, 강박증상이나 틱 증상과 같은 다양한 신경학적 증상이 야기된다는 것이다(Fig. 3). 실제로 소아기 발병 강박장애와 틱장애의 경우 antineuronal antibody의 존재를 보고하고 있으며<sup>68-72</sup> 예비적인 동물연구에서도 이

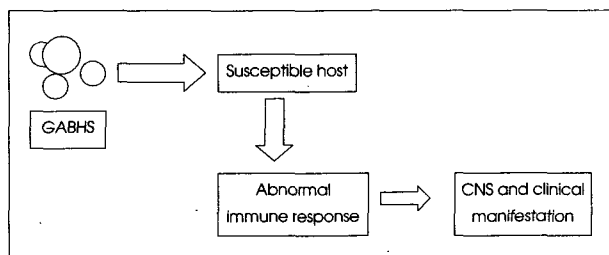


Fig. 3. Model of Pathogenesis of PANDAS. GABHS : Group-A β-hemolytic streptococcus.

러한 antineuronal antibody가 신경정신과적 질병에 중요한 원인적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다<sup>73-75</sup>.

이러한 일련의 질병을 연쇄구균 감염과 관련된 소아기 자가면역성 신경정신과적 질환(Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection ; PANDAS)라고 부르며 다음과 같은 임상적인 특징들을 가진다고 한다<sup>76</sup>.

- 1) 강박장애가 동반되거나 동반되지 않는 틱장애
- 2) 사춘기 이전의 발병
- 3) 갑작스런 발병과 함께 재발과 관해를 반복하는 임상경과
- 4) 증상 악화기에 신경학적인 이상(운동 증상 또는 과잉행동)이 동반
- 5) 증상의 악화와 GABHS감염과의 시간적인 관련성

이러한 가설은 치료적인 부분에서도 새로운 관점을 제시해 준다. 먼저 GABHS에 대한 항생제 예방요법의 효과에 대해서다. 페니실린 예방요법이 PANDAS군의 신경정신과적 증상의 빈도와 정도를 줄일 수 있는지에 대해서 이중 맹검 교차 비교를 통해 알아보았다. 그 결과 4개월동안의 페니실린 투약기간동안 위약보다 의미있게 강박증상과 틱 증상 정도를 호전시켰다<sup>77</sup>. 그러나 상당수의 환자는 페니실린이 투여되는 동안에도 GABHS 감염이 재발하였기 때문에 전체적으로는 페니실린이 GABHS의 감염 예방에 효과가 있다는것은 증명하지 못하였다. 그럼에도 불구하고 페니실린이 예방요법으로 효과가 있었던 군에서는 위약에 비해서 75%의 환자가 증상의 호전을 보였다는 점이 페니실린 예방요법의 가능성을 보여 준다고 할 수 있는 것이다.

또한 이중맹검으로 azithromycin(주 1회 투약)과 페니실린을 12개월 투여한 결과 GABHS 감염 빈도를 낮추었다는 보고도 있다<sup>78</sup>. 이와 같이 PANDAS에서 항생제 예방법에 관한 부분은 현재 미국 NIMH를 비롯하여 여러 기관에서 연구가 시행중이다.

최근의 이러한 항생제 요법 외에, PANDAS에서 가장 많이 알려진 치료방법은 정맥학 immunoglobulin 투여(IVIG)와 혈청 교환 요법(plasma exchange)이다. 이러한 광범위한

의미의 면역조절 요법은 1년 추적 관찰 후에도 의미있는 정도로 증상의 호전을 보고하고 있으나<sup>79)</sup> 그 기전은 비특이적인 면역학적인 기전에 의한 것으로 생각되며, 틱장애의 특이한 기전을 뒷받침해줄 이론적인 뒷받침은 아직 없다.

### 뚜렛 장애와 소아기 발병 강박 장애의 차이점

뚜렛 장애와 소아기 발병 강박 장애는 상기와 같이 상당부분을 공유하지만 분명히 구별되어지는 서로 다른 특징들을 가지고 있는 개별 질환들이다. 첫번째로 임상 증상의 측면이다. 뚜렛 장애는 음성틱과 운동 틱 증상이 있으며 강박장애는 반복적인 강박 사고와 강박 행동을 특징으로 한다. 둘 다 반복적이라는 점은 공통적이지만 틱장애의 경우엔 강박장애에서 보이는 관념적인(ideational) 요소가 없는 것이다. 두번째는 임상 경과이다. 뚜렛 장애는 만성적인 경과를 보이긴 하나 청소년기를 거치면서 증상의 빈도나 그 정도가 감소하게 되어 90%의 환자는 상당한 정도로 증상이 관해되며 18세 정도이면 40%의 환자가 증상이 없다고 한다<sup>12)13)</sup>. 반면 강박장애의 경우 호전과 악화를 반복하면서 만성적인 경과를 밟으며 성인까지 지속된다<sup>10)26)27)</sup>. 즉 대부분의 정신질환처럼 강박 장애는 상당히 이질적인 질환이며 이중 특정 아형만이 뚜렛 장애와 관련있다고 할수 있을 것이다. 강박 장애 군 내에서 이러한 아형의 분류 및 뇌에서의 해부학적 및 기능의 차이와 같은 정교한 부분은 추후 연구가 진행되어야 밝혀질 것이다.

### 결론

소아 정신과의 질환은 유전자와 환경과의 상호작용에 의해서 뇌의 특정 영역의 신경 회로 이상이 야기될 때 발생한다고 개념지을 수 있다. 뚜렛 장애는 초기 뇌발달에서 환경과 유전적인 요소의 상호작용을 연구할 수 있는 좋은 모델 질환이 된다. 그 이유는 첫번째로 분명한 표현형을 가지고 있는 유전적인 증후군이며 두번째는 그 중심병리에는 전두엽-피질하 회로의 이상이 관여하며 이 회로는 주의력 결핍 과잉행동장애와 같은 다른 소아 정신과적 질환의 병리에도 작용하기 때문이다. 세번째는 신경전달물질의 측면인데, 뚜렛 증후군의 발병에는 주의력 결핍과잉행동장애, 강박장애와 같은 다른 소아 정신과 질환과도 관계가 있는 전통적인 신경전달물질들이 관여한다.

최근 뇌영상연구와 유전학적인 연구들이 활발하게 이루어지면서 새로운 관점으로 정신과 질환을 이해할 수 있게 되었다. 틱장애와 그와 연관된 소아기 발병 강박장애의 경우에도

최근 10여년 사이에 상기와 같은 새로운 연구 결과들이 쏟아졌다. 이러한 빠른 발전에 비추어보면 향후에는 질병에 대한 깊은 이해뿐 아니라 치료적인 부분에서도 획기적인 변화가 있을 것이라고 기대한다. 즉 틱장애의 감수성있는 유전인자의 발견이 이루어지고 각각의 증상에 관여하는 뇌의 신경 회로의 범위와 그 기능에 대해서 분자생물학적인 수준까지 이해가 깊어진다면 보다 새로운 관점의 치료법이 도출될 수 있을 것으로 기대된다.

### References

- 1) Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: A 2-to 7-year follow up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1244-1251.
- 2) Frankel M, Cummings JL, Robertson MM, Trimble MR, Hill MA, Benson DF. Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1986;36:378-382.
- 3) Pauls DL, Lechman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviours: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 1986;315:993-997.
- 4) Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrom. *Am J Hum Genet* 1991; 48:154-163.
- 5) Pauls DL, Alsobrook JPII, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
- 6) Singer H, Reiss A, Brown JE, Aylward EH, Shih B, Chee E, et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette syndrom using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 1993;43: 941-949.
- 7) Peterson BS, Riddle MA, Cohen DJ, Smith JC, Hardin MT, Leckman JF. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using 3-dimensional reconstruction technique from magnetic resonance images. *Neurology* 1993;43:941-949.
- 8) Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, et al. Neural correlates of factor analyzed OCD symptom dimensions:a PET study. *CNS Spectrums* 1998;3:37-43.
- 9) Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, et al. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:326-333.
- 10) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th Ed. APA press. Washington DC:1994.
- 11) Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1184-1192.
- 12) Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, et al. Course of tic severity in Tourette's syndrome: the first

- two decades. *Pediatrics* 1998;102:14-19.
- 13) Burd L, Severud R, Klug MG, Kerbeshian J. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med* 1999;27:295-302.
  - 14) Kadesjo B, Gillberg C. Tourett's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2000;39:548-555.
  - 15) Hornsey H, Banerjee S, Zeitlin H, Robertson M. The prevalence of Tourette syndrome in 13-14 year-olds in mainstream schools. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:1035-1039.
  - 16) Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, Como PG, Brower C, Eapen S, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and as with placement in special education. *Neurology* 2001;57:1383-1388.
  - 17) Burd L, Kerbeshian J, Wikenheiser M, Fisher W. A prevalence study of Gilles de la Tourette syndrome in North Dakota school age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1986;25:552-553.
  - 18) Apter A, Pauls DL, Bleich A, Zohar AH, Kron S, Ratzoni G, et al. An epidemiological study of Gilles de la Tourette's Syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:734-738.
  - 19) Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Stangle DK, Tweed DL, Erkanili A, et al. The Great Smoky Mountains study of youth-goals, design, methods, and the prevalence of DSM III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1129-1136.
  - 20) Caine ED, McBride MC, Chiverton P, Bamford KA, Rediess S, Shiao J. Tourette's syndrome in Monroe County school children. *Neurology* 1988;33:377-385.
  - 21) Groot CMD, Janus MD, Bornstein RA. Clinical predictors of psychopathology and neurobiology in child and adolescents with Tourette syndrome. *J Psychiat Res* 1995;29(1):59-70.
  - 22) Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg CZ, Kalikow K, et al. Obsessive compulsive disorder in adolescence: An epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:764-771.
  - 23) Vallen-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, Waller JL, KeKeown RE, Addy CL, et al. Frequency of obsessive compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:782-791.
  - 24) Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL, Apter A, Bleich A, Kron S, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorders and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1057-1061.
  - 25) Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:317-322.
  - 26) Flament MF, Koby E, Rapoport JL, Berg CJ, Zahn T, Cox C, et al. Childhood obsessive compulsive disorder: A Prospective follow-up study. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33(6):1025-1037.
  - 27) Toro J, Cervera M, Osejo E, Salamero M. Obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescent: A clinical study. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33(6):1025-1037.
  - 28) Wever C, Rey JM. Juvenile obsessive-compulsive disorder. *Aus New Zealand J Psychiatry* 1997;31:105-113
  - 29) Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;53(suppl):10-13.
  - 30) Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001;179:324-329.
  - 31) Hanna GL. Demographic and clinical features of obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:19-27.
  - 32) Last CG, Strauss CC. Obsessive-Compulsive disorder in childhood. *J Anxiety Disorders* 1994;3:295-302.
  - 33) Bolton D. Annotation: Developmental issues in obsessive-compulsive disorder associated with brain lesion. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:131-137.
  - 34) Goldstein RB, Wickramaratne PJ, Horwath E, Weissman MM. Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:271-278.
  - 35) Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome: a phenomenological analysis. *Br J Psychiatry* 1988;152:383-390.
  - 36) George MS, Trimble MR, Lees AJ. The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome: a phenomenological analysis. *Br J Psychiatry* 1988;152:383-390.
  - 37) Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessions in obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3 suppl):18-23.
  - 38) Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, Baer L, Boyarsky BK, Leckman JF, et al. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorders: A comparison of symptoms in 70 patients. *Br J Psychiatry* 1994;164:469-473.
  - 39) Leckman JF, Grice DE, Barr LC, de Vries AL, Martin C, Cohen DJ, et al. Tic-related vs non-tic-related obsessive-compulsive disorder. *Anxiety* 1995;1:208-215.
  - 40) Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993;150:98-102.
  - 41) Miguel EC, Baer L, Coffey BJ, Rauch SL, Savage CR, O'Sullivan RL, et al. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 1997;170:140-145, Leckman.
  - 42) Cohen AJ, Leckman JF. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1992;53:319-323.
  - 43) Bullen JG, Hemsley DR. Sensory experience as a trigger in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Behav Ther Exp Neurol* 1995;65:273-280.
  - 44) Shavitt RG, Rosario-Campos MC, Mercadante MT, et al. Sensory phenomena in OCD and response to clomipramine. In: *New Research Program and Abstract of the 151<sup>st</sup> Annual Meeting of*

- the Americal Psychiatric Association; June 3, 1998; Toronto, Ontario, Canada. Abstract NR 598:228-229.
- 45) Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 1992;42:652-658.
  - 46) Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, clubb M, Walkup JT, Stevenson J, Pauls D. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:220-226.
  - 47) Grad LR, Pelcovitz D, Olson M, Matthews M, Grad GJ. Obsessive-compulsive symptomatology in children with Tourette's syndrome. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1987;26:69-73.
  - 48) Riddle MA, Seahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, et al. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: Phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:766-772.
  - 49) Thomson PH, Mikkelsen HU. Course of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A prospective follow up study of 23 Danish cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1432-1440.
  - 50) Miguel EC, de Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol* 2001;85: 43-55.
  - 51) Kolada JL, Bland RC, Newnab SC. Obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;376:24-35.
  - 52) Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwe H, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder: The cross national collaborative group. *J Clin Psychiatry* 1994;55:S3:5-10.
  - 53) Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-1586.
  - 54) Peterson BS. Neuroimaging studies of Tourette syndrome: a decade of progress. In: Cohen DJ, Jankovic J, Goetz CG, eds. Tourette syndrome. Vol 85 of *Advances in neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2001. p.179-196.
  - 55) Braun AR, Stoetter B, Randolph C. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:277-281.
  - 56) Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Dhawan V, Budman C, et al. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology* 1997;48:927-934.
  - 57) Brody AL, Baxter LR Jr. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: Advances in understanding the mediating neuroanatomy. In Westenberg JA, Den Boer DL, ed. *Advances in the neurobiology of anxiety disorders*. New York: Wiley; 1996. p.313-331.
  - 58) Insel TR, Winslow JT. Neurobiology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clin North Am* 1992;15:813-824.
  - 59) Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF, Friedland RP, Rapoport J, Rapoport SI. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988;145:1089-1093.
  - 60) Rosenberg DR, Keshaven MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, et al. Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:824-830.
  - 61) Bebkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: Patients treated with clomipamine. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:840-848.
  - 62) Singer HS. Current issues in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2000;15:1051-1063.
  - 63) Ernst M, Zaketkin AJ, Jons PH, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM. High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:86-94.
  - 64) Henin A, Kendall PC. Obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence. In: Ollendick TH, Prinz RJ, editors. *Advances in clinical child psychology*. New York: plenum Press; 1987. p.75-131.
  - 65) Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Marina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:368-373.
  - 66) McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-308
  - 67) Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on anti-neuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994;93:3323-326.
  - 68) Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dev Behav Pediatr* 1994;15:421-425.
  - 69) Singer HS, Giuliano JS, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP Benson M, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 1998;50:1618-1624.
  - 70) Morshed SA, Parveen S, Lechman JF, Mercadante MT, Bittencourt Kiss MH, Miguel EC, et al. Antibodies against neuronal nuclear cytoskeletal and streptococcal epitopes in children adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea, and autoimmune disorders. *Biol Psychiatry* 2001;50:566-577.
  - 71) Wendkandt JT, Grus FH, Hansen BH, Singer HS. Striatal antibodies in children with Tourette's syndrome: multivariate discriminant analysis of IgG repertoires. *J Neuroimmunol* 2001; 119:106-113.
  - 72) Loiselle CR, Wendlandt JT, Rohde CA, Singer HS. Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2003;28:119-125.
  - 73) Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin Wi. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci* 2004;



- 24:1780-1791.
- 74) Taylor JR, Morshed SA, Parveen S, Mercadante MT, Seahill L, Peterson BS, et al. An animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2002;159:657-660.
- 75) Mima T, Matsuoka T, Hallett M. Functional coupling of human right and left cortical motor areas demonstrated with partial coherence analysis. *Neurosci Lett* 2000;287:93-96.
- 76) Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry* 2004;9:900-907.
- 77) Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario Campos MC, do Valle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 2000;157:2036-2038.
- 78) Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999;45:1564-1571.
- 79) Snider LA, Swedo SE. Antibodies prophylaxis against group A beta-hemolytic streptococci with azithromycin and penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Pediatric Research: Pediatric Academic Societies' Annual Meeting*. Vol. 55 (4), 2004, p69A.

ABSTRACT

*Korean J Child & Adol Psychiatr* 16 : 183~191, 2005

**TIC DISORDER AND OBSESSIVE COMPULSIVE  
DISORDER IN CHILDHOOD**

**Hyun Ju Hong, M.D., Dong Ho Song, M.D.**

*Department of Neuropsychiatry, Hallym University College of Medicine, Chuncheon*

Tic disorder including Tourette's disorder is a neurodevelopmental disorder that appears in childhood and characterized by the presence of motor and vocal tics. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder (OCD) is suggested to be a phenomenologically and etiologically distinct subtype of OCD, bearing a close genetic relationship to tic-disorders. Tourette's disorder and OCD are comorbid in 40-75% of patients initially diagnosed with either disorder. Basal ganglia and cortico-striato-thalamic circuits are implicated in the pathophysiology of both disorders and these disorders have similar clinical features. Over the past decades, the progress in research on Tourette's disorder and OCD has been extraordinary. This review describes some of important insights from these work, involving these areas : 1) clinical implication 2) genetics and epidemiology 3) brain imaging study 4) neurochemistry 5) pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS).

**KEY WORDS** : Tic/Tourette's disorder · Obsessive-compulsive disorder · Childhood.