

덱스트로메토르판에 대한 한국인의 표현형 및 유전자형 분석

정희선[#] · 양원경 · 최화경 · 양영근 · 한은영 · 정운계* · 유영찬

국립과학수사연구소, *인하대학교 의과대학

(Received December 1, 2002; Revised April 11, 2002)

Metabolic Phenotyping and Genotype of Dextromethorphan in Korean

Hee Sun Chung[#], Won Kyung Yang, Hwa Kyung Choi, Young Keun Yang,
Eun Young Han, Wun Kye Chung* and Young Chan Yoo

National Institute of Scientific Investigation, Seoul, 158-707, Korea

*School of Medicine, Inha University, Inchon, 402-751, Korea

Abstract — The abuse of dextromethorphan has been prevalent for 15 years in Korea and its fatal cases were reported even though it has proved to be very safe. In this study, to investigate the safety and tolerance assessment of dextromethorphan, the metabolic phenotyping and genotype of dextromethorphan were studied. After a single 30 mg of dextromethorphan oral administration to 74 volunteers, concentration of dextromethorphan and its metabolites, dextrorphan, hydroxymorphinan and methoxymorphinan were measured in urine which collected during 8hrs after the drug administration. CYP2D6 phenotype was determined from the ratio of dextromethorphan to dextrorphan. GC/MS was used to quantify dextromethorphan and its metabolites. For genotyping, mutant alleles of the CYP2D6 gene were identified. 24 subjects (32.4%) were homozygous for CYP2D6*10B, 29 subjects (39.2%) were heterozygous for this allele, while in 21 subjects (28.4%) no exon 1 mutation could be found. The frequency of CYP2D6*10B-allele containing the 188C T mutation was 54% of total subjects studied.

Keywords □ drug abuse, dextromethorphan, dextrorphan, CYP2D6 phenotype, genotype

우리나라에서 약물남용 패턴의 커다란 특징은 법적으로 규제 받지 않는 보통 약의 남용이다. 그 중 덱스트로메토르판(이하 DMP)의 남용은 80년대 후반부터 현재까지 계속적으로 남용되고 있어, 국립과학수사연구소에 의뢰되는 약물남용자의 수도 감소되지 않고 있는 실정이다.¹⁾ DMP는 안전한 약물로 분류되나 과량남용에 의해 구토, 졸음, 운동실조, 정신병, 과민성 행동, 정신억압증상 및 환각 증상등의 부작용이 보고되어 있으며, 청소년층에서 환각작용을 얻기 위한 목적으로 남용되고 있다.²⁾ DMP는 적은 용량에서는 억제작용이나 인락감등이 나타나지 않지만 하루 600 mg 이상의 고용량을 복용하면 phencyclidine과 비슷한 효과가 나타난다고 보고되어 있고, 다량의 DMP(250~1,500 mg) 복용은 황홀감과 환상을 초래하며 의식작성 및 운동도 증가를 초래하고, 장기간 사용하다가 갑자기 중지하면 불면, 불편감 등 금단증상을 초래할 수 있다고 보고되어 있다.³⁾ DMP

의 남용은 1980년대 후반 미국의 Pennsylvania 청소년들이 남용하는 것이 발견된 사례가 보고되어 있는데, 일반적으로 알콜이 함유된 기침약을 복용하는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁵⁾ 또한 1980년 대 DMP 다량 복용으로 인한 사망사례가 보고되면서 스웨덴에서는 처방약으로 재분류하게 하는 계기가 되었다.⁶⁾ 우리나라에서는 DMP가 특이하게 계속 남용되고 있는데 대부분이 정체를 과량 복용하며, 과량복용에 의한 사망사고도 보고되어 있다.⁷⁻⁸⁾ DMP의 남용정도는 1997년 국립과학수사연구소에 의뢰된 소변에서 검출된 비규제 약물 중 35%를 차지하였으며, 1998년에 검출된 비규제 약물중 40%, 2000년에 34%로 그 남용이 지속적으로 진행되고 있다.¹⁾

이와 같은 남용패턴을 볼 때, DMP에 대한 특징적인 선호도가 우리나라 사람들에게만 있는 것인지, 이 약물에 의한 의존성이 특이적으로 한국인에게만 생길 수 있는 것인가 하는 문제가 제기되고 있다. 그러나 이 약물은 안전하다고 알려져 있기 때문에, 남용가능성 및 의존성 발현여부 등에 대한 연구가 진행된 것이 없고, 치료량 범위에서 체내동태에 대한 연구만이 있을 뿐이다.⁹⁻¹⁰⁾ 따라서 본 연구에서는 DMP의 체내동태를 검토하고, 약동력학

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-2600-4930 (팩스) 02-2600-4939

parameter를 구함으로써 약동력학을 이해하고자 하였다. 또한 poor metabolizer에게 나타날 독성문제등을 예상하기 위해 우리나라 보통사람들을 대상으로 DMP에 대한 polymorphism을 살펴보았다. 즉 자원자 74명에게 일정량의 DMP를 투여한 후 소변을 채취하여 소변중 DMP 및 대사체인 텍스트로르판(이하 DOP)의 함량을 측정한 다음 배설비율을 비교하여 phenotyping을 보았다. 또한 이들 자원자들의 혈액에서 genotyping을 실시하여, genotyping 결과와 phenotyping 결과를 비교하여 poor metabolizer를 미리 예측할 수 있는 시험법을 확립하고자 하였다. 이러한 데이터는 미래에 나타날 독성문제등을 예측하게되어 약물남용자의 치료에 중요한 정보를 제공하게 될 것이다.

실험방법

시약 및 기기

텍스트로메토르판, 텍스트로르판, 메톡시몰피난, 하이드록시몰피난은 Sigma회사에서 구입하였고, 브롬화수소산텍스트로메토르판은 한국 로슈사에서 제공받아 사용하였다.

GC/MS는 HP 5972 MSD를 사용하였는데 본 분석에 사용한 컬럼은 DB-5 MS 0.25 mm×15 m이었고 컬럼온도는 100°C에서 1분간 머무르고 260°C까지 10분간 program시켰으며, transferline의 온도는 270°C, electron energy는 70 eV, emission current는 0.25A이었다.

약물복용

나이가 24세-54세 사이인 건강한 성인 남자 62명과 여자 12명의 자원자에 대하여 약물 복용 전 12시간 동안 절식하고 오전 9시에 15 mg의 브롬화수소산 텍스트로메토르판(한국 로슈사의 러미나정) 2정을 물 200 mL와 같이 경구로 복용후 4시간 동안 아무 것도 먹지 않게 하였다.

소변채취

사람에서 DMP의 배설패턴 및 약동력학을 보기위해 약물투여 8시간 까지는 2시간 간격으로 소변을 채취하였으며, 그후 24시간 까지는 3-4회 채취하고, 72시간까지 12시간 간격으로 소변을 채취하였다. 약동력학 데이터는 Winnonlin(Pharsight corporation, North Carolina, U.S.A, 1998) 프로그램에 의해 산출하였다.

Phenotyping 실험에는 약물투여 8시간까지 채취한 소변이 사용되었다.

소변 실험방법

소변 적당량(약 1-2 mL)을 취해 NaOH 알칼리성에서 에칠아세테이트로 DMP 및 유리형 대사체를 추출하였다. 모약물 및 유리형 대사체를 추출하고 남은 소변에 d-HCl을 수방울 넣고 중성

으로 한 뒤 0.1M Sodium acetate-citric acid buffer(pH 5)에 녹인 β -glucuronidase(3000 unit/mL)을 mL당 2 mL 씩 넣고 37°C 수욕상에서 흔들어주면서 16시간 동안 반응시켰다. 이렇게 포함된 대사체를 효소분해하고 알카리성으로 한 뒤 에칠아세테이트로 추출하였다. 이들 추출물은 농축하여 각각 GC/MS로 정량하였으며, 각 유리형 대사체와 포함된 대사체의 농도를 합하여 총 대사체의 양을 계산하였다.

Genotyping(유전자형)

자원자의 혈액 일정량을 취하여 CYP2D6ch를 이용한 genotyping을 실시하였다.

실험결과 및 고찰

DMP의 소변중 배설

사람에서 DMP의 대사과정은 O-demethylation에 의해 DOP가 생성되며, N-demethylation에 의해 3-메톡시몰피난이 생성되고, 3-메톡시몰피난(3-MM)에서 다시 3-하이드록시몰피난(3-HM)으로 대사된 후 포함체가 형성되어 소변으로 배설되게 된다. 그 중 DOP는 활성 대사체이기 때문에 이로 인해 DMP의 작용이 증대되는 것으로 보고되고 있다.⁹⁻¹⁰⁾ 본 실험에서는 DMP와 유리형 및 총 DOP의 양을 측정하였는데, 본 실험 조건에서 DMP과 DOP를 비롯한 다른 대사체가 양호하게 분리되었다. 소변중 배설되는 DMP의 함량을 측정하기 위해 작성한 검량선은 R^2 의 값이 0.9982로 양호한 직선성이 보여졌다.

시간에 따른 소변에서 DMP의 농도변화는 약물투여 0~6시간 이내에 채취한 소변에서 최대 배설치가 보여진 후 급격히 감소하였으며, 약물투여후 24시간과 48시간 사이에서 농도변화는 거의 없었다. 그러나 72시간 후 채취한 소변에서도 DMP가 검출되었다. 시간경과에 따른 소변중 약물 축적량을 보기 위해 약물 투여후 24시간 까지 배설되는 DMP의 축적량을 본 결과(Fig. 1), 자원자 4명에서 약물투여 15시간까지는 그 양이 급격히 증가하

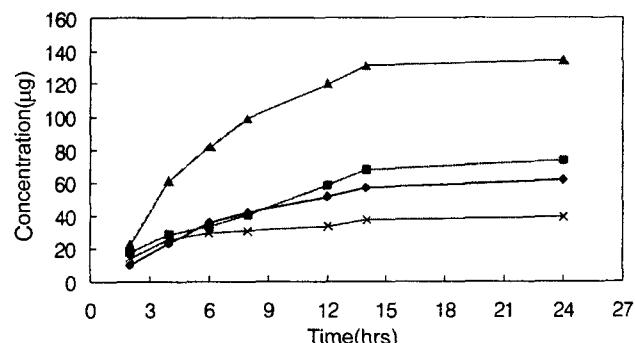


Fig. 1 – Cumulative amounts of dextromethorphan in four volunteer's urine collected for 24hr.

Table I – Metabolic parameters of dextromethorphan

	Extensive metabolizer	
number of subjects	62	12
sex	male	female
age	24-54	24-54
body weight(kg)	55-80	45-57
metabolic ratio	0.01-0.22	0.02-0.11
urinary recovery of DMP(%)	0.06-3.34	0.24-2.56
urinary recovery of DOP(%)	2.70-32.21	3.00-26.51

였으나 그 후 부터는 배설량이 크게 증가되지 않았다. 또한 이들에 대해 Winnonlin 프로그램에 의해 소변 중 DMP의 최대 배설율을 산할 때 최대 배설 시간 범위인 1.0에서 3.0 hr 사이에서 6.6~19.0이었고, DMP의 excretion rate constant는 0.056/hr이 며, 반감기는 6.58 hr이었다. 따라서 DMP가 사람 체내에서 95%¹²⁾ 배설되는 시간은 반감기의 4-5배에 해당하는 26.3~32.9 hr임을 계산 할 수 있었다.

DMP의 polymorphism

Polymerism을 보기 위해 지원자 74명을 모집하였다. 이들은 62명의 남자와 12명의 여자 지원자로 구성되었으며, Table I에서 보듯이 나이는 24~54세 범위였고, 몸무게는 45~80 kg 범위로 모두 건강한 사람들이었다.

DMF를 DOP로 변화시키는 O-demethylation에 작용하는 약물 대사 효소인 cytochrome P4502D6(CYP2D6)는 다양한 유전적 polymorphism을 보이고 있으며, 현재 약 70개 정도의 다른 allele들이 확인되어 있다. 이들 각 allele에 대한 CYP2D6의 효소 활성이 결정되어 있기 때문에, 이들에 대한 확인만으로 poor, intermediate, extensive 또는 ultra-extensive metabolizer 인지를 결정할 수 있다.¹¹⁻¹²⁾ 약물의 대사와 관련된 유전적 polymorphism을 나타내는 것으로 알려진 CYP2D6에 의해 대사되는 약물은 30개 이상이 알려져 있는데 남용되는 약물 중 CYP2D6에 의해 대사되는 것은 codeine, dihydrocodeine, methamphetamine, hydrocodone, methylene dioxymethamphetamine, phencyclidine 등이 알려져 있다. 이들 남용약물은 특정 유전자의 polymorphism 때문에 대사가 잘 안될 경우 genotoxic한 영향이 발생할 수 있어 CYP2D6에 결함이 있다면 개개인에 미칠 부작용이 증대되게 되게 된다.¹¹⁻¹³⁾ 따라서 특이하게 DMP가 남용되는 현실에서 DMP를 남용하는 사람들 중에 이 약물에 대한 대사가 잘 되지 않아 부작용이 크게 나타날 수 있는 사람들이 어느 정도에 이를 것인가를 알아볼 필요성이 요구되어 본 실험을 실시하게 되었다. CYP2D6의 phenotyping은 DMP 복용 후 소변 중 DMP와 DOP의 비율에 따라 어떤 형태의 metabolizer 인지를 결정할 수 있게 된다. 따라서 본 실험에서는 Nagai의 방법¹³⁾과 같이 DMP에 대한 DOP의 비율을 일반적으로 phenotyping을 결정하는 시간인

8시간내의 비율을 취해 실험에 적용하였다.

CYP2D6의 polymorphism을 조사하기 위해 소변에서 DMP의 양과 그 대사물인 DOP를 구한 후 metabolic ratio(DMP/DOP)를 계산한 결과는 남자 62명에서 metabolic ratio는 0.01~0.22, 여자 12명의 경우는 0.02~0.11 범위로 조사된 모든 지원자의 metabolic ratio가 antimode인 0.3보다 작아 모두 extensive metabolizer임을 알 수 있었다(Table I). 또한 DOP는 UDP-glucuronyltransferase에 의해 glucuronylation 된 DOP(gDOP)가 되므로 glucuronylation 되지 않은 DOP(fDOP)와 DMP간의 metabolic ratio를 구하였다. 그 결과 DMP/fDOP의 경우 metabolic ratio의 antimode는 5이나 본 실험에서 모든 지원자는 그 비가 5 이하로 fDOP와 DMP와의 metabolic ratio만으로도 CYP2D6의 polymorphism을 구할 수 있어 모든 지원자가 extensive metabolizer임을 알 수 있었다. CYP2D6에 결함이 있으면 phenotype^a poor metabolizer가 되는데 이 비율은 인종에 따라 그 비율이 큰 차이를 보인다. 즉 유럽과 미국인의 경우는 약 3.9~10%가 poor metabolizer로 알려져 있고¹¹⁻¹³⁾ 동양 사람의 경우는 백인에 비해 그 비도가 낮아 없던지 또는 2.4%가 가장 높은 것으로 보고되어 있다.¹³⁻¹⁹⁾ 같은 동양 사람의 경우에도 중국 사람 100명 이상을 대상으로 실험한 결과 0.8~1.6%,¹⁴⁻¹⁵⁾ 일본 사람의 경우는 0~2.4%,^{13,16-17)} 한국 사람은 0~0.5%로 보고되어¹⁸⁻¹⁹⁾ 동양인 사이에도 차이를 보이는데 이는 probe drug^a 다르고, 대상인원이 다르기 때문에 설명될 수 있다. 지금 까지 한국 사람들을 대상으로 한 polymorphism은 연구가 많지 않아 네브리소킨¹⁸⁾ 및 메토프로톨¹⁹⁾을 probe drug으로 사용하여 발표한 연구가 있을 뿐이었으므로 본 실험에서 남용이 문제가 되는 DMP를 이용하여 phenotyping을 진행한 결과가 유용하게 쓰일 것으로 생각된다.

남녀 지원자의 소변 중 DMP 배설의 차이

본 실험에서 62명의 남자 지원자의 소변을 8시간 동안 채취한 소변에서 측정한 DMP의 양은 17.5~1002.6 μg, 3MM은 0.0~81.5 μg, 총 3-HM의 양은 127.5~4205.9 μg, 총 DOP 양은 818.3~9663.1 μg 이었다. 이들 양을 투여량에 대한 비율로 볼 때 DMP는 0.06~3.34%, 3-MM은 0~0.27%, 3-HM은 0.42~14.02%, 총 DOP는 2.7~32.21%였다. 즉 8시간 내에 배설되는 총 DMP와 대사체의 양은 투여량의 3.2~49.8% 범위이었다. 여자 지원자 12명에 대한 실험 결과는 DMP의 양은 71.5~767.2 μg, 3MM은 3.9~51.9 μg, 총 3-HM의 양은 506.2~5250.0 μg, 총 DOP 양은 899.4~7951.9 μg 이었다. 이들 양을 투여량에 대한 비율로 볼 때 DMP는 0.24~2.56%, 3-MM은 0.01~0.17%, 3-HM은 0.40~17.50%, 총 DOP는 3.00~26.51%로 총 배설량은 투여량의 3.68~46.73% 범위였다. 소변 중 배설되는 DMP와 유리형 및 포함형의 DOP, 3-HM, 3-MM의 양을 남여 지원자별로 나누

Table II – Urinary excretion of dextromethorphan and its metabolites in male and female volunteers collected for first 8hrs

Gender	DMP		3MM		3HM		t-DOP	
	μg	recovery (%)	μg	recovery (%)	μg	recovery (%)	μg	recovery (%)
Male (N=62)	132.5 ± 158.1	0.4 ± 0.5	19.3 ± 17.7	0.1 ± 0.1	1537.8 ± 1021.8	5.1 ± 3.4	3379.3 ± 11.3	11.3 ± 5.8
Female (N=12)	198.9 ± 194.8	0.6 ± 0.6	19.1 ± 13.5	0.1 ± 0.0	2495.3 ± 1590.1	8.3 ± 5.3	4001.8 ± 2022.4	13.3 ± 6.7

DMP; dextromethorphan, 3 MM; méthoxymorphinan, 3 HM; hydroxymorphinan, t-DOP; total dextrorphan, DOP; dextrorphan. The value is Mean ± SD.

어 정리한 결과는 Table II와 같이 커다란 차이는 보여지지 않았고, 단지 DOP의 양과 3-HM의 양은 여자 지원자에게서 더 많았으나 유의성 있는 차이는 보여지지 않았다. 이는 DOP가 DMP와 마찬가지로 active하다는 점을 고려하면 여성에게서 DMP의 작용이 더 오래 지속될 수 있음을 의미하는 것으로 생각 할 수 있어 DMP의 작용에 sex difference가 있다는 많은 학자들의 보고²⁰⁾와 관련해서 생각할 수는 있으나, 다른 대사체와의 상관관계 등에 대해 좀더 연구해 보아야 할 것으로 생각된다.

소변에서 DMP의 배설량을 측정한 다른 보고⁹⁻¹⁰⁾에 따르면 사람에서 DMP는 투여량의 72%가 34시간 이내에 배설되고, 유리형의 대사체는 10~12시간 이내에 배설이 그치고, 그 후로는 주로 포합체의 형태로 배설되었다고 하였다. 일반적으로 DMP의 대사 및 배설에 인종차가 있어 일본 사람에서는 3-HM의 생성이 유럽사람보다 큰 것으로 보고되어 있는데¹³⁾ 본 실험에서는 여자 지원자에서 3-HM의 양이 월등히 남자지원자에 비해 많은 것으로 보아 3-HM의 배설에는 인종 차와 더불어 남녀 성차도 있는 것으로 생각되어 진다.

또한 DMP 및 그 대사체의 배설량은 metabolic polymorphism에 크게 좌우되어 poor metabolizer의 경우는 DMP의 배설량이 10배정도 크고, DOP의 배설량은 10배정도 적은 것으로 보고되어¹²⁾ 대사체의 배설량이 polymorphism에 의한 개체차에 중요한 인자로 작용함을 알 수 있다.

DMP에 의한 Genotyping

DMP의 polymorphism은 효소의 활성을 측정하는 것과 더불어 poor metabolizer에게 내성이 나타나는지를 추정하는 것도 중요한 의미를 갖게 된다. 우리나라에서 처럼 과량의 DMP를 복용하는 경우 poor metabolizer에게 나타나는 독성의 정도가 다를 것이며, 아무리 안전역이 넓다고 하여도 상용량의 30~40배를 복용한다면 안전을 보장받을 수 없을 것이므로 본 실험에서는 phenotyping과 더불어 DMP의 대사 효소인 CYP2D6에 대한 genotyping을 동시에 측정하여 그 결과를 비교하였다.

본 연구에서는 모든 지원자들이 phenotyping 결과 extensive metabolizer로 나타났으므로, genotyping은 동양인에게서 가장 많이 나타나는 CYP2D6*10 즉, CYP2D6 gene의 exon 1에 나타나는 C188→T mutation을 allele-specific PCR로 수행하였다.

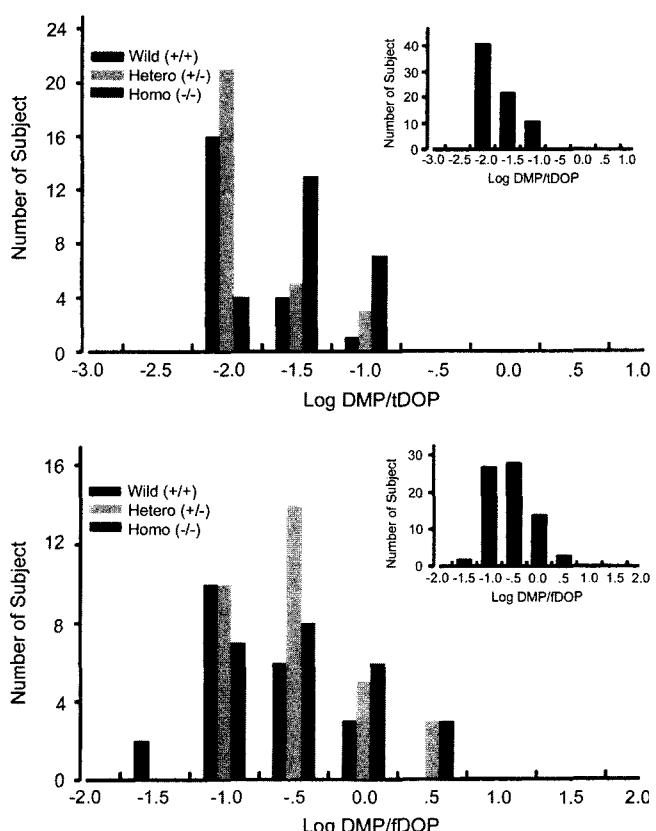


Fig. 2 – Distribution of the logDMP/tDOP (A and B) and the logDMP/fDOP (C and D) for O-demethylation in 74 subjects. Graph A and C : Distribution of the DMP metabolic ratio in the three genotype groups related to CYP2D6*10 alleles identified by allele specific PCR for the C188 → T mutation.

이 결과 총 74명 중 21명에서 CYP2D6*10의 mutation이 확인되지 않았고(+/+ 28.4%), 53명에서 mutation이 나타났다(Fig. 2, Fig. 3). 이 중 29명은 heterozygous(+/-, 39.2%)로 24명은 homozygous mutation(-/-, 32.4%)으로 확인이 되었다. 즉 전체 지원자 중 CYP2D6*10의 특이 mutation인 C188→T mutation의 allele frequency가 54%로 이는 이전 Roh 등²²⁾이 발표한 한국인에 대한 CYP2D6 genotyping에서 allele frequency가 51%라는 결과와 유사한 결과를 보였다. Wild type(+/+)인 경우는 metabolic ratio가 작고, homozygous mutation(-/-)가 전체적인 metabolic ratio가 크게 나타남으로 CYP2D6*10 mutation의 경

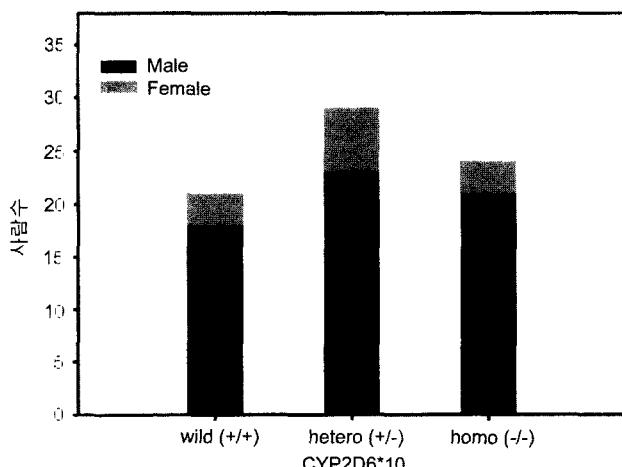


Fig. 3 - Distribution of the CYP2D6*10 allele as identified by allele specific PCR for the C188 → T mutation.

우 그 효소 활성이 wild type에 비해 감소해서 나타난다는 보고와 일치하는 것을 볼 수 있었다.

그러나 본 실험에서는 poor metabolizer가 보고되지 않았으므로 한국인의 poor metabolizer의 경우 어떤 CYP2D6의 allele이 나타나는지를 정확히 알 수가 없다. 따라서, 많은 지원자들을 대상으로 연구가 진행된다면 적은 비율의 poor metabolizer라도 어떤 CYP2D6 allele에서 이런 현상이 나타나는지를 밝힐 수 있게 되어 poor metabolizer에 대한 적절한 대응책을 마련할 수 있을 것으로 생각된다.

또한 자원자 모두를 대상으로 CYP2D6를 이용한 genotyping을 구현하여 phenotype과의 관계를 해석한 결과, 자원자 모두에게서 wild, homo, hetero가 균등하게 분포되었고, 이들 genotype에 따른 DMP의 대사율의 차이는 보여지지 않았다.

본 연구에서는 한국에서 특이한 남용현상을 보이는 DMP의 과량투여에 의한 체내동태를 연구하므로써 이 약물의 과량 투여에 의한 환각성 등 부작용을 이해하는 기틀을 마련하고자 하였다. 지원자를 대상으로 약물을 투여한 후 소변중 배설되는 약물을 측정하여, 사람에서 DMP의 배설을 수식화하므로써 이 약물이 체내에 머물수 있는 기간 등을 추정하였다. 더욱 DMP의 metabolic phenotype과 genotype에 대한 pilot study를 실시하여 우리나라 사람들 중 poor metabolizer를 구별할 수 있는 방법을 확립하고자 하였다. 다행히 모든 자원자가 extensive metabolizer였지만 카호 DMP의 과량투여에 의해 나타날 수 있는 부작용을 미리 예측하여 이 약물에 의한 남용을 예방할 수 있는 방안을 강구하고자 하였다는 점이 의의가 있다 하겠다.

결 론

사람에서 DMP의 excretion rate constant는 0.056/hr이며, 배

설반감기는 6.58 hr이었다. 따라서 DMP가 사람 체내에서 95% 이상 배설되는 시간은 반감기의 4-5배에 해당하는 26.3~32.9 hr임을 알 수 있었다. DMP와 그 대사체의 양의 비에 따라 phenotyping을 실시할 때, 본 연구에 자원한 자원자 74명 모두는 extensive metabolizer였다. DMP의 배설에 성차가 있음은 DOP 및 3-HM의 배설량이 여자 지원자에게서 더 많은 것으로 설명되어 질 수 있었다. 또한 자원자 74명을 대상으로 CYP2D6를 이용한 genotyping을 규명하여 phenotype과의 관계를 해석하였는바, 총 74명 중 21명에서 CYP2D6*10의 mutation이 확인되지 않았고(+/+ 28.4%), 53명에서 mutation이 나타났다. 이 중 29명은 heterozygous(+/-, 39.2%)로, 24명은 homozygous mutation(-/-, 32.4%)으로 확인이 되었다. 즉 전체 지원자 중 CYP2D6*10의 특이 mutation인 C188→T mutation의 allele frequency가 54%이었다. Genotype에 따른 DMP와 DOP의 배설율에 차이는 보여지지 않았다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부 1998년도 보건의료기술개발사업 (HMP-98-P-0031)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) 정희선 : 생체시료에서 미약류의 검출, 도서출판 신일 상사, 서울 p 47 (2000).
- 2) Baselt, R. and Cravey, R. : Disposition of toxic drugs and chemicals in man. "Dextromethorphan" 5th ed. Chemical Toxicology Institute, California p 242 (2000).
- 3) Schadel, M. and Sellers, E. : Psychosis with Vicks formular 44-D. *Can Med Assoc. 147*, 843 (1992).
- 4) Darboe M. N., Keenan G. R Jr and Richards T. K. : The abuse of dextromethorphan-based cough syrup : a pilot study of the community of Waynesboro, Pennsylvania. *Adolescence 31*(123), 633 (1996).
- 5) Darboe M. N. : Abuse of dextromethorphan-based cough syrup as a substitute for licit and illicit drugs : a theoretical framework. *Adolescence 31*(121), 239 (1996).
- 6) Brands B, Sproule B and Marshman J : Drug and drug abuse: A reference text. Ontario : *Addiction Research foundation*. 571 (1998).
- 7) Yoo, Y. C., Lee, W. K., Chung, H. S., Lim, M. A., Kim, S. H., and Choi, H. K. : Blood concentration of dextromethorphan in fatal overdose. *Annual Report of The National Institute of Scientific Investigation 20*, 160 (1989).
- 8) Yoo, Y. C., Chung, H. S., Kim, E. M., and Kim, M. D. : Fatal Zipeprol and dextromethorphan poisonings in Korea. *J. Anal. Toxicol. 20*, 155 (1996).

- 9) Kopple C., Tneczer J. and Ibe, K. : Urinary metabolism of dextromethorphan in Man, *Drug Research*, **37**, 1304 (1987).
- 10) Barnhart, J. W. : The urinary excretion of dextromethorphan and three metabolites in dogs and humans, *Toxicology and applied pharmacology* **55**, 43 (1980).
- 11) Vetticaden, S. J., Cabana, B. E., Prasad, V. K., Purich, E. D., Jonkman, J. H. J. de Zeeuw, R., Ball, L., Leeson, L. J. and Braun, R. L. : Phenotypic differences in dextromethorphan metabolism, *Pharmaceutical Research* **6**(1), 13 (1989).
- 12) Woodworth, J. R., Dennis S. R., Moore, L., Totenberg, K. S. : The polymorphic metabolism of dextromethorphan, *J. Clin Pharmacol.* **27**, 139 (1987).
- 13) Nagai, N., Takashi K., Fumiyo K., Mika I., Raito S., Yukihisa S., Hideo S., Akihiro O. and Hiroyasu O. : Pharmacokinetics and Polymorphic Oxidation of Dextromethorphan in a Japanese population. *Biopharmaceutics & Drug disposition*. **17**, 421 (1996).
- 14) Cai, W. M., Chen, B., Liu, Y. X. and Chu X. : Dextromethorphan metabolic phenotyping in a Chinese population, *Chung Kuo Yao li hsueh Pao*, **18**, 441 (1997).
- 15) Wang, S.-L., Huang, J.-D., Lai, M.-D., Liu, B.-H. and Lai, M.-L. : Molecular basis of genetic variation in debrisoquine hydroxylation in Chinese subjects: polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP2D6. *Clin. Pharmacol. Ther.* **53**, 410 (1993).
- 16) Nakamura K., Goto F., Ray W. A., McAllister C. B., Jacqz E., Wilkinson G. R. and Branch R. A. : Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquine and mephentyoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin. Pharmacol. Ther.* **38**, 402 (1985).
- 17) Ishizaki, T., Eichelbaum, Y., Horai, K., Hashimoto, K., Chiba, K. and Dengler, H. J. : Evidence for polymorphic oxidation of sparteine in Japanese subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **23**, 482 (1987).
- 18) Roh H. K., Dahl M.-L., Johansson I., Ingelman-Sundberg M., Cha Y. N. and Bertilsson L. : Debrisoquine and S-mephentyoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population. *Pharmacogenetics* **6**, 441 (1996).
- 19) Sohn D. R., Shin S. G., Park C. W., Kusaka M., Chiba K. and Ishizaki T. : Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population : Comparison with native Japanese and Chinese populations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **32**, 504 (1991).
- 20) Ramachander, G., Bapatla, K. R. and Emble, J. F. : Sex Differences in Plasma half-life of dextrophan in rats administered dextromethorphan, *J. Pharmacological Sciences* **67**(9), 1326 (1978).