

## 월남전 참전 재향군인에서 도파민 D2 수용체 유전자 다형성과 외상후 스트레스 장애

서울보훈병원 신경정신과

이수영 · 정혜경 · 김태용 · 최진희 · 정문용 · 소형석 · 신한상 · 이시은

### D2 Dopamine Receptor (DRD2) Gene Polymorphism and Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder in Vietnam Veterans

Soo Young Lee, MD, Hae Gyung Chung, MD, Tae Yong Kim, MD, Jin Hee Choi, MD,  
Moon Yong Chung, MD, Hyoung Seok So, MD, Han Sang Shin, MD and Shi Eun Lee, MD

Department of Neuropsychiatry, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objective :** Evidence from recent studies supports the role of genetic factors in the development of Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). The primary aim of this study is to investigate the association between the dopamine D2 receptor (DRD2) TaqI A polymorphism and PTSD. The second aim is to examine the association between the DRD2 TaqI A polymorphism and clinical symptoms in patients with PTSD.

**Methods :** We recruited 189 Vietnam veterans for participation in this study, among whom 99 were PTSD patients and 90 were control subjects. The presence of the DRD2 TaqI A polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR). Several standardized research scales were used in the clinical assessment of PTSD, including the Combat Exposure Scale (CES), Clinician Administered PTSD Scale (CAPS), Beck Depression Inventory (BDI), and Clinical Global Impression (CGI).

**Results :** There was no significant difference in the distribution of the DRD2 genotype, frequency and prevalence of the A1 allele, or the frequency of heterozygotes between the patients with PTSD and the controls. In the PTSD group, the patients with the A1 allele (A1A1, A1A2) scored higher on the CAPS-total ( $p=0.044$ ), CAPS-avoidance symptoms ( $p=0.016$ ) and BDI ( $p=0.024$ ) than those without the A1 allele (A2A2).

**Conclusion :** We could not find an association between the dopamine D2 receptor (DRD2) TaqI A polymorphism and PTSD. However, the A1 allele of DRD2 seemsto influence avoidance symptoms in patients with PTSD. (Anxiety and Mood 2008;4(2):142-147)

**KEY WORDS :** Posttraumatic stress disorder (PTSD) · Dopamine D2 receptor (DRD2) · Genetic polymorphism.

## 서 론

PTSD는 DSM-IV-TR의 질환 중 진단기준에 발병 원인을 명시하고 있는 질병 중 하나로, 외상적 사건을 질병의 원인으로 명시하고 있다.<sup>1</sup> 하지만 외상적 사건을 경험한 모든 개인에서 PTSD가 발병하는 것은 아니다. 어떤 사람들

은 끔찍한 외상적 사건을 경험하고도 잘 견디어 내지만 어떤 사람들은 외상에 집착하고 이 상처에서 벗어나지 못하게 된다. 일반 인구에서 평생 외상적 사건을 경험할 확률은 40%에서 90% 정도로 보고되고 있으며, PTSD의 평생유병률은 연구마다 다양하지만 약 8%로 보고되고 있다.<sup>2,3</sup> 또한, 월남전에 참전했던 군인들에서 PTSD의 유병률은 약 2~15%로 보고되었다.<sup>4</sup> 서울보훈병원의 입원환자를 대상으로 한 국내연구에서는 한국전 참전집단에서 8.8%, 월남전 참전집단에서 23%의 유병상태를 보고한 바 있다.<sup>5</sup> 이러한 점을 볼 때 외상적 사건만으로 PTSD의 발병 원인을 모두 설명할 수는 없으며 개인이 가진 취약성이 발병에 영향을 줄 것으로 생각된다.

접수일 : 2008년 9월 8일 / 수정일 : 2008년 9월 29일

게재확정일 : 2008년 9월 30일

#### Address for correspondence

Tae Yong Kim, M.D., Department of Neuropsychiatry, Seoul Veterans Hospital,  
6-2 Dunchon-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-792, Korea

Tel : +82.2-2225-1330, Fax : +82.2-477-6190

E-mail : alkadien@naver.com

외상적 사건에 노출된 개인 중 일부분만 PTSD가 발병하는지에 대한 의문은 PTSD 연구의 핵심적인 주제로, 이러한 질문에 대한 답을 찾기 위해 PTSD 발병에 영향을 주는 요인들에 대한 많은 연구가 있었다. 그중에서도 PTSD의 유전적 취약성에 대하여 지금까지 보고된 가족연구, 쌍생아 연구 등을 살펴보면 유전적인 요소들도 PTSD의 원인에 어떠한 역할을 할 것이라는 점이 강력히 시사된다. 가족 연구들은 PTSD가 특정 가족에서 더 잘 생긴다고 보고하였고,<sup>6,7</sup> 쌍생아 연구는 이란성 쌍생아와 비교하여 일란성 쌍생아가 외상적 사건을 경험한 이후의 PTSD 발병에서 일치율이 높았다고 보고하였다.<sup>8,9</sup>

분자유전학적 기법이 발달함에 따라 이전의 가족 연구나 쌍생아 연구와는 달리 PTSD 발병에 관여하는 후보 유전자(candidate gene)를 확인할 가능성이 열리게 되었다. 그리고 이들 후보 유전자 중에서도 기존의 신경생물학적 지식을 토대로 도파민계 조절 유전자들이 관심사가 되었다. 예를 들면 도파민계 조절 유전자들 중에서 도파민 수송체(dopamine transporter ; 이하 DAT) 유전자가 PTSD와 관련이 있다는 보고가 있었다.<sup>10</sup> Comings 등<sup>11</sup>은 충동적, 강박적, 탐닉적(impulsive-compulsive-addictive) 행동을 나타내는 질환군이 도파민 수용체 이상과 관련이 있을 것이라고 가정하고 DRD2 A1 대립유전자의 비율을 비교하였다. 그 결과 A1 대립유전자의 표현율이 뚜렛씨병, 주의력결핍과잉행동장애, 자폐증, PTSD, 정신분열증, 약물중독 등에서 유의하게 증가하였음을 보고하였다. 이에 Comings 등<sup>12</sup>은 이들 질환들이 스트레스에 취약한 질환이라는 점에 주목하게 되었고, PTSD와 DRD2 유전자의 연관성에 관한 추가적인 연구를 하였다.

Comings 등<sup>11,12</sup>은 알콜 의존에 대한 치료를 받는 37명의 월남전 참전 군인을 대상으로 한 연구에서 PTSD가 발병하지 않은 대상군과 비교하여 PTSD군에서 DRD2 A1 allele이 유의하게 많았음을 보고하면서, A1 대립유전자가 PTSD의 발병 위험과 관련이 있으며, 반대로 A1 대립유전자가 없을 경우 PTSD 발병에 대한 저항력으로 작용할 수 있을 것이라고 주장하였다. 호주 군인을 대상으로 한 Young 등<sup>13</sup>의 연구에서는 매일 해로운 수준의 음주가 있었던 PTSD군에서 PTSD와 DRD2 A1 대립유전자의 연관성을 보고하였다. Lawford 등<sup>14</sup>은 PTSD 환자에서 DRD2 유전자 다형성이 paroxetine 투여에 대한 반응과 관련이 있다고 보고하였다.

하지만 Comings 등<sup>11,12</sup>의 연구는 물질 남용 치료 기관에서 대상군을 모집하였다는 점과 적은 표본 수가 한계로 지적되었고, Young 등<sup>13</sup>의 연구는 모든 PTSD 환자에서 DRD2

A1 대립유전자와의 관련이 있는 것은 아니었다는 제한점이 있다.

한편, Gelernter 등<sup>15</sup>은 월남전 참전 군인 중 PTSD가 발병한 52명과 대조군 87명을 대상으로 시행한 연구에서 A1 대립유전자와 PTSD의 발병은 연관성이 없다는 결과를 제시하였다. 이처럼 DRD2 A1 대립유전자와 PTSD의 연관성에 관해서는 여전히 논란이 되고 있다고 할 수 있다.

본 연구에서는 이러한 배경 하에 PTSD군과 대조군 사이에 DRD2 유전자다형성의 각 유전형질과 유전자형 분포에 차이가 있는지 확인하고, 이와 더불어 DRD2 유전자다형성과 PTSD의 여러 임상 증상들과의 관계를 확인하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 연구대상

#### PTSD군

서울보훈병원 신경정신과에 내원한 환자들 중 월남전 전투경험이 있으며 DSM-IV-TR<sup>1</sup>의 PTSD 진단기준을 부합하는 남자환자 99명을 대상으로 하였다. 연구에 참여한 모든 환자에게 본 연구의 목적과 방법에 대하여 설명한 후 서면동의를 받았다. 신경학적 검사상 이상이 있는 환자와 두부외상, 뇌경색, 뇌출혈 등의 기질적 장애가 있는 환자, 치매 등의 인지 장애, 정신분열병 등 정신병적 장애가 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 총 99명 중 72명은 내원 당시 PTSD에 대하여 약물 또는 정신 치료를 받고 있는 상태였다.

#### 정상 대조군

정상 대조군은 서울보훈병원에서 광고를 통해 모집하였다. 경미한 의학적 진료를 위해 입원 및 외래치료를 받기 위해 타과 병동이나 외래를 방문했던 사람들로서 월남전 전투경험이 있는 남자를 대상으로 하였다. 대조군의 정신과적 질환 및 병력 여부를 확인하고자 정신과 전문의가 병력 청취 및 진단 면접을 하였으며 DSM-IV-TR에 의거하여 정신과적 질환 및 병력을 배제하였고 추가로 CAPS를 통해 PTSD 유무를 확인하였다. 연구에 동의한 97명 중 PTSD를 포함한 정신과적 질환 또는 병력이 있는 7명을 제외한 90명이 대조군으로 선정되었다.

본 연구는 PTSD군과 정상 대조군 모두에서 연구의 목적과 연구 참여 중 일어날 수 있는 정신적, 신체적 위해를 충분히 설명하고, 피험자로부터 서면 동의를 받았으며, 본 기관의 IRB(institutional review board)로부터 승인을 받았다.

## 연구방법

### 임상양상의 평가

모든 연구 대상군에서 외상적 사건의 노출 정도를 측정하기 위한 전투노출 척도(Combat Exposure Scale ; 이하 CES),<sup>16</sup> 그리고 재경험(reexperience), 회피(avoidance), 과각성(hyperarousal)의 3가지를 포함한 PTSD 증상을 측정하기 위해 임상가를 위한 외상후 스트레스 장애 척도(Clinician Administered PTSD Scale ; 이하 CAPS)<sup>17</sup>와 전반적 임상 인상(Clinical Global Impression ; 이하 CGI)<sup>18</sup> 등을 정신과 의사 1인이 평가하였다. 우울 증상을 측정하기 위해 설문지를 통해 벡 우울척도(Beck Depression Inventory ; 이하 BDI)<sup>19</sup>를 시행하였다.

### 유전자 분석

PTSD군 및 대조군으로부터 정맥혈 10 mL를 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집한 후 냉장 보관하였다가 13,000 rpm에서 1분간 원심분리 하여 말초 혈액 중 백혈구를 추출하여 이로부터 DNA를 분리하였다. DRD2의 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism ; SNP) 분석은 SNaPshot 방법(assay)으로 이루어졌다.

5'-GCTGGCCAAGTTGTCTAAAT-3' (Forward) 와 5'-TGGAGCTGTGAAGTGGACT-3' (Reverse) 을 이용하여 단일염기 다형성을 포함하는 부분을 증폭하였다. 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction ; 이하 PCR) 을 위한 반응액은 template DNA 10 ng, forward/reverse primer 각각 0.5 pM, 10 X PCR buffer 1 uL, dNTP 250 uM, DNA Taq polymerase 0.25 unit를 넣고 최종부피가 10 ul가 되도록 증류수를 넣어 혼합한 후 Dual 384-Well GeneAmp PCR System 9,700을 이용하여 95°C, 10분, 1 cycle ; 95°C, 30초, Tm°C, 1분, 72°C, 1분, 35 cycles ; 72°C, 10분, 1 cycle 동안 반응시킨 후 생성된 PCR을 수행하였다. Primer extension reaction을 위해 정제된 PCR 산물 1 ul을 0.15 pmol genotyping primer(5'-CACAGCCATCCTCAAAGTGCTGGTC-3')이 포함된 SnaPshot Ready Reaction mixture에 넣어 96°C, 10초, 50°C, 5초, 60°C, 30초의 3단계를 25 cycles 수행하였다. 과량의 fluorescent dye terminators를 제거하기 위하여 반응산물에 SAP(Shrimp Alkaline Phosphatase) 1 unit을 넣어 37°C 75분, 72°C 15분간 반응시켰다. 반응산물 1 ul에 Hi-Di formamide 9 ul를 넣어 95°C에 5분간 두었다가 얼음에 5분간 둔 후 ABI Prism® 3730xl DNA Analyzer(Applied Biosystems, USA)를 이용하여 분석하였다. 결과의 분석

은 GeneScan analysis software(Applied Biosystems, USA)를 이용하였다.

절단된 산물 중에 310 bp 한 개의 띠(band)로 나타나는 것을 A1 대립유전자로, 그리고 130 bp와 180 bp 두 개의 띠로 나타나는 것을 A2 대립유전자로 분류하였다. 유전자형(genotype)은 한 개의 310 bp 띠로 나타나는 경우는 A1A1 동형접합체, 310 bp, 180 bp, 130 bp 세 개의 띠로 나타나는 경우는 A1A2 이형접합체, 그리고 180 bp, 130 bp 두 개의 띠로 나타나는 경우를 A2A2 동형접합체로 판정하였다.

본 연구에서 발현율(prevalence)과 빈도(frequency)의 정의는 Comings 등<sup>20</sup>이 사용한 개념을 사용하였는데, Comings 등에 의하면 대립유전자 A1의 발현율은 A1A1 또는 A1A2 유전자형을 가지고 있는 대상의 비율을 말하며, 대립유전자 A1의 빈도란 전체 대립유전자 A1의 수를 염색체의 반수체(haploid sets)의 전체수로 나눈 값을 말한다.

### 통계분석

PTSD군과 대조군 사이의 인구학적 차이를 평가하기 위해 카이제곱 검정(chi-square test)과 t 검정(t-test)을 시행하였다. PTSD군과 정상 대조군 사이에 유전자형, 대립 유전자의 발현율과 빈도, 이형접합성, 동형접합성의 차이를 카이제곱 검정을 사용하여 비교하였다. 유전자형에 따른 PTSD 증상의 정도를 비교하기 위해 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)과 t 검증을 사용하였다. 통계프로그램은 SAS 9.1을 사용하였으며 유의수준은 p<0.05로 하였다.

## 결 과

### 인구통계학적 특성

PTSD군과 대조군은 나이(p=0.725), 결혼상태(p=0.253), 교육정도(p=0.974), 사회경제적 상태(p=0.747), 전투노출척도 점수(p=0.059)에서 유의한 차이는 없었다. BDI 점수는 PTSD군에서 24.2±11.3점, 대조군에서 7.3±4.2점으로 PTSD군이 유의하게 높았다(Table 1).

### PTSD군과 정상 대조군의 DRD2 유전자형 분포 및 A1 대립유전자의 빈도와 발현율, 이형접합체 빈도 비교

PTSD군과 정상 대조군의 DRD2 유전자형 분포에서 모두 Hardy-Weinberg equilibrium으로부터의 편위는 나타나지 않았다( $\chi^2=0.18$ , d.f.=2, p=0.668). PTSD군과

대조군의 유전자형 분포 및 A1 대립유전자의 빈도와 발현율, 이형접합체 빈도는 Table 2에서 기술하였다.

두 군 간의 DRD2 유전자형의 빈도 차이는 관찰되지 않았으며(p=0.899), 그 외 A1 대립유전자의 발현율(p=0.780), 빈도(p=0.780), 이형접합체 빈도(p=0.989)에서도 유의한 차이는 없었다.

**PTSD군에서 DRD2 유전자형에 따른 CES, CAPS, BDI, CGI-PTSD의 비교**

DRD2 유전자다형성에 따른 각 척도(scale)의 평균값과 표준 편차는 Table 3에 기술하였다. DRD2의 각 유전자형에서 CES, CAPS의 회피 증상, CGI-PTSD 점수를 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 최소유의차(least significant difference)방법을 이용한 사후검정 결과는 다음과 같다. 1) A1A1군은 A1A2군과 A2A2군보다 CES 점수가

**Table 1.** Demographic characteristics of PTSD group and control group

	PTSD (N=99)	Controls (N=90)	p value
	Mean ±SD		
Age (years)	61.7 ± 2.6	61.6 ± 3.2	0.725
Marital status	Number of subject (%)		
Single	1 ( 1.0)	1 ( 1.1)	0.253
Married	86 (86.9)	84 (93.3)	
Divorced or separated	12 (12.1)	5 ( 5.6)	
Education (years)	10.4 ± 2.6	10.4 ± 3.3	0.974
Socioeconomic status	Number of subject (%)		
High	27 (27.3)	22 (24.4)	0.747
Middle	45 (45.5)	39 (43.3)	
Low	27 (27.3)	29 (32.2)	
CES (score)	20.3 ± 4.8	18.9 ± 5.0	0.059
BDI (score)	24.2 ± 11.3	7.3 ± 4.2	<0.001*

Comparisons made by t-test and chi-square test. SD : Standard deviation, CES : Combat Exposure Scale, BDI : Beck Depression Inventory. \* : p<0.01

**Table 2.** Distribution of the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene in PTSD group and control group

	PTSD (N=99)	Controls (N=90)	p value
Genotypes (%)	A1A1	12 (12.12)	$\chi^2=0.235$ d.f.=2 p=0.889
	A1A2	45 (45.46)	
	A2A2	42 (42.42)	
Prevalence (%)	A1+ (A1A1+A1A2)	57 (57.58)	$\chi^2=0.078$ d.f.=1 p=0.780
	A1- (A2A2)	42 (42.42)	
Frequency (%)	A1	69 (34.85)	$\chi^2=.181$ d.f.=1 p=0.671
	A2	129 (65.15)	
Heterosis (%)	A1A1+A2A2	54 (54.54)	$\chi^2=0.000$ d.f.=1 p=0.989
	A1A2	45 (45.46)	

Comparisons made by chi-square test

유의하게 낮았다(각각 p=0.022, p=0.005). 2) A1A1군은 A2A2군에 비해 CAPS의 회피 증상 점수가 유의하게 높았다(p=0.028). 3) A1A2군은 A2A2군보다 회피 증상 점수가 유의하게 높았다(p=0.045). 4) A1A1군은 A1A2

**Table 3.** Comparisons of CES, CAPS, BDI, CGI-PTSD scores of PTSD group for DRD2 TaqI A genotypes

	A1A1 (N=42)	A1A2 (N=45)	A2A2 (N=12)	p-value
	Mean ±SD			
CES	16.8 ± 4.4	20.4 ± 4.5	21.2 ± 4.8	0.018*
Total CAPS	88.4 ± 32.5	80.5 ± 24.7	71.7 ± 23.6	0.084
Reexperience	22.9 ± 6.8	21.7 ± 7.5	19.3 ± 6.3	0.149
Avoidance	24.0 ± 13.5	20.9 ± 11.2	16.2 ± 9.3	0.037*
Hyperarousal	22.2 ± 8.4	21.0 ± 7.2	19.5 ± 8.4	0.511
BDI	24.8 ± 10.2	26.8 ± 12.9	21.2 ± 9.2	0.067
CGI-PTSD	5.3 ± 1.2	4.2 ± 1.0	4.2 ± 1.0	0.005**

Comparisons made by one-way ANOVA. SD : Standard deviation, CES : Combat Exposure Scale, CAPS : Clinician Administered PTSD Scale, BDI : Beck Depression Inventory, CGI-PTSD : Clinical Global Impression-PTSD Symptoms. \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

**Table 4.** Comparisons of CES, CAPS, BDI, CGI-PTSD scores between PTSD patients with 'A1/A1+A1/A2' and 'A2/A2' genotype of DRD2 gene

	A1+ (A1A1+A1A2) (N=57)	A- (A2A2) (N=42)	p-value
	Mean ±SD		
CES	19.6 ± 4.7	21.2 ± 4.8	0.096
CAPS			
Total	82.2 ± 26.4	71.7 ± 23.6	0.044*
Reexperience	22.0 ± 7.4	19.3 ± 6.3	0.060
Avoidance	21.5 ± 11.6	16.2 ± 9.3	0.016*
Hyperarousal	21.2 ± 7.4	19.5 ± 8.4	0.287
BDI	26.4 ± 12.3	21.2 ± 9.2	0.024*
CGI-PTSD	4.4 ± 1.2	4.2 ± 1.0	0.251

Comparisons made by t-test. SD : Standard deviation, CES : Combat Exposure Scale, CAPS : Clinician Administered PTSD Scale, BDI : Beck Depression Inventory, CGI-PTSD : Clinical Global Impression-PTSD Symptoms. \* : p<0.05

군과 A2A2군에 비해 CGI-PTSD 점수가 유의하게 높았다(각각  $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ).

**PTSD군에서 A1+(A1A1+A1A2) 유전자형 군과 A1-(A2A2) 유전자형 군 사이의 CES, CAPS, BDI, CGI-PTSD의 비교**

A1+ 유전자형을 가진 군은 A1- 유전자형을 가진 군에 비해 전체 CAPS 점수가 유의하게 높았는데( $p=0.044$ ), 특히 회피 증상 점수에서 유의하게 높았고( $p=0.016$ ), BDI 점수도 통계적으로 유의하게 높았다( $p=0.024$ ) (Table 4).

**고 찰**

본 연구에서 월남전 참전 후 PTSD가 발병하여 현재까지 지속되고 있는 만성 PTSD군과 PTSD가 발병하지 않은 정상 대조군을 대상으로 DRD2 유전자 다형성 및 대립유전자 분포를 비교하였다. 또한, PTSD군에서 DRD2 유전자다형성 및 대립유전자와 증상과의 연관성을 평가하였다.

PTSD는 질병 특성상 외상적 사건의 노출 유형과 정도가 발병에 미치는 영향이 클 수 있다.<sup>5</sup> 본 연구의 대상군은 월남전 전투 경험이라는 유사한 외상적 사건을 경험한 집단으로 이루어졌을 뿐 아니라 PTSD군과 대조군 사이에 전투노출척도 점수에서 유의한 차이가 없었다. 또한, 유전자다형성의 분포와 빈도는 인종 구성이나 민족적 차이에 의해 달라질 수 있지만 본 연구는 한국인이라는 단일 민족 집단에서 시행되었다는 점에서 인종과 민족 구성에 의한 영향은 없었을 것으로 판단된다.

본 연구에서 DRD2 TaqI 유전자다형성과 PTSD 발병과의 연관성 및 PTSD군과 정상 대조군 사이에 유전자형, A1 대립유전자의 빈도와 발현율, 이형접합체의 빈도 모두에서 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 하지만 상대적으로 적은 크기의 표본으로 인해 연구의 통계적 검증력이 약화되었을 가능성도 고려해야 할 것인데 이에 대한 이유는 다음과 같다. 1) 유의한 차이는 없었다고 하더라도 PTSD군은 대조군보다 A1A1 유전자다형성, A1 대립유전자의 발현율과 빈도의 비율이 높았다. 2) PTSD군 중에서 A1 대립유전자를 가진 군이 유의하게 높은 CAPS 점수를 보였다. 3) A1A1 유전자를 가진 PTSD군은 A1A2 유전자형이나 A2A2 유전자형을 가진 군보다 CES 점수가 유의하게 낮았기 때문에, A1A1군은 실제로 더 적은 외상적 사건에 노출되었음도 고려해야 할 것이다.

본 연구에서 PTSD군만을 대상으로 유전자다형성과 PTSD 증상을 비교하였을 때, A1+군이 A1-군보다 CAPS,

BDI 점수에서 유의하게 높았으며, CAPS의 3가지 척도 중 회피 증상 점수에서 유의한 차이가 있음을 발견하였다. Blum 등<sup>20</sup>의 연구에서 회피성-분열형 성격특성이 DRD2 TaqI A1 대립유전자와 관련이 있음을 보고하였으며, Yasuno 등<sup>21</sup>은 DRD2 결합 저하가 Cloninger가 제안한 기질성격요인 중 하나인 '위험 회피(harm avoidance)'와 관련이 있다는 보고를 하였다. '위험 회피'가 높을 경우 불확실한 것에 대한 두려움, 대인관계 억제, 낮은 사람에 대한 부끄러움, 문제가 되는 상황에 대한 수동적 걱정 등의 특질이 있다고 알려져 있다.<sup>22</sup> 물론 PTSD의 DSM-IV TR 진단 기준 중 회피 증상이 Blum 등<sup>20</sup>과 Yasuno 등<sup>21</sup>의 연구에서 기술한 성격 특성과 동일한 것으로 볼 수는 없다. 하지만 PTSD 환자에서 외상과 관련된 생각, 느낌, 대화를 피하기 위해 노력하거나 외상이 회상되는 행동, 장소, 사람들을 피하는 것, 그리고 다른 사람들에게서 동떨어지거나 격리된 느낌을 느끼는 것 등은 '위험 회피'의 성격을 가진 사람에서 보이는 두려움, 대인관계 억제 등의 특성과 유사한 부분이 있는 것으로 생각된다.

Lawford 등<sup>23</sup>은 PTSD 환자에서 동반된 우울감, 불안, 사회적 기능장애의 증상이 DRD2와 관련이 있다고 보고하였다. 이는 본 연구에서 A1 대립유전자를 가진 군에서 BDI 점수가 더 높았던 것과 유사한 결과이다. 그리고 DRD2 유전자의 A1과 A2 대립유전자 중 A1 대립유전자가 도파민 수용체 감소와 관련성이 있음이 제기되어 왔다. Noble 등<sup>24</sup>은 DRD2 배위자인 [<sup>3</sup>H]spiperone을 사용한 연구에서, DRD2 A1+인 경우가 A1-인 경우에 비해 뇌에서 D2 도파민 수용체 밀도가 유의하게 감소되어 있음을 확인하였다. 건강 성인을 대상으로 한 양전자 방출 단층촬영(PET)를 사용한 연구에서도 A1+인 피험자가 A1-인 경우에 비해 뇌에서 D2 도파민 수용체 밀도가 유의하게 감소되어 있음이 보고되었다.<sup>25,26</sup> 이는 DRD2 유전자 다형성이 도파민 수용체와 관련이 있는 질환 모두에서 영향을 줄 수 있다는 의미로 해석된다. 본 연구에서도 DRD2 유전자의 A1 대립유전자는 PTSD 질병에만 영향을 주는 것이 아니라 여러 가지 질환과 관련이 있으며, PTSD에서 증상상과 최소한 부분적으로는 관련이 있는 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 월남전 참전 경험이 있는 PTSD 환자만을 연구대상으로 하였기 때문에 전투 노출 이외의 다른 외상적 사건으로 인한 환자, 여성 환자, 민간인 등 일반 인군으로 일반화하기에는 제한점이 있을 것이다. 둘째, 본 연구의 PTSD군에서 동반하는 기분 장애, 알콜 의존 등을 통제하지 못하였다. 추후 이러한 동반 질환들을 고려한 연구가 필요할 것이다. 셋째, PTSD군의 대다수가 약물치

료를 받고 있었으나 약물로 인한 증상의 영향에 대한 평가를 시행하지 못하였다. 이러한 제한점을 통제할 수 있는 연구가 진행된다면 더욱 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다. DRD2 유전자 다형성과 PTSD의 진단 사이에 통계적으로 유의한 연관성을 발견하지 못하였다. 하지만 A1 대립유전자가 PTSD의 회피증상과 연관이 있음을 발견하였다. 향후 PTSD는 여러 가지 요인에 의해 영향을 받는 질환이라는 점을 고려하여 여러 가지 혼란 변수를 통제하거나 유전자 간의 상호작용 또는 유전자와 환경 간의 상호작용을 고려한 연구가 필요할 것이다. 또한, PTSD 질병과 유전자다형성의 연관성을 조사하는 것뿐만 아니라 치료에 대한 반응 정도를 비롯한 광범위한 연구가 필요할 것이다.

## 결론

본 연구에서는 월남전에 참전한 PTSD군과 대조군 사이에 DRD2 유전자다형성의 각 유전형질과 유전자형 분포 차이가 있는지 확인하고, DRD2 유전자다형성과 PTSD의 여러 임상 증상들과의 관계를 관찰하였다. 비록 이 연구에서 PTSD의 발병과 DRD2 유전자다형성 사이의 연관성을 통계적으로 입증하지는 못하였지만 PTSD 환자에서, A1 대립유전자를 가지고 있는 군(A1A1, A1A2)은 A1 대립유전자를 가지고 있지 않은 군(A2/A2)보다 CAPS의 회피증상의 점수가 유의하게 높았다는 점을 고려할 때 DRD2 TaqI A 유전자다형성이 PTSD 증상 중 회피 증상에 특히 관여하고 있을 가능성에 대해 제안한다. 앞으로 PTSD의 발병에 있어 도파민 관련 유전자의 역할에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

**중심 단어** : 외상후 스트레스 장애 · 도파민 D2 수용체 · 유전자 다형성.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association;2000.
2. Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extent of the problem? J Clin Psychiatry 2001;62:16-22.
3. Kessler RC, Sornega A, Bromet G, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. Arch Gen Psychiatry 1995;52:1048-1060.
4. Snow BR, Stellman JM, Stellman SD, Sommer JF. Posttraumatic stress disorder among American legionnaires in relation to combat experience in Vietnam: associated and contributing factors. Environ Res 1988;47:175-192.
5. Chung MY, Suh I, Jeong JJ, Kim DK. The prevalence and the analysis of variables in Veterans with Posttraumatic stress disorder. J Korean Assoc Soc Psychiatry 2002;7:93-102.

6. Yehuda R, Schmeidler J, Giller EL Jr, Siever LJ, Binder-Brynes K. Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring. Am J Psychiatry 1998;155:841-843.
7. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Relationships of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. J Psychiatr Res 2001;35:261-270.
8. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. Acta Psychiatr Scand 1993;88:85-92.
9. True WR, Rice J, Eisen SA, Heath AC, Goldberg J, Lyons MJ, Nowak J. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. Arch Gen Psychiatry 1993;50:257-264.
10. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macchiardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, et al. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. Mol Psychiatry 2002;7:903-907.
11. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA 1991;266:1793-1800.
12. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. Biol Psychiatry 1996;40:368-372.
13. Young RM, Lawford BR, Noble EP, Kann B, Wilkie A, Ritchie T, et al. Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: association with the D2 dopamine receptor A1 allele. Alcohol Alcohol 2002;37:451-456.
14. Lawford BR, Mc DYR, Noble EP, Kann B, Arnold L, Rowell J, et al. D2 dopamine receptor gene polymorphism: paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:313-320.
15. Gelernter J, Southwick S, Goodson S, Morgan A, Nagy L, Charney DS. No association between D2 dopamine receptor (DRD2) 'A' system alleles, or DRD2 haplotypes, and posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1999;45:620-625.
16. Lund M, Foy D, Sipprelle C, Strachan A. The Combat Exposure Scale: a systematic assessment of trauma in the Vietnam War. J Clin Psychol 1984;40:1323-1328.
17. Lee BY, Kim Y, Yi SM, Eun HJ, Kim DI, Kim JY. A reliability and validity study of a Clinician-Administered PTSD Scale. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1999;38:514-521.
18. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville MD, US department of health education and welfare;1976. p. 218-222.
19. Rhee MK, Lee YH, Jung HY, Choi JH, Kim SH, Kim YK, et al. A standardization study of Beck Depression Inventory (II): Korean Version (K-BID): Validity. Kor J Psychopathol 1995;4:96-104.
20. Blum K, Barverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJ, Gill J, et al. Association of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with Schizoid/avoidant behaviors (SAB). Mol Psychiatry 1997;2:239-346.
21. Yasuno F, Suhara T, Sudo Y, Yamamoto M, Inoue M, Okubo Y, et al. Relation among dopamine D2 receptor binding, obesity and personality in normal human subjects. Neurosci Letter 2001;300:59-60.
22. Cloninger CR, Svrakic DM, Prybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993;50:975-990.
23. Lawford BR, Young R, Nobel EP, Kann B, Ritchie T. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. Eur Psychiatry 2006;21:180-185.
24. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allergic association of the D2 Dopamine receptor gene with receptor binding characteristics in alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1991;48:684-654.
25. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and their relationship to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. Mol Psychiatry 1999;4:290-296.
26. Projalainen T, Rinne JO, Nagren K, Leikoinen P, Anttila K, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. Mol Psychiatry 1998;3:256-260.