

REVIEW ARTICLE

치료 알고리즘에 따라 약제를 어떻게 적정 사용할 것인가?

김유선

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과

How to Optimally Use Currently Available Drugs in a Therapeutic Algorithm?

You Sun Kim

Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Recently, the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) have been increasing in worldwide, especially in Asian area. IBD is a chronic and progressive disease eventually causing bowel damage. The advance in the treatment of IBD over the past several decades has been achieved with the development of biologics. Furthermore, goals for management of IBD have been evolving from symptom-based management to mucosal healing, which can reduce the surgery rate and hospitalization. To treat the patients with IBD properly, identification of risk factors of patients should be preceded. In addition, the knowledge of several drugs, which are available in current situation is essential. In this review, optimal therapeutic approach with drugs including 5-aminosalicylate, steroid, immunomodulators and anti-TNF antagonists is discussed. (**Korean J Gastroenterol 2018;71:74-80**)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Drug; Mucosal healing; Therapy

서론

만성 특발성 염증성 장질환인 궤양성 대장염과 크론병은 서구뿐만 아니라 우리나라를 포함한 아시아에서도 그 발생률이 점차 증가하고 있다.^{1,2} 염증성 장질환의 치료제는 많은 임상 의 들 및 기초 과학자들의 노력으로 눈부신 발전을 해왔으며, 이로 인해 염증성 장질환 환자들의 치료 성적도 호전되는 추세를 보이고 있다. 하지만 아직도 많은 환자들 이 반복되는 수술, 입원이 필요한 실정으로, 아직까지 염증성 장질환의 자연 경과 는 큰 변화가 없다고 판단된다.^{3,4} 최근 염증성 장질환의 치료 방향은 증상을 완화시키고 임상 관해를 유도하는 것에서 점막 치유를 획득함으로써 장관의 손상을 줄여 수술률 및 입원율을 감소시키고, 이로 인해 삶의 질을 높이 고자 하는 방향으로 흐르고 있다. 대한장연구학회 IBD 연구회에서는 2017년 궤양성 대장염 및 크론병 치료 가이드라인 개정판을 발간하여⁵⁻⁸ 일선

에서 염증성 장질환 환자를 진료하는 여러 임상 의들에게 도움을 주고자 하였다. 본고에서는 현재 우리 임상에서 사용 가능한 약제를 최신 치료 알고리즘에 맞추어 어떻게 적정하게 사용할 것인지에 대해 알아보고자 한다.

본론

1. 개별 치료

염증성 장질환 환자들의 임상 양상은 경증에서 중증까지 매우 다양하다. 따라서 모든 환자들을 일반화할 수 없으며, 환자 각각의 상황에 맞추어 개별 치료(personalized medicine)를 시행해야 한다. 즉, 임상 양상에 따라 고위험군 환자와 저위험군 환자로 분류하고, 환자의 위험성에 따라 약제를 선택 하고 약제의 용량을 조절하며 치료 약제 모니터링을 시행하는 것이 권유된다.⁹ 만약 환자가 정도의 염증 소견을 보이거나 염

Received January 25, 2018. Revised February 19, 2018. Accepted February 19, 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: 김유선, 04551, 서울시 중구 마른내로 9 인제대학교 의과대학 서울백병원 내과

Correspondence to: You Sun Kim, Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 9 Mareunae-ro, Jung-gu, Seoul 04551, Korea. Tel: +82-2-2270-0012, Fax: +82-2-2270-0257, E-mail: yousunk69@korea.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

중형 질병 행태, 국소 침범 등의 소견을 보이는 저위험군 환자일 경우, 예전부터 시행되어온 고전적 점진 치료(conventional step-up)를 시행하는 것이 바람직하다. 즉, 이러한 저위험군 환자들에게 초기부터 고가이며 감염, 악성 종양 등의 위험성을 내포하고 있는 강력한 약제의 치료는 필요하지 않고, 임상 경과에 맞추어 치료를 상향 조절하면 된다. 하지만 환자가 고위험군으로 분류될 경우, 고전적 점진 치료보다는 이른 시기에 면역조절제 및 생물학적 제제를 사용하는 가속 치료(accelerated step-up)를 시행하여야 환자들의 예후를 좋은 방향으로 이끌 수 있다(Fig. 1).^{10,11} 궤양성 대장염의 고위험군은 40세 이전 발병, 광범위 대장염, 일차 경화성 담관염 동반, 깊은 궤양을 동반한 경우, 관해 유도 치료 후 점막 치유가 되

지 않은 경우 등이며 크론병의 고위험군은 역시 40세 이전 발병, 항문 주위 병변 동반, 협착형 및 관통형 질병 행태, 상부 위장관 침범, 흡연, 첫 질병 악화 시 스테로이드 사용 등이다.¹² 현재 염증성 장질환의 치료에 사용되고 있는 약제들로는 5-aminosalicylate (5-ASA), 스테로이드, 면역조절제 그리고 생물학적 제제인 항tumor necrosis factor (TNF)제제 및 항인테그린제제가 있으며, 지속적으로 여러 약제들이 개발되고 있다. 염증성 장질환 치료의 목표로 설정되어 있는 점막치유를 획득할 수 있는 약제들은 다양한데, 강력한 면역조절제, 항TNF제제 이외에도 경도 및 중등도 궤양성 대장염에서 5-ASA도 가능하다는 것을 알아야 한다(Table 1).¹³

2. 5-ASA

염증성 장질환의 치료제로 30년 이상 가장 많이 사용되어 온 약제인 5-ASA는 궤양성 대장염 특히 경도 및 중등도 활성도를 보이는 환자의 경우 효과적이면서 저렴하고, 동시에 합병증이 없으므로 장기간 사용할 것을 권유한다.⁵ 제형에 따라 5-ASA 종류는 다양한데, sulfapyridine과 5-ASA가 azo bond로 결합된 sulfasalazine, 5-ASA dimer인 olsalazine, 4-amino-benzoyl- β -alanine이 결합된 balsalazide (Colazal[®]) 그리고 mesalamine제제들인 pH-dependent coated mesalamine (Asacol[®], Salofalk[®]), time-controlled mesalamine (Pentasa[®]) 등이 있다. 최근에는 multi matrix system 기술을 이용한 multi matrix system mesalamine (Mezavant[®])이 개발되었다(Table 2). Mesalamine은 sulfasalazine과 거의 동등한 효과가 있고, 안전성 측면에서는 다소 우월하여(부작용 15% vs. 28%),⁹ 최근에는 부작용에 대한 우려로 sulfasalazine 사용은 점차 감소하고 대부분 mesalamine을 사용하는 추세이다.

1) 궤양성 대장염

우리나라 궤양성 대장염 환자들은 첫 진단 시 약 44%에서 병변이 직장에 국한된 궤양성 직장염 소견을 보인다.¹⁴ 궤양성 직장염은 우선 국소(topical) 5-ASA제제로 치료를 시도하는

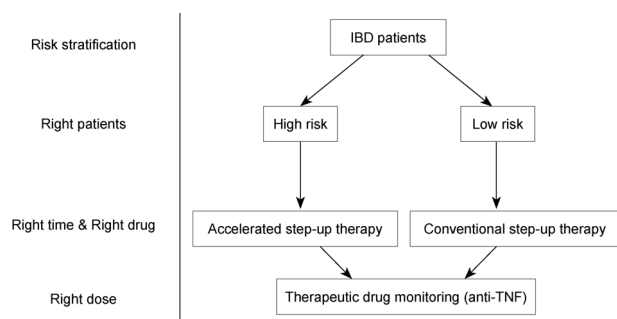


Fig. 1. Therapeutic approach of personalized medicine in patients with inflammatory bowel disease. IBD, inflammatory bowel disease; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Table 1. Drugs Which Can Cause the Mucosal Healing of Inflammatory Bowel Disease¹³

	Ulcerative colitis		Crohn's disease	
	Induction	Maintenance	Induction	Maintenance
5-ASA	+	+	-	-
Steroids	+	-	-	-
Thiopurines	+	+	+	+
Anti-TNF	++	++	++	++

5-ASA, 5-aminosalicylate; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Table 2. Delivery System and Site of 5-ASA Release

Formulations	Name	Mode of delivery	Site of drug release
Azo-bonded prodrugs	Sulfasalazine (Salazopyrin [®])	Sulfapyridine carrier	Colon
	Balsalazide (Colazal [®])	4-amino-benzoyl- β -alanine	Colon
pH-dependent	Mesalamine (Asacol [®])	Eudragit-S coating, dissolves at pH 7	Terminal ileum, colon
Time dependent, controlled release	Mesalamine (Pentasa [®])	Ethylcellulose coated microgranules	Duodenum to colon
Composite (multimatrix)	MMX Mesalamine (Mezavant [®])	Enteric coating, MMX of lipophilic and hydrophilic excipients	Terminal ileum to colon

5-ASA, 5-aminosalicylate; MMX, multi matrix system.

데, 이는 5-ASA제제가 위장관 상피세포에 직접적으로 작용하여 치료 효과를 보이는 데 기인한다. 여러 메타분석에서 국소 5-ASA제제는 경도-중등도 궤양성 직장염의 관해 유도에 효과적임이 확인되었는데,¹⁵⁻¹⁷ 국소 5-ASA군에서 위약군보다 증상, 내시경 소견, 조직 검사 소견 모두 우수한 효과를 보였다. 국소 제제들의 효과는 다소 상이할 수 있는데, 5-ASA 관장액 투여 4시간 후 거품형은 약 40% 그리고 액체형은 약 10%만 직장에 약물이 남게 된다.¹⁸ 국내에서는 거품형은 아직 도입이 되지 않았으며, 직장염의 경우 좌약이 좀 더 효과적으로 염증 부위에 약물을 전달할 수 있고, 원위부 결장까지 침범한 경우에는 액체형인 관장액을 사용할 것을 권유한다.

경도-중등도 활성도를 보이는 좌측 및 광범위 대장염 환자의 관해 유도를 위해서는 경구 5-ASA 치료가 일차적으로 권장된다. 메타분석 결과 경구 5-ASA제제는 위약에 비해 두 배 이상 효과가 있고(odds ratio [OR] 0.39),¹⁹ 5-ASA 치료에 대한 반응은 보통 2-4주 사이에 나타난다.²⁰⁻²² 다양한 5-ASA 제제들이 모두 활동기 궤양성 대장염의 치료에 위약보다 더 우수하였고, 각 약제들을 직접 비교한 질 높은 연구는 시행되지 않았으나 이들 약제 간의 효과 및 안전성에 차이가 없다는 것이 중론이다.^{23,24} 따라서 임상에서는 약제를 선택할 때 각 환자들의 병변의 위치, 부작용, 내약성, 환자 선호도, 약제의 개수, 비용 등을 고려해서 선택하면 된다. 경도-중등도 좌측 및 광범위 대장염에는 경구 5-ASA제제만 복용하는 경우보다 경구와 국소 5-ASA제제 병합 치료를 시행할 경우 더 효과적임이 여러 메타분석 결과 확인되었다.^{16,25} 궤양성 대장염 치료에서 임상적 호전은 하루에 경구 5-ASA제제 2.0 g 이상일 경우 효과가 우수하다.²⁶ 하지만 중등도 이상의 궤양성 대장염 환자에서는 관해 유도를 위해 하루에 2.4 g 이상의 고용량 경구 5-ASA제제 사용이 권유된다. 경구 5-ASA제제 2.4 g/d와 4.8 g/d를 비교한 연구에서는 이전에 스테로이드 치료를 받은 적이 있거나($p=0.05$), 경구 5-ASA제제로 치료를 받은 적이 있는 경우($p=0.07$), 좌약 등을 사용한 경우($p=0.06$), 여러 약제를 사용한 적이 있는 경우($p=0.01$) 등에서는 하루 4.8 g 고용량 5-ASA제제의 효과가 더 뛰어남을 확인할 수 있다.²⁷

궤양성 대장염 환자에서 관해 유지 치료의 목적은 스테로이드 사용 없이 증상 및 내시경적 관해를 유지하는 것이다. 염증과 연관된 증상 발생을 억제할 경우 삶의 질이 향상되고, 장기적인 예후가 향상되며, 또한 대장암의 발생을 낮출 수 있다. 따라서 궤양성 대장염 관해 유지 치료는 모든 환자에서 권장된다. 경구 5-ASA는 궤양성 대장염 환자의 관해 유지 요법에 가장 우선적으로 사용되는 약제로, 다양한 연구에서 경구 5-ASA 유지 요법군이 위약군에 비해 재발 위험도가 유의하게 낮았으며 부작용은 차이가 없었다.²⁶ 약제 순응도를 높이

는 것이 관해 유지 치료의 지속성에 가장 중요한 역할을 한다. 관해 유지를 위해 경구 5-ASA제제를 하루에 한 번 투여하는 경우가 분할 투여와 효과는 비슷하고 투약 순응도가 높음을 고려할 때 유지 요법의 경우에는 하루 한 번 요법을 더욱 권유한다.²⁸⁻³⁰

2) 크론병

궤양성 대장염 치료에서 5-ASA제제의 역할이 명확한 것에 반해 크론병 치료에서 5-ASA제제의 역할은 불분명하여 메타분석 연구에서 관해 유도 및 관해 유지 모두 5-ASA제제는 위약군에 비해 효과가 미미하였다.²⁶ 하지만 실제 임상에서는 많은 임상들이 크론병 환자, 특히 대장이 침범되거나 염증형 크론병 환자들에서 5-ASA제제를 계속해서 사용하고 있는데, 이는 5-ASA제제가 비교적 부작용이 적은 안전한 약제임에 근거하고 있다.³¹ 스위스 IBD 코호트 연구에서는 크론병 환자 중 835명(58.8%)이 경구 5-ASA제제로 치료받은 적이 있음이 확인되었고, 또한 임상들도 치료 환자 중 약 45-48%에서는 경구 5-ASA 제제가 효과적이었다고 보고하여 실제 임상 치료 행태와 과학적 증거 사이에 분명한 간극이 있음을 확인할 수 있다.³² 최근 크론병 치료에 사용된 여러 약제들을 네트워크 메타분석한 연구에서는 경도-중등도 크론병 환자에서, 2.4 g 이상의 고용량 메살라민(OR 2.11, 95% confidence interval [CI] 1.39-3.31)이 비록 스테로이드(OR 3.86, 95% CI 2.51-6.06)나 부테소나이드(OR 3.18, 95% CI 2.11-4.95)보다는 효과가 낮지만 위약군에 비해 효과가 있음을 발표하였으며, 고용량 메살라민은 스테로이드 치료를 원하지 않는 경도 크론병 환자들에게 유용할 수 있다고 결론 내렸다.³³ 실제로 우리나라 크론병 치료 가이드라인 개정판에서도 경도의 크론병 관해 유도에 5-ASA의 효과는 제한적이지만, 약제 부작용이 적고 복용이 간편하므로 사용을 고려할 수 있다고 권유하여 향후 경도 크론병에서 경구 5-ASA 효과에 대해서는 연구가 더 필요하다.^{6,8}

3. 스테로이드

중등도 및 중증 궤양성 대장염 그리고 중등도 및 중증 크론병 환자에서 관해 유도를 위해 일차적으로 선택되는 약제는 스테로이드이다. 스테로이드는 비교적 저렴하고 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있는 약제로, 1960년대 초반 스테로이드 사용이 도입되면서 궤양성 대장염 환자들의 사망률이 급격히 감소하였다. 스테로이드 사용의 적정 용량은 하루에 0.5-1.0 mg/kg으로 중등증인 경우에는 경구 스테로이드 사용(40-60 mg/d prednisolone), 중증인 경우에는 입원하여 정주 치료(300-400 mg/d hydrocortisone)가 권유된다.^{5,7} 스테로이드 사용 시 처음 치료로 하루 prednisolone 15 mg 미만은 치료 효과가 없음을 명심해야

한다. 최대 용량 사용 기간은 1-2주로, 임상적 호전이 있는 후부터 매주 5-10 mg씩 감량이 필요하며, 총 12주를 넘지 않아야 한다. 하지만 3주 미만의 스테로이드 단기 투여는 조기 재발의 위험이 있다.³⁴ 스테로이드는 치료 효과가 강력한 반면 부작용이 있으므로 주의가 필요하다. 초기 부작용으로 여드름, 부종, 수면장애, 당불내성, 소화불량 등이 발생할 수 있고, 12주 이상 지속 사용할 경우에는 백내장, 대퇴골 머리부 골괴사, 근병증, 감염 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있다. 따라서 장기간의 스테로이드 사용은 절대적으로 금기이며, 스테로이드 사용이 빈번하게 필요한 환자들은 초기에 면역조절제 또는 생물학적 제제 사용이 권유된다.³⁵ 스테로이드 사용은 TREAT registry에서도 다변량 분석에서 심각한 감염을 일으킬 수 있는 위험인자임이 확인되었다(hazard ratio 1.571, $p=0.002$).³⁶

4. 면역조절제

Thiopurine제제(azathioprine, 6-mercaptopurine)는 염증성 장질환 환자에서 주로 관해 유지에 유용한 약제이다.³⁷⁻⁴⁰ 특히 12개월 이내에 2회 이상의 스테로이드 사용이 필요한 경우, 스테로이드 의존성을 보이는 경우, 스테로이드 중단 3개월 이내에 조기 재발하는 경우에는 면역조절제 사용의 적응증이 된다. 이외에도 누공성 크론병, 크론병 수술 후 재발 방지 그리고 궤양성 대장염 환자에서 5-ASA제제 사용이 불가능할 경우에도 유용하게 사용될 수 있는 약제이다. 우리나라 염증성 장질환 환자에서 thiopurines 누적 사용률도 점차 증가하는 추세를 보이고 있는데, 아산병원에서 크론병 환자들의 thiopurine 누적 사용률은 2000년 이후에 진단된 경우, 1년째 25.5%, 3년째 55% 그리고 5년째 75.6%의 누적 사용률을 보고하였으며, 이는 1997-2006년에 진단된 환자들에 비해 유의하게 증가한 결과이다.⁴¹ 궤양성 대장염의 경우에도 2007년 이후 진단된 환자들은 5년 thiopurine 누적 사용률이 27.9%로, 1977-1999년 기간에 진단된 환자들의 5년 thiopurine 누적 사용률 4.1%에 비해 유의하게 증가함을 알 수 있다($p<0.001$).⁴² 우리나라 전국 크론병 코호트(CONNECT 연구) 후향 연구에서는 크론병으로 진단되고 6개월 이내에 thiopurine을 사용한 환자들의 경우, 6개월 이후에 사용한 환자들에 비해 장 절제술을 늦출 수 있었음을 보고하여($p=0.017$),⁴³ 초기에 thiopurine을 사용할 경우 예후를 호전시킴을 확인하였다.

Thiopurine제제는 비교적 저렴하고 하루 한 번 용법으로 매우 편리한 약제이나(azathioprine, 2.0-2.5 mg/kg/d, 6-mercaptopurine 1.0-1.5 mg/kg/d), 효과를 나타내기 위해서는 약 3-6개월이 소요되므로 활동성 크론병 또는 궤양성 대장염 환자에서 관해 유도를 위한 thiopurine 단독 요법은 추천되지 않는다.⁴⁴

따라서 thiopurine제제는 관해 유지에 주로 사용된다. 하지

만, 30-40%의 환자에서 다양한 부작용을 경험하게 되며 이로 인해 약제를 중단하게 되는데, 소화불량, 오심 등의 경미한 부작용에서 간독성, 감염, 백혈구 감소증 등의 심각한 부작용이 발생할 수 있다. 가장 심각한 부작용인 골수억제에 따른 백혈구 감소증은 서구의 경우 약 10% 내외에서 관찰된다.⁴⁵ 하지만 아시아 환자에서 백혈구 감소증은 서구에 비해 흔하게 나타나는데, 우리나라의 연구에서도 크론병 환자에서 $3,000/\text{mm}^3$ 이하의 백혈구 감소증 발현 빈도가 31.2-41.3%로⁴⁶ 서구의 약 10%에 비해 유의하게 높음을 알 수 있다. 또한 서구에서는 권유되고 있는 치료 전 thiopurine S-methyltransferase (TPMT) 유전형 또는 효소 활성도 평가가 우리나라를 비롯한 아시아 환자에서는 매우 제한적임이 알려졌다. 따라서 아시아 환자에서는 적은 용량으로 시작하여 점차 용량을 올리면서 주기적인 혈액 검사를 시행하는 것이 심각한 백혈구 감소증을 예방할 수 있는 요책이다. 특히 골수독성은 약 반수가 2개월 이내 발생하고, 2/3의 경우 4개월 이내 발생하므로 약제 투여 초기에는 2주 간격으로 주기적인 혈액 검사가 필수적이다.³⁸

약제 사용 8주 이전에 발생하는 초기 백혈구 감소증은 매우 심한 양상을 보이고 탈모증을 동반하게 되는데, 초기 백혈구 감소증 환자들의 경우, *NUDT15* 유전자 변이가 약 89.4%에서 관찰되어 강력한 위험인자임이 알려졌다.⁴⁷ 비록 초기 백혈구 감소증 환자가 드물지만, thiopurines 치료 시작 전에 *NUDT 15* 유전형 검사를 시행할 경우 초기 백혈구 감소증 위험 환자 식별에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

Thiopurine을 언제까지 사용할 것인가 하는 문제는 아직까지도 확실하지 않다. 유럽 가이드라인에서도 thiopurines 사용 후 오랫동안 관해가 유지된 환자에서 염증의 객관적 지표가 관찰되지 않는다면 중단해볼 수 있다고 권유하였다. 또한 약 4년 정도 사용 후 환자 개개인의 상태, 즉 나이, 관해의 깊이, 동반 질환, 오랜 기간 사용하였을 경우 발생할 수 있는 감염과 악성 종양 위험성 등을 고려하여 thiopurines제제 사용 중단을 판정할 것을 권유하기도 한다.⁴⁸

5. 항TNF제제

항TNF제제(infliximab, adalimumab, golimumab)는 다른 약제에 효과가 없거나 내약성이 없는 중등증 및 중증의 크론병, 중등증 및 중증의 궤양성 대장염 환자들의 관해 유도 및 관해 유지에 사용할 수 있다.^{6,7,49} 항TNF제제의 출현은 염증성 장질환 환자들의 치료에 혁명적인 전기를 이루었다는 평가를 받을 만큼 환자들의 치료 성적이 호전되었고, 삶의 질도 향상되었다. 여러 연구들을 통해 항TNF제제의 좋은 치료 성적이 보고되었으며,⁵⁰⁻⁵² 정기적으로 투여한 경우 54주 후 점막 치유율이 44%로 간헐적 투여군 18%에 비해 높은 성적을 보이고 약물 주입 반응도 낮기 때문에 정기적인 투여가 권유

된다. 항TNF제제 간의 상호 비교 연구는 이루어지지 않았지만, 여러 임상 연구의 결과에 근거하여 약제들의 치료 효과는 비등하다고 판단되며, 한 가지 항TNF제제에 내약성이 없거나 치료 반응을 보이지 않는 경우, 다른 항TNF제제를 사용할 수 있다.⁴⁹ 하지만 항TNF제제도 완벽한 약제가 아니므로 여러 가지 제한점을 가지고 있는데, infliximab의 경우 급성 주입 반응이 발생할 수 있고, adalimumab, golimumab은 주사 주입 사이트에 통증과 발적 등이 동반될 수 있다. 활동성 염증이 없는 섬유성 협착을 동반한 크론병 환자는 항TNF제제에 반응이 적으므로 사용이 권장되지 않는다. 또한 현성 감염 증세가 있거나 활동성 결핵, B형 간염 등을 동반한 환자에서 항TNF제제 사용은 상대적인 금기이므로 조심스러운 접근이 필요하며 전문가와 상의해야 한다.

모든 환자에서 항TNF제제가 효과가 있는 것이 아니어서, 사용 초기부터 약제의 효과가 없는 1차 치료 무반응 환자가 약 10-20%로 보고된다.⁵³ 더 중요한 문제는 이차 반응 소실로, 항TNF제제 치료 12개월 후 약 23-46%에서 관찰이 되는데, 면역원성으로 인해 약제에 대한 항체가 형성되어 항TNF제제의 청소율이 증가하는 것이 가장 큰 원인이다.⁵⁴ 따라서 항체 역가를 측정하고 항TNF제제 농도를 측정하는 것이 원인을 명확히 밝히고 치료 방침을 정하는 데 도움이 된다. 만약 약제 농도가 거의 측정되지 않거나 낮으면서 항체도 측정되지 않을 경우에는 항TNF제제 용량을 증가시키거나 투여 기간을 단축시켜야 한다. 약제 농도가 낮게 측정되면서 항체 역가가 높을 경우, 다른 종류의 항TNF제제로 변경하거나 항TNF제제가 아닌 다른 기전의 약제를 사용하도록 한다. 약제 농도도 낮고 항체 역가도 낮을 경우 면역조절제 추가를 고려한다.⁵⁵

면역조절제를 함께 사용할 경우 항TNF제제의 면역원성을 낮추어 항체 형성을 억제하여 약제 농도를 증가시키므로 궤양성 대장염, 크론병 모두 항TNF제제 단독 요법보다 병합 요법이 우수할 수 있으나, 환자의 중증도, 나이 및 병합 요법의 위험성을 함께 고려하여 판단해야 한다.^{56,57} 병합 요법의 기간에 대해서도 아직까지 명확하지 않으며, 크론병 환자의 경우 적어도 1-2년 사용 후 위험성과 이득을 고려하여 지속 사용 여부를 판단하도록 권유한다. 궤양성 대장염 환자에서도 적어도 6개월은 사용할 것이 권유된다.^{58,59} 항TNF제제를 사용하였음에도 불구하고 증상이 지속되거나 1차 무반응인 환자들에 임상 의들에게는 많은 고민이었으나, 최근 항인테그린제제가 출시되어 많은 환자들과 임상 의들에게 안도감을 주고 있다. 항인테그린제제에 대한 자세한 내용은 다음 종설에서 다룰 것이다.

결 론

염증성 장질환의 치료 목표가 증상 완화에서 점막치유로

변화하고 있으며, 이를 통해 환자의 삶의 질을 향상시키고 장기간의 치료 예후를 높이고자 한다. 염증성 장질환은 다양한 임상 양상과 예후를 보이는 만큼, 환자 개개인의 위험인자를 파악하고 이에 맞추어 치료 약제를 선택하는 것이 필요하다. 점막치유를 획득할 수 있는 여러 약제들 중 안전하고 저렴한 약제인 5-ASA제제는 경도 또는 중등도 환자, 특히 궤양성 대장염 환자에서 매우 중요한 치료 근간을 이루며, 관해 유도뿐만 아니라 관해 유지가 중요함을 잘 명심해야 한다. 또한 스테로이드 의존성을 보이는 환자에서 면역조절제 사용은 관해 유지에 필수적이다. 항TNF제제의 출현으로 염증성 장질환 환자들의 치료 성적 및 삶의 질이 획기적으로 향상되었으나 아직까지 여러 제한점이 존재하며, 이를 극복하기 위해 병합 치료 및 약물 농도 측정 등을 고려한다. 향후 지속적으로 개발되고 있는 약제들에 대한 관심이 필요하다.

REFERENCES

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42; quiz e30.
2. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res* 2016;14:111-119.
3. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:471-478.
4. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1356-1363.
5. Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017;15:7-37.
6. Park JJ, Yang SK, Ye BD, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res* 2017;15:38-67.
7. Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guideline for the management of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69:1-28.
8. Park JJ, Yang SK, Ye BD, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69:29-54.
9. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000543.
10. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734-746.
11. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
12. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of ag-

- gressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011;7:652-659.
13. Armuzzi A, Van Assche G, Reinisch W, et al. Results of the 2nd scientific workshop of the ECCO (IV): therapeutic strategies to enhance intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:492-502.
 14. Park SH, Kim YM, Yang SK, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:278-283.
 15. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263-1276.
 16. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:167-176; author reply 177.
 17. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD004115.
 18. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:327-332.
 19. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:143-149.
 20. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3106-3114.
 21. Hartmann F, Stein J, BudMesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:368-376.
 22. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1-8.
 23. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000543.
 24. Ye B, van Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:137-144.
 25. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis* 2010;4:102-105.
 26. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-616.
 27. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009;137:1934-1943.e1-e3.
 28. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233-240.
 29. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138:1286-1296, 1296.e1-e3.
 30. Ogata H, Ohori A, Nishino H, Mizushima S, Hagino A, Hibi T. Comparison of efficacies of once-daily dose multimatrix mesalazine and multiple-dose mesalazine for the maintenance of remission in ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res* 2017;15:358-367.
 31. Gearry RB, Ajlouni Y, Nandurkar S, Iser JH, Gibson PR. 5-aminosalicylic acid (mesalazine) use in Crohn's disease: a survey of the opinions and practice of Australian gastroenterologists. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1009-1015.
 32. Schoepfer AM, Bortolotti M, Pittet V, et al. The gap between scientific evidence and clinical practice: 5-aminosalicylates are frequently used for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:930-937.
 33. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, et al. Comparative effectiveness of mesalamine, sulfasalazine, corticosteroids, and budesonide for the induction of remission in Crohn's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:461-472.
 34. Ferrante M, Karmiris K, Newnham E, et al. Physician perspectives on unresolved issues in the use of conventional therapy in Crohn's disease: results from an international survey and discussion programme. *J Crohns Colitis* 2012;6:116-131.
 35. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212; quiz 213.
 36. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422.
 37. Jeon SR, Kim WH. Is long-term therapy with thiopurines effective for maintaining remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis? *Intest Res* 2015;13:191-192.
 38. Lee KM, Kim YS, Seo GS, Kim TO, Yang SK; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: a consensus statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). *Intest Res* 2015;13:193-207.
 39. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD000067.
 40. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD000478.
 41. Lee HJ, Yang SK, Kim KJ, et al. The safety and efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of Korean patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2009;7:22-31.
 42. Lee HS, Park SH, Yang SK, et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: a hospi-

- tal-based cohort study from Korea. *J Crohns Colitis* 2015;9:147-155.
43. Kim B, Cheon JH, Moon HJ, et al. Crohn's disease prognosis and early immunomodulator therapy: results from the CONNECT study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:126-132.
44. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD000545.
45. Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, et al. Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1069-1077.
46. Kim JH, Cheon JH, Hong SS, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e242-e248.
47. Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014;46:1017-1020.
48. Kirchesner J, Beaugerie L, Carrat F, et al. Impact on life expectancy of withdrawing thiopurines in patients with Crohn's disease in sustained clinical remission: a lifetime risk-benefit analysis. *PLoS One* 2016;11:e0157191.
49. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013;369:754-762.
50. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8:66-82.
51. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
52. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-1111.e2.
53. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:24-30.
54. 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.
55. Sofia MA, Rubin DT. Current approaches for optimizing the benefit of biologic therapy in ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:548-559.
56. 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.
57. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1632-1641.
58. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1142-1149.
59. Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363-1368.