BioIn 미래를 선도하는 정보 인프라!
Biotech Information Portal

바이오 경제시대의 초석 !
생명공학정책연구센터
Biotech Policy Research Center

Bioin 스페셜

http://www.bioin.or.kr

WebZine 2011년 23호

「맞춤의학」



맞춤의학 연구 및 시장 동향 : 약물유전체 기반



신재국 인제대학교 의과대학 약리학교실 주임교수
이상섭 인제대학교 의과대학 약리학교실 부교수

1. 서론

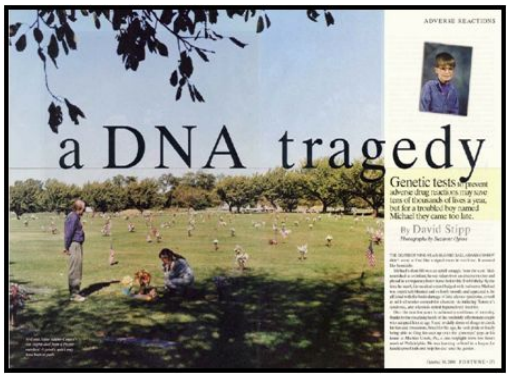
1) 맞춤의학이란?

개인에 따라서 약물의 치료효과가 다르다는 것은 너무나 잘 알려져 있는 사실이다. 이러한 약물반응의 개인 차이를 유발하는 요인으로는, 환자의 연령, 체중, 성별, 체질, 등과 같은 생물학적 요인이나, 흡연, 음주, 식습관, 병용약물 등과 같은 개별적 환경요인, 또는 환자 체내에서 일어나는 약물의 약동학적 특성이나 약력학적 특성에 영향을 주는 유전적 요인 등 매우 다양하다. 이와 같이 매우 다양한 약물반응의 개인차를 고려하여, 개인 환자별로 최적의 치료법을 선택하는 것이 맞춤의학의 핵심 주제이다. 맞춤의학(Personalized Medicine)이라는 용어는 비교적 최근인 1998년 처음 언급 되었으며, 1999년 이후에야 Medline에 처음 소개 되는 등 그 역사가 매우 짧음에도 불구하고 현대 의학의 가장 중요한 핵심 키워드로서 회자 되고 있는 용어 이다. 그렇다면, '맞춤의학' 이란 용어의 정의는 무엇인가? 워낙에 광범위한 내용 및 의미를 내포하고 있어 이와 동일, 혹은 유사한 용어의 의미로지칭 되는 많은 용어들이 오늘날 사용 되고 있으며, 근거중심의학 (Evidence Based Medicine), 유전체 기반 의학, 맞춤 의학, 오믹스 기반 의학, 중개 의학, 시스템 의학 등이 이와 연관된 용어들로 언급 되고 있다. 이의 정의는 명확하게 확립 되어 있지 않지만, 굳이 정의를 한다면 '개인의 유전적, 환경적, 생물학적 특성에 기반하여 최대의 치료효과와 최소의 약물유해반응이 예상되는 가장 적절한 치료법을 선정하는 의학' 정도로 소개 할 수 있을 것 이다.

약물반응의 개인차를 초래하는 많은 요인들 중에서도 유전적 요인에 대한 연구가 많은 진전을 보이고 있는데, 이는 2000년대에 들어서 꽃을 피우기 시작한 인간유전체 연구의 발전과 상당수 맞물려 있다고 할 수 있다. 역사적으로, 약물반응의 차이를 유발하는 유전학적 특성에 연구는 이미 1960년대부터 유럽의 연구진들에 의해 소개 되었고, 이후로도 다양한 약물반응의 유전적 다형성에 대한 연구결과들이 전 세계적으로 연구 되어 왔지만, 본격적으로 규모 있는 체계적 연구를 통해, 맞춤의학에 적용을 겨냥하는 약물유전체 연구는 인간유전체 지도의 완성과 더불어 폭발적으로 증가 하였다. 가장 먼저 정부 주도로 맞춤 약물치료를 구현하기 위한 약물유전체 연구과제 프로그램은, 미국의 약물유전체 연구네트워크(PGRN)로 이미, 2000년에 발족되어 현재에 이르고 있다. 이러한 유전체 연구의 부상으로 근래에는 맞춤의학이라는 용어가 약물반응의 개인차를 초래하는 유전적인 요인을 연구하는 '약물유전체학' 에 기반한 학문 분야와 일부 동일시되고 있는 것도 맞춤의학에 있어서 유전체 연구분야의 주도적인 역할이 강조되고 있기 때문이기도 하지만, 가장 먼저 맞춤의학 이라는 용어가 등장한 Jain KK 박사의 보고서 "Personalized Medicine: scientific and commercial aspect" 에서 주로 약물유전학과 유전체학을 다루고 있었기 때문인 것으로 추정 하고 있다.

2) 약물유전체의 중요성; 약물반응성 관련 유전자의 개인차

2000년대에 들어 맞춤치료를 위한 유전체 연구의 필요성이 부각되는 임상 증례를 소개 할 필요가 있을 것 같다. 2000년 10월 미국 Fortune지에, 1995년 약물중독으로 사망한 마이클 아담스 콘로이라고 하는 9세 소년의 사건이 'DNA의 비극' 이라는 제목 하에 재조명되어 소개되었던 바 있다 (그림 1). 머릿글에서 기자는, '약물유해반응을 방지하기 위한 유전자 진단을 통해 매년 수만 명의 환자를 살릴 수도 있는데, 마이클의 경우는 너무 늦고 말았다' 라고 기록하고 있다.


ADVERSE REACTIONS

a DNA tragedy

Genetic tests prevent adverse drug reactions that save tens of thousands of lives a year, but for a troubled boy named Michael they came too late.

By David Stipp

그림 1. 약물대사효소의 유전적 결핍에 의한 약물중독으로 사망한 아담스콘로이 사례를 재조명한 신문기사. (Fortune, 2000.10.30.)

여러 가지 정신질환으로 프로작을 투여 받고 있던 이 소년의 경우, 매우 안전한 약물로 알려진 프로작이라는 약물의 체내대사에 관여하는 CYP2D6 라는 대사효소가 유전적으로 대사능이 소실되어, 일반적으로 안전한 투여용량범위 내에 있는 약물을 투여 받았음에도 약물중독에 의해 사망을 하였던 사건이다. 이 기사에서는, 미국인 환자에서 매우 빈번하게 발생하는 약물유해반응에 대한 심각성을 언급하면서, 이러한 약물유해반응의 원인에는 유전적인 원인이 있기 때문에, 유전자 검사로서 이를 미리 예방하는 것이 중요하다고 결론짓고 있다. 이와 관련하여, 1998년 JAMA에 소개된 보고에 의하면, 의사의 처방을 받은 대로 약물을 투여 받은 미국인 환자 중 매년 약 200만명이 심각한 약물유해반응을 경험하며, 이중 106,000명은 이로 인해 사망하는 것으로 추정된다. 이와 같이 정상적인 약물치료 과정에서 발생하는 이러한 약물유해반응이 약물반응의 개인차에 상당부분 기여하고 있으며, 따라서 이를 사전에 예측 하는 것이 얼마나 필요한지를 잘 보여 주는 예이다.

신약개발 단계에서, 이와 같은 유전적 요인에 따른 약물반응의 개인차를 극복하기 위해서, 표적치료제를 개발하거나 특정 환자 군에만 적합한 맞춤약물을 개발이 중요하게 부각되고 있으며, 따라서 국제 선도 제약 기업들은 이러한 약물유전체 기반 기술이 맞춤신약의 개발에 매우 중요한 핵심 기술로 활용하고 있다. 신약개발과정에서 약물유전체 기술이 활용된 적지 않은 예들이 있지만, 이중 대표적인 사례 중의 한 가지가 일부 특정 폐암 치료에 탁월한 효과를 보이는 이레사의 이야기이다. 이레사는 초기 임상시험에서 말기 폐암환자의 생존율을 월등하게 개선하는 것으로 나타나 2004년에 미국에서 올해의 항암제로 선정된 기적의 항암제이다. 그런데, 미국 식약청의 인허가 후에 진행된 대규모의 INTACT 1, 2 임상시험에서 환자의 생존을 연장하는 효과가 유의하게 나타나지 않아 시장에서 퇴출될 위기에 처했다. 임상연구결과를 면밀하게 살펴보던 연구자들은 환자들 중에서도 비흡연자이면서, 동양인이면서, 여성 환자에게서 이레사의 효과가 더 탁월하다는 것을 우연히 발견하였고, 계속된 연구결과 이러한 현상이 이레사의 표적단백질인 EGFR의 유전자변이 양상과 연관 되고 있음을 밝혀내었다. 이로서 이레사는 시장에서 퇴출되지 않고 임상에서 사용되고 있으며, 이러한 이유로 해서 이의 임상적 사용을 위해서서는 개인 환자의 EGFR 유전자변이에 대한 사전 검사를 통해 선택적으로 이 약물이 사용 되는, 말 그래도 맞춤 치료의 한 가지 모델이 되고 있다. 이 이외에도 herceptin, cetuximab 등 맞춤약물로 개발 되어 활용되고 있는 적지 않는 약물들의 예가 있으며, 이들에 자세한 내용은 본문에 자세히 소개 하였다.

3) 맞춤의학의 구현을 위한 주요 요소들; 임상적 유용성과 진단

유전자/유전체/단백체 등 맞춤의학의 예측을 위한 생체지표 진단 등을 통해 개인에 따른 맞춤의료를 임상에 적용하기 위해서는 단순히, 소수의 전문가들에 의해서 확인된 소수의 학문적 발견만으로는 곤란하고, 수 많은 임상적 타당성, 유용성 검증, 유전형 분석기술의 타당성 수 많은 절차와 과정이 요구 된다. 이는, 의학의 모든 분야가 그렇지만, 환자의 치료에 적용되는 신기술이 조금이라도 잘못 적용되는 것이 용납되지 않기 때문이며, 따라서 가능한 모든 방법을 통해서 신기술의 임상적용에 있어서, 안정성과 유용성이 사전에 입증 되어야 하는 것이다. 그러면, 유전체 기술이 신의료 맞춤의료 기술로서 임상에 적용 하도록 허가 받기 위해서 필요한 요소들은 어떤 것들이 있는가? 이를 제시하는 가장 대표적인 모델로 미국의 질병관리예방센터(CDC)에서 제시한 ACCE 모델(그림 2)을 들 수 있을 것 같다. ACCE란 Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical, legal and social implications의 이니셜을 의미하는 것으로서, 유전자 진단을 기반으로 환자에게 적절한 맞춤치료를 선택하기 위해서는 사용되기 위해서는 새로운 신기술 (진단법)이 정확하고 적합한지, 진단결과가 임상적으로 의미 있고 타당성 있는 결론을 제시해 주는지, 환자에 적용하는 것이 기존 치료법에 비해 임상적으로 더 유용한지, 이러한 유전자 진단을 이용하는 것에 윤리적, 법적인 문제는 없는 것인지 이러한 여러 분야의 요소들을 단계적으로 모두 충족하여야 한다는 것이다. 따라서 현재 맞춤의학 연구는 이러한 모델에 근거하여, 임상적으로 유용한 생체지표 (biomarker) 발굴, 이러한 생체지표의 임상적 타당성 검증, 임상적인 유용성 증명을 위한 확증적 연구, 진단법 개발, 정부규제의 변화 등 다각적인 면에서 이루어져야 할 것이다.

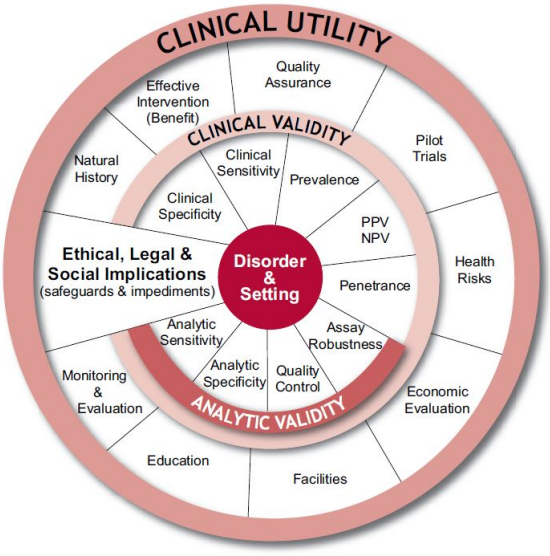


그림 2. 진단에 기반한 맞춤의학 구현을 위해 필요한 요소를 설정한 ACCE 모델. 미국 질병관리예방센터가 2000-2004년에 개발함 (출처: http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/)

본 저자들은, 이상의 21세기 첨단의료기술로써 맞춤의학과 관련한 국내외 연구 동향 및 시장 동향에 대해 짚어보고, 현재 진행되고 있는 주요 연구 주제들과, 향후 전망에 대해 제한적인 지면으로 소개 하고자 한다.

2. 본 론

1) 어떤 질병, 어떤 약물군에서 맞춤의학의 임상적용이 이루어지고 있는가?

병원에서 처방되는 모든 약물들이 모든 환자에서 질환에 효과적이지 않다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 질병 및 치료 약물군에 따라서 치료효과가 다양하며, 대부분의 경우 약물치료에 효과를 얻지 못하는 다수가 존재 한다는 것이다(표 1). 약물치료의 실패 보다 더 심각한 것은 약물유해반응 이다. 다국적 컨설팅업체인 맥킨지 앤컴퍼니사의 최근 보고서에 따르면 미국에서 2008년 기준으로 2,920억 달러에 이르는 약물처방이 이루어졌는데, 이 중 질환에 따라 최저 20%에서 최대 90% 정도의 환자에게 약물치료효과가 없었으며, 오히려 약물유해반응의 발생으로 연간 450-1,350억 달러의 경제적 손실이 발생한다고 한다. 이러한 약물유해반응 중 약 20-35%는 특성상 미리 예방할 수 있기 때문에 개인 환자에 적합한 맞춤약물치료의 필요성이 더욱 강조 된다고 할 수 있다. 미국에서의 약물유해반응은 발표된 연구 보고에 의하면 미국내 사망원인의 6위를 차지하는 주요 사망원인이 될 수 있는 것으로 소개 되고 있다 (표 2).

표 1. 질환별 약물치료에 반응하는 환자의 비율
(Spear 등, Trends in Molecular Medicine, 2001)

질환 분류	약물치료가 효과적인 환자 비율 (%)
천식	60
심부정맥	60
정신분열병	60
편두통	51
류마티스성 관절염	50
골다공증	48
C형 간염	47
알츠하이머병	30
종양	25

표 2. 미국 내 주요 사망 원인
(Lazarou 등, JAMA, 1998)

사망원인	연간 사망자 수 (명)
심장질환	652,091
악성종양	559,312
뇌혈관질환	143,579
하부 호흡기 질환	130,933
사고	117,809
약물유해반응	106,000

이러한 이유들로 해서, 약물유전체 생체지표를 이용한 맞춤약물치료의 임상 적용이 활발하게 연구 및 일부 임상 적용 되고 있고 있는데, 이중 표적치료제 개발이 활발한 항암치료 분야는, 특히 맞춤의학 연구 및 임상적용이 가장 적극적인 분야이며 (표 3), 이외에도 임상적 타당성이 검증되는 약물유전학적 특성을 가진 약물 및 이를 초래하는 유전자(체) 지표들이 임상에서 맞춤의학 기술로 활용 되고 있다.

표 3. 종양 맞춤치료를 위한 생체지표 규제 및 임상활용 현황 (미국)

Biomarkers	Drug	Cancer site	Effect	Information included in the FDA drug label	Routinely used in United States practices
Germline variants					
CYP2D6	Tamoxifen	Breast	Response	No	No
UGT1A1	Irinotecan	Colorectal	Safety	Yes	No
CYP3A4	Dasatinib	ALL	Response	No	No
TPMT	6-MP, 6-TG	ALL and AML	Safety	Yes	Variable
DPYD	5-FU	Breast/colorectal	Safety	No	No
Somatic alterations					
ERBB2	Trastuzumab	Breast	Response	Yes	Yes
KRAS	Cetuximab	Colorectal	Response	Yes	Yes
KRAS	Panitumumab	Colorectal	Response	Yes	Yes
BCR-ABL1	Imatinib	CML	Response	Yes	Variable
KIT	Imatinib	CML/ALL	Response	Yes	Variable
Protein expression					
EGFR	Erlotinib	Lung	Response	No	No
EGFR	Gefitinib	Lung	Response	No	No
Oncotype Dx	Tx Regimen	Breast	Response	No	Yes
Mammoprint	Tx Regimen	Breast	Response	Yes†	No
EGFR	Cetuximab	Colorectal	Response	Yes	No

* 5-FU = 5-fluorouracil; 6-MP = 6-mercaptopurine; 6-TG = 6-thioguanine; ALL = acute lymphoblastic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myelogenous leukemia; EGFR = epidermal growth factor receptor; FDA = Food and Drug Administration; Tx = treatment.

† Device approval.

참고문헌: Freedman AN, J Natl Cancer Inst, 102:1698–1705, 2010

그렇다면 개인의 유전체 특성에 따른 맞춤의학의 임상 적용은 어떠한 형태로 이루어지나? 개인의 유전체 예측지표로부터 맞춤의학의 임상적용에 있어서 1) 적절한 약물의 선택, 2) 적정 약물 용량의 예측, 3) 약물의 효능/내성 예측, 4) 질환의 예후 모니터링, 5) 재발위험성 예측, 6) 질환위험 예측 등 크게 6가지 방법으로 활용이 될 수 있다 (표 4).

표 4. 생체지표 진단결과에 따른 맞춤치료 활용방법

진단결과의 용도	질환	약물	유전자진단
적정약물 선택	유방암	허셉틴	HER2
약물용량 조정	급성림프구성백혈병	6-MP, 티오구아닌, 아자티오퓨린	TPMT
효능/내성 예측	만성골수성백혈병	글리벡	BCR-ABL정량
질환예후 모니터링	만성림프구성백혈병	캠파스	MRD
재발위험성 예측	유방암	항암화학요법	OncoType DX
질환위험 예측	유방암/난소암	-	BRCA

(자료출처: Mara G. Aspinall 강의 자료, http://www.cap.org/apps/docs/ futurescape/course_material/SatAM _05_Aspinall.ppt)

약물용량의 조정을 위해서도 생체지표가 앞서 언급한 이레사의 경우 EGFR 유전자의 돌연변이를 진단함으로써 환자가 이 약물에 반응하는 환자인지 사전에 예측함으로써 적정 치료약물을 선택할 수 있도록 도와준다. 이레사 외에도 유방암 환자의 조직에서 HER2라는 표적단백의 발현을 조사함으로써 허셉틴이라는 항암제의 사용이 맞춤약물인지를 사전에 예측 하는 맞춤약물치료 기술도 잘 알려져 있다. 허셉틴은 HER2라는 단백질의 기능을 억제하는 약물인데 원발성유방암 환자의 25-30%에서만 HER2라는 단백질이 과발현되기 때문에 이 단백질의 발현량을 진단하여 과발현이 있는 환자에만 허셉틴을 사용해야 한다. HER2의 분자진단은 선택사항이 아니라 고가의 허셉틴을 처방하기 위해 사전에 확인 되어야 하는 유전자 진단 필수사항으로 각국에서 규제하고 있다. 적정약물의 선택이 아니라 약물용량의 조정을 위해서도 생체지표가 이용될 수 있는데, 약물대사효소 TPMT 유전자 지표를 예로 들 수 있다. TPMT는 소아백혈병 환자에서 사용되는 항암제 6-MP의 대사에 관여하는 효소로서 이 유전자에 변이로 인한 효소 활성이 감소되어 있는 환자의 경우, 상용량의 항암제를 투여하더라도 활성 대사물의 과도한 생성으로 인한 치명적인 골수억제 부작용을 일으킬 수 있으므로 선진 의료기관에서는 이들 항암제의 환자 처방에 앞서 적극적으로 유전자 진단을 사전에 시행 하고 있다. 이로부터, 유전적인 대사효소 기능 소실이 있는 유전자 변이를 가진 환자에서는 상용량의 10분의 1 이하로 해당 약물을 투여하도록 권장 하고 있다. 만성골수성백혈병의 치료제로 개발된 글리벡의

경우에도 BCR-ABL이라는 염색체 이상이 있는 환자에서만 치료효과가 있어, 환자의 암조직에서 해당 염색체 이상에 대해 사전에 진단 후 이 약물의 약물 처방을 결정하고 있다. 염색체의 이상이 없는 경우에는 약물의 효능을 기대할 수 없다. 유방암 환자에서는 21개 유전자들의 발현량으로 결정되는 위험도 수치를 이용하여 환자의 장기 재발위험성을 예측해 줄 수 있는 OncoType DX라는 진단법이 임상에 적용되고 있으며, 국내에도 이러한 맞춤의학 유전자 진단 기술이 활용 가능 하다. 이에 대한 약물유전체 진단기술은 유방암환자의 재발위험성을 예측함으로써 예후를 예측 하고 질병의 진행을 모니터링 하는데 도움을 줄 수 있다. 맞춤예측 의학의 한 예로는, 유방암/난소암이 아직 발생하지 않았다고 하더라도 가족력이 있어 향후 암의 발생 위험도가 높은지 낮은지 검사하는 기술이 소개 되고 있으며, 이러한 예로는 개인의 BRCA 유전자 변이 유무로 부터 해당 암의 발생 위험도를 미리 예측하고 위험요인을 잘 관리함으로서 질환의 발병을 예방할 수 있도록 하는 생체지표를 들 수 있다.치명적인 약물유해반응에 대해서도 유전자 진단 기반의 약물선택이 이루어지는 경우가 있는데, 예를 들면 간질치료제로 이용되는 카바마제핀, 혈중 뇨산 저하제로 이용되는 알로퓨리놀, 항바이러스제 아바카비르 등은 심각한 피부 과민성 반응을 발생과 관련이 있는 유전자 지표가 알려져 있다. 이를 유발하는 HLA 변이 유전자에 대한 사전 유전자 정보로부터 치명적 약물과민반응이 일어날 수 있는 특정 환자에서는 이러한 약물의 사용을 사전에 피할 수 있도록 하는 맞춤약물치료의 기술이 소개 되고 있으며, 일부 국가에서는 이러한 과민반응 유발 약물을 처방할 시에 상용적으로 유전자 검사를 하도록 권장하고 있다.

2) 맞춤의학의 시장 동향

신약개발 후보 물질 혹은 기존에 시판중인 약물의 맞춤치료 기술 개발 및 적용을 위해 다국적 제약기업들은 개인의 약물 반응 예측을 위한 유전자 진단기술개발 능력을 보유하고 있는 대형 유전체 진단기업들과 서로 협력관계를 맺거나 기업을 합병하는 사례가 점차 증가하고 있다. Abbot, AMDL Inc, Asuragen, Celera, DAKO, Genzyme, Roche, Johnson&Johnson, Novartis, Wyeth 등의 다수 기업들은 현재 시판중이거나, 식약청 심사중, 또는 개발과정에 있는 의약품의 맞춤치료를 위한 약물유전체 진단 기술을 개발하거나 제공하고 있다. 이러한 제약 시장의 구조적 변화에 힘입어 유전체 지표를 이용하는 신약개발 임상시험 수요가 지속적으로 증가하고 있으며, 천식치료제 질류틴, 치매치료제 타크린, 관상동맥질환 치료제 프라바스타틴, 정신분열병

치료제 클로자핀 등과 같은 약물의 사례는 성공적인 약물유전체 기반 임상시험의 대표적인 사례들로 소개 되고 있다. 미국의 경우, 유전체 기반의 임상시험이나 맞춤치료를 위한 유전체 진단기술을 FDA에서 표준 시험법으로 승인하여 맞춤의학 임상진단에 사용하도록 하는데, 첫 번째 맞춤의학 유전자 진단기술로, 2종의 약물대사효소 유전자를 진단하는 로슈사의 AmpliChip P450이 승인되었던 2004년도 시기에는 맞춤의학 약물유전체 진단법 승인에 보수적인 입장이었던 식약청이 근래에는 적극적으로 해당 진단기술을 승인해 주고 있다. 2008년 항응고제 와파린에 대한 FDA의 약물유전체 정보를 포함하는 약물 라벨 수정 조치가 이루어진 후 1년 사이에 5종 이상의 와파린 관련 유전자 진단법을 US FDA가 승인한 바 있다. 이는 유전체 기반의 맞춤의학에 대한 요구도가 증가하고, 진단기술이 비약적으로 발전하였으며, 그 사이 임상적인 타당성을 보여주는 임상연구 데이터가 기하 급수적으로 축적되고 있기 때문이다.

그러면, 맞춤의학과 관련한 유전체, 단백체, 진단, 표적 발굴 등 다양한 연구분야들은 어느 정도의 시장 규모를 가지고 있는가? 표 5는 유전체 분석에서부터 약물유전학 분야, 진단기술 플랫폼, 현장진단법에 이르기까지 다양한 분야의 시장 규모를 보여주고 있다.

표 5. 맞춤의학 관련 시장의 규모와 향후 성장 전망 (단위;억달러)

시장	2009년	2014년	2019년
분자진단	90	155	425
약물유전체	21	28	41
SNP분석	10	26	39
약물유전학	12	23	38
약물단백질체	9	18	42
바이오칩	21	34	105
맞춤의료 진단(POC)	108	177	260
유전자 스크리닝	14	29	75

출처: Jain KK, 2010

현재는 유전체 시장이 신약개발을 위한 유전체분석과 임상시험에서 환자를 스크리닝하기 위한 목적으로 주로 이용되고 있으며, 실제적으로 환자의 유전형 분석을 통해 맞춤 치료를 구현하는 분야의 시장은 아직도 제한적인 것이 사실이다. 실제 환자를 대상으로 약물의 안전성, 약물 효능 예측을 위한 생체지표 개발 및 서비스 시장은 2009년 기준으로 약 12억 달러 수준이고, 2014년에는 23억 달러, 2019년에는 38억 달러로 성장이 예상되고 있다. 맞춤의료(Point Of Care) 진단 시장은 맞춤의료 시장의 큰 부분을 차지하는데, 현재 미국의 경우 약 70% 정도 진단이 대형 검사실에서 이루어지지만, 검사비용의 절감, 빠른 진단결과에 대한 요구 등에 맞물려 점차 진료실 진단 기술 개발 및 사용이 증가하고 있는 추세다. 이러한 추세는 점차 나노기술을 이용한 제품의 개발이 가능해지면서 시장규모가 크게 성장할 것으로 예상된다. 맞춤의료에 대한 국민적인 관심 증대와 유전체 기반 맞춤의학에 대한 홍보 및 교육을 통해, 미국에서는 의사를 거치지 않고 가정에서도 쉽게 소비자직배(Direct-to-Consumer, DTC) 방식으로 유전체 진단서비스를 받을 수도 있는데, 잘 알려진 약물반응의 감수성, 약물유해반응의 유전적 원인 분석을 알기위해 환자는 GeneLex, MyGenome, Consumer Genetics, NeuroMark Genomics 등과 같은 DTC서비스를 제공하는 회사들을 직접 이용할 수도 있다. 외국에 비해 국내의 경우에는 맞춤의학과 관련한 유전체 진단을 제공하는 업체가 거의 없으며, 임상에 유전체 진단 기반의 맞춤치료를 활용하는 병원도 매우 제한적이기 때문에 맞춤의료 시장의 규모 자체는 매우 초보적이고 제한적이라고 할 수 있다. 삼성서울병원, 서울대병원, 서울아산병원, 부산백병원 및 인제대학교 약물유전체 연구센터 등 일부 대학병원과 및 특화된 연구기관을 중심으로 약물유전체 기반의 맞춤약물치료 기술의 임상 적용이 이루어지고 있다.

3) 맞춤치료를 위한 새로운 생체지표의 개발 동향

환자에 가장 적절한 약물 선택, 적정 약물 용량 예측, 약물의 효능 및 내성 예측, 질환의 예후 모니터링, 재발위험성 예측, 질환위험 예측 등과 같은 다양한 용도로 이용될 수 있는 맞춤치료 생체지표의 개발을 위해 현재 다양한 생체지표에 대한 연구 개발이 이루어지고 있다. 가장 연구가 많이 진행된 유전체 생체지표 뿐 아니라, 영상, 단백체, 대사체, 등의 다양한 지표들의 개발이 시도되고 있는데, 유전체 지표 이외에는 극히 일부의 영상 지표를 제외한 나머지 신규 개발 생체 지표의 임상적용 사례는 지극히 제한적 이라 할 수 있다. 약물반응 관련 생체지표가 발굴이 되었다고 해도 이것이 바로 임상에 적용

될 수 있는 것이 아니고, 신약개발의 전주기 단계와 마찬가지로 생체지표 발굴에서부터 임상적용에 까지 다양한 단계의 검증 작업이 필요하다. 그림 3은 생체지표의 발굴에서 전 임상 및 임상적 타당성 검증, 임상적유용성 검증, 임상에 적용하기 위한 제반 활용기술에 이르는 전주기 맞춤의학 생체지표 탐색 및 개발 단계를 보여주고 있다.



그림 3. 맞춤치료 임상적용을 위한 전주기 생체지표 연구 개발 단계

그렇다면 어떠한 종류의 맞춤약물치료 생체지표들이 개발되고 있는가? 현재 미국 FDA에서는 환자에서 임상적 타당성이 검증된 생체지표들에 대해 홈페이지를 통해 공지하고 있는데, 표 6은 이중 일부를 요약한 것 이다. 앞서 언급한 항암제 표적단백 유전자 이외에, 약물대사효소 CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1 등의 유전자 생체지표 들이 있으며, c-Kit, KRAS 등과 같은 항암제 작용 기전 관련 유전자들도 포함된다. 하지만, 이들 생체지표 들이 다양한 인종에서 동일하게 임상적 타당성이 다 검증 되지는 않았으며, 따라서 이러한 생체지표가 각 인구 집단에서 임상적 타당성과 임상적용을 위한 알고리즘 개발 및 이의 임상적 유용성에 대한 별도의 연구 개발이 각각 요구 된다. 이는, 특정 민족에서 확보된 임상적 타당성과 유용성이 또 다른 민족에서도 동일하게 유용한 맞춤치료 생체지표로 임상에 적용 될 수 있는가에 대한 임상적 근거가 요구되기 때문이며, 이는 민족간 약물반응의 다양한 차이가 실제 존재하기 때문이다. 예를 들면, 항전간제 카바마제핀에 의한 Steven-Johnson 증후군과 같은 심각한 피부 약물유해반응의 경우 HLA-B*1502 변이가 이를 예측 하는 지표이지만, 이의 유용성이 중국, 대만, 태국 등의 민족에서는 입증 되었지만, 한국인, 일본인, 서구인 등에서는 이 유전자 변이의 빈도가 매우 낮아서, 이 유전자 변이의 유용성을 확보하기가 용이하지 않을 것 이다. 한편, 일부 약물의 경우 다국가 컨소시엄 연구를 통해 범세계적 맞춤약물치료 기술 개발 및 이의 임상적 적용 모델을 개발 하고자 하는 노력들이 있어왔으며, 대표적인 것이 와파린이나 타목시펜의 약물유전체컨소시엄(IWPC, ITPC)을 예로 들 수 있다.

표 6. 미국 식약청에서 공지한 맞춤치료를 위한 검증된 생체지표 및 이의 표준 진단법의 예

검증된 생체지표	약물	승인된 분자진단법
C-KIT expression	Imatinib mesylate	C-Kit PharmDx
CCR5	Maraviroc	
CYP2C19	Clopidogrel, Voriconazole, Prasugrel	Roche Amplichip CYP450
CYP2C9	Celecoxib	
	Warfarin	INFINITY Warfarin Assay (AutoGenomics), Verigene Warfarin Metabolism nucleic Acid Test (Nanosphsere), Warfarin safety genetic test-CYP2C9&VKORC1 (ParagonDX) eSensor® warfarin sensitivity test for IVD use (Osmetech), eQ-PCR™ LC warfarin genotyping kit (TrimGen)
CYP2D6	Atomoxetine, Tamoxifen, Fluoxetine HCL, Codeine sulfate	Roche Amplichip CYP450
del Chr 5q	Lenalidomide	
DPD Deficiency	Capecitabine	
EGFR expression	Erlotinib, Cetuximab	pharmDx™ IHC; Dako
G6PD Deficiency	Rasburicase, Primaquine	
Her2/neu Over-expression	Trastuzumab	Herceptest (DAKO, Carpeteria, CA, USA),
		CB11 (Pathway, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA),
HLA-B*1502	Carbamazepine	
HLA-B*5701	Abacavir	
KRAS mutation	Panitumumab	DxS' TheraScreen K-RAS mutation kit.
NAT Variants	Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide	
Ph Chromosome	Busulfan, Dasatinib	
PML/RAR alpha gene expression	Tretinoin	
Protein C deficiency	Warfarin	
TPMT	Azathioprine	
UGT1A1	Irinotecan, Nilotinib	Invader UGT1A1 Molecular Assay (Third Wave Technologies,Inc.)
Urea Cycle Disorder (UCD) Deficiency	Valproic acid	
VKORC1 Variants	Warfarin	same as CYP2C9 for warfarin

(http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/ pharmacogenetics/ucm083378.htm)

표 6에는 나타나있지 않지만 다양한 형태의 새로운 생체지표들이 게놈수준의 연구나, 후보 유전자 연구, 단백체 연구 등을 통해 계속 발견되고 있는데, 이들 중 일부는 임상적인 타당성이 밝혀진 예도 있고, 다른 경우에는 전임상 수준까지 타당성이 밝혀진 예들도 있다. 앞서, 소개된 바와 같이 다양한 형태의 새로운 생체지표 개발이 가장 활발한 연구 분야도 종양 관련 연구이다. 다수 유전자군의 통합적인 발현 특징(expression signature)에 따라 질병을 세분화하고, 각 특성에 맞는 약물치료법을 선택하기 위한 맞춤의학 연구는 종양질환에서 매우 활발하게 이루어지고 있다. 유전자 발현에 따라 암을 세분화하는 연구는 혈액암을 필두로, 유방암, 대장암, 췌장암, 방광암 등 모든 종양질환에서 널리 시도되고 있다. 엄청나게 많은 량의 데이터분석을 위해 기존에는 잘 사용되지 않던 새로운 통계분석, 정보학 기술, 시스템 분석, 모델링 등의 기술이 통합적 체계적으로 접목되고 있다. 또한 차세대유전자염기서열 분석 (Next Generation Ssequencing) 기술로 개인별 전체 게놈 분석 (Personalized Whole Genome Sequencing)이 가능해지면서 종양 연구분야에서 새로운 신약개발을 위한 표적 발굴 및 맞춤치료를 위한 암유전체 분석을 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이를 위해 전세계적으로 암유전체 지도 구축을 위한 다국가 컨소시엄이 구성되어 적극적으로 추진되고 있다. 암연구 외에도 심혈관질환, 정신신경질환, 내분비질환, 염증성질환 등이 주로 많이 이루어지고 있는 약물유전체 연구 분야이며, 이를 기반으로 하는 맞춤치료법 개발이 비교적 선도되고 있는 연구 분야라고 할 수 있다.

4) 한국인을 위한 맞춤의학 연구가 별도로 필요한가?

외국에서 연구 개발된 맞춤치료 생체지표를 국내에 그대로 도입하거나 외국 규제기관에서 표준 진단법으로 승인된 생체지표 진단법을 그대로 수입하여 한국인 환자에 적용할 수 있지는 않을까? 만일, 이렇게 한다면, 국외에서 개발된 맞춤치료 기술을 그대로 한국인에 적용하고, 굳이 한국에서 이러한 연구를 수행하지 않아도 되지 않을까? 하는 생각을 가진 사람들도 혹 일부 있을지 모르겠다. 하지만, 이것이 전혀 올바르지 않은 의견이라는 것을 이 분야의 관련자는 모두 다 잘 알고 있는 사실이지만 다음의 내용으로 이를 강조하여 제시하고자 한다.

유전적 다형성에 의해 약물반응의 개인차를 유발하는 가장 잘 알려져 있는 약물대사효소인 CYP2D6 유전자의 경우, 현재 까지 최소 80개 이상의 유전형이 보고 되었으며, 기능성이 검증된 유전형의 빈도가 아시아, 서구인, 아프리카인에서

각각 매우 다양한 차이를 보이고 있는 것이 잘 알려져 있다. 서구인에서는 이 효소의 기능이 유전적으로 완전 소실된 인구 (CYP2D6 PM)의 빈도가 7-10%에 이르지만, 아시아인에서는 1% 미만이며, 서구인에서 발견되는 CYP2D6 유전자 변이와 아시아인에서 발견되는 유전자 변이 양상은 상호 다양한 차이가 있음이 잘 알려져 있다 (표 7).

표 7. CYP2D6 유전형의 종족에 따른 분포 차이

Allele	Predicted Enzymatic Activity	Japan	China	Caucasian EU	Caucasian US	Black American	Black African	Amerindian	Saudi Arabia	Turkey
*1	Normal	42-43%	23%	33-37%	37-40%	29-34%	28-56%	66%	*	37%
*2	Normal	9-13%	20%	22-33%	26-34%	20-27%	11-45%	19%	*	35%
*3	None	*	1%	1-4%	<2%	<1%	<1%	0%	*	0%
*4	None	<1%	0-1%	12-23%	18-23%	7-9%	1-7%	4%	4%	11%
*5	None	5-6%	6%	2-7%	2-4%	6-7%	1-6%	4%	<1%	15%
*6	None	*	*	<2%	1%	<1%	0%	1%	*	7%
*9	Reduced	*	*	0-3%	2-3%	<1%	0%	0%	*	<1%
*10	Reduced	39-41%	50-70%	1-2%	4-8%	3-8%	3-9%	1-17%	<1%	6%
*17	Reduced	*	*	<1%	*	15-26%	9-34%	*	<1%	<1%
*41	Reduced	*	*	20%	*	*	*	*	*	*
*1XN	Increased	<1%	*	<1%	<1%	1%	3%	*	*	<1%
*2XN	Increased	<1%	1%	<2%	<1%	1%	3%	*	10%	<1%
*4XN	None	*	*	<1%	<1%	2%	1%	*	*	<1%

Note: Percentages represent ranges of allelic frequencies reported in published studies.
*No published data available

이러한 인종간의 유전적 차이는 국제 HapMap 프로젝트뿐 아니라, 인종간 수많은 집단유전학적 비교연구를 통해서도 반복적으로 입증된 사실이다. 그렇다면 이러한 인종간의 차이는 실제 맞춤의학의 구현 측면에서 어떤 영향이 있을까? 인종간 유전적 차이에 의해, 특정 유전형에 따른 약물반응성의 차이가 어떤 인종에서는 유의하게 나타나고, 다른 인종에서는 확인되지 않는 경우가 종종 있다. 따라서 현재에는 어느 특정 인종에서 개발된 생체지표의 임상적 타당성을 다른 인종에서 다시 검증하는 것이 일반화되어 있으며, 그런 측면에서 인종간의 비교가 가능하고 임상적 타당성을 규모 있게 검증할 수 있는 다국가 컨소시엄 연구는 매우 중요한 맞춤의학 연구의 형태이다. 유전자의 인종간 차이는 임상적 타당성의 차이를 초래할 뿐 아니라 특정 인종에서 개발된 유전자 진단법이

다른 인종에 추가적 사전 검증 없이 바로 적용 하는 것을 제한 하는 장애요인이 되기도 한다. 예를 들면, CYP2D6 유전자의 경우 미국, 유럽 등지에서 표준 진단법으로 승인된 로슈사의 Amplichip, 쥬리랩사의 DrugMEt, 루미넥스사의 xTAG 진단법들이 있는데, 본 연구진의 연구 결과에 의하면, 이들 진단법을 한국인에 그대로 적용할 경우 유전형의 검출범위(allele coverage)가 92-96%에 지나지 않을 것으로 추정 되었다 (표 8).

표 8. 한국인에서 CYP2D6 유전자 진단을 위한 외국의 표준 진단법들의 변이 검출 비율

Allele	Activity		Allelic Frequency (%)			
	In vitro	*In vivo*	Korean			
*1	Normal	Normal	31	31	31	31
*2	Normal(dx)		10.1	10.1	10.1	10.1
*2N	Incr (d)		1.4	1.4	1.4	1.4
*5	None		6.3	6.3	6.3	6.3
*10	Decr (d)	Decr (b)	42.2	42.2	42.2	42.2
*14	None (d)		0.9	0.9		0.9
*18	None (d)	Decr (d)				0.6
*21	None					0.9
*41	Decr (s)		3.7		3.7	3.7
*49	Decr (d)	Decr (d)				2.6
*52	Decr (d)	Decr (d)				0.3
*60		None				0.3
			95.3	**91.6**	**94.4**	**100**
			Roche	Jurilab	Luminex	PGRC, 인제대

(출처: http://www.roche- diagnostics.it/FilePub/14179695)
Lee SJ et al., Drug Metab Dispos 37:1464-70, 2009; Kim EY et al., Clin Chim Acta. 411:2043-8, 2010

따라서, 한국인에서 CYP2D6의 유전형에 따른 특정 약물의 약물반응성 연구를 수행할 경우 한국인에 적합하게 개발된 유전자 진단법을 이용하여, 한국인의 기능성 유전형의 임상적 유용성 연구를 별도로 수행하여야 할 필요가 있다. 미국 식약청에서 공시한 대다수의 생체지표 들이 별도의 검증 없이 국내에 바로 도입되지 않고, 국내에서 한국인 대상 임상시험을 거쳐 임상적 타당성을 입증 한 후에 이를 적용하는 노력은 너무나 당연한 과정 일 것이다.

3. 맺음말

보건의료에 대한 관심의 증가와 유전체 연구의 급속한 발전은 의료분야에서 환자의 유전체 생체 지표의 특성에 따른 최적의 약물치료 기술을 적용하기위한 맞춤의학 연구의 장을 활짝 펼쳐 놓았다. 맞춤의학을 위한 생체지표 중에는 일부 이미 임상에 성공적으로 적용되고 있는 사례들도 있고, 임상적용을 위해 추가적인 임상적 타당성 혹은 유용성 검증 단계에 있는 경우도 있지만, 아직 발굴 되고 검정 되어야 새로운 유전체 지표가 훨씬 더 많이 있을 것으로 기대 되고 있다. 특히, 차세대시퀀싱이나 게놈수준의 지표 발굴 등 대규모 개인별 유전체 정보의 획득이 비교적 가능해지면서, 새로운 형태의 맞춤치료 유전체 지표의 발굴에 대한 노력이 추가로 경주 되어야 할 것이다.

하지만, 이미 우리는 환자진료 현장에서 약물유전체 기반의 맞춤치료 예측 유전자 지표의 사전 진단 및 이를 기반으로 하는 맞춤약물치료 처방이 이미 시행 되고 있는 시대에 살고 있다고 할 수 있다. 단지, 향후 개발 될 것으로 기대 되는 맞춤의학 유전체 기술의 아주 극히 일부가 현재 임상 적용이 되고 있다는 점에서, 이러한 맞춤의학 시대의 시작 단계에 있다는 점에서, 이러한 기술 개발의 국가적 중요성이나 필요성은 말할 필요가 없을 것이다. 나아가서는, 이러한 기술이 환자 진료 현장에서 효율적이고 보편적으로 활용되기 위해서는 이들 신기술의 유용성 검증 이라는 학문적 노력 이외에, 이의 사용 허가와 같은 규제기관의 역할과 전문성, 신기술에 대한 보험급여 인증 여부, 이를 처방 하는 의료진의 전문성과 교육, 이러한 기술을 제공하는 진단서비스 시장, 각 특정 인종에서 타당성이 검증된 진단 기술의 개발 및 상용화, 유전자 진단에 대한 윤리적/사회적 요구에 대한 충족 등 아직도 가야할 길은 멀다. 무엇보다, 아직도 제한적인 기반 기술을 구축 하고 있는 한국인 약물유전체 기반 기술의 국내 여건을 감안, 단 기간에 주요 질환 및 약물군에서 유전체 기반의 맞춤치료 구현을 위한 인프라 구축이 시급하다고 할 수 있다. 나아가서는 유전체 이외 단백체 및 대사체 등 타 생체지표의 연구 기반의 추가적 확장 노력이 아울러 요구 된다고 할 수 있다. 이를 위해서, 한국인 맞춤의학 구현을 위한 해당 분야 전문 연구진들은 물론, 정부, 산업계의 공통의 협력과 지속적인 투자와 노력이 시급히, 또한 적극적으로 이루어져야 하며, 이를 통한 한국인 맞춤치료 기술의 개발은, 21세기 맞춤의학 시대에, 한국의 새로운 의료산업 경쟁력 확보를 위한 전진이 될 것이다. 국제 맞춤의료 시장에서 국가 경쟁력은 먼저 한국인의 맞춤치료 기술의 선도적 확보가 선결 요건이라 할 수 있다. 이는 한국인 맞춤약물치료 기술 없이는, 세계 맞춤의학 시장에서 우리의 위치를 점할 수가 없기 때문이다.

참고문헌

1. Jain KK, Personalized Medicine, Jain PharmaBiotech Report, Switzerland (2010)

2. Stipp D, A DNA Tragedy, FORTUNE Magazine (2000)

3. Tamura K and Fukuoka M, Gefitinib innon-small cell lung cancer, Expert Opin Pharmacother 6:985-93 (2005)

4. For ACCE model, http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/

   Spear BB, Heath-Chiozzi M, and Huff J, Clinical application of pharmacogenetics, Trends Mol Med 7:201-4 (2001)

5. Lazarou J, Pomeranz BH, and Corey PN, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies, JAMA 279:1200-5 (1998)

6. Freedman AN, Sansbury LB, Figg WD, Potosky AL, Weiss Smith SR, Khoury MJ, Nelson S, Weinshilboum RM, Ratain MJ, et al., Cancer Pharmacogenomics and Pharmacoepidemiology: Setting a research agenda to accelerate translation, J Natl Cancer Inst, 102:1698-1705 (2010)

7. For Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels approved by US-FDA, http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ ucm083378.htm

8. For ethnic variation of CYP2D6 polymorphism, http://www.roche-diagnostics.it/FilePub/14179695 Product_Monograph.pdf

9. Lee SJ, Lee SS, Jung HJ, Kim HS, Park SJ, Yeo CW, and Shin JG, Discovery of novel functional variants and extensive evaluation of CYP2D6 genetic polymorphisms in Koreans, Drug Metab Dispos 37:1464-70 (2009)

10. Kim EY, Lee SS, Jung HJ, Jung HE, Yeo CW, Shon JH, and Shin JG, Robust CYP2D6 genotype assay including copy number variation using multiplex single-base extension for Asian populations, Clin Chim Acta. 411:2043-8 (2010)

11. http://www.cap.org/apps/docs/futurescape/course_material/SatAM_05_Aspinall.ppt (Mara G. Aspinall, Genzyme Genetics)