한국인에서 *OPRM1* (A118G)/*MDR1* (C3435T) 유전자 다형성과 경막외강 Morphine의 진통 작용 및 부작용과의 상관성

인하대학교 의과대학 마취통증의학교실, ¹약리학교실 의약품독성연구소, ²BK21 인하의약전문대학원 사업단

신혜란 · 김태정 · 이홍식 · 강주희^{1,2} · 한정욱 · 임현경 · 류승훈 · 송장호

The Correlation between Genetic Polymorphism of *OPRM1* (A118G) and *MDR1* (C3435T) with Analgesia and the Adverse Effects by Epidural Morphine

Helen Ki Shinn, M.D., Tae Jung Kim, M.D., Hong Sik Lee, M.D., Ju Hee Kang, M.D.^{1,2}, Jeong Uk Han, M.D., Hyun Kyoung Lim, M.D., Seung Hun Ryu, M.D., and Jang Ho Song, M.D.

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, ¹Pharmacology, Medicinal Toxicology Research Center, ²BK 21 Center for Advanced Medical Education, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Background: The effect of a single nucleotide polymorphism (SNP) of the μ -opioid receptor gene at nucleotide position 118 (*OPRM1*:118A > G) and the *MDR1* gene (exon 26: C3435T) have an influence on the interindividual variability of clinical opioid pain therapy. This study aims to evaluate the correlation among pain control and side effects of epidural morphine and these pharmacogenetic modulators.

Methods: 194 patients who were undergoing abdominal surgery were included in the study. Patients received a morphine 2 mg bolus and 2 mg/day via epidural route. The VAS score and opioid side effects were checked at postoperative 6, 24 and 48 hr. Patients were genotyped for the known SNPs of the *OPRM1* and *MDR1*.

Results: For the SNP of *OPRM1*, the mutated genotype frequency (homo-wild, heterozygous, and homo-mutants) were 36.8, 47.9 and 15.3%, respectively, and the mutated genotype frequencies for the *MDR1* SNP were 46.7, 40.2 and 13.1%, respectively. There were no significant differences in the VAS scores and side effects among the three groups of *OPRM1* and *MDR1*. Yet carriers of the mutated allele 3435 TT, CT of the *MDR1* gene showed marginally greater significant sedation effects than did non-carriers (CC) ($P = 0.065$, the OR was 1.78, 95% CI 0.98-3.24, $P = 0.059$) and also a lower incidence of analgesic usage ($P = 0.058$).

Conclusions: In our data there was a large difference in *OPRM1* SNP allele frequency for the Korean population compared to other populations. The SNP of *OPRM1* and *MDR1* genes did not have significant altered clinical morphine analgesia and side effects via the epidural route. But the SNP of *MDR1* gene is more sensitive genetic predictor of the clinical side effects (especially for sedation) and analgesic effects by opioid. (Korean J Anesthesiol 2007; 52: 16~22)

Key Words: interindividual variability, morphine, opioid, pharmacogenetic, polymorphism.

서 론

마취과 영역에서 모르핀은 단독 또는 국소마취제와의 혼합 형태로 경막외강이나 정맥 내로 투여되어 술 후 통증

조절과 만성 또는 암성 통증을 호소하는 환자들을 위해 사용되고 있다.¹⁻³⁾ 모르핀은 적은 양으로도 탁월한 진통효과를 보이는 반면 호흡억제, 진정, 구역, 구토, 요정체, 소양증, 변비 등의 부작용을 유발한다. 모르핀은 작용시간이 길며 다른 약제들과 같이 사용 시 호흡억제가 예상보다 오래 지속될 수 있고 호흡부전 등과 같은 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 환자 개인별로 모르핀의 감수성은 최대 10배까지 차이가 날 수 있는데⁴⁾ 이런 개인별 감수성 차이에는 유전적인 요인이 작용한다고 보고되고 있다.^{5,6)}

아편유사제가 작용하는 작용 부위인 μ -아편양 수용체는 *OPRM1* 유전자에 의해 코딩되는데 이 유전자의 단기염기

논문접수일 : 2006년 8월 14일

책임저자 : 송장호, 인천시 중구 신흥동 3가

인하대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 400-711

Tel: 032-890-3968, Fax: 032-881-2477

E-mail: snoguy@freechal.com

박사학위 논문임.

서열 다양성(single nucleotide polymorphism, SNP)인 *OPRM1* A118G SNP에 대한 최근까지의 연구에 의하면⁷⁾ 동종접합자 돌연변이형(homozygous-mutant type)을 가진 사람은 동종접합 자야생형(homozygous-wild type)과 이형접합자돌연변이형(heterozygous-mutant type)에 비해 술 후 통증 조절과 암성 통증 조절을 위해 더 많은 용량의 아편유사제가 요구되고,⁵⁾ 활성 morphine-6-glucuronide에 의한 축동을 유발하는데 저항적이며,^{8,9)} 구역, 구토, 호흡억제 등의 부작용 발생이 적다고 한다.^{10,11)}

P-단백질(P-glycoprotein, P-gp)을 코딩화하는 유전자인 *MDR1*은 현재까지 19개의 SNP가 알려져 있으며 네 부위에 5 종류의 돌연변이, 즉 exon1b (T-129C), exon12 (C1236T), exon21 (G2677T, G2677A), exon26 (C3435T)이 P-gp의 형성과 기능에 영향을 준다고 한다.¹²⁾ 특히 최근에 exon26이 모르핀의 약리학적 작용과 상관성이 높다고 알려져 있다.¹³⁾

상기 유전자들에 대한 연구는 효과적인 아편유사제의 선택과 용량의 결정, 그리고 부작용을 초기에 예상하게 함으로써 보다 효과적인 통증 조절을 가능케 하며 나아가 약물 효과를 사전에 예측하는데 도움이 되는 기초자료를 확보하게 해줄 것이다.^{14,15)}

본 연구의 목적은 *OPRM1* A118G SNP, *MDR1* C3435T SNP과 경막외강 모르핀의 통증조절 정도, 부작용 발생등과의 관계를 알아보고 한국인에서 이들 유전자형의 분포를 조사해 보는 데에 있다.

대상 및 방법

본원 임상실험 윤리위원회의 승인 후, 술 후 경막외강 통증조절을 시행 받을 미국 마취과학회 신체등급분류 1-2에 해당하는 개복 수술이 예정된 19에서 75세의 환자 194명을 대상으로 하였다. 출혈성 경향이 있거나, 척추나 뇌 수술 과거력, 신경학적 질환, 척추 부위 질환, 간이나 신장질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 그 외에도 한약제제, 칼슘통로차단제, 사이클로스포린, 스테로이드 등 p-glycoprotein의 활성도에 영향을 줄 수 있는 약을 복용한 자는 대상에서 제외하였다. 모든 대상 환자에서 연구의 목적과 방법을 설명한 후 술 전에 동의를 얻었다.

경막외 모르핀 투여

수술 절개부위에 가장 가까운 분절에 경막외 카테터를 거치한 다음 복막 봉합 시작 시에 국소마취제와 혼합한 0.25% bupivacaine 6 ml와 모르핀 2 mg을 경막외강으로 일시 주입한 후에 이틀 동안 국소마취제와 모르핀 4 mg을 2% mepivacaine 30 ml + 0.5% bupivacaine 20 ml + normal saline 46 ml + morphine 4 mg을 이용하여 2 mg/day의 속도로 주

Table 1. Ramsay Sedation Scale

Score	Responsiveness
1	Patient is anxious and agitated or restless, or both
2	Patient is cooperative, oriented and tranquil
3	Patient responds to commands only
4	Patient exhibits brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
5	Patient exhibits a sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
6	Patient exhibits no response

입하였다.

술 후 6시간, 하루, 이틀 후까지 VAS로 통증 점수를 측정하였다. 또한 환자의 요구에 의해 투여된 케토롤락, 트라마돌 등의 진통제의 사용 횟수를 측정하여 통증 조절 정도의 지표로 삼았다.

모르핀의 투여에 따른 부작용으로 진정, 호흡억제, 구역, 구토, 소양증 등을 모르핀 투여 6, 24, 그리고 48시간 이후에 환자를 방문하여 관찰하였다. 요저류는 요도관을 거치고 있어서 관찰하지 못하였다. 진정의 정도는 Ramsay sedation scale을 이용하여 측정하였다(Table 1). 호흡억제는 주기적으로 활력징후를 검사하여 발생유무를 관찰하였고 호흡수가 8회 이하인 경우일 때로 하였다. 청색증이 동반된 경우 venturi 마스크로 8 L/min의 산소를 투여하였다.

피험자의 유전자형 검사를 위한 DNA 추출 및 유전형 검색

DNA 추출: 본 연구의 피험자 194명으로부터 마취 중 3 ml의 혈액을 채혈하여 유전자형 검사를 위해 검체를 원심분리 후 백혈구층을 이용하여 QIAamp DNA Mini kit (Qiagen, Valencia, CA)의 blood protocol대로 genomic DNA를 추출한 후 순도(purity)를 검사하였다. Blood protocol은 다음과 같다. 검체들의 무게를 재어 균형을 맞출 수 있게 나누고 2,500 rpm에서 10분간 원심분리 하였다. 상층액인 혈청을 피펫을 이용하여 버리고 백혈구층을 남겼다. 20μl의 QIAGEN protease를 1.5 ml 미세원침관(microcentrifuge tube)의 바닥에 넣고 각 검체의 백혈구층 200μl를 채취하여 첨가하였다. Buffer AL 200μl를 첨가한 후 15초 동안 진탕하였다. 최대 용해를 위해서 10분간 56°C에서 반응(incubation)시켰다. 반응이 완료 시 간단히 원심분리하고 96%-100%의 에탄올 200μl를 첨가 후 15초간 진탕한 후 간단히 원심분리하였다. 이를 QIAamp Spin Column (2 ml Collection tube)에 가장자리가 젖지 않게 담고 13,000 rpm에서 1분간 원심분리하였다. QIAamp Spin Column을 새로운 Collection tube에 위치시킨 후 Buffer

Table 2. Primer Sequences for Searching the *MDR1* exon26 C3435T and *OPRM1* exon1 A118G Single-nucleotide Polymorphisms (SNP)

	<i>MDR1</i>	<i>OPRM1</i>
Sense	5'-TCTTTGTCQCTTTQTCCQGC-3'	5'-CCG TCA GTA CCA TGG ACA GCA GCG GTG-3'
Anti sense	5'-ACATTAGGCAGTGACTCGATGAAGGCA-3'	5'-GTT CGG ACC GCA TGG GTC GGA CAG AT-3'

AW1 500 μ l를 첨가 후 8,000 rpm하에서 1분 원심분리하였다. QIAamp Spin Column을 새로운 Collection tube에 위치시킨 후 Buffer AW2 500 μ l를 첨가 후 14,000 rpm하에서 3분, 1분 두 차례 원심분리하였다. QIAamp Spin Column을 새로운 1.5 ml microcentrifuge 튜브에 위치시키고 Collection tube를 버렸다. 이에 Buffer AE (elution) 200 μ l를 첨가 후 실온(15-25°C)에서 5분간 반응시킨 후 8,000 rpm에서 1분간 원심분리하였다. DNA의 순도를 검사하기 위해 DNA 검체 8 μ l와 DW 792 μ l를 혼합하여(즉 100배 희석) cuvette로 측정 시 A_{260}/A_{280} ratio 1.7-1.9 경우 비교적 순도가 좋은 검체임을 확인하였다.

DNA amplification by polymerase chain reaction (PCR)

중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 DNA의 증폭은 Johansson 등의 방법을 이용하였다. Sequence를 증폭하기 위해 사용한 시동체(primer)의 Table 2와 같다.

***MDR1* C3435T SNP분석:** PCR 시약은 총 25 μ l이며, 조성은 g-DNA 2 μ l, Taq polymerase (Takara, Japan) 0.1 μ l, dNTP 2 μ l (100 uM), 10 $\times$ buffer 2.5 μ l, AC D/W 17.4 μ l, 그리고 시동체(sens, antisense) 각각 0.5 μ l이었다.

PCR 조건은 전 변성(predenaturation) 94°C 5분 후, 변성(denaturation) 94°C, 단련(annealing) 56°C, 합성(synthesis) 72°C 각 30초, 30초, 1분씩 30 주기, 최종 연장(final elongation) 72°C 10분으로 하였다.

***OPRM1*-A 118G SNP 분석:** PCR 시약은 총 50 μ l로 구성은 g-DNA 2 μ l, Taq polymerase (Takara, Japan) 0.3 μ l (2.5 u), dNTP 4 μ l (200 uM), 10X buffer 5 μ l, AC D/W 36.7 μ l 그리고 시동체 각각 1 μ l이었다.

PCR 조건은 전 변성 94°C 5분 후, 변성 94°C, 단련 56°C, 합성 72°C 각 1분씩 30 주기, 최종 연장 72°C 10분으로 하였다. 성공적으로 PCR에 의해 DNA가 증폭되었는지 확인하기 위해 2% 정제 우무젤(agarose gel)에 전기영동하여 PCR 증폭산물을 확인하였다.

PCR 생산물 침전

3 M sodium acetate, PCR product, 100% 에탄올을 각각 4, 40, 100 μ l 섞은 후 -80°C 30분 반응시킨 후 4°C, 13,000 rpm, 30

Fig. 1. Detection of *MDR1* variants by PCR-RFLP method. PCR product of the homozygous mutants (TT) is not cutted by *MboI* restriction enzyme (248 bp), while that of wild type (CC) is completely cutted (248 bp and 56 bp). CC: wild type, CT: heterozygote, TT: homozygous mutant, M: 100 bp DNA ladder.

Fig. 2. Detection of *OPRM1* variants by PCR-RFLP method. PCR product of the wild type (AA) is not cutted by *MboI* restriction enzyme (154 bp), while that of homozygous mutant (GG) is completely cutted (128 bp and 26 bp). The band for 26 bp is not shown. M: 100 bp DNA ladder.

분 원심분리하여 상층액을 버린 후 형성된 pallette을 70% ethanol로 1회 세척하고 멸균 증류수에 녹인 후 제한효소 처리를 하여 37°C에서 2-3시간 반응시켰다.

제한효소 처리

***MDR1* C3435T SNP분석:** 최종적으로 얻어진 248-bp의 PCR 산물을 제한효소 *MboI* (Takara Bio Inc, Otsu, Shiga, Japan)로 처리하여 /GATC CTAG/ 부분을 자를 때 T allele이면 잘리지 않고(248 bp), C allele이면 192, 56 bp로 잘리게 된다. 이를 4% 정제 우무젤에 전기영동하여 돌연변이의 존재유무를 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) genotyping법으로 확인, 검색하였다(Fig. 1).

***OPRM1* A118G SNP 분석:** 최종적으로 154 bp의 PCR 산물이 얻어지며, 제한효소 *MboI*를 이용하여 자르면 돌연변이의 경우 G면 잘려 128과 26으로 잘리게 된다. 이를 4% 정제 우무젤에 전기영동하여 확인하였다. 각각의 154 bp (homozygote wild type), 154, 128, 26 bp (heterozygous type), 128,

26 bp (homozygous mutant type) 돌연변이의 존재유무를 PCR-RFLP genotyping법으로 검색하였다(Fig. 2).

통계분석

모든 결과는 평균 $\pm$ 표준 편차와 백분율(%)로 표시하였으며 자료의 통계처리는 SPSS program (Ver 10.2)을 이용하여 모 르핀 경막외 주입 후 술 후 6, 24, 48시간까지 *MDRI*, *OPRM1*의 유전형에 따른 VAS (0-10)는 One way ANOVA test, 추가로 투여된 진통제 및 항구토제 및 항소양제의 용량 및 횟수, 부작용(호흡억제, 소양증, 구역, 구토) 유무는 Chi-Square test를 이용하여 시행하였고, $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 각 *MDRI*, *OPRM1*의 유전자형과 변수들 간의 상관성을 보기 위해 logistic regression test를 시행하였다.

결 과

대상 환자의 *MDRI* exon26의 C3435T SNP와 *OPRM1*의 exon1 A118G SNP의 역학적 자료에서 각 유전자다형성 군

간 성별, 나이, 키, 몸무게, 체질량 지수는 유의한 차이가 없었다. 194명 중 세 차례 이상 실험을 반복하여 두 유전형 모두를 실험으로 검출할 수 있었던 경우는 182명이었고 *MDRI* exon26의 C3435T SNP는 182명, *OPRM1*의 exon1 A118G SNP는 188명에서 검출할 수 있었다. 나머지 6명은 실험적으로 유전형 결정에 실패하여 분석에서 제외하였다(Table 3, 4).

MDRI exon26의 C3435T SNP의 경우 동종접합자 야생형, 이형접합자 돌연변이, 그리고 동종접합자 돌연변이가 각각 46.7, 40.2, 13.1%이었으며 서양인에서 보고된 26, 48, 26%와 비교할 때 유의한 차이를 보였고,¹⁶⁾ 이중 mutant allele인 T allele의 발생빈도는 34%로 서양인(50%)와 중국인(47%)에서 보고된 결과와 유의한 차이를 보였다.¹⁷⁾ 반면 일본인(39%)에서의 결과와는 의미 있는 차이를 보이지 않았다.¹⁸⁾ *OPRM1*의 exon1 A118G SNP의 경우 동종접합자 야생형, 이형접합자 돌연변이, 그리고 동종접합자 돌연변이가 각각 36.8, 47.9, 15.3%이었으며 이중 mutant allele인 G allele의 발생빈도는 39.2%로 서양인(11.5%)의 보고된 결과^{19,20)} 및 중국인(25.8%)

Table 3. Demographic Data in *MDRI* Genotype

	Wild (CC)	Heterozygous-mutant (CT)	Homozygous-mutant (TT)
Number of patients (%)	85 (46.7)	73 (40.2)	24 (13.1)
Sex (M/F)	52/33	50/23	12/12
Age	54.9 $\pm$ 11.8	56.7 $\pm$ 11.6	56.5 $\pm$ 9.2
Height (cm)	161.8 $\pm$ 7.7	163.0 $\pm$ 7.2	161.0 $\pm$ 9.9
Weight (kg)	61.3 $\pm$ 10.6	63.1 $\pm$ 10.6	59.6 $\pm$ 9.3
BMI (kg/m ²)	23.4 $\pm$ 3.3	23.7 $\pm$ 3.4	23.2 $\pm$ 2.6

Values are number of patients (%) or mean $\pm$ SD. M/F: male/female, BMI: body mass index.

Table 4. Demographic Data in *OPRM1* Genotype

	Wild (AA)	Heterozygous-mutant (AG)	Homozygous-mutant (GG)
Number of patients (%)	70 (36.8)	91 (47.9)	29 (15.3)
Sex (M/F)	41/29	56/35	25/4
Age	54.2 $\pm$ 11.8	56.3 $\pm$ 10.8	59.3 $\pm$ 11.7
Height (cm)	161.0 $\pm$ 8.4	162.4 $\pm$ 7.9	164.1 $\pm$ 5.4
Weight (kg)	61.4 $\pm$ 10.5	61.7 $\pm$ 10.9	62.2 $\pm$ 8.6
BMI	23.8 $\pm$ 3.3	23.4 $\pm$ 3.4	23.1 $\pm$ 2.9

Values are number of patients (%) or mean $\pm$ SD. M/F: male/female, BMI: body mass index.

Table 5. Ethnic Differences of Allele Frequencies of the *MDRI* C3435T and the *OPRM1* A118G

Ethnicity	C3435T Alleles				A118G Alleles			
	n	C	T	Reference and P value*	n	A	G	Reference and P value*
Korean	182	0.66	0.34	From our data	188	0.61	0.39	From our data
Caucasian	537	0.50	0.50	Schaeffeler et al P < 0.0001	52	0.885	0.115	Bond et al P < 0.001
Japanese	114	0.61	0.39	Sakaeda et al P = 0.2632	34	0.515	0.485	Gelemtier et al P = 0.177
Chinese	132	0.53	0.47	Ameyaw et al P = 0.0044	191	0.742	0.258	Shi et al P < 0.001

*P values were calculated by comparing the allele frequencies of our data with those from the references.

Table 6. Pharmacodynamic Data of Postoperative 6 hrs in *MDR1* exon26 C3435T SNP

	Wild (CC) (n = 85)	Heterozygous- mutant (CT) (n = 73)	Homozygous- mutant (TT) (n = 24)
VAS resting	3.2 ± 1.5	3.3 ± 1.6	3.3 ± 1.9
dynamic	4.7 ± 1.8	4.8 ± 1.8	4.8 ± 2.0
Nausea	9 (10.5%)	10 (11.9%)	3 (12.5%)
Vomiting	3 (3.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Sedation	41 (47.7%)	47 (56.0%)	16 (66.7%)
Respiratory depression	2 (2.3%)	1 (1.2%)	0 (0%)
Itching	4 (4.7%)	4 (4.8%)	1 (4.2%)
Analgesic No.	47 (54.7%)	36 (42.9%)	10 (41.7%)

Values are mean ± SD or number of patients (%). Values in parenthesis are percentages of total number of patients showed each side effects. There are no significant differences among 3 Groups.

에서 보고된 결과와 유의한 차이를 보였고,²¹⁾ 동양인 중 일본인(48.5%)에서의 결과와는 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 3-5).²⁰⁾

술 후 6시간에 *MDR1*과 *OPRM1* 유전자 다형성에 따른 약력학적 자료에서는 각 유전자 다형성군 간에 의미 있는 차이가 나타나지 않았다(Table 6, 7). 그러나 *MDR1* exon26의 C3435T SNP의 돌연변이allele인 T를 가진 돌연변이군(TT, CT)과 야생형군(CC) 간의 유전적 다형성과 진정간의 연관성을 logistic regression test로 검사한 결과, 진정 정도에서 odd ratio 1.78(95% CI 0.98-3.24, P = 0.059)이었으며 추가 진통제 사용 빈도에서도 P value 0.058로 경계역의 유의한 차이를 보였다. *OPRM1*에서는 상관성을 보이지 않았다.

술 후 24시간, 48시간에 *MDR1*과 *OPRM1*의 각 유전자 다형성군 간의 약력학적 지표상 서로 의미 있는 차이가 나타나지 않았다.

고 찰

최근 마취통증의학은 술 후 통증과 암성 통증, 만성 통증의 치료를 넘어서 통증 조절 약물에 대한 유전적 개인차에 대한 연구로 확대되고 있다.¹⁴⁾ 약물에 대한 약동학, 약역학적 개인차에 유전적 요인이 관련한다는 연구들이 진행되고 있으며,^{15,22)} 본 연구에서도 모르핀에 의한 술 후 급성 통증 조절 정도와 부작용에 유전적 다형성이 미치는 영향에 대해 알고자 하였다.

P-gp은 transmembrane efflux를 담당하는 약물 수송체로서 많은 약제의 조직 분포를 제한하며 주로 장점막, brain

Table 7. Pharmacodynamic Data of Postoperative 6 hrs in *OPRM1* exon1 A118G SNP

	Wild (AA) (n = 70)	Heterozygous- mutant (AG) (n = 91)	Homozygous- mutant (GG) (n = 29)
VAS resting	3.2 ± 1.2	3.2 ± 1.7	3.3 ± 1.7
dynamic	4.8 ± 1.6	4.6 ± 1.9	4.8 ± 1.8
Nausea	3 (10.3%)	11 (12.2%)	8 (11.4%)
Vomiting	0 (0%)	2 (2.2%)	1 (1.4%)
Sedation	17 (58.6%)	48 (53.3%)	36 (51.4%)
Respiratory depression	0 (0%)	1 (1.1%)	2 (2.9%)
Itching	1 (3.4%)	4 (4.4%)	4 (5.7%)
Analgesic No	16 (55.2%)	39 (43.3%)	36 (51.4%)

Values are mean ± SD or number of patients (%). Values in parenthesis are percentages of total number of patients showed each side effects. There are no significant differences among 3 Groups.

choroid plexus의 epithelium (the blood-CSF barrier), brain의 blood capillary의 luminal space (blood-brain barrier), 간세포와 신장의 근위세뇨관 표면등에 존재한다.^{24,25)} 따라서 약물의 경구 투여 시 장점막에서의 흡수와 BBB를 통과하는 약제의 뇌조직의 분포에 영향을 줄 것으로 생각된다.^{25,26)}

P-gp을 coding하는 유전자인 *MDR1*은 현재까지 19개의 SNP이 알려져 있으며 네 부위에 5 종류의 돌연변이 exon1b (T-129C), exon12 (C1236T), exon21 (G2677T, G2677A), exon26 (C3435T)이 P-gp의 형성과 기능에 영향을 준다고 알려져 있다.^{12,27,28)} 특히 최근 exon26의 중요성이 알려지서,^{13,29)} 본 연구에서는 exon26의 SNP와 모르핀의 약리학적 작용과의 연관성을 알아보고자 했으며 본 연구에서의 결과는 각 유전적 다형성 간 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 술 후 6 시간 이후의 *MDR1* 유전적 다형성과 진정 작용 간의 연관성을 logistic regression으로 검사한 결과, *MDR1* exon26의 C3435T SNP의 돌연변이 allele인 T를 가진 돌연변이군(TT, CT)과 야생형군(CC)을 비교할 때 진정 정도에서 odd ratio 1.78 (95% CI 0.98-3.24, P = 0.059)이었으며 추가 주입된 진통제 사용 빈도에서도 P value 0.058로 경계역의 유의한 차이를 보였다. 또한 추가로 주입된 진통제 사용 빈도에서도 경계역의 유의한 차이를 보였다(P value = 0.058). 이는 약동학적 측면에서 돌연변이T 대립유전자가 약물의 efflux 기능을 하는 P-gp의 표현을 감소시켜 약물의 최대 steady-state 최대 혈장농도를 증가시키며 뇌혈관장벽 통과를 많이시켜 부작용의 발생을 증가시키며 반대로 C 대립유전자는 P-gp 표현을 증가시킨다는 연구들과 일치된다.³⁰⁾ 또한 다른 부작용보다는 *MDR1*과 진정 정도 사이에서 연관성이 보인 결과

를 뒷받침한다. 그러나 초기 진정 상태는 수술에 소요된 전체 시간과 사용된 흡입 마취제의 종류등을 함께 비교가 있어야 할 것이다. 또한 진정 정도가 높을 때 다른 부작용의 발생 빈도나 통증 점수에 영향이 있을 수 있는데 진정 상태가 비슷한 결과간의 비교가 이루어져야 할 것이다.

현재까지 많은 연구에서 밝혀진 *OPRM1* A118G 유전적 다형성은 아편유사제에 내성을 유발하여 더 많은 용량의 투여를 요구하며 이점으로는 부작용의 발생을 감소시키는데 영향을 미친다고 알려져 아편유사제의 임상적 사용 시 개인차를 보이는 약리유전학적 다양성의 연구에 우선적으로 다루어지고 있다.³¹⁾ 그러나 본 연구에서는 각 변이에 따른 관측 변수들이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 기존의 연구에서 정맥으로 투여된 모르핀의 용량에 비해 본 연구에서는 술 후 통증 조절을 위해 경막외강으로의 주입을 시행하였기 때문에 경막외강 모르핀의 최고 효과가 발현될 시각인 경막외강 투여 3시간 뒤에 부작용 및 통증 조절 정도를 관찰하는 것이 이상적이나 본 연구에서는 6시간 이후에 관찰을 하였으므로 3-6시간의 사이 많은 임상적 정보들을 관찰했다면 더 정확한 비교가 되었으리라 생각한다.

본 연구에서는 모르핀에 의한 통증 조절정도의 지표로 VAS로 통증 점수를 측정하였으며 추가로 투여된 비스테로이드성 소염진통제의 사용 유무로 평가지표로 사용하였으나 주관적인 지표가 아닌 모르핀 소모량을 측정할 수 있는 통증자가조절 장치의 사용으로 보다 객관적인 평가자료 획득으로 정확한 비교를 함이 추후 연구 시 보완되어야 된다고 생각된다.

OPRM1 A118G의 genotyping상 G118 allele의 빈도가 인종간 차이를 보여 서양인의 경우 11.5%, 일본인의 경우 48.5%라는 보고가 있다. 본 연구에서 한국인에서의 빈도가 39.2%로 일본인의 연구와 비슷한 비율을 보였다.

본 연구의 결과 *OPRM1*과 *MDR1*의 SNP에 대한 약물유전학 연구에서 동양인 특히 한국인에서 미흡했던 자료가 확보됨으로써 향후 한국인에서의 아편유사제에 대한 약물반응 예측자료로써 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Kwon HU, Kim SH, Lim YS, Kang PS: Postoperative analgesic effect of combined low dose intrathecal morphine and continuous epidural opioid local anesthetic mixture after lumbar laminectomy. J Korean Pain 2004; 17: 217-21.
2. Fisher RL, Lubenow TR, Liciga A, McCarthy RJ, Ivankovich HD: Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupivacaine and morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. Anesth Analg 1988; 67: 559-63.

3. Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT: Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1979; 1: 527-9.
4. Eriksson-Mjoberg M, Svensson JO, Almkvist O, Olund A, Gustafsson LL: Extradural morphine gives better pain relief than patient-controlled i.v. morphine after hysterectomy. Br J Anaesth 1997; 78: 10-6.
5. Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, et al: The 118 A > G polymorphism in the human micro-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 1232-9.
6. Lotsch J, Geisslinger G: Are mu-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? Trends Mol Med 2005; 11: 82-9.
7. Befort K, Filliol D, Decaillot FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL: A single nucleotide polymorphic mutation in the mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. J Biol Chem 2001; 276: 3130-7.
8. Lotsch J, Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G: The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. Pharmacogenetics 2002; 12: 3-9.
9. Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, et al: The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (*OPRM1*) is associated with pressure pain sensitivity in humans. J Pain 2005; 6: 159-67.
10. Romberg RR, Olofsen E, Bijl H, Taschner PE, Teppema LJ, Sarton EY, et al: Polymorphism of mu-opioid receptor gene (*OPRM1*: c.118A > G) does not protect against opioid induced respiratory depression despite reduced analgesic response. Anesthesiology 2005; 102: 522-30.
11. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, et al: Does the A118G polymorphism at the μ -opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? Anesthesiology 2002; 97: 814-9.
12. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF: Genetic polymorphisms of the human *MDR1* drug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003; 43: 285-307.
13. Tang K, Wong LP, Lee EJ, Chong SS, Lee CG: Genomic evidence for recent positive selection at the human *MDR1* gene locus. Hum Mol Genet 2004; 13: 783-97.
14. Breivik H: The future role of the anaesthesiologist in pain management. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 922-6.
15. Klepstad P, Dale O, Skorpen F, Borchgrevink PC, Kaasa S: Genetic variability and clinical efficacy of morphine. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 902-8.
16. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, et al: Frequency of C3435T polymorphism of *MDR1* gene in African people. Lancet 2001; 358: 383-4.
17. Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, et al: *MDR1* pharmacogenetics: frequency of C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. Pharmacogenetics

- 2001; 11: 217-21.
18. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al: MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res* 2001; 18: 1400-4.
19. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al: Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9608-13.
20. Gelernter J, Kranzler H, Cubells J: Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug- dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 476-83.
21. Shi J, Hui L, Xu Y, Wang F, Huang W, Hu G: Sequence variations in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) associated with human addiction to heroin. *Hum Mutat* 2002; 19: 459-60.
22. Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB: Priorities and standards in pharmacogenetic research. *Nat Genet* 2005; 37: 671-81.
23. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M: Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today* 2001; 15: 835-9.
24. Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RP: ABC of oral bioavailability: transporters as gatekeepers in the gut. *Gut* 2003; 52: 1788-95.
25. Furuno T, Landi MT, Ceroni M, Caporaso N, Bernucci I, Nappi G, et al: Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 529-34.
26. Chowbay B, Kumaraswamy S, Cheung YB, Zhou Q, Lee EJ: Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotype on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 89-95.
27. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al: Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-99.
28. Kim RB: MDR1 single nucleotide polymorphisms: multiplicity of haplotypes and functional consequences. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 425-7.
29. Goh BC, Lee SC, Wang LZ, Fan L, Guo JY, Lamba J, et al: Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3683-90.
30. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al: Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1137-43.
31. Beyer A, Koch T, Schroder H, Schulz S, Holtt V: Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu-opioid receptor. *J Neurochem* 2004; 89: 553-60.