

REVIEW ARTICLE

## 질병활성도 모니터링: 언제, 어떻게?

이강문

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 소화기내과

### Monitoring Disease Activity: How and When?

Kang-Moon Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, idiopathic inflammatory disease of gastrointestinal tract with waxing and waning clinical course, which may lead to irreversible bowel damage and a loss of bowel function. Cumulative intestinal damage results in complications such as stricture or fistulae, and eventually a large number of IBD patients undergo surgery. Notably, even during remission period (no clinical symptoms), subclinical inflammation often persists and the disease continues to progress. Therefore, the therapeutic target of IBD has been evolving from symptomatic control to mucosal healing to prevent structural intestinal damage. To achieve therapeutic goals in IBD, it is important to optimize therapy according to disease severity and response to treatment. Therefore, monitoring disease activity is recommended throughout the disease course of IBD. Especially strategies to monitor disease beyond symptoms through endoscopy, laboratory markers, and imaging is required. (**Korean J Gastroenterol 2018;71:69-73**)

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Monitoring; Disease activity; Crohn disease; Ulcerative colitis

## 서론

염증성 장질환은 악화와 호전을 반복하며 소화관의 염증을 일으키는 만성 진행성 질환이다. 질병이 진행하면서 소화관의 손상이 축적되면 여러 합병증 및 장관기능 소실이 발생하고, 이로 인해 많은 환자들이 입원을 하거나 수술을 받게 되며 삶의 질의 저하를 겪게 된다.<sup>1,2</sup> 그러므로 염증을 철저히 조절함으로써 질병의 진행을 막고 합병증을 예방하기 위한 치료 전략이 필요하다. 중요한 점은, 질병이 활동기일 때는 물론 증상이 없는 관해기 동안에도 장관의 염증은 지속되고 진행할 수 있다는 것이다.<sup>3</sup> 따라서 증상뿐 아니라 보다 객관적인 염증(질병 활성도)의 지표들을 치료의 목표로 삼고 주기적인 모니터링을 통해 치료 목표가 달성될 때까지 치료를 조정해 나가

는 ‘treat-to-target’ 전략이 제시되었다.<sup>4</sup> 본고에서는 여러 임상 상황에서 염증성 장질환의 질병 활성도 평가에 유용한 지표들과 적절한 모니터링 방법 및 시기 등에 대해 간단히 살펴보고자 한다.

## 본론

염증성 장질환 환자에서 최선의 치료 방법을 선택하고, 적절히 조정해 나가기 위해서는 첫 진단 당시 질병의 활성도 및 침범 범위/위치 평가, 치료 시작 후 반응 평가, 관해 기간 중 재발 감시, 재발 시 활성도 및 원인 평가 등 다양한 임상 상황에서 지속적인 모니터링이 필요하다. 특히 크론병의 경우에는 수술 후 재발에 대한 모니터링도 중요하다.

Received February 5, 2018. Revised February 8, 2018. Accepted February 9, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이강문, 16247, 수원시 팔달구 중부대로 93, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 소화기내과

Correspondence to: Kang-Moon Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea. Tel: +82-31-249-8151, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: drmaloman@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Table 1. Monitoring Tools for Inflammatory Bowel Disease

	Crohn's disease	Ulcerative colitis
Symptom indices	Crohn's Disease Activity Index Harvey Bradshaw Index	Truelove-Witt's Index Mayo clinical Index Simple Clinical Colitis Activity Index
Endoscopic indices	Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	Mayo Endoscopic Subscore Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
Laboratory tests	CBC, LFT, creatinine, albumin, iron studies ESR, CRP Fecal calprotectin	CBC, LFT, creatinine, albumin, iron studies ESR, CRP Fecal calprotectin
Imaging tests	MR enterography Small bowel ultrasonography CT enterography	

CBC, complete blood count; LFT, liver function test; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; MR, magnetic resonance; CT, computed tomography.

## 1. 진단 시 모니터링

염증성 장질환 치료 가이드라인들은 공통적으로 질병의 활성도와 침범 범위/위치에 따라 치료 방침을 정할 것을 권고하고 있다.<sup>5-8</sup> 따라서 염증성 장질환이 진단되면 임상 증상, 내시경, 영상 검사, 혈액 및 분변 검사 등을 통해 질병의 활성도와 침범 범위/위치를 정확히 평가해야 한다(Table 1). 이를 통해 향후 경과와 예측 및 적절한 치료 결정이 가능하며, 추후 모니터링의 기본 자료를 갖추게 된다. 임상 활성도(증상)를 평가하는 지표로는 크론병의 경우 Crohn's Disease Activity Index, Harvey Bradshaw Index, 궤양성 대장염의 경우 Truelove-Witt's Index, Mayo clinical Index, Simple Clinical Colitis Activity Index 등이 널리 이용된다. 증상지표들은 질병 활성도 평가에 있어 가장 기본적이고 중요한 모니터링 도구이지만, 특히 크론병의 경우에는 내시경이나 검사실 소견과의 연관성이 낮아 실제 질병의 활성도를 정확히 반영하는 데 제한점이 있다.

대장 내시경은 점막의 염증을 객관적으로 파악하고 질병의 침범 범위를 평가하는 데 유용하다. 최근 점막치유가 염증성 장질환의 주된 치료 목표로 인정되면서 대장 내시경을 이용한 모니터링의 중요성이 커지고 있다. 크론병의 내시경지표로 Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, 궤양성 대장염의 내시경지표로 Mayo Endoscopic Subscore, Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity 등이 사용되고 있다. 한편, 대장 내시경 검사 중 조직 검사를 통해 조직학적 염증 정도를 평가할 수 있는 장점도 있다. 소장 크론병이 의심될 경우 소장 내시경이나 캡슐 내시경이 진단에 도움이 될 수 있다. 상부위장관 내시경은 증상이 있는 경우에만 추천된다.<sup>9</sup>

진단 시 시행해야 하는 검사실 검사로는 일반혈액 검사, 혈청생화학 검사, C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 대변 칼프로텍틴 등이 있다.<sup>10,11</sup> 병력 및 신체 검진에서 급성 감염

장염이 의심되는 경우 감별을 위하여 대변 기생충 검사, 일반 세균 도말 및 배양을 시행한다. 초기 검사실 소견은 염증성 장질환의 진단 및 감별에 도움을 줄 수 있고, 환자의 질병 활성도를 나타내주며, 치료 후 호전 여부를 평가하는 기본 자료로써 유용하다.

궤양성 대장염의 경우에 내시경 검사가 불가능한 경우를 제외하고는 진단 시 영상의학 검사가 권장되지 않는다.<sup>12</sup> 그러나 크론병의 경우에는 소장침범 여부 및 정도를 평가하고 협착이나 누공, 복강내 농양 등 합병증을 감별하기 위해 진단 시 모든 환자에서 복부 전산화단층촬영, 자기공명영상, 초음파 등 영상의학 검사가 추천된다.<sup>9</sup> 전산화단층촬영은 방사선 노출 위험 때문에 일상적으로 추천되지는 않으나, 급성 복증을 호소하는 환자에서는 복강내 농양 등 합병증 감별에 유용하다.<sup>13</sup>

## 2. 활동기 중 치료 반응 모니터링

염증성 장질환의 치료 목표를 달성하기 위해서는 치료에 대한 반응 및 부작용 발생 여부 등을 면밀히 모니터링하여 적절하게 치료를 조정하는 것이 중요하다. 진단 시와 마찬가지로 증상지표, 내시경, 검사실 소견, 영상의학 검사 등을 이용하여 치료 반응을 모니터링한다. 증상 호전 여부를 평가하는 시기는 치료에 따라 다른데, 스테로이드 투여 후 2-4주, 면역억제제 투여 후 3-6개월, 생물학제제 치료 후 8-12주에 평가하는 것이 추천된다.<sup>14</sup>

점막치유는 크론병 및 궤양성 대장염 모두에서 양호한 장기 경과의 지표이다.<sup>15,16</sup> 점막치유 여부를 모니터링하기 위한 추적 대장 내시경 검사의 적절한 시행 시기에 대해서는 논란이 있으나 대개 치료 시작 3-6개월 후에 시행할 것이 권고되는데, 효과가 빠른 항-TNF 치료 후에는 좀 더 조기에, 효과가 비교적 서서히 나타나는 면역억제제나 항-integrin 치료 후에는 좀 더 나중에 시행할 수 있겠다.<sup>17</sup>

CRP는 염증의 존재 및 중증도의 지표로써, 특히 항-TNF 치료에 대한 반응을 평가하고 장기 예후를 예측하는 데 유용한 것으로 보고되었다. 크론병에서 CRP가 상승되어 있는 경우 infliximab에 대한 반응이 더 좋았으며,<sup>18</sup> adalimumab 치료 후 CRP가 조기에 정상화되는 경우 지속적인 장기 반응 및 점막치유를 예측할 수 있었다.<sup>19</sup> 대변 칼프로텍틴 역시 점막염증 정도를 잘 반영하는 대리표지자로서, 대변 칼프로텍틴의 정상화는 점막치유의 유용한 지표였다.<sup>20,21</sup> 그러나 점막의 염증이 있는 경우에도 CRP나 대변 칼프로텍틴이 정상 수치를 보일 수 있으며, 특히 소장염의 염증 정도를 잘 반영하지 못한다는 제한점이 있다. 한편 소장 내시경을 이용하여 소장의 염증을 평가한 일본의 연구에서는 대변 칼프로텍틴이 소장 크론병의 활성도를 잘 반영하는 것으로 보고되어,<sup>22</sup> 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

생물학제제 치료에 대한 1차 무반응이나 2차 반응소실의 원인은 다양하나, 환자의 증상이 실제 장관의 염증 때문이 아니라 과민성 장 증후군 같은 기능성 질환이나 협착 등 합병증 때문인 경우가 있다.<sup>23</sup> SONIC 연구에서 CRP 상승 및 점막병변 등 객관적 염증의 증거가 있는 경우 infliximab의 효과가 더 좋았다.<sup>24</sup> 따라서 치료를 시작하거나 또는 반응이 없어 치료를 변경하려 할 때 CRP, 대변 칼프로텍틴 등 검사실 검사와 내시경을 통해 환자의 증상이 염증 때문이라는 것을 확인하는 것이 필요하며, 자기공명소장조영술(magnetic resonance enterography)을 통해 소장협착 등 합병증 존재 여부를 파악해야 한다.

재발이나 증상 악화를 보이는 모든 염증성 장질환 환자에서 *Clostridium difficile* 검사가 추천되는데, 염증성 장질환 환자에서 *Clostridium difficile* 감염 시 특징적인 위막대장염이 없는 경우가 흔하므로 대변내 독소에 대한 중합효소연쇄반응법이 진단에 유용하다.<sup>7,25,26</sup> 중증 혹은 치료에 반응하지 않는 궤양성 대장염 환자에서는 거대세포바이러스 감염에 대한 검사가 필요하다.<sup>12</sup>

### 3. 관해기 중 모니터링

증상이 없는 관해기 동안에도 장관의 염증은 지속되고 진행할 수 있으므로, 무증상의 환자에서도 염증 조절이 지속적으로 잘 되고 있는지에 대한 지속적인 모니터링이 필요하다. 안정적으로 유지 중인 환자의 경우 3-6개월마다 외래방문을 하여 검증된 증상지표를 통해 증상 변화에 대한 평가를 하고, 약제 부작용 모니터링을 위해 3-12개월마다 일반혈액 검사, 간기능 검사, 신장기능 검사 등을 시행할 것이 권고된다.<sup>27</sup> CRP나 대변 칼프로텍틴 등 생물학표지자가 질병의 경과 및 재발을 예측하는 데 도움을 줄 수 있다.<sup>28-30</sup> 관해기의 궤양성 대장염 환자에서 대변 칼프로텍틴을 연속적으로 측정해보면

증상 재발 2-3개월 전에 먼저 칼프로텍틴 수치의 상승이 관찰되어<sup>31,32</sup> 임상에서 매우 유용할 것으로 생각되나, 아직도 최적의 cut-off값이 정립되어 있지 않아 보다 많은 연구가 필요한 실정이다.

대장 내시경은 침습적인 검사이므로 무증상의 환자에서 모니터링을 위해 일반적으로 권고되지 않는다. 그러나 장기간의 관해 후 치료의 중단이나 변경을 고려할 경우, 질병의 진행이 의심되는 경우, 증상과 염증의 객관적 지표(CRP 혹은 칼프로텍틴의 상승)가 불일치할 경우에 시행한다. 또한 증상 발생 후 8-10년이 경과한 궤양성 대장염 및 대장 크론병 환자에서는 대장암 관련 대장암(colitic cancer)에 대한 추적검사를 위해 정기적인 대장 내시경 검사가 필요하다.<sup>33</sup>

무증상 환자에서 영상의학 검사를 이용한 모니터링에 대한 자료는 거의 없으나, 대장 내시경과 마찬가지로 질병의 진행이 의심되거나 증상과 생물학표지자의 불일치, 치료의 변경을 고려할 경우에 선택적으로 사용할 수 있겠다.<sup>27</sup>

### 4. 크론병 수술 후 재발 모니터링

크론병에서 장 절제술 후 재발이 매우 흔하므로 이에 대한 추적 검사가 필요하다.<sup>34-36</sup> 대개 증상이 재발하기 전에 내시경 재발이 선행하므로 증상을 기반으로 한 모니터링은 제한적이며, 대장 내시경을 통해 점막염증의 재발 및 중증도를 평가하는 것이 표준이 되는 방법(gold standard)이다. 크론병 수술 후 재발의 중증도 평가를 위한 내시경지표로써 Rutgeerts' score가 이용된다.<sup>37</sup> 수술 후 6-12개월째 대장 내시경을 시행하여 내시경 재발 여부를 평가하며, 그 후 추적관찰 시점은 첫 번째 검사 결과에 따라 결정한다.<sup>27,38</sup> 최근 연구에서 대변 칼프로텍틴 상승과 수술 후 내시경 재발이 좋은 연관성을 보여<sup>39,40</sup> 크론병 수술 후 재발 모니터링에 유용할 것으로 생각한다.

## 결론

염증성 장질환은 만성 진행성 질환이므로 합병증 발생을 막기 위해 철저한 모니터링과 이에 따른 적절한 치료 전략이 필요하다. 최근 발표된 CALM (tight Control of disease Activity using CDAI, CRP and calprotectin Monitoring) 연구에서 임상적 관해 및 생물학표지자(CRP, 칼프로텍틴)의 호전 여부를 기반으로 치료를 조절한 환자군이 증상 호전만을 기반으로 조절한 환자군에 비해 48주째 점막치유 및 임상 관해, 임상 반응이 더 우수하여, 철저한 모니터링의 중요성을 확인시켜 주었다.<sup>41</sup> 향후 장관의 염증을 보다 정확히 반영해주는 증상지표 및 생물학표지자의 개발, CRP나 대변 칼프로텍틴의 최적의 cut-off값 정립, 침습적인 내시경 검사를 대체할 지표 개발 등이 요구된다.

## REFERENCES

- 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.
- Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-1438.
- Pariante B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-1422.
- 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.
- Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017;15:7-37.
- Park JJ, Yang SK, Ye BD, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res* 2017;15:38-67.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769-784.
- Ye BD, Jang BI, Jeon YT, et al. Diagnostic guideline of Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:161-176.
- Wei SC. Could fecal calprotectin enter mainstream use for diagnosing and monitoring inflammatory bowel disease? *Intest Res* 2016;14:293-294.
- Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takashima S, Inokuchi T, Ichinose M. Fecal immunochemical test as a biomarker for inflammatory bowel diseases: can it rival fecal calprotectin? *Intest Res* 2016;14:5-14.
- Choi CH, Jung SA, Lee BI, et al. Diagnostic guideline of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:145-160.
- Lee SS, Ha HK, Yang SK, et al. CT of prominent pericolic or perienteric vasculature in patients with Crohn's disease: correlation with clinical disease activity and findings on barium studies. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1029-1036.
- Sauter B, Beglinger C, Girardin M, et al. Monitoring disease activity and progression in Crohn's disease. A Swiss perspective on the IBD ahead 'optimised monitoring' recommendations. *Digestion* 2014;89:299-309.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
- Christensen B, Rubin DT. Understanding endoscopic disease activity in IBD: how to incorporate it into practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:5.
- Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:421-427.e1.
- Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:911-922.
- Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1017-1020.
- Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392-1398.
- Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, et al. Level of fecal calprotectin correlates with severity of small bowel Crohn's disease, measured by balloon-assisted enteroscopy and computed tomography enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:56-62.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:24-30.
- 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.
- D'Aoust J, Battat R, Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol* 2017;23:4986-5003.
- Bitton A, Buie D, Enns R, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012;107:179-194; author reply 195.
- 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.
- Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:568-576.
- Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, et al. High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1647-1654.
- Molander P, af Björkstén CG, Mustonen H, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFα blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2011-2017.
- Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:549-558.
- De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2111-2117.
- Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:

- 639-651.e28.
34. Terdiman JP. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:616-620.
35. Lee YW, Lee KM, Chung WC, Paik CN, Sung HJ, Oh YS. Clinical and endoscopic recurrence after surgical resection in patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2014;12:117-123.
36. Kim YS. What is the important issue to prevent the postoperative Crohn's disease? *Intest Res* 2014;12:85-86.
37. 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.
38. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-1417.
39. 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.
40. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Serial monitoring of faecal calprotectin for the assessment of endoscopic recurrence in asymptomatic patients after ileocolonic resection for Crohn's disease: a long-term prospective study. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:664-670.
41. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;390:2779-2789.