

REVIEW ARTICLE

## 염증성 장질환 환자의 간담도계 발현

서광일, 강상범<sup>1</sup>

고신대학교 의과대학 내과학교실, 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 소화기내과<sup>1</sup>

### Hepatobiliary Manifestation of Inflammatory Bowel Disease

Kwang Il Seo and Sang-Bum Kang<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea<sup>1</sup>, Daejeon, Korea

The hepatobiliary system is one of the most common sites of extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel disease (IBD). The progression of IBD can lead to a primary hepatobiliary manifestation and can occur secondary to multiple drugs or accompanying viral infections. Primary sclerosing cholangitis is the representative hepatobiliary manifestation of IBD, particularly in ulcerative colitis. Although most agents used in the treatment of IBD are potentially hepatotoxic, the risk of serious hepatitis or liver failure is low. The prevalence of HBV and HCV in IBD is similar to the general population, but the clinical concern is HBV reactivation associated with immunosuppressive therapy. Patients undergoing cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy with a moderate to high risk of HBV reactivation require prophylactic antiviral therapy. On the other hand, HCV has little risk of reactivation. Patients with IBD are more likely to have nonalcoholic fatty liver disease than the general population and tend to occur at younger ages. IBD and cholelithiasis are closely related, especially in Crohn's disease. (Korean J Gastroenterol 2019;73:248-259)

**Key Words:** Inflammatory bowel diseases; Primary sclerosing cholangitis; Drug induced liver injury; Hepatitis viruses; Cholelithiasis

## 서론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease) 환자는 위장관을 제외한 다른 여러 장기 침범을 경험할 수 있다. 특히 염증성 장질환 환자에서 간과 담도계의 이상은 가장 흔한 위장관 외 발현 중 하나로 알려져 있다. 염증성 장질환이 진행하여 간담도를 침범한 결과로 나타나는 원발성과 염증성 장질환을 치료하는데 사용되는 여러 약물 또는 동반된 바이러스 감염 등으로 인하여 나타나는 이차성으로 나눌 수 있다. 본고는 염증성 장질환 환자들을 치료하면서 경험할 수 있는 다양한 간담도 질환을 요약하고 특히 치료와 연관될 수 있는 간담도 질환

의 종류와 대처 방안에 대하여 살펴보고자 한다(Table 1).

## 본론

### 1. 원발성 경화성 담도염(primary sclerosing cholangitis)

원발성 경화성 담도염(primary sclerosing cholangitis, PSC)은 가장 대표적인 염증성 장질환의 간담도계 발현으로 알려져 있으며, 특히 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)에 특이적이다.<sup>1</sup> 원발성 경화성 담도염은 만성적인 염증이 간내 또는 간외 담관의 손상을 유발하는 것으로 시작되는데, 지속되는 염증 반응은 결국 담도의 섬유화를 초래하여 협착과 확

Received April 3, 2019. Revised May 5, 2019. Accepted May 12, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 강상범, 34943, 대전시 중구 대흥로 64, 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 소화기내과

Correspondence to: Sang-Bum Kang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 64 Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon 34943, Korea. Tel: +82-42-220-9501, Fax: +82-42-252-6807, E-mail: dxandtx@catholic.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1946-7896>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

**Table 1.** Hepatobiliary Manifestation in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Manifestation	Prevalence	Clinical concern
Primary sclerosing cholangitis	CD: 0.23% (Korean) <sup>9</sup> UC: 0.32% (Korean) <sup>9</sup>	Cancer surveillance: hepatobiliary/colorectal
Autoimmune hepatitis	UC: ~16% <sup>42</sup>	Frequent recurrence <sup>43</sup>
Nonalcoholic fatty liver disease	6.2-40% <sup>80</sup>	
Cholelithiasis	CD: 1.84% (Korean) <sup>9</sup> UC: 1.31% (Korean) <sup>9</sup>	Not consider prophylactic cholecystectomy
Portal vein thrombosis	Hazard ratio: 3.4, <sup>92</sup> (8.4 at flare) <sup>92</sup>	Anticoagulation
Hepatic abscess	CD: 0.08% <sup>101</sup> UC: 0.05% <sup>101</sup>	
Hepatic amyloidosis	0.9% (CD) <sup>104</sup> 0.07% (UC) <sup>104</sup>	Control gut inflammation
Budd-Chiari syndrome	Case reports <sup>106</sup>	
Viral hepatitis	Similar to general population	Reactivation during immunosuppression

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis.

장이 공존하는 염주알 모양의 변형을 초래하게 된다.<sup>2</sup>

### 1) 역학(epidemiology)

임상에서 전형적인 원발성 경화성 담도염은 중년의 남성에서 주로 발견된다.<sup>1</sup> 원발성 경화성 담도염의 연간 발생률은 10만 명당 약 0.77명으로 추정되나, 유병률은 북미 지역 연구에서 10만 명당 8-14명으로 보고하고 있다.<sup>3</sup> 원발성 경화성 담도염을 진단받은 환자가 염증성 장질환을 가지고 있을 확률은 아시아 및 남부 유럽에서 30-50%, 북유럽에서는 60-80%에 이르는 것으로 알려져 있다.<sup>4,5</sup> 그래서 원발성 경화성 담도염이 진단되면 대장 내시경을 시행하도록 권고하며, 대장의 점막에 염증성 변화가 관찰되지 않더라도 무작위로 선별적인 조직 검사를 시행하기를 추천한다.<sup>6</sup>

반대로 염증성 장질환 환자에서 원발성 경화성 담도염 유병률을 조사하기 위하여 자기공명 담체관조영술(MRCP)을 이용한 연구에서는 원발성 경화성 담도염과 유사한 담도 병변이 발견될 확률이 7.8%에 이른다고 보고하였다. 이 연구에서 우리가 주목할 내용은 원발성 경화성 담도염 소견을 나타낸 환자들 중 2/3는 간담도 관련 혈액 검사 수치가 정상이었다는 점이다.<sup>7</sup> 2011년 국내 1,849명의 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 분석한 연구에서 원발성 경화성 담도염 유병률을 1.1%로 보고하였다.<sup>8</sup> 최근 국내 연구 결과에 따르면 염증성 장질환 환자가 원발성 경화성 담도염을 진단받을 확률은 크론병의 경우 1,000명당 2.37명(1.56-3.18), 궤양성 대장염은 1,000명당 3.27명(2.62-3.92)이라고 보고하였다.<sup>9</sup>

### 2) 발병 기전(pathogenesis)

원론적으로 원발성 경화성 담관염은 자가면역 질환으로 분류된다. 이러한 만성적인 염증 상태를 유발하는 원인에 대해

여 다양한 가설이 제기되는데, 대표적인 예로 만성적인 간문맥 박테리아 혈증, 장내 미생물에 의한 담즙산의 비정상 대사 및 독소 생산, 증명되지 않는 만성 바이러스 감염, 담도의 허혈 및 면역 조절 그리고 담즙 운반의 유전적 이상 등이다.

#### (1) 유전적(genetics)

가족력이 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 부모나 형제 중 원발성 경화성 담도염을 진단받은 사람은 그렇지 않은 사람보다 원발성 경화성 담도염의 발생 위험이 약 80배 이상 높은 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 또한 원발성 경화성 담도염 발병과 관련된 대표적인 유전자도 알려져 있는데 HLA-B8, HLADRB1\*0301 (DR3), HLADRB3\*0101 (DRw52a), HLA-DRB1\*0401 (DR4) 등이 이에 해당한다.<sup>11</sup> 또한 궤양성 대장염(UC)의 경우 3가지 감수성 유전자 자리가 원발성 경화성 담도염과 연관되어 있을 것으로 알려져 있는데, REL, IL2, CARD9 등이 대표적이다.<sup>12</sup>

#### (2) 자가항체(autoantibody)

자가항체를 조사한 결과에 따르면 원발성 경화성 담도염 환자의 24-53%의 환자에서 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA)가 양성이며, 평활근항체(smooth muscle antibodies, SMA)는 13-20% 그리고 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic perinuclear antibodies, pANCA)는 65-88%의 환자에서 발견되는 것으로 보고한 바 있다.<sup>13</sup>

#### (3) 림프구 귀환(aberrant lymphocyte homing)

장간막의 림프절에 있는 T세포가 발현하는 CCR9과 α4β7은 장관 내피세포에서 발현되는 CCL25와 MAdCAM1과 결합하여 염증 반응을 유발한다. CCL25와 MAdCAM1은 대체

로 장관 내피세포에서만 발현하나, 원발성 경화성 담도염 환자는 간의 내피세포에서도 CCL25와 MAdCAM1이 발현된다고 알려져 있으며, 이로 인하여 CCR9과  $\alpha 4\beta 7$ 를 발현하는 T 세포가 간으로 이동하여 염증 반응을 일으킬 수 있다고 생각된다.<sup>14</sup>

#### (4) 장내 미생물(gut microbiome)

장내 미생물과 원발성 경화성 담도염의 연관성에 대한 여러 연구들의 잠정적인 결론은 장내 미생물이 독립적으로 원발성 경화성 담도염과 상호 작용할 수 있다는 것이다.<sup>15</sup> 특히 장내 구균(*Enterococcus*), 젖산균(*Lactobacillus*) 및 푸조박테리움(*Fusobacterium*), 이 3가지 균종은 원발성 경화성 담도염 환자의 장내에 과증식되어 있는 것으로 알려져 있어 병태생리에 중요한 역할을 할 것으로 주목된다. 그러나 이러한 변화가 간질환의 원인인지, 반대로 간질환의 결과인지는 분명하지 않다. 향후 장내 미생물의 변화와 질병 발병과의 상관관계를 밝혀내기 위한 많은 연구가 진행될 것으로 생각된다.

#### 3) 진단(diagnosis)

원발성 경화성 담도염으로 진단된 대부분의 염증성 장질환 환자는 초기에는 무증상이며, 간기능 검사 소견은 대체로 담즙 정체성으로 나타난다.<sup>16</sup> 원발성 경화성 담도염을 진단하기 위해서는 생화학적, 영상의학적, 조직학적 및 염증성 장질환과의 연관성 등을 고려해야 한다. 유럽간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL) 권고에 따르면, 전형적인 원발성 경화성 담도염의 진단은 다음과 같은 요건을 만족할 수 있어야 하는데, 생화학적 소견으로는 원인을 알 수 없는 만성적인 담즙 정체성 간기능 검사 결과가 있으며, 영상의학적으로는 전형적인 자기공명 담췌관조영술(MRCP) 소견이 확인되고 동시에 다른 원인에 의한 이차적인 경화성 담관염을 배제할 수 있어야 한다.<sup>17</sup> 원발성 경화성 담도염 진단을 위하여 선호되는 영상의학적 검사는 자기공명 담췌관조영술인데,<sup>18</sup> 진단율은 높으면서(민감도 88-90%, 특이도 91-97%) 내시경 역행성 담췌관조영술(ERCP)보다 안전하기 때문이다. 영상의학적으로 간내 및 간의 담관에 광범위한 다발성의 협착과 확장이 있을 때 원발성 경화성 담도염을 의심한다.<sup>19</sup>

영상의학적인 진단 기술의 발전으로 원발성 경화성 담도염 진단을 위하여 간 생검이 반드시 필요하지는 않다. 그러나 일부 작은 담관의 원발성 경화성 담도염(small duct PSC)과 같은 비전형 형태에서는 진단과 예후 판단에 간 생검 결과가 중요한 기준이 될 수 있다.<sup>20</sup> 원발성 경화성 담도염의 가장 특이적인 조직학적 소견은 작은 담관의 섬유화와 이로 인한 담관 폐색이 마치 양파 껍질처럼 동심원으로 분포되어 있는 것이다. 그러나 이러한 소견은 조직 검사를 시행한 환자의 1/3

에서만 발견된다고 하는데, 그 이유는 상기와 같은 염증성 변화가 간내에 균일하게 분포하지 않기 때문이다. 즉, 5-10%에서는 간 조직 검사가 정상일 수 있으므로<sup>21</sup> 간 생검에서 이상 소견이 없더라도 원발성 경화성 담도염을 배제할 수는 없다.

#### 4) 예후(prognosis)

원발성 경화성 담관염은 간경화, 문맥 고혈압 및 간부전으로 진행할 수 있다. 중앙 생존 기간은 진단 이후 18년으로 알려져 있으나, 진단 시점과 증상 유무에 따라 달라지기 때문에 단정지을 수 없다.<sup>22</sup> 다만, 염증성 장질환이 동반된 원발성 경화성 담도염 환자는 그렇지 않은 환자에 비하여 담도암, 간세포암 및 대장암의 발생이 유의하게 높았으며 결과적으로 사망 또는 간 이식을 받은 경우가 많았다.<sup>23</sup> 이와 반대로 이스라엘 환자를 대상으로 발표한 결과에 따르면 원발성 경화성 담관염의 예후는 염증성 장질환의 동반과 무관하다고 하였다.<sup>24</sup> 그러나 이후 발표된 대규모 연구에 따르면 궤양성 대장염을 동반하는 환자는 간담도암의 발생, 사망 및 간 이식의 위험이 유의하게 높은 것으로 밝혀졌다.<sup>25</sup>

원발성 경화성 담관염 환자가 담도암을 진단받으면 중앙 생존 기간이 약 9개월이다.<sup>26</sup> 임상에서 중요한 점은 환자의 30-50%에서 원발성 경화성 담관염을 진단받고 그 다음 해에 담도암이 발견될 수 있다는 것이다. 즉, 담도암은 진행된 원발성 경화성 담관염뿐만 아니라 진단 초기의 환자에서도 발견될 수 있다.<sup>27</sup> 원발성 경화성 담관염이 있는 경우 담도암의 발견은 매우 어려운데 이는 담도의 변형이 이미 진행되어 암성 변화를 영상학적으로 감별하기가 어렵기 때문이다. 그래서 아직까지 효과적인 선별 검사 방법은 정립되어 있지 않다.<sup>17</sup>

다양한 예후 예측 모델이 개발되어 있으며 연령, 혈청 빌리루빈, 알부민, 아스파테이트 아미노전이 효소 및 정맥류 출혈의 병력에 근거한 메이오 모델이 가장 널리 알려져 있다.<sup>28</sup> 최근에는 간섬유화 검사를 통하여 예후를 예측하는 모델도 제안되고 있다.<sup>29</sup>

#### 5) 추적 관찰(surveillance)

원발성 경화성 담관염은 다양한 간담도 악성 종양 발생의 위험인자이다. 그러므로 간의 악성 종양, 특히 담도암을 선별하는 것이 추적 관찰에서 중요하다. 대개 6-12개월 간격으로 혈청 CA 19-9와 자기공명 담췌관조영술(MRCP) 또는 상복부 초음파 검사를 권고한다. 담낭 용종은 크기가 작은 경우에도 이형성이 동반되는 경우가 있어 8.0 mm 이상인 경우 담낭암 예방을 위하여 담낭 절제술을 시행하도록 제시하고 있다.<sup>6,27</sup>

#### 6) 치료(management)

염증성 장질환과 관련된 원발성 경화성 담도염 환자의

치료는 전통적인 원발성 경화성 담도염 치료와 같다. 만성적인 염증 및 자가면역을 조절하기 위하여 사이클로스포린(cyclosporine), 타크롤리무스(tacrolimus), 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil), 메토트렉세이트(methotrexate) 등 다양한 종류의 면역억제제가 치료 목적으로 시도되었으나 이환율과 사망률을 낮출 수는 없었다.<sup>30</sup> 원발성 담즙성 담도염(primary biliary cholangitis, PBC)과 마찬가지로 원발성 경화성 담도염(PSC)에서도 ursodeoxycholic acid (UDCA)의 치료 효과가 있는지 알아본 대규모 무작위 연구(UDCA 13-23 mg/kg/day)도 있었으나 안타깝게도 간 이식을 하지 않고 생존 기간을 증가시킬 수 있는 효과는 증명되지 않았다.<sup>31</sup> UDCA 용량을 높여서(28-30 mg/kg/day) 치료를 시도한 연구도 있었으나 위약을 투여한 환자보다 고용량의 UDCA를 복용한 환자들의 초기 사망률이 증가하여 연구는 중단되었다.<sup>32</sup> 결론적으로 고용량의 UDCA (>20 mg/kg/day)는 더 이상 추천되지 않으나, 저용량의 UDCA의 사용에 대해서는 아직까지 논란이 있다.<sup>17</sup>

현재까지 원발성 경화성 담도염을 치료할 수 있는 약제는 없다. 원발성 경화성 담도염 치료를 위하여 의학적으로 유일하게 증명된 방법은 간 이식이며, 5년 생존율은 85-90%로 알려져 있다.<sup>33</sup> 그러나 간 이식을 받더라도 20%의 환자는 이식 후 원발성 경화성 담도염이 재발할 수 있다.<sup>34</sup> 이러한 상황을 극복하기 위하여 다양한 기전들 즉, 섬유화 억제(simtuzumab), 면역 조절(vedolizumab) 및 담즙 정체 조절(nor-ursodeoxycholic acid, obeticholic acid [farnesoid X-receptor agonist]) 또는 담즙산 합성 감소(fibroblast growth factor 19 analogue) 등에 관여하는 약제가 개발 및 임상시험 중에 있다. 최근 연구에 따르면 염증성 장질환 치료제로 사용하는 생물학적 치료제(vedolizumab, adalimumab, infliximab)는 원발성 경화성 담도염 치료에는 효과가 없는 것으로 보고되었다.<sup>35</sup>

원칙적으로 원발성 경화성 담도염 환자에서 침습적인 치료는 합병증의 위험이 높기 때문에 피해야 한다. 그러나 명백한 담도 협착이 있고 이로 인하여 심각한 담즙 정체가 있다고 판단되면 담도 확장술을 고려할 수 있으며, 장기간 담도 배액이 필요한 환자에서는 선택적으로 담도 스텐트(biliary stent) 삽입을 시행할 수 있다.<sup>17</sup>

#### 7) 염증성 장질환을 동반하는 원발성 경화성 담도염(primary sclerosing cholangitis with inflammatory bowel disease)

염증성 장질환, 특히 궤양성 대장염을 동반하는 원발성 경화성 담도염 환자들의 임상적 특징이 밝혀지면서 독립적인 특성을 가진 질환으로 접근하기도 한다. 진단 시점은 다양하여 2/3의 환자에서 궤양성 대장염이 먼저 진단되지만 반대로 원

발성 경화성 담도염이 먼저 진단될 수도 있으며, 심지어 간 이식 후 궤양성 대장염이 발견되기도 한다.<sup>20</sup> 궤양성 대장염만 진단받는 환자들과 비교하면 보다 젊은 나이에 발생하는데 광범위 대장염의 경우가 많다. 역류 회장염(backwash-ileitis)을 주로 동반하며 직장은 보존(rectal sparing)되는 양상을 보이고 점막의 염증은 상대적으로 경하다고 알려져 있다.<sup>36</sup> 대체로 양호한 임상 경과를 보이거나 장기적으로 대장암 발생의 위험도는 높다.<sup>6</sup>

임상에서는 염증성 장질환이 악화되면 원발성 경화성 담도염도 같이 악화될 것으로 생각하였으나, 궤양성 대장염의 활성도와 원발성 경화성 담도염의 중증도는 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>37</sup> 오히려 간 이식이 필요한 중증의 원발성 경화성 담도염 환자는 상대적으로 경한 장염을 동반하며,<sup>38</sup> 반대로 대장 절제술이 필요한 중증의 염증성 장염 환자는 원발성 경화성 담도염이 경하다고 하였다.<sup>39</sup>

원발성 경화성 담도염과 동반된 염증성 장염 환자에서 대장암이 발생할 위험은 약 25%에 달하므로 환자에 따라 전대장 절제술도 고려할 수 있다. 그러나 수술의 적응증과 적절한 수술 시기에 대해서는 논란이 있다. 그래서 전대장 절제술 대신 회장낭-항문 문합술(ileal pouch-anal anastomosis)을 우선 선택할 수 있으나 이 환자군에서는 수술 부위 염증이 호발하는 경향이 있다.<sup>5</sup> 최근 연구 결과에 의하면 염증성 장질환 환자들이 원발성 경화성 담도염을 진단받기 전, 전대장 절제술을 시행하면 궁극적으로 간 이식 또는 사망의 위험을 감소시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>40</sup>

## 2. 자가면역 간염(autoimmune hepatitis)

자가면역 간염(autoimmune hepatitis)은 지속적인 간세포 염증 및 괴사를 특징으로 하는 만성 질환이다. 자가면역 간염의 진단은 International Autoimmune Hepatitis Group의 진단기준을 따르는데, 자가 항체의 유무, 면역글로불린 G(IgG level), 조직학 소견 및 바이러스 간염의 배제 등 4가지 기준으로 점수화하여 진단할 수 있다.<sup>41</sup> 자가면역 간염으로 진단받은 성인 환자에서 16%의 경우에 궤양성 대장염(UC)이 발견될 수 있으나 치료 결과와는 관련성이 낮다고 보고하였다.<sup>42</sup> 그러나 일부 전문가들은 자가면역 간염이 공존하는 염증성 장질환 환자의 경우 간염의 재발이 흔하여 결과적으로 간 경화로 진행될 가능성이 높다고 보고하였다.<sup>43</sup>

## 3. 약물 유발 간 손상(drug induced liver injury)

염증성 장질환 치료에 사용되는 대부분의 약제는 잠재적으로 간 독성이 있지만, 심각한 간염 또는 간부전의 위험은 낮은 것으로 알려져 있다. 염증성 장질환 환자에서 관찰될 수 있는 급성 또는 만성 간 손상은 염증성 장질환을 치료하는데 사용

되는 약물 또는 질환의 경과에 따라 투여하는 면역억제제 및 항결핵약제 투여 등과 관련이 있다. 염증성 장질환 환자는 종종 다른 간 독성 약물을 복용하거나 간 또는 담관에 영향을 미치는 합병증을 가지고 있기 때문에 인과 관계를 확립하기가 어려울 수 있다.

#### 1) 아미노살리실산 유도체(aminosalicylic acid derivatives)

아미노살리실산 유도체로 분류되는 약제는 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(mesalazine) 및 오살라진(olsalazine)이 대표적이다. 설파살라진은 1세대 아미노살리실산 유도체 약제로 염증성 장질환의 관해 유도 및 관해 유지를 위하여 사용되었다. 이 약은 5-aminosalicylic acid (5-ASA)와 sulphapyridine이 azo bond를 통하여 결합된 화학 구조를 가지는데,<sup>44</sup> 이로 인하여 체내에서 과민 반응을 유발할 수 있으며 결과적으로 간 손상을 초래할 수 있다. 보고에 따르면 설파살라진은 약 10%에서 담즙 정체성 간질환을 일으킬 수 있다. 면역학적 과민 반응으로 이해되는 여러 임상적 소견으로 간기능 이상과 더불어 발진, 발열 및 림프절 종대 등이 나타나기도 한다.

설파살라진과 연관된 간담도 관련 질환으로 육아종성(granulomatous) 간염이 있으며,<sup>45</sup> 드물지만 전격성 간염을 경험하기도 하였다.<sup>46</sup> 이와 같은 부작용을 가지는 1세대 설파살라진은 설폰아마이드(sulphonamide)가 없는 2세대 아미노살리실산 제제(mesalazine, olsalazine)의 발달과 함께 그 사용이 감소하였다. 설폰아마이드가 없는 약제들의 사용은 면역 반응과 연관된 간염의 발생을 획기적으로 감소시켰다.<sup>47</sup> 그러나 영국의 한 조사에 따르면 메살라진과 설파살라진의 처방과 관련하여 간염 발생률이 처방 100만 건당 3.2건과 6건으로 나타났다.<sup>48</sup> 이 결과는 임상에서 제기하는 우려와 달리 실제 약제 복용과 관련하여 간염 발생률이 낮다는 결론이었다. 그래서 아미노살리실산 제제를 복용하는 환자들에게 규칙적인 간수치 추적이 불필요하다는 주장이 제기되기도 하였다.

#### 2) 스테로이드(corticosteroids)

스테로이드는 염증성 장질환 치료에서 빼놓을 수 없는 약제이다. 염증성 장질환 관해 유도를 위하여 짧은 기간 투여하는 것은 간기능에 영향을 거의 주지 않는다고 생각된다. 그러나 투여 기간이 길어지고 복용량이 증가하면 이로 인한 간종대, 지방간이 발생할 수 있다. 특히 인슐린 저항성, 고중성 지방 혈증, 당뇨 및 비만이 동반된 환자에서는 스테로이드 치료로 인하여 비알콜성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)이 유발될 수 있다.<sup>49</sup> 비록 현재는 가이드라인이 마련되어 있지는 않지만 기존의 대사질환의 위험인자가 있는 염증성 장질환 환자에게 스테로이드 사용은 주의가 필요하다.

#### 3) 티오프린(thiopurines)

아자티오프린(azathioprine, AZA)과 주요 대사 산물인 6-mercaptopurine (6-MP)은 염증성 장질환 환자에게 면역 조절을 위하여 사용되는데, 무증상 간효소 수치 증가로부터 담즙 정체 및 간세포 괴사 등 다양한 정도의 약인성 간 손상(drug induced liver injury, DILI)을 유발할 수 있다.<sup>50</sup> 이러한 약인성 간 손상이 발생한 환자의 조직학적 소견은 sinusoidal dilatation, peliosis, nodular regenerative hyperplasia (NRH), sinusoidal obstruction syndrome (SOS) 등 다양하게 보고되었다.<sup>51</sup> 전향적 연구에서 간 독성이 연간 13%까지 발생할 수 있으며,<sup>52</sup> 치료 시작 시점으로부터 6개월 이후에도 나타날 수 있다고 하였다. 그러나 약물 중단이 필요할 만큼 심각한 간 손상은 드물며(<4%), 대부분 자연적으로 회복되는 것으로 보고하였다.<sup>53</sup>

아자티오프린의 대사 산물 중 하나인 6-methylmercaptopurine (6-MMP)이 주로 간 독성을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>54</sup> 대체로 약물 복용 후 3개월 전후 발생하나 일부 환자에서는 수개월 또는 수년 이후에도 발생할 수 있는 것으로 보고하였다.<sup>55</sup> 티오프린과 관련된 간 손상은 thiopurine(S)-methyltransferase (TPMT)의 활성도에 따른 티오프린 대사 산물의 농도와 연관이 있다.<sup>56</sup> TPMT의 활성도는 유전자 다형성에 의하여 결정되며, 높은 TPMT 활성은 6-thioguanine (6-TGN) 농도를 낮추어 치료 효과를 낮추고, 6-MMP 농도는 높여서 간 독성을 초래할 수 있다.<sup>57</sup> 이러한 유전적 변이를 고려하는 것이 아자티오프린으로 인한 간 독성을 이해하는 데 도움이 된다.<sup>58</sup> Xanthine 산화 효소 억제제인 알로푸리놀(allopurinol)이 티오프린에 대한 반응이 낮은 환자에서 효과를 높이면서 티오프린으로 인한 간 독성을 조절하는데 사용될 수 있다는 제안이 있지만,<sup>59,60</sup> 알로푸리놀과 관련된 스티븐 존슨 증후군 등 과민 반응이 발생할 위험이 있으며 임신부에서는 사용할 수 없다는 단점이 있다.

티오프린은 간경변을 동반하지 않는 문맥압 항진증을 유발할 수 있는데, 주로 치료 시작 후 3개월 이내에 나타나지만 드물게는 치료 시작 후 4년 뒤에도 발생할 수 있다.<sup>61</sup> 티오프린을 투여한 환자의 약 6%에서 조직학적으로 증명된 결절재 생성 과형성(nodular regenerative hyperplasia, NRH)이 진단되었는데 임상적으로 유의한 결과를 초래하지는 않았다고 하였다.<sup>62</sup> 이러한 부작용은 1년 이내 약제를 중단하면 임상적으로 호전될 수 있으나,<sup>63</sup> 심각한 간내 담즙 정체나 문맥압 항진증은 약물을 중단하더라도 호전되지 않을 수 있다.

#### 4) 메토폭세이트(methotrexate)

메토폭세이트는 급성 및 만성 간질환을 유발할 수 있는데, 이러한 간 독성의 발생은 치료 적응증에 따라 다양하게 발생하

는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 건선이나 류마티스 관절염에 비하여 크론병에서 메토크세이트 투여와 연관된 간 독성은 상대적으로 드물다. 조직학적으로 메토크세이트에 의하여 유발된 간 손상은 대수포성 지방증(macrovesicular)으로부터 간섬유화 및 간경화에 이르기까지 다양하게 나타난다.<sup>64</sup> 메토크세이트를 복용하는 크론병 환자는 19-30%에서 중등도의 트랜스아미나제 상승을 경험할 수 있으며, 일부 고용량을 투여하였을 때 황달을 동반하는 급성 간염이 발생하였다는 사례보고가 있다. 메토크세이트 간 독성의 병태생리는 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 현재까지 연구로는 정상세포(stellate cells)가 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

#### 5) 항tumor necrosis factor (TNF) 제제(anti-TNF agents)

염증성 장질환 치료에 사용되는 항TNF 제제는 인플릭시맵(infliximab), 아달리무맵(adalimumab), 세톨리주맵 페골(certolizumab pegol), 골리무맵(golimumab)이 있다. 원칙적으로 TNF는 간 재생에 중요한 역할을 담당하므로 항TNF 약제는 간 독성을 유발할 수 있다고 간주된다. 약제로 인한 자가 면역 간염의 발생, 담즙 정체성 간염 및 간세포 괴사 유발 등으로 인하여 간 독성이 발생할 수 있을 것으로 본다.<sup>54</sup> 몇몇 연구에서 인플릭시맵(infliximab) 치료 중 간 독성이 발생할 수 있는 것으로 보고하였으나,<sup>65</sup> 약제 이외의 다양한 요인들이 있어 추가 연구가 필요하다.<sup>66</sup> 원칙적으로는 간질환을 가지고 있더라도 항TNF 약제를 사용할 수 있으나, 아미노트랜스퍼라제 수치가 정상 3배 이상인 경우 투여하지 않는 것이 안전하다고 권고한다.<sup>65</sup> 매우 드물지만 간비장 T세포 림프종(hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)은 치명적인데 주로 젊은 남성에서 항TNF와 다른 면역억제제를 같이 투여할 때 발생할 수 있다는 보고가 있어 주의를 요한다.<sup>67</sup>

#### 6) 항-인테그린 제제(anti-integrins)

##### (1) 나탈리주맵(natalizumab)

나탈리주맵(natalizumab)은 α4-인테그린에 특이적인 단일 클론항체 약제인데 유럽 시장에서 철수되었다. 왜냐하면 심각한 부작용인 진행성 다초점 백색질 뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)의 발생과 연관이 있는 것으로 밝혀졌기 때문이다.<sup>68</sup> 약제 시판 후 30건의 간기능 부전이 발생한 것으로 알려져 있으며, 12명의 환자가 약제 관련 간 손상이 발생한 것으로 보고되었다.<sup>69</sup>

##### (2) 베돌리주맵(vedolizumab)

베돌리주맵(vedolizumab)은 오직 MAdCAM1과 α4β7 결합을 막는 장관에 특이적인 항-인테그린(anti-integrin) 약제이

다.<sup>70</sup> 임상시험 결과 베돌리주맵(vedolizumab)을 투여한 환자의 2% 미만에서 아미노트랜스퍼라제 수치가 정상 5배 이상 상승하였다고 보고하였으며, 이는 위약군과 비슷한 수준이었다고 하였다. 현재까지는 문헌에서 베돌리주맵(vedolizumab)과 연관된 심각한 간 독성 사례는 보고되지 않았다.

#### 4. 바이러스 간염(viral hepatitis)

염증성 장질환에서 B형 간염과 C형 간염의 유병률은 일반 인구와 유사하다.<sup>71</sup> 염증성 장질환 환자를 치료할 때 임상에서 우려하는 부분은 면역억제제 치료와 관련된 B형 간염 재활성화이다. 재활성화는 일반적으로 만성 B형 간염 감염으로 진단 받은 환자에서 HBV DNA가 1 log10 IU/mL 이상 상승하였을 때로 정의한다. 뿐만 아니라 임상적으로 완치되었다고 판정받은(anti-HBs와 anti-HBc가 둘 다 양성) 환자에서도 재활성화가 발생할 수 있는데, 가령 HBsAg이 음성에서 양성으로 바뀌거나 HBV DNA가 음성에서 양성으로 바뀌는 경우가 이에 해당한다.<sup>72</sup>

B형 간염 바이러스의 자연사는 바이러스와 숙주 면역계 사이의 복잡한 상호 작용에 달려 있다. 그러므로 숙주의 면역력을 감소시키는 모든 치료는 B형 간염 재활성화를 유발할 수 있다. B형 간염 재활성화는 심각한 간염 및 간부전을 야기할 수 있으며 심지어 사망을 초래할 수 있어 임상에서 주의가 필요하다. 염증성 장질환 환자에서 B형 간염 재활성화와 연관된 중요한 인자는 환자가 복용하는 면역억제제의 종류와 환자의 B형 간염 바이러스 현재 자연사 단계(phase)이다. 예를 들어, HBsAg 양성인 환자는 HBsAg 음성이면서 anti-HBc 양성인 환자보다 B형 간염 재활성화를 경험할 가능성이 5-8배 더 높다.<sup>73</sup> 그러므로 B형 간염 재활성화를 방지하기 위해서는 B형 간염에 감염된 환자에서 B형 간염 바이러스의 상태를 혈액학적으로 진단하고 복용하는 면역억제제 종류를 파악하여 위험도에 따라 환자를 체계적으로 관리해야 한다.<sup>74</sup>

염증성 장질환 환자에서 사용되는 면역억제제 중 고용량의 스테로이드, 항TNF 제제 및 항-인테그린 제제(anti-integrin)는 B형 간염의 재활성화가 우려되는 약제이다. 특히 스테로이드는 B형 간염 바이러스 유전체(genome)에 존재하는 glucocorticoid responsive element (GRE)에 결합하여 증진 인자(enhancer I)를 활성화시켜 B형 간염 바이러스 전사를 촉진하여 증식을 유도할 수 있다.<sup>75</sup> 반대로 TNF-α는 B형 간염 바이러스의 복제를 억제하고 바이러스에 특이한 T-림프구의 활성을 높이는 것으로 알려져 있다.<sup>76</sup> 결과적으로 항TNF-α 제제를 투여하면 B형 간염 바이러스에 특이한 T-림프구의 기능 소실(exhaustion)을 유발하게 되어 바이러스 재활성화가 초래된다.<sup>77</sup> 반면, 메토크세이트(methotrexate)와 티오푸린(thiopurine)은 그 위험도가 낮으며 아미노살리실산(aminosalicylates)은

매우 낮다.<sup>73</sup> 예방적 항바이러스 치료는 B형 간염의 재활성화 위험이 높은 환자(>10%)에서 필요하며, 반대로 재활성화 위험이 낮은 환자(<1%)는 추적 관찰을 권고한다.<sup>74</sup> 중간 위험 환자(1-10%)는 이견이 있었으나 모니터링을 하는 것보다 예방적 항바이러스 치료를 시행할 것을 미국소화기학회(American Gastroenterological Association)는 권고하였다. 2018년 대한간학회는 만성 B형 간염 진료 가이드라인에서 HBsAg(+) 또는 HBV-DNA(+)로서 B형 간염 재활성화 위험이 중등도 고 위험군에 해당하는 항암화학요법(cytotoxic chemotherapy) 또는 면역억제요법을 받는 환자에게 예방적 항바이러스 치료를 권고하였으며, 이에 따라 국내에서도 보험 급여화가 시작되었다. 약제 복용 기간은 해당 요법을 시행하는 동안 및 요법 종료 후 6개월까지이며 약제는 현재 임상에서 사용하는 항바이러스 약제 중 선택할 수 있다(Table 2). 반면, 면역억제 치료는 C형 간염 바이러스의 재활성화와 연관이 매우 낮은 것으로 알려져 있으며, C형 간염 치료 또한 염증성 장질환의 자연 경과에 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.<sup>78</sup>

##### 5. 비알콜성 지방간(nonalcoholic fatty liver disease)

비알콜성 지방간은 단순한 지방간으로부터 비알콜성 지방간염(NASH)에 이르기까지 광범위한 질환군을 지칭한다. 현재 비알콜성 지방간은 성인에서 간수치가 증가하는 중요한 원인 중 하나인데 대부분 무증상이며, 또한 대부분 간질환이 상당히 진행될 때까지 모르는 경우가 많다.

염증성 장질환 환자들 중 비알콜성 지방간을 진단받은 환자는 최근에 증가하고 있으며 6.2-40%의 유병률을 보였다. 최근 연구에 따르면 간질환이 없는 염증성 장질환 환자가 일반 인구에 비하여 비알콜성 지방간을 동반할 확률이 상대적으로 높고,<sup>79</sup> 특히 젊은 나이에 발생하는 경향이 있다고 보고하였다.<sup>80</sup>

염증성 장질환 환자에서 비알콜성 지방간이 발생하는 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 현재 다양한 가설들이 제시되고 있는데 동반된 대사 증후군, 장내 세균총의 변화, 비정상적인 면역 활성화, 복용하는 약물, 염증성 장질환 활성도 및

유병 기간, 염증성 장질환으로 인한 수술적 치료 과거력 및 경정맥영양 등이 관여하는 것으로 생각된다.<sup>79</sup> 우선, 지방간 발생에 염증성 장질환 환자의 일반적인 상태와 질환의 활성도가 상관이 있는 것으로 보고한 연구가 있다.<sup>81</sup> 대사 증후군이 염증성 장질환 환자에서 지방간 발생을 초래하는지에 관해서는 논란이 있는데, 그 이유는 전형적인 대사 증후군의 위험인자가 없더라도 염증성 장질환 환자에서 비알콜성 지방간이 발생할 수 있기 때문이다.

장내 미생물이 비알콜성 지방간과 염증성 장질환의 발병 기전에서 중요한 역할을 담당하는 것이 대두되고 있으며, 특히 장내 세균총의 변화가 질병의 중증도와 연관이 있다는 것이 제시되고 있다.<sup>82</sup> 장내 세균총의 변화는 염증성 장질환과 비알콜성 지방간을 연결시켜주는 매개자 역할을 할 것으로 생각되는데, 즉 장내 미생물의 변화가 위장관의 염증을 심화시켜 궁극적으로 간내 지방 침착을 유발할 수 있는 것으로 설명한다.

염증성 장질환의 유병 기간은 비알콜성 지방간의 발생에 또 다른 독립적인 인자로 생각된다.<sup>79</sup> 유병 기간이 길어지면 결과적으로 오랜 시간 동안 염증에 노출될 수 있으며 이와 더불어 장내 미생물의 변화할 수 있는 가능성 및 간 독성을 지닌 약물을 접할 기회도 증가하기 때문이다.

이전에 수술을 받은 과거력 또한 비알콜성 지방간 발생의 독립적인 예측인자로 간주된다. 그러나 수술을 받는 환자는 염증성 장질환이 매우 심하며 동시에 간 독성을 일으킬 수 있는 약물에 반복적으로 노출되었을 가능성이 높기 때문에 독립적인 인자이기보다는 상황을 나타내는 지표로 간주된다.

일부 염증성 장질환 치료 약제들이 비알콜성 지방간염(NASH)의 발달을 조장할 수 있지만, 반대로 항TNF 제제는 비알콜성 지방간염(NASH)의 발생을 방지할 수 있을 것으로 생각되고 있다. 왜냐하면 TNF가 환자에서 염증 반응을 유발하여 간염이 발생하도록 하는데 이로 인하여 비알콜성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease) 및 비알콜성 지방간염(NASH)이 초래될 수 있기 때문이다. 항TNF 제제 중 하나인 인플릭시맵(infliximab)은 고지방식을 먹인 동물실험에서 지

**Table 2.** Risk of HBV Reactivation according to the Types and Dose of Medication

Treatments	Types and dose of medications	Hepatitis B reactivation
Steroid	≥4 weeks, high dose (>20 mg/day): corticosteroid, prednisolone	High risk (>10%)
	≥4 weeks, moderate dose (10-20 mg/day): corticosteroid, prednisolone	Moderate risk (1-10%)
	≥4 weeks, low dose (<10 mg/day): corticosteroid, prednisolone	Low risk (<1%)
	≤4 weeks, any dose oral corticosteroids	Low risk (<1%)
TNF-α inhibitor	Etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab, golimumab	High risk (>10%)
Cytokine-based therapies	Abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab	Moderate risk (1-10%)
Traditional immunosuppressants	Azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate	Low risk (<1%)

HBV, hepatitis B virus; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha.

방간을 호전시키고 인슐린 저항성을 개선하는 것으로 나타났다.<sup>83</sup> 또한, 인플릭시맙(infliximab)은 비알콜성 지방간염(NASH) 동물 모델에서 간세포의 염증과 괴사 및 섬유화를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>84</sup> 인플릭시맙(infliximab)과 유사한 항TNF 제제인 아달리무맙(adalimumab) 역시 비슷한 효과를 보고하였다.<sup>85</sup> 반대로, 항TNF 제제를 투여받는 환자에서 대사 증후군이 발생하지 않고 영양 상태도 변화하지 않았는데, 비알콜성 지방간이 새롭게 발생하였다고 보고한 연구도 있으므로 아직까지 항TNF 제제의 역할을 단정할 수는 없는 상태이다.<sup>84</sup>

## 6. 담석증(cholelithiasis)

염증성 장질환과 담석증은 밀접한 관계가 있다고 알려져 있으며 특히 크론병에서 빈도가 증가한다. 담석은 회장염(ileitis) 또는 회장 절제(ileal resection) 수술을 받은 환자의 13-34%에서 발생할 수 있는데,<sup>86</sup> 지역적으로 발생 빈도가 다양하게 보고된다.<sup>87</sup> 국내 연구 결과에서도 염증성 장질환 환자에서 연령 및 성별을 보정한 유병률 표준화 결과에 따르면, 크론병에서 4.06배(3.56-4.55), 궤양성 대장염에서 1.66배(1.49-1.82)로 일반 인구보다 담석증이 더 동반되는 것으로 확인되었다.<sup>9</sup>

담석의 발생과 독립적으로 연관이 있다고 알려진 요인들은 다음과 같은데, 진단 당시 염증성 장질환이 침범한 부위, 수술의 과거력, 회장 수술의 범위, 염증성 장질환 증상의 발생 빈도, 총 비경구 영양 요법(total parenteral nutrition) 시행 유무, 입원 빈도 및 입원 기간 등이다.<sup>88</sup> 담석증 발생 위험은 크론병에서 분명히 증가하지만 궤양성 대장염과 연관성에 대해서는 논란이 있다. 그러나 최근의 메타분석은 궤양성 대장염 환자와 대조군 환자에서 담석증의 유병률에 유의한 차이가 없다고 보고하였다.<sup>89</sup>

크론병이 말단 회장을 주로 침범하므로 이로 인하여 담즙 재흡수가 방해를 받으며 동시에 장간 순환(enterohepatic circulation)이 증가되어 콜레스테롤이 과포화된 담즙이 형성될 수 있다.<sup>88</sup> 회장 절제 후, 혐기성 박테리아 증식은 담즙산의 탈결합(deconjugate)을 초래하여 점막에서 재흡수 되지 못하게 만들 수 있다. 또한 크론병 환자는 공복 기간이 길어져서 담낭의 운동성이 떨어지게 되며 이로 인하여 담석의 발생을 초래할 수 있다.<sup>90</sup> 그러나 회장 절제술을 시행한 환자에서 예방적 담낭 절제술은 권장되지 않는다.<sup>91</sup>

## 7. 문맥 혈전(portal vein thrombosis)

염증성 장질환 환자는 만성 염증과 이로 인한 과응고 상태가 지속되어 결과적으로 정맥 혈전증 발생 위험이 증가한다. 일반적으로 정상인에 비하여 3배 이상 발생하며 급성 악화기

에는 8배 이상 호발하는 것으로 알려져 있다.<sup>92</sup> 매우 드물지만 동맥 혈전증도 발생할 수 있어 주의가 필요하다.<sup>93</sup> 독립적인 위험인자로는 염증 지속 상태, 운동 부족, 대장 침범 정도, 수술 시행 여부, 중심 정맥관 삽입, 스테로이드 투여 및 흡연과 같은 후천적인 요인들이 중요한 것으로 알려져 있다. 이와 동시에 염증성 장질환 환자들은 혈소판, 섬유소원(fibrinogen), 응고인자 5번, 8번(factor V and VIII)이 증가하고 안티트롬빈 III (antithrombin III)은 감소하여 이러한 현상을 더욱 조장할 수 있다.<sup>94</sup> 그래서 염증성 장질환을 혈전 색전증의 독립적인 위험인자라고 간주하기도 한다.<sup>95</sup>

임상에서 염증성 장질환 환자가 흔히 경험하는 혈전증은 심부정맥 또는 폐정맥이며 간문맥 혈전증 또한 드물지 않게 경험할 수 있다.<sup>96</sup> 간문맥 혈전증은 수술을 받은 뒤 발생할 수 있으며 특히 궤양성 대장염 환자에서 대장 직장 절제술 및 회장낭 형성술(restorative proctocolectomy) 이후 발생하였다는 보고들이 있다.<sup>97</sup> 또한 염증성 장질환 환자가 복강내 농양 또는 장염이 지속되면 이로 인한 문맥염(pyelophlebitis)이 발생하여 문맥 혈전이 발생할 수 있다.<sup>98</sup> 한 연구에서 염증성 장질환 환자의 약 40%에서 무증상의 문맥 혈전을 동반한다는 보고를 하였다.<sup>99</sup> 그러나 이러한 문맥 혈전증에 대한 선별 검사의 임상적 유용성에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

원인이 다양하므로 치료 방법은 비약물적 교정과 약물 치료로 나눌 수 있다. 우선 탈수를 방지하고 압박스타킹을 착용하며 수술 및 입원 환자들에게 조기 보행을 권유하는 것이 좋다. 특히 질환이 악화되어 병원에 입원한 환자는 정맥 혈전증 발생의 고위험군이므로 여러 가이드라인에서 예방적 항응고제 치료를 권고하고 있다.<sup>100</sup>

## 8. 간농양(hepatic abscess)

간농양은 염증성 장질환 환자에서 관찰될 수 있으며 특히 크론병 환자에서 자주 발생하는데, 빈도는 연간 1만 명당 7명으로 추정된다.<sup>101</sup> 간농양 발생의 독립적인 위험인자는 동반된 당뇨병이 있거나 담도 배액관이 삽입된 경우이다. 발생 기전은 간문맥을 통하여 복강내 농양이 직접적으로 전파되거나 장점막 투과성이 증가하여 이차적으로 발생할 수 있다.<sup>102</sup> 치료의 기본은 배양 결과에 따라 적절한 항생제를 투여하는 것이며 크기가 큰 병변은 배농이 필요하다.

## 9. 간 아밀로이드증(hepatic amyloidosis)

간 아밀로이드증(hepatic amyloidosis)은 감염을 동반하거나 수술적 치료를 받은 위중한 크론병 환자에서 동반될 수 있다.<sup>103</sup> 이와 같은 이차성 아밀로이드증은 크론병 환자의 0.9%, 궤양성 대장염 환자의 0.07% 환자에서 발견되는 것으로 알려져 있다.<sup>104</sup> 주로 남성에서 발생하고 대장 침범이 흔하



나 지속되는 장내 염증은 혈관과 간 및 다른 장기에 아밀로이드 침착을 유발할 수 있다. 그러므로 치료는 장내 염증을 감소시키는 것이며 이로 인하여 이차적인 염증 물질인 아밀로이드의 간내 침착을 줄이는 것이다.<sup>105</sup>

#### 10. 버드키아리 증후군(Budd-Chiari syndrome)

염증성 장질환 환자에서 발생한 버드키아리 증후군에 대하여 몇몇 증례보고가 있다.<sup>106</sup> 주로 궤양성 대장염 환자에서 발생할 수 있으며, 특히 궤양성 대장염 급성 악화 시기에는 발생할 위험이 8배 이상 높다고 보고되었다. 또한, 염증성 장질환 환자는 수술을 전후하여 이러한 현상이 발생할 위험이 높은 것으로 알려져 있다.

## 결 론

국내 염증성 장질환이 증가하고 있으며 이와 동시에 간담도계 이상을 동반하는 환자 또한 증가하고 있다. 더불어 장기간 사용하는 약제로 인한 간기능 이상을 경험하는 환자도 늘어나고 있다. 대표적인 약제인 메살라진, 티오프린, 메토포트렉세이트 등은 일시적으로 간수치 상승을 유발할 수 있으나 약물 중단이 필요한 경우는 드문 것으로 생각된다. 생물학적 제제와 스테로이드의 사용은 면역 억제와 연관이 있는데, 만성 B형 간염 환자가 많은 우리나라에서는 바이러스 재활성화의 위험이 존재하므로 예방적 항바이러스 치료를 적극적으로 고려해야 한다. 담석증은 염증성 장질환 환자에서 그 빈도가 증가하나 예방적인 담낭 절제술은 불필요하며, 지방간의 유병률이 증가하고 있으나 이에 관한 연구가 더 필요한 상황이다.

## REFERENCES

1. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430-436.
2. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:655-666.
3. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364-1369.
4. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KM, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2270-2276.
5. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587-1599.
6. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659; quiz 660.
7. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016;151:660-669.e4.
8. Ye BD, Yang SK, Boo SJ, et al. Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1901-1906.
9. Yang BR, Choi NK, Kim MS, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One* 2018;13:e0200363.
10. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broomé U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005;42:252-256.
11. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5421-5431.
12. Janse M, Lamberts LE, Franke L, et al. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology* 2011;53:1977-1985.
13. Bansi DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre, and IgG subclass. *Gut* 1996;38:384-389.
14. Williamson KD, Chapman RW. New therapeutic strategies for primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2016;36:5-14.
15. Tabibian JH, O'Hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiology, pathogenesis and emerging therapies. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:901-908.
16. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:642923.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
18. Moff SL, Kamel IR, Eustace J, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006;64:219-223.
19. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrumpf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-520.
20. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
21. Chazouillères O, Wendum D. Diseases of the intrahepatic bile duct: diagnosis and principles of treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(3 Pt 1):307-318.
22. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002;51:562-566.
23. Ngu JH, Geary RB, Wright AJ, Stedman CA. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1092-1097; quiz e135.
24. Yanai H, Matalon S, Rosenblatt A, et al. Prognosis of primary sclerosing cholangitis in Israel is independent of coexisting in-

- flammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:177-184.
25. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975-1984.e8.
  26. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123-3135.
  27. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54:1842-1852.
  28. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:688-694.
  29. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-979; quiz e15-e16.
  30. Vacca M, Krawczyk M, Petruzzelli M, et al. Current treatments of primary sclerosing cholangitis. *Curr Med Chem* 2007;14:2081-2094.
  31. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo primary sclerosing cholangitis-ursodeoxycholic acid study group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
  32. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
  33. Gow PJ, Chapman RW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver* 2000;20:97-103.
  34. Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation. *Liver Int* 2007;27:86-94.
  35. Tse CS, Loftus EV Jr, Raffals LE, Gossard AA, Lightner AL. Effects of vedolizumab, adalimumab and infliximab on biliary inflammation in individuals with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:190-195.
  36. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2009;33:854-862.
  37. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int* 2017;37:475-489.
  38. Navaneethan U, Venkatesh PG, Mukewar S, et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:540-546.
  39. Marelli L, Xirouchakis E, Kalambokis G, Cholongitas E, Hamilton MI, Burroughs AK. Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut* 2011;60:1224-1228.
  40. Nordenvall C, Olén O, Nilsson PJ, et al. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:238-245.
  41. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
  42. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325-331.
  43. DeFilippis EM, Kumar S. Clinical presentation and outcomes of autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:2873-2880.
  44. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-155.
  45. Namias A, Bhalotra R, Donowitz M. Reversible sulfasalazine-induced granulomatous hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1981;3:193-198.
  46. Ribe J, Benkov KJ, Thung SN, Shen SC, LeLeiko NS. Fatal massive hepatic necrosis: a probable hypersensitivity reaction to sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1986;81:205-208.
  47. Deltente P, Berson A, Marcellin P, Degott C, Biour M, Pessayre D. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. *Gut* 1999;44:886-888.
  48. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the committee on safety of medicines. *Gut* 2002;51:536-539.
  49. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
  50. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1518-1527.
  51. Teml A, Schwab M, Hommes DW, et al. A systematic survey evaluating 6-thioguanine-related hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:519-526.
  52. Bastida G, Nos P, Aguas M, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:775-782.
  53. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1106-1114.
  54. Hirten R, Sultan K, Thomas A, Bernstein DE. Hepatic manifestations of non-steroidal inflammatory bowel disease therapy. *World J Hepatol* 2015;7:2716-2728.
  55. Munnig-Schmidt E, Zhang M, Mulder CJ, Barclay ML. Late-onset rise of 6-MMP metabolites in IBD patients on azathioprine or mercaptopurine. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:892-896.
  56. Gardiner SJ, Gearry RB, Burt MJ, Ding SL, Barclay ML. Severe hepatotoxicity with high 6-methylmercaptopurine nucleotide concentrations after thiopurine dose escalation due to low 6-thioguanine nucleotides. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1238-1242.
  57. Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2488-2494.
  58. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:904-915.
  59. Leong RW, Gearry RB, Sparrow MP. Thiopurine hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: the role for adding allopurinol.

- Expert Opin Drug Saf 2008;7:607-616.
60. Leung Y, Sparrow MP, Schwartz M, Hanauer SB. Long term efficacy and safety of allopurinol and azathioprine or 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:162-167.
  61. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56:1404-1409.
  62. van Asseldonk DP, Jharap B, Verheij J, et al. The prevalence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with thioguanine is not associated with clinically significant liver disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2112-2120.
  63. Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, et al. 6-thioguanine associated nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease may induce portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2495-2503.
  64. Fournier MR, Klein J, Minuk GY, Bernstein CN. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1620-1626.
  65. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:221-256.
  66. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:558-564.e3.
  67. Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:511-522.
  68. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-1880.
  69. Antezana A, Sigal S, Herbert J, Kister I. Natalizumab-induced hepatic injury: a case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:495-498.
  70. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$  integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:864-875.
  71. Chevaux JB, Bigard MA, Bensenane M, et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:1082-1093.
  72. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S156-S165.
  73. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244.e3.
  74. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-219; quiz e16-e17.
  75. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1627-1631.
  76. Tzeng HT, Tsai HF, Chyuan IT, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induced by hepatitis B virus core mediating the immune response for hepatitis B viral clearance in mice model. *PLoS One* 2014;9:e103008.
  77. Chyuan IT, Tsai HF, Tzeng HT, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockage therapy impairs hepatitis B viral clearance and enhances T-cell exhaustion in a mouse model. *Cell Mol Immunol* 2015;12:317-325.
  78. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013;19:7327-7340.
  79. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1937-1944.
  80. Principi M, Iannone A, Losurdo G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1589-1596.
  81. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:e279-e285.
  82. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol* 2016;11:127-148.
  83. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *J Endocrinol* 2007;194:539-550.
  84. Chao CY, Battat R, Al Khoury A, Restellini S, Sebastiani G, Bessissow T. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: a review article. *World J Gastroenterol* 2016;22:7727-7734.
  85. Yalcin M, Akarsu M, Celik A, et al. A comparison of the effects of infliximab, adalimumab, and pentoxifylline on rats with non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2014;25 Suppl 1:167-175.
  86. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Arch Intern Med* 2001;161:2201-2204.
  87. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588-597.
  88. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007;45:1267-1274.
  89. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J Dig Dis* 2015;16:634-641.
  90. Damião AO, Sipahi AM, Vezozzo DP, Gonçalves PL, Fukui P, Laudanna AA. Gallbladder hypokinesia in Crohn's disease. *Digestion* 1997;58:458-463.
  91. Chew SS, Ngo TQ, Douglas PR, Newstead GL, Selby W, Solomon MJ. Cholecystectomy in patients with Crohn's ileitis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1484-1488.

92. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-663.
93. Qu C, Cao J, Liu K, et al. Crohn's disease complicated with extensive thrombosis of limbs and mesenteric arteries: a case report and literature review. *Ann Vasc Surg* 2019 Feb 23. [Epub ahead of print]
94. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2036-2041.
95. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-548.
96. Alkim H, Koksar AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Etiopathogenesis, prevention, and treatment of thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:501-510.
97. Baker ME, Remzi F, Einstein D, et al. CT depiction of portal vein thrombi after creation of ileal pouch-anal anastomosis. *Radiology* 2003;227:73-79.
98. Baddley JW, Singh D, Correa P, Persich NJ. Crohn's disease presenting as septic thrombophlebitis of the portal vein (pylphlebitis): case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:847-849.
99. Landman C, Nahon S, Cosnes J, et al. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:582-589.
100. Papa A, Gerardi V, Marzo M, Felice C, Rapaccini GL, Gasbarrini A. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:3173-3179.
101. Lin JN, Lin CL, Lin MC, Lai CH, Lin HH, Kao CH. Pyogenic liver abscess in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Liver Int* 2016;36:136-144.
102. Bernabeu JL, Leo E, Trigo C, Herrera JM, Sousa JM, Marquez JL. Crohn's disease and liver abscess due to *Pedococcus* sp. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2207-2208.
103. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:295-300.
104. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:261-270.
105. Kato T, Komori A, Bae SK, et al. Concurrent systemic AA amyloidosis can discriminate primary sclerosing cholangitis from IgG4-associated cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:192-196.
106. Vassiliadis T, Mpoumpouris A, Gioulema O, et al. Late onset ulcerative colitis complicating a patient with Budd-Chiari syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:109-113.