

소아기에 발병하는 염증성장질환(IBD)은 성인 IBD와 다른 질환인가? - 조기발병 소아 IBD의 역학적, 임상적, 유전학적 특성 및 치료 시 고려 사항-

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 소아소화기 영양분과

서 정 기

Pediatric Inflammatory Bowel Disease (IBD): Phenotypic, Genetic and Therapeutic Differences between Early-Onset and Adult-Onset IBD

Jeong Kee Seo, M.D.

Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Pediatrics,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Inflammatory bowel disease (IBD) develops during childhood or adolescence in approximately 25% of patients with IBD. Recent studies on pediatric IBD have revealed that early-onset IBD has distinct phenotype differences compared to adult onset IBD. Pediatric early-onset IBD differs in many aspects including disease type, location of the lesions, disease behavior, gender preponderance and genetically attributable risks. This review examines the currently published data on the clinical, epidemiological and genetic differences between early-onset and adult-onset IBD. And finally, therapeutic considerations in the management of pediatric-onset IBD are also discussed. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 14: 1~25)

Key Words: Pediatric inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Early onset

서 론

염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease, IBD)은

접수 : 2011년 3월 2일, 수정 : 2011년 3월 21일, 승인 : 2011년 3월 25일
책임저자 : 서정기, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-2072-3570, Fax: 02-743-3455
E-mail: jkseo@snu.ac.kr

주로 10~25세 사이에 발병하며 전체 IBD 환자의 10~15%, 크론병(Crohn's disease, CD)만으로는 약 25%의 CD 환자가 18세 이전에 진단을 받는다. 흔하지는 않지만 학동전기 유·소아 등 매우 어린 소아기에 발병하기도 한다.

염증성 장질환은 서구와는 달리 우리나라를 포함하여 아시아지역에는 매우 드문 질환이다. 최근 우리나라 뿐 아니라 전세계적으로 염증성 장질환이 급격히 증가

하고 있는 추세에 있다.

소아 IBD에 대한 국내 유병률의 조사는 없으나 지난 20여 년간 환자수가 가파르게 증가함에 따라 소아과 진료에서 IBD의 임상적 중요성이 점차 증가하고 있다. 국내에서 발생한 소아 IBD에 대한 연구로는, 1980년대에 발생한 어린이 크론병(Crohn's disease, CD)과 궤양성 대장염(Ulcerative colitis, UC)의 임상적 내시경적 방사선학적 소견을 분석한 문헌이 서 등¹⁾에 의하여 처음으로 보고된 바 있으며 그 후 2000년대 들어 서 등²⁾, 박 등³⁾, 이 등⁴⁾에 의하여, 우리나라 어린이 염증성 장질환의 임상상에 대한 문헌들이 꾸준히 발표되고 있다.

서구지역의 경우, 미국 소아에서 CD의 연간 발생률은 1996년에 10만 명당 2.2명에서 2006년에는 4.3명, UC는 1.8명에서 4.9명으로 최근 급증하는 추세를 보이고 있다⁵⁾. 핀란드에서는 소아 IBD가 1987년 10만 명당 3.9명에서 2003년에는 7.0명으로 두 배 가량 급증하였다고 한다⁶⁾.

성인 뿐 아니라 소아연령에서도 전 세계적으로 IBD가 증가하는 것은 최근 급격하게 변하는 환경요인의 변화에서 찾아 볼 수 있을 것이다. 말하자면 위생상태, 식품, 흡연, 약물, 스트레스 등 사회적 여건 변화를 포함한 환경요인의 새로운 변화가, 직접적으로 염증 반응을 촉진시켜 면역체계를 변화시키거나 또는 간접적으로 유전자 발현의 변화를 통해 개체의 면역과 장내 미생물의 반응을 비정상적으로 뒤트리게 하기 때문에 장에 염증이 발생한다고 한다. 다시 말하면 환경인자, 유전인자, 장내 미생물, 면역인자 등 네 가지 요소가 IBD 병인으로 상호작용한다고 생각한다.

전세계적인 역학이기는 하지만 최근 20년간 국내에서 IBD의 빈도가 급격하게 늘어나는 이유는 아직까지 잘 알려지지 않고 있다. 최근까지 IBD 증가 원인에 대하여 여러 가설들이 발표되었다.

1. IBD 증가 원인에 대한 가설들

위생상태가 좋아지면서 과거에는 흔히 보던 장 결핵이나 세균성장염의 발생이 급격히 감소하면서 그 빈자리에 새롭게 IBD가 등장하게 되었으므로 소위 'Hygiene hypothesis'가 유력한 설명이 되기도 한다⁷⁾. 'Hygiene hypothesis'란 위생상태가 매우 좋은 환경에서 어린이를 키우면 면역체계 발육이 적절치 못하게 되어 그

결과 후일 IBD 같은 면역연관 질환이 발생하기 쉽게 된다는 것이다. IBD의 빈도를 보면 도시가 시골보다 더 높다는 조사 결과도 있다.

최근 우리나라 어린이는 경제상태가 나뉘었던 과거에 비하면 국가에서 주도하는 기본접종을 포함하여 예방접종을 잘 받고 있는데 예방접종이 IBD 빈도 증가의 한 인자로 지목되기도 한다. 개념적으로 보면 소아연령에서의 예방접종은 장점막 면역과 전신 점막면역의 성숙에 변화를 주게 되므로 IBD 발병에 영향을 주게 된다는 것이다. Thompson 등⁸⁾은 홍역 예방접종과 IBD의 연관성을 처음으로 언급하였는데 3,545명을 추적 조사한 결과 홍역 예방접종을 받은 어린이가 받지 않은 어린이에 비해 CD와 UC의 발병률이 2.5~3배 높았다고 한다. 그러나 또 다른 확인 조사에서는 이러한 연관성이 확인되지 않았다. MMR과 BCG 접종에서도 서로 상반된 결과 보고가 있어 'Vaccination hypothesis'는 추가 연구가 필요하다.

한 때 기생충 왕국이라는 오명을 들을 정도로 장내 기생충이 만연되어 전국적으로 학교에서 정기적인 대변 기생충 검사와 구충제 복용이 생활화 되었던 시기에는 IBD가 없다가 기생충 박멸이 성공적으로 이루어져 우리나라에서 회충 등 기생충 질환이 거의 소멸되면서 IBD가 증가하고 있으므로, IBD의 증가와 장내 기생충과의 연관성은 없는가 하는 것도 흥미있는 주제의 하나이다.

최근의 연구들에 의하면 장관 내 기생충의 박멸이 IBD 발생과 연관된 중요한 환경요인의 하나가 될 수 있다고도 한다. 장관 내 기생충이 있으면 숙주의 innate immunity와 adaptive immunity가 상호 작용하여 immune regulatory Circuitry에 자극을 주고 장의 염증을 초래케 하는 effector Path way를 감소시키므로 도움이 된다는 것이다. 이러한 이론을 뒷받침하는 소견으로 Hafner 등⁹⁾은 장내 기생충 감염 시 CD 발생 위험도가 감소하였다고 하며, Summers 등¹⁰⁾은 UC와 CD 환자에서 기생충 투여 치료가 좋은 효과를 보였다고 한다.

조금은 생소하게 들릴 수 있는 이야기이지만 IBD의 병인에서 충수돌기가 중요한 역할을 한다는 가설도 있다. 충수 돌기염은 20세기 초반에 등장하여 빈발하고 있는 현대의 질환으로 주로 연장이나 사춘기에 가장 많이 발생한다. 원인은 잘 알려지지 않았으나 어렸을 때

의 위생인자와 관련이 있을 것으로 추정되는 질환이다. UC환자를 조사해보면 병전에 충수돌기 절제술을 받은 환자가 적고 또 UC 환자에서 충수돌기 절제술을 받으면 증상이 좋아 진다는 보고들이 있다. 2002년 메타 분석결과 20세 전에 충수돌기절제 수술을 받으면 UC 발생 위험도를 감소시키는 효과가 있었다¹¹⁾.

CD 환자 212,218명을 분석한 조사에서는 충수돌기 절제가 오히려 CD 발생 위험도를 증가시킨다고 한다¹²⁾. 충수돌기 가설에서는 기전은 알려지지 않았지만 충수돌기염 또는 충수절제와 연관된 장점막 면역의 변화가 IBD 발생 기전에 불리하게 작용하여 UC 또는 CD의 발생 빈도가 증가할 것이라고 추정하고 있다.

우리나라가 경제발전과 함께 위생상태가 좋아지고 서구화된 생활과 음식이 도입되면서 이런 것들이 IBD 발생 증가에 어떤 역할을 했을 것이라는 가정에 많은 사람들이 공감하고 있다. 섬유소가 적고 설탕이 많으며 동물성 지방 함량이 높은 서구화된 식단이 IBD 발생의 위험인자로 지목되고 있다. 특히 CD치료에서 경구식이(enteral diet)가 스테로이드 등 약물치료를 필적할 만한 성공적인 기본치료의 하나가 될 수 있다는 사실을 생각해 볼 때, 식이 인자가 IBD와 밀접하게 연관된 중요 인자의 하나일 것으로 예측된다. 영국에서 발표된 최근의 한 보고¹³⁾에 의하면 가공된 붉은 색의 살코기, 단백질, 알코홀 등이 UC의 재발과 깊은 연관이 있다고 한다.

흡연은 IBD에 영향을 준다고 알려진 확실한 환경인자 중의 하나이다. 흡연인자의 메타분석에 의하면 흡연이 UC발생을 억제하는 효과가 있고 병 경과를 경하게 하며 대장절제술을 감소시킨다고 한다¹⁴⁾. 흡연자에서 UC가 적은 이유는 체내에서 니코틴이 분해되어 생긴 대사물질이 장의 염증에 치료효과를 가지고 있을 것으로 보고 있다¹⁵⁾. 그러나 크론병에서는 흡연이 오히려 발생 위험도를 높이고 병 경과를 악화시키는 인자로 작용한다¹⁶⁾.

UC와 CD에 대한 흡연/충수돌기절제술의 영향이 이와 같이 상반되는 사실은 두 질병이 모두 염증성 장질환에 속하지만 발병의 기전이나 병인에 차이가 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

스트레스도 IBD와 관련된 환경인자의 하나이다. IBD 발생 인자라기보다는 질병의 정도에 변화를 주는

인자라고 생각한다.

2. 소아 IBD와 성인 IBD를 구분하는 연령 기준에 대한 논란

성인기에 발병하는 IBD와 구별하여 소아기에 조기 발병하는 소위 ‘Early onset IBD’를 연령상으로 몇 세부터라고 엄격히 정의한 문헌은 없다. 소아청소년기란 생리적으로 육체적으로 성장과 발달이 멈추고 성인으로 들어가기 직전까지를 말하는 데 통상 외국에서 또 국내에서도 18세까지를 말한다. 또 어떤 경우는 사춘기가 끝나는 16세를 기준으로 하기도 한다. ‘Early onset IBD’ 연구를 위하여 몇 세를 기준으로 구분하여야 하는가 하는 문제는 매우 주관적이고 인위적일 수 밖에 없다. 캐나다의 한 IBD 연구팀에서는 가우스 분포로부터 통계학적 증거를 이용하여 16세 이하 소아 환자를 대상으로 IBD 유전자 연구를 진행하기도 하였다. 연령이 낮을수록 성인 IBD와의 차이를 찾을 가능성이 크므로 성인과 소아 IBD 비교 연구를 하려면 14세 이하로 소아 IBD 연령 기준을 낮추어 잡아야 한다는 의견도 있으며 또 일부에서는 5~8세 이하의 ‘Very early onset IBD’ 환자를 대상으로 하는 것이 더 바람직하다는 사람도 있다. 그러나 소아에서 연령을 너무 낮추면 연구에 적절한 대상 환자수를 확보 못하는 문제가 생긴다.

IBD 환자를 임상형에 따라 소 그룹 환자군으로 세분(phenotype classification)하기도 하는 데 현재까지 비엔나 분류법¹⁷⁾, 몬트리올 분류법¹⁸⁾, 파리 분류법¹⁹⁾ 등 3 종류가 발표되었다. 이들 분류에서 연령 구분을 어떻게 하였는지 살펴보면, 비엔나 분류법에서는 소아 성인 연령 구분이 없다가 몬트리올 분류법에서는 16세 이하(A1)를 소아 IBD 연령의 기준점으로 채용하였다. 그러나 어떤 근거가 있어 소아 연령을 정한 것은 아니었다. 파리 분류법에서는 16세 이하로 정한 몬트리올 소아 분류를 받아들이고 이를 다시 세분하여 0세에서 9세 이하 환자군(A1a)과 10세 이상 16세 이하 환자군(A1b)으로 세분하였다.

파리 분류법에서 9세를 기준으로 소아 IBD를 두 그룹으로 나눈 것은 연령에 따른 임상형의 차이, 혈청학적 반응의 차이 등을 고려한 결과이다. 소아 CD 환자를 보면 발병 연령에 따라 병변의 위치와 침범부위가 다른데, 발병 연령이 매우 어릴수록 대장염만 있는 경우가

흔하고, 9~10세 이상에서 진단된 소아에서는 흔히 소장 병변을 보인다^{20,21}). 연령에 따른 혈청학적 반응을 보면 ASCA 항체가 8세부터 현저히 상승하여 10~15세 경에 멈추기 때문에 이는 9세를 분기점으로 한 파괴 분류의 정당성을 지지한다는 것이다²²).

Anti-CBir1 항체 양성률은 생후 첫 수년의 어린 소아에서 가장 높고 연령이 증가하면 양성률이 감소한다.

UC에서 진단 시 연령과 수년 내 수술 또는 생물학적 제재로 치료 받아야 할 위험성과 비교하면 밀접한 연관성이 있다고 한다. 8세 이하 발병에선 7%에서, 8~10세에선 14%에서 위험성이 있으며, 그 이후 연령에선 위험성이 21~30%로 증가한다고 한다. 이 경우에도 9세 경이 가장 적절한 분기점이라는 것이다.

9세 이하 환자군을 더욱 세분할 수도 있는 데, 0~2세 사이에 진단되는 소위 영아형 IBD 환자군에서는 직계 1대 친족(first degree relative)에서 가족 내 병력 빈도

가 현저히 높았다고 한다(2세 이하 환자군은 44% 이나 3~16세는 19%)²³). 이러한 사실은 나이가 어릴수록 유전적 영향이 클 것이라는 가설을 지지한다고 하겠다. 이런 영아 발병형은 증상이 중하고 면역억제약물에도 잘 반응하지 않는다.

매우 어린 연령에서 발병하는 IBD의 경우, 단일 유전자 결핍을 의심할 수 있는데, 최근 IL 10 수용체 두 개 중 하나의 유전자에 변이가 있어 IL 10 signaling 장애가 생긴 증례가 발표되어 이를 확인할 수 있게 되었다²⁴). 이러한 발견은 심각한 돌연변이로 인하여 매우 조기에 발병하는 IBD형과 SNP (single nucleotide polymorphism)에 의하여 중요 면역 조절 경로의 효율 감소가 생기면서 뒤늦게 나이 들어 발병하는 IBD형이 병인적 기전으로 보면 다른 질환이 아니고 유전적으로 서로 연속성을 가진 단일 질병군이라는 인식을 갖게 한다.

Table 1. Montreal and Paris Classifications for CD¹⁹⁾

	Montreal	Paris
Age at diagnosis	A1: Below 17 A2: 17~40 y A3: Above 40 y	A1a: 0~<10y A1b: 10<17 y A2: 17<40 y A3: >40 y
Location	L1: Terminal ileal±limited cecal disease L2: Colonic L3: Ileocolonic L4: Isolated upper disease*	L1: Distal 1/3 ileum±limited cecal disease L2: Colonic L3: Ileocolonic L4a: Upper disease proximal to Ligament of Treitz* L4b: Upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum*
Behavior	B1: Non-stricturing non-penetrating B2: Stricturing B3: Penetrating p: Perianal disease modifier	B1: Nonstricturing nonpenetrating B2: Stricturing B3: Penetrating B2B3: Both penetrating and stricturing disease, either at the same or different times p: Perianal disease modifier
Growth	n/a	G ₀ : No evidence of growth delay G ₁ : Growth delay

*In both the Montreal and Paris Classification systems L4 and L4a/L4b may coexist with L1, L2, L3, respectively.

B1 = Nonstricturing, nonpenetrating disease: uncomplicated inflammatory disease without evidence of stricturing or penetrating disease; B2 = Stricturing disease: the occurrence of constant luminal narrowing demonstrated by radiologic, endoscopic, or surgical examination combined with prestenotic dilation and/or obstructive signs or symptoms but without evidence of penetrating disease; B3 = Penetrating disease: the occurrence of bowel perforation, intraabdominal fistulas, inflammatory masses and/or abscesses at any time in the course of the disease, and not secondary postoperative intra-abdominal complication (excludes isolated perianal or rectovaginal fistulae). B2B3 = Stricturing and penetrating disease: the presence of both B2 and B3 phenotypes in the same patient, either at the same moment in time, or separately over a period of time.

Table 2. Montreal and Paris Classifications for UC¹⁹⁾

Extent	E1: Ulcerative proctitis	E1: Ulcerative proctitis
	E2: Left-sided UC (distal to splenic flexure)	E2: Left-sided UC (disital splenic flexure)
	E3: Extensive (proximal to splenic flexure)	E3: Extensive (hepatic splenic flexure)
	E4: Pancolitis (proximal to hepatic flexure)	
Severity	S0: Clinical remission	S0: Never severe*
	S1: Mild UC	S1: Ever severe*
	S2: Moderate UC	
	S3: Severe UC	

*Severe defined by Pediatric Ulcerative Colitis Activity index (PUCAI) ≥65.

3. 비엔나 분류, 몬트리올 분류, 파리 분류와 소아 IBD

1998년에 비엔나 분류(Vienna classification)가 처음으로 발표되었고 이어서 2006년에 이를 개정하여 몬트리올 분류가 제정되었다. 2009년에 소아 환자를 위주로 임상형에 따라 소그룹으로 세분한 파리 분류(Paris classification)가 파리에서 개최된 제2회 소아 IBD 국제 심포지엄에서 제정되었다.

최초로 제정된 비엔나 분류의 기본 틀을 간단히 살펴 보면 발병 연령(A, Age of onset), 병변 부위(L, disease Location), 질병의 행태(B, disease Behavior-stricturing 형인가? Penetrating 형인가? 둘 다 없는 형인가? 등 3 종류로 분류)에 따라 소분류를 시도하였다. 몬트리올 분류에서는 40세 미만/이상 두 군(A1/A2 군)으로만 나누어 소아 사용에 문제를 가지고 있던 비엔나 분류의 발병 연령(A)의 문제점을 좀 더 세분화하여 17세 미만(A1), 17~40세(A2), 40세 이상(A3)으로 나누었다. 연령의 세분화로 17세 미만의 환자군이 제정되어 소아 IBD에서도 몬트리올 분류를 이용할 수 있게 되었다. 그러나 이들 두 개의 분류는 주로 성인 환자를 대상으로 한 분류라고 할 수 있다.

소아는 성장 장애 등 임상상이 다르고, 연령에 따라 병변의 부위, 유전적 변이, 혈청학적 지표 빈도 등이 다르므로 16세 이하 소아를 한 그룹(A1)으로 하는 것은 충분치 않다. 파리 분류는 몬트리올 분류의 큰 기본 틀을 따르면서 소아에 맞게 개정되었으며 예를 들면 몬트리올 분류의 A1 (17세 미만 또는 16세 이하)을 A1a (10세 미만)와 A1b (10에서 17세 미만)로 세분하였다. (Table 1, 2). 파리 분류와 몬트리올 분류를 비교해 볼

때 임상형에 따라 소아 IBD 환자를 다시 두 개의 소그룹으로 세분한 파리 분류가 소아 IBD에 더 유용할 것으로 생각되나, 파리 분류가 치료 반응의 예측, 예후 판정 등의 도구로서 실제 임상에서 얼마나 가치가 있는지 향후 지속적인 조사가 필요하다.

조기 발병 소아 IBD의 역학적 임상적 유전학적 특성

소아기와 성인기에 발병하는 IBD 간에는 많은 차이점과 유사점이 발표되고 있으나 그 기전에 대하여는 아직까지 잘 알려진 바 없다. 소아기에 발병하는 IBD가 연령 차이만 있는 단순한 성인 IBD의 한 형태인지 또는 유전적 역학적 임상적으로 태생이 다른 질환인지가 최근 흥미로운 주제로 떠오르고 있다. 본 논문에서는 지금까지 발표된 문헌을 정리 고찰하여 최신 논점과 견해를 요점적으로 정리하고자 한다.

1. 소아기 조기 발병 IBD와 성인 IBD 간에 역학적으로 차이가 있는가?

1) 소아 IBD에서 CD 환자와 UC 환자의 비율: 성인과는 달리 소아에서는 CD환자가 더 많다(Table 3). IBD 유병률이 높은 서구지역의 보고를 보면 소아 CD : UC 비율은 2.8 : 1²⁵⁾, 3.1 : 1²⁶⁾, 2.0 : 1²⁷⁾, 1.6 : 1²⁸⁾이다. 성인에선 0.85 : 1²⁵⁾로 오히려 UC가 더 흔하다. 이러한 CD의 편중 현상은 소아 IBD 환자가 서구보다 적은 국내에서도 관찰된다. 소아에서 CD가 많았다가 성인연령에서 UC가 상대적으로 더 많아지는 이유에 대하여는 아직까지 알려진 바가 없다.

2) 소아 IBD에서 남녀 비: 소아 크론병(crohn's

Table 3. CD : UC Ratio in Pediatric IBD and Adult IBD

CD : UC ratio	Subjects	CD	UC	Reference
2.79	Children	276	99	25
0.85	Adults	596	701	
3.13	Children	472	151	26
2.03	Children	798	393	27
1.55	Children	1,118	722	28

Table 4. Male Preponderance in Pediatric CD

Male : Female ratio	Subjects	Male	Female	Reference
1.5	Children	164	112	25
0.6	Adults	216	380	
1.6	Children	80	49	29
1.6	Children	62	38	30
2.5	Children	83	33	31

disease, CD)은 남아에 흔하다(Table 4). 성인 IBD는 남녀 비가 1 : 1이며 여자가 약간 더 많은 것 같다는 보고도 있다. 소아 CD 환자의 남녀 비는 1.5 : 1²⁵⁾, 1.6 : 1^{29,30)}, 2.5 : 1³¹⁾로 남아가 확실히 많다. 또 다른 보고에 의하면 15세 이하에선 1.4 : 1, 15세 이상에서는 1.1 : 1 이었다고 한다.

소아 UC의 유병률은 남녀 간에 차이가 없으며 이는 성인의 UC와 유사하다.

소아 IBD 중에서도 매우 어린 연령(5~8세 이하)에 발병하는 경우 양상이 더욱 다를 것으로 예측되며 여러 역학 조사들에 의하면 매우 어린 연령의 IBD에선 남아 편중이 두드러진다고 한다. 최근의 한 연구³²⁾에 의하면 소아 CD의 남아 편중, 다시 말하면 남아에서 조기 발병이 많은 원인은 Interleukin-6 Promoter 유전형 변이와 에스트로젠 여성 호르몬 결핍에 따라 결정되는 것 같다고 한다.

2. 소아기 조기 발병 IBD와 성인 IBD 간에 병변의 정도, 부위, 임상 양상에 차이가 있는가?

소아기 발병 UC는 성인에 비해 병변 부위가 넓고 (Table 5) 중증이며 치료가 더 어렵다³³⁾.

대개 40~50%의 성인환자가 초기에 대장이나 S결장

Table 5. Pancolitis Predominance in Pediatric UC

Proctitis	Left-sided colitis	Pancolitis	Patients	Reference
4%	21%	75%	Pediatric	25
1%	16%	82%	Pediatric (F/U)	
17%	35%	48%	Adult (F/U)	
22%	39%	43%	Pediatric	35

에서 시작되어 상부로 진행되는 경과를 보이며 25~30% 환자는 병변이 더 심한 전대장형(Pancolitis) 소견을 보인다³⁴⁾. 그러나 소아기 발병 UC의 약 60~70%는 발병 시 이미 전대장형(Pancolitis)이다. 성인기 발병 UC에 비해 전 대장형이 많고 직장염/좌측대장염(Proctitis/left-sided Colitis)은 상대적으로 드물다²⁵⁾. 성인에선 좌측 대장염이 흔하고 소아에선 전대장염이 흔한 기전은 잘 알려지지 않고 있다.

또한 소아는 성인보다 직장 병변이 없는 형이 더 많다. 약 30%의 소아 CD 환자는 직장 병변이 없는 UC 환자이므로 내시경 진단 시 이 점을 고려해야 한다.

최근 북미 UC 어린이를 대상으로 한 환자 등록 조사에 의하면 발병 시 이미 소아 UC 환자의 80%가 전대장형의 UC였고, 80%가 중간 정도 내지는 중증의 대장염 소견을 보였다고 한다. 또한 80%가 진단 30일 내에 스테로이드 치료를 받았으며 이 중 45%는 치료 1년째 스테로이드 의존성을 보였다고 한다³⁵⁾.

소아의 UC는 성인 UC에 비해 전 대장염이 흔하고 심하다는 차이 이외에도 진단부터 수술 받을 때까지 시간이 성인에 비해 짧다. 진단 후 10년 내 40% 이상의 소아가 대장절제술을 받는 데 반하여 성인에서는 20%가 대장절제술을 받는다²⁵⁾.

소아 CD도 병변 침범부위가 성인과 다르다. 소아 CD 환자는 약 80~90%에서 대장에 병변을 가진다. 어릴수록 대장 병변이 흔하며, 대개 10세 경까지 이런 경향을 보인다고 한다. 몬트리올/파리 분류로 보면, L3, 즉 회장대장 환자이거나 L2, 즉 대장만의 CD 환자이며 L1, 즉 말단 회장 병변형은 매우 드물다(Table 6). 그러나 성인의 CD에서는 3명 중 1명은 말단 회장 병변형 CD로 소아 CD에 비해 L1의 비율이 매우 높으며 대장에 병변을 동반한 환자 즉 L2와 L3 환자는 약 50% 정도

Table 6. High Prevalence of Ileocolonic Disease in Pediatric CD

Terminal ileum (L1)	Colon only (L2)	Ileocolonic (L3)	Upper Gastrointestinal (L4)	Patients	Reference
14%	17%	69%	34%	Pediatric diagnosis	26
9%	9%	82%	48%	10yr FU	
6%	36%	51%	51%	Pediatric diagnosis	25
5%	36%	54%	61%	4yr FU	
36%	36%	23%	12%	Adult diagnosis	

Table 7. Phenotypes and Disease Progression Behavior in Pediatric CD

B1 (inflammatory)	B2 (structuring)	B3 (penetrating)	Patients	Reference
91%	4%	5%	Pediatric	25
76%	13%	11%	Pediatric 4 yr F/U	
66%	14%	20%	Adult F/U	
71%	25%	4%	Pediatric	26
41%	44%	15%	Pediatric 10 yr F/U	

에 불과하다.

연령에 따른 이러한 차이가 왜 오는지 그리고 이런 점이 성인과는 차별화된 소아 CD의 치료 대책을 필요로 하는 것인지에 대하여는 연구된 바 없다.

소아 IBD 환자가 장기간 병 경과 시 대부분의 환자가 점진적으로 L3, 즉 회장 대장형 질환이 된다.

Gupta 등³⁶⁾에 따르면 5세 미만과 6세 이상 크론병 소아 총 989명의 진단 시 임상상을 비교하였을 때, 인종적으로는 아시아인, 히스패닉이 미국 흑인에 비해 일찍 발병하는 경우가 많았고, 나이가 어릴수록 초진 시 케양성 대장염이나 불확정 결장염(indeterminate colitis)으로 진단되었던 경우가 많았다. 나이가 많을수록 복통, 체중 감소, 발열로 시작되는 경우가 많고, 나이가 어린 경우는 직장 출혈로 발병하는 경우가 많았다. 진단 시 나이가 많은 경우 농양, 누공, 협착이 발병할 위험이 높아 합병증을 동반할 확률이 높은 것으로 보고하였다.

또한 성인에 비해 소아 CD에서 상부위장관 병변이 더 잘 온다. 16~51%의 환자가 회장상부에 병변을 가지고 있다²⁰⁾. 그러나 소아 CD환자에서는 대장내시경과 방사선 검사 외에 통상적으로 위내시경을 시행하므로 과잉평가 되기 쉽고 성인 CD 환자 조사에서는 대장내시경과 방사선 검사만 시행한 경우가 많아 저평가 되기 쉬어 직접 비교가 아주 정확한 것은 아니다. 또한 상부

위장관 병변으로 비특이적 내시경 소견이나 육아종이 없는 비특이적인 생검 소견을 포함시키는 등 빈도 평가 시 협의된 지침이 없는 것도 문제점으로 지적되고 있다.

소아 CD 환자의 질병 행태를 몬트리올/파리 분류에 따라 살펴보면 BI, 협착(structuring)이나 관통(penetrating)이 없는 즉 염증형이 거의 대부분을 차지하며 B2, 협착형이나 B3, 관통형, 즉 천공이나 누공을 가진 형은 드물다(Table 7). 성인 CD 환자에서도 B1이 많기는 하나 소아에 비해 B2와 B3, 즉 협착과 관통의 임상형이 상대적으로 흔하다. 그러나 소아 CD도 병의 만성 경과 중 B2와 B3의 비율이 증가한다. 소아와 성인 간의 이러한 차이는 아마도 소아는 병 경과 기간이 상대적으로 짧고 진단이 조기에 되지 못하는 것과도 관계가 있을 것으로 생각되고 있다.

5년 경과 후 협착과 누공의 빈도를 비교한 최근의 조사들을 보면 성인과 소아 간에 큰 차이가 없었다고 한다^{25,26)}. 소아 크론병에서 발병 시 누공, 농양 등 항문 주위 병변 유병률은 대략 10% 정도로 알려져 있는데³⁷⁾ 발병연령에 따른 차이는 없는 것 같다고 한다³⁸⁾.

모든 IBD 환자가 CD와 UC로 명확하게 나누어지는 것은 아니다. 소아에 흔하여 소아 염증성 장질환에서 CD, UC와 더불어 또 다른 세부 그룹으로 분류되는

indeterminate colitis (IC)가 있다. IC는 UC와 CD의 양상을 모두 가지고 있어 분류가 되지 않으며 주로 영아기에 일찍 발병하고 임상양상은 급격히 전대장염(pancolitis)으로 진행되는 중증대장염이다³⁹⁾. IC는 소아 IBD에서 명확한 임상형으로 생각되고 있으며, 대장절제술 위험도가 크고 회장 파우치(pouch)-항문 문합술 후 수술 실패율이 높다고 알려져 있다. IC는 특히 2세 이하에 많고 성인에서는 드물다^{27,40)}.

따라서 성인과 소아에서 UC와 CD의 역학과 임상상의 차이를 기술한 기존의 모든 논문들이 IC를 고려하지 않고 있기 때문에 소아 IBD 임상양상을 CD와 UC만으로 비교 분석하는 데에는 한계를 가지고 있다고 말할 수 있다.

또한 IC는 질병의 경과 중 UC나 CD로 재분류되기도 하기 때문에 발병 연령에 따른 IBD 분석에 더욱 혼란을 주게 된다.

IC 진단이 장기간 추적관찰기관 중 UC나 CD로 어떻게 바뀌어 가는지에 대한 문헌들을 살펴보면, 1991년 Wells 등⁴¹⁾은 대장절제술을 받은 IBD 환자 675명 중 IC로 진단된 46명을 최소 2.5년 이상 추적 조사하였다. 초기진단을 재검사한 결과 19명은 probable CD, 11명은 probable UC였고, 16명은 IC로 확인되었다. IC 16명을 추적 관찰 후, 3명은 UC, 1명은 CD로 재분류되었다고 한다.

1995년에 노르웨이에서 발표된 연구로서 1~5년간 IBD 환자를 추적 관찰한 결과를 보면⁴²⁾, 초기에는 UC가 518명, CD가 221명, 원인 미상 장염이 64명, IC가 64명이었다. 추적관찰 1년 후에는 IC 환자의 임상적 특징이 UC 환자와 매우 유사하였다. 1년 후 IC 환자와 원인 미상의 대장염 환자의 진단이 감소되어 30명은 UC로, 12명은 CD로 재분류되었고, 15명은 IBD가 아닌 대장염이었다고 한다. IC로 진단된 환자 중 48%는 UC로 재분류되었고 원인 미상의 대장염으로 분류된 환자 중 51.6%는 IBD가 아닌 대장염으로 재분류되었다고 보고하면서 특히 처음 발병 시 여러 대장염의 감별진단이 어렵다고 결론지었다.

1993년 시행한 소아 IBD 250명의 보고를 보면⁴³⁾ IC는 74명으로 29.6%에 달하는 매우 높은 수치였다. IC의 평균연령은 CD 연령보다 확실히 낮고 UC 연령과는 차이가 없었으며 성별, 인종과의 차이도 없었다. 추적관

찰 7년 후 49명은 여전히 IC로 분류되었고 79%의 IC는 발병 시 전대장염(pancolitis), 15명은 왼쪽대장염이었다. 이 중 6.5년 추적관찰 기간 중 14명은 전대장염으로 발전하였다. 71명 중 29명만 이 기간 중 재분류되었다. 저자는 이 논문의 결론으로 소아연령의 IC는 IBD의 특별한 세부 환자군이며 성인 IBD에서보다 유병률이 높고 IC 소아는 UC 소아처럼 중증으로 빠르게 진행한다고 보고하였다.

2006년 국제염증성장질환연구회에서 IC는 IBD가 확실히 의심되나 절제술을 받은 환자에만 쓰도록 하고 생검을 하였으나 CD, UC로 진단되지 않으면 'Unclassified IBD'로 명명하기로 하였다⁴⁴⁾.

3. IBD 연령에 따라 Microbiota 조성에 어떤 차이가 있을까?

1) 장내 미생물과 염증성 장질환: 사람 소화기 장점막의 면적은 약 200~300 m²에 달하며 통상의 균 배양 방법을 이용한 결과 1,000종 이상, 10의 14승 숫자의 세균이 살고 있다는 것이 알려졌다. 사람 체내 세포 총수의 10배에 달하는 세균세포가 장점막에 존재한다. 세균 밀도는 위나 상부소장에는 세균이 적으나 하부 소장 쪽으로 가면서 세균이 증가한다⁴⁵⁾.

이러한 장점막 세균 층은 간에 필적하는 대사 잠재력을 갖춘 기관의 기능을 한다고 볼 수 있다. 최근의 연구⁴⁶⁾에 의하면 현재까지 알려진 10~100개를 포함하여 45,000 Phylotype의 존재가 밝혀졌지만 실제 대부분의 사람 장내 세균은 단지 두 개의 Phyla 즉 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes*에 속한다.

IBD의 병인으로 세균이 중요하다는 가장 결정적인 증거는 IBD 동물 모델에서 확실히 밝혀졌다. 무균상태로 만들면 장의 염증이 발생하지 않으나 정상균을 투여하자 유전자 변이를 가진 생쥐에서 투여 즉시 대장염이 발생하였다는 것이다⁴⁷⁾. 즉 균이 없으면 장염도 없다는 소위 'No bacteria- No Colitis'라는 것이다.

수많은 장내 균총은 식이항원과 함께 장내에서 외부 항원으로 작용하며 장 점막 면역계와 서로 긴밀히 상호 작용한다. 병원균과는 달리 정상에서는 정상 세균총과 식이 항원에 대하여는 면역 관용(tolerance)을 보인다. IBD에서는 균에 대한 관용에 이상이 생기며 그 결과 염증이 발생한다.

CD와 UC의 병인으로 정상 세균 층에 대한 Innate immune response의 유전적 조절의 장애가 핵심적인 기전이라는 증거는, IBD환자에서 *NOD2/CARD15*, *TLR4*, *CD14* 등의 유전자 변이가 장내 균의 수용에 이상을 초래한다는 것이 알려지면서 더욱 확실하게 되었다.

IBD 환자에서 장내 세균 층이 장의 염증 반응 유발과 악화에 핵심적인 역할을 한다는 많은 증거들이 발표되고 있으며⁴⁸⁾, 활동성 IBD 환자에서는 *Lactobacillus*와 anaerobic bacteria의 수가 현격히 감소하나, 비 활동성인 환자에서는 이런 감소가 없었다고 한다.

Swidsinski 등⁴⁹⁾은 300명의 IBD 환자에서 장상피 세포층 상부에서 전체적인 균 밀도를 측정된 결과 정상에 비해 현저히 높았으며 또한 세균 밀도와 병의 심한 정도가 관련이 있었다고 한다.

또한 IBD 환자의 장내 세균 층은 균의 종류에 있어서 다양성이 적다⁵⁰⁾고 한다. 최근 독일에서 발표된 16sDNA-based SSCP와 real time PCR을 이용한 보고에 의하면 정상변에서는 혐기성 대변 미생물 세균층의 50~90%를 차지하는 *Bacteroides* 균의 조성이 상대적으로 결핍되어 있었다. 이는 *Bacteroides/Prevotella* 세균군이 현저히 감소되어 있다는 Seksik 등⁵¹⁾의 연구 결과와도 일치한다.

IBD에서 균의 중요성을 강조할 때 꼭 언급할 사항이 있다면 세균의 이차 감염 문제이다. 흔한 감염으로는 *Clostridium difficile*, 그리고 *Entamoeba histolytica*, *Campylobacter* 등이 있으며 이차 감염 시 재발을 유발한다. Mylonaki 등⁵²⁾은 재발의 10.5%에서 장관감염이 있었고 또 다른 조사에서는 재발의 20%에서 *C. difficile* 양성이었다고 한다⁵³⁾.

세균층의 차이로 CD와 UC를 감별하려는 재미있는 최근 연구도 있다. Swidsinski 등⁵⁴⁾은 CD에서 특히 활동성인 백혈구 수치가 정상인 환자에서 *Faecalibacterium prausnitzii*의 현저한 감소가 관찰되었다고 하며 관해 가능성이나 관해 기간과도 밀접한 관련성이 있다고 하였다. 이러한 세균 층의 차이가 향후 IBD 환자의 감별과 병 경과 예측에 도움이 되는 비침습적 표지자로서 이용될 수 있을 것이다.

2) 소아기 조기 발병 IBD 환자의 장내 미생물: 소아 IBD 환자에서도 병인으로 gut Microbiota가 핵심적인 역할을 한다는 것이 알려지면서, 소아기 발병 IBD와 성

인기 발병 IBD 간에 장내 균의 조성에 차이가 있는지에 대하여도 많은 연구가 진행 중이다. 성인환자에선 *Bacteroides vulgaris*, *Streptococcus faecalis* 등 혐기성 세균이 많으나 소아에서는 aerobic 또는 *Eschericia coli* 등 facultative-anaerobic bacteria가 많다^{55,56)}.

IBD에선 정상인에 비해 세균수가 많고 균 종류가 다양하지 않으며 잠재적인 해를 줄 수 있는 *Proteobacteria* (*E. Coli*)가 증가되어 있으며, 유익하다고 생각되는 균주(*Faecalibacterium prausnitzii*)는 감소되어 있는 데 이러한 소견은 소아환자와 성인 환자 모두에서 관찰된다.

4. IBD 병인 관련 후보 유전자 변이에 관한 최근의 연구

유전적 인자는 외부 환경적인 인자와 함께 CD의 병인에 관여하는 중요한 두 축의 하나이다. 장내 균총, 면역 인자에 영향을 미치면서 병인에 연관된 이들 요소들과 서로 밀접하게 작용하면서 장에 만성 염증을 일으킨다고 생각되고 있다.

IBD에서 유전적 병인의 증거를 찾는 연구에서 성인보다 조기 발병 소아 환자가 대상 환자로 더 적합하다. 유전적으로 IBD에 취약한 개체가 환경적 요소가 가해져 유전-환경 상호작용에 의하여 IBD가 발병한다고 볼 때 소아는 수많은 환경요소에 노출된 시간이 짧고 제한적이기 때문이다.

최근 IBD 병인의 유전적 인자 연구에 GWAS (Genome-Wide Association Scanning)가 광범위하게 사용되고 있다. 이는 고밀도 SNP (high density single nucleotide polymorphism) array 기법을 사용하는 대규모의 새로운 검색 방법으로 IBD 유전학을 열었다고 하겠다.

1) 염증성 장질환에서 병인으로서 유전적 요소가 관계하리라는 어떤 증거들이 있는가?: 소아와 성인 IBD 간에 유전적 병인의 차이가 있는가 비교하기 전에 IBD 환자에서 유전적인 요소가 병인으로서 관계된다고 볼 수 있는 임상적인 증거와 최근 연구가 가속되고 있는 유전학적 연구 배경을 살펴보고자 한다.

가족 내 빈도 연구(Family aggregation study)를 통하여 유전적 증거를 찾으려는 시도를 살펴보면 Kirsner와 Spencer가 1963년 문헌을 정리하여 IBD의 가족 내 발

생을 처음으로 확립시켰으며 이후 IBD 발생에서 가족력이 중요한 인자라는 많은 연구가 뒤따랐다⁵⁷⁾. 유럽과 미국환자의 경우, 직계 1대 친족(first degree relative)에서 발병할 위험성은 CD에서는 5%, UC에서는 조금 낮아 1.6%이며 유대인의 경우에는 각각 8%와 5.2%로 많이 높아졌다고 한다⁵⁸⁾. 부모가 IBD를 모두 가진 경우 자식에서 발생 위험성은 30%가 넘는다고 알려졌다⁵⁹⁾. 또 가족력이 있는 환자는 일찍 발병하고 증상도 더 심하다고 하며 병변 부위와 임상상의 일치율이 높다고 한다.

쌍생아 연구에서 유전적 연관성은 더 두드러지게 나타난다. 2000년에 발표된 Orholm 등⁶⁰⁾의 연구에 의하면 일란성 쌍생아 CD 환자의 경우 58%에서 일란성 쌍생아 UC 환자에서는 18%에서 일치율을 보였으며 반면 이란성 쌍생아에선 CD 환자에선 0%, UC 환자에선 4.5%였다. 또 다른 쌍생아 연구들의 보고에서도 이란성보다 일란성 쌍생아에서 높은 IBD 발생률을 보였고 IBD의 임상정도 일치율이 높아 IBD의 병인으로 유전적인 요소가 핵심적인 역할을 할 것이라고 생각되었다.

최근 CD 환자에서 각각 다른 연구자에 의해 염색체 16번에 위치하는 *NOD2/CARD15*라는 질병 발생 연관 유전자의 변이가 최초로 발표되면서 IBD Susceptibility gene Locus에 대한 연구에 새로운 장이 열렸다. *NOD2/CARD15* 유전자는 세포벽 구성 성분을 감지하는 세포내 물질생산과 관련을 가지는데, 이 유전자내의 SNP (*R702W*, *G908R*, *1007fSinsC*)들이 코카시언 인종에서 소아와 성인 CD 발생 위험인자로 밝혀졌다⁶¹⁾. 흥미로운 사실은 우리나라를 포함하여 일본, 중국, 등 아시아 인종, 아랍, 아프리카 인종에서는 이 유전자 변이가 발견되지 않거나 매우 드물다는 것이다⁶²⁾. 현재까지의 연구결과로는 *NOD2/CARD15*가 CD와 밀접한 연관은 있지만 이 유전자 내의 변이가 CD 발생의 필요조건도 충분조건도 되지 않는다는 것이다. 왜냐하면 코카시언 인종 일반인에서 이 CD 연관 변이의 동형 접합자가 1~5%에서, 이형 접합자가 10~20%에서 발견되며 더구나 CD 환자의 70%는 이 *NOD2/CARD15* 유전자 변이가 없고 *NOD2/CARD15* 결핍 생쥐에서도 CD가 발생하지 않는다고⁶³⁾ 하는 것으로 보아 이 변이가 있다고 하여 모두 CD를 일으키는 것은 아니다. 실제 변이를 가진 사람이 최종적으로 질병이 발생할 가능성을 나타내는

Penetrance 정도는 동형접합자에서 5~10%, 이형 접합자에서 1% 정도라고 보고 있다. *NOD2/CARD15* 변이는 조기 발병, 회장 병변, 협착, 누공과 관련이 높아 중증 환자가 되기 쉬어 적극적인 치료 계획이 필요하다고 한다.

2) 연관 유전자 분석과 IBD 병인 연구의 분자생물학적 배경: *NOD2/CARD15*라는 역사적인 CD 연관 유전자 변이 발견 후 뒤이어 현재 수많은 IBD 연관 유전자들의 변이에 대한 연구가 가속적으로 진행되고 있다. 이 중 특히 IBD 병인과 연관이 클 것으로 생각되는 Innate immunity, Autophagy, Apoptosis와 연관된 유전자, Th1과 Th17 반응에 관련이 된 유전자, T세포 활성화 유전자, 면역억제 유전자의 변이(variants)들이 큰 관심을 끌고 있다⁶⁴⁾.

IBD 특히 CD에선 Innate immunity에 결핍이 있을 것으로 생각되어 왔다. 장내 미생물은 Innate immune system 세포, 특히 상피세포와 단핵구/대식세포 계열에 해당하는 세포의 표면 또는 세포 내에 분포되어 있는 패턴 인지수용체, TLR (Toll like receptor)와 NOD-like receptor (NLR)에 의해 인지된다. 장내 세균과 숙주는 이 TLR과 NLR을 통해 상호 대화(cross talk)를 하는 데 이 수용체에 유전적 결함이 있으면 미생물 항원에 대한 인식이 잘못되어 염증이 생긴다고 보는 것이다. 실제로 CD 환자에서 TLR4 수용체의 변이가 발견되었다⁶⁵⁾.

Autophagy란 자기 세포질 내에 존재하는 여러 소기관을 스스로 소화시키고 사멸을 유도하는 작용을 말하며 노화, 성장, 신경변성, 암, 면역에 관여한다. Autophagy의 기능은 세포내 미생물을 죽이고 세포질을 정화시키는 면역학적 역할을 하는 것으로 알려졌으며 최근에 세포 내 병원균의 처리뿐 아니라 CD 등 장의 염증에 관한 역할이 알려지기 시작하였다. GWAS 검색 결과 *ATG16L1*, *IRGM* 등 Autophagy 유전자 변이가 CD와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다^{66~68)}. 이러한 Autophagy 유전자 결핍은 장내균총과의 상호작용에 이상을 초래하고 Pro-inflammatory response가 과도하게 일어나게 한다는 것이다.

Apoptosis는 Autophagy와 서로 연관되어 작용하지만 직접적으로 Apoptosis에 관여하는 유전자의 결핍에 의한 것도 보고되고 있다. 특히 Apoptosis 유발 작용을 하는 *TNFSF15*와 억제 작용을 하는 *TNFRSF6B* 유전자의

Polymorphism이 CD 환자에서 점막 T세포의 Apoptosis와 관련이 있다⁶⁹⁾.

Th1과 Th17 반응에 관여하는 유전자가 IBD와 관련이 있다는 보고도 있다. *IL-23R*과 *IL12b* 유전자가 CD와 UC의 발생과 큰 관련이 있다고 알려졌다^{70,71)}. *IL-23R*과 *IL12b* 유전자는 Th1, Th17 경로를 통해 T helper 세포의 발달에 핵심적인 역할을 하며, Th1, Th17 경로의 최종 산물은 IFN- γ 와 IL-17이다. IBD 환자에서 IFN- γ 와 IL-17이 상승되어 있는 데 IFN- γ 는 특히 CD 환자에서 높으며 IL-17의 생산은 CD와 UC 모두에서 증가되어 있다.

T 세포 활성화 연관 유전자와 IBD와 관련이 있다는 증거로는, *JAK2* 유전자와 *STAT3* 유전자의 결합이 CD와 UC 환자에서 발견되었다는 보고가 있다^{72~74)}. *JAK2* signaling molecule과 *STAT3* transcription factor는 Th1과 Th17 반응과 관련이 있으며 여러 종류의 세포 활성화 경로에 관여한다. 따라서 면역세포 활성화에 관여하는 주 경로의 결합이 IBD 발생과 관련이 있으리라는 것을 시사한다.

면역을 활성화하는 것이 아니라 반대로 억제하는 유전자도 IBD와 관계가 있다고 한다. GWAS 검색 결과 *PTPN2*와 *IL-10* 유전자 등 면역 억제 관련 유전자의 변이가 IBD 환자에서 발견되었다⁷⁵⁾.

염증성 장질환의 유전학은 1996년 이후 집중적으로 이루어지고 있는데 초기의 연구는 IBD1 locus (추후 *NOD2/CARD15* gene)와 IBD3 등 제한적인 위치에 국한되다가 GWAS로 이동하면서 지금까지 성인에서 11개의 GWAS 연구가 시행되었고, 소아에서 2개의 GWAS 연구가 시행되었다.

2008년에 Barrett 등⁷⁶⁾은 크론병 환자를 대상으로 한 대규모의 GWAS에서 기존 발표된 11개의 유전자 부위 외에 21개의 유전자 부위(genetic loci)를 추가로 발견하였으며 2010년에 McGovern 등⁷⁷⁾은 궤양성 대장염 환자를 대상으로 GWAS를 하여 기존에 알려진 14개 유전자 부위에 있는 59개의 SNP에 13개의 새로운 부위를 추가 보고한 바 있다.

이외에도 추가적인 발견이 이어져 현재까지 100개 이상의 IBD 연관 유전자 부위가 보고되고 있다. 이들 중 *IL23R*, *IL12b*, *JAK2*, *STAT3* 등은 크론병과 궤양성 대장염에 공통으로 연관되며, 반면 autophagy gene인

ATG16L1, *IRGM*, *NOD2*는 크론병과, epithelial barrier gene 인 *HNF4a*, *E-Cadherin*, *LAMB1*, *IL-10*은 궤양성 대장염과 연관되는 등의 표현형과의 연관성이 나타나기도 한다⁷⁸⁾.

유전자 연구는 염증성 장 질환의 병인에 대한 이해를 높여줄 뿐 아니라, IBD 유전학이 점차 발전하면 미래에는 CD나 UC 하나에 특이한 연관 유전자들이 점차 발견되어, 염증성 장 질환을 유전체 또는 유전자군 수준에서 분자유전학적으로 분류가 가능하게 되고, 또 유전적 표지자(genetic marker)가 개발된다면, 환자 개개인에 대한 병의 경과 예측, 맞춤형 치료 등을 할 수 있게 되어 임상적으로 매우 유용하게 이용될 수 있을 것이다. 그러나 유전자로 특정인이 미래에 염증성 장 질환이 발병할 지를 예측하는 것은 현재로서는 한계가 있다. 또한 유전자 연구의 문제점이라면 특정 SNP들이 소수 환자에서만 발견된다는 것이다.

3) 소아기 조기 발병 IBD와 성인 IBD 간에 유전적인 차이가 있는가?: IBD가 어린 연령에서 조기에 발생하게 하는 인자가 무엇인지에 대하여는 아직 잘 알려져 있지 않다. 소아에서 발병하는 IBD (early-onset IBD)는 뒤늦게 성인에서 발병하는 IBD (late or adult onset IBD)에 비해 유전적 영향을 더 잘 받는 걸까? 더 근본적인 물음은 소아기에 조기 발생하는 IBD는 병인과 경과가 완전히 다른 질환일까? 아니면 똑같은 질환인데 단순히 발병만 빠른 IBD일 뿐일까?라는 것이다.

조기 발병형 소아 IBD와 성인에서 뒤늦게 발병하는 IBD의 원인이 다르다는 결정적 증거는 아직까지 알려진 것이 없다. 그러나, 앞에서 살펴본 바와 같이 Early-onset IBD는 대장 침범 부위가 넓고, 중증이 많으며, 가족력, 임상 표현형에서 고유한 특징을 보이므로, Early-onset IBD에 연관된 새로운 IBD 유전부위를 찾는 노력이 최근 활발하게 진행되고 있다.

그러나 그 동안 IBD에 대한 유전적 연구는 주로 성인환자를 대상으로 이루어 왔다.

앞에서 이미 기술한 바와 같이, 최근까지 알려진 IBD 유전학 분야의 중요한 성과라면, CD와 UC에서 예전부터 adaptive immunity gene이라고 이미 알려져 왔던 *IL23R*, *IL12B*, *STAT3*, *3p21 (MST1)* 부위, *10q24 (NKX2-3)* 부위의 변이가 발견되었고, CD 환자에서 Innate immunity gene, 특히 *ATG16L1*, *IRGM*, *NOD2* 등

Bacterial sensing과 Autophage에 관여하는 유전자의 변이가 발견된 점이라 하겠다. 그 후 CD와 관련이 있다고 알려진 5p13부위(*PTGER1*), 10q21(*ZNF365*), 18p11(*PTPN2*), 최근에는 *CCR6*, *LRRK*, *CDKAL*, *ICOSLG*, *ITLN1* 유전자 부위 등이 IBD 연관 유전자에 추가되고 있으며 이러한 성인 IBD의 연구 결과는 소아 IBD 환자에서도 재현되는지 확인 검증을 기다리고 있다.

몇 개의 CD연관 유전자 부위는 성인과 소아 환자 모두에서 CD와 연관이 있다고 확인되었으나, 성인에서 연관이 있다고 이미 알려진 모든 유전자 부위가 아직은 Early onset IBD 소아환자에서 확인되지 않고 있어 이에 대한 비교 연구가 현재 진행 중이다.

Peterson 등⁷⁹⁾은 성인 GWAS로 확인된 유전자 부위 6개(*IL23R*, *ATG16L1*, *IRGM* 등)를 재현하였으며 Essers 등⁸⁰⁾은 소아에서 발생한 IBD에서 성인의 34개 SNP를 조사한 결과 15개에서 소아 IBD와도 연관이 있다고 발표한 바 있다. 이 연구에서 *CARD15*, *IL23R*, *ATG16L1*과의 연관성도 재확인 되었다. 또한 이 연구에서는 조기 발병 소아 환자 IBD와 뒤늦게 발병한 성인 IBD 사이에 연관 유전자 차이는 없는 듯이 보였다. 다시 말하여 30세 이내에서는 유전적 차이가 있어 발병연령에 영향을 주는 것 같지는 않다는 것이다. 그러나 이들은 성인에서 이미 알려진 유전자 위치에 대한 재확인 조사이므로 조기 발병한 소아 IBD 환자들이 대한 대규모 GWAS 검색을 하지 않고는 Early-onset IBD에만 연관된 특정 유전자가 없다고 이야기하기는 아직 이르다.

Scherr 등⁸¹⁾은 1,000명의 소아 IBD 환자를 대상으로 GWAS 스캔을 하여 새로운 유전자 부위 *TNFRSF6B*와 *PSMG1*을 발견하였다. 특히 *TNFRSF6B*는 FasL pathway (DCR3)의 유인 수용체 단백을 부호화하는 유전자로써 기능적 검사 결과 특히 성인기 발생 IBD와 구별되며 소아에 특징적인 전대장형의 UC와 대장만 침범하는 CD와 관계가 밀접하였다. 그러나 그 후 성인 환자에서도 발견되어 'Early onset'에만 국한된 것은 아닌 것 같다고 한다.

Ridder 등⁸²⁾은 *CARD15 SNP 3020insC* 동형접합성 (homozygosity)과 *SLC22A4/5 SNP rs3792876* 동형접합성을 가진 환자가 성인보다 소아에서 유의하게 많다고 하였으며, *3020insC*는 소장 침범과 연관이 있고, *DLG5 SNP rs2165047*은 항문 주위 병변과 연관이 있다

는 보고를 한 바 있다.

3,426명의 소아를 대상으로 한 대규모 소아 염증성 질환 GWAS에서 *IL 27*의 *rs8049439*, *HORMAD2 rs2412973*, *ZMIZ1 rs1250550*, *CAPN10 rs4676410*, *rs1050026*를 새로이 발견하여 보고하기도 하였다⁸³⁾.

가장 최근의 보고(2011년)로, Henderson 등⁸⁴⁾은 성인과 소아의 비교 연구에서, 소아에서 7개의 유전 부위가 새로 발견되었고 성인과 공통적인 위치는 크론병 29개, 궤양성 대장염에서 49개라고 하였다.

소아와 성인이 대부분은 공통점을 갖고 있는 것으로 보이나, 소아기에 발병하는 환자는 가족력이 있는 경우가 더 많은 것으로 보고되는 등(크론병에선 29.9% vs 13.6%; 궤양성 대장염에선 29.9% vs 11%) 조기에 발병하는 경우 유전성 위험도가 다를 가능성은 여전히 있다. *IBD5*와 *NOD2/CARD15*이 그러한 후보 유전자로 생각되나 아직은 연구의 결과가 반복되지 않거나 규모가 작은 등의 문제가 있다.

rs3024505 (IL10), *rs917997 (IL18R1, IL18RAP)*는 크론병에 대한 GWAS로 소아에서 발견되었으나 성인에서는 보고가 없다. *ORMDL3*, *ICOSLG*는 소아 궤양성 대장염 환자에서는 유의하게 많으나 성인에서는 드물게 나타난다.

이 외에는 성인에서의 연구가 반복적으로 나타나는 경우가 많아 성인 연구에서 발견된 유전 부위 중 크론병의 경우 72%, 궤양성 대장염은 47%가 소아에서 마찬가지로 나타났다고 한다.

소아 CD가 소아 조기 발병에 고유한 유전적 결함이 있는 것인지 또는 성인형 CD와 유전적으로도 동일한 질환이지만 유전적 결함의 정도가 심하여 발병이 이를 뿐인 것인지 현재로서는 결론이 나지 않은 상태이다. 또 다른 가능성으로 발병 연령에 영향을 미치는 어떤 환경 요인이나 또는 IBD 연관 유전자의 발현에 영향을 행사하는 다른 유전자가 있어 어린 나이에 조기 발병한다는 가설도 검토되고 있다.

이러한 가설을 뒷받침해주는 흥미로운 논문이 최근 발표된 바 있다. 조기 발병, 특히 남아 CD 환자에서 *IL-6*가 증가하면서 어린 연령에 발병하는 이유는 IBD 연관 유전자의 유전형 차이뿐 아니라 유전자 발현에 영향을 행사하는 에스트로젠과의 상호작용에 의한 결과라는 것이다⁸⁵⁾.

IL-6는 CD에서 보는 특징적인 염증 반응 발생에 핵심적인 역할을 하는 cytokine으로, T helper 17 (Th17) 세포의 분화에 중요한 역할을 한다. 에스트로젠은 이 IL-6의 Promoter를 조절하여 IL-6 생성을 감소시킨다. IL-6의 Promoter 변이 즉 IL-6의 174GG 유전형형을 가진 경우는 다른 유전형(174CG/174CC)에 비해 IL-6를 많이 생산한다. 따라서 174GG 유전형형을 가진 남아는 에스트로젠에 의해 IL-6가 감소하는 여아와는 달리 CD가 조기에 발병한다고 한다. 이 논문의 중요점은 저자가 강조한 바와 같이 조기발병이 모두 단순한 우연으로 결정되는 것이 아니고 유전자형의 차이와 IBD 유전자의 발현에 영향을 주는 다른 유전자 또는 환경요인에 의하여 IBD의 표현형이 상이하게 될 수 있다는 새로운 사실을 보여 주었다는데 의의가 있다.

소아 IBD 치료의 특성 및 치료 시 고려 사항

대부분의 소아 IBD 치료는 성인환자의 IBD 치료 패러다임을 따르고 있는데 이는 소아에서의 연구가 성인에서의 연구에 비하여 많이 부족하기 때문이다. 그러나 과연 소아 IBD의 치료가 성인과 다른 특징적인 면은 없는 것일까?

소아 IBD에서 현재 많이 쓰이고 있는 치료약제는 5-ASA (5-aminosalicylates), 스테로이드와 면역조절제재(immunomodulators)이다. 중등도 이상의 심한 증상을 가진 소아 IBD 환자에서 대표적인 관해유도 치료제는 스테로이드이고 유지 치료의 표준은 Azathioprine 이다. 최근에 점막치유(mucosal healing) 개념이 치료의 목표로 도입됨에 따라 Infliximab 등 생물학적 제재가 점차 많이 이용되고 있다.

소아 IBD는 성인에 비해 증상이 심하며, 특히 소아 CD 환자는 성장 장애가 큰 문제이다. 따라서 면역 조절제재(immunomodulator)와 생물학적 제재를 포함한 강력한 치료약제를 필요로 하는 경우가 많다.

1. 소아 IBD 환자에서 5-ASA, 스테로이드, 장관 영양 치료

5-ASA는 소아 CD환자에서 흔히 사용되고 있으나 관해 유도에 얼마나 도움이 될까? 이에 대한 조사 연구는 거의 없는 편이다. 메타 분석 결과, CDAI 호전으로 보

아 관해 유도에 어느 정도 효과가 있는 것 같다고 하였다. 유지요법으로의 효과는 최근의 Cochrane review에 의하면⁸⁶⁾ 위약에 비해 효과가 없다고 한다. 그러나 소아 CD 환자는 상대적으로 대장 병변이 성인에 비해 흔하여 약 80%의 환자가 대장 CD 병변 환아이므로 증거는 불충분하나 5-Aminosalicylate 제재 투여가 도움이 될 것으로 생각하는 사람이 많다. 또 장기간의 5-Aminosalicylate 제재 사용이 대장 암 발생 억제에 도움을 줄 수 있다는 견해도 있으므로 소아 CD에서는 성인보다 이 제재를 많이 사용하는 경향이 있다. 그러나 회장 등 소장 병변이 국한된 CD에는 효과가 의문시되며 잘 사용하지 않는다.

소아 UC 환자에서 5-ASA 효과에 대한 연구는 거의 없지만 부작용이 많지 않아 성인의 연구에 준하여 널리 사용되고 있다. 성인 UC 환자를 대상으로 한 최근의 Cochrane review 조사에서⁸⁷⁾ 3 gm 이상의 고용량 사용 시 관해 유도 치료로 확실히 효과가 있다고 한다. 소아 UC는 전대장에 병변을 가지며 상대적으로 중증이 많아 관해 유도 시 스테로이드와 함께 병합치료로 사용하는 경우가 흔하며 유지요법에도 효과적이다. 급성 중증 UC 환자에서 관해 유도 효과를 기대하기 어려우며, 1~1.5 mg/kg/일(최대 60 mg)의 정맥 Methylprednisolone의 투여가 1차 치료로서 권고된다⁸⁸⁾.

스테로이드 제재(corticosteroids)는 대부분의 소아 UC 환자에서 관해 유도에 큰 도움을 주는 것은 사실이나 스테로이드 의존성으로 되는 경우가 흔하다. 스테로이드로 관해 유도 시 대개 2달 정도 기간 중에 용량을 감소하며 중지한다. 대부분 1회 또는 2회 스테로이드 관해 치료를 하면서 Azathioprine 등을 병합한 유지 치료로 넘어간다. 급성 중증 UC에서 Methyl prednisone 정맥 투여 후 Prednisone으로 변경 시 정맥 Methylprednisone보다 20% 많은 용량으로 시작하고, Azathioprine 시작은 첫 치료 반응을 확인하기 위해 퇴원 후 2주 째까지 미룰 수 있고, calcineurin inhibitor를 함께 쓰는 경우에는 Prednisone 용량을 20 mg/일로 줄일 때까지 미루는 것이 면역 억제제의 부작용을 줄이기 위해 바람직하다⁸⁸⁾.

스테로이드에 의존성이 있으면 생물학적제재나 수술 등 다른 치료법으로 바로 전환하며 스테로이드 치료를 수 차례 지속적으로 시도하지는 않는다. 장기간 사

용 시 심각한 성장 장애를 초래할 수 있기 때문이다.

Budesonide는 CD환자에서 관해 유도 치료가 가능하다. 그러나 Prednisone에 비해 효과가 떨어지며 또 장기간 사용 시에 효과가 없다. UC 환자에서는 Budesonide가 주로 회장 하부와 대장 상부에 전달되므로 효과가 거의 없다.

장관영양(enteral nutrition) 요법은 스테로이드 대신 특수 조제 영양식이(예를 들면 국내에선 Elemental 028 또는 '모노웰' 등)를 액상으로 투여하여 관해를 유도하는 치료법이다. 성장이 문제되는 소아 연령의 CD 환자에서 유용성이 입증되었다. 스테로이드보다 관해율이 낮으며, 특히 중증의 대장 병변을 가진 환자에서 효과가 적다. 유지 요법으로의 효과는 확실치 않다. 스테로이드의 부작용을 우려한 대체 요법으로 개발되었다고는 하지만 단기간 스테로이드 관해 유도 치료 시 스테로이드 부작용이 문제되는 경우는 거의 없으므로 유럽 등 일부 지역에서 선호될 뿐 널리 쓰이지는 않고 있다. 가장 큰 문제점은 적어도 8주간은 다른 식사 없이 특수 액상 식이만을 먹어야 하는 데 필자의 임상 경험으로는 어린이는 물론 부모도 이러한 영양 치료법을 고통스러워하며 잘 따르지 못할 뿐 아니라 일부 어린이는 영양에 필요한 양 만큼 입으로 충분히 먹지를 못하여 튜브 영양이나 위루술을 필요로 한다는 점이다.

2. 소아 IBD 환자에서 면역조정제제(Immunomodulators) 치료

Azathioprine, 6-MP, Methotrexate 등의 면역조정 약제들(immunomodulators)은 소아 CD 환자의 관해 유지에 효과적이며 스테로이드 절감 효과가 있어서 표준적인 유지 요법이다. 그러나 기회감염과 악성 종양 발생은 문제점이다

잘 알려진 바와 같이 6-mercaptopurine (6-MP)과 Azathioprine은 약물 작용이 수개월 정도 걸리므로 단독으로 관해 유도제로 사용하지 않는다. Azathioprine은 유지 요법시 효과가 확실히 입증되어 소아 CD에서도 1990년대 후반부터 유지요법의 표준 치료제로 사용되고 있다. 진단 후 스테로이드 관해유도 시에 병용치료제로도 많이 사용되며 스테로이드 절감 효과가 있다. Azathioprine은 중등도 이상의 심한 소아 UC에서도 유지요법에 효과적이다.

소아 IBD에서 Methotrexate의 효과에 대한 전향적 연구는 없다. 성인 CD에 대한 대단위 이중 맹검 위약 대조군 연구에서는⁸⁹⁾ 스테로이드 실패 환자에서 관해 유도 효과가 있었다고 한다. 그러나 UC 환자에서는 관해 유도나 유지요법에 효과를 입증한 논문은 없다.

소아 CD에서의 후향적 연구들을 보면 Azathioprine에 실패한 환자의 80%에서 증상 완화 혹은 완전 관해를 보였다고 하며⁹⁰⁾, 또 다른 조사에서는 Methotrexate 치료 6개월과 12개월 시 42%에서 관해를 보여서⁹¹⁾, 소아 CD 환자에서 Azathioprine 사용이 여의치 않을 경우 대체 약물로 사용해 볼 수 있다. Methotrexate는 Azathioprine과는 달리 효과가 빠른 것이 큰 장점이며 이런 점을 필요로 하는 환자 또는 생물학적 제제 사용을 원치 않는 경우 좋은 대체 약제로 고려할 만하다.

3. 소아 IBD 환자에서 생물학적 제제 사용

생물학적 제제는 관해 유도와 유지에 효과가 입증되었으며 스테로이드와 Azathioprine으로 치료되지 않는 환자에서 최근 많이 시도되고 있다. 그러나 생물학적 제제는 치료 적응증을 어떻게 잡아야 할지, Azathioprine등 면역조정약제와 병용치료가 더 좋을 지, 장기간 투여 후 언제 끊을 수 있는 지 등 아직 해결해야 할 숙제가 많다.

소아 CD에서 성인과 마찬가지로 Infliximab 치료가 관해 유도와 유지요법으로 효과적이다. Infliximab투여는 증상에 따라 부정기적으로 투여하는 것보다 매 8주간격 치료를 권장된다.

소아 CD에서 처음으로 조사한 결과 보고를 보면 Infliximab을 매 8주 간격 주사 치료 시 30주에 60%에서 임상적 관해를 보였고 54주에도 56%에서 지속적인 관해를 보였는데 이들 환자의 90%가 Azathioprine 등 면역조정제제를 함께 투여받았다⁹²⁾. 관해 유지 효과를 평가한 최근의 한 소아 보고⁹³⁾에 의하면 30~40% CD 환자가 스테로이드 없이 1년 이상 관해 상태가 유지되었다고 한다.

소아 UC에서 Infliximab의 효과에 대한 연구는 후향적 조사 밖에는 없긴 하지만 중등도 이상의 심한 소아 UC 환자에서 관해 유도와 유지에 효과가 있다고 보고되고 있다. CD에서 만큼 효과가 크지는 못하지만 실제 임상에서 기존의 치료에 반응이 나쁜 중증의 UC 환자

에서 사용할 수 있는 유용한 약제로 가치가 높으며 이러한 생물학적 제재의 등장으로 대장 절제술 치료의 빈도가 줄고 있다.

최근 치료의 목표에 점막 치유의 개념이 도입됨에 따라 심한 CD 환자에서는 점막 염증 치유가 우수한 생물학적 제재를 먼저 쓰자는 소위 'Top-down therapy'에 대한 관심이 높다.

성인 CD를 대상으로 Top-down therapy (biologic agents+immunomodulators)와 고식적인 Step-up therapy (2차레 스테로이드 사용 후, Azathioprine 또는 methotrexate 사용) 환자군을 26주째와 52주째 비교 조사한 결과, Top-down therapy 환자군에서 관해 상태 비율이 더 높았다. 그러나 78주와 104주째에는 양 군 간에 차이가 없었다고 한다⁹⁴.

소아에선 생물학적 제재를 일차치료제로 사용한 연구는 거의 없다.

소아 CD, UC 환자에서 Infliximab의 효과가 입증되었지만 어린 소아연령에서 시작하여 언제까지 장기간 써야 하는지에 대하여 알려진 바 없고, 치명적 전신 결핵감염, 진균 감염 등 감염 위험이 증가하고, 드물지만 Azathioprine 병용 소아 환자에서 간비장형 T세포 림프종(hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) 발생이 보고되고 있으며 또 우리나라에서는 보험 급여가 안되어 중증이라도 소아 IBD 환자에게 우선적으로 Top-down therapy를 권장하기에는 아직 이르다.

HSTCL은 치명적인 비 호지킨 림프종인데 림프종의 발생 빈도는 대략 5만 명에 하나 정도로 매우 희귀하다. 젊은 남자 환자에 호발하며 치료방법이 없어 모두 사망하는 치명적인 질환이다. IBD 환자 외에 장기이식 환자, 면역 조정약물 사용자 등을 포함하면 현재까지 200여 증례가 보고되었다. 그 기전으로는 Azathioprine 또는 6 MP 같은 약물로 인하여 DNA 손상이 초래되어 세포 증식/사멸사(apoptosis)조절에 결함이 생기고 그 결과 악성 종양으로 변한다고 생각되고 있다. Azathioprine은 DNA 손상을 주고 사람에서 carcinogen으로 분류되어 있기 때문에 IBD 환자에서 DNA 손상의 또 다른 원인이 될 수 있는 CT 등 피폭량이 많은 방사선 검사는 가능하면 피하도록 해야 한다. 또한 HSTCL 발생은 면역억제상태에서 만성적으로 항원 자극이 지속되

는 것과 관련이 있으므로 선천 또는 후천 면역 결핍환자에서 위험성이 높으므로 치료 시 이를 고려한다. HSTCL 환자는 간비장종대 외에 발열, 체중감소, 복통 등을 보이거나 림프 종괴는 잘 만져지지 않는다.

2007년 미국 FDA에서 Infliximab을 사용한 IBD 환자 8명에서 HSTCL가 발생하였다고 보고하였으며 그 후 현재까지 30증례 정도가 알려졌다. 2008년 12월까지 IBD 환자에서 발표된 25예를 분석해보면 9예는 생물학적 제재 사용 없이 Azathioprine만을 사용한 환자였고, 나머지 16명은 모두 생물학적 제재와 Azathioprine을 같이 병용한 환자였다^{95~97}. 연령은 12~40세(평균 연령 22세)였으며 한 명을 제외하고는 모두 남자였으며 결국 모두 사망하였다. Azathioprine 약제 병용을 하지 않고 항 TNF 생물학적 제재만을 사용한 군에서는 HSTCL 발생이 없었다. 또한 항 TNF 생물학적 제재를 Methotrexate와 같이 병용한 군이나 Methotrexate만 쓴 군에서는 HSTCL 발생이 발견되지 않았다.

따라서 생물학적 제재 치료를 받고 있는 청소년 등 젊은 남자 환자에서는 Azathioprine과의 병합 치료를 권장하기 어렵게 되었다. 치명적인 종양 발생은 절대 무시할 수 없는 요소이나 워낙 빈도가 드물고 또 생물학적 제재를 단독으로 쓰는 경우 병합치료보다 초기 치료 효과가 현저히 떨어지며 치료 경과 중 생물학적 제재의 효과가 점차 감소하는 비율도 높아진다고 병용치료를 해야한다는 일부 주장도 있어 논란이 계속되고 있다.

성인 CD 환자의 조사이긴 하나 Infliximab 사용 시 Azathioprine을 같이 쓰는 것이 좋은지에 대한 최근의 연구들을 주목할 필요가 있다. SONIC 조사⁹⁸에서는 치료 제26주째 스테로이드와 수술 치료 필요성이 없었던 관해 비율을 조사한 결과, Azathioprine/Infliximab 환자군에서는 57%, Infliximab만 쓴 환자군의 44%, Azathioprine만 쓴 환자군의 31% 보다 높았다. 또 제26주째 점막 치유 정도 비교에서는 Infliximab을 포함시킨 치료군이 Azathioprine만 쓴 환자군에 비해 월등히 좋았다. 그러나 제26주째 Infliximab만 사용한 군과 Infliximab에 Azathioprine을 추가한 군의 관해율 비교 시 CRP가 높고 내시경상 점막 병변이 있는 소그룹 환자군만을 대상으로 하였을 때는 양자 간에 차이가 없었다.

성인 CD에서의 조사(ACCENT 1)와 UC (ACT1)에서

Table 8. Pediatric Crohn's Disease Activity Index

History (Recall, 1 week)				
Abdominal pain				
	None			(0)
	Mild-Brief, does not interfere with activities			(5)
	Mod/severe-daily, longer lasting, affects activities, nocturnal			(10)
Stool per day				
	0~1 liquid stools, no blood			(0)
	Up to 2 semi-formed with small blood, 2~5 liquid			(5)
	Gross bleeding, or ≥6 liquid, or nocturnal diarrhea			(10)
Patient functioning, general well-being (recall, 1 week)				
	No limitation of activities, well			(0)
	Occasional difficulty in maintaining appropriate activities, below pair			(5)
	Frequent limitation of activity, very poor			(10)
Laboratory				
Hct (%)	< 10 yrs:	> 33 (0)	28~32 (2,5)	< 28 (5)
	11~14 M:	≥35 (0)	30~34 (2,5)	< 30 (5)
	15~19 M:	≥37 (0)	32~36 (2,5)	< 32 (5)
	11~19 F:	≥34 (0)	29~33 (2,5)	< 29 (5)
ESR (mm/hr)		< 20 (0)	20~50 (2,5)	> 50 (5)
Albumin (g/dL)		≥3,5 (0)	3,1~3,4 (5)	≤3,0 (10)
Examination				
Weight				
	Weight gain or voluntary weight stable/loss			(0)
	Involuntary weight stable, weight loss 1-9%			(5)
	Weight loss ≥10%			(10)
Height				
At diagnosis:	< 1 channel decrease			(0)
	≥1, < 2 channel decrease			(5)
	> 2 channel decrease			(10)
or				
At follow-up:	Height velocity ≥ -1SD			(0)
	Height velocity ≤ -1SD, > -2SD			(5)
	Height velocity ≤ -2SD			(10)
Abdomen				
	No tenderness, no mass			(0)
	Tenderness, or mass without tenderness			(5)
	Tenderness, involuntary guarding, definite mass			(10)
Perirectal disease				
	None, asymptomatic tags			(0)
	1~2 indolent fistular, scant drainage, no tenderness			(5)
	Active fistula, drainage, tenderness, or abscess			(10)
Extra-intestinal manifestations				
	(Fever ≥38,5 for 3 days over past week, definite arthritis, uveitis, E. nodosum, P. gangrenosum)			
	None (0)	One (5)	≥ two (10)	
TOTAL SCORE: _____				
PCDAI ≥30 points: moderate/severe disease				
PCDAI <10 points: inactive disease				
PCDAI 12,5 points: clinical response				

의 조사⁹⁹⁾를 보면 Azathioprine으로 병용 치료한 군과 Infliximab을 단독으로 사용한 군 간에 치료효과와 관해 등 모든 비교에서 차이가 없었다.

또 다른 조사에서는 Infliximab과 면역조정제제로 6개월 이상 병용 치료를 받은 경우에 면역조정제제를 중지한 환자군과 계속 사용한 환자군에서 치료 제104주 후 Infliximab 치료 스케줄 변경 필요성이 생겼나 비교한 결과 양자 간에 차이가 없었다¹⁰⁰⁾고 한다.

생물학적 제제는 단독사용 시 Azathioprine 사용에서 발생한 HSTCL 환자 보고가 없고, 스테로이드 없이 관해가 가능하며, 성장과 사춘기 발달 지연을 피할 수 있으며, 중증 환자에서 불완전한 점막치유로 인한 협착 누공 등의 장기적 합병증을 줄일 수 있다는 장점을 들어 소아 CD 환자에서 일차 치료제로 고려해보아야 한다는 전문가가 점차 늘어나고 있다. 특히 병변이 광범위한 중증 IBD 환자, 초기라도 난치성 누공 등 심한 합병증이 있는 환자, 성장판 폐쇄가 임박한 사춘기의 CD 환자로서 성장장애가 심할 때, 스테로이드 사용에 의한 골밀도 저하가 걱정이 되는 IBD 환자, 기존의 치료로 삶의 질 저하가 심한 환자 등에서 생물학적 제제 사용이 될 수 있을 것이다. 그러나 소아에서 아직까지 적응증, 장기 효과 분석, 투약 종료 방법 및 시기 등에 대한 대단위 연구가 없고 치료 비용이 높아 강력한 생물학적 제제를 일차적으로 사용하는 소위 ‘Top-down therapy’가 널리 쓰이기에는 더 많은 조사가 필요할 것으로 생각된다.

4. 소아 IBD 치료 시 IBD 병변의 활동도 지표, PCDAI와 PUCAI

소아 염증성 장 질환에서 치료가 잘되면 관해 상태가 유지되어 증상이 소실되고 정상적인 성장이 되어야 한다. 소아염증성 장 질환에서 병변 활동 지표로 통상적으로 CD 환자에서 PCDAI (Pediatric Crohn’s Disease Activity index)¹⁰¹⁾를, UC 환자에서 PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity index)¹⁰²⁾를 많이 사용하고 있다(Table 8, 9). 이들 소아의 병변 활동도 지표는 기존 성인의 지표를 참고하여 만들었지만 예를 들면 PCDAI에 소아에서만 문제되는 성장 항목을 포함시키는 등 성인의 지표와는 차이가 있다. PCDAI는 성장 항목 외에 증상, P/E, 검사실 소견이 포함되어 있다. PUCAI는 비

Table 9. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

Item	Points
1. Abdominal pain	
No pain	0
Pain can be ignored	5
Pain cannot be ignored	10
2. Rectal bleeding	
None	0
Small amount only, in less than 50% of stools	10
Small amount with most stools	20
Large amount (>50% of the stool content)	30
3. Stool consistency of most stools	
Formed	0
Partially formed	5
Completely unformed	10
4. Number of stools per 24 hours	
0~2	0
3~5	5
6~8	10
>8	15
5. Nocturnal stools (any episode causing waking)	
No	0
Yes	10
6. Activity level	
No limitation of activity	0
Occasional limitation of activity	5
Severe restricted activity	10
Sum of PUCAI (0~85)	

교적 최근에 개발되었으며 소아라도 UC에서는 성장장애가 거의 문제 안되므로 완전히 증상 항목을 기본으로 하여 만들어졌다.

최근 2011년에 발표된 소아 급성 중증 UC 치료에 관한 ESPGHAN 가이드라인을 보면 급성 중증 UC 환자 치료에서 우선 동반 감염 여부를 확인하기 위해 *C. difficile toxin*, 대변 세균 배양을 확인하고, 스테로이드 내성을 보이는 경우는 결장경하 생검으로 CMV 감염 여부를 확인하며, 활성도(disease activity) 파악을 위해 활력 징후, PUCAI를 매일 확인하도록 권고하고 있다. 이 가이드라인에선 급성 중증 UC 환자에서 스테로이드 관해 유도 치료 반응을 PUCAI로 모니터링하여 이에 따라 다음 2차 치료 계획으로의 이행 여부를 결정하게 하였다.

1차 치료로는 Methylprednisolone (1~1.5 mg/kg/일, 최대 60 mg)을 정맥 투여를 권장하였으며 스테로이드 정맥 투여 후 PUCAI가 3일째 45점 이상인 경우 2차 치

료를 준비하고, 5일째 65점 이상이면 2차 치료를 시작한다. 5일째 35~60점이면 2~5일간 스테로이드를 더 쓸 수 있다. 5일째 35점 미만이면 2차 치료가 필요할 가능성은 떨어진다고 한다.

스테로이드에 의한 감염의 위험성을 고려하여 환자에게 일률적으로 경험적 항생제 치료를 쓰지는 않고 명백한 감염증이나 독성 거대결장 동반 시에만 권고하며, 심한 복통이 있는 경우 천공 및 독성 거대결장에 대한 확인이 필요하다.

2차 치료가 필요한 경우는 수술에 대하여 심각하게 고려하여야 한다. 정맥 스테로이드 치료가 실패한 경우 Calcineurin inhibitor나 Infliximab이 권고된다. 수술 시에는 대장 아전절제술(subtotal colectomy) 및 회장루가 권장되며 pouch를 만들 수 있다.

퇴원 시점에 대한 지침으로는 PUCAI 35점 미만, 발열이 없고 활력 징후가 안정적이며, 경구 섭취가 충분하고 통증 조절이 필요 없으며, 최소 2일 이상 수혈없이 혈액소가 유지될 때 고려할 수 있다고 권장하였다.

성인과 소아 IBD에서 이들 지표들이 과연 얼마나 정확하게 환자의 실제 질병 활동도와 장 점막 병변을 나타내는 지에 대하여 의문시되고 있으며 이에 대한 논란이 많다. IBD 환자가 외견상 증상이 소실되고 잘 치료되는 듯이 보여도 장기간 추적 관찰 시 병변이 진행하여 상당 수가 결국 장 협착과 천공 등 합병증을 일으키므로 최근에는 치료의 목표가 점막 병변의 치유가 되어야 한다고 주장되고 있다. 이런 이유들로 인하여 약한 약제로부터 시작하여 병의 진행에 맞추어 강력한 약제로 점차 올려 치료하는 소위 'Step up therapy'보다 점막 병변의 치료에 좀 더 효과적인 약제들, 예를 들면 생물학적 제제 등을, 특히 중증 환자에서 먼저 시도하여 병변의 진행을 막는 것이 바람직하다는 소위 'Top down therapy' 전략이 일부에서 주장되고 있다. 내시경 검사가 점막 병변을 가장 정확히 평가할 수 있는 방법이기도 하나 아직까지는 소아 IBD 환자에서 정기적인 점막 병변 평가를 위해 자주 내시경 검사를 하도록 추천하지는 않고 있다. 급성 중증 UC 치료에 대한 ESPGHAN 가이드라인에서도 성인에서와 달리 소아에서는 내시경적 검사가 치료 성과와 연관성이 불분명하며, 경과를 예측하는 데에도 도움이 되지 못한다고 하였다.

5. 소아 IBD 치료와 성장 장애의 문제점

성장 장애와 사춘기 지연은 성인에서는 볼 수 없는 소아 IBD에 고유한 중요 합병증으로 특히 소아 CD 환자를 치료하는 의사라면 반드시 깊은 주의를 기울여야 한다. 소아 CD에서는 병변 활동 지표(PCDAI) 평가 시 성장 항목이 추가되어 있다. 소아 IBD의 특성을 잘 반영하여 제정한 파리 분류에서는 성장장애가 중요한 분류항목으로 삽입되었다(Table 10). 소아 CD 환자의 30%에서 관찰되며 성공적인 치료의 지표가 되기도 한다. 성장장애가 심하면 성장부진이 오는 데 성장부진은 같은 연령의 평균 키와 비교하여 2SD 이하일 때로 정의되며 소아 CD 환자의 15~20%에서 발생한다¹⁰³⁾.

소아 CD 환자의 상당 수는 진단 시 이미 성장장애가 있는 경우가 많고 또 복부증상이 없고 성장장애가 유일한 증상인 환자도 있다. 키와 체중이 정상적으로 늘지 않아 성장 장애를 보인다던가, 사춘기 지연이 있으면 위장관 증상이 없더라도 병변이 진행 중이라는 것을 의미한다.

진단 초기에 성장부진이 있는 환아는 스테로이드 치료에 의존성이 되기 쉽고 대부분 초기에 수술이 필요하다고 한다. 성장 장애를 간과하면 최종 키가 현저히 왜소해지므로 담당의사는 반드시 현재의 치료를 재평가하여야 한다.

최근에 성장장애 인자에 대한 인식과 연구가 활발히 되면서 성장장애 병인에 대한 이해가 증진되고 또한 과감한 수술적 치료 시도와 함께 점막 염증 치유 효과가 뛰어난 생물학적 제제의 등장으로 과거보다 소아 IBD 환자 특히 소아 CD 환자에서 영양장애 문제가 많이 개선되어 가고 있다.

성장 장애는 여러 요인에 의하여 발생한다.

음식 섭취 감소로 인한 만성 영양실조와 pro-inflammatory cytokine에 의한 IGF-1 연관 선상 성장(linear growth)의 억제가 가장 중요한 두개의 인자이다. IBD 환자는 위장관 증상이 악화되는 것이 두려워 음식 섭취를 두려워하기도 하지만 TNF-알파 등 proinflammatory cytokine과 연관된 중증 식욕부진이 주 원인이 되기도 한다.

IBD 환자에서 IGF-1 (Insuline-like growth factor-1)이 감소되면 선상 성장 장애가 초래된다. IGF-1은 간에서

만들어지며 뼈의 성장관에서 성장 호르몬이 작용하게 하는 데 가장 핵심적인 인자이다. 따라서 결핍 시 골 성장이 지연된다¹⁰⁴⁾. 칼로리와 단백 섭취가 부족하면 IGF-1과 결합하는 단백(IGFBP-3) 결핍이 발생한다¹⁰⁵⁾. 이 IGFBP-3 단백질은 IGF-1의 혈액 내 정체시간을 늘려 생체 내 이용률을 증강시키는 단백질로 부족 시 성장 호르몬이 골단에서 작용케하는 IGF-1의 효과가 약해지며 그 결과 성장장애가 온다. IBD 환자에서 성장 호르몬은 정상이다. 이는 IBD 환자에서 어느 정도의 성장호르몬 내성(GH resistance)이 있을 것이라는 것을 시사한다. 정상 사춘기의 급격한 성장은 성장호르몬/ IGF-1 연계 작용을 증가시키는 에스트로젠에 의하며 에스트로젠은 또한 epiphyseal fusion을 촉진시키는 데 핵심적인 역할을 하는 호르몬이기도 하다. 성 호르몬 특히 안드로젠은 성장관 Chondrocyte에 직접 작용하여 성장을 촉진하는 것으로 알려졌다.

Tumor necrosis factor- α , interferon- γ , 그외 여러 interleukin (IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) 등, IBD 환자에서 염증을 유발하는 이들 Pro-inflammatory cytokine은 IGF-1 경로외에 다른 경로를 통하여 직접 선상성장을 저해하기도 한다. TNF- α , IL-1은 chondrocyte 세포 사멸을 증가시켜 성장장애가 온다. IL-6의 증가가 만성 염증이 골 발육에 영향을 미치는 기전에 매우 중요하다는 연구 보고도 있다.

성장 장애를 유발하는 다른 요인으로는 IBD 환자에서 관해 유도에 많이 사용하는 스테로이드가 있다. 코티코스테로이드는 성장호르몬 분비를 억제하고, 간에서 성장호르몬 수용체의 transcription을 감소시키며, IGF-1 생성 감소를 초래하고 연골에서 IGF-1 결합을 감

소시킨다고 알려졌다. 따라서 스테로이드를 체내에 투여하면 기능적으로 성장 호르몬 결핍상태가 초래되며 성장장애가 온다.

사춘기 전 소아는 prednisone 3~5 mg/m²/일 용량으로 성장장애가 온다. 격일투여로 장애는 감소시킬 수 있지만 없앨 수 있는 것은 아니다. 저녁 시간 투여를 선택적으로 생략하면 야간 성장호르몬 분비장애와 ACTH 유발성 부신 안드로젠 생성 장애를 피할 수 있다. 그러나 실제 임상에서 CD 관해 유도를 위한 스테로이드 치료를 단기간에 끝내므로 스테로이드 관해 치료가 성장 장애에 크게 문제되지 않는다.

소아 환자, 특히 CD 환자에서 성장장애를 예방하고 치료하기 위하여는 우선 질병의 초기에 키, 체중 평가, 사춘기 발달 평가, 골 연령 평가와 식이섭취 평가가 이루어져야 하며 정상 성장 곡선을 이용하여 정기적으로 모니터링 하는 것이 필요하다.

성장지연이 지속되면 기존의 치료를 점검하고 성장 촉진을 위한 치료계획을 수립하여야 한다.

스테로이드 사용이 성장장애의 원인이 되지 않도록 점검하고 영양사와 상의하여 적절한 장관 영양식을 투여하며, CD 환자에서 병변이 국한적이거나 UC에서 스테로이드 의존성이 있으면 조기 장절제술을 고려한다. 외견상 소화기 증상이 별로 심하지 않으면서도 점막 염증이 지속되면서 성장이 잘 안 되는 경우도 있으므로 경우에 따라 내시경 검사, 방사선/MRI 검사 등으로 병변을 평가하고 필요하면 항TNF- α 제제 같은 생물학적 제제로 약제를 바꾸어 본다.

효과가 제한적이긴 하나 성장호르몬도 시도해 볼 수 있다.

Table 10. Suggested Classification Paradigm for Documenting Linear Growth Impairment in Pediatric Onset IBD¹⁹⁾

Definition	
G_0	Normal growth at diagnosis and subsequently (i.e., not meeting any of the definitions of growth impairment as defined below)
G_1	Impaired linear growth as defined by at least one of the following criteria <ol style="list-style-type: none"> 1) Height z-score at diagnosis or subsequently significantly less than expected height z-score <ol style="list-style-type: none"> A) Difference between observed height z-score and predicted height z-score using the ‘Mid-parental Heights’ formula is >2.0 OR B) Difference between observed height z-score and the ‘pre-illness’ height z-score is >1.0 2) Current height z-score significantly less than height z-score at diagnosis Reduction in height z-score since diagnosis is ≥ 0.75

결 론

최근 우리나라뿐 아니라 전세계적으로 염증성 장질환(IBD)이 급격히 증가하고 있는 추세에 있다.

IBD 환자의 10~15%는 소아와 사춘기 연령에 발병한다. UC 환자가 많은 성인 IBD와는 달리 소아에서는 CD 환자가 더 많다. 전체 CD 환자의 약 25%는 18세 이전에 진단을 받는다. 소아 UC의 유병률은 남녀 간에 차이가 없으나 소아 CD는 남아에 흔하다.

일반적으로 소아 IBD 환자는 중증인 경우가 많고 병변의 침범 부위가 넓다. 성인 UC에선 좌측 대장염이 흔하나 소아 UC에선 진단 시 약 60~70%는 전대장염(Pancolitis)이다.

소아 CD에서는 어릴수록 대장 병변이 흔하며 환자의 약 80~90%에서 대장에 병변이 있다. 또한 성인에 비해 소아 CD에서 상부위장관 병변이 더 잘 온다.

IC (indeterminate colitis)는 UC와 CD의 양상을 모두 가지고 있어 분류가 어려운 중증 대장염으로 성인에서는 드물고 어린 소아 특히 2세 이하에 많다.

최근 소아기에 발병하는 IBD와 성인기 발병 IBD 간에 명백한 임상적 역학적 유전적 차이가 알려짐에 따라 그 기전에 대한 연구가 활발하며 이런 차이점이 성인과는 차별화된 소아 CD의 치료 대책을 필요로 하는 것인 지에 대하여도 많은 조사가 진행 중이다.

최근 IBD 병인의 유전적 인자 연구에 SNP를 이용한 대규모의 새로운 검색 방법인 GWAS (Genome-Wide Association Scanning)를 이용하면서 IBD 유전학이 크게 발전하고 있다.

소아기에 발병하는 IBD가 연령 차이만 있는 단순한 성인 IBD의 한 형태인지 또는 유전적 역학적 임상적으로 태생이 다른 질환인지가 최근 소아 IBD 분야에서 흥미로운 주제이다.

소아에서 발병하는 IBD (early-onset IBD)와 뒤늦게 성인에서 발병하는 IBD (late or adult onset IBD)는 똑같은 질환인데 유전적 결합이 상대적으로 심해 단순히 발병만 빠른 IBD인지, 또는 유전적 병인과 질병의 경과가 완전히 다른 별개 질환인지 아직까지는 불명하다.

그 동안 IBD에 대한 유전적 연구는 주로 성인환자를 대상으로 이루어 왔다. 최근 조기 발병(early-onset) IBD

에 연관된 새로운 IBD 유전부위를 찾는 노력이 활발하게 진행되어 결과가 주목되고 있다.

소아 IBD는 성인에 비해 증상이 심하며, 특히 소아 CD 환자는 성장 장애가 큰 문제이다. 따라서 면역조정약제(immunomodulator)와 생물학적 제재를 포함한 강력한 치료약제를 필요로 하는 경우가 많다.

Infliximab 등 생물학적 제재는 관해 유도과 유지에 효과가 입증되었으며 스테로이드와 Azathioprine으로 치료되지 않는 환자에서 최근 많이 시도되고 있다.

그러나 소아 IBD 치료에서 아직까지 적응 증, 장기 효과 분석, 적절한 투약 시기 및 종료 방법 Azathioprine 등 면역조정약제와의 병용치료 여부 등에 대한 대단위 연구가 부족하다.

IBD 유전학이 점차 발전됨에 따라 미래에는 CD나 UC 하나에 특이한 연관 유전자들이 점차 발견되어, 염증성장질환을 유전체 또는 유전자군 수준에서 분자유전학적으로 분류하여 예후 예측, 맞춤치료 방침 결정 등 임상적으로 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Seo JK, Yeon KM, Chi JG. Inflammatory bowel disease in children: clinical, endoscopic, radiologic and histopathologic investigation. *J Korean Med Sci* 1992;7: 221-35.
- 2) Suh HA, Kim SE, Jang JY, Kim BJ, Kim JS, Lee SY, et al. Efficacy of nutritional therapy in children with crohn disease. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;9:210-7.
- 3) Lee NY, Park JH. Clinical features and course of crohn disease in children. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007; 34:193-9.
- 4) Lee JH, Lee HJ, Park SE, Choe YH. Infliximab: the benefit for refractory Crohn disease and top-down induction therapy in severe Crohn disease. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:28-35.
- 5) Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, et al. Ncidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010;157:233-9.
- 6) Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:677-83.

- 7) Ruysers NE, De Winter BY, De Man JG, Loukas A, Pearson MS, Weinstock JV, et al. Therapeutic potential of helminth soluble proteins in TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:491-500.
- 8) Thompson N, Pounder R, Wakefield A, Montgomery S. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;345:1071-4.
- 9) Hafner S, Timmer A, Herfarth H, Rogler G, Scholmerich J, Schaffler A, et al. The role of domestic hygiene in inflammatory bowel diseases: hepatitis A and worm infestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:561-6.
- 10) Summers R, Elliott D, Urban J, Thompson R, Weinstock J. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54:87.
- 11) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-14.
- 12) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40-6.
- 13) Jowett S, Seal C, Pearce M, Phillips E, Gregory W, Barton J, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-84.
- 14) Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
- 15) McGilligan VE, Wallace JM, Heavey PM, Ridley DL, Rowland IR. Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis* 2007;13:108-15.
- 16) Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:855-62.
- 17) Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
- 18) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5-36.
- 19) Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 20) Levine A, Kugathasan S, Annesse V, Biank V, Leshinsky Silver E, Davidovich O, et al. Pediatric onset Crohn's colitis is characterized by genotype dependent age related susceptibility. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1509-15.
- 21) Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaïche M, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:639-44.
- 22) Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, Mei L, Crandall W, LeLeiko N, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:714-9.
- 23) Rummel FM, El Khoury MG, Talbot C, Maurage C, Mougenot JF, Schmitz J, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:603-9.
- 24) Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutation affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033-45.
- 25) Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135: 1114-22.
- 26) Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
- 27) Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146:35-40.
- 28) Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424-9.
- 29) Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
- 30) Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet*

- 2001;357:1093-4.
- 31) Newby EA, Croft NM, Green M, Hassan K, Heuschkel RB, Jenkins H, et al. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:539.
 - 32) Sagiv-Friedgut K, Karban A, Weiss B, Shaoul R, Shamir R, Bujanover Y, et al. Early-onset Crohn disease is associated with male sex and a polymorphism in the IL-6 promoter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:22-6.
 - 33) Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: Highlighting pediatric differences in IBD. *Med Clin North Am* 2010;94:35-52.
 - 34) Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevoid, Schulz T, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:543-50.
 - 35) Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1118-23.
 - 36) Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2092-8.
 - 37) Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, Lerer T, Bousvaros A, Carvalho R, et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:383-7.
 - 38) Karban A, Itay M, Davidovich O, Leshinsky-Silver E, Kimmel G, Fidler H, et al. Risk factors for perianal Crohn's disease: the role of genotype, phenotype, and ethnicity. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1702-8.
 - 39) Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Comito D, Ferrau' V, Rossi P. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2008;122:e1278-81.
 - 40) Martland GT, Shepherd NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology* 2007;50:83-96.
 - 41) Wells AD, McMillan I, Price AB, Ritchie JK, Nicholls RJ. Natural history of indeterminate colitis. *Br J Surg* 1991;78:179-81.
 - 42) Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, Fausa O, Aadland E, Lygren I, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in southeastern Norway: evaluation of methods after 1 year of registration. Southeastern Norway IBD Study Group of Gastroenterologists. *Digestion* 1995;56:377-81.
 - 43) Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-46.
 - 44) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5-36.
 - 45) Cucchiara S, Iebba V, Conte MP, Schippa S. The microbiota in inflammatory bowel disease in different age groups. *Dig Dis* 2009;27:252-8.
 - 46) Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:4-10.
 - 47) Taurog JD, Richardson JA, Croft J, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359-64.
 - 48) Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson M, Andersson R, Willen R, Jeppsson B, et al. Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. *Digestion* 1993;54:248-55.
 - 49) Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44-54.
 - 50) Sartor RB. Review article: role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(Suppl 3):17-22.
 - 51) Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003;52:237-42.
 - 52) Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775-8.
 - 53) Meyer AM, Ramzan NN, Loftus Jr EV, Heigh RI, Leighton JA. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:772-5.
 - 54) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Doerffel Y. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis*

- 2008;14:147-61.
- 55) Conte MP, Schippa S, Zamboni I, Penta M, Chiarini F, Seganti L, et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1760-7.
 - 56) Schippa S, Conte MP, Borrelli O, Iebba V, Aleandri M, Seganti L, et al. Dominant genotypes in mucosa associated *Escherichia coli* strains from pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:661-72.
 - 57) Kirsner JB, Spencer JA. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. *Ann Intern Med* 1963;59:133.
 - 58) Yang H, McElree C, Roth M, Shanahan F, Targan S, Rotter J. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34:517-24.
 - 59) Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3668-72.
 - 60) Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
 - 61) Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:679-88.
 - 62) Chamaillard M, Iacob R, Desreumaux P, Colombel JF. Advances and perspectives in the genetics of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:143-51.
 - 63) Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307:731-4.
 - 64) Fiocchi C. Susceptibility genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? *Dig Dis* 2009;27:226-35.
 - 65) Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1430-8.
 - 66) Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2006;39:207-11.
 - 67) Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007;39:596-604.
 - 68) Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007;39:830-2.
 - 69) Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, Sleiman PM, Imielinski M, Guthery SL, et al. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2008;40:1211-5.
 - 70) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461.
 - 71) Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-73.
 - 72) Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955-62.
 - 73) Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Hedderich J, May S, Lu T, et al. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet* 2008;40:713-5.
 - 74) Anderson CA, Massey DCO, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Fisher SA, et al. Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. *Gastroenterology* 2009;136:523-9.
 - 75) Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:1319-23.
 - 76) Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn disease. *Nat Genet* 2008;40:955-62.
 - 77) McGovern DPB, Gardet A, Torkvist L, Goyette P, Essers J, Taylor KD, et al. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:332-7.
 - 78) Latella G, Fiocchi C, Caprili R. News from the "5th international meeting on inflammatory bowel disease" CAPRI 2010. *J Crohn Colitis* 2010;4:690-702.
 - 79) Peterson N, Guthery S, Denson L, Lee J, Saeed S, Prahalad S, et al. Genetic variants in the autophagy

- pathway contribute to paediatric Crohn's disease. *Gut* 2008;57:1336-7.
- 80) Essers JB, Lee JJ, Kugathasan S, Stevens CR, Grand RJ, Daly MJ. Established genetic risk factors do not distinguish early and later onset Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1508-14.
 - 81) Scherr R, Essers J, Hakonarson H, Kugathasan S. Genetic determinants of pediatric inflammatory bowel disease: is age of onset genetically determined? *Dig Dis* 2009;27:236-9.
 - 82) Ridder L, Weersma RK, Dijkstra G, Van der Steege G, Benninga MA, Nolte IM, et al. Genetic susceptibility has a more important role in pediatric onset Crohn disease than in adult-onset Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1083-92.
 - 83) Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A, Russell RK, Annese V, Dubinsky M, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2009;41:1335-40.
 - 84) Henderson P, Van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:346-61.
 - 85) Sagiv-Friedgut K, Karban A, Weiss B, Shaoul R, Shamir R, Bujanover Y, et al. Early-onset Crohn disease is associated with male sex and a polymorphism in the IL-6 promoter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:22-6.
 - 86) Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003715.
 - 87) Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000543.
 - 88) Turner D, Travis SPL, Griffiths AM, Rummel FM, Levine A, Benchimol EI, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A systemic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011;Jan 11 (in press)
 - 89) Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003459.
 - 90) Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard J, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1053-7.
 - 91) Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2804-12.
 - 92) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73.
 - 93) Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:816-22.
 - 94) D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuyenman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
 - 95) Hyams JS. Risk/benefit Strategies must be employed pediatric Crohn's disease. *Dig Dis* 2009;27:291-6.
 - 96) Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muinos WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:220-2.
 - 97) Drini M, Prichard PJ, Brown GJ, Macrae FA. Hepatosplenic T-cell lymphoma following infliximab therapy for Crohn's disease. *Med J Aust* 2008;189:464-5.
 - 98) Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, Kornbluth A, Lichtiger S, D'Haens G, et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(Suppl 1):S436.
 - 99) Lichtenstein G, Diamond R, Wagner C, Olson A, Hegedus R, Bala M, et al. Infliximab administered as 3-dose induction followed by scheduled maintenance therapy in IBD: comparable clinical outcomes with or without concomitant immunomodulators. *Gastroenterology* 2007;132(Suppl 2):A146.
 - 100) Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
 - 101) Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47.
 - 102) Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J,

- Ussouf K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007; 133:423-32.
- 103) Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? *Dig Dis* 2009;27:404-11.
- 104) Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:513-23.
- 105) De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, Pignatti P, Vivarelli M, Alonzi T, et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-26.