

EDITORIAL

## 크론병 환자에서 백혈구의 정상 하한치에 근거한 Azathioprine의 용량 결정

서검석

원광대학교 의과대학 내과학교실, 소화기질환연구소

### Determining the Dose of Azathioprine Based on the Lower Limit of Leukocyte Count in Patients with Crohn's Disease

Geom Seog Seo

Department of Internal Medicine, Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

**Article:** How Should Thiopurines Be Dosed in Crohn's Disease? A Novel Strategy of Maximum Dose-titration Based on the Lower Limit of Leukocyte Count and Tolerability (*Korean J Gastroenterol* 2013;62:111-116)

Azathioprine (AZA)과 6-mercaptopurine (6-MP)은 thiopurine 계열의 약물로 스테로이드 의존성을 가진 크론병 및 궤양성 대장염 환자에서 스테로이드 사용량을 줄이고 관해 유도 및 유지를 위해서 사용한다. 2000년에 발표된 Cochrane 분석에 의하면 크론병의 관해 유도에 대한 치료군과 위약군의 치료 성공률, 스테로이드 절감 효과 및 누공에 대한 치료 효과는 각각, 55%와 33%, 65%와 36%, 55%와 29%로 치료군에서 모두 우수하다 하였으나,<sup>1</sup> 2013년 Cochrane 분석에서는 관해 유도율 및 스테로이드 절감효과는 치료군과 위약군에서 각각 48%와 37%, 64%와 46%로 그 효과는 이전의 보고에 비해 높지 않았다.<sup>2</sup> 국내 단일기관 후향 연구에서는, 2000년 이후 진단받은 크론병에 대한 AZA/6-MP의 누적 사용률은 1년, 3년, 5년에 각각 25.5%, 55.0%, 75.6%로 그 이전보다 높았고, 스테로이드를 중단할 수 있었던 환자는 70.9%, 누공의 치료 성공율은 32.6%였다.<sup>3</sup> 크론병 환자에서 AZA의 사용이 증가하고 있으나 여러 가지 부작용으로 인해 사용에 제한을 받는 경우가 드물지 않은데, 서구의 경우 10-28%,<sup>1,2,4</sup> 국내 연구에서는 58.3-71.4%로 서구에 비해 높았다.<sup>3,5</sup> AZA를 이용한 치

료과정에서 가장 문제시되는 백혈구 감소증 역시 31.2-56.4%로, 서구의 2.0-4.6%에 비해<sup>4,6,7</sup> 국내에서 더 높았다.<sup>3,5</sup> 면역억제제의 치료 효과를 극대화하면서 백혈구감소증을 최소화시키기 위한 여러 방법들이 제시되고 있는데, 첫째, 증량 없이 저용량의 AZA 또는 6-MP 사용, 둘째, 하루 50 mg의 저용량으로 시작해서 2-4주 간격으로 25 mg씩 증량, 셋째, 체중을 기준으로(AZA 2.0-3.0 mg/kg 또는 6-MP 1.0-1.5 mg/kg) 사용, 넷째, 체중을 기준으로 시작한 다음 6-thioguanine (6-TG) nucleotide 수치를 측정하여 투여 용량을 재조정, 다섯째, 50 mg의 저용량으로 시작해서 2-4주 간격으로 25 mg씩 증량하고 6-TG nucleotide 수치를 측정하여 투여 용량을 재조정, 여섯째, 치료 전에 thiopurine methyl transferase (TPMT) 또는 TPMT 유전자형을 측정한 후에 치료용량 결정, 일곱째, 백혈구 수치를 측정하면서 치료 용량을 결정하는 것들을 고려해 볼 수 있다.<sup>8</sup> 국내에서는 6-TG nucleotide 수치나 TPMT 유전자형에 대한 검사가 보편화되어 있지 않기 때문에, 처음부터 표준 치료 용량으로 시작하거나 초기에 저용량으로 시작하다가 1-2주 간격으로 점차적으로 증량하는 방법을 제안하

© 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: 서검석, 570-711, 익산시 익산대로 460, 원광대학교 의과대학 내과학교실, 소화기질환연구소

Correspondence to: Geom Seog Seo, Department of Internal Medicine, Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University College of Medicine, 460 Iksan-daero, Iksan 570-749, Korea. Tel: +82-63-859-2565, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medsgs@wonkwang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

고 있는데,<sup>9-11</sup> 저용량부터 시작하는 경우는 낮은 백혈구 감소증 및 우수한 내약성을 확보할 수 있으나 시간이 오래 소요된다는 단점이 있다. 체중에 맞추어서 처음부터 표준 용량을 투여하는 경우는 부작용의 발현은 증가하나, 여러 임상 연구에서 입증되었듯이 더 신속한 임상 반응을 가져온다는 장점도 제기되고 있다.<sup>8</sup>

이번 연구<sup>12</sup>는 단일기관에서 42명의 크론병 환자를 대상으로 안전하게 AZA 용량을 투여하기 위한 방법을 제안한 연구로서, 용량을 체중에 맞추어 결정하지 않고 백혈구의 정상 하한치 및 환자의 내약성에 근거하여 적정 용량을 결정하였다. 비교적 적은 수의 환자만을 대상으로 하였지만, 그 방법이 구체적이고 실질적이어서 의의가 있다. 이번 연구에서 AZA의 초기용량은 나이에 의해 결정되었는데, 40세 이상에서는 12.5 mg이었고 40세 미만에서는 25 mg이었다. 첫 25 mg 복용 후 1-2일 동안 약물 부작용이 있으면 다음 날부터는 12.5 mg으로 감량하였다. 추적 검사는 첫 8주 동안은 2주 간격으로 하였고, 그 후로는 적정 용량에 도달할 때까지 4주 간격으로 백혈구 수치를 측정하면서 AZA 용량을 조절하였다. 백혈구 수치의 큰 변동이 없는 경우에는 25 mg 단위로 조절하였다. 백혈구 수치가 4,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 감소한 경우에는 AZA를 중지하면서 2주 간격으로 백혈구 수치를 모니터링하고 4,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 수치가 증가하면 기존 용량에서 25%를 감량하여 다시 조절하였다. 임상가가 판단하여 약물의 부작용 증상이 약물 용량을 최대로 증량하는 것보다 의미있게 크다고 판단되는 경우에는 용량을 25% 이상 감량하였다. 내약성과 정상 백혈구 수치를 동시에 충족시키는 용량은 0.87 mg/kg이었고, 16.7%의 환자에서 백혈구 감소증이 발생하였지만 위에 기술된 방법에 근거하여 전례에서 AZA를 다시 사용할 수 있었다.

그러나 저자가 지적한 대로 이번 연구는 적은 환자수를 이용한 단기간의 후향적 연구이고, 질병 활성도가 낮은 환자를 대상으로 하였으며, 6-TG nucleotide과 TPMT 다형성에 대한 검사가 이루어지지 않았다. 따라서 향후 대규모 다기관 코호트 연구를 통하여 우리나라 크론병 환자에서 AZA/6-MP의 안전한 투여 방법 및 추적관찰, 그리고 적절한 용량 설정 등에 대한 체계가 확립되기를 기대해본다.

## REFERENCES

1. 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.
2. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD000545.
3. 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.
4. 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.
5. Kim JH, Cheon JH, Kim WH. The frequency and the course of the adverse effects of azathioprine/6-mercaptopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:291-297.
6. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-1085.
7. 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.
8. Lichtenstein GR. Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2004;127:1558-1564.
9. Kim WH, Cho JH, Kim TI. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine in inflammatory bowel diseases. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:423-437.
10. 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.
11. Kim JH, Cheon JH, Kim TI, Kim WH. A survey of actual clinical practice patterns in the treatment of inflammatory bowel disease in Korea. *Intest Res* 2009;7:79-85.
12. Lim CS, Moon W, Park SJ, et al. 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. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:111-116.