

RESEARCH UPDATE

염증성 장질환 환자에서 임신 중 Thiopurine 치료의 안전성

예병덕

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과학교실

The Safety of Thiopurine Treatment in Pregnant Women with Inflammatory Bowel Disease

Byong Duk Ye

Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Article: Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME study (*Gut* 2011;60:198-203)

요약: Thiopurine은 염증성 장질환에 효과적이며 특히 스테로이드 투여 없이 장기 관해를 유지하고, 재발을 억제하는 효과가 있다. 임신 중 약물에의 노출은 저체중아, 선천성 기형 등의 우려를 낳게 하지만, 염증성 장질환 환자에서는 임신 중에도 thiopurine 등 적절한 약물 치료로 관해를 유지해야 염증성 장질환의 활성화로 인한 환자 및 태아의 악영향을 방지할 수 있다. 이전 동물 실험에서는 인체 투여량의 4-13배 thiopurine을 투여한 경우 태아의 선천성 기형이 증가하였지만, 인체 투여량 이내에서는 선천성 기형이 증가하지 않음을 보였다.¹⁻⁴ 덴마크의 한 연구에서는 크론병 환자에서 thiopurine을 투여한 경우 선천성 기형이 9.7% 증가하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다고 보고된 바 있다.⁵ 그러나, 아직 임신 중 thiopurine의 안전성에 대한 증거는 부족한 실정이다. 이번 연구는 프랑스의 19,486명의 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 CESAME (Cancers Et Surrisque Associéaux Maladies inflammatoires intestinales En France) 연구 코호트 중 임신에 초점을 둔 코호트 내 연구(nested study)로, 204명 환자에서의 215건의 임신 결과를 평가하였다. 자료는 2005-2007년에 걸쳐 수집(2005년의 자료는 후향적 수집, 그 이후는 전향적 수집), 분석되었고, 204명 중 크론병이 155명(76%), 궤

양성 대장염이 44명(21.5%), 미분류 염증성 장질환(IBM unclassified)이 5명(2.5%)이었으며, 대상군을 임신 중 thiopurine을 복용한 군(A군), 임신 중 thiopurine 이외의 약제를 투여 받은 군(B군), 및 임신 중 약제를 투여 받지 않은 군(C군)으로 분류하였다. 환자들의 임신 당시의 평균 연령은 28.3세였고, 평균 유병 기간은 6.7년이었다. 215회의 임신 중 138회의 생존 출산(live birth) (64.2%), 142명의 신생아(4명의 쌍생아 포함)가 있었고, 평균 체중은 3,135 g이었다. A, B, C 세 군에서 생존 출산율(각각 64%, 66.6%, 60%), 조산(prematurity)율(21.8%, 16%, 14.8%), 신생아 평균 체중(3,114, 3,088, 3,289 g), 2,500 g 미만 저체중아 출산율(15.8%, 13.8%, 7.4%)은 차이가 없었다. 또한 선천성 기형 발생 빈도 역시 A, B, C군에서 각각 3.6% (2예 - bilateral cataract 1예, cervical angioma 1예), 7.1% (4예 - partial syndactyly 1예, Pierre Robin syndrome 1예, complex cardiac malformation 1예, omphalocele 1예) 및 0%로 차이를 보이지 않았다. 총 11예의 임신 관련 합병증(aspiration of meconium, umbilical artery thrombosis 등)이 발생하였고, A, B, C 각 군에서 각각 3, 5, 3예로 군 간 차이가 없었다.⁶

© 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: 예병덕, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Byong Duk Ye, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3181, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: bdy@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

해설: 염증성 장질환은 주로 젊은 연령에 발생하여 평생 지속되는 질환으로, 여성 염증성 장질환 환자에서 임신 및 출산은 매우 중요한 문제이다. 특히 환자들은 염증성 장질환의 치료 약제가 임신 경과와 태아에 미치는 영향에 대한 우려를 흔히 갖지만, 이에 대한 증거는 아직 충분하지 않다. 최근 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)에서는 염증성 장질환 치료에 흔히 사용하는 경구 및 국소 5-aminosalicylic acid, corticosteroids, azathioprine, 6-mercaptopurine이 안전하다(safe)고 분류하였으나,⁷ 그를 지지하는 근거는 부족한 것으로 보인다. 이 연구는 염증성 장질환 환자 코호트에서 임신 중 thiopurine 사용이 선천성 기형을 포함한 불량한 임신 결과와 연관성이 없음을 밝힌 연구이다.

이번 연구의 전체 염증성 장질환 환자군에서 조산율(18%) 및 저체중아 출산율(13.8%)은 미국 일반 인구의 12.5%, 8%와 비교하여 높은 경향으로, 염증성 장질환 환자에서 조산 및 저체중아 출산의 위험이 높음을 보여주는 이전 연구와 일치한다.^{8,9} 또한 임신 중 azathioprine을 복용한 189명의 환자(83명이 염증성 장질환)와 대조군을 비교한 다국적, 다기관 연구 결과, azathioprine 복용군에서 조산과 저체중아 출산 위험이 증가된다고 보고되었고,¹⁰ 임신 초기에 azathioprine에 노출된 염증성 장질환 환자 318예의 임신과, azathioprine에 노출되지 않은 1,683예의 임신을 비교한 스웨덴의 한 연구에서도 azathioprine 노출과 조산의 연관성을 보고한 바 있다(OR 1.57, 95% CI 1.13-2.19).¹⁰ 이번 연구에서도 통계적인 차이는 없었지만 A군에서 조산이 좀 더 흔한 경향을 보였다. 그러나, 염증성 장질환의 중증도 자체가 조산의 확률을 높일 수 있고, 또 thiopurine을 복용한 군의 질병 중증도가 더 높았을 가능성을 고려하면 thiopurine과 조산의 인과 관계를 논하기는 어렵다고 생각된다.

이 연구에서 A군의 선천성 기형 발생 빈도는 3.6%로 프랑스 일반 인구의 3.2%와 차이를 보이지 않았다.¹¹ 또한 이전의 다수 연구들에서도 thiopurine 사용과 선천성 기형의 연관성은 명확하게 밝혀지지 않았다. 그러나, 스웨덴에서 임신 초기에 azathioprine을 복용한 476명(321명이 염증성 장질환)과 1,163,554명의 대조군을 비교한 연구에서, 전체 선천성 기형의 발생 빈도는 차이가 없었으나 임신 초기 azathioprine 복용과 ventricular/atrial septal defect는 의미 있는 상관관계를 보였다(adjusted OR 3.18, CI: 1.45-6.04).¹⁰ 그러나, 이번 연구에서는 complex cardiac malformation 1예가 B군의 5-aminosalicylic acid만을 복용한 크론병 환자에서 발생하였다. 향후 임신 중 thiopurine 복용과 태아의 cardiac septal defect와의 연관성에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이번 연구의 중요한 제한점은 염증성 장질환의 질병 활동

도가 임신 중 경과와 태아에 중요한 영향을 미칠 수 있는데도 그에 대한 분석이 함께 이루어지지 않은 점을 들 수 있다. 또한 사용 약제의 용량이 고려되지 못한 점, 임신 합병증과 선천성 기형이 모두 의사에 의해 확인되지는 못한 점, 2005년의 자료는 후향적으로 수집하였다는 점, 그리고 연구 대상자 숫자의 부족 등을 제한점으로 지적할 수 있다.

결론으로 이번 연구는 염증성 장질환 환자에서, 임신 중 thiopurine이 임신 경과나 결과에 대한 악영향의 증가 없이 사용될 수 있음을 주장하고 있으나, 아직 명백한 결론을 내리기는 어렵다고 생각한다. 따라서 위와 같은 이번 연구의 제한점들을 보완한 전향적 역학 연구 및 기존 연구들의 메타분석이 필요하다. 그리고 실제 임상진료 현장에서는 thiopurine의 임신에의 악영향이 확증되지 않는 만큼, thiopurine을 복용하고 있다는 사실 자체만으로 임신과 출산을 기피하는 것은 적절하지 않겠다. 또한 임상의사는 현재까지의 연구 결과들 및 개개 환자 별로 thiopurine 사용의 득실을 고려, 환자와의 충분한 상담 후 치료 방침을 결정하여야 할 것이다.

REFERENCES

- Githens JH, Rosenkrantz JG, Tunnock SM. Teratogenic effects of azathioprine (Imuran). *J Pediatr* 1965;66:959-961.
- Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:387-394.
- Platzek T, Bochart G. Dose-response relationship of teratogenicity and prenatal-toxic risk estimation of 6-mercaptopurine riboside in mice. *Teratog Carcinog Mutagen* 1996;16:169-181.
- Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002;65:240-261.
- Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406-1413.
- Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011;60:198-203.
- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:493-510.
- Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830-837.
- Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106-1112.
- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth*

Defects Res A Clin Mol Teratol 2007;79:696-701.

11. De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prevalence and prenatal diagnosis of congenital mal-

formations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005;34:8-16.