

불안과 GABA 체계

전남대학교병원 정신과

양 중 철

Anxiety and GABA System

Jong-Chul Yang, MD, PhD

Department of Psychiatry, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Anxiety and anxiety disorders are related to many neurotransmitters, such as norepinephrine, serotonin, dopamine, glutamate, and Gamma-aminobutyric acid (GABA). GABA, the main inhibitory neurotransmitter of the CNS, is known to counterbalance the action of the excitatory neurotransmitters and control anxiety. GABA acts on 3 GABA receptor subtypes, GABA_A, GABA_B, and GABA_C. GABA_A and GABA_C receptors are oligomeric transmembrane glycoproteins composed of 5 subunits that are arranged around a central chloride channel. GABA_B receptor comprises two 7-transmembraneis-spanning proteins that are coupled to either calcium or potassium channel via G proteins. This article highlights neurobiological interactions between anxiety and GABA system. (Anxiety and Mood 2006;2(2):79-85)

KEY WORDS : Anxiety · GABA · Neurotransmitter.

서 론

불안의 발생은 신경해부학적, 신경화학적, 유전적, 그리고 심리사회적 요인들이 복합적으로 관여된다고 알려져 있다. 신경화학적 요인으로는 노어에피네프린, 세로토닌, 도파민, GABA (Gamma-aminobutyric acid) 등의 신경전달물질의 관련성이 밝혀져 있지만 여전히 명확하지 않은 부분이 많다.

본 논문에서는 GABA에 대해 집중적으로 살펴보고자 한다. 즉 GABA 체계와 불안장애 발병의 관련성, GABA 체계의 구조와 특성 및 치료적 응용 등에 대한 기존의 연구 결과들을 정리하여 소개할 것이다.

불안장애와 GABA

GABA는 중추신경계의 대표적인 억제성 신경전달물질이

접수일자 : 2006년 9월 27일 / 심사완료 : 2006년 10월 9일

Address for correspondence

Jong-Chul Yang, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Chonnam National University Hospital, 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel : +82.62-220-6144, Fax : +82.62-225-2351
E-mail : jcyang@chonnam.ac.kr

다. 모든 중추신경계 뉴런의 삼분의 일은 GABA와 연결되어 있다고 한다. GABA는 글루타민산(glutamate)으로부터 합성되어 척수와 뇌의 모든 영역에 고농도로 존재한다. 신경활성에 대한 GABA의 억제 작용은 흥분성 신경전달물질인 글루타민산의 작용과 역균형을 이룬다. 글루타민산과 GABA의 상호적인 항상성은 중추신경계 활성을 조절하는 작용을 한다. 이러한 균형은 신경의 과활성을 막음으로써, 경련성질 환과 병적 불안의 발생을 예방한다.¹

GABA 체계의 변화는 불안장애의 병태생리와 관련된다.²⁻⁶ 불안장애 환자는 여러 뇌영역에서 대조군에 비해 벤조디아제핀 결합이 감소되어 있다고 한다. 또한 GABA가 전체적으로 하향 조절된 상태로 보이는데, 여러 연구들에서 공황장애를 가진 환자에서 건강한 대조군보다 대뇌 GABA의 농도가 현저하게 낮은 것이 발견되었다.^{2,3,5,6} 그러나 불안장애 환자의 혈장과 뇌척수액에서 GABA 농도를 측정하는 연구의 결과는 일치되지 않은 경우도 있었다.⁴ Roy-Byrne 등⁷은 벤조디아제핀에 노출되지 않은 18명의 공황장애 환자, 13명의 범불안장애 환자, 20명의 건강한 대조군에서 혈청 GABA에 대한 디아제팜 정맥주사의 급성 효과를 연구했다. 모든 집단에서, 위약과 비교했을 때 디아제팜에 의한

혈청 GABA 농도의 유의한 감소가 있었으나, 집단 간 차이는 발견되지 않았다. 저자들은 장기적인 알프라졸람 치료를 받은 18명의 공황장애 환자 집단을 평가했을 때도, 유사한 혈청 GABA 감소를 일으켰다. Balon 등⁸은 9명의 건강한 피검자를 대상으로 락테이트(lactate) 주입에 의해 유도된 공황발작 이전과 이후에 혈청 GABA 농도를 측정했다. 혈청 GABA 농도는 소듐 락테이트(sodium lactate) 주입 중 유의하게 감소되었으나, 덱스트로스(dextrose) 주입 중에는 감소되지 않았다. Goddard 등⁹은 10명의 공황장애 환자와 10명의 대조군에서 혈청 GABA 농도를 비교했다. 그룹 간 유의한 차이는 발견되지 않았는데, 이는 매우 다양한 공황장애 환자의 질병심각도 때문으로 생각되었다. Rimon 등¹⁰은 이전에 알프라졸람으로 또는 이미프라민으로 7개월간 치료 받은 11명의 공황장애 환자와 6명의 대조군에서 뇌척수액 GABA 농도를 측정한 결과, 뇌척수액 GABA 농도의 감소는 관찰되지 않았다. 뇌, 혈청, 뇌척수액 GABA 농도가 중추신경계 GABA 활성을 어떻게 반영하는지는 분명하지 않다. 위에서 열거한 연구의 결과는 공황장애 환자와 건강한 대조군 사이에 혈청과 뇌척수액 GABA 농도 기저 수준의 차이가 없음을 반영한다. 이것은 중추신경계 GABA 체계는 불안장애 에피소드에서 저활성이 발생하고, 기저수준에서는 저활성이 나타나지 않을지도 모른다는 가설과 일치된다. 락테이트 주입은 혈청 GABA 농도의 감소와 연관될 수 있을 것이다.⁸ 락테이트 주입이 GABA 기능을 감소시킴으로써 공황과 불안을 유발하는데 어느 정도 관여했다고 볼 수도 있겠다.

한편 말초에서 GABA 감소는 중추신경계 GABA 기능의 증가를 반영할지도 모른다. 뇌척수액과 혈청 GABA는 중추신경계 GABA와는 다른 근원을 가질 수도 있다. 그러나 표본 크기가 작고, 다른 치료 방법들로 인한 영향을 받았으며, 사용된 분석 방법의 차이 및 기타 방법론적 차이 등이 있었던 점으로 볼 때 정확한 해석을 내리기에는 무리가 있다고 보인다. 그렇지만 모든 연구 결과들을 통해 볼 때, 불안장애 발병과 GABA 사이에는 분명한 관련이 있다고 여겨진다. 향후 연구에서 위 발견들에 대한 재검증 및 고찰이 보완되어야 하고, 혈청과 뇌척수액 GABA 농도간의 관계를 좀더 잘 설명할 수 있어야 할 것이다.

GABA 체계

GABA는 GABA 수용체와 결합해서 작용을 나타내는데, GABA_A, GABA_B, GABA_C라는 3종류의 수용체 아형이 밝혀져 있다.¹¹ 이중 GABA_A 수용체와 GABA_C 수용체는 5개

의 소단위로 구성되어 있는 이온채널 수용체로서, 수용체가 활성화되면 클로라이드(chloride) 이온의 유입이 증가되고 신경 억제를 야기한다. 특히, GABA_A 수용체가 불안과 밀접한 관련이 있으며 간질, 알콜 중독과도 관련된다. GABA_C 수용체는 최근 수면과의 관련성이 밝혀지고 있다. GABA_B 수용체는 G-단백결합 수용체로서 G-단백을 통해 칼슘 채널이나 포타슘 채널을 통해 작용한다.¹² 최근에는 GABA_B 수용체도 불안과 우울에 관여한다고 근거들이 제시되고 있다.¹²

GABA_A 수용체

GABA_A 수용체는 5개의 단백 소단위로 구성된다.¹³ GABA_A 수용체에는 벤조디아제핀이 결합한다. 5개의 단백질 소단위가 둥그렇게 원형을 이루고 있고, 가운데로 클로라이드가 통과한다. 각 소단위에는 아형이 존재한다. 대표적으로 α , β , γ 가 있으며, 이외에도 δ , π , θ , ϵ 등이 발견되었다. 각 아형 내에서도 변형이 발견되고 있다. 대부분의 GABA_A 수용체는 2개의 α , 2개의 β , 1개의 γ 소단위로 구성되어 있다. 벤조디아제핀 결합부위는 γ 와 α 사이에 있다.

소단위 구성은 다른 리간드와 기능의 다양성에 대한 수용체 민감도를 결정한다. $\alpha 1$ 아단위를 가진 수용체는 우선적으로 졸피뎀과 같은 수면제에 높은 친화력을 갖고,¹³ 벤조디아제핀 치료 시 진정, 수면 효과와 관련된다.¹⁴ 역으로, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$ 아단위를 가진 수용체는 이러한 물질과 낮은 친화력으로 보인다.¹³ $\alpha 2$ 소단위를 가진 수용체는 벤조디아제핀의 항불안 효과와 관련되는 것으로 생각되어진다.¹⁵ $\alpha 4$ 와 $\alpha 6$ 소단위는 디아제팜에 민감하지 않지만, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ 과 $\alpha 5$ 소단위는 디아제팜 뿐 아니라 다른 벤조디아제핀에도 붙는다. 그러나 현재 임상에서 사용되고 있는 항불안제는 수용체 아형에 대한 선택성이 거의 없다.¹³ 이에 대해서는 현재 동물의 유전자 조작을 통한 연구가 활발하게 진행되고 있으므로, 머지않아 GABA_A 수용체의 아형별 선택성이 있는 항불안제들이 개발되어 임상에서 활용될 것으로 보인다.

GABA_A 수용체는 양방향성을 보인다.¹⁶ 즉 동일한 수용체에 결합하는 물질에 따라서 전혀 반대되는 작용을 보일 수 있다는 것이다. 벤조디아제핀 결합부위에는 동일한 부위에 벤조디아제핀 같은 작용제(agonist), 플루마제닐과 같은 길항제(antagonist), 베타 카르보린과 같은 역작용제(inverse agonist)가 결합되고, 각각 전혀 다른 작용을 보인다. 역작용제는 불안을 유발할 수 있고, 길항제는 작용제와 역작용제의 효과를 막는다. 또한 작용제의 일부 효과만을 나타내는 부분 작용제(partial agonist)가 있는데, 이는 비

교적 고용량에서도 안전하게 항불안 효과만을 유지하는 신약 개발에 활용될 수 있다. 한편, 이와 같은 수용체의 양방향성은 항불안제를 장기간 사용할 경우에 발생하는 내성의 발생기전과도 관계된다.¹⁷

GABA_A 수용체는 작용제의 용량에 따라서 작용의 성상에 차이를 보인다.¹⁸ 이는 수용체 점유율에 따라서 수용체 작용의 차이가 있다는 의미이다. 예를 들면, 디아제팜은 수용체 점유율 30% 정도에서의 소용량에서 항불안 작용을 주로 보이지만, 수용체 점유율이 70% 정도에 달하는 고용량에서는 진정효과를 주로 나타낸다. 따라서 앞으로 수용체 점유율의 수준을 파악하고 조절하는 연구를 통해서 특정 작용만을 강화하는 약물을 개발할 수 있으리라 기대된다.¹⁸

GABA_A 수용체에는 벤조디아제핀, 알코올, 바비튜레이트, neurosteroid 등 수많은 물질들이 결합한다.¹⁹ 이러한 약물은 GABA를 매개로 하여 신경 과활성의 억제 및 조절을 통해 치료적 효과를 나타낸다. 불안의 병태생리에서 GABA 시스템의 중요성은 불안장애의 치료에 벤조디아제핀이 효과적이라는 사실이 입증됨으로써 확립되었다.¹⁶ 벤조디아제핀은 GABA의 존재 하에서 GABA의 작용을 증폭시켜서 클로라이드 채널을 열기 때문에 다른 약물에 비해서 비교적 안전하지만, 다른 약물들은 직접적으로 GABA와 관계 없이 클로라이드 채널을 직접 열고 닫는다.¹⁴

불안의 발생에는 내인성 역작용제와 내인성 작용제가 중요하리라고 보인다.¹⁶ 내인성 작용제가 불안을 감소시키는데, 내인성 작용제가 부족하면 불안과 불면을 발생시킬 수 있다는 것이다. 내인성 역작용제인 tribuline은 불안장애 환자의 소변에서 높은 농도로 검출되었다. 인간의 중추신경계에서 발견된 endozapine-4와 neurosteroid 등의 알로스테릭 조절제(allosteric modulator)가 관심을 받고 있다. 관련 근거들이 몇 가지 주장되고 있는데, 월경과 분만 주기와 관련하여 neurosteroid의 변동이 있고 이 변동과 관련하여 불안 증상이 주기적으로 증가 감소되는 것이 관찰된다.¹⁶

GABA_A 수용체는 특정한 상황에서 수용체의 기능에 변동이 일어나는 것으로 보인다.¹⁷ 이는 불안의 발생 및 항불안제 작용의 내성과 관련하여 중요하다. 앞에서 언급한, 수용체 양방향성과 관련이 있는데, 항불안제를 오래 사용한 경우 작용제가 부분작용제의 효과만을 나타내는 양상을 관찰할 수 있다. 또한 건강한 사람에게서는 불안을 유발하지 않는 물질이 불안장애 환자에서는 불안을 유발시킬 수도 있다. 이는 불안장애 환자의 경우 GABA_A 수용체의 기능에 변화가 있는 것을 의미한다. 즉 특정 상황 하에서 수용체의 활성(intrinsic activity)에 변화가 일어날 수 있는데, 이는 불안발생 및 항불안제의 내성과 관련되고, 항불안제 치료시

약물 용량을 점점 더 고용량으로 사용하여야 되는 것과도 관련이 있다. 실제 벤조디아제핀을 장기간 사용하면 수용체의 활성이 감소되는데, 이는 수용체의 아형 변화와 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. 벤조디아제핀을 투약하면서 수용체 아형의 mRNA를 분석해본 결과 $\alpha 1$ 아형은 감소되고 $\alpha 4$ 아형의 mRNA발현이 증가되는 것을 관찰하였다.²⁰ 흥미로운 것은 이러한 변화가 대뇌 부위에 따라 시간적인 차이를 나타낸다는 것이다. 기억, 망각, 감각 중추 등과 관련된 대뇌영역에서는 3일경부터 급격한 mRNA 변화가 관찰되고, 불안, 감정 등과 관련된 파페즈 회로(Papez circuit) 등에서는 약 2주가 지난 이후부터 이러한 변화가 관찰된다. 이는 벤조디아제핀 사용 시 망각(amnesia) 등의 효과는 비교적 빠른 내성과 적응이 오지만, 항불안 효과에 대해서는 상당한 시간이 지난 후에 내성이 오는 이유와도 관련이 있을 것으로 보인다.^{17,18,20}

GABA_B 수용체

현재까지 GABA_B 수용체의 역할은 명확하지 않다. 하지만 계속해서 연구들이 진행되고 있다. GABA_B 수용체는 GABA_{B(1)}}과 GABA_{B(2)}} 소단위가 이질-이합체로 구성된 G-단백 커플 수용체이다.²¹ 선택적인 작용제와 길항제 연구들을 통해서 GABA_B 수용체의 역할이 밝혀지고 있는데, 주로 GABA_B 수용체가 결핍된 쥐를 통해서 이루어지고 있다.

1980년 Bowery 등은 second messenger system을 통하여 작용을 나타내는 메타보트로픽 GABA_B 수용체를 처음으로 보고했는데, GABA_A 수용체 길항제인 바이큐클린(bicuculline)에는 민감하지 않으나 바클로펜(baclofen)에는 선택적으로 작용하는 수용체가 있다고 보고했다.²² 시냅스전(presynaptic) GABA_B 수용체는 Ca⁺ 채널로의 Ca⁺ 유입을 억제함으로써 신경전달물질 방출을 조절한다. 이는 장기 강화(long-term potentiation)에 관여한다. 시냅스후(postsynaptic) GABA_B 수용체는 K⁺ 채널을 통해 느린 억제 전위를 매개한다.²³ GABA_B 수용체는 중간 뉴런(interneuron)과 신경아교세포(glia cell) 등의 다양한 형태의 신경세포에 있으며, 뇌에 매우 풍부하다. 특히 변연계에 풍부하게 있어서 감정 행동을 조절하는 역할을 한다.²⁴

Gabrb1 gene으로부터 두 종류의 이형체(isoform), 즉 GABA_{B(1a)}}과 GABA_{B(1b)}}가 표현된다. 쥐의 뇌에서 관찰한 바로는, GABA_{B(1a)}}는 태어날 때 풍부한 이형체이고 반면에 GABA_{B(1b)}}는 성인 뇌 조직에 더 풍부하다.²⁵⁻²⁸ 최근에 GABA_{B(1a)}}과 GABA_{B(1b)}} 촉진제가 CREB, 활성조절인자 4, 탈분극 활성화 인자에 의해 다르게 조절된다는 증거들이 있다.²⁹ 비록 시냅스전과 시냅스후의 GABA_{B(1a)}}과 GABA_{B(1b)}}

의 다른 증거에도 불구하고, 그것들은 분포하는 뇌 영역에 따라서 각각 작용하고, GABA_{B(2)}을 통해서 시냅스 전과 시냅스 후 수용체 형성에 참여하는 것으로 보인다.²⁶ 그러므로 이형체인 GABA_B 수용체의 두 가지 주요한 형태가 뇌에 존재하는 것처럼 보인다. 하나는 GABA_{B(1a)}과 GABA_{B(2)} 아단위로 구성되고, 다른 하나는 GABA_{B(1b)}과 GABA_{B(2)} 아단위로 구성된 것이다.

바클로펜(β -p-chlorophenyl-GABA), GABA_B 수용체 작용제의 기본형은 CIBA의 화학자였던 Heinrich Keberle에 의해서 처음으로 1962년에 합성되었는데, 강력한 근육-이완과 마취 특성들을 발휘하는 것으로 알려졌다.³⁰ 바클로펜은 간질, 인지, 통증, 위식도 역류질환과 중독을 포함한 몇몇 질환에서 GABA_B 수용체의 역할을 설명하는 아주 귀중한 약리학적 도구였다.²² 더군다나, 바클로펜은 GABA_B 수용체가 규명되기 오래 전부터 임상적으로 30년 이상에 걸쳐서 강직을 치료하는데 사용되어져 왔다.³¹ GABA_B 수용체 작용제의 두 번째와 세 번째 세대는 CGP27492와 CGP44532가 각각, 1980년대와 1990년대에 나타났다.³⁰

Phaclofen, saclofen과 2-hydroxysaclofen은 GABA_B 수용체의 첫번째 선택적 길항제로서 1980년대 후반에 기술되었다.³² GABA_B-수용체 결합 위치에 대한 비교적 낮은 친화도에도 불구하고, 이러한 길항제들은 약리학적으로 그리고 생리학적 GABA_B 수용체의 관련성을 정의하는데 중요한 도구였다.²² 더 강력한 CGP36742, CGP55845A, CGP56433A와 같은 선택적인 GABA_B 수용체 길항제는 Bittiger 등에 의해 1990년대에 개발되었다.³⁰ 이러한 2세대 GABA_B 수용체 길항제는 연구에서 널리 사용되어지고, 몇몇은 전임상 행동 모델로서의 가망성을 보여주었다.²² 최근, CGP36742는 경한 인지장애와 경도-중등도 알츠하이머병의 인지-증진 활성을 위해 2상 임상시험 중에 있다.³³

메타보트로픽 수용체의 알로스테릭 양성 조절인자는 약리학적으로 수용체 단백질의 G-단백-커플 수용체를 다루는 새로운 방식이다. 알로스테릭 조절인자는 리간드-관문 이온 통로에 작용하는 조절인자로서 기존의 작용제와 비교하여 몇 가지 잠재적인 약리학적 호전을 제공한다.³⁴ GABA_A 수용체의 조절인자는 치료적으로 사용되어진다. 예를 들면, 벤조디아제핀은 GABA_A 수용체에서 내부의 신경조절 물질인 GABA의 작용을 증폭시킨다. 더 최근에, GABA_B 수용체의 새로운 알로스테릭 양성 조절인자, 즉 CGP7930과 더 효과적인 합성물 GS39783의 작용이 시험관에서 규명되고 있다.^{34,35} CGP7930과 GS39783은 GABA_B 수용체에 대한 GABA의 강도와 최고 효과를 증진시킨다. GS39783과 같은 알로스테릭 양성 조절인자들은 GABA없이 조절

하였을 때, GABA_B-수용체-관련 반응을 유도하지 않았고, 그들의 효과는 CGP55845A와 CGP54626A와 같은 GABA_B 수용체 길항제와 경쟁하는데 민감하다.³⁵ CGP7930과 GS39783의 작용은 메타보트로픽 글루타메이트 mGlu2 수용체와 관련하여 작용이 관찰되지 않는 한 선택적이다.^{35,36} GABA_B 수용체에서 CGP7930의 결합 위치는 GABA_{B(2)} 막영역에 국한되어 왔다.³⁷ 운동능력 시험에서 GS39783은 바클로펜과 클로르디아제폭사이드와 비교해서 인지손상과 진정작용이 없다.³⁸ 그러므로, 치료적으로 GABA_B 수용체의 양성 조절인자는 진정이나 근육이완 같은 부작용없이 질환을 치료하는데 유리할 것으로 보인다. GS39783은 또한 바클로펜과 달리 현저한 저체온을 유도하지도 않는다.³⁸

GABA_B 수용체 녹아웃 쥐, 즉 GABA_B 리셉터의 아단위가 부족한 쥐(GABA_{B(1)-/-}, GABA_{B(2)-/-})는 GABA_B 수용체 기능을 조사하는데 유용하다. 이를 통해서 GABA_B 수용체와 불안의 관련성이 밝혀지고 있다. 불안에서 GABA_B 수용체의 역할에 대한 새로운 관심은 쥐를 이용한 동물시험 모델을 통해서 나타나고 있다. Light-dark box나 staircase 시험 같은 몇몇의 불안 관련 시험에서 GABA_{B(1)} 결핍 쥐가 그들의 야생형 대조군보다 더 불안해 한다. GABA_{B(1)} 결핍 쥐는 미로 시험(elevated zero maze test)에서 공황 관련 반응이나 재빠른 뛰뛰기 반응을 보인다. 벤조디아제핀의 항불안 효과는 GABA_{B(1)} 결핍 쥐에서는 감소되어 나타난다. 이러한 자료는 GABA_B 수용체와 불안이 관련이 있음을 암시한다. 이것과 일치하여, 바클로펜은 여러 전임상 시험에서 항불안-유사 효과를 가진다. 바클로펜은 T-maze 실험과 같은 쥐 실험에서 항불안 반응을 보였으며, 또한 만성적인 디아제팜과 알코올 치료로부터 금단에 의해 유도된 불안 반응을 역전시켰다. 임상적으로, 바클로펜은 알코올 금단, 외상후 스트레스장애, 공황장애, 사고에 의한 척수장애와 관련된 불안을 호전시킨다. 양성 조절인자 GS39783은 elevated zero maze test 동물시험 등에서 불안에 대한 효과를 보여준다. 또한 GS39783은 쥐에서 스트레스 유발 고체온을 역전시킨다. GS39783의 21일간 지속되는 만성 투여에도 불구하고 항불안 효과의 내성이 없고, 에탄올과 상호작용이 없는 것으로 관찰되었다. 따라서 이것은 벤조디아제핀보다 우수한 부작용 프로파일을 가진 새로운 종류의 항불안제로 각광받게 될지도 모른다.

한편, 우울도 GABA 시스템의 장애와 관련이 있다는 연구들이 있었다.²¹ 예를 들면, CSF와 혈청에서 GABA 농도는 단극성 우울증 환자가 대조군과 비교했을 때 더 낮다. Sanacorra 등은 양성자 자기공명분광법을 이용하여 우울한 환자에서 후두엽에서 GABA 농도 감소를 발견하였고, SSRI

와 전기충격치료 후에 다시 증가됨을 발표하였다. 최근에는 동물실험을 통해서 GABA_B 수용체 길항제가 항우울제로서 사용될 가능성이 많이 연구되고 있지만, GABA_B 수용체의 우울에 대한 역할은 여전히 불분명하다.²¹

GABA_C 수용체

최근에 GABA_C 수용체는 수면-각성의 조절에 중요하다고 알려지고 있다.³⁹ 특히, 길항제인 TPMPA(1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine)는 서파 수면(slow wave sleep)과 역설 수면(paradoxical sleep)을 줄여서 안정적이고 빠른 각성을 유도한다고 밝혀지고 있다.^{39,40}

GABA에 대한 GABA_C 수용체의 민감도는 GABA_A와 GABA_B 수용체보다 훨씬 더 높기 때문에, 그것들은 매우 낮은 농도에서도 작용할 수 있으므로 기존에 사용된 약물들보다 더 적은 부작용을 나타낼 수 있다. GABA_C 수용체 작용제와 길항제는 임상 상황에서 불면 및 기면 치료에 있어서 새로운 시대를 열 것으로 기대되고 있다.⁴⁰

불안장애의 치료에 사용될 새로운 GABAergic 약제들

GABAergic 신경전달은 GABA의 합성과 방출을 증가시키거나, GABA의 재흡수를 억제함으로써 증진될 것이다. 이와 관련되는 약제들은 향후 불안장애의 치료제로서 기대된다. Gabapentin, tiagabine, viagabatin, pregabalin 등 여러 약제들이 있지만, 몇 가지만 살펴보겠다.

GABA 방출 증가 : Gabapentin

Gabapentin은 주로 glia로부터 GABA를 증진시킴으로써 GABA 활성을 증진시킨다. Gabapentin의 구조는 GABA와 유사하나, GABA 수용체에 작용할 것처럼 보이지는 않는다. Gabapentin은 양극성장애, 간헐적 폭발성 장애, 통증 장애, 각종 불안 장애 등 다양한 정신과적 질환의 치료에 사용될 수 있을 것으로 보인다.⁴¹⁻⁴⁵

연구자들은 69명의 사회공포증 환자들을 대상으로 무작위로 gabapentin과 위약을 14주 동안 투여하였다.⁴⁶ gabapentin으로 치료한 환자에서 사회공포증의 증상의 유의한 감소($p < 0.05$)가 위약과 비교하여 나타났다.

다양한 정신질환과 불안장애가 공존하는 18명의 환자들에게 gabapentin이 38개월까지 투여되었다. 연구자들은 gabapentin의 항불안 효과가 수개월 동안 용량 증가나 의존 및 금단의 문제점이 없이 지속됨을 보고하였다. 초기에 졸림, 어지러움이 있었으나, gabapentin은 일반적으로 잘 견

딜만 했다.¹

GABA 재흡수 억제 : Tiagabine

Tiagabine은 GABA 재흡수를 억제함으로써 GABA 농도를 증가시키는 선택적 GABA 재흡수 억제제(SGRI)이다. 공황장애 등의 불안장애 환자 중 치료에 반응이 좋지 않은 환자들을 대상으로 tiagabine을 사용하여 효과가 있었다는 보고들이 있다.⁴⁷

4주 동안의 증례 연구⁴⁸에서 다른 항불안제의 치료에 반응하지 않았던 중등도 이상의 불안성 불안장애 환자 10명을 대상으로 하루에 tiagabine을 2 mg에서 8 mg으로 사용하였는데, 모든 환자의 증상이 호전되는 결과를 나타냈다. 모두가 내약성이 좋았고, 효과는 9개월 이상 지속되었다. Gruener⁴⁹는 tiagabine을 치료저항성 불안장애를 가진 7명 여성과 3명 남성에서 사용한 결과를 보고하였는데, 이 중 6명이 신경병성 통증을 가지고 있었다. 불안장애 진단은 5명은 공황장애, 5명은 범불안장애를 포함하였다. 마지막 평균 용량은 12 mg/day(2 mg bid에서부터 8 mg bid까지 사용함)였다. 환자들 대부분이 지속적인 4주 치료 후에 치료적 효과를 나타냈다.

Tiagabine은 GABA의 정상적인 분비에 영향을 주지 않고 정상적인 생리적 조절 하에서 작용한다. 따라서 CNS의 GABA 전체양은 변화되지 않기 때문에, CNS GABA 농도에 기인한 다른 부작용은 더 적을 수도 있을 것으로 보인다.

결론

현재까지의 결과들을 종합해보건대, 불안과 GABA의 관련성은 명확해 보인다. 몇몇 연구 결과들 사이에 불일치가 있지만, 이는 GABA 체계의 복잡함과 다양성을 암시한다. 앞으로 유전학, 신경영상학, 동물실험 및 임상실험 등 다양한 연구방법과 접목하여 보다 자세한 기전과 효과가 규명되기를 기대해본다.

지난 반세기동안 벤조디아제핀이 항불안제의 대명사처럼 사용되었지만, 내성과 의존성 등의 부작용으로 인해 SSRI에게 그 자리를 물려주었다. 그러나 이러한 문제점들의 극복을 위한 노력이 지속되고 GABA 체계가 보다 자세히 밝혀져서 GABA_B, GABA_C 등에 대해서도 개발이 확장되고 있는 것으로 볼 때, 불안에 대한 GABA의 중요성은 더욱 강조될 것으로 보인다.

중심 단어 : 불안 · GABA · 신경전달물질.

REFERENCES

1. Lydiard RB. The role of pharmacotherapy in panic disorder. In: Stein D, Hollander E, eds. Textbook of anxiety disorders. Washinton DC: American Psychiatric Press;2002. p.257-272.
2. Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder a fractal analysis. *Mol Psychiatry* 1997;2:463-471.
3. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ. Decreased brain GABA_A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:715-720.
4. Goddard AW, Mason GF, Almai A. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with H-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:556-561.
5. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1120-1126.
6. Bremner JD, Innis RB, White TL. SPECT [I-123] iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:96-106.
7. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Hommer D. Effect of acute and chronic benzodiazepines on plasma GABA in anxious patients and controls. *Psychopharmacology* 1992;109:153-156.
8. Balon R, Petty F, Yeragani VK. Intravenous sodium lactate decreases plasma GABA levels in man. *Psychopharmacology* 1993;110:368-370.
9. Goddard AW, Narayan M, Woods SW. Plasma levels of gamma-aminobutyric acid and panic disorder. *Psychiatry Res* 1996;63:223-225.
10. Rimón R, Lepola U, Jolkkonen J. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1995;38:737-741.
11. Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:16-19.
12. Kerr DIB, Ong J. GABA_B receptors. *Pharmacol Ther* 1995;67:187-246.
13. Smith TA. Type A gamma-aminobutyric acid (GABA_A) receptor subunits and benzodiazepine binding: significance to clinical syndromes and their treatment. *Br J Biomed Sci* 2001;58:111-121.
14. Rudolph U, Crestani F, Keist R. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid_A receptor subtypes. *Nature* 1999;401:796-800.
15. Low K, Crestani F, Benke D. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000;290:131-134.
16. Nutt DJ, Marizia AL. New insights into the role of the GABA_A-Benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:390-396.
17. Gallager DW, Lakoski JM, Gonsalves SF, Rauch SL. Chronic benzodiazepine treatment decreases postsynaptic GABA sensitivity. *Nature* 1984;308:74-77.
18. Schofield PR. The GABA_A receptor: molecular biology reveals a complex picture. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:476-478.
19. Sieghart W, Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA_A receptor subtypes. *Curr Top Med Chem* 2002;2:795-816.
20. Pratt JA, Brett RR, Laurie DJ. Benzodiazepine dependence: from neural circuits to gene expression. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59:925-934.
21. Cyran JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy: a role for GABA_B receptors in anxiety and depression. *Trends in Pharmacological Science* 2005;26:36-43.
22. Bowers NG, Bettler B, Froestl W, Gallagher JP, Marshall F, Raiteri M, et al. International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian type B gamma-aminobutyric acid receptors: structure and function. *Pharmacol Rev* 2002;54:247-264.
23. Luscher C, Jan L, Stoffel M, Malenka R, Nicollan R. G protein-coupled inwardly rectifying KC channels (GIRKs) mediate postsynaptic but not presynaptic transmitter actions in hippocampal neurons. *Neuron* 1997;19:687-695.
24. McDonald AJ, Mascagni F, Muller JF. Immunocytochemical localization of GABA_B R1 receptor subunits in the basolateral amygdala. *Brain Res* 2004;1018:147-158.
25. Kaupmann K, Hugel K, Heid J, Flor PJ, Bischoff S, Mickel SJ, et al. Expression cloning of GABA_B receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. *Nature* 1997;386:239-246.
26. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA_B receptors. *Physiol Rev* 2004;84:835-867.
27. Fritschy JM, Meskenaite V, Weinmann O, Honer M, Benke D, Mohler H. GABA_B receptor splice variants GB1a and GB1b in rat brain: developmental regulation, cellular distribution and extrasynaptic localization. *Eur J Neurosci* 1999;11:761-768.
28. Bischoff S, Leonhard S, Scheler V, Shigemoto R, Kaupmann K, Bettler B. Spatial distribution of GABA_{B1} receptor mRNA and binding sites in the rat brain. *J Comp Neurol* 1999;412:1-16.
29. Steiger JL, Bandyopadhyay S, Farb DH, Russ SJ. cAMP response element-binding protein, activating transcription factor-4, and up-stream stimulatory factor differentially control hippocampal GABA_{B1a} and GABA_{B1b} subunit gene expression through alternative promoters. *J Neurosci* 2004;24:6115-6126.
30. Froestl W, Bettler B, Brittiger H, Heid J, Kaupmann K, Mickel SJ, et al. Ligands for expression cloning and isolation of GABA_B receptors. *Farmacol* 2003;58:173-183.
31. Brogden RN, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Baclofen: a preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. *Drugs* 1974;8:1-14.
32. Kerr DI, Ong J. GABA agonists and antagonists. *Med Res Rev* 1992;12:593-636.
33. Froestl W, Gallagher M, Jenkins H, Madrid A, Melcher T, Teichman S, et al. SGS742: the first GABA_B receptor antagonist in clinical trials. *Biochem. Pharmacol* 2004;68:1479-1487.
34. Jensen AA, Spalding TA. Allosteric modulation of G-protein coupled receptors. *Eur J Pharm Sci* 2004;21:407-420.
35. Urwyler S. N, N0-Dicyclopentyl-2-methylsulfanyl-5-nitropyrimidine-4, 6-diamine (GS39783) and structurally related compounds: novel allosteric enhancers of gamma-aminobutyric acid_B receptor function. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:322-330.
36. Urwyler S. Positive allosteric modulation of native and recombinant gamma-amino butyric acid B receptors by 2, 6-Di-tertbutyl-4-(3-hydroxy-2, 2-dimethyl-propyl)-phenol (CGP7930) and its aldehyde analog CGP13501. *Mol Pharmacol* 2004;60:963-971.
37. Binet V, Brajon C, Le Corre L, Acher F, Pin JP, Prezeau L. The heptahelical domain of GABA_{B2} is activated directly by CGP7930, a positive allosteric modulator of the GABA_B receptor. *J Biol Chem* 2004;279:29085-29091.
38. Cryan JF. Behavioural characterization of the novel GABA_B receptor positive modulator GS39783 (N, N0-dicyclopentyl-2-methylsulfanyl-5-nitro-pyrimidine-4, 6-Diamine): Anxiolytic-like activity without side-effects associated with baclofen or benzodiazepines. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:952-963.
39. Arnaud C, Gauthier P, Gottesmann C. Study of a GABA_C receptor antagonist on sleep-waking behavior in rats. *Psychopharmacology* 2001;154:415-419.
40. Gottesmann C. GABA mechanism and sleep. *Neuroscience* 2002;111:231-239.
41. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53 (5 suppl) :S53-S67.
42. Pollack MH, Matthews J, Scott ER. Gabapentin as a treatment for anxiety disorders [letter]. *Am J Psychiatry* 1998;155:992.
43. Crockatt JG, Greiner M, Clift LL. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-348.
44. Pande AC, Davison JRT, Jefferson JW. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-348.
45. Brannon N, Labbate L, Huber M. Gabapentin treatment for posttraumatic stress disorder [letter]. *Can J Psychiatry*;2000. p.45-84.
46. Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M. Decreased density of benzo-

- diazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment. *Acta Psychiatrica Scand* 1990;82:162-173.
47. Zwanzger P, Baghai TC, Schule C. Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients [letter]. *J Clin Psychiatry* 2001;62:656-657.
48. Crane DL. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of anxiety. Presented at the 22nd annual meeting of the Anxiety Disorders Association of America; March 21-24, 2002; Austin, Tex
49. Lara ME. Tiagabine as an augmenting agent for the treatment of anxiety. Presented at the 22nd annual meeting of the Anxiety Disorder Association of America; March 21-24, 2002; Austin, Tex