

염증성장질환과 임신

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

김 원 호

Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy

Won Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology Yonsei University College of Medicine

Because peak age of onset for inflammatory bowel disease (IBD) coincides with the peak age for conception and pregnancy, female patients with IBD concern pregnancy-related problems including sexual health, inheritance of disease in the offspring, fertility, the effect of pregnancy on disease, and conversely, the effect of disease on the course of pregnancy, as well as the safety of drugs. The clinicians must be prepared to address these issues and to discuss with patients and their spouses. Generally fertility is normal, although may be decreased in women with active Crohn's disease and in patients who received operation for IBD in both Crohn's disease and ulcerative colitis. Women with inactive IBD do not have increased risk of complicated pregnancy. However, active disease is associated with 2-3 times higher risk of complications such as preterm delivery or low birth weight. Inadequate therapy for IBD may results in exacerbation of disease and consequently, cause many pregnancy-related problems, including infertility, miscarriage or pre-term delivery. Furthermore, evidences have suggested that both Crohn's disease and ulcerative colitis tend to worsen if the disease is active at conception. Therefore, the focus should be on inducing remission before conception and maintaining remission during pregnancy. Treatment strategies in pregnant patients with IBD need to be evaluated carefully, and possibility of medication side effects on both the patients and the fetus must be weighed against the risks of active disease. Although the data on the safety of medications in pregnancy are limited, a key principle of management is that active disease, not the medications used to treat it, poses the greatest danger to pregnancy. (**Intestinal Research 2003;2:141-158**)

Key words: Inflammotory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Pregnancy, Fertility

서 론

염증성장질환 환자의 대부분은 젊은 나이에 발병하므로^{1,4} 질병 경과 중 임신을 계획하고 있는 경우가 흔하며 장기간에 걸쳐 악화와 호전을 반복하므로 성생활, 수태, 임신, 분만 및 자식의 건강 등 임신과 관계된 문제에 대한 관심이 높은 것은 당연하다. 실제로 뉴욕의 레녹스힐병원에서 124명의 여성 환자와 대조군을

25%에서는 첫 임신이 질병이 진단된 이후에 이루어진다고 한다.⁵

본고에서는 염증성장질환에서 임신과 관계된 문제를 1) 자식에게 부모의 염증성장질환이 유전되는지, 2) 임신을 원하는 경우 수태는 잘 되는지, 3) 임신이 질병의 경과에 어떠한 영향을 미치는지, 4) 질병이 임신의 경과와 태아 및 임신부에 어떠한 영향을 미치는지, 5) 질병을 치료하기 위한 약제의 사용은 태아와 신생아의 수유에 안전한지, 6) 염증성장질환으로 인하여 수술 받은 환자에서 임신과 관계된 문제는 어떠한지, 7) 어떨 때 제왕절개가 필요한지, 8) 남성 환자에서 약제가 생식능력과 태아의 기형에 미치는 영향은 어떠한지 등으로 나누어 다루어 보고자 한다.

비교한 증례-대조 연구에 의하면 염증성장질환 환자의

• 연락처 : 김원호, 서울시 서대문구 신촌동 134 (120-752)
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02) 361-5410, Fax: 02) 393-6884
E-mail: kimwonho@yumc.yonsei.ac.kr

염증성장질환의 상속

염증성장질환의 빈도는 국가 및 인종에 따른 차이가 클 뿐만 아니라 염증성장질환 환자 특히 크론병 환자의 6~32%에서 가족력이 있고^{6,8} 염증성장질환 환자의 직계 가족에서는 대조군에 비하여 염증성장질환의 유병률이 평균 10배 정도, 최대 29.1배까지 높다는 사실은 유전적 요인이 발병에 관여함을 시사한다.^{4,6,9-15} 이러한 역학적인 자료와 더불어 최근에 염증성장질환과 연관된 유전자에 대한 연구가 상당한 관심사가 되고 있으므로 염증성장질환 환자는 자신의 자식도 같은 질환이 발병할지에 대한 걱정이 많다.^{16,17} 그러나 염증성장질환은 전형적인 멘델의 법칙을 따르는 유전적 질환은 아니어서 유전적인 소인도 작용하지만 다른 요인도 복합적으로 관여하여 발병하게 된다고 알려져 있다.¹⁸

가족내 집단발병(familial aggregation)은 인종에 따른 차이가 있어서 남캘리포니아에서 527명의 염증성장질환 환자의 가족 2,493명을 조사한 연구에 따르면 유대인이 아닌 환자의 직계 가족이 평생 동안 염증성장질환에 이환될 예측 확률은 크론병과 궤양성대장염에서 각각 5.2%와 1.6%로 대조군에 비해서는 유의하게 높으나 유대인 크론병과 궤양성대장염 환자의 가족의 이환 확률인 각각 7.8%와 4.5%에 비해서는 유의하게 낮다.¹⁹ 덴마크에서 전국민의 입원기록과 출산기록을 분석한 보고에 의하면 1977년부터 1992년 사이에 등록된 궤양성대장염과 크론병 환자수는 각각 11,785명과 3,787명으로 인구 10만명 당 유병률은 궤양성대장염이 남자에서 81, 여자에서 102이고 크론병은 남자에서 31 여자에서 50이었다. 궤양성대장염 환자 11,785명에서 1958년 이후 11,022명의 자식이 태어났는데 그 중 56명에서 궤양성대장염, 13명에서 크론병이 발병하였고 크론병 환자 3,787명에서 태어난 3,472명 중에서는 19명에서 크론병이 그리고 13명에서 궤양성대장염

이 발생하였다. 궤양성대장염 환자의 자식 중에서의 궤양성대장염과 크론병의 유병률을 전국적인 유병률과 비교하여 본 유병률비(prevalence proportion ratio; PPR)는 각각 2.6과 5.1이었고 크론병 환자의 자식 중에서는 각각 4.0과 12.8이었다(Table 1).¹²

발병 당시 나이의 다양성을 고려하여 볼 때 염증성장질환 환자의 자식에서 평생 누적 발병 확률은 8.9~10.4%에 달한다는 예측^{6,7}과 부모가 모두 염증성장질환인 경우 자식의 36% (12/33)가 발병한다는 보고²⁰는 상황의 심각성을 나타내는 극단적인 자료이다.²¹ 그러나 환자의 자식에서 염증성장질환 질환의 유병률은 북서부 이탈리아에서 많은 수의 환자를 대상으로 분석한 다기관 연구에 의하면 0.4% (3/740),²² 덴마크에서 범국가적으로 입원과 출산 자료를 분석한 연구에 의하면 0.7% (101/14,494)로 보고되어¹² 우려한 만큼 문제가 심각하지 않음을 보여준다.

염증성장질환 환자의 자식에서 염증성장질환이 발병할 확률은 부모가 크론병인 경우 궤양성대장염에 비하여 높고,¹² 염증성장질환에 대한 감수성의 전달패턴을 연구한 보고에 의하면 아버지로부터 자식으로보다 어머니로부터 자식으로 전달되는 경우가 흔하며,²³ 자식 중에는 아들보다는 딸에서 흔히 발병한다.⁶ 부모로부터 염증성장질환이 상속되는 경우 질병의 종류뿐만 아니라 병변의 위치, 중증도 등 질병의 특성이 동일한 경우가 많으며 흔히 부모에 비하여 자식에서 더 일찍 발병한다.^{6,15,24}

대인관계와 성생활

설사, 변실금, 체중감소, 성장장애 및 이차성징 발현의 지연 등 염증성장질환의 증상이나 스테로이드 치료의 부작용 등으로 인하여 젊은 환자는 자신의 육체적인 매력이 손상 받는다고 생각하기 쉬우므로 원만

Table 1. Prevalence Proportion Ratio of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Among Offspring of Patients with Inflammatory Bowel Disease¹²

No. of offspring / proband	Offspring's disease					
	Crohn's disease			Ulcerative colitis		
	Obs	Exp	PPR	Obs	Exp	PPR
Ulcerative colitis (11,022 / 11,785)	13	4.9	2.6 (1.4~4.5)	56	10.9	5.1 (3.9~6.7)
Crohn's disease (3,472 / 3,782)	19	1.5	12.8 (7.7~20.0)	13	3.3	4.0 (2.1~6.8)

한 대인관계를 유지하는데 어려움이 따른다. 특히 소장 또는 대장조루술과 같은 인공항문(stoma)을 수반하는 수술은 육체적뿐만 아니라 상당한 정신적 스트레스를 주게 된다. 따라서 염증성장질환 환자는 건강한 사람에 비하여 성생활에 문제가 있다.^{25,26} 크론병 환자에서 성생활의 빈도나 만족도에 대한 자료는 없지만 궤양성대장염 환자에서는 앞서 언급한 이유 이외에도 11~62%가 경험하는 성교통과 최대 34%에서 나타나는 변실금에 대한 두려움 등이 성생활을 기피하게 하는 원인이 되어²⁷⁻³⁰ 수술이 필요할 정도로 중증인 궤양성대장염 환자를 대상으로 조사한 연구에 의하면 수술 이전에도 환자의 16%에서는 성관계가 전혀 없고 20%에서는 빈도가 감소한다고 한다.³⁰

한편 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술을 받은 환자의 23%에서 발생하는 질건조증과 칸디다감염,^{31,32} 7~26%에서 나타나는 성교통 및 3~16%에서 느끼는 변실금에 대한 두려움 등이 성적만족도에 영향을 미친다.²⁷⁻³⁰ 그러나 성교통이나 변실금에 대한 두려움은 수술 이후에 오히려 호전되는 경우가 많으므로 전반적으로 볼 때 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술 이후 74~90%의 환자에서 성적만족도가 수술 전에 비하여 적어도 같거나 개선된다고 한다.^{30,32}

염증성장질환 환자의 수태능력

과거에는 여성 염증성장질환 환자의 가임능이 정상인에 비하여 낮다고 생각하였으며³³ Leicester 지역의 환자를 대상으로 조사한 연구에 의하면 염증성장질환 특히 크론병 환자에서는 대조군에 비하여 자식의 수가 적다고 보고되었다.³⁴ 그러나 최근의 연구에 의하여 일반적으로 비활동성이거나 내과적 치료로 잘 조절되는 크론병 또는 궤양성대장염 환자의 가임 능력은 정상인과 다르지 않다는 사실이 밝혀졌다.^{35,36}

크론병 환자 177명과 궤양성대장염 환자 84명 및 이에 상응하는 건강대조군을 비교한 Baird 등의 연구에 따르면 염증성장질환 환자의 임신 횟수는 대조군에 비하여 적지만 무자식(childlessness), 불임(sterility) 및 수태율(fecundability)과 피임방법 등을 고려해 보면 임신율의 감소는 질병과 관계된 생물학적 결함에 기인하는 것이 아니라 환자의 선택에 따른다는 사실을 알 수 있다.³⁷ 실제로 치료약제의 부작용이나 질병 그 자체가 태아에 미칠지 모르는 영향을 우려하여 임신을 기피하는 것이 가장 흔한 불임의 원인으로 자의 피임율은 궤양성대장염 환자에서 21~25% 그리고 크론병에서 14~30%로 대조군의 7~14%에 비하여 높다.³⁸

그러나 크론병에서는 회장말단부 또는 대장의 염증이 활동성이면 나팔관 또는 난소의 염증 또는 염증이 기인한 유착을 초래하고,^{33,39} 피로감, 발열, 복통, 설사 및 체중감소 등의 증상으로 인하여 성욕이 감소할 뿐만 아니라 질병 그 자체나 치료 약제의 부작용으로 인하여 자신의 성적매력이 손상된다고 생각하며 항문주위에 농양이나 누공 등의 병변이 있으면 통증을 우려하여 성관계를 기피하므로 임신이 어렵게 된다.^{38,40} 염증성장질환 여성 환자에서 진단 이전과 이후의 임신을 비교한 연구에 의하면 궤양성대장염 여성 환자에서 첫 임신시의 나이는 진단 이전 임신한 환자군과 이후에 임신한 환자군 사이에 차이가 없었으나 크론병에서는 진단 이전에 비하여 진단 이후에 임신한 환자군의 첫 임신이 늦다고 하였다.⁴¹

남성 환자에서 설파살라진이 정자의 기능을 저하시키는 이외에 불임을 초래하는 다른 내과적 치료는 없지만 염증성장질환을 치료하기 위한 수술은 임신을 어렵게 하기도 한다. 스칸디나비아에서 수행된 연구에 따르면 정상인의 임신율에 대한 궤양성대장염 환자의 임신율에 대한 비교 위험도는 내과적 치료를 받는 환자에서 0.91, 수술 전 환자에서 0.87, 수술 후 환자에서 0.49, 그리고 시험관 수정을 했던 환자에서 0.35로 현저히 감소되었다.⁴² 실제로 대상환자 237명 중에서 인공수정 10예를 포함하여 단지 34예에서만 분만이 가능하였고 이는 그 지역 대조군 임신율의 49%에 불과하다. 염증성장질환 환자 400명 이상을 대상으로 분석한 최근의 Hudson 등의 보고에 의하면 스스로 임신하지 않기로 결정한 환자를 제외할 때 염증성장질환 환자의 가임능은 일반 대중과 유사하지만, 크론병(12% vs. 5%) 또는 궤양성대장염(25% vs. 7%)으로 수술 받은 환자에서는 수술 받지 않고 내과적으로 치료하는 환자에 비하여 불임율이 유의하게 높다.³⁸ 그외에도 궤양성대장염에서 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술을 받은 환자에서 불임율이 높다는 보고가 많다.⁴²⁻⁴⁵ 특히 Olsen 등은 덴마크와 스웨덴의 궤양성대장염 환자 290명을 대상으로 조사한 결과 수술하지 않은 궤양성대장염 환자의 수태능은 정상인과 동일한 반면 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술을 받은 환자에서는 정상인과 비교한 임신까지의 기간 비율(fecundability ratio)이 0.2이고, 12개월 24개월 및 60개월 이내에 임신할 확률이 정상인에서는 각각 75%, 82% 및 88%인데 비하여 수술받은 환자에서는 각각 18%, 27% 및 36%에 불과하며, 인공수정을 받는 비율이 30%에 이른다고 하였다(Fig. 1).⁴⁵ 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술을 받은 환자에서 불임의 원인은 확실하지 않으나 상당한 경우 수술에 따른 유착 때

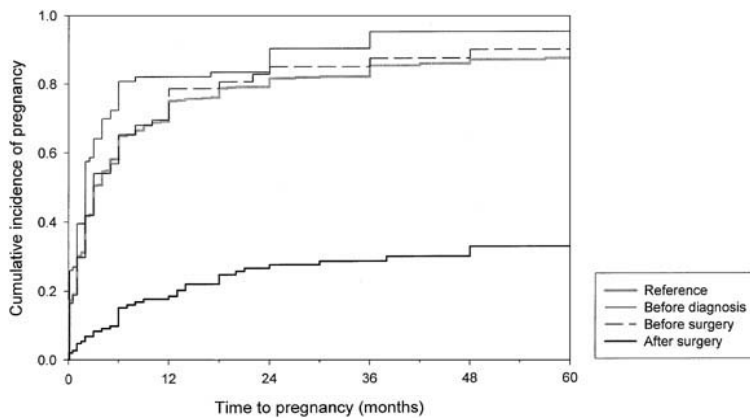


Fig. 1. Cumulative incidence of pregnancy within 5 years. Patients and reference population.⁴⁵

문에 일어나는 이차적인 나팔관의 기능손상에 기인한다고 하며, 실제로 수술 받은 환자 21명 중에서 자궁-나팔관조영술이 정상인 환자는 7명뿐이고 나머지에서 나팔관 폐쇄 등의 이상이 있다는 보고도 있다.⁴³ 한편 최근에 유착예방용 젤(0.5% ferric hyaluronate)이 개발되어 희망적인 결과가 보고되었다.⁴⁶ 그러나 충수돌기염으로 수술받은 환자에서는 불임이 문제가 되지 않는 것으로 보아 수술에 의한 유착만이 나팔관 기능손상의 유일한 원인이라고 할 수는 없고,^{47,48} 질진조증, 성교통 및 변실금에 대한 두려움 등으로 인하여 성행위를 기피하는 것도 가능한 원인이다.^{27,29,30} 최근의 연구에 의하면 성교통이나 변실금에 대한 두려움은 수술 이후에 오히려 호전되는 경우가 많으므로 전반적으로 불 때 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술 이후 74~90%의 환자에서 성적만족도가 수술 전에 비하여 적어도 같거나 개선되며 수술로 인하여 성생활에 다소 지장을 받는 경우는 16%, 심각한 지장을 받는 경우는 3%에 불과하다고 한다.^{30,32} 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술을 받은 남성 환자에서 사정이 불가능한 경우나 역행성 사정(retrograde ejaculation)이 약 3%에서 발생한다.³⁰

많은 전문의는 젊은 환자에게 임신 가능성에 대하여 긍정적으로 상담한다. 즉 피임하지 않은 상태에서 1년 동안 임신하지 못하는 실질적인 불임이 아닌 경우 불임에 대한 검사를 권하지 않는다. 그러나 염증성장질환으로 인하여 수술 받은 환자 특히 회장과 공장 수술 받은 환자에서는 되도록 일찍 불임에 관한 검사를 시작하는데 나팔관에 대한 검사가 가장 우선된다. 이런 측면에서 불 때 예방적 항생제를 사용한다면 자궁-나팔관조영술(hysterosalpingogram)이 가장 유효하고 안전한 검사이다. 나팔관의 이상이 진단되면 체외

수정 등의 불임시술에 의하여 임신이 가능하게 된다.

Narendranathan 등은 크론병 환자 106명과 궤양성대장염 환자 62명의 생식능력을 대조군과 비교한 연구에서 남성 크론병 환자, 궤양성대장염 환자 및 대조군의 배우자의 임신 횟수는 각각 평균 1.75 ± 0.12 , 1.77 ± 0.18 및 2.14 ± 0.11 로 크론병 환자의 배우자에서 대조군의 배우자에 비하여 유의하게 낮았지만, 임신하기까지의 기간을 분석한 자료에 따르면 한 멘스주기 중의 임신 확률(fecundability)은 남성 염증성장질환 환자의 배우자와 대조군의 배우자 사이에 차이가 없으므로

남성 염증성장질환 환자의 생식능력은 크게 저하되지 않는다고 결론지었다.⁴⁹ 또 다른 연구에서도 남성 크론병 환자의 자식 수는 건강인에 비하여 적지만 생식능력의 감소 때문은 아니라고 하였다.⁵⁰ 그러나 설파살라진을 복용하는 남성의 약 60%에서 설파피리딘 성분 때문에 가역적 정자 감소증, 정자 운동성 감퇴, 비정상적인 정자의 모양 등이 나타난다.^{49,51-55} 이러한 효과는 농도의존적이며 엽산을 보충하더라도 개선되지 않는다. 설파살라진의 남성불임 초래효과는 설파피리딘이 정자 성숙의 마지막 단계에 영향을 미치기 때문이며 5-ASA는 안전하다는 사실이 동물실험에 의하여 밝혀졌다.⁵⁵ 그러므로 적어도 임신 3개월 전에는 설파기를 포함하지 않는 5-ASA로 약제를 바꾸도록 권하여야 한다. 한편 예외가 없는 것은 아니지만⁵⁶ 남성 염증성장질환 환자에서 6-엠피 또는 아자티오프린이 정자의 수와 질 그리고 수태율 등에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.⁵⁷⁻⁵⁹

염증성장질환과 피임방법

염증성장질환 환자의 피임방법은 건강한 여성과 다르다. 콘돔은 쉽게 선택할 수 있는 방법이지만 피임효과가 확실하지 않다는 단점이 있다. 자궁내기구(intrauterine device; IUD)의 삽입은 골반염에 의한 복통과 염증성장질환의 악화에 의한 복통의 구별을 어렵게 하므로 절대적인 금기는 아니지만 권장되지 않는다.

경구피임약이 염증성장질환의 빈도를 높이는지에 대해서는 일관된 견해가 정립되어 있지 않다. 두 편의 증례-대조 연구를 제외^{60,61} 초기의 여러 연구에서 경

구피임약이 궤양성대장염과 크론병의 빈도를 높인다고 보고(odds ratio 1.2~6)되었으나 흡연의 효과를 배제하지 않았기 때문에 신빙성에 의문이 있었다.⁶²⁻⁶⁷ 에스트로젠의 농도가 높은 피임약을 주로 사용하는 유럽에서의 최근 연구에 의하면 흡연의 효과를 배제하더라도 크론병의 위험도가 높아진다고 한다.⁶⁸⁻⁷⁰ 한편 크론병 환자가 피임약을 복용하면 질병의 악화 또는 재발의 위험도가 높다는 보고도 있으나 궤양성대장염 환자에서 어떤지는 알려져 있지 않다.^{70,71} 현재 염증성장질환 환자에서 경구피임약 복용에 대한 정해진 가이드라인은 없다. 경구피임약은 종류에 따라 에스트로젠과 프로게스테론 농도의 차이가 있는데 환자의 병력, 출산력 및 개인적인 선호도에 따라 선택할 수 있지만 염증성장질환에서는 혈전증의 위험도가 높다는 사실을 감안하여 가능하다면 에스트로젠의 농도가 낮은 제제가 바람직하다.

임신이 질병에 미치는 영향

염증성장질환의 임상경과는 임신하지 않은 경우와 크게 다르지 않아서 임신 도중에 악화되는 비율은 20~35% 정도이다.^{39,72-75} 크론병 환자 18명에서 29 차례의 임신과 궤양성대장염 환자 19명에서 25 차례의 임신을 분석한 Castiglione 등의 보고에 의하면 크론병에서 임신 중과 산욕기의 재연율은 각각 14%와 17%이며, 궤양성대장염에서는 각각 36%와 12%라고 한다.⁷⁶ 임신 도중 질병의 임상경과는 임신 당시 질병의 활성도에 의하여 좌우된다. 즉, 임신 전의 염증성장질환이 비활동성인 경우 대부분은 임신 기간 중에 비활동성인 상태를 유지하는 반면 임신 전에 활동성인 경우에는 약 70%에서 임신 기간 중에 질병의 활동성이 지속 또는 악화할 수 있는데^{39,76,77} 특히 임신 초기나 내인성 콜티코스테로이드가 급격하게 감소하는 출산 직후의 산욕기에 흔히 악화된다(Table 2).⁷⁸ 그러나 이런 결과

는 임신 중에도 관해유지요법을 지속하는 현대치료법이 도입되기 이전의 보고에 따른 것이며, 반대로 임신 초기에 질병이 오히려 호전되거나 관해가 유도된다는 상반된 견해도 있다.^{73,79} 한편 원하지 않는 임신인 경우에는 38%에서 질병의 활성도가 높아지는데 반하여 계획된 임신인 경우에는 단지 12%에서 악화되는 것을 관찰하여 심리적인 요인이 임신 중의 질병의 경과에 영향을 미친다는 결론을 내린 보고도 있다.⁸⁰

임신력이 크론병의 장기적인 자연경과에 영향을 미칠 수도 있다. 영국 버밍햄에서 추적기간 중 임신한 경력이 있는 145명을 포함한 530명의 여성 크론병 환자를 대상으로 조사한 연구에 의하면 반복수술은 임신 횟수와 반비례하며 진단 이전 또는 이후를 불구하고 임신 경력이 많을수록 수술이 필요한 경우가 적고 재수술이 필요한 경우라 할지라도 수술과 수술 사이의 간격이 길다.⁸¹ 이는 임신 기간 중에 분비되어 섬유화와 협착을 억제하는 렐락신(relaxin)이라는 홀몬이 대식세포를 억제하여 섬유조직의 유연성을 증가시키기 때문이라고 추측된다. 임신 전과 출산 후 3년간의 재연율을 비교해 보면 출산 이후의 연간 재연율이 크론병과 궤양성대장염 모두에서 임신전이나 임신하지 않은 대조군에 비하여 유의하게 낮다(Fig. 2). 특히 크론병에서는 임신 당시의 영양상태에 따라 출산 이후의 재연율 감소폭이 다르다. 즉, 정상적인 영양상태인 경우에는 출산 이후 재연율이 70% 감소하는데 반하여 영양결핍이 있는 경우에는 27% 감소에 불과하다.⁷⁶ 류마티스성 관절염 등의 자가면역질환 환자에서 임신과 질병의 호전이 연관된다고 알려져 있는데 태아의 HLA DQ 알파 펩타이드가 산모의 조절 T세포를 유도하거나 T세포 수용체 레파토리에 영향을 미치기 때문이라고 추측된다.⁸²

지난 임신의 경과나 임신 기간 중의 질병의 경과와는 다음 임신 시 경과에 대한 예측인자가 되지 못하는 반면 임신 당시의 질병의 활성도가 임신의 경과에 대한 주된 예측인자이다. 태아와 산모의 HLA 합치 정도가

Table 2. Influence Pregnancy on IBD Activity: Meta-analysis^{39,77}

Disease at conception	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Inactive (likelihood of relapse in pregnancy)		
No. of pregnancies	528	186
Relapse (%)	34	27
Active (pattern of disease activity in pregnancy)		
No. of pregnancies	227	93
Better (%)	27	34
No change (%)	24	32
Worse (%)	45	34

예측인자가 된다는 보고도 있는데 태아와 산모의 HLA DR 및 DQ 대립유전자가 다를 경우 활성도가 양호하다고 한다.⁸³

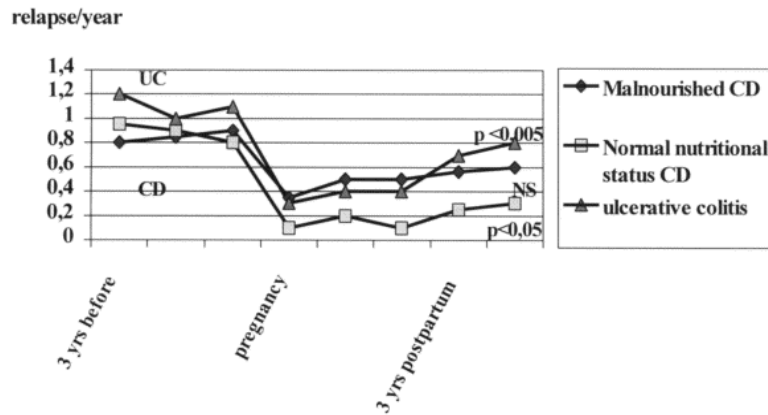


Fig. 2. Pattern recognition of disease course before, during, and after pregnancy.⁷⁶

질병이 임신 경과에 미치는 영향

많은 염증성장질환 환자는 정상적인 아기를 낳지 못할까 우려하고 또한 질병으로 인하여 임신이 원만하게 유지되지 않을 것을 두려워하여 아이를 갖기를 꺼린다. 그러나 여러 자료에 따르면 질병이 관해를 유지하거나 일시적으로 경도의 활동성을 보일 경우에는 임신을 피할 이유가 없다. 따라서 일반적으로 전문가들은 질병이 활동성인 경우 관해가 유도되거나 유의한 호전이 있을 때까지 임신을 연기하도록 권한다. 임신 전에 관해를 유지하여야 하는 기간은 정해져 있지 않으나 최소한 3개월은 필요하다고 권하는 경우가 많다.

적어도 80%의 비활동성인 염증성장질환 환자는 정상적인 임신을 만삭까지 유지할 수 있으며 이는 정상인에 필적하는 수치이다(Table 3).^{77,84,85} 또한 선천성 기형이나 자연 유산 및 사산 등의 비율이나⁸⁴ 고혈압 또는 단백뇨 등 임신과 관계된 산모의 합병증도 염증성

다.⁸⁵ Miller는 10편의 연구에 포함된 크론병 환자 748명의 경과를 종합하여 분석한 결과 선천성 기형의 빈도는 1% 미만이고 자연유산율은 12%에 불과하므로 여성 크론병 환자가 정상 태아를 임신할 확률은 건강 대조군과 유사하다고 결론지었다.⁷⁷

Lamah와 Scott는 7편의 연구에 포함된 1,000명 이상의 궤양성대장염 환자의 임신력을 분석한 결과 정상적인 신생아를 분만할 확률은 76~97%, 선천성 기형의 확률은 1~3%이고 자연유산율과 인공유산율은 각각 평균 8.6% 및 2.9%로 건강대조군의 빈도와 큰 차이가 없다고 보고하였다.⁸⁶

그러나 염증성장질환, 특히 크론병이 활동성일 때 임신하면 자연유산 또는 조산 등의 임신 합병증의 위험성이 2~3배 높으며,^{5,35-38,73,75,79,87-91} 수술력이 있으면서 재발한 크론병 환자에서는 자연유산율이 36%에 이른다는 보고도 있다.³⁸ 전격성 궤양성대장염인 경우에는 태아 사망률이 45~55%, 그리고 산모 사망률도 30%에 이른다.^{92,93} 따라서 염증성장질환 환자 전체를 두고 볼 때에는 건강인에 비하여 임신의 경과가 좋지 못한 경우가 흔하다는 사실을 알아두어야 한다(Table 4).

비교적 많은 환자를 대상으로 분석한 보고를 예로 보면 다음과 같다. 임신한 크론병 환자 177명과 궤양성대장염 환자 84명 및 이에 상응하는 353명의 건강대조군을 비교한 Baird 등의 연구에 따르면 유산의 위험

Table 4. Odds Ratio for Complicated Pregnancy in IBD

	UC	CD	IBD
Abortion	2.7	3.1	
Premature delivery		1.6~2.3	1.8
Low birth weight		2.4~3.6	2.2
Small for gestational age		2.3	

Table 3. Effects of IBD on Pregnancy: Results of 24 Published Reports⁸⁴

Pregnancy outcome	Ulcerative colitis (n=1155)	Crohn's disease (n=388)
Normal birth (%)	83	83
Congenital abnormality (%)	1~3	1~2
Spontaneous abortion (%)	9	11
Still birth (%)	2	2

장질환의 존재 여부에 따라 크게 영향을 받지 않는

성은 높지 않은 반면 조산율은 크론병(OR 3.1, 95% CI 1.8~5.4)과 궤양성대장염(OR 2.7, 95% CI 1.8~5.4) 모두 대조군에 비하여 유의하게 높다.³⁷ 네덜란드에서 72명의 환자에서 염증성장질환이 진단되기 이전의 임신 108회와 진단된 이후의 임신 42회를 그 지역 대조군의 10년간 출산기록과 비교한 연구에 의하면 조산율 및 신생아 체중으로 평가한 임신의 경과는 궤양성대장염에서는 진단 전후에 차이가 없었으나 크론병 환자에서 신생아 저체중의 위험성(OR 2.4, 95% CI 1.6~3.7)이 높아져 출산시 신생아 체중은 크론병 환자 초산부와 경산부에서 대조군에 비하여 각각 142 그램(95% CI 76~208)과 105 그램(95% CI 37~173)이 작으며, 조산의 위험성(OR 1.6, 95% CI 1.1~2.3)도 높다.³⁹ 스웨덴에서 염증성장질환 환자 756명을 포함한 임신부 239,773명을 조사한 역학적 연구에 의하면 염증성장질환 환자에서 33주 미만과 33~36주에 분만하는 조산율이 각각 OR 1.81 (95% CI 1.06~3.07)과 1.48 (95% CI 1.10~1.99)로 높고, 분만시 체중이 1500 그램 미만과 1500~2499 그램의 저체중이 각각 OR 2.15 (95% CI 1.11~4.15)와 1.57 (95% CI 1.12~2.22)로 흔한 반면, 임신기간 대비 저체중(OR 1.40, 95% CI 0.97~2.02)과 사산 및 주산기 사망률은 높지 않다.⁹⁴ 미국 워싱턴주에서 출산기록을 조사한 결과에 따르면 크론병과 궤양성대장염 환자 및 대조군에서 조산율은 각각 15.2%, 10.4% 및 7.2%, 신생아 저체중은 각각 16.8%, 7.6% 및 5.3%, 임신기간 대비 태아 저체중은 각각 15.2%, 10.5% 및 6.9%였고,

선천성 기형은 각각 3.4%, 7.9% 및 1.7%로 크론병에서는 조산(OR 2.3, 95% CI 1.4~3.8), 출산시 저체중(OR 3.6, 95% CI 2.2~5.9) 및 임신기간 대비 태아 저체중(OR 2.3, 95% CI 1.3~3.9)의 위험성이 높은 반면 궤양성대장염에서는 선천성 기형의 위험성(OR 3.8, 95% CI 1.5~9.8)이 높다.⁹⁵ 그러나 Leicester 지역의 환자를 대상으로 조사한 연구에 의하면 염증성장질환 환자의 자식에서 선천성 기형의 확률은 2%로 지역 대조군의 1.8%와 비교할 때 유의한 차이가 없다고 하였다.²⁶ 여성 크론병 환자는 임신 전에 금연함으로써 임신 중 질병 악화의 위험성과 임신 기간 대비 저체중아의 위험을 최소화 할 수 있다.^{37,94,96}

한편 앞서 언급한 바와 같이 임신하기 전 3개월 이내에 남성 환자가 6-엠포를 사용한 경우 임신과 연관된 유산 또는 선천성 기형 등 합병증의 빈도가 다소 높다는 보고도 있으므로 주의를 요한다.⁹⁷

약제가 임신 경과 및 태아에 미치는 영향

임신 중에는 모든 약제를 피하는 것이 가장 이상적이다. 대부분의 제약회사는 임신부의 약제 사용에 대한 임상연구를 기피한다.⁹⁸ 더욱이 PDR (physician's desk reference)에는 어떠한 약제라 할지라도 약제 사용에 따른 이득이 태아에 대한 위험성을 상회하지 않으면 임신 도중 사용할 수 없다고 기술되어 있는데 이는

Table 5. Medication Safety During Pregnancy and Lactation

	Medication	Degree of evidence	Remarks
임신			
안전	설파살라진	1A	신경관 발달을 위한 엽산 보충
	5-ASA (경구, 경직장)	1A	
	콜티코스테로이드	3A	태아의 혈중 농도를 낮추기 위하여 프레드니솔론을 고려
안전할 것으로 추측	Azathioprine	3B	
	6-Mercaptopurine	3B	
	Cyclosporine	3B	
	Ciprofloxacin	3B	임신 초기 제외
	Metronidazole	3B	임신 초기 제외
금기	Methotrexate	3E	
	Thalidomide		
	Tetracycline	3D	
	Sulfonamide	3D	
수유			
안전	설파살라진	3A	
	5-ASA (경구, 경직장)	3A	
	콜티코스테로이드	3A	
금기	Methotrexate	3E	
	Cyclosporine	3E	
	Thalidomide		

실제 임상에서 의사결정 과정에 지침이 되지 못하는 선언에 불과하다. 미국식품의약품안전청(FDA)은 임신 중 약제의 안전성에 따라 의약품은 분류하였는데 이 분류도 모호하여 해석이 쉽지 않다. 주치의와 환자 모두 결정적인 정보의 부족을 우려하지만 임신에 나쁜 영향을 미치는 것은 약제가 아니라 질병의 활성도 그 자체라는 사실과 따라서 염증성장질환이 활동성이면 약제의 사용이 불가피함을 인정하여야 한다.⁹⁹ 내과적 치료를 받는 염증성장질환 환자에서 조산과 자연유산 등의 불량한 임신 경과를 보일 수 있지만 내과적 치료 자체를 독립적인 변수로 하여 분석해 보면 임신의 경과 및 결과에 큰 영향을 미치지 않는다.^{87,91,94,100} 임신 여부에 따른 궤양성대장염과 크론병 치료 약제의 영향 및 효능에 대한 무작위 연구는 아직까지 없다. 일부 전향적 연구는 있으나 대부분은 치료 후 추적 관찰한 것이다. 염증성장질환에서 약제 사용에 대한 권고 사항은 Table 5에 요약하였다.

산모의 질병이 악화되면 태아에게도 나쁘다는 사실은 당연하므로 치료를 거부하는 경우가 흔하지 않은 반면에 관해유지를 위해 약제를 사용하는 문제는 결정하기 어렵다. 환자는 물론 환자의 배우자와 주치의가 질병의 활성도와 약제가 임신의 경과에 미치는 영향에 대하여 충분히 토의한 다음 약제 사용 여부를 합의하여 결정하는 것이 바람직하다.

1. 지사제 및 대증요법제

염증성장질환에서 지사제와 진경제 및 진통제는 대증요법제로 흔히 사용된다. 로페라미드는 태아의 기형이나 자연유산, 조산, 저체중 등과 연관되지 않으므로 초기를 포함한 임신기간 중에 사용하더라도 안전하다고 인정되고 있다.¹⁰¹ 그러나 배변횟수의 증가가 질병의 활성화를 시사하는 소견인지 명확하게 한 이후 사용하는 것이 바람직하다. 디페녹실레이트와 아트로핀은 동물에서 기형을 유발하며 임신초기에 노출된 태아의 기형이 보고되었다.¹⁰² 진경제와 항콜린제는 비록 생명을 위협하는 기형은 아니지만 선천성 기형과 연관된다고 알려져 있으므로 임신기간 중에는 피하여야 한다.¹⁰² 코데인은 기형을 유발하지는 않으나 신생아에서 드물게 약제 의존 또는 금단현상을 유발할 수 있다. 아세트아미노펜은 임신 중에도 안전한 반면 아스피린과 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)는 태아의 폐동맥압 항진증과 출혈을 유발할 수 있으며 분만시 간을 지연시키므로 사용하지 말아야 한다.¹⁰³

2. 설파살라진

염증성장질환에 대한 치료제로 설파살라진은 50년 이상 사용되어 왔다. 비록 설파살라진과 대사산물인 설파피리딘이 태반을 통과하므로 태아의 혈청농도는 산모의 농도와 동일하며¹⁰⁴ 임신기간 중 설파살라진 사용과 연관된 선천적 기형에 대한 증례 보고는 있지만^{105,106} 대규모 연구에서 태아에게 악영향을 미치지 않는다는 사실이 밝혀졌다.^{35,36,85,91,94} 헝가리에서 1980년부터 1996년 사이에 태어난 22,865명의 선천성 기형을 가진 신생아와 38,151명의 기형이 없는 신생아를 비교 조사한 Norgard 등은 기형군 중 17명(0.07%)과 대조군 중 26명(0.07%)에서 설파살라진에 노출되었음을 관찰하고 설파살라진 치료가 선천성 기형을 유발하지 않는다고 결론지었다(OR 1.2, 95% CI 0.6-2.1).¹⁰⁷ 설파살라진을 복용하는 경우에는 신경관 발생에 필수적인 엽산을 하루 1~2 밀리그램 보충하는 것이 권장된다.¹⁰⁸ Leicester 지역의 환자를 조사한 연구에 의하면 설파살라진을 복용하는 남성 환자의 자식에서 선천성 기형의 빈도가 복용하지 않는 환자 자식에서의 빈도보다 높지만 정상대조군의 빈도와 차이가 없다.²⁶

3. 메살라진(5-ASA제제)

염증성장질환의 일차적인 치료제로 널리 사용되고 있는 메살라진을 복용하는 산모와 그 태아의 혈청에서 5-아미노살리실릭에시드와 대사산물이 아세트-5-아미노살리실릭에시드가 검출된다.¹⁰⁹ 염증성장질환을 치료하기 위하여 임신 중 메살라진을 사용하는 경우 사산과 조산의 빈도가 높다는 보고가 있으나 질병이 원인인지 약제가 원인인지 구별하기는 어렵다는 것이 결론이며¹¹⁰ 메살라진 복용과 연관된 신장간질손상의 증례보고가 있기는 하지만¹¹¹ 여러 연구에서 메살라진의 임신기간 중 사용에 대한 안전성이 검증되었다(Table 6).¹¹²⁻¹¹⁵ 프랑스에서 수행된 펜타사 시판 후 조사 결과에 의하면 하루 1.5~4 그램을 복용한 여성 환자(123회의 임신)에서 태아 기형의 빈도는 3.1%로 정상대조군 기형의 빈도 범위인 1.7~3.4%에 속한다.^{40,115} Diav-Citrin 등은 캐나다의 토론토에서 임신기간에 하루 평균 2 그램의 메살라진을 사용한 165명의 여성을 건강대조군과 전향적으로 비교하였다.¹¹⁴ 전체적으로 볼 때 메살라진 복용군에서 조산율이 높고(13.0% vs. 4.7%) 분만시 신생아 체중이 낮았으나(3.25 kg vs. 3.46 kg) 선천성 기형의 빈도(0.8% vs. 3.8%)는 오히려 낮았으며 자연 및 인공유산율, 태아곤란도(fetal distress)의 차이는 없었다. 이 연구에서 조산 또는 신생아 저체중은 활동성 질병으로 여러 약제를 병합하여 사용한 환자 때문이며 관해상태로 메살라진만 사용한 환자에서

Table 6. Safety of Mesalazine in Pregnancy^{114,115}

Study	Marteau	Diav-Citrin
No. of pregnancy	123	165
Mean mesalazine dose (g/d)	2.1±0.8	2.0±1.3
Incidence of fetal malformation in patients (%)	3.1	0.8
Incidence of fetal malformation in controls (%)	1.7~3.4	3.8

는 대조군과 임신기간 및 신생아 체중의 차이가 없었다. 메살라진 국소요법도 임신의 경과에 나쁜 영향을 미치지 않으며,¹¹³ 메살라진은 설과살라진과는 달리 설과피리딘기를 함유하지 않으므로 남성불임을 유발하지도 않는다.

4. 코티코스테로이드

코티코스테로이드는 태반을 통과하고 모유로도 낮은 농도이지만 분비된다. 산모와 태아 혈청 농도는 스테로이드의 종류에 따라 다른데 프레드니솔론은 텍사메타손이나 베타메타손에 비하여 효율적으로 대사되므로 태아의 혈청농도는 산모 혈청농도의 약 10%에 불과하다.^{116,117} 따라서 임신 도중에 사용이 필요하게 되면 프레드니손이나 태반의 효소(11-hydroxugenase)에 의하여 대사되기 쉬운 코티코스테로이드를 선택하는 것이 바람직하다. 임신 도중 코티코스테로이드를 사용한 168명을 포함한 531명의 염증성장질환 산모에 대한 연구에서 자연유산, 조산, 사산 및 선천성 기형의 빈도에 차이가 없음이 보고되었다.⁷² 코티코스테로이드를 복용하는 산모의 신생아에서 부신기능의 억제가 이론적으로는 가능하지만 실제 임상에서 이런 경우는 매우 드물며,¹¹⁸ 염증성장질환 여성 환자에서 최근 사용하기 시작한 부데소나이드를 포함한 다양한 코티코스테로이드 제제가 태아에 유해하지 않다고 널리 인정되고 있다.^{72,91,119,120}

5. 항생제

메트로니다졸과 사이프로플록사신은 염증성장질환에서 가장 흔히 사용되는 항생제이다. 비록 사람에서 메트로니다졸과 연관된 언청이에 대한 증례 보고가 있으나,^{121,122} 동물실험에서 메트로니다졸은 기형이나 태아 손실을 초래하지 않음이 알려져 있으며¹²³ 두 편의 메타분석에서 메트로니다졸과 선천성 기형 사이에 어떤 연관성도 없음이 밝혀졌다.^{124,125} 또한 최근의 전향적 연구 결과 대부분이 임신 초기에 메트로니다졸을 사용한 산모 228명에서의 기형율은 1.6%로 대조군

의 1.4%에 비하여 차이가 없음이 보고되었다.¹²⁶ 사이프로플록사신은 동물에서 간혹 근골격계 이상을 일으킨다고 알려져 있으나,¹²⁷ 임신 초기에 감염으로 인하여 사이프로플록사신을 사용한 산모 35명에서 기형이나 관절병변이 나타나지 않는다고 보고되어 안전성이 인정되었으며,¹²⁸ 대규모의 전향적 연구에서도 안전성이 재확인되었다.¹²⁷ 그러나 이러한 안전성은 항생제를 단기간 사용한 산모가 대상인 연구의 결과이므로¹²⁹ 항생제를 장기간 사용하여야 하는 염증성장질환에서도 안전함에 대한 의구심은 남아 있으며 가능하면 단기간 사용하도록 권하는 편이 좋다. 그외에 암피실린, 세팔로스포린 및 에리스로마이신은 안전한 반면 설폰아마이드와 테트라사이클린은 임신 중에 사용해서는 안된다.

6. 면역억제제

아자티오프린과 6-엠피는 태반을 통과하지만¹³⁰ 태아의 간에는 아자티오프린을 활성 대사산물로 변환시키는 이노시네이트 파이로포스포라제(inosinate pyrophosphorylase)라는 효소가 없다. 한편 아자티오프린과 6-엠피는 종에 따른 약물대사의 차이가 있어서 마우스와 토끼에서 기형을 유발하지만 쥐에서는 유발하지 않는다.^{57,131} FDA 분류에 의하면 아자티오프린과 6-엠피는 생명을 위협하는 질환에서만 사용이 가능한 카테고리 D에 속한다. 임신 중에 아자티오프린과 6-엠피를 사용한 경험이 많은 신장이식 환자와 홍반성낭창 환자에서 선천성 기형의 빈도가 높지 않음이 보고되었다.^{56,132-135} 이에 따라 소화기전문의들도 염증성장질환에서 필요하다면 이들 면역억제제를 사용하는 것이 안전하다고 믿게 되었으며,¹³⁶⁻¹⁴⁰ 비록 제한적이지만 임신 중에 이들 약제를 사용한 경험에 의하면 기형 등의 결손을 초래할 위험도가 정상인에 비하여 높지 않고 임신의 경과에도 큰 영향을 미치지 않는다.^{57,119,141,147} 특히 뉴욕 마운트 사이나이 병원의 *Francelli* 등은 6-엠피 사용도중에 임신하거나 임신도중에도 계속 사용한 염증성장질환 환자를 대상으로 조사한 증례-대조 연구에서 6-엠피 사용군의 자연유산율은 18%, 조산율

은 3%, 기형율은 4%로 약제를 사용하지 않은 대조군에서의 빈도와 다르지 않다고 하였다.^{143,144} 따라서 임신하기 이전에 부작용을 우려하여 면역억제제를 중단할 이유가 없으며 임신 중에도 위험과 효능을 평가한 다음 필요하다면 계속하여 사용할 것을 권하는 전문가가 많다.^{56,144,148,149} 그러나 사용 초기에 식욕감퇴 또는 구역질 등의 부작용이 비교적 흔하다는 점을 감안한다면^{138,139} 임신 도중에 새로이 면역억제제를 추가하는 것은 권장하기 어렵다.¹³¹ 한편 임신하기 전 3개월 이내에 남편이 6-엠펜롤을 사용한 경우 유산 또는 선천성 기형 등 임신과 연관된 합병증의 빈도가 다소 높다는 보고도 있으므로 주의를 요한다.⁹⁷

다른 치료에 잘 반응하지 않는 크론병에서 사용하는 메토틀렉세이트¹⁵⁰는 마우스, 쥐, 닭 등 다양한 동물에서 유산과 선천성 기형의 유발율이 높고^{56,151} 사람에게서 유산을 유발한다는 보고¹⁵²도 있으므로 사용해서는 안되며 메토틀렉세이트를 사용하고 있는 도중에는 피임을 철저히 하여야 한다. 그러나 낮은 용량의 메토틀렉세이트를 사용한 류마티스 질환 임신부 8명에서 만삭까지 문제가 없었다는 예외적인 보고도 있다.¹⁵³ 치료저항성 궤양성대장염에서 흔히 사용되는 사이클로스포린은 비록 태반을 통과하지만 쥐에서 태아에 대한 독성이 없음이 알려져 있다.⁵⁶ 신장이식 환자에서의 경험에 의하면 사이클로스포린을 투여받은 환자의 신생아는 신장과 간기능에 문제가 없고¹⁵⁴ 선천성 기형을 유발하지는 않는다.^{134,155} 한편 사이클로스포린을 사용한 이식 환자에서 신생아 저체중과 조산의 빈도가 절반에 이를 정도로 높고 이를 건강대조군과 비교한 Odds ratio는 각각 1.5 정도되지만 통계적으로 유의한 차이는 아니다.¹⁵⁶ 염증성장질환에서 임신 중 사이클로스포린의 사용경험은 드물지만 신장이식 환자에서의 경험을 감안한다면 중증 궤양성대장염에서 수술 또는 조기분만을 회피하기 위하여 고려할 수 있는 치료법이다.^{157,158} 그러나 산모의 신독성을 유발할 수 있으므로 약물 농도에 대한 감시가 반드시 필요하다. 사이클로스포린은 모유로 분비되므로 모유 수유 중에는 사용해서는 안된다.¹⁵⁹ 그외에도 여러 종류의 면역억제 또는 조절제가 염증성장질환의 치료를 위하여 시도되고 있다. 베체트병과 크론병에서 유효하다고 알려진^{160,161} 탈리도마이드는 강력한 기형유발제로서 임신 가능성이 있는 경우 사용해서는 안된다. 타크로리무스(tacrolimus)는 이식환자의 경험으로 볼 때 비교적 안전하여 투약 받은 환자에서 태어난 68명의 신생아 중에서 4명의 기형이 미국국가이식등록 자료에 등록되어 있다.^{162,163} 동물에서 기형을 유발한다고 알려진 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)의 안전성에

대해서는 알려져 있지 않다.

7. 생물학적 제제

인플릭시맵(infliximab)은 크론병의 치료제로 FDA에서 승인한 첫번째 생물학적 제제로서 임신 중의 사용에 대해서 알려진 바가 거의 없다.^{140,164,165} 임신 직전 또는 임신 도중에 인플릭시맵을 사용한 크론병과 류마티스성관절염 환자에서 56회의 임신이 포함된 시판 후 조사(post-marketing survey)에서 단지 1예의 조산과 1예의 선천성 심장병(tetralogy of Fallot)만이 보고되어 희망적이지만 확실한 권고 여부를 결정하기 위해서는 더 많은 정보가 필요하며 현재로서는 생물학적 제제의 사용에 매우 신중을 기하여야 한다.¹⁶⁵ 류마티스성관절염 환자 한 명에서 임신 중 티엔에프(tumor necrosis factor) 수용체의 세포외 도메인과 이뮤노글로부린 중쇄를 결합한 융합단백질인 에타너셉트(etanercept)를 사용하였으나 건강한 아이를 분만하였다는 보고가 있다.¹⁶⁶

8. 영양요법

모든 임신부에서 영양상태는 중요한 관심사이지만 염증성장질환 환자가 임신하는 경우 특별히 중요하다. 염증성장질환 환자에서 임신 중에는 임신하지 않은 상태와 영양 요구 패턴이 다르므로 영양상태를 면밀하게 모니터링하여야 한다. 염증성장질환 환자가 임신하면 일반적으로 건강한 산모에게 권장되는 식이지침을 따르도록 권장되지만 영양결핍이 동반된 경우에는 성분식이(elemental diet) 등의 액상 조제식을 포함한 영양학적 처치를 요하기도 한다. 경정맥영양요법과 경장영양보충은 임신한 염증성장질환 환자의 영양결핍을 치료하기 위하여 흔히 이용된다.^{119,167} 이론적으로는 태반의 지방색전 위험성이 있지만 실제로 임신한 환자에서 정맥으로 지질을 공급하여 문제가 되는 경우는 매우 드물다.

모든 임신부에게 엽산 보충이 권장되고 있다. 특히 염증성장질환 환자 중에서 크론병인 경우 질병 그 자체에 의하여 엽산이 결핍되기 쉽고, 궤양성대장염인 경우에는 설파살라진이 엽산 흡수를 억제하므로 보충이 필수적이다.¹⁶⁸

수술이 임신에 미치는 영향과
염증성장질환으로 수술 받은 환자에서 임신과
관계된 문제

임신 중에 염증성장질환으로 인하여 수술하게 되는 경우는 흔하지 않다. 과거에는 수술 받게 되면 산모와 태아의 사망율이 높다고 생각하였으나 최근의 경험에 의하면 꼭 그렇지만은 않다.¹⁶⁹ 수술의 적응증은 임신 하지 않은 경우와 다르지 않다. 내과적 치료와 마찬가지로 수술의 위험성보다 산모에서 중증의 질병이 지속되는 것이 더욱 위험하며¹¹⁹ 일반적으로 산모에게 유익한 치료는 태아에게도 유익하므로 필요할 경우 주저하지 말고 수술을 결정하여야 한다.⁴⁰ 임신 중기에 중증의 궤양성대장염이나 독성거대결장 또는 크론병에서 장폐색이나 천공으로 인하여 수술이 필요하게 되더라도 태아는 비교적 안전한 반면 임신 초기에 수술하게 되면 약 절반에서 자연유산 또는 조산의 위험성이 있다.^{93,170,171}

크론병으로 장절제술을 받은 환자에서 질병이 비활동성이면 임신 경과에 큰 문제를 일으키지 않는다.¹⁷² 그러나 임신으로 인하여 자궁이 커지면 회장조루술에 영향을 미칠 수 있고 때로는 인공항문이 빠져 나오기도 하며 부분적인 장폐색을 유발하여 조기 유도분만이 필요한 경우도 있다.^{173,174} 궤양성대장염으로 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)을 받은 환자의 약 1/3에서 임신 도중 특히 후기에 배변횟수가 증가하고 변실금이 나타날 수 있지만 대부분의 경우 분만 이후 임신 전 수준으로 잘 회복되고 회장주머니와 연관된 합병증은 흔하지 않으며 합병증이 발생하더라도 대부분 내과적 치료가 가능하다.^{44,175,176}

임신 중의 발병

임신 중에 염증성장질환이 발병하거나 처음으로 진단되는 경우는 매우 드물다.¹⁷⁷ 과거에는 임신 중에 발병하는 궤양성대장염인 경우에는 중증으로 발현하는 예가 많고 예후가 나쁘다는 견해도 있었지만,¹⁷⁸ 그 이후의 역학적 연구에서 질병의 경과가 좋지 않다는 사실이 증명되지 않았으며³⁵ 임신 중에 발병하는 크론병의 경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.⁴⁰ 따라서 임신 중에 염증성장질환이 발병하더라도 인공유산을 고려할 이유가 되지는 않는다.

염증성장질환의 증상이 비특이적이고 정상적인 임신에 수반되는 증상과 유사하므로 임신 중에 발병하는 경우 진단이 매우 어렵다. S상결장경검사는 임신 중에도 안전하게 시행될 수 있다.^{169,179,180} 방사선학적 검사는 진단되지 않은 채 지속되는 질병의 위험도와 방사선 노출의 위험성을 저울질하여 결정하여야 하며,

자기공명영상이 진단에 도움이 된다는 보고가 있다.¹⁸¹ 그러나 일단 진단이 되면 적극적인 내과 치료로 대부분 호전되며 정상적인 임신을 유지하여 분만에 이를 수 있으며, 인공유산이 질병의 활동성에 대한 긍정적인 효과를 보이지 않는다는 사실을 기억하여야 한다. 임신 중에 크론병이 발병하는 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 진단이 늦어지고 임신 중에는 복강내 감염을 통제하는 능력이 감소함에 따라 종종 농양 또는 천공이 크론병의 첫 징후로 발현되기도 한다.^{78,79,169,182,183}

임신 중의 검사

임신 중에 크론병의 활성도를 평가하는 것은 임신이 아닌 상황에 비하여 어렵다. 임신 중에는 배변습관의 변화나 복부불쾌감이 흔히 나타나며, 담석증, 췌장염, 임신중독 또는 임신 그 자체가 복통을 유발할 수 있는데 세심한 병력청취, 신체검진과 검사실소견으로 질병의 악화와 구별하여야 한다. 그러나 임신 중에는 혈색소와 알부민치가 흔히 감소하고 적혈구침강속도(ESR)가 2~3배 증가하며 혈청 알칼라인 포스파타제가 50% 정도 상승하는 생리학적 변화가 나타나므로 검사실 소견보다는 임상적인 증상에 의거하여 활성도를 평가하여야 한다. 임신 중에 특히 임신 초기에는 엑스레이 검사를 피하여야 한다. 그러나 단순 촬영인 경우 0.1 래드 정도의 소량의 방사선에 노출되므로 태아에 대한 위험도는 1/30,000 정도이며 태아의 기형 또는 악성 종양을 거의 유발하지 않는다고 알려져 있다.^{184,185} 초음파검사와 핵자기공명영상은 임신 중에도 안전하게 시행할 수 있는 검사법이다. 질병의 활성도를 평가하기 위하여 불가피하거나 치료방침의 결정을 위하여 꼭 필요하다고 판단되는 경우 S상결장경 또는 대장내시경검사와 상부소화관내시경검사는 임신 중에도 안전하며,^{179,180} 내시경검사를 위하여 투여하는 진정제도 안전하지만 부스코판 등의 진정제는 사용하지 않아야 한다.¹⁸¹

예방주사

임신 중의 홍역 감염 또는 홍역 예방주사가 염증성장질환의 발병과 연관된다는 주장도 있으나 최근의 연구보고를 종합하여볼 때 홍역 바이러스가 발병의 원인이 된다는 근거는 없으므로 홍역에 대한 예방주사는 권장되어야 한다.¹⁸⁶

분만 방법

1985년부터 1995년 사이에 이탈리아에서 염증성장 질환 환자와 대조군의 분만방법을 조사한 연구에 의하면 크론병과 궤양성대장염에서 제왕절개술의 비율은 각각 20.9%와 20.8%로 대조군의 15%에 비하여 높으며 경산부 뿐만 아니라 초산부에서도 제왕절개율이 높다.¹⁸⁷ 또한 스웨덴에서 염증성장질환 환자 756명을 포함한 임신부 239,773명을 조사한 역학적 연구 결과에서도 염증성장질환 환자에서의 제왕절개율은 15%로 대조군의 10%에 비하여 높다(OR 1.51, 95% CI 1.27~1.89).⁹⁴ 그러나 건강한 산모와 마찬가지로 염증성장질환 환자에서도 분만방법의 선택은 산과적인 판단 영역이다. 일반적으로 궤양성대장염은 그 자체로 제왕절개의 적응증이 되지는 않는다. 항문주위병변이 동반된 크론병에서는 질식분만 이후 악화될 가능성이 있으며, 분만 이전에는 없던 항문주위병변이 광범위한 회음절개술을 수반한 질식분만 이후 크론병 환자 117명 중 17.9%에서 발생하였다는 후향적 연구와 설문조사 보고도 있다.^{188,189} 그러나 임신 전에 항문주위병변이 없거나 있더라도 비활동성인 경우에는 분만 이후에 항문주위병변이 새롭게 발생하거나 재발할 확률이 매우 낮으므로 활동성인 항문주위병변이 있는 경우가 아니라면 제왕절개술이 반드시 필요하지 않다는 것이 최근의 견해이다.¹⁸⁷ 염증성장질환이 없는 건강한 산모에서 질식분만에 따른 회음부 파열의 빈도는 0.4~5% 정도이며 이 경우 치료 5년 후 변실금이 40%에서 나타남을 참고하도록 환자에게 미리 알려주는 것이 좋다.¹⁹⁰

염증성장질환으로 인하여 장절제술 또는 회장조루술 등의 수술을 받은 환자는 정상분만을 택해야 하는지 아니면 제왕절개술을 요하는지에 대하여 우려한다. 그러나 대부분의 이런 환자는 산과적인 이유로 제왕절개가 꼭 필요하지 않다면 정상적인 질식분만이 가능하다.⁷⁴ 궤양성대장염으로 전대장절제술과 회장주머니-항문 문합술(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)을 받은 환자에서는 제왕절개율이 반수에 이르는데 산과적인 이유로 제왕절개가 필요한 경우는 절반 이하이며 나머지는 질식분만에 대한 불확신 때문이라고 한다.^{44,176} 그러나 많은 환자에 대한 설문조사에서 임신과 관계된 합병증은 없었으며 질식분만이 안전하다고 보고되었다.^{176,191}

수 유

설파살라진과 메살라진 그리고 콜티코스테로이드는

혈청 대비 모유내 농도가 낮고^{104,109} 수유 중에 사용하여도 안전한 반면¹⁹² 사이클로스포린과 메트로니다졸, 사이플로플록사신 및 메토티렉세이트는 수유 전에 중단하여야 한다.⁴⁰ 지사제인 로페라마이드와 디페녹시레이트도 수유 중에 사용해서는 안되는 반면 아세트아니노펜과 코데인은 안전하다. 모유를 통하여 상당량 분비되는 아자티오프린과 6-엠포가 신생아에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 충분하게 알려진 자료가 없으므로 환자 개인의 사정에 따라 수유여부를 숙고하여야 한다.¹⁹³⁻¹⁹⁶ 임신기간이나 수유 중에 인플릭시맵 등의 생물학적 치료제가 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다.

결 론

대부분의 크론병과 궤양성대장염 환자는 건강하고 행복한 가정을 가질 수 있다. 그러나 질병이 활동성인 경우 자연 유산이나 조산의 위험성이 정상인에 비하여 2-3배 높으며 임신 초기와 출산 직후 질병이 악화될 수 있다. 따라서 임신에 앞서 가임기 여성은 자신의 질환이 임신을 유지할 수 있을 정도로 효과적으로 조절되고 있는지 여부를 판단해야 한다. 염증성장질환 환자가 임신을 원하면 제반 문제에 대하여 주치의와 면밀하게 의논하는 것이 바람직하다. 주치의는 불임, 질병의 상속, 임신의 합병증 등에 대한 환자의 관심사에 응대할 준비가 필요하고 최선의 치료방법을 선택하여 관해상태에서 임신을 계획하도록 권하여야 하며 산모와 태아에 대한 약제 부작용의 가능성과 활동성 질환의 위험성을 비교하여 치료 전략을 수립하여야 한다.

일반적으로 남성과 여성 염증성장질환 환자 모두에서 임신이 문제가 되는 경우는 드물다. 그러나 수정, 태아의 예후, 모유수유 능력 등에 미치는 약제의 영향을 반드시 고려해야 한다. 임신 중에는 불필요한 약제의 사용을 되도록 피하여야 하지만 설파살리진과 5-ASA제제 및 부신피질호르몬제의 안전성은 증명되어 있다. 특히, 태아와 산모에게 위험한 것은 약제가 아니라 질병의 활성도 그 자체임을 명심하여 질병이 악화되더라도 일반적인 내과적 치료에 대한 불안감을 가질 필요는 없으며 임신 중에 약제를 사용하면 태아에 대한 위험성이 있다고 스스로 판단하여 중단하지 않도록 환자에게 주지시켜야 한다.

색인단어: 염증성장질환, 궤양성 대장염, 크론병

참고문헌

1. 이충렬, 서정훈, 한창훈, 정혜원, 이현웅, 이재훈, 최창환, 김원호. 발병연령에 따른 궤양성 대장염의 임상적 특징. *대한소화기학회지* 2001;37:196-202.
2. 최창환, 정혜원, 이재훈, 이현웅, 박영수, 김태일, 김원호. 궤양성 대장염의 임상경과: 진단 첫해의 임상경과에 영향을 미치는 인자 및 5년간 임상경과의 변화 양상. *대한소화기학회지* 2001;38:169-176.
3. 한재용, 최창환, 최종원, 정인현, 이태희, 신성관, 김태일, 김원호. 크론병의 임상경과. *대한소화기학회지* 2002;40: S187.
4. Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflam Bowel Dis* 2001;7:260-270.
5. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984;6:211-216.
6. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603.
7. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989;96:1016-1020.
8. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology* 1984;86:449-452.
9. Kitahora T, Utsunomiya T, Yokota A. Epidemiological study of ulcerative colitis in Japan: incidence and familial occurrence. The Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J Gastroenterol* 1995;30(Suppl 8):5-8.
10. Park E-R, Yang S-K, Shim KN, et al. Familial occurrence of ulcerative colitis in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32(suppl 1):92
11. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, et al. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut* 1993;34:1547-1551.
12. Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3236-3238.
13. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-88.
14. Russel MGVM, Pastoor CJ, Janssen KMW, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limberg, The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:88-91.
15. Monsn U, Bernell O, Johansson C, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:302-306.
16. Lantermann A, Hampe J, Kim WH, et al. Investigation of HLA-DPA1 genotypes as predictors of inflammatory bowel disease in the German, South African, and South Korean populations. *Int J Colorect Dis* 2002;17:238-244.
17. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gauer-Rousseau C, et al. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-822.
18. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. The genetics of inflammatory bowel disease. *Alimen Pharmacol Ther* 2001;15:731-758.
19. Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34:517-524.
20. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;100:1638-1643.
21. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120:816-819.
22. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in Northern Italy: a multicenter study. *Gastroenterology* 1992;103:514-519.
23. Akolkar PN, Gulwani-Akolkar B, Heresbach D, et al. Differences in risk of Crohn's disease in offspring of mothers and fathers with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2241-2244.
24. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease: an international co-operative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009-1024.
25. Moody G, Mayberry J. Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1993;52:256-260.
26. Moody G, Probert G, Srivasta E, et al. Sexual dysfunction in women with Crohn's disease: a hidden problem. *Digestion* 1993;52:179-183.
27. Pemberton JH, Kelly KA, Beart RW, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup DM. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: long-term results. *Ann Surg* 1987;206: 504-511.
28. Michelassi F, Stella M, Block GE. Prospective assessment of functional results after ileal J pouch-anal restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1993;128:889-895.
29. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouchanal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:185188.
30. Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, Dozois RR, Browning S, Larson D. Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000; 231:919-926.
31. Sjgren B, Poppen B. Sexual life in women after colectomy-proctomucosectomy with S-pouch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:51-55.

32. Bambrick M, Fazio VW, Hull TL, Pucel G. Sexual function following restorative proctocolectomy in women. *Dis Colon Rectum* 1996;39:610-614
33. Mayberry JF, Weteman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986;27:821-825.
34. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, et al. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis* 1997;12: 220-224.
35. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980;21:469-474.
36. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990;33:869-873.
37. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:987-994.
38. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynecol Obstet* 1997;58:229-237.
39. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2426-2430.
40. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:323-340.
41. Lazilliere I, Beau P. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy: case control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:1056-1060.
42. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999;86:493-495.
43. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al. Gynecological and sexual function related to anatomical changes in female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:77-81.
44. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth: an extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995;38:159-165.
45. Olsen KO, Juul S, Berndtsson I, resland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-19.
46. Thornton MH, Johns DB, Campeau JD, Hoehler F, DiZerega GS. Clinical evaluation of 0.5% ferric hyaluronate adhesion prevention gel for the reduction of adhesions following peritoneal cavity surgery: open-label pilot study. *Hum Reprod* 1998;13:1480-1485.
47. Viktrup L, Hee P. Fertility and long-term complications four to nine years after appendectomy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:746-750.
48. Andersson R, Lambe M, Bergstrm R. Fertility patterns after appendectomy: historical cohort study. *BMJ* 1999;318:963-967.
49. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:403-406.
50. Burnell D, Mayberry J, Calcraft BJ, et al. Male fertility in Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1986;62:269-272.
51. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981;22:452-455.
52. Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, et al. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979;2:276-278.
53. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979;31:538-540.
54. Chatzinoff M, Guarino JM, Corson SL, Batzer FR, Friedman LS. Sulfasalazine-induced abnormal sperm penetration assay reversed on changing to 5-aminosalicylic acid enemas. *Dig Dis Sci* 1988;33:108-110.
55. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, Levi AJ. Reversible male fertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25:1078-1084.
56. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23: 149-167.
57. Alstead EM, Richie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99: 443-446.
58. Lamers CBHW, Griffioen G, van Hogeand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;34:111-115.
59. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;121:1048-1053.
60. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterology* 1989;97:1442-1447.
61. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990;99:1032-1036.
62. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140:268-278.
63. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668-673.
64. Lesko SM, Kaufman DW, Rosenberg L, et al. Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users. *Gastroenterology* 1985;89:1046-1049.
65. Rhodes JM, Cockel R, Allan RN, et al. Colonic Crohn's disease and use of oral contraception. *British Medical Journal Clinical Research Edition* 1984;288:595-596.
66. Sandler RS, Wurzelmann JI, Lyles CM. Oral contraceptive use and the risk of inflammatory bowel disease. *Epidemiology* 1992;3:374-378.

67. Vessey M, Jewell D, Smith A, et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *British Medical Journal Clinical Research Edition* 1986;292:1101-1103.
68. Alic M. Epidemiology supports oral contraceptives as a risk factor in Crohn's disease. *Gut* 2000;46:140.
69. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999;45:218-222.
70. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998;114:1143-1150.
71. Cotrone M, Camma C, Orlando A, et al. Oral contraceptive and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116(Suppl):A693.
72. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO III, Baicco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981;75:265-269.
73. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:735-742.
74. Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol* 1995;12:262-264.
75. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1595-1598.
76. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effects of pregnancy on the outcome of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996;20: 199-204.
77. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986;79:221-229.
78. Sorokin JJ, Levine SM. Pregnancy and inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Obstet Gynecol* 1983;62: 247-252.
79. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:724-732.
80. Levy N, Roisman I, Teodor I. Ulcerative colitis in pregnancy in Israel. *Dis Colon Rectum* 1981;24:351-354.
81. Nwokolo C, Tan WC, Andrews HA, et al. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut* 1994;35:220-223.
82. Buyon JP. The effect of pregnancy on autoimmune disease. *J Leukoc Biol* 1998;63:281-287.
83. Kane SV, Hanauer SB, Kiesel J, et al. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with IBD. [abstract] *Gastroenterology* 1998;114(Suppl): A1006.
84. Jdmerot G. Fertility, sterility, and pregnancy in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J. Gastroenterol* 1982; 17:1-4.
85. Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1124-1131.
86. Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:216-222.
87. Schade RR, Van Thiel DH, Gavaler JS. Chronic idiopathic ulcerative colitis. Pregnancy and fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1984;29:614-619.
88. Donaldson RM. Management of medical problems in pregnant: inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1616-1619.
89. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:998-1001.
90. Moser MA, Okun NB, Mayes DC, et al. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 1021-1026.
91. Nrgrd B, Fonager K, Srensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3165-3170.
92. McEwan HP. Ulcerative colitis in pregnancy. *Proc R Soc Med* 1972;65:279-281.
93. Anderson JB, Turner GM, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987;80:492-494.
94. Kornfeld D, Chnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-946.
95. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 641-648.
96. Munkholm P. Pregnancy, fertility and disease outcome in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Intern Med* 2000;11:215-221.
97. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanich J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684688.
98. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-1137.
99. Sachar D. Exposure to mesalamine during pregnancy increased preterm deliveries (but not birth defects) and decreased birth weight. *Gut* 1998;43:316.
100. Warrell D, Taylor R. Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. *Lancet* 1968;1: 117-118.
101. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, et al. Prospective, controlled multicenter study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:185-187.
102. Bonapace E, Fisher RS. Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:197-211.
103. Lewis JH, Weingold AB, Committee on FDA-Related Matters, American College of Gastroenterology. The use of

- gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985;80:912-923.
104. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:137-142.
 105. Hoo JJ, Hadro TA, von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N Engl J Med* 1988;318:1128.
 106. Newman NM, Correy JF. Possible teratogenicity of sulphasalazine. *Med J Aust* 1983;1:528-529.
 107. Ngrd B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Srensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-486.
 108. Czeizel AE, Dudas E. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by peri-conceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-1835.
 109. Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:399-402.
 110. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52:243-247.
 111. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? [letter] *Lancet* 1994;344:620-621.
 112. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993;105:1057-1060.
 113. Bell CM, Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2201-2202.
 114. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-28.
 115. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine micro-granules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-1108.
 116. Beiteis I, Bayard F, Ances IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972;81:936-945.
 117. Blanford AT, Murphy BP. In vitro metabolism of prednisone, dexamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:264-67.
 118. Fraser FSA. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995;51:w45-46.
 119. Subhani JM, Hamilton MI. The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-1053.
 120. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:392-395.
 121. Greenberg F. Possible metronidazole teratogenicity and clefting. *Am J Med Genet* 1985;22:825.
 122. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:322-327.
 123. Roe F. Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic, and teratogenic potential. *Surgery* 1983;93:158-164.
 124. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-529.
 125. Caro-Paton T, Carvajal A, Diego IM, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179-183.
 126. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001;63: 186-192.
 127. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse: morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. *Fundamental Applied Toxicol* 1995;28: 59-64.
 128. Berkovitch M, Pastuszak A, Gasrzarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84: 535-538.
 129. Piper JM, Mitchell EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993;82:348-352.
 130. Ostensen M, Ransey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Safety* 1998;19:389-410.
 131. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgraduate Med J* 2002;78:23-26.
 132. Guillibrand PN. Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with azathioprine. *Proc R Soc Med* 1966;59:834.
 133. Penn I, Makowski E, Droegmueller W, et al. Parenthood in renal transplant recipients. *JAMA* 1971;216:1755-1761.
 134. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502-506.
 135. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Immunosuppressive drugs and pregnancy: experimental and clinical data. *Transplant Proc* 1997;29:2461-2466.
 136. Korelitz BI. A history of immunosuppressive drugs in the treatment of inflammatory bowel disease: origin at the Mount Sinai Hospital. *Mt Sinai J Med* 2000;67:214-216.
 137. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118:1018-1024.
 138. 김원호, 박인혜, 조재희, 김태일. 췌양성대장염에서 면역억제제 치료. *Intest Res (대한장연구학회 공식잡지)* 2003;1:5-18.

139. 김원호, 조재희, 김태일. 염증성장질환에서 azathioprine 과 6-mercaptopurine 맞춤 처방. 대한소화기학회지 2003; 41:423-437.
140. 김원호. 크론병의 새로운 치료. 대한소화기학회지 2002; 40:S66-S71.
141. Present D, Meltzer S, Krumholz M, et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-649.
142. Brown JH, Maxwell AP, McGeown MG. Outcome of pregnancy following renal transplantation. *Ir J Med Sci* 1991;160:255-256.
143. Francella A, Dayan A, Rubin P, et al. 6-Mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child-bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): a case controlled study [abstract]. *Gastroenterology* 1996;110:909.
144. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
145. Modigliani R. Drug therapy for ulcerative colitis during pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:854-857.
146. Marion JF. Toxicity of 6-mercaptopurine/azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 1998;4:116-117.
147. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
148. Armenti VT, Moritz MJ, Davidson JM. Drug safety issue in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcome. *Drug Safety* 1998;19:219-232.
149. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel diseases *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:464-469.
150. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332:292-297.
151. Donnenfield A, Pastuszak A, Noah JS, et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994; 332:49.
152. Goldenberg M, Bider D, Admon D, et al. Methotrexate therapy of tubal pregnancy. *Human Reprod* 1993;8:660-666.
153. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-592.
154. Ostensen M. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:148-152.
155. Haugen G, Fauchald P, Sodal G, et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway: the importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:541-546.
156. Bar OB, Hackman R, Elnarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-1055.
157. Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, et al. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:330.
158. Marion JF, Rubin PH, Lichtiger S, et al. Cyclosporine is safe for severe colitis complicating pregnancy. [abstract] *Am J Gastroenterol* 1996;91:1975.
159. Cherry S, Korelitz B, Present DH, Steinhart AH. Conception and pregnancy in women with IBD. *Inflam Bowel Dis* 2000;2:1-12.
160. Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:1278-1287.
161. Ehrenpres ED, Kane SV, Cohen LB, et al. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999;117:1271-1277.
162. Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, et al. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated systemically with tacrolimus. *Transpl Int* 2000;13:S299-300.
163. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 2001;71:994-997.
164. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2274-2275.
165. Katz JA, Lichtenstein GR, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving remicade (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. [abstract] *Gastroenterology* 2001;120(Suppl):A69.
166. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, et al. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-368.
167. Nugent F, Rajala M, O'Shea RA, et al. Total parenteral nutrition in pregnancy: conception to delivery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:424-427.
168. 김원호, 김태일, 조용석. 염증성 장질환과 영양. *녹십자의보 (Medical Postgraduate)* 2000;28:417-430.
169. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *J R Soc Med* 1997;90:6466.
170. Bohe M, Ekelund GR, Genell SN, et al. Surgery for fulminating colitis during pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1983;26:119-122.
171. Kelly M, Hunt TM, Wicks ACB, et al. Fulminant ulcerative colitis and parturition: a need to alter current management? *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:166-167.
172. Lindhagen T, Bohe M, Ekelund G, Valentin L. Fertility and outcome of pregnancy in patients operated on for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:25-27.

173. Gopal KA, Amshel AL, Shonberg IL, et al. Ostomy and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1985;28:912-916.
174. Ojerskog B, Kock NG, Philipson BM, Philipson M. Pregnancy and delivery in patients with a continent ileostomy. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:61-64.
175. Wolf JL. The impact of surgery for ulcerative colitis on fertility and sexual function in women. *Gastroenterology* 2002;122:226-227.
176. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1283-1288.
177. Morton MR. Inflammatory bowel disease presenting in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1992;32:40-42.
178. Banks B, Korelitz BI, Zetzel L. The course of non-specific ulcerative colitis: a review of twenty years of experience and late results. *Gastroenterology* 1957;32:983-1012.
179. Cappell MS, Sidhom O. Multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoidoscopy during pregnancy in 24 females with follow-up of fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1995;40:472-479.
180. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996;41:2353-2361.
181. Shoenut JP, Semelka RC, Silverman R, Yaffe CS, Micflikier AB. MRI in the diagnosis of Crohn's disease in two pregnant women. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:244-247.
182. Blair JSG, Allen N. Crohn's disease presenting acutely in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1962;62: 648-651.
183. Munro A, Jones PF. Abdominal surgical emergencies in the puerperium. *Br Med J* 1975;4:681-684.
184. Hufton AP. Radiation dose to the fetus in obstetric radiography. *Br J Radiol.* 1979;52:735-740.
185. Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989;16:347-368.
186. Mikula C. Measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Nursing* 2000; 23:168-171.
187. Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3274-3278.
188. Levine W, Diamond B. Surgical procedures during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:1046-1052.
189. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1918-1922.
190. Poen AC, Felt-Bersma RJF, Strijers RLM, et al. Third degree obstetric perineal rupture: long-term clinical and functional results after primary repair. *Gastroenterology.* 1998;114:A22.
191. Scott HJ, McLead RS, Blair J, O'Connor B, Cohen Z. Ileal pouch-anal anastomosis: pregnancy, delivery, and pouch function. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:84-87.
192. Burakoff R, Opper F. Pregnancy and nursing. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:689-698.
193. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-150.
194. Connell WR. Safety of drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnant and nursing women. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:33-47.
195. Friedman S. Management of inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:245-252.
196. Friedman S, Regueiro MD. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:265-273.