우리나라 염증장질환의 현황

양 석 균

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Current status of inflammatory bowel diseases in Korea

Suk-Kyun Yang, MD

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Inflammatory bowel disease (IBD) is a disease of unknown origin that causes chronic inflammation of the intestines and is classified as either ulcerative colitis or Crohn's disease. The incidence and prevalence of IBD in Korea have been rapidly increasing during the past three decades. This paper describes the current status of IBD in Korea.

Current Concepts: Compared with western countries, genotypes and phenotypes of IBD in Korea demonstrate some distinct features, which may have an impact on the diagnosis, treatment, and prognosis of IBD. We continue to experience some difficulties in making early and accurate diagnoses of IBD in Korea due to a low awareness of the disease and the high prevalence of infectious enterocolitis, such as intestinal tuberculosis, which needs to be differentiated from IBD. The treatment of IBD can be influenced by differences in genetic, environmental, and social factors. *NUDT15* variants limit the use of thiopurines. Infectious diseases, including tuberculosis, hepatitis B, and cytomegalovirus colitis, are usually more common in Asia than in western countries and can adversely influence the management of IBD. Biologic agents, which have changed the treatment paradigm of IBD, are equally efficacious in Asian patients as in Western patients. However, their use is limited due to a strict Korean government health insurance reimbursement policy. The prognosis of ulcerative colitis in Korea may be better than that in western countries, as indicated by a lower colectomy rate. However, this difference is less distinct in Crohn's disease.

Discussion and Conclusion: IBD in Korea differs from that in western countries in many respects. With rapid increase in the prevalence of IBD in Korea, medical costs for IBD are expected to become a significant financial burden. Koreans need to be prepared for this eventuality.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Epidemiology; Diagnosis; Treatments; Prognosis

Received: June 30, 2021 Accepted: August 17, 2021

Corresponding author: Suk-Kyun Yang
E-mail: sky@amc.seoul.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

염증장질환은 장에 만성적으로 염증을 일으키는 원인 불명의 질환이며, 궤양대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease)으로 분류한다. 염증장질환은 서양에서는 흔한 병이지만 우리나라에서는 희귀병으로 여겨져 왔다. 그

러나 지난 30년 동안 한국을 비롯한 아시아 국가에서 염증장질환이 급격하게 증가하고 있다[1-5]. 염증장질환은 주로 젊은 나이에 발생하고, 배변과 관계된 증상을 일으키며, 완치가 되지 않고 지속적 또는 반복적으로 문제를 일으키기 때문에 환자에게 큰 고통을 준다[6,7]. 더구나 염증장질환은 사회적으로도 많은 비용을 부담해야 하는 질환이다. 미국의 통계에 의하면 2014년도 염증장질환으로 인한 의료비용이 150-320억 달러로 추정되는데, 320억 달러는 같은 연도 우리나라 국가 예산의 10%에 해당되는 어마어마한 비용이다. 우리나라는 염증장질환 환자 1인당 의료비용이 미국보다 훨씬 낮지만, 2010년부터 2014년까지 4년 사이에 염증장질환으로 인한 1년 의료비용이 2배 증가하였다[8]. 또한 환자 수가 지속적으로 증가하고 있기 때문에 머지않아 우리나라에서도 큰 사회적 부담이 될 것이다. 이 논문에서는 우리나라 염증장질환의 현황을 외국과 비교하여 살펴보고자 한다.

우리나라 염증장질환의 현황

서울 송파-강동구에서 시행된 인구기반 연구에 의하면 인구 100,000명당 궤양대장염의 연간 발병률은 1986-1990년 0.29명에서 2011-2015년 5.82명으로 증가하였고, 크론병의 연간 발병률은 1986-1990년 사이에 0.06명에서 2011-2015년 사이에 2.44명으로 증가하였다[1]. 이에 따라 2015년 말 현재 인구 100,000명당 유병률은 궤양대장염이 76.66명, 크론병이 31.59명이었다. 이 유병률을 근거로 계산해 보면 2015년 말 현재 우리나라의 궤양대장염 환자 수는 39,500명, 크론병 환자 수는 16,300명으로 추정된다. 이러한 환자 수는 높은 유병률을 보이지만, 인구 수가 우리보다 적은 스웨덴, 덴마크, 노르웨이, 스위스와 비교하여 비슷하거나 오히려 많을 것으로 생각된다.

염증장질환의 특징은 서로 다른 나라, 민족, 인종 사이에 여러 가지 차이를 보인다. 크론병의 발병률은 서양에서는 남녀 사이에 차이가 없지만, 우리나라[1], 일본[2], 중국[3] 등의 아시아 국가에서는 남자에서 2-3배 정도 높다. 크론병의 발병률이 남녀 사이에 차이를 보이는 이유는 확실치 않

다. 크론병에서 치루(anal fistula)의 빈도는 서양에 비해 동아시아 국가에서 더 높으며[1,9], 송파-강동구 연구에서는 43.3%의 크론병 환자에서 진단 당시까지 치루의 발생 이력이 있었다[1]. 한편 궤양대장염의 진단 당시 병변의 범위는 직장염이 54.3%로 서양의 연구에 비해 높았다[1]. 그러나 장관 외 증상의 빈도는 서양보다 동아시아에서 낮아 보인다[10,11]. 염증장질환의 유전적 위험인자도 동서양 사이에 차이를 보인다. 예를 들어, *NOD2*와 *IL23R*는 유럽인에서는 크론병의 발병위험과 연관이 있지만, 동아시아인에서는 연관이 없다[12]. 반면에 *TNFSF15*는 동아시아인에서 훨씬 강한 연관관계를 보인다[12]. 한편 크론병의 환경적 위험인자로 잘 알려져 있는 흡연은 아시아인에서는 아직 연관관계가 명확치 않다[13].

염증장질환에 대한 인식은 아직 서양에 비해 낮으므로 염증장질환의 정확하고 빠른 진단에 걸림돌이 될 수 있다. 궤양대장염 또는 크론병으로 진단을 받고 서울아산병원을 방문한 약 3,000명의 환자 중 14%에서 최종 진단이 바뀌었다[14]. 이는 아직도 염증장질환의 진단이 쉽지만은 않다는 것을 말해 준다. 한국에서 염증장질환과의 감별진단에 가장 문제가 되는 질환은 장결핵이다. 1990년대까지만 해도 크론병 환자의 약 40-45%가 크론병으로 최종 확진되기 전에 장결핵과의 감별진단을 위해 항결핵제를 시도하였다. 다행히 이 비율은 근래에 들어 점차 감소하고 있다. 그러나 불행하게도 크론병의 발병률이 증가함에 따라 장결핵으로 확진되기 전에 크론병으로 오진되는 환자의 비율이 점차 증가하고 있다[15]. 따라서 장결핵과 크론병의 감별진단은 여전히 쉽지 않은 문제이며, 감별진단의 정확성을 높이기 위하여 내시경검사, 영상의학검사, 인터페론감마방출검사 등의 실험실검사 방법 등을 종합하여 진단율을 높이려는 시도를 하고 있다[16]. 따라서 우리나라와 같이 장결핵이 흔하고 크론병이 증가하고 있는 나라에서는 두 질환의 감별점에 대한 교육이 매우 중요하다.

염증장질환의 치료에는 오랫동안 5-아미노살리실레이트(5-aminosalicylates), 스테로이드, 면역조절제 등이 사용되어 왔지만[17], 1998년 최초의 생물학제제인 인플릭시만브(infliximab)가 사용 승인되면서 패러다임의 대전환이 이루

어졌다. 즉, 생물학제제 도입 이전에는 단순히 증상의 호전을 통한 임상적 관해가 치료의 목표였다면, 생물학제제의 도입 이후에는 점막 병변의 치유를 통하여 질병의 경과를 바꾸는 것이 치료의 목표가 되었다. 현재 허가되어 사용 중인 생물학제제로는 인플릭시맵, 아달리무맵(adalimumab), 골리무맵(golimumab)과 같은 항종양괴사인자제제, 베돌리주맵(vedolizumab), 우스테키누맵(ustekinumab) 등이 있으며, 최근에는 소분자 약물인 토파시티닙(tofacitinib)도 사용되고 있다[18].

염증장질환의 치료는 서로 다른 인구집단 사이의 유전적, 환경적, 사회적 요인의 차이에 의해 영향을 받을 수 있다. 유전적 요인이 치료에 영향을 미치는 대표적인 예는 티오퓨린(thiopurine)에 의한 백혈구 감소증의 발생 여부가 유전적인 요인에 의해 결정되는 것을 들 수 있다. 면역조절제인 티오퓨린에 의한 백혈구 감소증은 서양인보다 아시아인에서 훨씬 흔하다[19]. 서양에서는 *TPMT* 유전자 변이가 티오퓨린에 의한 백혈구 감소증의 주원인으로 알려져 왔으나, *TPMT* 변이는 서양인과는 달리 아시아인에서는 매우 낮은 빈도를 보인다[20–22]. 반면에 *NUDT15* 유전자 변이는 서양인보다 아시아인에서 훨씬 흔하며, 따라서 아시아인에서는 *NUDT15*의 변이가 티오퓨린에 의한 백혈구 감소증의 주원인으로 생각된다[23]. 따라서 아시아인에서는 티오퓨린 사용에 앞서 *TPMT* 검사를 하는 것은 효용성이 떨어지며, *NUDT15* 검사를 시행함으로써 치명적인 백혈구 감소증을 예방할 수 있다[18,24].

치료에 영향을 미치는 환경적 요인으로는 각종 감염을 예로 들 수 있다. 각종 감염은 일반적으로 서양보다 아시아 국가에 더 흔하며, 염증장질환의 치료를 어렵게 만들 수 있다. 결핵 유병률은 북미나 서유럽에서는 매우 낮은 반면에, 한국이나 인도 같은 아시아 국가에서는 매우 높다. 따라서 항종양괴사인자제제를 사용하는 중에 나타나는 결핵 재활성화는 서양에서는 매우 드문 반면에, 한국에서는 1.7% [25], 인도에서는 8.9% [26]로 높게 보고되었다. 따라서 항종양괴사인자제제를 사용하는 중에 나타나는 결핵 재활성화의 위험도를 평가하고 적절하게 대처하기 위한 지침을 숙지할 필요가 있다[27,28]. 우리나라에서 B형간염의 유병률은 과거보

다 많이 낮아졌지만 아직은 북미나 서유럽 국가보다 훨씬 높다. B형간염과 염증장질환을 동시에 갖고 있는 환자는 염증장질환만 갖고 있는 환자보다 나쁜 예후를 보이며, B형간염과 염증장질환을 동시에 갖고 있는 환자에서의 사망원인은 대부분 염증장질환보다는 B형간염 때문이다[29]. 따라서 염증장질환 치료에 따른 B형간염 바이러스의 재활성화 위험도를 숙지하고, 이에 맞게 적절히 대처하는 것이 필요하다 [30,31]. 거대세포바이러스의 혈청학적 유병률은 북미나 서유럽에서 낮고, 남미, 아프리카, 아시아에서 높다. 궤양대장염 환자에서 거대세포바이러스 대장염의 위험인자는 고용량의 스테로이드 사용과 중증 궤양대장염이고[32], 거대세포바이러스 대장염의 존재는 스테로이드와 인플릭시맵에 대한 무반응의 예측인자이다[33].

염증장질환의 치료에 영향을 미치는 사회적 요인은 어쩌면 우리가 당면한 가장 어려운 문제일 수 있다. 앞에서 언급한 인플릭시맵, 아달리무맵, 베돌리주맵, 우스테키누맵 등의 생물학제제의 치료 효과는 아시아인에서도 서양인에서와 같은 것으로 알려져 있다[34–36]. 그러나 많은 연구에서 입증된 효과에도 불구하고, 상당한 고가라는 점 때문에 조기 사용에 많은 제약이 있는 것이 사실이다. 이러한 약제를 처방하거나 사용해야 하는 의사나 환자의 입장에서는 이러한 제약이 부당하게 느껴질 수 있다. 그러나 한정된 자원의 분배라는 또 다른 측면을 고려하면, 이해 관계자들 사이에 적절한 사용에 대한 사회적 합의가 필요할 수 있다. 이러한 합의는 근거에 입각해서 이루어져야 하며, 의료비용 체계가 나라마다 다를 수 있다는 점을 고려하면 우리나라 자체의 비용-효율성 분석 연구를 수행할 필요가 있다.

서울 송파구와 강동구에서 시행된 인구기반 연구[37,38]에 의하면, 우리나라 궤양대장염 환자의 누적 수술률은 1년에 1.0%, 10년에 2.2%, 20년에 5.1%, 30년에 6.4%로 서양에 비해 현저히 낮은 수술률을 보였다. 반면에 크론병 환자의 누적 수술률은 1년에 12.7%, 10년에 23.8%, 20년에 45.1%, 25년에 51.2%로, 서양에 비해 낮은 경향을 보였지만 궤양대장염과는 달리 차이가 현저하지는 않았다. 궤양대장염과 크론병 모두 생물학제제 도입시기 전과 후를 비교해보면 생물학제제 도입시기 이후에 진단된 환자들에서 수술

률이 의미 있게 낮았다. 궤양대장염 환자의 표준화 사망비는 0.725 (95% 신뢰구간, 0.508–1.004)로 일반인과 비교하여 사망률의 차이가 없다. 마찬가지로 크론병 환자의 표준화 사망비는 1.36 (95% 신뢰구간, 0.59–2.68)으로 일반인과 비교하여 사망률의 차이가 없다.

염증장질환 환자에서는 유병기간이 길어지면서 대장암의 발생률이 높아진다. 서울아산병원의 병원기반 연구에 의하면 궤양대장염 환자에서 대장암 누적 발생률은 10년에 0.3%, 20년에 3.4%, 30년에 9.4%이며, 표준화 발생비는 1.7 (95% 신뢰구간, 1.00–2.66)로 일반인에서 보다 유의하게 높다[39]. 크론병 환자에서 대장암 누적 발생률은 10년에 0.3%, 20년에 3.8%, 30년에 3.8%이며, 표준화 발생비는 6.0 (95% 신뢰구간, 3.10–10.48)으로 일반인에서 보다 유의하게 높다. 누적 발생률은 궤양대장염 환자에서 더 높아 보이지만 표준화 발생비가 크론병 환자에서 더 높은 이유는 크론병 환자의 진단 시 중간 나이가 궤양대장염 환자에 비해 15세 정도 어리기 때문이다. 우리나라 크론병 환자의 대장암은 대부분 항문직장에서 발생한다는 특징이 있다. 서양에서는 전체 대장암 중 직장암의 비율이 약 40%로 보고된 반면에[40], 한국 등 아시아 지역 연구에서는 89–100%로 보고되었다[39]. 이러한 차이를 보이는 이유는 명확하지는 않지만 서양의 크론병 환자에 비해 아시아의 크론병 환자에서 치루의 빈도가 현저하게 높기 때문으로 생각된다. 치루가 있는 환자에서 항문직장암의 조기 발견은 쉽지 않기 때문에, 치루가 있는 크론병 환자에서의 대장암 감시검사 방법의 확립과 적극적인 감시검사가 필요하겠다.

결론 및 제언

지금까지 우리나라 염증장질환의 현황을 서양과의 차이에 초점을 맞추어서 살펴보았다. 우리나라의 염증장질환은 서양의 염증장질환과 많은 면에서 차이를 보이므로 이러한 차이점에 대해서 잘 알고 있어야 정확한 진단 및 적절한 치료를 제공할 수 있다. 최근 대두되고 있는 염증장질환의 맞춤형 치료에 대비하기 위해서는 우리나라 염증장질환에 대한 체계적인 연구가 필요하다. 또한 지금의 발병률 증가 추세가 지속된다면 조만간 우리나라에서도 심각한 사회경제적인 부담으로 다가올 것이 예상되므로 지금은 서둘러 이에 대한 대비책을 마련해야 될 때이다.

찾아보기말: 염증장질환; 역학; 진단; 치료; 예후

ORCID

Suk-Kyun Yang, <https://orcid.org/0000-0003-2772-2575>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Park SH, Kim YJ, Rhee KH, Kim YH, Hong SN, Kim KH, Seo SI, Cha JM, Park SY, Jeong SK, Lee JH, Park H, Kim JS, Im JP, Yoon H, Kim SH, Jang J, Kim JH, Suh SO, Kim YK, Ye BD, Yang SK; Songpa-Kangdong Inflammatory Bowel Disease [SK-IBD] Study Group. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea in 1986–2015. *J Crohns Colitis* 2019;13:1410–1417.
2. Morita N, Toki S, Hirohashi T, Minoda T, Ogawa K, Kono S, Tamakoshi A, Ohno Y, Sawada T, Muto T. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 1995;30 Suppl 8:1–4.
3. Leong RW, Lau JY, Sung JJ. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:646–651.
4. Yen HH, Weng MT, Tung CC, Wang YT, Chang YT, Chang CH, Shieh MJ, Wong JM, Wei SC. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. *Intest Res* 2019;17:54–62.
5. Hilmi I, Jaya F, Chua A, Heng WC, Singh H, Goh KL. A first study on the incidence and prevalence of IBD in Malaysia—results from the Kinta Valley IBD Epidemiology Study. *J Crohns Colitis* 2015;9:404–409.
6. Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life: discovering the true impact. *J Crohns Colitis* 2014;8:1281–1286.
7. Moon JS. Clinical aspects and treatments for pediatric inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2019;17:17–23.

8. Kim JW, Lee CK, Rhee SY, Oh CH, Shim JJ, Kim HJ. Trends in health-care costs and utilization for inflammatory bowel disease from 2010 to 2014 in Korea: a nationwide population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:847-854.
9. Yasukawa S, Matsui T, Yano Y, Sato Y, Takada Y, Kishi M, Ono Y, Takatsu N, Nagahama T, Hisabe T, Hirai F, Yao K, Ueki T, Higashi D, Futami K, Sou S, Sakurai T, Yao T, Tanabe H, Iwashita A, Washio M. Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol* 2019;54:42-52.
10. Ye BD, Yang SK, Boo SJ, Cho YK, Yang DH, Yoon SM, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yu CS, Yun SC, Kim JH. Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1901-1906.
11. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2020;18:249-264.
12. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyl RC, Juyl G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47:979-986.
13. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, Niewiadomski O, Bell S, Kamm MA, de Silva HJ, Kasturiratne A, Senanayake YU, Ooi CJ, Ling KL, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Ouyang Q, Wang YF, Hu P, Zhu Z, Zeng Z, Wu K, Wang X, Xia B, Li J, Pisespongsa P, Manatsathit S, Aniwani S, Simadibrata M, Abdullah M, Tsang SW, Wong TC, Hui AJ, Chow CM, Yu HH, Li MF, Ng KK, Ching J, Wu JC, Chan FK, Sung JJ; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015;64:1063-1071.
14. Lee HS, Choe J, Lee HJ, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yoon YS, Yu CS, Kim JH, Yang SK. Change in the diagnosis of inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. *Intest Res* 2016;14:258-263.
15. Seo H, Lee S, So H, Kim D, Kim SO, Soh JS, Bae JH, Lee SH, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Ye BD. Temporal trends in the misdiagnosis rates between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol* 2017;23:6306-6314.
16. Limsrivilai J, Pausawasdi N. Intestinal tuberculosis or Crohn's disease: a review of the diagnostic models designed to differentiate between these two gastrointestinal diseases. *Intest Res* 2021;19:21-32.
17. Lee KJ. Pharmacologic treatment for inflammatory bowel disease. *J Korean Med Assoc* 2015;58:57-63.
18. Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, Chuah SW, Ng SC, Wei SC, Makharia GK, Pisespongsa P, Chen MH, Ran ZH, Ye BD, Park DI, Ling KL, Ong D, Ahuja V, Goh KL, Sollano J, Lim WC, Leung WK, Ali RAR, Wu DC, Ong E, Mustaffa N, Limsrivilai J, Hisamatsu T, Yang SK, Ouyang Q, Geary R, De Silva JH, Rerknimitr R, Simadibrata M, Abdullah M, Leong RW; Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Working Group on Inflammatory Bowel Disease and Asian Organization for Crohn's and Colitis. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *Intest Res* 2019;17:285-310.
19. Chao K, Wang X, Cao Q, Qian J, Wu K, Zhu X, Yang H, Liang J, Lin L, Huang Z, Zhang Y, Huang Y, Sun Y, Xue X, Huang M, Hu P, Lan P, Gao X. Combined detection of NUDT15 variants could highly predict thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1592-1599.
20. Cheon JH, Kim JH, Kim BY, Kim SW, Hong SY, Eun CS, Hong SS, Byeon JS, Kim TI, Han DS, Yang SK, Lee KR, Kim WH. Allele frequency of thiopurine methyltransferase and inosine triphosphate pyrophosphatase gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel diseases. *Hepatogastroenterology* 2009;56:421-423.
21. Kumagai K, Hiyama K, Ishioka S, Sato H, Yamanishi Y, McLeod HL, Konishi F, Maeda H, Yamakido M. Allelotype frequency of the thiopurine methyltransferase (TPMT) gene in Japanese. *Pharmacogenetics* 2001;11:275-278.
22. Cao Q, Zhu Q, Shang Y, Gao M, Si J. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2009;79:58-63.
23. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, Haritunians T, Ye BD, Kim KJ, Park SH, Park SK, Yang DH, Dubinsky M, Lee I, McGovern DP, Liu J, Song K. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014;46:1017-1020.
24. Matsuoka K. NUDT15 gene variants and thiopurine-induced leukopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2020;18:275-281.
25. Hong SN, Kim HJ, Kim KH, Han SJ, Ahn IM, Ahn HS. Risk of incident Mycobacterium tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:253-263.
26. Puri AS, Desai D, Sood A, Sachdeva S. Infliximab-induced tuberculosis in patients with UC: Experience from India-a country with high prevalence of tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1191-1194.
27. Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, Banerjee R, Hilmi IN, Jeon YT, Han DS, Kim HJ, Ran Z, Wu K, Qian J, Hu PJ, Matsuoka K, Andoh A, Suzuki Y, Sugano K, Watanabe M, Hibi T, Puri AS, Yang SK. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-

- tumor necrosis factor treatment. Part 2: management. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:30-36.
28. Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, Banerjee R, Hilmi IN, Jeon YT, Han DS, Kim HJ, Ran Z, Wu K, Qian J, Hu PJ, Matsuoka K, Andoh A, Suzuki Y, Sugano K, Watanabe M, Hibi T, Puri AS, Yang SK. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asian Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:20-29.
29. Park SH, Yang SK, Lim YS, Shim JH, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Kim JH. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2004-2010.
30. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-219.
31. Park SK, Choi CH, Chun J, Lee H, Kim ES, Park JJ, Park CH, Lee BI, Jung Y, Park DI, Kim DY, Park H, Jeon YT; IBD Research Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Prevention and management of viral hepatitis in inflammatory bowel disease: a clinical practice guideline by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. *Intest Res* 2020;18:18-33.
32. Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, Kim WS, Lee JM, Kwak MS, Hwang SW, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yoon YS, Yu CS, Kim JH, Yang SK. Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:912-918.
33. Park SH, Yang SK, Hong SM, Park SK, Kim JW, Lee HJ, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Kim JH. Severe disease activity and cytomegalovirus colitis are predictive of a nonresponse to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:3592-3599.
34. Fukuda T, Naganuma M, Kanai T. Current new challenges in the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2019;17:36-44.
35. Hisamatsu T, Kim HJ, Motoya S, Suzuki Y, Ohnishi Y, Fujii N, Matsushima N, Zheng R, Marano CW. Efficacy and safety of ustekinumab in East Asian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subpopulation analysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI). *Intest Res* 2020 Dec 1 [Epub]. <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00080>.
36. Banerjee R, Chuah SW, Hilmi IN, Wu DC, Yang SK, Demuth D, Lindner D, Adsul S. Efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease in patients from Asian countries in the GEMINI 2 study. *Intest Res* 2021;19:83-94.
37. Cha JM, Park SH, Rhee KH, Hong SN, Kim YH, Seo SI, Kim KH, Jeong SK, Lee JH, Park SY, Park H, Kim JS, Im JP, Yoon H, Kim SH, Jang J, Kim JH, Suh SO, Kim YK, Ye BD, Yang SK. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal changes between 1986 and 2015 in a population-based cohort in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea. *Gut* 2020;69:1432-1440.
38. Ye BD, Hong SN, Seo SI, Kim YJ, Cha JM, Rhee KH, Yoon H, Kim YH, Kim KH, Park SY, Jeong SK, Lee JH, Park H, Kim JS, Im JP, Kim SH, Jang J, Kim JH, Suh SO, Kim YK, Park SH, Yang SK; Songpa-Kangdong Inflammatory Bowel Disease (SKIBD) Study Group. Changes in the long-term prognosis of Crohn's disease between 1986 and 2015: the population-based Songpa-Kangdong inflammatory bowel disease cohort study. *Gut Liver* 2021 Jun 22 [Epub]. <https://doi.org/10.5009/gnl210044>.
39. Lee HS, Park SH, Yang SK, Ye BD, Kim JH, Kim SO, Soh JS, Lee S, Bae JH, Lee HJ, Yang DH, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yoon YS, Yu CS, Kim JH. The risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:188-196.
40. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799.