

REVIEW ARTICLE

## 염증성 장질환에서의 피부 증상

서현이, 이우진, 나수영<sup>1</sup>

울산대학교 의과대학 서울아산병원 피부과, 제주대학교 의학전문대학원 제주대학교병원 내과<sup>1</sup>

### Dermatologic Manifestations in Inflammatory Bowel Disease

Hyun Yi Suh, Woo Jin Lee and Soo-Young Na<sup>1</sup>

Department of Dermatology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine<sup>1</sup>, Jeju, Korea

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract with an unknown etiology and pathogenesis. The incidence and prevalence of IBD are increasing rapidly in Korea. Approximately one-third of patients with IBD appear to develop extra-intestinal manifestations with the skin being one of the most commonly affected organs. They may precede, occur simultaneously, or follow the diagnosis of IBD. In addition, they may parallel with the luminal symptoms or independent from the disease activity of IBD. This review outlines the skin manifestations associated with IBD and discusses their management. Skin manifestations should be managed in close collaboration with a dermatologist. (**Korean J Gastroenterol 2019;73:285-293**)

**Key Words:** Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis, ulcerative; Skin manifestations

## 서 론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 유전적 감수성과 면역 불균형에 의한 장의 만성적인 염증 상태로 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)과 크론병(Crohn's disease, CD)이 대표적인 질환이다.<sup>1</sup> 한국인에서의 염증성 장질환의 발병률과 유병률은 빠른 속도로 증가하고 있다.<sup>2</sup> IBD에서 장외 발현(extraintestinal manifestations)은 드물지 않으며, 6-47%의 다양한 유병률이 보고된다.<sup>3-5</sup> 피부 질환은 IBD 환자에서 흔한 장외 증상으로 IBD 진단 시 약 10% 정도의 유병률을 보이고, 전체 IBD 환자에서는 약 15-20%의 비율로 나타난다.<sup>5,6</sup> IBD의 피부 발현은 1) 특이성(specificity), 2) 반응성(reactivity), 3) IBD와의 관련성(association), 4) IBD의 치료에 의한 증상(IGD treatment-induced manifestation)의

4가지 범주로 구분할 수 있다. 본고에서는 IBD의 장외 증상으로 피부 병변에 따른 임상 양상, 병인, 치료 등에 대하여 알아보려고 한다.

## 본 론

### 1. 특이 피부 증상(specific skin manifestations)

특이 피부 증상은 병리 검사에서 IBD와 동일한 조직학적 특징을 가지며, UC보다는 주로 CD에서 나타난다.

1) 육아종성 피부 병변(granulomatous cutaneous lesions)  
육아종성 피부 질환은 장과 연속적으로 발생하며, IBD의 조직학적 소견과 같은 소견을 보이는 피부 질환이다. 구강 안면 및 항문 주위에서 농양, 누공, 균열, 궤양 등의 증상으로

Received April 8, 2019. Revised May 3, 2019. Accepted May 14, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 나수영, 63241, 제주시 아란13길 15, 제주대학교 의학전문대학원 제주대학교병원 내과

Correspondence to: Soo-Young Na, Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea. Tel: +82-64-717-1143, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: sktdud@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3685-6823>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

나타난다.<sup>7</sup> 치료법은 국소 또는 전신 항생제, 면역억제제 등이 사용되기도 하나 주로 외과적 치료가 요구된다.<sup>8</sup>

2) 전이성 크론병(metastatic Crohn's disease)

전이성 크론병은 드문 질환으로 장과 연속적으로 발생하는 것이 아니며, IBD에 이환된 장으로부터 떨어진 곳에 특이적인 육아종성 피부 병변이 발생하는 것이다. 즉, 떨어져 발생한 농양, 누공, 궤양 또는 결절에서 크론병과 동일한 병리학적 소견을 보이는 것이 특징이다. 전이성 크론병에서 병변의 위치와 임상 양상은 연령에 따라 다른 소견을 보인다. 소아의 경우에는 림프 부종의 형태로 생식기 주변에 많이 나타나지만, 성인의 경우에는 누공, 결절, 궤양의 형태로 하지와 다리에 주로 나타난다.<sup>9-11</sup> 전이성 크론병은 IBD의 활동성 정도와는 관련성이 없는 것으로 보이며,<sup>10</sup> 치료 방법으로 경구 또는 국소 스테로이드제, 병변 내 스테로이드 주사, 경구 메트로니다졸, 답손, 인플릭시맵, 탈리도마이드, 미노사이클린, 설파살라진, 6-메르캅토프린, 아자치오프린, 수술 등이 제안된다.<sup>12</sup>

2. 반응성 피부 증상(reactive skin manifestations)

반응성 피부 발현은 IBD의 발병 기전을 공유하는 것으로



Fig. 1. Erythema nodosum. Tender, bilateral, erythematous nodules and plaques on the anterior aspect of the lower extremities.

생각되지만, 동일한 조직 병리학적 특징을 갖지는 않는다. 비정상적인 호중구의 기능 또는 손상된 세포성 면역에 의하여 호중구가 자가면역 반응을 일으키는 것이 반응성 피부 발현의 발병 기전으로 생각된다.<sup>13</sup>

1) 결절 홍반(erythema nodosum, EN)

EN은 IBD의 가장 흔한 피부 증상이다. 유병률은 UC보다 CD에서 더 높게 보고된다. EN의 발병 빈도는 CD에서 3-15%, UC에서 6-10%이며 여성에서 발병률이 더 높다.<sup>5,14,15</sup> 국내 건강보험 청구 데이터 분석에서도 CD와 여성에서 유병률이 더 높았으며, IBD 환자에서 EN의 유병률은 일반 인구 대비 CD에서 9.91배(95% CI, 6.47-13.34), UC에서 4.06배(95% CI, 2.69-5.42)였다.<sup>16</sup> EN은 일반적으로 IBD로 확진된 후에 나타나며 IBD 진단 전에는 15% 미만에서 나타난다.<sup>17</sup> IBD 환자의 EN 발생 원인에 대해서는 정확히 알려져 있지 않다. 염색체 6번에 있는 인체 백혈구 항원(human leukocyte antigen, HLA)-B의 변이(mutation)와 관련이 있다는 보고와<sup>18</sup> 지연형 IV형 과민 반응이 EN 발생과 연관이 있다는 보고가 있다.<sup>19</sup> 대부분의 환자에서 지름 1-5 cm의 압통을 동반하는 다수의 염증성 결절이 하지의 신근부(extensor surfaces)에 주로 발생하며 특히 정강이 부분에서 호발한다(Fig. 1).<sup>5</sup> 반면, 안면부, 체간부, 상지 등은 거의 영향을 받지 않는다. 진단은 임상 증상을 근거로 하기 때문에 일반적으로 조직 검사는 필요하지 않지만 비특이적인 임상 증상의 경우에는 조직 검사가 도움이 될 수 있다. EN은 IBD의 범위 및 활동성 정도와 밀접한 관련성이 있다.<sup>19</sup> 대부분의 경우 EN은 IBD 치료 시 흉터 없이 치유되며 약 25%에서는 자연적으로 호전되는 경과를 보인다.<sup>19</sup> 보조 치료로는 다리 올리기, 진통제, 요오드칼륨 등이 있다. 질병 경과가 심한 경우에는 전신 스테로이드(0.5-1 mg/kg/day)를 사용한다. 스테로이드 치료에 불응성 또는 의존성인 경우에는 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  억제제를 고려해볼 수 있다.<sup>20,21</sup>

2) 괴저 고름 피부증(pyoderma gangrenosum, PG)

PG는 IBD와 관련된 가장 심한 피부 병변으로, UC의 5-12%에서 관찰되고 CD에서는 1-2%로 드물게 나타난다.<sup>18,22</sup> 소아에서의 유병률은 0.6%로 낮은 편이다.<sup>23</sup> 특징적으로 PG 병변을 가지고 있는 환자의 50%는 IBD에 이환되어 있으며,<sup>24</sup> 대부분의 경우에는 IBD가 PG 발생 이전에 나타나지만 약 15% 정도에서는 IBD 발병 이전에 PG 병변이 먼저 나타난다.<sup>17</sup> 아직 병인이 명확히 밝혀지지는 않았지만 대장과 피부의 공통 항원에 대한 교차 반응 항체가 비정상적인 면역 반응을 유발하여 발생하는 것으로 생각되고 있다.<sup>25,26</sup> 또한 interleukin (IL)-8, IL-16, IL-17 및 TNF- $\alpha$ 와 같은 염증성 사이토

카인의 과발현, 호중구 기능 장애, 비정상적인 T세포 반응들도 PG의 병인에 대한 기전으로 생각된다.<sup>26</sup> PG는 고름 물질이나 결절 종기로 시작하고 급격히 병변의 중심부가 괴사하면서 주변부로 잠식해가며 통증성의 만성 궤양을 형성한다. 궤양의 가장자리는 푸른색 또는 자색을 띠며 주변과의 경계가 명확하고 심부로 궤양이 계속 파고 들어간다(Fig. 2). PG는 피부의 어느 곳에서나 발생 가능하지만, 주로 하지나 체간부에 발생한다. 약 25%에서는 외상을 받은 부위에서 PG가 발생하는데, 이러한 현상을 “pathergic phenomenon”이라고 한다. 일단 발생하면 빠르게 진행하며 수주에서 수개월에 걸쳐 오랜 시간 지속된다.<sup>17</sup> 진단은 다른 피부 질환을 배제하여 임상적인 판단으로 한다. 피부 조직 검사는 비특이적이지만 다른 피부 질환을 배제할 때 도움이 될 수 있다. PG와 장질환의 활성도의 연관성에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 있다. 일부 보고에서는 IBD 질환의 경과와 관련성이 있다고 하였지만<sup>4</sup> 관련성이 없다는 보고도 있다.<sup>27</sup> 질병 경과는 대개 예측이 힘들며 완치까지는 장기간이 걸릴 수도 있다. PG는 조기 치료와 신속한 치료가 필요하다. 기저 IBD 질환을 치료하는 것이 중요하고, 국소 병변의 경우에는 이차 감염을 예방하면서 치료를 진행하는 것이 필요하다. 국소 치료로써 강력한 국소 스테로이드 도포나 병변 내 스테로이드 주사 요법 또는 국소 타크로리무스나 4% 크로몰린이 효과적일 수 있다. 그러나 대부분은 전신적인 약제 투여가 필요하며, 그중 전신 스테로이드(0.5-1 mg/kg/day)가 가장 효과적이다.<sup>25</sup> 질환이 조절되기 시작하면 점차 감량해 나간다. 질환이 침습적이고 스테로이드 투여에도 빠르게 회복되지 않는 경우에는 전신 면역조절제(사이클로스포린)도 사용해볼 수 있다.<sup>19</sup> 최근 TNF- $\alpha$  억제제 치료법이 많이 시도되고 있으며 여러 연구에서 PG 치료에 매우 좋은 결과를 보이고 있다.<sup>28</sup> 무작위 대조군 임상시험에서 인플

릭시맙군이 위약군 대비 유의하게 더 많은 환자에서 임상적 호전을 보였으며, 치료 6주째에 인플릭시맙군에서 69%의 임상적 호전과 21%의 관해를 보였다.<sup>29</sup> 따라서, 스테로이드에 대한 신속한 치료 반응이 이루어지지 않을 경우에는 TNF- $\alpha$  억제제 치료를 고려해야 한다.<sup>30</sup> 외과적 치료는 대개 PG를 재발 또는 악화시키므로 피해야 한다.

### 3) Sweet's 증후군(Sweet's syndrome, acute febrile neutrophilic dermatosis)

급성 발열 호중구 피부병으로도 알려진 Sweet's 증후군은 매우 드문 피부 질환으로, IBD 환자에서의 유병률은 정확히 알려져 있지 않다. IBD와의 연관성은 Becuwe 등에 의하여 1989년 처음 제시되었으며, 보고된 사례의 87%가 여성으로 여성의 유병률이 더 높다.<sup>31</sup> 피부와 장의 공통된 항원에 반응하는 이상 면역 반응에 의하여 발병한다는 가설이 있으나 정확한 병인은 아직 알려져 있지 않다.<sup>32</sup> Sweet's 증후군은 얼굴, 목, 팔, 몸통, 다리 등에 갑자기 홍반성의 구진 또는 판이 비대칭적으로 나타나며 통증 또는 압통을 동반한다. 병변은 2-10 mm 정도로 대개 다발성인 경우가 많다(Fig. 3). 발진과 함께 지속적인 발열이 있는 경우가 대부분이고 두통, 관절통, 전신 쇠약 등을 호소하며 결막염 및 상공막염을 동반할 수도 있다. 특징적인 임상 증상 및 진피 상부에 호중구 염증세포 침윤이 있는 병리조직학적 소견과 더불어 혈액 검사상 호중구의 증가로 진단할 수 있다.<sup>17</sup> 스테로이드 연고가 효과적이며 스테로이드의 전신 투여에 신속히 반응하고 수일 내에 반응 없이 병변이 소실된다. 조기에 스테로이드를 중단하면 재발할 수 있으며 치료를 하지 않은 경우에는 대부분 수주 내지 수개월 후에 자연적으로 소실되는 경과를 보인다.<sup>19</sup> 그 외에 요오드칼륨, 콜히친, 인도메타신, 사이클로스포린, 담손을 전신 치료제로 고려할 수 있다. 또한 TNF- $\alpha$  억제제도 효과적이라는



Fig. 2. Pyoderma gangrenosum. Ulcer shows an edematous pale border with granulation tissue on the leg.



Fig. 3. Sweet's syndrome. Erythematous plaques and patches on the extremities and trunk.

보고가 있다.<sup>31</sup>

4) 구강 병변

구강 병변으로는 치주염(periodontitis), 아프타 입안염(aphthous stomatitis) 및 가장 불량한 경과를 보이는 증식 화농 구내염(pyostomatitis vegetans) 등이 있다. 구강 병변의 유병률은 CD에서 10%로 UC의 4%보다 높았고, 환자의 25% 이상에서 IBD 진단을 받기 전에 구강 병변이 나타났다는 보고가 있다.<sup>17</sup> 치주염은 세균성 플라그에 대한 만성 염증성 반응으로 뼈와 연조직의 파괴를 일으키며 발진, 출혈, 부종 등을 일으킨다. 치주염은 IBD에 특이성을 가지지 않는 빈번한 증상이나 항문 주위 질환과는 일부 관련이 있는 것으로 보고되었다.<sup>32</sup> 아프타 입안염은 여러 개의 원형 또는 타원형의 통증을 수반하는 궤양으로 불과 혀 밑 점막에 발생한다.<sup>19</sup> 증식 화농 구내염은 IBD와 밀접한 관계를 가지며 아주 드물게 발생하는 구강 내 염증 질환으로, 모든 연령대에서 발생하고 남녀의 발생 비는 3:1로 알려져 있다.<sup>33</sup> 특징적으로 구강 내

점막에 부종과 홍반을 형성하며 그 위에 다발성의 농포를 동반하는 염증성 병변으로 나타난다. 다발성의 농포는 쉽게 터지고 서로 합쳐져 미란과 궤양을 형성하기도 한다. 주로 구순과 구강 점막을 침범하고 혀는 잘 침범하지 않는다.<sup>33,34</sup> 구강 병변의 진단은 임상 증상, 염증성 장질환과의 관련성, 조직 검사 결과 등으로 할 수 있다. 구강 병변의 활성도는 장질환의 활성도와 밀접하게 관련되어 있으므로 IBD의 치료가 중요하다. 국소 스테로이드, 요오드링크, 클로헥시딘 가글 등을 사용한다. 전신 항생제, 설파제, 답손, 아자치오프린, 전신 스테로이드 투여 등이 치료로 시도되었고, 고용량의 스테로이드 투여만이 치료에 효과가 있다는 보고도 있으나 스테로이드 용량을 줄이거나 중단하면 재발하였다.<sup>35</sup> 전대장 절제술을 시행한 후 완치가 된 경우도 보고되었다.<sup>36</sup> TNF- $\alpha$  억제제 또한 효과적인 치료 대안이다. Löfberg 등<sup>37</sup>의 연구에 따르면 20주 간의 아달리무맙 투여 후 아프타 입안염의 빈도가 5.2% (49/945)에서 2.1% (20/942)로 감소하였다. 최근의 IBD 집단 연구 결과는 78.1% (25/32)의 반응률을 보였다.<sup>38</sup> 하지만 모



Fig. 4. Acrodermatitis enteropathica. (A) Multiple flaccid bullae and vesicles on dorsum of the feet. (B) Hyperpigmented macules and patches with scale resolved on the dorsum of the feet. (C, D) Paronychia.

든 TNF- $\alpha$  억제제 치료는 구강 병변보다는 오히려 IBD를 치료하기 위하여 시작된 것이므로, 구강 병변의 치료보다는 IBD 치료가 우선시되어야 함을 시사한다.

3. IBD와 연관된 피부 질환(dermatosis associated with IBD)

1) 건선(psoriasis)

만성 염증성 피부 질환인 건선은 IBD와의 연관성에 대한 많은 연구 결과가 알려져 있다. 최근 발표된 체계적 문헌고찰에 따르면 건선과 CD (OR, 1.70; 95% CI, 1.20-2.40) 및 UC (OR, 1.75; 95% CI, 1.49-2.05)와의 연관성이 보고되었다. 또한 건선 환자에서 IBD 발생 위험도가 상대적으로 증가한다는 보고도 있다.<sup>39</sup> 국내 건강보험 청구 데이터를 이용하여 IBD와 염증성 피부염 관계를 연구한 자료에 따르면 IBD 환자에서 건선의 유병률은 1.30-1.78배 높았다.<sup>16,40</sup> 두 질환에서 동시에 연관이 있다고 생각되는 병인으로는 피부와 장 점막에

Th1/Th17 세포성 만성 면역 염증 반응이 가설로 제시되었다.<sup>41</sup> 또한 CD와 UC 그리고 건선에 서로 일치하는 유전자 변이가 확인되었는데 이를 바탕으로 특정 유전자 변이 또는 HLA가 특정 면역 반응과 염증 반응을 유발하여 두 질환을 일으키는 것으로 생각되고 있다.<sup>42</sup> 치료는 크게 국소 치료, 광선 치료, 전신 치료, 생물학적 제제 등이 있다. 중증도에 따라 경증인 경우에는 주로 국소 치료를 시행하고, 중등증인 경우에는 국소 치료와 광선 치료를 시행하며, 중증인 경우에는 국소 치료, 전신 치료, 광선 치료를 모두 시행한다. 국소 치료로는 보습제를 기본으로 국소 스테로이드, 비타민 D3 유도체를 사용한다. 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서 승인된 전신 치료제는 레티노이드, 메토틀렉세이트, 사이클로스포린 등이 있다. 그중 메토틀렉세이트는 건선과 IBD 모두에서 치료 효과가 있음이 보고되었으며 사이클로스포린도 치료제로 고려해볼 수 있다.<sup>43</sup> 모든 치료에도 반응이 없는 경우에는 생물학적 제제 치료를 고려한다. 건선과 IBD 모두에서 미국 식품의약국 승인을 받은 생물학적 제제로는 인플릭



**Fig. 5.** TNF- $\alpha$  inhibitor treatment-induced skin manifestations. (A, B) Small plaque psoriasiform lesions scattered over the trunk and palmoplantar pustular psoriasiform lesions following TNF- $\alpha$  inhibitor therapy. (C, D) Generalized blistering skin lesions on the trunk of a 40-year-old woman treated for ulcerative colitis with infliximab. TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor-alpha.

시뮬, 아달리무맙, 우스테키누맙이 있다.<sup>43</sup> 최근 중등도 이상의 CD에서 치료제로 승인된 우스테키누맙은 IL-12, IL-23과 같은 pro-inflammatory 사이토카인을 억제하므로,<sup>44</sup> 건선 등과 같은 장외 증상이 동반된 환자에서 좋은 치료 방법으로 제시되고 있다. 건선 환자에서 우스테키누맙의 장기간 안정성

에 대한 연구 결과들은 우스테키누맙이 일반적으로 안전하며 심각한 감염과 악성 종양의 발병은 드물다고 보고하였다.<sup>45-47</sup>

2) 장병 말단 피부염(acrodermatitis enteropathica)  
장병 말단 피부염은 생체 기능을 위한 필수적인 원소인 아

**Table 1.** Cutaneous Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease

Classification	Extraintestinal manifestation	Clinical presentation	Treatment option
Specific	Granulomatous cutaneous lesion	Abscesses, fistula, fissures, and ulcers in the peristomal, orofacial, and perianal regions	Topical or systemic antibiotics Surgical treatment
	Metastatic Crohn's disease	Abscesses, fistulas, ulcers, or nodules at extraintestinal sites	Topical or systemic corticosteroids Antibiotics Immunomodulators TNF- $\alpha$ inhibitor Surgical treatment
Reactive	Erythema nodosum	Tender, erythematous or subcutaneous nodules (1-5 cm) on the extensor surfaces of lower extremities	Leg elevation Potassium iodine Systemic corticosteroids (severe) TNF- $\alpha$ inhibitor (refractory cases)
	Pyoderma gangrenosum	Single or multiple erythematous papules/pustules, necrosis, or ulcers	Topical steroids Topical tacrolimus Sodium cromoglycate Systemic steroids Cyclosporine TNF- $\alpha$ inhibitor
	Sweet's syndrome	Tender or erythematous plaques or nodules on the head, neck, arms, legs, and trunk	Topical or systemic corticosteroids Potassium iodide Colchicine Cyclosporine Dapsone TNF- $\alpha$ inhibitor
	Oral lesions	Aphthous stomatitis: oval painful ulcers Periodontitis: gingival redness, bleeding, swelling Peristomatitis vegetans: pustules with ulcer and erosions	Treating IBD Topical corticosteroids Systemic antibiotics Dapsone Systemic corticosteroids TNF- $\alpha$ inhibitor
Dermatosis associated with IBD	Psoriasis	Scaly erythematous plaques, pustules on the scalp and flexures	Emollients Topical vitamin D analogues Ultraviolet therapy Methotrexate Cyclosporin TNF- $\alpha$ inhibitor IL-12/IL-23 inhibitor
	Acrodermatitis enteropathica	Eczematous pink scaly plaques which can become vesicular, bullous, pustular, or desquamative on the extremities and anogenital and periorificial areas	Zinc replacement therapy (3 mg/kg/day of elemental zinc)
TNF- $\alpha$ inhibitor induced	Eczematiform and psoriasiform skin eruption	Eczematiform: xerosis and erythematous plaques with vesicles Psoriasiform: scaly erythematous plaques and pustules	Emollients Topical vitamin D analogues Topical corticosteroids Ultraviolet therapy TNF- $\alpha$ inhibitor cessation Other biologics
	Skin cancer	Nodule or mass	Surgical treatment

TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor-alpha; IBD, Inflammatory bowel disease; IL, interleukin.

연 결핍으로 인하여 신체 개구부 주변(periorificial)과 말단부의 피부염, 설사, 탈모 등의 증상이 특징적으로 나타나는 질환이다. IBD로 인한 가장 흔한 영양 결핍성 피부 증상이며 UC보다 CD에서 더 흔하게 나타난다.<sup>48</sup> 발생 원인은 흡수 장애, 만성 설사, 골다공증의 예방 목적으로 복용하는 칼슘제 등이 알려져 있다. 피부 병변의 발현은 홍반성 판 또는 반의 형태로 나타나며, 수포, 물집, 농포의 형태로 진행하면서 나타날 수도 있다. 병변은 입, 항문, 팔다리, 손가락 및 두피 주변에서 자주 발생한다(Fig. 4).<sup>49</sup> 국내 장병 말단 피부염 연구에 따르면 후천적인 장병 말단 피부염의 경우 그 병인으로 장질환에 의한 흡수 장애가 가장 큰 비중을 차지하였다. 병변의 위치는 항문 주위에 발생한 경우가 53.3% (24/45)로 가장 많았고, 형태는 홍반성 인설이나 미란을 동반한 피부 병변의 발생 빈도가 77.8% (35/45)로 가장 많았다.<sup>50</sup> 치료는 아연을 2-3 mg/kg/day로 투여하는 것이며 일반적으로 투여 후 수일 내에 피부 병변은 소실된다. 황산아연을 경구 투여할 경우에는 부작용으로 오심, 구토, 위장관 출혈이 발생할 수 있으니 주의해야 한다.

#### 4. 치료 유도 피부 증상(TNF- $\alpha$ inhibitor induced skin manifestations)

IBD의 치료제로 TNF- $\alpha$  억제제가 널리 보급됨에 따라 역설적(paradoxical) 피부 반응이 자주 보고되고 있다. TNF- $\alpha$  억제제로 치료한 IBD 환자 중 5-10%에서 역설적 피부 반응이 보고된다.<sup>51</sup> 특히, TNF- $\alpha$  억제제가 건선의 효과적인 치료제로도 사용됨에도 불구하고, 일부 환자에서는 역설적 피부 반응에 의하여 건선양 병변을 유발할 수 있다.<sup>51,52</sup> 대규모 연구에서 4년의 추적 관찰 기간 동안 TNF- $\alpha$  억제제로 치료한 환자 중 5%에서 TNF- $\alpha$  억제제 유발 피부 병변이 발생하였으며, 모든 TNF- $\alpha$  억제제(인플릭시맵, 아달리루맵 및 세르톨리주맵)에서 나타났다.<sup>51</sup> 국내 문헌에 따르면 IBD 치료를 위하여 TNF- $\alpha$  억제제를 투여받은 환자 500명 중 9.6%에서 피부 병변이 발생하였다. TNF- $\alpha$  억제제 투여 횟수의 중앙값은 12.7회였으며 투약 후 피부 병변 발생까지의 기간은 평균 13개월이었다. 습진양 병변(38%)이 가장 많았으며, 건선양 병변(28%)도 흔히 관찰되었다. 건선양 병변은 소판상건선양 병변이 80%로 가장 흔하였으며, 농포성건선양 병변도 관찰되었다(Fig. 5).<sup>53</sup> 건선양 병변은 여성(70%)에서 더 흔하고, 손·발바닥(43%)과 두피(42%)가 가장 흔한 발생 위치이다.<sup>52</sup> 명확한 병인은 아직 밝혀지지 않았지만 TNF- $\alpha$  억제제 치료 시 interferon- $\alpha$ 의 상향 조절에 의하여 역설적 피부 반응이 나타날 것이라는 가설이 가장 유력하다. TNF- $\alpha$ 는 골수에서 형질세포 모양 수지상세포(plasmacytoid dendritic cells)의 성숙을 억제하는 역할을 한다. 이러한 작용이 TNF- $\alpha$  억제제에 의하여

차단되면 형질세포 모양 수지상세포에 의하여 증가된 interferon- $\alpha$ 로 인하여 T세포의 CXCR3 발현을 증가시키는 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-21 등과 같은 염증성 사이토카인의 발현이 증가하여, T세포들이 피부 쪽으로 유입되면서 역설적 피부 병변이 발생하는 것으로 추정하고 있다.<sup>54,55</sup> 역설적 피부 병변의 치료는 TNF- $\alpha$  억제제의 투약을 중단하기보다는 TNF- $\alpha$  억제제 치료를 유지하면서 피부 병변에 국소 치료를 병합하는 방법이 추천된다. 국소 치료 방법에는 국소 스테로이드, 각질용해제, 피부 연화제, 자외선 치료 등이 있다.<sup>56</sup> Fiorino 등<sup>56</sup>은 국소 치료에도 불구하고 5-35% 정도는 역설적 피부 병변이 심해져서 TNF- $\alpha$  억제제 치료를 중지해야 한다고 보고하였다. 다시 TNF- $\alpha$  억제제로 치료하였을 때는 약 절반에서 재발하였다는 보고도 있다.<sup>52</sup> 하지만 국내 보고에서는 대부분 스테로이드 도포 및 경구 항히스타민제 복용으로 피부 병변의 호전을 보였으며, TNF- $\alpha$  억제제 치료를 중단하였던 경우는 단 1예만 보고되었다.<sup>53</sup> 이는 인종이나 기저 질환의 차이에 따라 국소 치료 반응이 다르게 나타났기 때문이라고 생각된다. 따라서 국소 치료 후의 치료 반응에 따라 향후 치료 방향을 결정하는 것을 추천한다.

IBD 치료제로 TNF- $\alpha$  억제제의 사용이 증가하면서 이로 인한 피부암 발생도 보고되고 있다. 비흑색종(non-melanoma)과 흑색종(melanoma) 피부암 모두에서 TNF- $\alpha$  억제제 사용으로 인하여 발생 위험도가 증가한다는 연구 결과들이 있다.<sup>57-59</sup> IBD 치료로 TNF- $\alpha$  억제제를 사용할 경우 피부암 발생 가능성이 높아지므로 이에 대한 예방책으로 자외선 차단제 사용과 정기적인 피부 병변 검진이 권고된다.

## 결론

지금까지 살펴본 내용은 Table 1에 정리하였다. IBD 환자에서 나타나는 장외 증상으로 피부 병변은 흔히 발생하며 EN과 같은 치료하기 쉬운 병변부터 PG와 같은 심한 병변의 형태까지 다양하게 나타날 수 있다. IBD와 관련된 피부 병변의 발현은 IBD의 활성도와 관련이 있으므로 기저 IBD의 치료가 중요하다. 최근에는 IBD와 장외 합병증 치료로 TNF- $\alpha$  억제제가 많이 사용되고 있다. 그러나 이러한 치료도 역설적 피부 반응으로 인하여 피부 병변을 유발할 수 있음에 주의해야 한다. IBD 환자에서 피부 병변이 발생한 경우에는 피부과 전문의와의 협진을 통하여 환자의 질환 치료 및 삶의 질 향상을 위하여 노력해야 한다.

## REFERENCES

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-429.

2. Lee JW, Im JP, Cheon JH, Kim YS, Kim JS, Han DS. Inflammatory bowel disease cohort studies in Korea: present and future. *Intest Res* 2015;13:213-218.
3. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827-836.
4. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34.
5. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-119.
6. Guest GD, Fink RL. Metastatic Crohn's disease: case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1764-1766.
7. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:213-227.
8. Sandborn WJ. Evidence-based treatment algorithm for mild to moderate Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(12 Suppl):S1-S5.
9. Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(5 Pt 1):697-704.
10. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1033-1043.
11. Lee KG, Koh BT, Kwon ES, Myung KB, Cheong SH. Crohn's disease initially presenting as vulvar swelling. *Korean J Dermatol* 2018;56:49-52.
12. Bender-Heine A, Grantham JT, Zaslau S, Jansen R. Metastatic Crohn disease: a review of dermatologic manifestations and treatment. *Cutis* 2017;99:E33-E40.
13. Huang W, McNeely MC. Neutrophilic tissue reactions. *Adv Dermatol* 1997;13:33-64.
14. 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.
15. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:281-293.
16. Yang BR, Choi NK, Kim MS, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One* 2018;13:e0200363.
17. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794-1800.
18. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:546-550.
19. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008;26:265-273.
20. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:823-824.
21. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Caballero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:408-410.
22. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81:580-585.
23. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:200-206.
24. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-4831.
25. Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003;30:97-107.
26. Feliciani C, De Simone C, Amerio P. Dermatological signs during inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13 Suppl 1:15-21.
27. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6:88-90.
28. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:563-572.
29. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-509.
30. Lee JH, Chang IK, Lee HE, et al. Treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis by adalimumab injection. *Ann Dermatol* 2017;29:260-262.
31. Ali M, Duerksen DR. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2008;22:296-298.
32. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2768-2777.
33. Calobrisi SD, Mutasim DF, McDonald JS. Pyostomatitis vegetans associated with ulcerative colitis. Temporary clearance with fluocinonide gel and complete remission after colectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:452-454.
34. Kim TH, Kim SC. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans associated with Crohn's disease. *Ann Dermatol* 2015;27:624-625.
35. Bens G, Laharie D, Beylot-Barry M, et al. Successful treatment with infliximab and methotrexate of pyostomatitis vegetans associated with Crohn's disease. *Br J Dermatol* 2003;149:181-184.
36. Campisi G, Compilato D, Cirillo N, et al. Oral ulcers: three questions on their physiopathology. *Minerva Stomatol* 2007;56:293-302.
37. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1-9.
38. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, et al. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1174-1181.

39. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2018;154:1417-1423.
40. Kim M, Choi KH, Hwang SW, Lee YB, Park HJ, Bae JM. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: a population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:40-48.
41. Asarch A, Barak O, Loo DS, Gottlieb AB. Th17 cells: a new paradigm for cutaneous inflammation. *J Dermatolog Treat* 2008;19: 259-266.
42. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1704-1712.
43. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:383-394.
44. Wittig BM. Drug evaluation: CNTO-1275, a mAb against IL-12/IL-23p40 for the potential treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:947-954.
45. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168: 844-854.
46. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30: 1148-1158.
47. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-714.
48. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-7236.
49. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:116-124.
50. Lim YS, Lee MW, Choi JH, Sung KJ. Original articles : the clinical study of zinc deficiency presented as a skin manifestation of acrodermatitis enteropathica. *Korean J Dermatol* 2000;38: 155-162.
51. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1048-1055.
52. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1318-1327.
53. Moon IJ, Moon HR, Noh TK, et al. Multiple cases of psoriasiform skin lesions following anti-TNF- $\alpha$  therapy: a single center experience. *J Korean Soc Psori* 2018;13:14-18.
54. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513-2518.
55. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-254.
56. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- $\alpha$  agents. *Autoimmun Rev* 2014;13: 15-19.
57. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-399.e1.
58. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-130.
59. McKenna MR, Stobaugh DJ, Deepak P. Melanoma and non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:267-271.