Crohn’s disease (CD) is a chronic, progressive, and disabling inflammatory bowel disease (IBD) with an uncertain etiopathogenesis. CD can involve any site of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus, and is associated with serious complications, such as bowel strictures, perforations, and fistula formation. The incidence and prevalence rates of CD in Korea are still lower compared with those in Western countries, but they have been rapidly increasing during the recent decades. Although there are no definitive curative modalities for CD, various medical and surgical therapies have been applied for the treatment of this disease. Concerning CD management, there have been substantial discrepancies among clinicians according to their personal experience and preference. To suggest recommendable approaches to the diverse problems of CD and to minimize the variations in treatment among physicians, guidelines for the management of CD were first published in 2012 by the IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. These are the revised guidelines based on updated evidence, accumulated since 2012. These guidelines were developed by using mainly adaptation methods, and encompass induction and maintenance treatment of CD, treatment based on disease location, treatment of CD complications, including stricture and fistula, surgical treatment, and prevention of postoperative recurrence. These are the second Korean guidelines for the management of CD and will be continuously revised as new evidence is collected. (Korean J Gastroenterol 2017;69:29-54)

Key Words: Crohn’s disease; Treatment; Guidelines
그리고, 장내 세균중에 대한 이상면역반응 등이 복합적으로 작용하는 것으로 추정되나, 아직 그 병원은 명확하지 않다. 크론병은 주로 서구 선진국에 흔한 질환으로, 우리나라는 비롯한 동양에는 매우 드문 질환이었다. 그러나, 최근의 역학 연구들로는 우리나라를 비롯한 동아시아권의 크론병 발생률이 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있고, 이에 따라 크론병에 의한 사회, 경제적 부담도 점차 증가하고 있다.

크론병은 아직 완치가 어려운 질환이지만, 다양한 임상양상과 합병증에 대하여 여러 가지 치료법이 시도되어 왔고, 최근에는 많은 임상 연구결과에 근거를 둔 치료방침들이 제안되고 있다. 그러나 아직 크론병 치료의 많은 부분이 의사 개인의 경험과 판단에 근거하고 있으며, 의사들 간에 치료 방법의 차이를 보이는 부분이 많다. 이러한 편차를 줄이고, 각 임상 상황에서 근거에 기반한 적절한 치료를 제시하기 위해 2012년 대한장연구학회 IBD 연구회에서는 북미와 유럽의 가이드라인들 기초로 하여 우리나라 크론병 치료 가이드라인을 개발하였다. 그리고 많은 연구들이 새롭게 발표되고 지식이 축적됨에 따라 최신 근거에 기반한 치료 방안들이 제시되고 있다. 본 개정위원회는 최근 5년간 새롭게 발표된 8개의 외국 가이드라인을 기반으로 크론병 치료 가이드라인 개정판을 개발하게 되었다.

이 치료 가이드라인은 성인 크론병 내과 및 외과 치료(수술의 적응증) 중심으로 구성되어 있으며, 장외 증상, 소아, 임신, 수유와 같은 특수한 상황에서의 치료, 예방접종, 식이, 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 제외하였다. 이 치료 가이드라인은 현대적인 치료기준을 제시하는 것이 아니고, 현재까지 발현된 과학적 근거들을 바탕으로, 임상에서 치료를 담당하는 의사가 크론병의 치료 방법을 결정하는데 도움을 주기 위한 목적으로 개발되었다. 따라서 개개 환자에 대한 치료행위는 담당 의사가 환자의 여러 상황을 고려하여 최종적으로 결정해야 한다. 이 치료 가이드라인은 실제 치료를 담당하는 의사의 의료행위를 제한하는 목적이기 때문에, 장외 증상, 소아, 임신, 수유와 같은 특수한 상황에서의 치료, 예방접종, 식이, 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 제외하였다. 이 치료 가이드라인은 현대적인 치료기준을 제시하는 것이 아니고, 현재까지 발현된 과학적 근거들을 바탕으로, 임상에서 치료를 담당하는 의사가 크론병의 치료 방법을 결정하는데 도움을 주기 위한 목적으로 개발되었다. 따라서 개개 환자에 대한 치료행위는 담당 의사가 환자의 여러 상황을 고려하여 최종적으로 결정해야 한다. 이 치료 가이드라인은 실제 치료를 담당하는 의사의 의료행위를 제한하는 목적이기 때문에, 장외 증상, 소아, 임신, 수유와 같은 특수한 상황에서의 치료, 예방접종, 식이, 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 제외하였다. 

치료 가이드라인 개발 방법
1. 기획

대한장연구학회 IBD 연구회에서는 2012년 발표된 크론병 치료 가이드라인의 개정 필요성에 따라 2015년 7월 크론병 치료 가이드라인 개정판을 개발하기로 결정하였다. 치료 가이드라인 개발 운영위원회는 대한장연구학회 IBD 연구회가 담당하였고, 크론병 치료 가이드라인개발 소위원회는 대한장연구학회 IBD 연구회 소속 8인의 소화기내과 전문의(박재준[간사, 연세대학교 의과대학], 김정욱[인제대학교 의과대학], 박동일[성균관대학교 의과대학], 이강문[가톨릭대학교 의과대학], 임종필[서울대학교병원], 예병덕[울산대학교 의과대학], 옥혁[분당서울대학교병원] 및 양석균)과 구성되었으며, 대한대장항문학회 소속 1인의 외과 전문의(윤상남[한림대학교 의과대학])로 구성하였으며, 치료지침 개발방법은 전문가회의(分당서울대학교병원)와 함께 2015년 7월 2일 첫 회의를 개최하고 크론병 치료 가이드라인 개정방향을 논의하였다. 

의회를 통하여 소화기내과 전문의를 대상으로 한, 성인 크론병 환자의 내과 및 외과 치료(수술의 적응증) 중심으로 하는 병위로 가이드라인을 개정하기로 결정하였고 세부 내용에는 크론병의 관해 유도 치료와 유지치료, 질병 병변에 따른 치료, 협업 또는 네트워크를 동반한 경우의 치료, 수술 치료, 수술 후 재발의 예방을 포함하였다. 또한, 장외 증상, 소아, 임신, 수유와 같은 특수한 상황에서의 치료, 예방접종, 식이, 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 포함하지 않기로 하였다. 가이드라인의 개발 방향은 기존 치료 가이드라인의 수용개작(adaptation)을 기반으로 하여라는 계획이 반영되어 있지 않은 일부 핵심질문에 대해서는 Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방식으로 신규 개발하기로 하였다.

2. 개발의 실제 과정
1) 가이드라인의 핵심질문 선정

가이드라인개발 소위원회 회의와 토론을 거쳐 진료현장에서 제기되는 의문점을 중심으로 핵심질문을 선정하였다. 이 중 하나는 신규개발로, 나머지 핵심질문들은 수용개작으로 개발하기로 결정하였다. 

2) 기존 크론병 치료 가이드라인 검색

진료지침 관련 포털 사이트, 국내외 주요 전자 데이터베이스를 이용하여 2010년 1월부터 2015년 6월까지의 기간에서 진료지침 검색을 시행하였고 57개의 문헌을 발췌하였다.

3) 검색된 가이드라인의 평가 및 선택

검색된 크론병 치료 가이드라인 중에서 근거중심으로 개발, 국가 혹은 국제적 단위로 개발, 그리고 전문가심사(peer re-
Table 1. Eight Guidelines Selected with AGREE II Instrument 6-13

| No. | Title                                                                 | Country/Language | Journal                | Year | Volume/Page |
|-----|----------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------|-------------|
| 1   | The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn’s and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? | UK/English       | Am J Gastroenterol     | 2011 | 106:199-212 |
| 2   | The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease | Italy/English    | Dig Liver Dis          | 2011 | 43:1-20     |
| 3   | Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults (British Society of Gastroenterology) | UK/English       | Gut                    | 2012 | 60:571-607  |
| 4   | Crohn's Disease: Management in Adults, Children and Young People | UK/English       | NA                     | 2012 | NA: 1-398   |
| 5   | American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF-α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease | USA/English      | Gastroenterology       | 2013 | 145:1459-1463 |
| 6   | Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn’s disease, integrated with formal consensus of experts in Japan | Japan/English    | J Gastroenterol        | 2013 | 48:31-72    |
| 7   | A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn’s disease | Netherlands/English | Gut                  | 2014 | 63:1381-1392 |
| 8   | The Asia Pacific Consensus Statements on Crohn’s Disease Part 2: Management1 (Asia Pacific Association of Gastroenterology [APAGE] Working Group on Inflammatory Bowel Disease.) | Australia/English | J Gastroenterol Hepatol | 2016 | 31:56-68    |

AGREE, appraisal of guidelines research and evaluation; NA, not applicable.
*Guideline is freely available on the web (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068978/).

Table 2. Definitions or Implications of the Levels of Evidence and Recommendations 14-17

| Level                  | Definitions/imPLICATIONS                                                                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quality of evidence    |                                                                                           |
| High                   | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. |
| Moderate               | We are moderately confident about the effect estimate: The true effect is most likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. |
| Low                    | Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. |
| Very low               | We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is most likely to be substantially different from the estimate of the effect. |
| Classification of recommendations |                                                                                         |
| Strong                 | Most patients should receive the recommended course of action. Clinicians should recognize that different choices would be appropriate for different patients and that they must help patients to arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. |
| Weak                   |                                                                                           |
지 않은 영향(desirable and undesirable effects), 근거 수준, 가치와 선호도(values and preferences), 그리고 비용(resource allocation)을 고려하여 강함(strong) 혹은 약함(weak)으로 평가하였다.15,16 근거 수준과 권고 등급의 정의는 표에 요약하였다(Table 2).14-17

5) 신규 개발

다음의 한 개의 핵심질문은 GRADE개발 방식에 따라 신규 개발을 진행하였다: '수술 후 크론병의 재발 예방을 위한 항종괴사인자(anti-tumor necrosis factor, 항TNF)의 효과.'

핵심질문을 위한 근거검색을 위해 Pubmed, EMBASE를 이용하였다(Supplementary Table 1). 포함 기준은 사람 대상 연구이며 원저형식으로 언어는 영어와 한국어로 제한하였고, 연구 디자인은 무작위대조군 또는 비교군 연구만을 포함하였고, 환자군 연구, 논평, 단신, 학회 초록은 배제하였다.14-17 최종 문서는 주요 기관의 권고 등급과 권고 강도를 부여하였다.

6) 권고사항에 대한 동의도 조사

이후 국내 IBD 전문가 53명이 참석한 consensus meeting을 2016년 9월 25일에 개최하여 기존 가이드라인 권고문을 재검토하고 각 권고문에 대한 동의도를 조사하였다. 참석한 전문가 75% 이상이 "전적으로 동의함(strongly agree)", "대체로 동의함(agree)", "판단 유보(uncertain)", "대체로 동의하지 않음(disagree)", "전적으로 동의하지 않음(strongly disagree)"의 5단계로 평가하였다. 권고문은 참가자의 75%이상이 "전적으로 동의함" 혹은 "대체로 동의함"을 선택한 경우 수용하였고, 75% 미만으로 동의한 권고문은 "전적으로 동의하지 않음"의 5단계로 평가하였다. 최종 권고문은 참가자 75%이상이 동의한 경우 "전적으로 동의함" 혹은 "대체로 동의함"을 선택한 경우 수용하였고, 75% 미만으로 동의한 권고문은 "전적으로 동의하지 않음"의 5단계로 평가하였다.

7) 가이드라인 검토, 승인 및 보급

가이드라인 수정안에 대해 대한장학회 الدائرة원을 대상으로 내부 검토와 승인을 받았으며, 이후 최종 가이드라인은 대한한소화기학회와 Intestinal Research에 공개 출판하고, 임상진료지침 정보센터(www.guideipl.or.kr)를 통해 보급하기로 하였다. 또한, 보급 이후 사용자의 의견과 크론병 치료에 대한 새롭게 발표되는 문헌을 토대로 추후 2차 개정판을 발간하기로 계획하였다.

치료 접근 방법

크론병의 치료 목표는 활동성 질환의 관해를 유도하고 유지함으로써 근본적으로 환자의 건강과 삶의 질을 향상시키는 것이다.25,26 또한, 질병의 진행을 막아서 합병증을 예방하는 것도 중요한 치료 목표로 대두되고 있다.27

크론병의 장기 임상결과를 분석한 여러 코호트 연구28-32들 을 통하여 증상의 소실(임상적 관해)을 일차 목표로 하는 방침으로 치료함으로써 상당수의 환자들에서 장손상(bowel damage)이 진행하고 이로 인한 합병증으로 수술을 받게 된다고 알려져 있다. 따라서, 비가역적인 장손상이 발생하기 전에 면역조절제 또는 생물학제제와 같은 엔도에 반응이 있는 약을 사용할 어떠한 경우에도 적절하지 않다고 할 수 있다.25,26

치료법의 결정은 환자의 상태에 따라 개별화(individualization)되어야 하고, 또한 환자와 충분한 논의를 거쳐야 한다.28,29

1. 크론병의 활동도

1) 질병 활동도 평가 지수

크론병의 활동도(disease activity)를 평가하기 위해 사용되는 지표로는 Crohn’s disease activity index (CDAI)36 (Table 3) 및 Harvey-Bradshaw index (HBI)37 (Table 4)가 대표적이다. 이 중 CDAI가 여러 임상연구들 및 진료 현장에서 널리 사용되고 있고, CDAI 150 미만은 관해(remission), 150 이상 220 미만은 경중 활동도(mild activity), 220 이상...
Table 3. Crohn's Disease Activity Index

| No  | Items                              | Description                          | Multiplier |
|-----|------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| 1   | Number of liquid or very soft stools | Sum of 7 days.                        | ×2         |
| 2   | Abdominal pain                     | Sum of 7 days.                       | ×5         |
| 3   | General well-being                 | Sum of 7 days.                       | ×7         |
| 4   | Number of 6 listed categories      | Number of six listed categories      | ×20        |
| 5   | Antidiarrheal drug use             | Use in the previous 7 days           | ×30        |
| 6   | Abdominal mass                     | 0 = none, 1 = questionable, 5 = definite | ×10        |
| 7   | Hematocrit                         | Expected-observed Hematocrit         | ×6         |
| 8   | Body weight                        | Percent below standard weight (normogram) | ×1         |

Table 4. Harvey-Bradshaw Simple Index

| Variable                  | Description                                      | Scoring |
|---------------------------|--------------------------------------------------|---------|
| 1 General well-being      | (0=very well, 1=slightly below par, 2=poor, 3=very poor, 4=terrible) |         |
| 2 Abdominal pain          | (0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe)            |         |
| 3 Number of liquid stools daily | 1 per occurrence                                    |         |
| 4 Abdominal mass          | (0=none, 1=dubious, 2=definite, 3=definite and tender) |         |
| 5 Complications           | 1 per item: Arthralgia, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Anal fissure, Fistula, Abscess |         |

Total score = Sum of variable scores

450 미만은 중등도 활동도(moderate activity), 450 이상은 중증 활동도(severe activity)로 분류한다. 한편, HBI는 재발과정이 복잡한 CDAI를 단순화하여 고안한 절병 활동도 평가 지수로 임상적 평가 인자들로만 구성되어 있다. HBI 지수 5미만은 관해, 5 이상 8 미만은 경증 활동도, 8 이상 16 미만은 중증 활동도, 16 이상은 중증 활동도로 분류된다.37,39

2) 용어의 정의

치료에의 반응(response)은 일반적으로 CDAI 감소가 100 이상인 경우로 정의하며, 일부 연구에서는 70 이상 감소를 반응으로 정의한 경우도 있다.40,41 한편, HBI는 일반적으로 감소가 3 이상인 경우를 반응으로 정의한다.42

재발(relapse)은 임상적 관해에 있던 환자에서 증상이 다시 발생하는 것을 의미하며, 일반적으로 CDAI가 150을 초과하는 경우로 정의된다.43 일부 임상연구에서는 CDAI >150에 더하여 70 또는 100 이상 상승한 경우를 재발로 정의하였는데 이 상승 수치 기준은 연구마다 다소 차이를 보인다. 한편, HBI는 4를 초과하는 경우를 재발로 정의한다.38 초기 재발(early relapse)은 관해 도달 후 3개월 이내에 재발하는 것으로 정의할 수 있다.43

ステロイド 불응 질환(steroid-refractory disease)은 prednisolone 0.75 mg/kg/day로 4주 이상 치료하여도 활동성이 지속되는 경우를 말한다.44 스테로이드 의존성(steroid-dependency)은 질병 활동도 때문에 스테로이드 시작 3개월 이내에 prednisolone 10 mg/day (budesonide 3 mg/day) 이하로 감량할 수 없는 경우, 또는 스테로이드 중단 3개월 이내에 재발하는 경우로 정의한다.36

3) 기타 활동도 평가 방법

치료를 시작하거나 변경하기 전에는 CDAI나 HBI 외에 객관적인 질병활동도 지표인 C-reactive protein (CRP) 등의 혈액 염증 표지자, calprotectin 등의 분비 염증 표지자 또는 대장내시경검사 등을 가능하면 시행하는 것이 권장된다.45

2. 크론병의 분류

1998년도에 제안된 Vienna 분류법46은 크론병을 진단 당
시 나이(A1 40세 미만, A2 40세 이상), 침범 부위(L1 회장, L2 대장, L3 승부위장관 침범), 질병 형태(B1 염증형[비협착, 비관통형], B2 협착형, B3 누공형[관통형])에 따라 구분한 분류 기준으로 과거 크론병의 분류를 널리 사용되었으나 현재는 2007년에 제안된 Montreal 분류법(표5)이 성인 크론병의 표준 분류 방법으로 사용되고 있다. Montreal 분류법은 Vienna 분류를 수정, 보완하여 제안되었는데 전반 당시의 나이가 어려수록 발병과 유전 변이의 관련성이 높다고 알려지면서 40세 미만을 16세를 기준으로 다시 세분하였다. 또한 침범 부위의 분류에서 상부위장관을 침범(L4)하는 경우 L1-L3에 추가하여 기술할 수 있도록 하였으며 질병 형태 분류에서도 침범 또는 항문주위 농양의 유무(p)를 B1-B3에 추가하여 기술할 수 있게 하였다. 성인 크론병의 침범 부위는 일반적으로 시간이 경과하여도 변화가 없지만, 질병 형태는 시간의 경과에 따라 상당수의 환자들이 염증형에서 협착형 또는 누공형으로 진행하는 것으로 알려져 있다.45,46

크론병은 장관의 염증 병변 침범 정도에 따라서도 구분되는데 국소 질환(localized disease)은 침범 위치에 상관 없이 장 침범 길이가 30cm 미만인 경우로, 이는 주로 호발 부위인 회장부(ileoceleal area)를 침범한 경우가 해당되며 이 경우 침범된 회장과 상행장관의 길이의 합으로 기준한다.38,46 한편, 광범위 질환(extended disease)은 침범 부위에 관계 없이 침범 길이 총합이 100 cm 이상인 경우이다.38

## 본론

### 1. 중증도에 따른 크론병의 관해 유도 치료

#### 1.1. 경도-중등도 크론병

1. 경도의 대장 크론병 관해 유도에 sulfasalazine와 사용할 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함).
분석에 의하면 관해 유도의 0.57, 0.58 월한 효과를 보였다. 권장 용량은 스테로이드 제제 투여가 권장된다. 1.2 중등도-중증 크론병

중증 크론병의 관해 유도에서 thiopurine의 단독 치료는 권장되지 않는다(근거수준: 중간, 권고등급: 약한). 전문가 의견: 전적으로 동의(37%), 대체로 동의(63%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Infliximab은 chimeric IgG1 항TNF 단독 향후 항TNF 치료를 최초로 시도한 항TNF 제제이자, 5-ASA 스테로이드, 면역조절제에 반응하지 않는 108명의 중등도-중증 크론병 환자(연구시작 당시 59%의 환자들이 전신 스테로이드 사용)를 infliximab 5, 10, 20 mg/kg 또는 위약군에 무작위 배정하여 임상반응 유도 효과에 대한 비교 연구이다. infliximab 투여군의 4주째의 반응율은 각각 81%, 50%, 46%로 infliximab 투여군의 반응율은 65%의 위약군(반응율 17%)과 비교 시 더 높은 반응율을 보였다(p<0.001). 또한 4주째의 관해율 역시 infliximab투여군은 33%, 위약군은 4%로 의미 있는 차이를 보였다(p=0.005). Infliximab 치료반응의 기간은 환자마다 다소 차이가 있었지만, 투여 12주까지 infliximab군의 반응율은 41%로 위약군의 12%보다 더 높았다(p=0.08) 약효의 지속성을 확인할 수 있었다. Adalimumab는 전 인간형 (fully human) 항TNF 제제로, 피하(subcutaneous) 경로로 투여한다. CLASSIC (Clinical Assessment of Adalimumab
Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn’s Disease)1 연구에서는 이전에 infliximab 투여를 받은 적이 없는 299명의 중증도 중증 크론병 환자(연구 시작 당시 20%의 환자들이 전신 스테로이드 사용으로 0.7 careers 2주에 각각 40/20 mg, 80/40 mg, 160/80 mg, 위약 투여군으로 무작위 배정하였고, 4주제 관해율은 각각 18%, 24%, 36%로 위약군의 12%와 비교하였을 때 160/80 mg 투여군에서 의미 있게 더 높았다(p=0.001).63 상술한 infliximab 및 adalimumab 연구들로서 전신 스테로이드 처방에 실패한 환자들의 치료 효과가 따로 제시되어 있지 않아 그 환자들에서 항TNF 제제 효과를 정확히 알 수는 없다.64,65 다른 항TNF 제제인 certolizumab pegol (certolizumab)은 항TNF Fab’에 polyeethylene glycol이 부착된 형태로, infliximab이나 adalimumab과는 달리 T 세포 및 단핵구 등의 세포자멸사(apoptosis)를 유도하지 않는 것으로 알려져 있는데, 중증도 중증 크론병 환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구에서 확실한 효과를 일관되게 보이지 못하였다.66,67 초기의 메타 분석에서 thiopurine (azathioprine [AZA] or 6-mercaptopurine [6-MP])은 활동성 장관 병변의 관해 유도에 관한 연구가 많이 있지만,68 최근의 Cochrane 리뷰에 따르면 thiopurine은 활동성 장관 병변의 관해율 (RR 1.23, 95% CI 0.97-1.55)과 누腃 병변의 호전 또는 치유 (RR 2.00, 95% CI 0.67-5.93)에 있어 위약에 비해 유의한 효과가 없다고 보고되었다.69 따라서, 중증도 중증 크론병의 관해 유도를 위한 thiopurine 제제의 단독 사용은 그 임상적 근거가 부족하다.

SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn’s Disease) 연구는 AZA 또는 infliximab을 투여 받은 적이 없는 중증도 중증 크론병 환자를 대상으로 adalimumab과 AZA의 병합치료군, infliximab 단독, 또는 AZA 단독 치료군으로 무작위 배정하여 진행되었다. 연구의 일차 평가 변수(primary outcome variable)인 26주제 스테로이드 투여 없 는(steroid-free) 관해에 도달한 환자의 비율은 infliximab과 AZA의 병합치료군에서 infliximab 단독(56.8% vs. 44.4%, p=0.02) 또는 AZA 단독치료군(56.8% vs. 30.0%, p<0.01)에 비해 더 높았다.62 또한, 26주제의 점막 치유율에서도 infliximab과 AZA의 병합치료군은 infliximab 단독 치료군에 비해 점막 치유율이 더 높은 경향을 보였으며(43.9% vs. 30.1%, p=0.06) AZA 단독치료군에 비해 의미 있게 더 높은 점막 치유율을 보였다(43.9% vs. 16.50%, p=0.01).62 한편, adalimumab과 면역조절제 병합요법의 효과에 대한 메타분석에 의하면 크론병의 관해 유도에 adalimumab 단독치료는 adalimumab과 면역조절제 병합치료에 비해 낮은 효과를 보 였다(odd ratio[OR] 0.78, 95% CI 0.64-0.96, p=0.02).

MTX는 dihydrofolate reductase를 경쟁적으로 억제하는 항내과제로서 dihydrofolate가 세포 내에서 DNA 합성 및 세포분열 과정에 사용되는 것을 차단하여 세포독성 효과를 나타낸다.71,72 하지만, 류마티스관절염과 같은 염증성 질환에서 MTX의 효과는 세포독성 기전으로는 설명되지 않으며 interleukin 또는 eicosanoid 합성 억제를 통한 작용이 염증반응 억제에 관련하는 것으로 추정된다.72 141명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 시행시킨 MTX의 관해 유도에 대한 위약 대조군 연구에 의하면 MTX 25 mg/week로 근주 재투여로 받은 환자들은 위약군에 비해 16주째의 관해율이 의미 있게 더 높았다(39% vs. 15%, p=0.025, NNT=5).74 한편, 활동성 크론병에서 자용량(12.5-22.5 mg/week)의 MTX를 경구 투여하여 치료효과를 얻는 위약 대조군 연구들에서는 MTX가 위약에 비해 유의한 효과를 보여 주지 못하였다.75,76 하지만 연구에 포함된 환자가 적은 제한점이 있어 추후 활동성 크론병 환자에서 MTX의 적절한 투용량과 경로에 관한 연구가 필요하다.

1.3. 내과 치료 불응성 크론병

13. 내과 치료에 반응하지 않는 경우 수술 치료를 고려해야하며, 소화기내과의사, 외과의사, 그리고 환자 간의 충분한 의견 교환을 통해 수술여부를 결정해야 한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 권고).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(61%), 대체로 동의함(34%), 본인의 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
14. 항TNF 치료에 처음부터 반응을 보이지 않는 경우 (무작위 무반응) 환자의 경우에 대한 재평가와 함께 치료 변경이 필요하다(권고수준: 높음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(42%), 대체로 동의함(58%), 본인의 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
15. 항TNF 치료를 최적화하려거나 1차 무반응 혹은 반응의 한도에 있는 경우 (주관적 무반응) 환자들일 경우에는 적절한 치료범위가 필요하다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 악함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(13%), 대체로 동의함(83%), 본인의 유보(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
16. 진단 증상을 지속적으로 보이지 않거나 치료반응을 보이지 않는 경우 다른 항TNF 치료를 사용할 수 있다(권고수준: infliximab- 높음, adalimumab- 높음, 권고등급: infliximab- 강함, adalimumab- 악함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(7%), 대체로 동의함(80%), 본인의 유보(13%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병의 일차 치료는 내과 치료이며 수술은 주로 합병증으로 인한 증상을 개선시킬 목적으로 시행된다.75 수술은 외과
의사뿐만 아니라 소화기내과의사 및 환자의간의 충분한 의견 교환과 논의를 통해 결정해야 한다.

항TNF 제제를 비롯한 생물학제제(biologics)는 스테로이드나 면역조절제 등 기존 치료에 반응하지 않는 크론병 환자들의 관해 유도 치료법의 중요한 요소로 주목받고 있다. 이는 항TNF 제제의 혈중농도와 치료반응율이 관계가 있는 것이며, 항TNF 제제의 혈중농도를 조절하기 위해서는 탄력성 있는 치료 시작 시점과 치료 유지 시점이 중요하다. 항TNF 제제의 혈중농도는 치료 시작 후 주기에 따라 변동한다. 치료 시작 후 주에 혈중농도가 높아지면 항TNF 제제의 치료 효과가 향상될 수 있다. 1

항TNF 제제의 혈중농도를 관찰함으로써 관해유도 치료에 반응을 보인 환자는 적절한 치료 유지에 따라 약물의 치료 반응이 지속될 수 있으며, 관해유도 치료에 반응한 환자에서 항TNF 제제의 혈중농도가 높아질 경우 치료 반응이 향상될 수 있다. 2

항TNF 제제의 혈중농도를 관찰함으로써 관해유도 치료에 반응한 환자는 적절한 치료 유지에 따라 약물의 치료 반응이 지속될 수 있으며, 관해유도 치료에 반응한 환자에서 항TNF 제제의 혈중농도가 높아질 경우 치료 반응이 향상될 수 있다. 2

2. 내과 치료에 의해 관해가 유도된 크론병의 유치치료

2.1. 5-ASA 제제로 관해가 유도된 경우

17. 5-ASA는 부작용이 적은 치료제이지만 크론병 환자의 관해 효과가 한정적이다(근거수준: 높음, 높음등급 강함).

• 전문가의 의견: 전단적으로 동의함(33%), 대체로 동의함(65%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전단적으로 동의하지 않음(0%).

5-ASA로 관해가 유도된 경우 적절한 유치치료에 대한 연구는 거의 없다. 내과 치료로 관해가 유도된 크론병 환자에서
전신 스테로이드로 관해가 유도된 경우

하지만 관해 유지에는 효과적이지 않다. 이 분석에 포함된 7개의 연구들은 5-ASA 치료로 관해가 유도된 환자만을 대상으로 한 것은 아니지만, 내과 치료로 관해가 유도되었고 연구에 포함되기 전 최소 1달 이상 스테로이드나 면역조절제 없이 관해를 유지 중인 환자들을 대상으로 하였다. 그러나 보다 최근의 다른 메타분석에서 pH7-dependent mesalamine 유지치료는 내과 혹은 수술 치료로 관해가 유도된 크론병 환자 모두에서 위약 대조군 연구를 메타분석한 결과 군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다. 

2.2. 전신 스테로이드로 관해가 유도된 경우

18. 전신 스테로이드 또는 budesonide는 크론병의 유지치료로 권고되지 않는다고(거의수준: 높음, 권고등급: 강함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(75%), 대체로 동의함(25%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

19. 전신 스테로이드 치료로 관해가 유도된 경우, thiopurine 유지치료를 권장한다(거의수준: 중간, 권고등급: 강함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(48%), 대체로 동의함(50%), 판단 유보(2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

전신 스테로이드는 크론병의 관해 유지에 효과적인 약제이지만 관해 유지에는 효과적이지 않다. 3개의 무작위 이중맹검 대조군 연구를 메타분석한 결과, 스테로이드 치료군에서 위약군에 대한 양상의 교차비(OR)95% CI는 6.12, 24개의 결과 각각 0.71 (0.39-1.31), 0.62 (0.47-1.43), 0.72 (0.38-1.35)였다. 또한 스테로이드 장기 사용으로 인한 간기능성장이나 비만증 등 부작용이 문제가 되었다. 
Budesonide도 크론병의 재발 예방에 있어 효과와 차이가 lacked(OR, 95% CI, 0.83-1.04). 93 스테로이드 치료로 관해가 유도된 경우, thiopurine 유지치료가 효과적이다. 43, 44, 45 Candy 등의 연구에서 스테로이드 치료가 관해가 유도된 환자에서 AZA 2.5mg/kg/day 유지치료를 한 경우 위약군에 비해 1년째 재발률이 의미 있게 높았을 것이다(RR=0.47, 95% CI 0.28-0.77). 46 이는 반대로 미국의 National Cooperative Crohn’s Disease (NCCD) 연구센터에서는 AZA 1mg/kg/day로 2년 간 유지치료를 한 경우 위약군에 비해 재발률에 차이가 없었다. 그러나 NCCD 연구의 경우, AZA 용량이 많았고, 스테로이드 치료로 관해가 된 환자 이외에 수술로 관해가 유도된 환자도 상당수 포함되어 있어 가령 결과 해석에 주의가 필요하다. 47 따라서 최근의 크론병 치료 가이드라인에서는 전신 스테로이드로 관해가 유도된 경우 thiopurine를 이용한 유지치료를 권고하고 있다. 10

2.3. 항TNF 제제로 관해가 유도된 경우

항TNF 제제로 관해가 유도된 경우 항TNF 유지치료를 권장한다(거의수준: 높음, 권고등급: 강함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(80%), 대체로 동의함(20%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

21. 유지치료 목적의 항TNF는 간헐적으로 투여하는 것 보다 정기적으로 투여하는 것이 유의한 차이를 보인다. 48
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(87%), 대체로 동의함(13%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

22. 항TNF와 thiopurine 병합치료로 관해가 유도된 경우, 환자의 양상
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(70%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 제제로 관해가 유도된 중증도중증 활동성 크론병 환자

에 있어 항TNF 제제의 관해 유지 효과는 보다 우월하다. 49 Infliximab에 반응이 있던 환자들에서 infliximab 유지치료의 효능에 대한 메타분석 결과, infliximab은 위약에 비해 약 1.5배 이상의 관해율을 높이는 효과를 보였다(RR 2.50, 95% CI 1.64-3.80), 40, 41 50 정상 이상의 반응 유도
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(92%), 1.27-3.75), 40, 41, 96 및 스테로이드 절감효과(sparing effect)(RR 3.13, 95% CI 1.25-7.81)의 40, 41, 96 측면에서 우월하였다. 41, 96, 42 항TNF제제 5mg/kg 용량과 10mg/kg 용량의 관해율에 차이를 보이지 않았다. 42 Adalimumab에 반응이 있던 환자군 역시 adalimumab 유지치료가 양상적 관해율(RR 3.28, 95% CI 2.13-5.06), 약물성 반응 유도(RR 2.69, 95% CI 1.88-3.86), 및 스테로이드 절감효과(RR 4.25, 95% CI 1.57-11.47), 50 측면에서 모두 위약보다 우월하였다. 42, 50 또한 adalimumab 투여군에서 투여기간 1년이 지난 환자 및 크론병 관련 수술률이 더 낮았다. 50 반면, adalimumab 40 mg 2주 간격 투여군과 매주 투여군은 비교하였을 때 관해율에 차이는 없었다. 50 Certolizumab
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(13%), 1.27-3.75), 및 스테로이드 절감효과(sparing effect)(RR 3.13, 95% CI 1.25-7.81)의 40, 41, 96 측면에서 우월하였다. 41, 96, 42

ACCENT (A Crohn’s Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen) I 연구

항TNF 제제로 관해가 유도된 중증도 중증 활동성 크론병 환자에게 항TNF 제제의 관해 유지 효과는 보다 우월하다. 36 Infliximab에 반응이 있던 환자들에서 infliximab 유지치료의 효능에 대한 메타분석 결과, infliximab은 위약에 비해 약 1.5배 이상의 관해율을 높이는 효과를 보았다(RR 2.50, 95% CI 1.64-3.80), 40, 41 50 정상 이상의 반응 유도
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(92%), 1.27-3.75), 40, 41, 96 및 스테로이드 절감효과(sparing effect)(RR 3.13, 95% CI 1.25-7.81)의 40, 41, 96 측면에서 우월하였다. 41, 96, 42
SONIC 연구에 따르면 임상적 관해 및 스테로이드 투여 없이는 임상적 관해 측면에서 infliximab과 AZA 병합치료군이 각각의 단독치료군과 비교할 때 유의성은 50주까지 지속되지 않았지만, SONIC 연구는 유지치료 효과를 일시 평가변수로 수행된 연구는 아니었다. 

한편, 소아 크론병 환자에서 infliximab 병합치료와 항 TNF 제제로의 임상적 관해 유의성은 보고되었으나, 이러한 결과는 임상적 관해 치료 효과를 직접 비교한 연구들에 대한 추측에 불과하다. 

MTX 25 mg/week 근주로 관해가 유도된 환자를 MTX 15 mg/week 근주군과 위약군으로 무작위 배정하여 40주까지 추적하였을 때, MTX군에서는 65%, 위약군에서는 39%가 40주에 임상적 관해를 보였고 (RR 1.67, 95% CI 1.06-2.67). 

MTX군에서 위약군보다 prednisolone 투여가 필요한 재발의 비도가 더 낮았다 (28% vs. 58%, p=0.01). 근주와의 직결 비교는 아니지만 MTX 피하주사 역시 임상적 관해 치료에 효과적이다. 

MTX 25 mg/week 근주로 관해가 유도된 환자를 MTX 15 mg/week 근주군과 위약군으로 무작위 배정하여 40주까지 추적하였을 때, MTX군에서는 65%, 위약군에서는 39%가 40주에 임상적 관해를 보였고 (RR 1.67, 95% CI 1.06-2.67). 

MTX군에서 위약군보다 prednisolone 투여가 필요한 재발의 비도가 더 낮았다 (28% vs. 58%, p=0.01). 근주와의 직결 비교는 아니지만 MTX 피하주사 역시 임상적 관해 치료에 효과적이다. 

MTX 25 mg/week 근주로 관해가 유도된 환자를 MTX 15 mg/week 근주군과 위약군으로 무작위 배정하여 40주까지 추적하였을 때, MTX군에서는 65%, 위약군에서는 39%가 40주에 임상적 관해를 보였고 (RR 1.67, 95% CI 1.06-2.67). 

MTX군에서 위약군보다 prednisolone 투여가 필요한 재발의 비도가 더 낮았다 (28% vs. 58%, p=0.01). 근주와의 직결 비교는 아니지만 MTX 피하주사 역시 임상적 관해 치료에 효과적이다. 

MTX 25 mg/week 근주로 관해가 유도된 환자를 MTX 15 mg/week 근주군과 위약군으로 무작위 배정하여 40주까지 추적하였을 때, MTX군에서는 65%, 위약군에서는 39%가 40주에 임상적 관해를 보였고 (RR 1.67, 95% CI 1.06-2.67). 

MTX군에서 위약군보다 prednisolone 투여가 필요한 재발의 비도가 더 낮았다 (28% vs. 58%, p=0.01). 근주와의 직결 비교는 아니지만 MTX 피하주사 역시 임상적 관해 치료에 효과적이다.
유지치료 중 재발(relapse)하는 경우는 불충분한 염증 조절 외에 섬유화에 의한 협착, 농양, 누공 등과 같은 합병증, 음식 불내성(dietary intolerance), 과민성 장장구의 동반 등 다 른 원인을 배제해야 한다. 또한 영상검사, 내시경검사, CRP 등 혈액검사, 대변 calprotectin 등을 포함한 검사와 포괄적인 평가가 필요하다.13

여러 연구자들이 의하면 TNF에 대한 이차 무반응(secondary non-response)은 치료 1년째 30-40%의 환자에서 관찰되었 다.41,75,98 ACCENT I 연구에서는 infliximab에 대한 일시반응 후 유지치료 중 반응이 소실된 환자 중 88%가 10 mg/kg로 증량을 통하여 반응을 회복하였다.99 다른 연구에서는 infliximab에 대한 이차 무반응이 관찰된 경우, 증상, 투여기간 단축 혹은 증량과 투여기간 단축의 병합으로 75.9%의 환자가 infliximab에 다시 반응하였다고 보고하였다.111 Infliximab 유지치료중의 체내 약물농도와 치료반응과의 관계를 살펴보 면 최저혈중농도(trough level)가 높은 경우 infliximab에 대 한 반응이 더 지속적으로 유지된다. 최저혈중농도가 낮은 경 우 infliximab에 대한 반응 소실 가능성이 증가된다. 또한, Infliximab 유지 투여를 받는 크론병 환자에서 infliximab의 최저혈중농도를 측정하였던 경우는 측정 못가능하였던 경우보다 임상적 관해율이 더 높았고(82% vs. 6%, p<0.001), 내 시경 호전율도 더 높았다(88% vs. 33%, p<0.001).100 CHARM (Crohn’s Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) 연구의 후속 분석 결과, adalimumab 40 mg 저주 투여에 반응이 없거나, 초기 반응 후 반응 이 소실된 경우, 또는 재발된 경우에 매주 투여로 간격 단축을 통 해 63.4% (45/71)에서 CDAI가 70 이상 감소되는 반응을 보였 고,102 벤리에 연구에서는 71.6% (73/102)에서 반응을 보였다.103 Adalimumab 유지치료 중 adalimumab 최저혈중농도의 저하는 adalimumab 투여 중단과 의 미 없는 연관성을 보였다.86

중량이나 투약간격 단축에도 반응이 없는 경우 다른 항 TNF제제로 변경할 수 있으나, 두 번째 항TNF에 반응할 가능성이 큰 첫 번째 항TNF에 반응할 가능성이 더 낮다.46 사용 가능한 항TNF제제에 더 이상 반응이 없고 판단되는 경우 다른 치료를 가진 약제로 변경하는 것이 타당하다.6 이와 관련 하여 크로너병 환자 대상으로 αβ7 integrin에 대한 단클론 항체인 vedolizumab 효과를 시험한 GEMINI2 연구에서 vedolizumab 관해 유도 치료에 6주 전반반응이 있었던 환자들을 vedolizumab 8주 간격 투여, 4주 간격 투여, 또는 완약군으로 무작위 배정하여 52주까지 치료하였다.113 그 결과, 이전에 항TNF 제제에 실패한 환자군에서 52주 투여반응율은 8주 간격 투여군, 4주 간격 투여군, 완약군에서 각각 28.0%, 27.3%, 12.8%로 vedolizumab 투여 양군 모두에서 완약군보다 우월 하였다(8주 간격 투약군 vs. 완약군: p=0.01, 4주 간격 투약군 vs. 완약군: p=0.02).113

한편, 항TNF에 대한 치료반응 소실 환자군도 포함되었던 UNITI-1연구에서 interleukin-12/23에 대한 단클론 항체 ustekinumab은 완약군에 비해 크론병의 임상반응 유도에 우월 한 효과가 있었다.88 또한, UNITI-1과 UNITI-2 연구에서 ustekinumab에 치료반응을 보인 환자들을 ustekinumab 90 mg 8주간격, 12주간격 투여군, 또는 완약군으로 무작위 배정하여 4주후의 관해율을 평가하였을 때 ustekinumab 투여군(8주군: 53.1%, 12주군: 48.9%)은 완약군(35.9%)에 비해 의미 있게 더 높 은 관해율을 보였으며 관해율로 각각 p=0.006와 p=0.04.89 이 상의 결과들은 항TNF의 반응소실 환자에서 vedolizumab과 ustekinumab이 효과적인 대체 약제가 될 수 있을 것임을 시사한다.

3. 질병 부위에 따른 크론병의 치료
3.1. 원위부 화장에 국한된 크론병

29. 원위부 화장에 국한된 크론병은 내과-외과 치료의 이점과 위험, 수술 후의 재발 위험도, 환자의 선택도 등을 종합하여 내과 치료의 대안으로 조기수술을 고려할 수 있다.(가급적, 필요한, 권고등급: 약간)
• 전문가 의견: 전자적으로 동의함(13%), 대체적으로 동의함(76%), 선호(8%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병의 25-30%는 원위부화장상 단독 또는 원위부화장과 병 장만을 겪었다고 보고된다.114 이와 같이 원위부 화장에만 국 한된 크론병은 조기 수술적 치료가 내과 치료의 대안이 될 수 있으며 아직까지 이 환자군에서 두 치료법의 비교 연구는 없다.

화장을 침범한 크론병 환자의 수술 후 경과와 관련하여, 한 후향연구에서 화장-결장 절제술을 받은 56%의 환자들은 10.5년간 추적관찰 하였을 때 임상적 재발율은 52%, 임원을 필요로 하는 재발은 9%, 그리고 재수술률은 29%로 보고되었 다.115 또 다른 연구에서 56%의 환자들은 화장-결장 절제술 후 6.8년간 추적하였을 때 임상적 재발율은 38%, 재수술률은 9%였으며, 환자들의 삶의 질 수치는 일반인과 동등하였다.116 이상과 같이 원위부 화장을 포함하는 부위에만 국한된 크론병은 수술 후 상당수의 환자들이 장기적 관해를 유지하였 고 수술을 통하여 치명적인 장분절이 제거되므로 환자의 삶의 질에도 긍정적으로 영향을 줄 수 있었다. 아울러, 지난 이십여 년 동안 수술 기법이 향상되고 복강경 수술과 같은 최소침습 수술이 크론병에도 널리 도입됨으로써 수술 이환율이 감소하고 수술 후 환자들의 회복도 빨라졌다.117

이상의 수술 결과들을 참고할 때 원위부 화장만 침범한 환자에서 조기 수술적 치료는 내과 치료의 대안으로 고려될 수 있었으나 내과-외과 치료의 이점과 위험, 수술 후의 재발 위험도 등도 의사와 환자간에 충분한 논의 후 치료 방법이

The Korean Journal of Gastroenterology
선택되어야 한다. 추가적 고려 사항으로 활동성 치유가 어려거나 심한 장의 증상이 동반된 경우 내과 치료를 우선적으로 시행하는 것이 유리할 수 있고, 낮은 위장관의 섬유화, 혈액에 의한 폐쇄증상이 있는 경우, 수술적 치료를 먼저 고려할 수 있다.117 향후 각 치료법이 환자의 삶의 질과 비용 효과 (cost-effectiveness)에 미치는 영향을 비교 평가하는 전향적 연구가 수행되어야 할 것이다.

3.2. 식도 및 위, 심이지장 크론병

30. 중상이 있는 상부위장관 크론병에는 양성자란의 약제 두여를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(76%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

31. 전신 스테로이드 치료에 반응이 없는 경우 항TNF 치료를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(5%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

32. 위장관 폐쇄가 동반된 상부위장관 크론병에는 내시경 확장술 또는 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(27%), 대체로 동의함(73%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

식도 또는 위·심이지장을 단독으로 치열한 크론병은 매우 드물며,118 위·심이지장에 병변이 있는 크론병 환자는 일반적으로 위요부 소장 또는 대장 병변도 동반한다. 혈액을 동반한 경우, 상부위장관 크론병의 치료방침은 일반적으로 소장 및 대장의 치료 방식에 따라 결정된다.35,119,120 상부위장관을 침범한 경우 위산이 위도가 있었으나,121하지 않기 때문에 다른 부위의 폐쇄와 마찬가지로 단일의 짧은 혈액의 경우 내시경 치료를 고려할 수 있다.119,120,121 일반적인 항TNF의 5-ASA는 상부위장관 점막에 작용하지 않기 때문에, 약물은 복합형태로 조제하여 투여하는 시도가 있었으나, 이러한 투여방법의 효과가 안정성은 충분히 증명되지 않았다.119 크론병에 의한 상부위장관 폐쇄가 발현하였을 경우, 내시경 폐쇄확장술을 시도해 볼 수 있으며,122,123 다른 부위의 폐쇄와 마찬가지로 단일의 짧은 혈액인 경우 신경 시술 치료를 고려할 수 있다.124 내과 및 내시경 치료에도 불구하고 혈액에 의한 증상이 악화하는 경우에는 우회술, 절제술 또는 혈액형성술을 통한 수술적 방법으로 처치할 수 있다.125

4. 혈착, 누공이 동반된 크론병의 치료

4.1. 혈착형 크론병의 치료

33. 심한 염증을 동반한 혈착에는 전신 스테로이드 두여한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함).
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(18%), 대체로 동의함(71%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

34. 약물 치료 또는 감압술에 혈착이 없는 경우, 내시경으로 접근이 가능한 경우

크론병에서는 위장관 혈착이 전염증으로 인한 장애 부종 또는 만성염증으로 인한 위장관 전신의 섬유화에 의해 발생할 수 있다. 전문가들의 의견에 따르면, 주로 급성 염증으로 인한 장막부종에 의해 발생한 혈착은 스테로이드 같은 내과 치료에 의해 호전될 수 있다.127 한편, 항염증 치료에도 호전을 보이지 않는 경우에는 섬유화에 의한 혈착 가능성을 염두에 두어야 하며, 혈착의 갑, 혈착 부위의 개수, 폐쇄의 동반 여부를 고려하여 내시경 폐쇄확장술의 시행 가능성을 판단해야 한다. 

내시경 폐쇄확장술은 염증과 궤양이 사라지고 감소하였을 때 시행하는 것이 권장된다. 혈착에 의한 폐쇄 증상이 동반된 69명의 크론병 환자들(문란부 혈착 53명, 비문란 부 혈착 16명)의 후향 연구에서는 내시경 폐쇄확장술을 통해 총 29개월의 추적기간 동안 41%의 환자들 (17%는 한 차례의 확장술만 시행)이 증상 호전을 보였다.128 한 절차 연구에 의하여 상부위장관, 화장, 대장 등의 중증을 유발하는 혈착이었던 56명의 크론병 환자에서 폐쇄확장술을 시행하였을 때 68%의 환자가 5년간 수술을 피할 수 있었다.124

CRP 상승 및 내시경 또는 영상 검사에서 활동성 염증의 간략적인 증거가 없는 섬유화 혈착이 동반된 크론병은 일반적으로 항TNF에 불량한 치료 반응을 보이며, 항TNF 제제가 권장되지 않는다. 하지만, 모든 혈착에서 항TNF가 급가기는 아니며, 항TNF 혈착인 경우에는 항TNF에 의해 호전을 보일 수 있다.129 그러나, 항TNF에 의하여 염증의 급가한 치료가 유도되면서 오히려 장관의 혈착이 채워질 수도 있다. 이와 관련하여 TREAT registry의 자료를 분석한 관찰연구129에서는 infliximab 사용군이 다른 약제 사용군보다 혈착이 더 많이 발생하였으나(0.105 vs. 0.991, p<0.001), infliximab 사용 환자군의 중증도가 더 높았고 다변량 분석에서는 의미 있는 차이를 보이지 않으며, infliximab은 혈착 발생의 독립적 위험인자로 확인되지 않았다. 또 다른 연구에서 항TNF를 두어 받은 36명의 크론병 환자를 평균 23개월 동안 추적하였을 때 부분 또는 완전 위장관 폐쇄가 8%에서 발생하였는데, 폐쇄는 혈착형의 기저 질병 형태를 보였던 환자들에서만 발생하였다.130 이 연구가 대조군이 없는 관찰연구이기 때문에 혈착 발생의 원인이 항TNF와 관련된 것인지, 환자의 임상적 특성과 관련된 것인지 판단하기는 어렵지만, 혈착을 동반한 크론병에서 항TNF 사용시에는 주의가 필요하다.
4.2. 누공형 크론병의 치료

누공형 크론병은 질병 경과가 불량하고 치료가 어려운 유형으로 장관의 전부, 장관과 다른 장기 또는 복벽 사이의 누공과 치루(perianal fistula)를 포함한다. 누공형 크론병은 진단의 치료가 복잡하여 최적의 치료방침을 설정하기 어려우며 중증 수준의 임상적 지표를 제한한다. 

4.2.1. 누공형 크론병의 치료

누공형 크론병의 치료는 임상적 지표와 복합적 지표의 조합을 사용하여 결정된다. 누공의 치료 반응 평가에는 임상적 지표 또는 영상학적 지표가 사용되며, 누공의 치료 반응 평가는 임상적 지표와 영상학적 지표를 토대로 평가한다. 

누공의 치료 반응 평가에는 임상적 평가와 영상학적 평가가 적용될 수 있지만, 임상 진료에서는 누공의 범위와 감소를 감소하고 증상 호전 등의 임상 지표를 기반으로 하는 평가법이 주로 이용된다. 누공의 활동도와 치료 반응을 객관적으로 평가하기 위해 제안된 누공 배액 평가법(FDA, fistula drainage assessment)은 여러 임상시험에서 사용되었다. 누공 주위 손가락으로 부드럽게 놉을 때 화농성 분비물이 배출되는 경우 활동이 상태로, 배출이 없는 경우를 판정하여 평가한다. 임상적 반응(clinical response)은 배출되는 누공의 수가 50% 이상 감소하였을 때 정의된다. 손가락 압박에도 모든 누공에서 누공배액은 전혀 없을 때 누공 닫힘(fistula closure) 또는 임상적 치료(clinical remission)로 판단된다.

혈청 내 흙의 유증은 누공을 치료하는 데 중요하며 판단과 함께 행동수요도를 종합적으로 평가하기 위하여 5가지 항목(누공, 분비물 배출, 부종, 통증 및 활동 제한, 성생활 제한)에 대한 지표의 조합으로 구성된 Perianal DAI (PD)가 제안되었다. 

2022년, 여러 종류의 누공중의 치료법은 재연방과 종합적 지표의 조합을 사용하여 평가된다. 

4.2.1.1. 단순누공

36. 증상이 없는 단순누공의 치료

36. 증상이 없는 단순누공은 치료가 필요하다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
37. 증상이 있는 단순누공은 metronidazole (750-1,500mg/day) 또는 ciprofloxacin (1,000mg/day) 투여를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 강).
38. 증상이 있는 단순누공은 비 개 숨 cutonning seton 또는 누공 절개술 fistulotomy를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 중).

4.2.1.2. 복잡누공

4.2.2. 누공의 치료

누공형 크론병의 치료는 임상적 지표와 복합적 지표의 조합을 사용하여 평가한다. 누공의 치료 반응 평가에는 임상적 지표 또는 영상학적 지표가 사용된다. 누공의 치료 반응 평가는 임상적 지표와 영상학적 지표를 토대로 평가한다. 

36. 증상이 없는 단순누공의 치료

36. 증상이 없는 단순누공은 치료가 필요하다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
37. 증상이 있는 단순누공은 metronidazole (750-1,500mg/day) 또는 ciprofloxacin (1,000mg/day) 투여를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 강).
38. 증상이 있는 단순누공은 비 개 숨 cutonning seton 또는 누공 절개술 fistulotomy를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 중).

4.2.2. 누공의 치료

누공형 크론병은 질병 경과가 불량하고 치료가 어려운 유형으로 장관의 전부, 장관과 다른 장기 또는 복벽 사이의 누공과 치루(perianal fistula)를 포함한다. 누공형 크론병은 진단의 치료가 복잡하여 최적의 치료방침을 설정하기 어려우며 중증 수준의 임상적 지표를 제한한다. 

4.2.1.1. 단순누공

36. 증상이 없는 단순누공의 치료

36. 증상이 없는 단순누공은 치료가 필요하다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
37. 증상이 있는 단순누공은 metronidazole (750-1,500mg/day) 또는 ciprofloxacin (1,000mg/day) 투여를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 강).
38. 증상이 있는 단순누공은 비 개 숨 cutonning seton 또는 누공 절개술 fistulotomy를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 중).

4.2.2. 누공의 치료

누공형 크론병은 질병 경과가 불량하고 치료가 어려운 유형으로 장관의 전부, 장관과 다른 장기 또는 복벽 사이의 누공과 치루(perianal fistula)를 포함한다. 누공형 크론병은 진단의 치료가 복잡하여 최적의 치료방침을 설정하기 어려우며 중증 수준의 임상적 지표를 제한한다. 

4.2.1.1. 단순누공

36. 증상이 없는 단순누공의 치료

36. 증상이 없는 단순누공은 치료가 필요하다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
37. 증상이 있는 단순누공은 metronidazole (750-1,500mg/day) 또는 ciprofloxacin (1,000mg/day) 투여를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 강).
38. 증상이 있는 단순누공은 비 개 숨 cutonning seton 또는 누공 절개술 fistulotomy를 권장한다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음, 권고등급: 중).
의 환자들이 치료 반응을 보였는데 약제 중단 후에는 상당수에서 누공이 재발하였다.138,140 치루를 동반한 25명의 크론병 환자에서 ciprofloxacin과 metronidazole 항생제의 효과를 비교한 연구에서는 10주째 치루의 치료 반응은 ciprofloxacin군 40%, metronidazole군 13.3%, 위약군 12.5%로 ciprofloxacin 군에서 산술평균으로 높았지만 군 간에 의미있는 차이지는 없었다 (p=0.430).141

단순 치루 환자에서 치료 후의 염증이 동반되지 않은 경우에는 누공절개술(fistulotomy)만으로도 환자들의 85%에서 관계가 유도된다고 보고되었다.142 한편, 치루에 활동성 염증이 동반된 경우에는 반복적 누공절개술을 시행하고 배농을 시행시 향상된 치료 반응을 보였고, 반복적 배농을 시행시 누공의 치유율은 두 군 간에 차이가 없었다(tacrolimus군 10% vs. 위약군 8%, p=0.860).143 MTX의 활동성 염증에 대한 적절한 내과적 치료가 병행시 가하기도 하며, 누공절개술 후에도 상당수에서 치유가 되지 않은 경우가 보고되었다.145,146

복합 치루는 진단시 동반된 농양의 유무를 가장 먼저 확인하고 만약 존재한다면 외과 배농을 우선 시행해야 한다.147 복잡치루에는 세톤 거치를 고려한다.148

39. 복잡치루에는 세든 거치를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 강함).
   - 전문가 의견: 전적으로 동의함(23%), 대체로 동의함(77%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

40. 복잡치루에는 수술과 병행하여 항TGF-β1 차단제를 권장한다(근거수준: infliximab - 농림, adalimumab - 중간, 누공, 대체로 동의함: 강함).
   - 전문가 의견: 전적으로 동의함(36%), 대체로 동의함(46%), 판단 유보(16%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

41. 복잡치루의 유지치료는 항TGF, thiopurine, 세돈을 적절히 조합하여 1년 이상 유지한다(근거수준: 농림, 권고등급: 강함).
   - 전문가 의견: 전적으로 동의함(29%), 대체로 동의함(62%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Vol. 69 No. 1, January 2017

Park JJ, et al. Guidelines for the Management of CD

4.2.1.2. 복잡치루

• 전문가 의견: 전적으로 동의함(23%), 대체로 동의함(77%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

주로 누공형 크론병 환자에서 위약군에 비해 의미있는 효과를 보였다고 보고하였다.149,150 MTX의 효과와 관련하여서는 아직까지 소규모 환자군 연구만이 보고되어 근거가 제한적이기 때문에, 누공형 크론병 환자에서 위약군에 비해 의미있는 효과를 보였는지, 누공형 관해 유도 치료 반응은 사진적으로 보여지고 있는지, 누공의 치유율은 두 군 간에 차이가 없었다(tacrolimus군 10% vs. 위약군 8%, p=0.860).143 MTX의 활동성 염증에 대한 적절한 내과적 치료가 병행시 가하기도 하며, 누공절개술 후에도 상당수에서 치유가 되지 않은 경우가 보고되었다.145,146

복합 치루의 진단시 동반된 농양의 유무를 가장 먼저 확인하고 만약 존재한다면 외과 배농을 우선 시행해야 한다. 복합 치루에는 세돈 등의 적절한 배농과 함께 항TGF-β1, TNF, thiopurine, adalimumab 등을 병행하여 치료할 것을 권장한다.149,150

• 전문가 의견: 전적으로 동의함(36%), 대체로 동의함(46%), 판단 유보(16%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

• 전문가 의견: 전적으로 동의함(29%), 대체로 동의함(62%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

• 전문가 의견: 전적으로 동의함(23%), 대체로 동의함(77%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
이군 또는 위약군으로 무작위 배정하여 추적하였을 때 54주
개 infliximab군에서 더 높은 누공의 관해율을 보였다(36% vs. 19%, p=0.009). 140

노공형 크론병에 대한 adalimumab의 치료 효과를 일자 평가
변수로 수행한 외래 대조군 연구는 아직까지 있으나, 치료
내용에 의할 수 있어도 2차 평가시 시행된 CHARMS 연구에
비해 adalimumab 항 TNF 40 mg 주위 또는 격주 투여 받은 군
이 위약군에 비해 치료의 관해율이 40% vs. 33% (p=0.016). 79
또한, adalimumab의 관해율을 평가한 공개 임상시험
에서 56주째 누공의 관해가 도달된 31명의 환자들에게
adalimumab 투여를 지속하였을 때 90%의 환자들이 1년
까지 누공의 관해가 유지되었다. 150 한편, CLASSIC-I 연구와
GAIN 연구에서는 adalimumab은 노공의 치료 효과가 유리
과 비교하여 차이가 없었는데 이들 연구들은 CHARMS연구에
비해 포함된 환자가 적은 제한점이 있었다. 63,30

1차 항 TNF에 무작용을 보인 양성 치료 환자에서 2차 항
TNF의 효과를 평가한 연구들에서 1차 infliximab 치료 실패 후
2차 양성으로 adalimumab을 투여하였을 때 39-50%의 환자에서
치료의 관해가 달성하였다. 151,152 1차 adalimumab 실패 후
2차 infliximab의 효과에 대한 보고는 많지 않지만, 이는 1차 항
TNF에 실패한 경우 2차 항 TNF가 효과가 있을 것임을 시사한다.

치료에 대한 항 TNF 치료의 효과는 주로 치료 초기에 수술
시의 항 TNF, adalimumab 등의 내과 치료와 세턴 거치에도
호전되지 않는 중증 난치성 치루에서 우회장루(26-50%)로 점차 감소하며 상당수의 환자들은 적절한 치료를 받게 된다고 보고된다. 153-156

한편, 항생제, 면역조절제, 또는 항 TNF의 치료 반응이 없는
난치성 복잡 치루를 동반한 212명의 크론병 환자에서 동종(autologous)
장 절제술(diverting ostoma)을 시행받은 군이 다른 수술적
방법의 효과에 대한 보고는 없지만, 이는 내과 치료와 세턴
치료 실패 후에는 위약군에서 더 높은 누공의 관해율을 보였다
(36% vs. 19%, p=0.009). 140

42.1. 비상한 누공의 치료

4.2.2.1. 장-피부 누공

비상한 누공(non-perianal fistulizing) 크론병은 장-비뇨
생식기 누공, 장·장 누공 및 복벽과의 누공(장-피부 누공)
을 포함한다. 이 영역은 최근에 이르러 근거수준의 치료지침
수립과 함께 상당히 발전하고 있어야 할 정책이다.

인구기반연구에 따르면 크론병 환자의 장-피부 누공의 누
공 발생 비도는 10년째 12%, 20년째 24%로 보고되고 있다. 157-158
장-피부 누공의 치료 방법은 아직까지 정립되어 있지 않으나, 항
TNF제제가 도입되기 이전에는 대부분의 장-피부 누공 환자
가 수술이 필요했지만 항 TNF제제 도입 후 내과 치료도 고려

The Korean Journal of Gastroenterology
고도. 크론 누공의 인지에 대한 infliximab 또는 adalimumab의 효능을 평가한 임상시험[11,14,15]에 장·복부 누공 환자들이 포함되었지만 포함된 수가 적고(전체 425명 중 장·복부 누공 29명 6.8%), 이 환자군의 분석결과는 제시되어 있지 않아 정확한 효능을 알기 어렵다.

한편, 항TNF 치료가 시도된 48명의 장·복부 누공 환자를 후향적으로 분석한 보고[16]에 의하면 3간 추적관찰을 했을 때 33%의 환자에서 누공이 관찰되었다. 이 연구에서 협착이 동반된 누공(adjusted hazard ration[HR] 4.67, 95% CI 1.05-20.82)과 다발 경로(multiple tracts)를 동반한 누공 (adjusted HR 5.80, 95% CI 1.07-31.5)은 항TNF 치료 실패의 독립적인 예측인자였다[15].

4.2.2.2. 장·비뇨생식기 누공

44. 저위 원인-결절구조(low anal-introital fistula)는 대부분 증상이 있고, 이 경우 수술이 필요하지 않다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
- 전문가 의견: 전적으로 독립적(10%), 대체로 독립적(69%), 판단 유보(21%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 전문가 의견: 전적으로 동의(14%), 대체로 동의(75%), 판단 유보(9%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

45. 증상이 있는 장·비뇨생식기 누공은 일반적으로 우회요법(diverting ostomy) 등의 수술이 필요하다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
- 전문가 의견: 전적으로 동의(13%), 대체로 동의(82%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

46. 보존적 치료로 실패한 적절한 누공은 증상이 심한 경우 전진 합병증(advancement flap) 또는 복편 전환술(fecal diversion) 등의 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
- 전문가 의견: 전적으로 동의(13%), 대체로 동의(82%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

47. 소장 또는 구별결과와 여성생식기 사이의 누공은 일반적으로 치료

48. 장·복부 누공은 수술을 선호한다. 수술을 여자 치료 받았거나, 짧은 장정중화후의 위험이 높은 환자에게서만 내물 치료를 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
- 전문가 의견: 전적으로 동의(8%), 대체로 동의(82%), 판단 유보(5%), 대체로 동의하지 않음(8%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

49. 복부 소화기지방증을 동반한 크론병은 장재, 경비 혹은 수술 배농시를 시행해야 하며, 필요시 치료 가능성을 고려하여 시행할 수 있다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 구체적 권고사항 없음).
- 전문가 의견: 전적으로 동의(30%), 대체로 동의(65%), 판단 유보(3%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

50. 가능하면 장·복부 소화기지방증은 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 막춤). - 전문가 의견: 전적으로 동의(34%), 대체로 동의(64%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

51. 경비 배농 후 재발하거나, 누공이 동반된 복부 소화기지방증은 수술을 고려한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 막춤).
- 전문가 의견: 전적으로 동의(34%), 대체로 동의(64%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 환자에서 발병, 복통, 복부 압박이 있는 경우 복부 소화기지방증을 의심하며, CT나 초음파가 진단에 도움이 된다. 크론병 환자에서 발생한 복부 소화기지방증의 적절한 치료 방법에 관한 연구들은 대부분 후향적인 데이터에 의하나. 임상적 차원과 전문가 의견에 근거하면, 복부 소화기지방증은 복통, 또는 수술 배농 후 재발하거나, 복부 소화기지방증은 수술을 고려한다. 최근 증세 시술의 발달과 함께 경비 배농이 수술 전 연결 치료(bridging therapy) 혹은 수술의 대체 치료법으로도 적용되고 있으며, 경비 배농을 시행한 환자의 50-69%에서 수술을 피할 수 있었다고 보고된다[16,17]. 한편, 복부 소화기지방증은 동반된 경우에는 배농이 실패하거나, 복부 소화기지방증을 제한 가능성이 높기 때문에[18] 수술적 치료를 고려할 수 있다. 복부 소화기지방증의 치료는 어느 기
관 동안 사용 후 면역조절제를 투여해야 하는지가 면역조절제 투여 시각 전에 농양 소멸을 확인하기 위한 영상 검사가 필요 한지는 아직 불명확하다. 하지만 재발적인 문제로 근거한 전 문가의 의견은 재발성 농양의 경우 경계면이 성공적으로 시행 되었다면 방지된 장관에 대한 적절한 항염증 치료를 시행하는 것이 농양의 사유로 재발 방지에 유리하기 때문에 면역조절제 또는 항TNF 치료가 가능한 바로 시작할 것을 권한다. 반면에 수술 후 발생한 부종내 농양은 대개 수술 시에 염증이 침범된 장 부분을 함께 제거하기 때문에 면역 조절체 치료가 신속하게 적용되지 않을 수 있고 면역조절체 치료는 오히려 패혈증의 위험을 높이기 때문에 농양이 완전히 치료된 이후 면역조절체 투여하는 것이 권고된다. 경계 혹은 수술 전에 후 생명대기점질은 재발시를 수행해야 하는지에 대해서는 근거 수준이 높은 문헌이 없어, 과거 연구들에 서는 배뇨 후 장질병을 선호하는 경향이었다. 최근에는 비슷한 치료 단독만으로 효과가 있다고 보고된 다. 일반적으로 장 폐쇄 증상이 있으면 배뇨 후 지연 장질병이 선호되며, 패혈증이 없으면 약물 치료만 할 수도 있지만, 이는 임상 상황에 따라 결정해야 한다.

5. 크론병의 수술 치료

5.1. 장 폐쇄, 장폐쇄와 장폐쇄에서 수술을 권장한다 (근거 수준: 매우 낮음, 권고 등급: 악함).

• 전문가 의견: 전적으로 동의(78%), 대체로 동의(22%), 반대 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

5.2. 장 폐쇄의 항염증 치료나 치료, 내과 치료에 반응하지 않는 장 폐쇄와 장폐쇄에서는 수술을 권장한다 (근거 수준: 매우 낮음, 권고 등급: 악함).

• 전문가 의견: 전적으로 동의(78%), 대체로 동의(22%), 반대 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

5.3. 다양한 항염증 치료나 치료, 내과 치료에 반응하지 않는 장 폐쇄, 장폐쇄와 장폐쇄를 수술을 고려한다 (근거 수준: 매우 낮음, 권고등급: 악함).

• 전문가 의견: 전적으로 동의(78%), 대체로 동의(22%), 반대 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

5.4. 다양한 항염증 치료를 수술을 과정, 합병 부위만을 제외한다. 소장의 발열 수술적 치료 또는 남아 있는 소장의 길이가 짧은 경우에는 항 염증치료를 고려한다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 악함).

• 전문가 의견: 전적으로 동의(36%), 대체로 동의(64%), 반대 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

5.5. 다양한 항염증 치료를 수술을 과정, 합병 부위만을 제외한다. 소장의 발열 수술적 치료 또는 남아 있는 소장의 길이가 짧은 경우에는 항 염증치료를 고려한다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 악함).

• 전문가 의견: 전적으로 동의(78%), 대체로 동의(22%), 반대 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

크론병 환자는 질병 경과 중 다수가 수술을 필요로 한다. 최근의 메타분석 연구에 의하면 크론병 진단 후 수술의 10년 위험도는 46.6% (95% CI, 37.7-57.7%)였다. 하지만 수술률은 지난 30년 동안 경도 감소하는 경향을 보이고 있으며, 이는 침공, 항염증 치료와 같은 적절한 내과 치료의 발전으로 인한 것으로 생각된다. 크론병 환자는 질병 포함 중 다수가 수술을 필요로 한다. 크론병 환자의 경우 수술 후 재발의 감시와 관련하여 수술 후 1년째에 16-43%, 10년째에 26-66%로 보고된다. 수술 후 재발의 감시와 관련하여 수술 후 1년째에 16-43%, 10년째에 26-66%로 보고된다.
성한 병변으로 발전하기 전까지 대부분의 화자들은 증상이 없다. Rutgeerts 등은 수술 후의 재발과 관련하여 내시경 병변에 따른 장기 임상적 재발률과 재수술률을 분석하였는데, 근처적 회절전절 후 1년째의 신생 발단막장부의 내시경병변을 5단계로 구분하여 (i0: no lesions, i1: ≤ 5 aphthous lesions, i2: > 5 aphthous lesions with normal mucosa, i3: Diffuse aphthous leitlitis with diffusely inflamed mucosa, i4: Diffuse inflammation with large ulcers, nodules, and/or narrowing) 평가하였다. 내시경적 재발을 i2 이상인 경우로 정의하였을 때, 5년째의 임상적 재발률은 2에서 30\%, i3 또는 i4인 경우 50-100\%에 달하였으나, i3 또는 i4인 화자들은 재수술의 위험도 매우 높았다. 한편, i0 또는 i1인 경우 10년의 임상적 재발률이 10\% 미만으로 약한 결과를 보였다. 이는 내시경적 재발은 임상적 재발을 설명하며, 내시경에서 병변이 심한 경우 예후가 불량할 것임을 시사한다. 이와 같이, 수술 후 화자의 재발 평가 및 임상경과의 추향에 대한 내시경검사는 매우 유용하며 치료방법의 결정에도 도움이 될 수 있다. 최근에는 수술 후 추적 내시경 병변에 따른 적절한 약물 치료를 권고하는 치료방법이 개발되고 있으며 그 유용성에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.\(^{187,188}\)

한편, 대한장내시경을 대신하여 수술 후 재발을 평가할 수 있는 비침습적 검사법으로는 CT 또는 MR, 조영증강 초음파와 같은 단면 영상검사의 유용성에 대한 연구들도 보고되고 있다.\(^{189-192}\) 아울러, 최근 일련의 연구들에서는 분변 calprotectin 검사가 무중상의 수술 후 크론병 화자에서 내시경적 재발을 감시하는데 유용하다는 결과들이 보고되어 이 검사가 향후 내시경을 대체할 수 있는 검사법으로 주목 받고 있다.\(^{193,194}\)

6.1. 수술 후 재발의 예방

55. 모든 환자에서 수술 후 급변이 권장된다(근거수준: 약함, 권고등급: 약함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(87\%), 대체로 동의함(13\%), 판단유보(0\%), 대체로 동의하지 않음(0\%), 전적으로 동의하지 않음(0\%).

56. 수술 후 크론병의 관계유지를 위해 5-ASA 투여가 도움될 수 있다(근거수준: 높음, 권고등급: 약함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(80\%), 대체로 동의함(10\%), 판단유보(0\%), 대체로 동의하지 않음(7\%), 전적으로 동의하지 않음(0\%).

57. 수술 후 재발의 위험이 높은 환자에서 Thiopurine를 고려한다(근거수준: 높음, 권고등급: 약함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(92\%), 대체로 동의함(7\%), 판단유보(0\%), 대체로 동의하지 않음(0\%), 전적으로 동의하지 않음(0\%).

58. 수술 후 크론병의 재발 예방을 위해 항TNF 치료를 고려한다(근거수준: 중간, 권고등급: 약함).
   • 전문가 의견: 전적으로 동의함(11\%), 대체로 동의함(71\%), 판단유보(16\%), 대체로 동의하지 않음(2\%), 전적으로 동의하지 않음(0\%).

크론병 수술 후 재발의 대표적인 위험인자는 흡연, 이전의 장절 수술, 누공혈 절환 이며 이외에도 재발 예방을 위한 치료의 부재, 항문침범, 장폐비 소장체제 등도 재발과 관련이 있다고 보보고 한다.\(^{195}\) 하지만, 발병연령, 성별, 유병기간, 점체 단면 질병 여부, 수술의 종류가 재발과 관련이 있는지에 대해 서는 아직 논란이 있다.\(^{196}\)

834명의 수술 후 크론병 화자들이 포함된 메타분석 연구에 의하면 mesalaminium 제제는 위약 또는 무처리군에 비해 수술 후의 임상적 재발을 의미 있게 낮추었으며 (RR 0.80, 95\% CI 0.70-0.92), mesalaminium 제제가 효능을 나타내기 위해서는 적어도 10\% 이상의 가간 동안 투여하는 것이 필요하였다.\(^{196}\) 최근에 크론병의 수술 후 재발 예방을 위한 여러 약물치료의 효과가 연구된 네클로코 메타분석을 보고되었는데 이 연구에서 mesalaminium 제제는 위약군에 비해 임상적 재발을 의미 있게 감소시켰지만 (RR 0.60, 95\% CI 0.37-0.88), 내시경적 재발의 위험을 감소시키지는 못하였다 (RR 0.67, 95\% CI 0.39-1.08).\(^{197}\) 또한 항생체도 위약군에 비해 임상적 재발 (RR 0.26, 95\% CI 0.08-0.61)과 내시경적 재발 (RR 0.41, 95\% CI 0.15-0.92)을 감소시키는 효과를 보였다.\(^{197}\) 하지만, 항생체는 장기간 사용 시 치료 효과가 감소하고 부작용 발생의 문제로 임상에서 그 사용이 제한된다. 같은 메타분석 연구에서 면역조절제의 효과도 분석되었는데 thiopurine는 수술 후 크론병의 임상적 재발 (RR 0.36, 95\% CI 0.17-0.63)과 내시경적 재발 (RR 0.33, 95\% CI 0.13-0.68)을 위약군에 비해 의미 있게 감소시켰다.\(^{197}\) 하지만, thiopurine는 완전히 안전한 약제가 아니고 비특 정적 위험도는 높지만, 장기간 사용시 입상적의 위험도를 증가시키지 않을 것으로 우션적으로 재발의 위험도가 높은 환자를 선별하여 투여로 고려할 수 있다.\(^{198}\) 수술후 크론병에서 항TNF의 재 발 예방의 효과를 분석하기 위해 7개의 무작위대조연구 결과 또는 비무작위 비교연구에서 수행한 메타분석에서 의하여 (Supplementary Fig. 2 and 3), 항TNF 치료는, mesalaminium, 또는 면역조절체 치료군에 비해 수술 후 크론병의 내시경적 재발 (RR 0.21, 95\% CI 0.14-0.32)과 임상적 재발 (RR 0.33, 95\% CI 0.20-0.55)을 의미 있게 감소시켰다.

결

론

크론병은 다양한 임상양상을 보이고, 장기간에 걸쳐 여러 가지 합병증을 동반하는 대표적 난치성 질환이다. 크론병의 여러 임상상황에서 일부 의사들은 적절한 치료법 선택에 많은 어려움을 겪고 있으며 의사 개인의 경험과 주관적인 판단에 따라 의사결정이 이루어 지는 경우가 많다. 이 가이드라인은 일산에서 크론병을 치료하는 의사를 대상으로 근거기반의 진료 지침을 제시하기 위해 기획되었으며 현재까지의 임상자료들 을 바탕으로 국내실태를 고려하여 개발되었다. 아무쪼록, 이

Vol. 69 No. 1, January 2017
가이드라인의 동종 영향을 함께하는 치료법을 선택하는 데에 도움을 줄 뿐만 아니라 가이드라인의 보급을 통해 크론병의 과정이나 부작용을 향상시키고, 그리고 치료의 지연과 같은 문제들이 개선되기 기대한다.

ACKNOWLEDGEMENTS
This work was supported by the Research Program funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention. (2016-E63001-00)

REFERENCES
1. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. Inflamm Bowel Dis 2008;14:542-549.
2. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. Am J Gastroenterol 2008;103:3167-3182.
3. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. Intest Res 2016;14:111-119.
4. Ye BD, Yang SK, Shin SJ, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. Korean J Gastroenterol 2012;59:141-179.
5. Ye BD, Yang SK, Shin SJ, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. Intest Res 2012;10:22-66.
6. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? Am J Gastroenterol 2011;106:199-212; quiz 213.
7. Orlando A, Armuza A, Papi C, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2011;43:1-20.
8. Rowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2011;60:571-607.
9. National Clinical Guideline Centre. National institute for health and clinical excellence: guidance. In: Crohn's disease: management in adults, children and young people. London: Royal College of Physicians (UK), 2012:1-398. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068978/. Accessed July 23, 2015.
10. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelberg JJ, Sultan S, Falck-Ytter YI; AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee, American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology 2013;145:1459-1463.
11. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. J Gastroenterol 2013;48:31-72.
12. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut 2014;63:1381-1392.
13. Ooi CJ, Makharia GK, Halimi I, et al. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: Management. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:56-68.
14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-406.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
16. Lee KM, Kim YS, Seo GS, Kim TO, Yang SK; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Use of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: A Consensus Statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Intest Res 2015;13:193-207.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336:1049-1051.
18. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009;136:441-450.e1: quiz 716.
19. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1460-1466.
20. Sorrentino D, Terrossu G, Paviotti A, et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab—a pilot study. Dig Dis Sci 2012;57:1341-1348.
21. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolonic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. Inflamm Bowel Dis 2012;18:1617-1623.
22. Armuzzi A, Felice C, Papa A, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. J Crohns Colitis 2013;7:e623-e629.
23. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalazine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2013;108:1731-1742.
24. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection: a prospective randomised open trial. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1460-1466.
25. Sachar DB. Ten common errors in the management of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003;9:205-209.
26. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009;104:465-483; quiz 464, 484.
27. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol 2015;110:1324-1338.
28. Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four years? Inflamm Bowel Dis 2015;21:880-889.
decades? Aliment Pharmacol Ther 2004;20:483-496.
29. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Long-term prognosis of crohn's disease and its temporal change between 1981 and 2012: a hospital-based cohort study from Korea. Inflamm Bowel Dis 2014; 20:488-494.
30. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moun B: Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn’s disease. Gut 2012;61:622-629.
31. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn’s disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol 2010;105:289-297.
32. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. Inflamm Bowel Dis 2011;17:471-478.
33. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn’s disease. Gastroenterology 2006;130:650-656.
34. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn’s disease. Scand J Gastroenterol 2008;43:948-954.
35. 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.
36. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F J. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-444.
37. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn’s disease activity. Lancet 1980;1:514.
38. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2010;4:7-27.
39. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122: 512-530.
40. Rutgeerts P, D’Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of re-treatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 117:761-769.
41. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn’s disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002;359:1541-1549.
42. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn’s disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:357-363.
43. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: definitions and diagnosis. Gut 2006;55 Suppl 1:i1-i15.
44. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn’s disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis 2000;6:8-15.
45. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-753.
46. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nsar El Yafi PA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut 2001;49:777-782.
47. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn’s disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:244-250.
48. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn’s disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD008870.
49. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn’s Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-266.
50. Anthonisen P, Barany F, Folkenburg O, et al. The clinical effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin r) in Crohn’s disease. A controlled double-blind study. Scand J Gastroenterol 1974;9:549-554.
51. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH, et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn’s disease: a controlled double-blind study. Gut 1981:22:404-409.
52. Singleton JW, Hanauer SB, Gilnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology 1993;104:1293-1301.
53. Prantera C, Cotton M, Pallone F, et al. Mesalazine in the treatment of mild to moderate active Crohn’s ileitis: results of a randomized, multicenter trial. Gastroenterology 1999;116:521-526.
54. 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.
55. Seow CH, Benchimol EI, Steinhart AH, Griffiths AM, Otyre AR. Budesonide for Crohn’s disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009;5:971-979.
56. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otyre AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD000296.
57. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn’s disease. The Global Budesonide Study Group. Gut 1997;41:209-214.
58. Gross V, Andus T, Caeser I, et al. Oral p-h modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn’s disease. German/Austrian Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:905-909.
59. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn’s disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD0006792.
60. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn’s Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979:77(4 Pt 2):847-869.
61. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn’s disease. Cochrane Database Syst Rev 2003(4):CD000301.
62. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor al-
pha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997;337:1029-1035.
63. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology 2006;130:323-333; quiz 591.
64. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 2005;129:807-818.
65. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med 2007;357:228-238.
66. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:670-678.e3.
67. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995;123:132-142.
68. Chande N, Tsolius DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4):CD000545.
69. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010;362:1383-1395.
70. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghobi M, et al. Adalimumab mono-therapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis 2014;8:1632-1641.
71. Goodsell DS. The molecular perspective: methotrexate. Oncologist 1999;4:340-341.
72. Rajagopalan PT, Zhang Z, Dwyer M, Benkovik SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:13481-13486.
73. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:739-755.
74. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 1995;332:292-297.
75. Arora S, Katakow W, Cooley J, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatogastroenterology 1999;46:1724-1729.
76. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Am J Gastroenterol 1997;92:2203-2209.
77. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev 2014;13:24-30.
78. Siegel CA, Melmed GY. Predicting response to Anti-TNF Agents for the treatment of crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol 2009;2:245-251.
79. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007;132:52-65.
80. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002;97:2357-2363.
81. Parsi MA, Ackhar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;123:707-713.
82. Ho GT, Smith L, Aitken S, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:308-315.
83. Swaminath A, Ullman T, Rosen M, Mayer L, Lichtiger S, Abreu MT. Early clinical experience with adalimumab in treatment of inflammatory bowel disease with infliximab-treated and naive patients. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:273-278.
84. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:987-995.
85. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. Inflamm Bowel Dis 2015;21:182-197.
86. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. Gastroenterology 2009;137:1628-1640.
87. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. Inflamm Bowel Dis 2016;22:1999-2015.
88. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn’s disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology 2014;147:618-627.e3.
89. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2016;375:1946-1960.
90. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:829-838.
91. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD003715.
92. Steinhardt AH, Forbes A, Mills EC, Rodgers-Gray BS, Travis SP. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1389-1399.
93. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:590-599; quiz 600.
94. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerg M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. Gut 1995;37:674-678.
95. Dassopoulos T, Sultan S, Falch-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology 2013;145:1464-1478.e1-5.
96. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn’s disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD006893.
97. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn’s disease: results from the CHARM study. Gastroenterology 2008;135:1493-1499.
98. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn’s disease. N Engl J Med 2007;357:239-250.
99. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn’s disease. Gastroenterology 2004;126:402-413.
100. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn’s disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1248-1254.
101. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn’s disease. Gastrointest Endosc 2006;63:433-442: quiz 464.
102. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D’Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn’s disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology 2008;134:1861-1868.
103. Sokol H, Seibik P, Carrai F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut 2010;59:1363-1368.
104. Viazis N, Koulouratos T, Anastasiou J, et al. Azathioprine discontinuation earlier than 6 months in Crohn’s disease patients started on anti-TNF therapy is associated with loss of response and the need for anti-TNF dose escalation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:436-441.
105. Kierkus J, Iwaniczak B, Wegner A, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. J Pediatr Gastroenter Nutr 2015;60:580-585.
106. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn’s disease: a meta-analysis of Placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:2233-2240.e1-2.
107. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, 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;342:1627-1632.
108. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn’s disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;(8):CD006884.
109. Nathan DM, Iser JH, Gibson PR. A single center experience of methotrexate in the treatment of Crohn’s disease and ulcerative colitis: a case for subcutaneous administration. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:954-958.
110. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn’s disease in adults, children and young people. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:195-203.
111. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn’s disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1093-1099.
112. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn’s disease: clinical efficacy and pharmacoconomics. Inflamm Bowel Dis 2011;17:141-151.
113. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. N Engl J Med 2013;369:711-721.
114. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis 2006;12 Suppl 1:S3-S9.
115. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn’s disease: follow-up of a prospective randomized trial. Surgery 2008;144:622-627: discussion 627-628.
116. Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC, et al. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn’s disease. Br J Surg 2010;97:563-568.
117. Eshuis EJ, Stokkers PC, Belman MA. Decision-making in ileocecal Crohn’s disease management: surgery versus pharmacotherapy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010;4:181-189.
118. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Larbers CB, van Hogezand RA. Clinical aspects of Crohn’s disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn’s disease. Am J Gastroenterol 1997;92:1467-1471.
119. Mottet C, Juillerat P, Pittet V, et al. Upper gastrointestinal Crohn’s disease. Digestion 2007;76:136-140.
120. Meihls W, Puspol A, Oberhuber T, Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn’s disease of the upper gastrointestinal tract. Inflamm Bowel Dis 2001;7:99-105.
121. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn’s disease in adults. Am J Gastroenterol 2001;96:635-643.
122. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: current management. Gut 2006;55 Suppl 1:i16-35.
123. Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K, Yao T, Takenaka K, Sakurai T. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn’s disease. Endoscopy 1997;29:640-645.
124. Matsui T, Ikeda K, Tsuda S, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn’s disease: a prospective long-term study. Diagn Ther Endosc 2000;6:622-627; discussion 627-628.
right choice? J Crohns Colitis 2013;7:791-796.
127. Vader JP, Froehlich F, Julleret P, et al. Appropriate treatment for Crohn's disease: methodology and summary results of a multi-disciplinary international expert panel approach—EPACT. Digestion 2006;73:237-248.
128. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, Shah SG, Williams CB, Saunders BP. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:485-488.
129. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006;101:1030-1038.
130. Condino G, Calabrese E, Zorzi F, et al. Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's disease: a prospective study. Dig Liver Dis 2013;45:258-262.
131. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-1405.
132. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol 1995;20:27-32.
133. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. Gastroenterology 2003;125:1508-1530.
134. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002;122:875-880.
135. Cheon JH, Kim YS, Ye BD, et al. Crohn's Disease Clinical Network and Cohort (CONNECT) study: the first step toward nationwide multicenter research of Crohn's disease in Korea. Intest Res 2014;12:173-175.
136. Jung YS, Park DI, Ye BD, et al. Long-term clinical outcomes of urban versus rural environment in Korean patients with Crohn's disease: results from the CONNECT study. J Crohns Colitis 2015;9:246-251.
137. Kim B, Cheon JH, Moon HJ, et al. Crohn's disease prognosis and early immunomodulator therapy: Results from the CONNECT study. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:126-132.
138. Bernstein LH, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. Gastroenterology 1980;79:599.
139. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. Gastroenterology 1982;83:383-387.
140. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. Am J Gastroenterol 1984;79:533-540.
141. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis 2009;15:17-24.
142. Levien DH, Surrell J, Mazier WP. Surgical treatment of anorectal fistula in patients with Crohn's disease. Surg Gynecol Obstet 1989;169:133-136.
143. Schwartz DA, Maltz BE. Treatment of fistulizing inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:595-610.
144. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehlsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1113-1120.
145. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am J Gastroenterol 1998;93:442-448.
146. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. Dig Dis Sci 1994;39:374-380.
147. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003;125:380-388.
148. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1003-1008.
149. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-885.
150. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut 2009;58:940-948.
151. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1228-1239.
152. Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. J Crohns Colitis 2010;4:654-660.
153. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). Gut 2014;63:292-299.
154. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:741-749.
155. Regueiro M. The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002;12:621-633.
156. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1145-1151.
157. Guillem JG, Roberts PL, Murray JJ, Coller JA, Videnheimer MC, Schoetz DJ Jr. Factors predictive of persistent or recurrent Crohn's disease in excluded rectal segments. Dis Colon Rectum 1992;35:768-772.
158. Rehg KL, Sanchez JE, Krieger BR, Marotz JE. Fecal diversion in perirectal fistulizing Crohn's disease is an underutilized and po-
tentially temporary means of successful treatment. Am Surg 2009;75:715-718.

159. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, 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;388:1281-1290.

160. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. Stem Cells 2013;31:2575-2581.

161. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, et al. Long-Term Outcome of Enterocutaneous Fistula in Patients With Crohn's Disease Treated With Anti-TNF Therapy: A Cohort Study from the GETAID. Am J Gastroenterol 2014;109:1443-1449.

162. de la Poza G, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Genital fistulas in female Crohn's disease patients: clinical characteristics and response to therapy. J Crohns Colitis 2012;6:276-280.

163. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:912-920.

164. Zhang W, Zhu W, Li Y, et al. The respective role of medical and surgical therapy for enterovaginal fistula in Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 2014;48:708-711.

165. Hastings JW, Garg M, Lynn ET, Divino CM. Surgical repair of ileovescical fistulas: long-term complications, quality of life, and patient satisfaction. Am Surg 2014;80:1207-1211.

166. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. Radiology 2002;222:645-651.

167. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006;101:2283-2289.

168. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, Spechler SJ. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:842-850.

169. Lee H, Kim YH, Kim JH, et al. Nonsurgical treatment of abdominal or pelvic abscess in consecutive patients with Crohn's disease. Dig Liver Dis 2006;38:659-664.

170. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, Cote S, Gratton J, Lahaie R. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. Am J Gastroenterol 1997;92:275-278.

171. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. J Clin Gastroenterol 2001;32:409-412.

172. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscesses in Crohn's disease. J Gastroenterol 2004;39:441-448.

173. Kim DH, Cheon JH, Moon CM, et al. Clinical efficacy of nonsurgical treatment of Crohn's disease-related intraabdominal abscess. Korean J Gastroenterol 2009;53:29-35.

174. Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:400-404.

175. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Gastroenterology 2013;145:996-1006.

176. McLeod RS. Surgery for inflammatory bowel diseases. Dig Dis 2003;21:168-179.

177. Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, Lonborg R. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. Arch Surg 1998;133:826-832.

178. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. Gastroenterology 2003;125:320-327.

179. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:749-754.

180. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010;4:63-101.

181. Post S, Herfarth C, Bohm E, et al. The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. Ann Surg 1996;223:253-260.

182. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. Dis Colon Rectum 2007;50:576-585.

183. Bharadwaj S, Fleshner P, Shen B. Therapeutic armamentarium for stricturing Crohn's disease: medical versus endoscopic versus surgical approaches. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2194-2213.

184. Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Recurrence of Crohn's disease after resection. Br J Surg 1991;78:10-19.

185. Ye BD, Yang SK, Cho YK, et al. Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea. Scand J Gastroenterol 2010;45:1178-1185.

186. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:956-963.

187. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet 2015;385:1406-1417.

188. Yamamoto T, Watanabe T. Strategies for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Colorectal Dis 2013;15:1471-1480.

189. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2194-2213.

190. Paredes JM, Ripolles T, Cortes X, et al. Contrast-enhanced ultrasound: usefulness in the assessment of postoperative re-
currence of Crohn's disease. J Crohns Colitis 2013;7:192-201.
192. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. J Crohns Colitis 2013;7:653-669.
193. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. Am J Gastroenterol 2015;110:865-872.
194. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. Gastroenterology 2015;148:938-947.e1.
195. Fornaro R, Caratto E, Caratto M, et al. Post-operative recurrence in Crohn's disease. Critical analysis of potential risk factors. An update. Surgeon 2015;13:330-347.
196. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:413-420.
197. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. Gastroenterology 2015;148:64-76.e2; quiz e14.
198. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:847-858.e4; quiz e48-50.
**Supplementary Table 1. Details of the Search Strategy**

| Search engine | Search details |
|---------------|----------------|
| PubMed        | (“crohn disease”[MeSH Terms] OR (“crohn”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “crohn disease”[All Fields] OR (“crohn’s”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “crohn’s disease”[All Fields]) AND (“recurrence”[MeSH Terms] OR “recurrence”[All Fields] OR “recurrence”[All Fields] OR “relapse”[All Fields]) AND (“surgery”[Subheading] OR “surgery”[All Fields] OR “surgical procedures, operative”[MeSH Terms] OR (“surgical”[All Fields] AND “procedures”[All Fields] AND “operative”[All Fields]) OR “operative surgical procedures”[All Fields] OR “surgery”[All Fields] OR “general surgery”[MeSH Terms] OR (“general”[All Fields] AND “surgery”[All Fields]) OR “general surgery”[All Fields]) OR (“postoperative period”[MeSH Terms] OR “postoperative period”[All Fields] OR “postoperative period”[All Fields] OR “postoperative”[All Fields] OR postsurgical[All Fields]) AND (“infliximab”[Supplementary Concept] OR “infliximab”[All Fields]) OR (“adalimumab”[Supplementary Concept] OR “adalimumab”[All Fields]) OR (anti-tumor[All Fields] AND (“necrosis”[MeSH Terms] OR “necrosis”[All Fields]) AND factor[All Fields] OR “biological agents”[MeSH Terms] OR “biological”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “biological agents”[All Fields] OR “biologics”[All Fields] OR “azathioprine”[MeSH Terms] OR “azathioprine”[All Fields]) OR (“6-mercaptopurine”[MeSH Terms] OR “6-mercaptopurine”[All Fields] OR “6 mercaptopurine”[All Fields]) OR (“immunologic factors”[Pharmacological Action] OR “immunologic”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR (“azathioprine”[MeSH Terms] OR “azathioprine”[All Fields]) OR (“immunosuppressive”[All Fields] OR “immunosuppressive agents”[MeSH Terms]) OR (“immunologic factors”[Pharmacological Action] OR “immunologic”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR (“mesalamine”[MeSH Terms] OR “mesalamine”[All Fields] OR “mesalazine”[All Fields]) OR (“mesalamine”[MeSH Terms] OR “mesalamine”[All Fields] OR “mesalamine”[All Fields] OR “mesalazine”[All Fields]) |
| EMBASE       | (“crohn disease” AND (“adalimumab” OR “immunomodulating agent” OR “infliximab” OR “methotrexate” OR “monoclonal antibody” OR “tumor necrosis factor alpha” AND (“case control study” OR “clinical article” OR “clinical trial” OR “cohort analysis” OR “comparative study” OR “controlled clinical trial” OR “controlled study” OR “cross-sectional study” OR “double blind procedure” OR “major clinical study” OR “medical record review” OR “multicenter study” OR “observational study” OR “open study” OR “pilot study” OR “prospective study” OR “randomized controlled trial” OR “retrospective study”) |
| Study          | Patient age(years) | Site of resection | Study type | Intervention                      | Follow-up duration |
|---------------|--------------------|-------------------|------------|-----------------------------------|--------------------|
| Regueiro, 2009| 43                 | Ileal or ileocolonic | RCT        | Infliximab (n=11) Placebo (n=13)  | 54 weeks           |
| Yamamoto, 2009| 30±3.9             | Ileocolonic       | NRCS       | Infliximab (n=8) Mesalamine (n=10) | 6 months           |
| Sorrentino, 2012| 36 (IQR: 33-52)    | Ileal or ileocolonic | NRCS       | Infliximab (n=13) Mesalamine (n=11) | 54 weeks           |
| Yoshida, 2012 | 36.9±11.6          | Ileal or ileocolonic | RCT        | Infliximab (n=15) Control (n=16)  | 3 years            |
| Armuzzi, 2013 | 34 (IQR:24-37)     | Ileocolonic       | NRCS       | Infliximab (n=11) AZA (n=11)      | 1 year             |
| Savarino, 2013| 45 (22-66)         | Ileal or ileocolonic | RCT        | Adalimumab (n=16) AZA (n=17) Mesalamine (n=18) | 2 years            |
| Regueiro, 2016| 36.3±12.96         | Ileocolonic       | RCT        | Infliximab (n=150) Placebo (n=147) | 76 weeks           |

IQR, interquartile range; RCT, randomized controlled trial; NRCS, nonrandomized comparative study; AZA, azathioprine.
Supplementary Fig. 1. Flow diagram of the study selection process.
Supplementary Fig. 2. (A) Forest plots of fixed-effects comparison of anti-tumor necrosis factor alphas vs. control for postoperative endoscopic recurrence. (B). Funnel plot for publication bias among studies with endoscopic recurrence.
Supplementary Fig. 3. (A) Forest plots of fixed-effects comparison of anti-tumor necrosis factor alphas vs. control for postoperative clinical recurrence. (B). Funnel plot for publication bias among studies with clinical recurrence.