

약물유전학을 응용한 약물 용량 선택

임동석

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

Use of Pharmacogenetics in Dose Selection

Dong-Seok Yim

Dept. Pharmacol. The Catholic University of Korea

TDM은 환자마다 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등의 개인차로 인해 나타나는 혈중 약물농도의 차이를 정량화함으로써 약물요법의 적정화를 기하고자 하는 것이다. 약물유전학이 발달함에 따라 이와 같이 혈중 농도로 나타난 개인차를 단순히 관찰하는데서 나아가 미래에는 약물치료 실시 이전에 환자 개개인의 유전자형을 분석함으로써 약동학과 약력학의 개인별 차이를 사전에 예측하고 이를 초기 투여용량 결정에 이용하는 시대가 열릴 것으로 전망되고 있다.

주로 Phase I 대사를 관장하는 CYP450 효소들이나 Phase II 대사에 관여하는 것으로 알려진 NAT2, COMT, TPMT 등의 활성 차이로 인한 약물대사능의 차이는 이미 1980년대부터 활발히 연구되었고 각 인종, 민족별로 활성이 결핍된 사람의 빈도, 기질 약물에 따른 임상적 의의등에 관한 다양한 연구성과가 축적되어 있다. 약물의 흡수에 관여하는 MDR1 유전자의 경우 암세포의 항암제 내성의 원인으로 지목되었으나 오늘날에는 소화기관이나 혈뇌장벽 등에서 여러 약물의 흡수에 영향을 미치는 것으로 알려져 있고 많은 유전적 변이가 발견되고 있다. 또한 최근 들어서는 약물의 작용기전에 대한 분자 수준의 이해가 가능하게 되면서 각 약물의 수용체나 세포내 신호전달 등에 관여하는 효소들의 유전적 차이에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.

지금까지 알려진 약물유전학적 지식을 용량결정에 이용하기 위해서는 특정약물의 약동학, 약력학에 관련된 수종의 유전자의 돌연변이를 동시에 분석하고 이를 바탕으로 접근해야 할 것이다.

현재 이러한 용량결정법이 응용되고 있는 대표적 사례로는 TPMT 활성의 유전형에 따른 6-MP 시작 용량의 조절을 들 수 있으며 항암제의 독성에 따른 치료실패나 발암율을 낮출 수 있는 방법으로 평가받고 있다.