

크론병 진단 당시의 표현형이 재발률을 예견할 수 있다

(Phenotype at Diagnosis Predicts Recurrence Rates in Crohn's Disease. GUT 2006;55:1124-1130)

요약: 크론병은 장관의 만성적인 염증 질환으로 진단 이후에도 임상 경과와 양상이 상당히 다양하여, 예후를 예측하기 어렵다. 이번 연구의 목적은 크론병 분류가 예후 예측에 도움이 되는지를 알아보기 위하여, 진단 당시의 비엔나 분류에 의한 표현형과 크론병 재발(수술 재발과 비수술 재발)과의 연관성을 관찰하였다.^{1,2}

1991년부터 1993년 사이에 European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)에서 2,201명(크론병: 706명, 궤양성 대장염: 1,379, 부정형 대장염: 116)의 염증성 장질환 환자에 대한 전향 연구를 시작하였다. 이번 연구는 EC-IBD에서 추적관찰이 가능하였던 358명의 크론병 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들은 진단 당시 표현형을 후향 조사하여 비엔나 분류³를 이용하여 분류하였다. 10년간의 관찰 기간에서 재발을 조사하였고, 재발은 크게 수술 재발과 비수술 재발로 나뉘 정의하였다. 수술 재발은 내과 치료의 변화나 추가에 상관없이 수술을 필요로 하는 질병 활성도의 증가로 정의하였고, 세분하여 절제 수술 재발(장의 일부를 절제하는 수술이 필요)과 기타 수술 재발(농, 누공 등에 대한 수술)로 세분하였다. 비수술 재발은 단지 약물 변화를 요구하는 질병 활성도의 변화로 정의하였다. 이번 연구에서는 수술 재발, 비수술 재발과 이 둘을 포함한 모든 재발을 연구 목표의 중심으로 하였다.

연구 결과 대상환자 중에서 96명(26.8%)의 환자는 어떠한 재발도 없었고, 63명(17.6%)은 한 번 재발하였으며, 45명(12.6%)는 두 번 재발을 하였다. 모든 형태의 재발률은 1년, 5년, 10년에 각각 34%, 69.2%, 77.5%였으며, 이 중에서 첫 번째 수술 재발은 각각 9.4%, 27.3%, 33.5%였다. 수술 재발의 대부분은 절제 수술 재발이었다. 진단 후 약 7년 이후에는 전체 환자의 25%가 절제 수술 재발을 경험하였다. 모든 형태의 첫 번째 재발을 경험한 환자 258명은 7, 23, 63개월에 각각 25%, 50%, 75%에서 두 번째 재발을 경험하였다. 첫 번째 수술 재발을 경험한 110명의 환자는 39, 115개월 이내에 25%, 50%에서 두 번째 수술 재발을 경험하였다.

진단 당시에 병변 위치가 상부위장관인 환자는 모든 형태의 재발 위험도가 유의하게 높았다. Azathioprine 복용은 재발과 연관관계가 없었으나, 5-ASA 복용은 첫 번째와 두 번째의 모든 형태의 재발 및 수술 재발과 연관성이 있었다. 진

단 후에 금연을 하는 것은 첫 번째와 두 번째 재발을 방지하였고, 40세 이상의 환자는 두 번째 모든 형태의 재발이 적었다. 처음에 모든 형태의 재발을 경험하였던 환자의 50%가 두 번째, 세 번째 재발을 경험하기까지의 기간은 점점 짧아졌다. 다중분석에서도 상부위장관에 위치한 경우에 모든 재발의 위험성이 높았다. 진단 당시의 나이가 40세 이상인 경우에는 모든 재발의 위험이 적었으며, 대장에 있는 경우에는 절제 수술 재발이 적었다.

이번 연구에서 최근에 조사된 크론병의 임상 경과에 이전 보고된 것보다는 상대적으로 좋은 경향을 보였으며, 진단 당시의 표현형은 재발 위험도를 예측할 수 있는 인자였다. 이번 연구에서 첫 번째 수술 재발률이 다른 연구에 비해서 적었으나 재수술을 받는 확률은 비슷하였다. 이 점에 대해서 저자들은 최근 들어 조기에 강력한 면역억제제를 이용하여 치료를 시작하는 점이 수술 재발률을 낮추었을 것으로 설명하였다. 크론병의 표현형에 따른 재발 위험도에 관한 연구의 이전 결과에 의하면, 진단 당시에 소장 침범형이거나 항문형일 경우, 나이가 45-59세 등이 재발 위험성을 높인다고 알려져 있다.^{4,8} 그러나 이번 연구에서는 단지 상부위장관 침범과 젊은 연령만이 위험인자였다. 이전 보고에서는 질병 양태 중에서 누공형에서 수술 재발의 위험성이 높았으나, 이번 연구에서는 차이가 없었다.⁹ 이러한 차이점에 대해서 저자들은 질병 양태가 진단 당시에는 염증형이었다가 나중에 누공형이나 협착형으로 변하는 경우가 많기 때문에 나타나는 현상이라고 주장하였다. 이번 연구에서 5-ASA 투여가 재발과 연관관계가 있는 것처럼 보였으나, 이는 5-ASA 투여가 재발의 위험인자라고는 볼 수가 없고, 단지 병의 악화와 병행하여 나타나는 현상으로 보아야 할 것이다. 단지 azathioprine 투여는 재발과 아무런 연관관계가 없는 것으로 보였는데, 이는 azathioprine 효과를 입증해주는 것으로 볼 수 있다고 저자들은 주장하였다.

결론으로 크론병 환자들은 이전에 비해서는 비교적 경한 임상 경과를 보였으나 진단 이후 10년 관찰 기간 중에 반 이상이 2번 이상의 재발을 경험하였다. 크론병의 표현형이 병의 경과를 예측하는 데 도움이 될 수 있었으며, 그 중에서 진단 당시 상부위장관 침범이 가장 강력한 지표였다.

해설: 소화기내과 의사에게 크론병은 발생 기전, 진단과 치료에서 어느 하나 쉬운 분야가 없는 어려운 질환이다. 특히 이 질환의 자연사를 이해하는 것은 더욱 힘든 일이다. 그렇기 때문에 아무리 경험이 많은 의사도 환자에게 치료나 예후에 대해서 명쾌한 답을 줘서 환자로 하여금 병에 대한 불안감을 제거해 주기가 쉽지 않다. 이 때문에 크론병 치료에 대한 반응이나 예후를 예측할 수 있는 방법에 대한 다양한 연구가 있어 왔다. 주로 과거에는 혈액 검사 소견을 이용한 연구가 대부분이었으나, 확실한 대답을 주는 결과는 없었다. 이후로는 임상 양상을 이용해서 치료 반응이나 예후를 예측하는 비교적 쉬우나 덜 과학적인 방법들에 대한 연구가 진행되었다. 이러한 방법들은 진단 당시나 진단 이후의 임상 양상 변화를 연구하는 방법으로 크론병 표현을 세분화하는 방향으로 진행되었다. 크론병 표현형에 대한 분류는 1992년에 처음으로 도입되었다.¹⁰ 이 분류에는 병변 위치(위/십이지장, 공장, 회장, 대장, 직장, 항문형), 병변 범위(국한형/광범위형), 질병 양태(염증형/누공형/협착형)과 수술 여부 등을 포함하였다. 이 분류는 다양한 임상 양상을 대변할 수는 있지만, 복잡하여 실제적으로는 많이 이용하지 않았다. 최근에는 비엔나 분류가 고안되었는데, 이 분류는 병의 예후와 직접 관련되는 인자들을 이용하여 보다 쉽게 분류하였다.³ 이 분류는 진단 당시 나이[40세 미만(A1), 40세 이상(A2)], 병변 위치[말단회장(L1), 대장(L2), 회장과 대장(L3), 상부위장관(L4)]와 질병 양태[염증형(B1), 협착형(B2), 누공형(B3)]를 이용하여 24개의 하위 집단으로 분류하였다. 지금까지도 비엔나 분류는 임상적으로 그리 많이 사용되지는 않지만 분자학, 생화학, 유전학적인 연구를 위해서는 반드시 필요하며,^{11,12} 예후 예측에도 도움이 된다.¹³

이번 연구의 목적도 진단 당시의 표현형이 예후를 예측할 수 있는지 알아보고 이에 관여하는 인자들을 파악하는 것이고 몇 가지 주목할 점이 있다. 첫째로, 젊은 연령이나 상부위장관 병변이 있는 경우가 재발할 가능성이 높았다. 젊은 연령이나 상부위장관 병변의 경우에 재발 위험이 높다는 것은 다른 연구와도 일치한다. 최근에 제기된 몬트리올 분류에서 나이를 더욱 세분화하고 상부위장관 병변을 명확하게 정의하고자 한 것도¹⁴ 이 두 인자의 중요성을 감안한 조치일 것이다. 둘째로, 10년간의 관찰 중에 전체 대상환자의 31.6%만이 수술을 경험하였다. 이 결과는 지금까지 보고 중에서 가장 낮은 결과로 저자들은 강력한 면역억제제를 조기에 사용하였기 때문일 것이라고 주장하였다. 그러나 이를 입증하기 위해서는 다른 연구가 필요할 것이다. 셋째로, 대장에 병변이 있는 환자는 수술을 받을 위험성이 적었다.

이번 연구의 결과로 크론병 표현형에 따른 분류의 필요성이 다시 강조되었다. 크론병에 대한 적절한 분류는 환자나 의사를 위해서도 반드시 필요하며, 크론병이 유전, 인종 차

이에 따라서 다른 점을 고려하면 한국에서도 크론병 분류를 광범위하게 진행해야 한다.

(정리: 연세대학교 의과대학 내과학교실 이상길)

참고문헌

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
2. Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chirurg Scand*, 1979;490(suppl):1S-84S.
3. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
4. Shivananda S, Hordijk ML, Pena AS, et al. Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut* 1989;30:990-995.
5. Agrez MV, Valente RM, Pierce W, et al. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clinic Proc* 1982;57:747-752.
6. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000; 231:38-45.
7. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:1005-1012.
8. Krause U, Ejerblad S, Bergman L. Crohn's disease. A long-term study of the clinical course in 186 patients. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:516-524.
9. Nemetz A, Molnar T, Zagoni T, et al. Phenotypes defined by the "Vienna classification" in 100 Hungarian patients with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:533-538.
10. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG, et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int* 1992;5:141-154.
11. Sachar DB. Classification and treatment of Crohn's disease. *Drugs Today* 2000;36:5-8.
12. Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-643.

13. Sachar DB. Recurrence rates in Crohn's disease: predicting the future and predicting the past. *Gut* 2006;55:1069-1070.
 14. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al, for the Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (suppl A):5S-36S.
-