

조현병 환자에서 아미של프라이드에 의한 고프로락틴혈증과 DRD2 유전자 Taq1A 다형성의 연관성

대구가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 마야병원 정신건강의학과²
김재준¹ · 서민재² · 최태영¹ · 이종훈¹

The Relationship between the Amisulpride-Induced Hyperprolactinemia and Taq1A Polymorphism of the Dopamine D2 Receptor Gene in Schizophrenia Patients

Jae Jun Kim, MD,¹ Min Jae Seo, MD,² Tae Young Choi, PhD,¹ Jong Hun Lee, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

²Department of Psychiatry, Maya Hospital, Yeongcheon, Korea

Objectives This study was aimed to investigate the association between amisulpride-induced hyperprolactinemia and the Taq1A polymorphism in the D2 dopamine receptor gene (DRD2) in schizophrenic patients.

Methods The plasma concentrations of prolactin were measured before and after treatment with amisulpride in one hundred and twenty-five schizophrenic patients. The effect of the Taq1A variants of the DRD2 on the risk of amisulpride-induced hyperprolactinemia was the main the outcome measure. The genotyping for Taq1A (rs1800497) polymorphism was performed using TaqMan single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping assay.

Results There was a significant difference between the prolactin level at baseline and the 6th week after treatment with amisulpride in all the subjects. However, there were no significant correlations between Δ Prolactin (the difference between prolactin level at baseline and the 6th week after treatment) and the Taq1A genotypes.

Conclusions This is the first study to investigate the correlations between the Taq1A polymorphism and the amisulpride-induced hyperprolactinemia in Korean schizophrenic patients. The current results suggested the further large-scale researches on various SNPs in the DRD2 gene will establish clear goals and provide answers to the unanswered questions described in this study.

Key Words Amisulpride · DRD2 gene · Polymorphisms · Hyperprolactinemia.

Received: October 6, 2016 / Revised: October 24, 2016 / Accepted: January 16, 2017

Address for correspondence: Tae Young Choi, PhD

Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea

Tel: +82-53-650-4786, Fax: +82-53-623-1694, E-mail: tyoungchoi@cu.ac.kr

서론

프로락틴은 뇌하수체 전엽의 산호성 세포에서 분비되는 유즙분비자극 호르몬으로, 항정신병약물을 복용하는 조현병 환자에서 고프로락틴혈증을 유발하는 사례가 보고되었다.¹⁾ 프로락틴 혈중농도가 여성과 남성에서 각각 25 ng/mL와 20 ng/mL를 넘는 경우를 고프로락틴혈증으로 규정하고,²⁾ 일반적으로 프로락틴 혈중농도가 60~100 ng/mL를 넘는 경우에 다양한 임상증상을 보이며, 그 사례로는 여성형

유방, 발기부전, 사정곤란, 성욕상실, 무월경, 유루증, 골밀도 감소 등과 같은 부작용을 들 수 있다.^{3,4)} 이러한 부작용은 조현병 환자의 약물복용 순응도를 떨어뜨리고, 결과적으로 증상의 잦은 재발과 만성화를 야기한다.^{5,6)}

항정신병약물은 뇌하수체 전엽의 도파민 D2 수용체(D2 dopamine receptor)에 길항제로 작용하여 도파민의 기능을 억제하여 프로락틴 분비를 증가시킨다.⁷⁾ 항정신병약물을 복용 중인 조현병 환자를 대상으로 양전자단층촬영(positron emission tomography)을 시행한 선행 연구에서 도파민 D2 수용체

의 점유율이 높아질수록 프로락틴의 혈중농도 역시 높아짐이 밝혀졌다.⁸⁾⁹⁾

이처럼 도파민 수용체와 연관된 유전자들 중 특히 도파민 D2 수용체 유전자(D2 dopamine receptor gene, 이하 DRD2)의 Taq1A(rs1800497) 다형성은 조현병,¹⁰⁾ 정동장애,¹¹⁾ 알코올 의존,¹²⁾ 추체외로계질환,¹³⁾ 섭식 장애¹⁴⁾ 등과 같은 정신질환들과 관련성이 있는 후보 변이로 주목받고 있다. DRD2 유전자는 염색체 11q22-23에 위치하고, Taq1A 다형성은 DRD2 유전자 코딩 부위에서부터 9.4 kb 하류방향으로 자리하고 있으며,¹⁵⁾ Taq1A의 유전자형(genotype)으로 A1과 A2 대립유전자가 있다. Taq1A A1 대립유전자를 하나 이상 보유하고 있는 군은 하나도 보유하고 있지 않은 군에 비해 선조체(striatum)에 분포된 DRD2 수용체의 밀도가 낮았고,¹⁶⁻¹⁸⁾ 양전자단층촬영(positron emission tomography)을 이용한 연구에서는 A1 대립유전자를 가진 군이 그렇지 않은 군보다 도파민 수용체의 결합성능(binding potential)이 떨어졌다.¹⁸⁾ 또 기능적으로도 A1 대립유전자를 가진 군에서 도파민 수용체가 많이 분포하는 뇌영역의 포도당대사를 측정했을 때, A2 대립유전자 군에 비해 기능이 감소되어 있었다.¹⁹⁻²¹⁾ 결과적으로 Taq1A 다형성은 DRD2 발현과 기능에 중요한 생물학적 지표(biological marker)가 될 수 있음을 의미한다.

아미설프라이드는 고용량에서는 우선적으로 시냅스 후부의 도파민 D2와 D3(DRD2, DRD3) 수용체를 차단하여 항정신병적 효과를 보이며,²²⁾²³⁾ 저용량에서는 시냅스 전부의 DRD2, DRD3 수용체를 차단하여 항우울적 효과를 나타낸다.²⁴⁾ 이러한 아미설프라이드의 선택적 작용기전은 부작용 측면에서도 다른 비정형 항정신병약물과 비교하여 추체외로계 부작용, 체중증가뿐만 아니라 당뇨병 유발 가능성이 낮은 장점이 있다.²⁵⁻²⁸⁾ 하지만 아미설프라이드에 의한 내분비계 부작용의 발생률은 낮게는 2%에서²⁵⁾²⁸⁾ 높게는 36%로²⁹⁾ 연구마다 결과가 상이하며, 특히 아미설프라이드와 연관된 고프로락틴혈증에 대한 연구는 다른 비정형 항정신병약물에 비해 부족하다.³⁰⁻³⁴⁾ 또한 현재까지 항정신병약물로 인한 고프로락틴혈증과 DRD2 유전자 다형성의 연관성에 대한 약물유전학 연구가 우리가 아는 한 국내에는 전무하였다.

이 연구의 목적은 약물유전학적인 관점에서 Taq1A 다형성과 아미설프라이드에 의한 고프로락틴혈증의 연관성을 살펴보는 것이다. 따라서 조현병 환자에서 DRD2와 DRD3 수용체에 선택적으로 작용하는 아미설프라이드로 인한 프로락틴의 변화를 살펴보고, 유전자형 분석을 통해 Taq1A 다형성과의 관련성을 연구했다.

방 법

연구 대상

이 연구는 6개 대학병원에서 이전에 시행된 amisulpride의 임상 연구에 참여한 피험자의 수집 시료를 이용하여 진행되었다.³⁵⁾ 연구 목적을 이해하고 서면으로 동의한 184명의 조현병 환자를 피험자로 등록하였고, 연구에 참여한 모든 병원의 임상연구 윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다.

대상자는 18~65세 사이의 남녀로, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV(text revision)의 진단 범주에 따라 조현병으로 진단되고, 처음 발병했거나 급성 악화에 해당되어 Clinical Global Impression-Severity(CGI-S) 점수가 4점 이상인 경우에 피험자로 등록하였다. 여성의 경우에는 약물을 투여하면서 피임에 동의할 경우에 등록되었다.

이 연구에서는 연구 시작 1개월 이내 클로자핀으로 치료받은 적이 있거나, 과거에 2가지 이상의 항정신병약물로 치료한 경험이 있거나, 자살사고 혹은 공격성이 높거나, 증상이 너무 심해 연구에 협조가 되지 않거나, 임신 중이거나 모유 수유 중인 경우, 연구를 시행하기에 심각한 장애가 되는 신경학적 또는 신체적 질환이 있는 경우, 약물에 심각한 알레르기 부작용이 있는 경우는 제외하였다.

유전자형 분석

유전자형 분석은 다음과 같이 시행하였다. 환자의 정맥혈(5 mL)을 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA) 시험관에 넣어 -70°C로 냉동 보관하다가 여기서 DNA를 추출하였다. DNA 시료는 NanoDrop(ND-1000)으로 농도를 측정하여 10 ng/μL되게 희석하여 준비하였다. 유전자형 분석은 TaqMan single nucleotide polymorphism(SNP) Genotyping assay로 제조사의 실험방법에 따라 real time PCR(ABI PRISM 7900 HT)에서 polymerase chain reaction(이하 PCR) 반응하였으며, PCR 반응에서 유리된 6-carboxy-fluorescein(FAM) dye와 VIC dye의 형광강도를 측정하여 SDS v2.4(ABi) software(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)로 각 DNA 시료의 유전자형을 분석하였다.

약물투여와 프로락틴 혈중농도

환자에게 아미설프라이드를 투약하기 전 최소 3일 이상 복용약물을 중지시켰다. 연구 기간 동안 벤조디아제핀계 약물, 수면제, 항콜린성약물은 필요한 경우에는 허용되었지만 다른 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제, 정신흥분제 등은 허용되지 않았다.

기저시점과 아미설프라이드 투약 6주째에 피험자에게 아미설프라이드를 투약하고 2시간 후에 채혈을 시행하고, 채혈된 혈액은 호르몬 측정 전까지 -70°C로 보관하다가 측정하였다.

통계분석

이 연구의 통계분석에는 IBM SPSS Win. Ver. 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 각 분석에서 통계적 유의수준은 5% 미만으로 평가하였다. Hardy-Weinberg 평형을 만족하는지 카이제곱검정(chi-square test)으로 검정하였다. 성별에 따른 프로락틴 반응의 차이를 확인하기 위하여 독립표본 T 검정(independent t-test)을 이용하였고, 남녀 간 연령을 보정하기 위해 공분산분석(analysis of covariance, 이하 ANCOVA)을 이용하였다. 아미설프라이드를 투약하기 전후의 프로락틴 혈중농도를 비교하기 위하여 대응표본 T 검정(paired t-test)을 시행하였다. 유전자형 외에 프로락틴 변화량(ΔProlactin)에 유의미한 영향을 미치는 요인을 파악하기 위하여 단계선택 다중 선형 회귀분석(stepwise multiple regression analysis)을 이용하였고, 여기에서 확인된 요인을 공분산분석(ANCOVA)을 통해 공변인으로 보정하여 유전자형에 따른 프로락틴 반응의 차이를 분석하였다.

결 과

연구에 참여한 184명 중 중간에 동의를 철회하거나 증상의 변화로 인해 주치의 판단 하에 중단한 경우 등 59명을 제외한 총 125명을 최종적으로 분석하였다. 유전자형의 빈도는 Hardy-Weinberg 평형을 벗어나지 않았다($\chi^2 = 0.35, p = 0.551$).

피험자들을 성별에 따라 비교했을 때 평균 유병기간과 투약 6주째 아미설프라이드 평균 용량에는 유의미한 차이가 없었으나, 나이에서 유의한 차이가 관찰되었다($p < 0.001$). 이에

공분산분석을 통해 두 집단에서 나이의 영향을 통제한 결과, 남녀 사이에 기저시점과 투약 6주째 프로락틴 혈중농도의 차이를 나타내는 ΔProlactin 평균값의 차이가 유의한 수준에 미치지지는 못했지만 근접하게 나타났다($p = 0.090$)(Table 1).

아미설프라이드 투약 전과 투약 6주째 프로락틴 혈중농도에는 유의미한 차이가 있는 것으로 드러났다($p < 0.001$)(Table 2).

단계선택 다중 선형 회귀분석을 통해 성별($r = 0.430, p < 0.001$)과 기저시점의 프로락틴 혈중농도($r = -0.337, p < 0.001$)가 ΔProlactin에 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다. 공분산분석을 통해 이 두 인자를 통제한 뒤 Taq1A 유전자형에 따라 세 군(A1A1 유전자형, A1A2 유전자형과 A2A2 유전자형)으로 나누어 비교한 결과, 세 군의 나이 및 평균 유병기간, 투약 6주째 아미설프라이드 평균 용량과 ΔProlactin에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3). 같은 통제 하에 Taq1A A1 대립유전자를 하나 이상 보유하고 있는 군과 하나도 보유하고 있지 않은 두 군으로 나누어 비교한 결과 마찬가지로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

고 찰

이 연구의 목적은 조현병 환자를 대상으로 아미설프라이드에 의한 고프로락틴혈증과 Taq1A 다형성의 연관성을 알아보는 것이었다. 아미설프라이드 투약 전후를 비교했을 때 투약 이후에 프로락틴 혈중농도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났고, 이는 다른 비정형 항정신병약 기존의 연구 결과와 일치한다.¹⁵⁻¹⁷ 또한 다른 연구^{36,37}에서 보고된 바와 같이 항정신병약물에 대한 프로락틴 반응이 성별에 따라 달라질 수 있음을 명확히 밝히지는 못했지만, 남녀 사이에 ΔProlactin 평균값의 차이가 유의한 수준에 근접하게 나타났다($p = 0.090$). 이 연구에서 여성의 평균 연령이 남성에 비해 6세 이상 많았

Table 1. Demographic and clinical status of schizophrenia patients by gender

	Total (n = 125)	Gender		Statistics
		Male (n = 62)	Female (n = 63)	
Age (years)	37.6 ± 10.1	34.2 ± 9.8	40.9 ± 9.5	F = 0.070, p < 0.001
Duration of illness (years)	10.3 ± 7.5	9.2 ± 6.2	11.4 ± 8.6	F = 1.723, p = 0.255*
Dosage of amisulpride after 6 weeks treatment (mg)	973.4 ± 1259.7	1006.0 ± 1316.1	945.8 ± 1220.4	F = 0.031, p = 0.805*
ΔProlactin (ng/mL)	71.8 ± 67.32	36.7 ± 42.9	100.7 ± 70.3	F = 3.025, p = 0.090*

Values are mean ± standard deviation, p value from independent t-test. * : p value from ANCOVA after adjusting for age. ΔProlactin : the difference between prolactin level at baseline and 6th week after treatment

Table 2. Mean differences between the prolactin levels of baseline and 6th week after treatment

	Baseline	6th week after treatment	t	df	p
Prolactin level (ng/mL)	47.09 ± 40.50	118.93 ± 66.88	-10.78	101	< 0.001

Values are mean ± standard deviation, p value from paired t-test

Table 3. Comparison of demographic characteristics and Δ Prolactin in rs1800497 genotype

	rs1800497 genotype			Statistics	rs1800497 genotype		Statistics
	A1A1	A1A2	A2A2		With the A1 allele	Without the A1 allele	
Frequency (%)	23 (18.4)	57 (45.6)	45 (36.0)		80 (64.0)	45 (36.0)	
Age (years)	41.0 \pm 4.2	33.3 \pm 2.6	37.2 \pm 3.1	F = 1.313 p = 0.286	37.2 \pm 3.2	35.5 \pm 2.2	F = 0.193 p = 0.664
Duration of illness (years)	9.5 \pm 6.9	11.3 \pm 8.5	10.8 \pm 7.1	F = 0.098 p = 0.907	10.9 \pm 7.9	10.0 \pm 7.0	F = 0.003 p = 0.955
Dosage of amisulpride after 6 weeks treatment (mg)	822.9 \pm 1022.6	1393.4 \pm 634.1	1666.2 \pm 769.2	F = 0.216 p = 0.807	1664.5 \pm 758.0	1231.2 \pm 522.8	F = 0.221 p = 0.642
Δ Prolactin (ng/mL)	36.8 \pm 17.7	65.7 \pm 11.0	46.4 \pm 13.3	F = 1.166 P = 0.327	46.3 \pm 13.5	57.5 \pm 9.3	F = 0.459 p = 0.504

Values are mean \pm standard deviation or n (%), p value from ANCOVA after adjusting for baseline prolactin and gender, Δ Prolactin : the difference between prolactin level at baseline and 6th week after treatment

고 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 여성의 경우에는 출생 이후부터 프로락틴 혈중농도가 감소하고 남자의 경우에는 그 반대임³⁸⁾을 고려할 때, 나이가 교란변수로 작용했을 가능성도 배제할 수 없다.

A1 대립유전자와 항정신병약물에 의한 고프로락틴혈증의 관계를 밝히기 위해 성별과 기저시점의 프로락틴 농도를 통제하고 유전자형에 따라 각각의 Δ Prolactin 평균값을 비교했을 때 유의한 상관관계가 없었다. 또한 A1 대립유전자를 하나 이상 보유하고 있는 군(A1A1 & A1A2 유전자형)은 A1 대립유전자를 보유하지 않은 군(A2A2 유전자형)에 비해 평균 프로락틴 혈중농도는 높게 나타났지만, 마찬가지로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 이는 A1 대립유전자의 유무에 따라 항정신병약물에 의한 프로락틴의 반응에 차이가 난다는 기존의 연구 결과³⁹⁻⁴¹⁾와는 다른 양상이다.

연구마다 피험자의 인구학적 특성이나 인종 계통이 다를 수 있고, 연구 설계가 일치하지 않기 때문에 결과도 달라질 수 있다. 항정신병약물을 복용한 이후에 프로락틴 혈중농도를 추적 관찰하는 시기 역시 연구결과에 영향을 미칠 수 있는 중요한 인자이다. 이전에 항정신병약물의 복용 기간에 따라 프로락틴의 혈중농도가 달라질 수 있음을 보고한 연구가 있다.⁴²⁾ 항정신병약물을 투약하고 3주가 지난 급성기에는 프로락틴의 혈중농도가 증가하였으나, 8주가 지난 만성기에는 오히려 프로락틴 혈중농도가 감소하여 기저시점과 차이를 보이지 않았다. 이 연구에서 프로락틴 혈중농도를 측정된 시기는 아미설프라이드를 투약하기 전과 투약하고 6주가 지난 시점이었다. 6주는 이전 연구에서 항정신병약물 투약 기간을 기준으로 급성기인 3주차 때보다는, 만성기인 8주차에 가까운 시기라고 볼 수 있다. 즉, 항정신병약물을 투약하고 3주 이내에 프로락틴 혈중농도의 변화가 두드러지고 그 이후부터

투약 전의 프로락틴 혈중농도 수준으로 돌아가는 양상을 보일 가능성이 높다. 따라서 6주차에 Taq1A 다형성에 따라 프로락틴 혈중농도가 차이를 보일 가능성도 떨어진다.

유전적인 요인뿐만 아니라 연령이 항정신병약물에 대한 프로락틴 반응에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 알려져 있다. 한 연구에서 청소년 조현병 환자는 성인 조현병 환자에 비해 항정신병약물에 대한 프로락틴의 반응이 더 예민한 결과를 보였다. 이러한 현상에 대해 노화에 따른 도파민 수용체의 감소를 기전으로 보기도 한다. 즉 청소년에 비해 도파민 수용체 수가 감소한 성인에서 항정신병약물에 대한 프로락틴 반응이 떨어질 가능성이 높다.⁴³⁾

약물유실기간(wash-out period)이란 약물투약을 중단한 기간으로, 이 연구에서 약물유실기간을 3일로 두었지만, 실험 전에 복용한 약물이 프로락틴에 영향을 미쳤을 가능성도 있다. 문헌에서 실험 전에 복용하던 약물의 영향을 최소로 줄이기 위해서 복용 중이던 약물 반감기의 5배에 해당하는 기간 동안에 약물투약을 하지 않도록 권유한다.⁴⁴⁾ 이 연구에 참여한 피험자의 경우에 대부분이 실험 전부터 항불안제나 항정신병약물을 복용 중이었다. 항불안제와 항정신병약물의 경우에 대부분 반감기가 24시간 초과하기 때문에, 최소 5일 이상 약물유실기간을 가져야 한다. 실제로 다수의 연구⁴⁰⁻⁴⁵⁻⁴⁷⁾에서 실험을 시작하기 전까지 약물을 중단한 기간이 최소 1주에서 길게는 1개월 이상 되는 것과 비교할 때, 이 연구의 약물유실기간은 상대적으로 짧았다.

이 연구는 조현병 환자를 대상으로 아미설프라이드에 의한 고프로락틴혈증과, Taq1A 다형성에 연관성을 비교한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다. 또한 연구 설계에 있어서 인종적인 동일성을 가지고 있는 한국인을 대상으로 시행하였고, 아미설프라이드 단일 제제만을 사용하는 등 교란변

수를 줄이고자 노력하였다는 점이 장점이다. 하지만 피험자의 프로락틴 혈중농도에 영향을 미칠 수 있는 모든 요인을 제한하기는 어렵다. 따라서 프로락틴 분비에 영향을 줄 수 있는 요인을 밝히고 이를 교정하는 노력이 동반된다면, 항정신병 약물을 복용 중인 조현병 환자에서 Taq1A 다형성에 따른 프로락틴의 반응의 연관관계를 보다 명확히 밝혀낼 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째 아미설프라이드로 인한 고프로락틴혈증을 평가하기에 투약 기간이 길다는 것이다. 항정신병약물로 인한 프로락틴 혈중농도의 증가는 투약 3주째 가장 두드러진다는 보고가 있다.⁴²⁾ 따라서 이전 연구에서는 항정신병약물의 내분비계 부작용을 평가할 때 투약 1일째나 1주째부터 반복적으로 프로락틴 혈중 농도를 측정하였다.⁴⁵⁻⁴⁷⁾ 이 연구에서는 투약 6주째 프로락틴 혈중농도를 측정하였기 때문에, 항정신병약물로 인한 내분비계 부작용이 정도가 축소된 것으로 판단된다. 투약 이후에 좀 더 단기간 안에 반복적으로 프로락틴 혈중농도를 측정하는 것이 검증의 신뢰성을 높이는 방법이 될 것이다. 둘째 대상자를 초발 조현병 환자를 선택하지 못한 것이다. 조현병 환자에서 항정신병약물을 장기간 복용하는 경우 도파민 수용체의 상향 조절과 같은 생리적 변화가 유발된다.⁴⁸⁾ 따라서 이 같은 변화가 발생하지 않은 초발 조현병 환자를 대상으로 약물유전학 연구를 시행하는 것이 유전자의 영향을 측정하는 데 방법론적으로 유리하다. 이 연구에서 피험자의 평균 조현병 이환기간은 10년 이상이었다. 향후 초발 조현병 환자를 대상으로 비슷한 연구가 이루어진다면 DRD2 유전자와 아미설프라이드로 인한 고프로락틴혈증의 연관성에 대해 보다 명확한 과학적인 증거를 제공해 줄 수 있을 것이다. 셋째 이 연구에서는 프로락틴 혈중농도에 영향을 줄 수 있는 변수를 모두 통제하지 못했다는 것이다. 이 연구에서 기저시점에서 대상자의 평균 프로락틴 혈중농도는 46 ng/mL 이상으로 이미 고프로락틴혈증에 해당하는 25 ng/mL보다 높았다. 또한 연구의 피험자를 입원 환자로 국한하지 않아서 약물 순응도가 떨어질 가능성도 있다. 실제로 항정신병약물과 고프로락틴혈증에 대한 상관성을 분석한 다른 연구에서는 약물 순응도가 높은 입원 환자를 대상으로 연구를 진행하였다.⁴⁶⁾

도파민 D2와 D3 수용체에 선택적으로 강하게 결합하는 길항제인 아미설프라이드를 사용하면서는 DRD3 수용체 유전자 다형성을 배제한 채 DRD2 수용체 유전자 다형성과 항정신병약물에 의한 고프로락틴혈증의 연관성만을 살펴본 것도 이 연구의 제한점이다. 실제 다른 연구⁴⁹⁻⁵¹⁾에서 DRD3 수용체 구조에 따라 갑상샘자극호르몬-방출 호르몬(Thyrotropin-Releasing Hormone)에 반응하여 분비되는 프로락틴

의 양의 변화를 관찰하였고, 이 같은 이론으로 DRD3 수용체 유전자 다형성과 프로락틴 분비와의 관계를 밝히기 위한 시도가 있었으나 실패하였다.⁵²⁾ 따라서 이 연구에서 대상자의 프로락틴 증가를 아미설프라이드로 인한 도파민 수용체의 변화로만 설명하는 것은 다소 무리가 있다. 또한 이 연구에서는 도파민 수용체 유전자만을 단일염기다형성 분석에 사용하였다. 기존 연구에서 프로락틴 혈중농도에 영향을 미칠 수 있는 다른 신경전달물질 수용체 유전자의 단일염기다형성 결과를 보고하였고, 그 중 하나가 5-HT2C 수용체 유전자인 cys-23ser였다.⁵³⁾ 동물실험을 통해서도 프로락틴 분비에 영향을 주는 5-HT1A와 5-HT1B 수용체 역시 조현병 환자를 대상으로 보다 자세한 연구가 진행되어야 할 것이다. 단일 DRD2 수용체 유전자뿐만 아니라 다양한 수용체 유전자에 대해서 단일염기다형성 분석을 시도하였다면 분석결과의 신빙성이 높아졌을 것이다.

이 연구는 의의는 한국인 조현병 환자에서 DRD2 수용체 유전자 다형성과 아미설프라이드에 의한 고프로락틴혈증의 연관성에 대한 최초의 연구라는 점이다. 또한 기존 연구와 달리 DRD2에 선택적으로 작용하는 아미설프라이드를 투약하였다. 그 결과, 아미설프라이드를 복용하는 경우에 피험자의 프로락틴 혈중농도는 유의하게 상승하였지만, DRD2 유전자 상에 존재하는 Taq1A 다형성 부위의 A1 대립유전자빈도가 있는 피험자와 없는 피험자 간에는 차이가 없는 것으로 나타났다.

앞에서 설명한 한계점을 보완하기 위해서는 대규모 표본을 대상으로 아미설프라이드에 대한 약물유전학 연구가 필요할 것이며, 아미설프라이드에 의한 고프로락틴혈증과 관련이 있는 DRD2 수용체 유전자뿐만 아니라 여러 유전자에 대한 연구도 필요하다.

중심 단어: 아미설프라이드 · DRD2 유전자 · 다형성 · 고프로락틴혈증.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Rubin RT. Prolactin and schizophrenia. In: Meltzer HY, editor. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press;1987. p.803-808.
- 2) Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. Psychoneuroendocrinology 2003;28 Suppl 1:53-67.
- 3) Clemens JA, Roush ME, Fuller RW. Evidence that serotonin neurons stimulate secretion of prolactin releasing factor. Life Sci 1978;22: 2209-2213.
- 4) Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS Sr, Wang R, Steinbook R, Tuason V, et al. The risks and benefits of clozapine versus chlor-

- promazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:377-384.
- 5) **Wirshing DA, Erhart SM, Pierre JM, Boyd JA.** Nonextrapyramidal side effects of novel antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2000;13:45-50.
 - 6) **Gracious BL.** Atypical antipsychotics and hyperprolactinemia. *Psychopharm Rev* 2000;35:1-3.
 - 7) **Leong DA, Frawley LS, Neill JD.** Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Annu Rev Physiol* 1983;45:109-127.
 - 8) **Nordström AL, Farde L.** Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:305-310.
 - 9) **Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S.** Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-520.
 - 10) **Behravan J, Hemayatkar M, Toufani H, Abdollahian E.** Linkage and association of DRD2 gene TaqI polymorphism with schizophrenia in an Iranian population. *Arch Iran Med* 2008;11:252-256.
 - 11) **Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J, Kajander J, Haaparanta M, Solin O, et al.** The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:387-391.
 - 12) **Munafò MR, Johnstone EC, Welsh KI, Walton RT.** Association between the DRD2 gene Taq1A (C32806T) polymorphism and alcohol consumption in social drinkers. *Pharmacogenomics J* 2005;5:96-101.
 - 13) **Güzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O.** Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:233-241.
 - 14) **Nisoli E, Brunani A, Borgomainerio E, Tonello C, Dionisi L, Briscini L, et al.** D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord* 2007;12:91-96.
 - 15) **Dubertret C, Gouya L, Hanoun N, Deybach JC, Adès J, Hamon M, et al.** The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;67:75-85.
 - 16) **Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al.** D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-484.
 - 17) **Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ.** Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:648-654.
 - 18) **Pohjalainen T, Rinne JO, Nägren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Syvälahti EK, et al.** The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-260.
 - 19) **Berman SM, Noble EP.** Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Behav Genet* 1995;25:45-58.
 - 20) **Noble EP, Berman SM, Ozkaragoz TZ, Ritchie T.** Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Am J Hum Genet* 1994;54:658-668.
 - 21) **Noble EP, Gottschalk LA, Fallon JH, Ritchie TL, Wu JC.** D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *Am J Med Genet* 1997;74:162-166.
 - 22) **Guyon A, Assouly-Besse F, Biala G, Puech AJ, Thiébot MH.** Potentiation by low doses of selected neuroleptics of food-induced conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;110:460-466.
 - 23) **Puech AJ, Rioux P, Poncet M, Brochet D, Chermat R, Simon P.** Pharmacological properties of new antipsychotic agents: use of animal models. *Neuropharmacology* 1981;20:1279-1284.
 - 24) **Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B.** Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:73-82.
 - 25) **Coulouvrat C, Dondy-Nouvel L.** Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:209-218.
 - 26) **Leclercq Y.** Is amisulpride an 'atypical' atypical antipsychotic agent? *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15 Suppl 4:S21-S26.
 - 27) **Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I, Bianchetti G.** A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:1-13.
 - 28) **McKeage K, Plosker GL.** Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18:933-956.
 - 29) **Haro JM, Edgell ET, Novick D, Alonso J, Kennedy J, Jones PB, et al.** Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:220-231.
 - 30) **Schlösser R, Gründer G, Angheliescu I, Hillert A, Ewald-Gründer S, Hiemke C, et al.** Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 2002;46:33-40.
 - 31) **Eric M, Laux G.** [Prolactin levels and symptoms of hyperprolactinemia in patients treated with amisulpride, risperidone, olanzapine and quetiapine] *Psychiatr Prax* 2003;30(Suppl 2):97-101.
 - 32) **Gründer G, Wetzel H, Schlösser R, Angheliescu I, Hillert A, Lange K, et al.** Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999;45:89-97.
 - 33) **Kopecek M, Bares M, Svarc J, Dockery C, Horáček J.** Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:419-422.
 - 34) **Wetzel H, Wiesner J, Hiemke C, Benkert O.** Acute antagonism of dopamine D2-like receptors by amisulpride: effects on hormone secretion in healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 1994;28:461-473.
 - 35) **Lee SJ, Lee JH, Jung SW, Koo BH, Choi TY, Lee KH.** A 6-week, randomized, multicentre, open-label study comparing efficacy and tolerability of amisulpride at a starting dose of 400 mg/day versus 800 mg/day in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Clin Drug Investig* 2012;32:735-745.
 - 36) **Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM.** Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 2:69-82.
 - 37) **Kuruville A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruville K, Kanagasabapathy AS.** A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:603-606.
 - 38) **Vekemans M, Robyn C.** Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *Br Med J* 1975;4:738-739.
 - 39) **Akllilu E, Kalow W, Endrenyi L, Harper P, Miura J, Ozdemir V.** CYP2D6 and DRD2 genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:989-993.
 - 40) **Mihara K, Kondo T, Suzuki A, Yasui N, Nagashima U, Ono S, et al.** Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;149:246-250.
 - 41) **Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui-Furukori N, Ono S, Otani K, et al.** Relationship between Taq1 A dopamine D2 receptor (DRD2)

- polymorphism and prolactin response to bromperidol. *Am J Med Genet* 2001;105:271-274.
- 42) **Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Someya T.** Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naïve schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1511-1514.
- 43) **Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J, et al.** Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9:239-245.
- 44) **Nix DE, Gallicano K.** Design and data analysis in drug interaction studies. In: Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP, editors. *Drug Interactions in Infectious Diseases*. New York: Springer;2011. p.655-682.
- 45) **Chae JH, Yoon SJ, Pae CU, Jun TY, Park YJ, Bahk WM, et al.** Comparison of risperidone and olanzapine use in the treatment of inpatients with schizophrenia. *Korean J Psychopharmacol* 2000;11:247-253.
- 46) **Chung YC, Park KH, Kim DJ, Park KY.** Prolactin Response to the administration of risperidone and haloperidol in patients with schizophrenia and other psychotic disorder. *Korean J Psychopharmacol* 2000;11:343-349.
- 47) **Lu ML, Shen WW, Chen CH.** Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to arpiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32: 1978-1981.
- 48) **Kapur S, Mamo D.** Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081-1090.
- 49) **Rasmussen DD, Liu JH, Wolf PL, Yen SS.** Gonadotropin-releasing hormone neurosecretion in the human hypothalamus: in vitro regulation by dopamine. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:479-483.
- 50) **Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al.** Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-2256.
- 51) **Yen SSC.** Studies of the role of dopamine in the control of prolactin and gonadotropin secretion in humans. In: *Central regulation of the endocrine system*. New York: Pleum Press;1979. p.387-416.
- 52) **Santos AD, Prado RA, Melo MB, Melo MR, Longui CA.** Structural evaluation of type 3 dopaminergic receptor gene (DRD3) in chronic anovulatory women. *Genet Mol Res* 2008;7:140-151.
- 53) **Quested DJ, Whale R, Sharpley AL, McGavin CL, Crossland N, Harrison PJ, et al.** Allelic variation in the 5-HT2C receptor (HTR2C) and functional responses to the 5-HT2C receptor agonist, m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;144:306-307.