KISEP Original Article 생물정신의학 Vol. 11, No. 1, June 2004

항정신병약물로 인한 QTc 지연과 5-HTTLPR의 연관성

서범주[1)] · 이정구[2)] · 박성우[3)] · 공보금[1)] · 정도운[2)] · 김영훈[1)3)†]

Association of Antipsychotic-Induced QTc Prolongation with 5-HTTLPR

Beom-Joo Seo, M.D.,[1)] Jung-Goo Rhee, M.D.,[2)] Sung-Woo Park, Ph.D.,[3)]
Bo-Geum Kong, M.D.,[1)] Do-Oun Chung, M.D.,[2)] Young-Hoon Kim, M.D.[1)3)†]

ABSTRACT

Objective : A Comparison of QTc prolongation for various antipsychotics and an analysis of QTc prolongation for the various types of serotonin transporter polymorphism were performed.

Method : EKG was checked, followed by QTc measurement as Bazett's correction, and the serotonin transporter polymorphism was examined in 110 chronic schizophrenia patients were performed EKG before 24 weeks ago. We defiened QTc prolongation as over 450ms. The risk factor of sudden cardiac death were defiend as QTc prolongation and or 60ms in delta value.

Result : The prevalence of QTc prolongation in this study was 7.3%, and the prevalence of over 60ms was 4.5%. Patients who had the risk factors were 10(9.1%). 6/52 who prescribed atypical antipsychotics and 2/58 who prescribed haloperidol showed QTc prolongation. The prevalence who had the risk factor of sudden cardiac death were 16% in atypical antipsychotics group, 3.4% in haloperidol group. QTc prolongation were observed more frequently in l/l type than s/s type. l allele frequency were 50% in QTc prolongated group, 19% in not prolongated group. l allele had an association with QTc prolongation($p<0.01$).

Conclusion : The prevalence of QTc prolongatin was frequent in chronic schizophrenia patients who were prescribed atypical antipsychotics. It has strong association with l allele of 5-HTTLPR.

KEY WORDS : QTc · Antipsychotics · Serotonin transporter polymorphism.

서 론

항정신병약물은 심전도에서 QTc를 지연(prolongation) 시키고,[1)] 심한 경우 Torsade de Pointes이라는 치명적인 부정맥을 야기한다.[1)2)] QTc 지연은 심장 세포의 재분극 지연(repolarization delay)에서 오는 것이고, 이는 칼륨통로의 delayed rectifier 때문인 것으로 알려져 있

[1)]인제대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, School of Medicine, Inje University, Busan, Korea*
[2)]마산동서병원 정신과 *Department of Psychiatry, Masan Dong-Suh Hospital, Masan, Korea*
[3)]백인제기념임상의학연구소 *Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan, Korea*
[†]교신저자 : 김영훈, 614-735 부산광역시 부산진구 개금2동 633-165
전화) (051) 890-6189, 전송) (051) 892-2532 E-mail) npkyh@chol.com

다.[3)4)] Haloperidol, thioridazine, chlorpromazine과 같은 전형 항정신병약물들은 물론 세로토닌 수용체 길항작용이 강한 clozapine, sertindole을 비롯한 비전형 항정신병약물들도 칼륨통로에 대한 길항효과(antagonistic effect)를 통해 QTc를 지연시킨다.[3-8)] 세로토닌 길항제인 ketanserin도 단기간 사용할 때는 항부정맥 효과를 나타내지만 장기간 사용할 때는 QTc 지연을 초래한다.[9)]

세로토닌 수송체(5-hydroxytryptamine transporter)에는 잘 알려진 유전적 다형성이 두 가지가 있다. 촉진자(promotor)의 5-HTTLPR(5-hydroxytryptamine transporter-linked polymorphic region)에는 s(short)형과 l(long)형의 두 가지 대립 유전자(allele)가 있다. 5-HTTLPR은 기능성 다형성으로 서구인에서는 l형이 s형에 비해 세로토닌 흡수능이 높다고 알려져 있다.[10)11)]

세로토닌 길항작용이 강한 비전형 항정신병약물들은 전형 항정신병약물에 비해 QTc 지연을 더 많이 일으킨다.[1)] 현재까지 항정신병약물 사용으로 인한 QTc 지연과 세로토닌계 유전적 다형성간의 연관을 조사한 연구는 없었다.

저자들은 우선 대표적인 전형 항정신병약물인 haloperidol과 risperidone을 비롯한 여러 비전형 항정신병약물을 6개월 이상 복용하고 있는 만성 정신분열병 환자들에게서 QTc 지연의 빈도를 조사한 후, 5-HTTLPR 유전적 다형성을 QTc 지연의 예측인자로 활용할 수 있는지를 알아보기 위하여 이들 간의 연관성을 조사하였다.

방 법

1. 연구대상

DSM-IV의 정신분열병 진단기준에 부합하고, 연구시점에서 최소 24주 이전에 한번 심전도를 시행한 적이 있으며, 그 이후 한 가지 항정신병약물만을 복용하고 있는 총 110명의 입원 혹은 외래 환자들을 연구대상으로 하였다. 이들 가운데 58명은 haloperidol, 28명은 risperidone, 4명은 clozapine, 5명은 olanzapine, 13명은 zotepine, 2명은 quetiapine을 복용하고 있었다. 두 가지 이상의 항정신병약물을 복용하고 있거나 기분안정제, 항우울제, 신경안정제는 물론 항히스타민제, 호르몬제, 스테로이드계 약물과 같이 중추신경계에 영향을 주는 약물들을 복용하는 환자들과 알코올은 물론 다른 물질남용의 병력이 있는 환자들도 연구에서 제외시켰다. 모든 대상자들에게 심전도 검사를 시행하였으며, 이들은 기본적인 신체검사에서 심혈관계 질환의 징후는 없었다. 본 연구계획서는 부산백병원 임상시험소위원회의 심의를 거쳐 승인되었으며, 모든 대상자들에게 서면동의서를 받았으나, 2명의 경우 유전자분석을 위한 채혈은 거부하여 5-HTTLPR 유전형 분석은 108명을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

병력지 검토를 통해 대상자들이 사용한 약물의 종류, 용량과 사용기간을 조사하였다. 모든 대상자에게 심전도를 시행하여 QTc를 측정하였다. QTc 값은 심전도 II, V1, V4 lead에서 QT와 RR 값을 실측하여 그 평균값을 구한 후, Bazett's correction(QTc=QT/[square root] R-R)[12)]을 이용하여 계산하였다. QTc 지연은 QTc 450 msec 이상으로 정하였다. 또한 최소 24주 이전에 시행된 심전도와 비교하여 QTc가 60msec 이상 증가한 경우도 조사하였다. 108명의 대상자로부터 정맥혈 1ml를 채혈하여, 세로토닌 수송단백질 유전자의 promoter 내 deletion/insertion polymorphism 분석을 시행하였다.

세로토닌 수송단백질과 연관성 있는 polymorphic region(5-hydroxytryptamine transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)의 PCR 증폭을 위해 사용된 oligonucleotide primer는 nucleotide position -1,400에서 -1,384에 해당하는 StproS2 ; 5'-ATGCCAGCACCTAACCC(Forward primer)와 -921에서 -906에 있는 StproA2 ; 5'-ACCACGGGCAAGCGAG(Reverse primer)이다.

PCR 증폭은 0.1mM dNTP, 0.15μM forward and reverse primer, genomic DNA 150ng, 2 mM Tris·HCl(pH 7.5 at 25℃), 10mM KCl, 0.1mM dithiothreitol (DTT), 0.01mM EDTA, 0.05% Tween 20(v/v), 0.05% Nonidet P40(v/v), 5% glycerol, 1.3u FastStart Taq DNA Polymerase(Rocher, Germany)로 조정하여 다음의 조건에 따라 증폭시켰다. 95℃에서 5분 동안 Pre-denaturation후에 95℃, 35초, 59℃ 35초, 72℃ 35초를 30회 반복하고, 72℃에서 5분간 post-elongation후 4℃를 유지하였다.

Allele은 2% agarose gel 상에서 100bp ladder와 비교하여 분석하였다. 사용약물의 종류나 유전형에 따른

Table 1. Comparison about mean QTc and number of patients with either QTc value above 450msec or the increase in QTc value over 60msec after at least 24 weeks treatment with haloperidol, risperidone or other atypical antipsychotics

Drugs	QTc value		△QTc value		QTc abnormality*		Mean**
	Above 450msec	Below 450msec	More than 60msec	Lesser than 60msec	Either	Neither	
Haloperidol	2	56	0	58	2	56	405.21
Atypicals	6	46	5	47	8	44	
Risperidone	2	26	1	27	2	26	421.18
Other atypicals	4	20	4	20	6	18	418.79

* : κ^2=9.713, df=2, p=0.008, ** : F=4.572, df=2, p=0.012

QTc 지연의 빈도나 평균값의 차이는 Fisher 's test, chi - square test나 one - way ANOVA를 사용하여 유의성을 검증하였고, QTc 값과 약물의 용량이나 사용기간과의 상관성은 Pearson 's Correlation test를 사용하여 조사하였다.

결 과

전체 110명 대상자들 가운데 QTc 지연을 보인 환자는 8명(7.3%)이었고, QTc가 이전보다 60ms 이상 증가한 환자는 5명(4.5%)이었다. 두 가지 돌연사의 위험요인을 다 가진 환자는 3명으로 모두 비전형 항정신병약물을 복용하고 있었고, 두 가지 위험요인 가운데 하나라도 갖고 있는 환자는 10명(9.1%)이었다.

비전형 항정신병약물을 복용하고 있는 52명의 환자 가운데 6명(11.6%)과 haloperidol을 복용하고 있는 58명의 환자 가운데 2명(3.4%)에서 QTc 지연이 있었으나, 양군간 QTc 지연의 빈도에 통계적 유의성은 없었다. 그러나 심전도에서 하나 이상의 돌연사의 위험요인을 가진 환자의 빈도는 비전형 항정신병약물군이 16%(8/44), 할로페리돌군이 3.4%(2/56)로서 비전형 항정신병약물군에서 할로페리돌군보다 높았다(p<0.05)(표 1).

현재 사용하고 있는 약물별로 QTc 평균값을 비교하면, risperidone 군이 421±27msec, 기타 비전형 항정신병약물군이 419±30msec, haloperidol군이 405±23msec로서, 두 비전형 항정신병약물군이 haloperidol 군보다 QTc 평균값이 높았다(p<0.05)(표 1).

Haloperidol과 risperidone을 복용하고 있는 환자들만을 대상으로 QTc 값과 약물의 용량이나 사용기간과의 상관성을 조사하였으나 유의한 결과는 얻을 수 없었다.

Table 2. 5-HTTLPR genotype distribution and allele frequency in chronic schizophrenic patients with or without QTc prolongation

5-HTTLPR	QTc prolongation		Total
	Present	Absent	
Genotype distribution*			
s/s	2	64	66 (61.1%)
s/l	4	34	38 (35.2%)
l/l	2	2	4 (3.7%)
Allele frequency**			
l	8	38	46 (21.3%)
s	8	162	170 (78.7%)

* : κ^2=8.778, df=2, p=0.012
** : κ^2=8.494 df=1 p=0.004

대상자들 가운데 haloperidol을 복용하고 있는 환자들의 약물사용기간은 평균 185주이었고 비전형 항정신병약물을 복용하고 있던 환자들의 약물사용기간은 평균 90주로서, QTc 지연과 약물사용기간간에는 통계적 유의성이 없었다.

5 - HTTLPR 유전형을 분석한 108명은 s/s형이 66명, s/l형은 38명, l/l형은 4명이었다. 이들 3군의 QTc 평균값은 s/s형이 410±24msec, s/l형이 412±28msec, l/l형이 448±47msec으로서 s/s형과 s/l형 간에 QTc 평균값에 전혀 차이가 없었고, l/l형은 다른 군과 비교하기에는 대상자의 수가 너무 적었다. 반면, 이들 가운데 QTc 지연이 있는 경우는 s/s형이 2명(3%), s/l형은 4명(10.5%), l/l형은 2명(50%)으로 l/l형에서 s/s형에 비해 QTc 지연이 많았다(p<0.01). 또한 l형 대립유전자 빈도도 QTc 지연이 있는 군(8/16)이 50%, 없는 군(38/200)이 19%로서, QTc 지연과 l형 대립유전자 간에 유의한 연관이 있었다(p<0.01)(표 2).

고 찰

이전 연구들에서는 QTc 지연의 빈도가 risperidone을 복용하고 있는 환자들에서는 2.1%, haloperidol을 복용하고 있는 환자들에서는 2.4% 정도로 보고 되었다.[13-15] 본 연구에서 조사된 QTc 지연의 빈도는 7.3%로서 이제까지 보고 된 것 가운데 가장 높았다. QTc 가 450msec 이상인 경우와 QTc가 60msec 이상 증가한 경우를 돌연사의 위험요인으로 본다.[16] 본 연구에서는 9.1%(10/110)의 대상자들이 하나 이상의 위험요인을 가지고 있었다. QTc 지연의 빈도는 haloperidol 군 3.4%, risperidone 군 7.1%, 기타 비전형 항정신병약물군 16.7%의 순으로 높은 경향을 보였으나 표본의 수가 적어 향후 큰 표본을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 두 가지 돌연사의 위험요인 가운데 하나라도 갖고 있는 대상자의 빈도는 기타 비전형 항정신병약물군이 haloperidol 군에 비해 유의하게 많았다. QTc 평균값은 risperidone 군과 기타 비전형 항정신병약물군 간에는 차이가 없었으나, 두 군 다 haloperidol 군보다는 유의하게 길었다. 본 연구 결과는 만성 정신분열병 환자들이 비전형 항정신병약물을 상당기간 복용할 경우 돌연사의 위험성이 높아짐을 경고하고 있다. 따라서 이 경우 세심한 주의를 요하며, 정기적으로 심전도 검사를 시행해야 할 것으로 생각된다.

Risperidone을 복용한 경우 QTc 지연과 사용량 간에 상관성이 있다는 보고[17]가 있었고, 고령, 여성, 심장질환 등도 QTc 지연의 위험요인[18]으로 생각되고 있으나, 본 조사에서는 연구대상자의 수가 적어 통계적으로 유의한 상관성을 찾지 못하였다. 항정신병약물 사용으로 인한 QTc 지연이 돌연사를 초래할 수도 있다는 점을 감안하면, 이의 발생을 예측할 수 있는 임상인자 혹은 생물인자를 찾는 일은 매우 시급하다고 생각된다. 그러나 항정신병약물 사용에 의해 초래된 QTc 지연과 연관이 있는 유전인자를 찾으려는 시도는 아직 없었다.

본 연구에서는 세로토닌 수송체에 위치한 5-HTTLPR 다형성과 QTc 지연과의 연관을 조사하였다. 총 108명의 대상자 가운데 5-HTTLPR 유전형은 s/s형이 61.1%, s/l형은 35.2%, l/l형은 3.7%이었다. 이들 유전형 분포는 한국인을 대상으로 한 기존의 연구결과와 유사했다.[19] 본 연구에서는 이들 유전형에 따라 QTc 평균값에 차이가 있는지를 조사하였다. 대상자 수가 충분한 s/s형과 s/l형 간에는 QTc 평균값에 전혀 차이가 없었다. l/l형은 다른 두 군에 비해 QTc 평균값이 유의하게 높았으나 대상자 수가 4명에 불과하여 차후 검증을 필요로 한다.

본 연구에서의 가장 중요한 발견은 QTc 지연이 5-HTTLPR의 I형 대립유전자와 연관이 있다는 것이다. l형 대립유전자 빈도는 QTc 지연이 있는 군에서 QTc 지연이 없는 군에 비해 유의하게 높았다. 또한 QTc 지연은 l형 대립유전자의 유전부하가 커지는 순서로 s/s 유전형에서는 3.03%(2/66), s/l 유전형에서는 10.5%(4/38), l/l 유전형에서는 50%(2/4)의 빈도로 발견되었다. 서구인에서는 l형 대립유전자의 발생빈도가 높고, s형 대립유전자 보다 세로토닌 흡수능이 높으나[20] 한국, 일본, 중국과 같은 동양인에서는 s형 대립유전자의 발생빈도가 높고, l형 대립유전자 보다 세로토닌 흡수능이 높다[21]고 한다. 향후 항정신병약물이 혈소판 세로토닌 흡수능에 미치는 영향과 QTc 지연간의 상관성을 조사해 보는 것과 같은 후속 연구들이 필요하다.

본 연구의 제한점으로 약물간 QTc 지연의 평균값과 빈도를 조사할 때 현재 약물의 사용기간과 이전 약물의 영향에 따른 변인을 적절히 통제하지 못했고, 비정형 항정신병 약물들이 모두 개별적 특성을 가졌음에도 불구하고 연구대상자의 수가 적어 이들을 단순히 risperidone 군과 기타 비전형 항정신병약물군으로 나누어 처리한 점과 유전자 분석을 위한 연구로서는 연구대상자의 수가 적었다는 점을 들 수 있다.

결 론

결론적으로 장기간 항정신병 약물을 사용하고 있는 만성 정신분열병에서 QTc 값 450msec 이상 혹은 QTc 값의 증가가 60msec 이상인 경우의 빈도가 매우 높았다. 특히 risperidone이 아닌 기타 비전형 항정신병약물을 사용할 때 그 빈도가 높았으며, 이는 돌연사의 원인이 될 수 있기 때문에 본 연구결과는 매우 충격적이다. 이 문제를 해결하기 위해서는 QTc 지연을 예측할 수 있는 인자들을 찾아내는 것이 시급하다. 현재 비전형 항정신병약물, 고용량, 고령, 여성 등의 임상인자들이 QTc 증가의 위험인자로 알려져 있으나 유전인자를 포함한 생물인자에 대한 조사는 아직 없었다. 본 연구에서는 항정신

병약물에 의한 QTc 지연과 5-HTTLPR 다형성의 l형 대립유전자 간에 연관이 있었다. 후속연구에서 본 연구 결과가 확인된다면 향후 동양인에게서 5-HTTLPR l형 대립유전자를 항정신병약물 사용에 의한 QTc 지연 혹은 돌연사의 발생예측인자로 활용할 수 있는지에 대한 후속 연구들이 필요할 것이다.

중심 단어 : QTc · 항정신병약물 · 세로토닌 수송체 유전적 다형성.

참고문헌

1. **Glassman AH, Bigger JT Jr.** Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001;158:1774-1782.
2. **Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapatalo H.** A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 casese in Finland. Acta Psychiatr Scand 1991;84:58-64.
3. **Taylor DM.** Antipsychotics and QT proongation. Acta Psychiatr Scand 2003;107:85-95.
4. **Viskin S.** Long QT syndromes and Torsae de Pointes. Lancet 1999;354:1625-1633.
5. **Huston JR, Bell EG.** The effect of thioridazine hydrochloride and chlorpromazine on the electrocardiogram. JAMA 1966;198:134-138.
6. **Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D.** Haloperidol-induced Torsade de Pointes. Chest 1990;98:482-484.
7. **Kang UG, Kwon JS, Ahn YM.** Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapne. J Clin Psychiatry 2000;61:441-446.
8. **Fritze J, Bandelow B.** The QT interval and the atypical antipsychotic, sertindole. Int J Psychiatry Clin Practice 1998;2:265-273.
9. **Frishman WH, Grewall P.** Serotonin and the heart. Annals of Medicine 2000;32:195-209.
10. **Lotrich FE, Pollock BG, Ferrel RE.** Polymorphism of the serotonin transporter: implications the use of selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Pharmacogenomics 2001;1:153-164.
11. **Eichhammer P, Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Frick U, Hajak G.** Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selevtive serotonin transporter reuptake inhibitor(SSRI). Psychopharmacology(Berl) 2003;166:294-297.
12. **Bazett HC.** An analysis of time relations of electrocardiograms. Heart 1920;7:353-367.
13. **Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B.** Tolerability and cardiovascular safety of risperidone. Poster presented at the 6th world Congress of Biological Psychiatry, Nice, France;1997.
14. **Conley RR.** Risperidone side effect. J Clin Psychiatry 2000;61:20-23.
15. **Moore NC, Shukla P.** Risperidone overdose. Am J Psychiatry 1997;154:289-290.
16. **Haddad PM, Anderson IM.** Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002;62:1649-1671.
17. **Kopala LC, Day C, Killman B.** A case of risperidone overdose in early schizophrenia: a review of potential complications. J Psychiatry Neurosci 1998;23:305-308.
18. **Joe R, Simson T, Nicol F.** Recent studies on ECG changes, antipsychotic use and sudden death in psychiatric patients. Psychiatric Bulletin 2002;26:110-112.
19. **Kim DK, Lim SW, Lee SY, Sohn SE, Kim SW, Hahn CG.** Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. Neuroreport 2000;11:215-219.
20. **Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL.** Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. Am J Med Genet 1999;88:83-87.
21. **Kim DK, Seo MY, Lim SW, Kim HR, Kim SH.** Serotonin transporter gene polymorphsims and Its phenotypic characteristics expressed in platelet [3H]-serotonin uptake study in Korean depressed patients. Korean neuropsychiatric association 2003;42:54-60.