

소아 신경 베체트병에서 효과적인 Infliximab 치료 사례

허지애 · 김동수 · 김기환

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아청소년과

Successful Treatment of Child Neuro-Behcet's Disease with Infliximab

Ji Ae Hur, Dong Soo Kim, Ki Hwan Kim

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Behcet's disease is a systemic vasculitis, characterized by recurrent oral aphthous ulcers, recurrent genital ulcers, skin lesion, and ocular involvement. Monoclonal antibody to the tumor necrosis factor- α (TNF- α) is considered as a possible therapeutic approach to achieve clinical improvement, preventing relapse in Behcet's disease refractory to conventional anti-inflammatory drugs or im-

munosuppressive drugs. We report the use of infliximab, which is one of the TNF- α monoclonal antibodies, in a 17-year-old girl with Behcet's disease exhibiting severe mucocutaneous, ocular and neurological involvement refractory to standard treatment.

Key Words. Child, Neuro-Behcet disease, Infliximab

서 론

베체트병은 반복되는 구강 및 음부궤양과 안구 염증, 피부 병변을 특징으로 하는 만성 전신성 염증성 질환으로 아직까지 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 혈관염으로 생각되고 있다. 질병의 중추 신경계의 침범은 5~20%로 보고되고 있으며 주로 뇌줄기(brain stem)와 기저핵(basal ganglia)의 국소적 뇌실질 침범(focal parenchymal lesion) 혹은 혈전 관련 후유증(vascular thrombosis related complication)을 특징으로 하나, 이 외에도 무균성 뇌수막염(aseptic meningitis), 뇌염(encephalitis), 동맥 혈관염(arterial vasculitis) 등 다양한 임상증상을 보일 수 있다 (1). 신경 베체트병에 대한 치료는 고용량 스테로이드와 면역억제제 또는 이에 반응하지 않을 시 infliximab이 사용될 수 있다 (2). 그러나 소아에서 베체트병에 대한 치료는 아직 정립되지 않았고, 국내에서 소아 신경 베체트와 그 치료에 대한 보고가 없어

이를 보고하는 바이다.

증 례

17세 여자 환자는 가족력 상 어머니가 베체트병을 앓고 있는 환자로 12세에 시작된 잦은 두통, 미열, 근육통 및 관절통으로 수 차례 진료 받았으나 원인을 찾지 못하여 보존적인 치료를 하며 지냈으며 13세에 생식기 궤양을 주소로 베체트병을 의심하여 피부과를 방문하였다. 당시 환자는 생식기 궤양 외에 반복적인 구강 궤양, 여드름 양상의 피부 결절, 무릎과 발목의 관절통, 시야의 이물을 호소하였고 HLA-B51 유전자 검사 상 양성 소견을 보여 베체트병 진단 하에 경구로 prednisolone 10 mg을 시작하였다

치료 개시 1개월이 경과하였을 때 좌안 시력의 급격한 악화, 안통 및 두통이 심해져 신경과에서 시행한 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 좌측 접형골

<Received : August 6, 2013, Revised (1st: September 5, 2013, 2nd: September 24, 2013), Accepted : September 24, 2013>
Corresponding to : Ki Hwan Kim, Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. E-mail : khkim99@yuhs.ac

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718
Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

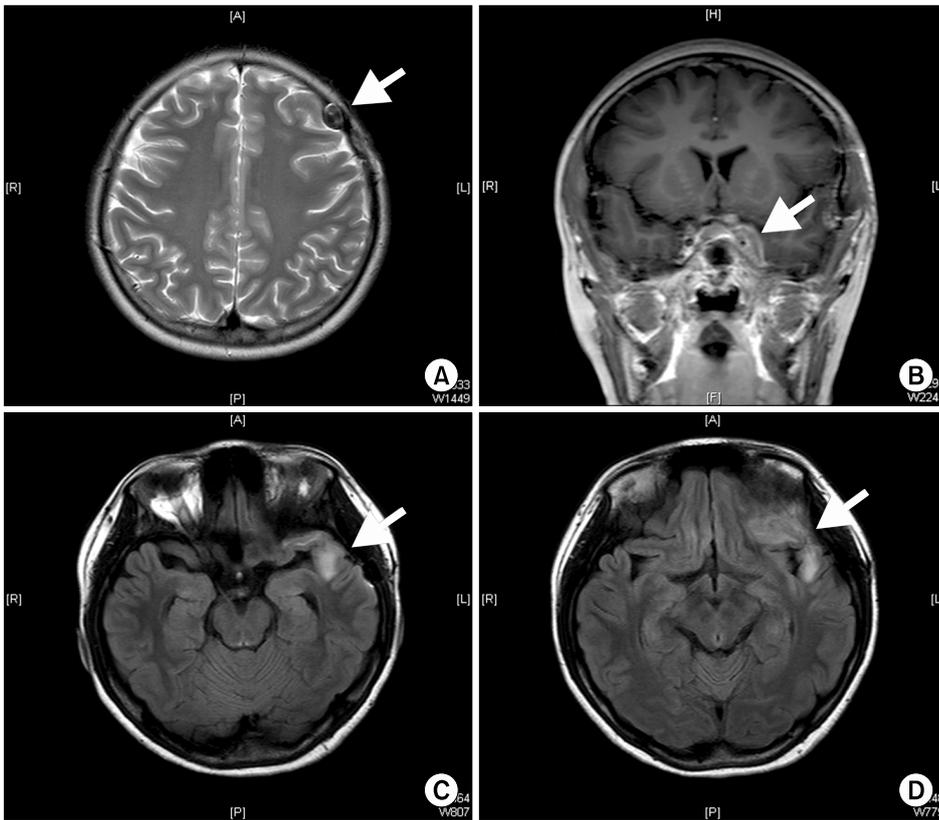


Figure 1. (A) MRI axial T1 image. Thickening of dura along left sphenoid wing is shown. (B) Coronal T1 image. Increased signal from optic canal to left lateral rectus muscle. (C, D) MRI: axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image. Focal high signal intensity lesions are noted in the left temporal lobe and left frontal base, suggestive of recurrent inflammation.

날개(left sphenoid wing) 측 뇌경막의 비후 소견 및 좌측 시신경관(Left optic canal)과 좌측 가쪽곧은근(left lateral rectus muscle)의 염증 소견이 관찰되었다(Figure 1A, 1B). 뇌경막의 생검에서 경수막염(pachymeningitis)을 보였다. 같은 시기에 안과 검진상 포도막염 및 시신경염 있어(Figure 2) 고용량 methylprednisolone 1 g/일을 3일간 정맥 주입 후 증상 호전되어 경구 prednisolone 1 mg/kg (30 mg) 을 한 달간 유지 후 증상 재발없어 10 mg씩 2달 간격으로 감량하여 10 mg을 유지하였다.

8개월 뒤 미열, 두통, 근육통, 시력 약화, 어눌한 말투와 불안감, 우측 사지의 감각 둔화 등으로 입원하여 시행한 뇌 MRI에서 좌측 측두엽(temporal lobe) 및 전두엽 기저부(left frontal base)에 신호 증강 소견 보여(Figure 1C, 1D) 고용량 methylprednisolone 1 g/일, 3일간 정맥 주입하였고 이와 함께 매주 경구 methotrexate 10 mg/BSA (7.5 mg)를 병행하며 경과 관찰하였으나 증상 지속되어 cyclosporin A (CsA) 5 mg/kg (200 mg)를 병합하였다. CsA 투여 12일째(입원 22일) 감각 둔화, 어눌한 말투 등의 신경학적 증상의 호전보여 추적 시행한 뇌 자기공명영상에서 전두엽 기저부의 염증 소견이 감소하였다. 그러나 투약 15일(입원 25일) 불안, 망상, 지남력 장애 생기고, 감각 둔화, 어눌한 말투, 두통, 시력 감소 등의 증상이 악화되었다. 증상 악화의 원인이 CsA의 사용시 나타날 수 있는 신경학적 부작용(두통 2~25%, 어지러움 8%, 불면 4%, 정신과적 증상 5% 등)



Figure 2. Image of funduscopy. Swelling and hyperemia of the disk, blurring of disk margin, and distended veins suggest that the patient has optic neuritis.

인지 신경 베체트의 악화인지를 정확히 감별할 수 없었으나 CsA의 신경학적 부작용은 약물 중단시 수일 내에 회복될 수 있어 (3) 약물 중단 후 경과 관찰하였다. CsA 중단 10일째(입원 35일째)에도 신경학적 증상 및 시력 약화가 심화되었으며 기존 치료에 반응하지 않는 난치성 베체트

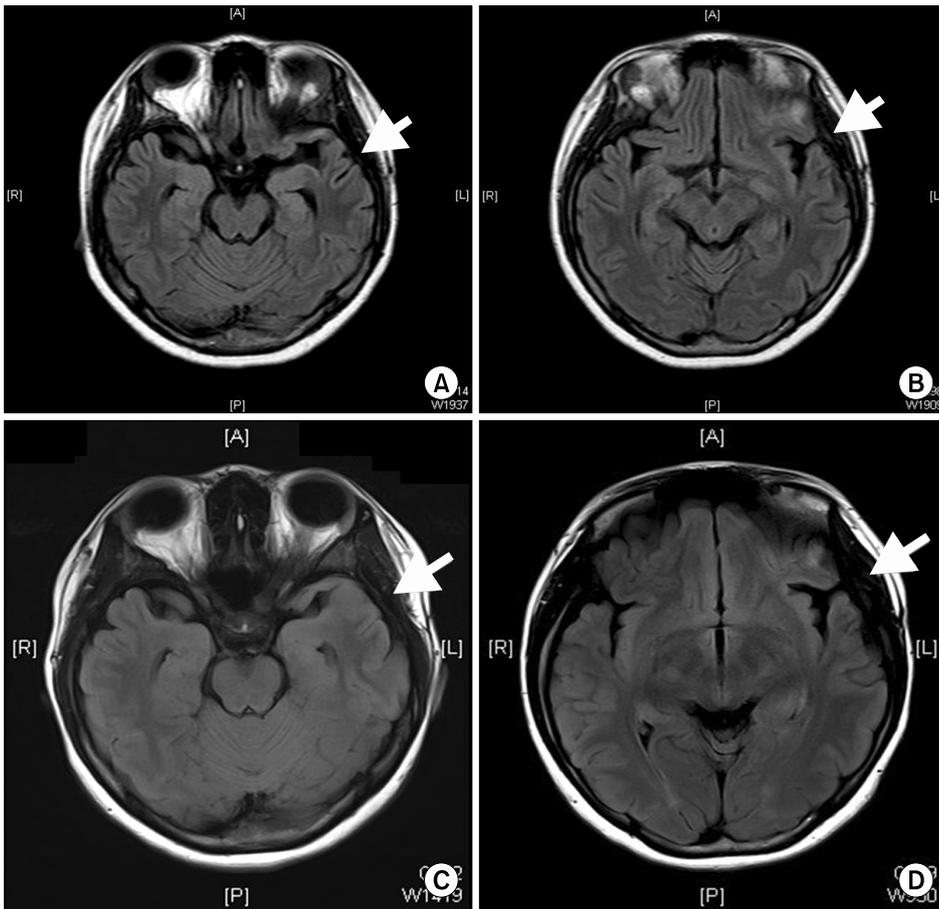


Figure 3. MRI: axial FLAIR image. (A, B) Follow-up image shows decreased signal intensity in the same lesion 1 month after treatment with infliximab. (C, D) Follow-up image shows normalized signal intensity in previous lesion 18 month after treatment with infliximab.

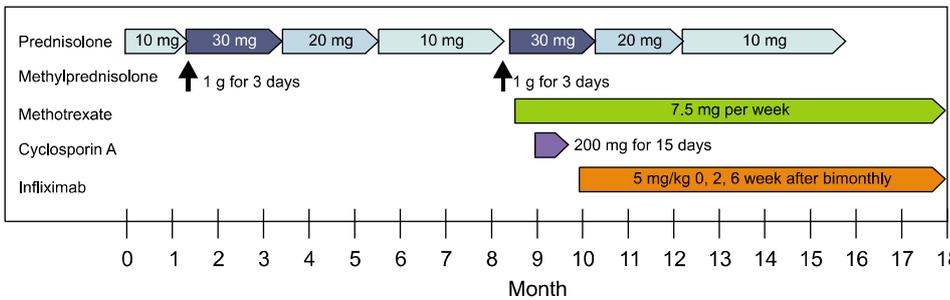


Figure 4. Summary of patient's medications.

병의 안구 및 중추신경계 침범시 infliximab의 사용을 시도할 수 있어 infliximab 5 mg/kg (0주, 2주, 6주, 이후 8주 간격)을 시작하였다 (2). Infliximab 투약 개시 10일 후 위약감, 감각 이상 등의 증상은 호소하지 않았고, 망상, 지남력 장애 등의 정신과적 이상 증상의 호전을 보여 경구 prednisolone, methotrexate를 유지하며 외래에서 infliximab을 8주 간격으로 투여하였다. Infliximab 투여 후 신경 베체트의 재발은 없었으며, 투여 개시 1개월, 5개월, 18개월에 추적 시행한 뇌 MRI에서 뇌실질의 병변은 보이지 않았다 (Figure 3, 4).

고 찰

베체트병의 신경계 침범의 발병률은 약 5~20%로 다양

한 임상양상을 보인다. 신경 베체트병의 진단은 MRI로 병변을 찾을 수 있으며, 병리학적으로 국소 세정맥주위 림프구성 침윤(local perivenular lymphocytic cuffing), 염증성 세포의 침윤(inflammatory cell infiltration), 신경교증식증(gliosis), 괴사(necrosis), 신경 세포의 소실(neuronal loss) 등을 보인다 (1).

베체트병의 치료는 이환된 범위 및 임상 증상에 따라 달라지는데, 점막 및 피부 병변에는 국소적 스테로이드, colchicine, azathioprine, interferon- α 등을 쓸 수 있으며, 장침범에는 sulfasalazine, corticosteroid, azathioprine, thalidomide 등을 사용한다. 안침범 및 시신경염 치료에는 고용량 스테로이드와 면역억제제의 병합요법이 사용되는데 주로 azathioprine이 사용되나 난치성일 시 infliximab, cyclosporine

도 사용할 수 있다 (4,5).

최근 여러 연구에서 활동성 베체트병 환자의 혈청에서 TNF- α 를 생성하는 γ , δ - T 세포와 단핵구의 증가, 그리고 TNF- α 및 TNF- α 수용체의 농도가 높게 측정되어 TNF- α 가 염증 반응에 깊이 관여하는 것으로 생각된다 (2,6). TNF- α 의 길항제는 지금까지 크론병이나 류마티스 관절염 등에서 효과를 보여왔으며, 최근 여러 임상 연구에 의하면 베체트병에서 항염증제, 면역억제제와 같은 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 임상 양상들을 수주 내로 호전시킬 뿐 아니라 재발 방지에 효과적인 것으로 밝혀지고 있다 (2).

지금까지 베체트병에서 TNF- α 길항제를 사용한 치료에 대해 검증된 무작위 임상 시험은 Melikoglu 등이 etanercept와 위약 간의 단기 효과를 비교한 보고가 유일하며 구강 궤양과 결절상 피부 병변에서 유의한 효과를 보이나 구진농포성 병변, 생식기 궤양, 관절염 등에는 유의한 차이를 보이지 않았고, 중요 장기 침범에 대한 정보는 포함되지 않았다 (7). 이 외에 기존 면역억제제 치료에 반응이 없는 환자에서 TNF- α 길항제를 사용시 극적인 효과를 보인 증례들이 다수 보고되고 있는데, 주로 기존의 면역억제제 치료에 반응하지 않는 안침범에서 infliximab을 사용시 빠른 치료 효과를 보인다는 보고가 주를 이룬다 (2,8). 하지만 그 밖에도 구강 및 생식기 궤양과 (9) 관절염, 심한 장침범에도 (10) 효과가 있다는 보고가 있다. 또한 신경계 침범에 대한 효과 역시 보고되고 있는데 Licata 등은 매달 고용량 methylprednisolone과 cyclophosphamide에도 재발하는 신경 베체트 환자에서 infliximab 치료 후 24시간 내에 신경학적 증상 및 뇌 MRI의 호전을 보고한 바 있으며 (11), Alty 등은 azathioprine, cyclosporin, thalidomide와 methotrexate에 불응하던 난치성 신경 베체트병 환자에서 etanercept로 효과적인 치료 및 재발 방지를 하였음을 보고한 바 있다 (12). Leccese 등은 안구침범으로 infliximab을 사용하던 베체트병 환자에서 신경학적 증상 및 뇌 MRI 병변의 발현이 있어 adalimumab으로 교체 후 효과적인 관해를 보였음을 보고하였다 (13).

Arida 등은 기존에 보고된 369명의 환자, 113개의 증례 및 논문을 토대로 베체트병 환자에서 TNF- α 길항제의 사용에 대한 지표를 제시하였는데, 연 2회 이상의 재발을 보이는 후방 안구 침범, 만성 포낭 황반 부종(chronic cystoid macular oedema)에 의한 시력 약화를 보일 시, 활동성 중추 신경계의 침범, 심한 위장 병변, 점막 피부 병변, 관절염으로 인해 일상 생활에 지장이 있는 일부 환자에서 기존의 면역억제제에 반응하지 않을 시 추가적 TNF- α 길항제의 사용을 고려할 수 있음을 기술하였다 (2).

KoreaMed와 KMBase를 기반으로 검색한 결과, 국내에서 TNF- α 길항제를 사용한 베체트병 치료의 보고는 총 9개로, 1개의 후향적 무작위 시험 및 8개의 증례 보고가 있었으며 주로 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 소화기계 혹은

안침범이 있는 베체트병 환자에서 infliximab을 이용해 효과적인 관해에 도달하였다 (14,15). 이 증례는 스테로이드에 치료되지 않는 시신경염을 가진 베체트 환자에서 신경 증상의 발현이 있는 뒤 고용량 스테로이드와 methotrexate로 신경 증상 조절되지 않고, 시신경염이 악화되어 CsA를 투여하며 증상의 호전을 보이다 지남력 장애와 망상 등의 정신과적 증상을 동반하는 신경증상 악화보여 CsA 신경 독성 의심 하에 투약 중단하였음에도 악화 심화되어 TNF- α 길항제인 infliximab의 투여 후 호전된 증례로 아직 국내의 성인 및 소아 신경 베체트병 환자에서는 처음 보고하는 바이다. 신경 베체트병에서 infliximab을 이용한 적극적인 치료는 앞으로 소아뿐 아니라 성인에서도 치료의 중요한 수단이 될 수 있을 것이다.

요 약

베체트병은 만성 전신성 염증성 질환으로 중추 신경계의 침범은 5~20%로 소아에서는 보고가 적은 편이며 치료 방법도 정립되어 있지 않다. 저자들은 스테로이드와 면역억제제에 호전이 없던 안구 및 중추신경계 침범 증상을 보이는 베체트병 환자에서 TNF- α 길항제를 투여 후 호전된 증례를 문헌고찰과 함께 국내에서는 처음으로 보고하는 바이다.

References

1. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122:2171-82.
2. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:61-70.
3. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999;246:339-46.
4. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1528-34.
5. Saenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P. Pharmacotherapy for Behçet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001084.
6. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:687-98.
7. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
8. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*

- 2004;31:1362-8.
9. Almozino G, Ben-Chetrit E. Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4 Suppl 45):S99-102.
 10. Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behçet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001;120:995-9.
 11. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccia F, Ferrante A, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:280-1.
 12. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFalpha blockade. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:279-81.
 13. Leccese P, D'Angelo S, Angela P, Coniglio G, Olivieri I. Switching to adalimumab is effective in a case of neuro-Behçet's disease refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4 Suppl 60):S102.
 14. Ju JH, Kwok SK, Seo SH, Yoon CH, Kim HY, Park SH. Successful treatment of life-threatening intestinal ulcer in Behçet's disease with infliximab: rapid healing of Behçet's ulcer with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26:1383-5.
 15. Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, Ye BD, Yang SK, Kim YH, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behçet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1833-8.