Korean J Gastroenterol Vol. 59 No. 2, 118-140
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2012.59.2.118

SPECIAL REVIEW

궤양성 대장염 치료 가이드라인

최창환[1], 김영호[2], 김유선[3], 예병덕[4], 이강문[5], 이보인[5], 정성애[6], 김원호[7], 이희영[8]; 대한장연구학회 IBD 연구회

중앙대학교 의과대학[1], 성균관대학교 의과대학[2], 인제대학교 의과대학[3], 울산대학교 의과대학[4], 가톨릭대학교 의과대학[5], 이화여자대학교 의학전문대학원[6], 연세대학교 의과대학[7] 내과학교실, 고려대학교 대학원 의학과[8]

Guidelines for the Management of Ulcerative Colitis

Chang Hwan Choi[1], Young-Ho Kim[2], You Sun Kim[3], Byong Duk Ye[4], Kang Moon Lee[5], Bo In Lee[5], Sung-Ae Jung[6], Won Ho Kim[7], Heeyoung Lee[8]; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine[1], Sungkyunkwan University School of Medicine[2], Inje University College of Medicine[3], University of Ulsan College of Medicine[4], The Catholic University of Korea College of Medicine[5], Ewha Womans University School of Medicine[6], Yonsei University College of Medicine[7], Department of Medicine, Korea University Graduate School[8], Seoul, Korea

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disorder characterized by a relapsing and remitting course. The quality of life can decreases significantly during exacerbations 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 are currently used for the management of UC. However, many challenging issues exist and sometimes these lead to differences in practice between clinicians. Therefore, Inflammatory Bowel Diseases (IBD) Study Group of Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) set out the Korean guidelines for the management of UC. These guidelines are made by the adaptation using several foreign guidelines and encompass treatment of active colitis, maintenance of remission and indication for surgery in UC. The specific recommendations are presented with the quality of evidence. These are the first Korean treatment guidelines for UC and will be revised with new evidences on treatment of UC. **(Korean J Gastroenterol 2012;59:118-140)**

Key Words: Ulcerative colitis; Treatment; Guidelines

서 론

궤양성 대장염은 대장의 점막 또는 점막하층에 국한된 염증을 특징으로 하는 원인불명의 만성 염증성 장질환으로, 호전과 악화가 반복되는 혈성 설사와 대변급박감(urgency) 및 복통 등이 주증상이다.[1,2] 궤양성 대장염은 유전적, 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 발생하며, 전 세계적으로 분포하지만 북미와 북유럽에서 가장 호발한다. 인종별로는 유태인과 코카시안에서 발생이 많고 동양인에서는 상대적으로 드물다.[2,3] 하지만 최근에는 남유럽과 우리나라를 포함하는 아시아 국가, 그리고 다른 개발도상국에서도 발병률이 증가하고 있으며, 궤양성 대장염으로 인해 고통을 받는 환자들이 점점 더 늘어나고 있다.[3-5]

많은 연구를 통해 과학적 근거가 분명한 궤양성 대장염의 진단과 치료방법이 제시되었으나 아직은 전문가의 주관적 판단이나 경험으로 해결하는 문제들이 많다. 따라서 미국과 유

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김원호, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실
Correspondence to: Won Ho Kim, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-1950, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: kimwonho@yuhs.ac

Financial support: This study was supported by a grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A080588).
Conflict of interest: None.

이 가이드라인은 원활한 보급을 위하여 대한소화기학회지와 대한장연구학회지에 공동 게재됨.
These guidelines are being co-published on the Korean Journal of Gastroenterology and the Intestinal Research for facilitated distribution.

럽을 비롯한 많은 나라에서 각 나라의 실정에 맞게 다양한 형태의 궤양성 대장염 진료 가이드라인을 개발하여 보급하고 있다. 우리나라에서는 최근 대한장연구학회 IBD 연구회에서 미국[1]과 유럽[6]의 진료지침을 기초로 하여 궤양성 대장염 진단 가이드라인을 제작하여 발표하였으며,[7] 이에 이어서 궤양성 대장염 치료 가이드라인을 제작하였다. 이 치료 가이드라인은 성인 궤양성 대장염의 일반적인 치료(활동기 치료, 관해 유지 치료, 수술 적응증)에 대한 내용만 다루었다. 회낭염(pouchitis), 소아, 임신과 같은 특수한 상황에서의 치료나 대장암 감시(surveillance)에 대한 내용은 추후에 다루기로 하고 이번 가이드라인에는 포함하지 않았다.

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

이 궤양성 대장염 치료 가이드라인으로 과잉치료나 부적절한 치료, 혹은 치료의 지연으로 인한 문제를 예방할 수 있을 것이며, 또한 질병에 관한 통일된 용어를 사용함으로써 환자를 치료하는 임상의사와 연구자들 간에 의사소통의 혼란을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 궤양성 대장염 치료에 관한 우리나라 자료는 아직은 미진하여 이 치료 가이드라인에 많이 반영되지 않았지만, 현재 국내에서도 많은 연구들이 진행되고 있으므로 향후 개정판에는 보다 많은 국내 자료들이 반영될 것으로 기대한다.

치료 가이드라인 개발 방법

대한장연구학회 IBD 연구회에서는 2007년 9월 7일 국내 염증성 장질환의 진단 및 치료 가이드라인을 제작하기로 결정하였고, 먼저 궤양성 대장염, 크론병, 장결핵, 그리고 베체트

Table 1. Ten Guidelines Selected for AGREE Assessment

No.	Title	Country/language	Journal	Year	Volume/page
1	Clinical guidelines for the medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Summary statement[22]	USA/English	Inflammatory Bowel Disease	2006	12/972-978
2	Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia–Pacific region[194]	Asia-Pacific/English	Journal of Gastroenterology and Hepatology	2006	21/1772-1782
3	American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease[195]	USA/English	Gastroenterology	2006	130/935-939
4	American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21–23, 2006[9]	USA/English	Gastroenterology	2007	133/312-339
5	The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement[196]	UK/English	Colorectal Disease	2008	10(Suppl 3)/ 8-29
6	European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management[10]	EU/English	Journal of Crohn's and Colitis	2008	2/24-62
7	Consensus on the management of inflammatory bowel disease in China in 2007[197]	China/English	Journal of Digestive Diseases	2008	9/52-62
8	Guidelines for the management treatment of ulcerative colitis in Japan[11]	Japan/English	IBD Research	2010	4/189-239
9	World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[198]	World Gastroenterology Organization/English	Inflammatory Bowel Disease	2010	16/112-124
10	Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee[8]	USA/English	American Journal of Gastroenterology	2010	105/501-523

AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation.

장염의 진단 가이드라인을 제작하여 2009년 3월 대한소화기학회지를 통해 발표하였다. 이후 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개발을 위해 대한장연구학회 IBD 연구회에서는 IBD 연구회 소속의 소화기내과 전문의 8인으로 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개발 소위원회를 구성하였으며, 진료지침 개발 방법론 전문가(예방의학 전문의)와 함께 2009년 7월 9일 첫 번째 회의를 시작으로 총 7회의 회의를 거쳐 치료지침을 개발하였다. 기존에 외국에서 발표된 궤양성 대장염 치료 가이드라인을 수용개작(adaptation)하는 방법으로 가이드라인을 제작하였다. 최근 5년 동안 여러 나라에서 영문으로 발표한 궤양성 대장염 진료 가이드라인을 Medline/PubMed와 National Guideline Clearinghouse 홈페이지를 통해 검색하여 1차로 10개의 가이드라인을 선택하였다(Table 1). 각 문헌 당 2인의 실무위원이 진료지침 평가도구인 Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)을 이용하여 그 내용의 충실성과 실제 임상에서의 적용 가능성을 평가하였으며, 최종적으로 가장 수준이 높은 4개의 가이드라인을 선정하였다. 최종 선정된 4개의 가이드라인은 American College of Gastroenterology,[1,8] American Gastroenterological Association,[9] European Crohn's and Colitis Organization,[10] 그리고 일본의 가이드라인[11]이며, 이를 기반으로 각 가이드라인에서 기술된 근거와 권고사항을 분석 및 요약하여 이 치료 가이드라인의 기본 구조를 완성하였다. 각 가이드라인의 참고문헌 검색기간 이후에 발표된 문헌에 대해서는 추가적인 검색작업을 진행하여 근거 사항에 대한 최신의견을 반영하였다. 일부 내용은 근거자료가 불충분하여 IBD 연구회 전문가들의 토론을 통해 권고안을 제시하였다. 이 치료지침에서 권고사항의 의학 근거 등급은 미국 IBD 가이드라인[1,8]의 형식을 따라 표기하였다(Table 2). 이후 치료 가이드라인 초안을 전자메일(e-mail)로 24명의 국내 IBD 전문가에게 배부하여 각 권고사항의 적절성에 대해 "전적으로 동의함", "대체로 동의함", "판단 유보", "대체로 동의하지 않음", "전적으로 동의하지 않음"의 5단계로 평가하게 하였다. 전문가 패널회의를 개최하여 1차 델파이평가의 결과와 문제점을 검토한 다음, 권고사항을

Table 2. Levels of Evidence[1,8]

Evidence level	Contents
Grade A	Homogeneous evidence from multiple well-designed randomized (therapeutic) or cohort (descriptive) controlled trials, each involving a number of participants to be of sufficient statistical power
Grade B	Evidence from at least one large well-designed clinical trial with or without randomization, from cohort or case-control analytic studies, or well-designed meta-analysis
Grade C	Evidence based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

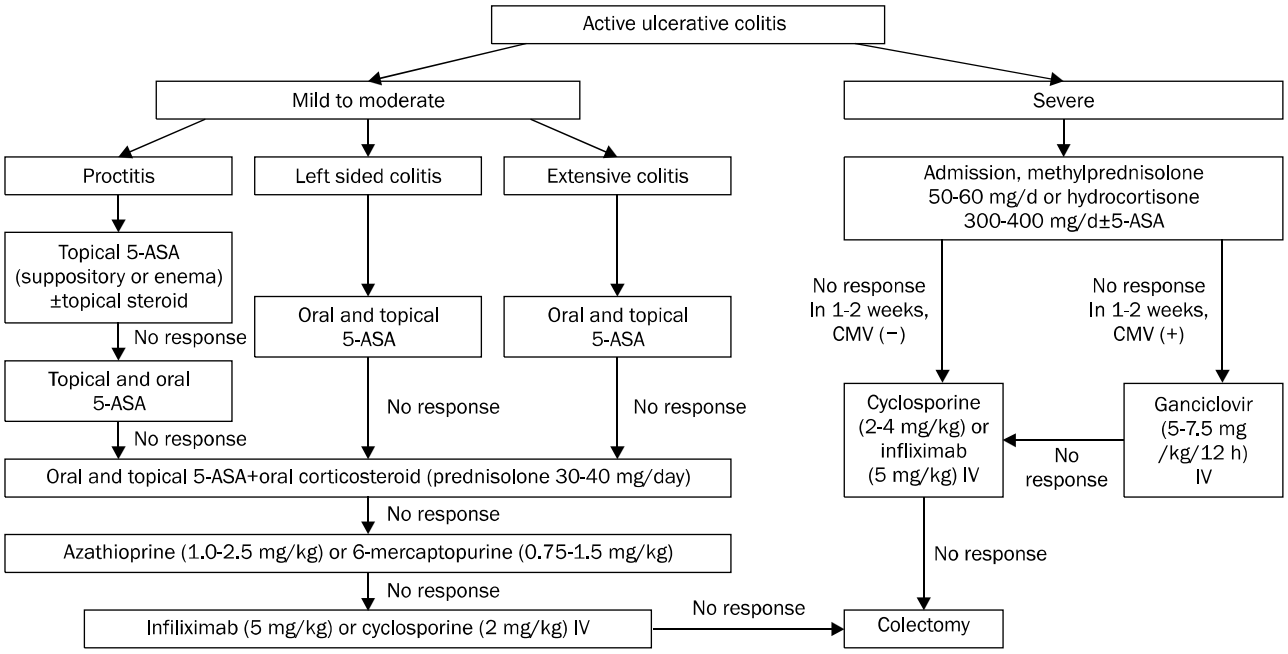

Fig. 1. Treatment algorithm of active ulcerative colitis.
5-ASA, 5-aminosalicylic acid; CMV, cytomegalovirus; IV, intravenous.

수정하여 다시 2차 델파이평가를 시행하였다. 권고사항에 대한 2차 델파이평가는 28명의 국내 IBD 전문가에 의해 시행되었으며, 그 결과를 "전문가 의견"으로 하여 근거 등급의 우측에 %로 표시하였다. 수정안에 대해 대한장연구학회 회원을 대상으로 내부 검토와 승인을 받았으며, 이후 최종 가이드라인은 대한소화기학회지와 대한장연구학회지에 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 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 관해상태에 도달한다고 하지만[12] 대부분 환자들에서는 치료를 받지 않으면 혈변과 설사 등의 증상이 지속되므로 적절한 치료를 시행하는 것이 바람직하다. 이 치료 가이드라인은 활동기 궤양성 대장염의 치료와 관해유지 치료로 나누어 기술하였으며, 활동기 치료 접근에 대한 알고리듬을 제시하였다(Fig. 1).

궤양성 대장염의 치료방법을 결정하는 중요요인은 질병의 범위와 중증도 및 임상양상이다. 각각의 약제가 장관 내에서 방출되는 부위에 차이가 있을 뿐만 아니라 국소적인 효과를 갖고 있는 경우도 있으며, 약제의 역가, 부작용 정도, 기존 치료에 대한 반응, 장관 외 증상 여부 등을 모두 고려해야 하기 때문이다. 2009년 대한장연구학회 IBD 연구회에서 제작하여 발표한 '궤양성 대장염 진단 가이드라인'[7]에 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 광범위대장염(비장만곡 이상의 부위까지 침범)으로 분류하였다. 임상적 중증도는 Truelove and Witts' Score[13]를 다소 수정하여 관해(remission), 경도(mild), 중등도(moderate), 중증(severe)으로 분류하였다(Table 3).[11]

본론에 궤양성 대장염의 치료제로 5-aminosalisylic acid (5-ASA)를 기술하고 있는데 소장과 대장으로 5-ASA를 운반해주는 매개체에 따라 여러가지가 있으며 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-aminobenzoyl-β-alanine과 5-ASA가 azo bond로 결합된 balsalazide (Colazal), eudragit-S coating mesalamine (Asacol), eudragit-L coating mesalamine (Salofalk), 그리고 ethylcelllulose-coated microgranules mesalamine (Pentasa) 등이 있다(Table 4).

Sulfasalazine 이외의 5-ASA는 sulfasalazine과 거의 동등한 효과가 있고, 안전성 측면에서는 다소 우월하다. Sulfasalazine은 sulfapyridine 성분으로 인해 오심, 구역, 구토, 소화불량, 두통, 췌장염, 간염, 약물유발성 결체조직질환(connective tissue disorder), 골수 억제, 간질성 신염(interstitial nephritis), 용혈성 빈혈, 거대적아구성 빈혈(megalobastic anemia), 그리고 가역적 남성 불임 등이 발생할 수 있다.[8,14-16] 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(발생률 0.26%/person/year) 신독성이 발생할 수 있는데, 주로 간질성 신염이 발생하며 대개 치료 첫 해에 발생한다. 신독성과 5-ASA 용량 간에 연관성은 없기 때문에 특이반응(idiosyncratic)으로 생각된다. 따라서, 명확히 정립된 사

Table 3. Truelove and Witts' Score for Clinical Severity of Ulcerative Colitis[11,13]

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

Hb, hemoglobin; ESR, erythrocyte sedimentation rate.
[a]Rated as "mild" when all of the 6 criteria are satisfied.
[b]Rated as "severe" when criteria (1), (2) and one of the systemic symptoms (3) or (4) are satisfied, and at least 4 of the 6 criteria satisfied.
[c]Mean evening temperature more than 37.5°C, or a temperature of 37.8°C or more at least two days out of four.
[d]Mean pulse rate more than 90 per min.

Table 4. Delivery System for 5-ASA[6]

5-ASA	Delivery system
Azo-bond	
Sulfasalazine (500 mg/tablet)	Sulfapyridine carrier
Olsalazine (250 mg/capsule)	5-ASA dimmer
Balsalazide (750 mg/capsule)	4-amino-benzoyl-β-alanine
Controlled release	
Pentasa (500 mg/tablet)	Ethylcellulose coated microgranules
pH7-dependent	
Asacol (400 mg/tablet)	Eudragit-S coating, dissolves at pH7
pH6-dependent	
Salofalk (250 mg/tablet)	Eudragit-L coating, dissolves at pH6
Composite ('multimatrix', 1,200 mg/tablet)	Eudragit-S coating of hydrophilic polymer with some 5-ASA and lipophilic
Mezavant (EU)	excipients encapsulating 5-ASA
Lialda (US)	

5-ASA, 5-aminosalicylic acid.

항은 아니지만, 5-ASA 투여 전후 1년 동안 3-6개월마다, 그리고 이후 1년마다 신장기능(serum creatinine) 평가가 필요하다.[8,17]

본 론

1. 활동기 궤양성 대장염의 치료

1) 경도-중등도 궤양성 대장염의 치료

(1) 직장염

경도-중등도의 궤양성 직장염의 치료에 국소 mesalamine, 국소 corticosteroid, 경구 5-ASA를 사용할 수 있으나, 국소 mesalamine이 국소 corticosteroid나 경구 5-ASA보다 더 효과적이다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60.7%), 대체로 동의함(39.3%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

초치료로는 mesalamine 좌약 0.25-1.0 g/day, 혹은 mesalamine 관장액 1-2 g/day 투여가 권장된다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(57.1%), 대체로 동의함(39.3%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

국소 corticosteroid는 국소 mesalamine에 효과가 없거나 부작용이 있는 경우에 사용한다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(42.9%), 대체로 동의함(53.5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

국소 mesalamine을 경구 5-ASA (1.5-4.8 g/day) 혹은 국소 corticosteroid 제제와 함께 사용하는 것이 각각의 약제를 단독으로 사용하는 것보다 더 효과적이며

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(39.3%), 대체로 동의함(57.1%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

반응에 따라 단계적으로 치료 수준을 높일 수 있다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60.7%), 대체로 동의함(35.7%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

이상의 약제를 충분히 사용하여도 효과가 없거나 전신 증상이 동반된 경우 경구 corticosteroid (predinisolone 30-40 mg/day, 또는 0.5-1.0 mg/kg)를 사용할 수 있다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(42.9%), 대체로 동의함(53.5%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

병변의 범위가 직장에 국한된 궤양성 대장염은 우선 국소 제제로 치료를 시도한다. Mesalamine 관장액 투여 4시간 후에 거품형인 경우에는 약 40%, 그리고 액체형인 경우에는 약 10%만 직장에 약물이 남아 있게 된다.[18] 따라서 직장염의 경우에는 좌약이 좀 더 효과적으로 염증 부위에 약물을 전달할 수 있다.

병변의 범위가 직장과 원위부 대장에 국한된 궤양성 대장염 환자 778명을 대상으로 진행한 11개 연구의 메타분석에서 위약은 7-11%에서 관해를 유도한 반면에, 국소 mesalamine은 31-80% (중간값 67%)에서 관해를 유도하였다.[19] 국소 mesalamine은 국소 corticosteroid 제제에 비해 증상(OR 2.42, 95% CI 1.72-3.41), 내시경소견(OR 1.89, 95% CI 1.29-2.76),

그리고 조직검사 소견(OR 2.03, 95% CI 1.28-3.20)에서 적어도 두 배 이상의 효과를 가진다.[20] Mesalamine 좌약 0.25-1 g/day 투여가 매우 효과적이며, 국소 mesalamine 하루 1 g 이상의 용량에서는 더 이상의 용량-의존 반응이 없다.[21] Mesalamine 좌약 1 g을 2주간 투여하였을 때, 임상적 및 내시경적 관해율은 각각 64%와 52%까지 관찰된다.[21] 국소 corticosteroid는 국소 mesalamine에 효과가 없거나 부작용이 있는 환자들에서 사용한다.[22]

국소 mesalamine은 직장염의 치료에서 경구 mesalamine보다 더 효과적이다.[23] 직장염에서 경구와 국소 mesalamine 병합사용의 효과를 조사한 연구는 없지만, 항문연에서 50 cm 이내의 좌측대장염에서는 경구와 국소 mesalamine을 함께 사용하는 것이 각각을 단독으로 사용하는 것보다 더 효과적이다.[24] 또한 국소 mesalamine과 국소 corticosteroid를 함께 사용하는 것이 각각을 단독으로 사용하는 것보다 더 효과적일 수 있으며, beclomethasone dipropionate (3 mg)와 mesalamine 관장액(2 g)을 병합하여 사용한 경우에 각각을 단독으로 사용한 경우보다 임상적, 내시경적, 조직학적으로 더 우수한 효과를 보였다.[25] 국소 mesalamine이나 국소 corticosteroid에 호전이 없는 환자에서는 경구 mesalamine을 추가하여 사용하며, 이상의 약제를 충분히 사용하여도 효과가 없거나 전신 증상이 동반된 경우 경구 corticosteroid를 추가하여 사용한다.

(2) 좌측대장염

경도-중등도의 좌측대장염의 초치료로 하루 1.5 g 이상의 경구 5-ASA와 함께 국소 mesalamine (0.25-1.0 g/day)의 사용이 권장된다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(78.6%), 대체로 동의함(21.4%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경구 5-ASA는 점차로 용량을 증량하여 sulfasalazine은 하루 4-6 g까지, 그리고 다른 5-ASA는 하루 4.8 g까지 사용할 수 있다.

Sulfasalazine, olsalazine, balsalazide, mesalamine 등 여러 가지 제형의 5-ASA 모두 효과적이며 아직까지는 관해 유도에서 특정 제형의 5-ASA가 우월하다는 근거는 없다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75.0%), 대체로 동의함(21.4%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%)].

국소 mesalamine이 국소 corticosteroid보다 더 효과적이다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(46.4%), 대체로 동의함(39.3%), 판단 유보(7.2%), 대체로 동의하지 않음(7.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

국소 corticosteroid나 국소 mesalamine, 혹은 경구 5-ASA 단독치료도 효과적일 수 있으나 국소 제제와 경구 5-ASA의 병합치료가 더 효과적이다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75.0%), 대체로 동의함(25.0%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

이상의 약제를 충분히 사용하여도 효과가 없거나 전신 증상이 동반된 경우 경구 corticosteroid (prednisolone 30-40 mg/day, 또는 0.5-1.0 mg/kg)를 사용한다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(57.1%), 대체로 동의함(42.9%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

좌측대장염에서는 경구와 국소 mesalamine 병합치료를 권장한다.[22] 좌측대장염에서 병합치료가 경구나 국소 단독치료에 비해 더 빠르고 효과적이라는 직접적인 근거는 한 연구에 불과하지만[24] 광범위대장염에 대한 병합치료 결과를 보면 충분히 추정이 가능하며[26] 국소 치료가 경구 치료에 비해 직장 점막의 5-ASA 농도를 더 높일 수 있고[27] 임상 결과 또한 우월하다는 점도[27,28] 이를 뒷받침한다.

활동기 궤양성 대장염에서 경구 5-ASA의 효과에 대한 메타분석에서,[29] mesalamine은 위약에 비해 두 배 이상 효과적이었다. 전반적인 임상호전이나 관해율 면에서 sulfasalazine보다 우월하지는 않았으나, 내시경적 호전에서는 mesalamine이 sulfasalazine보다 우월한 경향이 있으며(OR 0.66, 95% CI 0.42-1.04) 순응도면에서도 우수하다.[29] 활동기 궤양성 대장염에 대한 경구 5-ASA의 관해 유도율은 20-40% 정도이다.[30] 최근에 Multi Matrix System (MMx) 기술을 이용하여 하루 1-2회 복용으로 전 대장에 mesalamine을 고루 분포시키는 MMx mesalamine이 개발되었는데, 경도-중등도 궤양성 대장염에서 MMx mesalamine 4.8 g을 하루 한번 복용하는 것과 MMx mesalamine 2.4 g을 하루 두 번 복용하는 것은 8주 후 관해율에 큰 차이가 없었으며(29% *vs.* 34%) 위약의 관해율 13%와는 유의한 차이를 보였다.[31] 경도-중등도 활동기 궤양성 대장염에 대한 MMx mesalamine과 Asacol의 비교연구에서 임상적 관해율은 MMx mesalamine 2.4 g과 4.8 g을 하루 한번 복용 시 각각 40.5%와 41.2%였으며, 이는 위약 22.1%와 유의한 차이를 보였고(p=0.01, p=0.007), Asacol (2.4 g/day)의 32.6%와는 유의한 차이가 없었다.[32] 하루에 1회 복용하는 MMx mesalamine은 복용 순응도

를 좋게 하는데 도움이 될 수 있으며, 곧 국내에서도 시판될 예정이다.

메타분석 결과에 의하면 고용량의 5-ASA (≥2 g/day)를 투여하는 경우 저용량의 5-ASA (<2 g/day)에 비해 활동기 궤양성 대장염의 반응률이 증가하며 관해 유도에도 더 효과적이다.[29,33,34] Mesalamine은 고용량을 사용하더라도 부작용이 증가하지는 않으므로 중등도 활동성 궤양성 대장염에서는 고용량 사용을 권장한다. 고용량 사용의 장점 중 하나는 더 짧은 기간 내에 직장 출혈이 멎는다는 것이다(중앙값이 16일에서 9일로 감소, $p<0.05$). 직장 출혈이 7일에서 14일이 지나도록 멎지 않는다면 corticosteroid 치료를 고려할 수 있다.[29,34] 하루 2 g 이상의 mesalamine 또는 면역조절제(immunomodulators)를 유지요법으로, 투여받고 있던 환자에서 증상이 악화되는 경우 역시 경구 corticosteroid의 적응이 된다. 궤양성 대장염의 악화 때 corticosteroid의 효과는 1960년대부터 보고되었다. 경구 prednisolone 하루 40 mg과 corticosteroid 관장 병합요법과 sulfasalazine (8 g/day, 1주 투여 후 4 g/day 1주)과 corticosteroid 관장 병합요법을 비교한 연구에서 2주째 관해율은 각각 77% 및 48%로 prednisolone이 더 우수하였고,[35] 활동기 좌측대장염의 치료에 경구 prednisolone이 sulfasalazine보다 더 신속히 관해를 유도하였다.[36] Corticosteroid 사용 시점은 유럽과 미국 간에 차이가 있는데 유럽에서는 5-ASA의 효과가 그리 빠르지 않다는 이유로 비교적 초기에 경구 corticosteroid를 사용하는 반면 미국에서는 corticosteroid 관련 부작용을 우려하여 사용시점을 더 늦추는 경향이다.

(3) 광범위대장염

경도-중등도의 광범위대장염의 초치료로 하루 1.5 g 이상의 경구 5-ASA 투여가 권장된다. 점차로 용량을 증량하여 sulfasalazine은 하루 4-6 g까지, 그리고 다른 5-ASA는 하루 4.8 g까지 사용할 수 있다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(71.4%), 대체로 동의함(28.6%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경구 5-ASA 단독치료보다 국소 mesalamine과의 병합치료가 더 효과적이다

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(46.4%), 대체로 동의함(46.4%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

충분한 5-ASA 치료에도 반응이 없거나 전신 증상이 동반된 경우, 그리고 이미 5-ASA로 유지요법을 시행 중에 증상이 악화된 경우에 경구 corticosteroid (prednisolone 30-40 mg/day, 또는 0.5-1.0 mg/kg)를 사용한다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(67.9%), 대체로 동의함(32.1%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경도-중등도의 광범위대장염의 치료로 경구 5-ASA는 효과적이며,[37] 국소 mesalamine과의 병합치료 시 효과가 더 좋다. 실제로 경구 mesalamine (Pentasa) 하루 4 g과 하루 1 g의 mesalamine 관장액을 병행하여 치료하였을 때 8주째 관해율은 64%로 경구 mesalamine만 사용하였을 경우의 43%보다 더 높다.[26]

경구 5-ASA 제제로 이전에는 주로 sulfasalazine을 사용해 왔고, 하루 4-6 g 투여 시 4주째 임상적 반응률은 80%,[38,39] 내시경적 관해율은 약 절반에 이르는 것으로 보고되었다.[38] 그러나 고용량의 sulfasalazine에 대해 부작용의 우려가 있을 때는 다른 5-ASA 제제를 하루 4.8 g까지 사용할 수 있다.[40] 최근에는 주로 mesalamine을 사용하며 이외에도 여러 가지 다른 5-ASA 제제들이 있으나 이들 모두 활동기 궤양성 대장염의 치료에 위약보다 더 우수하고 sulfasalazine과 유사한 효능이 있다.[29] Mesalamine의 경우 하루 1.5 g 미만은 효과가 없으며 sulfasalazine과 마찬가지로 용량 의존적으로 효과가 증가한다. 최근 개발된 하루 1-2회 복용하는 5-ASA 제제인 MMx mesalamine 역시 경도-중등도 광범위대장염에 효과적이다.[31,32,41]

충분한 용량의 5-ASA를 7-14일간 투여하였는데도 반응이 없는 경우 경구 corticosteroid를 사용할 수 있다. 중등도 활동성 광범위대장염에 적절한 prednisolone의 용량은 1주째 하루 40 mg, 2주째 하루 30 mg, 다음 한 달 간은 하루 20 mg, 이후 매주 5 mg씩 감량하는 것으로 유럽의 합의안에서는 추천하고 있다.[10] 실제로 prednisolone의 적절한 용량과 감량 스케줄에 대해서 무작위비교연구가 없는 상태로, 일반적으로 임상적 호전이 있을 때까지 하루 prednisolone 40-60 mg 사용 후, 20 mg까지는 매주 5-10 mg씩 감량, 그 이후로는 매주 2.5 mg씩 감량하도록 추천하기도 한다.[42,43] 일본의 궤양성 대장염 진료지침에서는 prednisolone 하루 30-40 mg을 권장하고 있다. 또한 prednisolone의 하루 1회 투여와 분할 투여의 효과는 동일하나 야간 설사가 문제가 되는 경우 분할 투여가 유용하다는 의견도 있다. 국내에서도 한국인의 체구를 고려하여 다소 적은 용량(30 mg)으로 치료를 시작하기도 한다. 활동기 궤양성 대장염에서 3주 미만의 corticosteroid 투여는 조기 재발의 위험이 있고, 초치료로 하루 prednisolone 15 mg 미만은 효과가 없다.[44]

(4) 경구 corticosteroid에 반응이 없는 경도-중등도 궤양성 대장염

경구 corticosteroid에 반응이 없이 중등도의 증상이 지속되는 경우에는 thiopurine (azathiopirne/6-mercaptopurine) 투여를 고려할 수 있다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(50.0%), 대체로 동의함(46.4%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Infliximab은 중등도 궤양성 대장염의 관해 유도에 효과적이다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(35.7%), 대체로 동의함(60.7%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

충분한 용량과 기간 동안의 경구 corticosteroid 혹은 thiopurine 투여에도 불구하고 호전되지 않거나 부작용이 있는(intolerable) 경우에 infliximab 투여가 권장된다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(53.6%), 대체로 동의함(46.4%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

관해 유도를 위해 infliximab은 5 mg/kg 용량으로 0, 2, 6주에 정주한다.

Corticosteroid 정주를 고려할 수 있다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(32.1%), 대체로 동의함(53.6%), 판단 유보(7.2%), 대체로 동의하지 않음(7.2%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Cyclosporine 정주를 고려할 수 있다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25.0%), 대체로 동의함(42.9%), 판단 유보(25.0%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(3.6%).

이상의 약제를 충분히 사용해도 효과가 없는 중등도 궤양성 대장염의 경우 수술적 치료를 고려할 수 있다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(28.6%), 대체로 동의함(28.6%), 판단 유보(21.4%), 대체로 동의하지 않음(21.4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

최근 궤양성 대장염의 관해 유도에 azathioprine의 효과를 조사한 메타분석에서 통계적 유의성은 없으나 azathioprine은 위약에 비해 효과가 더 좋은 경향을 보였다(RR=0.85, 95% CI 0.71-1.01; p=0.07).[45] 서양의 연구에서 권장 용량은 azathioprine 2.0-2.5 mg/kg/day, 6-mercaptopurine (MP) 1.0-1.5 mg/kg/day이나[46,47] 국내에서는 다소 적은 용량(azathioprine 1.5-2.5 mg/kg/day 및 6-MP 0.75-1.5 mg/kg/day)을 권장한다.[48] 하지만, azathioprine은 관해 유도 효과보다는 주로 corticosteroid 의존성 환자에서 corticosteroid 용량을 줄이기 위해(steroid sparing effect) 사용한다.[49-55] 또한 azathioprine이 효과를 발휘하기 위해서는 최소 1-2개월이 필요하기 때문에 실제로 azathioprine을 관해 유도 목적으로 사용하는데 있어서는 제한점이 있다.[47,56]

Infliximab은 tumor necrosis factor (TNF)-α에 대한 단클론항체로 두 개의 대규모 무작위대조연구(ACT-1과 ACT-2 연구)를 통해 효과가 입증되었다. 총 728명의 중등도-중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 하였으며, ACT-1 연구는 corticosteroid 혹은 thiopurine에 반응이 없었던 환자를 대상으로 시행하였고, ACT-2 연구에서는 5-ASA에 반응이 없었던 환자도 포함하였다. 세 군으로 분류하여 infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg, 혹은 위약을 0, 2, 6주에 투여한 후 유지요법으로 8주 간격으로 투여하였다. ACT-1 연구에서 8주째 반응률은 infliximab 5 mg/kg군 69.7%, 10 mg/kg군 61.5%, 위약군 37.2%였으며, ACT-2 연구에서 8주째 반응률은 각각 64.5%, 69.2%, 29.3%로 유의한 차이를 보였다. 또한 ACT-1 연구에서 8주째 관해율은 infliximab 5 mg/kg군 38.8%, 10 mg/kg군 32.0%, 위약군 14.9%였으며, ACT-2 연구에서 8주째 관해율은 각각 33.9%, 27.5%, 5.7%로 유의한 차이를 보였다. 두 가지 infliximab 투여 용량 간에 효과의 차이는 없었으며, 처음 2회 투여에 효과가 없는 환자는 3회 투여에도 거의 반응이 없었다.[57] 최근에 중등도-중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 infliximab의 관해 유도 효과를 조사한 메타분석에서도 infliximab은 위약에 비해 관해 유도에 실패할 상대 위험도가 0.72 (95% CI 0.57-0.91)로 유의하게 효과가 더 좋았다. Number-needed-to treat (NTT)는 4 (95% CI 3-8)였고, 59%의 환자에서 관해가 유도되었다.[58]

처음에는 infliximab에 반응이 있었으나 유지요법 중 효과가 사라진 경우에는 용량을 10 mg/kg로 올리거나 투여 간격을 줄여 효과를 기대할 수 있다. 하지만 10 mg/kg을 4주 간격으로 투여하여도 효과가 없다면 더 이상의 투여를 권장하지 않는다.[9]

크론병에서는 infliximab 투여시 thiopurine을 같이 투여하는 경우에 infliximab에 대한 항체 형성이 적은 것으로 알려져 있으나 궤양성 대장염에서 동시 투여의 효과는 알려져 있지 않다.

Infliximab 투여는 주입에 따른 이상반응(infusion reaction)을 잘 관찰하며 2시간 이상 동안 정주해야 한다. 주입반응 이외에도 자가면역반응(autoimmunity), 감염, 그리고

림프종을 포함한 악성종양 발생 등의 부작용이 있을 수 있으며, 또한 매우 드물게 간독성, 다발성 경화증이나 시신경염의 발생 혹은 악화, 울혈성 심부전 악화 등이 발생할 수 있다.[9] Infliximab 투여 금기증은 활동성 감염, 치료하지 않은 잠복결핵, 탈수초성 질환(demyelinating disease)이나 시신경염(optic neuritis), 중등도-중증 심부전증, 그리고 최근에 진단된 악성종양이 있는 경우이다. 특히 infliximab 사용으로 인해 결핵의 위험이 증가되므로,[59,60] 결핵이 흔한 우리나라에서는 현증 결핵 및 잠복 결핵에 대한 검사 및 적절한 조치가 필요하다.

경구 corticosteroid에 반응이 없는 중등도 궤양성 대장염의 치료에 thiopurine와 infliximab 투여 외에도 corticosteroid 정주, cyclosporine 정주, 그리고 수술적 치료를 고려할 수 있다.

2) 중증 궤양성 대장염의 치료

심한 혈변과 함께 발열이나 빈맥 등의 전신적 독성 징후를 보이는 중증 궤양성 대장염은 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다. 국내 연구에서 중증 궤양성 대장염은 전체 환자 중 약 19.6-29.9%로 보고되었으며,[61-63] 처음 진단 시 중증 궤양성 대장염으로 진단되는 경우는 10%였다.[64] 1955년 corticosteroid 치료가 도입되면서 중증 궤양성 대장염 환자들의 사망률은 급격히 감소하였다. 실제로 corticosteroid 치료를 받지 못한 경우의 사망률은 24%인 데에 비해 corticosteroid 치료를 시행하면서 사망률은 7%로 현저히 감소하였고[13] 최근에는 사망률이 1% 이하로 감소하였다.[65] 하지만 아직도 중증 궤양성 대장염의 치료는 쉽지 않으며 특히 corticosteroid에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염 환자의 치료는 해결하기 어려운 중요한 문제이다.

(1) 기본 치료 원칙

전신 독성 증상을 동반한 중증 활동성 궤양성 대장염의 경우 입원치료가 필요하며

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(85.7%), 대체로 동의함(14.3%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)],

Corticosteroid 정주 요법이 치료의 근간을 이룬다(methylprednisolone 50-60 mg/day 또는 hydrocortisone 300-400 mg/day).

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(64.3%), 대체로 동의함(35.7%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

치료법의 선택을 위해서는 소화기내과의사와 외과의사의 긴밀한 협조가 필요하다.

① 수액 공급: 탈수와 전해질 이상을 교정하기 위한 적절한 수액 치료가 필수적이며 특히 칼륨의 적절한 공급(적어도 60 mmol/day)은 독성 거대결장(toxic megacolon)을 예방하기 위해서 필요하다.

② 환자의 영양상태에 따라 영양요법을 시행한다. 금식과 경정맥 영양공급이 환자들의 임상경과를 바꾸지 못한다는 연구 결과가 있으나,[66] 복통이나 혈변이 심할 경우 금식 및 경정맥 영양공급이 필요할 수 있다. 하지만 환자의 상태가 안정적이라면 경구 영양요법을 권장하며 경정맥 영양요법에 비해 합병증도 적다.

③ 대변 세균 배양검사 및 *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 독소 검사를 시행한다. 세균이나 아메바 등의 감염성 질환의 동반 여부를 확인하고 이에 대한 적절한 치료가 필요하다. *C. difficile* infection (CDI) 유병률은 비염증성 장질환 환자에 비해 궤양성 대장염의 경우 3배 정도 높으며[67] 염증성 장질환 환자에서 CDI가 동반된 경우에는 일반 CDI 환자에 비해 4배 이상의 높은 사망률을 보인다.[68] 따라서 중증 궤양성 대장염 환자에서 초기에 *C. difficile* 독소 검사 및 이에 따른 치료를 시행하는 것이 매우 중요하다.

④ 에스자결장경(직장내시경)검사를 통해 진단을 확인하며 이때 주입하는 공기는 최소한으로 해야 한다. 중증 궤양성 대장염의 급성기에 시행하는 대장내시경검사는 천공, 독성 거대결장 등의 위험이 있으므로 상대적으로 금기사항임을 주지해야 한다.

⑤ 중증 궤양성 대장염에서 독성 거대결장을 유발할 수 있는 약제인 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 지사제, 항경련제(anti-spasmodics) 등의 사용은 세심한 주의가 필요하다.[69]

⑥ Corticosteroid 정주 치료 시 국소요법 병용의 효과에 대한 연구는 충분하지 않으나, 환자가 국소요법에 잘 따를 수 있는 경우는 corticosteroid나 mesalamine 관장액 혹은 좌약 치료를 시도할 수 있다.[70] 또한 경구로 약물 투여가 가능한 경우 경구 5-ASA를 병용 투여할 수 있다.

⑦ 혈색소를 10 g/dL 이상 유지하고 필요하면 수혈을 시행한다.

⑧ 경구 또는 정주 항생제(ciprofloxacin, metronidazole) 사용에 대한 대조군 연구들[71,72]에서 기존 항염증 치료에 항생제를 추가로 사용하는 것에 대한 효과는 입증되지 않았다. 따라서, 항생제는 동반 감염이 의심되는 경우에 사용한다.

(2) Corticosteroid 정주 치료

중증 궤양성 대장염 치료의 근간은 corticosteroid 정주 치료[13]로 (methylprednisolone 50-60 mg/day 또는 hydrocortisone 300-400 mg/day) 급속 주입(bolus)과 지속 주입(continuous infusion)의 치료효과는 동일하다.[73] 보통 corticosteroid 정주 치료 7-14일 후 corticosteroid에 대한 반응

(저항성) 여부를 판정한다. 1974-2006년 동안 중증 궤양성 대장염 환자 1,991명에서 corticosteroid 치료효과를 평가한 32개 연구를 분석한 결과, corticosteroid 반응률은 67%였으며, 결국 29% 환자에서는 수술적 치료가 필요하였다.[74] 우리나라의 연구에서도 중증 궤양성 대장염의 치료 반응률은 57.1%로 경증이나 중등도 환자에 비해 낮았다.[61]

(3) Corticosteroid 정주 치료에 대한 반응 평가

Corticosteroid 정주 치료에 대한 반응은 치료 3-7일째 배변 횟수, CRP, 단순복부촬영 등을 통해 객관적인 평가가 가능하며, 7-14일 후에도 호전이 없으면 수술 혹은 cyclosporine 정주를 포함한 향후 치료방침에 대한 논의가 필요하다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(39.3%), 대체로 동의함(60.7%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

궤양성 대장염 환자의 약 15%에서 입원치료가 필요한 중증 발현을 경험하며 이중 30%의 환자가 corticosteroid 정주 치료에 반응을 보이지 않는다. 이때 적절한 치료의 지연은 환자의 생명을 위협하는 심각한 상황을 초래할 수 있으므로 치료 반응에 대한 신속하고 객관적인 평가가 중요하다. 국내의 한 연구에서 정주 corticosteroid를 4주까지 연장 투여하였을 때 반응률이 다소 증가되었으나,[75] 대개 2주 이상의 치료는 더 이상 이득이 없으므로 7-14일 정도의 치료에 호전이 없으면 corticosteroid에 반응이 없는 것으로 판단한다.[6,74]

임상소견, 혈액검사, 영상의학검사 소견 등이 적절한 치료방침 결정을 위한 객관적 지표로 이용될 수 있다. 배변 횟수와 CRP는 대장절제술을 예측할 수 있는 매우 유용한 지표로서, Oxford 연구에서 치료 3일째 하루 배변 횟수가 8회 이상인 경우 혹은 배변 횟수가 3-8회이면서 CRP>4.5 mg/dL인 경우 85%에서 수술이 필요하였다.[76] 스웨덴의 다기관 연구에서도 치료 3일째 배변 횟수가 4회 이상이면서 CRP≥2.5 mg/dL인 경우 75%에서 수술을 예측할 수 있었다.[77] 영상의학적 지표로서 대장직경이 5.5 cm 이상인 경우, 단순복부촬영에서 점막섬(mucosal island)이 보이는 경우, 장마비(ileus)가 존재하는 경우에 70% 이상에서 대장절제술이 필요하였다.[78,79] 그러나 이러한 지표들이 절대적인 것은 아니며 환자 상태에 대한 주의깊은 관찰 및 외과의사와의 긴밀한 협조를 통해 적절한 치료방법과 수술시기를 결정하는 것이 중요하다.

(4) Corticosteroid 정주에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염의 치료

Corticosteroid 정주에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염의 경우에 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 감염 여부를 확인하고, 감염이 확인되면 항바이러스 치료(ganciclovir, 5-7.5 mg/kg/12 hour)를 시행한다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60.7%), 대체로 동의함(39.3%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Cyclosporine 정주를 고려한다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25.0%), 대체로 동의함(57.1%), 판단 유보(14.3%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Infliximab 정주를 고려한다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25.0%), 대체로 동의함(75.0%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

치료 중 임상 증상이 악화되거나 cyclosporine 혹은 infliximab 치료에도 반응이 없으면 대장절제술을 고려한다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가의견**: 전적으로 동의함(50.0%), 대체로 동의함(50.0%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

급성 중증 궤양성 대장염 환자가 7-14일 간의 corticosteroid 정주 및 보존적 치료에도 반응하지 않을 경우 calcineurin 억제제(cyclosporine 혹은 tacrolimus)나 infliximab 투여, 혹은 대장절제술을 고려한다.

① Cyclosporine A (CSA)

최초의 무작위대조군연구에서 CSA 4 mg/kg 정주(지속 주입) 치료를 받은 11명 중 9명에서 신속한 증상의 호전을 보여 위약군(0/9)과 차이를 보였고(RR 0.18, 95% CI 0.05-0.64),[80] 다른 연구에서도 중증 궤양성 대장염 환자에서 CSA 치료의 초기 반응률은 70-80%로 높게 보고되었다.[81-83] 반면 CSA 치료에 반응하였던 환자 중에서 7년 후 대장절제술을 받은 환자가 각각 58% 및 88%에 이르러 장기적인 치료효과는 좋지 않았으며,[84,85] 특히 이전에 thiopurine 치료에 반응하지 않았던 환자들에서 수술의 확률이 높았다. 한편, 국내의 한 후향적 연구에서는 CSA 정주 치료가 corticosteroid 4주 연장투여와 비교하여 추가적인 이득이 없어 외국의 보고와는 다소 차이가 있었다.[75] CSA 치료는 신기능 손상, 떨림(진전) 및 발작, 고혈압, 잇몸 비후, 다모증 등 여러 부작용의 위험을 가지고 있으며, 특히 기존에 corticosteroid 및 면역조절제 치료 등을 받았던 궤양성 대장염 환자에 사용할 경우 기회감염으로 인해 심각한 상황을 초래할 수도 있으므로 주의를 요한다. 주기적인 혈액검사 및 혈압 측정이 필요하며 신기능이 저하되어 있는 환자에서는 사용하지 말아야 한다.[86] 이러한 CSA의 부작용은 용량 의존적으로 나타나는데, CSA 2 mg/kg 정주 치료

와 4 mg/kg 정주 치료를 비교한 연구에서 2 mg/kg군은 4 mg/kg군과 비교해 초기 반응률(85.7% *vs.* 84.2%) 및 초기 수술률(8.6% *vs.* 13.1%)에서 차이를 보이지 않았고 4 mg/kg 치료군보다 고혈압의 빈도가 더 낮았다.[85] 따라서 CSA 2 mg/kg 정주 치료가 중증 궤양성 대장염 환자의 치료에 효과적이면서 부작용을 줄일 수 있다. 그러나 최근 Cochrane 메타분석에서는 현재까지 보고된 두 개의 무작위대조연구의 증례수가 적고 추적관찰기간이 짧아 중증 궤양성 대장염에서 CSA의 치료효과에 대한 근거는 제한적이며 향후 더 많은 연구가 필요하다고 하였다.[87]

② Tacrolimus

Tacrolimus는 CSA와 유사한 작용기전을 갖는 calineurin 억제제로서 신장 및 간이식에 있어 CSA보다 더 효과적인 면역조절 효과를 나타낸다. 현재까지 보고된 유일한 무작위대조군연구에서 중증 궤양성 대장염 환자만을 따로 분석하였을 때 tacrolimus 0.05 mg/kg/day 2주 투여군은 16명 중 9명에서, 위약군은 11명 중 2명에서 부분반응을 보였으나 유의한 차이는 없었으며, 완전반응을 보인 경우는 한 명도 없었다.[88] 그러나 tacrolimus 경구 투여로 대장절제술을 피할 수 있다는 보고가 이어지고 있다.[89-91] 국내 궤양성 대장염에서 tacrolimus 사용은 식약청 허가사항에 포함되어 있지 않기 때문에 사용에 제한이 있다.

③ Infliximab

Corticosteroid 정주 치료에 반응하지 않는 중증 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 infliximab 5 mg/kg을 한 번 투여한 군(7/24)은 위약군(14/21)에 비해 3개월 내에 대장절제술을 시행받은 경우가 유의하게 적었으며 중대한 부작용도 없었다. 이를 통해 infliximab 일회 투여가 안전하고 효과적인 구조치료(rescue therapy)임을 제시하였다.[92] 그러나 이후 여러 연구에서 infliximab에 대한 반응률이 낮게는 20%에서 높게는 66%까지 상반된 결과를 보이고 있다.[31,93-95] 현재까지 중증 궤양성 대장염에서 infliximab의 관해 유도 효과에 대한 근거 수준은 매우 낮으며, 향후 추가적인 연구가 필요한 상태이다.[96]

또 하나 고려해야 할 점은 infliximab 투여가 실패하여 수술을 해야 하는 경우 수술 후 이환율 및 사망률에 대한 infliximab의 영향이다. CSA는 수 시간 내에 혈중에서 사라지지만 infliximab은 수 주 동안 혈중에 남아있기 때문이다. 최근의 보고에서 이전에 infliximab 치료를 받았던 군(37%)과 치료받지 않았던 군(27%) 사이에 수술 후 합병증 빈도의 유의한 차이는 없었으나, infliximab과 CSA 치료를 모두 받았던 군에서는 80%의 높은 합병증 발생률을 보였다.[97] 따라서 corticosteroid에 반응이 없는 중증 궤양성 대장염 환자에서 infliximab과 CSA 병합 치료는 권장되지 않으며, 대장절제술 전에 두 약제 중 하나로 한 차례 구조치료를 시행하는 것이 일반적이다.[10] 한편 infliximab과 CSA 중 어느 약제를 선택할 것인가에 대해선 아직 뚜렷한 근거자료가 없으나, 이전 연구의 반응률로 보아 매우 심한 전격성(fulminant) 궤양성 대장염의 경우에는 CSA가 다소 유리할 가능성이 있다.

(5) 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염

궤양성 대장염 환자들의 급성기에 CMV 감염이 동반될 경우, 질병의 경과가 악화된다는 다수의 보고들이 있다. 궤양성 대장염 환자 중 일부는 면역조절제를 복용하고 있고 종종 영양결핍을 동반한다. 또한, CMV 감염은 염증이 심한 곳에 호발하며,[98] 염증 유발성 사이토카인인 TNF-α나 interferon-γ가 CMV 재활성화를 촉진한다.[99] 따라서 궤양성 대장염 환자들은 CMV 감염의 위험성이 높다. 최근 전향적 연구에 의하면 중증 궤양성 대장염에서 CMV 유병률은 21-34%였고,[100,101] corticosteroid 저항성 궤양성 대장염의 경우에는 32-36%였으며,[100,102,103] CMV 감염이 동반된 경우 임상 경과가 악화되었다. 국내에서 시행된 전향적 다기관 연구에서도 중등도 및 중증 궤양성 대장염 환자에서 CMV 감염의 유병률은 43% (31/72)였고 corticosteroid 저항성 궤양성 대장염의 경우 67% (14/21)로 매우 높았다. Corticosteroid에 반응을 보인 17명의 환자들은 모두 항바이러스 치료가 필요하지 않았으나, corticosteroid 저항성을 보이며 CMV 감염이 확인된 환자에서는 79% (11/14)가 항바이러스 치료 후 관해가 유도되었다.[104] 따라서 중증 궤양성 대장염에서, 특히 corticosteroid에 반응이 없는 경우, 직장내시경 및 조직검사를 시행하고 CMV 감염 여부를 확인해야 한다. CMV 혈청학적 검사(항체)나 항원검사 및 혈액내 DNA PCR 검사는 과거 감염의 진단에는 유용하나 현재 활동성 대장염의 진단에는 유용성이 떨어진다. 따라서, 조직학적 검사(H&E 염색)에서 거대세포 또는 핵내 봉입체가 관찰되거나 CMV 항원에 대한 면역조직화학 염색에서 양성으로 나오는 경우 CMV 감염으로 진단할 수 있다. 치료는 ganciclovir 5-7.5 mg/kg 용량을 하루 2회 정주하여 2-3주간 시행한다.[105]

2. 관해 유지 치료

궤양성 대장염에서 유지요법의 목적은 corticosteroid 사용 없이 임상적 및 내시경적 관해를 유지하는 것으로, 모든 환자에게 권장된다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75.0%), 대체로 동의함(25.0%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

유지요법의 선택에서 가장 먼저 고려할 것은 병변의 범위와 치료약제의 안전성, 그리고 대장암 예방이다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(57.1%), 대체로 동의함(42.9%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

궤양성 대장염 관해 유지 요법의 선택에서 가장 먼저 고려할 것은 병변의 범위와 치료약제의 안전성, 그리고 대장암 예방이다. 또한 재발 빈도, 이전 유지 요법의 실패, 가장 최근 악화 시 중증도, 가장 최근 악화 시 관해 유도를 위해 사용한 약제 등도 고려한다. 궤양성 대장염의 재발요인에 관한 연구는 많지 않은데, 투약에 대한 순응도(adherence)가 재발과 관련된 가장 중요한 요인으로, 순응도가 좋지 않은 경우 재발률이 높았다.[106] 현재 관해 유지 기간이 짧거나 과거에 재발의 빈도가 많을수록 향후 재발할 가능성이 높았으며,[107] 그 외에도 장외 증상이 있는 경우와 저섬유 식이가 재발의 위험인자로 제시되었다.[108] 다른 연구에서는 젊은 연령, 이전에 여러 번 재발한 여성, 직장생검에서 기저형질세포 증가가 있는 경우가 재발 위험인자였다.[109] 국내에서 시행된 후향적 연구를 살펴보면 한 연구에서는 병변의 범위가 넓을수록, 중등도가 심할수록, 진단 시 연령이 40세 이상인 경우 재발률이 높았고,[61] 다른 연구에서는 연령, 성별, 병변의 범위 등은 재발과 관련이 없고, 혈색소 11 g/dL 미만인 경우 재발률이 유의하게 높았다.[110]

1) 5-ASA

(1) 5-ASA의 관해 유지 효과

경구 5-ASA 제제는 경구 또는 국소 5-ASA나 corticosteroid에 효과가 있는 환자의 유지요법에 가장 우선 사용되는 약제이다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(82.1%), 대체로 동의함(17.9%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

직장염이나 좌측대장염의 경우에는 국소 mesalamine (좌약, 관장액)을 이용한 유지요법도 효과적이다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(64.3%), 대체로 동의함(32.1%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경구 혹은 국소 5-ASA 제제를 단독으로 사용하는 것보다 병합하여 사용하는 것이 효과가 더 좋으며, 따라서 경구 혹은 국소 약제 단독사용으로 재발하는 경우 병합요법을 시행할 수 있다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(75.0%), 대체로 동의함(21.4%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

경구용 5-ASA 제제의 경우 최근 Cochrane 메타 분석에 의하면 위약에 비해 임상적 또는 내시경적 관해 유지실패에 대한 OR이 0.47 (95% CI, 0.36-0.92)로 감소되며 NTT는 6이었다.[111]

직장염과 좌측대장염에서 국소 5-ASA의 관해 유지 실패율은 12개월에 20-48% 정도이며 위약의 경우 47-89%이다.[112-122] 일주일에 3번만 5-ASA 좌약을 사용했던 한 연구[113]를 제외한 다른 모든 연구에서 시험군과 위약군 간에 유의한 차이를 보였다. 메타분석에서도 1년째 관해 유지율이 위약에 비해 국소 mesalamine군에서 우월하였다(OR 16.2, 95% CI 4.7-55.9).[19]

관해 유지 치료에 있어서 경구 mesalamine과 간헐적인 mesalamine 관장 병합요법을 경구 mesalamine 단독요법과 비교한 두 개의 무작위대조군연구를 살펴보면, 병합요법의 경우가 관해 유지율이 더 높았다.[119,122] 직장염이나 좌측대장염 환자에서 하루 sulfasalazine 2 g 또는 mesalamine 1.6 g 경구 투여와 간헐적인 국소 mesalamine 투여를 비교한 3개의 소규모 무작위대조군연구에서는 국소 mesalamine이 다소 우월한 결과를 보였다.[116-118]

궤양성 대장염의 관해 유지 요법으로 경구 또는 국소 5-ASA가 위약에 비해 우월하다는 것은 명확하다. 경구 mesalamine과 간헐적인 국소 5-ASA 병합 요법은 단독 요법에 비해 더 좋은 효과가 있다. 환자들은 경구 투여 단독요법을 선호하는 경우가 많지만[123] 다른 연구에서는 1년 동안 환자들의 5-ASA 좌약 치료 순응도도 좋았고 불편하다고 느끼지 않았다고 한다.[124] 결국 투약방법의 선택은 환자와 상의가 필요하며 경구 5-ASA 단독요법에 재발하는 환자의 경우, 국소 5-ASA를 추가해 볼 수 있다.

Hydrocortisone, 혹은 budesonide 등의 국소 corticosteroid는 궤양성 대장염의 관해 유지에 유의한 효과가 없으며,[22,125] 따라서 권장되지 않는다.

경구 5-ASA의 최소 유효 용량은 하루 약 1 g이다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(53.5%), 대체로 동의함(42.9%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

관해 유지를 위한 직장 내 국소 mesalamine 투여는 하루 250-500 mg이 권장된다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(39.3%), 대체로 동의함(50.0%), 판단 유보(7.1%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

투여 용량은 치료효과에 따라 환자마다 조절이 가능하며 필요한 경우(광범위대장염, 잦은 재발 등) 고용량의 경구

5-ASA (≥2 g/day) 요법이 유용할 수 있다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(39.3%), 대체로 동의함(60.7%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Olsalazine, balsalazide, mesalamine 등 여러 가지 제형의 경구용 5-ASA 모두 효과적이며 아직까지는 관해 유지 치료에서 특정 제형의 5-ASA가 우월하다는 근거는 없다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(67.8%), 대체로 동의함(28.6%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Sulfasalazine의 경우 다른 경구 5-ASA 제제와 동등하거나 약간 우월한 효과를 보이지만 간혹 부작용이 발생할 수 있어 주의를 요한다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(53.5%), 대체로 동의함(39.3%), 판단 유보(7.2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

하루 1.2 g과 2.4 g mesalamine 투여는 재발률에 있어 유의한 차이가 없었다.[126] 그러나 다른 연구에는 고용량을 복용하는 경우 저용량에 비해 관해가 오래 유지되었으며(관해 유지 기간 중간값, 175일 *vs.* 129일, $p<0.001$), 이러한 효과는 광범위 궤양성 대장염에서 좀 더 뚜렷하였다(143일 *vs.* 47일, $p<0.001$). 또 다른 연구에서도 하루 Pentasa 3 g은 1.5 g에 비해 좀 더 우월한 경향을 보였다($p=0.051$).[127] 최근 시행된 메타분석에서도 고용량 5-ASA 요법(≥2 g/day)이 저용량 5-ASA 요법(<2 g/day)보다 관해 유지에 더 효과적이었다(RR=0.79, 95% CI 0.64-0.97).[33] 고용량 mesalamine 요법이 부작용의 빈도를 증가시키지 않기 때문에 관해 유도를 위해 고용량의 경구 5-ASA 제제가 필요하거나(광범위대장염 등) 자주 재발하는 환자에서는 고용량 경구 mesalamine 유지요법을 사용할 수 있다.[33,128] 직장염의 관해 유지에 대한 국소 5-ASA 요법에서는 고용량 사용이 더 효과가 좋다는 근거는 없다. 하루 250-500 mg 정도가 적당하며, 하루 1 g 이상 사용은 필요하지 않다.

Cochrane 메타분석에서 sulfasalazine과 다른 5-ASA를 비교해보면[111] sulfasalazine이 더 좋은 치료효과를 나타내었으며(OR 1.29, 95% CI 1.05-1.57) 다른 5-ASA와 비슷한 정도의 부작용을 나타내었다(OR 1.16, 95% CI 0.62-2.16; OR 1.31, 95% CI 0.86-1.99). 그러나 5-ASA와 sulfasalazine을 비교한 연구들은 sulfasalazine에 유리한 방향으로 치우침이 관찰되는데 이는 대부분의 연구가 sulfasalazine에 내약성이 있는 환자를 대상으로 하였기 때문에 sulfasalazine과 관련된 부작용이 최소화되었을 가능성이 있다.

(2) 5-ASA 약제 순응도(medication adherence)

5-ASA 약제 순응도는 궤양성 대장염의 관해 유지에 가장 중요한 인자 중의 하나로 약제 순응도가 높은 환자의 질병 경과가 더 양호하다. 실제로 관해기의 궤양성 대장염 환자 99명을 2년 동안 추적관찰한 결과, 다음 진료 때에 이전 mesalamine 처방량의 80% 이하를 처방받은 환자에서 그렇지 않은 경우보다 재발률이 5.5배 높았다.[106] 또한 궤양성 대장염의 관해 유지와 5-ASA 제제에 대한 약제 순응도를 전향적으로 관찰한 여러 연구들을 분석한 결과에서도 낮은 약제 순응도를 보인 환자들은 높은 약제 순응도 환자들에 비해 재발 위험도가 최소 3.6배에서 무한대로 높았고 더불어 의료비의 상승을 초래하였다.[129] 따라서 궤양성 대장염의 재발 위험성을 낮추고 비용-효과를 고려한다면, 5-ASA 제제에 대한 약제 순응도를 높이는 것이 매우 효과적인 방법이다. 안타깝게도 궤양성 대장염 환자들에서 5-ASA 제제에 대한 약제 순응도는 그리 좋지 않으며, 특히 관해기 환자들에서는 약제 순응도가 더욱 낮았다. 임상적으로 관해 상태에 있는 외래 환자들 94명을 대상으로 6개월 이상 조사한 연구에 따르면 전반적인 약제 순응도는 약 40%에 불과하였다.[130] 하루 4회 이상 약제를 복용하는 경우, 그리고 남자의 경우 약제 순응도가 낮았고, 반면에 기혼자, 광범위대장염 환자이거나 2년 이내에 대장내시경검사를 시행받은 경우에는 약제 순응도가 높았다. 다른 연구에서도 corticosteroid나 면역조절제 등에 비해 경구 5-ASA 제제의 약제 순응도가 가장 낮았는데, 약 45%의 환자가 1주일에 2일 정도 5-ASA 제제를 복용하지 않았다.[131]

최근의 연구들은 약제 순응도를 높이기 위해 약제 복용횟수를 줄이거나 약제의 용량을 증가시킨 제형을 개발하는 방향으로 진행되고 있다. 362명의 관해기 궤양성 대장염 환자들을 mesalamine 2 g 하루 한 번 투여한 군과 1 g 하루 두 번 투여한 군으로 나누어 1년 후 관해 유지율을 조사한 다기관 연구에서는 2 g 하루 한 번 투여군의 관해 유지율이 70.9%임에 비해 1 g 하루 두 번 투여군의 관해 유지율은 58.9%에 불과하였으며($p=0.024$), 환자들도 2 g 하루 한 번 용법을 선호하며 더 높은 순응도를 보였다.[132] 따라서 하루 한 번 용법이 하루 두 번 또는 세 번 용법과 비슷한 효과를 보이는 연구 결과를 바탕으로 약제 순응도를 고려한다면, 5-ASA 제제 하루 한 번 용법이 우선적인 치료법으로 고려될 수 있으며, 이는 관해 유지에 더욱 효과적인 치료법이 될 수 있다. 우리나라에서는 아직 사용되고 있지 않으나, 고용량의 MMx mesalamine 하루 한 번 용법도 효과적이다.[32,41] 고용량의 5-ASA 하루 한 번 용법의 효과는 약제의 종류와는 상관이 없으며, 5-ASA 제제의 일반적인 특징으로 판단된다.

환자의 개인적인 사정에 따라 경제적인 부분이 약제 순응

도 측면에서 중요할 수 있는데, 외국의 연구에서는 염증성 장질환 환자들의 약 25%가 경제적 문제로 규칙적인 약제 복용이 힘들다고 호소하였다.[133] 하지만 국내에서는 전국민의료보험이 궤양성 대장염 환자들에게 비교적 많은 지원을 하고 있어 이러한 문제점이 크지 않을 것으로 생각된다.

2) Thiopurines

Thiopurine은 5-ASA를 적정 용량으로 투여하는 중에 조기에 재발하거나 자주 재발하는 경우, 즉 5-ASA만으로 충분한 관해 유지가 안되거나 5-ASA에 대한 부작용이 있는 경우에 권장된다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(71.4%), 대체로 동의함(28.6%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Corticosteroid 의존성이 있는 경우에 권장된다.

- **근거등급**: Grade A
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(85.7%), 대체로 동의함(14.3%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Cyclosporine에 의한 관해 유도 치료에 반응이 있는 경우에 권장된다.

- **근거등급**: Grade B
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(25.0%), 대체로 동의함(67.8%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Corticosteroid 정주로 관해가 유도된 환자에서 고려할 수 있다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(28.6%), 대체로 동의함(57.1%), 판단 유보(10.7%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Thiopurine과 경구 5-ASA를 병합 투여하는 경우에는 골수 독성에 유의한다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(39.3%), 대체로 동의함(57.1%), 판단 유보(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Thiopurine은 심한 재발, 잦은 재발로 12개월 이내에 2회 이상의 corticosteroid 사용이 필요한 경우, corticosteroid 하루 용량 15 mg 이상 사용 중에도 불구하고 재발하는 경우, 그리고 corticosteroid 중단 3개월 이내에 재발하는 경우 등에서 사용이 권장된다.[46]

(1) Thiopurine의 관해 유지 효과

궤양성 대장염의 관해 유지에 thiopurine의 효과에 대해서는 여러 무작위대조연구가 있고,[50,134-139] 최근 이들 중 6개 연구에[135-140] 대한 메타분석 결과가 발표되었다.[140] 6개 연구들 중 위약을 대조로 사용한 4개 연구의 분석 결과,[134,135,137,138] azathioprine은 위약에 비해 관해 유지 실패에 대한 OR가 0.42 (95% CI 0.24-0.70)로 더 우수한 효과를 보였다. 이러한 결과는 성공적으로 관해가 유도된 환자만을 대상으로 한 2개 연구를 분석하였을 때도 OR 0.39 (95% CI 0.18-0.82)로 유사한 효과를 보였다.[134,135] 그러나, 용량-반응 관계 및 mesalamine 병합요법의 유용성에 대한 근거는 뚜렷하지 않다. 메타분석에서 azathioprine을 복용한 127명 중 11명(8.7%)에서 약제 부작용이 발생하였고, 5명에서 골수 억제, 3명에서 급성 췌장염이 발생하였다.[140] 이후 발표된 한 무작위대조연구에서는 72명의 corticosteroid 의존성 궤양성 대장염 환자에게 azathioprine 2 mg/kg/day 또는 mesalamine 3.2 g/day를 무작위 배정하여 6개월 동안 투여한 결과,[50] corticosteroid를 사용하지 않고 임상적, 내시경적 관해가 유지된 환자는 azathioprine군에서 53%, mesalamine군에서 21%로, azathioprine군에서 유의하게 더 많았다(OR 4.78, 95% CI 1.57-14.5).[49] 최근 궤양성 대장염의 관해 유지에 azathioprine의 효과를 조사한 메타분석에서도 azathioprine은 위약에 비해 유의하게 효과가 더 좋았으며, 재발의 상대적 위험도는 0.6이었다(RR 0.60, 95% CI 0.37-0.95).[45]

무작위대조연구들 이외 후향적 관찰 코호트 연구들의 결과도 궤양성 대장염에서 azathioprine의 유용성을 입증하고 있다.[49,141-146] 1968년에서 1999년 사이에 Oxford 염증성 장질환 클리닉에서 치료받은 2,205명 환자들 중 346명의 궤양성 대장염 환자가 azathioprine을 투여받았고, 관해율은 58%, 6개월 이상 투여받은 환자의 관해율은 87%였다.[146] 5년째 관해율은 62%였고, 단기간 corticosteroid를 사용한 경증 재발을 관해에 포함하면 81%였다.[146] Azathioprine 중단 후 재발까지의 중간값은 18개월이었다.[146]

관해 유지 목적으로 사용한 azathioprine의 적정 투여 기간에 대해서는 근거가 거의 없는 실정이다. 6개월 이상 azathioprine으로 관해가 유지된 환자를 대상으로 한 연구에서 azathioprine을 지속적으로 유지한 군에서 1년 후 재발률은 36%였던 반면, 중단한 군에서 재발률은 59%로 유의한 차이가 있었다.[135] 따라서 적정 투여 기간은 아직 정립되어 있지 않으나 장기간의 투여가 필요하다.

(2) Cyclosporine 관해 유도 후 thiopurine의 역할

CSA과 같은 calcineurin inhibitor는 corticosteroid에 반응이 없는 중증 궤양성 대장염에서 구제 치료로 사용하며, 신독성 때문에 6개월 이상 사용하지 않는다. 관해 유지를 위해 thiopurine은 CSA 사용 중에 투여를 시작한다. CSA로 관해가 유도되어도, 이후 12개월 내에 36-69%의 높은 대장 절제

율을 보이므로,[81-83] 5-ASA 복용에 상관없이 thiopurine을 투여하는 것이 적절하다. 한 후향적 연구 결과 CSA로 관해 유도 후 thiopurine을 투여한 경우 대장 절제율을 낮출 수 있는데,[82,147,148] azathioprine을 투여받은 19명 중 5명(26%)이 대장절제를 받았으나, azathioprine을 투여받지 않은 11명 중에는 9명(81%)이 대장절제를 받아 유의한 차이를 보였다 (p=0.011).[148,149] 다른 연구에서는 CSA로 관해가 유도된 36명 중 25명이 thiopurine을 투여받았고, 그 중 5년 내 대장절제술을 받은 환자는 20%뿐으로 thiopurine을 투여받지 않은 환자에서의 45%보다 더 낮은 경향을 보였다.[82] 그러나, 효과가 없다는 연구도 있었는데, CSA 정주 치료에 반응이 있었던 56명의 경과 중 azathioprine을 투여받은 환자의 5년 대장절제율은 40%, 그리고 투여받지 않은 환자는 47%로 차이를 보이지 않았다.[81]

CSA 정주 후 반응이 나타나기 시작하면, 경구 thiopurine의 치료효과 발현 전 중간단계(bridge)의 개념으로 경구 CSA을 투여할 수 있으나, 아직은 근거가 매우 부족한 상태이다. 한 후향적 연구에서는 CSA 정주에 반응을 보인 27명이 경구 CSA 투여 없이 azathioprine을 투여받았고, 1, 3, 5년째 누적 재발률은 각각 29%, 35%, 42%, 그리고 누적 대장절제율은 각각 29%, 35%, 42%로 경구 CSA을 사용한 연구들과 유사하거나 더 우수한 결과를 보였다.[150]

(3) Thiopurine의 용량 및 모니터링

궤양성 대장염에서 thiopurine의 용량 및 모니터링은 크론병에서 thiopurine을 사용하는 경우와 유사하다.[10,46] 용량은 크론병에서의 표준 투여량인 azathioprine 2-2.5 mg/kg/day, 6-MP 1-1.5 mg/kg/day에 준한다.[46,47] 하지만 국내 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 연구에서는 저용량의 azathioprine (평균 용량: 1.35 mg/kg/day) 투여와 표준용량(평균 용량: 2.5 mg/kg/day) 투여 간에 치료효과의 차이가 없었으며,[48] 다른 연구에서도 염증성 장질환 환자의 55.2% (69/125)는 부작용으로 인해 실제로 2.0 mg/kg/day 미만 용량의 azathioprine을 투여받았다.[151] 일본의 궤양성 대장염 진료지침에서도 azathioprine 1.5-2.5 mg/kg/day 및 6-MP 0.75-1.5 mg/kg/day를 권장하고 있으며, 일반적으로 50 mg/day 정도부터 시작하여, 부작용과 효과를 신중히 관찰하도록 권고하고 있다. 따라서 국내 환자들에서 표준용량에 부작용이 있는 경우에는 저용량으로 유지요법을 시행해 볼 수 있다.[48]

Azathioprine과 6-MP 사용으로 인해 용량-의존적으로 백혈구 감소증이 발생할 수 있다. 메타분석 결과에서 azathioprine (4,348명)과 6-MP (1,625명)를 투여받은 환자의 백혈구 감소증은 각각 7% (95% CI 5-8%)와 9% (95% CI 5-12%) 빈도로 발생하였으며, 중성구 500/mm^3 미만의 심한 백혈구 감소증은 1.1% (95% CI 0.85-1.5)에서 발생하였다.[152] 국내 다기관 연구결과에서는 백혈구 감소증의 빈도가 다소 높게 보고되었는데, 백혈구 3,000/mm^3 미만의 빈도는 40.6%였고, 1,000/mm^3 미만인 경우는 1.7%였다.[153] 백혈구 감소증으로 인해 기회감염의 위험이 약 3배 정도 증가하며, corticosteroid나 infliximab을 함께 사용하는 경우에는 더욱 증가할 수 있다.[154] 백혈구 감소증은 대개 thiopurine을 사용 후 수 개월 이내에 발생하기 때문에, 약물 치료 시작 후 수 개월 동안은 2-4주 간격으로 혈액검사가 필요하며 이후에도 매 6-12주마다 정기적인 혈액 검사가 필요하다.[8,46] 간독성은 약 2-17%의 빈도로 보고되며, 대개 thiopurine 치료 시작 후 바로 발생하고 가역적이다.[155] 알러지 반응은 약 2-5%에서 발생하며 발열, 피부발진, 근육통, 관절통 등이 발생할 수 있다.[8] 췌장염은 과민반응(hypersensitivity reaction)의 일종으로 약 2%에서 발생하며 thiopurine 치료 중단 후 다시 시작하면 거의 대부분 재발한다.[156] Azathioprine 사용 후 종종 오심, 구역, 구토 등의 위장관 증상이 발생할 수 있으며, 이는 6-MP로 변경 투여하면 호전되기도 한다.[157,158] 아직 뚜렷하게 정립된 사항은 아니나 thiopurine 장기 복용과 관련해 림프종을 포함한 악성종양 발생의 우려가 있으므로 thiopurine 복용에 따른 위험과 이득을 잘 판단하여 사용하는 것이 필요하다.[159-161] 현재까지는 thiopurine의 효능과 림프종 발생위험을 서로 비교할 때, 약물 투여로 인한 이득이 더 큰 경우가 많다.

Thiopurine methyl transferase (TPMT), inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) 유전자형, TPMT 활성도, thiopurine 대사산물 등을 측정한 연구에서는 이러한 결과로 thiopurine의 부작용을 예측하기 어렵다고 결론을 내리고 있다.[162] 따라서 TPMT 활성도나 유전자형을 thiopurine 사용 전에 모든 환자에서 측정하는 것은 권장되지 않는다.[10] 그러나 투여 전 및 투여 시작 후에 정기적 전혈구검사(full blood count)는 필요하다.[10]

3) Infliximab

Infliximab으로 관해 유도가 된 환자에서는 infliximab 유지 치료가 권장된다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(28.6%), 대체로 동의함(57.1%), 판단 유보(10.7%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

하지만 장기적인 치료 효과는 아직 뚜렷하지 않다.

(1) Infliximab의 관해 유지 효과

궤양성 대장염에서 infliximab의 관해 유도 및 유지 치료효과에 대한 최초의 대단위 연구인 ACT-1과 ACT-2 연구에서 infliximab 투여군(8주에 1회 투여)은 위약군에 비해 30주 및 54주(ACT-1)째 관해율이 유의하게 높았다.[57] Corticosteroid 혹은 thiopurine에 반응이 없었던 364명을 대상으로 한

ACT-1 연구에서 54주째 관해율은 infliximab 5 mg/kg군 35%, 10 mg/kg군 34%, 위약군 17%였으며, 5-ASA 제제에 반응이 없었던 환자도 포함한 ACT-2 연구에서도 30주째 관해율이 각각 26%, 36%, 11%로 유의한 차이를 보였다. 전체적으로 infliximab 치료를 받은 환자의 2/3에서 임상적인 반응을 보였고, 1/3에서 장기적으로 관해가 유지되었으며, 22%에서 corticosteroid를 중단할 수 있었다. 두 군 간에 부작용 발생은 차이가 없었다. 최근 연구보고에서 ACT-1과 ACT-2에 포함되었던 환자들의 54주째 누적 대장절제술 빈도는 infliximab 투여군에서 10%, 그리고 위약군에서 17%로, infliximab 투여는 7%의 수술 위험도 감소효과가 있었다.[163] 하지만, 현재까지 궤양성 대장염에서 infliximab의 관해 유지 효과에 대한 근거 수준은 매우 낮으며, 향후 추가적인 연구가 필요한 상태이다.

(2) Infliximab과 면역조절제의 병용 투여

Infliximab에 대한 항체 형성은 주입반응(infusion reaction)의 원인이 되며, 치료 반응률 및 반응기간의 감소를 초래한다.[164,165] 따라서 이를 방지하기 위해 corticosteroid 전처치, thiopurine의 병용 투여, 8주 간격으로 주기적인 infliximab 투여 등이 권장된다.[166] 하지만 ACT-1, ACT-2 및 ACCENT-I, ACCENT-II 연구에 포함되었던 환자들을 대상으로 thiopurine을 병용했던 군과 병용하지 않았던 군을 비교한 결과, 두 군 간에 치료효과나 혈중 infliximab 농도에 차이가 없어 thiopurine 병용 투여가 치료효과를 개선시키지 못하는 것으로 나타났다.[167]

크론병을 대상으로 한 연구에서는 병용 투여 6개월 후 thiopurine을 중단해도 2년의 추적기간 동안 infliximab 효과가 유지되어,[168] infliximab 치료 초기(6개월)에만 thiopurine을 병용하는 것이 권장되었다. 하지만 최근 면역조절제나 생물학적 제제를 투여받은 경험이 없는 크론병 환자 508명을 대상으로 한 연구에서는 26주째 관해 유지율이 infliximab 단독 투여(44.4%)에 비해 infliximab과 azathioprine을 병용 투여한 경우(56.8%)에 유의하게 높았다(p=0.02).[169] 따라서 궤양성 대장염에서도 infliximab 단독 투여보다는 azathioprine과의 병용 투여가 유리할 가능성이 있다. 하지만, infliximab과 azathioprine의 병용 투여는 림프종의 발생이나 기회 감염의 위험을 높일 수 있으므로 주의가 필요하다.

환자가 이전에 thiopurine을 투여받은 적이 없는 경우에는 infliximab 치료로 관해에 도달한 후 병용 투여 대신 thiopurine만으로 유지 치료를 시도해 볼 수 있다.

4) 기타 치료

몇몇 무작위대조군연구를 통해 probiotics인 *E. coli* Nissle 1917 균주가 궤양성 대장염의 관해 유지 치료에 있어 5-ASA보다 열등하지 않음이 보고되었다.[170-172] 가장 최근의 대규모 연구에서 관해 상태의 궤양성 대장염 환자 327명을 대상으로 5-ASA 1.5 g/day 혹은 *E. coli* Nissle 1917 하루 200 mg을 1년간 투여한 결과, 재발률은 5-ASA군 45%, 그리고 *E. coli* 군 36%로 차이를 보이지 않았다.[172] 하지만, *E. coli* Nissle 1917 제제는 아직 국내에 보급되어 있지 않으며, 또한 기존의 약제와 probiotics의 병합사용에 대한 근거는 없다. 궤양성 대장염에서 probiotics의 효과에 대해서는 많은 추가연구가 필요하며, 아직은 통상적인 사용이 권장되지 않는다.[173]

궤양성 대장염에서 항생제(ciprofloxacin, metronidazole)의 치료효과를 조사한 과거의 몇몇 연구가 있다.[174-176] 주로 관해 유지 치료에 대한 효과를 보고하였으나, 연구방법에 문제점이 있는 연구도 있으며, 최근 10년 동안에는 추가적인 연구가 없는 상태이다. 따라서 궤양성 대장염의 관해 유지 치료에 항생제 사용은 권장되지 않는다.

궤양성 대장염에서 methotrexate의 치료효과를 보고한 몇몇 연구가 있으나 연구방법과 사용된 용량(12.5-20 mg/wk)이 다양하다.[136,177-182] 현재 methotrexate를 궤양성 대장염의 치료에 사용하기 위한 근거는 부족한 상태이며, 따라서 권장되지 않는다.

과거에 충수돌기절제술을 받은 사람에서는 궤양성 대장염의 발병률이 낮은 것으로 알려져 있으며,[183] 또한 궤양성 대장염 환자 중 이전에 충수돌기 절제술을 시행받은 환자에서는 임상경과가 다소 좋은 것으로 알려져 있다.[184-186] 하지만 궤양성 대장염 발병 예방에 대한 충수돌기절제의 효과는 20세 이전에 수술을 받은 사람에게만 해당되며, 또한 이러한 효과는 대부분 예방적 절제가 아닌 급성 충수돌기염에 의해 충수돌기절제술을 시행받은 환자에서만 관찰된다.[187] 궤양성 대장염으로 진단받은 후에 시행받은 충수돌기절제술의 효과에 대한 연구는 거의 없는 실정이며, 따라서 궤양성 대장염 재발방지를 위한 충수돌기절제술은 권장되지 않는다.

3. 궤양성 대장염의 수술적 치료

궤양성 대장염에서 수술의 절대적 적응증은 조절되지 않는 출혈, 천공, 그리고 악성종양의 발생이다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(60.7%), 대체로 동의함(39.3%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

그 외에도 내과적인 치료에 반응이 없는 중증 궤양성 대장염 및 독성 거대결장, 내과적으로 조절이 어려운 증상이 지속되는 경우, 그리고 부작용으로 인해 약제를 지속적으로 투여하기 힘든 경우에 수술의 적응이 된다.

- **근거등급**: Grade C
- **전문가 의견**: 전적으로 동의함(42.9%), 대체로 동의함

(57.1%), 판단 유보(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

궤양성 대장염의 수술 결정에 있어서는 소화기내과의사, 외과의사 및 환자 사이에 긴밀한 협의가 필요하다.

내과적 치료에 반응이 없는 중증 궤양성 대장염 및 독성 거대결장, corticosteroid 의존성 궤양성 대장염, 부작용으로 인해 약제를 지속 투여하기 힘든 경우, 증상이 지속되어 신체적 쇠약 및 정신사회적 기능장애가 지속되는 경우, 그리고 다발성 이형성증 혹은 대장암이 발생하는 경우 등에서 수술적 치료를 고려한다. 조절되지 않는 출혈, 천공, 악성종양의 발생은 수술의 절대 적응증이다. 조절되지 않는 출혈의 경우 남아있는 직장에서의 출혈 위험으로 인해, 가능하면 전대장절제술(total proctocolectomy)이 아전대장절제술(subtotal colectomy)보다 더 적절한 첫 수술방법이다.[188,189] 장천공은 독성 거대결장의 합병증 또는 거대결장 없이도 발생할 수 있는 치명적 합병증으로, 아전대장절제술과 직장구불결장루(rectosigmoid fistula) 또는 하트만 술식(Hartmenn's closure)이 적절한 일차 수술 방법이다.[190] Prednisolone 20 mg 이상의 용량을 연속해서 6주 이상 사용해야 하는 경우에도 역시 수술을 고려할 수 있다.

과거에는 전대장절제술 및 회장루 조성술(ileostomy) 또는 회장직장문합술(ileorectal anastomosis)을 시행하기도 하였으나, 재건 전대장절제술과 회장낭-항문 문합술(restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis)이 1978년에 처음 소개된 이후[191] 현재 표준 술식으로 시행되고 있다. 이 술식은 신체 이미지의 훼손이 없고 또한 항문을 통한 배변을 가능하게 하는 장점이 있으나,[192] 장 기능이 정상으로 회복되지는 않으며, 또한 기능적 측면 및 삶의 질 측면에서 회장루와 비교연구는 아직 없는 실정이다.[193]

결 론

궤양성 대장염은 호전과 악화가 반복되는 혈성 설사, 대변절박증, 그리고 복통을 주증상으로 하는 원인 불명의 만성 염증성 장질환이다. 궤양성 대장염으로 인해 많은 환자들이 고통을 받고 있지만 현재 의사들은 이 질병의 명확한 원인이나 완치를 시킬 수 있는 방법을 제시하지 못하고 있으며, 많은 임상연구에도 불구하고 아직은 전문가의 주관적 판단이나 경험으로 해결하는 문제들이 많다. 국내 실정에 맞는 궤양성 대장염 치료 가이드라인으로 과잉치료나 부적절한 치료, 혹은 치료의 지연으로 인한 문제를 예방할 수 있을 것으로 생각되며, 또한 질병에 관한 통일된 용어를 사용함으로써 환자를 치료하는 임상의사와 연구자들 서로 간에 의사소통의 혼란을 줄일 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. 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.
2. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Volume 2. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2006: 2499-2548.
3. Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. Inflamm Bowel Dis 2001;7:260-270.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996; 39:690-697.
5. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? World J Gastroenterol 2006;12: 6102-6108.
6. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2008;2:1-23.
7. Choi CH, Jung SA, Lee BI, Lee KM, Kim JS, Han DS; IBD Study Group of the Korean Association of the Study of Intestinal Diseases. Diagnostic guideline of ulcerative colitis. Korean J Gastroenterol 2009;53:145-160.
8. 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.
9. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. Gastroenterology 2007; 133:312-339.
10. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis 2008;2:24-62.
11. Ueno F, Hibi T. Guidelines for the management treatment of ulcerative colitis in Japan. IBD Research 2010;4:189-239.
12. 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.
13. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-1048.

14. Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, Hendry WF. Male infertility due to sulphasalazine. Lancet 1979;2:276-278.
15. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. Gut 1981;22:445-451.
16. Toth A. Male infertility due to sulphasalazine. Lancet 1979; 2:904.
17. 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.
18. 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.
19. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:293-300.
20. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 1997; 40:775-781.
21. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:1053-1057.
22. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Clinical guidelines for the medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Summary statement. Inflamm Bowel Dis 2006;12:972-978.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. Gut 2000;47: 410-414.
28. Frieri G, Pimpo M, Galletti B, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. Dig Liver Dis 2005;37:92-96.
29. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD000543.
30. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther 2004;20:143-149.
31. 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.
32. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132:66-75.
33. 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.
34. 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.
35. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. Br Med J 1962;2:1708-1711.
36. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut 1960;1:217-222.
37. 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.
38. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. Lancet 1962;1:1094-1096.
39. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. Gut 1964; 5:437-442.
40. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987;317:1625-1629.
41. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:205-215.
42. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:297-321.
43. Meyers S. Oral and parenteral corticoids. In: Peppercorn M, ed. Therapy of inflammatory bowel disease. New med- ical and surgical approaches. New York: Marcel Decker Inc, 1990:1-34.
44. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis 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.
45. 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.
46. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006;55(Suppl 1):i16-i35.

47. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2001;48:591-592.
48. Kim DU, Kim YH, Kim BJ, et al. The efficacy of low dose azathioprine/6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 2009;56:1395-1402.
49. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1990;85:717-722.
50. 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.
51. 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 2010;16:613-619.
52. 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.
53. 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.
54. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:1291-1292.
55. 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.
56. Sands BE. Immunosuppressive drugs in ulcerative colitis: twisting facts to suit theories? Gut 2006;55:437-441.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003;48:2122-2127.
61. Kim JW, Kim CG, Kim HD, et al. The trends of the incidence rates, short-term outcome of treatment and relapse rates of ulcerative colitis. Korean J Gastroenterol 2003;41:15-25.
62. Choi CH, Chung HW, Lee JH, et al. Clinical course in ulcerative colitis: analysis of the factors affecting the clinical courses during the first year, and the changes of the clinical courses during 5 years. Korean J Gastroenterol 2001;38:169-176.
63. Chang DK, Lee KL, Kim JG, et al. Follow-up ulcerative colitis: short-term outcome to medical treatment and relapse rates. Korean J Gastroenterol 1994;26:907-918.
64. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. Inflamm Bowel Dis 2008;14:542-549.
65. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. Br Med Bull 2006;75-76:131-144.
66. 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.
67. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:339-344.
68. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2008;57:205-210.
69. 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.
70. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974;1:1067-1070.
71. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. Gut 1985;26:1380-1384.
72. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12:651-664.
73. 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.
74. 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.
75. Chung GE, Cheon JH, Lee JY, et al. Efficacy of combination of intravenous cyclosporin A and steroid therapy versus prolonged intravenous steroid therapy alone in patients with severe ulcerative colitis refractory to initial intravenous steroid therapy. Korean J Gastroenterol 2006;48:263-268.
76. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 1996;38:905-910.
77. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjödahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:831-835.
78. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. Gut 1975;16:579-584.
79. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. Gut 1991;32:1535-1537.
80. 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.
81. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcer-

ative colitis: a long-term experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:79-84.
82. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999;94:1587-1592.
83. 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.
84. Creed TJ, Probert CS. Review article: steroid resistance in inflammatory bowel disease - mechanisms and therapeutic strategies. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:111-122.
85. 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.
86. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2008;14:5508-5511.
87. 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.
88. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. Gut 2006;55:1255-1262.
89. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1273-1281.
90. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). Inflamm Bowel Dis 2002;8:317-324.
91. Högenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, Petritsch W. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:415-423.
92. 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.
93. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 2006; 40:476-481.
94. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. Inflamm Bowel Dis 2001;7:83-88.
95. Yamamoto-Furusho JK, Uzcanga LF. Infliximab as a rescue therapy for hospitalized patients with severe ulcerative colitis refractory to systemic corticosteroids. Dig Surg 2008;25:383-386.
96. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, et al; American College of Gastroenterology IBD Task Force. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2011;106(Suppl 1):S2-S25.
97. Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? Dis Colon Rectum 2007; 50:1747-1753.
98. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med 1993;119:924-935.
99. Söderberg-Nauclér C, Fish KN, Nelson JA. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha specifically induce formation of cytomegalovirus-permissive monocyte-derived macrophages that are refractory to the antiviral activity of these cytokines. J Clin Invest 1997;100:3154-3163.
100. Criscuoli V, Casà A, Orlando A, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. Dig Liver Dis 2004;36: 818-820.
101. Wada Y, Matsui T, Matake H, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. Dis Colon Rectum 2003;46(10 Suppl):S59-S65.
102. 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.
103. Domènech 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.
104. 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.
105. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. Ulcers 2011;2011.
106. 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.
107. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, Caruso ML, Lorusso D. Ulcerative colitis in remission: it is possible to predict the risk of relapse? Digestion 1989;44:217-221.
108. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? Gut 1990;31:179-183.
109. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:13-20.
110. Park BJ, Lee KJ, Hwang JC, Sin SJ, Chung JY, Cho SW. Relapse rates of ulcerative colitis in remission and factors related to relapse. Korean J Gastroenterol 2008;52:21-26.
111. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD000544.
112. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. Gut 1998; 42:195-199.
113. Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in treatment of distal ulcerative colitis and proctitis in Canada. Dig Dis Sci 1987;32(12 Suppl):64S-66S.
114. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB Jr. 5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining

remission in left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology 1988;94:1075-1079.
115. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Am J Gastroenterol 1990;85:1079-1082.
116. d'Albasio G, Trallori G, Ghetti A, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas for maintaining remission in ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum 1990;33:394-397.
117. Andreoli A, Spinella S, Levenstein S, Prantera C. 5-ASA enema versus oral sulphasalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Ital J Gastroenterol 1994;26:121-125.
118. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K, Spiliadi C, Triantaphyllou G. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum 1994;37:58-62.
119. 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.
120. d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. Am J Gastroenterol 1998;93:799-803.
121. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of zesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. Am J Gastroenterol 2000;95:1749-1754.
122. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1115-1120.
123. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, Mayberry JF. Oral or rectal administration of drugs in IBD? Aliment Pharmacol Ther 1997;11:999-1000.
124. Casellas F, Vaquero E, Armengol JR, Malagelada JR. Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis. Hepatogastroenterology 1999;46:2343-2346.
125. Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. Scand J Gastroenterol 2002;37:705-710.
126. 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.
127. 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.
128. Hanauer SB. Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(Suppl 3):37-40.
129. 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.
130. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of non-adherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2929-2933.
131. Bernal I, Domènech E, Garcia-Planella E, et al. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2006;51:2165-2169.
132. 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.
133. Ediger JP, Walker JR, Graff L, et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2007;102:1417-1426.
134. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J 1974;4:627-630.
135. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. BMJ 1992;305:20-22.
136. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:1227-1233.
137. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. Indian J Gastroenterol 2000;19:14-16.
138. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. J Gastroenterol 2002;37:270-274.
139. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. Indian J Gastroenterol 2003;22:79-81.
140. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD000478.
141. Steinhart AH, Baker JP, Brzezinski A, Prokipchuk EJ. Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1990;12:271-275.
142. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon AT. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 1990;33:374-377.
143. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. Am J Gastroenterol 1996;91:1711-1714.
144. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1997;25:330-333.
145. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. Digestion 2000;62:249-254.
146. 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.
147. Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1996;91:2498-2499.
148. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of ciclosporin-induced remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:1307-1311.
149. Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporin versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open-label retrospective trial. Inflamm Bowel Dis 1998;4:276-279.
150. Domènech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:2061-2065.
151. Kim JH, Cheon JH, Kim WH. The frequency and the course of the adverse effects of azathioprine/6-mercaptopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. Korean J Gastroenterol 2008;51:291-297.
152. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. Am J Gastroenterol 2008;103:1783-1800.
153. 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-e248.
154. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;134:929-936.
155. de Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, de Graaf P, Mulder CJ. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:686-694.
156. 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.
157. Domènech E, Nos P, Papo M, López-San Román A, Garcia-Planella E, Gassull MA. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. Scand J Gastroenterol 2005;40:52-55.
158. Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott ID. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:220-227.
159. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. Lancet 1994;343: 1249-1252.
160. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1225-1232.
161. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, Hashiguchi M, Echizen H, Ogata H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. Ann Pharmacother 2007;41:21-28.
162. Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, et al. Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. Gut 2006;55:1423-1431.
163. 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.
164. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003;348:601-608.
165. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut 2007;56:1226-1231.
166. Orlando A, Mocciaro F, Civitavecchia G, Scimeca D, Cottone M. Minimizing infliximab toxicity in the treatment of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2008;40(Suppl 2):S236-S246.
167. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:210-226.
168. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology 2008;134:1861-1868.
169. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010;362:1383-1395.
170. Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:853-858.
171. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. Lancet 1999;354:635-639.
172. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53: 1617-1623.
173. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1567-1574.
174. Gilat T, Leichtman G, Delpre G, Eshchar J, Bar Meir S, Fireman Z. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1989;11:392-395.
175. Present DH. Ciprofloxacin as a treatment for ulcerative colitis-not yet. Gastroenterology 1998;115:1289-1291.

176. Turunen UM, Färkkilä MA, Hakala K, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1998; 115:1072-1078.
177. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:385-389.
178. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16: 693-697.
179. 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.
180. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Gastroenterology 1996;110:1416-1421.
181. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1751-1759.
182. Siveke JT, Folwaczny C. Methotrexate in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:479-480.
183. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol 2000;95: 171-176.
184. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. Gut 2002;51:803-807.
185. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. Gut 2004;53:973-979.
186. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2002;51:808-813.
187. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med 2001;344: 808-814.
188. Korelitz BI, Dyck WP, Klion FM. Fate of the rectum and distal colon after subtotal colectomy for ulcerative colitis. Gut 1969; 10:198-201.
189. Robert JH, Sachar DB, Aufses AH Jr, Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. Am J Surg 1990;159:550-555.
190. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. J Clin Gastroenterol 1985;7:137-143.
191. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. Br Med J 1978;2:85-88.
192. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. Colorectal Dis 2001;3:223-226.
193. Berndtsson I, Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis--a prospective study. Colorectal Dis 2003;5:173-179.
194. Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1772-1782.
195. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006;130:935-939.
196. Brown SR, Haboubi N, Hampton J, George B, Travis SP; ACPGBI. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement. Colorectal Dis 2008;10(Suppl 3):8-29.
197. Chinese Cooperative Group for the Study on IBD; Chinese Society of Gastroenterology, Ouyang Q, Hu PJ, Qian JM, Zheng JJ, Hu RW. Consensus on the management of inflammatory bowel disease in China in 2007. J Dig Dis 2008;9:52-62.
198. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis 2010; 16:112-124.