

Infliximab: 불응성 크론병 치료법으로서의 유용성과 Top-down 관해 유도 요법으로서의 가능성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과학교실

이지현 · 이해정 · 박성은 · 최연호

Infliximab: The Benefit for Refractory Crohn Disease and Top-down Induction Therapy in Severe Crohn Disease

Jee Hyun Lee, M.D., Hae Jeong Lee, M.D., Sung Eun Park, M.D. and Yon Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study is to report the efficacy of infliximab, a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor alpha which is used for both treatment of refractory pediatric Crohn disease (CD) and induction of remission.

Methods: Among pediatric patients who were diagnosed with CD at Samsung Medical Center between March 2001 and August 2007, a total of 16 patients were given infliximab to treat conventional therapy-resistant refractory CD and severe active CD for induction of remission. Patients needing maintenance therapy were treated with an infliximab infusion every 8 weeks, and fistulizing CD patients occasionally received the infusion upon the condition that a fistula developed. The efficacy of treatment was assessed by comparing the Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI), Hct, ESR, CRP, and serum albumin levels using paired t-test.

Results: The male/female ratio was 13 : 3, and the median age was 13 years (range, 21 months~15 years). The patients included 7 cases of therapy-resistant refractory CD, 7 cases of severe active CD, and 2 cases of fistulizing CD. Mean PCDAI before infliximab therapy was 34.19 ± 14.96 , and mean follow-up PCDAI within 2 to 4 weeks after the last infusion was significantly lower, at 6.88 ± 10.31 ($p=0.000$). Hematological markers such as ESR ($p=0.000$), serum albumin ($p=0.016$), and CRP ($p=0.009$) also improved significantly after infusion. Remission was achieved in 2 of 4 patients refractory to conventional therapy. Among 3 steroid-dependent patients, 2 were able to discontinue steroid therapy, and dose reduction was possible in 1 patient. Remission after top-down therapy without prior use of other immunomodulators was achieved in 6 weeks in all 7 of the patients who had severe CD. Nine of ten refractory fistulizing CD patients also showed improvement after infliximab therapy.

Conclusion: Infliximab was effective in pediatric refractory CD for induction of remission and maintenance therapy, as well as in severe CD for top-down induction therapy. Furthermore, infliximab has contributed to steroid cessation and dose reduction. Long-term follow-up evaluation is needed to determine safety and efficacy of infliximab in the future. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 11: 28~35)

Key Words: Crohn disease, Infliximab, Children, Top-down treatment

접수 : 2008년 1월 31일, 승인 : 2008년 2월 29일

책임저자 : 최연호, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지, 삼성서울병원 소아청소년과

Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043, E-mail: i101016@skku.edu

본 논문의 요지는 2007년 제57차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표됨.

서 론

소아 크론병의 발생률은 최근 역학 조사에서 100,000 명당 7.05명까지 보고하고 있으며 염증성 장 질환 중 궤양성 대장염에 비해서 크론병이 2배 정도 높게 발생한다¹⁾. 크론병의 원인과 발병 기전은 복잡한 유전적 요인과 환경적 요인의 상호 작용에 의한 면역 체계의 반응에 의한 것이라고 여겨지지만 정확히 알려져 있지 않다²⁾. 최근에는 소아 청소년 연령에서의 발생이 꾸준히 증가하고 있는 추세로 이 연령에서의 조기 진단과 적절한 면역 조절 치료가 질병 경과 및 예후에 큰 영향을 줄 것으로 생각된다³⁾.

크론병 치료의 기본적인 개념은 관해의 유도, 관해의 유지, 재발 방지, 스테로이드 사용의 최소화로 나누어 생각해 볼 수 있는데 고식적인 치료 방법에서는 1차 치료에 실패하면 단계를 올리는 치료적 피라미드 접근을 하였지만 최근 이와 반대로 infliximab과 같은 좀 더 강력한 생물학적 제제를 질병의 초기에 사용해서 관해를 오래 유지하고 임상적 재발을 최소화하는 top-down 치료의 개념이 소개되고 있다⁴⁾. 수십 년간 많은 크론병 환자들이 5-aminoosalicylic acid (mesalamine) 또는 azathioprine과 같은 면역 조절제 사용뿐만 아니라 장기간의 스테로이드 치료와 반복적인 수술적 방법으로 치료 받아 왔는데 중양 괴사 인자(TNF- α)에 대한 chimeric 단클론 항체(75% human, 25% mouse)인 infliximab (Remicade[®], Schering-Plough, Netherlands) 개발 이후 치료 방법에 매우 큰 변화를 가져왔다⁵⁾. 성인 활성형 크론병의 관해 유도과 유지 및 난치성 누공 치료에 대한 infliximab의 효과는 이미 충분히 입증되어 있으며 소아 크론병에서도 비록 소수의 환자를 대상으로 한 기관별 경험이지만 좋은 치료 성과들이 많이 보고되고 있다^{6~14)}. 그 중 Kugathasan 등¹⁵⁾은 소아 크론병에서 초기에 infliximab 치료를 시도하여, 고식적인 치료에 실패 후 질병 진행 후에 infliximab을 사용한 경우보다 지속적인 효과가 있음을 보고한 바 있다. 국내에서도 소아 청소년 연령에서의 크론병 발병의 증가를 보고하는 연구가 있으며¹⁶⁾ 따라서 질병 자체와 약물 치료로 인한 합병증을 최소화하는 적절한 치료의 중요성이 증대되고 있다.

본 연구에서는 소아 크론병 환자를 고식적 방법에 실

패한 불응성 크론병 환자군, 다른 약제로 면역 조절을 시도하지 않고 초기에 top-down 요법을 시도한 환자군, 난치성 누공성 크론병 환자군으로 나누어 각각의 infliximab 치료 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 3월부터 2007년 8월까지 삼성서울병원에서 크론병으로 진단받은 15세 이하의 환자 중에서 infliximab 치료를 시행한 16명의 환자(남자 13명, 여자 3명)를 대상으로 하였다. 크론병의 진단은 증상, 이학적 진찰 및 내시경 소견, 조직학적인 소견을 토대로 하였으며 치료 방법의 선택은 PDAI (pediatric Crohn disease activity index)¹⁷⁾를 기준으로 하였다. 진단 당시 크론병의 분포는 소장만 국한된 환자 1명, 대장만 국한된 환자 1명, 그리고 소장과 대장을 모두 침범한 환자 14명이었다. 관해의 기준은 PDAI <10를 기준으로 하였으며 중등도(moderate degree) 이상의 활성도는 PDAI >30으로 하였다^{18,19)}. Infliximab 치료 적응증은 각각 스테로이드를 포함한 기존 약제에 관해가 유도되지 않는 스테로이드 저항성 환자 4명과 스테로이드에 관해 유도는 되지만 스테로이드 중단 시 빈번한 재발을 보이는 스테로이드 의존성 환자 3명, 스테로이드와 azathioprine과 같은 고식적 약제를 사용하지 않고 처음부터 infliximab 치료를 시행한 top-down 치료 환자 7명, 난치성 누공으로 사용한 환자 2명이었다. 고식적 치료 저항성 환자군 7명 중 3명과 top-down 치료군 7명 중 5명에서 난치성 누공이 합병되어 있어 난치성 누공만으로 infliximab을 사용한 2명을 포함하여 누공에 대한 치료 효과는 총 10명을 대상으로 판정하였다(Table 1). Infliximab 사용 전에 결핵 감염에 대해서는 환자의 병력 및 가족력에 대한 문진을 시행하였으며 흉부 방사선 사진을 확인하고 한국 식품 의약 안전청의 TNF 길항제 사용시 잠복 결핵 치료 지침(2004년 12월)에 따라 PPD 피부 반응 검사를 시행하였다.

2. 방법

Infliximab 용량은 5 mg/kg로 사용하였으며 주입 전 acetaminophen, antihistamine, solumedrol로 전 처치를 시

Table 1. Characteristics of Patients

Number of patients	16
Gender (male/female)	13/3
Age at infusion (yr)*	13 (11,25, 14)
Disease duration till infliximab infusion (mo)*	2 (0, 8,25)
Duration of follow-up after infliximab treatment (mo)*	6.5 (5, 15,25)
Total number of infliximab infusion [†]	5.19±3.41
Indication for infliximab treatment	
Refractory to other treatment (including steroid dependent)	7 (with fistula: 3)
Induction	7 (with fistula: 5)
Perianal disease (fistula)	2
Disease location	
Small intestine	1
Colon	1
Small intestine+colon	14
Concurrent medication	
Azathioprine	16 [‡] /16
Prednisone	6/16
Mesalazine	4/16
Metronidazole	5/16
PCDAI at diagnosis [†]	41.06±12.05
Pre PCDAI (prior to 1st infliximab infusion)	34.19±14.96
Post PCDAI (2~4 weeks after the last infliximab infusion)	6.88±10.31
Fistula (n=10) status	
No change	1
Closure	7
Indolent	2

*Median (interquartile range), [†]Mean±SD, [‡]Two of them were withdrawn due to pancreatitis.

행하였다. 관해 유도는 0, 2, 6주에 주입하였으며 유지 치료를 시행한 경우에는 8주 간격으로 주입하였다¹³⁾. 난치성 누공은 경과에 따라 비정기적인 infliximab 주입을 하였다. Infliximab 주입 후의 치료 효과는 2~4주 이내에 외래 방문을 통한 문진, 이학적 검사 및 혈액 검사를 통한 PCDAI에 근거하여 판정하였다. Infliximab 치료 시 azathioprine을 동시에 사용하였으며 metronidazole은 주로 누공성 크론병에서 필요 시에 투여하였다. 치료 시 약물 주입 반응을 포함한 부작용을 면밀히 관찰하였다. 치료 전후의 질병 상태의 비교는 PCDAI와 혈액학적 지표(hematocrit, albumin, ESR, CRP)를 5% 유의 수준에서 대응 표본 *t* 검정으로, 난치성 환자군과 top-down 요법 환자군의 치료 전의 중증도 비교는 독립

표본 *t* 검정을 이용하여 비교하였다.

결 과

대상 환자의 infliximab 투여 시 연령은 1세에서 15세로 연령 중앙값은 13세였다. 크론병 진단 후 infliximab 치료 시작 시점까지의 기간은 진단 직후에서 27개월 후까지로 중앙값은 2개월이었다. 첫 infliximab 주입 후 현재까지의 추적 관찰 기간은 2개월에서 56개월까지로 중앙값은 6.5개월이었다. 환자별 총 infliximab 주입 횟수는 평균 5.19±3.41회(3~15회)이며 infliximab 투약 시에 16명 모두에서 azathioprine을 동시에 복용하고 있었다. 스테로이드는 6명에서, mesalazine은 4명, metronidazole은 5명에서 동시 투약하였으나 투약 후 증상 호전에 따라 azathioprine을 제외한 약제의 투약 중단이 가능하였다. 대상 환자들의 진단 당시 PCDAI는 평균 41.06±12.05로 중등도 이상의 환자들이었으며 첫 번째 infliximab 투여 시점의 PCDAI의 평균은 34.19±14.96이었다. 누공성 크론병으로 비정기적으로 투여하였던 2명을 제외하고 관해 schedule (0, 2, 6주)과 필요한 경우 유지 schedule (매 8주)에 따라 각각 투약하였으며 마지막 투여 후 2~4주 이내의 PCDAI 평균은 6.88±10.31로 투여 후에 PCDAI의 유의한 호전을 보였다($p=0.000$)(Table 1).

총 83회의 infliximab 투여 중 1명에서 3회 투여 시에 가슴 두근거림, 어지러움을 호소하는 급성 과민 반응이 관찰되어 infliximab 투여를 중단하였다.

1. 난치성 크론병에서의 infliximab 치료

대상 환자 중 난치성 크론병의 적응증으로 infliximab 투약을 결정한 7명은 이전에 스테로이드를 포함하는 2가지 이상의 면역 조절제를 시도하였으나 관해를 유도하지 못한 4명과 관해가 되었으나 스테로이드 감량 또는 중단 후 2회의 재발이 있는 3명이었다. 환자들은 진단 당시 PCDAI가 평균 46.78±11.88로 중등도 이상의 크론병이었으며 투약 직전의 PCDAI는 평균 36.79±16.69로 다른 면역 조절제에 잘 반응하지 않는 상태였다. 투여 횟수는 3회에서 15회까지로 평균 7.43±4.2회였으며 마지막 투약 후의 PCDAI는 평균 13.93±12.15로 치료 전후의 유의한 호전을 보였으나($p=0.006$) 관해가 안된 환자도 3명이었다. 모든 환자들에서 azathioprine

Table 2. Characteristics of Refractory Crohn Disease Patients Treated with Infliximab

Case No.	Previous treatment regimen	Recurrence prior to infliximab	Initial PCDAI	Pre PCDAI	Post PCDAI	Concomitant medication	No. of infliximab infusions
R-1	Mesalazine Prednisolone Azathioprine Metronidazole Methotrexate	No remission	40	52,5	17,5	Azathioprine Prednisolone	3
R-2	Prednisolone Metronidazole Azathioprine	No remission	72,5	60	37,5	Prednisolone Metronidazole Azathioprine	10
R-3	Mesalazine Prednisolone Azathioprine	No remission	47,5	25	5	Azathioprine	15
R-4	Prednisolone Azathioprine	No remission	40	50	5	Azathioprine	9
R-5*	Prednisolone Azathioprine	2	40	22,5	7,5	Azathioprine	6
R-6*	Prednisolone Azathioprine	2	40	20	20	Azathioprine Prednisolone	5
R-7*	Prednisolone Azathioprine	2	47,5	27,5	5	Azathioprine	4
Mean			46,78±11,88	36,79±16,69	13,92±12,15		7,43±4,20

*steroid dependent. Initial PCDAI: PCDAI at initial diagnosis, Pre PCDAI: PCDAI at pretreatment of infliximab, Post PCDAI: PCDAI at 2~4 weeks after the last infliximab treatment.

을 동시 투약하였으며 관해가 되지 않았던 3명의 환자에서는 저용량 스테로이드(1 mg/kg/day)를 병행하였다 (Table 2)(Fig. 1).

이들 중에서 2명은 infliximab 치료에도 관해가 이루어지지 않았고 1명은 급성 과민 반응이 관찰되어 3회 투여 후 중단하였으며 이후 전 대장 절제술을 시행하였다. 관해를 이루지 못한 1명은 저용량의 스테로이드(1 mg/kg/day), azathioprine과 metronidazole을 사용하고 있다. Infliximab으로 관해가 유도된 2명 중 1명은 9회의 infliximab 투여 후 현재는 azathioprine으로 관해 유지 중이며 다른 1명은 현재까지 총 15회의 infliximab 유지 치료를 시행하였고 infliximab 중단 시 재발을 반복하는 infliximab 의존성이 의심된다.

스테로이드 의존성 환자 3명 중 2명에서 스테로이드 중단이 가능하였으며 1명은 현재 감량 중이다.

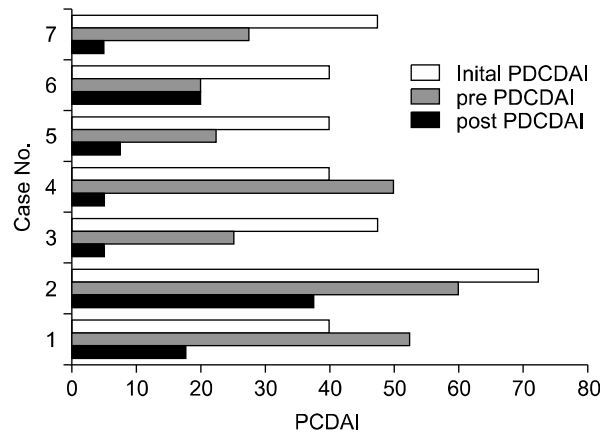


Fig. 1. Interval change of PCDAI in infliximab treatment for refractory Crohn disease. Initial PCDAI: PCDAI at initial diagnosis, Pre PCDAI: PCDAI at pretreatment of infliximab, Post PCDAI: PCDAI at 2~4 weeks after the last infliximab treatment.

2. 관해 유도 치료(top-down therapy)로서의 infliximab

다른 면역 조절제를 사용하지 않고 처음부터 infliximab으로 관해를 시도하였다. 7명 중 5명에서 항문 주변 누공이 있었고 첫 방문 이전에 외과적 누공 절제술(3명) 또는 항생제 치료(4명)의 경험이 있었다. Infliximab 투여와 동시에 azathioprine을 투여하였다.

2명의 환자에서 azathioprine의 부작용으로 췌장염이 발병하였으며 azathioprine 중단 후 mesalazine으로 유지 치료 중이다. 이들 중 1명에서 thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotyping을 시행하였으나 정상이었다. 6명은 infliximab 3회 유도 요법 후 관해된 상태에서 azathioprine 또는 mesalazine을 사용하며 이 중 4명은 유지 요법 예정이고 1명의 환자는 infliximab을 매 8주마다 유지 요법으로 azathioprine과 함께 투약하고 있다. 환자들의 infliximab 투여 전 PCDAI는 평균 38.14±8.88이었으며 치료 후에는 7명 모두에서 관해 유도되었으며 평균 PCDAI는 1.79±3.74로 유의한 호전을 보였다 ($p=0.000$)(Table 3, Fig. 2).

진단 후 스테로이드 또는 azathioprine과 같은 면역 조절제 사용 없이 관해 유도 제제로 infliximab을 사용하였던 7명의 투여 전 PCDAI는 평균 38.14±8.88로 난치성 환자군의 치료 전 PCDAI 평균 36.79±16.69과 통계적인 차이 없이($p=0.854$) 비슷한 중증도를 갖는 환자군이었으며 7명 모두에서 6주 이내에 관해가 가능하였다.

3. Infliximab의 항문 누공 치료의 효과

대상 환자 중에서 누공이 동반된 환자는 10명이었으며 이들 중 infliximab 치료 전에 타원에서 1회 이상의 누공 절제술을 시행한 환자가 6명(1회 3명, 2회 2명, 3회 1명)이었다. 7명에서 infliximab 투약 후 누공이 완전히 막혔으며 2명은 흔적은 있으나 고름이 배출되지 않는 상태로 유지되고 있고 1명은 호전이 없어 metronidazole을 병행하고 있다(Table 4).

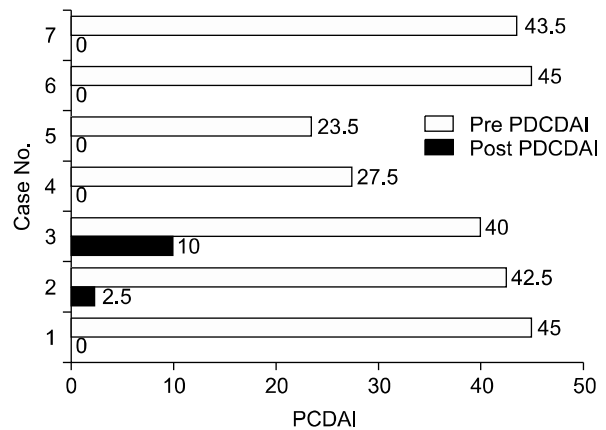


Fig. 2. Interval change of PCDAI in top-down infliximab treatment. Pre PCDAI: PCDAI at pretreatment of infliximab, Post PCDAI: PCDAI at 2~4 weeks after the last infliximab treatment.

Table 3. Characteristics of Patients with Top-down Infliximab Treatment

Case No.	Pre PCDAI	Post PCDAI	No. of infliximab infusions	Concomitant medication	Duration of follow-up
T-1	45	0	5	Azathioprine	9
T-2	42.5	2.5	3	Azathioprine	5
T-3	40	10	3	Azathioprine, metronidazole	5
T-4	27.5	0	3	Azathioprine*, metronidazole, mesalazine	5
T-5	23.5	0	3	Azathioprine*, mesalazine	5
T-6	45	0	3	Azathioprine, metronidazole, mesalazine	3
T-7	43.5	0	3	Azathioprine, metronidazole	2
Mean	38.14±8.88	1.79±3.74	3.29±0.76		4.86±2.19

*withdrawal due to side effect (pancreatitis). Pre PCDAI: PCDAI at pretreatment of infliximab, Post PCDAI: PCDAI at 2~4 weeks after the last infliximab treatment.

Table 4. Effect of Infliximab on Perianal Lesions in Crohn Disease

	No. of patients
Indication for infliximab	
Fistula only	2
Induction+fistula	5
Refractory+fistula	3
Fistula state after infliximab treatment	
Closure	7
Indolent	2
Active discharge	1

4. Infliximab 치료 전후의 혈청학적 표지자의 변화 비교

PCDAI와 함께 hematocrit, ESR, albumin, CRP를 infliximab 치료 전후로 비교하였다. 모든 혈액학적 표지자가 치료 후 호전을 보였으나 각각의 치료 전후의 평균을 비교하였을 때 hematocrit ($p=0.075$)를 제외한 PCDAI ($p=0.000$), ESR ($p=0.000$), serum albumin ($p=0.016$), CRP ($p=0.009$)가 통계적으로 유의한 호전을 보였다(Table 5).

고찰

소아 환자에서의 infliximab 치료 경험은 꾸준히 증가하고 있지만 단일 기관의 소규모 연구 보고가 대부분이며 아직까지 장기간의 사용 경험은 부족하다. 뿐만 아니라 infliximab을 일찍 시도하여 크론병 진행을 조기에 조절하는 것이 장기 경과에 유리하고¹⁵⁾ 또한 성장기에 많은 부작용을 초래할 수 있는 고식적인 치료인 스테로이드 사용 자체가 유리하다는 top-down 치료와 고식적인 치료 실패 후에 infliximab을 시도하는 step-up 치료 중에서 어느 방법이 더 효과적인지에 대한 연구는 아직 충분하지 않다^{4,10,12)}. 본 연구에서는 top-down 치료 환자군의 추적 관찰 기간이 난치성군에 비하여 상대적으로 짧았다는 제한이 있기는 하지만 치료 전의 PCDAI가 차이가 없었음에도 불구하고 6주 이내에 7명 모두에서 관해가 되었기 때문에 infliximab의 질병 초기 사용이 유리할 가능성을 시사하였다.

Infliximab의 부작용에 대해서는 de Ridder 등⁸⁾이 소아 환자 30명 중 6명에서 정주 시에 급성 알레르기 반

Table 5. The Comparisons of PCDAI and Serologic Markers between Pre and Post Infliximab Treatment

	Pre-infliximab treatment	Post-infliximab treatment	p -value
PCDAI	34.19±14.96	6.88±10.31	0.000
Hct (%)	35.69±5.50	37.94±5.19	0.075
ESR (mm/hr)	78.13±33.21	30.88±34.07	0.000
Serum albumin (g/dL)	3.46±0.57	3.89±0.48	0.016
CRP (mg/dL)	5.15±5.39	1.03±1.95	0.009

응을 보고하였으며 1명에서 패혈증의 발생을 보고하였다. Colombel 등²⁰⁾은 500명의 성인 크론병 환자에서 15명의 심각한 감염을 보고하였다. 본 연구의 대상 환자 모두는 infliximab 투여 전 처치 약물을 사용하였는데 1명에서 경미한 정주 시 알레르기 반응을 보였으며 심각한 감염증은 현재까지 관찰되지 않았다. 결핵의 재활성화가 infliximab 사용의 어려운 점의 하나인데 Theis와 Rhodes²¹⁾에 의하면 결핵의 재활성화의 위험도가 infliximab 사용으로 4~20배 증가된다고 한다. 또한 잠복 결핵의 재활성화 방지를 위하여 최근 tuberculin 피부 반응 검사, 환자의 위험도 측정, 흉부 방사선 사진을 권고하고 있으며 이러한 선별 검사가 결핵 재활성화율을 90% 이상 감소할 수 있다고 하였다. 선별 검사에서 양성을 보인 환자는 isoniazid 치료 후 infliximab 치료를 시도하도록 하며 여전히 19%의 결핵 재활성화 위험도가 남아 있다고 한다. 우리나라에서도 2004년 12월 한국 식품 의약품 안전청에서 TNF 길항제 사용 시 잠복 결핵 치료 지침을 마련하였다²²⁾. 또 다른 infliximab 사용의 안정성에 관한 우려는 악성 종양의 증가 여부이다. 이에 대하여 여러 가지 엇갈린 보고가 있는데 증가로 보고한 연구에서도 크론병과 같은 질병군에서의 악성 종양의 발생이 질병 자체에 의한 것인지 또는 infliximab 사용에 의한 것인지, 함께 사용된 azathioprine과 같은 면역 조절제의 영향인지 확실하지 않다고 밝히고 있다¹²⁾. 악성 종양 중에서 가장 우려되는 종양은 치료가 어려워 발병 시 치명적인 간 비장 T세포 림프종이다. 2007년 2월까지 9예 이상이 infliximab과 면역 조절제의 병합 치료를 받은 염증성 장 질환 환자에서 보고되고 있다. 대부분 젊은 남자 환자에서 발병하였으며 그 발생률은 0.05% 정도로 낮고 infliximab 주

입 횟수도 1회에서 24회까지로 다양하다^{23,24}. 현재 치료가 어렵고 예후가 매우 나빠서 우리 환자에서도 고위험군에 해당하는 경우 주의를 요하며 치료 지속 기간을 결정하는 데 있어 위험 부담에 대한 어려움이 있다.

Infliximab의 지속 투여 시의 문제점으로 human anti-chimeric 항체(antibody to infliximab)의 생성이 있다. 자가 항체의 생성은 주입 반응과 치료 반응의 지속 기간에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있는데 면역 조절제를 함께 사용하면 항체 생성의 방지 또는 역가를 낮추는 데 도움이 된다고 한다. 또한 비정기적인 치료보다는 정기적인 치료가 유리하다고 한다^{25,26}. 우리 환자의 경우에는 ATI (antibody to infliximab)을 측정하지 않았기 때문에 비교할 수 없는 제한점이 있다.

현재까지의 다른 소아 크론병 환자의 infliximab 치료에 대한 보고와 마찬가지로 저자들의 연구도 단일 기관의 소수의 환자를 대상으로 시행된 후향적인 연구로 특히 top-down 치료 대상 환자의 경우 충분한 추적 관찰 기간이 부족한 제한점이 있다. 그러나 infliximab의 다양한 적응증에 대하여 치료 계획안(protocol)을 발전시키며 사용하였고 최연소 연령에서의 사용과 최대 15회의 주입 경험, 4명의 환자에서의 20개월 이상의 추적 관찰 경험 등에서 의의가 있다. 향후 연구에서 top-down 치료에 대한 장기 예후에 대한 추적 관찰을 시행할 예정이며 infliximab에 대한 항체가 측정도 필요할 것이다. 또한 infliximab의 사용에 관한 효과와 안전성을 일반화하여 우리나라 소아 환자에서도 다기관적 전향적 연구를 통하여 소아 청소년 크론병 치료에 대한 기존의 치료에 대한 대안 제시가 필요할 것이다.

요 약

목적: 종양 괴사 인자(TNF- α)에 대한 단 클론 항체인 infliximab으로 소아의 난치성 크론병에서의 치료와 관해 유도 치료제로서의 효과에 대한 치료 경험을 보고하고자 한다.

방법: 2001년 3월부터 2007년 8월까지 삼성서울병원에서 크론병으로 진단 받은 소아 청소년 중 기존 약제에 관해 유도되지 않는 불응성 크론병(스테로이드 의존성 포함)과 중증 활성 크론병을 가진 16명에서 infliximab (Remicade[®]) 5 mg/kg를 관해 유도(0, 2, 8주)

주입하였으며 필요한 경우 8주 간격의 유지 치료를 시행하였고 누공성 크론병의 경우 누공의 상태에 따라 비정기적으로 주입하였다. 대상 환자들의 특징 및 치료 전 후의 질병 활성도, Hct, ESR, CRP, albumin을 paired t test를 이용하여 비교하였다.

결과: 16명의 남녀비는 13/3이고 중앙 연령은 13세(21개월~15세)였다. 투여 적응증은 불응성 크론병 7명(스테로이드 의존성 3명 포함), 중증 활성형 크론병의 관해 유도 7명, 누공성 크론병 2명이었다. Infliximab 투여 횟수는 평균 5.19±3.41회(3~15회)였고 크론병 진단 후 infliximab 치료 시행까지의 기간 중앙값은 6.5개월(1개월~54개월)이었다. 환자들의 infliximab 투여 전 PCDAI (pediatric crohn disease activity index)는 평균 34.19±14.96이었으며 마지막 투여 후 2~4주 이내 PCDAI는 6.88±10.31로 투여 후 통계적으로 유의한 호전을 보였다($p=0.000$). 다른 혈액학적 표지자로 ESR ($p=0.000$), serum albumin ($p=0.016$), CRP ($p=0.009$)가 투여 전후로 의미 있는 호전을 보였으며 적혈구 용적률(hematocrit)의 호전은 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.075$). 고식적인 치료에 관해 유도 되지 않았던 난치성 환자 4명 중 2명에서 관해 유도가 가능하였으며 스테로이드 의존성 환자 3명 중 2명에서 스테로이드 중단 1명에서 스테로이드 감량이 가능하였다. 누공이 동반되거나 중등도 이상의 크론병에서 스테로이드를 포함하는 다른 면역 조절제 사용 전에 top-down 요법을 시행한 7명 모두에서 6주 이내에 관해가 되었다. 난치성 누공 치료에서도 10명 중 9명에서 호전되었다.

결론: Infliximab을 사용하여 소아 불응성 크론병에서 관해 유도와 유지 및 스테로이드 감량 또는 중단이 가능하였으며 중등도 이상의 크론병에서 top-down 관해 요법으로도 비교적 효과적이었다. 앞으로 장기간의 추적 관찰을 통한 효과 판정 및 부작용 관찰을 요한다.

참 고 문 헌

- 1) Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
- 2) Hyams JS. Crohn's disease. In: Wyllie R, Hyams JS,

- editors. Pediatric gastrointestinal and liver disease. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006:635-60.
- 3) Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and therapeutic aspects. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:350-5.
 - 4) Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:131-7.
 - 5) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, 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;337:1029-35.
 - 6) Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:192-6.
 - 7) Cezard JP, Nouailli N, Talbotec C, Hugot JP, Gobert JG, Schmitz J, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:632-6.
 - 8) de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn disease with and without fistulas in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:46-52.
 - 9) Wewer V, Riis L, Vind I, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:40-5.
 - 10) de Ridder L, Benninga MA, Taminiu JA, Hommes DW. Infliximab as first-line therapy in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:388-90.
 - 11) Teitelbaum JE, Saeed S, Triantafyllopoulou M, Daum F. Infliximab in pediatric Crohn disease patients with enterovesicular fistulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:279-82.
 - 12) de Ridder L, Benninga MA, Taminiu JA, Hommes DW, van Deventer SJ. Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:3-14.
 - 13) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73; quiz 1165-6.
 - 14) Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMI-CADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-8.
 - 15) Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3189-94.
 - 16) Lee NY, Park JH. Clinical features and course of Crohn disease in children. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;34:193-9.
 - 17) Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47.
 - 18) Otley A, Loonen H, Parekh N, Corey M, Sherman PM, Griffiths AM. Assessing activity of pediatric Crohn's disease: which index to use? *Gastroenterology* 1999;116:527-31.
 - 19) Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derckx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:90-5.
 - 20) 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;126:19-31.
 - 21) Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimising Tuberculosis during anti-TNF-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:19-30.
 - 22) TNF 길항제 사용시 잠복결핵 치료지침: Korea Food and Drug Administration, 2004:1-6.
 - 23) Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-30.
 - 24) Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-7.
 - 25) Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:502-8.
 - 26) Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.