

Vienna 분류에 따른 한국인 크론병의 특징

경희대학교 의과대학 외과학교실, ¹내과학교실

윤의상 · 장연수 · 이길연 · 이석환 · 윤 총 · 김효종¹

The Characteristics of Crohn's Disease in Korea according to the Vienna Classification

Eyi Sang Yoon, M.D., Yeon Soo Chang, M.D., Kil Yeon Lee, M.D., Suk Hwan Lee, M.D., Choong Yoon, M.D., Hyo Jong Kim, M.D.¹

Departments of Surgery and ¹Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease that is difficult to treat due to various complications and frequent recurrences. There have been many studies on the clinical aspects of CD in Western countries; however, there have been few studies in Korea. We performed this study to evaluate the clinical features of CD in Korea and to assess the stability over the course of the disease according to the Vienna classification. **Methods:** We reviewed the medical records of 85 patients diagnosed as having CD in Kyung Hee University Hospital from March 1986 to July 2004. **Results:** The male-to-female ratio was 1.9 : 1, and the mean age at diagnosis was 27.5 years. The most common symptom was abdominal pain (82%). Perianal lesions were observed in 29 cases (34%). Fistula was the most common (26%) lesion. Extraintestinal manifestations were observed in 13 cases (15%). Stomatitis was the most common (7%) lesion. According to the Vienna classification, the group with ages at diagnosis below 40 years (A1) was 88%, and that with ages equal to or above 40 years (A2) was 12%. The location of the disease was classified as terminal ileum (L1)(15%), colon (L2)(32%), ileocolon (L3)(33%), and upper gastrointestinal (L4)(20%). The behavior of disease was classified as nonstricturing nonpenetrating (B1)(41%), stricturing (B2)(14%), and penetrating (B3)(45%). Empirical anti-tuberculous medications were administered in 23 cases (27%) before the CD had

been diagnosed. **Conclusions:** There are differences in the locations and behaviors of Crohn's disease between Korea and Western patients. The cause of the difference is uncertain. **J Korean Soc Coloproctol 2005;21:286-292**

Key Words: Crohn's disease, Vienna classification

크론병, 비엔나 분류

서 론

크론병은 구강에서부터 항문까지의 위장관 전체를 침범하고, 많은 합병증과 잦은 재발¹로 인하여 치료하는데 어려움을 겪는 염증성 장질환이다. 크론병은 서구에서는 흔한 질환이지만 국내에서는 매우 드문 질환으로 인식되어 왔는데, 최근 들어 그 발생 빈도가 점차 늘어나고 있는 추세이다. 서구에서는 크론병의 임상상에 대한 많은 연구가 진행되어 왔으며, 1998년 비엔나 분류(Vienna classification)²를 통하여 크론병의 원인 및 질병의 추적 관찰 등을 보다 효과적으로 연구하기 시작하였다. 그러나, 크론병에 관한 국내 보고는 매우 드물며, 분류 체계 및 경과에 따른 행태 변화 등에 관한 연구는 더욱 미미한 실정이다. 이에 본 연구에서는 우리나라 크론병 환자의 비엔나 분류를 시행하고, 임상적 특징을 알아보려고 하였다.

방 법

1986년 3월부터 2004년 7월까지 경희대학교병원

접수: 2005년 5월 17일, 승인: 2005년 10월 7일
책임저자: 이길연, 130-702, 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교병원 외과
Tel: 02-958-8261, Fax: 02-966-9366
E-mail: isaac34@korea.com

본 논문의 요지는 2004년 추계 대한대장항문학회에서 구연발표되었음.

Received May 17, 2005, Accepted October 7, 2005
Correspondence to: Kil Yeon Lee, Department of Surgery, Kyung Hee University Hospital, #1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea.
Tel: +82-2-958-8261, Fax: +82-2-966-9366
E-mail: isaac34@korea.com

에서 크론병으로 진단 후 추적 관찰된 85예의 환자를 대상으로 분석하였다. 크론병의 진단은 임상적, 방사선학적, 내시경적 소견과 병리조직학적 소견을 종합하여 이루어졌으며 진단 과정 중 결핵성 장염과의 감별이 어려웠던 경우에는 항산균 도말과 배양검사가 음성이고 충분한 기간동안 항결핵제를 투여하였으나 반응이 없다가 스테로이드 등의 치료에 증상과 궤양의 호전을 보였던 경우를 포함하였다. 그리고 환자의 성별 및 연령 분포, 임상 양상, 항문 주위 병변과 장관 외 증상의 종류 및 빈도, 항결핵제의 복용력, 수술의 원인에 대하여 조사하였다. 크론병의 분류(진단 당시의 연령, 병소의 분포, 질병

의 발현 형태)는 1998년 Working Party for the World Congresses of Gastroenterology²에서 보고된 비엔나 분류에 준하여 나누었다(Table 1).

결 과

1) 성별 및 연령 분포

전체 환자 85예 중 남자가 56예(66%), 여자가 29예(34%)로 남녀 비는 1.9 : 1이었다. 환자의 평균 연령은 27.45세였다.

2) 주요 증상

주요 증상은 전체 환자 85예 중 70예(82%)에서 복통을 호소하였고, 설사 50예(59%), 체중감소 36예(42%), 발열 20예(24%), 우하복부 종물 5예(6%) 등이었다(Table 2).

3) 항문 주위 병변의 종류 및 빈도

항문 주위 병변은 85예 중 29예(34%)에서 관찰되었고, 각각의 병변의 경우에는 치루가 22예(26%)로 가장 흔하였으며, 그 외 항문주위 농양 15예(18%), 치열 2예(2%), 항문 협착 1예(1%), 궤양 1예(1%) 등이었다(Table 3).

Table 1. Vienna classification of Crohn's disease

Age at diagnosis*	A1, <40 years A2, ≥40 years
Location †	L1, Terminal ileum ‡ L2, Colon § L3, Ileocolon ¶ L4, Upper GI ¶
Behavior	B1, Nonstricturing nonpenetrating** B2, Stricturing †† B3, Penetrating ††

*The age when diagnosis of Crohn's disease was first definitively established by radiology, endoscopy, pathology or surgery. † The maximum extent of disease involvement at any time before the first resection. Minimum involvement for a location is defined as any aphthous lesion or ulceration. Mucosal erythema and edema are insufficient. For classification at least both, a small bowel and a large bowel examination, are required. ‡ Disease limited to the terminal ileum (the lower third of the small bowel) with or without spill over into cecum. § Any colonic location between cecum and rectum with no small bowel or upper gastrointestinal (GI) involvement. ¶ Disease of the terminal ileum with or without spill over into cecum and any location between ascending colon and rectum. †† Any disease location proximal to the terminal ileum (excluding the mouth) regardless of additional involvement of the terminal ileum or colon. **Inflammatory disease which never has been complicated at any time in the course of disease. †† Stricturing disease is defined as the occurrence of constant luminal narrowing demonstrated by radiologic, endoscopic or surgical-pathologic methods with prestenotic dilatation or obstructive signs/ symptoms without presence of penetrating disease at any time in the course of disease. †† Penetrating disease is defined as the occurrence of intraabdominal or perianal fistulas, inflammatory masses and/or abscesses at any time in the course of disease. Perianal ulcers are also included. Excluded are postoperative intraabdominal complications and perianal skintags.

Table 2. Clinical characteristics

Symptoms	Number of patients (%)
Abdominal pain	70 (82)
Diarrhea	50 (59)
Weight loss	36 (42)
Fever	20 (24)
Abdominal mass	5 (6)

Fever >37.2°C.

Table 3. Perianal lesions

Perianal lesions	Number of patients (%)
Fistula*	22 (26)
Abscess*	15 (18)
Fissure	2 (2)
Stricture	1 (1)
Ulcer	1 (1)
Total	29 (34)

*Two perianal lesions were found in 8 cases.

4) 장관 외 증상의 종류 및 빈도

장관 외 증상은 85예 중 13예(15%)에서 나타났으며 가장 흔한 것은 구내염으로 6예(7%)의 환자에서 나타났고, 그 외 관절염 및 관절통 4예(5%), 결절성 홍반 2예(2%), 상공막염 1예(1%) 등이 나타났다(Table 4). 또한 19예(22%)에서 빈혈이 동반되었다.

5) 비엔나 분류에 따른 결과(Table 5)

비엔나 분류에 따르면 진단 당시 연령은 A1군(40세 미만)이 75예(88%), A2군(40세 이상)이 10예(12%)였으며, 병소의 분포는 L1군(소장형)이 13예(15%), L2군(대장형)이 27예(32%), L3군(소, 대장 혼합형)이 28예(33%), L4군(상부 위장관형)이 17예(20%)로 나타났다. 질병의 발현 형태는 B1군(비협착성, 비누공성)이 35예(41%), B2군(협착성)이 12예(14%), B3군(누공성)이 38예(45%)로 나타났다.

진단 당시 연령과 병소의 분포 사이에는 연관성이 없었고(P=0.534)(Table 6), 진단 당시 연령과 질병의 발현 형태 사이에도 연관성이 없었다(P=0.276)(Table 7). 또한 질병의 발현 형태와 병소의 분포 사이에도 연관성이 없었다(P=0.109)(Table 8).

Table 4. Extraintestinal manifestations

Extraintestinal manifestations	Number of patients (%)
Stomatitis	6 (7)
Arthritis & arthralgia	4 (5)
Erythema nodosum	2 (2)
Episcleritis	1 (1)
Total	13 (15)

Table 5. Results according to the Vienna classification

	A1			A2			Total (%)
	B1	B2	B3	B1	B2	B3	
L1	3.6	0	8.2	0	0	3.6	15.4
L2	11.7	3.6	12.9	2.4	1.2	0	31.8
L3	12.9	7.0	10.5	1.2	1.2	0	32.8
L4	8.2	0	9.4	1.2	1.2	0	20.0
Total (%)	36.4	10.6	41.0	4.8	3.6	3.6	100

Table 6. Cross-table analysis between age at diagnosis and location

	A1 n=75 (%)	A2 n=10 (%)
L1	10 (13)	3 (30)
L2	24 (32)	3 (30)
L3	26 (35)	2 (20)
L4	15 (20)	2 (20)
Total (%)	75 (100)	10 (100)

P=0.534 by the chi-square test.

Table 7. Cross-table analysis between age at diagnosis and behavior

	A1 n=75 (%)	A2 n=10 (%)
B1	31 (41)	4 (40)
B2	9 (12)	3 (30)
B3	35 (47)	3 (30)
Total (%)	75 (100)	10 (100)

P=0.276 by the chi-square test.

Table 8. Cross-table analysis between behavior and location

	B1 n=35 (%)	B2 n=12 (%)	B3 n=38 (%)
L1	3 (9)	0 (0)	10 (26)
L2	12 (34)	4 (34)	11 (29)
L3	12 (34)	7 (58)	9 (24)
L4	8 (23)	1 (8)	8 (21)
Total (%)	35 (100)	12 (100)	38 (100)

P=0.109 by the chi-square test.

Table 9. Causes of operation

Causes of operation	Number of patients (%)
Free perforation	9 (11)
Enteral fistula or abscess	7 (8)
Stricture	8 (9)
Obstruction or strangulation	2 (2)
Mistaken for appendicitis	7 (8)
Mistaken for tumor	1 (1)
Diagnostic laparotomy	2 (2)
Others*	5 (6)
Total	41 (46)

*Others = therapeutic diversion, unknown origin.

6) 수술의 원인

임상 경과 중 수술이 시행되었던 경우는 41예(48%)로 원인으로는 장천공이 9예(11%), 농양 및 장누공이 7예(8%), 협착이 8예(9%), 장폐색이 2예(2%), 충수염이나 종양으로 오진한 경우가 8예(9%), 진단을 위한 개복술이 2예(2%)였다(Table 9).

7) 항결핵제의 복용력

최종 진단 전에 항결핵제를 복용하였으나 반응을 보이지 않아 크론병에 준한 치료에 증상과 내시경적 소견의 호전을 보였던 경우는 85예 중 23예(27%)였다.

고 찰

크론병은 입에서 항문까지 위 장관의 어느 부위라도 침범하며 다양한 전신 증상들을 나타내는 비특이적 만성 염증성 질환이다.³ 크론병은 한국에서는 드문 질환이지만, 연간 발병률은 1986~1989년 사이에는 인구 10만 명당 0.02명에 불과하던 것이 1998~2001년 사이에는 인구 10만 명당 0.93명으로 빠르게 증가하고 있다.⁴ 크론병의 발병 연령 분포는 서양의 보고와 크게 다르지 않아 대개 15세에서 30세에 가장 호발하며⁵ 성비는 남녀가 비슷하다. 본 연구에서도 평균 연령이 27.5세로 다른 연구결과들과 유사하였다.

크론병의 증상과 징후는 염증의 호발 부위가 회장부 말단이기 때문에 설사를 동반한 재발성 우하복부통으로 발현하는 경우가 많다.⁶ 본 연구에서도

82%에서 복통이, 59%에서 설사가 주증상으로 나타났고, 그 외 증상으로 체중감소, 발열, 우하복부 종물, 항문 주위의 통증, 배변 습관의 변화 등이 소수에서 관찰되었다. 크론병에서 항문 주위 병변은 비교적 흔하게 나타나는 것으로 알려져 있으며, 그 비율은 전체 연구대상 환자의 34%로 서구에서 보고⁷한 20~60%와 국내에서 보고⁸한 44%에 비교하여 유사한 결과를 보였다. 항문 주위 병변의 분류에는 일관된 기준이 없고 한 환자에서 여러 병변이 나타나거나, 다른 병변으로 이행하는 경우가 있어서 분류상의 어려움이 있지만 대개 치루, 농양, 치열, 협착으로 나누어 볼 수 있다. Pescatori 등⁹은 치루가 72.8%, 농양이 35.5%, 치열이 23.5%라고 보고하고 있다. 본 연구에서도 항문 주위 병변은 치루가 76%로 가장 흔하였고, 농양이 52%, 치열이 7%, 항문 협착이 3%, 궤양이 1%였고, 치루와 농양이 합병된 경우가 28%였다. 전체 85예 중 13예(15%)에서 장관 외 증상이 나타났고 가장 흔한 증상은 구내염이었으며 6예(7%)에서 관찰되었다. 그 외 증상으로는 관절염 및 관절통(5%), 결절성 홍반(2%), 상공막염(1%) 등이 있었다. Greenstein 등¹⁰은 크론병 환자의 36%에서 한 개 이상의 장관 외 증상을 동반하고 이 중 관절 증상이 전체 환자의 23%로 가장 흔하다고 보고한 바 있어 우리나라의 크론병 환자에서의 장관 외 증상이 적을 가능성이 있으나, 후향적 조사로 인하여 실제보다 적게 관찰되었을 수 있으며 향후 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

크론병은 임상 양상이 다양하고 질병의 이질성을 가지고 있다. 따라서 서양에서는 1998년 비엔나 분류²를 통해 크론병을 진단 당시의 연령, 병소의 분포, 질병의 발현 형태로 나눈 후 생물학적 인자나 환경적 인자 등과의 연관성을 연구하고, 임상경과와 치료반응결과를 예측하고, 치료방침을 결정하는 데 이용하고 있다. 진단 당시의 연령에 따른 분류를 보면, 서양에서는 Louis 등¹¹이 A1군이 84%, A2군이 16%를 차지한다고 보고하였고, Gasche 등²은 A1군이 70~90%, A2군이 10~30%를 차지한다고 보고하였다. 이는 본 연구의 A1군이 88%, A2군이 12%와 비슷한 양상을 보였다(Fig. 1).

병소의 분포를 살펴보면 서양에서는 Louis 등이 L1군이 45%, L2군이 27%, L3군이 24%, L4군이 4%를 차지한다고 보고하였으나, 본 연구에서는 L1군이 15%, L2군이 32%, L3군이 33%, L4군이 20%를 차지하여 서양에 비해 L1군이 상대적으로 적은 비

율을, L4군이 많은 비율을 차지하였다(Fig. 2). 이러한 결과는 Gasche 등²의 보고와도 크게 다르지 않았다. 진단 당시의 병소의 분포는 경과가 진행되어도 그 변화가 미미하기 때문에,¹¹ 서양과의 빈도의 차이는 본 연구의 모든 환자에서 소장 조영술을 시행하지 않아 소장형 병변 부위에 대한 평가가 충분히 되지 않았던 것과 상부 위장관 내시경시 indigocarmine 등을 이용한 자세한 검사¹²로 인해 상부 위장관형의 비율이 높았던 것에 그 원인이 있다고 여겨진다. 과거 크론병에 있어서 상부 위장관 병변에 대한 연구는 1970년대까지만 해도 단지 소수의 증례 보고에 불과하였고, 상부 위장관 병변은 5% 미만으로 보고되었다.¹³ 그러나, 상부 위장관 내시경을 이용한 상세한 관찰과 생검 조직에 대한 정밀한 병리학적인 연구 결과 크론병의 특이적인 미세 병변이 보고되면서 크론병에서 상부 위장관 병변의 빈도는 20~70%의 매우 높은 빈도로 존재하는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 연구 결과에 따라서 크론병 환자의 92%

까지 상부 위장관에서 병변이 관찰되었다.¹⁵

질병의 발현 형태에 따른 분포를 살펴보면, 서양은 Louis 등¹¹이 진단 당시 B1군이 74%, B2군이 11%, B3군이 15%를 차지한다고 보고하였고, Gasche 등²이 B1군이 40~60%, B2군이 20~30%, B3군이 10~40%를 차지한다고 보고하였다. 본 연구에서는 B1군이 41%, B2군이 14%, B3군이 45%를 차지하여 서양에 비해 B1군이 상대적으로 적은 비율을, B3군이 상대적으로 많은 비율을 차지하였다. 질병의 발현 형태는 장기적 경과 관찰시 B1군의 비율은 상대적으로 감소하고, B2군과 B3군의 비율은 증가하며, 10년 전 후로 B3군의 비율이 가장 많아지게 되는 양상을 보인다.^{16,17} 본 연구의 질병의 발현 형태의 분포도 서양의 5년에서 10년 사이의 질병 분포와 유사한 양상을 보임을 알 수 있다(Fig. 3). 이러한 결과는 우리나라의 크론병이 서양에 비해 5년 이상 진단이 늦어졌을 가능성을 시사한다. 진단이 늦어진 이유로는 본 연구 결과에서처럼, 많은 환

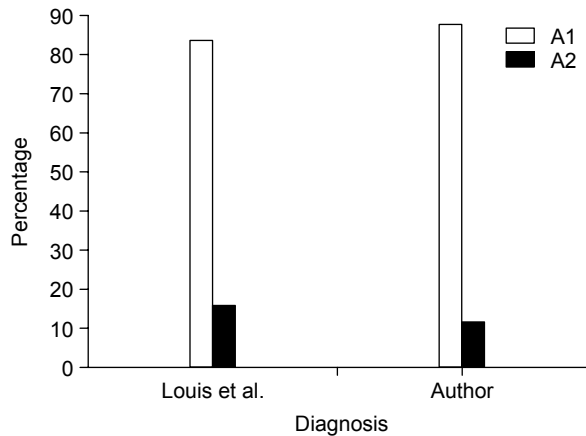


Fig. 1. Comparison according to the age at diagnosis.

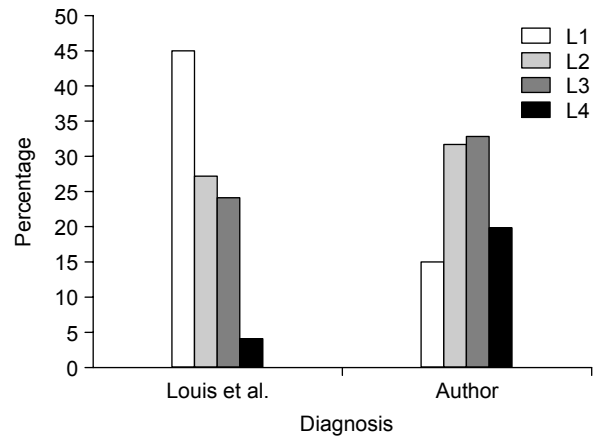


Fig. 2. Comparison according to the location of disease.

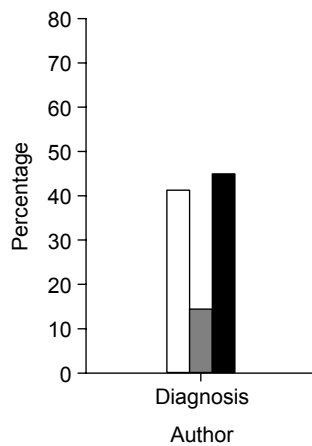
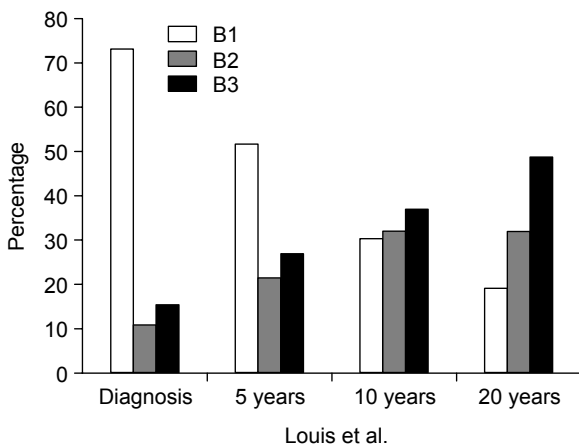


Fig. 3. Comparison according to the behavior of disease.

자에서 충수염이나 종양으로 오진한 경우(9%)와 진단 전 결핵성 장염으로 진단되어 결핵약을 장기간 복용(27%)한 경우가 있다. 충수염이나 종양으로 오진한 경우는 바로 수술로써 확인이 되었기 때문에 진단 지연 기간은 크게 차이가 없다. 첫 진단 당시 결핵성 장염에 부합되는 소견이 우세하여 시험적인 항결핵제 복용을 시도하였던 경우가 전체 환자 85에 중 23예(27%)로 많은 비율을 차지하였다. 14예에서는 충분한 기간 동안 항결핵제 복용 후에도 증상과 궤양의 호전이 보이지 않아 스테로이드 등의 대증적인 치료를 시행한 결과 대부분에서 호전을 보였고, 9예에서는 장천공, 협착 등의 합병증으로 수술을 시행 후 조직 검사상 크론병으로 진단 받았다. 결핵성 장염으로 진단 받고 결핵약을 복용한 기간을 추적한다면 진단 지연 기간을 밝힐 수 있겠지만, 후향적 조사로 인하여 결과를 산출할 수 없었다. 향후 장기간 경과를 관찰한다면, 우리나라의 크론병 질병 발현 형태를 파악할 수 있을 것이고, 서양과의 차이를 보다 명확히 밝힐 수 있을 것이다. 서양과의 질병 발현 형태 차이의 다른 이유로는 우리나라의 크론병과 서양의 크론병이 다른 유전적 요인에서 기인한다는 것이다. 최근 연구¹⁸에 의하면 크론병은 유전학적 감수성(susceptibility)이 있는 사람에서 환경적인 요소들이 작용하여 발생하는 것으로 이해되고 있다. Ogura 등¹⁹과 Hugot 등²⁰은 *NOD2* 유전자의 결함이 크론병에 쉽게 이환되게 한다는 증거들을 제시하여 유전학적 감수성 이론을 뒷받침하였다. 서양과의 차이에 대한 연구 결과는 미흡하기는 하지만, 김 등²¹은 인터루킨 10 (IL-10)- 1082G의 빈도가 서양과 다르게 낮게 나타난다는 보고를 하였고, 이 등²²은 한국의 크론병 환자들은 서구인들보다 일본의 크론병 환자와 좀 더 유사한 종양괴사인자-알파(TNF- α) 유전자 다형성을 보인다는 보고를 하였다. 물론 하나의 유전학적 결함이나 차이가 직접적인 크론병 발현 형태의 차이를 의미하는 것은 아니지만, 향후 다양한 유전자들의 규명과 여러 환경적인 요인들과의 상관관계를 밝힌다면 서양과의 차이를 보다 명확히 밝힐 수 있을 것이다.

비엔나 분류에 따른 각 변수들의 연관성을 비교하였을 때, 서양의 보고에서는 진단 당시의 연령과 병소의 분포, 질병의 발현 형태와 병소의 분포 사이에 연관성이 있다고 하였다. A2군은 A1군에 비해 상대적으로 적은 비율이지만, A2군 중에서 L2군은 통계학적 의미있게 많은 비율을 차지한다고 보고하

였다.^{2,23} 그러나, 본 연구에서는 진단 당시의 연령과 병소의 분포 사이에 통계학적 의미있는 연관성이 없었고, A2군의 병소의 분포는 4개의 군 모두에서 비슷하게 나타났다. 또한, 진단 당시의 연령과 질병의 발현 형태, 질병의 발현 형태와 병소의 분포 사이에도 통계학적 연관성이 없었고, 분포 양상이 서양에 비해 고르게 나타났다. 이러한 결과의 차이가 나타난 것은 서양의 보고에 비해 연구 대상이 적었기 때문으로 생각한다.

결 론

결론적으로, 한국의 크론병은 진단 당시의 연령은 서양과 비슷하였으나, 상부 위장관 비율이 많아서 서양과 진단 시 병소의 분포에 차이를 보였다. 또한 한국의 크론병은 누공성 형태가 많아서 질병의 발현 형태가 서양과 차이를 보였다. 향후 장기적인 경과 관찰을 진행한다면, 비엔나 분류에 따른 한국의 크론병의 분포를 보다 명확히 분류하고, 서양의 크론병과의 차이를 밝힐 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
2. 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.
3. Janowitz HD, Sachar DB, Greenstein AJ. Crohn's disease. *Lancet* 1977;1:308.
4. Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1037-42.
5. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988;29:49-56.
6. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-906.
7. Sangwan YP, Schoetz DJ, Murray JJ, Roberts PL, Collier JA. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996;39:529-35.
8. 장동경, 김주성, 김태호, 정현재, 송인성, 김정룡. 크론병

- 에서의 항문 주위 병변. 대한소화기학회지 1999;32:591-9.
9. Pescatori M, Interisano A, Basso L, Arcana F, Buffatti P, Di Bella F, et al. Management of perianal Crohn's disease. Results of a multicenter study in Italy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:121-4.
 10. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401-12.
 11. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
 12. 정용희, 이동근, 김효종, 김윤화, 이병욱, 한요셉 등. 상부 위장관 크론병: 내시경적, 조직학적 병변과 *Helicobacter pylori*의 유병률에 대한 연구. 대한소화기내시경학회지 2003;27:1-9.
 13. Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeck-aert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: a clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980;12:288-94.
 14. Oberhuber G, Hirsch M, Stolte M. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in Crohn's disease. *Virchows Arch* 1998;432:49-52.
 15. Matsumura M, Matsui T, Hatakeyama S, Mataka H, Uno H, Sakurai T, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and correlation between severity of upper gastrointestinal lesions and *H. pylori* infection in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2001;36:740-7.
 16. Freeman HJ. Application of the Vienna classification for Crohn's disease to a single clinician database of 877 patients. *Can J Gastroenterol* 2001;15:89-93.
 17. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
 18. Van Heel DA, McGovern DP, Jewell DP. Crohn's disease: genetic susceptibility, bacteria, and innate immunity. *Lancet* 2001;357:1902-4.
 19. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
 20. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
 21. 김태호, 김병관, 신형두, 김지원, 김찬규, 김주성 등. 한국인 염증성 장질환에서 Tumor Necrosis Factor-alpha와 Interleukin-10 유전자의 다형성에 관한 연구. 대한소화기학회지 2003;42:377-86.
 22. 이길연, 김효종, 지성길, 오수명, 윤 충, 이기형. 크론병의 유전학적 병인론; 종양괴사인자-알파 유전자 다형성. 대한대장항문학회지 2002;18:163-71.
 23. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:306-13.