예방의학회지 : 제 27 권 제 3 호
Korean J. of Preventive Medicine
Vol. 27, No. 3, September 1994

일부 한국인 Debrisoquine 대사분포에 대한 연구

이 명 학 · 문 화 영 · 손 명 호 · 손 석 준 · 최 진 수

전남대학교 의과대학 예방의학교실

= **Abstract** =

A Study on the Debrisoquine Metabolism in a Group of Korean Population

Myung Hak Lee, Hwa Young Moon, Myung Ho Son,
Seok Joon Sohn, Jin Su Choi

Department of Preventive Medicine, Chonnam University Medical School

The genetically determined ability to metabolize debrisoquine (DBR) is related to risk of lung cancer and DBR hydroxylation exhibits wide inter-individual variation.

In this study, 100 korean adults were tested for their ability to metabolize DBR. The DBR metabolic phenotype were determined by metabolic ratio (MR, DBR / 4-HDBR) which is the percent dose excreted as unchanged DBR divided by the percent dose excreted as 4-hydroxydebrisoquine (4-HDBR) in a aliquot of an eight hour urine sample, after 10mg DBR test dose administration. Analysis was performed on a capillary gas chromatograph fitted with electron capture detector.

The results were as follows;

1. Geometric mean of DBR MR was 0.32 in male, 0.27 in female, 0.30 in total and the distribution of log (MR) was seemed to follow normal distribution.
2. Metabolic ratio of DBR was higher in non-smoker and non-drinker than in smoker and drinker without any statistically significant difference.
3. None of personal factors was significantly related to DBR MR except age.
4. The DBR metabolic phenotype was extensive metabolizer (EM) 93, intermediate metabolizer (IM) 7 by traditional method and EM 98, IM 3 by Caporaso's method. The poor metabolizer (PM) phenotype was not found by either method.
5. Maximal expected PM phenotype was 0.36% by traditional method and 0.04% by Caporaso's method.

Key words : metabolic ratio, pharmacogenetics, hardy-weinberg, debrisoquine

서 론

'누구는 평생 담배를 피웠어도 90세까지 살고 누구는 담배를 전혀 안피웠는데도 폐암에 걸려 빨리 죽더라'라는 말을 종종 듣는 경우가 있다. 만성퇴행성 질환의 예방사업은 이러한 점에서 어려운 때가 많으며, 전염성 질환은 그 병원체가 대체로 명확하고 환경요인도 비교적 용이한데 반해 만성퇴행성 질환은 절대적인 발생요인이 존재하는 경우가 극히 적다는 점 때문에 효과적인 보건사업을 펼치는데 힘이 들게 된다.

흡연의 경우도 마찬가지로 흡연은 폐암의 주요원인으로 널리 받아들여지고 있으나 흡연자의 소수만이 폐암으로 진단된다는 임상적 관찰은 그 많은 부분이 개인의 감수성 차이에 의한 것으로 해석되어지고 있다(Fraumeni, 1975; Mulvihill, 1976). 이와같은 현상은 외인성물질(xenobiotics)에 대한 개체의 대사능의 차이로 설명이 가능해지며(Harris, 1989) 이러한 가설은 가족이나 쌍생아를 대상으로 한 연구(Tokuhata와 Lilienfeld, 1963; Jotshy 등, 1977; Elston 등, 1986)와 여러 세포유전학 및 분자연구(Whang-peng 등, 1982; Naytor 등, 1987; Brauch 등, 1987)에서 폐암의 원인에 유전적 소인의 역할을 중시한 일치된 결과를 보아도 성립될 수 있다.

한편 1976년 Idled이 폐암환자들은 고혈압치료약물인 debrisoquine(DBR)의 체내 대사가 대조군에 비해 늦은 사람의 비율이 더 높다고 보고한 이래 약물대사와 암에 대한 역학적 관계를 고려한 여러 약물대사의 유전학에 근거한 다형성(polymorphism)에 관한 많은 생화학역학적 연구와 유전약리학적 연구가 행해졌다(Perera, 1978; Breimer, 1983; Vessell과 Penno, 1983; Tucker 등, 1986; Schulte, 1988; Vineis와 Caporaso, 1991). 이러한 암과 약물대사와의 관련성에 대한 연구는 공중보건, 암예방, 암의 조기발견 및 발암기전의 이해 등에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. 그러나 현재는 개인의 debrisoquine 대사속도가 유전학적으로 다르다는 것이 알려지면서 폐암에 대해 debrisoquine 대사성 표현형(metabolic phenotype)이 폐암 감수성과 강한 연관성 있는 것으로 알려져 있다(Caporaso 등, 1989; Caporaso 등, 1990; Caporaso 등, 1991; Nebert, 1991).

DBR의 대사능력과 폐암발생의 위험도의 연관성에 대한 생물학적 근거로는 다음의 이론이 제시되고 있다. 즉 DBR은 신속대사형(extensive metabolizer, EM)인 경우 CYP 2D6 유전자에 의해 지연대사형(poor metabolizer, PM)보다 10~200배 정도 빨리 수산화(hydroxylation)가 진행되고 CYP 2D6 효소는 중추신경계에서 강력한 유독환경물질 및 식이물질의 대사청소(metabolic clearance)를 수행한다. 따라서 체내에 들어간 유해한 환경의 유독물질은 그 대사과정의 지연으로 계속 축적될 수 있는데 실제 DBR의 PM 표현형과 파킨슨병(Parkinson's disease)간의 연관성 등 신경계 독성의 증가에 대한 보고가 있다(Barbeau 등, 1985; Poirier 등, 1987; Nebert, 1991). 그러나 폐암발생은 이와는 반대로 설명된다. 즉 흡연을 대표적으로 하는 환경중의 발암물질은 거의가 발암전구물질(procarcinogen) 형태로 존재하며 이 흡입된 발암전구물질이 체내에서 발암물질로 활성화되는 속도가 빠를수록 발암물질의 작용이 크며 반대로 활성화되는 속도가 늦을수록 발암전구물질의 발암성이 나타나지 않고 전구물질상태 그대로 배출될 확률이 높다는 것이다. DBR의 대사비(metabolic ratio; MR)은 이러한 발암전구물질의 활성화율(activation rate)과 정(positive)의 상관이 있다는 것이 이러한 연구들의 이론적 배경이 되고 있다(Nebert, 1991; Caporaso 등, 1991).

따라서 위와같은 보고에 비추어 저자는 아직 보고가 없는 우리나라 사람들을 대상으로 debrisoquine의 대사형분포형태를 제시하고 향후 폐암환자-대조군 연구 등과 같은 제반 연구에 기초자료를 제공하고 암에 대한 대사역학적 연구방법의 도입가능성을 시험코자 본 연구를 시도하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상자의 선정

본 연구는 1993년 3월부터 동년 6월까지 근로복지공사 순천병원에 입원한 환자중 급성질환 또는 상해로 인하여 수술을 받은 환자와 일부 내과적 치료를 받는 환자를 대상으로 하였다. DBR은 간장에서 DBR 대사효소인 p450dbl에 의해 대사되어 신장으로 배설되며 대사가 신장기능의 영향을 받지 않지만(Breimer et al., 1983) 연구대상자를 결정하기 위해 간단한 설문을 시행하여서 암환자, 중앙집중치료실 환자, 혈압이상자 및 경구약물투여 불능자 등은 대상에서 제외하고, 간장이나 신장기능이 장해가 있다고 의심되는 SGOT, SGPT치 이상군과 BUN, Creatinine치 이상군도 제외하였다. 또한 15세이하군과 80세 이상군은 대사장해를 염두에 두고 제외하였으며 본인이 거부한 경우도 대상에서 제외하여 총 100명을 최종 선정하였다.

2. 설문조사

연구에 적절하다고 판단된 연구대상자는 자체 개발한 설문지로 면접조사를 실시하여 필요한 정보를 획득하였다. 설문은 총 20개 문항으로 병원 입원 환자를 대상으로 한 사전조사를 거쳐 확정하였으며 설문의 구성은 인구사회학적 변수에 흡연력, 음주력, 과거질병력, 직업력 등을 포함시켰고 임상검사소견은 병력기록지를 통하여 획득하였다. 설문의 기록은 직접방식으로 시행하였다.

3. Debrisoquine 투여 및 시료채취

대상자에게 본 연구의 목적과 경과를 설명하여 환자로부터 승락을 받아 시료채취 전일 저녁식사 후 2시간이 지난후에 배뇨를 마치고 debrisoquine 10 mg을 경구투여하였으며 투여후 8시간 동안의 뇨를 도뇨관을 통하여 수집하였다(Green-Gallo 등, 1992). 경구투여한 DBR은 Roche 회사로부터 제공된 DBR sulfate였다.

수집된 뇨는 전량을 측정한 후 100ml 정도를 질산(HNO_3) 액으로 전처치한 BOD병에 분주 실험실로 운송하여 냉장 보관하였다. 시험은 Idle 등(1979)의 방법에 의해 길이 12Cm의 나선유전 시험관에 시료 100 μl를 넣고 toluene($C_6H_5CH_3$) 1 ml와 hexafluoro-acetylacetone($C_5H_2F_6O_2$) 50 μl를 유도체 시약으로 가한 후 유전(有栓)시험관을 100℃에서 1시간 동안 가열하여 실온에 방치 냉각시켰다. 냉각을 확인한 후 과다한 hexafluoro-acetylacetone을 가수분해 하기 위해 3N-Sodium hydroxide(NaOH) 5 ml를 더한 후 이어 2 ml toluene을 추가하여 교반 혼합 하였다. 분리를 위해 수분동안 방치한 후 가스크로마토그라프로 뇨중 배설된 debrisoquine과 대사물인 4-hydroxydebrisoquine(4-HDBR)를 분리된 상층액으로 부터 측정하였다.

시료의 처치과정을 도시하면 다음과 같다.

To 100 μl urine
add 1 ml of toluene
50 μl of hexafluoro-acetylacetone
↓ heating at 100℃ for 1 hr
Cool to room temperature
add 5ml of 3N-sodium hydroxide
2 ml of toluene
↓ mix with vortex mixer
Allow several minutes
save organic layer
↓
Analysis with Gas Chromatography.

4. 측정방법

사용된 Gas chromatography system의 분석조건은 다음과 같다.

Model : Model No. 5890; H-P(USA)
Detector : Electron Capture Detector(ECD)
Column : 30m DB-5 fused silica capillary column with a film thickness of 25 μm

Temperature : Injector 270℃
Detector 300℃
Oven heat at 150℃ for 1 minute and increasing 5℃/min to 220℃
Split ratio : 10:1
Carrier gas : N_2 30 ml/min
Record speed : 0.2 inch/min
Sample size injected : 2 μl

시료중의 debrisoquine 및 4-hydroxy debrisoquine 농도는 다음 식에 따라 계산하였으며

$$\text{DBR and 4HDBR concentration in sample} = \frac{\text{peak height of sample portion in sample}}{\text{peak height of DBR and 4HDBR in standard}}$$

Debrisoquine과 4-hydroxydebrisoquine의 retention time은 각각 5.2, 7.7분이었다. 표준화를 위해 사용된 4-HDBR는 Roche 회사로부터 제공받은 4-HDBR sulfate를 표준적량하여 1 ppm과 2 ppm을 이용하였다.

5. 자료분석

Debrisoquine의 대사성 표현형은 뇨중 배출된 DBR을 4-hydroxy-debrisoquine량으로 나눈 대사비(metabolic ratio; MR = DBR/4-HDBR)로 계산하여 결정하였으며, 대사비에 따라 대사형은 신속대사형(extensive metabolizer, EM), 중간대사형(intermediate metabolizer, IM), 지연대사형(poor metabolizer, PM)으로 구분하였다. 구분점은 전통적인 방법에 의해 EM은 1미만, IM은 1 이상 12.6미만, PM은 12.6이상으로 하였으나, Hardy-Weinberg 평형에 더 적합하다고 제안된 Caporaso 등(1989)의 방법에 의해 EM과 IM은 대사비 1.93, PM과 IM은 대사비 20.8로도 검토하였다.

DBR의 대사비 분포는 평균, 범위, 100분위수로 관찰하였고 성별, 연령별 분포의 특성과 흡연력과 음주력에 따른 분포를 보았다. 또한 logMR과 연령, 성별, 흡연, 음주와의 관계를 Spearman's rank correlation coefficient로 검증하였고 PM 표현형의 유전자 발현 확률의 예측은 Mendeliam trait의 두 genetic factors의 binal distribution에 의한 Hardy-Weinberg equilibrium에 의한 계산 p^2, 2pq, q^2의 확률로 계산하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

연구대상자 100명은 남자 53명, 여자 47명으로 구성되었으며 10대 여자를 제외하고는 10부터 70대까지 비교적 고르게 분포하였다. 이들의 흡연력은 여자의 경우 흡연자는 없었으며 남자는 53명중 36명(67.9%)이 흡연하고 있는 것으로 나타났으며 음주상태는 남자 대상자중 39명이(73.6%)이 음주를 하는 것으로 나타났다(Table 1).

2. 성별, 연령별 DBR의 대사비

가스크로마토그라피법에 의해 검출된 DBR 및 4-HDBR를 나타낸 것이며, 표준시료로 정량한 무대사 배출된 DBR의 비율을 4-HDBR 배출량의 비율로 나누어 계산한 성별 대사비이다(Table 2).

대사비는 남녀공히 0.4미만이 60.4%, 70.2%로 가장 많았으며 그 다음으로 0.4이상, 0.8미만이 26.4%, 17.0%였다.

남자에서의 평균 대사비는 0.46으로 여자의 0.39보다 높았으나 유의한 차이는 없었으며 전체 대상자의 평균대사비는 0.42였다. 남·여에서 대사비의 중앙값, 범위와 제1 및 제3사분위수는 (Table 3)과 같다.

3. 음주 및 흡연 유무에 따른 DBR 대사비의 기하평균

남자에서 음주 및 흡연 유무에 따른 DBR 대사비의 기하평균은(Table 4)와 같다.

음주자 39명의 기하평균는 0.287로 비음주자 14명의 기하평균 0.302보다 다소 낮았으나 유의

Table 1. General characteristics of subjects

	Male	Female	Total
	N(%)	N(%)	N(%)
Age			
~19	5 (9.4)	1 (2.1)	6 (6.0)
20~29	5 (9.4)	12 (25.5)	17 (17.0)
30~39	7 (13.2)	6 (12.8)	13 (13.0)
40~49	4 (7.6)	7 (14.9)	11 (11.0)
50~59	14 (26.4)	8 (17.0)	22 (22.0)
60~69	12 (22.7)	9 (19.2)	21 (21.0)
70~	6 (11.3)	4 (8.5)	10 (10.0)
Smoking habit			
Smoking	36 (67.9)	–	36 (36.0)
Non-Smoking	17 (32.1)	47 (100.0)	64 (64.0)
Drinking habit			
Drinking	39 (73.6)	–	39 (39.0)
Non-Drinking	14 (16.4)	47 (100.0)	61 (61.0)
Total	54 (100.0)	47 (100.0)	100 (100.0)

Table 2. Distribution of metabolic ratio*

Sex	Male	Female	Total
Ratio	N(%)	N(%)	N(%)
~0.4	32 (60.4)	33 (70.2)	65 (65.0)
0.4~0.8	14 (26.4)	8 (17.0)	22 (22.0)
0.8~1.2	5 (9.4)	3 (6.4)	8 (8.0)
1.2~1.6	–	2 (4.3)	2 (2.0)
1.6~2.0	–	1 (2.1)	1 (1.0)
2.0~3.2	2 (3.8)	–	2 (2.0)
Total	53 (100.0)	47 (100.0)	100 (100.0)

* Metabolic ratio (MR) is the percent dose excreted as unchanged debrisoquine divided by the percent dose excreted as 4-hydroxydebrisoquine

Table 3. Descriptive statistics of MR value

	N	Mean (SD)	GM*	Min	Max	Median	1st quartile	3rd quartile
Male	53	0.46 (0.55)	0.32	0.06	3.07	0.30	0.18	0.52
Female	47	0.39 (0.36)	0.27	0.04	1.70	0.27	0.15	0.49
Total		0.42 (0.47)	0.30	0.04	3.07	0.27	0.16	0.51

* GM : geometric mean

Table 4. Geometric mean value of MR ratio by smoking and drinking state in male

	Yes	No
	Mean (SD)	Mean (SD)
Drinking	0.287 (0.271)	0.302 (0.281)
Smoking	0.294 (0.244)	0.297 (0.250)

Table 5. Correlation coefficient (r) between various study parameters and log metabolic ratio

Variable	r	P value
Age	0.238	0.017
Sex	−0.100	0.303
Smoking	−0.005	0.952
Drinking	−0.031	0.721

한 차이는 없었으며, 흡연자 36명의 기하평균은 0.294로 비흡연자 0.297과 비슷하였다.

4. DBR의 logMR치와 일반적 특성과의 상관관계

DBR의 logMR치와 연령, 흡연여부, 음주여부 등 일반적 특성과의 상관관계를 Sperman's correlation coeffient를 이용하여 상관계수를 구한 바 (Table 5)와 같았다.

연령은 DBR 대사비와 0.238로 유의한 순상관을 보였으며 ($P < 0.05$), 흡연 및 음주와 성별은 상관계수가 각각 −0.005, −0.031, −0.100으로 상관이 없거나 또는 역상관을 보였다.

5. DBR 대사 표현형

DBR 대사비를 Quasi-Newton optimization 방법에 따른 전통적 방식에 의해 1과 12.6을 구분점으로 표현형을 구분한 바 신속대사형은 남자 50명(94.3%), 여자 43명(91.5%)이었으며 중간대사형은 남자 3명, 여자 4명이었고 지연대사형은 없었다. 또한 Caporaso 등의 새로운 방식에 의해 1.93, 20.8을 구분점으로 구분한 바 남자에서 EM형은 51명으로 96.2%를 차지하고 IM형이 2명이었으나 여자에서는 47명 모두 EM형이었다 (Table 6).

6. PM 표현형의 유전자 발현확률의 예측

DBR 대사 표현 중 PM형의 유전자 예측 발현율을 구한 바 전통적 방식에 의한 PM 발현 기대치는 0.13%였으며, 95% 신뢰구간에 의한 IM 최대치는 0.121이었고, 최대 예측 PM 발현율은 0.36%였다. Caporaso 방식에 의한 PM 발현기대치는 0.01%였으며, 95% 신뢰구간에 의한 IM 최대치는 0.038, PM 최대예측치는 0.04%였다 (Table7).

고 찰

캐나다와 유럽 등에서 항고혈압제로 사용되는 β-adrenergic blocker인 debrisoquine (DBR)은

Table 6. Distribution of MR type by traditional and new metabolic phenotype categorization No. (%)

Method of Classification		Male (n = 53)	Female (n = 47)	Total (n = 100)
Traditional	EM*	50 (94.3)	43 (91.5)	93 (93.0)
	IM**	3 (5.7)	4 (8.5)	7 (7.0)
Caporaso	EM	51 (96.2)	47 (100.0)	98 (98.0)
	IM	2 (3.8)	0	2 (2.0)

* EM − Extensive metabolizer
** IM − Intermediate metabolizer

Table 7. Expected probability of PM metabolic phenotype by genotype

	Observed N	PM expected	95% Max IM	Max GM	Max PM phenotype expected
Traditional	7	0.13%	0.121	0.061	0.36%
Caporaso	2	0.01%	0.038	0.019	0.04%

Mahgoub 등(1977)이 체내대사속도가 개체별로 크게 차이가 난다고 언급한 이래 1984년 Ayesh 등이 debrisoquine의 산화대사의 표현형질의 차이가 폐암에 대한 감수성과 밀접한 연관이 있다고 보고하여 암에대한 유전적 감수성에 대한 생물화학적 지표로서의 사용 가능성이 인지되었다.

유전약물학(pharmacogenetics)은 이러한 약물대사의 유전학적 차이를 규명하기 위한 분야로 많은 인체의 질환이 유전약물학적인 부분을 지니고 있어 이에 대한 많은 연구가 행해지고 있는데 말라리아 예방을 위한 primaquine 투여후나 Glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍자에서 fava bean 투여 후 나타나는 용혈성 빈혈과 같은 부분은 고전적 지식에 속하며 현재는 결핵치료제로서 INH 복용군에서 발생되는 말초신경염 등과 같은 100여종 이상의 유전약물학적 이상이 알려져 있다(Caporaso 등, 1991).

한편 이들중 현재 암과의 관련성이 논의되고 있는 약물대사의 유전학에 근거한 다형성은 방광암과 직업적으로 관련이 있는 N-acetyltransferase (NAT), 폐암과 관련이 있는 aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH), 폐암과 관련이 있는 debrisoquine (DBR) hydroxylase의 세 종류가 보고되고 있는데 (Nebert, 1980; Caporaso 등, 1991) 이러한 관련성은 화학적 발암물질을 대사하기 위한 개인의 대사능력에 좌우될 가능성으로 보고있다(Harris, 1989).

DBR은 유전적 원인에 따른 비정상적 약물반응의 이해를 위한 원형(Prototype)으로 간주되며 특히 DBR의 대사속도 혹은 대사능력이 폐암 발생의 위험도와 관계가 깊다는 것 때문에 특별한 주목을 받고 있다. 체내에서 DBR은 cytochrome P450 효소계에의해 대사되는데 cytochrome P450 효소계는 20여종 이상의 유전자계로 구성되어 생체의 각종 산화대사(oxidative metabolism)에 관여한다. 즉, 이 효소계의 단종산화효소(mono oxygenase)들은 각종 steroids, fatty acids, prostaglandins, amines, leukotrienes, phermones와 이외에도 수많은 약물 및 화학적 발암물질, 기타 환경오염물질의 대사에 작용한다(Nebert와 Gonzalez, 1987; Miners 등, 1989; Schuster, 1989; Nebert, 1991).

체내에서 DBR은 이 cytochrome P450 효소계 중 소위 'CYP2D6 Panel'에 의하여 4-hydroxylation을 통해 대사되고 이 대사과정은 개인차가 매우 심한데 특히 대사의 지연장애는 상염색체성 열성유전(autosomal recessive inheritance)한다는 보고가 있다(Evans 등, 1980; Nebert와 Gonzalez, 1987). 또한 분자생물학적 연구에 의하면 DBR 대사의 지연장애를 보이는 사람의 약 70% 정도는 이러한 CYP2D6 유전자 중에 염기(base) 한 분자가 첨가되어 기능을 상실한 경우이거나 혹은 CYP2D6 유전자 전체가 결손된 경우이고, 나머지 30%는 20여종 이상의 각종 유전자의 여러가지 변이가 혼합된 형태라고 알려져 있다(Skoda 등, 1988; Nebert, 1991).

한편 DBR에 대한 대사능력의 표현은 주로 약물 투여후 8시간 동안에 뇨중 배설된 DBR과 4-Hydroxy DBR의 비로 표시하게 되는데, DBR/4-HDBR의 비가 1 미만이면 신속대사형(EM), 1

과 12.6 사이는 중간대사형(IM), 12.6 이상이면 지연대사형(PM)으로 구분하는 것이 보통이나 Caporaso 등은 이러한 전통적인 구별 방법보다 1.93과 20.8을 구분점으로 하는 것이 각각의 표현형분포를 구분하는데 더 효과적이라고 제안하였다(Breimer, 1983; Caporaso 등, 1989). 따라서 본 논문에서는 이러한 두가지 방법 모두를 적용하여 그 분포를 검토하여 보았다.

DBR의 대사표현형이 폐암발생의 위험도와 관련이 있을 것이라는 가설은 전술한 Ayesh 등(1984)이 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive lung disease, COPD) 환자를 대조군으로 한 환자-대조군 연구에서 폐암환자군이 대조군에 비해 EM의 구성비가 높고 PM의 구성비가 낮다고 하여 그 연관성을 제시한 이래 Caporaso 등(1989)은 재분석을 통하여 이를 입증하였으며, Roots 등(1988)은 50세미만의 연령군에서, Law 등(1989)은 건강인을 대조군으로 한 연구에서 이를 확인하였다. 그러나 Speirs 등(1990)은 폐암감수성 지표로서 DBR의 표현형의 타당도는 낮다고 보고하였고, Duche 등(1991)도 유의한 연관성이 없는 것으로 보고하고 있다. 또한 폐암과의 관련성 이외에도 Benitez 등(1991)은 기관지원성암종(bronchogenic carcinoma)과, Benitez 등(1990)은 방광암과의 관련성을 보고하기도 하였으며, Idle (1989)은 발칸지역에 많은 발칸지방성신증(Balkan endemic nephropathy)이 DBR대사능력과 관계가 있다고 하였다.

그러나 이들 연구는 가능한 혼란변수에 대한 정보부족, 대상자의 제한, 표현형을 인식하는데 사용된 방법이 상이하다는 점, 표본에 대한 불완전한 기술 및 대부분의 연구가 병원환자를 중심으로 한 환자-대조군 연구라는 문제점을 지니고 있으며(Caporaso, 1991) 또한 암과 관련하여 원인적 요인이 되려면 어떤 폭로나 소인이 질병의 발병초기에 선행되어야 하는데 유전적 다형성과 관련된 대사형태의 경우에도 시간상의 선행성(temporal precedence)이란 PM 또는 EM 상태는 질병자체로 인한 영향을 받지 않는다는 증거가 있다는 것을 의미하므로 표현형과 암과의 관련성에 대한 이러한 가설을 증명하기 위해서는 가계연구, 전향적연구, 암에서 회복된 환자의 대사형에 변화가 없다는 임상연구 및 대사표현형의 질병경과와의 연관성 연구 등이 행해져야 할 것으로 지적되고 있다(Caporaso, 1991). 현재까지 알려진 DBR과 암 발생과의 연관성을 요약하면 멘델유전을 하며 주로 폐암과 관련이 있고 중정도의 강한 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다(Caporaso 등, 1991).

본 연구의 대상은 지역사회 건강 구성원이 아닌 병원입원환자로 대상이 제한되었으나 대사비는 산술평균이 남자에서 0.46, 여자에서 0.39, 전체적으로 0.42를 나타내었고 기하평균은 남자 0.32, 여자 0.27, 전체 0.30으로 대사정규분포를 보였다. 이는 Caporaso 등(1990)의 연구에서 흑인-백인 대조군의 대사비의 자연대수 분포가 삼산분포(trimodal distribution)를 하는 것과는 차이를 보였다. 그러나 음주 및 흡연여부와 DBR 대사비는 유의한 차이를 보이지 않아 Caporaso 등(1990)의 보고와 일치 하였으며, DBR 대사비와 연령간에 유의한 상관($r=0.237$)을 나타낸 것도 Caporaso 등(1990)의 상관계수 0.28과 일치한 결과를 보였다. 그러나 Caporaso 등(1990)이 대조군에서 폐기능 및 흡연량, 음주량과 DBR 대사비와 상관관계를 본 결과 FEV_1(forced expiratory volume in 1 second)/FVC(forced vital capacity)을 제외하고는 유의한 상관을 보이지 않아 본 연구와 큰 차이가 없는 것으로 해석되어 지지만 향후 추가연구에서는 이와같은 변수의 추가가 고려되어져야 할 것으로 사료된다.

DBR 대사비를 대사표현형으로 분류시 예측분포는 삼산분포(trimodal)로 기술되나 본 연구에서는 분명하지 않았으며, DBR 대사비를 Quasi-Newton optimization 방법에 따른 전통적 방식에 의해 MR치 1과 12.6으로 구분한 바 EM형은 남자에서 94.3%, 여자에서 91.5%, 전체 93.0%였

으며 나머지가 IM형을 보였다. 또한 Caporaso 등(1989)의 새로운 방법에 의해 MR치 1.93, 20.8을 구분점으로 하여 구분한바 남자에서 EM형이 96.2%, 여자에서는 모두 EM형이었으며, 남자에서 2명만이 IM형을 보였다.

따라서 PM형은 나타나지 않아 Caporaso 등(1989)의 EM, IM, PM의 곡선비가 50%, 40%, 10%라는 분석결과와 차이를 보였다. DBR의 대사표현은 종족에 따라 크게 다른 것으로 보고되고 있는데 Caucasian에서는 PM이 전체인구의 4.5~6.8%로 보고되고 있다(Peart 등, 1986; Bertilsson 등, 1992; Kiivet 등, 1993). 또한 African에서는 이보다 약간 많아 7.1% 정도로 보고되고 있으나(Woolhouse 등, 1985) 보고에 따라 0%에서 19%까지로 차이가 많으며(Iyun 등, 1986; Sommer 등, 1988) Asian에서는 Malays 2.1%(Lee 등, 1988), 중국 1.01%(Bertillson 등, 1992), 일본 0%(Nakamura 등, 1985)로 보고되고 있다. 따라서 우리나라에서는 일본의 보고와 유사한 결과를 보이고 있는 것으로 사료되는데 이러한 종족적인 차이는 유전인자 CYP2D6에 따른 차이로 보여지나(Wang 등, 1993) 이에 대해서는 보다 폭넓은 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 DBR을 사용 대사표현형으로 암에 대한 대사역학적 연구방법의 도입을 제시한 보고로 그동안 metoprolol을 사용하여 혈장대사비를 관찰한 Sohn 등(1992)의 연구와 metoprolol을 이용 한국인의 표현형을 제시한 Sohn 등(1991)의 보고는 있었으나 폐암과의 연관성이 제시된 DBR을 이용한 연구보고는 없었다. 그러나 향후 Caporaso 등(1989a)의 고위험군에서 DBR 표현형의 비교위험도가 4배라는 보고 등과 위험추정 모델에서 개인적 감수성을 간과하고 있는 현재의 역학적 모델의 제한점(Shields, 1993)을 받아들여 보다 광범위한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 분석 대상군이 적다는 점이다. 병원 입원환자를 대상으로 대상군이 적어 결과를 확대해석하기에는 어려운 점이 있으나 향후 지역사회 건강인과 고위험군을 대상으로한 추가 연구가 수행된다면 본 연구결과가 비교해석될 수 있을 것으로 사료된다. 둘째, 설문조사 과정에서 information bias가 개입될 가능성이 있다는 것으로 특히 여성의 경우 실제 흡연율이 과소 평가되었을 가능성이 있다. 셋째, 대상자의 제한에 보다 폭넓은 배제가 없었다는 점이다. 향후 표현형 분류에 영향을 주는 화학요법 치료여부, 방사선 치료여부, 최근의 마취경험 및 quinidine 치료여부 등이 조사시 선행되어 이에 근거한 배제가 있어야 될 것으로 보인다.

결 론

본 연구는 폐암의 개인적 감수성과 연관이 있다고 알려진 debrisoquine(DBR)의 체내 대사 속도의 분포를 100명의 한국인(남자 53명, 여자 47명)에서 측정한 것이다. DBR의 대사능력은 10 mg의 DBR 경구투여 후 8시간의 뇨중 DBR과 그 대사산물인 4-hydroxydebrisoquine(4-HDBR)의 비로 표시하였다. 실험실적 측정은 전자포획 검지기 가스크로마토그라피(GC-ECD)를 이용 분석하였으며 결과는 다음과 같다.

1. DBR 대사비의 기하평균은 남자 0.32, 여자 0.27, 전체 0.30이었으며 DBR의 대사비는 대수정규분포와 비슷한 분포를 하였다.
2. 음주 및 흡연여부에 따른 DBR 대사비는 비흡연자와 비음주자에서 약간 높았으나 유의한 차이는 없었다.
3. DBR 대사비는 연령과 유의한 순상관을 보였으나($P < 0.05$), 성별, 흡연 및 음주와는 상관이 없거나 또는 역상관을 보였다.
4. 대상자 100명의 DBR 대사표현형을 전통적 방법에 의해 구분하면 신속대사형(extensive metabolizer, EM) 93명, 중간대사형(Intermediate metabolizer, IM) 7명이었으며, Caporaso 방법에 의하면 신속대사형 98명, 중간대사형 2명이었으며, 양 방법 모두에서 지연대사형(poor

metabolizer, PM)은 발견되지 않았다.

5. 지연대사형 표현형의 유전자 발현(95% CI) 최대 예측치는 전통적 방법에 의하면 0.36%, Caporaso 방법에 의하면 0.04% 였다.

참 고 문 헌

최삼섭외 52인. 예방의학과 공중보건. 서울, 계축문화사, *1992;379-381*

Ayesh R, Idle J, Ritchie JC, Crothers MJ, Jetzel MR. *Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. Nature 1984;312:169-170*

Barbeau A, Cloutier T, Doirier J, et al. *Ecogenetics of parkinson's disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. Lancet 1985;1213-1216*

Benitez J, Ladero JM, Fernandez-Gundin MJ, Llerena A, et al. *Polymorphic oxidation of debrisoquine in bladder cancer. Ann Med 1990;22:157-160*

Benitez J, Ladero JM, Jara C, Carillo JA, et al. *Polymorphic oxidation of debrisoquine in lung cancer patients. Eur J Cancer 1991;27:158-161*

Bertilsson L, Lou Y, Du Y, Liu Y, et al. *Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenytoin. Clin Pharmacol Ther 1992;51:388-397*

Brauch H, Johnson B, Hovis J, et al. *Molecular analysis of the short arm of chromosome 3 in small cell and non small cell carcinoma of the lung. N Engl J Med 1987;317:1109-1113*

Breimer DD, et al. *Interindividual variations in drug disposition-clinical implications and methods of investigation. Clin Pharmacogenet 1983;8:371-377*

Caporaso N, Hayes RB, Dosemeci M, et al. *Lung cancer risk, occupational exposure, and the debrisoquine metabolic phenotype. Cancer research 1989;49:3675-3679*

Caporaso N, Landi MT, Vieneis P. *Relevance of metabolic polymorphisms to human carcinogenesis: evaluation of epidemiologic evidence. Phermacogenetics 1991;1:4-19*

Caporaso N, Tucker MA, Hoover RN, et al. *Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype. JNCI 1990;82:1264-1271*

Caporaso N, Williams L, Bale S, et al. *The distribution of debrisoquine metabolic phenotypes and implications for the suggested association with lung cancer risk. Genetic Epidemiology 1989;6:517-524*

Duche JC, Joanne C, Barre J, de Cremoux H, et al. *Lack of relationship between the polymorphism of debrisoquine oxidation and lung cancer. Br J Clin Pharmac 1991;31:533-536*

Elston RA, Chen VW, et al. *Increased familial risk of cancer. JNCI 1986;76:217-222*

Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. *A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. J Med Genet 1980;17:102-105*

Fraumeni JF Jr. *Respiratory carcinogen: An epidemiologic appraisal. JNCI 1975;55:1039-1046*

Green-Gallo, LA, Buivys DDDM, Fisher KL, et al. *A protocol for the safe administration of debrisoquine in biochemical epidemiologic research protocols for hospitalized patients. Cancer 1992;68:206-210*

Harris CC. *Interindividual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DAN repair. Carcinogenesis 1989;10:1563-1566*

Idle J. *Cytochrome P450 IID phenotypes and human cancer risk. Cancer detection and prevention 1989;14(2):275-280*

Idle JR, Mahgoub A, Angelo MM, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. *The metabolism of [^{14}C]-debrisoquine in man. Br J Clin Pharmacol 1979;7:257-266*

Jotshy SK, Cooper RA, Rowley PT. *Alveolar cell carcinoma in identical twins. Ann Intern Med 1977;87:447-450*

Iyun AO, Lennard MS, Tucher GT, Woods HF. *Metoprolol and debrisoquin metabolism in Nigerians: Lack of evidence for polymorphic oxidation. Clin Pharmacol Ther 1986;40(4):387-394*

Kiivet RA, Svensson JO, Bertilsson L, Sjoqvist F. *Polypmorphism of debrisoquine and mephenytoin hydroxylation among Estonians. Pharmacol Toxicol 1993;72(2):113-115*

Law MR, Hetzel MR, Idle JR. *Debrisoquine metabolism and genetic predisposition to lung cancer. Br J Cancer 1989;59:686-687*

Lee EJ, Nam YP, Hee GN. *Oxidation phenotyping in Chinese and Malay populations. Clin Exp Pharmacol Physiol 1988;15(11):889-891*

Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. *Polymorphic hydroxlation of debrisoquine in man. Lancet 1977;11:584-586*

Miners J, Birkett DJ, Drew D, McManus M. *Microsomes and drug oxidations. London, Taylor and Francis, 1989; 1-412*

Mulvihill JJ. *Host factors in human lung tumors: An example of ecogenetics in oncology. JNCI 1976; 53: 3-7*

Nakamura K, Goto F, Ray WA, et al. *Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin hydroxylation between Japanese and Cauca sian populations. Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 402-408*

Naytor SL, Johnson BE, Minna JD, et al. *Loss of heterozygosity of chromosome 3p markers in small cell lung cancer. Nature 1987; 329: 451-454*

Nebert DW. *Pharmacogenetics: an approach to understanding chemical and biologic aspects of cancer. JNCI 1980; 64: 1279-1290*

Nebert DW. *Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk. Mutation Research 1991; 247: 267-281*

Nebert DW, Gonzalez FJ. *P450 genes: structure, evolution and regulation. Annu Rev Biochem 1987; 56: 945-993*

Peart GF, Boutagy J, Shenfield GM. *Debrisoquine oxidation in an Australian population. Br J Pharmacol 1986; 21: 465-471*

Perera FP. *Molecular cancer epidemiology: a new tool in cancer prevention. JNCI 1978; 78: 887-898*

Poirier J, Roy M, Campanella G, Paris S. *Debrisoquine metabolism in parkinsonian patients treated with antihistamine drugs. Lancet 1987; 386-390*

Roots I, Drakoulis N, Ploch M, Heinemeyer G, et al. *Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. Klin Wochenschr 1988; 66: 87-97*

Schulte PA. *Methodologic issues in the use of biologic markers in epidemiologic research. Amer J Epidem 1988; 126: 1006-1016*

Schuster I. *Cytochrome P450: Biochemistry and biophysics. London, Taylor and Francis, 1989; 1-902*

Shields PG. *Inherited factors and environmental exposures in cancer risk. J Occup Med 1993; 35(1): 34-41*

Skoda RC, Gonzalez FJ, Demierre A, Meyer UA. *Identification of two mutant alleles of the hyman cytochrome P450HDI gene associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other druge. Proc. Natl Acad. Ser 1988; 85: 5240-5243*

Sohn DR, Kusaka M, Shin SG, Jang IJ, et al. *Utility of one-point (3-hour postdose) plasma metabolic ratio as a phenotyping tetst using metoprolol in two east Asian populations. Ther Drug Monit 1992; 14(3): 184-189*

Sohn DR, Shin SG, Park CW, Kusaka M, et al. *Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population: comparison woth native Japanese and Chinese populations. Br J Clin Pharmacol 1991; 32(4): 504-507*

Sommers DK, Moncrieff J, Avenant J. *Polymorphism of the 4-hydroxylation of debrisoquine in the San Bushmen of southern Africa. Hum Toxicol 1988; 7(3): 273-276*

Speirs CJ, Murray S, Davies DS, Biotamabadeje AF, Boobis AR. *Debrisoquine oxidation phenotype and susceptibility to lung cancer. Br J Clin Pharm 1990; 29: 101-109*

Tokuhata GK, Lilienfeld AM. *Familial aggregation of lung cancer among hospital patients. Public Health Rep 1963; 78: 277-283*

Tucker CT. Jackson PR, Lennard MS, Woods HF. *The detection of polymorphic drug oxidation-some theoretical and practical aspects. In: Ethnic Differences in Reactions to Drugs and Xenobiotics. New York, Alan R. Liss Inc., 1986; 413-424*

Vesell ES, Penno MB. *Assessment of methods to identlfy sources of interindividual pharmacokinetic variations. Clin Pharmacokin 1983; 8: 378-409*

Vineis P, Capornso N. *The analysis of restriction fragment length polymorphism markers in human cancer : an epidemiological perspective. Int J Cancer 1991, 47: 26-30*

Wang S, Huang J, Lai M, Liu B, Lai M. *Molecular basis of genetic variation in debrisoquin hydroxylation in Chinese subjects: Polymorphism in RFLP and DNA sequence of C(Y)P2D6. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 410-418*

Whang-Peng J, Bunn PA, Kao-shan CS, et al. *A nonrandom chromosomal abnormality in human small cell lung cancer. Cancer Genet cytogenet 1982; 6: 119-134*

Woolhouse NM, Eichelbaum M, Oates NS, Idle JR, Smith RL. *Dissociation of co-regulatory control of debrisoquin/phenformin and sparteine oxidation in Ghannaians. Clin Pharmacol Ther 1985; 37(5): 512-521*