

EDITORIAL

한국인 크론병 환자에서 Infliximab의 장기 치료효과 및 반응의 예측인자

이강문

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 내과학교실

Long-term Efficacy and Predictors of Response to Infliximab in Korean Patients with Crohn's Disease

Kang-Moon Lee

Department of Internal Medicine, St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Suwon, Korea

Article: Clinical Outcome of Treatment with Infliximab in Crohn's Disease: A Single-Center Experience (Korean J Gastroenterol 2013;61:270-278)

크론병은 호전과 악화를 반복하는 만성 염증성 장질환으로, 질병이 진행하면서 협착, 천공, 농양, 누공 등 합병증이 빈발하며 이로 인해 많은 환자들이 수술을 받게 된다. 실제로 Cosnes 등¹의 연구에서 진단 당시엔 대부분의 환자가 염증형 크론병이었으나, 치료에도 불구하고 진단 후 20년이 경과하면 협착, 누공 등 합병증이 발생할 위험이 약 90%였으며, 노르웨이의 IBSEN 코호트 연구에서도 진단 후 10년째 53%의 환자에서 협착형 또는 관통형 질환이 발생하였고 누적수술률이 37.9%에 달하였다.² 여러 치료법들이 개발되어 사용되고 있으나 질병의 경과를 바꿔 합병증 발생을 막을 수 있을지는 의문이다. 전신 스테로이드제제는 우수한 단기 치료 효과에 비해 장기효과는 불량하여, 치료 1년 후엔 1/3의 환자에서만 효과가 유지될 뿐 28%의 환자가 스테로이드 의존성을 보이고 38%의 환자는 결국 수술을 받는 것으로 알려졌다.³ 또한 임상에서 면역억제제 사용이 증가함에도 불구하고 지난 25년간 장절제술을 받는 환자의 비율은 크게 변하지 않아 한계를 보였다.⁴

그러나 강력한 항염증작용과 점막치유 효과를 나타내는 항

tumor necrosis factor (anti-TNF)제제가 크론병 치료에 도입되면서, 장관의 손상 및 합병증 발생을 예방하여 장기적으로 질병으로 인한 입원 및 수술을 줄이고 삶의 질을 개선시키는 것을 궁극적인 치료의 목표로 하는 새로운 치료의 패러다임이 제시되고 있다.⁵ 첫번째 항 TNF 제제인 infliximab은 여러 무작위 대조군 연구에서 기존 치료에 반응하지 않는 관강(luminal) 또는 누공 크론병의 관해유도 및 유지치료에 있어 우수한 효과를 보였으며,^{6,9} 질병으로 인한 입원 및 수술을 감소시켰다.^{10,11} 이어진 연구들을 통해 실제 임상에서도 이러한 infliximab의 효과가 입증되었으며,¹²⁻¹⁴ 특히 점막 치유가 유도된 경우에 양호한 장기 경과를 보였다.¹⁵ 또한 SUTD 연구¹⁶ 및 SONIC 연구¹⁷의 결과를 바탕으로 점막치유 효과를 극대화하고 치료의 목표를 달성하기 위해 보다 조기에 infliximab을 도입하는 치료전략이 제안되었고⁵ 점차 받아들여지고 있다.

이전에 비교적 소규모의 국내 연구를 통해 크론병에서 infliximab의 단기 치료 효과가 보고되었으나,^{18,19} infliximab의 장기효과에 대한 대규모 연구는 아직 없었다. 이번 연구는 80

© 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: 이강문, 442-723, 수원시 팔달구 중부대로 93, 가톨릭대학교 성빈센트병원 소화기내과

Correspondence to: Kang-Moon Lee, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, St. Vincent Hospital, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea. Tel: +82-31-249-8151, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: drmaloman@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

명이라는 비교적 많은 수의 환자를 평균 33개월 간 추적 관찰하여 infliximab의 장기 효과를 보고한 국내 첫 연구라는 의의가 있다.²⁰ 이번 연구에서 infliximab 투여 후 10주째 초기 반응률은 96%, 지속 반응률은 76.6%로 매우 우수하였다. 이는 서양의 보고^{12,13}에 비해 높은 편인데, 반응의 척도가 Crohn's Disease Activity Index와 Harvey-Bradshaw index로 다르고 추적 관찰 기간도 달라 직접적인 비교는 어렵지만 실제로 우리나라 크론병 환자가 서양 환자에 비해 infliximab에 더 잘 반응할 가능성이 있으며, 이러한 인종 간 차이의 존재 여부에 대해서는 보다 대규모의 후속연구가 필요할 것으로 생각한다. 한편, 반응의 예측인자 규명을 통해 개개인에 맞는 치료 전략을 세우는 것은 불필요한 약제 사용으로 인한 고비용 및 안전성의 문제를 고려할 때 현실적으로 중요한 문제이다. 이번 연구에서는 첫 투여 후 10주째 초기 완전 임상 반응만이 지속적인 임상반응의 예측인자로 나타났으며, 흡연, 면역조절제 병용투여, 질병 행태 등 기존에 제시되었던 인자들은 연관이 없었다. 하지만 아직까지 서양의 연구에서도 일관된 결과를 보이고 있지 않으며, 또 서양인에서의 예측인자가 우리나라 환자에게 동일하게 적용될 수 있을지도 불확실하다.

하지만 저자가 지적한 대로 이번 연구는 서양의 연구에 비해 환자수가 적고, 추적 기간이 짧으며, 후향적 연구라는 한계로 인해 infliximab에 대한 반응의 예측인자, 면역조절제 병용투여의 유용성, 점막 치유 효과 및 입원 및 수술률에 미치는 효과 등 임상적으로 중요한 질문에 대한 해답을 얻는 데에 한계가 있다. 향후 대규모 다기관 코호트 연구 등을 통해 우리나라 크론병 환자에서 infliximab의 장기 치료효과 및 그 예측인자가 규명되고 이를 통해 적절한 치료 전략을 수립하는 데 도움이 되길 기대한다.

REFERENCES

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-250.
2. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-1438.
3. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260.
4. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-241.
5. Danese S, Colombel JF, Reinisch W, Rutgeerts PJ. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment—shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:857-869.
6. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-1035.
7. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
8. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
9. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
10. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
11. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-869.
12. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
13. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6:143-153.
14. Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P, Juurlink D, Einarson T. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoeconomics* 2011;20:838-848.
15. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301.
16. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-468.
17. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
18. Choi KD, Song HJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Efficacy and safety of treatment with infliximab in Crohn's disease—the experience of single center in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:48-55.
19. Kim SH, Yang S, Kim KJ, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of Korean patients with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:108-116.
20. Kim YJ, Kim JW, Lee CK, et al. Clinical outcome of treatment with infliximab in Crohn's disease: a single-center experience. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:270-278.