

약물대사 상호작용 및 약리유전학의 임상약리학적 의의

신 재 국

인제대학교 의과대학 약리학교실/부산백병원 임상약리센터

주어진 인구 집단에서 투여 약물의 효과는 개개인에 따라 매우 큰 차이를 보이며, 이러한 차이는 크게 약동학적 요인과 약력학적 요인의 두 가지로 대별된다. 이중 약물대사의 개체간 차이는 약동학적 변이를 상당부분 설명하고 있는데, 최근 개개 약물의 대사과정과 이에 관여하는 효소 및 이들의 약리유전학에 관한 방대한 양의 정보는 개개 환자에서 약물투여에 따른 임상적 반응의 다양한 개인차를 이해하기 위한 자료로서 뿐만 아니라 그 효과를 예측하는 지표로서 활용 가능성이 기대되고 있다. Cytochrome P450 산화효소계 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 등)를 비롯하여 ADH, NAT, TPMT, DPD, PST 등 많은 약물대사 효소들의 대사능이 개체간에 유전적으로 다형성을 보이며, 이로 인해 개개 환자에서 치료 효과 뿐만 아니라 부작용의 발생정도가 차이를 보이고 있다. 이들 효소들의 기질 약물인 codeine, propafenone, paroxetine, haloperidol, TCA, diazepam, omeprazole, warfarin, phenytoin, tolbutamide, 6-mercaptopurine, 5-FU 등의 치료 효과 및 부작용의 발생이 이들 효소의 유전적 다형성과 관계가 있다. 또한 일부 항정신병 약물의 부작용인 운동성장애가 CYP2D6 표현형 혹은 유전자형과 관계가 있으며, MPTP의 비활성 대사물 생성에 CYP2D6가 관여하므로써 이의 대사능에 따라 독성 대사물인 MPP⁺의 생성 정도가 달라질수 있다는 보고 등과 함께 인체 뇌 내 CYP 산화효소 들의 존재는 약물의 여러 가지 신경 독작용에 이들 효소들의 관여 여부를 평가하여야 할 필요성을 제시하고있다. 정신분열병 및 여러 가지 암의 발생 원인과 관련하여 이들 대사효소의 유전적 다형성의 관련성을 규명하기 위한 많은 연구결과 들이 보고되고 있으나 아직까지 이에 관한 결론을 얻기에는 더 많은 시일이 필요할 것으로 기대된다.

최근 분석기술의 발전과 함께 인체 간 microsome 과 세포질 효소, 인체 간세포 및 조직 등을 이용한 in vitro 인체 약물대사 연구 방법이 널리 활용되면서 수많은 약물들의 인체 내 약물대사과정과 이에 관여하는 효소, 그리고 이들 효소에 대한 유도제 (inducer) 및 억제제 (inhibitor) 들에 대한 정보를 비교적 빠르고 쉽게 얻을 수 있는 기회를 제공하고 있으며 이는 기존의 약물들 뿐만 아니라 새로이 개발되는 약물들의 유전적 소인 및 약물상호작용 등의 환경적 요인에 의한 개체간 약리효과와 다양성의 정도를 보다 손쉽게 예측할 수 있게 하고있다. 따라서 최근 미국 FDA에서는 약물부작용에 관한 국민적인 관심의 증가와 함께 신약개발의 제 2상 임상시험 단계 이전에, 늦어도 3상 시험 이전에는 in vitro 약물대사 및 상호작용에 관한 자료를 확보하고 이를 토대로 향후의 적정 임상시험에 활용하도록 권고 하고 있다. 1992년부터 1997년 까지 미국 내 시장에 시판 허가된 194개 신약의 30% 이상이 in vitro 약물대사 및 상호작용에 관한 자료를 제출하였으며, 이에 관한 자료제출의 비율이 특히 1996년 이후 매우 빠르게 증가하고 있음을 보여주고 있다. 이상에서와 같이 이루어지는 방대한 양의 정보는 아직 일부 극복해야 할 문제점들이 있지만 점차 개개인의 약물대사와 관련된 약리유전학적 특성을 진단하기 위한 특정효소의 표현형 및 유전자형의 상용적 진단의 필요성을 증대 시키고 있으며, 또한 전산망을 통한 정보의 수집이 용이해지면서 이들 약리유전학적 특성과 관련된 자료, in vitro 및 in vivo 인체 약물대사 및 상호작용에 관한 자료를 누구나 쉽게 활용할 수 있게 되므로써 각 개개 환자에서 약물의 부작용은 최소화 하면서 치료효과를 최대로 얻을 수 있는 개별화된 약물요법 시행에 크게 기여할 것으로 기대된다.