KISEP Review Article
소아 · 청소년정신의학 제14권 제2호 2003
Korean J Child & Adol Psychiatr 14 : 157~173

발달학적 정신약물학
- 발달학적 약동학, 약역학 및 약물유전학 -

DEVELOPMENTAL PSYCHOPHARMACOLOGY
- DEVELOPMENTAL PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOGENETICS -

조 수 철†

Soo-Churl Cho, M.D.†

요 약 : 성인기에 비하여 소아의 정신약물학은 역사도 짧고 아직 체계도 잡혀 있지 않은 상태이다. 약물의 안정성, 효능, 장기 투여에 따르는 부작용에 대한 연구도 아직 초보적인 수준이다. 임상적인 측면에 있어서도 항우울제, 항정신병약물, 중추신경흥분제 등에 대한 반응이 성인기와는 일부 다른 반응을 보이기도 한다. 또한 연구분야에 있어서도 연구 윤리상 성인기에 비하여 많은 제한이 있다.

이에 본고에서는 발달학적 약역학에서는 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설과정에 있어서 어떠한 차이가 있는가를 살펴보았다. 아울러 특정 약물(항정신병약물, 항우울제, lithium, 중추신경흥분제, 항경련제 등)의 약역학에 대하여도 그 특성을 논하였다. 발달학적 약동학에서는 주요 수용체의 개체발생적인 과정과 그 과정이 갖는 임상적인 의미에 대하여 논하였다. 약물유전학적 측면에서는 약물유전학의 약역학적 측면, 약동학적 측면에 대하여 논하였다. Dopamine 관련 대립인자와 관련된 연관연구들에 있어서는 주의력결핍.과잉운동장애, 뚜렛증후군에 대한 연구들에 대하여 살펴보았다. 대립인자와 관련된 약물유전연구에 있어서는 dopamine 수용체의 다형성과 clozapine, bromocriptine, haloperidol, methylphenidate에 대한 반응과의 관련성에 대하여 살펴보았다. 또한 serotonin 관련 수용체의 다형성과 약물반응과의 연관성에 대하여도 함께 논하였다.

이러한 연구들을 바탕으로 향후 소아 또는 청소년기의 약물투여에 있어서 발달학적인 특성과 함께 개인적인 특성이 고려된 투약이 시행되어야 할 것이다.

중심 단어 : 소아기 정신약물학 · 약역학 · 약동학 · 약물유전학.

서 론

성인기에 비하여 소아 또는 청소년기의 정신약물학은 역사도 짧고 체계가 잡혀 있지도 못한 상태이다. 이에 Harry Shirky[1)2)]은 소아기의 정신약물학에 대하여 "치료적 고아상태(Therapeutic orphans)"라고 명명한 바 있다(1964, 1999). FDA도 "off label"로 분류하고 있으며 현재 정확한 용량에 대한 정보도 없는 상황이다. 1997년도에 FDA의 소아약물의 사용에 대한 규정이 준비되

*서울대학교 의과대학 소아청소년정신과학교실 *Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University Hopsital, Seoul*
†교신저자 : 조수철, 110 - 744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 소아청소년정신과학교실
전화 : (02) 760 - 3648 · 전송 : (02) 763 - 0253 · E - mail : soochurl@snu.ac.kr

었고(The Pediatric Provision of the FDA, Modernization Act, FDAMA) 1998년도에 규정이 제정된 바 있다(FDA Pediatric Rule).

1. 소아정신약물학의 문제점

1) 안전성(Safety), 효능(Efficacy), Side effects에 대한 체계적인 연구가 부족하다.

2) 약물이 아동의 성장발달에 미치는 영향에 대한 연구가 부족한 상황이다.

3) 성인과 소아 간에 동일한 약물에 대한 반응의 차이가 있을 가능성이 있다.

4) 진단기준의 타당도 및 신뢰도가 성인기의 진단에 비하여 연구가 부족하다.

5) 연구윤리의 엄격성으로 인하여 약물연구의 제한이 많다.

2. 성인과의 소아간의 임상적인 반응의 차이

1) 항우울제의 항우울효과가 만족스럽지 못하다.

2) 항우울제에 의한 반동조증(rebound mania)이 드물다.

3) 정신분열증에 있어서 항정신병약물의 반응 불량하거나 예측이 어렵다.

4) 중추신경흥분제에 의한 euphoria가 성인기에 비하여 극히 드물게 관찰된다.

5) 중추신경흥분제에 의한 약물남용의 위험성이 낮다.

6) 장기복용 후 중단하는 경우에도 금단증상이 경미하다.

7) steroid에 의한 기분변화(euphroia)가 경미하다.

이러한 임상적인 소견은 소아의 약역학과 약동학을 발달학적인 관점에서 보아야 할 필요성을 나타낸다고 하겠다.

발달학적 약동학 (Developmental Pharmacokinetics)

1. 기본개념

발달학적 약역학이란 투여된 약물의 용량과 약물농도간의 상호관계를 이른다. 즉 약물이 투여된 후 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism) 그리고 배설(excretion)되는 과정을 이르는데, 흡수와 분포는 약리작용의 시작(onset of drug)과 관계되고, 대사와 배설은 약물작용의 끝남(termination of drug)과 관계가 된다.

1) 흡수(Absorption)되는 과정

투여된 약물들은 주로 소장의 소화관(gut), 폐 그리고 비강상피(nasal epithelium)에서 흡수가 일어나는데 능동수송(active transport)과 수동수송(passive transport)을 통하여 일어난다.

생체이용률(Bioavailability F)이란 투여된 약물이 체순환(Systemic circulation) 내로 들어가 특정 조직에 생물학적 효과를 나타내는 정도를 이르는데, 정맥으로 직접 투여된 경우에는 생체이용률은 1이 된다.

Peak time이란 흡수율과 제거율이 같아지는 시기를 이른다.

흡수되는 과정에 있어서 소아와 성인간의 차이에 대한 연구는 거의 없는 상황인데, fluoxetine의 흡수속도가 소아에서 더 빠르다는 일부 보고가 있다.

2) 분포(Distribution)

투여된 약물의 분포는 다음과 같이 표현될 수 있다.

즉 Cp=D/Vd

Cp : 혈장 농도(plasma concentration)

D : 흡수된 약물의 용량

Vd : 분포되는 용량(volume of distribution)

분포에는 두가지의 요인이 작용하는데 지방의 용량(fat stores)과 세포 외에 존재하는 수분의 함량(Relative volume of the total body water to extracellular water)이다.

3) 대사(Metabolism)와 배설(Excretion)

약물의 제거(clearance)는 주로 간과 신장을 통하여 일어나며, 이에는 두가지의 기본과정이 있다. 하나는 First-order elimination(linear kinetics)이며 이 과정에서는 용량의 변화와 혈장농도간의 linear relationship이 존재한다. 다른 하나는 Zero-order kinetics(nonlinear kinetics)로 혈장의 농도와는 관계없이 일정한 양이 제거된다. 이것은 간내의 효소의 기능이 제한되어 있기 때문에 일어나는 현상으로 phenytoin, salicylate, ethanol, fluoxetine, nefazodone 등의 약물제거에 관여하는 과정이다. 반감기란(Half-life : T1/2)란 투여된 약물의 농도가 50%에 이르는 시간을 이른다. 항정상태(Steady-state)란 섭취(ingested)되는 용량과 제거되는 용량의 평형상태가 되는 상태로 이 상태가 되면 혈장농도의 변

화가 없다. 대개 반감기의 4~5배 정도의 시간이 소요된다. 투여 중지되었을 때의 과정도 비슷하다.

Table 1은 반감기에 따라 제거되는 약물의 비율은 나타내고 있다. 즉 반감기가 2시간인 약물이면 1시간 정도 지나면 거의(96.9%) 제거된다.

2. 소아 청소년기의 약역학(Pharmacokinetics in children and adolescents)

소아와 성인기의 약역학의 차이는 다음과 같이 요약될 수 있다.

1) 일반적으로 소아에서 약물에 대한 대사능력이 더 크다[3].

2) 소아에서 약물이 제거되는 속도가 더 빠르다.

항정신병약물, 삼환계항우울제, pemoline, methylphenidate의 배설이 소아에서 더 빠르다.

3) 신장의 기능이 더 활발하다.

4) 체내의 수분의 함량이 더 많다.

5) 지방조직의 함량이 성인기에 비하여 적다.

6) 약물분포의 양상이 성인기에 비하여 개인적인 차이가 크다[4][5].

7) 사춘기에 되면 호로몬의 분비로 인하여 역역학의 변화가 야기될 수 있다[6].

8) 단위 몸무게당 필요한 약물의 용량이 성인기에 비하여 더 많다.

3. 간의 크기와 효소의 활성도

실험동물의 연구에서는 태아기에는 간 효소의 활성도는 거의 없는 것으로 보고되고 있다. 생후 서서히 활동을 하기 시작하여 성인기까지 점차 활성도가 증가한다. 그러나 인간에 있어서는 효소의 산화능력(oxidizing activity)은 임신 14주경부터 나타나기 시작하여 출생시가 되면 거의 성인 수준에 도달하나 포합능력(conjugation activity)은 태아기에는 거의 발달되지 못하다가 유아기이후 서서히 증가된다.

Table 1. Fraction of drug eliminated and fraction remaining in the body as a function of half-life

Half-life(n)	Fraction eliminated(%)	Fraction eliminated(%)
1	50	50
2	75	25
3	87.5	12.5
4	93.8	6.25
5	96.9	3.12

간의 크기가 전체적인 대사능력에 중요한 영향을 미친다. 전체 몸무게에 대한 간의 상대적 비율이 소아에서 더 크다고 알려져 있다. 만 2세에는 약 4~5%, 만 6세가 되면 약 30% 정도 성인에 비하여 간의 무게가 더 큰 것으로 알려져 있다. 간의 크기와 효소의 활성도의 상호작용을 고려하면 유아기와 조기소아기(1~5세) 대사율이 최고치에 이르고, 전 사춘기(6~10세)에는 성인기의 약 2배에 이르고, 15세경이 되면 성인기 수준에 이른다. 사춘기에는 성호르몬의 분비 때문에 간의 대사효소에 대한 경쟁(competetion)이 일어나 대사속도 일시적 감소가 나타날 수 있기 때문에 보다 자주 혈중농도를 측정하여야 할 필요가 있다.

4. 약물분포와 약역학의 발달학적 특성(Developmental factors affecting drug distribution and pharmacokinetics)

1) 흡수와 생체이용률(Absorption and bioavailability)

섭취된 약물의 흡수를 결정하는 요인들로는 1) 약물의 물리화학적 특성(physicochemical property), 지용성(lipid solubility), 극성정도(non-polarity), 분자의 크기(molecular size), 2) 이온화의 정도(주변조직의 Ph), 3) 위장운동(Gastric emptying time), 4) 장운동의 정도(Intestinal motility) 등이 있다.

소아에서 위산분비나 장운동은 1세 경이면 성인수준에 이르기 때문에 특별히 고려할 사항은 아니다. 그러나 소아에서는 변비나 설사가 성인에 비하여 흔하며, 또한 약물을 복용시킬 때에 다른 물질과 함께 복용한다거나 용해시킨다거나 하기 때문에 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 일반적으로 Peak-time은 소아에서 더 빠른 것으로 알려져 있다.

2) 약물분포와 단백질 결합(Drug distribution and protein-binding)

이에는 조직으로 가는 혈류량(Blood flow to the tissue), 약물이 혈중내에서 조직으로 이행되는 정도(transfer rate of the drug from blood into the tissue) 등에 의하여

결정되는데, 혈관의 침투도(vascular permeability of the drug to blood), 혈관과 조직에 대한 약물의 상대적인 결합도(relative binding of the drug to blood versus tissue), 능동적 운반과정(availability of active transport process) 그리고, 혈관과 조직의 농도차이(concentration gradient between blood and tissue) 등에 의하여 결정된다.

약물의 분포에는 두가지 기본 요인이 있다. 하나는 지방조직의 함량이며 다른 하나는 수분의 함량이다. 소아에서는 지방의 함량이 성인기에 바하여 적다.

Table 2는 전체 몸무게에 비하여 지방조직의 함량을 나타내고 있다.

수분의 상대적 함량도 발달학적인 변화가 있다. 신생아에서는 세포외 수분(extracellular fluid, ECF)가 전체 몸무게의 약 40~50%이며, 10~15세가 되면 약 15~20%에 이른다. lithium과 같이 주로 세포외액에 분포되는 약물인 경우에는 동량이 투여되어도 약물의 농도가 낮을 가능성이 있다[7].

단백질의 결합정도는 일반적으로 그리 중요한 요인은 아니다. Albumin 함량은 만 1세경이면 성인수준에 이른다[8].

3) 약물대사와 배설(Drug metabolism and elimination)

주로 간의 효소에 의하여 대사가 일어난다. 크게 2가지의 과정이 있다. Phase Ⅰ 대사과정은 산화(oxidation), 환원(reduction), 가수분해(hydrolysis)에 의하여 일어나는 대사과정이며, 또한 cytochrome P450에 의하여 일어나는 대사과정이 포함된다. Phase Ⅱ 대사과정은 포합(conjugation)과정을 통하여 일어나는 대사과정이 포함된다.

Table 2. Fat development

Age	Fat mass(% of B/W)
Fetus(5 - 6Mo)	5%
Delivery	12 - 16%
Lyr	Gradual increase
Prepubertal phase	Gradual decrease
Puberty	Gradual increase
Fat mass ↓	Higher plasma level ↑

4) Cytochrome P450의 발달학적 측면(Developmental aspects of cychrome P450 isoforms)

(1) CYP2D6

신생아기에는 거의 활성도가 없다. 생후 1개월이 되면 성인의 20%에 이르고[9] 3~5세가 되면 성인수준에 이른다. 개인적인 차이가 크지만 늦어도 10세 경에는 성인수준에 이른다.

(2) CYP3A4

출생시에는 활성도가 아주 낮은 것으로 평가된다. 6~ 12개월이 되면 성인의 약 50%에 이르고, 1~2세경에는 성인기보다 오히려 약간 높은 상태가 된다. 그 후 점차 감소되어 사춘기에 성인수준에 도달된다[10].

5. TDM(Therapeutic drug monitoring)

치료적 약물 monitoring은 다음과 같은 경우에 시행되어야 한다[11].

1) 약물에 대한 치료적인 반응이 적절하지 못한 경우(Inadequate response).

2) 일반적으로 필요한 용량보다 더 많은 용량이 필요하다고 판단될 때(Higher than standard dose required).

3) 심각한 부작용이 나타나는 경우(Serious and persistent side effects).

4) 독성증상이 의심되는 경우(Suspected toxicity).

5) 약물복용 자체가 의심되는 경우(Suspected noncompliance).

6) 약물 - 약물 상호작용이 의심되는 경우(Suspected drug - drug interaction).

7) 새로운 약물을 처음 사용하는 경우(New preparation, changing brands).

8) 감염, 간 또는 신장질환이 있는 경우(Hepatic/renal illness, inflammatory diseases).

6. Cytochrome P450-mediated drug interaction

Cytochrome P450계와 관련된 약물의 상호작용에 대한 고려는 소아 또는 청소년에서 아주 중요하다. 그 이유는 첫째 점차 단일약물투여에서 병합투여로 바뀌는 경향이 많아지며(from monotherpy to co - pharmacy)[12], 둘째 소아 또는 청소년연령층에서 선택적 serotonin 재

흡수차단제(SSRI)의 사용이 증가되는 추세이며, 셋째 청소년기에 여드름과 관련된 약물의 사용 또는 구두 피임제의 사용이 증가되는 경향이 많다는 점[13] 넷째 약물남용의 위험성이 높아진다는 점[14] 등이다.

7. 약역학 및 약동학의 상호작용(Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction)

1) Phase Ⅰ, Phase Ⅱ 대사

P-gp(glycoprotein)는 방류전달체(efflux transporters)로서 소장과 혈뇌장벽(blood-brain-barrier, BBB)에서 약물의 방류(efflux)에 중요한 기능을 한다. 또한 상호작용이 일어나기 위하여는 지방용해상태(lipid soluable)에서 수분용해상태(water soluable)로 되어야 상호작용이 일어난다.

이러한 상호작용의 예로 loperamide(지사제)와 quinidine을 병합투여하는 경우, quinidine의 혈뇌장벽(BBB) P-gp의 차단으로 loperamide의 함량이 뇌내에서 증가되어 호흡중추의 억제(respiratory depression)가 나타난다[15].

Phase Ⅰ 대사과정은 주로 내장(gut), 간에서 일어나는데 산화, 환원, 가수분해 또는 cytochrome계 효소에 의하여 대사되는 과정이며, Phase Ⅱ는 포합되는 과정인데 주로 glucuronic acid에 의하여 포합이 일어난다. 대부분의 약물이 Phase Ⅰ 또는 Phase Ⅱ를 거쳐 대사가 일어나지만 lorazepam, oxazepam lamotrigine 등은 Phase Ⅰ 없이 바로 Phase Ⅱ로 들어가는 약물도 있고, lithium, gabapentin처럼 Phase Ⅰ 또는 Phase Ⅱ 과정이 없이 바로 신장이나 담낭계로 배설되는 약물도 있다.

2) P-gp의 기질(Substrates), 억제제(Inhibitors)그리고 유도제(Inducers)

Table 3은 P-gp의 대표적인 기질, 억제제 그리고 유도제를 보여주고 있다.

Table 3. P-glycoprotein substrates, inhibitors and inducers

Substrates	Inhibitors	Inducers
Cimetidine	Chlorpromazine	Amitriptyline
Dexamethasone	Doxepine	Progesterone
Digoxin	Erythromycin	Rifampin
Erythromycin	Fluphenazine	St. John's wort
Estradiol	Graprfruit juice	
Hydrocortosone	Haloperidol	
Quinidine	Imipramine	
Verapamil	Midazolam	
	Propranolol	

3) Cytochrome P450 효소들

현재까지 Cytochrome P450 family(과)에는 14Family가 알려져 있다. 아과(Subfamily)는 A-E로 표시하며, gene coding은 1부터 시작된다. 이 효소들은 2개의 군으로 나누어지는데 하나는 Mitochondria 내에 내인성 물질(endogeous compounds)로서 steroids, prostaglandins, 그리고 bile acids의 합성이나 대사에 관여하는 군이다. 다른 하나는 내인성 망상체(Endogenous reticulum)내에 존재하는 군으로 Phase Ⅰ 대사에 관여하는 군이다.

현재까지 알려져 있는 14과(family)중 cytochrome은 3과만이 인간의 약물대사에 관여하며 이들은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A이다. 이 중 CYP3A가 가장 중요한 효소로 전체 약물대사의 약 30~40%에 관여한다. 소장에 관여하는 CYP 효소는 CYP1A1, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5의 5종류이며, 이 중 CYP3A4가 가장 중요한 기능을 수행한다.

CYP 효소와 비슷하게 UGT superfamily에 대한 분류도 이루어졌다. 간에는 UGT의 아과(subfamily)가 2종류가 있는데, UGT1A와 UGT2B이며, 10개의 개별적 유전인자가 간에서 발견되었다는 보고가 있다[16]. 간외에서 발견되는 UGT는 3종류가 있는데 장내에서 발견되는 UGT들은 testosterone이나 estrogen의 포합(conjugation)에 관여하는 것으로 알려져 있다[17].

(1) CYP 450과 관련된 약물상호작용(Mechanism of cytochrome P450 involvement in drug interventions)

① 뚜렛씨 병에서 Pimozide의 사용

Pimozide와 clarithromycin(감기가 걸렸을 때에 복용하는 약물이다)을 병합투여하는 경우에 CYP3A의 억제제인 clarithromycin에 의하여 pimozide의 대사가 억제되

어 24시간 후 EKG의 변화가 나타나고 임상적으로 빈맥(palpitation)이 나타날 수 있다[18].

② Fluoxetine 40mg을 복용하다가 중단한 환자에서 수술 후 oxycodone을 투여하였는데 전혀 반응이 없었다. 이 경우에는 반감기가 긴 norfluoxetine에 의하여 CYP2D6의 억제가 일어나고 이로 인하여 oxycodone의 대사가 억제되어 진통제로서의 기능을 하지 못하게 된 경우이다.

③ Cytochrome P450 억제의 유형(types)
이에는 3가지의 유형이 있는데, 첫째는 경쟁적 억제(competitive inhibition), 둘째는 기전과 관련된 억제(mechanism - based inhibition), 셋째는 대사중간물질과 관련된 억제(Metabolic intermediate complex)이다.

④ 체순환으로 들어가기 전의 제거율(Pre - systemic clearance, PSC)이 어떠한가에 따라서도 약물상호작용의 양상이 달라질 수 있다. 예를 들어 PSC가 높은 triazolam과 ketaconazole이 병합투여되는 경우에 CYP3A 억제제인 ketaconazole에 의하여 triazolam의 독성작용이 즉시에 나타날 수 있다. 반면에 낮은 PSC를 갖는 alprazolam과 ketaconazole이 병합투여 되는 경우에는 alprazolam의 독성작용이 늦게 나타난다[19].

Table 4-1. Substrates of cytochrome P450

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A
Psychotropics	Psychotropics	Psychotropics	Psychotropics	Caffeine	Psychotropics
Clozapine	Fluoxetine	Amitriptyline	Amitriptyline	Ethanol	Citalopram
Fluvoxamine	Sertraline	Citalopram	Citalopram	INAH	Clomipramine
Olazapine	Phenytoin	Imipramine	Clomipramine		Fluoxetine
Propranolol		Moclobemide	Desipramine		Imipramine
Caffeine		Sertraline	Fluoxetine		Mirtazapine
		항경련제	Fluvoxamine		Sertraline
		Diazepam	Imipramine		Trazodone
		Phenytoin	Mirtazapine		Clozapine
		Phenobarbital	Nortriptyline		Haloperidol
			Paroxetine		Quetiapine
			Sertraline		Pimozide
			Venlafaxine		Risperidone
			CZ		Alprazolam
			Haloperidol		Buspirone
			Perphenazine		Clonazepam
			Risperidone		Diazepam
			Thioridazine		Midazolam
			Amphetamine		Zolpidem

Table 4-2. Inducers of cytochrome P450

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A
Vegetables	Carbamazepine	Carbamazepine	Dexa	Ethanol	Carbamazepine
Carbamazepine	Rifampin	Prednisone	Rifampin		Dexametahsone
Char-broiled meat	Secobarbital	Rifampin			Ethanol
Cgarette smoke					Phenobarbital
					Phenytoin
					Topiramate

⑤ Cytochrome P450 유도(Induction)

효소의 유도(Induction)란 단백질의 합성과 관련하여 활성도가 높은 효소의 함량이 증가되는 과정을 이른다.

Methylphenidate 45mg/day과 risperidone 2mg/day (CYP3A substrate)을 복용하던 아동이 경련성 질환이 발병하여 carbamazepine(CYP3A inducer)을 병합투여하게 되었는데, 10일 후에 입과 혀 주변에 금단성 운동부전증(withdrawl dyskinesia)이 나타났다. 이 경우는 CYP3A의 유도제인 carbamazepine에 의하여 risperidone의 대사과정이 빨라져서 나타난 현상으로 이해가 된다.

⑥ Hepatic Cytochrome P450 Drug Interaction Table

Table 4 - 1, 2, 3은 각각 Cytochrome 450과 관련된 기질(substrates), 유도제(inducers), 그리고 억제제(inhibitors)을 나타내주고 있다.

⑦ 약물상호작용에는 약물자체가 갖는 특성이 작용하는데 이를 약물요인(drug factors)이라고 표현할 수 있다. 이에는 억제제의 유형(type of inhibitor), first pass effect의 정도가 얼마나 강한가? 의 여부, CYP에서의 약물의 용량 그리고 therapeutic index의 정도 등의 요인들이 포함된다.

⑧ Host factors

개인에 따라 CYP효소의 활성도가 10~100배 정도까지 차이가 날 수 있다. 이러한 변이(variations)들은 다음과 같은 요인들에 의한다.

가. 음식상태(Food intake)

예를 들면, 양갓냉이는 CTP2E1의 기능을 억제시키며[20], char - broiled meat는 CYP1A2의 기능을 억제시킨다[21].

나. 흡 연

흡연은 CYP1A@의 강력한 유도제이다.

다. 음 주

음주는 급성섭취는 CYP2E1을 억제시키나, 만성적으로 섭취하는 경우에는 CYP2E1과 CYP3A를 유도한다[22].

라. 감 염[23]

마. 성 별

바. 나 이(Youth)

사. 유전적 다형성(Genetic polymorphism)

유전적 다형성에 의하여 효소의 활성도가 떨어질 수도 있고(slow metabolizer) 또는 지나치게 빠를 수도 있다 (ultrafast metabolism).

예를 들면 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 결함이 있는 경우, 약물대사의 속도가 떨어지는데 아시아인의 약 20%가 CYP2C19의 결함이 있는 것으로 보고되고 있다.

반대로 CYP2D6의 Ultrafast metabolism도 보고되고 있는데, 에티오피아 인에서 약 30%, 코카시아인의 약 1~3.5%에서 나타난다는 보고가 있다.

⑨ Cytochrome P450 효소의 개체발생

Table 5는 CYP 각 효소의 개체발생적인 과정과 특성

Table 4-3. Inhibitors of cytochrome P450

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A
Caffeine	Fluoxetine	Fluoxetine	Amitriptyline	Disulfiram	Cimetidine
Fluvoxamine	Fluvoxamine	Fluvoxamine	Clomipramine	Ethanol	Ketoconazole
	Sertraline	Topiramate	Cocaine		Nefazodone
	Valproate		Desipramine		
			Fluoxetine		
			Haloperidol		
			Imipramine		
			Moclobemide		
			Paroxetine		
			Pimozide		
			Sertraline		
			Thioridazine		

Table 5. Ontogeny and characteristics of cytochrome P450(CYP) enzymes

	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A5	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP2C19	CYP3A7
Chromosome	15	10	7	22	10	7	10	7
Ontogenesis	3Mo	Birth	Fetus	Birth	Birth	1week	1Mo	Major fetal
% of adult	50% 1세	30% 1Mo		25% : birth	40% : 7w	40% : 1Mo		
	3 - 5세 증가	1세 : 감소		50% : 1Mo		50% : 6 - 12Mo		
	사춘기 후 감소							
Contents of total CYPs	15%	20%	Variable	<5%	10%	30%	5%	<1%
Genetics		Polymorphism		Polymorphism			Polymorphism	
		Absent		Absent metabolizer			Absent metabolizer	
				African : 7 - 10%			African : 4 - 7%	
				Asian : 1%			Asian : 12 - 22%	
				White : 7 - 10%			White : 3 - 5%	
				Ultra metabolizer :				
				Ethiopian : 30%				
				White : 1 - 3.5%				

을 나타내주고 있다. 태아기에 가장 중요한 효소는 CYP3A7이다[24]. 전체 CYP 중 CYP3A4가 가장 많은 비율(30%)을 차지하고 있다. 태아기에 활성도를 갖는 효소(CYP3A5, CYP3A7)도 있고, 출생과 함께 활성을 갖는 효소도 있다(CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1). 출생 후 가장 늦게 활성도를 갖는 효소는 CYP1A로서 출생 후 3개월이 경과되어야 활성도를 갖기 시작한다. CYPC9, CYP2D6, CYP3A7은 유전적 다형성이 보도되었다.

약동학과 약역학 및 중추세로토닌증후군 (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Interactions and the Central Serotonin Syndrome : CSS)

약역학과 역동학의 상호작용으로 일어나는 임상적인 증후군 중 가장 대표적인 증후군이 CSS이다. CSS는 serotonin의 기능을 증가시키는 약물들을 2개 또는 그 이상 복용하는 경우에 발생할 수 있으며, 주로 5 - HT1A 수용체와 관계가 있다. CSS는 과거에는 드물게 나타난다고 생각되었으나 최근 들어 점점 증가되는 추세에 있다[25 - 27]. 소아 연령층에서도 SSRI의 사용이 점차 증가되는 추세에 있으며, 병합투여도 또한 증가되는 경향이기 때문에 소아에서의 CSS의 발병율도 점차 증가될 위험성이 있으니 주의하여 관찰하여야 한다[28 - 31]. 실제 소아에서 증례를 보고한 연구가들도 있다[32 - 34].

CSS는 근육신경계(neuromuscular), 자율신경계(autonomic) 그리고 인지기능(cognitive function)의 증상이 주된 증상을 이룬다. 경한 경우(mild CSS)에는 진전(tremor), incoordination, 혼돈(confusion)을 나타낸다. 중등도(moderate CSS)에서는 떨림(shivering), 땀(sweating), 과반사(hyperreflexia), 초조감(agitation) 등이 나타나고, 심한 경우(severe CSS)에는 열(fever), 간대성 근경련(myoclonus), 설사가 나타난다.

단독 투여되는 경우에 발생하는 경우는 아주 드물다. 한가지 약물을 복용하고 있는 상태에서 두 번째 약물이 추가될 때에 추가되는 즉시 발생되어 진행속도가 아주 빠르다. 경한 경우에는 대개 24시간 이내에 사라지지만 심한 경우에는 사망에 이를수도 있다. 치료제로는 cyproheptadine이 사용된다[35]. Fluvoxamine, fluoxetine, pa-

roxetine 등은 nonlinear kinetics의 특성을 갖기 때문에 너무 급하게 증량시키는 경우에는 serotonin 수용체에서 예상하였던 것보다 더 높은 용량을 나타낼 수 있기 때문에 조심스럽게 증량시키는 것이 바람직하다. CYP1A2, CYPC19, CYP3A의 강력한 억제제인 fluvoxamine은 삼환계항우울제(amitriptyline, clomipramine, imipramine)의 혈장농도를 최고 8배까지 올릴 수 있기 때문에 병합투여하는 경우, CSS의 발생 위험률이 아주 높다[36]. Fluoxetine과 paroxetrine은 CYP2D6의 강력한 억제제이기 때문에 삼환계항우울제와 병합투여하는 경우 주의하여야 한다. Fluoxetine인 경우 투여하다가 중단하고 다른 serotonergic drug을 사용하는 경우에도 CSS가 발생할 수 있는데 이것은 fluoxetine의 대사물질 중 norfluoxetine의 반감기가 아주 길기(수주일) 때문이다.

Table 6는 중추세로토닌증후군을 야기시킬 수 있는 약물들이다.

특정 약물에 관한 연구보고들

발달학적 측면에서 특정 약물에 대한 연구들은 다음과 같다.

1. 항정신병 약물

Chloropromazine, haloperidol 그리고 pimozide의 대사속도는 성인기에 비하여 소아에서 대사속도가 더 빠르다. Risperidone 역시 소아에서 대사속도가 더 빠르다. 청소년기의 olanzapine과 quetiapine의 약역학은 성인기와 비슷하며 ziprasidone의 약역학은 소아,청소년, 성인기에서 별 타이가 없다. 일반적으로 소아는 성인의 약 1/4~1/2 정도의 혈중농도를 유지하며, 시간이 지나면서 혈중농도가 점차 감소되는 경향이 있는데 이것은 간효소의 자가유도(autoinduction)가 성인기보다는 활발하기 때문이라고 설명한다.

Table 6. Pro-serotonergic agents implicated in central serotonin syndrome

Amitriptyline
Amphetamine
Buspirone
Citalopram
Clomipramine
Clonazepam
Cocaine
Fluoxetine
Fluvoxamine
Imipramine
Lithium
MAOI
Nefazodone
Paroxetine
Sertraline

2. 항우울제

Clomipramine은 혈중농도가, 연령이 증가되면서 점차 증가되고, 소아에 있어서, 반감기가 짧고, 배설속도가 빠르다. Nortriptyline도 소아에서의 혈중농도가 더 낮다. Imipramine은 desmethylation되어 desipramine으로 이행 속도가 소아에서 더 빠르다.

Paroxetine은 30명의 소아 우울증 환자를 대상으로 한 연구에서 성인에 비하여 소아에서 더 빨리 제거(clearance)된다는 보고가 있다. 반면에 sertraline인 경우에는 성인과 소아에서 특별한 차이가 없다는 보고가 있다.

3. 중추신경흥분제

투여시 흡수가 빠르며 30분이 경과되면 작용이 나타난다. 단백질과의 결합은 비교적 낮다. 세포외에서 대사되는 속도가 아주 빠르며(quick extracelluar metabolism), 혈중농도와 임상반응은 무관하다. 80%가 unchanged form으로 소변으로 배설되며, methylphenidate(MPH)에 의한 집중력, 또는 과잉운동증상에 대한 효과는 MPH가 혈장내에 남아있을 때에도 사라지는데 이것을 Clockwise hyperesis라고 부른다. MPH나 dexedrine은 흡수기에 치료적인 효과가 나타나나, pemoline은 post - distribution phase에서도 나타난다.

Table 7. Developmental pharmacokinetic change : chlorpromazine

Dose(mg/kg)	Plasma chlorpromazine(ng/ml)			
	Children(N)		Adults(N)	
0.8 - 3.0	8.0	2.3(10)	16.6	4.3(6)
3.1 - 6.0	13.5	2.7(4)	*43.5	7.2(14)
6.1 - 11.0	20.3	2.3(4)	*73.6	11.0(15)

4. Clonidine과 guanfacine

Guanfacine이 more specific to α2A receptor

5. Benzodiazepine계

Oxazepam과 lorazepam은 간에서의 대사과정 없이 바로 conjugation되는 과정을 밟기 때문에, 간미소체효소(hepatic microsomal enzyme)의 활성도와는 무관하다.

6. Lithium

Lithium은 세포외체액에 분포, 신장을 통하여 배설된다. 세포외체액의 비율이 소아에서 더 높으며, 사구체여과율이 소아에서 더 높기 때문에 동일한 효과를 나타내기 위한 lithium의 용량이 성인보다 더 많다. 부작용에 대한 연구에 있어서는 동일한 용량에 대하여 소아에서 드물다는 보고가 있다.

7. 항경련제

대부분 간에서 대사과정을 밟는다. 동일한 용량이 투여되어도 일반적으로 소아에서는 혈중농도가 더 낮다. 청소년기, 성인기에 이르는 동안 혈중농도가 점차 증가된다. 특히 청소년기에는 성호르몬의 분비로 항경련제와 경쟁(competetion)을 일으키기 때문에 항경련제의 농도를 예측하기 불가하기 때문에 자주 혈중농도를 측정할 필요가 있다.

Dilantin에 대한 연구에서 소아에서 혈중농도가 성인에 비하여 더 낮다는 보고가 있다. Phenobarbital은 소아에서의 반감기가 50시간 이하로 성인의 반감기(90시간 이상)보다 짧다. 이것은 간에서의 자가유도(autoinduction)가 높기 때문이다. 따라서 단위 몸무게당 요구되는 용량이 성인의 1.5~2배정도 된다. 1~4세, 4~10세, 10~16세 사이에 의미 있는 혈중농도의 변화가 오며, 19세 정도가 되면 성인기의 수준에 이른다. Lamotrigine은 sodium channel blocker로서 UGT 1A4 system에 의한 대사되는데, 특히 소아연령층에서 경련의 횟수를 증가시킬 수 있기 때문에 조심스럽게 사용하여야 한다. Lennox-Gastaut 증후군이나 청소년기 양극성장애에도 일부 시도되고 있다.

Table 8. Comparison of clonidine and guanfacine

	Clonidine	Guanfacine
경구투여 :	100%흡수	80%
Peak plasma level	3 - 5시간	1 - 4시간
Half-life-adult	12 - 16시간	10 - 30(17시간)
소아	8 - 12시간	13 - 14시간
Elimination		
Kidney	65%	대부분(50%-unchanged form)
Liver	35%	

Table 9. Developmental pharmacokinetic changes diazepam

Age group	Apparent half-life	Apparent Vd(l/hg)	Relative clearance(ml/h/kg)
Premature	75.3±35.5	1.8±0.3	27.4± 8.9
Full-term	31.0± 2.2	-	-
Infants	10.6± 2	1.3±0.2	98.5±13.8
Children	17.3± 3	2.6±0.5	102.1± 9.7
Adults	24.1± 5	2.3±0.3	66.7± 5.4

8. 베타 아드레날린 수용체 작용 약물(β-adrenergeric agonist)

이 약물들은 경구로 쉽게 흡수되며, 일차-통과 효과(first pass effect)가 크다. 혈장단백질과의 결합은 낮으며, 대부분 신장과 간을 통한 배설된다. 짧은 반감기를 갖고, 8~15세 사이의 소아 또는 청소년은 성인기에 비하여 빠른 배설율을 가진다.

Developmental Pharmacodynamics
발달학적 약역학

약역학(Pharmacodynamics)이란 약물과 효과체(effector)와의 상호작용을 이른다.

1. 실험동물에서 약물에 대한 반응의 발달학적 측면

(1) Amphetamine에 대한 반응

신생아 쥐 또는 성인 쥐에서 모두 활동이 증가된다. 쥐가 정상보다 높은 각성상태, 또는 행동이 증가되어 있는 상태에서는 행동을 감소시키는 작용을 한다. 많은 양의 amphetamine이 투여 되는 경우에는 오히려 운동량이 감소된다. 상동증(입 움직임, 핥기, 혀 내밈)에 있어서는 신생아기와 성인기의 쥐의 차이가 없다. L-dopa, 단가아민산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor)에 대

하여는 성인기 또는 신생아기의 쥐에서의 행동반응상 특별한 차이는 관찰되지 않는다.

(2) α - Adrenergic agonists

Clonidine에 대하여는 뚜렷한 발달학적인 차이가 관찰된다.

생후 첫주일된 쥐에 있어서는 행동 증가(amphetamine과 비슷한 행동반응)가 나타나고, 생후 14일된 쥐에서는 특별한 행동상의 변화가 관찰되지 않는다. 생후 20일된 쥐는 진정작용이 관찰된다. 이러한 반응은 α1, α2 수용체의 개체 발생적인 과정과 관련된 반응이라고 볼 수 있다. 즉 생후 첫주된 쥐에서는 후접합부 α1 수용체만 발달이 되어 있기 때문에 행동의 증가가 나타나고, 14일된 쥐에 있어서는 α1과 α2 수용체의 발달이 균형을 이루기 때문에 특별한 행동상의 변화가 관찰되지 않으며, 20일된 쥐에서는 전접합부 α2 수용체의 발달이 충분히 일어나기 때문에 진정작용이 나타나게 된다.

(3) Dopamine 강화제 - 후접합부 수용체에 대한 작용

Apomorphine이 투여되는 경우, 신생아기의 쥐는 혼미행동(stuporous behavior)을 보이며, 생후 14일된 쥐는 경한 흥분상태를 보이며, 성인기 쥐는 전형적인 각성상태를 보인다. 이것은 신생아기 쥐들의 dopamine계가 미발달상태에 있기 때문으로 생각된다.

(4) Dopamine 강화제 : 전접합부수용체에 대한 작용

Dopamine계의 전접합부에 자가수용체(autoreceptor)가 자극되면 dopamine의 분비 억제를 보인다. 소량의 dopamine 강화제가 투여되면 전접합부 수용체가 자극된다. 소량의 apomorphine이 투여되면 성인기의 쥐는 행동 감소를 보이는데, 7~8일된 쥐는 행동이 증가된다.

(5) Choline계 약물들

성인기의 쥐는 amphetamine으로 야기된 운동항진이 pilocarpine에 의하여 약화되나 생후 20일 전의 쥐에서는 관찰되지 않는다. scopolamine에 의한 운동 증가도 생후 20일은 경과되어야 관찰된다. atropine에 의한 운동증가는 생후 30일은 경과되어야 관찰된다.

이러한 소견은 choline계가 norepinephrine 또는 dopamine계에 비하여 늦게 발달한다는 것을 나타내는 소견이다.

(6) Serotonin계 약물들

P - chlorophenylalanine은 serotonin의 합성을 억제시키는데, 성인 쥐에서는 과잉운동이 관찰되나 생후 15일이전의 쥐에서는 과잉운동이 관찰되지 않는다. Imipramine에 대한 반응에 있어서도 발달학적인 차이가 관찰된다. 성인 쥐에서는 진정작용이 관찰되나, 생후 2주일된 쥐들은 오히려 운동량이 증가되며 상동증을 나타내기도 한다. 생후 4주일이 되면 각성반응이 소실된다. 이것은 imipramine이 5 - HT나 NE에 작용을 하는데, 생의 초기에는 NE의 발달이 5 - HT보다 빨리 일어나기 때문에 나타나는 반응으로 판단된다.

약물유전학(Pharmacogenetics)

약물유전학(Pharmacogenetics)이란 약물 반응에 대한 유전적 영향에 관한 분야로서 초기단계에서는 약역학적 측면(pharmacokinetic aspects)에서 연구가 많이 진행되었으나 최근 에는 약동학적 측면(pharmadynamic aspects)에서 연구가 많이 이루어지고 있다.

Pharmacogenomics는 약물연구의 설계(drug design), 치료를 계획하는데 있어서 유전적인 정보를 이용하는 연구의 분야를 이른다.

1. 약물유전학의 임상적 적용(Clinical utility of pharmacogenetics)

첫째는 Drug design이나 약물치료에 있어서 보다 더 효과적이고도 빠르게 진행시킬 수 있으며, 질병에 대한 이해가 깊어질 수 있다. 두 번째는 약물이나 용량의 선택에 있어서 보다 체계적이고도(more systematic) 개인의 특성이 고려된(individualized) 선택을 할 수 있다는 점이다.

2. 약물유전학의 약역학적 측면(Pharmacokinetic aspects of pharmacogenetics)

Phase I 대사(metabolism) 과정에 있어서는 CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 등 효소의 유전적 변이와 약물대사와의 관계에 대한 연구가 시행되었으며, Phase II metabolism에서는 포합효소(conjugating enzyme)의 유전적 변이(genetic variation)와 대사과정과의 관계에 관한 연구가 진행되었다.

3. 약물유전학의 약동학적 측면(Pharmacodynamic aspects of pharmacogenetics)

약동학적 측면의 연구는 약물작용이 일어나는 부위(site of drug action)의 반응이 인종적 개인적인 차이가 있는지의 여부에 관한 분야이다. 이러한 분야의 연구는 질병의 원인이나 정신병리를 이해하는데 도움을 줄 수 있다. 정신과 영역에서는 알쯔하이머씨 병(Alzheimer disease), 정신분열병, 우울증, 자살, 불안장애, 강박장애, 약물남용, 흡연, 술중독증 등에서 많은 연구가 시행되었다. 알쯔하이머씨 병(Alzheimer disease)에서 APOE - 4 allele을 가진 환자는 지방 운반에 변화가 올 수 있으며(altered lipid transport, Rubinsztein 등 1995), anticholinesterase에 대한 반응이 달라질 수 있다는 보고가 있다(Poirier 1999)

4. Dopamine 대립인자와 관련된 연관연구(Association studies of dopamine-related alleles in neuropsychiatric disorders)

가장 흔히 연구된 유전인자들은 Dopamine D4 수용체(DRD4), dopamine D5 수용체(DRD5), dopamine - beta - hydroxyalse(DBH), dopamine transporter(DAT)와 관련된 유전인자들이다.

1) 주의력결핍, 과잉운동장애(ADHD)

3 'untranslated region의 DAT with 10 copy repeat가 부모로부터 ADHD 환아에게 전달된다는 보고가 있고[37 - 40], 그렇지 않다는 보고도 있다[41)42)]. DRD4 7 - repeat allele의 빈도수가 높다는 보고도 있다[43 - 46]. DRD4 대립인자는 부주의와 관련이 있으며 DAT 대립인자는 과잉운동, 충동성과 관련이 있다는 보고가 있다[47].

2) 뚜렛 증후군

TDT연구에서 DRD4 - 7 repeat allele이 더 우선적으로 전달되었다는 보고가 있으나[48], 다른 연구자에 의하여 같은 과정에 의하여 확인되지 않았다[49]. 한 가족에 대한 연구에서 throsine hydroxyalse의 tetranucleotide repeat polymorphism도 부정적인 결과가 보고된 바 있다[50].

호기심이 많은 행동(Novelty - sensation seeking behavior)이 DRD4 7 copy allele과 연관성이 있다는 보고도 있다[51)52)].

5. Dopamine 대립인자와 관련된 약물유전연구(Pharmacogenetic studies of dopamine-related alleles)

Gelernter 등[53]은 술중독증 환자들을 대상으로 한 연구에서 DRD2의 Taq A1 대립인자와의 연관성을 보고한 바 있으나 가족기반 연구에 의하여는 반복 확인되지 못하였다[54)55)]. 코카인 의존증이 DRD2 대립인자와 관련이 있다는 보고도 있고[56], 정신분열병의 약물남용은 DRD3 대립인자와 관계가 있다는 보고도 있다[57]. 흡연과 DRD4 대립인자와의 연관성[58], 약물남용과 DRD5 대립인자와의 연관성[59] 등에 관한 연구들이 있다.

Dopamine 대립인자와 약물반응과의 관계에 대한 연구들도 시행된 바 있다. 그러나 그 결과가 반드시 일치되지는 않는다. DRD3 대립인자의 다형성(polymorphism)과 clozapine에 대한 반응과 연관성이 있다는 보고도 있고[60], 연관성이 없다는 보고도 있다[61]. DRD4의 exon 3 다형성 또는 exon 1 다형성과 clozapine 반응간의 연관성이 없었다는 보고가 있다[62].

술중독증 환자들을 대상으로 한 연구에서 DRD2 A1 대립인자의 1 - 2 copy를 가진 경우에 bromocriptine에 의한 craving의 감소가 가장 컸다는 보고도 있다[63]. 정신분열병 환자의 양성증상에 대한 haloperiol의 작용이 DRD2 A1 대립인자의 1 copy를 가진 경우에 더 효과적으로 작용하였다는 보고도 있다[64].

DRD3 ser9gly 다형성이 지발성 운동장애(tardive dyskinesia)의 발현과도 관계가 있고[65], 급성 운동장애(Acute akthisia)의 발현과는 유관하다는 보고도 있다[66]. ADHD에 대한 연구도 있다. Methylphenidate에 대한 반응이 DAT의 10 - repeat 대립인자를 가진 경우에 반응이 더 불량하였다는 보고가 있다[67].

6. Serotonin 관련 대립인자의 약물유전 연구(Pharmacogenetic studies of serotonin-related alleles)

약물유전학적 입장에서 보면 5 - HT2A, 5 - HT2C serotonin 운반체 유전자에 대한 연구가 가장 활발하게 시행되었다. 5 - HT2A 수용체 유전자에 대한 연구로는 8 연구에 대한 메타분석 결과 102 T/C 다형성과 clozapine에 대한 반응간에 의미있는 연관성이 있다는 보고도 있고[68], 452Tyr 대립인자와 clozapine 반응과는 의미있

는 연관성이 있으나 102C 대립인자와는 의미있는 연관성이 없었다는 보고도 있다[69]. HTR2C와 Clozapine 반응과의 관계에 있어서는 Sodhi 등[70]은 23 Ser 대립인자와 양호한 반응과 연관성이 있다고 보고하였으나 Rietschel 등[71], Masellis 등(1998)은 의미있는 연관성이 관찰되지 않았다고 보고한 바 있다. HT 운반체(HTT)에 대한 연구에서는 양극성 또는 단극성 환자를 대상으로 하여 5 - HTTLPR(l form)과 fluvoxamine에 대한 양호한 반응간에 의미있는 연관성이 있었다는 보고가 있다[72]. Zanardi 등[73]과 Pollock 등은 Paroxetine에 대한 반응에 있어서도 비슷한 결과를 보고한 바 있다. 그러나 Kim 등[74]은 5 - HTTLPR의 s/s form이 오히려 paroxetine에 대하여 양호한 반응을 보였다고 보고하여 일치된 결과를 보여주고 있지 못하다.

7. 소아.청소년 정신의학에서 향후 약물유전학적 연구의 방향 (Future pharmacogenetic application in childhood and adolescent neuropsychiatry)

성인기의 우울증에서 5 - HTLPR 대립이자와 약물반응과의 연관성을 고려한다면 소아기에서도 이러한 방향으로의 연구가 시행되어야 한다. 선택적 세로토닌 재흡수억제제(SSRI)가 소아에서 특히 조증증상을 더 흔히 야기시키다는 사실을 고려한다면 이에 대한 연구는 필수적이다. 5 - HT 운반체(5 - HTT)의 다형성과 SSRI의 적정량과의 관계에 관한 연구도 역시 필요한 분야이다. 일부의 보고에서 5 - HTT의 s form이 l form에 비하여 저용량에서 잘 반응한다는 보고가 있기 때문이다. 주의력결핍. 과잉운동장애군에 있어서 DAT, DRD4의 유전자형(genotype)과 methylphenidate에 대한 반응과의 연관성에 대하여도 아직 그 결과가 일치되지 않고 있다. 이에 대한 연구도 지속되어야 한다. 정신분열병에 있어서 5 - HT2A 수용체의 유전자형과 clozapine에 대한 반응 간에도 연관성이 있다는 일부 예비연구가 시행되었다. 이러한 연구는 소아기 정신분열병에 대하여도 시행되어야 하며, 더 나아가 전반적 발달장애 아동들에 대하여도 시행되어야 한다.

소아는 성인에 비하여 부모의 자료를 보다 쉽게 얻을 수 있다는 장점이 있다. 이를 잘 활용한다면 성인기의 질환에 비하여 더 능동적인 연구가 시행될 수 있을 것이다.

References

1) **Shirkey H.** Therapeutic orphans. J Pediatr 1968;72:119-120.
2) **Shirkey H.** therapeutic orphans. Pediatrics 1999;104:583-584.
3) **Geller B.** Psychopharmacology of children and adolescents: pharmacokinetics and relationships of plasma/serum levels to response. Psychopharmacol Bull 1991;27:401-409.
4) **Morselli PL, franco-Morselli R, Bossi L.** clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. Clin Pharmacokinet 1980;5:485-527.
5) **Kearns GL, Reed MD.** Clinical pharmacokinetics in infants and children. a reappraisal. Clin Pharmacokinet 1989;17:29-67.
6) **Morselli PL, Pippinger CE.** Drug disposition during development. In: Applied Therapeutic Drug Monitoring. Washington, DC: American Association of Clinical Chemistry;1982. p.63-70.
7) **Fetner HH, Geller B.** Lithium and tricyclic antidepressants. Psychiatry Clin North Am 1992;15:223-224.
8) **Grandison MK, Boudinot FD.** Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. Clin Pharmacokinet 2000;38:271-290.
9) **Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T.** Expression of CYP2D6 in developing human liver. Eur J Biochem 1991;202:583-588.
10) **De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN.** Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokiner 1999;37:485-505.
11) **Vinks AA, Walson PD.** Pharmacokinetics I: developmental principles. In: Pediatric Psychopharmacology. New York, Oxford University Press;2003. p.44-53.
12) **Safer DJ.** changing patterns of psychotropic medications prescribed by child psychiatrists in the 1990s. J Child Adolesc Psychopharmacol 1997;7:267-274.
13) **Adlaf EM, Paglia A, Ivis FJ, Ialomiteanu A.** Nonmedical drug use among adolescent studens: highlights from the 1999 Ontario Student Drug Use Survey. CMAJ 2000;162:1677-1680.
14) **Weir E.** Raves: a review of the cluture, the drugs and the prevention of harm. CMAJ 27 2000;162:1843-1888.

15) **Sadeque AJ, Wandel C, He H, Shah S, Wood AJ.** Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. Clin Pharmacol Ther 2000;68:231-237.
16) **Tukey RH, Strassburg CP.** Human UDP-glucuronosyltranserases: metabolism, expression and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000;40:581-616.
17) **Czernik PJ, Little JM, barone GW, Raufman JP, Radominska-Pandya A.** Glucuronidation of estrogens and retinoic acid and expression of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 in human intestinal mucosa. Drug Metab Dispos 2000;28:1210-1216.
18) **Mayhew BS, Jones DR, Hall SD.** An in vitro model for predicting in vivo inhibition of cytochrome P450 3A4 by metabolic intermediate complex formation. Drug Metab Dispos 2000;28:1031-1037.
19) **Greenblatt DJ, Wright CE, von Moltke LL, Harmatz JS, Ehrenberg BL, Harrel LM, Corgbett K, Counihan M, Tobias S, Shader RI.** ketoconazole inhibition of triazoloam and alprazolam clearance: differential kinetic and dynamic consequences. Clin Pharmacol Ther 1998;64:237-247.
20) **Leclercq I, Desager JP, Horsmans Y.** Inhibition of chlorzoxazone metabolism, a clinical probe for CYP2E1, by a single ingestion of watercress. Clin Pharmacol Ther 1998;64:144-149.
21) **Fontana RJ, Lown KS, Paine MF, Fortlage L, Santella RM, Felton JS, Knize MG, Greenberg A, Watkins PB.** effects of a chargrilled meat diet on expression of CYP3A, CYP1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers. Gastro-enterology 1999;117:89-98.
22) **Fraser AG.** Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. Clin Pharmacokinet 1997;33:79-90. Friedman EH. Re: radycardia and somnolence after adding fluoxetine to pimozide regimen. Can J Psychiatry 1994;39:634.
23) **Renton KW.** Hepatic drug metabolism and immunostimulation. Toxicology 17 2000;142:173-178.
24) **Oesterheld JR.** A review of developmental aspects of cytochrome P450. J Child Adolesc Psychopharmacol 1998;8:161-74.
25) **Mills KC.** serotonin syndrome. A clinical update. Crit Care Clin 1997;13:763-783.
26) **Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ.** Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. Medicine(Baltimore) 2000;79:201-209.
27) **Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP.** An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. Med hypotheses 2000;55:218-224.
28) **Lane R, Baldwin D.** Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome. J Clin Psychophamacol 1997;17:208-221.
29) **Bowdle TA.** Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. drug Saf. 1998;19:173-189.
30) **Beckman SE, Sommi RW, Switzer J.** Consumer use of St. John's: a survey on effectiveness, safety, and tolerability. Pharmacotherapy 2000;20:568-574.
31) **Perry NK.** venlafaxine-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline. Postgrad Med J 2000;7:54-56.
32) **Radomski JW.** Serotonin syndrome in a teenager following overdose of dothiepine hydrochloride. J Child Adolesc Psychopharmacol 1998;8:201-204.
33) **Gill M, LoVecchio F, Selden B.** Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvozamine. Ann Emerg Med 1999;33:457-459.
34) **Spirko BA, Wiley JF.** 2nd. Serotonin syndrome: a new pediatric intoxication. Pediatr Emerg Care 1999;15:440-443.
35) **Graudins A, Stearman A, Chan B.** Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. J Emerg Med 1998;16:615-619.
36) **Wagner W, Vause EW.** Fluvoxamine. A review of global drug-drug interaction data. Clin Pharmacokinet 29 Suppl 1995;1:26-31.
37) **Cook E, Stein M, Krasowski M, Cox N, Olkon D, Kiefer J, Leventhal B.** Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am J Hum Genet 1995;56:993-998.
38) **Gill M, Daly G, Heron S, Haw Z, Fitzgerald M.** Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. Mol Psychiatry 1997;2:311-313.
39) **Daly Gl, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M.** Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. Mol Psychiatry 1999;4:192-196.
40) **Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards, Gould A, Sharp J.** Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity di-

sorder in UK and Turkish samples. Mol Psychiatry 2001;6:425-428.

41) **Palmez CG, Bailey JN, Ramsey C, Cantwell D, Sinsheimer JS, Del'Homme M, Woodward JA, Asarrow R.** No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT1 and attention deficit hyperactivity disorder in a large sample. Psychiatr Genet 1999;9:157-160.

42) **Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Barn C, Smith M.** Dopamine genes and ADHD. Neurosci Bio Behav Rev 2000;24:21-25.

43) **LaHoste G, Swanson J, Wigal S, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy J.** Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1996;1:128-131.

44) **Rowe D, Stever C, Giedinghagen L, Gard J, Cleveland H, Terris S, Mohr J, Sherman S, Waldman I.** Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1998;3:419-426.

45) **Smalley S, Bailey J, Palmer C, Cantwell D, McGough J, Del'Homme M, Asarnow J, Nelson S, Ramsey S.** Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptivility gene in attention-deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1998;3:427-430.

46) **Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Wigal S.** Association of the dopamine receptor D4(DRD4) gene with a refined phenotype of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): family-based approach. Mol Psychiatry 1998;3:38-41.

47) **Waldman I, Rowe D, Abramowitz A, Kozel S, Mohr J, Sherman S, Cleverlan H, Gard J, Steven C.** Association and linkage of the dopamine transporter gene and attentiondeficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. Am J Hum Genet 1998;63:1767-1776.

48) **Grice DE, Leckman JE, Pauls DL, Kurlan R, Kidd KK, Cohen DJ, Chang FM.** Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. Am J Hum Genet 1996;59:644-652.

49) **Hebebrand J, Nothen MM, Ziegler A, Klug B, Neidt H, Schmidt MH.** Nonreplication of linkage disequilibrium between the D4 receptor locus and Tourette syndrome. Am J Hum Genet 1997;61:238-239.

50) **Comings D, Gade R, Muhleman D, Sverd J.** No association of a tyrosine hydroxylase gene tetranucleotide repeat polymorphism in autism, Tourette syndrome, or ADHD. Biol Psychiatry 1995;37:484-486.

51) **Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, et al.** Dopamine D4 receptor(D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. Nat Genet 1996;12:78-80.

52) **Auerbach J, Geller V, Lezer S, Shinwell E, Belmaker RH, Levine J, Ebstein R.** Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter(5-HTTLPR) polymorphism in the determination of temperament in 2-month-old infants. Mol Psychiatry 1999;4:369-373.

53) **Gelernter J, Goldman D, Risch N.** The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism: a reappraisal. JAMA 1993;269:1673-1677.

54) **Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P, Crowe R.** A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor(DRD2) with alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:505-512.

55) **Blomqvist O, Gelernter J, Kranzler HR.** Family-based study of DRD2 alleles in alcohol and drug dependence. Am J Med Genet 2000;96:659-664.

56) **Gelernter J, Kranzler H, Satel SL.** No association between D2 depamine receptor(DRD2) alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European- and African-American. Biol Psychiatry 1999b;45:340-345.

57) **Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC, Sokoloff P, Schwartz JC, Olie JF, Loo H, Poiriet MR.** Dopamine D3 receptor gene variant and substance abuse in schizophrenia. Mol Psychiatry 1998;3(4):337-341.

58) **Lerman C, Caporaso N, Main D, Audrain J, Boyd NR, Bowman ED, Shields PG.** Depression and selfmedication with nicotine: the modifying influence of the dopamine D4 receptor gene. Health Psychol 1998;17:56-62.

59) **Vanyukow MM, Moss HB, Gioio AE, Hughes HB, Kaplan BB, Tarter RE.** An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse: ilot study. Behav Gent 1998;28:75-82.

60) **Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Vallada H, Smith I, Gill M, Kenwin RW.** Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Hum Genet

1996;97:714-719.

61) **Malhotra AK, Goldman D, buchanan RW, Rooney W, Clifton A, Kosmidis MH, Breier A, Pickar D.** The dopamine D3 receptor(DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. Mol Psychiatry 1998;3:72-75.

62) **Kohn Y, Ebstein RP, Heresco-Levy U, Shapira B, Nemanov L, Gritenko I, Avnon M, Leren B.** Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. Eur Neuropsychopharmacol 1997;7:39-43.

63) **Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualichefski J, Fletcher BH, Syndulko K, Ritchie T, Noble EP.** Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. Nat Med 1995;1:337-341.

64) **Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, Moller NT.** Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. Am J Psychiatry 2001;158:802-804.

65) **Steen VM, Lovlie R, Mc Ewan T, Mc Creadie RG.** Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Mol Psychiatry 1997;2:139-145.

66) **Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Schoeler A, Putzhammer A, Frick U, Klein HE, Rohemeien T.** Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. Am J Med Genet 2000;96:187-191.

67) **Winsberg BG, Comings DE.** Association of the dopamine transporter gene(DAT1) with poor methylphenidate response. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:1474-1477.

68) **Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, Kerwin RW.** Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. Schizophre Res 1998;32:93-99.

69) **Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM, Cola P, Howard A, Kennedy JL.** Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology 1998;19:123-132.

70) **Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, Ball DM, Sham P, Roberts GW, Price J, Collier DA, Kenwin RW.** Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene. Neuroreport 1995;7:169-172.

71) **Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM.** Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. neurore-port 1997;8:1999-2003.

72) **Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M.** Polymorphism within the promoter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. Mol Psychiatry 1998;3:508-511.

73) **Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E.** Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. J Clin Psychopharmacol 2000;20:105-107.

74) **Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, Carroll BJ.** Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. Neuroreport 2000;11:215-219.

ABSTRACT — Korean J Child & Adol Psychiatr 14 : 157~173, 2003

DEVELOPMENTAL PSYCHOPHARMACOLOGY

- DEVELOPMENTAL PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOGENETICS -

Soo-Churl Cho. M.D.

Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University Hopsital, Seoul

The history of pediatric psychopharmacology is very short and the research on safety, efficacy and side effects is preliminary and long-term effect on growth and maturation is not well known yet. Clinical findings have shown that the responses to antidepressants, antipsychotics, CNS stimulants and steroids in children and adolescents might be different from adult populations.

Based on these findings, this paper reviewed three issues, Firstly, in developmental pharmacokinetics. the author discussed the developmental factors affecting drug absorption, distribution, protein-binding, metabolism and excretion. Secondly, in developmental pharmacodynamics, developmental characteristics of dopamine, serotonin, norepinephrine receptors and their clinical implications were reviewed. Lastly, in pharamcogenetic part, the clinical utility of pharmacogenetics, pharmacokinetic aspects of pharmacogenetics, the pharmacodynamic aspects of pharmacogenetics, the association studies of dopamine-related alleles in neuropsychiatric disorders such as attention-deficit hyperactivity disorders or Tourette's disorders, pharmacogenetic studies dopamine-related alleles and the pharmacogenetic studies of serotonin-related alleles.

Based on these preliminary research, future pharmacogenetic applications in childhood and adolescent psychiatry were also discussed.

KEY WORDS : Developmental pharmacokinetics · Pharmacodynamic · Pharmacogenetics · Child psychiatry.