

염증성 장질환에서 표적치료의 현재와 미래

Targeted Therapy in Inflammatory Bowel Disease; Current Status and Future Perspectives

장병익

영남대학교 의과대학 내과학교실

Byung Ik Jang, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

책임저자 주소: 장병익, 705-717, 대구시 남구 현충로 170

영남대학교 의과대학 내과학교실 소화기분과

Tel: 053-620-3831, Fax: 053-654-8386

E-mail: jbi@med.yu.ac.kr

투고일: 2012년 2월 29일, 심사일: 2012년 3월 13일, 게재확정일: 2012년 5월 7일

Abstract

Novel biologic agents that selectively target specific molecules and pathways have been developed recently for the management of inflammatory bowel disease (IBD). Anti-TNF- α , an antibody to TNF- α is one of the first newly developed drugs to dramatically improve the symptoms of patients with IBD. Therapy with anti-TNF- α demonstrates a new paradigm for management of IBD and early treatment with these drugs has demonstrated increased benefit. However, more than one-third of the patients have lost response to the drug. Also, there is the problem of antibody formation. Therefore, enormous efforts to develop novel drugs as an alternatives to anti-TNF- α are underway. Anti CD4+ T cell cytokine including IL-12/23 and IL-17 blockers, selective anti-adhesion molecules known as natalizumab, vedolizumab and alicaforsen, T-cell proliferation inhibitors, anti-inflammatory cytokines, immune stimulators, growth factors and mitogen acti-

vated protein kinase (MAPK) inhibitors are among the novel therapeutic agents that are currently being investigated for efficacy and safety in the management of IBD. The aim of this paper is to review current knowledge concerning the mechanism of action, the short and long term efficacy, and the safety of these novel biologic therapies, as well as that of anti-TNF- α , in IBD.

Key Words: Inflammatory Bowel Diseases; Therapeutics; Tumor Necrosis Factor- α ; Biological Agents

서론

크론병과 궤양성대장염으로 대표되는 염증성장질환은 만성적인 질환으로 면역반응 조절 이상이 중요한 병인일 것으로 보고 있다. 최근에 이에 대한 활발한 연구를 통해 염증성장질환과 관련이 있는 시토카인이나 세포들이 밝혀지면서 장내 염증과 관련된 특정 분자나 경로를 선택적으로 공격하는 수많은 생물학적 제제가 개발되었다[1]. 염증성장질환에서 고려될 수 있는 생물학적 제제는 작용기전에 따라 크게 항 종양괴사 인자(anti-tumor Necrosis Factor, 항 TNF) 제제를 포함하는 염증성시토카인억제제, 항 염증성시토카인, 세포부착 방해인자, T세포 활성화 방해제제, 면역촉진제, 유전자치료, mitogen-activated protein kinase (MAPK) 억제제 등이 있다[2]. 항 TNF 제제는 생물학적 제제 중 가장 먼저 염증성장질환의 치료에 이용되기 시작하였으며 종류로는 infliximab, adalimumab 그리고 certolizumab pegol 등이 있으며, 이중 크론병에서는 infliximab과 adalimumab이 궤양성대장염에서는 infliximab이 승인을 받고 이용되고 있다. Infliximab이 크론병의 치료에 이용되면서 염증성장질환의 치료 목표가 과거 증상조절에서 질병경과변화로 바

뛰었으며 더 나아가 완치까지 꿈꿀 수 있게 되었다. 하지만 이러한 항 TNF 제제도 1/3의 환자에서는 반응이 없고, 항체 형성으로 인한 치료 반응 감소를 경험하게 되고, 감염이나 악성림프종 같은 심각한 부작용이 우려 되고 있다. 이에 TNF와는 다른 작용 기전에 관심을 가지게 되었고 그 결과 다양한 제제들이 치료에 시도되고 있다[3, 4]. 항 TNF 제제의 경험이 축적되고 많은 연구 데이터들이 보고되면서 그 장, 단점들이 상당 부분 입증되는데 비해 그 외 제제들은 아직까지 임상 연구단계에 있는 것들이 많다. 본고에서는 항 TNF 제제를 이용한 염증성장질환 치료의 현주소와 최근 개발되거나 임상연구가 진행되고 있는 표적치료제의 성적 등을 소개하고자 한다.

본론

항 TNF 제제가 크론병의 치료에 도입되면서 크론병의 치료 목표는 단순한 증상호전에서 점막치유로 옮겨 가게 되었고, 많은 환자들에게 희망을 주게 되었다. Infliximab이 염증성장질환의 치료에 이용된지 10년이 지난 지금 여전히 항 TNF 제제는 염증성장질환치료의 중요한 축을 이루지만 내성 및 부작용이 문제로 떠오르게 되었고 이에 다른 기전을 이용하는 다양한 생물학적 제제가 시도되고 일부는 상품화되고 있다. 항 TNF 제제를 포함하여 최근 시도되고 있는 새로운 생물학적 제제들은 다음과 같다(Table 1).

1. 항 TNF 제제

TNF는 염증성시토카인으로 류마티스 관절염이나 크론

Table 1. Signal Molecules in Inflammatory Bowel Disease

Class	Agent	Target	CD	UC
Inhibitors of proinflammatory cytokines	Infliximab	TNF	O	O
	Adalimumab		O	O
	Certolizumab pegol		O	
	Golimumab		O	O
CD4+ T-cell cytokine inhibitors	ABT-874	IL12/23	O	
	Ustekinumab		O	
	AIN457	IL-17	O	
Adhesion molecule inhibitors	Natalizumab	α 4-integrin	O	O
	Vedolizumab	α 4 β 7-integrin	O	O
	Alicaforsen	MAdCAM-1		O
Inhibitors of T cell proliferation	Basiliximab	IL-2R		O
	Daclizumab			O
	Visilizumab	CD3		O
Anti-inflammatory cytokines	Tenovil	IL-10	O	O
	Oprevil	IL-11	O	
	IFN- α , β	IFN- α , β	O	O
Immunostimulators	Filgrastim	G-CSF	O	
	Sargramostim	GM-CSF	O	
Growth factors	Somatropin	Growth hormone	O	
	Repifermin	KGF		O
	rHuEGF	EGF		O
	RDP-58	p28MAPK/JNK	O	O
MAP-kinase inhibitors	BIRB-796	p38MAPK	O	
	CNI-1493	p38MAPK/JNK	O	

TNF, Tumor necrosis factor; CD, cluster of differentiation; MAdCAM, mucosal addressin cell adhesion molecule; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-monocyte stimulating factors; KGF, Keratinocyte growth factor; EGF, epidermal growth factor; MAPK, mitogen-activated protein kinase; JNK, Jun-N-terminal kinase

병, 궤양성대장염 등의 다양한 염증성 질환에서 염증 반응을 촉진하게 된다. 이러한 질환에서 항 TNF 제제는 증상을 호전시킬 수 있다. 현재 세 종류의 항 TNF 제제가 염증성 장질환의 치료에 시도되고 있는데 그 종류로는 infliximab, adalimumab, certolizumab pegol 등이 있다. Infliximab은 TNF에 대한 유전자 재조합 클론 항체로 불응성내강형 및 누공형크론병에서 그 효과가 입증되었다[5-7]. ACCENT I 및 II 연구는 내강 및 누공형크론병에서 infliximab 유지치료를 간헐적으로 치료하는 것 보다는 계획적으로 치료하는 것이 더 효과적이라는 결과를 보여준 연구이다[5, 6]. 또 infliximab은 크론병에서 내시경적 치유를 빨리 유도하며 환자의 삶의 질을 호전시키기도 하였다[7, 8]. 정주 용법으로 체중 1 kg 당 5 mg 용량을 0, 2, 6주에 주입하고 8주 간격으로 유지요법을 하게 되며 azathioprine과 같이 치료 하였을 때 infliximab 단독으로 사용하였을 때 보다 24주째 점막 치유 및 스테로이드 사용없는 관해유도율이 더 높다는 것이 SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) 연구에서 발표되었고 이 연구는 크론병 치료의 개념을 바꾸게 된 중요한 연구가 되었다[9].

불응성 궤양성대장염에서 ACT (Active Ulcerative Colitis Trials) 연구를 통해 infliximab의 효과가 증명이 되었는데, 크론병과 같은 방법으로 치료를 하였을 때 위약군에 비해 관해유도율, 점막치유율이 높았으며 54주째 스테로이드요구량이 유의하게 감소되는 것을 알 수 있었다[10]. 또한 정주 스테로이드에 반응하지 않는 급성 중증궤양성대장염에서 단 한번의 infliximab 정주로 3개월 짜 장 절제술이 위약군의 67% 보다 유의하게 낮은 29%로 보고하여 급성 중증 궤양성대장염의 치료로 효과가 기대된다[11].

Adalimumab은 완전 인간화 단클론 항체로 infliximab과는 달리 피하 주입을 하며 2주간격으로 치료를 하게 된다. Adalimumab에서 대표적인 임상연구로는 CLASSIC I, II, CHARM, GAIN 등이 있다. CLASSIC I은 크론병의 관해유도에서 적정용량을 찾는 연구로 4주째 CDAI가 150 미만으로 떨어지는 관해유도율을 1차 평가 변수로 했을 때 용량 반응 효과를 보였으며 160/80 mg 으로 사용하였을 때 40/20 mg 사용군에서의 18% 보다 유의하게 높은 36%를 확인 할 수 있었고[12], CLASSIC II 연구에서는 adalimumab 유지치료의 효과를 확인하였다[13]. Adalimumab이 infliximab 치

료 중 반응이 소실된 환자의 구제 치료가 될 수 있는지는 GAIN 연구를 통해 확인되었는데, 325명의 중등도 이상의 중등도 환자 중 infliximab 치료 실패 혹은 견디지 못한 환자를 대상으로 adalimumab을 160/80 mg 으로 치료한 결과 위약군에 비해 4주째 관해유도율이 21%로 유의하게 높았다[14]. 하지만 관해율이 infliximab을 이전에 사용하지 않았던 환자들에 비해 높지 못한 것으로 봐서는 상당수의 환자가 특정 제제가 아닌 항 TNF 제제에 대해 저항성을 가진다는 것을 짐작할 수 있다.

Certolizumab pegol (Cimzia; Celltech/UCB, Slough, UK)는 TNF에 대한 인간화 단클론 항체의 Fab 부분으로 반감기를 증가시키기 위해 polyethylene glycol 분자에 연결한 제제이다. 두개의 대규모 3상 연구가 크론병 환자를 대상으로 이뤄졌는데, 첫 번째 연구인 PRECISE-1 연구에서 중등도 이상의 누공형크론병 환자 662명을 대상으로 certolizumab 400 mg을 0, 2, 4주 간격으로 주었을 때 6주째 CDAI 감소 정도가 100점 이상인 반응률이 6주째 37%로 위약군보다 유의하게 높았고, 26주째에도 위약군에 비해 높은 반응률을 유지하였다고 보고하였고[15], 668명의 환자를 대상으로 한 PRECISE-2 연구에서 26주째 certolizumab으로 유지치료를 한 경우 66.6%의 환자가 관해 유지 상태였으며 이것은 33.7%의 위약군 보다 유의하게 높았다[16]. 아직까지 이 3종류의 항 TNF 제제의 효과를 직접적으로 비교한 연구는 이루어지지 않았으며 아마도 향후에도 없을 가능성이 크겠지만 효과에 있어서는 큰 차이가 없을 것으로 생각이 된다.

매년 10% 정도의 환자가 항 TNF 제제, infliximab에 대해 반응 소실 혹은 부작용으로 치료를 중단하게 되는데 반응이 소실된 환자의 경우 투여 용량 혹은 간격을 조정하면 상당수의 환자에서 다시 반응률을 높게 되지만 이러한 방법으로도 호전이 되지 않는다면 항 TNF 제제가 아닌 다른 제제로의 대체를 고려해야 할 것이다. 항 TNF 제제들은 유사한 부작용을 가지게 되는데 먼저 결핵과 같은 기회 감염이 문제가 될 수 있으며 탈수초 등의 신경계문제, 림프종 등의 보고가 있지만 최근의 연구에 의하면 infliximab의 경우 심각한 감염등의 위험이 타 약제 치료 환자에 비해 유의하게 높지 않았다는 보고도 있다[17].

크론병의 경우 최근에는 비교적 질병의 초기에 항 TNF 제제를 시작하여 질병의 경과를 변경하는 것이 더 효과적

이라는 추세로 상향 치료에 비해 조기에 항 TNF 제제와 면역 억제제를 이용한 환자에서 1년, 2년 점막 치유율이 더 높았다는 결과가 보고되었다[18]. 하지만 모든 환자에서 이러한 것이 적용될 필요는 없으며 불량한 예후인자를 가진 환자들을 잘 선별하여 환자 개개인에게 적당한 치료방법을 선택할 필요가 있겠다.

2. CD4+ T cell 시토카인 표적제제

T-helper (Th) 1, Th2, Th17 그리고 CD4+ 조절세포가 CD4+ T 세포의 표현형으로 알려져 있다.

크론병의 경우 Th1 표현형의 시토카인, 궤양성대장염에서는 Th2 표현형의 시토카인이 알려져 있으나[19] 최근 크론병 환자에서 IL-23R에 대한 유전적 감수성이 증가되어 있다는 보고와 함께[20] IL-23, IL-21, IL-17 및 Th17 세포 등의 역할이 밝혀지면서 관심이 모아지고 있다[21].

ABT-874 (Abbott, Abbott Park, IL)와 CNTO-1275 ustekinumab (Centocor, Malvern, PA)는 IL-12/IL-23 p40을 표적으로 하는 단클론 항체이다. ABT-874를 이용한 2상 연구에서 79명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 7주간 치료한 결과 위약군에 비해 반응유도효과가 있었으며(75% versus 25%; $P=0.03$) 통계적으로 유해하지는 않았으나 관해유도에도 도움이 되는 것을 보고하였다[22]. Ustekinumab은 IL-12와 IL-23을 모두 표적으로 하는 생물학적 제제로 2상 위약 대조군 연구를 시행한 결과 infliximab에 실패한 환자에서 항 TNF 치료를 하지 않았던 환자보다 훨씬 더 우수한 반응을 보여 항 TNF 제제에 대한 대체제로 기대를 하고 있다[23]. IL-12 혹은 IL-12/23을 차단하는 ABT-876과 ustekinumab는 아직 궤양성대장염에서의 임상연구는 보고된 것이 없다.

IL-23이 IL-17, IL-6를 생산하는 CD4+T세포의 활성화를 통해 염증반응을 일으킨다는 것이 밝혀지면서 이러한 세포를 Th17 세포로 명명하고 있다[24]. Th 17 세포가 생산하는 시토카인에는 IL-17외에도 IL-21, IL-22, IL-26 등이 있으며 크론병 환자의 점막에서 이러한 시토카인의 발현이 증가되어 있다[25, 26]. 이 중 IL-17은 다양한 염증성시토카인이나 부착인자의 발현을 증가시키는데, 사람에서도 염증성장질환이 있는 환자에서 혈청 및 점막에서 IL-17 수치가 증가되어 있었으며 이러한 경우 좀더 심한 장염이 유발되는 것을

확인하였다[22, 27]. 이러한 자료를 바탕으로 크론병에서 IL-17의 효과에 대해서 임상 연구 중이다.

3. 선택적 부착인자 억제제

장내 염증의 발생과 유지에서 부착인자 발현의 증가로 면역세포가 염증부위로 모이도록 하는 단계가 필요하다. 부착인자에는 E-selectin, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, mucosal addressin MadCAM-1 등이 있다[28].

부착인자 억제제는 순환하는 면역세포에 있는 부착인자와 내피세포 수용체의 작용을 차단하는 것으로 내피세포에서 이러한 세포의 이동을 감소 시킴으로써 만성 염증을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되는 제제이다.

Natalizumab (Tysabri, Antegren, Elan San Francisco, CA)은 $\alpha 4$ integrin에 대한 IgG4 인간화 재조합 단클론 항체로 백혈구의 장내 이동을 차단하는 기능을 한다. 905명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 대규모 3상 연구(Evaluation of Natalizumab in Active Crohn's disease Therapy-1, ENACT-1)가 시행되었는데 0, 4, 8주째 각각 300 mg의 natalizumab을 경피하 주입하여 위약군과 비교하였는데 반응률(56% vs. 49%, respectively; $P=0.05$)과 관해율(37% and 30%, respectively; $P=0.12$)에 있어 위약군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 사후 분석에서 CRP가 증가되어 있거나, 면역 억제제나 항 TNF 제제에도 불구하고 활동성인 환자에서는 유의하게 높은 관해율 및 반응률을 보였다. 부작용면에서는 두군 모두 7%로 보고되었다[29]. ENACT-2 에서 ENACT-1에서 반응을 보인 환자 339명으로 대상으로 유지요법의 효과를 알아보기 위해 4주 간격으로 56주간 치료한 결과 36주째 치료군에서 위약군에 비해 유의하게 높은 반응 유지율과(61% versus 28%; $P<0.001$) 관해 유지율(44% vs. 26%; $P=0.003$)을 보였을 뿐만 아니라 natalizumab 치료군에서는 명백하게 스테로이드 사용량을 줄이는 효과가 있었다[29].

또 다른 3상 연구인 ENCORE (Efficacy of Natalizumab in Crohn's disease Response and Remission)에서 관해유도 효과를 확인하였는데, 치료군에서 8주째 반응 및 12주째 반응 유지율이 높았으며 유사한 부작용을 보였다[30]. 최근 크론병 분석에서는 natalizumab (300 mg or 3-4 mg/kg)은 크론병 환자에서 관해유도 효과가 있으며 특히 이것은 CRP가

상승한 환자나 이전 항 TNF 제제에 실패한 환자에서 효과적이라고 제시하고 있다[31].

궤양성대장염에서도 연구가 되었는데 활동성 궤양성대장염 환자 10명을 대상으로 3 mg/kg의 natalizumab을 주입한 결과 2주째 질병 활성도가 기저치 10에서 6으로 감소하는 것을 확인하였고, 2명에서는 완전 관해가 관찰되었다[32]. 하지만 natalizumab 치료를 한 몇몇 환자에서 진행 다발성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)이 보고되면서 퇴출되었다가 2006년 TOUCH (Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health) 프로그램 하에서 제한적으로 다시 이용되고 있지만 유럽에서는 승인되지 않았다.

Vedolizumab (MLN-0002)은 $\alpha 4 \beta 7$ -integrin에 대한 IgG1 인간화 단클론 항체로 장에만 특이적인 MADCAM-1 매개 백혈구 부착만 억제한다. 185명의 중등도 이상의 크론병환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구에 의하면 8주째 크론병 활성도 지수(Crohn's Disease Activity Index, CDAI) 70점 이상의 감소는 위약군에 비해 유용한 차이를 보이지 못하였다[33].

궤양성대장염에서 181명의 중등도 이상의 활동성환자를 대상으로 2상 이중 맹검 위약 대조군 연구에서 크론병과 같은 방법으로 치료를 하였을 때 6주째 치료군에서 유의하게 높은 임상관해율을 보였고(33%, 32% vs. 14%; $P < 0.03$) 내시경적 관해율도(28%, 12% vs. 8%; $P = 0.007$) 유의하게 높아 효과적임을 알 수 있었다. 부작용으로는 거대세포바이러스 감염, 폐렴, 혈관부종을 동반한 주입반응 등이 있었다[34].

Alicaforsen (ISIS 2302)은 인간에서 ICAM-1을 코딩하는 mRNA구역에 작용하여 결과적으로 합성된 ICAM의 농도를 감소시키는 작용을 하는 약제인데, 최근에 331명의 활동성 크론병 환자에서 alicaforsen 정주군과 위약군으로 비교해서 12주째 관해율에 있어서 위약군과 유의한 차이가 없으면서 치료군에서 유의하게 높은 주의반응률이 보고되었다[35]. 궤양성대장염의 경우 회장낭염(pouchitis)이나 왼쪽장염이 있는 환자에서 관장으로 연구가 이뤄졌는데, 190명의 환자를 대상으로 120 mg (65명), 240 mg (62명) alicaforsen 관장과 4 g 메살라진(63명) 관장을 6주간 시행하여 비교한 결과 메살라진투여군보다 우수한 효과를 보이지 못하였다[36].

4. T 세포 활성억제인자

활성화된 T 세포는 IL-2R α -chain (CD25)이 증가되어 있으며 휴지기에는 관찰되지 않는다. 이를 이용하여 CD25나 CD3의 ϵ -chain을 표적으로하는 단클론 항체가 이식숙주편대 반응의 치료에 이용되었는데 이것을 최근 궤양성대장염치료에 시도해 보았다.

Basiliximab (Simulect[®]; Protein Design Lab, Novartis, Basel, Switzerland)은 CD25에 대한 단클론항체로 최근 20명의 궤양성대장염 환자를 1회 치료 후 8주째 관찰한 결과 10명에서 임상적 관찰상태에 도달했으며 24주째 7명에서 스테로이드 투여를 필요로 하지 않았으며, 13명인 65%가 관해 상태에 있었고 관찰기간 동안 5명에서 장절제를 시행하여 결과적으로 basiliximab이 스테로이드에 대한 감수성을 증가시키므로 스테로이드와 병합제제로 고려해 볼 수 있을 것으로 제안하였다[37].

Daclizumab (Zenapex[®]; HuM291, PDL BioPharma Inc., Nevada, USA) 역시 CD25에 대한 인간화 IgG1 단클론 항체로 10명의 약물치료에 반응하지 않는 중등도 이상의 궤양성대장염 환자에게 4주 간격으로 2회 daclizumab을 1 mg/kg 정주한 결과 8주째 임상적 관해가 50%에서 도달하였으며 80%에서 궤양성대장염 활동성 지수가 4점 이상 감소하는 것을 확인하였다[38]. 하지만 최근 1 mg/kg의 daclizumab을 0, 4주째, 또는 2 mg/kg를 0, 2, 4, 6주째 정주군, 위약군으로 나누어 효과를 비교한 대규모 무작위 연구 결과 8주째 관해율, 반응률이 위약군에 비해 낮으면서($P = 0.73$) 유사한 부작용이 보고가 되었다[39].

Visilizumab (Nubion[®], HuM291)은 인간화 IgG2 단클론 항체로 CD3의 ϵ 고리에 결합하여 T 세포의 자멸을 유도하는 효과를 가지며 대장염이나 누공형크론병에서 시도되었다. 불응성 궤양성대장염 환자를 대상으로 1상 연구를 시행하였는데 15 μ g/kg를 2일간 주입한 결과 모든 환자에서 임상적 내시경적 관해를 보였으며, 부작용으로는 시토킨 분비증후군(두통, 피로, 발열, 오한, 근육통) 및 일시적 T 림프구 감소 및 Epstein-Barr 바이러스 양 증가 등이 관찰되었다[40]. 이러한 일시적 림프구 감소로 인해 이 약제의 사용은 심한 궤양성대장염의 악화로 다기관 기능 부전의 위험이 있는 환자에 한해 제한적으로 사용하도록 하고 있다.

5. 면역촉진인자(stimulation of the innate immune system)

내제면역을 촉진하는 제제인 recombinant human granulocyte colony stimulating factors (rhuG-CSF, filgrastim)이나 recombinant human granulocyte-monocyte stimulating factors (rhuGM-CSF, sargramostim)를 크론병의 치료에 시도해 보았다.

20명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 매일 rhuG-CSF 300 ug을 경피하 주입한 결과 12주째 25%의 환자에서 임상적 관해가 보고 되었고, 55%에서 크론병 활성도 지수가 70점 이상 감소하였으며 35%에서는 100점 이상 감소 되었다. 뿐만 아니라 누공이 있었던 4명의 환자 중 3명에서도 반응을 보였으며 부작용으로는 과도한 중성구 증가가 2명에서 관찰되었으며 가장 흔한 부작용으로는 경미한 뼈 통증이었다[41].

Sargramostim (GM-CSF) (Leukine, Berlex; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Montville, NJ)은 조혈성장인자로 124명의 중등도 이상 크론병 환자를 대상으로 2상 위약 대조군 연구가 시행되었는데, 유의하게 많은 환자에서 100점 이상 감소하였고 관해에 도달한 (CDAI <150) 것을 알 수 있었다[42].

6. 성장인자

성장인자는 점막 투과성을 감소시켜 점막 손상 후 치유를 촉진시켜주는 기능을 하게 되며 염증성장질환에서는 성장호르몬, 각질세포 성장인자-2 (keratinocyte growth factor-2; KGF-2) 등이 치료로 시도되었다.

성장 호르몬의 경우 37명의 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 시행된 무작위 연구 결과 4개월째 위약군에 비해 유의하게 크론병 활성도 지수가 감소한 것을 확인하였다[43].

KGF-2에 대해서는 88명의 활동형 궤양성대장염 환자를 대상으로 한 2상 연구가 있는데 위약군과 비교하여 유의한 반응효과를 보이지 못했다[44].

7. Mitogen-activated protein kinases (MAPK 억제제)

MAPK는 전사인자인 NF- κ B를 활성화해서 TNF- α 나 다

른 염증성 신호전달 물질을 생산하게 하는 기능을 하며 세포내 강력한 염증 매개물질인 p38MAPK, JNK, ERK 등을 포함하고 있다[1]. 염증성장질환에서 다양한 소규모 연구결과들이 보고되고 있다[45, 46].

8. 유전자 치료

장내음와(crypt)에는 상당 수의 줄기세포가 있는데 이것은 치료적 유전자전이(gene transfer)의 표적이 될 수 있다. 장내 줄기세포의 성공적 유전자 도입은 그 잠재적인 효과가 기대되며 실제 아데노 관련 바이러스 벡터를 경구로 주입한결과 감염후 6개월까지 장 상피세포가 안정적으로 도입되었다는 연구가 있다[47].

장염 유발 쥐를 이용한 실험에서 IL-10을 코드화하는(encoding) Ad5 를 주입 하였을 때 장 염증예방 효과를 보여준 연구도 있었으며[48], IL-10이 도입된 T-세포의 양자전이(adoptive transfer)방법이 최근 쥐 실험에서 성공적으로 장염을 치료하는 것이 확인되었다[49]. 하지만 재 조합된 IL-10의 전신주입은 실제 활동성 크론병 환자에서는 중등도 효과정도 밖에 보이지 못했기 때문에 안정적으로 IL-10을 생산하는 면역 조절 T 세포를 국소적으로 전달하는 방법을 개발하여 현재 효과를 연구 중이다.

결론

항 TNF 제제는 염증성장질환의 치료에 이용된 최초의 생물학적 제제로 대규모 무작위 연구에서 크론병 및 궤양성 대장염에서 그 효과가 입증 되었고 이러한 연구 결과들을 바탕으로 조기에 생물학적 제제와 면역 억제제를 이용한 적극적인 치료로 질병의 경과를 변경시키자는 의견이 대두되고 있다. 하지만 장기간 복용과 관련된 부작용 및 효과 감소, 항체 형성 등이 문제가 되면서 다른 기전을 이용한 새로운 약제에 대한 관심과 기대 또한 증가하고 있다. 이들 약제 중에서는 일부는 기대되는 효과가, 또 일부는 서로 다른 연구에서 실망스러운 결과가 보고 되기도 한다. 선택적 부작인자 억제제의 경우 긍정적 효과를 보고하였지만 뇌 질환 관련 부작용의 위험을 항상 염두에 두고 기존 생물학적 제제에 반응하지 않는 환자에 한해 고려해볼 수 있을 것이다.

그 외 다양한 약제들이 크론 혹은 궤양성대장염 환자를 대상으로한 임상연구가 진행 중이지만 아직까지 효과가 우수한 단일제제는 없으며 장기 성적이나 부작용에 대한 데이터가 충분하지 않기 때문에 좀더 대규모 연구를 통한 장기간 연구결과를 지켜 볼 필요가 있다. 뿐만 아니라 모든 환자가 생물학적 제제를 이용한 치료를 필요로 하는 것은 아니므로 비용 및 효과를 고려하여 환자 개개인에 맞춰 신중하게 선택하는 것이 좋겠다.

References

1. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:1592-608.
2. Danese S, Angelucci E. New and emerging biologics in the treatment of inflammatory bowel disease: quo vadis? *GastroenterolClinBiol* 2009;33 Suppl 3:S217-27.
3. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:944-8.
4. Ma HL, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum* 2010;62:430-40.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
6. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
7. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
8. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE, Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-9.
9. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
10. 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.
11. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
14. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
16. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
17. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *ClinGastroenterolHepatol* 2006;4:621-30.
18. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P,

- Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371:660-7.
19. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
 20. Yamazaki K, Onouchi Y, Takazoe M, Kubo M, Nakamura Y, Hata A. Association analysis of genetic variants in IL23R, ATG16L1 and 5p13.1 loci with Crohn's disease in Japanese patients. *J Hum Genet* 2007;52:575-83.
 21. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Lizza F, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 1997;112: 1169-78.
 22. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-79.
 23. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-41.
 24. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133-41.
 25. Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, De Toni EN, Goke B, Diepolder HM, et al. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. *Gut* 2009;58:1207-17.
 26. Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G827-38.
 27. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65-70.
 28. Nakamura S, Ohtani H, Watanabe Y, Fukushima K, Matsumoto T, Kitano A, et al. In situ expression of the cell adhesion molecules in inflammatory bowel disease. Evidence of immunologic activation of vascular endothelial cells. *Lab Invest* 1993;69:77-85.
 29. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:24-32.
 30. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-83.
 31. MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006097.
 32. Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, Greenlees C, Palmer T, Rowley-Jones D, et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699-705.
 33. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1370-7.
 34. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499-507.
 35. Yacyshyn B, Chey WY, Wedel MK, Yu RZ, Paul D, Chuang E. A randomized, double-masked, placebo-controlled study of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule 1, for the treatment of subjects with active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:215-20.
 36. Miner PB, Jr, Wedel MK, Xia S, Baker BF. Safety and efficacy of two dose formulations of alicaforsen enema compared with mesalazine enema for treatment of mild to moderate left-sided ulcerative colitis: a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 1403-13.
 37. Creed TJ, Probert CS, Norman MN, Moorghe M, Shepherd

- NA, Hearing SD, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1435-42.
38. Van Assche G, Dalle I, Noman M, Aerden I, Swijsen C, Asnong K, et al. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:369-76.
 39. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, Salzberg BA, Silvers D, Monroe PS, et al. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut* 2006;55:1568-74.
 40. Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, Regueiro M, Hommes D, Sandborn W, et al. A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 133:1414-22.
 41. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 391-400.
 42. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ, Sargramostim in Crohn's Disease Study Group. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;352:2193-201.
 43. Slonim AE, Bulone L, Damore MB, Goldberg T, Wingertzahn MA, McKinley MJ. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1633-7.
 44. Sandborn WJ, Sands BE, Wolf DC, Valentine JF, Safdi M, Katz S, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1355-64.
 45. Travis S, Yap LM, Hawkey C, Warren B, Lazarov M, Fong T, et al. RDP58 is a novel and potentially effective oral therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:713-9.
 46. Schreiber S, Feagan B, D'Haens G, Colombel JF, Geboes K, Yurcov M, et al. Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796 for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:325-34.
 47. During MJ, Xu R, Young D, Kaplitt MG, Sherwin RS, Leone P. Peroral gene therapy of lactose intolerance using an adeno-associated virus vector. *Nat Med* 1998;4:1131-5.
 48. Lindsay J, Van Montfrans C, Brennan F, Van Deventer S, Drilenburg P, Hodgson H, et al. IL-10 gene therapy prevents TNBS-induced colitis. *Gene Ther* 2002;9:1715-21.
 49. Van Montfrans C, Rodriguez Pena MS, Pronk I, Ten Kate FJ, TeVelde AA, Van Deventer SJ. Prevention of colitis by interleukin 10-transduced T lymphocytes in the SCID mice transfer model. *Gastroenterology* 2002;123:1865-76.