

RESEARCH UPDATE

# 고령의 염증성 장질환 환자에서 생물학 제제의 안전성에 기저질환이 미치는 영향에 대한 연구

권태근

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

## Safety of Biologic Therapy in Older Adults with Inflammatory Bowel Diseases

Tae-Geun Gweon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Article:** Comorbidity influences the comparative safety of biologic therapy in older adults with inflammatory bowel diseases. (*Am J Gastroenterol* 2022;117:1845-1850)

**요약:** 최근 염증성 장질환 치료에 다양한 종류의 생물학 제제가 개발되어 사용되고 있다. 새로이 개발된 베돌리주맵(vedolizumab), 우스테키누맵(ustekinumab)은 최근 개발된 약제 중에 널리 사용되는 약제이며 치료 효과 및 안전성 면에 있어서도, 우수한 성적을 보여주고 있다. 고령의 환자에서는 약제의 부작용이 보다 심하게 발생할 수 있어 치료 약제 선택에 더욱 주의가 필요하다.

본 연구는 미국에서 시행된 보험자료를 이용한 연구로 60세 이상의 환자에서 항 TNF 제제, 베돌리주맵, 우스테키누맵의 안전성에 대해 비교하였다.<sup>1</sup> 보험자료에는 인구학적 자료, 약제 사용에 대한 정보가 포함되어 있다. 항 TNF 제제는 아달리무맵(adalimumab), 인플릭시맵(infliximab), 골리무맵(golimumab) 등을 포함하였다. 본 연구의 일차 유효성은 생물학 제제 치료 후 감염이 발생하여 입원하게 된 것으로 설정되었다. 연구에 등록된 환자는 모두 60세 이상의 연령으로 항 TNF 제제 2,369명, 베돌리주맵 972명, 우스테키누맵 352명이 포함되었다. 세 군의 연령에서는 차이가 없었으며, 각 군에서 크론병의 비율은 55%, 44%, 84%로 우스테키누맵 사용자

들에서 크론병의 비율이 높았다. 염증성 장질환 이외의 기저질환은 Charlson Comorbidity Index (CCI)로 조사하였으며, 각 군의 CCI는 1.3, 1.5, 1.6이었다. 입원하게 된 감염의 원인은 폐렴이 가장 많았다. 감염과 관련된 입원은 항 TNF 제제와 비교하여 베돌리주맵(hazard ratio [HR]: 0.94, 95% CI: 0.84-1.04), 우스테키누맵(HR: 0.92, 95% CI: 0.75-1.16)에서 각각 차이가 없었다. 하위 분석을 하였을 때 CCI ≤1의 환자들에서는 베돌리주맵, 우스테키누맵에서 항 TNF 제제와 비교하여 감염과 관련된 입원에서 차이가 없었으나, CCI >1에서는 베돌리주맵(HR: 0.78, 95% CI: 0.65-0.94), 우스테키누맵(HR: 0.66, 95% CI: 0.46-0.91)이 항 TNF 제제보다 안전한 것으로 보고하였다. 결론적으로 60세 이상의 환자에서 생물학 제제 선택에 있어 안전성을 고려할 때 CCI >1로 기저질환이 있는 환자군에서는 항 TNF 제제보다 베돌리주맵, 우스테키누맵이 감염에 의한 안전성 측면에 있어 우월한 것으로 제시하였고, 고령의 환자군에서 안전성을 고려한 생물학 제제 선택에 있어 참고할 수 있는 근거가 되겠다. 본 연구의 제한점은 항 TNF제제의 경우 다양한 약제가 포함되어 있고 각각

© 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 © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 권태근, 14647, 부천시 원미구 소사로 327, 가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 내과

**Correspondence to:** Tae-Geun Gweon, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14647, Korea. Tel: +82-32-340-2258, Fax: +82-32-340-2255, E-mail: gweontae@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0884-7228>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

약제에 대한 위험도 분석은 하지 못하였던 점과 추적 관찰 기간이 평균 1년 정도로 상대적으로 짧았다는 점이다.

**해설:** 국내 염증성 장질환의 연간 발생률은 2010년대 후반을 기점으로 안정화 추세에 있으나 의학발전으로 염증성 장질환 환자의 치료경과가 호전되면서, 누적 환자는 꾸준히 증가하고 있다.<sup>2</sup> 최근 국내에서도 염증성 장질환에 대한 이해가 증가하고, 진료가 표준화되면서, 국내 염증성 장질환 환자의 치료 성적도 개선되고 있다.<sup>3</sup> 생물학 제제는 염증성 장질환 환자에서 장점막 치유를 유도하고, 장절제율을 낮추어 예후 개선에 크게 기여하였다.

최근에는 염증성 장질환에서 생물학 제제를 가능한 일찍 사용하는 치료 전략이 장기 예후에 좋은 영향을 미친다는 보고들이 있으나 국내에서는 궤양성 대장염의 경우 Mayo score 6점 이상, 크론병에서는 CDAI (Crohn's disease activity index) 220점 이상의 중등도에서만 사용이 가능하다. 최근 생물학 제제 사용률이 증가하면서 전세계적으로도 우리나라에서도 이로 인한 재정 부담이 증가함에 따라 사용 기준이 보다 엄격해지는 추세이며, 궤양성 대장염의 경우 스테로이드, 면역억제제 등 모든 치료를 시행해도 호전이 없을 경우에 생물학 제제 사용이 가능하다.

불과 수년 전까지 국내에서는 생물학 제제로 인플릭시맵, 아달리루맵 2가지 항 TNF제제만 사용이 가능하였다. 항 TNF 제제는 치료 효과가 빠르고 강력하나, 사용기간이 증가함에 따라 치료효과가 떨어지게 되고 결핵, 감염 등의 합병증을 일으킬 수 있고 면역 억제제를 동시에 사용해야 된다는 점에서 안전성에 대한 우려가 있다. 최근에는 항 TNF 제제와 다른 약리 기전을 가진 약제들이 개발되고 있고 국내에서는 베돌리주맵, 우스테키누맵, 경구 약제인 토파시티닙(tofacitinib) 등의 약제가 이용 가능하다.

최근 국내에서 발표된 궤양성 대장염, 크론병에서의 권고안은 생물학 제제를 사용할 때 1차 약제로 항 TNF 제제, 베돌리주맵, 우스테키누맵 사용을 모두 권고하고 있다.<sup>4,5</sup> 다만 특정한 상황에서는 항 TNF제제 사용이 권고되는 경우가 있다. 궤양성 대장염에서 급성 악화 시(acute severe ulcerative colitis)에는 스테로이드에 반응이 없을 경우 가장 효과가 빠른 인플릭시맵 사용을 권하고 있다.<sup>4</sup> 크론병의 미국소화기학회 가이드라인에서는 항문 주위에 누공이 있는 크론병에서 인플릭시맵이 권고되고, 베돌리주맵은 치료효과가 불확실하며, 우스테키누맵은 치료효과가 있다고 알려져 있으나 근거가 부족하다고 제시하였다.<sup>6</sup> 보다 최근에 발표된 크론병 국내 가이드라인에서는 누공이 있는 크론병에서는 베돌리주맵과 우스테키누맵을 권고하고 있지 않다.<sup>5</sup>

생물학 제제 선택을 할 때는 치료효과 이외에도 비용, 안전

성 등을 고려해야 된다. 생물학 제제는 결핵, 감염 등을 일으킬 수 있어 특히 항 TNF제제를 사용하기 전에는 반드시 IGRA (Interferon-Gamma Release Assay)를 시행하여 잠복결핵 동반 유무를 확인해야 된다. 또한, 염증성 장질환은 설사, 혈변, 복통 등의 위장관계 증상 이외에도 피부염, 관절통 등의 장관 외 증상을 동반할 수 있는데, 약제의 작용 기전에 따라 위장관에만 작용하는 약제가 있고 위장관 및 전신에 작용하는 약제가 있어 약제 사용 선택 시에 장관 외 증상 여부도 약제 선택에 고려사항으로 작용한다.

생물학 제제는 신약개발, 임상시험 등에 비용이 많이 소요되고 있어 새로운 약제가 개발되어도, 기존의 약제와 직접 비교한 head to head 연구는 부족한 상황이다. 따라서 약제의 효과 및 안전성 등을 메타 분석 방법으로 간접 비교하는 방법이 많이 이용되고 있다. 최근 발표된 메타 분석 연구에서는 항 TNF 제제, 베돌리주맵, 우스테키누맵의 중증 감염의 안전성을 비교하였다.<sup>7</sup> 크론병, 궤양성 대장염을 각각 분석하였을 때 크론병에서 우스테키누맵은 항 TNF 제제에 비해 중증 감염의 위험도를 51% 낮출 수 있었으나, 궤양성 대장염에서는 연구가 부족하였다. 베돌리주맵을 항 TNF 제제와 비교하였을 때 크론병에서는 두 약물 모두 차이가 없었고 궤양성 대장염에서는 베돌리주맵이 중증 감염을 32% 낮출 수 있는 것으로 발표하였다. 우스테키누맵과 베돌리주맵을 비교하여 보았을 때 크론병에서 우스테키누맵이 베돌리주맵과 비교하여 중증 감염을 60% 정도 낮출 수 있는 것으로 보고하였다.

비교적 최근에 개발된 베돌리주맵, 우스테키누맵은 여러 연구들에서 치료 성적이 우수하다고 입증하고 있으나 항 TNF 제제에 비해서는 비교적 연구의 수가 적은 편이다. 따라서 치료효과 특히 장기 성적에 대한 연구가 보다 필요하며 안전성 측면에 있어서도 여러 약제들 간의 장단점에 대한 연구 결과가 필요하다.

## REFERENCES

1. Cheng D, Kochar B, Cai T, Ritchie CS, Ananthakrishnan AN. Comorbidity influences the comparative safety of biologic therapy in older adults with inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2022;117:1845-1850.
2. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. 2020 Inflammatory bowel disease fact sheet in Korea [Internet]. Seoul: Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; 2020 [cited 2023 Apr 11]. Available from: [http://m.kasid.org/file/IBM/IBD%20fact%20sheet\\_1217.pdf](http://m.kasid.org/file/IBM/IBD%20fact%20sheet_1217.pdf).
3. Hong SW, Ye BD, Cheon JH, et al. Clinical features and long-term prognosis of crohn's disease in Korea: Results from the prospective CONNECT study. *Gut Liver* 2022;16:907-920.
4. Na SY, Choi CH, Song EM, et al.; IBD Research Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Korean

- clinical practice guidelines on biologics and small molecules for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Intest Res* 2023;21:61-87.
5. Koh SJ, Hong SN, Park SK, et al.; IBD Research Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Korean clinical practice guidelines on biologics for moderate to severe Crohn's disease. *Intest Res* 2023;21:43-60.
6. Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD. AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160:2512-2556.e9.
7. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, et al. Comparative risk of serious infections with biologic agents and oral small molecules in inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:907-921.e2.