약물용량과 반응간의 인종차

손 동 렬

Ethnic Differences in Dose-Effect

Dong-Ryul Sohn

Department of Pharmacology, College of Medicine, Gyeongsang National University, Chinju, Korea

서 론

약물의 상용량 투여로 약물반응이 각 환자에 따라서 현저한 차이가 있음은 잘 알려져 있고, 용량의 적정화(optimization) 또는 개인화(individualization)을 하지 않았을 때 유해작용 또는 치료의 실패를 초래할 수 있다. 이와 같은 약물반응의 다양성을 설명하는 인자들은 여러 측면에서 연구되고 있고 인종간, 특히 동양인과 서양인에서의 약물반응에서도 차이가 있어, 각 인종간에 약물반응의 차이에 대한 연구와 이의 원인 규명에 대해 많은 관심이 집중되고 있다. 이와같은 견지에서 약물용량과 약물반응, 특히 약동학적 및 약력학적인 변화의 인종간의 차이 및 이의 원인에 대해 기술하고자 한다.

약동학적 반응의 인종차

약물반응의 인종차에 대한 연구중 가장 많이 보고되어 있는 부분은 각 인종간에 많은 약물의 약동학적 반응의 차이이다. 칼슘채널차단제인 nifedipine 20mg을 동양인과 서양인에게 투여하였을 때 nifedipine의 혈장내 농도는 동양인에게서 현저히 높았고(Fig. 1) 혈장농도곡선하 면적(AUC) 및 반감기등의 약동학적 지표도 2배 이상의 차이를 보여

동양인은 서양인에 비해 적은 용량의 nifedipine이 요구됨이 밝혀졌다. 또한 benzodiazepine계 및 tricyclic 항우울제등의 약물에서도 인종간의 약동학적 차이가 있어(Fig. 2) 동양인들은 이들 약물의 비교적 소량에서도 치료효과가 있음이 알려졌고 angiotensin-converting enzyme(ACE) 억제제인 captopril이나 serotonin 수용체 길항제인 ketanserin은 흑인에 비해 백인에게서 혈압강화 작용이 잘 나타남이 보고되어 약물반응 및 용량의 인종차가 관심의 초점이 되고 있고 동양인에서는 상기한 약물에 의한 유해작용이 빈발함이 보고되어 동양인에서의 약물용량의 선택이 신중히 이루어져야 함이 시사되고 있다.

약력학적 반응의 인종차

인종간의 약력학적 반응의 차이로는 haloperidol의 예가 대표적이다. Haloperidol을 동양인과 서양인의 환자에게 fixed-dose로 투여했을 때 혈중 농도가 동양인에서 보다 높게 나타났고 이 약물의 유해작용인 추체의로계 증상이 호발했다. 또한 일반적으로 동양인에서는 고혈압 및 부정맥의 치료제로 사용되는 propranolol등의 β -수용체 차단제들에 의한 β -차단효과가 서양인에 비해서 예민하기 때문에 그 용량을 줄여서 사용하는 것으로 알려져 있다(Table 1). 중국인과 백인에게 동일한 용량의 propranolol을 사용했을 때 심박수의 감소 및 혈

Fig. 1. Plasma concentration-time curves for nifedipine after 20mg capsules given to Caucasian subjects (○; n=27) and South Asians (●; n=30).

압의 저하는 중국인에게서 더욱 현저하여 약 1/2의 용량에서도 백인에서와 같은 정도의 β -차단효과를 얻을 수 있었다(Fig. 3). 그러나 이 같은 약력학적 차이는 약동학적 변화와는 관계가 없는 것으로서 propranolol의 β -차단 및 혈압강하 효과가 중국인에서 보다 민감함을 알 수 있으나 확실한 근본 기전은 규명되어 있지 않다.

한편 diphenhydramine을 체중 70kg당 50mg을 동양인 및 서양인에게 투여한 결과 동양인의 혈장농도는 서양인의 1/2수준에 지나지 않고, 분포 용적(Vd) 및 청소율(CI) 또한 유의하게 높았으며 (Fig. 4) 진정효과 및 psychomotor performance의 감퇴는 서양인에 비해 유의하게 적었음이 보고되어, 동양인에게서 서양인과 같은 혈장농도 및 진정효과를 발현하기 위해서는 약 1.7배의 많은 양을 사용해야 된다고 한다.

인종간의 약물유전학적 차이

인종간의 약물반응의 다양성에 영향을 미치는

Fig. 2. Mean plasma clomipramine concentrations in English and Asian subjects after single doses of 25mg and 50mg.

Table 1. Drug dosage used in Oriental and Caucasian subjects

Drug	Oriental(mg/day)	Caucasian(mg/day)
Propranolol	30-100	60-480
Atenolol	25-100	50-300
Oxprenolol	60-120	120-480
Alprenolol	75-150	100-600
Metoprolol	100-	200-400
Amitriptyline	75-150	50-300
Nifedipine	15-30	30-60

인자들 중에서 약동학적 및 약력학적 요소에 의해 상이한 반응이 초래되기는 하나 약물대사 능력의 개인간 차이가 더욱 중요한 요소로 지적되고 있다. 약물대사 능력은 유전적으로 결정된 대사효소의 활성도에 의해 좌우되며 인종간에 이들 대사효소의 결핍 양상이 서로 다른 경우가 많다.

1. Acetyl화 다형성(Acetylation polymorphism)

Isoniazid(INH)을 투여했을 때 이를 acetyl화 하는

Fig. 3. Reduction in heart rate and blood pressure in relation to propranolol concentration, body position, and exercise testing. Open circles represents the means ($\pm$ SEM) for the group of 10 Chinese subjects, and solid circles the means for the group of 10 white subjects.

Fig. 4. Plasma diphenhydramine hydrochloride levels after (A) intravenous and (B) oral doses in Orientals and Caucasians.

N-acetyltransferase의 대사능력에 따라, 약동학적 지표의 histogram(주도표)이 이봉성(bimodal) 분포를 보이는 다형성을 나타내며, 신속히 대사되어 반감기가 짧으며 혈중농도가 낮은 rapid acetylator(RA) 및 대사가 천천히 진행되어 반감기가 길고

혈중농도가 높은 slow acetylator(SA)의 2 표현형(phenotype)으로 구분된다. 이는 상염색체성 열성 형질로 유전되며 한국인에서의 SA 발현빈도는 11~19%의 범위에 있고 백인들에서는 60% 정도가 SA의 군이다. SA군에서는 INH의 유해작용으로 말초신경병증 및 전신성 홍반성루프스(systemic lupus erythematosus)가 호발하며 RA군에서는 INH에 의한 간염발생이 다소 많다고 한다. 또한 주 1회 INH를 투여한 실험에서 SA군에서만 결핵의 증상 호전이 있다고 보고가 있어 INH를 비롯한 N-acetyltransferase에 의해 대사되는 hydralazine, procainamide 및 dapsone등도 각 표현형간의 치료 효과에 다양한 차이가 있다.

2. 산화다형성(Oxidation polymorphism)

산화반응에 의해 대사되는 많은 약물들에서 반감기의 개인차가 현저함은 널리 알려져 있고 산화대사는 cytochrome P450 isoenzyme(CYP, 시토크롬 P450동활효소)에 의해 촉매된다. 1977년 Mahgoub등에 의해 debrisoquin의 수산화반응에 있어서 대사결핍자(poor metabolizer, PM)가 있고 이들은 정상대사자(extensive metabolizer, EM)와는 달리 debrisoquin의 대사속도가 느려서 이 약물의 혈중농도가 높음을 보고한 후 많은 연구가 이루어져 sparteine 및 metoprolol등의 20여종 이상의 약물이 debrisoquin hydroxylase인 CYP2D6에 의해 대사가 됨이 밝혀졌다. 이 효소가 결핍된 PM에서는 metoprolol등의 혈중 약물농도가 EM에 비해 현저히 높아 β -차단효과가 과장되게 나타난다. 이들 PM의 발현빈도는 백인의 3~10%에 비해 한국인은 0.5%, 일본인 0.7%로서 현저히 낮으며, 중국인 EM은 한국인 및 일본인 EM에 비해 metoprolol 대사능력이 저하되어 있는 등, 인종간에 약물학적인 특성이 상이하여 약물대사 및 약물반응의 다양성을 설명할 수 있는 중요한 인자로 인지되고 있다.

최근에 밝혀진 또하나의 약물유전학적 특징으로 mephenytoin형의 산화다형성이 연구되어 있다. Mephenytoin hydroxylase의 활성도에 따라 PM 및 EM으로 구분되고 이들 두군간에 diazepam, omeprazole, proguanil 및 hexobarbital등의 약동학적 변화의 차이가 뚜렷하다. 예를들면 diazepam의 반감

기 및 청소율은 PM이 EM에 비해 각각 2배 및 1/2의 수준에 있었고, omeprazole의 대사연구에서도 이와 유사한 결과를 볼 수 있었다. 이들의 결과를 서양인과 비교하였을 때 한국인의 EM들은 서양인에 비해 체내 청소율이 약 50% 저하되어 있어 약물 대사 효소의 기질특이성이 인종간에 차이가 있음을 시사하고 있다(Fig. 5). Mephenytoin 산화다형성의 PM 빈도는 한국인에서는 12.6%이고 다른 동양인에서는 17~23%의 범위에 있으나 백인들에서는 3~5%의 빈도를 나타낸다. 따라서 이 효소에 의해 대사가 되는 약물들은 특히 동양인에게서 약동학적 변화의 다양성이 많이 나타날 것이다. 또한 한국인의 diazepam 연구의 결과와는 상이하게 중국인에서는 EM 및 PM간에 diazepam의 대사능력의 차이가 없음이 보고되어 지역적으로 인근에 있는 인종이더라도 약물의 대사능력에는 차이가 있음을

알 수 있다.

결론

약물반응의 인종차는 개개인의 약물반응의 다양성을 설명하는 중요한 인자이다. 그러나 이 부분의 연구는 다소 소외되어 있어 각인종간의 약동학적 및 약력학적 차이에 대한 고려를 하지않고 동일한 용량을 투여한다. 그러나 전술한 각 인종간의 약물반응의 다양성을 고려해 보면 외국에서 개발된 약물을 국내의 환자에게 적용할 때 면밀한 임상 약리학적 검색이 필요하고 이의 결과에 따라 약물용량을 선택하여야 하며, 또한 한국인의 약물유전학적인 특성을 고려해야 할 것이다.

References

- 1) Sjoqvist F, Borga O, Orme MLE : *Fundamentals of clinical pharmacology*. In *Avery's Drug Treatment*. Speight TM(Ed), Auckland, Adis Press Ltd, 1987 : 1-64
- 2) Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL : *Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man*. *Lancet* 1977 ; 1 : 584-586
- 3) Ahsan CH, Renwick AG, Waller DG, Challenor VF, George CF, Amanullah M : *The influence of dose and ethnic origins on the pharmacokinetics of nifedipine*. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 54 : 329-338
- 4) Zhou H-H, Koshakji RP, Silberstein DJ, Wilkinson GR, Wood AJJ : *Racial differences in drug response : altered sensitivity to and clearance of propranolol in men of Chinese descent as compared with American whites*. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 565-570
- 5) Lin K-M, Poland RE, Smith MW, Strickland TL, Mendoza R : *Pharmacokinetic and other related factors affecting psychotropic responses in Asians*. *Psychopharmacol Bull* 1991 ; 27 : 427-439
- 6) Wood AJJ, Zhou H-H : *Ethnic differences in drug disposition and responsiveness*. *Clin Pharmacokinet* 1991 ; 20 : 350-373
- 7) Allen JJ, Rack PH, Vaddadi KS : *Differences in the effects of clomipramine on English and Asian volunteers. Preliminary report on a pilot study*. *Postgrad*

Fig. 5. Individual oral clearance estimates of omeprazole observed in Caucasian, Chinese, and Korean healthy subjects belonging to extensive metabolizer (EM) and poor metabolizer (PM) phenotypes of S-mephenytoin after an oral dose of 20 mg of omeprazole.

Med J 1977 : 53 : 79-86

- 8) Sohn D-R, Shin S-G, Park C-W, Kusaka M, Chiba K, Ishizaki T : *Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean populaion : comparison with Japanese and Chinese populations. Br J Clin Pharmacol* 1991 : 32 : 504-507
- 9) Wilkinson GR, Guengerich FP, Branch RA : *Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. Pharmacol Ther* 1989 : 43 : 53-76
- 10) Sohn D-R, Kusaka M, Ishizaki T, et al : *Incidence*

of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 1992 : 52 : 160-169

- 11) Sohn D-R, Kobayashi K, Chiba K, Lee K-H, Shin S-G, Ishizaki T : *Disposition kinetics and metabolism of omeprazole in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4'-hydroxylation recruited from an Oriental population. J Pharmacol Exp Ther* 1992 : 262 : 1195-1202