

REVIEW ARTICLE

## 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개정판

최창환<sup>1</sup>, 문원<sup>1</sup>, 김유선<sup>2</sup>, 김은수<sup>3</sup>, 이보인<sup>4</sup>, 정운호<sup>5</sup>, 윤용식<sup>6</sup>, 이희영<sup>7</sup>, 박동일<sup>8</sup>, 한동수<sup>9</sup>;  
대한장연구학회 IBD 연구회

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 고신대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실<sup>2</sup>, 경북대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과학교실<sup>4</sup>, 순천향대학교 의과대학 천안병원 내과학교실<sup>5</sup>, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실<sup>6</sup>, 서울대학교 의과대학 분당서울대병원 공공의료사업단<sup>7</sup>, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실<sup>8</sup>, 한양대학교 의과대학 내과학교실<sup>9</sup>, 대한장연구학회 IBD 연구회

### Second Korean Guideline for the Management of Ulcerative Colitis

Chang Hwan Choi, Won Moon<sup>1</sup>, You Sun Kim<sup>2</sup>, Eun Soo Kim<sup>3</sup>, Bo-In Lee<sup>4</sup>, Yunho Jung<sup>5</sup>, Yong Sik Yoon<sup>6</sup>, Heeyoung Lee<sup>7</sup>, Dong Il Park<sup>8</sup>, and Dong Soo Han<sup>9</sup>; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine<sup>1</sup>, Busan, Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine<sup>3</sup>, Daegu, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea<sup>4</sup>, Seoul, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine<sup>5</sup>, Cheonan, Division of Colon and Rectal Surgery, Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center<sup>6</sup>, Seoul, Center for Preventive Medicine and Public Health, Seoul National University Bundang Hospital<sup>7</sup>, Seongnam, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>8</sup>, Seoul, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine<sup>9</sup>, Guri, Korea

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disorder characterized by a relapsing and remitting course. The direct and indirect costs of the treatment of UC are high, and the quality of life of patients is reduced, especially during exacerbation of the disease. The incidence and prevalence of UC in Korea are still lower than those of Western countries, but have been rapidly increasing during the past decades. Various medical and surgical therapies, including biologics, are currently used for the management of UC. However, many challenging issues exist, which sometimes lead to differences in practice between clinicians. Therefore, the Inflammatory Bowel Disease Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases established the first Korean guideline for the management of UC in 2012. This is an update of the first guideline. It was generally made by the adaptation of several foreign guidelines as was the first edition, and encompasses treatment of active colitis, maintenance of remission, and indication of surgery for UC. The specific recommendations are presented with the quality of evidence and classification of recommendations.

(Korean J Gastroenterol 2017;69:1-28)

**Key Words:** Colitis, ulcerative; Inflammatory bowel disease; Management; Guideline

## 서 론

궤양성 대장염은 대장의 점막 또는 점막하층에 국한된 염증을 특징으로 하는 원인 불명의 만성 염증성 장질환으로, 호

전과 악화가 반복되는 혈성 설사와 대변급박감(urgency) 및 복통 등이 주증상이다.<sup>1,2</sup> 궤양성 대장염은 유전적 감수성, 장내 미생물, 외부 자극, 체내 면역계의 상호 작용으로 발생하며, 전 세계적으로 분포하지만 북미와 북유럽에서 가장 호발

© 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.  
Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 한동수, 11923, 경기도 구리시 경춘로 153, 한양대학교 의과대학 구리병원 소화기내과

Correspondence to: Dong Soo Han, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea. Tel: +82-31-560-2226, Fax: +82-31-555-2998, E-mail: hands@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

\*This guideline is co-published by the Korean Journal of Gastroenterology and Intestinal Research for facilitated distribution.

한다. 인종별로는 유태인과 코카시안에서 발생 빈도가 높고 동양인에서는 상대적으로 낮은 편이다.<sup>2,3</sup> 하지만 최근에는 남유럽, 우리나라와 일본, 중국을 포함하는 아시아 국가, 그리고 다른 개발도상국에서도 발병률이 증가하고 있으며, 궤양성 대장염으로 인해 고통을 받는 환자들이 점점 더 늘어나고 있다.<sup>3-6</sup>

많은 연구를 통해 과학적 근거가 분명한 궤양성 대장염의 진단과 치료 방법이 제시되었으나 여전히 전문가의 주관적 판단이나 경험으로 해결하는 문제들이 많다. 따라서 유럽과 미국을 비롯한 많은 나라에서 각 나라의 실정에 맞게 다양한 형태의 궤양성 대장염 진료 가이드라인을 개발하여 보급하고 있다. 우리나라는 대한장연구학회 Inflammatory Bowel Disease (IBD) 연구회에서 미국과 유럽의 진료지침을<sup>7,8</sup> 기초로 하여 2009년에 궤양성 대장염 진단 가이드라인을 수용개작(adaptation) 방법으로 제작하여 발표하였다.<sup>9</sup> 2012년에는 같은 방법으로 외국 가이드라인을<sup>1,7,10,11</sup> 참고하여 궤양성 대장염 치료 가이드라인을 제작하여 발표하였다.<sup>12</sup> 이번에는 최근 5년간 새롭게 발표된 9개의 외국 가이드라인을<sup>13-21</sup> 참고로 하여 역시 수용개작 방법으로 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개정판을 제작 발표하게 되었다.

궤양성 대장염 치료 가이드라인은 절대적인 치료 기준을 제시하는 것이 아니고, 현재까지 밝혀진 과학적 근거를 바탕으로 진료를 담당하는 의사가 궤양성 대장염 환자의 치료 방법을 결정하는데 도움을 주기 위한 것이다. 따라서 개개 환자에 대한 진료 행위는 담당 의사가 환자의 여러 상황을 고려하여 최종적으로 결정해야 한다. 이 치료 가이드라인은 진료를 담당하는 의사의 의료 행위를 제한하거나, 건강보험 심사의 기준으로 삼고자 하는 것이 아니며, 또한 특정한 환자에게 시행된 진료행위에 대한 법률적 판단의 기준을 제시하는 것도 아니다.

궤양성 대장염 치료 가이드라인 보급으로 과잉치로나 부적절한 치료, 혹은 치료의 지연으로 인한 문제를 예방하고, 질병에 관련한 용어를 통일하여 환자를 치료하는 임상 의사와 연구자들 간에 의사 소통의 혼란을 줄일 수 있을 것으로 생각한다. 궤양성 대장염 치료에 관한 우리나라 자료는 아직은 많지 않아 치료 가이드라인에 많이 반영되지 않았지만, 현재 국내에서도 많은 연구들이 진행되고 있으므로 향후 개정판에는 보다 많은 국내 자료들이 반영될 것으로 기대한다.

## 치료 가이드라인 개발 방법

### 1. 기획

대한장연구학회 IBD 연구회에서는 2015년 7월 국내 염증성 장질환의 치료 가이드라인 개정판을 제작하기로 결정하였고, 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개발을 위해 대한장연구학회 IBD 연구회 소속 8인의 소화기내과 전문의와 대장항문학회

소속 외과 전문의 1인으로 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개발 소위원회를 구성하였으며, 진료지침 개발 방법론 전문가(예방의학 전문의)와 함께 2015년 7월 12일 첫 번째 회의를 시작으로 총 10회의 회의를 거쳐 치료 가이드라인 개정판을 개발하였다.

이번 치료 가이드라인 개정판에서는 성인 궤양성 대장염의 일반적인 치료(활동기 치료, 관해 유지 치료, 수술 적응증)에 대한 내용만 다루었다. 장외 증상, 회낭염(pouchitis), 소아, 임신, 수유와 같은 특수한 상황의 치료나 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 추후에 다루기로 하고 이번 지침에는 포함하지 않았다. 가이드라인의 개발 방법은 기존 치료 가이드라인의 수용개작을 기본으로 하되 타 지침에 포함되어 있지 않은 일부 핵심 질문에 대해서는 Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방식으로 신규 개발하기로 하였다.

### 2. 개발의 실제 과정

#### 1) 가이드라인의 핵심질문 선정

가이드라인 개발 소위원회 회의와 토론을 거쳐 진료현장에서 제기되는 의문점들을 중심으로 핵심질문을 선정하였다. 이 중 3개의 핵심질문은 신규개발로 나머지 핵심질문들은 수용개작으로 개발하기로 결정하였다.

#### 2) 기존 궤양성 대장염 치료 가이드라인 검색

Medline/PubMed와 National Guideline Clearinghouse 홈페이지를 통해 2011년 1월부터 2015년 6월까지 기간에서 진료지침 검색을 시행하였고 27개의 문헌을 발췌하였다.

#### 3) 검색된 가이드라인의 평가 및 선택

검색된 가이드라인 중에서 영어로 발표한 궤양성 대장염 진료 가이드라인 중 근거중심으로 개발, 국가 혹은 국제적 단위로 개발, 그리고 전문가심사(peer review)가 이루어진 진료지침을 선별하였으며, 1차로 16개의 가이드라인을 선택하였다. 1차로 선택한 가이드라인의 각 문헌당 2인의 실무위원이 진료지침 평가도구인 Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II을 이용하여 그 내용의 충실성과 실제 임상에서의 적용 가능성을 평가하였으며, 최종적으로 가장 수준이 높은 9개의 가이드라인을 선정하였다(Table 1).<sup>13-21</sup>

#### 4) 수용개작

선정한 핵심질문에 대해, 채택된 9개 진료 가이드라인에서 기술된 근거와 권고사항을 분석 및 요약하여 본 치료 가이드라인의 기본 구조를 완성하였다. 각 가이드라인의 참고문헌 검색기간 이후에 발표된 문헌에 대해서는 추가적인 검색 작업

**Table 1.** Nine Guidelines Selected for Adaptation<sup>13-21</sup>

No.	Title	Country	Journal	Year	Volume/Page
1	Ulcerative colitis: management in adults, children and young people	UK	<i>National Clinical Guideline Centre</i>	2013	
2	Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements	Canada	<i>American Journal of Gastroenterology</i>	2012	107/179-194
3	Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus	Canada	<i>Gastroenterology</i>	2015	148/1035-1058
4	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?	World Congress of Gastroenterology	<i>American Journal of Gastroenterology</i>	2011	106/199-212
5	The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety	World Congress of Gastroenterology	<i>American Journal of Gastroenterology</i>	2011	106/1594-1602
5	Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management	EU	<i>Journal of Crohn's and Colitis</i>	2012	6/991-1030
7	Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU	Spain	<i>Gastroenterologia y Hepatologia</i>	2013	36/104-114
8	Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults	UK	<i>Gut</i>	2011	60/571-607
9	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	<i>Digestive and Liver Disease</i>	2011	43/1-20.

**Table 2.** Definitions or Implications of the Levels of Evidence and Recommendations<sup>22-25</sup>

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.
Weak	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 their values and preferences.

을 진행하여 근거 사항에 대한 최신 의견을 반영하였다. 일부 내용은 근거 자료가 불충분하여 IBD 연구회 전문가들의 토론을 통해 권고안을 제시하였다.

권고 사항의 의학 근거 수준(quality of evidence)과 권고 등급(classification of recommendations)은 GRADE 형식을 따라 평가하고 표기하였다(Table 2).<sup>22-24</sup> GRADE 형식에 따라 각 권고문의 근거 수준을 높음(high), 중간(moderate), 낮음(low), 그리고 매우 낮음(very low)으로 구분하였다. 권고의 강도(strength of recommendations)는 4가지 주요 요소

인 바람직한 혹은 바람직하지 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.<sup>24,25</sup> 근거 수준과 권고 등급의 정의는 표에 요약하였다(Table 2).<sup>22-25</sup>

### 5) 신규 개발

다음의 3개의 핵심 질문은 신규개발 방식으로 GRADE 개발 방식에 따라 개발을 진행하였다: 핵심질문은 스테로이드

치료에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염에서 cyclosporine 과 tacrolimus 효과, 그리고 궤양성 대장염 관해 유지에 있어서 고용량 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 효과이다. 핵심질문에 대한 근거검색을 위해 PubMed와 EMBASE를 이용하였다. 포함 기준은 사람 대상 연구이며 원저로, 언어는 영어와 한국어로 제한하였고, 연구 디자인은 무작위 대조 연구와 관찰 연구를 포함하였고, 논평, 단신, 학회 초록은 배제하였다.

6) 권고사항에 대한 동의도 조사

국내 IBD 전문가 53명이 참석한 consensus meeting을 2016년 9월 25일에 개최하여 치료 가이드라인 초안을 발표하고 각 권고문에 대한 동의 여부를 “전적으로 동의함(strongly agree)”, “대체로 동의함(agree)”, “판단 유보(uncertain)”, “대체로 동의하지 않음(disagree)”, “전적으로 동의하지 않음(strongly disagree)”의 5단계로 평가하게 하였다. 권고문은 참가자의 75%이상이 “전적으로 동의함” 혹은 “대체로 동의함”을 선택한 경우 수용하였고, 75% 미만으로 동의된 권고문에 대해서는 궤양성 대장염 가이드라인개발 소위원회에서 다시 논의와 수정 과정을 거친 후, 수정된 권고문에 대해 온라인으로 2차 델파이평가를 시행하였다. 권고문에 대한 2차 델파이평가는 1차 평가에 참여했던 국내 IBD 전문가 53명 중 49명이 참여하여 시행되었으며, 최종 결과를 “전문가 의견”으로 권고 등급의 아래에 %로 표시하였다.

7) 가이드라인 검토, 승인 및 보급

가이드라인 수정안에 대해 대한장연구학회 회원을 대상으로 내부 검토와 승인을 받았으며, 이후 최종 가이드라인은 대한소화기학회지와 Intestinal Research에 공동 출판하고, 임상진료지침 정보센터(www.guideline.or.kr)를 통해 보급하기로 하였다. 또한, 보급 이후 사용자의 의견과 궤양성 대장염 치료에 대해 새롭게 발표되는 문헌을 토대로 2차 개정판을 발간하기로 계획하였다.

치료 접근 방법

궤양성 대장염 치료의 목표는 증상과 점막의 염증을 호전시켜 관해를 유도하고 가능하면 오랜 기간 동안 관해를 유지하여 환자의 삶의 질을 높이는 것이다. 궤양성 대장염 환자의 약 15%가 위약만으로도 관해 상태에 도달한다고 하지만<sup>26</sup> 대부분 환자들에서는 치료를 받지 않으면 혈변과 설사 등의 증상이 지속되므로 적절한 치료를 시행하는 것이 바람직하다. 치료 가이드라인은 활동기 궤양성 대장염의 치료와 관해 유지 치료로 나누어 기술하였다.

궤양성 대장염의 치료 방법을 결정하는 중요 요인은 질병의 범위, 중증도 그리고 임상 양상이다. 제형에 따라 약제가 장관 내에서 방출되는 부위가 각각 다를 뿐 아니라 국소적인 효과를 갖고 있는 경우도 있으며, 약제의 역가, 부작용 정도, 기존 치료에 대한 반응, 장의 증상 여부 등을 모두 고려해야 하기 때문이다. 대한장연구학회 IBD 연구회에서 2009년 제작하여 발표한 궤양성 대장염 진단가이드라인에<sup>9</sup> 근거하여 궤양성 대장염 병변의 범위는 대장내시경검사 소견에서 육안적으로 염증이 있는 대장의 구역에 따라 직장염(염증이 항문연에서 15 cm까지만 침범), 좌측대장염(직장에서 비장만곡 부위까지 침범), 그리고 광범위 대장염(비장만곡 이상의 부위까지 침범)으로 분류하였다. 임상적 중증도는 Truelove and Witts' Score<sup>27</sup>를 일부 수정하여 관해(remission), 경도(mild), 중등도(moderate), 중증(severe)으로 분류하였다(Table 3).<sup>11</sup>

본론에 궤양성 대장염의 치료제로 5-ASA를 기술하고 있는데 제형에 따라 5-ASA 종류가 다양하며 그 종류를 소개하면 다음과 같다. Sulfapyridine과 5-ASA가 azo bond로 결합된 sulfasalazine이 이전부터 사용되어 왔으며, 이후 개발된 5-ASA 제제로는 5-ASA dimer인 olsalazine, 4-amino-benzoyl-β-alanine과 5-ASA가 azo bond로 결합된 balsalazide (Colazal<sup>®</sup>), Eudragit-S coating mesalamine (Asacol<sup>®</sup>), Eudragit-L coating mesalamine (Salofalk<sup>®</sup>), ethylcellulose-coated microgranules mesalamine (Pentasa<sup>®</sup>), 그리고 Multi Matrix System (MMX) 기술을 이용한 MMX mesalamine (Mezavant<sup>®</sup>) 등이 있

Table 3. Truelove and Witts' Score for Clinical Severity of Ulcerative Colitis<sup>11,27</sup>

	Mild <sup>a</sup>	Moderate	Severe <sup>b</sup>
(1) Frequency of defecation	4 times or less	Intermediate between mild and severe	6 times or more
(2) Bloody stool	(-) or (+)		(+++)
(3) Fever <sup>c</sup>	Absent		37.5°C or higher
(4) Tachycardia <sup>d</sup>	Absent		90/min or more
(5) Anemia	Absent		Hb 10 g/dL or less
(6) ESR	Normal		30 mm/h or more

Hb, hemoglobin; ESR, erythrocyte sedimentation rate. <sup>a</sup>Rated as “mild” when all 6 criteria are satisfied. <sup>b</sup>Rated as “severe” when criteria (1) and (2), and either of systemic symptoms (3) and (4) are satisfied, and at least 4 of the 6 criteria are satisfied. <sup>c</sup>Fever: mean evening temperature of >37.5°C, or a temperature of ≥ 37.8°C at least 2 of 4 days. <sup>d</sup>Tachycardia: mean pulse rate of >90/min.

**Table 4.** Delivery System for 5-ASA<sup>8</sup>

5-ASA	Delivery system
Azo-bond	
Sulfasalazine (500 mg/tablet)	Sulfapyridine carrier
Olsalazine (250 mg/capsule)	5-ASA dimer
Balsalazide (750 mg/capsule)	4-Amino-benzoyl-β-alanine
Controlled release	
Pentasa <sup>®</sup> (500 mg or 1000 mg/tablet)	Ethylcellulose-coated microgranules
pH 7-dependent	
Asacol <sup>®</sup> (400 mg/tablet)	Eudragit-S coating, dissolves at pH 7
pH 6-dependent	
Salofalk <sup>®</sup> (250 mg/tablet)	Eudragit-L coating, dissolves at pH 6
Composite (multi-matrix, 1200 mg/tablet)	Eudragit-S coating of hydrophilic polymer with some 5-ASA and lipophilic excipients encapsulating 5-ASA
Mezavant <sup>®</sup> (EU)	
Lialda <sup>®</sup> (US)	

5-ASA, 5-aminosalicylic acid.

다(Table 4).

Sulfasalazine 이외의 5-ASA는 sulfasalazine과 거의 동등한 효과가 있고, 안전성 측면에서는 다소 우월하다. Sulfasalazine은 sulfapyridine 성분으로 인해 오심, 구역, 구토, 소화불량, 두통, 궤양염, 간염, 약물유발성 결체조직질환(connective tissue disorder), 골수 억제, 간질성 신염(interstitial nephritis), 용혈성 빈혈, 거대적아구성 빈혈(megaloblastic anemia), 그리고 가역적 남성 불임 등이 발생할 수 있다.<sup>1,28-30</sup> Sulfasalazine에 부작용이 있는 환자의 약 80%에서 다른 5-ASA를 사용하면 부작용이 사라지며, 특히 임신을 원하는 경우에는 sulfasalazine 이외의 다른 5-ASA 사용이 권장된다. Sulfasalazine을 포함하여 5-ASA를 사용하는 경우에 매우 드물게(연간 발생률 0.26%/person/year) 신독성이 발생할 수 있는데, 주로 간질성 신염이 발생하며 대개 치료 첫 해에 발생한다. 신독성과 5-ASA 용량간에 연관성은 없기 때문에 특히 반응(idiosyncratic)으로 생각된다. 따라서, 명확히 정립된 사항은 아니지만, 5-ASA 투여 전, 투여 후 1년 동안 3-6개월마다, 그리고 이후 1년마다 신장 기능(serum creatinine) 평가가 필요하다.<sup>1,31</sup>

## 본 론

### 1. 활동기 궤양성 대장염의 치료

#### 1.1. 경도-중등도 궤양성 대장염의 치료

##### 1.1.1. 직장염

**1. 경도-중등도의 궤양성 직장염의 초치료로 5-ASA 좌약 1 g/day, 혹은 관장액 1-2 g/day 투여를 권장한다. (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(53.3%), 대체로 동의함(43.3%), 판단 유보(3.3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**2. 국소 스테로이드는 국소 5-ASA에 효과가 없거나 부작용이 있는 경우에 사용한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(11.4%), 대체로 동의함(84.1%), 판단 유보(4.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**3. 국소 5-ASA를 경구 5-ASA (2.0 g/day 이상) 혹은 국소 스테로이드와 함께 사용하는 것이 각각의 약제를 단독으로 사용하는 것보다 더 효과적이며, 반응에 따라 단계적으로 치료 수준을 높인다. (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(60.5%), 대체로 동의함(37.2%), 판단 유보(2.3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**4. 5-ASA 치료 효과 판정을 위해 투여 시작 4-8주 후에 반응 평가를 권장한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(15.9%), 대체로 동의함(72.7%), 판단 유보(11.4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**5. 이상의 약제를 충분히 사용해도 효과가 없거나 전신 증상이 동반된 경우 경구 스테로이드 (prednisolone 30-40 mg/day, 또는 0.5-1.0 mg/kg) 사용을 권장한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(36.4%), 대체로 동의함(56.8%), 판단 유보(4.6%), 대체로 동의하지 않음(2.3%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

병변이 직장에 국한된 궤양성 대장염은 우선 국소(topical) 5-ASA로 치료를 시도한다. 여러 메타분석에서 국소 5-ASA는 경도-중등도 궤양성 직장염의 관해 유도에 효과적이다.<sup>32-37</sup> 병변의 범위가 직장과 원위부 결장에 국한된 궤양성 대장염 환자 778명을 대상으로 진행된 11개 연구의 메타분석에서 위약은 7-11%에서 관해가 유도된 반면, 국소 5-ASA는 31-80% (중간값 67%)에서 관해가 유도되었다.<sup>38</sup> 직장염과 좌측대장염을 대상으로 진행된 38개의 임상 시험을 분석한 코크란 메타분석에서는 국소 5-ASA는 위약과 비교하여 증상(odds ratio [OR] 8.30, 95% confidence interval [CI] 4.28-16.12), 내시경 소견(OR 5.31, 95% CI 3.15-8.92), 그리고 조직검사 소견에(OR 6.28, 95% CI 2.74-14.40) 더 우수한 효과가 있었다.<sup>37</sup> 최근에 진행된 무작위 대조 연구에서 궤양성 직장염 환자의 4주 후 내시경적 관해율은 국소 5-ASA(좌약) 군에서 83.8%,

위약군에서 36.1%로 5-ASA 군에서 더 우수하였다.<sup>39</sup>

5-ASA 관장액 투여 4시간 후에 거품형인 경우에는 약 40%, 그리고 액체형인 경우에는 약 10%만 직장에 약물이 남아 있다.<sup>40</sup> 따라서 직장염의 경우 좌약이 좀 더 효과적으로 염증 부위에 약물을 전달할 수 있다. 5-ASA 좌약 0.25-1 g/day 투여가 효과적이며, 하루 1 g 이상의 용량을 투여해도 용량-의존 반응이 없다.<sup>41</sup> 같은 용량의 5-ASA 좌약을 하루 1회 사용하는 것과 2-3회로 나누어 사용해도 효과는 차이가 없다.<sup>42,43</sup>

메타분석에서 국소 스테로이드는 위약에 비해 조직검사 소견에 더 우수한 효과가 있었다.<sup>44</sup> 하지만, 국소 5-ASA는 국소 스테로이드에 비해 증상(OR 2.42, 95% CI 1.72-3.41), 내시경소견(OR 1.89, 95% CI 1.29-2.76), 그리고 조직소견(OR 2.03, 95% CI 1.28-3.20) 관해 등에 효과가 더 우수하다.<sup>44</sup> 메타분석(6개 임상 시험)에서 국소 5-ASA가 국소 스테로이드보다 증상 관해 효과가 더 우수하였다(OR 1.65, 95% CI 1.11-2.45).<sup>37</sup> 5-ASA는 국소 budesonide와 비교해도 관해 유도 효과가 더 우수하였다.<sup>44-46</sup> 따라서 국소 스테로이드는 국소 5-ASA에 효과가 없거나 부작용이 있는 환자들에서 사용한다.<sup>47</sup>

국소 5-ASA가 직장염의 치료에서 경구 5-ASA보다 더 효과적이라는 연구도 있으나,<sup>48</sup> 메타분석(4개 임상 시험)에서 국소 5-ASA는 경구 5-ASA에 비해 증상 호전(OR 2.25, 95% CI 0.53-9.54, p=0.27) 혹은 관해 유도(relative risk [RR] 0.82, 95% CI 0.52-1.28)에 우월하지 않았다.<sup>34,37</sup> 한편, 궤양성 직장염에서 경구 5-ASA를 단독으로 사용하는 경우, 경구 5-ASA 3.6 g/day 투여가 저용량 혹은 위약보다 더 효과가 우수하기 때문에, 경구 5-ASA 단독으로 사용하는 경우에는 고용량이 유리할 수 있다.<sup>49</sup> 직장염에서 경구와 국소 5-ASA 병합 사용의 효과를 조사한 연구는 없지만, 항문연에서 50 cm 이내의 좌측대장염에서는 경구와 국소 5-ASA를 함께 사용하는 것이 각각 단독으로 사용하는 것보다 더 효과적일 수 있다.<sup>50</sup> 또한 국소 5-ASA와 국소 스테로이드를 함께 사용하는 것이 각각 단독으로 사용하는 것 보다 더 효과적일 수 있으며, beclomethasone dipropionate (BDP) (3 mg)와 5-ASA 관장액(2 g)을 병합하여 사용한 경우에 각각 단독으로 사용한 경우보다 임상적, 내시경적, 조직학적으로 더 우수한 효과를 보였다.<sup>51</sup>

5-ASA 치료에 대한 무작위 대조 연구에서 증상 관해는 2주째 10-30%, 4주째 30-45%, 그리고 8주째 45-50%로 관찰되었다.<sup>52,53</sup> 경구 5-ASA 치료에 대해 증상 관해 시기의 중간값은 10-37일이었다.<sup>52,53</sup> 일반적으로 5-ASA 치료에 대한 반응은 2-4주 사이에 나타나며, 추가적인 효과는 16주까지 관찰될 수 있다.<sup>45,46,50,53-56</sup> 따라서 5-ASA 투여 4-8주 후에도 호전

되지 않는다면 다른 치료를 고려할 수 있다. 국소/경구 5-ASA와 국소 스테로이드를 충분히 사용해도 호전이 없거나 전신 증상이 동반된 경우 경구 스테로이드를 추가하여 사용한다. 만일, 경구 스테로이드 치료에도 반응이 없다면 생물학 제제도 고려할 수 있다.<sup>17</sup>

1.1.2. 좌측 및 광범위 대장염

<p><b>6. 경도-중등도의 좌측 및 광범위 대장염의 초치료로 2.4 g/day 이상의 경구 5-ASA 투여를 권장한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전문가 의견: 전적으로 동의함(74.5%), 대체로 동의함(23.4%), 판단 유보(2.1%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).</li> </ul> <p><b>7. 경구 5-ASA 단독치료보다 국소 5-ASA (0.25-1.0 g/day)와의 병합치료가 더 효과적이다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전문가 의견: 전적으로 동의함(48.9%), 대체로 동의함(44.7%), 판단 유보(4.3%), 대체로 동의하지 않음(2.1%), 전적으로 동의하지 않음(0%).</li> </ul> <p><b>8. 관해 유도를 위하여 경구 5-ASA를 하루에 한번 복용하는 방법은 나누어 복용하는 것과 효과가 비슷하므로 환자 선호도와 약제 순응도를 고려하여 투여 횟수를 결정한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전문가 의견: 전적으로 동의함(44.9%), 대체로 동의함(55.1%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(4.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).</li> </ul> <p><b>9. 5-ASA를 충분히 사용해도 효과가 없거나 전신 증상이 동반된 경우, 경구 스테로이드(prednisolone 30-40 mg/day, 또는 0.5-1.0 mg/kg) 사용을 권장한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전문가 의견: 전적으로 동의함(48.9%), 대체로 동의함(51.1%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).</li> </ul>
--

경도-중등도 활성도를 보이는 좌측 및 광범위 대장염 환자의 관해 유도를 위해서는 경구 5-ASA 치료가 권장된다.<sup>32,57</sup> 경도-중등도 궤양성 대장염에서 경구 5-ASA의 유용성을 알아본 메타 분석에서<sup>32,58,59</sup> 경구 5-ASA 치료의 관해 실패율이 대조군에 비해 각각 0.86 (95% CI, 0.81-0.91)<sup>58</sup>과 0.79 (95% CI, 0.73-0.85)<sup>59</sup>로 유의하게 낮아 경도-중등도 좌측 및 광범위 대장염 환자의 치료에 유용하였다. 활동기 궤양성 대장염에서 경구 5-ASA의 효과에 대한 또 다른 메타 분석에서<sup>60</sup> 경구 5-ASA는 위약에 비해 두 배 이상 효과적이었으며, 관해 유도율은 20-40% 정도였다.<sup>61</sup> 경구 5-ASA 치료 효과는 메타 분석 연구들에서 2.0 g/day 이상일 경우 그 이하의 용량보다 더 효과적이었다.<sup>58,59</sup> 또한 ASCEND II 연구(Assessing the Safety and Clinical Efficacy of a New Dose of 5-ASA)에서 경구 5-ASA 4.8 g/day 를 복용했을 때 직장 출혈이 멎는 중앙값은 9일로 2.4 g/day 복용의 16일에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05).<sup>62</sup> 따라서 경구 5-ASA는 고용량을 사용하더라도 부작용이 증가하지 않으므로 경도 궤양성 대장염에서는 2.4 g/day 용량으로도 충분하지만 중등도 궤양성 대장염의 경우, 더 높은 용량의 경구 5-ASA 사용을 권장한다. 5-ASA 치료에 대한 무작위 대조 연구에서 증상 관해는 2주째 10-30%, 4주째 30-45%, 그리고 8주째 45-50%로<sup>52,53</sup> 대개 5-ASA 치료에 대한 반응은 2-4주 사이에 나타나며, 추가적인 효과는 16주까

지 관찰될 수 있다.<sup>45,46,50,53-56</sup>

경도-중등도 좌측 및 광범위 대장염에는 경구와 국소 5-ASA 병합 치료를 권장한다. 국소 치료가 경구 치료에 비해 직장 점막의 5-ASA 농도를 더 높일 수 있으며 이는 임상 호전과 연관성을 보인다.<sup>63</sup> 4개의 무작위 대조 연구를 메타 분석한 결과, 경구와 국소 5-ASA 병합요법이 경구 5-ASA 단독 사용보다 더 효과적이었다(관해 실패율 0.65; 95% CI, 0.47-0.91).<sup>34</sup> 또한 경구 5-ASA (Pentasa<sup>®</sup>) 4 g/day과 5-ASA 관장액 1 g/day를 병합 치료 하였을 때 8주째 관해율은 64%로 경구 5-ASA만 사용한 경우의 43%보다 더 높았다.<sup>64</sup>

경구 5-ASA로 이전에는 주로 sulfasalazine을 사용해 왔고, 최근에는 주로 mesalamine을 사용하며 이외에도 olsalazine, balsalazide 등 여러 가지 다른 5-ASA 제제들이 있으나 이들 모두 활동기 궤양성 대장염의 치료에 위약보다 더 우수하다.<sup>60</sup> 경구 5-ASA는 내약성, 용법, 비용 등을 고려해서 선택하는데, 이들 다양한 경구 5-ASA는 메타 분석 연구에서 효과 및 안정성에 차이가 없었다.<sup>58,65</sup> 따라서 특정 경구 5-ASA에 반응이 없다고 다른 5-ASA로 변경하는 것은 권장되지 않으며 다른 치료 방법을 고려해야 한다.

경구 5-ASA 효과는 약제의 전달 방법보다는 약제 용량에 따라 달라지므로 환자들의 순응도가 매우 중요하다. 최근 연구들에서는 경구 5-ASA를 하루 1회 용법이 두 번 또는 세 번 등으로 나누어 복용하는 방법과 효과가 비슷하거나 오히려 더 우월하다는 결과를 보였다.<sup>66,67</sup> 경도-중등도 궤양성 대장염 환자의 관해 유도에서 경구 5-ASA 제제 하루 1회 용법과 세 번 분할 용법을 비교한 메타 분석(11개 연구)에서는, 관해율(RR 0.95; 95% CI 0.82-1.10) 및 반응률(RR 0.87 95% CI 0.68-1.10) 모두 두 군 간에 차이가 없었다.<sup>66</sup> 또한 대부분 환자들은 하루 1회 용법을 선호하였다.<sup>67,68</sup> 따라서 경도-중등도 궤양성 대장염의 관해 유도에서 환자들의 순응도를 고려할 때 경구 5-ASA 하루 1회 용법이 유리할 수 있다. 하지만, 환자 선호도에 따라 분할 투여를 시행할 수도 있다.

새롭게 고안된 Multi Matrix System (MMX) 기술을 이용한 MMX mesalamine은 하루 1회 복용으로 고용량의 5-ASA (1.2 g/tablet)를 전 대장 점막에 고루 분포하여 작용하게 만든 것으로, 경도-중등도 궤양성 대장염에서 MMX mesalamine 4.8 g을 하루 1회 복용하는 것과 MMX mesalamine 2.4 g을 하루 2회 복용하는 것은 8주 후 관해율에 큰 차이가 없었으며(29% vs. 34%) 위약의 관해율 13%와는 유의한 차이를 보였다.<sup>69</sup> 경도-중등도 궤양성 대장염에 대한 MMX mesalamine과 Asacol<sup>®</sup>의 비교연구에서 임상 관해율은 MMX mesalamine 2.4 g 과 4.8 g을 하루 1회 복용했을 때 각각 40.5%와 41.2%였으며, 이는 위약 22.1%와 유의한 차이를 보였고(p=0.01, p=0.007), Asacol<sup>®</sup> (2.4 g/day)의

32.6%와는 유의한 차이가 없었다.<sup>70</sup>

경도-중등도 궤양성 대장염 환자에서 경구 스테로이드 사용은 경구 5-ASA 치료에 대한 효과, 내약성 그리고 환자 선호도에 따라 결정한다. 궤양성 대장염 치료에 스테로이드의 효과는 1960년대부터 보고되었다. 경구 스테로이드를 사용하였을 때 효과가 나타나는 시기와 스테로이드 관련 부작용에 대해 의사-환자간의 논의가 필요하다. 만약 적절하게 충분한 용량(2.4 g/day 이상) 5-ASA 치료(국소 요법을 포함)를 시행했음에도 불구하고 환자의 증상이 악화되거나, 4주 이상 충분한 치료를 하였음에도 증상이 남아 있을 때는 경구 스테로이드 치료가 필요하다.<sup>17</sup> 또한 azathioprine (AZA) 유지요법을 시행 받고 있던 환자에서 증상이 악화되는 경우 역시 경구 스테로이드의 적응이 된다. 스테로이드 사용 시점은 유럽과 미국 간에 차이가 있는데 유럽에서는 5-ASA의 효과가 그리 빠르지 않다는 이유로 비교적 초기에 경구 스테로이드를 사용하는 반면 미국에서는 스테로이드 관련 부작용을 우려하여 사용 시점을 더 늦추는 경향이다.

궤양성 대장염 치료에 필요한 스테로이드의 적절한 용량에 대해서는 아직까지도 명확한 가이드라인이 없다. 하지만 메타 분석에 의하면 하루에 60 mg 이상의 스테로이드 사용은 도움이 되지 않는다. 따라서 관해 유도에는 경구 스테로이드(prednisolone) 30-40 mg 사용이 권장된다.<sup>71</sup> 일반적으로 임상 호전이 있을 때까지 prednisolone 30-40 mg/day 사용 후, 20 mg까지는 매주 5-10 mg씩 감량, 그 이후로는 매주 2.5 mg씩 감량하도록 추천하기도 한다.<sup>72,73</sup> 일본의 궤양성 대장염 진료지침에서는 prednisolone 30-40 mg/day를 권장하고 있다. 활동기 궤양성 대장염에서 3주 미만의 스테로이드 투여는 조기 재발의 위험이 있고, 초치료로 prednisolone 15 mg/day 미만은 효과가 없다.<sup>74</sup> 스테로이드는 관해 유도에 매우 효과적이거나 약 50% 환자들에서 부작용을 경험하게 되는데, 여드름, 기분 변화, 부종 등이 나타날 수 있다.<sup>17</sup>

체내 생체 이용률이 낮아 전신 부작용이 적은 국소 작용 스테로이드인 BDP도 역시 경도-중등도 궤양성 대장염의 관해 유도에 효과적이다.<sup>75</sup> 경구 5-ASA 치료에 반응하지 않는 경도-중등도 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 경구 BDP 10 mg/day로 8주, 이후 5 mg/day로 4주 치료한 결과, 8주째 임상 관해가 75% 환자에서 관찰되었고 1년 후 58% 환자가 스테로이드 사용 없는 관해를 유지하였다.<sup>76</sup> 또한 경도-중등도 궤양성 대장염의 관해 유도 및 임상 호전에 대한 5-ASA와 BDP의 효과를 비교한 7개 무작위 대조 연구의 메타 분석에서도 관해 유도 및 임상 호전에 있어 두 약제는 차이를 보이지 않았으며(OR=0.76, 95% CI=0.56-1.03, p=0.08), 약제 부작용도 차이가 없었다.<sup>77</sup> 최근에 개발된 또 다른 국소 스테로이드인 Budesonide MMX 제제는 Colonic Release

Budesonide (CORE) I, II 연구를 통해 5-ASA에 내약성이 없거나 5-ASA에 반응이 없는 경도-중등도 궤양성 대장염 환자에서 효과적인 것으로 확인되었다.<sup>78,79</sup> 따라서 향후에는 전 스테로이드 사용 전에 국소 작용 스테로이드 사용을 먼저 고려해볼 수 있다.

1.1.3. 스테로이드에 반응이 없는 경도-중등도 궤양성 대장염

**10. 충분한 용량과 기간 동안의 스테로이드 혹은 스테로이드와 thiopurine 병합 투여에도 불구하고 호전되지 않거나 부작용이 있는 (intolerable) 경우에 항TNF 치료를 권장한다. (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(55.6%), 대체로 동의함(44.4%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

스테로이드에 반응하지 않는 활동성 궤양성 대장염의 경우, 다른 원인 예를 들면, 거대세포바이러스(cytomegalovirus, [CMV]) 재활성화 또는 *Clostridium difficile* 감염 가능성을 등을 꼭 염두에 두고 확인해야 한다.

활동성 궤양성 대장염의 관해 유도에 thiopurine 제제 (6-mercaptopurine 또는 AZA) 사용에 대한 연구는 다소 드물다.<sup>80,81</sup> 한 무작위대조 연구에서 스테로이드와 AZA (2 mg/kg/day) 병합 치료는 스테로이드 의존성을 보이는 궤양성 대장염 환자의 임상 및 내시경적 관해 유도에 경구 5-ASA 치료군에 비해 더 효과적이었다(ITT 분석, 53% vs. 21% OR 4.78; 95% CI 1.57-14.5)<sup>80</sup> 하지만, thiopurine는 효과가 나타나기 위해서는 2-3개월이 소요되므로<sup>82,83</sup> 활동성 궤양성 대장염 환자의 관해 유도에 thiopurine 단독 사용은 권장되지 않는다.<sup>24</sup> Thiopurine는 관해 유도 보다는 주로 스테로이드 의존 환자에서 스테로이드 용량을 줄이기 위해 사용한다.<sup>80,84-89</sup>

충분한 용량과 기간 동안의 스테로이드 혹은 스테로이드와 thiopurine 병합 투여에도 불구하고 호전되지 않거나 부작용이 있는 중등도 궤양성 대장염 경우에 항TNF 치료를 권장한다. 아직까지 경도 궤양성 대장염에서 항TNF 치료효과를 조사한 연구는 거의 없다. 현재 국내에서 궤양성 대장염에 사용되는 항TNF 제제로는 infliximab, adalimumab, golimumab이 있으며 이들 모두 중등도-중증 궤양성 대장염에서 관해 유도 및 관해 유지에 효과가 있다.

Infliximab의 효과는 두 개의 대규모 무작위 대조 연구 (Active Ulcerative Colitis Trials; ACT-1, ACT-2)를 통해 명확하게 입증되었다.<sup>90</sup> ACT 연구는 총 728명의 중등도-중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 세 군으로 분류하여 infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg, 혹은 위약을 투여하여 임상 반응률과 관해율을 확인하였다. ACT-1 연구는 스테로이드 혹은 thiopurine에 반응이 없었던 환자를 대상으로 하였다. ACT-1 연구결과, infliximab은 위약군에 비해 8주째, 30주

째, 그리고 54주째 유의하게 높은 임상 반응률을 보였으며(5 mg/kg, 10 mg/kg, 위약군; 45%, 44%, 20%, p<0.001), 사후 비교분석 연구에서도 infliximab 치료군에서 위약군에 비해 대장절제율이 낮았다.<sup>91</sup>

Adalimumab도 중등도-중증 궤양성 대장염 환자의 관해 유도에 효과적이다. 스테로이드 혹은 면역조절제를 사용하고 있는 중등도-중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 adalimumab 효과를 위약군과 비교한 결과, 8주째 관해율이 adalimumab 160/80 mg 군에서는 18.5%로 위약군 9.2%에 비해 유의하게 높았다(Ulcerative colitis long-term remission and maintenance with adalimumab 1, ULTRA 1).<sup>92</sup> ULTRA 2 연구에서도 8주째 관해율이 adalimumab 160/80 mg 군에서는 16.5%로 위약군 9.3%에 비해 유의하게 높았으며(p=0.019), 52주째 관해율도 adalimumab 17.3%로 위약군 8.5%에 비해 유의하게 높았다(p=0.004).<sup>93</sup> 이전에 infliximab을 사용하였으며 현재 스테로이드 혹은 면역조절제를 사용하고 있는 중등도 이상의 궤양성 대장염 환자를 대상으로 분석한 결과에서도 52주째 스테로이드 필요 없는 관해율이 adalimumab군에서는 10.2%로 위약군 3.0%에 비해 유의하게 높았다.<sup>93</sup> 따라서 스테로이드나 면역조절제 치료에 반응하지 않은 중등도-중증 궤양성 대장염에서 adalimumab은 관해 유도에 대조군에 비해 유의한 효과가 있음이 확인되었다(관해 실패율 OR 0.60; 95% CI, 0.42-0.86).<sup>92,93</sup>

Golimumab 효과는 Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment-Subcutaneous (PURSUIT-SC) 연구에서 확인되었는데, 치료 6주째 관해율이 대조군 30.3%에 비해 golimumab 군에서 51.0%로 유의하게 높았다(p<0.001).<sup>94</sup>

최근 시행된 UC SUCCESS (Efficacy and Safety of Infliximab and Azathioprine Monotherapy or in Combination in Moderate to Severe UC) 연구에서는 기존에 항TNF 제제를 사용한 적이 없는 중등도-중증 궤양성 대장염 환자에서 16주째 스테로이드 사용 없는 관해율이 infliximab과 AZA 병합 요법군에서 39.7%로 infliximab 단독군 22.1%, AZA 단독군 23.7%에 비해 유의하게 높았다.<sup>95</sup> 이 연구를 통해 thiopurine이 크론병 뿐만 아니라 궤양성 대장염에서도 infliximab에 대한 면역원성 억제 작용을 통해 관해율을 증가시킨다는 것을 확인할 수 있다.

1.2. 중등도-중증 궤양성 대장염의 치료

1.2.1. 기본 치료 원칙 및 스테로이드 치료

**11. 중등도-중증 궤양성 대장염 관해 유도의 초치료로 경구 스테로이드 투여를 권장한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(52.2%), 대체로 동의함(45.7%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).



보(2.2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**12. 전신 독성 증상을 동반한 중증 궤양성 대장염의 경우 입원 치료가 필요하며 스테로이드 정주 치료를 권장한다(methylprednisolone 40-60 mg/day 또는 hydrocortisone 300-400 mg/day). (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(85.1%), 대체로 동의함(14.9%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**13. 중증 궤양성 대장염에서 스테로이드 정주 치료에 대한 반응 확인을 위해 치료 3-7일째 배변 횟수, C-reactive protein (CRP), 단순 복부 촬영 등을 통해 객관적인 평가를 시행하고, 7-14일 후에도 호전이 없으면 cyclosporine 정주, 항TNF 치료, 수술 등을 포함한 향후 치료 방침에 대해 논의한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(53.2%), 대체로 동의함(44.7%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2.1%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

5개 무작위 대조 연구의 메타 분석에 의하면 스테로이드는 위약에 비해 관해유도 효과가 우수하며 관해 실패에 대한 상대위험도는 0.65(95% CI 0.45-0.93)였다.<sup>96</sup> 스테로이드의 적정 용량에 대해서는 알려진 바가 없으나 메타분석에서 60 mg/day 이상에서 추가적인 효과가 없었던 점을 감안하여 경구 prednisone 40-60 mg/day이 흔히 권장된다.<sup>71</sup> 하지만 거의 절반에 가까운 환자들이 여드름, 부종, 수면 및 기분 장애, 당 불내성, 그리고 소화불량과 같은 단기 부작용을 경험한다.<sup>97,98</sup>

전신 증상을 동반하는 급성 중증 궤양성 대장염은 내과적 응급상황에 가깝다. 따라서 입원하여 스테로이드 정주 치료를 포함한 집중 치료가 필요하다. 이들 환자에서 스테로이드 정주 치료는 질환에 의한 사망률을 현저히 감소시켰다.<sup>71,99</sup> 다양한 스테로이드 정주 제제가 있으나 약제의 종류 및 주입 방법(bolus vs. continuous)에 따른 효과의 차이는 없으며<sup>100</sup> 현재 권유되는 정주 요법은 methylprednisolone 40-60 mg/day 혹은 이에 동등한 약제의 투여이다.<sup>71</sup>

스테로이드 정주 치료 시 국소요법 병용 효과에 대한 연구는 충분하지 않으나, 환자가 국소요법에 잘 따를 수 있는 경우는 스테로이드나 5-ASA 관장액 혹은 좌약 치료를 시도할 수 있다.<sup>101</sup> 또한 경구로 약물 투여가 가능한 경우 5-ASA를 병용 투여할 수 있다.

탈수와 전해질 이상을 교정하기 위해 적절한 수액 공급이 필요하며 특히 독성 거대결장(toxic megacolon)을 예방하기 위해서 칼륨 보충(60 mmol/day 이상)은 매우 중요하다.

대변 검사 및 대변세균 배양 검사로 세균이나 아메바 등의 감염성 질환의 동반 여부를 확인하고 *C. difficile* 독소 검사를 시행하여 감염이 있으면 이에 대한 적절한 치료를 시행한다. *C. difficile* 감염의 유병률은 비염증성 장질환 환자에 비해 궤양성 대장염의 경우 3배 정도 높으며<sup>102</sup> 염증성 장질환 환자에서 *C. difficile* 감염이 동반된 경우에는 일반 *C. difficile* 감염 환자에 비해 4배 이상의 높은 사망률을 보인다.<sup>103</sup> 따라서 중증

궤양성 대장염 환자에서 초기에 *C. difficile* 독소 검사 및 이에 따른 치료를 시행하는 것이 매우 중요하다.

중증 궤양성 대장염은 구불결장경검사를 통해 진단을 확인하며 이때 주입하는 공기는 최소한으로 해야 한다. 중증 궤양성 대장염의 급성기에 시행하는 대장내시경검사는 천공, 독성 거대결장 등의 위험이 따르므로 상대적인 금기 사항임을 주지할 필요가 있다.

중증 궤양성 대장염에서 독성 거대결장을 유발할 수 있는 약제인 비스테로이드성 소염제, 지사제, 진경제, 마약류 진통제 등의 사용은 세심한 주의가 필요하다.<sup>104</sup>

혈색소는 10 g/dL 이상 유지하고 필요하면 수혈을 시행한다.

스테로이드 정주 치료의 반응을 언제, 어떻게 평가 하며 이에 따라 초기에 후속 치료 방법을 결정하는 것은 매우 중요하다. 그 이유는 스테로이드 정주 치료에 반응이 없는 환자에서 수술 혹은 적절한 2차 치료약제의 투여가 지연되는 경우에는 심각한 질환 악화를 초래할 수 있기 때문이다.<sup>105</sup>

현재까지 궤양성 대장염 치료 반응을 쉽고 객관적인 방법으로 측정할 수 있는 여러 임상적 지표가 제시 되었지만 변 횟수와 CRP가 가장 많이 사용되는 방법이다.<sup>106-108</sup> Oxford criteria는 치료 3일째 CRP가 45 mg/L 이상이며 변 횟수가 하루 3-8회 혹은 변 횟수가 8회 초과 하는 경우에는 무반응(non-response)으로 정의하고 이 경우 대장절제술의 가능성이 증가한다.<sup>106,109</sup> 내시경 소견의 중증도도 스테로이드 치료 실패와 수술률을 예측할 수 있다고 하지만 대장내시경 시술은 장 천공의 잠재 위험성이 있어 권장되지 않는다.<sup>110,111</sup> 다른 지표로서는 erythrocyte sedimentation rate (ESR), 알부민, 대변 calprotectin, 복부 영상 소견 등이 제시되었지만 제한점들이 있으며, 각각의 유용성에 대해 추가 연구가 필요하다.<sup>112,113</sup> 또한 이러한 지표들이 절대적인 것이 아니므로 환자 상태에 대한 주의 깊은 관찰 및 외과 의사와의 긴밀한 협조를 통해 적절한 치료방법과 수술시기를 결정하는 것이 중요하다.

**14. 중증도-중증 궤양성 대장염에서 영양공급은 가능하다면 경구 식이 혹은 경장 영양을 권장한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(28.6%), 대체로 동의함(66.7%), 판단 유보(4.8%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**15. 완전 비경구 영양(total parenteral nutrition, TPN)은 궤양성 대장염의 주 치료법으로는 효과가 없으며 식이 또는 경장영양 공급이 불가능한 영양 불량 상태의 환자에서만 고려한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(17.8%), 대체로 동의함(71.1%), 판단 유보(11.1%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**16. 감염증의 증거가 없는 경우에는 항생제의 사용을 권장하지 않는다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(32.6%), 대체로 동의함(54.4%), 판단 유보(8.7%), 대체로 동의하지 않음(2.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

금식이 중증 궤양성 대장염의 경과를 호전시킨다는 증거는 없다. 소규모 전향 연구에서 완전 비경구 영양(TPN)을 통한 금식군과 경구 식이군 간에 임상적 경과의 차이는 없었다.<sup>114-116</sup> 소아에서도 크론병과는 달리 궤양성 대장염에서는 성분 식이가 도움이 되지 않는다. 그러나 식이가 불가능하거나 대장절제술을 앞두고 있는 영양 불량 상태의 환자에서는 금식과 함께 정맥 영양공급이 필요할 수 있다.

스테로이드에 추가하여 사용하는 항생제 투여는 스테로이드 단독 사용에 비해 추가 이익이 없다. 연구 대상자의 수가 적다는 단점이 있으나 입원이 필요한 중증 궤양성 대장염 환자에서 metronidazole, ciprofloxacin 등의 효과를 위약군과 비교한 무작위 대조 연구에서 각 군당 임상 반응에서의 차이가 없었다.<sup>117-119</sup> 다만 패혈증을 포함하는 감염의 소견이 있거나 *C. difficile* 감염이 동반된 경우는 항생제를 적절하게 사용해야 한다.

**1.2.2. 스테로이드 치료에 반응하지 않는 중등도-중증 궤양성 대장염의 치료**

**17. 스테로이드 치료에 반응하지 않는 중등도-중증 궤양성 대장염은 항 TNF 치료를 권장한다. (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(60.9%), 대체로 동의함(32.6%), 판단 유보(6.5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 제제인 infliximab, adalimumab, golimumab은 중등도-중증 궤양성대장염 환자에서 관해 유도과 유지 치료에 효과적이다. 스테로이드를 투여하고 있거나 스테로이드에 반응이 없는 환자들을 대상으로 한 무작위 대조 연구의 메타분석에서 infliximab의 효과를 보고하였다.<sup>120-122</sup> 5개 연구의 메타분석에서 내시경적 관해에 있어 infliximab은 위약보다 효과적이었다(내시경 관해 실패율, 0.72; 95% CI, 0.57-0.91; p=0.006).<sup>120</sup> ACT 1 (n=364)과 ACT 2 (n=364) 연구에서 infliximab은 위약보다 임상적 관해 유도(RR, 3.22; 95% CI, 2.18-4.76)와 내시경적 관해(RR, 1.88; 95% CI, 1.54-2.28)에 효과적이었다.<sup>121</sup>

스테로이드 정주 치료에 저항성을 보이는 중등도-중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 무작위 대조연구에서, 3일째 평가에서 전격성 대장염인 경우엔 4일째 infliximab을 투여하였고, 중등도-중증인 경우엔 6-8일째 infliximab을 투여하였을 때, 3개월 후 위약군에서 infliximab군에 비해 대장절제율이 유의하게 높았다(14명 vs. 7명, OR: 4.9; 95% CI: 1.4-17.0, p=0.017).<sup>123</sup>

스테로이드 또는 면역조절제에 반응하지 않는 중등도-중증 궤양성 대장염 환자에서 adalimumab의 효과를 조사한 ULTRA 1(n=390)<sup>92</sup>과 ULTRA 2(n=494)<sup>93</sup> 연구의 메타분석에서 adalimumab은 위약보다 관해 유도에 유의하게 효과적이었다(관해 실패에 대한 OR, 0.60; 95% CI, 0.42-0.86; p=0.006).

중등도-중증 궤양성 대장염을 대상으로 한 PURSUIT-SC (n=774)에서 golimumab 투여에 의한 관해율은 18%로서 위약 6%에 비해 우수한 효과를 보였다(p<0.0001).<sup>94</sup>

현재까지 특정 항TNF 제제를 우선적으로 선택할 수 있도록 권고할 수 있는 근거자료는 없다. 관해 유도 연구들에서 항TNF 제제의 주입 반응, 두통, 발진, 관절통 등의 부작용 발생률은 위약과 비교하여 의미 있는 차이가 없었다.<sup>120</sup> 하지만, 항TNF 제제를 지속적으로 사용할 때 감작과 관련된 부작용은 더 많이 발생하였다. 또한, 항TNF 치료는 기회감염 및 심각한 감염의 소폭 증가와 관련이 있어 주의가 필요하다.<sup>124,125</sup>

**18. 스테로이드 정주에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염의 경우에 CMV 감염 여부를 확인하고, 감염이 확인되면 항바이러스 치료 (ganciclovir, 5-7.5 mg/kg/12 hour)를 권장한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(36.2%), 대체로 동의함(61.7%), 판단 유보(2.1%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

면역억제 치료를 받는 궤양성 대장염 환자에서 CMV 재발 성화가 흔히 일어 날 수 있기 때문에 중증 대장염 환자가 치료에 반응하지 않는다면 CMV 감염을 반드시 확인해야 한다. 특히 CMV 대장염은 불량한 예후 및 장절제 위험성과 관련이 있다.<sup>126,127</sup> 전향 연구에 의하면 중증 궤양성 대장염에서 CMV 감염 유병률은 21-34%였고<sup>128</sup> 스테로이드 저항성 궤양성 대장염의 경우에는 32-36%였다.<sup>129,130</sup> 국내 전향 다기관 연구에서도 중등도 및 중증 궤양성 대장염 환자에서 CMV 감염의 유병률은 43% (31/72)였고 스테로이드 저항성 궤양성 대장염의 경우 67% (14/21)로 더욱 높았다. 스테로이드에 반응을 보인 17명의 환자들은 모두 항바이러스 치료가 필요하지 않았으나, 스테로이드 저항성을 보이며 CMV 감염이 확인된 환자에서는 79% (11/14)가 항바이러스 치료 후 관해가 유도되었다.<sup>131</sup> 중등도- 중증 궤양성 대장염 환자에서 CMV 감염의 장기간 예후를 조사한 국내 후향 다기관 연구에 의하면 누적 수술률 및 재발률이 CMV 양성 환자군에서 의미 있게 높아 향후 불량한 예후와 연관이 있음을 보여 주었다.<sup>132</sup> 따라서 중등도-중증 궤양성 대장염에서, 특히 스테로이드에 반응이 없는 경우, 반드시 CMV 감염의 확인이 필요하다. 진단을 위해서는 구불결장경을 이용하여 대장 점막 조직 채취를 통한 조직 검사(H&E 염색)에서 거대세포 또는 핵내 봉입체가 관찰되거나 CMV 항원에 대한 면역조직화학 염색에서 양성으로 나오는 경우 및 바이러스 핵산(DNA) PCR에서 양성으로 나오는 경우에 진단 할 수 있다. 확진이 되었다면 면역억제 치료는 조심스럽게 감량하면서 ganciclovir 5-7.5 mg/kg 용량을 하루 2회 정주하여 2-3주간 치료한다.

**19. 스테로이드 정주에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염은 cyclosporine 정주를 고려한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 약함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(6.1%), 대체로 동의함(71.4%), 판단 유보(20.4%), 대체로 동의하지 않음(2.1%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**20. 스테로이드 정주에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염의 경우에 치료 중 임상 증상이 악화되거나 infliximab 혹은 cyclosporine 치료에도 반응이 없으면 대장절제술을 고려한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(50.0%), 대체로 동의함(47.6%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2.4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Cyclosporine 정주 치료는 스테로이드에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염 환자에서 효과가 있다. 작은 규모의 무작위 위약 대조 연구(n=20)에 의하면 7일 간의 스테로이드 정주 치료에 실패한 환자에서 cyclosporine 4 mg/kg/day 정주 치료는 82% (9/11)에서 평균 7일 이내에 반응을 보인 반면 위약군에서는 한 명도 반응이 없었다(RR 0.18, 95% CI 0.05-0.64, P < 0.001).<sup>130</sup> Cyclosporine의 투여 용량을 비교한 연구에서는 스테로이드 치료에 실패한 73명의 환자를 cyclosporine 4 mg/kg와 2 mg/kg 군에 무작위로 배정하였다.<sup>131</sup> 두 군에서 치료 8일째 반응률에는 차이가 없었으나(83% vs. 82%) 4 mg/kg 군에서 고혈압이 좀 더 많이 관찰되는 경향을 보여 2 mg/kg 용량이 현재 표준 용량으로 권장되고 있다.

대조군 연구와 관찰 연구 결과를 종합해 보면 약 76%-85%의 환자가 cyclosporine 정주 치료에 반응을 보이며 단기간 동안 대장절제술을 피할 수 있다.<sup>130-134</sup> 그러나 코크란 분석에서는 현재까지의 연구 대상자 수가 제한적이고 장기간의 연구 결과가 없기 때문에 cyclosporine의 효과가 기존 치료에 비해 우월하다는 증거가 미약하다고 결론 내리고 있다.<sup>135</sup> 또한 실제로 임상에서 cyclosporine의 사용률이 높지 않은데 그 이유는 약제의 부작용에 대한 우려와 장기간 추적한 수술률 결과가 그다지 좋지 않기 때문이다. Cyclosporine에 효과가 있었던 환자에서 1년째 대장절제율은 20%, 5년째에는 69%에 이른다.<sup>134,136</sup> 장기간 수술률에 대한 후향 분석 연구들에 의하면 중증 대장염 환자에서 cyclosporine 정주 치료를 했을 때 향후 대장절제술을 피할 수 있는 예후 인자는 경구 thiopurine으로 성공적으로 전환된 경우와 치료 시작 전에 thiopurine를 사용하지 않은 경우였다.<sup>134,137-139</sup> 따라서 이전에 thiopurine에 반응이 없거나 실패한 경우에는 cyclosporine 치료가 적합하지 않을 수 있다.

Cyclosporine의 부작용은 고혈압, 구토, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 등이 있고 특히 저콜레스테롤혈증이 있는 환자에서 대발작이 나타나는 경우가 있어 주의를 요한다.

Tacrolimus는 cyclosporine과 작용 기전이 동일한 calcineurin 저해제이며 중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 무작위 대조 연구에서 위약에 비해 유의한 효과를 보였다.<sup>140</sup>

최저 혈중약물 농도가 10-15 ng/mL인 경우 67%, 5-10 ng/mL인 경우 50%에서 효과가 있었던 반면, 위약군에서는 18%에서 반응을 보였다. 이 연구 결과는 대상수가 매우 적은 단점이 있으나 다른 증례 시리즈에서도 정주 0.01-0.02 mg/kg, 혹은 경구 0.1-0.2 mg/kg 투여를 했을 때 cyclosporine과 동일한 정도의 효과를 보였다.<sup>67,131,139</sup> Tacrolimus 치료를 받은 궤양성 대장염 환자에서 장기간 대장절제율은 44개월째 약 57%로 보고되었다.<sup>141</sup>

3일 이상의 스테로이드 정주 치료에 반응이 없고 이어서 5-7일간의 cyclosporine 혹은 infliximab 치료에 반응이 없다면 수술을 고려해야 한다. 중증 궤양성 대장염 환자에서 수술 치료가 지연되는 경우에는 수술 후 합병증 증가 및 입원 중 사망률 증가 등의 불량한 예후와 관련이 있다. 미국 전역의 입원 환자 데이터베이스를 분석한 연구에서 중증 궤양성 대장염으로 입원하여 3일 내에 수술한 환자들은 입원 6일 이후(OR: 2.12; 95% CI: 1.13-3.97)에 그리고 입원 11일 이후(OR: 2.89; 95% CI: 1.41-5.91)에 수술한 경우보다 사망률이 낮았다.<sup>142</sup>

**1.2.3. 항TNF 치료****21. 감염이 있는 환자는 감염이 조절될 때까지 항TNF 제제를 사용해서는 안되며, 농양은 항TNF 제제를 사용하기 전에 배농이 필요하다. 반드시 항TNF 제제 사용 전에 결핵이나 B형간염, HIV와 같은 잠복 감염을 배제하거나 미리 치료를 해야 한다. 생백신을 접종한 환자는 3개월 동안 항TNF를 사용해서는 안된다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(26.1%), 대체로 동의함(65.2%), 판단 유보(6.5%), 대체로 동의하지 않음(2.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

류마티스관절염 환자의 경우 항TNF 치료가 심각한 감염을 증가시키지만,<sup>143,144</sup> 염증성 장질환에서 근거는 상대적으로 부족하다. 궤양성 대장염 환자에서 infliximab 효과에 관한 주요 연구인 ACT-1 및 ACT-2연구에서 항TNF 치료 때문에 심각한 감염 위험이 유의하게 증가하지 않았다.<sup>90</sup> 그러나 메타분석에 따르면 항TNF 치료는 염증성 장질환 환자에서 기회감염의 위험도를 약 2배 정도 증가시키며,<sup>124</sup> 다른 면역조절제를 함께 쓰고 있는 경우 감염위험은 더 증가한다.

활동성 세균감염이 있는 경우 감염이 조절될 때까지 항TNF 제제 사용은 일시적으로 중단해야 하며 *C. difficile* 감염 또한 입원을 및 사망률 증가와 관련이 있으므로 항TNF 제제 사용 전 미리 확인해야 한다.<sup>145</sup> 면역억제 치료를 받는 염증성 장질환 환자의 경우 폐렴구균 감염의 위험도가 증가하며 고령, 다른 동반 질환이 있는 경우 위험도가 더욱 높다. 따라서 항TNF 치료를 받는 고령 환자의 경우 폐렴구균 백신을 미리 접종하는 것이 바람직하다.<sup>20</sup>

항TNF 치료는 폐포자충 감염과도 관련이 있는데 고령, 동반된 폐질환이 있는 경우, 그리고 고용량 스테로이드 치료를

받고 있는 경우에 특히 위험이 증가한다.<sup>146</sup> 세 가지 면역억제제 치료를 받고 있고 그 중 하나가 calcineurin 저해제이거나 항TNF 제제라면 다른 금기가 없는 한 co-trimoxazole 투여가 권장된다. 두 가지 면역억제제 치료를 받고 있고 그 중 하나가 calcineurin 저해제인 경우에도 co-trimoxazole 투여를 고려한다. Co-trimoxazole은 하루 80-400 mg을 한차례 투여하거나 160-800 mg을 일주일에 세 번 투여한다.<sup>145</sup> 또한 항TNF 치료 전 또는 치료 중 불활성화 백신을 이용한 인플루엔자 예방접종을 시행하는 것이 바람직하며 인플루엔자 감염이 있는 경우에는 조기에 항바이러스 치료를 시행한다.<sup>20</sup>

항TNF 치료를 받는 환자는 잠복결핵의 재활성화로 인해 결핵이 발생할 위험이 증가할 수 있다.<sup>147</sup> 따라서 항TNF 치료를 시작하기 전에 잠복결핵 감염을 선별하고 치료하는 것이 중요하다. 활동성 결핵과 잠복결핵 감염을 진단하기 위해서는 병력청취, 신체검사, 흉부X-선 촬영 및 결핵감염 검사 등을 시행해야 한다. 무증상 활동성 결핵 환자들이 있을 수 있기 때문에 모든 환자에서 흉부X-선 촬영을 시행해야 한다. 흉부X-선 촬영에서 관찰되는 폐상엽의 섬유줄무늬(fibrostreaky lesions)는 자연 치유 결핵 가능성을 고려해야 하며 결핵감염 검사 결과에 상관없이 잠복결핵 치료를 해야 한다. 그러나 작은 석회화결절들만 보이는 경우에는 생존균이 있을 가능성이 거의 없으므로 잠복결핵 치료를 하지 않는다.<sup>148</sup> 또한 섬유화병변이 있더라도 이전에 적절한 치료를 받은 경우 역시 잠복결핵 치료를 하지 않는다.<sup>149</sup>

결핵감염검사는 튜베르쿨린 피부반응검사와 인터페론-감마분비 검사가 있다. 항TNF 치료 예정자의 잠복결핵 진단은 면역저하자의 진단 기준을 따른다. 인터페론-감마 분비능 검사 단독 혹은 피부반응검사를 포함한 두 가지 검사 병합법을 사용하며 피부반응검사 단독으로는 잠복결핵 음성을 진단하지 않는다.

만일 활동성 결핵이 진단되면 항TNF 제제는 결핵치료 종료 후 시작하는 것을 권고하나 항결핵제 치료 반응이 양호하고 중증결핵이 아니며 약제 감수성 결핵인 경우 2개월 집중치료기 이후 항TNF 치료를 고려할 수 있다. 잠복결핵의 경우 치료 시작 3주 후부터 항TNF 제제 사용을 권고하나 잠복결핵 치료 시작과 동시에 항TNF 치료시작을 고려할 수 있다. 잠복결핵환자의 표준치료는 isoniazid 9개월 요법을 권고하나 rifampicin 4개월 요법 또는 isoniazid/rifampicin 병합 3개월 요법도 가능하다.<sup>103</sup>

B형간염 바이러스 감염이 있는 염증성 장질환 환자에서 스테로이드, 면역조절제, 항TNF 제제는 25-36% 정도의 환자에서 간기능 이상을 일으키며,<sup>150,151</sup> B형간염 바이러스 재활성화가 발생한 환자의 절반 이상이 간기능 부전을 나타냈다. 따라서 염증성 장질환 환자는 진단 당시에 기본검사로 B형간염바

이러스에 관한 검사(HBsAg, anti-HbsAb, anti-HBcAb)를 시행해야 한다. B형간염바이러스 감염이 확인되면 HBeAg, anti-HBeAb, HBV-DNA 검사를 시행한다. 또한 anti-HBsAb와 anti-HBcAb가 모두 음성인 환자는 백신 접종을 받아야 한다.<sup>145</sup>

염증성 장질환 환자는 B형간염백신에 대한 효과가 저하되어 있으며 이는 질병 자체 및 항TNF 제제 등에 의한 것으로 생각된다. 따라서 백신 접종 후 anti-HBsAb를 측정해 보아야 하며, 위험군인 경우 항체가 유지되고 있는지 감시해야 한다. 이전에 백신을 맞지 않은 염증성 장질환 환자, 특히 항TNF 치료를 받고 있는 경우 표준백신 용량은 효과적이지 못하므로 항체 형성이 되지 않는 경우에는 두 배 용량을 0, 1, 2개월에 접종할 수 있다.<sup>152</sup>

HBsAg 양성 환자는 뉴클레오티드/뉴클레오시드 유사체 등을 통한 예방적 항바이러스 치료가 권장되며 최소 면역억제 치료 2주 전부터 종료 후 12개월까지 유지한다. Anti-HBcAb가 양성이고 HBsAg이 음성인 환자는 잠복감염자일 수 있으나 면역억제 치료 중 B형간염바이러스의 재활성화는 드문 것으로 알려져 있다. 2-3개월마다 HBV-DNA를 측정하여 검출되기 이전에는 항바이러스 치료를 하지 않는다.

**22. 관해 유도를 위한 항TNF 치료를 시작할 때 단독 치료보다 thiopurine이나 methotrexate (MTX)와 병합 치료를 권장한다. (근거 수준: AZA 중간, MTX 매우 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(15.2%), 대체로 동의함(69.6%), 판단 유보(10.9%), 대체로 동의하지 않음(4.4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 제제와 AZA 병합요법에 관한 효과는 UC SUCCESS 연구를 통해 증명되었는데 이전에 항TNF 제제를 사용한 적이 없는 중등도-중증 궤양성 대장염 환자에서 16주째 스테로이드 사용 없는 관해율이 AZA 병합투여군의 경우 39.7%로 infliximab 단독투여군의 23.7%보다 유의하게 높았다.<sup>95</sup> 그러나 점막치유율, 부분 또는 전체 Mayo score의 개선은 양군에서 비슷하였다. Adalimumab을 사용한 ULTRA1연구에서는 연구 시작 시점에 스테로이드 없이 면역조절제를 함께 사용한 군이 가장 좋은 치료 효과를 보였으며,<sup>92</sup> ULTRA2 연구에서는 adalimumab 단독투여군보다 병합투여군에서 adalimumab에 대한 항체 형성률이 낮았다.<sup>93</sup> PURSUIT연구에서는 면역조절제를 병용한 경우 golimumab에 대한 항체 형성률은 감소하였으나 혈청 golimumab 농도나 치료 효과와 유의한 관계는 관찰되지 않았다.<sup>94</sup>

아직 확실하지는 않지만 전문가들은 이전에 thiopurine을 사용하지 않았던 환자에서는 항TNF 제제를 사용할 때 면역조절제를 병용하는 것이 더 좋다는 결론이다. 다만 이전에

thiopurine에 반응이 없었던 환자에서 병합요법의 효과는 불확실하다.<sup>139</sup> 아직까지 병합요법의 유지기간에 대해서는 충분한 연구 결과가 없다.<sup>24</sup> 병합투여 시 면역조절제를 중단한 경우 재발과 관련된 위험 인자로는 높은 염증표지자, 내시경에서 점막 염증 소견, 치료 중단 전 관해 유지 기간이 짧았던 경우, 측정되지 않을 정도로 낮은 항TNF 최저 혈중약물농도 등이다.<sup>153</sup>

염증성 장질환 질환 자체가 감염의 위험을 심각하게 높이지는 않지만 항TNF 제제나 thiopurine 사용하는 경우 감염 위험이 증가할 수 있으며, 두 약제를 함께 사용하는 경우 더욱 증가한다.<sup>24</sup> 또한 비흑색종 피부암 및 기타 암의 경우 항TNF 제제 단독 사용 시에는 발생이 증가하지 않지만 병용 치료 시 증가하는 것으로 미루어 볼 때 중앙 발생률의 증가는 주로 면역조절제에 기인한 것으로 추정된다.<sup>154</sup> 특히 65세가 넘는 환자의 경우 심각한 감염이나 림프종식질환 등의 위험성이 증가할 수 있다.<sup>136,137</sup> 반면 간비장 T세포 림프종은 주로 35세 미만의 환자에서 2년 이상 thiopurine 치료를 받은 경우에 발생한다.<sup>138</sup> 류마티스 관절염 환자들의 연구 결과를 고려한다면 비흑색종 피부암 및 림프종 위험도가 상대적으로 높은 고령의 환자 경우에서 AZA 대신 MTX를 사용하는 것이 유리할 수 있다.<sup>155</sup>

**23. 치료 효과를 판정하기 위해, 항TNF 치료 8-12주째 치료 반응 평가를 권장한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(42.6%), 대체로 동의함(57.5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**24. 항TNF 치료에 대한 충분한 반응이 없는 경우에는 관해 유도를 위해 항TNF 제제의 증량을 고려한다. Infliximab은 투여 간격을 줄이거나 용량을 10 mg/kg으로 올린다. Adalimumab은 주 1회로 투여 간격을 줄인다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(25.6%), 대체로 동의함(58.1%), 판단 유보(16.3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 치료 시작 후 2주마다 효과를 평가한 대부분의 무작위 대조 연구들에서 의미 있는 증상 호전은 주로 2-4주 사이에 발생하였다.<sup>92-94</sup> 항TNF 제제의 관해 유도 연구에서 위약과 비교하여 의미 있게 높은 관해율은 주로 8주째에 관찰되었다.<sup>90,92-94</sup> ULTRA 2 연구에서는 adalimumab 치료에 따른 증상 관해율이 16주째 최고에 달하고 그 후로는 감소하였다.<sup>93</sup> 따라서, 항TNF 치료에 대한 증상 반응 유무를 평가하는 시기는 치료 8-12주가 적절하며, 반응이 없는 경우에는 치료 방침의 수정이 필요하다. 하지만, 궤양성 대장염의 중증도가 심한 경우에는 보다 조기에 평가하는 것을 고려해야 한다. 내시경 평가의 적절한 시기에 대해서는 명확한 자료가 없다.

항TNF 치료에 대해 충분히 반응을 보이지 않는 환자에서는 일차 실패를 결정하기 전에 항TNF 제제의 증량을 우선

고려해야 한다. 무작위 대조 연구에서 높은 혈중 항TNF 제제 농도는 높은 관해 유도 및 관해 유지율과 연관성이 있었다.<sup>156</sup> 또한, 높은 혈중 약물 최저치 농도는 높은 점막 치유율과 관련이 있었다.<sup>157,158</sup> 관해 유도 치료 중에 약물의 증량은 단순 용량 증가 방법 또는 투여 간격을 줄이는 방법을 포함한다.

**1.2.4. 기타 생물학 제제 치료**

**25. 항TNF 치료 일차 실패(primary non-response)한 환자에서는 관해 유도를 위해 다른 종류의 항TNF 제제로 변경하는 것보다는 vedolizumab 치료가 더 효과적일 수 있다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(2.0%), 대체로 동의함(73.5%), 판단 유보(20.4%), 대체로 동의하지 않음(4.1%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**26. 항TNF 치료에 대한 이차 반응 소실 환자에서는 혈중 치료 약물 농도 감시를 통해 다른 종류의 항TNF 제제 또는 vedolizumab 치료를 권장한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(17.4%), 대체로 동의함(73.9%), 판단 유보(6.5%), 대체로 동의하지 않음(2.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**27. 중등도-중증 궤양성 대장염 환자에서 관해 유도를 위한 스테로이드, thiopurine, 또는 항TNF 치료에 실패한 경우 vedolizumab 치료를 고려한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(4.4%), 대체로 동의함(80.4%), 판단 유보(10.9%), 대체로 동의하지 않음(4.4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**28. 치료 효과를 판정하기 위해, vedolizumab 사용 8-14주째 치료 반응 평가를 권장한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(26.7%), 대체로 동의함(71.1%), 판단 유보(2.2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 치료에 충분한 반응을 보이지 않는 경우에는 용량 증량을 첫 번째로 고려한다. 이상적으로는, 이는 혈중 치료 약물 농도 감시를 바탕으로 이루어져야 한다. 용량 증량에도 불구하고 항TNF 치료에 실패한 환자들에서 vedolizumab으로 바꿀지 아니면 다른 종류의 항TNF 제제로 바꿀지에 대해 직접 비교한 연구는 아직 매우 드물다. 현재까지의 관찰 연구에 따르면, 다른 종류의 항TNF 제제로 바꾸는 것은 약물에 대한 항체 양성인 환자에서 더 효과적일 수 있으며, 일차 치료 실패의 경우에는 덜 효과적일 수 있다.<sup>157,159,160</sup>

최근 연구에서 항TNF 일차 치료 실패 환자들에서 다른 항TNF 제제를 사용하는 것보다 vedolizumab으로 변경한 경우에 장기 치료 성적이 좋았다. 다른 항TNF 치료 과거력이 없고 infliximab에 일차 치료 실패한 99명을 대상으로 한 연구에서, 다른 항TNF 치료 군보다 vedolizumab 치료 군에서 누적 재발률이 낮았다(log rank, p=0.080).<sup>161</sup>

Vedolizumab은 항TNF 제제와 다른 기전으로 작용하기 때문에 항TNF 제제에 1차 또는 2차 반응 실패한 환자에서 효과적일 수 있다. GEMINI I 연구에서 이전에 스테로이드,

면역조절제, 또는 항TNF 치료를 받은 374명의 환자를 vedolizumab군 또는 위약군으로 무작위 배정하였다.<sup>162</sup> 치료 6주째 vedolizumab군에서 위약군에 비해 관해율이 의미 있게 높았고(16.9% vs. 5.4%; p=0.001), 이전 항TNF 제제(9.8% vs. 3.2%), 스테로이드 (21.4% vs. 0%), 또는 면역조절제 (21.9% vs. 10.9%) 치료에 실패한 경우로 구분하여 분석했을 때, 각각 통계적인 유의성을 얻을 수는 없었으나 역시 vedolizumab군에서 관해율이 더 높았었다.<sup>162</sup> 임상 반응률도 vedolizumab군에서 의미 있게 더 높았고(47.1% vs. 25.5%; p<0.001), 이전 항TNF(39.0% vs. 20.6%) 또는 스테로이드 (59.5% vs. 20.0%)에 치료 실패한 경우에도 vedolizumab군에서 의미 있게 더 높았다.<sup>162</sup> 이전 스테로이드 치료에 실패한 환자들에서 점막 치유율도 vedolizumab군에서 위약군에 비해 더 높았다(59.5% vs. 24.0%).<sup>162</sup> 제 2상 무작위 대조 연구에서 임상 반응률은 vedolizumab군이 위약군에 비해 약 두 배 높았다(>50% vs. 22-33%).<sup>163</sup> 관해 유도 치료 중 한 가지 이상의 부작용을 경험한 환자는 vedolizumab군과 위약군 간에 차이가 없었으나 (40% vs. 46%), 심각한 부작용을 경험한 환자는 vedolizumab군에서 더 낮았다(2% vs. 7%).<sup>162</sup> Vedolizumab과 관련된 가장 흔한 부작용은 두통, 궤양성 대장염의 악화, 그리고 감염이었다. 따라서, vedolizumab은 스테로이드, 면역조절제, 또는 항TNF 치료에 실패한 환자에서 유용한 선택이 될 수 있다. 현재까지 vedolizumab에 실패한 경우 치료 전략에 대한 연구는 없지만, 항TNF 치료를 고려할 수 있다. GEMINI I 연구에서 vedolizumab 유지 치료에서 4주 간격 투여와 8주간격 투여 간에 의미 있는 효과 차이는 없었다.<sup>162</sup> GEMINI I 연구에서 vedolizumab은 위약과 비교하여 투여 6주째 의미 있게 높은 증상 반응률을 보였다(47.1% vs. 25.5%; 95% CI, 11.6-31.7; p<0.001).<sup>162</sup> 부분 Mayo score의 호전이 6주째 최고에 달하고 그 후 Mayo score 추가 호전이 없이 유지치료 기간 동안 비슷한 정도로 효과가 유지되었다. 따라서, 실제 임상에서는 vedolizumab 치료 후 반응 평가는 유지요법 시작 전인 8-14주째에 하는 것을 권장한다.

### 1.3. 기타 치료

#### 1.3.1. Methotrexate

궤양성 대장염의 치료에 있어 MTX의 효과를 보고자 한 전향 연구는 그리 많지 않을 뿐 아니라 연구마다 약제 용량이나 복용법이 다양하여 그 결과가 일관되지 않다.<sup>164-166</sup> 유일한 무작위 대조 연구에 의하면 스테로이드 의존 환자에서 주 12.5 mg 경구 투여했을 때 위약에 비해 효과가 없었고<sup>164</sup> 코크란 분석에서도 현재 궤양성 대장염의 치료제로 MTX의 사용을 뒷받침하는 증거는 부족하다고 결론 내리고 있다.<sup>166</sup>

#### 1.3.2. Probiotics

궤양성 대장염의 치료제로 probiotics의 효과를 뒷받침하는 증거는 아직 부족하다. 궤양성 대장염, 크론병, 그리고 회낭염(pouchitis)에서 probiotics의 효과를 조사한 23개 무작위 대조 연구의 메타분석에서 궤양성 대장염 관해율은 probiotics 군에서 위약군에 비해 유의하게 높았으나(RR=1.80, p<0.0001), 하위분석(subgroup analysis) 결과에서 유의한 효과는 VSL#3에서만 관찰되었다(RR=1.74, p=0.004).<sup>167</sup> 궤양성 대장염에서 VSL#3 효과를 조사한 3개 무작위 대조 연구의 메타분석에서도 기존 치료에 추가해서 VSL#3을 사용한 경우에 기존 치료 단독군에 비해 높은 관해율을 보였다(43.8% vs. 24.8%; OR, 2.4; 95% CI, 1.48-3.88; p=0.0001).<sup>168</sup> 하지만, 이 메타분석에 포함된 각 연구의 질이 그다지 좋지 않아, 궤양성 대장염 관해 유도에 probiotics 사용을 권장하기에는 부족한 면이 있다. 궤양성 대장염에서 *E. coli* Nissle 1917의 효과를 조사한 최근 메타분석과 무작위 대조 연구에서는 관해 유도에 있어 위약군에 비해 더 우수한 효과가 없었으나, 관해 유지에는 5-ASA와 동등한 효과가 있었다.<sup>167,169,170</sup> 따라서 5-ASA에 부작용이 있어 관해 유지 치료에 사용하지 못하는 경우에는 대체 치료로 *E. coli* Nissle 1917을 고려할 수 있다.

### 2. 관해 유지 치료

궤양성 대장염 환자에서 관해 유지 치료의 목적은 스테로이드 사용 없이 임상 및 내시경적 관해를 유지하는 것으로 염증과 연관된 증상 발생을 억제하여 삶의 질을 향상시키고, 나아가 대장암을 예방하고 장기적인 예후를 향상시키는데 있다.

최근 시행된 무작위 대조 연구의 메타분석에 의하면 비활 동성 혹은 관해기에 있는 궤양성 대장염 환자에서 병변의 침범 범위와 상관없이 치료제를 투약하지 않은 군이 약 60%에서 재발하였다.<sup>171</sup> 따라서, 궤양성 대장염 관해 유지 치료는 모든 환자에서 권장된다.

관해 유지 치료제를 선택할 때에는 병변의 범위와 활성도, 치료 약제의 안정성 및 대장암 예방에 대한 부분을 고려해야 한다. 또한, 재발 빈도, 가장 최근 악화 시점에 관해 유도를 위해 사용한 약제와 투약에 대한 순응도(adherence)도 역시 중요하게 고려해야 한다.<sup>172</sup>

#### 2.1. 5-aminosalicylic acids

- |  |
|--|
| <p><b>29. 경구 또는 국소 5-ASA나 스테로이드에 효과가 있는 환자에서 경구 5-ASA 유지 요법을 우선적으로 권장한다. (근거수준: 높음, 권고 등급: 강함)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전문가 의견: 전적으로 동의함(68.9%), 대체로 동의함(31.1%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).</li> </ul> <p><b>30. 직장염이나 좌측대장염의 경우에는 국소 5-ASA (좌약, 관장액)를 이용한 유지 요법도 효과적이다. (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)</b></p> |
|--|

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(60.9%), 대체로 동의함(37.0%), 판단 유보(2.2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 31. 경구 혹은 국소 5-ASA를 단독으로 사용하는 것보다 병합하여 사용하는 것이 효과가 더 좋으며, 따라서 경구 혹은 국소 약제 단독 사용 중에 재발하는 경우 병합 요법을 권장한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(67.4%), 대체로 동의함(32.6%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 32. 관해 유지를 위한 경구 5-ASA 용량은 2 g/day 이상을 권장한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(35.6%), 대체로 동의함(62.2%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(2.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 33. 관해 유지 치료 용량은 환자 상태에 따라 조절이 가능하며 필요한 경우(광범위 대장염, 잦은 재발 등) 고용량(3 g/day 이상)의 경구 5-ASA 요법이 유용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 약함)**
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(19.6%), 대체로 동의함(73.9%), 판단 유보(6.5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 34. 관해 유지를 위한 직장 내 국소 5-ASA는 관해 유도과 같은 용량과 방법으로 투여하거나, 1주에 약 3 g 용량을 분할 투여 할 수 있다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함)**
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(18.4%), 대체로 동의함(77.5%), 판단 유보(4.1%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 35. 관해 유지를 위하여 경구 5-ASA를 하루에 한 번 복용하는 방법은 나누어 복용하는 것과 효과가 비슷하므로 환자 선호도와 약제 순응도를 고려하여 투여 횟수를 결정한다. (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)**
  - 전문가 의견: 전적으로 동의함(44.9%), 대체로 동의함(55.1%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(4.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경구 5-ASA는 경구 또는 국소 5-ASA나 스테로이드에 효과가 있는 환자의 유지요법에 가장 우선적으로 사용되는 약제로, 다양한 연구에서 경구 5-ASA가 효과적으로 보고하였다.<sup>173-179</sup>

11개의 무작위 대조연구에 대한 메타분석에서 비활동성 궤양성 대장염 환자에서 5-ASA 유지요법을 시행한 군이 위약군에 비해 재발의 상대 위험도가 유의하게 낮았다(0.65, 95% CI, 0.55-0.76).<sup>59</sup> 또한, 7개의 임상 연구에 대한 메타분석에서도 5-ASA로 유지요법을 시행한 경우 재발률이 41%로 위약군 58%에 비해 유의하게 낮았다(RR, 0.69; 95% CI, 0.62-0.77).<sup>171</sup> 하지만 약물로 인한 부작용 발생빈도는 경구 5-ASA군과 위약군 사이에 유의한 차이는 없었다. 직장염이나 좌측 대장염의 경우에는 국소 5-ASA(좌약, 관장액)을 이용한 유지요법의 유용성이 보고되었는데, 7개의 무작위 대조연구를 분석한 메타분석에서 직장 내 국소 5-ASA로 6개월에서 24개월 간 유지 치료를 시행한 군이 위약군에 비해 재발의 상대 위험도가 유의하게 낮았다(0.60, 95% CI, 0.49-0.73).<sup>180</sup> 또한 4개의 무작위 대조연구를 분석한 메타분석에서 직장 내 국소 5-ASA로 유지 치료를 시행한 군의 12개월 임상 관해율이 62%로 위약군 30%에 비해 유의하게 높았다(RR, 2.22; 95% CI, 1.26-3.90; p<0.01).<sup>181</sup> 5-ASA와 위약의 관해 유지요법의 효과를 비교한 메타분석에서도 5-ASA 사용이 임상적 혹은

내시경적 유지 치료 실패 가능성이 유의하게 낮았다(OR 0.47, 95% CI 0.36-0.62 with NNT of 6).<sup>173</sup>

경구 혹은 국소 5-ASA를 병합 사용하는 무작위 대조 연구 결과 경구 5-ASA를 단독으로 사용한 군에 비하여 국소 5-ASA를 병합 사용한 경우에 관해 유지율이 유의하게 높았다.<sup>38,182</sup> 따라서, 경구 혹은 국소 5-ASA 단독으로 사용하여 재발하는 경우 병합요법을 시행해 볼 수 있다.

경구 5-ASA 유지요법 용량에 관해서는 10개의 무작위 대조연구가 있다.<sup>67,140,172,179,183-188</sup> 이들 연구에서 두 가지 혹은 세 가지 용량을 비교하였는데, 3개의 연구에서는 용량에 따라 관해 유지율(재발률)에 차이가 없었으나,<sup>67,140,186</sup> 7개의 연구에서는 용량에 따라 유의한 차이가 있었다.<sup>172,179,183-185,187,188</sup> 각 연구에서 사용한 경구 5-ASA 최고 용량은 1.2-4.8 g/day으로 다양하였다. 최고 용량으로 2.0 g/day 이상 사용한 연구가 6개 있었으며,<sup>67,172,179,183,186,187</sup> 이 중 5개 연구에서 고용량의 효과가 더 우수하였다. 최고 용량으로 3.0 g/day 이상 사용한 연구는 3개 있었는데,<sup>179,183,187</sup> 각각 1.5 g/day, 1.5 g/day, 2.4 g/day 과 비교하였으며, 2개의 연구에서는 고용량에서 관해 유지율이 유의하게 높았고,<sup>179,187</sup> 1개 연구에선 높은 경향을 보였다(p=0.057).<sup>183</sup> 유지요법 시작 당시 내시경 소견에서 정도의 염증이 있었던 경우에 고용량(3.0 vs. 1.5 g/day)의 효과가 더 우수하였고,<sup>179</sup> 40세 미만의 젊은 환자, 광범위 대장염, 그리고 과거에 잦은 재발이 있었던 환자에서 고용량(4.8 vs. 2.4 g/day)의 효과가 더 우수하였다.<sup>187</sup> 따라서 경구 5-ASA 관해 유지요법으로는 2.0 g/day 이상 사용하는 것이 적절하며, 광범위 대장염이나 잦은 재발을 보이는 경우 등에서는 3 g/day 이상의 고용량 유지요법이 유리할 수 있다. 고용량 5-ASA를 사용한 경우에도 저용량에 비해 부작용의 발생은 유의하게 증가하지 않았다.<sup>67,140,172,179,183-188</sup>

관해 유지를 위해 경구 5-ASA를 하루에 한번 투여하는 경우가 두 번 또는 세 번으로 나누어 투여하는 경우와 유사하게 효과적이다.<sup>68,175,179,189</sup> 또한, 7개의 무작위 대조연구들을 메타분석 한 결과에서도 관해 유지를 위해 경구 5-ASA를 하루에 한번 투여하는 경우와 분할 투여하는 경우 재발률에 차이가 없었고(RR, 0.94; 95% CI, 0.82-1.08),<sup>59</sup> 부작용의 발생 또한 유의한 차이가 없었다.<sup>58,66,184</sup> 여러 연구에서 경구 5-ASA 제제를 하루에 한번 투여하는 경우와 분할 투여하는 경우에서의 투약 순응도는 유의한 차이가 없었다.<sup>58,59,66,184</sup>

최근 362명의 환자를 대상으로 한 연구에서 경구 5-ASA 2 g을 하루에 1회 투여한 경우가 5-ASA 1 g씩 두 번에 나누어 투여한 경우에 비하여 1년 관해률이 12% 높았으며(73.8% vs. 63.6%), 환자의 투약 순응도가 하루에 한번 투여 받는 군에서 유의하게 높았다.<sup>189</sup> 또한 다른 일부 연구에서도 관해 유지를 위해 경구 5-ASA를 하루에 한번 투여하는 경우가 분할

투여하는 경우에 비하여 선호되었다.<sup>67,68</sup>

## 2.2. Thiopurines

- 36. 5-ASA를 적정용량으로 투여하고 있거나 내약성이 없는 궤양성 대장염 환자가 초기에 재발하거나 잦은 재발을 보이는 경우에는 AZA이나 6-MP 사용을 권장한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 약함)**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(15.6%), 대체로 동의함(73.3%), 판단 유보(11.1%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 37. 스테로이드에 임상 관해를 보인 환자 중 일부는 스테로이드 사용 없는 관해 유지를 위해 thiopurine 치료를 고려할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 약함)**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(19.6%), 대체로 동의함(63.0%), 판단 유보(15.2%), 대체로 동의하지 않음(2.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 38. 스테로이드 의존 환자의 경우 thiopurine 사용을 권장한다. (근거수준: 높음, 권고등급: 강함)**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(48.7%), 대체로 동의함(51.4%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).
- 39. Cyclosporine이나 tacrolimus로 관해를 유도한 경우 관해 유지를 위해 thiopurine 사용을 권장한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 약함)**
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(14.3%), 대체로 동의함(77.5%), 판단 유보(8.2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

AZA이나 6-MP 은 5-ASA 에 반응이 없거나 복용을 할 수 없는 경우, 또는 스테로이드 투여가 반복적으로 필요한 경우 효과적이다.<sup>24</sup> 12개월 동안 전신 스테로이드 사용이 필요할 정도의 염증 악화가 두 번 이상인 경우, 또는 5-ASA로 관해가 유지되지 않는 경우 관해 유지를 위해 AZA이나 6-MP 사용을 고려해야 한다. 또한 중증 궤양성 대장염의 경우에는 처음부터 관해 유지를 위해 AZA나 6-MP 사용을 고려할 수 있으며 이러한 약제를 복용할 수 없는 경우에는 5-ASA 를 투여한다.<sup>109</sup> 여러 메타분석에 따르면 궤양성 대장염 환자의 관해 유지에 AZA는 효과적이다.<sup>190-192</sup> 위약 사용 환자의 65%가 관해 유지에 실패한 반면 AZA군은 44%만이 관해 유지에 실패하였다(RR, 0.68; 95% CI, 0.54-0.86).<sup>192</sup>

스테로이드 의존 궤양성 대장염 환자에서 AZA 또는 5-ASA를 무작위 배정하여 6개월 동안 관찰하였을 때 스테로이드사용 없이 임상 및 내시경적 관해가 유지된 경우는 AZA 군에서 53%, 5-ASA 군에서 21%로 유의한 차이를 보였다.<sup>80</sup> 우리나라 연구에서도 스테로이드 의존 궤양성 대장염 환자에서 3년간 관해유지율이 AZA 불내성 환자의 경우 25%인데 반해 AZA 사용군에서 71.2%로 유의한 차이를 보였다.<sup>193</sup>

Cyclosporine이나 tacrolimus 같은 calcineurin 저해제는 스테로이드 불응 궤양성 대장염의 구제 요법이 될 수 있다.<sup>194</sup> 또한 스테로이드 불응 중증 궤양성 대장염 환자에서 cyclosporine로 관해 유도를 한 경우에는 관해를 유지하고 대장절제술을 예방하기 위해 5-ASA 단독 요법에 비해 6-MP나 AZA 병합요법이 더 효과적이다.<sup>133,195-197</sup> 후향 연구에서 cy-

closporine에 반응한 중증 궤양성 대장염 환자 가운데 cyclosporine 단독 사용군(45%) 보다 AZA, 6-MP를 이어 사용한 경우(20%)가 대장절제술 빈도가 낮았다.<sup>133</sup> 보통 thiopurine 이 효과를 나타낼 때까지 경구 cyclosporine을 사용하거나 경구 cyclosporine 없이 바로 thiopurine으로 변경하기도 한다.<sup>198</sup> 경구 cyclosporine은 신독성과 같은 장기적 부작용 때문에 6개월 이상 사용하지 않는다.

AZA의 권장 용량은 하루 2.0-2.5 mg/kg이며 6-MP의 경우 1.0-1.5 mg/kg이다.<sup>98,199</sup> Thiopurine 사용의 가장 큰 제한점이자 부작용은 백혈구 감소증이다. 백인은 약 5% 만이 백혈구 감소증이 발생하지만,<sup>200-202</sup> 동양인은 thiopurine유발 백혈구 감소증이 비교적 흔하다. 우리나라 다기관 연구에 따르면, AZA 하루 평균 1.8 mg/kg을 사용한 278명의 환자에서 백혈구 감소증이 110 명(39.6%)에서 발생하였다.<sup>203</sup> 야생형(wild type) *TPMT* (thiopurine S-methyltransferase) 유전자를 지닌 두 개의 일본 코호트 연구를 살펴보면 대다수가 AZA 50 mg만을 사용했음에도 불구하고 백혈구 감소증이 각각 114명 중 18명(15.8%), 70명 중 7명(10.0%)에서 발생하였다.<sup>204,205</sup> 또한 중국 연구에서도 199명 중 36명(18.1%)이 백혈구 3,500/mm<sup>3</sup> 이하로 감소하였다.<sup>206</sup> 대부분의 동아시아 연구를 보면 권고되는 AZA 용량보다 더 낮은 용량이 사용되었으며 이를 감안하면 서양의 권장 용량을 사용하는 경우 백혈구 감소증이 더욱 심하거나 흔히 일어날 것으로 예측된다.<sup>24</sup>

동아시아인에서는 처음부터 목표용량으로 시작하는 것이 아니라 목표용량에 이를 때까지 수개월 동안 thiopurine을 점진적으로 증량하는 방법이 선호된다.<sup>24</sup> 아직까지 목표용량에 도달하는 방법에 대해 논란이 있으나 보통 하루 50 mg부터 시작하여 목표 용량에 다다를 때까지 백혈구 감소증이나 다른 부작용이 발생하지 않는지 관찰하며 매 2-4주마다 25 mg씩 증량하는 방법이 흔히 사용된다. 우리나라 염증성 장질환 치료의 임상 진료 행태에 관한 설문을 보면 응답자의 80%가 하루 50 mg의 용량으로 AZA를 시작하며 응답자 68%가 한번에 25 mg씩 증량하고 응답자 56%가 매 4주마다 증량한다고 답하였다.<sup>15</sup> 이와 같은 방법은 thiopurine 유발 골수독성을 줄일 수 있으나,<sup>207</sup> 임상반응까지 걸리는 시간이 지연될 수 있는 단점이 있다.

동아시아인에서는 thiopurine 사용 전에 *TPMT* 유전자형이나 효소활성을 평가하는 것이 효율적이지 못하다. 이는 백인(약 10%)에 비해 아시아인(1-3%)의 *TPMT* 돌연변이율이 낮지만 오히려 thiopurine 유발 백혈구 감소증은 더 흔하기 때문이다. 실제로 thiopurine 유발 백혈구 감소증이 발생한 아시아인 중 *TPMT* 돌연변이를 갖고 있는 사람은 0-5.6%에 불과하다.<sup>24</sup> Thiopurine 유발 초기 백혈구 감소증의 발생을 예측하는 데는 *NUDT15* (nucleoside diphosphate-linked



moiety X motif 15) 유전자형을 검사하는 것이 더 유용할 수 있다. 실제로 한국인에서 *NUDT15* 유전자 변이 중 non-synonymous single nucleotide polymorphism은 thiopurine 유발 조기 백혈구 감소증의 주요 위험인자로 확인되었다. 이러한 *NUDT15* 고위험 대립유전자의 빈도는 한국인 10.4%, 일본인 7%, 중국인 13%, 다인종 미주인 2%로 동아시아인에서 더욱 높다.<sup>208</sup>

Thiopurine을 복용하는 모든 염증성 장질환 환자는 전혈구수 감사가 필요하다. 심한 백혈구 감소증은 대부분 치료 초기에 발생한다.<sup>209</sup> 연구에 따르면 중증 백혈구 감소증(1,000/mm<sup>3</sup> 미만)은 치료 시작 첫 8주 내에 가장 많이 발생 중간값은 24.5일이었다.<sup>210</sup> 전혈구수 검사의 적절한 간격은 잘 알려져 있지 않으나<sup>141</sup> 처음 두 달 동안은 2주에 한번, 이후로는 매 4-12주마다 측정하는 방법이 많이 사용된다.<sup>24</sup>

Thiopurine과 경구 5-ASA를 병합 투여하는 경우에는 골수 독성에 유의해야 한다. 5-ASA와 thiopurine의 병합투여는 thiopurine의 활성대사물질인 6-thioguanine의 혈중 농도를 증가시키며<sup>211,212</sup> 실제로 thiopurine 단독치료 때보다 골수 독성이 발생하는 비율도 더 높다.<sup>211,213</sup>

Thiopurine 제제를 언제까지 사용할 것인가에 대해서는 아직 근거가 부족하다.<sup>24</sup> 궤양성 대장염 환자의 경우 AZA 중단 후 재발률은 1년 뒤 35-77%, 5년 뒤 65-75%에 이른다.<sup>164,202,214</sup> AZA 사용기간은 치료 중단 후 재발률에 유의한 영향을 미치지 않았으며<sup>202</sup> 관해 유지를 위해 thiopurine 를 지속적으로 유지하는 것을 고려해야 한다. 일반적으로 thiopurine은 관해 도달 후 적어도 18개월 이상 사용하며 4년 이상 사용할 수 있다.<sup>24</sup> 하지만 부작용으로 인해 약제를 유지할 수 없는 경우도 빈번하다. 가장 흔한 부작용으로는 구역, 간독성, 골수독성 및 체장염이다. 전체 환자의 10-28% 정도에서 부작용이 관찰되며 그 중 50-80%의 환자는 이로 인해 thiopurine을 중단하게 된다.<sup>165</sup>

Thiopurine의 사용은 림프종과 비흑색종 피부암의 위험을 증가시키지만 이러한 악성종양의 절대적 위험도는 매우 낮은 편이다.<sup>24</sup> 인구 기반 연구 8개의 메타분석에 따르면 현재 thiopurine을 사용 중인 염증성 장질환 환자의 경우 림프종 표준화 발생비율(standardized incidence ratio, SIR)이 5.71 (85% CI, 3.72-10.1)로 증가하나 이전에 사용 후 중지한 환자의 경우 1.42 (95%CI, 0.86-2.34)에 불과하였다.<sup>215</sup> 염증성 장질환 환자 6만명 이상을 포함한 메타분석에서 thiopurine에 노출된 후 비흑색종 피부암의 pooled adjusted hazards ratio는 2.28 (95%CI, 1.50-3.45)이었다.<sup>216</sup> 다만 각 연구 간의 이질성이 매우 심하므로 이러한 메타분석 연구 결과의 해석은 신중해야 한다. 아직까지 림프종 및 비흑색종 피부암의 위험도 증가가 thiopurine 사용의 이득보다 더 우선하는지는 불분

명하다.<sup>216,217</sup>

### 2.3. 생물학 제제 치료

#### 40. 스테로이드 의존 환자의 경우에 항TNF 치료를 권장한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: 강함)

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(31.1%), 대체로 동의함(57.8%), 판단 유보(8.9%), 대체로 동의하지 않음(2.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

스테로이드 치료가 필요한 환자들은 그렇지 않은 환자들과 비교하여 재발과 대장 절제의 위험이 높다.<sup>183,218,219</sup> 장기간의 스테로이드 사용과 관련된 부작용을 고려하면 궤양성 대장염 치료의 가장 중요한 목표 중 하나는 스테로이드 사용 없이 관해를 유지하는 것이다.<sup>97,98,220</sup>

항TNF 제제의 무작위 대조 연구에서 대부분 환자들이 과거에 스테로이드에 반응하지 않았거나 연구 당시 스테로이드를 사용하고 있었다.<sup>92-94,120</sup> 이러한 연구들에서 항TNF 치료는 스테로이드 사용을 줄이는 효과를 보여주었다. ACT 1과 ACT 2 연구에서 infliximab 치료 시점에 환자의 60%가 스테로이드를 사용하고 있었고 30%가 스테로이드 저항성을 보였는데,<sup>90</sup> infliximab군에서 위약군에 비해 관해율이 유의하게 더 높았다(20-30% vs. 3-10% at week 30). 또한, 관해율은 스테로이드 저항성 유무와 상관이 없이 비슷하였다. ULTRA 2 연구에서는 16주째 adalimumab군과 위약군에서 각각 31%와 18%의 환자들이 스테로이드를 중단할 수 있었고 이 효과는 52주째까지 유지되었다.<sup>93</sup> PURSUIT 유지 치료 연구에서 치료 시점에 환자의 54%가 스테로이드를 사용하고 있었는데, 치료 54주 시점에 golimumab군에서는 약 25%, 그리고 위약군에서는 18%에서 스테로이드가 필요 없는 관해를 유지하였다.<sup>221</sup>

스테로이드를 사용함으로써 임상 관해에 도달한 경우 AZA 치료도 권장될 수 있지만, 스테로이드 의존 환자에서는 항TNF 제제와의 병합치료가 더 유리할 수 있다. SUCCESS 연구에서 항TNF 치료가 AZA와 비교하여 더 우수한 점막 치유율을 제시하였다.<sup>95</sup>

#### 41. 항TNF 치료로 관해 유도된 환자에서는 관해 유지를 위해 지속적인 항TNF 치료를 권장한다. (근거수준: infliximab 매우 낮음, adalimumab 매우 낮음, golimumab 높음, 권고등급: 강함)

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(56.5%), 대체로 동의함(43.5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

ACT 1 연구에서 1년째 관해율은 infliximab군에서 35%, 위약군에서 16%로 infliximab 군에서 유의하게 더 높았다 ( $p < 0.001$ ).<sup>90</sup> ACT 1과 ACT 2 연구에서 infliximab에 효과가 있었던 환자들을 대상으로 기간을 연장하여 치료 효과를 관찰

한 결과, 환자의 90%에서 최고 3년까지 증상 관해가 유지되었다.<sup>222</sup> ACT 1, ACT 2 연구에 포함되었던 환자들의 54주째 누적 대장절제술 빈도는 infliximab 투여군에서 10%, 그리고 위약군에서 17%로, infliximab 투여는 7%의 수술 위험도 감소 효과가 있었다.<sup>223</sup>

ULTRA 2 연구에서도 유사한 결과가 보고되었는데, adalimumab 투여 후 8주째 임상 반응을 보인 환자에서 52주째 관해율이 31%였다.<sup>224</sup> ULTRA 1 연구를 52주까지 연장하여 adalimumab 치료 효과를 관찰한 연구에서 8주째 반응을 보인 환자들 중 38.8%가 52주째에 완전 관해를 보였다.<sup>225</sup> PURSUIT 연구에서 golimumab 관해 유도 치료에 반응을 보인 환자들을 대상으로 golimumab과 위약으로 무작위 배정하여 1년간 관찰하였을 때 golimumab을 유지한 군에서 위약군에 비해 54주째 관해율이 더 높았다(23–28% vs. 15.6%; p=0.004).<sup>221</sup>

항TNF 치료는 기회감염이 증가하고, 특히 스테로이드나 면역조절제와 병합하여 사용할 경우 위험성이 더욱 높아지지만, 절대 위험도는 낮다.<sup>124,125,226</sup> 무작위 대조 연구 22개의 메타분석에서 항TNF 제제를 투여 받은 궤양성 대장염 및 크론병 환자들의 기회감염은 0.9% (39/4135)에서 나타났으며 위약군에서의 0.3% (9/2919)보다 높았다(RR, 2.05; 95% CI, 1.10–3.85).<sup>124</sup> 항TNF 치료군에서 결핵감염(n=8), herpes simplex 감염(n=8), 구강 또는 식도 칸디다증 (n=6), herpes zoster 감염 (n=6), varicella-zoster 감염 (n=2), CMV 또는 Epstein-Barr virus 감염 (n=2), Nocardia 감염 (n=1) 등이 관찰되었다. 항TNF 제제 치료 환자에서 결핵 감염 위험이 2.5배 증가하였다.<sup>124</sup> 궤양성 대장염과 크론병 환자들을 대상으로 항TNF 치료의 효과를 조사한 22개의 무작위 대조 연구의 메타분석에서 악성종양은 0.39% (16/4135)에서 발생하였으며, 위약군 0.45% (13/2919)와 비교하여 차이가 없었다(RR, 0.77; 95% CI, 0.37–1.59).<sup>226</sup> 항TNF 치료군에서 악성 림프종 발생은 없었으며, 위약군에서는 3명(0.1%) 발생하였다. 따라서, 적어도 항TNF 치료 1년 까지는 악성종양 발생 위험의 증가는 없는 것으로 보인다.

여러 항TNF 제제들 사이의 임상적인 효과 차이를 조사한 연구는 없으므로, 관해 유도에 사용한 항TNF 제제로 관해 유지 치료를 지속하여 시행한다.<sup>90,221,222,224,225</sup> 대부분의 항TNF 제제에서 장기 치료에 대한 연구 자료는 아직 부족한 상태이므로 항TNF 치료는 반응이 소실될 때까지 유지하는 것이 권장된다. 하지만, 항TNF 치료와 함께 발생할 수 있는 안전성 문제, 특히 스테로이드나 면역조절제와 병합 사용했을 때 위험도에 대해서는 환자에게 충분히 주지시켜야 한다.

**42. 항TNF 치료로 관해 유지 중에 반응이 소실되면 다시 관해를 유도하기 위해 항TNF 제제 증량을 권장한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고)**

**등급: 강함**  
 • 전문가 의견: 전적으로 동의함(21.7%), 대체로 동의함(69.6%), 판단 유보(8.7%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 유지 치료 중에 이차 반응 소실은 약물 농도가 불충분하게 유지되거나, 약물에 대한 항체가 발생하여 효과가 없어졌을 수도 있다.<sup>222,227</sup> 항TNF 에 대한 반응 소실 또는 불충분한 반응의 원인을 알기 위해, 혈중 약물 농도를 측정 한 후향 연구에서는 45%에서 치료에 필요한 약물 농도보다 실제 농도가 낮았고, 17%에서 약물에 대한 항체가 존재하였다.<sup>159</sup> 치료에 필요한 적정 약물 농도 이하로 측정된 환자에서 약물 투여 용량을 증량한 경우에 86%에서 반응이 있었으나, 약물에 대한 항체가 양성인 경우에는 약물을 증량해도 단지 17%에서만 효과가 있었다. 이와 유사하게, adalimumab 유지 치료 중 재발한 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 한 전향 연구에서 약물에 대한 항체가 음성이면서 낮은 약물 최저치 농도를 보인 경우에는 약물 증량을 통해 67% 환자에서 다시 효과가 있었지만, 약물에 대한 항체가 존재하고 약물 최저치 농도가 낮은 경우에는 약물 증량에도 불구하고 효과가 없었다.<sup>160</sup> 궤양성 대장염 연구는 아니지만, infliximab 투여 중 반응이 소실된 크론병 환자들을 대상으로 한 관찰 연구에서도 infliximab 투여 간격을 8주에서 4주로 단축하였을 때 치료 54주째에 83%에서 효과가 있었고, 임상 효과와 혈중 최저치 농도 간에 서로 상관성이 있었다(p<0.01).<sup>158</sup> 따라서, 항TNF 치료 실패를 결정하기 전에 용량을 증량하는 것이 필요하며, 혈중 약물 농도 및 약물에 대한 항체 측정이 도움이 될 수 있다.

**43. 항TNF 치료 용량을 최적화하기 위해서 약물 농도 감시를 권장한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: 강함)**  
 • 전문가 의견: 전적으로 동의함(32.6%), 대체로 동의함(63.0%), 판단 유보(4.4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

항TNF 제제의 낮은 혈중 최저치 농도와 약물에 대한 항체 발생이 치료 효과에 부정적 영향을 준 연구 보고들은 치료 약물 농도 감시가 효과적인 치료방침의 결정에 있어서 매우 중요하다는 것을 보여주고 있다.<sup>94,156-158,160,227</sup> 따라서, 치료 약물 농도 감시는 혈중 최저치 농도와 약물에 대한 항체 역가를 포함해야 한다.

항TNF 의 유지 치료에 대한 무작위 대조 연구들에서, golimumab은 1년 경과 중에 항 golimumab 항체가 약 3%에서 발생하였고, infliximab의 경우 3년까지의 치료 경과 중에 약 15%에서 항체가 양성이었다.<sup>94,222</sup> 항TNF 치료에 대한 이차 반응 소실이 있는 환자들 중 약 20%에서 약물에 대한 항체가 양성이었으므로 나타났다.<sup>159,160</sup> 비록 약물에 대한 항체반응이 일시적일 수 있고 항상 부정적인 약물 효과로 이어지는 것은

아니지만, 항체가 지속적으로 높은 경우에는 영구 반응 소실과 연관이 있다.<sup>227</sup>

이차로 반응이 소실된 환자들을 대상으로 한 infliximab 유지 요법 연구에서 약물 증량 후 증가된 혈중 약물 최저치 농도는 점막 치유에 대한 강한 예측 인자였다.<sup>228</sup> 부분 반응 또는 반응 소실을 보인 환자에서 치료 약물 농도 감시의 유용성을 분석한 후향 연구에서, 혈중 약물 최저치 농도가 낮은 경우에는 사용 약물을 증량하는 것이 다른 종류의 항TNF 제제로 바꾸는 것보다 더 효과적이었고, 약물에 대한 항체가 양성일 경우에는 다른 종류의 항TNF 제제로 바꾸는 것이 더 효과적이었다.<sup>159</sup> 이차 반응 소실을 보인 환자들을 대상으로 한 전향 코호트 연구에서 혈중 약물 최저치 농도가 높은 경우에는 다른 종류의 항TNF 제제에 대해서도 90%에서 치료 실패와 연관이 있었다.<sup>160</sup> 따라서, 치료 방침의 결정을 위해서, 특히, 이차 반응 소실이 발생했을 경우에는 혈중 치료 약물 농도 감시가 도움이 될 수 있다.

**44. Vedolizumab으로 관해가 유도된 환자에서는 관해 유지를 위해 vedolizumab 지속 사용을 권장한다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(43.5%), 대체로 동의함(54.4%), 판단 유보(2.2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

GEMINI I 유지 치료 연구에서 vedolizumab 치료에 반응을 보인 환자들(n=373)을 vedolizumab 4 주 또는 8주 간격, 그리고 위약군으로 무작위 배정되어 유지 요법을 시행한 결과 52주째 vedolizumab군에서 위약군과 비교하여 유의하게 높은 관해율을 보였다(44.8% and 41.8% vs. 15.9%; p<0.001). 이전에 스테로이드에 실패한 환자들을 대상으로 한 연구에서도 vedolizumab군은 위약군과 비교해 유의하게 높은 장기 점막 치유율을 보였다(60.0% and 68.4% vs. 26.9%).<sup>15</sup> Vedolizumab 4주 간격 치료와 8주 간격 치료 간에 효과의 차이는 없었다.<sup>162</sup> 또 다른 연구에서, vedolizumab을 78주까지 유지 치료하였을 때에 약 60%의 환자에서 관해 유지 효과를 보였고, 장기간 치료 중에 새로운 특이 부작용은 관찰되지 않았다.<sup>229</sup>

여섯 개의 vedolizumab 연구(n=2830; 노출범위, 1-1977 일)들에서 vedolizumab 치료는 감염 및 심각한 부작용 증가와 연관성이 없었다. 심각한 Clostridium 감염, 패혈증, 결핵 감염은 드물게(≤0.6%) 관찰되었으나, 진행성 다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leucoencephalopathy)은 관찰되지 않았다.<sup>230</sup> 임상적으로 의미 있는 주입 반응은 흔하지 않으며, vedolizumab을 중단해야 할 정도의 주입 반응은 GEMINI 1 연구에서 3명, GEMINI 2 연구에서 1명이 나타났고 약물에 대한 면역 반응도 드물게 나타났다. GEMINI 1 연

구에서 52주까지 관찰하였을 때 620명 중 단지 3.7%에서 관해 유도 및 유지 치료 시기에 항 vedolizumab 항체가 양성으로 나타났고, GEMINI 2 연구에서는 4.1%에서 양성으로 나타났다. Vedolizumab에 대한 약물 주입에 대한 이상반응이 있었던 환자가 아니라면, 약물 전처치(항히스타민제, 스테로이드, acetaminophen)가 필요하지 않다. 면역조절제와의 병합 투여는 약물에 대한 항체 형성 억제와 관련이 있다.<sup>231,232</sup> 따라서, vedolizumab은 면역조절제와 병합치료가 권장되며, 치료 1년 동안의 효과와 안정성에 대한 결과들을 고려하였을 때, 관해가 유도된 환자들에서는 관해 유지 치료에도 지속적인 사용을 권장한다.

3. 수술 치료

**45. 궤양성 대장염에서 수술의 절대 적응증은 조절되지 않는 출혈, 천공, 그리고 악성 종양의 발생이다. 그 외에도 내과 치료에 반응이 없는 중증 궤양성 대장염 및 독성 거대결장, 내과적으로 조절이 어려운 중상이 지속되는 경우, 그리고 부작용으로 인해 약제를 지속적으로 투여하기 힘든 경우에 수술의 적응이 된다. (근거수준: 중간, 권고등급: 강함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(65.2%), 대체로 동의함(34.8%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

**46. 궤양성 대장염의 표준 술식은 전대장절제술 및 회장낭-항문 문합술이다. 회장낭-항문 문합은 기계 문합을 이용하고, 점막절제술을 반드시 시행할 필요는 없다. (근거수준: 중간, 권고등급: 약함)**

- 전문가 의견: 전적으로 동의함(6.8%), 대체로 동의함(79.6%), 판단 유보(13.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

궤양성 대장염의 수술 결정에 있어서는 소화기내과 의사, 대장항문외과 의사 및 환자 사이에 긴밀한 협의가 필요하다. 잘 알려진 수술의 적응증은 내과 치료에 반응이 없는 중증 궤양성 대장염, 이형성증 혹은 악성 종양이 발생한 경우, 출혈, 천공, 독성 거대 결장 등의 합병증이 발생한 경우 등이다.

재건 전대장절제술과 회장낭-항문 문합술(restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis)이 1978년에 처음 소개된 이후<sup>233</sup> 현재 표준 술식으로 시행되고 있다. 회장낭-항문 문합은 항문 기능의 보존을 위해 기계 문합(stapled anastomosis)이 선호되고, 향후 염증이나 직장 점막의 종양 발생을 줄일 수 있도록 잔여 직장 길이는 2 cm 이내로 한다. 점막절제술(mucosectomy)과 수기 문합(hand-sewn anastomosis)은 기계 문합에 비해 항문 기능의 저하를 보이고,<sup>234</sup> 이형성증이나 대장암을 예방하는 증거가 없어 반드시 시행할 필요는 없다.<sup>235</sup> 임시 루프 회장루는 문합부 누출과 골반 패혈증의 위험을 줄여 수술 이환율 및 사망률을 낮출 수 있다.<sup>236</sup>

복강경 재건 전대장절제술은 미용적 장점, 수술 통증 감소, 수술 후 빠른 회복, 입원 기간의 단축 등에 장점으로 궤양성 대장염에 대한 계획 수술(elective surgery)에 유용하게 사용할 수 있는 수술적 치료 접근법이다. 개복 수술에 비해 수술

시간은 길지만, 합병증의 발생은 비슷하거나 적고,<sup>237</sup> 장기적인 측면에서 복강 내 유착방지, 임신가능성의 향상, 복벽 탈장의 가능성은 감소시킨다.<sup>238</sup>

출혈, 독성 거대결장, 천공 등의 합병증 및 전격성 궤양성 대장염으로 인한 응급 수술은 직장은 보존하고, 대장만 제거하는 전대장절제술 및 말단회장루(end ileostomy)가 선호되는 술식이다. 추후 환자의 상태가 안정되면 1-2단계에 걸쳐 재건 수술을 시행한다. 급성 중증 궤양성 대장염에 대해 prednisolone 20 mg 이상의 용량을 연속해서 6주 이상 사용한 경우에도 이 수술법을 고려해 볼 수 있다. 또한 아전대장절제술 직장구불결장루(rectosigmoid fistula) 또는 하트만 술식(Hartmann's procedure)이 대안으로 시행될 수 있다.<sup>239</sup> 이러한 응급 수술에서의 복강경 술식은 앞에서 언급한 여러 장점이 있으나, 충분한 복강경 술식과 궤양성 대장염의 치료 경험이 있는 숙련된 의사에 의해 시행되어야 한다

## 결 론

궤양성 대장염은 호전과 악화가 반복되는 혈성 설사, 대변 절박증, 그리고 복통을 주증상으로 하는 원인 불명의 만성 염증성 장질환이다. 궤양성 대장염 유병률이 꾸준히 증가하고 있고, 이 질병으로 인해 많은 환자들이 고통을 받고 있지만, 아직 명확한 원인이나 완치를 시킬 수 있는 방법은 모르는 상태이다. 또한 생물학 제제를 포함하는 여러 가지 새로운 약제가 개발되고 많은 임상연구들이 진행되고 있으나 여전히 전문가의 주관적 판단이나 경험으로 해결하는 문제들이 많다. 국내 실정에 맞는 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개발과 보급으로 과잉치료를 부적절한 치료, 혹은 치료의 지연으로 인한 문제를 다소나마 예방할 수 있을 것으로 생각되며, 또한 질병에 관한 통일된 용어를 사용함으로써 환자를 치료하는 임상 의사와 연구자들 서로 간에 의사소통의 혼란을 줄일 수 있을 것으로 기대한다.

## REFERENCES

- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523; quiz 524.
- Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M FL, Brandt LJ, ed. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Volume 2. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2006:2499-2548.
- Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:260-270.
- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006;12:6102-6108.
- Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res* 2016;14:111-119.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between the north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-697.
- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1371-1385.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 008;2:1-23.
- Choi CH, Jung SA, Lee BI, et al. Diagnostic guideline of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:145-160.
- Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
- Ueno F, Hibi T. Guidelines for the management treatment of ulcerative colitis in Japan. *IBD Research* 2010;4:189-239.
- Choi CH, Kim YH, Kim YS, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2012;10:1-25.
- Stenke E, Hussey S. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE Clinical Guideline CG166). London: National Clinical Guideline Centre., 2013.
- Bitton A, Buie D, Enns R, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012;107:179-194; author reply 195.
- Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148:1035-1058.e3.
- 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.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
- Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:104-114.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
- Orlando A, Armuzzi 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.
21. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1594-1602; quiz 1593, 1603.
  22. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-406.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-1051.
  26. Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:516-526.
  27. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
  28. Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, Hendry WF. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979;2:276-278.
  29. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981;22:445-451.
  30. Toth A. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979;2:904.
  31. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:629-638.
  32. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:841-855.
  33. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263-1276.
  34. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:167-176; author reply 177.
  35. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:21-29.
  36. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1628-1636.
  37. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD004115.
  38. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
  39. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:264-273.
  40. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:327-332.
  41. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1053-1057.
  42. Andus T, Kocjan A, Müser M, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1947-1956.
  43. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:513-522.
  44. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-781.
  45. Hartmann F, Stein J; BudMesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:368-376.
  46. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:557-562.
  47. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979-994.
  48. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93-97.
  49. Ito H, Iida M, Matsumoto T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1567-1574.
  50. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-1871.
  51. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549-553.

52. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, et al. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1398-1407.
53. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3078-3086.
54. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3106-3114.
55. Farup PG, Hovde O, Halvorsen FA, Raknerud N, Brodin U. Mesalazine suppositories versus hydrocortisone foam in patients with distal ulcerative colitis. A comparison of the efficacy and practicality of two topical treatment regimens. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:164-170.
56. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1-8.
57. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:210-218.
58. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000543.
59. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-616.
60. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000543.
61. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:143-149.
62. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478-2485.
63. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis* 2010;4:102-105.
64. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-965.
65. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2031-2040.
66. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1785-1794.
67. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233-240.
68. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138:1286-1296, 1296.e1-3.
69. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102.
70. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75; quiz 432-433.
71. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-110.
72. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:297-321.
73. Meyers S. Oral and parenteral corticoids. In: Peppercorn M, ed. *Therapy of inflammatory bowel disease. New medical and surgical approaches.* New York: Marcel Decker, Inc. 1990:1-34.
74. Baron JH, Connell AM, Kanaghini TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441-443.
75. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1471-1480.
76. Papi C, Aratari A, Moretti A, et al. Oral beclomethasone dipropionate as an alternative to systemic steroids in mild to moderate ulcerative colitis not responding to aminosalicylates. *Dig Dis Sci* 2010;55:2002-2007.
77. Zhao X, Li N, Ren Y, et al. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate versus 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0160500.
78. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX<sup>®</sup> extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012;143:1218-1226.e1-2.
79. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014;63:433-441.
80. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
81. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1827-1837.e2.
82. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and an-

- ti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1459-1463.
83. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-671.
  84. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:717-722.
  85. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*;16: 613-619.
  86. Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:228-238.
  87. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:1516-1524.
  88. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284: 1291-1292.
  89. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-99.
  90. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
  91. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
  92. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-787.
  93. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142: 257-265.e1-3.
  94. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:85-95; quiz e14-15.
  95. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146: 392-400.e3.
  96. 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.
  97. 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.
  98. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-987.
  99. Sonnenberg A. Time trends of mortality from Crohn's disease and ulcerative colitis. *Int J Epidemiol* 2007;36:890-899.
  100. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:601-608.
  101. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1373-1379.
  102. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363-2371.
  103. Criscuolo V, Casà A, Orlando A, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004;36: 818-820.
  104. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:773-775.
  105. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97:404-409.
  106. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-910.
  107. Seo M, Okada M, Yao T, Mataka H, Maeda K. Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol* 2002;37:29-34.
  108. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1079-1087.
  109. Travis SP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004;36:448-449.
  110. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004;36:21-28.
  111. Carbonnel F, Gargouri D, Lémann M, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-279.
  112. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1535-1537.
  113. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579-584.
  114. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986; 27:481-485.
  115. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute

- ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:227-232.
116. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980;79:1199-1204.
  117. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210-1212.
  118. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:43-46.
  119. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:971-974.
  120. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644-659, quiz 660.
  121. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005112.
  122. Lv R, Qiao W, Wu Z, et al. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e86692.
  123. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
  124. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268-1276.
  125. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1835-1842, quiz 1843.
  126. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 11):1155-1160.
  127. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2137-2142.
  128. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:51-56.
  129. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a multicenter study. *Gut Liver* 2014;8:643-647.
  130. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-1845.
  131. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-1031.
  132. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-1329.
  133. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-1592.
  134. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-765.
  135. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004277.
  136. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
  137. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:107-112.
  138. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, et al. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:494-498.
  139. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis* 2010;4:398-404.
  140. Giaffer MH, Holdsworth CD, Lennard-Jones JE, et al. Improved maintenance of remission in ulcerative colitis by balsalazide 4 g/day compared with 2 g/day. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:479-485.
  141. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:107-112.
  142. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;134:680-687.
  143. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1075-1086.
  144. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-2285.
  145. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-468.



146. Harigai M, Koike R, Miyasaka N; Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007;357:1874-1876.
147. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
148. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221-S247.
149. Shim TS. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel diseases due to initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Intest Res* 2014;12:12-19.
150. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340-1346.
151. Park SH, Yang SK, Lim YS, et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2004-2010.
152. Gisbert JP, Villagrana JR, Rodriguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1460-1466.
153. Green JR, Swan CH, Rowlinson A, et al. Short report: comparison of two doses of balsalazide in maintaining ulcerative colitis in remission over 12 months. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:647-652.
154. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:941-949.
155. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. The Mesalamine Study Group. *Ann Intern Med* 1996;124:204-211.
156. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;147:1296-1307.e5.
157. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:80-84.e2.
158. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, et al. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1480-1487.
159. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133-1139.
160. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1250-1256.
161. Papamichael K, Rivals-Lerebours O, Billiet T, et al. Long-Term Outcome of Patients with Ulcerative Colitis and Primary Non-response to Infliximab. *J Crohns Colitis* 2016;10:1015-1023.
162. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
163. Parikh A, Leach T, Wyant T, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1470-1479.
164. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41.e1.
165. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015;74:513-518.
166. El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007560.
167. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:21-35.
168. Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1562-1567.
169. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:499-505.
170. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjaer SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis* 2014;8:1498-1505.
171. Higgins PD, Rubin DT, Kaulback K, Schoenfield PS, Kane SV. Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:247-257.
172. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003;114:39-43.
173. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000544.
174. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing-ASCEND I and II combined

- analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672-678.
175. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893-902.
  176. Sandberg-Gertzen H, Jarnerot G, Kraaz W. Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis. A study of tolerance and relapse-prevention properties. *Gastroenterology* 1986;90:1024-1030.
  177. Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Pentasa UC Maintenance Study Group. Dig Dis Sci* 1995;40:296-304.
  178. Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, Linnen PJ, Lancaster JF. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. The European Zileuton Study Group For Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 1997;112:718-724.
  179. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:313-322.
  180. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Hanauer SB, Moayyedi P. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:513-519.
  181. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004118.
  182. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1143-1147.
  183. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Dutch Pentasa Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1025-1030.
  184. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000544.
  185. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-1070.
  186. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1111-1119.
  187. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339-344.
  188. Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:232-240.
  189. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762-769.
  190. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126-137.
  191. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:630-642.
  192. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD000478.
  193. Park SK, Yang SK, Ye BD, et al. The long-term efficacy of azathioprine in steroid-dependent ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1386-1393.
  194. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-990.
  195. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1307-1311.
  196. Campbell S, Ghosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edinburgh experience of outcome. *Dig Liver Dis* 2003;35:546-551.
  197. Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:296-302.
  198. Domènech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061-2065.
  199. Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1-16.
  200. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-649.
  201. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-1085.
  202. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-489.
  203. Kim JH, Cheon JH, Hong SS, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e242-248.
  204. Ban H, Andoh A, Tanaka A, et al. Analysis of thiopurine S-methyltransferase genotypes in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Intern Med* 2008;47:1645-1648.
  205. Takatsu N, Matsui T, Murakami Y, et al. Adverse reactions to

- azathioprine cannot be predicted by thiopurine S-methyltransferase genotype in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1258-1264.
206. Fangbin Z, Xiang G, Minhu C, et al. Should thiopurine methyltransferase genotypes and phenotypes be measured before thiopurine therapy in patients with inflammatory bowel disease? *Ther Drug Monit* 2012;34:695-701.
  207. El-Matary W. Letter: thiopurine blood monitoring for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:742; author reply 743-744.
  208. Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014;46:1017-1020.
  209. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely Active Ulcerative Colitis: Results from Phase 2/3 PURSUIT Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis* 2017;11:35-46.
  210. Dulai PS, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Anti-tumor necrosis factor-alpha monotherapy versus combination therapy with an immunomodulator in IBD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:441-456.
  211. Gao X, Zhang FB, Ding L, et al. The potential influence of 5-aminosalicylic acid on the induction of myelotoxicity during thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:958-964.
  212. de Boer NK, Wong DR, Jharap B, et al. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2747-2753.
  213. Shah JA, Edwards CM, Probert CS. Should azathioprine and 5-aminosalicylates be coprescribed in inflammatory bowel disease?: an audit of adverse events and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:169-173.
  214. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
  215. Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, Panagopoulos G. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:462-465.
  216. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404-1410.
  217. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353-356.
  218. Ardizzone S, Petrillo M, Molteni P, Desideri S, Bianchi Porro G. Coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) is equivalent to sulfasalazine for remission maintenance in ulcerative colitis. A double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:287-289.
  219. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260.
  220. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228-233.
  221. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1.
  222. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201-211.
  223. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-1260; quiz 1520.
  224. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:204-213.
  225. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1700-1709.
  226. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:447-458.
  227. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013;108:962-971.
  228. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2568-2576.
  229. Parikh A, Fox I, Leach T, et al. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1691-1699.
  230. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2016. [Epub ahead of print]
  231. Petkau JM, Eksteen B. Selective biologics for ulcerative colitis and Crohn's disease - clinical utility of vedolizumab. *Biologics* 2016;10:33-52.
  232. Rosario M, Wyant T, Milch C, et al. DOP058 Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship and immunogenicity of vedolizumab in adults with inflammatory bowel disease: Additional results from the GEMINI 1 and 2 studies. *J Crohns Colitis* 2014;8:S42-S43.
  233. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978;2:85-88.
  234. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A Comparison of Hand-Sewn Versus Stapled Ileal Pouch Anal Anastomosis (IPAA) Following Proctocolectomy: A Meta-Analysis of 4183 Patients. *Ann Surg* 2006;244:18-26.
  235. Kariv R, Remzi FH, Lian L, et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010;139:806-812,

812.e1-2.

236. Williamson ME, Lewis WG, Sagar PM, Holdsworth PJ, Johnston D. One-stage restorative proctocolectomy without temporary ileostomy for ulcerative colitis: a note of caution. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1019-1022.
237. Fleming FJ, Francone TD, Kim MJ, Gunzler D, Messing S, Monson JR. A laparoscopic approach does reduce short-term complications in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:176-182.
238. Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, Coffey JC. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2012;99:270-275.
239. Trickett JP, Tilney HS, Gudgeon AM, Mellor SG, Edwards DP. Management of the rectal stump after emergency sub-total colectomy: which surgical option is associated with the lowest morbidity? *Colorectal Disease* 2005;7:519-522.