

## 자폐 스펙트럼장애의 환경 요인

임 명 호<sup>1)2)</sup> · 권 호 장<sup>1)3)</sup>

단국대학교 환경보건센터,<sup>1)</sup> 단국대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>2)</sup> 단국대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3)</sup>

### Environmental Factors in Autism and Autistic Spectrum Disorder

Myung Ho Lim, M.D.<sup>1)2)</sup> and Ho Jang Kwon, M.D.<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>Environmental Health Center, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

<sup>2)</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

<sup>3)</sup>Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Autism and autistic spectrum disorder are chronic neuro-developmental disorders characterized by social and language impairments and stereotyped, repetitive patterns of behavior. The etiology of autism remains unknown; however, a strong genetic component has been detected and environmental factors may also be involved in their etiologies. In the current study, we reviewed evidence for the presence of prenatal and perinatal factors, gastrointestinal factors, food allergies, metabolic and heavy metal factors, and other nutritional factors that may represent risk factors for the development of autism and autistic spectrum disorder.

**KEY WORDS :** Autism · Autistic Spectrum Disorder · Environmental Factors · Risk Factors.

### 서 론

자폐장애 혹은 자폐 스펙트럼장애는 사회적 상호교류, 언어 및 의사소통, 그리고 반복적이고 상동적인 행동의 장애를 특징으로 하는 만성적인 신경발달 장애이다.<sup>1)</sup> 자폐 장애는 0.05% 정도의 유병율을 나타내며,<sup>2)</sup> 최근에는 점점 증가하고 있는 추세이며 최근 한 보고로는 0.7%의 유병율을 보고한 경우도 있었다.<sup>3)</sup>

가족 중에서 한 아동이 자폐 장애에 이환되면 남은 가족의 경제적 육체적 어려움은 말로 형언할 수 없을 만큼 크다고 할 수 있다. 영화 ‘말아톤’이나 ‘Rain man’에서 보이는 idiot savant 등의 특별한 능력은 자폐장애의 극히 일부에서 나타나는 경우이며 실제 임상에서는 정서 및 사회능력의 극심한 붕괴로 인하여 치매에 걸린 가족 이상으로 가족의 보상을 필요로 하게 된다. 자폐 장애의 가족들은 대부분 경제적인 붕

괴 및 가족의 해체, 우울증의 동반으로 어려움을 겪고 있는 실정이다. 또한 정규적인 특수교육 및 약물치료와 같은 의학적 치료 외에도 많은 시간과 비용을 대체·보완치료에 투자하고 있는 실정이다. 대체·보완치료의 한 예로 Casein 혹은 Gluten이 없는 우유 식이 요법이 있다. 임상적으로 자폐 장애 아동은 지속적인 복통, 설사, 변비, 구토 등의 장 기능 이상이 동반되고 있으며 이런 현상이 자폐 장애의 근본 병리 기전에 면역학적 혹은 환경적인 요인이 관여할 수 있다는 추론을 가능하게 한다.

자폐증의 일란성 쌍생아 연구에서는 쌍생아의 60~64% 정도의 일치율을 나타내었고<sup>4,5)</sup> 관련된 인지장애 및 사회성 부진의 넓은 범주에서는 약 90% 정도의 일치율을 나타내었는데<sup>4)</sup> 이러한 결과는 자폐증의 원인에 주산기 위험요소와 같은 비유전적인 요소가 일부 관련될 수 있음을 시사한다.<sup>6)</sup>

이에 저자는 자폐 장애 혹은 자폐 스펙트럼장애에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 환경적인 요인들에 대해서 종합적으로 살펴보고자 한다.

### 본 론(Table 1)

#### 1. 주산기 요인

2007년 Kolevzon 등<sup>7)</sup>은 최근 그동안 이루어져왔던 자폐

접수완료: 2010년 9월 9일 / 심사완료: 2010년 11월 2일

Address for correspondence: Myung Ho Lim, M.D., Department of Psychiatry, Environmental Health Center, College of Medicine, Dankook University, 359 Manghyang-ro, Cheonan 330-714, Korea

Tel : +82.41-550-3945, Fax : +82.41-561-3007

E-mail : paperose@dku.edu

본 연구는 교육과학기술부 기초연구사업(과제번호 : 2010-0004358)과 환경부 환경보건센터의 지원에 의해 이루어진 것임.

## 자폐 스펙트럼장애와 환경요인

중의 위험요인 연구들에서 첫째, 충분한 통계적 검증력을 갖고 있고 둘째, 일반 대상군을 대조군으로 비교하였으며 셋째, 결과를 일반 인구에서도 적용가능한 정도로 잘 계획되었던 연구들만을 선별하여 그 특성을 비교하였다.

전향적인 일반인구 대상의 코호트 연구는 그동안 5개의 대표적인 연구결과가 있었다.

Reichenberg 등<sup>8)</sup>은 6년동안 이스라엘에서 태어난 318,506명의 코호트에서 319명의 자폐 스펙트럼장애를 대상으로 위

험요인을 조사하였다. 이중에서 일차조사에서 부모연령을 모두 얻었던 자료는 132,271명이었으며, 이중에서 110명이 ICD-10(International Classification of Diseases, 10th Revision)상 자폐 스펙트럼장애로 진단되었으며 발병율은 0.083%이었다. 통계적으로 출생연도, 사회경제적 상태, 모 연령을 통제 후 자폐증의 위험요인으로 나타난 것은 40세 이상의 부 연령(RR=5.75)이었다.

Lauritsen 등<sup>9)</sup>은 1994년부터 2001년까지 시행된 코호트

**Table 1.** Environmental factors in autism and autistic spectrum disorder

Environmental factors	Studies	Results	
Perinatal factors	Reichenberg et al (2006) <sup>8)</sup>	Father's age.	
	Lauritsen et al (2005) <sup>9)</sup>	Siblings etc.	
	Croen et al (2002) <sup>10,11)</sup>	Mother's age etc.	
	Eaton et al (2001) <sup>12)</sup>	Mother's age etc.	
	Larsson et al (2005) <sup>13)</sup>	Breech presentation etc.	
	Glasson et al (2004) <sup>14)</sup>	Parental age etc.	
	Hultman et al (2002) <sup>15)</sup>	Smoking etc.	
GI system factors	Torrente et al (2002) <sup>16)</sup>	Intestinal enteropathy	
	Horvath et al (1999) <sup>17)</sup>	Gastrointestinal abnormalities	
Dysbiosis	Rosseneu (2003) <sup>18)</sup>	Staphylococci etc.	
	Sandler et al (2000) <sup>19)</sup>	Intestinal bacteria	
Leaky gut	D'Eufemia et al (1996) <sup>21)</sup>	Abnormal intestinal permeability	
	Horvath et al (2002) <sup>22)</sup>	Abnormal intestinal permeability	
Gluten/casein	Knivsberg et al (2002) <sup>24)</sup>	Lactose etc.	
	Elder et al (2006) <sup>25)</sup>	Nonsignificant result	
Sugar	Wolraich et al (1995) <sup>26)</sup>	Nonsignificant result	
	Lucarelli et al (1995) <sup>27)</sup>	Ig A, Ig G, Ig M to specific food	
Food and allergy	Jyonouchi et al (2002) <sup>28)</sup>	Cytokines to specific food	
	Connolly et al (1999) <sup>29)</sup>	Antibrain antibodies	
Autoimmunity	Singh (1997) <sup>30)</sup>	Autoantibodies	
	Cabanlit (2007) <sup>31)</sup>	Brain specific autoantibodies	
Heavy metal			
	Mercury	Bernard et al (2001) <sup>32)</sup>	Mercury
		Ng et al (2007) <sup>33)</sup>	Nonsignificant result
		Palmer et al (2006) <sup>34)</sup>	Mercury
		Ip (2004) <sup>39)</sup>	Mercury
Adams (2007) <sup>40)</sup>		Mercury	
Vaccine	DeStefano (2007) <sup>35)</sup>	Nonsignificant result	
	Hviid (2006) <sup>36)</sup>	Nonsignificant result	
	Myers et al (2007) <sup>37)</sup>	Vaccine (ethyl mercury)	
Zinc	Walsh (2003) <sup>42)</sup>	Zinc	
Fatty acid	Sliwinski et al (2006) <sup>43)</sup>	Polyunsaturated fatty acids	
	Vancassel et al (2001) <sup>44)</sup>	Omega-3 fatty acids etc.	
	Patrik et al (2005) <sup>45)</sup>	Essential fatty acid	
	Amminger et al (2007) <sup>46)</sup>	Omega-3 fatty acids	
Metabolism abnormality	James et al (2004) <sup>47)</sup>	Methionine etc.	
	Yorbik et al (2002) <sup>48)</sup>	Antioxidant enzyme	
	Kern et al (2006) <sup>49)</sup>	Oxidative stress	

에서 10세 이하의 943,664명의 아동에서 ICD-10 혹은 ICD-8 진단기준을 사용하여 818명의 자폐증을 진단하였다. 자폐 아동의 형제자매인 경우[상대적 위험도(relative risk, RR=22.27], 모가 정신과적 질환의 병력이 있었던 경우(RR=1.97), 도시에서 출생한 경우(RR=2.05), 모의 출생지가 유럽이 아닌 경우(RR=1.42), 부의 35세 이상의 연령(RR=1.61) 등이 위험요인으로 나타났다.

Croen 등<sup>10)</sup>은 1987년부터 1994년까지 미국 캘리포니아주에서 출생한 4,590,333명의 아동에서 DSM-III-R 혹은 DSM-IV를 이용하여 5,038명의 자폐장애를 진단하였다. 총 유병율은 0.11%이었으며, 8년 중의 코호트 기간 중에 점차적으로 유병율이 증가하는 추세를 보였는데, 모 연령, 인종/민족, 교육, 성별, 출산 횟수와는 유의한 연관이 나타나지 않았다. 그러나 Croen 등<sup>11)</sup>은 같은 코호트 연구에서 1989년부터 1994년까지 캘리포니아주에서 출생한 3,551,306명의 아동에서 4,381명의 자폐장애를 진단하였으며 위험요인으로 연관이 있는 것으로는 모 연령(RR=3.4), 모의 높은 교육상태(RR=2.0), 다산(RR=1.7), 아동의 성별(RR=4.3) 등으로 보고하였다.

Eaton 등<sup>12)</sup>은 1973년부터 1993년까지 덴마크에서 출생한 102,905명 중에서 ICD-8 진단기준을 이용하여 116명의 자폐증을 진단하였다. 자폐증의 위험요인으로는 모 연령(RR=2.34), 저체중 혹은 낮은 성장속도(RR=1.64), 낮은 Apgar 점수(RR=3.03), 낙태 과거력(RR=1.72) 등이 나타났다.

일반인구 대상의 환자-대조군 연구로는 3개의 대표적인 대규모 연구가 있었다.

Larsson 등<sup>13)</sup>은 1972년부터 1999년에 덴마크에서 출생한 모든 아동들의 자료에서 자폐증 진단을 병원으로부터 받은 698명의 아동을 연구대상으로 하였으며 한편 성, 출생연도, 연령을 고려한 25명을 대조군으로 하였다. 적용된 통계분석에서 자폐증의 위험요인으로는 유의하게 나타난 것들은 골반위(RR=1.63), 낮은 5분 Apgar 점수(RR=1.89), 출생 시 35주 미만의 재태 기간(RR=2.45), 그리고 부모의 정신과 병력(정신분열증 : RR=3.44, 정동장애 : RR=2.91) 등이었다. 그렇지만 재태 기간의 체중, 출생 전 기관방문 횟수, 부모연령, 사회경제적 상태는 자폐증의 위험요인으로 나타나지 않았다.

Glasson 등<sup>14)</sup>은 1980년부터 1995년까지 서부 호주의 5개 진단 센터로부터 자폐장애로 진단된 465명과 1,313명의 대조군을 대상으로 위험요인을 조사하였으며 또한 481명의 자폐장애 가족도 함께 비교연구 하였다. 일반 대조군에 비해서 자폐장애의 부모의 높은 연령, 첫 아이, 모성 절박임신의 높은 빈도, 경막의 미골마취 이용, 유도분만, 1시간 이상의 분만시간, 태아곤란, 정규 혹은 응급 제왕절개, 6점 이하의 1분 Apgar 점수 등이었다. 자폐증 아동은 기타 분류 전반적 발달장애 혹은

Asperger 장애에 비해서 산과적 합병증이 더 많이 나타났으며, 자폐아동의 가족들은 자폐증에 비해서 일반대조군에 좀 더 유사한 양상을 나타내었다.

Hultman 등<sup>15)</sup>은 1974년에서 1993년까지 스웨덴에서 출생한 일반인구 대상의 코호트 자료에서 408명의 자폐증 환자를 평가하였으며 한편 2,040명의 일반대조군을 대상으로 위험요인을 비교 조사하였다. 자폐증의 위험요인으로는 임신 초기 흡연(Odds Ratio, OR=1.4), 산모 출생지역이 유럽이 아닌 경우(OR=3.0), 제대기간에 비해 체중이 작은 경우(OR=2.1), 7점 이하의 5분 Apgar 점수(OR=3.2), 선천성 기형(OR=1.8) 등이 나타났다. 그러나 머리 둘레, 산모 당뇨, 쌍생아, 출생 계절 등은 연관이 없는 것으로 나타났다.

## 2. 위장관계 이상

Kolevzon 등<sup>7)</sup>은 자폐장애의 69.4%에서 역류성 식도염, 42%에서 만성 위염, 그리고 67%에서 만성 십이지장염을 갖고 있는 것으로 보고함으로써 자폐장애와 위장관계 이상의 연관성을 처음으로 보고하였다. Torrente 등<sup>16)</sup>은 25명의 자폐아동의 부검을 시행하였는데 대부분의 아동에서 십이지장염을 발견하였으며 상피세포와 lamina propria에서 증가된 임파구 증식을 보고하였다. Horvarth 등<sup>17)</sup>은 위장관 기능이상을 보고한 자폐 아동에서 dissacharidase 결핍 소견을 보고하였다.

또한 위장관계의 이상으로 dysbiosis(위장관 세균총의 이상)를 보고한 연구자들이 있었다. Rosseneu<sup>18)</sup>는 80명의 자폐장애를 대상으로 한 연구에서 61%가 비정상적인 호기성 그람 음성 endotoxin 생성 박테리아를 갖고 있는 것으로 보고하였으며 이 아동들의 55%에서 Staphylococcus aureus의 과성장이 나타났고 95%에서 병원성 Escherichia coli의 과성장이 나타났다. 비흡습성 항생제 투여 후 이 아동 중에서 11명이 비정상적인 flora의 감소 및 장기능 이상 증상 감소, 그리고 자폐증상의 유의한 감소가 나타났다. 그러나 이 연구는 대조군이 없었고 2개월 이후에 비정상적인 박테리아가 다시 증식되었다. 또 다른 연구에서 설사 증상을 갖고 있는 자폐장애에서 vancomycin 투여 후 자폐행동의 유의한 감소가 나타났다고 보고하였다.<sup>19)</sup>

효모의 증가가 자폐장애와 연관성이 있다고 보고된 바 있으며 “장 탈독소화”와 같은 항진균제의 투여가 자폐장애의 행동증상 개선에 도움이 되는 것으로 보고되었으나 증거는 미흡하다.<sup>20)</sup>

어떤 연구자들은 자폐장애에서 효모 과성장을 의미하는 노중 organic acid의 존재를 보고한 바 있었으며 임상에서 nystatin, fluconazol, ketoconazol과 같은 항진균제가 널리 사용되고 있지만 긍정적인 결과는 증례보고뿐이며 조절된

연구는 없었다.<sup>20)</sup>

어떤 연구자들은 또 다른 위장관 기능이상으로 “leaky gut”를 보고하고 있다. D'Eufemia 등<sup>21)</sup>은 잘 알려지지 않은 장 기능 이상을 보고한 자폐아동에서 장 통과율이 43% 증가되어 있음을 발견하였다. 이후 Hovarth와 Perman<sup>22)</sup>은 장 기능 이상을 갖고 있는 25명의 자폐장애에서 lactulose/mannitol 검사를 이용하여 장 통과율을 검사한 결과 76%에서 통과율 이상이 나타났다고 보고하였다.

단백질 성분인 gluten과 casein이 자폐증상을 악화시킨다고 보고되었다. gluten은 대맥, 소맥 그리고 호밀 등에 주로 함유되어 있으며 casein은 우유의 성분이다. 이러한 성분이 장 내에서 흡수 후에 가성 opiate 신경펩티드 성분으로 작용하여 자폐증상을 악화시키는 것으로 추론되고 있다.<sup>23)</sup>

이러한 성분의 음식제한이 다소의 증상호전을 보였다는 보고가 있었지만<sup>24)</sup> 이중 맹검 연구에서는 객관적인 호전을 나타내지 않았다.<sup>25)</sup> Lactose의 제한이 어떤 기전으로 자폐증상의 호전을 나타내었는지에 대한 것은 명확하지 않다. 이 연구결과에서는 Gluten/casein 제한 식이요법에는 칼슘과 비타민 D 공급이 함께 적절하게 포함되어야 하며 쌀, 감자 등을 포함한 식물성 음료와 아몬드 우유는 콩으로 만든 음료와는 달리 큰 문제가 되지 않는 것으로 보고하였다.<sup>23)</sup>

ADHD에서는 당분과의 연관성이 보고되고 있지만 자폐장애에서는 연관성에 대한 보고가 없다.<sup>26)</sup>

### 3. 음식 과민성/알러지

Lucarelli 등<sup>27)</sup>은 36명의 자폐아동과 일반 아동을 비교한 연구에서 자폐군에서 lactoglobulin, casein, 베타 lactoglobulin 등의 특정 음식 단백질에 대한 높은 IgA, IgG, IgM 항원특이 항체를 보고하였다. 또한 Jyonouchi 등<sup>28)</sup>은 자폐장애에서는 대조군에 비해 특정 식이 단백질에 대한 감염 cytokines의 장내 농도가 높다고 보고하였다. 몇몇 연구자들은 이렇게 장을 통과한 gluten/casein이 gluteomorphin/caseomorphin 등으로 변형되어서 뇌신경에 작용하는 것으로 추론하고 있다. 그렇지만 이러한 음식 알레르겐은 표준화된 피부반응검사 혹은 IgE radioallergoabsorbent 검사에서 immediate hypersensitivity를 나타내지 않았으며 이 때문에 자폐장애가 이러한 기전과 연관성이 없거나 혹은 비 IgE 매개반응의 음식 민감성을 나타낼 수 있을 것으로 추론하고 있다.

### 4. 자가면역성

자폐장애에서 자가면역성의 이상조건이 보고되었다. Connolly 등<sup>29)</sup>은 자폐아동의 혈장에서 antibrain 항체를 발견하였다. IgG antibrain 항체는 자폐아동의 27%에서 나타난

반면 대조군에서는 2%에 불과하였다. IgM 항체는 자폐장애에서는 36%이었고 대조군에서는 0%이었다. Singh 등<sup>30)</sup>은 68명의 자폐장애와 20명의 대조군을 대상으로 한 연구에서 다양한 뇌구조에서 항체를 측정하였는데 자폐장애에서 미상핵, 뇌 피질, 소뇌에 대한 혈청 항체는 각각 49%, 18%, 9%이었으며 대조군에서는 모두 0%이었다. Cabanlit 등<sup>31)</sup>은 자폐장애에서 뇌시상과 뇌시상하부의 특이 항체 증가를 발견하였다. 그러나 이러한 항체가 신경학적 문제를 초래하는 것인지 혹은 바이러스 감염 등의 요인에 의해서 이차적으로 이러한 항체가 형성된 것인지는 알 수 없었다.

### 5. 중금속

2001년 Bernard 등<sup>32)</sup>은 수은중독의 증상과 자폐장애의 증상이 연관성이 있다고 보고하였다. 그러나 Ng 등<sup>33)</sup>은 자폐아동에서 수은의 농도가 정상군에 비해서 오히려 낮았다고 보고하였다.

미국 텍사스의 대규모 연구<sup>34)</sup>에서 자폐장애의 유병율과 산업공해로부터 유출된 수은의 양이 직접적인 연관성을 나타낸다는 결과가 있었다. 이 연구결과에서는 수은이 1,000파운드 배출되면 자폐장애의 유병율은 61% 증가하며 특수교육 서비스의 필요도가 43% 증가하는 것으로 나타났다. 이 연구결과는 수은과 자폐장애에 대한 인과관계를 입증해내지는 못했지만 환경적으로 수은의 노출에 대한 연관성으로 학계의 관심을 받았다.

많은 연구에서 자폐아동과 백신접종은 연관성이 없다고 보고하였지만,<sup>35,36)</sup> 일부의 역학적 연구에서는 백신의 보존제로 사용되는 thimerosal이 자폐장애의 유병율 증가와 연관성이 있다고 보고하였다.<sup>37,38)</sup> 이후 thimerosal내에 함유된 에틸 수은의 노출이 연관성이 있을 것으로 주목되었지만 2001년 이후 미국에서 백신에서 이러한 thimerosal의 성분을 사용하지 않았음에도 불구하고 자폐장애의 유병율은 감소하지 않았다.

자폐장애와 중금속과의 연관성에 대해서 옹호하는 연구자들은 수은 혹은 다른 중금속에의 노출이 일반군에 비해서 적음에도 불구하고 자폐장애를 나타내는 이유에 대해 자폐장애 아동은 수은이나 중금속에 대한 탈독성 능력이 정상아동에 비해서 손상되어 있기 때문이라고 추론하기도 한다. 이러한 중금속의 탈독성화 과정에 관여하는 과정은 methylation, sulfation, 항산화과정 등이 제시되었다.

인체 내의 중금속은 주로 조직에 침착되어 있으며 혈액 내로 순환하지 않기 때문에 혈액 내의 농도를 측정하는 것은 정확하지 않다. 머리카락 분석도 역시 인체 내의 중금속 함량을 측정하는데 정확하지 않다. 그래서 수은을 측정하기 위

해서는 chelating agent인 EDTA(ethylene diamine tetraacetic acid) 혹은 2,3-DMSA(dimercaptosuccinic acid)를 이용하여 뇨 중에서 수은의 농도를 측정한다. Ip 등<sup>39)</sup>의 연구에서는, 자폐장애의 수은 농도를 혈액과 모발에서 대조군과 비교한 경우에는 차이가 없었다. 그러나 이 연구에서는 chelating agent를 이용하여 뇨 중에서 측정하지는 않았다.

Adams 등<sup>40)</sup>은 치아에 있는 수은의 농도가 높은 아동에서 자폐아동이 높게 발생한다고 보고하였다. Bradstreet 등<sup>41)</sup>은 221명의 자폐아동과 18명의 대조군에서 후향적 연구를 통하여 3배의 DMSA를 투여하였는데 수은의 위침치 이상의 뇨 중 농도가 유의하게 높게 나타났다. 그렇지만 이 연구는 후향적 연구였으며 대조군의 수가 너무 적었고 무작위 표본이 아니었다는 단점이 있었다.

아연은 자폐장애 아동에서 가장 많이 추천되는 미네랄 중의 하나이다. William 등<sup>42)</sup>은 자폐장애 아동의 85%에서 구리 대 아연의 비율이 감소되어 있다고 보고하였다. 그는 또한 503명의 자폐아동의 99%에서 이러한 미네랄 성분에 관여하는 단백질인 metallothionein이 감소되어 있음을 발견하였다. 그러나 이 연구는 한 기관 내에서만 긍정적인 결과를 얻었으며 이후 연구에서는 긍정적인 결과를 얻지 못하였다.

## 6. 지방산 등의 영양결핍

자폐장애 아동에서 일반 아동에 비해 필수 지방산이 낮게 나타났다는 연구보고가 있었다.<sup>43)</sup> Vancassel 등<sup>44)</sup>은 자폐아동과 대조군 간에 omega-3 지방산과 불포화 지방산을 측정하였는데 자폐아동은 omega-3 지방산의 농도가 대조군에 비해서 23% 낮았고 불포화 지방산도 20% 낮았다. 아마도 이러한 결과는 자폐아동이 지방산을 대사하는 과정이 정상 아동과 다를 수 있을 것으로 추측된다.

Patrik 등<sup>45)</sup>은 18명의 자폐장애 아동을 대상으로 omega-3 지방산 247mg과 omega-6 지방산 40mg을 3개월간 투여한 후 언어기술의 개선이 나타났다고 보고하였다. Ammin-ger 등은 22명의 심각한 행동문제를 갖고 있는 자폐아동에서 이중맹검 위약 투여 연구에서 6주간 1.5mg omega-3를 포함한 fatty acid 투여 후 행동증상의 개선이 나타났다고 보고하였다.<sup>46)</sup>

## 7. 대사 장애

자폐 장애에서 glutathione 합성, sulfation 결핍, folate 대사 등 여러 가지 대사과정의 결함을 갖고 있는 것으로 보고된 바 있었다. James 등<sup>47)</sup>은 자폐장애에서 낮은 농도의 methionine, S-adenosyl methionine(SAM), homocystein, cystathionine, cysteine, total glutathione과 높

은 농도의 S-adenosyl homocysteine(SAH), adenosine, oxidized glutathione을 보고한 바 있다. 이러한 결과는 methylation의 손상(SAM, SAH)과 증가된 산화 스트레스에 의한 것으로 설명된다. Yorbik 등<sup>48)</sup>은 자폐장애에서 적혈구 superoxide dismutase와 적혈구 및 혈장 glutathione peroxidase의 활성이 낮아져 있음을 보고하였는데 이러한 결과는 혈액 내 항산화효소 체계의 이상과 연관되었을 수 있다.

독성 물질 노출, 산화 스트레스는 신경원 침습을 유발하는데 자폐장애의 1/3에서는 신경의 퇴축이 관찰되었다.<sup>49)</sup>

자폐장애에서 항산화제, transferrin, 지질 peroxides, methionine 등의 생화학적 요소들이 감소되어 있다는 보고<sup>50)</sup>가 있었으나 이러한 기전에 대한 과학적인 연구는 아직까지 수행되지 않았다.

McGinnis<sup>51)</sup>는 자폐장애 아동에서 산화스트레스 요인의 표지자로서 낮은 내인성 항산화 효소와 glutathione, 낮은 항산화 영양분, 높은 유기독소와 중금속, 높은 xanthine oxidase와 사이토카인, 높은 nitric oxide와 독성 free radical 등을 거론하였다.

## 결 론

저자는 소아정신과 및 소아신경과의 임상에서 주요 질환의 하나인 자폐장애 혹은 자폐 스펙트럼장애와 연관성이 있는 여러 가지 환경적인 요인을 종합적으로 살펴보고자 하였다. 환경요인은 그간 소아정신과 영역에서 비교적 연구가 많이 이루어지지 않은 분야이다. 자폐장애 혹은 자폐 스펙트럼장애에 영향을 미칠 수 있는 많은 환경요인들이 존재하고 있고 또한 요인과 유전과의 상호작용 및 요인간의 상호작용 등이 나타나므로 경우의 수는 더욱 많아질 것이다. 또한 대사 장애, Apgar 점수, 미숙아, 부모의 정신과 병력, 선천성 기형과 같은 요인은 환경적 요인과 유전적 요인이 복합되어 있을 것으로 추정된다. 이렇게 복잡다단한 방법의 어려움을 갖고 있지만 그럼에도 불구하고 요인 하나하나마다 세밀하고 주의 깊은 연구가 필요할 것이다. 최근 요인연구에 대한 여러 가지 방법적인 발달이 이루어지고 있으므로 향후 국내에서도 자폐장애 혹은 자폐 스펙트럼장애와 환경요인에 대한 체계적이고 복합적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 자폐장애 · 자폐 스펙트럼장애 · 환경요인 · 위험요인.

## References

- 1) Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of

- clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:89-126.
- 2) **Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H.** Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1561-1569.
  - 3) **Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P.** Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 2001;108:1155-1161.
  - 4) **Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al.** Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-77.
  - 5) **Smalley SL, Asarnow RF, Spence MA.** Autism and genetics: a decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:953-961.
  - 6) **Bristol MM, Cohen DJ, Costello EJ, Denckla M, Eckberg TJ, Kallen R, et al.** State of the science in autism: report to the National Institutes Health. *J Autism Dev Disord* 1996;26:121-154.
  - 7) **Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A.** Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:326-333.
  - 8) **Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al.** Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1026-1032.
  - 9) **Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB.** Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:963-971.
  - 10) **Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S.** The changing prevalence of autism in California. *J Autism Dev Disord* 2002;32:207-215.
  - 11) **Croen LA, Grether JK, Selvin S.** Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord* 2002;32:217-224.
  - 12) **Eaton WW, Mortensen PB, Thomsen PH, Frydenberg M.** Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *J Autism Dev Disord* 2001;31:279-285.
  - 13) **Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al.** Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005;161:916-928.
  - 14) **Glasson EJ, Bower C, Petterson B, De Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF.** Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:618-627.
  - 15) **Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S.** Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 2002;13:417-423.
  - 16) **Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, et al.** Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry* 2002;7:375-382.
  - 17) **Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyrn A, Drachenberg C, Tildon JT.** Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999;135:559-563.
  - 18) **Rosseneu S.** Aerobic gut flora in children with autism spectrum disorder and gastrointestinal symptoms. Presented at: Defeat Autism Now Conference. San Diego (CA), October 3, 2003.
  - 19) **Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, et al.** Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000;15:429-435.
  - 20) **Weber W, Newmark S.** Complementary and alternative medical therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism. *Pediatr Clin North Am.* 2007;54:983-1006.
  - 21) **D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, et al.** Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 1996;85:1076-1079.
  - 22) **Horvath K, Perman JA.** Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:251-258.
  - 23) **Levy SE, Hyman SL.** Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17:803-820.
  - 24) **Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M.** A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002;5:251.
  - 25) **Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L.** The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006;36:413.
  - 26) **Wolraich ML, Wilson DB, White JW.** The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274:1617-1621.
  - 27) **Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, et al.** Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995;37:137-141.
  - 28) **Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N.** Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:76-84.
  - 29) **Connolly AM, Chez MG, Pestronk A, Arnold ST, Mehta S, Deuel RK.** Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other neurologic disorders. *J Pediatr* 1999;134:607-613.
  - 30) **Singh VK, Warren R, Averett R, Ghaziuddin M.** Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament proteins in autism. *Pediatr Neurol* 1997;17:88-90.
  - 31) **Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J.** Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:92-103.
  - 32) **Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T.** Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 2001;56:462-471.
  - 33) **Ng DK, Chan CH, Soo MT, Lee RS.** Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents: meta-analysis. *Pediatr Int* 2007;49:80-87.
  - 34) **Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C.** Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas. *Health Place* 2006;12:203-209.
  - 35) **DeStefano F.** Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:756.
  - 36) **Hviid A.** Postlicensure epidemiology of childhood vaccination: the Danish experience. *Expert Rev Vaccines* 2006;5:641-649.
  - 37) **Myers SM, Johnson CP.** Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120:1162-1182.
  - 38) **Nye C, Brice A.** Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD-003497.
  - 39) **Ip P, Wong V, Ho M, Lee J, Wong W.** Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. *J Child Neurol* 2004;19:431-434.
  - 40) **Adams JB, Romdalvik J, Ramanujam VM, Legator MS.** Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:1046-1051.
  - 41) **Bradstreet J, Geier D, Dkartzinel J.** A case control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *J American Physics Surgeons* 2003;8:76-79.
  - 42) **Walsh W.** Metallothionein and autism. Proceedings of the Defeat Autism now Conference; 2003 Oct 3; San Diego.
  - 43) **Sliwinski S, Croonenberghs J, Christophe A, Deboutte D, Maes M.** Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:465-471.
  - 44) **Vancassel S, Durand G, Barthélémy C, Lejeune B, Martineau J, Guilloteau D, et al.** Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:1-7.
  - 45) **Pratik L, Salik R.** The effect of essential fatty acid supplementation on language development and learning skills in autism and Asperger's syndrome. *Autism Asperger's Digest* 2005;36-37.

- 46) **Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M.** Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61:551-553.
- 47) **James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, et al.** Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1611-1617.
- 48) **Yorbik O, Sayal A, Akay C, Akbiyik DI, Sohmen T.** Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:341-343.
- 49) **Kern JK, Jones AM.** Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2006; 9:485.
- 50) **Pardo CA, Eberhart CG.** The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 2007;17:434-437.
- 51) **McGinnis WR.** Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med* 2004;10:22-36.