creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

[UCI]I804:48009-200000364136

의학석사 학위논문

국내 소아 염증성 장질환 발생률 및 지역별 차이 분석, 2005-2016 : 건강보험 빅데이터를 이용한 전국 인구기반 역학 연구

An increasing trend and regional differences of incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Korea (2005-2016): nationwide population-based epidemiologic study using health-care big data

울산대학교 대학원

의 학 과

김 서 희

국내 소아 염증성 장질환 발생률 및 지역별 차이 분석, 2005-2016 : 건강보험 빅데이터를 이용한 전국 인구기반 역학 연구

지도교수 김경모

이 논문을 의학석사 학위 논문으로 제출함

2021년 2월

울산대학교 대학원

의 학 과

김 서 희

김서희의 의학석사학위 논문을 인준함

심사위원 오 석 희 인

심사위원 박 상 형 인

심사위원 김 경 모 인

울 산 대 학 교 대 학 원

2021년 2월

국문요약

국내 소아 염증성 장질환 발생률 및 지역별 차이 분석, 2005-2016
: 건강보험 빅데이터를 이용한 전국 인구기반 역학 연구

서론 : 세계적으로 소아 염증성 장질환의 발생 빈도는 점차 증가하고 있는 추세이지만, 아직 국내의 인구 기반으로 진행된 전국적인 발생 빈도에 관한 연구는 부족한 실정이다. 본 연구에서는 건강보험공단 빅데이터를 이용한 전국적인 발생률 변화와 지역별 차이를 조사하였다.

방법 : 2002년부터 2017년까지 건강보험공단에 수집된 자료를 분석하여, 초기 3년과 후기 1년의 washout 기간을 제외하고 연령 및 성별 표준화 발생률을 계산하였다. 6세에서 17세 사이에 염증성 장질환으로 진단된 환자들을 대상으로 하였으며, 전국적인 발생률의 연도에 따른 변화와 지역별 발생률의 차이를 포아송 분포를 적용하여 분석하였다.

결과 : 2005년부터 2016년까지 소아 염증성 장질환의 전국적인 발생률을 분석하였다. 연구기간 동안 총 3,670명의 환자가 진단되었으며, 크론병은 2,562명(남녀비 2.6:1), 궤양성 대장염은 1108명(남녀비 1.3:1)이었다. 소아 크론병의 연령 및 성별 표준화 발생률은 2005년 10만명당 1.1명에서 2016년 4.5명으로 증가하였으며, 소아 궤양성 대장염은 2005년 10만명당 0.9명에서 2016년 2.0명으로 증가하였다. 크론병의 남녀비는 2.6:1, 궤양성 대장염은 1.3:1 이었다. 지역별 차이에 따른 분석에서 도시지역의 소아 크론병과 궤양성 대장염의 발생빈도가 각각 10만명당 5.1명, 2.4명이었고, 비도시지역에서는 각각 10만명당 4.1명, 1.8명을 보여, 크론병의 발생률은 도시 지역에서 유의하게 높았으나($p<0.05$), 궤양성 대장염은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론 : 국내의 소아 염증성 장질환의 발생률은 지속적으로 증가하고 있으며, 특히 소아 남성 크론병의 발생률이 급격히 증가하였다. 도시 지역의 크론병 발생률이 비도시 지역에 비해 유의하게 높게 나타나고 있어 질병 발생의 환경적인 요인에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

주제어 : 소아 염증성 장질환, 발생률, 지역별 차이

차 례

국문요약 ---------- i

표 및 그림 목차 ---------- iii

서론 ---------- 1

연구 방법 ---------- 3

I. 연구 대상

II. 통계 분석

연구 결과 ---------- 5

I. 국내 소아 염증성 장질환 발생률

II. 지역별 발생률 차이

고찰---------- 14

참고문헌 ---------- 18

영문요약 ---------- 21

표 및 그림 목차

표 1. 국내 소아 크론병 및 궤양성 대장염 발생률 변화, 2005-2016 ----------6

표 2. 지역별 소아 염증성 장질환 발생률 변화, 2005-2016 ----------10

그림 1. 국내 소아 크론병 및 궤양성 대장염 10만명당 발생률 변화, 2005-2016 ----------7

그림 2. 성별에 따른 소아 염증성 장질환 연도별 발생률 변화 ----------8

그림 3. 지역에 따른 소아 염증성 장질환 연도별 발생률 변화 ----------12

그림 4. 지역별 소아 염증성 장질환 발생 빈도, 2005-2016 ----------13

서론

염증성 장질환은 과거 서구에서 많이 발생하는 질환이었지만 최근 수십년간 아시아 국가에서의 발생률이 지속적으로 증가하고 있다[1]. 하지만 소아 염증성 장질환의 발생률에 관한 연구는 상대적으로 부족한 편이며, 대체로 소아 크론병은 증가하고 있고, 소아 궤양성 대장염의 증가는 크지 않은 것으로 보고되고 있다[2]. 하지만 이는 국가와 지역마다 굉장히 다양한 차이를 보이며, 아시아, 남아메리카, 아프리카 지역의 자료는 굉장히 부족한 편이다. 국내에서 시행된 소아 염증성 장질환에 관한 역학 연구는 일부 지역 또는 기관에 한정된 연구만이 존재한다[3,4]. 이러한 연구는 국내의 소아 염증성 장질환 발생률을 과대 또는 과소평가할 위험이 존재한다.

염증성 장질환이 소아 또는 청소년기에 발병하는 비율은 전체의 25%정도로 보고되고 있으며[5], 소아에서 발병하는 경우 일반적인 위장관 합병증 이외에도 성장 장애나 사춘기 지연, 가족과 본인의 정신 건강 등에 악영향을 끼칠 수 있고[6], 성인에 비해 더욱 긴 시간동안 질병을 가지고 살아야 하기때문에 국가적으로 질병 부담이 크다. 전국적인 발생률을 정확히 아는 것은 이러한 질병 부담을 예측하고 합리적인 치료 계획을 세우는 데 중요한 기초자료가 될 수 있다.

국내에는 건강보험공단이라는 단일 의료보험 시스템이 존재하며, 여기에는 병원을 방문하는 환자의 청구자료가 전산으로 입력된다. 건강보험공단은 국내 의료 이용자의 98% 이상의 의료 정보를 저장하고 있으며[7], 2012년부터 분석이 가능한 데이터 베이스를 구축하였다. 이 데이터 베이스에는 환자의 진단 및 처방코드, 의료 기관 내원일 등의 정보가 저장되어 있으며, 이러한 자료는 만성 질환의 역학 연구에 유용하며 장기적인 추적관찰이 가능하다는 장점이 있다. 하지만 건강보험 자료로 연구를 수행하기 위해서는 먼저 적합한 검증 연구가 필요하며[8], 저자들은 이전 연구에서 이에 관한 검증을 시행한 바 있다[9]. 본 연구는 이전 연구의 working algorithm을 기반으로 진행되었다.

또한 염증성 장질환의 발생에는 환경적인 요인이 관여하는 것으로 생각되며[10], 특히 소아 연령에서의 발병은 특정 취약 유전자의 변이 또는 어린 시기에 일찍 위험한 환경적인 요인에 노출되는 것과 관련 있을 것으로 추정된다[2]. 이러한 환경적인 요인 분석을 위해 지역별 발생률 차이를 분석하는 것이 질병 발생의 원인 연구에 도움이 될 수 있다.

본 연구에서는 국내 건강보험공단 데이터베이스를 이용하여 국내 소아 염증성 장질환의 발생률을 전국 단위에서 조사하고, 그 변화를 분석하였다. 또한 지역별로 발생률 차이가 있는지를 추가로 조사하였다.

연구 방법

I. 연구 대상

본 연구는 건강보험 공단의 데이터 공유 시스템의 맞춤형 연구 데이터베이스를 기반으로 진행되었다. 여기에는 환자의 나이, 성별, 진단코드, 희귀난치코드, 검사력, 약물 처방력, 시술력, 수술력 및 입원력 등이 포함되어 있다. 환자가 의료기관에 내원하면 의료기관에서는 처방한 의료 행위를 전산화된 청구 자료로 제출하며 이것은 건강보험 공단 시스템에 저장된다. 건강보험 공단은 2012년부터 분석 가능한 자료를 제공하며, 본 연구에서는 2017년까지 저장된 자료를 분석하였다.

소아 염증성 장질환은 6세 이상에서 18세 미만의 인구로 정의하였으며, 이는 6세 미만의 조기 발병 염증성 장질환은 유전성 소인이 영향이 많고[11], 발생률이 크게 증가하지 않아[12] 본 연구의 목적인 발생률 변화를 분석하는데 적합하지 않기 때문이다.

건강보험 공단 자료에서 염증성 장질환 환자의 정의를 내리기 위해서 연구자들의 이전 연구에서 검증된 알고리즘을 사용하였다. 이 알고리즘은 인구 기반 연구인 SK-IBD study[13]의 실제 발생률을 잘 반영하며, 염증성 장질환 진단 코드, 희귀난치 코드, 3개월 이상의 염증성 장질환 특이 약물 처방력 (5-aminosalicylic acid (5-ASA), immunomodulators (methotrexate, azathioprine, or 6-mercaptopurine), and anti-tumor necrosis factor drugs (infliximab or adalimumab)), 진단 코드 입력 전 1년 또는 입력 후 3개월 이내의 내시경 (colonoscopy or sigmoidoscopy) 시행력으로 구성되었다.

II. 통계 분석

연구 기간동안 매년 연간 발생률을 계산하였다. KOSIS 국가통계포털에서 제공하는 연간 인구 구조와 2016년 인구 분포를 기준으로 10만명당 연령 및 성별 표준화 발생률을 구하였다. 진단 코드가 입력된 날짜를 진단 날짜로, 진단 코드가 입력된 나이를 진단 나이로 정의하였다. 발생률이 overestimation 되는 초기 3년과 검색 알고리즘상 검색이 불가능한 마지막 1년은

washout period로 정하였다. 한국행정구분표를 기준으로 7개의 도시지역(서울, 부산, 대구, 인천, 광주, 대전, 울산)과 9개의 비도시지역(경기, 강원, 충북, 충남, 전북, 전남, 경북, 경남, 제주)으로 나누었다. 각 지역의 표준화 발생률을 구하고, 포아송 분포를 가정하여 발생률의 변화 및 차이를 분석하였다. 통계분석에는 SPSS version 21.0을 사용하였고 유의확률은 p value는 0.05 기준으로 하였다.

연구 결과

I. 국내 소아 염증성 장질환 발생률

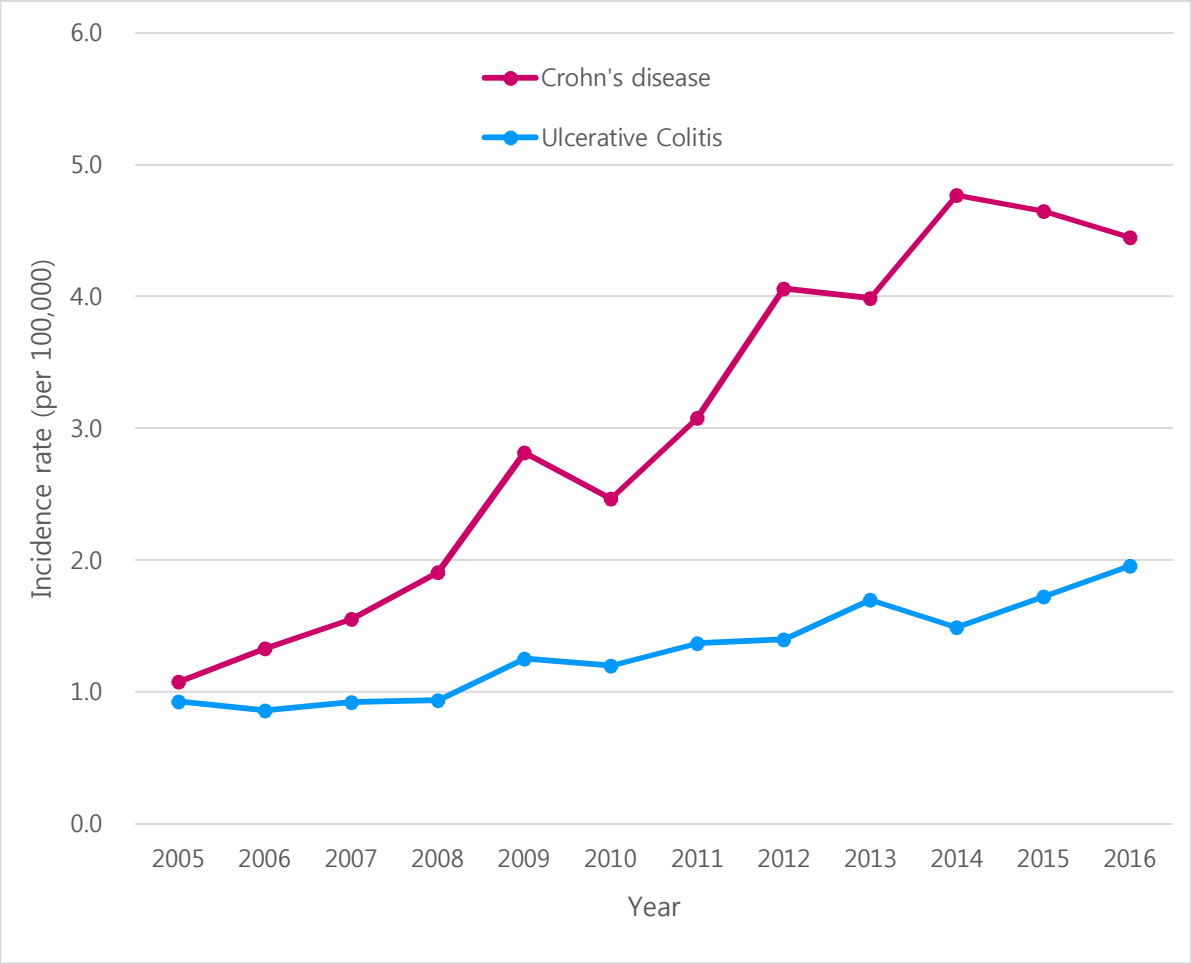
2005년부터 2016년 동안 총 3,760명의 소아 염증성 장질환 환자가 진단되었다. 크론병은 2,562명(남자 1,848명, 여자 714명), 궤양성 대장염은 1108명(남자 631명, 여자 477명) 진단되었다.

소아 크론병의 연령 및 성별 표준화 발생률은 전체 연구기간동안 10만명당 2.8명, 궤양성 대장염의 표준화 발생률은 10만명당 1.2명이었다(표 1). 연구 기간동안 크론병 및 궤양성 대장염의 발생률은 지속적으로 증가하였으며, 크론병은 2005년 10만명당 1.1명에서 2016년 4.5명으로 증가하였으며, 궤양성 대장염은 2005년 10만명당 0.9명에서 2016년 2.0명으로 증가하였다(그림 1). 크론병 대 궤양성 대장염 비율은 2.3:1로, 연구 기간동안 1.2:1에서 2.3:1로 증가하였다.

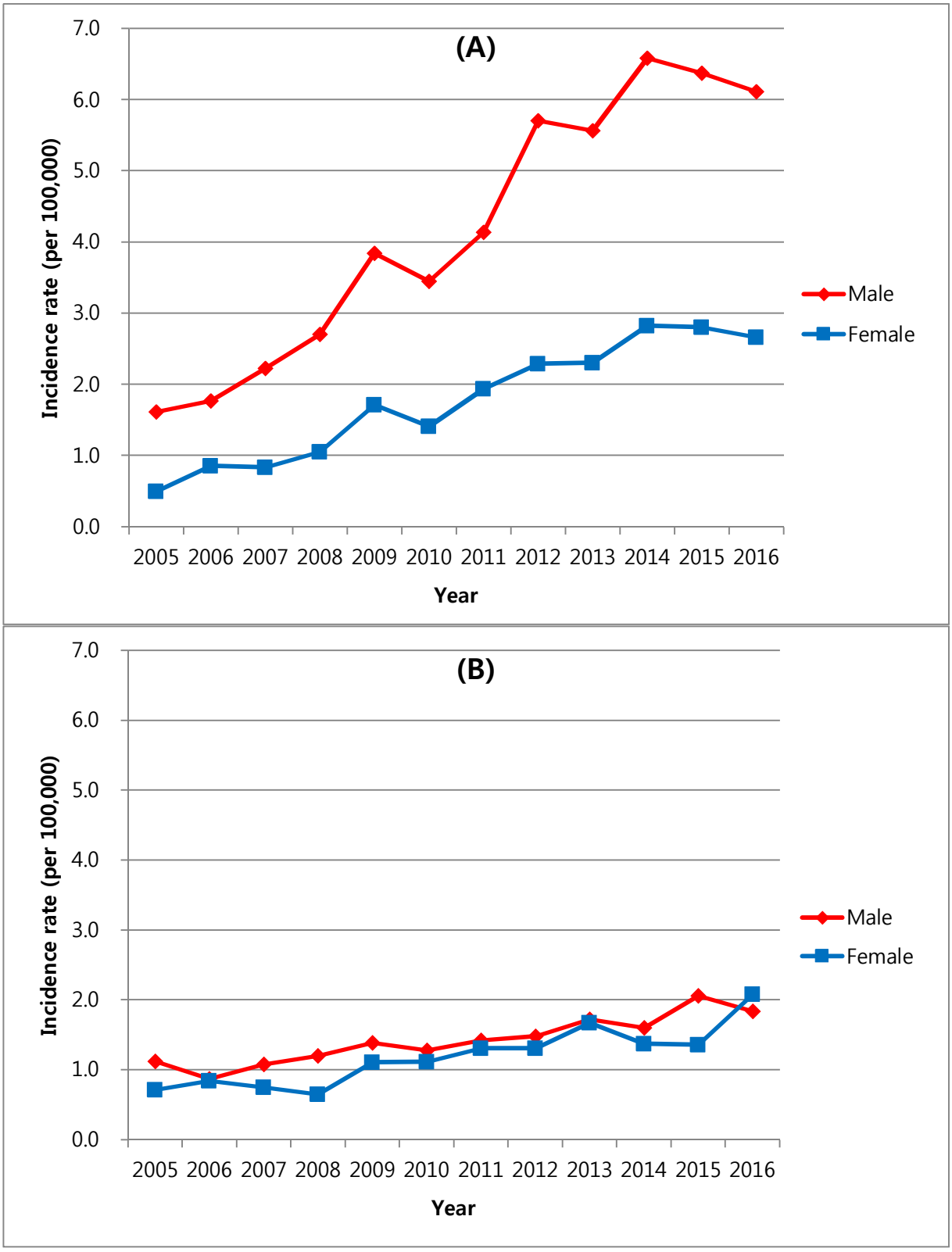
성별에 따른 세부분석에서는 연구기간동안 소아 남성 크론병은 10만명당 1.6명에서 6.1명으로, 소아 여성 크론병은 10만명당 0.5명에서 2.6명으로 증가하였다. 소아 남성 궤양성 대장염은 10만명당 1.1명에서 1.8명으로, 소아 여성 궤양성 대장염은 10만명당 0.7명에서 2.0명으로 증가하였다(그림 2).

<표 1> 국내 소아 크론병 및 궤양성 대장염 발생률 변화, 2005-2016

연도	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	전체
크론병													
전체	1.07	1.33	1.55	1.91	2.82	2.47	3.08	4.06	3.99	4.77	4.65	4.45	2.77
남자	1.61	1.77	2.23	2.71	3.84	3.45	4.14	5.71	5.56	6.58	6.37	6.11	2.00
여자	0.50	0.86	0.83	1.05	1.71	1.41	1.94	2.29	2.30	2.82	2.80	2.66	0.77
궤양성 대장염													
전체	0.92	0.86	0.92	0.93	1.25	1.20	1.37	1.40	1.70	1.49	1.72	1.96	1.20
남자	1.12	0.87	1.08	1.20	1.39	1.28	1.42	1.48	1.72	1.60	2.06	1.84	0.68
여자	0.71	0.85	0.75	0.65	1.10	1.12	1.31	1.31	1.67	1.37	1.36	2.08	0.52
CD/UC ratio	1.18	1.57	1.63	2.03	2.34	2.11	2.27	2.98	2.34	3.29	2.75	2.25	2.31



[그림 1] 국내 소아 크론병 및 궤양성 대장염 10 만명당 발생률 변화, 2005-2016



[그림 2] 성별에 따른 소아 염증성 장질환 연도별 발생률 변화; (A) 크론병, (B) 궤양성 대장염

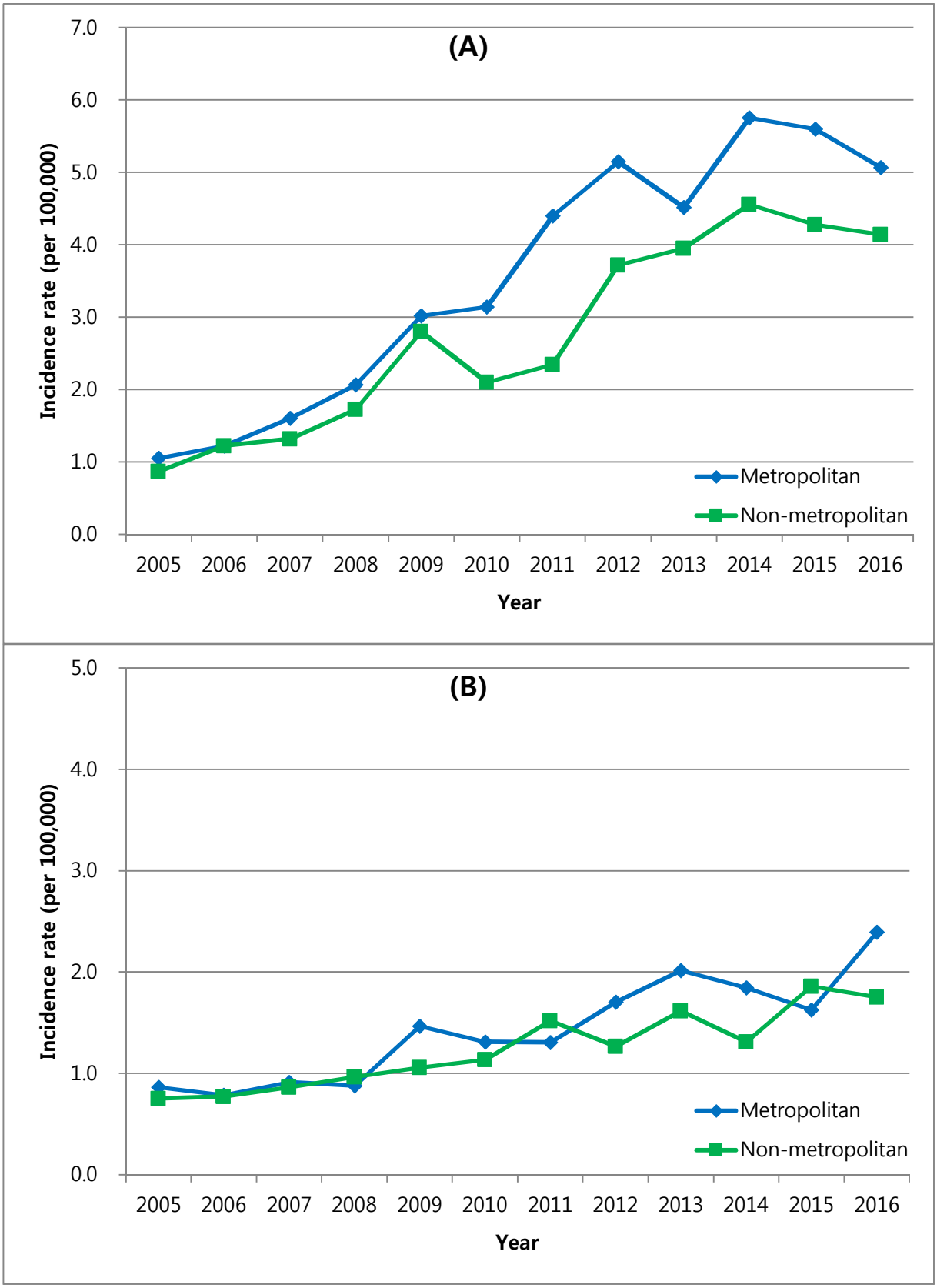
II. 지역별 발생률 차이

지역에 따른 세부분석에서 전체 연구기간 동안 도시지역의 소아 크론병과 궤양성 대장염의 발생률은 각각 10만명당 5.1명, 2.4명이었고, 비도시 지역에서는 각각 10만명당 4.1명, 1.8명이었다. 연구 기간동안 도시 지역에서는 크론병의 발생률이 10만명당 1.1명에서 5.6명으로, 궤양성 대장염은 0.9명에서 1.6명으로 증가하였으며, 비도시 지역에서는 크론병이 10만명당 0.9명에서 4.3명으로, 궤양성 대장염은 0.8명에서 1.9명으로 증가하였다(그림 3). 크론병의 발생률은 대구 지역에서 10만명당 4.3명으로 가장 높았으며, 충북 지역에서 10만명당 1.9명으로 가장 낮았다(표 2). 궤양성 대장염의 발생률은 울산 지역에서 10만명당 1.8명으로 가장 높았고, 광주 지역에서 10만명당 0.9명으로 가장 낮았다(그림 4). 도시 지역과 비도시 지역의 발생률 빈도 비교시 도시 지역에서 크론병 발생의 빈도가 유의하게 높았으며($p<0.01$), 궤양성 대장염의 발생 빈도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

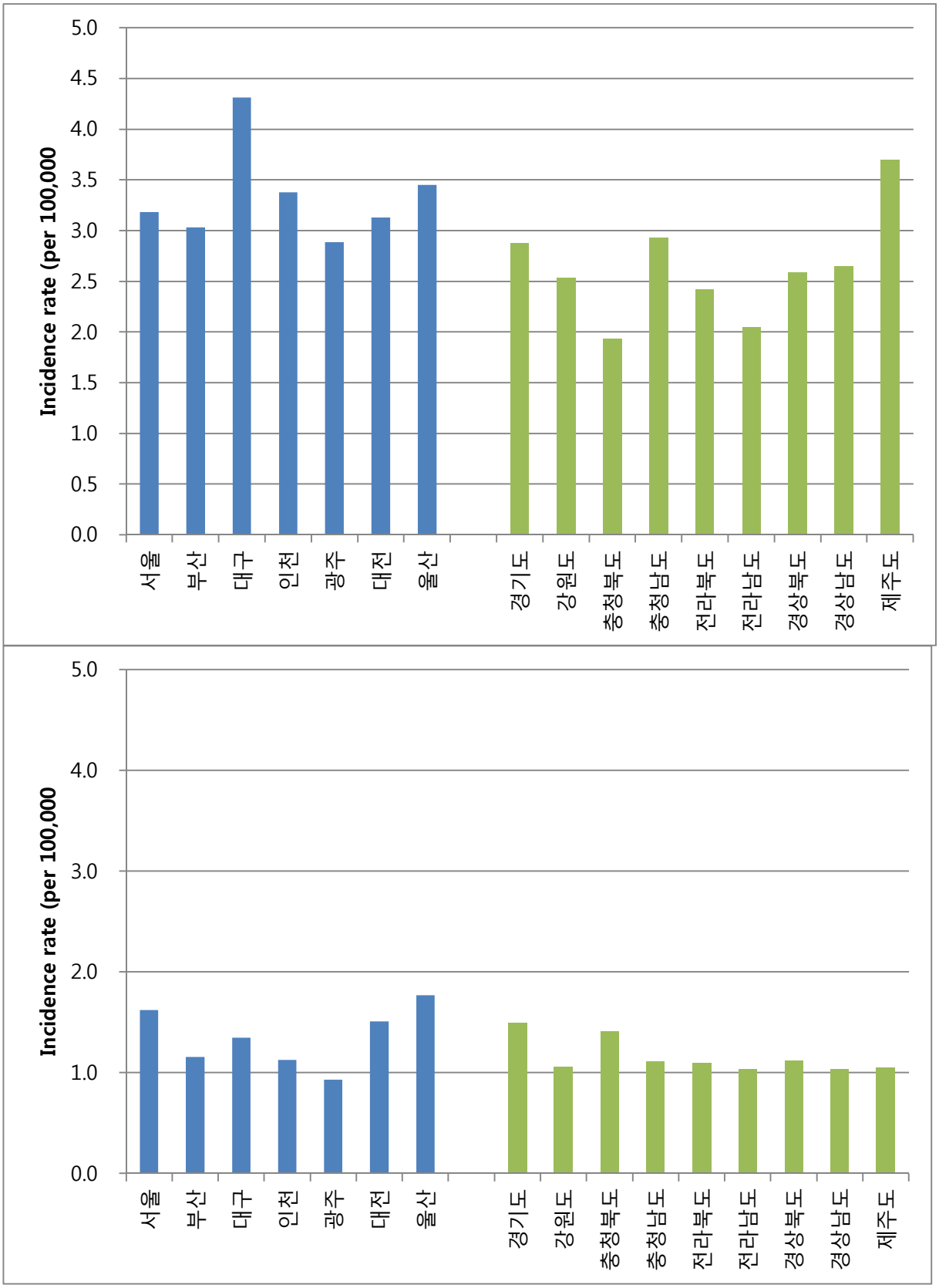
<표 2> 지역별 소아 염증성 장질환 발생률 변화, 2005-2016

연도	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	종합
크론병														
광역시														
서울	1.1	1.6	1.8	2.4	2.3	2.4	3.5	5.2	4.6	5.6	4.5	4.4	3.7	3.2
부산	2.2	1.2	1.6	0.9	3.6	3.1	5.1	4.2	3.5	3.6	5.7	4.2	2.6	3.0
대구	1.1	1.2	1.3	1.9	3.9	3.4	5.3	5.4	5.6	8.8	8.0	7.8	5.8	4.3
인천	1.3	0.7	2.1	3.3	2.4	3.0	3.1	4.6	2.8	4.0	7.9	6.3	3.9	3.4
광주	0.3	1.1	1.2	1.5	2.9	2.6	4.0	3.2	4.7	3.8	3.6	4.2	4.9	2.9
대전	0.0	1.2	1.7	1.9	4.1	3.9	3.5	3.3	3.9	6.7	4.1	2.1	5.3	3.1
울산	0.4	1.1	1.8	0.9	1.8	4.8	6.4	5.3	4.3	4.6	3.8	5.9	5.0	3.5
비광역시														
경기도	1.5	1.4	1.4	1.8	3.0	2.1	2.8	3.9	3.8	4.4	4.2	4.1	3.4	2.9
강원도	0.5	0.6	1.0	1.8	3.3	1.3	0.5	4.5	7.3	2.4	3.7	4.4	2.9	2.5
충청북도	1.4	1.4	0.7	1.0	1.7	1.7	1.6	3.6	3.3	3.8	1.9	1.6	1.6	1.9
충청남도	0.0	1.7	1.0	1.6	2.2	2.6	1.9	3.8	4.4	7.2	4.1	5.2	3.3	2.9
전라북도	1.6	0.4	1.9	0.7	3.7	1.7	1.3	3.6	2.7	6.3	2.6	2.9	2.2	2.4
전라남도	0.5	1.7	2.4	1.9	1.1	1.7	2.1	4.1	1.9	2.7	2.5	2.9	1.9	2.0
경상북도	0.9	2.1	1.7	0.7	1.0	2.2	2.1	2.4	3.2	4.6	6.7	6.8	1.0	2.6
경상남도	0.4	1.3	1.4	2.9	4.2	2.1	1.8	2.6	3.6	3.2	4.8	3.1	3.2	2.6

제주도	1.0	1.3	0.8	4.0	3.3	4.1	3.3	2.2	8.0	3.4	5.8	5.9	4.7	3.7
궤양성 대장염														
광역시														
서울	1.4	0.8	1.1	0.8	1.9	1.4	1.2	1.9	2.6	2.3	1.6	1.9	2.8	1.6
부산	0.2	0.5	0.7	0.9	1.2	0.8	1.4	1.7	1.3	0.8	1.9	2.7	1.8	1.2
대구	0.9	1.4	0.5	0.9	1.6	1.2	0.5	1.6	1.1	2.3	0.6	3.2	2.4	1.3
인천	0.3	0.3	0.9	0.9	1.2	0.4	1.0	1.5	2.0	1.9	2.0	1.4	1.5	1.1
광주	0.8	0.5	0.3	1.3	1.2	0.8	0.8	1.2	0.9	0.4	0.9	1.0	2.0	0.9
대전	1.4	1.2	1.1	0.7	0.4	2.5	3.2	0.5	0.5	0.9	2.5	2.9	2.1	1.5
울산	1.2	2.6	1.4	0.8	0.5	2.1	1.0	1.8	2.8	2.1	1.2	5.3	1.4	1.8
비광역시														
경기도	1.2	1.1	0.7	1.2	1.3	1.4	1.8	1.3	1.6	1.1	2.2	2.1	2.4	1.5
강원도	1.1	1.4	1.2	0.4	0.4	1.2	0.9	1.4	2.3	1.5	0.4	0.6	0.6	1.1
충청북도	0.8	0.4	2.8	0.5	0.4	0.9	2.1	1.7	1.4	3.8	2.0	1.1	0.5	1.4
충청남도	1.4	0.0	0.7	1.1	1.4	1.0	1.4	1.2	1.1	0.7	1.2	1.9	1.7	1.1
전라북도	0.7	1.1	1.5	1.4	0.7	0.8	0.7	1.1	2.2	0.4	0.8	1.4	1.8	1.1
전라남도	0.7	0.3	0.8	0.6	1.8	1.4	1.0	1.2	0.8	0.9	3.4	0.4	0.0	1.0
경상북도	0.3	1.0	0.2	0.7	1.0	1.1	0.5	1.1	1.7	1.5	2.4	1.3	2.4	1.1
경상남도	0.2	0.8	1.1	1.1	0.6	0.4	1.6	1.0	1.5	1.3	1.0	2.0	1.3	1.0
제주도	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	1.3	1.0	0.0	0.0	3.7	1.3	2.4	2.5	1.0



[그림 3] 지역에 따른 소아 염증성 장질환 연도별 발생률 변화; (A) 크론병, (B) 궤양성 대장염



[그림 4] 지역별 소아 염증성 장질환 발생 빈도, 2005-2016년

고찰

소아 염증성 장질환은 세계적으로 빈도가 증가하고 있는 질환으로, 이는 나라와 지역에 따라 다양한 양상을 보이기 때문에 국내의 정확한 발생률을 아는 것이 중요하다[2]. 본 연구는 건강보험 공단 자료를 이용하여 국내의 전국적인 발생률의 변화와 지역간 차이를 조사한 최초의 연구로, 최근 10여년간 전국적으로 소아 염증성 장질환의 빈도가 증가하고 있으며, 도시 지역과 비도시 지역의 발생률에 차이가 있음을 밝혔다.

국내 소아 크론병은 2005년에서 2016년까지 최근 12년간 10만명당 1.1명에서 4.5명으로, 궤양성 대장염은 10만명당 0.9명에서 2.0명으로 증가하였는데, 이 결과는 국내 한 다기관 연구[3]에서 확인된 소아 염증성 장질환(18세 미만에서 진단)의 발생률(2011년에서 2016년까지 크론병은 10만명당 0.7명에서 2.8명으로, 궤양성 대장염은 10만명당 0.2명에서 0.6명으로 증가)와 다소 차이가 있었다. 이는 국소적인 지역에서 시행된 연구로써 전국적인 발생률을 반영하는데 한계가 있었던 것으로 생각된다.

국내 소아 염증성 장질환의 최근 발생률(10만명당 6.5명)은 북아메리카와 북유럽지역의 발생률(10만명당 15-23명)에 비해서는 낮았지만 아시아 및 중동 지역(10만명당 0.5-5.5명)에 비해서는 높은 편이었다. 하지만 아시아 지역의 소아 염증성 장질환의 역학 연구는 주로 2000년대 초반에 시행되었기 때문에 같은 시기의 발생률을 직접 비교하기는 어려웠다[14].

소아 크론병이 궤양성 대장염에 비해 높은 발생률을 보였는데, 이는 소아 역학 연구에서 두드러지게 나타나는 특성이다[2]. 성인 연령에서는 비록 궤양성 대장염의 발생률 증가가 둔화되는 반면 크론병의 발생률은 지속적으로 증가하고 있어 그 격차가 좁혀지고 있지만, 아직 궤양성 대장염의 발생률 및 유병률이 높은 상태이며[15], 곽 등이 시행한 국내 염증성 장질환 역학 연구에서도 최근 10여년간 크론병의 발생률은 1.2배(10만명당 2.4명에서 2.9명), 궤양성 대장염은 1.3배(10만명당 4.0명에서 5.3명) 증가하는 양상을 보여 아직 전체 연령에서는 궤양성 대장염의 발생률이 더 높고 그 증가폭도 낮지 않았다[16].

하지만, 북미와 유럽 지역의 연구에 따르면 소아 연령에서는 크론병의 발생률이 더 높으며, 발생률 증가도 지속적으로 보이는 한편, 궤양성 대장염의 발생률은 크게 증가하고 있지 않는 추세이다[17,18]. Benchimol 등의 문헌 고찰에 따르면 이는 세계적인 추세로 생각되지만 아시아 지역의 소아 역학 연구가 거의 없어, 결론을 내리기는 쉽지 않다. 본 연구에서도 소아 크론병 대 궤양성 대장염의 발생비는 2.3:1로 크론병이 우세하였으며, 최근 12년 동안 크론병의 발생률은 4.1배, 궤양성 대장염의 발생률은 2.1배 증가하여 소아 연령에서는 크론병이 큰 폭으로 증가하고 있는 것을 확인할 수 있었다.

소아 크론병의 증가는 전체 연령의 크론병 증가의 중요한 원인으로 생각되고 있는데, 20세 이전에 크론병으로 진단되는 경우가 전체의 25-30% 정도를 차지하지만[5], 유럽 지역에서 시행된 연구에 따르면 최근 크론병 발생률의 증가는 주로 소아 크론병의 증가에 의한 것으로 보고되었다[19,20]. 이는 전체 환자군에서 소아 연령에서 발생한 크론병의 비중이 점차 커지고 있다는 것을 의미하며, 진단 시 연령의 변화가 있을 가능성을 암시한다

소아 크론병과 궤양성 대장염 모두 남자에서 유의하게 발생률이 높았으며, 각각의 남녀비는 2.6:1, 1.3:1이었다. 특히 소아 크론병의 경우 남자에서 발생률이 높을 뿐만 아니라 발생률의 증가폭도 크기 때문에 남녀비가 점차 증가하는 양상을 보이고 있었다. 이것은 아시아 지역에서 자주 관찰되는 특징이지만[21-25], 다른 아시아 지역에서 소아 크론병 중 남성이 차지하는 비율이 50-60% 정도였던 것에 반해, 본 연구에서는 70%정도로 훨씬 높은 비율을 보였다. Shi 등은 아시아 지역에서 남성 크론병이 많은 이유는 인종 및 유전적 차이에 의한 것으로 보고하였고[26], Herzog 등은 항생제 사용 등의 환경적인 요인이 사춘기 전 남성의 호르몬 변화와 장내 면역기능의 변화 등에 영향을 주는 것으로 생각하였다[27]. 또한 아시아 지역의 남성이 염증성 장질환의 발생과 관련된 환경적 요인에 일찍 접촉했을 가능성 등도 제시되는데, 아직 과학적 증거는 부족한 상황이다[28].

한편 소아 크론병의 발생률이 도시지역에서 비도시지역보다 높게 확인되었다. 염증성 장질환의 발생에는 환경적인 요인이 관여할 것으로 생각되며, 그 중 하나로 서구화된 도시 환경이

위험요인으로 제시된다. Soon 등이 시행한 메타 분석[29]에서, 도시 환경이 크론병의 발생을 1.42(1.26-1.60)배, 궤양성 대장염의 발생을 1.17(1.03-1.32)배 증가시킨다고 보고하였는데, 세부 분석에서 크론병은 시기와 지역에 무관하게 도시 지역의 발생률이 높았지만, 궤양성 대장염은 시기와 지역에 따라 일정하지 않은 결과를 보였다. 이것은 인종 및 유전성 차이 또는 연구 설계의 차이에 의한 것으로 생각된다.

도시 환경과 관련된 위험 요인으로 위생적인 환경으로 면역성을 유발하는 항원 노출 감소, 항생제 사용 증가, 서구식 식습관, 대기 오염, 흡연 노출 등이 제시되고 있다[10,29]. 식습관과 염증성 장질환과의 관련성은 잘 알려져 있으며, 서구식 고당질, 고지방 식이는 내독소를 증가시키고, 장관 투과성 증가 및 장내 미생물 불균형을 일으킬 수 있다. 따라서 고당질, 고지방 식이는 염증성 장질환 발생과 연관되고, 야채 및 과일, 섬유소의 섭취는 질병 예방 효과를 보이게 된다[30]. 하지만 국내 도시 거주인의 식습관은 과식과 외식이 많고, 인스턴트 식품을 많이 섭취하는 것으로 알려져 있어 주의가 필요하다[31]. 또한 국내의 한 비만 연구에서 남성은 도시 지역에서 비만율이 높고, 여성은 비도시 지역에서 비만율이 높은 것으로 확인되었는데[32], 비만과 염증성 장질환 발생의 연관성이 명확하지는 않지만 장내 염증 증가와 미생물 변화와 관련되기 때문에 이에 대한 관심도 필요하다[33].

또한 그 외의 환경적 인자에 대한 분석으로 서울·경기 지역의 대기 오염도가 다른 지역에 비해 나쁜 점[34], 수도권의 남성 흡연율은 낮고, 여성 흡연률은 높은 점[35], 도시와 비도시 지역의 의료기관 이용률에 거의 차이가 없는 점(https://kosis.kr) 등을 생각해 볼 수 있지만 보다 정확한 분석을 위해서는 개인 단위의 자료 수집이 필요할 것이다.

이번 연구의 한계점으로는 첫번째, 임상 정보를 수집하지 못하였기 때문에 질병 중증도나 분류를 분석하지 못하였다는 점이다. 또한 환경적인 요인에 대한 직접적인 분석도 불가능 하였다. 두번째로 건강보험 공단 자료가 2002년부터 분석이 가능하였기 때문에 연구 기간이 비교적 짧았다는 점이다. 하지만 건강보험 자료는 지속적으로 축적되고 있기 때문에 향후 장기간의 추적 관찰이 가능하다는 장점이 있다.

결론적으로 본 연구는 건강보험 공단 자료를 이용하여 국내 소아 염증성 장질환의 전국적인 발생 빈도를 분석하였다. 소아 크론병 및 궤양성 대장염의 발생률이 점차 증가하고 있으며, 특히 소아 남성 크론병이 급격하게 증가하고 있었다. 지역별 분석에서는 도시 지역의 크론병 발생률이 비도시 지역에 비해 높았으며, 이러한 연구 결과는 향후 염증성 장질환 발생 원인에 대한 후속 연구에 도움이 될 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* Jan 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.

2. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* Jan 2011;17(1):423-439.

3. Hong SJ, Cho SM, Choe BH, et al. Characteristics and Incidence Trends for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Daegu-Kyungpook Province in Korea: a Multi-Center Study. *J Korean Med Sci.* Apr 30 2018;33(18):e132.

4. Kim BJ, Song SM, Kim KM, et al. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a single-center experience. *Dig Dis Sci.* Jul 2010;55(7):1989-1995.

5. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis.* Oct 2008;14 Suppl 2:S9-11.

6. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Apr 2013;56(4):449-458.

7. Kwon S. Thirty years of national health insurance in South Korea: lessons for achieving universal health care coverage. *Health Policy Plan.* Jan 2009;24(1):63-71.

8. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med.* Oct 2015;12(10):e1001885.

9. SH Kim YP, SH Lee, SH Oh, SK Yang, HJ Yoon, Km Kim. Shift to younger age at diagnosis and regional differences in incidence of inflammatory bowel disease in Korea (2005–2017): using national healthcare big data with the validated algorithm by comparing population-based controls *submitted.*

10. Vedamurthy A, Ananthakrishnan AN. Influence of Environmental Factors in the Development and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* Feb 2019;15(2):72-82.

11. Nameirakpam J, Rikhi R, Rawat SS, Sharma J, Suri D. Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update. *Genes Dis.* Mar 2020;7(1):93-106.

12. Bequet E, Sarter H, Fumery M, et al. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. *J Crohns Colitis.* May 1 2017;11(5):519-526.

13. Park SH, Kim YJ, Rhee KH, et al. 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.* Oct 28 2019;13(11):1410-1417.

14. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* Jul 7 2018;24(25):2741-2763.

15. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* Dec 23 2018;390(10114):2769-2778.

16. Kwak MS, Cha JM, Lee HH, et al. Emerging trends of inflammatory bowel disease in South Korea: A nationwide population-based study. *J Gastroenterol Hepatol.* Jun 2019;34(6):1018-1026.

17. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jan 2010;50(1):27-31.

18. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J Crohns Colitis.* Sep 7 2020;14(8):1119-1148.

19. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther.* May 2011;33(10):1133-1142.

20. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* Jan 2013;19(1):73-80.

21. Fallahi GH, Moazzami K, Tabatabaeiyan M, et al. Clinical characteristics of Iranian pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg.* Apr-Jun 2009;72(2):230-234.

22. Wang XQ, Zhang Y, Xu CD, et al. Inflammatory bowel disease in Chinese children: a multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis.* Feb 2013;19(2):423-428.

23. Sathiyasekaran M, Bavanandam S, Sankaranarayanan S, et al. A questionnaire survey of pediatric inflammatory bowel disease in India. *Indian J Gastroenterol.* Nov 2014;33(6):543-549.

24. Ong C, Aw MM, Liwanag MJ, Quak SH, Phua KB. Rapid rise in the incidence and clinical characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in a South-East Asian cohort in Singapore, 1994-2015. *J Dig Dis.* Jul 2018;19(7):395-403.

25. Ishige T, Tomomasa T, Hatori R, et al. Temporal Trend of Pediatric Inflammatory Bowel

Disease: Analysis of National Registry Data 2004 to 2013 in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Oct 2017;65(4):e80-e82.

26. Shi HY, Levy AN, Trivedi HD, Chan FKL, Ng SC, Ananthakrishnan AN. Ethnicity Influences Phenotype and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-based Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Feb 2018;16(2):190-197.e111.

27. Herzog D, Buehr P, Koller R, et al. Gender differences in paediatric patients of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* Sep 2014;17(3):147-154.

28. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* Aug 2012;27(8):1266-1280.

29. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* May 24 2012;12:51.

30. Knight-Sepulveda K, Kais S, Santaolalla R, Abreu MT. Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* Aug 2015;11(8):511-520.

31. Heo Yun K, Sim Ki H. Dietary Attitude of Single Households in Metropolitan Areas. *한국식품영양학회지.* 10/31 2016;29(5):735-745.

32. Chung S-J, Han YS, Lee S-I, Kang S-h. Urban and rural Differences in the Prevalence of Gender and Age specific Obesity and related Health Behaviors in Korea. *J Korean Med Sci.* 10/ 2005;20(5):713-720.

33. Kreuter R, Wankell M, Ahlenstiel G, Hebbard L. The role of obesity in inflammatory bowel disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* Jan 2019;1865(1):63-72.

34. Ju MJ, Oh J, Choi YH. Changes in air pollution levels after COVID-19 outbreak in Korea. *Sci Total Environ.* Jan 1 2021;750:141521.

35. Kim I, Bahk J, Yoon TH, Yun SC, Khang YH. Income Differences in Smoking Prevalences in 245 Districts of South Korea: Patterns by Area Deprivation and Urbanity, 2008-2014. *J Prev Med Public Health.* Mar 2017;50(2):100-126.

Absctract

An increasing trend and regional differences of incidence

of pediatric inflammatory bowel disease in Korea (2005-2016)

: Nationwide population-based epidemiologic study using health-care big data

Purpose: The incidence of pediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Korea is not well studied. We conducted a nationwide study using health-care big data to investigate the epidemiologic features of PIBD in Korea.

Methods: The database of the National Health Insurance System of Korea from 2005 to 2016 was analyzed. Patients diagnosed between the ages of six to seventeen were included and age- and sex-adjusted annual incidence rates per 100,000 of Crohn's disease and Ulcerative colitis were calculated. The temporal trend and regional differences of incidence rates were also estimated assuming Poisson distribution.

Results: After removing washout period, a total of 3,670 patients (CD 2,562, UC 1,108) were diagnosed with PIBD in Korea from 2005 to 2016. Age- and sex-adjusted annual incidence rates per 100,000 of CD and UC had increased from 1.1 and 0.9 to 4.5 and 2.0 during the study period and male to female ratio of CD and UC were 2.6:1 and 1.3:1, respectively. The standardized incidence rates of CD and UC in metropolitan areas were 5.1 and 2.4 per 100,000, while that in non-metropolitan areas were 4.1 and 1.8 per 100,000. The incidence rate of pediatric CD in the metropolitan area was significantly higher than in the non-metropolitan area ($p<0.01$).

Conclusion: The incidence of PIBD in Korea had increased over the recent decade especially in male children with Crohn's disease. There were higher incidence rates of pediatric Crohn's disease in the metropolitan city than in the non-metropolitan area. The cause of this difference will be further investigated.

Keywords: pediatric inflammatory bowel disease, incidence, regional difference