

한국인 정신분열병 환자에서 항정신병 약물의 치료 반응과 도파민 D2, D3 및 D4 수용체 유전자 다형성*

김희철^{1)2)†} · 정성원³⁾ · 김대광²⁾⁴⁾ · 정철호¹⁾

The Relationship between the Therapeutic Response to Antipsychotic Drugs and the Dopamine D2, D3, and D4 Receptor Gene Polymorphisms in Korean Schizophrenic Patients*

Hee-Cheol Kim, M.D., Ph.D.,^{1)2)†} Sung-Won Jung, M.D., Ph.D.,³⁾
Dae-Kwang Kim, M.D., Ph.D.,²⁾⁴⁾ Chul-Ho Jung, M.D., Ph.D.¹⁾

ABSTRACT

Objectives : A considerable number of pharmacogenetic studies have been performed in recent years to define the association of antipsychotic drug response with dopamine receptor polymorphisms. The purpose of this study was to investigate the relationship between the therapeutic response to antipsychotic drugs and the polymorphisms of the dopamine D2, D3, and D4 receptor genes (DRD2, DRD3 and DRD4, respectively).

Methods : We conducted retrospective chart review of 200 consecutively hospitalized patients with the diagnosis of schizophrenia (DSM-IV) who were treated with various antipsychotics (94% atypical antipsychotics) at Bugok National Hospital, Korea. The patients were divided into two groups, responders and non-responders, by responsiveness to antipsychotic drugs according to a four-point scale used in previous studies; responders included moderate to marked responded patients and non-responders included none to minimal responded patients. We analyzed the Ser311Cys polymorphism in the DRD2, the Ser9Gly polymorphism in the DRD3, and the exon III 48 bp repeat polymorphism in the DRD4.

Results : Among the total patients of 200, 141 (70.5%) were categorized as responders. There were no significant differences in the frequencies of the DRD2, DRD3, and DRD4 alleles and genotypes between responders and non-responders.

Conclusion : These results suggest that the Ser311Cys polymorphism in the DRD2, the Ser9Gly polymorphism in the DRD3, and the exon III 48 bp repeat polymorphism in the DRD4 are not associated with the therapeutic response to antipsychotic drugs in Korean schizophrenic patients.

*본 연구는 2004년 계명대학교 의학유전연구소 의료원연구비 지원에 의해 수행되었으며, 본 논문의 요지는 2007년 4월 18일에서 21일까지 서울에서 개최된 WPA Regional Meeting 2007 Seoul에서 포스터로 발표되었음.

¹⁾ 계명대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

²⁾ 계명대학교 의과대학 의학유전연구소

Department of Psychiatry, Keimyung University College of Medicine & Institute for Medical Genetics, Daegu, Korea

³⁾ 광호순병원 Kwakhosoon Mental Hospital, Daegu, Korea

⁴⁾ 계명대학교 의과대학 해부학교실 Department of Anatomy, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

†교신저자 : 김희철, 700-712 대구광역시 중구 동산동 194번지

전화) (053) 250-7813, 전송) (053) 250-7810, E-mail) mdhck@dsmc.or.kr

orphism in the DRD3, and the exon III 48bp repeat polymorphism in the DRD4 are not associated with the therapeutic response to antipsychotic drugs in Korean schizophrenic patients. A larger prospective study is needed to elucidate the association between antipsychotic response and dopamine receptor gene polymorphism.

KEY WORDS : Schizophrenia · Antipsychotic agents · Therapeutic response · Dopamine receptors · Genetic polymorphism.

서 론

정신분열병의 치료에 있어 항정신병 약물의 사용은 필수적인 것이다. 그럼에도 불구하고 항정신병 약물의 치료 반응은 개인에 따라서 다양하게 나타나므로 이를 예측하는 것은 매우 어려운 일이다. 이러한 개개인의 약물 효과 차이는 이미 1950년경부터 임상적 관찰을 통해 보고되기 시작하였고 그 결과 항정신병 약물의 선택 시에 이전의 치료적 효과나 약물 부작용 등을 먼저 고려하는 것이 좋다고 알려져 왔다. 개개인의 반응 차이를 미리 예측할 수 있다면 적합한 약물의 선택을 통해 부작용을 미연에 방지하거나 줄일 수 있는 등 치료에 많은 도움이 될 것이다. 항정신병 약물의 치료 반응을 예측하는 요인들, 즉 성별¹⁾이나 인종의 차이²⁾ 등에 대한 다양한 기존 연구들이 있으나 1980년 후반부터는 개개인의 치료 반응 차이를 약물유전학(pharmacogenetics)의 관점에서 설명하려는 시도가 있어 왔다.³⁾

항정신병 약물은 도파민 등의 신경전달물질 수용체에 결합하여 작용을 나타낸다. 따라서 항정신병 약물이 결합하는 수용체의 유전자 다형성이 치료 반응의 차이를 초래할 것으로 생각된다. 항정신병 약물의 치료 반응을 나타내는 대표적인 신경전달 물질인 도파민 수용체는 일반적으로 5가지가 알려져 있다. 최근에 항정신병 약물에 대한 치료 반응의 다양성을 밝히고자 도파민 D2,⁴⁾⁵⁾ D3,⁶⁾⁷⁾ D4⁸⁾⁹⁾ 수용체 유전자의 다형성에 대한 연구가 이루어졌지만 상반된 결과가 보고되는 등 아직까지 항정신병 약물의 치료 반응과 관련된 유전자는 분명하게 밝혀지지 않았다.

도파민 D2 수용체(이하 DRD2)는 전형적인 항정신병 약물의 주요 작용 부위로 알려져 있으며,¹⁰⁾ DRD2의 Ser311Cys 유전자 다형성과 항정신병 약물에 대한 치료 반응과의 연관성이 보고되었다.¹¹⁾ DRD2의 5' 조절

부위의-141C Insertion/Deletion 다형성은 항정신병 약물의 치료 반응과 연관이 없다고 하였고⁴⁾ 도파민 D2 Taq I 유전자 다형성이 특히 정신분열병 양성 증상의 호전 정도와 상관관계가 있다는 보고가 있다.¹²⁾ 반면 Taq I 유전자 다형성이 항정신병 약물의 치료 반응을 예측해 줄 수 없다는 보고도 있다.¹³⁾

도파민 D3 수용체(이하 DRD3)는 변연계에 주로 분포하고 있으며, 항정신병 약물에 높은 친화도를 가지고 있는 특징 때문에 정신분열병의 병태생리와 연관이 있는 것으로 보고되었다.¹⁴⁾¹⁵⁾ DRD3의 Ser9Gly 유전자 다형성은 정신분열병에 대한 취약성 요인의 하나로 알려졌고, 항정신병 약물의 치료적 효과를 변화시키는 역할을 한다고 보고되었다.¹⁶⁾¹⁷⁾ DRD3의 Ser9Gly 유전자 다형성은 클로자핀의 치료 반응과 연관되어 있으며,⁷⁾ 또 다른 연구에서는 DRD3의 Ser9Gly 유전자 다형성에서 Gly/Gly 유전자형이 약물 반응이 좋지 못한 군에서 관찰되는 경향이 있었으나 통계학적 유의성은 없다고 하였다.¹⁸⁾

도파민 D4 수용체(이하 DRD4)는 클로자핀과 같은 일부 비전형적인 항정신병 약물이 작용하는 목표 부위가 되고 있으며,¹⁹⁾ 이 수용체에 대한 유전자는 1992년에 Gelernter 등²⁰⁾에 의해 11번 염색체의 단완에서 지도화되었다. Van Tol 등²¹⁾은 이 유전자의 염기서열을 규명하였고, 특히 세 번째 세포질 고리에 해당하는 부위에 48개 염기쌍이 반복적으로 존재함을 발견하였다. 처음에는 반복되는 개수에 따라 6종류의 대립형질이 있다고 보고되었으나,²¹⁾ 이후 Makoff 등²²⁾은 87명의 정상인을 검사한 결과 최소한 20 종류 이상의 대립형질이 있음을 밝혀냈다. Van Tol 등²¹⁾은 이러한 대립형질 종류의 차이를 항정신병 약물의 반응 차이로 설명하였고, 2회와 4회 반복형태의 대립형질이 클로자핀에 대해서 6~8배가량 높은 해리상수(dissociation constant)를 보여 친화성이 떨어짐을 관찰하였다. 전형적 항정신병 약물에 반응하

는 환자들은 클로자핀에 반응을 보이는 환자들보다 DRD4 유전자 반복대립형질(7 repeat allele)의 빈도가 낮다고 하였다.⁸⁾ 반면에 DRD4의 대립유전자의 차이가 클로자핀의 치료 반응을 예측해 줄 수 없다는 보고도 있다.⁹⁾²³⁾ 위에서 언급한 바와 같이 항정신병 약물의 치료 반응과의 관련성을 조사한 도파민 D2, D3, D4 수용체 유전자 다형성 연구들이 일관성 있는 결과를 내놓지 못하고 있어 이 수용체들에 대한 지속적인 반복 연구가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 항정신병 약물의 치료 반응을 예측해 줄 수 있는 유전자 지표를 찾기 위해 항정신병 약물의 주된 작용 부위로 알려진 도파민 수용체의 유전자 다형성과 치료 반응과의 관계를 알아보고자 한다. 이러한 목적 하에 본 연구는 DRD2 유전자 Ser311Cys 다형성, DRD3 유전자 Ser9Gly 다형성, 그리고 DRD4 유전자 exon III 반복 다형성과 항정신병 약물의 치료 반응과의 관련성을 조사하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

국립부곡병원에서 입원치료를 받은 환자들 중에서 연령이 18~60세에 해당되고 DSM-IV²⁴⁾의 정신분열병 진단기준을 만족시키며 본 연구에 대해 서면 동의를 한 환자 200명을 대상으로 하였다. 명백한 중추신경계 질환의 병력, 약물 알러지, 약물 및 알코올 남용의 과거력 또는 정신분열병을 제외한 다른 정신질환을 앓고 있거나 과거에 치료받은 과거력이 있는 환자는 제외하였다.

2. 임상적 자료 분석

본 연구는 임상적인 실제에서 일어나는 자연적인 연구(naturalistic study)로서 비교의 대상이 되는 항정신병 약물의 투여는 입원 치료 동안에 각 주치의의 임상적 판단에 따라 자유롭게 이루어졌으며, 개개의 환자에 따라 자유롭게 용량 조절이 이루어졌다. 항정신병 약물 이외의 다른 항정신성 약물이나 항콜린성 약물도 각 주치의의 임상적 판단에 따라 자유롭게 투여되었다.

조사는 대상 환자의 입원 당시 병록지를 검토하여 후향적으로 이루어졌다. 대상 환자의 사회 인구학적 특성과 함께 약물에 대한 치료 반응을 평가하였다. 약물에 대한 치료 반응의 정도는 McElroy 등²⁵⁾²⁶⁾이 고안한 4점 척도를 사용하여 평가하였고 그 평가 기준은 다음과 같

다. 치료에 대한 반응이 전혀 없는 경우는 0점, 최소한(약간)의 증상 호전이 있는 경우로 증상의 경한 감소나 사회적, 직업적 기능에 약간의 호전이 있을 때 1점, 중등도의 호전이 있는 경우로 증상의 유의한 감소가 있으나 완전하지 못하며 사회적, 직업적 기능에는 명백한 호전이 있을 때 2점, 현저한 호전이 일어난 경우로 증상의 완전한 관해로 인하여 병전의 사회적, 직업적 기능으로 회복된 경우에 3점으로 평가한다. 연구자 중 1명(정성원)이 환자들의 병록지를 직접 검토하여 후향적으로 평가하였다. 평가한 점수에 따라서 0~1점은 치료 비반응군, 2~3점은 치료 반응군으로 분류하였다. 이 척도에 의한 치료 반응은 연구자의 병상 기록 검토를 통하여 결정되었으며, 치료 반응에 대한 평가는 퇴원할 시점을 기준으로 이루어졌다.

3. DNA 추출

연구 대상자의 상완 정맥에서 10mL의 말초혈액을 채취하여 5mM EDTA로 처리된 관에 넣었고 즉시 DNA를 추출하지 못할 경우에는 추출 시까지 -20℃에서 보관하였다. 4℃로 유지한 후 혈액내의 모든 세포들을 용해시키기 위하여 이 혈액을 4℃에서 90mL의 0.32M sucrose/10mM Tris-HCL(pH 7.5)/5mM MgCl₂/1% Triton ×-100와 혼합을 하였다. 1000×g로 원심분리를 하였다. 세포덩어리를 4.5mL의 0.075M NaCl/0.024M EDTA(pH 8.0)에 부유시켰다. 5% sodium dodecyl sulfate 0.5mL와 2mg/mL비율의 proteinase K를 첨가한 다음 37℃에서 약 12시간 동안 배양하였다. 용해물은 20mM Tris-HCL(pH 8.0)로 포화되어 있는 페놀 5mL와 부드럽게 혼합하였다. Chloroform/isoamyl alcohol(24 : 1, 부피/부피) 5mL를 첨가하고 계속해서 부드럽게 혼합을 하였다. 1000×g로 15분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후 상층의 맑은 액을 수집한 다음 3M sodium acetate 0.5mL와 100% 에탄올 11mL를 상온에서 첨가하였다. 혼합물이 든 관을 몇 번 거꾸로 뒤집어 섞어서 DNA 응고물을 채취한 다음 1mL의 10mM Tris-HCL(pH7.5)/1mM EDTA가 들어있는 새 관으로 옮겼다.

4. 중합효소 연쇄반응(Polymerase chain reaction : PCR)

1) DRD2 유전자 Ser311Cys 다형성 확인

DRD2 수용체 유전자 codon 311번째가 TCC에서

TGC로 교환되는 것을 확인하기 위해서 sense primer로 5'-ACC AGC TCA CTC TCC CCG ACC GGT-3', antisense primer로 5'-GGA AGG ACA TGG CAC GGA ATG CGA C-3'를 사용하였다.¹¹⁾ PCR 혼합물의 구성은 DNA 1 μ L(100ng), 10 \times PCR buffer 3 μ L, 25mM MgCl₂ 2.4 μ L, 10mM/L dNTP 2.4 μ L, 각각의 primer 0.12 μ L(50pM/ μ L), 증류수 25.75 μ L, AmpliTaq Gold[®] DNA Polymerase(PE사, 미국)(1.25 units) 0.15 μ L를 혼합하였다. PCR 반응주기는 95 $^{\circ}$ C에서 10분 1주기를 시행하고 94 $^{\circ}$ C에서 1분, 60 $^{\circ}$ C에서 1분, 72 $^{\circ}$ C에서 1분씩 35주기를 시행한 후 다시 72 $^{\circ}$ C에서 10분 1주기를 시행하였다. 10 μ L의 PCR 산물을 제한효소 Sau96 I으로 37 $^{\circ}$ C에서 16시간 처리한 후 3% MetaPhor agarose gel(FMC사, 미국)에 전기 영동하여 유전자형을 판별하였다(그림 1).

2) DRD3 유전자 Ser9Gly 다형성 확인

DRD3 유전자 첫 번째 exon 부위에서 glycine이 serine

으로 교환되어 생기는 Bal I 절단 부위를 증폭하여 조사하기 위해서 sense primer로 5'-GCT CTA TCT CCA ACT CTC ACA-3', antisense primer로 5'-AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA-3'를 사용하였다.²⁷⁾ PCR 혼합물의 구성은 DNA 5 μ L(500 ng), 10 \times PCR buffer 5 μ L, 25mM MgCl₂ 4 μ L, 5mM dNTP 2 μ L; 각각의 primer 1 μ L (50pM), 증류수 25.75 μ L, AmpliTaq GoldTM DNA polymerase(1.25units) 0.25 μ L를 혼합하여 전체 용량이 50 μ L가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 95 $^{\circ}$ C에서 10분간 1주기를 시행하고 95 $^{\circ}$ C에서 30초, 60 $^{\circ}$ C에서 30초 72 $^{\circ}$ C에서 30초씩 25주기를 시행하고 다시 94 $^{\circ}$ C, 66 $^{\circ}$ C, 72 $^{\circ}$ C에서 각각 45초씩 22주기를 시행한 후 72 $^{\circ}$ C에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 37 $^{\circ}$ C에서 제한효소 Bal I으로 처리한 다음 2.5% agarose gel에 전기 영동하여 유전자형을 판별하였다(그림 2).

3) DRD4 유전자 exon III 반복 다형성 확인

DRD4 유전자 exon III에 나타나는 48개의 염기가

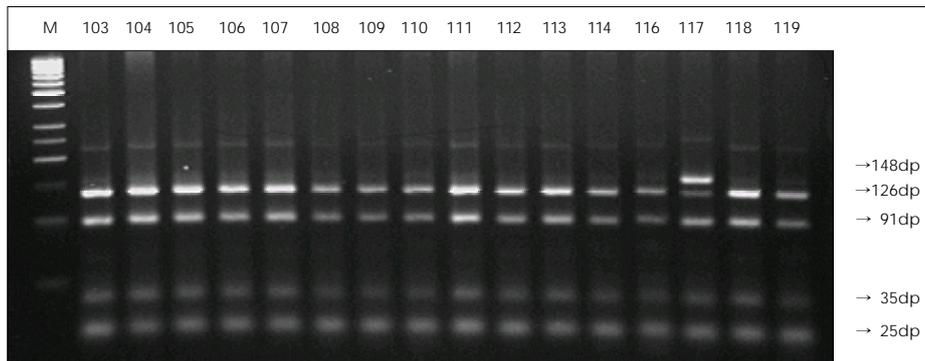


Fig. 1. Electrophoretogram showing Dopamine D2 receptor gene Ser311/Cys311 polymorphism. Lane 117 is Ser/Cys genotype. Excepting for lane 117, all lanes are Ser/Ser genotype. M is 50bp DNA size marker.

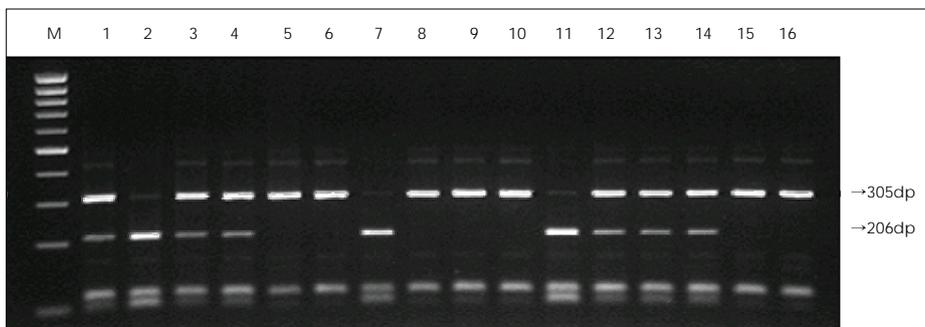


Fig. 2. Electrophoretogram showing Dopamine D3 receptor gene Bal I (Ser9Gly) polymorphism. Lane 1, 3, 4, 12, 13, and 14 are Ser/Ser genotype. Lane 2, 7 and 11 are Ser/Gly genotype. Lane 5, 6, 8, 9, 10, 15 and 16 are Gly/Gly genotype. M is 100bp DNA size marker.

반복으로 나타나는 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5'-AGG TGG CAC GTC GCG CCA AGC TGC A-3', antisense primer로 5'-TCT GCG GTG GAG TCT GGG GTG GGA G-3'를 사용하였다.²⁸⁾ PCR 혼합물의 구성은 총 25 μ L로 증류수 14 μ L, DMSO 2.5 μ L, Pfu Polymerase (Stratagene사, 미국) (2.5unit) 1 μ L, 10 \times uffer 2.5 μ L와 dATP, dTTP, dCTT(5mM) 각각 1 μ L, dGTP 대신 5-deazaguanosine(10mM) 0.5 μ L, 각각의 primer 0.25 μ L(50pM), DNA 1 μ L

(100ng)를 혼합하였다. PCR 반응주기는 97 $^{\circ}$ C에서 2분간 1주기를 시행하고 96 $^{\circ}$ C, 65 $^{\circ}$ C, 72 $^{\circ}$ C에서 각각 1분씩 40주기를 시행한 후 72 $^{\circ}$ C에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 2.5% MetaPhor agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(그림 3).

5. 통계 방법

자료에 대한 통계적인 분석은 SPSS windows용 12.0 version을 이용하였다. 두 집단의 평균간 차이를 검증하기 위해서 student t-test로 분석하였고, 종속 변

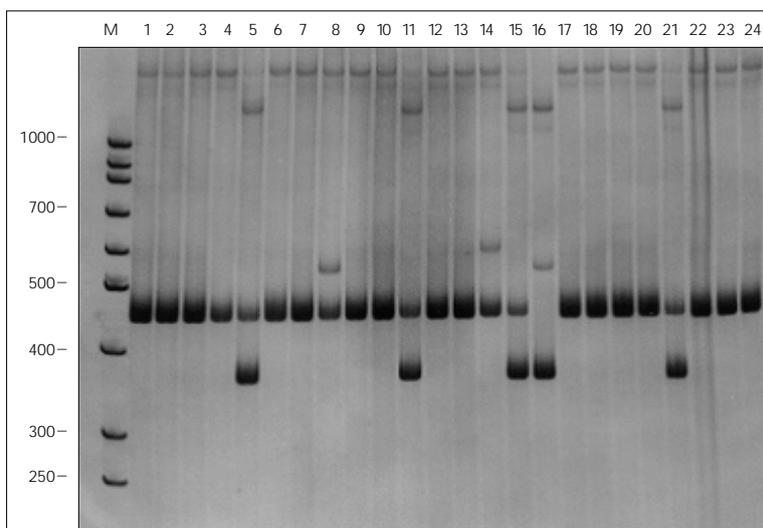


Fig. 3. Electrophoretogram showing Dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism. Lane 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24 are 4/4 genotype. Lane 5, 11, 15, 21 are 2/4 genotype. Lane 8 is 4/6, Lane 14 is 4/7 and Lane 16 is 2/6 genotype. M is 50bp DNA size marker.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study subjects

	Responders (N=141)	Non-responders (N=59)	p value
Age at index admission (years)	37.26 \pm 8.14	38.59 \pm 10.28	0.376 [†]
Gender (male : female)	82 : 59	28 : 31	0.165*
Education (years)	11.78 \pm 2.96	11.22 \pm 2.37	0.208 [†]
Age at first onset (years)	24.74 \pm 7.06	23.61 \pm 7.85	0.317 [†]
Duration of index admission (days)	151.78 \pm 45.99	158.75 \pm 53.07	0.352 [†]
Number of admission	6.67 \pm 4.34	7.97 \pm 4.82	0.063 [†]
No. (%) of subjects who unmarried	103 (73.0)	39 (66.1)	0.323*
No. (%) of positive family history	44 (31.4)	17 (28.8)	0.135*
Type of schizophrenia (%)			
Paranoid	66 (46.8)	21 (35.6)	0.433*
Undifferentiated	72 (51.1)	38 (64.4)	
Catatonic	1 (0.7)	2 (0.0)	
Residual	1 (0.7)	1 (0.0)	
Disorganized	1 (0.7)	1 (0.0)	

* : Two-tailed independent t-test, [†] : Two-tailed Chi-square test

인의 특성이 명목 척도인 경우에는 chi-square test와 Fisher's exact test로 분석하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 인구통계학적 및 임상적 특성

본 연구의 대상자는 정신분열병 환자 200명이었다. 항정신병약물 치료 반응군은 141명(70.5%)이었다. 입원 당시의 평균 나이는 반응군에서 37.3 ± 8.1 세, 비반응군에서 38.6 ± 10.3 세로 양군 간에 유의한 차이가 없었다. 성별, 교육 수준, 결혼 상태, 정신질환 가족력, 첫 발병 시 나이, 현 삽화로 인한 입원 기간, 이전의 입원 횟수, 그리고 정신분열병의 임상 아형 등에서 반응군과 비반응군 간에 유의한 차이가 없었다(표 1).

2. DRD2 Ser311Cys 다형성과 치료 반응

DRD2 유전자형은 Ser/Ser과 Cys/Ser이 나타났으며 Cys/Cys 유전자형은 없었고 그 빈도는 각각 192명(96.0%), 8명(4.0%)이었다. Ser과 Cys의 대립유전자 빈도는 각각 98.0%, 2.0%로 나타났다. 반응군 141명 중 Ser/Ser 유전자형은 136명(96.5%), Cys/Ser 유전자형은 5명(3.5%)이었고, 비반응군 59명 중 Ser/Ser 유전자형은 56명(94.9%), Cys/Ser 유전자형은 3명(5.1%)이었다. 반응군의 경우 Ser과 Cys 대립유전자 빈도는 각각 98.2%, 1.8%, 비반응군의 경우는 97.5%, 2.5%로 나타났다. 양군 사이에서 DRD2 유전자형과 대립유전자 빈도의 유의한 차이는 없었다(표 2). DRD2 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 만족하였다($p > 0.05$).

3. DRD3 Ser9Gly 다형성과 치료 반응

DRD3 유전자형은 Gly/Gly, Gly/Ser, Ser/Ser이었으며 반응군 중 한명의 결과가 소실되어 분석에서 제외하였다. DRD3 유전자형인 Gly/Gly, Gly/Ser, Ser/Ser 빈도는 각각 85명(42.70%), 94명(47.2%), 20명(10.1%)이었다. Gly과 Ser의 대립유전자 빈도는 각각 66.3%, 33.7%로 나타났다. 반응군 140명 중 Gly/Gly 유전자형은 57명(40.7%), Gly/Ser 유전자형은 71명(50.7%), Ser/Ser 유전자형은 12명(14.1%)이었고, 비반응군 59명 중 Gly/Gly 유전자형은 28명(47.5%), Gly/Ser 유전자형은 23명(39.0%), Ser/Ser 유전자형은 8명(13.6%)이

Table 2. Genotype and allele frequencies of the DRD2 Ser311/Cys311 polymorphism

		Responders (N=141)	Non-responders (N=59)
		N (%)	N (%)
Genotype*	Ser/Ser	136 (96.5)	56 (94.9)
	Cys/Ser	5 (3.5)	3 (5.1)
	Cys/Cys	0 (0.0)	0 (0.0)
Allele [†]	Ser	277 (98.2)	115 (97.5)
	Cys	5 (1.8)	3 (2.5)

* : Two-tailed Fisher's exact test : $p=0.696$, † : Two-tailed Fisher's exact test : $p=0.698$

Table 3. Genotype and allele frequencies of the DRD3 3 ball (Ser9Gly) polymorphism

		Responders (N=140)	Non-responders (N=59)
		N (%)	N (%)
Genotype*	Gly/Gly	57 (40.7)	28 (47.5)
	Gly/Ser	71 (50.7)	23 (39.0)
	Ser/Ser	12 (14.1)	8 (13.6)
Allele [†]	Gly	185 (66.1)	79 (66.9)
	Ser	95 (33.9)	39 (33.1)

* : Two-tailed Chi-square test $\chi^2=2.679$, $df=2$, $p=0.262$, † : Two-tailed Chi-square test : $\chi^2=0.029$, $df=1$, $p=0.866$

었다. 반응군의 Gly과 Cys 대립유전자 빈도는 각각 66.1%, 33.9%, 비반응군의 경우 각각 66.9%, 33.1%로 나타났다. 양군 사이에서 DRD3 유전자형과 대립유전자 빈도의 유의한 차이는 없었다(표 3). DRD3 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 만족하였다($p > 0.05$).

4. DRD4 exon III 반복 다형성과 치료 반응

DRD4 유전자형은 2/2, 2/4, 2/5, 2/6, 3/4, 4/4, 4/5, 4/6 및 4/7의 9가지 종류가 나타났으며 그 빈도는 각각 2명(1.0%), 61명(30.5%), 2명(1.0%), 2명(1.0%), 3명(1.5%), 119명(59.5%), 6명(3.0%), 4명(2.0%) 및 1명(0.5%)이었다. DRD2 유전자 exon III에서 나타나는 48 bp 반복배열의 다형성은 2회(198 bp), 3회(246 bp), 4회(294 bp), 5회(342 bp), 6회(390 bp) 및 7회(438 bp)의 6가지가 나타났으며 그 빈도는 각각 17.3%, 0.8%, 78.3%, 2.0%, 1.5% 및 0.3%이었다.

DRD4 유전자형의 경우 반응군 141명은 2/2 1명(0.7%), 2/4 44명(31.2%), 2/5 1명(0.7%), 2/6 2명(1.4%), 3/4 3명(2.1%), 4/4 82명(58.2%), 4/5 5명(3.5%), 4/6 3명(2.1%)의 빈도를 보였고, 비반응군 59명은 2/2 1명(1.7%), 2/4 17명(28.8%), 2/5 1명

(1.7%), 4/4 37명(62.7%), 4/5 1명(1.7%), 4/6 1명(1.7%), 4/7 1명(1.7%)의 빈도를 보였다. 반응군에서 DRD4 유전자 exon III의 48 bp 반복 다형성은 2회(198 bp) 49명(17.4%), 3회(246 bp) 3명(1.1%), 4회(294 bp) 219명(77.7%), 5회(342 bp) 6명(1.8%), 6회(390 bp) 5명(1.8%)이었다. 비반응군의 경우는 2회(198 bp) 20명(16.9%), 4회(294 bp) 94명(79.7%), 5회(342 bp) 2명(1.7%), 6회(390 bp) 1명(0.8%), 7회(438 bp) 1명(0.8%)이었다. 양군 사이에서 DRD4 유전자형과 대립 유전자 빈도의 유의한 차이는 없었다(표 4). DRD4 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 만족하였다($p>0.05$).

고 찰

본 연구는 정신분열병 환자들에서 도파민 D2, D3 및 D4 유전자 다형성과 항정신병 약물의 치료 반응과의 연관성을 조사하였다. DRD2 유전자 Ser311Cys 다형성, DRD3 유전자 Ser9Gly 다형성 및 DRD4 유전자 exon III의 48개 염기반복 다형성의 경우 반응군과 비반응군 사이에서 대립유전자 및 유전자형에 따른 빈도의 차이가 없었다.

이번 연구 결과는 DRD2 유전자 Ser311Cys 다형성,

Table 4. Genotype and allele frequencies of the DRD4 exon III repeat polymorphism

		Responders	Non-responders
		(N=141)	(N=59)
		N (%)	N (%)
Genotype*	2/2	1 (0.7)	1 (1.7)
	2/4	44(31.2)	17(28.8)
	2/5	1 (0.7)	1 (1.7)
	2/6	2 (1.4)	0 (0.0)
	3/4	3 (2.1)	0 (0.0)
	4/4	82(58.2)	37(62.7)
	4/5	5 (3.5)	1 (1.7)
	4/6	3 (2.1)	1 (1.7)
Allele †	4/7	0 (0.0)	1 (1.7)
	2	49(17.4)	20(16.9)
	3	3 (1.1)	0 (0.0)
	4	219(77.7)	94(79.7)
	5	6 (2.1)	2 (1.7)
	6	5 (1.8)	1 (0.8)
	7	0 (0.0)	1 (0.8)

* : Two-tailed Chi-square test : $\chi^2=6.028$, $df=8$, $p=0.644$, † : Two-tailed Chi-square test : $\chi^2=4.250$, $df=5$, $p=0.514$

DRD3 유전자 Ser9Gly 다형성, DRD4 유전자 exon III의 48개 염기반복 다형성 자체가 항정신병 약물의 치료 반응을 직접적으로 매개하는 것은 아닐 가능성이 있다고 해석할 수 있다. 또한 이들 유전자 다형성이 치료 반응에 영향을 주는 다른 유전자와 연관불균형(linkage disequilibrium)을 이루고 있어 치료 반응에 간접적으로 관여하고 있을 가능성도 배제하지 못한다.

Ohara 등²⁹⁾은 일본인에서 DRD2 유전자-141C Ins/Del 다형성과 치료 반응은 연관성이 없다고 보고하였고 Arranz 등⁴⁾은 중국인에서 DRD2 유전자-141C Ins/Del 다형성은 항정신병 약물의 치료 반응과 연관성이 없다고 하였다. Gaitonde 등³⁰⁾은 클로자핀의 치료 반응과 DRD3 유전자 Ser9Gly 다형성을 조사한 결과 연관성이 없음을 보고하였고, Shaikh 등³¹⁾은 클로자핀 약물 반응군과 비반응군에서는 DRD4 대립유전자의 빈도 차이가 없다고 보고하였다. 본 연구 결과에서도 도파민 유전자 다형성과 치료 반응과는 통계학적으로 상관관계가 없는 것으로 밝혀져 이러한 선행 연구들의 결과를 지지해 주고 있다. 그러나 Malgotra 등³²⁾은 DRD2 유전자의 5' 조절 부위에서의-141C Ins/Del 다형성을 조사한 연구에서 클로자핀으로 치료받고 있는 환자들 중 Del-allele이 없는 군에서 더 많은 정신병적 증상의 호전을 보였다고 보고하였고, Suzuki 등³³⁾은 DRD2 유전자 Taq I 다형성의 A1-allele이 양성 증상의 호전과는 상관관계가 있으나 음성 증상이나 인지 증상과는 연관이 없다고 보고하였다. Scharfetter 등¹⁶⁾은 DRD3 유전자 Ser9GLy 다형성을 조사하여 Gly9 대립유전자가 클로자핀의 치료 반응과 연관성이 있다고 보고하였다. Hwu 등³⁴⁾은 DRD4 유전자 exon III의 48개 염기쌍이 4회 반복하는 형태의 동형 대립형질(homozygosity)이 급성기의 좋은 치료 반응과 관해기의 좀 더 적은 음성 증상과 관련이 있다고 보고하였다.

이처럼 치료 반응과 연관된 많은 유전학적 연구 결과들이 보고되고 있으나 이들 결과가 지역, 인종, 국가 혹은 연구자에 따라서 많은 차이를 보이고 있다. 이에 대한 이유로는 다음과 같은 몇 가지 경우를 제시할 수 있겠다. 첫째, 정신분열병이라는 질환 자체가 다소 이질적인 여러 가지 증상들로 구성되어 있어 하나의 단일 질환으로 보기에 어려움이 있다는 점이다. Ban³⁵⁾은 정신분열병이 질병분류학, 정신약물학, 유전학 연구에서 생물학적으로 이질적인 집단을 포함하고 있고 이러한 이

질성을 해결함으로써 유전학 혹은 약물치료학의 연구에서 새로운 가능성을 제시해 줄 수 있을 것이라고 보고하였다. 둘째, 앞에서 언급한 것처럼 인종, 종족에 따라서 대립유전자의 빈도 차이를 보이므로 각 종족, 인종에 따른 유전자형의 특성을 고려해야 한다는 것이다. 우리나라의 경우 서구와 비교할 때 DRD4 유전자 다형성의 빈도가 낮아 이 유전자형의 영향이 충분히 반영되지 않았을 가능성이 있다.³⁶⁾ 또한 DRD2 유전자 Ser311Cys 다형성의 Cys 대립 유전자의 빈도도 서구에 비해 1.4~2.2%로 낮게 보고되었고³⁷⁾³⁸⁾ 본 연구에서도 4%로 낮은 빈도를 보였다. 따라서 향후 연구는 서구의 연구 결과에 따라 유전자를 조사하기 보다는 한국인의 유전자 배열 분석을 통하여 한국인에게 적합한 유전자 다형성을 찾아서 연구를 해야 할 것이다. 다양한 인종으로 이루어진 서구와는 달리 한국의 경우 인종적인 동질성을 가지고 있어 그 결과가 더 의미 있다고 할 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 약물 치료에 대해 미리 계획하지 않고 자연적인 치료 경과를 후향적으로 평가하였기 때문에 전향적 연구에 비해서 임상적 평가의 신뢰성이 떨어질 수 있다는 것이다. 이는 대상자들의 병록지에 기록된 정보의 정확성이 떨어지기 때문이다. 하지만 본 연구에서는 1명의 평가자가 일관된 기준에 의해 평가하였기 때문에 타당도는 높다고 볼 수 있다. 또한 Kim 등³⁹⁾이 지적한 것처럼 자연적인 연구는 임상 실제에서 일어나는 자연적인 치료 경과를 평가함으로써 실제적인 임상양상을 더 잘 반영할 수 있다는 장점이 있다. 둘째, 연구 대상의 수가 충분하지 못해서 낮은 빈도의 유전자 다형성 영향이 잘 나타나지 않았을 가능성이 있다. 즉 실제로는 상관관계가 있음에도 불구하고 표본 집단이 수적으로 충분하지 못해 그 결과가 의미 없는 것처럼 나타날 수 있다는 것이다. 셋째, 항정신병 약물에 대한 치료 반응을 평가하는 시기가 퇴원 시점을 기준으로 이루어졌다는 것이다. 환자의 치료 반응을 너무 일찍 평가하게 되면 치료 반응이 과소평가될 가능성이 있고 너무 늦게 평가를 하게 되면 정신분열병의 자연적인 경과가 반영될 가능성이 있다. 마지막으로, 항정신병 약물에 대한 치료 반응을 평가함에 있어 정신분열병의 양성 증상, 음성 증상 및 인지 증상 등으로 구분을 하여 평가하지 못했다는 점이다. 정신분열병의 증상들은 이질적이며 이러한 이질적 요소들이 항정신병 약물에 대한 치료 반응에도 다양한 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 따라서 향후에는 이러한 방법

론상의 문제들을 보완하여 단일의 항정신병 약물에 대한 전향적인 방법의 통제된 연구가 필요하다.

요 약

항정신병 약물의 치료 반응을 예측해 줄 수 있는 유전자 지표를 찾기 위한 최근의 많은 약물유전학 연구들은 일관된 결과를 보고하지 못하고 있다. 본 연구는 항정신병 약물의 치료 반응과 도파민 D2, D3 및 D4 수용체 유전자 다형성과 관련성을 조사하였다.

연구 대상은 18~60세에 해당되면서 정신분열병의 DSM-IV 진단기준을 만족하고 본 연구에 대해 서면 동의한 국립부곡병원의 입원 환자 200명이었다. 연구는 대상자들의 입원 당시 병록지를 검토하여 후향적으로 이루어졌다. 대상자들은 퇴원할 당시를 기준으로 약물치료 반응 정도에 따라 '반응군'과 '비반응군'으로 구분되었으며 양군 사이의 도파민 수용체 유전자 다형성 차이를 비교하였다.

대상자 200명 중에서 188명(94%)이 비전형 항정신병 약물을 사용하였고 반응군은 141명(70.5%)이었다. 도파민 D2 수용체 유전자 Ser311Cys 다형성, 도파민 D3 수용체 유전자 Ser9Gly 다형성, 도파민 D4 수용체 유전자 exon III의 48개 염기반복 다형성에서 반응군과 비반응군 사이의 대립유전자 및 유전자형 빈도의 차이를 보이지 않았다.

결론적으로 본 연구에서는 항정신병 약물의 치료 반응과 도파민 D2 수용체 유전자 Ser311Cys 다형성, 도파민 D3 수용체 유전자 Ser9Gly 다형성, 그리고 도파민 D4 수용체 유전자 exon III의 48개 염기반복 다형성과는 연관성이 없었다. 향후에는 단일의 항정신병 약물에 대한 전향적인 방법의 통제된 연구가 필요하다.

중심 단어 : 정신분열병 · 항정신병 약물 · 치료 반응 · 도파민 수용체 · 유전자 다형성.

참고문헌

1. Angermeyer ML, Goldstein JM, Kuehn L. Gender differences in schizophrenia: Rehospitalization and community survival. *Psychol Med* 1989;19:365-382.
2. Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Herrera JM, Kurtz NM, Cutler NR. Ethnicity and antipsychotic response. *Ann Pharmacother* 1997;31:1360-1369.

3. Cohen BM, Zubenko GS. Relevance of genetic variability to clinical psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:641-650.
4. Arranz MJ, Li T, Munro J, Liu X, Murray R, Collier DA, et al. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 1998;8:481-484.
5. Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001;158:802-804.
6. Jonsson E, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G. Lack of association between schizophrenia and alleles at the D3 receptor gene. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:345-349.
7. Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW, Rooney W, Clifton A, Kosmidis MH, et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: Haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry* 1998;3:72-75.
8. Cohen BM, Enmulat DJ, Centorrino F, Matthyse S, Konieczna H, Chu HM, et al. Polymorphism of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology* 1999;141:6-10.
9. Rao PA, Pickar D, Gejman PV, Ram A, Gershon ES, Gelernter J. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:912-917.
10. Tauscher J, Kapur S. Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: Lessons from neuroimaging studies. *CNS Drugs* 2001;15:671-678.
11. Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H, et al. Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* 1994;343:703-704.
12. Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001;158:802-804.
13. Zhang ZJ, Yao ZJ, Zhang XB, Chen JF, Sun J, Yao H, et al. NO association of antipsychotic agent-induced weight gain with a DA receptor gene polymorphism and therapeutic response. *Acta Pharmacol Sin* 2003;24:235-240.
14. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990;347:146-151.
15. Sokoloff P, Martres MP, Giros B, Bouthenet ML, Schwartz JC. The third dopamine receptor (D3) as a novel target for antipsychotics. *Biochem Pharmacol* 1992;43:659-666.
16. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;10:17-20.
17. Ebstein RP, Macciardi F, Serretti A, Blaine D, Verga M, Nebamov L, et al. Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. *Hum Hered* 1997;47:6-16.
18. Joobar R, Toulouse A, Benkelfat C, Lal S, Bloom D, Labelle A, et al. DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: An association study. *J Psychiatr Res* 2000;34:285-291.
19. Sanyal S, Van Tol HH. Review the role of dopamine D4 receptors in schizophrenia and antipsychotic action. *J Psychiatr Res* 1997;31:219-232.
20. Gelernter J, Kennedy JL, Van Tol HH, Civelli O, Kidd KK. The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics* 1992;13:208-210.
21. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 variants in the human population. *Nature* 1992;358:149-152.
22. Makoff AJ. Echoes of D4 receptor repeats. *Nature* 1992;360:424.
23. Rietschel M, Naber D, Oberlander H, Holzbach R, Fimmers R, Eggermann K, et al. Efficacy and side-effects of clozapine: Testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:491-496.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.p.273-290.
25. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr. Sodium valproate: Its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:16-24.
26. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE Jr, Frankenberg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:411-414.
27. Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerover A, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 1992;29:858-860.
28. Nanko S, Hattori M, Ikeda K, Sasaki T, Kazamatsuri H, Kuwata S. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia [letter]. *Lancet* 1993;341:689-690.
29. Ohara K, Nagai M, Tani K, Nakamura Y, Ino A. Functional polymorphism of -141C Ins/Del in the dopamine D2 receptor promoter and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998;81:117-123.
30. Gaitonde EJ, Morris A, Sivagnanasundaram S, Mckenna PJ, Hunt DM, Mollon JD. Assessment of association of D3 dopamine receptor MscI polymorphism with schizophrenia: Analysis of symptom ratings, family

- history, age at onset, and movement disorders. *Am J Med Genet* 1996;67:455-458.
31. Shaikh S, Collier D, Kerwin RW, Pilowsky LS, Gill M, Xu WM, et al. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* 1993;341:689-690.
 32. Malgotra AK, Buchanan RW, Kim S, Kestler L, Breier A, Pickar D. Allelic variation in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene and clozapine response. *Schizophrenia Res* 1999;36:92-93.
 33. Suzuki A, Mihara K, Kondo T, Tanaka O, Nagashima U, Otani K, et al. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq I A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2000;10:335-341.
 34. Hwu HG, Hong CJ, Lee YL, Lee PC, Lee SF. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:483-487.
 35. Ban TA. Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia A history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:753-762.
 36. Lee HJ, Lee HS, Kang HY, Kim L, Lee MS, Suh KY, et al. Association between dopamine receptor D4 polymorphisms and novelty seeking personality trait in a Korean population. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:630-637.
 37. Lee BH, Chee IS, Shin SC. Association of dopamine D2 receptor Ser311→Cys311 polymorphism with Korean schizophrenic patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:742-749.
 38. Hur TW, Chee IS, Lee YH. No Association between DRD2 polymorphism Ser311/Cys311 and Bipolar Disorder in Korean Population. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:1488-1493.
 39. Kim BS, Joo YH, Kim CY, Park JH, Song KY, Han OS. Association Study between 5-HT2A Receptor and DRD3 Receptor Gene Polymorphism and Clinical Response to Atypical Antipsychotics in Patients with Schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:409-420.