

장천공과 누공을 동반한 베체트 장염 환자에서 수술 후 Infliximab으로 치료한 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최우영 · 최정운 · 이주형 · 서창진 · 박근우 · 김지영 · 박성훈 · 신진향

= Abstract =

Remission of Refractory Intestinal Behcet's Disease with Infliximab

Woo-Young Choi, M.D., Jung-Yoon Choe, M.D., Joo-Hyoung Lee, M.D., Chang-Jin Seo, M.D.,
Keun-Woo Park, M.D., Ji-Young Kim, M.D., Sung-Hoon Park, M.D., Jin-Hyang Shin, M.D.

*Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu
School of Medicine, Daegu, Korea*

Behcet's disease is a chronic, relapsing vasculitis of unknown origin that affects nearly all organs. The most frequent extra-oral sites of gastrointestinal involvement are the ileocecal lesion and the colon. The lesions are typically resistant to medical treatment and frequently recur with surgical treatment. We describe a patient who had intestinal Behcet's disease complicated perforation and enterocutaneous fistula with a good response to infliximab.

Key Words: Behcet's disease, Gastrointestinal involvement, Infliximab

서론

베체트병은 재발성 구강 궤양, 외음부 궤양, 안구 염증의 3대 증상을 특징으로 하는 만성 염증성 자가 면역 질환으로 피부, 관절, 혈관계, 신경계 및 위장관 등을 침범하여 다양한 임상양상을 나타낸다. 베

체트병의 위장관 침범은 중동 지역 환자에서는 드물지만, 특히 우리나라와 일본의 환자에서 비교적 흔한 증상으로 우리나라 환자의 6~7%에서 동반되는 것으로 보고되고 있다 (1,2).

베체트병의 위장관 병소는 주로 말단 회장과 맹장에 위치하므로 급성 충수염이나 다른 염증성 장관 질환과의 감별이 어렵고, 치료로 스테로이드와 sulfa-

< 접수일 : 2006년 10월 9일, 심사통과일 : 2006년 11월 3일 >

※통신저자 : 최 정 운

대구시 남구 대명4동 3056-6번지

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 053) 650-4577, Fax : 053) 629-8248, E-mail : jychoe@cu.ac.kr

salazine, colchicine, azathioprine 등이 사용되나, 임상적 반응이 다양하고 재발이 매우 흔한 것으로 보고되고 있다 (3). 또한 장천공, 누공의 진행 및 대량출혈로 수술적 치료가 필요한 경우가 적지 않고, 수술 후에도 재발하는 경우가 늘고 있다 (4). 이에 저자들은 장천공과 누공을 동반한 베체트 장염 환자에서 수술 후 infliximab으로 치료한 예가 있어 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 36세 남자

주 소: 우하복부 통증

현병력: 10년 전부터 1년에 5회 정도 재발하는 구강 궤양이 있었고 이후 간헐적으로 우하복부 통증이 있었다. 3년 전 타병원에서 대장내시경을 실시하였고 크론병이 의심된다는 이야기를 듣고 스테로이드, sulfasalazine을 복용 중이었다. 이후에도 우하복부 통증이 지속되었고, 내원 일주일 전부터 열감이 동반되면서 상기증상이 심해져서 전원되었다.

과거력: 5년 전 충수돌기 절제술을 시행하였고, 안구 병변의 과거력은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압과 맥박은 정상이었으나 38.5°C의 열이 있었고, 우하복부에 종괴가 만져졌으며 장피부 누공이 관찰되었고 하복부 전반에 반동압통이 있었다. 외음부 궤양과 피부병변은 없었다.

검사 소견: 혈액검사에서 백혈구 28,100/mm³, 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 401,000/mm³, 적혈구침강속도 21 mm/hr, C-반응단백 337.7 mg/L였다. 류마티스인자, 항핵항체, 항중성구세포질항체, 루푸스 항응고인자, 항cardiolipin 항체는 모두 음성이었고, 폐설지 반응은 음성이었으며, HLA-B51이 양성이었다.

방사선 소견: 복부 전산화단층촬영에서 회맹부에 심한 부종과 농양이 형성되어 있었고, 회장 말단부에서 복벽에 이르는 누공과 골반강 내에 농양이 관찰되었다.

치료 및 경과: 본원 외과에 입원하여 우측 대장의 광범위 절제술을 시행하였고 당시 육안으로 회맹부에 다발성의 깊은 궤양과 장천공, 장피부 누공, 맹장-맹장 누공의 소견이 관찰되었고(그림 1), 조직학적 소견은 비특이적인 만성 염증 소견이었고 육아종의 형성은 관찰되지 않았다(그림 2). 수술 후 스테로이드, sulfasalazine 투여에도 불구하고 고열과 우하복부 통증이 지속되었고, 수술 1개월 후에 실시한 복부 전산화단층촬영에서 수술 문합부에 심한 부종이 관찰

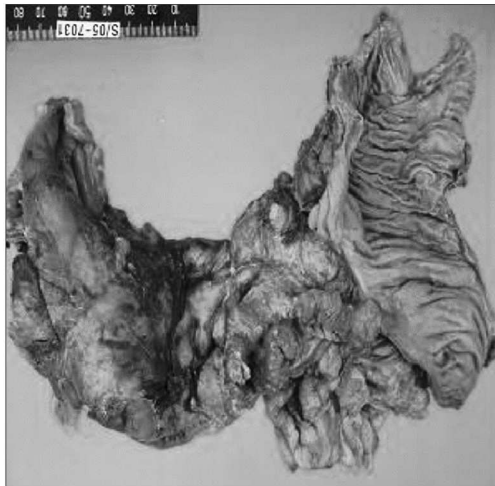


Fig. 1. Resected right colon showed marked serosal adhesion with peritonitis. The mucosal surface of the one segment shows multifocal ulcers with many deep fissure formation.

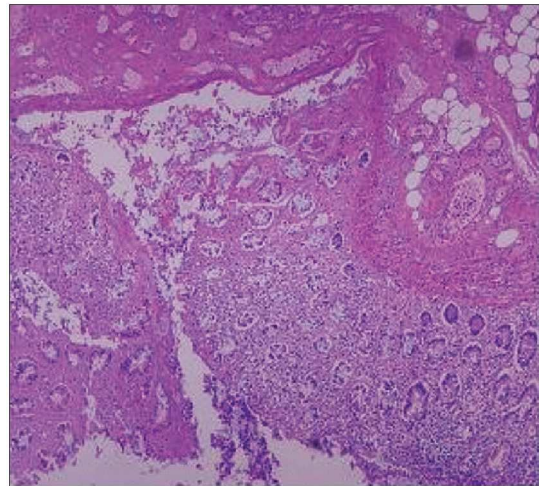


Fig. 2. Ulcerative lesions are typically sharply demarcated from the adjacent mucosa and have mucosal colarettes (H&E stain, $\times 100$).

되었고, 대장내시경 검사에서 전장에 주변과 경계가 명확한 다수의 궤양이 있었고 특히 수술 문합부에 경계가 명확한 깊은 궤양주위로 결절성 점막이 형성되어 있었다(그림 3). 현재의 치료에 반응이 없는 것으로 판단하고 infliximab 200 mg (5 mg/kg)을 2주간격으로 2회 주사하였다. 이후 환자는 우하복부 통증이 호전되고 열이 소실되었다. 혈액검사에서도 백혈구 $7,000/\text{mm}^3$, 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 $256,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강속도 2 mm/hr, C-반응단백 0.2 mg/L로 호전되는 소견을 보였다. Infliximab 첫 주사 1개월 후에 실시한 복부 전산화단층촬영, 대장내시

경 검사에서 이전과 비교하여 다발성 궤양이 거의 소실된 소견을 보였다(그림 4A). 6개월 후에 실시한 추적 대장내시경 검사에서 더 이상 궤양의 소견이 보이지 않아 재발하지 않은 것으로 판단하고(그림 4B), 현재까지 저용량의 스테로이드(prednisolone 2.5 mg)와 sulfasalazine 2.0 g을 투여하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

베체트병은 조직학적으로 정맥의 혈전 형성을 잘 하는 혈관염을 특징으로 하는 질환으로 구강 및 외음부 궤양, 피부병변 및 관절증상을 비롯하여 심한 경우 포도막염, 장 궤양 및 천공, 혈관계 증상, 신경계 질환 등 주요 장기까지 침범을 할 수 있는 질환이다 (2). 베체트병의 발병률은 지역마다 많은 차이가 있어 지중해 연안, 중동지역 및 우리나라를 포함한 극동 아시아에 이르는 지역에 발병률이 높으며, 베체트병의 여러 임상적 특징도 지역마다 차이가 있는데, 우리나라의 경우 중동 지역에서 발생하는 환자에 비하여 여자에 2배 가량 많이 발병하며, 위장관 궤양의 발생 빈도가 비교적 흔하나, 안구나 주요 혈관을 침범하는 경우는 중동 환자에 비하여 적은 것으로 알려져 있다 (1).

정확한 발병 원인은 밝혀지지 않았으나 발생 환자의 직계 가족 내에 발병률이 높고, 6번 염색체의 단완에 위치하는 구조적적합복합체에 위치한 HLA-B51이 가장 중요한 유전인자로 알려져 있고, 6번 염색

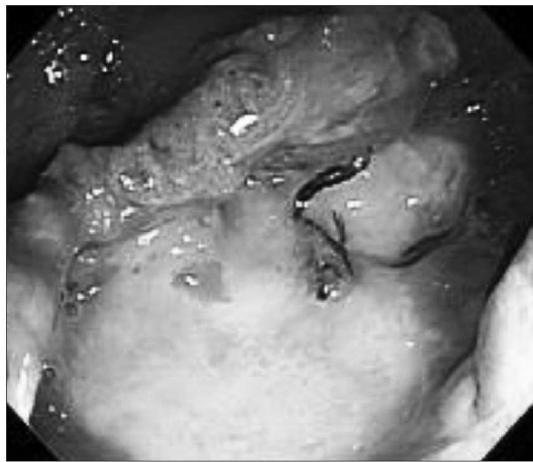


Fig. 3. Colonoscopic examination showed a large deep-penetrating ulcer with elevated nodular margin in the anastomotic site.

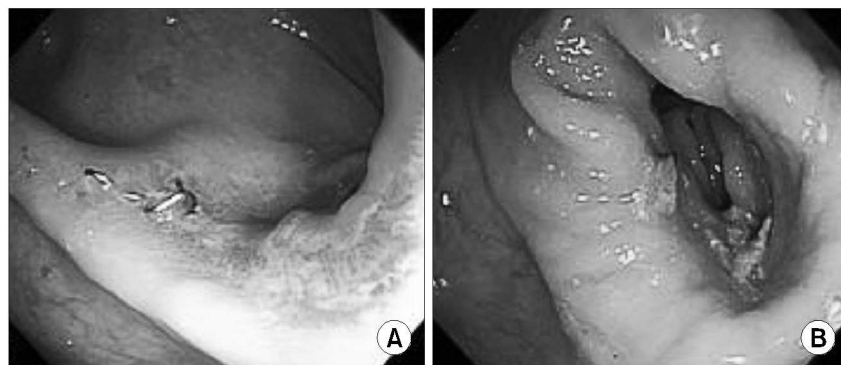


Fig. 4. One month (A) and six month (B) after the first infliximab injection, follow-up colonoscopic examination showed improvement of the ulcer.

체 외의 다른 염색체에 위치하는 non-MHC 유전자도 기여한다고 보고되어 있어 이러한 유전적 소인이 있는 환자에서 감염과 같은 환경적인 요인이 작용하여 면역반응을 활성화시켜 베체트병을 유발하는 것으로 알려져 있고, 유전인자의 감수성도 지역적인 차이가 보고되고 있다 (5). 특히 베체트 장염환자에서 세균의 열충격 단백질이 인간 미토콘드리아의 열충격 단백질과의 교차반응을 통하여 helper T cell의 증식 반응을 유발하여 병인에 관여하는 것으로 보고되고 있다 (6).

베체트 장염은 우리나라와 일본의 환자에서 비교적 흔한 증상으로 (1,2), 터키 등 중동 지역의 환자에서는 아주 드물어, 베체트 장염이 베체트병 진단의 세계 기준에는 포함되지 않았으나 (7), 일본의 베체트병 연구위원회의 기준에는 장 병변을 포함시켰고, 환자의 진단이나 분류를 완전형, 불완전형, 용의형으로 단계적으로 나누었고, 베체트 장염, 혈관 베체트병, 신경 베체트병의 아형을 따로 분류하였다 (8). 베체트병의 위장관 병소는 어느 곳이나 발생할 수 있으나 회맹부에서 75%로 가장 많이 발생하며 (9), 크론병과 괴양성 대장염과 같은 염증성 장질환과 장결핵과의 감별을 요하며, 특히 크론병은 육아종 형성이 특징적이며, 장 결핵은 생검한 조직의 중합효소연쇄반응 검사가 진단에 도움이 된다. 베체트 장염을 급성 충수염으로 잘못 진단받고 수술을 받는 경우가 흔히 있는 것으로 보고되고 있고 (1), Chang 등은 베체트 장염을 급성 충수염으로 오진하여 충수를 제거한 후 일종의 폐설지 반응으로 맹장-맹장 누공이 합병한 예를 보고하였다 (10). 또한 수술 후 문합 부위도 장 궤양이 잘 생기는 부위로 Lee 등은 장 궤양을 수술한 후 2년 내 50%에서 궤양이 재발하였으며, 문합 부위에 가장 많이 재발하였다고 보고하였다 (11).

베체트 장염의 치료는 현재까지 스테로이드, 5-aminosalicylic acid derivatives, immunomodulators, thalidomide, pentoxifylline 등이 다양한 정도의 효과를 보이며 사용되어 왔으나, 이는 임상경험에 근거를 둔 것으로 무작위 연구결과에 따른 증거는 없는 실정이며, 회맹부 궤양은 치료에 잘 반응하지 않고 깊은 궤양과 더불어 초기에 천공이 발생할 수 있다 (8).

김 등은 베체트 장염을 내시경 소견에 따라 경계

가 명확한 깊은 궤양주위로 결절성 점막이 형성된 형태를 volcano-type, 다양한 형태의 궤양으로 깊이가 얇은 형태를 geographic type, 원형 또는 난원형의 작고 얇은 궤양을 aphthous-type으로 분류하였으며, 50명의 환자 중 volcano-type이 25명(50%), geographic type이 11명(22%), aphthous-type이 14명(28%)이었고, 이 중 volcano-type이 다른 형태에 비하여 통계적으로 유의하게 내과적 치료에 반응도가 낮았고 수술률이 높았다 (12).

베체트병은 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF), TNF 수용체의 혈중 수치가 높게 측정이 되었으며, 이것은 helper T cell의 활성화에 의한 다양한 cytokines, 특히 TNF- α 가 염증반응에 깊이 관여하는 것으로 생각된다 (13). TNF- α 의 monoclonal antibody인 infliximab은 지금까지 크론병이나 류마티스관절염 등에서 효과를 보여왔으며 최근 여러 임상연구에 의하면 베체트병에서 항염증제, 면역조절제 같은 기존의 치료에 잘 반응을 하지 않는 임상 양상들을 수주내로 호전시킬 뿐만 아니라 재발방지에 효과적인 것으로 밝혀지고 있다. Hassard 등에 의하면 스테로이드를 사용하고 있는 베체트 장염 환자에서 6개월 동안 4차례 infliximab (5 mg/kg)을 투여한 후 첫 투여 2주 내에 뚜렷한 임상양상의 호전을 보였고, 관해는 스테로이드를 끊어도 유지되었고, infliximab 첫 투여 10주 후 실시한 대장내시경에서 육아적, 조직학적 호전을 보였다고 보고하였다 (14). Travis 등은 기존의 스테로이드와 thalidomide에 반응하지 않는 항문 주위 누공이 동반된 베체트 장염 환자에서 infliximab (3 mg/kg)을 8주 간격으로 2회 투여 후 장병변이 호전된 경우와, 스테로이드, colchicine, cyclosporin에 반응이 없는 결막염이 동반된 베체트 장염 환자에서 infliximab (5 mg/kg)을 1회 투여한 후 10일 이내 임상적 호전이 보였고, 이후 면역억제제를 투여하지 않고 지내다가 1년 후에 장염이 재발하여 infliximab (5 mg/kg)을 1회 투여 후 관해가 잘 유지된 경우를 보고하였다 (15).

본 환자는 5년 전 충수돌기 절제술을 받은 후 회맹부에 장천공과 누공, 장피부 누공이 발생하였으며, 수술 후 문합 부위에 volcano-type의 장 궤양이 생겼으며, 기존의 치료에 반응이 없었으나 infliximab을 투여한 후 베체트 장염이 관해가 온 경우로, inflix-

mab은 기존의 치료에 반응을 하지 않는 베체트 장염이나 내시경 소견에서 내과적 치료에 잘 반응하지 않을 것으로 예상되는 경우 효과적으로 사용될 수 있겠으나, 아직까지 표준화된 지침이 없는 상태이므로, 앞으로는 임상증상에 따른 주사기간이나 횟수에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

결 론

베체트병은 전신을 침범할 수 있는 만성 염증성 자가면역 질환이며 우리나라에서 드물지 않게 위장관계를 침범하여 장천공과 같은 합병증을 일으킬 수 있다. 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 베체트 장염 환자에게 infliximab을 사용하여 성공적으로 치료한 1예가 있어 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Chang HK, Kim JW. The clinical features of Behcet's disease in Yongdong districts: analysis of a cohort followed from 1997 to 2001. *J Korean Med Sci* 2002; 17:784-9.
- 2) Scane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
- 3) 차성덕, 임영석, 김지원, 김찬규, 김주성, 장동경 등. 베체트 장염 환자에 있어서 내과적 치료에 대한 반응도, 경과 및 재발률에 대한 연구. *대한소화기학회지* 1997; 30: 472-80.
- 4) 김남렬, 정석인, 조용걸, 엄준원, 배정원, 서성욱 등. 장관 베체트병의 외과적 치료. *대한외과학회지* 2001; 60: 331-6.
- 5) 장현규. 베체트병 병인의 최신지견. *대한류마티스학회지* 2004; 11: 193-204.
- 6) Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada, Masuda C, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of interstitial Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:371-8.
- 7) International Study Group for Behcet's disease. Evaluation of diagnostic (Classification) Criteria in Behcet's disease: toward internationally agreed criteria. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- 8) Behcet's disease Research Committee of Japan. Behcet's disease: guide to diagnosis of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1974;18:291-4.
- 9) Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:144-54.
- 10) Chang HK, Kim JS, Chung HR. Ileocecal ulcer with a cecocolic fistula in Behcet's disease. *Korean J Intern Med* 2000;15:99-101.
- 11) Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:455-60.
- 12) 김주성, 문 해, 최일주, 박민정, 김유선, 이진혁 등. 베체트 장염의 대장내시경 분류에 따른 내과적 치료 효과 및 누적 수술률 분석. *대한소화기내시경학회지* 2000; 20: 254-61.
- 13) Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeno Y, Inoue Y, Tsuii T, et al. Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine* 2003;24:210-8.
- 14) Hassard PV, Blinder SW, Nelson V, Vasiliaukas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001;120:995-9.
- 15) Travis SP, Cazjkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AC. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumor necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001;49:725-8.