

## 사이클로포스파마이드 치료 후 심한 백혈구감소증을 보인 Cytochrome P450 2A6\*1B 변이형을 가진 환자 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실 류마티스병원, 인제대학교 의과대학 약리학교실 및  
약물유전체연구센터\*, 건양대학교 의과대학 내과학교실\*\*

성상석\*\* · 윤재희 · 김은영\* · 신재국\* · 전재범 · 배상철

= Abstract =

### Severe Leukopenia after Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy in a Patient Having Cytochrome P450 2A6\*1B

Sang-Seok Seong, M.D.\*\* , Jae-Hee Yun, M.D., Eun Young Kim, M.D.\* ,  
Jae-Gook Shin, M.D.\* , Jae-Bum Jun, M.D., Sang-Cheol Bae, M.D.

*Department of Internal Medicine, The Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University  
College of Medicine, Seoul, Department of Pharmacology and Pharmacogenomics  
Research Center, Inje University College of Medicine\*, Busan, Korea  
Department of Internal Medicine, Konyang University\*\*, Daejeon, Korea*

Cyclophosphamide, a prodrug requiring metabolic activation by cytochrome P450 (CYP) enzymes, is used widely for proliferative lupus nephritis and various CYP isoenzymes have been demonstrated to be involved in the bioactivation of cyclophosphamide in humans, including CYP2A6, 2B6, 2C19, 2C9, 3A4, and 3A5. The response or adverse event after intravenous cyclophosphamide pulse therapy in lupus nephritis patient seems to be different for each individual and genetic polymorphism of CYP may explain the difference. Generally, wild types of CYP seem to be more active in the activation of cyclophosphamide than variant types of CYP. Here, we report a case of lupus nephritis with a genotype of CYP2A6\*1B who suffered from severe leukopenia after intravenous cyclophosphamide pulse therapy.

**Key Words:** Cyclophosphamide, Leukopenia, Cytochrome P450

< 접수일 : 2006년 12월 19일, 심사통과일 : 2007년 2월 16일 >

※통신저자 : 배 상 철

서울시 성동구 행당동 산 17

한양대학교 의과대학 류마티스병원

Tel : 02) 2290-9203, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

본 논문은 일부 보건복지부 보건의료기술연구개발사업(03-PJ10-PG13-GD01-0002)의 지원에 의하여 이루어진 것임.  
제1저자 성상석은 현재 건양대학교 의과대학 소속임.

## 서 론

사이클로포스파마이드 충격요법은 증식성 루푸스 신염에 대한 관해 요법으로서 그 효과가 입증되어 현재 널리 사용되고 있다. 미국 국립보건원에서는 사구체투과율이 정상치의 1/3 이상인 경우 초기 용량으로 체표면적당 750~1,000 mg을 권장하고 있으며 투여 10~14일 후 백혈구 수치가  $1,500/\text{mm}^3$  이하로 감소하는 경우 체표면적당 250 mg씩 감량하도록 권고하고 있다. 유럽에서는 부작용의 빈도를 줄이기 위해서 체표면적에 관계없이 초기 용량으로 500 mg을 투여할 것을 권장하고 있으며 추가적인 혈액학적 검사는 권장하지 않는다 (1).

오심 등의 경미한 부작용이 사이클로포스파마이드 투여 후에 주로 나타나지만 감염, 백혈구감소증 등의 중대한 부작용이 발생할 수도 있다. 백혈구감소증은 질병의 활성도가 높고 사이클로포스파마이드의 누적 투여용량이 많은 경우에 주로 발생하지만 심각한 백혈구감소증은 드문 것으로 알려져 있다 (2).

사이클로포스파마이드는 주로 간 내의 cytochrome P450 (CYP) 동종효소(isoenzyme)들에 의해서 대사되며 동종효소에도 유전적인 아류형이 존재하는 것으로 알려져 있다 (3). 본 저자들은 권장용량의 사이클로포스파마이드 충격요법 후 심한 백혈구감소증을 보인 CYP2A6\*1B 변이형을 가진 환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 28세 여자

**주 소:** 지속되는 단백뇨

**현병력:** 뱀발진, 관절염, 광과민성 그리고 항핵항체, 항dsDNA 항체 양성 소견으로 타 병원에서 전신 홍반루푸스로 진단받은 뒤 단백뇨가 있어 신장 조직검사를 받았으며 미만 증식 루푸스 신염(diffuse proliferative lupus nephritis, WHO class IV)으로 진단되었다. 관해를 위해 사이클로포스파마이드 800 mg으로 충격요법을 받았으나 심한 백혈구감소증이 발생하여 mycophenolate mofetil 2 g/day로 관해를 유도하려 하였으나 2개월간 치료 후에도 호전을 보이지

않아서 전원되었다.

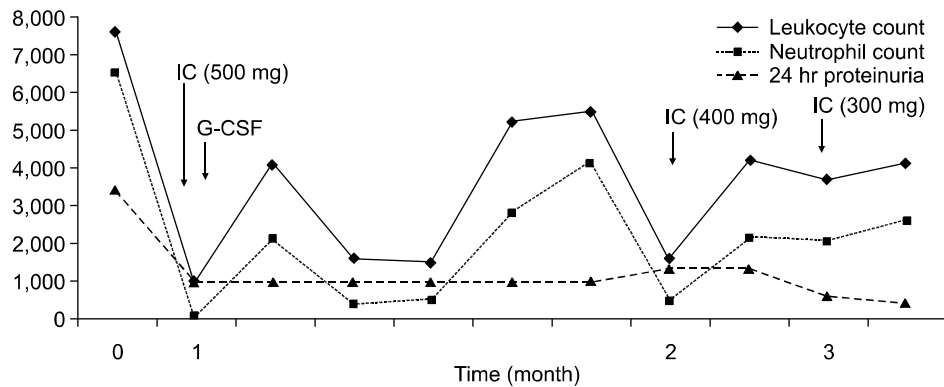
**과거력:** 특이사항은 없었다.

**가족력:** 특이사항은 없었다.

**이학적 소견:** 활력징후는 정상이었고 신장 163 cm, 체중 51 kg으로 체표면적(BSA)은  $1.53 \text{ m}^2$ 였다. 하지에 부종이 관찰되었다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사는 백혈구  $5,700/\text{mm}^3$  (호중구 88.6%, 림프구 6.9%), 헤모글로빈 11.9 g/dL, 혈소판  $230,000/\text{mm}^3$ 였고 적혈구침강속도(ESR)는 38 mm/hr, C-반응단백(CRP)는 0.112 mg/dL였다. 혈액요소질소는 14 mg/dL, 크레아티닌은 0.6 mg/dL였고 혈액생화학검사에서 Na/K/Cl/ $\text{CO}_2$  143/4.4/107/21.7 mEq/L, 총단백량 5.7 g/dL, 혈청 알부민 3.2 g/dL, ALT/AST는 16/13 IU/L였다. 요검사에서 단백은 3+, 적혈구 5~9/HPF이었다. 24시간 요검사에서 단백질량은 3,270 mg/day, 크레아티닌 청소율은 65.6 ml/min/1.7m<sup>2</sup>였다. 진단면역검사에서 C3/C4는 53.2/8.25 mg/dL로 감소된 소견을 보였고 항핵항체는 양성(speckled type 1 : 2,560), 항dsDNA 항체 양성(1 : 320), 항SS-A/Ro 항체 양성을 보였고 항SS-B/La 항체는 음성이었다. 항Sm 항체, 항RNP 항체, 항cardiolipin IgG/M 항체는 모두 양성이었다.

**임상경과:** Mycophenolate mofetil 2 g/day와 prednisolone 50 mg/day로 관해를 유도하려 약 4개월간 투여하였으나 24시간 요단백이 3,780 mg/day로 호전되지 않아 rituximab 500 mg을 2주 간격으로 정맥 투여하였다. 투여 3개월 후에도 C3/4는 56.4/5.89 mg/dL, 24시간 요단백은 2,800 mg/day로 뚜렷한 호전을 보이지 않았다. 사이클로포스파마이드 충격요법을 다시 시행하기로 계획을 세우고 500 mg ( $300 \text{ mg/m}^2$ )의 용량으로 투여하였다. 투여 후 백혈구 수치는  $1,000/\text{mm}^3$ 으로 감소하였고 환자는 열감을 호소하였다. 항생제와 granulocyte colony-stimulating factor를 투여한 뒤 백혈구는  $5,200/\text{mm}^3$  (중성구 54.3%)로 회복되었다. 이후 용량을 다시 400 mg으로 감량하여 ( $250 \text{ mg/m}^2$ ) 투여하였으나 백혈구 수치가  $1,000 \sim 2,000/\text{mm}^3$  이하로 유지되어 다시 300 mg ( $200 \text{ mg/m}^2$ )으로 더욱 감량하여 투여하였다. 투여 2주 뒤 백혈구는  $3,700/\text{mm}^3$ 였고 C3/4는 91.4/10.9 mg/dL로 다소 증가하였고 항dsDNA 항체의 역가는 1 : 80으로 감소하였다. 24시간 요단백도 600 mg/day로 감소하였고



**Fig. 1.** Time course of the values for leukocyte, neutrophil and 24 hour proteinuria. IC: intravenous cyclophosphamide pulse therapy, G-CSF: granulocyte colony stimulating factor. Leukocyte and neutrophil count are expressed in mm<sup>3</sup> and proteinuria is expressed in mg/day.

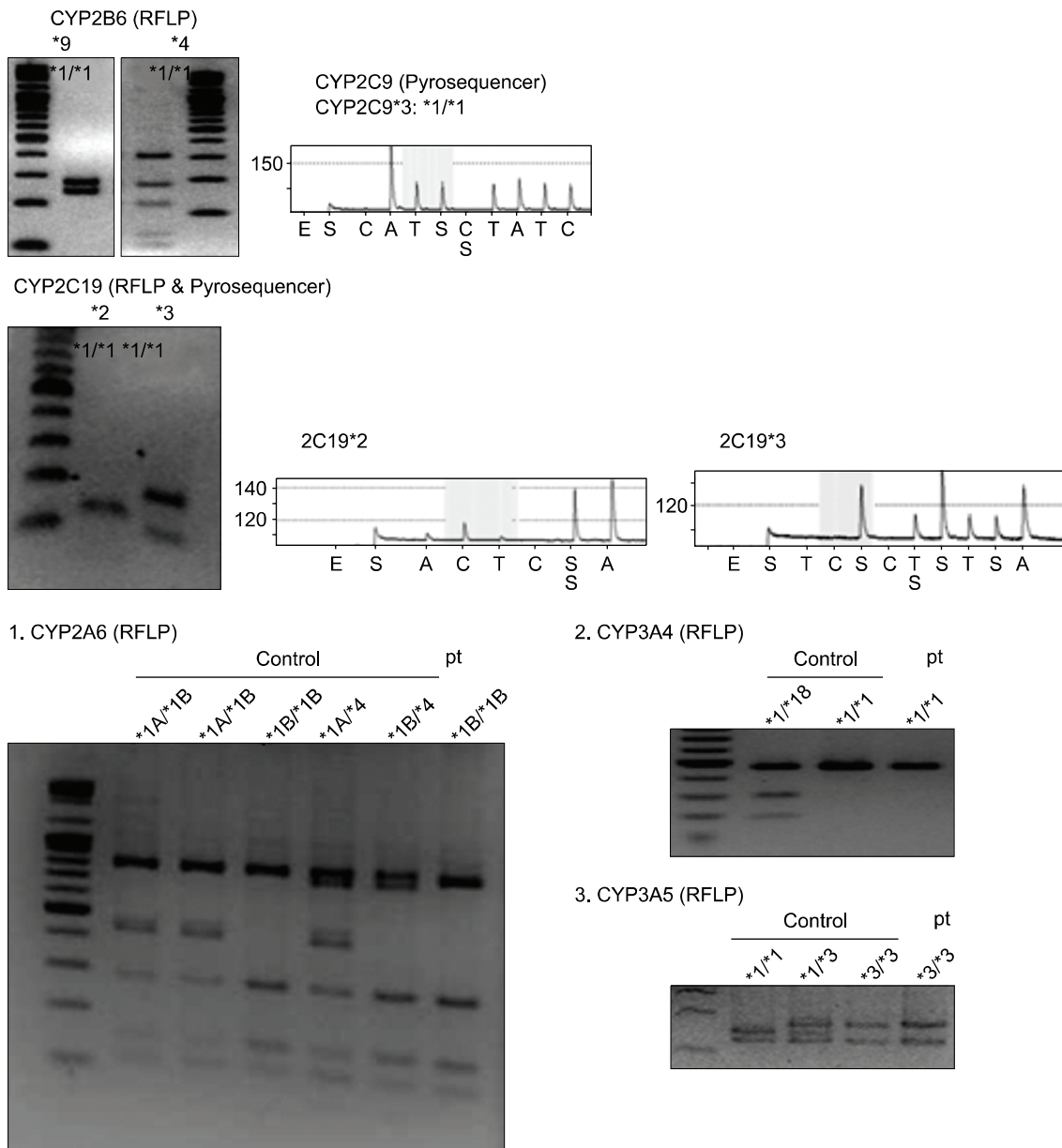
이후 300 mg의 사이클로포스파마이드로 두 차례 더 충격요법을 실시하였다. 총 6차례의 충격요법 후 진단면역검사에서 C3/4는 88/12.7 mg/dL, 항dsDNA 항체 역가는 1 : 80으로 안정된 상태를 보였다. 24시간 요단백도 330 mg/day로 감소되었다(그림 1). 본 증례의 경우 권장용량에 비해 소량을 투여했음에도 불구하고 지속적인 백혈구감소증을 보여 사이클로포스파마이드 대사에 관련된 효소인 CYP의 유전적 분석을 하였다. CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4 그리고 CYP3A5의 유전형 분석은 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)기법을 이용하였고 CYP2C9는 Pyrosequencing법을 이용하였다. CYP2C19의 유전형 분석은 두 가지 방법을 모두 이용하였다. 유전형 분석 결과 환자는 CYP2B6\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*1, CYP2C19\*1/\*1, CYP3A4\*1/\*1의 일반형과 CYP2A6\*1B/\*1B, CYP3A5\*3/\*3의 변이형을 가지고 있었다(그림 2). 환자는 소량의 사이클로포스파마이드로 관해가 유도되었고 현재까지 mycophenolate mofetil로 유지치료 중이다.

## 고 찰

사이클로포스파마이드 자체는 비활성의 전구약물이며 CYP 효소에 의해서 4-hydroxycyclophosphamide, aldophosphamide 등의 활성물질로 대사된다 (4-7). CYP의 여러 동종효소들이 대사에 관여하는 것으로 알려져 있으며 CYP2A6, 2B6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C18

그리고 2C19 등을 포함하고 있다 (8). 이 동종효소들 중 어떤 효소가 사이클로포스파마이드의 대사에 더욱 중요한지는 아직 밝혀져 있지 않다. CYP2B6, 2C19, 2C9 그리고 3A5 효소들은 유전적인 다형성을 보이고 있으며 다양한 대립유전자들에서는 대사의 활성도가 감소되어 있음이 보고되어 있다 (3). 각 개인마다 이런 효소들의 대립유전자 발현의 정도에 차이가 있으며 이에 따라 환자마다 사이클로포스파마이드에 대한 효과와 부작용의 발생에 차이가 있다 (9-11). 루푸스 신염 환자에서도 특정 대립유전자의 발현 정도가 사이클로포스파마이드의 효과와 독성에 의미 있는 영향을 미친다는 보고가 있지만 (3) 이 약제가 루푸스 신염의 표준치료로 널리 사용되는 점을 감안한다면 이에 대한 연구가 아직 미진한 실정이다. 현재까지의 보고에 의하면 CYP2C19와 CYP2B6의 유전자 변이가 사이클로포스파마이드 대사에 가장 영향을 많이 주는 것으로 알려져 있다 (3). CYP3A5\*3/\*3 변이형은 한국인의 변이형 중 약 55%에서 발현되는 것으로 알려져 있으며 (12) CYP3A5\*3의 변이형은 연구 결과 시험관 내(in vitro)에서 일반형에 비해 활성도가 떨어지는 것으로 알려져 있다 (13,14). 루푸스 신염 환자들을 대상으로 한 연구에서도 사이클로포스파마이드 대사에 있어 CYP3A5\*3 변이형은 그 활성도가 감소된 것으로 보고되고 있다 (3). CYP2A6\*1B 변이형의 경우 nicotine을 cotinine으로 대사시키는 효소 활성도가 증가된다는 보고가 있어 (15) 다른 변이형과 달리 사이클로포스파마이드의

— 정상적 외 : 사이클로포스파마이드와 CYP2A6\*1B 변이형 —



**Fig. 2.** Result of genotype. PCR-RFLP method was used for the analyses of CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4, and CYP3A5. Pyrosequencing method for CYP2CP analysis and both method were used for CYP2C19 analysis. The patient had polymorphism in CYP2A6 and CYP3A5; CYP2A6\*1B/\*1B and CYP3A5\*3/\*3.

대사를 항진시킬 가능성도 있다. 본 증례의 경우 CYP2A6\*1B 변이형이 사이클로포스파마이드의 대사를 항진시켜 증가된 혈중 활성물질이 부작용을 유발하였을 것으로 생각되지만 아직은 증거가 불충분하

며 향후 기능 연구 등을 통한 확인이 필요하다고 생각된다. CYP의 변이형을 연구함으로써 미리 효과와 부작용을 예측할 수 있을 것으로 생각되지만 사이클로포스파마이드의 대사에는 CYP 외에도 체중, 연령

등의 여러 가지 인자가 영향을 줄 수 있으며 특히 활성화된 대사물질을 비활성물질로 대사시키는 데 중요한 효소인 aldehyde dehydrogenase 효소와 glutathione-S-transferase (GST) 효소의 발현 정도도 중요한 것으로 알려져 있다 (8). 따라서 루푸스 신염 치료에 중요한 사이클로포스파마이드의 효과와 독성을 이해하기 위해서는 향후 CYP 외에도 약물 대사의 phase II에 관여하는 UDP-glucuronosyltransferase (UGT), GST 등의 효소들에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

## 요 약

CYP2A6\*1B의 변이형이 루푸스 신염 환자에서 사이클로포스파마이드 대사를 항진시킬 가능성을 제시하는 증례이기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:53-8.
- 2) Katsifis GE, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, Ioannidis JP. Risk of myelotoxicity with intravenous cyclophosphamide in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2002;41:780-6.
- 3) Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro CH, Boumpas DT, Balow JE, et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2202-10.
- 4) Colvin M, Padgett CA, Fenselau C. A biologically active metabolite of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1973;33:915-8.
- 5) Fenselau C, Kan MN, Rao SS, Myles A, Friedman OM, Colvin M. Identification of aldophosphamide as a metabolite of cyclophosphamide in vitro and in vivo in humans. *Cancer Res* 1977; 37:2538-43.
- 6) Friedman OM, Wodinsky I, Myles A. Cyclophosphamide (NSC-26271)-related phosphoramidate mustards- recent advances and historical perspective. *Cancer Treat Rep* 1976;60:337-46.
- 7) Connors TA, Cox PJ, Farmer PB, Foster AB, Jarman M. Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and isophosphamide. *Biochem Pharmacol* 1974;23:115-29.
- 8) de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1135-64.
- 9) Forrester LM, Henderson CJ, Glancey MJ, Back DJ, Park BK, Ball SE, et al. Relative expression of cytochrome P450 isoenzymes in human liver and association with the metabolism of drugs and xenobiotics. *Biochem J* 1992;281:359-68.
- 10) Nasu R, Matsuo H, Takanaga H, Ohtani H, Sawada Y. Quantitative prediction of catalepsy induced by amoxapine, cinnarizine and cyclophosphamide in mice. *Biopharm Drug Dispos* 2000;21: 129-38.
- 11) Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:414-23.
- 12) Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, Jang JJ, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *Cmaj* 2006;174:1715-22.
- 13) Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001; 11:773-9.
- 14) Lee SJ, Usmani KA, Chanas B, Ghanayem B, Xi T, Hodgson E, et al. Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics* 2003;13:461-72.
- 15) Nakajima M, Kwon JT, Tanaka N, Zenta T, Yamamoto Y, Yamamoto H, et al. Relationship between interindividual differences in nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:72-8.