

소아청소년 염증성 장질환의 치료

울산대학교 의과대학 서울아산소아청소년병원 소아청소년과학교실

김 경 모

The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease

Kyung Mo Kim, M.D.

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

The incidence of inflammatory bowel disease is increasing rapidly in Korea and one quarter of the new patients present in childhood. Crohn's disease and ulcerative colitis are incurable conditions associated with significant morbidity, therefore the focus of treatment in children should be to reduce or eliminate symptoms, optimize nutritional status and growth, prevent complications. This review will deal with the evidence supporting the treatments currently used in children with inflammatory bowel disease. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 2): 72~79]

Key Words: Inflammatory bowel disease, Children, Treatment

서 론

염증성 장질환은 2개의 중요한 질환인 크론병과 궤양성 대장염을 포함한다. 크론병은 전장에 걸쳐서 염증이 발생하며 이로 인해 쉽게 사망하지는 않으나, 완치되지 않고 복통, 설사, 식욕 감소 및 체중 감소를 초래한다. 특히 소아에서 발병하면 성인과는 달리 성장 장애와 사춘기 발현 지연이 문제가 된다. 병의 조절 이루어지지 않으면 장루, 농양 및 협착 등의 합병증이 발병한다. 병은 완치가 되지 않고 평생동안 지속되는 드물고 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 10만 명당 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⁾.

치료를 위해서는 병인론이 정확히 밝혀져야 하지만, 현재까지 병인론과 치료 방법에 대한 관심과 다양한 연구에도 불구하고 염증성 장질환의 원인은 명확히 밝혀

져 있지 않다. 유전적인 소인이 있는 환자에서 감염, 식이 등의 환경적인 요인에 의해서 정상인에서는 발생하지 않는 장관 내 세균에 대한 염증 반응이 발생하는 것으로 유전적, 면역학적, 환경적 요인 등의 다요인적 병인론이 일반적으로 받아들여지고 있다⁶⁾. 최근 들어 국내에서 염증성 장병증 발생의 증가는 환경적인 변화에 기인할 것으로 생각할 수 있으며, 이미 유전적 소인을 지니고 있는 집단에서 최근의 환경변화에 의해서 증가하고 있는 것임을 시사한다.

성장 부진과 성징 발달 지연은 성장과 발달과정에 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 중요하다^{5,7)}. 따라서 소아 크론병 치료에서는 성장 지연에 고려가 필수적이다⁸⁾.

염증성 장질환의 치료는 질병에 대한 내과적 치료, 외과적 치료, 영양 장애에 대한 치료, 심리적인 문제에 대한 치료 등 다각도의 치료적 접근이 필요하다. 현재까지 염증성 장질환의 완치는 없다. 염증성 장질환의 자연경과는 반복적인 재발과 관해가 반복된다. 따라서 치료의 궁극적인 목표는 장기적으로 신체적 및 정신적인 관해를 유도하고 유지하여 재발을 막는 것이다. 적절한 관해는 다음과 같은 것들을 포함하여야 한다. 증상, 즉 복통, 설사 혈변이 없고, 스테로이드를 끊어야 하고, 빈혈이 없고, 혈청 알부민이 정상이고, 염증 반응이 음성이고, 성장과 성징 발달이 정상적으로 이루어지고, 미량원소의 결핍이 없고, 궁극적으로는 정상 장점막이 유지되어야 한다. 또한 정신적으로 정상으로 잘 지내는 것을 포함한다.

본 종설에서는 크론병과 궤양성 대장염의 최근의 Cochrane Review를 바탕으로 원론적인 치료법에 대하여 논하고자 한다.

본 론

1. 크론병의 치료

약제의 일반적인 용량, 적응증, 합병증은 Table 1에 요약 하였다.

1) 관해 유도

(1) 코르티코스테로이드

① 전신적 corticosteroid: 전신적 코르티코스테로이드의 관해유도 효과는 이미 입증되어 있다. 질병의 범위와 중증도에 따라서 경구, 정맥 혹은 국소적으로 사용할 수 있다. 일반적으로 경, 중등증에서 임상적인 관해가 70~90%의 관해 효과가 이루어지며, 이때 내시경적인 관해가 항상 동반되는 것은 아니다. 최근의 Cochrane review에⁹⁾ 의하면 관해 효과는 15주 이상 사용하여야 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 있다¹⁰⁾. 2~4주 간의 사용 후에 임상 증상의 호전이 있으면, 수주에 걸쳐서 점감하는 것이 추천되고 있다. 점감 시 격일제 요법으로의 전환이 부작용이 적다.

② Budesonide: Budesonide는 경구 복용 시 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 review에¹¹⁾ 의하면 Budesonide는 관해 유도에 있어서 속임약군과 mesalazine 군보다는 효과적이거나, 기존의 pd 보다 효과가 떨어지며 특히 중증도가 심하거나, 대장에 광범위한 병변이 있을 때 효과가 떨어진다. 하지만 pd보다는 부작용이 적다. 따라서 원위 회장 및 근위 대장에 국한되고, 경, 중등증에서 안전하고 효과적으로 사용을 고려할 수 있다.

(2) 경장 영양법; 1984년 O'Morain 등이 원소적 식이의 치료 효과를 보고한 이래로 저자의 연구⁸⁾를 포함하여 소아 및 성인에서 연구가 보고되어 있다.

최근의 Cochrane review에¹²⁾ 의하면 코르티코스테로이드가 경장 영양법보다 관해 유도에서 우수한 것으로 결론 지었다. 하지만 대다수의 자료가 성인 연구였고, 소아는 연구의 부적합으로 분석에서 제외되었다. 또한 점막 병변의 호전은 경장영양에서 우수한 것으로 보고하고 있다. 소아만을 대상으로한 메타분석에서는¹³⁾ 경장 영양법이 코르티코스테로이드와 관해 유도에서 동등한 효과를 보고 하였으나 분석에 문제점이 지적되고 있다. 저자의 연구에서도 관해 유도에 같은 효과를 보여

Table 1. Treatment Dosing, Indications, Side Effects for Various Medications

성분명 (상품명)	용량 (투여경로)	적응증	부작용
Prednisone	1 mg/kg/day (max x 40 to 60 mg/day)(oral), weaning down over 4 to 8 wks	유도: 중등 혹은 중증 CD/UC	백혈구감소증, 여드름, 발진, 소양감, 반상출혈, 속발성 부신부전, 위장장애, 당뇨, 당뇨, 소화성궤양, 불면, 두통, 골다공증, 요통, 만월형 얼굴, 부종, 혈압상승, 관절염, 관절병증, 성장 장애
6-mercaptopurine (6-MP)	0.75~1.5 mg/kg/day (oral)	유도: CD/UC (slow in action) 유지: CD/UC TMPT 활성도 검사	골수억제, 백혈구 감소증, 빈혈, 소화기(식욕부진, 구토), 간장애, 황달, 췌장염, 독감 증상(발열, 근육통, 설사), non-Hodgkin's lymphoma (relative risk 4.18)
Azathioprine	1.5~2.5 mg/kg day (oral)	유도: CD/UC (slow in action) 유지: CD/UC TMPT 활성도 검사	골수억제, 백혈구 감소증, 빈혈, 소화기(식욕부진, 구토), 간장애, 황달, 췌장염, 독감 증상(발열, 근육통, 설사), non-Hodgkin's lymphoma (relative risk 4.18)
5-amino salicylic acid (Mesalazine, Asacol [®] , Salofalk [®] , Pentasa [®]) (Tablet, suppository, enema)	Delayed-release 50 to 100 mg/kg/day (maximum dose range of 2.4 to 4.8 grams/day) (oral)	유도: CD/UC 유지: CD/UC	두통, 현기증, 발진, 이상 고열증, 기관지경련, 홍반성낭창, 복부팽만감, 트림, 고창, 오심/구토, 설사, 대장염의 악화, 백혈구감소증, 적혈구 산화 감소, met-Hb치 상승, 탈모, 근육통, 관절
Methotrexate (MTX)	15 mg/m2/week (subcutaneously) up to 25 mg per week (subcutaneously) for 12~16 weeks as tolerated	유도: CD/UC 유지: CD/UC	백혈구/혈소판감소(trimethoprimisulfa와 병용시 골수기능 저하), 출혈, 소화기궤양(Folic Acid 1 mg/day PO 사용시 소화기 부작용 감소), 발진, 신장애, 간괴사, 혈뇨, 불임, 탈모, 졸음, 골다공증
Infliximab (Remicade [®])	5 mg/kg IV (at 0, 2, 6 wks, and every 8 wks thereafter)	유도: CD/UC 유지: CD/UC	주입관련 과민반응(발열, 두드러기, 심폐반응), 기회감염(호흡기 및 요로 감염, 폐렴, 농양, 연조직염, 피부궤양, 패혈증, 세균 감염), 루프스양 반응, 결핵

주고 있다⁸⁾. 경장 영양 시 원소적 식이와 폴리머릭 식이가 같은 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁾. 유럽정맥경장영양 학회에서는 소아의 1차 치료, 성인에서 코르티코스테로이드를 사용할 수 없는 경우 관해 유도 요법으로 권장하고 있다¹⁵⁾.

(3) 5-aminosalicylates; 최근의 메타분석을 보면 sulafasalazine이 경증의 크론병에서 효과를 볼 수 있으나 관해 유도에 효과를 입증할 만한 근거가 없다¹⁶⁾.

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

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

① **Infliximab**: Infliximab은 TNF-a에 대한 생쥐 인간 단클론 중화 키메라항체이다. 최근의 Cochrane review¹⁷⁾에 의하면 코르티코스테로이드나 면역억제제에 반응하지 않는 환자에서 5 mg/kg의 용량으로 관해 유도에 효과가 있는 것으로 보고하였다. 또한 누공성 질환에 효과적이다¹⁸⁾. 수술적 교정이 부적합하고 기존의 치료에 반응하지 않는 중증의 환자에서 추천된다.

② **Adalimumab**: Adalimumab은 TNF-a에 대한 완전 인간 단클론 중화 항체이다. 따라서 부작용이 Infiximab에 노출되지 않았던 중등증 이상의 환자에서 효과적이다¹⁹⁾. 또한 다른 보고에서는 infliximab에 못 견디거나, 반응하지 않는 환자에서 즉 infliximab 사용 환자에서도 효과가 있는 것으로 보고하고 있다²⁰⁾.

(6) 면역억제제

① **Azathioprine과 6-mercaptopurine (6-MP)**: 6-MP와 이의 전구 약물인 azathioprine은 퓨린 유사체이다. Cochrane review에 의하면²¹⁾ 크론병 치료에 있어서 완해 유도에 효과가 있는 것으로 보고하고 있다. 하지만 효과를 위해서는 17주 이상의 치료가 필요한 것으로 분석되었다. 따라서 급성기에서 사용에는 제한적이다. 따라서 만성 활동성을 보이거나, 자주 악화되는 환자, 코르티코스테로이드에 의존성 혹은 무반응 환자에서 효과를 기대할 수 있다.

② **Methotrexate**: 최근의 Cochrane review에 의하면 methotrexate²²⁾가 불응성의 크론병에서 매주 근주를 하였을 때 효과가 있는 것으로 분석하고 있다. 경구제제는 근거가 없었다. 소아에서의 대조군 연구는 없으나, 증례보고에서 소아에서 관해 유도에 효과가 있을 것으로 제시하고 있다²³⁾.

2) 관해 유지: 크론병의 자연 경과를 잘 알려진 데로 악화가 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 요소이다²⁴⁾.

(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 분석되었다²⁵⁾.

② **Budesonide**: Cochrane 메타분석에 의하면 12개월 동안 재발 방지에 효과가 없는 것으로 분석하였다²⁶⁾. 보다 최근의 다기관 분석에 의하면 3, 6개월에는 효과가 있었으나 12개월에서는 효과가 없는 것으로 보고하였다²⁷⁾.

(2) 경장 영양법; 최근의 Cochrane 분석에 의하면²⁸⁾

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 의하면 식이 제한 없이도 보조적 경장 영양법으로 관해기간을 늘리고 성장을 호전 시킨 것으로 보고하였다^{8,29)}. 저자의 연구에서도 경장 영양이 코르티코스테로이드 사용군에 비하여 재발 방지에 효과적이었다^{8,29)}.

(3) **5-aminosalicylate**; 최근의 Cochrane review에 의하면 관해기에 있는 환자에서 12, 24개월 동안 재발 방지에 효과가 없는 것으로 분석되었다³⁰⁾. 현재까지의 근거 중심으로 보면 5-ASA는 유지 요법으로 효과가 없다.

(4) Anti-tumor necrosis factor-alpha agents

① **Infiximab**: 적어도 2개의 무작위 대조군 연구에서 infliximab으로 유도된 환자에서 8주 간격의 주사 요법으로 관해 유지에 효과가 있는 것으로 보고되었다. 최근의 소아에서의 보고에 의하면 12주 간격에 비하여 8주 간격의 치료 시 효과적인 것으로 보고하고 있다. 또한 azathioprine 혹은 methotrexate 병용시 보다 효과적인 것으로 보고하고 있다. 최근의 보고에서 임파선종 발생과의 연관성이 제시되고 있다. 미국에서 8년 동안 8명의 환자가 보고되고 있으며, 퓨린 유사체와 병용한 환자였다. 상관관계에 대한 명확한 증거가 밝혀지지 않았으나, 약 1명 당 8명의 적은 위험도는 있을 수 있다.

② **Adalimumab**: 최근의 보고에서 1주 혹은 2주 간격의 경피 주사가 효과적인 것으로 보고되고 있다.

(5) 면역억제제

① **Azathioprine**: Azathioprine은 관해 유지에 효과적이며 스테로이드 절감 효과가 있는 것으로 분석되었다³¹⁾.

② **Methotrexate**: 소규모의 RCT에 의하면 methotrexate를 근주를 하였을 때 효과가 있는 것으로 분석하고 있다³²⁾. 경구제제는 근거가 없었다.

(6) **정장제**; 최근의 메타 분석에 의하면 관해 유지의 효과에 대한 충분한 근거가 없는 것으로 분석하였다³³⁾. 모든 연구가 소규모이어서 통계적 의미에 도달하지 못했다.

(7) **Omega-3 fatty acids**; 최근의 메타 분석에서는 효과가 없는 것으로 분석되었으나³⁴⁾, 연구를 장용정으로 제한하였을 때 관해 유지와 삶의 질 향상에 효과가

있었다. 하지만 연구 대상 수가 적었다.

3) 크론병 치료 요약(Fig. 1, 2)

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

경장 영양이 불가능하거나 효과가 없으면 코르티코스

테로이드가 사용될 수 있다. 경구 budesonide가 회장 말단부와 우측 대장에 병변이 국한되어 있을 때 사용할 수 있다. 그렇지 않으면 전신적 코르티코스테로이드 주로 prednisolone을 사용한다. 주사용 코르티코스테로이드는 상기의 치료에 반응하지 않는 심한 경우에 사용한다. 치료에 반응하지 않는 경우에 azathioprine의 사용을 고려해 볼 수 있으나, 효과가 나타나기까지는 수주가 소요된다. Azathioprine이 효과가 없거나 못 견디는 경우 methtrexate의 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.

(2) 관해 유지; 5-ASA가 유지 요법으로 광범위하게 사용되고는 있으나 증거에 기초하고 있는 것은 아니다³⁵⁾. 유지 요법을 시작하려고 하면 우선적으로 azathioprine을 사용한다. 이의 대안으로 methotrexate의 사용을 고려할 수 있다. 상기 치료로 반복적인 재발이 있다면 8주 간격의 infliximab 치료를 사용할 수 있다. Infliximab을 사용할 수 없는 경우 adalimumab 주간 경피 주사를 고려한다.

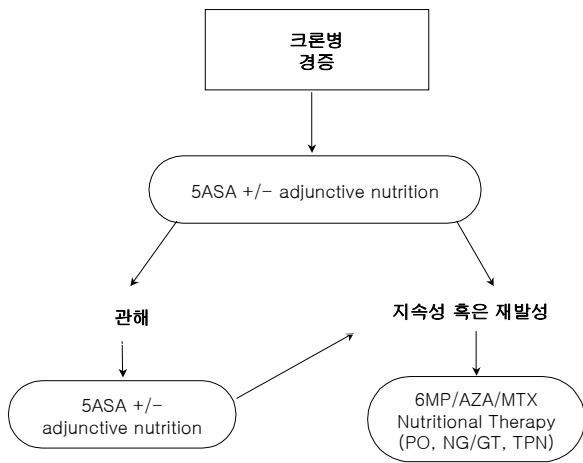


Fig. 1. Proposed treatment algorithm for the treatment of children with mild Crohn's disease. 6MP: 6-mercaptopurine, AZA: azathioprine, MTX: methotrexate, PO: per os, NG: via nasogastric tube, GT: via gastrostomy tube, TPN: total parenteral nutrition.

2. 궤양성대장염의 치료(Fig. 3, 4)

치료에서 경장 영양법이 효과가 없는 것 이외에는 크론병과 유사하다.

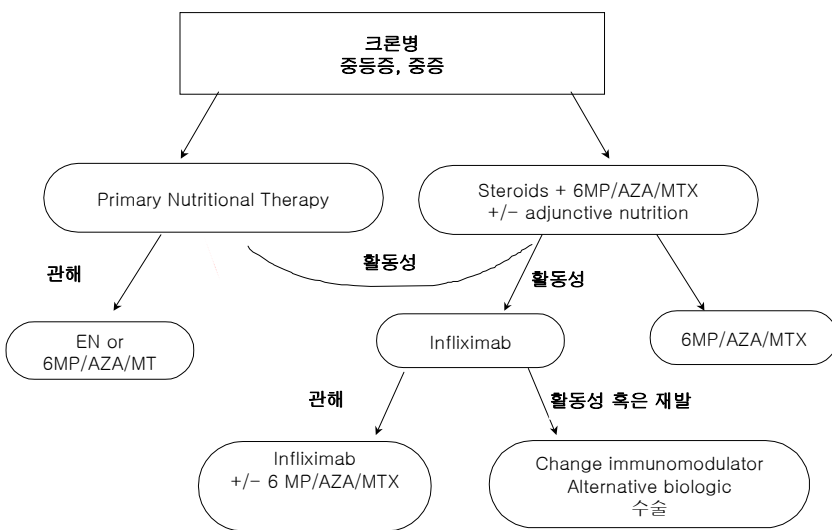


Fig. 2. Proposed treatment algorithm for the treatment of children with moderate-severe Crohn's disease. 6MP: 6-mercaptopurine, AZA: azathioprine, MTX: methotrexate, EN: enteral nutrition.

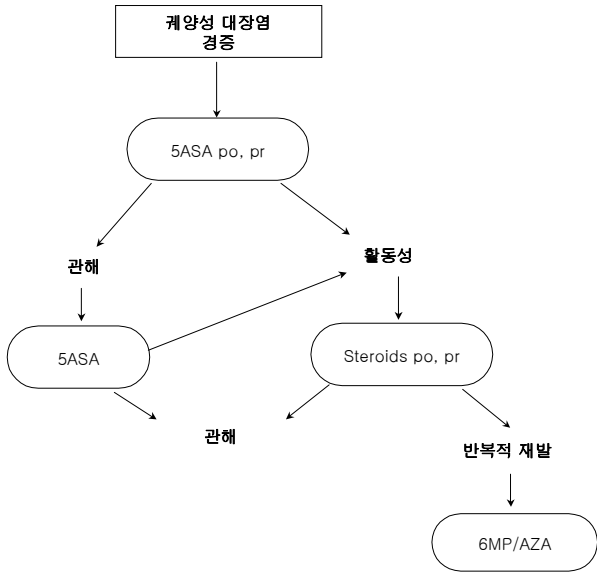


Fig. 3. Proposed treatment algorithm for the treatment of children with moderate-severe ulcerative colitis. 6MP: 6-mercaptopurine, AZA: azathioprine, 5ASA: 5-aminosalicylates.

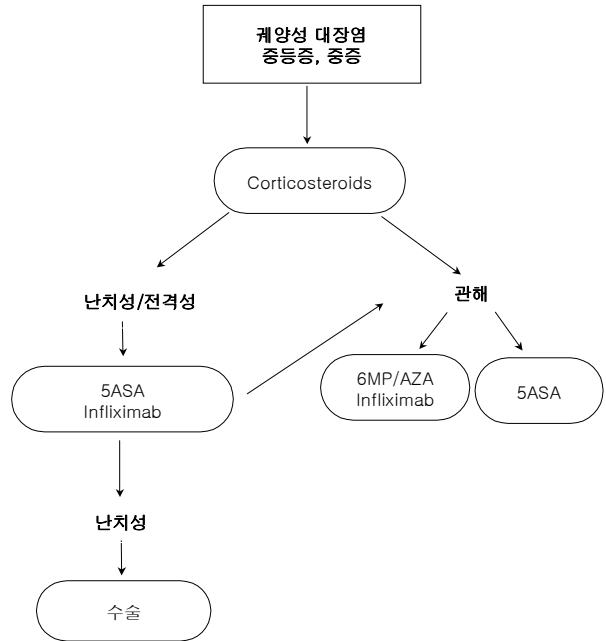


Fig. 4. Proposed treatment algorithm for the treatment of children with mild ulcerative colitis. 5ASA: 5-aminosalicylates, po: per os, pr: per rectum.

1) 5-ASA: 경증의 1차 단독 약제로 전신적 5-ASA가 사용된다. 최근의 Cochrane review에 의하면 관해 유도에서 5-ASA가 효과가 있으며, sulfasalazine (SASP)에 근접한다. 부작용이 적으나 가격이 비싸 우수하다고 할 수 없다고 결론지었다³⁶⁾. 고용량에서 효과가 상승된다. 5-ASA가 장기적 유지 요법으로 관해를 유지에 효과적이나 SASP 보다는 열등하다고 분석하였다³⁷⁾.

2) 코르티코스테로이드: 진단 시 혹은 재발 시에 관해 유도에서 사용된다. 사용 및 감량은 크론병과 유사하다. 부작용을 줄이기 위해서 8~10주 후에 중단을 목표로 한다. 중증 혹은 전격성에서 정맥 주사를 사용할 수 있다. 관해 유지 요법으로서는 역할이 없다.

3) Azathioprine: Azathioprine은 5-ASA나 SASP에 반응이 없거나 사용을 할 수 없는 경우 혹은 반복적인 코르티코스테로이드의 사용이 필요한 환자에서 효과적인 유지요법으로 사용될 수 있다. 부작용을 고려하여 기존의 유지 요법보다 우월한지에 대해서는 연구가 필요하다³⁸⁾.

4) 2차 약제: Cyclosporine 정주는 기존의 치료에 반응하지 않는 UC의 단기 요법으로 사용될 수 있다³⁹⁾. 장기간의 사용의 효과는 부작용을 고려하면 아직까지 불명확하다. Tacrolimus도 기존의 치료에 반응하지 않는

환자의 관해 유도에 단기적으로 효과가 있을 수 있다⁴⁰⁾. Infliximab이 기존의 치료에 반응하지 않는 UC의 관해 유도에 사용될 수 있다⁴¹⁾.

5) 직장염 혹은 좌측 대장염: 전신적인 약제가 때때로 필요하지만 코르티코스테로이드 혹은 5-ASA의 정제 혹은 관장을 사용하여 직장염은 좌약 좌측 대장염은 관장을 통해서 국소적인 치료를 시도할 수 있다. 이때 적절한 사용법을 교육하여야 한다.

결 론

소아 청소년의 염증성 장질환의 일반적인 치료에 대하여 논하였다. 특히 소아청소년은 성장기에 있으므로 이를 고려한 치료적 접근이 있어야 하겠다. 최근 국내의 염증성 장질환의 발생이 증가하고 있으며, 소아청소년기에 약 25% 발생하는 것을 감안하면 소아소화기의 사들은 염증성 장질환에 대한 병태생리 및 치료에 대한 깊이 있는 이해가 필요하다고 하겠다. 또한 최근 병인에 대한 이해 및 치료 약제의 개발이 빠르게 발전하고 있으므로 최신 지견에 대한 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) 김봉진, 장주영, 김경모. 소아 염증성장염의 임상 양상에 대한 연구. 제56차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집 2006:210.
- 6) Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
- 7) 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.
- 8) 서현아, 김성은, 장주영, 김봉진, 김준성, 이선연 등. 소아 크론병에서 영양 치료의 효과. *대한소아소화기영양학회지* 2006;9:210-7.
- 9) Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006792.
- 10) Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:262-72.
- 11) 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.
- 12) Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000542.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25: 260-74.
- 16) 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.
- 17) Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003574.
- 18) Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003459.
- 23) 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.
- 24) Andersson P, Olaison G, Bendtsen P, Myrelid P, Sjobahl 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.
- 25) 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.
- 26) Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002913.
- 27) 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.
- 28) Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005984.
- 29) 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.
- 30) Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003715.
- 31) Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000067.
- 32) 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.
- 33) Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004826.
- 34) 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.
- 35) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- 36) Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000543.
- 37) Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000544.
- 38) Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000478.
- 39) Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004277.
- 40) Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD007216.
- 41) Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005112.