

RESEARCH UPDATE

크론병의 관해 유도 및 유지에 대한 Ustekinumab 3상 임상연구

박상형

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과 및 염증성장질환센터

The Phase 3 Trials of Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease

Sang Hyung Park

Department of Gastroenterology and Inflammatory Bowel Disease Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease (N Engl J Med 2016;375:1946-1960)

크론병은 위장관에 발생하는 만성 염증성 장질환으로 주로 서양에서 발생하는 것으로 알려졌지만, 최근 수십 년간 국내를 비롯한 아시아권에서도 발생률이 급증하고 있다.¹ 크론병은 류마티스 질환과 같이 면역 기전에 의한 만성 염증성 질환으로 완치가 되지 않는 질환이고, 치료하지 않는 경우 장 점막에 영구적 손상을 유발하여 삶의 질을 감소시키거나 소아의 경우 성장장애를 유발할 수 있어 주의를 요한다.² 기존에는 스테로이드와 thiopurine 등의 면역 조절제로 치료를 해오다가 1990년대부터 체내의 tumor necrosis factor (TNF)를 제어하는 생물학적 제제인 항 TNF 제제가 도입되면서 치료 및 예후에 많은 발전이 이루어졌다.³ 하지만, 항 TNF 제제 역시 일차 반응의 비율이 60% 전후로 알려져 있고, 이 환자들도 유지 치료 중 치료 반응이 떨어지는 경우가 자주 있다고 알려져 있어, 다음 단계로서의 치료제 개발에 많은 관심이 집중되고 있다.⁴ 아울러, 치료에 대한 경험이 축적되면서 항 TNF 제제가 기회 감염 및 종양 발생의 증가를 유발할 수 있다는 결과들이 알려지게 되었고, 이러한 부작용 역시 다음 단계의 치료제 개발에 동기 부여를 하고 있다.⁵ 이러한 움직임의 일환으로 체내 T 세포의 혈관 내피세포 부착 물질인 integrin을 제어하는 항 integrin 제제의 크론병에 대한 대규모 임상 시

험 역시 수 년 전 완료되어 미국, 유럽에서는 활발하게 사용되어 왔고,⁶ 본 연구에서는 또 다른 기전의 치료제로서 체내 사이토카인 IL-12, IL-23의 p40 subunit에 대한 단클론항체인 ustekinumab의 크론병에 대한 3상 임상 연구 결과가 발표되어 소개하고자 한다.⁷

요약: Ustekinumab은 이미 피부 질환인 건선, 류마티스 질환인 건선관절염에서 사용되고 있는 약제로 기존의 항 TNF 제제와 달리 5년 이상의 관찰 연구에서 기회감염 및 종양 발생이 증가하지 않는다고 알려져 있다.^{8,9} 본 연구에서는 크론병 환자들을 대상으로 정주 관해 유도 요법 및 피하 관해 유지 요법에 대한 무작위 맹검 연구 결과를 발표하였다. 정주 관해 유도 요법에서는 항 TNF 제제 치료에 실패한 경우 또는 항 TNF 제제의 부작용으로 사용할 수 없는 환자 741명에 대한 무작위 맹검 연구인 UNITI-1과 항 TNF 제제 치료를 받아 본 적이 없는 환자에서 기존의 steroid 또는 면역조절제 치료에 실패하였거나 이러한 약제의 부작용으로 사용할 수 없는 환자 628명에 대한 무작위 맹검 연구인 UNITI-2를 시행하였다(130 mg 또는 6 mg/kg 용량의 1회 주사). 아울러 이 두 연구를 마친 환자들 중 관해 유도 요법에 효과가 있었던 환자 397명을 대상으로 피하 관해 유지 요법에 대한 무작위 맹검

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박상형, 05505, 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과/염증성장질환 센터

Correspondence to: Sang Hyung Park, Department of Gastroenterology and Inflammatory Bowel Disease Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-5768; Fax: +82-2-476-0824; E-mail: shpark78@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

연구인 IM-UNITI를 시행하였다(매 8주 또는 매 12주 간격으로 90 mg 용량의 피하 주사). 관해 유도 요법에 대한 연구에서는 일차 평가 항목을 주사 후 6주째 임상 반응(치료 0주째 크론병 활동 지수 - Crohn's disease activity index [CDAI]와 비교하여 100점 이상 감소 또는 CDAI 150점 미만)으로 하였고, 관해 유지 요법에서는 치료 시작 후 44주째 관해(CDAI 150점 미만)로 하였다.

관해 유도 요법에 관한 연구 결과, 1회의 ustekinumab 주사 6주 후 임상 반응을 보인 환자의 비율이 두 용량(130 mg 및 6 mg/kg)에서 모두 위약군보다 높게 나타났다(UNITI-1 연구의 경우, 130 mg군 34.3%, 6 mg/kg군 33.7%, 위약군 21.5%의 반응을 보여 두 치료군과 위약군과의 비교 시 각각 $p < 0.003$ 의 유의한 결과를 보임; UNITI-2 연구의 경우 130 mg군 51.7%, 6 mg/kg군 55.5%, 위약군 28.7%의 반응을 보여 두 치료군과 위약군과의 비교 시 각각 $p < 0.001$ 의 유의한 결과를 보임). 관해 유지 요법의 경우에도 8주 또는 12주 간격의 ustekinumab 유지 요법에 대해 효과를 보인 환자의 비율이 두 치료군(8주 및 12주)에서 모두 위약군보다 높게 나타났다(8주 간격 유지 치료군 53.1%, 12주 간격 유지 치료군 48.8%, 위약군 35.9%로 두 치료군과 위약군과의 비교 시 각각 $p = 0.005$ 및 $p = 0.04$ 의 유의한 결과를 보임). UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI 연구 모두에서 부작용의 발생 비율은 각 치료군과 위약군에서 차이가 나지 않았다.

해설: 본 연구는 항 TNF 제제 치료력이 없는 환자들뿐 아니라 치료력이 있는 크론병 환자들에서도 ustekinumab의 효과가 입증되었다는 점에서 항 TNF 제제 이외의 치료 약제가 필요한 크론병 환자들에게 긍정적인 결과를 제시하였다고 할 수 있다. 실제 국내 환자들에서도 많은 환자들 이 항 TNF 제제를 사용하고 있고, 이 환자들 중 상당 부분이 처음부터 효과를 보지 못하거나, 유지 치료 중 효과를 상실하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.^{10,11} 아울러, 환자들의 유지 치료 기간이 길어지면서 기회 감염 등의 부작용에 대한 우려가 커지는 상황에서 상대적으로 이러한 위험이 덜한 약제를 사용할 수 있다는 것 또한 ustekinumab의 장점이 될 수 있다.¹² 그 동안의 크론병 치료에 대한 임상 연구에서 지적되어 온 단점인 CDAI를 기반으로 한 치료 반응의 판정 역시 이번 연구에서도 반복되었지만,¹³ 본 연구에서는 장 염증에 대한 바이오마커인 CRP와 분변 calprotectin의 감소 역시 관찰되었다는 점을 제시하면서 CDAI 사용으로 인한 단점을 어느 정도 극복하려는 노력을 보이고 있다. 저자들이 밝혔듯이 내시경 호전 여부를 확인하는 하위 연구의 결과가 발표되어 내시경적 병변의 호전

을 의미하는 깊은 관해(deep remission) 역시 치료군에서 위약군보다 높게 달성된다는 결과가 나온다면 향후 ustekinumab의 크론병 치료제로서의 역할에 더욱 무게를 실어줄 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res* 2016;14:111-119.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-1657.
3. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:3-13.
4. Singh S, Pardi DS. Update on anti-tumor necrosis factor agents in Crohn disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:457-478.
5. Swoger JM, Regueiro M. Stopping, continuing, or restarting immunomodulators and biologics when an infection or malignancy develops. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:926-935.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-721.
7. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
8. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844-854.
9. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-714.
10. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Long-term prognosis of Crohn's disease and its temporal change between 1981 and 2012: a hospital-based cohort study from Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:488-494.
11. Park SH, Hwang SW, Kwak MS, et al. Long-term outcomes of infliximab treatment in 582 Korean patients with Crohn's disease: a hospital-based cohort study. *Dig Dis Sci* 2016;61:2060-2067.
12. Loftus EV, Augustin M, Bissonnette R, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR registry. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl 1):S805.
13. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63:88-95.