

## 한국인 뚜렛장애에서 환자군과 가족군간의 COMT 유전자 다형성의 연관성

임원석<sup>1)</sup> · 임명호<sup>1)</sup> · 송은영<sup>2)</sup> · 박미영<sup>2)</sup> · 김종환<sup>3)</sup>  
김태현<sup>4)</sup> · 심세훈<sup>5)</sup> · 박태원<sup>6)</sup> · 김현우<sup>1)</sup>

단국대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>1)</sup> 한국생명공학연구원 세포생물학연구소,<sup>2)</sup>  
단국대학교 의과대학 진단검사학교실,<sup>3)</sup> 동아대학교 의과대학 해부학교실,<sup>4)</sup>  
순천향대학교 의과대학 신경정신과학교실,<sup>5)</sup> 전북대학교 의과대학 정신과학교실<sup>6)</sup>

### The Association of COMT Gene Polymorphism and Tourette Syndrome : A Family Based and Case Control Study

Won Seok Lim, M.D.<sup>1)</sup>, Myung Ho Lim, M.D.<sup>1)</sup>, Eun Young Song, Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Mi Young Park, M.S.<sup>2)</sup>, Jong Wan Kim, M.D.<sup>3)</sup>, Tae Hyun Kim, Ph.D.<sup>4)</sup>,  
Se Hoon Shim, M.D.<sup>5)</sup>, Tae Won Park, M.D.<sup>6)</sup> and Hyun Woo Kim, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

<sup>2)</sup>Cell Biology Laboratory, Korean Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Daejeon, Korea

<sup>3)</sup>Department of Diagnostic & Evaluation, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

<sup>4)</sup>Department of Anatomy & Cell Biology, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

<sup>5)</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

<sup>6)</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Chonbuk National University, Jeonju, Korea

**Objectives** : Tourette disorder is known to be a disease with a strong genetic trait. There has been some recent research on the relationship between the allelic frequency distribution and Tourette disorder. In Korea, the relationship between the genetic type and the alleles for the COMT gene has been studied in Tourette patients.

**Methods** : Seventy two patients who were diagnosed with Tourette disorder according to the DSM-IV diagnostic criteria were selected for this study. The diagnosis and clinical features were confirmed by the Yale Global Tic Severity Scale. For the control group, the parents of the patients were chosen. Blood samples were taken from the 289 subjects. DNA was extracted from the blood lymphocytes and PCR was performed for assessing COMT gene.

**Results** : On comparing the Tourette disorder transmitted group and the not-transmitted group, no significant difference was seen between the COMT genetic type and the allelic distribution.

**Conclusion** : Even though this result is viewed that there is no relationship between Tourette disorder and the COMT gene, it is difficult to firmly accept this negative result. Follow up studies with a larger patient population or pure subgroups are expected in the future.

**KEY WORDS** : Tourette disorder · COMT gene · Polymorphism · Family-based study · Case control study.

## 서 론

뚜렛장애는 갑작스럽고 불수의적인 운동성 틱과 음성 틱

에 의해서 특징적으로 관찰되는 소아신경 질환이며, 1885년 프랑스 의사인 Georges Gilles de la Tourette에 의해서 처음 보고되었다. 뚜렛장애는 예측할 수 없는 사지와 몸의 커

접수완료 : 2008년 9월 23일 / 심사완료 : 2008년 11월 7일

Address for correspondence : Myung Ho Lim, M.D., Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, San 16 Anseo-dong, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea

Tel : +82.41-550-3945, Fax : +82.41-561-3007, E-mail : paperose@dku.edu

이 연구는 2005년도 단국대학교의료원 의과학연구소 연구비 지원으로 연구되었음.

다란 움직임, 침을 뱉거나 욕설을 하는 등의 증상으로 인하여 보는 이로 하여금 현상적으로 불쾌감을 유발할 뿐만 아니라 만성적인 예후로 인하여 환자 및 가족에게 매우 큰 고통을 주는 질환이다. 외국의 경우에서 틱장애의 유병율은 6~12% 정도로 보고되고 있으며,<sup>1,2)</sup> 우리나라의 경우는 아직 유병율에 대한 구체적인 역학연구 자료가 없다. 발병연령이 5~7세경으로 대개 학습이 처음 이루어지는 시기에 호발하며, 200년 이상의 역사에도 불구하고 의외로 그 근본적인 원인에 대해서는 잘 알려지지 않은 신경질환이다. 다만 뚜렛장애의 일란성 쌍생아 연구에서는 일치율이 86%로 나타났고 이란성 쌍생아에서는 20%로 나타나 이 질환이 유전적인 것임을 강력하게 지지하고 있다.<sup>3,4)</sup>

초기에 뚜렛장애의 유전 형태는 성별에 영향을 받는 체성우성 유전으로 추측되었으나,<sup>5)</sup> 이후 다른 연구자들에 의해서 다요인적인 유전적 환경적 영향을 받는 단일 주요 유전자로 수정되었으며,<sup>6)</sup> 최근에는 108명의 환자 확대가족연구에서 뚜렛장애의 유전 형태는 멘델 유전양식을 따르지 않음이 보고된 바 있다.<sup>7)</sup>

과거연구에서 뚜렛장애는 주로 도파민과의 연관성에 대한 연구들이 보고된 바 있었다. 그러한 이유로는 임상적으로 뚜렛장애의 치료에 도파민 억제제 등 약물들이 치료효과를 보였기 때문으로 추정된다. Comings 등<sup>8-11)</sup>은 DRD1, DRD2, DRD3, DAT1 등의 유전자와 뚜렛장애와의 연관성을 보고한 바 있으며, Díaz-Anzaldúa 등<sup>12)</sup>은 DRD4, Rowe 등<sup>13)</sup>은 DAT1과의 연관성을 각각 보고한 바 있었다.

COMT는 S-adenosylmethionine에서 카테콜아민을 형성하기 위하여 methyl group의 전달을 촉매하는 효소이며 그 유전자는 염색체 22q11에 위치하는 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup> 이러한 COMT 유전자의 108/158 codon 위치에서 Guanine/Adenine 전환이 일어나면서 high activity variants(valine)가 low activity variants(methionine)로 치환된다.<sup>15)</sup> 정상인구에서 low activity(methionine) 대립유전자는 high activity(valine)에 비해 3배 정도의 적은 수를 갖는데 비해서, 뚜렛장애에서는 카테콜아민의 비활성화로 인해 valine과 methionine의 비율이 정상인구와는 다른 분포를 가진 것으로 추측되고 있다.<sup>16)</sup>

COMT 유전자는 도파민과 노르에피네프린을 비활성화시키는 효소와 관련이 있다는 이유로 그간 뚜렛장애의 유전적 원인으로 제시되어왔다. COMT의 활성화 감소가 도파민의 증가와 연관이 있어서 틱장애의 발현에 영향을 준다는 가설이 제시된 바 있으며, 최근의 손상된 COMT 유전자를 가진 마우스 실험에서는 수컷의 전두엽이 대조군의 2~3배 정도 높은 도파민 수준을 보인다고 보고되었다.<sup>17)</sup>

Karayiorgou 등은 73명의 강박장애에서 COMT 유전자의 연관성에 대해서 연구를 하면서, 이 중에서 틱장애가 동반된 18명의 환자에서 COMT 유전자의 Low/Low 유전자형이 Non-Low/Low 유전자형에 비해서 증가된 틱장애 동반율을 나타낸다고 보고하였다.<sup>18)</sup> 비록 적은 대상군이었지만 연구자는 낮은 COMT활성도가 틱장애가 동반된 강박장애와 연관성을 갖고 있을 것으로 추정하였다. 그렇지만 추후 연구로 시행된 두 개의 연합연구결과에서는 대립유전자 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 캐나다의 Barr 등<sup>19)</sup>은 뚜렛장애 및 만성운동성 틱장애, 강박장애에 대하여 낮은 투과율을 가진 삼염색체우성을 적용하여 다섯 가지의 연관분석을 시행하였으나 유의한 차이를 발견하지 못하였으며, 이탈리아의 Cavallini 등<sup>20)</sup>은 52명의 뚜렛 장애와 63명의 대조군을 대상으로 한 연관연구를 시행하였으나 역시 두 군 간에 유의한 차이를 발견하지 못하였다.

Swanson 등<sup>21)</sup>은 소아정신과 질환인 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)와 도파민 수용체 유전자 다형성 간의 연관성이 없었다고 보고하면서 이러한 결과의 가장 큰 요인이 지역 및 인종간의 대립유전자 분포의 차이(population stratification)에서 올 수 있음을 지적한 바 있다. 즉 지역 및 인종의 차이에 의해 정상군에서도 대립유전자의 빈도가 크게 다를 수 있으며, 따라서 외국의 연구결과와는 별도로 국내에서도 유전자 다형성에 대한 환자군 및 정상군의 연관연구가 꼭 필요하겠다.

현재 국내에서도 정신분열증<sup>22)</sup> 및 ADHD<sup>23)</sup> 등의 정신장애와 COMT 다형성과의 관련성 보고가 2001년 처음 보고되었고, 이후 활발한 연구가 지속적으로 이루어지고 있다.

그러나 소아 뚜렛장애에 관한 COMT 연관연구는 최근 김봉년 등의 연구가 유일하다.<sup>24)</sup> 김봉년 등은 뚜렛장애가 있는 42명의 소아청소년을 대상으로 하여 부모대조군 및 정상대조군과의 COMT 대립유전자의 빈도를 비교한 결과에서 환자군과 부모대조군 간에서는 유의한 차이가 나타나지 않았지만, 환자군과 정상대조군 사이에서는 유의한 차이가 나타났음을 보고한 바 있다. 그러나 이후 뚜렛장애의 COMT 유전자연관연구에 대한 국내외의 후속 연구보고는 이루어지지 않았다.

본 연구에서는 과연 과거 Karayiorgou 등<sup>18)</sup>의 연구에서 보고된 것처럼 낮은 COMT 활성도를 가진 대립유전자가 뚜렛장애와 관련성을 갖은 지의 여부를 확인해보고자 하였으며, 뚜렛장애에서의 COMT 유전자 다형성의 연관성을 가족 기반 연관성 연구 및 정상대조군 대조연구를 통하여 알아봄으로써, 이 유전자 다형성이 뚜렛장애와 관련이 있는지를 보고자 하였다.

## 방 법

### 1. 대상 및 평가방법

2005년 3월부터 2008년 3월까지 ○○대학교 병원 정신과에 내원하여 뚜렛장애로 진단받은 아동 총 72명을 대상으로 하였다. 이 중에서 부모님의 채혈이 함께 가능하였던 45명의 아동에 대해서 82명의 부모님을 가족대조군 기반의 대상으로 하였다. 45가족 중에서 각각 trio는 27쌍, duo는 28쌍이었다. 정상대조군은 100명으로 인구 20만명 정도의 소도시인 ○○시의 초등학교를 대상으로 수집되었으며 주로 도시지역 한 학교와 농촌지역 세 학교에서 각각 수집되었다. 모든 대상 환자와 보호자들에게는 본 연구의 취지에 대해서 충분한 설명을 하였으며 서면동의를 받은 경우를 대상으로 하였고, 연구방법에 대하여 병원 의료윤리위원회의 심사 및 승인을 받았다. 모든 대상 환자들은 소아정신과 의사에 의하여 DSM-IV<sup>25)</sup>에 따른 임상적 진단을 받았으며, 소아 임상심리 전문가가 종합심리 평가를 시행하였다.

모든 대상 환자의 임상증상은 예일 틱 평가척도(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)<sup>26)</sup> 및 전반적 임상인상척도(Clinical Global Impression, CGI)<sup>27)</sup>를 이용하여 틱증상을 평가하였다. YGTSS 및 CGI는 국내에서도 표준화 과정을 거쳐 신뢰도와 타당도가 입증된 평가도구이다. 보호자와 환자가 외래를 방문할 때마다 소아정신과 전문의 혹은 정신과 전공의가 어머니와 환아를 각각 개인 면담하여 틱증상과 부작용의 정도를 평가하였다.

한편 DSM-IV 진단 상에서 품행장애의 진단 기준에 해당되는 경우, 간질, 지능 검사상 지능지수 70 미만의 정신지체 등 뇌기질성 장애에 속하는 아동은 각각 환아군 및 정상군의 연구대상에서 제외하였다. 최종 연구 대상군에 포함된 환아군은 만 6세에서 16세의 아동이었으며, 남아가 61명, 여아가 11명이었다.

### 2. 방 법

#### 1) 혈액채취 및 유전자 분리

대상환아군과 환아 각각의 부모를 대상으로 전주 정맥에서 4~8mL의 말초 혈액을 EDTA tube에 채취하였으며 -20℃에 냉동보관하였다. 이를 녹인후 10,000~13,000rpm에서 1분간 원심분리한 후 용해 완충액을 넣고 65℃에서 10분간 배양하였다. 단백질을 침전 완충액을 넣은 후 다시 12,000~13,000rpm으로 3~5분간 원심분리하여 백혈구를 추출하였다. Isopropanol을 넣고 흔들어 유전자 응괴를 얻은후 에탄올 용액을 넣고 원심분리를 반복하여 탈수시켰으며, 유전자

rehydration 용액을 넣어 유전자를 다시 용해시킨 후 이를 냉동보관하였다.

#### 2) Val158Met COMT의 유전자 다형성 분석

##### (1) 유전자의 증합효소연쇄반응

COMT의 VNTR Val158Met 다형성 위치를 증폭하기 위하여 사용된 시발체의 순서는 다음과 같다(Hawi 등, 2000).<sup>28)</sup>  
 sense : 5'-ACT GTG GCT ACT CAG CTG TG-3'  
 antisense : 5'-CCT TTT TCC AGG TCT GAC AA-3'  
 PCR을 이용하여 유전자검체를 증폭하였다. 0.1 μg의 유전자 검체, 10pmol의 시발체, 10mM dNTP, 0.5unit Taq 유전자 증합효소, Taq 유전자 증합효소 완충액, 2×Qual-up<sup>TM</sup> 용액을 전체 양 50 μL가 되도록 증류수로 채운 후 증합효소 연쇄 반응기(Perkin Elmer, U.S.A)에 넣고 반응시켰다. Pre-denaturation은 94℃에서 10분간, Denaturation은 94℃에서 1분, annealing은 55℃에서 1분, extension은 72℃에서 1분 30초간 총 35 주기를 반복하였으며 마지막 extension에는 72℃에서 10분간 유지하였다.

##### (2) 제한효소(RFLP)의 작용 및 유전자 형별

COMT의 VNTR Val158Met 다형성 위치를 NlaIII 효소로 자르기 위해 PCR 산물 30 μL, 15unit NlaIII(Promega, U.S.A), 10×NlaIII 효소 완충액 4 μL, 0.1mg/mL BSA 1.5 μL, 증류수로 전체 양을 40 μL가 되도록 채웠다.

PCR로 증폭된 생성물은 15% Acrylamid gel에서 200 Volt에서 1시간 30분간 전기 영동을 하고, Ethidium bromide 용액에 염색한 후 UV light하에서 Gel-doc<sup>TM</sup>(Bio-Rad, U.S.A)으로 사진을 촬영하였다.

##### 3) 통계분석

다음으로 뚜렛장애 환아 72명과 일반 아동 대조군 100명을 대상으로 하여 유전형의 빈도 및 대립유전자의 빈도를 SPSS 15.0 프로그램을 이용하여 카이 검정으로 각각 비교하였다. 유의수준은 p<.05 미만으로 하였다. 우선 뚜렛장애 환아 45명과 채혈이 함께 이루어진 각 환아의 부모 82명을 대상으로 하여 유전형의 빈도 및 대립유전자의 빈도를 transmission disequilibrium test(TDT)<sup>29)</sup>를 수행하여서 transmitted된 군과 not transmitted된 군에 따르는 대립유전자의 빈도를 FBAT 프로그램<sup>30)</sup>을 이용하여 비교하였다.

## 결 과

총 72명의 뚜렛장애아동을 대상으로 하였으며 6세에서 16세의 아동으로 평균연령은 9.57세로 나타났다. 이 중에서

남아는 61명(84.7%), 여아는 11명(15.3%)이었다. 뚜렛장애군에서 ADHD를 동반한 경우는 모두 37명(51.4%)이었으며, 강박장애를 포함한 우울·불안장애를 동반한 경우는 모두 28명(38.9%)이었고, CGI 평균점수는  $3.97 \pm .71$ 이었다(Table 1).

**Table 1.** Demographic data of Tourette's disorder patients

	Mean (SD) or N (%)
Age (years)	9.57 (2.75)
Sex (male)	61 (84.7)
Comorbidity	
ADHD	37 (51.4)
Depressive disorder or other anxiety disorder	26 (36.1)
OCD	2 ( 2.8)
Others	2 ( 2.8)
CGI	$3.97 \pm .71$

ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder, OCD : obsessive-compulsive disorder

**Table 2.** Val158Met COMT genotype frequencies in patient and control group

Genotype	Patients	Controls
	N (%)	N (%)
Met/Met	2 ( 2.8)	5 ( 5.0)
Met/Val	24 (33.3)	28 (28.0)
Val/Val	46 (63.9)	67 (67.0)
Total	72 (100)	100 (100)

By Hardy-Weinberg Equilibrium, Chi-square value :  $\chi^2 = .963$ ,  $df = 2$ ,  $p = .62$ , COMT : Catechol-O-methyltransferase

**Table 3.** COMT allele frequencies in patient and control group

Allele	Patients	Controls
	N (%)	N (%)
96 base pair (Met)	28 (19.4)	38 (19.0)
114 base pair (Val)	116 (80.6)	162 (81.0)
Total	144 (100)	200 (100)

By Hardy-Weinberg Equilibrium, Chi-square value :  $\chi^2 = .01$ ,  $df = 1$ ,  $p = .92$ , COMT : Catechol-O-methyltransferase

**Table 4.** COMT genotype frequencies (%) in patient and parent group by comorbid disorder and CGI score

	Genotype			F	df	p
	96/96	96/114	114/114			
	N (%) or mean (SD)					
Comorbid ADHD				2.90	2	.24
	(+)	0 (0.0)	11 (29.7)			
	(-)	2 (5.7)	13 (37.1)	20 (57.1)		
Comorbid depressive disorder or anxiety disorder				1.35	2	.51
	(+)	0 (0.0)	10 (35.7)			
	(-)	2 (4.5)	14 (31.8)	28 (63.6)		
CGI				1.47	2	.24
	4.00 (0.00)	4.17 (0.70)	3.86 (0.71)			

ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder

1) 환아군과 일반 대조군 간의 COMT 유전자형 분포 비교

(Table 2)

뚜렛장애군 72명과 일반 대조군 100명과의 COMT의 유전자형은 96/96 염기쌍(2.8 : 5.0%), 96/114 염기쌍(33.3 : 28.0%), 114/114 염기쌍(63.9 : 67.0%)이었으며 COMT 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg Equilibrium에 의한 기대값과 일치되는 소견을 보였다( $\chi^2 = .963$ ,  $df = 2$ ,  $p = .62$ ).

2) 환아군과 일반 대조군 간의 COMT 대립유전자 분포 비교

(Table 3)

뚜렛장애군 72명과 일반 대조군 100명과의 COMT 대립유전자의 분포는 96 염기쌍(19.4 : 19.0%), 114 염기쌍(80.6 : 81.0%)이었으며 COMT 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg Equilibrium에 의한 기대값과 일치되는 소견을 보였다( $\chi^2 = .01$ ,  $df = 1$ ,  $p = .92$ ).

3) 공존질환에 따른 환아군과 일반 대조군 간의 COMT 대립유전자

분포 비교 및 전반적 임상인상척도 비교 (Table 4)

뚜렛장애군에서 ADHD를 동반한 경우와 동반하지 않은 경우의 COMT 대립유전자의 분포는 각각 96/96 염기쌍(0.0 : 5.7%), 96/114 염기쌍(29.7 : 37.1%), 114/114 염기쌍(70.3 : 57.1%)으로 양군 간의 유의한 차이는 나타나지 않았다( $\chi^2 = 2.90$ ,  $df = 2$ ,  $p = .24$ ).

또한 뚜렛장애군에서 우울·불안장애를 동반한 경우와 동반하지 않은 경우의 COMT 대립유전자의 분포는 각각 96/96 염기쌍(0 : 4.5%), 96/114 염기쌍(35.7 : 31.8%), 114/114 염기쌍(64.3 : 63.6%)으로 양군 간의 유의한 차이는 나타나지 않았다( $\chi^2 = 1.35$ ,  $df = 2$ ,  $p = .51$ ).

뚜렛장애군 72명에서 COMT 유전자형에 따른 전반적 임상인상척도 점수를 비교하였으며, 각각 96/96 염기쌍은  $4.00 \pm .00$ , 96/114 염기쌍은  $4.17 \pm .70$ , 114/114 염기쌍은  $3.86 \pm .71$ 로 나타났으며 세군 간의 유의한 차이는 나타나지 않았다( $\chi^2 = 1.47$ ,  $df = 2$ ,  $p = .24$ ).

**Table 5.** COMT allele TDT in transmitted and not transmitted group

	96 base pair	114 base pair	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Transmitted	10 (43.5)	13 (56.5)	23 (100)
Not transmitted	13 (56.5)	10 (43.5)	23 (100)
Total	23 (100)	23 (100)	46 (100)

$\chi^2=.78$ ,  $df=1$ ,  $p=.68$  (Comparison was conducted using Chi square test), COMT : Catechol-O-methyltransferase

**4) 환자군과 가족 대조군을 대상으로 하여 전달된 대립 유전자군과 전달되지 않은 대립 유전자군의 분포(Table 5)**

총 45쌍의 환자 군에서 heterozygote trio는 모두 23쌍이었다. 부모로부터 환아로 전달된 대립 유전자군과 전달되지 않은 대립 유전자군은 96 염기쌍(43.5 : 56.5%), 114 염기쌍(56.5 : 43.5%)이었으며 양군간의 유의한 빈도 분포차이를 나타내지 않았다( $\chi^2=.78$ ,  $df=1$ ,  $p=.68$ ).

**고 찰**

과거연구에서 카테콜아민 신경전달물질 체계와 뚜렛장애와의 관련성이 다수 보고되고 있고, 특히 임상적으로 clonidine 등의 카테콜아민 억제 약물이 만성적인 뚜렛장애의 선택적 대안약물로 쓰여지고 있는 것에 비해서 카테콜아민 대사효소인 COMT와 뚜렛장애와의 연합연구가 매우 적다는 것은 다소 의외이다. 뚜렛장애의 도파민 유전자 관련 연합연구가 다수 보고되었던 반면에 COMT 관련 유전연구는 외국에서 총 세 개의 연구보고가 있었고 국내에서 하나의 연구보고가 있었다.

1997년 미국에서 Karayiorgou 등<sup>18)</sup>은 처음으로 틱장애 18명을 대상으로 한 연구에서 COMT 유전자의 Low/Low 유전자형이 Non-Low/Low 유전자형에 비해서 증가된 틱장애 동반율을 나타낸다고 보고하였다. 그렇지만 원래 이 연구는 73명의 강박장애 환자를 대상으로 한 COMT 유전연합연구이었기 때문에 틱장애의 모든 환자에서 강박장애를 동반하고 있었으며, 이 때문에 저자는 이러한 차이가 틱장애만의 특징이라고 결론지을 수가 없었다. 두 번째 연구로는 1999년 캐나다에서 Barr 등<sup>19)</sup>이 뚜렛장애 및 만성운동성 틱장애, 강박장애를 가진 환자 및 가족에 대하여 낮은 투과율을 가진 상염색체우성 유전모형을 적용하여 5가계 112명의 연계분석을 시행하였으나 뚜렛 장애와 COMT 유전자와의 유의한 연계성을 발견하지 못하였다. 한편 2000년 이탈리아에서 Cavallini 등<sup>20)</sup>은 연령, 성별, 발병연령, 틱장애 혹은 강박장애의 가족력 등의 역학적 변인을 교정한 30명의 남성 뚜렛장애와 22명의 여성 뚜렛장애를 대상으로 하였으며 일반

대조군으로 남성 24명과 여성 39명을 대상으로 하였으나 장애군과 대조군 간에 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 총 52명의 뚜렛환자에서 강박장애를 동반한 경우는 53.8%, 강박장애의 가족력이 있는 경우는 40.4%, 틱장애의 가족력이 있는 경우는 63.5%이었는데, 이러한 동반 질환 혹은 가족력을 가진 경우와 그렇지 않은 단순한 뚜렛장애와의 비교에서도 모두 두 군 간에 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 이 연구의 환자군 평균연령은 29.71세로, 뚜렛장애의 평균 발병연령이 5~7세 정도임을 감안하면 매우 낮은 연령군을 대상으로 하였다는 단점이 있을 수 있다.

2004년 국내에서 김봉년 등<sup>24)</sup>은 뚜렛장애가 있는 42명을 대상으로 유전 연합연구를 시행하였으며 대상군의 평균연령은 10.4세이었고 남성은 36명(85.7%)이었다. 저자는 이 연구에서 TDT를 시행하여 환자군과 부모대조군 간에서 비교한 결과는 유의한 차이가 나타나지 않았지만, 환자군과 정상대조군 사이에서는 COMT 대립유전자 및 유전자형에 대해서 모두 유의한 차이가 나타났음을 보고한 바 있다. TDT를 이용한 가족군과의 비교에서는 유의한 차이가 나타나지 않았지만 일반 대조군과의 비교에서 유의한 차이가 나타난 결과에 대하여 저자는 일반 대조군 연구가 가족군 연구에 비하여 통계적 검정력이 더 높을 수 있다는 점을 들었다. 우리나라와 같이 단일인종 단일민족의 경우에는 방법적으로 가족군 비교연구보다는 일반 대조군 비교연구가 더 좋은 결과를 나타낼 수 있음을 보여주는 결과라고 하겠다.

본 연구의 COMT 후보 유전자에서 유의한 분포차이를 보이지 않은 것은 유전적 이질성에 의한 상호작용의 결과일 수도 있다. 즉 COMT, DAT, DRD4 등의 후보 대립유전자들이 표현형에 대해서 좀 더 광범위하고 상호작용을 이룸으로서 어느 한 유전자의 특이적인 효과를 보이지 않을 수도 있다는 점이다.

Swanson 등<sup>21)</sup>의 외국 연구에서는 각각의 유전자 다형성과 ADHD가 연관성이 없었다고 보고하면서 이러한 결과의 가장 큰 원인을 지역 및 인종간의 대립유전자 분포의 차이로 들었다. 즉 지역과 인종의 차이에 의해서 대립유전자의 빈도가 크게 다를 수 있으며, 본 연구에서도 뚜렛장애 환자군 및 부모군의 대립유전자 빈도는 타국에서 보고된 빈도와 상이한 분포를 보였으나 동아시아의 분포와는 유사한 분포를 보였다. Ishiguro 등<sup>31)</sup>은 정상인구에서 COMT의 대립유전자인 valine과 methionine의 비율이 백인 인종에서는 50% 대 50%인 반면 일본 민족의 경우에는 69% 대 31%로 분포의 차이를 보이고 있다고 보고하였으며 본 연구에서도 valine의 비율이 환자군에서 80.6%, 일반대조군에서 81%를 보임으로서 서양에서보다는 일본에서의 보고와 유사한 분포를 보이

고 있었다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 연구 대상 환자 수가 적다는 점을 들 수 있다. 외래에서 진단되어진 아동 72명을 대상으로 시행하였으며 그 부모 82명 및 일반 아동 100명을 대조군으로 하였으나, 소수의 인원을 대상으로 하였으므로 통계적인 오차의 범위가 클 수 있다고 보여진다. 최근 외국에서는 수백명 이상의 뚜렛 장애 아동을 대상으로 한 대규모의 다국적 연구가 실행 중에 있으나, 다인종 다민족으로 인한 다층화로 인하여 환자군의 표집에 어려움을 겪고 있다.

가족연합연구는 다인종 다민족 국가의 경우에서 흔히 나타나는 인구층화(population stratification)로 인한 위양성의 오류를 방지할 수 있다는 큰 장점이 있어 외국연구에서는 대부분 사용되고 있지만, 상대적으로 통계학적 검정력이 작기 때문에 많은 수의 대상군을 필요로 하는 단점이 있다. 또한 부모를 대조군으로 할 경우 발병연령이 늦게 나타나는 경우가거나 혹은 발병연령을 알 수 없는 경우의 질환에서는 오류가 나타날 수 있다. 한국은 비교적 순수한 단일민족으로서 외국의 연구에서처럼 다민족 다인종을 대상으로 한 다층화된 대상군 연구에 비해 비교적 균일화된 유전연관연구의 집단비교가 가능할 것으로 생각된다. 본 연구는 국내 뚜렛장애 아동을 대상으로 한 유전연합연구이며 환자의 부모가족군과 일반 아동을 대조군으로 하여 각각 비교 연구함으로써, 대조군 선정을 달리함으로써 나타날 수 있는 오류를 줄이고자 하였다. 둘째로 본 연구에서는 ADHD가 함께 공존하고 있는 환자의 비율이 높았다. 과거의 역학연구결과에서도 뚜렛 장애에서 ADHD가 함께 동반되는 경우는 50~80% 정도로 보고되고 있다.<sup>32)</sup> 또한 본 연구대상의 성별은 주로 남아가 많았으며 여아의 경우는 그 수가 적었기에 여성 ADHD의 특징을 함께 나타내었다고 보기는 어렵다. Gogos 등<sup>17)</sup>은 마우스의 손상된 COMT 유전자의 경우에 전두엽의 도파민농도가 수컷에서 암컷에 비해 2~3배 정도 높다고 보고 한 바 있다. 또한 앞서의 Karayiorgou 등<sup>18)</sup>의 연구결과에서도 강박장애 환자에서 특히 남성의 경우에서 더욱 유의하게 틱 장애를 동반한다고 보고하였다. 이러한 연구결과는 COMT의 유전자 연구에서 성별에 따라 구분되어 평가되어야 함을 알 수 있다. 셋째로 본 연구에서는 이미 항도파민 제제 등의 약물을 쓰고 있었던 환자에서 유전자를 추출한 경우가 대부분이었다. 약물을 쓰지 않은 뚜렛 장애가 매우 적어서 약물을 쓰고 있는 뚜렛 장애 및 그렇지 않은 뚜렛 장애의 유전자를 함께 비교하지 못한 아쉬움이 있었다.

추후의 연구에서는 공존질환이 배제된 순수한 뚜렛 장애군, 성별에 따른 각각의 유전자 분포, 과다행동군 등의 아형군, 그리고 약물반응군에서처럼 세부화된 뚜렛 장애의 아형 집단에

서의 연관연구를 기대한다.

**중심 단어 :** 뚜렛장애 · COMT 유전자 · 다형성 · 가족기반 연구 · 일반대조군 연구.

## References

- 1) Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, Como PG, Brower C, Eapen S, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology* 2001;57:1383-1388.
- 2) Gadow K, Nolan E, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:330-338.
- 3) Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:815-820.
- 4) Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 1992;42:652-658.
- 5) Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 1986;315:993-997.
- 6) Walkup JT, LaBuda MC, Singer HS, Brown J, Riddle MA, Hurko O. Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet* 1996;59:684-693.
- 7) Seuchter SA, Hebebrand J, Klug B, Knapp M, Lehmkuhl G, Poustka F, et al. Complex segregation analysis of families ascertained through Gilles de la Tourette syndrome. *Genet Epidemiol* 2000;18:33-47.
- 8) Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997;2:44-56.
- 9) Comings DE, Muhleman D, Dietz G, Dino M, LeGro R, Gade R. Association between Tourette's syndrome and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *Lancet* 1993;341:906.
- 10) Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbarami B, Tast D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-1800.
- 11) Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes-DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996;67:264-288.
- 12) Diaz-Anzaldúa A, Joobor R, Rivière JB, Dion Y, Lespérance P, Richer F, et al. Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry* 2004;9:272-277.

- 13) Rowe DC, Stever C, Gard JM, Cleveland HH, Sanders ML, Abramowitz A, et al. The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behav Genet* 1998;28:215-225.
- 14) Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human Catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics* 1992;12:822-825.
- 15) Lachman HM, Morrow B, Sphrintzen R. Association of codons 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67:468-472.
- 16) Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, et al. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity allele with ADHD impulsive-hyperactive people. *Am J Med Genet* 1999;88:497-502.
- 17) Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:9991-9996.
- 18) Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:4572-4575.
- 19) Barr CL, Wigg KG, Sandor P. Catechol-O-methyltransferase and Gilles de la Tourette syndrome. *Mol Psychiatry* 1999;4:492-495.
- 20) Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2000;97:93-100.
- 21) Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal Tet, et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3:38-41.
- 22) Park TW, Hong YJ, Park IS, Kim HS, Choi IM, Bae SY, et al. Association study of functional Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene polymorphism in Korean schizophrenia. *Kor J Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:708-717.
- 23) Cheon KA, Jun JJ, Cho DY. Association of the Catechol-O-methyltransferase Polymorphism with Methylphenidate Response in Classroom Setting in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 2008;23:291-298.
- 24) Kim BN, Lim JI, Cho SC. Association between Tourette disorder and Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) gene in Korean subjects. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;15:178-184.
- 25) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington DC: APA Press; 1994.
- 26) Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-573.
- 27) Guy W. *ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Revised. Bethesda: us Department of Health, Education and Welfare; 1976.
- 28) Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *Am J Med Genet* 2000;96:282-284.
- 29) Sham PC, Curtis D. An extended transmission/disequilibrium test (TDT) for multi-allele marker loci. *Ann Hum Genet* 1995;59:323-336.
- 30) Horvath S, Xu X, Laird NM. The family based association test method: strategies for studying general genotype-phenotype associations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:301-306.
- 31) Ishiguro H, Haruo Shibuya T, Toru M, Saito T, Arinami T. Association study between high and low activity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcoholism. *Psychiatr Genet* 1999;9:135-138.
- 32) Walkup JT. Stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with Tourette disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;25:248-250.