

REVIEW ARTICLE

염증성 장 질환 환자에서 면역조절제와 생물학적 제제 사용이 암 발생에 미치는 영향

김지현^{1,2}, 김지원^{1,2}

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 내과²

Effect of Immunomodulators and Biologic Agents on Malignancy in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Jee Hyun Kim^{1,2} and Ji Won Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center², Seoul, Korea

Immunosuppressive agents and biological agents are widely used for therapy in patients with inflammatory bowel disease (IBD). However, these therapies may be associated with an increased risk of malignancy. There is evidence that exposure of the therapeutic agents such as thiopurine and anti-tumor necrosis factor for IBD is associated with an increased risk of lymphoproliferative disorders, skin cancers, or uterine cervical cancers. This article reviews the malignancies associated with the use of immunosuppressive agents and biological agents in IBD. (*Korean J Gastroenterol* 2017;70:162-168)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Malignancy; Azathioprine; 6-Mercaptopurine; Tumor necrosis factor- α

서론

크론병과 궤양성 대장염으로 대표되는 염증성 장 질환은 재발과 호전을 반복하며 위장관에 염증을 일으키는 만성 질환이다. 염증성 장 질환의 발병 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 면역 요인과 함께 유전적 요인, 환경 요인, 장내 미생물 요인이 복합적으로 작용할 것으로 여겨지고 있다. 북미와 서유럽 등 일찍이 산업화가 이루어진 곳에 유병률이 높았으나 최근 우리나라를 포함한 아시아 지역에서도 그 발병률과 유병률이 지속적으로 증가하고 있어 이에 대한 관심이 나날이 높아지고 있다.¹

염증성 장 질환은 오랜 기간 동안 만성적인 장관의 염증으로 인하여 장기적으로 환자 삶의 질을 떨어뜨리고, 장협착,

누공, 농양, 대장암과 같은 합병증이 발생하게 되는데, 염증성 장 질환의 치료 목표는 점막 치유를 달성하여 이러한 질병 경과를 줄이는 것이다. 면역조절제(thiopurine, methotrexate)와 생물학적 제제(anti-tumor necrosis factor [TNF] agent)는 효과적인 염증성 장 질환의 치료제이지만, 종양 발생의 위험을 증가시킬 수 있다는 우려가 있다. 이전 연구를 통해 염증성 장 질환에서 thiopurine 사용은 림프세포증식 질환, 피부암 등의 위험을 높일 수 있는 것으로 알려져 있지만,^{2,3} 생물학적 제제 사용과 암 발생에 대한 대규모 연구는 많지 않다. 최근 면역억제제와 생물학적 제제에 대한 임상 경험이 축적되면서 염증성 장 질환에서 이들 치료와 관련된 암에 대한 연구들이 발표되고 있다.

이에 본 종설에서는 염증성 장 질환에서 면역억제제, 생물

Received September 6, 2017. Revised September 25, 2017. Accepted October 17, 2017.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김지원, 07061, 서울시 동작구 보라매로 5길 20, 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 소화기내과

Correspondence to: Ji Won Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea. Tel: + 82-2-870-2221, Fax: + 82-2-870-3863, E-mail: kjwjor@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

학적 제제 사용과 연관된 암 발생에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. 대장암

염증성 장 질환의 유병기간이 길어지고 광범위한 대장침범이 있는 경우 대장암의 발생 위험이 높아지는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁶ 2001년 Eaden 등이 발표한 116개 논문의 메타 분석에서 궤양성 대장염의 경우 대장암의 연간 발생률이 0.3%, 누적 발생률이 질병 이환기간 10년에 1.6%, 20년에 8.3%, 30년에 18.4%였으나,⁴ 2006년 영국의 전향적 감시프로그램 자료에서는 누적 발생률이 20년에 2.5%, 30년에 7.6%, 40년에 10.8%로 낮아졌다.⁵ 대규모 코호트 연구결과에 따르면 염증성 장 질환 환자에서 대장암의 표준화 발생비(standardized incidence ratio, SIR)는 1990년 5.7배에서 2000년 이후의 연구에서는 2.3-2.7배로 과거 보고에 비해 상대적으로 발생 위험이 낮았다.⁷⁻⁹ 심지어 미국 Olmsted count 지역에서 시행한 코호트 연구는 궤양성 대장염 환자에서 일반 인구집단과 비교하여 대장암의 발생률이 높지 않다는 결과를 보고하기도 하였으나,¹⁰ 최근의 메타 분석에 의하면 궤양성 대장염 환자에서는 대장암 발생 위험이 일반 인구에 비해 약 2.4배 높았다.¹¹ 이렇게 과거에 비해 대장암 발생 위험이 줄어드는 이유로는 초기 연구에서의 선택 비뮌, 향상된 염증 조절 약물효과, 적절한 시기에 시행된 대장 절제술, 감시 프로그램 도입 등을 들 수 있다. 국내 다기관 연구에서 궤양성 대장염 관련 대장암의 누적 발생률은 10년, 20년, 30년에 각각 0.7%, 7.9%, 33.2%로 서양과 비교하여 크게 다르지 않았다.¹²

Thiopurine은 염증성 장 질환에서 이러한 대장암의 위험을 감소시키는 것으로 보인다. 염증성 장 질환에서 발생하는 대장암은 상장피층의 만성 염증에 기인하고, 관련되는 유전적 기전은 산발성 대장암과는 다른 것으로 알려져 있다.¹³ 만성 염증은 염증세포에서 분비되는 과도한 cytokine, chemokine 등이 상피세포의 사멸을 억제, 과성장을 유도하고,¹³ 이 과정에서 DNA 변화가 빈번히 발생하여 억제유전자의 변이가 유도되며, 이는 암을 유발하게 된다.¹⁴ Thiopurine은 다른 특정 항암 기전이 아닌, 이와 같은 점막염증을 감소시킴으로써 염증성 대장암을 예방하는 것으로 이해된다. 장기이식 환자와 같이 염증성 장 질환이 아닌 다른 질환에서는 thiopurine 사용이 대장암 위험을 감소시키지 않았다.¹⁵

2012년 네덜란드에서 발표된 연구에서 2,578명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였고, azathioprine을 적어도 6개월간 유지하였을 경우 대장암의 예방에 유의한 효과를 보였다 (high-grade dysplasia or/and cancer, adjusted hazard ratio [HR] 0.10, 95% confidence interval [CI] 0.01-0.75).¹⁶

Gong 등이 시행한 메타 분석에서도 thiopurine 사용은 대장에서 신생물(이형성과 암) 발생을 유의하게 감소시켰는데 (relative risk [RR] 0.71, 95% CI 0.54-0.94), thiopurine군에서 진행신생물의 RR은 0.72 (95% CI 0.50-1.03), 암의 RR은 0.70 (95% CI 0.46-1.09, p=0.111)이었다.¹⁷ 하지만 다른 메타 분석에서는 염증성 장 질환 환자에서 신생물의 위험에 대한 thiopurine의 유의한 효과가 없음을 보고하기도 하였다 (odds ratio [OR] 0.87, 95% CI 0.71-1.06).¹⁸ 19,484명의 염증성 장 질환 환자를 대상으로 프랑스에서 시행된 Cancers Et Surrisque Associéaux Maladies inflammatoires intestinales En France (CESAME) 연구에서도 현재 thiopurine 사용은 일반인에 비해 대장암의 위험을 높이지 않았지만, 장기간에 걸친 광범위한 대장염을 앓고 있는 환자를 대상으로 한 하위 분석에서는 진행성 대장 신생물의 발생 위험을 유의하게 감소시켰다(HR 0.28, 95% CI 0.09-0.89).¹⁹

항 TNF 제제와 같은 생물학적 치료에서 대장암 위험에 대해 평가한 연구는 지금까지 거의 없었는데, 염증성 장 질환과 관련된 대장암의 위험인자를 확인한 네덜란드 연구에서 항 TNF 제제 사용이 대장암 발생의 예방인자(OR 0.09, 95% CI 0.01-0.68)였으나,²⁰ 덴마크 지역기반 코호트 연구에서 항 TNF 제제는 대장암 발생에 영향을 미치지 않았다(adjusted RR 1.06, 95% CI 0.33-3.40).²¹ TNF-α는 암세포의 세포 사멸 (cellular apoptosis)을 유도하여 항암 효과를 보이기도 하지만, 암세포의 증식, 침습, 전이를 자극하여 암을 촉진시키기도 한다.^{3,22} 최근 동물실험 연구 결과는 TNF-α가 염증-매개성 암 발생을 유발한다는 것을 보여주었다. 대장염 연관성 대장암 (colitis-associated colon cancer) 동물 모델에서 TNF-α와 림프구가 대장 점막고유판(lamina propria)에서 증가하고, 항 TNF 제제를 처리하였을 때, 상피세포에서 NF-κB의 불활성화와 관련하여 종양의 수와 크기가 감소하는 것을 확인하였다.²³ 이러한 기전을 통해 항 TNF 제제가 염증성 장 질환에서 대장암 발생을 억제할 가능성이 있겠으나, 앞서 언급한 TNF-α의 이중 효과를 고려하여 향후 더 많은 연구가 필요하다.

2. 소장암

소장암은 발생 기전이 명확하게 밝혀지지 않았으나, 일반인과 비교하여 크론병에서 현저하게 증가하는 것으로 알려져 있다. 미국 Olmsted count 지역에서 시행한 코호트 연구에서 크론병 환자의 소장암 발생률은 일반인에 비해 40배 이상 높았으며,¹⁰ 세 개의 메타 분석에 따르면 크론병 환자에서 소장암 SIR은 27.1 (95% CI 14.9-49.2), 33.2 (95% CI 15.9-60.9) 및 28.4 (95% CI 14.46-55.66)였다.²⁴⁻²⁶ 또 13,756명의 크론병 환자를 30년간 관찰한 최근 연구에서는 SIR이 8.4 (95% CI 4.3-14.7)였다.²⁷ 크론병에서 발생한 소장암은 보통, 장폐색 그리고

체중 감소가 매우 흔하였으며, 대부분이 회장에 위치하였다.²⁸

크론병에서 스테로이드, 면역조절제 및 항 TNF 제제 사용은 소장암 발생의 잠재적인 위험요인으로 여겨지고 있다. 이전 연구에서 원위부 공장/직장 질환, 협착 및 만성 누공성 질환, 긴 질병 이환기간, 진단 시 낮은 연령, 남성과 더불어 스테로이드 및 면역조절제 치료가 소장암의 위험인자로 보고되었다.²⁸⁻³¹ Lashner³¹가 발표한 환자-대조군 연구에서는 할로겐화 방향족 화합물, 지방족 아민 및 석면에 노출된 직업력과 6-mercaptopurine 사용(OR 10.8, 95% CI 1.1-108.7)이 크론병에서 소장암의 발생과 연관이 있었다. 염증성 장 질환에서 면역조절제 및 항 TNF 제제 사용은 소장암 발생과 연관성이 제안되고 있으나, 아직 연구가 충분치 않은 상황으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3. 림프증식 질환

1) Thiopurine 제제

염증성 장 질환 환자에서 thiopurine과 림프증식 질환(lymphoproliferative disorder) 관련성에 대한 다수의 연구가 있다. 염증성 장 질환에서 thiopurine 사용은 림프종 발생을 증가시키며, 환자의 연령, 유병기간, 약제 사용기간 등이 그 발생과 연관이 있었다. 영국에서 시행된 대규모 지역기반 환자-대조군 연구에서 한 번이라도 azathioprine을 사용한 환자는 사용한 적이 없는 환자에 비해 림프종 발생의 위험이 유의하게 증가하였다(OR 3.22, 95% CI 1.01-10.18).³² CESAME 전향적 연구는 thiopurine을 사용한 염증성 장 질환 환자에서 림프종 발생 위험이 사용하지 않은 환자에 비해 5배 증가하였을 뿐만 아니라, 항 TNF 제제와 병용하여 사용하였을 경우 그 위험성이 10배로 증가함을 보여주었다.³³ 이 연구에서 65세 이상, 남성 및 긴 유병기간이 림프종 발생 위험 증가와 연관이 있었으며, thiopurine을 사용하다가 중단한 경우에는 사용하지 않은 환자와 유사하게 림프종의 위험성이 감소하였다. 또 최근 독일에서 진행된 지역기반 코호트 연구에서도 비슷한 결과를 보여주었는데, 염증성 장 질환 환자에서 thiopurine으로 치료하였을 때, 항 TNF 제제를 투여하는 경우(thiopurine과 병합 또는 단독 투여)와 비교하여 악성 종양의 발생 위험이 증가하였고(HR 4.15, 95% CI 1.82-9.44), 50세 이상, 4년 이상의 thiopurine 치료 기간이 피부암과 림프종과 관련이 있었다.² 5개의 단일기관 연구와 1개의 인구기반 연구를 종합한 메타 분석을 보면, SIR은 4.2 (95% CI 2.1-7.5)로 thiopurine 사용과 림프증식 질환이 연관성을 보였다.³⁴ 하지만 이후 다른 메타 분석에서는 thiopurine과 림프증식 질환은 연관성을 보이지 않았는데, 이는 메타 분석에 포함된 연구들의 차이에 기인하는 것으로 보인다.³⁵ 국내 다기관 연구에서는 총 6,585명

의 염증성 장 질환 환자를 분석하였고, 이 중 림프종 7예(0.1%)가 확인되었다. 염증성 장 질환 환자에서 림프종의 SIR은 2.03 (95% CI, 0.81-4.18), 크론병 환자에서 SIR은 9.31 (95% CI, 1.13-33.62)이었으며, thiopurine에 노출된 환자에서 림프종의 SIR은 5.93 (95% CI, 1.61-15.18)이었다.³⁶

장기이식 환자에서 thiopurine 투여는 Epstein-Barr 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)와 상당한 연관성을 가진 림프세포증식 질환의 발생 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.³⁷ 염증성 장 질환 환자에서도 thiopurine 투여 후 발생하는 림프증식 질환은 EBV 감염과 밀접한 관계가 있다. 1985년부터 2000년까지 Mayo 병원에서 진료받은 염증성 장 질환 환자 중에서 림프증이 발생한 18명을 분석하였을 때, thiopurine 치료를 받은 6명 중에서 5명이 EBV 양성인 반면, thiopurine 치료를 받지 않았던 12명 중에서 2명만이 EBV 양성이었다.³⁸ CESAME 연구에서 확인된 림프증식 질환 증례들 중, EBV 활성화 상태가 확인된 19예 중 12예(63.2%)에서 EBV 양성을 보였다.³³ 최근 17,384명의 환자를 대상으로 한 네덜란드 연구에서는 44명의 림프종 환자 중 33명에서 EBV 활성화 상태를 확인할 수 있었는데, 단 19% (4/21)의 EBV 음성 림프종 환자에서 thiopurine을 투약하였던 반면, EBV 양성 림프종 환자의 92% (11/12)가 thiopurine 치료를 받았다.³⁹ Thiopurine은 EBV에 감염된 B세포의 증식을 억제하는 자연 살해세포(natural killer cell)와 세포독성 T세포(cytotoxic T cell)에 독성을 나타내어 림프증식 질환을 발생시킬 수 있을 것으로 생각된다.⁴⁰

염증성 장 질환에서 thiopurine 사용은 림프증식 질환 위험을 증가시킬 수 있으며, 환자의 연령, 유병기간, thiopurine 약제 사용기간 등이 그 발생에 영향을 미치는 것으로 보인다. 따라서 thiopurine을 사용하는 염증성 장 질환 환자에서 원인 불명의 두통, 피로 또는 발열, 장 염증에 기인하지 않는 림프절 종대, 비장 또는 간장의 크기 증가, 혈구탐식성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis)이 있을 때에는 림프세포증식 질환을 의심하고, EBV 부하를 포함한 검사 수행 및 혈액학 전문의의 의견을 구하는 것이 좋겠다.⁴¹

2) 생물학적 제제

Infliximab과 adalimumab 같은 항 TNF 제제는 염증성 장 질환의 대표적인 생물학적 치료제로, 우리나라에서도 그 사용이 급증하고 있다. 항 TNF- α 제제도 면역억제 효과가 있으므로 림프증식 질환 발생과 연관이 있을 것으로 생각된다. 하지만 면역조절제 노출 없이 항 TNF 제제를 쓰는 환자가 극히 드물어 항 TNF 치료와 악성 종양의 연관성을 평가하기는 쉽지 않다. 6,273명의 크론병 환자들을 대상으로 5년간 추적 관찰한 Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment

Tool (TREAT) 연구에서 infliximab 사용에 따른 림프종의 위험은 증가하지 않았으나(RR 0.80, 95% CI 0.24-2.29),⁴² 유지요법의 유용성을 알아본 A Crohn's disease Clinical trial Evaluating infliximab in a New long-term Treatment regimen (ACCENT) 1 연구에서는 1예의 림프종이 보고되었다.⁴³ 이후의 여러 연구들에서도 비록 소수이지만 림프종 발생이 보고되었는데, 대부분의 림프종 환자들이 이전에 thiopurine을 사용한 병력이 있었다.^{44,45} 크론병에서 항 TNF 치료의 효과와 안전성을 알아본 메타 분석에서 항 TNF 치료군과 대조군에서 악성 종양 발생 빈도에는 차이가 없었으며(0.24% vs. 0.39%, 95% CI 0.45-0.18),⁴⁶ Lichtenstein 등이 시행한 대규모 연구에서도 크론병 환자에서 infliximab 사용과 암 발생 사이의 유의한 연관성은 없었다.⁴⁷ 하지만 최근 26개의 연구, 8,905명의 성인 크론병 환자들을 대상으로 한 메타 분석 결과, 항 TNF 제제를 면역조절제와 함께 사용하였을 때 비호치킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma) 발생 위험이 증가하였다(SIR 3.23, 95% CI 1.5-6.9).⁴⁸ 다른 연구에서도 thiopurine 단독 치료군(SIR 1.4, 95% CI 1.2-1.7)에 비해 항 TNF 치료군(SIR 4.4, 95% CI 3.4-5.4)에서 림프종 발생의 위험이 높았지만, 생물학적 제제 치료를 받은 대부분의 환자가 thiopurine으로 치료받은 병력이 있거나 병합 치료를 받고 있어 그 해석에 주의할 필요가 있겠다.⁴⁹ CESAME 연구에서도 일부 환자가 생물학적 제제를 투여받았으나, 그중 대부분은 thiopurine과 병용 투약하여 림프종 발생에 대해 확실한 결론을 이끌어 낼 수는 없었다.³³ 현재까지 연구를 종합하면, 염증성 장 질환 환자에서 항 TNF 제제 사용은 림프종 발생의 위험 증가와 관련 가능성이 있으나, 면역억제제와 함께 사용하는 경우가 많아 그 영향을 배제하기 어렵고, 실제 발생률은 매우 낮았다. 따라서 림프종 발생의 위험성은 치료 약제를 사용하여 얻은 이득과 비교하여 잘 따져 보아야 한다.⁵⁰

다른 생물학적 제제로 인테그린 $\alpha 4$ 에 대한 항체(natalizumab, vedolizumab, etrolizumab)가 있는데, 염증성 장 질환에서 이들 약물의 암 발생 위험에 대한 연구는 많지 않다. 최근 메타 분석에 따르면 항-인테그린 치료를 한 염증성 장 질환 환자에서 일반인에 비해 장관외 암 발생 위험도는 증가하지 않았다(RR 1.57, 95% CI 0.19-12.74).⁵¹ 하지만 아직 연구가 충분치 않아 새로운 생물학적 제제와 암 발생에 대한 향후 잘 고안된 연구가 필요하다.

3) 간비장 T세포 림프종

간비장 T세포 림프종(Hepatosplenic T cell lymphoma, HSTCL)은 주로 35세 이하의 젊은 남자에서 발생하는 드문 형태의 공격적인 림프종으로, 발열, 체중 감소, 복통, 전신쇠약감, 간과 비장 종대, 골수 침범으로 인해 백혈구 및 혈소판

감소, 빈혈 등의 소견을 보인다. 염증성 장 질환 환자에서 장기간의 thiopurine 치료는 간비장 T세포 림프종 위험이 높이는 것으로 보인다.⁵² 1996년부터 2011년까지 염증성 장 질환에서 발생한 HSTCL 36예를 분석한 연구에서 HSTCL 발생 위험도는 thiopurine 단독 치료에서 약 1:45,000,⁵³ thiopurine과 생물학적 제제 병합 치료를 받을 경우 1:22,000이었는데, 35세 미만의 젊은 남성 환자에서 그 위험이 증가하였다.⁵² 또 크론병에서 확인된 HSTCL 28예를 분석한 연구 결과, 모든 환자들은 thiopurine 치료를 받은 적이 있고, 이 중 22명의 환자들은 infliximab과 병합 치료를 받았다.⁵⁴ CESAME 연구에서는 연구 기간이 끝난 후에 HSTCL 한 건의 발생이 보고된 바 있다.⁵⁵ 염증성 장 질환에서 HSTCL의 발생 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 젊은 남성에서 thiopurine과 항 TNF 제제를 병합 사용하였을 때 그 위험이 증가하는 것으로 보인다. 따라서 젊은 염증성 장 질환 환자에게는 HTPCL 발생 위험을 고려하여 thiopurine과 생물학적 제제의 장기적 조합을 피하는 것이 권고되고 있다.^{41,56}

4. 피부암

염증성 장 질환 환자에서 현재 또는 과거에 thiopurine를 투약한 경우 비흑색종 피부암의 위험이 유의하게 증가하였다.⁵⁷⁻⁶⁰ 염증성 장 질환 환자는 편평상피세포암(SIR 2.2, 95% CI 1.1-3.9)의 위험이 증가하였고, 특히 크론병 환자(SIR 5.5, 95% CI 2.0-11.9)에서 그 위험이 높았다.⁶¹ Long 등이 보고한 코호트 연구에서 염증성 장 질환 환자의 비흑색종 피부암 발병률이 대조군에 비해 높았으며(incidence RR 1.64, 95% CI 1.51-1.78), 크론병 환자에서 1년 이상 지속적으로 thiopurine 사용(adjusted OR 4.27, 95% CI 3.08-5.92)하거나 최근 사용(adjusted OR 3.56, 95% CI 2.81-4.50)한 경우에 비흑색종 피부암 발생이 증가하였다.⁶² CESAME 연구에서도 thiopurine 치료력이 없는 환자는 일반 대조군과 비교하여 비흑색종 피부암의 위험이 증가하지 않았지만, thiopurine 제제를 현재 사용(HR 5.9, 95% CI 2.1-16.4)하거나 과거에 사용(HR 3.9, 95% CI 1.3-12.1)한 경우에 비흑색종 피부암 발생 위험도가 증가하였다.⁵⁷ 하지만 methotrexate (MTX), calcineurin inhibitor 같은 면역억제제 사용은 비흑색종 피부암의 위험도를 증가시키지 않았다. 항 TNF 제제도 비흑색종 피부암과 연관이 있는데, 특히 thiopurine과 함께 사용할 때 그 위험이 증가되었다. 크론병 환자에서 1년 이상 생물학적 제제를 사용(adjusted OR 2.18, 95% CI 1.07-4.46)하거나 최근에 사용(adjusted OR 2.07, 95% CI 1.28-3.33)하였을 경우 비흑색종 피부암 발생이 증가하였고,⁶² 면역조절제를 병합하여 사용할 때 그 위험은 6.75배로, 단독으로 사용할 경우에 비해 더 증가하는 것을 볼 수 있었다. 국내에서는 azathioprine 치료 중

유방 편평세포암종이 발생한 크론병 1예를 보고한 바 있다.⁶³

염증성 장 질환 환자에서 흑색종 발생은 thiopurine 제제 사용에서 위험이 증가하지 않았지만, 생물학적 치료와 상관관계가 있었다.^{59,64} 크론병 환자에서 생물학적 제제를 1년 이상 사용할 경우 흑색종 발생은 1.88배 증가하였다.⁵⁹ 또 염증성 장 질환 환자 172,837명을 포함한 메타 분석 결과, 총 179건의 흑색종 사례가 보고되어 일반인의 예상 위험보다 37% 높은 위험을 보였다.⁶⁴ 이러한 결과를 통해 모든 염증성 장 질환 환자에서 1차 예방으로 자외선 차단제를 바르고, 면역조절제 또는 항 TNF 제제로 치료를 받는 염증성 장 질환 환자에서는 정기적인 피부과 검진이 권장된다.⁴¹

5. 자궁경부암

염증성 장 질환 환자에서 면역조절제의 사용이 자궁경부암 발생을 증가시키는지에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않지만, 일부 연구에서 이형성(dysplasia)의 발생을 증가시킨다고 보고하고 있다. 염증성 장 질환 환자 116명을 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서 염증성 장 질환 환자는 대조군과 비교하여 비정상 자궁경부 세포진 검사를 보이는 경우가 더 많았지만(18% vs. 5%, $p=0.004$), 치료 약물 사용과 유의한 연관성은 없었다.⁶⁵ 또 Kane 등이 보고한 후속 연구에서도 염증성 장 질환 환자는 비정상 자궁경부 세포진 검사(42.5% vs. 7%, $p=0.001$)와 고등급 병변(OR 3.1, $p=0.001$) 위험이 더 높았다.⁶⁶ 이 연구에서는 이전 연구와는 달리, 면역억제제(prednisone, thiopurine, infliximab)를 6개월 이상 사용한 여성에서 비정상 자궁경부 세포진 검사를 보일 위험이 거의 2배 증가하였고, 면역억제제에 노출된 환자에서 고등급 병변 발생 위험 또한 더 높았다(OR 6.5, 95% CI 1.43-30.1). 최근 메타 분석에서도 면역억제제를 사용하는 염증성 장 질환 환자에서 자궁경부 이형성과 자궁경부암의 위험이 증가하는 것을 확인할 수 있었다(OR 1.34, 95% CI 1.23-1.46).⁶⁷ 하지만, 염증성 장 질환 환자 525명을 대상으로 한 연구에서 궤양성 대장염 환자에서의 자궁경부 검사 이상이 건강한 대조군에 비교하여 차이가 없음을 보고하기도 하였다.⁶⁸

자궁경부암 조직의 90% 이상에서 인유두종 바이러스(human papilloma virus, HPV)가 발견된다. 염증성 장 질환 환자에서 현재 또는 과거의 HPV 감염은 광범위한 피부 사마귀 및/또는 림프종이 있는 경우에는 면역조절제의 중단을 고려해야 하겠지만, 일반적으로 면역조절제 치료에 대한 금기는 아니다. 또 사용하는 HPV 백신은 생백신이 아니므로 면역억제 환자에게 안전하게 투여할 수 있으며, 고위험형 HPV 16 및 18에 대한 보호 기능을 제공한다. 4가 HPV 백신(Gardasil)은 HPV 6, 11, 16 및 18을 대상으로 하며, 2가 HPV 백신(Cervarix)은 HPV 16 및 18을 대상으로 한다. 따라서 염증성

장 질환 여성 환자에서 특히 면역억제제 치료를 받는 경우에는 정기적인 부인과 검진을 권장하고 있으며, 적절한 경우 HPV 예방 접종을 받는 것이 좋겠다.⁶⁹

결론

본고에서는 염증성 장 질환에서 생물학적 제제를 포함한 면역억제제 사용과 관련된 암에 대해 알아보았다. 염증성 장 질환 환자에서 thiopurine과 항 TNF 제제의 사용은 림프종 발생 위험을 증가시킬 수 있으며, 특히 젊은 남성에서 thiopurine과 항 TNF 제제 병합 치료는 간비장 T세포 림프종 발생과 연관성이 높아 보인다. Thiopurine과 항 TNF 제제는 염증성 장 질환 환자에서 비흑색종 피부암 발생과 관련이 있고, 특히 항 TNF 제제는 흑색종의 발생 위험과도 관련이 있다. 또 염증성 장 질환 여성 환자에서 면역억제제를 사용함으로써 자궁경부 질환의 위험이 증가할 수 있다. 결론적으로, 염증성 장 질환에서 면역조절제 및 생물학적 치료는 림프종, 피부암 등의 암 발생을 증가시키는 것으로 보이지만, 그 실제적인 발생률은 매우 낮다. 따라서 환자와 의사는 각 치료제의 실제적인 효과와 잠재적인 위험도를 고려하여 치료 전략을 세워야 하겠다.

REFERENCES

1. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res* 2016;14:111-119.
2. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:735-744.
3. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut* 2012;61:476-483.
4. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
5. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038.
6. Zhiqin W, Palaniappan S, Raja Ali RA. Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer in the Asia-Pacific region: past, present, and future. *Intest Res* 2014;12:194-204.
7. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-1233.
8. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561-1567; quiz 1818-1819.
9. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.

10. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046.
11. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-381.e1; quiz e13-14.
12. Kim BJ, Yang SK, Kim JS, et al. Trends of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in Korea: a KASID study. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:667-671.
13. Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. *Trends Mol Med* 2002;8:10-16.
14. Yeo M, Surh YJ, Hahm KB. Crossroad between inflammation and carcinogenesis in colon. *Korean J Med* 2006;70:130-137.
15. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007;67:1167-1198.
16. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:235-240.
17. Gong J, Zhu L, Guo Z, et al. Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e81487.
18. Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1793-1800.e1.
19. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175.e8.
20. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:319-328.
21. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;311:2406-2413.
22. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:361-371.
23. Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T, et al. Signaling pathway via TNF- α /NF- κ B in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G850-G859.
24. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724-2729.
25. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-1104.
26. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:839-855.
27. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:265-273.e1.
28. Solem CA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:32-35.
29. Egan L, D'Inca R, Jess T, et al. Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (II). *J Crohns Colitis* 2014;8:19-30.
30. Kronberger IE, Graziadei IW, Vogel W. Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2006;12:1317-1320.
31. Lashner BA. Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1179-1184.
32. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1604-1609.
33. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
34. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-1125.
35. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, Hashiguchi M, Echizen H, Ogata H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007;41:21-28.
36. Park SK, Ye BD, Lee C, et al. Risk and clinical characteristics of lymphoma in Korean patients with inflammatory bowel diseases: a multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:e11-e16.
37. Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, Tsai DE. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:145-155.
38. Dayharsh GA, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-77.
39. Vos A, Bakkal N, Minnee RC, et al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1837-1845.
40. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 2007;38:1293-1304.
41. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014;8:31-44.
42. Lichtenstein GR1, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422.

43. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
44. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
45. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53:849-853.
46. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-653.
47. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREATM registry. *Am J Gastroenterol* 2014;109:212-223.
48. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-881.
49. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2146-2153.
50. Bewtra M, Lewis JD. Update on the risk of lymphoma following immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:621-631.
51. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1227-1236.
52. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41.e1.
53. Kotlyar DS, Blonski W, Diamond RH, Wasik M, Lichtenstein GR. Hepatosplenic T-cell lymphoma in inflammatory bowel disease: a possible thiopurine-induced chromosomal abnormality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2299-2301.
54. Ochenrider MG, Patterson DJ, Aboulafia DM. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a young man with Crohn's disease: case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:144-148.
55. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut* 2014;63:1416-1423.
56. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
57. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-1628.e1-5.
58. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:163-169.
59. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-399.e1.
60. McKenna MR, Stobaugh DJ, Deepak P. Melanoma and non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor- α inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:267-271.
61. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991;67:2015-2019.
62. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:268-274.
63. Ahn SM, Suh SO, Oh YM, et al. A case of pleomorphic liposarcoma in a patient with Crohn's disease taking azathioprine. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:248-252.
64. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:210-218.
65. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:6167-6171.
66. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631-636.
67. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1089-1097.
68. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009;136:451-458.
69. Rahier J, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-468.