

# Clinical Relevances of CYP2C9 Genetic Polymorphisms

신재국

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산백병원 임상약리센터

Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)은 인체 간 마이크로솜 CYP2C 군중 가장 많이 차지하고 있으며 (전체 간 CYP의 10%), 이는 안전역이 좁은 warfarin 및 phenytoin 뿐만 아니라 경구용 혈당저하제 (tolbutamide, gliclazide, glipizide 등), celecoxib 와 기존의 비스테로이드성 항염제 (NSAIDs), 및 losartan 등 주요 치료약물들의 대사에 관여하는 주요한 산화대사효소이다. 이의 효소활성도는 유전적다형성을 보여 현재 12개의 변이 allele가 보고되어 있다. 한국인을 포함한 아시아인에서는 서구인 및 아프리카인과 달리 CYP2C9\*2 변이 allele는 발견되지 않으며, CYP2C9\*3 변이 allele는 빈도가 상대적으로 낮지만 발견되고 있다. 한국인에서는 homozygous mutant (CYP2C9\*3\*3)의 빈도는 매우 낮지만 (1/7800명), heterozygous mutant (CYP2C9\*1\*3)는 약 2%에서 발견된다.

CYP2C9 효소 활성도 감소를 초래하는 변이 유전자를 가지고 있는 환자에서는 warfarin의 출혈 부작용 발생빈도가 상대적으로 적은 용량 투여에도 불구하고 CYP2C9 wild type에 비해 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 이들 변이 유전자를 가지고 있는 환자에서는 초기 warfarin 용량을 이의 유전형에 따라 일반적인 초기용량(3mg)의 20-30% (CYP2C9\*3\*3) 및 50% (CYP2C9\*1\*3)로 낮추어야 하는 것으로 제시되고 있다. Phenytoin의 경우 CYP2C9\*3 변이 유전자를 가지고 있는 환자에서 phenytoin p-hydroxylation에 대한 Vmax치가 wild type에 비해 22-33% 감소하는 것으로 나타났으며, 이를 고려할 때 변이 유전자를 가지고 있는 환자에서는 초기 약물용량을 50% 줄여서 시작하는 것이 적절할 것으로 예측되고 있다.

경구용 혈당저하제인 gliclazide의 경우 CYP2C9\*3\*3 환자에서 심한 저혈당에 빠지는 부작용이 보고되었으며, 대표적인 기질 약물인 tolbutamide의 경우에도 CYP2C9\*1\*1 피험자에 비해 CYP2C9\*1\*3의 한국인 정상피험자에서 혈중 약물농도의 증가와 함께 혈당저하효과가 상대적으로 크게 나타나는 것으로 확인되었다. 마찬가지로 이와 유사한 경구용혈당저하제인 chlorpropamide에서도 동일한 결과가 관찰되었으며, 따라서 비교적 약한 기존의 sulfonyleurea계는 물론 혈당저하효과가 매우 큰 2세대 sulfonyleurea계의 투여 후 이들 CYP2C9 변이 유전자를 가지고 있는 환자에서는 특히 저혈당의 부작용 발생가능성에 유의하여야 할 것으로 기대된다.

이상의 연구 결과들은 CYP2C9의 현저한 효소활성도 저하를 초래하는 유전자 변이에 대한 개개인의 유전형에 대한 실제 임상에서 개인별 적정 약물요법의 결정에 주요한 지침이 될 것으로 사료된다.