

한국 공황장애 환자에서 COMT 및 5-HTTLPR 다형성의 연관 분석 : 재현 연구

차의과학대학교 분당차병원 정신건강의학교실

김세웅 · 최태규 · 이상혁

Association between COMT and 5-HTTLPR Polymorphisms in Korean Patients with Panic Disorder : A Replication Study

Se-Woong Kim, MD, Tai Kiu Choi, MD, Sang-Hyuk Lee, MD

Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Objectives We investigated whether the catechol-O-methyltransferase (COMT) and serotonin related gene polymorphisms may be associated with agoraphobia in patients with panic disorder in Korea.

Methods The COMT gene (rs4680), 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter linked polymorphic region (5-HTTLPR) gene (rs25531), serotonin receptor 1A (HTR1A) gene (rs6295) genotypes were analyzed in 406 patients with panic disorder and age-sex matched 206 healthy controls. Patients with panic disorder were dichotomized by the presence of agoraphobia. The following instruments were applied : the Beck Depression Inventory, the Beck Anxiety Inventory, the Panic Disorder Severity Scale.

Results There was a significant difference in the distribution of 5-HTTLPR genotype between panic patients with agoraphobia and without agoraphobia ($p = 0.024$). That is, the panic patients with agoraphobia had a significant excess of the less active 5-HTTLPR allele (S allele). ($p = 0.039$) Also, we replicated previous western reports which indicated a significant difference in the distribution of COMT genotype between the patients with panic disorder and the healthy controls ($p = 0.040$). However, no significant associations of agoraphobia or panic disorder with HTR1A gene polymorphisms were found.

Conclusions This result supports that the COMT polymorphisms may be associated with panic disorder and suggests that the 5-HTTLPR polymorphisms may play a role in the pathogenesis of agoraphobia in the Korean patients with panic disorder.

Key Words Panic disorder · Agoraphobia · Polymorphisms · 5-HTTLPR gene · COMT gene.

Received: June 21, 2016 / Revised: July 13, 2016 / Accepted: September 5, 2016

Address for correspondence: Sang-Hyuk Lee, MD

Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea

Tel: +82-31-780-5874, Fax: +82-31-780-5862, E-mail: drshlee27@gmail.com

서 론

공황장애는 이따금 나타나는 공황 발작, 예기 불안을 특징으로 하는 만성적이고 반복되는 정신 질환이다. 공황장애는 유전적인 요소는 공황장애의 발달이나 유지에 있어 중요한 부분을 차지한다고 생각되는데 기존 쌍둥이 및 가족 연구를 통해 밝혀진 유전율(heritability)은 최대 48%가량으로 보고되며¹⁾ 이에 관한 유전 연구들이 활발히 진행 중에 있다. 공황장애는 다른 불안 질환(45%), 우울장애를 포함한 기분

장애(36%), 충동조절 장애(33.7%), 물질사용 장애(21.4%) 등 공존 정신과적 질환의 비율이 높은(71.9%) 질환이기도 하다.²⁾ 공황장애는 그 중에서도 광장공포증과 동반되는 경우가 빈번하다.

광장공포증의 유전율(heritability)은 최대 61%까지 추정하고 있으며³⁾ 유전적 기전이나 구조는 공황장애와 완전히 동일하지는 않은 것으로 추정되고 있다.^{4,5)} 더 높은 유전율에도 불구하고 광장공포증이 상대적으로 주목받지 못했던 것은 공황장애와 동반되는 경우가 흔하며, 주관적인 괴로움이 상

대적으로 적어 공황장애 없이 광장공포증만 발생한 경우를 클리닉에서 만나는 것이 드물기 때문이라는 의견도 있다.⁵⁾ 하지만 공황장애에 광장공포증이 동반되는 경우 더 심한 증상과 잦은 공황 발작, 나쁜 예후를 가지는 것으로 알려져 있으므로²⁾ 이에 대한 유전적 연구 필요성은 여전히 유효하다.

세로토닌 시스템은 광장공포증의 발생 기전 및 약물 치료에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있지만⁶⁾ 그 동안 광장공포증에 대한 세로토닌 관련 유전자의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphisms, 이하 SNP)에 관한 연관 관계 연구는 다소 분명하지 못한 결론들을 나타냈다. 5-hydroxytryptamine(serotonin) transporter gene(5-HTT)은 염색체 17q11.1-q12에 위치하며 시냅스 틈으로부터 세로토닌을 재 흡수하는 막 단백질들을 코딩하며 이 단백질은 기능적으로 5-hydroxytryptamine(serotonin) transporter linked polymorphic region(이하 5-HTTLPR)의 SNP와 연관이 있다. 이 부위의 차이는 공황장애 환자군내의 차이와 연관성을 갖는다고 연구⁷⁾가 있었으며 우리 그룹의 선행 연구 역시 5-HTTLPR의 기능적 다형성이 공황장애 환자군 내에서 삶의 질 등의 특정 영역의 차이와 연관이 있을 것이라는 보고한 바 있다.⁸⁾ 광장공포증이 공황장애의 환자군 내의 차이라고 가정하고⁵⁾ 5-HTTLPR SNP의 광장공포증 환자의 노출 치료의 성적에 영향을 줄 수 있음을 보고한 연구⁹⁾를 고려한다면 5-HTTLPR의 SNP와 광장공포증과의 연관성에 대한 합리적인 의문을 가질 수 있다. 그럼에도 불구하고 현재까지 기존 연구들에서는 유의미한 결과가 발견되지 않았다.¹⁰⁻¹³⁾ 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A(이하 HTR1A)는 염색체 5q12.3에 위치하며 특히 G allele가 5HT1A 관련 유전자 발현이나 관련 신경전달 물질에 영향을 줄 것이라고 제시됐다.¹⁴⁾ 공황장애와의 연관성은 여전히 불명확 하지만 한 연구에서 HTR1A 다형 성이 광장공포증과 연관성이 높다는 것을 보고하였다.¹⁵⁾

도파민을 포함한 모노아민 신경전달물질을 대사하고 불활성화시키는, 중요한 메틸레이션 효소의 코딩을 담당하는, catechol-O-methyltransferase(이하 COMT) 유전자는 공황장애 발병에 관해 꾸준히 가능성 있는 후보 유전자로 제시되어 왔다. COMT 유전자는 염색체 22q11.2에 위치하며 472G/A의 SNP(rs4680)를 포함하는데, 이 부위는 막에 붙어 있는 형태의 효소의 코돈 158(val158met)의 발린(G allele)을 메티오닌(A allele) 아미노산으로 치환시켜 주는 역할을 하게 된다. 발린(G)은 메티오닌(A)보다 3~4배가량의 높은 COMT 활성을 갖는데,¹⁶⁾ 메타 연구를 통해 결과 많은 발린으로 인한 변화가 공황장애의 발달의 잠재적인 위험 요소로 제시되고 있다.¹⁷⁾ 하지만 한국인을 대상으로 한 연구에서는 상반된 결

과가 보고되며¹⁸⁾ 인종적 차이로 인한 효과라고 설명 되나 비슷한 유전 분포를 가지는 일본 연구에서는 꾸준히 유의미한 관계가 보고되지 않는 등^{19,20)} 결론은 여전히 일관적이지 않다.

본 연구의 목적은 이처럼 공황장애 및 광장공포증과 관련성이 있다고 알려져 있으나 결과는 인종 및 성별에 따라 불일치한 결과를 갖는 유전자의 SNP들을 각각 한국인의 광장공포증 및 공황장애 등의 연관성을 조사하여 향후 광장공포증 및 공황장애의 유전적 기전을 밝히는 데 도움이 되고자 한다. 저자들은 COMT 유전자는 공황장애 유무와, 세로토닌 시스템과 연관이 있는 5-HTTLPR, HTR1A gene은 그 중에서 더 심한 형태인 광장공포증과 상관관계를 가질 것으로 가정하였다.

방 법

대상자

본 연구에는 2009년 9월부터 2015년 5월까지 광고를 통해 모집된 정신과적 질환이 없는 일반인과, 2009년 9월부터 2015년 5월까지 차의과학대학교 분당차병원 정신건강의학과 외래를 내원한 공황장애 환자를 대상으로 하였다. 모든 대상자는 18세 이상 75세 이하였고 대조군의 경우 현재 혹은 과거에 정신과적 병력이 없으며 심각한 내과적, 신경과적 병력이 없는 206명이 연구에 등록되었다. 공황장애 환자의 경우 2인 이상의 경험 있는 정신건강의학과 전문의에 의해 구조화된 임상 면담도구(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID)에 의해 일차적 진단이 공황장애인 환자만을 대상으로 하였고 조현병, 심한 주요 우울증, 조울증, 물질 관련 장애, 지적 장애, 그리고 현재 혹은 과거에 심각한 내과적, 신경과적 병력이 있는 경우는 제외된, 401명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 모든 연구의 과정은 차의과학대학교 분당차병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)를 거쳐 진행되었으며, 헬싱키 선언과 임상시험 실시기준에 따라 시행되었다. 모두 서면동의를 구하였고 서명을 받은 환자 및 대조군만을 대상으로 연구가 시행되었다.

평 가

환자군을 대상으로 공황장애 관련 증상의 심각도를 알아보기 위해 공황장애 정도 평가척도(Panic Disorder Severity Scale, 이하 PDSS)²¹⁾²²⁾를 사용하였다. PDSS는 공황장애 환자의 다양한 차원의 증상 심각도를 알아보기 위해 7가지 문항의 자기보고식 설문지로 모든 문항의 평정척도는 0~4점의 평정척도이다. 건강대조군과 환자를 구분짓는 PDSS의 cut off 점수는 8점이며²³⁾ 한국판의 신뢰도는 Cronbach's $\alpha = 0.88$ 이다.²²⁾ 벡불안척도(Beck's Anxiety Inventory, 이하 BAI)²⁴⁾²⁵⁾

는 21문항으로 구성된 자기보고식 설문지로 지난 1주간의 불안증상에 대해 평가한다. 모든 문항은 0~3점의 평정척도이며 BAI 한국판의 신뢰도는 Cronbach's $\alpha = 0.93$ 이다. 백우울척도(Beck's Depression Inventory, 이하 BDI)²⁶⁾²⁷⁾는 21문항으로 구성된 자기보고식 설문지로 지난 1주간의 우울증상에 대해 평가한다. 모든 문항은 0~3점의 평정척도이며 BDI 한국판의 신뢰도는 Cronbach's $\alpha = 0.92$ 이다. 백우울척도(BDI)²⁶⁾²⁷⁾는 21문항으로 구성된 자기보고식 설문지로 지난 1주간의 우울증상에 대해 평가한다. 모든 문항은 0~3점의 평정척도이며 BDI 한국판의 신뢰도는 Cronbach's $\alpha = 0.92$ 이다. 한국어판 PDSS는 BAI(피어슨 계수 = 0.67) 및 BDI(피어슨 계수 = 0.52)와 상관관계를 보인다.²²⁾

DNA 분석과 유전형질(Genotyping) 분석

유전자 분석에 사용된 DNA는 말초 혈액으로부터 추출되었으며 얼린 상태로 보관되어 프로토콜 대로 G-DEX™ II Genomic DNA Extraction Kit(Intron Biotechnology, Seongnam, Korea)를 사용하였다. 유전형질 분석은 chip-based MALDITOF mass spectrometry platform(Sequenom, San Diego, CA, USA)을 이용하여 증폭된 Genomic DNA로부터 생성된 프라이머 신장법을 기반으로 하였다. 전체적인 절차는 제조 표준 프로토콜을 따랐다. COMT gene(rs4680),²⁸⁾ HTR1A gene(rs6295)²⁹⁾ 분석방법은 기존에 서술하였던 방식을 동일하게 사용하였다. 5-HTTLPR(rs25531) 역시 기존 방식을⁸⁾²⁹⁾ 동일하게 사용하였는데 MspI 제한 효소 분석을 사용해서 다음과 같은 절편 크기의 결과를 보였다(L_A allele : 340, 126, 62bp, S_A allele : 297, 127, 62 bp, SG allele : 62bp).

자료 분석

수집된 자료의 분석을 위해 Statistical Package for the Social Science version 21 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 환자군과 대조군의 인구 통계학적, 임상적 척도 비교를 비교 분석하기 위해 연속 형 변수 비교는 t, F 검정을 이용하였고, 범주형 변수 비교는 χ^2 테스트를 사용하였다. 공황장애 환자군과 대조군, 공황장애 환자

서 광장공포증의 동반여부에 따른 SNP와 대립 유전자 비율을 비교하고 하디 바이베르그 법칙을 검정하기 위해 χ^2 테스트를, 대립유전자에 따른 증상 심각도와와의 관계를 알아보기 위해서는 t 검정을 사용하였다. SNP에 따른 증상 심각도를 확인하기 위해서는 일원배치분산분석을 사용하였으며 모든 테스트에서 유의 수준은 p value 0.05 이하로 하였다.

결 과

COMT gene(rs4680)의 SNP에 관한 환자군 유전형 분포(p = 0.60)와 대조군의 분포(p = 0.26), 5-HTTLPR(rs25531) SNP의 광장공포증이 동반되어 있는 공황장애 환자 분포(p = 0.10) 및 동반되지 않은 환자의 분포(p = 0.48)를 포함하여 모든 군의 유전 분포상 하디 바이베르그의 법칙에 근거하여 계산된 기대 값과 유의미하게 다른 수치를 나타내지 않았다.

인구 통계학적 특성 및 공황 증상의 심각도 비교

각 그룹별 인구 통계학적 특성은 Table 1에 요약되어 있다. 공황장애 전체 환자군과 대조군 사이에 나이(p = 0.055)와 성별(p = 0.931)에 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다. 하지만 공황장애 환자군이 대조군에 비해 조금 더 높은 연령대의 경향성을 보였다(평균, 39.43세 > 37.45세). 공황장애 환자군 내에서 광장 공포증이 있는 군과 광장공포증이 없는 그룹 사이에 나이(p = 0.408)와 성별(p = 0.760)에는 큰 차이가 없었다. 광장 공포증이 동반된 환자 군의 경우 그렇지 않은 군에 비하여 높은 PDSS 점수(평균, 11.79 > 8.63) BDI 점수(평균, 9.08 > 7.30) 및 BAI 점수(평균, 24.55 > 18.03)를 보였으며 이는 통계적으로 모두 유의하였다.

환자-대조 군에 따른 유전형질의 빈도 차이

환자-대조 군에 따른 SNP 연관성 분석 결과 및 대립유전자 빈도 분석 결과는 Table 2에 요약되어 있다. 환자-대조 군 사이에서는 5-HTTLPR(rs25531), HTR1A gene(rs6295)에서는 통계학적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 하지만 COMT gene(rs4680)에서는 두 군 간의 유의미한 연관성(p =

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study subjects

	Control subjects (n = 206)	PDA (-) patients (n = 166)	PDA(+) patients (n = 235)	t/ χ^2 /F	p
Age, years, mean \pm SD	37.45 \pm 12.18	40.15 \pm 12.89	39.13 \pm 11.04	2.02	0.134
Gender, M/F (%)	92 (44.7) / 114 (55.3)	73 (44.0) / 93 (56.0)	108 (46.0) / 127 (54.0)	0.167	0.920
PDSS, mean \pm SD		8.63 \pm 5.38	11.79 \pm 6.94	4.47	<0.001
BDI, mean \pm SD		7.30 \pm 5.02	9.08 \pm 5.72	2.994	0.003
BAI, mean \pm SD		18.03 \pm 12.08	24.55 \pm 15.14	4.446	<0.001

PD : panic disorder, SD : standard deviation, PDA (+) : panic disorder with agoraphobia, PDA (-) : panic disorder without agoraphobia, PDSS : Panic Disorder Severity Scale, BDI : Beck Depression Inventory, BAI : Beck Anxiety Inventory

0.040)을 보였으며 환자군에서 상대적으로 Valine allele의 높은 활동과 연관되어 있는 유전형질, G allele가 통계학적으로 증가한 소견이 관찰되었다($p = 0.027$). 각 그룹 내에서 성별을 따로 구분하여 시행한 검사에서도 역시 각각 유의미한 차이가 발견되었다.

광장공포증 유무에 따른 유전형질의 빈도 차이

광장공포증 유무에 따른 SNP 연관성 분석 결과는 Table 3에 요약되어 있다. 광장공포증 유무는 COMT gene(rs4680), 5-HTTLPR gene(rs25531), HTR1A gene(rs6295)에서 통계학적으로 유의미한 차이가 나지 않았다. 그러나 광장공포증이 있는 환자에서 그렇지 않은 군에 비해 5-HTTLPR(rs25531)에서는 유의미한 연관성($p = 0.024$)을 보였으며 관련 대립 유전자에서도 S allele이 증가된 소견 보였다($p = 0.039$). 각 군에서 여성과 남성을 따로 구분하여 시행한 검사에서도 역시 동일한 유의미한 차이를 보였다.

유전적 다형성 및 대립유전자에 따른 증상 심각도의 차이

COMT gene(rs4680), 5-HTTLPR(rs25531), HTR1A gene

(rs6295)의 유전적 다형(예, AA/AG/GG) 및 대립유전자(예, A/G) 별로 각각의 군을 나누어 PDSS, BAI, BDI 등의 증상 심각도와와의 연관성을 살펴보았으나 의미 있는 결과는 발견되지 않았다.

고찰

본 연구를 통해 한국의 공황장애 환자 중 광장공포증과 5-HTTLPR rs25531 유전적 다형성 사이의 연관성이 존재함을 알 수 있다. 광장공포증을 가진 공황장애 환자 군에서 그렇지 않은 군에 비해 5-HTTLPR S allele의 높은 빈도수와 분포를 보였다. 또한 공황장애 환자 군에서 COMT gene(rs4680) 유전적 다형성과 연관성을 가진다는 것을 재확인했으며 이런 결과들은 성별에 따른 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 공황장애의 광장공포증의 유무는 5-HTTLPR rs25531 SNP와 의미 있는 연관성을 가지며, 특히 광장공포증을 가지는 환자군에서 5-HTTLPR S allele의 빈도수가 상대적으로 높게 관찰되었다. 특정 환경과의 상호작용을 고려한 5-HTTLPR 유전자 연구에서 유전자의 차이가 외부적 환경에 따른 불안 민감도를 상승시키며³⁰⁾ 특히 공황장애와

Table 2. Genotype frequency and allele frequency in PD patients and healthy controls

Polymorphism	Genotype frequency (%)			χ^2	p	Allele frequency (%)		χ^2	p
	AA	GA	GG			A	G		
COMT (rs4680)									
PD patients (n = 401)	27 (6.7)	162 (40.4)	212 (52.9)	6.462	0.040	216 (26.9)	586 (73.1)	4.882	0.027
Controls (n = 206)	26 (12.6)	84 (40.8)	96 (46.6)						
5-HTTLPR (rs25531)									
PD patients (n = 401)	233 (58.1)	148 (36.9)	20 (5.00)	0.054	0.973	614 (76.6)	188 (23.7)	0.018	0.893
Controls (n = 206)	118 (57.2)	78 (37.9)	10 (4.9)						
HTR1A (rs6259)									
PD patients (n = 401)	218 (54.4)	146 (36.4)	37 (9.2)	2.169	0.338	582 (72.6)	220 (27.4)	1.400	0.237
Controls (n = 206)	118 (57.3)	76 (36.9)	12 (5.8)						

PD : panic disorder, COMT : catechol-O-methyl-transferase, 5-HTTLPR : 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter linked polymorphic region, HTR1A : serotonin receptor 1A

Table 3. Genotype frequency and allele frequency in panic disorder patients with and without agoraphobia

Polymorphism	Genotype frequency (%)			χ^2	p	Allele frequency (%)		χ^2	p
	AA	GA	GG			A	G		
COMT (rs4680)									
PDA (+) (n = 235)	16 (6.8)	93 (39.6)	126 (53.6)	0.161	0.923	125 (26.6)	345 (73.4)	0.065	0.798
PDA (-) (n = 166)	11 (6.6)	69 (41.6)	86 (51.8)						
5-HTTLPR (rs25531)									
PDA (+) (n = 235)	143 (60.8)	86 (36.6)	6 (2.6)	7.497	0.024	372 (79.1)	98 (20.9)	4.245	0.039
PDA (-) (n = 166)	90 (54.2)	62 (37.3)	14 (8.5)						
HTR1A (rs6259)									
PDA (+) (n = 235)	126 (53.6)	84 (35.7)	25 (10.6)	1.353	0.508	336 (72.6)	134 (27.4)	0.664	0.415
PDA (-) (n = 166)	92 (55.4)	62 (37.3)	12 (7.2)						

PDA (+) : panic disorder with agoraphobia, PDA (-) : panic disorder without agoraphobia, COMT : catechol-O-methyl-transferase, 5-HTTLPR : serotonin-transporter-linked polymorphic region, HTR1A : serotonin receptor 1A, BDNF : brain derived neutropic factor

유의미한 경향성을 갖는 결과들^{29,31}) 이 보고된 바 있다. 이러한 연구들에서 5-HTTLPR S allele과 환자들의 불안 관련 척도들이 연관성을 갖는 경향성은 공통적으로 발견된다. 선행 연구들을 살펴보면 5-HTTLPR S allele의 경우 L allele에 비해 세로토닌 이송 유전자 발현이 감소하고³²) 세로토닌 이송기능 활성도 떨어져³³) 결국 세로토닌 재흡수를 감소시키며, 세포 외부의 세로토닌을 정상 수준으로 유지하는 부분에 있어 상대적으로 덜 효과적인 것으로 알려져 있다.³¹) 일부 연구에서는 이와 같은 세로토닌의 변화가 사람들의 친 사회적 행동을 줄이고 사회적 불안 반응을 증가시키며³⁴) 위험 회피성을 증가시킨다고²⁹) 제시되어 왔다. 뿐만 아니라 이런 현상에 대한 신경생물학적 접근으로서 Hariri 등³⁵)은 S-allele가 공포스러운 얼굴 표정과 같은 자극에 대해 불안 증추인 편도체의 상대적으로 높은 활성을 갖게 하며 Heinz 등³⁶)과 Pezawas 등³⁷)은 내측 전전두피질/전방 대상피질 등과 편도체 간의 기능적, 구조적 연결성이 증가되어 있다고 보고하였다. 그러한 의미에서 기존 연구들의 결과들은 본 연구에서 관찰되는, 극단적인 사회 불안 반응과 회피 반응의 한 형태인, 광장공포증이 더 높은 비율의 5-HTTLPR S-allele 유전적 다형성과 의미 있는 연관성을 가지는 현상을 설명하는 데 적용될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 공황장애의 유무와 5-HTTLPR(rs25531) 간의 특별한 연관성을 찾지 못했으며 이는 기존의 메타분석 및 한국인을 대상으로 한 연구 결과와도 일치한다.^{29,38,39}) 또한 본 연구에서 5-HTTLPR 유전적 다형성에 따른 증상의 심각도에서는 연관성이 나타나지 않았다. 이를 종합하여 보면, 위 결과는 5-HTTLPR 유전적 다형성은 공황장애의 정신병리나 증상 그 자체보다는 광장공포증과 같이 특정한 영역과 연관성의 관계를 가질 수 있음을 제시한다. 다만 연관성이 없다고 보고된 기존 연구들은 본 연구에 비교하여 인종적 차이와 작은 표본 크기,¹⁰⁻¹²) 다른 배제기준¹³)의 환자군의 차이가 있었으며 이러한 점들이 결과에 영향을 미쳤을 수 있다.

본 연구에서 공황장애와 건강한 대조군 사이의 COMT(rs4680) 유전적 다형성은 유의미한 연관성을 가지며, 특히 공황장애를 가지는 환자군에서 COMT G allele의 빈도수가 대조군에 비해 더 높게 관찰되었다. 더불어 이러한 결과는 성비를 구분한 분석에서도 다른 결과를 보이지 않았다. COMT(rs4680)는 공황장애에서 꾸준히 연관성이 있다고 확인되는⁴⁰) 유전적 다형성 중 하나이며, 그 중 더 높은 활성을 갖는 G allele는 서양 공황장애 환자군에서 연관성을 가지는 것으로 알려져 있다.¹⁷) 심한 불안 상태의 환자군의 적혈구에서 COMT 활성이 증가되어 있었고,⁴¹) 도파민 효현제인 bupropion이 항 공황약물 효과를 가지며,⁴²) 변연계의 도파민의 감

소와 연관된 파킨슨 병 환자들의 높은 불안수준이 더 낮은 도파민 수송 결합과 연관성을 가진다는 점⁴³)들이 이를 뒷받침한다.

그러나 본 연구결과는 상대적으로 더 낮은 활성을 갖는 COMT A allele가 공황장애와 연관성이 있다는 기존 한국 연구¹⁸)와는 상반되는 결과를 보인다. 이런 차이에 대해 다음과 같은 점들을 고려해 볼 수 있다. 첫째, 다른 환자군과 대조군으로 인한 영향일 수 있다. 우울증의 경우 공황장애 환자에서 단일 질환으로 가장 높은 비율로 동반(28.2%)되는 질환이며²) 메타 연구에 따르면 COMT G allele가 상대적으로 높은 연관관계를 갖는 유럽인과 달리, 한국을 포함한 동아시아인의 우울증의 경우 일반적으로 COMT의 활성이 낮은 A allele가 더 높은 연관성을 갖는다.⁴⁴) 본 연구에서는 심한 주요 우울증을 포함한 다양한 정신과적 질환을 배제하였다는 차이가 있다. 또한 건강한 대조군의 COMT A/G allele 빈도수는 비슷한 민족에서 유사한 수준으로 관찰되어야 함을 가정한다면 기존 연구의 대조군의 COMT A allele 비율은(23%) 본 연구(33%)뿐만 아니라 국내 다른 COMT 연구(29%, n = 321),⁴⁵) (29%, n = 415)⁴⁶) 및 일본 연구(31%, n = 458)¹⁹), (35%, n = 135)²⁰) 보다 상대적으로 낮다. 둘째, Domschke 등¹⁷)이 제시한 것처럼 COMT 유전적 활성에 따른 공황장애를 억제하는 뇌 기능이 뒤집어진 U 모양(inverted U) 모델을 따르는 것을 생각해 볼 수 있다. 즉 COMT 활성이 최적의 범위를 벗어나 특정 수준보다 높거나 혹은 낮을 때 공황장애가 더 쉽게 발생한다는 가설이다. 실제 뇌의 전전두엽의 COMT 활성에 따른 도파민의 활성과 작업기억 등의 뇌기능이 그러한 관계를 보여주고 있다는 점은 이를 뒷받침한다.⁴⁷) 셋째, COMT 유전적 다형성 자체가 공황장애의 발생에 직접적인 영향을 주는 것이 아니라, 간접적으로 그리고 다른 요소들과 함께 상호작용하여 부분적인 영향을 미치는 가능성을 생각해 볼 수 있다.

하지만 아직 본 연구의 가설에 대한 근거가 부족하므로 이후 이를 증명하기 위하여 첫째, 다기관 규모의 공동 연구가 필요할 것으로 보인다. 특히 비교적 작은 영향을 미치는 유전자의 경우 통계적 유의성 확인을 위한 대규모의 연구가 더욱 요구 된다. 둘째, 현재까지 뇌 특정 부위의 신경물질을 직접 측정하기는 어려우므로 전전두엽의 도파민 신경전달물질과 연관이 있을 수 있다고 알려진 불안 민감성²¹)이나 중추신경 세로토닌과 연관이 있을 수 있는 청각 유발 N1/P2 요소의 소리 세기 의존성⁴⁸) 등의 내적 표현형을 포함한 연구가 도움이 될 수 있겠다. 셋째, 유전자에 상호관계 영향을 미치는 요소를 고려한(예, 특정 환경 × 유전자, 유전자 × 유전자 상호작용) 등의 연구 디자인이 고려될 수 있겠다.

본 연구에는 몇 가지 제한 점이 있다. 첫째, 공존할 수 있는 정신과 질환배제 기준이 많아 연구자에 의한 선택적 바이어스의 영향을 완전히 배제할 수 없었다는 점을 들 수 있다. 하지만 본 연구에서는 경험 있는 정신과 전문의 2인에 의해 구조화된 평가를 통해 이를 최소화하려 애썼다. 둘째, 연구 등록 당시 이미 약물을 복용하고 있었던 환자들이 있어 약물의 영향을 완전히 배제할 수 없었다. 하지만 광장공포증의 유무에 대해서는 연구 등록 시점뿐 아니라 약물 복용 전 시점까지 포함한 평가를 하였다. 셋째, 본 연구에서는 심한 우울증을 배제하였기에 동반된 경한 우울증의 효과를 완전히 배제할 수 없었다. 넷째, 본 연구 결과에서 제시한 기준의 통계적 한계성이다. GWAS 연구 이후 유전 연구에서는 일반적인 p -value 0.05의 컷오프가 통계적 유의성이 있다고 보지 않는 견해가 늘어나고 있다. 엄격한 기준으로 SNP의 p -value가 최소 1.79×10^{-7} 혹은 7.2×10^{-8} 이하일 때 의미가 있다고 보는 그룹들도 있다.⁴⁹⁾⁵⁰⁾ 또한 본 연구처럼 여러 SNP를 동일한 집단에서 비교하게 되는 유전 연구에서는 그 n 수가 늘어날수록 양성오류도 축적될 수 있는 효과가 있기에 본페로니 교정이나 false discovery rate 교정을 사용하기를 권고한다.⁵¹⁾ 최근의 보수적인 관점에서 보면 본 연구 결과(본페로니 교정 후 Table 2 COMT, $p = 0.12$, Table 3 5-HTTLPR, $p = 0.072$)는 통계적으로 의미를 가지기 어렵다는 제한 점이 있을 수 있다. 하지만 post hoc 분석을 통한 각각의 검정력($1-\beta$)은 0.99, 0.98로 높은 편에 속한다. 따라서 추후 연구에서는 의미 있는 SNP를 중심으로 한 실험 설계가 필요할 것이다.

결론적으로, 본 연구는 많은 수(환자 $n = 401$, 대조군 $n = 206$)를 대상으로 공황장애 환자군의 여러 가지 유전적 다형성 검사를 시행하였고 그들의 임상양상과의 연관성을 살펴본 의미 있는 보고이다. 요약하면 한국의 공황장애 환자의 광장공포증은 5-HTTLPR 유전적 다형성과 연관이 있음, 공황장애 발병 자체는 COMT 유전적 다형성과 연관이 있음을 확인할 수 있었으나 HTR1A에서는 의미 있는 결과를 확인할 수 없었다.

중심 단어: 공황장애 · 광장공포증 · 유전자 다형성 · 5-HTTLPR 유전자 · COMT 유전자.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업(과제 고유번호: H114C2750) 및 2011년 교육과학기술부 한국연구재단 연구비 지원으로 이루어진 것임(연구과제번호: 2011-0023359).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1568-1578.
- Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:415-424.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med* 1999;29:539-553.
- Tsuang M, Domschke K, Jerskey BA, Lyons MJ. Agoraphobic behavior and panic attack: a study of male twins. *J Anxiety Disord* 2004;18:799-807.
- Gelernter J, Bonvicini K, Page G, Woods SW, Goddard AW, Kruger S, et al. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 2001;105:548-557.
- Perna G, Daccò S, Menotti R, Caldirola D. Antianxiety medications for the treatment of complex agoraphobia: pharmacological interventions for a behavioral condition. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:621-637.
- Lonsdorf TB, Rück C, Bergström J, Andersson G, Ohman A, Schalling M, et al. The symptomatic profile of panic disorder is shaped by the 5-HTTLPR polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1479-1483.
- Kang E, Choe AY, Kim B, Lee JY, Choi TK, Na HR, et al. Serotonin transporter and COMT polymorphisms as independent predictors of health-related quality of life in patients with panic disorder. *J Korean Med Sci* 2016;31:757-763.
- Knuts I, Esquivel G, Kenis G, Overbeek T, Leibold N, Goossens L, et al. Therapygenetics: 5-HTTLPR genotype predicts the response to exposure therapy for agoraphobia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1222-1228.
- Maron E, Lang A, Tasa G, Liivlaid L, Tõru I, Must A, et al. Associations between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:261-266.
- Samochowiec J, Hajduk A, Samochowiec A, Horodnicki J, Stepień G, Grzywacz A, et al. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 2004;128:21-26.
- 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.
- Kim W, Choi YH, Yoon KS, Cho DY, Pae CU, Woo JM. Tryptophan hydroxylase and serotonin transporter gene polymorphism does not affect the diagnosis, clinical features and treatment outcome of panic disorder in the Korean population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1413-1418.
- Lemond S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 2003;23:8788-8799.
- Rothe C, Gutknecht L, Freitag C, Tauber R, Mössner R, Franke P, et al. Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:189-192.
- Lachman HM, Morrow B, Shpritzten R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67:468-472.
- Domschke K, Deckert J, O'donovan MC, Glatt SJ. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B: 667-673.

- 18) Woo JM, Yoon KS, Choi YH, Oh KS, Lee YS, Yu BH. The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *J Psychiatr Res* 2004;38:365-370.
- 19) Konishi Y, Tani H, Otowa T, Sasaki T, Tochigi M, Umekage T, et al. Gene×gene×gender interaction of BDNF and COMT genotypes associated with panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;51:119-125.
- 20) Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Res* 1998;80:145-148.
- 21) Lim YJ, Yu BH, Kim JH. Korean Panic Disorder Severity Scale: construct validity by confirmatory factor analysis. *Depress Anxiety* 2007;24:95-102.
- 22) Lee EH, Kim JH, Yu BH. Reliability and validity of the self-report version of the Panic Disorder Severity Scale in Korea. *Depress Anxiety* 2009;26:E120-E123.
- 23) Shear MK, Rucci P, Williams J, Frank E, Grochocinski V, Vander Bilt J, et al. Reliability and validity of the Panic Disorder Severity Scale: replication and extension. *J Psychiatr Res* 2001;35:293-296.
- 24) Beck AT, Steer R.A. Manual for the beck anxiety inventory. San Antonio: The Psychological Corporation;1990.
- 25) Yook SP, Kim JS. A clinical study on the Korean version of beck anxiety inventory: comparative study of patient and non-patient. *Korean J Clin Psychol* 1997;16:185-197.
- 26) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- 27) Rhee MK, Lee YH, Park SH, Sohn CH, Chung YC, Hong SK, et al. A standardization study of Beck Depression Inventory I-Korean version (K-BDI): reliability and factor analysis. *Korean J Psychopathol* 1995;4:77-95.
- 28) Kim B, Yoo E, Lee JY, Lee KS, Choe AY, Lee JE, et al. The effects of the catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with panic disorder. *J Affect Disord* 2013;147:64-71.
- 29) Choe AY, Kim B, Lee KS, Lee JE, Lee JY, Choi TK, et al. Serotonergic genes (5-HTT and HTR1A) and separation life events: gene-by-environment interaction for panic disorder. *Neuropsychobiology* 2013;67:192-200.
- 30) Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:312-319.
- 31) Peter H, Brückner E, Hand I, Rufer M. Childhood separation anxiety and separation events in women with agoraphobia with or without panic disorder. *Can J Psychiatr Nurs* 2005;50:941-944.
- 32) 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.
- 33) Heils A, Teufel A, Petri S, Seemann M, Bengel D, Balling U, et al. Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;102:247-254.
- 34) Stoltenberg SF, Christ CC, Carlo G. Afraid to help: social anxiety partially mediates the association between 5-HTTLPR triallelic genotype and prosocial behavior. *Soc Neurosci* 2013;8:400-406.
- 35) Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.
- 36) Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, et al. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 2005;8:20-21.
- 37) Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005;8:828-834.
- 38) Blaya C, Salum GA, Lima MS, Leistner-Segal S, Manfro GG. Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Panic Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Funct* 2007;3:41.
- 39) Kim H, Lim SW, Kim S, Kim JW, Chang YH, Carroll BJ, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA* 2006;296:1609-1618.
- 40) Howe AS, Buttenschön HN, Bani-Fatemi A, Maron E, Otowa T, Erhardt A, et al. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol Psychiatry* 2016;21:665-679.
- 41) Shulman R, Griffiths J, Diewold P. Catechol-O-methyl transferase activity in patients with depressive illness and anxiety states. *Br J Psychiatry* 1978;132:133-138.
- 42) Simon NM, Emmanuel N, Ballenger J, Worthington JJ, Kinrys G, Korbly NB, et al. Bupropion sustained release for panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:66-72.
- 43) Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128(Pt 6):1314-1322.
- 44) Wang M, Ma Y, Yuan W, Su K, Li MD. Meta-Analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: effect of ethnicity. *J Neuroimmune Pharmacol* 2016;11:434-445.
- 45) Kang JI, Kim SJ, Song YY, Namkoong K, An SK. Genetic influence of COMT and BDNF gene polymorphisms on resilience in healthy college students. *Neuropsychobiology* 2013;68:174-180.
- 46) Kim YR, Kim JH, Kim SJ, Lee D, Min SK. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:820-825.
- 47) Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6186-6191.
- 48) Gallinat J, Senkowski D, Wernicke C, Juckel G, Becker I, Sander T, et al. Allelic variants of the functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter gene is associated with auditory cortical stimulus processing. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:530-532.
- 49) Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol* 2008;32:227-234.
- 50) Qu HQ, Tien M, Polychronakos C. Statistical significance in genetic association studies. *Clin Invest Med* 2010;33:E266-E270.