Korean J Gastroenterol Vol. 78 No. 2, 105-116
https://doi.org/10.4166/kjg.2021.112
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

COVID-19 유행 시기의 성인 염증성 장질환 임상 진료지침: 전문가 합의 권고문

박용은[1,*], 이유진[2,*], 장지영[3], 송현주[4], 김덕환[5], 양영주[6], 김병창[7], 이재곤[8], 양희찬[9], 최미영[10], 김성은[11,**], 명승재[12,**], 대한장연구학회 가이드라인 위원회

인제대학교 의과대학 해운대백병원 소화기내과[1], 계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과[2], 이화여자대학교 의과대학 이대서울병원 건진의학과[3], 제주대학교 의과대학 제주대학교병원 소화기내과[4], CHA 의과학대학교 분당차병원 소화기센터[5], 한림대학교 의과대학 한림대학교 춘천성심병원 소화기내과[6], 국립암센터 대장암센터[7], 한림대학교 의과대학 한림대학교 동탄성심병원 소화기내과[8], 전북대학교 의과대학 전북대학교병원 소화기내과[9], 한국보건의료연구원 임상근거연구팀[10], 이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 소화기내과[11], 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과[12]

KASID Guidance for Clinical Practice Management of Adult Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic: Expert Consensus Statement

Yong Eun Park[1,*], Yoo Jin Lee[2,*], Ji Young Chang[3], Hyun Joo Song[4], Duk Hwan Kim[5], Young Joo Yang[6], Byung Chang Kim[7], Jae Gon Lee[8], Hee Chan Yang[9], Miyoung Choi[10], Seong-Eun Kim[11,**], Seung-Jae Myung[12,**] and The Clinical Practice Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine[1], Busan; Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine[2], Daegu; Department of Health Promotion Medicine, Ewha Womans University Seoul Hospital, Ewha Womans University College of Medicine[3], Seoul; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine[4], Jeju; Digestive Disease Center, CHA Bundang Hospital, CHA University[5], Seongnam; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine[6], Chuncheon; Center for Colorectal Cancer, National Cancer Center[7], Goyang; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine[8], Hwaseong; Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Hospital, Jeonbuk National University Medical School[9], Jeonju; Division of Healthcare Technology Assessment Research, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency[10], Seoul; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine[11], Seoul; Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine[12], Seoul, Korea

Received August 1, 2021. **Accepted** August 12, 2021.

교신저자: 김성은, 07985, 서울시 양천구 안양천로 1071, 이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 소화기내과
Correspondence to: Seong-Eun Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea. Tel: +82-2-2650-2845, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: kimse@ewha.ac.kr, **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-6310-5366

교신저자: 명승재, 05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과
Correspondence to: Seung-Jae Myung, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-3917, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: sjmyung@amc.seoul.kr, **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-0585-4016

Financial support: None. Conflict of interest: None.

* These authors contributed equally to this work as first authors.

** These authors contributed equally to this work as co-corresponding authors.

이 종설은 The Korean Journal of Gastroenterology와 Intestinal Research (in English)에 공동 발간됨(This article is co-published by The Korean Journal of Gastroenterology and Intestinal Research (in English) to facilitate widespread distribution).

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has reduced the ability to prevent or control chronic disease due to the concerns about safety in accessing health care. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic condition requiring long- term sustained treatment, which is difficult in the current panedemic situation. The Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) has developed an expert consensus statement on the clinical practice management of adult inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. This expert consensus statement is based on guidelines and clinical reports from several countries around the world. It provides recommendations to deal with the risk of COVID-19 and medication use in IBD patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and emphasizes the importance of right treatment approach to avoid worsening of the disease condition in IBD patients. **(Korean J Gastroenterol 2021;78:105-116)**

Key Words: SARS-CoV-2; COVID-19; Inflammatory bowel diseases; Disease management

서 론

2019년 중국 우한에서 발생한 coronavirus는 국제 바이러스 분류위원회(International Committee on Taxonomy of Viruses)와 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)로 명명하였으며, SARS-CoV-2 감염으로 인해 발생한 질병을 코로나바이러스 감염증(coronavirus disease 2019, COVID-19)이라고 정의하였다.[1,2] COVID-19는 무증상에서부터 중증의 임상 증상까지 다양하게 나타날 수 있는데, 주요 증상으로 발열, 인후통, 호흡기 증상, 근육통, 두통, 후각 및 미각의 소실이 있으며 오심, 구토, 설사 등의 위장관 증상 및 피로감이 발생할 수 있다.[3,4] 전 세계적으로 빠르게 감염이 전파되어 2020년 3월에 WHO에 의해 COVID-19 대유행(pandemic)이 선언되었다. 나라별, 지역별 차이가 있으나 COVID-19는 예상보다 높은 입원율과 치사율을 보이고, 이전의 신종 전염병인 severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS)보다 높은 감염율(transmissibility)을 기록하고 있다.[1] COVID-19 환자 중 만성 기저 질환이 있는 경우 중증으로 진행될 가능성이 높은 것으로 알려져 있으므로, 만성 염증성 면역매개 장질환이면서 상당수에서 다양한 면역기능 저하 약물을 사용하는 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD) 환자의 진료 중 COVID-19의 발생 위험, 치료에 대한 여러 우려들이 있다.

이에, 대한장연구학회는 COVID-19 대유행 시기에 IBD 환자의 임상 진료지침에 대한 전문가 합의문을 작성하였다. 아직까지 관련 근거가 부족하여 현재까지 연구된 임상 자료들과 해외의 전문가 단체 및 국제 학회의 권고안들을 최대한 검토하고, 수정 델파이 방법을 사용하여 국내 IBD 임상 전문가들의 합의안을 도출하였다. 각 권고안별 근거 자료들과 함께 동의 정도를 묻는 9-Likert scale의 설문지를 이메일로 회람해서 변이계수(coefficient of variation)가 0.5 미만이면 권고안으로 채택하였다. 국내 IBD 임상전문가 40명이 합의 과정에 참여하였으며, 1차 합의 답변에서 채택되지 못한 답변들에 대해서는 수정을 거쳐 2차 합의를 하는 것으로 계획하였으나 1차 합의에서 10개의 합의 권고안 모두 변이계수의 기준에 적합하였다. 다만, 소수의 전문가 의견이더라도 합리적인 수정 제안에 대해 개발 실무진 내부 논의를 거쳐 수정 후, 합의에 참여하였던 전문가들의 동의를 다시 얻었다(Table 1). COVID-19 관련 새로운 내용들이 업데이트되고 있어 본 합의문의 일부 내용은 추후 수정될 가능성이 있으나, 본 권고안을 통해 IBD 환자들의 치료의 질 향상과 의사들 간의 의사소통이 원활해지기를 기대한다.

본 론

1. 위험성(risks)

1) 염증성 장질환 환자에서 SARS-CoV-2 감염 또는 COVID-19 발병 위험이 증가하는가?

> 권고안 1. 염증성 장질환 환자에서 질병 자체로 인해 SARS-CoV-2 감염 또는 COVID-19 발병 위험이 증가하지 않는다.

IBD는 크론병(Crohn's disease, CD)과 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)을 포함하는 만성 염증성 면역매개 장질환으로 장기간의 치료를 요하는 질환이다.[5-7] IBD 환자가 만성 염증 상태에서 특히 면역 기능을 저하시키는 약제를 사용하는 경우에 바이러스에 감염될 위험성이 증가할 수 있으나,[8-10] SARS-CoV-2 또는 COVID-19의 발병 증가의 위험성에 대해서는 아직까지 근거가 부족하다.

덴마크의 인구기반 코호트 연구(population-based cohort study)에 따르면, 등록된 260만 명 중 3.7%가 SARS-CoV-2 양성으로 확인되었는데, IBD 환자 중에서는 2.5%에서 양성으로 확인되어 면역매개 염증 질환이 없는 사람들보다 감염 발생률이 유의하게 낮았다.[11] 또한 독일의 34,763명의 IBD 코호트에서 COVID-19는 100명(0.29%)에서 발생하였으며, 그중 중증 감염증은 100명 중 20명(20%)이었으며, 중증 감염의 위험인자는 65세 이상의 고령 및 1개 이상의 동반 기저 질환을

가진 경우였다. 그러나 전체 일반 인구 집단과 IBD 코호트 환자에서 COVID-19 발생률의 유의미한 차이는 없었다.[12] 6개 연구로부터 9,177명의 IBD 환자를 메타분석한 연구에서도 IBD 환자의 COVID-19 발병률은 약 0.3%로 일반 인구 집단 발병률(0.2-4.0%)과 비교하였을 때 높지 않음을 보고하였다.[13]

SARS-CoV-2에 감염된 IBD 환자에서 중증 COVID-19가 발생할 전반적인 위험도는 SARS-CoV-2에 감염된 일반 환자보다 더 높지 않았다. 미국의 대규모 코호트 연구에서는 COVID-19로 확진된 IBD 환자 232명의 중증 COVID-19의 비율과 입원율은 19,776명의 일반 COVID-19 환자와 유사하였다.[14] 뉴욕의 코호트 연구를 이용한 환자 대조군 분석에서도 일반 COVID-19 환자와 비교하여 IBD 환자에서의 중증 COVID-19 발생률이 높지 않았다. 중환자실 입원율, 사망률, 기계호흡 비율 모두 일반 환자와 비교하였을 때 IBD 환자에서 더 낮다고 보고되었다.[15] 그 외 다른 연구들에서도 감염된 IBD 환자들의 COVID-19 임상 증상의 심각도가 대조군에서 발생한 COVID-19 환자보다 비교적 경증의 경과를 보였다.[16-20] IBD가 면역매개 장질환이지만 IBD 질병 자체보다는 다른 위험인자 즉, 고령, 심장병, 당뇨병, 고혈압 등이 중증 COVID-19과 연관성이 있는 것으로 보고되었다.[21-25]

SARS-CoV-2 감염과 관련하여 angiotensin II (ACE2)가 바이러스 표면의 스파이크 단백에 대한 수용체 역할을 하여 바이러스를 세포 내로 끌어들이는 작용을 하는 것으로 알려져 있다.[26] ACE2는 폐포 및 소장 상피 세포에 분포하기 때문에, COVID-19에 감염되면 위장관 증상이 동반될 수 있는 것으로 보고되고 있다.[27,28] 최근 연구들에서 IBD 환자에서 ACE2 발현이 낮으며 면역억제제, 생물학제제 치료가 오히려 ACE2 분자의 발현을 감소시켜 COVID-19의 낮은 유병률을 보일 가능성을 제기하였으나 아직까지 근거가 부족하다.[13,29,30]

이러한 근거들을 바탕으로 미국 소화기학회(American Gastroenterological Association, AGA)는 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 감염 또는 COVID-19가 발병할 위험이 더 크지는 않아 보인다는 전문가 의견(expert commentary)을 발표하였고[31] 유럽 소화기학회[32], 호주 소화기학회[33]에서도 같은 권고안을 제시하였다.

따라서, 현재까지의 임상 자료들을 근거로 하였을 때 안정된 상태의 IBD 환자에서 COVID-19의 발생 위험성이 일반인보다 증가하지는 않는다. 그러나 IBD 자체가 악화되어 활동성

Table 1. Consensus Statements on Clinical Practice of Adult IBD during the COVID-19 Pandemic by KASID

채택 합의 권고문	권고강도 (mean)	표준편차 (SD)	변이계수 (CV)
1. 염증성 장질환 환자에서 질병 자체로 인해 SARS-CoV-2 감염 또는 COVID-19 발병 위험이 증가하지 않는다.	7.9	0.57	0.07
2. 중등도 및 중증의 질병 활성도를 보이는 염증성 장질환 환자의 일반적인 감염성 질환 발생 위험성은 증가하나 SARS-CoV-2 감염 위험성과의 관련성은 부족하다. 그러나 고령, 기저 질환 및 활동성 염증성 장질환 환자에서 COVID-19 발생 시 중증 폐렴과 사망 위험도 증가 가능성이 있어 주의가 필요하다.	7.9	0.86	0.11
3. 염증성 장질환 환자의 장 증상이 COVID-19로 인해 더 악화된다는 근거는 부족하다. SARS-CoV-2에 감염된 염증성 장질환 환자에서 위장관 증상이 악화되면 염증성 장질환 자체의 악화 가능성이 있어 주의 깊은 관찰이 필요하다.	7.9	0.66	0.08
4. COVID-19 유행 지역이라도 SARS-CoV-2 감염이 없고 안정적인 관해 상태를 유지하는 염증성 장질환 환자에서는 기존의 치료 약제를 유지할 것을 권고한다.	8.6	0.67	0.08
5. SARS-CoV-2 감염이 없고 무증상 혹은 증상이 호전된 염증성 장질환 환자에서 코르티코스테로이드는 가능한 빠르게 감량할 것을 권고한다. 그러나 염증성 장질환 활성도와 COVID-19 유행 정도를 고려하여 판단해야 한다.	8.2	0.89	0.11
6. 모든 염증성 장질환 환자들은 일반 인구 집단에서와 마찬가지로 손 씻기, 마스크 착용, 사회적 거리두기 등의 개인 방역지침 준수를 권고한다.	8.8	0.55	0.06
7-1. 새로 진단되거나 악화된 염증성 장질환 환자에서 COVID-19 연관 증상과 감별이 어려운 경우 COVID-19를 배제하기 위한 검사를 고려해야 한다.	8.0	0.90	0.11
7-2. 새로 진단되거나 악화된 염증성 장질환 환자는 기존 염증성 장질환 치료의 표준지침에 따른다.	8.4	0.74	0.09
8. 정맥주사 생물학제제를 사용하는 염증성 장질환 환자에서 경구약이나 피하주사제로 변경할 필요는 없다. 개인 위생과 방역지침을 준수하여 병원을 방문하고 일정한 간격으로 정맥주사 약물 치료를 유지해야 한다.	8.3	0.74	0.09
9-1. 임신한 염증성 장질환 환자는 COVID-19 고위험군으로 간주되나, SARS-CoV-2 감염이 없으면서 염증성 장질환의 질병 상태가 관해 또는 안정적이라면 기존과 동일하게 치료해야 한다.	8.6	0.55	0.06
9-2. 임신한 염증성 장질환 환자는 COVID-19로 확진된 경우 5-ASA는 유지 가능하나, thiopurine, 코르티코스테로이드는 질병 활성도에 따라 중단 또는 감량을 고려해야 한다.	8.1	0.64	0.08
10. COVID-19가 의심되거나 COVID-19가 확진된 염증성 장질환 환자에서는 염증성 장질환의 중증도를 고려하여 면역저하를 일으키는 약물 사용의 중단 및 재사용 여부를 판단해야 한다.	8.0	0.81	0.10

The response scale is a 9-Likert scale, ranging from 1 point 'strongly disagree' to 9 points 'strongly agree', and the closer to 9, the higher strength of agreement; CV=SD/mean.
IBD, inflammatory bowel disease; KASID: Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases; COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

염증이 조절되지 않는 경우, 다양한 중증 감염 위험성이 일반적으로 증가할 수 있고 면역 기능에 영향을 줄 수 있는 치료 약제들 또한 사용되어야 하기 때문에, 질병의 관해 상태가 잘 유지되도록 해야 한다(자세한 사항은 2번 권고안을 참고).

2) 중등도 및 중증의 질병 활성도를 보이는 염증성 장질환 환자에서 SARS-CoV-2 감염의 위험성이 증가하는가?

> 권고안 2. 중등도 및 중증의 질병 활성도를 보이는 염증성 장질환 환자의 일반적인 감염성 질환 발생 위험성은 증가하나 SARS-CoV-2 감염 위험성과의 관련성은 부족하다. 그러나 고령, 기저 질환 및 활동성 염증성 장질환 환자에서 COVID-19 발생 시 중증 폐렴과 사망 위험도 증가 가능성이 있어 주의가 필요하다.

IBD 환자의 질병 활성도에 따른 SARS-CoV-2 감염 위험성에 대한 근거는 부족하다. 현재까지의 보고에서는 주로 COVID-19에 이환된 IBD 환자군과 IBD가 아닌 환자군 간의 중증 폐렴과 입원율을 비교하였으며, IBD 자체에 의해 중증 질병의 위험도가 증가하지 않음이 보고되었다.[14,34] 그러나, 79명의 COVID-19에 이환된 IBD 환자를 분석한 이탈리아 연구에 의하면 고령 환자, 고혈압 및 심장 질환 등의 기저 질환이 있는 환자 및 활동성 IBD 환자에서 중증 폐렴과 사망의 위험도가 높았다.[3]

호주 권고안에 따르면,[33] 중등도에서 중증의 활동성 질병은 IBD 환자의 일반적인 기회 감염 위험을 증가시킨다고 알려져 있으나[35] COVID-19 발생을 증가시킨다는 근거가 부족하다고 제시하였다. 그러나 활동성 질병은 전신 스테로이드 사용 및 입원으로 인한 COVID-19 감수성 증가로 이어질 수 있어 질병 활성도가 악화되지 않도록 잘 관리해야 한다고 권고하였다. 따라서, IBD 환자들은 질병이 악화되지 않도록 식이 조절 및 금연, 금주, 규칙적인 약물 복용 등의 수칙을 지키는 것이 중요하며 증상이 악화되면, 주치의에게 알려야 한다.

3) SARS-CoV-2 감염으로 인해 염증성 장질환 환자의 위장관 증상이 영향을 받는가?

> 권고안 3. 염증성 장질환 환자의 장 증상이 COVID-19로 인해 더 악화된다는 근거는 부족하다. SARS-CoV-2에 감염된 염증성 장질환 환자에서 위장관 증상이 악화되면 염증성 장질환 자체의 악화 가능성이 있어 주의 깊은 관찰이 필요하다.

COVID-19 감염의 전형적인 주증상은 인후통, 발열, 기침, 호흡곤란, 객담배출 장애, 근육통, 피로, 두통, 후각 또는 미각의 소실 등으로 알려져 있으나,[3,4] 위장관 증상 역시 흔하게 나타날 수 있다.[36] COVID-19 증례 보고 및 후향 연구들을 종합 분석한 결과, 위장관 증상이 3-79%로 다양하였으며, 식욕부진(39.9-50.2%), 설사(2-49.5%), 구토(3.6-66.7%), 오심(1-29.4%), 복통(2.2-6.0%), 장출혈(4-13.7%) 등이 보고되었다.[37] 미국 COVID-19 환자의 61.3%에서 1가지 이상의 위장관 증상이 있었으며, 20.3%의 환자는 위장관 증상이 주 증상이었으며, 초기 증상으로 위장관 증상을 호소한 환자는 14.2%였다.[38] COVID-19 환자에서 설사의 기간은 1-14일 정도(평균 5.4±3.1일), 배변의 빈도는 4.3±2.2회로 보고되었다.[39-41] SARS-CoV-2에 의해 위장관 증상이 유발될 수 있는 것은, 바이러스의 세포 내 침투를 위한 수용체로 작용하는 ACE2가 장점막에도 존재하기 때문이라고 알려져 있다.[28,42,43] 경미한 증상을 보이는 환자의 대변에서 바이러스 RNA가 50%까지 검출되었고, 호흡기 바이러스 RNA가 음성으로 전환된 감염 환자의 20% 이상에서 대변으로 바이러스가 여전히 검출된 것이 보고되었다.[44]

한편, IBD 환자들은 설사와 복통 등의 위장관 증상이 질병 자체의 주요 증상이기 때문에 장 증상의 발생 혹은 악화가 COVID-19 발병인지 IBD 질병의 악화인지 감별하는 데 어려움이 있을 수 있다. COVID-19에 이환된 IBD 환자 1,325명의 임상 증상을 조사한 7개 연구의 메타분석[36]에서 발열 증상은 67.53%에서 발생하였고 기침(59.58%), 설사(27.26%), 콧물(27%), 호흡곤란(25.29%) 순으로 증상 빈도가 보고되었다.

IBD 환자 대상의 국제적인 COVID-19 등록 데이터 베이스인 Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (SECURE-IBD)에서 IBD 환자의 임상 증상을 IBD가 아닌 감염 환자와 비교하였을 때, IBD 환자에서 오심/구토, 복통 호소가 유의미하게 많았으나, 실험실 검사(laboratory finding)에서는 양 군의 유의한 결과 차이가 없음이 보고되었다.[14] 아직까지 COVID-19로 확진된 IBD 환자에서 나타나는 특정 임상 증상과 염증 관련 혈액 검사 등의 실험실 검사 이상(laboratory abnormality)이 상관성을 보이는 소견은 없지만, COVID-19에 이환된 IBD 환자에서 위장관 증상 악화가 IBD 질병 악화로 인한 것일 가능성은 여전히 있기 때문에 주의 깊은 관찰이 필요하다.

2. 염증성 장질환의 기존 진료(management for IBD)

1) COVID-19 유행 시 SARS-CoV-2 감염 위험을 우려하여 장기간 유지하던 치료 약제를 변경해야 하는가?

> 권고안 4. COVID-19 유행 지역이라도 SARS-CoV-2 감염이 없고 안정적인 관해 상태를 유지하는 염증성 장질환

환자에서는 기존의 치료 약제를 유지할 것을 권고한다.

IBD 환자는 경도에서 중증에 이르기까지 상당 수의 환자가 면역조절 치료를 받기 때문에 치료제로 인한 SARS-CoV-2 감염 위험성이 증가하는지에 대한 의문이 제기되었다. 이론적으로 면역기능의 억제 혹은 저하는 바이러스의 기회 감염의 위험성을 증가시키고[45] 바이러스 제거율(viral clearance)을 감소시킬 수 있지만, 반대로 성인 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome)과 관련된 '사이토카인 폭풍(cytokine storm)' 또한 감소시킬 수 있다고 보고되었다.[46]

여러 임상 연구에서 면역조절 치료를 받는 환자가 SARS-CoV-2에 감염될 위험이나 COVID-19가 중증 질병으로 진행할 위험도가 일반 인구 집단보다 더 높지 않다고 보고되었다. 다양한 면역저하 상태인 항암 치료를 받는 소아,[47] 이식 환자,[48,49] HIV 또는 AIDS 환자[50]에서 무증상 또는 경증 COVID-19 경과가 보고되었다. 또한 1,099명의 COVID-19 환자들을 대상으로 조사한 중국 연구에서 면역저하자는 2명만 확인되었으며, 이 환자들이 심각한 질병으로 진행하지는 않았다.[21]

그러나 SECURE-IBD의 연장된 후속 보고서(extended follow-up report)에 의하면 47개국의 1,439명의 환자를 분석하였을 때, anti-tumor necrosis factor (TNF) 단독요법군에 비해 thiopurine 단독요법군과 anti-TNF 및 thiopurine 병용요법군에서 중증 COVID-19 위험성이 4배가량 높다고 보고하였다. 또한 mesalamine/sulfasalazine 사용 IBD 환자에서 비사용 환자에 비해 중증 COVID-19의 위험도가 1.7배 높았다. 한편, anti-TNF 제제와 interleukin 12/23 (ustekinumab)과 integrin antagonist (vedolizumab)는 중증 COVID-19 위험도와 관련이 없었다.[51] SECURE-IBD 코호트를 분석한 다른 연구에서도 tofacitinib 복용과 입원율 증가, 중환자실 입실 및 중증 COVID-19 위험성과의 관련성을 찾지 못하였다.[52]

현재까지 IBD 치료 약제들과 중증의 COVID-19와의 관련성은 명확히 밝혀지지 않았다. 영국 소화기학회 가이드라인[32]에서는 중증 COVID-19 발생의 위험성을 단계화(stratification)하여 IBD 환자들의 임상 특징에 따라 고위험군, 중등도 위험군, 저위험군으로 나누었다. 고위험군에는 호흡기, 심장, 혈압, 당뇨 등의 동반 질환을 가지거나, 70세 이상의 고령 환자, 중등도에서 중증 활동성 질환을 가지고 있는 IBD 환자, 정맥 또는 경구 prednisolone을 20 mg/day 이상 사용하는 환자, 생물학제제/면역억제제의 병합요법이나 전신 스테로이드를 투여 시작한지 6주 이내의 환자, 약물 치료에 잘 조절되지 않는 중등도에서 중증의 활동성 질환, 짧은 장증후군, 정맥영양이 필요한 환자들이 포함되었다. 이들 고위험군에게 약제 중단이나 변경을 권고하지는 않았고 대신, 일반 인구 집단으로부터의 자가격리(shielding)를 권고하였다. 중등도 위험도군은 anti-TNF 제제, 생물학제제와 면역조절제 사용자, ustekinumab, vedolizumab, thiopurines, methotrexate, calcineurin inhibitors, Janus kinase (JAK) inhibitors (tofacitinib), mycophenolate mofetil (MMF), thalidomide, prednisolone <20 mg/day 사용자이며 이들에게도 약제 중단 및 변경이 아닌, 엄격한 사회적 거리두기(stringent social distancing)를 권고하였다. 저위험군에는 5-aminosalicylic acid (5-ASA), 항문약제, budesonide, 지사제, 항생제 사용자가 포함되었고 사회적 거리두기(social distancing)가 권고되었다.

다양한 국가의 가이드라인에서 공통적으로 강력하게 권고하는 것은 치료 중인 약제를 중단하지 말아야 한다는 것이다.[31-33,46] AGA 가이드라인에 따르면, IBD 환자는 처방받고 있던 약제를 유지하여 관해 상태가 지속되도록 해야 하며, 약제 임의 중단으로 인해 활동성 질병이 재발되지 않도록 주의해야 한다고 권고하였다. COVID-19 감염 우려로 환자가 임의로 약제를 중단하여 활동성 IBD가 재발하게 되면 스테로이드 치료나 입원이 필요하게 될 수도 있고, 기존 치료 중에 겪지 않아도 될 매우 나쁜 임상 경과를 겪게 될 수 있기 때문이다. SARS-CoV-2 감염 예방을 위해서는 일반 인구 집단에서와 마찬가지로 엄격한 사회적 거리두기, 재택근무, 세심한 손 위생 관리, 알려진 감염자로부터의 격리 등의 수칙을 지키는 것이 가장 중요하다는 결과들이 보고되었다.[31,53] 현재까지 각 약제에 의한 중증 COVID-19 위험도 증가 여부는 명확하지 않으나, COVID-19 유행 지역에서 IBD 질병 활성도가 안정적인 상태라면 사용하던 치료 약제를 유지할 것을 권고한다.

2) COVID-19 유행 시기에 염증성 장질환 환자에서 코르티코스테로이드 사용은 안전한가?

권고안 5. SARS-CoV-2 감염이 없고 무증상 혹은 증상이 호전된 염증성 장질환 환자에서 코르티코스테로이드는 가능한 빠르게 감량을 할 것을 권고한다. 그러나 염증성 장질환 질병 활성도와 COVID-19 유행 정도를 고려하여 판단해야 한다.

전신 스테로이드 사용은 호흡기 감염과 인플루엔자, SARS-CoV 및 MERS-CoV 바이러스 감염의 이환율 및 사망률 증가와 관련이 있다.[46,54] 반면에, SARS-CoV, MERS-CoV 및 SARS-CoV-2 감염에 의해 유도된 다량의 사이토카인을 고려할 때, 염증 유발 폐 손상을 줄일 수 있을 것이라는 이점으로 스테로이드를 중증 질환 환자 치료에 사용하기도 하였다. 그러나, SARS와 MERS에서 스테로이드 투여는 염증을 완화시키기보다 바이러스 제거를 지연시켰다는 연구 결과들이 이미 보고된 바가 있어,[55-57] 치료제로서 스테로이드 사용의 근거가 부족

하다. WHO interim guidance에서도 COVID-19 치료에 일상적으로(routinely) 투여하지 말 것을 권고하였다.[58]

COVID-19가 발생한 IBD 환자(80명)와 non-IBD 환자(160명)의 뉴욕 matched cohort 연구에 의하면, IBD 자체가 COVID-19 발생 위험도를 증가시키지 않지만, 중등증-중증의 활동성 질환자와 만성 스테로이드 사용자에서 COVID-19 발생률이 높았다. 이 연구는 활동성 질병 및 스테로이드 사용 환자가 소수였기 때문에 일반적으로 적용하기에 제한점이 있다.[15] 미국의 또다른 다기관 연구에서는 COVID-19 진단 3개월 전에 코르티코스테로이드를 투여 받은 IBD 환자(30.98%)에서 투여 받지 않은 환자(19.25%)에 비해 중증 COVID-19의 위험이 높다고 보고하였다(unadjusted analysis: RR 1.60; 95% CI 1.01-2.57; p=0.04).[14]

SECURE-IBD를 이용하여 COVID-19에 이환된 33개 국가의 IBD 환자 525명을 대상으로 중증 COVID-19 위험인자를 조사하였는데, 37명(7%)의 환자가 중증 질환으로 진행되었고 고령, 2개 이상의 동반 기저 질환, 전신 코르티코스테로이드 사용이 위험인자로 보고되었다.[16] 고용량 스테로이드는 IBD 환자에서 호흡기 감염과 기회 감염의 위험도를 증가시키기 때문에,[59,60] 영국 가이드라인에서도 가능한 빠른 감량(10 mg/week)을 고려하라고 권고하였다.[32] Asian Pacific Association of Gastroenterology 가이드라인에 따르면, 질병 활성도에 따라 하루에 20 mg 이상의 prednisolone을 사용하는 경우 감량을 고려해야 하며, 국소 치료 또는 budesonide를 대안으로 사용할 것을 권고하였다.[61]

따라서 COVID-19 유행 지역에서 SARS-CoV-2 감염이 없고 무증상 혹은 증상이 호전된 IBD 환자가 prednisolone 20 mg/day 이상의 전신 코르티코스테로이드를 투여 받는 중이라면, 코르티코스테로이드를 가능한 빠르게 감량할 것을 권고한다. 다만, 코르티코스테로이드 용량의 감량 속도는 환자의 임상 상황을 고려하여 결정해야 한다(Table 2).

3) COVID-19 유행 시기에 염증성 장질환 환자들에게 권고될 방역지침에 차이가 있는가?

권고안 6. 모든 염증성 장질환 환자들에게 일반 인구 집단에서와 마찬가지로 손 씻기, 마스크 착용, 사회적 거리두기 등의 개인 방역지침 준수를 권고한다.

모든 IBD 환자들은 일반적으로 SARS-CoV-2 감염 위험을 줄이기 위하여 일반 인구 집단과 동일하게 방역지침을 따라야 한다. 손 씻기, 마스크 착용, 사회적 거리두기의 방역지침을 준수해야 한다.[62] 흡연은 중증 COVID-19를 유발할 수 있으며, IBD 환자의 질병 활성도를 증가시킬 수 있기 때문에 금연을 권고한다.[33] 가능하면 재택근무를 권하며 여행 및 다른 사람과의 잦은 접촉을 피해야 한다. 지속되는 기침, 감기 증상, 발열, 급격히 악화된 위장관 증상이 있는 경우에는 반드시 정부 지침에 따라 SARS-CoV-2 감염 여부를 확인하기 위한 검사를 받아야 한다. 영국 소화기학회 지침에서는 IBD 치료 약제에 따라 위험도를 나누고 고위험군에서는 매우 엄격한 격리를 권고하고 있으나,[32] 본 지침을 포함한 대부분의 지침에서는 현실적인 방안으로 일반 인구 집단에게 권고되는 표준 예방 정책을 잘 준수할 것을 권하고 있다. 그러나 개별적인 임상 상황이 모두 다르기 때문에, 평소 환자의 치료 약제에 따른 위험도 및 방역 수준에 대한 세심한 상담이 필요할 수 있다(자세한 사항은 4번 권고안을 참고).

4) COVID-19 유행 시기에 새롭게 염증성 장질환으로 진단되거나 갑자기 악화된 염증성 장질환 환자의 진료는 기존의 진료와 차이가 있는가?

권고안 7-1. 새로 진단되거나 악화된 염증성 장질환 환자에서 COVD-19 연관 증상과 감별이 어려운 경우 COVID-19를 배제하기 위한 검사를 고려해야 한다.

Table 2. Recommended Therapeutics for SARS-CoV-2–negative IBD Patients in Clinical Remission or Improvement during the COVID-19 Pandemic

Medication	COVID (-), 무증상
5-ASA	유지
Budesonide	유지
Corticosteroids	가능하면 감량(prednisolone 20 mg/day의 용량을 넘지 않도록 하며 빠른 감량을 권고)
Immunomodulators (thiopurine/methotrexate)	유지
Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab)	유지, 가능한 안정적인 환자에서는 약제 변경을 하지 말 것
Vedolizumab	유지
Ustekinumab	유지
Tofacitinib	유지

SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; IBD, inflammatory bowel disease; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid; TNF, tumor necrosis factor; JAK, Janus kinase; COVID-19, coronavirus disease 2019.

권고안 7-2. 새로 진단되거나 악화된 염증성 장질환 환자는 기존 염증성 장질환 치료의 표준지침에 따른다.

SARS-CoV-2가 IBD 질병을 악화시킨다는 근거는 매우 부족하나, COVID-19 자체가 설사와 복통을 유발할 수 있어 환자에게 나타나는 증상이 IBD 악화 증상인지 COVID-19 연관 증상인지 감별하기 어려운 경우가 있다. 이에 유럽 크론병 및 대장염학회(European Crohn's and Colitis Organization, ECCO) 가이드라인에서는 IBD 환자에서 장 증상이 악화되는 경우 SARS-CoV-2 감염을 배제하기 위한 검사를 받아야 한다고 권고하였다.[46,63] 최근 임상의사를 대상으로 한 ECCO 설문 조사[64]에서 약 75%에 해당되는 대부분의 응답자가 무증상의 IBD 환자에서 COVID-19 검사를 할 필요는 없다고 답하였으며, 응답자 중 62.8%가 면역조절제나 생물학적 제제로 치료받는 무증상 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 검사가 필요하지 않다고 답하였다. 반면에 IBD 환자에서 COVID-19 의심 증상이 발생한 경우 응답자의 54.6%가 COVID-19 검사하는 것이 좋겠다고 답하였다. SARS-CoV-2의 바이러스 방출이 최대인 시점은 감염 초기 단계이며 무증상 환자로부터 전파 위험성이 있으므로, 병원 방문이 잦은 IBD 환자에서 근육통, 객담, 설사, 후각 또는 미각 상실 또는 감염자와의 접촉력이 있는 경우 즉시 선별 검사를 시행하고 보호 조치를 취해야한다.

현재까지 IBD가 새로 진단되거나 질병이 악화된 환자에서 새로운 약제 투여의 영향에 대한 연구는 부족하다. ECCO-COVID task force에서는 COVID-19 유행 이전과 마찬가지로 표준지침에 따라 활동성 IBD를 치료할 것을 권고하였다.[46] 따라서 COVID-19 대유행 시기에는 IBD 환자에서의 장 증상 악화가 COVID-19 연관 증상과 감별이 어려우면 SARS-CoV-2 감염 배제를 고려해야 하며, 질병 악화 또는 새로 진단된 IBD 환자가 SARS-CoV-2 감염이 없다면 기존의 표준 치료 지침에 따른다. 그러나 약제 선택은 COVID-19의 유행 정도와 감염 유무, IBD의 질병 활성도를 고려하여 판단해야 한다.

5) COVID-19 유행 시기에 정맥주사 생물학제제를 유지 치료 중인 염증성 장질환 환자는 의료기관에 방문 횟수를 줄이기 위해 약제를 변경해야 하는가?

권고안 8. 정맥주사 생물학제제를 유지하던 염증성 장질환 환자의 의료기관 방문 수를 줄이기 위해 경구약이나 피하주사 약제로 변경할 필요는 없다. 개인 위생과 방역지침을 준수하여 병원을 방문하고 일정한 간격으로 정맥주사 생물학제제 투여를 유지해야 한다.

IBD 환자 중 생물학제제의 정기적인 주사 투여(예, infliximab, ustekinumab, vedolizumab)를 받는 환자들에 대해 COVID-19 유행 시기에 잦은 병원 방문의 우려가 제기되었다. 최근 International Organization for the Study of IBD (IOIBD) 합의에서는 COVID-19 선별 프로토콜 혹은 방역지침이 준수되는 조건에서 정맥 주사 치료를 위한 주사실의 정기 방문을 지속할 것을 권고하였다.[31,65] 즉, 주사실에 방문할 때마다 병원 출입구에서 COVID-19의 노출 또는 증상이 있는 환자에 대한 사전 선별 검사와 발열 검사, 최소 2 m 이상의 거리두기, 손 소독, 마스크와 장갑의 제공을 포함하는 프로토콜 또는 방역지침이 준수되어야 한다는 것이다.[31,65] Infliximab에서 adalimumab으로의 선택적 전환(elective switching)은 1년 이내에 내성 및 효과 상실과 관련이 있다는 연구가 이미 보고된 바가 있어,[66] 병원 방문 횟수를 줄이고자 infliximab 정맥 주입을 adalimumab 피하 주사로 변경하는 것은 권하지 않는다.

한편, ECCO 가이드라인[46]에서는 정기적인 모니터링이 필요한 환자에서 병원 방문이 불가능하다면 화상 클리닉 또는 원격 모니터링을 고려할 것을 조언하였다. COVID-19 대유행 시기 이전부터 집에서 특정 증상 설문지와 대변 calprotectin 검사를 시행하고 전화로 상담을 하는 원격 진료(telemedicine)에 대한 여러 연구들이 보고되었고, 이러한 원격 진료가 일반적인 외래 추적 진료(conventional follow up)만큼 IBD 환자에게 안전하다고 보고된 바가 있다.[46,67,68] 국내에서는 공식적으로 원격 진료가 인정되지는 않고 COVID-19 대유행 상황에서 한시적, 부분적으로 허용되고 있으나, 환자의 처한 상황에 따라 불필요한 내원 횟수를 줄일 수 있는 하나의 진료 방안으로 고려될 수는 있겠다.

국내에서는 각 병원마다 병원 입구에서의 발열 검사와 문진, 병원 내 거리두기, 손 소독, 마스크 착용에 대한 방역지침을 준수하고 있으며 프로토콜이 갖춰져 있어 정기적인 주사 치료를 비교적 안전하게 받을 수 있다. 그러나, 주사 치료를 위해 내원하는 환자의 증상이 COVID-19를 배제할 수 없다면 내원 전 SARS-CoV-2 감염에 대한 검사를 진행하고 의료진과 상의하도록 해야 한다.

3. 임산부 염증성 장질환 진료(management for pregnant IBD)

1) 임신한 염증성 장질환 환자를 위한 COVID-19 유행 시기의 진료지침은 무엇인가?

권고안 9-1. 임신한 염증성 장질환 환자는 COVID-19 고위험군으로 간주되나, SARS-CoV-2 감염이 없으면서 염증성 장질환의 질병 상태가 관해 또는 안정적이라면 기존과

동일하게 치료해야 한다.

권고안 9-2. 임신한 염증성 장질환 환자는 COVID-19로 확진된 경우 5-ASA는 유지 가능하나, thiopurine, 코르티코스테로이드는 질병 활성도에 따라 중단 또는 감량을 고려해야 한다.

임산부가 면역저하 상태는 아니지만 임신 중에는 세포 매개 면역 반응의 감소와 같은 면역 변화가 일어나기 때문에 바이러스 감염에 취약할 수 있다고 알려져 있다.[69] 또한 SARS, MERS, 인플루엔자 바이러스에 감염되었을 때 임산부에서 더 심각한 질환으로 진행하였음이 보고된 바가 있다.[70-73] 이에 임신한 IBD 환자는 심각한 COVID-19 발생 위험이 높은 것으로 간주되어야 한다. 아직까지 COVID-19에 감염된 임산부에 대한 근거는 부족하지만, 최근 스웨덴의 연구에 따르면 동일한 나이대와 비교하였을 때 임산부 또는 산욕기 여성의 중환자실 입실이 증가하였다.[74] 또한 급성 활동성 UC의 제1분기 임산부에서 COVID-19 감염으로 인한 유산이 보고되었다.[75]

따라서 임산부 IBD 환자와 그 가족들은 손 위생 및 사회적 거리두기와 같은 기본적인 예방 조치를 반드시 준수해야 한다. 임산부 IBD 환자의 가족 구성원이 COVID-19로 확진 된 경우, COVID-19 검사를 즉시 시행 받아야 하며 주치의에게 최대한 빨리 알려야 한다.

일반적으로 임산부와 산욕기 여성에서 정맥 혈전 색전증(venous thromboembolic) 위험도가 증가된다.[76] IBD 환자, 중증 COVID-19 환자에서도 각각 정맥 혈전 색전증 위험이 높기 때문에 ECCO 가이드라인에서는 입원한 모든 임산부 IBD 환자는 항응고제 예방 조치를 받아야 한다고 권고하였다.[77]

임산부 IBD 환자의 치료에 대한 근거는 매우 부족하나, ECCO 가이드라인에 따르면, 안정된 상태의 임산부 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 감염이 없으면 기존과 동일하게 치료하고 약제를 유지하도록 권고하였다. 반면, COVID-19 유행 시기에 질병 악화 또는 새로 진단된 임산부 IBD 환자에서는 가능하면 코르티코스테로이드를 피하고, thiopurine 약제를 새로 시작하는 것은 피할 것이 권고되었다. 이러한 상황에서 활동성 IBD의 대체 치료로 cyclosporine 또는 anti-TNF를 고려해 볼 수 있으나 질병의 위치나 중증도 등의 환자의 상태를 고려하여 결정되어야 한다.

COVID-19로 진단된 임산부 IBD 환자가 관해 상태라면 5-ASA를 제외한 모든 IBD 약제를 중단하고 집중 관찰(close monitoring)하는 것이 권고되었다. COVID-19로 진단된 임산부 IBD 환자가 활동성 질병 상태라면 중증도에 따라 thiopurine 및 코르티코스테로이드의 중단 혹은 감량이 결정되어야 하며, budesonide, exclusive enteral nutrition, cyclosporine, anti-TNF 등의 대체 치료도 고려해야 한다. 임신 3분기라면 분만에 대해서도 고려가 필요하다. COVID-19로 인해 중단된 IBD 약물 치료는 비인두 면봉으로 시행한 SARS-CoV-2 역전사 중합효소연쇄반응(RT-PCR) 검사에서 두 번의 음성 결과가 확인된 후 다시 시작을 고려할 수 있다.[77]

IBD 환자의 출산 후 수유는 일반적으로 금기가 아니며 COVID-19에 감염되었다고 하더라도 산모의 임상 상태가 양호하다면 수유를 진행해 볼 수 있다는 의견이 제시되었다.[78,79] 밀접한 접촉과 비말(droplet)로 산모에서 신생아로 바이러스가 감염될 가능성은 있으나, 피부 접촉과 모유 수유의 이점이 감염 위험보다 크기 때문에 WHO에서는 COVID-19 감염된 경우에도 모유 수유를 권장하였다.[80] 그러나 엄격한 위생관리와 손 씻기가 선행되어야 하며 수유 중 마스크 착용이 필요하다. 감염에 대한 두려움이 있는 경우에는 비감염자를 통한 bottle-feed를 고려할 수 있다.

따라서, 임산부 IBD 환자는 COVID-19에 감염되지 않도록 개인 방역지침을 철저히 준수해야 하며, 관해 또는 안정적인 상태의 임산부 IBD 환자는 SARS-CoV-2 감염이 없으면 기존과 동일하게 치료되어야 한다. COVID-19가 확진된 경우 5-ASA는 유지 가능하나 thiopurine, 코르티코스테로이드는 가급적 중단해야 하며, 제3분기라면 분만을 고려해볼 수 있다. 입원한 모든 임산부 IBD 환자는 항응고제 예방 조치가 필요하며 모유 수유는 절대적 금기는 아니지만 산모와 가족들, 의료진과 상의하여 결정할 수 있다.

4. COVID-19 의심 혹은 확진된 염증성 장질환 환자에서의 진료(management for patients with suspected or confirmed COVID-19)

1) COVID-19 의심 혹은 확진된 염증성 장질환 환자에서 치료는 중단 혹은 변경되어야 하는가?

권고안 10. COVID-19가 의심되거나 COVID-19가 확진된 염증성 장질환 환자에서는 염증성 장질환의 중증도를 고려하여 면역저하를 일으키는 약물 사용의 중단 및 재사용 여부를 판단해야 한다.

COVID-19 의심 혹은 확진된 IBD 환자에서의 약물 치료는 이 환자들의 임상 경과 및 예후에 대한 근거들을 바탕으로 권고되고 있으나, 아직 논란의 여지가 있으며 각각의 상황에 따른 유연한 대처가 필요하다.

SECURE-IBD 연구 결과에 따르면, COVID-19에 이환된 IBD 환자 중 7%의 환자가 중환자실 입실, 인공 호흡기 혹은 사망으로 정의되는 중증 질환으로 진행되었다. 중증 COVID-19의 위험인자로 고령, 2개 이상의 동반 기저 질환,

전신 코르티코스테로이드 사용이 보고되었는데, 특히 전신 코르티코스테로이드 사용이 중증 질환 발생(보정 교차비 6.9; 95% CI 2.3-20.5) 및 사망(보정 교차비 11.62; 95% CI 2.09-64.74)과 매우 연관성이 높아, 다른 인자에 비해 훨씬 심각한 위험인자로 확인되었다.[16] 프랑스의 대규모 코호트 연구에서 IBD 치료 약제에 따라 COVID-19로 입원할 위험성을 분석한 결과, 면역조절제 0.94, 항 TNF 단독요법 1.05, 항 TNF 병합요법 0.8, vedolizumab 1.06, ustekinumab 1.25, 5-ASA 0.80의 위험비(hazard ratio)를 보여 이들 약제에 따른 입원 위험이 증가하지는 않았다. 그러나, 코르티코스테로이드/budesonide를 사용한 환자에서 COVID-19로 입원할 위험비는 1.64로 증가하였고, 이 약제와 인공호흡기 사용 및 사망과의 유의한 연관성은 없었다.[81] IOIBD[82]와 AGA[31]에서는 고용량 스테로이드를 되도록 빨리 감량하거나 budesonide로 변경하도록 하였고 경증의 질병 활성도에서는 budesonide를 사용하도록 하였다. 하지만, 코르티코스테로이드 감량 시 장기간 스테로이드 사용으로 인한 부신 기능 부전의 우려가 있는 경우 주의를 기울이며 신속하게 감량해야 하겠다.

국외 가이드라인 및 전문가 단체들의 권고에 따르면 COVID-19가 의심되거나 확진된 IBD 환자에서의 약물 요법으로 5-ASA 경구 및 국소 직장요법은 안전한 것으로 판단되고 계속 사용될 수 있다.[62] 반면, thiopurine과 methotrexate, 생물학제제와 tofacitinib은 COVID-19 급성기 뿐만 아니라 확진자 밀접 접촉 등으로 의심되는 상황에서도 일단은 중단하도록 권고한다.[31,61,82,83] 무증상 확진자 또는 확진자와 밀접 접촉한 의심 환자들은 이들 약제를 중단하였다가 10-14일간 관찰하여 COVID-19 증상이 없을 경우 다시 치료제를 투여하기 시작하도록 한다. 이는 IBD가 아닌 일반 감염 환자에서의 연구 결과에 근거한 지침인데, COVID-19 관련 증상이 밀접 접촉 혹은 확진 후 14일 이내에 나타났으며, 최근 요양원 환자를 대상으로 한 연구에서도 바이러스 양성이 확진된 무증상 환자의 89%에서 7일 이내에 COVID-19 증상이 발병하였다는 보고[33,84] 등에 근거한다. 증상이 있었던 COVID-19 환자에서 회복 후 IBD 약제의 재시작은 최소한 3일동안 열이 없고 호흡기 증상이 개선되거나 2회 연속 바이러스 검사가 음성 결과인 경우 고려할 수 있다.[33] SARS-CoV-2에 감염된 IBD 환자에서 약제사용 권고표는 Table 3과 같다.

임상현장에서 IBD 약물 치료의 중단 및 재개는 기본적인 권고사항을 참고하되 IBD의 질병 활성도와 약물의 종류에 따라 사례별로 논의되어야 한다. IOIBD와 AGA에서는 SARS-CoV-2에 감염된 IBD 환자에서의 치료는 COVID-19의 중증도와 IBD의 질병 활성도를 고려하여 약물 투여 계획을 조정하도록 권고하였다.[31,82,83] 예를 들면, 경증 COVID-19 상태이나 IBD 질병 활성도가 높은 경우 중단되었던 IBD 치료 약제를 좀 더 조기에 재개하는 것을 고려할 수 있으며, 중증 COVID-19 환자에서 IBD 질병 활성도가 낮은 경우엔 IBD 치료 재시작을 늦추는 것이 바람직하겠다.

결 론

전 세계적인 COVID-19 대유행의 상황에서 면역저하의 위험이 높은 IBD 환자들의 진료는 의료진 및 환자 모두에게 어려움을 준다. IBD는 COVID-19의 위험 요소가 아니며, 관해 상태를 유지하는 안정된 IBD 환자에서는 코르티코스테로이드를 제외

Table 3. Recommended Therapeutics in IBD Patients Infected with SARS-CoV-2

약제	SARS-CoV-2에 노출 혹은 SARS-CoV-2 검사 양성이면서 무증상 환자	COVID-19 확진 환자(유증상)
5-ASA	유지	유지
Corticosteroids	필요할 때(예, 급성 악화) 사용하되 가능하면 용량을 줄인다. 특히 prednisolone 하루 20 mg 이상의 용량을 지속 사용하지 않도록 하며, 빠른 감량을 고려한다.	필요할 때(예, 급성 악화) 사용하되 가능하면 용량을 줄인다. 특히 prednisolone 하루 20 mg 이상의 용량을 지속 사용하지 않도록 하며, 빠른 감량을 고려한다.
Immunomodulators (thiopurine/methotrexate)	10-14일간 일시적으로 중단하고 COVID-19 증상이 없을 때 다시 시작한다.	최소 14일간 중단하고, 회복[a]되면 최소 3일 후 혹은 PCR 검사 2회 연속 음성인 경우 다시 시작한다.
Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab)	10-14일간 일시적으로 중단하고 COVID-19 증상이 없을 때 다시 시작한다.	최소 14일간 중단하고, 회복[a]되면 최소 3일 후 혹은 PCR 검사 2회 연속 음성인 경우 다시 시작한다.
Vedolizumab	10-14일간 일시적으로 중단하고 COVID-19 증상이 없을 때 다시 시작한다.	최소 14일간 중단하고, 회복[a]되면 최소 3일 후 혹은 PCR 검사 2회 연속 음성인 경우 다시 시작한다.
Ustekinumab	10-14일간 일시적으로 중단하고 COVID-19 증상이 없을 때 다시 시작한다.	최소 14일간 중단하고 회복[a]되면 최소 3일 후 혹은 PCR 검사 2회 연속 음성인 경우 다시 시작한다.
Tofacitinib	10-14일간 일시적으로 중단하고 COVID-19 증상이 없을 때 다시 시작한다.	최소 14일간 중단하고 회복[a]되면 최소 3일 후 혹은 PCR 검사 2회 연속 음성인 경우 다시 시작한다.

SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; IBD, inflammatory bowel disease; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid; COVID-19, coronavirus disease 2019; PCR, polymerase chain reaction.
[a]Defined as no fever and improved respiratory symptoms.

한 기존 약제를 유지하여 질병이 악화되지 않도록 주의하는 것이 중요하다. IBD 환자에서 COVID-19가 발생한 경우에는 기존의 치료에 대한 재평가가 필요하며, 약제 중단 및 재사용 여부는 IBD의 질병 활성도와 COVID-19 심각성을 고려하여 판단해야 한다. 본 권고안이 IBD 환자의 진료에 도움이 되길 바라며, 질병 관리 및 환자의 삶의 질을 높이기 위해 실제 임상 경험을 바탕으로 모든 노력을 기울여 COVID-19 대유행 상황을 하루빨리 극복하게 되기를 기대한다.

REFERENCES

1. Perlman S. Another decade, another coronavirus. N Engl J Med 2020;382:760-762.
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg 2020;76:71-76.
3. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. Gut 2020;69:1213-1217.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-513.
5. Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean Guideline for the management of ulcerative colitis. Korean J Gastroenterol 2017;69:1-28.
6. Park JJ, Yang SK, Ye BD, et al. Second Korean Guidelines for the management of Crohn's disease. Korean J Gastroenterol 2017;69:29-54.
7. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. Intest Res 2020;18:249-264.
8. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. Inflamm Bowel Dis 2018;24:2258-2265.
9. Pauly MP, Tucker LY, Szpakowski JL, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation and hepatotoxicity in patients receiving long-term treatment with tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1964-1973.e1.
10. Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:1296-1315.
11. Attauabi M, Poulsen A, Theede K, et al. Prevalence and outcomes of COVID-19 among patients with inflammatory bowel disease-a Danish prospective population-based cohort study. J Crohns Colitis 2021;15:540-550.
12. Derikx LAAP, Lantinga MA, de Jong DJ, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. J Crohns Colitis 2021;15:529-539.
13. Aziz M, Fatima R, Haghbin H, Lee-Smith W, Nawras A. The incidence and outcomes of COVID-19 in IBD patients: a rapid review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2020;26:e132-e133.
14. Singh S, Khan A, Chowdhry M, Bilal M, Kochhar GS, Clarke K. Risk of severe coronavirus disease 2019 in patients with inflammatory bowel disease in the United States: a multicenter research network study. Gastroenterology 2020;159:1575-1578.e4.
15. Lukin DJ, Kumar A, Hajifathalian K, et al. Baseline disease activity and steroid therapy stratify risk of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2020;159:1541-1544.e2.
16. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. Gastroenterology 2020;159:481-491.e3.
17. Rodríguez-Lago I, Ramírez de la Piscina P, Elorza A, Merino O, Ortiz de Zárate J, Cabriada JL. Characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 pandemic in the Basque Country (Spain). Gastroenterology 2020;159:781-783.
18. Allocca M, Fiorino G, Zallot C, et al. Incidence and patterns of COVID-19 among inflammatory bowel disease patients from the Nancy and Milan cohorts. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2134-2135.
19. Taxonera C, Sagastagoitia I, Alba C, Mañas N, Olivares D, Rey E. 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in patients with inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2020;52:276-283.
20. Gubatan J, Levitte S, Balabanis T, Patel A, Sharma A, Habtezion A. SARS-CoV-2 testing, prevalence, and predictors of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in Northern California. Gastroenterology 2020;159:1141-1144.e2.
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-1720.
22. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-1062.
23. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020;94:91-95.
24. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. Tob Induc Dis 2020;18:20.
25. Wenham C, Smith J, Morgan R; Gender and COVID-19 Working Group. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. Lancet 2020;395:846-848.
26. Patrì A, Pinchera B, Spirito L, et al. Gastrointestinal tract diseases as a risk factor for SARSCoV2 rectal shedding? An Italian report on 10 COVID-19 patients. Intest Res 2021;19:354-356.
27. Barbosa da Luz B, de Oliveira NMT, França Dos Santos IW, et al. An overview of the gut side of the SARS-CoV-2 infection. Intest Res 2020 Nov 6. [Epub ahead of print]
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020;181:271-280.e8.
29. Park J, Jeong D, Chung YW, Kim DH, Cheon JH, Ryu JH. Quantitative proteomic analysis of the expression of SARS-CoV-2 receptors in the gut of patients with chronic enterocolitis. Yonsei Med J 2020;61:891-894.
30. Burgueño JF, Reich A, Hazime H, et al. Expression of SARS-CoV-2

entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 2020;26:797-808.
31. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary. Gastroenterology 2020;159:350-357.
32. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. Gut 2020;69: 984-990.
33. Aysha AA, Rentsch C, Prentice R, et al. Practical management of inflammatory bowel disease patients during the COVID-19 pandemic: expert commentary from the Gastroenterological Society of Australia Inflammatory Bowel Disease faculty. Intern Med J 2020;50:798-804.
34. Ludvigsson JF, Axelrad J, Halfvarson J, et al. Inflammatory bowel disease and risk of severe COVID-19: a nationwide population-based cohort study in Sweden. United European Gastroenterol J 2021;9:177-192.
35. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;134:929-936.
36. Singh AK, Jena A, Kumar-M P, Jha DK, Sharma V. Clinical presentation of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Intest Res 2021 Jan 18. [Epub ahead of print]
37. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:843-851.
38. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study. Gastroenterology 2020;159: 765-767.e2.
39. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-1069.
40. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am J Gastroenterol 2020;115: 916-923.
41. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020;159:81-95.
42. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS Lett 2002;532:107-110.
43. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. N Engl J Med 2020;382:2372-2374.
44. Britton GJ, Chen-Liaw A, Cossarini F, et al. Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2-specific IgA in patients with acute COVID-19. Sci Rep 2021;11: 13308.
45. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2014;8:443-468.
46. Magro F, Rahier JF, Abreu C, et al. Inflammatory bowel disease management during the COVID-19 outbreak: the Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID taskforce. J Crohns Colitis 2020; 14(14 Suppl 3):S798-S806.
47. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. Eur J Cancer 2020;132:11-16.
48. Bussalino E, De Maria A, Russo R, Paoletti E. Immunosuppressive therapy maintenance in a kidney transplant recipient with SARS-CoV-2 pneumonia: a case report. Am J Transplant 2020;20: 1922-1924.
49. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. Liver Transpl 2020;26:832-834.
50. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. Lancet HIV 2020;7:e314-e316.
51. Ungaro RC, Brenner EJ, Gearry RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. Gut 2021;70:725-732.
52. Agrawal M, Brenner EJ, Zhang X, et al. Characteristics and outcomes of IBD patients with COVID-19 on tofacitinib therapy in the SECURE-IBD registry. Inflamm Bowel Dis 2021;27:585-589.
53. An P, Ji M, Ren H, et al. Protection of 318 inflammatory bowel disease patients from the outbreak and rapid spread of COVID-19 infection in Wuhan, China. Lancet 2020 Feb 27. [Preprints]
54. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2019;23:99.
55. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3:e343.
56. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Rev 2019;2:CD010406.
57. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:757-767.
58. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Jul 28]. Available from https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893
59. Lim HW, Schuster IP, Rajapakse R, Monzur F, Khan S, Sultan K. The impact of corticosteroid use on inpatients with inflammatory bowel disease and positive polymerase chain reaction for Clostridium difficile. Intest Res 2019;17:244-252.
60. Cline JC, Davis SM. Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy. Ann Pharmacother 1997;31:775-776.
61. Ling KL, Hilmi I, Raja Ali RA, et al. Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) inflammatory bowel disease (IBD) working party guidelines on IBD management during the COVID-19 pandemic. JGH Open 2020;4:320-323.
62. Kim KO, Jang BI. Management of inflammatory bowel disease in the COVID-19 era. Intest Res 2021 Feb 3. [Epub ahead of print]
63. Zingone F, Savarino EV. Viral screening before initiation of bio-

logics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:525.
64. D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L; ECCO COVID taskforce. Inflammatory bowel disease management during the Coronavirus-19 outbreak: a survey from the European Crohn's and Colitis Organization. Gastroenterology 2020;159:14-19.e3.
65. Dotan I, Panaccione R, Kaplan GG, O'Morain C, Lindsay JO, Abreu MT. Best practice guidance for adult infusion centres during the COVID-19 pandemic: report from the COVID-19 International Organization for the Study of IBD [IOIBD] task force. J Crohns Colitis 2020;14(14 Suppl 3):S785-S790.
66. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. Gut 2012;61:229-234.
67. Heida A, Dijkstra A, Muller Kobold A, et al. Efficacy of home telemonitoring versus conventional follow-up: a randomized controlled trial among teenagers with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2018;12:432-441.
68. Lewin S, Lees C, Regueiro M, Hart A, Mahadevan U. International organization for the study of inflammatory bowel disease: global strategies for telemedicine and inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2020;14(14 Suppl 3):S780-S784.
69. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. Am J Reprod Immunol 2015;73:199-213.
70. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2020;2:100107.
71. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. Am J Obstet Gynecol 2004;191:292-297.
72. Jeong SY, Sung SI, Sung JH, et al. MERS-CoV infection in a pregnant woman in Korea. J Korean Med Sci 2017;32:1717-1720.
73. Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. Influenza virus infection in pregnancy: a review. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94:797-819.
74. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's brief report: pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand 2020;99:819-822.
75. Rosen MH, Axelrad J, Hudesman D, Rubin DT, Chang S. Management of acute severe ulcerative colitis in a pregnant woman with COVID-19 infection: a case report and review of the literature. Inflamm Bowel Dis 2020;26:971-973.
76. Alsheef MA, Alabbad AM, Albassam RA, et al. Pregnancy and venous thromboembolism: risk factors, trends, management, and mortality. Biomed Res Int 2020;2020:4071892.
77. De Lima-Karagiannis A, Juillerat P, Sebastian S, Pedersen N, Bar-Gil Shitrit A, van der Woude CJ. Management of pregnant inflammatory bowel disease patients during the COVID-19 pandemic. J Crohns Colitis 2020;14(14 Suppl 3):S807-S814.
78. Vassilopoulou E, Feketea G, Koumbi L, Mesiari C, Berghea EC, Konstantinou GN. Breastfeeding and COVID-19: from nutrition to immunity. Front Immunol 2021;12:661806.
79. Zhu C, Liu W, Su H, et al. Breastfeeding risk from detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in breastmilk. J Infect 2020;81:452-482.
80. Breastfeeding and COVID-19: scientific brief, 23 June 2020. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Jul 28]. Available from https://apps.who.int/iris/handle/10665/332639
81. Meyer A, Semenzato L, Zureik M, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of severe COVID-19 in patients treated with IBD medications: a French nationwide study. Aliment Pharmacol Ther 2021;54:160-166.
82. Siegel CA, Christensen B, Kornbluth A, et al. Guidance for restarting inflammatory bowel disease therapy in patients who withheld immunosuppressant medications during COVID-19. J Crohns Colitis 2020;14(14 Suppl 3):S769-S773.
83. Allez M, Fleshner P, Gearry R, Lakatos PL, Rubin DT. Care of the patient with IBD requiring hospitalisation during the COVID-19 pandemic. J Crohns Colitis 2020;14(14 Suppl 3):S774-S779.
84. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med 2020;382:2081-2090.