

장피부 누공을 동반한 베체트 장염 환자를 Adalimumab으로 치료한 1예

오일환¹ · 김진옥¹ · 변영재¹ · 성윤경^{1,2} · 최찬범^{1,2} · 김태환^{1,2} · 전재범^{1,2} · 엄완식^{1,2}

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 류마티스병원 류마티스내과²

A Case of Intestinal Behçet's Disease Complicated Enterocutaneous Fistula with a Good Response to Adalimumab

IL Hwan Oh¹, Jin Ok Kim¹, Young Jae Byun¹, Yoon-Kyoung Sung^{1,2},
Chan-Bum Choi^{1,2}, Tae-Hwan Kim^{1,2}, Jae-Bum Jun^{1,2}, Wan-Sik Uhm^{1,2}

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine¹,
Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Disease², Seoul, Korea

Behçet's disease (BD) is a multisystemic disorder, which is characterized by recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, uveitis, and skin lesion. Although intestinal involvement is an uncommon manifestation of the BD, it leads to a poor prognosis, as a result of a high complication, such as intestinal perforation, fistula formation, and massive hemorrhage. Intestinal BD has the tendency for the resistance to conventional medical treatment, and it often requires a surgical intervention because of severe complication. Although the causes of intestinal BD are unknown, some

studies show that tumor necrosis factor Alpha (TNF- α) plays a key role in the pathogenesis of BD. Therefore, anti-TNF- α monoclonal antibody, such as adalimumab, is one of the useful treatment for refractory and relapsed intestinal BD. We describe a patient who had intestinal BD complicated enterocutaneous fistula with a good response to adalimumab.

Key Words. Behçet's disease, Intestine, TNF- α , Adalimumab

서 론

베체트병(Behçet's disease)은 급성 염증의 반복적인 발생으로 구강 및 외음부의 재발성 궤양과 안구 염증을 특징으로 하는 전신 질환으로, 드물지만 관절, 피부, 혈관, 신경계 및 위장관 등을 침범하기도 한다. 베체트병의 위장관 침범은 3~16% 정도로 보고되고 서구에 비해서 아시아 지역에서 더 빈번하게 발생한다 (1).

식도를 포함하여 결장까지 침범을 하지만 주로 회맹판막(ileocecal valve)에 가장 많이 침범을 하며 결핵 및 염증성

장질환 같은 질환과 감별이 중요하고 베체트병의 임상 소견과 더불어서 전형적인 원형의 궤양이 말단 회장에 존재할 때 진단을 내릴 수 있다 (2). 일반적으로 스테로이드와 sulfasalazine, colchine, azathioprine 같은 약물적 치료를 시행하지만, 베체트 장염(intestinal Behçet's disease)은 중증 합병증으로 수술 치료를 요하는 경우가 많고, 수술 후에도 재발이 흔하여 장기 예후가 좋지 않은 질환이다 (3,4). 이러한 경우 항 tumor necrosis factor Alpha (TNF- α) 단클론 항체인 infliximab (Remicade[®])으로 치료 성공한 사례가 국

<Received : August 19, 2011 Revised : September, 20, 2011, Accepted : September 22, 2011>

Corresponding to : Wan-Sik Uhm, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Disease, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-070, Korea. E-mail : wsuhm@hanyang.co.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 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.

외와 국내에 소수 보고 되고 있고 (5,6), adalimumab (Humira[®])으로 치료 성공한 사례도 국외에서 보고 (7,8) 되고 있지만 국내에서는 보고된 예는 없다.

이에 저자들은 베체트 장염으로 진단 후에 스테로이드와 azathioprine으로 치료하였으나 장피부 누공(enterocutaneous fistula)으로 병변이 진행되어 adalimumab으로 치료한 예를 경험하였기에 보고한다.

증 례

환 자: 30세 남자

주 소: 우하복부 통증

현병력: 2년 전부터 1년에 3회 정도 재발하는 구강 궤양과 무통성 성기 궤양이 있었던 것 외에 이상 소견 없이 지내다가 우하복부 통증 발생하였고 다음날 타원 방문하였다. 충수염(appendicitis)에 의한 충수주위 농양(periapical abscess)으로 진단하여 복강경 충수돌기 절제술(laparosco-

pic appendectomy)을 시행하였으나 발열과 우하복부 통증 지속되어 전원되었다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 38.8°C의 열이 있었으나 맥박과 혈압은 정상이었다. 우하복부 압통과 배액관(drainage tube)이 있었으나 배액관 주변 상처는 깨끗하였다. 구강 궤양 소견 및 양측 다리에 홍반성 발진 소견은 관찰되었으나 외음부 궤양 및 안과적 이상 소견은 없었다.

검사 소견: 완전혈구계산에서 혈색소 10.6 g/dL, 백혈구 41,000/μL (중성구 88.5%), 혈소판 423,000/μL이었고 C반응단백은 23.6 mg/dL이었다. 소변 검사에서 specific gravity 1.030 이상, WBC 5-9 /HPF, RBC Many/HPF, Bacteria 음성이었다. 그 외 일반화학검사는 정상이었다. ASO 51 IU/mL, C3 85.7 mg/dL, C4 12 mg/dL였고 항핵항체, 항중성구세포질항체, 항cardiolipin 항체는 모두 음성이었으나 루푸스 항응고인자는 양성이었다. 폐설지 반응(pathergy reaction)은 음성이었고 HLA-B51이 양성이었다.

방사선 소견: 입원 후 복부 전산화단층촬영에서 말단 회장(terminal ileum)과 상행 결장벽 비후 소견이 관찰되었으나 농양이나 누공 소견은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 수술 부위 창상 감염으로 판단하여 본원 외과에 입원하여 항생제를 사용하였다. 하지만 환자 배액관 부위 상처는 깨끗한 상태에서 발열 및 백혈구 증가증 지속되어서 구불창자내시경(Sigmoidoscopy)을 시행하였고 전장에 걸쳐서 중심부가 노랗게 착색된 다양한 크기의 궤양 소견이 관찰되었다. 조직학적 소견은 비특이적인 만성 염증 소견이었다. 반복적인 구강 궤양 및 외음부 궤양 병력이 있어서 베체트병을 의심하여 하지의 홍반성 발진에 대해서 조직검사를 시행하였고 괴사성 혈관염 소견을 보였다(Figure 1). 대장내시경검사서서 말단 회장에 큰 궤양 및 용종성 덩어리가 관찰되었고 상행 결장에서 간만곡 부위까지 다양한 크기의 원형 궤양(Figure 2A)이 있었으나 횡행 결장과 하행 결장에서는 관찰되지 않았다. 조직검사에

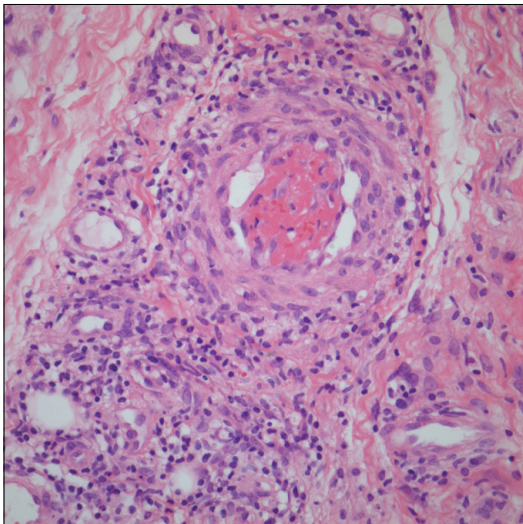


Figure 1. Skin biopsy shows mononuclear cell vasculitis with nuclear dusts and fibrinoid necrosis (H&E, x400).

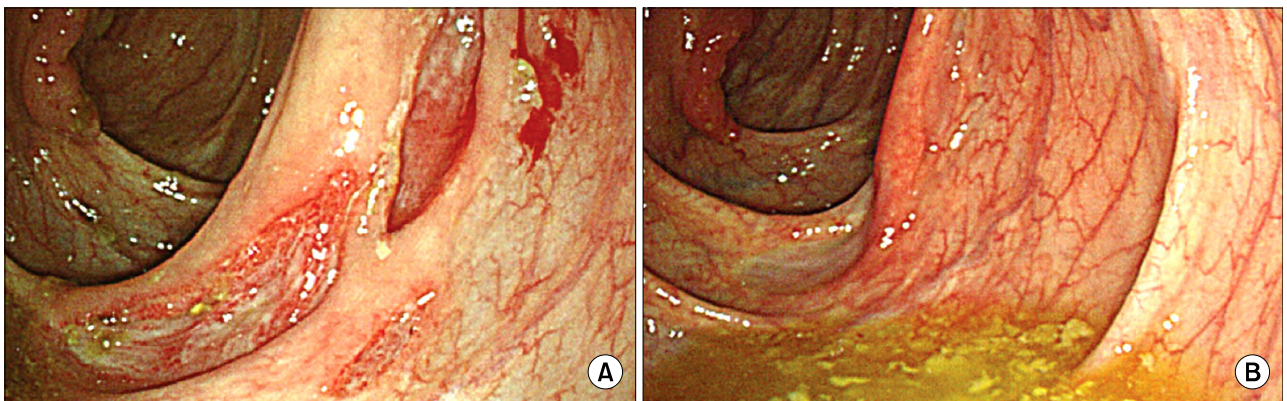


Figure 2. Initial colonoscopy shows well demarcated large ulcers with a clear ulcer bed at proximal ascending colon site (A), and three month after the first adalimumab injection, follow up colonoscopy shows improvement of previous ulcers (B).

서 육아종성 병변과 만성 염증 소견이 보였다(Figure 3). 이에 베체트 장염으로 진단하여 스테로이드 50 mg/day와 azathioprine 150 mg/day를 투여하였고 발열과 구강 궤양 및 복부 통증이 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 한달 뒤에 장피부 누공을 통한 고름으로 재입원하였고(Figure 4A) 구강 궤양, 외음부 궤양, 그리고 피부병변은 관찰되지 않았다. 스테로이드와 azathioprine 사용에도 불구하고 장피부 누공이 발생하여 치료 실패로 판단하였고 TNF- α 억제제인 adalimumab 40 mg을 격주로 피하 주사하기로 하고 치료를 시작하였다. 투여 후 하루 만에 발열 및 복통은 호전되었으며 치료 시작 7일 후에 장피부 누공을 통한 분비물도 더 이상 발생하지 않아서 퇴원하였다. Adalimumab 사용 3개월 뒤에 시행한 복부 전산화단층촬영(Figure 4B) 및 대장 내시경검사(Figure 2B)에서는 장피부 누공 및 회장 말단

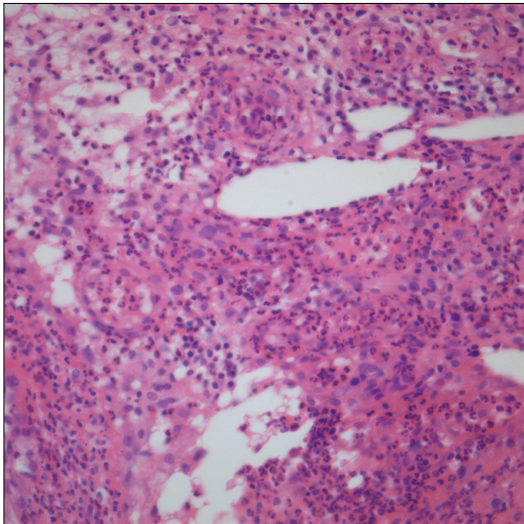


Figure 3. Colonic Biopsy shows infiltration of chronic inflammatory cell with predominant neutrophils and granulation tissue (H&E, $\times 400$).

부위 병변의 호전이 관찰되어 adalimumab 치료에 효과가 있다고 판단되고 현재 외래 관찰 중이다.

고 찰

베체트병 임상 진단은 국제 베체트병 연구그룹(International Study Group for Behcet's Disease (ISGBD), 1990)에서 제안한 기준 (9)을 따르고 있다. ISGBD의 진단 기준은 간단하고 명료하다는 장점이 있으나, 베체트병 증상이 반드시 동시에 나타나는 것이 아니고 베체트 장염이 진단 기준에 포함되지 않았다. 일본에서는 1987년과 2003년에 개정된 진단 기준 (10)을 제안하였고 이는 다양한 임상 형태를 반영한다는 장점이 있지만 베체트 장염의 진단의 명확한 기준을 제시하지는 못했다. 2007년 일본에서 반드시 전신 베체트병이 있는 상태에서 말단 회장에 전형적인 원형의 큰 궤양이 있거나 대장 또는 소장 궤양 또는 염증 소견이 있을 때 베체트 장염을 진단하도록 제안하였다 (2). 하지만 이러한 기준을 국내에서 그대로 적용하기에는 어렵다고 판단하여 국내에서도 베체트 장염 진단 기준을 발표하였다 (11). 베체트병 진단 기준에 합당하고 전형적인 장 궤양 소견을 가진 경우 베체트 장염 확정형(definite type), 전신 베체트병 진단 기준에 합당하나 비전형적인 장 궤양이 있을 경우 혹은 전신 베체트병 증상이 있으나 진단 기준에 합당하지 않으면서 전형적인 장 궤양이 있을 때는 유력형(probable type), 전형적인 장 궤양이 있으나 전신 증상이 전형 없는 경우는 의심형(suspected type)으로 분류하였다. 이상을 종합하여 볼 때, 베체트 장염의 진단에 가장 중요한 것은 전신 증상 유무와 내시경 소견으로 판단된다. 베체트 장염의 일차 치료 약물은 Sulfasalazine과 스테로이드이고 (1), 스테로이드 의존 환자들에서는 azathioprine 등의 면역억제제를 투여하기도 한다 (2). 하지만 베체트 장염 환자들은 장천공과 누공 형성 및 다량의 출혈 같은 합병증이 빈번하므로 수술적 치료가 종종 요구된다 (3). 최 등 (4)은 베체트 장염을 대상으로 내과 치료한 경우에 8주 동안 완전 관해율은 38% 정도였고 완전 관해 후 2년 내에

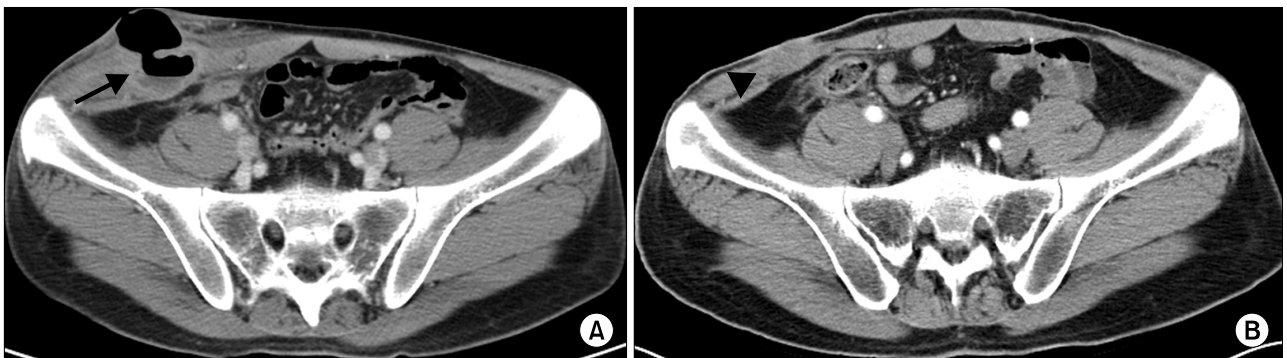


Figure 4. One month (A) after medical treatment of steroid and azathioprine and three month (B) after first administration of adalimumab, abdomen computed tomography scan shows subcutaneous abscess (arrow) with enterocutaneous fistula formation and improvement of lesions (head).

25%, 5년 내에 49%의 재발률을 보였다고 보고 하였다. 장 천공 또는 누공 그리고 약물 치료에 반응이 없는 대상으로 수술적 치료를 시행한 경우에는 2년 내에 49%, 5년 내에 75%의 재발률을 보였다고 한다. 다른 보고에서는 베체트 장염으로 진단 후 내과 치료를 시작한 시점으로부터 누적 수술률은 2년 22.8%, 5년 29%을 보였고 수술 후에 잦은 재발로 재수술률은 2년 20.2%, 5년 37.7%을 보였다고 한다 (12). 이러한 불량한 임상 경과를 베체트 장염 진단 시 보다 강력한 약물적 치료로 관해를 유도하는 것이 필요하다는 것을 시사한다.

베체트병의 원인은 명확하지는 않지만, Th-1에서 생산되는 TNF- α 는 베체트병의 발병에 중추적인 역할을 하는 것으로 판단된다. 활동성 베체트병 환자의 혈청 TNF- α 의 농도가 의미 있게 증가하고 infliximab을 사용 시 혈청 TNF- α 의 지속적인 감소가 임상적인 호전과 연관성이 있다는 보고는 이러한 견해를 뒷받침하는 근거가 된다 (13). 이러한 기전으로 내과적 치료에 반응을 하지 않거나 재발하는 베체트 장염 환자에서 항 TNF- α 단클론 항체인 infliximab이 베체트병의 관해 및 유지 요법에 사용되고 있다 (5,6). 동일한 항 TNF- α 단클론 항체인 adalimumab도 infliximab과 동등한 효과를 보일 뿐만 아니라 infliximab 사용에도 치료가 어려운 베체트병에 효과가 있다는 보고가 있다. van Laar 등 (7)은 면역억제제 치료에 실패하였고 infliximab 치료 경험이 있는 베체트병 환자 6명을 대상으로 adalimumab 40 mg을 격주로 피하 주사한 결과, 베체트병의 호전을 보였고 그 중에 한 예가 베체트 장염이었다고 보고한다. Ariyachaipanich 등 (8)은 면역억제제 불응성 베체트 장염에서 infliximab치료를 통해서 임상적인 완전 관해를 보인 후에 adalimumab으로 22개월 동안 치료를 유지하였고 이후 내시경과 조직학적으로 베체트 장염이 완전 관해를 보였다고 보고한다.

그러므로 예후가 불량한 베체트 장염에서 항 TNF- α 단클론 항체로 조기 관해를 유도하는 것이 좋을 듯하다. 하지만 아직까지는 약물의 효과가 증례로만 보고되고 이중 맹검 무작위 대조시험연구로 효과가 입증되지 못하였다. 더욱이 고가의 약물이므로 약제사용의 제약이 있다. 이에 항 TNF- α 단클론 항체 치료는 베체트병이 확진된 환자에서 질환이 활성화되고 스테로이드를 포함한 다른 약제의 병합요법에 실패하였거나 유지를 할 수 없는 경우, 항 TNF- α 단클론 항체의 금기증이 없는 경우에 사용하고 있다 (14).

본 환자는 외음부 궤양이 확인이 되지 않았고 폐설지 반응은 음성이 나왔지만, 반복적인 구강 궤양과 혈관염 소견을 보인 피부 병변을 고려한다면 베체트병을 의심할 수 있다. 대장 내시경에서 관찰된 말단 회장을 포함한 원형의 다발성 궤양 소견은 환자의 임상 소견을 고려한다면 베체트 장염의 유력형으로 볼 수 있다. 스테로이드와 azathioprine 사용 후에 구강 궤양과 피부 병변은 호전되었지만 장피부 누공이 새롭게 발생되었고 adalimumab 사용 후에

증상과 병변이 호전된 것을 고려한다면 본 환자에서 adalimumab치료는 효과가 있는 것으로 판단된다.

다른 보고 (5-8)처럼 항 TNF- α 단클론 항체 치료를 12개월 이상 유지한 경우가 아니라는 점은 추후에 재발 가능성을 고려할 때 제약이 있다. 하지만 베체트 장염의 치료에 있어서 면역억제제로 치료 실패 이후에 이차 치료로 infliximab이 아닌 adalimumab으로 치료를 시작하여 효과를 보였다는 점에서 의의가 있다. 더욱이 불량한 예후를 보이고 장기 치료가 필요한 베체트 장염 환자에서 항 TNF- α 단클론 항체 치료의 필요성과 자가 투여가 가능하여 접근성이 용이한 adalimumab 사용의 효과를 고려한다면 이와 같은 치료가 적극 활용되고 연구되어야 할 것이다.

요 약

베체트병이 장관을 침범한 베체트 장염은 약물 치료를 우선으로 하지만 중증 합병증의 발생으로 수술적 치료를 시행하거나 약물 치료 후에 재발을 하는 경우가 많아서 예후가 좋지 않다. 하지만 명확한 진단 기준과 치료가 확립되어 있지 않은 상황에서 재발하거나 중증의 합병증을 동반한 베체트 장염에서 adalimumab과 같은 항 TNF- α 단클론 항체 치료는 효과가 있다. 본 저자들은 베체트 장염 진단 후에 약물 치료를 하였으나 합병증이 발생하여 adalimumab으로 치료한 예를 고찰하고자 한다.

참고문헌

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
2. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol* 2007;42:737-45.
3. Sayek I, Aran O, Uzunalimoglu B, Hersek E. Intestinal Behçet's disease: surgical experience in seven cases. *Hepatogastroenterology* 1991;38:81-3.
4. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43:692-700.
5. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, Ochiai H, Hasegawa H, Ogata H, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1259-64.
6. Lee JH, Kim TN, Choi ST, Jang BI, Shin KC, Lee SB, et al. Remission of intestinal Behçet's disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab). *Koreana J intern Med* 2007;22:24-7.
7. van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, Jammitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007;66:565-6.
8. Ariyachaipanich A, Berkelhammer C, Nicola H. Intestinal Behçet's disease: maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1769-71.

9. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335: 1078-80.
10. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4:10-20.
11. Cheon JH, Shin SJ, Kim SW, Lee KM, Kim JS, Kim WH; IBD Study Group of the Korean Association of the Study of Intestinal Diseases. Diagnosis of intestinal Behçet's disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:187-93.
12. Choi IJ, Kim JS, Park MJ, Kim YS, Lee JH, Lee DH, et al. Evaluation of prognosis and cumulative operation rate of intestinal Behcet's disease in comparison with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2000;36:504-14.
13. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, et al. Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine* 2003;24:210-8.
14. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:736-41.