

염증성 장질환 종류에 따른 치료전략

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이 강 문

서 론

염증성 장질환은 장관에 원인미상의 만성 염증을 일으키는 질환으로 악화와 호전을 반복하면서 진행되는 임상경과를 보이며 궤양성 대장염과 크론병이 대표적인 질환이다. 두 질환은 복통, 설사 등 유사한 위장관 증상을 나타내고 스테로이드나 면역억제제 같은 치료에 반응한다는 공통점이 있으나, 유전적 배경 및 병태생리에 차이가 있고 침범부위, 합병증 등 특징적 임상양상이 다르며[1,2] 일부 치료옵션에 차이를 보인다. 따라서 두 질환의 감별진단이 중요하며 이에 따른 차별화된 치료적 접근이 필요하다. 본고에서는 궤양성 대장염과 크론병의 감별진단 및 이에 따른 각각의 치료전략에 대해 간단히 살펴보고자 한다.

궤양성 대장염과 크론병의 감별진단

어느 한 가지 검사만으로 염증성 장질환을 진단할 수는 없으며, 임상증상, 검사실소견, 내시경검사 및 조직검사, 영상검사 소견을 종합하여 진단을 내리게 된다[3,4]. 궤양성 대장염은 대장의 점막 및 점막하층에 국한된 염증을 특징으로 하며 대부분 직장을 침범하고 근위부로 진행되는 연속적인 병변을 보인다. 내시경 소견으로는 점막의 발적, 부종, 혈관상의 소실, 과립상, 미란, 출혈 및 궤양 등이 질병의 중증도에 따라 다양하게 관찰되며 정상부위와 염증부위의 경계가 명확하게 구분되는 것이 특징이다. 반면 크론병은 구강부터 항문까지 위장관 전체를 침범할 수 있으며 장벽의 전층을 침범하므로 협착이나 누공 등 합병증 발생이 흔하다. 특징적인 내시경 소견은 종주궤양, 조약돌 점막모양 또는 종주배열된 아프트 궤양이 비연속적으로 나타나는 것이며 주로 회맹부를 침범하고 항문병변을 흔히 동반한다. 그러나 궤양

성 대장염 환자에서 비전형적인 분포를 보이는 경우가 드물지 않고[5] 내시경소견이 애매한 경우도 적지 않아 임상에서 두 질환의 감별이 항상 쉬운 것은 아니다. 두 질환의 감별이 어려운 경우, 일단 공통적인 치료를 하면서 누공, 협착, 항문병변 발생여부 등 임상경과를 주의 깊게 관찰하고 추적 내시경검사 및 조직검사를 시행하는 것이 도움이 된다.

궤양성 대장염의 치료전략

궤양성 대장염의 치료는 급성기 증상을 개선하고 점막의 염증을 호전시켜 관해에 이르게 하는 관해 유도 치료와 질병의 재발 없이 관해를 장기간 유지하기 위한 관해 유지 치료로 이루어지며, 이를 통해 환자의 건강과 삶의 질을 높이는 것이 치료의 최종목표이다. 궤양성 대장염의 병변 범위와 임상 중증도가 치료방법의 선택에 영향을 미치므로 이에 대한 평가가 중요하다[6,7].

1. 침범부위 평가

궤양성 대장염의 병변 범위는 대장내시경 검사 소견에 의한 Montreal classification에 따라 직장염(염증이 직장구불결장 접합부 하방에 국한), 좌측대장염(직장에서 비만곡부까지 침범), 그리고 광범위 대장염(비만곡부 근위부까지 침범)으로 분류한다[8]. 중증 환자의 경우 진단 초기에 구불결장경 검사만을 시행하는 경우가 많은데, 추후에라도 대장내시경 검사 및 조직검사를 통해 정확히 병변의 범위를 평가하여야 한다.

2. 임상 중증도 평가

궤양성 대장염의 임상 중증도를 평가하기 위한 여러 지표가 개발되었으나, 현재는 Truelove-Witts' score [9]와 Mayo score

Table 1. Truelove-Witt's Score for Clinical Severity of Ulcerative Colitis [9]

	경도*	중등도	중증**
배변 횟수	4회 이하	중증과 경증 사이	6회 이상
혈변	- or +		+++
발열	없음		37.5℃ 이상
빈맥	없음		90회/분 이상
빈혈	없음		헤모글로빈 75% 이하
ESR	정상		30 mm/h 이상

* 경도는 위의 6가지 조건을 모두 만족

** 중증은 6회/일 이상의 설사와 육안적 혈변을 항상 동반

Table 2. Mayo Score; Ulcerative Colitis Disease Activity Index (Range 0-12) [10]

Variables	Score	Criteria
Stool frequency	0	Normal number of stool
	1	1-2 stools more than normal
	2	3-4 stools more than normal
	3	≥5 stools more than normal
Rectal bleeding	0	No blood seen
	1	Streaks of blood with stool less than half the time
	2	Ovoid blood with stool most of the time
	3	Blood alone passed
Endoscopic findings	0	Normal or inactive disease
	1	Mild (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)
	2	Moderate (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)
	3	Severe (spontaneous bleeding, ulcerations)
Physician's global assessment	0	Normal
	1	Mild
	2	Moderate
	3	Severe

[10]가 가장 널리 사용되고 있다(Table 1 & 2). Truelove-Witt's score는 임상증상, 활력지수, ESR 등에 따라 중증도를 관해, 경도, 중등도, 중증, 전격성(fulminant)으로 분류하며 실제 임상에서 간편히 적용할 수 있는 방법이다. 경도, 중등도, 중증은 표 1에 기술된 바와 같으며, 관해는 증상이 완전히 호전되어 혈변이 없고 배변 횟수가 하루 3회 이하이며 내시경 검사에서 점막이 정상, 혹은 치유된 경우로 정의한다. 한편 전격성은 중증기준을 모두 만족하면서, 하루 15회 이상의 설사, 지속적인 출혈, 수혈이 필요한 정도의 빈혈, 38.0℃ 이상의 고열, 백혈구 증다증, 심한 복통과 복부 압통을 동반한 경우이다.

임상연구에서 많이 이용되던 Mayo score는 생물학제제의

치료대상 선정 및 반응 평가를 위해 임상에서도 흔히 쓰이고 있다. 배변횟수, 항문출혈, 의사의 전반적 평가와 더불어 내시경소견을 평가에 포함하고 있으며, 4가지 항목의 점수를 합하여 0-2점을 관해, 3-5점을 경도, 6-10점을 중등도, 11-12점을 중증으로 평가한다.

3. 치료방법의 선택

앞서 기술한 병변의 범위 및 중증도에 따라 적절한 치료방법을 선택할 수 있다. 증상이 심하지 않은 직장염의 경우에 좌약 등 국소치료제가 1차 치료로 권유되며, 좌측대장염이나 광범위 대장염의 경우엔 경구 제제 단독 혹은 국소제제와의 병용요법이 권유된다. 중증 혹은 전격성 대장염은 입

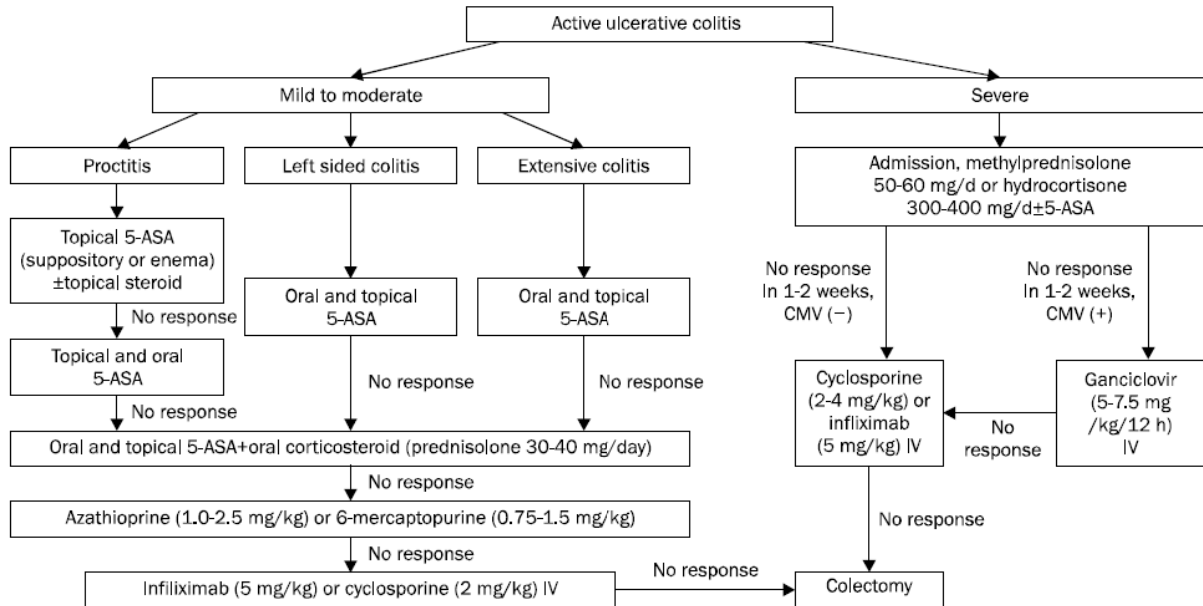


Figure 1. Treatment algorithm of active ulcerative colitis.

원 및 스테로이드 정주치료의 대상이며, 불량한 예후를 보일 수 있으므로 치료에 대한 반응을 주의 깊게 평가하여 다음 치료전략을 세워야 한다. 거대세포바이러스 감염이 치료반응에 영향을 미치는 인자 중 하나이므로[11,12], 특히 중증 궤양성 환자에서 스테로이드 정주치료나 생물학제제 치료에 반응이 없는 경우 거대세포바이러스 감염 여부를 확인해야 한다.

대한장연구학회 IBD연구회에서는 실제 진료를 담당하는 의사가 궤양성 대장염 환자의 치료방법을 결정하는데 도움을 주고자 2012년 궤양성 대장염 치료 가이드라인을 발표하였다[6]. 이에 따른 활동성 궤양성 대장염 치료를 정리한 알고리즘을 그림 1에 소개하였다.

크론병의 치료전략

크론병의 치료목표는 관해를 유도하고 유지함으로써 궁극적으로 합병증을 예방하고 환자의 삶의 질을 향상시키는 것이다. 궤양성 대장염과 마찬가지로, 질병의 침범 부위 및 행태, 임상 중증도를 고려하여 적절한 치료전략을 세우는 것이 중요하다[13,14].

1. 침범 부위 및 질병 행태 평가

크론병은 위장관의 어느 부위라도 침범할 수 있으므로 대

장내시경 외에도 소장침범을 평가하기 위해 영상의학 검사를 시행한다. 과거엔 소장조영술이 주로 이용되었으나 최근엔 전산화단층촬영이나 자기공명영상을 이용한 소장촬영법(CT or MR enterography)이 표준화된 검사법으로 인정받고 있다[15]. 원인불명의 만성 복통을 호소하는 환자에서 대장내시경 및 영상의학 검사에서 특이소견이 없는 경우 캡슐내시경이 고려될 수 있다[16]. 상부위장관내시경은 상부위장관 증상이 있는 경우에만 추천된다. 누공, 농양 등 장관 외 합병증이 의심될 때에는 초음파, 전산화단층촬영 또는 자기공명영상이 적절한 검사방법이다. 최근 우리나라에서도 크론병 환자에서 자기공명영상, 캡슐내시경, 초음파 검사가 보험급여 인정을 받아 크론병 진료에 많은 도움이 되고 있다.

2005년 제안된 Montreal classification은 진단시 나이, 침범 부위 및 질병 행태에 따라 크론병의 표현형(phenotype)을 분류하고 있다(Table 3) [8]. 예를 들어 18세에 진단된 소장(회장)의 협착형 크론병은 A2, L1, B2로 표기한다. 만일 이 환자에서 공장에도 병변이 있고 항문주위 누공이 동반되었다면 A2, L1+L4, B2p로 표기하면 된다.

2. 임상 중증도의 평가

현재 임상에서 크론병의 중증도를 평가하는데 Crohn's disease activity index (CDAI) [17]가 가장 널리 이용되고 있다 (Table 4). 일반적으로 CDAI 150 미만은 관해, 150이상 220

Table 3. Montreal Classification of Crohn' s Disease [8]

Age at diagnosis	A1	≤ 16 years
	A2	17-40 years
	A3	> 40 years
Location	L1	Terminal ileum (the lower third of the small bowel with or without spill over into cecum)
	L2	Colon
	L3	Ileocolon (terminal ileum + any location between ascending colon and rectum)
	L4	Isolated upper disease (a modifier that can be added to L1-L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present)
Behavior	B1	Nonstricturing nonpenetrating
	B2	Strictureing
	B3	Penetrating
	p	Perianal disease modifier (added to B1-B3 when concomitant perianal disease in present)

Table 4. Crohn's Disease Activity Index [17]

Items	Factor
1. Number of liquid or very soft stools*	X 2
2. Abdominal pain* (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe)	X 5
3. General well-being* (0 = generally well, 1 = slightly under par, 2 = poor, 3 = very poor, 4 = terrible)	X 7
4. Number of 6 listed categories patients now has:	X 20
1) Arthritis/arthralgia	
2) Iritis/uveitis	
3) Erythema nodosum/pyoderma gangrenosum/aphthous stomatitis	
4) Anal fissure, fistula, or abscess	
5) Other fistula	
6) Fever over 100°F (37.8°C) during past week	
5. Taking lomotil/opiates for diarrhea (0 = no, 1 = yes)	X 30
6. Abdominal mass (0 = none, 1 = questionable, 5 = definite)	X 10
7. Hematocrit [Males: (47-Hct), Females: (42-Hct)]	X 6
8. Body weight [1-(observed/ideal)] × 100	X 1

미만은 경도, 220 이상 450 미만은 중등도, 450 이상은 중증 질환으로 분류된다. 그러나 CDAI는 평가자에 따라 점수가 다를 수 있고, 복통의 정도나 전반적인 안녕감 등 주관적인 평가요소가 존재하며, 평가전 7일 동안의 증상점수의 합을 구해야 하고, 누공형이나 협착형 크론병 환자 또는 장루를 갖고 있는 경우에 적합하지 않은 제한점이 있다[18]. 따라서 내시경 소견이나 생화학표지자(CRP, 대변칼프로텍틴 등)와 같이 보다 객관적으로 질병의 중증도 및 치료에 대한 반응을 평가할 수 있는 지표의 유용성에 대한 연구가 진행되고 있다.

3. 치료방법의 선택

대한장연구학회 IBD연구회에서는 실제 진료를 담당하는 의사가 크론병 환자의 치료방법을 결정하는데 도움을 주고자 2012년 크론병 치료 가이드라인을 발표하였다[6]. 이에 따른 활동성 크론병 치료를 정리한 알고리즘은 그림 2와 같다.

경도-중등도 크론병의 1차 치료로 budesonide 1일 9 mg 투여가 선호되나 현재 국내에서는 사용이 불가능하다. 이전 메타분석에서 5-aminosalicylate의 치료효과는 크지 않은 것으로 보고되었으나[19] 보다 최근의 연구에서는 경도-중등도 크론병 환자에서 고용량메살라민(하루 4.5 g)을 8주간 투여한 결과 62.1%에서 관해가 유도되어 budesonide의 치료효과

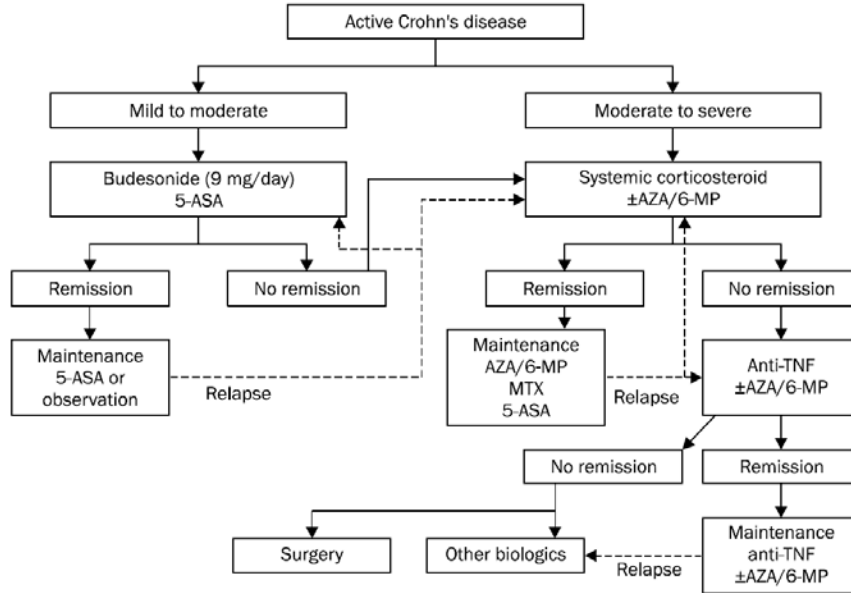


Figure 2. Treatment Algorithm of Active Crohn's Disease

(69.5%)에 필적한 만한 결과를 보였다[20]. 누공이나 감염의 증거가 없는 경우 항생제 치료는 권고되지 않는다.

중등도-중증 크론병의 경우 스테로이드 치료가 1차적인 치료이며 초기에 면역조절제를 병용하는 것이 추천된다. 치료에 반응이 없거나 재발하는 경우, 또는 약제부작용으로 더 이상의 투여가 힘든 경우 항TNF(tumor necrosis factor)제제 등 생물학제제 치료가 권고된다.

염증성 장질환 치료전략의 최신경향

대규모 코호트연구에 의하면 상당수의 염증성 장질환 환자들이 치료에도 불구하고 질병이 진행하여 합병증이 발생하고 이로 인해 결국 수술을 받게된다[21,22]. 이는 단순히 증상의 소실을 목표로 하는 과거의 치료전략에 문제가 있음을 시사해 준다. 최근 점막치유(내시경적 관해)가 재발이나 수술률의 감소 등 양호한 장기 임상경과의 예측인자임이 밝혀지고[23-25] 강력한 항염증작용을 갖는 항TNF제제가 도입되면서 염증성 장질환의 치료목표가 변화하고 있다. 즉, 증상이 소실되는 임상적 관해를 넘어 내시경검사에서 점막의 치유소견을 보이는 내시경적 관해나 조직학적 관해, 생화학 표지자가 정상화되는 생물학적 관해까지를 목표로 해야한다는 주장이 설득력을 얻고 있다. 이를 위해서 질병 중증도가 높은 고위험군 환자에서는 보다 초기에 적극적인 치료를 도

입하는 방향으로 치료의 패러다임이 진화하고 있다[26,27].

결론

최근 우리나라에서 염증성 장질환의 발생이 꾸준히 증가하면서 임상 현장에서 드물지 않게 염증성 장질환 환자를 만날 수 있게 되었다. 하지만 아직도 급성장염이나 장결핵 등과의 감별이 어려운 경우가 흔하고 궤양성 대장염과 크론병의 구분이 힘든 경우도 있으므로, 임상 의들은 각 질환의 특징적인 임상양상 및 내시경소견을 숙지하고 적절한 검사법을 이용하여 정확한 진단을 하도록 노력해야 한다. 또한 질환의 침범부위나 병변의 범위, 임상 중증도에 따라 치료방법을 선택하게 되므로 널리 이용되는 분류법이나 중증도 지표를 숙지하고 있어야 한다. 일단 치료를 시작하면 치료에 대한 반응을 주의 깊게 평가하고, 호전된 후엔 철저한 모니터링을 통해 적절한 시기에 적절한 치료가 이루어지도록 해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature 2012;491:119-124.

2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-429.
3. Choi CH, Chung SA, Lee BI, et al. Diagnostic guideline of ulcerative colitis, *Korean J Gastroenterol* 2009;53:145-160.
4. Ye BD, Jang BI, Jeon YT, et al. Diagnostic guideline of Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:161-1765.
5. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:125-130.
6. Choi CH, Kim YH, Kim YS, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2012;10:1-25.
7. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-753.
9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
10. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-1629.
11. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:51-56.
12. Park SH, Yang SK, Hong SM, et al. Severe disease activity and cytomegalovirus colitis are predictive of a nonresponse to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:3592-3599.
13. Ye BD, Yang SK, Shin SJ, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res* 2012;10:26-66.
14. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4: 28-62.
15. Dambha F, Tanner J, Carroll N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: what is the new gold standard? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:421-436.
16. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. Meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954-964.
17. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
18. Sostegni R, Daperno A, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl 2):11-17.
19. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-388.
20. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011;140: 425-434.
21. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-489.
22. 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.
23. 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.
24. Lee KM, Jeon YT, Cho JY, et al. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: A Korean multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28: 1829-1833.
25. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414-422.
26. Danese S, Colombel JF, Reinisch W, Rutgeerts PJ. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:857-869.
27. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014;8:927-935.