

아자치오프린의 심한 골수억제 부작용이 발생한 후 관해된 크론병

부선진, 최은광

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

(Received November 3, 2014; Revised November 10, 2014; Accepted November 17, 2014)

Abstract

A patient with Crohn's disease in remission after azathioprine induced severe myelosuppression

Sun-Jin Boo, Eun Kwang Choi

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Azathioprine (AZA) is widely used to maintain clinical remission of Crohn's disease. AZA is also important as a steroid-sparing agent in steroid-dependent and active Crohn's disease. Bone marrow suppression is common adverse effect of AZA. We report a case of a 16-year-old male patient who was diagnosed as Crohn's disease with involvement of terminal ileum and colon; he experienced clinical and endoscopic remission of Crohn's disease following improvement of AZA induced life-threatening myelosuppression and pancreatitis. (*J Med Life Sci* 2014;11(2):169-172)

Key Words : Crohn's disease, Azathioprine, Myelosuppression

서론

최근 서구화된 식생활, 위생 상태의 개선 등으로 인해 아직 원인이 밝혀지지 않은 대표적인 염증성 장질환인 크론병이 국내에서 빠르게 증가하고 있다¹⁾. 크론병의 치료에는 5-aminosalicylate 제제, 스테로이드, 면역억제제, 생물학적 제제 등이 사용되는데 이 중 대표적인 면역억제제인 아자치오프린은 크론병의 관해를 유도하고 유지하는데 널리 이용되고 있다²⁾. 최근 국내에서도 크론병 환자의 급격한 증가와 더불어 아자치오프린의 사용 빈도가 늘어나고 있는데 이 약제로 인해 다양하고 심각한 부작용이 발생할 수 있어 투여 시 주의가 필요하다. 아자치오프린으로 인해 발생하는 부작용은 크게 용량 비의존적인 과민 반응과 용량에 의존적인 비과민 반응으로 나뉘는데 오심, 구토, 설사, 췌장염, 피부 발진 등은 아자치오프린 투여 후 1~4주 내에 주로 발생하는 과민 반응이고 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 감염, 악성종양 등은 어떤 시기에도 발생할 수 있는 비과민 반응이다^{3,4)}. 이 중 가장 중요한 부작용은 골수 억제에 의한 백혈구 감소증인데 우리나라는 서양에 비해 발생 빈도가 높아 발생율이 30%대에 이른다³⁾. 저자들은 크론병으로 진단되어 아자치오프린을 투여하기 시작한

후 약 4주가 지나서 심한 골수 억제와 췌장염이 발생하였고 이로 부터 완전히 회복된 후 임상적, 내시경적으로 관해된 16세 남자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

16세 남자가 3개월간 15kg의 체중 감소, 우하부의 복통, 간헐적인 혈변으로 내원하여 대장내시경을 시행한 결과 말단 회장 및 상행결장부터 횡행결장까지의 대장에 크론병에 합당한 다발성 궤양들이 관찰(Fig. 1)되었고 복부전산화단층촬영에서는 말단 회장과 간만곡부 근처의 대장에 조영 증강을 동반한 장벽 두께의 증가가 관찰(Fig. 2)되었다. 말초혈액검사서 백혈구 9,300/ μ l (호중구 69.5%), 혈색소 14.5 g/dL, 혈소판 360,000/ μ l, 알부민 4.0 g/dL, CRP 3.41 mg/dL, ESR 27 mm/hr였고 ASCA IgG 양성, ASCA IgA 음성, ANCA 음성이었다. 크론병 진단 하에 메살라진 1500 mg, 아자치오프린 50 mg을 투여하기 시작하였고 2주 후 혈액검사서 백혈구 6,000/ μ l (호중구 76.8%), 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판 288,000/ μ l를 확인한 후 메살라진 3000 mg, 아자치오프린 75 mg으로 증량하였으나 투여 3주째 탈모가 발생하여 아자치오프린을 중단하였다.

아자치오프린 투여를 시작한 후 4주째 환자는 복부 전반에 발생한 심한 복통과 열(~38.7도)로 응급실을 통해 입원하였다. 신체 검사에서는 상복부 및 우측 복부에 압통이 동반되었다. 혈액

Correspondence to : Eun Kwang Choi
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, Republic of Korea, 690-767
E-mail : cek@jejunu.ac.kr

이 논문은 2014학년도 제주대학교 학술진흥연구비 지원사업에 의하여 연구되었음

검사에서 백혈구 1,600/ μ (호중구 16.6%), 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 142,000/ μ , CRP 20.05 mg/dL, ESR 120 mm/hr, 아밀라아제 204 IU/L, 리파아제 248 U/L였으며, 복부전산화단층촬영에서는 췌장 주변의 침윤을 동반한 췌장의 부종 소견(Fig. 3)이 보였다. 아자치오프린의 약제 부작용으로 발생한 범혈구 감소증 및 급성 췌장염으로 판단하고 보존적 치료를 계획하던 중 범혈구 감소증이 점차 악화되어 입원 7일째 혈액검사에서 백혈구 0.7/ μ (호중구 0%), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 16,000/ μ 까지 감소하였으며, 아밀라아제와 리파아제는 41 IU/L, 47 U/L까지 회복되었다. 광범위 항생제 및 과립구 집락자극인자(G-CSF)를 투여하면서

경과 관찰하던 중 열, 복통, 범혈구 감소증은 점차 회복되었으며 입원 15일째 백혈구 1,800/ μ (호중구 32.6%), 혈색소 8.3 g/dL, 혈소판 35,000/ μ 까지 호전되어 퇴원하였다.

퇴원 후 1개월째 외래에서 특별한 증상은 없었으며 탈모는 점차 호전되고 있었다. 혈액검사에서 백혈구 6,600/ μ (호중구 52.7%), 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 227,000/ μ , CRP 0.19 mg/dL, ESR 6 mm/hr였다. 퇴원 11개월째 무증상인 상태에서 시행한 대장내시경에서는 다발성 궤양 반흔 소견(Fig. 4)만 보여 크론병의 임상적, 내시경적 관해로 판단하였다. 현재는 약제 투여 없이 20개월째 추적 관찰 중이다.

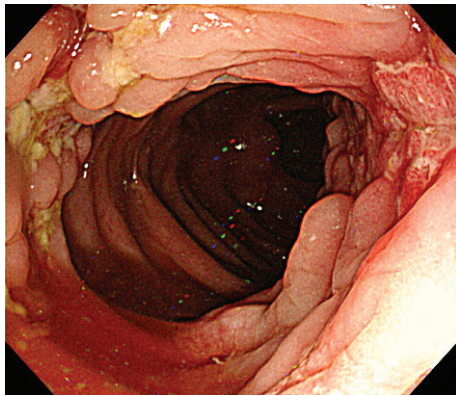


Figure 1. Colonoscopy demonstrated longitudinal ulcers with exudate in the ascending colon.

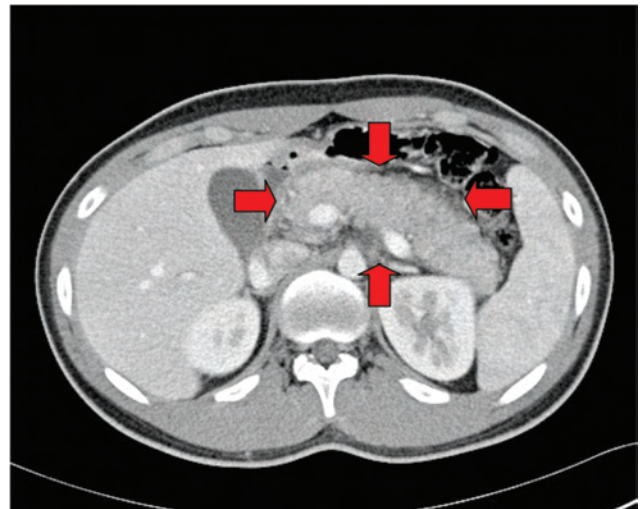


Figure 3. Contrast-enhanced CT scan revealed swelling of pancreas with peripancreatic infiltration (red arrow).

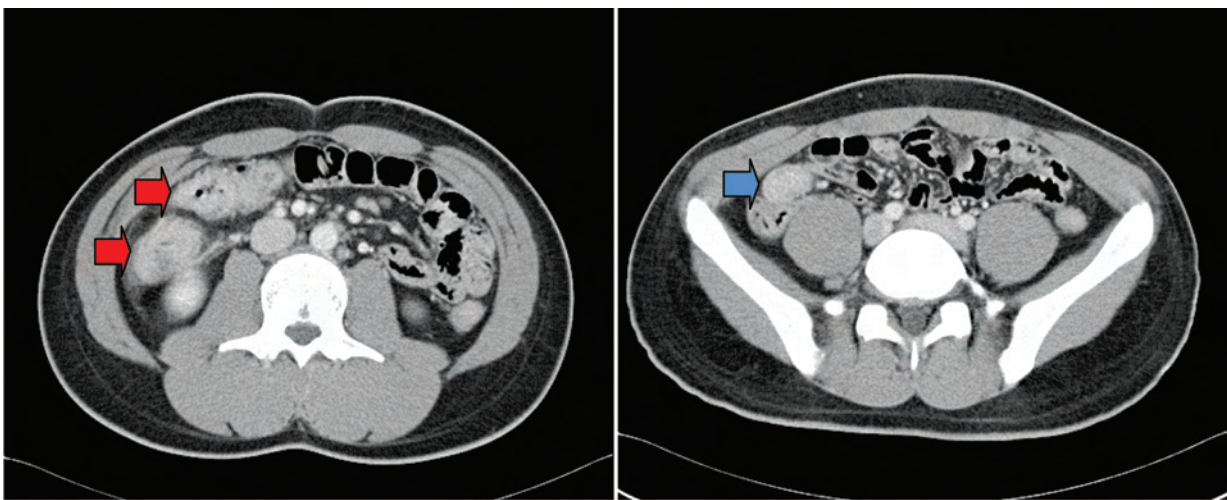


Figure 2. Contrast-enhanced CT scan showed segmental enhancing wall thickening in the (A) ascending colon, transverse colon (red arrow) and (B) terminal ileum (blue arrow).

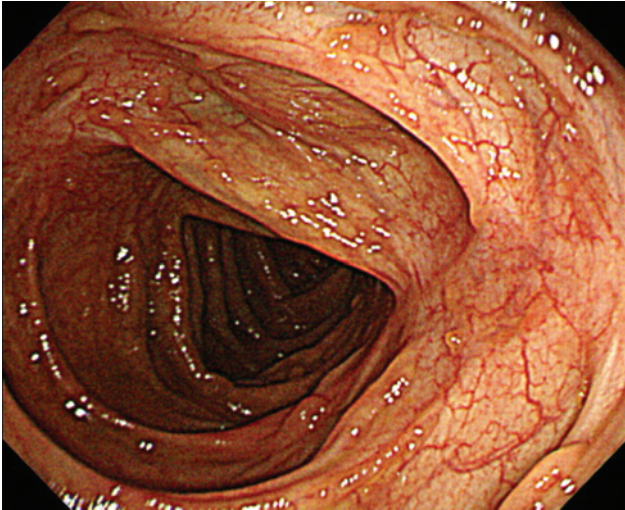


Figure 4. Colonoscopy showed several longitudinal ulcer scars and inflammatory polyps in the ascending colon after recovery from severe myelosuppression.

고 찰

아자치오프린은 퓨린 핵산의 생합성을 방해하여 세포의 증식과 면역을 억제하는 약제로서 1969년 기존의 치료에 호전이 없던 크론병 환자들에게 처음 투여하여 치료에 성공한 후 많은 연구에서 그 효과가 증명되어 현재 크론병의 관해 유도 및 유지에 널리 사용되고 있다^{5,6)}. 서양의 한 대규모 연구에서 아자치오프린의 전반적인 부작용 발생율은 28%, 백혈구 감소증의 발생율은 4.6%이었으며 백혈구 감소증이 발생하는 아자치오프린의 평균 용량은 1.77 mg/kg였다⁷⁾. 면역억제제의 전반적인 부작용 빈도는 서양에 비해 국내에서 58~71%로 더 높다고 알려져 있어 국내 크론병 환자에게 아자치오프린을 투여할 때 더욱 주의가 필요하다^{7,8)}. 면역억제제를 투여하면서 58%의 부작용을 경험했던 국내의 한 대규모 연구에 의하면 골수 억제 부작용은 32%였는데 이중 대부분이 백혈구 감소증이었고 빈혈 및 혈소판 감소증은 각각 4.3%, 1.3%였다. 백혈구 감소증이 발생한 시점의 아자치오프린 평균 용량은 1.46 mg/kg였으며, 50% 이상의 경우에서 투여 1~12개월째에 백혈구 감소증이 발생하였고 투여 1개월 내에 발생한 경우는 12%였다. 발열과 탈모증은 각각 0.8%, 궤양염은 0.5%에서 발생하였다. 본 증례는 심한 범혈구 감소증 및 발열, 궤양염, 탈모증의 부작용이 동시에 발생했던 매우 드문 경우이다.

아자치오프린에 의한 골수 억제는 체내에서 대사산물로 변환하는 과정에 관여하는 thiopurine methyltransferase (TPMT)의 유전자 및 활성도와 관련이 있는데 TPMT 유전자의 돌연변이에 의해 이 효소의 활성도가 감소한 경우 골수 억제에 의한 백혈구 감소증이 더 빈번히 발생할 수 있다고 알려져 있다⁹⁾. 하지만 TPMT 유전자형 및 활성도가 골수 억제를 예측하지 못하며 상관관계가 없다는 보고도 있어 아자치오프린에 의한 골수 억제 부작

용의 위험도를 예측하기 위해 TPMT를 미리 평가해야 하는지에 대해서는 논란이 있다¹⁰⁾. 한편 동양인의 낮은 TPMT 돌연변이 빈도에 비해 아자치오프린에 의한 백혈구 감소증의 빈도가 서양보다 높은 이유에 대해 최근 한국인을 대상으로 한 연구에서 TPMT보다는 NUDT15 유전자의 변이가 아자치오프린에 의한 백혈구 감소증과 밀접하게 관련되어 있음이 알려졌다¹¹⁾. 아자치오프린 투여 후 8주 이내에 발생하는 백혈구 감소증을 예측하는데 NUDT15 유전자 변이의 민감도 및 특이도는 89.4% 및 93.2%로 매우 높았다. 이 연구 결과를 바탕으로 아자치오프린을 사용하기 전 NUDT15 유전자 분석을 통해 더 안전하고 효율적인 크론병 치료가 가능할 것으로 기대된다.

본 증례처럼 아자치오프린으로 인한 심한 골수 억제 부작용을 경험한 후 관해가 유도되고 유지되는 드문 사례가 크론병 및 궤양성 대장염에서 보고된 적이 있다^{12,13)}. 하지만 이런 현상을 설명할만한 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 제시되는 몇 가지 가설로는 첫째, 크론병 등의 염증성 장질환은 자가면역질환의 일환인데 심한 골수 억제 후 면역 체계가 재설정되어 치료가 유도될 수 있을 것이다. 만성백혈병 및 골수이형성증후군에 대해 조혈모세포이식을 시행했던 염증성 장질환 환자들에서 조혈모세포이식 후 염증성 장질환이 호전되었다는 결과는 이 가설을 뒷받침해 주는 것이다¹⁴⁾. 둘째, 과립구 집락자극인자의 투여가 크론병의 호전에 기여할 수 있을 것이다. 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 시행된 과립구 대식세포 집락자극인자(GM-CSF)의 효과와 안정성에 대한 연구에서 GM-CSF로 치료한 후 대부분의 경우 크론병의 활성도가 감소하였고 50% 이상에서는 임상적 관해를 보였다는 결과는 이 주장을 뒷받침하는 것이다¹⁵⁾.

저자들은 크론병으로 진단되어 아자치오프린을 투여한 후 심한 골수 억제, 궤양염, 탈모의 다발성 부작용이 발생하였지만 이로부터 호전된 후 임상적, 내시경적으로 완전히 관해된 드문 증례를 경험하여 보고한다.

참고문헌

- 1) Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(9):1037-42.
- 2) Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):28-62.
- 3) Lee HJ, Yang S-K, Kim K-J, Choe J-W, Yoon SM, Ye BD, et al. The Safety and Efficacy of Azathioprine and 6-Mercaptopurine in the Treatment of Korean Patients with Crohn's Disease. *Intest Res* 2009;7(1):22-31.
- 4) Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*

- Suppl 1998;225:92-9.
- 5) Brooke BN, Hoffmann DC, Swarbrick ET. Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1969;2(7621):612-4.
 - 6) Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43(4):329-39.
 - 7) Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50(4):485-9.
 - 8) Kim JH, Cheon JH, Kim WH. The frequency and the course of the adverse effects of azathioprine/6-mercaptopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:291-97.
 - 9) Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129(9):716-8.
 - 10) Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, Soderkvist P, Strom M, Hjortswang H, et al. Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55(10):1423-31.
 - 11) Yang S-K, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014;46(9):1017-20.
 - 12) Burke DA, Dixon MF, Axon AT. Ulcerative colitis: prolonged remission following azathioprine-induced pancytopenia. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(3):327-30.
 - 13) Choi YS, Suh JP, Song KH, Lee JB, Lee DS, Lee IT, et al. A case of Crohn's disease with improvement after azathioprine-induced pancytopenia. *Case Rep Gastroenterol* 2011;5(2):344-9.
 - 14) Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, Bunjes D, Trenchel R, Beelen DW, et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2003;75(10):1745-7.
 - 15) Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002;360(9344):1478-80.