

REVIEW ARTICLE

소아기 발병성 염증성 장질환 치료는 성인과 어떤 차이가 있는가?

최소윤, 문원¹

고신대학교 의과대학 소아과학교실, 내과학교실¹

Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease: What Are Different from Adult in the Treatment?

Soyoon Choi and Won Moon¹

Departments of Pediatrics and Internal Medicine¹, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Pediatric-onset inflammatory bowel disease differs from adults in its epidemiological and clinical characteristics and courses. Since it is diagnosed at a young age, the duration of the disease is relatively longer than in adults. Therefore, it is necessary to select drugs in consideration of long-term risks and benefits, and efforts such as therapeutic drug monitoring to maximize the treatment effects and minimize side effects are required. In addition, special considerations for treating pediatric-onset inflammatory bowel disease include attention to the effects of the disease on growth and development, nutrition, and psychosocial problems. In children, more aggressive treatment is needed to avoid missing therapeutic window of opportunity during periods of rapid growth and development. Finally, efforts should be made to ensure that the therapeutic goals of mucosal healing are achieved, the quality of life is restored, and the transition to adult therapy is well carried out. (Korean J Gastroenterol 2021;77:220-226)

Key Words: Pediatric Crohn's disease; Pediatric ulcerative colitis; Therapeutics; Growth; Nutrition therapy

서론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 장관에 염증의 호전과 악화가 반복되는 원인 불명의 만성 질환으로, 대표적으로 크론병(Crohn's disease, CD)과 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)이 있다. IBD는 어린 연령부터 고령에 걸쳐 전 연령에서 발생할 수 있고, 주로 15-30세 사이에 호발하며, 전체 CD 환자의 약 25%는 20세 이전에 진단을 받는다.^{1,2} 최근 전 세계적으로 IBD 유병률은 급격히 증가하는 추세로, 좀 더 젊은 연령층에서의 발병이 증가함에 따라 소아기 발병 IBD도 더불어 증가하고 있다.^{3,4} 국내에서 소아청소년기 IBD 발병률은 2000년 이후 급증하였으며, 최근 국내 대구

경북지역 소아청소년을 대상으로 한 연구의 소아청소년기 IBD 발병 추이를 보면 5년 동안 약 4배 정도 증가한 것으로 나타나고 있어, 소아청소년기의 중요한 질환으로 여겨지고 있다.^{5,6}

성인성 IBD와 소아기 발병 IBD를 구분하는 정확한 연령 기준은 없으나, 연령에 따른 임상형의 차이, 혈청학적 반응의 차이 등을 고려하여 17세 미만에 발병한 경우를 소아형, 10세 미만 발병은 조발형, 6세 이전 발병은 초조발형, 2세 미만에서 발병한 경우는 영아형으로 구분한다.⁷⁻¹⁰ 6세 이전 발병하는 초조발형과 영아형은 전체 환자의 1-4% 정도를 차지하며, 치료가 어려운 난치성이며 면역에 관여하는 특정 유전자의 변이가 원인인 경우가 많다.¹¹⁻¹⁴

Received April 21, 2021. Revised May 20, 2021. Accepted May 20, 2021.

© 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 © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 문원, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Won Moon, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-5207, Fax: +82-51-990-3049, E-mail: moonone70@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3963-8680>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

성인성 IBD와 소아기 발병성 IBD가 단순히 연령 차이만 있고 유사한 것 같으면서도 역학적, 임상적 특징과 경과들이 서로 다르다. UC 환자가 많은 성인성 IBD와 달리 소아기 발병 IBD에서는 CD 환자가 UC보다 3-4배 더 많으며, 미분류형 장염(IBM-unclassified)의 비율은 소아기 발병 IBD에서 더 많다.¹⁵ 소아 UC의 유병률은 성인과 비슷하게 남녀 간에 차이가 없으나, 소아 CD는 남자에 흔하다.¹⁶⁻¹⁸ 일반적으로 소아 IBD 환자는 성인에 비해 중증인 경우가 많고 침범 부위가 넓으며, 성인 UC의 경우는 좌측 대장염이 많으나, 소아 UC의 경우 80%에서 진단 시 전 대장을 침범한다.¹⁹⁻²¹ 소아 CD는 어릴수록 대장 병변이 흔하고, 성인에 비해 상부위장관 병변이 동반된 경우가 많다.^{22,23} 질병의 경과에 있어서도 성인에 비해 소아에서 예후가 더 좋지 않으며, 성장 장애는 소아 IBD, 특히 CD 환자에서 중요한 증상이다.²⁴ 또한, 성인성 발병에 비해 어린 나이에 진단되기 때문에 상대적으로 유병 기간이 길고, 성장과 발달이 이루어지며, 사춘기를 지나는 정서적 불안정 시기이며, 스스로의 관리 능력이 부족할 수 있기 때문에 소아기 발병성 IBD의 치료는 성인의 것과는 차별화되고 좀 더 가족 중심적인 치료 접근이 필요하다. 본 종설에서는 소아 발병성 IBD 치료 시에 성인성 IBD와 다르게 고려해야 할 사항에 대해 중점적으로 알아보고자 한다.

본 론

1. 소아 발병성 IBD 치료는 성인과 다른 치료 목표를 가지는가?

궁극적인 치료 목표는 다르지 않다. 증상 소실만으로는 IBD의 자연 경과를 개선할 수 없고, 증상과 실제 장내 염증 상태가 일치하지 않는 경우가 많은 것으로 드러나면서, 점막 치유의 개념이 등장하였다. 성인과 소아 모두 증상 소실뿐만 아니라 내시경 검사에서 궤양이나 염증이 사라진 상태인 점막 치유를 달성하여 재발을 방지하고, 장기적인 합병증 발생을 막아 궁극적으로 삶의 질을 향상시키는 데에 목표를 두고 있다.²⁵ 최근에는 더 나아가 조직학적으로 염증이 없는 상태인 조직학적 관해를 목표로 하기도 한다. 소아에서는 여기에 더하여 성장과 발달, 2차 성징이 발현하는 시기이기 때문에 적절한 영양을 공급하고, 성장 부전을 극복하여 정상적인 성장과 발달을 이루게 하는 추가적인 목표가 따른다.²⁶

2. 소아 발병성 IBD 치료의 전략은 성인과 어떻게 다른가?

소아는 표현형과 진행 경과가 매우 다양하며, 진단 당시 중증인 경우가 많으며, 침범 범위가 넓고 진행이 빠르고, 키 성장 장애, 사춘기 지연 등의 성인에는 없는 증상들이 나타난다.

소아청소년기에 성장이나 사춘기 발달을 이룰 수 있는 시기는 정해져 있고, 그 기회의 시간을 놓치면 성장 회복이 어렵고, 삶의 질과도 연결되기 때문에 진단 초기부터 보다 적극적인 치료가 필요하다. 소아에서는 항염증제부터 스테로이드, 면역조절제, 생물학적 제제까지 서서히 단계를 올라가며 치료하는 단계적 치료 강화 전략(standard step-up strategy)보다 진단 초기에 생물학적 제제를 바로 사용하는 조기 집중 치료 전략(top-down strategy)이 점막 치유 비율이 높고, 장기적인 관해를 유지하고, 수술과 합병증을 줄이며, 키 성장 회복에도 우수한 효과를 보인다는 것이 입증되고 있다.²⁷ 진단 시 심한 장 손상이 있거나 중증도가 높은 경우, 심한 성장 부전이나 수술적 치료에도 호전되지 않는 항문 누공 등의 합병증이 동반된 경우, 스테로이드에 의존성이 있거나, 스테로이드 치료에 실패하는 경우에는 조기 집중 치료 전략을 고려해야 한다. 하지만, 현재 국내에서는 조기 집중 치료 전략 적용 시, 진단 초기부터 생물학적 제제 사용의 보험 적용에 제한이 있기 때문에 주로 빠른 단계적 치료 강화 전략(accelerated step-up strategy)으로 치료하는 추세에 있다.^{27,28}

3. 소아 발병성 IBD 치료 시 특별히 고려해야 하는 점은 무엇인가?

가장 우선적으로 성장, 발달, 영양학적 측면을 고려해야 한다. 소아에서 성장 부전 및 영양 결핍은 질병으로 인한 섭취량 부족, 흡수 장애, 만성 염증으로 인한 영양 요구량 증가, 염증과 관련된 염증 매개 물질의 직접적인 영향, 스테로이드 사용으로 인한 인슐린양 성장인자의 억제 등의 복합적인 원인에 의해 발생할 수 있다. 진단 당시 성장 부전이 CD 환자의 10-56%, UC 환자의 10%까지 보고되고 있다.²⁴ 국내 소아 IBD 환자를 대상으로 한 연구에서는 전체 환자 중 체중감소와 체질량지수 미달이 약 28%에서 나타났고, 약 20%의 환자에서 골밀도 저하를 보였으며, 임신과 아연과 같은 미량원소 결핍도 51%까지 동반된 것으로 보고하였다.²⁹ 기본적으로 진단 시 키, 체중 및 사춘기 단계를 정확히 측정하고, 증상이 발생하기 전의 키와 체중과 비교한다. 부모 키를 이용하여 중간 부모 키를 계산하고, 최종 성인 키에 도달할 때까지 4-6개월 간격으로 키 성장 속도를 확인하면서 성장 곡선에 준해 자라는지 추적 관찰한다. 또한, 골연령을 측정하여, 키 성장 가능성을 확인하며, 성장 지연이 있으면 매년 확인하는 것을 권고하고 있다.³⁰ 소아기 발병 IBD 환자는 성장 부전과 영양 불량의 고위험군으로, 환자의 성장과 영양 상태는 질병의 예후, 환자의 삶의 질과 직접 연결이 되므로 질병의 적극적인 치료와 함께 환자의 성장 평가뿐 아니라 하루 칼로리 섭취량을 확인하고, 칼슘 및 비타민 D, 셀레늄, 아연과 같은 미량원소 결핍에 대한 스크리닝도 이루어져야 하며, 그에 따라 적절

한 영양소의 보충과 관리가 필요하다.³¹

두 번째로, 어린 나이에 진단되기 때문에 상대적으로 유병 기간이 길고, 장기간의 약물 사용으로 인해 부작용과 합병증이 발생할 가능성이 더 많으므로, 이를 잘 모니터링해야 한다. Azathioprine 혹은 6-mercaptopurine과 같은 면역조절제 사용 전에 Nudix hydrolase 15 (NUDT15), thiopurine S-methyltransferase (TPMT) 검사를 통해 약물 대사 관련 유전자 변이를 확인하고, 6-thioguanine nucleotide 등의 약물 대사체 검사를 통하여 치료적 약물 농도를 유지하고 모니터링하는 것이 소아 환자에서 약물의 효과와 부작용을 예측하는 데에 도움이 된다.^{32,33} 항 종양 괴사 인자(anti-tumor necrosis factor- α , anti-TNF α)와 같은 생물학적 제제 사용 시에도 치료적 약물 농도와 항약물 항체(anti-drug antibody) 검사를 통하여 그에 따라 약 용량과 기간을 조절하는 환자 맞춤형 치료를 위한 노력이 필요하다.³⁴⁻³⁷

세 번째로, 질풍노도의 시기인 사춘기에 진단이 되는 경우에는 질병을 받아들이지 못하고 분노하거나 학교 생활에서도 결석이 잦아질 수 있다. 또한, 심리적으로 위축되고 우울감 등의 심리적 고통을 함께 겪으므로 치료의 순응도가 떨어지고 사회적인 부적응에 처할 수 있다. 이런 부정적인 심리 상태는 환자의 질병 악화에도 영향을 끼칠 수 있어서 가장 가까이에 있는 가족의 지지와 관리가 절대적으로 필요하며, 때로는 소아정신건강의학과에 의뢰하여 상담이나 심리 치료를 병행하는 것이 도움이 될 수 있다.^{38,39}

4. 실질적으로 성인과 다른 소아 발병 IBD의 치료 약물에는 무엇이 있는가?

성인과 같이 소아에서도 경장 영양, 5-aminosalicylic acid (5-ASA), 스테로이드, 면역조절제, 생물학적 제제 등의 여러 가지의 치료 옵션들이 있다(Table 1). 최근 새로운 기전의 생물학적 제제 등을 포함하여 여러 약제들이 많이 개발되고 성인에서는 이미 승인되어 사용하고 있는데 반해, 소아에서는 안정성에 대한 연구들이 부족하여 아직까지 치료 약물 선택에 제약이 있다.

1) 완전 경장 영양 요법(exclusive enteral nutrition, EEN)

소아에서 영양 요법의 목표는 성장기의 영양 상태를 유지 또는 개선함으로써 증상을 완화시키고 관해를 유도하여 스테로이드의 사용을 줄이고 수술을 피하는 데 있으며, 장기적으로 정상적인 성장을 이루고 양호한 영양상태를 유지하는 것이다.⁴⁰ EEN은 진단 후 6-12주 동안 다른 음식을 먹지 않고 성분 식이(elemental formula) 또는 중합 식이(polymeric formula)만을 액상으로 투여하여 관해를 유도하는 치료법이다. 성분 식이(elemental diet)는 아미노산, 당분, 필수 지방산, 무기질, 비타민 등으로 구성되어 있으며, 분자량이 큰 영양소와 섬유질이 없으므로 근위부 소장에서 쉽게 흡수되어 하부 장관의 휴식 효과를 얻을 수 있고, 장내 미생물 총 변화와 항염증 사이토카인을 증가시켜 항염증 효과를 나타내며, 항원성이 없어 면역반응을 잘 유발하지 않는다.⁴¹⁻⁴³ 중합 식이(polymeric

Table 1. Medical Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease

Medications	Optimal doses	Indications
5-aminosalicylic acid	50-100 mg/kg/day (oral) 1-2 g/day (rectal enema)	Induction: CD, UC Maintenance: CD, UC
Prednisone/Prednisolone	1-2 mg/kg/day (maximum 40 mg) (oral)	Induction: moderate to severe CD, UC
Azathioprine	1-2.5 mg/kg/day (oral)	Induction: CD, UC (slow effect) Maintenance: CD, UC
6-Mercaptopurine	0.75-1.5 mg/kg/day (oral)	Induction: CD, UC (slow effect) Maintenance: CD, UC
Methotrexate	- Induction: 15 mg/m ² (maximum 25 mg) weekly for 12-16 weeks (SC or IM) - Maintenance: 10 mg/m ² (maximum 20 mg) weekly (oral)	Induction: CD, UC Maintenance: CD, UC
Infliximab	5 mg/kg IV at 0, 2, and 6 weeks, then q8 weeks thereafter	Induction: CD, UC Maintenance: CD, UC
Adalimumab	All SC injection <40 kg in body weight - Induction: 80 mg on day 1 (administer as two 40 mg in 1 day), then 2 weeks later give 40 mg - Maintenance (beginning week 4): 20 mg q 2 weeks >40 kg in body weight - Induction: 160 mg on day 1 (administer as four 40 mg in 1 day or as two 40 mg per day for 2 consecutive days), then 2 weeks later 80 mg (as two 40 mg in 1 day) - Maintenance (beginning week 4): 40 mg q 2 weeks	Induction: CD Maintenance: CD (UC: not approved for children)

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

diet)도 CD에서 성분 식이와 유사한 관해 유도 및 유지 효과를 보일 수 있다. EEN은 소아 CD에서 73-85% 정도에서 관해를 유도하며, 소아청소년 활성기 CD에서 첫 치료로 권고된다.⁴⁴ 스테로이드 치료와 완전 경장 영양 치료를 비교한 연구에 의하면 관해 유도 시 임상적 관해율은 비슷하였으나, 완전 경장 영양 치료군에서 점막 치유율이 더 높았고, 관해 유지 기간도 더 길었으며, 키 증가율도 더 높았다.^{45,46}

하지만, EEN이 경장 영양 식이 외에는 다른 음식을 섭취해서는 안되기 때문에, 소아청소년 환자들에게 적용할 때에 실패하는 경우도 많다. EEN이 어려울 경우, 부분 경장 영양 요법도 심한 영양 불량 상태의 CD환자에서 약물 치료와 병행하였을 때 영양 상태의 개선에 도움을 줄 수 있다.⁴⁷ 최근 연구에서 하루 권장량의 50%에서는 경장 영양을 하고, 나머지 50%에서는 특정 허용 식품만으로 구성을 한 제외 식이(exclusion diet)로 부분 경장 영양 요법을 진행하였을 때, EEN을 한 경우보다 치료를 완료하는 환자가 더 많았고, 효과면에서도 차이가 없는 것으로 나타나 일부 제한된 식이와 경장 영양을 병행하는 것이 환자 순응도도 높이고 치료 효과도 얻을 수 있을 것으로 보인다.⁴⁸ EEN의 단점은 약제에 비해 유도 시간이 오래 걸리고, 중증의 대장 병변을 가진 환자에서 효과가 적고, 유지 요법으로의 효과는 확실치 않다는 것이다. 하지만, 소아기 발병 CD 환자에서는 EEN의 단점보다 장점이 매우 크다. 우리나라에서는 모자보건사업의 일부로 19세 미만 CD 환자에서 관해 유도 치료 시 8주 동안 모노웰®과 Elimental 028®을 하루 필요량의 100%를 지원하고 있고, 8주 이후에는 하루 1포를 지원하고 있다. 질병의 활동기에는 다시 담당 의사의 확인이 있으면 8주간 100% 지원이 가능하므로 초기 치료와 질병 활동기에는 EEN을 적극적으로 시행해야 한다.

2) 5-Aminosalicylates (5-ASA)

5-ASA는 성인과 유사하게, 소아에서도 경증에서 중증증 UC에 대한 1차 관해 유도 치료로 권장된다.^{49,50} 소아 UC는 전대장에 광범위한 병변을 가지면서 상대적으로 중증이 많기 때문에 관해 유도 시 고용량 5-ASA를 사용하며, 관장 치료를 병행하는 경우가 많다. 5-ASA는 유지요법에도 효과적이다. 하지만 급성 중증 UC 환자에서 관해 유도 효과를 기대하기는 어렵다.

소아 CD 환자에서도 흔히 사용되고 있으나 관해 유도에 얼마나 도움이 될지는 명확하지 않다. 소아 CD 환자는 상대적으로 대장 병변이 성인에 비해 흔하기 때문에 증거가 미약하기는 하나 5-ASA 제제 투여가 도움이 된다는 보고도 있다. 또 근거는 미약하지만 장기간의 5-ASA 제제 사용이 대장암 발생 억제에 영향을 줄 수도 있어 소아 CD에서는 성인보다 이 제제를 많이 사용하는 경향이 있다. 그러나 회장 등 소장

병변이 국한된 CD에는 효과가 별로 없을 것으로 생각되며 잘 사용하지 않는다.

3) 전신적 코르티코스테로이드(glucocorticosteroid)

스테로이드는 중등도에서 중증의 IBD에서 관해 유도를 위해 질병 활동기에 사용하게 되며 강한 항염증 효과를 나타낸다. 소아 UC의 관해 유도 치료 시 70-90%에서 효과를 보이지만, 스테로이드 의존성이 최대 50%에서 나타날 수 있으며, 장기적인 복용 시에 성장 저하, 골밀도 감소 등과 같은 부작용을 일으킬 수 있어 유지 치료로는 적절하지 않다.^{51,52} 초기 스테로이드 치료는 프레드니손(prednisone) 또는 프레드니솔론(prednisolone) 1 mg/kg (하루 최대 40 mg)으로 시작하며, 치료 반응이 pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI)가 15점 미만으로 감소하면 10-12주에 걸쳐 서서히 용량을 감량하면서 중지한다.⁵³ 치료 반응으로 PUCAI 15-30 점인 경우는 같은 용량을 1주 더 유지하고, PUCAI가 35점이 넘는 경우 최소 1주 동안 이전 단계의 용량으로 증량하는 방식으로 사용한다. 대부분 스테로이드 관해 유도 치료를 하면서 azathioprine을 병합한 유지 치료로 넘어간다. 급성 중증 UC에서는 1-1.5 mg/kg/일(최대 60 mg/일)의 methylprednisolone의 정맥 투여가 1차 치료로서 권고된다.⁵⁴ 스테로이드에 의존성이 있거나 불응성 경우에 생물학적 제제 등의 다른 치료로 바로 전환하며 스테로이드 치료를 지속하거나 반복적으로 시도하지는 않는다.

4) 면역조절제(immunomodulator)

면역조절제는 염증을 일으키는 세포의 기능을 억제한다. 6-mercaptopurine 또는 azathioprine과 같은 thiopurine계 약물이 대표적으로 사용되고 있다. 면역조절제는 소아 CD에서 관해 유지에 효과적이며 스테로이드 절감 효과가 있고, 스테로이드에 의존성이 있거나 불응성 환자에서 효과를 기대해 볼 수 있다. 하지만 약효가 나타날 때까지 17주 이상의 시간이 필요하기 때문에 면역조절제만 사용하여 관해 유도 치료를 하는 것은 권고되지 않는다.^{44,49} Azathioprine이 효과가 없거나 약물 부작용으로 인해 사용하지 못하는 경우 methotrexate에 50-80%의 반응이 나타날 수 있어서 대안으로 고려해볼 수 있다. Methotrexate는 아직 소아 IBD에서 연구가 많지 않으나, 스테로이드를 사용하지 않는 관해 유도 치료로 사용 권고된다. 면역조절제는 탈모, 골수기능 억제, 기회 감염, 악성 종양 발생과 같은 부작용이 발생할 수 있기 때문에, 사용 전에 TPMT, NUDT15 유전자 변이 검사를 시행하고 부작용에 대해 주기적인 모니터링이 필요하다. 국내 137명의 azathioprine 치료를 한 소아 IBD 환자를 대상으로 한 연구에서는 약 5%에서 TPMT 유전자의 변이가 발견되었고, 용량에 따른

6-TGN 수치를 확인한 결과, 보편적으로 사용하는 용량(1.5-3 mg/kg/일)보다 더 낮은 용량(1.01 mg/kg/일)에서도 치료적 농도 범위 안으로 유지할 수 있는 것으로 나타나므로 기존 유럽 가이드라인에서 권고하는 용량보다는 적은 용량으로 치료하기를 추천하고 있다.⁵⁵ 또한, NUDT15 유전자 변이는 우리나라를 포함한 아시아인에서 면역조절제 사용 시 백혈구 감소증 등의 부작용을 일으키는 주요 원인 유전자로 밝혀져 있다.⁵⁶ 국내 소아 CD 환자를 대상으로 한 연구에서는 azathioprine을 사용한 환자의 11.1%에서 백혈구 감소증이 나타났으며, 이들 중 75%가 NUDT15 유전자 변이를 가지고 있는 것으로 보고하였다.²⁶ 약물 사용 전에 이들 유전자에 대해 확인을 하고, 그 결과에 따라 적절한 약물 용량을 결정하여 백혈구 감소증의 발생 위험을 낮추고, 치료 효과를 높일 수 있다. 하지만, TPMT와 NUDT15 유전자 분석이 불가능하거나, 치료 초기 확인이 어려운 경우는 azathioprine을 초기 저용량(0.5 mg/kg/일)으로 시작하여 탈모 증상과 백혈구 수치를 주기적으로 관찰하면서 점차 용량을 증량하는 것이 필요하다.

5) 생물학적 제제(biologic)

생물학적 제제는 염증 매개 물질에 직접 작용하여 염증을 조절한다. 소아 IBD에서 생물학적 제제의 도입이 치료 목표와 전략의 변화에 많은 영향을 끼쳤다. 소아에서도 많은 생물학적 제제들이 연구되고 있으나, 현재 만 18세 미만의 소아청소년 연령에 승인되어 사용이 가능한 생물학적 제제는 anti-TNF α 제제인 infliximab과 adalimumab 두 가지뿐이다. Adalimumab은 소아 CD에만 승인이 되어 있어서 소아 UC에는 infliximab만 사용할 수 있다.

Anti-TNF α 제제는 5-ASA, 면역조절제 및 스테로이드 등의 두 가지 이상의 치료에 반응이 없거나 부작용이 있어 사용할 수 없는 환자에서 관해 유도 및 유지를 목적으로 사용할 수 있다. 또한 항문 주위 병변이 있으면 적절한 수술적 치료와 함께 anti-TNF α 제제를 관해 유도 및 유지를 목적으로 사용할 수 있다. 소아 CD의 치료로서 adalimumab과 infliximab의 효과 차이는 크게 없으며, 둘 다 1차 생물학적 제제로 선택할 수 있다. Infliximab은 임상적 관해율을 높이고 재발률은 낮추는 효과가 있다.^{57,58} 마찬가지로 adalimumab도 무작위 대조 시험 연구에서 효과가 입증되었으며, 특히 infliximab 치료 경험이 없는 환자에서 임상적 관해 및 반응이 더 효과적이었다.⁴⁴ 하지만, 소아에서 anti-TNF α 등의 생물학적 제제의 치료 기간이나 장기적인 예후, 치료 중단 가능성에 대한 연구는 아직까지 부족하다.

소아 IBD의 적극적인 치료를 위해 조기 집중 치료 또는 빠른 단계적 강화 치료가 선호되고 있지만, 소아기에 생물학적 제제를 시작하게 되는 경우에는 장기간의 사용이 예상되고,

치료 실패 시에 변경 가능한 약물의 제한이 있기 때문에 조기 사용에 있어 주의가 필요하다. 생물학적 제제 치료 1년 이후 최대 50%에서 치료 반응이 소실(loss of response)로 인해 용량 증량(dose intensification)이나 주사 간격 단축(interval shortening)이 필요한 것으로 보고되고 있다.^{59,60} 치료 부작용은 최소화하고, 효과는 최대화하여 오랫동안 관해를 유지할 수 있도록 혈청 약물 농도와 항약물 항체를 측정하여 그에 따라 용량과 치료 주기를 결정하는 환자 맞춤형 치료가 필요하다. Anti-TNF α 제제의 혈중 약물 농도와 항약물 항체 검사의 시기와 모니터링 방법에 대해서는 비용 대비 효과적인 면에서 의견이 분분하다.³⁷ 주기적인 검사를 하여 미리 대응하는 능동적(proactive) 모니터링과 치료 반응 소실 시에 검사를 하여 대응하는 반응적(reactive) 모니터링을 진료 환경에 따라 적절히 잘 활용하면 환자 치료에 도움이 되고 임상적으로 유용할 것이다.

결론

소아기 발병성 IBD와 성인성 IBD는 유사하면서도 차이점이 분명히 존재한다. 소아청소년기는 성장이 이루어지며, 정신적으로도 성숙해가는 과정에 있다. 이 시기의 특성을 잘 이해하고, 환자의 신체적 질병뿐 아니라 심리적인 면도 치료할 수 있어야 한다. 소아에서 사용 가능한 치료 약물들을 잘 활용하여, 장기적으로 장 손상을 막고 정상적인 성장을 이룰 수 있는 기회의 치료 시기를 놓치지 않도록 보다 적극적인 치료가 필요하다. 성인에 비해 좀 더 장기간의 약물 사용이 예상되므로 적절한 치료적 약물 농도에 대한 모니터링을 하면서 부작용은 최소화하고 효과는 최대화하여 치료 목표인 점막 치유에 도달하여 삶의 질을 회복하고, 성인으로 잘 이행할 수 있도록 많은 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989;30:618-622.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
3. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24:2741-2763.
4. Kwak MS, Cha JM, Lee HH, et al. Emerging trends of inflammatory bowel disease in South Korea: a nationwide population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1018-1026.

5. Hong SJ, Cho SM, Choe BH, et al. Characteristics and incidence trends for pediatric inflammatory bowel disease in Daegu-Kyungpook province in Korea: a multi-center study. *J Korean Med Sci* 2018;33:e132.
6. Kim BJ, Song SM, Kim KM, et al. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2010;55:1989-1995.
7. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-1321.
8. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology?. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:714-719.
9. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2092-2098.
10. Jezernik G, Mičetić-Turk D, Potočnik U. Molecular genetic architecture of monogenic pediatric IBD differs from complex pediatric and adult IBD. *J Pers Med* 2020;10:243.
11. Moran CJ, Klein C, Muise AM, Snapper SB. Very early-onset inflammatory bowel disease: gaining insight through focused discovery. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1166-1175.
12. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146:35-40.
13. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147:803-e15.
14. Bequet E, Sarter H, Fumery M, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of very-early-onset compared with later-onset paediatric inflammatory bowel disease: a population-based study [1988-2011]. *J Crohns Colitis* 2017;11:519-526.
15. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:967-viii.
16. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-531.
17. Newby EA, Croft NM, Green M, et al. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:539-545.
18. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:611-628.
19. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114-1122.
20. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-1113.
21. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Med Clin North Am* 2010;94:35-52.
22. Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:639-644.
23. Levine A, Kugathasan S, Annese V, et al. Pediatric onset Crohn's colitis is characterized by genotype-dependent age-related susceptibility. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1509-1515.
24. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Transl Pediatr* 2019;8:16-22.
25. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50 Suppl 1:S14-S34.
26. Lee YJ, Oh SH, Kim KM. The principles of drug therapy of Crohn's disease in child and adolescent. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;13 Suppl 1:S59-S69.
27. Lee YM, Kang B, Lee Y, Kim MJ, Choe YH. Infliximab "top-down" strategy is superior to "step-up" in maintaining long-term remission in the treatment of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:737-743.
28. Choe YH. Precision medicine for pediatric inflammatory bowel disease: a perspective. *Precis Future Med* 2020;4:43-52.
29. Song SM, Kim Y, Oh SH, Kim KM. Nutritional status and growth in Korean children with Crohn's disease: a single-center study. *Gut Liver* 2014;8:500-507.
30. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-849.
31. Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:411-425.
32. Lee MN, Woo HI, Lee YM, et al. Successful azathioprine treatment with metabolite monitoring in a pediatric inflammatory bowel disease patient homozygous for TPMT*3C. *Yonsei Med J* 2013;54:1545-1549.
33. Lee YJ, Hwang EH, Park JH, Shin JH, Kang B, Kim SY. NUDT15 variant is the most common variant associated with thiopurine-induced early leukopenia and alopecia in Korean pediatric patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:475-478.
34. Choi SY, Kang B, Lee JH, Choe YH. Clinical use of measuring trough levels and antibodies against infliximab in patients with pediatric inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2017;11:55-61.
35. Choi SY, Kang B, Choe YH. Serum infliximab cutoff trough level values for maintaining hematological remission in pediatric inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2019;13:541-548.
36. Choi SY, Choi YO, Choe YH, Kang B. Potential utility of therapeutic drug monitoring of adalimumab in predicting short-term mucosal healing and histologic remission in pediatric Crohn's disease patients. *J Korean Med Sci* 2020;35:e114.
37. Assa A, Matar M, Turner D, et al. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology* 2019;157:985-996.e2.

38. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:449-458.
39. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology* 2004;126:1550-1560.
40. Miele E, Shamir R, Aloï M, et al. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the porto inflammatory bowel disease group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:687-708.
41. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberg IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut* 1988;29:1309-1315.
42. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;36:321-347.
43. Meister D, Bode J, Shand A, Ghosh S. Anti-inflammatory effects of enteral diet components on Crohn's disease-affected tissues in vitro. *Dig Liver Dis* 2002;34:430-438.
44. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179-1207.
45. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38:381-387.
46. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-753.
47. Kim S, Koh H. Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. *Korean J Pediatr* 2015;58:363-368.
48. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157:440-450.e8.
49. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis—lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1-4.
50. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:257-291.
51. Aloï M, D'Arcangelo G, Pofi F, et al. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013;7:e509-e515.
52. Malaty HM, Mehta S, Abraham B, Garnett EA, Ferry GD. The natural course of inflammatory bowel disease-indeterminate from childhood to adulthood: within a 25 year period. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:115-121.
53. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340-361.
54. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: acute severe colitis—an evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:292-310.
55. Lee MN, Kang B, Choi SY, et al. Relationship between azathioprine dosage, 6-thioguanine nucleotide levels, and therapeutic response in pediatric patients with IBD treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1054-1062.
56. Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014;46:1017-1020.
57. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-1166.
58. Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011;27:651-662.
59. Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:606-613.
60. Chaparro M, Panes J, García V, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:113-118.