



김 우 준

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Personalized therapy in multiple sclerosis

Woojun Kim

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Personalized medicine is a medical approach that separates patients into different groups with medical decisions, practices, interventions tailored to the individual patient. A personalized approach in MS therapy should be based on several factors, including recent MS activity, in terms of severity and recovery, severity of lesion damage on magnetic resonance imaging, patients' preferences regarding type of therapy, and adverse side effects of the MS drugs. Because MS can be unpredictable, devising a treatment approach can be challenging. There are no tests that can reliably predict whether a specific medication will work well or poorly for any patient. In this review we will focus on the recommendations and decisions in MS management, considering how much far we are from a concept of personalized therapy.

Key Words: Multiple sclerosis, Personalized treatment, Biomarkers, Disease activity

서 론

다발경화증(multiple sclerosis, MS)의 치료는 새로운 질병 조절치료제가 개발되면서 점점 복잡해지고 있으며, 특정 환자군에 대해 적절한 치료제를 결정하는 것이 필요하다. 그러나 질병조절치료제에 대한 환자의 반응을 예측하는 것이 아직 불가능하기 때문에, 특정 환자군에 대한 가장 적절한 치료제를 결정하는 것은 매우 어렵다. 임상 연구 결과에 의해 어떤 질병조절치료제가 어떤 환자군(임상 연구에 포함된 환자군)에 효과적인 것인지는 알 수 있지만, 어떤 환자 개인에 효과적일 것인지는 알 수 없다. MS 치료를 시작하기 전 위험요소를 분류하고, 질병 경과의 프로파일과 재발 또는 장애의 진전의 위험을 아는 것은 MS의 맞춤치료를 시행하는 데 도

움이 된다.

전통적으로 MS의 질병조절치료(disease-modifying therapy)를 위해 베타인터페론(beta-interferon, IFN- β)과 글라티라머아세테이트(Glatiramer acetate, GA) 등이 널리 사용되어 왔으며, 최근 몇 가지 약제가 새롭게 승인되어 일차 및 이차 약제로 사용되고 있다. 현재 사용되는 약제 중 어떤 것도 MS에 대한 치료 효과가 완벽하지 못하기 때문에, 일부 환자는 약제 투여 중에도 재발이나 장애의 진행을 경험하여 대안적 치료를 필요로 하게 되며, 의료진으로서는 치료에 반응이 없는 환자들을 선별하여 다른 치료제로의 교체를 고려해야 한다. 따라서 치료에 대한 반응 여부를 어떻게 결정할 것인지, 치료에 대한 반응이 만족스럽지 않을 경우 어떤 치료제로 교체할 것인지에 대한 고민이 필요하다.

1. MS의 질병조절치료제

1) IFN- β 와 GA

IFN- β 와 GA는 재발-이장성다발성경화증(relapsing-remit-

Woojun Kim

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul, Korea
Tel: +82-2-2258-2815 Fax: +82-2-599-9686
E-mail: wjkim@catholic.ac.kr

ting multiple sclerosis, RRMS)에 대해 효과와 안정성이 입증된 일차 약제이다. 그러나 일부 환자에서는 IFN-β와 GA가 MS의 질병 활성도를 만족스럽게 조절하지 못한다는 것 역시 잘 알려져 있다. IFN-β에서 다른 IFN-β 또는 GA로, 또는 그 반대로 약물을 교체하는 것에 대해서는 근거가 많지 않으며, 또 IFN-β를 장기 투여했을 때 장애를 일관되게 감소시킨다는 근거 역시 많지 않다. 단, IFN-β이나 GA 투여 중 다른 IFN-β 또는 GA로 교체하는 것은 비교적 안전하므로, 시도해 볼 수는 있다. 또 IFN-β 투여 중 중화항체가 생성되어 약물의 효과

가 저하되었다고 판단되는 경우에는 GA로의 교체를 고려할 수 있다. IFN-β, GA 등의 일차 약제 투여 중 뚜렷한 질병 활성을 보이는 환자에 대해서는 더 효과가 좋은 약제로 교체하는 것이 바람직하다.

2) 새로운 일차/이차 약제들

현재 MS의 질병 조절 치료제로 승인받은 약제로는 전통적인 IFN-β와 GA 외에도 테리플루노마이드 (teriflunomide), 디메틸푸마레이트(Dimethyl fumarate, DMF), 팅골리모드(fingoli-

Table 1. Overview of evidence supporting the treatment positioning of the more recently approved DMTs^a (from Ref. 1)

	Teriflunomide	Dimethyl fumarate	Fingolimod	Natalizumab	Alemtuzumab
Positioning	For treatment-naïve patients and mild/moderate disease activity		For patients with (highly) active disease (despite first-line treatment)		
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> · Mild to moderate efficacy · Homogenous efficacy on clinical disease activity across subgroups stratified by baseline demographics, clinical, and MRI characteristics · No proven efficacy vs. active comparator · No significant reduction in global BVL 	<ul style="list-style-type: none"> · High efficacy in newly diagnosed patients · More effective in treatment-naïve patients than in patients previously treated with ≥ 1 DMT · No proven efficacy vs. active comparator · Inconsistent effect on BVL across clinical trials 	<ul style="list-style-type: none"> · High efficacy in patients with disease activity despite prior DMT use · High efficacy in patients who switched from IFNs or GA to fingolimod (RCT, RWE) · Proven efficacy against active comparator (IFN β-1a IM) · Early and consistent effect on BVL 	<ul style="list-style-type: none"> · High efficacy in patients with suboptimal treatment response on IFN β or GA (RWE) · No proven efficacy vs. active comparator (as monotherapy) · No early and consistent effect on BVL 	<ul style="list-style-type: none"> · High efficacy in patients with ≥ 1 relapse on IFN β or GA · Proven efficacy vs. active comparator (IFN β-1a SC) · Effect on BVL vs. active comparator (IFN β-1a SC)
Total number of patients treated worldwide (estimate)	· 30,000 (data cut-off August 2014)	· 138,535 (data cut-off December 2014)	· ~104,700 (data cut-off August 2014)	· 138,043 (data cut-off December 2014)	· 1486 (data cut-off October 2014, clinical trials only ^b)
Total patient-years of exposure (estimate)	· >6800 (data cut-off August 2014, clinical trials only ^b)	· 112,096 (data cut-off December 2014)	· 172,500 (data cut-off August 2014)	· 404,299 (data cut-off December 2014)	· 6483 (data cut-off October 2013, clinical trials only ^b)
Primary safety/tolerability concerns and monitoring required	<ul style="list-style-type: none"> · Generally well tolerated, with routine monitoring of liver function required due to a risk of hepatotoxicity · Should be avoided during pregnancy as it may cause major birth defects · Hair thinning is a commonly reported side effect that may influence patient preference 	<ul style="list-style-type: none"> · Most common AEs include flushing and GI events, which tend to begin early in the course of treatment · DMF has been associated with prolonged lymphopenia, which may increase the risk of PML 	<ul style="list-style-type: none"> · Fingolimod has been associated with a transient, mostly asymptomatic decrease in heart rate treatment initiation, requiring monitoring over the first 6 h following the first dose · Vigilance for symptoms and signs of infection 	<ul style="list-style-type: none"> · Natalizumab has been associated with an increased risk of PML in patients who are JCV antibody-positive, requiring monitoring for early signs and symptoms of PML 	<ul style="list-style-type: none"> · Alemtuzumab has been associated with an increased risk in secondary autoimmunity (especially thyroid disease, idiopathic thrombocytopenic purpura, and, seldom, Good pasture syndrome), requiring extensive monitoring for early signs of autoimmune disease
Convenience/ease of use	· Convenient oral administration, once-daily	· Convenient oral administration, but twice-daily dosing may pose adherence issues	· Convenient oral administration, once-daily	· Intravenous infusion over approximately 1 h every 4 weeks	· Intravenous infusion over 2 treatment courses (5 consecutive days initially and 3 consecutive days 1 year later)

AE, adverse event; BVL, brain volume loss; DMT, disease-modifying therapy; GA, glatiramer acetate; GI, gastrointestinal; IFN, interferon; IM, intramuscular; JCV, John Cunningham virus; MRI, magnetic resonance imaging; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; RCT, randomized controlled trial; RWE, real-world evidence; SC, subcutaneous. ^aIFNs and GA, whose treatment positioning has been well established, have not been included here; ^bPost-marketing data not available.

mod), 나탈리주맵(natalizumab), 알렘투주맵(alemtuzumab)이 있다. Table 1에 IFN- β 와 GA 이후 MS의 장기 질병 조절 치료제로 승인된 일차/이차 약제들의 특징을 정리하였다.¹

2. MS의 생물표지자(biomarkers)

MS 환자에 대한 정확한 치료를 목표로 할 경우 질병 진행, 심각도, 치료에 대한 반응 등을 예측할 수 있는 생물표지자가 없으므로 문제가 된다. 또한 새로운 약제에 대한 임상 연구에 있어서도 1-2년 동안의 연구 기간 동안 치료에 의한 반응을 예측할 수 있는 생물표지자가 필요하다. 이상적인 생물표지자의 요건은 검사비가 비교적 낮고 각기 다른 센터와 검사자들이 시행하는데 차이가 없는 것이다. 지금까지 MS의 잠재적인 생물표지자들에 대한 많은 연구가 있었다 (Table 2).²

혈청에서의 생물표지자로 대표적인 것은 질병조절치료제에 대한 중화항체(neutralizing antibody, NAb)가 있다. MS 환자의 60% 정도가 IFN- β 치료에 반응을 보인다. IFN- β 치료 4-6 개월 후 중화항체가 검출될 수 있으며, 이는 IFN- β 의 종류와 투여 방법에 따라 다르다. IFN- β 1a 근육주사제의 경우 4%, IFN- β 1b 피하주사제의 경우 47% 정도이다.

나탈리주맵에 대한 중화항체는 치료 후 6개월이 지나면 검출될 수 있으며, 나탈리주맵을 투여받은 환자 중 14% 정도에서 중화항체가 검출된다. 나탈리주맵에 대한 중화항체는 치료 실패 환자에 대하여 유용하다. 실제로 중화항체 양성인 경우 나탈리주맵의 혈청 농도 저하와 효과 감소, 주사 부작용 증가 등과 관련되어 있다.

뇌척수액에서의 생물표지자로는 페투인-A(fetuin-A) (alpha-2-HS-glycoprotein)과 혈중 CD49 발현이 나탈리주맵의

치료 효과 판단에 도움이 되는 생물표지자로 주목받고 있다. MS 환자는 대부분 정상인에 비해 뇌척수액중 페투인-A 농도가 낮은 경향을 보이지만, 뇌척수액의 페투인-A의 증가는 말 이집탈락 병변과 관련되어 있고, RRMS로의 이룬 전환을 시사한다. 또 SPMS에서 증가 소견이 보고되기도 하였다.

오스테오폰틴(osteopontin), 케모카인리간드13(chemokine ligand 13, CXCL13), 신경미세섬유(Neurofilaments) 등도 MS 환자에서 생물표지자로 보고되었다. 뇌척수액중 오스테오폰틴 농도는 질병조절치료제를 투여받는 중에는 감소하는 경향을 보인다. 뇌척수액중 CXCL13의 증가는 임상적단독증후군(clinically isolated syndrome, CIS) 환자에서 MS로의 전환 위험 증가와 질병 경과의 심각함을 시사한다. 신경미세섬유는 축삭의 세포골격을 구성하며, 축삭이 손상을 받을 때 세포 밖으로 배출되므로, 뇌척수액 중 신경미세섬유 농도는 다발성경화증에서 축삭 손상을 반영한다.

3. MS의 질병 활성도 예측

MS의 질병 활성도를 예측하는 데 유용하다고 여겨지는 요소들은 인구학적 요소, 첫 번째 증상 발현시의 특징, 전반적인 임상 경과, 뇌와 척수의 MRI 등이다. 인구학적 요소에 있어서는 첫 증상 발현시 나이가 어리고, 여성이고, 백인일 경우 예후가 좋으며, 첫 번째 증상 발현시 단순감각증상이거나 시신경염일 경우, 회복이 빠를 경우, 재발 사이의 간격이 길 경우 좋은 예후를 시사한다. MRI에서는 척수 병변과 T1 뇌 병변이 없고, 회백질 위축이 거의 없거나 전혀 없는 경우 좋은 예후를 시사한다.

장기적인 질병 악화에 대한 예측 모델이 개발되었으며, 그 중 하나가 다발성경화증발병시베이즈위험추정(Bayesian Risk Estimate for MS at Onset, BREMSO)이다. 이는 MS 발병 당시 임상적, 인구학적 자료에 의거하여 환자 개인의 위험도 점수를 계산한다.

4. 질병 활성도 결정 및 다른 치료제로의 교체

MS의 병리 기전이 복잡하고 다양하기 때문에, 질병의 활성도를 결정하는 데 있어서도 여러 가지 인자들을 종합하여 판단하는 것이 필요하다. 현재 질병의 활성도를 결정하는 인자로는 주로 임상적 재발, 장애의 진전, MRI 병변 활성도가 이용된다.

환자 개인의 임상 요소에 있어서는 질병의 활성도가 전혀

Table 2. Biomarkers in multiple sclerosis (from Ref. 2)

Antibodies/autoantibodies	NAb anti-Interferon NAb anti-Natalizumab OCBs (IgM)
Clinical	MRI Relapse rate
Inflammatory markers	Alfa-fetuin CXCL13 OPN
Markers of axonal damage	NFLs
RNA	MiR-34a, miR-55, miR-155, miR-326

CXCL13: chemokine (C-X-C motif) ligand 13, miR: miRNA, NAb: neutralizing antibodies, NFLs: neurofilaments, OCBs: oligoclonal bands, OPN: osteopontin.

없는 상태를 표현하기 위해 질병무활성증거(no evidence of disease activity, NEDA)라는 개념이 정의되었다. NEDA 3은 임상적 재발과, EDSS로 표현되는 장애의 진전, 그리고 새로운 MRI 병변(새로운 T1 가돌리늄 조영 병변 및 T2 병변)이 없는 것을 의미한다.³ 2년 뒤 NEDA 3 상태인 경우 장기적으로 (7년간) 질병의 진전이 없을 것에 대한 양성 예측률은 78.3%이었다. 최근에는 국소적 손상뿐 아니라 광범위한 손상을 포괄적으로 반영하려는 노력의 일환으로 연간 뇌용적 감소(brain volume loss, BVL) 항목을 더해 NEDA 4가 제안되었다.

2008년 발표된 연구에서는 IFN- β 로 1년 이상 치료받은 222 명의 RRMS 환자의 임상 자료를 분석하여 정량적인 분석을 위한 방법을 제시하였다 (Rio score). 즉, 치료 시작 뒤 1년간의 임상적 재발, 장애 진행 (EDSS[Expanded Disability Status Scale]의 1 이상 증가가 6개월 뒤 확인된 경우), 그리고

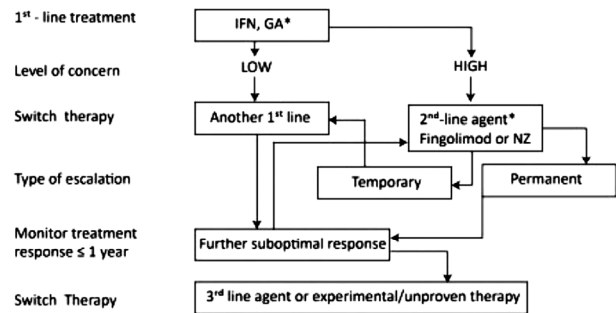


Figure 1. An evidence-based quantitative algorithm to monitor response to IFN- β . This proposed algorithm is based on the Modified Rio Score for the assessment of the risk of progression over 4 years in patients with multiple sclerosis treated for 1.5 years with IFN- β therapy. *Substantial new T2 activity is defined as >4-5 new T2 lesions in 1 year of treatment, or >1-2 new T2 lesions if the reference MRI scan to assess new T2 lesion formation is obtained at least 6 months after initiating therapy (from Ref. 5)

Table 3. The Rio and Modified Rio Scores (from Ref. 4)

Rio Score		Modified Rio Score	
Criterion	Change over the first year	Criterion	Change over the first year
MRI criterion = 0	≤2 active* T2 lesions	MRI criterion = 0	≤4 (5)‡ new T2 lesions
MRI criterion = 1	>2 active T2 lesions	MRI criterion = 1	>4 (5)‡ new T2 lesions
Relapse criterion = 0	No relapses	Relapse criterion = 0	No relapses
Relapse criterion = 1	≥1 relapse	Relapse criterion = 1	1 relapse
		Relapse criterion = 2	≥2 relapses
EDSS criterion = 0	Increase in EDSS score of <1 point	Not included	Not included
EDSS criterion = 1	Increase in EDSS score of ≥1 point, Sustained over at least 6 months		
Rio Score = MRI criterion + relapse criterion + EDSS criterion		Modified Rio Score = MRI criterion + relapse criterion	

*Active lesions defined as new or enlarging T2-weighted lesions plus gadolinium-enhancing lesions over the first year. ‡The cut-off of four lesions was in the validation set; the cut-off of five lesions was in the training set. EDSS, Expanded Disability Status Scale.

Table 4. Recommendations for determining the level of concern when considering treatment modification based on relapses*(from Ref. 6)

Criteria	Level of concern		
	Low	Medium	High
Rate	1 relapse in the second year of treatment	1 relapse in the first year of treatment	>1 relapse in the first year of treatment
Severity	Mild Steroids not required Minimal effect on ADL 1 functional domain affected No or mild motor/cerebellar involvement	Moderate Steroids required Moderate effect on ADL >1 functional domain affected Moderate motor/cerebellar involvement	Severe Steroids/hospitalization required Severe effect on ADL >1 functional domain affected Severe motor/cerebellar involvement
Recovery (duration)	Prompt recovery No functional deficit	Incomplete recovery at 3 months Some functional impairment	Incomplete recovery at 6 months Functional impairment

* The level of concern determined by meeting at least on criterion. ADL, activities of daily living.

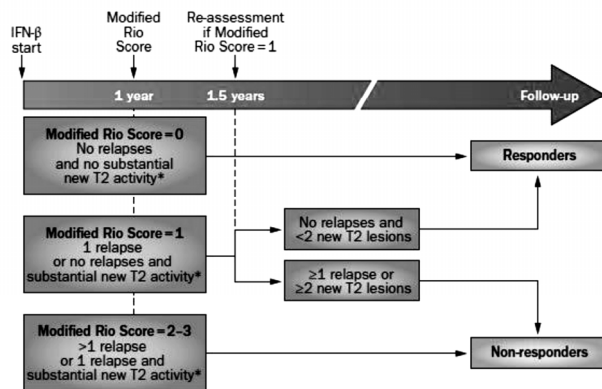


Figure 2. Treatment optimization in a patient with relapsing-remitting MS experiencing a suboptimal response to therapy. *Future options may include teriflunomide, BG-12, laquinimod. IFN, interferon; GA, glatiramer acetate; natalizumab (from Ref. 6)

활성 MRI 병변 (2개 이상의 새로운 T2 병변이나 가돌리늄 조영 증강 병변)을 조합하여, 뒤이은 2년간의 예후가 나쁠 것으로 예상되는 환자를 가려내었다 (Table 3). 세 가지 조건 중 두 가지 이상에서 양성을 보인 환자들은 이후 추적 관찰 기간 중 장애 진행이나 재발을 경험하는 경우가 많았다. 따라서 이 환자들은 다른 약제로 치료제를 교체할 여지가 있었다. 흥미로운 것은, 첫 1년의 기간 중 임상적 재발이나 MRI 활성만 보였던 환자들은 뒤이은 2년 동안 새로운 임상적인 질병 활성이나 진전을 보일 위험이 낮았다. 반면 첫 1년 동안 장애 진전만을 보였던 환자는 이후 장애 진전을 보일 가능성이 높았다.⁴

뒤이은 연구에서는 Rio score를 조금 더 간략하게 수정하

였으며 (Modified Rio score), 여기서는 장애진행에 대한 항목은 제외하고 임상적 재발과 MRI 활성만을 척도로 삼아서, 두 가지 척도에 의해 환자를 0-3의 네 단계로 분류하였다 (Table 3). 그에 따라 일정 기간 (6개월) 뒤 재평가를 시행하고, 치료에 대한 반응을 보인 환자 (responder)와 반응을 보이지 않는 환자 (non-responder)를 구분하여 이후의 치료 방침을 결정할 것을 제안하였다 (Figure 1).^{5,6}

2013년 Canadian Multiple Sclerosis Working Group (GMSWG)에서는 이와 같은 세 가지 인자에서 질병 활성을 시사하는 소견이 있는 경우에 대하여 각각 세 단계 (낮음 [low], 중간 [medium], 높음 [high])의 주의 단계를 정의하였으며 (Table 4-6), 한 영역에서 주의 단계가 “높음”이거나, 두 개 영역에서 “중간”이거나, 세 개 영역 모두에서 “낮음”의 주의 단계에 해당할 경우에는 최적화반응 (suboptimal response) 상태일 가능성이 있으므로 치료를 바꿀 것을 고려하도록 권유하였다 (Figure 2).⁷

5. 한계와 개선점

현재의 임상적/영상학적 평가 방법에는 여러 가지 제한점이 있기 때문에 질병 활성도의 모든 면을 반영하는 데에는 한계가 있다. 예를 들어 장애의 진전을 EDSS로 측정할 경우 중간 점수와 높은 점수 범위에서는 장애의 진전에 대해 덜 민감하며, 주로 보행 상태에 중점을 두기 때문에, 인지기능이나 시기능의 면이 간과되기 쉽다. 또 최근 장애 진전에 대한 치료 효과가 뇌용적감소에 대한 치료 효과와 상관관계를 가진다는 것이 밝혀졌고, 이는 뇌용적감소를 단독으로 또는 MRI 병변과 결합하여 MS의 장애 진전에 대한 표지자로 사용

Table 5. Recommendations for determining the level of concern when considering treatment modification based on disability progression (from Ref. 6)

Criteria	Level of concern		
	Low	Medium	High
EDSS score			
≤3.5	≤1 points	2 points at 6 months*	>2 points at 6 months* 2 points at 12 months*
4.0 to 5.0	<1 point	1 point at 6 months*	>1 point at 6 months* 1 point at 12 months*
≥5.5		0.5 points at 6 months*	>0.5 points at 6 months
Clinically documented progression	No motor Minor sensory	Some motor, cerebellar or cognitive Multiple EDSS domains affected	Pronounced motor/cerebellar or cognitive Multiple EDSS domains affected
T25FW**	≤20% confirmed at 6 months	>20% and <100% increase confirmed at 6 months	≥100% increase confirmed at 6 months

*IF EDSS progression alone is used to assess response to treatment, any change requires subsequent confirmation at 3-6 months

**Timed 25-foot Walk tested at baseline with aid, if required

Table 6. Recommendations for determining the level of concern when considering treatment modification based on annual MRI findings (from Ref. 6)

Activity on MRI*	Level of concern		
	Low	Medium	High
New Gd-enhancing lesions OR Accumulation of new T2 lesions per year	1 lesion	2 lesions	≥3 lesions

Note: Routine follow-up MRI with gadolinium (Gd) is recommended 6-12 months after initiating therapy for RRMS (or in CIS if therapy is not initiated). Note: New T2 lesions that are also enhancing on the same scan are only counted once as unique active lesions. *The presence of Gd-enhancing lesions is more reliable than new T2 lesion counts. New T2 lesion counts require high quality comparable MRI scans and interpretation by highly qualified individuals.

할 수 있다는 것을 뒷받침한다. 따라서 병적인 뇌용적감소 속도를 정의함으로써 이를 임상에 이용하려는 노력이 계속 되고 있다.

References

1. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:460-469.
2. Personalized therapy in multiple sclerosis: state of art and future perspectives, D'Amico E, Zhanghi A, Patti F. *Exp Rev Precis Med Drug Dev* 2016;1:353-360.
3. Gold R, Hartung H, Stangel M, Wiendl H, Zipp F, Expertenmeeting T. Therapeutic goals of baseline and escalation therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Akt Neurol* 2012;39:342-350.
4. Rio J, Rovira A, Tintore M, Huerfaga E, Nos C, Tellez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN- β in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14:479-484.
5. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19:605-612.
6. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9:504-512.
7. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307-323.