

REVIEW ARTICLE

## 염증성장질환의 치료: 새로운 약제를 중심으로

김경옥, 장병익

영남대학교 의과대학 내과학교실

### Emerging Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Beyond Anti-TNF- $\alpha$

Kyeong Ok Kim and Byung Ik Jang

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Understanding of the pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD) is constantly evolving and, recently, a number of biologic agents have been developed. They selectively target specific molecule or pathways and correct the imbalance of the gut immune system. Among them, antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF- $\alpha$ ) is the first developed drugs, and it dramatically improved the IBD management. However, more than one-third of the patients do not respond to the drugs due to antibody formation. To increase treatment efficacy, enormous effort to develop novel anti-cytokines which can be an alternative to anti-TNF- $\alpha$  has been made. They are anti CD4 + T cell cytokine including interleukin (IL)-12/23 and IL-17 blockers, selective anti-adhesion molecule known as natalizumab, vedolizumab and alicaforsen, T-cell proliferation inhibitor, anti-inflammatory cytokine, immune stimulator, growth factor, and mitogen-activated protein kinase inhibitor. The efficacy and safety of each drugs are under investigation. Some drugs reported very promising data, however, others showed disappointing and different results. In addition, most of the trials were done in a very small number of patients, and there is no trial comparing to anti-TNF- $\alpha$ . The present paper reviews the action mechanism, short or long term efficacy and safety of variable drugs other than anti-TNF- $\alpha$  in IBD. (Korean J Gastroenterol 2011;58:235-244)

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Therapeutics; Infliximab; Biological products

## 서론

염증성장질환은 크게 크론병과 궤양성대장염으로 대표되는 만성적인 전신질환으로 아직까지 그 정확한 병인이 알려져 있지는 않지만 아마도 면역반응 조절이상과 관련이 있을 것으로 보고 있다. 최근에 이러한 염증성장질환의 병인에 대한 활발한 연구가 이루어지면서 크론병 및 궤양성대장염과 관련이 있는 시토카인이나 세포들이 하나 둘씩 밝혀지고 장내 염증과 관련된 특정 분자나 경로를 선택적으로 공격하는 수많은 생물학적 제제가 개발되었다.<sup>1,2</sup> 염증성장질환의 병인을 고려하였을 때 이용될 수 있는 생물학적 제제는 크게 항 TNF 제제를 포함하는 염증성 시토카인 억제제, 항염증성 시토카인, 세포

부착 방해인자, T 세포 활성화 방해제, 면역촉진제, 유전자 치료, mitogen-activated protein kinase (MAPK) 억제제 등이 있다.<sup>3</sup> 항 TNF 제제는 생물학적 제제 중 가장 먼저 염증성장질환의 치료에 이용되기 시작하였다. 종류로는 infliximab, adalimumab, certolizumab pegol 등이 있으며, 이중 크론병에서는 infliximab과 adalimumab이, 궤양성대장염에서는 infliximab이 승인을 받고 이용되고 있다. Infliximab이 크론병의 치료에 이용되면서 염증성장질환의 치료 목표가 과거의 증상 조절에서 질병의 경과 변화로 바뀌었으며 더 나아가 완치를 꿈꿀 수 있게 되었다. 하지만 이러한 항 TNF 제제도 1/3의 환자에서는 반응이 없고, 항체 형성으로 인한 치료 반응 감소를 경험하게 되면서 다른 염증의 기전에 관심을 가지게

© 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: 장병익, 705-717, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 소화기내과학교실

Correspondence to: Byung Ik Jang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 317-1, Daemyung 5-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea. Tel: +82-53-620-3831, Fax: +82-53-654-8386, E-mail: jbi@med.yu.ac.kr

Financial support: This research was supported by the Yeungnam University research grant in 2010. Conflict of interest: None.

되어 그 결과 다양한 제제들이 치료에 시도되고 있다.<sup>4-6</sup> 항 TNF 제제의 경험이 축적되면서 이에 대한 많은 연구 데이터들이 보고되고 많은 지식이 쌓이고 있지만 그 외 생물학적 제제는 아직까지 임상 연구단계에 있는 것들이 많다. 이에 이 논문에서는 항 TNF 제제 이후 개발된 몇 가지 기대되는 생물학적 제제, 유전자 치료 및 줄기세포 치료 등의 작용기전, 그리고 그 효과 및 단기 안정성 등에 대해 알아보고 이러한 치료와 관련된 대표적인 무작위 대조군 연구들을 소개하고자 한다.

## 본 론

Infliximab이 등장하면서 염증성장질환의 치료는 새로운 장을 열게 되었지만 항체 형성이나 반응 소실, 약제에 대한 불내성 등으로 치료를 중단할 수 밖에 없는 환자가 발생하게 되면서 새로운 항 TNF 제제나 다른 기전을 표적으로 하는 생물학적 제제에 관심을 갖게 되었다. 항 TNF 제제를 포함하여 여기서 소개하고자 하는 새로운 생물학적 제제들을 요약하면 Table 1과 같다.

### 1. CD4+ T cell 시토카인 표적제제

#### 1) Anti-interleukin (IL)-12/23 blocker

CD4+ T 세포의 표현형에는 T-helper (Th)1, Th2, Th17

그리고 CD4+ 조절세포가 있다. 크론병의 경우 Th1 표현형의 시토카인, 궤양성대장염에서는 Th2 표현형의 시토카인이 알려져 있으나<sup>7,8</sup> 최근 크론병 환자에서 IL-23R에 대한 유전적 감수성이 증가되어 있다는 보고와 함께<sup>9</sup> IL-23, IL-21, IL-17 및 Th17 세포 등의 역할이 밝혀지면서 관심이 모아지고 있으며, IL-12를 통한 Th1 면역 반응이 장관의 염증 발생에 중요한 역할을 하며,<sup>10,11</sup> IL-23는 IL-12와 마찬가지로 항원 전달세포로부터 분비되고 IL-12p40 단클론 항체에 의해 억제되며 여러 동물질환 모델에서 자가 면역성 염증반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 두 가지 시토카인 모두 염증성장질환의 발생에 중요하며 동물실험에 의하면 IL-12는 주로 전신적 면역반응 활성화와, IL-23는 국소적 장관의 염증반응과 관련이 있다고 보고되어 있다.<sup>12</sup> ABT-874 (Abbott, Abbott Park, IL, USA)와 ustekinumab (CNTO-1275, Centocor Inc., Malvern, PA, USA)은 IL-12/IL-23 p40을 표적으로 하는 단클론 항체이다. ABT-874를 이용한 2상 연구에서 79명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 7주 간 치료한 결과 위약군에 비해 반응유도효과가 있었으며(75% vs. 25%; p=0.03) 통계적으로 유의하지는 않았으나 관해 유도에도 도움이 되는 것을 보고하였다.<sup>13</sup> 또한 반응을 보인 환자의 대장 점막 고유판에서 IL-12, interferon (IFN)- $\alpha$ 이나 TNF 같은 염증성 시토카인이 감소되어 있는 것도 확인할 수 있었다. 치료한 환자의 상당수

**Table 1.** Emerging Biologics in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases

Class of the drug	Target	Agent	Disease
Inhibitors of proinflammatory cytokines	Tumor necrosis factor	Infliximab Adalimumab Certolizumab pegol	CD, UC CD, UC CD
CD4+ T cell cytokine inhibitor	IL-12/23	ABT-874 Ustekinumab	CD CD
	IL-17	AIN457	CD
Adhesion molecule inhibitor	$\alpha$ 4-integrin $\alpha$ 4 $\beta$ 7-integrin MAdCAM-1	Natalizumab Vedolizumab Alicaforsen	CD, UC CD, UC UC
Inhibitors of T cell proliferation	IL-2R	Basiliximab Daclizumab	UC UC
	CD3	Visilizumab	UC
Anti-inflammatory cytokine	IL-10 IL-11	Tenovil Oprevil	CD, UC CD
Immunostimulator	Interferon (IFN)- $\alpha$ , $\beta$ G-CSF	IFN- $\alpha$ , $\beta$ Filgrastim	CD, UC CD
	GM-CSF	Sargramostim	CD
Growth factors	Growth hormone KGF	Somatropin Repifermin	CD UC
	EGF	rHuEGF	UC
MAPK inhibitor	p28 MAPK/JNK p38 MAPK p38 MAPK/JNK	RDP-58 BIRB-796 CNI-1493	CD, UC CD CD

IL, interleukin; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; MAdCAM, mucosal addressin cell adhesion molecule-1; CD, cluster of differentiation; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factors; GM-CSF, granulocyte-monocyte stimulating factors; KGF, keratinocyte growth factor; EGF, epidermal growth factor; MAPK, mitogen-activated protein kinase; JNK, Jun-N-terminal kinase.

에서 주입부위 반응이 보고되었고 전체 79명의 환자 중 3명에서 항체가 관찰되었으며 이중 2명은 약물농도 감소가 보였다. Ustekinumab은 IL-12와 IL-23을 모두 표적으로 하는 생물학적 제제로 2상 위약 대조군 연구를 시행한 결과 infliximab에 실패한 환자에서 항 TNF 치료를 하지 않았던 환자보다 훨씬 더 우수한 반응을 보여 항 TNF 제제에 대한 대체제로 기대를 하고 있다.<sup>14</sup> IL-12 혹은 IL-12/23을 차단하는 ABT-874와 ustekinumab의 효과에 대해서는 아직 좀더 연구가 필요하며 궤양성대장염에서의 두 약제에 대한 임상연구는 아직 보고된 것이 없다.

## 2) IL-17 시토카인 차단제

IL-23이 IL-17, IL-6를 생산하는 CD4+ T 세포의 활성화를 통해 염증반응을 일으킨다는 것이 밝혀지면서 이러한 세포를 Th17 세포로 명명하고 있다.<sup>15,16</sup> Th17 세포가 생산하는 시토카인에는 IL-17외에도 IL-21, IL-22, IL-26 등이 있으며 크론병 환자의 점막에서 이러한 시토카인의 발현이 증가되어 있다.<sup>17-19</sup> 이 중 IL-17은 다양한 염증성 시토카인이나 부착인자의 발현을 증가시키는 기능이 있어 실제 IL-17R 결핍 쥐의 경우 trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) 유도 장염 유발 시 유의한 보호 효과를 확인하였다.<sup>20,21</sup> 사람에서도 염증성장 질환이 있는 환자에서 혈청 및 점막에서 IL-17 수치가 증가되어 있었으며 이러한 경우 좀더 심한 장염이 유발되고 ABT-874 치료 후 IL-23 및 IL-17가 감소된 것을 확인하였다.<sup>13,22,23</sup> 이러한 자료를 바탕으로 크론병에서 IL-17의 효과에 대해서 임상 연구 중이다.

## 2. 선택적 부착인자 억제제

장내 염증의 발생과 유지에는 백혈구가 장점막으로 이동하고, 부착인자 발현의 증가로 면역세포가 염증 부위로 모이도록 하는 단계가 필수적으로 필요하다. 부착인자에는 E-selectin, inter-cellular adhesion molecule (ICAM)-1, ICAM-2, vascular cell adhesion molecule 1, mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) 등이 있다.<sup>24</sup>

부착인자 억제제는 순환하는 면역세포에 있는 부착인자와 내피세포 수용체의 작용을 차단하는 것으로 내피세포에서 이러한 세포의 이동을 감소시킴으로써 만성염증을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되는 제제이다.

### 1) Natalizumab (Tysabri, Antegren; Elan, San Francisco, CA, USA)

Natalizumab은  $\alpha 4$ -integren에 대한 IgG4 인간화 재조합 단클론 항체로 백혈구의 장내 이동을 차단하는 기능을 한다. 크론병에서 최초의 무작위 대조군 연구가 30명의 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 시행되었는데 3 mg/kg 한번

주입 2주 후 위약군과 비교했을 때 natalizumab 치료를 한 7명의 환자에서 관해가 왔으며 B 및 T 림프구가 유의하게 증가되는 것을 확인하였고 유의한 부작용은 확인되지 않았다.<sup>25</sup> 그 후 905명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 대규모 3상 연구(Evaluation of Natalizumab in Active Crohn's disease Therapy [ENACT]-1)가 시행되었는데, 0, 4, 8주째 각각 300 mg의 natalizumab을 경피하 주입하여 위약군과 비교하였으나 반응률(56% vs. 49%, respectively;  $p=0.05$ ) 관해율(37% vs. 30%, respectively;  $p=0.12$ ) 모두 위약군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 사후 분석에서 CRP가 증가되어 있거나, 면역 억제제나 항 TNF 제제에도 불구하고 활동성인 환자에서는 유의하게 높은 관해율 및 반응률을 보였으며 부작용은 두 군 모두 7%로 보고되었다.<sup>26</sup> ENACT-2에서, ENACT-1에 반응을 보인 환자 339명을 대상으로 유지요법의 효과를 알아보기 위해 natalizumab 300 mg 치료군과 위약군을 4주 간격으로 56주 간 치료한 결과 36주째 치료군에서 위약군에 비해 유의하게 높은 반응 유지율(61% vs. 28%;  $p<0.001$ )과 관해 유지율(44% vs. 26%;  $p=0.003$ )을 보였다.<sup>26</sup> 뿐만 아니라 natalizumab 치료군에서는 명백하게 스테로이드 사용량을 줄이는 효과가 있었다. Natalizumab에 대한 항체는 ENACT-1, 2에서 각각 8%와 9%로 보고되었다.

또 다른 3상 연구인 Efficacy of Natalizumab in Crohn's disease Response and Remission (ENCORE)에서 관해 유도 효과를 확인하였는데, 중등도 이상의 활동성 크론병(CRP > 2.87 mg/dL)에서 natalizumab 300 mg을 0, 4, 8주 치료한 군과 위약군을 비교한 결과 치료군에서 8주째 반응 및 12주째 반응 유지율이 높았으며 유사한 부작용을 보였다.<sup>27</sup> 최근 코크란 분석에서는 natalizumab (300 mg or 3-4 mg/kg)은 크론병 환자에서 관해유도 효과가 있으며 특히 이것은 CRP가 상승한 환자나 이전 항 TNF 제제에 실패한 환자에서 효과적이라고 제시하고 있다.<sup>28</sup>

궤양성대장염에서도 연구가 되었는데 활동성 궤양성대장염 환자 10명을 대상으로 3 mg/kg의 natalizumab을 주입한 결과 2주째 질병 활성도가 기저치 10에서 6으로 감소하는 것을 확인하였고, 2명에서는 완전 관해가 관찰되었다.<sup>29</sup> 하지만 natalizumab 치료를 한 몇몇 환자에서 진행성 다발성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)이 보고되면서 퇴출되었다가 2006년 Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health (TOUCH) 프로그램 하에서 제한적으로 다시 이용되고 있지만 유럽에서는 승인되지 않았다. 염증성장질환에서  $\alpha 4$ -integrin 치료의 위상은 아직 정립된 것은 아니며 PML에 대한 위험 등을 고려했을 때 좀더 장에 특이적으로 작용하는 제제를 고려해 볼 필요가 있다.

## 2) Vedolizumab (MLN-0002)

Vedolizumab은  $\alpha 4\beta 7$ -integrin에 대한 IgG1 인간화 단클론 항체로, 장에만 특이적인 MAdCAM-1 매개 백혈구 부착만 억제한다. 185명의 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구에 의하면 vedolizumab 0.5 mg/kg 혹은 2 mg/kg을 1일, 29일째 정주한 군과 위약군을 6개월 간 관찰하여 비교한 결과 1차 평가 변수였던 8주째 크론병 활동도 지수(Crohn's Disease Activity Index, CDAI) 70점 이상의 감소는 위약군에 비해 유용한 차이를 보이지 못했지만 vedolizumab 2 mg/kg만 위약군과 비교하였을 때에는 관해율이 36.9%로 위약군의 20.7%보다 유의한 것으로 나왔다.<sup>30</sup>

궤양성대장염에서도 대규모 연구가 있었는데 181명의 중등도 이상의 활동성 궤양성대장염 환자를 대상으로 한 2상 이중 맹검 위약 대조군 연구에서 크론병과 같이 vedolizumab 0.5 mg/kg 혹은 2 mg/kg을 1일, 29일째 정맥 주입한 군과 위약군을 6개월 간 관찰하여 비교한 결과 6주째 치료군에서 유의하게 높은 임상 관해율(33%, 32% vs. 14%;  $p < 0.03$ )을 보였고 내시경적인 관해율(28%, 12% vs. 8%;  $p = 0.007$ )도 유의하게 높아 효과적임을 알 수 있었다. 3예의 심각한 부작용이 있었는데, 거대세포 바이러스 감염, 폐렴, 혈관부종을 동반한 주입반응 등이 있었다. Vedolizumab에 대한 항체가 일부 소수 환자에서 1 : 125 이상으로 나왔으며 이러한 환자에서는  $\alpha 4\beta 7$ -integrin이 불완전하게 포화되어 치료 효과가 떨어지는 것으로 나타났다.<sup>31</sup>

## 3) Alicaforfen (ISIS 2302)

Alicaforfen은 인간에서 ICAM-1을 코딩하는 mRNA 구역에 작용하여 결과적으로 합성된 ICAM의 농도를 감소시키는 작용을 하는 약제인데, 한 위약 대조군연구에서 20명의 만성 활동성 크론병 환자에서 빠르고 지속적인 임상효과가 관찰되었다.<sup>32</sup> 하지만 그 후 2개의 대규모 다기관 위약 대조군 연구가 경피하 또는 정주 방법으로 주입하여 이루어졌는데 두 연구 모두에서 효과를 보이지 않았다.<sup>33,34</sup> 그러나 이후 앞선 두 연구에서보다 더 고용량인 주 3회 치료를 4주 간 시행한 결과 41%의 임상적 관해율과 8주째 41%, 12주째 47%의 반응률을 보였지만 5명의 환자에서 유의한 주입반응과 주입 후 aPTT의 감소로 탈락되었다.<sup>35</sup> 최근에 331명의 활동성 크론병 환자에서 alicaforfen 치료군과 위약군을 비교했을 때 12주째 관해율에 있어서 위약군과 유의한 차이가 없으면서 치료군에서 유의하게 높은 주의 반응률이 보고되었다.<sup>36</sup>

궤양성대장염의 경우 회장낭염(pouchitis)이나 왼쪽장염이 있는 환자에서 관장으로 연구가 이루어졌다. 40명의 경증 혹은 중등도 활동성 원위부 궤양성대장염 환자를 대상으로 0.1, 0.5, 2.4 mg/mL 4종류의 용량으로 나누어 28일간 매일 관장한 것을 각각 위약군과 비교한 결과, 29일째 alicaforfen 관장

을 한 군에서 용량에 관계없이 모두 질병활성도가 유의하게 감소하였고( $p = 0.003$ ) 그 효과는 용량에 비례한 것을 관찰하였다.<sup>37</sup> 또 130명의 좌측 활동성 궤양성대장염 환자를 대상으로 다양한 용법으로 치료를 하여 위약과 비교한 2상 연구에서는 6주째 유의한 질병활성도 감소를 보이지 못했고,<sup>38</sup> 마지막으로 190명의 환자를 대상으로 120 mg (65명), 240 mg (62명) alicaforfen 관장과 4 g 메살라진(63명) 관장을 6주간 시행하여 비교한 결과 메살라진 투여군보다 우수한 효과를 보이지 못하였다.<sup>39</sup>

## 3. T 세포 활성억제인자

IL-2는 활성화된 T 세포에서 분비되어 IL-2R 수용체와 높은 친화력으로 작용을 하여 세포의 성장과 분화를 촉진하게 되는데 활성화된 T 세포는 IL-2R  $\alpha$ -chain (CD25)이 증가되어 있으며 휴지기에는 관찰되지 않는다. 또 세포를 활성화는 CD4, CD3을 포함하는 T 세포 수용체 복합체의 작용에 의해 매개된다. 이를 이용하여 CD25나 CD3의  $\epsilon$  chain을 표적으로 하는 단클론 항체가 이식숙주편대 반응의 치료에 이용되었는데 이것을 최근 궤양성대장염 치료에 시도해 보았다.

### 1) Basiliximab (Simulect®; Novartis, Basel, Switzerland)

Basiliximab은 CD25에 대한 단클론 항체로 아직 준비연구에서 효과가 확인된 단계로 좀더 대규모 위약 대조군 연구가 진행 중이다. 최근 20명의 궤양성대장염 환자(중증 7명, 중등증 13명)에게 basiliximab 40 mg을 1회 주입 후 8주째 관찰한 결과 10명에서 임상적 관찰상태에 도달했으며, 24주째 7명에서 스테로이드 투여를 필요로 하지 않았고 13명인 65%가 관해 상태에 있었다. 관찰기간 동안 5명에서 장 절제를 시행하여 결과적으로 basiliximab이 스테로이드에 대한 감수성을 증가시키므로 스테로이드와의 병합제제로 고려해 볼 수 있다고 제안하였다.<sup>40</sup>

### 2) Daclizumab (Zenapex®; Protein, NJ, USA)

Daclizumab 역시 CD25에 대한 인간화 IgG1 단클론 항체로 10명의 약물치료에 반응하지 않는 중등도 이상의 궤양성대장염 환자에게 4주 간격으로 2회 daclizumab을 1 mg/kg 정주한 결과 8주째 50%에서 임상적 관해에 도달하였으며 80%에서 궤양성대장염 활동성 지수가 4점 이상 감소하는 것을 확인하였다.<sup>41</sup> 하지만 최근 시행된 무작위 대조군 연구에서 159명의 중등도 이상의 활동성 궤양성대장염 환자를 대상으로 daclizumab 1 mg/kg을 0, 4주째 정주 치료군, 2 mg/kg을 0, 2, 4, 6주째 치료군, 그리고 위약군으로 나누어 효과를 비교한 결과, 8주째 위약군에서는 10%의 관해율을 보인 데 비해 daclizumab 치료군은 각각 2%, 7%의 관해율이 나타났다( $p = 0.73$ ). 반응률도 daclizumab 치료군은 25%, 33%였으

나 위약군은 44%를 보였고 부작용은 두 군에서 유사하게 보고되었다.<sup>42</sup>

### 3) Visilizumab (HuM291, Nuvion®; PDL BioPharma Inc., Plymouth, MN, USA)

Visilizumab은 인간화 IgG2 단클론 항체로 CD3의  $\epsilon$  고리에 결합하여 T 세포의 자멸을 유도하는 효과를 가지며 대장염이나 누공형 크론병에서 시도되었다. 불응성 궤양성대장염 환자를 대상으로 1상 연구를 시행하였는데 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 2일간 주입한 결과 모든 환자에서 임상적으로 내시경적인 관해를 보였으며,<sup>43</sup> 또 한 연구에서는 치료 30일째 84%의 반응률이 보고되었고 임상적인 관해는 41%, 내시경적인 관해는 44%에서 보였으며 45%에서 1년간 추가 치료 없이 잘 유지되었다. 부작용으로는 시토카인 분비증후군(두통, 피로, 발열, 오한, 근육통) 및 일시적 T 림프구 감소, Epstein Barr 바이러스 양 증가 등이 관찰되었다.<sup>44</sup> 이러한 일시적 림프구 감소 때문에 이 약제는 심한 궤양성대장염의 악화로 다기관 기능 부전의 위험이 있는 환자에 한해 제한적으로 사용하도록 하고 있다.

### 4. 항염증성 시토카인

염증성장질환이 과도한 면역반응 활성화로 생기는 것이기 때문에 항염증성 시토카인을 치료에 이용하고자 하는 연구들이 시도되었다.

인간 재조합 IL-10, IL-11을 전신주입하여 크론병 및 궤양성대장염의 치료에 이용해 보았지만 두 가지 모두 대조군 연구에서 효과는 없고 부작용이 관찰되어 중단되었다. 하지만 동물연구에서 유전자 조작을 통해 IL-10을 분비하는 *Lactococcus lactis* 균을 경구 투여하여 IL-10을 국소 주입한 결과, 대장 점막 내 IL-10 농도가 증가한 것이 확인되었고 효과도 있었다.<sup>45</sup> 이에 크론병에서 1상 연구를 통해 긍정적인 결과를 확인하여 현재 궤양성대장염에서 연구가 진행 중이다.<sup>46</sup>

IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ 는 바이러스에 감염된 세포에 의해 생성되며 숙주 세포에서 바이러스의 증식을 억제하여 NK 세포와 대식세포를 활성화하고 림프구에 대한 항원표현(antigen presentation)을 증가시킨다. 크론병과 궤양성대장염에서 효과가 연구되었지만 실망스럽게도 위약군에 비해 효과적이지 못했다.<sup>47</sup>

### 5. 면역촉진인자(Stimulation of the innate immune system)

내재면역에서 세포는 병인을 인지하고 그에 대해 반응하여 즉각적인 방어가 제공되도록 하며 주된 기능은 감염이나 염증 부위로 면역세포를 집합시키고 보체를 활성화시켜 특정 백혈구를 통해 죽은 세포나 이물질을 제거하도록 하는데 있다. 이에 이러한 내재면역을 촉진하는 제제인 recombinant human granulocyte-colony stimulating factors (rhuG-CSF,

filgrastim)이나 recombinant human granulocyte-mono-cyte stimulating factors (rhuGM-CSF, sargramostim)를 크론병의 치료에 시도해 보았다.

#### 1) Filgrastim (rhuG-CSF)

20명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 매일 rhuG-CSF 300  $\mu\text{g}$ 을 경피하 주입한 결과 12주째 25%의 환자에서 임상적 관해가 보고되었고, 55%에서 크론병 활성도 지수가 70점 이상 감소하였으며 35%에서는 100점 이상 감소되었다. 뿐만 아니라 누공이 있었던 4명의 환자 중 3명에서도 반응을 보였으며 부작용으로는 과도한 중성구 증가가 2명에서 관찰되었고 가장 흔한 부작용은 경미한 뼈 통증이었다.<sup>48</sup>

#### 2) Sargramostim (rhuGM-CSF)

Sargramostim (Leukine, Berlex; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Montville, NJ, USA)은 조혈성장인자로 예비연구에서 활동성 크론병에서 내재면역을 촉진시키는 것으로 소개되었고<sup>49</sup> 124명의 중등도 이상 크론병 환자를 대상으로 2상 위약 대조군 연구가 시행되었는데, 이 연구에서 환자들은 56일간 매일 sargramostim 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 경피하 주입하고 위약군과 치료 종료 후 57일째에 비교한 결과 크론병 활성도 지수가 70점 이상 감소한 비율은 위약군에서 높아 유의한 차이를 보이지 않았지만(54% vs. 44%;  $p=0.28$ ) 유의하게 많은 환자에서 100점 이상 감소하였고 관해에 도달한(CDAI < 150) 것을 알 수 있었다. G-CSF와 마찬가지로 주입반응이 치료군의 90%에서, 뼈 통증도 37%에서 보고되었다.<sup>50</sup>

대규모 3상 위약 대조군 연구(NOVEL 4)가 286명의 환자에서 시행되었는데 치료군과 위약군을 2 : 1의 비율로 나눠 56일까지 치료를 한 결과 두 군 간 반응률이나 관해율에 있어 차이를 보이지 못해 크론병 치료제로의 이용 시도는 중단되었다.<sup>51</sup>

### 6. 성장인자

성장인자는 점막 투과성을 감소시켜 점막 손상 후 치유를 촉진시켜 주는 기능을 하게 되며 염증성장질환에서는 성장호르몬, 각질세포 성장인자(keratinocyte growth factor, KGF)-2, 상피성장인자(epidermal growth factor, EGF) 등이 치료로 시도되었다.

성장 호르몬의 경우 37명의 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 무작위 대조군 연구가 이뤄졌는데 피하 주입군(5 mg loading dose for 1 week, maintenance dose 1.5 mg/day) 19명과 위약군 18명을 관찰한 결과 4개월째 위약군에 비해 유의하게 크론병 활성도 지수가 감소한 것을 확인하였다.<sup>52</sup>

KGF-2에 대해서는 88명의 활동형 궤양성대장염 환자를 대상으로 한 2상 연구가 있는데 위약군과 비교하여 유의한 반응

효과를 보이지 못했다.<sup>53</sup> EGF도 궤양성대장염에서 시도되었는데 24명의 환자에서 EGF 5  $\mu\text{g}$ 으로 14일간 관장을 한 군과 위약군을 비교하였을 때, 2주째에 치료군 12명 중 10명에서 관해가 되었지만(83% vs. 8%,  $p < 0.001$ ) 중앙발생의 위험에 대해서 아직 좀더 연구가 필요한 상태이다.<sup>54</sup>

## 7. MAPK 억제제

MAPK는 전사인자인 NF- $\kappa\text{B}$ 를 활성화해서 TNF- $\alpha$ 나 다른 염증성 신호전달 물질을 생산하게 하는 기능을 하며 세포 내 강력한 염증 매개물질인 p28 MAPK, jun-N-terminal kinase (JNK), extracellular signaling kinase 등을 포함하고 있다.<sup>2</sup> 염증성장질환에서 다양한 소규모 연구결과들이 보고되고 있다.

RDP는 p28 MAPK와 JNK를 억제하는 제제로 2개의 다기관 수평연구가 경증에서부터 중등증 궤양성대장염 환자 127명을 대상으로 시행되었는데 첫번째 연구는 34명의 환자를 대상으로 위약군과 RDP-58 100 mg 치료군을 비교한 것으로 28일째 RDP 치료군은 29%에서 임상적 관해에 도달하였고 위약군은 46%에서 관해 상태에 도달하였다( $p=0.46$ ). 하지만 93명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 RDP58 치료군을 용량별로 100 mg, 200 mg으로 나눠서 각각 위약군과 비교한 결과 유의하게 높은 관해율을(71%, 72% vs. 43%;  $p=0.016$ ) 보고하였다.<sup>55</sup> 반면 크론병 환자를 대상으로 한 2상 연구에서는 효과를 보이지 못하였다.<sup>56</sup>

BIRB-796은 p38 MAPK에 특이적인 억제제로 최근 다기관 무작위 대조군 연구에서 284명의 중등도 이상 크론병 환자를 대상으로 위약군과 비교한 결과 8주째 임상 반응, 관해 및 삶의 질 면에 있어서 모두 효과를 보이지 못했다.<sup>57</sup>

CNI-1493은 p38 MAPK와 JNK를 모두 억제하여 수지상 세포(dendritic cell)의 활성을 억제하는 소분자 물질로, 12명의 중증 크론병 환자에서 12일간 매일 CNI-1493 8  $\text{mg}/\text{m}^2$  혹은 25  $\text{mg}/\text{m}^2$ 을 12일간 치료한 결과 4주째 67%의 반응률과 25%의 관해율이 보고되었고, 8주째에는 58%의 반응률과 42%에서 관해 상태에 있었으며 간 독성 외에 심각한 부작용은 보이지 않았다.<sup>58</sup>

## 8. 유전자 치료

장내 음와(crypt)에는 상당 수의 줄기세포가 있는데 이것은 치료적 유전자 전이의 표적이 될 수 있다. 장내 줄기세포의 성공적 유전자 도입은 그 잠재적인 효과가 기대된다. 사람이나 쥐 세포나 동물모델을 통한 생체 혹은 실험실 연구에 의하면 장 점막의 형질도입은 리포조말,<sup>59,60</sup> 레트로바이러스,<sup>61,62</sup> 렌티바이러스,<sup>63</sup> 아데노관련 바이러스,<sup>64,65</sup> 아데노바이러스 벡터시스템<sup>66</sup> 등의 국소 주입으로 가능하다. 실제 아데노관련 바

이러스 벡터를 경구로 주입한 결과 감염 후 6개월까지 장 상피세포가 안정적으로 도입되었다는 연구가 있다.<sup>64</sup>

실험실에서 형질 주입된 장 줄기세포의 이식은 중요한 장내 치료 유전자 전달 방법이 된다.<sup>67,68</sup> 초기 연구에서는 T 세포 의존 실험적 장염에서 IL-18 안티센스 mRNA를 표현하는 아데노바이러스의 국소주입이 효과적이었다는 보고가 있고, 더 나아가 TGF- $\beta$ 의 전이는 쥐 장염형성에 대해 예방적 효과가 있었으며 이 치료는 이미 생긴 장염을 호전시키는 효과도 있었다.<sup>69</sup> 쥐나 생쥐, IL-10 결핍 생쥐의 TNBS 유도 장염에서 IL-10을 코드화(encoding)하는 Ad5를 전신주입하였을 때 장염증 예방 효과를 보여준 3개의 연구도 있었으며<sup>70-72</sup> 최근 쥐 실험에서 IL-10이 도입된 T 세포의 양자 전이(adoptive transfer) 방법이 성공적으로 장염을 치료하는 것이 확인되었다.<sup>73</sup> 하지만 재조합된 IL-10의 전신주입은 실제 활동성 크론병 환자에서는 중등도 효과 정도 밖에 보이지 못했기 때문에 안정적으로 IL-10을 생산하는 면역 조절 T 세포를 국소적으로 전달하는 방법을 개발하여 현재 효과를 연구 중이다.

## 9. 줄기세포 치료

줄기세포를 이용한 치료는 숙주의 면역체계를 완전히 제거하여 염증성 T 세포를 제거하고 새로운 T 세포를 생성할 수 있다는 점에서 염증성장질환을 비롯한 다른 만성적인 염증성 질환의 치료로 시도되었다.<sup>74</sup> 조혈모세포가 염증성장질환의 치료에 도움이 될 것이라는 가능성은 다른 이유로 조혈모세포 이식을 받은 크론병 환자에서 증상이 호전되면서 알게 되었고<sup>75</sup> 이후 최초로 4명의 크론병 환자를 대상으로 조혈모세포 연구에서 보고가 되었는데 모든 환자가 특별한 부작용 없이 관해 상태에 도달하였다.<sup>76</sup> 그 후 1상 연구가 12명의 일반적 치료에 불응하는 크론병 환자 12명을 대상으로 시행되었는데, 조혈모세포 채집은 cyclophosphamide와 G-CSF를 이용하여 본인의 조혈모세포를 수집하였다. 이식 6-12개월 후 경과 관찰한 결과 12명 중 11명에서 관해 상태에 있었고 방사선학적, 내시경적인 소견도 많이 호전되었으며, 이것은 시간이 갈수록 점차 더 호전되는 것으로 나타나 15개월째 단 한명의 환자에서 재발이 보고되었다.<sup>77</sup> 이후 보고된 면역매개 만성 염증성 질환에 대한 가이드라인에서는 자가 조혈모세포 이식보다는 동종 이식을 할 것을 권고하고 있다.<sup>78</sup>

조혈모세포 뿐만 아니라 간엽세포 유래 줄기세포를 이용한 연구도 시도되었는데, 실험 쥐에서 지방세포 유래 줄기세포를 주입한 결과 임상적, 현미경적으로 호전을 보였고, 염증성 시토카인이 감소하고 IL-10의 분비도 증가하여 이러한 간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)에도 내재면역체계의 조절 기능이 있음을 확인하였다.<sup>79</sup> 또한 지방조직은 조혈모세포에서 얻는 간엽줄기세포보다 훨씬 얻기가 쉽다는 장점이 있어

그 이용이 좀더 기대가 된다. 복잡누공형 크론병 환자를 대상으로 한 두 연구가 있는데, 첫 번째 1상 연구로 복잡누공형 크론병 환자에서 지방유래 줄기세포를 국소 주입하여 효과가 있었으며,<sup>80</sup> 이후 2상 연구로 다기간 무작위 연구를 시행한 결과 24명 중 지방유래 줄기세포와 피브린글루(fibrin glue)를 함께 주입한 24명 중에는 17명에서 누공 폐쇄가 확인되었으나 피브린글루만 주입한 25명 중에서는 4명에서만 폐쇄되었다.<sup>81</sup> 불응성 내강형 크론병 환자에서도 1상 연구로 지방 유래는 아니지만 자가 골수유래 간엽줄기세포를 이식하여 9명 중 3명의 환자에서 크론병 활성도 지수가 70점 이상 감소하는 임상 관해가 보고되기도 하였다.<sup>82</sup>

줄기세포 치료는 불응성 염증성장질환 환자의 자연경과를 바꿔줄 수 있는 중요한 치료방법 중 하나로 그 역할이 기대되지만 기술적인 면에서 아직은 좀더 연구가 필요할 것이다.

## 결 론

최근 염증성장질환에 대한 관심이 증가하여 이에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 면역관련 병인에 대한 지식이 상당부분 축적되면서 이를 표적으로 하는 생물학적 제제에 대한 눈부신 발전이 이뤄졌다. 최초의 생물학적 제제인 항 TNF 제제 중 일부는 대규모 무작위 연구에서 크론병 및 궤양성대장염에서 그 효과가 입증되었지만 장기간 복용에 따른 부작용 및 효과 감소 등이 문제가 되면서 다른 기전을 이용한 새로운 약제에 대한 관심과 기대가 증가하고 있다. 이들 약제 중에서는 일부는 기대되는 효과가 보고되기도 하고 또 일부는 서로 다른 연구에서 실망스러운 결과가 보고되기도 한다. IL-12/23에 대한 단클론 항체는 예비연구에서 좋은 결과가 보고되었으나 좀더 대규모 연구가 필요하겠고, natalizumab은 크론병에서 아주 긍정적 효과가 보고되었지만 PML의 위험을 항상 염두에 두고 다른 치료에 반응하지 않는 환자에 한해 고려해볼 수 있겠으며, vedolizumab은 궤양성대장염에서 그 효과가 기대된다. 그 외 다양한 약제들이 소개되고 임상연구가 진행 중이지만 아직까지 효과가 우수한 단일 제제는 없으며 장기 성적이거나 부작용에 대한 데이터가 충분하지 않기 때문에 좀더 대규모 연구를 통한 장기간 경과를 지켜 본 후 비용 및 효과를 고려하여 신중하게 선택하는 것이 좋겠다.

## REFERENCES

1. Sands BE. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:95-113.
2. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:1592-1608.
3. Danese S, Angelucci E. New and emerging biologics in the treatment of inflammatory bowel disease: Quo vadis? *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(Suppl 3):S217-S227.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-1657.
5. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:944-948.
6. Ma HL, Napierata L, Stedman N, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum* 2010;62:430-440.
7. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-429.
8. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-1270.
9. Yamazaki K, Onouchi Y, Takazoe M, Kubo M, Nakamura Y, Hata A. Association analysis of genetic variants in IL23R, ATG16L1 and 5p13.1 loci with Crohn's disease in Japanese patients. *J Hum Genet* 2007;52:575-583.
10. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 1997; 112:1169-1178.
11. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997;150:823-832.
12. Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity* 2006;25:309-318.
13. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-2079.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-1141.
15. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003;278:1910-1914.
16. Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133-1141.
17. Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, et al. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:437-445.

18. Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, et al. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. *Gut* 2009;58:1207-1217.
19. Brand S, Beigel F, Olszak T, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G827-G838.
20. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28:454-467.
21. Zhang Z, Zheng M, Bindas J, Schwarzenberger P, Kolls JK. Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:382-388.
22. Schmidt C, Giese T, Ludwig B, et al. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:16-23.
23. Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65-70.
24. Nakamura S, Ohtani H, Watanabe Y, et al. In situ expression of the cell adhesion molecules in inflammatory bowel disease. Evidence of immunologic activation of vascular endothelial cells. *Lab Invest* 1993;69:77-85.
25. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:268-274.
26. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al; Natalizumab Pan-European Study Group. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:24-32.
27. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al; International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-1683.
28. MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006097.
29. Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699-705.
30. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1370-1377.
31. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499-2507.
32. Yacyshyn BR, Bowen-Yacyshyn MB, Jewell L, et al. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:1133-1142.
33. Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, et al; German ICAM-1 Study Group. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120:1339-1346.
34. Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J, et al; ISIS 2302-CS9 Investigators. Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut* 2002;51:30-36.
35. Yacyshyn BR, Barish C, Goff J, et al. Dose ranging pharmacokinetic trial of high-dose alicaforsen (intercellular adhesion molecule-1 antisense oligodeoxynucleotide) (ISIS 2302) in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1761-1770.
36. Yacyshyn B, Chey WY, Wedel MK, Yu RZ, Paul D, Chuang E. A randomized, double-masked, placebo-controlled study of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule 1, for the treatment of subjects with active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:215-220.
37. van Deventer SJ, Tami JA, Wedel MK. A randomised, controlled, double blind, escalating dose study of alicaforsen enema in active ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:1646-1651.
38. van Deventer SJ, Wedel MK, Baker BF, Xia S, Chuang E, Miner PB Jr. A phase II dose ranging, double-blind, placebo-controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1415-1425.
39. Miner PB Jr, Wedel MK, Xia S, Baker BF. Safety and efficacy of two dose formulations of alicaforsen enema compared with mesalazine enema for treatment of mild to moderate left-sided ulcerative colitis: a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1403-1413.
40. Creed TJ, Probert CS, Norman MN, et al; BASBUC INVESTIGATORS. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1435-1442.
41. Van Assche G, Dalle I, Noman M, Aerden I, et al. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:369-376.
42. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut* 2006;55:1568-1574.
43. Plevy SE, Salzberg BA, Requeiro M. A humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis: Preliminary results of a phase 1 study. *Gastroenterology* 2003;126:A75.
44. Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, et al. A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;133:1414-1422.
45. Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science*



- 2000;289:1352-1355.
46. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:754-759.
  47. Pena-Rossi C, Schreiber S, Golubovic G, et al. Clinical trial: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase II study of subcutaneous interferon-beta-1a in moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:758-767.
  48. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:391-400.
  49. Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002;360:1478-1480.
  50. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ; Sargramostim in Crohn's Disease Study Group. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;352:2193-2201.
  51. Feagan BG, Anderson F, Radford-Smith GL. Efficacy and safety of sargramostim in moderate to severe Crohn's disease: Results of N.O.V.E.L 4, a phase III multicenter study. *Gastroenterology* 2007;132(Supple 2):A103.
  52. Slonim AE, Bulone L, Damore MB, Goldberg T, Wingertzahn MA, McKinley MJ. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1633-1637.
  53. Sandborn WJ, Sands BE, Wolf DC, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1355-1364.
  54. Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003;349:350-357.
  55. Travis S, Yap LM, Hawkey C, et al; RDP Investigators Study Group. RDP58 is a novel and potentially effective oral therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:713-719.
  56. Holtmann MM. RDP-58 (SangStat Medical). *IDrugs* 2003;6:1188-1194.
  57. Schreiber S, Feagan B, D'Haens G, et al; BIRB 796 Study Group. Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796 for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:325-334.
  58. Hommes D, van den Blink B, Plasse T, et al. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:7-14.
  59. Westbrook CA, Chmura SJ, Arenas RB, Kim SY, Otto G. Human APC gene expression in rodent colonic epithelium in vivo using liposomal gene delivery. *Hum Mol Genet* 1994;3:2005-2010.
  60. Schmid RM, Weidenbach H, Draenert GF, et al. Liposome mediated in vivo gene transfer into different tissues of the gastrointestinal tract. *Z Gastroenterol* 1994;32:665-670.
  61. Lozier JN, Yankaskas JR, Ramsey WJ, Chen L, Berschneider H, Morgan RA. Gut epithelial cells as targets for gene therapy of hemophilia. *Hum Gene Ther* 1997;8:1481-1490.
  62. Li M, Lonial H, Citarella R, Lindh D, Colina L, Kramer R. Tumor inhibitory activity of anti-ras ribozymes delivered by retroviral gene transfer. *Cancer Gene Ther* 1996;3:221-229.
  63. Seppen J, Barry SC, Klinkspoor JH, et al. Apical gene transfer into quiescent human and canine polarized intestinal epithelial cells by lentivirus vectors. *J Virol* 2000;74:7642-7645.
  64. During MJ, Xu R, Young D, Kaplitt MG, Sherwin RS, Leone P. Peroral gene therapy of lactose intolerance using an adeno-associated virus vector. *Nat Med* 1998;4:1131-1135.
  65. During MJ, Symes CW, Lawlor PA, et al. An oral vaccine against NMDAR1 with efficacy in experimental stroke and epilepsy. *Science* 2000;287:1453-1460.
  66. Wirtz S, Galle PR, Neurath MF. Efficient gene delivery to the inflamed colon by local administration of recombinant adenoviruses with normal or modified fibre structure. *Gut* 1999;44:800-807.
  67. Brittan M, Wright NA. Gastrointestinal stem cells. *J Pathol* 2002;197:492-509.
  68. Ishikawa T, Iwanami K, Okuda T, et al. Intestinal function and morphology after ex vivo irradiated small bowel transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:988-989.
  69. Kitani A, Fuss IJ, Nakamura K, Schwartz OM, Usui T, Strober W. Treatment of experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 plasmid: TGF-beta1-mediated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL)-10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation. *J Exp Med* 2000;192:41-52.
  70. Barbara G, Xing Z, Hogaboam CM, Gauldie J, Collins SM. Interleukin 10 gene transfer prevents experimental colitis in rats. *Gut* 2000;46:344-349.
  71. Lindsay J, Van Montfrans C, Brennan F, et al. IL-10 gene therapy prevents TNBS-induced colitis. *Gene Ther* 2002;9:1715-1721.
  72. Lindsay JO, Ciesielski CJ, Scheinin T, Hodgson HJ, Brennan FM. The prevention and treatment of murine colitis using gene therapy with adenoviral vectors encoding IL-10. *J Immunol* 2001;166:7625-7633.
  73. Van Montfrans C, Rodriguez Pena MS, Pronk I, Ten Kate FJ, Te Velde AA, Van Deventer SJ. Prevention of colitis by interleukin 10-transduced T lymphocytes in the SCID mice transfer model. *Gastroenterology* 2002;123:1865-1876.
  74. van Bakkum DW. Experimental basis of hematopoietic stem cell transplantation for treatment of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 2002;72:609-620.
  75. Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1993;43:157-158.
  76. Craig RM, Traynor A, Oyama Y, Burt RK. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(Suppl 1):S57-S59.
  77. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:552-563.
  78. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, et al; Autoimmune Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Autologous hematopoietic

- stem cell transplantation for autoimmune diseases. Bone Marrow Transplant 2005;35:869-879.
79. Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Buscher D, Delgado M. Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. Gastroenterology 2009;136:978-989.
80. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. Dis Colon Rectum 2005;48:1416-1423.
81. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: A phase II clinical trial. Dis Colon Rectum 2009;52:79-86.
82. Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: Results of a phase I study. Gut 2010;59:1662-1669.