

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환에서 치료 전략의 진화

나수영, 문원¹

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실, 고신대학교 의과대학 내과학교실¹

Evolving Therapeutic Strategies in the Inflammatory Bowel Disease

Soo-Young Na and Won Moon¹

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju; Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine¹, Busan, Korea

It is important to have effective therapeutic strategies and goals in clinical practice and research of inflammatory bowel disease. Conventional end points for clinical trials in Crohn's disease and ulcerative colitis have been based on composite indices, such as the Crohn's Disease Activity Index and the Mayo Clinic Score. Although these indices have been shown to reduce the intestinal injury to some extent, satisfactory results have not been obtained in improving the quality of life of patients. Recently, alternative measures of outcome and definitions of response are being developed beyond symptoms. Mucosal healing as a clinical response and treatment goal has showed better long-term outcomes. Patient-reported outcomes (PROs) are emerging instrument directly created by patient to quantify symptoms. Coprimary realistic treatment 'target', comprising mucosal healing and PROs, can offer a clinically valid end-point and can be readily applied in practice compare to existing composite indices. 'Treat-to-target' algorithm based on mucosal healing and PROs, in which therapy is progressively intensified until a specific personal treatment goal is reached, could improve quality of life of patient by reducing disease-related disability. Furthermore, histologic remission is an area of increased research focus and has the potential to guide treatment decisions in the future. (*Korean J Gastroenterol* 2018;71:61-68)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Therapy; Mucosa; Patient reported outcome measures

서론

1970년부터 2004년까지의 미국 Olmsted county 지역의 크론병(Crohn's disease, CD) 코호트 연구에 의하면 절반의 환자에서 진단 후 10년 안에 첫 수술을 받는 것으로 보고되었다.¹ 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)에서도 캐나다 Manitoba 지역의 UC 코호트 연구에 의하면 3,700명의 환자를 25년 동안 관찰하였을 때 진단 후 10년내에 누적 대장절제술(colectomy)은 10%에 이르렀으며,² 다른 여러 코호트 연구들을 참조하였을 때 시간이 경과할수록 병변의 범위는 근위부로 확대되고, 직장염(proctitis)의 비율은 줄어드는 반면 광범

위대장염(pancolitis)의 비율은 증가하였다.³ 이처럼 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 만성적인 경과를 특징으로 하면서 점차 진행하고 합병증을 일으키며 신체적 기능을 감소시키는 질환이다.

지금까지 많은 연구들을 통해 과학적 근거가 분명한 IBD의 치료 약물과 치료 방법이 제시되었으며, 현재도 진화 중에 있다. 그럼에도 불구하고, 아직까지 환자와 의사 모두에게 만족스러운 IBD 치료 방법은 제시되지 못하고 있는 실정이다. 보다 효과적인 치료를 통해 환자의 삶의 질을 높이기 위해서는 명확한 치료 목표와 전략을 정하는 것이 무엇보다 중요하다. 본 종설에서는 최근까지의 IBD 치료 지침서에서 효과적인 치

Received: January 22, 2018. **Revised:** February 11, 2018. **Accepted:** February 14, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 문원, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Won Moon, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea.

Tel: +82-51-990-5207, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: moonone70@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

료를 위해 무엇을 목표로 제시하고 있는지에 대해 근거가 되는 문헌들을 고찰해보고, 이를 바탕으로 향후 기대되는 IBD 치료 목표와 전략에 대해 알아보려고 한다.

본 론

1. 1960년대부터 2010년까지: 증상/질병 활성 지수 (composite index, CI)의 시기

오래 전부터 IBD를 효과적으로 치료하기 위하여 증상을 바탕으로 한 여러 가지 치료 기준들이 제시되어 왔다. 증상을 통해 환자를 평가하는 것은 가장 쉽고 직관적인 방법이다. 크론병 활성 지수(Crohn's disease activity index, CDAI)는 CD의 증상에 따른 가장 대표적인 점수 체계이다. CDAI는 1976년 미국의 National Cooperative Crohn's Disease Study 그룹의 임상 시험 연구에서 일차 유효성 평가변수(primary endpoint)의 측정 도구로 만들어졌으며, 설사, 복통, 전신 안녕감 등의 증상과 함께 임상적 지표들에 가중치를 주어서 총합을 점수화한 지수(composite index, CI)이다(Table 1).⁴ 그동안 CDAI는 CD의 진료 및 약물 개발과 승인의 기준으로 사용되어 왔다. 2006년 European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)의 CD 치료 지침서에서는 질병의 활성도를 평가하는 데 있어서 CDAI와 더불어 C-reactive protein (CRP)를 참조하도록 제시하였으며,⁵ 2009년 American College of Gastroenterology의 CD 치료 지침서에서는 질병의 호전과 관해를 평가할 때에 CDAI와 함께 치료의 상태를 고려하라고 하였다.⁶

1987년 경증-중등도 UC에서 아사콜의 위약 대비 치료 효과 비교 시험 연구에서 primary endpoint의 측정 도구로써 메이요 클리닉 점수(Mayo clinic score, MCS)를 만들었는데, 설사, 혈변의 증상과 내시경 소견 및 의사에 의한 환자 상태의

Table 2. Mayo Clinic Score (MCS)⁷

Stool frequency	
0	Normal
1	1-2 stools/day more than normal
2	3-4 stools/day more than normal
3	5 or more stools/day more than normal
Rectal bleeding	
0	None
1	Visible blood with stool less than half the time
2	Visible blood with stool half of the time or more
3	Passing blood alone
Mucosal appearance at endoscopy	
0	Normal or inactive disease
1	Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)
2	Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)
3	Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)
Physician rating of disease activity	
0	Normal
1	Mild
2	Moderate
3	Severe

A score of 3 for bleeding required patients to have at least 50% of bowel motions accompanied by visible blood and at least one bowel motion with blood alone. MCS (range, 0 to 12); ≤2 and no subscore >1, clinical remission; 3 to 5, mild activity; 6 to 10, moderate activity; and 11 to 12, severe activity.

Table 1. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)⁴

Variable	Scale	Weight
Liquid or very soft stools	Stool count summed daily for 7 days	2
Abdominal pain	Sum of 7 days of daily ratings as: 0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe	5
General well-being	Sum of 7 days of daily ratings as: 0=general well, 1=slightly below par, 2=poor, 3=very poor, 4=terrible	7
Features of extraintestinal disease	Any of the following present during the 7 days: a. Arthritis or arthralgia b. Skin or mouth lesions, including pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, aphthous stomatitis c. Iritis or uveitis d. Anal fissure, fistula, or perianal abscess e. Other external fistula f. Fever>100°F	20 each
Opiates for diarrhea	0=no, 1=yes	30
Abdominal mass	0=none, 2=questionable, 5=definite	10
Hematocrit value	Males: 47-hematocrit Females: 42-hematocrit	6
% Body weight below standard	100×[1-(body weight/standard weight)]	1

CDAI (range, 0 to 600); <150, clinical remission; 150 to 219, mild active disease; 220 to 450, moderate active disease; and >450, very severe disease. Clinical response was subsequently defined as a reduction from the baseline score of 70 to 100 points.

평가를 종합하여 총합을 계산하는 CI였다(Table 2).⁷ MCS는 CDAI와는 다르게 증상과 내시경 소견의 점수에 가중치를 두지 않고 단순 총합으로 평가하였는데, 이는 MCS가 통계적 효율성이 적은 이유이기도 하다. 2008년 ECCO의 UC 치료 지침서에서는 설사 횟수와 혈변의 증상으로 관해를 평가할 수 있으며, 구불결장경이 진료에서 반드시 필요한 것은 아니라고 언급하였다.⁸ 2010년 American College of Gastroenterology의 UC 치료 지침서에서도 치료의 목표는 증상의 관해라고 하였다.⁹ 이상에서 살펴본 바와 같이, 1960년대부터 2010년에 이르기까지는 주로 증상과 CDAI 또는 MCS와 같은 CI를 기준으로 치료적 목표를 두었다.

2. 2010년부터 2013년까지: 객관적 질병 활성도 평가의 중요성 인식

오랫동안 CDAI가 널리 사용되어 오면서 몇몇 단점들이 발견되었다. 우선 CDAI는 내시경적 소견 및 혈청 또는 분변 생물 지표(biomarker)들과 상관관계가 좋지 않았다. 그리고 과민성 장 증후군 환자의 상당수에서도 CDAI를 계산해보면 150점이 넘었다. 또한 CDAI는 임상 시험 연구에서 primary endpoint 도구로 사용되었을 때 위약의 반응률이 상대적으로 높게 측정되었다. 때문에 CDAI를 기준으로 증상에 근거하여 치료적 목표를 정하고 치료를 하였을 때 질병의 경과를 만족스럽게 바꾸지는 못하였다. 2012년 International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) 산하 Epidemiology and Natural History Task Force의 보고서에 의하면, CD 환자에서 진단 후 10년내 첫 수술률은 과거와 비교하여 지속적인 감소 추세에 있지만, 질병의 이환 기간이 오래될수록 수술률이 증가하는 질병의 자연 경과에서는 만족할 만한 성과를 얻지 못하였다.¹⁰ UC의 경우에서도 시대별로 비교하였을 때에 과거에 비해 누적 대장절제술은 감소하였지만 (12.2% [1987-1991], 11.2% [1992-1996], 9.3% [1997-2001], $p=0.014$), 마찬가지로 질병의 이환 기간이 오래될수록 수술률이 증가하는 자연 경과의 추세에는 변화가 없었다.² 요컨대 그동안의 증상 중심의 치료 목표와 전략은 IBD의 합병증을 다소 줄일 수는 있었지만 자연 경과에서는 만족스러운 영향을 주지 못하였다.

이에 따라 최근 10년 동안 점막치유(mucosal healing, MH)가 IBD의 자연 경과에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구가 활발히 이루어졌다. 2007년에 발표된 1990-1994년까지 495명의 IBD 환자를 대상으로 한 노르웨이의 코호트 연구에 의하면 CD (effect size 0.47, 95% CI 0.19-1.18, $p=0.10$)와 UC (effect size 0.22, 95% CI 0.06-0.79, $p=0.02$) 모두에서 치료 후 1년이 되었을 때 MH 소견이 보인 환자에서 그렇지 않은 환자에 비하여 향후 수술률이 감소하였다.¹¹ 아울러,

치료 후 첫 1년이 되었을 때 MH 소견을 보이지 않았던 CD 환자는 5년째 내시경 소견에서도 활동성 염증 소견을 보이는 경우가 더 많았다(effect size 0.19, 95% CI 0.05-0.76, $p=0.02$). CD에서 infliximab/azathioprine 병합 요법, infliximab 단독 요법, azathioprine 단독 요법의 치료 효과를 비교한 SONIC 그룹의 연구에서는 병합 요법과 infliximab 단독 요법 환자군이 azathioprine 단독 요법 환자군에 비하여 치료 시작 시점에 점막 병변이 있는 경우 26주 후 corticosteroid-free 관해율이 더 높았는데(61.3% vs. 50.5% vs. 29.6%), 이는 치료 시작 시점의 점막 상태가 치료 결과에도 영향을 준다는 것을 보여준다.¹² UC에서도 Active Ulcerative Colitis Trial (ACT)-1 연구에 의하면 infliximab 치료 8주째 MCS 내시경 점수에서 MH를 보인 경우(0점 또는 1점)에서 그렇지 않은 경우에 비해 54주 후 colectomy-free 유지율이 더 높았다(95% vs. 87-80%, $p=0.0004$).¹³

이상에서의 연구 결과들은 치료 지침서에도 반영되어 2010년 ECCO의 CD 치료 지침서에서는 치료 시작 시점 또는 약제 변경을 고려할 때 염증 지표(inflammatory marker) 또는 내시경 등을 통해 객관적으로 질병 활성도를 평가할 것을 권고하였다.¹⁴ 2012년 ECCO의 UC 치료 지침서에서도 증상뿐만 아니라 내시경 평가를 함께 고려한 관해를 엄격한 치료 목표로 하였을 때만이 장기적인 관해와 관계가 있다고 하였다.¹⁵ 이처럼 2010년부터 2013년에 이르기까지의 여러 연구와 지침서에서는 증상과 CI를 넘어서 MH가 질병의 자연 경과를 변화시킬 수 있는 중요한 치료적 목표임을 제시하고 있다.

3. 생물 지표(biomarker)의 역할

혈청과 대변의 여러 biomarker들은 IBD의 진단과 치료에 널리 이용되고 있다. 대표적으로는 CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), calprotectin, lactoferrin 등이 있다. 혈청 ESR과 CRP는 염증 상태를 평가하고 자연 경과의 예측 인자로써 사용되어 왔다.¹⁶ 그중 CRP는 현재까지 가장 잘 연구된 biomarker이다. CD 환자에서 CRP의 정상화는 치료 반응과 관련성이 있고, CRP 수치는 내시경적 질병 활성도와 어느 정도 상관관계를 갖는다. 또한 CRP의 상승은 약물을 중단한 환자에서 재발의 예측인자이다. 하지만 활성기의 CD 환자에서도 낮은 CRP 수치가 보일 수 있으며, 반대로 CRP가 상승된 모든 CD 환자들에서 활성기에 있는 것은 아니다. UC에서도 CRP는 치료 반응과 관련성이 있고, 비록 몇몇 연구에는 대장절제술의 예측인자로 보고되기도 하였지만 MH와의 상관성은 높지 않았다.¹⁷

대변의 calprotectin 또는 lactoferrin은 IBD의 진단, 활성도 평가 그리고 재발의 예측인자로써 활발히 연구되고 있다.¹⁶ 특히 calprotectin은 CD에서 치료 반응과 재발의 예측인자로써 유용한 보조 지표이다.¹⁸ 하지만 소장절제문합술(ileocolonic

resection) 후 증상이 없는 초기 재발 병변에서는 상승되지 않을 수 있다.¹⁶ UC에서는 MH와 좋은 상관관계를 보여주었으며, 관해 유도(induction) 및 유지(maintenance) 치료의 반응과도 상관관계가 있었다.¹⁹ 가장 최근에 발표된 CALM (effect of tight control management on Crohn's disease) study에서는 CDAI, corticosteroid 사용 여부와 함께 CRP, calprotectin을 고려한 알고리즘으로 adalimumab과 azathioprine 용법을 조절한 tight control group에서 CDAI와 corticosteroid 사용 여부만으로 약제를 조절하였던 clinical management group에 비해 치료 48주째에 깊은 궤양의 소실을 동반한 MH에 도달하는 경우가 더 많았다(46% [56/122] vs. 30% [37/122], 95% CI 3.9-28.3, $p=0.010$).²⁰ 이 연구는 biomarker가 CD에서 치료적 전략과 목표를 정함에 있어 유용한 객관적 근거로 사용될 수 있음을 보여 준다. 향후 장기 예후를 위한 전략에서 biomarker의 역할에 대한 활발한 연구가 기대되는 이유이다.

현재까지는 biomarker들이 MH와 어느 정도는 상관관계가 있는 것으로 알려져 있지만, 질병의 활성도와 치료 반응 평가에 있어서 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)가 만족할 만한 정도에 이르지 못하는 못하였다. 따라서 biomarker 단독으로는 치료 변화(therapeutic adjustment)에 대한 근거로서의 역할은 부족하므로 적절한 치료법을 선택함에 있어 내시경 또는 전산화단층촬영/자기공명영상 검사는 반드시 선행되어야 한다.²¹ Biomarker는 치료적 목표로서 보다는 염증 상태를 감시하는 보조적 지표로서만 사용되어야 하며, 특히 정상 수치를 벗어나는 경우에는 증상에 관계 없이 즉각적인 내시경 또는 영상 검사가 시행되어야 한다.²²

4. 2013년부터 2015년까지: 환자-보고 성과(patient-reported outcomes, PROs)의 제언

2013년 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 주관 아래 National Institutes of Health에서 Gastroenterology Regulatory Endpoints and the Advancement of Therapeutics (GREAT II)라는 주제로 워크숍이 있었다. 이전까지 사용해 오던 CDAI와 MCS는 환자가 직접적으로 호소하는 증상, 신체징후, biomarker뿐만 아니라 내시경 소견과도 일치하지 않는 경우가 많았는데, FDA에서 이에 대해 불만족을 표시하면서 워크숍 이전의 2년 동안 IBD와 관련된 임상 연구는 난항을 겪고 있었다. FDA에서는 더 이상 시험 연구의 primary endpoint 도구로써 CDAI는 인정하지 않았으며, 따라서 새로운 치료적 목표로서 내시경을 통한 MH에 더하여 환자-보고 성과(patient-reported outcomes, PROs)가 함께 제시되었다.²³ PROs는 환자들이 생각하는 신체 기능과 감정 등의 포괄적인 증상을 그들로부터 직접 받아들이는 정보이다. PROs는 환자가

직접 호소하는 증상을 담는다는 면에서 그동안 증상을 의사가 해석을 해오던 CDAI 및 MCS와 차이가 있다.

이미 미국 FDA에서는 2006년에 PROs에 대한 안내서를 통해 PROs 도구를 만들고, 발전시키고, 검증할 수 있는 방법론을 제시한 적이 있었다.²⁴ PROs가 제시된 이유는 그동안 CDAI 및 MCS 등의 CI들이 비록 시험 연구에서 치료 반응 평가 또는 관해의 기준으로 사용되어 오기는 하였지만 이들은 임상에서 적용하기에 복잡하고 직관적이지 않을 뿐만 아니라, 환자가 생각하고 느끼는 증상 및 전신 안녕감 등과도 일치하지 않아서 실제 진료 현장과는 괴리가 있었기 때문이었다.²⁵ 또한 염증의 정도와도 상관관계가 약하기 때문에 결국 성공적인 장기 예후를 달성하는 데 한계가 있다는 것을 인식하게 되었다. 하나의 PROs를 만들기 위해서는 수년의 시간이 걸릴 수도 있다. 적절한 PROs는 양질의 환자 면담으로부터 생성된 항목들을 바탕으로 신뢰성이 있어야 하고, 환자의 의미 있는 건강 상태 변화에 대응할 수 있어야 한다.²⁵

현재 새로운 PROs가 개발 중에 있으며 아직 IBD 분야에서 FDA 제시안에 따라 만들어지고 인정 받은 PROs는 없기 때문에 향후 몇 년간 신약 개발을 위한 시험 연구에 사용될 수 있는 임시(interim) PROs가 필요한 실정이다. 다행히도 CD에서는 CDAI 중 복통과 배변 횟수의 2가지 항목이 임시 PROs로 개발되었다. 근거로는 1988년에 환자 면담만으로 질병의 활성도를 평가하고자 복통, 설사, 전신 안녕감의 3가지 항목으로만 구성된 새로운 지표를 만들어 보았는데, CDAI와 매우 좋은 상관관계를 보여주었고($r=0.87$, $p<0.001$),²⁶ 2015년 Khanna 등은 복통과 설사의 2가지 항목으로 구성된 PRO-2와 전신 안녕감이 추가된 PRO-3 모두에서 CDAI와 좋은 상관관계가 있음을 보여 주었다.²⁷ UC에서도 혈변과 설사로 구성된 임시 PROs가 개발되었는데, Lewis 등은 혈변과 설사의 2가지 증상(correlation coefficient 0.61, $p<0.0001$)이 MCS (correlation coefficient 0.71, $p<0.0001$) 못지않게 환자가 자각하는 질병의 활성도와 좋은 상관관계를 보이는 것을 보고하였다.²⁸

5. 2015년부터 현재까지: Treat-to-target (T2T) 전략의 도입

보다 정확하게 환자의 증상과 생물학적 염증의 정도를 평가하는 것이 필요하다는 인식 아래 FDA에서 인정하는 IBD 시험 연구의 primary endpoint는 CDAI와 MCS로부터 PROs 및 객관적인 내시경적 소견으로 향하고 있다.²⁹ IBD 분야의 PROs는 처음에는 질문의 초점이 주로 삶의 질에 맞추어졌으나 최근에는 피곤함, 우울증, 불안, 생산성 등의 정신적 또는 사회적인 항목의 개념까지 포함하고 있다. 그리고 단순히 증상의 조절을 넘어서 내시경적 점막 염증을 치료하는 것이 증상을 호전시킬 뿐만 아니라 장기 예후를 좋게 한다는 연구들이 하나둘 발표되면서 내시경적 점막치유를 목표로 하

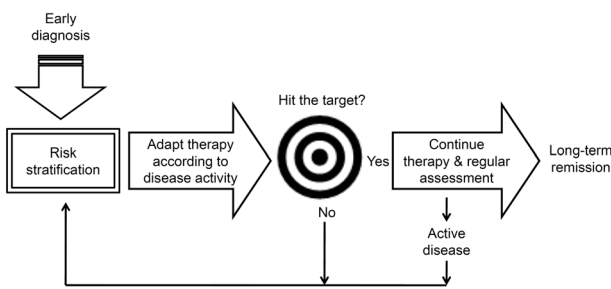


Fig. 1. Concept of the treat-to-target.³¹

는 treat-to-target (T2T) 개념이 등장하였다.^{25,30} T2T 전략의 핵심은 신뢰할 수 있는 성과 측정 도구를 이용하여 질병의 활성도를 주기적으로 평가하고, 활동성 염증이 지속되는 경우 치료 과정과 목표가 제시된 프로토콜에 따라 치료를 적합하게 조정하는 것이다(Fig. 1).³¹ T2T 개념을 IBD 분야에 적용해보면, 장기 예후를 좋게 하기 위해서는 질병의 자연 경과를 변화시키고 장 점막의 손상을 예방해야 하는데, 이를 위해서는 주기적인 집중 감시를 통해 객관적으로 질병의 활성도를 평가하고, 그 결과에 따라 비가역적 손상이 발생하기 전에 환자 개개인에 맞게 조절된 치료적 전략과 목표에 따라 빠르고 효과적인 중재를 하여 생물학적 염증을 조절하는 것이다.

이처럼 최근에 IBD 분야에서의 T2T 전략에 대한 제안이 활발히 진행되고 있는 가운데 2015년에 IOIBD 산하 Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) 그룹에서는 여러 전문가들이 모여서 IBD 진료의 T2T 전략에서 사용될 수 있는 치료 목표로 CD와 UC에서 각각 12개의 권장사항을 제시하였다.²² 핵심은 clinician-reported outcomes (ClinROs)와 PROs의 관해뿐만 아니라 내시경적 관해가 함께 달성되어야 한다는 것이다. PROs는 궁극적으로 삶의 질의 정상화이며, 환자 개개인의 치료적 목적에 부합하도록 다양한 증상도 함께 고려되어야 하는데, IBD에 적합한 PROs는 개발 중에 있으며 아직 FDA 제시안에 적합한 PROs가 없기 때문에 CD와 UC 각각에 대한 임시 PROs를 사용하였다. CD에서는 복통과 설사의 호전이 ClinROs/PROs의 관해 목표이고, 증상이 있을 경우에는 3개월마다 추적 관찰하여 재평가를 권유하고 있다. 내시경적 관해는 궤양의 호전이며, 만약 내시경 검사가 불가능한 경우에는 영상 검사를 통해 확인하고, 활성기에는 6-9개월 간격으로 평가를 해야 한다. CRP, calprotectin 등의 biomarker들은 치료적 목표로서보다는 염증 상태를 감시하는 보조적 지표로서만 사용될 수 있다. UC에서는 CclinROs/PROs 관해를 혈변과 설사의 호전으로 정의하였고, 증상이 있을 경우 3개월마다 추적 관찰하여 ClinROs/PROs의 재평가를 권유하였다. 내시경적 관해는 점막의 취약성과 궤양의 호전이며(MCS 내시경 점수 0-1), 만약

내시경 검사가 불가능한 경우에는 영상 검사를 통해 확인하고, 활성기에는 6-9개월 간격으로 평가를 해야 한다. 또한 CRP와 calprotectin은 CD에서와 마찬가지로 치료적 목표보다는 보조적인 감시 용도로 사용될 수 있다. STRIDE를 요약하자면 진료에서 두 가지 치료 목표(target), 즉 ClinROs/PROs와 내시경적 관해는 함께 고려되어야 하고, biomarker는 보조적으로 사용될 수 있다는 것이다. 효과적인 T2T 전략을 달성하기 위해서는 환자와 의사가 함께 치료 목표를 설정한 후 적절한 시간을 두고 개개인에 맞는 알고리즘으로 치료를 능동적으로 변화시켜 나가는 것이 필요하다.

IBD 진료에서 치료적 목표로써 STRIDE 제안은 질병의 자연 경과를 변화시키고 삶의 질을 향상시킬 것으로 기대된다. 하지만 STRIDE는 치료 목표에 도달할 수 있는 실제적인 알고리즘을 제시하지는 못하였다. 또한 진료에서 적용하기에는 몇몇 고려해야 할 사항이 있는데, 환자들은 T2T 전략을 통해 확실히 이득을 볼 수 있거나 치료 목표에 도달이 가능해야 하고, 집중적인 질병 활성도 감시와 치료에 순응도가 좋아야 한다. 그리고 T2T 전략은 비용-효과성과 비용-유용성 사이에 적지 않은 간극이 있기 때문에 보건 당국과 환자 모두에게 비용 부담이 될 수 있는 반면, 아직까지 T2T 전략이 궁극적으로 입원 기간, 자원 소모, 기능 상실(disability)에 따른 비용, 생산성 상실 등을 보상할 수 있을지에 대한 근거는 아직은 부족하다고 할 수 있다.²²

6. 향후 기대되는 치료 목표: 조직학적 관해(histologic remission, HR)의 잠재력과 가능성

위에서 언급한 STRIDE 연구에서 CD와 UC의 조직학적 관해(histologic remission, HR)는 아직 치료적 목표로써의 연구 근거가 부족한 관계로 보조적인 참고사항으로만 제시되었다.²² UC에서는 여러 연구를 통해 HR이 관해 유지, 재발 감소, 수술 및 입원 감소, 대장암 감소 등과 관계가 있음이 보고되고 있다.³² HR 평가척도로는 Geboes score 또는 modified Riley score 등이 사용되어 왔지만 아직까지 명확하게 정립된 척도는 없다. 2017년 Mosli 등은 새로운 Robarts histological index를 제안하는 등 최근까지도 더 나은 HR 평가척도를 개발하는 연구는 활발히 진행되고 있다.³³

2014년 IOIBD는 IBD에서의 HR에 관한 체계적 문헌고찰(systematic review)을 발표하였는데, HR이 아직은 시험 연구나 진료에서 상용되기는 이르며, 향후 표준화와 신뢰성을 갖춘 평가 척도가 필요하고 치료적 목표로써의 예후 가치를 확증하는 것이 필요하다고 하였다.³⁴ 그럼에도 불구하고, 2017년 ECCO의 UC 치료 지침서에서는 Oxford 근거등급 3 수준에서 조직학적으로 급성 염증세포의 침윤이 없는 소견은 질병의 관해 유지를 예측한다고 언급하였다.³⁵ 근거로는 1991년

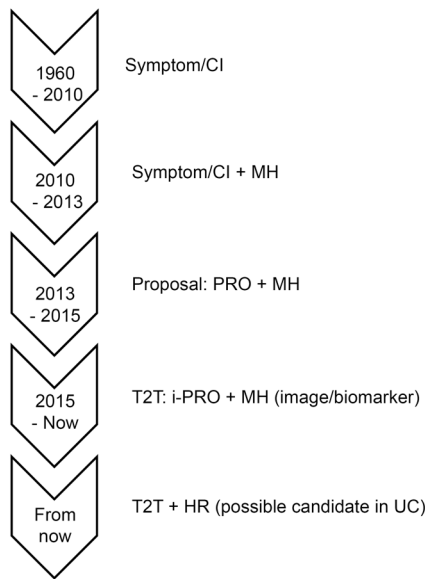


Fig. 2. Treatment strategies and goals for inflammatory bowel disease over time. CI, composite index; MH, mucosal healing; PRO, patient-reported outcome; i-PRO, interim PRO; HR, histologic remission; T2T, treat-to-target; UC, ulcerative colitis.

Riley 등이 12개월 동안 5-aminosalicylic acid와 sulfasalazine 만으로 증상과 내시경적 관해를 유지하고 있는 82명의 UC 환자에서 시행한 HR의 중요성에 관한 연구이다.³⁶ 대상 환자들은 정도의 차이는 있지만 모두 만성 염증세포의 침윤을 보였으며, 2/3에서는 음와 구조의 변형(crypt architectural irregularities)이 있었다. 12개월 추적 관찰 동안 총 33%의 환자에서 재발이 있었는데, 급성 염증세포의 침윤이 발견된 환자에서는 52%에서 재발한 반면, 그렇지 않은 환자에서는 25%에서 재발을 하였다($p=0.02$). Crypt abscess, mucin depletion, mucosal breaks 등을 보이는 환자에서도 마찬가지로 더 높은 재발을 보였다.³⁵

최근 2016년에 Bryant 등이 91명의 UC 환자들을 6년 동안 관찰한 연구에 의하면, 내시경적 관해와 HR의 상관성은 중간 등급에 불과하였으며($42/91$, $k=0.56$, 95% CI 0.36-0.77), 내시경적 관해를 보인 환자 중 24%에서는 조직학적 염증 소견을 보였다.³⁷ HR 환자에서는 corticosteroid 사용(HR 0.42, 95% CI 0.2-0.9, $p=0.02$)과 입원율(HR 0.21, 95% CI 0.1-0.7, $p=0.02$)에서 더 좋은 예후를 보였으나, 내시경적 관해 환자에서는 각각에 대해 통계적 유의성을 보이지 않았다(HR 0.86, 95% CI 0.5-1.7, $p=0.65$; HR 0.83, 95% CI 0.3-2.4, $p=0.74$).³⁷ 비록 HR이 아직까지 치료적 목표로 제시되지는 못하고 있지만 향후에는 HR까지 포함한 ‘완벽한 관해(complete remission)’로 치료 목표가 변경될 잠재력이 있으며, 현실적인 치료 목표에 도달한 내시경적 관해 환자에서도 조직 검사를 함께 진행하여 평가한다면 장기적인 예후를 판단하는 데 도움이 될 수

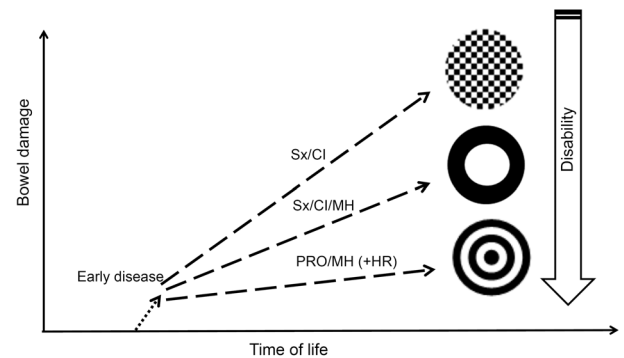


Fig. 3. Evolving concept of therapeutic “target” in inflammatory bowel disease. Sx, symptom; CI, composite index; MH, mucosal healing; PRO, patient-reported outcome, HR, histologic remission.

있다. 하지만 UC의 임상 경과를 변화시키기 위하여 반드시 HR이 필요한지, 그렇다면 어느 정도의 조직학적 치유가 요구되는 것인지 등의 질문에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 더구나 HR을 평가하기 위해서는 여러 번의 침습적인 조직 검사와 분석이 필요하기 때문에 비용과 시간도 함께 고려되어야 한다.³² 따라서 아직까지는 치료 목표로써의 가능성을 염두에 두고 좀 더 연구가 필요한 실정이다.

반면 점막 염증을 특징으로 하는 UC와는 달리 전층(transmural) 염증을 특징으로 하는 CD에서는 아직까지 UC에서 만큼의 HR 연구는 부족한 실정이며, 2016년 ECCO의 CD 치료 지침서에서는 조직학적 소견이 관해의 정의에 고려될 수 있는 항목이지만 아직은 진행형이라는 정도로만 언급되고 있다.³⁸

결론

IBD의 치료 전략과 목표는 시간의 흐름에 따라 일련의 변화가 있었고, 현재도 발전 과정 중에 있다(Fig. 2). 그동안 CDAI, MCS 등의 CI를 바탕으로 IBD를 치료하였을 때 장 손상의 속도를 어느 정도 줄일 수는 있었지만 만성적인 질병의 자연경과를 변화시킬 만큼의 만족스러운 결과를 얻지는 못하였다. 하지만 여기에 객관적인 질병 활성도 평가 도구인 MH를 치료 목표로 추가하였을 때 환자의 장애(disability)는 감소하고 삶의 질은 증가할 수 있다. 한 걸음 더 나아가 환자가 호소하는 진정한 증상, 즉 PROs를 도입하였을 때는 환자의 삶의 질이 더욱 개선될 것으로 기대된다. 아직은 근거가 부족하여 치료적 목표로써 제시되지는 못하고 있지만 HR까지 포함한다면 보다 더 나은 장기 예후를 기대해볼 수도 있을 것이다(Fig. 3). 그동안 CDAI, MCS 등의 CI 울타리 속에 갇혀서 의사의 잣대로 환자의 증상을 평가하였던 불분명한 치료적 목표가 이제는 환자의 증상을 가감 없이 받아들이는 PROs와 염증과 상관관계가 높은 MH를 동시에 평가하는 명백한 치료적 목표(treat-to-target)

로 바뀌고 있다. 또한, 이러한 치료적 목표에 도달하기 위해 정해진 시간적 틀 안에서 능동적으로 치료 방법을 조정하는 것이 최근 발전된 치료적 전략이다. 이러한 전략적 개념은 향후 추가적인 연구가 필요한데, 현재 진행 중인 T2T 전략과 기존의 증상에 기반한(symptom-based) 치료적 접근을 비교 평가하는 REACT II 연구는 향후 T2T 전략에 대한 중요한 근거를 제시할 수 있을 것으로 기대된다.³⁹

REFERENCES

1. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1693-1701.
2. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1228-1235.
3. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:573-583.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
5. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i1-i15.
6. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-483.
7. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-1629.
8. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
9. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
10. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Mow B; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:622-629.
11. Frøslie KF, Jahnsen J, Mow BA, Vatn MH; IBSN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-422.
12. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
13. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcome in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
14. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
15. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
16. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1817-1826.e2.
17. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2014;59:829-837.
18. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190-1198.
19. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2111-2117.
20. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;390:2779-2789.
21. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407-1415.
22. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-1338.
23. US Food and Drug Administration. Gastroenterology regulatory endpoints and the advancement of therapeutics (GREAT II) workshop; October 21-22, 2013; Bethesda, MD.
24. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:79.
25. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, Feagan BG, Sands BE, Colombel JF. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology* 2015;148:37-51.e1.
26. Sandler RS, Jordan MC, Kupper LL. Development of a Crohn's index for survey research. *J Clin Epidemiol* 1988;41:451-458.
27. Khanna R, Zou G, D'Haens G, et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:77-86.
28. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo

- score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660-1666.
29. Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1246-1256.e6.
30. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014;8:927-935.
31. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1042-1050.
32. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:929-934.e2.
33. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66:50-58.
34. Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis* 2014;8:1582-1597.
35. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
36. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991;32:174-178.
37. Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 2016;65:408-414.
38. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
39. Feagan BG. Enhanced algorithm for Crohn's treatment incorporating early combination therapy (REACT2). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01698307. [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2012 Oct 2 [updated 2017 Jul 17; cited 2018 Jan 1]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01698307>