

베체트병 환자에서 아자티오프린 사용 중 나타난 와파린 저항성 1예

김성렬¹ · 임동우¹ · 문일주¹ · 고범석¹ · 장명희² · 유종하³ · 양희철⁴ · 이찬희²¹연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험 일산병원 ²내과, ³진단검사의학과, ⁴영상의학과

A Case of Azathioprine Induced Warfarin Resistance in Behçet's Disease

Sung Ryeol Kim¹, Dong Woo Leem¹, Il Joo Moon¹, Beom Seok Koh¹, Myung Hee Chang², Jongha Yoo³, Hee Chul Yang⁴, Chan Hee Lee²¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Departments of ²Internal Medicine, ³Laboratory Medicine, and ⁴Diagnostic Radiology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Behçet's disease is characterized by recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, uveitis, and skin lesions. Thrombosis associated with vascular inflammation in patients with Behçet's disease presents various clinical symptoms. Warfarin is usually administered for treatment of thrombosis. However, warfarin can interact with many medications that cause various problems. A 43-year-old woman with Behçet's disease presented with a swollen right leg. Deep vein thrombosis (DVT) was confirmed, and treated with warfarin. Due to exacerbation of Behçet's disease, she received azathioprine along with warfarin. Subsequently, the international normalized ratio (INR) decreased and DVT was exacerbated. Despite an increase in the warfarin dose, the patient did not reach the target INR. After discontinuation of azathioprine, DVT improved and the warfarin dose was decreased. There were no specific findings associated with a hypercoagulable status. This finding suggests the interaction of azathioprine and warfarin. Therefore, clinicians should be cautious regarding the possibility of drug interactions between azathioprine and warfarin. (*J Rheum Dis* 2015;22:242-245)

Key Words. Behçet's disease, Azathioprine, Warfarin, Drug interactions

서 론

베체트병은 반복되는 구강 궤양과 외음부 궤양, 안구 염증, 피부 병변을 특징으로 하는 만성 염증성 자가 면역 질환으로 피부, 관절, 혈관계, 신경계 및 위장관 등을 침범한다[1]. 이 중 혈관계, 신경계 침범과 연관된 것으로 알려진 혈전증은 혈전부위에 따라 다양한 임상증상을 나타낸다. 또한 베체트병 환자는 정상인에 비해 혈전증의 위험도가 약 11배 높다는 보고가 있어 이에 대한 관심이 필요하다

[2]. 베체트병에서 혈전증이 나타나는 경우, 주로 와파린을 이용해 항응고치료를 시행한다. 하지만 와파린은 약물 상호작용이 많은 것으로 알려져 있고 적정 농도 유지가 되지 않을 경우 심각한 부작용을 일으킬 수 있어 세심한 주의가 필요하다[3].

베체트병의 질병 활성도 조절을 위해서 글루코코르티코이드(glucocorticoid), 콜히친(colchicine), 아자티오프린(azathioprine) 등을 사용할 수 있는데, 이 중 아자티오프린을 사용하던 환자에서 와파린을 같이 투여하여 약물 상

Received : June 16, 2014, **Revised :** (1st) August 11, 2014, (2nd) August 22, 2014, **Accepted :** August 22, 2014**Corresponding to :** Chan Hee Lee, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea. E-mail : chanheell@daum.net

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

호작용이 나타났던 사례가 세계적으로 아주 드물게 보고되고 있으며, 우리나라에서는 아직 보고된 증례가 없었다 [4]. 저자들은 베체트병 환자에서 심부정맥혈전증이 발생하여 와파린을 사용하던 중 질병의 활성도 조절을 위해 아자티오프린을 같이 투여하면서 심부정맥혈전증이 악화된 증례를 경험하였으며, 이는 와파린과 아자티오프린의 상호작용에 의한 가능성이 높을 것으로 추정되어 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

43세 여자 환자로 우측 하지 부종을 주소로 내원하였다. 환자는 반복적인 구강 궤양, 외음부 궤양, 결절성 홍반으로 2005년 베체트병을 진단받았고 프레드니솔론(prednisolone), 콜히친을 사용하며 치료 중이었다. 2012년 6월 우측 하퇴부 부종이 발생하여 시행한 하지 컴퓨터 단층촬영에서 우측 충장골정맥에서부터 대퇴정맥까지 심부정맥혈전이 확인되어, 와파린 5 mg으로 항응고치료를 시작하였다(Figure 1). 약 한달 뒤, international normalized ratio (INR)가 3.84로 증가되어 와파린을 2 mg으로 감량하였다. 이후 INR이 2로 유지되었으며 우측 하지 부종이 점차 감소하는 추세를 보였다. 하지만 결절성 홍반이 재발하고 구강 궤양이 심해지는 양상을 보여 베체트병이 활성화되었다고 판단하여 이에 대한 조절을 위해 프레드니솔론을 증량(5 mg to 20 mg)하였으나 결절성 홍반과 구강 궤양은 지속되었다. 스테로이드 부작용으로 인해 추가 증량이 어려워 2012년 8월부터 아자티오프린을 투여하였고 프레드니솔론을 15 mg으로 감량하면서 아자티오프린을 증량한(25 mg to 50 mg) 이후 결절성 홍반과 구강 궤양은 호전되는 양상을 보였다. 그러나 아자티오프린을 투여한 이후부터는 와파린을 2 mg 사용함에도 불구하고 INR이 2에 도달하지 못하여, 2012년 11월부터 와파린을 5 mg으로 증량하였다. 그럼에도 불구하고 대부분의 기간 동안 INR이 목표치에 도달하지 못하였으며(Figure 2), 2013년 1월 우측 하지 부종이 재발하여 입원하였다.

가족력상 특이 사항 없었고, 신체 검사상 내원 당시 혈압 96/66 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.5°C였으며 의식은 명료하였다. 우측 하지에 부종이 있

었으나 함요 부종, 압통, 발적, 열감은 없었다. 입원 후 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 8,160/mm³, 혈색소 9.6 g/dL, 혈소판 382,000/mm³였으며, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate)는 92 mm/h, C-반응성 단백 5.93 mg/dL (참고치: <0.5 mg/dL)였으며 INR 2.06이었다. 방사선 소견에서 2012년 6월에 시행한 컴퓨터 단층촬영에서 관찰되었던 우측 장골정맥에서부터 대퇴정맥까지의 혈전이 2013년 1월 시행한 하지 컴퓨터 단층촬영에서는 더 악화되는 양상이었으며(Figure 1), 우측 종아리 심부정

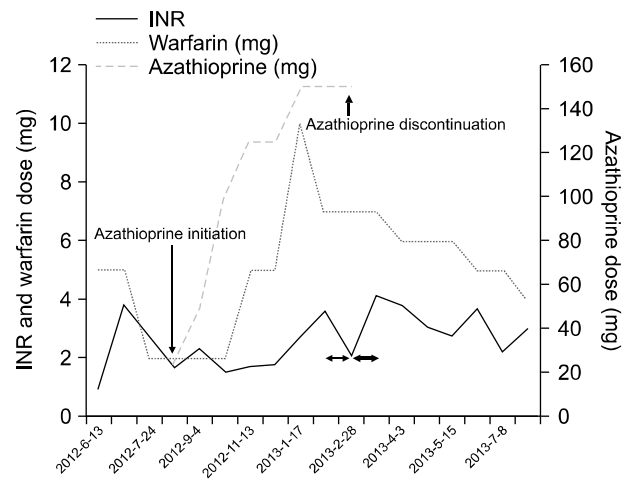


Figure 2. Patient international normalized ratio (INR) according to the warfarin and azathioprine dose. INR decreased to below 2 with 2 mg warfarin treatment, after azathioprine initiation (thin arrow). Nevertheless, when the warfarin dose was increased to 5 mg, the INR was consistently below 2. Upon deep vein thrombosis recurrence (January 7, 2013), the warfarin dose was increased to 10 mg, after which the INR increased to 3.59. Therefore, the warfarin dose was decreased to 7 mg. During treatment with 7 mg warfarin for a month, the INR decreased to 2.13 (thin double-headed arrow). To rule out the possibility of an interaction between azathioprine and warfarin, we discontinued azathioprine (thick arrow). Subsequently, the INR increased to 4.15 during treatment with 7 mg warfarin for a month (thick double-headed arrow), unlike the reaction previously noted. Thereafter, the warfarin dose could be reduced to 4 mg to sustain the constant INR.

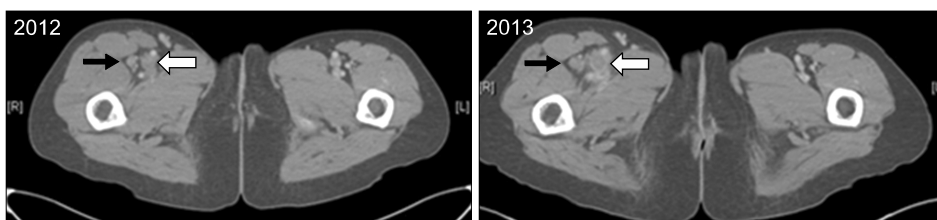


Figure 1. Computed tomography showing deep vein thrombosis (DVT) at the right deep femoral vein (black arrow) and the right superficial femoral vein (white arrow) in June 2012, and the persistence and worsening of those DVTs in January 2013.

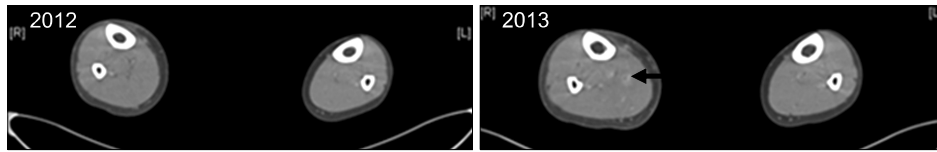


Figure 3. Computed tomography showing a newly developed right posterior tibial vein thrombosis (black arrow) in January 2013, which was undetectable in June 2012.

맥에 새로운 다발성 혈전이 관찰되었다(Figure 3).

추가 검사에서 항응고치료를 하던 중 혈전증이 악화되었으므로 과응고 성향에 대한 확인을 위해 추가검사를 시행하였다. 단백 C는 45%, 단백 S는 40%로 감소되어 있었으며 제5 응고인자 라이덴 돌연변이(factor V leiden mutation)는 G/G (정상형), 응고인자 VIII는 140%, 응고인자 XI는 97%로 정상소견이었다. 또한 루푸스항응고인자(lupus anticoagulant)는 스크리닝 검사에서 1.6 (참고치: 0~1.2)으로 양성이었으며 확진 검사에서 0.89 (참고치: 0~1.2)로 음성이었다. 그리고 항카디오리핀(anti cardiolipin antibody), 항베타2 당단백질 항체(anti beta2 glycoprotein antibody)는 음성이었다.

2013년 1월 심부정맥혈전 악화로 재입원하였을 당시 아자티오프린은 150 mg까지 증량된 상태였으며 결절성 홍반과 구강 궤양은 호전된 상황이었다. 2012년 8월 이후 와파린을 증량함(2 mg to 5 mg)에도 대부분 기간 동안 INR이 1.5~2를 보였기 때문에 충분한 항응고치료가 되지 않아 심부정맥혈전이 악화된 것으로 판단하고 2013년 1월 13일 와파린을 5 mg에서 10 mg으로 증량하였다(Figure 2). 일주일 뒤 우측 하지 부종이 완화되고 INR이 2 이상으로 상승하였으며, 2013년 1월 28일의 INR이 3.59여서 와파린을 7 mg으로 감량하여 퇴원하였다. 하지만 와파린 7 mg을 한 달간 사용하였음에도 2013년 2월 28일 측정된 INR은 2.13으로 감소하였다. 이는 2012년 6월부터 7월까지 와파린 5 mg을 사용한 후 INR이 3.84까지 상승하였던 것과는 다른 양상이었기에 다른 원인에 의해 와파린의 효과가 약화되었을 가능성을 고려하였다. 환자에게 투여 중인 약제는 와파린, 콜히친, 아자티오프린, 숄파살라진(sulfasalazine), 레바미피드(rebamipide), 페로스 설페이트(ferrous sulfate), 디플라자코트(deflazacort), 란소프라졸(lansoprazole)이었다. 아자티오프린과 와파린의 상호작용 가능성을 고려하여 아자티오프린을 중단하였으며, 와파린 저항성과 관련된 것으로 알려진 VKORC1, CYP2C9 유전자에 대한 검사도 추가로 시행하였다. 유전자 검사에서 와파린 저항성과 관련된 유전자 소견은 보이지 않았다(VKORC1+1173C>T genocyte TT, CYP2C9 *1/*1). 2013년 2월 28일 아자티오프린을 중단한 이후, 와파린을 기존 용량(7 mg)으로 유지하였음에도 불구하고 2013년 3월 28일 측정된 INR은 3.84였다. 이후 와파린을 4 mg까지 점진적으로 감량함에도 INR이 2.5~3으로 유지되었고 우

측 하지 부종도 호전되는 경과를 보였다(Figure 2).

고 찰

베체트병은 피부, 성기, 눈, 장, 관절 등 여러 장기를 침범하여 염증을 일으키는 질환이다. 국제 베체트병 연구 그룹(International Study Group of Behçet's Disease)에서 제정한 기준으로 반복되는 구강 궤양이 있으면서, 외음부 궤양, 안구 염증, 이상 초과민 반응, 피부 병변의 네 가지 중 두 가지를 만족하면 진단할 수 있다[1].

베체트병에서는 혈관염증과 관련하여 심부정맥혈전증이 흔하게 나타나는 것으로 알려져 있다. 180명의 베체트병 환자를 대상으로 시행한 혈관 염증에 관한 연구에 의하면 56명(31%)에서 심부정맥 혈전증이 동반되었다[5]. 베체트병 환자는 흔히 과응고 상태를 보이며 혈전증을 유발할 수 있는데, 이는 여러 가지 요인과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. 베체트병 환자는 일반적으로 호모시스테인 수치가 올라 있으며, 이것은 산화질소(NO) 농도의 감소에 영향을 미치는데, 이로 인해 내피세포의 기능장애가 생겨 혈전증 발생에 영향을 준다[6]. 또한 활성화된 단백 C의 감소가 정맥혈전증의 발생과 연관이 있다고 생각되며, 혈소판의 기능 증가 및 과반응성도 과응고 성향에 영향을 미치는 것으로 보인다[7,8]. 뿐만 아니라 베체트병에서는 조직형 플라스미노겐 활성화제(tissue type plasminogen activator) 수치가 감소되어 있어 섬유소 용해의 결함을 일으킨다[9].

베체트병에서 정맥혈전증을 예방하기 위해서는 전신 염증을 조절하는 것이 우선이다. 하지만 정맥혈전증이 나타나면 항응고치료가 필요하며, 주로 와파린을 투여하게 된다. 와파린은 vitamin K 길항제로, 상호작용이 흔한 약물로 알려져 있다. 그런데 베체트병에서 질병의 활성도 조절을 위해 사용되는 약제 중 아자티오프린 역시 약물 상호작용이 많은 것으로 알려져 있다. 따라서 혈전증이 동반된 베체트병 환자에서 와파린과 아자티오프린 간의 상호작용에 대해 이해하는 것은 중요하다.

1992년 와파린과 아자티오프린의 상호작용에 의한 와파린 저항성이 처음 보고된 이후 세계적으로 8개의 증례가 보고되고 있으며, 현재까지 2단계 증거(연관성이 있을 수 있는)가 알려져 있다[4]. 와파린과 아자티오프린의 상호작용에 대한 기전과 관련하여 Rotenberg 등[10]은 약동학

연구에서 아자티오프린을 사용할 때 혈장에서 와파린의 농도가 낮게 유지되는 것을 확인하였다. 그리고 쥐(rat)를 이용한 약동학 연구에서는 아자티오프린은 와파린 흡수 장애나 간 효소 활성화는 일으키지 않은 반면 프로트롬빈 복합체 활성화를 올리는 것으로 나타났다[11]. 하지만 현재까지 와파린과 아자티오프린의 상호작용의 기전에 대해서는 명확히 알려져 있지 않아 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

와파린은 vitamin K 2,3-epoxide를 vitamin K hydroquinone으로 변환시키는 복합체인 vitamin K epoxide reductase complex (VKORC)를 억제하여 항응고작용을 나타낸다. VKORC의 변이가 있는 경우 와파린 저항성이 나타날 수 있으며, VKORC 변이가 있는 환자에서 아자티오프린에 의해 와파린 효과가 저하되었던 증례보고가 있다[12]. 본 환자에서도 VKORC 변이를 확인하였으나, VKORC 유전자는 정상 소견을 보였다. 따라서 이 환자의 경우에는 다른 기전에 의한 와파린과 아자티오프린간의 상호작용에 대한 고려가 필요하다. Thiopurine methyltransferase (TPMT)는 아자티오프린의 대사에 관여하기에 이 기능이 떨어져있을 경우 아자티오프린의 억제 효과가 커질 수 있다. 인구의 약 11%에서 TPMT 기능 저하를 보이고, 약 0.3%에서 TPMT 결핍증을 보이는 것으로 알려져 있다[13]. 본 환자에서는 TPMT 검사를 시행하지 못하였으나 이 가능성도 고려해보아야 하겠다.

마지막으로 본 환자에서 과응고 상태와 관련된 응고장애 확인을 위해 시행한 검사에서 단백 C, 단백 S가 감소되었기에 과응고와 관련된 질환 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 하지만 이는 와파린의 사용과 관련된 것으로 보인다. 그러나 혈전증이 지속되어 와파린을 중지하기 어려웠기 때문에 와파린이 중단된 상태에서의 추적검사를 시행하지 못하였다. 추후 와파린이 투여되지 않은 상태에서의 단백 C와 단백 S에 대한 추적검사를 진행할 예정이다. 또한 루푸스항응고인자 스크리닝 검사가 양성반응을 보였는데, 확진 검사에서 음성을 보였고 이후 다시 시행한 검사에서 음성반응을 보였기 때문에 환자의 혈전증이 항인지질증후군과 연관되었을 가능성은 낮을 것으로 보인다.

요 약

본 증례는 베체트병 환자에서 심부정맥혈전증이 생겨 와파린으로 항응고치료를 하던 중 질병이 활성화되어 아자티오프린을 추가로 투여하였고 이후 심부정맥혈전증이 악화된 경우이다. 와파린을 증량하였으나 INR 증가가 뚜렷하지 않았으며, 아자티오프린을 중단한 뒤 INR이 적절하게 유지되었고 와파린도 감량할 수 있었으며 심부정맥혈전증도 호전되는 추세를 보였다. 함께 투여하였던 다른 약제와 와파린과의 약물 상호작용은 확실하지 않았으며 과응고 상태와 관련된 검사에서 특이 소견이 명확하지 않았

기에, 아자티오프린에 의해 와파린의 효과가 저하되어 환자의 심부정맥혈전이 재발 및 악화된 것으로 보인다. 따라서 와파린 저항성이 아자티오프린에 의해 나타날 수 있는 것을 추정해 볼 수 있었으며, 임상 의사가 이 두 약을 처방할 때에는 이에 대한 주의가 필요할 것으로 보인다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
2. Ames PR, Steuer A, Pap A, Denman AM. Thrombosis in Behçet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:652-5.
3. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ* 2007;177:369-71.
4. Ng HJ, Crowther MA. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:75-7.
5. Düzgün N, Ateş A, Aydıntuğ OT, Demir O, Olmez U. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35:65-8.
6. Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT, Acikgoz N, Ermis N, Esen AM, et al. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2004;94:522-5.
7. Navarro S, Ricart JM, Medina P, Vayá A, Villa P, Todolí J, et al. Activated protein C levels in Behçet's disease and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2004;126:550-6.
8. Akar S, Ozcan MA, Ateş H, Gürler O, Alacacioglu I, Ozsan GH, et al. Circulated activated platelets and increased platelet reactivity in patients with Behçet's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:451-7.
9. Yurdakul S, Hekim N, Soysal T, Fresko I, Bavunoglu I, Ozbakir F, et al. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 (4 Suppl 38):S53-8.
10. Rotenberg M, Levy Y, Shoenfeld Y, Almog S, Ezra D. Effect of azathioprine on the anticoagulant activity of warfarin. *Ann Pharmacother* 2000;34:120-2.
11. Martini A, Jähnchen E. Studies in rats on the mechanism by which 6-mercaptopurine inhibits the anticoagulant effect of warfarin. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;201:547-53.
12. Schalekamp T, Brassé BP, Roijers JF, Chahid Y, van Geest- Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:13-22.
13. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-62.