

RESEARCH UPDATE

# 염증성 장 질환에서의 장외 증상에 대한 포괄적 연관성 분석에 대한 최신 논문과 임상적 과제

김은선

고려대학교 의과대학 소화기내과

## Comprehensive Association Analysis of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: Recent Findings and Clinical Challenges

Eun Sun Kim

Department of Gastroenterology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Article:** Comprehensive association analyses of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. (*Gastroenterology* 2024;167:315-332)

**요약:** 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 크론병(Crohn's disease, CD)과 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)을 포함하며, 유전적 소인이 있는 개인이 환경적 또는 미생물 감염에 노출되었을 때 발생한다. IBD는 종종 장외 증상(extraintestinal manifestations, EIM)을 동반하는데, 이는 관절, 피부, 눈, 간담도 계통 등에 영향을 미쳐 환자의 전반적인 건강 상태와 삶의 질에 큰 영향을 미친다. EIM은 전체 IBD 환자의 약 47%에서 발생한다. 본 연구의 목적은 EIM의 임상적, 혈청학적, 유전적 요인을 포괄적으로 분석하여 IBD와 EIM 간의 관계를 밝히는 것이다.

본 연구는 4개의 대규모 코호트에서 수집된 12,083명의 유령계 IBD 환자의 데이터를 분석하였다. 연구 대상 코호트는 Cedars-Sinai Medical Center, NIDDK IBD Genetics Consortium, Sinai Helmsley Alliance for Research Excellence, Risk Stratification and Identification of Immunogenetic and Microbial Markers of Rapid Disease Progression in Children with Crohn's Disease이다. 연구

대상은 IBD 진단 후 EIM 발생 여부에 따라 분류되었으며, 강직성 척추염 및 천장관절염(ankylosing spondylitis and sacroiliitis, AS-SI), 결절성 홍반(erythema nodosum, EN), 농피증(pyoderma gangrenosum, PG), 건선(psoriasis, Ps), 눈의 증상(eye manifestations, EYE: 포도막염, 공막염 등), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC), 말초 관절염(peripheral arthritis, PA) 등의 EIM을 평가하였다.

### 1. 주요 결과

#### 1) 임상적 연관성

대부분의 EIM은 여성에서 더 흔하게 발생하였으며, 특히 크론병(CD) 환자, 대장 병변이 있는 환자, 수술을 받은 환자에서 더 자주 발생하였다.

흡연은 여러 EIM (건선, 결절성 홍반 등)의 위험을 증가시키는 반면, 원발성 경화성 담관염(PSC)에서는 보호 효과를 보였다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 김은선, 02841, 서울시 성북구 고려대로 73, 고려대학교 의과대학 소화기내과

**Correspondence to:** Eun Sun Kim, Department of Gastroenterology, Korea University College of Medicine, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea. Tel: +82-2-920-6555, Fax: +82-2-953-1943, E-mail: silverkes@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1820-459X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

유대인 혈통은 건선과 피부 EIM (EN, Ps, PG)과 연관성이 있었다.

나이가 많을수록 강직성 척추염, 말초 관절염 등의 위험이 증가하였으나, 결절성 홍반의 위험은 감소하였다.

IBD 관련 수술을 받은 환자는 모든 EIM에서 위험이 증가하였으며, 특히 PG와 PSC에서 높은 연관성을 보였다.

## 2) 혈청학적 연관성

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 양성은 PG와 PSC의 위험을 증가시키며, anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) 음성은 PSC의 위험과 연관이 있다.

Anti-CBir1 양성은 CD와 UC에서 PG, PSC의 위험과 관련이 있다.

Anti-I2 양성은 건선, 피부 EIM, 말초 관절염 등과 관련이 있다.

Anti-OmpC 양성은 건선, 피부 EIM, 말초 관절염 등과 관련이 있다.

혈청학적 분석 결과, 다양한 EIM과 특정 항체(ANCA, ASCA, Anti-CBir1, Anti-I2, Anti-OmpC) 간에 강한 연관성이 발견되었다.

## 3) 유전적 연관성

주요 조직적합성 복합체(major Histocompatibility Complex, MHC)와 CPEB4 유전자의 변이가 다양한 EIM과 유의한 연관성을 보였다.

종양 괴사 인자(tumor Necrosis Factor, TNF), JAK-STAT, IL6 경로가 잠재적 치료 타겟으로 제시되었다.

유전적 분석을 통해 다양한 EIM과 연관된 변이를 확인하였으며, 이는 IBD와 EIM의 발병 메커니즘을 이해하는 데 중요한 단서를 제공하였다.

## 4) 다변수 회귀 분석 결과

PSC를 제외한 모든 EIM은 CD에서 더 흔하게 발생하였으며, 여성 환자에서 더 높은 위험을 보였다.

유대인 혈통, 흡연, 나이, 가족력 등 다양한 인구학적 및 임상적 요인들이 EIM의 발생과 밀접한 관련이 있었다.

CD의 대장 병변이 있는 환자는 여러 EIM의 위험이 증가하였으며, UC의 경우 근위부 병변이 있는 환자에서 PSC, EIM-6, EIM-7의 위험이 증가하였다.

이번 연구는 IBD 환자의 EIM 발생과 관련된 다양한 임상적, 혈청학적, 유전적 요인을 밝혀냈다. 이를 통해 EIM의 발병 메커니즘을 이해하고, 맞춤형 치료 전략을 개발하는 데 중요한 기초 자료를 제공할 수 있다. 이러한 연구 결과는 IBD 관리에 있어 개인화된 접근 방식을 촉진하며, 환자들에게 더

나은 치료 옵션을 제공하는 데 기여할 수 있다.<sup>1-3</sup>

## 해설:

### 1. 임상적 적용

#### 1) 개인 맞춤형 치료

본 연구 결과는 다양한 EIM과 관련된 유전적, 혈청학적, 임상적 요인을 파악함으로써, 각 환자의 특성에 맞춘 치료 전략을 수립할 수 있는 기초를 제공한다. 예를 들어, 특정 유전자 변이와 연관된 EIM 발생 위험을 가진 환자들에게는 이에 맞는 예방 및 치료 방법을 제공할 수 있다.<sup>4</sup>

특히, ANCA, ASCA, Anti-CBir1, Anti-I2, Anti-OmpC 등의 항체를 활용한 조기 진단 및 예방 전략이 가능해진다. 이들 혈청학적 마커는 EIM 발생 위험을 평가하고, 이를 기반으로 한 맞춤형 예방 전략을 수립하는 데 중요한 역할을 할 수 있다.

#### 2) 조기 진단 및 예방

혈청학적 마커를 활용한 조기 진단 및 예방 전략 개발이 가능하다. 특히, ANCA, ASCA, Anti-CBir1, Anti-I2, Anti-OmpC 등의 항체는 EIM 발생 위험을 평가하는 데 중요한 지표가 될 수 있다.

이러한 마커를 기반으로 한 조기 진단은 환자의 질병 진행을 초기에 차단하고, 효과적인 치료를 통해 삶의 질을 향상시키는 데 기여할 수 있다.

#### 3) 향후 연구 방향

더 다양한 인종과 배경을 가진 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하다. 이는 연구 결과의 일반화 가능성을 높이고, 보다 폭넓은 환자들에게 적용할 수 있는 치료 전략을 개발하는 데 기여할 것이다.

장기적인 추적 관찰 연구를 통해 EIM의 발생과 진행을 예측할 수 있는 모델을 개발하고, 이를 임상에 적용함으로써 환자 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

## 2. 향후 과제 및 제언

이번 연구는 IBD와 EIM 간의 복잡한 상호 작용을 이해하는 데 중요한 기초 자료를 제공하며, 이를 바탕으로 더 효과적이고 개인화된 치료 전략을 개발하는 데 기여할 것이다. IBD 환자들의 전반적인 건강 상태를 개선하고, 삶의 질을 향상시키기 위한 지속적인 연구와 노력이 필요하다.

또한, 이번 연구 결과를 바탕으로 환자 관리에 적용할 수 있도록 임상 지침을 개발하고, 이에 대한 교육과 수련을 해야 한다. 구체적인 제언은 다음과 같다:

### 1) 임상 지침 개발

이번 연구 결과를 반영하여 IBD 환자 관리에 대한 새로운 임상 지침을 개발할 필요가 있다. 특히, EIM의 조기 진단 및 예방, 맞춤형 치료 전략 등을 포함한 지침이 필요하다.

이러한 지침은 환자 개개인의 유전적, 혈청학적 특성을 고려하여 최적의 치료 방안을 제시하는 데 중점을 두어야 한다.

### 2) 교육 및 수련 강화

소화기내과 전문의 및 관련 의료진을 대상으로 EIM의 중요성, 조기 진단 방법, 맞춤형 치료 전략 등에 대한 교육 프로그램을 강화해야 한다.

최신 연구 결과와 임상 지침을 반영한 지속적인 교육을 통해 의료진의 역량을 강화하고, 환자들에게 더 나은 의료 서비스를 제공할 수 있도록 해야 한다.

### 3) 다학제 협력 강화

EIM 관리에 있어 다학제 협력이 중요하다. 소화기내과 전문의 외에도 류마티스내과, 피부과, 안과, 간담도내과 등 관련 전문의들과의 긴밀한 협력을 통해 환자들에게 종합적인 의료 서비스를 제공할 수 있다.

다학제 협력을 통한 포괄적 접근은 EIM의 조기 진단 및

맞춤형 치료에 있어 필수적이다.

이번 연구는 한국의 소화기내과 전문의들이 IBD와 EIM의 복잡한 상호 작용을 이해하고, 환자들에게 더 나은 치료 옵션을 제공하는 데 중요한 기초 자료를 제공한다. 지속적인 연구와 노력을 통해 IBD 환자들의 전반적인 건강 상태를 개선하고, 삶의 질을 향상시키기 위한 다양한 전략 모색이 필요하다.

## REFERENCES

1. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1012-1023.
2. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-1992.
3. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005;125:297-300.
4. Khrom M, Long M, Dube S, et al. Comprehensive association analyses of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2024;167:315-332.