

## 사회공포증과 세로토닌 수송체 유전자다형성과의 연관성 : 예비연구

이재현\* · 임세원\* · 오강섭\*<sup>†</sup> · 이민수\*\*

## Association between Social Phobia and Serotonin Transporter Gene Polymorphism : Preliminary Study

Jae-Hon Lee, M.D.,\* Se-Won Lim, M.D.,\*  
Kang-Seob Oh, M.D., Ph.D.,\*<sup>†</sup> Min-Soo Lee, M.D., Ph.D.\*\*

## ABSTRACT

**Objectives** : Disturbances of serotonergic system might be related to the possible mechanism of social phobia. This study was to investigate the association of serotonin transporter gene and social phobia.

**Methods** : Sixty nine patients with social phobia(51 male(73.9%), mean age  $35.17 \pm 11.89$  years) and seventy four normal controls(54 male(73.0%), mean age  $33.46 \pm 9.63$  years) were tested for serotonin transporter gene-linked polymorphic region(5-HTTLPR) polymorphism. Additionally, patients were grouped into 46 generalized(GEN) and 23 nongeneralized(NGEN) subgroups and 5-HTTLPR polymorphism was compared with that of normal controls. The genotypes and allele frequencies of the 5-HTTLPR polymorphism between social phobia and the control group were compared. Genomic DNA was extracted from their blood and 5-HTTLPR polymorphisms were determined by using polymerase chain reaction.

**Results** : Significant association was observed between the S(ss) genotype and social phobia, by functional classification( $p=.010$ ). In allele frequency analysis, a significant association was also observed between the short allele and social phobia( $p=.030$ ). A significant associations between S genotype and each subgroup were observed(GEN  $p=.045$  ; NGEN  $p=.033$ ), but there were no differences in allele frequency. And, no differences in genotype and allele distribution between two subgroups were found.

**Conclusion** : The results in our Korean sample suggest that S genotype of 5-HTTLPR may be associated with social phobia and s allele may be an important genetic factor that activates social phobic symptoms. But, further studies including large number of samples are necessary to elucidate these present findings.

**KEY WORDS** : Social phobia · Serotonin transporter(5-HTT) · Polymorphism.

\*성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea

\*\*고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

<sup>†</sup>교신저자 : 오강섭, 110-746 서울 종로구 평동 108

전화) (02) 2001-2481, 전송) (02) 2001-2211 E-mail) ks2485@empal.com

## 서론

'방치된 불안장애'<sup>1)</sup>로 여겨졌던 사회공포증은 이제 흔한 정신과 질환 중의 하나로 알려지고 있다. 미국 National Comorbidity Survey<sup>2)</sup>의 연구에 따르면 평생 유병율이 13.3%로 보고되고 있으며 이는 주요우울장애와 알코올 남용 다음의 3번째로 높은 유병율이다. 임상적 영향도 심각하여 치료되지 않을 경우 만성화의 경과를 겪게 됨으로써 결국 심각한 직업적, 사회적 기능의 손상을 유발하게 되는 것으로 알려져 있다.<sup>3-5)</sup> 사회공포증의 이러한 임상적 중요성에도 불구하고 발병의 원인은 아직까지 분명하지 않다. 여러 가능한 원인들 중, 가족 연구<sup>6)</sup> 및 쌍생아 연구<sup>7)</sup>는 유전적인 요소들이 발병에 일정부분 기여하고 있음을 시사하고 있다. 최근에는 사회공포증과의 관련성이 보고된 신경화학시스템의 기능이상을 근거로 후보 유전자를 선정하고 이들 유전자와 사회공포증과의 연관성을 조사하는 방식의 분자 유전학적 연구가 진행되고 있는데, 그 중 대표적인 것은 세로토닌(5-HT) 시스템이다. Serotonergic activity를 증가시키는 SSRI와 같은 약물을 쥐나 vervet 원숭이 등에게 주었을 때 사회적 주도성을 보였다는 동물 연구들이나,<sup>8)9)</sup> paroxetine, sertraline 및 MAOI와 같은 세로토닌 관련 약물이 사회공포증에 효과적이라는 사실은,<sup>10)</sup> 사회공포증과 세로토닌 시스템이 밀접하게 관련되었을 가능성을 제시하는 근거들이다. 이 외에도 5-HT<sub>2</sub> 수용체의 증가가 사회불안의 심한 증상과 관련이 있었다는 보고<sup>11)</sup> 및 5-HT 효현제인 methylchloro-phenylpiperazine(mCPP)가 불안을 증가시킨다는 보고<sup>11)</sup> 등도 세로토닌 시스템의 기능 이상이 사회불안장애의 발병과 관련되어 있음을 지지하는 소견들이다.<sup>12)</sup>

신경화학시스템 내에서의 세로토닌은 신경전달물질로서의 역할을 하게 되는데, 시냅스에서 세로토닌의 재흡수는 세로토닌 수송체(serotonin transporter, 5-HTT)에 의해서 매개된다. 5-HTT의 유전학적 기원에 대해 Heils 등<sup>13)</sup>은 세로토닌 수송체 단백질이 17q12염색체에 위치하고 있는 5-HTT 유전자에 의해서 생성되고, 5-HTT의 promotor region에 있는 GC가 풍부한 다형성 지역이 유전자 발현과 관련이 있다고 보고하였다. 그래서 20~23bp(base pair)의 반복 단위로 구성된 GC-풍부 부위에 위치하는 세로토닌 수송체 연관(linked)

다형성 부위(5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)는 두 가지 대립형질을 가지게 되고, 44 bp의 삽입/삭제(insertion/deletion)에 따라 l(long allele) 대립형질과 s(short allele) 대립형질로 구성된다. 5-HTTLPR과 불안특성 또는 불안과 관련된 성격기질에 관한 연구들 중, Lesch 등<sup>14)</sup>은 s 대립형질이 불안과 관련된 기질 및 높은 수준의 neuroticism과 관련이 있다고 하였고, Osher 등<sup>15)</sup>은 s 대립형질과 harm avoidance가 관련성을 가진다고 하였다. 이는 5-HTTLPR이 불안증상과 연관되어 있음을 제시하는 보고들이며, 사회공포증의 불안증상과도 관련이 있을 가능성을 시사하는 연구결과들이다.

한편, 최근의 연구 결과들은 사회공포증이 단일 특성을 지닌 장애가 아니라, 임상적 특성, 동반 질환 및 사회적 장애의 정도에서 차이를 보이는, 일반형과 비일반형의 두가지 아형으로 구분되어 있다고 보고하고 있다.<sup>2)16)17)</sup> 비일반형에 비해 일반형 사회공포증 환자들은 발병 연령이 더 낮고 더욱 심한 임상 양상을 보이며 성격특성에서도 일반형 환자들이 더 회피적인 양상을 보인다고 알려져 있다.<sup>18)</sup> 또한 Stein 등<sup>19)</sup>은 일반형 환자들의 1차 친족에서 비일반형에 비해 사회공포증이 10배 더 높게 나타난다고 하였다. 이러한 결과들은 사회공포증의 두 가지 하위 유형이 사회불안이라는 현상적인 공통점에도 불구하고 발병 원인 측면에서는 상당한 차이가 있는 이질적 집단을 시사하는 것으로 이는 이 두가지 형태의 유전학적 차이에 대한 연구의 필요성을 제시해주는 결과라고 할 수 있다.

현재까지 사회공포증 환자를 대상으로 5-HTTLPR과의 유전적 연관성을 알아보고자 했던 연구들은 해외에서도 드문 편이다.<sup>20-22)</sup> 또한 동양인의 경우 s 대립형질이 75~80%로 다수를 차지하는 데 반해, Caucasian의 경우 l 대립형질이 60%로 다수를 차지하는 등 5-HTTLPR 자체가 인종에 따라 상당한 차이를 보이는 유전자 다형성<sup>23)</sup>이므로 외국의 결과를 그대로 받아들이기는 어렵다. 또한 이질적 특성을 가지는 사회공포증의 아형별로 나누어 분석한 유전자 연관연구는 저자들이 알기에는 보고된 바가 없다.

이에 저자들은 한국인 사회공포증 환자를 대상으로 환자군과 정상 대조군의 5-HTT 유전적 다형성의 분포를 비교분석하고, 아울러 일반형과 비일반형의 두가지 아형간의 유전적 다형성의 차이가 있는지를 확인해보고

자 본 연구를 기획하였다.

## 방 법

### 1. 연구대상

#### 1) 사회공포증 환자군

○○대학교 의과대학 ○○병원 정신과 불안장애 클리닉에 내원한 환자들 중, DSM-IV<sup>24)</sup> 진단기준에 따른 정신과 전문의의 임상면담에 의해 사회공포증이 진단되고, 구조화된 면담도구인 Mini International Neuropsychiatric Interview-plus(M.I.N.I.-plus)<sup>25)26)</sup>를 시행하여 사회공포증이 확인되며 공존질환 여부가 파악된 환자만을 대상으로 하였다. 현재 주된 진단명이 사회공포증인 경우에만 연구 대상으로 하였고, 주요 우울증, 기분저하증, 범불안장애 등과 같은 공존질환은 그 공존질환이 이차적인 경우를 선별하여 연구에 포함하였다. 그렇지 않은 경우에는 배제하였고 정신병적 장애가 있거나, 간질, 치매 및 기질성 뇌질환 등의 질환이 있는 환자들은 그 증상의 경중에 관계없이 연구에서 배제하였다. 결국 최종적으로 69명의 사회공포증 환자가 포함되었고, 각 아형별로 일반형 사회공포증 환자가 46명, 비일반형 사회공포증 환자는 23명이 연구에 포함되었다. 연구에 시작하기에 앞서 연구에 포함된 모든 환자들에게 연구의 목적과 방법에 대한 동의서를 받았고, 강북삼성병원 IRB의 승인을 받았다.

#### 2) 정상대조군

정상대조군은 광고를 통해 모집되었다. 대조군의 정신과적 질환 및 병력여부를 확인하기 위해 검사 시행 전 정신과적 면담을 시행하였고, 정신과적 병력이 나타나지 않는 157명의 지원자를 모집하였다. 본 연구를 위하여 환자군의 연령과 성별에 맞추어 층화 무작위 추출법으로 74명을 추출하여 분석을 위한 대조군을 선정하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 유전자 분석

##### (1) Genomic DNA의 정제

환자군 및 대조군으로부터 정맥혈을 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집한 후 실험할 때까지 냉장 보

관하였다. 이후 실험시 DNA 정제를 하였고, 방법은 다음과 같다. 먼저 정맥혈 300  $\mu$ l에 RBC lysis solution 900  $\mu$ l넣고, 1분 동안 10회 이상 inverting하여 1,500 rpm에서 20초 동안 slipping down하였다. 상등액을 제거한 후 cell lysis solution 300  $\mu$ l을 넣고 vortexing하였고, 이후 37°C에서 15분 동안 incubation 한 후 상온에서 식혔다. 여기에 protein precipitation solution 100  $\mu$ l 넣고 1분간 vortexing 및 3분간 15,000rpm으로 원심분리 하였다. 다음으로는 상등액에 iso-propanol 300  $\mu$ l를 넣고 20회이상 부드럽게 inverting하고 15,000 rpm에서 1분간 원심분리 후 상등액을 제거하였다. 이 DNA에 70% ethanol 300  $\mu$ l 넣고 pellet washing 후 다시 15,000rpm에서 1분간 원심분리 하는 과정을 거쳐, 상등액을 제거하고 pellet을 말렸다. 마지막으로 DNA hydration solution 100  $\mu$ l 넣고 65°C 1시간동안 elution 하는 과정을 거쳤다. 본 실험에서는 intron사의 kit를 사용하였다.

##### (2) 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 이용한 유전자형의 판별

추출한 genomic DNA를 주형으로 하여 PCR 증폭을 시행하였다. PCR 시발체(primer)로 forward primer는 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3'로 하고, reverse primer는 5'-CAG GGG AGA TCC TGG GAG AG-3'로 하여 bionics사에 제조를 의뢰하고, 10 pmole로 dilution하여 사용하였다. PCR Mixture(dNTPs 2.5  $\mu$ l+forward primer 1  $\mu$ l+reverse primer 1  $\mu$ l+GC capture buffer 15  $\mu$ l+D.W 8.5  $\mu$ l+Taq 0.2  $\mu$ l, final volume 30  $\mu$ l)를 만들어 94°C에서 5분간 변성(denaturation)시키고, 이후 94°C에서 30초, 63°C에서 30초, 72°C에서 30초를 35번 반복하여 원하는 gene을 증폭시켰다. 증폭된 DNA는 72°C에서 10분동안 extension하여, 2% agarose gel에서 100V, 30분 동안 전기영동(electrophoresis)하여 확인하였다.

##### 2) 통계분석

본 연구에서는 세로토닌 수송체(5-HTT) 유전자의 유전자형을 s/s 유전자형 군(s/s genotype, S-type)과 non-s/s(l/s+l/l) 유전자형 군(non-s/s genotype, L-type)으로 분류하여 환자군과 대조군에서의 빈도의 차이를 chi-square test를 통해 분석하였다. 이와 같이 분

류한 근거로는 첫째, Kim 등<sup>23)</sup>의 연구에서 한국인이 s/s 유전자형을 가진 경우, l/s나 l/l 유전자형을 가진 경우에 비해 높은 혈소판의 5-HT uptake Vmax 값을 보이고 이는 Caucasian과는 정반대의 결과라는 보고에 근거한 것이다. 이 연구에서는 s 대립형질의 숫자가 늘어남에 따라 점점 V max 값이 증가하였다고 보고하였다. 둘째, 최근의 여러 연구들은 여러 정동 장애 등에서 s 대립형질이 열성일 가능성이 높다는 보고<sup>27)</sup>를 하고 있어 이를 근거로 위와 같이 분류하였다. 유전자형의 빈도 비교 이외의 대립형질(s, l)의 빈도 비교, 일반형과 비일반형의 유전자 빈도 비교 및 성별의 차이 검증도 같은 방법(chi-square test)으로 분석하였다. 그 외에 사회공포증군과 대조군의 연령비교는 독립표본 t-검정(independent t-test)으로 하였고, 각각의 사회공포증 아형과 대조군의 연령의 비교분석은 일원량분석(ANOVA)을 이용하였으며 사후 분석으로는 Bonferroni검증법을 사용하였다. 모든 통계 처리는 SPSS 13.0(window version, Chicago, U.S.A.)을 사용하였고, p<.05인 경우 통계적으로 유의미한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 인구학적 특성 비교

연구에 참여한 69명의 사회공포증 환자군 중 남자는 51명(73.9%), 여자는 18명(26.1%)이었으며, 임의 추출된 정상대조군 74명은 남자가 54명(73.0%), 여자가 20명(27.0%)으로 두 군간에 성별 차이는 없었다(p=.899). 일반형 사회공포증 환자 46명과 비일반형 사회공포증 환자 23명 중에는 남자가 각각 33명(71.7%)과 18명(78.3%)이 포함되었고, 정상 대조군과의 비교

시 성별의 차이를 보이지 않았으며, 일반형 사회공포증 환자군과 비일반형 사회공포증 환자군간에도 차이가 없었다(p=.839)(표 1).

사회공포증 환자군의 평균 나이는 35.17±11.89세였고, 정상 대조군의 평균 나이는 33.46±9.63세로 두 군간의 연령의 차이를 보이지 않았다(p=.343). 일반형 환자군의 경우 평균 나이가 32.85±11.39세였고 비일반형 환자군은 평균 39.83±11.74세로, 일원량분석(ANOVA)을 통해 일반형군, 비일반형군 및 대조군간의 연령 차이를 분석한 결과 유의미한 차이가 있었다(p=.024). Bonferroni검증법을 사용한 사후분석에서 비일반형 사회공포증 환자군의 연령이 일반형 사회공포증 환자군의 연령 및 대조군의 연령보다 유의하게 높은 것으로 나타났으며, 일반형군과 비일반형군 간에는 연령의 유의한 차이가 없었다(표 1).

### 2. 사회공포증 환자군과 정상 대조군의 5-HTTLPR 유전자 빈도 비교

사회공포증 환자군, 각 아형별 환자군(일반형과 비일반형) 및 정상대조군의 5-HTTLPR 유전자형 분포는 모두 Hardy-Weinberg equilibrium(이하 HW평형)의 분포를 따랐다( $\chi^2=3.76$ , df=1, p=.053 ;  $\chi^2=1.73$ , df=1, p=.189 ;  $\chi^2=2.46$ , df=1, p=.117 ;  $\chi^2=0.35$ , df=1, p=.552).

사회공포증 환자군 69명 중 s/s 유전자형(s/s genotype, S-type)은 54명(78.3%)이었고, non-s/s 유전자형(l/s+l/l genotype, L-type)은 15명(21.7%)이었다(l/s 12명(17.4%), l/l 3명(4.3%)). 정상 대조군 74명은 s/s 유전자형이 43명(58.1%), non-s/s 유전자형은 31명(41.9%)이었다(l/s 28명(37.8%), l/l 3명(4.1%)).

Table 1. Demographic characteristics in social phobia patients and controls

	SP(A)	SP		Controls(D)	Statistic(1)	Statistic(2)
		GEN(B)	NGEN(C)			
Sex						
Male	51	33	18	54	$\chi^2=.016$ p=.899*	$\chi^2=.350$ p=.839*
Female	18	13	5	20		
Total	69	46	23	74		
Age mean (years±SD)	35.17±11.89	32.85±11.39	39.83±11.74	33.46±9.63	t=-.950 p=.343*	F=3.813 p=.024 <sup>†</sup> post hoc <sup>‡</sup> (B,D)<C

SP : Social phobia group including generalized and non-generalized subgroups, GEN : Generalized social phobia subgroup, NGEN : Non-generalized social phobia subgroup, statistic(1) A/D ; statistic(2) B/C/D. \* : Comparison made by chi-square test, † : Comparison made by ANOVA, ‡ : Bonferroni test

s/s 유전자형과 non-s/s 유전자형의 유전자형 빈도를 비교한 결과, s/s 유전자형의 비율이 사회공포증 환자군에서 높았으며 통계적으로도 유의한 차이를 보였다( $\chi^2=6.65$ ,  $df=1$ ,  $p=.010$ ). 5-HTTLPR의 대립형질(allele)은 사회공포증 환자군에서 s 대립형질이 120(87.0%), l 대립형질이 18(13.0%)의 빈도를 보였고, 정상대조군은 s 대립형질이 114(77.0%), l 대립형질이 34(23.0%)였다. 대립형질의 빈도 비교시 사회공포증 환자군에서 s 대립형질의 비율이 높았으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $\chi^2=4.73$ ,  $df=1$ ,  $p=.030$ ) (표 2).

일반형 환자군 46명의 경우 s/s 유전자형은 35명(76.1%)이었고, non-s/s 유전자형은 11명(23.9%)이었다(l/s 9명(19.6%), l/l 2명(4.3%)). 대조군과의 유전자형 빈도 비교시, 일반형 환자군에서 s/s 유전자형의 비율이 정상 대조군에 비해 유의미하게 높았다( $\chi^2=4.03$ ,  $df=1$ ,  $p=.045$ ). 대립형질은 일반형 사회공포증 환자군에서 s 대립형질이 79(85.9%), l 대립형질이 13(14.1%)으로, 정상대조군과의 비교시 두 군간의 유의미한 대립

형질의 빈도 차이는 관찰되지 않았다( $\chi^2=2.82$ ,  $df=1$ ,  $p=.093$ ) (표 2).

비일반형 환자군 23명의 경우 s/s 유전자형은 19명(82.6%)이었고, non-s/s 유전자형은 4명(17.4%)이었다(l/s 3명(13.0%), l/l 1명(4.3%)). 대조군과의 유전자형 빈도 비교시, 일반형 환자군에서 s/s 유전자형의 비율이 정상 대조군에 비해 유의미하게 높았다( $\chi^2=0.26$ ,  $df=1$ ,  $p=.033$ ). 대립형질은 일반형 사회공포증 환자군에서 s 대립형질이 41(89.1%), l 대립형질이 5(10.9%)였고, 정상대조군과의 비교시 두 군간의 유의미한 대립형질의 빈도 차이는 관찰되지 않았다( $\chi^2=3.20$ ,  $df=1$ ,  $p=.074$ ) (표 2).

일반형 사회공포증 환자군과 비일반형 사회공포증 환자군간의 유전자 빈도 비교시, 두 군간의 유전자형과 대립형질 모두에서 통계적으로 유의미한 빈도의 차이를 확인할 수 없었다( $\chi^2=0.38$ ,  $df=1$ ,  $p=.536$ ;  $\chi^2=0.29$ ,  $df=1$ ,  $p=.592$ ) (표 3).

**Table 2.** Genotype group and allele frequency of 5-HTTLPR in social phobia patients and controls

	SP	SP		Controls	Chi-square						
		GEN	NGEN		$\chi^2_{(1)}$	p	$\chi^2_{(2)}$	p	$\chi^2_{(3)}$	p	
Genotype group	s/s genotype (S-type)	54 ( 78.3%)	35 ( 76.1%)	19 ( 82.6%)	43 ( 58.1%)	6.65	.010*	4.03	.045*	0.26	.033*
	non-s/s genotype (L-type)	15 ( 21.7%)	11 ( 23.9%)	4 ( 17.4%)	31 ( 41.9%)						
	Total	69 (100%)	46 (100%)	23 (100%)	74 (100%)						
Allele	s	120 ( 87.0%)	79 ( 85.9%)	41 ( 89.1%)	114 ( 77.0%)	4.73	.030*	2.82	.093	3.20	.074
	l	18 ( 13.0%)	13 ( 14.1%)	5 ( 10.9%)	34 ( 23.0%)						
	Total	138 (100%)	92 (100%)	46 (100%)	148 (100%)						

$\chi^2_{(1)}$  SPgroup/Controls,  $\chi^2_{(2)}$  GENgroup/Controls,  $\chi^2_{(3)}$  NGENgroup/Controls

Comparison made by chi-square test

\* : Statistically significant at  $p < .05$

**Table 3.** Genotype group and allele frequency of 5-HTTLPR in generalized social phobia patients and non-generalized social phobia patients

	SP	$\chi^2$	p		
				GEN	NGEN
Genotype group	s/s genotype (S-type)	35 ( 76.1%)	19 ( 82.6%)	0.38	.536
	non-s/s genotype (L-type)	11 ( 23.9%)	4 ( 17.4%)		
	Total	46 (100%)	23 (100%)		
Allele	s	79 ( 85.9%)	41 ( 89.1%)	0.29	.592
	l	13 ( 14.1%)	5 ( 10.9%)		
	Total	92 (100%)	46 (100%)		

Comparisons made by chi-square test

## 고 찰

본 연구는 사회공포증과 5-HTTLPR과의 연관성을 알아보기 위한 환자-대조군 연구이다. 전체 사회공포증 환자군과 정상 대조군을 비교시 환자군에서 5-HTTLPR의 ss 유전자형(ss genotype, S 유전자형) 및 s 대립형질(s allele)의 빈도가 유의하게 높았다. 이는 사회공포증과 ss 유전자형(S 유전자형) 그리고 s 대립형질과의 연관성을 시사하는 결과이다. 5-HTTLPR의 s 대립형질이 불안-관련 성격 특성(anxiety-related personality trait)과 관계되는 것으로 알려진 이후,<sup>14)</sup> 이와 관련된 여러 연구들을 통해 높은 수준의 neuroticism 및 공포 조건화 반응(fear conditionability) 등이 s 대립형질과 관련 있음이 보고되었다.<sup>28)29)</sup> 긴장(tension), 의심(suspiciousness) 및 걱정(worry)과 같은 여러 가지 불안 관련 임상 척도에서도 불안 증상의 심각성과 s 대립형질과의 연관성이 보고된 바 있다.<sup>14)30)31)</sup> 이러한 결과들은 본 연구의 결과를 지지하는 소견들이다. 또한 본 연구의 결과는 5-HTTLPR의 s 대립형질이 불안증상의 발현에 상당한 기여를 하고 있을 것이라는 기존의 가설<sup>14)</sup>에도 부합한다. 앞서 언급된 Kim 등<sup>23)</sup>의 연구에서 l/l 유전형을 가지는 우울증 환자들이 Caucasian 인종과는 달리 아시아 인종에서는 Vmax 값이 낮게 형성되었다는 보고는, 5-HTTLPR에 있어서 동양인에서의 결과가 기존의 서양의 것과 다를 수 있을 가능성을 제시할 수 있다. 그러나 같은 동양권의 일본인을 대상으로 한 연구들에서 s 대립형질과 불안관련 특성과의 연관성이 꾸준히 보고되고 있는 점,<sup>32)33)</sup> 동양인에서도 s 대립형질이 불안 증상의 발현에 영향을 줄 가능성이 높다는 본 연구의 결과를 지지하는 소견들이다. 본 연구가 상대적으로 인구학적 동질성이 큰 한국인을 대상으로 수행되었음을 고려할 때, 결과에서 나타난 사회공포증과 s 대립형질과의 연관성이 인구중층화와 관련된 바이어스에서 비롯되었을 가능성은 크지 않다고 할 수 있겠다. 한편 본 연구에서는 사회공포증의 아형별 분석에서도 대조군과 비교시 각각 ss 유전자형과의 연관성이 유의하게 관찰되었다. 그러나 두 가지 아형간의 비교에서는 유의한 차이가 나타나지 않았는데, 이는 사회공포증의 두 가지 아형의 차이가 5-HTTLPR 유전자 다형성과 관련된 것은 아닐 가능성을 시사하는 결과이다.

한편, Lesch 등<sup>14)</sup>은 일반인구를 대상으로 한 연구에서 s 대립형질과 관련되어 감소된 5-HTT기능을 가진 경우 불안 관련 성격 특질이 더 크게 나타난 결과와, 각종 불안장애의 치료를 위해 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)를 사용할 때 시냅스 내 세로토닌이 증가된다는 사실이 상충되는 것처럼 보일 수 있는 사실에 대해 언급한 바 있다. 이에 대해서 정상인이 아닌 환자들의 경우, SSRI에 의해서 증상이 완화될 수 있는 세로토닌시스템 및 다른 신경전달물질의 시스템의 기능 이상들이 이미 존재하고 있었기 때문일지도 모른다는 주장을 제시하고 있다. Kim 등<sup>23)</sup>도 5-HTT의 발현과정이 생체 내 환경에서 여러 가지 요인들과 상호 작용하는 복잡한 과정이라고 하였고, 인종간 차이를 보이는 것에 대해서도 현재는 결론을 내릴 수 있는 충분한 자료가 부족하여 향후 자세한 후속 연구가 뒤따라야 할 필요성을 제기한 바 있다. 현재까지의 연구로는 정상인 혹은 불안장애 환자에서 5-HTTLPR의 기능과 역할이 어떠한 지에 대해 완전한 결론을 내리기는 어려우며, 본 연구의 결과와는 달리 Samochowies 등<sup>22)</sup>과 Stein 등<sup>34)</sup>은 사회공포증과 5-HTTLPR의 관련성을 확인하지 못하였다고 보고하고 있다.

사회공포증 환자군의 대립형질의 분포에 있어, 본 연구의 결과는 s 대립형질이 87%의 빈도를 보였고, l 대립형질은 13%의 빈도를 보였다. 이는 한국인을 대상으로 한 Lee 등<sup>35)</sup>과 Kim 등<sup>36)</sup>의 연구에서 5-HTTLPR의 s 대립형질이 각각 약 86% 및 77%의 빈도를 보였다고 보고한 것과 유사한 결과였으나, Lesch 등<sup>14)</sup>이 보고한 Caucasian 인종에서의 s 대립형질(43%)의 분포와는 차이를 보였다. 본 연구의 대조군과 남자 환자군의 유전자형 분포에 있어서는 HW평형으로부터의 편위(deviation)를 보이지 않았으나, 여자 환자군의 경우 s/s 유전자형이 16명, l/s 유전자형이 1명, 그리고 l/l 유전자형이 1명으로 나타나 HW평형으로부터의 편위( $\chi^2=8.18$ ,  $df=1$ ,  $p=.004$ )가 관찰되었다. 이러한 여자 환자군의 유전자 빈도의 편위는 본 연구의 제한점으로 지적될 수 있다. 실제로 본 연구에 참여한 18명의 여자 환자는 통계적 검증을 위한 충분한 대상으로 불충분하며 전체 여자 환자군 유전자형을 대표하기에는 한계가 있을 수 있다.

사회공포증의 환자군의 성비는 여성에서 다소 우세하거나 또는 동등한 것으로 알려져 있으나, 병원에 내원

하는 환자들의 남녀비는 3 : 2로 남성에서 더 우세한 경향을 나타낸다고 알려져 있다.<sup>37-39)</sup> 그리고 내원에 영향을 미치는 데에 사회문화적 요인 또한 상당히 관여된다고 알려져 있다.<sup>40)</sup> 본 연구에 포함된 환자군의 남녀비는 3 : 1로 여성 환자의 비율이 더 낮았다. 이는 전통적으로 여성에게 내향적이고 수동적 역할이 강조되었던 한국의 사회문화적 상황에서, 여성 사회공포증 환자들이 치료를 위해 내원하는 비율이 훨씬 적었을 가능성이 있다. 이러한 사회문화적 요인을 고려할 때 여성 환자들을 연구에 모집하는 것이 쉽지 않을 수 있겠으나 향후에는 반드시 더 많은 여성 사회공포증 환자들을 포함할 필요가 있겠다.

또한 본 연구는 5-HTTLPR 유전자 다형성과 연관되어 있는 것으로 보고된 바 있는 주요우울장애<sup>41)</sup>나 공황장애<sup>42)</sup> 등과 같은 다른 정신과 질환의 공존을 배제하지 않았다는 점이 제한점으로 지적될 수 있다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 한국인에서 사회공포증과 5-HTTLPR과의 연관성을 보고하였으며, 또한 사회공포증을 일반형과 비일반형으로 나누어 각 아형별 유전적 연관성을 분석하여 비교하였다는 데에서 그 의의를 찾을 수가 있다. 본 연구는 예비적 성격을 지니며 향후 보다 많은 피험자와 대조군을 포함한 연구가 지속될 것이다. 이를 통해 사회공포증의 유전적 소인에 관한 이해를 높일 수 있는 더욱 의미 있는 단서가 제공될 수 있기를 기대한다.

**중심 단어 :** 사회공포증 · 세로토닌 수송체 · 유전자다형성.

## 참고문헌

- Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Klein DF. Social Phobia: review of neglected anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 1985;42:729-736.
- Kessler RC, McGonagle KA, Shanyang Z, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-51.
- Schneiner FR, Heckelman LR, Garfinkel R, Campeas R, Fallon B, Gitow A, et al. Functional impairment in social phobia. J Clin Psychiatry 1994;55:322-331.
- Stein MB, Kean YM. Disability and quality of life in social phobia: epidemiologic findings. Am J Psychiatry 2000;157:1606-1613.
- Oh KS, Oh MS, Lee SH. A study of functional impairment in social phobia. Korean J Psychosomatic Med 1999;7:72-78.
- Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kozak MV, Tancer ME, Lander S, et al. A direct-interview family study of generalized social phobia. Am J Psychiatry 1998;155:90-97.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetic epidemiology of phobias in women: the interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. Arch Gen Psychiatry 1992;49:273-281.
- Lightowler S, Kennett GA, Williamson IJ, Blackburn TP, Tulloch IF. Anxiolytic-like effect of paroxetine in a rat social interaction test. Pharmacol Biochem Behav 1994;49:281-285.
- Raleigh MJ, McGuire MT, Brammer GL, Pollack DB, Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. Brain Res 1991;559:181-190.
- Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. Am J Psychiatry 1998;155:373-279.
- Chatterjee S, Sunitha TA, Velayudhan A, Khanna S. An investigation into the psychobiology of social phobia: personality domains and serotonergic function. Acta Psychiatr Scand 1997;95:544-550.
- Jefferson JW. Social Phobia: a pharmacologic treatment overview. J Clin Psychiatry 1995;56:18-24.
- Heil A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem 1996;66:2621-2624.
- 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.
- Osher Y, Hamer D, Benjamin J. Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs. Mol Psychiatry 2000;5:216-219.
- Heinberg RG, Hope PA, Podge CS, Becker RE. DSM-III-R subtypes of social phobia: comparison of generalized social phobics and public speaking phobics. J Nerv Ment Dis 1990;178:172-179.
- Levin AP, Saoud JB, Strauman T, Gorman JM, Fyer AJ, Liebowitz MR, et al. Responses of 'generalized' and 'discrete' social phobics during public speaking. J Anx Disord 1993;7:207-221.
- Jang SA, Yang CS. The differences of personality trait between two social phobic subgroups. J Korean Neuropsychiatric Assoc 2004;43:62-67.
- Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kozak MV, Tancer ME, Lander S, et al. A direct-interview family study of generalized social phobia. Am J Psychiatry 1998;155:90-97.

20. Furmark T, Tillfors M, Garperstrand H, Marteinsdottir I, Langstrom B, Oreland L, et al. Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neurosci Lett* 2004;362:189-192.
21. Barkan T, Hermesh H, Marom S, Gurwitz D, Weizman A, Rehaui M. Serotonin uptake to lymphocyte oh patients with social phobia compared to normal individuals. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:19-23.
22. Samochwiec J, Hajduk A, Samochwiec A, Horodnicki J, Stepien G, Grzywacz A, et al. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphism in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 2004;128:21-26.
23. Kim DK, Seo MY, Lim SW, Kim HR, Kim SH. Serotonin transporter gene polymorphism and its phenotype characteristics expressed in platelet [<sup>3</sup>H]-serotonin uptake study in Korean depressed patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:54-60.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
25. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin psychiatry* 1998;59 (suppl):2-33.
26. Yoo SW. Recent update in anxiety disorders and introduction of M.I.N.I. GSK satellite symposium: 2001, Lotte hotel, Cheju, Korea.
27. Collier DA, Stoher G, Li T, Helis A, Catalano M, Di Bella D, et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatr* 1996;1:453-460.
28. Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* 2000;96:202-216.
29. Garpenstrand H, Annas P, Ekblom J, Oreland L, Fredrikson M. Human fear conditioning is related to dopaminergic and serotonergic markers. *Behav Neurosci* 2001;115:358-364.
30. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
31. Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, et al. Role of serotonin transporter repeat length polymorphism(5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:175-177.
32. Melke J, Landen M, Baghei F, Rosmond R, Holm G, Bjorntorp P, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genet* 2001;105:458-463.
33. Murakami F, Shimomura T, Kotani K, Ikawa S, Nanba E, Adachi K. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J Hum Genet* 1999;44:15-17.
34. Stein MB, Chartier MJ, Kozak MV, King N, Kennedy JL. Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor gene excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Res* 1998;81:283-291.
35. 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.
36. Kim SJ, Kim CH, Cho DY, Lee HS. Association between obsessive disorder and serotonin transporter gene polymorphism. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005; 44:41-49.
37. Rapee RM, Sanderson WC, Barlow DH. Social phobia features across the DSM-III-R disorders. *J Psychopathol Behav Assess* 1988;10:287-299.
38. Solyam L, Ledwidge B, Solyam CP. Delineating social phobia. *Br J Psychiatry* 1986;149:464-470.
39. Pollard CA, Henderson JG. Four types of social phobia in community sample. *J Nerv Ment Dis* 1988;176:440-445.
40. Weinstock LS. Gender differences in the presentation and management of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60 [supple 9]:9-13.
41. Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Hofels S, Gross M, et al. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPRserotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Bio Psychiatry* 2005;57:247-251.
42. Maron E, Lang A, Tasa G, Liivlaid L, Toru I, Must A, et al. Association between serotonin-related gene polymorphism and panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:261-266.