

# 한국인 강박장애와 단가아민 산화효소 A 유전자 다형성과의 관련성

고민정<sup>1</sup> · 김세주<sup>1,2</sup> · 김찬형<sup>1,2</sup>  
연세대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>1</sup> 의학행동과학연구소<sup>2</sup>

## ABSTRACT

### Relationship between Obsessive-Compulsive Disorder and Monoamine Oxidase-A Genetic Polymorphisms in a Korean Population

Min-Jung Koh, MD,<sup>1</sup> Se Joo Kim, MD<sup>1,2</sup> and Chan-Hyung Kim, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, <sup>2</sup>Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objective :** There is increasing evidence that obsessive-compulsive disorder (OCD) is a multidimensional and heterogeneous disorder mediated by a range of different factors, including genetic variation. Our aim was to investigate the possible association of OCD with monoamine oxidase-A (MAO-A) gene polymorphisms in a Korean population. **Methods :** Patients with OCD (N=121) and normal individuals (N=276) participated. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood of all subjects, and genotypes were determined. Males and females were treated as separate groups because the MAO-A gene is located on the X chromosome. MAO-A genotypes and allele frequencies were compared with the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) factor scores of both groups. **Results :** Male OCD patients exhibited a higher frequency of allele 3.00 and a lower frequency of allele 4.00 than did normal male patients. Additionally, male patients with allele 4.00 scored higher for YBOCS factor 1 (obsession: hoarding ; compulsion : counting, repeating, hoarding, ordering) than did those with allele 3.00. **Conclusions :** The MAO-A gene may be associated with the development of OCD in males. Further study is necessary to evaluate the relationship between OCD and MAO-A genetic polymorphisms. (Korean J Psychopharmacol 2008;19(4):226-232)

**KEY WORDS :** Monoamine oxidase-A · Polymorphism · Obsessive-compulsive disorder.

## 서 론

최근 강박장애의 발생에 신경화학적, 신경해부학적 기전들이 관여한다는 여러 증거들이 보고되고 있다. 지금까지 보고된 강박장애에 대한 가족 연구, 쌍생아 연구, 분리

연구(segregation study) 등을 살펴보면 유전적인 요소들이 강박장애의 원인에 어떠한 역할을 할 것이라는 점이 강력히 시사되고 있다.<sup>1)</sup> 특정한 유전자 위치(locus)에서 대립 형질의 빈도(allele frequencies)의 차이를 파악하기 위해 사례-대조군 방법(case-control study)을 이용한 방법인 관련 연구(association study)가 최근 강박장애를 비롯한 복합적인 증상을 가지는 정신장애의 유전적 요소를 분석하기 위한 방법 중 하나로 사용되어 왔다.

현재까지 강박장애와 관련이 있다고 알려진 신경화학 물질로 세로토닌(5-HT) 가설<sup>2)</sup>과 도파민(DA) 가설이 있다.

접수일 : 2008년 4월 21일/수정일 : 2008년 5월 14일  
게재확정일 : 2008년 5월 18일  
교신저자 : 김찬형, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92  
연세대학교 의과대학 정신과학교실  
전화 : (02) 2019-3340 · 전송 : (02) 3462-4304  
E-mail : spr88@yuhs.ac

세로토닌 가설은 세로토닌 재흡수 억제제가 강박장애의 치료에 탁월한 효과를 보인다는 것에 근거하는 것이며<sup>3)</sup> 세로토닌 재흡수 억제제에 반응하지 않는 환자들 중 일부가 도파민 수용체 억제제인 항정신병 약물을 추가했을 때 효과를 보이는 것에 근거한 것이 도파민 가설이다.<sup>4,5)</sup> 한편, 세로토닌과 도파민은 단가아민 산화효소 A(monoamine oxidase-A, MAO-A)에 의해서 대사된다. 따라서 강박장애의 병태생리에 MAO-A가 영향을 미칠 가능성이 있을 것으로 생각된다. 기존에 MAO-A 억제제가 강박장애 환자군 중 일부에서 효과가 있으므로 MAO-A가 강박장애와 연관이 있다는 연구들도 보고되었지만,<sup>6-11)</sup> 연관성이 없다는 보고들<sup>12,13)</sup>도 있어 일치되지 않는 결과를 보였다.

지금까지 MAO-A 유전자의 여러 다형성(variable number tandem repeat(이하 VNTR), Fnu4HI-RELP, EcoRV 등)과 여러 정신 질환과의 연관성이 연구<sup>14,15)</sup>되었는데, 강박장애와는 MAO-A 유전자의 다형성 중에서 기능적으로 의의가 있다고 알려진 EcoRV가 주로 연구되었다. 그러나 MAO-A의 다형성 중의 하나인 VNTR이 주의력 결핍 과다행동 장애, 공황장애, 알코올 의존, 니코틴 의존, 우울증, 정신분열증 등의 여러 정신 질환 및 공격성, 충동성, 성격 특성 등과의 관련성이 있다는 결과들<sup>16-19)</sup>이 보고되었다. 때문에 MAO-A VNTR 다형성이 유전자 전사에 유의미한 영향을 미쳐 MAO-A 유전자의 기능적 효과로 작용할 것이라는 의견이 제시되고 있다.<sup>20)</sup> 또한, 알코올 의존이라는 같은 질환에서도 인종에 따라 일치되지 않는 결과<sup>21,22)</sup>들이 보고되어 인종적 차이의 가능성을 배제할 수 없을 것이라 생각된다.

따라서, 본 연구에서는 동질한 인종인 한국인을 대상으로 강박장애 환자에서 X 염색체에 존재하는 MAO-A VNTR 유전자형의 빈도를 성별에 따라 분류하고, 환자군과 정상 대조군을 비교, 유전자형에 따른 강박 요인들의 심각도를 비교해보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

#### 1) 강박장애군

연세대학교 의과대학 영동 세브란스 병원과 한림대학

교 의과대학 성심병원 정신과에 내원한 강박장애 환자 121명(남자 80명, 여자 41명)을 대상으로 하였다. 환자군 내에 친인척 관계인 대상은 없었으며 연구에 참여한 모든 환자들에게 동의서를 받았다. 강박장애 및 동반 질환의 진단은 Structured Clinical Interview for Diagnosis(이하 SCID)를 사용하여 확진하였다. 만성적인 운동장애나 무도증이 동반되어 있는 경우, 정신분열병 등 정신병적 장애를 가지고 있는 경우, 강박장애와의 감별이 어려운 신체변형장애의 과거력이나 현 병력을 가지고 있는 경우, 최근 6개월간 알코올 및 다른 물질 의존의 증거가 있는 경우, 뇌수술이나 뇌염, 뇌손상의 병력이 있는 경우에는 연구 대상에서 제외하였다. 이 연구는 영동 세브란스병원과 한림대학교 성심병원 임상연구심의 기구 심의를 통과하였다. 환자 및 정상 대조군 모두에게 연구의 목적과 방법을 충분히 설명하였고 동의서를 제출한 경우에만 연구에 참여하도록 하였다.

#### 2) 정상 대조군

정상 대조군은 한림대학교 의과대학 성심병원과 안양시 정신보건센터, 그리고 모 부대에 근무 중인 자원자를 대상으로 모집하였으며, 정신과 의사 또는 훈련 받은 간호사의 면접을 통해 정신적 질환이 없으며 강박장애의 가족력이 없는 경우만 포함시켰다. 또한 면담에서 놓칠 수 있는 잠재적인 우울 증상과 강박 증상을 비롯한 불안 증상을 가진 대상들을 제외하기 위해 자기보고식 검사인 Beck Depression Inventory(이하 BDI)와 Beck Anxiety Inventory(이하 BAI)를 적용하였고, BDI 21점 이상, BAI 22점 이상인 대상들도 연구에서 제외하여, 276명(남자 138명, 여자 138명)이 분석에 포함되었다.

## 2. 연구방법

### 1) 임상 양상의 평가

임상 양상의 평가와 강박증상의 정도는 Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale(이하 YBOCS)<sup>23)</sup>과 YBOCS checklist<sup>24)</sup>를 사용하여 평가하였다.

YBOCS checklist는 이전 Kim 등<sup>25)</sup>의 연구 결과에 따라 첫 번째 강박요인(요인 1)에는 저장에 대한 강박사고

와 숫자세기, 반복, 저장, 명령에 대한 강박행동 항목이 포함되었고, 두 번째 강박요인(요인 2)에는 오염에 대한 강박사고와 청력에 대한 강박행동 항목이 포함되었다. 세 번째 강박요인(요인 3)에는 공격적 강박사고와 성적 강박사고 항목이 포함되었고 네 번째 강박요인(요인 4)에는 종교적 강박사고와 신체적 강박사고 항목이 포함되었다. 각 요인에 포함되는 항목들의 요인 적재량(factor loading)에 각 응답 값의 표준화 값을 곱하여 자료를 구하고 해당 요인에 속한 모든 지표들을 합산하였고, 이를 다시 표준화하여 요인 점수(factor score)를 구하였다.

### 2) 혈액의 채취 및 DNA 처리

강박장애 환자와 정상 대조군의 말초 정맥에서 혈액을 채취하여 EDTA 처리된 튜브에 넣은 뒤, 실험할 때까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 냉동 보관하였다. 냉동 보관된 혈액을 상온에서 녹인 뒤, 혈액 3 ml와 세포 용해 용액 9 ml를 15 ml 튜브에 넣고 잘 섞어 10분 동안 실온에서 반응시킨 다음 3,500 rpm에서 10분간 원심분리시켜 genomic DNA가 포함된 상층액을 깨끗한 15 ml 튜브에 옮기고 이소프로판올(isopropanol)을 3 ml 첨가한 후 부드럽게 섞었다. 다시 3,500 rpm에서 5분간 원심분리하였고, 펠릿에 70% 알코올을 섞어 세척한 뒤 펠릿을 공기 중에 말렸다. 여기에 250  $\mu\text{l}$  DNA rehydration solution을 첨가하여  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 24시간 녹인 후 얻어진 DNA를 중합효소연쇄반응까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다.

### 3) 유전자 형별(Genotyping)

추출한 genomic DNA를 주형으로 하여 PCR 증폭을 시행하였다. PCR 증폭을 위해 사용한 시발체(primer)로 5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3'와 5'-GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA-3'를 사용하였다.<sup>26)</sup> 중합효소연쇄반응은 총 20  $\mu\text{l}$ 로 반응시키며, genomic DNA 48 ng, 시발체 각각 10 pmol, 200  $\mu\text{M}$  dNTPs, 1X pfu PCR buffer(솔젠트, 한국), Taq polymerase 1U/20  $\mu\text{l}$ (GENENMED, U.S.A), DMSO 5%(DUCHEFA, U.S.A)를 잘 섞은 후 반응시켰다. PCR 조건은 최초  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 15분간 열변성시킨 후, 열변성  $95^{\circ}\text{C}$  20초, 결합반응  $62^{\circ}\text{C}$  20초, 연장반응  $72^{\circ}\text{C}$  30초의 주기를 35회 반복한 다음, 마지막으로  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 10

분간 연장반응을 시행하였다. 증폭된 DNA를 2.5% 아가로스 젤(agarose gel)에서 전기영동을 한 뒤 ethidium bromide(1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Sigma)로 염색하여 자외선 투광기로 띠를 확인하고 DNA 분자표식자(molecular marker)와 비교하여 유전자형을 판별하였다.

### 4) 통계분석

MAO-A 유전자형의 강박장애 환자군과 정상 대조군 사이의 빈도 비교는  $\chi^2$ 검증을 통해 분석하였다. 유전자형에 따른 YBOCS checklist로부터 추출된 4가지 요인들의 점수와 YBOCS 총 점수의 비교는 남자의 경우 t-test를, 여자의 경우는 one-way ANOVA를 사용하여 분석하였다. 모든 통계 처리는 SPSS 11.0(window version, Chicago, U.S.A)을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 강박 장애군과 정상 대조군의 나이 및 성별

연구에 참여한 121명의 강박장애 환자군 중 남자는 81명(66.9%), 여자는 40명(33.1%)이었으며, 정상 대조군은 남자와 여자 모두 138명이었다. 남자 강박장애 환자군의 평균 나이는  $30.6 \pm 9.7$ 세, 남자 정상 대조군의 평균 나이는  $26.4 \pm 5.2$ 세로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다( $p < 0.001$ ). 여자 강박장애 환자군의 평균 나이는  $32.9 \pm 9.4$ 세, 여자 정상 대조군의 평균 나이는  $28.4 \pm 6.1$ 세로 역시 두 군 간에 유의한 차이를 보였다( $p < 0.001$ ).

### 2. 강박 장애군과 정상 대조군의 MAO-A 유전자형 빈도

강박 장애군과 정상 대조군의 MAO-A 유전자형 빈도는 모두 Hardy-Weinberg Equilibrium의 분포를 따랐다. MAO-A는 X 염색체에 있으므로 남자는 두 개의 대립 유전자 및 유전자형이 존재하고, 여자는 두 개의 대립유전자 및 세 개의 유전자형이 존재하므로, 성별에 따라 나누어 각각 분석하였다.

남자의 경우, 강박 장애 환자군에서 3R 대립 유전자의 빈도가 유의하게 높았다( $p = 0.019$ ) (표 1). 여자의 경우에는 강박 장애 환자군과 정상 대조군 두 군 간에 유전자형의 빈도가 유의한 차이를 보이지 않았다( $p = 0.265$ ) (표 1).

### 3. MAO-A 유전자형에 따른 강박요인들의 심각도

강박장애 남자 환자군에서 요인 2, 요인 3 및 요인 4의 평균값은 3R 대립 유전자군, 4R 대립 유전자군 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 요인 1의 평균값은 4R 대립 유전자를 가진 강박장애 남자 환자군에서 3R 대립 유전자를 가진 군에 비해 유의하게 높았다 ( $p=0.028$ ) (표 2). 강박장애 여자 환자군에서는 요인 1, 요인 2, 요인 3 및 요인 4의 평균값은 3/3, 3/4, 4/4 세 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 2).

## 고 찰

본 연구에서 남자의 경우 강박장애 환자군에서 3R 대립 유전자의 빈도가 정상 대조군보다 유의하게 높았으며, 4R 대립 유전자의 빈도는 유의하게 낮았다. 또한, 저장에 대한 강박사고와 숫자세기, 반복, 저장, 명령에 대한 강박행동을 나타내는 요인 1의 평균값도 4R 대립 유전

자 남자 환자군에서 3R 대립 유전자 남자 환자군에 비해 의미있게 높았다. 이와 달리 여자의 경우는, 유전자형의 빈도나 강박요인들의 심각도에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

기존의 해외 연구에서 Camarena 등<sup>9)</sup>은 남아프리카의 백인종을 대상으로 강박장애와 MAO-A 유전자의 EcoRV variant와의 관련성을 연구한 결과, 남자 강박장애 환자군에서 유의미하게 EcoRV variant의 높은 활성의 T 대립형질의 빈도가, 여자의 경우 낮은 활성의 C 대립형질의 빈도가 유의미하게 높았다고 보고했으며, Grados 등<sup>10)</sup>의 연구에서도 이와 동일한 결과가 보고되었다. 또한, Karayiorgou 등<sup>11)</sup>은 강박장애와 MAO-A의 Fnu4HI (in exon 8) 다형성을 연구한 결과, 남자 환자의 경우 높은 활성을 나타내는 MAO-A 297CGG 대립형질의 빈도가 높게 나타났다. 한편, Zhang 등<sup>12)</sup>의 연구에서처럼 강박장애와 MAO-A 유전자와의 연관성에 대해서 유의하지 않다는 보고들도 있다. 여러 연구를 통해 강박장애에서의 MAO-A 유전자 다형성과 성별과의 관련성 또한 검증되고 있으나,<sup>9,11)</sup> Hemmings 등<sup>13)</sup>은 MAO-A 유전자 다형성에서 환자-대조군 연구를 실시한 결과 전반적인 특징면에서, 성별 특이적인 연관성, 유전형과 대립형질의 빈도에 있어서 유의할 만한 연관성이 없다는 것이 관찰되기도 하여, MAO-A 유전자의 다형성과 강박장애와의 연관성에 대한 보고가 일관성을 가지지 못하고 있는 것이 실정이다. 본 사례-대조군 연구의 목적은 유전적으로 비교적 동질한 인종인 한국인을 대상으로 강박장애와 MAO-A 유전자의 VNTR 다형성과의 관련성을 밝히는 것이었다.

**Table 1.** Frequency of genotypes of monoamine-oxidase A gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder patients and controls

	Patients		Controls		
Male	N=81		N=138		$\chi^2=5.505$ d.f=1 $p=0.019^*$
3R	52 (64.2%)	66 (47.8%)			
4R	29 (35.8%)	72 (52.2%)			
Female	N=40		N=138		$\chi^2=2.654$ d.f=2 $p=0.265$
* 3/3	7 (17.5%)	42 (30.4%)			
3/4	22 (55.0%)	66 (47.8%)			
* 4/4	11 (27.5%)	30 (21.7%)			

\* :  $p<0.05$

**Table 2.** Comparisons of genotypes of monoamine-oxidase A gene according to factor scores of Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) checklist in obsessive-compulsive disorder patients

	Factor score	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
Male	3R (N=52)	-0.02±0.77	-0.11±0.79	0.05±0.82	-0.17±0.69
	4R (N=29)	0.20±0.97	0.09±1.07	0.29±0.81	0.00±0.90
	p-value	0.028*	0.127	0.663	0.265
Female	3/3 (N=7)	0.07±0.86	0.65±1.23	0.81±0.74	0.27±1.23
	3/4 (N=22)	0.08±0.96	0.60±0.51	0.08±0.92	0.22±1.05
	4/4 (N=11)	-0.40±0.66	0.13±0.74	-0.31±0.83	0.11±0.79
	p-value	0.335	0.100	0.166	0.934

Factor 1 : hoarding/repeating, Factor 2 : contamination/cleaning, Factor 3 : aggressive/sexual, Factor 4 : religious/somatic. t-test for male, oneway ANOVA for female. \* :  $p<0.05$

본 연구에서는 강박 장애 남자 환자군에서 대립형질 3R의 빈도가 4R에 비해 유의하게 높았으며, 강박행동 중 요인 1(저장에 대한 강박사고와 숫자세기, 반복, 저장, 명령에 대한 강박행동 항목)의 심각성 정도가 4R 군에서 유의미하게 높은 결과가 나와 여자 환자군에서와는 다른 결과를 보였다. 이는 여자 강박장애 환자군의 표본수가 남자 강박장애 환자군의 50% 정도로 적었기 때문일 가능성도 배제할 수는 없으나, 기존의 연구들을 살펴보면, 강박장애 질환이 성별에 있어서 원인적인 면, 임상적인 면에서 차이가 있기 때문일 가능성이 더욱 높을 것으로 생각된다.

성별에 따른 신체생리학적 차이로 인해 같은 원인에서 서로 다른 특이적인 질환이 발현될 수도 있으며, 강박장애라는 한 질환에서도 성별에 따라 다르게 표현될 수도 있다는 보고가 많이 있다.<sup>27)</sup> 특히 Zohar 등<sup>28)</sup>은 강박장애에서 성적인 요소, 즉 여성 고유의 유전적인 요소, 호르몬의 차이뿐 아니라 사고나 행동의 차이 등에 따라 서로 다른 임상 양상의 발현을 보일 수 있다고 하였다. 강박장애의 발현에 성별의 차이가 나타날 수 있는 여러 가지 가설 중에서 성염색체와 에스트로겐<sup>29)</sup>의 역할에 대한 언급이 많이 제시되고 있다. Fink 등,<sup>30)</sup> Shughrue 등<sup>31)</sup>의 연구에 의하면, 에스트로겐이 중추신경계에서 신경조절 작용을 하고, 세로토닌, 도파민, NMDA, GABA와 같은 다양한 수용체에 작용한다는 보고들이 있으며, 강박장애의 발현에 관련이 있다는 연구가 많이 행해진 세로토닌 체계에 작용을 하여 성별에 따른 다양한 임상적 양상의 차이를 보일 수 있을 것이라는 가설이 본 연구의 결과를 뒷받침해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 남자 강박장애 환자군의 평균 나이는 30.60±9.71세, 남자 정상 대조군의 평균 나이는 26.37±5.16세이며, 여자 강박장애 환자군의 평균 나이는 32.94±9.37세, 여자 정상 대조군의 평균 나이는 28.38±6.12세로 남녀 모두 강박장애 환자군과 정상 대조군 두 군 간에 유의미한 차이를 보였다는 점이다. 그러나 강박장애가 국내에서 약 0.37~2.29%로 보고되는 질환으로 본 연구에서 정상 대조군으로 포함된 대상 중에서도 후에 강박장애가 발병하여 환자로 진단받게 될 가능성도 있고, 본 연구가 유전자 연구이므로, 나이에서의 유의미한 차이는 결과에 유의미

한 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 또한 환자군과 정상 대조군의 나이를 보정했을 경우에도 결과에는 큰 변화가 없었다. 둘째, 연구 대상군의 크기가 연구 결과를 일반화시키기에는 충분하지 않다. 강박장애 환자가 정상 대조군에 비해 충분히 크지 않을 때 상대적으로 적은 표본 크기로 인해 연구의 검증력이 약화될 수 있다는 것이다. 이러한 경우 강박장애의 발생에 주요한 영향을 미치는 유전자만 확인이 가능할 수 있으므로, 본 연구에서 유의미하지 않다는 결과가 나온 항목에서도 MAO-A 유전자가 어떤 영향을 미치고 있을지도 모른다는 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 생각된다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 한국인 강박장애군을 대상으로 강박장애의 발병과 MAO-A 유전자 다형성과의 연관성을, 성별을 분리하여 관찰한 연구라는 점에서 의의가 있다고 하겠다. 본 연구는 MAO-A 유전자 다형성이 남자 강박장애 환자의 발병과 관련되었을 가능성, 남자 강박장애 환자에서 강박요인의 일부 증상의 심각도와 관련되었을 가능성을 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 향후 더욱 많은 환자를 대상으로 임상적 변인을 포함한 추가적인 연구를 통해 MAO-A 유전자 다형성과 강박장애와의 관련성을 알아보는 것이 필요하다.

## 요 약

**연구목적** : 강박장애가 서로 다른 원인으로부터 파생된 여러 요소들이 얽혀 있는 다차원적이고(multidimensional), 서로 이질적인(heterogenous) 상태로 보아야 한다는 주장이 설득력을 얻으면서 특정한 유전자 위치(locus)에서 대립형질의 빈도(allele frequencies)의 차이를 파악하여 그 연관성을 알아보려고 하는 연구가 진행되어 왔다. 이번 연구의 목적은 강박장애와의 관련성이 논의되고 있는 후보 유전자 중 단가아민 산화효소 A(MAO-A) 유전자 다형성과 강박장애와의 연관성을 알아보려고 하였다.

**방 법** : 강박장애 환자 121명과 정상 대조군 276명을 대상으로 하였으며, 말초혈액으로부터 DNA를 분리하여 다중중합효소 연쇄 반응을 통해 MAO-A 유전자형을 판별하였다. MAO-A 유전자가 X 염색체에 위치하고 있기 때문에 성별을 구분하여 강박장애 환자군과 정

상 대조군을 비교하였다. 강박장애군과 정상 대조군의 유전자형의 빈도 및 강박요인들의 심각도를 비교하였다.

**결 과 :** 남자의 경우 강박장애 환자군에서 3R 대립유전자의 빈도가 정상 대조군보다 유의하게 높았으며, 4R 대립유전자의 빈도는 유의하게 낮았다. 또한, 저장에 대한 강박사고와 숫자세기, 반복, 저장, 명령에 대한 강박행동을 나타내는 요인 1의 평균값은 4R 대립유전자의 남자 환자군에서 3R 대립유전자의 남자 환자군에 비해 의미 있게 높았다.

**결 론 :** 본 연구는 MAO-A 유전자 다형성이 남자 강박장애 환자의 발병과 관련되었을 가능성, 강박요인의 일부 증상의 심각도와 관련되었을 가능성을 제시한다. 향후 이에 대한 추가적인 연구를 통해 MAO-A 유전자 다형성과 강박장애와의 관련성에 대한 자료를 확립할 필요가 있다.

**중심 단어 :** 단가아민 산화효소 A · 유전자 다형성 · 강박장애.

## 참고문헌

- 1) Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet* 2002;114:347-353.
- 2) Stein DJ. Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder: implications for conceptualizing putative obsessive-compulsive and spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:545-562.
- 3) Zohar J, Chopra M, Sasson Y, Amiaz R, Amital D. Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:92-100.
- 4) Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:53-60.
- 5) Brambilla F, Perna G, Bussi R, Bellodi L. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:301-310.
- 6) Dominguez RA, Mestre SM. Management of treatment-refractory obsessive compulsive disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1994;55 (suppl):86-92.
- 7) Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1261-1264.
- 8) McDougle CJ, Goodman WK, Price LH. The pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1993;26 (suppl 1):24-29.
- 9) Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gomez A, de La Fuente JR, Nicolini H. Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2001;105:279-282.
- 10) Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain Dev* 2003;25 (suppl 1):S55-61.
- 11) Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, et al. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1178-1189.
- 12) Zhang L, Liu X, Li T, Yang Y, Hu X, Collier D. Molecular pharmacogenetic studies of drug responses to obsessive-compulsive disorder and six functional genes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2004;21:479-481.
- 13) Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, et al. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:93-98.
- 14) Syagailo YV, Stober G, Grasse M, Reimer E, Knapp M, Jungkunz G, et al. Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 2001;105:168-171.
- 15) Shih JC, Thompson RF. Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior. *Am J Hum Genet* 1999;65:593-598.
- 16) Jonsson EG, Norton N, Forslund K, Mattila-Evenden M, Ryländer G, Asberg M, et al. Association between a promoter variant in the monoamine oxidase A gene and schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;61:31-37.
- 17) Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999;8:621-624.
- 18) Du L, Bakish D, Ravindran A, Hrdina PD. MAO-A gene polymorphisms are associated with major depression and sleep disturbance in males. *Neuroreport* 2004;15:2097-2101.
- 19) Jin Y, Chen D, Hu Y, Guo S, Sun H, Lu A, et al. Association between monoamine oxidase gene polymorphisms and smoking behavior in Chinese males. *Int J Neuropsychopharmacology* 2005;4:1-8.
- 20) Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998;103:273-279.
- 21) Lu RB, Lee JF, Ko HC, Lin WW, Chen K, Shih JC. No association of the MAOA gene with alcoholism among Han Chinese makes in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:457-461.
- 22) Contini V, Marques FZ, Garcia CE, Hutz MH, Bau CH. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian Sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:305-308.
- 23) Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Mazure C, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
- 24) Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Mazure C, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-1016.
- 25) Kim SJ. Dimensional analyses of the Yale-Brown obsessive-compulsive scale and Yale-Brown obsessive-compulsive scale checklist. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:339-345.
- 26) Jonsson EG, Norton N, Forslund K, Mattila-Evenden M, Ryländer G, Asberg M, et al. Association between a promoter variant in the monoamine oxidase A gene and schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;61:31-37.
- 27) Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder: the Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry* 1994;55 (suppl):5-10.
- 28) Zohar J, Gross-Isseroff R, Hermesh H, Weizman A. Is there

강박장애와 단가아민 산화효소 A 유전자 다형성

- sexual dimorphism in obsessive-compulsive disorder? Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:845-849.
- 29) Beyer C. *Estrogen and the developing mammalian brain. Anat Embryol (Berl)* 1999;199:379-390.
- 30) Fink G, Sumner BE, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. *Sex steroid control of mood, mental state and memory. Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:764-775.
- 31) Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. *Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and-beta mRNA in the rat central nervous system. J Comp Neurol* 1997;388:507-525.