5-HT_{3b} 수용체의 AAG 결손형 유전형과 CYP2D6*10 유전형이 Ondansetron 치료 효과에 미치는 영향

인하대학교 의과대학 약리학교실, *마취통증의학교실, † 서울대학교 의과대학 마취과학교실

강주희 · 신혜란* · 신성호* · 박창신 · 이홍식* · 송장호* · 차영덕* · 박혜진†

Influence of 5-HT_{3b} Receptor AAG Deletion Mutation and CYP2D6*10 on the Ondansetron Treatment

Ju Hee Kang, M.D., Helen Ki Shinn, M.D.*, Sung Ho Shin, M.D.*, Chang Shin Park, M.D., Hong Sik Lee, M.D.*, Jang Ho Song, M.D.*, Young Deog Cha, M.D.*, and Hae Jin Park, M.D.†

Departments of Pharmacology, *Anesthesiology and Pan Medicine, College of Medicine, Inha University, Incheon; † Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting (PONV) are common problems in patients undergoing general anesthesia. Ondansetron is widely used for this problems. But, some patients treated with ondansetron do not respond to therapy. We hypothesized that patients with genetic variation in 5-HT_{3b} receptor and CYP2D6 gene might respond differently to ondansetron treatment.

Methods: 135 patients undergoing gynecologic surgery were given 4 mg ondansetron 15 min before extubation. The assessment of PONV was performed during < 2 hours and 2-24 hours. DNA was extracted from blood and was analyzed by using restriction fragment-length polymorphism (RFLP) and site-specific PCR.

Results: In 5-HT_{3b} AAG deletion mutation, the incidence of nausea and vomiting < 2 hr were 25% and 12.5% for wild, 23.4% and 12.2% for heteromutant. The incidence of nausea and vomiting 2-24 hr were 3.2% and 1.1% for wild, 4.9% and 2.4% for heteromutant. This showed no significant differences between two groups. In CYP2D6*10 mutation, the incidence of nausea and vomiting < 2 hr were 28.6% and 19.6% for wild, 22.8% and 8.8% for heteromutant and 23.5% and 5.9% for homomutant. The incidence of nausea and vomiting 2-24 hr were 5.4% and 1.8% for wild, 3.2% and 1.6% for heteromutant, 0% and 0% for homomutant. This showed no significant differences among three groups.

Conclusions: The incidence of PONV were not different among the genotype of CYP2D6*10 and 5HT_{3b} AAG mutation. (Korean J Anesthesiol 2006; 50: 84~9)

Key Words: CYP2D6*10, 5-HT_{3b} receptor, genetic polymorphism, ondansetron, PONV.

서 론

‘Little and big problem’라고 불리는 수술 후 오심과 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)는¹⁾ 전신 마취를 시행 받은 환자에서 매우 흔하여 발병률이 20-40%에 이르며 고위험 환자군에서는 80%까지 보고되고 있다.²⁾ PONV는 치명적이지는 않지만 전신 마취에 대한 매우 유쾌하지 못한 기억으로 남게 된다. PONV의 예방과 치료에 가장 많이

사용되는 약제는 5-hydroxytryptamine (5-HT₃)수용체 길항제로써, 이 중 국내에서는 ondansetron이 가장 흔하게 사용된다. 하지만 ondansetron의 예방적 사용에도 불구하고, Lee 등은³⁾ 부인과 수술 환자에서 12-20%가 여전히 PONV를 경험했다고 보고하였고, Kovac 등은⁴⁾ 35% 이상에서 발생했다고 보고하였다. Ondansetron 치료 실패의 원인이 아직 확실하지는 않으나, PONV의 발생 기전이 매우 복잡하여 serotonin 외에 다른 요인들이 관여하기 때문으로 생각되며, 또한 약제에 대한 반응의 개인적인 차이는 5-HT₃ 수용체나, 대사효소의 유전적 다형성(genetic polymorphism)도 기여할 것으로 생각된다. Ondansetron은 주로 CYP2D6에 의해 대사된다.⁵⁾ CYP2D6은 매우 많은 유전적 다형성이 알려져 있으며, 이에 따라 효소의 활성도가 매우 달라진다.⁶⁾ 이런 유전적 다형성은 인종적으로 매우 차이가 큰 것으로 알려져 있다.

논문접수일 : 2005년 8월 22일

책임저자 : 박혜진, 서울시 종로구 연건동 28번지

서울대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 400-711

Tel: 02-2072-3664, Fax: 02-745-5587

E-mail: anesthjin@hanmail.com

이 중 *10은 아시아 인종에서 가장 흔하여 대립유전자 발현 빈도가 중국인 50%, 일본인 45% 정도로 보고되었다.⁷⁾ *10 대립유전자(allele)는 C188T 돌연변이(mutation)로, 34번째 프롤린(proline)이 세린(serine)으로 치환되어 불안정한 효소가 형성되어 대사활성도가 감소하게 된다.⁸⁾

또한 Tremblay 등은⁹⁾ 항암치료시, 5-HT_{3b}수용체의 100-102 AAG 결손형 돌연변이(AAG deletion mutation)환자에서 ondansetron의 치료 실패율이 높다고 보고하였으나, PONV에 대해서는 아직 연구되지 않았다.

이번 연구의 목적은 수술 후 오심과 구토를 예방하기 위해 투여된 ondansetron의 반응률의 개인적 차이가, 약제의 수용체나 대사 효소의 유전적 다형성과 연관이 있는지를 알아보는 것이다.

대상 및 방법

병원 윤리 위원회의 승인 후, 미국 마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 해당하는 부인과 수술이 예정된 19-60세의 여자환자 135명을 대상으로 하였다. 모든 대상 환자에서 연구의 목적과 방법을 설명한 후 술 전에 동의를 얻었다. 환자는 수술 후 통증조절을 위해 fentanyl 정맥 통증 자가 조절을 받았다. 약물 남용의 과거력이 있거나 약물에 대한 과민반응이 있는 환자, 수술 전 24시간 이내에 구토를 하거나 진토제를 복용한 환자, 임산부, 간 질환, 신 질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 수술실에 들어오기 30분전에 midazolam 0.05 mg/kg, glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하였으며, 수술실에 도착한 후 환자의 나이, 키 몸무게, 수술 후 오심 및 구토와 멀미에 대한 과거력, 월경주기, 불안의 정도를 문진하였다. 마취 유도는 thiopental 5 mg/kg로 하였으며, vecuronium 0.1 mg/kg로 근 이완 시킨 후 기관 내 삽관을 실시하였다. 마취 유지는 산소 2 L/min, 아산화질소 2 L/min 및 enflurane 1.5-2.5 vol%로 하였고 호기말 이산화탄소의 분압이 35-40 mmHg가 되도록 조절 호흡을 통해 유지하였다. 수술 종료 15분전에 ondansetron 4 mg을 정맥 투여하였고, 정맥 자가 통증 조절 장치를 연결하였다. 수술 종료 후 glycopyrrolate 0.4 mg, pyridostigmine 20 mg으로 근 이완을 역전시킨 후 발관 하였다. 수술 중 투여된 수액량을 input으로 실혈량과 요배출량을 합하여 output으로 기록하였다. 수술 후 2시간 이내, 2-24시간의 술 후 오심과 구토, 항 구토제의 복용 유무와 VAS (visual analog scale)을 기록하였다. 연구에 참여한 모든 환자에서 3 ml의 혈액을 채취하여 EDTA가 포함된 tube에 냉장 보관 후 QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA)를 이용하여 gDNA를 추출하였다.

Table 1. Primer Sequences for Searching the CYP2D6*10 and 5HT_{3b} AAG Deletion

		CYP 2D6*10	5HT _{3b} AAG deletion
First	Sense	5'-ACC AGG CCC CTC CAC CGG-3'	5'-GGG GCT CCT CTT AGA TTA CAT TAT TC-3'
	Anti sense	10: 5'-TCT GGT AGG GGA GCC TCA GC-3'	5'-CAG ACG ATG AAT AAA AAC AAA C -3'
		10B: 5'-GTG GTG GGG CAT CCT CAG G-3'	
Second	Sense	5'-CCA TTT GGT AGT GAG GCA GGT AT-3'	Wild: 5'-CAT CAA CTG GCA AAC GGA GA-3'
			Mutant: 5'-CAT CAA CTG GCA AAC GGA GG -3'
	Anti sense	5'-CAG ACG ATG AAT AAA AAC AAAC-3'	5'-CAG ACG ATG AAT AAA AAC AAAC-3'

CYP2D6*10 (C188T) 분석방법

1차 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)은 Johansson 등의⁸⁾ 방법을 이용하였다. CYP2D7P에서 기원된 연쇄(sequence)를 증폭하기 위해 시동체(primer) 9, 10, 10B를 같이 사용하였다. 사용된 시동체의 염기서열은 Table 1과 같다. PCR 시약은 총 50μl로 구성은 g-DNA 5μl, Taq polymerase (Takara, Japan) 0.3μl (2.5μ) 5 dNTP 4μl (200 μM), 10X buffer 5μl, 증류수 35.7μl이었다. PCR 주기는 전 변성(predenaturation) 94°C 5분 후, 변성(denaturation) 94°C, 단련(annealing) 58°C, 합성(synthesis) 72°C 각 1분 씩 30 주기, 최종 연장(final elongation) 72°C 10분으로 하였다. 2차 PCR은 Merce 등의¹⁰⁾ 방법을 이용하였다. 첫 번째 PCR 산물 2μl을 다시 증폭하였다. PCR 조건은 첫 번째 PCR 조건과 동일하며 조성은 첫 번째 PCR 산물 2μl, Taq polymerase 0.3μl (2.5μ), dNTP 4μl (200μM), 10X buffer 5μl, 증류수 38.7μl이었다. 최종적으로 141 bp 의 PCR 산물이 얻어지며, 제한 효소 Hph I (New England Biolabs, Ipswich, MA)를 이용하여 자르면 T 돌연변이의 경우 121과 20 bp로 잘리게 된다. 이를 4% 정제 우무젤(agaros gel)에 전기영동하여 확인하였다.

5HT_{3b} AAG deletion mutation 분석방법

사용된 시동체는 Table 1과 같다. 1차 PCR 시약의 총 50 μl이며, 조성은 g-DNA 2μl, Taq polymerase 0.2μl (2.5 u),

dNTP 4 μ l (200 μ M), 10X buffer 5 μ l, 증류수 38.8 μ l이다.

PCR 주기는 전 변성 94°C 5분 후, 변성 94°C, 단련 55°C, 합성 72°C 각 1분, 1분, 1분 30초씩 30주기, 최종 연장 72°C 10분으로 하였다. 1차 PCR에 의해 493 bp의 DNA가 증폭된다.

2차 PCR 시약은 총 25 μ l로 첫 번째 PCR 산물 1 μ l, Taq polymerase 0.2 μ l (2.5 u), dNTP 2 μ l (200 μ M), 10X buffer 2.5 μ l, 증류수 19.4 μ l이다. 1차 PCR 산물을 각각 wild type sense와 mutant type sense를 포함한 PCR 시약과 증폭시켜, wild type sense를 첨가한 시약에서만 증폭이 되면 wild type, mutant type sense를 첨가한 시약에서만 증폭되면 mutant type, 양쪽 모두에서 증폭이 되면 heteromutant type이 된다. 제2차 PCR로 265 bp의 DNA가 증폭된다.

모든 결과는 평균 $\pm$ 표준 편차와 백분율(%)로 표시하였으며 각 군 간의 환자의 특성, 수술 시간, input (수술 중 투여된 수액량)과 output (실혈량과 소변량), VAS는 one way ANOVA를 이용하였으며, 사후 분석은 Turkey method로 하였다. PONV 과거력, 월경주기, 불안정도, 수술 후 오심과 구토 발생률, 항 구토제 사용 빈도는 Chi-square Test와 Fisher's exact test를 이용하였으며, $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 통계처리는 SPSS 11.5 for windows (SPSS Inc, USA)를 사용하였다.

Table 2. Demographic Data in CYP2D6*10 Genotype

	Wild	Heteromutant	Homomutant
% (n)	41.2 (56)	45.8 (62)	13.0 (17)
Age (yr)	40.3 $\pm$ 8.0	39.7 $\pm$ 9.7	38.0 $\pm$ 9.3
Height (cm)	157.4 $\pm$ 5.2	156.8 $\pm$ 7.4	159.3 $\pm$ 5.6
Weight (kg)	54.8 $\pm$ 10.2	59.0 $\pm$ 11.4	58.7 $\pm$ 7.7
Operation time (min)	118.2 $\pm$ 34.8	112.2 $\pm$ 44.7	133.7 $\pm$ 67.3
Input (ml)	1,379.6 $\pm$ 657.5	1,085.9 $\pm$ 523.0	1,366.7 $\pm$ 517.6
Output (ml)	503.2 $\pm$ 329.7	475.4 $\pm$ 455.1	695.3 $\pm$ 511.2
PONV Hx (%)	5 (9.2%)	4 (6.4%)	1 (5.9%)
VAS at 2hr	7.0 $\pm$ 2.4	7.3 $\pm$ 2.2	7.1 $\pm$ 1.5
VAS at 24hr	2.1 $\pm$ 2.1	1.8 $\pm$ 2.0	1.9 $\pm$ 2.3
Menstruation cycle % (n)			
0-6 day	17.9 (10)	17.7 (11)	17.6 (3)
7-17 day	30.4 (17)	30.6 (19)	29.4 (5)
> 17 day	53.7 (30)	50.1 (31)	53.0 (9)
Anxiety % (n)			
None	15.3 (9)	17.1 (9)	17.6 (3)
Mild	57.4 (32)	56.1 (36)	53.0 (9)
Moderate	27.4 (15)	26.8 (17)	29.4 (5)

결 과

대상 환자의 5HT_{3b}와 CYP2D6*10의 유전자형 군별 역학적 자료는 Table 2, 3과 같으며 각 군간 통계적 유의한 차이는 없었다. CYP2D6*10은 wild가 41.2%, 이종돌연변이가 45.8%, 동종돌연변이가 13.0%이었다 또한 5HT_{3b} AAG 결손 유전적 다형성의 빈도는 wild가 69.9%, 이종돌연변이(heteromutant)가 30.1%이었으며 동종돌연변이(homomutant)는 발견하지 못했다. CYP2D6 유전자형에 따른 수술 후 2시간, 2-24시간의 오심과 구토의 발생률은 Table 4와 같다. 동종돌연변이 군에서 수술 후 2시간 구토의 발생률은 5.9%로 wild (19.9%), 이종돌연변이(8.8%)에 비해 적었으나 통계적으로는 의의가 없었다($P = 0.18$). 또한 수술 후 2-24시간 오심의

Table 3. Demographic Data in 5HT_{3b} Genotype

	Wild	Heteromutant
% (n)	69.9 (94)	30.1 (41)
Age (yr)	39.5 $\pm$ 9.6	39.3 $\pm$ 7.8
Height (cm)	157.3 $\pm$ 6.7	157.6 $\pm$ 5.4
Weight (kg)	56.3 $\pm$ 11.2	58.6 $\pm$ 8.7
Operation time (min)	116.8 $\pm$ 43.2	118.4 $\pm$ 47.7
Input (ml)	1,173.6 $\pm$ 656.5	1,386.8 $\pm$ 595.4
Output (ml)	500.9 $\pm$ 480.6	538.4 $\pm$ 379.7
PONV Hx (%)	7 (7.4%)	3 (7.3%)
VAS at 2hr	7.5 $\pm$ 2.5	7.0 $\pm$ 2.1
VAS at 24hr	1.9 $\pm$ 2.1	2.4 $\pm$ 2.2
Menstruation cycle % (n)		
0-6 day	18.1 (17)	17.1 (7)
7-17 day	29.8 (28)	31.7 (13)
> 17 day	52.1 (49)	51.2 (21)
Anxiety % (n)		
None	15.3 (14)	17.1 (7)
Mild	57.4 (54)	56.1 (23)
Moderate	27.4 (26)	26.8 (11)

Table 4. The Incidence of PONV in CYP2D6*10 Genotype

		Wild	Heteromutant	Homomutant
PONV < 2 hr	Nausea	28.6 (16)	22.8 (14)	23.5 (4)
% (n)	Vomiting	19.6 (11)	8.8 (5)	5.9 (1)
PONV 2-24 hr	Nausea	5.4 (3)	3.2 (2)	0
% (n)	Vomiting	1.8 (1)	1.6 (1)	0

Table 5. The Incidence of PONV in 5HT_{3b} AAG Deletion Genotype

		Wild	Hetero
PONV < 2 hr % (n)	Nausea	25 (24)	23.4 (10)
	Vomiting	12.5 (12)	12.2 (5)
PONV 2-24 hr % (n)	Nausea	3.2 (3)	4.9 (2)
	Vomiting	1.1 (1)	2.4 (1)

발생률이 동종돌연변이 군에서 0%로 다른 군에 비해 작았으나(wild 5.4%, heteromutant 3.2%)로, 통계적으로 의의는 없었다($P = 0.06$). 항 구토제 사용여부는, 수술 후 2시간에서 wild가 12.5%, 이종 돌연변이가 8.8% 동종 돌연변이가 5.9% 이었고, 수술 후 2-24시간에서 wild가 2.6%, 이종돌연변이가 1.6% 동종 돌연변이가 0%였으며 군간 차이는 보이지 않았다.

5-HT_{3b} 유전자형에 따른 수술 후 2시간, 2-24시간의 오심과 구토의 발생률은 Table 5와 같으며 군간 발생률의 차이는 보이지 않았다. 항 구토제 사용여부는, 수술 후 2시간에서 wild가 11.4%, 이종 돌연변이가 7.3%였고, 수술 후 2-24시간에서 wild가 2.2%, 이종돌연변이가 2.4%였으며 군간 차이는 보이지 않았다.

CYP2D6*10의 이종 돌연변이면서 5HT_{3b} 동종 돌연변이인 환자는 3명이었으며 이 중 1명에서 수술 후 2시간에서 구역과 구토가 모두 발생하였다.

고 찰

수술 후 발생하는 구역과 구토는 발생률이 20-40%에 이르며¹¹⁾ 고위험 군에서는 80%까지 보고되는 가장 흔한 합병증 중의 하나이다.²⁾ 현재 PONV의 예방과 치료를 위해 다양한 약제들이 사용되고 있으며 이 중 5-hydroxytryptamine 수용체 길항제는 현재 가장 많이 사용되고 있다. 이들 약제는 비교적 효과가 높으며 부작용은 적다.¹²⁾ 하지만 모든 환자가 치료에 효과적으로 반응하는 것은 아니며, 약 12-20% 정도는 치료에 실패한다.³⁾ 이번 연구에서는 이런 개인별 치료 효과의 차이의 원인으로 5(-)HT₃ 수용체 길항제의 대사효소의 활성도의 차이와 수용체의 변이가 관여하는지 보고자 하였다. 또한 5(-)HT_{3b} 수용체 길항제인 tropisetron과 ondansetron은 CYP2D6에 의해 대사된다.⁵⁾ CYP2D6의 유전자는 많은 돌연변이 대립유전자가 알려져 있고, 이에 따라 효소의 활성도가 다르다.⁶⁾ 효소의 활성도에 따라 poor, intermediate, extensive, ultrarapid metabolizer로 나뉜다.¹³⁾ CYP2D6가 3개 이상 중복되어있는 환자나 CYP*2 대립유전자 환자의 경우 ultrarapid metabolizer로서 매우 빠른 대사 속도로 인하여 치료 혈중 농도에 이르지 못할 수 있으며, CYP*3,

*4 같은 결손 대립유전자 환자의 경우 효소의 활성도가 거의 없는 poor metabolizer로서 정상 용량의 약물을 사용하여도, 부작용과 독성 효과가 나타날 수 있다.¹⁴⁾ Rolf 등은¹⁵⁾ 항암 치료시 오심과 구토에서 CYP2D6에 의해 대사되는 tropisetron과 ondansetron 투여 시 ultrarapid metabolizer에서 구토와 오심의 발생률과 발생 횟수가 증가하였음을 보고하였으며, CYP2D6로만 대사되는 tropisetron의 경우 그 차이가 더 큼을 보고하였다. 또한 Keith 등은¹⁶⁾ ondansetron의 예방적 투여 시 ultrarapid metabolizer에서 구토의 발생률이 높다고 보고하였다. CYP2D6의 효소의 활성도는 인종적으로 매우 다양하다.⁸⁾ Poor metabolizer가 Caucasian의 7%에 비해 동양인에서는 1%로 드물지만,¹⁷⁾ 평균 효소 활성도는 동양인에서 서양인에 비해 더 낮아 동양인에서 항우울제의 용량이 더 적게 필요하다고 보고하였다.¹⁸⁾ 이는 CYP2D6*10 대립유전자가 동양인에서 빈도가 높기 때문이다. 이 대립유전자는 C188T 변이를 포함하고 있으며 이로 인하여 프롤린이 세린으로 치환이 일어나 불안정한 효소가 생성되어 효소의 활성도가 낮아지게 된다.⁸⁾ 실제로 Masahiro 등은¹⁹⁾ CYP2D6*10 유전형에서 Mexiletine의 제거율이 감소되어 혈중 농도가 높게 유지된다고 보고하였다. 이에 이번 연구에서 CYP2D6*10 대립유전자에 의한 ondansetron의 대사 속도 차이에 의해 치료 효과가 달라지는지 보고자 하였다. 즉 CYP2D6*10 대립유전자의 경우 효소활성도 저하에 의해 높은 혈중 농도가 유지되어 PONV의 발생률이 낮을 것을 기대하였다. 하지만 이번 연구에서 수술 후 2-24시간 오심의 발생률이 동종돌연변이 군에서 낮았으나 통계적으로는 의의가 없었다.

이것은 첫째, CYP2D6*10 대립유전자는 intermediate metabolizer로써²⁰⁾ 효소 활성도 저하 정도가 크지 않아서일 것으로 추측된다. 또한 Keith 등의¹⁶⁾ 연구에서도 poor, intermediate, extensive metabolizer 간에는 PONV의 발생률의 차이가 없었다. 둘째, ondansetron의 혈중 농도와 치료효과가 꼭 일치하지는 않는다는 것이다. ondansetron의 항구토 효과는 ondansetron의 반감기보다 3-4배 오래 지속된다.^{3,21)} 셋째, ondansetron은 부분적으로만 CYP2D6에 의해 대사되며 그 외 CYP3A4, CYP2E1, CYP1A2에 의해 대사된다.⁵⁾ 따라서 다른 대사 효소에 의해 대사 속도가 영향 받을 수 있다.

한편 Ondansetron의 수용체인 5-HT_{3b} 수용체는 미주신경 섬유와 최후야(area postrema), 편도핵(amygdala), 해마(hippocampus), 소장, 대장에 위치하며 자극될 경우 오심과 구토를 유발하게 된다.²²⁾ 5HT₃ 수용체 유전자는 염색체 11 장완의 23.1 band에 위치하며 적어도 44 kb의 연속적인 유전자 배열(continuous genomic sequence)로 구성된다. 5HT₃ 수용체는 ligand gated ion channel이며 활성화 될 경우 Na⁺과 K⁺ 같은 일가 양이온(monovalent cation)의 투과성이 증가하게 된다. 5HT₃ 수용체는 a와 b의 소단위가 있으며 homo 또는

heteropentamer을 형성한다. 체내에서의 구성은 아직 확실하지 않으며 *in vitro*에서는 hetero type이 기능을 하는 것으로 알려져 있다.

Tremblay 등은⁹⁾ 100-102 AAG 결손형 동종 돌연변이 군에서 ondansetron이나 tropisetron의 복용 후 항암 치료에 의한 오심과 구토(Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)의 발생률이 더 높다고 보고하였다. 하지만 이번 연구에서는 차이를 발견할 수 없었다. 이는 CINV와 PONV의 발생 기전의 차이에 의한 것으로 생각된다. 주로 serotonin과 substance P의 분비에 의해 유발되는 CINV와는 달리²³⁾ 수술 후 오심과 구토발생에는 신경 전달 물질이 복합적으로 작용하고 있다. 화학 수용체 방아쇠 영역에는 enkephaline, opioid, dopamine D2 수용체가, 최후아에는 opioid, dopamine D2, serotonin 수용체가, 고립로 핵에는 enkephaline, 히스타민, 무스카린성 콜린성 수용체가 존재한다. 이들 수용체에 대한 자극이 구토 중추로 전달되어 구토를 유발하게 된다.¹¹⁾

Tremblay 등의⁹⁾ 연구에서도, 242명 중 동종돌연변이는 3명(1.2%)에 불과하며, 이번 연구에서는 135명 중 동종돌연변이를 발견하지 못하였다. 동종돌연변이를 찾기 위해서는 대상수를 증가시켜야 하겠으나 ondansetron의 치료 실패율이 10% 이상임을 감안할 때³⁾ 이 돌연변이와의 관련성을 가지는 힘들 것으로 사료된다. CYP2D6*10 유전자 군별 수술 후 2시간의 구토의 발생률이 5.9-19.6%로 군 간 차이를 규명하기 위해서는($\beta = 0.80$, $\alpha = 0.05$) 약 300명의 환자수가 필요하다. 군간 차이가 적다고 결론내리기에는 개체수가 적다는 한계가 있다. 하지만 수술 후 2시간의 구역과 추가 제토제의 사용빈도와 수술 후 2-24시간의 구역과 구토, 추가 제토제 사용빈도의 군 간 차이가 미미하므로, 수술 후 2시간 구토의 발생률의 차이가 나타나더라도 의학적 의의는 적을 것으로 사료된다.

이번 연구에서는 ondansetron의 대사효소와 수용체의 유전적 다형성에 따른 치료 효과의 차이를 발견하지 못하였으나 이것은 여러 가지의 알려진 유전적 다형성 중 1-2가지에 제한된 연구였으므로, 다른 변이에 대해 조사를 하거나 새로운 다른 변이를 찾는 연구를 계속한다면 흥미로운 연구결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Kapur PA: The big "little problem" (editorial). *Anesth Analg* 1991; 73: 243-5.
2. Lopez-Olaondo L, Carrascosa F, Pueyo FJ, Monedero P, Busto N, Saez A: Combination of ondansetron and dexamethasone in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1996; 76: 835-40.
3. Lee HS, Song JH, Kim TJ, Han JU, Lim HK, Shin HL, et al: Comparison of dexamethasone and ondansetron for the prevention of nausea and vomiting using intravenous patient-controlled analgesia after gynecologic surgery. *Korean J Anesthesiol* 2004; 47: 726-31.
4. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, Kekoler LJ, Edmondson D, Baughman VL, et al: Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anesth* 1999; 11: 453-9.
5. Fischer V, Vickers AE, Heitz F, Mahadevan S, Baldeck JP, Minery P, et al: The polymorphic cytochrome P-4502D6 is involved in the metabolism of both 5-hydroxytryptamine antagonists, tropisetron and ondansetron. *Drug Metab Dispos* 1994; 22: 269-74.
6. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I: Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-95.
7. Nishida Y, Fukuda T, Yamamoto I, Azuma J: CYP2D6 genotypes in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6*10. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 567-70.
8. Johansson I, Oscarson M, Yue QY, Bertilsson L, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M: Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 452-9.
9. Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, Rosler N, Schelenz C, Possinger K, et al: Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3b receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2147-55.
10. Garcia-Barcelo M, Chow LY, Chiu HF, Wing YK, Lee DT, Lam KL, et al: Genetic analysis of the CYP2D6 locus in a Hongkong Chinese population. *Clin Chem* 2000; 46: 18-23.
11. Kovac AL: Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59: 213-43.
12. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ: Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; 87: 1277-89.
13. Blower P: 5-HT3-receptor antagonists and the cytochrome P450 system: Clinical implications. *Cancer J* 2002; 8: 405-14.
14. Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G: Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 391 (Suppl): 14-21.
15. Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, et al: Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-11.
16. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH, et al: The Impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron

- prophylaxis? *Anesthesiology* 2005; 102: 543-9.
17. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, Liu Y, Kuang TY, Liao XM, et al: Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 388-97.
18. Fukuda T, Yamamoto I, Nishida Y, Zhou Q, Ohno M, Takada K, et al: Effect of the CYP2D6*10 genotype on venlafaxine pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 450-3.
19. Otani M, Fukuda T, Naohara M, Maune H, Senda C, Yamamoto I, et al: Impact of CYP2D6*10 on mexiletine pharmacokinetics in healthy adult volunteer. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 395-9.
20. Ismail R, Teh LK, Amir J, Alwi Z, Lopez CG: Genetic polymorphism of CYP2D6 in Chinese subjects in Malaysia. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 279-84.
21. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 21-8.
22. Tyers MB, Freeman AJ: Mechanism of the anti-emetic activity of 5-HT₃ receptor antagonists. *Oncology* 1992; 49: 263-8.
23. Kaiser R, Tremblay PB, Sezer O, Possinger K, Roots I, Brockmoller J: Investigation of the association between 5-HT_{3A} receptor gene polymorphisms and efficiency of antiemetic treatment with 5-HT₃ receptor antagonists. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 271-8.