약물유전학과 개인별 맞춤약물요법

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산/일산백병원 임상약리센터

신 재 국

=Abstract=

Pharmacogenetics: A Principle for the Personalized Pharmacotherapy

Jae-Gook Shin, MD, PhD

*Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine and
Clinical Pharmacology Center, Pusan/Ilsan Paik Hospital*

Individual variation in drug response is one of major issues in clinical practice and of a drug development. These variation can range from therapeutic failure to adverse or even fatal effects of drugs in some patients. The incidence of serious and fatal adverse drug reactions (ADRs) has been reported to be 6.7% and 0.32% of hospitalized patients in USA, respectively.

The risk for therapeutic failure or toxicity of a drug in an individual patient is determined by the interaction of genes and environment. Environmental factors include drug-drug interactions, patient's age, weight, renal and liver dysfunction, or other disease factors or clinical variables such as smoking and alcohol consumption. Many of these environmental factors have long been considered in determining the individualized dose regimen in conventional pharmacotherapeutics. However, inherited individual variability of drug responses has been left as a so called "idiosyncrasy" that are not predictable by physicians. Recently, the rapid development of pharmacogenetics/pharmacogenomics provide us extensive informations regarding on the genetic background on the wide inter-individual variation of drug responses, which is expected to lead to the era of personalized pharmacotherapy. Pharmacogenetics is a science that is interesting to the inherited variants of genes related to pharmacokinetics (drug metabolizing enzymes, drug transporters etc.) and pharmacodynamics (receptor, ion channel, target enzyme etc.), which are associated to the susceptibility of an individual to the higher risk of ADR or therapeutic failure. This review addresses the role of pharmacogenetics/pharmacogenomics in relation to wide interindividual variation of drug responses and to the possible contribution to the prediction of personalized pharmacotherapy.

교신저자 : 신재국

소 속 : 부산시 진구 개금동 633-165

주 소 : 인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산백병원 임상약리센터

전 화 : 051-890-6709 Fax : 051-893-7761 E-mail : phshinjg@inje.ac.kr

서론 : 약물반응 다양성과 약물유전학

동일한 약물요법의 시행후 어떤 환자에서는 원하는 치료효과를 얻지만, 어떤 환자에서는 치료에 실패하거나, 심지어 어떤 환자들은 심각한 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)을 경험하기도 한다. 약물치료에 따르는 이상약물반응의 발생은 의학적 및 사회보건학적으로 심각한 결과를 초래하는 주요한 원인이 되고 있다. 1994년에 시행된 미국의사협회의 조사에 따르면, 처방된 약물을 정상적으로 복용한 미국인 환자 중 약 200만명 이상에서 매년 심각한 이상약물반응을 경험하고 이 중 10만 명 이상의 환자가 이로 인해 사망 (미국 내 사망원인의 4~6번째에 해당하는 수치 임) 하는 것으로 알려져 있다¹⁾.

이와 같이 정상적인 치료목적으로 일반 상용량을 투약 받은 다수의 환자에서 심각하거나 혹은 치명적인 이상약물반응이 발생하는 것은 약물반응에 영향을 미치는 유전적 및 후천적 요인에 의해, 개개인 마다 혈중약물농도 및 효능이 현저한 차이를 보이기 때문이다. 후천적 요인은 이미 잘 알려져 있는 것처럼 질병 그 자체의 특성 차이는 물론, 약물의 약동학 및 약력학에 직접 영향을 미치는 환자의 연령, 성별, 음식물, 신 및 간 기능의 장애, 및 약물상호작용 등을 들 수 있다. 후천적 요인에 비해, 약물의 안전성 및 효능에 있어서 약물반응의 개인차를 보다 더 크게 유발하는 것이 유전적 요인이다²⁾. “약물유전학(pharmacogenetics)”은 이러한 관점에서 유전적 요인이 개인의 약물반응에 어떻게 영향을 미치는 가를 연구하는 분야이다. 일반적으로 “약물유전학”이 약물반응의 차이를 유발하는 유전적 변이에 관심이 있는 반면, 개개인에서 약동학 및 약력학적 약물반응을 결정하는 유전자에 관한 연구를 전체 유전체 수준(genome level)에서 규명하는 “약물유전체학(pharmacogenomics)”은 약물반응은 물론 질병의 발생에 관여하는 유전자의 규

명까지 포함하는 보다 광범위한 학문분야로 규정되고 있다³⁾. 엄밀하게 이 두 가지 정의는 그 연구대상 및 범위에서 차이가 있지만, 일반적으로 두 가지 용어는 거의 같이 혼용되고 있으며, 유전적인 배경에서 약물반응의 다양성을 연구하는 모든 학문적 접근을 포괄하는 용어로 함께 이용되고 있다.

맞춤요법의 적용을 위한 임상약물유전(체)학 연구는 크게 3가지 단계로 구분할 수 있다. 첫째로는 약물반응의 차이를 유발하는 유전자 변이(예, SNP, tandem repeat 등)를 찾아내는 단계를 들 수 있으며, 두 번째로는 이렇게 발견된 유전자 변이가 인체에서 약물반응에 어떠한 영향을 미치는 가를 평가하기 위한 상관성 연구(association study)를 들 수 있으며, 마지막으로 이렇게 발견된 임상적으로 주요한 유전자 변이를 고속다중검색(high throughput screening) 혹은 임상진단에 활용하기 위한 진단법의 개발 등을 들 수 있다. 이중, 유전자 변이의 발견 및 검사를 위한 기술은 매우 빠르게 발전하고 있지만, 어떤 유전자변이가 임상적으로 중요한가를 규명하는 상관성 연구는 그 연구 범위 및 방법에 있어서 엄청난 시간과 노력이 필요할 것으로 예상 되고 있다. 하지만, 매우 빠른 속도로 광범위한 약물유전학 자료가 축적되고 있으며, 이들 자료중 특히, 약동학적 약물반응차이를 유발하는 약물대사 및 약물수송단백에서의 유전적 다양성에 대한 연구 결과와 일부 약물작용부위 (수용체, 이온 통로, 효소 등)에서의 유전적 변이에 대한 연구 결과는 이미 개인별 약물요법(personalized pharmacotherapy)의 시행에 일부 접목하기 위한 노력이 시도되고 있는 단계이다⁴⁾.

지난해 발표된 인간유전체지도에 의하면 인간 유전체는 약 30000개의 유전자, 31억2천만개의 염기로 구성되어 있는 것으로 알려져 있으며, 이중 두 사람 간에 single nucleotide polymorphisms (SNPs)이 나타날 확률은 1250개 염기에 한 개씩으로 약 250만개 정도로 추산이 되었다^{5,6)}. 따라서,

그림 1. 약물반응의 개인차를 초래하는 약동학 및 약리학 단계.

100명의 개체에서 SNP가 나타날 확률은 1000만개에서 1500만개 정도로 추산이 된다. 이중 대부분의 SNP는 유전자 사이에 위치하는 iSNPs (intergenic SNPs)로 이는 대부분 생체 기능의 변이를 동반하지 않으며, 약 20만개에서 50만개에 달할 것으로 추정되는 pSNP (perigenic SNPs)는 5'-상부 유전자조절부위 (upstream regulatory region) 및 intron 부위에 존재하며 이는 대부분 아미노산 생성에는 영향을 주지 않지만 유전자발현 조절의 개인차를 초래할 뿐만 아니라 intron에 존재하는 SNP의 경우도 개인의 약물반응 다양성과 관련된다는 연구결과들이 있으므로 약물반응의 개인차를 초래하는 원인으로 관여할 수 있다. 마지막으로 아미노산 생성의 변이를 초래하는 cSNP (coding SNP)는 5만개에서 10만개 정도로 추산하고 있는

데 이 것이 실제 아미노산 생성의 변이를 통해 약물반응의 개인차를 초래하는 주요 유전자변이의 형태이다. 많은 약물유전학 연구는 이들 SNP와 약물반응의 상관성을 규명하여 이로부터 개인의 약물반응 (치료효과, 이상약물반응)을 예측하고 개인별 맞춤약물요법을 시행하는 지표로 활용하기 위한 방향으로 진행되고 있다¹⁾.

동일한 약물요법 시행 후 약물반응의 개인차는 그림 1에서와 같이 혈중 약물농도의 개인차를 초래하는 약동학(pharmacokinetics) 단계에서의 개인차 및 동일한 농도의 약물에 대한 개인의 약리효과(약리학) 단계에서의 개인간 변이에 기인한다. 개인간 약동학적 변이를 초래하는 많은 원인은 약물대사 효소 및 약물수송단백의 유전적다형성(genetic po-

그림 2. 인체내 약물대사에 관여하는 주요 대사효소 및 이들이 치료약물들의 대사에 차지하는 비중.

lymorphisms)에 기인하는 것으로 알려져 있으며, 약력학적 변이는 수많은 약물작용부위 (약물수용체, 이온통로, 효소, 등)를 대상으로 각각 연구가 이루어지고 있다.

약동학적 변이와 약물반응의 다양성

혈중 약물농도의 개인 차이를 초래하는 약동학적 변이는 대부분 약물대사효소 및 약물수송단백의 유전적 다형성에 기인하고 있다. 그림 2에 나타난 인체 내 주요 약물대사 효소들의 대부분은 유전적다형성을 보이는 것으로 알려져 있지만 특히, 대부분 약물의 산화대사에 관여하는(산화대사의 80~90% 관여) CYP 동효소의 유전적 다형성에 관한 연구가 가장 많이 진행되어 있다. 인체 유전체 지도에 따르면 인간에서 약 58개 정도의 서로 다른 CYP 유전자가 확인되었으나, 현재 치료약물의 대사에 관여하는 CYP는 20여종이 알려져 있으며, 이들은 대부분 유전적다형성을 보인다³⁾. 특히

CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6는 오랜기간 연구가 많이 이루어져 왔으며, 또한 이들의 기질 약물들의 임상효과에 중요한 결과를 초래한다는 점에서 이들의 유전적다형성에 관한 연구가 특히 많이 이루어져 왔다. 따라서 여기에서는 이들 3개의 CYP를 중심으로, 약동학적 변이를 초래하는 제 2상 주요약물대사효소와 약물수송단백인 P-glycoprotein 등에 대해 이들의 약물유전학적 특성을 고찰하고자 한다.

Cytochrome P450 (CYP)의 유전적 다형성

CYP2D6은 약 80개 이상의 allele가 알려져 있으며 현재까지 43가지의 유전형이 등록되어 있다 (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/CYP2d6.htm> 참조). 이들 CYP2D6 변이 allele중 다수는 효소활성을 상실하므로써 약물대사능이 전혀없는 표현형 (poor metabolizer, PM)으로 분류되지만, 일부의 유전자 변이 (예, CYP2D6*2, *9, *10, *17)는 효소활성도가 일부 감소하는 형태로 나타나기도 한다.

그림 3. CYP2D6 표현형 및 유전형에 따른 혈장 paroxetine 농도변화 곡선 (Yoon YR, Shin JG 등¹⁴⁾).

이중 CYP2D6*10 allele는 한국인을 포함한 동아시아인에서 가장 흔한 유전형으로 이로 인해 PM의 빈도는 서구인 (7-10%)에 비해 현저히 낮으나 (한국인; 1% 미만), 효소활성도가 확인되는 군 (extensive metabolizer, EM)에서 평균 효소활성도는 상대적으로 한국인이 서구인에 비해서 낮은 것으로 나타나는 원인으로 설명되고 있다⁷⁻⁹⁾. CYP2D6 동효소의 유전적 결합은 이의 기질 약물인 심혈관계, 중추신경계 약물 등에서 다양한 형태로 임상효과의 차이를 초래하게 된다. 예를 들면, morphine의 전구물질인 codeine을 투여 후 이의 진통효과 및 호흡억제 효과가 PM 군에서는 전혀 나타나지 않으며, 이의 효소활성도가 상대적으로 낮은 동아시아인에서는 서구인에 비해 그 효과가 상대적으로 낮게 나타난다. 이러한 차이는 codeine이 CYP2D6 동효소에 의해서 이의 활성대사물인 morphine으로 변환되는데 이러한 과정이 유전적으로 결핍 혹은 감소되어 있는 환자에서는 그 효과가 소실 혹은 저하되는 것이다¹¹⁾. 마찬가지로 삼환계 항우울제, SSRI계 항우울제, 다수의 항정신병 약물 등과 같은 이 동효소의 기질 약물은 개인의 CYP2D6 표현형 및 유전형 (genotype)에 따라 동일한 용량의 약물을 투여 후 혈중 약물농도가 현저한 개인차를

보이며, 삼환계 항우울제의 경우에는 이로 인해 개체 간에 40배 이상의 혈중농도 차이를 보일 수 있다^{12,13)}. 이러한 약동학적 차이는 크게 EM 및 PM 군 간에 뿐만 아니라, 동일한 EM 군내에서도 유전형에 따라 개체간 큰 차이를 보여(AUC 기준으로 10배 까지 약동학적 차이를 보임) SSRI 항우울제로 이 동효소의 기질 약물인 paroxetine은 개개인 피험자의 표현형 (metoprolol MR로 표시된 각 군, 여기서 A군은 대사능이 가장 크고, D군은 대사능이 가장 낮은 EM 군임)에 따라 또한 한국인에서 가장 흔한 CYP2D6*10 유전형에 따라 혈중농도가 현저한 차이를 보인다(그림 3)¹⁴⁾.

이와는 반대로 CYP2D6 유전자 개수가 2개 이상인 CYP2D6xN allele를 가진 환자의 경우에는 이 효소 활성도의 증가로 인해 일반 상용량에서는 치료에 실패할 가능성이 크다¹⁵⁻¹⁷⁾. 따라서, 이러한 환자에서는 초기 용량을 상용량 보다 더 많이 투여하여야 하는데 삼환계 항우울제의 경우 치료농도를 유지하기 위해 적어도 일일 500mg 이상을 투여하여야 하는 것으로(일반 상용량: amitriptyline 50-150mg) 알려져 있다⁴⁾.

CYP2C19은 한국인을 포함한 아시아인에서 이 효소능이 결핍되어 있는 PM의 빈도가 서구인에

비해 현저히 클 뿐만 아니라 및 평균 효소활성도가 현저히 감소되어 있다¹⁸⁻²⁰⁾는 점에서 특히 주목을 받는 효소이다. 이에 속하는 기질 약물로 대표적인 diazepam의 경우 아시아인에서의 이러한 유전적요인은 홍콩의 의사들이 이의 용량을 실제 Physician's Desk Reference (PDR)에서 추천하는 10mg대신에 경험적으로 중국인에게는 5mg을 사용해오는 기전으로 오늘날 제시되고 있다^{18,21)}. 홍콩의 의사들은 백인 환자에게는 PDR에서 추천하는 10mg을 투여하지만, 중국인에게는 경험적으로 5mg을 사용하여 왔는데, 이는 이들에게 10mg을 투여할 경우 지나친 진정수면효과에 대한 환자의 불편 때문이었다. 이는 유전적 요인으로 인해 종족간 약물반응의 차이를 보여주는 대표적인 예의 하나이다. 이의 대표적인 기질약물인 수송이온통로차단제(proton pump inhibitors; PPIs) omeprazole, lansoprazole, 및 pantoprazole의 위산분비억제 효과 및 *Helicobacter pylori* 박멸효과는 *CYP2C19*의 유전형과 밀접하게 관련되어 있다²²⁻²⁴⁾. 이러한 약물들의 투여후 위내 pH 상승효과는 이들의 유전형과 직접 상관관계를 보여 *CYP2C19* wild type (*CYP2C19**1/*1)에 비해 1개의 기능이 소실된 allele를 가진 (*CYP2C19**1/*2 혹은 *CYP2C19**1/*3)군에서의 pH 상승이 더 크며, 이에 비해서 PM 표현형을 보이는, 둘다 기능이 소실된 allele를 가진군 (*CYP2C19**2/*2, *2/*3, *3/*3)의 경우에는 더 큰 pH 상승효과를 보인다. 또한 *H. pylori* 치료 효과에 있어서도 현저한 차이를 보여 amoxicillin, clarithromycin과 함께 3차 요법후 특히 clarithromycin 내성균주에 대해서는 이들 *CYP2C19* homozygous EM군의 경우 사멸율이 *CYP2C19* PM 군에 10배 이상 낮은 것으로 보고 된바 있다²⁵⁾. 따라서, 이들 약물의 사용에 있어서 *CYP2C19* 유전형에 따라 약물용법을 결정하는 방법을 고려할 필요가 있다.

CYP2C9 동효소의 경우에는 이의 기질 약물중

phenytoin, warfarin과 같이 안전영역이 좁은 약이 있어서 임상적 의의가 큰 동효소 이다. Warfarin의 출혈 부작용 발생이 *CYP2C9* 동효소의 활성도가 유전적으로 감소되어 있는 *CYP2C9**2 및 *CYP2C9**3 변이 allele를 가진 환자에서 발생할 위험이 높은 것으로 보고 되고 있으며^{26,27)}, phenytoin의 약동학이 이들 변이 allele를 가진 환자에서는 혈중 약물농도를 증가시키는 것으로 연관되어 있음이 알려져 있다^{28,29)}.

이 뿐만 아니라, tolbutamide, chlorpropamide, 및 gliclazide와 같은 경구용 혈당저하제도 이의 유전적다형성과 임상효과의 개인차가 연관되어 있음이 잘 알려져 있다³⁰⁻³²⁾. 따라서, *CYP2C9**3/*3 변이 allele를 가진 환자에서 gliclazide 상용량에서 심각한 저혈당 부작용이 보고 되었으며³²⁾, 본 연구자도 최근 *CYP2C9*의 대표적인 지표약물인 tolbutamide의 경우에 *CYP2C19**1/*3 heterozygous mutant allele를 가진 피험자에서 혈중 약물농도의 증가와 함께 혈당저하효과가 *CYP2C9* wild type에 비해 상대적으로 더 큰 것을 보고한바 있다³³⁾. 한국인을 포함한 아시아인에서는 효소활성도 저하를 초래하는 *CYP2C9**2 변이 allele는 발견되지 않으며, 현저한 효소 활성도 저하를 초래하는 *CYP2C9**3가 발견되는 주요 변이 allele이다. 하지만, 그 빈도는 매우 낮아 한국인에서는 heterozygous *CYP2C9**3가 전체 인구의 2.1%에서 발견되었으며(allele frequency 1.1%) 이 빈도는 서구인에 비해서 현저히 낮은 수치이다^{7,34)}. 이와 같이 한국인에서 변이 유전자의 빈도가 매우 낮음에도 불구하고 이 동효소의 유전자 변이를 가진 환자에서는 상용량의 기질 약물들을 투여시 심각한 이상약물반응을 초래할 가능성이 매우 크다는 점에서 그 의의가 매우 크다고 할 수 있다. 실제, 이들 변이 유전자를 가진 환자에서(*CYP2C9**3/*3) warfarin, phenytoin, 및 경구용 혈당 저하제 등의 투여시 상용량을 기준으로 약 10배 정도 적은 용량으로 시작하는 것이 바람직할 것으로 추정되고 있다⁴⁾.

그림 4. Azathioprine 및 6-mercaptopurine 대사경로. TPMT 효소활성도 결핍은 6-thioguanine 생성을 증가시킨다.

Phase II 효소의 유전적 다형성

유전적다형성을 보이는 대표적인 phase II 효소는 N-acetyltransferase (NAT), glutathione S-transferase (GST), sulfotransferase (ST), Thiopurine Methyltransferase (TPMT) 등을 들 수 있다. 이중 효소활성도가 결여되어 있는 NAT2의 slow acetylator 표현형을 가진 환자에서 이의 기질 약물인 isoniazid로 인한 말초신경염이, hydralazine에 의한 lupus, sulfonamide에 의한 과민반응의 부작용 발생이 높은 것으로 알려져 있다^{35,36)}. GSTM1의 경우에는 유전적으로 효소활성도 결함이 있는 환자에서 다양한 종류의 암발생 가능성이 높은 것으로 알려져 있다^{37,38)}.

TPMT의 유전적다형성은 보다 임상적으로 심각한 결과를 초래하며, 이미 유전형에 따른 개인별 약물요법이 적용되는 대표적인 효소의 하나이다. 이의 기질약물인 면역억제제 azathioprine과 항암제인 6-mercaptopurine은 그림 4에서와 같이 활성/독성 대사물인 6-thioguanine의 생성을 통해 그 효능 및 독작용 발생을 초래하는데, 이들 기질의 비활성대사물 생성을 통해 6-thioguanine 생성을 억제하는 TPMT의 효소활성도 결여는 독성대사물

인 6-thioguanine의 현저한 생성을 통해 치명적인 골수억제 부작용을 초래하게 된다^{39,40)}. TPMT의 경우 서구인의 0.3%에서는 효소활성도가 완전히 결핍되어 있으며, 10%는 효소활성도가 감소되어 있는 intermediate metabolizer로 알려져 있다⁴¹⁾. 이 효소의 유전적 다형성의 심각성으로 인해 미국 내 일부 의료기관에서는 이들 기질 약물의 사용시 반드시 이 효소의 표현형 혹은 유전형을 사전 검 색하고 이로부터 이들 약물의 용량을 결정하고 있는데, 만일 환자가 PM 으로 확인 될 경우 상용량 보다 10~15배 정도 적은 용량을 투여하도록 제시 하고 있다. 한편, 한국인 및 중국인의 TPMT 활성도는 전체적으로 서구인과 차이가 없으나^{42,43)} 변이 allele의 빈도는 서구인의 10.1%에 비해서 낮은 것 (4.7%)으로 나타났다⁴⁴⁾. 또한 유전형의 구성도 종 족간에 차이를 보여 서구인에서는 *TPMT*2*, **3A*가 주요 유전형인데 비해 극동아시아인에서는 **3C* 유전형이 주요 유전자변이로 발견된다.

약물수송단백(drug transporter)의 유전적 다형성

약물수송단백의 유전자변이와 약물체내동태와의 상관성에 있어서는 특히 efflux pump인 P-glyco-

protein의 MDR1 유전자변이에 관한 연구가 상대적으로 많이 보고 되어 있다. 현재, 18개의 변이 allele가 알려져 있는데, 이중 아미노산의 변화를 초래하지 않는 *MDR1* 유전자의 C3435T 변이는 이의 기질 약물들의 혈중약물농도에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다^{45,46}. 이 유전자변이가 있는 환자에서는 mRNA발현이 2배 감소하며 따라서 항정상태 digoxin의 혈중농도가 30%정도 증가하며, 이는 특히 경구 투여후 약물의 흡수감소와 관련되어 대개 최고혈중농도의 증가로 이어 진다⁴⁷. Digoxin 이외에도 fexofenadine, verapamil, 등 150여가지 이상의 치료약물이 기질약물로 알려져 있어, 이들 약물의 체내 동태에 MDR1 유전적 다형성이 다양한 형태로 영향을 미칠수 있을 것으로 기대되고 있다. 한국인 및 일본인에서 MDR1의 C3435T 변이 allele (T)의 빈도는 39%로 서구인(48-52%)보다는 약간 적지만, 아프리카인(13-17%)보다는 유의하게 빈도가 높은 것으로 나타나고 있다⁴⁸ (unpublished data). MDR1의 유전자변이에 따른 위장관내 P-glycoprotein 발현의 차이는 이의 기질 약물인 cyclosporine 및 tacrolimus의 생체이용률 및 최고혈장농도의 개인차 유발과 상관이 있는 것으로 보고 되고 있다^{49,50}. 이와 관련하여 C3435T의 변이 allele 빈도가 낮은 아프리카인은 서구인에 비해 동일한 혈중농도를 얻기 위해 더 많은 양의 tacrolimus 용량의 투여가 필요한 것으로 보고 되고 있어⁵¹, 종족간 MDR1의 변이 allele의 빈도차이가 종족간 약물용법의 차이와 관계가 있음을 제시하고 있다.

약력학적 변이와 약물반응의 다양성

약물동태 변이에 의한 약물반응 다양성 연구에 비해 약물작용부위에 관한 연구는 상대적으로 유전적 다형성에 따른 개인의 약물반응을 예측하는 명확한 자료는 상대적으로 제한되어 있다. 이는 엄

청나게 많은 연구대상에 비해 제한된 연구결과가 알려져 있다는 점 이외에도 약물작용부위, 즉 약물수용체, 이온통로 등에서는 1-2개의 SNP가 기능적 변화로 직결되지 않는 경우가 많을 뿐만 아니라 약력학적 변화가 특정한 한 개의 유전자에 결정되기 보다는 수개 이상의 다수 유전자에 의해서 결정되기 때문이다. 이를 잘 보여주는 예로, 최근 항정신병 약물인 clozapine의 치료 반응율이 His452Tyr 유전자 변이와 상관이 있는 것으로 알려져 있지만, 단순히 이 한가지 유전자 다형성으로는 연구자에 따라 매우 상반된 결과를 보이는 것으로 보고되었다^{52,53}. 하지만 Arranz 등⁵⁴이 다수의 유전자에서 밝혀진 유전자변이를 함께 clozapine의 치료효과와 그 연관성을 평가하였을 경우 개개 환자에서 반응율을 77% 까지 매우 높게 예측 할 수 있었던 것으로 나타나 polygenic approach의 중요성이 확인 되었다.

β_2 -아드레날린 수용체의 유전적 다형성과 이의 기관지확장 효과에 대한 상관성은 가장 잘 확립되어 있는 경우다. Gly16 allele에 비해 Arg16 변이 allele를 가지고 있는 소아 천식 환자에서 기관지 천식효과가 상대적으로 크게 나타나며, 이러한 결과는 Arg16 변이의 경우 내재성 catecholamine에 의한 수용체의 down regulation이 wild type인 Gly16에 비해 작게 이루어져 있기 때문이다⁵⁵. 마찬가지로, 이의 β_2 -효능제를 반복 투여시 Arg16의 경우에는 기관지확장 효과에 대한 빠른 내성이 발생하는데 비해 Gly16의 경우에는 더 이상 효과감소가 크게 나타나지 않는데, 이는 Gly16의 경우 이미 이 수용체의 down regulation이 충분히 발생되어 있는 상태이므로 더 이상 β_2 -효능제에 의해 down regulation이 발생하지 않기 때문이다⁵⁶.

약물에 의한 Long QT syndrome (LQTS)은 congenital LQT 유전자를 가지고 있는 환자에서 이러한 부작용 발생의 가능성이 큰 것으로 알려져 있다⁵⁷. K^+ 및 Na^+ -이온통로의 변이는 약물에 의한

표 1. 약물유전학적 약물반응의 개체간 차이를 고려한 맞춤약물요법의 시행에 활용 가능한 유전자 변이의 예 및 이의 임상적 의의²⁾

	유전자	주요 유전자 변이	기질 약물	임상적 효과	
약물수송 단백질	MDR1	Ala893Ser 등	cyclosporine 등 150 개 이상	체내 약물동태의 변형	
제 1상 약물대사 효소	CYP2C9	비활성(PM)	warfarin losartan	출혈 부작용 유발 항고혈압 효과 감소	
	CYP2C19	비활성(PM)	omeprazole	H. pylori 및 위내 산도 억제 효과의 차이 진정/수면 효과의 증가	
	CYP2D6	비활성 (PM)	diazepam	독작용 증가	
			antiarrhythmics	약리효과 상실	
			codeine	독작용 증가	
			TCAs	신경증 부작용 가능성	
			Perhexiline	독작용 증가	
			duplication (UM)	codeine	치료효과 감소
		비활성 (PM)	nortriptyline	골수 및 신경독성 증가	
	DPD		fluorouracil		
	제 2상 대사효소	NAT-2	비활성 (PM)	sulfonamide	과민반응, 독성 증가
	TPMT	비활성 (PM)	Mercaptopurine	골수독성 증가	
약물 작용부위	β2 R	Arg16Gly	수용체 효능제	친화도 감소 (기관지 확장효과 감소)	
	5-HT _{2A} R	His452Tyr	clozapine	약리효과 감소	
	MiRP1	Ala116Val	antibiotics	부정맥 (QT 간격 연장) 발생 증가	
	Lipoxygenase A	SP-1 binding motif 변이	zileuton	약리효과 상실 (천식치료)	
표지자	ApoE4	5-UTR 변이	tacrine	Alzheimer 환자에서 효과 감소	

부정맥 발생 및 이로 인한 사망을 초래하는 원인이 되는데, I_{Kr} K⁺-이온통로의 MinK-related peptide 1 (MiRP1) subunit의 missense 변이 및 Ala116Val 변이는 항생제로 인한 심부정맥 발생과 상관이 있는 것으로 알려져 있다^{58,59)}. 이외에도 lipoxygenase A, μ-opioid 수용체, angiotensin converting enzyme, cholesteryl ester transfer protein (CETP), 및 ApoE4 등의 유전자 변이와 이들을 작용부위로 효능을 가지는 여러 가지 치료약물들의 약물반응이 상관성을 가지고 있음을 보이는 결과들이 소개되고 있다⁶⁰⁻⁶⁴⁾ (표 1 참조). 이상의 예들은 현재 알려져 있는

약물유전학 연구결과의 극히 일부로 현재, 다양한 약물작용부위 등에 연구가 광범위하게 진행되고 있어서, 멀지 않은 시간에 유전적 요인에 의한 약력학적 약물반응의 개인차에 대한 예측 및 이의 맞춤약물요법 적용이 이루어질 것으로 기대된다.

맺음말: 약물유전학 연구로부터 맞춤약물요법의 적용

앞서 소개한 바와 같은 약물반응과 유전자 변이와 상관성 연구를 통해 확보되는 자료로부터 개인

의 약물반응을 예측하고 이로부터 개인의 유전적 특성을 고려한 약물요법을 시행하는 것이 일부 시도되고 있으며, 향후 이는 21세기 새로운 치료의학의 핵심 방법이 될 것으로 기대되고 있다. 미국의 Mayo clinic, St. Jude Children's hospital 같은 경우는 이미 mercaptopurine, azathioprine 과 같이 TPMT의 기질 약물로 골수독성이 심각한 약물의 사용시는 상용적으로 이 유전자의 주요한 유전자 변이에 대한 유전형 혹은 표현형 검사를 시행하고 이로부터 약물요법을 결정하고 있다.

또한, 약동학적 개인차를 초래하는 유전자 변이와 관련해서는 이와 관련된 약물의 사용시 초기용법을 유전형을 고려하여 조정하기 위한 nomogram을 제시되기도 하는 등, 다양하게 이의 임상활용을 위한 시도가 이루어지고 있다⁴⁾. 하지만, 아직 이러한 방법의 환자 적용에 있어서는 이들 방법에 대한 보다 많은 검정이 이루어져야 할 것으로 기대되며, 또한 개인의 약물반응의 차이가 유전적인 요인에만 기인하는 것이 아니고 후천적인 요인들(연령, 신 및 간질환, 약물상호작용 등)이 단독 혹은 유전적 요인과 상호작용의 형태로 관여하므로 이들을 함께 고려한 약물요법의 시행을 통해 보다 정확한 개인별 맞춤약물의 적용이 가능할 것으로 기대된다. 본 연구자들은 최근 유전적 요인 및 후천적요인을 함께 통합하여 개인의 약물반응을 예측하기 위한 집단약동학적 모델을 개발하고 있으며⁶⁵⁾ 향후 의생명정보학의 발달은 약물유전학 정보의 임상적용을 보다 현실화 할 수 있을 것으로 기대된다. 보다 완벽한 개인별 약물요법을 예측하기 위한 다양한 접근법이 전세계적으로 활발하게 개발이 되고 있으므로 멀지 않은 시간에 국내에서도 유전형에 따른 개인별 약물요법을 시행하게 되리라 전망된다. 따라서, 대학병원을 중심으로 이러한 분야의 전문가 양성 및 새로운 기술의 임상적용을 위한 기반기술의 확립이 시급하다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corely PN: *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA 1998;279:1200-5.
2. Ingelman-Sundberg M. *Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy*. J Int Med 2001;250:186-200.
3. Evans WE, Relling MV. *Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics*. Science 1999;286:487-91.
4. Brockmoller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. *Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment*. Pharmacogenomics 2000;1:125-51.
5. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. *The sequence of the human genome*. Science 2001;291:1304-51.
6. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J et al. *Initial sequencing and the analysis of the human genome*. Nature 2001;409:860-921.
7. Xie HG, Kim RB, Wood AJJ, Stein CM. *Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response*. Ann Rev Pharmacol Ther 2001;41:815-50.
8. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, Liu Y, Kuang TY et al. *Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenytoin*. Clin Pharmacol Ther 1992;51:388-97.
9. Sohn DR, Shin SG, Park CW, Kusaka M,

- Chida K, et al. *Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population: comparison with native Japanese and Chinese populations.* *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:504-7.
10. Roh HK, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Cha YN, et al. *Debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population.* *Pharmacogenetics* 1996;6:441-7.
11. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, et al. *Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects.* *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:289-95.
12. Dalen P, Dahl ML, Ruiz MRB, et al. *10-hydroxylation of nortriptyline and its 10-hydroxymetabolite in white persons with 0, 1, 2, 3, and functional CYP2D6 genes.* *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:444-52.
13. BalantGoriga AE, Balant LP, Garrone G, et al. *High blood concentrations of imipramine or clomipramine and therapeutic failure: a case report using drug monitoring data.* *Ther Drug Monit* 1989;11:415-20.
14. Yoon YR, Cha IJ, Shon JH, Kim KA, Cha YN, JG Shin et al. *Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6*10 genotype of Korean subjects.* *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:567-76.
15. Bertilsson L Dahl ML, Sjoqvist F, et al. *Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine [Letter].* *Lancet* 1993;341:63.
16. Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL, et al. *Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants.* *Ther Drug Monit* 1985;7:478-80.
17. Dalen P, Dahl ML, Eichelbaum M, Bertilsson L, Wilkinson GR. *Disposition of debrisoquine in Caucasians with different CYP2D6-genotypes including those with multiple genes.* *Pharmacogenetics* 1999;9:697-706.
18. Sohn DR; Kusaka M; Ishizaki T; Shin SG; Jang IJ; Shin JG; Chiba K. *Incidence of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics.* *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:60-9.
19. Ishizaki T, Sohn DR, Kobayashi K, Chiba K, Lee KH, et al. *Interethnic differences in omeprazole metabolism in the two S-mephenytoin hydroxylation phenotypes studied in Caucasians and Orientals.* *Ther Drug Monit* 1994;16:214-5.
20. Xie HG. *Direct evidence for the higher frequency of CYP2C19 allelic heterozygotes in Chinese subjects than in white subjects.* *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:691-2.
21. Kumana CR, Lauder JJ, Chan M, Ko W, Lin HJ. *Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians—relation to body lipid stores.* *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:211-5.
22. Tanigatara Y, Aoyama N, Kita T, et al. *CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by Helicobacter pylori.* *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:528-34.
23. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al. *Effect of genetic differences in omeprazole on intr-*

- agastric pH in humans. Clin Pharmacol Ther* 1999;65:552-61.
24. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. *Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rate for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer. Ann Intern Med* 1998;129:1027-30.
25. Furuta T, Shirai N, Nakashima M, Xiao F, Hanai H, Sugimura H, et al. *Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxa-cillin, and clarithromycin. Clin Pharmacol Ther* 2001;69:158-68.
26. Higashi MK, Venstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. *Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA* 2002;287:1690-8.
27. Takahashi H, Echizen H. *Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. Clin Pharmacokinet* 2001;40:587-603.
28. Mamiya K, Ieirei I, Shimamoto J, et al. *The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. Epilepsia* 1998;39:1317-23.
29. Ninomiya H, Mamiya K, Matsuo S, et al. *Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. Ther Drug Monit* 2000;22:230-2.
30. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, et al. *The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. Pharmacogenetics* 1996;6:341-9.
31. Sohn JH, Park JY, Kim KA, Cha IJ, Shin JG. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and chlorpropamide in relation to CYP2C9 and CYP2C19. Clin Pharmacol Ther* 2000;67:152. (Abstract)
32. Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC, et al. *Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for CYP2C9*3 allele. Pharmacogenetics* 1999;9:71-80.
33. Shon JH, Yoon YR, Kim KA, Lim YC, Lee KJ, Park JY, Cha IJ, Flockhart DA, Shin JG. *Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genetic polymorphisms on the disposition of and blood glucose lowering response to tolbutamide in humans. Pharmacogenetics* 2002;12:111-9.
34. Yoon YR, Shon JH, Kim MK, Lim YC, Lee HR, Park JY, Cha IJ, Shin JG. *Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 mutant alleles in a Korean population. British J Clin Pharmacol*, 2000;51:277-80.
35. Drayer DE, Reidenberg MM. *Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. Clin Pharmacol Ther* 1977;22:251-8.
36. Spielberg SP. *N-acetyltransferase: pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. J Pharmacokinet Biopharm* 1996;24:509-19.
37. Buch SC, Notani PN, Bhisey RA. *Polymorphisms at GSTM1, GSTM3 and GSTT1 gene loci and susceptibility to oral cancer in an*

- Indian population. Carcinogenesis. 2002;23:803-7.*
38. Miller DP, Liu G, De Vivo I, Lynch TJ, Wain JC, Su L, Christiani DC. *Combination of the variant genotypes of GSTP1, GSTM1, and p53 are associated with an increased lung cancer risk. Cancer Res 2002;15:62:2819-23.*
 39. Schutz E, Gummert J, Mohr F, Ollrich M. *Azathioprine-induced myelosuppression in thiopurine methyltransferase deficient heart transplant recipient. Lancet 1993;341:436.*
 40. McLeod H, Krynetski E, Relling MV, Evans WE. *Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2000;14:567-72.*
 41. Weinshilboum RM, Sladek SL. *Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Human Genet 1980;32:651-62.*
 42. Jang IJ, Shin SG, Lee KH, Yim DS, Lee MS, Koo H, et al. *Erythrocyte thiopurine methyltransferase activity in a Korean population. Br J Clin Pharmacol 1996;42:638-41.*
 43. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Arabakke J, Park-Hah JO, Iven H et al. *Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 1997;62:60-73.*
 44. Gollie-Duguid ES, Pritchard SC, Powried RH, Sludden J, Collier DA, Li T, McLeod HL. *The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. Pharmacogenetics 1999;9:37-42.*
 45. Brinkmann U, Eichelbaum M. *Polymorphisms in the ABC drug transporter gene MDR1. The Pharmacogenomics J 2001;1:59-64.*
 46. Kim RB, Leaker BF, Cho EF, Dresser GK, Kubba Schwartz UI, et al. *Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. Clin Pharmacol Ther 2001;70:189-99.*
 47. Hofmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. *Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:3473-8.*
 48. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, Zanger UM, Schwab M. *Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. Lancet 2001;358:383-4.*
 49. Lown KS, Mayo RR, Lechtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, et al. *Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. Clin Pharmacol Ther 1997;62:248-60.*
 50. Masuda S, Uemoto S, Hashida T, Inomata Y, Tanaka K, et al. *Effect of intestinal P-glycoprotein on daily tacrolimus trough level in a living-donor small bowel recipient. Clin Pharmacol Ther 2000;68:98-103.*
 51. Andrews PA, Sen M, Chang RWS. *Racial variation in dosage requirements of tacrolimus. Lancet 196;348:1446.*
 52. Malhotra AK. *Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. The Pharmacogenomics J 2001;1:109-14.*
 53. Lorch FE, Pollock BG, Ferrell RE. *Polymorphism of the serotonin transporter: implications*

- tions for the use of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Am J Pharmacogenomics* 2001;1:153-64.
54. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. *Pharmacogenetic prediction of clozapine response. Lancet* 2000; 355:1615-6.
55. Martinez FD, Graves PE, Baldinin M, Solomon S, Erickson R. *Association between genetic polymorphisms of the beta(2)-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. J Clin Invest* 1997;10:3184-8.
56. Israel E, Drazen J, Liggett S, Boushey H, Cherniack R, Chinchill V, et al. *The effect of polymorphisms of the beta (2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:75-80.
57. Ackerman MJ, Clapham DE. *Ion channels—basic science and clinical disease. N Engl J Med* 1997;336:1575-86.
58. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. *MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. Cell* 1999;97:175-87.
59. Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al. *A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10613-8.
60. Befort K, Filiol D, Decaillet FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. *A single-nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. J Biol Chem* 2000;6:6
61. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. *Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. Nat Genet* 1999;22:168-70.
62. O'Toole L, Stewart M, Padfield P, Channer K. *Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to antihypertensive converting enzyme inhibitors in patient with heart failure. J Cardiovasc Pharmacol* 1999;32:988-94.
63. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinerman AH, et al. *The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. N Engl J Med* 1998;338:86-93.
64. Poirier J, Delisle MC, Quirion R, et al. *Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12260-4.
65. Yoon YR, Chun HM, Kim ES, Shon JH, Bae KS, Jang IJ, Shin JG. *Genetic and environmental factors influencing on the disposition of digoxin: a population pharmacokinetic approach. Clin Pharmacol Ther* 2002;1.Clin Pharmacol Ther 2002;71:73 [Abstract]