한국인 크론병의 Infliximab 유지치료 시 Infliximab 단독 투여와 Infliximab과 Azathioprine 병합 투여 비교

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원, 경희대학교 의과대학¹, 한양대학교 의과대학²,
순천향대학교 의과대학³ 내과학교실

원현선 · 박동일 · 전창욱 · 석효선 · 김태완 · 허운제 · 이창균¹ · 은창수² · 한동수² · 이석호³

Comparison of Infliximab and Infliximab/Azathioprine for Maintenance Therapy in Korean Patients with Luminal Crohn's Disease

Hyun Sun Won, M.D., Dong Il Park, M.D., Chang Uk Chon, M.D., Hyo Sun Seok, M.D.,
Tae Wan Kim, M.D., Woon Je Heo, M.D., Chang Kyun Lee, M.D.¹,
Chang Soo Eun, M.D.², Dong Soo Han, M.D.², Suck-Ho Lee, M.D.³

Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Kyung Hee University School of Medicine¹, Seoul, Hanyang University College of Medicine²,
Guri, Soonchunhyang University College of Medicine³, Cheonan, Korea

Background/Aims: The benefits and risks of concomitant immunomodulators with infliximab maintenance therapy in patients with luminal Crohn's disease (CD) have not been adequately evaluated. We studied the influence of immunomodulator discontinuation in patients in remission with infliximab therapy through a retrospective case-control study. **Methods:** Medical records of 37 patients with luminal CD who received infliximab at four medical centers were retrospectively analyzed. We compared clinical and follow-up data of patients who were treated with infliximab alone with that of patients with combination therapy. **Results:** Among 37 patients, 31 (83.7%) were treated with infliximab plus azathioprine and six (16.2%) were treated with infliximab alone. Of the 31 patients receiving combination maintenance therapy, 26 (83.9%) were in complete remission after 12 months, as compared with five of six patients (83.3%) receiving infliximab alone. No significant difference was observed in remission rate between two groups ($P=0.735$). In total, 16.1% of patients in combination therapy and 16.7% in infliximab alone group reported side effects ($P=1.000$), but serious adverse events such as reactivation of tuberculosis were noted in only one patient in combination therapy group. **Conclusions:** Concomitant immunomodulators did not improve efficacy in patients with luminal CD who received scheduled infliximab maintenance. (**Intest Res 2011;9:189-195**)

Key Words: Crohn's Disease; Infliximab; Azathioprine

서 론

국내 크론병의 발병률과 유병률은 서양보다 낮지만 최근에는 발생빈도가 점차 늘어나고 있는 추세

이다.¹ 크론병 환자 중 약 20%는 지속적으로 활동적인 상태를 보이고 약 30%는 치료 후 재발을 경험한다.² 이처럼 크론병은 만성적인 질병의 경과를 밝게 되어 재발이 쉽게 일어나므로 효과적으로 관해를

접수 : 2011년 6월 29일 수정 : 2011년 10월 17일

승인 : 2011년 10월 17일

• 연락처 : 박동일, 서울시 종로구 평동 108번지 (110-746)
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과
Tel: 02) 2001-2059, Fax: 02) 2001-2610
E-mail: diksmc.park@samsung.com

Received June 29, 2011. Revised October 17, 2011.

Accepted October 17, 2011.

• Correspondence to : Dong Il Park, M.D., Ph.D., Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, 108, Pyung-dong, Jongro-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: +82-2-2001-2059, Fax: +82-2-2001-2610
E-mail: diksmc.park@samsung.com

유지하는 것이 치료에서 중요하다.³

Infliximab은 염증성 사이토카인인 tumor necrosis factor- α (TNF- α)에 대한 단클론항체로, 마우스 항인체 TNF 단클론항체의 변이부(variable region)와 인체 IgG1이 결합한 형태이며 여러 연구를 통해서 스테로이드 불응 또는 스테로이드 의존 크론병과 누공이 동반된 크론병 환자에서 그 효과가 입증되었다.^{4,5} 그러나, 항 TNF 제제는 치료가 반복될수록 점차 약효가 감소되는 현상이 관찰되며, 이는 infliximab에 대한 자가항체의 발생에 따른 것으로 추정된다.⁶ 이를 해결하기 위해 infliximab과 함께 면역조절제를 병합 투여하면 infliximab에 대한 자가항체 발생을 줄이는데 도움이 되어 치료효과를 향상시킨다는 보고가 있다.^{6,7} 하지만 infliximab을 기본으로 하는 계획적인 유지치료 시 면역조절제 병합요법의 효과에 대해서는 아직 명확히 입증된 바가 없다.^{8,9} 또한 최근 infliximab과 azathioprine 병합요법으로 치료한 젊은 염증성 장질환 환자에서 간비장 T세포 림프종이 11예 발생하였다는 보고가 있어 병합요법의 안정성에 대한 문제점이 제기되고 있다.¹⁰

이처럼 크론병 환자의 infliximab 유지치료에서 면역조절제 병합요법의 효과나 안정성에 대해서는 아직 논란이 있다. 이번 연구에서는 국내 크론병 환자의 유지치료로 infliximab을 단독 투여한 군과 infliximab과 면역조절제인 azathioprine을 병합 투여한 군에서 효과 및 안전성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2010년 5월까지 강북삼성병원, 경희대학교병원, 한양대학교 구리병원, 순천향대학교 천안병원에서 infliximab 치료를 받은 크론병 환자 78명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. Infliximab 투여의 적응증은 불응 장관 내 질환 또는 누공 크론병 환자를 대상으로 하였고, 불응 장관 내 질환은 스테로이드 불응 또는 의존 환자이면서 면역조절제에 반응이 없는 중등증 혹은 중증의 활성 크론병으로 정의하였다. Infliximab 투여 전 모든 환자에서 결핵 피부반응검사(tuberculin skin test)나 인터페론-감마 검사법(interferon- γ assay)을 시행하였다. 전체 78명의 환자 중 누공 크론병 환자 37명을 제외한 불응 장관 내 질환을 가진 41명을 이번 연구의 대상자로 하였는데, 이 중 4명은 치료 중 추

Fig. 1. Study flow diagram. IFX, infliximab; AZA, azathioprine.

적이 중단되어 최종적으로 37명을 대상으로 분석하였다. Infliximab 투여 전 3명을 제외한 34명은 면역조절제를 사용하고 있었다. 37명 중 관해 유도 치료로서 azathioprine을 투여하면서 infliximab을 3회 투여한 후 유지치료로서 8주 간격으로 infliximab을 투여한 환자 중 azathioprine을 중단하고 infliximab을 단독 투여받은 환자는 6명이었고, 31명은 infliximab과 azathioprine을 지속적으로 투여받았다(Fig. 1).

2. 치료 반응의 평가

관해 유도를 위해 infliximab을 0, 2, 6주째 투여하였으며, 이후 치료 반응이 있어서 유지치료를 하는 경우에는 8주 간격으로 infliximab을 정주하였다. 치료 반응 평가는 infliximab 첫 투여시점으로부터 6주, 6개월, 그리고 12개월 후에 하였고 치료 전 측정된 크론병의 활성도(Crohn's disease activity index, CDAI)¹¹ 점수의 변화로 정의하였다. CDAI가 150점 이하일 경우는 관해, CDAI가 150점 이하로 호전되지는 않았지만 70점 이상 감소하는 경우는 치료 반응으로 구분하였다. 또 완전 관해 반응을 보였던 환자가 다시 CDAI 150점 이상이거나 치료 중 최저값보다 CDAI 70점 이상 상승한 경우는 재발로 정의하였다.¹² 크론병의 활성도를 비교하기 위하여 C-반응성 단백질(CRP) 및 CDAI 값의 변화를 조사하였다. 치료 중 나타나는 부작용으로는 이상반응으로 인한 치료 중단, 항생제 치료가 필요한 감염증, 사망이나

Table 1. Baseline Characteristics

	Infliximab + azathioprine (n=31)	Infliximab only (n=6)	P
Sex, male : female	25 (80.6) : 6 (19.4)	4 (66.7) : 2 (33.3)	0.591
Age, year	29±9	33±9	0.363
Age at diagnosis	24±8	25±7	0.506
Age at 1st infliximab	26±9	29±8	0.432
Body mass index, kg/m ²	19.7±3.1	18.6±2.6	0.287
Active smoker	4 (12.9)	1 (16.7)	1.000
Duration, month			
Diagnosis to 1 st infliximab	2.4±2.5	3.8±3.3	0.283
Follow up (after 1 st infliximab)	27.2±13.0	40.8±24.5	0.247
Colonic Involvement	28 (90.3)	4 (66.7)	0.177
CDAI	290.5±103.1	289.3±68.0	0.920
CRP, mg/dL	11.7±18.8	22.3±20.9	0.105

Values are presented as n (%) or mean±SD. CDAI, Crohn's disease activity index.

Table 2. Comparison of Response Rates between Combination Therapy Group and Infliximab Only Group

	Infliximab + azathioprine (n=31)	Infliximab only (n=6)	P
Response to induction treatment (after 6 weeks)			
Remission	19 (61.3)	6 (100.0)	0.149
Response	12 (38.7)	0 (0)	
No response	0 (0)	0 (0)	
Response to maintenance treatment (after 6 months)			
Remission	25 (80.6)	6 (100.0)	0.561
Response	6 (19.4)	0 (0)	
Relapse	0 (0)	0 (0)	
Response to maintenance treatment (after 12 months)			
Remission	26 (83.9)	5 (83.3)	0.735
Response	3 (9.7)	1 (16.7)	
Relapse	2 (6.5)	0 (0)	

Values are presented as n (%).

생명을 위협하거나 입원기간 연장이 필요한 중증 감염증, 주입 반응(infusion reaction), 혈청병 유사 반응(serum sickness-like reaction), 간독성 및 두통, 복통, 설사, 감기 유사 증상, 피로감 등의 기타 증상으로 분류하여 조사하였다.

3. 통계

연속 변수에 대해서는 Mann-Whitney U test를 시행하였고, 비연속 변수에 대해서는 Fisher's exact test를 시행하여 두 군 간의 통계적 유의성을 분석하였다. 통계 프로그램은 SPSS for Window 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

총 37명의 대상 환자 중 infliximab과 azathioprine을 병합 투여한 군은 31명이었고 infliximab만 단독으로 투여한 군은 6명이었다. 병합 투여군은 남자가 25명(80.6%)이었고, 평균 나이는 29세, 평균 체질량지수는 19.7 kg/m²이었고, 단독 투여군은 남자가 4명(66.7%), 평균 나이는 33세, 평균 체질량지수는 18.6 kg/m²으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다($P>0.05$). 치료를 시작하기 전 CDAI의 평균치와 CRP의 평균치도 두 군 간에 차이가 없었다($P>0.05$) (Table 1).

2. 치료효과

치료 시작 6주 후 3회의 관해 유도 치료를 완료한 후에 관해 유도 평가를 시행하였다. 병합 투여군은 관해가 61.3%, 치료 반응이 38.7%였고 단독 투여군은 관해가 100%로 두 군 간 관해 유도 치료 반응의 차이는 관찰되지 않았다($P=0.149$) (Table 2).

치료를 시작한지 6개월 후에 두 군 간의 치료 반응을 관찰한 결과 병합 투여군은 80.6%가 관해 상태를 유지하였고, 단독 투여군은 100% 관해 상태를 유지하여 두 군 간 통계적 유의성은 없었다($P=0.561$). 치료 시작 12개월 후에 병합 투여군은 83.9%가 관해 상태를, 9.7%가 치료 반응 상태를 유지하였고 6.5%가 재발하였다. 단독 투여군은 83.3%가 관해 상태를, 16.7%가 치료 반응 상태를 유지하였으며, 재발은 없었다. 결과적으로 치료 시작 12개월 후에도 두 군 간 치료 반응은 유의한 차이가 없었다($P=0.735$) (Fig. 2).

Fig. 2. Comparison of response rates between combination therapy group and infliximab only group at 12 months.

치료 전(baseline)과 3회의 관해 유도 치료 후(6주 후), 그리고 유지치료 후(치료 시작 후 6개월과 12개월) 두 군 간의 CDAI 점수 차이를 비교하였다. 치료 전 CDAI 평균은 병합 투여군이 290.5, 단독 투여군이 289.3으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P>0.05$). 3회의 관해 유도 치료를 시행한 6주 후에는 병합 투여군은 평균 CDAI가 134.3 이었고, 단독 투여군의 평균 CDAI는 89.9로 두 군 간의 차이는 보이지 않았다($P>0.05$). 유지치료 중 6개월과 12개월 후 평균 CDAI는 병합 투여군이 82.2와 76.3이었고, 단독 투여군은 64.6과 59.6으로 나타나 역시 두 군 간에 차이가 없었다($P>0.05$). 크론병의 활성도를 나타내는 다른 지표인 CRP도 치료 전 평균이 병합 투여군에서 11.7 mg/dL, 단독 투여군에서 10.6 mg/dL로 나타나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.302$). 3회 관해 유도 치료를 끝낸 6주 후에 CRP 평균값은 병합 투여군이 1.4 mg/dL, 단독 투여군이 1.9 mg/dL로 두 군 간 차이가 없었고, 유지치료 중 6개월과 12개월 역시 두 군 간 평균값의 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

3. 이상반응

유지치료 중 총 6명에서 부작용이 발생하였다. Infliximab과 azathioprine의 병합 투여군 31명 중 5명(16.1%)에서 이상반응이 나타났고, infliximab을 단독으로 사용한 6명 중 1명(16.7%)에서 이상반응이 나타났다. 병합 투여군의 부작용 발생환자 중 1명에

Table 3. The Comparison of Mean Value of CDAI and CRP

	Infliximab+ azathioprine (n=31)	Infliximab only (n=6)	P
CDAI			
Baseline	290.5±103.1	289.3±68.0	0.920
After 6 weeks	134.3±76.7	89.9±35.5	0.159
After 6 months	82.2±63.0	64.6±26.0	0.888
After 12 months	76.3±65.1	59.6±37.4	0.952
CRP, mg/dL			
Baseline	11.7±18.8	10.6±7.8	0.302
After 6 weeks	1.4±2.1	1.9±2.8	0.950
After 6 months	1.2±1.7	3.5±5.4	0.347
After 12 months	0.9±1.3	2.4±3.7	0.518

Values are presented as mean±SD. CDAI, Crohn's disease activity index.

Table 4. Adverse Events through 12 Months

	Infliximab+ azathioprine (n=31)	Infliximab only (n=6)	P
Adverse events	5 (16.1)	1 (16.7)	1.000
Type of adverse event			
Any Infection	1 (3.2)	1 (16.7)	
Serious Infection*	1 (3.2)	0 (0)	
Infusion reaction	2 (6.5)	0 (0)	
Serum sickness like reaction	1 (3.2)	0 (0)	
Hepatotoxicity	0 (0)	0 (0)	
Others [†]	0 (0)	0 (0)	

*Reactivation of tuberculosis.

[†]Headache, abdominal pain, diarrhea, flu-like symptoms, fatigue.

Values are presented as n (%).

서는 항생제 치료가 필요한 감염증이 발생하였고, 활동성 결핵의 중증 감염증이 발생한 경우가 1명 있었다. 또한 약물 투여 중이나 투여 후 1시간 이내의 주입반응은 2명에서 발생하였고, 관절통의 증상으로 나타난 혈청병 유사 반응이 1명에서 발생하였다. 단독 투여군에서는 1명에서만 부작용이 발생하였는데 항생제가 필요한 감염증이였다. 두 군 간의 부작용 발생 빈도의 차이는 없었으나 단독 투여군에서는 항생제 치료 후 호전된 감염증인데 비해 병합 투여군에서는 결핵이 재활성화되는 심각한 중증의 감염증이 발생하였다(Table 4).

고 찰

크론병의 약물 치료는 증상의 관해를 유도하고

이를 유지하여 환자의 삶의 질을 향상 시키는 것이 목적이다. 최근까지 크론병의 치료는 비특이적인 염증 억제제를 목적으로 5-aminosalicylic acid, 스테로이드 등이 일차 약제로 사용되었는데, 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 불응성 질병이라는 점 등이 문제점으로 지적되고 있다.¹³ Azathioprine, 6-mercaptopurine 등의 면역조절제는 관해율이 40-54%에 이르나 효과가 나타날 때까지 오랜 시간이 필요하고, 백혈구 감소증, 췌장염, 오심 등의 부작용이 발생할 수 있다.^{14,15} 최근 몇 년 사이 기존의 치료에 반응이 없는 크론병 환자들에게 항 TNF 제제는 관해 유도와 유지치료에 중요한 치료 전략으로 자리잡게 되었다. 항 TNF 제제의 치료가 많은 수의 환자들에게 유의한 임상적 이득은 주지만, 아직까지 효과를 극대화하기 위한 최상의 요법은 정해지지 않은 상태이다. 특히 항 TNF 치료를 기반으로 하는 유지치료에 있어 면역조절제 병합요법의 이점에 대해서는 아직까지 논란이 많다. 이전 연구들은, 면역억제 치료가 면역원성(immunogenicity)을 줄이고 혈청 내 항 TNF 약제의 농도를 증가시켜 치료 효과를 높일 것으로 보아 항 TNF 치료를 시작하거나 유지하는 동안 면역조절제 병합 치료를 권장하였다.^{6,16,17} 면역조절제의 병행 투여가 완전 관해 및 반응률을 높이고 재발을 방지한다는 보고들이 있는데 면역조절제를 병합 투여한 군(59%)에서 대조군(18%)에 비해 월등히 높은 지속 반응을 보였다는 보고¹⁸와, 면역조절제를 3개월 이상 복용했던 환자군에서 조기 재발이 유의하게 감소하였다는 연구 결과¹⁹가 있었다. 면역조절제 혹은 생물학적 제제의 치료를 받지 않은 크론병 환자 506명을 대상으로 한 전향적 연구인 SONIC trial에 따르면 infliximab과 azathioprine 병합요법이 infliximab 단독 치료와 비교하였을 때 각각 관해율이 56.8%와 44.4%로 병합요법군의 치료효과가 우월한 것으로 보고하였다.²⁰ 이 연구는 이전에 면역조절제 치료의 경험이 없는 환자를 대상으로 하였으므로, 면역조절제에 반응이 없어 infliximab을 투여하는 경우와는 대상환자군의 특성이 다르다는 점에 유의해야 한다.²⁰

이번 연구에서 불응성 병변을 가진 장관 내 크론병 환자들의 infliximab 유지치료 시에 면역조절제를 계속 투여한 군과 면역조절제를 중단하고 infliximab 단독 투여한 군의 치료 효과를 보면 관해율이 83.9%

와 83.3%, 치료 반응이 9.7%와 16.7%로 나타났고 재발한 경우는 6.5%와 0%로 두 군 간에 관해 유지율의 차이는 없었다($P>0.05$).

최근 불응성 장관 내 크론병을 대상으로 시행한 전향적 연구가 발표되었는데, 6개월 간 infliximab과 azathioprine을 병합투여한 후 infliximab 유지치료 시에 azathioprine을 지속한 군과 중단한 군으로 나누어 각각 40명씩 104주간 치료 후 결과를 비교하였다. 이 연구에서 azathioprine을 지속 투여한 군의 치료 효과는 azathioprine을 중단한 군과 차이가 없어, infliximab 유지치료에 있어 면역조절제의 병합은 이득이 없다고 결론 내렸다.²¹ 또한 총 573명의 크론병 환자를 대상으로 infliximab 유지요법군과 위약 투여군을 비교한 ACCENT I 임상시험²²과 306명의 누공 크론병 환자를 대상으로 한 ACCENT II 임상시험²³ 데이터를 바탕으로 사후 검증(post hoc analysis)을 시행한 연구에서도 infliximab 유지치료에 면역조절제의 병합이 큰 이득이 없다고 보고하였다.²⁴

유지치료 중 질병 활성도의 변화를 보기 위해 CDAI 점수와 CRP 값을 비교하였는데, 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 CRP 수치 변화를 보면 infliximab 단독 투여군의 사분위수 범위(interquartile range)가 병용 투여군보다 넓게 나타났다. 앞에서 언급한 80명을 대상으로 한 전향적 연구에서도 두 군 간에 치료 효과의 차이는 보이지 않았으나 infliximab 단독 투여군에서 CRP 값이 높게 나타났다라고 보고하였다.²¹ 이번 연구에서는 단독 투여군의 환자수가 적어 대규모 환자를 대상으로 CRP 값의 정확한 비교가 필요할 것으로 보인다.

유지치료 시 면역조절제를 유지한 31명 중 부작용이 5명(16.1%), 면역조절제 중단 후 infliximab 단독으로 치료한 6명 중 1명(16.7%)에서 나타났다. 이전의 연구를 보면 병용 투여군과 infliximab 단독 투여군 사이에 중증 감염증에 대한 비율이 비슷하였다.²¹ 대규모 전향적 연구인 SONIC trial에서도 면역조절제의 병용 투여군과 infliximab 단독 투여군과의 부작용 발생 차이는 없었다.²⁰ 하지만 다른 연구에서는 azathioprine과 infliximab 병합 치료 시에 중증 기회 감염의 위험이 증가하고, 림프세포 증식성 질환(lymphoproliferative disorder)의 발생률을 증가시켰다는 보고가 있다.^{10,25,26} 이번 연구에서 면역조절제 유지군과 중단군에서 부작용 발생의 차이는 없었으나, 면역조절제 유지군에서 중증 감염증인 결핵의 재발성확가 1명에서 발생하였다. 이처럼 면역조절제의 병합 치료 시에는 항상 심각한 감염을 일으킬

수 있다는 점을 염두하여야 한다.

이번 연구는 후향적 분석이고 대상 환자 수가 적어 치료효과 및 안전성 등을 비교하는 데에 제한점이 있으며 관찰 기간이 비교적 짧아 장기적으로 나타날 수 있는 부작용에 대해서도 알 수 없었다. 또한 대상환자의 대부분이 azathioprine을 사용하였으나 질병활성도가 악화되어 infliximab을 사용한 경우였으며, 유지치료 시 azathioprine을 중단한 환자 6명 중 3명은 백혈구 감소증의 부작용이 발생하여 병합요법을 중단하게 된 경우였다. 하지만 국내에는 아직 infliximab 유지치료 시에 면역조절제를 중단한 군과 유지한 군의 비교 연구가 없다는 점에서 이번 연구가 의미를 가지며, 앞으로 국내에서도 대규모 환자를 대상으로 한 다기관 전향적 연구가 필요하겠다. 또한 대규모 전향적 연구인 Sonic trial의 대상군이 면역조절제 치료를 받은 적이 없는 환자를 대상으로 하였다는 점에서,²⁰ 이전의 면역조절제 치료여부가 infliximab 유지치료 시 면역조절제 중단 혹은 유지에 미치는 영향에 대해서도 앞으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 크론병 환자의 infliximab 유지치료에 있어 면역조절제 병합요법의 효과나 안정성에 대해서는 아직 논란이 있다. 이에 이번 연구에서는 국내 크론병 환자 유지치료에 있어 infliximab 단독 투여군과 infliximab과 면역조절제 azathioprine 병합 투여군에서 그 효과 및 안전성을 비교하고자 하였다. **대상 및 방법:** 2005년 1월부터 2010년 5월까지 4개 대학병원에서 크론병으로 진단된 환자 중 infliximab 유지치료를 받은 환자를 대상으로 하였고, 이들 중 누공성 크론병으로 진단된 환자를 제외한 불응성 장관 내 질환을 가진 37명을 후향적으로 분석하였다. **결과:** 총 37명의 환자 중 infliximab 유지치료 시 azathioprine 병합 투여군은 31명(83.7%)이었고, 6명(16.2%)은 infliximab 단독 치료군이었다. 치료 시작 12개월 후에 병합 투여군은 83.9%가 관해 상태를, 9.7%가 치료 반응 상태를 유지하였고 6.5%가 재발하였다. 단독 투여군은 83.3%가 관해 상태를, 16.7%가 치료 반응 상태를 유지하였고, 재발은 없었다. 치료 시작 12개월 후 치료 반응은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다($P=0.735$). 또한 유지치료 중 질병 활성도의 변화를 보기 위해 CDAI 점수와 CRP 값을 비교하였는데, 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았

다. 부작용 발생은 azathioprine 병합 투여군 31명 중 5명(16.1%), infliximab 단독 치료군 6명 중 1명(16.7%)에서 나타났으며 두 군 간의 부작용 발생 정도에는 차이가 없었으나, 병합 투여군 중 1명에서 중증 감염증인 결핵의 재활성화가 발생하였다. **결론:** 장관 내 불응 크론병 환자의 계획적 infliximab 유지치료 시에 면역조절제의 병합 투여는 치료 효과의 차이가 없었으며, 부작용에 있어서도 두 군 간의 차이는 없었으나 면역조절제 병합 투여군 중 심각한 감염증이 1예 조사되었다. 따라서 infliximab 유지치료 중의 면역조절제 병합요법은 이익과 위험을 잘 고려해 신중한 투여가 필요할 것으로 보인다.

색인단어: 크론병; Infliximab; Azathioprine

REFERENCES

1. 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.
2. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-1438.
3. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Anti-TNF and Crohn's disease: when should we stop? *Curr Drug Targets* 2010;11:148-151.
4. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-1610.
5. 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.
6. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-608.
7. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-1231.
8. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-553.
9. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1248-1254.
10. 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;44:265-267.
11. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development

- of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
12. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
13. 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.
14. 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.
15. 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; (2):CD000545.
16. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, et al; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006;64: 219-229.
17. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1408-1414.
18. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707-713.
19. 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.
20. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
21. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-1868.
22. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
23. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
24. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:210-226.
25. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58:1427-1436.
26. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.