

생물학적 반응조절물질

윤 회 수* · 최 용 성 · 이 은 혜 | 경희대학교병원 소아청소년과

Biologic response modifiers

Hoi Soo Yoon, MD* · Yong Sung Choi, MD · Eun Hye Lee, MD

Department of Pediatrics, Kyung Hee University Medical Center, Seoul, Korea

*Corresponding author: Hoi Soo Yoon, E-mail: snoopy@hanmail.net

Received January 16, 2013 · Accepted January 30, 2013

Biotherapy, often called biological therapy or immunotherapy, aims at supporting and helping in the treatment of human disease without chemical drugs and invasive therapies, by restoring the natural immune system. It is also used to reduce certain side effects that may be caused by some treatments against cancer, autoimmune diseases, or other diseases. Biotherapy employs substances called biological response modifiers (BRMs). The term BRM is often used synonymously with the terms immunomodulator and immunostimulant. BRMs are agents that modify the host's response to pathogens with resultant beneficial prophylactic or therapeutic effects. The use of BRMs had rapidly expanded since the introduction of the first diagnostic antibodies. They are now employed in oncology, autoimmune diseases, inflammatory diseases, and transplantation medicine. BRMs used in biological therapy include interferones, interleukins, colony-stimulating factors, monoclonal antibodies, differentiation agents, tyrosine kinase inhibitor, tumor necrosis factor, vaccines, and nonspecific immunomodulating agents. BRMs are widely accepted in the treatment of certain types of cancer and rheumatoid arthritis, while others are being tested in research studies. This article reviewed the clinical use and side effects of BRMs in cancer and other diseases.

Keywords: Biologic response modifiers; Cancer; Rheumatic diseases

서 론

Biologic response modifier (BRM), 즉 '생물학적 반응 조절물질' 또는 '생물학적 제제'는 때로는 면역치료, 생물요법 또는 생물학적 치료제로 불린다. 1893년 BRM의 아버지로 불리는 William B Coley는 많은 암환자들이 감염을 앓고 난 후에 오히려 암의 상태가 호전되는 것을 관찰하고, 발열이 암환자의 면역체계를 활성화시켜 암세포를 인식하고 파괴하게 된다는 결론을 내렸었다[1]. 그 이후, 공식적으로는

1960년대에 BRM이 처음으로 암 치료에 연구되기 시작했는데, 그 대표적인 예가 bacillus Calmette Guerin (BCG)과 *Corynebacterium parvum*이었다. 이것은 암환자의 면역체계를 자극하는 데 사용되었었지만, 임상실험 결과는 그렇게 만족스럽지는 못했다. 1970년대 후반부터 인터페론(interferon, INF), 인터루킨(interleukin, IL), 그리고 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 등을 포함한 몇 가지 면역조절제들이 암 치료에 사용되기 시작했고, 1980년대에는 항암치료의 부작용을 경감시키기 위한 조절성장인자



(colony-stimulating factor, CSF)가 사용되었다[2]. 1990년대에는 암세포와 관련된 다양한 항원들이 규명되면서 그 항원을 표현하고 인식하는 원리구조에 대한 분자 수준에서의 깊이 있는 이해가 이루어졌고, 그 결과로 암세포에 대항하는 다양한 단일클론항체(monoclonal antibody)가 개발되었다[3,4]. 우리나라에서도 분자생물학의 발전으로 고도로 정제된 제제들을 연구 및 치료에 이용 가능하게 됨에 따라 현재는 BRM이 새로운 암의 제4치료법으로 확립되었으며, 더 나아가 암 이외의 여러 면역질환들의 치료에도 널리 사용되고 있다[5-8]. 이에, BRM이 가장 널리 쓰이고 있는 암과 류마티스 질환에서의 생물학적 제제와 그 사용 현황에 대해 간단히 소개하고자 한다.

암 치료에서의 Biologic Response Modifier

BRM은 신체의 면역방어체계를 암 사이의 상호작용을 변화시키고, 질병과 싸워 이길 수 있도록 신체의 능력을 회복하게 해준다. BRM은 크게 다음과 같은 작용으로 암치료를 사용하게 된다. 첫째, 암세포의 성장을 억제, 저해하고 조절한다. 둘째, 암세포를 잘 식별하여 면역 체계를 통해 암세포가 쉽게 파괴될 수 있도록 한다. 셋째, T세포, NK세포, 대식세포와 같은 면역체계의 살상력을 촉진시킨다. 넷째, 암으로 발전할 세포가 암세포로 변화하는 과정을 막거나 되돌린다. 다섯째, 항암제나 방사선치료로 파괴되거나 손상을 입은 정상 세포를 복구하거나 새로운 세포로 치환해주는 신체 능력을 향상시킨다. 마지막으로 암이 전이되는 것을 예방한다.

BRM의 작용기전은 대략 다음과 같은 세 가지 범주로 나누어 볼 수 있다[9]. 첫째, 직접 작용으로 BRM이 암세포에 직접적인 세포 독작용을 한다. 단일클론항체가 그 예이다. 둘째, 간접 작용으로 BRM이 암세포를 파괴시키는데 용이하도록 면역체계를 회복, 증가시키거나 조절하는 작용을 한다. 인터페론과 인터루킨이 그 예이다. 그 외에는 세포의 분화를 촉진시켜 몸의 손상 받은 세포를 복구하도록 돕는 역할을 하고(조혈성장인자), 암세포의 분화를 용이하게 하여 정상세포로 전환시키며(레티노산), 암의 전이를 예방한다(혈관신생억제제).

암치료에 있어서 각각의 BRM의 종류와 임상적인 적용 및 부작용에 대해 알아보도록 하겠다.

1. 인터페론

인터페론은 바이러스나 여러 가지 싸이토카인(IL-1, IL-2, TNF- α)과 같은 다양한 자극에 반응하여 면역세포에서 합성되는 작은 단백질이다. 이것은 바이러스의 복제를 억제하고, T세포의 면역반응을 증진시키는 역할을 한다. 인터페론은 INF- α , INF- β , INF- γ 의 세 종류가 있고, INF- α 는 바이러스에 감염된 백혈구에서, INF- β 는 바이러스에 감염된 섬유아세포나 상피세포, 그리고 INF- γ 는 활성화된 T세포에서 만들어 진다[9-11]. INF- α 가 항암치료에 가장 많이 사용되고 있으며, 유전자재조합형, pegylated형 등으로 사용 가능하며, pegylated INF- α 의 가장 큰 장점은 반감기가 길다는 것이다. 질병상태에 따라 다양한 용량으로 사용되는데, 대부분 피하나 정맥주사로 투여되고 비강 내 점적이나 경구투여에 대한 보고도 있다[12].

1) 임상적인 적용

INF- α -2a (Roferone-A)는 모양세포성백혈병(hairy cell leukemia), 에이즈 관련 카포시육종(AIDS-related kaposi's sarcoma), 만성 골수구성 백혈병에서, INF- α -2b (Interon-A)는 모양세포성백혈병 또는 악성 흑색종에서 주로 사용되며 약 75-90%의 높은 치료반응을 보인다.

2) 부작용

가장 흔한 부작용은 감기 유사 증상으로 열감, 피로, 두통, 근육통, 경련, 어지러움 이외에도 머리털 가늘어짐, 우울증 등이 있다. 주사부위의 통증, 발적 및 경결도 종종 발생한다. 대부분 처음 투여받는 환자들에게 발생하며, 치료가 지속되면서 그 강도와 빈도가 모두 감소하게 된다. 소수의 환자에서는 호중구감소증 같은 면역억제 현상이 일어나기도 하지만, 투여를 중단하게 되면 1-3일 만에 다시 회복된다.

2. 인터루킨

인터루킨은 림프구에 의해 신체에서 생성되는 싸이토카인으로 표적세포에 있는 세포표면 수용체를 통해 이들 작용이 전달된다. 인터루킨은 그것이 발견된 순서대로 IL-1부터

IL-23으로 번호가 붙여졌다. 이 중에 IL-2가 항암 치료에 가장 널리 이용된다. IL-2는 암세포를 파괴시킬 수 있는 림프구와 NK세포와 같은 많은 면역세포의 성장과 활동을 증가시키는 역할을 한다. 사용 가능한 유전자 재조합형 IL-2는 반감기가 짧아서 지속적으로 정맥 주입하거나, 여러 번 간헐적으로 주사해야 한다[11].

1) 임상적인 적용

IL-2는 유전자 재조합형으로 사용되며, 전이성 신장암과 전이성 흑색종에서의 사용이 미국 식품의약국의 승인을 받았다. 이외에도 급성 골수구성 백혈병과 조혈모세포 이식 등에서도 사용이 시도되고 있으며 소아에서는 신경모세포종 등에서 사용되고 있다[10,13]. IL-3는 조혈모세포들이 골수 전구성 세포로 분화될 수 있도록 한다.

2) 부작용

홍분, 불면증, 정신적 혼란 또는 우울증과 같은 기분상태의 변화를 야기시키며, 발열, 감기 유사 증상 및, 오심, 구토, 설사와 같은 소화기계 증상과 혈소판감소증 등의 부작용이 나타날 수 있다.

3. 조혈성장인자

조혈성장인자는 조혈모세포의 분화, 성숙, 조절, 활성화를 매개한다. 조혈성장인자에 의한 면역체계의 자극은 항암치료를 받는 환자들에게 많은 이득이 있다. 대부분의 항암제들이 신체의 백혈구, 적혈구, 혈소판을 생성하는 능력을 떨어뜨려, 항암제를 받는 환자들은 감염과 빈혈, 쉽게 출혈 될 수 있는 위험에 처해 있기 때문이다. 이러한 인자의 사용으로 의사들은 감염의 위험성이나 수혈의 필요성 증가 없이도 항암제의 용량을 원하는 만큼 늘려 사용할 수 있게 되었다.

1) 임상적인 적용

Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF, filgrastim)와 granulocyte macrophage colonystimulating factors (GM-CSF, sargramostim)는 백혈구 수치를 올리는 작용을 하여, 항암치료를 받은 환자에서 감염의 위험성을 감소시켜 준다. Erythropoietin (Epoetin)은 적혈구 수를 증가시켜, 항암치료를 받은 환자에서 적혈구 수혈을 감소시킨다. 그러나, 실제적으로 암환자에서보다는 만성신장질환 환자에서

더 많이 사용되고 있다[14]. Thrombopoietin (TPO)은 혈소판 수치를 증가시키는 역할을 하며, 처음 개발된 제제는 중화항체가 생겨 현재는 새로운 rhuTPO가 개발되었다[15,16].

2) 부작용

G-CSF 또는 GM-CSF는 미열이나 허약감, 오한, 두통, 오심, 설사, 근육이나 골통을 일으킬 수 있다.

4. 단일클론항체

암세포는 그 표면에 다양한 항원을 표현하는데, 그것이 단일클론항체의 치료 목표가 된다. 단일클론항체는 보체에 종속적인 세포독성과 항체에 종속적인 세포매개 세포독성을 통해 암세포를 파괴시키고 면역작용을 강화하는 역할을 한다. 이 항체는 암세포 표면의 특정 항원과 작용하여 세포독성 분자물질에 부착하여 암세포를 죽이며, vascular endothelial growth factor (VEGF)와 같은 암세포가 클 수 있는 성장 인자의 작용을 막는 역할도 한다. 또, 방사성 물질과 함께 활용되어 그 물질이 암세포를 표적으로 암세포 내로 잘 전달될 수 있도록 도와준다. 미국 식품의약국에서 승인을 받은 약제로는 rituximab, alemtuzumab, gemtuzumab, bevacizumab 등이 있다[9].

1) 임상적인 적용

B세포 림프종, 전이성 유방암, 대장암 및 비소세포폐암 등에서 단일클론항체가 가장 널리 사용되고 있으며, 기타 림프종, 백혈병, 흑색종, 뇌종양 등 다양한 암종에서 임상시험이 진행되고 있다.

5. 분화물질

암세포는 분화를 하지 않는 특징을 가지고 있다. 이러한 특징을 이용하여 비타민 D나 그 유사체, 레티노이드 등을 포함한 많은 분화물질(differentiating agents)들이 암세포의 분화를 촉진시키는 약제로 사용된다. Tretinoin의 사용으로 급성전골수구성백혈병(acute promyelocytic leukemia)이 관해유도가 되는 것은 좋은 예이다. 이 밖에도 피부 T 세포림프종과 백반증에서 분화물질이 사용되고 있다.

1) 부작용

피부건조증, 구순염, 간염, 골통, 고지혈증, retinoic acid syndrome 등이 올 수 있다.



6. Tyrosine kinase inhibitor

Tyrosin kinase는 세포 외 리간드나 세포질로부터 핵으로 중요한 정보를 운반하는 신호전달도입통로(signal transduction pathway)의 중요한 요소이다. Epidermal growth factor receptor가 tyrosin kinase의 군에 속하는데, 이것이 비정상적으로 활성화 되면서 사람에게 많은 암 종이 유발되었다. 따라서, tyrosine kinase inhibitor가 효과적인 항암작용을 하게 되는데, 현재 미국 식품의약국에서 승인을 받은 경구로 복용할 수 있는 6가지의 tyrosine kinase inhibitor (imatinib, gefitinib, erlotinib, dasatinib, nilotinib, lapatinib)가 있다. Imatinib은 만성 골수구성 백혈병의 만성기와 급성기에, gefitinib은 진행된 비소세포암 등에서 사용되고 있다.

7. 종양괴사인자

종양괴사인자는 내독소에 의해 활성화된 대식세포에서 분비된다. 이것은 세포막에 부착하여 세포 독성을 일으키므로, 여러 가지 암세포의 파괴에 직접적인 역할을 하게 된다. 그러나, 용량에 따른 부작용(저혈압, 간독성) 등은 임상실험을 통해 좀 더 연구 되어야 하며, 부작용을 줄이며 효과를 극대화 할 수 있도록 암의 특정 부위에 직접 주입하는 방법이 흑색종이나 육종 등에서 시도되고 있다[17].

8. 암백신

암백신은 암치료의 새로운 유형으로 아직은 연구가 초기 단계에 있다. 암백신은 암을 조기 예방하기 위한 예방백신과 이미 존재하는 암을 치료하고자 하는 치료백신으로 나누어 볼 수 있다. 예방백신은 암을 유발하는 감염 인자를 목표로 하여 만들어 지며, 현재 human papillomavirus (HPV) 백신이 널리 쓰이고 있는데, 이것은 자궁경부암의 약 70% 원인이 되는 HPV type 16, 18을 예방할 수 있다. 이 백신은 10세 이상의 여아에서 권장되며 예방 효과는 86%에서 100%에 달한다. 현재 연구자들은 자궁경부와 간에 대한 예방백신을 지속해서 연구 중이다. 치료백신은 종양과 관련된 항원에 대항하는 활성화된 세포매개 면역반응을 토대로 만들어진 것으로, 이 백신은 이미 존재하는 종양의 성장과 제

발, 이전 치료에 내성이 있는 암세포에 효과적으로 작용한다. 이러한 치료백신은 림프종, 백혈병, 뇌종양, 유방암 등 많은 영역에서 연구가 진행되고 있다.

9. 비특이적 면역제어약제

비특이적 면역제어약제(nonspecific immunomodulating agents)는 면역글로블린이나 싸이토카인의 생산을 증가시켜 간접적으로 면역체계를 강화시키는 역할을 한다. 암 치료에 사용되는 대표적인 비특이적 면역제어약제는 BCG와 levamisole이다. BCG는 잘 알려진 결핵백신으로 현재는 표재성 방광암의 수술 후 치료로 사용되고 있는데, 이것은 염증작용을 자극하여 방광암이 치료되도록 하는 효과를 보인다. Levamisole은 진행된 대장암에서 수술 후 fluorouracil과 함께 사용된다.

10. 혈관신생억제제

암세포가 성장하고 전이하는 데는 새로운 혈관의 성장이 필요하다. 따라서, 혈관신생을 억제하는 인자(anti-angiogenic inhibitor)가 암 치료에 효과가 있을 것 이라는 가설 하에 vascular endothelial growth factor (VEGF) 억제제들이 개발되었고, thalidomide, lenalidomide 등이 전이성 대장암, 전이성신세포암, 뇌종양 등에서 선별적으로 사용되고 있다[18,19].

암 이외의 질환에서 사용되는 Biologic Response Modifier

암 이외의 질환에서도 최근 BRM의 사용이 확장되고 있다. 대표적인 질환은 류마티스 관절염으로, 1980년대까지 물리치료와 항염제, 항류마티스 약물을 조합하여 썼던 반면, 1990년대 후반부터는 류마티스 관절염의 병인에 대한 연구가 이루어지면서 이런 병인에 관여하는 표적 물질을 직접 차단하는 BRM에 대한 연구와 임상시험이 폭발적으로 증가하게 되었다. TNF- α 차단제를 위시하여 B세포 차단제, 이차신호 차단제, IL-1/IL-6 차단제 등 다양한 약제들이 개발되어 류마티스 관절염의 치료성정과 장기 예후를 개선시키는데

큰 도움을 주었으며, 발달된 유전자 재조합기술과 분자병리학적 연구에 힘입어 다수의 표적 후보물질들이 상용화 가능성을 시험 받고 있다[7,8].

1. 류마티스 관절염에서의 biologic response modifier 종류와 사용현황

류마티스 관절염에서 주로 사용되는 BRM은 TNF- α 차단제, IL-1, IL-6, IL-7 억제제 및 T세포 이차신호 억제제 등이 있다. 그 중 TNF- α 차단제는 단핵구 및 대식세포에서 분비하는 TNF- α 의 발현이 류마티스 질환의 통증 유발에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀져 생물학적 제제의 치료 표적으로 가장 먼저 개발되었고, 가장 많이 사용되고 있다. 현재까지 3종류의 TNF- α 차단제가 시판되어 사용 중이다. Infliximab은 가장 먼저 개발된 TNF- α 차단제로 활동성 류마티스 관절염과 강직성 척추염 환자에게 사용되어 좋은 효과를 나타내고 있다. Etanercept는 1998년 미국 식품의약국 승인 후 2004년부터, Adalimumab은 2007년부터 우리나라에서 사용되고 있다. IL-1억제제(Anakinara)는 활막염의 악화와 관절 파괴의 진행에 IL-1이 중요한 역할을 하는 것이 밝혀지면서 연구된 약제로 TNF- α 차단제보다는 효과가 적어, TNF- α 차단제 치료가 실패한 경우 고려해 볼 수 있다.

2. 그 외의 질환에서의 biologic response modifier

1989년 인터페론이 만성C형간염 치료에 처음으로 사용되기 시작하면서 치료성적이 매우 높아졌다. 인터페론과 ribavirin 병합요법이 제시되면서 치료 성공률은 40%로 높아졌고, peglyated INF가 제조되면서 현재 병합요법의 치료 성공률은 평균 55%에 달하게 되어, 만성C형간염의 표준치료로 자리잡았다[19]. 그 외에도 건선성관절염이나 건선 등에 BRM의 효과를 보고한 논문들이 발표되었다[20-24]. 건선과 관련된 안구염증 질환에서는 adalimumab, infliximab 그리고 etanercept와 같은 항TNF- α 제제를 메토크렉세이트와 함께 사용하여 효과를 본 예를 보고하고 있다[25]. 그 외에도 일차성 폐고혈압 환자의 치료로 human vasoactive intestinal peptide- α 의 효용성에 대한 보고도 있다[26].

결론

최근 20여 년간 암과 여러 가지 면역질환의 병리기전에 대한 이해의 증가와 면역학적, 분자생물학적 기술의 발전으로 특정 병인의 기전에 근거를 둔 생물학적 제제, 즉 BRM이 이 질환들의 치료에 도입이 되었고 일부에서 우수한 효과를 보이고 있다. 이에, 본 약물요법에서는 이러한 BRM의 다양한 종류와 임상적 적용에 대해 기술하였다. 그러나, 대부분의 약제들이 탁월한 효과에도 불구하고 비싼 가격과 다양한 부작용 등의 제한점이 있어, 이 약제들에 대한 비용-효과 분석과 부작용에 대한 연구가 많이 이루어져야 할 것으로 생각된다. 향후 병인에 대한 깊은 이해와 생물학 공법의 발달로 다양한 BRM의 개발 및 이를 이용한 표적치료가 더욱 발전하길 기대해 본다.

핵심용어: 생물학적 반응조절물질; 암; 류마티스 질환

REFERENCES

- Mihich E. Historical overview of biologic response modifiers. *Cancer Invest* 2000;18:456-466.
- Oettgen HF, Old LJ. The history of cancer immunotherapy. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Biologic therapy of cancer*. Philadelphia: Lippincott; 1991. p. 81-101.
- Krauss J, Arndt M, Pfreundschuh M. Application of recombinant antibodies in cancer patients. In: Welschof M, Krauss J, editors. *Recombinant antibodies for cancer therapy: methods and protocols*. Totowa: Humana Press; 2003. p. 27-53.
- Kuroki M, Ueno A, Matsumoto H, Abe H, Li T, Imakiire T, Yamauchi Y, Uno K, Shirota K, Shibaguchi H, Kuroki M. Significance of tumor-associated antigens in the diagnosis and therapy of cancer: an overview. *Anticancer Res* 2002;22:4255-4264.
- Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43 Suppl 3:iii17-iii23.
- Osterman MT, Lichtenstein GR. Current and future anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:195-207.
- Park SH, Kim SK, Choe JY. Biologic agent for rheumatoid arthritis. *Hanyang Med Rev* 2012;32:68-76.
- Hong MJ, Yoo WH. Biologic agents in rheumatic diseases. *Korean J Med* 2012;82:549-561.



9. Bisht M, Bist SS, Dhasmana DC. Biological response modifiers: current use and future prospects in cancer therapy. *Indian J Cancer* 2010;47:443-451.
10. Murthy TE, Janaki KS, Nagarjuna S, Sangeetha P, Sindhura S. Biological response modifiers. *Int J Pharm Tech Res* 2010;2: 2152-2160.
11. Kuroki M, Miyamoto S, Morisaki T, Yotsumoto F, Shirasu N, Taniguchi Y, Soma G. Biological response modifiers used in cancer biotherapy. *Anticancer Res* 2012;32:2229-2233.
12. Tompkins WA. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:817-828.
13. Hank JA, Gan J, Ryu H, Ostendorf A, Stauder MC, Sternberg A, Albertini M, Lo KM, Gillies SD, Eickhoff J, Sondel PM. Immunogenicity of the hu14.18-IL2 immunocytokine molecule in adults with melanoma and children with neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:5923-5930.
14. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-2084.
15. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 2006;355:2071-2084.
16. Serebruany VL, Eisert C, Sabaeva E, Makarov L. Eltrombopag (Promacta), a thrombopoietin receptor agonist for the treatment of thrombocytopenia: current and future considerations. *Am J Ther* 2010;17:68-74.
17. Grunhagen DJ, de Wilt JH, ten Hagen TL, Eggermont AM. Technology insight: utility of TNF-alpha-based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:94-103.
18. Rini BI. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. *Clin Cancer Res* 2007;13:1098-1106.
19. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
20. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-1236.
21. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1150-1157.
22. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
23. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-2272.
24. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-3289.
25. Huynh N, Cervantes-Castaneda RA, Bhat P, Gallagher MJ, Foster CS. Biologic response modifier therapy for psoriatic ocular inflammatory disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16: 89-93.
26. Rubinstein I. Human VIP-alpha: an emerging biologic response modifier to treat primary pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:565-569.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 그 중요성이 부각되고 있는 생물학제제 즉 biologic response modifier (BRM)의 종류 및 적용 질환에 대해 알기 쉽게 기술하고 있다. BRM은 독자들에게 아직 생소한 용어 일 수 있겠으나, 현재 암 치료 및 류마티스 질환, 간염 등의 많은 분야에서 그 효용성이 입증되어 많이 사용되고 있으며, 또한 생물학 공법의 발달로 이전보다 더 활발한 연구가 진행되고 있다. 향후 효과적이고 다양한 BRM의 개발로 지금보다 더 다양한 질환에서의 BRM의 적용을 기대한다.

[정리: 편집위원회]