

한국인 크론병에 대한 Infliximab의 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

김세희 · 양석균 · 김경조 · 김은희 · 윤순만 · 예병덕 · 변정식 · 명승재 · 김진호

Efficacy of Infliximab in the Treatment of Korean Patients with Crohn's Disease

Sai-Hui Kim, M.D., Suk-Kyun Yang, M.D., Kyung-Jo Kim, M.D., Eun Hee Kim, M.D., Soon Man Yoon, M.D., Byong Duk Ye, M.D., Jeong-Sik Byeon, M.D., Seung-Jae Myung, M.D., and Jin-Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background/Aims: Infliximab has been proven to be effective for refractory luminal and fistulizing Crohn's disease (CD). We performed this study to demonstrate the efficacy of infliximab in Korean CD patients. **Methods:** Medical records of 40 CD patients who had been treated with infliximab were reviewed retrospectively. **Results:** Among 40 patients, 11 (27.5%) patients were treated for refractory luminal disease, 14 (35%) for fistulizing disease, and 15 (37.5%) for both types. Clinical response rate was higher in 26 patients with refractory luminal disease (Complete response (CR), 73.1%; Partial response (PR), 23.1%) than in 29 patients with fistulizing disease (CR, 41.4%; PR, 31%) ($p=0.024$). The clinical response rate tended to be higher in 28 patients with external fistulas (CR, 46.4%; PR, 32.2%) than 4 patients with internal fistulas (PR, 25%; NR, 75%) ($p=0.064$). Among patients with external fistulas, the response rate of 8 patients with enterocutaneous fistulas (CR, 50%; PR, 12.5%) was not different from 20 patients with perianal fistulas (CR, 45%; PR, 40%). Among 20 patients with perianal fistulas, the response rate of 6 patients with perianal fistulas without a history of operation (CR, 83.3%; PR, 0%) was higher than 14 patients with perianal fistulas resistant to previous surgical treatment (CR, 28.6%; PR, 57.1%) ($p=0.044$). As for adverse reaction, 7 patients experienced mild infusion reaction, and 2 patients developed serious infection. **Conclusions:** Infliximab is more effective for refractory luminal disease than for fistulizing disease. In addition, clinical responses to infliximab are different according to subtypes of fistulas. These findings should be considered for the proper use of infliximab. (Korean J Gastroenterol 2009;54:108-116)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Infliximab

서 론

한국인에서 염증성 장질환은 발병률과 유병률이 서양인보

다 낮지만 꾸준히 증가하고 있으며, 특히 크론병의 증가가 두드러져 궤양성 대장염에 대한 크론병의 비율도 점차 높아지고 있는 추세이다.¹

접수: 2008년 10월 14일, 승인: 2008년 12월 24일
연락처: 양석균, 138-736, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실
Tel: (02) 3010-3901, Fax: (02) 485-5782
E-mail: sky@amc.seoul.kr

Correspondence to: Suk-Kyun Yang, M.D.
Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3901, Fax: +82-2-485-5782
E-mail: sky@amc.seoul.kr

크론병의 치료는 5-aminosalicylic acid (5-ASA), 항생제, 스테로이드 등이 일차 약제로 사용되는데, 스테로이드는 관해율이 48-58%에 달하지만 관해 유지 효과가 없고, 장기 투여 시 부작용과 스테로이드 의존이 문제가 되며, 20%의 환자는 초기부터 스테로이드 치료에 반응이 없는 불응이 문제다.^{2,3} 스테로이드 의존이나 불응 환자들에게 사용되는 azathioprine, 6-mercaptopurine (6-MP) 등의 면역억제제는 관해율이 40-54%에 이르나, 효과가 나타날 때까지 작용시간이 길고, 알레르기 반응, 백혈구감소증, 혀장염, 오심 등의 부작용이 발생할 수 있다.^{4,5} 이처럼 치료에 반응이 없거나 또는 면역억제제를 견뎌내지 못하는 환자를 위한 새로운 치료제의 필요성으로 인해 개발된 여러 약제들 중 대표적인 약제가 infliximab이다. Infliximab은 크론병의 염증 반응에 주된 싸이토카인인 TNF- α 에 대한 키메라 단일 클론 항체로서, 중등증-중증의 크론병 환자를 대상으로 1997년에 시행된 최초의 다기관 이중 맹검 위약-대조군 시험결과에 의하면 4주 째 33%의 관해율을 보여 위약군의 4%보다 그 효과가 우월함이 입증되었고,⁶ 이후 여러 연구를 통해 스테로이드 불응 또는 의존 크론병과 누공이 동반된 크론병 환자에서 그 효과가 입증되었다.^{7,8} 그러나, 한국인 크론병 환자에서 infliximab의 효과에 관해서는 중례를 포함하여 소수의 연구들이 있으며,⁹⁻¹¹ 대상 환자 수가 10명 내외이고 추적 기간 또한 다소 제한적이었다. 이번 연구는 기존의 연구들보다 많은 한국인 크론병 환자를 대상으로 더 장기간에 걸쳐 infliximab의 효과와 안정성에 대하여 분석하고자 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2007년 5월까지 서울아산병원에서 진료를 받은 크론병 환자들 중, infliximab으로 치료 받은 15세 이상의 크론병 환자들의 의무기록을 후향 분석하였고, 추가 자료 수집 필요 시에는 전화 면담을 시행하였다. Infliximab 투여의 적응증은 크론병 환자에서 불응 장관내 병변(steroid resistant luminal inflammation) 또는 누공 병변을 대상으로 하였다. 불응 장관내 병변은 스테로이드 불응 또는 의존 환자이면서 azathioprine 또는 6-mercaptopurine을 6개월 이상 투여하여도 증상의 호전이 없는 중등증 이상 환자로 정의하였고, 스테로이드 불응은 최소 4주 이상 스테로이드(prednisolone 40 mg/일 이상)의 치료에도 반응이 없는 경우, 스테로이드 의존은 스테로이드 치료 초기에 반응을 보였으나 스테로이드 용량의 감량 도중 또는 중단 4주 이내에 증상 악화를 보인 경우로 각각 정의하였다. 누공 병변 환자의 경

우 기준의 항생제, 면역억제제 등의 약물 치료에도 불구하고 누공의 호전이 없는 경우를 치료 대상으로 하였다.

2. Infliximab의 투여

Infliximab은 5 mg/kg의 용량으로 0, 2, 6주째, 이후 반응이 있어 유지요법을 지속할 경우 8주 간격으로 정주하였다. Hydrocortisone 100 mg으로 전처치하고, 2시간 동안 정맥내로 주사하였다. 기존에 사용하던 면역억제제와 5-ASA 제제는 용량의 변화 없이 병용 투여하였으며, 스테로이드는 증상이 호전되는 경우 감량하였다.

3. 치료 반응의 평가

Infliximab 투여 후 반응 평가는 첫 번째 투여 시점으로부터 10주째의 Crohn's disease activity index (CDAI) 및 누공의 폐쇄 여부 등을 조사하여 완전 반응, 불완전 반응, 무반응으로 분류하였다. 불응 장관내 병변의 경우 치료 후 CDAI가 150점 이하일 경우에 완전 반응, CDAI가 150점 이하로 호전되지는 않았지만 70점 이상 감소하는 경우를 불완전 반응, 그 외의 경우는 무반응으로 각각 정의하였다.⁶ 누공 병변의 경우 완전 반응은 누공으로부터 배출이 없고 모든 누공이 완전히 막힌 경우, 불완전 반응은 누공의 수나 크기, 배출 정도가 감소하였으나 누공이 완전히 막히지 않은 경우, 무반응은 그 외의 경우로 각각 정의하였다.¹² 완전 반응을 보였던 환자가 다시 CDAI 점수가 175점 이상 증가하거나 누공의 개수, 크기 및 배출 정도가 증가하는 경우를 재발로 정의하였다.

4. 통계

통계처리는 분류된 환자군 간 임상 반응을 비교함에 있어서는 Fisher's exact test를 시행하였으며 infliximab 투여 전후의 ESR, CRP 값의 평균 비교에 대해서는 paired t-test를 이용하였다. 임상 반응에 영향을 주는 인자들의 관계를 보기 위해서는 단변량 및 다변량 회귀분석을 이용하여 먼저 각각의 단변량 회귀분석에서 $p < 0.10$ 인 요소들에 대해서 다변량 회귀분석을 시행하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 임상 특성

1) 대상 환자의 특징

2001년 1월부터 2007년 5월까지 서울아산병원에서 진료를 받은 1,003명의 크론병 환자들 중 infliximab을 투여 받았던 총 40명(4.0%)을 대상으로 하였으며, 남자가 23명(57.5%),

여자가 17명(42.5%)이었다. 크론병 진단 시와 infliximab 투여 시작 시 연령의 중앙값은 각각 19세(13-46세)와 25세(16-50세)였다. 첫 증상 발생 후부터 infliximab을 처음 투여하기까지 기간의 중앙값은 6년(1-17년), 크론병 진단 후 infliximab 투여까지 유병기간의 중앙값은 4년(1-13년)이었다 (Table 1).

Infliximab 투여를 시작할 당시 모든 환자들이 5-ASA 제제를 복용 중이었고, 13명(32.5%)의 환자는 1일 평균 prednisolone 31.2 mg (10-60 mg)을 투여받고 있었고, 10명(25%)은

스테로이드 복용 과거력만 있었으며, 나머지 17명(42.5%)은 스테로이드를 복용한 적이 없었다. Infliximab 투여 전에 azathioprine^o나 6-MP 등의 면역억제제를 복용하고 있었던 환자가 35명(87.5%)이었고 infliximab 투여 당시에 복용하기 시작한 환자가 4명(10%)이었으며, 1명(2.5%)은 면역억제제를 사용하지 않았다(Table 1).

Infliximab은 40명의 환자에서 총 276회 투여되었고, 환자당 투여 횟수의 중앙값은 4회(2-28회)였으며, infliximab 투여 후 추적 기간의 중앙값은 26.5개월(2-62개월)이었다(Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics

| Demographics | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Sex | Male:female | 23 (57.5%):17 (42.5%) |
| Age (median, year) | Age at diagnosis | 19 (13-46) |
| | Age at 1st infliximab | 25 (16-50) |
| Disease characteristics | | |
| Duration (median) | Symptom to 1st infliximab | 6 (1-17) (year) |
| Follow up (median) | Diagnosis to 1st infliximab | 4 (1-13) (year) |
| Disease type | After 1st infliximab | 26.5 (2-62) (month) |
| Involved area | Luminal inflammatory disease | 11 (27.5%) |
| | Fistulizing disease | 14 (35.0%) |
| | Both | 15 (37.5%) |
| CDAI (mean±SD) | Small bowel | 1 (2.5%) |
| ESR (mean±SD) | Colon | 5 (12.5%) |
| CRP (mean±SD) | Both | 34 (85.0%) |
| Previous medication | | |
| Corticosteroid | 292.6±55.3 | |
| Immunosuppressant | 37.0±26.9 mg/dL | |
| 5-ASA | 1.73±1.8 mg/dL | |
| Type of infliximab treatment | | |
| Episodic | 13/40 (32.5%) | 36.4 mg/day (16-48 mg/day) |
| Maintenance | 35/40 (87.5%) | |
| | 40/40 (100%) | |
| | | No. of injection 2.7±1.7 |
| | | No. of injection 6.8±5.7 |

SD, standard deviation; CDAI, Crohn's disease activity index; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; 5-ASA, 5-amino salicylic acid.

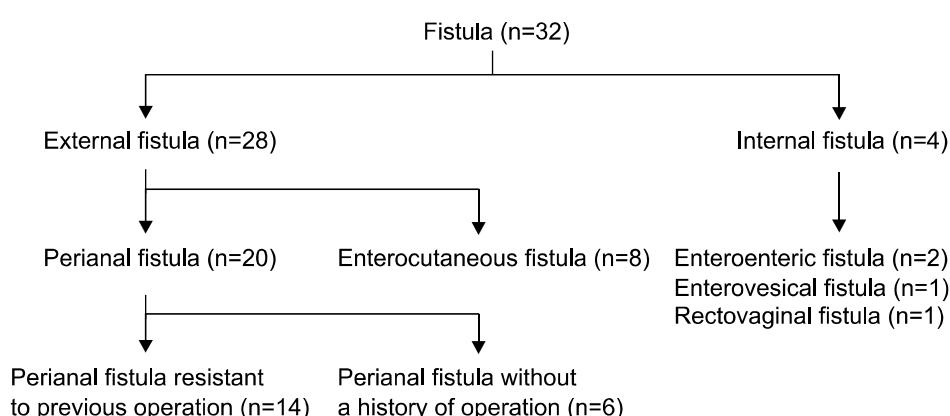


Fig. 1. Classification of fistulas.

2) Infliximab 투여의 적응증

Infliximab 투여의 적응증은 불응 장관내 병변이 11명(27.5%), 누공 병변이 14명(35.0%), 불응 장관내 병변과 누공 병변이 동반된 경우가 15명(37.5%)이었다. 대상 환자들을 침범된 장관별로 분류하면 소장만 침범한 경우 1명(2.5%), 대장만 침범한 경우 5명(12.5%), 대장과 소장을 같이 침범한 경우는 34명(85.0%)이었다(Table 1). Infliximab을 투여하기 전, 모든 환자에서 흉부 방사선 촬영이 시행되었으나 purified protein derivative (PPD) 피부반응 검사는 3명에서 누락되었다.

누공 병변을 가진 환자는 총 29명이었으며 이 중 3명은 각기 다른 유형의 누공을 2개씩 가지고 있어 분석된 누공의 개수는 총 32개였다. 누공의 분류는 먼저 누공의 위치에 따라 외부 누공과 내부 누공으로 나누었으며 외부 누공은 26명에서 28개, 내부 누공은 4명에서 각각 1개씩 4개가 발견되었다. 외부 누공은 항문주위누공이 20개, 장-피부누공이 8개였다. 항문주위누공 중에서는 이전에 누공에 대해 수술 치료를 받았으나 이에 반응이 없었던 환자가 14명, 이전에 수술 치료를 받았던 적이 없는 환자가 6명이었다. 내부 누공은 장-장누공이 2개, 직장-질누공과 장-방광누공이 각각 1개였다(Fig. 1).

2. 임상 반응

1) 질병 유형별 임상 반응

총 40명의 환자 중 6명을 제외한 34명(85.0%)의 환자에서 완전 반응 또는 불완전 반응의 임상 반응이 나타났으며, 불응 장관내 병변의 경우 26명 중 25명(96.2%)에서, 누공 병변

의 경우 29명 중 21명(72.4%)에서 임상 반응이 나타나, 불응 장관내 병변의 경우가 유의하게 반응이 좋았다($p=0.024$) (Fig. 2). 완전 반응은 불응 장관내 병변의 경우 26명 중 19명(73.1%)에서, 누공 병변의 경우 29명 중 12명(41.4%)에서 얻어졌고, 불응 장관내 병변의 경우가 역시 유의하게 반응이 좋았다($p=0.029$).

누공 병변 환자 29명의 32개 누공에 관하여 infliximab의 임상효과를 비교한 결과, 28개의 외부 누공 중 13개(46.4%)에서 완전 반응, 9개(31.0%)에서 불완전 반응을 보인 반면에 내부 누공의 경우 4개 중 1개(25%)에서만 불완전 반응을 보였을 뿐 나머지 3개의 내부 누공은 반응이 없어 외부 누공이 내부 누공에 비해 좋은 임상 반응을 나타내었으나 대상 환자 수가 적어 유의하지 않았다($p=0.064$) (Fig. 3). 외부 누공을 20개의 항문주위누공과 8개의 장-피부누공으로 나누어 비교하였을 때, 항문주위누공은 9개(45.0%)에서 완전 반응, 8개(40.0%)에서 불완전 반응을 보였고, 장-피부누공은 4개(50.0%)에서 완전 반응을, 1개(12.5%)에서는 불완전 반응을 보여 두 군 간 임상 반응에 차이가 없었다($p=0.256$) (Fig. 4).

항문주위누공은 다른 크론병의 증상이 나타나기 전에 종종 단독으로 발생하기도 하며 이 경우 외부병원에서 단순 항문주위누공으로 진단 후 수술을 시행하는 경우가 많았다. 항문주위누공을 기왕의 수술 치료에 실패하였던 14개의 항문주위누공과 이전에 수술한 적이 없었던 6개의 항문주위누공으로 나누어 비교한 결과, 전자에서는 4명(28.6%)에서 완전 반응을, 8명(57.1%)에서 불완전 반응을 보인 반면에 후자에서는 5명(83.3%)에서 완전 반응을, 1명(16.7%)에서 불완전 반응을 나타내어 수술 치료에 실패한 항문주위누공 군에

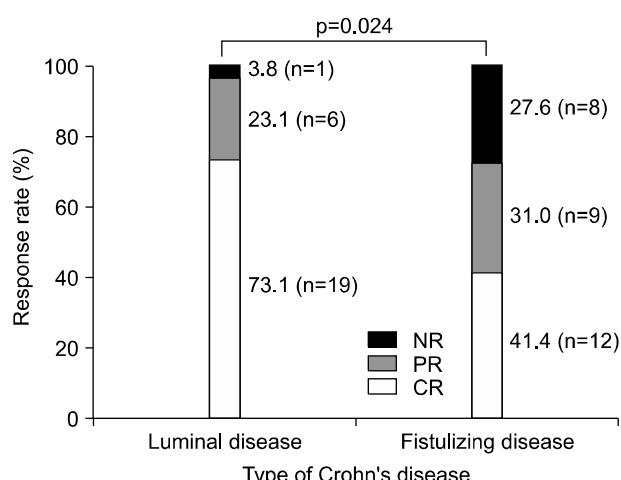


Fig. 2. Response to infliximab in relation to the disease type. Response to infliximab in 26 patients with refractory luminal disease was better than 29 patients with fistulizing Crohn's disease.

CR, complete response; PR, partial response; NR, non-response.

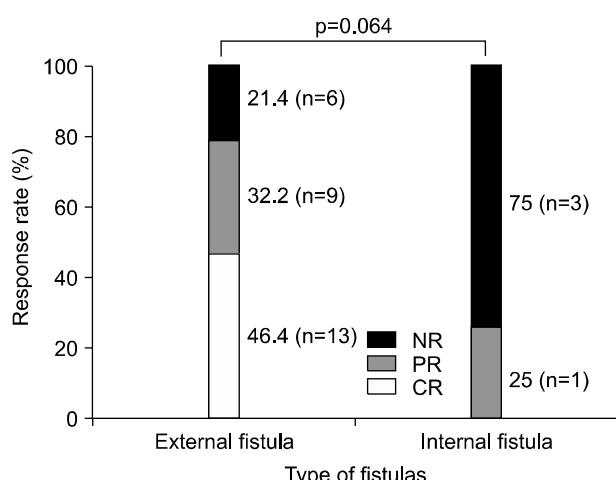


Fig. 3. Response to infliximab in relation to the type of fistulas. Patients with external fistulas had a trend toward a better response to infliximab than internal fistulas. However, the difference was not statistically significant.

CR, complete response; PR, partial response; NR, non-response.

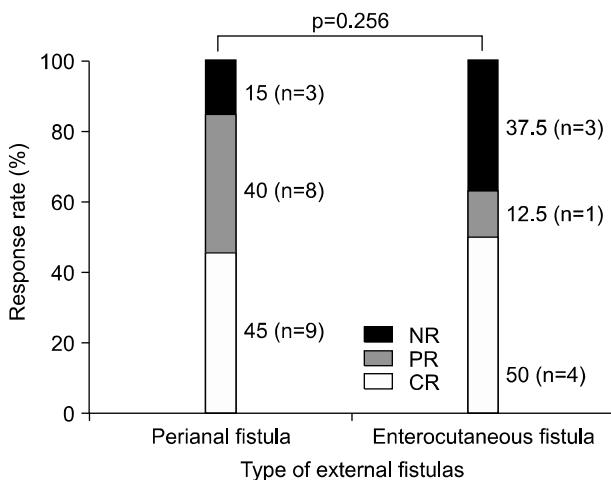


Fig. 4. Response to infliximab in relation to the subtypes of external fistulas. Response to infliximab in patients with perianal fistula was not different from enterocutaneous fistula.

CR, complete response; PR, partial response; NR, non-response.

서 유의하게 더 반응률이 낮았다($p=0.044$) (Fig. 5).

한편 infliximab에 대한 불응 장관 내 병변의 임상반응과 누공성 병변 중 내부 누공을 제외한 외부 누공의 임상반응을 비교해 보았을 때, 임상반응률(96.2%:78.6%, $p=0.073$)에 있어서나 완전반응률(73.1%:46.4%, $p=0.057$)에 있어서 불응 장관 내 병변이 외부 누공보다 좋은 반응을 보이는 경향이 있었으나 유의한 차이는 없었다.

2) 스테로이드 감량 효과

Infliximab 투여 시작 시 13명의 환자들이 평균 31.2 mg (10-60 mg)의 prednisolone을 복용하고 있었으며, 이 중 12명(92.3%)에서 infliximab 사용 후 스테로이드를 중단할 수 있었다. 나머지 1명은 불응 장관내 병변에 대해 50 mg의 prednisolone을 복용하였던 환자로 infliximab 투여 후 불완전 반응을 보였고 prednisolone 용량은 25 mg까지 감량되었으나 완전히 중단하지는 못하였다.

3) 검사실 지표

전체 환자의 치료 전 ESR과 CRP 평균은 각각 37.0 ± 26.9 mm/hr와 1.7 ± 0.8 mg/dL이었으며 치료 후에는 각각 13.6 ± 15.7 mm/hr와 0.42 ± 0.49 mg/dL로 치료 전에 비해 유의하게 감소하였다(각각 $p < 0.001$). 또한 치료 전 ESR과 CRP가 정상이었던 환자의 비율은 각각 15.8% (6/38명), 37.5% (15/40명)였으나 치료 후 각각 55.3% (21/38명)와 80% (32/40명)로 증가하였다.

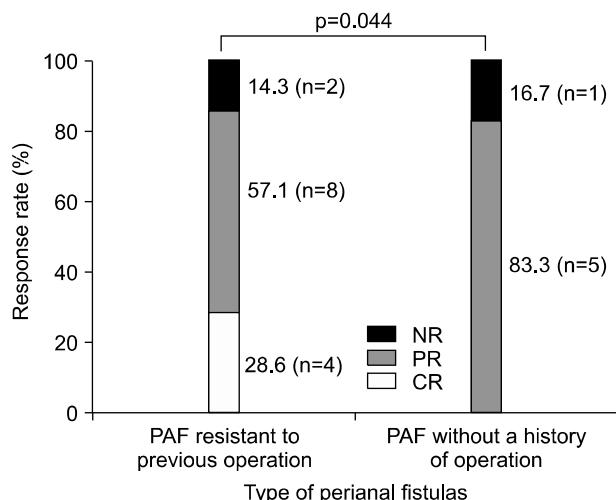


Fig. 5. Response of perianal fistulas to infliximab in relation to the history of operation for perianal fistulas. Perianal fistulas without a history of operation responded to infliximab better than those resistant to a previous operation.

CR, complete response; PR, partial response; NR, non-response; PAF, perianal fistula.

3. 완전 반응에 대한 예측 인자 분석

예측 인자를 분석함에 있어서 불응 장관내 병변과 누공을 모두 가지고 있는 15명의 환자 중 4명에서 infliximab에 대한 불응 장관내 병변과 누공의 임상 반응이 상이하게 나와서 하나의 임상 반응을 이끌어낼 수 없었기 때문에 불응 장관내 병변과 누공 병변을 분리하여 각각의 예측 인자를 따로 분석하였다.

1) 불응 장관내 병변

불응 장관내 병변을 가진 26명에 대해 완전 반응에 영향을 주는 요소를 확인하기 위해 infliximab의 투여를 시작할 당시 나이, 성별, 유병기간, 기왕의 장관 수술력, 스테로이드 저항성 여부, ESR, CRP 등에 대해 단변량 회귀분석을 시행하였다. 완전 반응에 대한 단변량 회귀분석에서 유병기간이 짧은 경우(OR 13.000, 95% CI=1.268-133.285, $p=0.031$) 및 기왕의 장관 수술력이 없는 경우(OR 11.333, 95% CI=1.395-92.056, $p=0.023$)에 유의하게 완전 반응률이 높았고, 스테로이드 저항성이 있는 경우(OR 0.097, 95% CI=0.010-0.983, $p=0.048$)에 유의하게 완전 반응률이 낮았으나 이들 인자에 대한 다변량 회귀분석에서는 유의하게 영향을 주는 인자는 없었다.

2) 누공 병변

누공 병변을 가진 29명에 대하여 완전 반응에 영향을 주는 요소를 확인하기 위해 infliximab을 시작할 당시 나이, 성

별, 유병기간, 스테로이드 사용 여부, ESR, CRP, 누공의 종류 등에 대해 각각 단변량 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 수술력이 없었던 항문주위누공이 기왕의 수술 치료에 반응이 없었던 항문주위누공에 비해서 완전 반응률을 높이는 유일한 예측인자로 분석되었다(OR 12.500, 95% CI=1.089-143.432, p=0.042).

4. 이상 반응

이상 반응은 총 9명(22.5%)에서 보고되었다. 이 중 7명(17.5%)의 환자가 infliximab 투여 도중 경도의 어지러움과 소양감 등을 호소하였으나 특별한 문제 없이 투여를 마칠 수 있었고, 심각한 이상 반응으로 infliximab의 지속적인 투여를 중단한 경우는 간농양 1명(2.5%), 흉부 단순 촉영은 정상이었으나 PPD 피부반응 검사가 누락되었던 환자 3명 중 1명(2.5%)에서 속립성 결핵이 발생하여, 18개월간 항결핵제 복용 후 완치되었다. 나머지 31명(77.5%)의 환자에서는 특별한 부작용은 발견되지 않았다.

5. 재발

완전 반응을 보였던 20명 중 5명(25.0%)이 infliximab 치료 도중 재발하였고, 질병 형태에 따라 분류하면 불응 장관내 병변을 가진 환자는 25% (2/8), 누공 병변을 가진 환자는 40% (2/5), 불응 장관내 병변과 누공 병변을 모두 가진 환자는 14.3% (1/7)에서 재발하였다. Infliximab에 대한 완전 반응이 있음을 확인한 후 재발까지 기간의 중앙값은 21.6주(3-60주)였다.

고 찰

Infliximab은 크론병의 불응 장관내 병변이나 누공 병변의 치료에 효과적임이 여러 연구들을 통해 입증되었고,^{6,7} 관해유지에 있어서도 유지요법군이 위약 투여군보다 효과적임이 대규모 다기관 연구를 통해서 증명되었는데, 총 573명의 크론병 환자를 대상으로 infliximab의 유지요법군과 위약 투여군을 비교한 ACCENT I 임상 시험에서는 infliximab 초회 투여 후 335명(58%)에서 임상 반응을 보였으며 이들을 대상으로 30주 뒤 평가에서는 infliximab 유지군은 39%에서 관해가 유지된 반면, 1회 투여군은 21%만 관해를 유지하였다.¹³ 이후 306명의 누공 병변 환자를 대상으로 infliximab 유지요법의 효과를 알아보기 위해 시행된 ACCENT II 임상 시험에서 54주까지 추적 관찰하였을 때 3회 투여 후 유지요법군과 관찰군에서 관해율은 각각 36%, 19%로 infliximab 유지요법이 역시 효과적임을 보여주었다.¹⁴ 이탈리아에서 573명의 크론병 환자를 대상으로 시행된 다기관 연구에서도 infliximab 1회 투여 후 불응 장관내 병변 또는

누공 병변이 동반되었던 환자의 임상 반응은 각각 84.1%, 72%였으며 완전 반응은 각각 59.5%, 41%였다.¹⁵ 국내 연구의 경우 크론병 환자 13명을 대상으로 시행된 후향 연구에서는 임상 반응이 77%, 완전 반응은 54%였다.⁹

이번 연구에서 반응률은 불응 장관내 병변의 경우 임상 반응과 완전 반응은 각각 96.2%, 73.1%, 누공 병변에서는 72.4%, 41.4%를 보여, 서양에서의 보고들^{6,15}과 유사하였다. 또 불응 장관내 병변이 누공 병변에 비해서 유의하게 좋은 임상 반응을 나타내었다. 누공 병변 중에서는 외부 누공(78.6%)이 내부 누공(25.0%)에 비해 높은 임상 반응률을 나타내었다. 이는 누공의 종류에 따른 infliximab의 효과에 대해 분석한 결과¹⁶와 비슷한데, 외부 누공 환자 35명, 내부 누공 환자 16명, 외부 및 내부 누공 9명 등 60명을 대상으로 infliximab 3회 투여 후 4-6주 사이에 임상 반응은 각각 69%, 13%, 11%에서 완전 반응을 보여 외부 누공이 다른 누공보다 유의하게 좋은 임상 반응을 보였다는 연구 결과와 유사하다. 내부 누공의 infliximab 치료에 대한 저조한 임상 반응에 대해 명확한 이유는 알려져 있지 않으나 내부 누공의 발생에 중요한 역할을 하는 섬유 협착부위가 반응률과 관련이 있다는 설과 내부 누공은 항문주위누공과 전혀 다른 기전으로 발생된다는 가설이 있다.¹⁷

이번 연구에서는 같은 항문주위누공이라 하더라도 기왕의 수술 치료에 반응이 없었던 항문주위누공은 수술 치료 없이 바로 infliximab을 사용한 항문주위누공에 비해 유의하게 낮은 임상 반응을 보였는데, 이는 수술 치료에 반응이 좋지 않았던 항문주위누공은 infliximab을 사용하여도 임상 반응이 좋지 않을 수 있다는 것을 시사한다. 한국인 크론병 환자에서 누공 병변에 대한 수술 치료의 성공률은 infliximab으로 치료한 이번 연구 결과와 크게 차이가 없는 53-84%로 보고되고 있으나 누공의 아형에 따라 분석하지는 않았다.^{18,19} 서양의 경우, 87명의 누공 크론병 환자를 대상으로 한 보고²⁰에 따르면 단순 항문주위누공의 경우 평균 3번의 수술 치료 후 94%의 완전 반응률을 나타내었으나 복잡 항문주위누공의 경우는 평균 6번의 수술 치료 후 70%의 완전 반응률을 보였다. 또 다른 연구에서는 단순 항문주위누공 중에서도 직장염이 동반된 경우에는 누공절개술 등의 수술 치료에 대해 관해율이 27%로 매우 낮았다.²¹ 또한 복잡 누공의 치료에 infliximab만 사용할 경우 누공의 피부 쪽 출구가 먼저 막혀 농양이 형성되는 부작용이 11-15%에서 보고되기도 하였다.^{7,14} 따라서 복잡 항문주위누공이나 직장염이 동반된 항문주위누공의 경우에는 noncutting seton 등의 수술 배농과 함께 infliximab이나 면역억제제를 같이 사용하여야 한다는 연구들도 있다.²²⁻²⁴ 이번 연구는 후향 연구라는 제약으로 항문주위누공의 아형까지 분류하지는 못하였으나, 기왕의 수술 치료에 반응이 없었던 누공은 복잡 항문주위누공

이었을 가능성이 높으며, 이런 누공은 infliximab의 치료에도 역시 저조한 반응을 나타낸 것으로 생각된다.

불용 장관내 병변이 동반된 환자에서 임상 반응의 예측 인자에 대해서는 유병기간이 짧을수록,²⁵ 비흡연자와 면역 억제제의 병행 투여군에서²⁶ 임상 반응이 좋았다는 보고가 있는 반면, 이전에 수술을 받았거나 infliximab 1회 투여로 그친 군에서 유의하게 낮은 임상 반응¹⁵을 보였다는 보고도 있다. 이번 연구에서는 짧은 유병기간과 이전에 장관 수술을 받은 적이 없는 경우, 그리고 스테로이드 저항성이 없는 경우가 완전 반응에 대한 양성 예측인자로서의 가능성을 보였다. 다른 연구에서 분석하였던 인자인 침범된 장관 범위의 경우, 이번 연구에서는 1명을 제외한 나머지 25명의 환자가 모두 대장 침범을 동반하고 있어 통계적인 분석이 불가능하였다.

누공성 질환에서 완전 반응을 얻을 수 있는 예측 인자에 대해서는 외부 누공 특히 항문주위누공이 다른 아형에 비해 유의하게 좋은 임상 반응을 보였다고 보고된 바 있으며 이번 연구에서도 같은 결과를 얻을 수 있었다.¹⁶ 또한 이번 연구에서는 항문주위누공 중 수술력이 없었던 경우가 기왕의 수술 치료에 반응이 없었던 항문주위누공에 비해서 완전 반응률을 높이는 예측인자로 분석되었으나, 후향 연구에서 항문주위누공의 아형 및 그에 따른 각각의 수술법에 대한 정확한 분석이 되지 않은 점이 제한적이라고 할 수 있다.

면역억제제의 병행투여가 완전 반응률을 높이고 재발을 방지한다는 보고들이 있는데 면역억제제를 병행 투여한 군 (59%)에서 대조군(18%)에 비해 월등히 높은 지속 반응을 보였다는 보고와, 면역억제제를 3개월 이상 복용했던 환자군에서 조기 재발이 유의하게 감소하였다는 연구 결과들이 있다.^{9,26} 하지만 이번 연구에서는 대부분의 환자들(39/40명, 97.5%)이 면역억제제를 복용하고 있었고, infliximab 치료 시작 후에도 지속적으로 투여된 상태여서 면역억제제의 투여 여부에 따른 반응을 비교하기는 어려웠다. 면역억제제를 병행 투여함으로써 치료 효과가 증대되는 기전은 면역억제제가 infliximab에 대한 항체 생성을 억제하여 그 효과를 오래 지속시키기 때문이다.

최근 infliximab의 항체 생성으로 인해 infliximab의 효과가 소실되거나 감소되는 경우에 100% 인간 단백으로 구성된 항 TNF α 단일클론 항체인 adalimumab이 크론병 치료에 이용되고 있다.²⁷

Infliximab의 이상 반응에 대해서 이번 연구에서는 7명 (17.5%)의 환자에서 주입 24시간 이내에 나타나는 경미한 급성 주입 반응을 보여서 이전 연구들 3.8-19%과 비슷한 결과를 보였으며, 이로 인하여 치료가 중단되는 경우가 1.8%였다.^{12,28} 이번 연구에 포함된 40명의 환자에서는 호흡곤란, 심한 구토, 구역, 흉통, 오한 등의 심각한 급성 주입 반응은

없었는데 이는 infliximab을 주입할 때 항상 hydrocortisone으로 전처치를 하였고, 대부분의 환자들이 이미 면역억제제를 장기간 투여 받았기 때문으로 생각한다.

Infliximab 투여는 감염 위험을 증가시키며 특히 결핵의 발생은 약 8배 증가한다.²⁹⁻³¹ ACCENT I 연구¹³에서 3.8%의 심각한 감염이 발생하였고 이 중 1명이 결핵이었으며, 500명을 대상으로 Mayo Clinic에서 시행한 infliximab의 안전성에 대한 연구에 의하면 41명(8.2%)에서 infliximab과 관련된 감염이 발생하였고, 이 중 중증 감염 20명, 폐렴 8명, 바이러스 감염 6명, 폐혈증 2명, 복강내 농양 2명, hystoplasmosis 1명, 그리고 봉와직염 1명이었다.³² 이번 연구에서는 2명에서 심각한 감염이 발생하여 치료가 중단되었는데, 간농양과 속립 결핵이 각각 1명씩(각 3.2%)이었다. 특히 infliximab 투여 후 발생하는 결핵은 약 56%가 폐외 결핵이며 25%가 속립성 결핵으로 그 심각성이 더 크므로³¹ 결핵의 유병률이 높은 우리나라에서는 환자들에게 미리 결핵 병력 조사, 흉부 방사선 촬영 및 PPD 피부반응 검사 등의 선별 검사를 시행하여 활동 결핵 및 잠복결핵의 유무를 확인하는 것이 필수적이라고 할 수 있다.

이번 연구는 후향 분석임에도 기존의 국내 연구 중 가장 많은 수를 대상으로 하였으며, 기존 연구와 다르게 CDAI를 치료반응의 지표로 사용하였고, 추적기간의 중앙값도 26개월로 기존의 연구보다 길었다. 그러나, 국내 의료보험의 특성상 infliximab 투여 후 유지요법이 제한적이고, 의료 전달 체계가 서구와 다르므로, 전향적으로 많은 수를 대상으로 다기관에서 시행된 서구의 연구 결과와 직접적인 비교는 어렵다.

요약하면 이번 연구를 통해서 한국인 크론병에서도 infliximab의 효과는 서구와 비슷하게 좋은 효과를 나타내고 있다는 것과 누공 병변보다는 불용 장관내 병변이, 그리고 누공성 병변의 경우에는 외부 누공과 이전에 수술 치료를 받은 적이 없는 항문주위누공에서 더 좋은 임상반응을 보인다는 것을 확인하였다.

결론으로 한국인 크론병의 치료에 있어 infliximab은 기존의 치료에 반응이 불량한 불용 장관내 병변 및 누공 병변 모두에 대해 효과적인 치료법이었다.

요약

목적: Infliximab은 서구에서는 크론병 환자의 불용 장관내 병변 및 누공 병변의 치료에 대한 효과가 입증되었으나 한국에서는 일부 소규모 연구가 있을 뿐이다. 이번 연구의 목적은 한국인 크론병 환자들에게 있어서 크론병의 유형에 따른 infliximab의 효과에 대하여 분석하고자 시행되었다.

대상 및 방법: Infliximab이 투여되었던 40명의 불용 장관 내

병변 및 누공 병변 환자를 대상으로 후향 의무기록 분석을 시행하였다. 결과: Infliximab을 사용한 40명의 환자 중 불응 장관내 병변으로 치료했던 환자는 11명(27.5%), 누공을 대상으로 치료한 환자는 14명(35%), 그리고 두 가지에 대해 치료했던 환자는 15명(37.5%)이었다. 완전 반응과 불완전 반응을 포함한 임상 반응은 불응 장관내 병변의 경우 26명 중 25명(96.2%)에서 나타났으며, 각각 완전 반응 19명(73.1%), 불완전 반응 6명(23.1%)이었다. 누공 병변의 경우 29명 중 21명(72.4%)에서 임상 반응이 있었고 각각 완전 반응 12명(41.4%), 불완전 반응 9명(31.0%)으로 불응 장관 내 병변의 경우가 임상 반응이 더 좋았다($p=0.024$). 누공 병변 환자 29명의 32개의 누공(26명에서 1가지 아형, 3명은 2가지 아형을 가짐)을 28개의 외부 누공과 4개의 내부 누공으로 나누어 이에 대한 infliximab의 임상 반응을 비교하였을 때, 외부 누공(완전 반응 46.4%, 불완전 반응 32.2%)이 내부 누공(완전 반응 0%, 불완전 반응 25%)에 비해 좋은 임상 반응을 보이는 경향이 있었다($p=0.064$). 외부 누공의 경우 20개의 항문주위누공(완전 반응 45%, 불완전 반응 40%)과 8개의 장-피부누공(완전 반응 50%, 불완전 반응 12.5%) 사이에 임상 반응의 차이는 없었다($p=0.256$). 수술력이 없었던 6개의 항문주위누공군(완전 반응 83.3%, 불완전 반응 16.7%)이 수술 치료에 실패한 16개의 항문주위누공군(완전 반응 28.6%, 불완전 반응 57.1%)에 비해 좋은 임상 반응을 보였다($p=0.044$). 결론: 한국인 크론병 환자에서 얻어진 infliximab에 대한 임상 반응률은 서구에서의 연구 결과와 비슷하였다. Infliximab의 효과는 누공 병변보다는 불응 장관내 병변에서 더 좋으며 누공의 아형에 따른 반응률에 차이가 있으므로 infliximab은 이러한 점을 고려하여 사용해야 할 것으로 생각한다.

색인단어: 염증성 장질환, 크론병, Infliximab

참고문헌

- Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-549.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-362.
- Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678.
- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000545.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, 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;337:1029-1035.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-1610.
- Choi KD, Song HJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Efficacy and safety of treatment with infliximab in Crohn's disease-the experience of single center in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:48-55.
- Lee KM, Kim JS, Shin DH, et al. Effect of infliximab in the treatment of refractory inflammatory bowel disease with complication. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:259-266.
- Park SH, Jeen YT, Chun HR, et al. A case of refractory pediatric Crohn's disease with a successful treatment by infliximab therapy. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:297-301.
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:722-729.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
- Orlando A, Colombo E, Kohn A, et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis* 2005;37:577-583.
- Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:445-449.
- Miehsler W, Reinisch W, Kazemi-Shirazi L, et al. Infliximab: lack of efficacy on perforating complications in Crohn's

- disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:36-40.
18. Kim JY, Yang SK, Byeon JS, et al. The incidence and natural history of perianal fistulas in Korean patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2006;4:22-31.
 19. Kim HD, Kim CG, Kim JW, et al. Clinical features and therapeutic responses of perianal lesions in Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:128-133.
 20. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145-1151.
 21. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906-918.
 22. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:98-103.
 23. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:577-583.
 24. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508-1530.
 25. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:425-431.
 26. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707-713.
 27. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
 28. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-1324.
 29. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
 30. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-379.
 31. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-769.
 32. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.