우울증의 약물유전체학

함 병 주*·이 민 수*†

Pharmacogenomics of Depressive Disorders

Byung-Joo Ham, M.D.,* Min-Soo Lee, M.D., Ph.D.*†

ABSTRACT

The pharmacotherapy of depression has reduced morbidity and improved outcome for many depressive patients. A wide range of classical and new antidepressants are available for their treatment. However, 30 - 40% of all patients do not respond sufficiently to the initial treatment and present adverse effects.

Pharmacogenetics studies the genetic basis of an individual's ability to respond to pharmacotherapy. Recently, some reports on serotonin transporter gene polymorphisms and their influence on the response to antidepressive therapy provide an interesting diagnostic tool in assessing the chances of response to antidepressants. We also investigated the relationship between serotonin transprter polymorphisms(5 - HTTLPR) and the long - term effect of the antidepressant treatment. 128 depressive patients were enrolled into 2nd year study. The therapeutic response of each subset was not different at 8th, 16th week, but the subset with homozygote(l/l) of long variant showed a better therapeutic response to antidepressant than the heterozygote(l/s) of long and short variant, which showed a better therapeutic response than the subset with homozygote (s/s) of short variant at 1st year and 2nd year after the antidepressant treatment. This result shows that the serotonin transporter polymorphisms may be related to the long - term effect of antidepressant treatment.

The potential for pharmacogenomics, the use of genetic information to guide pharmacotherapy and improve outcome by providing individualized treatment decisions, has gained increasing attention. pharmacogenomics will contribute to individualize drug choice by using genotype to predict positive clinical outcomes, adverse reactions, and levels of drug metabolism. Personalized medicine, the use of marker - assisted diagnosis and targeted therapies derived from an individual molecular profile, will impact the antidepressant therapy and this approach will replace the traditional trial - and - error practice of medicine.

KEY WORDS : Depression · Pharmacogenomics · Antidepressant.

서 론

주요우울장애는 평생 유병률이 약 15%로 매우 흔한 장애이다(Kaplan과 Sadock 1998). 미국의 경우 매년 1,700만 명이 우울증에 걸린다고 하며(Regier등 1988), 우리나라에서도 전국적인 역학조사에서 주요우울장애의 평생 유병률은 3.37%로 나타났다(이정균 1994). 실제로 우울증은 고혈압이나 당뇨병, 관절염, 요통 등과 같은 만성질환들보다 한 개인의 사회적, 신체적 안녕(well - being)을 더 손상시키는 질환이다. 우울증은 경제적인 측면에서도 미국의 경우 1990년도에 장기 결근, 생산성 상실, 자살로 인한 조기 사망 등의 간접비용으로 313억 달러가 소모되고, 약물치료 등의 직접비용으로 124억 달러가 소

*고려대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul
†교신저자 : 이민수, 136 - 705 서울 성북구 안암동 5가 126 - 1
전화) (02) 920 - 5354, 전송) (02) 923 - 3057
E - mail) leeminso@korea.ac.kr

모되어 합계 약 437억 달러가 우울증으로 인한 비용으로 쓰였다고 한다(Greenber등 1990). 또한 우울증 환자들은 10명 중 9명이 우울증 이외의 병으로 진료를 받으며, 여기에 사용되는 비용은 전체 치료비용의 약 70%에 해당한다고 한다(Croghan 등 1998).

정신장애에 대한 약물치료의 발달은 전세계적으로 수백만명의 환자에게 증상의 호전과 삶의 질은 호전시켰다. 하지만 효과적인 치료임에도 불구하고 현재의 약물치료는 경험에만 의존하는 trial - and - error 방식으로 이루어지고 있는 실정이다. 현재까지 확진된 원인, 병인에 관련된 생물학적 이상, 그리고 생물학적 지표가 밝혀진바 없기 때문에 진단 자체가 임상 관찰에만 의존하고 있는 것이다.

지난 2001년 2월 미국 셀레라지노믹스사와 국제인간유전체 분석컨소시엄은 인간 유전체 염기서열을 완전히 분석하였다고 발표하였다. 이로부터 인간의 유전자 구조와 기능을 밝혀 질병을 방지하고 각 개인의 유전자 조성에 따라 치료할 수 있는 새로운 맞춤치료(personalized medicine) 시대을 맞이하게 된 것이다. 우리에게 주어진 과제는 막대한 DNA 염기서열 정보를 어떻게 정신장애의 진단과 치료에 연결시킬 수 있느냐는 것이다.

사람 개개인이 특정 질병에 대한 소인에 차이가 있고, 약물에 대한 반응성과 효과에 차이를 보이는 이유는 개개인 별로 유전체의 변이(variation)때문이다. 인간유전체에는 mitochondrial DNA polymorphism, Variable Number of Tandem Repeat (VNTR), deletion/insertion, SNP(Single Nucleotide Polymorphisms) 등 여러 종류의 sequence variation이 존재한다. 일반적으로 특정 변이가 모집단(population) 중 1% 이상 나타날 때를 다형성(polymorphism)이라 하며 1% 이하로 나타날 경우를 돌연변이(mutation)이라 한다. 유전자의 기능에 변화를 주는 유전적 변이로는 deletion/insertion, SNP(Single Nucleotide Polymorphism)가 대부분을 차지한다(Craig Venter등 2001). 그들 중 가장 흔히 나타나는 변이가 SNP로 인간 게놈에 자연적으로 나타나는 변이의 약 90%를 차지한다. SNP는 사람게놈에 1/1000bp 정도의 빈도로 나타나서 인간 게놈상 모두 약 3,000,000 SNP가 존재할 것으로 추정된다. 우울증 및 약물 치료와 관련된 SNPs의 발견과 성공적인 SNP mapping이 우울증의 진단을 위한 지표로서 생물학적 그리고 유전학적 기준을 밝혀낼 수 있으며, 개개인의 유전적 조성에 따른 맞춤치료의 개발이 가능해질 것이다.

현재 많은 연구자들에 의해 개개인의 유전적 차이를 질병에 대한 민감성이나 특정 약물에 대한 반응성으로 연결하려는 노력이 집중되고 있다. 이에따라 저자들은 시작 단계에 있는 우울증의 약물유전체학에 대하여 논하고자 한다.

우울증의 약물치료의 현황

우울장애의 약물치료는 현대 정신의학의 하나의 대단한 성공으로 여겨져왔으며 현재 우울장애의 주된 치료이다. 1950년대 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, 이하 TCAs), 단가아민 억제제(Monoamine inhibitors, 이하 MAOIs), 1980년대의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, 이하 SSRIs) 등 다양한 항우울제가 개발되어 많은 우울증 환자들의 삶의 질을 높여주었고 고통을 덜어주었다(Bernadt 1998). 삼환계 항우울제(이하 TCAs)는 우울증의 치료에 효과적인 약물이나(Potter등 1991), 항콜린성 부작용, 항히스타민성 부작용, 심혈관계 부작용 등으로 그 사용에 제한점이 있었다. 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptakeinhibitors ; 이하 SSRIs)는 TCAs에 비해 심혈관계에 대한 영향이 적고 항콜린성 부작용이 거의 없어 매우 안전한 약물로 현재 우울증의 치료에 TCAs와 함께 일차 선택약물로 널리 쓰이고 있다(이민수와 김표한 1995 ; Reimherr등 1990 ; Rudorfer와 Potter 1989 ; Stark과 Hardison 1985). 그러나 SSRIs도 소화기계 부작용, 불안, 불면증, 성기능 장애 등의 부작용을 나타내며 약물 순응도를 떨어뜨린다(Preskorn등 1995). 또한 약물의 효과 발현이 수주일이 소요되며 약 30%의 환자들이 약물에 반응하지 않는다(Norman과 Leonard 1994). 또한 SSRIs의 치료 효과는 TCAs와 비슷하며 일부 심한 우울증에 대한 치료 효과는 오히려 TCAs에 미치지 못하여 이러한 이유가 세로토닌에 대한 선택성이라는 보고(Anderson과 Tomsenson 1994)도 있었다. 이러한 관점에 따라 TCAs의 우수한 효능과 SSRIs의 우수한 내약성을 동시에 가지는 약물의 개발에 대한 필요성이 대두되었다. 이러한 흐름에 따라 venlafaxine, mirtazapine, nefazodone, bupropion 등의 새로운 항우울제가 선보여 우울증의 치료에 사용되고 있다. 하지만 여전히 항우울제에 대한 개개인의 차이가 상당히 크며 치료 저항과 부작용이 흔한 임상적 문제가 되고 있다.

항우울제의 약물유전학적 연구

1. 우울증과 표적다형성(Target polymorphism)

세로토닌 신경전달이 우울 장애의 병태 생리에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 초기에는 5 - HIAA를 비롯한 대사물에 대한 연구가 주가 되었으나, 최근에는 세로토닌 전달체(serotonin transporter ; 이하 5 - HTT)가 기분장애의 원인과 치료반응에 있어 주목을 받고 있다. 세로토닌 전달체 유전자는 17번 염색체의 17q11 - 12에 위치하고 있으며 세로토닌의 재흡수 작용을 하는 막간 단백질을 결정한다(Ramamoorthy등

1993).

우울증의 연합 연구에서 사용되고 있는 두 가지 세로토닌 전달체 유전자 다형성으로는 두 번째 인트론(intron) 부위에서 핵산 서열의 반복으로 이루어진 VNTR(variable number of tandem repeats)에서 9/10/12 copy를 포함하는 다형성(3 alleles : Stin2.9, Stin2.10, Stin2.12)과 세로토닌 전달체 관련 이형성 부위(5-HTT linked polymorphic region ; 5-HTTLPR)에 위치한 44 염기쌍 삽입/결손(insertion/deletion ; ' l ' 형, ' s ' 형 대립유전자)이 있다. VNTR의 경우 Stin2.9 대립유전자와 단극성 우울증(Ogilvie등 1996), Stin2.12와 양극성 우울증과의 관련성이 보고되었으나(Collier등 1996, Furlong등 1998, Kunugi등 1997), VNTR이 중추신경계 내에서 직접 전달체의 표현에 영향을 주는지는 불확실하다.

5-HTTLPR의 경우에는 짧은 형태(short variant ; ' s ' allele)와 단극성 또는 양극성 우울증과의 관련성이 보고되었으나(Collier strober 1996 ; Kunugi등 1997), 국내에서의 연구에서는 연관성이 없다고 보고되었다(이민수 등 2001). 생체 외 연구(*in vitro* study)에서 긴 형태의(long variant ; ' l ' allele)는 짧은 형태(short variant ; ' s ' allele)의 대립유전자보다 전사 활성이 3배정도 높고, 세로토닌 전달체의 mRNA 발현정도와 세로토닌 재흡수 활성도는 짧은 형태의 대립유전자를 가진 군에서 감소됨을 보고하였다(Helis등 1995, 1996).

우울증과 5-HT 수용체의 다형성에 대한 연구를 살펴보면 5-HT2a 수용체가 가장 많이 연구된 편이며 Arias등(2001)은 계절성 우울증과의 관련성을 보고 하였다. 5-HT2c에 관해선 Lerer등(2001)이 우울장애와의 관련성을 보고하였다. 하지만 그외의 5-HT3a(Beate등 2001), 5-HT5a(Arias등 2001), 5-HT6(Wu등 2001) 수용체과 우울장애와의 관련성에 대한 연구에서는 유의한 소견은 얻지 못하였다. 우울 장애의 증상군과 세로토닌계 다형성과의 관련성에 대한 연구도 있었는데, Lesch등(1996)은 일반인을 대상으로 한 연구에서 5-HTT의 유전형과 neuroticism과의 유의한 관련성을 보고하였다. 또한 우울장애 환자를 대상으로한 Serretti등(1999)의 연구에서는 5-HTT의 다형성이 불안 증상과의 관련성을 시사한다고 보고하였다.

2. 항우울제와 표적다형성

1) 항우울제 치료 반응 관련 유전자 확인 및 예측

선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRIs)를 포함한 많은 항우울제의 작용 기전은 신경원의 세로토닌 전달체를 억제하며(Frazer 1997), 또한 세로토닌 전달체에 선택적으로 작용하는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants ; TCA)보다 적은 부작용으로 동등한 효과를 보이기 때문에, 우울증의 병태 생리에 세로토닌 전달체의 조절이상이 필수적으로 관여할 것이라고 여겨지게 되었다(Owens와 Nemeroff 1998). 도한 최근 항우울제에 대한 반응의 차이를 5-HTT 다형성으로 설명하려는 시도들이 있었다(Smeraldi등 1998 ; Zanardi등 2000, 2001).

항우울제의 치료 효과는 시냅스 후 5-HT1A 수용체와 5-HT2 수용체의 하향조절(down-regulation)으로 설명되어왔다(Stahl 1994). 그러나 최근 시냅스 전 자가수용체의 하향조절이 관심의 대상이 되고 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 투여 초기에 자가 수용체가 자극되어 세로토닌 신경원의 점화율 감소가 초래되어 세로토닌 저하가 발생한다(Romero등 1996). 이러한 세로토닌 저하는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 치료반응이 4~6주 이후에 나타나는 점을 설명하고 있다. 낮은 세로토닌 전달체 활성은 시냅스 내 세로토닌의 증가를 일으키고 이어 자가 수용체가 자극되어 세로토닌 분비가 억제된다. Lesch등(1996)은 전사효율(transcriptional efficiency)에 영향을 주는 upstream regulatory region에서의 기능적 다형성을 보고하였다. 이 다형성의 short variant는 5-HTT gene premotor의 전사효율을 저하시켜 결과적으로 5-HTT 발현과 lymphoblast에서 5-HT 흡수를 감소시킨다. 이 다형성이 SSRI에 대한 항우울반응 및 수면 박탈과 관련이 있다고 보여진다. Smeraldi(1998), Zanardi(2000, 2001) 등의 보고에서 l/l, l/s 유전자형이 s/s 유전자형보다 더 좋은 치료 반응을 보였으나, 국내에서는 임신원 등(2000)이 6주간의 항우울제 투여 후 반응군과 비반응군으로 나누었을 때, 반응군에서 s/s 유전형과 유의한 관련이 있다고 보고하였다. 또한 Smeraldi 등(1998)은 102명의 정신병적 증상을 보이는 우울증 환자에 대해 세로토닌 전달체 유전자형과 플루복사민(fluvoxamine) 단독 투여군, 플루복사민과 핀돌롤(pindolol ; 5-HT-1A 수용체 길항제)을 병합하였을 때, 반응의 연관성을 조사하였다. 세로토닌 전달체의 긴 형태(' l ')의 동형접합체(homozygote ; l/l)와 이형접합체(heterozygote ; l/s)가 짧은 형태(' s ')의 동형접합체 s/s보다 더 좋은 치료반응을 보였으며, 핀돌롤을 병합하여 치료한 모든 유전자형의 환자군은 fluvoxamine 단독으로 치료한 l/l 군과 결과가 같았다. 이는 긴 형태의 경우, 플루복사민에 대하여 치료반응이 좋지만, s/s 유전자형인 경우에서도 5-HT1A 수용체를 길항하였을 때는 치료반응이 상승한다는 결과를 보여준다. 이러한 결과는 핀돌롤을 사용한 Zanardi (2001)의 연구에서 다시 한번 확인되었다. Kelsoe(1998)은 s형 대립유전자는 낮은 세로토닌 전달체의 전사 활성도를 나타내어 세로토닌 분비가 만성적으로 억제되어 있으며 이러한 점이 우울증의 소인으로 작용할 수 있다고 하였고, s 대립유전자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 대한 결합 장소의 감소를 일으켜 치료 반응의 저하를 일으켜서, 세로토닌 전달체의 전

Table 1. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressants response

Study	Diagnostic	Treatment	Sample size	Ethnic origin	Allele associated with AD response
Smeraldi et al., 1998	Delusion and depression (MDD with psychotic features)	Fluvoxamine	102 inpatients	Italian	l
Kim et al., 2000	Depression	Paroxetine Fluoxetine	120 patients 252 controls	Korean	s
Zanardi et al., 2000	Depression	Paroxetine	60 patients	Italian descent	l
Pollock et al., 2000	Depression(MDD without psychotic features)	Paroxetine	51 elderly	Unknown	l
Pollock et al., 2000	Depression(MDD without psychotic features)	Nortryptiline	45 elderly	Unknown	n.s.
Serretti et al., 2001	Depression(bipolar or unipolar, with or without psychotic features)	Fluvoxamine	217 inpatients	Italian	l
Yoshid et al., 2002	Depression(MDD without psychotic features)	Fluvoxamine	66 patients	Japanese	s
Lee et al., 2002	Depression(MDD, dysthymia)	Mixed	128 outpatients	Korean	l

사 활성도가 낮은 s 대립유전자가 치료 저항성으로 될 가능성이 많다고 하였다. 이민수와 이화영(2002)은 최근 세로토닌 전달체 유전자 다형성과 항우울제 장기 투여 반응과의 관련성에 대한 연구를 수행하였다. 주요우울증 또는 기분부전장애 135명의 환자를 대상으로 항우울제 투여시점과 8주, 16주, 1년, 2년 경과 후에 Clinical Global Impression으로 측정하여 장기 치료 반응을 평가하였다. 항우울제를 투여한 후 8주, 16주에서 각 유전자형간의 치료 효과는 차이가 없는 소견을 보였으나, 1년과 2년 후에는 l/l 형이 l/s 형보다 치료효과가 좋았으며, l/s형이 s/s형보다 치료 효과가 좋았다. 이러한 결과로 세로토닌 전달체의 유전자 다형성이 항우울제의 장기 치료 효과와 관련이 있을 것이라고 추정할 수 있었다(표 1).

지금까지의 여러 연구자들의 연구 결과들을 종합하면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함하여 세로토닌 전달체에 작용하는 항우울제에 대한 반응의 개인적 차는 세로토닌 전달체의 발현정도와 관련된다고 가정할 수 있다. 하지만 더욱 다양한 유전자의 더 많은 다형성에 대한 연구가 필요하며 이상적인 후보 다형성은 약물유전체 연구로서 밝혀질 수 있을 것이다. 현재 직면해있는 실제적인 문제점은 많은 다형성을 찾는 것과 소수의 주요 다형성을 보다 넓게 연구하는 것 중 어느 것이 더 이득이 큰가에 대한 문제이며, 또한가지 난제는 많은 다형성에 관한 자료를 어떻게 통계적으로 처리하여 임상적으로 의미있는 자료로 만들어낼 수 있느냐의 문제이다. 우울증에 대한 약물 치료의 효과는 다양한 유전자 발현의 총합이라 볼 수 있다. 다수의 SNP들이 발견되고 있으나 이들에서 임상적으로 의미있는 SNP를 밝혀내는 일이 관건이라 하겠다. 따라서 새로운 자료 처리 방법과 타당한 임상 시험 프로토콜의 개발이 필수적인 요건이라 하겠다.

2) 약물 대사 관련 인자 확인 및 예측

약물대사 효소의 다양한 유전자 변이가 항우울제의 생체 이용율(bioavailability)을 결정한다. 특히 정신과 영역에서 cytochrome P-450(이하 CYP)의 역할이 중요한데 이는 대부분의 향정신성 약물(psychotrophic drug)들이 CYP에 의해 대사되기 때문이다. CYP의 활동성은 환경, 연령, 간기능 상태, 성별, 인종 등에 의하여 영향을 받는다(Bachmann 1996). 따라서 각각의 인구 집단에 따라 CYP의 활동성을 연구하는 것은 CYP에 의하여 대사되는 약물의 치료 결과를 예측하는데 중요한 지표가 된다.

Table 2. CYP450 enzymes that metabolize antidepressants

Drug	CYP1A2	CYP2D6	CYP2C19	CYP3A4
Amitripyline	*	*	*	*
Nortriptyline		*		
Imipramine	*	*	*	*
Clomipramine	*	*	*	
Desipramine		*		*
Moclobemid			*	
Citalopram			*	*
Fluoxetine		*		
Fluvoxamine	*	*		
Paroxetine		*		
Sertraline				*
Venlafaxine		*		*
Nefazodone				*

여러 가지 CYP의 동종효소(isoenzyme) 중에 CYP 2D6는 많은 항우울제의 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 50가지 이상의 임상적으로 유의한 유전적 다형성이 보고되었다(Marez등 1997). 또한 현재의 유전자 기법으로(genotyping method) 99% 이상의 기능적으로 중요한 변화를 탐색할 수 있다(Broly등 1991 ; Dahl등 1992 ; Brosen등 1994). CYP 2D6는 삼환계 항우울제(amitriptyline, imipramine, nortriptyline), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(paroxetine)와 venlafaxine과 같은 항우울제의 대사에 작용하고 그 중에서도 fluoxetine, paroxetine등은 CYP 2D6의 활성의 강력한 억제제로 작용한다. CYD 2D6와 밀접한 관련이 있는 항우울제의 투여시 유전

자 다형성의 유무에 따라 개인에 따른 CYP의 활성도의 변화 및 대사율의 차이가 예상되며 이로 인하여 치료효과 및 부작용의 경험의 차이가 있을 수 있다(표 2).

약물 대사 유전자 다형성과 약물 치료 반응과의 연구들을 살펴보면, Spina등(1997)은 CYP 2D6의 유전자 다형성과 삼환계 항우울제인 desipramine의 치료결과와의 연관성에 관하여 보고한 바 있지만, 최근 우울증 환자의 치료에 널리 사용되고 있는 선택적 세로토닌 억제제의 치료결과와 CYP 2D6의 유전자 다형성의 연관관계에 관한 연구는 아직 부족한 상태이다(Crewe 등 1992). 국내에서는 오강섭과 이민수(2000)의 연구가 있었다. 우울장애(주요우울증, 기분부전장애)의 진단하에 항우울제(paroxetine)를 투여받고 있는 50명의 환자를 대상으로 하였으며, 연구 결과 CYP 2D6의 활성도에 중요한 영향을 미치는 2부위(G1749C, G1934A)에서 낮은 돌연변이체율이 나타났고 대립유전자에 따른 치료효과 및 부작용 경험에 있어 의미있는 차이를 발견할 수 없었다. 따라서 CYP 2D6 유전자다형성과 항우울제 paroxetine의 치료효과 및 부작용 경험간에는 상관관계가 없는 것으로 나타났다.

CYP 2D6의 약물대사율이 낮은 환자(Poor Metabolizer : 이하 PM)는 약 5~10%의 백인, 3%의 흑인, 1%의 아시아인, 1%의 아랍인에서 보고되고 있다(Bachmann 1996). 한국의 경우 CYP 2D6를 비활성화 시키는 것으로 알려진 G1934A 부위의 경우 변이체 빈도가 1.38%, G1846A의 경우 0.46%로 보고된바 있다(Ryu등 1998). Chen등(1996)은 약물대사율이 낮은 환자(Poor Metabolizer : 이하 PM)의 경우 약물 부작용의 위험성이 높다고 보고하였으며 Spina등(1997)도 심각한 약물 부작용을 경험하는 환자들의 경우 혈중 약물 농도가 높은 것이 발견되었으며 따라서 약물 투여 전에 개인의 유전자형 또는 표현형을 조사하는 것이 환자의 부작용 경험가능성을 예측하는데 중요하다고 보고하였다. 다른 한편으로 약물대사율이 높은 환자(Ultrarapid Metabolizer : 이하 UM)의 경우 흔히 일반적인 용량에서 치료용량에 도달하지 않게 되는 경우를 초래하며 이 경우 보다 고용량의 약물이 필요하게 된다. UM은 백인의 경우 1~10%로 알려져있다(Daha등 1995 ; Agundez등 1995 ; Steimer등 1999). PM(de Leon등 1998)과 UM(Steimer등 1999) 모두 우울증 환자에서 보다 많은 것으로 보고되고 있어 이러한 대사효소의 다형성이 임상적으로 중요하다는 것을 알 수 있다. 또한 이러한 다형성은 인종 간에 서로 다르므로 한국인을 대상으로한 연구가 필요하다(Bertilsson등 1997 ; Hasler 1999).

결 론

약물유전학은 항우울제 반응의 다양성을 밝혀주는 유용한 도구가 될 것이다. 현재까지의 자료는 예비 연구 수준에 머물고 있으며 아직 확고하게 치료 반응에 관련되는 유전적 다형성을 밝혀내지는 못한 실정이다. 따라서 유전체 서열분석 및 SNP 발굴 등 보다 과학적인 방법과 보다 많은 인구를 대상으로한 과학적인 연구 기법의 도입을 통하여, 차세대의 약물유전체학 연구 수행이 필요하다. 향후 우울증의 약물치료와 관련된 SNPs의 발견과 성공적인 SNP mapping을 통하여, 개개인의 유전적 조성에 따른 맞춤치료의 개발이 가능해질 것이다.

중심 단어 : 우울증 · 약물유전체학 · 항우울제.

참고문헌

오강섭 · 이민수(2000) : 우울증환자에서 *Cytochrome P-450 2D6*의 유전자형과 *Paroxetine* 치료반응 및 부작용에 관한 연구. 대한정신약물학회지 *11(3) : 262-269*

이민수 · 김상윤 · 정미라(2001) : *No association 5-HTTLPR and 5-HT2A gene polymorphism in korea patients with major depressive disorder. Psychiatric Genetics (In Press)*

이민수 · 김표한(1995) : 세로토닌 재흡수억제제의 약리학과 임상적용. 생물정신의학 *2 : 205-217*

이민수 · 한창수(2002) : *Serotonin Transporter Gene Polymorphisms of Major Depressive Disorder and Dysthymic Disorder (In Press)*

이정균(1994) : 한국정신장애의 역학적 조사 연구*(XIV)*-양극성 장애 및 주요우울병의 유병률. 신경정신의학 *33(1) : 18-31*

이민수 · 이화영(2002) : 한국인 우울 장애 환자에서 세로토닌 전달체의 유전자 다형성과 항우울제의 장기 치료 반응*(In Press)*

임신원 · 손성은 · 김도관 · 김이영(2000) : 주요우울증과 세로토닌 수송단백질 유전자의 다형성. 신경정신의학 *39(1) : 199-207*

Agundez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benitez J(1995) : *Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. Clin Pharmacol Ther 57(3) : 265-269*

American Psychiatric Association(1994) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed Revised. Washington DC, American Psychiatric Association*

Anderson IM, Tomenson BM(1994) *The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression : a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. J Psychopharmacol 8 : 238-249*

Arias B, Collier DA, Gastro C, Pintor L, Gutierrez B, Valles V, Fanas L(2001) : *Genetic variation in the 5-HT5a receptor gene in patients with bipolar disorder and major depression. Neuroscience Letters 303 : 111-114*

Arias B, Gutierrez B, Pintor L, Gasto C, Fananas L(2001) : *Variability in the 5-HT2a receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. Mol Psychiatry Mar 6(2) : 239-242*

Bachmann KA(1996) : *The cytochrome P450 enzymes of hepatic drug metabolism : How are their activities assessed in vivo, and what is their clinical relevance? Am J Ther 3 : 150-171*

Baumann P, Eap CB, Steimer W, Kosel M, Voirol P(1999) : *Ultrarapid metabolizers-Molecular biology and clinical relevance. Psychopharmakotherapie 6 : 62-64*

Beate Niesler, Birgit Weiss, Christine Fisher, Markus M Nothen, Peter Propping, Brigitta Collier DA, Arranz MJ, Sham P, Battersby S, Vallada H, Gill P, Aitchison KJ, Sodhi M, Li T, Roberts GW, Smith B, Morton J, Murray RM, Smith D, Kirov G(1996)：*The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. Neuroreport 7(10)：1675-1679*

Bellivier F, Szöke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, Hardy P, Rouilon F, Launay JM, Laplanche JL, Leboyer M (2000)：*Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. Biol Psychiatry 48：319-322*

Bernadt M(1998)：*Drug treatment of depression. Semin Gen Adult Psych 1/2：154-219*

Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M(1993)：*Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. Lancet 341(8836)：63*

Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G(1997)：*Pharmacogenetics of antidepressants：clinical aspects. Acta Psychiatr Scand Suppl 391：14-21*

Bondy, Marcella Rietchel, Wolfgang Maier, Margot Albus, Ernst Franzek, Gunrun A Rappold(2001)：*Pharmacogenetics 11：21-27*

Broly F, Gaedigk A, Heim M, Eichelbaum M, Morike K, Meyer UA (1991)：*Debrisoquinersparteine hydroxylation genotype and phenotype：analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population. DNA Cell Biol 10(8)：545-558*

Brosen K, Nielsen PN, Brusgaard K, Gram LF, Skjodt K(1994)：*CYP2D6 genotype determination in the Danish population. Eur J Clin Pharmacol 47(3)：221-225*

Chen S, Chou W-H, Blouin RA, Mao Z, Humphries LL, Meek C, et al(1996)：*The cytochrome P450 2D6(CYP2D6) enzyme polymorphism：Screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. Clin Pharmacol Ther 60：522-534*

Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT, Woods TR, Haddock RE(1992)：*The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P450 2D6(CYP2D6) activity in human liver chromosomes. Br J Clin Pharmacol 34：262-265*

Croghan TW, Obenchain RL, Crown WE(1998)：*What does treatment of depression really cost? Health Aff(Millwood) 17：198-208*

Dahl ML, Johansson I, Palmertz MP, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F(1992)：*Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquin and desipramine hydroxylation in a Swedish population. Clin Pharmacol Ther 51(1)：12-17*

Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F(1995)：*Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in aSwedish population. Analysis of the molecular genetic basis. J Pharmacol Exp Ther 274(1)：516-520*

de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou WH, Wedlund PJ (1998)：*Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. Am J Psychiatry 155(9)：1278-1280*

Frazer A(1997)：*Pharmacology of antidepressants. J Clin Psychopharmacol. Apr 17(Suppl 1)：2S-18S*

Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES, et al(1998)：*Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. Am J Med Genet 81：58-63*

Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C(2000)：*Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. Biol Psychiatry 48(4)：259-264*

Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER(1993)：*The economic burden of depression in 1990. J Clin Psychiatry 54：405-418*

Hamilton M(1960)：*A rating scale for depression. J Neuroi Neurosurg Psychiatry, pp2356-2362*

Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al (1996)：*Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem 66：2621-2624*

JA Hasler(1999)：*Pharmacogenetics of cytochrome P450, Mol. Aspects Med., 20(1-2)：12-24, 25-137*

Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M(1993)：*Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. Proc Natl Acad Sci USA 90(24)：11825-11829*

Kaplan HI, Sadock BJ(1998)：*Synopsis of Psychiatry. 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, pp538-539*

Kelsoe JR(1998)：*Promoter prognostication：the serotonin transporter gene and antidepressant response. Mol Psychiatry 3(6)：475-476*

Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, Hirose T, Nanko S(1997)：*Serotonin transporter gene polymorphisms：ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. Mol Psychiatry 2(6)：457-462*

Lerer B, Macciardi F, Segmen RH, Adolfsson R, Blackwood D, Blairy S, Del Favero J, Dikeos DG, Kaneva R, Lilli R, Massat l, Milanova V, Muir W, Noethen M, Orue L, Petrova T, Papadimitriou GN, Rietschel M, Serretti A, Souery D, Van Gestel S, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J(2001)：*Variability of 5-HT2C receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. Mol Psychiatry 6(5)：579-585*

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg BD, Petri S(1996)：*Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 274：1527-1531*

Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, Meyer UA, Broly F(1997)：*Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population：characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. Pharmacogenetics 7(3)：193-202*

Montgomerry SA, Asberg M(1979)：*A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 134：382-389*

Norman TR, Leonard BE(1994)：*Fast-acting antidepressant：can the need be met? Cen Nerv Syst Drugs 2：120-131*

Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwim GM, Smith CA(1996)：*Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression Lancet 347(9003)：731-733*

Owens MJ, Nemeroff CB(1998)：*The serotonin transporter and depression. Depress Anxiety 8(Suppl 1)：5-12*

Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, et al(2000)：*Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late life depression. Neuropsychopharmacology 23：587-590*

Potter WZ, Rudorfer MV, Manji H(1991)：*The pharmacologic treatment of depression. New England Journal of Medicine 325：633-642*

Preskorn SH, Janicak PG, Davis JM(1995) : *Advanced in the pharmacotherapy of deressive disorders. In principles and practice of psychopharmacotherapy. Edited by Janicak PG. New York : Willams and Wilkins*

Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang A, Ganapathy V, Blakely R(1993) : *Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter : Molecular cloning, expression, and chromosomal localisation. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 2542-2546*

Rees M, Norton N, Jones J(1997) : *Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (hSERT ; 5HTT). Mol Psychiatry 2 : 398-402*

Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, Locke BZ(1988) : *One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. Arch Gen Psychiatry 45 : 977-986*

Reimherr FW, Chouinard G, Cohn Ck, et al(1990) : *Antidepressant efficacy of sertraline : a double-blind placebo-and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in ou-tpatients with major depression. J Clin Pychiatry 51 (suppl B) : 18-27*

Romero L, Bel N, Artigas F, de Montigny C, Blier P(1996) : *Effect of pindo-lol on the function of pre- and postsynaptic 5-HT1A receptors : in vivo microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain. Neuropsychopharmacology 15 : 349-360*

Rudorfer MV, Potter WZ(1989) : *Antidepressants : a comparative review of the clinical pharmacology and therapeutic use of the "newer" versus the "older" drugs. Drugs 37 : 713-738*

Ryu SW, Kim YJ, Kim EH. Mutation analysis of CYP2D6 locus in the Korean population(1998) : *Identification of rare poor metabolizer alleles at the nucleotide level. Mol Cells 8 : 758-763*

Stark P, Hardison D(1985) : *A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 46 : 53-58*

Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML (1999) : *Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. Psychopharmacology Berlin 147 (3) : 300-305*

Serretti A, Cusin, Lattuada E, Catalano M, Smeraldi E(1999) : *Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is not associated with depressive symptomatology in mood disorders. Mol psychiatry 4 : 280-283*

Serretti A, Zarardi R, Rossini D, et al(2001) : *Influence of tryptophan hydroxylase and serotonine transporter gene and antidepressant activity. Mol Psychiaty 6 : 586-592*

Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M(1998) : *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. Mol Psychiatry 3 : 508-511*

Spina E, Campo GM, Avenoso A, Caputi AP(1997) : *Genetic polymorphism in CYP2D6 activity and clinical response to the tricyclic antidepressant desipramine : A prospective study. Pharmacol Res 35 : 229-230*

Stahl S(1994) : *5HT1A receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor downregulation linked to the mechanism of action of antide-pressant drugs? Psychopharmacol Bull 30 : 39-43*

Steimer W, Muller B, Leucht S, Kissling W(1999) : *Pharmacogenetics : genotyping of cytochromes P450 2D6 and 2C19 in psychiatric patients treated with tricyclic antidepressants with TCA or neuroleptics. Ther Drug Monit 21 (4) : 474*

Yoshid K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, Shimizu T, Itoh K, Inoue K, Tezuka T, Suzuki T, Ohkubo T, Sugawara K, Otani K(2002) : *Influence of the serotonine transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. Biol Psychiatry 26 (2) : 383-386*

Wu WH, Huo SJ, Cheng CY, Hong CJ, Tsai SJ(2001) : *Association study of the 5-HT6 receptor polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. Neuropsychobiology 44 (4) : 172-175*

Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E(2000) : *Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. J Clin Psychopharmacol 20 (1) : 105-107*

Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, Dotoli D, Smeraldi E(2001) : *Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity : influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. Biol Psychiatry 50 (5) : 323-330*