약물치료시 약물유전학의 중요성

노 형 근

Significance of Pharmacogenetics in Drug Therapy

Hyung-Keun Roh

Department of Pharmacology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

머 리 말

환자에 대한 약물치료시 알맞는 용량을 결정하는 것은 치료효과를 극대화하고 약물로 인한 부작용을 최소화하기 위해 중요하다. 체내로 투여된 각각의 약물들은 수많은 약물대사 효소에 의해 대사된다. 이들 중 몇몇 약물대사에 대한 표현형(phenotype)의 연구에서 다형성(polymorphism)이 보고되면서 각 개체에 따른 약물대사 능력의 차이가 현저하다는 사실이 인식되기 시작하였다^{1,2)}. 또한 서로 다른 인종간의 집단연구에서도 이 차이는 두드러지게 나타났다³⁾. 이러한 개체간 또는 인종간 약물대사 능력의 차이는 유전적 요소, 연령, 영양상태, 질병상태, 기후, 음식물 및 기타 환경요소 등에 의해 설명될 수 있다.

이 중 중요한 부분을 차지하는 것이 유전적 요소이고, 약물유전학(pharmacogenetics)이란 약물의 대사와 그 반응에 있어서 유전적인 요소에 의해 야기된 변화를 연구하는 분야이다. 최근들어 분자생물학이 발전함에 따라 약물대사 효소들의 합성에 필요한 유전암호를 지정하는 유전자들이 밝혀지게 되었고, 이들 유전자에 여러 형태의 돌연변이가 생겼을 때에는 약물대사 효소의 활성도가 저하됨을 알게 되었다. 이러한 분자생물학적 방법을 이용하여 특정 약물대사 효소에 대한 각 개인의 대사능력을 가늠할 수 있는 유전자형(genotype)을 알 수 있다. 또한 약물대사 효소와 관련된 유전자에서 발생하는 돌연변이의 종류에도 인종간의 차이가 나타남이 밝혀지고 있다⁴⁻⁶⁾. 따라서 이런 사실들이 각 개인 및 인종간의 약물대사 인하대학교 의과대학 약리학교실

능력의 차이를 설명한다. 약물대사에 관여하는 효소들 중 산화효소인 cytochrome P450(CYP)는 임상적으로 쓰이는 많은 약물들을 대사시킨다. CYP는 거대한 효소군으로 포유동물에서만도 100가지가 넘는 isozyme들이 알려져 있고 사람에서는 약 30가지의 CYP isozyme들이 발견되어 이들이 내인성 물질들과 외인성 임상 약물들의 대사에 관여하는 것으로 보고 있다⁷⁾. 산화효소에 의한 약물대사에서 유전적 다형성을 보이는 대사에 관련된 효소들 중 가장 연구가 많이 된 debrisoquine hydroxylase(CYP2D6)와 S-mephenytoin hydroxylase(CYP2C19)를 예로하여 약물치료에 있어서 약물유전학의 중요성을 기술하고자 한다.

1. Debrisoquine hydroxylase(CYP2D6)

1970년대 후반 Mahgoub등⁸⁾은 고혈압 치료제인 debrisoquine에서, Eichelbaum등⁹⁾은 부정맥 치료제인 sparteine에서 서구인들은 대상의 다형성을 보인다고 보고하였다. 그 후 이 두 가지 약물은 같은 약물대사 효소(CYP2D6)에 의해 대사되는 것으로 밝혀졌다¹⁰⁾. Debrisoquine의 대사율(MR; metabolic ratio)은 이 약물을 경구 투여한 다음 소변에서 debrisoquine과 대사산물인 4-hydroxydebrisoquine이 차지하는 비율이며, 각 개인마다 많은 차이가 있는데 서구인 집단에서는 2개의 mode로 분포한다. 즉, 대사능력이 저하된 PM(poor metabolizer)군과 대사를 잘 시키는 EM(extensive metabolizer)군으로 나뉘어진다. 환자의 약물치료시 대사능력이 떨어지는 PM들은 보통의 치료용량에서도 심각한 부작용을 야기할 수 있으므로 이런 PM들에 대한 관심이 높아 서구인 집단에서의

PM 빈도에 대한 연구가 여러나라에서 시행되었다. 그 결과 서구인 PM의 빈도는 약 7%로 나타났다¹¹⁾. PM 표현형은 간에 있는 대사효소인 CYP2D6의 결함으로 그 활성도가 떨어진 것을 반영한다. 이러한 결함이 있는 대사효소는 그 효소합성에 필요한 유전 암호를 지정하는 유전자에 생긴 돌연변이로 인해 생성된다. 서구인 집단에서 이런 결함을 가진 CYP2D6를 만들어내는 돌연변이가 있는 allele들 중 가장 많은 것은 CYP2D6B로 약 21%를 차지하며, CYP2D6A라고 하는 돌연변이를 가진 allele이 약 2%를 차지한다¹²⁾. 또한 기능을 가진 유전자가 결손된 CYP2D6D allele은 약 5%의 빈도를 보인다¹³⁾. 이 외에도 빈도는 매우 낮으나 다른 돌연변이를 가진 allele들이 몇가지 더 보고되어 있다.

이와는 대조적으로 2개 이상의 복제 CYP2D6L 유전자(CYP2D6L₂)를 가진 개체는 대사능력이 매우 높은 것으로 알려졌으며^{14,15)}, 이 경우 약물치료시 통상 쓰이는 용량으로는 치료 농도에 도달하지 못하기 때문에 증량해야 하는 임상적인 중요성을 가진다.

한편, 1983년 Lin과 Funder¹⁶⁾는 정신과 환자 치료에 쓰이는 항정신성 약물의 치료용량이 동양인에서 서양인보다 낮은 것을 관찰하였고, 그 다음해에 Potkin등¹⁷⁾은 미국에 거주하는 중국인 환자에게 백인이나 흑인과 같은 용량의 haloperidol을 투여하였더니 52%나 더 높은 혈중 농도를 보였다는 것을 보고하였다. 이러한 보고들은 항정신성 약물에 대한 동양인의 대사능력이 서양인과 다르다는 것을 암시하였다. 중국인을 대상으로 한 연구에서는 debrisoquine MR의 분포는 2개의 mode를 보인다고 할 수 없었고, 서양인에서 정의된 antimode 12.6을 기준으로 할 때 PM의 빈도는 약 1% 정도로 나타났다³⁾. 이와 유사한 빈도가 일본인과 한국인을 대상으로 한 연구에서도 보고되었다^{18,19)}. 또한 debrisoquine MR의 비교에서 중국인 EM의 분포곡선이 서구인 EM에서보다 MR값이 높은 쪽으로 치우쳐 중국인에서의 평균 CYP2D6 활성도는 서구인보다 낮은 것으로 알려졌다³⁾. 이러한 차이에 대한 분자 생물학적 기전은 1990년대에 들어 오면서 밝혀지기 시작하였다. 즉, 동양인 EM과 서구인 EM에서 CYP2D6 활성도의 차이는 CYP2D6Ch (혹은 CYP2D6J)라고 불리우는 유전자에 대한 allele의

빈도가 동양인에서 약 50% 정도로 높게 나타나는데 있다고 보고되었다^{20,21)}. 이 유전자는 불안정한 효소를 생산하게 되고 이런 allele을 가진 개체는 대사능력이 저하된다. 그리고 동양인에서 debrisoquine PM의 빈도가 서구인보다 낮은 것은 서구인에서 CYP2D6의 결함을 반영하는 CYP2D6A 및 CYP2D6B의 빈도가 동양인에서는 매우 낮기 때문으로 생각하고 있다⁴⁾. 또한 동양인 집단에서 흔한 CYP2D6Ch가 서구인 집단에서는 매우 드문 것으로 보아 이러한 유전자상의 차이가 인종간 약물대사 능력의 차이를 만드는 것으로 보인다. 이런 인종간의 차이뿐만 아니라 같은 인종이라도 서로 다른 종족간의 대사능력에 차이가 있다는 보고들이 있었다. 동양인 중에서 중국인은 한국인이나 일본인보다 CYP2D6에 의한 대사능력이 떨어진다고 보고되었고^{19,22)}, 한국인에서의 debrisoquine 대사능력과 CYP2D6Ch allele에 대한 연구에서 한국인은 중국인보다 debrisoquine 대사능력이 더 크지만 이에 대한 분자생물학적인 근거인 CYP2D6Ch allele에 대한 빈도는 중국인과 별 차이가 없어 아직 그 기전에 대해서도 좀 더 연구가 되어야 하리라 본다(발표예정). 그렇지만 한국인을 대상으로 한 연구에서 한국인의 debrisoquine대사능력과 CYP2D6Ch allele과는 매우 좋은 상관관계를 보여 각 개인의 CYP2D6Ch에 대한 유전자형 검사가 CYP2D6의 활성도를 가늠할 수 있는 방법으로 유용함이 밝혀졌다. 이렇듯이 각 개인 및 인종간의 CYP2D6 유전자 구조상의 차이가 갖는 임상적 중요성은 많은 약물들이 이 효소에 의해 대사가 되기 때문이라 하겠다. 즉, 이 효소에 의해 대사되는 약물들로 항우울제, 항정신병 약물, 부정맥 치료제, β -분쇄제, 고혈압 치료제 등 현재까지 약 30가지 이상이 알려져 있어 이 효소가 임상적 관심의 대상이 되어왔다(Table 1). 그러나 이런 약물들의 약동학 및 약력학적 측면에서 인종간의 차이에 대한 연구 자료는 아직 별로 없어 이 부분에 대해서는 좀 더 연구가 이루어져야 한다.

2. S-mephenytoin hydroxylase(CYP2C19)

간질 치료제로 쓰이던 mephenytoin의 S-enantiomer를 대사시키는 서구인의 능력에 다형성을 보인다는 것이 알려진 다음 서구 각 나라에서 이에 대한 연구가 많이 진행되었다²³⁾. 그 결과 서구인 집단의

Table 1. Debrisoquine htdroxylase(CYP2D6)의 기질 약물

항 우울제	β-봉쇄제
Amitriptyline	Bufuralol
Clomipramine	Metoprolol
Desipramine	Propranolol
Fluoxetine	Timolol
Imipramine	
Mianserin	고혈압치료제
Nortriptyline	Debrisoquine
Paroxetine	Guanoxan
	Indoramin
항정신성 약물	
Fluphenazine	협심증 치료약물
Haloperidol	Perhexiline
Perphenazine	
Remoxipride	기타
Thioridazine	Codeine
Zuclopenthixol	Dextromethorphan
	Methoxyamphetamine
부정맥 치료제	Phenformin
N-propylajmaline	
Encainide	
Flecainide	
Maxiletine	
Propafenone	
Sparteine	

Table 2. S-mephenytoin hydroxylase(CYP2C19)의 기질 약물

Citalopram	S-mephenytoin
Clomipramine	Moclobemide
Diazepam	Omeprazol
Hexobarbital	Proguanil
Imipramine	Propranolol

약 3%가 S-mephenytoin의 PM으로 알려졌고³⁾, 최근 S-mephenytoin hydroxylase는 CYP2C19으로 밝혀졌다²⁴⁾. CYP2C19는 여러 약물을 대사시키는데 diazepam, omeprazole, propranolol 및 몇가지 항우울제 등이 이에 속한다(Table 2). CYP2D6와 마찬가지로 이 효소의 활성에도 상당한 인종간의 차이가 알려져 있다. 서구인에서는 PM의 빈도가 3% 정도이나³⁾, 동양인에서는 그 PM의 빈도가 높아 일본인에서는 18~23%¹⁸⁾,

Fig. 1. 한국인 152명에 대한 S-mephenytoin S/R ratio의 분포
뚜렷한 2개의 mode를 보이고, 16%(24명)가 PM으로 구분되었음.

Table 3. 15명의 S-mephenytoin PM에서 CYP2C19의 유전자형

유전자형	n
m ₁ /m ₁	9(60%)
m ₁ /m ₂	5(33%)
m ₂ /m ₂	1(7%)
	15

Table 4. 15명의 S-mephenytoin PM에서 CYP2C19(m₁, m₂)의 allele 빈도

Allele형	빈도(%)
CYP2C19m ₁	77
CYP2C19m ₂	23

22,25), 중국인에서는 15~17%^{3,22)}, 그리고 한국인에서는 13%라는 보고가 있었고²⁶⁾, 최근 152명의 한국인을 대상으로 하는 연구에서는 16%가 PM으로 나타났다(Fig. 1)(발표예정).

이런 대사능력 저하에 대한 기전을 밝히려는 연구에서 CYP2C19 유전자로부터 2가지의 돌연변이가 알려졌다(CYP2C19m₁과 CYP2C19m₂). CYP2C19m₁은 주된 결함을 가진 유전자로 5번 exon에 돌연변이가 존재하여 heme을 포함하지 않는 불활성 효소를 생산한다. 이 결함은 서구인, 동양인 및 흑인 집단의 PM 중 약 75% 정도를 설명할 수 있는데 각 인종간의 차이는 별로 없는것으로 보고되었다²⁷⁾. 그러나 CYP2C19m₂는 처음에 일본인 PM 중에서 발견되었던 것

으로 4번 exon에 돌연변이가 있어 기능을 갖지 못한 효소를 만들어내는 것으로 알려졌고, CYP2C19 m_1 과 m_2 는 모든 일본인 PM의 대사능력 저하를 설명할 수 있었다²⁸⁾. 그러나 CYP2C19 m_2 가 서구인 PM에서는 발견되지 않아 서구인에 대한 CYP2C19 유전자상의 다른 이상이 더 밝혀져야 하리라 본다. 한국인에서는 S-mephenytoin의 PM 15명을 대상으로 한 유전자형 연구에서 CYP2C19 m_1 과 m_2 가 PM의 모두를 설명할 수 있어 일본인을 대상으로 한 연구와 일치함을 보여주었다(Table 3, 4)(발표예정).

맺 음 말

약물대사 효소중 이상의 CYP2D6와 CYP2C19의 예에서 보듯이 각 개인간 및 인종간의 대사능력에 상당한 차이가 있으므로 약물치료시 이런 면을 충분히 고려하여야 한다. 각 개인의 약물대사 능력을 알아 보기 위해 특정 약물대사 효소의 표현형 및 유전자형 검사 방법 모두가 이용될 수 있다. 표현형은 특정 약물대사 효소의 기질이 되는 약물을 투여하여 그 혈액 또는 소변등에서 투여된 약물과 대사물질을 측정, 비교함으로써 얻어지고 그 비율에 의해 대사능력을 평가하며, 유전자형은 대개 말초 혈액의 백혈구로부터 추출된 DNA를 검사하여 얻어질 수 있다. 실제 환자에 대한 약물치료시 표현형 검사를 위해서는 특정 약물을 투여해야 하므로 이때 야기될 수 있는 부작용과 다른 약물들을 병용하고 있는 환자에서는 약물간의 가능한 상호작용으로 정확한 대사능력을 평가하기 어려운 등 문제가 있을 수 있다. 그 반면 유전자형 검사는 대개 말초혈액 검사만으로 가능하므로 간편하게 환자의 대사능력을 가늠할 수 있다. 이와같은 약물 유전학적 방법을 이용하여 각 환자에 대한 특정 약물의 대사능력을 평가한다면 적정용량을 결정하는데 큰 도움이 되리라 보며, 인종간 약물대사 능력의 유전학적 차이에 대한 연구결과를 고려한다면 서구인을 대상으로 개발된 약물에 대한 우리나라 환자의 용량결정이 보다 합리적으로 이루어지리라 본다.

References

1) Motulsky AG. *Drug reactions, enzymes and biochemical*

- genetics. JAMA 1957 ; 165 : 835-837*
- 2) Vogel F. *Moderne probleme der humangenetik. Ergeb Inn Med Kinderheilk 1959 ; 12 : 52-125*
- 3) Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, Liu Y, Kuang TY, Liao XM, Wang KY, Reviriego J, Iselius L, Sjoqvist F. *Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenytoin. Clin Pharmacol Ther 1992 ; 51 : 388-397*
- 4) Johansson I, Yue QY, Dahl ML, Heim M, Sawe J, Bertilsson L, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg. *Genetic analysis of the interethnic differences between Chinese and Caucasians in the polymorphic metabolism of debrisoquine and codeine. Eur J Clin Pharmacol 1991 ; 40 : 553-556*
- 5) Johansson I, Porsmyr-Palmertz M, Yue QY, Dahl ML, Bertilsson L, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. *The Chinese CYP2D locus and interethnic differences in drug metabolism. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1992 ; 3 : 129*
- 6) Bertilsson L, Meese CO, Yue QY, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Sawe J, Eichelbaum M. *Quinidine inhibition of debrisoquine S(+)-4- and 7-hydroxylations in Chinese of different CYP2D6 genotypes. Pharmacogenetics 1993 ; 3 : 94-100*
- 7) Gonzalez FJ. *Human cytochromes P450 : Problems and prospects. Trends Pharmacol Sci 1992 ; 13 : 346-352*
- 8) Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. *Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. Lancet 1977 ; 11 : 584-586*
- 9) Eichelbaum M, Spannbrucker M, Steincke B, Dengler HJ. *Defective N-oxidation of sparteine in man : A new pharmacogenetic defect. Eur J Clin Pharmacol 1979 ; 16 : 183-187*
- 10) Eichelbaum M, Bertilsson L, Sawe J, Zekorn C. *Polymorphic oxidation of sparteine and debrisoquine : Related pharmacogenetic entities. Clin Pharmacol Ther 1982 ; 31 : 184-186*
- 11) Alvan G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Reimy U. *Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. Eur J Clin Pharmacol 1990 ; 39 : 553-557*
- 12) Heim M, Meyer UA. *Genotyping of poor metabolizers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. La-*

- ncet 1990 ; 336 : 529-532
- 13) Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, Eichelbaum M, Meyer UA. *Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 943-950
- 14) Johansson I, Lundvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg. *Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 11825-11829
- 15) Dahl M-L, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. *Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. J Pharmacol Exp Therap* 1995, in press
- 16) Lin KM, Finder E. *Neuroleptic dosage for Asians. Am J Psychiat* 1983 ; 140 : 490-491
- 17) Potkin SG, Shen Y, Pardes H, Phelps BH, Zhou D, Shu L, Korpi E, Wyatt RJ. *Haloperidol concentrations elevated in Chinese patients. Psychiat Res* 1984 ; 12 : 167-172
- 18) Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. *Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquine and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 38 : 402-408
- 19) Sohn DR, Shin SG, Park CW, Kusaka M, Chiba K, Ishizaki T. *Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population : Comparison with native Japanese and Chinese populations. Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 32 : 504-507
- 20) Johansson I, Oscarson M, Yue QY, Bertilsson L, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. *Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus : Characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. Mol Pharmacol* 1994 ; 46 : 452-459
- 21) Yokota H, Tamura S, Furuya H, Kimura S, Watanabe M, Kanazawa I, Kondo I, Gonzalez FJ. *Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism. Pharmacogenetics* 1993 ; 3 : 256-263
- 22) Horai Y, Nakamo M, Ishizaki T, Ishikawa K, Zhou HH, Shou BJ, Laio CL, Zhang LM. *Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects : Japanese versus mainland Chinese. Clin Pharmacol Ther* 1989 ; 46 : 198-207
- 23) Wilkinson GR, Guengerich FP, Branch RA. In "Pharmacogenetics of Drug Metabolism" (Kalow W, editor) *Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. Pergamon Press New York* 1992 ; 657-685
- 24) Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, Sullivan T, Kitareewan S, Raucy L, Lasker JM, Ghanayem BI. *Evidence that CYP2C19 is the Major (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase in human. Biochemistry* 1994 ; 33 : 1743-1752
- 25) Jurima M, Inaba T, Kadar D, Kalow W. *Genetic polymorphism of mephenytoin p(4')-hydroxylation : Difference between Orientals and Caucasians. Br J Clin Pharmacol* 1985 ; 19 : 483-487
- 26) Sohn DR, Kuseka M, Ishizaki T, Shin SG, Jang JJ, 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 : 160-169
- 27) De Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. *The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. J Biol Chem* 1994 ; 269 : 15419-15422
- 28) De Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. *Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. Mol Pharmacol* 1994 ; 46 : 594-598