

합의문 Statement

염증성 장질환에서 thiopurine 사용: 대한장연구학회 합의문

Use of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: A Consensus Statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID)

이강문¹, 김유선², 서검석³, 김태오², 양석균⁴; 대한장연구학회 염증성 장질환 연구회
가톨릭대학교 의과대학¹, 인제대학교 의과대학², 원광대학교 의과대학³, 울산대학교
의과대학⁴

요약: 천재영 (서울대학교 의과대학)

배경/목적: 지난 수십년 간 thiopurine은 염증성 장질환의 핵심 치료제였으나, 복잡한 약물 대사 및 다양한 부작용으로 인하여 임상에서 약제의 사용에 제한이 있었다. 대한장연구학회에서는 염증성 장질환의 치료에서 임상이가 thiopurine을 적절하게 사용할 수 있도록 합의문을 발표하였다.

방법: 16개의 합의문은 5인의 대한장연구학회 회원에 의하여 작성되어 근거 및 권고 수준을 평가한 후, 국내 염증성 장질환 전문가들의 감수를 거쳐 합의를 위한 회의에서 투표로 채택되었다.

결과: 합의문은 (1) 치료전 평가와 관리 전략 (2) 적정 치료 기간 및 항 TNF 제제와 병용 투여시 장기 임상 결과 (3) 임신, 수유 등을 포함한 안전성 (4) 유효성 및 부작용 모니터링 등 4가지 항목으로 구성되어 있다.

결론: Thiopurine은 염증성 장질환의 효과적인 치료제이며, 환자마다 재발과 부작용의 위험을 고려하여 치료 결정을 개별화해야 한다. (Intest Res 2015;13:193-207)

서론

1980년대 이후로 azathioprine과 6-mercaptopurine을 포함한 thiopurine 제제가 스테로이드 의존성 또는 불응성 크론병과 궤양성 대장염에서 관해 유지 목적으로, 그리고 크론병의 수술 후 재발을 예방하기 위하여 널리 사용되어 왔다. 그러나 골수 억제, 간독성, 기회 감염 및 악성 종양의 위험 등 잠재적인 부작용은 임상에서 thiopurine의 사용을 제한하는 요인으로 알려져 있다. 현재까지 thiopurine 치료의 최적화에 관한 여러 의문점들이 있으나 대부분의 가이드라인은 국내 염증성 장질환 환자와는 다른 역학적, 유전학적, 임상적 특성을 보이는 서양 환자를 대상으로 한 연구 결과에 기반하고 있다. 따라서, 대한장연구학회는 염증성 장질환의 치료에서 임상이가 thiopurine을 적절하게 사용할 수 있도록 합의문을 발표하였다.

방법

대한장연구학회 회원 5인이 합의문 개발위원회를 구성하여 16개의 합의문 초안을 작성하였다. 합의문은 (1) 치료전 평가와 관리 전략 (2) thiopurine 치료 (3) thiopurine의 안전성 (4) 치료의 유효성 및 부작용 모니터링 등 4가지 항목으로 구성되어 있다. 근거 및 권고 수준은 GRADE (the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) 시스템에 의하여 각각 평가되었다. (표 1) 합의문은 염증성 장질환 환자를 진료하는

소화기내과 전문의들의 감수를 거쳐, 2015년 4월 18일 개최된 회의에 참석한 38명의 염증성 장질환 전문가가 75% 이상 ‘매우 동의함’ 또는 ‘동의함’으로 투표 시 채택되었다. 만일 투표에서 합의문이 채택되지 않을 경우, 토의를 거쳐 개정한 후 재투표를 시행하였다.

표 1. 근거 및 권고 수준의 정의

| 수준 | 정의 |
|-----------|---|
| 근거 | |
| 높음 | 추정 효과는 실제와 매우 근접하다고 확신함. |
| 중간 | 추정 효과는 실제에 근접하지만 차이가 있을 수 있음. |
| 낮음 | 추정 효과는 실제와 다를 수 있으므로, 제한적으로 믿을 수 있음. |
| 매우 낮음 | 추정 효과는 실제와 다를 가능성이 높아서 거의 믿을 수 없음. |
| 권고 | |
| 강함 | 대부분의 환자들에게 권고되어야 함. |
| 약함 | 다른 선택이 적절할 수 있으며, 환자의 선호도에 부합하여 결정해야 함. |

합의문

1. 치료 전 평가 및 관리 전략

합의문 1. Thiopurine 유발 백혈구 감소증은 백인에 비하여 동아시아, 즉, 중국인, 일본인, 한국인에게 더 흔하다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 강함

동의 수준: 매우 동의함 (55%), 동의함 (40%), 잘 모르겠음 (5%)

합의문 2. 동아시아인에서 thiopurine 치료 시작 전 TPMT 유전형 또는 효소 활성도를 평가하는 것은 백인에 비하여 그 가치가 제한적이다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함

동의 수준: 매우 동의함 (29%), 동의함 (55%), 잘 모르겠음 (16%)

합의문 3. 동아시아인에서 수개월에 걸쳐 thiopurine의 용량을 목표 용량까지 점진적으로 증량하는 것은 처음부터 목표 용량으로 시작하는 것보다 대개 선호된다.

근거 수준: 낮음, 권고 수준: 약함

동의 수준: 매우 동의함 (58%), 동의함 (42%)

합의문 4. Thiopurine 치료 시작 전에 NUDT15 유전형을 검사하는 것은 thiopurine 유발 조기 백혈구 감소증의 위험이 있는 환자를 식별하는 데 도움이 될 수도 있다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 강함

동의 수준: 매우 동의함 (13%), 동의함 (76%), 불확실함 (11%)

2. 치료

합의문 5. 활동성 크론병 또는 궤양성 대장염에서 관해 유도를 위한 thiopurine 단독요법을 추천할 만한 충분한 근거는 없다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함

동의 수준: 매우 동의함 (42%), 동의함 (53%), 잘 모르겠음 (5%)

합의문 6. Thiopurine은 크론병과 궤양성 대장염 환자에서 관해 유지에 효과적이다.

근거 수준: 높음, 권고 수준: 강함

동의 수준: 매우 동의함 (66%), 동의함 (32%), 잘 모르겠음 (2%)

합의문 7. 최적의 thiopurine 치료 기간은 불확실하다. Thiopurine의 장기간 또는 평생 투여는 관해 유지를 위해 고려될 수 있다. Thiopurine 유지 요법의 위험과 이익은 환자와 상의하여 개별화되어야 한다.

근거 수준: 낮음, 권고 수준: 약함

동의 수준: 매우 동의함 (68%), 동의함 (29%), 잘 모르겠음 (3%)

합의문 8. 항 TNF- α 제제와 thiopurine의 병용 요법은 중등도-중증 크론병 환자의 관해 유도에 있어서 항 TNF- α^* 또는 thiopurine † 단독 요법보다 더욱 효과적이다.

***항 TNF- α 제제**

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함

동의 수준: 매우 동의함 (26%), 동의함 (58%), 잘 모르겠음 (16%)

† Thiopurine

근거 수준: 높음, 권고 수준: 강함

동의 수준: 매우 동의함 (70%), 동의함 (24%), 잘 모르겠음 (6%)

합의문 9. 항 TNF- α 제제와 thiopurine의 병용 요법은 중등도-중증 궤양성대장염 환자의 관해 유도에 있어서 항 TNF- α^* 또는 thiopurine † 단독 요법보다 더욱 효과적이다.

***항 TNF- α 제제**

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함

동의 수준: 매우 동의함 (18%), 동의함 (66%), 잘 모르겠음 (16%)

† Thiopurine

근거 수준: 높음, 권고 수준: 강함

동의 수준: 매우 동의함 (55%), 동의함 (42%), 동의하지 않음 (3%)

합의문 10. 환자의 재발과 부작용의 위험도에 따라서 항 TNF- α 제제 단독 요법과 면역조절제와의 병용 요법 중 개별적으로 선택할 수 있다. 현재까지 병용 요법의 기간에 대한 지침은 없다.

근거 수준: 낮음, 권고 수준: 없음

동의 수준: 매우 동의함 (32%), 동의함 (65%), 잘 모르겠음 (3%)

3. 안전성

합의문 11. Thiopurine의 사용은 림프종과 비흑색종 피부암 위험의 증가와 연관성이 있으나, 그 절대적 위험도는 낮다. 이러한 위험보다는 thiopurine 치료의 실제 이익에 더 비중을 두어야 한다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 강함
동의 수준: 매우 동의함 (51%), 동의함 (49%)

합의문 12. Thiopurine의 사용은 수술 후 합병증 위험의 증가와 연관성이 없다.

근거 수준: 낮음, 권고 수준: 약함
동의 수준: 매우 동의함 (30%), 동의함 (67%), 잘 모르겠음 (3%)

합의문 13. Thiopurine은 임신 중 안전하며 내약성이 우수한 것으로 생각된다. 임신 중 thiopurine 치료 중단은 불량한 신생아의 예후로 이어지는 급성 악화를 유발할 수 있다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함
동의 수준: 매우 동의함 (16%), 동의함 (71%), 잘 모르겠음 (13%)

합의문 14. 모유 수유는 thiopurine 유지 요법 중인 여성에서 권고될 수 있다. Thiopurine 치료의 위험과 이익은 환자와 상의하여야 한다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함
동의 수준: 매우 동의함 (23%), 동의함 (64%), 잘 모르겠음 (13%)

4. 모니터링

합의문 15. Thiopurine을 투여하는 모든 환자에서 일반혈액검사의 추적 관찰이 권고된다. 그러나 최적의 검사 빈도는 체계적으로 평가되어 있지 않다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함
동의 수준: 매우 동의함 (28%), 동의함 (67%), 잘 모르겠음 (5%)

합의문 16. 혈중 6-TGN과 6-MMP (6-methylmercaptopurine) 농도를 모니터링하면서 thiopurine 용량을 조절하는 것은 thiopurine 치료를 받는 환자의 치료 효과를 향상시키고 부작용을 줄이는 것으로 기대된다.

근거 수준: 중간, 권고 수준: 약함
동의 수준: 매우 동의함 (18%), 동의함 (69%), 잘 모르겠음 (13%)

결론

지난 수십년 간, thiopurine은 염증성 장질환의 핵심 치료제였으나, 복잡한 약물 대사 및 다양한 부작용으로 인하여 임상에서 약제의 사용에 제한이 있었다. Thiopurine 유발 백혈구 감소증은 국내 염증성 장질환 환자에서 매우 흔한 반면, 치료 전 TPMT 검사는 유용성이 낮으며 일반혈액검사의 모니터링 하에 점진적으로 증량하는 것이 치료의 합병증을 줄이는 데 필수적이다. 저용량 thiopurine 유지가 좋은 대안이 될 수 있으며, *NUDT15*와 같은 새로운 생물학적 표지자가 thiopurine 유발 백혈구 감소증의 고위험 환자를 식별하는 데 도움이 될 수도 있다. 현재까지 thiopurine의 최적 치료 기간과 항 TNF 제제와의 병용 요법의 장기 치료 결과는 불명확하다. 그러므로, 환자마다 재발과 부작용의 위험을 고려하여 치료 결정을 개별화하여야 한다. 임신 및 수유 시 thiopurine 치료는 안전하며 내약성이 좋은 것으로 보이지만, 치료의 이익과 위험이 균형을 이루는 것이 중요하다.