KISEP Original Article 생물정신의학 Vol. 11, No. 2, November 2004

한국인 공황장애 환자의 트립토판 가수분해 효소와 세로토닌 전달체 유전자 다형성*

최영희[1)†] · 우종민[1)] · 박헌구[1)] · 윤경식[2)] · 조대연[3)] · 이민수[4)]

No Association between Genetic Polymorphism of Tryptophan Hydroxylase A218C and Serotonin Transporter Linked Polymorphic Region and Panic Disorder*

Young Hee Choi, M.D., Ph.D.,[1)†] Jong Min Woo, M.D.,[1)] Hun Ku Park, M.D.,[1)]
Kyung Sik Yoon, M.D., Ph.D.,[2)] Dae Yeon Cho, Ph.D.,[3)] Min Soo Lee, M.D., Ph.D.[4)]

ABSTRACT

Objectives : Genetic variations of the tryptophan hydroxylase(TPH) gene and the serotonin transporter linked polymorphic region(5-HTTLPR) polymorphism have been associated with its functional capacity. The authors investigated whether the allelic constitution of the TPH gene and 5-HTTLPR are associated in Korean panic patients.

Methods : 244 Korean patients with panic disorder and 227 normal healthy controls were tested for a genetic polymorphism of TPH A218C and 5-HTTLPR polymorphism. To assess the severity of panic disorder during the last one month, anticipatory anxiety, panic difficulty, panic distress, agoraphobic difficulty and agoraphobic distress were measured with visual analogue scale(VAS) score, STAI-S & T, BDI, SCL-90-R, ASI-R, CGI, PDSS, and HAMD.

Results : There was no significant difference in genotype and allele frequencies of TPH A218C and 5-HTTLPR polymorphism between panic patients and controls. Although we observed some differences in genotype and allele frequencies of TPH A218C polymorphism among male subjects, these differences disappeared after Bonferroni correction. And there were no significant differences in clinical variables.

*본 연구는 한국과학재단 연구비(R01-2002-000-00327-0(2003)) 지원하에 이루어졌음.
1)인제대학교 의과대학 서울백병원 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Inje University Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea
2)경희대학교 의과대학 생화학교실
Department of Biochemistry, Kyunghee University School of Medicine, Seoul, Korea
3)LabGenomics Clinical Research Institute
LabGenomics Clinical Research Institute, LabGenomics, Yong-In, Korea
4)고려대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea
†교신저자 : 최영희, 100-032 서울 중구 저동 2가 85번지
전화) (02) 2270-0064, 전송) (02) 2270-0344 E-mail) lotha208@kornet.net

Conclusion : Our results suggested that there are no association between the genetic polymorphism of TPH gene and 5-HTTLPR with panic disorder.

KEY WORDS : Tryptophan hydroxylase · Serotonin transporter · Panic disorder · Association · Genetic polymorphism.

서 론

공황장애는 예측이 불가능하게 반복되는 공황발작과 함께, 공황발작에 대한 불안, 공황 발작 이후의 결과에 대한 걱정, 그리고 이에 따른 행동의 변화 등이 적어도 1개월 이상 지속되는 불안장애의 일종이다.[1] 공황장애의 유전적인 경향을 나타내는 가족 연구에 따르면 2.9%의 평생 유병률을 보이며, 7.9~17.3%의 이환율을 보인다.[2-4] Kendler 등[5]은 2163명의 쌍생아 연구를 통해 일란성 쌍생아(23.9%)가 이란성 쌍생아(10.9%)보다 공황장애가 2배나 많으며, 이환율이 30~40%임을 보고하였고, 다른 쌍생아 연구에서도 비슷한 결과를 보이고 있다.[6-8]

공황장애의 원인으로 생물학적 원인이 제기되고 있으며 신경전달물질과 관련이 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. 세로토닌이나 노르에피네프린 등의 단가아민(monoamine)에 작용한다고 알려져 있는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI),[9] 삼환계 항우울제나 Monoamine oxidase(MAO) 억제제[10]가 공황장애의 치료제로 이용되고 있다는 것은 이를 뒷받침한다.

음식물을 통해 혈중으로 흡수된 트립토판은 혈액-뇌장벽(blood brain barrier)을 통과한 뒤 뇌의 트립토판 수송 펌프에 의해 시냅스 전 뉴론에 흡수된다. 트립토판 가수분해 효소(tryptophan hydroxylase, TPH)에 의해 5-hydroxytryptophan(5-HTP)로 대사되고, aromatic acid decarboxylase에 의해 세로토닌으로 대사된다. 생성된 세로토닌은 시냅스 전 소포(vesicle)에 저장되어 있다가 신경자극에 의해 시냅스로 분비되고, 시냅스 후 수용체에 작용하며 MAO나 catechol-O-methyltransferase(COMT)에 의해 분해 된다. 따라서 세로토닌의 생성에 관여하는 TPH 유전자와 분해에 관여하는 세로토닌 전달체(serotonin transporter, 5-HTT) 유전자는 공황장애의 병태생리를 연구하는데 중요한 유전자로 볼 수 있다.

TPH 유전자는 11p15.3-p14[11]에 위치하며 일곱 번째 인트론(intron)의 218번(A218C) 부위와 779번(A779C) 부위, 열 번째 엑손(exon)의 1095번(T1095C) 부위의 유전자 다형성이 연구된 바 있다. 이중 A218C와 A779C 유전자 다형성의 경우 인트론 부위에 위치하므로 직접적인 아미노산 서열에 변화를 주지는 않지만 전사나 효소 등에 영향을 줄 수 있을 것으로 보인다. 하지만, 이러한 가정이 실험적으로 증명되지는 못하였다.[12]

5-HTT 유전자는 염색체 17q11.1-17q12에 있는 SLC6A4에 위치하며, 35-kb 크기의 14개의 엑손으로 구성되어 있고, 다수의 다형성 부위 중 특히 두 개의 유전자 다형성에 대한 연구가 많았다.[13] 그 첫째는 인트론 2 부위의 핵산 서열의 반복(variable number of tandem repeats, VNTR)이다. 17bp 반복 염기서열의 9, 10, 11, 12번 반복이 있고,[14] 12번 반복의 경우 l(long)형 대립유전자로, 나머지는 s(short)형 대립유전자로 명명된다. 두 번째는 세로토닌 전달체 관련 다형성 부위(serotonin transporter linked polymorphic region, 5-HTTLPR)로 22bp 반복 염기서열의 14, 16, 18, 20번 반복 등의 4개의 대립유전자가 있고,[15] 14번 반복 대립유전자는 s형 대립유전자로, 나머지는 l형 대립유전자로 명명된다. s형 대립유전자의 경우 l형 대립유전자에 비해 전사활성도가 낮다고 한다.[14][15]

위에서 제기된 여러 다형성 가운데 TPH A218C와 5-HTTLPR 유전자 다형성의 경우 다양한 정신 질환과의 관련성을 제기한 여러 선행 연구들이 있었으나, 일치된 결과를 나타내지는 못하였다. 따라서 본 연구에서는 한국인 공황장애 환자들을 대상으로 TPH A218C, 5-HTTLPR 유전자 다형성의 유전형과 대립 유전자의 빈도를 정상 대조군과 비교함으로써 TPH A218C 및 5-HTTLPR 유전자 다형성과 공황장애의 유전적 관련성을 규명하고자 하였으며, 나아가 임상 변인과의 관련성을 살펴보고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상, 연구 진행 및 자료작성

서울소재 일 대학병원 신경정신과에 방문한 환자를 대상으로 연구를 수행하였다. 두 명의 정신과 전문의가 DSM-Ⅳ 진단 기준을 사용하여 공황장애 및 공존장애 진단을 하였으며, 구조화된 면담 기법인 ADIS-P & A (Anxiety Disorders Interview Schedule-Panic attack & Agoraphobia)[16]를 사용하여 공황장애를 확진하였다. 정상인의 경우는 일 대학 병원내 광고를 통해 모집하였으며, 서울소재 일 대학병원 유전체연구센터의 유전자 자료를 일부 이용하였다. 두 군에 있어 임상적으로 유의한 내과적, 외과적 질환이 있는 경우, DSM-Ⅳ 진단기준에 의해 정신분열병이나 다른 정신증적 장애, 기질성 뇌증후군, 경련성 장애 등의 경우는 본 연구에서 제외하였으며, 본 연구에 대하여 자세히 설명한 후 문서화된 동의서를 받았다.

전체 공황장애 환자 300명과 정상인 227명 중 다음의 검사 도구 중 하나라도 기입을 하지 않거나 유전자 분석 결과가 명확하지 않은 사람들을 제외한 공황장애 환자 244명과 정상인 227명을 대상으로 분석을 시행하였다. 공황장애 환자들의 경우 치료 전 공황장애의 중증도와 임상적 특성을 평가하기 위하여 지난 1개월간의 공황발작의 빈도, 공황발작에 대한 예기불안, 공황발작에 대한 괴로움, 공황발작이 생활에 지장을 주는 정도, 광장공포증에 대한 괴로움과 광장공포증이 생활에 지장을 주는 정도를 VAS(visual analogue scale) score(0 : absent, 8 : severely concerned)로 측정하였다. 자가 설문조사로는 스필버거 상태-특성 불안 척도(Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-State & Trait, STAI-S & T), 베크 우울척도(Beck Depression Inventory, BDI), 증상체크리스트(Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R)와 불안 민감도 척도 개정판(Revised Anxiety Sensitivity Index, ASI-R)을 시행하였고, 임상가가 평가하는 CGI(Clinical Global Impression scale), 공황장애 심각도 척도(Panic Disorder Severity Scale, PDSS), HAMD(Hamilton Depression Rating Scale)[17]도 평가하였다. 사용한 도구를 간략히 소개하면 다음과 같다.

1) 스필버거 상태-특성 불안 척도(Spielberger State Trait Anxiety Inventory, STAI)

Spielberger 등[18]이 고안하고 김정택[19]이 번안한 자기 보고형 설문지로서 상태 불안 20문항, 특성 불안 20문항으로 구성되었다. 각 문항은 4점 척도이며, 각 소검사의 점수 범위는 20~80점이다. 상태 불안은 시간의 경과에 따라 그 정도가 변화하는 인간의 정서 상태이며, 특성 불안은 개개인이 갖고 있는 동기나 획득된 행동성향으로 비교적 변하지 않는 불안 상태를 의미한다.

2) 베크 우울 척도(Beck Depression Inventory, BDI)

Beck 등[20]개발하고 이영호와 송종용[21]이 번안한 21문항의 자기 보고형 설문지이다. 각 문항은 0점에서 3점이다. 문항은 우울증상의 정서적, 인지적, 동기적, 생리적 증상을 포함하고 있다.

3) 증상체크리스트(Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R)

Derogatis[22]가 개발하고 김 등[23]이 번안한 전반적인 정신병리 및 증상에 대한 자기 보고형 설문지이며, 각 문항은 0점에서 4점이다. 신체화, 강박증, 예민성, 우울증, 불안, 적대감, 공포불안, 편집증, 정신증의 9가지 증상차원을 측정할 수 있도록 되어 있다. 본 연구에서는 신체화에 대한 12문항만을 채택하였다.

4) 불안민감도 지수 확장형(Revised Anxiety Sensitivity Index, ASI-R)

Taylor와 Cox[24]가 기존의 불안 민감도 지수(Anxiety Sensitivity Index, ASI)[25] 16개 문항에서 6개 문항을 제외하고 26개 문항을 추가하여 만든 자기 보고형 설문지로서, 각성 증상에 대한 위협적인 신념을 평정한다. 불안 민감도는 불안이 점점 더 심해지고 스스로 자제력을 잃을 것 같으며 망신을 당하거나 무서운 질병과 같은 불쾌하고 두려운 결과를 초래할 것이라고 믿기 때문에 불안 증상에 대해서 공포 반응을 일으키는 경향을 말한다. 본 연구에서는 김 등[26]이 번안한 것을 사용하였다.

5) 공황장애 심각도 척도(Panic Disorder Severity Scale, PDSS)

Shear 등[27]이 개발하고 김정범[28]이 번안한 검사이다. 0점에서 4점까지의 점수로 구성되며 점수 범위는 0~28점이다. 문항은 제한된 증상 삽화를 포함하는 공황 발작의 빈도, 공황 발작 동안의 고통감, 예기 불안의 심각

도, 광장 공포증적 두려움과 회피, 공황 관련 감각에 대한 두려움과 회피, 공황 장애로 인한 직무 수행의 장애, 공황 장애로 인한 사회 기능의 손상 또는 방해의 증상차원을 포함하고 있다.

2. 실험 방법

1) 유전체 DNA의 준비

항응고제로 EDTA를 사용하여 검사 대상자로부터 채혈한 혈액에서 Accuprep Genomic DNA extraction kit(Bioneer, Korea)를 사용해서 추출하였다.

2) TPH A218C 유전자 다형성의 유전형 분석

단일 염기 다형성은 기본적으로 Chip-based MALDI-TOF(matrix assisted laser desorption ionization time of flight) mass spectrometry platform(Sequenom, Inc., CA)를 사용하여 분석하였다. 이 방법은 분자량에 기초한 minisequencing의 개념을 도입하여 효과적인 단일 염기 다형성의 분석방법으로 알려져 있으며, 기본 개념은 시발체(primer)의 결합 이후 dideoxynucleotide를 사용하여 분석하는 것이다.[29)]

(1) 중합효소 연쇄반응

실험방법은 생산회사에서 제공된 기본 프로토콜을 따라 진행하였다. 각각의 실험에 사용한 시발체의 염기서열은(forward) 5'-ACGTTGGATGAGAATGGTACCTGGCATGA,(reverse) 5'-ACGTTGGATGCAGTGTTACATTCCCTATGCTC와 같다. 중합효소 연쇄반응은 2.5mM $MgCl_2$, 0.2mM dNTP, 0.1U HotStar Taq Polymerase(Quiagen GmbH, Germany)와 100 nM의 양방향 시발체, 4.0ng의 유전체 DNA가 포함된 5μL의 1X PCR buffer(TAKARA, Japan)에서 이루어졌다.

(2) 증폭(Primer extension protocol)

중합효소 연쇄 반응은 95℃ 15분 변성에 이어 95℃ 20초, 56℃ 30초, 72℃ 1분으로 이루어진 45 사이클과, 72℃ 3분 증폭으로 수행되었다. 중합효소 연쇄반응 산물에 0.3U의 shrimp alkaline phosphotase를 처리하고 37℃에서 20분간 반응시킨 후 85℃에서 5분간 효소의 활성을 억제시켰다. 실험에 사용한 시발체의 염기서열은 5'-CCCTATGCTCAGAATAGCAGC과 같았다. homogeneous MassEXTEND enzyme(Thermosequenase ; Amersham Pharmacia Biotech, UK), termination mix, 그리고 5μM의 중폭 시발체가 포함된 9μL의 반응액에서 homogeneous MassEXTEND 반응이 이루어졌다. 반응은 94℃ 2분 변성에 이어서, 94℃ 5초, 52℃ 5초, 72℃ 5초로 이루어진 55 사이클로 진행되었다. 반응물은 SpectroCLEAN(Sequenom, Inc., CA)을 이용하여 desalting하고, 384 well SpectroCHIP(Sequenom, Inc., CA)에 SpectroJET(Sequenom, Inc., CA)를 이용하여 spotting하였다.

(3) 증폭 산물 확인

이상과 같이 준비된 SpectroCHIP을 자동화된 MALDI-TOF MassARRAY system(Bruker-Sequenom, CA)을 사용하여 분석하였다. 자동화된 분석 이후, 결과가 부정확한 경우는 육안으로 추가 분석하였다.

3) 5-HTTLPR 유전자 다형성의 유전형 분석

(1) 중합효소 연쇄반응

484 혹은 528-bp 크기의 5-HTTLPR 절편을 만드는 한 쌍의 시발체(5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC, 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC)[30)]를 중합효소 연쇄반응 시발체로 사용하였다.

(2) 증폭(Primer extension protocol)

중합효소 연쇄반응 반응물은 50ng의 유전체, 8pmol 시발체, 1X PCR buffer(Solgent, Korea), 2mM $MgCl_2$, 0.25mM dNTP, 5% DMSO, 1X BandDoctor(Solgent)와 1U Solgent Taq이 포함된 15 microL로 준비하였다. 중합효소 연쇄반응은 95℃ 5분 변성에 이어, 95℃ 1분, 64℃ 1분, 72℃ 1분으로 이루어진 42 사이클과, 72℃ 7분 연장으로 수행되었다. 중합효소 연쇄반응은 Perkin Elmer 9600 DNA thermal cycler로 수행하였다.

(3) 증폭 산물 확인

중합효소 연쇄반응 산물은 ethidium-bromide로 염색하여 3% 아가로즈 젤 상에서 전기 영동하여 484/528-bp 산물을 확인하였다(그림 1).

3. 실험결과 분석 및 통계 처리

공황장애 환자와 정상대조군 사이의 대립유전자 빈도 차이는 χ^2 검정을 사용하였고, 나머지 통계 분석은 t-검정과 ANOVA 검정을 사용하였다. 5-HTTLPR의 경우는 484-bp와 528-bp가 확인되었으며, 484-bp의

경우 s형 대립유전자로 528-bp의 경우 l형 대립유전자로 명명하였다. 한편 전사 활성도에 따라 오직 l형 대립유전자만을 가진 군(l/l)과 하나 이상의 s형 대립유전자를 가진 군(l/s+s/s)으로도 나누어 비교 분석하였다. 자료들은 다중 비교인 Bonferroni correction[31]을 고려하였다. 보정된 p 값은 0.05/3(2-1) 0.017을 사용하였다. 통계분석은 SPSS 10.0을 사용하였다.

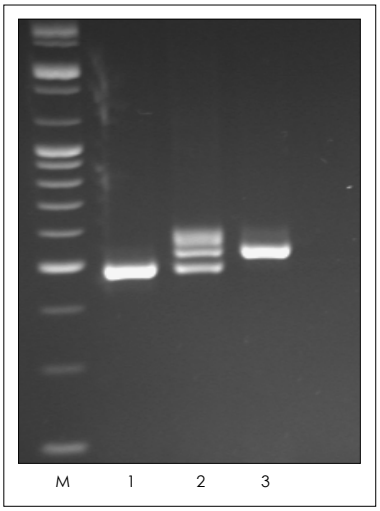

Fig. 1. PCR amplification products of 5-HTTLPR from genomic DNA. The PCR products were separated by electrophoresis on 3% LE agarose gels and visualized by ethidium-bromide staining. Lanes 1-3 are the bands of following : lane M : size marker, lane 1 : s/s homozygote, lane 2 : l/s heterozygote, lane 3 : l/l homozygote(long 5-HTTLPR/short 5-HTTLPR[l/s]=484/528-bp fragments).

결 과

공황장애 환자군의 평균 나이는 36.11±9.04세, 남성 143명, 여성 101명이었고, 정상대조군의 평균 나이는 33.09±9.09세, 남성 102명, 여성 125명으로 성별(χ^2=8.808, df=1, p=0.003)과 나이(t=-3.854, df=461, p<0.001)에서 유의한 차이를 보이고 있다.

1. TPH A218C 유전자 다형성의 결과

TPH A218C 유전자 다형성의 경우 C/C, C/A, A/A의 유전형이 모두 관찰되었다. 유전형의 분포를 분석한 결과, 공황장애 환자에서는 A/A 62명(25.4%), C/A 133명(54.5%), C/C 49명(20.1%), A형 대립유전자 52.7%, C형 대립유전자 47.3%이었으며, 정상인의 경우는 A/A 53명(23.3%), C/A 115명(50.7%), C/C 59명(26.0%), A형 대립유전자 48.7%, C형 대립유전자 51.3%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 유전형의 빈도는 공황장애 환자(χ^2=2.128, df=2, p=0.345)와 정상인(χ^2=0.044, df=2, p=0.978)에서 Hardy-Weinberg 평형 상태를 만족하였다.

성별로 나누어 분석한 결과, 남성 공황장애 환자 유전형은 A/A 37명(25.9%), C/A 80명(55.9%), C/C 26명(18.2%)이었으며, 남성 정상인의 경우는 A/A 17명(16.7%), C/A 54명(52.9%), C/C 31명(30.4%)으로 유의한 차이를 나타내었지만(χ^2=6.203, df=2, p=0.045), 다중 비교인 Bonferroni correction을 고려하면 그 의미

Table 1. Genotypes and allele frequencies of TPH A218C polymorphism in panic patients and normal controls

	Genotype					Allele			
	n	A/A(%)	C/A(%)	C/C(%)	p	2n	A(%)	C(%)	p
Male									
PD	143	37(25.9)	80(55.9)	26(18.2)	0.045*	286	154(53.8)	132(46.2)	0.019†
NC	102	17(16.7)	54(52.9)	31(30.4)		204	88(43.1)	116(56.9)	
Female									
PD	101	25(24.8)	53(52.5)	23(22.7)	0.782‡	202	103(51.0)	99(49.0)	0.640§
NC	125	36(28.8)	61(48.8)	28(22.4)		250	133(53.2)	117(46.8)	
Total									
PD	244	62(25.4)	133(54.5)	49(20.1)	0.313**	488	257(52.7)	231(47.3)	0.221††
NC	227	53(23.3)	115(50.7)	59(26.0)		454	221(48.7)	233(51.3)	

PD : panic disorder, NC : normal controls
* : χ^2=6.203, df=2, † : χ^2=5.463, df=1, ‡ : χ^2=0.492, df=2, § : χ^2=0.219, df=1, ** : χ^2=2.326, df=2, †† : χ^2=1.495, df=1

가 상실되었다. 대립유전자는 남성 환자에서는 A형 대립유전자 53.8%, C형 대립유전자 46.2%이었으며, 남성 정상인에서는 A형 대립유전자 43.1%, C형 대립유전자 56.9%로 유의한 차이를 나타내었지만(χ^2=5.463, df=1, p=0.019), 다중 비교인 Bonferroni correction을 고려하면 그 의미가 상실되었다. 여성의 경우는 유전형(χ^2=0.492, df=2, p=0.782)과 대립유전자(χ^2=0.219, df=1, p=0.640)에서 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

공황장애 환자에서 유전형에 따라 임상적 변인의 차이가 나타나는지 분석한 결과, 지난 1개월간의 공황발작의 빈도, 공황발작에 대한 예기불안, 공황발작에 대한 괴로움, 공황발작이 생활에 지장을 주는 정도, 광장공포증에 대한 괴로움과 광장공포증이 생활에 지장을 주는 정도, STAI-S, STAI-T, BDI, SCL-90-R, ASI-R, CGI, PDSS, HAMD 등 모든 변인에서 유의한 차이를 보이지

Table 2. Data in total panic patients by TPH A218C polymorphism

	Genotype			
	A/A(n=62)	C/A(n=133)	C/C(n=49)	p
Panic attack during the last one month	2.44(4.84)	2.05(3.34)	2.41(4.61)	0.766
Anticipatory anxiety	5.10(1.83)	5.04(1.68)	5.55(1.52)	0.183
Panic difficulty	5.56(2.03)	5.07(1.88)	5.53(1.66)	0.137
Panic distress	5.52(2.24)	5.43(1.94)	5.31(1.78)	0.858
Agoraphobic difficulty	3.61(2.45)	3.72(2.42)	3.71(2.42)	0.956
Agoraphobic distress	3.58(2.49)	3.93(2.62)	3.90(2.44)	0.657
STAI-S	54.10(11.15)	54.92(11.03)	56.78(8.09)	0.400
STAI-T	54.10(10.44)	54.61(10.26)	54.22(9.39)	0.939
BDI	16.87(8.32)	17.66(9.76)	17.51(6.95)	0.845
SCL-90-R	13.69(9.22)	14.24(10.20)	17.27(10.33)	0.128
ASI-R	103.61(33.63)	105.83(29.48)	103.27(33.92)	0.842
CGI	5.44(0.92)	5.50(0.97)	5.39(0.81)	0.763
PDSS	13.39(4.70)	13.53(5.06)	13.18(4.55)	0.909
HAMD	15.97(7.04)	14.54(7.93)	15.47(6.95)	0.434

There was no statistical significance
STAI-S : State-Trait Anxiety Inventory-State, STAI-T : State-Trait Anxiety Inventory-Trait, BDI : Beck Depression Inventory, SCL-90-R : Symptom Checklist-90-Revised, ASI-R : Revised Anxiety Sensitivity Index, CGI : Clinical Global Impression scale, PDSS : Panic Disorder Severity Scale, HAMD : Hamilton Depression Rating Scale

Table 3. Genotypes and allele frequencies of 5-HTTLPR polymorphism in panic patients and normal controls

	Genotype					Allele			
	n	s/s(%)	l/s(%)	l/l(%)	p	2n	s(%)	l(%)	p
Male									
PD	143	93(65.0)	47(32.9)	3(2.1)	0.367*	286	233(81.5)	53(18.5)	0.222†
NC	102	60(58.8)	37(36.3)	5(4.9)		204	157(77.0)	47(23.0)	
Female									
PD	101	66(65.3)	30(29.7)	5(5.0)	0.924‡	202	162(80.2)	40(19.8)	0.957§
NC	125	81(64.8)	39(31.2)	5(4.0)		250	201(80.4)	49(19.6)	
Total									
PD	244	159(65.2)	77(31.6)	8(3.3)	0.706**	488	395(80.9)	93(19.1)	0.424††
NC	227	141(62.1)	76(33.5)	10(4.4)		454	358(78.9)	96(21.1)	

PD : panic disorder, NC : normal controls
* : χ^2=2.003, df=2, † : χ^2=1.490, df=1, ‡ : χ^2=0.158, df=2, § : χ^2=0.003, df=1, ** : χ^2=0.696, df=2, †† : χ^2=0.639, df=1

않았다(표 2).

2. 5-HTTLPR 유전자 다형성의 결과

유전형의 분포를 분석한 결과 공황장애 환자에서는 s/s 159명(65.2%), l/s 77명(31.5%), l/l 8명(3.3%), s형 대립유전자 80.9%, l형 대립유전자 19.1%이었으며, 정상인의 경우는 s/s 141명(62.1%), l/s 76명(33.5%), l/l 10명(4.4%), s형 대립유전자 78.9%, l형 대립유전자 21.1%로 유전자형과 대립유전자에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 유전형의 빈도는 공황장애 환자(χ^2=0.127, df=2, p=0.939)와 정상인(χ^2=0.004, df=2, p=0.998)에서 Hardy - Weinberg 평형 상태를 만족하였다.

성별로 나누어 분석한 결과, 남성의 경우 유전형(χ^2=2.003, df=2, p=0.367)과 대립유전자(χ^2=1.490, df=1, p=0.222)에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 여성의 경우에도 유전형(χ^2=0.158, df=2, p=0.924)과 대립유전자(χ^2=0.003, df=1, p=0.957)에서 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3).

공황장애 환자에서 유전형에 따라 임상적 변인의 차이가 나타나는지 분석한 결과, 지난 1개월간의 공황발작의 빈도, 공황발작에 대한 예기불안, 공황발작에 대한 괴로움, 공황발작이 생활에 지장을 주는 정도, 광장공포증에 대한 괴로움과 광장공포증이 생활에 지장을 주는 정도, STAI - S, STAI - T, BDI, SCL - 90 - R, ASI - R, CGI, PDSS, HAMD 등 모든 변인에서 유의한 차이를 보이지 않았다(표 4). 전사 활성도에 따라 오직 l형 대립유전자만을 가진 군(l/l)과 하나 이상의 s형 대립유전자를 가진 군(l/s+s/s)으로도 나누어 비교 분석한 것에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 TPH A218C 및 5 - HTTLPR 유전자 다형성과 한국인 공황장애 환자와의 관련을 살펴보았다. 그 결과 두 유전자 다형성의 경우 유전형과 임상 변인들에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 성별로 나누어 분석하였을 때, 오직 남성에서는 유전형과 대립유전자의 차이가 관찰되었지만, 다중 비교인 Bonferroni correction을 시행한 뒤에는 그 유의성이 상실되었다. 한편 TPH A218C 유전자 다형성의 경우, 정상대조군의 A형 대립유전자(48.7%)의 빈도는 서양인(45%)을 대상으로 한 이전 연구[32]와 유사한 결과를 보였으며, HTTLPR 유전자 다형성의 경우, 정상대조군의 s형 대립유전자(78.9%)의 빈도는 일본인(77%)[33]과 한국인(74.8%)[34]을 대상

Table 4. Data in total panic patients by 5-HTTLPR polymorphism

	Genotype			
	s/s(n=159)	l/s(n=77)	l/l(n=8)	p
Panic attack during the last one month	2.31(4.17)	2.04(3.79)	2.13(3.36)	0.889
Anticipatory anxiety	5.15(1.77)	5.18(1.54)	5.00(1.69)	0.958
Panic difficulty	5.34(1.97)	5.10(1.68)	6.00(2.07)	0370
Panic distress	5.44(2.07)	5.27(1.77)	6.63(2.00)	0.183
Agoraphobic difficulty	3.84(2.44)	3.47(2.42)	3.00(2.42)	0.391
Agoraphobic distress	3.99(2.54)	3.60(2.58)	3.13(2.10)	0.395
STAI-S	54.99(10.23)	55.05(11.33)	57.25(8.36)	0.840
STAI-T	53.75(9.81)	55.90(10.64)	51.00(9.89)	0.216
BDI	17.21(8.35)	17.96(9.92)	16.75(9.51)	0.811
SCL-90-R	14.43(9.76)	15.27(10.43)	14.75(12.59)	0.835
ASI-R	105.13(30.28)	104.05(33.63)	103.88(34.76)	0.967
CGI	5.52(0.89)	5.38(1.01)	5.13(0.84)	0.327
PDSS	13.60(4.88)	13.13(4.88)	12.75(4.62)	0.723
HAMD	15.18(7.44)	14.97(7.94)	14.38(5.42)	0.942

There was no statistical significance
STAI-S : State-Trait Anxiety Inventory-State, STAI-T : State-Trait Anxiety Inventory-Trait, BDI : Beck Depression Inventory, SCL-90-R : Symptom Checklist-90-Revised, ASI-R : Revised Anxiety Sensitivity Index, CGI : Clinical Global Impression scale, PDSS : Panic Disorder Severity Scale, HAMD : Hamilton Depression Rating Scale

으로 한 이전 연구와 유사한 결과를 보였지만, 서양인(43%)[14]에 비해서는 높았다. 이것은 아마도 인종간 차이에 의한 것으로 보인다. 또한 공황장애 환자군과 정상 대조군 간에 TPH A218C, 5-HTTLPR 유전자 다형성과 임상 변인들에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

TPH A218C 유전자 다형성의 경우, 선행 연구를 살펴보면 공황장애와 연관이 없다고 보고 되었고,[32] 양극성장애와 공존하는 공황장애 환자에서도 연관이 밝혀지지 않았다.[35] 본 연구의 결과는 이러한 기존의 연구와 일치되는 소견을 보인다. 한편 다른 정신 질환에 대한 연구를 살펴보면 자살 행동과 연관이 있다는 보고가 있으며,[36] 한국인 정신분열병 환자를 대상으로 한 연구에서도 자살과의 연관이 보고되었다.[37] 우울증 환자에서는 218A형 대립유전자를 가진 환자가 fluvoxamine에 대해 나쁜 치료반응을 보인다고 한다.[38] 하지만, 한국인 우울증 환자를 대상으로 한 연구에서는 우울증과 연관이 없고 항우울제 치료반응과도 연관이 없다고 보고되었다.[39]

5-HTTLPR 유전자 다형성의 경우, 선행 연구를 살펴보면 서양인 공황장애 환자와 연관이 없다고 하였고,[40-42] 일본인 공황장애 환자와도 연관이 없다고 하였다.[43] 본 연구의 결과는 이러한 기존의 연구와 일치되는 소견을 보인다. 한편 다른 정신 질환에 대한 연구를 살펴보면 l형 대립유전자를 가진 우울증 환자의 경우 fluvoxamine[44]과 paroxetine[45][46]에 대해 더 좋은 치료반응과 빠른 치료반응을 보인다고 한다. 중국인 우울증 환자[47]와 한국인 우울증 환자를 대상으로 한 장기간 치료 효과에 대한 연구에서도 역시 l형 대립유전자가 좋은 치료반응을 나타내었다고 한다.[48] 하지만, 김 등[34]은 한국인 우울증 환자에 있어 s형 대립유전자가 더 좋은 치료 효과를 나타낸다고 하였으며, 일본인 우울증 환자의 연구에서도 같은 결과를 보였다.[49] 이렇듯 상반된 결과는 현재로서는 명확한 결론을 내리기 힘들다.

본 연구의 제한점으로는 첫째로 공황장애 환자와 정상 대조군간에 성별과 나이의 교정이 이루어지지 못했다는 점을 들 수 있다. 둘째로는 일반적으로 공황장애의 유병률이 여자가 남자에 비해 2배 정도 많다고 알려져 있지만, 본 연구에서는 남성 공황장애 환자가 여성 공황장애 환자에 비해 더 많았다는 점이다. 이것은 권유를 하였을 경우 여성들에 비해 치료 프로그램에 더 잘 참여하는 남성 참여자의 특성인 것으로 보인다.[50]

결 론

본 연구에서는 TPH A218C 및 5-HTTLPR 유전자 다형성과 한국인 공황장애 환자와의 연관을 살펴보았다. 두 유전자 다형성의 경우 유전형과 임상 변인들에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

중심 단어 : 트립토판 가수분해 효소 · 세로토닌 전달체 · 공황장애 · 연관 · 유전자 다형성.

참고문헌

1. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th Ed. Washington, American Psychiatric Publishing;1994.
2. **Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al.** The cross-national epidemiology of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1997;54:305-309.
3. **Crowe RR, Noyes R, Pauls DL, Slymen D.** A family study of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1983;40:1065-1069.
4. **Noyes R Jr, Crowe RR, Harris EL, Hamra BJ, McChesney CM, Chaudhry DR.** Relationship between panic disorder and agoraphobia. Arch Gen Psychiatry 1986;43:227-232.
5. **Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ.** Panic disorder in women: a population-based twin study. Psychol Med 1993;23:397-406.
6. **Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E.** A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. Acta Psychiatr Scan 1993;88:85-92.
7. **Torgerson.** Comorbidity of major depression and anxiety disorders in twin pairs. Am J Psychiatry 1990;147:1199-1202.
8. **Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bellodi L.** Panic attacks: a twin study. Psychiatry Res 1997;66:69-71.
9. **Pollock MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F, et al.** Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. J Psychopharmacol 2003;17:276-282.
10. **Kruger MB, Dahl AA.** The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999;249(Suppl.):19-24.
11. **Craig SP, Boularand S, Darmon MC, Mallet J, Craig IW.** Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3-p14 by in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet 1991;56:157-159.

12. **Nielsen DA, Jenkns GL, Stefanisko KM, Jefferson KK, Goldman D.** Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. Brain Res Mol Brain Res 1997;45:145-148.
13. **Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, et al.** Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. Proc Natl Acad Sci 1993;90:2542-2546.
14. **Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al.** Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996;274:1527-1531.
15. **Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al.** Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochemistry 1996;66:2621-2624.
16. **Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV: lifetime version(ADIS-IV-L).** San Antino, Psychological Corporation;1994.
17. **Hamilton.** A rating scale for depression. J Neurol Neurosur Psychiatry 1960;23:56-62.
18. **Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE.** Manual for the state-trait anxiety inventory. New York(Palo Alto, CA): Consulting Psychologists Press;1970.
19. **김정택.** 특성불안과 사회성과의 관계. 고려대학교 석사학위논문;1987.
20. **Beck A, Mendelson M, Mock J.** Inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-571.
21. **이영호, 송종용.** BDI, SDS, MMPI-D 척도의 신뢰도 및 타당도에 대한 연구. 한국심리학회지: 임상 1991; 10:108-113.
22. **Derogatis LR.** SCL-90(revised) manual I. Clinical Psychometrics Research Unit, Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine;1997.
23. **김광일, 김재환, 원호택.** 간이정신 진단검사 실시요강. 서울. 중앙적성출판부;1984.
24. **Taylor S, Cox BJ.** An Expanded Anxiety Sensitivity Index: Evidence for a hierarchic structure in a clinical sample. J Anxiety Disord 1988;12:463-483.
25. **Peterson RA, Reiss S.** Test manual for the Anxiety Sensitivity Index. Orland Park, IL: International Diagnostic Systems;1987.
26. **김지혜, 유범희, 오강섭, 양종철, 김율리, 이소영, 임영진.** 한국어 확장판 불안 민감도 지수의 타당화 연구. 신경정신의학 2004;43:54-61.
27. **Shear MK, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, et al.** Multicenter collaboratory panic disorder severity scale. Am J Psychiatry 1997;154: 1571-1575.
28. **김정범.** 한국판 공황장애 심각도 척도의 계발. 정신병리학 2001;10:140-151.
29. **Blondal T, Waage BG, Smarason SV, Jonsson F, Fjalldal SB, Stefansson K, et al.** A novel MALDI-TOF based methodology for genotyping single nucleotide polymorphisms. Nucleic Acids Res 2003;31:e155.
30. **Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, et al.** Serotonin transporter gene promoter polymorphism(5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. Arch Gen Psychiatry 2000;57:729-738.
31. **Strachan T, Read AP.** Human Molecular Genetics. New York, Wiley-Liss;1996.
32. **Fehr C, Schleicher A, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Hiemke C, et al.** Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001;25:965-982.
33. **Matsushita S, Muramatsu T, Kimura M, Shirakawa O, Mita T, Nakai T, et al.** Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and panic disorder. Mol Psychiatry 1997;2:390-392.
34. **Kim DK, Lim SW, Lee SY, Sohn SE, Kim SW, Han CG, et al.** Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. Neuroreport 2000;11:215-219.
35. **Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Sullivan P, Sullivan P, Bouanani S, et al.** Catechol O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. Am J Psychiatry 2002; 159:23-29.
36. **Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, et al.** A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1998;55:593-602.
37. **Paik IH, Toh KY, Kim JJ, Lee C, Lee CU.** TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population. Hum Hered 2000;50:365-369.
38. **Serretti A, Zanardi R, Rossini D, Cusin C, Lilli R, Smeraldi E.** Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. Mol Psychiatry 2001;6:586-592.
39. **Lee MS, Ham BJ, Lee HJ, Ryu SH, Lee SH, Choi MJ.** No association between the tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response in a Korean population. Psychiatr Genet 2004(in press).
40. **Deckert J, Catalano M, Heils A, Di Bella D, Friess F, Politi E, et al.** Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder. Psychiatr Genet 1997;7:45-47.
41. **Hamilton SP, Heiman GA, Haghighi F, Mick S, Klein DF, Hodge SE, et al.** Lack of genetic linkage or association between a functional serotonin transporter polymorphism and panic disorder. Psychiatr Genet 1999;9:1-6.
42. **Sand P, Lesch KP, Catalano M, Bosi M, Syagailo YV, Okladnova O, et al.** Polymorphic MAO-A and 5-HT-transporter genes: analysis of interactions in panic disorder. World J Biol Psychiatry 2000;1:147-150.
43. **Ishiguro H, Arinami T, Yamada K, Otsuka Y, Toru M,**

Shibuya H. An association study between a transcriptional polymorphism in the serotonin transporter gene and panic disorder in a Japanese population. Psychiatry Clin Neurosci 1997;51:333-335.

44. **Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M.** Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. Mol Psychiatry 1998;3:508-511.
45. **Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E.** Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. J Clin Psychopharmacology 2000;20:105-107.
46. **Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, et al.** Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. Neuropsychopharmacology 2000;23:587-590.
47. **Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ.** Association of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. Mol Psychiatry 2002;7:1115-1119.
48. **Lee MS, Lee HY, Lee HJ, Ryu SH.** Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment. Psychiatr Genet 2004;14:111-115.
49. **Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al.** Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:383-386.
50. **Downey L, Rosengren DB, Donovan DM.** Gender, waitlists and outcomes for public sector drug treatment. J Subst Abuse Treat 2003;25:19-28.