

# 소아 천식환자에서 Leukotriene C<sub>4</sub> Synthase 유전자 다형태와 Montelukast의 임상적 효과와의 연관성

제주대학교 의과대학 소아과학교실

신 경 수 · 김 연 우

## Association of Leukotriene C<sub>4</sub> Synthase Gene Polymorphism with Clinical Response to Montelukast in Childhood Asthma

Kyung-Sue Shin, M.D. and Youn Woo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Cheju National University College of Medicine, Jeju, Korea

**Purpose :** Cysteinyl leukotrienes are important inflammatory mediators in the pathogenesis of asthma; therefore interruption of cysteinyl leukotrienes by leukotriene receptor antagonists improves clinical symptoms in the management of patients with mild to moderate asthma. We evaluated whether clinical response to montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in childhood asthma was predicted by genotypes of leukotriene C<sub>4</sub> synthase(LTC<sub>4</sub>S) promoter gene polymorphism.

**Methods :** An 8-week prospective, open trial of montelukast was carried out in 161 children with mild to moderate asthma. Genotyping of LTC<sub>4</sub>S gene polymorphism was determined by restriction fragment length polymorphism.

**Results :** The distribution of the LTC<sub>4</sub>S genotypes AA, AC, and CC was 70.8 percent, 23.6 percent, and 5.6 percent, respectively in asthma group and 74.0 percent, 22.6 percent, and 3.4 percent, respectively in control group. A statistically significant difference in the distribution of LTC<sub>4</sub>S genotype was not observed between the asthma and the control groups, and there was no significant difference between the LTC<sub>4</sub>S genotype and asthma severity. The responders to montelukast were significantly prevalent in the mild asthma group( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the distribution of the responders compared to non-responders within genotype in the total asthma group or the moderate asthma group. However, the responsiveness for montelukast was significant difference within genotype for both AA and AC/CC in the mild asthma group: The AA genotype was more included in the responder group( $P<0.05$ ).

**Conclusion :** In the mild persistent asthma group, the A allele of LTC<sub>4</sub>S polymorphism may be regarded as a predictable factor for clinical response to montelukast. However, LTC<sub>4</sub>S polymorphism was not significantly associated with the clinical response to montelukast in asthmatic children. (Korean J Pediatr 2005;48:766-771)

**Key Words :** Leukotriene, Leukotriene C<sub>4</sub> synthase, Leukotriene receptor antagonist, Asthma, Gene polymorphism

### 서 론

본 논문의 요지는 2004년 제54차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

본 연구는 한국학술진흥재단의 2003년도 신진교수연구과제(과제번호: KRF-2003-003-E00117)의 지원으로 연구되었음.

접수: 2005년 2월 18일, 승인: 2005년 4월 8일

책임저자: 신경수, 제주대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Kyung-Sue Shin, M.D.

Tel: 064)754-3927 Fax: 064)750-1100

E-mail: kyungsue@cheju.ac.kr

소아 천식에서 천식 증상을 조절하는 대표적인 약제는 흡입성  $\beta_2$  항진제( $\beta_2$  agonist)와 스테로이드 흡입 제제이다. 흡입성  $\beta_2$  항진제는 지속적인 사용 시에 내성이 생길 수 있고, 스테로이드 흡입 제제는 장기간 사용하게 될 때 생길 수 있는 성장 장애, 골다공증, 뇌하수체-부신피질 축의 불균형 등의 전신적인 영향으로 인하여 장기간의 사용에 대해 논란이 많은 실정이다<sup>1)</sup>.

최근 류코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonist)가 중등증 지속성 천식환자에서 흡입성  $\beta_2$  항진제와 스테로이드 흡입 제제의 용량을 감소시키는 효과가 있고, 경증 천식환자에서는 단독 요법으로도 천식 증상을 조절하는 효과가 있다고 보고하고 있다<sup>1)</sup>. 2002년 The Global Initiative for Asthma (GINA) 지침<sup>2)</sup>을 비롯한 천식 치료의 지침들에서도 류코트리엔 수용체 길항제를 중등증 또는 중증 지속성 천식에서 스테로이드 흡입 제제의 보조제나 경증 천식에서 스테로이드 흡입 제제를 대체할 수 있는 단일 제제로 권장하고 있다.

천식의 병태 생리에서 cysteinyl leukotriene은 arachidonic acid에서 생성되어 기관지 수축, 혈관의 투과성 증가, 기도 분비물의 증가, 알레르기 반응에 관여하는 염증성 세포들의 화학 주성 인자 등으로 작용하고, 이들은 leukotriene A<sub>4</sub>에서 leukotriene C<sub>4</sub> synthase(LTC<sub>4</sub>S)에 의해 생성된다<sup>3)</sup>. 최근 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 체내 cysteinyl leukotriene 생성 그리고 류코트리엔 수용체 길항제의 약물 반응 등이 서로 연관성이 있을 것이라는 연구들이 있다. Sanak 등<sup>4)</sup>은 아스피린 유발성 천식(aspirin-induced asthma, AIA) 환자에서 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태의 cytosine 대립유전자가 류코트리엔 수용체 길항제의 임상 효과를 예측할 수 있는 인자라고 처음으로 보고하였다. Asano 등<sup>5)</sup>은 일본에서 중등증 천식환자를 대상으로 시행한 연구에서 Sanak 등<sup>4)</sup>과 같은 결과를 보고하였으나, Currie 등<sup>6)</sup>은 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태가 류코트리엔 수용체 길항제의 임상적 효과를 예측할 수 있는 지표가 되지 못한다고 보고하였다. 본 연구는 cysteinyl leukotriene 생성에 관여하는 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 소아 천식환자에서 류코트리엔 수용체 길항제인 montelukast의 임상적 효과를 조사하여 약물유전학적 연관성의 유무를 알고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대조군과 환자군

천식을 포함한 알레르기성 질환의 병력이 없는 1세부터 75세까지 177명의 대조군을 선정하였다. 대조군 중에서 성인의 경우에는 건강 검진을 위해 제주대학교병원을 내원한 경우로 한정하였고, 소아의 경우는 예정된 수술을 받기 위해서 내원한 환자를 대상으로 하였다. 환자군은 2002년 GINA 지침<sup>2)</sup>에 따라 3명의 소아과 전문의들에 의해 진단된 경증 지속성 천식과 중등증 지속성 천식 환자 161명을 대상으로 하였다. 본 연구에서는 6세 이하의 환자들은 제외하였는데, 이는 6세 이하의 연령에서는 폐기능검사 결과나 montelukast에 대한 임상적 효과를 알기 위한 천식 증상의 변동을 정확히 판정하기가 힘들기 때문이었다<sup>7)</sup>. 환자군에서 montelukast 투여 4주 전까지 급성 상기도 감염, 천식 증상 악화, 그리고 다른 급성 질환으로 투여 중인 천식 약제를 증량하거나 천식 증상의 조절을 위하여 경구 스테로이드 제제를 추가한 경우는 본 연구에서 제외하였다. 연구에 참여한 대조군과 환자군은 본인이나 보호자가 본 연구에 대한 내용에 관한 설명

을 듣고 동의한 경우에만 포함하였고, 본 연구는 제주대학교병원 임상실험위원회의 허가를 받고 시행하였다.

### 2. Montelukast study

본 연구는 4주간의 wash-out 기간과 8주간의 montelukast 투여 기간으로 구성하였다. 4주간의 wash-out 기간은 환자군으로 선정된 환자들이 최소한의 천식 조절 약제로 천식 증상을 조절하는 기간이었고, 이 후 환자군에게 montelukast 5 mg(Singular<sup>®</sup>, MSD)을 하루에 한 번씩 총 8주 동안 투여하였다. 천식 증상과 montelukast에 대한 순응도를 확인하기 위하여 2주마다 병원을 방문하도록 하였다. 주간 천식 증상과 야간 천식 증상의 척도는 Santanello 등<sup>8)</sup>이 제안한 기준을 이용하여 주간 증상은 0에서 6까지 야간 증상은 0에서 3까지 구분하였다.

1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)은 microspirometer(Microspiro HI-298, Chest corporation, Japan)를 사용하여 montelukast 투여 직전과 8주간의 투여 직후에 시행하였으며, 오후 2시에서 4시 사이에 3회씩 시행하여 최대치를 채택하였다. 또한 환자들의 임상적 지표들로 혈액 총 호산구와 혈청 총 IgE(total IgE), 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*)에 대한 항원 특이 IgE 항체(radioallergosorbent test; RAST) 등을 조사하였다.

Montelukast에 대한 임상적 효과는 투여 전후에 시행한 FEV<sub>1</sub>이 10% 이상 호전된 경우를 임상적 효과가 있는 반응군(responder)으로 간주하였다. 경증 지속성 천식 환자들 중에서 투여 전에 시행한 FEV<sub>1</sub>이 90% 이상인 경우에는 3명의 소아과 전문의들이 판단한 주야간 천식 증상의 척도 점수가 투여 전후에 0.5 이상 상승한 경우를 효과가 있는 것으로 간주하였다. 또한 본 연구는 montelukast에 대한 위약을 사용하지 않아 발생할 수 있는 오차를 최소화하기 위하여 연구 결과가 나오기까지 환자군과 임상적 효과를 판정하는 소아과 전문의 등에게 환자의 유전자형을 공개하지 않았다.

### 3. LTC<sub>4</sub>S promoter 유전자 다형태

Genomic DNA는 환자군과 대조군의 말초 혈액에서 Wizard genomic DNA purification kit(Promega, Madison, WI)를 사용하여 추출하였다. LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태는 추출된 genomic DNA를 이용하여 Asano 등<sup>5)</sup>이 고안한 restriction fragment length polymorphism을 일부 변형하여 조사하였다. 중합 효소 연쇄 반응은 추출된 genomic DNA 1  $\mu$ L, Taq 중합 효소(Promega, Madison, WI) 0.25  $\mu$ L, 10X Taq 완충액(Promega, Madison, WI) 5  $\mu$ L, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub> 5  $\mu$ L, dNTP 혼합물 4  $\mu$ L, sense 및 anti-sense 시발체(sense primer, 5'-CAACGAC-TAAGGCTGGCAGG-3'; anti-sense primer, 5'-CACTTTC-TCCAGGGCCTTGC-3')를 각각 2  $\mu$ L를 넣고 3차 증류수로 총 50  $\mu$ L로 혼합액을 만들고, 94°C에서 30초간 변형 반응, 58°C에서 30초간 결합 반응, 72°C에서 30초간 신장 반응을 시키는

thermocycling을 30회 반복하였다. 중합 효소 반응에 의한 산물 10 μL에 제한 효소 *MspI*(Promega, Madison, WI) 2단위를 넣고 37°C에서 1시간 반응시킨 후 2% agarose gel에서 전기 영동한 후, ethidium bromide로 염색하여 자외선 하에서 산물들의 크기를 확인하였다. LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태는 전기영동의 결과에서 199 base pairs(bp)의 크기의 산물이 있을 경우에는 adenine 대립유전자(allele) 동형접합자(homozygote), 167 bp의 크기의 산물이 있을 경우에 cytosine 대립유전자 동형접합자, 199 bp와 167 bp의 크기의 산물이 동시에 있을 경우에는 adenine과 cytosine의 대립유전자 이형접합자(heterozygote)로 감별하였다(Fig. 1).

4. 통계 분석

대조군, 환자군, 반응군과 반응이 없는 군(non-responder) 등의 각 그룹간의 대립유전자 빈도와 유전자형은 chi-square 검정으로 분석하였고, 반응군과 반응이 없는 군의 임상적 특징이나 검사 결과는 independent paired 2-tailed t 검정으로 분석하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였고, 통계는 SPSS(9.0.1 for Windows)를 사용하였다.

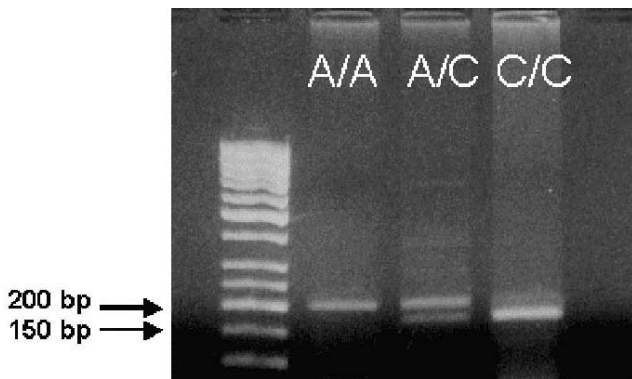


Fig. 1. The three different patterns of leukotriene C<sub>4</sub> synthase gene polymorphism. Genotyping of leukotriene C<sub>4</sub> synthase promoter gene was done by restriction fragment length polymorphism. PCR products were digested with 2 U of *MspI* restriction endonuclease. The A allele at *MspI* site gives rise to a 199 bp fragment as compared with a 167 bp fragment assigned for C allele. A/A : adenine/adenine genotype, A/C : adenine/cytosine genotype, C/C : cytosine/cytosine genotype.

결 과

1. 환자군

본 연구에 참여한 161명의 소아 천식환자들 중에서 103명(64%)이 경증 지속성 천식환자였고, 58명(36%)이 중등증 지속성 천식환자였다. 161명 중 99명(61.5%)이 남아였고, 환자군의 평균 연령은 9.0세(6-15.5세)였다. 19명(11.8%)의 환자들이 8주간의 montelukast 투여 기간을 마치지 못하였으며, 경증 지속성 천식 환자군에서 6명(5.8%)과 중등증 지속성 천식 환자군에서 13명(22.4%)이었고, 이들은 통계 분석 시 반응이 없는 군으로 분류하였다. 경증 지속성 천식 환자들 중에서 31명(30%)이 montelukast 투여 전에 시행한 FEV<sub>1</sub>가 90% 이상이였다. 26명(83.9%)이 전술한 바와 같이 주야간 천식 증상의 척도 점수가 투여 전후에 0.5 이상 상승한 경우로 반응군으로 간주하였다.

2. LTC<sub>4</sub>S 유전자형의 분포

대조군에서 LTC<sub>4</sub>S 유전자형의 분포는 adenine 대립유전자 동형접합자(A/A), adenine과 cytosine의 대립유전자 이형접합자(A/C), cytosine 대립유전자 동형접합자(C/C)가 각각 74.0%, 22.6%, 3.4%였고, 환자군에서는 A/A, A/C, C/C가 각각 70.8%, 23.6%, 5.6%였다. 환자군과 대조군의 유전자형 분포는 각각 Hardy-Weinberg equilibrium을 만족하였고, 두 군의 유전자형 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 그리고 LTC<sub>4</sub>S 유전자형 분포와 천식의 중증도 사이에도 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. Montelukast에 대한 임상적 효과에 따른 환자군의 특성

천식의 중증도와 관련 없이 montelukast에 대한 임상적 효과에 따라 환자군을 반응군과 반응이 없는 군으로 나누었을 때 성별, 나이, 혈액 총 호산구, 혈청 총 IgE, 집먼지 진드기 2종에 대한 항원 특이 IgE 항체는 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 그러나 반응군에서는 경증 지속성 천식환자가 반응이 없는 군에서는 중등증 지속성 천식환자가 더 많았다(P<0.01, odd ratio=4.18, 95% confidence interval: 1.96 to 9.01, Table 2).

Table 1. Distribution of Leukotriene C<sub>4</sub> Synthase Gene Polymorphism

|          | N   | Genotype(%) |          |         | Allele(%) |           |
|----------|-----|-------------|----------|---------|-----------|-----------|
|          |     | A/A         | A/C      | C/C     | A         | C         |
| Control  | 177 | 131(74.0)   | 40(22.6) | 6(3.4)* | 302(85.3) | 52(14.7)* |
| Asthma   | 161 | 114(70.8)   | 38(23.6) | 9(5.6)  | 266(82.6) | 56(17.4)  |
| Mild     | 103 | 73(70.9)    | 24(23.3) | 6(5.8)† | 170(82.5) | 36(17.5)† |
| Moderate | 58  | 41(70.7)    | 14(24.1) | 3(5.2)  | 96(82.8)  | 20(17.2)  |

\* no significant difference between control and patient group

† no significant difference between the Leukotriene C<sub>4</sub> synthase genotype and asthma severity

**Table 2.** Clinical Parameters in Montelukast Study Group

|                                       | Responder(N=110)  | Non-responder(N=51) | P value           |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| Age(years)                            | 9.0(6.0-15.1)     | 9.1(6.3-15.5)       | NS                |
| Male/Female                           | 64/39             | 35/23               | NS                |
| Severity                              |                   |                     |                   |
| Mild(%)                               | 82(79.6)          | 21(20.4)            | <0.01*            |
| Moderate(%)                           | 28(48.3)          | 30(51.7)            |                   |
| Eosinophil counts in PB(/ $\mu$ L)    | 415.6 $\pm$ 328.4 | 406.3 $\pm$ 321.9   | NS                |
| Serum IgE(IU/mL)                      | 228.9 $\pm$ 55.4  | 193.6 $\pm$ 149.1   | NS                |
| RAST of mite(RU/L)                    |                   |                     |                   |
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 4.8 $\pm$ 8.2     | 5.2 $\pm$ 8.8       | NS                |
| <i>Dermatophagoides farinae</i>       | 3.4 $\pm$ 6.1     | 2.7 $\pm$ 7.7       | NS                |
| % FEV <sub>1</sub> , Basal            | 83.5 $\pm$ 8.2    | 77.5 $\pm$ 9.92     | 0.03 <sup>†</sup> |
| % FEV <sub>1</sub> , Increased        | 11.5 $\pm$ 3.8    | 2.8 $\pm$ 2.6       | 0.02 <sup>‡</sup> |

All data expressed as mean $\pm$ standard deviation

\*OR=4.18, 95% CI(1.96 to 9.01), <sup>†</sup>OR=4.03, 95% CI(3.07 to 8.96), <sup>‡</sup>OR=3.2, 95% CI(2.84 to 9.19)

NS : not significant

**Table 3.** Leukotriene C<sub>4</sub> Synthase Genotypes with Clinical Response to Montelukast

|          | Genotype(%) |          |        |    |          |            |        |
|----------|-------------|----------|--------|----|----------|------------|--------|
|          | A/A         | A/C      | C/C    | P  | A/A      | A/C or C/C | P      |
| Asthma   |             |          |        |    |          |            | NS     |
| R        | 79(49.1)    | 24(14.9) | 7(4.4) | NS | 79(49.1) | 31(19.3)   |        |
| NR       | 35(21.7)    | 14( 8.7) | 2(1.2) | NS | 35(21.7) | 16( 9.9)   |        |
| Mild     |             |          |        |    |          |            | 0.037* |
| R        | 62(60.2)    | 15(14.6) | 5(4.8) | NS | 62(60.2) | 20(19.4)   |        |
| NR       | 11(10.7)    | 9( 8.7)  | 1(1.0) | NS | 11(10.7) | 10( 9.7)   |        |
| Moderate |             |          |        |    |          |            | NS     |
| R        | 17(29.3)    | 9(15.5)  | 2(3.5) | NS | 17(29.3) | 11(19.6)   |        |
| NR       | 24(41.4)    | 5( 8.6)  | 1(1.7) | NS | 24(41.4) | 6(10.3)    |        |

\*OR=2.82, 95% CI(0.94 to 8.53)

R : responder, NR : non-responder, NS : not significant

#### 4. 천식의 중증도에 따른 montelukast의 임상적 효과와 LTC<sub>4</sub>S 유전자형의 연관성

천식의 중증도, montelukast의 임상적 효과와 LTC<sub>4</sub>S 유전자형의 상관관계를 볼 때 전체 천식환자군에서는 montelukast에 대한 반응군과 반응이 없는 군 사이에 LTC<sub>4</sub>S 유전자형에 따른 차이는 없었다(Table 3). 천식환자군을 중증도에 따라 나누었을 때 경증 지속성 천식환자의 반응군에서 adenine 대립유전자를 가진 환자가 많았고, 반응이 없는 군에서 cytosine 대립유전자를 가진 환자가 많았다(P=0.037, odd ratio=2.82, 95% confidence interval; 0.94 to 8.53, Table 3). 그러나 중등증 지속성 천식환자에서는 이러한 유전자형에 따른 반응군과 반응이 없는 군의 유의한 차이가 없었다(Table 3).

### 고 찰

천식의 치료에서 류코트리엔 수용체 길항제의 효과에 관한 많

은 보고들이 있다. Ducharme<sup>9)</sup>는 2003년에 천식 치료의 단일 요법으로서의 스테로이드 흡입 제제와 류코트리엔 수용체 길항제의 효과를 비교한 보고들을 조사하였는데, 이들 보고들은 중등증 또는 중증 지속성 천식에서 스테로이드 흡입 제제의 보조제나 경증 천식에서 단일 제제로서 류코트리엔 수용체 길항제의 효과를 보고하고 있다. Cysteinyl leukotriene은 기관지 수축, 혈관의 투과성 증가, 기도 분비물의 증가 등의 천식의 병리 반응에 관여한다. 그러므로 류코트리엔 수용체 길항제는 과민성이 있는 표적 기관에 직접 작용하는 cysteinyl leukotriene의 생성과 작용을 억제하여 급성기 천식 증상의 치료와 천식 증상의 조절 요법에도 사용할 수 있다<sup>10)</sup>. Montelukast는 pranlukast와 zafirlukast와 함께 천식 치료에 사용되고 있는 류코트리엔 수용체 길항제 중 하나이며, 다른 류코트리엔 수용체 길항제들에 비해 복용 횟수가 적기 때문에 복용의 용이하여 급성 천식 증상의 치료나 천식 증상의 유지 요법에 다른 약제들 보다 많이 처방된다. 그리고 스테로이드 제제를 장기간 사용하게 될 때 생길 수 있는 부작용이 없는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 본 연구에서는 스테로이드

흡입 제제와 류코트리엔 수용체 길항제인 montelukast의 효과를 직접적으로 비교하지는 않았지만 통계적으로 반응군에서 경증 지속성 천식환자가 중등증 지속성 천식환자보다 많았던 결과를 볼 때 기존의 보고들처럼 경증 천식에서 류코트리엔 수용체 길항제가 임상적 효과가 있다고 생각된다.

Arachidonic acid로부터 leukotriene A<sub>4</sub>가 생성되는 경로에서 중요한 효소가 5-lipoxygenase이다. Drazen 등<sup>12)</sup>은 5-lipoxygenase의 promoter와 전사인자인 Sp1/Erg-1이 결합하는 부위의 유전자 다형태(3-6개의 tandem repeat)가 천식환자의 기관지확장제의 반응과 연관성이 있다고 보고하였다. 그러나 Fowler 등<sup>13)</sup>은 5-lipoxygenase promoter 유전자 다형태가 아미노필린에 대한 기관지확장 반응이나 류코트리엔 수용체 길항제에 대한 반응과 무관하다고 보고하였다. Arachidonic acid로부터 cysteinyl leukotriene이 생성되는 과정에서 5-lipoxygenase 경로보다 더 중요한 과정은 LTC<sub>4</sub>S가 관여하는 leukotriene A<sub>4</sub>로부터 leukotriene C<sub>4</sub>가 생성되는 과정이다<sup>10)</sup>. 그러므로 5-lipoxygenase 유전자 다형태보다는 LTC<sub>4</sub>S promoter 유전자 다형태가 류코트리엔 수용체 길항제의 약물 반응과 연관성이 더 있을 것이라 생각된다. Cysteinyl leukotriene 생성과 류코트리엔 수용체 길항제의 약물 반응과 연관성이 있다고 보고되는 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태는 LTC<sub>4</sub>S 유전자 promoter 부분의 유전자 다형태로 전사 시작 부위로부터 444개의 염기 상방에 adenine과 cytosine을 가지는 2개의 유전자형이 있다<sup>10)</sup>. Sanak 등<sup>4)</sup>이 아스피린 유발성 천식환자에서 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태의 cytosine 대립유전자가 류코트리엔 수용체 길항제의 임상 효과를 예측할 수 있는 인자라고 처음으로 보고하였으나 이후 다른 연구들에서는 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 류코트리엔 수용체 길항제의 임상적 효과와의 연관성에 대한 결론이 서로 다르게 보고되고 있다<sup>5, 6, 14-16)</sup>. 본 연구에서는 소아 경증 지속성 천식환자의 경우 통계적으로 Adenine 대립유전자가 montelukast에 대한 임상적 효과를 예측할 수 있는 지표라 할 수 있으나 전체 소아 천식환자에서 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 montelukast의 임상적 효과와의 연관성은 통계적으로 없었다.

연구자들에 따라 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 류코트리엔 수용체 길항제의 임상적 효과에 대한 보고가 서로 다른 것은 몇 가지로 설명해 볼 수 있다. 첫째, 연구 대상에 따른 인종적 차이가 있는 것 같다. 아시아인을 대상으로 한 Asano 등<sup>5)</sup>과 본 연구에서는 adenine 대립유전자와 cytosine 대립유전자의 분포가 80%와 20%였으나 서구인들을 대상으로 한 Currie 등<sup>6)</sup>의 보고에서는 70%와 30%이었다. 그러나 cytosine 대립유전자가 상대적으로 적은 Asano 등<sup>5)</sup>의 보고에서 통계적으로 반응군에서 cytosine 대립유전자가 유의하게 연관성이 있었고, cytosine 대립유전자가 상대적으로 많은 Currie 등<sup>6)</sup>의 보고에서는 반응군과 cytosine 대립유전자간의 연관성은 없었다. 그러므로 연구 대상에 따른 인종적 차이가 있을 것으로 생각되나 단순히 인종적인 차이로 이러한 문제를 설명할 수는 없을 것 같다.

둘째, 연구 대상의 천식의 중증도와 반응군과 반응이 없는 군의 초기 FEV<sub>1</sub>(basal FEV<sub>1</sub>) 차이가 연구자들에 따라 다른 결과를 가져온 것으로 생각된다. Asano 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 반응군과 반응이 없는 군의 초기 FEV<sub>1</sub>이 55%와 70%로 반응군에서 초기 FEV<sub>1</sub>이 더 낮았으나, 본 연구(85.5% vs 77.5%,  $P>0.05$ )와 Currie 등<sup>6)</sup>의 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 중등증 또는 중증 지속성 천식환자들을 대상으로 한 Asano 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 반응군과 반응이 없는 군의 류코트리엔 수용체 길항제에 대한 FEV<sub>1</sub>의 반응의 차이가 27%와 14%로 현저한 차이를 보였으나, 경증 또는 중등증 지속성 천식환자들이 환자군인 본 연구와 Currie 등<sup>6)</sup>의 연구에서는 류코트리엔 수용체 길항제에 대한 FEV<sub>1</sub>의 반응이 상대적으로 크지 않아 통계적으로 유의하지 않은 결과가 나타난 것이라 생각할 수 있다. 이는 류코트리엔 수용체 길항제에 대한 임상적 반응을 FEV<sub>1</sub>의 호전이나 천식 증상 척도 점수의 상승 등으로 판정하는 경우에 발생할 수 있는 오차라고 생각된다.

셋째, LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태에 따른 유전자형의 차이가 직접적으로 체내 cysteinyl leukotriene 생성에 영향을 줄 것인가에 대한 논란도 많다. Sampson 등<sup>14)</sup>은 cytosine 대립유전자를 가진 환자의 호산구에서 adenine 대립유전자를 가진 환자의 호산구보다 3배 이상의 leukotriene C<sub>4</sub>를 생성한다고 보고하였으나, 동일한 연구에서 환자의 소변에서 측정된 leukotriene E<sub>4</sub>는 대립유전자에 따른 차이가 없다고 보고하였다. Asano 등<sup>5)</sup>의 보고에서도 환자군에서 소변으로 유리되는 leukotriene E<sub>4</sub>를 측정하였으나 유의한 차이가 없었다. Mastalerz 등<sup>17)</sup>은 호산구에서 LTC<sub>4</sub>S mRNA를 RT-PCR을 통한 반정량적 측정을 시도하였는데 반응군에서 LTC<sub>4</sub>S mRNA가 더 적었다. 그리고 소변에서 측정된 leukotriene E<sub>4</sub>도 montelukast에 대한 임상적 반응과 유의한 관련성이 없었다. 더구나 cytosine 대립유전자 이형접합자가 동형접합자보다 montelukast에 더 잘 반응하는 경향을 보였다고 보고하였다. LTC<sub>4</sub>S의 발현이 적을수록 cysteinyl leukotriene 생성이 적게 되고 류코트리엔 수용체 길항제에 덜 반응을 할 것이라 예상되지만 이상의 연구들은 이와는 상반된 보고를 하였다. 특정 질병에서 특정 약물의 임상 효과를 예측할 수 있는 인자로서의 유전자 다형태에 대한 연구는 그 결과를 해석할 때 이러한 점들을 신중히 고려해야 할 것으로 생각된다. 결론으로 소아 천식환자에서 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 montelukast의 임상적 효과와의 연관성은 통계적으로 없었다.

### 감사의 글

LTC<sub>4</sub>S 유전자형의 조사 과정에서 실험적 도움을 준 제주대학교 의과대학 소아과학교실 박지은 연구원에게 감사를 드리며, 본 연구의 내용에 동의하여 환자군과 대조군으로 참여한 모두에게 감사의 글을 드린다.

## 요 약

**목 적** : 류코트리엔 수용체 길항제는 천식의 병리 반응에 관여하는 cysteinyl leukotriene의 생성과 작용을 억제하여 급성기 천식 증상의 치료와 천식 증상의 조절 요법에 사용할 수 있다. 본 연구에서는 소아 천식환자에서 cysteinyl leukotriene 생성에 관여하는 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 류코트리엔 수용체 길항제인 montelukast의 임상적 효과를 조사하여 약물유전학적 연관성 유무를 알고자 하였다.

**방 법** : 환자군은 경증 지속성 천식과 중등증 지속성 천식환자 161명을 대상으로 하였고, montelukast 5 mg을 하루에 한 번씩 총 8주 동안 투여하였다. LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태는 restriction fragment length polymorphism을 이용하여 조사하였다.

**결 과** : 대조군에서 LTC<sub>4</sub>S 유전자형의 분포는 A/A, A/C, C/C가 각각 74.0%, 22.6%, 3.4%였고, 환자군에서는 A/A, A/C, C/C가 각각 70.8%, 23.6%, 5.6%였다. 두 군의 유전자형 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, LTC<sub>4</sub>S 유전자형 분포와 천식의 중증도 사이에도 유의한 차이가 없었다. 반응군에서는 경증 지속성 천식환자가 반응이 없는 군에서는 중등증 지속성 천식환자가 더 많았다. 전체 소아 천식환자군에서는 montelukast에 대한 반응군과 반응이 없는 군 사이에 LTC<sub>4</sub>S 유전자형에 따른 차이는 없었다. 경증 지속성 천식환자의 반응군에서 adenine 대립유전자를 가진 환자가 많았으나, 중등증 지속성 천식환자에서는 유전자형에 따른 반응군과 반응이 없는 군의 유의한 차이가 없었다.

**결 론** : 본 연구에서 소아 경증 지속성 천식환자의 경우에는 통계적으로 adenine 대립유전자가 montelukast에 대한 임상적 효과를 예측할 수 있는 인자라고 할 수 있으나 전체 소아 천식환자에서는 LTC<sub>4</sub>S 유전자 다형태와 montelukast의 임상적 효과와의 연관성은 통계적으로 없었다.

## References

- Warner JO. The role of leukotriene receptor antagonists in the treatment of chronic asthma in childhood. *Allergy* 2001; 56 suppl 66:22-9.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication no. 02-3659. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2002.
- Salvi SS, Krishna MT, Sampson AP, Holgate ST. The anti-inflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001;119:1533-46.
- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-600.
- Asano K, Shiomi T, Hasegawa N, Nakamura H, Kudo H, Matsuzaki T, et al. Leukotriene C4 synthase gene A(-444) C polymorphism and clinical response to a CYS-LT1 antagonist, pranlukast, in Japanese patients with moderate asthma. *Pharmacogenetics* 2002;12:565-70.
- Currie GP, Lima JJ, Sylvester JE, Lee DK, Cockburn WJ, Lipworth BJ. Leukotriene C4 synthase polymorphisms and responsiveness to leukotriene antagonists in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:422-6.
- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48. Available from : URL : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e48>.
- Santanello NC, Barber BL, Reiss TF, Friedman BS, Juniper EF, Zhang J. Measurement characteristics of two asthma symptom diary scales for use in clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10:646-51.
- Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326:621-5.
- Bigby TD. The leukotriene C4 synthase gene and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:273-6.
- Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, Yasuhara H, et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1180-6.
- Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999;22:168-70.
- Fowler SJ, Hall IP, Wilson AM, Wheatley AP, Lipworth BJ. 5-Lipoxygenase polymorphism and in-vivo response to leukotriene receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:187-90.
- Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, Howarth PH, Holgate ST, Holloway JW, et al. Variant LTC4 synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000;55(2 suppl):28S-31S.
- Sambeek RV, Stevenson DD, Baldasaro M, Lam BK, Zhao J, Yoshida S, et al. 5' Flanking region polymorphism of the gene encoding leukotriene C4 synthase does not correlate with the aspirin-intolerant asthma phenotype in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:72-6.
- Sayers I, Barton S, Rorke S, Beghe B, Hayward B, Van Eerdeghewh P, et al. Allelic association and functional studies of promoter polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene(LTC4S) in asthma. *Thorax* 2003;58:417-24.
- Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, Mejza F, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, et al. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest* 2002;32:949-55.