

## Azathioprine 치료시 thiopurine methyl transferase (TPMT) 유전자 다형성에 대한 중합연쇄반응 선별검사의 약물 -경제학적 분석

오광택, 김태환, 전재범, 정성수, 유대현, 배상철

한양대학교 류마티스 병원, 류마티스 내과

### 목적

Azathioprine은 류마티스 질환에서 methotrexate나 cyclophosphamide등에 대용적으로 쓰이는 약물로, 골수 억제 같은 심각한 부작용을 야기할 수 있다. 이는 Thiopurine methyltransferase (TPMT)의 활성도 저하에 의해 야기되는데 개인별 TPMT 유전자 다형성에 의한다고 알려져 있다. 즉 야생형일 경우 정상 TPMT 활성도를, 이중 접합 돌연변이주형일 경우 중등도로 감소된 TPMT 활성도를, 동중 접합 돌연변이주형일 경우 매우 저하된 TPMT 활성도를 보인다. 그러므로 azathioprine 투여 시 개인별 TPMT 활성도에 따른 차별화 된 용량결정이 필요한데, 이 효소의 혈중 활성도를 직접 측정하는 방법은 제한점이 많은 반면, 중합연쇄반응에 의한 유전자 다형성 검사는 쉽게 시행이 가능하다. 이에 저자들은 azathioprine을 투여하는 경우, 중합연쇄반응에 의한 유전자 다형성 선별검사를 하는 경우와 시행하지 않는 경우에 대해 심각한 부작용의 발생 빈도를 알아보았고, 더불어 경제성 분석을 시행해보았다.

### 방법

류마티스 관절염과 루푸스 환자로 구성된 가상 코호트를 구성하고 관찰기간은 1년으로 설정하였다. 이들을 azathioprine을 일반용량으로 투여하는 경우와 중합연쇄반응 결과에 따른 차별용량으로 투여하는 두 경우로 나누고, 이들 간에 1년 후에 발생하는 심각한 부작용의 발생 빈도와 최소비용분석과 비용효과 분석을 시행하였다. 두 군간의 비교를 위해 결정분석(decision analysis)을 시행하였고, 결정 확률 또는 조건 확률 (decision or conditional probability)을 산출하기 위해 기존에 보고된 TPMT 돌연변이의 유병률과 중합연쇄반응의 민감도와 특이도를 이용한 결정 나무 (decision tree) 방법을 사용하였다. 비용은 직접 의료비용만을 산출하였고, 골수억제의 심한 부작용이 발생한 경우에는 입원치료를 하는 것을 가정하였다. TPMT 돌연변이의 유병률과 중합연쇄반응의 민감도와 특이도는 아직 확립된 국내자료가 없으므로 일단 외국의 것을 이용하여 분석한 후, 유병률, 입원 시 발생비용, 이중 접합 돌연변이주형일 경우의 심각한 부작용 발생빈도에 대해 민감도분석을 시행하였다.

## 결과

일반용량으로 투여한 경우와 중합연쇄반응 선별검사 후 차별용량으로 투여한 경우, 심각한 부작용 발생빈도는 각각 2.64%와 0.1%이었고, 최소비용은 일인당 각각 ₩1,415×103/년 ₩1,112×103/년으로, 비용-효과 비는 각각 ₩1,375×103/년, ₩1,110×103/년 이었다. 두 군간의 우위는 민감도분석 후에도 역전 되지 않았다.

## 결론

Azathioprine 투여 시 일반용량으로 투여하는 경우보다, 중합연쇄반응 선별검사 후 차별용량으로 투여하는 경우에서 심각한 부작용의 발생 빈도를 월등하게 감소시킬 수 있었고 경제적인 면에서 비용-효과적이다.