

염증성 장질환의 최신지견

장 병 익

영남대학교 의과대학 내과학교실

Clinical Update: Inflammatory Bowel Disease

Byung Ik Jang

*Department of Internal Medicine, Yeungnam University
College of Medicine, Daegu, Korea*

—Abstract—

Inflammatory bowel disease(IBD) which is well known as Crohn's disease and ulcerative colitis is a chronic disorder that repeats improvement and exacerbation. The possible causes of the disease are environmental factors, genetic factors and immune deficiency resulted from bacterial infection. Recently, IL-23 is proved to be a main cytokine which has a central role in Crohn's disease. The diagnosis of IBD is made by clinical manifestation, serologic test, endoscopic finding and histologic finding. The mainstay of remission and maintenance therapy of ulcerative colitis is 5-aminosalicylate(5-ASA). Steroid can be used in severe or refractory case and nowadays, budesonide shows a good effect with minimal side effects. In cases of steroid dependent, we can use the immunomodulators such as azathioprine, cyclosporin and 6-thioguanine. The cytokine associated with inflammation of IBD has been emphasized and the treatment which targets the cytokine such as tumor necrosis factor is tried. Infliximab and adalimumab block tumor necrosis factors- α and they are proved the efficacy by many clinical trial. Leukocytapheresis(LCAP) is tried in ulcerative colitis since 1980 in Japan. When we treat IBD patients, we need to consider all the things such as safety, side effects and economy of the patients. We expect that the development of new biologic agent which is more cost effective and more effect with more convenience.

Key Words: Inflammatory bowel disease, Pathogenesis, Treatment

서 론

크론병과 궤양성 대장염으로 잘 알려져 있는 염증성 장질환은 재발과 호전을 반복하는 만성적으로 위장관에 염증을 일으키는 원인 불명의 질환이다. 과거 염증성 장질환은 서구에 흔한 질병으로 알려져 왔으나 최근 10년간 전 세계적으로 크론병 뿐만 아니라 궤양성 대장염의 발병율은 급격하게 증가한다고 보고하고 있으며, 우리나라에서도 최근의 발병율을 기준으로 전망해 보면 조만간 서구의 발병율과 거의 유사하게 접근할 것으로 예상하고 있다.

현재까지 인정되고 있는 병태생리를 보면 흡연이나 식이와 같은 환경적 요인, 유전적 요인 또는 세균 감염 등이 그 원인으로 제시되고 있으며, 정리해보면 유전학적 소인이 있는 사람이 원인 혹은 유발 인자에 노출되어 장 점막에 염증 및 면역반응이 초래되고 이 반응이 소멸되지 않고 비정상적으로 지속 증폭되어 만성적인 조직 손상을 일으키는 상태로 이해되고 있다. 본고에서는 최근 제시되고 있는 병인에 대한 기술과 치료경향에 대하여 논하고자 한다.

본 론

1. 염증성장질환의 병인

현재까지 명확한 병태생리는 알려져 있지 않지만 가능한 원인들로는 환경적 소인, 세균 감염에 의한 면역조절기능의 결함, 유전적 인자 등이다. 각 인자들은 단독 또는 복합적으로

관여할 수 있다.¹⁾ 잘 알려져 있는 환경적 인자로는 식습관의 서구화, 도시지역 거주, 위생 상태가 좋은 경우 등이며, 흡연을 하는 사람들에게서 많이 발생함이 최근의 연구에서 입증되었다. 이 중 식습관과 질환 발생의 연관성이 있음을 일본의 연구에서도 밝혀졌다.²⁾ 특히 세균 감염과 위생 관련성 면에서 위생 상태가 좋지 않은 경우 염증성 장질환을 예방하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 장내기생충은 Th1-Th2 균형에 장애를 일으킴으로써 과도한 면역 반응을 방지해준다. 기생충은 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13과 같은 Th2 type 항염증 사이토카인을 유도하며 또한 Th1 싸이토카인인 IL-2, IL-12, TNF α , and interferon g(IFN γ)의 생성을 억제한다. 최근의 연구에서는 면역억제에 관여하는 PGE₂, IL-10, TGF- β 와 같은 조절 물질과 싸이토카인을 유도한다는 것이 밝혀졌다. 서구화된 사회에서 염증성 장질환의 유병률이 증가하는 것은 위생상태의 개선으로 기생충의 감염이 감소된 것과 연관이 있을 것으로 생각된다.⁴⁻¹¹⁾

마이코박테리아 감염과 염증성 장질환의 연관성은 2년 전에 NOD2/CARD15의 변이와 관련성 및 항 결핵치료가 크론병의 유지에 효과가 있지만 많은 대규모 연구 결과가 없기에 해석에 주의가 요구되며, 따라서 모든 환자를 대상으로 치료하기에는 문제점이 있음을 언급하였다. 최근의 관점은 Mycobacteria avium subspecies paratuberculosis(MAP) 감염이 크론병 발생에 관여함을 혈액 및 조직을 이용한 연구에서 다시 한 번 입증하고 있다.¹²⁾ 이러한 연구는 크론병에서 MAP에 특이적인 IS900 단백질 발현

이 증가함을 보여 관련성이 있음을 보여주며, 스테로이드를 사용한 경우 IS900 DNA 검출이 낮다.

궤양성 대장염에서 흡연과 관련성에 대한 연구에서는 흡연자에서 비 흡연자에 비해 궤양성 대장염이 적게 발생하고, 흡연을 중단하면 염증이 악화될 수 있다.¹³⁾ 궤양성 대장염은 모든 연령에서 흡연이 예방의 효과를 보이나,²⁾ 크론병은 40대 이후 발병할 경우 흡연과 연관이 있다. 흡연과 수술 후 합병증 연관성을 보면 흡연이 궤양성 대장염의 낭염(pouchitis)의 위험도를 줄일 수 없다.²⁾ 궤양성 대장염이 흡연자에게 적게 발생하고 예방 및 치료의 효과가 있다면 치료제로서 니코틴의 이용이 가능할 것이다. 이에 대한 코크란(Cochrane) 결과는 궤양성대장염의 치료 유도에 효과가 있지만 표준 치료 약제에 비하여 우수함을 입증하지는 못하였고, 니코틴 피부 패취 치료는 부작용이 있기 때문에 제한적으로 사용되어야 한다.¹⁴⁾ 중등도의 활동도를 가진 환자에게 니코틴 관장

을 시행한 연구에서도 효과를 입증하지 못하였다.¹⁵⁾

충수절제술과 궤양성 대장염과 연관성은 예방효과의 유무에 대해 서로 이견을 보이고 있다.¹⁶⁾ 크론병에서 충수절제는 예방 효과가 없고 오히려 질병의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있지만, 10세 이전에 충수절제를 받은 경우에는 연관성이 없다는 연구도 있다.

현재 까지 알려진 관련 유전자로 NOD2/CARD15 변이(-1082G)allele, IL-10 (G14 microsatellite allele)가 있으며¹⁷⁾ 최근 크론과 관련된 유전자로 chromosome 1p31에 위치한 IL23R 유전자가 새로이 밝혀졌는데 이는 전염증성 사이토카인인 IL-23 수용체를 전사 한다. 그동안 염증성 장질환에서는 전염증성 사이토카인인 IL-12가 장염증의 중심적 역할을 한다고 생각하였으나, 최근 보고에 의하면 이 IL-23가 Th-17 경로를 통한 장염증 과정이 크론병에서 중추적 조절 역할을 한다고 밝혀졌다(Fig. 1).^{18, 19)}

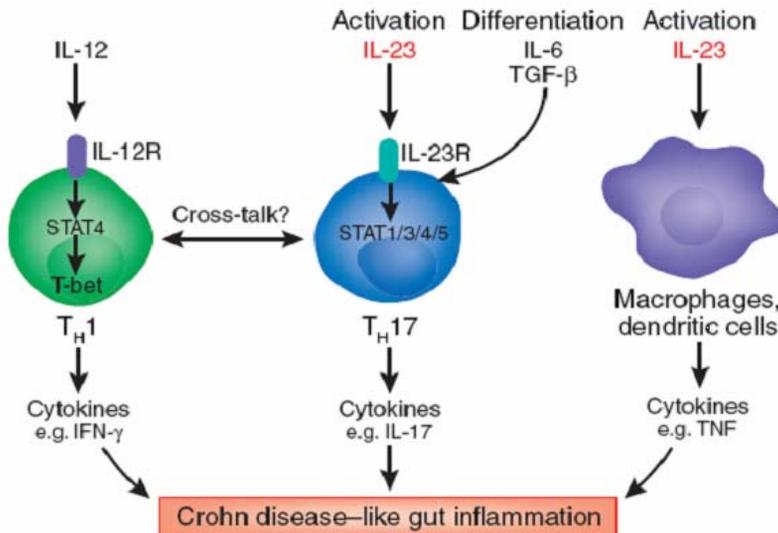


Fig. 1. Shifting paradigms in the pathogenesis of IBD.

2. 염증성 장질환의 진단

만성 염증성 장질환은 임상적 특성, 혈청학적 검사, 내시경, 조직검사 등 여러 가지 검사를 통한 결과의 종합적인 해석에 의하여 진단에 이르게 된다. 본고에서는 주로 소화기 관련 임상외과의 관점에서 연관이 있는 혈청학적 진단법 및 내시경 검사에 대하여 논하고자 한다.

1) 혈청학적 진단

만성 염증성 장질환을 진단하기 위해서는 많은 감염성 장질환들을 감별하여야 하고, 4주 이상 지속되는 복통, 설사 및 혈변 등의 증상이 있어야 한다. 오랜 기간의 복통과 설사는 기능성 위장질환에서도 호소할 수 있으므로 두 질환 간의 감별이 필요하다. 또한 위험인자 및 가족력에 대하여 문진하고 이학적 검사를 실시하여, 의심이 되는 경우 혈액검사와 함께 방사선적 검사 또는 내시경검사를 실시한다. 이러한 일련의 과정을 종합적으로 판단하여 진단을 내릴 수 있다.

대변에서 Calprotectin과 lactoferrin은 염증상태의 호중구에서 유리된다. 궤양성대장염 및 크론병의 염증상태와 서로 잘 일치하는 경향을 보이기 때문에 하복부 증상을 가진 환자의 염증 표지자로서 의미가 있다. 만성적인 복통 및 설사가 주증상일 경우 많은 호중구 표지자 중 polymorphonuclear neutrophil-elastase(PMN-e)와 calprotectin을 이용하면 과민성장증후군과 염증성장질환을 감별할 수 있다. Calprotectin은 궤양성 대장염의 치료 중 재발 및 관해를 평가할 수 있는 비침습적 표지자로서 이용이 가능하다. 측정 방법은 주로 ELISA를 이용하지만 면역 형광 측정법(fluorometric immunoassay)을 이용하면 좋은 결과를 얻을 수 있다.^{20, 21)}

C-reactive protine(CRP)는 임상에서 염증성 장질환의 치료 반응 표지자로서 널리 이용된다. 특히 크론병에서 많이 이용되는데, 크론병 질병 활성 지수(Crohn's disease activity index), 혈중 아밀로이드, IL-6, calprotectin과 상호 연관성이 좋은 표지자이다. 측정 방법은 고민감도 CRP의 측정이 고식적인 측정법보다 염증성장질환의 활동도 측정에 유용하다.²²⁾ 그러나 CRP로 궤양성 대장염과 크론병 감별은 어렵다. CRP의 문제점은 임상적으로 염증이 있는 크론병임에도 소장말단, 회장부를 침범한 경우, 낮은 BMI, 협착을 유발하는 경우 등에서는 낮게 측정되는 경우가 있으므로 해석에 주의가 요구된다.

Perinuclear antineutropilic antibody(pANCA), anti-Saccharomyces cervisiae(ASCA)중 전자는 궤양성 대장염, 후자는 크론병의 진단에 유용한 표지자로서 이용된다. 또한 불확정 대장염의 원인 질환을 감별진단 하는 데 도움을 줄 수 있고, 질환의 임상적 표현형, 임상양상에 따라서 다른 의미를 가지고 유용하게 이용되어진다. 질환이 발현되기 전 이 표지자가 검출될 경우 염증성 장질환을 예견하는 표지자로서 가능성이 있을 수 있다.²³⁾ 이 외에도 pancreatic autoantibody(PAB)는 특히 크론병에 주로 발현되므로 pANCA, ASCA와 같이 이용하면 대장만 침범한 궤양성 대장염 및 크론병 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 그러나 PAB가 궤양성 대장염의 경우에도 발현이 증가하므로 염증성 장질환의 표지자라는 연구도 있다.²⁴⁾

크론병에서 ASCA가 양성인 경우 CARD15의 변이와 상관성이 좋았으며, 이때 합병증이 병발되는 양상을 보인다.²⁵⁾ 궤양성대장염 수술 후 pouchitis 또는 누공의 형성 등 합병증 발

생 예견에도 이용된다.

장내 세균에 대한 항체인 Anti-OmpC IgA (directed against outer membrane porin C or E.coli)와 Anti-I2(directed against Pseudomonas fluorescens)는 크론병의 반수에서 발현되며, 이 경우 오랜 기간 심한 질환을 가지면서 수술을 받는 경우가 많다.²⁶⁾ 이 중 전자는 크론병 가족력이 있으나 크론병이 없는 경우에도 증가하는 경우가 있으므로 면역표지자로서의 역할을 기대할 수 있다. 또 다른 세균 표지자인 CBirl flagellin에 대한 항체의 경우도 합병증이 많은 경우 및 pANCA 양성인 크론병의 경우 많이 검출된다.

최근까지 많은 혈액 검사를 비롯한 진단 검사의 발전에도 불구하고 불확정 대장염이 발견되는데, 이는 임상적으로 심한 장염의 경과를 가지면서 수술을 받게 되고, 스테로이드 치료를 많이 받고, 주로 궤양성대장염 같은 임상 경과를 가진다. 또한 수술 전 pANCA, ASCA, Anti-OmpC, Anti-I2 등 표지자가 양성인 불확정대장염의 경우 수술 후 합병증 발생률이 높다.

2) 내시경

내시경은 만성 염증성 장질환의 진단, 침범 부위 정도, 질병의 활성도, 합병증의 발생 여부를 평가할 수 있는 방법이다. 최근에는 초음파 내시경, 확대내시경, 색소내시경 및 캡슐내시경의 발달로 소장을 포함한 전 장관의 점막 및 조직의 깊은 곳까지를 잘 관찰할 수 있어 진단 및 치료에 많은 정보를 제공하여 주고 있다. 또한 내시경은 암 발생 및 전암 단계를 찾아낼 수 있는 유일한 방법이다. 그러나 내시경을 이용하여 추적을 해도 생명을 연장한다는 명확한 근거는 없으며, 단지 초기에 암이 발견되어 좋

은 예후를 보여 사망위험을 줄여 효과적인 수 있다는 간접적인 근거들이 있다. 또한 30년 이상 관찰한 연구에서는 40년 이상 유병 기간 동안 암의 발생이 많지 않으므로 철저한 추적 관찰을 할 필요가 없다는 결과도 있다.

색소내시경은 색소를 대장 내에 주입한 후 점막의 형태변화를 관찰하는 것으로 주로 메틸렌 블루, 인디고카민 등이 사용 된다. 또한 색소를 주입한 뒤 확대내시경을 이용해 점막주름의 형태를 관찰하면 임상경과 및 이형성증 등의 전암 단계 병변의 진단율을 높일 수 있다.^{27, 28)} 하지만 이러한 방법이 편평 선종의 진단율 및 상행결장의 작은 선종 진단율을 높일 수는 있으나, 전반적인 대장선종의 진단율을 향상시키지 못하므로 임상에서 모든 환자에게 적용하지 않는 것이 좋다는 주장도 있다.

형광내시경은 5-aminolevulinic acid(5-ALA)를 이용하여 이형성증을 진단하기 위하여 사용된다. 한 연구에서 고전적인 내시경을 이용한 조직검사와 비교 평가한 결과 688개의 조직검사에서 단지 2개에서 이형성증이 발견되었으며 형광 음성인 곳이었다.²⁹⁾ 염증성 장질환에서 형광내시경의 역할은 지켜보아야 할 것이다.

캡슐내시경은 소장의 크론병 진단에 enteroclysis에 비해 진단율이 더 좋은 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 이때 자기공명영상(MRI)과 함께 검사하면 캡슐이 점막병변을, MRI가 장 근육 및 장외의 병변을 알아내는 장점이 있다. 가능한 적응증은 불확정 대장염의 진단, 약제에 반응을 하지 않아 수술이 요구되는 경우, 일반적인 검사에 설명이 되지 않는 증상이 있는 경우, 출혈 부위를 찾지 못하는 경우 등으로 제한적으로 사용되어야 하며, 크론병 수술 후 재발 여부를 평가할 경우 캡슐내시경이 대장내시경을

완전히 대체하지는 못한다.

3. 염증성장질환의 치료 동향

(1) Aminosalicylate : 궤양성 대장염의 초기 치료 및 유지요법에 가장 많이 사용되고, 재발 방지에 효과적인 약물이다.³¹⁾ 같은 성분이라도 제형 및 약물의 흡수나 전달이 다르므로 효과가 다르게 나타날 수 있다. 제형에 따른 연구 결과로 대장의 세균에 의하여 분리된 두 개의 prodrug인 올살라진의 경우는 궤양성 대장염의 초기치료 및 유지요법에 좋은 약제로 사용할 수 있다. 또 다른 발살라자이드의 경우도 메살라진보다 효과는 좋고, probiotics 재제와의 혼합 사용 시 단독 치료보다 효과가 좋다. 5-ASA 제제의 투여가 암을 예방할 수 있는가에 대한 대규모 대상자 연구결과는 궤양성 대장염과 연관된 암의 발생을 약 2배 정도 줄일 수 있다는 긍정적 결과이다.³²⁾

(2) Corticosteroid : 스테로이드는 심한 궤양성 대장염이거나, 5-ASA제제의 투여에도 효과가 없는 경우 치료 관해를 목적으로 사용한다.³³⁾ 정맥 투여는 주로 심한 경우, 경구투여는 주로 중등도 이상에서 관해를 목적으로 사용한다. 사용기간은 단기간 사용을 원칙으로 하며 장기간 사용 시 많은 부작용이 발생한다. 최근 전신 부작용은 최소화하고 장염증의 조절에 관여하는 budesonide가 좋은 효과를 보이며 사용된다.^{34, 35)} 투여 경로는 경구, foam, 관장제의 형태로 이용되고 있는데, foam의 경우는 새로운 제형이고, 항문-직장의 궤양성 대장염의 경우 항문 투여 시 11~40 cm까지 약제가 도달하고, 최대 4시간까지 장내에 남아 있어 직장 및 좌측을 침범하는 궤양성 대장염을 효과적으로 치료할 수 있다.³⁵⁾

(3) Immunomodulators : 궤양성대장염에서 면역억제제 치료는 아직까지 명확히 확립되지 않았다. 적응증은 초기 치료보다는 스테로이드에 의존성이 있거나, 5-ASA 제제 치료에 효과가 없거나, 또는 아주 심한 염증성 장질환의 경우 등이다.³⁶⁾

Cyclosporin은 주로 스테로이드 불응성 또는 심한 궤양성 대장염의 치료에서 관해 유도를 위하여 정맥 또는 경구로 사용된다. 사용경로는 정주로, 용량은 2 mg/kg/일이 4 mg/kg/일보다 좋은 효과를 보이지만 적응이 되는 환자에게 제한적으로 사용되어야 한다. 또한 약물 투여 중 범발성 혈관 응고 장애 및 거대세포바이러스(CMV)의 감염에 의한 합병증 및 림프선 종양 등이 발생되므로 면밀한 관찰이 요구된다.³⁷⁾

궤양성 대장염에서는 스테로이드 의존성의 경우 azathioprine(AZA)을 사용할 지 또는 5-ASA 사용은 어떠한 지에 대한 결론이 확립되어 있지 않다. 한 연구에서 AZA 2 mg/kg/일 또는 경구 5-ASA 3.2 g/day를 6개월 투여한 결과 AZA를 사용한 경우 임상 및 내시경에서 호전을 보여주고 있다.³¹⁾ 만일 AZA의 치료에도 반응이 없는 경우에는 6-thioguanine(6-TG)의 투여가 도움이 될 수 있다.

그 밖에 tacrolimus(FK506)는 아주 심한 경우 스테로이드 불응성 또는 의존성이 있는 경우에 사용하고 현재 용량을 결정하는 초기 연구가 진행 중이다.

(4) Biological agents : 현재 염증성 장질환의 염증은 이에 관계하는 염증매개체와 사이토카인의 역할이 강조되고 있다. 따라서 염증 및 면역반응을 전반적으로 억제하는 치료가 두 질환에 공통적으로 사용되고 있으나 이들 약제의

효능은 일부 제한적이며, 일부는 치료에 불응하게 되어 새로운 치료법에 대한 모색이 있었다. 1998년에 들어 염증성장질환의 병인에 중요하게 관여하는 tumor necrotic factor(이하, TNF)를 봉쇄하기 위한 전략으로 이에 대한 이성 단클론항체인 infliximab이 개발되고 FDA에서 공인되면서 생물학적 치료에 새로운 장을 열었다. 3회의 주사로 임상적 호전 뿐만 아니라 점막의 손상을 치유하는 효과가 보고되고, 관해유도 및 관해 유지에도 효과적이었다는 연구 결과가 보고되면서 이약물의 사용이 폭발적으로 증가하고 있고, 현재 국내에서도 심한 상태이면서 누공성 크론병의 경우 보험 적용이 되어 국내에서도 좋은 치료성적이 보고되고 있다.

1. *Infliximab (Remicade™)*

1993년 크론병 환자에서 처음 증례가 처음 보고되었으며, TNF- α 의 작용을 차단하기 위해 길항제로 개발된 infliximab은 TNF- α 에 높은 특이도와 친화도를 가진, 75%는 인간, 25%는 쥐의 서열로 이루어진 단클론 항체로 IgG1 이성접합체이다. Infliximab은 TNF- α 와 결합된 세포막을 가지는 염증세포를 파괴하여 손상된 장점막에서 제거시키는 역할을 하며 세포사멸(apoptosis)이 주된 기전으로 알려져 있다.

2006년 미국소화기학회(DDW)에서는 약 25명의 장협착이 동반된 크론병 환자에서 협착부위에 대한 내시경적 풍선 확장술 후 고식적 치료를 한 군과 내시경적 풍선확장술 후 infliximab을 투여한 군을 비교한 연구결과 후자에서 전자에 비해 2년에 걸친 장기추적에서도 어떤 합병증과 재발의 소견이 없었다고 보고하였다. 직장이 협착된 크론병에서 100 mg을 국소적으로

주입한 결과 소아용 대장 내시경도 통과할 수 없었던 환자에서 국소주사 후 충분한 직장의 확장을 관찰할 수 있었다는 보고도 있었다.³⁸⁾ 미국과 유럽에서 다기관 공동 연구로 진행된 ACCENT I (A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen)에서는 총 573명의 중증 크론병 환자를 대상으로 54주 동안 infliximab을 8주 간격으로 반복 투여하고 단일 요법과 관해 유지 효과를 비교하였고, infliximab의 steroid-sparing 효과 및 점막 치유능을 평가하며 장기 투여시 안정성이 검토되었다. Infliximab 투여군에서 2주째 임상적 반응과 관해는 58%, 27%로 관찰되었고 30주째 임상적 반응은 5 mg/kg을 8주 간격으로 반복 투여한 군과 단일 요법으로 투여한 군에서 각각 51%, 27%였으며 steroid 중지가 가능했던 경우는 37%, 11%로 반복 투여군에서 유의하게 높았다. 또한 infliximab의 반응 소실때까지 기간은 46주, 19주로 역시 반복 투여군에서 우수하였고 설문을 통한 삶의 질 평가에서도 반복 투여로 인해 삶의 질이 향상되었던 것으로 관찰되어 54주간의 연구 결과를 분석하면 8주 간격으로 infliximab 5 mg/kg을 반복 투여하는 경우 크론병 환자의 관해를 유지하는데 가장 효과적인 것으로 판명되었다.³⁹⁾

누공성 크론병의 관해 유도를 위해서는 5 mg/kg의 infliximab을 0, 2, 6주 3회 투여하게 되는데 약의 최대효과는 6주 이전에 나타나는 것으로 알려져 있다.^{39, 40)} 그러나 대부분 infliximab 투여후 12주 정도 경과 후 재발이 관찰되어 유지요법의 필요성이 대두되었다. 누공을 동반한 크론병 환자에서 54주 동안 infliximab의 효과를 검증하기 위해 대규모 다

기관에서 진행된 ACCENT II 연구에서는 8 주간의 반복 투여가 누공성 크론병의 관해 유도 및 유지에 효과적인 것으로 입증되었다.⁴¹⁾

Infliximab은 IgG1 이성 집합체이므로 과거 human antichimeric antibodies(HACA)로 알려진 infliximab에 대한 항체(Antibodies to Infliximab=ATI)가 발견된다. 항체의 발견 빈도는 검사 방법, 검사 시기, 보고자마다 차이가 있으며 약 13% 정도에서 발견되는 것으로 알려지고 있다. ACCENT I 연구에서는 재발시마다 infliximab을 투여했던 군에서는 30%, 8주간격 반복 투여군에서는 10%의 빈도로 항체가 발견되어 반복 투여시 항체 형성이 적은 것으로 알려지고 있다.⁴²⁾ ATI에 관한 최근 발표된 두 연구에 의하면 ATI가 infliximab 투여시 나타나는 부작용인 투여 반응(infusion reaction)과 연관이 있으며 관해 지속 기간도 단축시키는 것으로 보고되고 있으며 항체 형성은 면역 조절 약물을 동시 투여하면 감소하는 것으로 관찰되어 투여전 정맥 hydrocortisone 주사가 ATI 형성을 억제시킬 수 있다고 보고된 바 있다.⁴³⁾

투여 시 가장 문제시 되는 것이 감염이다. Infliximab 투여 환자는 대부분 스테로이드나 면역조절 억제제를 동시에 투여받는 경우가 많아 기회 감염, 패혈증에 대한 위험성이 있으므로 감염이 진행중인 환자에서 infliximab은 금기이며 농양이 의심되는 환자는 치료전에 평가하고 적절한 배농이 먼저 시행되어야 한다. 현재까지의 임상 연구를 종합해 보면 심각한 감염의 빈도는 infliximab 투여군이 6.2%, 위약군이 6.8%로 유의한 차이는 없는 것으로 알려져 있지만 Mayo Clinic에서 최근 발표된 보고에 의하면 감염의 빈도는 8.2%였으며 전체 500여

명의 대상 환자 중 20명의 환자에서 폐렴, 봉와직염, 복부농양, 바이러스 감염 같은 심각한 감염이 발생했고 2명의 환자에서 패혈증과 같은 치명적인 감염도 보고된 바 있다.⁴⁴⁾ 또한 infliximab 투여시 치료받지 않은 결핵의 과거력(latent tuberculosis)이 있는 환자에서 재활성화를 통한 활동성 결핵이 보고되어 최근 문제시 되고 있다. 따라서 infliximab을 투여받을 모든 환자는 tuberculin purified protein(PPD)을 이용한 피부 반응 검사와 흉부 X선 검사를 선별검사로 시행하여 과거 또는 현증의 결핵 소견이 발견되면 투여전 항결핵제를 먼저 투여하는 것이 추천되고 있다.⁴⁵⁾ 대규모에 진행된 ACCENT I 연구에서는 총 6명의 환자에서 악성 종양이 발생하였지만 현재까지 infliximab 투여 환자 17만명을 대상으로 한 시판 후 조사에서는 암 발생률이 0.04%로 대조군보다 유의한 증가는 없는 것으로 알려져 있으나 현재까지의 연구들이 추적시간이 짧기 때문에 향후 장기간 안정성을 평가하는 전향적 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

2. Adalimumab

Adalimumab은 온전히 인간의 염기서열로 구성된 anti-TNF monoclonal IgG1 antibody로 infliximab과 같이 막형 TNF- α 를 발현하는 대식세포(macrophage)나 T세포에 직접 결합하여 항체의존성세포상해(antibody dependent cellular toxicity) 또는 보체 의존성으로 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다. adalimumab은 mouse peptide를 전혀 포함하고 있지 않으므로 infliximab 보다 부작용이 적을 것으로 기대되었으며 infliximab에 반응이 없는 크론병 환자를 대상으로 한 2개의 uncontrolled pilot

study에서 안전하게 효과적으로 관해를 유도함이 보고된 바 있다. 또한 Hanauer 등⁴⁶⁾이 발표한 제 3상 임상시험인 CLASSIC(clinical assessment of adalimumab safety and efficacy studied as an induction therapy in Crohn's)을 통해 활동성 크론병에 대한 adalimumab 투여의 관해 효과가 확인됐다. CLASSIC I은 CDAI 220~450인 중등증~중증 활동성 크론병환자 299명을 대상으로 한 무작위 이중 맹검 속임약 대조시험으로 대상은 속임약군 또는 3종류의 용량을 설정한 실약군으로 무작위로 나누었다(치료시작과 2주째에 160 mg, 80 mg을 투여하는 160/80 mg군, 80/40 mg군, 40/20 mg군 등 3군). 그 결과, 1차 평가항목인 4주째 관해율(CDAI 150 미만)은 160/80 mg군과 80/40 mg군이 각각 36%, 24%로 속임약군의 12%에 비해 유의하게 높았다. 유효율(CDAI 100이상 저하)도 위약군의 25%에 비해 160/80 mg군에서는 50%에 달해 허용성도 양호했다. CLASSIC II는 adalimumab 40mg을 0, 2주 간격으로 투여 후 4주째 관해 유도에 성공한 환자를 대상으로 속임약군, adalimumab 40 mg 격주 투여군, 매주 투여군으로 나누었다. 매주 40 mg을 투여한 경우 14개월 후 관해 유지에 성공한 환자가 83%, 격주로 투여한 경우 68%로 속임약군의 39%보다 유의하게 효능이 우수하다고 보고되었다.⁴⁷⁾

(5) 기타 : 기타 치료법으로는 leukocytapheresis (LCAP)가 유용한데, 이는 말초 백혈구를 제거하여 염증을 조절하는 시도로 80년대부터 일본에서 주로 연구가 진행되었다. 최근에도 효과 및 안정성 면에서 염증연구가 진행되고 있다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾

장내 기생충이 과도한 면역 반응을 방지할 수 있다는 사실에 근거해 porcine whipworm

으로 알려진 *Trichuris suis* egg를 이용한 임상연구들도 있다. 여러 연구들에서 초기에 활동성인 질환을 가졌던 염증성 장질환 환자에서 *T suis* ova therapy 는 안전하면서 치료와 관해유지 모두에 효과적이라고 발표되었다.⁵¹⁻⁵³⁾ 현재 다른 기생충 종을 이용한 임상연구가 진행 중이며 향후 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

최근 염증성 장질환의 병태생리와 새로운 치료법에 대한 많은 연구가 진행되었으며, 분자생물학의 괄목할 만한 발전으로 최근 infliximab 이외 각종 최신에 생물학제제의 개발 및 유효한 임상연구 성적이 보고되고 있다. 갑작스런 많은 연구결과와 발표는 치료에 한계를 느끼는 환자와 임상 의사에게는 희망적인 빛이 되기도 하지만 약물의 선택하는 입장에 있어서는 혼란스럽기까지 하다. 아무리 우수한 관해 유도 및 관해 유지 효과가 있다고 하더라도 경제적 인 면, 장기투여에 따른 안정성 혹은 부작용, 치료 효과의 소실 등 이에 따르는 문제가 아직 많다고 할 수 있다. 향후 이들 약제의 도입과 동시에 국내 임상연구가 이루어져 한국인에서 적합한 약제의 선택이 중요할 것으로 생각하며, 환자의 입장에서 기존에 비해 훨씬 수월하게 복용할 수 있으면서 경제적이고, 또한 치료 효과도 우수한 생물학적 제제의 등장이 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson

- JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. *Gut* 1993 Nov;34(11):1547-51.
- Lewis CM, Whitwell SC, Forbes A, Sanderson J, Mathew CG, Marteau TM. Estimating risks of common complex diseases across genetic and environmental factors: the example of Crohn disease. *J Med Genet* 2007 Nov;44(11):689-94.
 - Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008 Jun; 14(2): 165-73.
 - Elliott DE, Urban JF, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease. *FASEB J* 2000 Sep;14(12):1848-55.
 - Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2003 Sep;3(9):733-44.
 - Weinstock JV, Summers R, Elliott DE. Helminths and harmony: mounting evidence suggests that helminths help regulate mucosal inflammation. *Gut* 2004 Jan;53(1):7-9.
 - Hunter MM, McKay DM. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jan 15;19(2):167-77.
 - Fox JG, Beck P, Dangler CA, Whary MT, Wang TC, Shi HN, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces helicobacter-induced gastric atrophy. *Nat Med* 2000 May;6(6):536-42.
 - Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK, Chowdhury SK, Omsted P, Deng Y, et al. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. *Infect Immun* 2002 Nov;7(10):5931-7.
 - Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban JF, Weinstock JV. Heligomonas polygyrus inhibits established colitis in IL-10-deficient mice. *Eur J Immunol* 2004 Oct;34(10):2690-8.
 - Moreels TG, Nieuwendijk RJ, De Man JG, De Winter BY, Herman AG, Van Marck EA, et al. Concurrent infection with *Schistosoma mansoni* attenuates inflammation-induced changes in colonic morphology, cytokine levels, and smooth muscle contractility of trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Gut* 2004 Jan;53(1):99-107.
 - Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 Sep;7(9):607-13.
 - Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007 Dec 14;13(46):6134-9.
 - Seidelin JB, Nielsen OH. Transdermal nicotine treatment of ulcerative colitis: a survey of a Cochrane review. *Ugeskr Laeger* 2006 Feb 13;168(7):674-7.
 - Ingram JR, Rhodes J, Evans BK, Newcombe RG, Thomas GA. Comparative study of enema retention and preference in ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 2005 Sep;81(959):594-8.
 - de Saussure P, Clerson P, Prost PL, Truong Tan TN, Bouhnik Y, Gil-Rch. Appendectomy, smoking habits and the risk of developing ulcerative colitis: a case control study in private practice setting. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 May;31(5):493-7.
 - Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos, et al. A frame shift in NOD2

- associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 May 31;411(6837):603-6.
18. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JP, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006 Dec 1;314(5804):1461-3.
 19. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med* 2007 Jan;13(1):26-8.
 20. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Feb 1;25(3):247-55.
 21. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuttinen H, Turunen H, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Jan;14(1):40-6.
 22. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005 Aug;11(8):707-12.
 23. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darz AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006 Oct;101(10):2410-22.
 24. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefroid G, Claessens G, Pierik M, et al. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 Nov;10(6):771-7.
 25. Castro-Santos P, Mozo L, Gutierrez C, Saurez A. TNFalpha genotype influences development of IgA-ASCA antibodies in Crohn's disease patients with CARD15 wild type. *Clin Immunol* 2006 Dec;121(3):305-13.
 26. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004 Nov;99(11):2235-41.
 27. Ando T, Takashi H, Watanabe O, Maeda O, Ishiguro K, Ishiguro K, et al. Magnifying chromoscopy, a novel and useful technique for colonoscopy in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007 May 14;13(18):2523-8.
 28. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005 Dec;37(12):1186-92.
 29. Ochsenkuhn T, Tillack C, Stepp H, Diebold J, Ott SJ, Baumgartner R, et al. Low frequency of colorectal dysplasia in patients with long-standing inflammatory bowel disease colitis: detection by fluorescence endoscopy. *Endoscopy* 2006 May;38(5):477-82.
 30. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006 May;101(5):954-64.
 31. Hanauer SB. Review article: high-dose amino-salicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Oct;24 Suppl 3:37-40.
 32. Rubin DT, Lashner BA. Will a 5-ASA a day keep the cancer (and dysplasia) away? *Am J Gastroenterol* 2005 Jun;100(6):1354-6.

33. Gionchetti P, Rizzello F, Habal G, Morselli C, Amandini C, Romaganoli R, et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003; 21(2):157-67.
34. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Aug;16(8):1509-17.
35. Chopra A, Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Faubion WA, Hanson KA, et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Jan;12(1):29-32.
36. Ginsburg PM, Dassopoulos T. Steroid dependent ulcerative colitis: azathioprine use is finally "evidence-based". *Inflamm Bowel Dis* 2006 Sep;12(9):921-2.
37. Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007 Feb 7;13(5):754-60.
38. Swaminth A, Lichtiger S. Dilation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Feb;14(2):213-6.
39. Richter JA, Bickston SJ. Infliximab use in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006 Dec;35(4):775-93.
40. Bressler B, Sands BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Nov 1;24(9):1283-93.
41. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barret JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Apr 15;23(8):1127-36.
42. Hanauer S, Feagan B. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002 May 4;359(9317):1541-9.
43. 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* 2007 Nov;102:1-5.
44. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004 Jan;126(1):19-31.
45. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Jan 1;27(1):19-30.
46. 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 Feb; 130(2):323-3.
47. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007 Sep;56(9):1232-9.
48. Sands BE, Sandborn WJ, Wolf DC, Katz S, Safdi M, Schwartz DA, et al. Pilot feasibility studies of leukapheresis with the Adacolumn Apheresis system in patients with active ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2006 Jul;40(6):482-9
49. Pineda AA. Developments in the apheresis procedure for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2006 Jan;12(Suppl 1):S10-4.

50. Kanke K, Nakano M, Hirashi H, Terano A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004 Dec;36(12):811-7.
51. Summers RW, Elliott DE, Qadir JF, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003 Sep;98(9):2034-41.
52. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005 Jan;54(1):87-90.
53. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4):825-32.