# Variability of Durg Response

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대병원 임상약리실 : 장 인 진

약물요법의 궁극적 목표는 독성이나 부작용 없이 원하는 약물의 효과를 얻는 것으로써 이상적으로는 가능한 단순한 용량으로 약효를 얻는 것, 즉 단순한 용량-약효의 상관관계를 구하는 것이다. 그러나 약물에 대한 반응은 항상 개체간 변이(interindividual variability)를 동반하여 일정용량에서도 일부 환자는 약물효과가 부족한가 하면 다른 환자에서는 독성을 보이기도 하며 실제 삼환계 항우울제를 포함한 몇몇 약물에서는 치료효과를 얻는데 30~40배의 개인간 용량 차이를 보이기도 한다. 흔히 이러한 경우 이미 알려진 환자의 특성에 맞추어 용량을 조절하거나 경험적으로 투약하며 약효를 관찰하여 용법을 조절하게되나 약물의 효과나 독성이 쉽고 정확히 측정 되지 않는 경우나 충분한 약물발현에 일정기간의 경과가 필요한 약물의 경우에는 이런 trial-and-error 방법의 용법 조절은 한계를 가지게 된다. 따라서 투여 용량보다 약물효과와 더 직접적으로 연관이 있는 약물농도를 측정하여 개별환자에서 약물요법의 적정화를 도모하게 된다. 약물농도를 측정하는 therapeutic drug monitoring(TDM)을 통해 약동학적 개체간 변이는 어느 정도 해결할 수 있으나 약력학적 개체간 변이나 개체내 변이(intraindividual variability)가 문제가 될 수 있으므로 약물 반응의 변이를 일으키는 원인을 분석하고 쉽게 관측하여 정량화 할 수 있는 요인들을 찾는 것이 필요하다.

약물반응의 변이 즉 용량-약물효과 과정의 변이는 크게 두 가지 측면에서 고찰할 수 있다. 먼저 약물용량-혈장농도의 관계에서 분석할 수 있는 약동학적 변이와 약물농도-약물효과의 관계에서 보이는 약력학적 변이로 구분할 수 있다. 일반적으로 약동학적 변이가 약력학적 변이보다 그 정도가 크며 원인이 되는 요인으로는 유전적 특성, 질환, 나이, 약물제제학적 차이, 투여경로, 약물상호작용 및 환경요인이 있다. 그 외에도 순응도나 약동학적 파라메터의 용량의존성(saturation kinetics) 즉 청소율, 단백결합, 흡수과정의 포화과정이 변이의 요인이 된다. 약력학적 변이의 요인은 질환의 중증도, 치료기간에 따른 내성발현(예 ; barbiturate), 단백결합의 개체차, 활성대사물의 존재(예 ; procainamide, primidone, TCA), benzodiazepine이나 digoxin에서 보는 고령이나 전해질 변화 같은 병태생리변화에 따른 약물반응변화, 약력학적 상호작용(예 ; theophylline과 $\beta_2$-agonist), 위약효과등이 있다. 두번째 측면으로 약력학적/약동학적 변이는 개체간 변이와 개체내 변이로 나타날 수 있으며 특히 시간에 따른

개체 특성의 변화에 기인한 개체내 변이는 내성이나 감작화, 약물대사의 억제나 유도. circadian rhythm에 따른 변이 등으로 나타나며 특히 개체내 변이가 큰 약물은 적정 약물요법에 어려움을 겪게 된다.

약물반응의 개인차를 극복하고 개개 환자에서 약물요법을 적정화하기 위한 TDM를 위해서는 약물용량-농도-효과과정의 개체내 변이에 대한 정보와 통계적 개념의 농도-효과 상관관계 즉 치료농도 영역에 대한 자료의 2가지 전제조건이 필요하다. TDM을 수행하여 약물요법을 개별화하기 위해서는 Bayesian 방법을 이용한 약동학적 파라메터의 산출이 가장 효과적이며 이를 위해서는 population pharmacokinetic data가 필요하고 여기에는 약동학적 모델, 측정오차와 개체내 변이를 포함하는 잔여 변이, 개체간 변이를 설명하는 population model 및 환자의 특성과 약동학 모델의 상관관계의 4가지 요소가 필요하다. 이러한 4가지 요소를 포함한 population data를 산출하기 위한 방법으로는 Two-stage법과 Mixed-effect 방법이 있고 mixed-effect 방법이 다양한 특성을 가진 실제 환자에서 데이타를 얻을 수 있는 장점이 있어 널리 이용되고 있다.