Korean J Gastroenterol Vol. 59 No. 2, 141-179
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2012.59.2.141

SPECIAL REVIEW

크론병 치료 가이드라인

예병덕[1], 양석균[1], 신성재[2], 이강문[3], 장병익[4], 천재희[5], 최창환[6], 김영호[7], 이희영[8]; 대한장연구학회 IBD 연구회

울산대학교 의과대학[1], 아주대학교 의과대학[2], 가톨릭대학교 의과대학[3], 영남대학교 의과대학[4], 연세대학교 의과대학[5], 중앙대학교 의과대학[6], 성균관대학교 의과대학[7] 내과학교실, 고려대학교 대학원 의학과[8]

Guidelines for the Management of Crohn's Disease

Byong Duk Ye[1], Suk-Kyun Yang[1], Sung Jae Shin[2], Kang Moon Lee[3], Byung Ik Jang[4], Jae Hee Cheon[5], Chang Hwan Choi[6], Young-Ho Kim[7], Heeyoung Lee[8]; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine[1], Seoul, Ajou University College of Medicine[2], Suwon, The Catholic University of Korea College of Medicine[3], Seoul, Yeungnam University College of Medicine[4], Daegu, Yonsei University College of Medicine[5], Seoul, Chung-Ang University College of Medicine[6], Seoul, Sungkyunkwan Universitiy School of Medicine[7], Seoul, Department of Medicine, Korea University Graduate School[8], Seoul, Korea

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) with uncertain etiopathogenesis. CD can involve any site of gastrointestinal tract from the mouth to anus and is associated with serious complications such as bowel strictures, perforations, and fistula formation. The incidence and prevalence rates of CD in Korea are still lower than those of Western countries, but have been rapidly increasing during the past decades. Although there are no definitive curative modalities for CD, various medical and surgical therapies are currently applied for diverse clinical situations of CD. However, a lot of decisions on the management of CD are made depending on the personal experiences and choices of physicians. To suggest preferable approaches to diverse problems of CD and to minimize the variations according to physicians, guidelines for the management of CD are needed. Therefore, IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases has set out to develop the guidelines for the management of CD in Korea. These guidelines were developed using the adaptation methods and encompass the treatment of inflammatory disease, stricturing disease, and penetrating disease. The guidelines also cover the indication of surgery, prevention of recurrence after surgery, and CD in pregnancy and lactation. These are the first Korean guidelines for the management of CD and the update with further scientific data and evidences is needed. **(Korean J Gastroenterol 2012;59:141-179)**

Key Words: Crohn's disease; Treatment; Guidelines

서 론

크론병(Crohn's disease, CD)은 구강에서 항문까지 위장관 전체를 침범할 수 있는 만성 난치성 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)이다. 크론병의 주 증상은 복통, 체중 감소, 설사이며, 주로 10-20대의 젊은 연령에 발생하여 평생 지속되고, 장관 협착, 누공, 천공 등의 합병증을 유발한다. 크론병의 발병에는 유전적 요인과 환경적 요인 등이 복합적으로 작용하는 것으로 추정되나, 아직 그 병인은 명확하지 않다. 크론병은 주로 서구 선진국에 흔한 질환으로, 우리나라를 비롯한 동양에는 매우 드문 질환이었다. 그러나, 최근 우리나라를 비롯한 동양권의 역학 연구를 살펴보면 크론

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: 양석균, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과
Correspondence to: Suk-Kyun Yang, Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro, 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3901, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: sky@amc.seoul.kr

Financial support: This study was supported by a grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A080588).. Conflict of interest: None.

이 가이드라인은 원활한 보급을 위하여 대한소화기학회지와 대한장연구학회지에 공동 게재됨.
These guidelines are being co-published in the Korean Journal of Gastroenterology and the Intestinal Research for facilitated distribution.

병의 발병률은 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있고,[1,2] 이에 따라 크론병에 의한 사회, 경제적 부담도 점차 증가하고 있다.

크론병은 그 병인이 명확하지 않을 뿐 아니라, 아직 완치할 수 있는 방법도 뚜렷하지 않은 상태이다. 크론병의 다양한 임상양상과 합병증에 대하여 여러 가지 치료법이 시도되고 있고, 최근에는 많은 임상 연구결과에 근거를 둔 치료방침이 제안되고 있다. 그러나 아직 크론병 치료의 많은 부분이 의사 개인의 경험과 판단에 근거하고 있고, 의사들 간에 치료방법의 차이를 보이는 부분이 많다. 이러한 편차를 감소시키고, 각 임상 상황에서 가장 적절한 치료가 시행되도록 하기 위해서는 임상 현장에서 일차적으로 적용될 수 있는 치료 가이드라인이 필요하다. 최근 대한장연구학회 IBD 연구회에서는 미국과 유럽의 크론병 진단 가이드라인을 기초로 하여 우리나라 크론병 진단 가이드라인을 발표한 바 있다.[3] 이에 이어서 대한장연구학회 IBD 연구회에서는 우리나라 크론병 치료 가이드라인을 개발하였다.

이 치료 가이드라인은 염증형 크론병의 치료, 누공형 크론병의 치료, 협착형 크론병의 치료에 대한 내용으로 구성되어 있고, 추가 내용으로 수술, 수술 후 재발의 치료 및 임신과 크론병에 대한 것을 다루었다.

이 크론병 치료 가이드라인은 절대적인 치료기준을 제시하는 것이 아니고, 현재까지 밝혀진 과학적 근거들을 바탕으로, 일선에서 진료와 연구를 담당하는 의사가 크론병의 치료 방법을 결정하는데 도움을 주기 위한 것이다. 따라서 개개 환자에 대한 진료행위는 담당 의사가 환자의 여러 상황을 고려하여 최종적으로 결정해야 한다. 이 치료 가이드라인은 실제 진료를 담당하는 의사의 의료행위를 제한하는 목적이나, 건강보험 심사의 기준으로 사용되어서는 안 되고, 또한 특정 환자에게 시행된 진료행위에 대한 법률적 판단을 위해 이용되어서도 안 된다.

이 치료 가이드라인을 통해 크론병의 과잉치료나 부적절한 치료, 혹은 치료의 지연으로 인한 문제를 예방할 수 있을 것이며, 또한 질병에 관한 통일된 용어를 사용함으로써 환자를 치료하는 임상의사와 연구자들 사이에 의사 소통의 혼란을 줄일 수 있을 것으로 기대한다. 크론병 치료에 대한 국내 자료는 아직 부족한 관계로 이 치료 가이드라인에 많이 반영되지는 않았지만, 향후 개정판에는 보다 많은 국내 자료들이 반영될 것으로 기대한다.

치료 가이드라인 개발방법

1. 기획

대한장연구학회 IBD 연구회에서는 2007년 9월 7일 국내 염증성 장질환의 진단 및 치료 가이드라인을 제작하기로 결정하였고, 2007년 11월 13일 궤양성 대장염, 크론병, 장결핵, 베체트 장염의 진단 가이드라인을 우선적으로 제작하기로 하였다. 그 결과 제작된 4개 질환에 대한 진단 가이드라인은 2009년 3월 대한소화기학회지를 통해 공표되었다.

크론병 진단 가이드라인 발표 이후 대한장연구학회 IBD 연구회는 2009년 10월 20일, 크론병 치료 가이드라인을 제작하기로 결정하였다. 가이드라인 개발 운영위원회는 대한장연구학회 IBD 연구회가 담당하였고, 실무위원회는 대한장연구학회 IBD 연구회 소속 5인의 소화기내과 전문의(예병덕[간사, 울산대학교 의과대학], 신성재[아주대학교 의과대학], 이강문[가톨릭대학교 의과대학], 장병익[영남대학교 의과대학], 천재희[연세대학교 의과대학], 추후 최창환[중앙대학교 의과대학]을 위원으로 추가) 및 책임자(양석균[울산대학교 의과대학])로 구성하여, 2009년 11월 12일 첫 회의를 개최하고 크론병 치료 가이드라인 개발 방향을 논의하였다. 그 회의 결과, 소화기내과 전문의를 대상으로 한, 성인 크론병 환자의 내과 및 외과 치료(수술의 적응증)를 범위로 하는 가이드라인을 제작하기로 결정하였다. 이어 2010년 4월 23일 운영위원회 회의에서는 기존의 치료 가이드라인을 수용개작(adaptation)하는 방법을 이용하여 가이드라인을 제작하기로 하였다. 2010년 5월 13일 운영위원회 회의를 통해 수용개작 방법론 전문가(이희영[고려대학교 대학원])를 실무위원회 위원으로 위촉하였고, Fig. 1과 같은 절차로 수용개작 업무를 진행하기로 계획하였다.

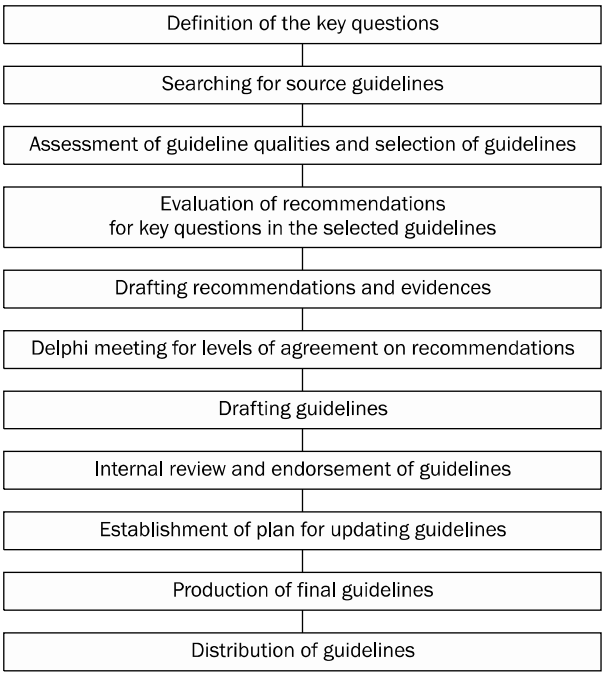


Fig. 1. Workflow of developing guidelines.

2. 개발의 실제 과정(Fig. 1)

수용개작은 특정 문화적, 제도적 상황에 맞게 개발된 가이드라인을 다른 의료상황에서 그대로 사용하거나 혹은 변경하여 사용하는 체계적인 접근법을 이른다.[4] 실무위원회는 이 가이드라인 제정을 위하여 아래와 같은 과정을 거쳐 수용개작을 하였다.

1) 가이드라인의 핵심질문 선정(definition of the key questions)

실무위원회의 5인의 소화기내과 전문의의 토론을 거쳐 진료현장에서 제기되는 의문점들을 중심으로 핵심질문을 선정하였다.

2) 기존 크론병 치료 가이드라인 검색(searching for source guidelines) (Fig. 2)

Fig 2.와 같은 방법을 이용하여 기존 치료 가이드라인들을 검색하였다.

3) 검색된 가이드라인의 평가 및 선택(assessment of guideline qualities and selection of guidelines)

위와 같은 과정을 통해 검색된 문헌들 중 크론병 치료 가이드라인 혹은 합의안(consensus)의 성격을 가진 13개의 문헌을 선정하였고(Fig. 2), 각 문헌 당 2인의 실무위원이 Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II 도구를 이용하여 평가하였다.[5,6] 즉, AGREE II의 6개 domain인 범위와 목적(scope and purpose), 이해당사자의 참여(stakeholder involvement), 개발의 엄격성(rigour of development), 표현의 명확성(clarity of presentation), 적용성(applicability), 편집의 독립성(editorial independence)에 대해 실무위원 2인 평가 점수의 합을 100분위수로 환산하였고, 환산 점수가 60점 이상인 영역의 개수에 3점의 가중치, 40점 이상 60점 미만인 영역의 개수에 2점의 가중치, 40점 미만인 영역의 개수에 1점의 가중치를 주어 총 합을 계산하였다(만점 18점). 그 중 점수의 합이 15점 이상인 문헌을 선정하였고, 그 결과 선정된 10개의 문헌은 Table 1과 같다.

실무위원회에서 위 10개의 문헌을 재검토 결과, 1 및 4는 권고사항 및 그에 대한 근거등급 및 권고수준이 불명확하여 제외하였고, 5는 이 가이드라인의 범위와 맞지 않게 수술에 대한 매우 상세한 내용을 담고 있어 적절하지 않다고 판단하여 제외하였다. 그 결과 총 7개의 문헌을 수용개작의 근거 문헌으로 최종 선택하였다.

4) 채택된 가이드라인의 권고사항 정리 및 평가(evaluation of recommendations for key questions in the selected guidelines)

선정한 핵심질문에 대해, 채택된 7개 진료 가이드라인의 권고사항을 정리하고 비교, 평가하여 종합한 결과, 모든 핵심질문에 대한 권고사항은 수용 가능한 것으로 판단되었다.

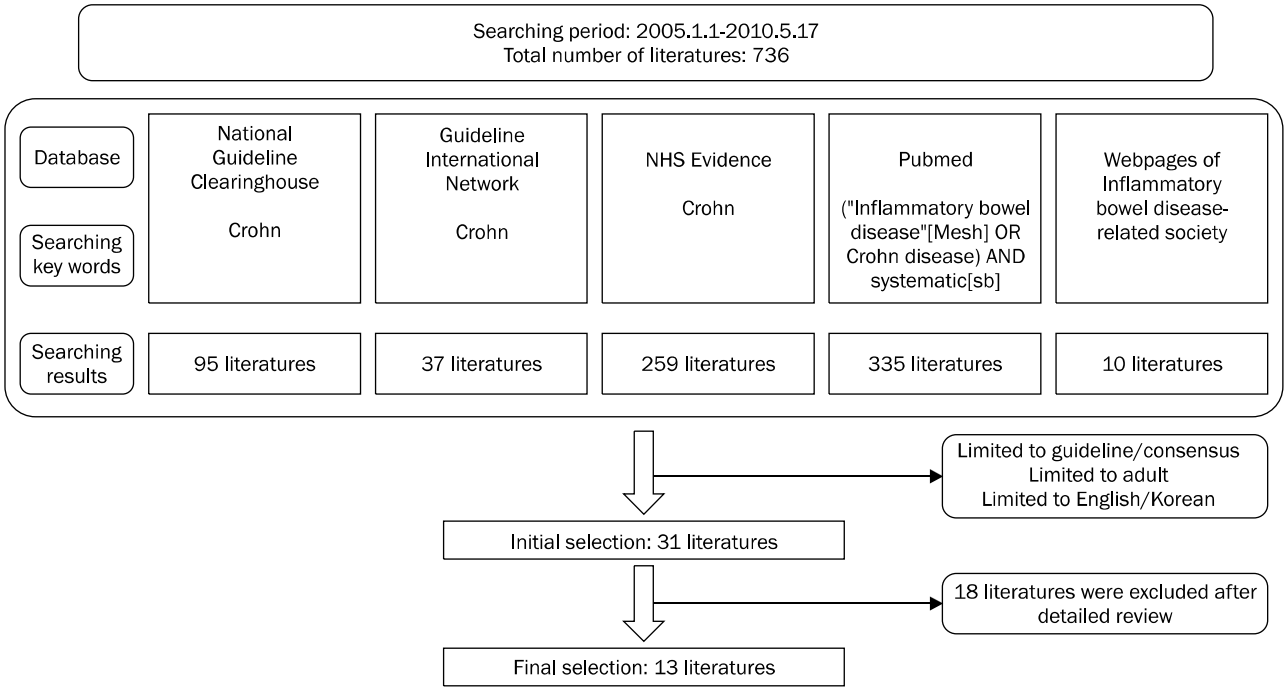


Fig. 2. Searching, evaluation and selection of previous guidelines for the management of Crohn's disease.
NHS, National Health Service.

Table 1. Ten Guidelines Selected with AGREE II Instrument

No.	Title	Country/ Language	Journal	Year	Volume/Page
1	Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease	Netherlands/ English	The Netherlands Journal of Medicine	2006	64:219-229
2	American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease	USA/ English	Gastroenterology	2006	130:940-987
3	Medical management of mild to moderate Crohn's disease: Evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission	UK/ English	Alimentary Pharmacology & Therapeutics	2007	26:987-1003
4	Therapy of Crohn's disease – Update 2008	Switzerland/ English	Digestion	2007	76:84-168
5	Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease	USA/ English	Diseases of the Colon & Rectum	2007	50:1735-1746
6	American gastroenterological association institute consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006	USA/ English	Gastroenterology	2007	133:312-339
7	Canadian association of gastroenterology clinical practice guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease	Canada/ English	Canadian Journal of Gastroenterology	2009	23:185-202
8	Management of Crohn's disease in adults	USA/ English	American Journal of Gastroenterology	2009	104:465-483
9	The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management	EU/ English	Journal of Crohn's and Colitis	2010	4:28-62
10	The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations	EU/ English	Journal of Crohn's and Colitis	2010	4:63-101

AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation.

Table 2. Levels of Evidence

Evidence level	Contents
Grade A	Homogeneous evidence from multiple well-designed randomized (therapeutic) or cohort (descriptive) controlled trials, each involving a number of participants to be of sufficient statistical power
Grade B	Evidence from at least one large well-designed clinical trial with or without randomization, from cohort or case-control analytic studies, or well-designed meta-analysis
Grade C	Evidence based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

5) 핵심질문에 대한 권고사항 및 배경설명 작성(drafting recommendations and evidences)

7개 가이드라인의 권고사항을 토대로 핵심질문에 대한 권고사항을 작성하고 그 배경을 기술하였다. 각 권고사항의 근거등급은 Table 2와 같은 3단계 분류를 따라 표기하였다.

6) 권고사항에 대한 동의도 조사(Delphi meeting for levels of agreement on recommendations)

이후 권고사항을 포함한 가이드라인의 초안을 전자메일(e-mail)로 20명의 국내 크론병 전문가에게 배부하여 각 권고사항의 적절성을 "전적으로 동의함", "대체로 동의함", "판단유보", "대체로 동의하지 않음", "전적으로 동의하지 않음"의 5단계로 평가한 의견을 종합하였다. 이후, 동의도를 표시한 권고안에 대한 전문가 검토 회의를 개최하여 "전적으로 동의함"과 "대체로 동의함"의 합이 80% 이상인 경우 권고안으로 채택하고, 그 미만인 경우 권고안을 재검토하여 80% 이상의 전문가가 동의할 때까지 권고안을 수정하여 확정하였다. 그리고 전문가 20명의 권고안에 대한 최종적인 동의도를 %로 표시하였다.

7) 가이드라인 초안 완성(drafting guidelines)

확정된 권고안을 바탕으로 가이드라인의 초안을 완성하였다.

8) 초안의 내부 검토 및 승인(internal review and endorsement of guidelines)

가이드라인의 초안을 대한장연구학회 회원을 대상으로 내부 검토 및 승인을 받았다.

9) 가이드라인 개정 계획 수립(establishment of plan for updating guidelines)

이 치료가이드라인은 발간 3년 후 개정판을 개발하기로 계획하였다.

10) 최종 가이드라인 작성(production of final guidelines)

현재까지의 모든 단계를 총망라하여 최종 가이드라인을 작성하였다.

11) 가이드라인의 보급 및 확산(distribution of guidelines)

최종 가이드라인은 대한소화기학회지와 대한장연구학회지에 공동 출판하고, 임상진료지침 정보센터(www.guideline.or.kr)를 통해 보급하기로 계획하였다.

치료 접근 방법

크론병의 치료 목표는 활동성 질환의 관해를 유도하고 유지함으로써, 궁극적으로는 환자의 건강과 삶의 질을 향상시키는 것이다.[7,8]

크론병의 치료에는 항상 질병의 활동도, 침범 부위(회장, 회장과 대장, 대장, 기타 부위), 그리고 질병 행태(염증형, 협착형, 누공형)를 고려해야 한다.[9] 또한 약제의 제형과 작용 부위, 약제의 효능과 부작용, 이전 치료에 대한 반응(재발, corticosteroid 의존성, corticosteroid 불응성 등) 및 장관 외 침범과 합병증도 고려해야 한다.[9] 크론병의 활동기로 판단될 때에는 크론병 활동도 자체 뿐 아니라, 증상의 원인이 될 수 있는 장관 감염, 농양, 세균 과다 증식, 담즙염 흡수 장애, 장관 운동 이상, 담석증 등의 가능성을 배제해야 한다.[9] 또한 치료법의 결정은 환자의 상태에 따라 개별화(individualization)되어야 하고, 또 환자와 충분한 논의를 거친 후 이루어져야 한다.

1. 크론병의 분류

크론병의 적절한 치료를 위해서는 활동도, 침범 부위, 행태, 범위에 대한 분류가 선행되어야 한다.

1) 크론병의 활동도

(1) 질병 활동도 평가 지수

크론병의 임상적 질병 활동도(disease activity)를 평가하기 위해 사용되는 지표로는 Crohn's disease activity index (CDAI) (Table 3)[10] 및 Harvey-Bradshaw index (HBI)[11]가 대표적이다. 이 중 CDAI가 여러 임상연구들 및 진료 현장에서 널리 사용되고 있고, CDAI 150 미만은 관해(remission), 150 이상 220 미만은 경증 활동도(mild activity), 220 이상 450 미만은 중등도 활동도(moderate activity), 450 이상은 중증 활동도(severe activity)로 분류된다.[12]

(2) 용어의 정의

치료에의 반응(response)은 일반적으로 CDAI 감소가 100 이상인 경우로 정의하고,[12] 일부 연구에서는 70 이상 감소를 반응으로 정의한 경우도 있다.[13,14] 재발(relapse)은 임상적 관해에 있던 환자에서 증상이 다시 발생하는 것을 의미하며, 임상연구에서는 보통 CDAI가 150을 초과하면서 70 이상 상승하는 것으로 정의한다.[15] 그러나 치료반응을 CDAI 100 이상 감소로 정의한다면, 재발 역시 CDAI가 150을 초과하면서 100 이상 상승하는 것으로 정의하는 것이 합당한 것으로 생각된다.[12] 조기 재발(early relapse)은 관해 도달 후 3개월 이내에 재발하는 것으로 정의할 수 있다.[16]

Corticosteroid 불응 질환(corticosteroid-refractory disease)은 prednisolone 0.75 mg/kg/day로 4주 이상 치료하여도 활동성이 지속되는 경우를 말한다.[9] Corticosteroid 의존성

Table 3. Crohn's Disease Activity Index

Items	Factor
1. Number of liquid or very soft stools*	×2
2. Abdominal pain* (0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe)	×5
3. General well-being* (0=generally well, 1=slightly under par, 2=poor, 3=very poor, 4=terrible)	×7
4. Number of 6 listed categories patient now has: 1) Arthritis/arthralgia 2) Iritis/uveitis 3) Erythema nodosum/pyoderma gangrenosum/aphthous stomatitis 4) Anal fissure, fistula, or abscess 5) Other fistula 6) Fever over 100°F (37.8°C) during past week	×20
5. Taking lomotil/opiates for diarrhea (0=no, 1=yes)	×30
6. Abdominal mass (0=none, 2=questionable, 5=definite)	×10
7. Hematocrit (Males: [47-hematocrit], Females: [42-hematocrit])	×6
8. Percent below standard weight (normogram)	×1

*Sum of 7 days.

(corticosteroid-dependency)은 질병 활동도 때문에 corticosteroid 시작 3개월 이내에 prednisolone 10 mg/day (budesonide 3 mg/day) 이하로 감량할 수 없는 경우, 또는 corticosteroid 중단 3개월 이내에 재발하는 경우로 정의한다.[9]

(3) 기타 활동도 평가 방법

치료를 시작하거나 변경하기 전에는 CDAI나 HBI 이외에 객관적인 질병활동도 지표인 CRP 등의 염증 표지자 또는 대장내시경검사 등을 가능하면 시행하는 것이 권장된다.[9]

2) 크론병의 침범 부위

Vienna 분류[17] 및 Montreal 분류[18]에 따르면 크론병의 침범 부위는 L1: 말단 회장(맹장 포함), L2: 대장, L3: 회장대장(말단 회장과 대장), L4: 상부위장관(구강을 제외한, 말단 회장보다 근위부 침범)으로 분류할 수 있다. Vienna 분류에서는 상부위장관 침범이 있으면 L4로 분류하였으나, Montreal 분류에서는 상부위장관 침범이 있을 때는 L4를 L1-L3에 추가할 수 있게 한 차이가 있다. 이 가이드라인에서는 크론병의 침범 부위를 회맹부에 국한된 크론병, 대장 크론병, 광범위 소장 크론병으로 분류하여 기술하였다.

3) 크론병의 질병 행태

크론병의 질병 행태는 Vienna 분류와 Montreal 분류 모두에서 B1: 염증형(비협착, 비관통형), B2: 협착형, B3: 누공형(관통형)으로 분류하고 있다. Vienna 분류에서는 항문 주위 병변이 B3에 포함되나, Montreal 분류에서는 항문 주위 병변이 있는 경우 p (perianal disease modifier)를 B1-B3에 추가할 수 있게 한 차이점이 있다.

4) 크론병의 침범 범위

국소 질환(localized disease)은 장 침범 길이가 30 cm 미만인 경우를 의미하고, 이는 주로 회맹부(ileocecal area)를 침범한 경우에 해당된다.[12] 그리고 광범위 질환(extensive disease)은 침범 위치에 관계 없이 염증 병변 침범 길이 총합이 100 cm 이상인 경우이다.[12]

2. 염증형 크론병 치료 알고리듬(Fig. 3)

염증형 크론병의 치료 알고리듬은 Fig. 3과 같다.

본 론

1. 염증형 크론병의 치료

1) 침범 부위와 활동도에 따른 치료

(1) 회맹부에 국한된 크론병(localized ileocecal CD)

① 경도-중등도 회맹부 크론병

Budesonide 1일 9 mg 투여가 가장 선호된다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

전신 corticosteroid는 budesonide에 반응하지 않거나[B], 전신 증상을 가진 중등도 크론병에서[A] 사용한다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60%), 대체로 동의함(40%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Mesalamine의 유용성은 제한적이다[A].

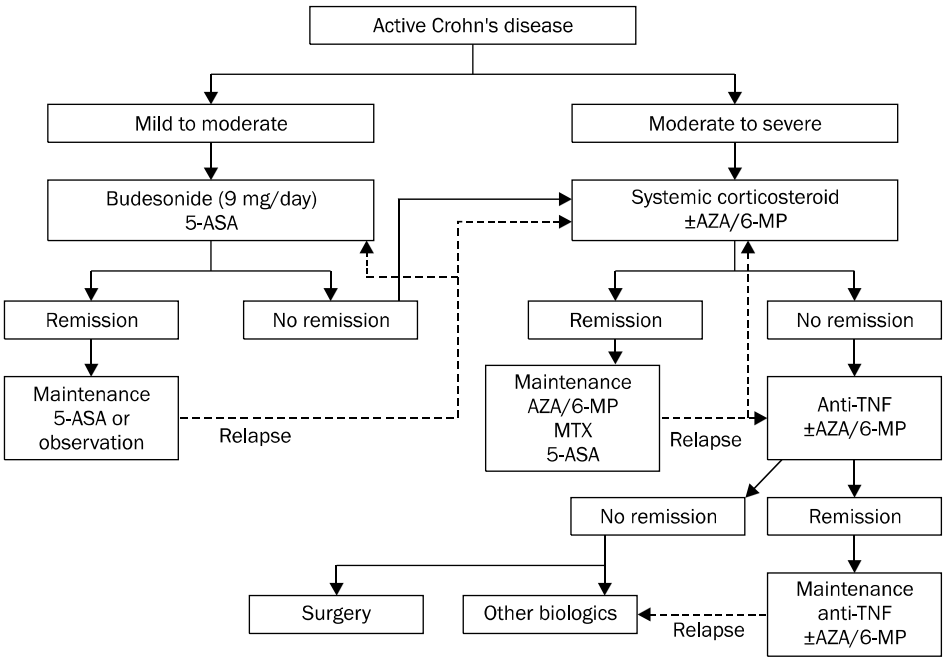


Fig. 3. Algorithm for the treatment of active Crohn's disease.
5-ASA, 5-aminosalicylic acid; 6-MP, 6-mercaptopurine; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate; TNF, tumor necrosis factor.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(15%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항생제는 권장되지 않는다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Budesonide controlled ileal release 캡슐은 pH 5.5 이상에서 약제가 유리되기 시작하여 말단회장 및 근위부 대장에서 대부분 방출되어 효과를 나타내므로 주로 회맹부를 침범한 크론병 환자의 치료에 사용된다. Budesonide (1일 9 mg) 치료는 8주째 약 50-70%의 관해율을 보여 위약군[19] 및 mesalamine 1일 4 g 투여군에[20] 비해 우수한 효능을 나타냈다. Cochrane 리뷰에서 budesonide는 전신 corticosteroid에 비해 치료효능이 약간 더 낮았지만, 약제 부작용 발생빈도가 의미있게 더 낮은 장점을 갖고 있었다.[21] 또한 budesonide와 전신 corticosteroid를 비교한 5개의 연구를 메타분석한 결과, 기존의 corticosteroid 치료가 budesonide에 비해 크론병의 관해율이 더 높았으나(비교위험도[RR] 0.87, 95% 신뢰구간[CI] 0.76-0.995), 질병 활성도가 낮은 환자군에서는 두 치료 모두 비슷한 효능을 나타냈으며(RR 0.91, 95% CI 0.77-1.07) budesonide 치료군에서 corticosteroid와 연관된 부작용 발생의 상대위험도가 35% 정도 감소하였다.[22] 따라서 경도의 회맹부 크론병의 경우, budesonide 투여를 우선적으로 권장한다.

중등도의 회맹부 크론병의 경우, budesonide와 전신 corticosteroid가 모두 사용 가능하다. 전신 corticosteroid는 prednisolone 1 mg/kg 투여 때 7주 내에 92%의 관해율을 보일 정도로 치료효능이 우수한 반면, budesonide에 비해 부작용이 많으므로,[23] 이를 고려하여 적절히 약제를 선택하는 것이 좋다. Corticosteroid에 대한 반응에 따라 수 주 간에 걸쳐 corticosteroid 용량을 점차 줄여 나감으로써 조기 재발을 줄일 수 있다.

5-aminosalicylic acid (5-ASA) 제제인 mesalamine (1일 3.2-4.0 g)이 경도의 회맹부 크론병에서 효과적이라는 여러 보고가 있고 실제로 임상에서 널리 사용되고 있다. 그러나 활동성 크론병에서 mesalamine 1일 4 g 투여의 효능에 대한 세 개의 대규모 연구의 메타분석에서 고용량 mesalamine이 위약군에 비해 통계적으로는 유의하지만(p=0.04), 임상적으로는 미미한 차이(CDAI 18)만을 보여 그 유용성은 아직 명확하지 않다.[24]

Metronidazole이나 ciprofloxacin 같은 항생제나 영양 치료(nutritional therapy) 등은 일부 효과가 있다는 보고들이 있으나 약제에 의한 부작용 및 경비관을 통한 공급의 어려움 등으로 인해 권장되지 않는다.

증상이 가벼운 일부 환자의 경우 치료하지 않고 관찰하는 것도 하나의 방법으로 고려할 수도 있다[C].

② 중등도-중증 회맹부 크론병

전신 corticosteroid (prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 또는 40-60 mg/day) 투여가 1차 치료법이다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(30%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

전신 corticosteroid로 유도된 관해를 유지하는데 thiopurine (azathioprine/6-mercaptopurine)이 효과적이며[A], 이에 대한 내약성(tolerance)이 없으면 methotrexate를 고려한다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75%), 대체로 동의함(25%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

전신 corticosteroid 혹은 면역조절제로 치료에 실패한 경우 항-tumor necrosis factor (TNF) 제제가 효과적이다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(80%), 대체로 동의함(20%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

내과 치료와 함께 수술도 항상 염두에 두어야 한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(20%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 또는 40-60 mg/day 투여가 중등도-중증 회맹부 크론병 환자의 치료로 권장되는데, 증상이 호전되고 체중이 회복될 때까지(대개 7-28일) 투여한다. 전신 corticosteroid로 관해가 유도되면 thiopurine으로 유지치료를 한다. Azathioprine은 corticosteroid 절약효과(Number needed to treat [NNT]=3)가 있으며 관해 유지치료로 효과적이다.[25] Thiopurine에 대한 내약성이 없는 경우 methotrexate가 대안이 될 수 있으나, 임신 등 금기증을 반드시 염두에 두어야 한다.[26] Mesalamine, corticosteroid, 면역조절제 등의 치료에 반응하지 않는 환자에서 항-TNF 제제와 같은 생물학 제제가 효과적이다.[27,28] 만일 infliximab에도 반응하지 않는 경우, adalimumab 등 다른 생물학 제제를 시도할 수 있다.[29] 항-TNF 제제 투여가 수술률이나 입원율을 낮추는 것으로 밝혀졌으나,[30,31] 내과 치료와 함께 수술도 항상 염두에 두어야 한다. 특히 회맹부에 국한된 크론병의 경우 항-TNF 제제보다 수술을 더 선호하는 전문가들도 있다. 내과 치료를 2-6주 시행해도 반응이 없는 경우 수술을 고려한다. 특히 장 폐쇄나 복강 내 농양 등이 있는 경우 외과와의 협진을 통해 수술의 적절한 시기를 결정하는 것이 중요

하다.

질병의 경과를 바꾸어 합병증을 예방하고 corticosteroid 사용을 최소화하기 위해 질병의 경과 초기에 항-TNF 제제를 시작하는 소위 top-down 치료의 유용성에 대한 여러 연구가 수행되었다. 새로 진단받은 활동성 크론병 환자들을 전통적 치료군(conventional management group)과 조기 병합면역억제 치료군(early combined immunosuppression group)으로 나누어 비교한 연구(Step Up/Top Down study)에서 조기 병합면역억제 치료군은 26주째 60%가 corticosteroid를 투여받지 않고 관해를 보인 반면, 전통적 치료군에서는 35.9%만이 관해를 보여, 이전에 corticosteroid, 면역조절제 등의 치료를 받은 적이 없는 환자들에서도 조기 생물학 제제 투여가 유용함을 시사하였다.[32] 또한 이전에 면역억제 치료를 받은 적이 없는 비교적 초기 크론병 환자에서 infliximab과 azathioprine 병용 치료는 각각의 단독 치료보다 더 우수한 효능을 보임도 입증되었다(Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease [SONIC]).[33] 이를 근거로 질병의 경과를 예측할 수 있는 임상지표, 즉 진단 시 연령, 질병의 범위, corticosteroid 치료 필요 여부, 항문 주위 질환 등을 고려해 불량한 경과를 보일 것으로 예측되는 환자에서는 조기에 생물학 제제를 사용하는 방향으로 치료의 경향이 변하고 있다.[9]

(2) 대장 크론병(colonic CD)

① 경도-중등도 대장 크론병

경도 대장 크론병의 관해 유도에 sulfasalazine을 사용할 수 있다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60%), 대체로 동의함(40%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경도-중등도 우측 대장 크론병의 관해 유도에 budesonide (9 mg/day)가 효과적이다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경도-중등도 대장 크론병에서 sulfasalazine이나 budesonide에 반응이 없는 경우, 혹은 원위부 대장을 침범한 경우에는 전신 corticosteroid를 사용한다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(65%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

1970년대와 1980년대에 미국과 유럽에서 시행된 대규모의 위약 대조연구에서 sulfasalazine은 회장과 대장을 동시에 침범한 경우와 대장만 침범한 환자 모두에서 위약보다 효능이 우수하였다.[34,35] 즉, sulfasalazine은 corticosteroid보다는 낮은 효능을 보였지만, 약 50%의 환자에서 임상적 관해가 유도되었다. 하지만 sulfasalazine은 소장에 국한된 크론병에서는 효능이 없었다.[34,36,37]

몇몇 연구에서 sulfasalazine 이외 다른 종류의 mesalamine (3.2-4 g/day)도 경도-중등도 활동성 크론병 치료에 효과적이었으나,[38-40] 이 중 일부 보고는 연구방법에 문제점이 있다.[38,40] Mesalamine 1일 4 g 투여의 효능을 조사한 3개 연구의 메타분석에서 mesalamine은 통계적으로 유의한($p=0.04$) 효능을 보였으나 위약과 비교하여 CDAI의 차이는 단지 18로 임상적 의의는 크지 않았다.[24] Mesalamine 제형에 따른 비교에서도 서로 유의한 차이는 없었다. 따라서 활동성 크론병의 mesalamine의 관해유도 효능에 대한 근거는 명확하지 않다. 원위부 대장 크론병에서 국소 mesalamine이나 국소 corticosteroid를 사용해 볼 수 있으나 이의 효능을 조사한 대조임상연구는 없다.

Prednisolone을 포함하는 전신 corticosteroid는 병변 위치에 상관 없이 대장 크론병에 효과적이나,[34,35] budesonide는 주로 우측 대장에 발생한 크론병의 경우에만 효과가 있다. 경구 budesonide (9 mg/day)는 원위부 회장 혹은 우측 대장을 침범한 경도-중등도 활동성 크론병에서 위약[21,22] 혹은 mesalamine (4 g/day)[20]보다 효능이 우수하였고, prednisolone과 비슷한 효능을 보였다.[22,23] 따라서 효능과 안전성을 고려하여 budesonide는 원위부 회장 혹은 우측 대장에 국한된 경도-중등도 활동성 크론병의 경우에 초치료로 권장된다. Budesonide에 반응이 없거나 원위부 대장을 침범한 경우에는 전신 corticosteroid가 권장된다.

대장 크론병은 소장 크론병보다 항-TNF 제제에 효과가 더 좋다.[41] 따라서 경도-중등도 대장 크론병에서 sulfasalazine이나 corticosteroid에 반응이 없거나 내약성이 없는 경우에 항-TNF 제제 단독 혹은 면역조절제와 병합치료를 고려할 수 있다. 그러나, 약제를 선택할 때에는 이전 치료에 대한 반응과 임상양상을 고려해야 한다. 예를 들어 장기간의 관해기간 후 재발하는 경우이고, 중증 재발이 아니며 이전에 corticosteroid에 신속한 반응을 보였던 경우는 다시 corticosteroid로 관해 유도 후 면역조절제만으로 관해를 유지하는 것도 가능하다.

② 중등도-중증 대장 크론병

중등도-중증 대장 크론병의 관해 유도에 budesonide (9 mg/day)[A] 또는 전신 corticosteroid[A]가 효과적이다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(65%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

중등도-중증 대장 크론병에서 corticosteroid 불응성이거나 내약성이 없는 경우 면역조절제 투여가 권장되며[A], 항-

TNF 제제도 고려할 수 있다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(95%), 대체로 동의함(5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

중등도-중증 대장 크론병에서 budesonide 혹은 corticosteroid에 반응이 없거나 내약성이 없는 경우에 항-TNF 제제 단독 혹은 면역조절제와 병합치료를 시행할 수 있다.[9] 약제의 선택에는 증상의 중증도, 신속한 관해 유도의 필요성 여부, 비용-효과 측면을 고려해야 한다.

중등도-중증 크론병의 관해 유도에 성분식이(elemental diet)는 전신 corticosteroid보다 효능이 낮으며, 중증 크론병에서 총경정맥영양법(total parenteral nutrition)은 corticosteroid 정주에 추가적인 이득이 있다는 증거가 없다.[42]

중등도-중증 대장 크론병에 metronidazole (10-20 mg/kg/day)은 위약과 비교하여 유의한 효능이 있지만, 관해를 유도하지는 못하였고,[43] 부작용 발생빈도가 높아 일차 치료로 권장되지는 않는다.

중등도-중증 대장 크론병에 면역조절제나 항-TNF 제제를 투여하기 전에 항상 수술의 가능성을 고려해야 한다. 수술 결정에는 중증도, 병변의 범위 등을 고려하여야 하고, 대장항문외과 전문의와 긴밀한 협진이 필요하다.

(3) 광범위 소장 크론병(extensive small bowel CD)

광범위 소장 크론병에는 전신 corticosteroid와 함께 thiopurine 혹은 methotrexate를 사용한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

중증도 및 중증의 광범위 소장 침범이 있는 환자가 재발한 경우에는 항-TNF 제제를 thiopurine과 병용 혹은 단독으로 사용할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

예후가 좋지 않을 것으로 예상되는 경우에는 조기에 thiopurine, methotrexate 치료에 항-TNF 제제를 추가하는 방법을 고려해 볼 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

보조적 영양 지원이 필요하다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(70%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

광범위 소장 크론병(침범 범위가 100 cm 이상)인 경우에는 전신 corticosteroid와 함께 corticosteroid 감량효과를 위해 조기에 thiopurine 혹은 methotrexate를 투여해야 한다.[9] 그리고, 중등도 및 중증의 광범위 소장 침범이 있는 환자에서 재발한 경우에는 항-TNF 제제를 thiopurine과 병용 혹은 단독으로 사용할 수 있다.[9] 또한, 환자의 예후가 불량할 것으로 예상되는 경우에는 조기 thiopurine, methotrexate 투여에 항-TNF 제제를 추가하는 방법을 적극적으로 고려해 보아야 한다. 특히 항-TNF 제제는 질병 초기에 사용하거나 회맹부 절제 후 재발 예방을 위해 조기 사용 때 효과가 더욱 뚜렷하다.[32,44-46]

수술도 질병의 초기부터 고려하여야 하나 수술로 인하여 짧은창자증후군(short bowel syndrome)의 위험도가 증가한다. 따라서, 수술은 광범위 절제의 가능성이 높은 환자보다는, 장기간의 고립성, 비가역적 협착(long-standing, isolated and fixed stricture)에 더 적절하다.

(4) 식도 및 위, 십이지장 크론병(esophageal and gastroduodenal CD)

식도 및 위, 십이지장 크론병의 경우 프로톤펌프 억제제 사용을 고려한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(15%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

필요한 경우 전신 corticosteroid[C]나 thiopurine 또는 methotrexate[C]를 프로톤펌프 억제제와 함께 사용할 수 있다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

위와 같은 치료에 불응성이거나 중증인 경우 infliximab을 사용할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

위장관 폐쇄 증상이 발생하면 확장술이나 수술이 필요할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(70%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

상부위장관 내시경 시행이 증가함에 따라, 크론병에서 상부위장관 병변에 대한 진단도 증가하고 있다. 그러나, 상부위장관 침범을 의심할 만한 특이한 증상이 없고, 또한 Montreal 분류에서 상부위장관 침범을 독립적으로 규정하고는 있지만,[18] 의미있는 상부위장관 침범의 정의에 대한 명확한 합의는 없는 실정이다. 따라서, 상부위장관 침범에 대한 정의와 연구 대상자에 따라, 상부위장관 침범의 빈도도 다양하게 보고된

다. 식도 및 위, 십이지장 크론병은 예후가 불량한 것으로 생각되지만,[47] 흔하지 않기 때문에 치료 약제에 대한 대조연구가 아직 충분하지 않다.[48] 식도 및 위, 십이지장 크론병은 통상적인 관해 유도에 사용하는 약제에, 프로톤펌프 억제제를 추가로 사용하는 것이 일반적이고, 불량한 예후를 고려하여 항-TNF 제제의 조기 사용을 고려하기도 한다.[9] 일부에서는 면역조절제 투여를 권장한다.

2) 질병 경과에 따른 치료

최근 크론병 치료의 목표는 단기적인 증상 호전에 초점을 두기 보다는, 장기적인 합병증, 수술률, 입원율 감소 등 질병 경과를 양호한 방향으로 변화시키는 것이다. 따라서, 불량한 예후를 보일 것으로 예상되는 환자군을 선별하여 적극적인 치료를 하는 방향으로 치료전략이 변화하고 있다. 따라서, 임상의는 40세 미만에 진단된 환자이거나, 광범위 질환인 경우, 진단 초기부터 corticosteroid 치료가 필요한 경우, 진단 당시 항문 주위 병변의 존재 등 불량한 예후를 예측할 수 있는 인자들을 이해하고, 치료방침 결정에 적용해야 한다.[9,49-52] 또한 재발, corticosteroid, 면역조절제, 항-TNF 제제 등 약제에 대한 반응 여부 등도 면밀히 분석하여 치료방침 설정에 고려해야 한다.

(1) 재발(relapse)

관해 상태의 환자가 재발하는 경우는 재발의 형태와 이전 치료에 대한 반응을 고려하여 치료방침을 결정해야 한다. 크론병이 재발한 경우 이전에 효과가 있었던 약제를 다시 사용하는 것이 적절하다.[9] 그러나, 환자의 관점(약제의 부작용, 신속한 관해 유도의 필요성 여부, 약제 투여의 편의성 등), 재발 시점, 투여하고 있던 약제, 약제에 대한 순응도(adherence) 등을 고려해야 한다.

조기에 재발한 환자는 thiopurine, methotrexate와 같은 면역조절제 치료가 적절하다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(50%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

관해 유도 3개월 이내에 조기 재발한 환자는 현재 재발의 치료 뿐 아니라 향후 재발의 위험을 감소시키기 위하여, thiopurine, methotrexate와 같은 면역조절제 치료가 적절하다. 그러나 중등도 이상의 활동도로 재발한 경우 항-TNF 제제를 고려해야 한다.[9] 이는 발병 2년 이내의, 이전에 면역조절제 및 생물학 제제를 투여받지 않은 크론병 환자에서 infliximab이 azathioprine 단독 투여보다 더 우수한 효능을 보이며, 또한 면역조절제 및 생물학 제제를 사용한 적이 없는 환자에서 infliximab과 azathioprine 병합투여가 azathioprine 단독 치료보다 더 우수하였다는 최근 연구 결과(SONIC)에 근거한다.[9,33] 그러나 국내에서는 항-TNF 제제의 보험 급여 및 비용-효과 측면을 고려하여 약제 선택을 신중하게 할 필요가 있다.

(2) Corticosteroid 의존 크론병

Corticosteroid 의존 크론병 환자의 경우에는 thiopurine 혹은 methotrexate를 사용하여야 하며[A], 상황에 따라 항-TNF 제제를 함께 사용한다[A]. 아울러 수술도 고려해야 한다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(95%), 대체로 동의함(5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Corticosteroid 의존 크론병 환자에서는 thiopurine, methotrexate 등과 같은 면역조절제가 효과적이다.[25,53,54] 또한 병변의 범위가 넓지 않은 경우라면 장절제술을 고려할 수도 있다. 항-TNF 제제의 조기 도입은 corticosteroid 감량 효과가 있다.[55] 과거에는 corticosteroid 의존 크론병에 thiopurine과 같은 면역조절제를 투여하고, 그에 반응하지 않는 경우 항-TNF 제제를 투여하는 step-up 치료를 시행하였다. 최근의 SONIC의 연구 대상 환자는 corticosteroid 의존 환자, corticosteroid 중단 12개월 내 다시 corticosteroid가 필요한 환자 및 mesalamine 또는 budesonide 4주 이상 투여에 반응이 없는 환자였고, 환자들 모두 이전에 면역조절제 및 infliximab을 사용한 적이 없었는데, 이들에게 infliximab과 azathioprine을 병합투여하면 각각을 단독 투여하는 경우보다 26주째 및 50주째 corticosteroid 투여 없는 임상적 관해율이 더 높았다.[33] 또한 두 약제의 병합투여는 azathioprine 단독 투여보다 26주째 점막 치유율이 더 높았다.[33] 그러나, CRP가 높거나($\geq$0.8 mg/dL), 내시경에서 점막 염증 병변이 있는 등 객관적 염증의 증거가 있는 경우에서만 infliximab의 부가적인 효과가 있었다는 점을 명심해야 한다.[33] 또한 국내 보험 급여를 고려할 때 corticosteroid에 의존성이 있는 모든 크론병 환자에서 항-TNF 제제를 바로 사용하는 것은 무리가 있을 것으로 생각된다. 따라서, corticosteroid 의존 환자에서 면역조절제 또는 항-TNF 제제의 선택은 증상의 중증도, 비용-효과를 고려하여 신중한 접근이 필요하다.

위와 같이 corticosteroid 의존 환자에서 infliximab을 azathioprine과 같은 면역조절제와 병합하는 것은 infliximab 단독보다 50주째까지 임상적 관해 유지에 더 유리한 것으로 보인다. 그러나, infliximab의 면역원성(immunogenicity)을 감소시키는 면역조절제의 효과는 간헐적으로 infliximab 투여를 받는 환자에게 더 현저한 것으로, 규칙적으로 infliximab 투여를 받는 환자에서 면역조절제 병합의 득실 및 면역조절제 중단의 적절한 시점은 아직 논란이 있다.[56-59]

(3) Corticosteroid 불응 크론병

Corticosteroid에 불응하는 경우, 상황에 따라 면역조절제 또는 항-TNF 제제를 단독 또는 병합하여 사용하며[A], 수술

도 고려해야 한다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(95%), 대체로 동의함(5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Corticosteroid에 반응하지 않는 활동성 크론병의 경우 CT, MRI와 같은 영상검사를 통해 농양과 같은 합병증을 배제할 필요가 있으며, 증상이 지속되는 다른 원인도 고려해야 한다. 만약 다른 원인이 없이 활동성이 지속된다면, 그 다음 단계로 면역조절제 또는 항-TNF 제제 투여를 고려한다.[9] Corticosteroid에 반응하지 않고, 이전에 면역조절제나 항-TNF 제제를 사용한 적이 없는 환자만을 대상으로 하여, 항-TNF 제제 조기 투여의 효능을 규명한 연구는 아직 없다. 그러나, corticosteroid 의존 환자가 포함된 최근 연구결과[33]는 corticosteroid 불응 크론병에도 역시 참고할 수 있을 것으로 생각된다. Corticosteroid 불응 환자에서 면역조절제 또는 항-TNF 제제의 선택은 증상의 중증도, 얼마나 빠른 관해 유도가 필요한지 및 비용-효과, 보험 급여 등을 고려해야 한다.

Corticosteroid 불응 환자에서 수술의 시점은 증상의 증증도, 염증의 정도, 병변의 범위, 환자의 관점 등을 고려하여 결정한다.[9] Corticosteroid 불응 크론병에서 영양치료는 보조적으로 도움이 되나, 단독 치료로는 적절하지 않다.[9]

3) 관해 유지치료

(1) 치료 원칙

흡연이 질병에 미치는 악영향을 고려하여, 환자에게 금연을 권고해야 한다[B].[60-62] 재발 방지를 위한 치료에는 질병의 경과(첫 증상, 재발 횟수 및 재발의 증증도), 질병 범위, 관해 유도 및 유지치료 때 사용한 약제의 효능 및 내약성 등을 고려하여 방침을 세워야 한다. 또한, 생물학적 혹은 내시경적 염증 병변의 존재 여부, 사회적, 경제적인 문제를 함께 고려하여야 하며, 이러한 치료방침 결정에 환자의 적극적인 참여가 필요하다. 관해 상태의 환자는 정기적으로 평가되어야 하고, CRP가 흔히 환자 모니터링에 사용되나, CRP를 바탕으로 한 치료의 결과는 아직 불분명하며, 정기적인 내시경 및 영상검사는 권장되지 않는다.[9]

(2) 관해 유도 후 초치료

전신 corticosteroid로 관해가 유도된 경우는 면역조절제(thiopurine, methotrexate) 투여를 고려한다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(55%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Mesalamine으로 관해 유도 후, 관해 유지치료에 mesalamine의 효능에 대한 일관된 증거를 입증하는 메타분석 결과는 없으며[A],[63] 관해 유지를 위해 모든 환자에서 반드시 약제를 사용해야 하는 것은 아니다[C].

그러나, 전신 corticosteroid로 관해가 유도된 경우는, 높은 재발 위험 및 corticosteroid 의존성을 고려하여 azathioprine을 유지치료로 선호한다. Azathioprine에 대하여 내약성이 없는 경우에는 6-mercaptopurine을 시도할 수 있으며,[64] thiopurine에 대해 내약성이 없는 경우에는 methotrexate를 대체약으로 고려해 볼 수 있다.

(3) 국소 질환의 재발

유지치료를 더 강력한 약제로 상향시키는 것을 고려할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Corticosteroid 및 budesonide는 유지치료로 사용되어서는 안 된다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(90%), 대체로 동의함(10%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

국소 질환인 경우 수술도 치료의 한 방법으로 고려할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(10%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

재발한 경우 thiopurine 사용을 고려해야 한다.[9] Budesonide를 포함한 corticosteroid는 관해 유지치료로 효과가 없으며, 장기간 corticosteroid 사용은 오히려 골다공증과 같은 부작용만 유발할 뿐이다. Budesonide는 재발을 지연시키며, 기존 corticosteroid보다 골밀도 감소가 적으나, 1년간의 관해 유지에는 효과적이지 않다.[4]

(4) 광범위 크론병의 재발

Thiopurine이 관해 유지치료로 권장된다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(95%), 대체로 동의함(5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

질환의 재발 위험 및 높은 치료 성공률을 고려할 때, 조기 thiopurine의 사용이 광범위 크론병의 재발에 권장된다.

(5) Thiopurine 복용 중 재발

Azathioprine 혹은 6-mercaptopurine 복용 중 악화되는 경우, 약제 순응도를 확인하고 증량도 고려할 수 있다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75%), 대체로 동의함(25%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

약제를 변경할 경우 methotrexate[A] 혹은 항-TNF 제제[A]를 고려할 수 있다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(65%), 대체로 동의함

(35%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

수술은 국소 질환인 경우 고려할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Azathioprine 혹은 6-mercaptopurine을 통상적 유지 용량으로 복용하는 중에 악화되는 경우, 백혈구 감소증(leukopenia)이 나타나기 전까지 고용량의 azathioprine (>2.5 mg/kg/day) 혹은 6-mercaptopurine (>1.5 mg/kg/day)을 사용하거나, methotrexate 또는 항-TNF 제제를 고려해야 한다.[9]

(6) 항-TNF 제제로 관해 유도 후 유지치료

항-TNF 제제로 관해 유도 후 유지치료로 규칙적인 항-TNF 제제의 사용을 고려할 수 있다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(85%), 대체로 동의함(15%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

이전에 thiopurine 제제를 사용하지 않은 경우에는 항-TNF 제제와 thiopurine의 병용 혹은 thiopurine 단독 투여를 모두 고려할 수 있다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

규칙적 항-TNF 제제 투여(scheduled treatment strategy)는 필요에 따른 항-TNF 제제 투여(episodic or on-demand strategy)보다 더 효과적이다. 이전에 면역조절제로 실패한 환자에서 항-TNF 제제와 면역조절제를 함께 투여하는 것이 항-TNF 제제 단독 투여보다 장기적으로 더 우수한 결과를 기대할 수 있는지는 의문이 있다. 그러나, 이전에 이 두 약제를 모두 사용한 경우가 없는 환자에서 항-TNF 제제에 azathioprine을 추가하여 사용하는 경우와, 항-TNF 제제 혹은 azathioprine을 단독 사용하는 경우들을 비교하였을 때 병합사용이 단독 사용들보다 50주째 관해율이 더 높았다.[33]

(7) 유지치료 기간

Thiopurine 유지치료는 장기간 하는 것이 원칙이다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(15%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Methotrexate 및 항-TNF 제제의 권장되는 사용기간은 정해져 있지 않으며, 일부에서는 필요한 경우 장기간 사용을 고려하기도 한다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Azathioprine을 42개월 이상 복용한 환자들을 azathioprine 지속 투여군 또는 위약군으로 무작위 배정하여 비교하였을 때, 18개월째 재발률은 azathioprine 지속 투여군에서 8%인 반면, 위약군에서는 21%로 의미있게 더 높았다.[65] 또한, azathioprine으로 63.6개월(중간값) 동안 관해가 유지되었던 환자들을 azathioprine 중단 후 추적하였을 때 누적재발률은 1년, 3년, 5년째에 각각 14%, 53%, 63%이었다.[66] 따라서, azathioprine 유치치료는 장기간하는 것이 바람직하다. 그러나, 림프종 발생 등의 위험을 고려, 아직 그 기간이 불명확하기는 하지만, 장기간 완전 관해가 유지되는 경우 azathioprine의 중단을 고려해 볼 수도 있으며, 지속 투여 여부는 환자와 긴밀한 상의가 필요하다.

염증성 장질환 환자에서 methotrexate를 장기간 사용해도 심각한 간독성의 위험은 높지 않은 것으로 보고되었다.[67] 또한 methotrexate로 관해 유지 중인 환자에서 약제를 중단할 때 재발한 예도 보고되고 있다.[68,69] 따라서, 약제 부작용이 없는 한 methotrexate도 장기 투여가 바람직할 것으로 생각되나, 득실을 고려해야 한다.

항-TNF 제제의 지속기간에 대하여 일치된 견해는 없다. 면역조절제와 함께 규칙적으로 infliximab 투여를 1년 이상 받으면서 corticosteroid 투여 없이 6개월 이상 관해기에 있는 환자들에서 infliximab을 중단하고 면역조절제를 동일 용량으로 유지할 때, 12개월간 115명 중 45명(39.1%)이 재발하였다.[70] 또한 관해를 유지하고 있는 48명의 크론병 코호트에서 infliximab을 중단하였을 때 477일 이내 50%에서 재발하였다는 최근의 보고도 있다.[71]

Table 4. Delivery System for 5-ASA[72] (adapted and modified from reference 72 with permission)

5-ASA	Delivery system
Azo-bond	
Sulfasalazine	Sulfapyridine carrier
Olsalazine	5-ASA dimer
Balsalazide	4-amino-benzoyl-β-alanine
Controlled release	
Pentasa®	Ethylcellulose coated microgranules
pH 7-dependent	
Asacol®	Eudragit-S coating, dissolves at pH 7
pH 6-dependent	
Salofalk®	Eudragit-L coating, dissolves at pH 6
Composite ('multimatrix')	Eudragit-S coating of hydrophilic polymer
Mezavant® (EU)	with some 5-ASA and lipophilic
Lialda® (US)	excipients encapsulating 5-ASA

5-ASA, 5-aminosalicylic acid.

4) 치료 약제

(1) 5-ASA

이 가이드라인에서는 크론병 치료제로 5-ASA를 기술하고 있는데 소장과 대장으로 5-ASA를 운반해주는 매개체에 따라 여러 가지가 있으며 그 종류를 소개하면 Table 4와 같다. 우선, sulfapyridine과 5-ASA가 azo bond로 결합된 sulfasalazine이 이전부터 사용되어 왔으며, 이후 개발된 5-ASA 제제 중 크론병 치료에 주로 쓰이는 약제로는 eudragit-S로 코팅된 mesalamine인 Asacol® (Procter & Gamble Pharmaceuticals, Mason, OH, USA), eudragit-L로 코팅된 mesalamine인 Salofalk® (Falk GmbH, Freiburg, Germany), 그리고 ethylcellulose로 코팅된 microgranule들을 정제 형태로 만든 mesalamine인 Pentasa® (Ferring Pharmaceuticals, Lausanne, Switzerland) 등이 있다. 또한 최근 Multi Matrix System (MMX) 기술을 이용하여 활동형 약제(active drug)이 전체 대장에 골고루 전달되도록 한 MMX mesalamine이 소개되고 있다.

① 관해 유도

과거의 여러 연구들은 경구 5-ASA가 활동기 회장, 회장대장, 대장 크론병 치료에 효과적임을 보였다. Sulfasalazine 1일 3-6 g 투여는 대장 크론병에 효과적이었나 소장 크론병에는 효과가 없었다.[34,35] Asacol® 1일 3.2 g 투여는 회장대장, 대장 크론병에 효과적이고,[40] Pentasa® 1일 4 g 투여는 회장, 회장대장, 대장 크론병에 효과적인 것으로 보고되었다.[39] 따라서, 5-ASA는 경도 크론병에서 독성이 적은, 널리 사용되는 약제가 되었지만, 최근 그러한 관점에 변화가 오고 있다.[73] 2004년의 한 보고에서는, 총 615명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 16주간 Pentasa® 4 g을 매일 투여한 세 개의 무작위 위약 대조연구 결과를 메타분석하였는데, 그 결과 위약군에서는 CDAI가 평균 45 감소하였고, Pentasa® 투여군은 평균 63이 감소하였다(p=0.04).[24] 이는 Pentasa® 1일 4 g이 위약보다 CDAI 감소 측면에서 통계적으로 의미있게 우위에 있음을 뜻하나, 실제적으로 임상적 의미는 논란이 있음을 시사한다.

서구 자료에 따르면 sulfasalazine의 부작용은 용량 의존적으로 10-45%에서 발생한다.[9] 즉, 두통, 오심, 상복부 통증 및 설사는 가장 흔한 부작용이며 용량 의존적이다. 심각한 특이반응(idiosyncratic reaction)인 Stevens Johnson 증후군, 췌장염, 무과립구증, 간질폐렴(pneumonitis) 등은 드물며, sulfasalazine을 류마티스 관절염에 투여하였을 때보다 발생빈도가 더 낮다고 알려져 있다.[74] 5-ASA 불내성은 많게는 15%에서 발생하고, 설사(3%), 두통(2%), 오심(2%), 피부반점(1%), 혈소판감소증(<1%) 등이 보고되었다.[9] 그러나, 현재 사용되고 있는 모든 형태의 5-ASA 제제들은 비교적 안전하다고 할 수 있고, mesalamine 및 olsalazine의 부작용 발생빈도를 위약과 비교하였을 때에도 비슷하였다.[75] 5-ASA와 연관된 신기능 장애(간질성 신염, 신증후군)는 드물고, 특이반응이다. 한 인구 기반 연구에서 신기능 장애의 위험도는 5-ASA 제제의 용량이나 종류보다는 기저 질환의 중증도와 관련되어 있음을 밝혔다.[76] 따라서 이전부터 신기능 장애가 있거나, 신독성 약제를 복용하고 있거나, 또는 다른 질환을 함께 지닌 환자는 5-ASA 제제를 복용할 때 신기능을 감시해야 한다. 신기능 감시 방법에 대한 명확한 증거는 없지만, 보통 혈중 크레아티닌 및 전혈구수(full blood count)를 3-6개월 간격으로 검사하자는 의견이 있다.[9]

② 관해 유지

내과적 약제 치료로 관해에 도달한 경우에 있어 5-ASA의 관해 유지 효능 여부에 대해서는 그 동안 많은 연구들이 있었고, 최근 이들을 종합한 Cochrane 리뷰가 발표되었다.[63] 그에 따르면 5-ASA 제제는 위약보다 통계적으로 의미있는 우수성을 보여주지 못하였다.[63] 또한 대장 혹은 회장대장 크론병의 관해 유지에 대한 olsalazine과 위약의 효능을 비교한 연구에서도 차이를 보이지 않았다.[77] 따라서 현재까지는 내과적 약제 치료에 의해 유도된 관해의 유지에 5-ASA가 효과적이라는 증거는 없다.

(2) Corticosteroids

① 관해 유도

두 개의 대규모 연구에서 크론병의 관해 유도에 corticosteroid가 매우 효과적임이 확인되었다. National Cooperative Crohn's disease Study에서 162명의 환자들을 무작위로 배정하여, prednisone (0.5-0.75 mg/kg/day 투여 후 17주 동안 감량하여 중단)과 위약의 효능을 비교하였는데, 대조군에서는 30%에서 관해가 유도되었으나, corticosteroid 투여군에서는 60%에서 관해가 유도되었다(NNT=3).[35] European Cooperative Crohn's Disease Study (105명의 환자)에서는 대조군의 38%에서 관해가 유도된 반면, 6-methylprednisolone (1 mg/kg/day)를 사용한 군에서는 83%에서 관해가 유도되었다(NNT=2).[34] 크론병은 특별한 치료 없이도 질병 활동도가 호전될 수 있으며, 또한 크론병의 임상적 중증도는 환자의 주관적 평가에 의해 주로 결정되기 때문에 위 연구들에서 위약 반응률이 다소 높게 관찰되었다.[78] 현재까지 prednisolone에 대한 용량-반응 임상시험 결과는 없는 상태이다. Budesonide 9 mg은 회장 혹은 회장과 대장을 침범한 활동성 크론병에서 효능이 입증되었으나, Cochrane 리뷰에서 prednisolone보다는 효능이 낮았다(OR 0.69, 95% CI 0.51-0.95).[79]

활동성 크론병 치료에 corticosteroid는 매우 효과적이지만 항상 부작용을 고려해야 한다. 따라서 질병의 침범 범위가 말

단 회장 혹은 회맹부인 경우에는 budesonide가 prednisolone보다 선호된다. Corticosteroid를 사용할 때는 표준화된 감량 스케줄이 필요한데, 이는 조기에 재발하는 환자들을 감별하여 thiopurine 투여를 결정하는데 도움이 된다. 하지만 corticosteroid 감량 스케줄에 대한 비교 연구는 현재 없는 상태이다. Corticosteroid는 활동성 크론병의 관해 유도에는 매우 효과적이지만, 관해 유지에는 효과적이지 않으며,[80] corticosteroid를 통해 유도된 관해를 유지하기 위한 장기적 치료 전략은 corticosteroid 투여 초기에 세워야 한다.

Corticosteroid의 부작용은 1) 초기 부작용, 2) 지속적인 사용에 의한 부작용 및 3) 중단 이후에 발생하는 부작용의 세 종류로 크게 나누어 볼 수 있다. 첫째, 활동성 크론병의 관해를 유도하기 위해 사용된 생리적 용량 이상의 corticosteroid에 의한 초기 부작용으로는 미용적 부작용(여드름, 둥근 얼굴, 부종, 그리고 피부 주름), 수면과 기분 장애, 소화불량, 당 불내성 등이 있다. 둘째, 지속적인 사용(보통 12주 이상)에 의해 발생할 수 있는 부작용으로는 후방 피막하 백내장(posterior subcapsular cataracts), 골감소증, 대퇴골 머리부의 골괴사, 근병증과 감염증 등이 있다. 염증성 장질환 환자 159명(크론병 88명)을 대상으로 한 연구에서 thiopurine을 투여받은 환자에서는 수술 후 패혈증이 증가하지 않았으나(OR 1.7, 95% CI 0.7-9.6), corticosteroid를 사용한 경우에는 수술 후 패혈증 빈도가 증가하였다(OR 3.7, 95% CI 1.2-11.0).[81] 또한, 장기 약제 투여의 안전성에 관한 몇몇 코호트 연구에서 다른 면역조절제와 corticosteroid의 병합사용은 심각한 감염 질환의 발생률을 높였다.[82-84] 셋째, corticosteroid를 중단한 이후에 발생할 수 있는 부작용에는 급성 부신피질 기능부전(갑자기 중단하였을 때), 가성 류마티즘(근육통, 무력감, 관절통 등 크론병의 재발과 비슷한 증상), 또는 두개내 압력 상승이 있다. 결론적으로 조기에 thiopurine 사용, 항-TNF 제제 투여, 영양 지원, 수술 등의 여러 가지 접근 방법을 통해 corticosteroid 연관 부작용을 줄이려는 노력이 필요하다. Budesonide는 prednisolone에 비해 부작용의 정도는 약하지만,[79] 부작용의 빈도는 다소 낮거나(33 *vs.* 55%),[23] 비슷한 빈도로[85] 발생한다.

② 관해 유지

크론병 환자 403명(3개 연구)을 대상으로 통상적인 corticosteroid의 관해 유지 효능을 조사한 메타분석에서, 6, 12, 24개월 후에 corticosteroid와 위약 간의 효능에 유의한 차이가 없었다.[80]

Budesonide 3 mg (174명의 환자) 또는 6 mg (90명의 환자)과 위약(185명의 환자)의 효능을 비교한 메타분석(4개 연구)에서 1년 후 재발률은 각각 66, 58, 64%로 역시 유의한 차이가 없었다(rate difference −0.8%, p=0.42).[86-90] 한편, 부작용의 빈도도 budesonide와 위약군 간에 차이가 없었다.[90] 그 후속으로 발표된 메타분석(380명의 환자)에서도 budesonide는 12개월 동안 관해를 유지하는데 위약에 비해 우월한 효능이 없었다.[91] 하지만, 재발까지의 중간기간은 budesonide 6 mg, budesonide 3 mg, 위약군에서 각각 268일, 170일, 154일로 budesonide 군에서 유의하게 더 길었다 (p=0.007).[91]

크론병에서 budesonide의 관해 유지 효능에 대한 11개 연구를 분석한 Cochrane 리뷰에 따르면, budesonide를 매일 6 mg 복용하는 것은 3개월(RR 1.25, 95% CI 1.00-1.58; p=0.05), 6개월(RR 1.15, 95% CI 0.95-1.39; p=0.14), 그리고 12개월(RR 1.13, 95% CI 0.94-1.35; p=0.19)째 관해 유지에 있어서 위약과 유의한 차이가 없었다.[92] Budesonide는 12개월째 관해 유지 효능에서 저용량의 prednisolone과 차이가 없었으나(RR 0.79, 95% CI 0.55-1.13; p=0.20), mesalamine 1일 3 g 투여보다는 더 우수하였다(RR 2.51, 95% CI 1.03-6.12; p=0.04).[92] Budesonide 다른 제형 간의 비교, 수술 혹은 내과 치료로 유도된 관해 사이의 비교, 그리고 budesonide 용량에 따른 비교에서도 서로 간에 유의한 효능의 차이는 없었다.[92] Budesonide 6 mg의 사용은 재발까지의 중간기간을 다소 연장시키는 효과가 있었다(가중 평균 차이 [weighted mean difference] 59.93일, 95% CI 19.02-100.84; p=0.004).[92] 부작용은 위약군에 비해 budesonide 6 mg 투여군에서 더 많이 발생하였지만, 상대적으로 가벼운 증상들이었고, 연구 중단율을 더 증가시키지는 않았다.[92]

회장 혹은 상행결장에 병변이 있으면서 corticosteroid에 의존적인 비활동성 크론병 환자를 대상으로 budesonide의 효능을 조사한 연구 결과, prednisolone 중단 13주 후에 재발률은 budesonide군에서 32%였고, 위약군에서 65%로 유의한 차이가 있었다(p<0.001).[93] 한편 corticosteroid 연관 부작용의 빈도는 prednisolone을 budesonide나 위약으로 변경한 후 50% 감소하였으며, budesonide와 위약군 간에는 서로 비슷하였다.[93] 골밀도 보존에 budesonide가 prednisolone보다 더 유용하다는 보고가 있는 반면(2년간 272명에 대한 무작위 연구에서 평균 골감소율, −1.04% *vs.* −3.84%; p=0.0084),[94] budesonide (하루 평균 8.5 mg)가 저용량의 prednisolone (하루 평균 10.5 mg)보다 골밀도 감소를 더 유발하였다는 보고도 있다.[95] 한편 부신피질 자극검사에서의 비정상 소견은 위약군에 비해 budesonide를 매일 3 mg 혹은 6 mg을 복용한 환자에서 더 자주 관찰되었다.[9]

요약하면, 통상적인 전신 corticosteroid는 크론병에서 약제 치료로 유도된 관해 유지에 효능이 없으므로 권장되지 않는다. Budesonide는 유지치료로 사용할 때 재발을 다소 지연시킬 수 있으나, 12개월 동안의 관해 유지에는 위약에 비해

더 우수한 효능이 없다. Budesonide는 corticosteroid 의존 환자들에서 부작용을 줄이기 위해 대체되어 사용될 수 있다. 크론병의 관해 유지에 있어서 budesonide로 인한 이득은 장기 사용과 연관된 부작용으로 인하여 상쇄되므로 budesonide는 약제로 유도된 크론병의 관해 유지치료에 일반적으로 권장되지 않는다.

(3) 면역조절제

① Thiopurine

㉠ 관해 유도

Azathioprine 2-2.5 mg/kg/day 혹은 6-mercaptopurine 1-1.5 mg/kg/day를 활동성 크론병에서 corticosteroid 사용 용량의 감소 목적으로 사용할 수 있으나, azathioprine 및 6-mercaptopurine은 약제 효과의 발현이 서서히 나타나므로 활동성 크론병 환자에서 단독 치료로 사용하기에는 한계가 있다. Cochrane 리뷰에 의하면 azathioprine 및 6-mercaptopurine의 활동성 크론병에서 관해 유도는 위약에 비하여 효과적이며(OR 2.36, 95% CI 1.57-3.53),[53] 이러한 효과는 16주 이상 약제 사용 때 증가하는 경향을 보였으나, thiopurine 제제의 빠른 약제 효과 발현을 위해 36시간 동안 고용량 정맥주사 방법은 기존의 경구 복용에 비하여 약제 효과 발현에 차이를 보이지 않았다.[96]

㉡ 관해 유지

내과적 약제 치료로 관해에 도달한 환자에서 azathioprine 복용군과 위약 복용군의 관해 유지율을 비교한 메타분석에서 azathioprine 복용군은 71% (95% CI 64-77%)로 위약 복용군 55% (95% CI 49-61%)에 비하여 관해 유지율이 더 높았으며, 또한 azathioprine 용량이 증가할수록 위약 복용군에 비해 관해 유지율이 더 높았다(azathioprine 1 mg/kg/day 사용 때 OR 1.20 [95% CI 0.60-2.41], 2 mg/kg/day 사용 때 OR 3.01 [95% CI 1.66-5.45], 2.5 mg/kg/day 사용 때 OR 4.13 [95% CI 1.59-10.71]).[97] Corticosteroid 사용량 감소 역시 azathioprine 복용군은 87%로, 위약 복용군의 53%에 비하여 더 높았으나(OR 5.22, 95% CI 1.06-25.68),[98,99] 약제 부작용으로 인하여 조기에 약제를 중단한 경우는 azathioprine 복용군에서 위약 복용군에 비하여 더 흔하였다(OR 3.74, 95% CI 1.48-9.45).[97] 따라서, 내과적 약제 치료로 유도된 관해의 유지치료로 azathioprine 혹은 6-mercaptopurine의 사용을 권장할 수 있다.[97,100]

㉢ 용량 및 모니터링

Azathioprine 및 6-mercaptopurine의 관해 유지 용량은 각각 2-2.5 mg/kg/day 및 1-1.5 mg/kg/day이다.[8,9,100] Thiopurine의 부작용은 용량과 무관한 부작용(allergic/idiosyncratic type)과 용량 의존적인 부작용으로 나눌 수 있다.[101] 용량과 무관한 부작용으로는 발열, 두통, 발진, 관절통, 근육통, 권태(malaise) 등의 감기 유사 증상(flu-like symptom), 구역, 구토, 설사와 같은 소화기계 부작용, 췌장염, 간염 등이 있고, 용량 의존적인 부작용에는 골수 억제, 간 손상(sinusoidal dilatation, nodular regenerative hyperplasia, fibrosis, peliosis hepatis, veno-occlusive disease)이 있다.[101,102] 감기 유사 증상 및 소화기계 부작용은 흔히 thiopurine 불관용(intolerance)이라고도 하며, 대개 투약 초기에 나타난다.[102] 용량과 무관한 부작용은 대개 복용 2-4주 이내에 발생하고, 대개 약제를 중단하면 호전된다.[102-104] 서구 보고에 따르면 염증성 장질환 환자에서 감기 유사 증상의 발생빈도는 2-6.5%,[105-107] 구역, 구토의 발생빈도는 10.5%까지 보고되고 있다.[108] 간효소 수치의 상승은 높게는 17%의 빈도로 보고되며, 약제를 중단하면 가역적이다.[109-111] 췌장염은 1.2-4.9%의 빈도로 보고되고, thiopurine을 재투여하는 경우 다시 발생하는 것으로 알려져 있다.[105-107,112-114]

Thiopurine과 연관된 가장 중요하며, 치명적일 수도 있는 부작용은 골수 억제이다. 염증성 장질환 환자에서 thiopurine 연관 백혈구 감소증은 용량 의존적으로 발생하고, 1.3-11.5%의 빈도로 보고된다.[105,106,115-119] 최근 서구의 메타분석에 의하면 azathioprine을 투여받은 4,348명 염증성 장질환 환자의 7% (95% CI 5-8%), 6-mercaptopurine을 투여받은 1,625명 염증성 장질환 환자의 9% (95% CI 5-12%)에서 백혈구 감소증이 발생하였다.[120] Thiopurine methyltransferase (TPMT)는 6-mercaptopurine을 6-methylmercaptopurine으로 분해하는 효소로, TPMT 유전자 돌연변이에 의한 효소 활성도 감소는 백혈구 감소증을 흔히 유발한다.[109,121-123] 서구에서 가장 흔한 TPMT 유전자 변이는 TPMT *3A로 알려져 있고,[124,125] 돌연변이 유전자의 동형접합자는 TPMT 효소 활성도가 거의 없고, 심한 골수 억제의 위험이 높다.[126] 따라서 서구에서는 thiopurine 투여 전 TPMT 유전자형을 검사하는 것이 비용-효과적이라는 연구가 있으며,[127] thiopurine 투여 전 TPMT 유전자형이나 효소 활성도 측정을 추천하기도 한다.[102,103] 그러나 TPMT 유전자 변이를 가진 환자의 27%에서만 골수 억제가 나타나는 등,[128] thiopurine과 연관된 골수 억제는 TPMT 유전자형이나 효소 활성도만으로 모두 설명하기는 어렵고,[103] 정기적인 혈액검사를 대체할 수는 없다.[103] 따라서 thiopurine 사용 시작 후 정기적인 혈구검사를 시행하는 것이 추천된다. 아직 혈구검사 간격에 대한 통일된 의견은 없지만, 첫 4-8주까지는 1-2주 간격으로 혈구검사를 하고, 그 이후로는 검사 간격을 주의깊게 늘릴 수 있다.[101,102,129]

종합적으로, thiopurine 관련 부작용은 영국의 622명 환자를 대상으로 한 연구에서 28%에 이르는 것으로 보고되었다.[111] 그러나 일반적으로 약 3-4주간의 투여에 적응이 되면, 이후에는 지속적으로 내약성을 유지하면서 복용할 수 있다.[104]

또한 azathioprine에 대한 부작용, 특히 용량과 무관한 부작용이나 효능 저하를 보인 환자에서 6-mercaptopurine을 투여하여 면역조절 치료를 지속할 수 있었다는 보고들이 있어, azathioprine 실패 환자에서 6-mercaptopurine으로 전환을 고려해 볼 수 있다.[130-132] 그러나, 췌장염이나 심한 백혈구 감소증으로 인한 패혈증 등에서 thiopurine의 재투여는 일반적으로 금기로 생각된다.[101,103]

염증성 장질환 환자에서 thiopurine의 용량과 부작용에 대한 국내 후향 연구도 소개되고 있다. 국내 한 기관의 후향 연구에서는 122명의 염증성 장질환 환자 중 105명이 부작용 등의 이유로 표준용량보다 더 낮은 용량의 thiopurine을 투여받았고, 표준 용량군(azathioprine 평균 2.25 mg/kg/day) 17명과 저용량군(azathioprine 평균 1.35 mg/kg/day) 105명 사이에 관해 유도율, 관해 유지율 및 재발률에는 차이가 없었다.[133] 또한 다른 연구에서는 thiopurine을 투여받은 133명(크론병 74명, 궤양성 대장염 36명, 베체트 장염 23명) 중 95명(71.4%)이 부작용을 경험하였고, 그 중 백혈구 3,000/mm^3 미만의 감소증이 75명(56.4%)에서, 오심 또는 구토가 32명(24.1%)에서 발생하였으며, 부작용으로 약제를 중단한 환자가 38명(28.6%)이었다.[134] 이 중 크론병에서 백혈구 감소증의 누적 발생률은 12개월에 54.5%, 24개월에 67.6%에 달하였고, 표준용량 도달 후 백혈구 감소증의 누적 발생률은 12개월에 60.5%, 24개월에 71.0%였다.[134] 한편 700명의 크론병 환자만을 대상으로 한 후향 연구에서는 thiopurine을 투여받은 372명의 환자에서 최대 투여 용량의 평균은 azathioprine 1.64 mg/kg/day였고, 217명(58.3%)에서 291건의 부작용이 발생하였으며 오심 및 구토가 120명(32.4%)에서, 백혈구 3,000/mm^3 미만의 감소증이 116명(31.2%)에서 발생하였다.[135] 그러나 372명 중 331명(89.0%)에서 약제의 일시 중단, 용량 조절, azathioprine의 6-mercaptopurine으로의 변경 등을 통해 thiopurine을 지속적으로 사용할 수 있었다.[135] 한편, 국내 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 연구에서는 TPMP *1/*3C 유전자형을 가진 환자에서 백혈구 감소증의 위험이 야생형보다 약 3배 더 높았고, 낮은 TPMT 활성도 (<5 U/mL)를 가진 경우 중등도 TPMT 활성도(5-13.8 U/mL)를 가진 경우에 비해 백혈구 감소증의 위험이 약 2배였다.[136]

Thiopurine을 투여받은 염증성 장질환 환자에서 감염증의 발생빈도는 0.3-7.4%로 보고되었고,[105,106,115-119] 특히 Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, varicella zoster virus, herpes simplex virus 등에 의한 중증 바이러스 감염증이 보고되고 있다.[103] Thiopurine 장기 복용과 관련된 악성종양 발생에 대한 우려 또한 제기되고 있다. 과거의 한 연구에서는 azathioprine으로 치료받은 755명의 염증성 장질환 환자에서 림프종과 다른 악성종양의 발생위험은 더 증가되지 않는다고 보고된 바 있다.[112] 그러나, 염증성 장질환 환자에서 thiopurine과 림프종의 상관관계 규명을 위하여 6개의 연구를 메타분석한 결과, pooled relative risk는 4.18 (95% CI 1.07-7.51; 11 observed cases, 2.63 expected cases)이었다.[137] 이러한 림프종 위험의 증가는 약제 자체, 염증성 장질환의 활동도, 또는 두 가지의 복합적 영향에 기인한다고 추정된다. 그러나, thiopurine의 효능과 림프종 발생위험을 서로 비교할 때, 약제 투여의 이득이 더 큰 경우가 더 많다. 따라서 thiopurine의 이득과 위험에 대해서는 환자와 충분한 논의가 필요하다.

② Methotrexate

활동성 크론병에 1일 25 mg의 methotrexate를 경구, 피하 혹은 근육주사로 사용할 수 있다.[9] 3개월 이상의 corticosteroid 사용에도 지속적인 활동성을 보이는 크론병 환자에서 methotrexate 매주 25 mg 근육 주사와 1일 20 mg의 경구 prednisolone을 병용한 환자는 prednisolone만 복용한 환자군에 비하여 16주째 corticosteroid 중단 관해율이 약 20% 더 높았다(39.4% *vs.* 19.1%; p=0.025).[138]

또 corticosteroid 의존 크론병 환자에서 매주 경구 15-22.5 mg의 methotrexate를 1년간 투여한 경우, 위약과 비교하여 재발률이 더 낮았으나 통계적인 차이는 없었고(43% *vs.* 80%), 흔한 약제 부작용으로 인하여 연구 종료시점에 관해를 유지한 환자의 약 31%에서만 약제를 끝까지 복용하고 있었다.[139] Methotrexate의 관해 유지 효능에 대한 다른 후속 연구에서는 methotrexate 매주 25 mg 근육주사로 관해가 유도된 76명의 환자를 methotrexate 매주 15 mg 근육주사 또는 위약군으로 무작위 배정하였다.[140] 그 결과 40주째 관해율은 methotrexate군이 65%, 위약군이 39%로 의미있는 차이를 보였고(p=0.04), 재발한 36명 중 22명에서 methotrexate 매주 25 mg을 투여한 개방형(open label) 연구에서도 40주째 12명(55%)의 환자가 corticosteroid를 중단하고 관해를 이룰 수 있었다.[140]

이러한 methotrexate의 적응증은 thiopurine의 적응증과 비슷하나, 일반적으로는 thiopurine 또는 항-TNF 제제에 반응이 없거나 혹은 내약성이 없는 경우 고려된다.[26] Methotrexate를 경구 투여할 때는 혈중 농도가 낮고, 흡수의 변동성으로 인해 비경구 투여가 더 효과적인 것으로 생각된다.[141,142] 그러나, 편의성과 환자의 선호도를 고려하여 처음에는 근육 혹은 피하 주사로 시작하여, 임상반응을 면밀히 관찰하면서 구강 복용으로 전환을 시도할 수도 있다.[9] 그러나, 이러한 치료방법의 효능을 검증한 연구는 아직 없다.[9] 크론병 환자를 대상으로 한 연구는 없지만, methotrexate를 투여할 때는 엽산을 함께 사용하도록 권장된다.[26,143] Methotrexate의 초기 부작용으로 오심, 구토, 설사 및 구내염과 같은 위장관계 부작용이 흔하며, 엽산 5 mg 복용으로 감소시킬 수 있으나, 약

10-18%에서는 약제 부작용으로 인하여 지속적인 약제 복용이 어렵다.[26] 또한, 임신 때 methotrexate는 금기이고, 임신을 시도할 경우에도 수개월 전부터 약제 복용을 중단하여야 한다.[9] Methotrexate 장기 투여 때의 문제점은 간독성 및 간질폐렴이다.[9] 따라서, 약제 시작 전 및 시작 후 4주 이내에 혈구검사 및 간기능 검사를 시행하고, 이후 매달 시행할 것이 권장되며, AST가 정상의 2배 이상으로 상승하면 methotrexate를 중단하였다가 정상화된 후 다시 시도해야 한다.[9] 간질폐렴은 100 patients-years 투여에 2-3예가 발생하는 것으로 추산되지만, 발병률에 대한 대규모 연구는 부족하다.[26]

③ Cyclosporin과 tacrolimus

Calcineurin 억제제는 활동성 크론병 치료에 제한적인 효능을 가진 것으로 생각된다.[9] 한 연구에서는 71명의 corticosteroid 저항성 혹은 불내성 활동성 크론병 환자에게 5-7.5 mg/kg/day의 cyclosporin을 경구 투여한 경우 3개월째 증상 호전율이 59%로, 위약군의 32%에 비하여 더 높았으나 (p=0.032), 관해율이 아닌 호전율을 평가하였다는 제한점이 있다.[144] 후속 위약 대조연구들에서도 경구 cyclosporin의 효능은 입증되지 않았고,[145-147] 일부 소규모 증례 시리즈에서 정맥 cyclosporin (4-5 mg/kg/day)이 염증성 및 누공성 크론병에서 효능이 있음을 보고하였으나,[148-150] 정맥 cyclosporin의 효능에 대한 무작위 대조연구는 아직 없다. 이상을 종합해 볼 때, corticosteroid 저항 또는 의존 크론병에서 경구 cyclosporin은 권장되지 않고, 관해 유도를 위한 단기간의 정주 cyclcosporin 효능에는 아직 논란의 여지가 있다.[9]

경구 tacrolimus의 경우 corticosteroid 저항성 및 의존성 크론병에서 일부 효능이 있다는 비대조연구 및 증례 보고가 있으나,[151-153] 아직까지 염증형 크론병에서 일반적인 사용을 권장하기에는 충분한 자료가 없다.

관해 유지 치료로 경구 cyclosporin 및 경구 tacrolimus의 효능에 대한 자료는 아직 충분하지 않아 권장되지 않는다.

(4) 생물학 제제

① 관해 유도

Infliximab은 chimeric IgG1 항-TNF 단클론 항체로 크론병 치료에 최초로 시도된 항-TNF 제제이다. 5-ASA, corticosteroid, 면역조절제에 반응하지 않는 108명의 중등도-중증 크론병 환자를 infliximab 5, 10, 20 mg/kg 또는 위약군에 무작위 배정하여 관해 유도 효능을 비교한 초기 연구에서, 5, 10, 20 mg/kg 투여군의 반응률은 각각 81%, 50%, 64%로 infliximab 투여군 전체와 위약군(반응률 17%)을 비교하였을 때 의미있게 더 높았다(p<0.001).[28] 또한 관해율 역시 infliximab 투여군은 33%, 위약군은 4%로 의미있는 차이를 보였다(p=0.005).[28] 투여 12주째 infliximab군의 반응률은 41%로 위약군의 12%보다 더 높아(p=0.008) 약효의 지속성을 확인할 수 있었다.[28]

Adalimumab은 전 인간형(fully human) 항-TNF 제제로, 피하 주사가 가능하다. Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease (CLASSIC) I trial에서는 이전에 infliximab 투여를 받은 적이 없는 299명의 중등도-중증 크론병 환자를 0주와 2주에 각각 40/20 mg, 80/40 mg, 160/80 mg, 위약 투여군으로 무작위 배정하였고, 4주째 관해율은 각각 18%, 24%, 36%로 위약군의 12%와 비교하였을 때 160/80 mg 투여군에서 의미있게 더 높았다(p=0.001).[154] Infliximab의 효과가 소실되었거나 내약성이 없는 환자를 대상으로 한 Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders (GAIN) trial에서는 325명의 환자를 0주와 2주에 각각 adalimumab 160/80 mg 또는 위약군에 무작위 배정하여 4주째 반응을 평가하였다.[29] 그 결과 adalimumab군의 관해율은 21%로 위약군의 7%보다 의미있게 더 높았다(p<0.001).[29] CLASSIC I trial과 비교하였을 때 더 낮은 관해율은 첫번째 항-TNF 제제에 대한 치료반응이 소실되면 동일 계열의 약제에 대한 반응도 좋지 않음을 시사한다.

Certolizumab pegol (certolizumab)은 항-TNF Fab' 항체에 polyethylene glycol이 부착된 형태로, infliximab이나 adalimumab과는 달리 T세포 및 단핵구 등의 세포자멸사(apoptosis)를 유발하지 않는다. 292명의 중등도-중증 크론병 환자를 0, 4, 8주에 각각 certolizumab 100, 200, 400 mg 또는 위약군으로 무작위 배정하여 12주까지 반응률을 평가한 연구 결과, 2주째는 모든 certolizumab 용량군에서, 4주째는 200, 400 mg군에서, 8주째는 100, 400 mg군에서, 10주째는 400 mg군에서 각각 위약보다 더 우수하였으나, 12주째는 모든 용량군에서 위약과 차이가 없었다(12주째 100, 200, 400 mg군 및 위약군 반응률 각각 36.5%, 36.1%, 44.4% 및 35.6%).[155] 그러나 CRP가 1 mg/dL 이상인 환자군만을 대상으로 하였을 때에는 12주째 반응률이 400 mg군과 위약군에서 각각 53.1% 및 17.9%로 의미있는 차이를 보였다(p=0.005).[155] Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy (PRECiSE) 1 trial에서는 662명의 중등도-중증 크론병 환자를 0, 2, 4주에 certolizumab 400 mg 투여 후 매 4주마다 투여하는 군과 위약군을 서로 비교하였다.[45] 그 결과 6주째 반응률(35% *vs.* 27%; p=0.02) 및 6주 및 26주째 반응률(23% *vs.* 16%; p=0.02) 모두 certolizumab군에서 더 우수하였다.[45] Infliximab에 대한 치료반응이 소실되었거나 내약성을 잃은 중등도-중증 크론병 환자에 대하여 0, 2, 4주에 certolizumab 400 mg을 투여한 연구에서 6주째 반응률은 62% (334/539명), 관해율은 39.3% (212/539명)였다.[156] 비록 무작위, 위약 대조연구가 아니지만 이러한 결

과는 infliximab에 대한 반응이 소실되었거나, 내약성을 잃은 경우 certolizumab이 하나의 대안이 될 수 있음을 시사한다.

현재 활동성 크론병 관해 유도에 있어서 항-TNF 제제들의 효능을 직접적으로 비교한 연구는 아직 없다.

Natalizumab은 α4 integrin에 대한 인간화 단클론 항체로 백혈구의 혈관 내피세포 부착 및 염증 부위로의 이동을 억제하는 효과를 갖고 있다.[157] Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT)-1 trial에서는 905명의 중등도-중증 크론병 환자를 0, 4, 8주에 natalizumab 300 mg 정주 혹은 위약군으로 무작위 배정하였고, 10주째 반응률(56% *vs.* 49%; p=0.05) 및 관해율(37% *vs.* 30%; p=0.12)에 의미있는 차이는 없었다.[157] Efficacy of Natalizumab in Crohn's disease Response and Remission (ENCORE) trial에서는 중등도-중증의 활동도를 보이면서 CRP>0.287 mg/dL인 환자 509명을 0, 4, 8주에 natalizumab 300 mg 정주 혹은 위약군으로 무작위 배정하였을 때, 8주째 및 12주째 모두 반응을 보인 환자의 분율이 natalizumab 투약군에서 더 높았고(48% *vs.* 32%; p<0.001), 8주째 및 12주째 모두 관해 상태인 환자의 분율 역시 natalizumab 투약군에서 더 높았다(26% *vs.* 16%; p=0.002).[158] 또한 반응률 및 관해율은 4주째부터 natalizumab 투약군에서 더 높았고, 이러한 효능은 8주 및 12주째에도 지속되었다.[158]

그 밖에도 α4β7 integrin에 대한 인간화 단클론 항체인 vedolizumab,[159] interleukin-12/23 p40에 대한 단클론 항체인 ustekinumab[160] 등 여러 약제에 대하여 활동성 크론병의 관해 유도 효능에 대한 연구들이 있었으나, 대규모의 추가연구가 필요하다.

② 관해 유지

Infliximab의 크론병 관해 유지에 대한 효능을 규명한 A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen (ACCENT) I에서는 중등도 이상의 크론병 환자에서 infliximab 5 mg/kg를 정주하였을 때 2주째 58%의 환자가 반응(CDAI 70 이상 감소하고 25% 이상 감소)을 보였다.[14] 이후 반응군을 2, 6주 및 향후 매 8주마다 위약 투여(1군), infliximab 5 mg/kg 투여(2군) 및 2, 6주 infliximab 5 mg/kg 투여 후 매 8주마다 10 mg/kg 투여군(3군)으로 무작위 배정하였을 때, 30주째 관해율은 1, 2, 3군이 각각 21, 39, 45%로 2군 및 3군이 1군보다 더 높았다(p=0.003 및 p=0.002).[14] 또한 약제 반응이 소실될 때까지 기간의 중위값도 1, 2, 3군에서 각각 19, 38, 54주로 2, 3군에서 1군보다 더 길었다(p=0.002 및 p=0.0002).[14]

Adalimumab의 크론병 관해 유지 효능에 대한 CLASSIC II trial에서는 CLASSIC I trial의 4주째 관해를 보인 환자에 대해 다시 2주 간격으로 adalimumab 40 mg을 2회 투여 후 4주째 관해를 보인 환자 55명을 위약, adalimumab 40 mg 2주마다 투여, adalimumab 40 mg 매주 투여군으로 무작위 배정하였다.[161] 그 결과 56주째 관해율은 각각 44%, 79%, 83%로 adalimumab 투여군에서 위약군보다 더 높았다(각각 p<0.05).[161] Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance (CHARM)에서는 0, 2주에 80 mg 및 40 mg의 adalimumab으로 개방형 관해 유도를 하였고, 4주째 반응률은 58%였다.[44] 이후 반응을 보인 499명을 위약군, adalimumab 40 mg 2주마다 투여군, adalimumab 40 mg 매주 투여군으로 무작위 배정하였을 때, 26째 관해율은 각각 17%, 40%, 47%, 52주째 관해율은 각각 12%, 36%, 41%로 각 시점에서 adalimumab 투여군의 관해율이 위약군보다 더 높았다(각각 p<0.001).

Certolizumab을 이용한 PRECiSE 2 trial에서는 중등도-중증 크론병 환자 668명에게, 0, 2, 4주에 certolizumab 400 mg을 피하 주사 후, 6주째 반응을 보인 428명(64%)에게 위약 혹은 certolizumab 400 mg을 4주마다 24주까지 투여하였다.[162] 그 결과 26주째 반응률은 certolizumab군에서 63%, 위약군에서 36%로 certolizumab군에서 더 높았고(p<0.001), 관해율도 certolizumab군에서 더 높았다(48% *vs.* 29%; p<0.001).[162]

항-TNF 제제의 관해 유지 효능에 대한 최근의 메타분석 결과, infliximab은 위약과 비교할 때 관해 유지 효능이 더 우수하였고(RR 2.50, 95% CI 1.64-3.80; p<0.0001), 임상반응 유지 효능 역시 더 우수하였으며(RR 2.19, 95% CI 1.27-3.75; p=0.005), corticosteroid 절약 효과도 더 우수하였다(RR 3.13, 95% CI 1.25-7.81; p=0.01).[163] 그리고 infliximab 5 mg/kg와 10 mg/kg 사이에 관해율에 차이는 보이지 않았다.[163] Certolizumab에 반응이 있었던 환자에서 certolizumab 400 mg 4주마다 투약은 위약군과 비교하여 26주까지 관해율(RR 1.68, 95% CI 1.30-2.16; p<0.0001), 임상반응률(RR 1.74, 95% CI 1.41-2.13; p<0.0001)이 더 우월하였다.[163] 연구기간이 달라서 서로 직접적인 비교는 어렵지만 infliximab, adalimumab 및 certolizumab의 유지 치료로서의 효능은 비슷한 것으로 생각된다.[163] 항-TNF 제제 투여군에서의 전반적인 이상반응 발생빈도는 위약군과 유사하였으나, 항-TNF 제제 투여군에서는 결핵, 림프종과 같은 심각한 이상반응도 보고되었다.[163]

항-TNF 제제에 thiopurine 혹은 methotrexate와 같은 면역조절제를 병용하는 효과에 대해서는 논란이 있다. 면역조절제 병용이 infliximab에 대한 항체 생성을 감소시키고 약제 효능을 증가시킨다는 초기 연구들이 있지만, 이러한 연구들은 대개 infliximab을 간헐적으로 투여한 환자군을 대상으로 한 연구들이었다.[164,165] ACCENT I에서도 관해 유도 후 규칙적으

로 infliximab을 투여하였을 때, 간헐적으로 투여한 경우보다 항-infliximab 항체 생성률이 더 낮았다(8% *vs.* 30%; p<0.001).[14,166,167] 그러나, infliximab 규칙적 유지 투여 때 면역조절제 병용이 더 우월한 임상결과를 낳지는 않았다. 이러한 결과는 adalimumab과 certolizumab의 관해 유지 효능을 평가한 연구에서도 유사하였다.[44,45,162] 한 전향적 무작위 대조연구에서는 infliximab으로 8주마다 규칙적 유지치료 때 6개월 이상 면역조절제를 병용하는 것은 infliximab 단독 투여보다 임상적 이득은 없었지만, 104주째 혈중 infliximab의 농도는 더 높고, CRP는 더 낮았다.[56] 이는 정기적으로 규칙적 유지치료 때에도 면역조절제 병용이 임상반응 유지에 더 유리할 가능성을 시사한다. 한 연구에서는 infliximab과 azathioprine 병용군에서 azathioprine 중단 때의 재발 위험은 azathioprine 병용기간이 27개월 미만이거나 활동성 염증의 증거가 있을 때(CRP>0.5 mg/dL 또는 혈소판 >298,000/mm^3) 증가한다고 보고하였다.[59] Infliximab과 azathioprine 병용군에서 각 약제의 단독 투여군보다 기회 감염의 위험이 더 높다는 증거는 불충분한 반면,[33,83,84] azathioprine과 infliximab 병용 투여 환자에서 발생한 간비장 T-세포 림프종(hepatosplenic T-cell lymphoma)의 보고들은 장기 병합투여의 안전성에 대한 우려를 낳게 한다.[168] 결론적으로 항-TNF 제제와 면역조절제 지속 병용 여부는 환자의 임상양상, 득과 실을 따져서 결정해야 할 것으로 생각된다.[169]

ENACT-1 trial에서 natalizumab에 반응이 있었던 환자들을 4주마다 natalizumab 300 mg 투약군 또는 위약군으로 무작위 배정하여 56주까지 투여한 ENACT-2 trial 결과 36주째 반응률(61% *vs.* 28%; p<0.001) 및 관해율(44% *vs.* 26%; p=0.003)이 natalizumab 투약군에서 의미있게 더 높았다.[157] 또 natalizumab 투약군에서 60주까지 우수한 반응률(54% *vs.* 20%; p<0.001) 및 관해율(39% *vs.* 15%; p<0.001)이 유지되었다.[157] 그러나 이후 natalizumab 유지치료군에서 발생한 JC virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 증례는, 이전에 natalizumab 치료를 받은 다발성 경화증(multiple sclerosis) 환자에서 발생한 PML 증례들과 함께 natalizumab 사용의 안전성에 주의를 환기시키게 되었다.[170]

③ 항-TNF 제제의 투여 방법, 부작용 및 주의사항

Infliximab은 일반적으로 5 mg/kg의 용량으로 0, 2, 6주에 정주 후 매 8주마다 규칙적으로 유지치료를 하는 것이 권장된다. Infliximab을 질병 활동도에 따라 간헐적으로 투여하는 것보다는 규칙적으로 투여하는 것이 infliximab에 대한 항체 생성을 감소시키고, 주입 반응(infusion reaction) 역시 감소시키는 것으로 알려져 있다.[82,166] Adalimumab은 0, 2주에 80/40 mg 또는 160/80 mg 피하 주사로 관해 유도 후, 격주로 40 mg을 유지치료로 투여한다.

일반적인 항-TNF 제제의 금기증은 치료받지 않은 잠복 결핵, 활동성 결핵, 활동성 감염증, 복강 내 혹은 항문 주위 농양, 심부전, 탈수초 질환(demyelinating disease), 시신경염(optic neuritis), 림프종의 과거력 등이다.[9] 특히 항-TNF 제제로 인하여 결핵의 위험이 증가되므로,[171,172] 결핵이 흔한 우리나라에서는 활동성 결핵 및 잠복 결핵에 대한 검사 및 적절한 조치가 필요하다.

Infliximab 투여 때 안면 홍조, 어지러움, 두통, 발한, 구역, 심계항진, 흉부 불편감, 호흡 곤란, 혈압 저하 혹은 상승, 오한, 발열, 천명, 발진과 같은 급성 주입 반응(투여 24시간 이내에 발생하나 대부분 투여 10분-4시간 이내 발생) 및 발진, 근육통, 감기 유사 증상, 권태감, 관절통, 두통과 같은 지연 주입 반응(투여 1-14일 이내 발생하나 대부분 5-7일 이후 발생)이 나타날 수 있다.[173] 주입 반응은 항-TNF 항체에 의해 매개되고, 약 5-10%에서 발생하는 것으로 보고되고 있으나, 대개 중증 반응은 흔하지 않다.[14,164,173,174] 급성 주입 반응이 발생하는 경우 정주 속도 감소, 항히스타민제, 아세트아미노펜, corticosteroid 등의 투여로 대부분 호전되나,[173,175] 간혹 아나필락시스도 보고되므로 주의를 요한다.[176]

내인성 TNF의 종양 억제 효과를 고려할 때 항-TNF 제제가 림프종의 위험을 증가시킬 가능성이 우려되었지만, 사후 판매 조사에서 위험성이 확인되지는 않았다.[83,84] 그러나 그 추적기간이 길지 않은 문제점이 있었고, 또한 최근의 메타분석에서는 항-TNF 제제가 림프종의 위험을 증가시켰다(standardized incidence ratio 3.34, 95% CI 1.5-6.9).[177] 또한 장기간 병합면역억제 치료(corticosteroid, thiopurine, 항-TNF 제제)를 지속할 경우 기회 감염이 증가할 우려도 있다.[84] 즉, corticosteroid, thiopurine, infliximab 중 1가지를 사용하는 경우는 사용하지 않는 경우에 비하여 기회 감염의 위험이 3배 정도 증가하고(OR 2.9, 95% CI 1.5-5.3), 2가지 이상을 병합할 때는 14.5배로 증가하는 것으로(OR 14.5, 95% CI 4.9-43) 보고되었다.[84] 그러나, 대부분의 활동성 크론병 환자에서 항-TNF 제제의 이득은 위와 같은 약제 부작용의 위험을 상회하는 것으로 생각되며, 치료의 득과 실에 대해서는 환자와 충분한 상의가 필요하다.

2. 누공형 크론병의 치료

1) 개요

크론병의 질병 행태는 염증형(비협착, 비관통형), 협착형, 및 누공형(관통형)으로 분류할 수 있다. 그 중에서 누공형은 질병 경과가 가장 좋지 않아 치료가 매우 힘든 크론병의 한 유형으로 장관과 다른 장기 또는 복벽 사이의 누공 이외에 치루(perianal fistula)를 포함한다. 누공형 크론병은 진단과

치료가 복잡하여 환자뿐만 아니라 치료하는 의사도 곤혹스러울 때가 많다. 질환 자체가 복잡한 만큼 최적의 치료에 대한 가이드라인도 설정하기 어려우며 제대로 된 임상연구 수행도 쉽지 않다.

크론병에 동반된 누공의 치료를 계획할 때 고려해야 하는 주요사항은 누공의 기원과 해부학적 위치의 파악, 인근 장관 염증 및 협착의 평가, 국소 패혈증(농양)의 동반 확인, 침범된 장기와 이에 따른 전신증상, 삶의 질 저하에 미치는 영향 정도, 환자의 영양 상태 평가 등이다.[178] 크론병의 누공 중 치루는 가장 흔하며 가장 많은 연구가 진행되었으므로 이 가이드라인의 주안점은 치루에 있다. 그러나 누공 치료의 가장 큰 제한점은 내과 치료와 외과 치료의 병합과 관련한 대조연구 자료가 부족하다는 데에 있다.

2) 활동성 치루의 치료

(1) 단순치루(simple perianal fistula)

증상이 없는 단순치루는 특별한 조치가 필요하지 않다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(10%), 대체로 동의함(80%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

증상이 있는 경우에 한하여 비절단 세톤(non-cutting seton) 또는 누공 절개술(fistulotomy)을 고려한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(10%).

증상이 있는 경우 추가로 metronidazole (750-1,500 mg/day) 또는 ciprofloxacin (1,000 mg/day) 투여를 고려한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병의 단순치루는 증상이 있는 경우 항상 대장항문외과 전문의와 상의하여 외과 치료와 약제 치료의 병합을 고려해야 한다.[179] 특히 통증이 동반되거나 농양이 확인되면 외과 배농술을 가장 먼저 고려해야 한다.

내과 치료로는 항생제가 1차 치료 약제로 선택된다. 그리고 thiopurine은 2차 약제, 그리고 infliximab은 3차 치료 약제로 권장된다. 크론병의 치루에서 metronidazole과 ciprofloxacin의 효능에 대한 연구는 많지 않다. 몇 가지 증례 보고와 소수의 전향 연구가 크론병 치루에서 metronidazole과 ciprofloxacin을 사용하는 근거이다.[180-184] 항생제는 병의 증상을 호전시키는데 효과적이나 완전한 치유를 유도하지는 않으며, 항생제를 끊으면 대개 악화된다.

치루에 대한 면역조절제의 효능을 1차 목표로 한 무작위 대조연구 또한 아직 없다. 크론병 누공에 thiopurine 사용의 근거는 증례 보고와 누공 폐쇄를 2차 목표로 한 5개의 무작위 대조연구에 대한 메타분석에 기인한다.[119] 이들을 종합하면 누공 폐쇄 유도 및 유지에 thiopurine은 효과적인 것으로 보인다.[185] Thiopurine에 반응이 없거나 불내성인 환자 일부에게 제한적으로 methotrexate를 사용한 소규모의 연구가 있다.[186] 그러나 18% 이상의 환자에서 부작용이 나타나고, 경구약으로 바꾸거나 용량을 줄일 경우에 재발하는 경향을 보여, 아직 methotrexate의 효능은 정립되지 않은 상태이다. 또한 cyclosporin은 몇몇 증례 시리즈에서 오직 주사 제형만이 치루에서 효능을 보였으며,[187] 경구약으로 바꿀 때 효능이 소실되어 흔히 사용되는 약제는 아니다. Tacrolimus를 사용한 다기관 무작위 위약 대조연구에서는 tacrolimus가 누공 자체의 호전에는 제한적인 효능을 보였으나, 효능에 비해 용량에 비례하는 부작용이 더 큰 것으로 나타났다.[188] 따라서 tacrolimus 역시 현재 일반적으로 권장되는 약제는 아니다.

Infliximab은 무작위 대조연구에서 누공의 폐쇄를 유도하고 1년 동안 유지하는 데 효과적임이 처음으로 증명된 약제이다. 크론병 치루 및 복부 누공 환자에서 0, 2, 6주에 infliximab 5 mg/kg를 정주하였을 때 31명 중 17명(55%)에서 누공의 완전 폐쇄가 유도되었다.[189] A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen in Patients with Fistulizing Crohn's Disease (ACCENT II)에서는 높은 초기 반응률(14주째 69%)뿐만 아니라, 반응군을 8주마다 infliximab 5 mg/kg 투여군 또는 위약군으로 무작위 배정하였을 때 54주째 infliximab군에서 더 높은 누공 폐쇄율을 보였다(36% *vs.* 19%; p=0.009).[190,191] 그 이외에도 infliximab의 유지치료는 입원 및 수술빈도를 감소시켰다.[192] 이러한 infliximab의 효과는 몇몇 증례 시리즈에서도 확인할 수 있었다.[193,194] 국내에서는 일부 증례에서의 효능 보고와 함께,[195,196] 단일 기관의 후향 연구 결과, 누공 환자의 72.4%에서 임상반응이 있었고, 외부 누공인 경우와 이전에 수술력이 없던 환자에서 더 우수한 효능을 보였다.[197]

(2) 복잡치루(complex perianal fistula)

일반적으로 세톤 거치를 권장하고[C], 세톤의 제거는 후속 치료 등을 고려하여 결정한다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(80%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항생제와 thiopurine은 수술과 병행하여 일차 치료 약제로 사용을 고려한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항문 주위 농양이 동반되어 있다면 배농한다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(25%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Infliximab [A] 또는 adalimumab [B]은 2차 약제로 사용한다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25%), 대체로 동의함(75%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

복잡치루도 단순치루와 동일한 내과 치료 약제를 사용하는 것이 원칙이나, 사용 약제의 선택이나 순서는 임상의사마다 차이가 있다. 동반된 농양 유무를 반드시 확인하여야 하고 만약 존재한다면 외과 배농을 단순치루보다 더 철저히 시행해야 한다. 복잡치루에는 대부분의 전문가가 항생제를 일차 약제로서 선호한다. 또한 면역조절제를 흔히 함께 사용하며, 이는 위약 대조연구는 아직 부족하지만 재발 방지면에서 유리하다. 최근에는 조기에 infliximab의 사용이 권장되기도 하지만 아직 일차 치료로 권장하지는 않는다.[104] Infliximab에 대해서는 위약 대조연구 결과 치루의 치유가 증명되었다.[189] CHARM에서는 778명의 환자 중 117명이 활동성 치루가 있었고, 치루의 완전 관해율은 26주째(30% *vs.* 13%; $p<0.04$) 및 56주째(33% *vs.* 13%; $p<0.02$) 모두 adalimumab 치료군에서 대조군보다 더 높음을 확인할 수 있었다.[44,198] 그러나, 이는 치루 치료효능을 2차 목표로 한 연구로, adalimumab의 치루 치료효능을 1차 목표로 한 위약 대조연구는 아직 없다.

Certolizumab의 활동성 크론병의 치료효능에 대한 여러 임상연구가 진행되었지만, 누공의 치료효능에 대하여 초점이 맞춰지지 않아 정확한 평가가 어렵다.[199]

(3) 치루의 외과 치료

외과적 처치는 단순치루에 항상 필요하지는 않으나, 복잡치루에는 항상 필요하다. 외과적 처치로는 누공의 위치와 복잡 정도에 의한 증상에 따라서 농양 배액술, 누공 절개술, 세톤 거치술 등이 있다. 대변 전환술 또는 직장절제술은 내과 치료에 반응하지 않는 중증 치루에 필요할 수 있다.

(4) 치료반응의 모니터링

일상 진료에서 약제 혹은 수술에 대한 반응 평가는 대부분의 경우 임상적인 평가(배액량 감소, 증상 호전 등)로 충분하다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

치료반응의 평가방법은 여러 가지가 있다. 한 연구에서는 치료 후 50% 이상의 누공에서 가볍게 눌러도 배액이 없는 것으로 치료반응을 정의하였다.[189] 그 이외에는 perianal CDAI (PCDAI)를 사용하기도 하고,[200,201] MRI를 보조적으로 이용하기도 한다. 그러나 PCDAI는 아직 지수의 타당도가 검증이 되지 않은 문제점이 있다. 따라서 최근에는 체내 누공까지 정확하게 평가하기 위하여 MRI를 이용하는 추세이기는 하나, 임상연구를 제외한 일반 진료현장에서는 임상반응을 통해 평가하는 것이 보편적이다.

3) 치루의 유지치료

Thiopurine [C], infliximab [A], adalimumab [B], 또는 세톤 거치법과 이들의 적절한 조합[C]을 관해 유지 치료로 사용한다.

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

모든 관해 유지치료는 적어도 1년간 유지한다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(50%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

치루에 대하여 infliximab으로 관해 유도 후에 thiopurine의 관해 유지 효능에 대한 연구는 없으며 또한 infliximab으로 유지치료 중에 thiopurine의 관해 유지 효능에 대한 연구도 없다. ACCENT II에서 infliximab이 위약보다 누공 폐쇄를 더 장기간 유지하였지만, 이는 일부의 경우에서는 함께 투여하였던 thiopurine의 효과일 수도 있다.[190] 또한 thiopurine은 항-infliximab 항체의 생성을 감소시켜주는 효과도 있다.[164]

누공형 크론병에서 입원율과 수술률을 감소시키는 것으로 입증된 유일한 유지치료 약제는 infliximab이다.[192] Infliximab으로 관해 유도 후에는 유지치료가 필수적인데 일반적으로 가장 선호되는 약은 thiopurine 또는 infliximab이고 적어도 1년 이상 유지하는 것을 권장한다.[178] Adalimumab은 치루의 유지치료로 효능을 보였으나, 아직 입원율 감소나 수술률의 감소에 대한 결과는 없다.

(1) Infliximab 실패 때 치료방침

이러한 경우 수술 혹은 약제 치료와의 병합을 고려한다. 약제 치료로는 일부 환자들의 경우 고용량의 infliximab에 반응을 보이기도 하지만, 일반적으로는 면역조절제와 항생제의 병합을 고려한다[C]. 심한 경우는 대변 전환술을 고려할 수 있고, 직장절제술을 마지막 방법으로 고려할 수도 있다[C].

(2) Infliximab과 병합한 외과 치료

Infliximab을 투여할 때에는 우선 동반된 항문 주위 농양 등 심각한 감염을 우선적으로 배제해야 한다. 항문 주위 질환의 수술 방법은 농양 배액술, 누공 절개술, 그리고 세톤 거치술이 있으며 치료의 최적화 및 패혈증 예방을 위해 매우 중요하다. 일반적으로 수술은 농양 등 감염 증거가 있을 때에 반드

시 필요하고 infliximab 사용 전에 시행하여 패혈증을 예방한다.

4) 비항문 누공형 크론병(non-perianal fistulating CD)의 치료

장-여성생식기 누공

- 증상이 없는 저위 항문-질입구루(low anal-introital fistula)는 수술이 필요하지 않다[C].
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(25%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 심한 증상이 있는 누공은 일반적으로 대변 전환술 등 수술을 고려한다[C].
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(5%), 대체로 동의함(85%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 소장 또는 구불결장과 여성생식기의 누공은 대개 침범된 장의 절제로 치료할 수 있다[C].
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(5%), 대체로 동의함(80%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(10%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

장-방광 누공

- 수술을 고려한다[C].
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 여러 차례의 수술을 받았거나, 소장이 짧아서 짧은창자증후군의 위험이 높은 환자에서는 약제 치료를 우선적으로 고려한다[C].
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(75%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

장-피부 누공

- 수술 후에 발생한 장-피부 누공은 해부학적인 위치 파악 후 영양 공급 등의 보존적 치료를 먼저 시행 후[C], 영양 상태가 회복되고 일정 시간이 경과한 후에 수술을 시행하는 것이 적절하다.
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 일차성 장-피부 누공은 외과적(침범된 장의 절제) 또는 내과적으로 치료할 수 있다[C].
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 비항문 누공의 내과 치료에 관한 무작위 대조연구 자료는 ACCENT II의 세부군(subgroup) 자료 이외에는 없다. ACCENT II의 infliximab 치료를 받은 환자 중 10% 미만에서만 장-복부 피부 누공이 있었다.[190] 또한 ACCENT II의 피험자들 중 직장-질루(rectovaginal fistula)가 있었던 25명에서 infliximab은 중등도 효능(14주째에 44.8%의 누공이 폐쇄)만을 보였다.[191] 따라서 보존적 치료에 실패한, 심한 증상이 동반된 장-여성생식기 누공은 일반적으로 대변 전환술 등 수술을 고려한다. 직장-질루 환자 중 동반된 농양이나 합병증이 있을 경우 직장절제술이 필요할 수도 있다.[202] 수술의 종류나 방법에 대해서는 환자 각각의 경우에 따라 신중하게 결정하여야 한다.

3. 협착형 크론병의 치료

충분한 내과적 항염증 치료에도 불구하고 소장 협착에 의해 폐쇄 증상이 지속되는 경우에는 수술이 권장된다[B].

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(30%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병에서 소장 협착에 대한 협착 성형술(stricturoplasty)은 장절제술의 효과적인 대안이 될 수 있다. 보통 협착 성형술은 협착의 길이가 10 cm 미만일 때 권장된다. 하지만 장절제 범위가 짧은창자증후군을 유발할 정도로 광범위하게 예상되는 경우에는 협착의 길이가 길어도 협착 성형술을 시도해 볼 수 있다[B].

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(60%), 대체로 동의함(40%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

짧은 길이의 대장 협착은 내시경 확장술을 고려할 수 있으나, 천공에 의한 응급수술의 가능성을 항상 주지해야 한다[B].

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(65%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

염증이 회맹부에 국한되고 범위가 40 cm 이내인 중등도 이상의 염증형 크론병은 corticosteroid에 매우 반응이 좋으나, 장기적으로 볼 때 거의 대부분에서 수술이 필요한 것으로 알려져 있다.[9] 반면에 장절제 수술 후에는 약 50%에서 추가적인 수술을 필요로 하지 않는다.[203-206] 또한 약제 치료의 15년 이상 장기 효능에 대한 연구는 없고, 장기적으로 약제 치료와 수술이 삶의 질에 미치는 영향에 있어 차이가 있는지도 불분명하다.[9] 따라서 회맹부에 국한된 크론병의 경우 내과적 항염증 치료에도 불구하고 폐쇄 증상이 지속되면 조기에 수술이 권장된다.[9] 또한 회맹부 크론병 및 회맹부 이외의 크론병에서 활동성 염증(예, CRP 증가) 없이 폐쇄 증상이 지속되어도 수

술이 필요하다.[207-209] 하지만 이전에 회맹부 절제 후 접합부에 협착이 발생한 경우에는 장절제 수술 전에 내시경 확장술을 시도할 수도 있다.[210]

크론병에 의해 소장 협착이 발생한 환자 중 일부에서는 협착 성형술이 장절제 수술의 효과적인 대안이 될 수 있다. 보통 협착 성형술은 협착의 길이가 10 cm 이하인 경우에만 권장된다.[9] 하지만 일부 연구에서는 10 cm 보다 긴 소장 협착의 경우에도 협착 성형술을 시행하여 좋은 결과를 보고하였다.[211-216] 소장벽의 봉소염(phlegmon), 악성종양, 점막 병변에 동반된 활동성 출혈 등은 협착 성형술의 금기증이다.[9] 협착이 다발성으로 존재하거나 절제 후 소장의 길이가 충분한 경우에는 협착 성형술보다 장절제 수술이 더 유용할 수 있다. 최근 협착형 소장 크론병 환자를 대상으로 장절제 수술과 협착 성형술을 비교한 메타분석[217,218] 및 증례 시리즈[219]에서 협착 성형술의 안전성과 유용성이 보고되었으나, 장기적인 효과 비교에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 상태이며,[218,220] 협착 성형술 부위에서 드물게 악성종양이 발견된 경우가 있으므로 주의를 요한다.[221]

크론병에 의한 대장 협착에서 협착의 정도가 경도-중등도인 경우에는 내시경 확장술을 효과적으로 시행할 수 있다.[222,223] 그러나, 천공이나 다른 합병증에 의한 응급수술의 가능성을 항상 고려해야 한다. 수술 후 협착에 대하여 내시경 확장술을 시행받은 크론병 환자를 대상으로 한 13개 연구(347명)의 분석 결과에서 시술 성공률은 80%였다.[210] 협착의 길이가 4 cm 이하인 경우에 치료결과가 좋았으며, 천공을 포함한 주요 합병증은 2%에서 발생하였다.[210]

크론병에 의한 대장 협착에서의 협착 성형술은 한 후향적 연구에서 그 유용성을 보고한 바 있으나,[224] 소장 협착에 비해 악성종양의 동반 가능성이 높기 때문에 일반적으로 권장되지 않는다.

4. 수술

장 폐쇄 증상이 있는 국소 회맹부 크론병은 수술로 치료할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

복강 내 농양을 동반한 활동성 소장 크론병은 항생제, 경피 혹은 수술 배농을 시행해야 하고, 이후 필요하면 장절제술을 시행할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(55%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

장 천공, 조절되지 않는 출혈, 내과 치료에도 불구하고 지속 혹은 반복되는 협착, 이형성(dysplasia) 혹은 악성종양이 발생한 경우에는 수술을 시행한다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75%), 대체로 동의함(25%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

충분한 내과 치료에 반응이 없거나 약제 부작용으로 투여를 지속할 수 없는 경우에도 수술을 고려한다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(65%), 대체로 동의함(25%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 환자는 질병 경과 중 다수가 수술을 필요로 한다. 과거의 한 보고에서는 13년 동안 592명을 추적관찰 했을 때 회장대장형의 91%, 전대장형의 72%, 소장형의 65%, 부분 대장 침범형의 29%에서 수술이 시행되었다.[225] 그러나 최근 생물학 제제 등 약제 치료의 발전으로 인하여 수술률은 과거보다 감소되고 있는 경향이다.

수술이 크론병을 완치시킬 수 없는 경우가 대부분이지만, 크론병 치료의 목표가 수술의 회피가 아닌, 궁극적으로 환자의 건강과 삶의 질을 향상시키는 것이라는 점을 고려할 때,[7,8] 수술로 이러한 목표를 더 신속하고, 안전하게 효과적으로 달성할 수 있으면, 수술을 선택해야 한다.[226,227] 즉, 수술을 피하기 위해 효과 없는 내과 치료를 지속해서는 안 되며, 또한 수술을 최후의 수단이나 내과 치료의 실패로 간주해서도 안 된다.[8] 이를 위해서 내과 의사는 수술의 효과와 위험을 충분히 이해하고, 적절한 시점에 적절한 수술을 시행하도록 결정해야 한다. 더불어 수술과 내과 치료의 장단점에 대하여 환자와 심도깊은 상의가 필요하다.

크론병에서 수술의 적응증은 장 천공, 조절되지 않는 출혈, 내과 치료에도 불구하고 지속되거나 반복되는 협착, 이형성 혹은 악성종양 등이며, 충분한 내과 치료에 반응이 없거나 약제 부작용으로 내과 치료를 지속할 수 없는 경우에도 수술을 고려한다.[8,228,229] 수술을 시행하기 전에 여러 가지 검사를 통해 질병의 활동도, 이형성이나 악성종양 유무, 그리고 협착, 누공, 농양 등의 합병증 유무를 반드시 확인해야 한다.

활동성 크론병 환자에서 복강 내 농양이 동반된 경우에는 경피 혹은 수술 배농 후, 필요 시 지연 장절제술을 시행한다.[9] 배농 방법에 있어, 농양의 위치 등을 고려할 때 경피 배농이 가능한 경우는 수술 배농을 대체할 수도 있다. 최근 중재 시술의 발달과 함께 경피 배농이 수술 전 연결 치료 혹은 수술 대체 치료로도 활용되고 있다. 경피 혹은 수술 배농 후 반드시 장절제술을 시행해야 하는지에 대해서는 무작위 대조연구 결과가 없다. 기존 연구들에서는 배농 후 장절제술을 선호하는 경향이었으나,[230-232] 최근 비수술적 치료의 효과에 대한 보고들도 있다.[233,234] 일반적으로 장 폐쇄 증상이 있는 경우 배농

후 지연 장절제술이 선호된다.[9] 폐쇄 증상이 없는 경우는 약제 치료만을 할 수도 있지만, 이는 임상 상황에 따라 결정해야 한다.[9]

5. 수술 후 재발(post-operative recurrence)

1) 개요

재발은 수술적 장절제 후 병변이 다시 관찰되는 경우를 이른다.[9] 재발은 형태적 재발(morphologic recurrence)과 임상적 재발(clinical recurrence)로 분류할 수 있다. 형태적 재발은 육안적으로 관찰되는 병변을 모두 절제한 후 내시경, 영상검사 혹은 수술을 통해, 새로운 크론병의 병변을 관찰할 수 있는 경우이다.[235,236] 임상적 재발은 육안적으로 관찰되는 병변을 모두 절제한 후 새로운 병변이 확인되고, 크론병의 증상도 나타나는 경우이다.[236] 수술 후 재발률은 여러 연구들이 어떠한 정의를 사용하였느냐에 따라 서로 다르다. 회맹절제술(ileocecal resection) 시행 후 치료 없이 추적관찰하였을 때 내시경 재발률은 12개월째 65-90%, 3년째 80-100%에 이르고, 임상적 재발률은 매년 20-25%라고 보고되었다.[235,237] 수술 후 형태적으로 매우 진행된 병변으로 발전하기 전까지는 증상이 없고,[235] 또한 증상이 있더라도, 다른 원인에 의한 증상(유착, 장 운동 이상, 신장 결석, 담석, 담즙염 흡수 장애, 세균과다 증식 등)과 감별이 어렵다. 이러한 이유로 CDAI와 같은 임상적 지표는 수술 후 재발 진단에 가치가 낮은데, 한 연구에서는 민감도가 30%, 특이도가 89%로 보고된 바 있다.[238]

수술 후 형태적 재발을 진단, 분류하고 임상경과를 예측하는 데에는 대장내시경이 가장 유용하다[B].[178] 내시경적 재발은 임상적 재발에 선행하고, 내시경에서 병변이 심한 경우 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.[235] 치료방침에 영향을 미친다고 판단되면 수술 후 1년 이내에 대장내시경을 시행하도록 권장된다[B].[178] 복부초음파, CT, MRI, 소장 캡슐내시경 등도 대장내시경을 대체하여 수술 후 재발을 진단할 수 있는 비침습적인 방법으로 생각되지만, 아직 연구는 부족하다.

수술 후 재발에 대한 연구들은 대부분 회맹절제술을 시행받은 환자를 대상으로 한 연구이다.

2) 수술 후 재발의 예방

모든 환자에서 수술 후 금연이 권장된다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(90%), 대체로 동의함(10%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

소장절제 후에는 재발 예방 치료가 권장된다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(80%), 대체로 동의함(20%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Thiopurine이 임상적, 내시경적 재발을 예방하는데 mesalamine 단독 혹은 imidazole 항생제 단독보다 더 우수한 효능을 보인다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(85%), 대체로 동의함(15%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

수술 후 조기 재발의 위험이 있는 경우 thiopurine을 사용한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

회장만 절제한 군에서는 고용량(4 g/day)의 mesalamine을 thiopurine의 대체약으로 사용할 수도 있다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(70%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Imidazole 항생제는 회장 및 대장절제술 시행 후 재발 예방에 효과적이나, 환자의 순응도가 낮다[A].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

재발 예방 치료는 수술 후 2주 이내 시작하는 것이 권장된다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(20%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

재발 예방 치료는 최소 2년 이상 지속해야 한다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

수술 후 재발의 위험인자는 흡연[A],[239] 이전 장절제술(충수절제술 포함)[A],[240] 관통형의 행태[B],[241] 항문 침범[B],[242,243] 광범위 소장절제[B][243,244]가 있다. 또한 재발 예방을 위한 치료를 하지 않은 경우, 재발률이 더 높았다[A].[245-247] 그러나, 발병연령, 성별, 유병기간, 절제 단면 침범 여부, 수술 종류가 재발을 예측할 수 있는지에 대해서는 아직 논란이 있다.[218,248-252]

318명의 수술 환자를 대상으로 mesalamine 1일 4 g과 위약을 비교한 전향적 무작위 대조연구에서 18개월 동안의 누적 재발률은 mesalamine군에서 24.5%, 위약군에서 31.4%로 차이를 보이지 않았으나(p=0.1), 회장만 절제한 군에서는 mesalamine이 더 우월하였다(21.8% *vs.* 39.7%; p=0.02).[253] 206명의 수술 환자를 대상으로 mesalamine 1일 4 g과 2.4 g을 비교한 연구에서, 12개월째 내시경적 재발을 비교하였을 때 두 용량은 서로 차이를 보이지 않았다.[254] 이 두 가지의 대규모 연구를 포함한 1,141명의 메타분석 결과 mesalamine은

내시경적 재발을 18% 감소시키고(NNT=5.5), 임상적 재발도 15% 감소시켰다(NNT=6.6).[255] 즉, 수술 후 재발 예방에 mesalamine의 역할은 아직 분명하지 않지만, 회장만 절제한 군에서는 도움이 될 수도 있겠다.

항생제의 수술 후 재발 예방에 대한 효능을 규명한 연구들도 있다. 수술 후 3개월 동안 metronidazole (20 mg/kg/day)을 투여한 환자 30명과 위약을 투여한 환자 30명을 비교한 결과, 12주째 중증 내시경 재발이 metronidazole군에서 더 낮았고(13% *vs.* 43%; p=0.02), 1년째 임상적 재발도 더 적었다(4% *vs.* 25%; p=0.044).[256] 그러나 이러한 재발 감소 효능은 2년 및 3년째에는 지속되지 못하였고, 약제 부작용은 metronidazole군에서 더 흔하게 발생하였다(17명 *vs.* 6명).[256] Nitroimidazole 계열의 다른 항생제인 ornidazole 1 g/day 또는 위약 투여를 1년간 시행하면서 양군을 비교한 결과(각 군 40명), 1년째 임상적 재발률은 ornidazole군에서 더 낮았고(7.9% *vs.* 37.5%; p=0.0046), 내시경적 재발률도 더 낮았다(53.6% *vs.* 78.8%; p=0.037).[257] 그러나 약제 부작용의 빈도는 ornidazole군에서 더 높았고(68.4% *vs.* 30%; p=0.0007), 부작용으로 인하여 약제를 중단한 경우도 ornidazole군에서 더 높았다(31.6% *vs.* 12.5%; p=0.041).[257] 즉, imidazole 항생제는 크론병의 수술 후 재발을 예방할 수 있지만, 부작용으로 인하여 장기 사용에는 제한이 있다.

최근 수술 후 재발 예방에 대한 infliximab의 효능에 대한 소규모 연구가 발표되었다.[46] 즉 회장 및 대장절제술을 받은 24명의 환자를 수술 4주 이내에 infliximab (5 mg/kg) 또는 위약으로 무작위 배정하여 8주마다 투여하였을 때, 1년째 내시경적 재발이 infliximab 치료군에서 의미있게 더 낮았다(9% *vs.* 85%; p=0.0006).[46] 또한 조직학적 재발률도 infliximab 치료군에서 더 낮았다(27% *vs.* 85%; p=0.01).[46] 그러나 임상적 관해율은 infliximab 치료군과 대조군에서 서로 차이가 없었다(80% *vs.* 54%; p=0.38).[46]

6. 임신과 크론병

1) 개요

크론병은 젊은 성인에게 흔히 발생하기 때문에 임신한 여성을 치료해야 하는 일도 드물지 않다. 적절하게 크론병을 조절하는 것은 모체와 태아의 건강에 모두 중요하므로 소화기내과 전문의와 산부인과 전문의를 포함한 다학제적 접근이 필요하다.

2) 크론병이 임신에 미치는 영향

비활동성 크론병은 수태율에 영향을 미치지 않는다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

활동성 크론병은 수태율을 감소시키므로 임신 계획이 있다면 관해를 유도하도록 노력해야 한다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75%), 대체로 동의함(25%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

활동성 크론병은 임신 경과에 영향을 줄 수 있고, 불량한 경과들로는 조산과 태아의 저체중, 제왕절개율 증가가 있다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

선천성 기형에 대한 자료는 아직 명확하지 않으나, 일반인과 비교하여 더 높지 않은 것으로 생각된다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(80%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

골반 수술은 여성의 나팔관 기능[B]이나 남성의 성기능 장애를 유발할 가능성이 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

골반 수술은 여성의 수태율 감소와 관련이 있다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 치료 약제가 여성의 수태율을 감소시킨다는 증거는 없지만, sulfasalazine은 가역적으로 정자의 질을 변화시켜 남성 수태율을 감소시킬 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(15%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

관해기 크론병 환자의 수태율은 일반인과 차이를 보이지 않고, 크론병이 관해기에 있으면 임신의 경과와 예후에도 영향을 거의 미치지 않는다.[258-261] 또한 한 메타분석에서 선천성 기형의 발생률도 일반인과 차이가 없었다.[262] 그러나, 활동성 크론병은 수태율을 감소시키고, 임신기간 동안 태아 사망과 사산, 조산, 저체중아, 발달 장애 등을 증가시킨다. 이것은 임신기간 동안 사용하는 약보다는 질병의 활동도와 연관이 있다.[259,263,264] 따라서 임신 전에 크론병의 관해를 유도하는 것이 임신의 예후를 좋게 하는 방법이다. 만약 임신 중에 크론병의 수술이 요구된다면 태아의 사망률은 매우 높은데, 유산 및 사산율이 18-40%에 이른다.[265] 임신 중에는 산과 및 내과적으로 주의깊은 추적관찰이 필요한데, 특히 임신 3기에는 더욱 면밀한 관찰이 필요하다.[266]

약제가 수태에 미치는 영향에 대한 우려가 있다. Sulfasa-

lazine은 가역적, 용량의존적으로 남성의 정자 운동성과 수를 감소시킨다.[267,268] Infliximab에 대한 연구는 불충분하나 한 연구에서 10명의 infliximab 치료를 받고있는 남성에 의한 임신의 경우 한 명에서만 유산이 발생하였고 나머지 9명에서는 정상 출산과 더불어 선천성 기형이 발견되지 않았다.[269]

3) 임신이 크론병의 경과에 미치는 영향

크론병 관해기에 임신한 경우, 재발의 위험도는 임신하지 않은 여성과 같다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 활동기에 임신한 경우, 임신 중에도 크론병의 활동성이 지속될 가능성이 높다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(55%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

임신 및 출산력은 크론병의 자연 경과에 영향을 미친다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

지속적인 치료가 유지된다면 출산 후 크론병이 악화된다는 증거는 없다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

관해기간 중 임신한 경우에는 약 3분의 1의 환자가 임신기간 동안 재발하고,[270] 이것은 임신하지 않은 여성에서 9개월 동안 예측되는 재발률과 비슷하다. 반면, 크론병 활동기에 임신한 경우에는 3분의 2의 환자가 지속적으로 활동성을 갖고 이중 3분의 2는 악화된다.[258,271,272] 따라서 크론병의 관해기에 임신할 것이 권장된다. 두 개의 연구에서 임신이 염증성 장질환의 경과에 영향을 미친다고 제안하였는데,[273,274] 이는 출산력이 증가할수록 수술의 필요성이 감소하기 때문이다. 또한 출산 후 크론병의 재발률은 임신 전과 비교할 때 더 낮은 것으로 보이나, 흡연 등의 교란변수가 고려되지는 않았다.[275] 임신의 크론병에 대한 영향은, 임신이 면역체계에 영향을 미치기 때문으로 생각되고 있다.[276]

4) 분만 방법

분만 방법은 우선적으로 산과적인 필요성과 적응증에 의해 결정되어야 하지만, 소화기내과 전문의 및 대장항문외과 전문의와 상의하여야 한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(50%), 대체로 동의함(45%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항문 주위 크론병이 없는 경우에는 산과적인 평가 후에 질식 분만을 할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항문 주위 또는 직장 침범이 있는 경우 제왕절개를 고려한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25%), 대체로 동의함(75%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 환자에서 회장항문주머니(ileoanal pouch)나 회장직장문합술(ileorectal anastomosis)은 제왕절개의 적응증으로 고려하지만, 상황에 따라 결정한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

대장루 또는 회장루 보유 환자는 질식 분만도 할 수 있다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(15%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

분만 방법은 우선적으로 산과적 필요성에 의해 결정되어야 하지만, 항문 주위 합병증을 피하기 위해서 소화기내과 전문의 및 대장항문외과 전문의와도 상의해야 한다. 관해기나 경증 크론병인 경우에는 질식 분만을 할 수 있고, 활동성 항문주위 크론병이 있는 경우에는 제왕절개를 권장한다.[277] 크론병 환자에서 회장주머니-항문문합술(ileal pouch-anal anastomosis) 또한 이론적으로 항문 괄약근의 손상 위험을 증가시키기 때문에 제왕절개의 적응증으로 간주된다.[278-281] 대장루나 회장루를 가진 환자는 질식 분만을 할 수 있으나 다른 이유로 산과적인 위험이 증가한다면 제왕절개를 고려한다. 회음부 절개(episiotomy)는 가능한 한 하지 않는 것이 좋지만, 조절되지 않는 열상보다는 회음부 절개를 시행하는 것이 더 낫다.[282]

5) 임신기간 중 수술

임신한 크론병 환자에서 수술의 적응증은 임신하지 않은 환자와 같다. 크론병이 심한 경우에는 질병 활동도 자체가 수술보다 태아에게 더 큰 위험이 된다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

임신한 크론병 환자에서 수술의 적응증은 장 폐쇄, 장 천공, 심한 출혈, 농양 등 임신하지 않은 환자와 같다.[283-286] 크론병이 심한 경우에는 질병 활동도 자체가 수술보다 태아에게 더 큰 위험이 된다. 장절제 후 일차 문합보다는 일시적인 회장루를 만들어 수술 후 합병증의 위험을 감소시키는 것이 더

선호된다.[286]

6) 임신기간 중 약제 치료

대부분의 치료 약제는 임신기간 중 위험성이 적다고 여겨진다. 그러나 methotrexate와 thalidomide는 금기이다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60%), 대체로 동의함(40%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

5-ASA, corticosteroid, 생물학적 제제는 선천성 기형이나 임신 경과에 영향을 주지 않는다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(55%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

임신 중 적절한 약제 치료로 관해를 유지하는 것이, 약제 부작용을 우려하여 치료하지 않는 것보다 더 낫다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(30%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

치료방침은 각각의 상황에 따라 위험과 이득을 고려 후, 의사와 환자간의 상의를 통해 결정한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(30%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

비활동성 크론병인 경우에도 임신 중 유지치료가 권장된다.[178] 임신한 크론병 환자와 상담 때에는 약제의 이득과 약제 중단 때의 재발 위험을 신중히 고려하여야 한다.[178] 임신기간 동안의 약제 투여 권고안은 Tables 5, 6과 같다. 임신기간 동안 모체와 태아에게 가장 큰 위험은 질병의 활동성이지 그것을 치료하기 위해 사용하는 약제가 아니다. 일반적으로 임신기간 동안의 활동성 크론병을 위한 약제 치료는 금기인 약제를 제외하고는 임신하지 않은 환자와 같다. 다만 비타민 B12나 엽산, 철분 등의 결핍에 더욱 주의를 기울여야 하며 부족할 때는 반드시 보충해야 한다.[178] 엽산 1일 1 mg은 모든 임신한 환자에게 투여해야 한다[A].

Table 5. Food and Drug Administration (FDA) Categories

A: Controlled studies show no risk
B: No evidence of risk in humans
C: Risk cannot be ruled out, animal studies showed adverse effects on fetus
D: Positive evidence of risk in humans, risk/benefit ratio should be considered
X: Contraindicated

(1) 5-ASA

Sulfasalazine은 크론병의 치료에 가장 오랜 시간 사용되어온 약제이다. 이 약제는 임신과 수유 중 모두 안전한 약이다.[271,288] Sulfasalazine과 관련된 핵황달(kernicterus) 가능성이 제기되기는 했지만 실제 임상에서의 보고는 없다. 임신 중 sulfasalazine을 투여할 때에는 엽산 2 mg을 매일 함께 투여하는 것을 권장한다. Mesalamine 역시 1일 3 g 투여는 안전한 것으로 보고되고 있다.[272,289] 하지만 더 높은 용량의 안전성에 대해서는 아직 불확실하다. 5-ASA와 선천성 기형의 연관성에 관해서는 연관성이 없다는 메타분석 결과도 있고,[290] 반면에 연관성이 있다는 메타분석도 있지만[262] 선천성 기형의 증가가 질병 활동성 때문인지 약제 때문인지는 명확하지 않다.

(2) 항생제

Metronidazole은 일부 마우스 실험에서 태아 기형을 유발한다는 보고가 있었지만 사람에서 기형아가 발생하였다는 보고는 없다.[291] 따라서 임신 1기에 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 견해가 일반적이지만, 최근 조산과의 연관성이 보고되어 다른 대안이 없을 경우에 한하여 조심스럽게 사용하자고 제안되기도 한다.[292] Quinolone의 경우에도 기형, 유산, 조산, 저체중과의 연관성은 보고되지 않았다.[293] 그러나, 임신기간 동안에는 가능하면 항생제 사용을 최소화할 것을 권장한다. Tetracycline과 sulphonamide의 임신 중 사용은 선천성 기형과 태아 사망률을 높이므로 금기이다.[294]

(3) Corticosteroids

Corticosteroid는 태반을 통과하지만 빠르게 비활동성 대

Table 6. Safety of Inflammatory Bowel Disease Drugs during Pregnancy (ECCO rating)[287] (adapted and modified from reference 287 with permission)

Safe	Probably safe	Contraindicated
Oral 5-ASA except Asacol® (FDA B)	Infliximab (FDA B)	Methotrexate (FDA X)
Oral Asacol® (FDA C)	Adalimumab (FDA B)	Thalidomide (FDA X)
Topical 5-ASA (FDA B)	Certolizumab (FDA B)	6-thioguanine (no data)
Sulfasalazine (FDA B)	Cyclosporin (FDA C)	
Corticosteroids (FDA C)	Tacrolimus (FDA C)	
Azathioprine (FDA D)	Budesonide (FDA C)	
6-Mercaptopurine (FDA D)	Metronidazole (FDA B)	
	Ciprofloxacin (FDA C)	

5-ASA, 5-aminosalicylic acid; ECCO, European Crohn's and Colitis Organization; FDA, Food and Drug Administration.

사물로 전환되므로, 태아에 미치는 영향이 적다. 임신 중 corticosteroid 노출과 구순구개열 기형 증가의 연관성(OR 3.0, 95% CI 1.08-8.54)을 보고한 메타분석이 있지만,[295] 대체로 안전하다고 여겨진다. Corticosteroid 관장이나 좌약 형태는 임신 3기 때도 안전하다.[296]

Budesonide의 안전성에 대한 연구는 아직 없으나 간에서 일차 대사 효과 등을 고려할 때 안전할 것으로 여겨진다. 한 연구에서 8명의 산모에서 budesonide 1일 6-9 mg을 사용하였을 때 임신 결과에 영향을 미치지 않았다.[297]

(4) 면역조절제

임신 중의 면역조절제 사용에 대한 근거는 주로 이식 및 류마티스 분야의 경험에 근거한다. Thiopurine은 이식 및 류마티스 분야의 환자들에서 수태율, 조산, 선천성 기형 등에 영향을 미치는 증거가 명확하지 않아 안전한 약으로 여겨진다.[298] 그럼에도 불구하고 thiopurine이 Food and Drug Administration (FDA) categories D로 분류된 것은 높은 유산율을 보고한, 이전의 확증되지 않은 연구결과 때문이다.[299,300] 염증성 장질환 환자에서도 thiopurine이 임신에 영향을 미친다는 증거가 명확하지 않아 전문가들은 임신 중에도 적응증이 되는 경우, 사용할 것을 권장한다.[301,302]

Cyclosporin이 크론병 환자의 임신에 미치는 영향에 대해서는 아직 자료가 부족하다. Methotrexate는 임신 중에 사용을 금한다.[303,304] 만약 methotrexate 사용 중 임신이 확인되었다면, 치료적 유산을 고려할 수도 있다.[305] 만약 임신 전에 사용 중이었으면 임신 전 적어도 6주 이전에 중단해야 하며, 중단 후 고용량 엽산을 투여하도록 한다.[305] 임신을 계획 중인 남성 환자의 경우도 임신 시도 전 적어도 6주 이전에 methotrexate를 중단한다.[178] Thalidomide도 임신 중 금기이며,[306] 신생아 사망률 및 선천성 기형 발생률이 40% 이상으로 보고되고 있다.[307]

(5) 항-TNF 제제

Infliximab은 임신 중에 태반을 통과하지만 태아에서 항체를 유도하는지는 불분명하다. 2개의 연구에서 92명의 산모를 대상으로 infliximab을 사용하였을 때 조산, 사산, 저체중 등의 빈도가 증가하지 않았다.[269,308] Adalimumab도 infliximab과 마찬가지로 태반을 통과하지만, Organization for Teratology Information Specialists의 보고에 따르면, 자연 유산, 사산, 조산, 선천성 기형의 위험이 더 증가된다는 증거는 없다.[309]

신생아에서의 항-TNF 제제의 영향은 잘 알려져 있지 않다. 그러나, 임신 2기 후반부터 IgG1 항체는 태반을 통과하므로, 태아로의 항-TNF 항체의 전달 가능성을 고려하여, 임신 3기에는 infliximab과 adalimumab의 사용을 가급적 피하는 것이 최선으로 생각된다.[178]

7) 모유 수유 중 약제 치료(Table 7)

5-ASA 제제는 안전하다[B].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(65%), 대체로 동의함(35%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Corticosteroid는 안전하다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Thiopurine 제제도 비교적 안전하다고 여겨지나, 장기 부작용에 대해 아직 자료가 부족하며 수유 여부에 대한 상의가 필요하다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(75%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

모유에서 항-TNF 제제가 극소량 검출되나, 항-TNF 제제를 투여받는 수유부의 영아에서 이상반응은 아직 보고된 바 없다. 항-TNF 제제 투여는 환자와 상의하여 결정한다[C].

- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(15%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Sulfasalazine은 모유 수유 때 안전하다[C].[310] 다른 5-ASA의 안전성도 전향적 연구들에서 확인되었다[B, C].[311-313] Corticosteroid는 저용량으로 모유에 분비되므로 노출을 최소화

Table 7. Safety of Inflammatory Bowel Disease Drugs during Lactation (ECCO rating)[287] (adapted and modified from reference 287 with permission)

Safe	Probably safe	Unknown safety	Contraindicated
Oral 5-ASA	Infliximab	Metronidazole	Methotrexate
Topical 5-ASA	Adalimumab	Ciprofloxacin	Thalidomide
Sulfasalazine	Certolizumab	Budesonide	Cyclosporin
Corticosteroids (4 hour delay)	Azathiopirne		
	6-Mercaptopurine		
	Tacrolimus		

5-ASA, 5-aminosalicylic acid; ECCO, European Crohn's and Colitis Organization.

하기 위해 경구 투여 4시간 정도 후 수유할 것을 권장한다 [C].[298,314,315] Thiopurine 대사물은 매우 적은 양이 모유에서 발견되므로, 수유 중 사용에 문제가 없을 것으로 생각된다.[178] 모유 수유 때 cyclosporin의 사용에 대한 연구자료는 아직 없다. 모유에서는 infliximab이 발견되지 않으므로 infliximab을 투여받는 동안 모유 수유가 가능할 것으로 생각된다. 모든 약제 투여 여부는 수유부와 상의하여 결정한다.

결 론

크론병은 다양한 임상양상을 보이고, 또한 장기간에 걸쳐 여러 가지 합병증을 동반하는 대표적 난치성 질환이다. 따라서 일선 의사들은 크론병의 적절한 치료법 선택에 많은 어려움을 겪고 있고, 또 많은 부분에 있어서는 아직 무작위 대조연구를 통해 입증된 치료법이 없다. 특히 우리나라에서는 최근에 들어서야 크론병이 증가하고 있으므로, 서구보다 크론병 치료 경험의 축적이 부족한 현실이다. 이 가이드라인은 현재까지의 임상증거들을 바탕으로 일선에서 크론병을 치료하는데 도움을 주고자 기획되고 개발되었다. 향후 크론병 치료에 대한 국내외 연구를 통해 더 많은 임상증거들이 확보됨에 따라, 이 가이드라인은 지속적으로 개정될 예정이다.

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. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. Am J Gastroenterol 2008;103:3167-3182.
3. Ye BD, Jang BI, Jeen YT, Lee KM, Kim JS, Yang SK; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. Diagnostic guideline of Crohn's disease. Korean J Gastroenterol 2009;53:161-176.
4. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006;18:167-176.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. CMAJ 2010;182:1045-1052.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. CMAJ 2010;182:E472-478.
7. Sachar DB. Ten common errors in the management of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003;9:205-209.
8. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009;104:465-483.
9. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010;4:28-62.
10. 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.
11. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet 1980;315:514.
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. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology 1999;117:761-769.
14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002;359:1541-1549.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:512-530.
16. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 2006;55(Suppl 1):i1-i15.
17. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis 2000;6:8-15.
18. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-753.
19. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. N Engl J Med 1994;331:836-841.
20. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. N Engl J Med 1998;339:370-374.
21. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD000296.
22. 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;16:1509-1517.
23. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of bude-

sonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994;331:842-845.
24. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:379-388.
25. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000067.
26. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:225-231.
27. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006;130:940-987.
28. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, 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;337:1029-1035.
29. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:829-838.
30. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. Am J Gastroenterol 2004;99:91-96.
31. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. Gastroenterology 2008;135:1493-1499.
32. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008;371:660-667.
33. 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.
34. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-266.
35. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979;77:847-869.
36. Anthonisen P, Barany F, Folkenborg O, et al. The clinical effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin r) in Crohn's disease. A controlled double-blind study. Scand J Gastroenterol 1974;9:549-554.
37. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH, et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: a controlled double-blind study. Gut 1981;22:404-409.
38. Prantera C, Cottone M, Pallone F, et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. Gastroenterology 1999;116:521-526.
39. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology 1993;104:1293-1301.
40. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. J Clin Gastroenterol 1994;19:278-282.
41. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al; Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002;97:2357-2363.
42. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD000542.
43. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut 1991;32:1071-1075.
44. 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.
45. 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.
46. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009;136:441-450.
47. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. Gastroenterology 2002;122:1808-1814.
48. Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. Inflamm Bowel Dis 2003;9:127-128.
49. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. Scand J Gastroenterol 1995;30:699-706.
50. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology 2006;130:650-656.
51. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al; European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. Gut 2006;55:510-518.
52. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 2008;43:948-954.
53. 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.
54. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for in-

duction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD003459.
55. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? Am J Gastroenterol 2011;106:199-212.
56. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology 2008;134:1861-1868.
57. 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.
58. Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut 2010;59:1363-1368.
59. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, et al. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. Am J Gastroenterol 2010;105: 1142-1149.
60. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:921-931.
61. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. Gastroenterology 1996;110:424-431.
62. Breuer-Katschinski BD, Holländer N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:225-228.
63. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD003715.
64. Nagy F, Molnar T, Szepes Z, Farkas K, Nyari T, Lonovics J. Efficacy of 6-mercaptopurine treatment after azathioprine hypersensitivity in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14:4342-4346.
65. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al; Groupe D'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. Gastroenterology 2005;128:1812-1818.
66. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, et al; Groupe D'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:80-85.
67. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:3150-3156.
68. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. Am J Gastroenterol 2000;95:1730-1734.
69. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16: 693-697.
70. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. Gut 2008;57:A66.
71. Waugh AW, Garg S, Matic K, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1129-1134.
72. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis 2008;2:24-62.
73. Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:376-378.
74. Logan RF, van Staa TP. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. Gut 2003;52:1530.
75. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:179-189.
76. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. Gastroenterology 2004;126:1733-1739.
77. Mahmud N, Kamm MA, Dupas JL, et al. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomised, multicentre study. Gut 2001;49:552-556.
78. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:1257-1269.
79. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4): CD000296.
80. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD000301.
81. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. Gastroenterology 2003;125:320-327.
82. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. Gut 2009;58:501-508.
83. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:

621-630.
84. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;134:929-936.
85. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. Gut 1997;41: 209-214.
86. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology 1996;110:45-51.
87. Löfberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. Gut 1996;39:82-86.
88. Gross V, Andus T, Ecker KW, et al. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. Gut 1998;42:493-496.
89. Ferguson A, Campieri M, Doe W, Persson T, Nygård G. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease--results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:175-183.
90. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1419-1428.
91. Sandborn WJ, Löfberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am J Gastroenterol 2005; 100:1780-1787.
92. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD002913.
93. Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. Gut 2001;48:186-190.
94. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, et al; Matrix Study Group. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:113-121.
95. Cino M, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. Am J Gastroenterol 2002;97:915-921.
96. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. Gastroenterology 1999;117:527-535.
97. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD000067.
98. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. Lancet 1971;2:944-947.
99. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. Am J Dig Dis 1975;20:721-726.
100. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2001;48:591-592.
101. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:731-743.
102. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, Klotz U, Schwab M. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. Clin Pharmacokinet 2007;46:187-208.
103. Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:1-16.
104. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006;55 Suppl 1:i16-35.
105. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. Ann Intern Med 1989;111:641-649.
106. Warman JI, Korelitz BI, Fleisher MR, Janardhanam R. Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 2003;37:220-225.
107. Gearry RB, Barclay ML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;13:563-567.
108. Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, et al. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. Am J Gastroenterol 2005;100:1121-1125.
109. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000;118: 705-713.
110. Schwab M, Schäffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. Pharmacogenetics 2002;12:429-436.
111. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut 2002;50:485-489.
112. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. Gut 1993;34:1081-1085.
113. Sturdevant RA, Singleton JW, Deren JL, Law DH, McCleery JL. Azathioprine-related pancreatitis in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1979;77:883-886.
114. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:843-850.
115. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine or

6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 1991;101:39-46.
116. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. Lancet 1996;347:215-219.
117. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. Digestion 2000;62:249-254.
118. de Jong DJ, Goullet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:207-212.
119. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995;123:132-142.
120. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. Am J Gastroenterol 2008;103:1783-1800.
121. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Intern Med 1998;129:716-718.
122. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. J Natl Cancer Inst 1999;91:2001-2008.
123. Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. Am J Gastroenterol 2006;101:2769-2776.
124. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 1997;62:60-73.
125. McLeod HL, Pritchard SC, Githang'a J, et al. Ethnic differences in thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: evidence for allele specificity in Caucasian and Kenyan individuals. Pharmacogenetics 1999;9:773-776.
126. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. Gut 2002;51:143-146.
127. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:593-599.
128. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. Gastroenterology 2000;118:1025-1030.
129. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, Hommes DW. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:715-729.
130. Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1561-1565.
131. Bowen DG, Selby WS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. Dig Dis Sci 2000;45:1810-1813.
132. Domènech E, Nos P, Papo M, et al. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. Scand J Gastroenterol 2005;40:52-55.
133. Kim DU, Kim YH, Kim BJ, et al. The efficacy of low dose azathioprine/6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 2009;56:1395-1402.
134. Kim JH, Cheon JH, Kim WH. The frequency and the course of the adverse effects of azathioprine/6-mercaptopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. Korean J Gastroenterol 2008;51:291-297.
135. Lee HJ, Yang SK, Kim KJ, et al. The safety and efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of Korean patients with Crohn's disease. Intest Res 2009;7:22-31.
136. Kim JH, Cheon JH, Hong SS, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. J Clin Gastroenterol 2010;44:e242-248.
137. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2005;54:1121-1125.
138. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 1995;332:292-297.
139. Arora S, Katkov W, Cooley J, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatogastroenterology 1999;46:1724-1729.
140. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 2000;342:1627-1632.
141. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1997;36:86-90.
142. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:57-63.
143. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford) 2004;43:267-271.
144. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. N Engl J Med 1989;321:845-850.
145. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Gillies R, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. N Engl J Med 1994;330:1846-1851.
146. Jewell DP, Lennard-Jones JE, Lowes J, et al. Oral cyclosporin for chronic active Crohn's disease: A multi-centre controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6:499-505.
147. Stange EF, Modigliani R, Peña AS, Wood AJ, Feutren G, Smith

PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. Gastroenterology 1995;109:774-782.
148. Santos JV, Baudet JA, Casellas FJ, Guarner LA, Vilaseca JM, Malagelada JR. Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease. Short- and long-term results. J Clin Gastroenterol 1995;20:207-210.
149. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am J Gastroenterol. 1998;93:442-448.
150. Hermida-Rodriguez C, Cantero Perona J, Garcia-Valriberas R, Pajares Garcia JM, Mate-Jimenez J. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 1999;46:2265-2268.
151. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997;92: 876-879.
152. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). Am J Gastroenterol 1998;93:1860-1866.
153. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:371-377.
154. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology 2006; 130:323-333.
155. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al; CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 2005;129:807-818.
156. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:688-695.
157. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 353:1912-1925.
158. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al; International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. Gastroenterology 2007;132:1672-1683.
159. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6: 1370-1377.
160. 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.
161. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut 2007;56:1232-1239.
162. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med 2007;357:239-250.
163. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD006893.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:402-413.
168. 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.
169. Melmed GY, Spiegel BM, Bressler B, et al. The appropriateness of concomitant immunomodulators with anti-tumor necrosis factor agents for Crohn's disease: one size does not fit all. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:655-659.
170. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005;353:362-368.
171. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345:1098-1104.
172. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003;48:2122-2127.
173. Mayer L, Young Y. Infusion reactions and their management. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:857-866.
174. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2003;124:917-924.
175. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2004;126:1593-1610.
176. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, 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.
177. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:874-881.
178. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010; 4:63-101.
179. Kim HD, Kim CG, Kim JW, et al. Clinical features and therapeutic responses of perianal lesions in Crohn's disease. Korean J Gastroenterol 2003;42:128-133.
180. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. Gastroenterology 1980;79:599.
181. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. Gastroenterology 1982;83:383-387.
182. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. Am J Gastroenterol 1984;79: 533-540.
183. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH, Greenberg GR, Cohen Z. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. Can J Gastroenterol 1993;7:571-573.
184. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis 2009;15:17-24.
185. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1993;88:1198-1205.
186. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1003-1008.
187. Sandborn W. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. Inflam Bowel Dis 1995;1:48-63.
188. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003; 125:380-388.
189. 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.
190. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-885.
191. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II study. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:912-920.
192. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2005;128:862-869.
193. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2000;95:3490-3497.
194. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. Am J Gastroenterol 2001;96: 722-729.
195. Lee KM, Kim JS, Shin DH, et al. Effect of infliximab in the treatment of refractory inflammatory bowel disease with complication. Korean J Gastroenterol 2004;44:259-266.
196. 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.
197. Kim SH, Yang S, Kim KJ, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of Korean patients with Crohns' disease. Korean J Gastroenterol 2009;54:108-116.
198. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut 2009;58:940-948.
199. Winter TA, Sandborn WJ, de Villiers WJ, Schreiber S. Treatment of Crohn's disease with certolizumab pegol. Expert Rev Clin Immunol 2007;3:683-694.
200. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. Gastroenterology 2003;125:1508-1530.
201. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol 1995;20:27-32.
202. Chung CS, Lee DK, George BD, Mortensen NJ. Clinical outcome of a rectovaginal fistula in Crohn's disease. J Korean Soc Coloproctol 2007;23:10-15.
203. Graadal O, Nygaard K. Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment. Tidsskr Nor Laegeforen 1994;114:1603-1605.
204. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. Am Surg 1997; 63:627-633.
205. Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO, Hultén LA. Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. Scand J Gastroenterol 1994;29:1122-1128.
206. Weston LA, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, Coller JA, Murray JJ, Rusin LC. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. Dis Colon Rectum 1996;39:841-846.
207. 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;11:707-712.
208. Tromm A, Tromm CD, Hüppe D, Schwegler U, Krieg M, May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1992;27:774-778.
209. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive

protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2:580-586.
210. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1457-1464.
211. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. J Surg Res 2004;117:71-78.
212. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Ugolini F. A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. Dis Colon Rectum 2003;46:127-130.
213. Sampietro GM, Sartani A, Danelli P, et al. Strictureplasty in the surgical treatment of complicated Crohn's disease. Ann Ital Chir 2003;74:659-663.
214. Shatari T, Clark MA, Yamamoto T, et al. Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. Colorectal Dis 2004;6:438-441.
215. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. Dis Colon Rectum 2000;43:911-919.
216. Tonelli F, Fedi M, Paroli GM, Fazi M. Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2004;47:494-501.
217. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. Colorectal Dis 2007;9:686-694.
218. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum 2007;50:1968-1986.
219. Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B, George BD, Jewell DP, Mortensen NJ. Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. Br J Surg 2006;93:475-482.
220. Fichera A, Lovadina S, Rubin M, Cimino F, Hurst RD, Michelassi F. Patterns and operative treatment of recurrent Crohn's disease: a prospective longitudinal study. Surgery 2006;140:649-654.
221. Menon AM, Mirza AH, Moolla S, Morton DG. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: report of a case. Dis Colon Rectum 2007;50:257-259.
222. Breysem Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendrickx G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. Gastrointest Endosc 1992;38:142-147.
223. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, Shah SG, Williams CB, Saunders BP. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:485-488.
224. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, et al. Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. Int J Colorectal Dis 2001;16:81-87.
225. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. Gastroenterology 1985;88:1818-1825.
226. McLeod RS. Surgery for inflammatory bowel diseases. Dig Dis 2003;21:168-179.
227. Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, Lonborg R. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. Arch Surg 1998;133:826-832.
228. Gardiner KR, Dasari BV. Operative management of small bowel Crohn's disease. Surg Clin North Am 2007;87:587-610.
229. Steele SR. Operative management of Crohn's disease of the colon including anorectal disease. Surg Clin North Am 2007;87:611-631.
230. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. J Clin Gastroenterol 2001;32:409-412.
231. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. Radiology 2002;222:645-651.
232. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. J Gastroenterol 2004;39:441-448.
233. Lee H, Kim YH, Kim JH, et al. Nonsurgical treatment of abdominal or pelvic abscess in consecutive patients with Crohn's disease. Dig Liver Dis 2006;38:659-664.
234. Kim DH, Cheon JH, Moon CM, et al. Clinical efficacy of nonsurgical treatment of Crohn's disease-related intraabdominal abscess. Korean J Gastroenterol 2009;53:29-35.
235. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:956-963.
236. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). Aliment Pharmacol Ther 1994;8:35-43.
237. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. Br J Surg 1997;84:1493-1502.
238. Viscido A, Corrao G, Taddei G, Caprilli R. "Crohn's disease activity index" is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:274-279.
239. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. Am J Surg 2004;187:219-225.
240. Onali S, Petruzziello C, Calabrese E, et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. J Gastrointest Surg 2009;13:246-252.
241. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1071-1075.
242. Hofer B, Böttger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease.

Hepatogastroenterology 2001;48:152-155.
243. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. Br J Surg 2000;87:1697-1701.
244. Welsch T, Hinz U, Löffler T, et al. Early re-laparotomy for post-operative complications is a significant risk factor for recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease. Int J Colorectal Dis 2007;22:1043-1049.
245. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. Gastroenterology 1995;109:404-413.
246. Caprilli R, Taddei G, Viscido A. In favour of prophylactic treatment for post-operative recurrence in Crohn's disease. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30:219-225.
247. Breslin NP, Sutherland LR. The case against routine post-operative therapy for prevention of recurrence in Crohn's disease. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30:226-230.
248. Fazio VW, Marchetti F. Recurrent Crohn's disease and resection margins: bigger is not better. Adv Surg 1999;32:135-168.
249. Botti F, Carrara A, Antonelli B, et al. The minimal bowel resection in Crohn's disease: analysis of prognostic factors on the surgical recurrence. Ann Ital Chir 2003;74:627-633.
250. Athanasiadis S, Yazigi R, Köhler A, Helmes C. Recovery rates and functional results after repair for rectovaginal fistula in Crohn's disease: a comparison of different techniques. Int J Colorectal Dis 2007;22:1051-1060.
251. Renna S, Cammà C, Modesto I, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. Gastroenterology 2008; 135:1500-1509.
252. Sampietro GM, Corsi F, Maconi G, et al. Prospective study of long-term results and prognostic factors after conservative surgery for small bowel Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:183-191.
253. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. Gastroenterology 2000;118:264-273.
254. Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:517-523.
255. Camma C, Viscido A, Latella G, Caprilli R, Cottone M. Mesalamine in the prevention of clinical and endoscopic postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. Dig Liver Dis 2002;34:A86.
256. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995;108:1617-1621.
257. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2005;128:856-861.
258. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. Gut 1984;25:52-56.
259. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. J Clin Gastroenterol 1984;6:211-216.
260. Hanan IM, Kirsner JB. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. Clin Perinatol 1985;12:669-682.
261. Choi JH, Yoo HS, Yang S, et al. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment with 5-aminosalicylic acid on pregnancy and fetal outcome. Intest Res 2004;2:26-30.
262. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut 2007;56: 830-837.
263. Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. Am J Gastroenterol 1998;93:2426-2430.
264. Larzilliere I, Beau P. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:1056-1060.
265. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:213-224.
266. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990;99:987-994.
267. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. Fertil Steril 1979;31:538-540.
268. O'Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. Gut 1984;25:1078-1084.
269. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004;99:2385-2392.
270. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. J R Soc Med 1986;79:221-225.
271. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. Gastroenterology 1981;80:72-76.
272. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Postgrad Med J 2002;78:23-26.
273. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol 1996;28:199-204.
274. Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, Allan RN. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. Gut 1994;35:220-223.
275. Riis L, Vind I, Politi P, et al; European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Disease. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006;101: 1539-1545.
276. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. J Leukoc Biol 1998;63:281-287.
277. Ilnyckyji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. Am J Gastroenterol 1999;94:3274-3278.

278. Scott HJ, McLeod RS, Blair J, O'Connor B, Cohen Z. Ileal pouch-anal anastomosis: pregnancy, delivery and pouch function. Int J Colorectal Dis 1996;11:84-87.
279. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2002;45: 1283-1288.
280. Nelson H, Dozois RR, Kelly KA, Malkasian GD, Wolff BG, Ilstrup DM. The effect of pregnancy and delivery on the ileal pouch-anal anastomosis functions. Dis Colon Rectum 1989;32: 384-388.
281. Nicholl MC, Thompson JM, Cocks PS. Stomas and pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1993;33:322-324.
282. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1995;90:1918-1922.
283. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. J R Soc Med 1997;90:64-66.
284. Subhani JM, Hamiliton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1039-1053.
285. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1984; 19:724-732.
286. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:323-340.
287. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al; European Crohn's Colitis Organisation (ECCO). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2010;4:493-510.
288. Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. Br Med J 1979;2:1553.
289. Marteau P, Devaux CB. Mesalazine during pregnancy. Lancet 1994;344:1708-1709.
290. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. Reprod Toxicol 2008;25:271-275.
291. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995;172:525-529.
292. Shennan A, Crawshaw S, Briley A, et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMET study. BJOG 2006;113:65-74.
293. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1336-1339.
294. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. J Infect Dis 1973;128: Suppl:657-665.
295. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology 2000;62:385-392.
296. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004;270:79-85.
297. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. Inflamm Bowel Dis 2009;15:25-28.
298. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. Arthritis Rheum 1995;38:1722-1732.
299. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968;75: 307-312.
300. Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, Young RC, Poplack DG. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. Am J Med 1980;69:828-832.
301. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990;99:443-446.
302. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology 2003;124:9-17.
303. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. Semin Arthritis Rheum 1988;18: 88-110.
304. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. Am J Med 1990;88:589-592.
305. Kane S. Managing pregnancy in IBD. Inflamm Bowel Dis Monitor 2002;4:2-11.
306. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. J Med Genet 1992;29:716-723.
307. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. Am J Med 2000;108:487-495.
308. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:733-738.
309. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD, Salas E. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. Gastroenterology 2009;136:A27.
310. Esbjörner E, Järnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. Acta Paediatr Scand 1987;76:137-142.
311. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. Gastroenterology 1998;114:23-28.
312. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. Gastroenterology 1993;105:1057-1060.
313. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J.

Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1101-1108.
314. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. J Pediatr 1985;106:1008-1011.
315. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. J Pediatr 1972;81:936-945.