

강박장애와 세로토닌 수송체  
유전자다형성과의 관련성

연세대학교 대학원

의 과 학 과

김 세 주

강박장애와 세로토닌 수송체  
유전자다형성과의 관련성

연세대학교 대학원

의 과 학 과

김 세 주

강박장애와 세로토닌 수송체  
유전자다형성과의 관련성

지도 이 홍 식 교수

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2004 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 과 학 과

김 세 주

# 김세주의 박사학위논문을 인준함

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2004 년 6 월 일

## 감사의 글

논문을 마치기까지 끊임없이 격려해 주시고 이끌어 주신 이홍식 교수님께 진심으로 감사드립니다. 모든 과정마다 많은 도움을 주신 김찬형 선생님께도 특별한 감사를 드립니다. 논문 심사과정에 많은 관심을 보여 주신 이병인 교수님, 이명식 교수님, 김동구 교수님께 감사를 드립니다.

같은 길을 걸어가는 누나와 매형, 그리고 언제나 저를 믿고 지원해 주시는 아버지께 이 논문이 작은 기쁨이 되었으면 합니다. 제게 항상 든든한 힘이 되고 늘 기쁨이 되는 가장 사랑하는 아내 진희와 아들 호성이에게 이 논문을 드립니다.

하늘에서 부족한 아들을 자랑하며 가장 기뻐하실 어머니... 어머니 사랑합니다.

저자 씬

## 차 례

국문요약 .....	1
I. 서론 .....	3
II. 재료 및 방법 .....	8
1. 연구대상 .....	8
2. 연구방법 .....	9
가. 임상양상의 평가 .....	9
나. 유전자 분석 .....	10
(1) 혈액의 채취 및 DNA 분리 .....	10
(2) 유전자형별 .....	11
다. 통계분석 .....	12
III. 결과 .....	13
1. 강박장애군과 정상 대조군의 나이 및 성별 비교 .....	13
2. 강박장애군과 정상 대조군의 5-HTTLPR 유전자형 및 대립형질 빈도 비교 .....	13
3. 조기 발병군과 후기 발병군의 5-HTTLPR 유전자형 및 대립형질 빈도 비교 .....	15
4. 강박증상의 요인 분석 .....	16
5. 5-HTTLPR 유전자형에 따른 강박요인들의 심각도 분석 .....	18
6. 5-HTTLPR 유전자형에 따른 Y-BOCS 점수 및 우울증상, 전반적 기능의 비교 .....	19
IV. 고찰 .....	21
V. 결론 .....	26
참고문헌 .....	27
영문요약 .....	32

## 그림 차례

- 그림 1. PCR amplification products generated with primers flanking the 5-HTTLPR from genomic DNA of OCD and control subjects ..... 12

## 표 차례

- 표 1. Demographic characteristics of obsessive-compulsive disorder patients and control ..... 13
- 표 2. Genotype and allele frequency of 5-HTT gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder patients and controls ..... 14
- 표 3. Sex distribution and genotype and allele frequency of 5-HTT gene polymorphism in early onset and late onset obsessive-compulsive disorder patients ..... 16
- 표 4. Four factors solution for obsessive-compulsive disorder patients ..... 17
- 표 5. Comparisons of factor scores between obsessive-compulsive disorder patients with S- and L-genotype ..... 19
- 표 6. Comparisons of obsessive-compulsive, depressive symptoms and global function between obsessive-compulsive disorder patients with S- and L- genotype ..... 20

## 국문요약

### 강박장애와 세로토닌 수송체 유전자다형성과의 관련성

강박장애의 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 그러나 최근에는 강박장애의 발생에 어떤 특별한 신경화학적, 신경해부학적 기전들이 관여한다는 여러 증거들이 보고되고 있다. 또한 비록 유전 방식까지 밝혀진 단계는 아니지만, 지금까지 보고된 강박장애에 대한 가족연구, 쌍생아 연구, 분리 연구 등을 살펴 보면 유전적인 요소들이 강박장애의 원인에 어떠한 역할을 할 가능성을 강력히 시사하고 있다. 최근에는 강박장애의 치료에 세로토닌 재흡수 억제제가 독특한 효과를 보인다는 임상적 사실에 근거하여 세로토닌 조절과 관련된 몇 가지 후보유전자들이 강박장애의 발생에 중요한 역할을 할 것이라고 추측되고 있다. 그 중 대표적인 후보유전자가 세로토닌 수송체 유전자다형성이다. 따라서 본 연구의 목적은 세로토닌 수송체 유전자다형성과 강박장애와의 관련성을 알아보려고 하였다.

본 연구에서는 95명의 강박장애 환자와 119명의 정상 대조군을 선정하였고 이들의 혈액으로부터 유전자를 추출한 후 세로토닌 수송체 유전자다형성 부위의 유전자형의 빈도를 비교하였다. 그리고 발병 연령 17세를 기준으로 강박장애 환자를 조기 발병군과 후기 발병군으로 구분하였고 두군 사이의 유전자형 빈도 분포를 비교하였다. 또한 주성분 분석을 통해 YBOCS checklist로부터 5개의 요소를 추출하였고 세로토닌 수송체 유전자형과의 관계를 조사하였다.

본 사례-대조군 연구에서는 한국인에서 세로토닌 수송체 유전자다형성의 유전자형과 강박장애 발생과의 연관성을 관찰하지 못하였다. 그러나 조기 발병군에서 후기 발병군에 비해 세로토닌 수송체 L 유전자형(1/s+1/1)의 비율이 의미 있게 높았다. 또한 1/s 유전자형의 비율과 1 대립형질의 비율이 높은 경향성을 보였다. 또한 강박장애 환자들 중 L 유전자형을 가진 군에서 종교적/신체적 강박요인 점수가 S 유전자형을 가진 군에 비해 높았다.

결론적으로 세로토닌 수송체 유전자다형성에서 각 유전자형의 빈도는 강박장애군과 정상군 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 세



로토닌 수송체 유전자다형성의 L 유전자형은 강박장애의 발병 시기 그리고 증상들 중 특정 요인의 심각도에 부정적(negative)인 영향을 미칠 것으로 생각되었다.

---

핵심 되는 말 : 세로토닌 수송체, 유전자다형성, 강박장애, 조기 발병, 후기 발병, 주성분 분석

# 강박장애와 세로토닌 수송체 유전자다형성과의 관련성

<지도교수 이 홍 식>

연세대학교 대학원 의과학과

김 세 주

## I. 서론

강박장애는 마치 침입하는 것 같이 반복적으로 떠오르는 부적절한 생각을 일컫는 강박사고(obsessions)와 이를 중화하여(neutralize) 불안을 감소시키려는 지속적이고 반복적인 행동을 일컫는 강박행동(compulsions)을 특징으로 하는 질환이다<sup>1</sup>. 강박사고와 강박행동은 환자에게 많은 시간을 낭비하게 하고 심한 고통을 준다. 또한 흔히 만성적인 경과를 밟으며 직업적, 사회적 기능에 상당한 장애(disability)를 가져온다. 최근 미국에서의 역학 연구를 살펴보면 전체 인구의 2~3%가 강박장애를 경험하고 있는 것으로 밝혀졌는데 이는 이전에 추정되었던 유병율보다 20배 이상 높은 소견이며 널리 알려져 있는 정신분열병이나 공황장애보다 강박장애가 오히려 더욱 흔한 질병임을 의미한다<sup>2, 3</sup>.

강박장애의 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 그러나 최근에는 강박장애의 발생에 어떤 특별한 신경화학적, 신경해부학적 기전들이 관여한다는 여러 증거들이 보고되고 있다<sup>4</sup>. 또한 비록 유전 방식(mode of inheritance)까지 밝혀진 단계는 아니지만, 지금까지 보고된 강박장애에 대한 가족 연구(family study), 쌍생아 연구(twin study), 분리 연구(segregation study) 등을 살펴 보면 유전적인 요소들이 강박장애의 원인에 어떠한 역할을 할 것이라는 점이 강력히 시사된다<sup>5</sup>. 강박장애의 가족 연구를 보면, 강박장애 환자의 일차 가족(first degree relatives)에서(10.3%) 정신 장애가 없는 대상의 일차 가족들에 비해(2%) 의미 있게 높은 강박장애 유병율을 보였다<sup>6</sup>. 쌍생

아 연구에서는 일란성 쌍생아의 일치율이 이란성 쌍생아의 일치율에 비해 월등히 높음이 보고 되었다<sup>7</sup>. 분리 연구에서도 적어도 하나의 유전자가 강박장애의 다유전적인 원인(multigenetic background)에 주요한 영향을 끼치고 있는 것으로 보고 되었다<sup>8, 9</sup>. 최근에는 강박장애 환자들에서 보이는 여러 신경화학적 기능 이상들을 근거로 후보 유전자(candidate gene)를 선정하고 이들 유전자와 강박장애와의 연관성을 조사하는 방식으로 진행되고 있다. 강박장애에서 알려진 가장 대표적인 신경화학적 이상 소견은 세로토닌(5-HT) 시스템의 기능 이상이다.

세로토닌 시스템의 기능 이상 소견을 살펴보면 다음과 같다. 첫째, 정상인에 비해 강박장애 환자들에게서 중추와 말초에서 세로토닌과 그 대사물질의 농도가 증가되어 있다는 몇몇의 보고가 있다<sup>10, 11</sup>. 둘째, 강박장애의 치료에 있어서 clomipramine, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram과 같은 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitors, SRIs)가 독특한 효과를 가지고 있다<sup>10</sup>. 이 약물들은 norepinephrine 재흡수를 강하게 억제하는 약물들과 비교하였을 때 그 효과가 탁월하다. SRIs는 세로토닌 수송체에 작용하여 신경 말단으로의 세로토닌 흡수를 억제하는데 이런 작용이 강박장애의 증상 호전과 관련될 것으로 생각되는 여러 신경화학적 기전들의 중요한 시작점으로 여겨진다<sup>3</sup>. 셋째, 일부의 환자들에 있어서는 세로토닌 효현제인 methylchro-ro-phenylpiperazine(mCPP)가 일시적으로 강박증상을 악화시킴이 밝혀졌다<sup>12</sup>.

한편, 세로토닌 재흡수 억제제의 작용 부위가 세로토닌 수송체(serotonin transporter, 5-HTT)이므로 강박장애와 관련이 있을 가능성이 높은 후보 유전자의 하나로서 17q12 염색체에 위치하는 5-HTT 유전자가 관심의 대상이 되고 있다<sup>3, 13</sup>. 5-HTT는 나트륨 의존성 과정(sodium dependent process)을 통해서 시냅스 전 신경세포(presynaptic neuron)로 세로토닌을 재흡수(reuptake)함으로써 세로토닌 전달(serotonin transmission)을 종결(termination)시킨다<sup>14</sup>. 그리고 세로토닌 재흡수 억제제를 오랫동안 사용한 후에 5-HTT 유전자의 발현(gene expression)이 변화되었다는 보고가 있다<sup>15</sup>. 이런 점들을 고려해 볼 때 5-HTT의 유전적 변화(alteration)가 강박장애의

병태생리에 있어 어떤 중요한 역할을 할 가능성이 높다. 5-HTT 유전자에는 촉진자 부위(promoter region)에 기능적 다형성(functional polymorphism)이 존재한다<sup>16</sup>. 세로토닌 수송체 연관(linked) 다형성 부위(5-HTTLPR)는 20-23 bp(base pair)의 반복 단위들(repeat units)로 구성된 GC-풍부 부위(GC-rich region)에 위치한다<sup>17</sup>. 두 가지 대립형질의 유전자다형성(biallelic polymorphism)은 44 bp의 삽입(insertion, long allele, l) 또는 삭제(deletion, short allele, s)로 구성되어 있다. Caucasian에서의 결과를 보면, l 대립형질의 기본적인 전사 활동도(basic transcriptional activity)는 s 대립형질에 비해 2배 이상이며, 이로 인해 5-HTT mRNA 생성 활동도의 차이를 가져오고 그 결과로 5-HTT 발현과 기본적인(basic) 세로토닌 재흡수에서도 차이를 보이게 된다<sup>16, 18</sup>.

지금까지 강박장애와 5-HTTLPR 유전자다형성과의 연관성에 대한 몇몇의 연구가 보고되었으나 일치되지 않은 결과를 보인다<sup>17, 19</sup>. Begel 등<sup>13</sup>은 유럽-아메리카 인종(European-American population)을 대상으로 한 연구에서 강박장애 환자들이 정상 대조군에 비해 l/l 형태의 유전자형을 가지고 있을 확률이 높음을 보고하였다. 그 외에 McDougle 등<sup>3</sup>도 유럽-아메리카 인종을 대상으로 하여 family-controlled transmission disequilibrium test(TDT)를 이용한 연구에서 l 형태의 대립형질이 부모에게서 강박장애 환자에게로 뚜렷하게 전달되었음을 보고하였고, 이런 경우 SRIs에 대한 반응이 좋지 않음을 보고하였다. 반면 일부 다른 연구들은 강박장애와 5-HTTLPR 유전자다형성 사이에 아무런 연관성이 관찰되지 않았음을 보고하였다<sup>17, 20, 21</sup>.

강박장애와 5-HTT 유전자다형성 간의 연관성 연구가 이렇게 다양한 결과를 보이는 이유로는 다음과 같은 요인들을 고려해 볼 수 있다. 첫째, 강박장애가 동질한 집단(homogenous group)이 아닐 가능성이 있다. 강박장애에 대한 대부분의 유전자 연구들은 강박장애를 단일한 특성을 지닌 집단으로 구분한 범주적(categorical) 진단 기준을 사용하고 있다. 그러나 실제로 환자들의 강박사고와 강박행동의 내용은 경과에 따라 변화하는 경우가 종종 있다. 또한 약물에 대한 반응도 강박증상의 내용에 따라 다르게 나타난다. 이러한 사실들은 강박사고

나 강박행동의 내용에 따라 강박장애를 몇 가지 아형(subtype)으로 분류할 수 있으며, 이 아형들은 서로 다른 생물학적 배경(biological background)을 가질 가능성을 제시한다<sup>5</sup>. 이런 이유로 최근에는 통계적인 방법을 사용하여 강박장애의 증상 구조(structure)를 몇 개의 요인들로 분류하려는 시도들이 진행되고 있다<sup>1, 22, 23</sup>. Mataix-Cols 등은 354명의 강박장애 환자들을 대상으로 한 연구에서 강박증상을 다음 5개의 요소들-대칭(symmetry)/숫자(ordering), 저장(hoarding), 오염(contamination)/청결(cleaning), 성적(sexual)/종교적(religious), 그리고 공격적(aggressive)/확인(checking)-로 분류할 수 있음을 보고하였으며, hoarding에 관한 강박사고나 강박행동을 지닌 경우 특히 SRIs에 반응이 좋지 않다고 하였다<sup>23</sup>. 또한 Baer 등<sup>22</sup>과 Leckman 등<sup>1</sup>도 강박증상을 각각 3개와 4개의 요소로 분류할 수 있으며 이런 점을 고려해 볼 때, 강박장애를 서로 다른 원인으로부터 파생된 여러 요소들이 서로 얽혀있는 다차원적이고(multidimensional), 이질적인(heterogeneous) 상태로 보아야 한다고 하였다. 이런 결과들은 강박장애를 단일한 병(unitary illness)으로 취급하는 일차원적 가정(one-dimensional hypothesis)보다는 여러 요소들의 집합체로 보는 것이 보다 합당함을 의미하는 것이다. 증상적 차원(symptom dimension)을 발견해 내는 것은 강박장애의 원인병리적(etioopathogenesis) 연구, 유전 연구 및 치료 반응에 대한 연구에 있어 기존의 범주적 접근법이 가지는 제한점들을 보완해 줄 수 있다<sup>24</sup>. 따라서 강박장애와 관련된 유전자다형성 연구에 있어 이런 요인들을 고려하는 것이 필요하다. 둘째, 강박장애와 관련된 여러 임상 양상들이 혼란 변수(confounding factor)로 작용할 가능성이 높다. 틱(tic) 증상 동반 여부, 성별, 다른 정신질환의 동반 여부 등은 약물에 대한 반응, 질병의 경과 및 예후 등에 영향을 미친다<sup>25-27</sup>. 이런 임상적인 특징들을 이용하여 강박장애를 아형으로 구분하려는 연구들이 시도되고 있으며 그 중 대표적인 것이 발병 연령에 따른 구분이다. 소아의 강박장애는 성인의 강박장애와 구분되는 임상적인 특징을 가지고 있으며<sup>28</sup>, 성인의 강박장애도 발병 연령에 따라 임상적 경과가 다르다는 보고가 있다. 즉, 사춘기 이전에 발병하는 강박장애는 남자에 많고 틱 장애를 자주 동반하며, 강박 사고가 선행되지 않는 강박 행동이 많고 가족력이 높은 빈도로

관찰된다<sup>29</sup>. 국내에서도 김찬형 등이 17세를 기준으로 조기 발병군과 후기 발병군을 분류하였을 때, 틱 동반 비율, 우울증 및 불안장애의 동반 비율, 가족력의 여부, 약물 치료 반응 등의 측면에서 두 군 간에 차이를 보임을 보고하였으며, 이를 근거로 강박장애는 발병 연령을 중심으로 구분되는 두 가지 유형이 있음을 주장하였다<sup>30</sup>. 이런 소견들은 조기 발병군과 후기 발병군이 서로 다른 생물학적 배경을 가지고 있을 가능성을 시사하는 것이다. 따라서 강박장애와 유전자다형성과의 연관성 연구에서도 이러한 요인에 따라 후보 유전자의 유전자형 분포가 어떤 차이를 보이는 지 알아 보는 것이 필요하다. 셋째, 인종(ethnicity)에 따른 후보 유전자의 유전형질 분포의 차이에서 일부 그 원인을 찾을 수 있다. 정상인 집단에 있어서 5-HTT 유전자의 각 형질의 빈도도 그 대상이 백인(Caucasian), 유럽계 미국인, 일본인, 아프리카계 미국 흑인 등에 따라 서로 다르게 보고 되고 있다<sup>13, 31</sup>. 연구 집단을 유전적으로 동질성을 가진 한 인종 내에서 선정하는 것이 정확한 결과를 얻는 데에 필수적임을 고려할 때 혈연적으로 복잡하게 얽혀 있는 서양에서는 각 인종들이 유전적 동질성을 지니고 있다고 가정하기 어렵다. 이런 점에서 볼 때, 다른 민족과는 달리 오랫동안 단일 민족을 이루고 있는 한국인을 대상으로 한 유전자 연구는 인종에 따른 제한점을 비교적 적절하게 제거할 수 있는 적합한 모델이라 할 수 있다.

본 연구에서는 이러한 점들을 고려하여 다음과 같은 점들을 알아보고자 한다. 첫째, 강박장애 환자군과 정상군 사이에 5-HTT 유전자다형성의 각 유전형질과 유전자형 분포에 차이가 있는지 확인한다. 또한 강박장애 환자군을 발병 연령에 따라 조기 발병군과 후기 발병군으로 분류하고 두 군 사이에 5-HTT 유전형질과 유전자형 분포에 차이가 있는지 조사한다. 둘째, 요인 분석을 통해 강박증상의 구조를 몇 가지 요인들로 재구성하고 이 요인들과 5-HTT 유전자다형성과의 연관성을 알아 본다. 셋째, 5-HTT 유전자다형성과 강박장애의 여러 임상 양상들과의 관계를 확인한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

가. 강박장애군

연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원과 한림대학교 의과대학 성심병원 정신과에 내원한 강박장애 환자 95명을 대상으로 하였다. 환자군 내에 친인척 관계인 대상은 없었으며 연구에 참여한 모든 환자들에게 동의서를 받았다. 강박장애 및 기타 동반 질환의 진단은 SCID(Structured Clinical Interview for Diagnosis)<sup>32</sup>를 사용하여 확진하였다. 만성적인 운동장애나 chorea가 동반되어 있는 경우, 정신분열병 등 정신병적 장애를 가지고 있는 경우, 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. 강박장애군은 이전에 보고된 김찬형 등<sup>30</sup>의 연구 결과에 따라 발병 연령이 17세 미만인 경우를 조기 발병군으로 17세 이상인 경우를 후기 발병군으로 분류하였다. 총 95명 중 43명은 과거에 치료 받았던 경험이 있었다. 38명은 현재 약물 또는 정신치료를 받고 있는 상태였으며, 57명은 어떠한 종류의 치료에도 노출된 적이 없거나 또는 최근 6개월간 치료 받지 않은 환자들이었다. 이들 57명에게는 치료를 시작하기 전 기저(baseline) 시점에서 아래의 임상 양상 평가를 실시하였고, 치료를 받고 있던 중인 38명은 회상(recall)에 근거하여 치료에 참여하기 전 기저 시점의 임상 양상을 평가하였다.

나. 정상 대조군

정상 대조군은 한림대학교 성심병원과 안양시 정신보건센터, 그리고 모 부대에 근무 중인 자원자를 대상으로 모집하였다. 정신과 의사 또는 훈련 받은 간호사의 면접을 통해 신체적, 정신적 질환이 없는 경우만 포함 시켰다. 또한 면담에서 놓칠 수 있는 잠재적인 우울 증상과 강박 증상을 비롯한 불안 증상을 가진 대상들을 제외하기 위해 자기보고식 검사인 Beck Depression Inventory(BDI)와 Beck Anxiety Inventory(BAI)를 적용하였고, BDI 21점 이상 또는 BAI 22

점 이상인 대상들은 연구에서 제외하였다. 총 195명이 모집 되었으나 이들 정상 대조군을 성별과 연령에 따라 층화(stratification)한 후 강박장애군의 성별과 연령을 고려하여 층화 무작위 추출법(stratified random sampling)을 통해 추출하였고 총 119명이 최종 분석에 포함되었다.

## 2. 연구 방법

### 가. 임상양상의 평가

#### (1) Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale(YBOCS)

총 10개의 항목으로 구성되어 있고 1~5 항목은 강박사고에 쓰는 시간, 강박사고 때문에 받는 방해, 고통, 강박사고에 대한 저항, 강박사고 조절 정도 등 강박사고에 관련된 기능이상을 측정한다. 6~10 항목은 강박행동으로 때문에 받는 방해, 고통, 강박행동에 대한 저항, 강박행동을 조절할 수 있는 정도 등 강박행동으로 인한 장애를 평가한다. 숙련된 평가자가 반구조화된 면담을 통해 평가하게 되어 있고 각각의 항목은 그 심한 정도에 따라 0점(없음)에서 4점(극심) 사이의 점수로 평정한다<sup>33</sup>.

#### (2) YBOCS checklist

공격적 내용에 대한 강박사고, 오염에 대한 강박사고, 성적 내용에 대한 강박사고 등 8개 범주(category)의 강박사고와 7개 범주의 강박행동에 관련된 60개 이상의 증상의 유무를 묻는 질문으로 되어 있으며 이들 증상의 유무를 과거, 현재로 나누어 환자 스스로 ‘예’ 또는 ‘아니오’로 답한다<sup>34</sup>. YBOCS checklist의 채점은 Baer 등<sup>22</sup>의 방법에 따라 다음과 같이 실시하였다. 각 범주의 하위 항목 중 현재, 과거와 관계없이 어느 한 항목에라도 ‘예’라고 대답한 경우 그 범주는 1점으로 채점하였다. 하위 항목 모두 ‘아니오’로 답한 경우에 그 범주는 0점을 부여하였다. 만약 하위 항목들 중 어느 한 항목이라도 주된(principal), 또는 중요한(major) 문제라고 답한 경우 그 범주는 2점을 부여하였다.



### (3) Hamilton Depression Rating Scale(HDRS)

강박장애에 흔히 동반되는 우울증상의 심각도를 평가하기 위해 실시하였다. 24개의 항목으로 구성되어 있으며 각 항목은 증상의 심각도에 따라 0점에서 4점까지 평정한다. 숙련된 평가자는 죄책감, 자살사고, 수면습관, 그 외의 우울증의 여러 증상들에 대한 질문을 하고 이에 대한 환자의 대답을 평가한다<sup>35</sup>.

### (4) Clinical Global Impression(CGI)

정신장애의 전반적인 질병의 심각도를 그 정도에 따라 7점 척도로 평정하게 되어 있으며, 본 연구에서는 강박증상과 우울증상을 각각 평가하였다<sup>36</sup>.

### (5) Global Assessment of Functioning(GAF)

환자의 정신건강을 측정하는 것으로 환자의 심리적, 사회적, 직업적인 측면을 고려하여 전체적인 기능을 1~90 사이의 점수로 평정하며 높을수록 기능이 좋음을 의미한다.

## 나. 유전자 분석

### (1) 혈액의 채취 및 DNA 분리

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 3ml와 세포 용해 용액(cell lysis solution) 9ml를 15ml 튜브에 넣고 잘 섞어 10분 동안 실온에서 반응시킨 다음 3,500rpm에서 10분간 원심분리시켜 상층액을 버리고 남은 펠릿에 핵 용해 용액(nuclei lysis solution)을 3ml 첨가하고  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 반응시킨다. 단백질을 침전 용액(protein precipitation solution) 1ml를 첨가하고 3,500rpm에서 10분간 원심분리하여 genomic DNA가 포함된 상층액을 깨끗한 15ml 튜브에 옮기고 이소프로판올(isopropanol)을 3ml 첨가한 후 부드럽게 섞었다. 다시 3,500rpm에서 5분간 원심분리 하였고 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 중합효

소연쇄반응까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다.

## (2) 유전자형별(Genotyping)

### (가) 중합효소연쇄반응(PCR)

추출한 genomic DNA를 주형으로 하여 PCR 증폭을 시행한다. PCR 증폭을 위해 사용한 시발체(primer)의 염기서열은 다음과 같다. 5-HTT 유전자다형성 srtp5 : 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3', srtp3 : 5'-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3'<sup>16</sup> 중합효소연쇄반응은 총  $20\mu\text{l}$ 로 반응시키며, genomic DNA 100 ng과 시발체 각각 10 pmol, dNTP 200  $\mu\text{M}$ , PCR buffer 1 $\times$ , Taq polymerase 1U/ $20\mu\text{l}$ (GENENMED, U.S.A), DMSO 5%(DUCHEFA, U.S.A)를 0.2ml 튜브에 넣고 잘 섞은 후 반응시켰다. PCR 조건은 최초  $94^{\circ}\text{C}$  에서 5분간 열변성(denaturation)시킨 후, 열변성  $94^{\circ}\text{C}$  30초, 결합반응(annealing)  $58^{\circ}\text{C}$  30초, 연장반응(elongation)  $72^{\circ}\text{C}$  30초의 주기를 35회 반복한 다음, 마지막으로  $72^{\circ}\text{C}$  에서 10분간 연장반응을 시행하였다.

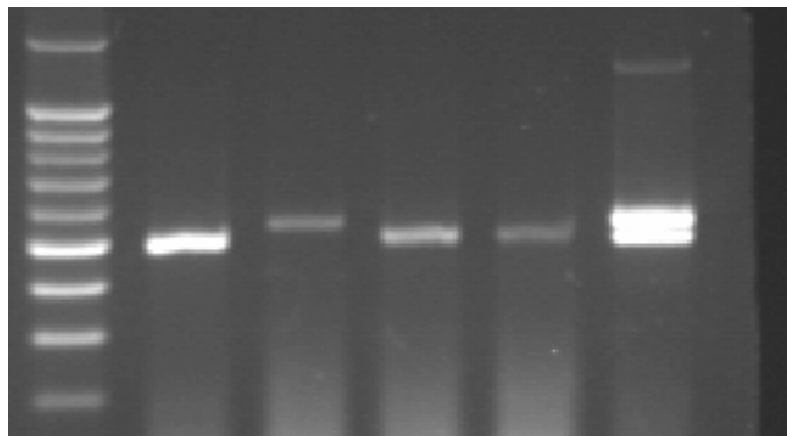
### (나) 전기영동 및 증폭산물 확인

증폭된 DNA를 2.5% 아가로스 젤(agarose gel)에서 전기영동한 뒤 ethidium bromide( $1\mu\text{g}/\text{ml}$ , Sigma)로 염색하여 자외선 투광기로 띠를 확인하고 DNA 분자표식자(molecular marker)와 비교하여 유전자형을 판별하였다. 5-HTT의 유전자형은 528bp 위치에 한 개의 띠가 나타나면 l/l 유전자형으로, 484bp 위치에 한 개의 띠가 나타나면 s/s 유전자형으로, 528bp와 484bp 위치에 각각의 띠가 나타나면 l/s 유전자형으로 판독하였다(그림 1).

## 다. 통계분석

5-HTT 유전자의 유전자형(s/s, l/s, l/l) 및 대립형질(s, l)의 정상인과 강박장애 환자군에서의 빈도 비교는  $\chi^2$  검증을 통해 분석하였다. 또한 한국인에서는 Caucasian과는 정반대로 s/s 유전자형을 가진 경우가 l/s나 l/l 유전자형을 가진 경우에 비해 높은 혈소판에서의 5-HT uptake Vmax 값을 보이므로<sup>37</sup>, 대상을 s/s 유전자형 군과 non-

s/s(l/s+l/l) 유전자형 군으로 분류하였고 정상인과 강박장애군에서 그 빈도의 차이를  $\chi^2$  검증을 통해 분석하였다. 강박장애 환자를 조기 발병군과 후기 발병군으로 분류하고 두 군사이의 5-HTT 유전자형과 대립형질 빈도를  $\chi^2$  검증을 통해 비교하였다. YBOCS checklist를 이용한 요인분석은 주성분 분석법(principal components analysis)을 사용하였다. 강박장애 환자군 내에서 유전자형에 따른 각 요인들의 차이와 강박증상의 심각도, 우울증상의 정도, 전반적인 증상의 심각도, 그리고 전체적인 기능을 t-test를 사용하여 분석하였다. 모든 통계 처리는 SPSS 11.0(window version, Chicago, U.S.A.)을 사용하였다.



M            1            2            3            4            5

M : 100 bp size marker

1 : 484 Homozygote(s/s)

2 : 528 Homozygote(l/l)

3 : 484 Homozygote(s/s)

4 : 484 Homozygote(s/s)

5 : 484/528 Heterozygote(l/s)

**Figure 1.** PCR amplification products generated with primers flanking the 5-HTTLPR from genomic DNA of OCD and control subjects. Amplified products were separated on 2.5% agarose gel and visualized by staining with ethidium bromide.

### III. 결과

#### 1. 강박장애군과 정상 대조군의 나이 및 성별 비교

연구에 참여한 95명의 강박장애 환자군 중 남자는 65명(68.4%), 여자는 30명(31.6%)이었으며 정상 대조군 119명 중 남자가 70명(58.8%), 여자가 49명(41.2%)으로 두 군간에 성별의 차이는 없었다( $p=0.16$ ). 강박장애 환자군의 평균 나이는  $29.46\pm 9.25$ 세, 정상 대조군의 평균 나이는  $29.83\pm 6.49$ 세로 두 군간에 차이를 보이지 않았다( $p=0.74$ ) (표 1).

Table 1. Demographic characteristics of obsessive-compulsive disorder patients and controls

	OCD patients (N=95)		Controls (N=119)		p-value
Age(years)	29.46±9.25		29.83±6.49		0.16*
Sex	Male	65(68.4%)	Male	70(58.8%)	0.74**
	Female	30(31.6%)	Female	49(41.2%)	

\* t-test

\*\* chi-square test

#### 2. 강박장애군과 정상 대조군의 5-HTTLPR 유전자형 및 대립형질의 빈도 비교

강박장애군과 정상 대조군의 5-HTTLPR 유전자형 빈도는 모두 Hardy-Weinberg equilibrium의 분포를 따랐다( $\chi^2=1.23$ ,  $p=0.27$ ,  $\chi^2=0.40$ ,  $p=0.53$ ). 강박장애군에서 전체 95명 중 s/s 유전자형이 59명(62.1%), l/s 유전자형이 33명(34.7%), 그리고 l/l 형이 3명(3.2%)의 빈도를 보였다. 정상 대조군에서는 전체 119명 중 s/s 유전자형이 69명(58.0%), l/s 유전자형이 46명(38.7%), 그리고 l/l 형이 4명(3.4%)의 빈도를 보였다. 두 군간 5-HTTLPR 유전자형의 빈도 차이는 관찰되지 않았다( $p=0.83$ ). 유전자형을 s/s 유전자형(S 유전자형)과

l/s 유전자형과 l/l 유전자형을 합친 l/s + l/l 유전자형(L 유전자형) 두 집단으로 나누어 비교해 보았을 때, 강박장애군에서 S 유전자형이 59명(62.1%), L 유전자형이 36명(37.9%)이었으며 정상 대조군에서는 S 유전자형이 69명(58.0%), L 유전자형이 50명(42.0%)로 역시 두 군간에 유의미한 차이를 보이지 않았다(p=0.58).

5-HTTLPR 대립형질(allele) 빈도는 강박장애군에서 s 대립형질이 151(79.5%), l 대립형질이 39(20.5%)였으며, 정상 대조군에서는 s 대립형질이 184(77.3%), l 대립형질이 54(22.7%)의 빈도를 보였고 두 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(p=1.00)(표2).

Table 2. Genotype and allele frequency of 5-HTT gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder patients and controls

	OCD patients	Controls	p-value
Genotype	N=95	N=119	
s/s	59(62.1%)	69(58.0%)	0.83
l/s`	33(34.7%)	46(38.7%)	
l/l	3(3.2%)	4(3.4%)	
S-type(s/s)	59(62.1%)	69(58.0%)	0.58
L-type(l/s+l/l)	36(37.9%)	50(42.0%)	
Allele	N=190	N=238	
s	151(79.5%)	184(77.3%)	1.00
l	39(20.5%)	54(22.7%)	

Chi-square test

### 3. 조기 발병군과 후기 발병군의 5-HTTLPR 유전자형 및 대립형질의 빈도 비교

발병 연령이 17세 미만인 경우를 조기 발병군, 17세 이상인 경우를 후기 발병군으로 분류하였고 유전자형의 빈도를 비교하였다. 강박장애 환자 95명중 10명의 환자에서 정보가 누락되어 총 85명의 환자가 분석에 포함되었다. 조기 발병군은 45명(52.9%), 후기 발병군은 40명(47.1%)였다. 성별 분포를 보면 조기 발병군은 남자 36명(80.0%), 여자 9명(20.0%), 후기 발병군은 남자 23명(57.5%), 여자 17명(42.5%)로 조기 발병군에서 남자의 비율이 유의미하게 높았다( $p=0.03$ ). 조기 발병군의 평균 발병 연령은  $14.27\pm 3.67$ 세였고, 후기 발병군의 평균 발병 연령은  $26.48\pm 8.09$ 세였다.

5-HTTLPR 유전자형은 조기 발병군에서 전체 45명 중 s/s 형이 23명(51.1%), l/s 형이 20명(44.4%), l/l 형이 2명(4.4%)였으며 후기 발병군에서는 전체 40명 중 s/s 형이 30명(75.0%), l/s 형이 9명(22.5%), l/l 형이 1명(2.5%)로 후기 발병군에서 l/s 형의 빈도가 적은 경향성을 보였다( $p=0.07$ ). 또한 조기 발병군에서 전체 45명 중 S 유전자형이 23명(51.1%), L 유전자형이 22명(48.9%)였으며 후기 발병군에서는 전체 40명 중 S 유전자형이 30명(75.0%), L 유전자형이 10명(25.0%)으로 조기 발병군에서 유의미하게 L 유전자형의 빈도가 많았다( $p=0.03$ ).

5-HTTLPR 대립형질 빈도는 조기 발병군에서 s 대립형질이 66(73.3%), l 대립형질이 24(26.7%)였으며 후기 발병군에서는 s 대립형질이 69(86.3%), l 대립형질이 11(13.8%)로 조기 발병군에서 l 대립형질의 빈도가 많은 경향성을 보였다( $p=0.06$ )(표3).

Table 3. Sex distribution and genotype and allele frequency of 5-HTT gene polymorphism in early onset and late onset obsessive-compulsive disorder patients

	Early onset group	Late onset group	p-value
Sex	Male 36(80.0%) Female 9(20.0%)	Male 23(57.5%) Female 17(42.5%)	0.03*
Genotype	N=45	N=40	
s/s	23(51.1%)	30(75.0%)	
l/s	20(44.4%)	9(22.5%)	0.07**
l/l	2(4.4%)	1(2.5%)	
S-type(s/s)	23(51.1%)	30(75.0%)	
L-type(l/s+ l/l)	22(48.9%)	10(25.0%)	0.03*
Allele	N=90	N=80	
s	66(73.3%)	69(86.3%)	
l	24(26.7%)	11(13.8%)	0.06**

\* p<0.05, chi-square test

\*\* p<0.1, chi-square test

#### 4. 강박증상의 요인 분석

YBOCS checklist로부터 얻어진 자료를 주성분 분석법을 사용하여 요인 분석을 시행하였다. YBOCS checklist는 8개-공격적(aggressive), 오염(contamination), 성적(sexual), 저장(hoarding), 종교적(religious), 대칭성 및 정확성(symmetry), 신체적(somatic), 기타(miscellaneous)-의 강박사고와 7개-청결(cleaning), 점검(checking), 반복(repeating), 숫자세기(counting), 명령과 배치(ordering), 저장 및 수집(hoarding), 기타(others)의 강박행동 항목으로 구성되어 있다. 총 15개의 항목 중 2개의 기타 항목은 여러 가지 동질하지 않은 증상들을 포함하고 있으므로 분석에서 제외하였고 나머지 13개의 항목이 요인 분석에 포함되었다. YBOCS checklist로부

터의 강박적 내용을 주성분 분석하는 데에 있어서 1 이상의 고유값 (eigenvalue)을 지닌 요인만을 추출하였다. 이를 통해 4-요인 해법 (factor solution)을 얻었으며 서로 연관되지 않은 요인들을 얻기 위해 Varimax 회전(rotation)을 시행하였다(표 4).

Table 4. Four factors solution for obsessive-compulsive disorder patients

	Factor 1 (Hoarding /repeating)	Factor 2 (Contamination /cleaning)	Factor 3 (Aggressive/ sexual)	Factor 4 (Religious /somatic)
<b>Obsessions</b>				
aggressive			0.72	
contamination		0.71		
sexual			0.84	
hoarding	0.55			
religious				0.77
symmetry				
somatic				0.83
<b>Compulsions</b>				
cleaning		0.81		
checking				
repeating	0.76			
counting	0.83			
ordering	0.54			
hoarding	0.62			
% of explained variance	34.00	11.12	9.96	7.70

Factor loadings>0.5

Principal components analysis

추출된 4가지 요인들 중 첫번째 요인은 저장/반복 강박요인, 두



번째 요인은 오염/청결 강박요인, 세 번째 요인은 공격적/성적 강박요인 그리고 네 번째 요인은 종교적/신체적 강박요인으로 명명하였다. 저장/반복 강박요인에는 저장에 대한 강박사고와 숫자세기, 반복, 저장 및 수집, 명령과 배치에 대한 강박행동 항목이 포함되었다. 오염/청결 강박요인에는 오염에 대한 강박사고와 청결에 대한 강박행동 항목이 포함되었다. 공격적/성적 강박요인에는 공격적 강박사고와 성적 강박사고 항목이 포함되었다. 종교적/신체적 강박요인에는 종교적 강박사고와 신체적 강박사고 항목이 포함되었다. 4가지 요인은 총 변이(variance)의 62.77%를 설명하였다. 요인 점수(factor score)는 회귀(regression) 방법을 사용하여 구하였다.

##### 5. 5-HTTLPR 유전자형에 따른 강박요인들의 심각도 비교

지금까지 발표된 연구들을 보면 l/s나 s/s 유전자형보다 l/l 유전자형에서 세로토닌 수송체의 mRNA 수준이 높으며 l/s 형과 s/s 형은 생화학적으로, 행동학적으로 차이가 없다는 Lesch 등<sup>18</sup>의 주장에 근거하여 s/s 형과 l/s 형을 합친 군과 l/l 군을 비교하고 있다<sup>13</sup>. 그러나 본 연구에서는 l/s 형과 l/l 형을 합친 군(L 유전자형)과 s/s 군(S 유전자형)을 비교하였는데 그 근거는 다음과 같다. 첫째, 유럽, 남아프리카, 북미 등 타인종들에서는 s/s 유전자형이 가장 적은 빈도로 관찰되는 것에 비해 한국인에서는 s/s 유전자형이 가장 높은 빈도로 관찰되고 반면에 l/l 형은 가장 낮은 빈도로 관찰된다<sup>38</sup>. 따라서 빈도가 가장 낮은 l/l 형을 다른 유전자형과 합쳐서 분석하는 것이 통계적 분석을 하는 데에 바람직하다. 둘째, Lesch 등의 주장과는 달리 Hanna 등은 강박장애 환자들을 대상으로 한 연구에서 l/l 유전자형과 l/s 유전자형을 가진 대상에서 s/s 유전자형을 가진 대상에 비해 혈액 내 5-HT 농도가 의미 있게 높았음을 보고하였다<sup>39</sup>. 더욱이 최근 김도관 등은 Caucasian 등 서양인에서와는 달리 한국인에서는 s/s 유전자형의 혈소판 5-HT 흡수 정도(Vmax)가 l/s 형과 l/l 형에 비해 높음을 보고하였다<sup>37</sup>.

강박장애 환자군 내에서 저장/반복 강박요인(요인 1)의 평균값은 S 유전자형  $-0.018 \pm 0.904$ , L 유전자형  $-0.003 \pm 0.1163$ 으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다( $p=0.98$ ). 오염/청결 강박요인(요인 2)의 평

균값은 S 유전자형 0.063±1.071, L 유전자형 -0.109±0.869로 역시 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.44). 공격적/성적 강박요인(요인 3)의 평균값은 S 유전자형 0.082±0.994, L 유전자형 -0.142±1.010으로 역시 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.31). 그러나 종교적/신체적 강박요인(요인 4)의 평균값은 S 유전자형 -0.273±0.860, L 유전자형 0.472±1.060으로 L 유전자형, 즉 l/s와 l/l 형에서 의미 있게 높았다(p=0.001)(표 5).

Table 5. Comparisons of factor scores between obsessive-compulsive disorder patients with S- and L-genotype

Factor score	S-type(s/s) (N=59)	L-type(l/s+l/l) (N=36)	p-value
Factor 1	-0.02±0.90	-0.00±0.11	0.98
Factor 2	0.06±1.07	-0.10±0.86	0.44
Factor 3	0.08±0.99	-0.14±1.01	0.31
Factor 4	-0.27±0.86	0.47±1.06	0.001*

\* p<0.01, student t-test

## 6. 5-HTTLPR 유전자형에 따른 Y-BOCS 점수 및 우울증상, 전반적 기능의 비교

강박장애 환자군 내에서 Y-BOCS 강박사고의 심각도(severity of obsessions)의 평균값은 S 유전자형 11.65±2.38, L 유전자형 11.55±2.49로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.54). 강박행동의 심각도(severity of compulsions)의 평균값은 S 유전자형 10.54±3.11, L 유전자형 10.76±2.43으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.44). 증상에 대한 저항(resistance to symptoms)의 평균값은 S 유전자형 4.94±1.63, L 유전자형 5.12±1.34로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(p=0.61). YBOCS 총 점수도 S 유전자형 27.13±5.84, L 유전자형 27.44±5.37로 두 군간에 차이가 없었다(p=0.80). CGI로 평가한 강박증상의 정도도 S 유전자형 5.30±1.25, L 유전자형 5.41±1.02로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.65).

HDRS로 평가한 우울증상의 평균값은 S 유전자형 13.66±9.18, L 유전자형 15.94±10.22로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(p=0.29). CGI로 평가한 우울증상의 정도도 S 유전자형 2.88±1.57, L 유전자형 3.16±1.46으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.43). GAF의 평균값은 S 유전자형 53.27±8.59, L 유전자형 53.00±10.28로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(p=0.90)(표 6).

Table 6. Comparisons of obsessive-compulsive, depressive symptoms and global function between obsessive-compulsive disorder patients with S- and L- genotype

Factor score	S-type(s/s) (N=59)	L-type(l/s+ l/l) (N=36)	p-value
YBOCS			
Total YBOCS	27.13±5.84	27.44±5.37	0.80
Severity of obsessions	11.65±2.38	11.55±2.49	0.54
Severity of compulsions	10.54±3.11	10.76±2.43	0.44
Resistance to symptoms	4.94±1.63	5.12±1.34	0.61
CGI-OC	5.30±1.25	5.41±1.02	0.65
HDRS	13.66±9.18	15.94±10.22	0.29
CGI-D	2.88±1.57	3.16±1.46	0.43
GAF	53.27±8.59	53.00±10.28	0.90

Student t-test

YBOCS : Yale-Brown obsessive compulsive symptom scale

CGI-OC : Clinical global impression-obsessive-compulsive symptoms

HDRS : Hamilton depression rating scale

CGI-D : Clinical global impression-depressive symptoms

GAF : Global assessment of functioning

#### IV. 고찰

본 사례-대조군(case-control) 연구에서는 한국인에서 5-HTTLPR 유전자형과 강박장애 발생과의 연관성을 관찰하지 못하였다. 연관(association) 연구는 위양성 또는 위음성의 결과가 나올 취약성이 있기 때문에 다른 여러 조건 하에서 다시 평가를 해 보는 것이 매우 중요하며<sup>19</sup>, 본 연구는 이러한 목적으로 한국인에서 5-HTTLPR 유전자와 강박장애와의 연관성을 밝히려 하였다.

5-HTTLPR 유전자와 강박장애에 대한 기존의 연구들을 살펴 보면, McDougle 등은 European-American 가족들을 대상으로 한 TDT(transmission disequilibrium test) 연구에서 1 대립형질이 강박장애의 발병과 관련이 있다는 보고를 하였다<sup>3</sup>. 또한 Bengel 등은 Caucasian을 대상으로 한 연구에서 1/1 유전자형의 빈도가 정상군에 비해 강박장애군에서 의미 있게 높음을 보고하였다<sup>13</sup>. 그러나 그 외의 대다수 연구들은 의미 있는 연관성을 발견하지 못하였다. Kinnear 등<sup>19</sup>은 남아프리카인들을 대상으로 한 연구에서 강박장애군과 정상군 사이에 5-HTTLPR 유전자형 빈도 분포의 차이가 없음을 보고하였으며, Camarena 등<sup>17</sup>도 멕시코인들을 대상으로 한 연구에서 비슷한 결과를 보고하였다. 또한 Frisch 등도 유대인들을 대상으로 한 연구에서 관련성이 없음을 관찰하였다<sup>40</sup>. 한편, Di Bella 등<sup>41</sup>은 이탈리아인들을 대상으로 한 연구에서 5-HTTLPR 유전자형과 강박장애 환자의 발병과는 아무런 연관성을 찾지 못하였지만 1/1 유전자형을 가진 군에서 fluvoxamine 치료 12주 후 강박행동 증상의 호전이 다른 유전자형 군에 비해 좋았음을 보고하였다. 본 연구의 결과는 강박장애군과 정상군 사이에 5-HTTLPR 유전자형 빈도 분포의 차이가 없음을 보고한 대부분의 다른 연구들과 일치하는 소견이다. 이런 결과는 적어도 한국인에서는 5-HTT 유전자의 변이(variation)가 강박장애의 발병 원인(pathogenesis)에 영향을 미치지 않거나 또는 무시할 만한 영향을 미치는 것을 의미한다.

그러나 이런 결과를 해석하는 데에는 다음과 같은 점들을 함께 고려해야 한다. 첫째, 본 연구에서처럼 강박장애 환자수가 충분히 크지 않을 때 상대적으로 적은 표본 크기(sample size)로 인해 연구의

검증력(power)이 약화될 수 있다. 이런 경우에는 강박장애의 발생에 커다란(major) 영향을 미치는 유전자만 확인이 가능하다. 따라서 본 연구에서는 부정적인 결과(negative result)가 나왔지만 실제로는 5-HTTLPR이 강박장애 발생에 작지만 어떤 영향을 미치고 있을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 둘째, 강박장애의 발생에는 어떤 하나의 유전자가 단독적으로 의미 있는 영향을 미치는 것이 아니라 감수성 있는 유전자들(susceptibility gene)이 함께 작용(unison)할 가능성이 있다. 즉, 대립형질들이 각각 독립적으로 작용할 때에는 특별한 영향을 미치지 못하지만 이들 대립형질들이 특정한 조합(particular combination)을 이루어 강박장애의 취약성(vulnerability)에 강한 영향을 미칠 수 있다. 이런 경우 강박장애의 발생과 관련하여 어떤 하나의 후보유전자만을 단독으로 조사한다면 실제로는 영향을 미치고 있음에도 불구하고 그 후보유전자의 검증력(power)이나 재연성(reproducibility)이 떨어지는 것처럼 보여질 수 있다. 본 연구에서도 5-HTT 유전자 하나만을 연구하였기 때문에 이런 개연성을 배제할 수 없다.

본 연구에서는 강박장애 환자들을 17세를 기준으로 조기 발병군과 후기 발병군으로 구분하였을 때 다음과 같은 결과를 얻었다. 조기 발병군에서 후기 발병군에 비해 5-HTTLPR의 L 유전자형(1/s+1/l)의 비율이 의미 있게 높았다. 또한 1/s 유전자형의 비율과 1 대립형질의 비율이 높은 경향성을 보였다. 이런 결과는 5-HTTLPR 유전자형과 발병 연령이 관련이 있을 가능성을 제기하는 소견이다. Sobin 등<sup>42</sup>은 조기 발병군이 좀 더 나쁜 경과를 보이고 더 많은 강박증상을 가지며 학습 장애를 겪는 경우가 더 많음을 보고하였다. 또한 이들은 이런 소견을 근거로 조기 발병군과 후기 발병군은 현상학적(phenotypic)으로 분명히 구별되며 이런 차이는 신경생물학적으로 또는 유전적으로 중요한 의미를 가진다고 주장하였다<sup>42</sup>. Fontenelle 등도 조기 발병 강박장애군에서 남자의 비율이 더 높고, 임상적으로 의미 있는 강박증상이 더 많으며, 의례적인 반복이 더 잦고, 기저(baseline) 시점에 강박증상의 심각도가 더 심함을 보고하였다<sup>43</sup>. 국내에서도 김찬형 등<sup>30</sup>이 조기 발병군에서 틱 장애가 많고, 틱 장애의 가족력이 높으며 남자의 비율이 높고 장기 약물치료 반응이 좋지 않은 것을 보고하였고

이를 통해 조기 발병군이 후기 발병군에 비해 유전 및 생물학적 소인이 더 높음을 주장하였다. 이런 점들을 고려해 볼 때, 본 연구의 결과는 임상적으로 분명히 구분되는 조기 발병 강박장애군과 후기 발병 강박장애군의 생물학적 배경에 5-HTTLPR L 유전자형(l/s+l/l)이 관여되어 있을 가능성을 시사한다. 또한 기존의 연구에서 SRIs에 대한 반응이 더 나쁜 것으로 알려진 조기 발병군에서 L 유전자형의 빈도가 높게 나타난 본 연구의 결과는 한국인 우울증 환자들에서 L 유전자형을 가진 군이 S 유전자형(s/s)을 가진 군보다 SRIs에 대한 반응이 더 나쁘다는 Kim 등<sup>38</sup>의 연구 결과와도 일치하는 소견이다. 본 연구에서 조기 발병군은 기존의 다른 연구 결과들과 마찬가지로 남자의 비율이 더 높았다. 비록 여기에서 결과를 제시하지는 않았지만, 본 연구에 포함된 강박장애 환자들에서 성별에 따른 5-HTTLPR 유전자형의 빈도 분포의 차이를 관찰할 수 없었다. 따라서 조기 발병 강박장애와 후기 발병 강박장애군 간의 5-HTTLPR 유전자형의 빈도 분포 차이는 성별 분포의 차이에 기인한 것이라 할 수 없다.

본 연구에서 YBOCS checklist를 통해 얻은 자료를 주성분 분석하였을 때 저장/반복 강박요인, 오염/청결 강박요인, 공격적/성적 강박요인, 그리고 종교적/신체적 강박요인 등 4가지 요인이 추출되었다. 이러한 소견은 강박증상의 잠재적인(potential) 다차원적 구조를 확인한 이전의 연구 결과들과 유사한 결과이다<sup>1, 22, 23</sup>. 다만 각 요인에 포함된 강박증상의 종류는 연구마다 조금씩 다른 결과를 보이는데 이는 각 연구에 참여한 환자들의 사회문화적 배경 등이 서로 다른 것에 기인할 것으로 생각된다. 또한 강박장애 환자들 중 L 유전자형을 가진 군에서 종교적/신체적 강박요인 점수가 S 유전자형을 가진 군에 비해 의미 있게 높았다. 이런 결과는 강박장애가 다양한 원인적 배경에서 유래된 여러 요인들이 복합된 증상 구조를 가지고 있으며, 5-HTTLPR의 L 유전자형은 그 중 종교적/신체적 강박요인과 관련이 있음을 시사한다. 최근 Erzegovesi 등<sup>44</sup>은 SRIs에 잘 반응하지 않는 강박장애군에서 신체적 강박증상이 더 높은 빈도로 관찰되며, 임상적으로 신체변형장애와 비슷한 신체적 강박증상을 지닌 환자들이 전통적인 세로토닌계 약물에 잘 반응하지 않을 가능성이 높다고 주장하였는데 이런 결과는 본 연구의 결과를 지지해 주는 소견이라고 할 수

있다.

본 연구의 결과들을 종합해 볼 때, 5-HTTLPR의 L 유전자형은 강박장애의 발생 자체에 영향을 미치지 못하지만 강박장애의 발병 시기 그리고 증상들 중 특정 요인의 심각도에 부정적(negative)인 영향을 미친다고 할 수 있다. 이런 결과는 김도관 등<sup>37</sup>의 연구 결과에서 처럼, L 유전자형이 S 유전자형에 비해 낮은 혈소판 5-HT Vmax 값을 갖는 것에 기인할 것으로 추측된다. 한편, L 유전자형군과 S 유전자형군 사이에 전반적인 강박증상의 심각도, 우울증상의 심각도, 그리고 전반적인 기능의 정도에는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 이는 s/s, l/s, 그리고 l/l 유전자형에 따른 치료 전 YBOCS 강박사고 점수, 강박행동 점수, YBOCS 총 점수의 차이가 없다고 보고한 Di Bella<sup>41</sup> 등 연구와 비슷한 결과이며 5-HTTLPR 유전자형이 우울증상, 전체적인 강박증상, 그리고 전반적인 기능에는 영향을 미치지 않음을 의미한다. 그러나 이런 결과를 해석하는 데에는 다음과 같은 점들을 함께 고려하여야 한다. 첫째, 앞에서 언급한 대로 강박장애의 증상 구조는 다양한 원인적 배경을 가진 여러 요인들의 복합체일 가능성이 높다. 반면에 본 연구에서 사용한 YBOCS는 이런 증상 구조를 고려하지 않고 단순하게 전체적인 강박증상의 심각도만을 평가한다. 따라서 YBOCS가 갖는 이와 같은 제한점으로 인해 유전자형에 따른 차이를 발견해 내지 못하였을 수 있다. 둘째, 강박증상의 심각도는 시간적 경과에 따라, 그리고 주변에서 주어지는 스트레스의 정도와 치료 경험 등에 따라 수시로 변화한다. 본 연구에 참여한 환자들은 다양한 유병 기간을 가지고 있었고 또 치료 받은 경험이 없는 환자들과 치료 받은 경험이 있는 환자들이 모두 포함되어 있었다. 따라서 강박증상의 심각도에 영향을 미치는 여러 혼란 변수들을 완전하게 통제하였다고는 할 수 없다. 셋째, 본 연구 결과에 포함된 강박장애 환자들 중 일부는 이미 치료를 받고 있는 상태에서 연구에 참여하였다. 이들로부터는 기저(baseline) 시점에서의 증상의 심각도를 기억에 근거하여 얻을 수 밖에 없었는데 이들의 기억이 실제 기저 시점에서의 증상의 심각도를 정확하게 반영하지 못하였을 수 있다.

본 연구의 결과를 요약하면, 세로토닌 수송체 유전자다형성과 강박장애의 발생과는 특별한 연관성을 발견하지 못하였다. 그러나 세로

토닌 수송체 유전자다형성의 1/s, 1/l 유전자형은 조기 발병 강박장애와 관련이 있고 강박증상 중 종교적/신체적 강박요인과 관련이 있다고 할 수 있다. 저자가 아는 한 본 논문은 세로토닌 수송체 유전자와 강박장애 조기 발병군과의 관련성을 제기한 최초의 논문이다. 그러나 분명한 결론을 얻기 위해서는 향후 더욱 많은 강박장애 환자들을 대상으로 공존 질환, 가족력, 성격 특성 등 세로토닌 수송체 유전자와 관련이 있을 수 있는 혼란 변수들을 고려한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 강박증상의 구조로 4개의 요인을 추출한 본 연구의 결과는 향후 강박장애에 대한 여러 가지 연구를 하는 데에 있어서 강박장애를 현재와 같이 범주적으로 정의하여 진단함으로써 발생하는 여러 제한점들을 극복하는 데에 도움이 될 것이며 보다 합리적으로 유전적, 생물학적 원인을 연구할 수 있는 좋은 수단이 될 것이다.



## V. 결론

강박장애와 세로토닌 수송체 유전자다형성과의 관련성을 알아보기 위해 강박장애 환자와 정상 대조군의 5-HTTLPR 유전자형의 빈도 분포를 비교하였으며 두 군간의 차이는 없었다. 강박장애를 조기 발병 강박장애군과 후기 발병 강박장애군으로 구분하여 유전자형 빈도 분포를 비교하였으며 조기 발병군에서 L 유전자형의 빈도가 높았다. YBOCS checklist의 자료로부터 주성분분석을 통해 4 가지 요인들을 추출하였으며, L 유전자형을 가진 강박장애 환자의 종교적/신체적 강박요인 점수가 높게 관찰되었다. 5-HTTLPR 유전자형과 전체적 강박증상의 심각도, 우울증상의 정도, 전반적 기능수준 간에는 아무런 연관성이 없었다.

결론적으로, 5-HTTLPR에서 각 유전자형의 빈도는 강박장애군과 정상군 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 5-HTTLPR의 L 유전자형은 강박장애의 발병 시기 그리고 증상 구조 중 특정 요인의 심각도에 부정적(negative)인 영향을 미칠 것으로 추정된다.

## 참고문헌

1. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-917.
2. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.
3. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:270-273.
4. Stein DJ. The neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuroscientist* 1996;2:300-305.
5. 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.
6. Pauls DL, Alsobrook J, Goodman WK, Rasmussen SA, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
7. Rasmussen SA, Tsuang MA. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:317-322.
8. Cavallini MC, Macciardi F, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis of obsessive compulsive and spectrum-related disorders. *Psychiatr Genet* 1995;5:s31.
9. Nicolini H, Hanna GL, Baxter T, Schwartz J, Weisbecker K, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders: preliminary results. *Ursus Medicus Journal* 1991;1:25-28.
10. Zohar J, Chopra M, Sasson Y, Aimaz R, Amital D. Obsessive

- compulsive disorder: serotonin and beyond. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:92-100.
11. Hanna GL, Yuwiler A, Cantwell DP. Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1991;29:738-744.
  12. Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder. Psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987;22:667-687.
  13. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4:463-466.
  14. Barker EL, Kimmel HL, Blakely RD. Chimeric human and rat serotonin transporters reveal domains involved in recognition of transporter ligands. *Mol Pharmacol* 1994;46:799-807.
  15. Lesch KP, Aulakh CS, Wolozin BL, Tolliver TJ, Hill JL, Murphy DL. Regional brain expression of serotonin transporter mRNA and its regulation by reuptake inhibiting antidepressants. *Brain Res Mol Brain Res* 1993;17:31-36.
  16. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-2624.
  17. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernandez S, de la Fuente JR, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:269-272.
  18. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg B, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
  19. Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, du Toit PL, van Kradenberg J, Weyers JB, et al. Obsessive-compulsive

- disorder and the promoter region polymorphism(5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene (SLC6A4): a negative association study in the Afrikaner population. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:327-331.
20. Nicolini H, Cruz C, Camarena B. DRD2, DRD3, and 5-HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1996;152:461-465.
  21. Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997;2:403-406.
  22. Bear L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl):18-23.
  23. Mataix\_Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1409-1416.
  24. Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo PA, Leahy L, et al. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS spectrum* 1998;3:37-43.
  25. Crespo\_Facorro B, Cabranes JA, Lopez\_Ibor\_Alcoer MI, Paya B, Fernandez\_Perez C, Encinas M, et al. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without a chronic tic disorder. A SPECT study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:156-161.
  26. Wewetzer C, Jans T, Muller B, Neudorfl A, Bucherl U, Remschmidt H, et al. Long-term outcome and prognosis of obsessive-compulsive disorder with onset in childhood or adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001;10:37-46.

27. Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999;14:434-441.
28. Eichstedt JA, Arnold SL. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? *Clin Psychol Rev* 2001;21:137-158.
29. Geller D, Biederman J, Reed E, Spencer T, Wilens T. Similarities in response to fluoxetine in the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1637-1646.
30. Kim CH, Cheon KA, Koo MS, Nam YY, Hong CH, Lee HS. Clinical characteristics and courses in patients with early-onset and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:163-171.
31. Gelernter J, Pakstis AJ, Kidds KK. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum Genet* 1995;101:677-680.
32. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R(SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-629.
33. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
34. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-1016.
35. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-296.
36. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: national institute of mental health, US department of health education and welfare; 1976, p.218-222.

37. Kim DK, Seo MY, Lim S, Kim H, Kim S. Serotonin transporter gene polymorphisms and its phenotypic characteristics expressed in platelet [<sup>3</sup>H]-serotonin uptake study in Korean depressed patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:54-60.
38. Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000;11:215-219.
39. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Koram DQ, Weele JV, Leventhal BL, et al. Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol* 1998;18:102-111.
40. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:205-209.
41. Di Bella D, Erzegovesi S, Cavallini MC, Bellodi L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J* 2002;2:176-181.
42. Sobin C, Blundell ML, Karayiorgou M. Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Compr psychiatry* 2000;41:373-379.
43. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques CM, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an explanatory clinical and therapeutic study. *J Psychiatr Res* 2003;37:127-133.
44. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavendini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:488-492.

## Abstract

### Association between obsessive-compulsive disorder and serotonin transporter polymorphism

Se Joo Kim

*Department of Medical Science*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Hong Shick Lee)

The definite causes of obsessive-compulsive disorder(OCD) are still unknown. Evidences from familial, twin and segregation studies support the role of a genetic component in the etiology of OCD. There are growing evidences that OCD has specific neurochemical and neuroanatomical basis. Recently, on the basis of the effects of serotonin reuptake inhibitors in OCD treatment, several candidate genes related to serotonin regulation have been hypothesized to play the important role in the development of OCD. One of them is serotonin transporter polymorphism. So, the aims of this study were to investigate the associations between serotonin transporter polymorphism and OCD.

95 OCD patients and 119 normal controls were participated in this study. Genomic DNA was extracted from their blood. Comparison of the genotypes and allele frequencies of the 5-HTTLPR polymorphism between OCD group and control group were done. We classified OCD patients into early onset group(age of onset<18) and late onset group(age of onset>=18) according to their onset age and compared the genotype and allele frequency between two groups. Using principal component analysis, we derived 4 factors from 13 main contents of YBOCS checklist and

investigated the association between these 4 factors and 5-HTTLPR polymorphism.

In this case-control study, we could not find any associations between 5-HTTLPR polymorphism and development of OCD. But, the frequencies of L genotype(l/s+l/l) were significantly higher in early onset OCD group than late onset group. We found the trend toward higher frequency of l allele in early onset OCD group than late onset OCD group. In OCD group, patients with L genotype had higher scores for the religious/somatic factor than with S genotype.

In conclusions, L genotype of 5-HTTLPR polymorphism does not affect the development of OCD but it can have negative effects on the onset of age and negative effects on some factors of the obsessive-compulsive symptom.

---

**Key words** : serotonin transporter, polymorphism, OCD, early onset, late onset, principal component analysis