

알코올 의존 환자의 금단 증상에 영향을 미치는 도파민계 (DRD2, DAT, COMT) 유전자 다형성

최태영* · 김호남* · 한덕현** · 민경준* · 이영식*[†] · 나 철*

Relationship between Alcohol Withdrawal Symptoms and Dopaminergic Gene Polymorphisms(DRD2, DAT, COMT) in Alcohol Dependence Patients

Tai Young Choi, M.D., Ph.D.,* Ho-Nam Kim, M.D.,* Doug-Hyun Han, M.D., Ph.D.,**
Kyung-Jun Min, M.D., Ph.D.,* Young-Sik Lee, M.D., Ph.D.,*[†] Chul Na, M.D., Ph.D.*

ABSTRACT

Objectives : We investigated the relationship of the alcohol withdrawal symptoms with genetic polymorphism among alcohol dependence patients.

Method : The measuring instruments used in this study were the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol(CIWA-Ar). We analyzed DRD2 Taq1 A polymorphism, dopamine transporter(DAT 1) polymorphism, and catechol-O-methyltransferase(COMT) polymorphism in 108 male alcoholics and 76 healthy controls.

Results : The major findings was as follows. No significant differences for genotype distribution or allele frequency were revealed comparing controls and alcoholic patients.

DRD2 Taq1 : The subscale score of auditory hallucination among CIWA-Ar scale in homozygote was significantly higher than in heterozygote(OR=1.34). The total score of CIWA-Ar scale in heterozygote was significantly higher than in homozygote.

DAT1 : In the subject without DAT-9 gene allele, it was significantly higher of the subscale score of sweating, anxiety among CIWA-Ar scale than in the subject with DAT-9 gene allele. And The total score of CIWA-Ar scale in the subject without DAT-9 gene allele was significantly higher than in the subject with DAT-9 gene allele.

COMT : The total score of CIWA-Ar scale in heterozygote was significantly higher than in homozygote.

Conclusion : Our results suggest the relationship between specific genetic factors and the withdrawal symptoms of alcohol dependent patients. As the candidate gene of the severity of alcohol withdrawal syndrome, DRD2 Taq1 gene was recommended.

KEY WORDS : Alcohol withdrawal · Genetic polymorphism · CIWA-Ar.

*중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Chung-Ang University School of Medicine, Seoul, Korea

**서울대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Seoul University School of Medicine, Seoul, Korea

[†]교신저자 : 이영식, 156-755 서울 동작구 흑석동 224-1

전화) (02) 6299-1518, 전송) (02) 825-8474 E-mail) hawkeyelys@hanmail.net

서론

알코올 의존은 제대로 치료 받지 못할 경우에 자주 재발하여 만성화 되는 질환이다. 개개의 환자에 따라 달라지는 임상적인 경과 및 부작용 등은 알코올 의존 환자에서 나타나는 다양한 유전자 변이로 인하여 발생하는 알코올의 대사, 보상 체계, 실행 인지 기능, 심리 반응, 신경가소성의 변화 때문이기도 하다.¹⁾

알코올 금단 증상은 정기적으로 과량의 알코올을 섭취한 후 금주하게 되어 혈중 알코올 수준이 유의하게 감소하면서 발생하기 시작한다.²⁾ 금주 6~24시간 안에 진전, 오심, 구토, 불안, 경한 초조, 빈맥, 고혈압, 불면, 발한 등의 증상이 생긴다. 이러한 증상은 대개 24~36시간 사이에 최고조를 이루고, 48시간 이후에 줄어든다. 환각은 알코올 금단 환자의 3~10%에서 발생하고, 대체로 환시를 보인다. 환각의 발생과 경과는 다양하지만, 일반적으로 금주 후 수일 안에 시작한다.³⁾ 경련은 대개 1~2번의 대발작을 보이는데, 급성 알코올 금단 환자의 5~15%에서 발생하고, 대체로 금주 후 6~48시간 내에 발생한다.^{2,3)} 경련의 위험성은 알코올 남용의 이환기간에 따라 증가한다.^{2,3)} 진전 섬망은 환자의 5% 이내에서 발생하는데, 대개 금단 3~5일에 발생하고, 2~3일간 지속한다.³⁾ 진전 섬망의 사망률은 2~10% 정도로 추정되고, 사망 원인은 대체로 심혈관 및 대사성, 혹은 감염성 합병증이다.²⁻⁴⁾

현재까지 급성 알코올 금단 증상을 해소하기 위해 벤조디아제핀을 포함하여 많은 진정제가 시도되고 있다.³⁾⁵⁻⁸⁾ 벤조디아제핀은 진정 효과 및 항경련 작용이 있어서 알코올 금단 치료에 주요 치료 수단으로 사용되어 왔다. 신경이완제는 효능의 부족 및 부작용, 특히 경련 역치를 낮추기 때문에 루틴 사용이나 예방 목적으로 추천되지 않는다.³⁾⁶⁾⁹⁾ 그러나 심각한 초조 증상, 사고 장애, 환각이 있는 환자에게는 벤조디아제핀 뿐만 아니라 할로페리돌 같은 항정신병 약물이 필요하기도 하다.

현재 통용되고 있는 약물의 치료 효과는 정도의 차이는 있겠으나, 치료 대상이 되는 환자의 특성에 따라 다양하게 나타나는 것이 보통이다. 이러한 다양한 약물 효과는 약물을 복용하는 개체의 특성, 즉 연령, 인종, 성별, 병용하는 약물 간의 상호 작용, 두 가지 이상 질환의 병발, 그리고 개체의 간 기능, 신장 기능 등에 의해 결정되는 것으로 알려져 있지만,¹⁰⁾ 최근 분자 생물학의 발전과 더불어

어 유전적 요소의 역할에 대한 증거가 지속적으로 축적되어 왔다.

알코올 남용과 관계 깊은 신경전달 물질은 오피에이트, 도파민, GABA, 세로토닌 등이다. VTA(Ventral Tegmental area)의 도파민 체계는 피질과 변연계, 특히 NA(Nucleus Accumbens)로 투사되는데, 이는 감각과 보상(reward)에 관계된다.¹¹⁾ 장기간 알코올 남용 시에는 수용체 2차 전달 물질의 변화뿐만 아니라, 나아가 유전자 표현까지 변화가 나타난다.¹²⁾

알코올 금단과 연관이 있다고 알려진 후보 유전자에는 도파민 수용체 D2 유전자, 도파민 수용체 유전자, Catechol-O-Methyltransferase 유전자 등이 있다. 도파민 수용체 D2 유전자 다형성은 불안과 우울 척도와 관련되는 심각한 알코올 금단 증후군과 관련이 있고,¹³⁾ 도파민 수용체 유전자 A9 대립 유전자는 금단 섬망이나 알코올 금단 경련과 같은 심각한 금단 증후군과 관련이 있다.¹⁴⁾ 하지만 Catechol-O-Methyltransferase 유전자 다형성은 진전 섬망 같은 금단 증상의 심각도와는 관련이 없다.¹⁵⁾

본 연구의 목적은 알코올 의존 환자군에서 알코올 금단 증상의 차이를 나타내는 도파민 수용체 제2형(이하 DRD2) 유전자, 도파민 수용체(이하 DAT) 유전자, Catechol-O-Methyltransferase(이하 COMT) 유전자의 다형성에 따른 금단 증상의 심각도 및 증상의 종류를 파악하는 것이다. 따라서 알코올 금단 증상에 대한 감수성이 있는 유전자를 찾아 금단 증상의 예측 및 치료에 적용하기 위해 CIWA-Ar 척도를 이용해서 3개의 도파민 관련 후보 유전자군 DRD2, DAT, COMT와의 관련성을 연구했다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 대상 환자군

정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV : DSM-IV, American Psychiatric Association 1994)¹⁶⁾의 알코올 의존 진단기준을 만족시키고 본 연구의 목적과 과정에 대해 환자 혹은 보호자에게 설명한 후 서면 동의한 남자 환자 108명을 대상으로 하였다. 기질성 정신 장애, 주요 정신증, 정신 지체, 카페인과 니코틴을 제외한 다른 약물 남용의 진단이 동반된 환자는 제외하였다.

2) 정상 대조군

유전자 분포 비교를 위하여 면담을 통해 신체적 질환이나 정신과적 질환 및 유전적 질환의 병력과 가족력이 없고, 본 연구의 목적과 과정에 대한 설명을 들은 후 동의를 한 병원 남자 직원과 의사, 가족들 76명을 대상으로 하였다. 정신과적 이상의 검사를 위하여 SCL-90R(the Revised Symptom Checklist)¹⁷⁾ 질문지를 이용하였다.

2. 연구방법

1) 병력 조사

대상 환자들은 병력 조사 및 인구통계학적 설문지, 알코올 사용력, 가족력, 치료력을 직접 면담을 통하여 조사하였다. 알코올 의존의 가족력 유무는 직계 가족에 한하여 조사하였는데, 대상군 환자의 조부, 부모, 형제의 3대에 걸친 직계 가족을 조사하여 한명이라도 DSM-IV 진단 기준을 만족하는 알코올 의존이 존재할 경우를 가족력이 있는 군으로 분류하였다. 금단 섬망의 과거력은 환자 및 보호자의 면담에서 과거에 금단 섬망의 과거력을 보인 경우를 근거로 하였다.

2) 금단 증상의 평가

마지막 알코올 섭취로부터 48시간이 지난 시점에서 2인의 정신과 의사가 금단 증상을 측정하였다. 알코올 금단 증상 및 증후에 대한 측정 도구로는 Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol(이하 CIWA-Ar)¹⁸⁾ 척도를 사용하였다. CIWA-Ar 척도는 각 10가지 항목으로 구성되어 0~7점으로 점수화 하였고, 지남력 수준에 대해서는 0~4점으로 측정하며, 전체 점수는 0~67점으로 계산된다. CIWA-Ar 점수가 15점이하는 경증 금단 환자로, 16~20점은 중등도 금단환자로, 20점 이상일 때는 중증 금단 환자로 분류하였다.⁵⁾¹⁹⁻²²⁾

3) DNA 분석

(1) 검체의 채취 및 Genomic DNA 정제

정맥혈에서 채취된 혈액구에서 DNA extraction kit (Gentra kit 사용 part No. D-5000)을 이용하여 DNA를 분리하였다. 15ml 실험관에 적혈구 용해제를 9ml 분주하고 전혈 3ml를 첨가하여 원심분리한 후에 상층액을 제거하도록 하였는데, 상층액을 제거할 때는 덩어리(Pellet)에 백혈구 덩어리가 존재하는지 확인 후 잔유액이 약 100 μ l정도 남도록 하였다. 와동(渦動, Vortex)을 하여

덩어리를 풀어준 후 3ml의 세포 용해액을 넣어 혼합 후 3분 동안 실온에 방치하도록 하였다. 그런 다음 1ml의 단백질을 침전액을 첨가한 후 갈색침전물이 생길 때까지 강하게 와동해 주었다. 2000 \times g에서 10분 동안 원심분리한 후 층액을 100% isopropanol 4ml이 담긴 15ml 실험관에 분주한 후 천천히 뒤집어 혼합하면 실처럼 엉켜지는 DNA를 발견하게 된다. 그러면 이 DNA를 천천히 취해서 70% EtOH(1ml)이 들어있는 Ep tube에 넣은 후 13,000 rpm에서 2분 동안 원심분리 하도록 하였다. 상층액을 제거 후 완전히 마를 때까지 건조하였다. DNA Hydration solution을 200~700 μ l까지 첨가한 후 50 $^{\circ}$ C에서 2시간동안 녹이도록 한다. 사용할 DNA는 4 $^{\circ}$ C에 보관하도록 한다.

(2) DNA 증폭 및 유전자형 분석

① DRD2 유전자 분석

DRD2의 마지막 엑손의 TaqI A 제한효소단편길이다형성(restriction fragment length polymorphism, 이하 RFLP) 부위가 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR)에 의해 증폭되었다. 여기서 사용된 시발체의 염기배열 순서는 다음과 같다. Forward 5' -GAC GGC TGG CCA AGT TGT CTA-3' Reverse 5' -GTC GAC CCT TCC TGA GTG TC-3'. 표준 PCR은 100 ng의 게놈 DNA가 포함된 25 μ l의 시료에 10pmol의 시발체, 50mM KCL, 10mM Tris-HCL(pH 8.3), 1.5mM MgCl₂, dNTP 각 200 μ mol과 0.3U Taq DNA Polymerase를 같이 넣어서 시행하였다. 자동온도조절기를 이용하여 증폭하였으며, 첫 2분간 95 $^{\circ}$ C에서 변성을 시킨 후, 95 $^{\circ}$ C에서 20초, 62 $^{\circ}$ C에서 40초, 72 $^{\circ}$ C에서 1분의 3단계를 40주기 반복하였으며 72 $^{\circ}$ C에서 3분간 유지하였다. 증폭 후, PCR의 생성물을 SolGent PCR Purification Kit (SolGent, Korea)를 사용하여 정제하였으며 1% agarose gel 전기영동으로 분석하였고 TaqI A 제한효소에 의해 절단하였다. 절단된 산물은 2% agarose에서 100bp DNA 분자량 표지와 함께 전기영동하여 자외선 투사기로 관찰, 촬영하여 분석하였다. 절단된 산물 중 313bp의 길이를 가지는 것을 A1 대립유전자로 분류하였고, 188bp와 125bp로 나누어진 것은 A2 대립유전자로 분류하였다. 모든 유전자형은 검체의 흡연 여부를 모르는 두 명의 연구자에 의해 판정되었다.

② DAT 유전자 분석

DAT 유전자에서 40bp nucleotide repeat polymor-

phism을 보이는 부위에 대해 중합효소반응을 시행하였으며 여기서 사용된 시발체의 염기배열 순서는 다음과 같다. Forward 5'-TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG-3' Reverse 5'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG-3'. 각 시료의 분량은 10X Taq buffer 2.5 μ l, Taq polymerase 0.8 μ l, 각 시발체 1 μ l, 10mM dNTP(U) 0.5 μ l, template DNA 5 μ l, Band Doctor 2.5 μ l와 적정량의 증류수를 첨가하여 시료를 총 25 μ l가 되도록 하였다. 자동온도조절기를 이용하여 증폭하였으며, 첫 2분간 95 $^{\circ}$ C에서 변성을 시킨 후, 95 $^{\circ}$ C에서 20초, 60 $^{\circ}$ C에서 40초, 72 $^{\circ}$ C에서 1분의 3단계를 30주기 반복하였으며 72 $^{\circ}$ C에서 3분간 유지하였다. 증폭 후, PCR의 생성물을 SolGent PCR Purification Kit을 사용하여 정제하였고 3% agarose gel 전기영동하여 각 유전자형에 따른 밴드를 조사하였다.

③ COMT 유전자 분석

COMT 유전자 분석을 위해 사용된 시발체의 염기배열 순서는 다음과 같다. Forward 5'-GCC CGC CTG CTG TCA CC-3', Reverse 5'-CTG AGG GGC CTG GTG ATA GTG-3'. 각 시료의 분량은 10X Taq buffer 2.5 μ l, Taq polymerase 0.8 μ l, 각 시발체 1 μ l, 10mM dNTP (U) 0.5 μ l, template DNA(10ng) 5 μ l, Band Doctor 5 μ l와 적정량의 증류수를 첨가하여 시료를 총 25 μ l가 되도록 하였다. 자동온도조절기를 이용하여 증폭하였으며, 첫 2분간 95 $^{\circ}$ C에서 변성을 시킨 후, 95 $^{\circ}$ C에서 20초, 60 $^{\circ}$ C에서 40초, 72 $^{\circ}$ C에서 1분의 3단계를 30주기 반복하였으며 72 $^{\circ}$ C에서 3분간 유지하였다. 증폭 후, PCR의 생성물을 SolGent PCR Purification Kit을 사용하여 정제하였고 제한효소 NlaIII 효소에 의해 H 대립 유전자는 96bp와 18bp fragment로 잘려졌고 L 대립 유전자는 70bp와

54bp로 잘려졌다.

4) 통계적 자료 분석

알코올 금단 증상이 있는 환자군과 정상 대조군에서의 각각의 후보 유전자군(DRD2, DAT, COMT)의 대립유전자의 보유도와 빈도, 유전자형, 이형접합성, 동형접합성 등을 Monte-Carlo chi-square test로 비교분석하였다. 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg(이하 HW) 평형의 예측치와 비교하였다. 나이, 로라제팜 사용 용량, 알코올 중독 이환 기간을 통제한 후 알콜 금단 환자군에서 유전자 다형성의 종류에 따른 CIWA-Ar 척도의 점수를 비교분석하였다(ANCOVA). 모든 통계 분석은 Statistical Package for the Social Science(SPSS) for Windows를 이용하였다.

결 과

1. 인구학적 자료 비교

나이, 교육 기간, 유전자형에서 알코올 의존 환자군과 대조군 사이의 유의한 차이는 없었다. 입원 후 사용한 평균 로라제팜 용량은 5.89 ± 5.99 mg/day였다(표 1). CIWA-Ar 척도상 금단 증상의 총점은 25 ± 10.98 이였으며, 각 아단위 항목의 점수는 오심 및 구토(nausea & vomiting) 3.12 ± 2.13 , 진전(tremor) 3.44 ± 2.04 , 발한(paroxysmal sweats) 3.88 ± 1.88 , 불안(anxiety) 4.00 ± 1.91 , 초조(agitation) 4.16 ± 1.82 , 환촉(tactile disturbance) 0.87 ± 1.26 , 환청(auditory disturbance) 1.29 ± 1.95 , 환시(visual disturbance) 1.37 ± 1.94 , 두통(headache) 2.83 ± 2.06 , 지남력(orientation) 0.29 ± 0.74 이었다.

Table 1. Demographic characteristics

	ADP (N=108) (Mean \pm SD)	Control (N=76) (Mean \pm SD)	t	p
Age (years)	39.05 \pm 10.65	36.21 \pm 13.49	0.48	0.62
Smoking duration (years)	13.36 \pm 11.84	14.08 \pm 9.66	0.19	0.85
School years	9.82 \pm 3.24	10.94 \pm 2.71	1.78	0.08
Problem drinking (years)	12.47 \pm 7.13	-		
Lorazepam dose (mg)	5.89 \pm 5.99	-		
NPF (NNF)	81 (27)	-		
NPDT (NNDT)	73 (35)	-		

ADP : Patients with alcohol dependence, NPF : Number of positive family history, NNF : Number of negative family history, NPDT : Number of positive derilium tremens history, NNDT : Number of negative derilium tremens history

2. 유전자 다형성과 CIWA-Ar 적도와의 관계

① DRD2 Taq I

총 108명의 환자군에서 A1/A1 type은 18명(16.7%), A1/A2 type은 66명(61.1%), A2/A2 type은 24명(22.2%)이었고, 총 76명의 대조군에서 A1/A1 type은 12명(15.8%), A1/A2 type은 54명(71.1%), A2/A2 type은 10명(13.1%)으로 환자군과 대조군간의 유전형 분포차이는 없었다($\chi^2=2.76$, $df=2$, $p=0.25$) (표 2). 유전자형 분포에 있어 HW 평형으로부터의 편위는 나타나지 않았다($\chi^2=0.144$, $df=1$, $p=0.931$). 하지만 대조군에 있어서는 HW 편위가 보고되었다($\chi^2=13.5$, $df=1$, $p<0.01$). A2/A2 유전자형에서 CIWA-Ar 척도 중 환청의 점수가 높았으며, 비교 위험도가 1.34이었다. A1/A1 동형 유전자형보다 A1/A2 이형 유전자형에서 CIWA-Ar 총점의 점수가 높았다(표 3).

② DAT

도파민 수송체 유전자 3'-말단의 비암호 해독부위에

40개의 염기가 반복되는 variable-number tandem repeat(이하 VNTR)에서 5종류의 유전변이체(6-, 7-, 9-, 10-, 11-copy)가 대상군에서 관찰되었다. 모든 유전자

Table 2. Comparisons of genotypes between patients with alcohol dependence and normal controls

Genotype	ADP (N=108)	Control (N=76)	χ^2	p
DRD2				
A1/A1	18 (16.7%)	12 (15.8%)	2.76	0.25
A1/A2	66 (61.1%)	54 (71.1%)		
A2/A2	24 (22.2%)	10 (13.1%)		
DAT				
DAT-9	11 (10.2%)	6 (7.9%)	0.15	0.79
DAT-10	97 (89.8%)	70 (92.1%)		
COMT				
H/H	45 (41.7%)	38 (40.0%)	3.51	0.17
H/L	46 (42.6%)	34 (44.7%)		
L/L	17 (15.7%)	4 (5.3)		

ADP : Patients with alcohol dependence, DRD2 : Dopamine receptor type 2, DAT : Dopamine transporter, COMT : Catechol-O-methyltransferase

Table 3. CIWA-Ar scale scores according to DRD2 genotype

	Genotype						p1	p2	p3
	A1/A1 (18)		A1/A2 (66)		A2/A2 (24)				
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
Nausea & vomiting	2.72	1.96	3.30	2.02	2.91	2.55	F=0.19 p=0.82	F=1.11 p=0.26	F=0.14 p=0.88
Tremor	2.61	1.91	3.56	1.93	3.71	2.33	F=2.24 p=0.11	F=0.80 p=0.42	F=1.43 p=0.15
Paroxysmal sweats	3.56	1.89	4.08	1.68	3.63	2.37	F=0.17 p=0.84	F=1.36 p=0.20	F=0.05 p=0.95
Anxiety	3.22	1.96	4.26	1.84	3.88	1.99	F=1.18 p=0.31	F=1.77 p=0.08	F=0.78 p=0.43
Agitation	3.83	1.54	4.21	1.90	4.25	1.82	F=0.84 p=0.43	F=0.39 p=0.69	F=0.60 p=0.54
Tactile disturbance	0.56	1.04	1.02	1.31	0.71	1.23	F=1.61 p=0.20	F=1.50 p=0.13	F=0.19 p=0.84
Auditory disturbance	0.50 ^a	1.15	1.15 ^b	1.82	2.25 ^c	2.41	F=1.99 p=0.04*	F=0.90 p=0.36	F=1.58 p=0.21
Visualdisturbance	0.89	1.60	1.50	2.03	1.42	1.93	F=2.02 p=0.13	F=0.80 p=0.42	F=0.68 p=0.49
Headache	2.52	1.62	2.92	2.03	2.83	2.46	F=0.35 p=0.70	F=0.57 p=0.56	F=0.39 p=0.69
Orientation	0.33	0.77	0.27	0.78	0.29	0.62	F=0.24 p=0.78	F=0.25 p=0.80	F=0.13 p=0.89
CIWA total	20.67	9.97	26.31	9.55	25.87	14.49	F=1.26 p=0.29	F=5.96 p<0.01 [†]	F=0.10 p=0.74

DRD2 : Dopamine receptor type 2, CIWA : Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, * : $p<0.05$, † : $p<0.01$, a<b<c, p1 : ANCOVA, covariates : age, problem drinking years, lorazepam dose, comparison of three genotype distribution in alcohol dependence patients, p2 : ANCOVA, covariates : age, problem drinking years, lorazepam dose, comparison of homozygote and heterozygotes, p3 : ANCOVA, covariates : age, problem drinking years, lorazepam dose, comparison of two allele

형은 대립유전자 9 혹은 10을 포함하였다. 총 108명의 환자에서 DAT-9 type은 11명(10.2%), DAT-10 type은 97명(89.8%)이었고, 총 76명의 대조군에서 DAT-9 type은 6명(7.9%), DAT-10 type은 70명(92.1%)으로 환자군과 대조군간의 유전형 분포차이는 없었다($\chi^2=0.15$, $df=2$, $p=0.79$) (표 2). 환자군 대조군 모두 유전자형 분포에 있어 HW 평형으로부터의 편위는 나타나지 않았다($\chi^2=2.071$, $p=0.07$; $\chi^2=2.082$, $p=0.08$). DAT-9 대립유전자를 가지지 않은 유전자형 집단에서 발한, 불안, 총점 항목에서 높은 점수를 보였다(표 4).

③ COMT

COMT 유전자 다형성은 총 108명의 환자군에서 L/L type은 17명(15.7%), H/L type은 46명(42.6%), H/H type은 45명(41.7%)이었고, 총 76명의 대조군에서 L/L type은 4명(5.3%), H/L type은 34명(44.7%), H/H type은 38명(50.0%)으로 환자군과 대조군간의 유전형 분포차이는 없었다($\chi^2=3.514$, $df=2$, $p=0.173$) (표 2).

Table 4. CIWA-Ar scale scores according to DAT genotype

	Genotype				p
	DAT-10(97)		DAT-9(11)		
	Mean	SD	Mean	SD	
Nausea & vomiting	3.29	2.14	1.64	1.36	F=2.03 p=0.15
Tremor	3.58	2.01	2.18	1.83	F=2.22 p=0.14
Paroxysmal sweats	4.01	1.81	2.72	2.24	F=5.00 p=0.02*
Anxiety	4.18	1.87	2.45	1.69	F=7.24 p<0.01†
Agitation	4.29	1.81	3.02	1.61	F=3.04 p=0.08
Tactile disturbance	0.80	1.24	1.45	1.37	F=0.01 p=0.92
Auditory disturbance	1.28	1.94	1.36	2.16	F=0.51 p=0.61
Visual disturbance	1.41	2.00	1.09	1.30	F=0.33 p=0.74
Headache	2.96	2.04	1.73	1.95	F=0.65 p=0.10
Orientation	0.32	0.77	0.09	0.01	F=1.70 p=0.09
CIWA total	26.14	10.88	17.63	9.13	F=6.18 p=0.02*

DAT : Dopamine transporter, CIWA : Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, * : p<0.05, † : p<0.01, p : ANCOVA, covariates : age, problem drinking years, lorazepam dose, comparison of two groups in alcohol dependence patients

환자군 대조군 모두 유전자형 분포에 있어 HW 평형으로부터의 편위는 나타나지 않았다($\chi^2=0.837$, $p=0.779$; $\chi^2=1.072$, $p=0.301$). 유전자 빈도를 보면 H/L 이형 유전자형이 H/H 혹은 L/L 동형유전자형에 비해 CIWA-Ar 총점의 점수가 높았다(표 5).

고 찰

그동안 알코올 중독과 관련된 후보 유전자에 대한 연구는 많았지만,²³⁾ 금단 증상 자체에 대한 연구는 상대적으로 적었다. 본 연구는 알코올 금단 증상에 대한 감수성이 있는 유전자를 찾아 금단 증상의 예측 및 치료에 적용하기 위해 CIWA-Ar 척도를 이용해서 3개의 도파민 관련 후보 유전자군 DRD2, DAT, COMT와의 관련성을 연구했다.

본 연구에서 알코올 의존 환자군과 대조군 사이의 유전형 분포 및 대립 유전자 빈도의 차이는 없었다. 이는 과거 Dick과 Foroud의 연구 결과²³⁾와 일치하며 알코올 의존을 하나의 동종 질환(homogenous disease)이라기보다는 다요인적 원인을 가지는 이종의 증후군(heterogenous syndrome)으로 생각하는 이론과 일치한다고 하겠다. 하지만 Schmidt와 Sander²⁴⁾는 도파민 관련 유전자 다형성이 알코올 의존의 유력한 원인 인자로 보고하기도 하였다.

알코올 금단 증후군과 연관된 3개의 후보 유전자에 대한 본 연구 결과를 고찰해 보면 다음과 같다. 유전자 분포에 있어서 과거 알코올 의존자를 대상으로 한 Kim 등²⁵⁾의 연구에 따르면 DRD2는 A1/A1, A1/A2, A2/A2가 각각 11.8%, 41.2%, 47.0%로 본 연구와는 다소 차이가 있었으나, COMT 연구에서는 COMT^H/COMT^H, COMT^H/COMT^L, COMT^L/COMT^L이 각각 45.7%, 42.8%, 11.5%로 본 연구와 큰 차이가 없었다. Kim 등²⁶⁾이 연구한 또 다른 연구에서도 DAT-9 type이 11.0%, DAT-10 type이 89.0% 본 연구의 결과와 차이가 없었다.

알코올 의존에 있어서 도파민의 관련성은 계속 인정되어 왔다.²⁷⁾ 본 연구에서 유전자 빈도를 보면 A2/A2 유전자형에서 CIWA-Ar 척도 중 환청의 점수가 높았으며, 비교 위험도가 1.34로(표 6) A2 대립 유전자를 가지는 환자군에서 환청 같은 심한 금단 증상이 더 잘 발생한다는 것을 보여준다. A1/A1 동형 유전자형보다 A1/A2의 이형 유전자형에서 CIWA-Ar 총점 점수가 높았는데, 이

Table 5. CIWA-Ar scale scores according to COMT genotype

	Genotype						p1	p2	p3
	H/H(45)		H/L(46)		L/L(17)				
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
Nausea & vomiting	2.58	2.08	3.74	2.08	2.88	2.05	F=1.55 p=0.22	F=1.42 p=0.23	F=1.35 p=0.17
Tremor	3.18	2.06	3.85	1.99	3.00	2.03	F=2.45 p=0.09	F=1.83 p=0.07	F=0.28 p=0.77
Paroxysmal sweats	3.62	1.91	4.22	1.81	3.64	1.97	F=2.04 p=0.13	F=1.61 p=0.10	F=0.57 p=0.56
Anxiety	3.93	1.82	4.37	1.79	3.18	2.27	F=0.11 p=0.89	F=1.74 p=0.08	F=0.81 p=0.41
Agitation	4.09	1.76	4.43	1.73	3.69	2.15	F=0.99 p=0.37	F=1.37 p=0.17	F=0.51 p=0.61
Tactile disturbance	0.93	1.21	0.65	1.18	1.29	1.53	F=0.04 p=0.96	F=1.55 p=0.12	F=0.48 p=0.62
Auditory disturbance	1.44	2.20	0.87	1.50	2.00	2.17	F=1.68 p=0.19	F=0.29 p=0.58	F=0.36 p=0.71
Visual disturbance	1.29	2.02	1.26	1.83	1.94	2.05	F=1.41 p=0.25	F=0.54 p=0.58	F=0.99 p=0.32
Headache	2.58	1.97	3.24	2.10	2.41	2.09	F=1.18 p=0.31	F=1.78 p=0.07	F=0.29 p=0.76
Orientation	0.20	0.58	0.43	0.93	0.12	0.33	F=1.22 p=0.42	F=1.81 p=0.07	F=0.19 p=0.84
CIWA total	23.89	10.09	27.06	10.61	24.12	13.93	F=1.17 p=0.28	F=6.64 p<0.01*	F=2.62 p=0.10

COMT : Catechol-O-methyltransferase, CIWA : Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, * : p<0.01, p1 : ANCOVA, covariates : age, problem drinking years, lorazepam dose, comparison of three genotype distribution in alcohol dependence patients, p2 : ANCOVA, covariates : age, problem drinking years, lorazepam dose, comparison of homozygote and heterozygotes, p3 : ANCOVA, covariates : age, problem drinking years, lorazepam dose, comparison of two allele

형 유전자형을 가진 환자가 더 심한 금단 증상을 경험하고 있다는 것을 보여준다.

Blum 등²⁷⁾은 DRD2의 A1 대립유전자가 알코올 의존과 연관이 있다고 발표하였으며, 이후 이를 지지하는 연구와 함께 많은 관심을 가졌으나, 본 연구와 마찬가지로 DRD2의 A1 대립 유전자가 알코올 의존과 무관하다는 연구²⁴⁾ 또한 많아 아직 알코올 의존과의 관련성에 대해 결론을 내리지 못하고 있다. 기존의 유전 연구에서 중독 및 탐닉 행동과 관련하여 가장 많이 연구된 후보 유전자 중 하나가 DRD2 유전자의 TaqI A 다형성이다. 많은 연구들이 DRD2 A1 대립 유전자가 음식,²⁸⁾ 알코올,²⁹⁾ 그리고 흡연 등³⁰⁾과 같이 강박적-충동적-탐닉적 행동에 취약성을 지닌 대상에서 높은 빈도로 나타난다고 보고하고 있다.³¹⁾ 그 동안의 여러 연구를 통해 볼 때, DRD2 유전자는 강화나 보상 기전과 연관이 있는 일련의 스펙트럼 질환군과 관련될 가능성이 높다. 이렇게 DRD2 A1 대립유전자를 지닌 사람들이 그들의 보상 체계에 결함을 가진다는 가설을 지지하는 연구로는 A1 대립유전자를 가진 대상의 뇌

에서 DRD2 Bmax가 감소된다는 연구결과를 들 수 있으며,³²⁾ Thompson 등³³⁾은 이러한 감소가 특히 복측 선조체(ventral striatum)에서 뚜렷하다고 보고한 바 있다. 본 연구 결과로 미루어 증상적인 차원에서 볼 때, DRD2는 금단 증상의 발생 여부 및 정도에 영향을 주는 것으로 생각되며, Blum 등²⁷⁾의 이전 연구와는 달리 오히려 A2 대립 유전자를 가진 환자군에서 환청 같은 금단 증상이 더 잘 생기고 심각해서 항정신병 약물의 필요성도 많아질 것 같다.

DAT은 도파민 신경전달의 항상성 유지에 중요한 역할²⁴⁾을 하고 있으며, 알코올 의존 쥐에서 이러한 과정 중에 변이가 보고되었다.³⁴⁾³⁵⁾ 그리고 알코올 의존 환자에서 DAT 단백질 밀도의 감소가 음주 시 관찰되었다.³⁶⁾ DAT의 유전자 다형성은 DAT 단백질의 밀도 혹은 친화도에서 각각 개인간의 차이를 설명한다. 가령 Heinz 등³⁷⁾은 9/10 반복 대립 유전자(DAT-9) 알코올 의존 환자가 10/10 반복 대립 유전자를 가진 환자에 비해 조가비핵(putamen)에서 DAT 단백질의 밀도가 22% 정도까지 감소되었다고 보고하였다. 따라서

Table 6. Logistic regression analysis of gene polymorphism and temperament

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C.I.
DRD2							
Auditory disturbance	0.29	0.11	6.83	1	<0.01	1.34	1.08–1.66*
CIWA	0.09	0.05	3.38	1	0.07	0.92	0.84–1.01
DAT							
Paroxysmal sweats	-0.35	0.17	4.14	1	0.04	0.71	0.51–0.98
Anxiety	-0.51	0.19	7.01	1	0.01	0.60	0.41–0.87
CIWA	-0.92	0.04	5.31	1	0.02	0.91	0.84–0.98
COMT							
CIWA	0.26	0.02	2.10	1	0.15	1.03	0.99–1.06

To enter the data for logistic regression analysis, the A2/A2 of DRD2 TaqI A genotype, Short form of DAT alleles, H/L of COMT genotype. DRD2 : Dopamine receptor type 2, DAT : Dopamine transporter, COMT : Catechol-O-methyltransferase, CIWA : Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, * : statistically significant

DAT 유전자의 VNTR 다형성은 아마도 DAT 단백질에 영향을 끼쳐 과잉행동 장애,³⁸⁾³⁹⁾ 코카인 유발 편집증,⁴⁰⁾ 흡연,⁴¹⁾⁴²⁾ 알코올 의존⁴⁵⁾ 등 다양한 중독 양상과 연관이 되어 있다고 보고되었다. Sander 등⁴⁴⁾은 알코올 금단 경련이나 섬망 증상을 보인 알코올 의존 환자에서 DAT 유전자의 9번 반복 대립유전자의 수가 유의하게 증가된 것을 보고하였고, Schmidt 등⁴⁵⁾은 DAT 유전자 9번 반복 대립유전자를 가진 환자군이 좀 더 심한 알코올 금단증상을 나타내었음을 보고하면서 DAT 9번 반복 대립유전자가 알코올의 장기간의 효과를 보상하는 뇌의 능력에 변화를 가져오기 때문이라고 주장하였다.

본 연구에서 DAT-9 대립유전자를 가지지 않은 유전자형 집단에서 발한, 불안, 총점 항목에서 높은 점수를 보였다. 이는 DAT-9 대립유전자가 존재하지 않는 환자에서 알코올 금단 증상이 더 심하고, 자율신경 항진 증상이 잘 생긴다는 것을 보여준다. 그리고 DAT-9 대립유전자를 가지지 않는 환자는 CIWA-Ar 총점이 중증의 금단 증상을 보이는 반면에 DAT-9 대립유전자를 가지는 환자는 중등도의 금단 증상만을 보인 것으로 나타났다. 이러한 본 연구결과는 심각한 금단 증후군이 DAT-9 대립유전자를 갖는 사람에서 나타난다는 Schmidt 등⁴⁵⁾의 결과와 상반되는 소견이며, 본 연구에서는 DAT-9 대립유전자를 가지지 않는 군이 심각한 금단 증후군과 연관이 있다는 것을 보여주는 것이다. 이는 DAT-9 대립유전자를 가지는 환자군이 DAT-10 대립유전자를 가지는 환자군에 비해 상대적으로 수가 적고, 환자 대상군이 입원한 중증 환자가 다수 포함되었기 때문으로 생각된다.

COMT는 도파민 대사에 주요한 역할을 하며⁴⁶⁾ 따라서

알코올 의존을 포함하여 여러 정신과 질환 및 증상의 발현과 연관성을 가진다고 알려지고 있다.⁴⁷⁾ 실제로, 이와 관련된 이전의 연구에서, 연구자들은 복합물질남용,⁴⁸⁾ 강박신경증,⁴⁹⁾ 급속 순환장애,⁵⁰⁾ 정신분열병⁵¹⁾⁵²⁾에서의 살인 및 폭력행동 등이 COMT 유전자 다형성과 연관된다고 보고하였다. COMT H 대립유전자형이 DSM-III-R의 물질남용의 진단기준을 충족하는 복합 물질 남용환자들에서 정상대조군에 비하여 출현빈도가 높다는 보고가 있으며,⁴⁸⁾ Tiihonen 등⁴⁶⁾은 COMT L 대립유전자형이 만성 알코올 의존 환자에서 정상대조군에 비해 유의하게 많다고 보고하였다. 또한, COMT L 대립유전자형이 알코올 의존 환자뿐만 아니라 건강한 성인에서도 한시적으로 알코올 섭취 증가의 위험요인으로 작용한다는 보고도 있다.⁵³⁾ 본 연구에서는 이형 유전자형에서 CIWA-Ar 총점의 점수가 동형 유전자형에 비해 높았지만, 복잡한 항목간 연관성이 증척되었을 가능성을 감안해 보자면 CIWA-Ar 척도와 COMT 유전자 다형성과의 상관관계를 밝힐 수 없었다.

알코올 금단의 위험요인을 밝히기 위한 많은 연구들이 시행된 바 있으며, 몇 가지 위험요인들이 제시되었으나, 연구마다 일관된 결과를 나타내지는 않고 있다. 알코올 섭취의 양과 빈도, 이전의 금단 삽화의 횟수와 중증도, 다른 약물 남용의 여부, 만성적 내과 질환의 합병 여부, 혈중 알코올 농도의 수치, 간 수치 증가 및 전해질 이상 여부 등이 심각한 알코올 금단의 위험 요인으로 보고 된 바 있다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾

알코올 금단에 대하여 감수성을 가지는 유전자에 대한 연구는 두 가지 측면에 있어서 유용하다.²³⁾ 하나는 알코올 의존이 진행됨에 따라 유전적 요소⁵⁷⁾⁵⁸⁾로 인해서 금단 증상이 달라질 수 있다는 것을 인지하는 것이며, 두 번째로

는 개개인의 각기 다른 금단 증상을 예측하는 것이다. 이번 연구에서는 후보 유전자군 중에서 DRD2 유전자 다형성이 환각 같은 정신병적 금단 증상과의 관련성이 있는 것으로 관찰되었으며, 알코올 의존 환자 중에서 심한 금단 증상을 경험하는 환자 중 상기 유전자 다형성을 가지는 환자에 대해 해독 치료를 위해 벤조디아제핀 뿐만 아니라 항정신병 약물의 필요성을 제기할 수 있었다.

이번 연구에서 사용한 CIWA-Ar 척도는 정기적으로 다량의 알코올을 섭취하는 사람이 최근에 금주했을 경우 알코올 금단 증상을 진단 및 감시할 때 유용하다. 이는 10개 항목으로 구성되어 있으며 신뢰도와 타당도가 좋다. 그리고 측정자간에 신뢰도($r > 0.8$)⁵⁹⁾와 구성 타당도⁶⁰⁾가 높다. 측정자는 Likert 형 척도를 사용하여 각각의 반응 및 관찰에 대해 점수를 매기게 되고, 최고 가능한 총점은 67점이다. 경증 금단 환자는 CIWA-Ar 점수가 15점 이하, 중등도 금단환자는 16~20점, 중증 금단은 20점 이상일 때로 본다.⁵⁾¹⁹⁻²²⁾ 각각의 점수군에서 점수 상승은 의식 혼탁, 경련, 환각 같은 합병증에 있어서 비교 위험도가 높다.¹⁹⁾ 본 연구에서도 DRD2 유전자 다형성에서 환각 하위 척도에서 비교위험도가 1.34로 높았다.

CIWA-Ar 점수에 따라 해독 치료를 시행했을 경우 해독 치료 기간이 짧아지고 입원 기간도 줄었다는 연구가 있다.²⁰⁾ 그리고 CIWA-Ar 총점이 10점 이하이고 환각이나 지남력 장애가 없는 환자는 지지적 관호(조용한 환경에서 일반적인 간호, 수액요법, 영양, 현실 지남력, 금단 증상의 감시)만으로 충분하다.⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾⁵⁹⁾ CIWA-Ar 점수가 10~15점일 경우라도 정선된 치료 환경에서 치료한다면 지지적 관호만으로 가능할 수 있지만, 벤조디아제핀 해독 치료가 필요하다. 그러나 이러한 처치만으로 경련이나 환각의 발생을 반드시 예방할 수 있는 것은 아니다. CIWA-Ar 점수가 10점 이상이거나 환각이나 지남력 장애가 동반되는 환자는 반드시 약물 치료가 필요하다.⁴⁾²²⁾⁵⁹⁾

본 연구의 제한점은 첫째, 대상 선정에 있어서 입원 환자를 대상으로 하였기 때문에 CIWA-Ar 척도 총점이 20점 이상인 비교적 중증의 금단 증상을 경험하는 환자가 다수 포함되어 약물 사용이 반드시 필요한 환자가 많았다. 둘째, 조사 대상의 수가 적어서 유전적 연관성을 밝히기에 어려움이 있었다. 특히 DRD2의 대조군에 있어서는 HW 편위를 보여 실험군과 대조군의 결과 비교 시 주의를 요한다. 또한 대상 환자가 남자 환자로 한정되어 남녀 환자가 섞여 있는 환자군에 비해 증상의 평가가 가장될 수 밖

에 없었다. 셋째, CIWA-Ar 척도를 측정함에 있어 입원 48시간 경과 후 단일 측정만으로 했기 때문에, 환자 상태의 변화 추이에 따른 금단 증상이 반영되지 못하고 단지 초기 금단 증상을 경험한 환자 혹은 빠르게 금단 증상이 발현한 환자들이 대상군에 다수 포함되었을 가능성이 있다. 또한 CIWA-Ar 척도는 10가지 항목으로 이루어진 객관적 금단 증상 측정 도구로 예전 연구⁶¹⁾에서 숙취(hangover)같은 단일한 항목으로 알코올 금단 증상의 중증도를 측정하는 것과는 달리 다소 복잡한 항목간 연관성이 중첩되어 나타날 수 있다.

알코올 금단 증상은 여러 유전자가 관여하기 때문에 하나의 유전자로만 설명하기 힘들고, 따라서 약물 치료에 있어서도 증상과 유전적 요인의 다양한 고려가 필요할 것으로 사료된다. 향후 알코올 금단 증상에 감수성이 있는 유전자에 대한 대단위의 연구를 통해 관련성을 확인해 보는 과정이 필요하겠다.

요 약

목 적 :

유전적 요인에 따른 금단 증상의 차이를 파악하는 것은 알코올 의존의 유전적 요인을 파악하는데 도움이 될 수 있으며, 유전적 요인에 따라 개인별 금단 증상을 예측할 수 있다. 본 연구의 목적은 유전자군의 다형성에 따른 금단 증상의 심각도 및 증상의 종류를 파악하는 것이며 이에 따른 치료적 접근을 다양하게 하는 것이다.

방 법 :

대상군으로는 19세 이상 65세 이하의 남자 입원 환자 108명을 대상으로 하였고, 유전자 분포 비교를 위하여 76명의 대조군을 두었다. 금단 증상의 평가는 마지막 알코올 섭취로부터 48시간이 지난 시점에서 Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol(이하 CIWA-Ar) 척도를 사용하여 평가하였다. 도파민 수송체, 도파민 수용체(DRD2), Catechol-O-Methyltransferase(COMT) 유전자형을 분석하였다.

결 과 :

나이, 교육 기간, 유전자 형에서 알코올 의존 군과 대조군 사이의 유의한 차이는 없었다.

DRD2 Taq I :

동형 유전자형에서 환청 항목의 점수가, 이형 유전자형에서 CIWA-Ar 총점의 점수가 높았다. 환청 항목의 비

교 위험도가 1.34이었다.

DAT1 :

DAT-9 대립유전자를 가지지 않은 유전자형 집단에서 발한, 불안, CIWA-Ar 총점 항목에서 높은 점수를 보였다.

COMT :

유전자 빈도를 보면 이형 유전자형이 동형 유전자형에 비해 CIWA-Ar 총점의 점수가 높았다.

결 론 :

DRD2, DAT1, COMT 유전자 다형성은 다양한 알코올 금단 증상과 관련이 있으며, 이는 각 유전자와 관련된 신경전달 물질과 연관되어 작용하는 것으로 생각된다. 또한 금단 증상의 심각도와도 밀접한 관련이 있는 것으로 생각되어 알코올 금단 증상을 보이는 환자의 치료에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 알코올 금단 · 유전자 다형성 · CIWA-Ar.

참고문헌

1. Oroszi G, Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms. *Pharmacogenomics*. 2004;5:1037-1048. Review.
2. Lemer WD, Fallon HJ. The alcohol withdrawal syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:951-952.
3. Guthrie SK. The treatment of alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy* 1989;9:131-143.
4. Sellers EM. Alcohol, barbiturate and benzodiazepine withdrawal syndromes: clinical management. *CMAJ* 1988; 139:113-120.
5. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. *JAMA* 1997;278:144-151.
6. Turner RC, Lichstein PR, Peden JG Jr, Busher JT, Waiwers LE. Alcohol withdrawal syndromes: a review of pathophysiology, clinical presentation, and treatment. *J Gen Intern Med* 1989;4:432-444. Review.
7. Ozdemir V, Bremner K, Naranjo CA. Treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Med* 1993;26:101-105.
8. Saitz R, Friedman LS, Mayo-Smith MJ. Alcohol withdrawal: A nationwide survey of inpatient treatment practices. *J Gen Intern Med* 1995;10:479-487.
9. Cold JA, Wells BG, Froemming JH. Seizure activity associated with antipsychotic therapy. *DICP* 1990;24: 601-606.
10. Johnson JA. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *TRENDS in Genetics* 2003;19:660-666.
11. Gardner E. brain reward mechanism. In substance abuse. A comprehensive textbook. ed. by Lowinson JH et al., 2bd ed, Williams and Wilkins Baltimore;1992.
12. Nestler EJ. Molecular mechanism of drug addiction. *J Neurosci* 1992;12:2439-2445.
13. Finckh U, Rommelspacher H, Kuhn S, Dufeu P, Otto G, Heinz A. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics* 1997;7:271-281.
14. Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Ades J, Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biol Psychiatry* 2003;1;53:85-92.
15. Kohnke MD, Wiatr G, Kolb W, Kohnke AM, Schick S, Lutz U, et al. Plasma homovanillic acid: a significant association with alcoholism independent of a functional polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase gene. *lasma homovanillic acid: a significant association with alcoholism independent of a functional polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase gene. Neuropsychopharmacology* 2003;28:1004-1010.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4, Washington DC: 1994.
17. Pedersen G, Karterud S. Is SCL-90R helpful for the clinician in assessing DSM-IV symptom disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:215-224.
18. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;9;160:675-680.
19. Foy A, March S, Drinkwater V. Use of an objective clinical scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12:360-364.
20. Saitz M, Mayo-Smith MF, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol treatment. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994;272:519-523.
21. Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:822-826.
22. Naranjo CA, Sellers EM, Chater K, Iversen P, Roach C, Sykora K. Nonpharmacologic intervention in acute alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:214-219.
23. Dick DM, Foroud T. Candidate genes for alcohol dependence: A review of genetic evidence from human studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:868-879.
24. Schmidt LG, Sander T. Genetics of alcohol withdrawal. *Eur Psychiatry* 2000;15:135-139. Review.
25. Kim JW, Park CS, Hwang JW, Shin MS, Homg KE, Cho SC, et al. Clinical and genetic characteristics of Korean male alcoholics with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Alcohol Alcohol* 2006;41:407-411.
26. Kim JW, Kim DH, Kim SH, Cha JK. Association of the dopamine transporter gene with Parkinson's disease in Korean patients. *J Korean Med Sci* 2000;15:449-451.
27. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Rit-

- chie T, Jagadeeswaran P. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990; 263:2055-2060.
28. Noble EP, Blum K, Khalsa ME, Ritchie T, Montgomery A, Wood RC. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1993;33:271-285.
 29. Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, et al. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses* 1994; 42:257-260.
 30. Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman D. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 1996;6:73-79.
 31. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-1800.
 32. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:648-654.
 33. Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-484.
 34. Rommelspacher H, Raeder C, Kaulen P, Bruning G. Adaptive changes of dopamine-D2 receptors in rat brain following ethanol withdrawal: A quantitative autoradiographic investigation. *Alcohol* 1992;9:355-362.
 35. Shen RY, Chiodo LA. Acute withdrawal after repeated ethanol treatment reduces the number of spontaneously active dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res* 1993;622:289-293.
 36. Laine T, Ahonen A, Torniaainen P, Heikkilä J, Pyhtinen J, Räsänen P. Dopamine transporters increase in human brain after alcohol withdrawal. *Mol Psychiatry* 1999;4: 189-191.
 37. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:133-139.
 38. Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski M, Cox N, Olkon D, Keiffer J. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Med Genet* 1995;56: 993-998.
 39. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997;2:311-313.
 40. Gelernter J, Kranzler HR, Satel S, Rao PA. Genetic association between dopamine transporter alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11:195-200.
 41. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999;18:14-20.
 42. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999;18:7-13.
 43. Muramatsu T, Higuchi S. Dopamine transporter gene polymorphism and alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;211:28-32.
 44. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* 1997;41: 299-304.
 45. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psychiatry* 1998;155:474-478.
 46. Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, et al. Association between the functional variant of the COMT gene and type 1 alcoholism. *Molecular Psychiatry* 1999;4:286-289.
 47. Ishiguro H, Shibuya TH, Toru M, Saito T, Arinami T. Association study between high and low activity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcoholism. *Psychiatric Genetics* 1999;9:135-138.
 48. Vandenberg DJ, Rodriguez LA, Miller IT, Uhi GR, Lachman HM. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am J Med Genet* 1997;74:439-442.
 49. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4572-4575.
 50. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HMR. Ultraultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998;3:346-349.
 51. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:835-837.
 52. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, et al. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* 1999;8:628-633.
 53. Kauhanen J, Hallikainen T, Tuomainen TP, Koulou M, Karvonen MK, Salonen JT, et al. Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:135-139.
 54. Mack AH, Franklin JE, Frances RJ. Substance use

- disorder ed. by Hales RE and Yudofsky SC. Textbook of Clinical Psychiatry 4th ed.:2003. p.309-377.
55. **Hershon HI.** Alcohol withdrawal symptoms and drinking behavior. *J Stud Alcohol* 1977;38:953-971.
56. **Pristach CA, Smith CM, Whitney RB.** Alcohol withdrawal syndromes: Prediction from detailed medical and drinking histories. *Drug Alcohol Depend* 1983;11:177-199.
57. **Chester JA, Risniger FO, Cunningham CL.** Ethanol reward and aversion in mice bred for sensitivity to ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:468-473.
58. **Edwards G.** Withdrawal symptoms and alcohol dependence: fruitful mysteries? *Br J Addict* 1990;85:447-461.
59. **Sullivan JT, Skykora K, Schneiderman J.** Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84:1353-1357.
60. **Shaw JM, Kosesar S, Sellers EM, Kaplan HL, Sandor P.** Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. I. Assessment and effectiveness of supportive care. *J Clin Psychopharmacology* 1981;1:382-389.
61. **Newlin DB, Pretorius MB.** Sons of alcoholics report greater hangover symptoms than sons of nonalcoholics: a pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14:713-716.

