Korean J Gastroenterol Vol. 61 No. 1, 58-60
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2013.61.1.58
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

RESEARCH UPDATE

불응성 크론병의 관해 및 유지 치료에서 Ustekinumab의 효과

김경옥, 장병익
영남대학교 의과대학 내과학교실

The Efficacy of Ustekinumab in the Remission Induction and Maintenance of Refractory Crohn's Disease

Kyeong Ok Kim and Byung Ik Jang
Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Article: Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease **(N Engl J Med 2012;367:1519-1528)**

요약: 항 tumor necrosis factor (TNF) 항체가 출현하면서 크론병의 치료는 눈에 띄게 발전하였지만 여전히 상당수의 환자들은 반응을 보이지 않거나 반응이 있었던 환자에서도 반응이 소실되면서 용량의 증량이나 다른 약제로의 변경이 필요하게 된다. 이러한 배경으로 최근에 여러 생물학 제제들이 시도되고 있는데, interleukin (IL)-12와 IL-23에 대한 단일 클론 항체인 ustekinumab도 이러한 제제들 중 하나이다. 이 연구는 항 TNF 제제에 반응을 보이지 않는 중등증 이상의 크론병 환자를 대상으로 ustekinumab의 효과를 보고자 한 것으로, 526명의 환자를 무작위 배정하여 체중 1 kg당 1, 3, 6 mg을 정주하여 위약군과 효과를 비교하였다. 1차 평가 변수인 6주째 임상반응을 관찰한 결과 각각의 용량에 대해 36.6%, 34.1%, 39.7%로 23.1%의 반응률을 보인 위약군에 비해 높은 반응률을 보였지만 6 mg/kg군 외에는 통계적 유의성은 보이지 못하였다. 6 mg 치료군의 경우 환자의 기본 특성이나 기저 질병 특성에 따라 환자군을 분류하여 분석하였을 때에도 일관적으로 효과를 보이고 있었다. 뿐만 아니라 매 방문마다 크론병 활동 지수(Crohn's disease activity index, CDAI)가 70점 이상 감소하는 환자의 비율과 CDAI 감소 정도가 6 mg 치료군에서 위약이나 다른 용량군에서 비해 높았다. 하지만 6 mg 치료군에서도 6주째 임상 관해율은 위약군과 유의한 차이를 보이지 못하였고, 치료 6주, 22주째 점막 호전은 치료군에서 19.7%에서 관찰되었으며 위약군에서도 11.1%로 나타났다(p=1.00). 모든 환자는 8주째 피하 주입으로 바꾸어 유지 치료를 시행받았는데, 관해 유지면에서는 치료 22주째 관해 유지율이 41.7%로 위약군의 27.4%보다 유의하게 높았으며, 반응률 역시 69.4%로 위약군보다 높은 것으로 나타났다. 특히 6주째 관해를 보인 환자 중 78.6%에서 관해 상태가 유지되고 있었으며, CDAI와 CRP도 감소된 상태가 유지되었다. 약제 관련 부작용으로는 6명의 환자가 관해 유도 중, 4명의 환자에서 유지 치료 중 심각한 감염이 보고되었으며, 1 mg을 사용한 1명의 환자에서 기저 세포암이 발생하였다. 결론으로 이 연구는 항 TNF 제제에 효과를 보이지 않는 중등증 이상의 크론병에서 ustekinumab이 위약군과 비교하여 반응률을 향상시키며, 관해 유도 치료에 반응을 보인 환자의 유지 치료에서 유의한 효과를 보일 수 있음을 보여 주고 있다.

해설: 항 TNF 제제가 도입된 이후 크론병의 치료는 과거 증상 관해에서 질병의 경과 변화를 목표로 하게 되고 완치를 기대할 수 있게 되었지만, 여전히 상당수의 환자에서는 항 TNF 제제에 반응을 보이지 않는다. 또한 반응이 있더라도 약

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 장병익, 705-717, 대구시 남구 현충로 170, 영남대학교 의과대학 내과학교실
Correspondence to: Byung Ik Jang, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyunchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea.
Tel: +82-53-620-3831, Fax: +82-53-654-8386, E-mail: jbi@med.yu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

제 부작용 등으로 중단할 수 밖에 없는 일부의 경우들이 있고, 이러한 환자에서 더 이상의 항 TNF 제제의 효과는 한계가 있다.[1-3]

최근 크론병 환자에서 IL-23R에 대한 유전 감수성이 증가되어 있다고 보고되고, IL-23, IL-21, IL-17 및 Th17 세포 등의 역할이 밝혀지면서 관심이 모아지고 있다.[4] IL-12를 통한 Th1 면역 반응이 장관의 염증발생에 중요한 역할을 하며,[5,6] IL-23은 IL-12와 마찬가지로 항원전달세포로부터 분비되고 IL-12p40 단클론 항체에 의해 억제되고, 여러 동물질환 모델에서 자가 면역성 염증반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. ABT-874와 ustekinumab이 그 대표적 약제로, 이 중 ustekinumab은 완전 인간화 IgG 단클론 항체로 IL-12, IL-23의 생물학 활성도를 공통의 P40 단위체를 통해 차단하게 되며, 쥐 장염 모델에서 효과가 증명되었다.[7-11]

중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 ustekinimab의 효과를 평가하기 위해 2상 이중 맹검 위약 대조군 교차연구가 시행되었는데, 결과에서 항 TNF 제제에 노출되지 않은 환자와 항 TNF 제제에 실패한 환자가 모두 대상 환자로 포함되어 피하 주입과 정맥 주입군으로 나누어 효과를 비교한 결과, 위약군에 비해 확실히 월등하다고 할 수는 없지만 치료에 이점이 있다는 것을 알 수 있었다. 또한 하위그룹 분석을 시행하였을 때 항 TNF 제제에 실패한 환자에서 항 TNF 치료를 하지 않았던 환자보다 훨씬 더 우수한 반응을 보인다고 보고하였다.[12] 또 피하 주입군과 정맥주입군을 비교하였을 때 8주째 반응에서는 큰 차이가 없었지만, 정맥 주입군에서 일관적으로 위약 효과가 적은 것으로 보아 피하 주입군보다는 정맥주입군이 치료로 인한 효과가 더 크다 할 수 있겠다. 주입 방법에 따른 효과 차이의 이유는 정확히 알 수 없겠지만 이러한 근거로 이 연구에서도 관해 유도를 위해 정맥 주입법을 선택한 것으로 생각이 된다. 반면 일반적으로 유지 치료에서 감량이 필요하고 정맥 주입법에 비해 편리하기 때문에 관해 유지는 피하 주입법을 선택하였다.

아직 ustekinumab은 중등도 이상의 건선 치료에서만 승인되고 있지만 이 연구는 이전 연구와 마찬가지로 중등도 이상 크론병 환자에서 ustekinumab의 효과를 보여준 연구로, 특히 기존의 항 TNF 제제에 대한 반응을 기대할 수 없는 크론병 환자에서 또 다른 대체 약제로 고려해 볼 수 있는 근거가 될 수 있다 하겠다.

연구 결과에 의하면 체중 1 kg 당 6 mg의 ustekinumab은 위약군과 비교했을 때 임상 반응률은 39.7%로 높았지만, 임상 관해 면에서는 유의한 효과를 보이지 못했다. 이것은 대상 환자들의 기저 CDAI가 높고, 유병기간이 길며, 이전에 항 TNF 제제 치료 실패 병력을 가지고 있어 상당수의 위약군 환자가 정의상 CDAI 180점 이상 감소하였을 때 관해군으로 분류되었을 가능성이 있다. 점막 호전은 위약군과 비교하여 유의한 차이는 보이지 않았는데, 적은 환자수로 인한 한계 때문일 것이다. 흥미로운 것은 관해 유도에서 반응을 보인 환자의 경우 90 mg으로 유지 치료를 할 경우 22주째 위약군에 비해 유의하게 높은 비율의 환자에서 임상 반응이 유지되었다. 하지만 관해 유도에서 반응을 보이지 못한 환자의 경우에는 유지 치료가 큰 이득은 없는 것으로 나타났다.

안전성 면에서는 ustekinumab 치료군에서 1예의 기저 세포암이 보고되었으나, 건선 환자를 대상으로 시행된 무작위 연구에서는 ustekinumab이 악성 종양의 위험을 증가시키지 않는다고 보고하였다.[13,14] 그 외 약제 관련 사망이나 심각한 기회감염, 결핵 혹은 심혈관 관련 부작용은 보고되지 않았다. 이전 연구에서도 일반적으로 안전한 것으로 보고되었으며 소화기 증상이 가장 흔한 부작용이었다.[12] 항체 형성에 있어서도 이전의 연구에서는 항체 형성에 양성을 보인 환자가 관찰되지 않았으며, 이 연구에서는 전체 427명의 환자 중 3명에서 양성으로 나타났다.[12] 그러나 비교적 드문 부작용이라 할지라도 좀 더 대규모 환자를 대상으로 한 장기간의 연구가 필요할 것이며, 유지 치료에 대한 효과를 평가하기 위한 추가적인 연구도 필요하겠다.

결론으로 항 TNF 제제에 반응이 없는 크론병 환자에서 관해 유도 치료로서의 ustekinumab은 관해 면에서는 한계가 있겠지만 임상 반응을 얻는 데 도움이 되는 것으로 보이며, 임상 반응을 보인 환자에서의 유지 치료는 반응 혹은 관해율 향상에 유의하게 도움이 될 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007;132:52-65.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med 2007;357:228-238.
3. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al.; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med 2007;357:239-250.
4. 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;52:575-583.
5. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. Gastroenterology 1997;112:1169-1178.
6. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of

patients with Crohn's disease. Am J Pathol 1997;150:823-832.
7. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. MAbs 2011;3:535-545.
8. Becker C, Dornhoff H, Neufert C, et al. Cutting edge: IL-23 cross-regulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. J Immunol 2006;177:2760-2764.
9. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al.; Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. N Engl J Med 2004;351:2069-2079.
10. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stüber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. J Exp Med 1995;182:1281-1290.
11. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. J Clin Invest 2006;116:1310-1316.
12. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al.; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterology 2008;135:1130-1141.
13. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al.; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665-1674.
14. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al.; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675-1684.