

자폐 장애에서의 국소 대뇌관류 이상

김수진¹⁾ · 김봉년²⁾ · 조수철²⁾ · 강제욱²⁾ · 김재원²⁾ · 신민섭²⁾ · 정광모²⁾ · 김효원²⁾
서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁾ 소아 · 청소년정신과²⁾

Regional Cerebral Perfusion Abnormalities in Autistic Disorder : Statistical Parametric Mapping Analysis

Su-Jin Kim, M.D.¹⁾, Boong-Nyun Kim, M.D., Ph.D.²⁾, Soo-Churl Cho, M.D., Ph.D.²⁾,
Je-Wook Kang, M.D.²⁾, Jae-Won Kim, M.D., Ph.D.²⁾, Min-Sup Shin, Ph.D.²⁾,
Kwang-Mo Cheong, M.D.²⁾ and Hyo-Won Kim, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neuropsychiatry, ²⁾Division of Child and Adolescent Psychiatry,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : Autism is a well-known psychiatric disorder that is presumed to have a neural basis. To investigate the underlying neurofunctional abnormalities of autism, the authors performed single photon emission computed tomography (SPECT) on children with autism.

Methods : Fifty-five children with untreated autism (47 boys and 8 girls, mean age=50.6±20.28 months) were selected from among the patients visiting the child and adolescent psychiatric clinic of Seoul National University Hospital. Psychiatrists had diagnosed the participants according to the DSM-IV criteria for autistic disorder and the Childhood Autism Rating Scale (CARS) criteria for a diagnosis of autism. All participants were examined using 99mTC-HMPAO Brain SPECT. Using statistical parametric mapping (SPM) analysis, we compared the participants' SPECT images to standardized SPECT images of normal children, which had been retrospectively selected by the authors, on a voxel by voxel basis. Voxels with a p-value less than .001 were considered to be significantly different.

Results : The autistic group showed significant hypoperfusion in the right medial frontal gyrus, right precentral gyrus, and left precuneus gyrus. In addition, they showed no significant hyperperfusion areas when compared to the control group.

Conclusion : The findings of hypoperfusion in the medial-frontal lobe and precuneus are accord with hemodynamic abnormalities that have been already reported. Therefore, these findings are compatible with the recently suggested "theory of mind" hypothesis and the disturbances in attention shifting that have been observed in autistic children.

KEY WORDS : Autistic Disorder · SPECT · Pathophysiology.

서 론

자폐 장애 (autistic disorder)는 사회적 상호 관계와 언어적, 비언어적 의사 소통의 질적인 장애와 더불어 반복적이고 제한적이며 상동적인 행동을 특징으로 하는 심각한 발달

장애로서,¹⁾ 다양한 원인에 의해 유사한 증상을 보이는 증후군의 성격을 보이는 질환으로 받아들여지고 있다.²⁻⁴⁾ 이 때문에 이들 원인들에 의해서 유발되는 공통적인 뇌의 구조적 문제 혹은 기능적인 문제가 존재한다는 가정 하에 자폐 아동을 대상으로 한 뇌의 구조적, 기능적 이상을 밝히기 위한 연구가 이루어져 왔다.

전산화단층촬영 (Computed Tomography, CT)이나 자기공명영상 (Magnetic Resonance Image, MRI)를 이용한 구조적 영상 연구에 의해 뇌의 다양한 부위의 해부학적 이상 소견이 보고되고 있지만, 아직까지 일관된 소견을 얻지는 못하고 있다. Courchesne 등⁵⁾은 자폐 장애 환자에서 소뇌의 충부 (cerebellar vermis) 중 신소뇌 충부 (neocerebellar ver-

접수완료 : 2009년 5월 15일 / 심사완료 : 2009년 7월 29일
Address for correspondence : Boong-Nyun Kim, M.D., Ph.D., Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-769, Korea
Tel : +82.2-2072-3647, Fax : +82.2-744-5774
E-mail : kbn1@snu.ac.kr

mis)의 면적이 감소되어 있다고 하였으나, 이후 연구에서 지속적으로 재현되지 못했으며, Sparks 등⁶⁾은 자폐 아동에게서 편도체(amygdala)와 해마(hippocampus)의 용적 증가가 관찰되었지만 전체 뇌 용적을 고려해 교정하였을 때 뚜렷한 차이가 없음을 보고한 바 있다. 이에 따라 최근 단일 광전자 방출 전산화단층촬영(Single Photon Emission Spectrometry, SPECT), 양전자단층촬영(Positron Emission Tomography, PET), 기능적 자기공명영상(functional Magnetic Resonance Image, fMRI)와 같은 기능적 뇌 영상 연구를 위한 도구의 발달이 이루어지면서 이를 통해 자폐 장애의 기능적 이상을 밝혀 질병의 기전을 알아보려는 시도가 활발히 이루어지고 있다.

Zilbovicius 등⁷⁾은 21명의 자폐 아동을 대상으로 PET를 이용한 연구를 시행해서 양측 측두엽(both temporal lobe)의 혈류 감소를 보고한 바 있으며, Ohnishi 등⁸⁾은 SPECT를 이용한 연구에서 내측 전전두엽(medial prefrontal cortex)과 전대상회(anterior cingulate gyrus, AC)를 포함한 여러 영역의 혈류 이상을 보고한 바 있다. 한편, 보다 최근에는 사회적 관계 형성 능력, 주의력 등을 살펴볼 수 있는 특정한 과제를 수행하게 하면서 fMRI 등의 기능적 뇌 영상 연구를 시행하여 각각의 능력과 뇌 내 특정 부위의 이상 소견 사이의 연관성을 보고하는 연구가 각광을 받고 있다.⁹⁻¹¹⁾

그러나 이와 같이 기능적 영상 연구에서도 다양한 영역의 이상 소견들이 보고되고 있어 일관된 이론으로 설명하기는 어려운 실정인데, 이는 기존 연구들의 여러 제한점에 의한 것일 가능성이 있다.

그 중 하나는 과거의 기능적 뇌영상 연구 중 상당 수는 관심 영역(region of interest, ROI) 접근법을 이용하여 영상을 분석하였다는 점이다.¹²⁾ 이 방법은 3차원적 구조로 이루어진 뇌를 2차원적인 방법으로 평가하며, 관심 영역 이외의 영역은 분석 대상에서 제외되어 뇌의 이상 부위를 찾아내는 민감도가 낮아지고 개인 간의 해부학적인 차이를 적절히 제거해내지 못한다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 개발된 것이 관심 기능(function of interest, FOI) 접근법으로서, 이는 모든 복셀(voxel)에 대한 통계적 분석을 통해 뇌의 전 영역의 이상을 표준화된 공간 내에서 분석하는 방법이다. 이러한 관심 기능 접근법 중 하나가 통계적 매개 변수 지도(statistical parametric mapping, SPM) 방법으로 이를 이용하면 PET이나 SPECT의 영상을 표준화된 공간에 정규화시킬 수 있을 뿐만 아니라, 영상에 대한 통계 분석도 가능하다.

또한, 대부분의 자폐증에 대한 뇌영상 연구의 경우 대상군이 10~20명 정도의 비교적 적은 수로 이루어져 있는 경우가 많아, 결과의 해석에 한계가 있을 수 있다는 점이다. 이

외에도 진단을 받은 이후 약물 치료를 비롯한 다양한 치료적 개입을 통제하지 않은 연구가 많았다는 점인데, 소아기의 뇌 발달에 있어 여러 개입에 의해 기능적 변화를 유발할 수 있다는 것이 알려져 있어 이 역시 중요한 문제일 수 있다. 이에 더불어, 과제 수행과 연관해서 시행된 연구들은 그 대상이 주로 기능이 좋거나, 성인기 자폐 장애군을 대상으로 하여 시행되었는데, 대부분의 자폐 아동들은 기능이 좋지 못하다는 점에서 고기능군을 대상으로 한 연구의 경우 전체 자폐 장애의 특징을 대변하는 데에 문제가 있을 수 있으며, 성인이 연구 대상이 된 경우는 특히 다양한 개입의 영향에서 자유롭지 못하다는 문제가 제기될 수 있겠다.

이에 본 연구에서는 기존 연구의 한계를 극복하기 위해 약물 치료의 경력이 없는 군을 대상으로 하고, 본원에서 진단된 직후에 연구에 참여토록 하여 치료적 개입의 가능성을 최소화한 상태에서, 55명의 비교적 다수의 자폐 장애군을 모집하여 이들을 대상으로 휴지기(resting state)에 SPECT 연구를 시행하고 SPM 방법을 이용하여 정상 대조군과 환자군 간의 국소 대뇌 관류량의 차이를 분석하여 규명하고, 이를 근거로 자폐 장애의 병태 생리학적 특징을 알아보고자 하였다.

방 법

1. 대 상

1) 환자군

2002년 2월부터 2003년 12월까지 서울대학교병원 소아-청소년 정신과 외래를 방문한 환아들 중에서, 소아정신과 전문의의 평가에 의해 DSM-IV의 자폐 장애의 진단 기준을 만족시키는 환아를 대상군으로 선정하였다. 보다 객관성을 부여한 선정을 위해 이들에게 한국판 소아기 자폐증 평가척도(Childhood Autism Rating Scale-Korean version, K-CARS)를 시행하여 28점 이상인 자폐 아동을 선택하였고, 결과적으로 총 55명이 연구 대상으로 선정되었으며, 신경학적인 이상이나, 심각한 신체적 질병이 동반되거나, 두부 외상, 간질의 병력이 있는 경우, 다른 유전 질환의 표현형을 보이는 경우 대상군에서 배제되었다.

K-CARS는 자폐 장애와 기타 다른 발달 장애를 구별하고 자폐의 정도를 구분하기 위한 목적으로 고안된 척도로서 광범위한 자료에 근거한 정의를 반영하고, 여러 진단 기준에서 제시하는 문항들을 포함하고 있으며, 주관적 임상적 판단 대신 직접적인 행동 관찰에 기초한 객관적이고 수량화된 척도로서 취학 전 아동을 포함한 전 연령군에서 사용이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 15개 영역(사회 연관성, 비언어

적 의사 소통, 언어적 의사 소통 등)에서 아동의 행동이 연령에 적합한 행동에서부터 심하게 비정상적인 행동 까지 4 점 척도로 평가되며, 15개 영역의 점수를 합하여 진단 분류를 하도록 되어 있다.¹³⁾

기존 연구에서 신뢰도와 타당도가 높다고 보고되고 있으며,¹⁴⁾ 자폐증 진단 면접-개정판(Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R)를 비롯한 다른 자폐증과 연관된 평정 척도와 높은 상관을 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 신민섭 등¹⁴⁾이 시행한 국내 표준화 연구에서 자폐 장애와 다른 발달 장애와의 절단점(cut-off point)을 28점으로 보고하고 있어, 본 연구의 기준으로 삼았다. 아울러, 본 연구는 병원 내 윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 얻어 시행되었음을 밝혀둔다.

2) 대조군

정상 아동들을 모집하여 핵의학적 검사를 하는 것은 윤리적인 문제가 있으므로, 대조군은 과거 핵의학 검사가 이루어진 아동들을 대상으로 한 후향적 자료 수집을 통해 결정되었다. 1999년부터 2001년까지의 3년 동안 본원 핵의학과에서 본 연구와 동일한 기종의 뇌 SPECT를 촬영한 아동들 중에서 다음 기준을 만족시키는 아동들이 대조군에 포함되었다. 첫째, 뇌파, MRI, SPECT 모두에서 이상 소견이 없는 경우, 둘째, 병력지 검사상 의식 상실의 병력이나 뇌의 기질적 이상을 시사하는 증상이 없는 경우, 셋째, 평가상 심리 검사가 포함되어 있으며 지능 검사 상 정상 범위의 지능을 가지는 경우, 넷째, 임상 면담 기록 상 행동 이상, 특히 자폐 장애에서 관찰되는 소견이 나타나지 않는 경우로 하였다. 그 결과 총 17명이 대조군으로 선정되었다. 이들 중 11명은 긴장성 두통을 주증상으로 하는 특정 불능의 신체화 장애(somatiform disorder, NOS)로 진단이 가능하였고, 5명은 특정한 진단군으로 분류할 수 없었는데, 이들은 교통 사고와 같은 정도의 신체 상해 후에 이루어진 일반적 검사로 SPECT가 시행된 경우였으며, 나머지 1명은 반복되는 두통이 주증상으로 나타나는 정도의 우울 증상을 보이는 적응 장애로 진단되었다.

2. 뇌 SPECT 영상 촬영

우선, 연구 대상에 포함된 모든 아동들을 어둡고 조용한 방에 눕힌 뒤 눈을 감게 하여 시청각적인 자극이 없는 상태에서 7~10mg/kg의 chloral hydrate를 경구로 투여하여 진정을 유도하였다. 이후 555MBq 99m-Tc-HMPAO를 정주한 후, 저에너지 고해상도(Low-energy, high-resolution) 평행다중구멍 조준기(parallel hole collimator)를 부착한 3중 헤드 감마 카메라(Prism 3000 ; Picker International,

Cleveland, OH)를 사용하여 환자의 머리 주위로 360도로 회전시켜가면서 매 3도마다 20초간 120개의 정적 투사 영상을 얻었다. 투사영상 획득에는 140keV 광절정 중심에 15%의 대칭 에너지 창을 이용하였다. 이때 매 투사 영상마다 8만 계수 이상을 128×128×64 matrix로 검출기에 연결된 컴퓨터에 수록한 후 Metz여과기(x=1.5~2.0)와 여과 후 역투사(filtered backprojection) 방법을 이용하여 재구성 한 후 Chang의 방법으로 감쇠를 보정하였다. 결과적으로 횡단면에 대해 대뇌의 가장 윗부분부터 소뇌의 아래 끝까지 40~50개의 단면으로 재구성되었고, 각 단면의 두께는 2.26mm이며 크기는 128×128 화소였다.

3. 뇌 SPECT 영상 처리

영상을 광 디스크에서 Digital DEC alpha로 이동 저장시킨 후 PRISM SPECT 파일을 Analyze 형식으로 변환하여, SPM 99(Statistical Parametric Mapping 99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) 소프트웨어가 인식할 수 있도록 하였다.

변환된 영상을 SPM 99에 입력하고 MNI(Montreal Neurological Institute, McGill University, CA) 표준 지도 위에 공간 정규화 되도록 하였다. AC-PC 선(anterior commissure-posterior commissure line)을 표준 지도의 y축, mid-sagittal plane을 표준 지도의 z-x면과 일치시킨 후 각 영상과 표준 지도의 뇌피질 경계가 일치하도록 부분 선형적으로 변형, 선형화한 비선형(linearized nonlinear)방법으로 개인에 따른 뇌피질 및 내부 구조의 미세한 차이를 제거하였다. 공간 정규화 된 영상의 원점을 지나는 세 방향 단층면과 표준 영상의 동일 단층면을 동시에 디스플레이하여 사용자가 정규화의 적절성 여부를 판단하였다. 또한 신호 대 잡음 비(signal to noise ratio)를 높이기 위하여, 16mm FWHM(full width at half maximum) 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 중첩적분(convulsion)하여 편평화(smoothing)하였고, ANCOVA를 사용하여 전체적 표준화(global normalization)를 시행하였다.

4. 자료 분석

SPM 99를 사용하여 대조군과 환자군의 뇌혈류 차이를 매 복셀(voxel)에 대해 비교, 평가하였다. 환자군과 대조군 사이의 유의한 연령 차가 존재했기 때문에 연령을 공변량(covariate)로 하는 ANCOVA를 이용하여 그 차이를 평가하였다. 해석상의 편의를 위하여 t 값을 표준 가우스 분포의 Z-값으로 변환하여 p<.001(uncorrected)의 유의수준에서 환자군에서 대조군에 비해 유의한 혈류 변화를 보이는 영역을 찾았다.

결 과

1. 인구학적 변수 및 K-CARS 점수

환아군은 47명의 남아와 8명의 여아로 이루어져, 대조군 (남 : 여=13 : 4)과 유의한 차이가 없었다. 다만 환아군의

Table 1. Demographic variables and K-CARS scores in patients and controls

Variables	Autistic disorder (n=55)	Controls (n=17)	z^2/T	p-value
Age (months)				
Mean (SD)	50.60 (20.28)	132.00 (22.85)	-14.04	<.001
Range	26.0-122.0	84.0-156.0		
Sex				
Boys	47	13	0.755	.39
Girls	8	4		
K-CARS				
Mean (SD)	36.09 (5.04)	Not		
Range	28.5-49.0	performed		

SD : Standard Deviation, K-CARS : Childhood Autism Rating Scale-Korean version

Table 2. Brain regions with significant hypoperfusion in children with autistic disorder (N=55) compared with nonautistic control group (N=17)

Brain regions included in cluster	Side	Coordinates	Cluster size	Peak Z-value	p-value (uncorrected)
Medial frontal gyrus (BA 9)	Right	20, 36, 20	419	3.56	<.001
Precuneus (BA 7)	Left	-4, -40, 44	622	3.64	<.001
Precentral gyrus (BA 6)	Right	32, 6, 24	548	3.45	<.001

threshold : $p=.001$, uncorrected. BA : Brodmann Area

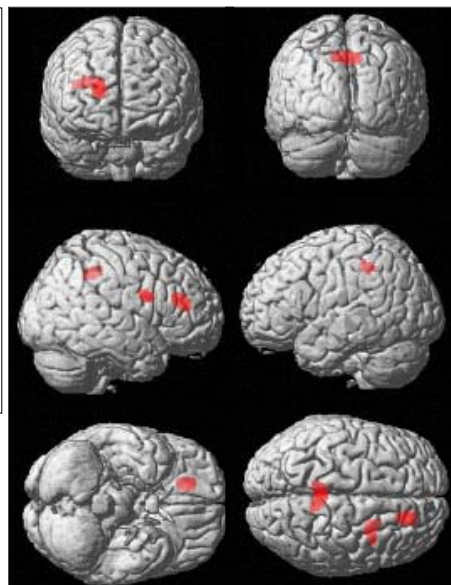
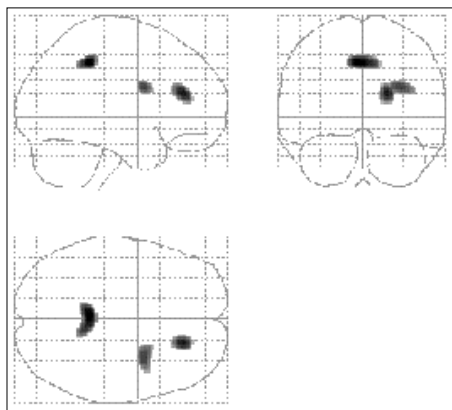


Fig. 1. Brain regions with significant hypoperfusion in autistic children, compared with nonautistic children

평균연령(50.6개월, S.D 20)이 대조군 보다 유의하게 낮아 영상 분석 시 연령을 보정하였다. 환아군의 K-CARS 점수의 평균은 36.1점으로 측정되었다(Table 1).

2. SPM을 이용한 영상 분석

자폐 장애 아동 환아군이 대조군에 비해 왼쪽 두정엽의 설전부(parietal lobe, precuneus, Brodmann Area 7, BA7), 오른쪽 전두엽의 내측 전두 이랑(medial frontal gyrus, BA 9)과 중심전이랑(precentral gyrus, BA 6)에서 뚜렷한 혈류 감소 소견을 보였다($p<.001$). 그러나 대조군에 비해 유의한 혈류 증가를 보이는 영역은 관찰되지 않았다(Table 2, Fig. 1). 또한 자폐 장애 아동에서 CARS 점수와 뇌혈류 사이의 상관 관계를 조사했을 때 유의한 소견이 관찰되지 않았다($p<.001$).

고 찰

Ohnishi 등⁸⁾이 23명의 자폐 아동을 대상으로 휴지기의 SPECT 연구를 시행한 결과 내측 전두엽의 혈류 감소를 보고한 바와 같이, 기존 연구에서도 자폐 장애에서의 전두엽,

특히 내측 전두 이랑을 포함한 배내측 전두 피질(dorsal medial frontal cortex, BA 8/9, DMFC)의 기능적 이상 소견은 반복적으로 제기되고 있으며, 자폐 장애의 뇌 기능의 이상 소견 중 주요 관심 영역 중 하나로 대두되고 있다.

Mundy¹⁶⁾는 일반적으로 사회성의 형성에 관여하는 부분으로 추정되고 있는 뇌 내 영역으로 크게 두 가지 회로(circuit)를 제안하고 있는데, 그 중 하나는 사회적 의미의 인식에 관여하는 것으로, 얼굴 표정의 의미나 감정을 인식하는 것과 같은 과제를 수행하였을 때 주로 활성화되는 영역인 복내측 사회성 뇌 회로(ventromedial social brain circuit)로 여기에는 안와 전두 피질(orbito-frontal cortex), 상부 측두엽 부분(superior temporal area), 편도 등이 포함될 수 있다. 또 다른 하나는 자발적인 사회적 표현과 유지, 적극적인 사회적 인식(social cognition)을 시도하거나, 혹은 사회적 관계 형성과 관련된 단서에 주의력을 돌리는 등의 사회성의 표현과 관련된 회로를 제안하고 있는데 여기에 해당되는 것이 DMFC, AC(BA 32)이다. 이와 같은 견지에서 자폐 장애에서 관찰되는 사회적 기능 상실의 임상적 특징을 살펴보면, 자폐 장애의 사회적 능력 형성의 장애는 주로 잘못된 사회적 인식을 통한 대인 관계의 어려움에 기인한다기 보다는 근본적인 사회적 표현 능력과 관심의 저하에서 비롯된다고 할 수 있고, 따라서 사회적 표현 능력의 저하와 그 근본을 이루는 DMFC/AC 회로의 이상이 자폐 장애의 병태 생리의 주요한 원인일 가능성이 제기되었다. 이런 사회적 표현 능력, 사회적 인지력의 수행을 평가하기 위해 제안된 것 중 하나가 소위 'theory of mind(ToM)' 과제이다. Baron-Cohen,¹⁷⁾ Happe 등¹⁸⁾은 자폐 아동에서 ToM 과제 수행 능력의 저하를 보고하면서 이를 자폐 장애의 주요한 인지적 결핍의 요소로 주장한 바 있으며, ToM 과제를 이용한 기능적 뇌 영상 연구들에서는 DMFC이 정상적으로 활성화되는 소견이 관찰되지 않다는 보고들도 DMFC가 사회 인지력의 저하에 기여함으로써 자폐장애와 연관된 부위임을 시사하고 있다.

본 연구에서도 역시 DMFC의 혈류 감소가 뚜렷이 나타나 그 기능의 저하를 추정해 볼 수 있었으며, 이는 자폐 장애의 사회적 표현 능력의 저하에 부합하는 소견이었다. 다만 Fletcher 등¹⁹⁾의 연구에서는 주로 좌측 전두엽의 이상을 보고한 것과는 달리 본 연구에서는 우측 전두엽에서만 이상 소견이 관찰되었다. 그러나, Brunet 등²⁰⁾은 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 비언어적인 사회적 과제 수행 시 우측 전두엽의 혈류 증가를 보고한 바 있어, 본 연구의 대상 환자군에서 비언어적인 사회적 의사 소통 능력이 보다 저하되어 있을 가능성이 있다고 추정해 볼 수 있겠다.

이와 함께, 과거 연구에서 자폐 아동에게서 관찰되는 주요

한 특징 중 하나로 제기된 것이 적절한 주의력 이동(attentional shifting)의 어려움인데, Pascualvaca 등²¹⁾은 23명의 자폐 장애 환아를 대상으로 한 연구에서 주의력의 이동이 정상 대조군에 비해 느려져 있고, 적절한 수행 능력이 저하되어 있음을 보고한 바 있다. 한편, 주의력과 관련된 영역으로 가장 주목 받고 있는 것 중 하나가 두정엽이다.^{22,23)} 본 연구 결과 중 두정엽의 설전부의 혈류 감소가 관찰되었는데 이는 전술한 ToM에도 동원되는 부위로 보고되고 있는 바, 자폐 장애 아동에서 ToM의 이상과 더불어 주의력의 유지에 문제가 있다는 점에 부합하는 소견이라고 할 수 있다.

두정엽은 시각 자극에 대한 주의력과 같은 명백한 주의력(overt attention)의 조절뿐만 아니라 다른 사람의 생각, 감정 등 사회적 관계의 유지에 필요한 부분에 주의를 기울이는 숨은 주의력(covert attention)의 조절에도 깊이 관여하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 이런 측면에서 두정엽의 기능 이상은 숨은 주의력이 요구되는 다양한 사회적 상황에 적절히 대처하지 못하는 것과 연관이 있다고 볼 수 있으며, 사회적 능력의 저하와 밀접한 관련이 있다고도 볼 수 있다.

또한, Posner와 Petersen²⁵⁾은 주의력과 연관된 뇌영역을 크게 두정엽 등으로 구성된 후방 주의 체계(posterior attention system)와 대상화 및 전두엽으로 구성된 전방 주의 체계로 나눌 수 있고, 전방 및 후방 주의 체계는 상호 연결되어 있다고 하였고, 이는 추후 이루어진 연구에서도 증명되고 있는데,²⁶⁾ Nagahama 등²⁷⁾은 fMRI를 이용한 연구에서 이를 확인한 바 있다. 따라서 본 연구에서 관찰된 전두엽과 두정엽의 혈류 감소 소견은 자폐 장애에서 관찰되는 전반적인 주의력 전환의 이상을 잘 설명해 줄 수 있는 소견이라 할 수 있는데, 기존 연구에서 Townsend 등²⁸⁾은 자폐 장애에서 관찰되는 주의력 전환 능력의 저하와 전두엽과 두정엽 양 영역의 기능 이상이 모두 연관되어 있어 두 가지 주의 체계가 동시에 질병의 발현에 관여한다는 보고를 한 바 있으며, 또한, 두정엽 중 특히 설전부(precuneus)는 주의력의 이동에 직접적으로 관여한다고 알려져 있어 본 연구 결과를 뒷받침하고 있다.²⁷⁾ 한편 본 연구에서 자폐 장애 아동이 우측 전두엽 중심전이랑에서 혈류 감소 소견이 관찰되었는데, 이 부위는 주로 운동 기능의 조화를 담당한다고 알려져 있으나 자폐 장애와의 관련성을 시사하는 선행 연구는 거의 제시가 되어 있지 않아 추후 이를 검증하는 연구가 필요하겠다.

결론적으로 자폐 아동에게서 관찰되는 중요한 특징 중 하나로 사회적 표현 능력이 저하되어 있고, 따라서 외부로 관심을 돌리지 못하며 상황에 맞게 주의력을 전환하지 못하고 한 가지 생각이나 사물에 집착하는 경향을 보인다고 할 때 이

는 본 연구의 결과와 같이 DMFC 및 두정엽 설전부의 기능 이상으로 인한 사회적 표현력 저하 및 주의력 전환 장애로 적절한 설명이 가능하다. 따라서 전두엽의 배내측 피질과 두정엽 설전부의 기능 이상을 자폐 장애의 주요한 병태 생리 기전으로 제안할 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 우선 대조군의 선정에 관련된 문제이다. 윤리적인 이유로 건강한 정상 아동을 대조군으로 선정하기 어려웠고, 따라서 기존에 SPECT 촬영을 시행했던 아동들을 대상으로 후향적으로 대조군을 선정하였고, 이에 환아군과 유의한 연령의 차이가 관찰되었다. 또한 환아군의 경우 비교적 나이가 어려서 KEDI-WISC 등의 시행이 불가능하였고, 발달 연령에 대한 조사가 소수에서만 이루어져서 대조군과 환아군 사이의 지능에 대한 비교가 이루어지지 못해 정신신체에 의한 효과를 정확히 알아보기 어려웠다는 점은 본 연구의 주요한 문제로 제기될 수 있겠다. 더불어 환아군의 CARS 점수가 상당히 높은 것을 볼 때, 본 연구의 결과에 자폐장애 자체만큼 지능 저하가 기여하는 요소를 배제하기 어려우나 적절한 통제에 한계가 있었다. 그러나, 소아 영역에서 시행되는 SPECT 연구의 경우 연구를 위한 완전한 정상 대조군의 선정이나, 정확히 짚기가 된 대조군의 선정은 사실상 불가능하기 때문에 이는 어느 정도는 피할 수 없는 문제로 생각된다. 두 번째 제한점은 성인의 뇌로 만들어진 MNI 표준 지도를 사용해 공간 정규화를 시행하고, 이를 Talairach 표준 지도로 변환했기 때문에 발달하고 있는 소아의 뇌와는 차이가 있을 가능성이 있다. 다만 현재까지 적절한 소아기 뇌의 표준 지도가 존재하지 않기 때문에 이는 소아기 뇌 영상 연구 자체의 한계라고 볼 수도 있겠다. 이런 제한점에도 불구하고 본 연구에서는 비교적 조기에 진단된 환아군(평균 연령=50.6개월)을 대상으로 하여 대부분의 자폐 장애에 대한 뇌 영상 연구보다 비교적 나이가 어린 군이 그 대상이 되었고, 약물 투여 경력이 없는 초진 환자만을 그 대상으로 삼았기 때문에, 다양한 치료적 개입의 영향과 환경적 영향을 최소화 하였을 뿐만 아니라 비교적 다수의 환아군을 대상으로 하여 보다 정확한 자폐 장애의 병태 생리를 규명하는 데 기여하는 바가 있겠다.

결 론

본 연구에서는 자폐 장애의 병태 생리를 알아보기 위해 SPECT를 이용해 자폐 장애 환아군과 대조군에서 휴지기의 대뇌 혈류량을 측정하고 SPM을 통해 그 차이를 비교하였고, 그 결과 내측 전두엽과 두정엽이 확인되었고, 이 영역의 이상은 자폐 장애의 주요 임상 소견과 부합하였다. 향후 유전

연구를 비롯한 보다 원인론적인 연구와 뇌영상 연구의 통합을 통해 자폐 장애의 병태 생리에 대한 보다 진전된 이해를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 자폐장애 · 단일 광전자 방출 전산화단층촬영 · 병태생리학.

References

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
- 2) Volkmar F. Autism and the pervasive developmental disorders. In: Lewis M, editor. Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook. Baltimore: William & Wilkins;1991. p.489-497.
- 3) Smalley SL. Genetic influences in autism. Psychiatr Clin North Am 1991;14:125-139.
- 4) Smalley SL. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Hum Genet 1997;60:1276-1282.
- 5) Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. N Engl J Med 1988;318:1349-1354.
- 6) Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. Neurology 2002;59:184-192.
- 7) Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. Am J Psychiatry 2000; 157:1988-1993.
- 8) Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. Brain 2000;123:1838-1844.
- 9) Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. Brain 2001;124:2059-2073.
- 10) Hall GB, Szechtman H, Nahmias C. Enhanced salience and emotion recognition in Autism: a PET study. Am J Psychiatry 2003;160:1439-1441.
- 11) Allen G, Courchesne E. Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. Am J Psychiatry 2003; 160:262-273.
- 12) Lee HB, Shin YJ, Ryu YH, Yoon KH, Noh KS, Song DH. Preliminary study of brain SPECT in children with pervasive developmental disorder or developmental language disorder. J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;8:256-265.
- 13) Soh EH, Cheong YS. A Study of Reliability and Validity of the Childhood Autism Rating Scale-Korean Version. Kor J Neuro-

- psychiatr Assoc 1992;31:471-477.
- 14) **Shin MS, Kim YH.** Standardization Study for the Korean Version of Childhood Autism Rating Scale: Reliability, Validity and Cut-Off Score. *Kor J Clin Psychol* 1998;17:1-15.
 - 15) **Saemundsen E, Magnusson P, Smari J, Sigurdardottir S.** Autism Diagnostic Interview-Revised and the Childhood Autism Rating Scale: convergence and discrepancy in diagnosing autism. *J Autism Dev Disord* 2003;33:319-328.
 - 16) **Mundy P.** Annotation: the neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:793-809.
 - 17) **Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U.** Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985;21:37-46.
 - 18) **Happe FG.** Communicative competence and theory of mind in autism: a test of relevance theory. *Cognition* 1993;48:101-119.
 - 19) **Fletcher PC, Happe F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, et al.** Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 1995;57:109-128.
 - 20) **Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J.** A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage* 2000;11:157-166.
 - 21) **Pascualvaca DM, Fantie BD, Papageorgiou M, Mirsky AF.** Attentional capacities in children with autism: is there a general deficit in shifting focus? *J Autism Dev Disord* 1998;28:467-478.
 - 22) **Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL.** Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci* 2000;3:292-297.
 - 23) **Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, et al.** A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 1998;21:761-773.
 - 24) **Tomasello M.** Joint attention as social cognition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum;1995.
 - 25) **Posner MI, Petersen SE.** The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990;13:25-42.
 - 26) **Diwadkar VA, Carpenter PA, Just MA.** Collaborative activity between parietal and dorso-lateral prefrontal cortex in dynamic spatial working memory revealed by fMRI. *Neuroimage* 2000;12:85-99.
 - 27) **Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Sawamoto N, et al.** Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *Neuroimage* 1999;10:193-199.
 - 28) **Townsend J, Westerfield M, Leaver E, Makeig S, Jung T, Pierce K, et al.** Event-related brain response abnormalities in autism: evidence for impaired cerebello-frontal spatial attention networks. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001;11:127-145.