

Pharmacogenetic Impact on Korean Patients Receiving Antiepileptic Drugs

Jeong-Oh Kim¹, Han Hee Lee³, Jung Young Shin¹, Xiang Hua Zhang¹, Ji Eun Oh¹, Yeong-In Kim², Jeong-Hyun Lee¹ and Jin-Hyoung Kang^{3*}¹Laboratory of Medical Oncology, Research Institutes of Medical Science, ²Department of Neurology, ³Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Catholic University, Seoul 137-701, Korea

Received May 30, 2012 / Revised August 15, 2012 / Accepted August 16, 2012

Epilepsy is the most prevalent chronic neurological disorder and can be controlled by antiepileptic drugs (AEDs) in up to 70% of patients. We performed an association study between adverse drug reactions and the genetic polymorphisms of CYP2C9, CYP2C19, ABCB1, and SCN1A. The clinical data of 83 epilepsy patients who had received AEDs containing carbamazepine (CBZ) were collected. We extracted genomic DNA from peripheral blood and then genotyped CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3), CYP2C19 (CYP2C19*2, CYP2C19*3), ABCB1 (C3435T), and SCN1A (IVS5N+5 G>A) using direct sequencing. The allele frequencies of CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, ABCB1 (3435C>T), and SCN1A (IVS5N+5 G>A) were 0.93, 0.72, 0.91, 0.61, and 0.55, respectively. Statistically significant differences were indicated from the data obtained. Patients with SCN1A genotype CC or CT were compared with patients with SCN1A genotype TT while using more than 500mg of carbamazepine. We have associated functional polymorphisms with the dose used in regular clinical practice for Korean epilepsy patients who had received antiepileptic drugs (AEDs) containing carbamazepine. For AEDs, we found that one of the SCN1A genotypes is associated with a 500 mg dose. There was no association found with CNS ADR caused by AEDs.

Key words : Epilepsy, antiepileptic drug, carbamazepine, SCN1A, genetic polymorphism

서 론

간질은 가장 일반적으로 알려진 만성 신경 장애로 약물치료를 통해 부작용 없이 발작을 일어나지 않도록 하는 것에 치료의 목표를 두고 있다. Carbamazepine, valproate는 간질치료에 첫 번째로 사용되는 약물이며 이들 약물은 상대적으로 유해작용이 적어 인식기능이나 행동에 유해한 영향을 거의 미치지 않는 것으로 보인다. Phenytoin, phenobarbital, carbamazepine과 같은 항경련제는 강력한 간 효소 유도제로서 여러 약물의 대사를 촉진한다.

처음 발병한 간질 환자를 대상으로 한 연구에서 70% 이상의 환자가 antiepileptic drug (AED)에 의해 발작이 조절될 수 있다는 것을 확인하였다[19]. 그러나 간질 환자들에게 가장 적절한 AED의 용량을 정하는 것과 심각한 부작용의 발생 가능성을 예측하는 것은 어려운 일이다. 특히, AED의 적정 용량은 개인에 따라 4배까지도 차이가 날 수 있다[12].

많은 요인들에 의해 환자마다 치료효과가 다양하게 나타나지만 치료효과를 예측하는데 있어 개인이 가진 유전적 다형성이 부분적인 영향을 주는 것으로 알려지면서 약물유전학 분야에서 항전간 약물치료에서 영향을 주는 유전자 연구가 빠르게 진행되고 있다[14].

유전적 다형성은 약물의 흡수, 분비, 수송, 대사, 배설과 활성 등 약물 대사과정에 영향을 줄 수 있다. 이러한 약물 대사과정에서 유전자의 기능을 억제하거나 유도함으로써 치료효과를 나타내고 유전자와 유전자간의 상호작용이 약물 대사에 영향을 준다. 즉, 다른 유전자의 기능을 조절하는 PXR (pregnane X receptor)와 CAR (constitutive androstane receptor)와 같은 유전자의 대사산물은 cytochrome p450 family 유전자를 유도하고 약물 대사율을 증가시키는 것으로 알려져 있다[4,23].

간질 치료제의 약물동력학 연구 결과에서 유전적 다형성이 효과적인 약물 투여량을 결정하는데 중요한 영향을 미친다는 것을 확인했고 유전형과 약물효과와의 상관성을 연구하는 상관성 연구(association study)와 단백질 발현 연구(expression study)를 통해 약물유전학적 정보를 임상연구에 활용하고 있다. 연관성 연구는 약물수송체(MDR1/ABCB1)[18,20,21,24], end-organ drug target (sodium channel SCN1A)[3, 22]과 면역 반응 체계(immune response system)의 합성물(TNF α , HLA-DR, HLA-DQ, HLA-B) [2,16]과 관련된 유전자에서 연구가 진행되고 있다. 또한 단백질 발현 연구는 약물 수송(MDR1/ABCB1, MDR1/ABCB2)과 cytochrome p450 system (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6)에 의해 대사와 관련된 유전자를 연구함으로써 진행되고 있다[6-9,11,15,23]. 다양한 인종에서 간질환자를 대상으로 한 약물유전학 연구가 진행되고 있지만 아직까지 한국인을 대상으로 한 연구는 미비한

***Corresponding author**Tel : +82-2-2258-2900, Fax : +82-2-599-3589
E-mail : jinkang@catholic.ac.kr

상태이다. 본 연구에서는 다양한 연구를 통해 얻어진 정보를 바탕으로 한국인에서 간질 환자의 약물대사와 관련된 유전자의 다형성(CYP2C9, CYP2C19, ABCB1, SCN1A)과 임상정보들을 조합하여 간질 치료 약물의 효과를 예측하고 유전형 지표를 구하고자 한다.

재료 및 방법

대상

2009년 5월부터 2011년 3월까지 서울성모병원 간질클리닉 신경과에서 항전간제(antiepileptic drug)를 투약 받은 환자 83명을 대상으로 약물유전체 연구에 필요한 임상시험계획서, 환자 설명문 및 동의서, 유전자연구 동의서를 작성하여 임상시험심사위원회(IRB)의 검토 후 승인을 받았다. 환자동의서 유무, 진단명, 질환별 조직학적 소견, 연령, 신장(cm), 체중(kg), 성별(남, 여), body surface area (BSA, m²), 항전간제의 종류와 투여량, 병용약물, 약물이상반응, 유전형 분석 결과, 투여 전 혈액검사 수치를 포함하는 임상정보 등을 수집하였다. 혈액학적 검사는 항전간제 약물을 투여할 당시 혈액 검사 수치를 기재하였다.

유전형 분석

환자의 말초혈액으로부터 genomic DNA를 추출하였고, 약물(항전간제)의 대사와 관련된 유전자들의 유전형을 분석하기 위한 primer를 제작하였다(Table 1). 말초혈액으로부터 genomic DNA를 이용하여 PCR후 product를 순수 정제한 다음 Big Dye Terminator Cycle Sequencing kit로 염기배열 분석(ABI Prism 3700 Genetic Analyzer)을 실행하였다.

통계적 분석

환자군에서 연속형 자료는 평균 ± 표준편차, 범주형 자료는 빈도(%)를 제시하고 통계적 유의성 검정의 유의 수준은 5%로

분석하였다. 연관성 분석은 각 유전자의 단일 SNP에 대한 분석으로 진행하고 단일 SNP에 대한 연관성 분석은 genotype에 기초한 방법과 allele에 기초한 방법을 모두 적용하였다. 대상 환자들의 임상적인 특성과 유전형사이의 연관성은 카이제곱 검정분석을 사용하였으며, 유전형과 독성 및 반응과의 연관성 분석은 Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U 분석 및 Logistic regression분석에서 95% CIs와 OR (odds ratio) 값으로 평가하였다. 모든 통계분석은 SPSS 17.0 version을 이용하여 프로그래밍하고 환자의 임상정보, 유전형분석 결과로 데이터를 구성하여 분석하였다.

결 과

항전간제를 투여받은 대상환자의 임상정보

서울성모병원 간질클리닉 신경과에서 2009년 6월 1일부터 2011년 3월 31일까지 방문한 간질로 진단 받았던 환자들 중에서 항전간제를 투약 받은 환자 83명을 대상으로 연구 참여의사 및 유전자 연구에 따른 동의서를 서면으로 확인받았다. 간질환자 83명의 남녀 비율은 46:37로 평균연령은 40.8세이며 간질환자 대부분이 carbamazepine 계열의 항전간제인 carbamazepin과 oxcarbamazepin을 차지하였으며, 그 외 valproic acid, lamotrigine, topiramate 등을 투약하고 있었다(Table 2).

항전간제의 사용은 일반적으로 carbamazepine 계열 단독 또는 다른 항전간제와 병용하여 사용하거나 carbamazepine 계열 외에 다른 항전간제간의 병용으로 투약한 환자군으로 선별할 수 있었다. 그래서 각각의 항전간제를 투약한 환자의 빈도를 평가하는 데에 같은 환자가 반복 평가되었다.

간질환자들의 경우, 병용약물과의 투여에서는 단독과 병용 투여가 각각 41명과 42명으로 비슷하였으며 용량도 일반적으로 사용되는 유지용량과 유사하게 투약하고 있었다(Table 2). 약물이상반응은 채혈 당시 의무기록지 및 환자의 질의를 통해

Table 1. Primers used for polymorphism analysis

Genes	Regions	dbSNP	SNP names	Change	Primer sequences	Annealing (°C)	Seq
CYP2C9	Exon3	rs1799853	CYP2C9*2	Arg144Cys	F:5'-TAC AAA TAC AAT GAA AAT ATC ATG-3' R:5'-CTA ACA ACC AGA CTC ATA ATG-3'	65	F
	Exon7	rs1057910	CYP2C9*3	A1075C	F:5'-GAA CGT GTG ATT GGC AGA AA-3' R:5'-TCG AAA ACA TGG AGT TGCC AG-3'	65	R
CYP2C19	Exon5	rs4244285	CYP2C19*2	G681A	F:5'-AAC CAG AGC TTG GCA TAT TG-3' R:5'-TAA AGT CCC GAG GGT TGT TG-3'	66	F
	Exon4	rs4986893	CYP2C19*3	G636A	F:5'-CCC TGT GAT CCC ACT TTC AT-3' R:5'-TGT ACT TCA GGG CTT GGT CA-3'	66	R
ABCB1	Exon26	rs1045642	3435C>T	I1145II (E1143E)	F:5'-CCT GTT TGA CTG CAG CAT TG-3' R:5'-CAT GCT CCC AGG CTG TTT AT-3'	65	R
SCN1A	Exon5	rs3812718	IVS5N+5 G>A	-	F:5'-ATG TTC TCA ATG CCG AGA CA-3' R:5'-TTC AGC TCT TCG CAC TTT CA-3'	66	F

조사한 결과 41%에서 나타났다. 혈액학적 검사수치는 유전자 검사 채혈 당시 기준으로 조사하였으며, 대부분 항전간제의 경우 강력한 간 효소 유도제로서 여러 약물의 대사를 촉진하므로 주로 간효소와 관련된 검사실수치 albumin, AST, ALT, total bilirubin 및 creatinine 등을 참조하였으며 정상 범주 내에 있었다.

항전간제와 관련된 유전자의 유전형 분석

항전간제의 약물대사에 영향을 주는 유전자인 CYP2C9과 CYP2C19 유전자와 약물수송체인 ABCB1과 나트륨 이온통로 (sodium channel, SCN) 관련 유전자인 SCN1A 유전자의 유전형을 분석하였다(Table 3).

CYP2C9 유전자의 *2 단일염기서열 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)은 대상환자 모두에서 homozygote 유전형으로 나타났고, CYP2C9*3 SNP는 AA와 CA 유전형을 가진 환자가 각각 85.5%와 14.5%로 나타났다. 또한, CYP2C19 유전자의 *2 SNP는 GG와 GA의 빈도가 각각 50.6%과 42.2%로 A allele로 구성된 AA 유전형도 7.2%를 차지하였고, *3 SNP는 A allele에 비해 G allele의 빈도가 더 높아 GG와 GA의 빈도가 각각 83.1%, 15.7%를 차지하고 AA 유전형은 1.2% 나타났다.

약물수송체인 ABCB1 유전자의 3435C>T SNP는 C allele의 빈도(61%)가 T allele (39%)보다 높은 것을 알 수 있었다.

나트륨 이온통로 관련 유전자인 SCN1A는 C와 T allele로 구성되며 CC와 CT의 빈도가 28.9%와 51.8%이며 TT유전형도

19.3% 관찰되었다.

항전간제 투여로 인한 약물이상반응의 빈도 및 유전형과의 연관성

항전간제의 약물이상반응으로 표 4에서 비교적 가장 많이 나타난 반응으로 두통이 30% 이상 관찰되었고 어지러움증이 21%로 나타났다. 또한 전율이나 오심, 구토를 나타난 환자도 각각 15%를 차지하였으며, 기억력 감퇴, 탈모, 무력감이나 식욕부진도 각각 경미한 반응으로 6.1%씩 나타났다. 한 가지 이상 나타난 약물이상반응은 중복으로 관찰되어 나타내었다 (Table 4).

항전간제 약물대사에 영향을 주는 유전자의 유전형을 recessive, dominant model과 독성반응의 유무에 따라 분석한 결과, 연관성이 관찰되지 않았다.

항전간제의 약물용량과 유전형과의 연관성

일반적으로 사용하는 300-500 mg의 CBZ 계열에서의 환자 군에서는 CC와 CT 유전형에 비해 TT 유전형에서 **약물용량**과 연관을 보였으며, 500 mg 이상의 용량을 투약한 환자에서는 TT 유전형에 비해 CC와 CT를 가진 유전형에서 상관성을 보였다($p=0.04$). 다른 항전간제의 **약물용량**과 유전형과의 연관성에서는 아무런 유의성을 찾아보지 못하였다. 따라서 유전형에 따른 약물의 용량이 다르다는 것을 확인했고 SCN1A 유전자의 인트론 유전자는 정상적인 사용에서 최대 약물유지용량과 연관성이 있음을 알았다(Fig. 1, Table 5).

Table 2. Baseline patient characteristics & laboratory factor (N=83)

Characteristics	N (Range or %)	
Age (yr)	40.8(18-79)	
Sex (M/F)	46(55.4) / 37(44.6)	
Weight (kg)	64.1±12.1	
Height (cm)	162.8±10.1	
Types of seizures	Generalized	32
	Partial	14
	unknown	37
History of AED therapy and dose	Carbamazepine (200-1,000 mg)	55
	Valporic acid (300-2,400 mg)	26
	Lamotrigine (50-400 mg)	22
	Other	29
Combination therapy	Monotherapy	42
	Polytherapy	41
ADR† (Yes/No)	34(41%) / 49(59%)	
Laboratory factor	Albumin (g/dl)	4.2(2.87-5.0)
	AST (u/l)	22.4(1.0-78)
	AST (u/l)	24.1(8-127)
	Total bilirubin (mg/dl)	04.2(0.15-1.82)
	Creatinine (mg/dl)	0.94(0-10)
	Creatinine clearance	116.4(7.9-227)

†: Adverse Drug Reaction, ADR

Table 3. Genotypes and frequency of genes that affect antiepileptic drug metabolism

Genes	SNPs	Genotypes	No (%)
CYP2C9	*2(rs1799853)	CC	83(100%)
		AA	71(85.5%)
	*3(rs1057910)	CA	12(14.5%)
CYP2C19	*2(rs4244285)	GG	42(50.6%)
		GA	35(42.2%)
		AA	6(7.2%)
	*3(rs4986893)	GG	69(83.1%)
		GA	13(15.7%)
		AA	1(1.2%)
ABCB1	3435C>T	CC	31(37.3%)
		CT	40(48.2%)
		TT	1(1.2%)
SCN1A	rs3812718	CC	24(28.9%)
		CT	43(51.8%)
		TT	16(19.3%)

Table 4. Frequency of adverse drug reactions by antiepileptic drugs (n=33)

CNS ^a ADR ^b	Frequency
Headache	10(30%)
Dizziness	7(21%)
Tremor	5(15%)
Nausea / Vommiting	5(15%)
Memory defect	2(6.1%)
Alopecia	2(6.1%)
Impotent	2(6.1%)
Ca & Na disorder	2(6.1%)
Dysorexia	2(6.1%)

CNS^a: Central Nervous System, ADR^b: Adverse Drug Reaction

결과 및 고찰

항진간제 약물대사에 영향을 주는 유전자의 빈도 비교

358명의 건강한 한국인에서 CYP2C9의 빈도를 알아보는 Bae 등의 연구에서와 같이 *2는 검출되지 않았고, *3에서의 0.06의 빈도와 비슷한 수준인 0.07로 관찰되었다[1]. 마찬가지로 271명의 한국인을 대상으로 약물대사에 관여되는 효소인 CYP2C19의 *2, *3와 *17의 대립형질을 동시에 추출하는 Kim 등이 발표한 *2와 *3의 빈도에서는 각각 0.281과 0.101을 나타냈으며, 본 연구와도 유사함을 알 수 있었다[10]. 이는 다른 인종간인 코카시안과 아프리카에서는 빈도의 차이가 있었지만 일본인과 중국인과는 아주 유사하다는 것을 확인하였다[10]. 또한 약물수송을 담당해주는 MDR1의 3435C>T 유전형은 Hoffmeyer 등이 이 유전형에 대해 1 silent 돌연변이를 기능적인 면에서 발표한 이후 약물의 배설과 흡수에 대한 효과들을 이 유전형과 연관 지어서 관심을 갖기 시작하였다. 그 후 632명의 한국인과 142명의 베트남인에서 유전형을 분석한 결과 39.3%와 36.6%로 인종간의 유의한 차이가 발견되지 않았으며, 연구에서도 유사한 결과가 관찰되었다[5,13]. SCN 유전자에 의해 코딩되는 sodium channel의 유전자인 SCN1A는 C와 T allele로 구성되며 CC와 CT의 빈도가 28.9%와 51.8%이며 TT 유전형도 19.3% 관찰되었다.

각 유전자의 유전형과 독성반응과의 상관성

Carbamazepine과 phenytoin을 투약 받은 간질환자에서 약물이상반응의 유무와 두 약물을 타겟하는 SCN1A와 약물대사의 촉진에 관여하는 CYP2C9 유전자와의 연구결과에서 중추신경계와 관련된 약물이상반응들과의 연관성은 발견되지 않았다[25]. 83명의 한국인을 대상으로 한 연구결과에서 33명(40%)의 약물이상반응이 관찰되었으나 중추신경계와 관련된

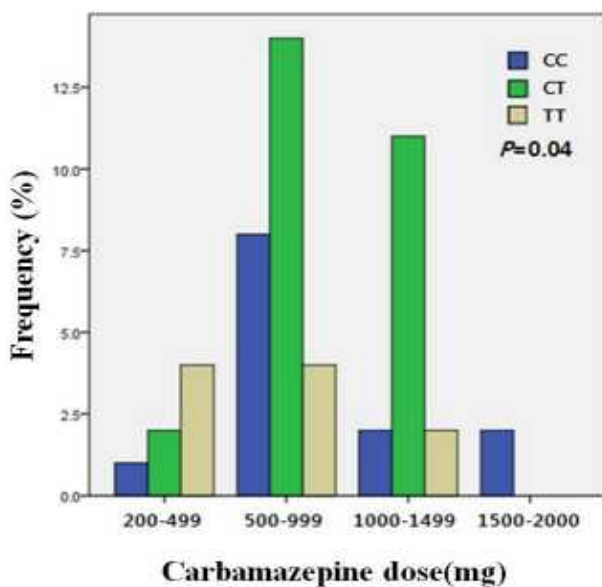


Fig. 1. Distribution of maximum carbamazepine doses for each SCN1A genotype.

Table 5. Demographic characteristics of the patients according to SCN1A genotype

Characteristics	SCN1A genotype		p value
	CC or CT (n=67)	TT (n=16)	
Age (yr)	41.45±16.296	38.19±13.595	0.461
Sex M	36 (78.3%)	10 (21.7%)	0.526
F	31 (83.8%)	6 (16.2%)	
Weight (kg)	65.12±11.771	64.00±14.164	0.760
Height (cm)	164.97±10.304	164.70±9.961	0.929
Combination therapy			
monotherapy	25 (80.6%)	6 (19.4%)	0.989
polytherapy	42 (80.8%)	10 (19.2%)	
Laboratory factor			
Albumin (g/dl)	4.29±0.34	4.32±0.25	0.697
AST (u/l)	23.13±11.94	18.27±2.38	0.007
ALT (u/l)	25.63±20.85	17.93±7.23	0.165
Alkaline Phosphatase (mg/dl)	60.67±20.76	59.93±19.67	0.902
Creatinine (mg/dl)	0.99±1.25	0.74±0.26	0.431
Carbamazepine dose			
<500 mg	7 (53.8%)	6 (46.2%)	0.04
≥500 mg	33 (89.2%)	4 (10.8%)	

반응들의 빈도가 낮았고 유의성도 찾아볼 수 없었다. 또한, 각 유전형을 Genotype, recessive, dominant model에 따라 간 대사와 관련된 혈액학적인 인자와의 상관성을 분석한 결과 creatinine ($P=0.005$)이 dominant model에서 CYP2C19*3와 연관성이 있었으며, 그 외에는 아무런 연관성이 없었다(data not shown).

항전간제의 약물용량과 유전형과의 연관성

Carbamazepine 계열의 유지용량 300-500 mg을 투약하는 환자군은 SCN1A 유전자의 인트론 유전자 유전형 CC와 CT 유전형에 비해 TT 유전형이 약물용량과 연관을 보였으며, 500 mg 이상의 용량을 투약한 환자군은 TT 유전형에 비해 CC와 CT를 가진 유전형에서 상관성이 있음을 확인하였다($p=0.04$). 다른 항전간제의 약물용량과 여러 유전자의 유전적 다형성과의 연관성에서는 유의성이 관찰되지 않았다. 따라서 유전형에 따른 약물의 유지용량이 다르다는 것을 확인했으며, 연관성이 있음을 알았다.

항전간제의 연구결과 결론

항전간제에는 carbamazepine과 valproate 등이 있으며, carbamazepine은 스스로 자신의 약물 대사를 유도할 수 있으므로 약제 투약 수주후에는 약제의 효능이 감소할 수 있다는 점과 통상적 유지 용량은 일일 300-500 mg이며 경우에 따라서는 더 높은 용량이 필요할 수도 있다. 또한, 다른 약제와 병용 투약을 하는 경우에는 약물-약물 상호작용의 가능성이 높은 약제이므로 주의하여야 한다. Valproate 같은 경우는 가장 적정한 초기 용량은 125 mg을 하루 2회 투약하여 임상적 효능이 나타날 때까지 매 3-5일마다 125 mg씩 증량하고 독성이 나타

나면 감량한다. 통상 사용 용량은 일일 750-1250 mg이며 경우에 따라 그 이상이 처방될 수도 있다고 한다.

Lamotrigine의 단독 투약 시 초기용량은 첫 2주 동안 25 mg을 1일 1회 투약하고, 그 다음 2주 동안은 50 mg을 1일 1회 투약한다. 이후에는 최적반응을 얻을 때까지 1-2주마다 최대 50-100 mg을 증량한다. 최적의 반응을 얻기 위한 통상 유지용량은 100-200 mg/일로, 1일 1회 또는 1일 2회 분할 투약한다. 일부 환자에서는 원하는 반응을 얻기 위해 500 mg/일의 용량이 필요하다고 한다.

항전간제의 약물대사에 영향을 미치는 유전자의 유전형과 약물의 이상반응과 약물용량과의 상관성을 분석한 결과 약물 이상반응과의 상관성에서 비교적 가장 많이 나타난 반응으로 두통이 30% 이상 관찰되었고 어지럼증이 21%로 나타났다. 또한 진물이나 오심, 구토를 나타난 환자도 각각 15%를 차지하였으며, 기타 이상반응으로 기억력감퇴, 탈모, 무력감이나 식욕부진이 각각 5.9%, 근간대성 연축(myoclonus)이 2.9% 나타났다. 하지만, 약물이상반응과 약물농도의 상관관계에서 통계적으로 유의한 수준은 관찰되지 않았다.

또한, 항전간제들의 약물용량과 유전형과의 연관성에서는 아무런 유의성을 찾아보지 못했지만 CBZ계열에서의 환자군에서는 SCN1A 유전자의 인트론 유전자 유전형 CC와 CT 유전형에 비해 TT 유전형에서 약물용량과 연관을 보였으며, 500 mg 이상의 용량을 투약한 환자에서는 TT 유전형에 비해 CC와 CT를 가진 유전형에서 상관성을 보였다($p=0.04$).

결론적으로, 항전간제의 약물대사에 영향을 주는 후보 유전자를 통해, 유전형과 약물의 이상반응 및 약물용량과의 상관성을 분석한 결과 약물이상반응에서는 통계적으로 유의한 수준은 관찰되지 않았지만, 약물용량과 유전형과의 연관성에서

는 carbamazepine 계열에서의 환자군에서 약물용량과 연관성을 보였으며 SCN1A 유전자의 인트론 유전자 유전형에서 약물용량과 연관성을 보였다. 이는 추후에 보다 많은 환자수를 확보하여 환자의 유전형에 따른 항진간제의 약물이상 반응과 약물용량을 예측함으로써 환자들의 삶의 질을 보다 나아지게 하는 가능성을 볼 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원에서 지원하는 2009년도 보건 의료연구개발사업(A090747)으로 수행된 연구입니다.

References

- Bae, J. W., Kim, H. K., Kim, J. H., Yang, S. I., Kim, M. J., Jang, C. G., Park, Y. S. and Lee, S. Y. 2005. Allele and genotype frequencies of CYP2C9 in a Korean population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **60**, 418-422.
- Chung, W. H., Hung, S. I., Hong, H. S., Hsih, M. S., Yang, L. C., Ho, H. C., Wu, J. Y. and Chen, Y. T. 2004. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* **428**, 486.
- Escayg, A., Heils, A., MacDonald, B. T., Haug, K., Sander, T. and Meisler, M. H. 2001. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus— and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J. Hum. Genet.* **68**, 866-873.
- Gnerre, C., Blattler, S., Kaufmann, M. R., Looser, R. and Meyer, U. A. 2004. Regulation of CYP3A4 by the bile acid receptor FXR: evidence for functional binding sites in the CYP3A4 gene. *Pharmacogenetics* **14**, 635-645.
- Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., Arnold, H. P., Brockmoller, J., John, A., Cascorbi, I., Gerloff, T., Roots, I., Eichelbaum, M. and Brinkmann, U. 2000. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 3473-3478.
- Ho, P. C., Abbott, F. S., Zanger, U. M. and Chang, T. K. 2003. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes. *Pharmacogenomics J.* **3**, 335-342.
- Ibeanu, G. C., Blaisdell, J., Ghanayem, B. I., Beyeler, C., Benhamou, S., Bouchardy, C., Wilkinson, G. R., Dayer, P., Daly, A. K. and Goldstein, J. A. 1998. An additional defective allele, CYP2C19*5, contributes to the S-mephenytoin poor metabolizer phenotype in Caucasians. *Pharmacogenetics* **8**, 129-135.
- Ibeanu, G. C., Goldstein, J. A., Meyer, U., Benhamou, S., Bouchardy, C., Dayer, P., Ghanayem, B. I. and Blaisdell, J. 1998. Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19*6 and CYP2C19*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **286**, 1490-1495.
- Kidd, R. S., Straughn, A. B., Meyer, M. C., Blaisdell, J., Goldstein, J. A. and Dalton, J. T. 1999. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele. *Pharmacogenetics* **9**, 71-80.
- Kim, K. A., Song, W. K., Kim, K. R. and Park, J. Y. 2010. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 alleles. *J. Clin. Pharm. Ther.* **35**, 697-703.
- Kuehl, P., Zhang, J., Lin, Y., Lamba, J., Assem, M., Schuetz, J., Watkins, P. B., Daly, A., Wrighton, S. A., Hall, S. D., Maurel, P., Relling, M., Brimer, C., Yasuda, K., Venkataramanan, R., Strom, S., Thummel, K., Bosquiski, M., S. and Schuetz, E. 2001. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat. Genet.* **27**, 383-391.
- Kwan, P. and Brodie, M. J. 2001. Effectiveness of first anti-epileptic drug. *Epilepsia* **42**, 1255-1260.
- Lee, S. S., Kim, S. Y., Kim, W. Y., Thi-Le, H., Yoon, Y. R., Yea, S. S. and Shin, J. G. 2005. MDR1 genetic polymorphisms and comparison of MDR1 haplotype profiles in Korean and Vietnamese populations. *Ther. Drug. Monit.* **27**, 531-535.
- Loscher, W., Klotz, U., Zimprich, F. and Schmidt, D. 2009. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* **50**, 1-23.
- Mamiya, K., Ieiri, I., Shimamoto, J., Yukawa, E., Imai, J., Ninomiya, H., Yamada, H., Otsubo, K., Higuchi, S. and Tashiro, N. 1998. The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia* **39**, 1317-1323.
- Pirmohamed, M., Lin, K., Chadwick, D. and Park, B. K. 2001. TNFalpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine hypersensitive patients. *Neurology* **56**, 890-896.
- Plant, N. J. and Gibson, G. G. 2003. Evaluation of the toxicological relevance of CYP3A4 induction. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* **6**, 50-56.
- Siddiqui, A., Kerb, R., Weale, M. E., Brinkmann, U., Smith, A., Goldstein, D. B., Wood, N. W. and Sisodiva, S. M. 2003. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1442-1448.
- Sillanpaa, M. and Schmidt, D. 2006. Natural history of treated childhood onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* **129**, 617-624.
- Tan, N. C., Heron, S. E., Scheffer, I. E., Pelekanos, J. T., McMahon, J. M., Vears, D. F., Mulley, J. C. and Berkovic, S. F. 2004. Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology* **63**, 1090-1092.
- Tan, N. C., Mulley, J. C. and Berkovic, S. F. 2004. Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there". *Epilepsia* **45**, 1429-442.

22. Tate, S. K., Depondt, C., Sisodiya, S. M., Cavalleri, G. L., Schorge, S., Soranzo, N., Thom, M., Sen, A., Shorvon, S. D., Sander, J. W., Wood, N. W. and Goldstein, D. B. 2005. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 5507-5512.
23. Zhu, B., Chen, G. L., Chen, X. P., He, N., Liu, Z. Q., Jiang, C. H., Wang, D. and Zhou, H. H. 2002. Genotype of CYP3A1 associated with CYP3A activity in Chinese Han population. *Acta. Pharmacol. Sin.* **23**, 567-572.
24. Zimprich, F., Sunder-Plassmann, R., Stogmann, E., Gleiss, A., Dal-Blanco, A., Zimprich, A., Plumer, S., Baumgartner, C. and Mannhalter, C. 2004. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* **63**, 1087-1089.
25. Vajda, F. J. 2007. Pharmacotherapy of epilepsy: new armamentarium, new issues. *J. Clin. Neurosci.* **14**, 813-823.

초록 : 항전간제를 투여받은 한국인 환자에서의 약리유전학적 영향

김정오¹ · 이한희³ · 신정영¹ · 장향화¹ · 오지은¹ · 김영인² · 이정현¹ · 강진형^{3*}

(가톨릭대학교 의과대학 의과학연구원 ¹중앙내과 연구소, ²신경과학교실, ³내과학교실 중앙내과)

간질은 가장 흔한 만성 신경 장애로 70% 이상의 환자에서 항전간제로 증상의 조절이 가능하다. 약물의 치료 효과를 예측하는데 있어 개인이 가진 유전적 다형성이 부분적인 영향을 주는 것으로 알려지면서 항전간제의 효과에 영향을 주는 유전자 연구가 빠르게 진행되고 있다. 본 연구에서는 83명의 간질 환자를 대상으로 간질 환자의 약물대사와 관련된 것으로 알려진 유전자(CYP2C9, CYP2C19, ABCB1, SCN1A)의 다형성과 약물부작용의 관계에 대해 연구하였다. 연구 결과, 약물 이상 반응과 약물 용량의 상관관계는 통계적으로 유의한 수준은 관찰되지 않았다. 한편, carbamazepine 계열에서의 환자군에서는 SCN1A 유전자의 인트론 유전자 유전형 CC와 CT 유전형에 비해 TT 유전형에서 약물용량과 연관을 보였으며, 500 mg 이상의 용량을 투약한 환자에서는 TT 유전형에 비해 CC와 CT를 가진 유전형에서 통계적으로 유의한 상관성을 보였다.