

베체트병의 심혈관 침범 환자의 재발에서 면역억제제의 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실 알레르기류마티스내과,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실 류마티스내과*

나성수 · 홍석찬 · 이창근 · 오지선 · 김용길 · 전찬홍* · 문희범 · 고은미* · 유 빈

= Abstract =

Effect of Immunosuppressive Agents on Recurrence of Cardiovascular Involvement of Behcet's Disease

Seong-Su Nah, M.D., Seok Chan Hong, M.D., Chang-Keun Lee, M.D.,
Ji Seon Oh, M.D., Yong Gil Kim, M.D., Chan Hong Jeon, M.D.*,
Hee-Bom Moon, M.D., Eun-Mi Koh, M.D.*, Bin Yoo, M.D.

*Division of Allergy and Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine*, Seoul, Korea*

Objective: Despite the high risk for disease-related morbidity and mortality in Behcet's disease (BD) with cardiovascular (CV) manifestations, only a few studies concerning BD with CV involvements are available. We conducted study to evaluate the clinical manifestations of CV BD (cardiovascular Behcet's disease) and the clinical outcome according to the different treatment modalities, especially focusing on the immunosuppressive agents.

Methods: We retrospectively reviewed 1,812 patients diagnosed with BD at tertiary hospital. All patients with vascular involvements were classified into three groups by lesion site. We assessed clinical characteristics, treatments, outcome and recurrence in each group.

Results: Of 1,812 patients, 79 patients showed CV involvements. Male to female ratio was 65 (82.3%) to 14 (17.7%). Venous involvements occurred in 57 cases (72.2%), arterial lesions in 22 (27.8%), cardiac involvements 16 (20.3%). In clinical manifestation, only hypertension and arthritis were more frequently found in cardiac lesion than in venous lesion ($p=0.01$, $p=0.01$,

< 접수일 : 2007년 8월 26일, 심사통과일 : 2007년 10월 25일 >

※ 통신저자 : 유 빈

서울시 송파구 풍납동 388-1

서울아산병원 알레르기류마티스내과

Tel : 02) 3010-3282, Fax : 02) 3010-6969, E-mail : byoo@amc.seoul.kr

respectively). CV lesions recurred in 16 patients (20.3%), mostly at the same sites as previous involvements. There was no association of recurrence with site of lesion ($p=0.49$). Recurrent rate was significant different in three medication group ($p=0.028$). Recurrences were more frequent in patients treated with no immunosuppressive agent and colchicines only or colchicines with prednisolone than in patients treated with additional immunosuppressive agent ($p=0.024$, R.R, 7.16 (95% CI, 1.55 to 32.99)).

Conclusion: Recurrence rate was lower in patients with aggressive immunosuppressive treatment. Although most of patients improved, more efforts to decrease the relatively high rate of the recurrence (20.3%) would be needed.

Key Words: Behcet's disease, Cardiovascular diseases, Immunosuppressive agents, Recurrence

서 론

베체트병은 반복적인 구강 궤양 및 외음부 궤양, 포도막염의 임상증상을 특징으로 하는 만성 염증성 질환으로 혈관, 관절, 폐, 중추신경계, 위장관계 등 다양한 기관을 침범하는 전신적인 혈관염의 특징을 갖는 질환이다. 심혈관의 병변은 베체트병의 진단 기준에는 포함되어 있지 않으나 환자의 약 1/3까지 질환의 경과 중에 심혈관 침범이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으며 (1), 일부 환자에서는 구강 궤양 등의 다른 베체트병의 임상 증상이 나타나기 이전에도 관찰될 수 있는 것으로 보고되고 있다 (2-5). 심혈관을 침범한 경우의 베체트병을 적절하게 진단하지 못 할 경우 환자의 치료 및 예후에 결정적인 영향을 미칠 수 있으므로 심혈관 침범을 베체트병의 진단 기준에 포함시켜야 한다는 주장이 제기되고 있다 (5).

베체트병이 전신적인 혈관염의 특징을 갖는 질환이라는 사실은, 심혈관 침범의 양상으로는 정맥 혈전증이 흔한 정맥 병변이며, 동맥의 침범은 폐쇄성 병변 및 동맥류를 특징으로 하며, 심장 판막의 병변, 심근경색, 심장 내 혈전증 등의 심장 침범은 매우 드물게 보고되고 있다. 베체트병 환자가 심혈관 병변을 동반하게 되는 경우 심혈관 침범이 없는 경우보다 또 다른 혈관을 침범하거나 다른 다양한 국소 혈관을 침범하는 등 혈관 병변의 진행 및 악화가 더욱 많이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다 (1). 하지만 베체트병에서 심혈관 침범을 동반한 경우에 대

한 이러한 몇몇의 보고들이 있어왔으나 정확한 임상 증상 및 경과 에 대해서는 현재까지 잘 알려져 있지 않은 상황이다.

심혈관 침범을 동반하고 있는 베체트병은 높은 질병 관련 유병률 및 사망률로 인해 불량의 예후를 보이는 것으로 알려져 있으므로 이들 심혈관 침범을 조기에 발견하여 적극적으로 치료하는 것은 매우 중요할 것이다 (6). 그러나 심혈관 병변을 동반하고 있는 베체트병에서 치료법과 치료효과에 대해서는 아직도 충분한 자료가 없이 매우 제한적이다. 아직도 베체트병에서의 혈전증세에 항응고제의 투여의 역할 및 작용은 잘 알려져 있지 않으며 (7) 심혈관을 침범한 베체트병 에서의 적절한 면역억제제의 투여는 질환의 진행 및 재발을 방지할 수 있었음을 보인 연구가 있으나, 현재까지도 잘 구성된 임상연구의 부족과 표준적인 치료지침의 부재로 인하여 치료에 어려움이 있는 실정이다 (8,9).

따라서 본 연구에서는 심혈관 침범을 갖는 베체트병 환자에서의 임상적 특징을 살펴보고, 항응고제와 면역억제제를 중심으로, 치료 방법에 따른 예후를 분석하고자 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1989년 6월부터 2005년 4월까지 서울 아산병원에서 베체트병으로 진단받은 644명(남자 297명, 여자 347명) 및 1994년 11월부터 2005년 4월까지 삼성서울병원에서 베체트병으로 진단받은 1,168명(남자 452

명, 여자 716명)의 환자를 대상으로 후향적으로 의무 기록을 분석하였다. 이들 환자 중 International Study Group for Behcet's Disease에서 정한 베체트병의 진단기준을 만족하면서 심장 및 혈관 침범을 갖고 있는 환자는 79명(남자 66명, 여자 13명)으로 확인되었다. 이들 중 추적관찰 소실은 4명이었으나 연구기간 6개월 이내였으므로 마지막 방문까지의 결과를 분석하여 포함하였다.

이 환자군을 우선 침범된 병변의 종류에 따라 각각 정맥 병변, 동맥 병변, 심장 병변으로 분류하였다. 정맥 병변은 혈전증 및 폐 색전증을 포함하며 동맥 병변은 폐쇄성 병변 및 동맥류를 포함하였다. 심장 판막 또는 심근 침범, 관상 동맥의 협착 및 폐쇄, 심장 내 혈전등의 경우를 심장 병변으로 분류하였다.

혈관 침범의 유무를 진단하기 위해 환자에서 도플러 초음파검사, 전산화 단층촬영, 자기 공명영상촬영, 혈관 촬영의 결과를 조사하였으며 심장 병변에 대해서는 심장 초음파검사를, 폐색전증 환자에서는 환기, 관류 스캔 등의 검사를 조사하였다. 실험실 검사로는 일반혈액 검사, 적혈구 침강속도, C 반응성 단백, S 단백, C 단백, 콜레스테롤, anti-thrombin III, fibrinogen, D-dimer, 루푸스 항 응고인자 검사, 항 cardiolipin 항체, β_2 glycoprotein-I 등의 검사를 조사하였다. 정기적인 추적검사와 증세의 변화나 재발의 검사도 같은 방법을 사용하였다.

2. 반응 분석

치료에 대한 반응은 임상적 그리고 방사선학적으로 판단하였다. 임상적인 반응은 1. 초기 무증상, 2. 호전; 완전 혹은 부분 호전, 3. 변화 없음, 4. 악화; 증상의 악화 혹은 새로운 증상의 발생, 5. 만성 지속의 5가지 그룹으로 분류하였다. 방사선학적 반응은 1. 호전, 2. 변화 없음, 3. 병변의 악화 혹은 새로운 병변의 발생의 3가지 그룹으로 분류하였다. 재발은 치료 이후 심혈관 침범의 발생으로 정의하였으며 재발과 관련하여 치료의 방법 및 병변의 위치를 분석하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 t-검사와 χ^2 검정을 이용하였으며

Kruskal-Wallis 검사를 임상 증상 및 재발을 분석하기 위해 이용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

총 1,812명의 환자 중 79명(남자 65명, 여자 14명)에서 심장 및 주요 혈관의 침범이 확인되었다. 베체트병 진단 당시의 나이는 35.8 ± 9.5 세(남자 36.0 ± 8.8 , 여자 35.1 ± 12.7)이었으며, 심혈관 침범이 동반된 베체트병 환자의 경우 진단 당시의 나이는 36.1 ± 9.6 세(남자 36.5 ± 9.0 , 여자 35.7 ± 12.5)이었다. 평균 추적 관찰의 기간은 44.5 ± 31.4 개월(남자 35.4 ± 30.2 , 여자 40.4 ± 31.4)이었다. 심혈관 침범은 베체트병 진단과 동시에 확인된 경우가 가장 흔하였으며(44명, 55.7%), 베체트병 진단 이후 확인된 경우가 두 번째로 많았고(21명, 26.6%; 베체트병 진단에서 심혈관 질환의 확인까지 평균 기간, 35.1 ± 27.7 개월), 베체트병의 진단 이전에 심혈관 침범이 먼저 확인된 경우는 드물게 관찰되었다(14명, 17.7%; 심혈관 침범의 확인에서 베체트병 진단까지의 평균 기간, 25.5 ± 27.2 개월).

정맥 병변이 57명(72.2%)에서 관찰되었고 동맥 병변은 22명(27.8%), 심장 병변 16명(20.3%) 그리고 동맥 및 정맥, 심장 병변이 함께 동반된 경우(동맥+정맥 병변 10명, 동맥+심장 병변 3명, 정맥+심장 병변 2명, 동맥+정맥+심장 병변 1명)가 16명에서 관찰되었다. 정맥 병변 중에서는 하지 정맥(대퇴, 장골, 슬와 정맥)이 가장 흔하게 침범되는 부위였으며 이외 폐색전증, 하대정맥 및 상대정맥의 침범이 관찰되었다. 다발성 정맥 병변은 36명의 환자에서 관찰되었다. 동맥 병변의 경우 폐쇄성 병변과 동맥류가 관찰되었고 동맥류의 경우 대동맥 또는 폐동맥(63.4%)이 가장 흔하게 침범되는 혈관이었다. 폐쇄성 병변이 가장 흔하게 침범하는 부위는 슬와 동맥(40.0%)이었다. 심장 병변의 경우 대동맥 판막 부전(43.8%)이 가장 흔하게 관찰되는 병변이었으며 심실 내 혈전(25.0%)이 두 번째로 흔한 병변이었다(표 1). 심혈관 질환의 각각의 그룹에 따른 검사실 검사의 결과는 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며 루푸스 항응고인자 검사, 항 cardiolipin 항체, β_2 glycoprotein-I 등의 검사는 모두 음성의 결과를 보였다.

Table 1. Frequency and types of involvement in cardiovascular Behcet's disease

Venous lesion		Arterial lesion		Cardiac lesion	
Femoral V	28	a. Aneurysm		AR only	7
Iliac V	22	Aorta	5	RV thrombi only	4
Popliteal V	20	Pulmonary A	4	TR+RV thrombi	2
Pulmonary thrombo-embolism	9	Femoral A	2	MR+AR	1
IVC	9	Celiac axis	1	TS+PS+RV thrombi	1
SVC	8	Iliac A	1	AR+MI	1
Jugular V	4	Carotid A	1		
Hepatic V	2	b. Occlusion			
Subcutaneous thrombophlebitis	2	Popliteal A	6		
Subclavian V	2	Iliac A	3		
Cerebral sinus thrombosis	2	Femoral A	3		
Portal V	1	Cerebral A	2		
Renal V	1	Peroneal, tibial AA	1		

V: vein, A: artery, AA: arteries, IVC: inferior vena cava, SVC: superior vena cava, AR: aortic valve regurgitation, RV: right ventricle, TR: tricuspid valve regurgitation, MR: mitral valve regurgitation, TS: tricuspid valve stenosis, PS: pulmonary valve stenosis, MI: myocardial infarction

Table 2. Clinical characteristics of patients with cardiovascular Behcet's disease

	Venous (%)	Arterial (%)	Cardiac (%)	Total	p-value
Hypertension	7 (12.3)	2 (9.1)	7 (43.8)	12 (15.2)	0.011
Obesity	7 (12.3)	4 (18.2)	1 (6.3)	9 (11.4)	NS
Diabetes	2 (3.5)	0	2 (12.5)	4 (5.0)	NS
Oral ulcer	57 (100)	21 (100)	16 (100)	79 (100)	NS
Genital ulcer	41 (71.9)	13 (59.1)	12 (75.0)	55 (69.6)	NS
Skin lesion	53 (93.0)	21 (95.5)	16 (100)	75 (94.9)	NS
Erythema nodosum	43 (75.4/81.1)	13 (59.1/61.9)	9 (56.6/56.3)	56 (70.9/74.7)	NS
Pseudofolliculitis	14 (24.6/26.4)	9 (36.4/42.9)	9 (56.6/56.3)	24 (30.4/32.0)	NS
Papulopustular lesion	3 (5.3/5.7)	3 (18.9/14.3)	2 (12.5/15.4)	7 (8.9/9.3)	NS
Eye lesion	16 (28.1)	4 (18.2)	4 (25.0)	20 (25.3)	NS
Uveitis	14 (24.6/56.3)	3 (13.6/75.0)	4 (25.0/100)	19 (24.0/95.0)	NS
Retinal vasculitis	1 (2.4)	1 (4.5/25.0)	0	1 (1.3/5)	NS
Pathergy test	15/26 (57.7)	7/10 (70.0)	4/8 (50.0)	26/44 (59.1)	NS
Arthritis	7 (12.3)	5 (18.2)	7 (43.8)	18 (22.8)	0.022
Enthesitis	0	1 (4.5)	0	1 (1.3)	NS
Epididymitis	4 (7.0)	1 (4.5)	1 (6.3)	5 (6.3)	NS
Fever	8 (14.0)	1 (4.5)	3 (18.8)	9 (12.3)	NS
Central nerve lesion	3 (5.3)	1 (4.5)	1 (6.3)	5 (6.3)	NS
Gastrointestinal lesion	3 (5.3)	1 (4.5)	1 (6.3)	4 (5.0)	NS
Total	57	22	16		

성별과 침범 혈관의 위치에 따른 통계학적 차이는 관찰되지 않았다(정맥 병변; $p=0.698$, 동맥 병변; $p=0.870$, 심장 병변; $p=1.000$).

임상 증상에 대한 Kruskal-Wallis검사에서 고혈압 및 관절염의 빈도만이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.011$, $p=0.022$)(표 2). 이러한 통계적 차이

는 정맥과 심장의 침범의 경우에서의 차이에 의한 것으로, 고혈압 및 관절염은 정맥 병변(12.3%)이 동반되어 있는 경우에 비해 심장 병변(43.8%)이 동반되어 있는 경우에 더욱 흔하게 관찰되었다($p=0.030$). 이외의 다른 임상 증상에서 혈관 침범 부위에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

임상 경과에서 환자의 대부분(65명(82.3%))은 호전을 보였고 13명(16.5%)의 환자는 초기 무증상이었으며 만성 동맥관류 부전(chronic arterial insufficiency)의 지속이 1명(1.3%)의 환자에서 관찰되었다. 같은 시기에 방사선학적 검사를 시행 받은 환자 43명(45 병변) 중 28명(62.2%)에서 호전을 보였고 16명(35.6%)에서는 변화가 없었으며 1명(2.2%)에서 악화를 보였다. 수술적 혹은 방사선학적 시술이 필요한 경우는 28명의 환자였으며 대부분 심장 혹은 동맥 병변이 원인이었다.

심혈관 베체트병의 치료는 colchicine (91.1%), prednisolone (81.0%), azathioprine (36.7%), cyclophosphamide (15.2%), chlorambucil (5.1%), methotrexate (3.8%), sulfasalazine (2.5%), cyclosporine (1.3%)으로 이루어졌고, 60명(75.9%)의 환자는 warfarin을 통한 장기간의 항응고제 치료를 받았다.

심혈관 질환의 재발은 16명(20.3%; 20병변)에서 발생하였는데 대부분의 경우 이전에 침범되었던 병변에서 재발하였다. 재발까지의 평균 기간은 21.2 ± 19.5 개월이었고 3명의 환자에서는 2번 이상 재발한 것으로 관찰되었다. 동맥을 침범하였던 22예 중에서 6예(27.3%)에서 재발하였고 정맥 병변이 있었던 57예 중에서는 10예(17.5%)에서 재발이 관찰되었다. 심장 병변이 있었던 16예 중에서는 4예(25.0%)에서 재발한 것으로 확인되었다. 병변의 위치에 따른 재발의 빈도에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.490$). warfarin을 투여한 환자와 투여 받지 않은 환자간의 재발에 유의한 차이는 관찰할 수 없었다($p=0.371$).

심혈관 병변의 재발의 빈도를 치료 약제의 종류에 따라 분류하여 분석하였다(그룹 1: 치료하지 않은 경우, 그룹 2: colchicine [C], prednisolone [P], or C+P, 그룹 3: Group 2+추가적인 면역억제제를 투여한 경우). 재발률은 그룹 1에서 32.1%, 그룹 2에서 32.3%이었고 그룹 3의 경우 재발률이 4.0%으로 관

Table 3. Analysis of recurred cardiovascular Behcet's disease

	Site of lesion (case)			Medication (case)				Relative risk (95% CI)	p value
	Venous	Arterial	Cardiac	p value	None	C, P, CP	Additional immuno- suppressant		
Recurrence (%)	10 (17.5)	6 (27.3)	4 (25.0)		9 (32.1)	10 (32.3)	1 (4.0)		
Recurrence free (%)	47 (82.5)	16 (72.7)	12 (75.0)	0.494	19 (67.9)	31 (67.7)	25 (96.0)	7.16 (1.6 to 33)*	0.024*
Total	57	22	16		28	41	26	8.36 (1.8 to 39.6)**	0.036**

*None + C, P, CP vs. additional immuno-suppressant, **None vs. additional immuno-suppressant
C: colchicines, P: prednisolone, CP: colchicine and prednisolone

*None + C, P, CP vs. additional immuno-suppressant, **None vs. additional immuno-suppressant
C: colchicines, P: prednisolone, CP: colchicine and prednisolone

참되어 그룹 3에서 그룹 1과 그룹 2에 비해 유의하게 적은 빈도의 재발이 관찰되었다($p=0.028$). 그룹 3의 25명의 환자 중 재발은 오직 1명의 환자에서만 관찰되었고 그룹 1+2 또는 그룹 1과 비교하여 모두 유의하게 적은 빈도였다(그룹 1+2 ($p=0.024$, relative risk=7.16, 95% CI=1.6~33) 또는 그룹 1 ($p=0.036$, relative risk=8.36, 95% CI=1.8~39.6))(표 3).

고 찰

본 연구는 심장 및 주요 혈관 침범을 동반한 베체트병의 임상 양상을 확인하고 면역억제제 및 항응고제 등의 치료가 임상 경과 및 재발에 어떠한 영향을 미치는지를 알기 위해 수행되었다. 본 연구에서 베체트병에서의 심혈관 병변은 주로 30대의 연령에 발생하고 베체트병이 진단된 이후 2~5년 이내에 발생한다는 것을 보여주었다. 이러한 결과는 혈관 침범의 평균 연령이 30.3세이고 혈관 병변이 진단되는 평균 연령이 33 ± 7 세이며 남성 대 여성이 비율이 4.4 대 5.0이라는 이전의 보고들과 일치하는 결과이다 (1,10,11).

이전 연구는 또한 정맥 병변이 동맥 병변보다 약 1.5배에서 7배까지 더 흔하게 발생한다는 사실을 보고하였다 (1). 이러한 결과는 심혈관 베체트병에서 정맥 병변(60.0%)이 가장 흔하게 침범되고 이어 동맥 병변(23.2%)이 두 번째로 흔한 소견임을 보인 본 저자들의 연구와도 일치하는 결과이다. 하지만 동맥 병변이 정맥 병변보다 더 흔하게 관찰됨을 보인 연구 결과도 있다 (12).

한국에서의 보고를 보면, 한 국내병원의 베체트병에서 심혈관질환 동반에 관한 5년간의 분석 보고에 따르면 발생빈도가 17.4% (27/155명)으로 매우 높게 보고하고 있으며, 정맥과 동맥 그리고 심장침범의 비율은 본 연구와 비슷한 수준인 18 : 9 : 5로 보고하였다 (13). 또 다른 국내병원의 보고에서는 혈관질환의 유병률은 3.8% (30/799)로 본 연구와 비슷하나 정맥질환과 동맥질환의 비율은 20 : 14명으로 보고하여 본 연구와는 차이를 보이고 있다 (14).

정맥 병변은 하지에 주로 침범하게 되지만 신체의 어느 부위에도 침범할 수 있으며 (1,10,15) 하대정맥은 정맥 병변이 침범하는 두 번째로 흔한 부위로 보

고되고 있는데 (16), 본 연구결과도 이러한 이에 일치하는 결과를 보이고 있다. 언급된 대로 동맥 병변은 정맥 병변보다 드물게 관찰되는 병변이지만 동맥을 침범하였을 때 질병의 중증도는 특히, 폐동맥 침범이나 동맥류 등이 동반될 때에서 더욱 심한 중증도를 보였다 (17,18). 동맥류의 발생이 폐쇄성 병변보다 더 흔하게 관찰되었던 이전의 연구들과는 (1,10) 달리 본 연구에서는 동맥류와 폐쇄성 병변의 빈도 (48.2%, 51.7%)는 유사하였다. 베체트병에서 심장 침범의 빈도와 자연경과는 현재까지 잘 알려져 있지 않다. 심장 침범에 대해서 심내막염, 심근염, 심낭염, 급성 심근경색, 대동맥류, 심실 내 혈전, 울혈성 심부전, 판막 기능이상 등에 대한 산발적인 증례들이 있었다 (19,20). 이전의 연구는 승모판과 대동맥 판막의 폐쇄부전증을 6~50%로 보고하고 있으며 (21,22) Gurgun 등은 승모판 탈출증은 25%의 빈도로 그리고 대동맥 판막 폐쇄부전의 경우 5%의 빈도로 발생함을 관찰하였다 (23). 하지만 이러한 결과는 심낭염, 심근 경색을 가장 흔한 심장 침범으로 기술한 이전의 다른 결과와는 일치하지 않는다 (20). 저자들의 본 연구는 대동맥 판막 폐쇄부전이 가장 흔하게 관찰되었고 이어 우심실 혈전증이 두 번째로 흔한 결과임을 보였으며 이들 두 병변은 심장 병변의 대부분을 차지하고 있었다(73.3%).

한편, 베체트병에서 혈관 병변 발생의 위험 인자 및 혈관 병변과 관련된 다른 임상적 특징에 대해서도 잘 알려져 있지 않은 실정이다. 이전의 보고에서는 결절성 홍반과 위장관 증상이 혈관 병변과 좀 더 흔하게 연관되어 있다는 연구가 있었으며 (10) 양성 pathergy 검사 (1,16), 안구 질환 (1)과 관련이 있다는 보고도 있었다. 본 연구에서 저자들은 고혈압과 관절염이 혈관 병소에 따라 유의하게 다르다는 것을 관찰하였다. 즉 비록 적은 수이기는 하지만 고혈압과 관절염 모두 심장 병변을 동반한 베체트병 환자에서 정맥 병변을 갖는 경우에서 보다 더 흔하게 관찰됨을 확인하였고, 이에 대한 더욱 더 추가적인 조사가 필요하다 하겠다.

치료 면에서 살펴보면, 정맥 혈전의 치료에는 항응고제, 스테로이드 그리고 면역억제제의 복합 투여로 호전되는 경우가 보고되고 있으며, 혈전용해제의 투여는 질환의 초기에 사용하면 효과적인 경우도 있

다고 보고했다 (15). 한편, 동맥의 폐쇄성 병변 또는 협착성 병변의 경우 스테로이드, 면역억제제 또는 수술적 치료가 필요할 수 있다고 알려져 있다 (24). 동맥류의 경우 파열의 위험을 갖고 있으므로 일반적으로 수술적 치료를 필요로 하게 되지만 (25), 병변의 재발, 혈관의 협착, 문합부에서의 출혈 등의 합병증으로 인해 만족할 만한 결과를 보여주지 못한 경우가 종종 보고되었다 (24,26,27). 따라서 주요 혈관을 침범한 경우 수술적 치료와 함께 적극적인 약물 치료가 동반되어야 한다. 이전의 연구들은 수술 후 재발 혹은 이식혈관의 폐쇄를 감소시키기 위해 스테로이드, 면역억제제, 항응고제등의 보조적인 약물의 투여가 효과적일 수 있음을 보였으며 (8,17,24,27,28) 더욱이 Huang 등은 스테로이드 단독 투여에 비해 스테로이드와 면역억제제를 병합 투여하는 경우 좀더 효과적일 수 있음을 보고하였다 (8). 다른 연구자들도 면역억제제의 투여는 수술적 치료와 함께 투여해야 한다고 믿고 있으며 (29) 폐동맥류의 경우 베체트병 환자에서 생명에 위험을 주는 심각한 합병증의 하나이므로 cyclophosphamide를 포함한 면역억제제의 투여가 필요할 것으로 제안하고 있다 (18,30). 심장 내 혈전증의 경우 내과적 치료에 반응하지 않거나 혈액학적 이상 소견을 동반하거나 또는 폐색전증을 동반하는 등의 상황이 아니라면 항응고제, 면역억제제등의 약물치료가 주요한 치료방법으로 제안되고 있다 (31-33). 베체트병에서 대동맥염은 주로 대동맥 판막과 대동맥기시부를 침범하고 이에 따라 대동맥판막 치환수술을 필요로 하는 경우가 많다 (34-36). 반면 승모판의 침범은 드물게 발생하고 수술적 치료를 필요로 하는 경우도 드문 것으로 되어 있다 (35). 베체트병의 판막 및 대동맥염에 대한 수술적 치료는 술 후 합병증을 야기하여 판막 열개, 재수술, 사망 등이 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있다 (34-36). 특히 Ando 등에 따르면 베체트병에서 대동맥 판막 부전에 대한 수술을 시행한 경우 타카야수 동맥염에 비해 술 후 10년간의 재수술률이 베체트병에서 더 높았음을 보고하였다 (37). 본 연구에서도 수술을 받은 2명의 대동맥 판막 부전 환자에서는 2번 재발이 발생하였음을 관찰하였다. 또한 많은 저자들은 베체트병의 대동맥염의 치료에서 수술적 치료뿐 아니라 면역억제제를 통한 근본적인 염증에

대한 치료가 중요함을 주장하고 있지만 (35,37,38), 심혈관 베체트병의 재발에 관여하는 위험 인자에 대해서 잘 알려져 있지 않으며 따라서 재발을 막기 위한 뚜렷한 치료 방법에 대해서 확립된 원칙이 없는 상태이다.

본 연구에서는 혈관 병변의 침범 장소에 따라 재발률의 유의한 차이는 관찰할 수 없었으며, 또한 항응고제인 warfarin의 투여가 재발에 유의한 영향을 주지는 못한 것으로 나타났다. 이는 항응고제의 효과가 여전히 의문시 된다는 이전의 관찰에 부합하며 (7), 향후 대조군을 통한 비교임상 연구가 필요하다고 하겠다. 본 연구에서 무엇보다도 가장 중요한 소견은, 추가적인 면역억제제를 투여한 환자들에서 유의하게 낮은 재발률을 보였다는 것인데($p=0.024$), 이는 면역억제제의 투여가 치료에 중요하며, 재발의 위험도를 낮출 수 있다는 가설을 지지하는 결과로 제시될 수 있을 것이다. 한편 투여한 면역억제제의 종류에는 azathioprine (36.7%)을 가장 많이 사용하였고 이어 cyclophosphamide (15.2%)을 흔하게 투여한 것으로 나타났다.

본 연구는 비만이나 당뇨와 같은 전통적인 심혈관 질환의 위험인자가 고려되지 않았고 베체트병의 질병활성도에 대한 고려가 없었다는 점이 제한점으로 작용할 수 있다. 따라서 향후 심혈관 질환의 발생에 영향을 줄 수 있는 다른 여러 가지 인자를 고려한 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구의 결과 심혈관 침범을 동반한 베체트병의 환자에서 추가적인 면역억제제를 투여한 경우에 유의하게 낮은 재발률을 보임을 관찰하였다. 이러한 결과는 심혈관 병변을 갖고 있는 베체트병의 환자가 갖는 높은 유병률과 사망률을 고려해 볼 때, 병변의 치료와 재발을 방지하기 위해 적극적인 면역억제제의 투여가 중요할 수 있음을 시사한다. 향후 이 결과에 대한 추가적인 대규모의 전향적 연구가 필요하다 하겠다.

REFERENCES

- 1) Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
- 2) Di Eusano G, Mazzola A, Gregorini R, Esposito G, Di Nardo W, Di Manici G, et al. Left ventricular aneurysm secondary to Behcet's disease. *Ann Thorac Surg* 1991;51:131-2.
- 3) Hutchison SJ, Belch JJ. Behcet's syndrome presenting as myocardial infarction with impaired blood fibrinolysis. *Br Heart J* 1984;52:686-7.
- 4) Golden BD, Goel A, Mitnick HJ. Behcet-type vasculopathy in a patient without the diagnostic features of Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:1926-30.
- 5) Schirmer M, Calamia KT, O'Duffy JD. Is there a place for large vessel disease in the diagnostic criteria of Behcet's disease? *J Rheumatol* 1999;26:2511-2.
- 6) Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:60-76.
- 7) Kaklamani VG, Kaklamani PG. Treatment of Behcet's disease--an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:299-312.
- 8) Le Thi Huong DU, Wechsler B, Piette JC, Blettry O, Papo T, Vitoux JM, et al. Long-term prognosis of arterial lesions of Behcet's disease. *Rev Med Interne* 1993;14:1023.
- 9) Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:1-8.
- 10) Tohme A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E. Vascular manifestations of Behcet's disease. Eighteen cases among 140 patients. *Joint Bone Spine* 2003;70:384-9.
- 11) Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423-7.
- 12) James DG, Thomson A. Recognition of the diverse cardiovascular manifestation in Behcet's disease. *Am Heart J* 1982;103:457-8.
- 13) Han SW, Kang YM, Kim YW, Lee JT. Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Korean J Med* 2003;64:542-51.
- 14) Park WI, Kim DI, Joh JH, Lee BB, Shin SW, Do YS. Vascular Manifestations in Behcet's Disease. *J Korean Soc Vasc Surg* 2003;19:159-64.
- 15) Akdag Kose A, Sarica R, Kaymaz R, Azizlerli G. The clinical outcome and treatment in Behcet's disease with deep vein thrombosis. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:495-501.
- 16) Houman MH, Ben Ghorbel I, Khiari Ben Salah I, Lamoulou M, Ben Ahmed M, Miled M. Deep vein thrombosis in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S48-50.
- 17) Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Blettry O, Vitoux JM, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22:2103-13.
- 18) Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med* 2004;117:867-70.
- 19) Huong DL, Wechsler B, Papo T, de Zuttere D, Blettry O, Hernigou A, et al. Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1997;56:205-8.
- 20) Blettry O, Mohattane A, Wechsler B, Beaufils P, Valere P, Petit J, et al. Cardiac involvement in Behcet's disease. 12 cases. *Presse Med* 1988;17:2388-91.
- 21) Ozkan M, Emel O, Ozdemir M, Yurdakul S, Kocak H, Ozdogan H, et al. M-mode, 2-D and Doppler echocardiographic study in 65 patients with Behcet's syndrome. *Eur Heart J* 1992;13:638-41.
- 22) Shen LL, Cui GG, Liang RL. Valve prolapse in Behcet's disease. *Br Heart J* 1985;54:100-1.
- 23) Gurgun C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, et al. Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Jpn Heart J* 2002;43:389-98.
- 24) Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, Erdogan C, Dilek K, Gebitekin C, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. *Vasa* 2003;32:75-81.
- 25) Erentug V, Bozbuga N, Omeroglu SN, Ardal H, Eren E, Guclu M, et al. Rupture of abdominal aortic aneurysms in Behcet's disease. *Ann Vasc Surg* 2003;17:682-5.
- 26) Ozeren M, Mavioglu I, Dogan OV, Yucel E. Re-operation results of arterial involvement in Behcet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:512-9.
- 27) Ceyran H, Akcali Y, Kahraman C. Surgical treatment of vasculo-Behcet's disease. A review of patients with concomitant multiple aneurysms and venous lesions. *Vasa* 2003;32:149-53.
- 28) Tuzun H, Besirli K, Sayin A, Vural FS, Hamuryudan V, Hizli N, et al. Management of aneurysms in Behcet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery*

- 1997;121:150-6.
- 29) Kwon Koo B, Shim WH, Yoon YS, Kwon Lee B, Choi D, Jang Y, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for pseudoaneurysms in patients with Behcet's disease. *J Endovasc Ther* 2003;10:75-80.
- 30) Sirmali M, Aloglu HV, Ozcakar L, Kaya S. Bilateral giant pulmonary artery aneurysms early in Behcet's disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:1033.
- 31) Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behcet's disease: a systematic review. *Chest* 2000;118:479-87.
- 32) Cemri M, Erkan A, Ozdemir M, Cengel A. Behcet's disease with a large and free right atrial thrombus. *Eur J Echocardiogr* 2002;3:233-5.
- 33) Mendes LA, Magraw LL, Aldea GS, Davidoff R. Right ventricular thrombus: an unusual manifestation of Behcet's disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:438-40.
- 34) Tsui KL, Lee KW, Chan WK, Chan HK, Hon SF, Leung TC, et al. Behcet's aortitis and aortic regurgitation: a report of two cases. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:83-6.
- 35) Lee CW, Lee J, Lee WK, Lee CH, Suh CH, Song CH, et al. Aortic valve involvement in Behcet's disease. A clinical study of 9 patients. *Korean J Intern Med* 2002;17:51-6.
- 36) Ando M, Okita Y, Sasako Y, Kobayashi J, Tagusari O, Kitamura S. Surgery for aortic regurgitation caused by Behcet's disease: a clinical study of 11 patients. *J Card Surg* 1999;14:116-21.
- 37) Ando M, Kosakai Y, Okita Y, Nakano K, Kitamura S. Surgical treatment of Behcet's disease involving aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2136-40.
- 38) Shiran A, Zisman D, Karkabi B, Safadi T, Aravot D, Bitterman H, et al. Behcet's aortitis mimicking aortic valve endocarditis with subaortic complications. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:578.e571-4.