Korean J Gastroenterol Vol. 69 No. 1, 29-54
https://doi.org/10.4166/kjg.2017.69.1.29
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

# 크론병 치료 가이드라인 개정판

박재준[1], 양석균[2], 예병덕[2], 김정욱[3], 박동일[4], 윤혁[5], 임종필[6], 이강문[7], 윤상남[8], 이희영[9]; 대한장연구학회 IBD 연구회

연세대학교 의과대학 내과학교실[1], 울산대학교 의과대학 내과학교실[2], 인제대학교 의과대학 내과학교실[3], 성균관대학교 의과대학 내과학교실[4], 분당서울대학교병원 내과[5], 서울대학교병원 내과[6], 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실[7], 한림대학교 의과대학 외과학교실[8], 분당서울대학교병원 공공의료사업단[9]

# Second Korean Guidelines for the Management of Crohn's Disease

Jae Jun Park[1], Suk-Kyun Yang[2], Byong Duk Ye[2], Jong Wook Kim[3], Dong Il Park[4], Hyuk Yoon[5], Jong Pil Im[6], Kang Moon Lee[7], Sang Nam Yoon[8], Heeyoung Lee[9]; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine[1], Seoul, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine[2], Seoul, Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine Ilsan Paik Hospital[3], Goyang, Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine[4], Seoul, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital[5], Seongnam, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital[6], Seoul, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine[7], Suwon, Department of Surgery, Hallym University College of Medicine[8], Chuncheon, Center for Preventive Medicine and Public Health, Seoul National University Bundang Hospital[9], Seongnam, Korea

Crohn's disease (CD) is a chronic, progressive, and disabling inflammatory bowel disease (IBD) with an uncertain etiopathogenesis. CD can involve any site of the gastrointestinal tract from the mouth to the 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 compared with those in Western countries, but they have been rapidly increasing during the recent decades. Although there are no definitive curative modalities for CD, various medical and surgical therapies have been applied for the treatment of this disease. Concerning CD management, there have been substantial discrepancies among clinicians according to their personal experience and preference. To suggest recommendable approaches to the diverse problems of CD and to minimize the variations in treatment among physicians, guidelines for the management of CD were first published in 2012 by the IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. These are the revised guidelines based on updated evidence, accumulated since 2012. These guidelines were developed by using mainly adaptation methods, and encompass induction and maintenance treatment of CD, treatment based on disease location, treatment of CD complications, including stricture and fistula, surgical treatment, and prevention of post-operative recurrence. These are the second Korean guidelines for the management of CD and will be continuously revised as new evidence is collected. **(Korean J Gastroenterol 2017;69:29-54)**

**Key Words:** Crohn's disease; Treatment; Guidelines

## 서 론

크론병(Crohn's disease)은 구강에서 항문까지 위장관 어느 부위라도 침범할 수 있는 만성 난치성 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)이다. 크론병의 주 증상은 복통, 설사, 체중 감소이며, 주로 10-20대의 젊은 연령에 발생하여 평생 지속되고, 장관 협착, 누공, 천공 등의 합병증을 유발한다. 크론병의 발병에는 유전적 요인, 환경적 요인,

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 양석균, 05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과
**Correspondence to:** Suk-Kyun Yang, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro, 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-3901, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: sky@amc.seoul.kr

Conflict of interest: None.

* These guidelines are being co-published on the Korean Journal of Gastroenterology and the Intestinal Research for facilitated distribution.

그리고, 장내 세균총에 대한 이상면역반응 등이 복합적으로 작용하는 것으로 추정되나, 아직 그 병인은 명확하지 않다. 크론병은 주로 서구 선진국에 흔한 질환으로, 우리나라를 비롯한 동양에는 매우 드문 질환이었다. 그러나, 최근의 역학 연구들을 살펴보면 우리나라를 비롯한 동아시아권의 크론병 발병률은 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있고,[1-3] 이에 따라 크론병에 의한 사회, 경제적 부담도 점차 증가하고 있다.

크론병은 아직 완치가 어려운 질환이지만 이 질환의 다양한 임상양상과 합병증에 대하여 여러 가지 치료법이 시도되어 왔고, 최근에는 많은 임상 연구결과에 근거를 둔 치료방침들이 제안되고 있다. 그러나 아직 크론병 치료의 많은 부분이 의사 개인의 경험과 판단에 근거하고 있고, 의사들 간에 치료 방법의 차이를 보이는 부분이 많다. 이러한 편차를 줄이고, 각 임상 상황에서 근거에 기반한 적절한 치료를 제시하기 위해 2012년 대한장연구학회 IBD 연구회에서는 북미와 유럽의 가이드라인들을 기초로 하여 우리나라 크론병 치료 가이드라인을 개발하였다.[4,5] 그 이후 많은 연구들이 새롭게 발표되고 지식이 축적됨에 따라 최신 근거에 기반한 치료 방안들이 제시되고 있다. 이에 본 개정위원회는 최근 5개년간 새롭게 발표된 8개의 외국 가이드라인[6-13]을 기반으로 크론병 치료 가이드라인 개정판을 개발하게 되었다.

이 치료 가이드라인은 성인 크론병의 내과 및 외과 치료(수술의 적응증)를 중심으로 구성되어 있으며 장외 증상, 소아, 임신, 수유와 같은 특수한 상황에서의 치료, 예방접종, 식이, 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 제외하였다.

이 크론병 치료 가이드라인은 절대적인 치료기준을 제시하는 것이 아니고, 현재까지 밝혀진 과학적 근거들을 바탕으로, 일선에서 진료를 담당하는 의사가 크론병의 치료 방법을 결정하는데 도움을 주기 위한 목적으로 개발되었다. 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 지연과 같은 문제들이 개선되기를 바라며, 또한 질병에 관한 통일된 용어 사용이 촉진되어 환자를 치료하는 임상의사와 연구자들 사이에 의사 소통이 더욱 원활해지기를 기대한다.

## 치료 가이드라인 개발 방법

### 1. 기획

대한장연구학회 IBD 연구회에서는 2012년 발표된 크론병 치료 가이드라인[4,5]의 개정 필요성에 따라 2015년 7월 크론병 치료 가이드라인 개정판을 제작하기로 결정하였다.

가이드라인 개발 운영위원회는 대한장연구학회 IBD 연구회가 담당하였고, 크론병 치료 가이드라인개발 소위원회는 대한장연구학회 IBD 연구회 소속 8인의 소화기내과 전문의(박재준[간사, 연세대학교 의과대학], 김정욱[인제대학교 의과대학], 박동일[성균관대학교 의과대학], 이강문[가톨릭대학교 의과대학], 임종필[서울대학교병원], 예병덕[울산대학교 의과대학], 윤혁[분당서울대학교병원] 및 양석균[책임자, 울산대학교 의과대학])와 대한대장항문학회 소속 1인의 외과 전문의(윤상남[한림대학교 의과대학])로 구성하였으며, 진료지침 개발 방법론 전문가(이희영[분당서울대학교병원])와 함께 2015년 7월 2일 첫 회의를 개최하고 크론병 치료 가이드라인 개정 방향을 논의하였다.

회의를 통하여 소화기 내과 전문의를 대상으로 한, 성인 크론병 환자의 내과 및 외과 치료(수술의 적응증)를 중심으로 하는 범위로 가이드라인을 개정하기로 결정하였고 세부 내용에는 크론병의 관해 유도 치료와 유지치료, 질병 부위에 따른 치료, 협착 또는 누공이 동반된 경우의 치료, 수술 치료, 수술 후 재발의 예방을 포함하였다. 반면, 장외 증상, 소아, 임신, 수유와 같은 특수한 상황에서의 치료, 예방접종, 식이, 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 포함하지 않기로 하였다. 가이드라인의 개발 방법은 기존 치료 가이드라인의 수용개작(adaptation)을 기본으로 하되 타 지침에 포함되어 있지 않은 일부 핵심질문에 대해서는 Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방식으로 신규 개발하기로 하였다.

### 2. 개발의 실제 과정

#### 1) 가이드라인의 핵심질문 선정

가이드라인개발 소위원회 회의와 토론을 거쳐 진료현장에서 제기되는 의문점들을 중심으로 핵심질문을 선정하였다. 이 중 한 개의 핵심질문은 신규개발로, 나머지 핵심질문들은 수용개작으로 개발하기로 결정하였다.

#### 2) 기존 크론병 치료 가이드라인 검색

진료지침 관련 포털 사이트, 국내외 주요 전자 데이터베이스를 이용하여 2010년 1월부터 2015년 6월까지의 기간에서 진료지침 검색을 시행하였고 57개의 문헌을 발췌하였다.

#### 3) 검색된 가이드라인의 평가 및 선택

검색된 크론병 진료 가이드라인 중에서 근거중심으로 개발, 국가 혹은 국제적 단위로 개발, 그리고 전문가심사(peer re-

**Table 1.** Eight Guidelines Selected with AGREE II Instrument[6-13]

| No. | Title | Country/ Language | Journal | Year | Volume/Page |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 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? | UK/English | Am J Gastroenterol | 2011 | 106:199-212 |
| 2 | The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease | Italy/English | Dig Liver Dis | 2011 | 43: 1–20 |
| 3 | Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults (British Society of Gastroenterology) | UK/English | Gut | 2012 | 60:571-607 |
| 4 | Crohn's Disease: Management in Adults, Children and Young People* | UK/English | NA | 2012 | NA: 1-398 |
| 5 | American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti–TNF-α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease | USA/English | Gastroenterology | 2013 | 145:1459-1463 |
| 6 | Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan | Japan/English | J Gastroenterol | 2013 | 48:31-72 |
| 7 | A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease | Netherlands/ English | Gut | 2014 | 63:1381-1392 |
| 8 | The Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's Disease Part 2: Management1 (Asia Pacific Association of Gastroenterology [APAGE] Working Group on Inflammatory Bowel Disease.) | Australia/ English | J Gastroenterol Hepatol | 2016 | 31:56-68 |

AGREE, appraisal of guidelines research and evaluation; NA, not applicable.
*Guideline is freely available on the web (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068978/).

**Table 2.** Definitions or Implications of the Levels of Evidence and Recommendations[14-17]

| Level | Definitions/implications |
|---|---|
| Quality of evidence | |
| High | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. |
| Moderate | We are moderately confident about the effect estimate: The true effect is most likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. |
| Low | Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. |
| Very low | We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is most likely to be substantially different from the estimate of the effect. |
| Classification of recommendations | |
| Strong | Most patients should receive the recommended course of action. |
| Weak | Clinicians should recognize that different choices would be appropriate for different patients and that they must help patients to arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. |

view)가 이루어진 영어로 작성된 진료지침을 선별하였으며 1차로 18개의 가이드라인을 채택하였다. 각 문헌당 2인의 실무위원이 진료지침 평가도구인 Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II을 이용하여 그 내용의 충실성과 실제 임상에서의 적용 가능성을 평가하였으며, 최종적으로 선정 기준에 모두 부합하는 8개의 가이드라인[6-13]을 선정하였다(Table 1).

#### 4) 수용 개작

선정한 핵심질문에 대해, 채택된 8개 진료 가이드라인의 권고사항을 정리하고 비교, 평가하여 종합하였다. 이후 8개 가이드라인의 권고사항을 토대로 핵심질문에 대한 권고사항을 작성하고 그 배경을 기술하였다. 각 권고사항의 근거등급은 GRADE 방식에 따라 표기하였다(Table 2).[14-16] 각 권고문의 근거 수준을 높음(high), 중간(moderate), 낮음(low), 그리고 매우 낮음(very low)으로 구분하였다. 권고의 강도(strength of recommendations)는 4가지 주요 요소인 바람직한 혹은 바람직하

지 않은 영향(desirable and undesirable effects), 근거 수준, 가치와 선호도(values and preferences), 그리고 비용(resource allocation)을 고려하여 강함(strong) 혹은 약함(weak)으로 평가하였다.[16,17] 근거 수준과 권고 등급의 정의는 표에 요약하였다(Table 2).[14-17]

#### 5) 신규 개발

다음의 한 개의 핵심질문은 GRADE개발 방식에 따라 신규 개발을 진행하였다: '수술 후 크론병의 재발 예방을 위한 항종양괴사인자(anti-tumor necrosis factor, 항TNF)의 효과.' 핵심질문에 대한 근거검색을 위해 Pubmed, EMBASE를 이용하였다(Supplementary Table 1). 포함 기준은 사람 대상 연구이며 원저형식으로 언어는 영어와 한국어로 제한하였고, 연구 디자인은 무작위대조군 또는 비교군 연구만을 포함하였고, 환자군 연구, 논평, 단신, 학회 초록은 배제하였다. 선정 기준에 모두 부합하는 문헌[18-24]을 선택하여 최종 분석을 진행 하였다(Supplementary Fig. 1 and Supplementary Table 2). 도출된 결과로 권고문을 확정하고 근거등급과 권고강도를 부여하였다.

#### 6) 권고사항에 대한 동의도 조사

이후 국내 IBD 전문가 53명이 참석한 consensus meeting을 2016년 9월 25일에 개최하여 치료 가이드라인 초안을 발표하고 각 권고문에 대한 동의 여부를 "전적으로 동의함(strongly agree)", "대체로 동의함(agree)", "판단 유보(uncertain)", "대체로 동의하지 않음(disagree)", "전적으로 동의하지 않음(strongly disagree)"의 5단계로 평가하게 하였다. 권고문은 참가자의 75%이상이 "전적으로 동의함" 혹은 "대체로 동의함"을 선택한 경우 수용하였고, 75% 미만으로 동의된 권고문에 대해서는 크론병 가이드라인개발 소위원회에서 다시 논의와 수정 과정을 거친 후, 수정된 권고문에 대해 온라인으로 2차 델파이 평가를 시행하였다. 권고문에 대한 2차 델파이 평가는 1차 평가에 참여했던 국내 IBD 전문가 53명 중 46명이 참여하여 시행되었으며, 최종 결과를 "전문가 의견"으로 권고등급의 아래에 %로 표시하였다.

#### 7) 가이드라인 검토, 승인 및 보급

가이드라인 수정안에 대해 대한장연구학회 회원을 대상으로 내부 검토와 승인을 받았으며, 이후 최종 가이드라인은 대한소화기학회지와 Intestinal Research에 공동 출판하고, 임상진료지침 정보센터(www.guideline.or.kr)를 통해 보급하기로 하였다. 또한, 보급 이후 사용자의 의견과 크론병 치료에 대해 새롭게 발표되는 문헌을 토대로 추후 2차 개정판을 발간하기로 계획하였다.

## 치료 접근 방법

크론병의 치료 목표는 활동성 질환의 관해를 유도하고 유지함으로써 궁극적으로는 환자의 건강과 삶의 질(quality of life)을 향상시키는 것이다.[25,26] 또한, 질병의 진행(progression)을 막아서 합병증을 예방하는 것도 중요한 치료 목표로 대두되고 있다.[27]

크론병의 장기 임상결과를 분석한 여러 코호트 연구[28-32]들을 통하여 증상의 소실(임상적 관해)을 일차 목표로 하는 방침으로 치료함에도 상당수의 환자들에서 장손상(bowel damage)이 진행하고 이로 인한 합병증으로 수술을 받게 된다고 알려짐에 따라 증상기반의 치료방침은 크론병의 자연경과를 호전시킬 수 없다는 문제가 제기되었다. 따라서, 비가역적인 장손상이 발생하기 전에 면역조절제 또는 생물학제제와 같은 염증이 동반된 장의 치유를 유도할 잠재력이 있는 약제들을 적절히 사용하여 크론병의 진행을 막는 치료적 접근이 점차 임상에 적용되고 있다. 하지만, 이러한 약제들의 사용에는 약제 부작용과 비용의 문제가 동반되기 때문에 불량한 예후가 예상되는 환자들에서 우선적으로 사용을 고려할 수 있다. 크론병의 불량한 예후와 관계되는 인자로는 젊은 나이 발병, 회장 및 대장 동시 침범, 항문주위 병변의 동반, 진단 시 스테로이드 사용 등이 알려져 있다.[33,34]

크론병의 치료에는 항상 질병의 활동도, 침범 부위(회장, 회장과 대장, 대장, 기타 부위), 그리고 질병 행태(염증형, 협착형, 누공형)를 고려해야 한다.[35] 또한 약제의 제형과 작용 부위, 약제의 효능과 부작용, 이전 치료에 대한 반응(재발, 스테로이드 의존성, 스테로이드 불응성 등) 및 장관 외 침범과 합병증도 고려해야 한다.[35] 크론병의 활동기로 판단될 때에는 크론병 활동도 자체뿐 아니라, 증상의 원인이 될 수 있는 장관 감염, 농양, 섬유화 협착, 세균 과다 증식, 담즙염 흡수 장애, 장관 운동 이상, 담석증 등의 가능성을 배제해야 한다.[35] 또한 치료법의 결정은 환자의 상태에 따라 개별화(individualization)되어야 하고, 또 환자와 충분한 논의를 거친 후 이루어져야 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)[36] (Table 3) 및 Harvey-Bradshaw index (HBI)[37] (Table 4)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

**Table 3.** Crohn's Disease Activity Index

| No | Items | Description | | Multiplier |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Number of liquid or very soft stools | Sum of 7 days. | | ×2 |
| 2 | Abdominal pain | Sum of 7 days. | 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe | ×5 |
| 3 | General well-being | Sum of 7 days. | 0 = generally well, 1 = slightly under par,<br>2 = poor, 3 = very poor, 4 = terrible | ×7 |
| 4 | Number of 6 listed categories patient now has | Number of six listed categories | 1) Arthritis/arthralgia<br>2) Iritis/uveitis<br>3) Erythema nodosum/pyoderma gangrenosum/aphthous stomatitis<br>4) Anal fissure, fistula, or abscess<br>5) Other fistula<br>6) Fever > 37.8°C (100°F) during the past week | ×20 |
| 5 | Antidiarrheal drug use | Use in the previous 7 days | 0 = no, 1 = yes | ×30 |
| 6 | Abdominal mass | | 0 = none, 2 = questionable, 5 = definite | ×10 |
| 7 | Hematocrit | Expected-observed Hematocrit | Males: [47-hematocrit]<br>Females: [42-hematocrit] | ×6 |
| 8 | Body weight | Percent below standard weight (normogram) | | ×1 |

**Table 4.** Harvey-Bradshaw Simple Index

| Variable | Description | Scoring |
|---|---|---|
| 1 | General well-being | (0=very well, 1=slightly below par, 2=poor, 3=very poor, 4=terrible) |
| 2 | Abdominal pain | (0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe) |
| 3 | Number of liquid stools daily | 1 per occurrence |
| 4 | Abdominal mass | (0=none, 1=dubious, 2=definite, 3=definite and tender) |
| 5 | Complications | 1 per item:<br>• Arthralgia • Uveitis • Erythema nodosum • Aphthous ulcer • Pyoderma gangrenosum<br>• Anal fissure • New fistula • Abscess |
| Total score | | Sum of variable scores |

450 미만은 중등도 활동도(moderate activity), 450 이상은 중증 활동도(severe activity)로 분류된다.[38] 한편, HBI는 계산과정이 복잡한 CDAI를 단순화하여 고안된 질병 활동도 평가 지수로 임상적 평가 인자들로만 구성되어 있다. HBI 지수 5미만은 관해, 5이상 8미만은 경증 활동도, 8 이상 16 미만은 중등도 활동도, 16 이상은 중증 활동도로 분류된다.[37,39]

### 2) 용어의 정의

치료에의 반응(response)은 일반적으로 CDAI 감소가 100 이상인 경우로 정의하며,[38] 일부 연구에서는 70 이상 감소를 반응으로 정의한 경우도 있다.[40,41] 한편, HBI는 일반적으로 감소가 3이상인 경우를 반응으로 정의한다.[42]

재발(relapse)은 임상적 관해에 있던 환자에서 증상이 다시 발생하는 것을 의미하며, 일반적으로 CDAI가 150을 초과하는 경우로 정의된다.[38] 일부 임상연구들에서 CDAI >150에 더하여 70 또는 100 이상 상승한 경우를 재발로 정의하였는데 이 상승 수치 기준은 연구마다 다소 차이를 보인다. 한편, HBI는 4를 초과하는 경우를 재발로 정의한다.[38] 조기 재발(early relapse)은 관해 도달 후 3개월 이내에 재발하는 것으로 정의할 수 있다.[43]

스테로이드 불응 질환(steroid-refractory disease)은 prednisolone 0.75 mg/kg/day로 4주 이상 치료하여도 활동성이 지속되는 경우를 말한다.[35] 스테로이드 의존성(steroid-dependency)은 질병 활동도 때문에 스테로이드 시작 3개월 이내에 prednisolone 10 mg/day (budesonide 3 mg/day) 이하로 감량할 수 없는 경우, 또는 스테로이드 중단 3개월 이내에 재발하는 경우로 정의한다.[35]

### 3) 기타 활동도 평가 방법

치료를 시작하거나 변경하기 전에는 CDAI나 HBI 이외에 객관적인 질병활동도 지표인 C-reactive protein (CRP) 등의 혈액 염증 표지자, calprotectin 등의 분변 염증 표지자 또는 대장내시경검사 등을 가능하면 시행하는 것이 권장된다.[35]

## 2. 크론병의 분류

1998년도에 제안된 Vienna 분류법[44]은 크론병을 진단 당

**Table 5.** Montreal Classification for Crohn's Disease

| | |
|---|---|
| Age at diagnosis | A1 below 16 year |
| | A2 between 17 and 40 year |
| | A3 above 40 year |
| Location | L1 ileal |
| | L2 colonic |
| | L3 ileocolonic |
| | L4 isolated upper disease* |
| Behavior | B1 non-stricturing, non-penetrating |
| | B2 stricturing |
| | B3 penetrating |
| | p perianal disease modifier† |

*L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.
†"p" is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

시 나이(A1 40세 미만, A2 40세 이상), 침범 부위(L1 회장, L2 대장, L3 회장 및 대장, L4 상부위장관 침범), 질병 행태(B1 염증형[비협착, 비관통형], B2 협착형, B3 누공형[관통형])에 따라 구분한 분류 기준으로 과거 크론병의 분류에 널리 사용되었으나 현재는 2005년도에 제안된 Montreal 분류법[45](Table 5)이 성인 크론병의 표준분류 방법으로 사용되고 있다. Montreal 분류법은 Vienna 분류를 수정, 보완하여 제안되었는데 진단 당시의 나이가 어릴수록 발병과 유전 변이와의 관련성이 높다고 알려지면서 40세 미만을 16세를 기준으로 다시 세분하였다. 또한 침범 부위의 분류에서 상부위장관을 침범(L4)하는 경우를 L1-L3에 추가하여 기술할 수 있도록 하였으며 질병 행태 분류에서도 치루 또는 항문주위 농양의 유무(p)를 B1-B3에 추가하여 기술할 수 있게 하였다. 성인 크론병에서 질병 침범 부위는 일반적으로 시간이 경과하여도 변화가 없지만, 질병 행태는 시간의 경과에 따라 상당수의 환자들이 염증형에서 협착형 또는 누공형으로 진행하는 것으로 알려져 있다.[46,47]

크론병은 장관의 염증 병변 침범 정도에 따라서도 구분되는데 국소 질환(localized disease)은 침범 위치에 상관 없이 장 침범 길이가 30 cm 미만인 경우로, 이는 주로 호발 부위인 회맹부(ileocecal area)를 침범한 경우가 해당되며 이 경우 침범된 회장과 상행결장의 길이의 합으로 기준한다.[38] 한편, 광범위 질환(extensive disease)은 침범 부위에 관계 없이 침범 길이 총합이 100 cm 이상인 경우이다.[38]

# 본 론

## 1. 중증도에 따른 크론병의 관해 유도 치료

### 1.1. 경도-중등도 크론병

**1. 경도의 대장 크론병 관해 유도에 sulfasalazine을 사용할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(24%), 대체로 동의함(67%), 판단 유보(7%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**2. 경도의 크론병 관해 유도에 5-ASA의 효과는 제한적이지만, 약제 부작용이 적고 복용이 간편하므로 사용을 고려할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 약함)**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(72%), 판단 유보(8%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**3. 경도의 크론병에서 5-ASA에 반응이 없는 경우, 전신 스테로이드를 사용한다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(36%), 대체로 동의함(53%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(2%).

**4. 말단회장 또는 회맹부에 국한된 경도-중등도 크론병의 관해 유도에 budesonide (9 mg/day) 투여가 선호된다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(9%), 대체로 동의함(87%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**5. Budesonide에 반응하지 않는 경우 전신 스테로이드를 사용한다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(38%), 대체로 동의함(58%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

무작위 대조군 연구들을 대상으로 시행한 메타분석에서 1일 3-6 g 용량의 sulfasalazine은 경도-중등도 활동성 크론병의 관해 유도 치료에서 위약군에 비해 우월한 효과를 보였는데(pooled risk ratio 1.38),[48] 이러한 sulfasalazine의 효과는 대장에 병변이 있는 환자들에서만 나타났으며 소장에 국한된 크론병에서는 효능이 없었다.[49-51]

1990년대에 시행된 위약 대조군 연구들에서 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 제제인 mesalamine이 경도의 회맹부 크론병에서 효과적이라는 보고들[52,53]이 있었으며 mesalamine은 부작용이 비교적 적고 복용이 간편하여 임상에서 널리 사용되어 왔다. 한편, 활동성 크론병에서 mesalamine 1일 4 g 투여의 효능에 대한 세 개의 대규모 연구 메타분석에서 고용량 mesalamine은 위약군과 비교하여 활동성 크론병 환자의 CDAI 감소에 통계적으로 유의한 차이(p=0.04)를 보였지만[54] 감소된 평균 CDAI 수치의 차이(mesalamine군 -63, 위약군: -45, 양 군 간의 CDAI 값 차이 18)가 두 군 간에 미미하여 그 임상적 유용성은 제한적이다.

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.[55] Cochrane 리뷰에서 enteric-coated budesonide는 경도-중등도 활동성 크론병에서 8주 이내의 관해 유도 효과가 위약(relative risk [RR] 1.96, 95% confidence interval [CI] 1.19-3.23)과 mesalamine 제제(RR 1.63, 95% CI 1.23-2.16)보다 의미 있게 더 높았다.[56] Budesonide는 약동학적으로 체내에서 높은 일차-통과 대사(high first-pass

metabolism)를 거치므로 통상적인 전신 스테로이드 제제보다 부작용이 더 적다(RR 0.64, 95% CI 0.54-0.76).[56] Budesonide의 권장 용량은 9 mg/day 경구 투여이며 통상적으로 6주 가량 투여 후에 매 2-4주당 3 mg씩 감량한다. 한편, 환자의 질병 활동도가 높은 경우에는 전신 스테로이드 제제가 budesonide에 비해 관해 유도에 더욱 효과적인데, 두 개의 개별연구 분석에 의하면 관해 유도의 pooled risk ratio는 0.52 (95% CI 0.28-0.95)로 전신 스테로이드 제제가 budesonide보다 우월한 효과를 보였다.[57,58] 따라서 경도-중등도의 말단회장 또는 회맹부에 국한된 크론병에는 budesonide 제제가 우선적으로 고려될 수 있으며 질병 활동도가 더 높은 환자에서는 전신 스테로이드 제제 투여가 권장된다. 만약, 적절한 기간 동안 budesonide 제제를 투여하였음에도 충분한 효과를 보이지 않는 경우에는 전신 스테로이드 제제의 사용을 고려한다.

### 1.2. 중등도-중증 크론병

6. 중등도-중증 크론병의 관해 유도에 전신 스테로이드(prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 또는 40-60 mg/day)투여가 1차 치료법이다(근거수준: 중간, 권고등급: 강함).
   - 전문가 의견: 전적으로 동의함(38%), 대체로 동의함(60%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
7. 전신 스테로이드는 환자의 중증도와 치료반응을 참고하여 8주 전후의 기간에 걸쳐 서서히 감량한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 강함).
   - 전문가 의견: 전적으로 동의함(39%), 대체로 동의함(61%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
8. 전신 스테로이드 치료에 실패한 경우 항TNF 제제를 사용한다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).
   - 전문가 의견: 전적으로 동의함(48%), 대체로 동의함(48%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
9. 중등도-중증 크론병의 관해 유도에서 thiopurine의 단독 치료는 권장되지 않는다(근거수준: 중간, 권고등급: 약함).
   - 전문가 의견: 전적으로 동의함(19%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(14%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
10. 중등도-중증 크론병의 관해 유도에 항TNF 제제가 사용될 수 있다(근거수준: 중간, 권고등급: 약함).
    - 전문가 의견: 전적으로 동의함(37%), 대체로 동의함(63%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
11. Thiopurine 사용력이 없는 환자에서 관해 유도를 위한 항TNF 사용 시, thiopurine과의 병합요법이 항TNF 단독 치료보다 효과적이므로 thiopurine을 함께 투여할 수 있다(근거수준: 중간, 권고등급: 약함).
    - 전문가 의견: 전적으로 동의함(34%), 대체로 동의함(62%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
12. 중등도-중증 크론병의 관해 유도에 근주 methotrexate (MTX)를 사용할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 약함).
    - 전문가 의견: 전적으로 동의함(11%), 대체로 동의함(85%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

활동성 크론병에서 전신 스테로이드 치료의 효과를 시험한 무작위 대조군 연구들의 Cochrane 리뷰에 따르면 전신 스테로이드는 위약에 비해 의미 있게 더 높은 관해 유도 효과를 보였다(RR 1.99, 95% CI 1.51-2.64).[59] 리뷰에 포함된 개별 연구들을 살펴보면, 먼저 Summers 등은 162명의 활동성 크론병 환자들을 prednisone (0.5-0.75 mg/kg/day, 투여 후 점차 감량) 투여군 또는 위약군으로 무작위 배정하여 비교했는데 17주째에 대조군에서는 30%에서 관해가 유도되었으나, 스테로이드 투여군에서는 60%에서 관해가 유도되었다(number need to treat, NNT=3).[60] 한편, Malchow 등이 시행한 연구(105명의 활동성 크론병 포함)에서는 18주 기간 동안 대조군의 38%에서 관해가 유도된 반면, 6-methylprednisolone(48 mg/day, 이후 1주 간격으로 감량)을 사용한 군에서는 83%에서 관해가 유도되었다(NNT=2).[49]

현재까지 활동성 크론병의 치료에서 prednisolone에 대한 용량-반응 연구 보고는 없으며 통상적으로 prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 또는 40-60 mg/day 투여가 중등도-중증 크론병 환자의 관해 유도 치료로 권고된다. 스테로이드의 투여 경로에 따른 효과도 아직까지 관련 연구 보고가 없으며 일반적으로 환자의 중증도에 따라 투여 경로가 결정된다. 입원이 필요할 정도의 중증 환자에서는 스테로이드 정주 투여가 고려되며 그 외의 경우에는 경구로 투여한다. 스테로이드의 치료 반응 평가는 일반적으로 경구 투여의 경우에는 대략 2-4주 이내에 시행하며 정주 투여의 경우에는 1-2주 이내에 한다. 전신 스테로이드 제제 투여 후 환자의 중증도에 따른 치료 반응을 평가하여 충분한 치료효과가 나타났다고 판단되면 점차 감량해야 하는데 빠른 감량은 조기 재발과 관련이 있어 8주 전후의 기간에 걸쳐 감량하여 중단하는 것이 권고된다.[8] 전신 스테로이드는 활동성 크론병의 관해 유도에는 매우 효과적이지만, 관해 유지에는 효과적이지 않으며 장기간 사용할 경우 여러 가지 부작용을 야기할 수 있다.[61]

Infliximab은 chimeric IgG1 항TNF 단클론 항체로 크론병 치료에 최초로 시도된 항TNF 제제이다. 5-ASA, 스테로이드, 면역조절제에 반응하지 않는 108명의 중등도-중증 크론병 환자(연구시작 당시 59%의 환자들이 전신 스테로이드 사용)을 infliximab 5, 10, 20 mg/kg 또는 위약군에 무작위 배정하여 임상반응 유도 효과를 비교한 연구에서, 5, 10, 20 mg/kg 투여군의 4주째의 반응률은 각각 81%, 50%, 64%로 infliximab 투여군(전체 반응률 65%)은 위약군(반응률 17%)과 비교 시 더 높은 반응률을 보였다($p<0.001$).[62] 또한 4주째의 관해율 역시 infliximab투여군은 33%, 위약군은 4%로 의미 있는 차이를 보였다($p=0.005$). Infliximab 치료반응의 기간은 환자마다 다소 차이가 있었지만, 투여 12주째 infliximab군의 반응률은 41%로 위약군의 12%보다 더 높아($p=0.008$) 약효의 지속성을 확인할 수 있었다.[62] Adalimumab은 전 인간형(fully human) 항TNF 제제로, 피하(subcutaneous) 경로로 투여한다. CLASSIC (Clinical Assessment of Adalimumab

Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease)-I 연구에서는 이전에 infliximab 투여를 받은 적이 없는 299명의 중등도-중증 크론병 환자(연구시작 당시 20%의 환자들이 전신 스테로이드 사용)를 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 의미 있게 더 높았다(p=0.001).[63] 상술한 infliximab 및 adalimumab 연구들에서 전신 스테로이드 치료에 실패했던 환자들만의 치료 효과 결과가 따로 제시되어 있지는 않아 그 환자들에서 항TNF 제제 효과를 정확히 알 수는 없다. 또 다른 항TNF 제제인 certolizumab pegol (certolizumab)은 항TNF Fab'에 polyethylene glycol 이 부착된 형태로, infliximab이나 adalimumab과는 달리 T세포 및 단핵구 등의 세포자멸사(apoptosis)를 유도하지 않는 것으로 알려져 있는데, 중증도-중증 크론병 환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구에서 확실한 효과를 일관되게 보이지 못하였다.[64-66]

초기의 메타 분석에서 thiopurine (azathioprine [AZA] or 6-mercaptopurine [6-MP]은 활동성 크론병의 관해 유도에 효과가 있다고 보고되었지만,[67] 가장 최근의 Cochrane 리뷰에 따르면 thiopurine은 활동성 장관 병변의 관해 유도(RR 1.23, 95% CI 0.97-1.55)와 누공 병변의 호전 또는 치유(RR 2.00, 95% CI 0.67-5.93)에 있어 위약에 비해 우월한 효과가 없다고 보고되었다.[68] 따라서, 중등도-중증 크론병의 관해 유도를 위한 thiopurine 제제의 단독 사용은 그 임상적 근거가 부족하다.

SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) 연구는 AZA 또는 infliximab을 투여 받은 적이 없는 중등도-중증 크론병 환자를 infliximab과 AZA의 병합치료군, infliximab 단독, 또는 AZA 단독 치료군으로 무작위 배정하여 진행되었다. 연구의 일차 평가변수(primary outcome variable)인 26주째 스테로이드 투여 없는(steroid-free) 관해에 도달한 환자의 비율은 infliximab과 AZA의 병합치료군에서 infliximab 단독(56.8% vs. 44.4%, p=0.02) 또는 AZA 단독치료군(56.8% vs. 30.0%, p<0.01)에 비해 더 높았다.[69] 또한, 26주째의 점막 치유율에서도 infliximab과 AZA의 병합치료군은 infliximab 단독치료군에 비해 점막 치유율이 더 높은 경향을 보였으며(43.9% vs. 30.1%, p=0.06) AZA 단독치료군에 비해 의미 있게 더 높은 점막 치유율을 보였다(43.9% vs. 16.50%, p<0.01).[69] 한편, adalimumab과 면역조절제 병합요법의 효과에 대한 메타분석에 의하면 크론병의 관해 유도에 adalimumab 단독치료는 adalimumab과 면역조절제 병합치료에 비해 낮은 효과를 보였다(odd ratio[OR] 0.78, 95% CI 0.64-0.96, p=0.02). 하지만, 관해유지 효과에서는 두 군 간에 차이가 없었다(OR 1.08, 95% CI 0.79-1.48, p=0.48).[70] 앞선 SONIC 연구는 thiopurine 사용력이 없는 환자들을 대상으로 진행되었지만 adalimumab 메타분석에 포함된 개별연구들은 면역조절제 사용력과 무관하게 포함된 환자들을 대상으로 시행되었기 때문에 두 연구 결과의 비교해석에 주의가 필요하다.

MTX는 dihydrofolate reductase를 경쟁적으로 억제하는 항대사제제로서 dihydrofolate가 세포 내에서 DNA 합성 및 세포복제 과정에 사용되는 것을 차단하여 세포독성 효과를 나타낸다.[71,72] 하지만, 류마티스관절염과 같은 염증성 질환에서 MTX의 효과는 세포독성 기전으로는 설명되지 못하며 interleukin 또는 eicosanoid 합성물 억제를 통한 작용이 염증반응 억제에 관여하는 것으로 추정된다.[73] 141명의 활동성 크론병 환자들을 대상으로 시행된 MTX의 크론병 관해 유도 효과에 대한 위약 대조군 연구에 의하면 MTX 25 mg/week를 근주로 투여 받은 환자들이 위약군에 비해 16주째의 관해율이 의미 있게 더 높았다(39% vs. 19%, p=0.025, NNT=5).[74] 한편, 활동성 크론병에서 저용량(12.5–22.5 mg/week)의 MTX를 경구 투여하여 치료반응을 평가한 위약 대조군 연구들에서는 MTX가 위약에 비해 우월한 효능을 보여 주지 못하였다.[75,76] 하지만 연구에 포함된 환자수가 적은 제한점이 있어 추후 활동성 크론병 환자에서 MTX의 적절한 투여용량과 경로에 관한 연구가 필요하다.

### 1.3. 내과 치료 불응성 크론병

**13. 내과 치료에 반응하지 않는 경우 수술 치료를 고려해야 하며, 소화기내과의사, 외과의사, 그리고 환자 간의 충분한 의견 교환을 통해 수술 여부를 결정해야 한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(61%), 대체로 동의함(34%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**14. 항TNF 치료에 처음부터 반응을 보이지 않는 경우(1차 무반응) 환자의 증상에 대한 재평가와 함께 치료 변경이 필요하다(근거수준: 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(42%), 대체로 동의함(58%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**15. 항TNF 치료를 최적화하거나 1차 무반응 혹은 반응소실의 원인 규명에 있어 항TNF 최저혈중농도 및 항체 검사의 유용성에 대한 보고들이 있지만, 추가적인 연구가 필요하다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(13%), 대체로 동의함(83%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**16. 한가지 항TNF 제제에 내약성이 없거나 치료반응을 보이지 않는 경우 다른 항TNF 제제를 사용할 수 있다(근거수준: infliximab – 높음, adalimumab- 낮음, 권고등급: infliximab – 강함, adalimumab - 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(7%), 대체로 동의함(80%), 판단 유보(13%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병의 일차 치료는 내과 치료이며 수술은 주로 합병증으로 인한 증상을 개선시킬 목적으로 시행된다.[35] 수술은 외과

의사뿐만 아니라 소화기내과의사 및 환자간의 충분한 의견 교환과 논의를 통해 결정해야 한다.

항TNF 제제를 비롯한 생물학제제(biologics)는 스테로이드나 면역조절제 등 기존 치료에 반응하지 않는 크론병 환자의 관해 유도에 매우 효과적이며, 현재 임상에서 사용 가능한 가장 강력한 치료제이다. 따라서 생물학제제에 반응하지 않는 경우 내과 치료에 반응하지 않는다고 할 수 있다. 처음부터 항TNF 치료에 반응하지 않는 1차 무반응의 정의는 아직 정립되어 있지 않다. 항TNF 치료 시작 후 어느 시점에 치료 반응을 평가하는지는 연구에 따라 다르지만, 실제 임상에서는 치료 시작 8-12주 이후에 1차 무반응 여부를 판단하도록 권고하고 있다.[6] 1차 무반응의 빈도는 임상시험에서는 20-40%, 관찰연구에서는 10-20% 정도로 보고되고 있다.[77] 여러 연구에서 이환 기간이 2년 이상으로 긴 경우, 소장을 침범한 경우, 흡연, CRP가 정상인 경우 등이 1차 무반응의 예측인자로 알려졌으며, 몇몇 유전자 다형성(IBD5 등)도 연관이 있는 것으로 보고되었다.[6,69,78-81] 따라서 항TNF 치료에 대한 1차 무반응을 예방하기 위해서는 치료 전 반드시 금연을 권고하여야 하며 실제 염증의 증거(내시경에서 궤양 등 염증 소견, CRP 상승 등)가 있는지, 그리고 이러한 염증이 환자의 증상과 연관이 있는지 면밀히 평가해야 한다. 현재 염증은 미미하지만 섬유화 협착 등 다른 원인에 의해 증상이 발생한 것이라면 항TNF 치료에 반응하지 않을 가능성이 높기 때문이다. 한가지 항TNF 제제에 1차 무반응을 보인 경우에도 약 50-60%의 환자가 다른 항TNF에 반응을 보이므로,[82,83] 1차 무반응이 발생하면 다른 항TNF 제제로 교체하는 것이 타당한 치료 방법이 될 수 있다.

1차 무반응의 기전은 아직 명확히 규명되지 않았으나, 약동학(pharmacokinetics)적 요인이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 즉, 약물청소율(drug clearance)이 증가하여 전신순환이나 조직으로부터 약물이 빠르게 제거됨으로써 혈중 약물 농도가 낮아져 약물의 치료 효과가 저하된다는 것이다.[84,85] 면역원성(immunogenicity), 즉 약물에 대한 항체(anti-drug antibody, ADA)의 형성이 주목 받고 있는데, ADA가 약물과 결합하면 약물청소율이 증가하고 약물의 치료 효과를 감소시키는 것으로 보고되고 있기 때문이다. 실제로 여러 연구에서 항TNF 제제의 혈중농도가 낮고 ADA가 존재하는 경우에 치료 반응이 불량하였다. 크론병 환자에서 adalimumab 160/80 mg 관해 유도 치료를 한 경우 80/40 mg 치료를 한 경우에 비해 4주째 혈중농도가 더 높았고(11.6 vs. 3.6 μg/mL, p=0.0001) 1차 무반응의 빈도는 더 낮았다(OR 0.02, 95% CI 0.003-0.2, p=0.012).[86] 그러나 1차 무반응을 예측하고 예방 또는 치료함에 있어 항TNF 제제의 혈중농도와 ADA 측정의 유용성에 대해서 더 많은 연구가 필요한 실정이다.[85,87] 그 외 1차 무반응의 기전으로는 염증이 TNF 이외의 다른 염증 경로를 통해 주로 발생하는 경우, 염증이 매우 심하여 투여된 항TNF가 빠르게 소진되는 경우, 또는 약물에 노출되기 전에 이미 항TNF에 대한 선천적 항체가 존재하는 경우 등이 제시되고 있다.[84,85]

$\alpha_4\beta_7$ integrin에 대한 단클론 항체인 vedolizumab은 기존의 항TNF와는 전혀 다른 작용기전을 가진 약제로서, 장관으로의 림프구 이동을 차단함으로써 항염증효과를 나타낸다. 이전 항TNF 치료에 실패했던(1차 무반응, 반응소실, 또는 불내성) 중등도-중증 크론병 환자를 대상으로 한 GEMINI 3연구에서 vedolizumab 유도요법은 위약에 비해 6주째 관해율에 차이가 없었으나(15.2% vs. 12.1%, p=0.433) 10주째 관해율이 의미 있게 높았다(26.6% vs. 12.1%, p=0.001, RR=2.2, 95% CI 1.3-3.6).[88]

또 다른 기전의 생물학 제제인 ustekinumab은 interleukin-12 및 interleukin-23의 p40 subunit에 대한 단클론 항체로 건선 치료에 승인된 약제이지만 최근 난치성 크론병 환자에서도 효과가 있다고 보고되었다.[89] 항TNF 사용력이 있는(1차 무반응, 2차 반응소실, 또는 불내성) 중등도 크론병 환자 741명을 ustekinumab 130 mg, 6 mg/kg, 또는 위약군에 무작위 배정하여 임상반응 유도 효과를 평가한 UNITI-1 연구에서 ustekinumab 130 mg, 6 mg/kg 투여군의 6주째 반응률은 각각 34.3%, 33.7%로 위약군(21.5%)과 비교시 더 높은 반응률을 보였다(용량별로 각각 p=0.002와 p=0.003).[89] 이상의 결과들은 항TNF의 1차 무반응 또는 불내성을 보인 환자에서 vedolizumab과 ustekinumab이 2차 약제로 고려될 수 있음을 시사한다.

특정 항TNF에 내약성이 없는 경우에도 다른 항TNF 제제에 치료 반응을 보일 수 있다. GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) 연구에서 infliximab 치료에 반응하지 않거나 내약성이 없는 환자를 대상으로 adalimumab 160 mg/80 mg 관해 유도 치료를 했을 때 4주째 관해율 21%, 반응률 52%로 위약군에 비해 의미있는 차이를 보였으며(관해율 7%, 반응률 34%, p<0.05), infliximab에 반응을 보이지 않았던 환자군과 내약성이 없는 환자군에서 유사한 치료 효과를 보였다.[90]

## 2. 내과 치료에 의해 관해가 유도된 크론병의 유지치료

### 2.1. 5-ASA 제제로 관해가 유도된 경우

**17. 5-ASA는 부작용이 적은 치료제이지만 크론병의 관해 유지 효과가 제한적이다 (근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(33%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

5-ASA로 관해가 유도된 경우 적절한 유지치료에 대한 연구는 거의 없다. 내과 치료로 관해가 유도된 크론병 환자에서

5-ASA 관해 유지치료와 위약의 효과를 비교한 메타분석에서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.[91] 이 분석에 포함된 7개의 연구들은 5-ASA 치료로 관해가 유도된 환자만을 대상으로 한 것은 아니지만, 내과 치료로 관해가 유도되었고 연구에 포함되기 전 최소 1달 이상 스테로이드나 면역조절제 없이 관해를 유지 중인 환자들을 대상으로 하였다. 그러나 보다 최근의 다른 메타분석에서 pH7-dependent mesalamine 유지치료는 내과 혹은 수술 치료로 관해가 유도된 크론병 환자 모두에서 위약군에 비해 유의하게 재발의 위험을 감소시켰다(OR 0.28, 95%CI 0.12-0.65, p=0.003).[92] 반면, pH6-dependent mesalamine이나 controlled-release mesalamine은 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다.[92] 추가적인 연구가 필요한 상황이지만, 다른 약제에 비해 부작용이 적고 안전하다는 점을 고려할 때, 5-ASA로 관해가 유도된 경증의 크론병의 경우 5-ASA 유지치료를 고려해볼 수 있다.

### 2.2. 전신 스테로이드로 관해가 유도된 경우

**18. 전신 스테로이드 또는 budesonide는 크론병의 유지치료로 권고되지 않는다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(75%), 대체로 동의함(23%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**19. 전신 스테로이드 치료로 관해가 유도된 경우, thiopurine 유지치료를 권장한다(근거수준: 중간, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(48%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

전신 스테로이드는 크론병의 관해 유도에 효과적인 약제이지만 관해 유지에는 효과적이지 않다. 3개의 무작위 이중맹검 위약 대조군 연구를 메타분석한 결과, 스테로이드 치료군에서 위약군에 대한 재발의 교차비(OR)(95% CI)는 6, 12, 24개월째 각각 0.71 (0.39-1.31), 0.82 (0.47-1.43), 0.72 (0.38-1.35)였다. 또한 스테로이드 장기 사용으로 인한 골다공증이나 백내장 등 부작용이 문제가 되었다.[61] Budesonide도 크론병의 재발 예방에 위약과 차이가 없었다(RR=0.93, 95% CI, 0.83-1.04).[93]

스테로이드 치료로 관해가 유도된 경우, thiopurine 유지치료가 효과적이다.[94,95] Candy 등의 연구에서 스테로이드로 관해가 유도된 환자에서 AZA 2.5mg/kg/day 유지치료를 한 경우 위약군에 비해 1년째 재발률이 의미 있게 더 낮았다(RR=0.47, 95% CI 0.28-0.77).[94] 이와는 반대로 미국의 National Cooperative Crohn's Disease (NCCD) 연구에서는 AZA 1 mg/kg/day로 2년 간 유지치료를 한 경우 위약군에 비해 재발률에 차이가 없었다. 그러나 NCCD 연구의 경우, AZA 용량이 낮았고, 스테로이드 치료로 관해가 된 환자 이외에 수술로 관해가 유도된 환자도 상당수 포함되어 있었기 때문에 결과 해석에 주의가 필요하다.[60] 따라서 최근의 크론병 치료 가이드라인에서는 전신 스테로이드로 관해가 유도된 경우 thiopurine을 이용한 유지치료를 권고하고 있다.[10]

### 2.3. 항TNF 제제로 관해가 유도된 경우

**20. 항TNF로 관해가 유도된 경우 항TNF 유지치료를 권장한다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(80%), 대체로 동의함(20%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**21. 유지치료 목적의 항TNF는 간헐적으로 투여하는 것 보다 정기적으로 투여하는 것을 권장한다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(87%), 대체로 동의함(13%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**22. 항TNF와 thiopurine 병합치료로 관해가 유도된 경우, 환자의 임상적 특성과 약제 부작용을 고려하여 항TNF 단독 또는 두 약제의 병합 유지치료를 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(70%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 제제로 관해가 유도된 중등도-중증 활동성 크론병 환자에서 항TNF 제제의 관해 유지 효과는 위약보다 우월하였다.[96] Infliximab에 반응이 있었던 환자들에서 infliximab 유지치료의 효능에 대한 메타분석 결과, infliximab은 위약과 비교하여 임상적 관해 유지(RR 2.50, 95% CI 1.64-3.80),[40,41,96] 임상적 반응 유지(RR 2.19, 95% CI 1.27-3.75),[40,41,96] 및 스테로이드 절감효과(sparing effect)(RR 3.13, 95% CI 1.25-7.81)[41,96] 측면에서 우월하였다. 한편, infliximab 5 mg/kg 용량과 10 mg/kg 용량은 관해율에서 차이를 보이지 않았다.[41] Adalimumab에 반응이 있었던 환자군 역시 adalimumab 유지치료가 임상적 관해 유지(RR 3.28, 95% CI 2.13-5.06), 임상적 반응 유지(RR 2.69, 95% CI 1.88-3.86), 및 스테로이드 절감효과(RR 4.25, 95% CI 1.57-11.47) 측면에서 모두 위약보다 우월하였다.[79,96] 또한 adalimumab 투여군에서 위약군보다 투여 1년까지 입원율 및 크론병 관련 수술률이 더 낮았다.[97] 한편, adalimumab 40 mg 2주 간격 투여군과 매주 투여군을 비교하였을 때 관해율에 차이는 없었다.[79] Certolizumab에 반응을 보인 환자에서 certolizumab 유지치료 역시 임상적 관해(RR 1.68, 95% CI 1.30-2.16) 및 임상적 반응(RR 1.74, 95% CI 1.41-2.13) 유지에 위약보다 우월하였다.[96,98]

ACCENT (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen) I 연구의 후속분석 결과, infliximab 정기 투여(scheduled infusion)는 간헐 투여(episodic infusion)보다 CDAI 및 임상적 반응률 및 관해율 측면에서 더 우월하였다.[99] 또한 정기 투여군에서 infliximab에 대한 항체 생성률이 더 낮았고,[99,100] 크론병 관련 입원율 및 수술률 역시 더 낮았다.[99] 점막치유 측면에서도 infliximab 관해 유도에 반응한 크론병 환자에서 infliximab의 정기 투여군에서 간헐 투여군보다 54주째 현저하게 더 높은 완전 점막치유(complete mucosal healing)율을 보여(54% vs. 7%, p=0.007), 정기 투여의 우월성을 입증하였

다.[101] 종합적으로, 항TNF의 간헐 투여는 크론병 재발의 위험을 증가시키며, 특히 이전에 면역조절제 치료에 실패한 환자군에서 재발 위험이 더 증가된다.[13]

SONIC 연구에 따르면 임상적 관해 및 스테로이드 투여 없는 임상적 관해 측면에서 infliximab과 AZA 병합치료군을 각각의 단독치료군과 비교할 때 우월성은 50주까지 지속되었지만, SONIC 연구는 유지치료 효과를 일차 평가변수로 수행된 연구는 아니었다.[69] 한 전향적 무작위 대조군연구에서는 infliximab과 면역조절제(thiopurine 또는 MTX) 병합치료로 6개월 이상 관해가 유지된 환자에서, 이후 면역조절제를 지속한 군과 중단한 군이 104주째까지 infliximab 효능 유지에 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.[102] 그러나, 면역조절제 중단군에서 유지군보다 104주째 CRP는 더 높고, infliximab의 최저혈중농도(trough level)는 더 낮음이 보고되었고, 이는 면역조절제 병합투여의 유용성을 시사한다.[102] 염증성장질환 환자에서 infliximab 유지 투여를 정기적으로 하는 경우라도 면역조절제 동시투여가 재발, 항문주위 합병증, infliximab 실패로 인한 adalimumab으로 교체 측면에서 infliximab 단독투여보다 우월하다는 보고가 있다.[103] 다변량분석 결과에서도 면역조절제 동시투여는 염증성장질환 재발의 위험을 감소시켰다(OR 0.52, 95% CI 0.35-0.79).[103] 최근 한 소규모 연구에서도 항TNF 제제와 AZA 병용 6개월 이내에 AZA을 중단하는 것이 항TNF에 대한 반응 소실과 연관이 있다고 보고되었다.[104] 반면, 소아 크론병 환자에서 infliximab과 면역조절제 복합치료로 관해 유도 후 26주째 면역조절제를 중단한 군(n=39)과, 지속한 군(n=45)을 54주까지 추적하였을 때, 임상적 반응 소실률, 최종 pediatric CDAI (PCDAI) 및 SES-CD (simple endoscopic score for Crohn's disease)에 있어 차이를 보이지 않았다.[105] 한편, 6개 무작위 위약 대조군 연구의 메타분석 결과 이전에 면역조절제를 투여받은 환자에서, 면역조절제와 항TNF 병합치료와 항TNF 단독치료는 6개월째 임상적 관해율 및 반응률에 있어 infliximab (병합치료 vs. 단독치료, 관해율: OR 1.73, 95% CI, 0.97-3.07, 반응률: OR 4.14, 95% CI 0.52-32.68), adalimumab (병합치료 vs. 단독치료, 관해율: OR 0.88, 95% CI 0.58–1.35, 반응률: OR 0.84, 95% CI 0.55–1.27), certolizumab (병합치료 vs. 단독치료, 관해율: OR 0.93, 95% CI 0.65-1.34, 반응률: OR 0.97, 95% CI 0.66-1.43) 모두 차이를 보이지 았았다.[106] Adalimumab 연구들의 메타분석에서도 adalimumab 단독 유지치료군과 면역조절제 병합 유지치료군은 12개월째 임상적 관해율(단독치료 vs. 병합치료 OR 1.08, 95% CI 0.79-1.48) 및 반응률(단독치료 vs. 병합치료, OR 1.21 95% CI 0.74-1.99)에서 차이가 없었다.[70] 또한 치료반응 소실로 인한 adalimumab 용량 증가 필요성도 두 군간에 차이가 없었다(단독치료 vs. 병합치료, OR 1.13, 95% CI 0.69-1.89).[70] 면역조절제와 infliximab 병합치료군에서 infliximab 단독치료군보다 주입반응(infusion reaction) 발생률이 더 낮았지만(OR 0.46, 95% CI 0.26-0.79),[106] 중증감염증, 악성종양 발생 및 사망률은 차이가 없었다.[106] 결론적으로 크론병 관해유지에 항TNF 단독투여와 항TNF와 면역조절제와의 병합 투여의 효능을 비교하는 연구들은 다양한 결과들을 보이고 있어서, 어느 한가지 방법을 권장하기에는 아직 근거가 충분하지 않다.

### 2.4. Methotrexate로 관해가 유도된 경우

**23. MTX 근주로 관해가 유도된 경우 MTX를 유지치료로 사용할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(19%), 대체로 동의함(77%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**24. MTX는 thiopurine에 내약성이 없거나 금기인 경우 또는 반응이 없으면 유지치료 약제로 고려할 수 있다(근거수준: 중간, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(18%), 대체로 동의함(78%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

MTX 25 mg/week 근주로 관해가 유도된 환자를 MTX 15 mg/week 근주군과 위약군으로 무작위 배정하여 40주까지 추적하였을 때, MTX군에서는 65%, 위약군에서는 39%가 40주째 임상적 관해를 보였고(RR 1.67, 95% CI 1.05-2.67), MTX군에서 위약군보다 prednisolone 투여가 필요한 재발의 빈도가 더 낮았다(28% vs. 58%, p=0.01).[107,108] 근주와의 직접 비교는 아니지만 MTX 피하주사 역시 염증성 장질환 치료에 효과적이고 안전하다는 보고가 있다.[109] 크론병의 관해 유지에 thiopurine과 MTX의 직접 비교는 없지만, MTX는 thiopurine에 내약성이 없거나, 금기인 경우 및 반응이 없었던 경우에 이차 면역조절제로 고려된다.[8,110]

### 2.5. 유지치료 중 재발하는 경우

**25. 면역조절제 유지치료 중 재발하는 경우 항TNF 치료를 권장한다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(72%), 대체로 동의함(28%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**26. Infliximab (5 mg/kg) 치료효과가 감소하거나 불충분한 경우, 투여간격을 단축하거나, 투여 용량을 10mg/kg으로 증량할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(72%), 대체로 동의함(28%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**27. Adalimumab (40 mg 격주 투여) 치료효과가 감소하거나 불충분한 경우 매주 투여할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(30%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**28. 항TNF 투여간격 단축이나 증량 후에도 효과가 불충분한 경우, 다른 항TNF 제제로 변경할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(36%), 대체로 동의함(64%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

유지치료 중 재발(relapse)하는 경우는 불충분한 염증 조절 외에 섬유화에 의한 협착, 농양, 누공 등과 같은 합병증, 음식 불내성(dietary intolerance), 과민성 장증후군의 동반 등 다른 원인을 배제해야 한다.[13] 또한 영상검사, 내시경검사, CRP 등 혈액검사, 대변 calprotectin 등을 포함한 검사와 포괄적인 평가가 필요하다.[13]

여러 연구들에 의하면 항TNF에 대한 이차 무반응(secondary non-response)은 치료 1년째 30-40%의 환자에서 관찰되었다.[41,79,98] ACCENT I 연구에서는 infliximab에 대한 일차반응 후 유지치료 중 반응이 소실된 환자 중 88%가 10 mg/kg로 증량을 통하여 반응을 회복하였다.[99] 다른 연구에서는 infliximab에 대한 이차 무반응이 관찰된 경우, 증량, 투여기간 단축 혹은 증량과 투여기간 단축의 병합으로 75.9%의 환자가 infliximab에 다시 반응하였다고 보고되었다.[111] Infliximab 유지치료중의 체내 약물농도와 치료반응과의 관계를 살펴보면 최저혈중농도(trough level)가 높은 경우 infliximab에 대한 반응이 더 지속적으로 유지되나, 최저혈중농도가 낮은 경우 infliximab에 대한 반응 소실 가능성이 증가되었다.[6] 또한, Infliximab 유지 투여를 받는 크론병 환자에서 infliximab의 최저혈중농도를 측정 가능하였던 경우는 측정 불가능하였던 경우보다 임상적 관해율이 더 높았고(82% vs. 6%, p<0.001), 내시경 호전율도 더 높았다(88% vs. 33%, p<0.001).[100] CHARM (Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) 연구의 후속 분석 결과, adalimumab 40 mg 격주 투여에 반응이 없거나, 초기 반응 후에 반응이 소실된 경우, 또는 재발된 경우에 매주 투여로 간격 단축을 통해 63.4% (45/71)에서 CDAI가 70 이상 감소되는 반응을 보였고,[112] 벨기에 연구에서는 71.6% (73/102)에서 반응을 보였다.[86] Adalimumab 유지치료 중 adalimumab 최저혈중농도의 저하는 adalimumab 투여 중단과 의미 있는 연관성을 보였다.[86]

증량이나 투약간격 단축에도 반응이 없는 경우 다른 항TNF 제제로 변경할 수 있으나, 두 번째 항TNF에 반응할 가능성은 첫 번째 항TNF에 반응할 가능성보다 더 낮다.[6] 사용 가능한 항TNF 제제에 더 이상 반응이 없다고 판단되는 경우 다른 기전을 가진 약제로 변경하는 것이 타당하다.[6] 이와 관련하여 크론병 환자 대상으로 $\alpha_4\beta_7$ integrin에 대한 단클론 항체인 vedolizumab 효과를 시험한 GEMINI2 연구에서 vedolizumab 관해 유도 치료에 6주째 반응이 있었던 환자들을 vedolizumab 8주 간격 투여, 4주 간격 투여, 또는 위약군으로 무작위 배정하여 52주까지 치료하였다.[113] 그 결과, 이전에 항TNF 제제에 실패한 환자군에서 52주째 관해율은 8주 간격 투여군, 4주 간격 투여군, 위약군에서 각각 28.0%, 27.3%, 12.8%로 vedolizumab 투여 양 군 모두에서 위약군보다 우월하였다(8주 간격 투약군 vs. 위약군: p=0.01, 4주 간격 투약군 vs. 위약군: p=0.02).[113]

한편, 항TNF에 대한 치료반응 소실 환자군도 포함되었던 UNITI-1연구에서 interleukin-12/23에 대한 단클론 항체 ustekinumab은 위약군에 비해 크론병의 임상반응 유도에 우월한 효과가 있었다.[89] 또한, UNITI-1과 UNITI-2 연구에서 ustekinumab에 치료반응을 보인 환자들을 ustekinumab 90 mg 8주간격, 12주간격 투여군, 또는 위약군으로 무작위 배정하여 44주째의 관해율을 평가하였을 때 ustekinumab 투여군(8주군: 53.1%, 12주군: 48.8%)은 위약군(35.9%)에 비해 의미 있게 더 높은 관해율을 보였다(투여 간격별로 각각 p=0.005와 p=0.04).[89] 이상의 결과들은 항TNF의 반응소실 환자에서 vedolizumab과 ustekinumab이 효과적인 대체 약제가 될 수 있을 것임을 시사한다.

## 3. 질병 부위에 따른 크론병의 치료

### 3.1. 원위부 회장에 국한된 크론병

**29. 원위부 회장에 국한된 크론병은 내과-외과 치료의 이점과 위험, 수술 후의 재발 위험도, 환자의 선호도 등을 종합하여 내과 치료의 대안으로 조기 수술을 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(13%), 대체로 동의함(76%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병의 25-30%는 원위부회장 단독 또는 원위부회장과 맹장만을 침범한다고 보고된다.[114] 이와 같이 원위부 회장에만 국한된 크론병은 조기 수술적 절제가 내과 치료의 대안이 될 수 있으나 아직까지 이 환자군에서 두 치료법의 비교 연구는 없다.

회장을 침범한 크론병 환자의 수술 후 경과와 관련하여, 한 후향연구에서 회장-결장 절제술은 받은 56명의 환자들을 10.5년간 추적관찰 하였을 때 임상적 재발률은 52%, 입원을 필요로 하는 재발은 9%, 그리고 재수술률은 29%로 보고되었다.[115] 또 다른 연구에서 55명의 환자들을 회장-결장 절제술 후 6.8년동안 추적하였을 때에 임상적 재발률은 38%, 재수술률은 9%였으며, 환자들의 삶의 질 수치는 일반인과 동등하였다.[116] 이상과 같이 원위부 회장을 포함하는 부위에만 국한된 크론병은 수술 후 상당수의 환자들이 장기간 관해를 유지하였고 수술을 통하여 침범된 장분절이 제거됨으로써 환자의 삶의 질에도 긍정적으로 영향을 줄 수 있었다. 아울러, 지난 이십여 년 동안 수술 기법이 향상되고 복강경 수술과 같은 최소침습 수술이 크론병에도 널리 도입되면서 수술 이환율이 감소하고 수술 후 환자들의 회복도 빨라졌다.[117]

이상의 수술 결과들을 참고할 때 원위부 회장만을 침범한 환자에서 조기 수술적 치료는 내과 치료의 대안으로 고려될 수 있겠으며 내과-외과 치료의 이점과 위험, 수술 후의 재발 위험도 등을 의사와 환자간에 충분한 논의 후 치료 방법이

선택되어야 한다. 추가적 고려 사항으로 활동성 치루가 있거나 심한 장외 증상이 동반된 경우엔 내과 치료를 우선적으로 시행하는 것이 유리할 수 있고 말단회장부의 섬유화 협착에 의한 폐쇄증상이 있는 경우엔 수술적 치료를 먼저 고려할 수 있다.[117] 향후 각 치료법이 환자들의 삶의 질과 비용 효과(cost-effectiveness)에 미치는 영향을 비교 평가하는 전향적 연구가 수행되어야 할 것이다.

### 3.2. 식도 및 위, 십이지장 크론병

**30. 증상이 있는 상부위장관 크론병에는 양성자펌프 억제제 투여를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(76%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**31. 전신 스테로이드 치료에 반응이 없으면 항TNF 치료를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**32. 위장관 폐쇄가 동반된 상부위장관 크론병에는 내시경 확장술 또는 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(27%), 대체로 동의함(73%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

식도 또는 위·십이지장을 단독으로 침범한 크론병은 매우 드물며,[118] 위·십이지장에 병변이 있는 크론병 환자는 일반적으로 원위부 소장 또는 대장 병변도 동반한다. 협착을 동반한 경우를 제외하고, 상부위장관 크론병의 치료방침은 일반적으로 소장 및 대장의 침범 범위에 따라 결정된다.[35,118,119] 상부위장관을 침범한 경우 위산이 위-십이지장궤양 및 증상을 악화시킬 수 있기 때문에 산분비억제제 투여가 대개 고려된다.[119-122] 일반적인 형태의 5-ASA는 상부위장관 점막에 작용하지 않기 때문에, 알약을 분말형태로 조제하여 투여하는 시도가 있었으나, 이러한 투여방법의 효과와 안정성은 충분히 증명되지 않았다.[11] 크론병에 의한 상부위장관 폐쇄가 발생하였을 경우, 내시경 풍선확장술을 시도해 볼 수 있으며,[123,124] 다른 부위의 폐쇄와 마찬가지로 단일의 짧은 협착인 경우 내시경 치료를 고려할 수 있다.[125] 내과 및 내시경 치료에도 불구하고 협착에 의한 증상이 악화하는 경우에는 우회술, 절제술 또는 협착성형술을 통한 수술적 방법으로 치료할 수 있다.[126]

## 4. 협착, 누공이 동반된 크론병의 치료

### 4.1. 협착형 크론병의 치료

**33. 심한 염증을 동반한 협착에는 전신 스테로이드를 투여한다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(18%), 대체로 동의함(71%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**34. 약물 치료 또는 감압술에 호전이 없는 경우, 내시경으로 접근이 가능하고 짧고 곧은 단일 협착이라면 내시경 풍선확장술을 고려한다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(22%), 대체로 동의함(76%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**35. 내과 치료에 호전이 없으면 수술을 고려한다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(58%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병에서 위장관 협착은 급성염증에 의한 점막 부종 또는 만성염증으로 인한 위장관 전층의 섬유화에 의해 발생할 수 있다. 전문가들의 의견에 따르면, 주로 급성 염증으로 인한 점막부종에 의해 발생한 협착은 스테로이드 같은 내과 치료에 의해 호전될 수 있다.[127] 한편, 항염증 치료에도 호전을 보이지 않는 경우에는 섬유화에 의한 협착 가능성을 염두에 두어야 하며, 협착의 길이, 협착 부위의 개수, 궤양의 동반 여부를 고려하여 내시경 풍선확장술의 시행 가능성을 타진하여야 한다. 내시경 풍선확장술은 염증과 궤양이 사라지거나 감소하였을 때 시행하는 것이 권장된다. 협착에 의한 폐쇄 증상이 동반되었던 59명의 크론병 환자(문합부 협착 53명, 비문합부 협착 6명) 대상의 후향 연구에서는 내시경 풍선확장술을 통해 중앙 29개월의 추적기간 동안에 41%의 환자들(17%는 한 차례의 확장술만 시행)이 증상 호전을 보였다.[128] 한 전향 연구에 의하면 상부위장관, 회장, 대장 등 부위에 증상을 유발하는 협착이 있었던 55명의 크론병 환자에서 풍선확장술을 시행하였을 때 68%의 환자들이 5년간 수술을 피할 수 있었다.[124]

CRP 상승 및 내시경 또는 영상 검사에서 활동성 염증의 객관적인 증거가 없는 섬유화 협착이 동반된 크론병은 일반적으로 항TNF에 불량한 치료 반응을 보이므로, 항TNF 제제가 권장되지 않는다. 하지만, 모든 협착에서 항TNF가 금기는 아니며 염증성 협착인 경우에는 항TNF에 의해 호전을 보일 수 있다.[122] 그러나, 항TNF에 의하여 염증의 급속한 치유가 유도되면서 오히려 장관의 협착이 초래될 수도 있다. 이와 관련하여 TREAT registry의 자료를 분석한 관찰연구[129]에서는 infliximab사용군이 기타 약제 사용군보다 협착이 더 많이 발생하였으나(100인년당 1.95 vs. 0.99건, $p<0.001$), infliximab 사용 환자군의 중증도가 더 높았고 다변량 분석에서는 의미있는 차이를 보이지 않아 infliximab은 협착 발생의 독립적 위험인자로 확인되지는 않았다. 또 다른 연구에서 항TNF 를 투여 받은 36명의 크론병 환자를 평균 23개월 동안 추적하였을 때 부분 또는 완전 위장관 폐쇄가 8%에서 발생하였는데 폐쇄는 협착형의 기저 질병 행태를 보였던 환자들에서만 발생하였다.[130] 이 연구가 대조군이 없는 관찰연구이기 때문에 협착 발생의 원인이 항TNF와 관련된 것인지, 환자의 임상적 특성과 관련된 것인지 판단하기는 어렵지만 협착을 동반한 크론병에서 항TNF 사용시에는 주의가 필요하다.

### 4.2. 누공형 크론병의 치료

누공형 크론병은 질병 경과가 불량하고 치료가 어려운 유형으로 장관 사이, 장관과 다른 장기 또는 복벽 사이의 누공과 치루(perianal fistula)를 포함한다. 누공형 크론병은 진단과 치료가 복잡하여 최적의 치료방침을 설정하기 어려우며 높은 수준의 임상연구 자료도 제한적이다. 크론병에 동반된 누공의 치료를 계획할 때 고려해야 하는 주요사항은 누공의 기원과 해부학적 위치 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 등이다.

누공의 치료 반응 평가에는 임상적 평가 또는 영상학적 평가가 적용될 수 있지만, 일상 진료에서는 누공의 배액량 감소, 증상 호전 등의 임상 지표를 기반으로 하는 평가법이 주로 이용된다. 누공의 활동도와 치료반응을 객관적으로 평가하기 위해 제안된 누공 배출 평가법(FDA, fistula drainage assessment)은 여러 임상시험에서 사용되었는데[131] 누공 주위를 손가락으로 부드럽게 눌렀을 때 화농성 분비물이 배출되는 경우 활동기 상태로, 배출이 없는 경우를 관해 상태로 평가한다. 임상적 반응(clinical response)은 배출되는 누공의 수가 50% 이상 감소하였을 때로 정의되며, 손가락 압박에도 모든 누공에서 농의 배출이 전혀 없을 때를 누공 닫힘(fistula closure) 또는 임상적 관해(clinical remission)로 판단한다.[131]

한편, 여러 종류의 누공중에서 치루만의 질병 활동도를 종합적으로 평가하기 위하여 5가지 평가 항목(치루 분비물 배출 여부, 통증과 활동 제한, 성생활 제한, 치루의 종류, 경결의 정도)으로 구성된 Perianal DAI (PDAI)가 제안되었다. 하지만, 평가 항목이 많아 임상에서 사용하기엔 제한점이 있으며 지표의 타당도도 아직 검증 되지 않았다.[132,133]

#### 4.2.1. 항문주위누공(치루)의 치료

크론병에서 치루의 누적 발생률은 1년에 약 10%, 5년에 15%, 그리고 10년에 20%이며 대장 침범이 있는 경우에 더 흔하고, 직장을 침범한 경우 92%까지도 동반된다.[134] 국내의 다기관 연구에서도 크론병 진단 당시 36%의 환자들은 과거 치루 병력이 있었으며 28%의 환자들은 치루를 동반하고 있었다.[135-137]

치루의 단기 치료목표는 배농과 증상의 완화이며, 장기 치료목표는 누공 배액의 소실, 변실금 증상 소실 등 삶의 질 향상 및 장 절제와 장루조성과 같은 수술을 피하는 것이다.[12] 치료 방법은 누공의 위치, 형태, 농양의 동반 여부, 그리고 질병의 활동도에 따라 결정한다. 크론병의 누공 중 치루가 가장 흔하며 많은 연구가 보고되었지만, 내과 치료와 외과 치료 단독 또는 병합과 관련한 비교연구 자료가 부족하여 근거 기반 접근법을 제시하는데 제한이 있다. 내・외과적 치료가 함께 고려되는 항문주위 크론병에서 최적의 치료법을 결정함에 있어 복부영상 전문의, 대장항문외과 전문의, 그리고 소화기내과의사가 함께 참여하는 다학제적인 진료팀을 통한 논의와 의사결정은 도움이 될 수 있다.

치루의 적절한 치료를 위해서는 먼저 치루의 종류를 정확히 분류하는 것은 중요한데 치루를 단순치루와 복잡치루로 분류한 미국소화기학회(American Gastroenterological Association, AGA)의 분류 기준이 많이 사용되고 있다.[133] 단순치루는 치상선보다 낮은 부위에 위치하며 항문주위 합병증이 없이 한 개의 외부 개구부를 갖는 경우이다. 반면, 복잡치루는 치상선보다 높은 부위에 위치하며 여러 개의 누공 개구부를 갖는 경우로 항문주위 농양, 직장 협착, 직장염 또는 방광 또는 질과의 누공 같은 합병증 발생과 관련이 된다. 치루의 정확한 진단과 감별을 위해서 골반 magnetic resonance imaging (MRI), 경항문초음파검사(endoanal ultrasonography), 또는 마취하검사(examination under anesthesia, EUA) 등의 검사법이 사용되며 내시경을 시행하여 직장 점막의 염증 동반 유무도 확인하는 것이 필요하다.

##### 4.2.1.1. 단순치루

**36. 증상이 없는 단순치루는 특별한 조치가 필요하지 않다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(18%), 대체로 동의함(62%), 판단 유보(13%), 대체로 동의하지 않음(7%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**37. 증상이 있는 단순치루는 metronidazole (750-1,500mg/day) 또는 ciprofloxacin (1,000mg/day) 투여를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(29%), 대체로 동의함(71%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**38. 증상이 있는 단순치루는 비절단 세톤(noncutting seton) 또는 누공절개술(fistulotomy)을 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(27%), 대체로 동의함(71%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병의 단순치루는 증상이 있는 경우 내과 치료 또는 외과 치료가 고려되어야 하며 대장항문외과 전문의와 협의하여 치료 방침을 세우는 것이 유리하다. 일반적으로 내과 치료를 먼저 시행 후 치료 반응에 따라 외과 치료가 추가될 수 있지만, 임상의의 경험과 선호에 따라 두 치료의 병합도 고려될 수 있다.

단순치루에서 1차로 고려되는 약제는 항생제이며 metronidazole과 ciprofloxacin이 주로 사용된다. 항생제는 치루의 증상을 완화시키며 치유에도 도움을 주는 것으로 생각되고 있지만, 완전한 치유를 유도하지는 않으며, 항생제를 끊으면 악화하는 제한점이 있다. 또한 metronidazole은 장기간 사용시 부작용이 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 항생제 사용과 관련된 문헌들은 제한적이며 대부분 소규모의 환자군 연구들이다. Metronidazole이 사용되었던 연구들에 의하면 50% 이상

의 환자들이 치료반응을 보였는데 약제 중단 후에는 상당수에서 누공이 재발하였다.[138-140] 치루를 동반한 25명의 크론병 환자에서 ciprofloxacin과 metronidazole 항생제의 효과를 비교한 연구에서는 10주째 치루의 치료 반응은 ciprofloxacin군 40%, metronidazole군 13.3%, 위약군 12.5%로 ciprofloxacin군에서 산술적으로 높았지만 군 간에 의미있는 차이는 없었다(p=0.430).[141]

단순 치루 환자에서 직장의 염증이 동반되지 않은 경우엔 누공절개술(fistulotomy) 만으로도 환자들의 85%에서 관해가 유도 된다고 보고된다.[142] 한편, 직장에 활동성 염증이 동반되어 있는 경우에는 누공절개술 후에 치유지연 또는 변실금의 위험이 증가하기 때문에 비절단 세톤(noncutting seton)이 더 선호되며 활동성 염증에 대한 적절한 내과적 치료가 병행되어야 한다. 세톤은 약물치료에 의해 치루관(fistula tract)의 염증이 비활성화 되기까지 배농을 유지시켜 증상을 개선시키며 일반적으로 치루관이 완전히 치유되었다고 판단 되었을 때 제거한다.[143]

크론병에서 널리 사용되는 면역조절제인 thiopurine도 치루에 효과를 보일 수 있지만, 항문주위 크론병에서 thiopurine의 효과를 직접적으로 비교 평가한 무작위 대조군 연구는 아직 까지 없다. 크론병 누공에 thiopurine 사용의 근거는 1995년도에 발표된 5개의 위약 대조군 연구가 포함된 메타분석 연구로 thiopurine은 누공의 치유에 대하여 위약군에 비해 의미있는 효과를 보였다(OR 4.44, 95% CI 1.5-13,2).[67] 하지만, 양질의 3개의 무작위 위약 대조군 연구만을 대상으로 시행된 최근의 메타분석 결과에 의하면 AZA와 6-MP는 위약에 비해 치루 증상의 개선이나 치루가 닫히는 것과 관련하여 유의미한 효과를 보이지 않았다(RR 2, 95% CI 0.67-5.93).[68] 하지만, 메타분석에 포함된 환자수가 18명으로 매우 적고 개별 연구들에서 치루의 치유는 이차 평가변수로 설정되어 확실한 결과를 얻기 위해서는 추가 연구가 필요하다. 이상과 같이 크론병 치루에 대한 thiopurine의 효과는 아직 근거가 충분하지는 않지만, 전문가들은 thiopurine이 크론병 치루에 대하여 중등도(moderate)의 효과를 보일 것으로 생각하고 있다.[12] 한편, 크론병 치루의 치료에서 항생제 치료와 연계한 면역조절제의 효과에 관한 연구에 의하면, 단순치루 환자가 다수(83%) 포함된 52명의 치루를 동반한 크론병 환자에서 8주간의 항생제 치료 후에 AZA를 투여한 군(29명)과 단순 관찰군(19명)을 비교하였을 때 AZA를 투여 받은 군이 관찰군에 비해 20주째 치루의 치료반응률이 의미있게 더 높았다(48% vs. 15%, p=0.030). 이는 크론병 치루 유지치료 약제로서 thiopurine의 유용성을 시사하는 결과이다.[144]

Thiopurine 이외의 면역조절제들도 크론병 누공치료에 대한 보고가 있어왔는데, cyclosporin은 치루를 포함한 누공형 크론병 환자군 연구들[145,146]에서 정맥 제제가 효과를 보였고 경구제제 전환 후에도 상당수에서 유지효과를 보였다. 하지만, 약제 중단시 대다수 환자의 누공이 재발하였고 장기 사용시 약제 독성이 문제가 된다. 누공이 동반된 46명(치루 42명 포함)의 크론병 환자에서 tacrolimus를 시험한 무작위 위약 대조연구에서 누공의 치료 반응은 tacrolimus군이 위약군에 비해 더 높았지만(43% vs. 8%, p=0.004), 누공의 완전 관해율은 두 군 간에 차이가 없었다(taclolimus군 10% vs. 위약군 8%, p=0.860).[147] MTX의 효과와 관련하여서는 아직까지 소규모 환자군 연구만이 보고되어 근거가 제한적인데 한 연구에서는 누공형 크론병환자 16명(치루 9명 포함)에서 MTX를 투여 하였을 때 56%에서 완전 또는 부분 반응을 보였다.[148] 향후, 누공형 크론병에서 MTX의 효과를 확인하기 위한 위약 대조군 연구가 필요하다.

#### 4.2.1.2. 복잡치루

**39. 복잡치루에는 세톤 거치를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(23%), 대체로 동의함(77%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**40. 복잡치루에는 수술과 병행하여 항TNF를 1차 약제로 권장한다(근거수준: infliximab – 높음, adalimumab - 중간, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(36%), 대체로 동의함(46%), 판단 유보(16%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**41. 복잡치루의 유지치료는 항TNF, thiopurine, 세톤을 적절히 조합하여 1년이상 유지한다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(29%), 대체로 동의함(62%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

복잡치루의 진단시 동반된 농양의 유무를 가장 먼저 확인하고 만약 존재한다면 외과 배농을 우선 시행해야 한다. 복잡치루에는 세톤 등의 적절한 배농과 함께 항TNF 사용이 권장된다.

누공이 동반된 94명(치루 85명 포함)의 크론병 환자에서 infliximab의 효능을 시험한 첫 위약 대조군 연구에서 관해유도를 위해 0주, 2주, 6주 infliximab을 투여하였을 때 infliximab을 5 mg/kg 투여 받은 환자들의 68%, 10 mg/kg 투여 받은 환자들의 56%에서 일차 평가변수(배출되는 누공수가 50% 이상 감소)가 달성되었으며 위약군은 26%에서만 반응을 보였다(투여 용량별로 각각 p=0.002와 p=0.020). 또한, 누공의 관해율은 5 mg/kg 와 10 mg/kg 투여군 각각 55%와 38%였고, 위약군은 13%였다(투여 용량별로 각각 p=0.001와 p=0.040).[131] 이 연구를 통하여 크론병 누공에 대한 infliximab의 관해 유도 효과가 확인되었으며 5 mg/kg이 적정용량으로 확인되었다. 누공에 대한 infliximab의 유지 효과를 평가한 ACCENT II 연구에서 infliximab 관해 유도 치료에 반응을 보인 환자들을 8주마다 infliximab 5 mg/kg 투

여군 또는 위약군으로 무작위 배정하여 추적하였을 때 54주째 infliximab군에서 더 높은 누공의 관해율을 보였다(36% vs. 19%, p=0.009).[149]

누공형 크론병에 대한 adalimumab의 치료 효과를 일차 평가변수로 수행된 위약 대조군 연구는 아직까지 없으나, 치루의 치료효능이 이차 평가변수로 진행되었던 CHARM 연구에 의하면 adalimumab을 40 mg 매주 또는 격주 투여 받은 군이 위약군에 비해 치루의 관해율이 의미 있게 높았다(26주째: 30% vs. 13%, p=0.043, 56주째: 33% vs. 13%, p=0.016).[79] 또한, adalimumab의 관해유지 효과를 평가한 공개 임상시험에서 56주째에 누공의 관해가 도달된 31명의 환자들에게 adalimumab 투여를 지속하였을 때 90%의 환자들이 1년째까지 누공의 관해가 유지되었다.[150] 한편, CLASSIC-I 연구와 GAIN 연구에서는 adalimumab은 누공의 치료 효능이 위약과 비교하여 차이가 없었는데 이들 연구들은 CHARM연구에 비해 포함된 환자수가 적은 제한점이 있다.[63,90]

1차 항TNF에 무반응을 보인 난치성 치루 환자에서 2차 항TNF의 효과를 평가한 연구들에서 1차 infliximab 치료 실패 후 2차 약제로 adalimumab을 투여하였을 때 39-50%의 환자에서 치루의 관해가 달성되었다.[151,152] 아직 1차 adalimumab 실패 후 2차 infliximab의 효과에 대한 보고는 없지만, 이는 1차 항TNF에 실패한 경우 2차 항TNF가 효과가 있을 것임을 시사한다.

치루에 대한 항TNF 치료시 항생제 병용의 효과를 평가한 ADAFI (ADAlimumab for the treatment of perianal FIstulas in Crohn's disease) 연구에 의하면, 73명의 활동성 치루 환자에서 adalimumab 관해 유도 치료(160/80 mg, 0주, 2주) 후에 adalimumab 40 mg 격주 투여를 유지하면서 ciprofloxacin 500 mg 하루 2회 투여군과 위약군으로 무작위 배정하여 추적하였을 때 항TNF와 ciprofloxacin의 병합 치료군이 항TNF 단독 치료군보다 12주째 치루의 치료반응률(71% vs. 47%, p=0.047)과 관해율(65% vs. 33%, p=0.009) 모두 우월하였다. 하지만, 항생제 중단 후에는 효과가 유지되지 못하였으며 24주째에 두 군 간의 차이는 소실되었다.[153] 크론병 치루 치료에 있어 항생제는 주로 치료 초기에 수술, 면역조절제, 또는 생물학제제 등과 병행-연계하여 투여가 고려될 수 있으며 관해 유도치료와 유지치료를 잇는 가교 역할을 맡는 약제로 임상에서 적용되고 있다.

크론병 치루의 치료에서 내과 치료와 외과 치료의 병합요법의 효과에 대하여 8개의 비교연구를 포함하여 수행된 체계적 문헌고찰연구에 의하면 항TNF 근간의 내과 치료와 세톤을 포함한 다양한 수술적 방법이 적용된 외과 치료를 각각의 단독치료군과 두 치료의 병합치료군을 비교하였을 때 병합치료군의 치루 관해율은 단독치료군에 비해 산술적으로 높았다(52% vs. 43%).[154] 비록, 분석에 포함된 개별연구들이 높은 근거수준의 연구들은 아니였지만, 이는 내-외과 병합치료의 유용성을 시사하는 결과이다.

항TNF 등의 내과 치료와 세톤 거치에도 호전되지 않는 중증 난치성 치루에는 우회장루(diverting ostoma) 또는 직장절제술(proctectomy)이 고려될 수 있다. 후향적 연구 보고들에 따르면, 중증 난치성 치루에서 우회장루 시행후 초기 관해율은 81%에 달할 정도로 높지만 지속적인 관해유지 환자는 26-50%로 점차 감소하며 상당수의 환자들은 직장절제술을 받게 된다고 보고된다.[155-158]

한편, 항생제, 면역조절제, 또는 항TNF에 반응이 없는 난치성 복잡 치루를 동반한 212명의 크론병 환자에서 동종(allogenic) 지방조직(adipose tissue) 유래 줄기세포 주입술의 효과를 시험한 첫 위약 대조군 연구에서 줄기세포 주입군은 위약 투여군에 비해 치료 24주째의 치루 관해율이 의미 있게 더 높았다(50% vs. 34%, p=0.024).[159] 또한, 상당수의 내과 치료 불응성 환자가 포함된 43명의 복잡치루 환자에서 자가(autologous) 지방조직 유래 줄기세포 주입술을 시행하였을 때에 8주째에 반응 평가가 이루어진 33명의 환자들 중 82%에서 치루의 관해가 도달되었고 이후 1년째에도 88%의 환자에서 관해가 유지되었다.[160] 이 결과들은 지방조직 유래 줄기세포 주입술이 난치성 치루환자의 치료 대안이 될 수 있음을 시사하며 추후 장기 추적관찰 연구가 필요하다.

### 4.2.2. 비항문 누공의 치료

#### 4.2.2.1. 장-피부 누공

**42. 수술 후에 발생한 장-피부 누공은 해부학적인 위치 파악 후 영양 공급 등의 보존적 치료를 먼저 시행한 뒤, 영양 상태가 회복되고 일정 시간이 경과 후 필요시 수술을 시행한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(9%), 대체로 동의함(82%), 판단 유보(7%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**43. 일차성 장-피부 누공은 내과 치료를 시도할 수 있으나, 일반적으로 수술(침범된 장의 절제)이 필요한 경우가 많다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(9%), 대체로 동의함(73%), 판단 유보(11%), 대체로 동의하지 않음(7%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

비항문 누공형(non-perianal fistulizing) 크론병은 장-비뇨생식기 누공(방광, 질), 장-장 누공 및 복벽과의 누공(장-피부 누공)을 포함한다. 이 영역에서는 근거수준이 높은 연구자료가 매우 부족하여 근거중심의 치료지침 확립이 제한적이다.

인구기반연구에 따르면 크론병 환자의 장-피부 누공의 누적 발생 빈도는 10년째 12%, 20년째 24%로 보고된다.[134] 장-피부 누공의 치료 방침은 확실히 정립되어 있지 않은데, 항TNF 제제가 도입되기 이전에는 대부분의 장-피부 누공 환자가 수술이 필요했지만 항TNF 제제 도입 후 내과 치료도 고려

되고 있다. 크론 누공에 대한 infliximab 또는 adalimumab의 효능을 평가한 임상시험[131,149,150]에 장-피부 누공 환자들이 포함되었지만 포함된 수가 적고(전체 425명중 장-피부 누공 29명[6.8%]), 이 환자군 만의 분석결과는 제시되어 있지 않아 정확한 효능을 알기는 어렵다.

한편, 항TNF 치료가 시도된 48명의 장-피부 누공 환자를 후향적으로 분석한 보고[161]에 의하면 3년간 추적관찰 했을 때 33%의 환자에서 누공이 관해되었다. 이 연구에서 협착이 동반된 누공(adjusted hazard ration[HR] 4.67, 95% CI 1.05-20.82)과 다발 경로(multiple tracts)를 동반한 누공(adjusted HR 5.80, 95% CI 1.07-31.5)은 항TNF 치료 실패의 독립적인 예측인자였다.[161]

#### 4.2.2.2. 장-비뇨생식기 누공

**44. 저위 항문-질입구루(low anal-introital fistula)는 대부분 증상이 없고, 이 경우 수술이 필요하지 않다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(10%), 대체로 동의함(69%), 판단 유보(21%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**45. 증상이 있는 장-여성생식기 누공은 일반적으로 우회장루(diverting ostomy) 등의 수술이 필요하다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(14%), 대체로 동의함(75%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**46. 보존적 치료에 실패한 직장-질 누공은 증상이 심한 경우 전진 피판(advancement flap) 또는 분변 전환술(fecal diversion) 등의 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(13%), 대체로 동의함(82%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**47. 소장 또는 구불결장과 여성생식기 사이의 누공은 일반적으로 침범된 장의 절제로 치료할 수 있다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(5%), 대체로 동의함(82%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(8%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**48. 장-방광 누공은 수술이 선호된다. 수술을 여러 차례 받았거나, 짧은 창자증후군의 위험이 높은 환자에서만 내과 치료를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(9%), 대체로 동의함(82%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(7%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병에서 장-여성생식기 누공의 치료 방법은 아직 확실히 정립되어 있지 않지만, 치료 효과는 외과 치료가 내과 치료에 비해 우월한 것으로 보고된다.[162] 생식기 누공이 발생한 47명의 여성 크론병 환자들에서 내과 치료 또는 외과 치료를 시행했을 때 관해율은 약제 종류에 따라 항생제 0%, 면역조절제 13%, 항TNF 제제 17%로 보고되며, 수술적 치료는 첫 수술 후 22%, 두 번째 수술 후 39%의 관해율을 보였다.[162] 한편, ACCENT II 연구 대상자 중 직장-질루(rectovaginal fistula)가 있었던 25명에서 infliximab은 중등도 효능(14주째에 45% 누공 폐쇄)을 보였으며 infliximab 유지치료군은 위약군에 비해 누공 폐쇄의 기간이 더 길었다.[163] 보존적 치료에 실패한, 증상이 심한 장-여성생식기 누공은 일반적으로 대변 전환술(fecal diversion) 등의 수술이 고려된다. 또한, 직장-질루 환자 중 농양 등의 합병증이 동반된 경우 직장절제술이 필요할 수도 있다. 수술의 종류나 방법에 대해서는 개별 환자의 상황에 따라 신중히 결정하여야 한다.

장-방광 누공이 동반된 37명의 크론병 환자 치료반응 보고에 따르면, 내과 치료(항생제, 면역조절제, 스테로이드, infliximab, 또는 병합요법)로 35.1%의 환자들이 누공의 장기 관해에 도달되었고 4.7년의 추적기간 동안 수술을 피할 수 있었다.[164] 한편, 장-방광으로 수술을 받은 환자들은 대부분 장기 추적시에도 만족도가 높았고 삶의 질이 향상되었다고 보고된다.[165] 따라서 장-방광 누공은 기본적으로 수술이 선호되나, 여러 차례의 수술을 받았거나 남은 소장이 짧아서 짧은창자증후군(short bowel syndrome)의 위험이 높은 환자에서는 약물 치료를 우선적으로 고려할 수 있다.

#### 4.2.2.3. 복강내 농양

**49. 복강내 농양을 동반한 크론병은 항생제, 경피 혹은 수술 배농을 시행해야 하고, 필요시 지연 장절제술을 시행할 수 있다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(67%), 판단 유보(3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**50. 가능하면 영상 유도하의 경피 배농을 시행한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(3%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**51. 경피 배농 후 재발하거나, 누공이 동반된 복강내 농양은 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(34%), 대체로 동의함(64%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 환자에서 발열, 복통, 복부 압통이 있는 경우 복강내 농양을 의심해야 하며, CT나 초음파가 진단에 도움이 된다. 크론병 환자에서 발생한 복강내 농양의 적절한 치료 방법에 관한 연구들은 대부분 후향적이라는 제한점이 있다. 일련의 환자군 연구와 전문가 의견에 근거하면, 복강내 농양은 항생제, 경피 혹은 수술 배농으로 치료하며 활동성 질환에 대한 약물 치료도 병행해야 한다.[13] 배농 방법으로는 가능하면 CT나 초음파 등의 영상 유도하의 경피 배농이 선호된다. 최근 중재 시술의 발달과 함께 경피 배농이 수술 전 연결 치료(bridging therapy) 혹은 수술의 대체 치료로도 적용되고 있으며 경피 배농을 시행받은 환자의 50-69%에서 수술을 피할 수 있었다고 보고된다.[166,167] 한편, 농양에 누공이 동반된 경우에는 배농술이 실패하거나 농양이 재발할 가능성이 높기 때문에[168-170] 수술적 치료를 고려할 수 있다.

농양 발생 후 면역조절제를 투여할 경우, 항생제를 어느 기

간 동안 사용 후 면역조절제를 투여해야 하는지와 면역조절제 투여 시작 전에 농양 소멸을 확인하기 위한 영상 검사가 필요한지는 아직 불분명하다. 하지만 제한적인 문헌에 근거한 전문가 의견은 자발성 농양의 경우 경피 배농술이 성공적으로 시행 되었다면 염증이 침범된 장관에 대한 적절한 항염증 치료를 시행하는 것이 농양의 치유와 재발 방지에 유리하기 때문에 면역조절제 또는 항TNF 치료를 가능한 바로 시작할 것을 권한다.[168] 반면에 수술 후에 발생한 복강내 농양은 대개 수술 시에 염증이 침범된 장 분절이 함께 제거되기 때문에 면역조절제 치료가 신속하게 필요하지 않을 수 있고 면역조절제 치료는 오히려 패혈증의 위험을 높이기 때문에 농양이 완전히 치료된 이후 면역조절제를 투여하는 것이 권고된다.[168]

경피 혹은 수술 배농 후 반드시 장절제술을 시행해야 하는지에 대해서는 근거 수준이 높은 문헌이 없다. 과거 연구들에서는 배농 후 장절제술을 선호하는 경향이었으나,[166,171,172] 최근에는 비수술적 치료 단독만으로 효과가 있다고 보고된다.[169,173,174] 일반적으로 장 폐쇄 증상이 있으면 배농 후 지연 장절제술이 선호되며[171,172] 폐쇄 증상이 없으면 약물 치료만을 할 수도 있지만, 이는 임상 상황에 따라 결정해야 한다.

## 5. 크론병의 수술 치료

**52. 장 천공, 조절되지 않는 출혈, 악성종양, 내과 치료에 반응하지 않는 장 폐쇄와 농양에서는 수술을 권장한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(78%), 대체로 동의함(22%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**53. 난치성 협착이나 치루, 내과 치료에 반응이 없는 경우, 괴저농피증과 같은 난치성 장관외 합병증, 난치성 항문주위 병변은 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**54. 난치성 협착으로 수술을 할 경우, 협착 부위만을 절제한다. 소장의 짧은 섬유성 협착 또는 남아 있는 소장의 길이가 짧은 경우에는 협착성형술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(36%), 대체로 동의함(64%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 환자는 질병 경과 중 다수가 수술을 필요로 한다. 최근의 메타분석 연구에 의하면 크론병 진단 후 수술의 10년 위험도는 46.6% (95% CI, 37.7-57.7%)였다.[175] 하지만 수술률은 지난 세기 동안 점차 감소하는 경향을 보였는데, 이는 생물학 제제 등 치료 약제의 발전으로 인한 것으로 생각된다.

대부분의 경우 수술로 크론병을 완치시킬 수는 없다. 하지만 크론병 치료의 궁극적 목표는 수술의 회피가 아니고 환자의 건강과 삶의 질을 향상시키는 것이다.[25,26] 따라서 수술로 이러한 목표를 더 신속하고 안전하게, 그리고 효과적으로 달성할 수 있다면 수술을 선택해야 한다.[176,177] 즉, 수술을 피하기 위해 효과 없는 내과 치료를 지속해서는 안 되며, 수술을 최후의 수단이나 내과 치료의 실패로 간주해서도 안 된다.[26] 이를 위해서 내과 의사는 수술의 효과와 위험을 충분히 이해하고, 적절한 시점에 필요한 수술을 시행하도록 결정해야 한다. 더불어 수술과 내과 치료의 장단점에 대하여 환자와 심도 깊은 상의가 필요하다.

크론병에서 수술의 적응증은 장 천공, 조절되지 않는 출혈, 내과 치료에도 불구하고 지속되거나 반복되는 협착에 의한 장 폐쇄, 악성종양 등이다. 충분한 내과 치료에 반응이 없거나 약제 부작용으로 내과 치료를 지속할 수 없는 경우에도 수술을 고려한다.[11] 수술을 시행하기 전에 여러 가지 검사를 통해 질병의 활동도, 이형성이나 악성종양 유무, 그리고 협착, 누공, 농양 등의 합병증 유무를 반드시 확인해야 한다. 면역조절제나 항TNF 제제와 달리 수술 전 전신 스테로이드 사용(20 mg 이상의 prednisolone 2주 이상 투여 시)은 수술 후 감염 합병증 위험도를 증가시키므로 가능하면 수술 전에 감량해야 한다.[178-180]

크론병에서 수술 후 재발은 절제된 장관 양쪽 절제면의 염증 유무와는 무관하기 때문에[181] 난치성 협착으로 수술한 경우에는 일반적으로 협착을 유발한 부위만을 절제한다. 최근에는 복강경 수술이 크론병 환자에서 회결장 절제(ileo-colonic resection)술의 안전하고 효과적인 방법으로 대두되고 있어[182] 단순절제에서는 개복술 보다 선호되고 있다. 소장의 짧은 부위에 걸쳐 섬유성 협착이 발생한 경우나, 남아 있는 소장의 길이가 짧은 경우에는 소장을 보존하기 위해 협착성형술(strictureplasty)을 고려한다. 협착성형술의 단기 및 장기 결과는 수술적 절제와 동등하다고 보고된다.[183] 전통적인 협착성형술(Heineke–Mikulicz strictureplasty)은 주로 10 cm 미만의 협착에서 추천되었으나, 긴 협착부위를 동반한 광범위한 질환에서는 수술 후 짧은창자증후군 가능성 때문에 side-to-side strictureplasty와 같은 비전통적인 협착성형술을 시도할 수도 있다.[183]

## 6. 크론병의 수술 후 치료

크론병은 수술로 완치될 수 없으며 다수의 크론병 환자들은 수술 후에도 재발을 경험하게 된다. 재발은 발현 양상에 따라 내시경적 재발, 영상학적 재발, 임상적 재발, 수술적 재발로 나뉠 수 있다. 이 중 내시경적 재발과 영상학적 재발은 육안적으로 관찰되는 병변을 모두 절제한 후 내시경 또는 영상검사에서 크론병의 병변을 관찰할 수 있는 경우를 말하며, 임상적 재발은 크론병의 증상이 다시 나타나는 경우를 말한다. 마지막으로 수술적 재발은 내과적 난치성 질환 또는 합병증 발생 등으로 인하여 다시 수술이 필요한 경우로 정의된다. 크론병 환자에서 첫 수술 후 누적 재수술률은 5년째에 16-43%, 10년째에 26-65%로 보고된다.[184,185]

수술 후 재발의 감시와 관련하여 수술 후 형태적으로 매우

심한 병변으로 발전하기 전까지 대부분의 환자들은 증상이 없다.[186] Rutgeerts 등은 수술 후의 재발과 관련하여 내시경 병변에 따른 장기 임상적 재발률과 재수술률을 분석하였는데, 근치적 회맹절제술 후 1년째의 신생 말단회장부의 내시경병변을 5단계로 구분하여(i0: no lesions, i1: ≤5 aphthous lesions, i2: >5 aphthous lesions with normal mucosa, i3: Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa, i4: Diffuse inflammation with large ulcers, nodules, and/or narrowing)평가하였다. 내시경적 재발을 i2 이상인 경우로 정의하였을 때, 5년째의 임상적 재발률은 i2에서 30%, i3 또는 i4인 경우 50-100%에 달하였으며 i3 또는 i4인 환자들은 재수술률의 위험도 매우 높았다. 한편, i0 또는 i1인 경우 10년째의 임상적 재발률이 10% 미만으로 양호한 경과를 보였다.[186] 이는 내시경적 재발은 임상적 재발에 선행하며, 내시경에서 병변이 심한 경우 예후가 불량할 것임을 시사한다. 이와 같이, 수술 후 환자의 재발 평가 및 임상경과의 예측에 대장내시경 검사는 매우 유용하며 치료방침의 결정에도 도움이 될 수 있다. 최근에는 수술 후 추적 내시경 병변에 따른 적절한 약물 치료를 권고하는 치료방침이 개발되고 있으며 그 유용성에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.[187,188]

한편, 대장내시경을 대신하여 수술 후 재발을 평가할 수 있는 비침습적인 검사법으로서 CT 또는 MR, 조영증강 초음파와 같은 단면 영상검사의 유용성에 대한 연구들도 보고되고 있다.[189-192] 아울러, 최근 일련의 연구들에서 분변 calprotectin 검사가 무증상의 수술 후 크론병 환자에서 내시경적 재발을 감시하는데 유용하다는 결과들이 보고되어 이 검사가 향후 내시경을 대체할 수 있는 검사법으로 주목 받고 있다.[193,194]

### 6.1. 수술 후 재발의 예방

**55. 모든 환자에서 수술 후 금연이 권장된다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(87%), 대체로 동의함(13%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**56. 수술 후 크론병의 관해유지를 위해 5-ASA 투여가 도움이 될 수 있다 (근거수준: 높음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(9%), 대체로 동의함(80%), 판단 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(7%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**57. 수술 후 재발의 위험이 높은 환자에서 thiopurine을 고려한다(근거수준: 높음, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(22%), 대체로 동의함(69%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**58. 수술 후 크론병의 재발 예방을 위해 항TNF 치료를 고려한다(근거수준: 중간, 권고등급: 약함).**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(11%), 대체로 동의함(71%), 판단 유보(16%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 수술 후 재발의 대표적인 위험인자는 흡연, 이전의 장절제 수술, 누공형 질환 이며 이외에도 재발 예방을 위한 치료의 부재, 항문침범, 광범위 소장절제 등도 재발과 관련이 있다고 보고된다.[195] 하지만, 발병연령, 성별, 유병기간, 절제단면 침범 여부, 수술의 종류가 재발과 관련이 있는지에 대해서는 아직 논란이 있다.[195]

834명의 수술 후 크론병 환자들이 포함된 메타분석 연구에 의하면 mesalamine 제제는 위약 또는 무치료군에 비해 수술 후의 임상적 재발을 의미 있게 낮추었으며(RR 0.80, 95% CI 0.70-0.92), masalamine 제제가 효능을 나타내기 위해서는 적어도 10주 이상의 기간 동안 투여하는 것이 필요하였다.[196] 최근에 크론병의 수술 후 재발 예방을 위한 여러 약물치료의 효과에 관한 네트워크 메타분석이 보고되었는데 이 연구에서 mesalamine 제제는 위약군에 비해 임상적 재발을 의미 있게 감소시켰지만(RR 0.60, 95% CI 0.37-0.88), 내시경적 재발의 위험을 감소시키지는 못하였다(RR 0.67, 95% CI 0.39-1.08).[197] 또한 항생제도 위약군에 비해 임상적 재발(RR 0.26, 95% CI, 0.08-0.61)과 내시경적 재발(RR 0.41, 95% CI 0.15-0.92)을 감소시키는 효과를 보였다.[197] 하지만, 항생제는 장기간 사용시 치료 효과가 감소하고 부작용 발생의 문제로 임상에서 그 사용이 제한된다. 같은 메타분석 연구에서 면역조절제의 효과도 분석되었는데 thiopurine은 수술 후 크론병의 임상적 재발(RR 0.36, 95% CI 0.17-0.63)과 내시경적 재발(RR 0.33, 95% CI 0.13-0.68)을 위약군에 비해 의미 있게 감소시켰다.[197] 하지만, thiopurine은 완전히 안전한 약제가 아니고 비록 절대 위험도는 낮지만, 장기간 사용시 임파선암의 위험도를 증가시킬 수 있으므로 우선적으로 재발의 위험도가 높은 환자를 선별하여 투여를 고려할 수 있다.[198] 수술후 크론병에서 항TNF의 재발 예방의 효과를 분석하기 위해 7개의 무작위대조군 연구 또는 비무작위 비교연구들에서 수행한 메타분석에 의하면 (Supplementary Fig. 2 and 3), 항TNF 치료는 위약, mesalamine, 또는 면역조절제 치료군에 비해 수술 후 크론병의 내시경적 재발(RR 0.21, 95% CI 0.14-0.32)과 임상적 재발(RR 0.33, 95% CI 0.20-0.55)을 의미 있게 감소시켰다.

## 결 론

크론병은 다양한 임상양상을 보이고, 장기간에 걸쳐 여러 가지 합병증을 동반하는 대표적 난치성 질환이다. 크론병의 여러 임상 상황들에서 일선 의사들은 적절한 치료법 선택에 많은 어려움을 겪고 있으며 의사 개인의 경험과 주관적 판단에 따라 의사결정이 이루어 지는 경우가 많다. 이 가이드라인은 일선에서 크론병을 치료하는 의사들에게 근거기반의 진료지침을 제시하기 위해 기획되었으며 현재까지의 임상자료들을 바탕으로 국내실정을 고려하여 개발되었다. 아무쪼록, 이

가이드라인이 크론병의 여러 진료 상황들에서 임상의들이 최선의 치료법을 선택하는 데에 도움이 되길 바라며 가이드라인의 보급을 통해 크론병의 과잉치료나 부적절한 치료, 그리고 치료의 지연과 같은 문제들이 개선되기를 기대한다.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Research Program funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention. (2016-E63001-00)

## 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. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. Intest Res 2016;14:111-119.
4. Ye BD, Yang SK, Shin SJ, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. Korean J Gastroenterol 2012;59:141-179.
5. Ye BD, Yang SK, Shin SJ, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. Intest Res 2012;10:22-66.
6. 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; quiz 213.
7. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2011;43:1-20.
8. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2011;60:571-607.
9. National Clinical Guideline Centre. National institute for health and clinical excellence: guidance. In: Crohn's disease: management in adults, children and young people. London: Royal College of Physicians (UK), 2012:1-398. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068978/. Accessed July 23, 2015.
10. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology 2013;145:1459-1463.
11. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. J Gastroenterol 2013;48:31-72.
12. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut 2014;63:1381-1392.
13. Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, et al. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: Management. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:56-68.
14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-406.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
16. Lee KM, Kim YS, Seo GS, Kim TO, Yang SK; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Use of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: A Consensus Statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Intest Res 2015;13:193-207.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336:1049-1051.
18. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009;136:441-450.e1; quiz 716.
19. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1460-1466.
20. Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A, et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab–a pilot study. Dig Dis Sci 2012;57:1341-1348.
21. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. Inflamm Bowel Dis 2012;18:1617-1623.
22. Armuzzi A, Felice C, Papa A, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. J Crohns Colitis 2013;7:e623-e629.
23. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2013;108:1731-1742.
24. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. Gastroenterology 2016;150:1568-1578.
25. Sachar DB. Ten common errors in the management of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003;9:205-209.
26. 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; quiz 464, 484.
27. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol 2015;110:1324-1338.
28. Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four

decades? Aliment Pharmacol Ther 2004;20:483-496.
29. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Long-term prognosis of crohn's disease and its temporal change between 1981 and 2012: a hospital-based cohort study from Korea. Inflamm Bowel Dis 2014; 20:488-494.
30. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. Gut 2012;61:622-629.
31. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol 2010;105:289-297.
32. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. Inflamm Bowel Dis 2011;17:471-478.
33. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology 2006;130:650-656.
34. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 2008;43:948-954.
35. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010;4:28-62.
36. 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.
37. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1:514.
38. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002;359:1541-1549.
42. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:357-363.
43. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 2006;55 Suppl 1:i1-15.
44. 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.
45. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-753.
46. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut 2001;49:777-782.
47. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:244-250.
48. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD008870.
49. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-266.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Seow CH, Benchimol EI, Steinhart AH, Griffiths AM, Otley AR. Budesonide for Crohn's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009;5:971-979.
56. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD000296.
57. 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.
58. Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:905-909.
59. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006792.
60. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979;77(4 Pt 2):847-869.
61. 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.
62. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor al-

pha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997;337:1029-1035.
63. 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; quiz 591.
64. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 2005;129:807-818.
65. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med 2007;357: 228-238.
66. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:670-678.e3.
67. 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.
68. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4):CD000545.
69. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010;362:1383-1395.
70. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis 2014;8:1632-1641.
71. Goodsell DS. The molecular perspective: methotrexate. Oncologist 1999;4:340-341.
72. Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:13481-13486.
73. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:739-755.
74. 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.
75. 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.
76. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Am J Gastroenterol 1997;92:2203-2209.
77. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev 2014; 13:24-30.
78. Siegel CA, Melmed GY. Predicting response to Anti-TNF Agents for the treatment of crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol 2009;2:245-251.
79. 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.
80. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. 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.
81. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;123:707-713.
82. Ho GT, Smith L, Aitken S, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:308-315.
83. Swaminath A, Ullman T, Rosen M, Mayer L, Lichtiger S, Abreu MT. Early clinical experience with adalimumab in treatment of inflammatory bowel disease with infliximab-treated and naive patients. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:273-278.
84. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:987-995.
85. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. Inflamm Bowel Dis 2015;21:182-197.
86. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. Gastroenterology 2009;137: 1628-1640.
87. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. Inflamm Bowel Dis 2016;22:1999-2015.
88. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology 2014;147:618-627 e3.
89. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2016;375:1946-1960.
90. 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.
91. 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.
92. Steinhart AH, Forbes A, Mills EC, Rodgers-Gray BS, Travis SP. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1389-1399.
93. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:590-599; quiz 600.
94. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. Gut 1995;37:674-678.
95. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology 2013;145:1464-1478. e1-5.

96. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD006893.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1248-1254.
101. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. Gastrointest Endosc 2006;63:433-442; quiz 464.
102. 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.
103. 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.
104. Viazis N, Koukouratos T, Anastasiou J, et al. Azathioprine discontinuation earlier than 6 months in Crohn's disease patients started on anti-TNF therapy is associated with loss of response and the need for anti-TNF dose escalation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:436-441.
105. Kierkus J, Iwanczak B, Wegner A, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:580-585.
106. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti–tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of Placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:2233-2240.e1-2.
107. 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.
108. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;(8):CD006884.
109. Nathan DM, Iser JH, Gibson PR. A single center experience of methotrexate in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: a case for subcutaneous administration. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:954-958.
110. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. Aliment Pharmacol Ther 2013;37: 195-203.
111. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13: 1093-1099.
112. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. Inflamm Bowel Dis 2011;17:141-151.
113. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711-721.
114. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis 2006;12 Suppl 1:S3-S9.
115. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. Surgery 2008;144: 622-627; discussion 627-628.
116. Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC, et al. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. Br J Surg 2010;97:563-568.
117. Eshuis EJ, Stokkers PC, Bemelman WA. Decision-making in ileocecal Crohn's disease management: surgery versus pharmacotherapy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010;4: 181-189.
118. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997;92:1467-1471.
119. Mottet C, Juillerat P, Pittet V, et al. Upper gastrointestinal Crohn's disease. Digestion 2007;76:136-140.
120. Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T, Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Inflamm Bowel Dis 2001;7:99-105.
121. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2001;96:635-643.
122. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006;55 Suppl 1:i16-35.
123. Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K, Yao T, Takenaka K, Sakurai T. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn's disease. Endoscopy 1997; 29:640-645.
124. Matsui T, Ikeda K, Tsuda S, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease: a prospective long-term study. Diagn Ther Endosc 2000;6:67-75.
125. Singh VV, Draganov P, Valentine J. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic upper and lower gastrointestinal Crohn's disease strictures. J Clin Gastroenterol 2005; 39:284-290.
126. Tonelli F, Alemanno G, Bellucci F, Focardi A, Sturiale A, Giudici F. Symptomatic duodenal Crohn's disease: is strictureplasty the

right choice? J Crohns Colitis 2013;7:791-796.
127. Vader JP, Froehlich F, Juillerat P, et al. Appropriate treatment for Crohn's disease: methodology and summary results of a multidisciplinary international expert panel approach–EPACT. Digestion 2006;73:237-248.
128. 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.
129. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006;101:1030-1038.
130. Condino G, Calabrese E, Zorzi F, et al. Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's disease: a prospective study. Dig Liver Dis 2013;45:258-262.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002;122:875-880.
135. Cheon JH, Kim YS, Ye BD, et al. Crohn's Disease Clinical Network and Cohort (CONNECT) study: the first step toward nationwide multicenter research of Crohn's disease in Korea. Intest Res 2014;12:173-175.
136. Jung YS, Park DI, Ye BD, et al. Long-term clinical outcomes of urban versus rural environment in Korean patients with Crohn's disease: results from the CONNECT study. J Crohns Colitis 2015;9:246-251.
137. Kim B, Cheon JH, Moon HJ, et al. Crohn's disease prognosis and early immunomodulator therapy: Results from the CONNECT study. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:126-132.
138. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. Gastroenterology 1980;79:599.
139. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. Gastroenterology 1982;83:383-387.
140. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. Am J Gastroenterol 1984;79:533-540.
141. 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.
142. Levien DH, Surrell J, Mazier WP. Surgical treatment of anorectal fistula in patients with Crohn's disease. Surg Gynecol Obstet 1989;169:133-136.
143. Schwartz DA, Maltz BE. Treatment of fistulizing inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:595-610.
144. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1113-1120.
145. 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.
146. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. Dig Dis Sci 1994;39:374-380.
147. 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.
148. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1003-1008.
149. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-885.
150. 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.
151. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1228-1239.
152. Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. J Crohns Colitis 2010;4:654-660.
153. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). Gut 2014;63:292-299.
154. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:741-749.
155. Regueiro M. The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002;12:621-633.
156. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1145-1151.
157. Guillem JG, Roberts PL, Murray JJ, Coller JA, Veidenheimer MC, Schoetz DJ Jr. Factors predictive of persistent or recurrent Crohn's disease in excluded rectal segments. Dis Colon Rectum 1992;35:768-772.
158. Rehg KL, Sanchez JE, Krieger BR, Marcet JE. Fecal diversion in perirectal fistulizing Crohn's disease is an underutilized and po-

tentially temporary means of successful treatment. Am Surg 2009;75:715-718.
159. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. Lancet 2016;388:1281- 1290.
160. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. Stem Cells 2013;31:2575-2581.
161. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, et al. Long-Term Outcome of Enterocutaneous Fistula in Patients With Crohn's Disease Treated With Anti-TNF Therapy: A Cohort Study from the GETAID. Am J Gastroenterol 2014;109:1443-1449.
162. de la Poza G, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Genital fistulas in female Crohn's disease patients.: clinical characteristics and response to therapy. J Crohns Colitis 2012;6:276-280.
163. 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.
164. Zhang W, Zhu W, Li Y, et al. The respective role of medical and surgical therapy for enterovesical fistula in Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 2014;48:708-711.
165. Hastings JW, Garg M, Lynn ET, Divino CM. Surgical repair of ileovesical fistulas: long-term complications, quality of life, and patient satisfaction. Am Surg 2014;80:1207-1211.
166. 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.
167. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006;101:2283-2289.
168. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, Spechler SJ. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:842-850.
169. 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.
170. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, Cote S, Gratton J, Lahaie R. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. Am J Gastroenterol 1997;92:275-278.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:400-404.
175. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Gastroenterology 2013;145:996-1006.
176. McLeod RS. Surgery for inflammatory bowel diseases. Dig Dis 2003;21:168-179.
177. 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.
178. 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.
179. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:749-754.
180. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010;4:63-101.
181. Post S, Herfarth C, Bohm E, et al. The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. Ann Surg 1996; 223:253-260.
182. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. Dis Colon Rectum 2007;50:576-585.
183. Bharadwaj S, Fleshner P, Shen B. Therapeutic armamentarium for stricturing Crohn's disease: medical versus endoscopic versus surgical approaches. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2194-2213.
184. Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Recurrence of Crohn's disease after resection. Br J Surg 1991; 78:10-19.
185. Ye BD, Yang SK, Cho YK, et al. Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea. Scand J Gastroenterol 2010;45:1178-1185.
186. 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.
187. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet 2015;385:1406-1417.
188. Yamamoto T, Watanabe T. Strategies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. Colorectal Dis 2013; 15:1471-1480.
189. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. Inflamm Bowel Dis 2010;16:198-203.
190. Minordi LM, Vecchioli A, Poloni G, Guidi L, De Vitis I, Bonomo L. Enteroclysis CT and PEG-CT in patients with previous small-bowel surgical resection for Crohn's disease: CT findings and correlation with endoscopy. Eur Radiol 2009;19:2432- 2440.
191. Paredes JM, Ripolles T, Cortes X, et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative re-

currence of Crohn's disease. J Crohns Colitis 2013;7:192-201.
192. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. J Crohns Colitis 2013;7:653-669.
193. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. Am J Gastroenterol 2015;110:865-872.
194. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. Gastroenterology 2015;148: 938-947.e1.
195. Fornaro R, Caratto E, Caratto M, et al. Post-operative recurrence in Crohn's disease. Critical analysis of potential risk factors. An update. Surgeon 2015;13:330-347.
196. Ford AC, Khan KJ,7 Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:413-420.
197. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. Gastroenterology 2015; 148:64-76.e2; quiz e14.
198. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:847-858.e4; quiz e48-50.

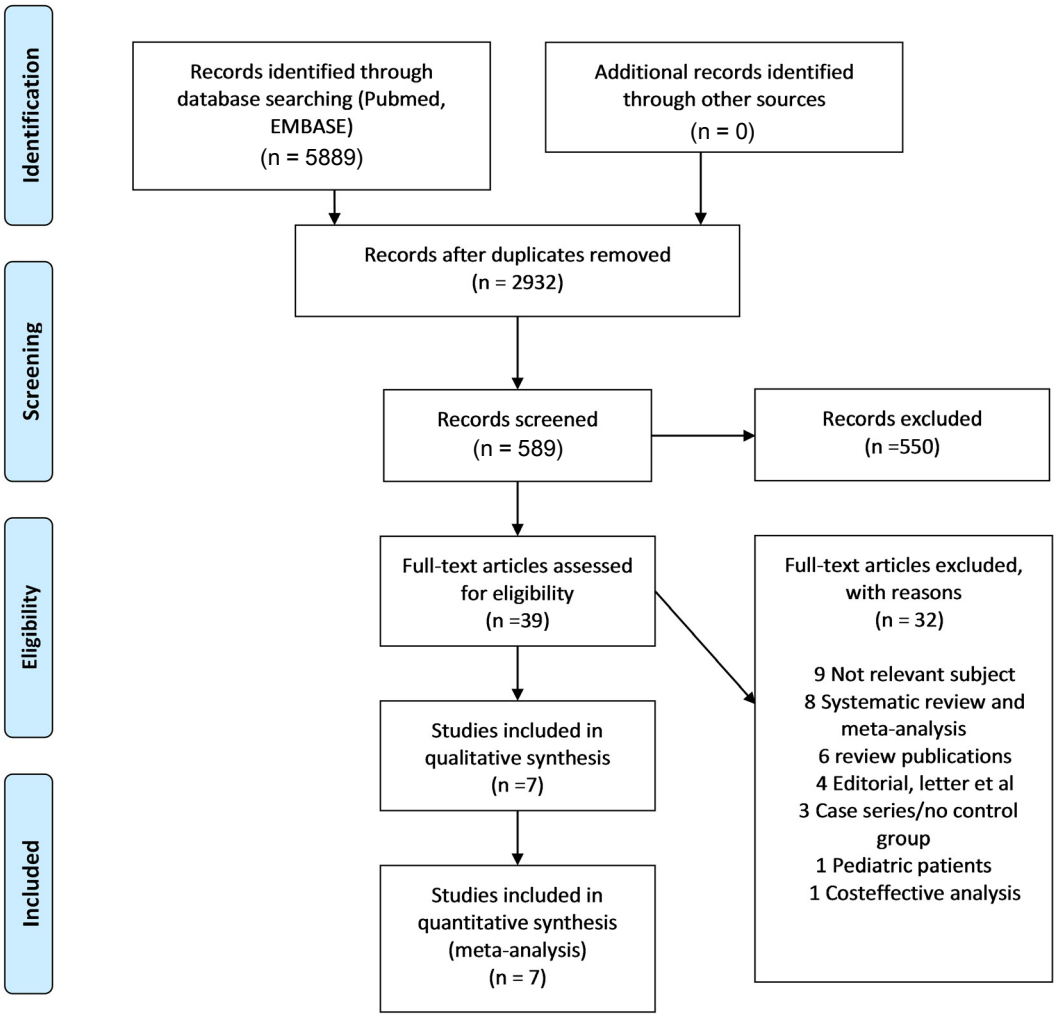
**Supplementary Table 1.** Details of the Search Strategy

| Search engine | Search details |
|---|---|
| PubMed | ("crohn disease"[MeSH Terms] OR ("crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn disease"[All Fields] OR ("crohn's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn's disease"[All Fields]) AND (("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields]) OR ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields])) AND (("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields]) OR ("postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields]) OR postsurgical[All Fields]) AND (("infliximab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[All Fields]) OR ("adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[All Fields]) OR (anti-tumor[All Fields] AND ("necrosis"[MeSH Terms] OR "necrosis"[All Fields]) AND factor[All Fields]) OR ("biological agents"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "biological agents"[All Fields] OR "biologics"[All Fields]) OR ("azathioprine"[MeSH Terms] OR "azathioprine"[All Fields]) OR ("6-mercaptopurine"[MeSH Terms] OR "6-mercaptopurine"[All Fields] OR "6 mercaptopurine"[All Fields]) OR ("immunologic factors"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "immunologic factors"[MeSH Terms] OR ("immunologic"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "immunologic factors"[All Fields] OR "immunomodulator"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields]) OR immunosuppressor[All Fields] OR ("immunosuppressive agents"[Pharmacological Action] OR "immunosuppressive agents"[MeSH Terms] OR ("immunosuppressive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "immunosuppressive agents"[All Fields] OR "immunosuppressive"[All Fields]) OR ("mesalamine"[MeSH Terms] OR "mesalamine"[All Fields] OR "5 aminosalicylate"[All Fields]) OR ("mesalamine"[MeSH Terms] OR "mesalamine"[All Fields] OR "5 asa"[All Fields]) OR ("mesalamine"[MeSH Terms] OR "mesalamine"[All Fields]) OR ("mesalamine"[MeSH Terms] OR "mesalamine"[All Fields] OR "mesalazine"[All Fields])) |
| EMBASE | (‘crohn disease’) AND ('adalimumab' OR 'immunomodulating agent' OR 'infliximab' OR 'methotrexate'/ OR 'monoclonal antibody'/ OR 'tumor necrosis factor alpha' AND ('case control study OR 'clinical article' OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis' OR 'comparative study' OR 'controlled clinical trial'om/de OR 'controlled study' OR 'cross-sectional study' OR 'double blind procedure' OR ' OR 'major clinical study' OR 'medical record review' OR 'multicenter study' OR 'observational study' OR 'open study' OR 'pilot study' OR 'prospective study' OR 'randomized controlled trial' OR 'retrospective study') |

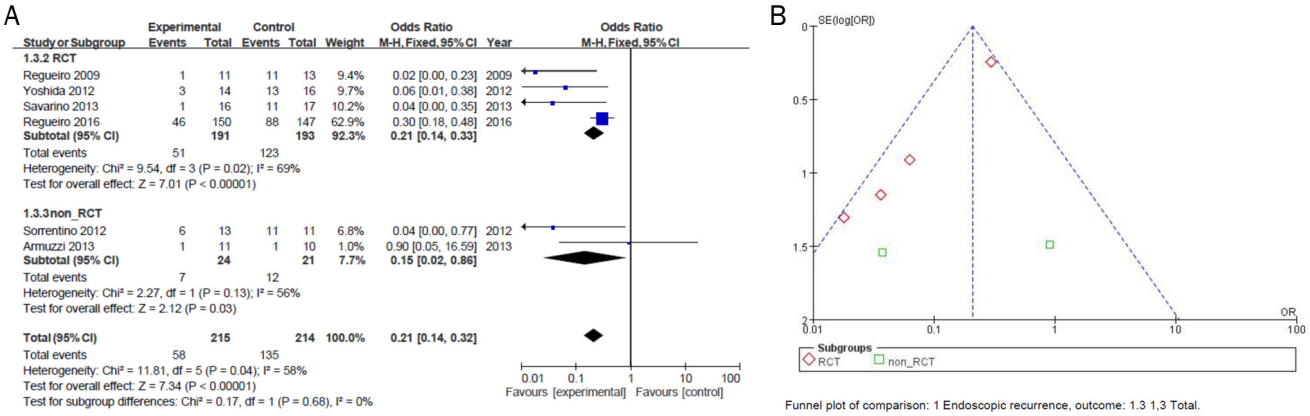
**Supplementary Table 2.** Summary of the Included Studies[18-24]

| Study | Patient age(years) | Site of resection | Study type | Intervention | Follow-up duration |
|---|---|---|---|---|---|
| Regueiro, 2009 | 43 | Ileal or ileocolonic | RCT | Infliximab (n=11)<br>Placebo (n=13) | 54 weeks |
| Yamamoto, 2009 | 30±3.9 | Ileocolonic | NRCS | Infliximab (n=8)<br>AZA(n=8)<br>Mesalamine (n=10) | 6 months |
| Sorrentino, 2012 | 36 (IQR: 33-52) | Ileal or ileocolonic | NRCS | Infliximab (n=13)<br>Mesalamine (n=11) | 54 weeks |
| Yoshida, 2012 | 36.9±11.6 | Ileal or Ileocolonic | RCT | Infiximab (n=15)<br>Control (n=16) | 3 years |
| Armuzzi, 2013 | 34 (IQR:24-37) | Ileocolonic | NRCS | Infliximab (n=11)<br>AZA (n=11) | 1 year |
| Savarino, 2013 | 45 (22-66) | Ileal or Ileocolonic | RCT | Adalimumab (n=16)<br>AZA (n=17)<br>Mesalamine (n=18) | 2 years |
| Regueiro, 2016 | 36.3±12.96 | Ileocolonic | RCT | Infliximab (n=150)<br>Placebo (n=147) | 76 weeks |

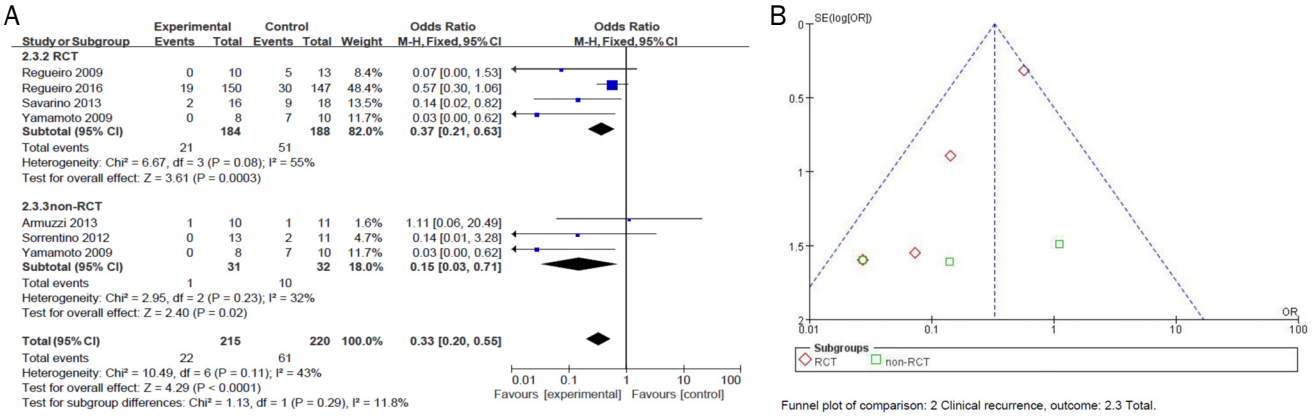
IQR, interquartile range; RCT, randomized controlled trial; NRCS, nonrandomized comparative study; AZA, azathioprine.




**Supplementary Fig. 1.** Flow diagram of the study selection process.




**Supplementary Fig. 2.** (A) Forest plots of fixed-effects comparison of anti-tumor necrosis factor alphas vs. control for postoperative endoscopic recurrence. (B). Funnel plot for publication bias among studies with endoscopic recurrence.




**Supplementary Fig. 3.** (A) Forest plots of fixed -effects comparison of anti-tumor necrosis factor alphas vs. control for postoperative clinical recurrence. (B). Funnel plot for publication bias among studies with clinical recurrence.