

## 임상약물유전학 (Clinical pharmacogenetics)

권 준 택

순천향대학교 의과대학 임상약리학교실

인체에 투여된 약물의 반응은 개체간에 현저한 차이가 있으며 특히 환자에게 투여된 약물의 효과가 상이하게 나타남으로써 치료의 실패나 혹은 약물의 유해작용으로 나타나기도 한다. 이러한 개체 상호간의 약물반응의 차이는 환경적인 요소, 영양학적인 요소, 연령, 병용한 다른 약물 및 이미 앓고 있는 질병 등에 의해서도 영향을 받으나 특히 유전적으로 결정된 약물대사 능력의 차이에 의해서도 기인된다. 이러한 측면에서 약물 대사의 유전적인 다양성과 비정상적인 반응을 다루는 약물유전학의 중요성은 최근 두드러지게 대두되고 있다. 특히 유전적인 요인으로 개체간의 차이는 효소의 유전적인 결핍과 관련이 있으며 이 결핍은 생체이물질에 대한 반응의 다양성을 설명할 수 있는 약물대사 능력의 다형성에 기인한다. 또한 약물반응의 다양성은 인종간, 특히 동양인과 서양인에서의 약물반응에서도 차이가 있어 각 인종간의 약물반응의 차이에 대한 연구와 이의 원인규명에 대하여 많은 관심이 집중되고 있다. 이와 같은 견지에서 약물용량과 약물반응, 특히 약동학적 변화의 인종간의 차이와 각 개인의 차이 및 이의 원인에 대하여 살펴보고자 한다.

### 약동학적 반응의 차이

약물의 약동학적 효과에 영향을 미치는 인자들 중에서 흡수, 분포 및 배설등의 개인차에 의해서도 다양한 약동학적 변화가 초래되기는 하나 그 근본적인 약물대사 능력의 개인간의 차이가 더욱 중요한 요소로 지적되고 있다. 예를 들면, 삼환계 (tricyclic) 항우울제의 동일한 표준용량에서도 혈중농도가 20 - 30배의 개인적 차이가 있으며 개인적인 차이는 이 약물을 가수분해시키는 대사속도의 차이로 설명되나 혈장단백과의 결합능력 및 분포등의 차이는 2배 정도에 지나지 않는다. 따라서 약물반응의 다양성을 설명하는 중요한 인자로서 개개인의 약물대사 능력의 검사가 필요하며, 최근 임상약리학 및 분자생물학의 발전으로 이에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 또한 약물반응의 개개인의 차이뿐만 아니라 인종간의 차이에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 칼슘채널차단제인 nifedipine 20 mg을 동양인과 서양인에게 투여하였을 때 nifedipine의 혈장내 농도는 서양인에 비하여 동양인에게서 현저히 높았으며 혈장농도하 면적 (AUC) 및 반감기가 2배 이상의 차이를 보여 동양인이 서양인에 비하여 적은 용량의 nifedipine의 치료용량이 필요함이 밝혀졌다. 또한 benzodiazepine계 및 삼환계 항우울제등의 약물에서도 인종간의 약동학적 차이가 있어 동양인에서는 비교적

소량의 약물로서도 치료효과가 있음이 알려졌고 angiotensin-converting enzyme (ACE) 억제제인 captopril이나 serotonin 수용체 길항제인 ketanserin은 혈압강하 작용이 흑인에 비해 백인에게서 보다 잘 나타남이 보고되고 있는등 인종적 차이와 동양인 사이에서도 약물반응의 차이를 보임으로서 약물용량의 선택이 신중히 이루어져야 함이 시사되고 있다.

#### 약물유전학적 요소 (pharmacogenetic factors)

약물의 대사와 그 반응에 있어서 유전적인 요소를 알 수 있는 방법은 크게 두가지로 대별된다. 그 두가지는 약물을 대사시키는 효소의 활성도의 차이를 표지약물을 이용하는 표현형 (phenotype)과 효소를 생성하는 유전자의 돌연변이 유무를 확인하는 유전자형 (genotype)으로 다소 방법적인 차이는 있으나 그 유용성은 비슷하다. 다만 현재 다른 약물을 복용하고 있는 환자에서는 표현형에 비하여 유전자형이 선호되며 이는 유전자형이 약물대사효소의 활성도를 100% 반영할 때 그 유용성이 높다고 하겠다. 앞에서 기술한 바와 같이 약물대사효소의 결핍은 개인적, 인종적으로 현격한 차이를 나타내고 있다.

#### 1) Acetyl화 다형성 (acetylation polymorphism)

표지약물로 투여된 isoniazid (INH)는 약동학적 지표의 주도표 (histogram)가 이봉성 (bimodal) 분포를 보이는 다형성을 나타내며 이는 INH를 acetyl화하는 *N*-acetyltransferase의 대사능력에 따라 나타난다. 즉, INH를 신속히 대사시키므로써 반감기가 짧아지며 혈중농도가 낮아지는 rapid acetylator (RA) 및 대사가 천천히 진행되어 반감기가 길어지고 혈중농도가 높은 slow acetylator (SA) 등 두가지 표현형으로 구분되며 이는 상염색체성 열성형질로 유전된다. 한국인에서의 SA 발현빈도는 11 - 19%의 범위에 있고 백인들에서는 60% 정도가 SA군이다. SA군에서는 INH의 유해작용으로 말초신경증 및 전신성 흥반성 루프스가 호발하며 RA군에서는 INH에 의한 간염발생이 많다고 보고되었다. 또한 주 1회 INH를 투여한 실험에서 SA군에서만 결핵의 증상 호전이 있다는 보고가 있고 *N*-acetyltransferase에 의해 대사되는 hydralazine, procainamide 및 dapsone 등도 각 표현형간의 치료효과에 다양한 차이가 있다.

#### 2) 산화 다형성 (oxidation polymorphism)

수종의 약물들은 체내에서 산화반응으로 대사되며 이는 체내의 대사반응 중 가장 흔한 과정이다. 대부분의 산화대사는 간장의 microsome에 존재하는 mixed function oxidase 또는 cytochrome P450 (CYP)라고 불리는 효소에 의하여 이루어진다. CYP효소군은 포유동물에서 100개 이상의 isozyme으로 구성되어 있으며 사람에서도 CYP 유전자는 36개의 isozyme이 발견되어 생체이물질들의 대사에 관여하고 있다. CYP는 일종의 hemoprotein으로서 간장

microsome의 단백질량 중 약 20% 정도를 차지하며 약물대사 속도는 CYP 양에 따라 달라진다. 이러한 CYP 중에서 특히 유전적 다형성을 나타내는 debrisoquin/sparteine/metoprolol의 산화다형성과 S-mephenytoin의 산화다형성이 많이 연구되어 왔다.

과거 항부정맥제 및 자궁수축제로 사용되었던 sparteine은 N-oxidation에 의해 2-5-dehydrosparteine으로 대사되는데 두통, 현운, 복시 및 사산 등의 부작용이 혈액내의 sparteine 농도에 의해 좌우되고 소변내 대사산물의 농도와 상관관계를 가짐으로써 이 약물을 대사시키는 효소의 대사 능력이 개개인의 차이를 보여 집단연구에서 sparteine을 대사하는 능력이 다소 떨어져 있는 대사결핍자 (poor metabolizer, PM)와 그와는 다른 정상대사자 (extensive metabolizer, EM)로 분명히 구분되어 나타났다. 또한 고감신경 차단작용이 있어 항고혈압제로 사용되었던 debrisoquin은 4위 수산화과정에 의해 4-OH-debrisoquin으로 소변에 배출되나 이 수산화체의 배출량이 개체간의 차이가 있고 특히 투여 후 8시간 내의 4-수산화체의 소변내 배출량이 PM에서는 1-2배 불과하나 EM에서는 25-45배로서 현저한 차이가 나타났다. Debrisoquin의 수산화과정은 소변내의 debrisoquin/4-OH-debrisoquin의 차 즉 대사비 (metabolic ratio)를 이용해서 대사비가 12.60이상이면 EM, 그 이하이면 PM으로 구분되는 이형성의 분포를 보이며 PM의 가계연구에서 상염색체 열성형질로 유전된다고 한다. 또한 PM과 EM의 혈장중 debrisoquin 농도곡선에서 최고 혈장농도 및 혈장농도하 곡선등의 약동학적 지표가 두 구간에 현저한 차이가 있음이 밝혀졌다. 따라서 PM은 소량의 debrisoquin에 의해서도 혈압강하 작용이 EM에 비해서 예민하게 반응할 것이라 짐작할 수 있으며 실제로 20mg의 debrisoquin을 단회 투여한 후에도 PM은 기립성 저혈압이 빈발하나 EM에서는 수배의 용량에서도 이러한 반응이 일어나지 않는다. 이러한 debrisoquin/sparteine 형의 산화다형성은 CYP의 특수한 isozyme인 CYP2D6의 차이에 의해 EM 및 PM으로 구분된다. CYP2D6에 의해 대사되는 약물들은 임상에서 흔히 사용되는 imipramine등의 항우울제, metoprolol등의 베타차단제, haloperidol등의 항정신성 약물, phenformin등이 있다. 최근 한국인에서의 metoprolol 산화다형성의 PM빈도는 연구대상자에 218명 중 1명 (0.5%)으로 나타나 이는 일본인과 중국인과는 유사하였으나 서양인에 비해서는 현저히 낮은 발현율을 보였다. 즉 PM은 간장에 있는 대사효소인 CYP2D6의 결함으로 효소 활성도가 떨어진 것을 반영하며 이러한 효소를 생성하는 게놈유전자에 생긴 돌연변이로 인해 기인된다. 서양인에서 이런 결함을 가진 CYP2D6를 만들어내는 돌연변이가 있는 allele들 중 가장 많은 것은 CYP2D6로 약 5-10%를 차지하며, CYP2D6A라고 하는 돌연변이를 가진 allele이 약 2%를 차지한다. 또한 기능을 가진 유전자가 결손된 CYP2D6D allele은 약 5%의 빈도를 보인다. 이 외에도 돌연변이를 가진 allele들이 보고되어 있으나 그 빈도는 매우 낮다. CYP2D6\*4B가 동양인에서 흔하게 나타나나 서양인에서는 매우 드물게 나타난다. 한국인을 대상으로 한 연구에서 한국인의 debrisoquin대사능력과 CYP2D6\*4B allele과는 매우 좋은 상관관계를 보여 각 개인의

CYP2D6\*4B에 대한 유전자형검사가 CYP2D6의 활성도를 가늠할 수 있는 방법으로 유용함이 밝혀졌다. 이런 각 개인 및 인종간의 차이는 약물치료에 기본적인 자료를 제시하며 약물유전학의 필요성을 요구하고 있다.

또 하나의 약물유전학적 특징을 반영하는 좋은 예는 mephenytoin 산화대사형에 대한 연구이다. Mephenytoin은 1940년대에 항경련제로 개발되어 소발작 간질에 사용되는 약물로서 S-enantiomer와 R-enantiomer의 racemic mixture로 존재하며 S-enantiomer는 신속하게 4-OH-mephenytoin으로 수산화된다. 서구인의 약 3%는 aromatic S-hydroxylation이 결핍된 사람이고 이러한 PM은 소변 내 S-4-OH-mephenytoin의 함량이 줄어들게 된다. 이러한 S-mephenytoin 다형성은 diazepam, benzodiazepine, propranolol, omeprazole등 수종의 약물대사와 관련이 있다. 한국인에서 표지약물로 S-mephenytoin을 이용한 집단연구에서 PM의 빈도는 12.6%이었으며 이러한 PM은 S-mephenytoin의 산화과정에 필요한 cytochrome P450<sub>np</sub>의 결핍으로 나타난다고 보고하였다. 이 cytochrome P450<sub>np</sub>은 현재 CYP2C19이라고 밝혀졌으며 이는 일본인 18 - 23%, 중국인 14 - 17%등의 동양인에서의 PM 빈도와는 유사하였으나 서양인의 5% 미만에 비해서는 현저히 높은 빈도를 나타내었다. 이러한 PM은 CYP2C19의 대능력 저하와 관련이 있으며 CYP2C19 유전자로부터 CYP2C19\*2와 CYP2C19\*3의 돌연변이가 밝혀졌다. CYP219\*2는 유전자로 5번 exon에 돌연변이가 존재하여 heme을 포함하지 않는 불활성 효소를 생산하며 이 돌연변이는 동양인, 서양인 및 흑인 집단의 PM 중 약 75% 정도를 반영한다. 그러나 일본인 PM중에서 처음 발견된 CYP2C19\*3는 4번 exon에 돌연변이가 있어 효소 활성이 낮은 효소를 만들어내는 것으로 일본인에서 CYP2C19 PM의 100%를 반영하고 있다. 한국인에서도 omeprazole을 이용한 표현형검사에서도 나타난 PM과 유전자형에서 나타난 돌연변이와 100% 일치율을 보여 다른 동양인과 유사한 결과를 나타내었다. 그러나 CYP2C19\*3의 경우 서양인 PM에서는 발견되지 않아 서양인에 대한 CYP2C19 돌연변이 유전자가 더 밝혀지리라 보며 이는 동양인과 서양인에서의 인종적 차이를 명확히 보여주는 한 예이다.

## 결 론

약물의 표준용량에 의해 나타나는 효과의 상이함은 환자의 여건에 따라 달라질 수 있으며 그 중 가장 중요한 요소는 약물을 대사시키는 능력의 차이로 나타난다. 따라서 약물유전학의 응용은 개인간 및 인종간의 차이를 극복하는데 꼭 필요한 요소이다. 만일 한국인에서 어떠한 약물의 대사가 S-mephenytoin 산화다형성과 관련이 있다면 PM의 빈도가 0.5%에 불과한 debrisoquin/sparteine/metoprolol 산화다형성보다는 S-mephenytoin 산화다형성이 한국인을 비롯한 동양인에서는 더욱 중요한 임상적 의미를 가질 것이며 유전적인 요인에 의한 산화 대사의 정도는 혈액 내 약물농도의 개체간의 차이의 중요한 결정인자이기 때문에 혈액 내 약물 농도나 투여 후 나타나는 약리학적 작용은 EM보다 PM에서 더욱 현저하게 나타남

microsome의 단백질량 중 약 20x 정도를 차지하며 약물대사 속도는 CYP 양에 따라 달라진다. 이러한 CYP 중에서 특히 유전적 다형성을 나타내는 debrisoquin/sparteine/metoprolol의 산화다형성과 S-mephenytoin의 산화다형성이 많이 연구되어 왔다.

과거 항부정맥제 및 자궁수축제로 사용되었던 sparteine은 N-oxidation에 의해 2-5-dehydrosparteine으로 대사되는데 두통, 현운, 복시 및 사산 등의 부작용이 혈액내의 sparteine 농도에 의해 좌우되고 소변내 대사산물의 농도와 상관관계를 가짐으로써 이 약물을 대사시키는 효소의 대사 능력이 개개인의 차이를 보여 집단연구에서 sparteine을 대사하는 능력이 다소 떨어져 있는 대사결핍자 (poor metabolizer, PM)와 그와는 다른 정상대사자 (extensive metabolizer, EM)로 분명히 구분되어 나타났다. 또한 고감신경 차단작용이 있어 항고혈압제로 사용되었던 debrisoquin은 4위 수산화과정에 의해 4-OH-debrisoquin으로 소변에 배출되나 이 수산화체의 배출량이 개체간의 차이가 있고 특히 투여 후 8시간 내의 4-수산화체의 소변내 배출량이 PM에서는 1-2x에 불과하나 EM에서는 25-45x로서 현저한 차이가 나타났다. Debrisoquin의 수산화과정은 소변내의 debrisoquin/4-OH-debrisoquin의 차 즉 대사비 (metabolic ratio)를 이용해서 대사비가 12.60이상이면 EM, 그 이하이면 PM으로 구분되는 이형성의 분포를 보이며 PM의 가계연구에서 상염색체 열성형질로 유전된다고 한다. 또한 PM과 EM의 혈장중 debrisoquin 농도곡선에서 최고 혈장농도 및 혈장농도하 곡선등의 약동학적 지표가 두 군간에 현저한 차이가 있음이 밝혀졌다. 따라서 PM은 소량의 debrisoquin에 의해서도 혈압강하 작용이 EM에 비해서 예민하게 반응할 것이라 짐작할 수 있으며 실제로 20mg의 debrisoquin을 단회 투여한 후에도 PM은 기립성 저혈압이 빈발하나 EM에서는 수배의 용량에서도 이러한 반응이 일어나지 않는다. 이러한 debrisoquin/sparteine 형의 산화다형성은 CYP의 특수한 isozyme인 CYP2D6의 차이에 의해 EM 및 PM으로 구분된다. CYP2D6에 의해 대사되는 약물은 임상에서 흔히 사용되는 imipramine등의 항우울제, metoprolol등의 베타차단제, haloperidol등의 항정신성 약물, phenformin등이 있다. 최근 한국인에서의 metoprolol 산화다형성의 PM빈도는 연구대상자에 218명 중 1명 (0.5%)으로 나타나 이는 일본인과 중국인과는 유사하였으나 서양인에 비해서는 현저히 낮은 발현율을 보였다. 즉 PM은 간장에 있는 대사효소인 CYP2D6의 결함으로 효소 활성도가 떨어진 것을 반영하며 이러한 효소를 생성하는 게놈유전자에 생긴 돌연변이로 인해 기인된다. 서양인에서 이런 결함을 가진 CYP2D6를 만들어내는 돌연변이가 있는 allele들 중 가장 많은 것은 CYP2D6로 약 5 -10x를 차지하며, CYP2D6A라고 하는 돌연변이를 가진 allele이 약 2x를 차지한다. 또한 기능을 가진 유전자가 결손된 CYP2D6D allele은 약 5%의 빈도를 보인다. 이 외에도 돌연변이를 가진 allele들이 보고되어 있으나 그 빈도는 매우 낮다. CYP2D6\*4B가 동양인에서 흔하게 나타나나 서양인에서는 매우 드물게 나타난다. 한국인을 대상으로 한 연구에서 한국인의 debrisoquin대사능력과 CYP2D6\*4B allele과는 매우 좋은 상관관계를 보여 각 개인의

CYP2D6\*4B에 대한 유전자형검사가 CYP2D6의 활성도를 가늠할 수 있는 방법으로 유용함이 밝혀졌다. 이런 각 개인 및 인종간의 차이는 약물치료에 기본적인 자료를 제시하며 약물유전학의 필요성을 요구하고 있다.

또 하나의 약물유전학적 특징을 반영하는 좋은 예는 mephenytoin 산화대사형에 대한 연구이다. Mephenytoin은 1940년대에 항경련제로 개발되어 소발작 간질에 사용되는 약물로서 S-enantiomer와 R-enantiomer의 racemic mixture로 존재하며 S-enantiomer는 신속하게 4-OH-mephenytoin으로 수산화된다. 서구인의 약 3%는 aromatic S-hydroxylation이 결핍된 사람이고 이러한 PM은 소변 내 S-4-OH-mephenytoin의 함량이 줄어들게 된다. 이러한 S-mephenytoin 다형성은 diazepam, benzodiazepine, propranolol, omeprazole등 수종의 약물대사와 관련이 있다. 한국인에서 표지약물로 S-mephenytoin을 이용한 집단연구에서 PM의 빈도는 12.6%이었으며 이러한 PM은 S-mephenytoin의 산화과정에 필요한 cytochrome P450<sub>m</sub>의 결핍으로 나타난다고 보고하였다. 이 cytochrome P450<sub>m</sub>은 현재 CYP2C19이라고 밝혀졌으며 이는 일본인 18 - 23%, 중국인 14 - 17%등의 동양인에서의 PM 빈도와는 유사하였으나 서양인의 5% 미만에 비해서는 현저히 높은 빈도를 나타내었다. 이러한 PM은 CYP2C19의 대사능력 저하와 관련이 있으며 CYP2C19 유전자로부터 CYP2C19\*2와 CYP2C19\*3의 돌연변이가 밝혀졌다. CYP2C19\*2는 유전자로 5번 exon에 돌연변이가 존재하여 heme을 포함하지 않는 불활성 효소를 생산하며 이 돌연변이는 동양인, 서양인 및 흑인 집단의 PM 중 약 75% 정도를 반영한다. 그러나 일본인 PM중에서 처음 발견된 CYP2C19\*3는 4번 exon에 돌연변이가 있어 효소 활성이 낮은 효소를 만들어내는 것으로 일본인에서 CYP2C19 PM의 100%를 반영하고 있다. 한국인에서도 omeprazole을 이용한 표현형검사에서도 나타난 PM과 유전자형에서 나타난 돌연변이와 100% 일치율을 보여 다른 동양인과 유사한 결과를 나타내었다. 그러나 CYP2C19\*3의 경우 서양인 PM에서는 발견되지 않아 서양인에 대한 CYP2C19 돌연변이 유전자가 더 밝혀지지라 보며 이는 동양인과 서양인에서의 인종적 차이를 명확히 보여주는 한 예이다.

## 결 론

약물의 표준용량에 의해 나타나는 효과의 상이함은 환자의 여건에 따라 달라질 수 있으며 그 중 가장 중요한 요소는 약물을 대사시키는 능력의 차이로 나타난다. 따라서 약물유전학의 응용은 개인간 및 인종간의 차이를 극복하는데 꼭 필요한 요소이다. 만일 한국인에서 어떠한 약물의 대사가 S-mephenytoin 산화다형성과 관련이 있다면 PM의 빈도가 0.5%에 불과한 debrisoquin/sparteine/metoprolol 산화다형성보다는 S-mephenytoin 산화다형성이 한국인을 비롯한 동양인에서는 더욱 중요한 임상적 의미를 가질 것이며 유전적인 요인에 의한 산화 대사의 정도는 혈액 내 약물농도의 개체간의 차이의 중요한 결정인자이기 때문에 혈액 내 약물 농도나 투여 후 나타나는 약리학적 작용은 EM보다 PM에서 더욱 현저하게 나타남으

로써 PM은 약물의 유해작용이 더욱 호발하고 EM은 상용량에서도 치료적인 효과가 경감될 수 있을 것이다. 따라서 한국인에서의 약물유전학적 자료의 확보는 약물에 노출되어 나타날 수 있는 약화 사고를 줄일 수 있고 더 나아가 외국에서 개발된 약물의 한국인에게 적용할 때도 많은 기본적 자료를 제공할 수 있으며 더 나아가 국민 보건향상의 질을 높일 수 있을 것이라 사료된다.

#### 참고문헌

- Ahsan, CH. Renwick, AG. Macklin, B. Challenor, VF. Waller, DG. and George, CF. (1991) Ethnic differences in the pharmacokinetics of oral nifedipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 31, 399-402.
- de Morais, SMF. Wilkinson, GR. Blaisdell, J. Meyer, UA. Nakamura, K. and Goldstein, JA. (1994) Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol. Pharmacol.* 46, 594-598.
- de Morais, SMF. Wilkinson, GR. Blaisdell, J. Nakamura, K. Meyer, UA. and Goldstein, JA. (1994) The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin in human. *J. Biol. Chem.* 269, 15419-22.
- Heim, M. and Meyer, UA. (1990) Genotyping of poor metabolizers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet* 336, 529-532.
- Sloan, TP. Lancaster, R. Shah, RR. Idle, JR. and Smith, RL. (1983) Genetically determined oxidation capacity and the disposition of debrisoquine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 15, 443-450.
- Sohn, D-R. Kusaka, M. Ishizaki, T. Shin, S-G. Jang, I-J. Shin, J-G. and Chiba, K. (1992) Incidence of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 52, 160-169.
- Sohn, D-R. Shin, S-G. Park, C-W. Kusaka, M. Chiba, K. and Ishizaki, T. (1991) Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population: comparison with native Japanese and Chinese populations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 32, 504-507.
- Weber, WW. and Hein DW. (1985) N-Acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol. Rev.* 37, 25-79.