



Social Pharmacy Perspectives

지역약국에서 약물유전체 검사 수행 모델과 사례

저자 임은아

고려대학교 약학대학 겸임교수

약학정보원 학술자문위원

개요

약물유전체 검사는 특정 약의 알려진 유전자형에 대해 개인의 유전자형에 따른 효과와 부작용을 예측하는데 사용한다. 약물유전체 검사는 과거에는 주로 병원에서 수행되었으나, 기술의 발전으로 검사법이 쉽고 간편해지고 비용이 낮아져 검사에 대한 문턱이 낮아지게 되었다. 최근에는 병원에서 뿐 아니라 검사법에 따라 약국을 통해서 또는 환자가 직접 수행할 수 있는 방식이 도입되고 있다.

약물유전체 검사를 활성화하기 위해 접근성과 우호적인 환경 등의 측면에서 지역약국이 가지는 장점에 주목하게 되면서 지역약국의 역할에 관심이 커지고 있다. 최근 구미 선진국을 중심으로 지역약국의 약물유전체 검사 모델이 잇달아 발표되고 있는데, 이에 구체적 사례를 포함하여 약물유전체 검사에 대한 이해를 돕고자 한다.

키워드

약물유전체 검사, pharmacogenetic testing, 개인맞춤형 치료, 지역약국, 미래 약사직무, 약물유전체 검사 모델

약물유전체 검사의 이해

1. 약물유전체 검사는 무엇인가?

약물유전체 검사(pharmacogenetic testing)는 특정 약의 알려진 유전자형에 대해 개인의 유전자형에

다른 약물의 효과와 부작용 여부를 예측하게 하여 이를 통해 개인맞춤형 치료가 가능하다.

현재까지 약물 대사에 관여하는 다양한 종류의 유전자형이 알려져 있다. 약물유전체 검사 해석을 위한 가이드라인을 제공하는 웹사이트 중 가장 잘 알려진 곳 중 하나인 CPIC¹⁾에는 2022년 11월 현재까지 463개의 유전자형이 보고되어 있다. 예시로 와파린의 경우 CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, CALU, GGCX, PROC, PROS1 처럼 7종류의 관련 유전자형이 보고되어 있다. 심혈관질환 발생 위험 경고를 포함하는 celecoxib 대사와 관련된 유전자형도 연구되어 알려져 있다.

2. 약물유전체 검사 수행 모델

전통적으로 약물유전체 검사는 병원에서 수행되어왔으나, 기술의 발전에 따라 검사법이 간편해지고 비용 측면에서도 낮아져 접근성이 점차 높아지고 있다. 이에 따라 다양한 약물유전체 검사 수행 모델이 제시되었으며, 크게 다음 세 가지로 구분할 수 있다. 다만 구체적인 방식은 다양하게 수행될 수 있다.

- ① 병원에서 검사: 자체 연구소를 두고 시행하거나 외부 연구소에 검체를 의뢰하는 형태가 있을 수 있다.
- ② 지역약국에서 검사: 구강점막에서 검체를 채취하는 등의 간편한 방식으로 직접 검사를 수행하고 유전자 판독 장비를 갖추거나 외부 연구소로 의뢰할 수 있다. 또는 병원의 검사 결과를 의료기관에서 공유받아 의료기관에 처방을 권고를 할 수 있다.
- ③ 소비자가 직접 검사하는 DTC (direct-to-consumer) 방식: 환자는 직접 검사를 수행하고, 병원 또는 약국 방문 시 상담을 위해 약물유전체 검사 결과보고서를 가지고 갈 수 있다.

대부분의 약물유전체 검사는 보건의료서비스 공급자에 의해 수행되어왔으나, 일부 검사법은 점차 DTC 형태가 가능해지고 있다(예. 항혈전제 clopidogrel에 대한 CYP2C19 유전자형 검사). DTC 방식은 비용 및 효율성 개선으로 점차 이용이 확대될 것으로 예상된다.

약물유전체 연구에서 약사는 보건의료서비스 제공자 방식 모델에서 뿐 아니라, DTC 방식 모델에서도 직, 간접으로 참여한다. 특히 지역약국 약사는 환자의 DTC 검사 결과를 일차적으로 접하는 위치에 있으므로 검사 결과에 대한 설명 및 상담을 위한 준비가 되어 있어야 한다.

1) The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®). <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>

3. 약물유전체 검사에서 약사의 역할

약사는 약물과 과학에 대한 지식을 갖춘 전문가로서 보건의료체계에서 최우선으로 환자를 직접 대면하는 위치에 있다. 미국의 한 연구에서는 약물유전체 검사 서비스를 약사의 약물치료관리(medication therapy management, MTM)²⁾ 틀에서 고려하였다.

영국 제약협회(Royal Pharmaceutical Societ, RPS)³⁾의 발표에 따르면, 그동안 발표된 연구들에 제시된 약물유전체 검사에서 약사의 역할은 주로 다음을 포함한다.

- 보건의료체계에서 약물유전체 검사에 대한 인식을 높이고 사용을 촉진한다.
- 약물유전체 검사 결과가 보다 타당하게 적용될 수 있도록 다학제팀의 일원으로 참여한다.
- 처방 검토 과정에서 약물유전체 검사의 편익이 있는 환자를 선별한다.
- 약물유전체 검사 결과에 근거한 약물치료를 권고한다.
- 약물유전체 검사 결과에 근거하여 적정 약물사용, 약물치료 모니터링, 약 용량을 조절한다.
- 접근성의 장점에 따른 일반인 및 환자 대상으로 약물유전체 검사에 대한 정보를 제공한다.
- 약물유전체 검사를 위한 검체 채취(보통 구강에서 타액)와 검사를 수행한다.
- 약물유전체 검사의 자료 수집, 분석, 관리한다.
- 약물유전체 검사법의 정립, 선정, 권고 및 수행지시(ordering)를 한다.
- 약물유전체 검사 결과의 사용법 및 치료법에 미치는 영향에 대해 환자에게 설명한다.

4. 약물유전체 검사에서 지역약국 주도 모델의 장점

지역사회 약사의 약물유전체 검사 관련 연구는 주로 미국, 캐나다 및 서유럽 국가 중심으로 발표되어왔으며, 2022년 들어서면서 더욱 활발하게 발표되고 있다. 과거에는 병원의 임상약사의 역할이 중심이었으나, 약물유전체 검사 기술의 발전으로 이용가능성이 확대됨에 따라 지역약국의 역할이 강조되고 있다. 최근 구미 선진국을 중심으로 다양한 형태의 지역약국 주도의 약물유전체 검사 모델이 발표되고 있다.

2) 미국에서는 약물치료관리(medication therapy management, MTM)라는 용어를 사용하며 우리나라의 복약상담 업무와 정확히 동일시 할 수는 없다.

3) RPS Statement for the Role of Pharmacy in Pharmacogenomics.pdf. <https://www.rpharms.com/>

약물유전체 검사에 대한 지역약국 주도 모델은 다음의 측면에서 장점이 있다.

- 접근성: 지역약국은 임상현장에서 최우선하며 환자 접근성이 우수하다.
- 적시성: 검사 결과에 따른 처방을 위해서는 진료 전에 검사가 이루어져야 한다.
- 우호적인 환경: 일반적으로 병원에 비해 보다 우호적인 환경이다.
- 비용편익성: 향후 추가 연구가 필요하다.

5. 지역약국에서 약물유전체 검사 수행에서 장벽

지역약국에서 약물유전체 검사 수행의 장점이 존재하고 약사 주도의 다양한 약물유전체 검사 수행 모델이 제시되고 있으나 적절하게 수행되기 위해서는 다음의 여러 문제가 해결되어야 할 것이다.

- 병원 전자의무기록(EHR) 자료 접근: 적절한 약력검토를 수행하기 위해서 필요한 사항이다.
- 환자의 개인정보 공유 거부: 약국에까지 개인정보가 공유되는 것에 대한 환자의 거부감이 존재할 수 있다.
- 약물유전체에 대한 약사의 지식 부족: 서구권 국가에서 약사의 인식도 조사에 의하면, 약물유전체 정보 해석에 대한 약사의 지식이 부족한 것으로 나타났다. 그러나 약사들은 새로운 지식에 대해 적극적으로 배우기를 바라는 것으로 나타났다. 무엇보다 약학대학에 내에 아직 약물유전체 관련 교육과정이 거의 없는 것도 문제점으로 지적되었다.
- 수가 및 급여 등 정책적 문제: 검사 수행 및 상담 등 일련의 행위에 대한 수가 문제 및 약물유전체 검사의 급여 적용 문제가 있다.
- 추가적 업무 부담: 지역약국에서 약물유전체 검사를 수행하기 위해서는 추가적 업무 수행 시간이 요구된다. 그러나 연구에 의하면 소요 시간은 양호한(modest) 것으로 나타났다.

이 외에 지역약국의 문제만은 아니지만, 약물유전체 검사 결과가 있더라도 적절한 해석이 어렵다. 왜냐하면 특정 유전자형의 존재여부는 약물의 효과 및 부작용 발현에 있어서 여러 요인 중 하나일 뿐이라는 것이다. 가령 환자의 나이, 건강상태, 약물상호작용, 음식영향 등 무수히 많은 요인이 존재하기 때문이다.

약물유전체 검사 결과에 대한 해석은 매우 복잡하기 때문에 적절한 의사결정을 위해서는 다학제간 협력 필요성이 제시되었다.

지역약국 주도의 약물유전체 검사 수행 모델 예시

1. 미국 연구팀의 clopidogrel-CYP2C19 검사 모델

Kisor et al.(2021)은 지역약국에서 clopidogrel-CYP2C19 검사를 위한 그림 1의 모델을 제시하였다. CYP2C19 유전자형 존재는 clopidogrel 대사를 저해하여 항혈전 효과를 감소시킨다. Clopidogrel-CYP2C19의 경우 DTC 검사 방식도 도입되어 있다.

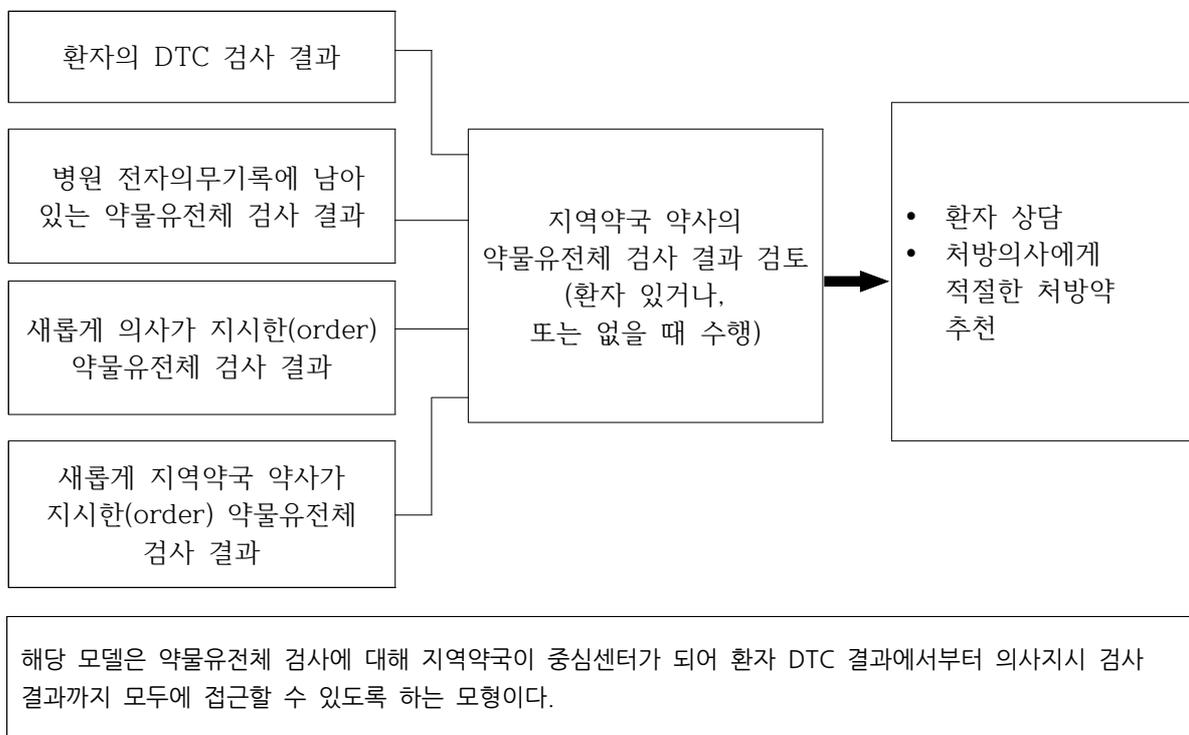
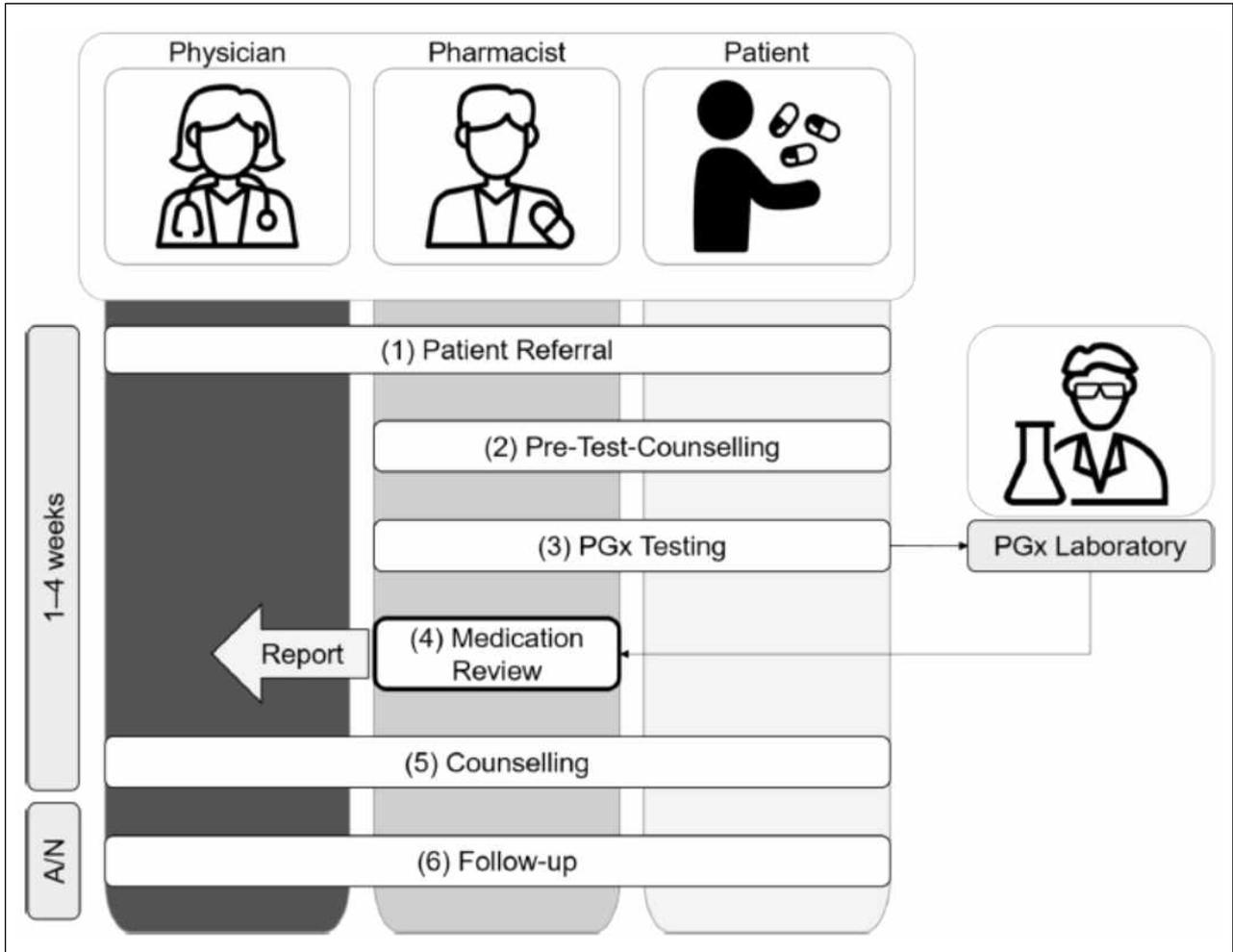


그림 1. Kisor et al.(2021)이 제시한 지역약국에서 약물유전체 검사 업무 흐름도

2. 스위스 연구팀에서 제시한 약사 주도 약물유전체 검사 모델

Stauble et al.(2022)는 약물유전체 검사를 활성화시키기 위해 약사 주도 검사 모델을 개발하였다. 약물유전체 검사는 구강점막의 검체를 사용하였다. 검체는 분석을 위해 약물유전체 시험실로 전달되고, 이후 결과가 약사에게 전달된다. 약사는 환자의 약력 검토와 함께 검사결과를 면밀히 평가하여 적절한 약사용 권고안을 의사에 전달하는 방식이다.



해당 모델은 약물유전체 검사를 위한 환자이력 단계에서부터 추적관찰까지 총 6단계로 구성된다. (1)검사의뢰는 의사 또는 약사가 의뢰하거나 환자가 직접 요구할 수 있다. (2)약사는 검사 전 상담을 진행한다. (3)약사는 구강점막에서 검체를 채취하여, (4)분석을 위해 시험소에 검체를 보낸다. (4)약사는 약력 검토와 함께 검사 결과에 대해 검토하여(협업) 처방에 대한 권고사항을 포함한 보고서를 의사에게 송부한다. 결과보고서를 송부한다. (5)이후 의사 및 약사는 환자에게 검사 결과에 대해 상담을 제공하고 (6)치료 상황을 추적관찰 한다.

그림 2. 스위스 연구팀에서 제시한 약사 주도 약물유전체 검사 모델

스위스 지역약국 약사(연구팀) 주도 약물유전체 검사의 실제 사례

1. 환자 정보 및 병력

- 49세 폐경 이전 상태로 12년 전 유방암을 처음 진단 받았고 이후 재발성 유방암 치료 받았다. 처음

유방암 진단 후 수술과 방사선 치료 후 GnRH 길항제를 2년 동안 치료 받았으나, 부작용 발현(홍조, 발한, 우울감 등)으로 중단하였다.

- 이후 유방암 재발로 수술 등 시행 후, 1차 치료 시 부작용 발현 여부를 몰라서 의사는 다시 타목시펜을 처방하였다. 다시 홍조, 발한, 우울감 등 정신적 증상이 나타나 환자가 타목시펜 용량감소를 요청하였다. 용량 감소 3개월 후에도 지속적으로 부작용이 나타났다.

2. 약물유전체 검사 서비스 이행 과정

1) 약물유전체 검사 이행과정

환자 본인이 진료 의사에게 타목시펜의 반응성을 요청하였다. 이에 의사는 약사주도 약물유전체 검사 서비스 연구에 참여 중인 지역약국 약사(대학과 연계한 연구팀)에게 환자를 의뢰하였다. 약사(연구팀)는 약물유전체 검사와 함께 약력을 검토하고, 약물유전체 검사 결과에 대한 면밀한 해석 결과 전체적으로 평가하여 최종 결정을 도출하였다. 이 과정에서 다양한 문헌조사, 가이드라인 검토 등이 수행되었다.

2) 약물유전체 검사법

시판용 제품인 Stratipharm®(독일 Pfungstadt 사 제품인 humatrix AG)를 사용하였다. 이는 약물유전체 결과 및 약물유전체 형에 따른 약물 특이성 해석을 제공한다.

3. 약력 검토

1) 환자가 투여 중인 약

- Tamoxifen: 유방암 보조요법(호르몬제)
- Mistletoe: 유방암 보조요법(생약)
- Ibuprofen: 통증 조절
- Metamizole: 통증 조절
- Pantoprazole: Ibuprofen으로 인한 위장장애 예방목적
- Lorazepam: 불면 치료 목적

4. 약물유전체 검사 결과 검토 및 해석

1) 약물유전체 검사 결과

유전자형 상태	약물대사에 미치는 영향에 따른 예상 효과
CYP2D6 IM	타목시펜의 활성형으로 전환 감소에 따른 효과 저하
CYP2C19 UM	Pantoprazole 대사체 분해 증가로 효과 저하
CYP2C9 IM	Ibuprofen 대사체 축적에 따른 부작용 증가(예. 위장관 출혈)

IM, intermediate metabolizer; UM, ultrarapid metabolizer

2) 약물유전체 검사 결과에 따른 해석

- 타목시펜 효과 저하에 따른 유방암 재발 가능성

검사 결과를 받기 전 연구팀은 환자의 부작용은 활성형 타목시펜(active metabolite endoxifen) 농도가 증가되어 나타난 것으로 예상하였다(CYP2D6 UM). 그러나 검사 결과는 이와는 반대로 활성형 타목시펜 농도 저하 상태(CYP2D6 IM)였다. 이로 인한 유방암 재발 가능성이 추정된다.

- 부작용 발생 증가 기전 - 불확실

부작용은 원인은 불분명하다. 다만 Regan et al. 연구에서도 타목시펜 치료에서 CYP2D6 IM 유전자형을 가진 환자에서 홍조 등의 부작용이 증가한 것으로 보고한 사례가 있음을 확인하였다. 따라서 홍조 등의 부작용 발생에 대해서는 타목시펜 치료 단독으로 설명하기 어렵고 환자 상태 등 다양한 요인이 영향을 미쳤을 것으로 판단하였다. 활성형 타목시펜(endoxifen) 혈중농도를 아는 것이 의미 있을 것으로 사료되나, 본 연구에 참여한 지역약국에서 적용하기 어려운 점이 고려되었다.

5. 결정 사항 및 약사의 최종 권고사항

1) 타목시펜 활성형 저하에 따른 문제를 위해 고려한 대안

- 타목시펜을 aromatase inhibitors로 변경: 일부 가이드라인에서 폐경 여성인 경우 이를 권고하고 있다.
- 타목시펜 용량 증량: 용량 증가가 부작용 측면에서 환자의 삶의 질에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있으나, 가이드라인에서는 이를 권고하지 않는다.
- 타목시펜과 같은 기전의 toremifene 사용: 스위스에서는 시판종료 되어 제외하였다.

2) 약사의 최종 권고사항

- 타목시펜을 중단하고 비스테로이드성 aromatase inhibitors 인 letrozole 로 교체할 것을 권고하였다.
- Ibuprofen 복용은 위장관 출혈 위험성을 증가시킬 수 있으므로 단기간만 투여하고 투여 시 proton pump inhibitor 병용을 권고하였다. 다만 환자가 CYP2C19 UM 상태로 pantoprazole 대사가 증가하여 효과 저하가 우려되므로 rabeprazole로 교체를 권고하였다.

6. 추적관찰(follow-up)

1) 의사의 치료 변경 및 환자의 수용 여부

- 약사의 의견을 받아들여 타목시펜을 중단하고, leuprorelin 주사(폐경 이전 상태이므로)와 letrozole 로 치료를 변경하였다.
- 환자는 새로운 치료에 대한 부작용을 우려하였으나, 충분한 논의 끝에 새로운 치료법을 수용하였다.

2) 추적 관찰 결과

- 치료 변경 6개월 후, 주사부위 경미한 국소 부작용 외에 부작용을 호소하지 않았다. 또한 일을 할 수 있는 상태로 파트타임 일을 시작하게 되었고, ibuprofen 복용을 중단과 함께 proton pump inhibitor 인 rabeprazole도 중단하였다.

약사 Point

- 약물유전체 검사 기술의 발전에 따라 검사가 쉽고 간편해졌고 비용이 낮아지고 있다. 약물유전체 검사의 활성화를 위해 지역약국의 활용에 관심을 두고 지역약국 중심의 다양한 약물유전체 검사 수행 모델이 발표되고 있다.
- 약물유전체 검사 수행에 있어 지역약국은 접근성, 적시성(검사 결과를 진료에 활용할 수 있도록 진료 전 검사), 검사에 대한 우호적인 환경 제공, 비용편익성(추가연구 필요) 측면에서 장점을 가진다. 다양한 사례 연구를 통하여 지역약국에서 약물유전체 검사 수행 가능성을 확인하였다.
- 그러나 지역약국에서 원활한 진행을 위해서는 다음의 선행되어야 할 문제들이 있다. (1)약력 검토를 위한 병원 전자의무기록(EHR) 자료 접근, (2)환자의 개인정보 공유 거부, (3)약물유전체에 대한 약사의 지식 부족, (4)수가 및 급여 등 정책적 문제, (5)추가적 업무 부담 등이 해결되어야 한다. 또한 환자에게 치료효과 및 부작용 발현은 약물유전체 검사 결과만 영향을 미치는 것이 아니고 다양한 요인이 존재할 수 있으므로 다학제간 협력이 필요하다.

참고문헌

1. Celine K Stauble, Chiara Jeiziner, Anna Bollinger et al. A Guide to a Pharmacist-Led Pharmacogenetic Testing and Counselling Service in an Interprofessional Healthcare Setting. Pharmacy (Basel) 2022 Jul 19;10(4):86.
2. Chiara Jeiziner 1, Celine K Stauble 1 2, Markus L Lampert. Enriching Medication Review with a Pharmacogenetic Profile - A Case of Tamoxifen Adverse Drug Reactions. harmgenomics Pers Med. 2021 Feb 19;14:279-286.
3. David F Kisor, Natasha J Petry, David R Bright. Pharmacogenomics in the United States Community Pharmacy Setting: The Clopidogrel- CYP2C19 Example. Pharmgenomics Pers Med. 2021 May 18;14:569-577.
4. RPS Statement for the Role of Pharmacy in Pharmacogenomics.pdf. <https://www.rpharms.com/>
5. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®). <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
