

골수형성이상증후군 환자에서 발생한 아자시티딘 연관 간독성 1예

인하대학교병원 혈액종양내과, ¹서울대학교병원 혈액종양내과

김진수 · 임주한¹ · 이현규¹ · 박현민 · 이문희 · 김철수

Azacitidine-induced Hepatotoxicity in a Patient with Myelodysplastic Syndrome

Jin-Soo Kim, M.D., Joo-Han Lim, M.D.¹, Hyeon-Gyu Yi, M.D.¹, Hyunmin Park, M.D.,
Moon Hee Lee, M.D. and Chul Soo Kim, M.D.

Division of Hematology/Oncology, Departments of Medicine, Inha University Hospital, Incheon,
¹Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Hematopoietic stem cell transplantation remains the only curative option for myelodysplastic syndrome (MDS), but the prevalence of the disease in elderly people limits broad application of the procedure, particularly in lower risk group. Azacitidine has been recently approved by the U.S. Food and Drug Administration for MDS regardless of subtype on French-American-British classification. Adverse effects of azacitidine include gastrointestinal, hematological and infusion-related reactions. Azacitidine induced hepatotoxicity has been reported mainly in patients with previous hepatobiliary disease, e.g., extensive tumor infiltration in liver, liver cirrhosis and cholelithiasis. We report here a case of azacitidine-induced hepatitis under no predisposition to hepatobiliary disease. (*Korean J Hematol* 2007;42:176-179.)

Key Words: Myelodysplastic syndrome, Azacitidine, Adverse effects, Hepatitis, Toxic, Hepatitis, Drug-induced

서론

골수형성이상증후군은 말초혈액에 범혈구 감소를 나타내며 골수에서는 무효조혈과 무질서한 조혈세포의 증가를 특징으로 하는 클론성 조혈모세포 질환군이다.¹⁾ 1982년에 형태학적인 소견에 근거하는 French-American-British (FAB) 분류가 만들어져서 사용되어 오다가 2002년에 형태학적인 소견과 함께 임상적인 소

견을 고려한 WHO 분류가 발표되면서 새로운 분류 체계가 도입되었다.²⁾ 골수형성이상증후군은 주로 50세 이상의 고령에서 발생하며, 급성골수성백혈병으로 진행하거나, 골수기능부전에 의한 여러 가지 합병증으로 사망하게 된다. 과거에는 골수이식을 하지 못하는 환자에서는 골수기능부전에 대한 보존적인 치료 이외의 치료법이 없었으나 최근 소위 에피제네틱 요법(epigenetic therapy)으로 아자시티딘(azacitidine)의 효과가 3상 임상 시험에 의해 밝혀지면서 새로운 치료법으로

접수 : 2007년 4월 30일, 수정 : 2007년 6월 8일

승인 : 2007년 6월 13일

교신저자 : 김철수, 인천시 중구 신흥동 7-206

☎ 400-711, 인하대학교병원 혈액종양내과

Tel: 032-890-2581, Fax: 032-890-2585

E-mail: cskimmd@inha.ac.kr

Correspondence to : Chul Soo Kim, M.D.

Department of Medicine, Inha University Hospital

7-206, Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea

Tel: +82-32-890-2581, Fax: +82-32-890-2585

E-mail: cskimmd@inha.ac.kr

등장하고 있다.³⁾ 이 약제는 2004년에 골수형성이상증후군의 치료제로 최초로 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 공인을 받았고,⁴⁾ 2006년 이후 국내에도 도입되어 최근 사용이 증가하고 있다.

아자시티딘과 관련된 이상반응으로 흔히 발생하는 것은 구역, 구토, 발열, 피로 등의 전신 증상과 골수 억제에 의한 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 약제의 투여와 관련된 정맥염, 통증, 색소침착이다. 간담도계 독성은, 골수형성이상증후군 환자에 대한 여러 임상연구 결과(Cancer and Leukemia Group B 8421, 8921, 9221) 및 약제 처방 설명서에서 5% 이하의 빈도로 보고되어 있다. 발견된 이상반응도 간염이 아닌 담낭염으로 보고되어 있다.^{3,5,6)} 다만 골수형성이상증후군 이외의 환자를 대상으로 한 초기 임상시험에서 고형암의 간전이기가 있는 환자에서 드물게 본 약제가 투여된 뒤에 간기능의 악화 및 간성혼수가 발생한 것으로 보고되어⁷⁾ FDA의 허가사항에는 심한 간전이기가 있는 환자에게 투여하는 것은 금기로 기술하고 있다.⁸⁾ 저자들은 기저 간담도계 질환이 없는 환자에서 아자시티딘을 투여한 뒤에 발생한 것으로 강력히 의심되는 독성 간염의 증례를 경험하였기에 다음과 같이 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박○○, 58세, 여자

주 소: 건강 검진상 발견된 범혈구감소증

과거력: 골다공증을 진단받고 risedronate를 처방 받은 것 이외에 유의할 만한 과거 병력이 없었으며, 음주, 흡연은 하지 않았다.

가족력: 특이사항 없음.

현병력: 이 환자는 2006년 12월 전신 쇠약감이 발생하여 본원 건강 검진 센터에서 종합 건강 검진을 받기 위해서 내원하였다. 건강 검진상 범혈구감소증이 발견되어 혈액종양내과로 의뢰되었으며, 골수 검사상 골수형성이상증후군 중 불응성빈혈(refractory anemia)로 진단되었다. 국제 예후 점수 체계(international prognostic scoring system, IPSS)에 의한 예후 점수는 0.5점(골수 검사상 모세포는 1.7%, 염색체 검사상 정상소견, 일반혈액검사상 백혈구, 적혈구, 혈소판 모두 감소)이었으며, 형제자매가 없는 환자로 보존적인 치료만을 하기로 결정하였다. 외래에서 oxymetholone과 경구 비타민을 투여하면서 경과를 관찰하던 중 혈소판감소증이 매우 심한 상태로 지속되어 반복적으로 수혈을 해도 10,000/ μ L을 유지하기가 어려워 아자시티딘 치료를

하기로 결정하고 2007년 2월 5일 입원하였다.

신체검진 소견: 생체 징후는 안정적이었으며, 공막의 황달이나 간비종대나 림프절 종대 소견은 보이지 않았다.

검사 소견: 일반혈액검사서 혈색소 6.7g/dL (MCV 109fL, MCH 36.0pg, MCHC 33g/dL) 혈소판 10,000/ μ L, 백혈구 2,600/ μ L (호중구 29.7%, 림프구 56.4%, 단구 8.4%)이었다. 그물적혈구는 1.72%였고 절대 그물적혈구는 20,500/ μ L로 감소되어 있었다. 일반 화학검사상 총빌리루빈 0.5mg/dL, 알칼리인산효소는 82IU/L, AST 43IU/L, ALT 80IU/L이었다. 2개월 전 건강검진 시에 시행한 간 기능 검사상에는 이상 소견이 없었다. 비타민 B12 620.19pg/mL, 엽산 15.9ng/mL이었다. B형 간염 항원은 음성이었고, HBc 항체가 양성이었으며 C형 간염 항체 역시 음성이었다. 건강 검진을 위해서 시행하였던 복부 초음파에서는 간비장종대소견은 없었고 그 외의 장기에서도 유의한 소견은 관찰되지 않았다.

임상경과: 아자시티딘을 체표면적당 75mg으로 계산하여 120mg을 2007년 2월 6일부터 2월 12일까지 총 7일간 피하 주사하였다. 약물 주입에 따른 정도의 오심 이외에 유의할 만한 이상 반응은 관찰되지 않았다. 외래에서 처방하던 약제 이외에 추가된 약제는 없었다. 투여 마지막 날인 2월 12일에 시행한 일반화학검사상 총빌리루빈은 0.9mg/dL, 알칼리인산효소 106IU/L, AST 322IU/L, ALT 438IU/L으로 상승된 것이 발견되었다. IgM A형 간염 항체는 음성이었고, 다시 시행한 B형 간염 항원과 C형 간염 항체는 음성이었다. C형 간염에 대한 PCR검사 역시 음성이었다. 복부 초음파 및 전산화 단층 촬영 소견상 간비종대는 관찰되지 않았으며, 담관의 확장 소견도 보이지 않았다. 이 기간 중 범혈구감소증이 호전되지 않고 특히 혈소판 수치는 10,000/ μ L~20,000/ μ L로 유지되어 간조직검사를 시행할 수가 없었다. 2월 24일 호중구감소증을 동반한 발열로 cefepime과 amikacin으로 항생제 치료를 시작하였고, 이후 호전되었다가 3월 8일 다시 발열이 발생하여 piperacillin/tazobactam으로 변경한 뒤로 발열이 소실되었다. 2월 24일 시행한 혈액배양검사 3쌍 모두에서 항균제 감수성인 대장균이 동정되었으나 2월 28일 배양검사를 포함하여 이후에는 균혈증이 나타나지 않았다. Ursodesoxycholic acid (UDCA)를 투여하면서 보존적인 치료를 하였고, 이후 AST, ALT는 2월 27일 이후 100IU/L 이하로 감소하였으나 총빌리루빈은 서서히 상승하여 3월 5일 최고 8.3mg/dL까지 상승하였다가 감소하는 추세를 보여 3월 22일 퇴원하였다(Fig. 1). 이후

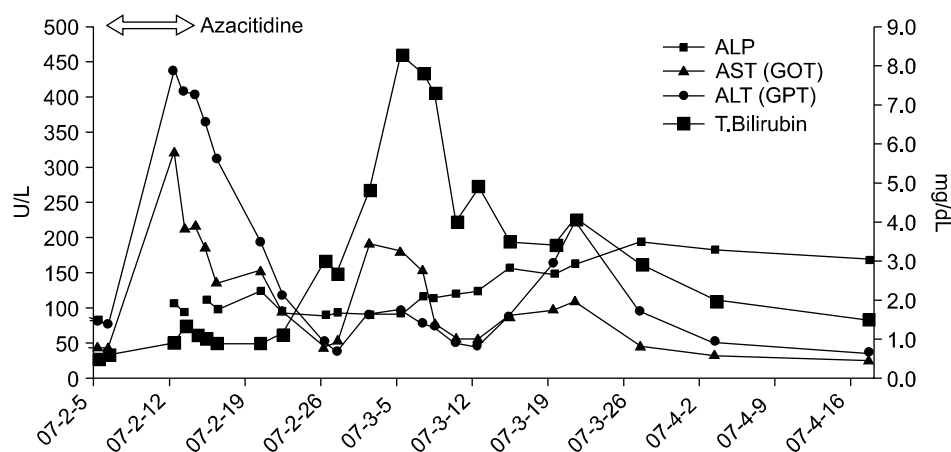


Fig. 1. Laboratory trends during follow-up period.

외래에서 추적 검사를 시행하였고 4월 17일 현재 총 빌리루빈은 1.5mg/dL, AST 25U/L, ALT 35U/L로 확인되었다.

고 찰

골수형성이상증후군은 조혈 기능이상을 일으키는 다양한 골수 질환의 집합이다. 형태학적, 유전학적 분류를 하려는 시도가 다양하게 이루어져 왔으나 동일 질환 내에서도 임상 경과가 매우 다양할 수 있는 것이 특징이다. 환자의 예후를 판정하고 치료 방침을 결정하기 위해서 급성골수성백혈병으로 진행할 것을 예측할 수 있는 임상 지표로서 IPSS가 개발되어 널리 사용되고 있다.⁹⁾ 치료법 중에는 적절한 기증자가 있는 경우에 조혈모세포이식이 완치를 기대할 수 있는 유일한 치료법이며,¹⁰⁾ 특히 최근에는 이식 전처치의 독성을 줄이기 위해서 저강도 전처치를 이용하는 방법이 많이 연구되고 있다.¹¹⁾ 저위험군의 치료는 골수기능부전에 대한 보존적인 치료가 가장 중요하며 백혈구 또는 적혈구 집락 자극인자를 투여하거나¹²⁾ 수혈을 하여 혈액소견을 유지하며, 감염증이 발생하였을 경우 항생제 치료를 하는 것이 주된 치료이다. 이 환자는 IPSS에 의하면 저위험군에 해당하며 형제자매가 없어서 조혈모세포 이식을 시행하기에는 적절하지 않은 경우였다.

조혈모세포 이식 대상이 아닌 골수형성이상증후군 환자에 대한 치료는 최근 에피제네틱 요법이 등장하면서 새로운 전기를 맞게 되었는데, 미국 FDA의 공인을 받은 약제는 현재까지 아자시티딘, decitabine이 있다.¹⁾ 아자시티딘은 1970년대부터 백혈병의 치료제로 개발이 되었다가 최근에 골수형성이상증후군의 치료에 시도되어 좋은 성적을 보이고 있다.³⁾ IPSS상 저위험군에

대해서 아자시티딘을 사용하는 것에 대한 자료는 충분하지 않다.¹³⁾ 최초로 시도된 대규모 무작위 배정 임상 시험에서 저위험군은 23명이 포함되었으며 완전 관해 9%, 부분 관해 18%로 반응률 27%로 보고되었지만, 반응을 하지 않는 환자들의 일부에서도 혈액학적으로는 호전을 보이며, 특히 수혈요구량을 줄일 수 있기 때문에³⁾ 이 환자의 경우처럼 반복적인 수혈에 의존해야 하는 경우에 도움을 받을 수 있다.

약제에 의한 간독성은 과용량으로 인한 것이 아니라면 약 자체로 인한 직접적인 손상, 담즙 정체, 혈관손상, 알레르기 반응, 지방간 형성, 섬유화 등 다양한 기전에 의해서 일어날 수 있다. 그러나, 약제로 인한 간독성의 인과관계를 확실히 증명하는 것은 매우 어렵다. 많은 경우 시간적인 선행관계, 약제를 중단한 뒤의 호전 여부, 간 독성에 대한 다른 위험인자, 병용 약물, 바이러스성 간염 등 타 질환의 배제, 동일 약제에 의한 과거병력, 재투여 시의 반응 등의 판단 기준에 근거하여 인과관계를 추정하고 있다.¹⁴⁾ 일반적으로 간기능이 저하된 환자에서도 약제로 인한 간독성의 위험이 크게 증가하지는 않는 것으로 알려져 있으나, 아자시티딘의 초기 연구들에 따르면 기저 질환으로 고형암의 간전이 나 간경화 등의 간담도계 질환이 있었던 경우 16%의 환자에서 간기능이상이 발생했다고 보고되고 있다.^{4,7)} 이 환자의 경우에는 과거 투여 시 병력이나 재투여 시의 반응은 한 번만 투여되었기 때문에 확인할 수 없으나, 다른 조건은 모두 합당하여 아자시티딘에 의한 간독성으로 생각할 수 있다. 또한 간담도계 질환의 과거 병력도 없으며, 간독성이 발생하였을 때 시행한 복부 초음파와 전산화 단층촬영상 이상소견이 관찰되지 않았다. 간조직검사는 혈소판감소증이 지속되어 시행할 수 없었으며, 약제에 의한 간독성을 진단하기 위해서

반드시 필요한 것은 아니다.¹⁴⁾ 아자시티딘을 투여할 당시의 간효소 수치가 정상치의 2배 이내로 상승되어 있었으나 진단 후 당시까지 투여한 약제는 oxymetholone과 비타민 제제뿐이었다. 그리고, oxymetholone을 복용한 5주 동안 간효소 수치의 증가는 없었으며, 간독성에서 회복 후 다시 투여하였으나 역시 간효소 수치의 증가가 없었던 점을 고려하면 이 약제로 인한 간독성의 가능성은 낮다고 생각한다. 다만, oxymetholone과 아자시티딘의 약물 상호작용에 의해서 간독성이 나타났을 가능성이 있으나, 이 역시 보고된 바가 없다. 패혈증으로 인한 간독성은 저혈압으로 인한 허혈성 간독성이 생긴 경우가 아니라면 담즙 정체성 간손상이 주로 나타나므로 이 환자의 경우처럼 알칼리 인산효소의 상승보다 AST, ALT의 상승이 뚜렷한 간세포성 손상은 대장균에 의한 패혈증보다는 독성 간염에 의한 것으로 보는 것이 합당하다고 생각한다. 아자시티딘 투여 전 총 36단위의 혈소판 수혈을 받아 이로 인해 치료 전 간기능 이상이 발생하였을 가능성도 있다. 최근 국내에서 아자시티딘의 사용이 증가하고 있으며, 약제에 의한 이상 반응은 인종에 따라서도 차이를 보일 수 있기 때문에 향후 추가적인 발생여부에 대해서 주의 깊게 관찰할 필요가 있을 것으로 생각한다. 또한 기저 간담도계 질환이 있는 골수형성이상증후군 환자에서는 투여 시 간독성에 대한 주의를 요한다.

요 약

골수형성이상증후군의 치료로서 조혈모세포이식이나 완치를 기대할 수 있는 유일한 치료법이지만, 저위험군인 경우나 고령에서는 쉽게 적용하기가 어렵다. 아자시티딘은 모든 아형의 골수형성이상증후군 환자에서 효과적인 약제로 FDA의 공인을 받았다. 흔한 이상 반응은 위장관 계통이나 혈액학적으로 나타나는 것으로 보고되었다. 간독성은 심한 간 전이암이 있거나, 간경화 또는 담석 등 기저 간담도 질환이 있는 경우를 제외하면 매우 드문 것으로 알려져 있다. 저자들은 골수형성이상증후군 환자에서 발생한 아자시티딘의 사용과 연관된 간 독성의 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Schiffer CA. Clinical issues in the management of patients with myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:205-10.

- 2) Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
- 3) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20:2429-40.
- 4) Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* 2005;10:176-82.
- 5) Pharmion. Vidaza Full Prescribing Information (Accessed April 10, 2007, at [http://www.vidaza.com/corporateweb/vidazaus/homeb.nsf/AttachmentsBy-Title/FullPrescribingInformation/\\$FILE/FullPrescribingInformationforVidaza.pdf](http://www.vidaza.com/corporateweb/vidazaus/homeb.nsf/AttachmentsBy-Title/FullPrescribingInformation/$FILE/FullPrescribingInformationforVidaza.pdf)).
- 6) Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006;24:3895-903.
- 7) Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. 5-Azacytidine. A new anticancer drug with effectiveness in acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1976;85: 237-45.
- 8) U.S. Food and Drug Administration. Vidaza's Approved Label (Accessed May 15, 2007, at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/050794lbl.pdf>).
- 9) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
- 10) Ingram W, Lim ZY, Mufti GJ. Allogeneic transplantation for myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood Rev* 2007;21:61-71.
- 11) Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007;109:1395-400.
- 12) Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803-11.
- 13) Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, et al. Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. *Clin Cancer Res* 2005;11: 3604-8.
- 14) Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.