

ORIGINAL ARTICLE

크론병 환자에서 아자치오프린 용량 적정은 어떻게 할 것인가? 백혈구 정상 하한치와 내약성에 근거한 최대 용량 적정 방법

임창섭¹, 문 원^{1,2}, 박선자¹, 박무인¹, 최정문¹, 유재훈¹, 김종빈¹, 이준식¹

고신대학교 의과대학 내과학교실¹, 의학연구소²

How Should Azathioprine Be Dosed in Crohn's Disease? A Novel Strategy of Maximum Dose-titration Based on the Lower Limit of Leukocyte Count and Tolerability

Chang Sup Lim¹, Won Moon^{1,2}, Seun Ja Park¹, Moo In Park¹, Jeong Moon Choi¹, Jae Hoon Yoo¹, Jong Bin Kim¹ and Jun Sik Lee¹
Department of Internal Medicine¹, Institute for Medical Science², Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: Although general guidelines have suggested weight-based dosing of azathioprine (AZA, 2.5 mg/kg/day) for Crohn's disease (CD), a substantial number of patients develop bone marrow suppression. The aim of this study was to evaluate the maximum dose of AZA not based on weight but titrated according to the lower limit of leukocyte count for maintaining remission in patients with CD.

Methods: Among a total of seventy-eight patients with CD, who had been followed-up at Kosin University Gospel Hospital (Busan, Korea) from 2010 to 2011, those treated with the maximum dose of AZA meeting both drug-tolerability and leukocytes count of more than 4,000/mm³ for steroid-free maintaining remission were enrolled. The titrated maximum AZA dose and its relationship with weight were evaluated.

Results: A total of 42 patients (male, 32 patients; mean age, 31 years) were enrolled. The maximum dose of AZA was 49.1 mg/day. The dose per weight was 0.87 mg/kg/day and negatively correlated with body weight ($\gamma = -0.51$, $p = 0.01$) and BMI ($\gamma = -0.33$, $p = 0.034$). AZA dose per weight in the below 40 years old group was significantly higher than that in the above 40 years old group ($p = 0.039$).

Conclusions: Dose decision of AZA based only on weight could put the patients to inappropriately low or high dose resulting in need of additional therapy or serious side effect, respectively. Therefore, the maximum dose-titration based on the lower limit of leukocyte count and tolerability is a novel and a valuable strategy in deciding the dose of thiopurines. (Korean J Gastroenterol 2013;62:111-116)

Key Words: Azathioprine; Crohn disease; Bone marrow; Leukocyte count

서 론

Azathioprine (AZA)과 6-mercaptopurine (6-MP)은 thio-purine계 약제로 체내에서 핵산의 대사를 방해하여 세포의 증식과 면역을 억제하는 면역억제제의 일종이며,¹ 크론병에서 스테로이드 의존성을 감소시켜 스테로이드의 장기간 사용으

로 인한 부작용을 줄이거나 관해를 효과적으로 유도하고 장기간 유지시키기 위해 사용되고 있다. AZA은 1969년 기존 치료에 효과가 없던 크론병 환자에 사용되어 성공적인 치료효과가 보고된 이후² 여러 연구에서 크론병 치료에 효과적이라고 보고되었다.^{3,4} 크론병에서 AZA/6-MP의 관해 유도 효과에 대한 Cochrane 리뷰에 의하면, 치료군과 위약군에서 치료 성공

Received January 17, 2013. Revised June 28, 2013. Accepted June 28, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 문 원, 602-702, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실, 의학연구소

Correspondence to: Won Moon, Department of Internal Medicine and Institute for Medical Science, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea. Tel: +82-51-990-5205, Fax: +82-51-990-3005, E-mail: moonone70@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

률이 각각 54%와 33%로 유의한 차이를 보였고, 스테로이드 절감 효과는 치료군과 위약군이 각각 65%와 36%, 누공에 대한 효과 역시 치료군이 55%로 위약군의 29%에 비해 우수하였다.⁵

AZA는 크론병 환자에서 사용이 급격히 증가하고 있으나, AZA 사용시에 발생하는 부작용으로 인하여 권장 용량인 2.0-2.5 mg/kg/day에 도달하지 못하거나 충분한 기간을 사용하지 못하는 경우가 빈번히 발생하고 있다.⁶ AZA/6-MP 투여에 따른 부작용은 과민반응과 비과민반응으로 구분할 수 있는데, 용량과 독립적으로 발생하는 과민반응은 사용을 시작하고 나서 1-4주 이내의 빠른 시간에 나타나고 재투여할 경우 훨씬 심하고 빠른 시간에 부작용이 나타나므로 대부분의 경우 약제를 계속 사용하지 못하게 된다. 가장 흔한 과민반응은 체장염, 발열, 관절통, 피부 발진, 복통, 설사, 간염 등이다. 과민반응의 특이성 때문에 심각한 부작용을 미리 예측하는 것이 불가능하다. 반면에 비과민반응은 용량 의존적이며 투약 중 어느 시기에도 발생하고 용량을 줄이거나 투여를 중지하면 사라진다. 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 감염, 그리고 악성 종양이 이에 해당된다.⁷ AZA/6-MP에 의한 부작용의 빈도는 10-39%로 비교적 높지만 심각한 부작용은 흔하지 않다.^{4,8} 임상에서 가장 문제가 되는 백혈구 감소증의 빈도는 국외 연구에서는 최대 11-20%에 이른다는 보고도 있으나,^{9,10} 백혈구수 $3,000/\text{mm}^3$ 이하를 백혈구 감소증으로 정의하였을 때의 빈도는 2-5% 정도이다.^{8,11} 그러나 우리나라에서는 백혈구 감소증의 빈도가 외국에 비하여 훨씬 높아서 19-31%에 달한다.^{6,12}

면역억제제 투여방법에 대한 구체적인 지침은 없으나, 초기에 저용량으로 시작하고 1-2주 간격으로 증량하여 치료용량에 도달하는 방식을 선호하기도 하고 처음부터 치료용량으로 시작하는 것이 바람직하다는 의견도 있다.⁶ 최근 국내의 한 후향적 연구에서 점진적 증량 방식이 골수억제 부작용을 줄여준다는 보고가 있었다.¹³

AZA 최대적정 용량을 심각한 부작용 없이 사용할 수 있다면 치료효과도 향상될 뿐만 아니라 생물학적 제제와 같은 추가적인 치료의 필요성도 줄어들 것이다. 본 교실에서는 크론병 환자에게 AZA를 사용할 때 체중에 근거하지 않고 백혈구의 정상 하한치 및 환자의 내약성에 근거하여 용량을 적정해 왔다. 이번 연구의 목적은 이러한 임상경험들을 정리하여, 관해 유지 중인 크론병 환자들에 대해 체중이 아닌 백혈구의 정상 하한치에 근거해 적절한 AZA의 최대용량을 알아보고, 적정된 최대 AZA 용량과 임상요소들과의 관계에 대해 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

고신대학교 복음병원에서 크론병으로 진단받은 후 2010년 1월부터 2011년 12월까지 추적 관찰하던 환자들 중 정해진 한 명의 임상의로 의해 일관된 방법으로 AZA를 조절하면서 관해 유지 중에 있는 42명의 환자를 대상으로 하였다. 크론병은 임상 양상 및 내시경, 병리학, 방사선 소견을 종합하여 진단하였고 스테로이드로 관해 유도 중인 환자는 이번 연구에서 제외되었다. 이번 연구는 후향적 분석 연구로 진행되었고 고신대학교 복음병원 임상시험 및 의학연구 윤리심사위원회의 심의를 통과하였다(KUGH IRB No. 13-064).

2. 방법

1) AZA 용량

5-Aminosalicylic acid (5-ASA)는 통상 용량을 투여하였다. AZA 1개의 용량은 50 mg이다. AZA의 초기 용량은 40세 이상에서는 12.5 mg이었고 40세 미만에서는 25 mg이었다. 첫 25 mg 복용 후 1-2일 동안 오심, 구토, 권태감이나 피로감 및 식욕부진이 동반되면 다음 날부터는 12.5 mg으로 감량하여 시작하였다. AZA 복용을 시작하고 추적검사는 첫 8주 동안은 2주 간격으로, 그 후로는 적정 용량에 도달할 때까지 4주 간격으로 백혈구 수치를 모니터링하면서 외래에서 AZA 용량을 조절하였다. 하지만, 8주 이후에도 이전 검사와 비교해 백혈구 수치의 감소 또는 증가 폭이 $2,000/\text{mm}^3$ 이상이거나 급격하다고 임상이가 판단한 경우에는 2주 간격을 유지하였다. 매 검사에서 백혈구 수치가 $4,000-5,000/\text{mm}^3$ 범위로까지 감소하지 않으면 AZA 용량을 증량하였다. 백혈구 수치의 감소 또는 증가 폭이 $2,000/\text{mm}^3$ 이상이거나 급격하다고 임상이가 판단한 경우에는 12.5 mg 단위로 조절하였고, 그 외에는 25 mg 단위로 조절하였다. 백혈구 수치가 $4,000/\text{mm}^3$ 미만으로 감소한 경우에는 AZA를 중지하면서 2주 간격으로 백혈구 수치를 모니터링하고, $4,000/\text{mm}^3$ 이상으로 수치가 증가하면 기존 용량에서 25%를 감량하여 다시 조절을 시작하였다. 하지만, $4,000/\text{mm}^3$ 미만으로 감소한 경우라도 이미 도달한 적정 용량 AZA를 복용하고 있으면서 백혈구 수치가 $4,000-5,000/\text{mm}^3$ 을 유지하는 환자에서 백혈구 수치의 감소 폭이 $1,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우나 임상이가 일시적인 수치 변동인 것으로 판단한 경우에는 AZA 용량을 유지하였고 2주 후에도 $4,000/\text{mm}^3$ 이상으로 증가되지 않으면 마찬가지로 기존 용량에서 25%를 감량하였다. 또한 백혈구 수치뿐만 아니라 심한 식욕부진 및 오심과 구토로 인해 정상 식사가 불가능하여 최근 1개월 간 5% 이상의 의미있는 체중감소가 있는 경우, 심한 권태감이나 피로감으로 정상적인 일상생활과 직장

생활이 불가능하다고 환자가 호소하는 경우에도 용량을 25% 이상 감량하였다. 즉, 최종적으로 임상가가 판단하여 약물의 부작용 증상이 약물 용량을 최대로 증량하는 것보다 의미있게 크다고 판단되는 경우에는 용량을 25% 이상 감량하였다. 하지만, 이보다 경미한 약물에 의한 부작용 증상이 있으면서 복통과 설사 등 크론병 활성도에 의한 증상이 여전히 남아 있고 약물에 의하지 않은 의미있는 체중감소가 있는 경우에는 백혈구 수치에 맞춰서 약물을 적극적으로 증량하였다.

2) 외래 추적 진료 및 혈액 검사

AZA/6-MP 투약 전 및 외래 방문에 맞추어 일반혈액검사를 시행하였다. 일반적으로 처음 AZA를 사용하는 경우 첫 1달 간은 2주 간격으로 외래 방문하여 진찰 및 혈액검사를 시행하였고, 검사 결과에 특이사항이 없으면 이후 3-4개월 동안은 1개월 간격으로, 그 이후로는 2개월 간격으로 추적진료 및 혈액검사를 시행하였다. 혈액검사는 일반혈액검사, 고감도 CRP, amylase/lipase, AST/ALT 등에 대해 시행하였다.

3) AZA/6-MP 이상 반응 기준

골수 억제에 대한 기준은 백혈구는 $3,000/\text{mm}^3$ 미만, 혈소판 $100,000/\text{mm}^3$ 미만으로 정의하였고, 간염과 췌장염은 각각 AST, ALT와 amylase, lipase가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우로 정의하였다.

4) 통계 분석

통계는 평균과 표준편차, 빈도 및 백분율을 기술하였다. 변수 사이의 관계를 조사하는 데는 Pearson 상관계수 방법을 사용하였고, 그룹들 간의 차이는 unpaired Student's t-test 방법으로 평가하였다. 통계방법으로는 PASW Statistics version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 환자들의 특성

총 42명의 환자가 이번 연구에 포함되었고 그 중 32명이 남자(76.2%)였다. 환자들의 평균 나이는 31세(표준편차, ± 12.7 세; 범위, 16-71세)였고 평균 유병기간은 63.1개월(± 61.2 개월; 4-156개월)이었으며 평균 체질량지수는 20.8 kg/m^2 ($\pm 2.79 \text{ kg/m}^2$; 14.47-28.40 kg/m^2)였다. 평균 Crohn's disease activity index는 72.1 점(± 45.5 점; 10-191점)이었고 38명(90.5%)의 환자가 관해 상태였다. 회장-대장 타입의 병변이 34예(81%)로 가장 많았고 다음으로 대장 타입의 병변이 7예(16.7%)였다. 42명의 환자 중 동반질환이 있는 환자는 4명(9.5%)이었는데, 만성 C형간염이 2명, 갑상선 기능 저하증이 1명이었고 만성 B형간염과 만성 신부전이 동반된 환자가 1명이었다. 42명의 환자들 중 38명(90.5%)의 환자가 5-ASA를

동시에 사용하고 있었다.

2. AZA 치료 중 경과

환자들의 AZA 사용기간은 평균 18.12개월(표준편차, ± 6.80 개월; 범위, 4-24개월)이었고 관해 기간은 평균 16.61개월(± 7.67 개월; 3-24개월)이었다. AZA로 치료하면서 관해를 유지하던 중 악화를 보였던 환자는 없었다. AZA 사용 중 총 7명(16.7%)의 환자에서 11예의 부작용이 관찰되었는데, 7예가 백혈구 감소증($3,000/\text{mm}^3$ 미만)이었고 3예에서 간염이 있었으며 1예는 혈소판 감소증이였다. 백혈구 감소증에 대한 치료로 5예에서 AZA를 일시 중단하였고 1예에서는 AZA 용량을 감량했으며, 1예에서 AZA 용량 유지하면서 경과를 관찰하였는데 이를 통해 7예 모두 백혈구 감소증에서 회복될 수 있었다. 간염의 경우 3예 모두 AZA를 사용하면서 동시에 간장약을 투여하였고 혈소판 감소증의 경우 AZA 일시 중단을 통해 혈소판 수치가 정상으로 회복되어 AZA 치료를 지속할 수 있었다. 그 외에 3명의 환자들이 전신 쇠약과 식욕 저하를 호소하였고 이러한 증상은 AZA 용량 감량 후 모두 소실되어

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients

Characteristic	Value (n=42)
Sex, male	32 (76.2)
Age (yr)	31.1 \pm 12.7
Disease duration (mo)	63.1 \pm 61.2
Diagnostic time lag (mo)	15.3 \pm 21.5
Body mass index (kg/m^2)	20.8 \pm 2.79
Crohn's disease activity index	72.1 \pm 45.5
Remission	38 (90.5)
Mild	4 (9.5)
Moderate	0 (0)
Severe	0 (0)
Involvement location	
Ileal	1 (2.4)
Colonic	7 (16.7)
Ileocolonic	34 (80.9)
Isolated upper	0 (0)
Behavior	
Nonstricturing/nonpenetrating	22 (52.4)
Stricture	18 (42.9)
Fistularization	2 (4.8)
Perianal lesion	15 (35.7)
Hemoglobin (g/dL)	13.2 (1.7)
White blood cells ($/\text{mm}^3$)	5,269.1 \pm 1,537.0
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	264.1 \pm 75.0
C-reactive protein (mg/L)	0.34 \pm 0.37
Serum albumin (g/dL)	4.33 \pm 0.44
Total bilirubin (mg/dL)	0.86 \pm 0.34
ALT (U/L)	19.8 \pm 19.2
Lipase (U/L)	39.8 \pm 12.6

Values are presented as mean \pm SD or n (%).

Table 2. Correlation between Physical Measurements and Azathioprine Dose

	Pearson's correlation (γ)	p-value
Azathioprine dose/body weight versus weight	-0.51	0.010
Azathioprine dose/weight versus body mass index	-0.33	0.034

Table 3. Comparison of Azathioprine Dose according to Clinical Factors

Clinical factors	Azathioprine dose/body weight (mg/kg/day)	p-value
Diagnostic time lag (yr)		0.067
< 2 (n=35)	0.80 (0.51)	
≥ 2 (n=7)	1.21 (0.67)	
Stricture		0.060
Yes (n=24)	0.73 (0.28)	
No (n=18)	1.05 (0.75)	
Perianal lesion		0.658
Yes (n=15)	0.82 (0.37)	
No (n=27)	0.90 (0.63)	
Age (yr)		0.039
< 40 (n=30)	0.98 (0.60)	
≥ 40 (n=12)	0.59 (0.24)	

Values are presented as mean (SD).

AZA 복용을 지속할 수 있었다. AZA를 사용하면서 관해 유지 중인 환자들의 평균 백혈구 수치는 $5,269/\text{mm}^3$ (표준편차, $\pm 1,537/\text{mm}^3$; 범위, $3,500-7,100/\text{mm}^3$)였고, 평균 혈소판 수치는 $264.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\pm 75 \times 10^3/\text{mm}^3$; $153 \times 10^3-447 \times 10^3/\text{mm}^3$)였다. 평균 ALT 수치는 19.8 U/L (± 19.2 U/L; 5-49 U/L)였고 평균 lipase 수치는 39.8 U/L (± 12.6 U/L; 12-70 U/L)였다(Table 1).

3. 임상 요소들과 AZA 용량과의 관계

내약성과 $4,000/\text{mm}^3$ 이상의 백혈구 수치를 동시에 만족시키면서 스테로이드 없이 관해를 유지하는 AZA 최대용량은 49.1 mg/day (범위, 12.5-150.0 mg/day)였고 체중 1 kg당 용량은 0.87 mg/kg/day (0.17-3.06 mg/kg/day)였다. 환자들의 신체 치수와 AZA 용량과의 상관관계를 분석해 보았을 때 체중당 AZA 용량은 체중($\gamma = -0.51$, $p = 0.01$) 및 체질량지수($\gamma = -0.33$, $p = 0.034$)와 음의 상관관계가 있었다(Table 2). 또한 임상 요소들에 따른 AZA 용량을 비교해 보았을 때, 진단 지연이 2년 이상인 군과 2년 이하인 군에서는 의미있는 체중당 AZA 용량의 차이가 없었다. 그리고 협착이 있는 군과 없는 군, 항문 주위 병변이 있는 군과 없는 군에서도 의미있는 체중당 AZA 용량의 차이가 없었다. 하지만 40세 이하 군에서의 체중당 AZA의 용량은 40세

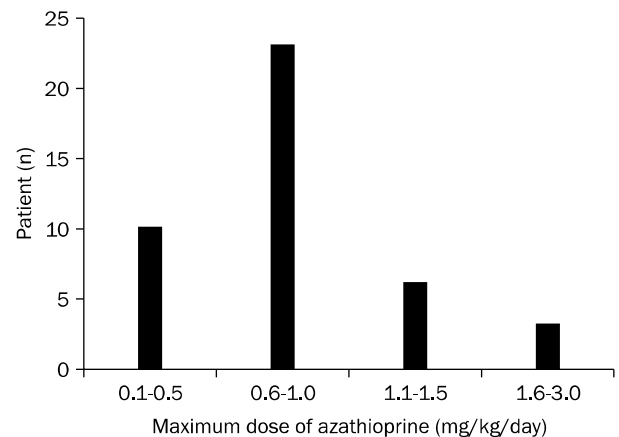


Fig. 1. Distribution of maximal dose of azathioprine. The number of patients according to the azathioprine dose/body weight/day were 10 (23.8%) in 0.1-0.5 mg/kg/day group, 23 (54.8%) in 0.6-1.0 mg/kg/day group, 6 (14.3%) in 1.1-1.5 mg/kg/day group, and 3 (7.2%) in 1.6-3.0 mg/kg/day group.

이상 군에서보다 의미있게 많았다($p = 0.039$) (Table 3). 하루에 체중당 0.1-0.5 mg의 AZA를 사용하는 환자는 10명(23.8%)이었고, 0.6-1.0 mg의 AZA를 사용하는 환자는 23명(54.8%), 1.1-1.5 mg를 사용하는 환자는 6명(14.3%)이었으며, 1.6-3.0 mg의 AZA를 사용하는 환자는 3명(7.2%)이었다(Fig. 1).

고 찰

크론병은 구강에서 항문까지 위장관 전체를 침범할 수 있는 만성 난치성 염증성 장질환이다. 크론병의 발병에는 유전적 요인과 환경적 요인, 면역학적 요인, 음식물, 감염, 정신적 요인 등이 복합적으로 작용하는 것으로 추정되나, 아직 그 병인은 명확하지 않다. 이 중 면역학적 요인에 대한 연구가 가장 활발히 진행되고 있는데, 장점막에의 면역세포의 침윤 및 염증 반응의 대사 산물이 크론병의 원인일 가능성을 보이면서,¹⁴ 크론병의 관해 유도 및 유지를 위하여 점차 AZA, 6-MP 등의 면역억제제의 사용이 증가하고 있다. 이번 연구는 이렇게 사용이 증가되고 있는 AZA의 최대용량을 기존의 체중에 근거한 방법이 아닌 환자의 내약성과 백혈구 하한치에 근거한 방법으로 적정하여 관해를 유지하고 있는 환자들의 AZA 용량과 임상 요소들과의 관계를 조사하였다. 실제로 이러한 방법으로 치료하였을 때 내약성과 $4,000/\text{mm}^3$ 이상의 백혈구 수치를 동시에 만족시키면서 스테로이드 없이 관해를 유지하는 AZA 최대용량은 평균 49.1 mg/day였고, 체중당 용량은 평균 0.87 mg/kg/day였다.

실제 임상에서 AZA는 하루 2.0-2.5 mg/kg이 권장 용량이다. 메타분석에 의하면 활동성 크론병에서 6-MP/AZA의 반응률(호전과 관해)은 약 54%, 관해가 유도된 이후 유지율은

67% 정도이며 궤양성 대장염에서의 효능도 비슷하였다. Kim 등⁶은 이러한 분석 결과는 활동성인 염증성 장질환 환자의 약 반 수와 관해 상태인 환자의 약 1/3은 치료에 실패한다는 것을 의미하며, 부작용에 의한 중단과 더불어 충분한 용량을 충분한 기간 동안 사용하지 않는 것이 가장 흔한 치료 실패의 원인이므로 효능을 극대화하기 위해서는 개개의 환자에게 적절한 용량을 찾아내는 것이 중요하다고 하였다.

Lichtenstein¹⁵은 저용량의 AZA으로 시작하여 목표용량에 도달하도록 하는 방법이 안전성과 내약성 면에서 이점이 있다고 하면서, 6-thioguanine nucleotide (6-TGN)의 측정, thiopurine methyl transferase (TPMT) genotype 또는 TPMT 효소 활성도 측정이 일부에서 도움이 될 수 있으나 여전히 백혈구 수치에 따라서 AZA 용량을 조정하는 것이 중요한 표준적 방법이라고 주장하였다. Andoh 등¹⁶은 백혈구 수치와 6-TGN 농도 간에 의미있는 상관 관계가 있고 백혈구 수치는 관해 환자나 6-TGN 농도가 $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ 적혈구 이상인 환자에서 의미있게 낮다고 보고하였다. 이러한 현상들은 이전의 보고들과 일치한다.^{17,18}

이상에서와 같이 여러 연구들에서 백혈구 수치가 AZA 용량 적정에 중요한 요소임이 밝혀져 왔으나 이전에 사용되던 백혈구 감소증을 유발시키는 방법은 감염의 위험성을 증가시켜 환자를 위험에 처하게 할 수 있다. 그러나 이번 연구에서는 백혈구의 정상 하한치를 목표로 적정하였기에 이러한 백혈구 감소증으로 인해 유발될 수 있는 심각한 부작용의 위험을 최소화하면서 AZA를 사용할 수 있었다. 또한 AZA 용량 적정에 있어 검사실 결과뿐만 아니라 환자의 전신상태, 체중변화, 식이 정도, 복통, 배변 및 대변상태, 약에 대한 순응도 등의 임상요소들을 충분히 고려하여 AZA 용량을 적정하였기에 AZA 부작용으로 인한 약제 중단을 최소화하면서 충분한 용량을 충분한 기간 동안 사용할 수 있었다.

서구의 연구들에 따르면 염증성 장질환 치료에 효과적인 AZA 용량은 $2.0\text{--}3.0 \text{ mg/kg/day}$ 이고 6-MP 용량은 1.5 mg/kg/day 라고 보고하였고,^{19,20} 일본의 연구들은 그보다 더 적은 용량(AZA, 1.0 mg/kg/day ; 6-MP, 0.6 mg/kg/day)이 일반적으로 사용된다고 보고하였다.^{21,22} Hibi 등²²은 저용량 AZA를 사용하는 이유가 단순히 독성을 피하고자 하는 것이 아니라 일본 염증성 장질환 환자에서 임상적으로 증명된 효과 때문이라고 하였다. 이번 연구에서도 일본의 보고와 유사하게 효과적으로 관해를 유지하는 AZA 최대용량은 0.87 mg/kg/day ($0.17\text{--}3.06 \text{ mg/kg/day}$)로 서구의 AZA 최대용량에 비해 적었다. 또한 AZA 용량과 신체 치수들과의 상관분석에서 체중당 AZA 용량은 체중 및 체질량지수와 의미있는 음의 상관관계를 보였다. 따라서 AZA를 백혈구 정상 하한치에 근거해 적정하는 방법은 체중 및 체질량지수가 서구 환자들에 비해 적은

아시아 환자들에게 더욱 유용한 방법이라 할 수 있겠다.

이번 연구에서 AZA 용량을 임상요소들에 따라 비교해 보았을 때 진단 지연 기간, 협착 유무, 항문 질환 유무에 따른 AZA 용량의 차이는 없었다. 하지만 나이에 따른 AZA 용량은 의미있는 차이가 있었는데 40세 이하 군에서의 체중당 AZA의 용량이 40세 이상 군에서보다 의미있게 많았다. 이것은 아마도 젊은 환자들에 비해 나이드 환자들은 일반적으로 약한 면역 반응을 보이기 때문일 것으로 생각된다. 여러 보고들에 의하면 젊은 나이는 관해 유도 후에 6-MP로 유지되던 환자나 휴지기에서 치료 없이 지내는 크론병 환자에서의 높은 재발률과 연관이 있다고 하였는데,^{23,24} 그 이유는 장관 내 항원에 대한 비정상적인 면역반응이 염증성 장질환의 촉진하는 주요 인자일 수 있다는 것이고, 나이드 환자들은 일반적으로 약한 면역 반응을 가지기 때문에 젊은 환자들에 비해 다른 자연사와 재발 성향을 보일 수 있다고 하였다.²⁵⁻²⁷

이 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 비록 경험이 많은 한 명의 임상 의사에 의해 진행되었으나 후향적 연구였다는 점이다. 둘째로 대상수가 상대적으로 적었다는 점으로, 이번 연구의 결과들을 확증하기 위해서는 추가적인 대규모 전향적 연구들이 필요하다. 마지막으로 이번 연구에서는 약제 복용 여부 확인과 thiopurine 치료 레벨을 관찰하기 위해 서구에서 종종 사용하고 있는 6-TGN 농도 측정을 시행하지 않았다. 하지만 국내 크론병 환자를 대상으로 한 AZA의 약물 이상반응 및 투약방법에 관한 연구가 적고, 실제 임상에서 환자 및 의료진에게 추가적인 부담 없이 손쉽게 적용할 수 있는 새로운 AZA의 적정방법을 제시하였다는 점에서 의의가 있다.

결론으로 AZA의 용량을 체중에만 근거하여 결정하는 것은 저용량 또는 고용량의 AZA 용량을 초래하여, 결과적으로 부가적인 치료를 필요로 하거나 심각한 부작용을 일으킬 수도 있다. 따라서, 백혈구의 정상 하한치와 내약성에 근거한 AZA 최대용량 적정 방법은 부작용을 최소화하면서 충분한 용량의 AZA를 충분한 기간 동안 사용하여 효능을 극대화할 수 있도록 개개의 환자에게 적절한 용량을 찾아내기 위한 새롭고 가치있는 방법이다.

요 약

목적: 일반적으로 크론병 치료에 있어 체중에 근거한 azathioprine (AZA) 사용(2.5 mg/kg/day)이 권고되고 있지만 많은 환자들에서 골수억제 부작용이 나타나고 있다. 이 연구에서는 크론병 환자에서 관해 유지를 위한 AZA의 최대용량을 체중에 근거하지 않고 백혈구의 정상 하한치에 근거해 적정하는 방법에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법: 고신대학교 복음병원에서 크론병으로 진단받은

후 2010년에서 2011년까지 고신대학교 복음병원에서 추적 관찰하던 78명의 크론병 환자들 중 내약성과 4,000/mm³ 이상의 백혈구 수치를 동시에 만족시키면서 스테로이드 없이 관해를 유지하는 AZA 최대용량을 사용하는 환자들을 연구에 포함시켰다. 적정된 최대용량의 AZA 용량과 체중과의 관계에 대해 살펴보았다.

결과: 총 42명의 환자가 연구에 포함되었으며, 그 중 32명이 남자였고 평균 나이는 31세였다. 내약성과 4,000/mm³ 이상의 백혈구 수치를 동시에 만족시키면서 스테로이드 없이 관해를 유지하는 AZA 최대용량은 49.1 mg/day였다. 체중당 용량은 0.87 mg/kg/day였고, 체중당 AZA 용량은 체중($\gamma = -0.51$, $p = 0.01$), 체질량지수($\gamma = -0.33$, $p = 0.034$)와 음의 상관관계가 있었다. 40세 이하 군에서의 체중당 AZA의 용량은 40세 이상 군에서보다 의미있게 많았다($p = 0.039$).

결론: AZA의 용량을 체중에만 근거하여 결정하는 것은 저용량 또는 고용량의 AZA 용량을 초래하여, 결과적으로 부가적인 치료를 필요로 하거나 심각한 부작용을 일으킬 수도 있다. 따라서, 백혈구의 정상 하한치와 내약성에 근거한 최대용량 적정 방법은 AZA 용량 결정에 있어 새롭고 가치있는 방법이다.

색인단어: 아자치오프린; 크론병; 골수; 백혈구 수

REFERENCES

- Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329-339.
- Brooke BN, Hoffmann DC, Swarbrick ET. Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1969;2:612-614.
- 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.
- 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.
- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000545.
- Kim WH, Cho JH, Kim TI. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine in inflammatory bowel diseases. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:423-437.
- Su C, Lichtenstein GR. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:209-234.
- Present DH, Meltzer 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.
- Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:527-535.
- Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1125-1130.
- Fraser AG, Orchard T, Jewell DP. Side effects of azathioprine treatment given for inflammatory bowel disease: a 30 year audit. *Gastroenterology* 2000;118:A4:201.
- Lee HJ, Yang SK, Kim KJ, et al. The safety and efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of Korean patients with crohn's disease. *Intest Res* 2009;7:22-31.
- Hyun KH, Lee SH, Shin JM, et al. Frequency of bone marrow toxicity by using pattern of azathioprine in inflammatory bowel disease patients. *Intest Res* 2012;10:244-250.
- McLeod HL, Pritchard SC, Githang'a J, et al. Ethnic differences in thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: evidence for allele specificity in Caucasian and Kenyan individuals. *Pharmacogenetics* 1999;9:773-776.
- Lichtenstein GR. Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2004;127:1558-1564.
- Andoh A, Tsujikawa T, Ban H, et al. Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1373-1377.
- Goldenberg BA, Rawsthorne P, Bernstein CN. The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1744-1748.
- Gupta P, Gokhale R, Kirschner BS. 6-mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:450-454.
- Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130: 1047-1053.
- Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001;48:591-592.
- Hibi T, Naganuma M, Kitahara T, Kinjo 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.
- Hibi T, Inoue N, Ogata H, Naganuma M. Introduction and overview: recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2003;38(Suppl 15):36-42.
- Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3254-3257.
- Sahmoud T, Hocht-Boes G, Modigliani R, et al. Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1995;37:811-818.
- Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3:521-533.
- Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005;307:1920-1925.
- Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, et al. The immune system in the elderly: II. Specific cellular immunity. *Immunol Res* 1999;20:109-115.