

# 주의력결핍 과잉행동장애에서 노르에피네프린 수송체 유전자와 오로스 메칠페니데이트 부작용의 연관성

송정은<sup>1)</sup> · 홍현주<sup>2)</sup> · 이병욱<sup>1)</sup> · 육기환<sup>3)</sup>

국민건강보험 일산병원 정신건강의학과,<sup>1)</sup> 한림대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>2)</sup> CHA의과학대학교 분당차병원 정신건강의학교실<sup>3)</sup>

## Association of Norepinephrine Transporter Gene and Side Effects of Osmotic-Release Oral System Methylphenidate in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Jungeun Song, M.D.<sup>1)</sup>, Hyun Ju Hong, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Byung Ook Lee, M.D.<sup>1)</sup>, and Ki-Hwan Yook, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Psychiatry, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

<sup>2)</sup>Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

<sup>3)</sup>Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, School of Medicine, CHA University, Seongnam, Korea

**Objectives** : The aim of our study was to investigate association of norepinephrine transporter gene (SLC6A2) polymorphism and side effects of osmotic-release oral system methylphenidate (OROS MPH) in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).

**Methods** : We recruited drug naive children with ADHD (N=97). We administered OROS MPH by tolerable dosage. At week 8 of treatment, parents completed the Barkley's side effect rating scale. We analyzed two SLC6A2 single nucleotide polymorphisms (SNPs), rs192303 and rs3785143, with blood of subjects. We compared the frequency and severity of each side effect among SLC6A2 genotypes of 2 SNPs.

**Results** : In the analysis of frequency of each side effect, irritability differed according to rs192303 and rs3785143 genotype. In comparisons of severity, talking less and disinterest differed according to rs192303 genotype. In the case of rs3785143, severities of disinterest and irritability were involved with genotype.

**Conclusion** : Side effects of OROS MPH showed an association with SLC6A2 genotype.

**KEY WORDS** : ADHD · SLC6A2 · OROS Methylphenidate · Side Effects.

### 서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 과잉행동, 충동성, 부주의를 임상적 특징

으로 하며, 전 세계 유병률이 5.29%<sup>1)</sup>로 보고된 소아정신과 질환이다. 메칠페니데이트(methylphenidate)는 ADHD 치료의 첫번째 선택 약물로서 널리 사용되고 있으며 65-75%의 치료 반응률을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 이러한 메칠페니데이트의 우수한 치료 효과에도 불구하고 ADHD 치료 약물의 중단, 혹은 비순응은 13.2-64%로 비교적 높은 수치이며<sup>3)</sup> ADHD 치료 약물 중단의 여러 원인 중의 하나는 약물 부작용으로 보고 되었다.<sup>4)</sup> ADHD 아동의 약물치료에 관한 인식을 조사한 연구에서는, 12.7%의 아동이 메칠페니데이트를 복용한 후 부정적인 느낌을 보고하였으며, 약물치료에 대한 부정적 인식에 가장 많은 영향을 주는 인자는 약물 부작용인 것으로 생각되었다.<sup>5)</sup> Multimodal Treatment Study of Children

접수완료 : 2013년 10월 2일 / 수정완료 : 2014년 5월 18일

심사완료 : 2014년 5월 20일

Address for correspondence: Ki-Hwan Yook, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, School of Medicine, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel : +82,31-780-5869, Fax : +82,31-780-5862

E-mail : chachacha97@hanmail.net

이 논문은 2011년도 명지병원 임상교수연구지원사업의 지원을 받아 수행된 연구임(2011-01-07).

with ADHD 연구에서 보고된 바로는 정신자극제 복용 14개월 후 49.8%의 아동이 경미한 부작용을, 11.4%의 아동이 중등도의 부작용을, 2.9%가 심각한 부작용을 경험하였다.<sup>6)</sup> 오로스 메칠페니데이트(osmotic-release oral system methylphenidate, OROS MPH)의 비교적 흔한 부작용으로는 식욕부진, 불면, 두통, 복통 등이 있다.<sup>7,8)</sup> OROS MPH를 복용한 569명의 ADHD 아동을 대상으로 한 국내 다기관 관찰 연구에서도 20.7%의 아동이 부작용을 호소하였으며 각 부작용의 빈도는 식욕부진(12.5%), 불면(8.2%), 두통(3.5%), 오심(2.6%)의 순으로 나타났다.<sup>9)</sup> 메칠페니데이트로 인한 심각한 부작용은 드물고 시간에 따라 호전되는 경우가 대부분이지만,<sup>2)</sup> 약물 부작용은 치료 순응도를 떨어뜨리는 중요한 요인 중의 하나이므로 이에 대한 예측 인자를 밝혀내는 것이 ADHD 치료 효과를 높이는 데 매우 중요하겠다.

메칠페니데이트는 도파민 수송체와 노르에피네프린 수송체를 차단하여 도파민과 노르에피네프린의 재흡수를 방해함으로써 치료 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>10)</sup> 이러한 메칠페니데이트의 작용기전을 바탕으로 노르에피네프린과 도파민 수송체 유전자를 중심으로 한 많은 약물유전학 연구가 진행되어 왔다. 그러나 현재까지의 ADHD 약물유전학 연구들은 유전자와 치료약물 반응과의 연관성을 연구하는 것이 대부분이었으며 약물 부작용과 연관된 연구들은 많지 않았다.<sup>11)</sup>

학령전기 ADHD 아동을 대상으로 한 연구에서는 SNAP25 유전자와 도파민 수송체 유전자 DRD4가 메칠페니데이트 부작용과 연관이 있었다. 특히 DRD4 유전자 다형성의 경우 약물 용량에 따른 짜증, 사회적 위축 등의 부작용 발생에 영향을 주었다.<sup>12)</sup> 도파민 수송체 유전자(DAT1)에 관한 연구에서는 나이, 성별을 통제하였을 때 DAT1이 부작용에 대한 용량-반응과 연관이 있었다.<sup>13)</sup> 그러나 Zeni 등<sup>14)</sup>은 111명의 아동을 대상으로 도파민 관련 유전자, 세로토닌 관련 유전자들과 메칠페니데이트의 부작용의 연관성을 연구하였으나 의미 있는 결과를 얻진 못하였다. 이후 5-16세 177명의 ADHD 아동을 대상으로 한 위약 대조군 이중맹검 연구에서는 DAT1의 9/9 유전자형이 정신자극제의 정서적 부작용과 연관성이 있었으며 10/10 유전자의 경우 신체적 부작용과 연관이 있었다.<sup>15)</sup> 최근 Levy 등<sup>11)</sup>은 도파민 수송체 유전자 DRD1 rs4532가 메칠페니데이트 부작용 중 위축, 오심 등과 연관성이 있음을 보고하였다. 위와 같이 도파민과 관련된 유전자들의 경우, 메칠페니데이트 부작용과의 연관성이 몇몇 연구에서 보고되었으나 노르에피네프린 관련 유전자의 경우에는 이러한 연구가 많지 않다.

노르에피네프린 수송체는 노르에피네프린을 재흡수하여 노르에피네프린을 통한 신경 전도에 영향을 주므로 ADHD

치료를 위한 약물의 표적이 되어 왔다. 저용량의 메칠페니데이트는 전전두엽의 도파민과 노르에피네프린의 신경전달을 촉진시키며 이는 메칠페니데이트의 중요한 작용기전으로 알려져 있다.<sup>16)</sup> 이러한 개념을 바탕으로 노르에피네프린 수송체 유전자(SLC6A2)에 관한 여러 약물 유전학 연구들이 이루어져 왔다. SLC6A2 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) 중 rs3785157, rs998424, rs3785143, rs11568324, -3081(A/T) 등의 SNP가 ADHD와 연관성이 있음이 보고되었다.<sup>17-21)</sup> 또한 rs5569, rs17841329, rs192303 등은 메칠페니데이트 치료반응과의 연관성이 보고되었다.<sup>22,23)</sup> 따라서 메칠페니데이트 부작용 역시 SLC6A2와 연관성이 있을 가능성을 추측할 수 있으며, 본 연구에서는 SLC6A2의 SNP 중 유전자 전장 연관성 분석(Genome wide association study)에서 ADHD와 연관성이 있다고 제안된 rs3785143<sup>18)</sup>과 메칠페니데이트 반응과의 연관성이 제시된 rs192303,<sup>22)</sup> 이렇게 2개의 SNP와 OROS MPH의 부작용과의 연관성을 밝히고자 한다.

## 방 법

### 1. 대 상

2006년에서 2008년까지 대학병원 소아청소년 정신과 외래에 내원한 ADHD 아동청소년을 대상으로 하였으며 연구 포함 기준은 1) 만 6-17세, 2) 정신장애의 진단 및 통계 편람 제 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition)의 ADHD 진단 기준을 충족시키는 경우, 3) 한국판 ADHD 평정 척도<sup>24)</sup>가 19점 이상인 경우, 4) 메칠페니데이트를 복용한 적이 없는 경우로 하였다. 연구 배제기준은 1) 심각한 신체질환이나 신경학적 질환이 있는 경우, 2) 전반적 발달장애, 정신증을 보인 경우, 3) 한국판 웨슬러 아동지능검사 III(Korean Wechsler's Intelligence Scale for Children III)에서 지능지수 70 미만을 보인 경우, 4) 부가적인 정신사회적 치료를 받는 경우로 하였다. 연구에 참여한 아동과 부모에게 본 연구에 대해 충분히 설명하고 서면 동의를 받았으며 본 연구는 차의과학대학교 분당차병원과 한림대학교 성심병원 임상연구심의위원회의 승인을 받았다.

### 2. 진단 과정

ADHD 및 공존질환은 한국어판 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version(K-SADS-PL)<sup>25)</sup>을 이용해 숙련된 2명의 소아청소년정신과 전문의가 진단하였다. K-SADS-PL은 반 구조화된 면담 도구로서 ADHD에 대한 진단의 타당도는 높은 것으로 보고되었다.<sup>25)</sup>

### 3. 약물 투여 및 부작용의 평가

OROS MPH 18mg으로 약물 투여를 시작하였으며 1주, 2주, 4주, 8주째에 방문하도록 하여 증상의 호전 정도 및 부작용을 관찰하며 증량하였다. 치료 8주째에 보호자가 Barkley's Side Effect Rating Scale을 작성하도록 하였다.<sup>26)</sup> Barkley's Side Effect Rating Scale은 정신자극제의 부작용을 평가할 수 있는 척도로서 17개의 항목(불면, 악몽, 명함, 말을 적게 함, 관심이 없음, 식욕 저하, 짜증, 복통, 두통, 졸림, 슬퍼함, 쉽게 움, 불안, 손톱 뜯기, 다행감, 어지럼, 틱)으로 이루어져 있으며 심각도에 따라 0점(없음)부터 9점(매우 심함)까지 평가된다.

### 4. 유전자 분석

말초혈액에서 정제 kit(FUJIFILM QuickGene DNA whole blood kit S)를 사용하여 genomic DNA를 분리하였다. SLC6A2 SNP 분석은 SNaPshot assay로 이루어졌다. rs 192303은 GTGTGTCCATTTTGCAT(Forward)와 GG GAGAGTTTCTCTCCT(Reverse)를, rs3785143은 CTGG AAAAGAT CAGCCTGT(Forward)와, CAAGAAGGTG CTGTGGTTA(Reverse)를 이용하여 SNP를 포함하는 부분을 증폭하였다. 증합 효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 위한 반응액은 template DNA 10ng, forward/reverse primer 각각 0.5pM, 10X PCR buffer 1uL, dNTP 250uM, DNA Taq polymerase 0.25unit을 넣고 최종 부피가 10uL가 되도록 증류수를 넣어 혼합한 후 Dual 384-Well GeneAmp PCR System 9700을 이용하여 95°C, 10분, 1cycle ; 95°C, 30초, 55°C, 1분, 72°C, 1분, 35cycles ; 72°C, 10분, 1cycle 동안 반응시킨 후 PCR을 수행하였다. Primer extension reaction을 위해 정제된 PCR 산물 1uL를 0.15 pmol genotyping primer가 포함된 SNaPshot Ready Reaction mixture에 넣어 96°C, 10초, 50°C, 5초, 60°C, 30초의 3단계를 25cycles 수행하였다. 과량의 fluorescent dye terminators를 제거하기 위하여 반응산물에 Shrimp Alkaline Phosphatase 1 unit을 넣어 37°C 75분, 72°C 15분간 반응시켰다. 반응산물 1uL에 Hi-Di formamide 9uL를 넣어 95°C에 5분간 두었다가 얼음에 5분간 둔 후 ABI Prism® 3730x1 DNA Analyzer(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 분석하였다. 결과의 분석은 GeneMapper4.0 analysis software(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하였다.

### 5. 통계방법

rs192303의 경우 CC 유전자형과 CG+GG 유전자형 두 군으로 나누어 분석을 시행하였으며 rs3785143의 경우 CC 유

전자형과 CT+TT 유전자형으로 나누어 분석을 시행하였다. 대상군의 유전자형에 따라 인구학적 변인 및 kg당 OROS MPH 용량, 한국판 ADHD 평정 척도를 chi-square test, Fisher's exact test 혹은 독립표본 t 검정으로 비교하였다. 유전자형별로 부작용의 빈도를 비교하기 위해 Barkley's Side Effect Rating Scale의 17개 항목별 점수를 '0'인 경우는 부작용이 '없음'으로, '1' 이상인 경우를 부작용이 '있음'으로 간주하였다. rs192303, rs3785143의 각 유전자별로 부작용 빈도에 대해 chi-square test를 시행하였다. 각 부작용의 정도를 비교하기 위하여 rs192303, rs3785143 각각의 유전자 유형을 독립변수로 하고 Barkley's side effect rating scale 각 항목별 점수를 종속변수로 하여 독립표본 t 검정을 하였다. Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) 18.0 윈도우용 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 통계적 유의수준은  $p < .05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. NET 유전자형에 따른 인구학적 변인 및 임상적 특성

115명의 아동이 연구에 참여하였으며 모두 18명의 아동이 탈락하였다. 연구 참여자와 탈락자의 성별, 나이 등은 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다. 탈락자 중 3명의 유전자 분석을 실패하였으며 나머지 15명의 탈락자와 연구참여자 간의 유전자형은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(rs 192303  $p = .354$ , rs 3785143  $p = .587$ ). 최종 연구참여 대상은 모두 97명으로 남자 83명(85.6%), 여자 14명(14.4%)이었다. 대상군의 평균나이는  $10.05 \pm 2.74$ 세였으며 치료 전 ADHD 평정 척도의 평균점수는  $29.47 \pm 9.44$ 였다. rs192303은 CC 76명(78.4%), CG 18명(18.6%), GG 3명(3.1%)의 빈도를 보였으며 rs3785143은 CC 64명(66.0%), CT 27명(27.8%), TT 6명(6.2%)의 분포를 보였다. rs192303 GG 유전자형의 빈도수(N=3)와 rs3785143 TT 유전자형의 빈도수(N=6)가 낮아 분석에 제한이 있으므로, 통계적인 유의성을 고려하여 rs192303은 CC(N=76)와 CG+GG(N=21) 두 군으로 분류하였고, rs3785143은 CC(N=64)와 CT+TT(N=33) 두 군으로 분류하여 분석하였다. 각 유전자형에 따른 인구학적 변인 및 8주째 kg당 약물 용량, ADHD 평정척도 등은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(Table 1).

### 2. SLC6A2 유전자형에 따른 OROS MPH 부작용 빈도 비교

rs192303, rs3785143 SNP 모두 17가지 부작용 항목 중 '짜증' 항목만이 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(Table 2). rs192303 CC 유전자형의 경우 21.1%의 대상군이 '짜증'을 보

였으나 CG+GG 유전자형의 경우 52.4%의 대상이 '짜증'을 보였다(p=.007). rs3785143 CC 유전자형은 35.9%의 대상이 OROS MPH의 부작용으로 '짜증'을 보였으나 CC+CT 유전자형은 12.1%의 대상만이 '짜증'을 보였다(p=.010).

**3. SLC6A2 유전자형에 따른 OROS MPH 부작용 심각도 비교**  
rs192303 CC 유전자형과 CG+GG 유전자형의 부작용 심각도 비교에서는 '말을 적게 함'(p=.006), '관심이 없음'(p=.22) 항목이 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. rs3785143 CC 유전자형과 CC+CT 유전자형의 비교에서는 '관심이 없음'

**Table 1.** Comparison of demographic and clinical characteristics of subjects according to norepinephrine transporter gene genotype

Genotype	rs192303			rs3785143		
	CC (N=76)	CG+CC (N=21)	p	CC (N=64)	CT+TT (N=33)	p
Sex, N (%)						
Boys	65 (85.5)	18 (85.7)	.645	54 (84.4)	29 (87.9)	.446
Girls	11 (14.5)	3 (14.3)		10 (15.6)	4 (12.1)	
Age, mean (SD)	10.16 (2.83)	9.63 (2.39)	.439	10.30 (2.80)	9.55 (2.52)	.439
OROS MPH dose at 8 weeks, mean (SD), mg/weight	0.86 (0.28)	0.85 (0.34)	.915	0.82 (0.30)	0.94 (0.26)	.053
ADHD subtype, N (%)						
Combined	52 (68.4)	14 (66.7)	.318	41 (64.1)	25 (75.8)	.167
Inattentive	14 (18.4)	7 (33.3)		17 (26.6)	4 (12.1)	
Hyperactive-impulsive	2 (2.6)	0 (0.0)		2 (3.1)	0 (0.0)	
ADHD NOS	5 (6.6)	0 (0.0)		2 (3.1)	3 (9.1)	
K-ARS, mean (SD)	29.12 (9.27)	30.76 (10.15)	.438	29.78 (10.07)	29.00 (8.20)	.658
Comorbidity, N						
Conduct/ODD	24	4		17	11	
Anxiety	3	1		3	3	
Mood	20	5		19	6	
Tic disorder	13	0		9	4	
Others	8	5		0	2	

OROS MPH : osmotic-release oral system methylphenidate, ADHD NOS : attention-deficit hyperactivity disorder not otherwise specified, K-ARS : Korean version of Parent ADHD Rating Scale, SD : standard deviation, ODD : oppositional defiant disorder, SD : standard deviation

**Table 2.** Comparison of frequency of each side effect of OROS MPH according to norepinephrine transporter gene genotype

	rs192303			rs3785143		
	CC (N=76)	CG+GG (N=21)	p	CC (N=64)	CT+TT (N=33)	p
Insomnia, N (%)	26 (34.2)	7 (33.3)	.579	23 (35.9)	10 (30.3)	.374
Nightmare, N (%)	4 (5.3)	2 (9.5)	.386	3 (4.7)	3 (4.7)	.330
Staring a lot, N (%)	6 (7.9)	2 (9.5)	.552	4 (6.3)	4 (12.1)	.266
Talking less, N (%)	10 (13.2)	0 (0.0)	.076	4 (6.3)	6 (18.2)	.073
Disinterest, N (%)	6 (9.0)	0 (0.0)	.198	4 (6.3)	2 (7.7)	.584
Appetite loss, N (%)	36 (47.4)	13 (61.9)	.176	31 (48.4)	18 (54.5)	.361
Irritability, N (%)	16 (21.1)	11 (52.4)	.007*	23 (35.9)	4 (12.1)	.010*
Stomache, N (%)	9 (11.8)	3 (14.3)	.507	8 (12.5)	4 (12.1)	.616
Headache, N (%)	10 (13.2)	5 (23.8)	.193	11 (17.2)	4 (12.1)	.368
Drowsiness, N (%)	7 (9.2)	3 (14.3)	.371	8 (12.5)	2 (6.1)	.270
Sadness, N (%)	9 (11.8)	5 (23.8)	.151	8 (12.5)	6 (18.7)	.320
Proness to crying, N (%)	16 (21.1)	4 (19.0)	.555	12 (18.8)	8 (24.2)	.351
Anxiety, N (%)	5 (6.6)	2 (28.6)	.472	6 (9.4)	1 (3.0)	.241
Nail biting, N (%)	14 (18.4)	3 (14.3)	.470	10 (15.6)	7 (21.2)	.337
Euphoria, N (%)	7 (9.2)	5 (23.8)	.082	9 (14.1)	3 (9.1)	.362
Dizziness, N (%)	8 (10.5)	3 (14.3)	.440	7 (10.9)	4 (12.1)	.553
Tic, N (%)	7 (9.2)	1 (4.8)	.448	5 (7.8)	3 (9.1)	.554

\* : p<.05. OROS MPH : osmotic-release oral system methylphenidate

**Table 3.** Comparison of severity of each side effect among norepinephrine transporter gene genotype

Side effect	rs192303			rs3785143		
	CC (N=76)	CG+GG (N=21)	p	CC (N=64)	CT+TT (N=33)	p
Insomnia, mean (SD)	1.28 (2.11)	1.05 (1.86)	.653	1.23 (1.96)	1.12 (2.12)	.718
Nightmare, mean (SD)	0.07 (0.30)	0.10 (0.30)	.690	0.06 (0.31)	0.09 (0.29)	.658
Staring a lot, mean (SD)	0.18 (0.80)	0.10 (0.30)	.668	0.15 (0.79)	0.18 (0.58)	.789
Talking less, mean (SD)	0.43 (1.31)	0.00 (0.00)	.006*	0.19 (0.97)	0.61 (1.46)	.142
Disinterest, mean (SD)	0.51 (1.29)	0.10 (0.44)	.022*	0.18 (0.56)	0.88 (1.75)	.029*
Appetite loss, mean (SD)	1.92 (2.56)	2.24 (2.78)	.564	1.79 (2.46)	2.36 (2.84)	.258
Irritability, mean (SD)	0.71 (1.80)	1.76 (2.61)	.094	1.30 (2.33)	0.33 (1.11)	.010*
Stomache, mean (SD)	0.41 (1.24)	0.62 (1.83)	.509	0.48 (1.49)	1.47 (1.17)	.800
Headache, mean (SD)	0.35 (1.07)	0.48 (0.98)	.601	0.45 (1.18)	0.39 (1.17)	.381
Drowsiness, mean (SD)	0.31 (1.16)	0.48 (1.57)	.573	0.44 (1.41)	0.24 (0.71)	.369
Sadness, mean (SD)	0.26 (0.98)	1.05 (2.11)	.106	0.34 (1.12)	0.61 (1.70)	.332
Proness to crying, mean (SD)	0.51 (1.4)	0.62 (2.00)	.749	0.50 (1.54)	0.61 (1.48)	.707
Anxiety, mean (SD)	0.20 (1.01)	0.43 (1.57)	.530	0.37 (1.49)	0.03 (0.17)	.052
Nail biting, mean (SD)	0.59 (1.6)	0.67 (2.06)	.837	0.66 (1.96)	0.52 (1.23)	.735
Euphoria, mean (SD)	0.34 (1.20)	0.57 (1.25)	.413	0.42 (1.20)	0.33 (1.24)	.777
Dizziness, mean (SD)	0.41 (1.40)	0.48 (1.75)	.823	0.40 (4.38)	0.45 (1.66)	.840
Tic, mean (SD)	0.35 (1.24)	0.14 (0.66)	.477	0.29 (1.11)	0.33 (1.22)	.831

\* : p<.05. OROS MPH : osmotic-release oral system methylphenidate, SD : standard deviation

(p=.029), ‘짜증’(p=.010)의 항목에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(Table 3).

## 고찰

본 연구는 SLC6A2의 SNP 중, rs192303, rs3785143과 OROS MPH의 부작용과의 연관성을 밝혔다. ADHD의 병인론과 메틸페니데이트의 작용기전에 있어 노르에피네프린은 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 ADHD 아동에서 SLC6A2에 관한 약물 유전학 연구 중 메틸페니데이트의 부작용과 연관된 연구들은 많지 않았다.

SLC6A2는 16q12.2 염색체에 위치하고 있으며 617개의 아미노산을 코딩한다.<sup>27)</sup> 최근 SLC6A2와 심혈관계 부작용에 관련된 연구에서는 -3081(A/T)가 OROS MPH 치료 후 심박동 수 변화와 연관성을 보였으며 ADRA2A MspI 유전자는 치료 후 이완기 혈압의 변화와 연관성이 있었다.<sup>28)</sup> 그러나 SLC6A2와 메틸페니데이트의 다른 일반적인 부작용에 대한 연관성은 아직까지 밝혀진 바가 없다.

본 연구 결과, rs192303, rs3785143은 모두 OROS MPH의 부작용 중 ‘짜증’과 연관성이 있었다. 부작용의 심각도 비교에서는 rs192303은 ‘말을 적게함’, ‘관심이 없음’이 rs3785143은 ‘관심이 없음’과 ‘짜증’이 연관성을 보였다. rs3785143의 경우 대단위 가족기반 유전 연구에서 ADHD와의 연관성이 보고 되었으며<sup>18)</sup> rs192303은 유전체 전장 연관성 분석 연구에서 메틸페니데이트 반응과의 연관성이 보고되었다.<sup>22)</sup> rs192303

과 rs3785143은 SLC6A2 intron 1에 위치하고 있다. Intron1은 프로모터 부위와 조합을 이루어 노르아드레날린성 세포에서 SLC6A2의 전사를 활성화시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>29)</sup> 이 두 SNP가 OROS MPH의 부작용과 연관성을 보이는 기전을 본 연구를 통해 알 수는 없으나, 이들 SNP가 직접적인 기능을 하여 SLC6A2의 발현을 조절할 가능성을 생각해 볼 수 있다. 또는 이 두 SNP가, SLC6A2의 발현이나 단백질의 기능 혹은 구조에 영향을 줄 수 있는 기능적 변이들과 높은 연관 불균형(linkage disequilibrium)을 보일 가능성을 가정해 볼 수 있다. 향후 rs3785143과 rs192303 SNP의 기능적 결과를 밝혀내는 것, 혹은 이들 SNP 부위의 자세한 염색체 지도 작성이 OROS MPH 부작용과의 연관성에 대한 기전을 밝혀내는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 첫째, OROS MPH를 8주까지 성공적으로 복용한 대상만을 포함했다는 점이다. 즉, 8주 이전에 탈락한 대상의 탈락 이유를 파악하지 못하였으며, 치료 유지를 하지 못할 정도의 심각한 부작용을 보인 대상들이 탈락하였을 가능성이 있다. 연구에 포함된 대상과 탈락한 대상의 유전자형은 통계적으로 유의미한 차이가 없었으나, 탈락된 대상군이 분석에 포함되지 않았다는 점이 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다. 둘째, 본 연구는 위약대조군 연구가 아니었기 때문에 위약 효과를 배제하지 못하였다는 점이다. 셋째, Barkley's Side Effect Rating Scale의 항목들이 약물 부작용보다는 ADHD의 임상적 특성을 반영할 가능성이 있다. 특히 Barkley's Side Effect Rating Scale에서 정서와 연관된 척도들은

메칠페니데이트 치료 후에 호전되었다는 연구 결과들이 있어 이를 뒷받침한다.<sup>30)</sup> 넷째, 공존질환이 연구 결과에 미치는 영향을 배제하지 못하였다는 제한점이 있다. 본 연구의 결과에서 의미 있는 결과를 보인 ‘말을 적게 함’, ‘짜증’, ‘두통’, ‘졸림’ 등의 증상은 OROS MPH의 부작용이 아닌, 공존질환, 특히 기분장애 등으로 인한 증상일 가능성도 있으며 향후 연구에서는 공존질환에 대한 고려가 반드시 필요할 것으로 생각된다.

약물 유전학 연구를 통해, 특정 유전자와 약물의 임상적 반응과의 관계를 분석하고, 나아가 유전자가 약물의 부작용에 미치는 영향을 알 수 있다. 즉, 연구 결과를 바탕으로 개인의 유전 정보를 통해 약물에 대한 반응과 부작용을 예측하여 효과적인 약물을 빠른 시간 내에 찾아 치료 효과를 최대화할 수 있겠다. 본 연구는 위의 여러 가지 제한점에도 불구하고, SLC6A2와 OROS MPH의 부작용과의 연관성을 밝힌 연구이며, 향후 더욱 많은 수의 샘플을 대상으로 부작용에 대한 좀 더 객관적인 평가를 바탕으로 한 위약 대조군 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구는 ADHD 아동에서 SLC6A2와 OROS MPH의 부작용의 연관성을 밝힌 연구이다. 연구 결과, rs3785143, rs192303은 모두 OROS MPH의 부작용 중 ‘짜증’과 연관성이 있었다. 부작용의 심각도 비교에서는 rs192303은 ‘말을 적게 함’, ‘관심이 없음’이 rs3785143은 ‘관심이 없음’과 ‘짜증’이 연관성을 보였다. 향후 SLC6A2를 중심으로 메칠페니데이트의 부작용에 관한 더욱 많은 약물 유전학 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: ADHD · SLC6A2 · 오로스 메칠페니데이트 · 부작용.

## References

- 1) Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-948.
- 2) Vaughan B, Kratochvil CJ. Pharmacotherapy of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012;21:941-955.
- 3) Adler LD, Nierenberg AA. Review of medication adherence in children and adults with ADHD. *Postgrad Med* 2010;122:184-191.
- 4) Toomey SL, Sox CM, Rusinak D, Finkelstein JA. Why do children with ADHD discontinue their medication? *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:763-769.
- 5) Efron D, Jarman FC, Barker MJ. Child and parent perceptions of stimulant medication treatment in attention deficit hyperactivity disorder. *J Paediatr Child Health* 1998;34:288-292.
- 6) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
- 7) Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:82-90.
- 8) Wilens T, Pelham W, Stein M, Conners CK, Abikoff H, Atkins M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:424-433.
- 9) Kim BS, Park EJ. An observational multi-center study for evaluation of efficacy, safety and parental satisfaction of methylphenidate-OROS in children with ADHD. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;16:279-285.
- 10) Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3 Suppl 2):S46-S53.
- 11) Levy F, Wimalaweera S, Moul C, Brennan J, Dadds MR. Dopamine receptors and the pharmacogenetics of side-effects of stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:423-425.
- 12) McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Kollins S, Greenhill L, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1314-1322.
- 13) Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, Seymour KE, Robb AS, Conlon C, et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1374-1382.
- 14) Zeni CP, Guimarães AP, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Hutz MH, et al. No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:391-394.
- 15) Gruber R, Joobar R, Grizenko N, Leventhal BL, Cook EH Jr, Stein MA. Dopamine transporter genotype and stimulant side effect factors in youth diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:233-239.
- 16) Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AF, Kelley AE, Schmeichel B, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry* 2006;60:1111-1120.
- 17) Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B:67-72.
- 18) Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006;11:934-953.
- 19) Joung Y, Kim CH, Moon J, Jang WS, Yang J, Shin D, et al. Association studies of -3081(A/T) polymorphism of norepinephrine transporter gene with attention deficit/hyperactivity disorder in Korean population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:691-694.
- 20) Kim CH, Waldman ID, Blakely RD, Kim KS. Functional gene variation in the human norepinephrine transporter: association with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:256-260.
- 21) Xu X, Knight J, Brookes K, Mill J, Sham P, Craig I, et al. DNA pooling analysis of 21 norepinephrine transporter gene SNPs with attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B:115-118.
- 22) Mick E, Neale B, Middleton FA, McGough JJ, Faraone SV. Genome-wide association study of response to methylphenidate in

- 187 children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1412-1418.
- 23) **Yang L, Wang YF, Li J, Faraone SV.** Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1154-1158.
- 24) **So YK, Noh JS, Kim YS, Ko SG, Koh YJ.** The reliability and validity of Korean parent and teacher ADHD Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:283-289.
- 25) **Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al.** The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version- Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45:81-89.
- 26) **Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K.** Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.
- 27) **Brüss M, Kunz J, Lingen B, Bönisch H.** Chromosomal mapping of the human gene for the tricyclic antidepressant-sensitive noradrenaline transporter. *Hum Genet* 1993;91:278-280.
- 28) **Cho SC, Kim BN, Cummins TD, Kim JW, Bellgrove MA.** Norepinephrine transporter -3081(A/T) and alpha-2A-adrenergic receptor MspI polymorphisms are associated with cardiovascular side effects of OROS-methylphenidate treatment. *J Psychopharmacol* 2012;26:380-389.
- 29) **Kim CH, Kim HS, Cubells JF, Kim KS.** A previously undescribed intron and extensive 5' upstream sequence, but not Phox2a-mediated transactivation, are necessary for high level cell type-specific expression of the human norepinephrine transporter gene. *J Biol Chem* 1999;274:6507-6518.
- 30) **Karabekiroglu K, Yazgan YM, Dedeoglu C.** Can we predict short-term side effects of methylphenidate immediate-release? *Int J Psychiatry Clin Pract* 2008;12:48-54.