



크론병에서 복잡성 항문주위 셋길의 수술적 치료

김 소 현

영남대학교 의과대학 외과학교실

Surgical treatment of perianal fistula in Crohn's disease

Sohyun Kim

Department of surgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Perianal Crohn's disease is a major problem that impair quality of life. This article reviews the current surgical treatment of Crohn's perianal fistula. Fistulotomy and loose seton are commonly used surgical methods for treatment of perianal Crohn's disease. Mucosal advancement flap and fibrin glue are used in this treatment, despite a lack of controlled trials. Fecal diversion is disturbingly high in complicated complex perianal fistula in Crohn's disease. Ligation of intersphincteric fistula and autologous or allogenic stem cells are new surgical procedures for treatment of Crohn's disease that need further studies. Treatment success might be improved by multimodal treatment and new surgical and medical treatment options.

Keywords: Perianal; Crohn's disease; Fistula; Surgery

서 론

크론병은 소화관에 생기는 만성 염증성 질환으로 소화기관의 전층 염증이 특징이다. 미국, 캐나다, 유럽 등에서는 인구 10만 명당 300명 이상의 유병률을 보일 정도로 흔한 질환이며, 최근 우리나라에서도 유병률이 빠르게 증가하고 있다[1,2]. 크론병은 15-30세의 비교적 젊은 나이에 발병하며 증상과 심각성 및 합병증은 다양하게 나타난다[3].

항문주위 셋길은 크론병의 흔한 증상 중 하나이다. 첫 크론병 진단 후 20년 이내에 23-28% 이상의 환자들이 항문주위 셋길을 진단받는다[4-6]. 특히 소화관의 원위부에 크론 장염

이 있는 환자들에서 항문주위 셋길의 유병률이 높다[4]. 항문주위 셋길이 경우 대략 40% 이상의 환자들에서 크론병의 첫 진단 전이나 진단 당시에 이미 증상이 나타난다는 보고도 있다[5]. 항문주위 셋길은 통증과 분비물, 농양 등이 흔한 증상으로 환자들의 삶의 질을 악화시킨다[7].

크론 항문주위 셋길의 경우 복잡 셋길이 많고 항생제나 면역 억제제를 이용한 기존의 보존적인 치료에는 제한된 반응을 보이거나 저항성이 큰 것으로 알려져 있다[8,9]. 최근 anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)가 항문주위 셋길 치료에서 사용되는데 유지 용법을 시행한 경우에도 54주에 36%의 환자만이 관해를 보인다[10]. Anti-TNF의 항문주위 셋길 치료는 인플릭시맵(infliximab)에서만 효과를 보이며, 아달리무맵(adalimumab)이나 certolizumab에서는 그 효과가 입증되지 않는 등 anti-TNF 제제에 따른 차이를 보이고 있다[10-12]. 크론 항문주위 셋길에 대한 수술적 치료는 국소 염증의 완화를 위해 중요하지만 수술법에 따른 치료의 결과는 다양하다. 크론 항문주위 셋길의 반복적인 수술적 치료는 항문 괄약근

Received: October 12, 2017, Revised: November 2, 2017
Accepted: November 2, 2017

Corresponding Author: Sohyun Kim, Department of Surgery, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-Gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-620-3594, Fax: +82-53-624-1213
E-mail: kshgs@yu.ac.kr

Copyright © 2017 Yeungnam University College of Medicine

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.

의 손상 가능성이 높고 변실금의 위험이 높으며, 치료의 실패로 인한 영구 장루의 가능성도 높다[13].

최근 여러 연구에서 수술적 치료와 anti-TNF를 병합한 치료가 좋은 결과를 보고하고 있으며, 지방 조직 유래 줄기 세포(adipose tissue derived stem cells) 등을 이용한 새로운 치료가 활발히 연구되고 있다[14,15]. 크론 항문주위 셋길은 새로운 치료법의 발달에도 여전히 재발이 많고 환자의 증상 완화와 염증 조절을 위해 수술이 필요한 경우가 많다. 본 연구에서 크론 항문주위 셋길에 대한 수술적 치료법과 임상적 결과에 대해 고찰한다.

본 론

1. 크론 항문주위 셋길의 분류

항문주위 셋길은 일반적으로 Parks 분류법이 가장 많이 쓰인다[16]. Parks 분류법은 항문주위 셋길을 4가지 종류로 간단히 분류하고 있어 임상적으로 많이 쓰이는 방법이지만, 크론 항문주위 셋길은 단순(simple) 또는 복잡(complex) 항문주위 셋길로 분류하는 경우가 많다[17,18]. 단순 항문주위 셋길은 표피상에 위치한 셋길로 저위 괄약근간 셋길 및 저위 괄약근 관통형 셋길을 포함한다. 보통 1개의 셋길이며 농양이나 직장염 또는 항문직장 협착은 없다. 괄약근 관통형 셋길에서 저위형은 외항문 괄약근의 하부 1/3 이하를 침범한 경우로 정의한다[19]. 복잡 항문주위 셋길은 고위 괄약근간 셋길, 고위 괄약근 관통형 셋길, 괄약근 외 셋길 및 상괄약근 셋길을 포함한다. 복합성 항문주위 셋길은 보통 다수의 셋길이 있다. 복잡 항문주위 셋길은 직장질루, 크론병 직장염, 항문주위 농양 및 항문직장 협착과 관련된 경우가 많다.

2. 크론병 항문주위 셋길의 수술적 치료

1) 셋길절개술(fistulotomy)과 미절제 시톤수술(loose seton)

셋길절개술은 일반적으로 셋길에서 가장 많이 사용하는 치료법이다. 셋길절개술은 셋길을 절개하고 육아조직으로 상처를 치료하는 방법이다. 크론병 항문주위 셋길에서는 표면에 위치하고 저위로 위치한 단순 항문주위 셋길에서 시도해 볼 수 있으며, 치료 초기 성공률은 80% 이상으로 보고되고 있다[18,20]. 그러나 크론 항문주위 셋길에서 장기 성공률은 거의 연구되지 않았으며, 크론 항문주위 셋길의 경우 복잡성 치료가 많아 표준 수술법으로 한계가 있다.

복잡 항문주위 셋길과 괄약근 관통형 셋길에서는 괄약근의 손상 가능성으로 인해 셋길절개술보다 시톤 수술이 선호된다[20]. Koganei K 등[21]의 소규모 연구에서 시톤 수술의 경우 항문 괄약근의 손상을 줄이고 초기 치료 단계에서 충분한 배농으로 염증을 줄이는 역할을 한다고 보고했다. 그리고 시톤 수술을 시행한 대부분의 크론 항문주위 셋길 환자들에서 통증 및 해열제 사용 감소를 보였으며, 시톤을 시행한 환자의 70% 이상에서는 분비물 및 압통의 호전을 보였다고 보고하였다[21]. 그러나 시톤 수술 후 20% 이상의 환자들에서 셋길의 재발이나 새로운 셋길이 생긴다고 보고된다[22].

최근에는 항문주위 셋길에 대한 치료 효과가 입증된 infliximab와 시톤 수술을 결합하는 치료가 좋은 효과를 보고하고 있다[14]. 시톤 수술과 anti-TNF의 병행치료를 시행한 환자들에서 첫 치료 후 3년 내 50-75% 이상의 관해를 보였으나 초기 관해를 보였던 환자들 중 10-40% 이상에서 재발 소견도 관찰되어 추후 연구가 필요하다[14,23].

2) 점막 전진 피판 수술(mucosal advancement flap)

점막 전진 피판 수술은 직장의 점막으로 피판을 만들어 셋길의 내구멍을 덮는 수술이다. 비교적 직장의 염증 소견이 없을 때 시도해 볼 수 있다. 여러 건의 후향적 연구에서 직장질 셋길 또는 항문주위 셋길에서 71%의 성공률을 보고하였다[24]. 크론 항문주위 셋길에 점막 전진 피판 수술과 혈소판 풍부 혈장을 이용한 소수의 연구에서 70%의 높은 성공률을 보이고 있으나, 대상자의 수가 작아 수술의 효과는 불명확하다[25]. 직장의 염증이 심한 환자들에서는 점막 전진 피판 수술을 하기 어렵다는 술기적 문제점도 있다. 크론 항문주위 셋길에서 점막 전진 피판 수술은 제한적인 환자에서 효과적인 것으로 고려된다.

3) 피브린 글루(fibrin glue)

피브린 글루의 성분인 피브리노겐(fibrinogen)과 트롬빈(thrombin)을 혼합하여 항문주위 셋길에 주입하면 섬유성 응괴(fibrin clot)가 누공의 신생 혈관 생성과 섬유 모세포의 성장 촉진 및 콜라겐을 형성해 항문주위 셋길을 치료한다[26,27]. 피브린 글루는 시술 과정이 비교적 간단하고 항문 괄약근의 손상이 없다는 장점이 있다. 크론 항문주위 셋길에서 피브린 글루를 사용한 소규모 코호트 연구에서 69%의 환자들에서 항문주위 셋길이 완치되었다고 보고했다[28,29].

그러나 크론 항문주위 셋길에서 피브린 글루의 연구는 소규모 연구이고 장기 추적 결과가 없어 추가 연구가 필요하다.

4) 장루형성술

크론병 항문 질환이 있는 많은 환자들이 장루를 경험한다. 복잡 항문주위 셋길을 비롯해 직장질 누공, 항문주위 패혈증으로 장루를 시행한 35명의 환자 중 80%의 환자들이 조기 관해를 보였지만 재발이 많았고, 결국 26%의 환자들만 평균 81개월 동안 완전 관해를 보였다[30]. 장루 수술 후 초기의 치료 반응은 좋지만 영구 장루에 대한 문제가 있다. 크론 항문주위 셋길에 대한 첫 진단 후 16년의 추적 경과 관찰 동안 전체 30%의 환자들이 영구 장루를 경험하며 특히 복잡 항문주위 셋길의 경우 50%의 환자들이 장루를 경험한다는 보고도 있다[31,32]. 그러나 장루형성술은 즉각적인 직장 절제술을 피할 수 있고, 증상이 있는 항문주위 셋길로 장루를 시행한 환자에서는 장루를 시행하지 않은 환자들에 비해 크론병과 관련된 증상이 감소하고 삶의 질이 향상되었다는 연구도 있다[30, 33]. 다양한 치료에 반응하지 않는 심각한 항문주위 셋길의 경우 선택적인 환자들에서 장루가 유용한 치료가 될 수 있다.

5) Ligation of intersphincteric fistula tract

Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT)는 항문 괄약근을 보존할 수 있는 술식으로 항문샘 기인 항문주위 셋길의 치료에서 57-94%의 높은 성공률을 보이는 치료이다[34,35]. 크론 항문주위 셋길에서 LIFT를 시행하고 첫 12개월 동안 75-67%의 완치를 보였다[36,37]. 그러나 12개월 이상의 장기 추적 경과 관찰에서는 33%의 완치를 보고하였다[37]. 이런 결과는 크론 항문주위 셋길에서 LIFT가 장기적인 경과에서 재발이 많은 것으로 생각된다[37]. 그러나 대부분의 연구가 적은 수의 환자들을 대상으로 한 연구이고, 무작위 연구가 없어 추가 연구가 선행되어야 할 것으로 보인다.

6) 줄기 세포(stem cell)

자가 줄기 세포는 2003년 García-Olmo가 크론병 직장질 셋길을 치료 후 새로운 수술적 치료로 고려되고 있다[15]. 배양 지방조직 유래 줄기세포(expanded adipose-derived stem cell)는 복잡성 항문주위 셋길의 치료를 연구한 2상 연구에서

70% 이상의 높은 치료율을 보여 자가 줄기 세포를 항문주위 셋길의 치료에 이용할 수 있는 계기가 되었다[38]. 그러나 복잡성 항문 셋길에 대한 이 연구는 크론 항문주위 셋길이 7명으로 작아 비록 70% 이상에서 치료의 성공을 보였으나, 크론 항문주위 셋길에 대한 제한적인 가능성을 보였다[38]. 이후 진행된 다기관 연구에서 배양 지방조직 유래 줄기 세포의 국소 주사 후 24주에 56.3%의 환자들에서 셋길의 완전 폐색을 보였다[39]. 다른 2상 연구에서도 배양 지방조직 유래 줄기 세포를 사용 후 8주 동안 60% 이상의 높은 반응률을 보였다[40]. 장기 추적 경과관찰에서도 1년 동안 완전 관해는 80%에서 관찰되었고, 시술 후 24개월에 75%의 완전 관해를 보였다[41]. 그러나 배양 지방조직 유래 줄기 세포의 경우 중간엽 줄기 세포의 채취 및 배양의 과정이 필요하고 중간엽 줄기 세포의 배양 후 다시 환자에게 주입하는 과정이 대략 1개월 정도 소요되는 단점이 있다.

최근에는 동종 배양 지방조직 유래 줄기 세포(allogenic expanded, adipose-derived stem cell)이 새로운 치료법으로 주목 받고 있다[42]. 동종 배양 지방조직 유래 줄기 세포에 대한 1, 2상 연구에서 안전성과 함께 56.3%의 환자들이 크론 항문주위 셋길의 치료되었다고 보고하였다[42]. 이런 연구 결과를 바탕으로 동종 배양 지방조직 유래 줄기 세포에 대한 3상 연구에서 줄기 세포 사용군이 위약군에 비해 24주의 관해가 50%로 위약군의 34%에 비해 유의하게 높게 나타났다[43]. 그리고 동종 배양 지방조직 유래 줄기 세포를 사용한 환자들이 위약군에 비해 임상적 완전 관해까지 짧은 시간이 걸렸고, 항문주위 질병 활성 지수(perianal disease activity index)도 낮다고 보고하였다[43]. 동종 배양 지방조직 유래 줄기 세포 연구에서 가장 흔한 합병증은 직장 통증과 항문 농양이었다[42,43]. 동종 배양 지방조직 유래 줄기 세포 치료는 연구가 많지 않고 아직 장기간의 결과가 부족하여 추가 연구가 필요하다. 그러나 동종 배양 지방조직 유래 줄기 세포의 결과가 성공적이면 기존 배양 지방조직 유래 줄기 세포의 지방 채취 및 배양에 대한 단점을 보완하고, 환자들에게 적절한 시기에 치료를 시작할 수 있을 것으로 기대된다.

결론

크론 항문주위 셋길은 환자들의 삶의 질을 저하시키는 중요한 원인이므로 치료의 성적을 높이기 위해 지속적인 노력이 필요하다. 현재 크론 항문주위 셋길에 대한 수술적 치료는 기존의 여러 가지 수술법을 시도하고 있으나 재발률이 높고

치료율이 낮으며, 장기적인 결과가 미흡하다. 크론 항문주위 셋길에서 장기적인 성공률의 확인을 위해 각 수술법에 대한 추가 연구가 필요하고 장기적인 관해를 위해 새로운 치료제와 병합하거나 줄기 세포 같은 새로운 치료법의 적극적인 도입과 연구가 필요할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Sohyun Kim, <https://orcid.org/0000-0002-8625-329X>

REFERENCES

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
2. 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.
3. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424-9.
4. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:525-7.
5. 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.
6. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012;55:773-7.
7. Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:7-10.
8. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1113-20.
9. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raoof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:921-6.
10. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
11. 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.
12. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
13. Geltzeiler CB, Wieghard N, Tsikitis VL. Recent developments in the surgical management of perianal fistula for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol* 2014;27:320-30.
14. Haennig A, Staumont G, Lepage B, Faure P, Alric L, Buscail L, et al. The results of seton drainage combined with anti-TNF α therapy for anal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2015;17:311-9.
15. García-Olmo D, García-Arranz M, García LG, Cuellar ES, Blanco IF, Prianes LA, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:451-4.
16. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1-12.
17. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145-51.
18. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508-30.
19. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014;63:1381-92.
20. Papaconstantinou I, Kontis E, Koutoulidis V, Mantzaris G, Vassiliou I. Surgical management of fistula-in-ano among patients with Crohn's disease: analysis of outcomes after fistulotomy or seton placement-single-center experience. *Scand J Surg* 2017;106:211-5.
21. Koganei K, Sugita A, Harada H, Fukushima T, Shimada H. Seton treatment for perianal Crohn's fistulas. *Surg Today* 1995;25:32-6.
22. Thornton M, Solomon MJ. Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:459-63.
23. Kotze PG, Albuquerque IC, da Luz Moreira A, Tonini WB, Olandoski M, Coy CS. Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-TNF agents) in Crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study. *Arq Gastroenterol* 2014;51:284-9.
24. Kodner IJ, Mazor A, Shemesh EI, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Endorectal advancement flap repair of rectovaginal and other complicated anorectal fistulas. *Surgery* 1993;114:682-9.
25. Göttgens KW, Smeets RR, Stassen LP, Beets GL, Pierik M,

- Breukink SO. Treatment of Crohn's disease-related high perianal fistulas combining the mucosa advancement flap with platelet-rich plasma: a pilot study. *Tech Coloproctol* 2015;19:455-9.
26. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1136-9.
 27. Romanos GE, Strub JR. Effect of Tissucol on connective tissue matrix during wound healing: an immunohistochemical study in rat skin. *J Biomed Mater Res* 1998;39:462-8.
 28. Vitton V, Gasmi M, Barthet M, Desjeux A, Orsoni P, Grimaud JC. Long-term healing of Crohn's anal fistulas with fibrin glue injection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1453-7.
 29. Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, Mortensen NJ, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1608-15.
 30. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000;24:1258-62.
 31. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007;11:529-37.
 32. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005;241:796-801.
 33. Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, Mueller MH, Koenigsrainer A, Kreis ME. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2067-74.
 34. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai* 2007;90:581-6.
 35. Bleier JI, Moloo H, Goldberg SM. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum* 2010;53:43-6.
 36. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 2014;260:1057-61.
 37. Kamiński JP, Zaghiyan K, Fleshner P. Increasing experience of ligation of the intersphincteric fistula tract for patients with Crohn's disease: what have we learned? *Colorectal Dis* 2017;19:750-5.
 38. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:79-86.
 39. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:313-23.
 40. Lee WY, Park KJ, Cho YB, Yoon SN, Song KH, Kim DS, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells* 2013;31:2575-81.
 41. Cho YB, Park KJ, Yoon SN, Song KH, Kim DS, Jung SH, et al. Long-term results of adipose-derived stem cell therapy for the treatment of Crohn's fistula. *Stem Cells Transl Med* 2015;4:532-7.
 42. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388:1281-90.
 43. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:313-23.