

ORIGINAL ARTICLE

## 단일 기관에서 경험한 크론병에서 Infliximab의 치료 효과

김연주, 김정옥, 이창균, 박현진, 심재준, 장재영, 동석호, 김효종, 김병호, 장영운

경희대학교 의학전문대학원 내과학교실

### Clinical Outcome of Treatment with Infliximab in Crohn's Disease: A Single-Center Experience

Yeon-Ju Kim, Jung-Wook Kim, Chang Kyun Lee, Hyun Jin Park, Jae-Jun Shim, Jae Young Jang, Suk Ho Dong, Hyo Jong Kim, Byung-Ho Kim and Young Woon Chang

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Our aim was to assess the long-term data regarding efficacy and safety of infliximab (IFX) treatment for refractory Crohn's disease (CD) patients in our tertiary teaching hospital.

**Methods:** We have retrospectively analyzed the medical records of 89 CD patients who underwent IFX treatment between March 2003 and February 2011 at Kyung Hee University Hospital (Seoul, Korea). The primary outcome measurements were the rates of initial clinical response (CR) at 10 weeks after the 1st IFX infusion and sustained CR at the end of the follow-up. Overall adverse events related to IFX treatment were also evaluated.

**Results:** The mean (SD) follow-up period of eligible 80 patients was 33.7 (21.9) months. A total of 77 patients (96%) showed initial clinical response, but 8 patients showed loss of response to IFX during the follow-up. Finally, 59 patients (59/77, 76.6%) showed sustained CR at the end of the study. Logistic regression analyses showed that an initial CR at 10 weeks was the independent predictor associated with sustained CR (OR 22.286, 95% CI 2.742-132.717,  $p=0.001$ ). Overall adverse events reported in 18 patients (18/80, 23.3%), including 3 serious infection (pulmonary tuberculosis and herpes zoster).

**Conclusions:** Treatment with IFX was efficacious and relatively safe for refractory CD patients in Korea. An initial CR at 10 weeks was significantly associated with sustained CR. (Korean J Gastroenterol 2013;61:270-278)

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Infliximab; Safety

## 서 론

크론병(Crohn's disease, CD)은 호전과 악화를 반복하며 진행되는 대표적인 만성 염증성 장질환으로, 국내의 크론병 유병률은 아직 서구에 비해 낮은 편이지만 꾸준히 증가 추세에 있고 궤양성 대장염에 대한 크론병의 비율도 점차 높아지고 있는 추세이다.<sup>1</sup> 크론병은 발병 당시에는 관내강 염증만이 대부분의 환자에서 관찰되지만, 시간이 경과할수록 대부분의 환자들에서 누공이나 협착과 같은 합병증이 발생하여 누적 수

술률이 증가하는데, 이는 전통적인 크론병 치료 약제와 방법이 질병 경과를 호전시키지 못하기 때문으로 생각되고 있다.<sup>2,3</sup> 하지만 최초의 생물학 제제인 infliximab이 처음 크론병 치료에 도입된 이후 10년간 다양한 항 tumor necrosis factor (TNF) 치료의 경험과 연구결과가 축적되면서 최근 크론병 치료의 패러다임에 큰 변화가 이루어지고 있다.<sup>4</sup> Infliximab은 염증성 사이토카인인 TNF- $\alpha$ 에 대한 단클론항체로, 이미 여러 전향적 무작위 대조 연구에서 스테로이드 불응 또는 의존 크론병과 누공 크론병에 대해 효과가 입증되어<sup>5-7</sup> 기존 치료에

Received November 19, 2012. Revised February 19, 2013. Accepted March 4, 2013.

© 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: 이창균, 130-872, 서울시 동대문구 경희대로 23, 경희대학교병원 내과

Correspondence to: Chang Kyun Lee, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-872, Korea. Tel: +82-2-958-8258, Fax: +82-2-968-1648, E-mail: cklee92@paran.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

반응이 없는 크론병 환자에서 관해 유도과 유지치료에 중요한 치료 약물로 자리매김하였다. 최근에는 질병 초기부터 infliximab과 같은 강력한 항염증 약물을 투여하여 단순한 증상 조절이 아닌 기저 관내강 염증을 효과적으로 치료하고, 완전한 점막 치유(mucosal healing)를 유도하여 질병의 경과를 변화시킴으로써 궁극적으로는 장 기능을 보존하는 것이 새로운 치료 목표가 되고 있다.<sup>8-11</sup> 하지만 기존의 연구들 대부분이 서구의 크론병 환자를 대상으로 시행된 것이며, 생활양식과 유전학적 소인이 상당한 차이를 보이는 한국인 환자에 그대로 적용하는 것은 적절하지 않을 수 있다. 특히 국내에는 현재까지 전향적 무작위 대조 연구가 없을 뿐 아니라, 많은 수의 환자를 대상으로 1년 이상 장기 추적한 관찰 연구도 극히 미비하여 한국인 크론병에서 infliximab 치료의 장기 효과와 안전성을 가늠하기 어려운 것이 현실이다. 이번 연구에서는 단일 기관에서 난치성 크론병으로 진단하여 infliximab 치료를 시행하고 장기간 추적 관찰한 환자들의 치료성적을 단면적으로 분석하여, infliximab에 대한 치료 효과와 안전성을 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 3월부터 2011년 2월까지 경희대학교병원 소화기 내과에서 크론병으로 진단되고, 기존 치료에 호전이 없어 난치성 크론병으로 진단한 환자들 중 infliximab으로 치료받은 15세 이상 환자들의 의무기록을 후향 분석하였으며, 2011년 8월을 추적 종료시점으로 하였다.

크론병의 질병 분류는 몬트리올 분류<sup>12</sup>를 사용하였으며, infliximab 투여의 적응증은 불응 장관내 질환(refractory luminal CD) 또는 누공 크론병 환자(fistulizing CD)를 대상으로 하였다. 불응 장관내 질환은 스테로이드 불응 또는 의존 환자이면서 면역 조절제에 반응이 없는 중등증 이상 환자로 크론병 질병 활성도(Crohn's disease activity index, CDAI) 점수가 220점 이상 400점 이하인 경우로 정의하였고, 스테로이드 불응은 최소 4주 이상 prednisolone 40 mg/day 이상 용량의 치료에도 반응이 없는 경우로, 스테로이드 의존은 스테로이드 치료 초기에 반응을 보였으나 스테로이드 감량 도중 또는 중단 4주 이내에 증상 악화를 보인 경우로 각각 정의하였다. 누공 병변의 환자의 경우 기존의 항생제, 면역조절제 등의 약물 치료에도 불구하고 누공의 호전이 없는 경우를 치료 대상으로 하였다.

### 2. Infliximab 치료 방법과 반응 평가

Infliximab 투여 시 전 처치로 hydrocortisone 100 mg을

정맥 내 투여하였고 5 mg/kg의 용량으로 2시간 동안 정주하였다. Infliximab 치료를 시작하면서 기존에 투여하던 5-aminosalicylic acid (5-ASA)제제와 면역조절제(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)는 용량 변화 없이 병용 투여하였고, 스테로이드 제제는 증상 호전 시 감량하여 중단하였다. 국내에서 infliximab의 보험적용이 이루어지기 전 증상의 재발 시 관해 유도만을 위해 단기간 infliximab을 투여받다가 중단하였거나, 불규칙적으로 infliximab을 투여받다가 이후에 규칙적 유지 치료로 전환한 환자는 간헐적 투여군(episodic treatment)으로 정의하였으며, 관해 유도를 위해 0, 2, 6주째 infliximab을 투여받고 8주 간격으로 규칙적 유지 치료를 시행받은 환자들은 규칙적 투여군(scheduled treatment)으로 정의하였다.

연구의 일차 목표인 infliximab 투여 후 치료 반응 평가는 CDAI 점수를 이용하였으며 전체 연구 대상 환자 중 최초 투여 시점으로부터 10주째 호전여부인 초기 임상 반응률(initial clinical response rate)과 연구 종료 시점에 초기 임상 반응의 유지 여부인 지속적 임상 반응률(sustained clinical response rate)로 나누어 알아보았다. 초기 임상 반응은 불응 장관내 병변의 경우 10주째 완전히 증상이 호전되어 CDAI 점수가 150 이하로 측정된 경우를 완전 반응(complete response), CDAI 점수가 70점 이상 감소하였으나 150점 이하로 호전되지 않아 증상이 여전히 남아있는 경우를 부분 반응(partial response), 증상의 호전이 없어 10주 이내 투여를 중단한 경우를 무반응(primary non-response)으로 정의하였다.<sup>13</sup> 누공 병변에 대해서는 누공으로부터 배출이 없고 모든 누공이 막힌 경우를 완전 반응, 누공이 남아있으나 그 개수나 크기 혹은 배출 정도가 감소한 경우를 부분 반응, 그 이외의 경우를 무반응으로 정의하였다.<sup>14</sup> 또한 최초 투여 후 10주째 CRP를 측정하여 50% 이상 감소 또는 정상범주인 경우(normal <0.3 mg/dL), 생물학적 반응(biologic response)이 있는 것으로 정의하였다. 지속적인 임상 반응은 초기 임상 반응을 보인 환자들 가운데 연구 종료시점까지 증상과 질병활성도가 모두 호전된 상태로 유지된 경우로 정의하였다.

### 3. Infliximab 치료 반응 예측인자

초기 임상 반응을 보인 환자들을 추적 관찰하여 지속적인 임상호전 상태를 보인 환자들과 그렇지 못한 환자들의 임상적 특징들, 즉 성별, 흡연여부, 복부수술의 기왕력, 장외 증상, 진단 당시 나이, infliximab 첫 투여 시 나이, 진단 후 첫 투여까지 기간(48개월 미만), 규칙적 투여 여부, 면역조절제 병용투여 여부, 첫 투여 후 10주째 초기 완전 임상 반응, white blood cell (WBC), CRP, CDAI 등을 확인하여 치료 반응을 예측할 수 있는 인자를 조사하였다.

#### 4. 안전성 평가

이번 연구의 2차 목표인 infliximab 치료의 안전성을 살펴 보기 위하여, 연구기간 중 infliximab 투여와 관련하여 발생한 모든 부작용을 평가하였다. 부작용이 경미하고 특별한 치료 없이 회복되거나 일시적인 보존적 치료로 호전된 경우를 경증 부작용(minor adverse event)으로 정의하고, 입원 및 입원기간의 연장이나 심각한 장애(disability) 및 사망에 이른 경우는 중증 부작용으로(serious adverse event) 정의하였다. Infliximab 주입 후 1시간 이내 발생한 모든 부작용은 급성 주입 반응(infusion reaction)으로, 이후에 발생한 경우에는 지연 주입 반응으로 정의하였으며, 근육통, 관절통, 발열 및 발진 등이 나타나는 경우를 포함하였다.

#### 5. 통계분석

연속변수는 Student t-test, 범주형 변수는 chi-square test 및 Fisher's exact test를 시행하여 분석하였고, 변수는 비율(%)과 평균(표준편차)으로 제시하였다. Kaplan-Meier 분석을 시행하여 연구 종료 시점의 지속적 임상 반응률을 평가하였다. 이후 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 시행하여 infliximab 치료 후 지속적 임상 반응에 영향을 미치는 독립적 예측인자를 알아보고자 하였다. 통계 프로그램은 PASW Statistics for Window 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였고 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만일 때로 하였다.

## 결 과

#### 1. 대상 환자의 임상적 특성

총 89명의 환자를 대상으로 연구가 진행되었으며, 이 중 9명은 마지막 추적기간까지 자료가 불충분하여 연구에서 배제되었고 총 80명의 환자를 최종 분석하였다(Fig. 1). 남자가 55명(68.8%)이었고 진단 시와 infliximab 첫 투여 시 평균 연령은 각각 27세( $27.0 \pm 8.9$ 세)와 28.5세( $28.5 \pm 10.3$ 세)였다(Table 1).

최초 infliximab 투여 시 평균 CDAI 점수는 284점, 평균 CRP값은 3.37 mg/dL로 모두 활동성 크론병이었다. Infliximab 투여의 적응증은 불응 장관내 질환이 35명(43.8%), 누공 질환이 45명(56.2%)이었으며 투여 방법으로는 간헐적 투여가 14명(17.5%), 규칙적 투여가 66명(82.5%)이었다. 크론병 진단 후 infliximab 투여까지 유병기간의 평균값은  $55.6 \pm 52.6$ 개월 이었고 처음 infliximab 투여 후 추적 관찰기간의 평균값은  $33.7 \pm 21.9$ 개월이었다(Table 1).

Infliximab 투여 당시 환자가 복용하고 있던 약제는 63명(78.8%)이 5-ASA 제제, 15명(18.8%)이 스테로이드 제제였고, 67명(83.8%)은 azathiopurine이나 6-mercaptopurine (6-MP) 등의 thiopurine 제제를 복용하고 있었으며 1명(1.3%)은 methotrexate를 복용하고 있었다(Table 1).

모든 환자는 infliximab 투여하기 전에 투베르쿨린 반응검사(tuberculin test)를 시행하였고 55명은 결핵 특이 항원 인

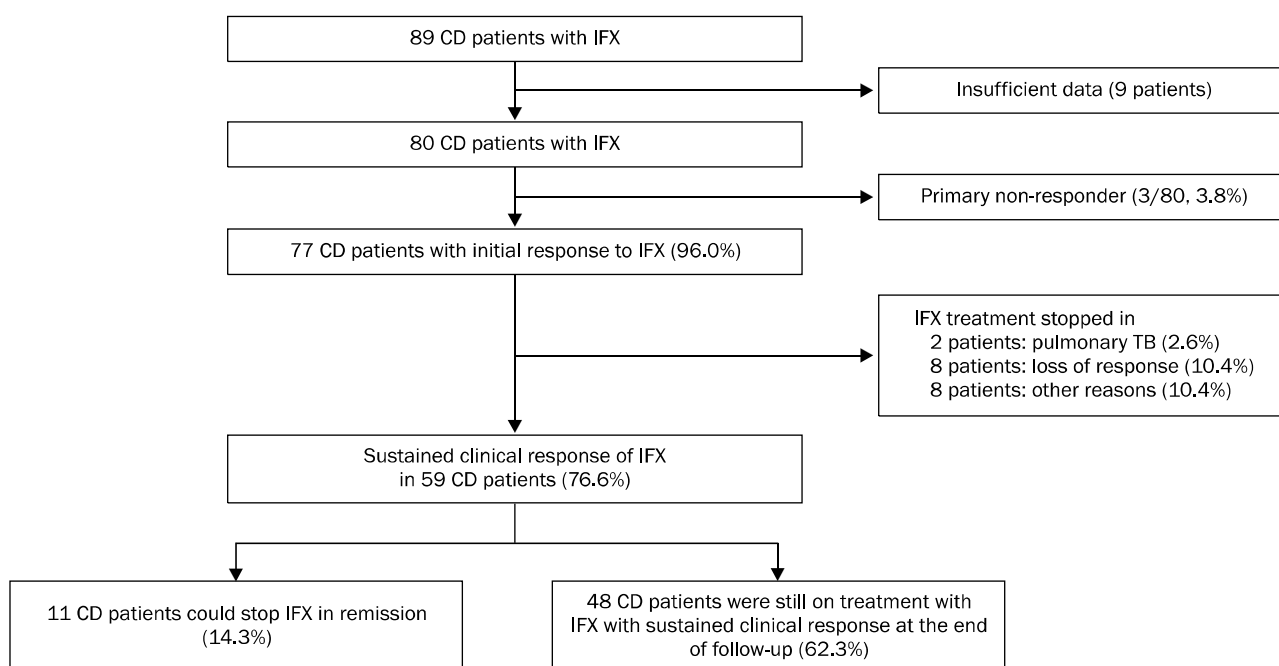


Fig. 1. Flow chart of the study population.

CD, Crohn's disease; IFX, infliximab; TB, tuberculosis.

**Table 1.** Patients' Baseline Characteristics

Characteristic	Data (n=80)
Male/female	55/25 (68.8/31.2)
Age (yr)	
At diagnosis	27.0±8.9
At the first infusion of IFX	28.5±10.3
Smoker	14 (17.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.8±3.4
Previous abdominal surgery	17 (21.3)
CDAI	284±79
CRP (mg/dL)	3.37±3.67
Montreal classification	
Age at diagnosis (A1/A2/A3) <sup>a</sup>	16/58/6 (20.0/72.5/7.5)
Location (L1/L2/L3/L4) <sup>b</sup>	12/18/49/1 (15.0/22.5/61.3/1.2)
Behavior (B1/B2/B3) <sup>c</sup>	63/13/4 (78.8/16.2/5.0)
Indication for IFX treatment	
Luminal CD	35 (43.8)
Fistulising CD	45 (56.2)
Treatment schedule	
Episodic treatment	14 (17.5)
Scheduled treatment	66 (82.5)
Duration of disease prior to 1st IFX infusion (mo)	55.6±52.6
Follow up period after 1st IFX infusion (mo)	33.7±21.9
Number of infusion of IFX	13.8±8.4 (3-37)
Concomitant medication at 1st IFX	
Aminosalicylates	63 (78.8)
Steroids	15 (18.8)
AZA/6-MP	67 (83.8)
MTX	1 (1.3)
QuantiFERON-TB Gold test (negative/positive/no test)	48/7/25 (60.0/8.8/31.2)

Values are presented as n (%), mean±SD, or mean±SD (range). CDAI, Crohn's disease activity index; CD, Crohn's disease; IFX, infliximab; AZA, azathioprine; 6-MP, 6-mercaptopurine; MTX, methotrexate.

<sup>a</sup>A1, ≤16; A2, 17-40; A3, ≥40.

<sup>b</sup>L1, ileitis; L2, colitis; L3, ileocolitis; L4, upper gastrointestinal.

<sup>c</sup>B1, inflammatory or nonstricturing; B2, stricturing; B3, penetrating.

터페론-감마 분비검사(interferon-gamma release assay)로 QuantiFERON-TB Gold (QFT-G; Cellestis, Carnegie, Australia) test도 함께 시행하였다. 이 두 가지 검사 중 최소 한 가지 검사에서 양성 소견을 보인 7명(8.8%)의 환자에게 infliximab 투여 전 isoniazid 300 mg을 3주간 투여하였고, 이후 9개월간 유지 요법을 시행하였다.

## 2. 초기 임상 반응(Initial clinical response)

Infliximab 첫 투여 후 10주째 평가에서 임상 반응을 보인 경우는 77명(96%)이었으며 증상의 호전이 없어 10주 이내 투여를 중단한 경우인 무반응(primary non-responder) 환자가

3명(4%)이었다(Fig. 1). 임상 반응을 보인 환자 중 완전 반응을 보인 환자는 장관내 질환의 경우 27명(77.1%), 누공 크론병 환자에서는 33명(73.3%)으로 의미있는 차이는 없었다( $p=0.637$ ). 또한 생물학적 반응을 보인 경우도 각각 28명(85.0%), 37명(82.2%)으로 두 군 사이에 의미있는 차이는 없었다( $p=0.801$ ) (Fig. 2).

## 3. 지속적인 임상 반응(Sustained clinical response)

초기 임상 반응을 보인 77명의 환자 중 추적 종료 시점인 2011년 8월까지 지속적인 임상 호전 상태를 유지한 환자는 59명(76.6%)이었다. 초기 반응을 보인 환자 중에서 infliximab을 중단한 환자는 모두 18명(23.4%)이었으며, 원인으로는 추적 관찰 기간 중 증상의 악화를 보인 경우(loss of response) 8명(10.4%), 폐결핵 2명(2.6%), 기타 8명(10.4%)이었다. 기타의 원인으로는 추적관찰 실패(5명), 임신(2명), 경제적 문제(1명)였다(Fig. 1).

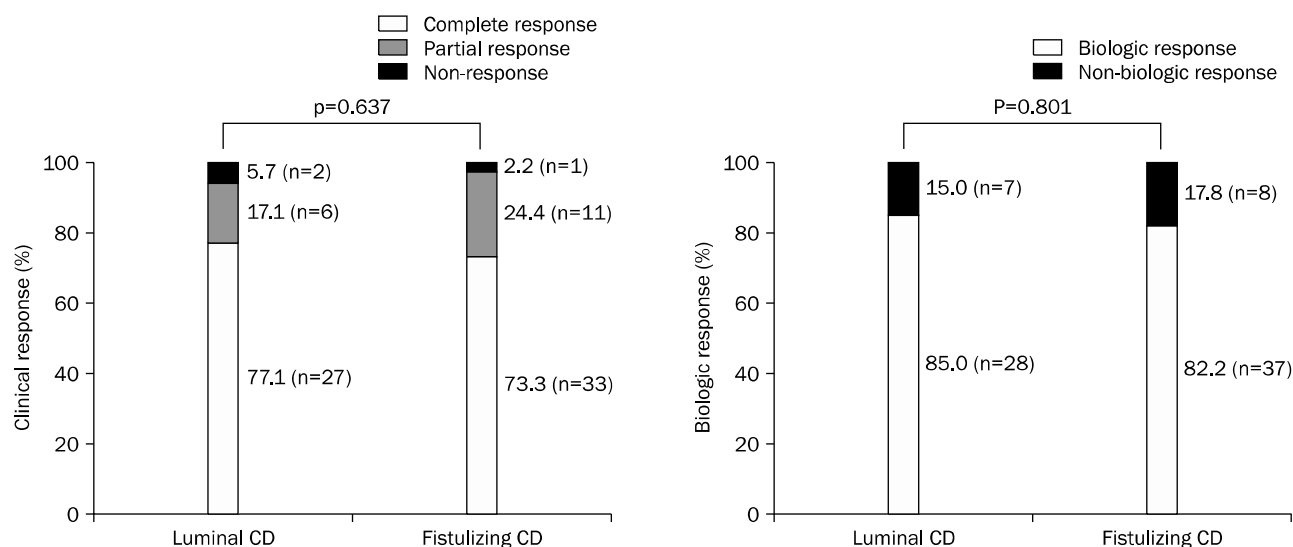
장관내 병변과 누공 병변을 가진 환자들에 대해 증상 호전과 생물학적 반응을 살펴보았을 때 증상의 완전한 소실을 보인 환자는 각각 21명(87.5%)과 29명(82.9%)으로 두 군 간에는 통계적으로 의미있는 차이는 없었고( $p=0.749$ ), 생물학적 반응에서도 각각 19명(79.2%)과 33명(94.2%)으로 두 군 간에 차이는 없었다( $p=0.161$ ) (Fig. 3). 지속적인 임상 반응을 보인 환자 59명 중 연구 종료 시점에 infliximab 투여를 유지하고 있던 환자는 48명(62.3%)이었으며, 나머지 11명(14.3%)의 환자는 완전 관해를 보여 투여를 중단하였다. 이 11명의 환자들 중 7명의 투여 형태는 규칙적으로 투여했던 경우가 9명으로 간헐적으로 투여한 2명보다 많았고, 중단 후에도 모든 환자가 평균 35.4개월 동안 관해를 유지하였다. 또한 11명의 환자 중 8명은 infliximab 투여 중단 후 면역조절제를 유지하였으며 7명은 azathiopurine을, 1명은 methotrexate를 복용하였다.

## 4. 지속적인 임상 반응에 대한 예측인자 분석

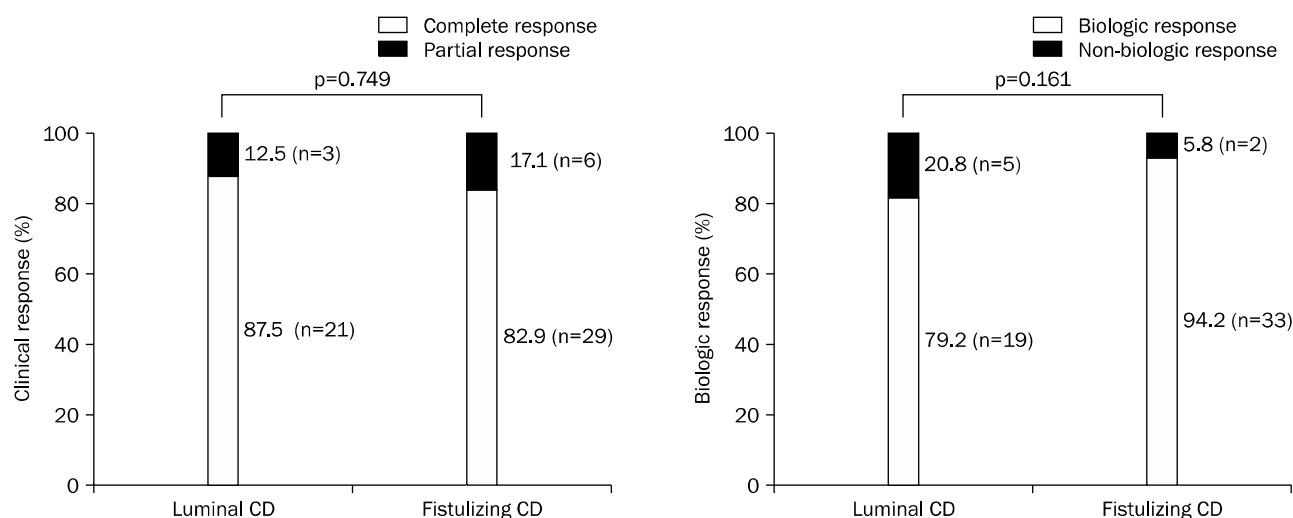
초기 반응을 보인 77명 환자 중 최종 추적기간까지 지속적인 임상 반응을 보인 환자 59명과 추적 관찰기간 중 증상의 악화를 보여 infliximab을 중단한 환자 8명의 두 군으로 나누어 각각의 임상적 특징들에 대해 단변량 분석과 다변량 분석을 시행하였다. 지속적인 임상 반응에 대한 다변량 분석에서 첫 투여 후 10주째 초기 완전 임상 반응(OR 22.286, 95% CI 2.742-132.717,  $p=0.001$ )을 보인 경우만이 통계적으로 의미있는 결과를 보였다(Table 2, Fig. 4).

## 5. 이상 반응

이상 반응은 총 18명(23.3%)에서 보고되었다. 이 중 13명(16.9%)의 환자는 경도의 근육통이나 유사 감기 증상 등을 경



**Fig. 2.** Clinical response at 10 weeks after the initiation of the infliximab treatment. CD, Crohn's disease.



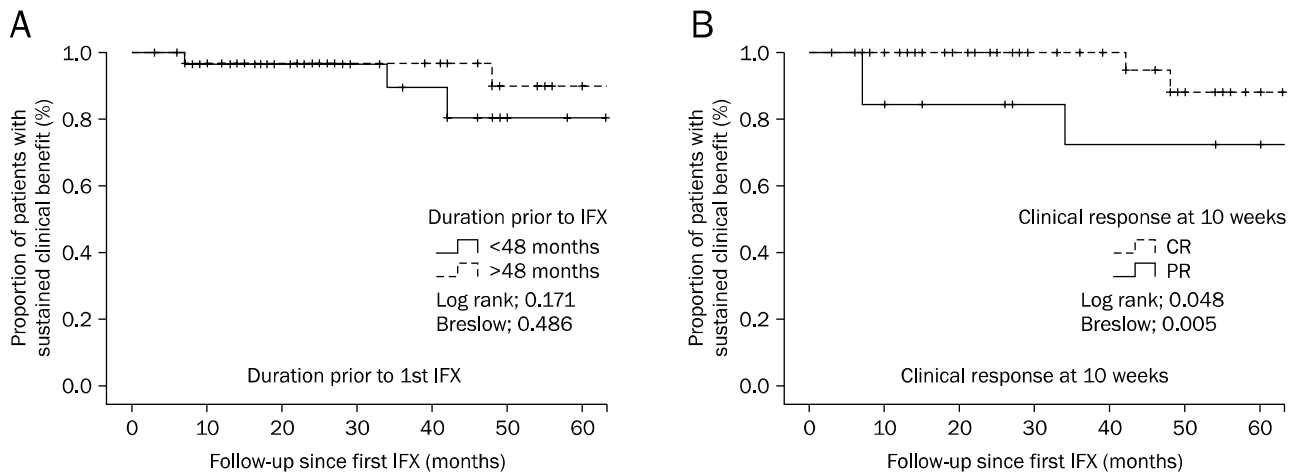
**Fig. 3.** The sustained clinical and biologic response in patients with Crohn's disease (CD) at the end of follow-up.

**Table 2.** Factors Predicting Sustained Clinical Response to Infliximab Therapy by Multiple Regression Analysis

	OR	95% CI	p-value
Presence of fistula	6.275	0.603-65.361	0.124
Smoking	0.644	0.032-12.913	0.774
Age at diagnosis (> 20 yr)	0.525	0.018-14.965	0.707
Age at the 1st infusion (> 25 yr)	1.313	0.144-12.008	0.809
Duration prior to 1st IFX (< 48 mo)	0.646	0.090-4.623	0.646
Concomitant medication			
Aminosalicylates	0.544	0.071-4.199	0.559
Steroid	0.501	0.057-4.413	0.534
Clinical CR at 10 weeks	22.286	2.742-132.717	0.001

IFX, infliximab; AZA, azathioprine; 6-MP, 6-mercaptopurine; CR, complete response.

험하였고 나머지 5명(6.4%)이 임상적으로 의미있는 이상 반응을 경험하였다(Table 3). 이 5명 중 2명(2.6%)의 환자는 infliximab 투여 당일 경도의 발진과 소양감을 호소하였으나 문제 없이 투약을 종료할 수 있었다. 1명(1.3%)의 환자에서 대장포진이 발생하였으며 항바이러스 치료 후 호전되었고, 2명(2.5%)의 환자는 폐결핵이 발생하였다. 폐결핵이 발생한 두 명 모두 infliximab 투여 전 투베르쿨린 반응검사는 음성이었으며 QuantiFERON-TB Gold test는 시행하지 않았다. 이 중 한 명은 폐결핵 진단 후 외래 추적 관찰이 중단되었고, 나머지 한 명은 6개월간 항결핵제 복용 후 완치되었다.



**Fig. 4.** The sustained clinical response in patients with Crohn's disease at the end of follow-up stratified by of the disease prior to the infliximab (IFX) treatment (A) and clinical complete response at 10 weeks (B) via Kaplan Meier survival plots.

CR, complete response; PR, partial response.

**Table 3.** Adverse Events after Infliximab Treatment

Types of adverse events	Data
Minor and transient side effects <sup>a</sup>	13 (16.9)
Acute infusion reaction	2 (2.6)
Serious adverse events	3 (3.9)
Herpes zoster	1 (1.3)
Pulmonary tuberculosis	2 (2.6)
Total	18 (23.3)

Values are presented as n (%).

<sup>a</sup>Myalgia, flu-like symptom or arthralgia.

## 고 찰

Infliximab은 여러 전향적 대조군 연구에서 기존의 치료에 반응하지 않는 장관내 크론병이나 누공 크론병의 치료에 있어 관해 유도과 유지에 효과적임이 입증되었다.<sup>5,6,13</sup> 이 연구들에서 단기적으로 80% 이상의 환자들이 증상 호전을 경험하였고 50% 이상에서는 완전 관해에 이르렀다.<sup>6,13</sup> 또한 국내에서 infliximab의 치료효과를 보고한 연구들에서도 80% 전후의 단기 치료 반응률과 다양한 임상 소견들에 훌륭한 치료 효과를 보였다.<sup>15,16</sup> 하지만 실제 임상에서 infliximab의 장기적인 효과에 대한 결과는 아직 확립되지 않았으며 현재 몇몇의 서양 연구들이<sup>17,18</sup> 보고되어 있고 국내에서는 현재 진행되고 있는 대규모 코호트 연구를 통해 infliximab 치료의 장기적인 예후에 대한 결과를 알 수 있을 것으로 기대하고 있다. 이번 연구에서 infliximab의 단기효과를 본 10주째 임상 반응률이 96%로, 이중 완전 반응을 보인 환자는 장관내 병변에서는 77.1%, 누공 병변에서는 73.3%로 조사되었다. 이는 이전 연구들과<sup>6,13,15,16</sup> 유사한 결과이나, 일반적으로 장관내 병변에 비해 치료가 힘들

고 경과가 좋지 않은 누공형 병변에 대해서도 유의한 차이 없이 높은 조기 반응을 보였다. 또한 이번 연구에서 초기 임상 반응을 보였던 77명의 환자를 평균 33.2개월간 추적 관찰하였을 때 지속적 임상 반응률은 76.6%로 이전 서양 연구들에서<sup>11,17,18</sup> 보고한 약 65%와 비교하여 비교적 높은 반응률을 보였다. 서양 연구에<sup>11,17</sup> 비해 추적 관찰기간이 짧아 직접적으로 비교하기는 어렵고 이전 국내 보고가 없어 단정하기는 어렵지만, 국내 크론병 환자에서 지속적인 임상 반응률이 서양 환자에 비해 높을 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 이러한 가정은 향후 국내 대규모 코호트 연구를 통한 장기간 추적 관찰로 확인이 필요하겠다.

Infliximab은 크론병 치료의 중요한 목표 중의 하나인 점막 치유에도 효과적임이 보고되고 있다.<sup>10,19,20</sup> Infliximab은 단기 요법을 통해 점막 치유를 유도하고<sup>19</sup> 정기 유지 요법으로 점막 치유와 함께 크론병 관련 입원율<sup>20</sup> 및 수술률<sup>10</sup> 줄여주는 것으로 알려져 있다. 최근 infliximab을 투여받은 214명의 크론병 환자의 점막 치유를 통한 장기 예후를 예측한 대규모 코호트 연구에서, 초기 반응을 보인 183명의 환자 중 약 68%가 점막 치유를 보였고 정기 요법이 45.4%로 22.4%의 간헐적 투여보다 유의하게 높은 점막 치유율을 보였다.<sup>10</sup> 좀더 장기간 관찰을 통해 점막 치유 효과를 본 다른 연구에서 infliximab 유지 치료 환자의 약 50%가 투여 54주 후에 점막 치유를 보였다고 보고하였다.<sup>20</sup> 결과에서 언급하지 않았지만 이번 연구에서 infliximab 투여 전후로 대장내시경을 시행한 47명의 환자 중 31명(65.9%)이 마지막 추적 관찰 시 점막의 완전 치유를 보였다. 또한 이들의 투여 형태에 따라 살펴보았을 때 정기 유지 요법이 간헐적 투여보다 더 높은 점막 치유율을 보여 (55.3% : 4.2%,  $p < 0.001$ ) 이전 서양 연구들과 유사한 결과를

보였다.

이번 연구에서 68명(85%)의 환자가 infliximab 투여 기간 중 thiopurine 혹은 methotrexate와 같은 면역조절제를 병용 투여하였다. 면역조절제 병용 투여의 효과에 대해서는 아직까지 확립된 지침은 없다. 초기 연구들에서<sup>21,22</sup> 간헐적 투여군에 있어 면역조절제가 infliximab에 대한 항체 생성을 감소시켜 부작용을 감소시키고 치료 효과를 높인다고 보고하였지만 현재 일반적으로 규칙적인 유지 치료가 권고되고 있는 상황에서 이를 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 또한 infliximab 유지 치료 시 면역조절제 병용 투여 효과에 대해 연구마다 차이를 보이고 있다.<sup>9,23-25</sup> 국내 연구들도 보고마다 차이가 있는데 투여 당시 면역억제제를 3개월 이상 복용한 군에서 유의하게 낮은 조기 재발을 보고한 연구가<sup>15</sup> 있고 다른 보고에서는<sup>26</sup> azathioprine 병합 투여한 장관내 크론병 환자에서 큰 이득이 없다고 보고하였다. 더욱이 면역조절제의 병용투여가 악성종양과 같은 심각한 부작용을 높인다는 보고들도<sup>27-29</sup> 있어 현재 국내 가이드라인에서는 환자의 임상 양상에 따라 병용 투여를 고려할 것을 권고하고 있다.<sup>30</sup> 이번 연구에서는 85%의 환자에서 면역조절제를 병용 투여하여 병합 투여 환자의 비율이 높아 직접적으로 infliximab 단독 투여군과 비교하기 어려웠다. 따라서 향후 추가적인 연구들을 통하여 이에 대한 확인이 필요하겠다.

추가적으로 본 연구에서 infliximab 초기 투여 시 최종 추적기간까지 지속적인 임상 반응을 예측할 수 있는 인자를 조사하였다. 그 중에서 10주째 초기 임상 반응을 보인 경우가 지속적인 임상 반응 예측인자로서 의미가 있었다(Table 3, Fig. 4). 반면 연령, 흡연 여부, 면역조절제 병용 투여 여부, 진단 후 infliximab 투여 시까지 기간 및 질병 형태(장관내 질환 혹은 누공형) 등은 예측인자로서 의미는 없었다(Table 3, Fig. 4). 이는 과거 서양 연구에서 흡연 유무, 면역조절제 병용 투여<sup>18,24</sup> 및 질병 형태<sup>18</sup> 등이 의미있는 예측인자로 제시되었고 국내 연구에서 질병 형태와<sup>16</sup> 면역조절제 병용 투여가<sup>15</sup> 치료 반응과 관련이 있다는 보고들과 차이가 있었다. 하지만 infliximab 투여 전 질병 이환 기간은 다른 연구 결과와<sup>11,18</sup> 마찬가지로 의미가 없었다. 예측인자로 의미가 다른 연구들의 결과와는 일치하였다. 서양에서도 현재까지 지속적인 임상 반응을 예측할 수 있는 인자들이 확립되어 있지 않고 국내 연구들도 서로 결과가 달라 명확한 결론을 내리기는 힘든 상황이지만 향후 대규모 코호트 연구를 통해 의미있는 예측인자를 도출해 낸다면 이를 이용하여 infliximab 투여의 비용 및 부작용을 고려한 맞춤 치료를 기대할 수 있을 것이다.

Infiximab의 적응증이 확대되어 사용이 증가하면서 이의 부작용에 대한 관심도 증가하고 있는데 현재까지 infliximab 투여와 관련한 심각한 부작용이 6-20%까지 보고되고 있

다.<sup>5,14,31,32</sup> 비교적 경미한 부작용 중 하나인 급성 주입 반응은 과거 서양 보고에 따르면 5-19% 정도이며<sup>14,33,34</sup> 국내에서는 5.0-17.5%로 보고되고 있다.<sup>15,16</sup> 이번 연구에서 이상반응을 보인 5명(6.3%)의 환자 중 2명(2.5%)이 급성 주입 반응을 보여 약간 낮은 발생률을 보였다. 이는 면역조절제(85.0%) 및 스테로이드 투여(78.8%) 환자들의 비율이 비교적 높아 기존 연구들에서<sup>5,31</sup> 보인 면역조절제 혹은 스테로이드 병용투여가 주입 반응을 감소시킨다는 보고에 부합한 결과로 생각된다. 다른 주요한 부작용인 감염이 3명(3.8%)의 환자에서 발생하였고 1명의 환자에서 대상포진이 발생하여 항바이러스제 치료 후 호전되었고 나머지 2명의 환자는 폐결핵에 감염되었다. Infiximab의 투여는 감염의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 왔으며<sup>14,31,32</sup> 특히 우리나라에서 유병률이 높은 결핵의 발생을 약 8배까지 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>35</sup> 따라서 infliximab 투여 전 현증 결핵 및 활동 결핵으로 진행할 가능성이 높은 잠복 결핵에 대한 철저한 평가가 필요할 것으로 생각된다. 이전에 보고되었던 악성종양, 자가면역 질환 및 사망 등과 같은 심각한 합병증은<sup>31</sup> 과거 국내 보고와<sup>15,16,26</sup> 마찬가지로 이번 연구에서도 관찰되지 않았다. Infiximab 투여와 관련된 대부분의 합병증은 비교적 경미하고 보존 치료에 잘 반응하지만 치명적인 감염이 발생할 수 있으므로 주의깊은 감시가 필요하다.

이번 연구는 과거 13명<sup>15</sup>과 40명<sup>16</sup>의 크론병 환자를 분석한 국내 후향 연구들과 비교하여 가장 많은 수의 크론병 환자를 대상으로 하였으며, 추적기간의 중앙값도 33.7개월로 길어 국내 환자들의 infliximab 투여 반응 효과 및 부작용을 평가하는 데 의미있는 연구로 생각된다. 하지만 유병률이 높은 서양의 연구들과 비교하면 환자수가 적어 치료효과, 안전성 및 예측인자 등을 비교 평가하는 데 제한점이 있다. 따라서 향후 국내에서 다기관 코호트 연구를 통한 대규모의 연구를 통해 이러한 문제를 해결하여 의미있는 결과가 나올 수 있을 것으로 기대한다.

결론으로 이번 연구를 통해 한국인 크론병의 치료에 있어서도 infliximab의 투여는 효과적이고 부작용도 적어 비교적 안전하게 사용할 수 있으며 진단 후 초기에 투여하고 초기에 임상 반응이 좋다면 훌륭한 장기적인 효과를 기대할 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적:** Infiximab은 기존의 치료에 반응하지 않는 장관내 병변과 누공성 병변의 치료에서 효과적이며 비교적 안전한 치료이다. 이번 연구는 국내 단일기관에서 infliximab으로 치료받은 크론병 환자를 대상으로 장기간에 걸쳐 infliximab의 효과와

안전성에 대하여 분석하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2003년 3월부터 2011년 2월까지 경희대학교병원 소화기내과에서 infliximab으로 치료받은 80명의 크론병 환자들을 후향 분석하였다. 임상 반응은 초기 임상 반응과 지속적인 임상 반응으로 분류하였다.

**결과:** Infliximab 첫 투여 후 추적기간의 중앙값은 33.7개월이었다. Infliximab 투여 후 10주째 초기 임상 반응을 보인 경우는 77명(96%)이었으며 불응 장관내 질환의 경우 27명(81.8%), 누공 질환의 경우는 33명(75%)으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.475$ ). 또한 초기 반응을 보인 77명의 환자 중 최종 추적기간까지 지속적인 임상 호전을 유지한 환자는 59명(76.6%)이었다. 이 중 11명의 환자들은 완전 관해를 보여 infliximab 투여를 중단하였고, 중단 후에도 평균 35.4개월 동안 관해를 유지하였다. 지속적인 임상 반응에 대한 예측인자 분석에서는 오직 첫 투여 후 10주째 초기 완전 임상 반응(OR 22.286, 95% CI 2.742-132.717,  $p=0.001$ )을 보인 경우만이 통계적으로 의미있는 결과를 보였다. 총 18명의 환자에서 이상반응이 관찰되었고, 1명의 환자에서 대상포진이, 2명에서 폐결핵이 발생하였다.

**결론:** 한국인 크론병의 치료에 있어서 infliximab의 투여는 효과적이고 부작용도 적어 비교적 안전하게 사용할 수 있으며 투여 후 10주째 초기 완전 임상 반응만이 지속적인 임상 반응의 예측인자로서 의미가 있었다.

**색인단어:** 염증성 장질환; 크론병; Infliximab; 효과; 안전성

## REFERENCES

1. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-549.
2. 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.
3. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology* 2008;135:1442-1447.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
8. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-753.
13. 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.
14. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:722-729.
15. 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.
16. 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.
17. Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab. *Dig Dis Sci* 2008;53:1033-1041.
18. 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.
19. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogeand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-1034.
20. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-442.
21. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-1231.
22. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-608.
23. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, et al. Clinical trial:



- benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:210-226.
24. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707-713.
25. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-1868.
26. Won HS, Park DI, Chon CU, et al. Comparison of infliximab and infliximab/azathioprine for maintenance therapy in Korean patients with luminal Crohn's disease. *Intest Res* 2011;9:189-195.
27. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-267.
28. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
29. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-881.
30. Ye BD, Yang SK, Shin SJ, et al; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. Guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res* 2012; 10:26-66.
31. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
32. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-1324.
33. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3469-3477.
34. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3490-3497.
35. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.