

# 염증성 장질환 환자에서 Azathioprine/6-Mercaptopurine 치료의 부작용: 빈도와 경과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

김재학 · 천재희 · 김원호

## The Frequency and the Course of the Adverse Effects of Azathioprine/6-Mercaptopurine Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Jae Hak Kim, M.D., Jae Hee Cheon, M.D., and Won Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** This study was to evaluate the frequency and the course of the adverse effects of AZA/6-MP in Korean patients with inflammatory bowel disease (IBD). **Methods:** Medical records of the patients with IBD treated with AZA/6-MP at Severance hospital from June 1996 to September 2006 were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 133 patients were studied. Male to female ratio was 1.3:1. The mean age was 31.7±10.9 year. Adverse effects included leukopenia occurred in 75 cases (56.4%), nausea/vomiting in 32 cases (24.1%), arthralgia in 6 cases (4.5%), hepatitis in 6 cases (4.5%), skin rash in 4 cases (3.0%), herpes zoster in 3 cases (2.3%), and headache in 1 case (0.8%). Most of leucopenia (58.7%) developed within 3 months after maximal tolerated dose of AZA/6-MP and nausea/vomiting frequently occurred within 3 months after start of AZA/6-MP treatment. Thirty-eight patients (28.6%) required the discontinuation of medication due to adverse effects. **Conclusions:** Leukopenia was the most common adverse effect of AZA/6-MP treatment. Leukopenia and nausea/vomiting developed frequently in the early period of treatment of AZA/6-MP in patients with IBD. AZA/6-MP should be used cautiously to scrutinize bone marrow suppression. (*Korean J Gastroenterol* 2008;51: 291-297)

**Key Words:** Azathioprine; 6-Mercaptopurine; Adverse effects; Leukopenia; Inflammatory bowel disease

### 서 론

최근 우리나라에서 경제 발전과 동반된 식생활, 위생 상태 개선으로 인해 크론병, 궤양성 대장염 그리고 베체트장염을 포함한 염증성 장질환 환자가 급격히 늘어나고 있다.<sup>1,2</sup> 염

증성 장질환의 치료는 주로 설파살라진 또는 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 제제와 스테로이드 같은 비특이적인 염증억제제가 사용되고 있으나 5-ASA의 급성기에서 관해 유도 효과는 40-60% 정도로 만족스럽지 못하며, 스테로이드도 관해 후 유지요법에는 도움이 되지 않고 부작용이 많다.<sup>3</sup> 면역억

접수: 2007년 11월 1일, 승인: 2008년 4월 8일  
연락처: 김원호, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 2228-1950, Fax: (02) 393-6884  
E-mail: kimwonho@yuhs.ac

Correspondence to: Won Ho Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of  
Medicine, 134, Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752,  
Korea  
Tel: +82-2-2228-1950, Fax: +82-2-393-6884  
E-mail: kimwonho@yuhs.ac

제제 또는 면역조절제로 분류되는 azathioprine (AZA)/6-mercaptopurine (6-MP)이 염증성 장질환의 관해 유도과 유지에 효과가 있는 것으로 알려진 후 전세계적으로 사용 빈도가 늘어나고 있는 추세이다.<sup>4,6</sup> 국내에서는 크론병 환자 중에서 AZA/6-MP의 사용 비율이 53.1% (372/700)에 달한다고 보고되었다.<sup>7</sup>

그러나, AZA/6-MP의 전체적인 이상반응 빈도도 15-46%로 비교적 높게 알려져 있어 사용에 주의할 요한다.<sup>5,8,9</sup> AZA/6-MP의 이상 반응은 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 한가지는 용량-비의존적으로 나타나는 알레르기 반응으로 궤양염, 발열, 발진, 관절통, 권태, 오심, 설사 등이 있고, 다른 한 가지는 용량-의존 또는 대사-의존적인 비알레르기 반응으로 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 감염, 간염, 악성종양 등을 들 수 있다.<sup>4</sup>

특히, 가장 중요한 이상반응인 백혈구 감소증으로 대표되는 골수기능억제의 빈도는 외국에서는 2-10% 정도로 비교적 낮은 반면,<sup>8-10</sup> 우리 나라에서는 이에 비해 훨씬 높아 31%까지 보고되고 있다.<sup>7,11</sup>

그런데 국내 염증성 장질환 환자들을 대상으로 한 연구는 초록으로 보고되어 개략적인 부작용의 빈도를 아는 데 그치고 있어 저자들은 한국인 염증성 장질환 환자에서 AZA/6-MP 치료에 따른 부작용의 빈도와 그 경과에 대해서 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1996년 6월부터 2006년 9월까지 추적 중인 772명의 염증성 장질환 환자[크론병 247명(32.0%), 궤양성 대장염 348명(45.1%), 베체트장염 177명(22.9%)] 중 AZA/6-MP 치료를 받고 12개월 이상 추적 관찰한 총 133명을 대상으로 하였다. AZA/6-MP 투여 시작 후 1-4주 간격으로 2-4회 그리고 환자의 상태에 따라 4-12주 간격으로 외래를 방문하도록 하였다. 이번 연구는 후향 코호트(cohort) 연구로 임상연구심의위원회의 심의를 통과하였다.

### 2. 방법

#### 1) AZA/6-MP 누적사용률

염증성 장질환을 진단받고 AZA/6-MP를 사용하기까지 개월(유병기간)을 조사하여 각 질병별로 계산하였다.

#### 2) AZA/6-MP 용량

5-ASA는 통상 용량을 투여하였다. AZA 치료는 1.0 mg/kg 정도에서 시작하여 1-4주일 간격으로 0.5 mg/kg씩 증량하여

부작용이 없으면 2.0-2.5 mg/kg으로 유지하였고, 6-MP 치료는 0.5 mg/kg 정도에서 시작하여 1-4주일 간격으로 증량하여 부작용이 없으면 1.0-1.5 mg/kg으로 유지하였다. 부작용이 없는 경우 최대 용량과 부작용이 발생한 시점의 용량을 최대 관용 용량(maximal tolerated dose; mg/kg)으로 정의하였다. 백혈구 감소증이 발생한 경우에는 감량 또는 1-2주 동안 중단하여 정상 백혈구 수치로 회복됨을 확인 후에 다시 소량으로 시작하여 점차 증량하였다. 한편, 백혈구 감소증이 경미한 경우에는 지속 투여한 경우도 있었다. AZA 또는 6-MP에 환자가 오심/구토, 관절통 등의 증상을 호소하는 경우에는 약제 투여를 중단하거나 감량하고, AZA와 6-MP로 용량을 보정하여 서로 교체투여하였다.

### 3) 혈액 검사

AZA/6-MP 투약 전 및 외래 방문에 맞추어 일반혈액검사를 시행하였다. 복통 등의 증상이 있는 경우에 amylase/lipase를 검사하였고, AST/ALT는 늦어도 6개월마다 검사하였다.

### 4) AZA/6-MP 이상 반응 기준

백혈구 감소증과 혈소판 감소증의 정의는 골수 억제제의 기준을 일관성있게 적용하기 위해서 미국 국립암센터에서 제시한 부작용에 대한 Common Terminology Criteria, Version 3.0의 등급 2 이상의 부작용으로 정의하였다.<sup>12</sup> 따라서, 백혈구 감소증은 백혈구 3,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 정의하였고, 최저 백혈구 수를 기준으로 등급 2, <3,000-2,000/mm<sup>3</sup>; 등급 3, <2,000-1,000/mm<sup>3</sup>; 등급 4, <1,000/mm<sup>3</sup>으로 나누었고, AZA/6-MP 최대 관용 용량 투여 후 부작용 발생까지의 기간을 나누어 분석하였다. 혈소판 감소증은 <75,000/mm<sup>3</sup>으로 정의하였다. 간염과 궤양염은 AST/ALT 또는 amylase/lipase가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우로 정의하였다.

### 5) 통계

각 변수에 따라서 Chi-square test, one-way ANOVA, Kaplan-Meier 생존 분석 등의 방법을 사용하였고, p<0.05일 때 유의한 것으로 간주하였다. 통계분석은 SPSS 11.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago IL, USA)을 사용하였다.

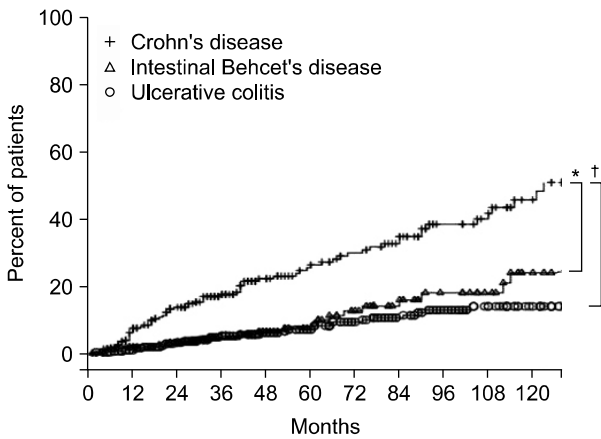
## 결 과

### 1. 환자의 특성

#### 1) 질환별 환자군과 AZA/6-MP 누적 사용률

AZA/6-MP를 사용한 염증성 장질환 환자 133명 중, 크론병이 74명(55.6%)으로 가장 많았고, 궤양성 대장염이 36명

(27.1%) 그리고 베체트장염이 23명(17.3%)이었다. AZA/6-MP 누적사용률은 1년, 5년, 10년에 각각 3.5%, 15.2%, 29.5%였는데, 각 질환별로 보면 크론병에서 1년, 5년, 10년에 각각 7.7%, 27.0%, 50.4%였고, 궤양성 대장염에서 각각 1.5%, 9.7%, 17.5%였으며, 베체트장염에서 각각 1.8%, 10.2%, 25.2%였다(Fig. 1). 크론병이 궤양성 대장염과 베체트장염에 비해 누적사용률이 높았지만( $p < 0.001$ ), 궤양성 대장염과 베체트장염 간에 누적사용률 차이는 없었다( $p = 0.266$ ).



**Fig. 1.** The cumulative rates of azathioprine/6-mercaptopurine (AZA/6-MP) requirement in inflammatory bowel disease. \* shows the significant difference between the cumulative rate of AZA/6-MP in Crohn's disease and that of intestinal Behcet's disease ( $p < 0.001$ ). Also, † shows the significant difference between the cumulative rate of AZA/6-MP in Crohn's disease and that of ulcerative colitis ( $p < 0.001$ ).

**2) 환자의 임상 특성**

AZA/6-MP 치료를 받은 환자 중 남자는 75명(56.4%)이었고 평균 나이는 31.7±10.9세(범위 12-63세)였다. 125명(94.0%)의 환자에게 AZA를 투여하였고, 8명(6.0%)의 환자에게 6-MP를 투여하였다. 치료 시작 전 백혈구 수치는 8,946±3,768/mm<sup>3</sup>(3,200-20,640/mm<sup>3</sup>)이었다. 환자의 평균 관찰 기간은 85.5±46.5개월(12-204개월)이었고, AZA/6-MP를 사용하기까지 유병 기간은 평균 46.2±35.8개월(1-156개월)이었다.

**3) AZA/6-MP 투여 용량과 기간**

AZA/6-MP를 투여하기 시작한 후 최대 관용 용량까지 평균 15.7±32.8주(범위 0-233주)가 소요되었고, AZA/6-MP의 평균 투여 기간은 32.5±27.0개월(0-142개월)이었다(Table 1). AZA를 권장 용량인 2.0-2.5 mg/kg까지 사용한 경우는 125예 중 56예(44.8%)였고, 69예(55.2%)는 AZA의 용량이 2.0 mg/kg에 미치지 못했다. 6-MP의 경우 8예 중 4예(50.0%)는 권장 용량인 1.5 mg/kg를 사용하였고, 4예에서는 1.5 mg/kg미만 용량의 6-MP를 사용하였다.

**2. AZA/6-MP의 부작용**

133명의 환자 중 95명(71.4%)에서 127건의 부작용을 관찰하였다. 백혈구 감소증이 75예(56.4%), 오십/구토가 32예(24.1%), 관절통이 6예(4.5%), 간염이 6예(4.5%), 피부발진이 4예(3.0%), 대상포진이 3예(2.3%), 그리고 두통이 1예(0.8%) 있었다(Table 2). 그러나 췌장염은 관찰되지 않았다.

**Table 1.** Clinical Characteristics of the Patients

	Total	Crohn's disease	Ulcerative colitis	Intestinal Behcet's disease
No. of patients (%)	133 (100)	74 (55.6)	36 (27.1)	23 (17.3)
Male:female	1.3:1	1.2:1	1.3:1	1.9:1
*Mean age, year (range)	31.7±10.9 (12-63)	27.5±8.8 (14-63)	35.7±11.0 (16-59)	38.8±11.2 (12-54)
*Mean observation duration, month (range)	85.5±46.5 (12-204)	83.0±43.7 (24-196)	86.3±52.8 (12-204)	92.3±46.1 (27-193)
AZA:6-MP	125:8	71:3	31:5	23:0
*Mean duration of disease, month (range)	46.2±35.8 (1-156)	43.9±37.4 (2-156)	44.1±30.4 (1-120)	56.7±37.8 (4-128)
*Mean week to maximal tolerated dose, (range)	15.7±32.8 (0-233)	13.8±34.9 (0-233)	23.2±36.7 (0-158)	10.1±11.7 (0-52)
*Mean duration of AZA/6-MP treatment, month (range)	32.5±27.0 (0-142)	34.7±24.7 (1-106)	35.9±34.2 (0-142)	20.1±17.2 (1-55)
*Mean baseline WBC count, /mm <sup>3</sup> (range)	8,946±3,768 (3,200-20,640)	9,006±3,834 (3,200-20,640)	8,654±3,648 (3,950-19,780)	9,281±3,718 (3,260-15,800)

\* Data are shown as mean±standard deviation.

1) 백혈구 감소증

백혈구 감소증은 AZA 평균 용량 1.95±0.53 mg/kg (0.63-3.26 mg/kg)과 6-MP 중앙값 용량 1.49 mg/kg (0.58-2.27 mg/kg)에서 발생하였다. AZA의 용량이 2.0 mg/kg 미만 투여군의 발혈구 감소증의 발생률은 53.6% (37/69)였고, 2.0 mg/kg 이상 투여군에서는 57.1% (32/56)로 두 군 간의 통계적인 차이는 없었다. 6-MP의 용량이 1.5 mg/kg 미만 투여군에서는 4예 중 4예(100%)에서 백혈구 감소증이 발생하였고, 1.5 mg/kg 이상 투여군에서는 4예 중 2예(50%)가 발생하였으나, 차이는 없었다. 백혈구 감소증 발생 시 평균 백혈구 수는 2,536±500/mm<sup>3</sup> (740-2,980/mm<sup>3</sup>)이었다. 백혈구 감소증은 등급 2가 60예(80.0%), 등급 3이 13예(17.3%), 그리고 등급 4가 2예(2.7%) 있었다.

백혈구 감소증은 AZA/6-MP의 투여 시작 후 3개월 이내에 발생한 경우가 26예(34.7%), 3-6개월에 17예(22.7%), 6-12개월에 12예(16.0%), 12-24개월에 10예(13.3%), 그리고, 24개월

이후에 10예(13.3%)가 있었다. 각 질환별로 Kaplan-Meier 분석을 했을 때, 크론병에서 백혈구 감소증의 누적 발생률은 3개월에 38.2%, 6개월에 52.8%, 12개월에 54.5%, 그리고, 24개월에 67.7%였고, 궤양성 대장염에서 3개월에 3.4%, 6개월에 14.2%, 12개월에 26.7%, 그리고, 24개월에 31.2%였으며, 베체트장염에서 3개월에 20.2%, 6개월에 28.2%, 12개월에 37.2%, 그리고 24개월에 55.1%였다(Fig. 2A). 이를 최대 관용 용량 도달 후 시기로 나누어 보면 백혈구 감소증이 3개월 이내에 발생한 경우 44예(58.7%), 3-6개월에 9예(12.0%), 6-12개월에 8예(10.7%), 12-24개월에 7예(9.3%), 그리고 24개월 이후에 7예(9.3%)가 있었다. 각 질환별로 Kaplan-Meier 분석을 했을 때, 크론병에서 최대 관용 용량 도달 후 백혈구 감소증의 누적 발생률은 3개월에 50.0%, 6개월에 56.9%, 12개월에 60.5%, 그리고, 24개월에 71.0%였고, 궤양성 대장염에서 3개월에 10.9%, 6개월에 18.3%, 12개월에 31.3%, 그리고, 24개월에 36.6%였으며, 베체트장염에서 3개월에 25.5%, 12개월에 37.2%, 그리고 36개월에 69.0%였다(Fig. 2B).

Table 2. Adverse Effects of Azathioprine/6-mercaptopurine

	Total n=133	Crohn's disease n=74	Ulcerative colitis n=36	Intestinal Behcet's disease n=23
Leukopenia (%)	75 (56.4)	49 (66.2)	17 (47.2)	9 (39.1)
Nausea/Vomiting (%)	32 (24.1)	21 (28.4)	8 (22.2)	3 (13.0)
Arthralgia (%)	6 (4.5)	3 (4.1)	1 (2.8)	2 (8.7)
Hepatitis (%)	6 (4.5)	3 (4.1)	2 (5.6)	1 (4.3)
Skin rash (%)	4 (3.0)	4 (5.4)	0	0
Herpes zoster (%)	3 (2.3)	2 (2.7)	1 (2.8)	0
Headache (%)	1 (0.8)	0	1 (2.8)	0

2) 오심/구토

오심/구토는 AZA의 평균용량 1.55±0.57 mg/kg (범위 0.79-2.91 mg/kg)과, 6-MP의 중앙값 용량 1.35 mg/kg (범위 0.91-1.67 mg/kg)에서 발생하였다. 오심/구토 발생은 AZA/6-MP 투여 시작 후 3개월 미만에 26예(81.3%), 3-6개월에 1예(3.1%), 12-24개월에 3예(9.4%), 그리고 24개월 이후에 2예(6.3%)가 있었다.

3) 간염

간염은 AZA/6-MP의 투여 시작후 3개월 미만에 발생한 경우 4예(66.7%)와 15-16개월에 2예(33.3%)가 있었다.

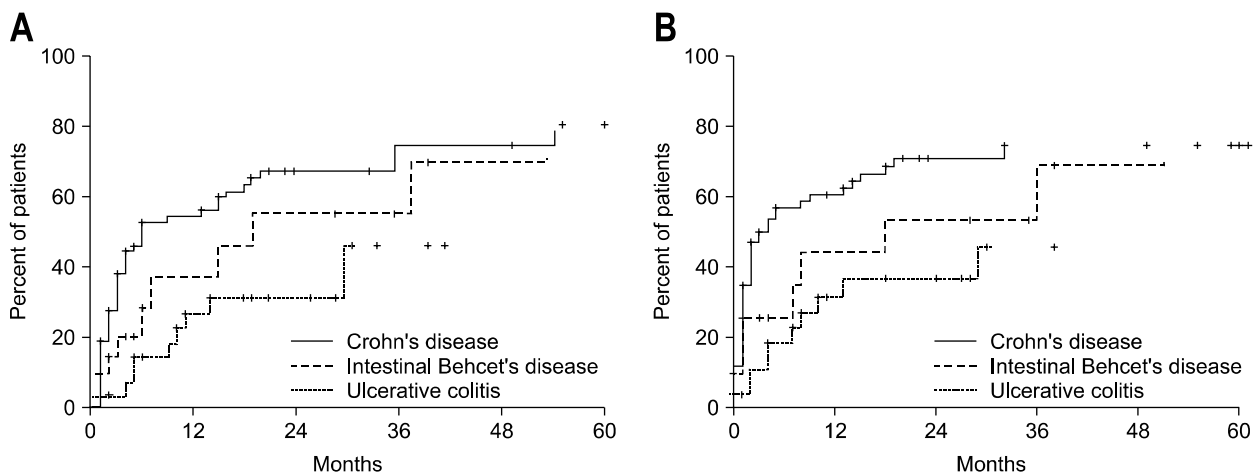


Fig. 2. The cumulative occurrence rates of leukopenia during AZA/6-MP treatment. (A) Leukopenia after the initiation of AZA/6-MP treatment. (B) Leukopenia after the maximal tolerated dose of AZA/6-MP.

### 3. AZA/6-MP의 부작용 경과 및 처치

AZA/6-MP 치료를 받은 133명의 환자 중 마지막 외래 방문시에 계속 투약하고 있었던 환자는 72명(54.1%)이었고, 23명(17.3%)은 임신, 수술 등 부작용 이외의 이유로 투약을 중단하였고, AZA/6-MP 부작용으로 인해 중단한 환자는 38명(28.6%)이었다.

#### 1) 백혈구 감소증

백혈구 감소증이 발생한 경우 평균  $2.1 \pm 6.4$ 일(0-41일)에 최저 백혈구로 감소하고, 용량 조절 36예(48.0%), 투여 중단 36예(48.0%), 그리고, 지속 투여 3예(4.0%)의 처치를 통해 평균  $27.0 \pm 25.2$ 일(1-128일)에 백혈구가  $3,000/\text{mm}^3$  이상으로 회복되었다. 처치 방법에 따른 백혈구 회복 기간의 차이는 없었으며( $p=0.252$ ), 백혈구 감소증의 등급에 따른 백혈구 회복 기간의 차이도 없었다( $p=0.495$ ). 백혈구  $1,000/\text{mm}^3$  미만인 등급 4의 백혈구 감소증 2예 중 1예에서 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor)를 투여하였다.

#### 2) 오심/구토

오심/구토의 처치는 투여 중단 12예(37.5%), 지속 투여 9예(28.1%), 약제 변경 7예(21.9%)와 감량이 4예(12.5%)가 있었다. 약제 변경 7예 중 1예는 6-MP에서 AZA로 교체 투여하였다. 오심/구토는 대개 일과성으로 관찰되었다.

#### 3) 간염

간염의 경우 AZA 투여를 중단 하지 않고 경과 관찰하여 중앙값 29.5일(7-102일)에 정상 AST/ALT로 회복되었다.

#### 4) 그 외 부작용

관절통, 피부 발진, 두통은 대증 요법으로 호전되었고, 대장포진의 경우엔 AZA 투약을 중단하고 대증 요법으로 치료하였다.

## 고 찰

이번 연구에서는 한국인 염증성 장질환 환자에서 AZA/6-MP 치료에 따른 부작용의 빈도와 그 경과에 대해서 조사하였는데, 133명의 AZA/6-MP 치료 환자 중에서 백혈구 감소증 75예(56.4%), 오심/구토 32예(24.1%), 관절통 6예(4.5%), 간염 6예(4.5%), 피부발진 4예(3.0%), 대상포진 3예(2.3%), 그리고, 두통 1예(0.8%)가 있었다. 백혈구 감소증은 투여 시작 후 3개월 이내에(34.7%) 그리고, 최대 관용 용량 투여 후 3개월 이내에 가장 많이 발생하였으며(58.7%), 오심은 대부분 투여 초기 3개월 이내에 발생하였다(81.3%). 부작용으로

인해 AZA/6-MP 치료를 중단한 경우는 38예(28.6%)였다. AZA/6-MP 치료로 인해 사망한 경우는 없었다.

백혈구 감소증의 빈도는 2-10%인 서양의 보고보다<sup>8-10</sup> 훨씬 높았고, 이전의 국내 보고에<sup>7,11</sup> 비해서도 높았다. 전신흡반루푸스 환자를 대상으로 한 AZA사용의 부작용에 관련된 국내 연구에 따르면 백혈구  $4,000/\text{mm}^3$  미만 또는 투여 전의 75% 미만으로 감소하였을 때 백혈구 감소증이라 정의하였을 때 94명 중 23명(24.5%)에서 백혈구 감소증이 나타났고, thiopurine methyltransferase (TPMT) 유전자형과 백혈구 감소증의 상관 관계를 찾을 수 없었다.<sup>13</sup> 이 논문에서는 여자의 경우 65.2 mg/d, 남자의 경우 22.1 mg/d의 저용량을 사용하였다. 일본의 보고에서는<sup>14</sup> 50 mg/d의 AZA를 투여하였을 때 132예 중 8예(6%)에서 골수 기능 억제가 발생하였고, 100 mg/d의 AZA를 투여한 9예 중 4예(44%)에서 골수 기능 억제가 발생하였으므로 저용량의 AZA가 궤양성 대장염의 관해를 유지하는데 안전하다고 하였다. 그러나 이번 연구에서 AZA 투여 125예 중 2.0 mg/kg 미만 투여군에서 백혈구 감소증은 69예 중 37예(53.6%)에서 발생하였고, 2.0 mg/kg 이상 투여군에서는 56예 중 32예(57.1%)의 백혈구 감소증이 발생하여 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 따라서, AZA 용량에 따라서 백혈구 감소증의 빈도가 달라진다고 보기 어렵다. AZA 치료 용량에 따른 백혈구 감소증 발생에 대한 전향적인 연구가 필요하다. AZA/6-MP가 생체 내에서 변환하는 과정에 TPMT가 가장 중요한 효소로 작용하여 TPMT 유전자형과 활성도가 AZA/6-MP 치료 시 백혈구 감소증과 상관 관계가 있는데<sup>14-19</sup> 즉, 저 활성도의 TPMT를 나타내는 TPMT 유전자 돌연변이를 갖는 환자에게 AZA/6-MP 치료를 시행할 경우 백혈구 감소증이 빈번하게 발생하였다. 따라서 서양에서는 AZA/6-MP 치료 전에 TPMT 유전자형 검사와 활성도 검사를 권유하기도 한다.<sup>18,19</sup> 그러나 서양 연구에서는 AZA-6MP 치료 시 백혈구 감소증의 빈도가 낮아서 실제로는 적은 수의 백혈구 감소증 환자를 대상으로 한 결과이므로 해석에 주의가 필요하며, TPMT 유전자형 또는 TPMT 활성도와 백혈구 감소증의 상관 관계가 없다는 보고도 있다.<sup>20,21</sup> AZA/6-MP 사용의 백혈구 감소증 빈도의 차이가 한국인 특성인지 염증성 장질환 환자의 사용약제나 임상적 특징에 의한 것인지는 향후 연구가 필요하다.

백혈구 감소증은 AZA 평균 용량  $1.95 \pm 0.53$  mg/kg (0.63-3.26 mg/kg)에서 발생하였고, AZA/6-MP 최대 관용 용량 투여 후 3개월 이내에 44예(58.7%), 3-6개월에 9예(12.0%), 6-12개월에 8예(10.7%), 12-24개월에 7예(9.3%), 그리고 24개월 이후 7예(9.3%)가 발생하였는데 이는 외국의 보고에 비해 빠른 시일이었다. 외국에서는 29명의 환자(4.6%)에서 평균 AZA 용량 1.77 mg/kg을 복용한 후 백혈구 감소증이 나타났고, 3개월 이내에 나타난 경우가 5예(17.2%), 3-6개월에

7예(24.1%), 6-12개월에 3예(10.3%), 12-24개월에 8예(27.6%), 그리고 24개월 이후에 나타난 경우가 8예(27.5%)가 있었다.<sup>5</sup> 또, 다른 연구에서는 골수 독성은 2주에서 11년 사이 어느 때나 갑자기 또는 몇 달에 걸쳐 나타날 수 있다고 하였다.<sup>10</sup> 이번 연구에서는 백혈구 감소증이 나타난 후, 용량 조절, 투여 중단, 그리고 지속 투여 등의 처치를 통해 백혈구  $3,000/\text{mm}^3$  이상으로 회복되었으며 이전의 보고에서는 백혈구 수치가 정상화될 때까지 6-MP의 투여를 중지하면 보통 2-5일에 회복된다고 하였다.<sup>8</sup> 백혈구  $1,000/\text{mm}^3$  미만의 등급 4의 백혈구 감소증 2예 중 1예에서 과립구집락자극인자 (granulocyte colony-stimulating factor)를 투여하였다.

이번 연구에서 백혈구 감소증 이후 염증성 장질환의 경과를 살펴 보지는 않았다. 궤양성 대장염 환자가 AZA에 의한 범혈구감소증을 경험한 후에 오랜 기간 관해를 유지한 증례가 보고되었고,<sup>22</sup> 백혈구 감소가 관해 도달과 유지에 좋은 예측인자가 된다고 하였지만,<sup>5,23,24</sup> 다른 연구에서는 AZA에 의한 백혈구 감소증이 재발률을 낮추지 않는다고 하였다.<sup>25</sup>

이번 연구에서는 혈소판 감소증의 기준을  $75,000/\text{mm}^3$ 으로 정의하였는데 2예에서 각각  $88,000$ 과  $95,000/\text{mm}^3$ 의 혈소판 감소증이 있었으나 기준에 미치지지는 않았다. 그러나, 연구자에 따라서 혈소판 감소증의 기준을  $140,000/\text{mm}^3$ 으로 정하기도 한다.<sup>9</sup>

외국에서는 AZA투여 첫 1주일 내에 상복부 통증과 오심/구토 등의 부작용이 나타난 경우에 6-MP로 약제 변경하여 73.3%의 환자가 치료목표를 달성했다는 보고도 있지만,<sup>26</sup> 이번 연구에서는 6-MP로 약제 변경을 했던 6예 중 2예(33.3%)만이 오심이 중단되어 계속 투여할 수 있었다.

이번 연구에서 AZA/6-MP 치료에 의해 발생한 궤장염은 없었으나, 과거력상 다른 병원에서 치료시 1예에서 궤장염이 발생하기도 하였다.

크론병 환자의 AZA/6-MP 누적사용률이 1년 17.4%, 10년 73.1%라 한 국내 보고<sup>7</sup>와 달리 이번 연구와는 누적사용률은 1년 7.7%, 10년 50.4%로 상당한 차이를 보이고 있다. 이러한 차이는 치료자 간 면역억제제 치료 전략의 차이와 이번 연구의 크론병 환자 수가 이전 연구에 비해 적었기 때문이라고 생각한다.

이번 연구의 제한점으로 부작용이 발생한 후 처치 지침이 치료자간 명확하지 않아 처치에 대한 기준이 다양하였고, 각종 검사의 주기가 일정하지 않았고, 따라서, 최저 백혈구 수, 최저 백혈구 도달 기간 그리고 백혈구 회복 기간 등의 범위가 넓게 관찰되었다.

결론으로 133명의 한국인 염증성 장질환 환자에서 AZA/6-MP 치료에 따른 부작용은 백혈구 감소증 75예(56.4%)와 오심/구토 32예(24.1%)가 흔했고, 대부분 치료 초기에 나타나며, 부작용으로 인해 치료를 중단해야 했던 경우는 38예

(28.6%)였다. 한국인 염증성 장질환 환자에서 AZA/6-MP는 부작용을 염두에 두고 조심스럽게 사용해야 한다.

## 요 약

**목적:** 한국인 염증성 장질환 환자에서 AZA/6-MP 치료에 따른 부작용 빈도와 그 경과에 대해서 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 1996년 6월부터 2006년 9월까지 크론병, 궤양성 대장염, 베체트장염을 진단받고 AZA/6-MP 치료를 받고 12개월 이상 추적 관찰한 환자를 대상으로 후향 코호트연구를 시행하였다. **결과:** 133명의 AZA/6-MP 치료 환자 중에서 남자는 75명(56.4%)였다. 평균나이는  $31.7 \pm 10.9$ 세였다. AZA/6-MP를 사용하기까지 유병기간은 평균  $46.2 \pm 35.8$ 개월이었다. AZA/6-MP를 투여하기 시작한 후 최대 관용 용량을 투여하기까지 평균  $15.7 \pm 32.8$ 주가 소요되었고, AZA/6-MP의 평균 투여 기간은  $32.5 \pm 27.0$ 개월이었다. 부작용은 백혈구 감소증 75예(56.4%), 오심/구토 32예(24.1%), 관절통 6예(4.5%), 간염 6예(4.5%), 피부발진 4예(3.0%), 대상포진 3예(2.3%), 그리고, 두통 1예(0.8%)가 있었다. 백혈구 감소증은 최대 관용 용량 투여 후 3개월 이내에 가장 많이 발생하였으며(58.7%), 오심은 대부분 투여 초기 3개월 이내에 발생하였다(81.3%). 부작용으로 인해 AZA/6-MP 치료를 중단한 경우는 38예(28.6%)가 있었다. AZA/6-MP 치료로 인해 사망한 경우는 없었다. **결론:** AZA/6-MP 치료에 따른 부작용은 백혈구 감소증 75예(56.4%)와 오심/구토 32예(24.1%)로 흔했고, 대부분 치료 초기에 나타나며, 부작용으로 인해 치료를 중단해야 했던 경우는 38예(28.6%)가 있었다. 한국인 염증성 장질환 환자에서 AZA/6-MP는 부작용을 염두에 두고 조심스럽게 사용해야 한다.

**색인단어:** Azathioprine, 6-Mercaptopurine, 부작용, 백혈구 감소증, 염증성 장질환

## 감사의 글

이번 연구는 2007년도 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 연구비지원(07151응용연676)에 의해 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

## 참고문헌

1. Yang SK, Hong WS, Min YI, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:1037-1042.
2. Yang SK. Current status and clinical characteristics of in-

- inflammatory bowel disease in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:1-14.
3. Scholmerich J. Systemic and topical steroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 4):66-74.
  4. Kim WH, Cho JH, Kim TI. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:423-437.
  5. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-489.
  6. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
  7. Lee HJ, Yang SK, Kim BK, et al. The safety and efficacy of azathioprine/6-mercaptopurine in the treatment of Korean patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2007;5(suppl):63S.
  8. Present DH, Melzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111:641-649.
  9. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813-821.
  10. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-1085.
  11. Kim JH, Choi CH, Kim TI, et al. Clinical implication of thiopurine methyltransferase genotyping. *Korean J Med* 2002; 63(suppl):67S.
  12. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS.
  13. Jun JB, Cho DY, Kang C, Bae SC. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and the relationship between the mutant alleles and the adverse effects in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:873-876.
  14. Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, Kinjyo F, Shimoyama T. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003;38:740-746.
  15. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129:716-718.
  16. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 1983-1985.
  17. Gisbert JP, Nino P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2769-2776.
  18. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-1030.
  19. Regueiro M, Mandini H. Determination of thiopurine methyltransferase genotype or phenotype optimizes initial therapy of azathioprine for the treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:240-244.
  20. Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, et al. Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1423-1431.
  21. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003;52:140-142.
  22. Burke DA, Dixon MF, Axon AT. Ulcerative colitis: prolonged remission following azathioprine-induced pancytopenia. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:327-330.
  23. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678.
  24. Colonna T, Korelitz BI. The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine induced remission in the refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:362-366.
  25. Campbell S, Ghosh S. Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1073-1076.
  26. Domenech E, Nos P, Papo M, Lopez-San Roman A, Garcia-Planella E, Gassull MA. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:52-55.