

## 정신지체의 최신 지견

아주대학교 의과대학 재활의학교실

임 신 영

### Update on Mental Retardation

Shin-Young Yim, M.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ajou University School of Medicine

Mental retardation is a disability characterized by significant limitations both in intellectual functioning and in adaptive behavior as expressed in conceptual, social, and adaptive skills, which originates before the age of 18. The prevalence of mental retardation among elementary school children in Korea is estimated as 9~12/1,000. In most cases of mental retardation, the interplay of genetic and environmental influences remains poorly understood. However, recent ad-

vances in molecular genetic techniques have enabled us to understand more about the molecular basis of several genetic syndromes associated with mental retardation. This article presents a review of three common genetic conditions causing mental retardation-Down syndrome, fragile X syndrome, and Prader-Willi syndrome-with the summary of the effectiveness of early intervention for the children with mental retardation. (J Korean Acad Rehab Med 2006; 30: 103-110)

**Key Words:** Cognitive development, Mental retardation, Down syndrome, Fragile X syndrome, Prader-Willi syndrome

인지(cognition)의 사전적 의미는 무엇을 알아가는 정신적 과정(a mental process of knowing)으로서 지각(perception), 추론(reasoning), 판단(judgment) 등의 여러 요소들이 인지에 포함된다. 지능(intelligence)은 환경에 대하여 효과적으로 적응할 수 있는 능력을 말하며, 다양한 인지 기능의 수행을 위한 중심적인 역할을 담당한다. 출생 후 아동의 인지는 계속적으로 발달하여, 사건의 원인과 결과를 이해하고, 어머니를 비롯한 친근한 인물을 기억하고, 대상영속성(object permanence)을 이해하고 도형의 형태와 크기를 구분하고 숫자를 배우고 말을 하게 되며, 글을 읽고 쓰고 사물을 특성에 따라 분류할 수 있으며, 물질의 보전성(conservation)을 이해하여 수학적 사고가 가능하며, 추상적 개념을 이해하고 가설을 설정하는 등의 눈부신 발달을 하게 되나, 정신지체 아동들은 이러한 인지 발달 과정이 현저히 지연된다. 정신지체는 뇌성마비와 더불어 아동의 장애를 유발하는 가장 흔한 질환 중의 하나이며, 다양한 원인에 의하여 발생한다. 유전학 및 분자생물학의 발전과 더불어 정신지체의 원인 규명에 상당한 발전이 있었으며, 동시에 지난 10년 간 정신지체의 개념 자체에도 커다란 변화가 진행되었다. 이에 본 종설에서는 정신지체 개론과 정신지체를 유발하는 흔한 유전적 원인으로서는 다운증후군, 취약 X 증후군과 프래더 윌리 증후군에 대하여 알아보고, 정신지체 아동에 대한 조기 중

재의 효과에 관하여 기술하고자 한다.

### 정신지체 개론

#### 1) 정신지체의 정의

정신지체는 인지 및 적응 능력에 상당한 기능의 저하를 갖고 있는 상태이다. 미국 정신지체협회의 정신지체에 대한 제10차(2002) 정의에 따르면 정신지체란 18세 이전에 나타나는 평균 이하의 낮은 인지 능력과 이로 인한 적응 기술의 심각한 제한으로 특징지어지는 장애이다.<sup>2)</sup> 따라서 인지 기능의 저하는 정신지체를 진단하기 위한 필요 조건이나 충분 조건은 되지 않는다. 즉 정신지체를 진단하고자 하면 70~75 이하의 지능지수와 이로 인한 심각한 기능적 제한이 적응 기술의 두 영역 이상에서 관찰되어야 한다. 정신지체의 진단 조건을 기존의 지능지수 70 이하의 기준에서 지능지수 70~75 이하로 조정된 것은 평가 과정의 표준 오차를 고려한 것이며 이로 인하여 정신지체의 유병률에 상당한 증가가 불가피하게 되었으나, 이는 정신지체를 특정 지능지수만으로 정의하지 아니하고 지능지수가 낮더라도 적응 기술이 잘 유지되어 있다면 더 이상 정신지체로 진단하지 않는다는 개념으로서, 이는 정신지체에 대한 상당한 패러다임의 변화를 가져온 것이라 하겠다. 예를 들어 지능지수가 70~75 미만인 학생이 학습 및 의사소통의 두 적응 영역에서 심각한 기능의 제한이 있다면 정신지체라고 진단할 수 있으나, 학교를 졸업한 후에는 학습 능력의 저하가 더 이상 심각한 문제가 되지 않으므로, 가정 및 사회에서 비교

교신저자: 임신영, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지  
☎ 443-749, 아주대학교 의과대학 재활의학교실  
Tel: 031-219-5284, Fax: 031-219-5209  
E-mail: syyim@ajou.ac.kr

적 잘 기능할 수 있다면, 더 이상 정신지체라고 진단할 수 없다는 것이다. 즉 정신지체는 개인의 능력 및 환경 지지 체계에 의한 개인 기능의 역동적인 장애 상태인 것이다. 이러한 맥락에서 기존의 지능 지수의 수준에 따른 경도, 중등도, 중도 및 심도의 정신지체의 분류 체계에서 벗어나서 정신지체의 기능과 사회 통합을 위하여 제공되어야 하는 가족과 사회의 지지 정도에 따른 분류가 채택되었다. 즉 간헐적(intermittent), 제한적(limited), 광범위(extensive) 및 전반적(pervasive) 지지 정도로 분류하였는데 이는 기존의 경도, 중등도, 중도 및 심도의 분류에 상응한다. 반면에 지지 체계에 따른 정신지체의 분류를 위한 객관적인 평가 도구가 없다는 것이 본 정의의 약점이라 하지 않을 수 없다.<sup>2)</sup>

## 2) 정신지체의 유병률

정신지체의 유병률은 경도의 정신지체로 갈수록 커진다. 이는 인지 검사 결과가 정상분포에 근접하기 때문이다. 웨슬러 지능 검사의 경우 평균 100, 표준 편차 15의 대표값을 가짐으로 이론적으로 IQ 70~75 이하는 2.28~4.85%의 유병률을 가지게 되며, 실제적으로는 학령기 아동의 약 3%의 유병률을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>36)</sup> Larson 등<sup>23)</sup>은 수용시설에 거주하지 않는 미국인에서의 정신지체 유병률을 1,000명당 7.8명으로 보고하였으며 수용시설에 거주하는 중도의 정신장애인을 포함하면 이 유병률은 상당히 증가할 것으로 판단된다. 우리나라에서는 Yim 등<sup>43)</sup>에 의한, 1992년 미국정신지체협회에서 제시한 제9차 정신지체의 진단 기준을 이용한 유병률에 대한 보고가 있었다. 이에 의하면 수원시의 초등학교 3학년 아동에서의 정신지체 유병률은 1,000명당 9~12명으로 보고되었다. 이에 비하여 1981년 스웨덴의 보고는 0.4%로 상당히 낮은 유병률을 보고한 바 있다.<sup>16)</sup> 정신지체의 유병률은 선진국에 비하여 개발도상국에서 유의하게 높은 것으로 알려져 있다.

## 3) 정신지체의 임상적 특성

정신지체는 뇌성마비, 자폐증 및 전반적 발달장애, 간질, 다운증후군을 비롯한 다양한 염색체 이상, 기타 유전 질환 등에서 다양한 임상적 특성과 더불어 나타나거나 정신지체 단독으로 나타나기도 한다. 정신지체에 관한 증상으로는 언어 발달 지연이 초기 증상일 수 있으며, 학습이 시작되면서 학습 부진 등으로 내원한다. 일반적으로 정신지체 아동은 대운동 및 소운동 영역에서 어둔한 양상을 보이며, 특히 적응 능력 발달에 현저한 저하를 보인다.

또한 지능지수 50 미만의 중도 정신지체와 지능지수 50 이상의 경도 정신지체의 인구학적 및 임상적 특성 사이에는 큰 차이가 있다. 즉 경도의 정신지체는 사회경제적 하위 계층에서 빈발하는 경향이 있으며 정신지체의 가족력이 높은 반면 중도의 정신지체의 유병률은 사회경제적 계층에 따른 뚜렷한 차이를 보이지 않으며 정신지체의 가족력이

두드러지지 않는다. 약 75%의 중도의 정신지체인에서 정신지체와 관련된 원인을 찾을 수 있는데 비하여 경도의 정신지체에서 충분한 진단 과정을 거쳐도 그 원인을 찾을 수 있는 경우는 50% 미만이다. 중도의 정신지체일수록 여명의 단축과 낮은 출산력을 나타내며, 간질 및 행동장애 등의 수반장애와 뇌의 육안적 이상이 빈발한다. 또한 중도의 정신지체인의 유병률은 1,000명당 3~3.8명으로 비교적 일정한 유병률을 보이는 데 반하여 경도의 정신지체인의 유병률은 지역에 따른 상당한 차이가 있어, 경도의 정신지체는 선진국에 비하여 개발도상국에서, 그리고 부유층에 비하여 빈곤층에서 상대적으로 빈발한다.<sup>37)</sup>

## 4) 정신지체 원인의 진단 및 평가

정신지체의 원인에 대한 일관적인 진단 방법은 없다. 전술한 바와 같이 중도의 정신지체일수록 정신지체의 기질적 원인을 찾기가 용이하며 경도의 정신지체의 경우 다양한 진단 과정을 통하여도 기질적 원인을 알 수 없는 경우가 약 50%이다. 정신지체는 여러 발달 장애와 동반될 수 있으므로 포괄적인 신경발달학적 검사가 필요하다. 시각과 청각 이상은 정신지체 아동의 발달 및 교육에 커다란 영향을 주므로 시각과 청각에 대한 평가는 필수적이다. 정신지체의 원인에 대한 진단을 위하여 아동의 과거력과 가족력을 조사하고, 임신 기간 중 알코올, 약물 등에 대한 노출 여부와 조산, 모체 및 태아의 감염, 모체의 습관성 유산의 유무 등을 조사한다. 이상형태(dysmorphic features)는 다운증후군을 포함한 다양한 염색체 이상에 의한 임상증후군과 기타 산전 원인을 시사할 수 있으며, 정신지체 아동에서 소두증이 흔하다. 중도의 정신지체나 운동발달이상과 동반된 정신지체의 경우는 뇌의 방사선 검사가 도움이 된다. 말초 혈액이나 유모세포에서의 염색체 검사, 혈장과 소변에서의 아미노산 및 유기산의 검사, 갑상선 기능 검사 등이 필요하기도 하다. 염색체 이상은 중도의 정신지체의 흔한 원인이며, 이 중에서 삼염색체성(trisomy)이 정신지체를 유발하는 염색체 이상의 약 2/3을 차지하며, 21번 삼염색체성, 즉 다운증후군은 가장 흔한 정신지체의 유전학적 원인이다. 중추신경계의 퇴행성 질환에서 정신지체가 동반될 수 있어 진행 여부를 아는 것은 진단과 향후 관리를 위하여 중요하다. 또한 소운동 및 적응 기술의 발달, 문제해결 능력, 수용 및 표현 언어 발달 및 일상생활 동작의 수행 능력과 사회성 발달에 대한 기능적 평가 결과에 따라 개별적 프로그램을 시행하는 것이 효과적이므로, 정신지체 아동에 대한 운동, 감각 및 인지 능력에 대한 평가가 필수적이다.

학령기 이전의 아동이 언어 발달 지연을 주소로 내원하였을 때 이들의 언어 지연이 정신지체에 의한 것인지 혹은 단순 언어 지연인지를 판단하는 것이 중요하다. 이러한 경우 적응능력을 평가함으로써 비언어적 지능을 판단하여야 한다. 단순 언어 발달 지연을 보이는 아동은 비언어적 지능

이 비교적 잘 유지되어 있으나, 정신지체 아동에서는 언어 지연과 함께 적응능력이 저하되어 있다. 이러한 적응능력은 블록 놀이, 형태 및 색깔의 인식, 숫자 인식 및 세기, 사람 그리기, 사물의 분류 등의 과제 수행 능력을 보아 진료실에서 평가할 수 있다. 이외에도 그림 그리기 및 사물 분류 과제의 수행 등도 진료실에서 쉽게 시행할 수 있는 비언어성 지능 판단을 위한 유용한 검사이다.

## 다운증후군

### 1) 다운증후군의 유병률과 역사적 고찰

다운증후군은 정신지체의 가장 흔한 유전학적인 원인으로, 지역과 인종에 따른 커다란 차이 없이 약 700~800명의 생존 출산 중 1명의 비율로 발생한다.<sup>3)</sup> 다운증후군에 대한 가장 오래된 기록은 서기 500년경에 제작된 것으로 추정되는 멕시코의 테라코타에서 볼 수 있으며,<sup>31)</sup> 다운증후군에 대한 의학적 기술은 1866년 영국 의사인 다운(John Langdon Hydon Down)에 의하여 처음으로 기술이 되었는데 이 때 다운은 다운증후군의 특징적인 외모를 'mongoloid'라고 기술하였다. 이후 1960년대 초에 아시아 학자들의 항의로 mongoloid라는 용어 대신 Down의 성을 따서 Down's syndrome으로 불리게 되었으며 1970년대에 Down syndrome으로 다시 수정되었다. 다운증후군의 원인에 대하여 1930년대에 Waardenburg와 Bleyer가 염색체 이상의 가능성을 제기한 이후 1959년에 Lejeune와 Jacobs가 다운증후군이 21번 삼염색체성에 의한 것임을 각각 보고하였다. 3년 후 21번 삼염색체성 이외에도 전위(translocation)와 섞임증(mosaicism)에 의한 다운증후군이 알려지게 되었다.

### 2) 다운증후군의 병태생리

다운증후군은 21번 삼염색체성(94%), 전위(3.3%)와 섞임증(2.3%)에 의한 과량의 21번 염색체에 의하여 초래된다. 전위에 의한 다운증후군은 21번 삼염색체성에 의한 다운증후군과 임상적으로는 구별할 수 없다. 섞임증은 21번 삼염색체성과 정상 핵형을 갖은 세포군과의 비율에 따라 다양한 임상 증상을 나타낸다. 다운증후군의 약 94%에 해당하는 21번 삼염색체성은 생식세포 형성과정에서 21번 염색체의 비분리(non-disjunction)에 의하여 초래되며 이러한 비분리의 약 86%는 난자의 형성과정에서 생기며, 9%가 정자의 형성과정에서, 그리고 나머지 약 5%가 배아의 체세포분열 과정에서 발생한다. 다운증후군의 발생은 어머니의 연령과 비례하여 증가하는바 어머니의 나이가 40세 이상이면 약 1/100로 발생률이 급격히 증가한다. 반면 아버지의 나이에 따른 발생률의 증가는 보고되고 있지 않다. 전위의 약 3/4은 새롭게 발생한 것이며, 약 1/4만이 부모로부터 유전된 것이다. 전위에 의한 다운증후군의 발생은 어머니의 연령과 관련되어 있지 않다.<sup>3,12)</sup>

21번 염색체에 위치하는 일부 유전자가 다운증후군의 표현형(phenotype)에 기여하는 것으로 생각되며 이들 유전자들도 일부는 다운증후군의 표현형에 직접적으로 기여하지만, 또 다른 일부 유전자들은 다운증후군 표현형에 대한 직접적으로 관여하지는 않으나 다른 유전자들과 함께 작용하여 정상적인 유전자의 발현에 영향을 주어 궁극적으로 다운증후군의 표현형의 발현에 기여하는 것으로 알려져 있다.<sup>32)</sup>

다운증후군 아동에서는 신경세포의 증식(proliferation), 분화(differentiation) 및 구성(organization)의 전 단계에 영향을 주는 것으로 생각되고 있다. 특히 전두엽의 크기가 두드러지게 작으며, 뇌의 정보 처리 과정이 정상인과 비교하여 비효율적인 것으로 알려져 있다.<sup>32)</sup> 조직학적으로는 신경세포 수의 감소, 시냅스 형성 및 밀도의 이상, 가지돌기 가지(dendritic spine)의 감소 등이 관찰되고 있다.<sup>10)</sup>

### 3) 다운증후군의 진단

산전 진단이 이루어지지 않은 다운증후군 아동은 염색체 검사를 통하여 진단한다. 염색체 결과는 21번 삼염색체성, 전위, 섞임증 등으로 진단된다. 다운증후군의 산전 진단은 1968년경에 시작되었으며, 1983년에 다운증후군 태아를 임신하였을 때 모체 혈장의 알파 태아단백(alpha fetoprotein)이 낮은 것이 보고되었으며, 이후 모체 혈장의 인간 융모 성선 자극호르몬이 다운증후군 태아의 임신 시 증가되고 비결합 에스트리올(unconjugated estriol)이 감소된다는 것이 알려지게 되었으며 1988년부터 알파태아단백, 인간 융모 성선자극호르몬과 비결합 에스트리올의 세가지 생화학적 검사가 다운증후군의 산전 선별 검사로 이용되게 되었다. 이상의 세가지 검사를 동시에 시행하였을 때 다운증후군 임신의 약 70%가 산전에 진단되며 가양성은 약 5%이다. 이러한 선별검사서 양성으로 판별되면 양수 천자 등을 통한 염색체 검사를 통하여 다운증후군을 확진하게 된다. 또한 임신 1기에 초음파 검사상 발견되는 목덜미 투명대(nuchal translucency)가 다운증후군 태아에서 비교적 특징적으로 발견되는 소견으로 알려져 있다.

### 4) 다운증후군의 임상적 특성

다운증후군 아동들은 신체적 성장은 신생아 때부터 일반 아동에 비하여 저조하며 청소년기의 성장도 일찍 끝나서 다운증후군 성인의 평균 신장은 정상인 신장의 표준편차 정도 작다. 상당수의 다운증후군 청소년들은 청소년기에 체중이 증가하여 비만하게 되며, 비만과 관련된 다양한 건강 문제를 직면하기도 한다. 정신지체가 가장 두드러진 특성 중의 하나이며 특히 이들의 인지기능은 만 1세 이후에 상대적인 감소 경향을 보이며, 35세 이후에는 다운증후군에서 빈발하는 알츠하이머병의 발현으로 더욱 인지기능은 감소한다.

신생아에서의 갑상선 기능 저하증은 비 다운증후군 신생아와 비교하여 약 28배 증가되어 있으며 갑상선 기능 저하증은 아동의 인지발달을 더욱 저해할 수 있다. 일반적으로 다운증후군인의 갑상선 기능 저하증의 유병률은 13~68%로 보고되고 있다.

다운증후군 아동의 언어 발달은 정신 연령에 비하여 더욱 지연되어 있다. 특히 언어 발달이 단순 구(phrase)의 형태를 넘어서지 못하는 것이 일반적이나 이에 비하여 언어의 의미 이해 등은 정신 연령에 비례하여 비교적 적절하게 발달한다. 다운증후군 아동에서 상징 놀이(symbolic play)는 비교적 잘 유지된다

다운증후군 남성의 생식력과 관련하여 1992년과 1994년에 21번 삼염색체성 다운증후군 남성에서 정상 핵형을 갖은 아기의 출생이 보고된 바 있을 정도로 대부분의 다운증후군 남성의 생식력은 매우 저하되어 있다.<sup>6)</sup> 다운증후군 남성의 1차 및 2차 성징의 발현은 일반적으로 정상인과 같은 순서를 보이며 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능도 정상인 것으로 알려져 있으나, 고환 조직의 생검상 간질 섬유화 및 무정자증, 정자수의 감소 등이 보고되고 있다. 다운증후군 아동의 약 50%에서 잠복고환이 발견되며 이는 일반 아동의 약 0.8%의 발생률에 비하면 상당히 높은 것이다. 다운증후군 여성은 주기적인 생리를 하며 생식력은 비교적 잘 유지되어 있는바, 다운증후군 여성을 대상으로 한 성폭행 및 성학대 등이 문제되고 있어 이에 대한 철저한 성교육이 필요하다. 다운증후군 여성이 정상적인 핵형을 갖은 아이를 임신할 확률은 이론적으로 약 50%이다. 일반적으로 21번 삼염색체성 수정란의 약 75%가 유산되며, 출생한 아동의 약 85%가 만 1세까지 생존하게 된다. 선천성 심장 질환, 식도 및 십이지장의 폐쇄증, 백혈병 등이 주된 사망률 원인이며 섞임증 다운증후군에서 83세까지 생존한 경우가 보고되어 있지만 다운증후군 성인의 평균 수명은 약 55세로 일반인에 비하여 상당히 낮다. 이는 면역글로불린 G의 아급(subclass)의 이상이 발견되는 등의 면역 체계 이상으로 인한 감염의 증가와 부분적으로 관련되어 있으며, 또한 약 40세까지는 약 75%의 다운증후군인이 알츠하이머병의 치매 증상을 보여서 이 또한 평균 수명의 감소와 관련되는 것으로 알려져 있다.

1983년에 특수올림픽에서 다운증후군인이 고위험 운동에 참여할 경우 경추에 대한 방사선학적 검사를 시행하여야 할 것을 의무화한 이래로 다운증후군인의 제1, 2 경추 불안정성에 대한 검사에 대하여 다양한 의견들이 대두되었다.<sup>7)</sup>

다운증후군에서 거대핵모세포성 백혈병(megaloblastic leukemia)의 이환율이 비 다운증후군인에 비하여 약 10~20배까지 증가하는 것으로 알려져 있는 반면, 다운증후군에서는 백혈병을 제외한 고형 종양의 이환율은 상당히 감소되어 있어 다운증후군은 이러한 고형 종양 발현에 대한 보호

효과를 갖고 있는 것으로 생각되고 있다.

## 취약 X 증후군

취약 X 증후군은 비정상적인 CGG trinucleotide 반복과 관련된 질환으로, 다운증후군 다음으로 흔한 정신지체의 원인이며, 유전성 정신지체의 가장 흔한 원인으로서, 다양한 정도의 정신지체, 학습장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 불안 및 기분 장애, 자폐적 증상, 긴 얼굴, 큰 귀, 거대고환증(macroorchidism) 등의 임상적 증상을 특징으로 한다.

### 1) 취약 X 증후군의 역사적 고찰

역사적으로 정신지체는 남성에 더 많은 것으로 인식되어 왔으며, 1943년에 Martin과 Bell<sup>30)</sup>이 정신지체를 갖는 여러 명의 남성이 있는 가계를 보고하면서, 남성에서 다발적으로 발생하는 정신지체가 X 염색체와 연관되어 있다고 기술하였다. 1969년에 Lubs<sup>26)</sup>은 4명의 정신지체 남성과 1명의 정상 여성에서 X 염색체 장완(long arm) 말단 근처의 협착(constriction)이 관찰되는 것을 보고하였으며, 이 위치에 존재하는 과다한 유전물질에 의한다고 하였다. 1977년 Sutherland<sup>38)</sup>은 X 염색체 장완 말단 근처의 협착을 관찰하기 위하여 염산과 티미딘(thymidine) 결핍 배지에 염색체를 배양하여야 한다고 보고하였다. 이후 1991년에 X 염색체의 장완(Xq27.3)에 위치하는 CGG 반복을 포함하는 FMR1 (fragile X mental retardation gene 1) 유전자가 발견되었다.<sup>39,40)</sup>

### 2) 취약 X 증후군의 병태생리

취약 X 증후군은 X 염색체의 장완에 위치하는 FMR1의 5' UTR (untranslated region)에 비정상적으로 증가된 CGG 반복 및 cytosine의 메틸화로 인하여 FMR1 유전자가 불활성화되어, 정상적으로는 FMR1에 의하여 생산되는 FMRP (fragile X mental retardation protein)가 생산되지 않으며, 이로 인하여 특징적인 임상 증상이 나타난다. FMR1은 Xp27.3에 위치하는 38 kb의 유전자로 17개의 엑손으로 구성되어 있다. 일반적으로 FMR1의 5' UTR의 CGG 반복 수는 정상인에서는 5~50회이며, CGG 단위가 50~200회 반복되며 메틸화되어 있지 않은 경우를 전돌연변이라고 한다. 완전 돌연변이에서는 CGG 반복이 200회 이상 증가되어 있으며 동시에 그 기전은 명확하지 않으나 cytosine이 메틸화되어 있다. 이러한 메틸화는 FMR1과 전사인자인  $\alpha$ -Pal/NRF-1, USF1/USF2 등과의 결합을 불가하게 하며 동시에 MECP2 등의 단백질질을 동원하여 결과적으로 FMR1 유전자를 불활성화시킨다.

완전돌연변이 남성에서는 취약 X 증후군이 발현되나 여성에서는 약 50%에서만 취약 X 증후군이 발현되며 이는 여성에서의 두개의 X 염색체 중 하나의 X 염색체의 불활성화와 관련된다. 전돌연변이에서 완전돌연변이로의 확장은

여성을 통하여만 일어난다. 전돌연변이 혹은 완전돌연변이 남성의 정자는 전돌연변이 FMR1만을 갖게 되며, 따라서 이들 남성의 딸은 전돌연변이를 유전받게 된다. 이에 비하여 전돌연변이 여성의 아들과 딸은 전돌연변이 혹은 완전돌연변이 모두를 나타낼 수 있다. 즉 전돌연변이에서 완전돌연변이로의 확장은 전돌연변이 여성을 통하여만 가능하며 여성의 CGG 반복수가 클수록 다음 세대로의 확장의 폭이 증가하여 완전돌연변이로 유전되므로 이는 유전학적 기대(genetic anticipation)에 해당한다.

CGG 반복이 5~50인 정상인에서는 CGG 반복 사이에 AGG가 삽입되어 있어 이러한 AGG 삽입은 다음 세대에서 CGG 반복수가 증가되지 않고 일정하게 유지되도록 하는 기전 중의 하나인 것으로 생각되고 있다. 이에 비하여 전돌연변이에서는 AGG 삽입이 없거나 5'에 하나의 AGG만이 위치하여 이로 인한 CGG 반복의 완전돌연변이로의 확장이 가능하게 되는 것으로 생각된다. 취약 X 증후군 남성과 정상 여성 사이에서 출생하는 아들은 정상이며 딸은 전돌연변이를 갖으며 완전돌연변이를 갖지 않는다.

FMRP는 657개의 아미노산으로 구성된 단백질로서 nuclear localization signal (NLS)과 nuclear export signal (NES)을 갖고 있다. 신경세포의 수상돌기의 세포질에서 FMRP는 NLS를 이용하여 핵 안으로 통과하여 핵질 안에서 mRNA 및 단백질과 결합하여 리보핵산단백질(ribonucleoprotein)을 형성한 후 NES를 이용하여 세포질로 다시 돌아와서 세포질 내의 리보솜과 결합하여 필요한 단백질을 생산한다. 따라서 FMRP는 신경세포의 수상돌기나 액손에서 필요로 하는 단백질의 생산을 효과적으로 하기 위하여 세포질과 핵 사이를 왕복하면서 신호를 전달하는 역할을 하는 것으로 생각된다. 따라서 FMRP의 부재는 신경세포에 치명적인 것은 아니지만 FMRP가 없는 신경세포는 다른 세포들과의 신호 교환과정에서 질적인 어려움을 가질 것으로 생각된다. 취약 X 증후군 환자의 부검 시 뇌의 구조적인 이상을 볼 수 없는 것이 일반적이나, 수상돌기의 극돌기가 미성숙한 형태를 보이는 것은 이와 같은 FMRP의 기능과 관련될 수 있을 것으로 생각된다.<sup>29,42)</sup>

### 3) 취약 X 증후군의 유병률

미국에서의 취약 X 증후군의 유병률에 관하여 완전돌연변이는 남성에서 1/3,600명, 여성은 1/4,000~1/6,000명, 전돌연변이는 남성에서 1/813명, 여성에서 1/259명으로 보고되고 있다.<sup>18)</sup> 한국의 정신지체인에 있어서 취약 X 증후군의 발생빈도는 1~6.4%까지 보고되고 있으나 보다 많은 대상에 대한 연구가 필요한 상태이다.<sup>1)</sup>

### 4) 취약 X 증후군의 임상적 특징

취약 X 증후군의 임상적 특징은 그리 두드러지지 않은 경우가 많다. 취약 X 증후군의 대표적인 임상 특징인 긴 얼

굴, 큰 귀와 거대 고환증이 모두 나타나는 경우는 약 60% 정도이며 취약 X 증후군 남성의 경우 약 10%에서는 정신지체가 유일한 증상일 수 있으며 약 15%의 취약 X 증후군 남성은 IQ 70 이상의 경계선적 인지 기능을 갖는 것으로 보고되고 있다. 또한 거대 고환증은 사춘기 이전에는 두드러지지 않아 사춘기 이전의 아동에서는 임상적 진단에 도움이 되지 않는 경우가 대부분이다. 따라서 정신지체의 가족력이 있으면서 동시에 소두증이 없는 경우는 취약 X 증후군을 정신지체의 감별진단에 포함시켜야 한다.<sup>29,42)</sup>

취약 X 증후군 남아의 약 80~90%에서 주의력결핍 과잉 행동장애의 증상과 다양한 정도의 불안 장애를 보여서 새로운 환경, 일상의 변화 등을 어려워하며, 일반적인 빛, 소리, 촉감 등의 자극에 지나치게 예민하고 거부하는 행동 양상을 나타내는 경우가 흔하다. 대화 중에 눈 맞춤 자체가 취약 X 증후군 아동에게는 커다란 부담이 될 수 있어 의사소통에 또 다른 장애가 된다. 손바닥 뒤집기, 자신의 피부나 옷 등을 물어뜯는 행동, 자신의 피부를 파는 행동(skin picking) 등은 자가 자극(self-stimulation)의 일종으로 발생할 수 있다. 대화 시 혼자 말을 하거나 보속증(perseveration) 등은 취약 X 증후군 아동에서 흔히 나타나는 불안 장애의 한 증상일 수 있다. 취약 X 증후군 아동의 약 15~33%가 자폐증으로 진단되며 상당수의 아동에서 자폐적 행동 양상이 나타난다.

전돌연변이를 갖는 50세 이상의 남성은 전돌연변이가 없는 같은 연령의 남성과 비교하였을 때 소뇌형 진전과 실조증이 나타날 확률이 약 13배 이상 높으며 이를 fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)라고 한다. 병리적으로 FXTAS 환자의 뇌 신경세포와 성상세포의 핵 내에 호산성 포함물(eosinophilic intranuclear inclusion)이 관찰되어 새로운 형태의 포함병(inclusion disease)으로 생각되고 있다. 전돌연변이에서는 FMRP의 양이 감소되어 있지만 FMRP가 어느 정도 생산되므로 취약 X 증후군 병태기전의 핵심인 FMRP의 부재로는 FXTAS가 설명되지 않는데, FXTAS에서 FMRP mRNA의 양이 10배 이상 증가되어 있으므로 만성적으로 증가된 FMRP mRNA에 장기간 노출된 결과인 것으로 생각되고 있다. 또한 전돌연변이를 갖는 여성은 약 20%에서 조기난소실조증이 보고되고 있다.<sup>17,21)</sup>

### 5) 취약 X 증후군의 진단

분자생물학적 진단으로는 서던블롯분석과 중합효소연쇄반응이 이용된다. 서던블롯분석은 FMR-1 내의 CGG 완전돌연변이나 전돌연변이 감별 진단에 추천되며, 중합효소연쇄반응은 CGG 반복의 수를 정확히 알 수 있어 정상과 전돌연변이를 감별할 수 있으며, FMR1 유전자의 메틸화 유무를 MS-PCR을 통하여 확인할 수 있다. 따라서 취약 X 증후군의 정확한 분자생물학적 진단을 위하여 기존의 세포유전학적 분석과 함께 FMR1 유전자에 대한 PCR 분석과 MS-PCR

분석 및 non-radioactive probe를 이용한 서던블롯분석이 사용된다.<sup>29)</sup>

## 프레더 윌리 증후군

### 1) 프레더 윌리 증후군의 역사적 고찰

다운증후군을 기술한 영국 의사 Down이 1887년 정신지체, 왜소증, 성선기능부전증 및 비만을 나타내는 사춘기 소녀를 보고한 이래로, 1956년 스위스의 의사 Prader, Labhart와 Willi는 상기 임상 증상을 갖는 일련의 환자를 보고하였으며 이들의 이름을 따라 프레더 윌리 증후군으로 불리게 되었다.<sup>34)</sup> 1981년에 Ledbetter 등에 의하여 프레더 윌리 증후군이 15번 염색체 장완의 근위부 결손에 의한 것임이 보고되었다.<sup>25)</sup> 그러나 임상적으로 프레더 윌리 증후군으로 진단된 경우의 약 60~75%에서만 15번 염색체 장완 근위부 결손을 발견할 수 있었으며, 또한 프레더 윌리 증후군과는 전혀 다른 질환인 Angelman 증후군에서도 동일한 15번 염색체 장완 근위부 결손이 발견되었다. 이후 15번 염색체 장완 근위부 결손이 없는 대신 1쌍의 15번 염색체 모두가 어머니로부터 전해진 모계 이체증(uniparental disomy) 경우에도 프레더 윌리 증후군의 전형적인 증상이 관찰되는 것을 알게 되었다.<sup>24)</sup> 또한 Angelman 증후군은 모계의 15번 염색체의 결손 혹은 15번 염색체의 부계 이체증을 갖는다는 것이 알려지면서 프레더 윌리 증후군은 인간에서 유전체 각인(genomic imprinting)에 해당하는 첫 경우로 알려지게 되었다.<sup>20)</sup> 이후에 15번 염색체 장완 근위부 결손이나 15번 염색체의 모계 이체증이 발견되지 않는 프레더 윌리 증후군이 알려지면서 부계의 15q11-q13의 각인 센터의 각인 결손에 의한 프레더 윌리 증후군이 밝혀지게 되었다.

### 2) 프레더 윌리 증후군의 병태생리

유전자의 표현이 그 유전자가 부모 중 누구로부터 유전되는가에 따라 표현되는 현상을 유전체 각인이라 하며, 그 기전은 명확하지 않으나 DNA 메틸화와 관련되는 것으로 알려져 있으며 프레더 윌리 증후군은 이러한 유전체 각인과 관련된 질환이다. 프레더 윌리 증후군은 부계의 15q11-q13의 결손(74%), 15번 염색체의 모계 이체성(24%), 부계 15번 염색체의 15q11-q13에 위치한 각인 센터의 각인 결손(2%) 등에 의한 신경 행동학적인 질환이다.<sup>14)</sup> 프레더 윌리 증후군은 시상하부 기능 이상으로 인한 비만, 저긴장증, 성선기능 저하증 및 행동장애를 특징으로 한다. 프레더 윌리 증후군의 임상적 특성인 제지방체중 감소, IGF-1의 감소 및 저신장증 등은 성장호르몬 저하와 관련되어 있다.<sup>14)</sup> 근육의 현저한 감소는 근력 약화와 기능 저하 및 에너지 사용 감소 등의 증상과 연관되며 골다공증, 제2형 당뇨병, 호흡 질환, 심혈관계 질환 등은 프레더 윌리 증후군의 특징적인 증상인 비만과 관련되어 있다.<sup>8)</sup>

### 3) 프레더 윌리 증후군의 유병률

프레더 윌리 증후군의 유병률은 15,000~25,000명당 1명으로 알려져 있다.<sup>14)</sup> 프레더 윌리 증후군의 유병률에는 남녀 간, 인종 간의 유의한 차이는 보고되고 있지 않다.

### 4) 프레더 윌리 증후군의 진단

임상적 진단으로는 1993년에 Holm 등<sup>20)</sup>에 의한 임상기준표가 있으나 최근에 프레더 윌리 증후군에 대한 DNA 검사의 시행을 위한 새로운 임상 기준이 제시되었다. 임상적으로는 신생아기에 중도의 저근긴장증, 빨기 장애, 유년기의 과식 및 병적인 비만 등이 있을 때 프레더 윌리 증후군을 감별 진단하여야 한다.<sup>15)</sup>

DNA 메틸화 검사(MS-PCR)를 통하여 15q11-q13의 결손, 15번 염색체의 모계 이체성과 각인 결손에 의한 프레더 윌리 증후군을 진단할 수 있으며, DNA 메틸화 검사에서 이상이 발견되면 형광동소교잡법(fluorescent in-situ hybridization)을 이용하여 결손 여부를 진단할 수 있으며, 15q11-15q13의 microsatellite marker를 이용하여 모계 이체성을 감별할 수 있다.<sup>4)</sup>

### 5) 프레더 윌리 증후군의 임상적 특성

프레더 윌리 증후군은 신생아기에 중도의 저근긴장증, 빨기 장애, 유년기의 과식 및 병적인 비만으로 나타나는 섭식 장애 및 이로 인한 중심부 비만, 청소년기의 성선기능 저하증 등의 특징적인 증상이 나타나며 이는 시상하부 기능 부전과 관련된 것으로 생각된다. 인지 기능과 관련하여 정신지체, 언어장애 및 새로운 상황에 기존 지식을 이용하는 metacognitive ability 장애 등이 특징적인 인지 기능 장애이다. 프레더 윌리 증후군 환자의 주된 사망 원인은 비만과 관련된 심혈관계부전, 피부질환으로 인한 폐혈증 등인 것으로 보고되었다. 프레더 윌리 증후군 아동은 신생아기의 저긴장증 및 빨기 장애의 단계를 거쳐 2~4세경에 과식증의 단계에 접어든다. 식욕을 촉진하는 ghrelin이 일반적인 비만인에 비하여 증가되어 있으며 식욕을 억제하는 혈장 YY는 다른 비만인들에 비하여 감소되어 있으며, 뇌의 기능적 자기공명촬영에서도 일반적인 비만인에 비하여 포만과 관련된 뇌 영역의 활성화가 지연되는 것이 보고되어,<sup>8)</sup> 프레더 윌리 증후군의 비만은 시상하부 기능 이상에 의한 포만감 저하와 관련되는 것으로 알려지고 있다. 프레더 윌리 증후군의 비만에서는 중추신경 자극제나 식욕부진을 유도하는 약제들은 효과적이지 않으며 열량 제한, 활동량 증가 및 음식에 대한 접근 금지 방법이 사용되고 있다. 또한 프레더 윌리 증후군에서는 행동 장애가 빈발하는데 특히 강박장애가 흔하다.<sup>27)</sup> 프레더 윌리 증후군에서 성장호르몬 치료를 통한 저신장증 및 비만 등의 호전이 보고된 반면, 성장호르몬 치료 중 폐쇄성 무호흡증, 호흡기 감염 및 돌연 사망 등

의 예가 보고되기도 하여 성장호르몬 치료가 프레더 윌리 증후군에서의 표준 치료에 해당하지 않는다는 다양한 의견들도 대두되고 있다.

## 정신지체 아동에 대한 조기 중재

아동의 인지를 촉진하는 인지 치료의 효과는 조기 중재를 통하여 연구되었다. 조기 중재란 생후 5세 이전에 장애가 있거나 장애 발생의 위험이 높은 아동의 발달을 촉진하기 위하여 아동 및 가족을 대상으로 시행하는 교육 및 치료 프로그램을 의미한다.<sup>5)</sup> 인지 기능은 유전적 요인, 산전 요인, 사회문화적 요인, 가정의 생활 양식 및 상호 관계 등에 의하여 결정되며, 아동의 요구에 대한 어머니의 반응 정도, 언어적 자극 정도, 직접적인 교육 등의 가정 환경은 아동의 인지기능 및 문제해결 능력과 높은 연관 관계를 보인다. 조기 중재의 대상은 극빈층의 아동, 발달 지연의 심각한 위험 요인을 갖고 있는 아동 및 이미 장애를 진단 받은 아동이며, 장애로는 정신지체, 자폐, 뇌성마비, 간질, 중도의 학습장애 등이 해당된다.<sup>11,22,28)</sup>

### 1) 고위험 아동에 대한 조기 중재 효과

미국 노스캐롤라이나의 극빈층 아동들을 대상으로 한 ABC 프로그램(abecedarian program)은 인지발달 지연의 고위험 아동을 대상으로 시행한 조기 중재의 효과에 대한 대표적인 연구이다. 이 사업에서는 극빈층이며 부모의 교육 수준이 대단히 낮은 가정의 신생아를 대상으로 적어도 생후 약 4개월부터 약 5년간, 주 5일, 하루 4시간 이상의 조기 중재 프로그램을 대학 내의 발달센터에서 제공한 후 인지 발달을 조사하고 이러한 프로그램을 받지 못한 대조군과 비교 분석하였다. 조기 중재군과 대조군을 21년 간 추적 관찰한 결과 조기 중재가 제공되는 기간 중에 조기 중재군은 대조군에 비하여 인지 기능이 약 10~15점 높았으며 중재가 완료된 이후에도 조기 중재군에서 수학과 읽기 능력이 유의하게 높았으며, 유급과 특수교육을 받는 수가 적었고, 4년제 대학 진학률과 고용률도 유의하게 높았다. ABC 프로그램과 또 다른 조기 중재 프로그램에 대한 연구 결과를 종합하면 인지발달 장애의 고위험아동을 대상으로 하는 조기 중재는 효과적이며 이러한 조기 중재가 효과적이기 위하여는 보다 조기에 그리고 보다 오랜 기간 조기중재가 실시될수록 효과적이며 가정방문을 통한 간접적인 방법보다는 조기 중재 센터에서의 직접적인 방법이 보다 효과적일 것으로 알려져 있다.<sup>28,35,41)</sup>

### 2) 다운증후군 아동에 대한 조기 중재의 효과

다운증후군 아동의 초기 발달 순서는 정상아동의 발달 순서와 비슷하나, 다운증후군 아동은 성장하면서 특징적으로 인지기능이 감소한다.<sup>9)</sup> 현재로서는 이러한 조기 중재가 소

운동 및 사회성 발달에 상당한 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며, 대운동, 언어, 인지기능에 대한 효과에 관하여는 여러 상반된 견해와 보고가 있다.<sup>13,19,27,33)</sup>

## 참 고 문 헌

- 1) 박상진, 양정아, 윤준노, 정은정, 홍지희, 정선용, 김현주: 한국인 Fragile X 증후군의 분자생물학적 진단법에 대한 고찰. 제 29차 대한의학유전학회 추계학술대회 초록집, 2004, p 77
- 2) American Association on Mental Retardation: Mental retardation: definition, classification and systems of supports, 10th ed, Washington DC: American Association on Mental Retardation, 2002
- 3) Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S: Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. Nat Rev Genet 2004; 5: 725-738
- 4) ASHG/ACMG: Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: Report of the ASHG/ACMG test and Technology Transfer Committee. Am J Hum Genet 1996; 58: 1085-1088
- 5) Bailey DB Jr, Hebbeler K, Scarborough A, Spiker D, Mallik S: First experiences with early intervention: a national perspective. Pediatrics 2004; 1134: 887-896
- 6) Bobrow M, Barby T, Hajianpour A, Maxwell D, Yau SC: Fertility in a male with trisomy 21. J Med Genet 1992; 29: 141
- 7) Brockmeyer D: Down syndrome and craniovertebral instability. Topic review and treatment recommendations. Pediatr Neurosurg 1999; 31: 71-77
- 8) Butler MG, Bittel DC, Talebizadeh Z: Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 1177-1184
- 9) Carr J: Six weeks to twenty-one years old: a longitudinal study of children with Down's syndrome and their families. J Child Psychol Psychiatr 1988; 29: 407-431
- 10) Engidawork E, Lubec G: Molecular changes in fetal Down syndrome brain. J Neurochem 2003; 84: 895-904
- 11) Escalona S: Babies at double hazard: early development of infants at biological and social risk. Pediatrics 1982; 70: 670-676
- 12) Gardiner K, Davisson MT, Pritchard M, Patterson D, Groner Y, Crnic LS, Antonarakis S, Mobley W: Report on the expert workshop on the biology of chromosome 21: towards gene-phenotype correlations in Down syndrome. Cytogenet Genome Res 2005; 108: 269-277
- 13) Gibson D, Harris A: Aggregated early intervention effects for Down's syndrome persons: patterning and longevity of benefits. J Ment Defic Res 1988; 32: 1-17
- 14) Goldstone AP: Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. Trends Endocrinol Metab 2004; 15: 12-20
- 15) Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA,

- Cassidy SB: The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: E92
- 16) Hagberg B, Hagberg G, Lewerth A, Linberg U: Mild mental retardation in Swedish school children. I. Prevalence. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 441-444
  - 17) Hagerman PJ, Hagerman RJ: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 25-30
  - 18) Hagerman R: Prevalence of fragile X syndrome. Available from: URL: <http://www.fragilex.org/html/prevalence.htm>
  - 19) Harris SR: Effects of neurodevelopmental therapy on motor performance of infants with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 477-483
  - 20) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whiteman BY, Greenberg F: Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402
  - 21) Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, Zhang L, Jardini T, Gane LW, Harris SW, Herman K, Grigsby J, Greco CM, Berry-Kravis E, Tassone F, Hagerman PJ: Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460-469
  - 22) Kruskal MO, Thomasgard MC, Shonkoff KP: Early intervention for vulnerable infants and their families: an emerging agenda. *Semin Perinatol* 1989; 13: 506-512
  - 23) Larson SA, Lakin KC, Anderson L, Kwak N, Lee JH, Anderson D: Prevalence of mental retardation and developmental disabilities: estimates from the 1994/1995 National Health Interview Survey Disability Supplements. *Am J Ment Retard* 2001; 106: 231-252
  - 24) Ledbetter DH, Engel E: Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1757-1764
  - 25) Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD: Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 325-329
  - 26) Lubs H: A marker X chromosome. *Am Hum Genet* 1969; 21: 231
  - 27) Mahoney G, Robinson C, Fewell RR: The effects of early intervention on children with Down syndrome or cerebral palsy: a field-based study. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 153-162
  - 28) Majnemer A: Benefits of early intervention for children with developmental disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 62-69
  - 29) Mandel JL, Biancalana V: Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): S158-165
  - 30) Martin J, Bell J: A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry* 1943; 6: 154-157
  - 31) Martinez-Frias ML: The real earliest historical evidence of Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 132: 231
  - 32) Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, Reeves RH: A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science* 2004; 306: 687-690
  - 33) Piper M, Pless IB: Early intervention for infants with Down syndrome: a controlled trial. *Pediatrics* 1980; 65: 463-468
  - 34) Prader A, Labhart A, Willi H: Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wschr* 1956; 86: 1260-1261
  - 35) Ramey CT, Bryant DM, Wasik BH, Sparling JJ, Fendt KH, LaVange LM: Infant health and development program for low birth weight, premature infants: program elements, family participation, and child intelligence. *Pediatrics* 1992; 3: 454-465
  - 36) Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F: The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 125-132
  - 37) Simonoff E, Bolton P, Rutter M: Genetic perspectives on mental retardation. In: Burack J, Hodapp RM, Zigler E, editors. *Handbook of mental retardation and development*, 1st ed, Cambridge: Cambridge University Press, 1998
  - 38) Sutherland GR: Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977; 197: 265-266
  - 39) Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP: Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-914
  - 40) Warren ST: The expanding world of trinucleotide repeats. *Science* 1996; 271: 1374-1375
  - 41) Wasik BH, Ramey CT, Bryant DM, Sparling JJ: A longitudinal study of two early intervention strategies: project CARE. *Child Dev* 1990; 61: 1682-1696
  - 42) Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dichtenberg J: The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 60-67
  - 43) Yim SY, Yu HH, Lee IY: The prevalence of mental retardation among third grade elementary school children in the Suwon area, Korea. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 86-90