

관해기 궤양성 대장염의 재발률 및 재발 관련 인자들

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

박병준 · 이광재 · 황재철 · 신성재 · 정재연 · 조성원

Relapse Rates of Ulcerative Colitis in Remission and Factors Related to Relapse

Byoung Joon Park, M.D., Kwang Jae Lee, M.D., Jae Chul Hwang, M.D.,
Sung Jae Sin, M.D., Jae Yeon Chung, M.D., and Sung Won Cho, M.D.

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background/Aims: Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease with heterogeneous clinical features. Data on the disease course and prognosis of UC patients who have been regularly treated are lacking. We aimed to investigate relapse rates of UC in remission and factors related to relapse. **Methods:** We retrospectively analyzed clinical courses of 84 patients (43 males, median age 43 years, ranged 20-73 years) diagnosed as UC at Ajou University Hospital between January 1997 and December 2005 based on clinical, endoscopic and pathologic findings, and who were regularly followed for at least one year after the remission. **Results:** Study subjects consisted of 32 proctitis (38%), 21 left-sided colitis (25%), and 31 subtotal or total colitis (37%). Of 84 patients, relapse was observed in 52 patients (62%) during the follow-up period (ranged 1-9 years). The relapse rate was 24%, 41%, 51%, 65%, 71%, and 79% at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, 5 years and 6 years, respectively. Among sex, age, hemoglobin, ESR, and the extent of disease on admission, decrease of hemoglobin level was the only independent factor related to relapse (odds ratio=2.67, 95% CI (1.32-5.42), $p < 0.01$). **Conclusions:** In Korea, relapse of UC in remission is not rare. Decrease of hemoglobin level is an independent risk factor related to its relapse, while the extent of disease is not. (**Korean J Gastroenterol 2008;52:21-26**)

Key Words: Ulcerative colitis; Relapse rate; Anemia

서 론

궤양성 대장염은 대장 및 직장을 광범위하게 침범하는 만성 염증 질환이다.¹ 일반적으로 궤양성 대장염은 재발을 잘 하기 때문에 활동 염증에 대한 관해 유도 후 관해를 유지하기 위한 유지요법을 권장하고 있다. 장기간의 안전하고 효

과적인 약물 치료를 통해서 궤양성 대장염의 재발률을 감소시키고, 질병의 예후를 호전시킬 수 있을 것으로 기대하고 있으나 실제로 장기간 치료를 받고 있는 궤양성 대장염의 재발률 및 재발에 관련된 인자들에 대한 연구는 드물다. 과거에는 우리나라에서 궤양성 대장염의 유병률이 매우 낮았으나 최근 점차 증가하고 있는 추세여서 환자들의 자연경과

접수: 2008년 1월 7일, 승인: 2008년 5월 27일
연락처: 이광재, 443-721, 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교병원 소화기내과
Tel: (031) 219-6939, Fax: (031) 219-5999
E-mail: kjleemd@hotmail.com

* 본 논문의 일부는 보건복지부 연구비(A010383)에 의해 이루어졌음.

Correspondence to: Kwang Jae Lee, M.D.
Department of Gastroenterology, Ajou University School of
Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-
721, Korea
Tel: +82-31-219-6939, Fax: +82-31-219-5999
E-mail: kjleemd@hotmail.com

및 예후에 대한 연구의 필요성이 커지고 있다. 특히 우리나라 환자는 궤양성 대장염의 유병률이 비교적 높은 서양과 유전적인 배경과 환경 요인들이 다를 것으로 생각되어 우리나라 궤양성 대장염의 자연경과 및 재발에 관련된 연구가 절실히 요구되고 있지만 아직 이에 대한 연구는 매우 부족하다. 이에 저자들은 궤양성 대장염으로 장기간 치료 받아 온 환자들의 관해가 유도된 후의 재발률 및 재발에 관련된 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자는 아주대학교병원에서 임상, 내시경, 그리고 조직 소견으로 궤양성 대장염으로 확진된 환자들로 약물치료를 통해서 관해를 유도한 후에 1년 이상 규칙적으로 추적된 84예의 환자들을 대상으로 하였다. 궤양성 대장염의 진단기준은 다음 4가지 기준 중 적어도 3가지를 만족하는 경우로 하였다.² (1) 일주일 이상 지속되거나 반복되는 출혈 혹은 점액이 동반되거나 동반되지 않은 설사, (2) 내시경 검사에서 전형적인 미만 염증을 보이는 점막, (3) 점막의 조직학적인 염증 소견, (4) 방사선학적으로 직장에서 근위부로 진행되는 미만 염증 소견. 감염 질환은 대변 세균 배양 검사, 기생충 검사 및 클로스트리디움 독소 검사를 통해서 제외하였다. 재발 및 관해 여부는 증상 및 내시경 검사를 통해서 질환 활동 점수를 계산하여 확인하였으며(Table 1)³ 점수가 2 이하인 경우를 임상적인 관해로 정의하였다. 한편 총 점수가 3점 이상이면서 내시경 소견이 1점 이상인 경우를 재발로 정의하였다. 직장염은 항문연에서 15 cm까지 염증이 관찰된 경우, 좌측 대장염은 염증 범위가 항문연 15 cm 이상

에서 비장 굴곡부 사이인 경우로 분류하였고, 염증 범위가 비장 굴곡부를 넘어선 경우를 아전 및 전대장염으로 분류하였다.

연구기간 동안의 치료 및 추적 방법은 모든 환자들에게 공통적으로 일정하게 유지하였다. 즉 관해를 유도한 이후의 유지요법은 5-aminosalicylate 계열의 약물(mesalamine 2.0 g/일)과 필요 시 면역조절제인 azathioprine (1-2 mg/kg/일)을 사용하였다. 1년에 적어도 평균 6개월 이상 유지약물을 복용하여 왔던 환자들을 비교적 규칙적으로 치료받아 온 환자들로 정의하였고, 그 환자들만 이번 연구 분석에 포함시켰다. 본 연구는 환자들의 기록지를 분석하는 후향 연구로서 아주대학교병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다.

통계 분석 방법은 SPSS (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 두 군 간의 일반적인 인자들의 차이를 비교하는 경우에는 Student's t-test와 χ^2 -test를 이용하였다. Kaplan-Meyer 방법으로 궤양성 대장염의 누적 재발률을 구하였으며, 각 세부군들 간의 누적 재발률 비교는 Cox's regression model을 사용하였다. p값이 0.05 미만인 경우 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

84명의 대상 환자들 중 남자가 43명, 여자는 41명이었고, 연령 분포는 20세에서 73세까지로 중앙 연령은 43세였다. 처음 진단 당시 병변의 범위는 직장염 32명, 좌측대장염 21명, 아전 및 전대장염 31명이었다. 중앙 추적기간은 4년이었고 최소 추적기간은 1년, 최대 추적기간은 9년이었다 (Table 2).

2. 추적 기간에 따른 누적 재발률

총 84예 중 32예(38%)에서 추적 기간 중 재발이 없었으며 52예(62%)에서 1회 이상 재발하였다. 누적 재발률은 관찰

Table 1. Disease Activity Indices

Stool frequency	
0	Normal number of stools for this patient
1	1 to 2 more stools than normal
2	3 to 4 more stools than normal
3	5 or more stools than normal
Rectal bleeding	
0	No blood seen
1	Streaks of blood with stool less than half the time
2	Obvious blood with stool most of the time
3	Blood alone passed
Findings of endoscope	
0	Normal or inactive disease
1	Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)
2	Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)
3	Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)

Table 2. Demographic Features of the Patients

Gender	
Male, n (%)	43 (51)
Female, n (%)	41 (49)
Median age, years	43
Extent of disease	
Proctitis, n (%)	32 (38)
Left-sided colitis, n (%)	21 (25)
Subtotal or total colitis, n (%)	31 (37)
Median follow-up period, years	4

기간 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년에서 각각 24%, 41%, 51%, 65%, 71%, 79%였다. 추적 기간이 길어질수록 재발률은 증가하였고, 3년 동안에 대상 환자들의 약 1/2에서 재발이 관찰되었다(Fig. 1).

3. 재발과 관련된 인자들

재발과 관련된 인자 규명을 위해 환자군을 첫 진단 시 병변의 범위, 성별, 첫 진단 시 연령, 첫 진단 시 혈색소 및 적혈구 침강 속도에 따라 분류한 후 재발률을 비교하였다.

직장염 32예 중에는 15예(47%)에서 추적 기간 중에 1회 이상 재발하였다. 좌측대장염 21예 중에는 14예(67%)에서, 아전 및 전대장염 31예 중에는 23예(74%)에서 재발이 관찰되었다. 관찰기간 1년, 2년, 3년, 4년에서 직장염군의 누적 재발률은 각각 16%, 40%, 44%, 55%였고, 좌측대장염군은 각각 19%, 19%, 48%, 51%였으며, 아전 및 전대장염군은 각

각 23%, 50%, 59%, 86%였다. 세 군 간 누적 재발률에 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

여성 환자 41명 중 27명(74%), 남성 환자 43명 중 22명(51%)이 재발하였으며, 관찰 기간 1년, 2년, 3년, 4년에서 누적 재발률이 여성군은 각각 24%, 46%, 61%, 74%였고, 남성군은 각각 23%, 36%, 43%, 56%였다. 여성 및 남성 환자군 간에 누적 재발률에 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

진단 당시 연령이 40대 미만이었던 41명 중 23명(56%), 40대 이상이었던 43명 중 26명(41%)에서 재발하였으며, 관찰기간 1년, 2년, 3년, 4년에서 40대 미만군은 각각 24%, 49%, 57%, 74%, 40대 이상군은 23%, 34%, 58%, 66%의 누적 재발률을 보였다. 40대 미만 및 40대 이상 환자군 간에 누적 재발률에 유의한 차이는 없었다(Fig. 4).

혈색소가 처음 진단 당시에 11 g/dL 미만인 11명 중 10명(91%)에서 재발하였고, 11 g/dL 이상인 73명 중 39명(53%)에서 재발하였다. 관찰기간 1년, 2년, 3년, 4년에서 혈색소가

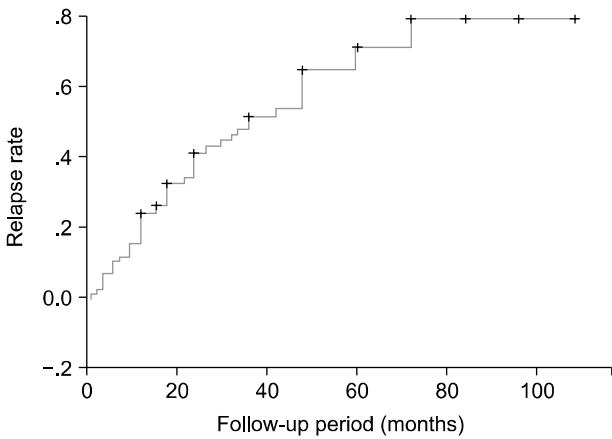


Fig. 1. Cumulative rate of disease relapse in total. The 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-year disease relapse rates are 24%, 41%, 51%, 71%, and 79%, respectively.

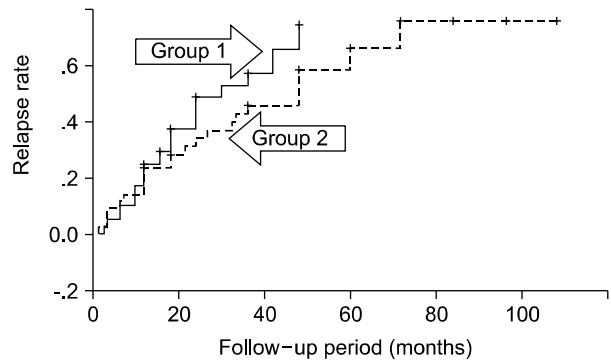


Fig. 3. Comparison of relapse rate between age <40 year-old (group 1) and ≥40 year-old (group 2) by Cox's regression model ($p > 0.05$).

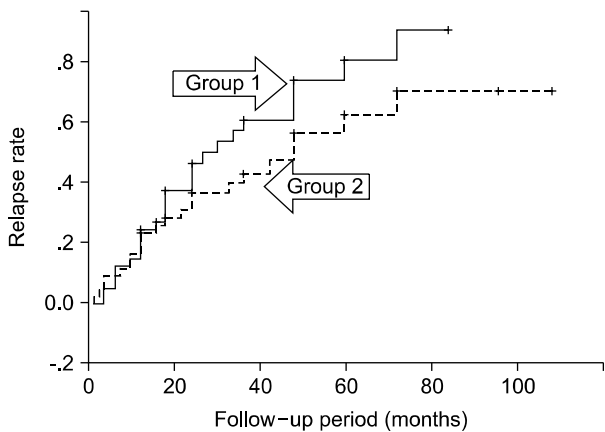


Fig. 2. Comparison of relapse rate between male (group 1) and female (group 2) by Cox's regression model ($p > 0.05$).

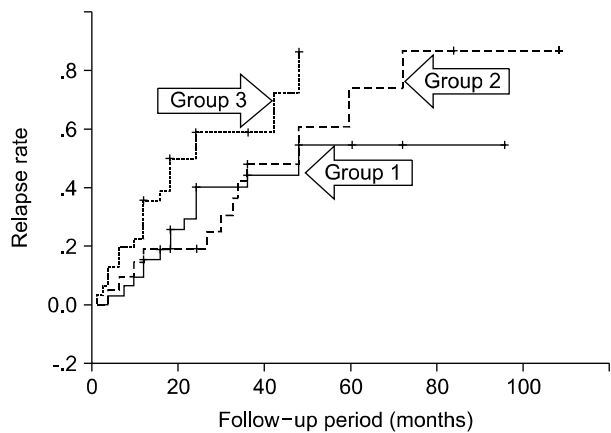


Fig. 4. Comparison of relapse rate among proctitis (group 1), left-sided colitis (group 2), and subtotal or total colitis (group 3) by Cox's regression model ($p > 0.05$).

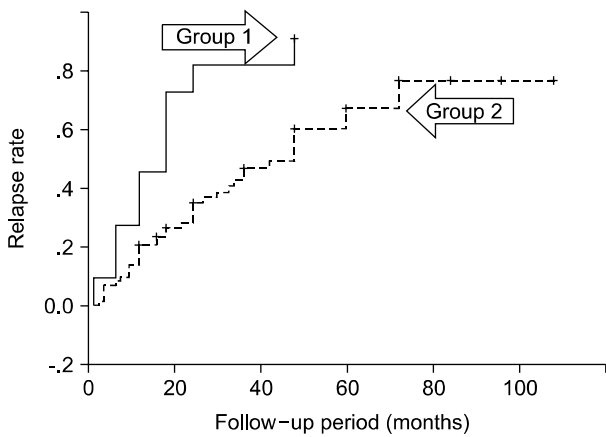


Fig. 5. Comparison of relapse between hemoglobin <11 g/dL (group 1) and ≥11 g/dL (group 2) by Cox's regression model [odds ratio=2.67, 95% confidence interval (1.32-5.42), $p < 0.01$].

11 g/dL 미만인 군은 각각 45%, 82%, 82%, 91%, 혈색소가 11 g/dL 이상인 군은 각각 21%, 35%, 47%, 60%의 누적 재발률을 보였다. 즉 혈색소가 11 g/dL 미만인 군은 그 이상인 군에 비해 유의하게 누적 재발률이 높았다[odds ratio=2.67, 95% confidence interval (1.32-5.42), $p < 0.01$](Fig. 5).

처음 진단 당시에 적혈구 침강 속도가 30 mm/hr 이상인 18명 중 15명(83%)에서, 30 mm/hr 미만인 66명 중 34명(52%)에서 재발하였다. 관찰기간 1년, 2년, 3년, 4년에서 누적 재발률이 적혈구 침강 속도가 30 mm/hr 미만인 군은 각각 23%, 33%, 46%, 58%, 30 mm/hr 이상인 군은 각각 28%, 69%, 69%, 84%였다. 두 군 간에 누적 재발률에 유의한 차이는 없었다(Fig. 6).

고 찰

이번 연구에서는 병원에 비교적 규칙적으로 내원하여 유지요법 등의 치료를 받아 온 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 관해 유도 후에 재발률 및 그와 관련된 인자들을 알아보았다. 그 결과 이들 환자들에서 재발은 흔히 일어날 수 있으며, 병변의 범위와 상관없음을 보여주고 있다. 따라서 병변의 범위가 작은 직장염의 경우에도 유지요법이 필요함을 알 수 있다. 1년 이상의 기간 동안, 1년에 적어도 평균 6개월 이상 약물 처방을 받아 온 84예의 환자들에서 중앙 관찰기간 4년에 52명(62%)이 1회 이상 재발하였다는 본 연구 결과는, 한국인의 궤양성 대장염도 만성적으로 재발이 반복되는 질환임을 확인시켜 주고 있다. 이 연구에서 대상 환자들은 3년이 경과한 후에 약 반수에서 1회 이상 재발하였고, 처음 진단 당시에 혈색소 수치가 낮은 경우에 재발이 잘 됨을 알 수 있었다. 그 외에 진단 당시의 연령, 성별, 적혈구 침강 속도는 재발률과 유의한 관련이 없었다.

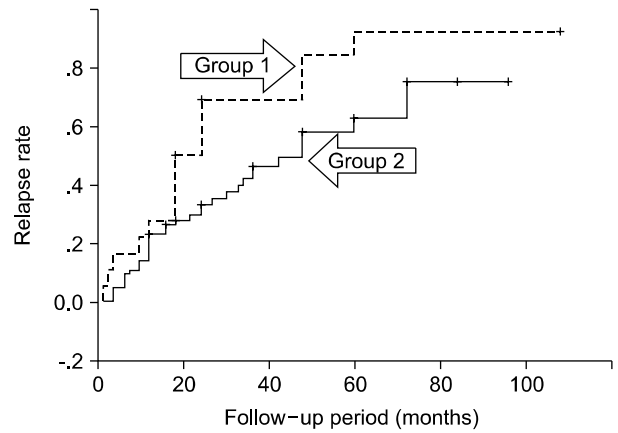


Fig. 6. Comparison of relapse rate between ESR <30 mm/hr (group 1) and ≥30 mm/hr (group 2) by Cox's regression model ($p > 0.05$).

이 연구에서 계산된 재발률은 실제보다 과장되었을 가능성이 있다. 왜냐하면 증상의 재발이 없는 환자들 중에는 더 이상 내원하지 않는 경우가 있을 수 있기 때문이다. 즉 본 연구는 궤양성 대장염으로 진단된 모든 환자들을 대상으로 한 것이 아니고, 비교적 규칙적으로 내원하였던 환자들을 대상으로 한 후향 연구라는 제한점이 있다. 또한 대상 환자들의 경우에도 장기 추적 기간 중에 완벽하게 약물치료를 시행받기가 어려우므로 1년에 6개월 이상 약을 복용한 경우를 대상 환자에 포함시켰고, 따라서 약물치료에 대한 순응도에 따라서 재발률에 차이가 있을 수도 있다. 그렇지만 장기간의 추적 관찰기간동안 약물복용에 대한 순응도를 일일이 확인하기가 현실적으로 어려운 것을 고려할 때 1년에 6개월 이상 비교적 규칙적으로 내원한 환자들을 대상으로 선정한 것이 이런 제한점을 어느 정도 보완해 줄 수 있을 것으로 판단된다. 우리나라에서 시행된 궤양성 대장염에 대한 연구들이 매우 적다는 점을 고려할 때 84명의 환자들을 1년 이상 9년까지, 중앙 추적기간 4년 동안 장기간 추적 관찰한 본 연구 결과는 임상적인 의미가 있다고 판단한다. 서양의 연구결과들을 살펴보면 궤양성 대장염으로 처음 진단받은 환자들을 대상으로 한 연구들에서 10년 후에 누적 재발률이 적어도 70% 이상이라는 결과가 보고된 바 있다.^{4,5} 또한 직장염의 경우에는 추적기간 중에 좌측 대장염이나 아전 혹은 전대장염으로 병변의 범위가 진행된 경우가 52%였다.⁵ 따라서 본 연구의 대상 환자들 중에서도 경과 관찰 중에 직장염이나 좌측 대장염이 아전 혹은 전대장염으로 진행된 경우가 있을 것으로 보이지만 본 연구에서는 이에 대한 조사는 시행하지 않았다. 일반적으로 재발률은 침범 범위가 클수록 높을 것으로 추정되고 있으나 본 연구결과에서는 처음 진단 당시의 침범 범위와 재발률과는 유의한 관련이 없었다. 이는 침범 범위가 관찰기간 중에 바뀐 경우가 흔히 있을 수

있기 때문으로 생각한다. 또한 직장염의 경우에는 임상증상이 일반적으로 가뭇기 때문에 유지 약물 치료를 꾸준히 하지 않고, 임의로 약물 복용을 하지 않는 비율이 높았을 것으로 생각한다. 본 연구결과는 서양 연구들과 비교할 때 우리나라 궤양성 대장염 환자들에서 재발률이 적어도 낮지는 않음을 시사한다.

1,161명의 궤양성 대장염 환자들을 25년간 추적관찰한 한 연구에서는 10년 후에 대장절제술을 24%에서 시행하였고, 25년 후의 누적 재발률이 90%였다.³ 이번 연구 대상 환자들 중에 재발로 인해 대장절제술을 시행받았던 환자들은 총 5명으로 전체 연구대상 환자들 중 6%에 불과하였고, 이들은 모두 첫 진단 당시에 아전 혹은 전대장염 환자였다. 수술률이 낮은 것은 본 연구의 환자들에서 정기적으로 추적 관찰해 오던 환자들에서 염증의 활동성에 따라 적합한 치료를 받은 결과라 생각한다.

이번 연구에서 경한 직장염의 경우에는 5-aminosalicylate 약제만으로도 관해 유도가 가능한 경우가 있었지만 그렇지 않은 경우에는 스테로이드를 사용하였다. 궤양성 대장염 환자에서 유지요법을 시행하는 경우에는 재발률을 유의하게 낮출 수 있는 것으로 알려져 있다.⁶ 이번 연구에서는 관해를 유도한 후에 직장염을 포함한 모든 대상 환자들에서 5-aminosalicylate 약제로 재발률을 낮추기 위한 유지요법을 시행하였다. 스테로이드에 의존성이 있는 경우에는 면역조절제인 azathioprine을 같이 사용하였다. 이러한 유지요법이 우리나라 궤양성 대장염의 자연경과를 얼마나 변화시킬 수 있는지에 대해서는 향후 연구가 필요하다. 또한 유지요법에도 불구하고 상당수의 환자들에서 재발이 있었다는 사실은, 재발률을 감소시킬 수 있는 효과적인 유지요법의 방법 및 용량에 대해서도 더 많은 연구가 필요하다는 것을 시사한다.

재발과 관련된 인자의 분석에서는 대상 환자들에서 공통적으로 조사할 수 있었던 인자들에 한계가 있어서 일부 인자들에 대해서만 분석이 가능하였다. 혈액검사 소견 중 혈색소의 감소, 즉 빈혈이 재발과 관련된 유의한 인자였으며, 적혈구 침강 속도는 유의한 인자가 아니었다. 실제로 빈혈은 염증성 장질환의 흔한 합병증으로 삶의 질 및 입원율 증가와 관련이 있다고 알려져 있다.^{7,8} 따라서 최근에는 염증성 장질환 환자에서 빈혈을 교정해 주는 것이 중요한 치료 목표로 강조되고 있다.^{9,10} 염증성 장질환 환자에서는 식이 제한, 흡수장애 혹은 장 출혈로 인한 철결핍 빈혈이 흔히 발생할 수 있으며 활동 염증의 매개물들이 철의 대사, 적혈구 생성 및 적혈구 생존에 영향을 주어서 혈색소 감소가 일어날 수 있다. 즉 염증성 장질환에서는 철결핍 빈혈과 만성 질환에 의한 빈혈이 흔히 복합되어 나타나고, 다른 원인에 의한 빈혈은 매우 드물다. 따라서 본 연구에서 빈혈이 있는 환

자들의 재발률이 높은 것은 빈혈이 질환의 활성도, 잦은 식이 제한 및 장 출혈, 흡수장애 등을 시사하는 소견이 될 수 있기 때문으로 생각한다. 실제로 빈혈이 있는 염증성 장질환 환자에서 철분제제를 투여하여 빈혈을 교정하면 삶의 질이 좋아진다는 보고가 있으므로^{11,12} 빈혈에 대한 적극적인 관심이 필요할 것으로 보인다. 적혈구 침강 속도는 급성 염증의 활성도를 나타내는 지표가 될 수 있지만 질환의 만성도 혹은 재발률을 반영하지는 못하는 것으로 생각한다. 그러나 이번 연구에서는 모든 대상 환자들에서 비교적 규칙적으로 유지요법을 받아 온 환자였고, 치료 없이 자연경과를 관찰한 연구가 아니었기 때문에 적혈구 침강 속도를 재발과 관련이 없는 인자로 배제하기는 힘들다. 또한 첫 진단 시 질병 활성도가 높은 환자군에서는 관해 유도 시에 스테로이드 및 면역억제제 계통의 약물을 고용량으로 투여하였고, 유지요법 시에 면역조절제의 사용 빈도도 높았을 것으로 추정되지만 이번 연구에서는 이에 대해서 더 자세히 분석하지는 못하였다. 유지요법의 종류, 복용량 및 순응도도 재발률에 영향을 줄 수 있지만¹³⁻¹⁶ 이번 연구의 환자들은 유지치료를 통일하여 일반적으로 5-aminosalicylate 약제로 하루에 mesalamine 2.0 g을 유지요법으로 사용하였고, 면역조절제인 azathioprine은 스테로이드 의존성이 있는 경우에만 1-2 mg/kg를 같이 사용하였기 때문에 이런 영향들이 크지는 않을 것으로 생각한다.

결론으로, 이번 연구에서는 우리나라 궤양성 대장염 환자들 중 관해 유도 후 비교적 규칙적으로 추적관찰한 환자들에서의 재발률을 조사하였고, 기존의 서양 보고들과 비교했을 때 재발률이 낮지 않음을 알 수 있었다. 또한 처음 진단 당시에 병변의 범위가 크지 않더라도 재발률이 낮지 않기 때문에 병변 범위와 상관없이 유지요법이 필요할 것으로 생각하고, 특히 빈혈이 동반된 경우에 재발이 흔하므로 주의가 필요할 것으로 판단된다.

요 약

목적: 궤양성 대장염으로 장기간 치료받아 온 환자를 대상으로 재발률 및 재발에 관련된 인자들을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 대상 환자는 아주대학교병원에서 임상, 내시경, 그리고 조직 소견을 통해 궤양성 대장염으로 확진된 환자들로, 약물치료를 통해서 관해를 성공적으로 유도한 후 1년 이상 규칙적으로 추적된 84명의 환자들을 대상으로 하였다. 재발은 증상 및 내시경검사를 통해서 확인하였으며 질환 활동 점수가 2 이하인 경우를 관해로 정의하였다. 재발률 및 재발률의 비교는 각각 Kaplan-Meyer 방법 및 Cox's regression model을 사용하였다. **결과:** 중앙 추적기간 4년 (1-9년) 동안에 84명 중 52명(62%)에서 1회 이상 재발하였

다. 누적 재발률은 관찰 기간 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년에
서 각각 24%, 41%, 51%, 65%, 71%, 79%였다. 연령, 성별,
병변의 범위 및 적혈구 침강 속도는 재발률과 유의한 관련
이 없었으나 혈색소가 11 g/dL 미만인 환자들은 그렇지 않
은 환자들에 비해 유의하게 재발률이 높았다[odds ratio=
2.67, 95% confidence interval (1.32-5.42), $p < 0.01$]. **결론:** 우
리나라 궤양성 대장염 환자들, 특히 병원에서 비교적 규칙
적으로 유지요법을 받아 온 환자들에서의 재발률은 낮지 않
으며, 처음 진단 당시의 병변의 범위에 상관없이 재발률을
낮추기 위한 유지요법이 필요할 것으로 보인다. 한편 혈색
소 감소가 궤양성 대장염의 재발과 관련된 유의한 인자였
다.

색인단어: 궤양성 대장염, 재발률, 빈혈

참고문헌

- Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-1146.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-1629.
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.
- Henriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the country of Copenhagen. *Gut* 1985;26:158-163.
- Stewenius J, Adnerhill I, Ekelund GR, et al. Risk of relapse in new cases of ulcerative colitis and indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1019-1025.
- Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulfasalazine (Salazopyrine). *Gut* 1973;14:923-926.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-1197.
- Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systemic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(suppl):S44-S49.
- Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:619-623.
- Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782-787.
- Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effect of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123-130.
- Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, et al. Sequential treatment of anemia in UC with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999;60:262-267.
- Bernal I, Manosa M, Domenech E, et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1434-1438.
- Domenech E. Inflammatory bowel disease: current therapeutic options. *Digestion* 2006;73:67-76.
- Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcer ative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-965.
- Kono T, Nomura M, Kasai S, Kohgo Y. Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis: an open-label study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:793-797.