

소아청소년기 크론병 약물 요법의 기본

울산대학교 의과대학 서울아산소아청소년병원 소아청소년과학교실

이연주 · 오석희 · 김경모

The Principles of Drug Therapy of Crohn's Disease in Child and Adolescent

Yeoun Joo Lee, M.D., Seak Hee Oh, M.D., Kyung Mo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Crohn's disease (CD) is a chronic, relapsing disorder of unknown etiology and which affects patients for their entire life. Pediatric CD is significant in that approximately 25% of inflammatory bowel disease (IBD) patients are diagnosed as children and adolescents. The incidence continues to rise rapidly, but has not yet plateaued in Korea. The other important issues of pediatric CD are growth impairment and pubertal delay, both of which may result in permanent problems and which should be considered as one of the important aspects of treatment in contrast to that seen in adult patients. This review article presents pediatric clinicians with the basic principles of the medical treatment of Crohn's disease as it presents in childhood and adolescence. The goal of treatment in pediatric Crohn's disease is to achieve physical and psychological remission which includes freedom from abdominal pain, hematochezia, anemia, luminal inflammation, maintaining the normal value of albumin and inflammatory markers, stopping the use of corticosteroids, achieving normal growth and puberty, and also maintaining optimal mental health. We extensively reviewed the current studies in addition to conventional treatments which include 5-ASA, nutritional therapy, antibiotics, immunosuppressants, and anti-TNF-alpha blockades. We also attempted to consider the specific treatment of luminal and fistulizing disease, management in postoperative situations, and the optimal management strategy in order to maintain normal physical growth. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 13(Suppl 1): 59~69]

Key Words: Crohn disease, Child, Adolescent, Drug therapy

서론

접수 : 2010년 11월 29일, 승인 : 2010년 11월 30일
책임저자 : 김경모, 138-736, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 서울아산소아청소년병원 소아청소년과
Tel: 02-3010-3380, Fax: 02-473-3725
E-mail: knkim@amc.seoul.kr

염증성장질환은 두 개의 중요한 질환인 크론병과 궤양성 대장염을 포함한다. 크론병은 전장에 걸쳐서 염증이 발생하며 이로 인해 쉽게 사망하지는 않으나, 완치

되지 않고 복통, 설사, 식욕 감소 및 체중 감소를 초래한다. 특히 성인과는 달리 소아에게 발병하면 성장 장애와 사춘기 발현 지연이 문제가 된다. 병의 조절이 이루어지지 않으면 장루, 농양 및 협착 등의 합병증이 발생한다. 이 질환은 완치가 되지 않고, 평생 동안 지속되는 심각한 난치병이다.

크론병의 25~30%가 18세 이하의 소아청소년에서 발병한다¹⁾. 또한 외국의 역학 보고에 의하면 이 시기의 연령에서도 최근 10년 동안 병의 발생빈도가 증가하는 것으로 보고하고 있다^{2,3)}. 외국의 보고에 의하면 크론병의 연간 발생은 인구 10만명당 2~6명으로 보고되고 있다. 국내에서는 20여년 전만해도 거의 발생하지 않는 질환으로 생각되었다. 하지만 1990년대 이후 급격히 유병률이 증가하고 있는 실정이다. 국내 성인의 빈도 조사 보고에 의하면 서울 강동구 및 송파구 지역의 성인에서 1990년 이전에는 인구 10만 명당 연간 0.05명에서 발생하던 것이 2000년 이후에는 인구 10만 명당 연간 1.34명이 발생하여 발생 빈도가 급속히 증가하는 것으로 보고하고 있다⁴⁾. 저자의 3차 병원에서도 2000년 이후에 신환으로 진단 받는 16세 미만의 소아 크론병 환자가 급격히 증가하고 있다⁵⁾.

현재까지 병인론과 치료 방법에 대한 관심과 다양한 연구가 있음에도 불구하고, 아직까지는 염증성장질환의 원인은 명확히 밝혀져 있지 않다. 이 질환의 병인론은 유전적, 면역학적, 환경적 요인 등의 다요인으로서 일반적으로 설명되는데^{6,7)}, 유전적인 소인을 가진 환자에서 감염, 식이 등의 환경적인 요인이 장관 내 세균에 대한 비정상적인 염증 반응을 촉발 시키는 것으로 이해되고 있다. 이것은 최근 들어 국내에서 염증성장질환 발생의 증가가 환경적인 변화에 기인된 것으로 예측할 수 있다.

성장 부진과 성징 발달 지연은 성장과 발달 과정에 있는 소아청소년에서만 관찰될 수 있는 가장 중요한 문제이다. 성장부진의 40~50%는 일시적이거나 10~20%에서는 영구적일 수 있으며, 이러한 합병증이 종종 지연된 골 성장과 2차 성징 발달 지연으로 이어지기도 하기 때문에 중요하다⁸⁾. 따라서 소아청소년 크론병 치료에서는 성장을 반드시 고려해야 한다⁹⁾.

염증성장질환의 치료는 질병에 대한 내과적 치료, 외과적 치료, 영양 실조에 대한 치료, 심리적인 문제에 대

한 치료 등 다각도의 치료적 접근이 필요하다. 또한 내과적 치료에서도 병소 부위, 질병의 중증도, 누공이나 협착 같은 질병의 양상에 따라서 달라진다.

본 종설에서는 저자가 2010년에 발표한 장관내 크론병의 약물 치료에 대한 종설¹⁰⁾을 바탕으로 누공 및 수술 후 치료를 포함하여 소아청소년에서의 원론적인 치료법에 대하여 논하고자 한다.

본 론

1. 치료의 목표와 종류

1) 치료의 목표는 무엇인가?: 치료의 목표는 장기적으로 신체적 및 정신적 관해를 유도하고 이를 유지하여 재발을 막는 것이다. 적절한 관해 유지는 부작용이 최소한인 치료법으로 유지되며 아래와 같은 것들을 포함하여야 한다. 증상, 즉 복통, 설사, 혈변이 없고, 스테로이드를 끊어야 하며, 빈혈이 없고, 혈청 알부민이 정상이며, 염증 반응이 음성이고, 성장과 성징 발달이 정상적으로 이루어지며, 미량원소의 결핍이 없고, 궁극적으로는 정상 장점막이 유지되어야 한다. 또한 정신적으로 정상으로 잘 지내는 것을 포함한다.

2) 치료의 종류는 어떤 것이 있는가?: 염증성장질환의 치료는 질병에 대한 내과적 치료, 외과적 치료, 영양 실조에 대한 치료, 심리적인 문제에 대한 치료 등 다각도의 치료적 접근이 필요하다.

3) 내과적 치료 혹은 치료 지침을 결정하는 요인은 무엇인가?: 일반적으로는 병의 중증도, 병소의 위치, 누공이나 협착 같은 질병의 양상에 따라서 치료 지침이 달라진다. 또한 관해 유도 혹은 유지에 따라 치료 약제가 달라진다. 하지만 질병의 패턴이 다양하게 나타나기 때문에 일정한 지침에 따라 확립적으로 치료하기 보다는 환자에 따라 상황에 맞는 치료를 하여야 한다.

4) 적절한 치료를 하기 위해서 필요한 것은 무엇인가?: 치료 지침을 결정하는 요인을 분석하고 각 치료 약제의 기전과 부작용 등을 숙지하여 이를 최소화하기 위한 노력이 필요하다.

2. 누공이 없는 크론병의 치료

1) 관해 유도

(1) 코르티코스테로이드

① 전신적 코르티코스테로이드: 전신적 코르티코스테로이드의 관해 유도 효과는 이미 입증되어 있다. 질병의 범위와 중증도에 따라서 경구, 정맥 혹은 국소적으로 사용할 수 있다. 일반적으로 경증등증에서 70~90%의 임상적 관해 효과가 이루어지며, 이때 내시경적인 관해가 항상 동반되는 것은 아니다. 최근의 Cochrane review¹¹⁾에 의하면 관해 효과는 15주 이상 사용해야 하며, 치료 효과를 극대화하기 위한 치료 기간 혹은 점감법에 대한 연구가 필요하다. 하지만 일반적으로 prednisolone 1~2 mg/kg/day (maximum, 40~60 mg)의 사용이 확립되어 있다¹²⁾. 2~4주 간의 사용 후에 임상 증상의 호전이 있으면, 수주에 걸쳐서 점감하는 것이 추천되고 있다. 점감시 격일제 요법으로의 전환이 부작용이 적다.

② Budesonide: Budesonide는 경구 복용시 회장에서 유리되어 부분적으로 회장 말단 부위와 우측 대장에 작용한다. 또한 강력한 항염증 효과가 있으나, 흡수되면 바로 간에서 대사되어 복용량의 약 10~15% 만이 전신적인 작용을 나타낸다. 최근의 Cochrane review¹³⁾에 의하면 Budesonide는 관해 유도에 있어서 속임약과 mesalazine 군보다는 효과적이거나, 기존의 prednisolone 보다는 효과가 떨어지며 특히 중증도가 심하거나, 대장에 광범위한 병변이 있을 때 효과가 떨어진다. 하지만 prednisolone 보다는 부작용이 적다. 따라서 원위 회장 및 근위 대장에 국한되고, 경증등증에서 안전하고 효과적으로 사용을 고려할 수 있다.

(2) 경장 영양법; 1984년 O'Morain 등이 원소적 식이의 치료 효과를 보고한 이래로 저자들의 연구¹⁴⁾를 포함하여 소아 및 성인에서 연구가 보고되어 있다. 최근의 Cochrane review¹⁵⁾에 의하면 코르티코스테로이드가 경장 영양법보다 관해 유도에서 우수한 것으로 결론지었다. 하지만 대다수의 자료가 성인 연구였고, 소아는 연구의 부적합으로 분석에서 제외되었다. 또한 점막 병변의 호전은 경장영양 치료에서 보다 우수한 것으로 보고하고 있다. 소아만을 대상으로 한 메타분석에서는¹⁶⁾ 경장 영양법이 코르티코스테로이드와 관해 유도에서 동

등한 효과를 보고 하였으나 분석에 문제점이 지적되고 있다. 저자의 연구에서도 관해 유도에 같은 효과를 보여주고 있다¹⁴⁾. 경장 영양시 원소적 식이와 폴리머릭 식이가 같은 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다¹⁷⁾. 유럽정맥경장영양 학회에서는 소아의 1차 치료, 성인에서 코르티코스테로이드를 사용할 수 없는 경우 관해 유도 요법으로 권장하고 있다¹⁸⁾.

(3) 5-aminosalicylates; 최근의 메타분석을 보면 sulfasalazine이 경증의 크론병에서 효과를 볼 수 있으나 관해 유도에 효과를 입증할 만한 근거가 없다¹⁹⁾.

(4) 항균제; 크론병의 발병인자로 병원균이 의심되고 있어 많은 항균제 요법이 시도되었으나, 활동성 크론병의 관해 유도로서 항균제가 사용을 뒷받침하는 근거는 없다.

(5) 항-TNF- α 제제(Anti-tumor necrosis factor- α agents); 크론병의 염증 발생 기전에 type 1 helper T cell (Th1) 싸이토카인인 interferon gamma, TNF- α , IL-12가 관여하는 것으로 알려져 있다. 다수의 TNF- α 차단제가 개발되어 있다.

① Infliximab: Infliximab은 TNF- α 에 대한 생쥐 인간 단클론 중화 키메라항체이다. 최근의 Cochrane review²⁰⁾에 의하면 코르티코스테로이드나 면역억제제에 반응하지 않는 환자에서 5 mg/kg의 용량으로 관해 유도에 효과가 있는 것으로 보고하였다. 또한 누공성 질환에 효과적이다²¹⁾. 수술적 교정이 부적합하고 기존의 치료에 반응하지 않는 중증의 환자에서 추천된다.

② Adalimumab: Adalimumab은 TNF- α 에 대한 완전 인간 단클론 중화 항체이다. 따라서 부작용이 infliximab에 노출되지 않았던 중등증 이상의 환자에서 효과적이다(CLASSIC-I trial)²²⁾. 또한 다른 보고에서는 infliximab에 견디지 못하거나, 반응하지 않는 환자에서, 즉 infliximab 사용 환자에서도 효과가 있는 것으로 보고하고 있다(GAIN trial)²³⁾.

③ Infliximab 투여시 주의사항: Infliximab의 합병증으로는 주사부위 국소반응, 급성 및 지연성 투여반응, 감염, 심부전, 탈수초 질환, 종양, 자가면역질환 등의 보고가 있으며 임상적으로는 급성 투여반응과 감염이 흔한 문제가 된다^{24~26)}. 급성 투여반응은 심한 반응의 경우 저혈압 또는 천식증상이 나타날 수 있어 투여 전 시험적으로 소량 투여(testing dose)하여 부작용 여부를 확

인해야 한다²⁵⁾. 또한 투여전 항히스타민제, 스테로이드, 해열제 등으로 전처치를 하는 것이 권유되고 급성 투여 반응이 심하게 왔을 경우 약을 중지하고 아니필락시스에 준한 치료를 시작한다.

Infliximab 투여와 관련된 중증 감염은 투여 시작 12~18개월 이내 2.8~4%에서 발생하는 것으로 보고되고 있고 대부분은 패혈증으로 농양, 폐렴, 아스페루질루스증, 결핵 등이 있다^{27,28)}. 불현성으로 중증 감염이 진행할 수 있기 때문에 자주 임상적 확인을 필요로 한다. 패혈증, 결핵감염, 시신경염, 투여반응, 압 등의 임상적 문제가 합병된 경우들은 infliximab 투여의 금기에 해당하므로 임상 의사는 상기 질환의 임상적 진단에 익숙해져야 하고 합병증에 대한 조기 개입 및 치료의 중요성에 대해 인지하고 있어야 한다.

치료과정에서 임상적 반응 및 질병의 호전도가 떨어지는 경우에는 infliximab에 대한 항체의 농도를 측정하는 것이 제안되고 있으나 아직 국내에서는 널리 이용되지 않고 있고, 필요시 기존 용량의 2배로 증량해 보는 방법이 제시된다^{29,30)}. Adalimumab으로 변경 투여를 고려할 수 있으나 아직 adalimumab은 소아에서 자료가 불충분하다.

(6) 면역억제제

① Azathioprine (AZA)과 6-mercaptopurine (6-MP): 6-MP와 이의 전구 약물인 AZA는 퓨린 유사체이다. Cochrane review에 의하면 크론병 치료에 있어서 완해 유도에 효과가 있는 것으로 보고하고 있다³¹⁾. 하지만 효과를 위해서는 17주 이상의 치료가 필요한 것으로 분석되었다. 따라서 급성기에서 사용에는 제한적이다. 따라서 만성 활동성을 보이거나, 자주 악화된 환자, 코르티코스테로이드에 의존성 혹은 무반응 환자에서 효과를 기대할 수 있다.

② Azathioprine 투여시 주의사항: AZA는 염증성장 질환에서 효과적으로 쓰이는 약으로 인정되고 있으나 심각한 약물 부작용으로 인한 조기 중단되는 경우가 0~15%이다^{32~34)}. 이 약물의 적절한 효과를 얻기 위해서는 17주 이상의 투여가 필요하며 소아에서는 성인에 비해 부작용의 발병이 더 높을 것으로 예상된다. 따라서 AZA의 합병증을 피하며 지속적으로 투여하기 위해서는 몇 가지 주의사항이 요구된다.

AZA의 비가역적인 합병증은 드물며 용량에 따라 합

병증의 빈도가 증가됨이 보고되어 초기 용량조절이 치료에 중요한 것으로 고려된다. 먼저 thiopurine의 비활성화에 관여하는 thiopurinemethyltransferase (TPMT)의 활성도는 정상인에서 약 11%가 저하, 0.3%에서 결여되어 있어 AZA를 투여하기 전에 이 효소 유전자의 정상 여부를 반드시 측정하여야 한다³⁵⁾. TPMT 활성도는 현재 유전자검사로 확인되는데, 비정상적인 TPMT 활성도를 가진 환자에서는 부작용을 피하기 위해 AZA의 필요 용량의 90%까지의 감량이 필요할 수 있다.

AZA로 인한 부작용은 이상반응(발열, 발진, 관절통: 2.3%), 골수 억제(0.3~27%), 위장관 증상(1~23%), 간 기능검사 이상(1~10%) 등이 보고되어 있다^{32~34)}. 특히 AZA로 인한 골수 억제는 백혈구 감소와 이에 관련된 감염(세균감염 9%; 바이러스감염 6%)을 유발할 수 있어 외래에서 긴밀한 모니터링을 해야 한다. 일반적으로 초기 8주 이내에는 1~2주 간격으로 일반 혈액 검사를, 특별한 문제가 없을 경우 8주 이후로는 한 달 간격으로 일반 혈액 검사를 시행해야 한다^{34,36,37)}. 73%의 골수 억제를 보인 환자들이 정상 TPMT 활성도를 보인 보고 또한 있어, TPMT 정상 여부에 관계없이 자주 백혈구 측정을 해야 할 것으로 생각된다.

그 외 약 10%에서 용량 증가에 비례하여 간기능 이상을 보이는 것으로 보고되어 약 한 달마다 간기능 검사를 필요로 한다. 드물게 황달을 보이는 경우는 약물 중지 이후에도 심한 담즙 정체가 진행할 수 있어 조기 중지가 요구된다. 의료센터에 따라서 AZA의 대사물인 6-MP의 치료약물 농도를 측정하여 절절한 약물 용량 여부 및 환자의 협조도 등을 확인할 수도 있다³⁸⁾.

③ Methotrexate: 최근의 Cochrane review에 의하면 methotrexate가 불응성의 크론병에서 매주 근주를 하였을 때 효과가 있는 것으로 분석하고 있다³⁹⁾. 경구제제는 근거가 없었다. 소아에서의 대조군 연구는 없으나, 증례 보고에서 소아에서 관해 유도에 효과가 있을 것으로 제시하고 있다⁴⁰⁾.

2) 관해 유지: 크론병의 자연 경과를 잘 알려진대로 화가 반복된다. 최근의 연구에 의하면 삶의 질이 관해기가 활동성기에 비해서 현저히 높고, 정상인의 그것과 견줄 정도라고 보고하고 있다. 따라서 관해의 유지 즉 재발의 방지가 치료의 중요한 요소이다⁴¹⁾.

(1) 코르티코스테로이드

① 전신적 코르티코스테로이드: 최근의 Cochrane review의 메타분석에 의하면 관해 유지 요법으로 기존의 코르티코스테로이드 사용은 재발에 대한 교차비가 6, 12, 24개월에 각각 0.71 (0.39~1.31), 0.82 (0.47~1.43), 0.72 (0.38~1.35)로 재발 방지에 효과가 없는 것으로 분석되었다⁴²⁾.

② Budesonide: Cochrane 메타분석에 의하면 12개월 동안 재발 방지에 효과가 없는 것으로 분석하였다⁴³⁾. 보다 최근의 다기관 분석에 의하면 3, 6개월에는 효과가 있었으나 12개월에서는 효과가 없는 것으로 보고하였다⁴⁴⁾.

(2) 경장 영양법; 최근의 Cochrane 분석에 의하면⁴⁵⁾ 보조적인 경장 영양법은 크론병 재발에 효과적인 것으로 보고하고 있다. 따라서 보조 경장 요법은 관해 유지를 위한 보조 혹은 대안으로 사용할 수 있다. 소아에서 시행된 무작위 대조군 연구는 없으나 후향적 연구에 의하면식이 제한 없이도 보조적 경장 영양법으로 관해기간을 늘리고 성장을 호전 시킨 것으로 보고하였다^{14,46)}. 저자의 연구에서도 경장 영양이 코르티코스테로이드 사용군에 비하여 재발 방지에 효과적이었다^{14,46)}.

(3) 5-aminosalicylate; 최근의 Cochrane review에 의하면 관해기에 있는 환자에서 12, 24개월동안 재발 방지에 효과가 없는 것으로 분석되었다⁴⁷⁾. 현재까지의 근거 중심으로 보면 5-ASA는 유지 요법으로 효과가 없다.

(4) 항-TNF- α 제제(Anti-tumor necrosis factor- α agents)

① Infliximab: 적어도 2개의 무작위 대조군 연구에서 infliximab으로 유도된 환자에서 8주간격의 주사 요법으로 관해 유지에 효과가 있는 것으로 보고되었다. 소아에서의 보고에 의하면 12주 간격에 비하여 8주 간격의 치료 시 효과적인 것으로 보고하고 있다(REACH study)⁴⁸⁾. 소아에서 유지요법으로 5년 사용 하였을 때 치료 효과가 50% 정도 나타나는 것으로 최근 한 연구에서 보고되어 장기간 사용에 대한 우려 또한 제시되고 있다⁴⁹⁾.

최근 AZA 단독, Infliximab을 단독으로 사용하는 것과 infliximab과 AZA 혹은 methotrexate와 병용할 때의 효과를 비교한 대규모 연구에서, 치료 26주째 코르티코

스테로이드를 줄이면서 관해를 유지하는 비율이 두 가지 약제를 병용하였을 때 의미 있게 높았다고 보고하였으며, 관찰 50주까지 의미 있는 합병증의 차이는 없었다고 보고하였다(SONIC study)⁵⁰⁾.

추후 장기간 합병증 여부의 관찰이 매우 중요하며, 미국에서 Infliximab과 푸린 유사체와 병용한 환자들 중에서 8명의 임파선종 증례가 보고된 바 있다. 이 둘의 상관관계에 대한 명확한 증거가 밝혀지지는 않았으나, 위험도는 있을 수 있기 때문에 아직까지 AZA와의 병용 요법보다는 infliximab 단독 요법이 추천된다. 안전성에 대한 모니터링은 US Food and Drug Administration (FDA)에서 지속되고 있으며, 항-TNF- α 제제를 사용하는 의사는 이에 대한 결과를 항상 주의를 기울이고 제시하는 결과를 참조하여야 한다(www.fda.gov/cder/drug/early_comm/TNF_blockers.htm).

② Adalimumab: 최근의 보고에서 1주 혹은 2주 간격의 피하 주사가 효과적인 것으로 보고되고 있다(CHARM trial)⁵¹⁾.

(5) 면역억제제

① Azathioprine (AZA): AZA는 관해 유지에 효과적이며 스테로이드 절감 효과가 있는 것으로 분석되었다⁵²⁾.

② Methotrexate: 소규모의 대조군 연구에 의하면 methotrexate를 근주를 하였을 때 효과가 있는 것으로 분석하고 있다⁵³⁾. 경구제제는 근거가 없었다.

(6) 정장제; 최근의 메타 분석에 의하면 관해 유지의 효과에 대한 충분한 근거가 없는 것으로 분석하였다⁵⁴⁾. 모든 연구가 소규모이어서 통계적 의미에 도달하지 못했다.

(7) Omega-3 fatty acids; 최근의 메타 분석에서는 효과가 없는 것으로 분석되었으나⁵⁵⁾, 연구를 장용정으로 제한하였을 때 관해 유지와 삶의 질 향상에 효과가 있었다. 하지만 연구 대상 수가 적었다.

3) 크론병 치료 요약(Table 1)

(1) 관해 유도; 소아의 경증, 중등-중증 활동성 크론병의 1차 치료법은 경장 영양법, 즉 배타적인 폴리머릭 혹은 원소적 식이가 우선이다. 치료 기간은 확립되어 있지 않으나 일반적으로 6~8주 이상 투여한다. 경증의 경우에 5-ASA를 사용하기도 하나 증거가 부족하다.

경장 영양이 불가능하거나 효과가 없으면 코르티코스테로이드가 사용될 수 있다. 경구 budesonide는 회장

Table 1. Treatment Indications, Side Effects and Remarks for Various Medications

Drug	Induction	Maintenance	Fistula	Side effect/Remarks
Prednisone	Yes	No	No	Leukopenia, acne, rash, pruritus, petechia, adrenal insufficiency, gastrointestinal symptom, polyuria, diabetes, peptic ulcer, insomnia, headache, osteopenia, lower back pain, moon face, edema, hypertension, arthritis, arthropathy, reduction in growth velocity
Budesonide	Yes	No	No	Site of release : terminal ileum and proximal colon
5-amino salicylic acid (Mesalazine)	No	Yes (partial)	No	Headache, dizziness, rash, hyperthermia, bronchospasm, lupus-like syndrome, abdominal distension, eructation, nausea, vomiting, diarrhea, colitis aggravation, leukopenia, impaired oxygen delivery of red blood cell, methemoglobinemia, alopecia, myalgia, arthralgia Site of Mesalazine (Asaco [®]): colon release Mesalazine (Salofalk [®]): distal ileum or right colon (pH > 7.0) Mesalazine (Pentasa [®]): throughout small intestine and colon Sulfasalazine (Zopyrin [®]): colon
6-MP/Azathioprine	Yes (slow in action)	Yes	Yes	Myelosuppression, anorexia, vomiting, hepatotoxicity, jaundice, pancreatitis, flu-like syndromes, non-Hodgkin's lymphoma (relative risk 4.18)
Methotrexate (MTX)	Yes	Yes	Yes	Subcutaneous injection Leukopenia, thrombocytopenia, bleeding, peptic ulcer, gastrointestinal symptoms, rash, nephrotoxicity, hepatotoxicity, hematuria, infertility, somnolence, osteopenia
Biologic agent	Yes	Yes	Yes	Injection-site reaction, infusion reactions (rash, urticaria, anaphylaxis), infections (upper respiratory tract infection, pneumonia, sepsis, cellulitis, tuberculosis, opportunistic infections), lupus-like syndrome
Antibiotics	No	No	Yes	
Nutritional therapy	Yes	Possible	Possible	Mainly in pediatric patient

말단부와 우측 대장에 병변이 국한되어 있을 때 사용할 수 있다. 그렇지 않으면 전신적 코르티코스테로이드 중 주로 prednisolone을 사용한다. 주사용 코르티코스테로이드는 상기의 치료에 반응하지 않는 심한 경우에 사용한다. 치료에 반응하지 않는 경우에 AZA의 사용을 고려해 볼 수 있으나, 효과가 나타나기까지는 수 주가 소요된다. AZA가 효과가 없거나 견디지 못하는 경우 methotrexate의 사용을 고려할 수 있다.

중등증 이상의 환자에서 상기의 치료에 반응이 없을 때 infliximab의 사용을 고려할 수 있다. 유도 요법은 0, 2, 6주의 요법을 사용한다. Infliximab의 대안으로 adalimumab을 사용할 수 있으나 소아에 대한 자료가 불충분하다.

일부에서는 관해 유도를 위해 중등증/중증의 크론병에서 항-TNF- α 제제를 일차 약제로 사용하는 시도가 있으나(top-down therapy), 대략 30% 정도의 환자들이 과치료 되는 경향이 있고, 항-TNF- α 제제의 장기적 안

정성에 대하여 아직 논란이 있으므로 염두에 두어야 한다. 소아에서는 연구가 미미한 상태이며 아직까지는 성인에서의 보편적인 치료 지침에 의하면 회맹장에 국한된 중등증의 활동성 크론병은 코르티코스테로이드와 함께 AZA/6-MP나 methotrexate를 조기에 사용하는 것으로 권고하고 있으며 infliximab과 같은 항-TNF- α 제제는 코르티코스테로이드에 대해 저항성이거나 의존적인 경우에 대안적인 치료로 사용하는 것을 권고하고 있다. 중증 활동성 크론병에서도 재발이 의심될 때 항-TNF- α 제제를 사용하는 것으로 권고하고 있다(step-up therapy)⁵⁶⁾.

추가로 infliximab에 대한 몇 가지 연구에 대하여 언급하면, Targan 연구는 성인 장관내 크론병에 대한 단기간의 효과에 대한 보고이며³⁰⁾, ACCENT I 연구는 성인 장관내 크론병에 대한 유지 요법의 효과에 대한 보고이며⁵⁷⁾, Present 연구는 성인 누공성 크론병에 대한 단기간의 효과에 대한 보고이며²¹⁾, ACCENT II 연구는

성인 누공성 크론병에 대한 유지 요법의 효과에 대한 보고이다⁵⁸⁾. SONIC 연구는 과거 사용이 없었던 환자에서 면역억제제 병합 요법에 대한 효과에 대한 보고이다⁵⁰⁾. REACH 연구는 소아 중등증/중증 환자에 대한 효과에 대한 보고이다⁴⁸⁾.

Infliximab이 mouse와의 25% 키메라 형태의 항체인 반면에 이후에 개발된 adalimumab의 경우 100% 인간 항체이다. Adalimumab에 대한 연구는 성인 장관내 크론병에 대한 관해 유도에 대한 연구로 CLASSIC I 연구가 있고²²⁾, 유지 요법에 대한 연구로 CHARM 연구가 있다^{51,59)}. 기존 infliximab 치료에 실패한 경우 대체 약물로서의 사용에 대한 연구인 GAIN 연구가 있다²³⁾.

(2) 관해 유지; 5-ASA가 유지 요법으로 광범위하게 사용되고는 있으나 증거에 기초하고 있는 것은 아니다⁶⁰⁾. 유지 요법을 시작하려고 하면 우선적으로 AZA를 사용한다. 이의 대안으로 methotrexate의 사용이 고려될 수 있다. 상기 치료로 반복적인 재발이 있다면 8주 간격의 infliximab

b 치료를 유지 요법으로 사용할 수 있다. Infliximab을 사용할 수 없는 경우 adalimumab 주간 경피 주사를 고려한다.

3. 누공성크론병

1) 누공 발생의 위험 요인: 약 20~40%의 환자에서 누공이 발생하게 되는데⁶¹⁾, 누공은 항문 주변, 장과 장 사이, 장과 다른 기관 사이에 발생할 수 있다. 항문 주변 누공이 가장 흔하고, 항문 괄약근의 침범 정도, 누공의 수, 주변 기관으로의 연결 정도와 고름의 존재 여부에 따라 단순형과 복합형으로 나뉜다. 저자의 연구에서는 초기 진단시 약 50% 환자가 항문 주위 누공이 관찰되고 있다⁵⁾.

2) 누공의 약물 치료: 누공의 위치, 증상의 중증도, 누공의 수, 샷길의 복잡한 정도, 고름집의 유무, 장의 병변의 유무에 따라 치료가 결정된다.

(1) 항생제; Metronidazole이 누공성 활동 크론 환자에서 가장 빈번하게 쓰이는 항생제이다. 어른에서 750~1,000 mg/day로 사용되며 40~50%의 환자에서 치유되는 것으로 보고된다. 약물 중단 후 재발이 빈번하기 때문에 유지요법이 필요하다. Ciprofloxacin은 성인에서

많이 사용되며 효과적으로 생각되나 아직 대규모 연구가 부족하다.

(2) 면역억제제; 6-mercaptopurine (6-MP)와 azathioprine (AZA)는 대조군 연구를 통해 누공에 효과가 입증된 소수의 약물 중 대표적인 약제이다. 1980년도에 이미 6-MP는 속임약에 비해 55%와 24%로 효과를 입증하였고⁶²⁾, 누공을 가지는 활동성 크론병에서 AZA 2~3 mg/kg/day나 6-MP 1.5 mg/kg/day는 속임약에 비해 누공 치료에 효과를 보였다. 소아에서도 6-MP는 누공에 효과적인 것으로 발표되었다⁶³⁾.

(3) Infliximab; Infliximab은 대규모, 장기간 연구를 통해 누공에 효과적인 것으로 입증되어 관해 유도와 유지 요법으로 사용되고 있다²¹⁾.

(4) Cyclosporin A (CsA); 일주일간의 정주 CsA 치료로 90%의 환자에서 누공이 효과적으로 감소하였다고 보고된 바 있으나, 경구용 CsA를 사용하지 않는 경우 재발이 82%에서 있었다고 보고되었다.

(5) Tacrolimus; 일부의 연구에서는 누공이 완전히 막히는 데 효과를 보았다는 보고가 있으나, 또 다른 연구에서는 누공의 호전에 반응이 있었으나, 완전히 막히는 빈도는 속임약과 크게 다르지 않았다고 보고하였다.

(6) 기타 약제; Aminosalicylates와 스테로이드의 누공에의 역할은 뚜렷히 밝혀진 바가 없다. 고압 산소 요법, 일시적으로 대변의 흐름을 바꾸는 것, 영양 요법, 경정맥 영양, mycophenolate mofetil, methotrexate, g-CSF, thalidomide, TNF α antibody CDP-571 등은 일부 효과가 있는 것으로 알려져 있지만 대조군을 통한 대규모 연구는 부재한 실정이다.

3) 누공성크론병의 수술적 치료: 외과의와의 협진이 수술과 약물 치료의 정확한 시점을 찾아 예후를 좋게 하는데 가장 중요한 요소일 것으로 생각된다.

4) 증상이 있는 누공성크론병의 치료를 위한 제언: 치료를 시작하기에 앞서 장 염증의 범위와 누공의 주행을 정확히 아는 것이 중요하며, 감염(농양)이 있는 경우 배액이 가장 중요하다. 누공을 없애기 위한 시도가 필요한데, 필요한 경우 metronidazole과 ciprofloxacin과 같은 항생제를 단기간 사용하고, 복합형 누공일 경우 AZA 와 6-MP를 조기에 시작하는 것이 좋다. 만약 상기 면역억제제가 성공적이지 않다면 infliximab의 사용을 고려한다. 정주용 CsA나 경구 tacrolimus는 infliximab으

로 실패한 경우 사용을 고려해 볼 수 있다. 누공을 치료하는 동안 외과의와 지속적으로 협력하는 것이 필요하다.

4. 수술 후 재발의 예방

1) 병변의 근치적 절제 후 크론병의 재발: 크론병 환자는 평생 동안 50~70% 정도 수술을 경험한다. 수술 부위를 모두 제거하고 난 뒤 관해 상태에 이르고 난 뒤에도 재발은 빈번히 일어난다. 수술 후 임상적, 내시경적, 방사선학적, 수술적 재발로 정의할 수 있다. 내시경적 재발은 수술 후 1년 안에 28~73%, 3년 안에 77~85% 정도 발생하는 것으로 알려지며, 임상적 재발은 1년에 20~30%, 5년에 50~60% 정도로 보고된다. 재수술이 필요하게 되는 경우는 3년에 15~45%, 10년에 25~65% 정도의 환자에서 발생한다. 일반적으로 소아에서 수술 후 관해가 길게 유지되며 수술 후 정상적 성장 속도를 회복하는 것으로 알려져 있다⁶⁴). 회장-대장 문합이 있는 경우, 수술 전 병변이 심하고 범위가 넓었던 경우, 천공성 병변, 흡연자의 경우 수술 후 재발의 위험이 높은 것으로 알려진다.

2) 수술 후 재발을 줄이기 위한 약물 요법

(1) Mesalamine; 성인에서 수술 후 3 g/day의 mesalamine이 수술 후 재발을 유의하게 줄인 것으로 보고하였으나^{65,66}), 이후에 몇몇 연구는 속임약군과 재발율의 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 회장염과 질환의 기간이 길었던 환자에서는 효과적인 것으로 알려져 있다⁶⁷).

(2) 면역억제제; 다기관을 망검 대조군 연구에서 6-MP 50 mg/day를 사용한 군이 mesalamine 3 g/day와 속임약을 사용한 군에 비해 수술 후 2년 동안 재발이 유의하게 적었다고 보고하여 효과적인 예방 요법으로 보고하였⁶⁸), 다른 연구에서는 AZA 2 mg/kg/day를 사용한 군이 mesalamine 3 g/day를 사용한 군 보다 2년 후 재발의 빈도가 적었으나 통계적으로 유의하지는 않았다고 보고하였⁶⁹).

(3) 항생제; 경구 항균제의 사용이 수술 후 재발을 줄였다는 보고가 있으나 항균제 자체의 부작용과 오랜 사용에 대한 안정성이 확립되어 있지 않으며, 중단 후 재발율은 유사한 것으로 보인다.

(4) 기타 약제; 스테로이드, *Lactobacillus GG*와 IL-10

은 효과적인 것으로 알려져 있으나 연구가 부족한 실정이다. Infliximab에 대한 연구도 아직 부족하다.

3) 수술 후 재발을 줄이기 위한 제언: 고위험의 일부 환자를 제외하고 수술 직후에 전신적인 치료를 다시 시작하는 것은 일반적으로 추천되지는 않는다. 고위험군으로 생각되지 않는 환자는 수술 후 6~12개월 후 대장 내시경을 시행하여 약물의 시작을 다시 결정할 수 있다. 정상인 경우는 투약을 할 필요가 없으나, 병변이 중증도나 중증인 경우는 일반적으로 6-MP나 AZA를 사용하는 것으로 추천된다.

5. 성장 저하를 최소화하는 치료 원칙은?

사춘기 전후의 염증성장질환 환자를 치료하는 모든 의사들은 공통적으로 사춘기 지연 및 성장 지연에 대한 관심 및 치료에 가장 큰 관심을 가져야 한다. 시기적으로는 사춘기 시작 전 혹은 사춘기 초기에 치료하였을 때 성장 장애를 예방하는데 가장 효과적이다. 또한 성장 장애에 대한 치료 및 예방의 가장 중요한 첫 번째 원칙은 질병의 관해를 유도 및 유지함으로써, 장의 염증이 없는 상태를 만드는 것이 가장 중요하다. 두 번째로 성장에 영향을 미치는 코르티코스테로이드를 가능하면 적게 혹은 가능하면 끊는 것이 중요하다. 사용하여야 할 경우에는 합병증을 줄이기 위하여 최소한의 양을 격일제로 사용하여야 한다. 세 번째는 성장장애의 중요한 원인이 되는 영양을 적절히 유지하는 것이 중요하다. 치료 요법은 앞서 언급한 경장 영양 치료가 병의 관해 유도뿐 아니라 보조 유지 요법으로도 성장 지연을 호전시킨다. Infliximab은 2007년의 REACH study에서 치료시 신장의 호전을 제시하고 있고²⁶), 많은 연구에서 관해를 유지하며 코르티코스테로이드의 사용량을 의미있게 줄이는 것으로 보고되어 신장의 성장에 긍정적인 역할이 기대되나, 아직 연구가 부족한 실정이며 일부 보고에서는 신장의 증가에는 효과가 없는 것으로 보고하고 있어 이에 대한 추후 연구가 필요하다^{70,71}).

결론

지금까지 소아청소년의 크론병의 일반적인 치료에 대하여 논하였다. 특히 소아청소년은 성장기에 있으므로 이를 고려한 치료적 접근이 필요하겠다. 최근 국내

의 염증성장질환의 발생이 증가하고 있으며, 소아청소년기에서 약 25%가 발생하는 것을 감안한다면, 소아청소년을 다루는 의사들은 염증성장질환에 대한 병태생리 및 치료에 대한 깊이 있는 이해가 요구된다. 또한 최근 병인론에 대한 이해 및 치료 약제의 개발이 빠르게 발전하고 있으므로 최신 지견에 대한 지속적인 습득이 필요하다.

참 고 문 헌

- 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;30:618-22.
- 2) Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999;354:1179.
- 3) Kolek A, Janout V, Tichy M, Grepl M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:362-3.
- 4) Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: A KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-9.
- 5) Kim BJ, Song SM, Kim KM, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY, et al. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2010;55:1989-95.
- 6) Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
- 7) Jang JY, Song SM, Kim KM, Oh SH, Lee YJ, Rhee KW. Lack of common NOD2 mutations in Korean pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Pediatr Int* 2010;52:888-9.
- 8) Markowitz J, Grancher K, Mandel F, Daum F. Immunosuppressive therapy in pediatric inflammatory bowel disease: results of a survey of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Subcommittee on Immunosuppressive Use of the Pediatric IBD Collaborative Research Forum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:44-8.
- 9) Song SM, Jang JY, Kim KM. Nutritional status of childhood onset inflammatory bowel disease. *Clin Nutr Suppl* 2008;3:196.
- 10) Kim KM. The pharmacotherapy of inflammatory bowel disease in child and adolescence. *J Korean Med Assoc* 2010;53:524-30.
- 11) Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006792.
- 12) Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:262-72.
- 13) Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000296.
- 14) Suh HA, Kim SE, Jang JY, Kim BJ, Kim JS, Lee SY, et al. Efficacy of nutritional therapy in children with Crohn disease. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;9:210-7.
- 15) Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000542.
- 16) Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8-15.
- 17) Gonzalez-Huix F, de Leon R, Fernandez-Banares F, Esteve M, Cabre E, Acero D, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut* 1993;34:778-82.
- 18) Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006;25:180-6.
- 19) Hanauer SB, Stromberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-88.
- 20) Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003574.
- 21) Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hozand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- 22) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130: 323-33; quiz 591.
- 23) Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction

- therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:829-38.
- 24) Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005;72:250-6.
 - 25) Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-24.
 - 26) Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs* 2007;67:1703-23.
 - 27) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor- α -California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:683-6.
 - 28) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
 - 29) Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
 - 30) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
 - 31) Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000545.
 - 32) Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
 - 33) Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000545.
 - 34) Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, Klotz U, Schwab M. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46:187-208.
 - 35) Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:410-7.
 - 36) Cunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:647-62.
 - 37) Wallace TM, Veldhuyzen van Zanten SJ. Frequency of use and standards of care for the use of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature and a survey of Canadian gastroenterologists. *Can J Gastroenterol* 2001;15:21-8.
 - 38) Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996;39:401-6.
 - 39) Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003459.
 - 40) Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1053-7.
 - 41) Andersson P, Olaison G, Bendtsen P, Myrelid P, Sjodahl R. Health related quality of life in Crohn's proctocolitis does not differ from a general population when in remission. *Colorectal Dis* 2003;5:56-62.
 - 42) Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000301.
 - 43) Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002913.
 - 44) Sandborn WJ, Lofberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1780-7.
 - 45) Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005984.
 - 46) Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38: 543-8.
 - 47) Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003715.
 - 48) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson

- A, Johannis J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73; quiz 1165-6.
- 49) De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2010.
 - 50) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
 - 51) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
 - 52) Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000067.
 - 53) Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, 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;342:1627-32.
 - 54) Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004826.
 - 55) Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006320.
 - 56) Dignass AU. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current Management. *J Crohns Colitis* 2010;4: 28-62.
 - 57) Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
 - 58) Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:912-20.
 - 59) Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1296-309.
 - 60) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
 - 61) Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
 - 62) Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
 - 63) Kader HA, Raynor SC, Young R, Kaufman SS, Vanderhoof J, Ruby EI, et al. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25:93-7.
 - 64) Besnard M, Jaby O, Mougenot JF, Ferkdadjji L, Debrun A, Faure C, et al. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children. *Gut* 1998;43:634-8.
 - 65) Brignola C, Cottone M, Pera A, Ardizzone S, Scribano ML, De Franchis R, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 1995;108:345-9.
 - 66) McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;109:404-13.
 - 67) Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119:597.
 - 68) Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723-9.
 - 69) Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:730-40.
 - 70) Sinitsky DM, Lemberg DA, Leach ST, Bohane TD, Jackson R, Day AS. Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:810-6.
 - 71) Thayu M, Denson LA, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Baldassano RN, et al. Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;139:430-8.