

# 염증성 장 질환의 약물치료

## Medical Treatment of Inflammatory Bowel Disease

박 종 범 · 김 효 종

경희의대 내과

**Jong-Beom Park, MD · Hyo-Jong Kim, MD**

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine

E-mail : parkjb@khu.ac.kr · hjkim@khmc.or.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(12): 1164 - 1174

### Abstract

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), the primary constituents of inflammatory bowel disease (IBD), are precipitated by a complex interaction of environmental, genetic, and immunoregulatory factors. A growing body of data implicates a dysfunctional mucosal immune response to commensal bacteria in the pathogenesis of IBD, especially CD. Medical management of IBD includes two treatment strategies: induction and maintenance of remission. 5-Aminosalicylates are mostly used for mild active IBD and for maintenance treatment of UC. Glucocorticoids remain, despite their frequent (and occasionally severe) side effects, as the mainstay for induction of remission in moderate to severe active IBD, both UC and CD. However, these agents, although beneficial for many patients with IBD, are not effective for the majority of patients over the long term. Immunomodulators including azathioprine(AZA), 6-mercaptopurine(6-MP), or methotrexate are effective in the treatment of CD or UC. Cyclosporine and infliximab have emerged as the main, rapid-acting, alternatives in steroid-refractory UC and CD, respectively. In addition, infliximab was approved recently in the treatment of UC. The large number of new agents presents a bewildering challenge to practitioners anticipating their use in the clinic. Unfortunately, in spite of recent remarkable advances in medical therapy of IBD, there have been no any curative therapeutic agents for IBD up to now. Therefore, the treatment should be individualized according to the severity of the disease and clinical course of the patients with IBD. And, it is also very important to prescribe the therapeutic agents correctly and appropriately for the patients with IBD.

**Keywords : Ulcerative colitis; Crohn's disease; Inflammatory bowel disease**

**핵심용어 : 염증성 장 질환; 궤양성 대장염; 크론병**

## 서론

염증성 장 질환은 일반적으로 궤양성 대장염과 크론병을 일컬으며 장 점막의 조절되지 않는 만성적인 염증을 특징으로 한다. 현재까지 그 원인은 명확히 밝혀져 있지 않으나, 여러 다양한 인자들과 함께 정상 장내 세균에 대한 과도한 면역반응으로 인해 지속적인 장의 염증이 발생하는 것으로 알려져 있다.

염증성 장 질환의 약물치료는 증상의 관해를 유도하고 관해를 유지하여 환자의 삶의 질을 향상시키는 것을 목적으로 한다. 그러나 현재까지도 염증성 장 질환을 완치시킬 수 있는 약물치료법은 개발되지 못하고 있다. 그러나 최근 염증성 장 질환의 치료 분야는 빠르게 발전하여 기존의 치료약물 이외에 병인에 근거한 분자생물학적 기법을 이용한 다양한 생물학 제제들이 임상에 적용되어 그 효과가 입증되고 있어 향후 획기적인 발전이 기대되고 있다.

본 약물요법에서는 궤양성 대장염과 크론병의 약물치료에 관한 최신지견을 간략히 기술하고자 한다.

## 궤양성 대장염

궤양성 대장염의 치료는 활성도 판정과 병변 범위의 결정이 치료방침 결정에 중요하다(Table 1).

### 1. 경증-중등증 활동성 원위부 대장염

#### (1) 관해유도

원위부 대장염의 관해유도는 국소요법이 일차적인 치료방법이다. 국소요법의 장점은 일반적으로 작용 발현 시간이 빠르고 하루 한 두번만 투여해도 된다는 점이다. 어떠한 국소 제제를 선택하느냐는 대장염의 근위부 경계 뿐만 아니라 환자 선호도에 달려 있다. 일반적으로 좌약은

**Table 1.** Main factors influencing therapeutic decisions in active IBD

<i>Ulcerative colitis</i>
Disease activity (mild, moderate, severe)
Disease extent (distal vs. extensive)
Lack of response to other drugs in the same flare – up
Drug intolerance and/or contraindications
Time from diagnosis
<i>Crohn's disease</i>
Pattern of disease behaviour (penetrating, stenosing, inflammatory)
Disease activity (mild, moderate, severe)
Disease location (ileal, colonic, ileocolonic)
Patient's age
Lack of response to other drugs in the same flare – up
Drug intolerance and/or contraindications

항문에서 약 10cm 정도까지 도달하고 관장제는 비만곡 부까지 도달한다(1~3).

#### ① 5-aminosalicylate(5-ASA) 제제

국소 제제로는 5-aminosalicylate(5-ASA) 제제를 이용한 좌약, 관장제, 또는 스테로이드 foam 내지는 관장제 등이 있다. 하루에 500mg씩 두번 5-ASA 좌약 사용은 직장염 관해 유도 및 유지에 효과적인 반면에 5-ASA 관장제 1~4g은 원위부 대장염의 관해 유도 및 유지에 효과적이다(4~7). 경구요법과 국소요법의 병합요법으로 더 큰 효과를 보기도 하는데, 이는 총 사용량의 증가로 인한 결과로 생각한다.

#### ② 스테로이드 제제

국소 스테로이드 제제로는 100mg hydrocortisone 관장제와 10% hydrocortisone foam 제제 및 2 mg budesonide 관장제 등이 있다. 5-ASA 4g 관장이 원위부 궤양성 대장염의 관해 유도에 있어서 스테로이드 관장보다 더욱 효과적이다(8~10).

Table 2. Oral 5-aminosalicylate formulations

Generic name	Proprietary name	Formulation	Sites of delivery	Unit strength
Mesalazine	Asacol	Eudragit-S coated tablets (release at pH $\geq 7.0$ )	Terminal ileum, colon	400mg
Mesalazine	Salofalk, Mesasal, Claversal	Eudragit-L coated tablets (release at pH $\geq 6.0$ )	Distal ileum, colon	250mg, 500mg
Mesalazine	Pentasa	Ethylcellulose-coated microgranules available as a tablet, capsule, or sachet	Duodenum, jejunum, ileum, colon	250mg and 500mg tablets, 1,000mg sachets
Olsalazine	Dipentum	5-ASA dimer linked by azo-bond, available as a gelatin capsule	Colon	250mg
Sulfasalazine	Salazopyrin, Azulfidine	5-ASA linked to sulfapyridine by azo-bond, available as a tablet	Colon	500mg (200mg 5-ASA)
Balsalazide	Colazide, Colazal	5-ASA linked to 4-aminobenzoyl- $\beta$ -alaine (4-ABA) by azo-bond, available as a capsule	Colon	750mg (262mg 5-ASA)

## (2) 관해 유지

5-ASA 좌약은 직장염, 5-ASA 관장제는 원위부 대장염 환자에 효과적이다. 관해유지 효과는 용량과 비례하며 경구와 국소 5-ASA의 병합요법이 5-ASA 경구 단독요법보다 더 효과적이다. Budesonide를 포함하여 국소 스테로이드 제제는 원위부 대장염의 관해 유지에 효과가 없다.

## 2. 경증-중등증 활동성 확장형 대장염

### (1) 관해유도

#### ① 5-aminosalicylate 제제

장의 염증이 국소요법으로 도달할 수 있는 범위인 비만 곡부를 넘게 되면 경구요법이 필요하다. 전통적으로 일차 치료는 sulfasalazine이나 최근에는 5-ASA 제제가 사용되고 있다(Table 2). 5-ASA의 관해유도용량으로는 하루 2g 이상을 사용해야 하며 하루 4.8g까지 증량하여 치료효과를 판정하여야 한다(11).

#### ② 스테로이드 제제

스테로이드는 오래 전부터 만성 염증성 장염의 치료에 사용된 약제로 주로 급성기에 사용한다. 경구 prednisone은 하루 20mg에서 60mg 사이 용량에서는 효과가 용량에 비례하나, 용량이 증가하면 부작용도 같이 증가한다. 스테로이드 용량은 임상증상의 호전이 뚜렷해질 때까지 40~60mg을 유지한다. 임상호전 후 감량은 20mg이 될 때까지 매주 5~10mg씩 감량하고 이후에는 매주 2.5mg씩 감량하는 것이 일반적이다.

#### ③ 면역조절제

Azathioprine(AZA)/6-mercaptopurine(6-MP)는 thioguanine 유도체로서 위장관에서 흡수가 잘 되며 생물학적 반감기는 24시간 이내이다. AZA은 전구약 형태로 체내에 들어가면 바로 6-MP로 전환되며, 대사의 최종단계에서 6-thioguanine(6-TG)으로 분해된다. AZA(2.0~3.0 mg/kg/day)나 6-MP(1.0~1.5 mg/kg/day)의 투여는 스테로이드에 반응이 없거나 스테로이드 의존성을 보이는 환자들에게 효과적이다

(12, 13). 그러나 AZA/6-MP의 적절한 효과가 발현되기 위해서는 평균 3~6개월이 필요하므로 빠른 관해유도가 필요한 경우에는 사용이 부적절하다.

AZA/6-MP의 부작용 중에는 골수 억제에 있으며 심한 감염증은 드물다. AZA/6-MP 투여를 시작할 때 용량이 적정화 될 때까지 말초혈액검사는 적어도 2주에 한번 시행하고 용량이 적정화된 후에는 3개월에 한번 말초혈액검사를 시행하는 것이 적절하다. 간 이상도 약 2%에서 관찰되므로 간기능 검사도 주기적으로 시행하는 것이 바람직하다. 채장염은 약 2%에서 과민반응의 결과로 나타난다. 장기간 면역조절제의 사용과 암 발생위험과는 연관성이 없다(14, 15).

#### ④ Methotrexate (MTX)

현재까지의 여러 연구 결과에 따르면 활동성의 궤양성 대장염 환자에서 관해의 유도 및 관해 유지를 위해 MTX를 사용하는 것은 타당하지 않다(16).

### (2) 관해 유지

#### ① 5-aminosalicylate 제제

5-ASA을 이용한 대부분의 연구들은 하루 4g의 고용량으로 관해가 유지되었다. 유지요법을 언제까지 시행할 것인가에 관해서는 확립된 바가 없으나 대부분의 전문가들은 평생 지속적인 유지요법을 권하고 있다. 최근 보고에서 장염증이 비활동적일수록 이형성이나 대장암의 발생위험이 적을 수 있음을 시사하고, 5-ASA 자체가 항암 효과가 있다는 일부의 보고를 고려해 볼 때(17, 18), 모든 궤양성 대장염 환자들은 지속적으로 유지요법을 시행하는 것이 타당하다.

#### ② 면역조절제

AZA/6-MP는 장기간의 관해 유지효과가 있다. AZA/6-MP로 관해 유지요법을 언제까지 시행해야 하는가에 대해서는 확립된 바가 없으나 뚜렷한 부작용이 없

이 관해가 유지된다면 지속적으로 사용하는 것이 일반적인 원칙이다.

## 3. 중증 대장염

### (1) 스테로이드 제제

스테로이드가 일차 선택 약제로, 이전에 스테로이드 치료를 받았던 환자인 경우에는 hydrocortisone 300mg 또는 prednisone 60mg에 해당되는 비경구용 스테로이드 제제를 투여해야 하며, 최근에 스테로이드를 투여받지 않았던 환자의 경우에는 ACTH도 유용할 수 있다(19~21). 중증 대장염 환자들이 약물요법에 실패할 가능성은 약 40% 정도이므로 수술 가능성을 염두에 두고 경험있는 외과 의사와 더불어 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.

### (2) Cyclosporine

7~10일간의 스테로이드 정주치료에도 불구하고 호전되지 않는 중증 대장염을 가진 환자들은 수술치료나 Cyclosporine(CyA) 사용을 고려할 수 있다. 한 무작위 대조맹검연구에서 하루 4mg/kg 용량으로 CyA를 투여하였을 경우에 약 82%의 환자가 호전을 보여 급성기에 대장절제술을 피할 수 있으며(22), 하루 2mg/kg 용량으로도 결과가 비슷하였다(23). CyA 주사는 작용이 빠르게 나타나며 고혈압, 신독성, 떨림, 경련 및 고혈당 등의 합병증을 유발할 수 있다. CyA 주사제로 관해에 도달한 경우에는 경구 CyA 제제로 바꾸어 수 개월 정도 투여하며, 이 때 관해 유지를 위해 면역조절제를 같이 투여해야 한다.

### (3) Infliximab(IFX)

스테로이드에 효과가 없는 활동성 궤양성 대장염에 항 TNF 항체인 Infliximab(IFX)도 효과적이다(24). ACT I과 ACT II 연구에서 800명 이상의 환자들을 대상으로 IFX군과 위약군으로 나누어 각각 30주와 54주 동안 추

적관찰을 시행하였다(24). 8주째 반응률은 IFX군과 위약군에서 각각 65%와 35%였으며, 관해율은 각각 35%와 15%로 IFX군에서 유의하게 높았다. 이러한 효과는 30주와 54주까지 연장되었으며, 장 점막의 치유도 동시에 관찰되었다. 미국 FDA는 최근 IFX을 중증 궤양성 대장염의 치료제로 승인하였다.

#### 4. 전격성 대장염 또는 독성 거대 결장

전격성 대장염 또는 독성 거대 결장 환자들은 금식과 함께 전신 스테로이드 치료를 받아야 한다. 금식과 장내 가스의 효율적인 제거를 위해 잦은 위치 변경이 중요하다. 광범위 항생제를 사용해야 하며 일반적으로 2~3일 내에 호전되지 않으면 수술을 고려한다. 경과 관찰중 임상적, 검사실 소견 및 방사선학적 소견이 악화되면 즉시 수술을 시행한다.

## 크 론 병

크론병 환자들을 치료하는 데 있어서 고려해야 할 사항 중에 질병의 형태와 해부학적인 위치가 가장 중요하다(Table 1). 협착성(stenosing) 크론병은 장의 협착이 동반되는 것으로 거의 항상 수술치료가 요구된다. 누공성(fistulizing) 크론병은 복강 내 누공이나 농양의 발생을 특징으로 하며 대부분의 환자들에서 약물치료가 우선이나 일부 환자에서는 수술치료가 최선일 수도 있다. 항문 주위 누공의 경우도 적극적으로 치료해야 하며 약물과 수술요법의 복합 치료가 필요한 경우가 많다. 협착성 또는 누공성 크론병의 범주에 속하지 않는 경우를 비협착성-비누공성(non-stenosing, non-fistulizing) 크론병이라고 하며 약물요법이 주된 치료이고 수술치료를 약물치료에 반응이 없는 경우에만 고려된다.

### 1. 활동성 염증성 크론병

#### (1) 5-aminosalicylate 제제

활동성 크론병에서 5-ASA 제제의 효과에 대한 위약 대조시험은 아직까지 없다. Sulfasalazine과 5-ASA는 크론병 치료에 있어서 위약보다 우월한 치료효과가 없다(25). 또한 유지요법에 있어서도 5-ASA 제제가 효과적이라고 명확히 입증되지는 않았다. 그렇지만 실제 임상에서 경증 크론병 환자들에게 유지요법으로써 5-ASA 제제를 처방하는 경우는 드물지 않다.

#### (2) 스테로이드 제제

크론병에서 기존 스테로이드의 효과는 궤양성 대장염의 경우와 비슷하며, 일부 환자들은 스테로이드 치료에 반응이 없거나 스테로이드 의존적이다. 말단 회장과 우측 결장에 국한된 크론병의 치료에 효과적인 budesonide는 하루 9mg의 용량을 투여하는데, 현재 국내에서는 8주가 보험으로 인정되고 있다. 용량은 임상증상에 따라 6mg과 3mg으로 감량한다. Budesonide는 유지요법에 효과가 없다.

#### (3) 면역조절제

AZA/6-MP는 스테로이드 불응성, 스테로이드 의존성, 누공성 크론병 및 수술 후 재발의 예방이 사용의 적응증이 된다. 성장기 어린이나 청소년 환자들에게 스테로이드 사용보다 면역조절제를 조기에 투여하는 것이 유용할 수 있다(26). AZA/6-MP의 치료 효과는 평균 3~6개월 후에 나타나므로 급성으로 발현된 환자의 염증 조절보다는 다른 약물로 관해를 유도하는 동안에 투약되어야 한다. AZA(2.0~3.0mg/kg/day)/6-MP(1.0~1.5mg/kg/day)의 투여는 크론병 환자의 유지요법에 효과적이다(27).

#### (4) Methotrexate(MTX)

MTX는 활동성 크론병 치료에 2차로 사용되는 면역조

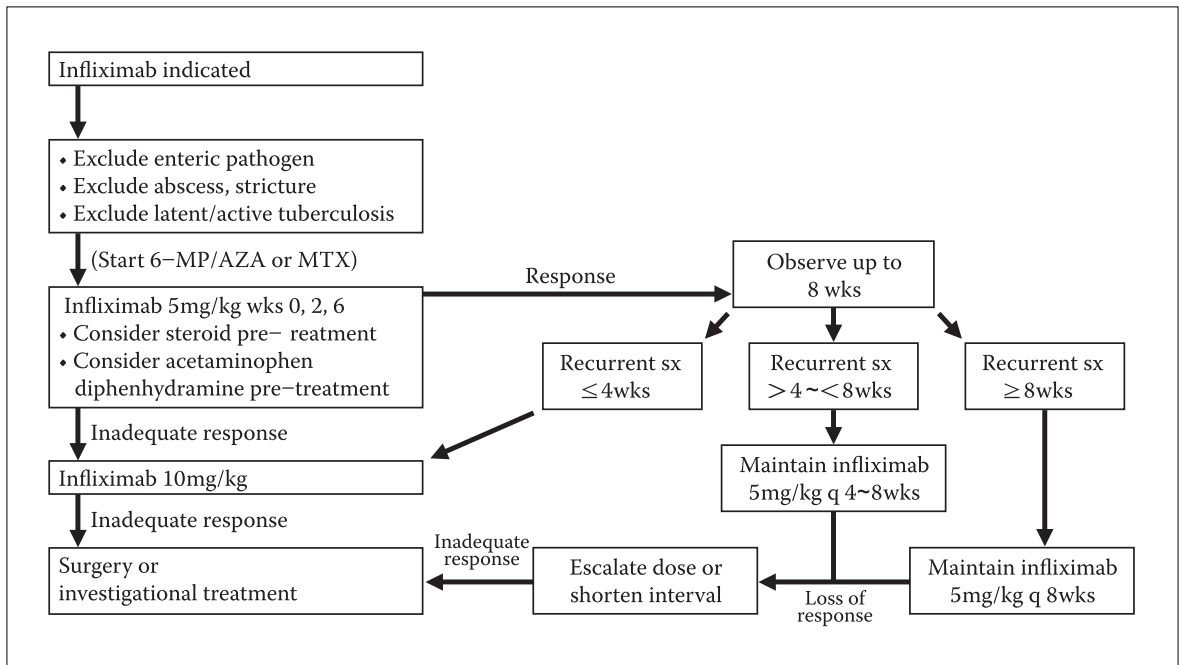


Figure 1. Infliximab treatment algorithm for Crohn's disease

절제로, 활동성 크론병의 관해 유도에 효과적이며(28) 스테로이드와 MTX로 관해에 도달한 환자들에게 유지요법으로도 효과가 있다(29). 활동성 크론병 환자에서 16주까지 매주 MTX 25mg을 근육주사로 투여하고 이후에는 매주 15mg을 근육주사로 투여하는 것이 효과적이다. MTX 효과의 발현도 늦으나 AZA/6-MP보다는 빠른 것으로 알려져 있다. 부작용으로는 flu-like symptom, 오심, 구토, 피로감이 나타나며, 백혈구 감소증, 간독성, 과감작 폐렴 등이 올 수 있다. 특히 간독성은 투여한 용량과 기간에 비례하며, 당뇨, 음주력이 있는 사람에서 악화되므로 MTX를 사용할 때에는 대상을 신중하게 선택해야 한다. 따라서 말초혈액검사와 간기능 검사를 정기적으로 실시하여야 하며, 지속적으로 간기능 이상 소견을 보이는 환자들의 경우에는 MTX 사용을 중단하거나 간조직 검사를 시행해야 한다. 부작용을 막기 위해 MTX투여군에서

엽산을 매일 복용하도록 한다. 장기간의 추적관찰 결과가 부족해 AZA/6-MP에 효과가 없거나 AZA/6-MP를 복용할 수 없는 환자의 경우로 사용이 국한되어 있다.

#### (5) Infliximab

크론병에서 IFX의 효과는 여러 임상연구에서 입증되어 있으며 최근 5년 동안 유럽과 북미에서 널리 사용되고 있다. 누공성과 비누공성 크론병을 대상으로 한 초기의 연구에서는 단기간 치료가 지속적인 반응을 가져오지 못해 장기적인 치료 전략의 필요성이 대두되었다(30, 31). ACCENT I 연구는 관해 유도 치료에 반응을 보인 비누공성 크론병 환자들을 대상으로 IFX 유지요법의 효과를 알아보기 위하여 고안되었다(32). ACCENT I 연구에서 IFX 1회 투여 후 2주에 반응을 보였던 환자들 중 8주마다 5mg/kg를 투여받은 군, 8주마다 10mg/kg를 투여받은 군 및 8주마다 위약을 투여받은 군의 54주째 관해율은

**Table 3.** Biological compounds in development for inflammatory bowel disease

<b>Compound name</b>	<b>Molecular structure</b>	<b>Efficacy in Crohn's disease</b>	<b>Efficacy in ulcerative colitis</b>	<b>Development phase</b>
Infliximab	chimeric, anti – TNF IgG1 monoclonal Ab	efficacious in PCT, marketed luminal and fistulizing CD	efficacious in PCT, marketed	marketed
CDP – 870	Fab fragment, pegylated	efficacious in patients with high CRP(PCT)	no data	phase III
Adalimumab	human, anti – TNF, IgG1 monoclonal Ab	efficacious in PCT	no data	phase III
Natalizumab	humanized mouse anti-human $\alpha 4$ – integrin monoclonal Ab	no data	efficacious in open – label trial	development halted for safety reasons
LDP – 02(MLN – 02)	humanized mouse anti-human $\alpha 4\beta 7$ – integrin monoclonal Ab	no data	efficacious in PCT	development halted
ISIS 2303	antisense oligonucleotide to ICAM – 1 mRNA	failed PCTs	efficacious as topical agent in PCT for left-sided UC	phase II/III trials in ulcerative colitis ongoing with enemas
Daclizumab	humanized anti – CD25 IgG1 monoclonal Ab	no data	efficacious in open-label trial, negative PCT	development in UC stopped
Basiliximab	humanized anti – CD25 IgG1 monoclonal Ab	no data	efficacious in open – label trial	
ABT – 874	human anti – IL – 12/IL – 23 IgG1 monoclonal Ab	efficacious in PCT	no data	
Fontolizumab	humanized anti – IFN $\gamma$ IgG1 monoclonal Ab	efficacious in patients with elevated CRP (PCT)	no data	phase III
Visilizumab	humanized anti – CD3 IgG2 monoclonal Ab	efficacious in phase I/II open – label trial	no data	phase II dose – finding study ongoing
MRA	humanized anti – IL – 6 receptor Ab	efficacious in phase II PCT	no data	
Sargramostim	recombinant human granulocyte – macrophage colony – stimulating factor	possible efficacy in PCT	no data	

PCT : Placebo – controlled trial

각각 28%, 38%, 그리고 14%였다. 따라서 위약군에 비해 IFX을 투여받았던 군에서 통계학적으로 의미있게 관해 유지율이 높았다. IFX의 정기적인 유지요법은 간헐적인 투여에 비해 IFX에 대한 항체 형성의 빈도를 줄여 주어 주입반응을 감소시키고 IFX의 치료효과의 소실을 줄여 줄 수 있다. 이 밖에 IFX에 대한 항체 형성을 줄여 주

기 위해서는 스테로이드를 같이 투여하거나, 면역조절제 (AZA/6 – MP 또는 MTX)를 병용하는 방법들이 있다 (Figure 1).

국내에서도 IFX이 크론병 치료에 많이 사용되고 있고 2006년 11월 1일자로 크론병의 유지요법에도 보험 인정을 받게 되었다. 우리나라 IFX의 보험 인정 기준은 기존



의 치료에 반응하지 않는 CDAI(Crohn's disease activity index)가 220 이상인 염증성 크론병 또는 누공을 동반한 크론병이다. IFX의 특징 중 하나는 작용 발현 시간이 매우 빠르다는 점이나 결핵 등의 심한 감염 위험이 증가할 수 있다는 단점이 있다.

#### (6)기 타

많은 새로운 생물학적인 제제와 새로운 치료법들이 연구되고 있으며, natalizumab, adalimumab, thalidomide 또는 골수이식과 같은 일부 치료법들은 예비 연구에서 상당한 성과를 거두고 있고 추후 지속적인 연구가 필요하다(Table 3).

## 2. 활동성 누공성 크론병

누공성 크론병은 두 가지의 임상양상으로 발현된다. 첫째가 복강 내 혹은 항문 주위 농양이다. 이러한 경우에는 패혈증의 조절이 일반적인 치료 목표가 되며, 농양의 배액술과 더불어 항생제의 사용이 필수적이다. 둘째는 누공의 발생이다. 장과 장 사이의 누공은 장 우회로 인한 흡수 장애만 없다면 치료의 대상이 되지 않는다. 장과 다른 장기 사이의 누공은 거의 항상 수술치료를 요한다.

#### (1) 항문 주위 누공

가장 빈발하는 누공은 항문 주위 누공이다. 항문 주위 누공에 대한 약물치료의 근거는 많지 않은 실정으로 항생제, 면역조절제 및 IFX이 가장 빈번하게 사용되는 치료 약제들이나 IFX만이 대단위의 무작위 위약대조연구에서 효과가 입증되었다. AZA(2.0~3.0 mg/kg/day)/ 6-MP(1.0~1.5 mg/kg/day)는 일부 연구에서 항문 주위 누공과 장간 누공의 치료와 치유에 약간의 효과가 있음이 보고되었다.

#### (2) Infliximab

누공성 크론에 관한 연구 중에는 ACCENT II가 대표

적이다(33). ACCEN II 연구는 장-피부 누공을 가진 환자들을 대상으로 하여 IFX의 관해 유지 효과를 평가하였다. 누공의 약 90%는 항문 주위 누공이었다. 환자들은 0주, 2주, 그리고 6주에 걸쳐 IFX 5mg/kg 용량을 투여 받았다. 반응이 있었던 경우에 8주마다 IFX 5mg/kg 또는 위약으로 유지요법을 시행하였고 54주까지 추적 관찰하였다. 반응 소실까지의 기간이 IFX 투여군에서 의미있게 길었으며, 54주째의 완전 관해율은 IFX군과 위약군에서 각각 36%와 19%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 위치별로 구분해 보았을 때 항문 주위 누공은 97.2%, 복부 누공은 79.5%, 그리고 직장-질 누공은 64.0%에서 반응이 있었다(33, 34). 현재까지 결과를 근거로 매 8주마다 IFX으로의 지속적인 유지요법은 누공의 관해 유지에 가장 우월한 효과를 보인다(Figure 1).

#### (3)기 타

누공성 크론병 치료에 있어서 항생제는 일시적이면서 부분적인 효과 밖에 없으며, 효과가 있다 하더라도 약물 투여를 중단하게 되면 다시 악화된다. 또한 tacrolimus(FK506)가 누공성 크론병 치료에 사용되었으나 그 결과는 좋지 않았다(35).

## 결론

염증성 장 질환의 치료에 있어서 약물치료가 그 치료의 근간이 되나, 환자들은 다양한 임상증상이나 경과를 보이게 되어 치료가 간단하지 않다. 또한 염증성 장 질환의 치료 분야가 빠르게 발전하고 있고, 질환의 발생기전에 대한 이해와 생명공학의 발달로 인해 약물치료법의 발전은 더욱 가속화될 것으로 기대되나, 가까운 시일 내에 근본적인 치료법이 개발되기는 어려울 것으로 예상된다. 따라서 기존 치료제 및 새로운 약제들에 대한 충분한 이해를



바탕으로 환자 개개인의 임상양상에 따른 치료제의 선택과 선택된 치료제의 올바르게 적절한 사용이 염증성 장 질환의 치료에 있어서 가장 중요하다.

## 참 고 문 헌

- Jay M. Retrograde spreading of hydrocortisone enema in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 139 - 44
- Champman NJ. Distribution of mesalmaine enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 245 - 8
- Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double - blind, placebo - controlled evaluation of 5 - ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spreading using TC - labeled 5 - ASA suppositories. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 71S - 5S
- Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, Ranzi T, Brunetti G, Barbara L. Mesalazine (5 - ASA) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 663 - 8
- D'Arienzo A, Panares A, D'Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F, et al. 5 - Aminosalicic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double - blind placebo - controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1079 - 82
- Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5 - Aminosalicic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894 - 8
- Surtherland LR, Martin F. 5 - Aminosalicic acid enemas in the maintenance of remission in distal ulcerative colitis and proctitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 1: 3 - 6
- Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, Brignola C, Sarti F, Franzin G, et al. Treatment of ulcerative colitis with high - dose 5 - aminosalicic acid enemas. *Lancet* 1981; 2: 270 - 3
- Danish 5 - ASA study group. Topical 5 - ASA vs. prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. *Dig Dis Sci* 1982; 32: 598 - 604
- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta analysis. *Gut* 1997; 40: 775 - 80
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5 - aminosalicic therapy for mildly to moderately ulcerative colitis. A randomised trial. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625 - 9
- Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96 - 9
- Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6 - mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 717 - 22
- Fraser AG, Jewell DP. Side effects of azathioprine given for inflammatory bowel disease - A 30 year audit. *Gastroenterology* 2000; 118: A787
- Conell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard - Jones JE. Long - term neoplasia risk azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249 - 52
- Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double - blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416 - 21
- Eaden J. The data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflam-

- matory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(S2): 15 - 21
18. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observation studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345 - 53
  19. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 1983; 85: 351 - 7
  20. Kaplan HP, Portnoy B, Binder HJ, Amatruda T, Spiro H. A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone in the treatment of acute colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 91 - 5
  21. Powell - Tuck J, Bucknell NA, Lennard - Jones JE. A controlled comparison of corticotropin and hydrocortisone in the treatment of severe proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 971 - 5
  22. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841 - 5
  23. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025 - 31
  24. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462 - 76
  25. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379 - 88
  26. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895 - 902
  27. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remissions of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000545
  28. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group of Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292 - 7
  29. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group of Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627 - 32
  30. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, 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 - 35
  31. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer LL, van Hozegand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398 - 1405
  32. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541 - 9

33. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Che WY, Fegan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876 - 85
34. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long - term treatment of rectovaginal fistula in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912 - 20
35. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomised, placebo - controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380 - 8



### Peer Reviewer Commentary

#### 한 동 수 (한양의학대 내과)

본 논문은 최근 우리나라에서 증가하고 있는 만성 염증성 장질환의 치료를 시행함에 있어 근거중심(EBM)으로 치료방법을 정리하였다.

사실 이 치료에 대한 논문은 수 없이 많아도 근거위주로 정리한 글은 비교적 드물다. 따라서 본 논문은 기존 관행인 경험위주의 약제 선택에서 근거위주로 치료방침을 세우는 데 좋은 해결책을 제시하고 있다.

다만 기존에 많이 사용하고 있는 5-ASA에 대한 지면 할애가 적은 점, 국내 현실과 다르게 Figure 1의 치료에서 infliximab을 일차치료로서 선택하고 있는 점이 독자의 이해를 다소 어렵게 할 가능성이 있다.