

장관 베체트병 환자에서 Thalidomide의 치료 효과

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 마취통증의학교실

김정학 · 남복희 · 문호식 · 김진옥 · 성춘호

The Effect of Thalidomide on Entero-Behcet's Disease

Jung Hak Kim, M.D., Voki Nam, M.D., Ho Sik Moon, M.D., Jin Ook Kim, M.D., and Choon Ho Sung, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Behcet's disease is a chronic relapsing vasculitis characterized by recurrent aphthous oral and genital ulcers with uveitis. Multiple organs can be involved. Entero-Behcet's disease is often uncontrollable, relapsing, and can cause acute intestinal bleeding, fistula formation, or perforation. Corticosteroids, immunosuppressors, and colchicines are used to treat Entero-Behcet's disease with varying degree of success. Thalidomide may also be feasible. We present a 29-year-old male Entero-Behcet's patient suffering from abdominal pain, diarrhea, and back pain. He did not respond to prior treatments, but responded to thalidomide. (Korean J Pain 2009; 22: 104-106)

Key Words: abdominal pain, Behcet's disease, thalidomide.

베체트병은 재발성의 구강 및 성기 궤양과 홍채염을 주 증상으로 하는 질환으로 만성적인 원인불명의 전신 질환이다. 이러한 주 증상 외에도 관절, 소화기계, 중추 신경계 등을 침범하여 다양한 증상을 나타낸다.¹⁾

장관 베체트병은 베체트병 환자들 중 위장관 증상이 뚜렷하고 객관적인 검사에서 장관의 궤양성 병변이 확인된 경우에 진단할 수 있다. 장관 베체트병은 전체 환자의 약 1-10%에서 발병하며 복통, 설사, 복부팽만과 같은 비 특이적인 증상이 나타나고 갑작스런 장관 출혈, 누공 형성, 장 천공과 같은 생명을 위협할 수 있는 중증 합병증을 일으킬 수 있기 때문에 주의해서 치료해야 한다.²⁾

저자들은 심한 복통, 배부 통증, 설사 등으로 본원 통증치료실에 내원한 장관 베체트병 환자에서 thalidomide 경구 투여로 현저한 증상 개선을 보였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 29세 남자 환자로 3년 전부터 자주 재발하는 구강 및 성기 궤양과 간헐적인 설사, 복부 불쾌감이 있었다. 1년 전부터 복통, 설사가 심해져 입원하면서 장관 베체트병 진단 하에 스테로이드와 azathioprine, colchicines 등으로 치료받아 증상 개선을 보였다가 이번 내원 1개월 전부터 증상이 더 악화되었다. 본원 통증치료실 내원 당시 복통과 함께 연관통으로 생각되는 심한 배부 통증이 우측 제5흉추부터 제9흉추 피부분절을 따라 있었고, 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS)는 7-8점이었다. 설사는 하루에 8-10회 정도 한다고 하였다.

환자의 과거력과 가족력에는 특이사항이 없었다. 일반 혈액검사, 혈액화학검사, 흉부 X-선, 단순복부 검사는 정상범위였다. 면역학적 검사에서 C-반응성 단백질(C-

접수일 : 2009년 1월 1일, 승인일 : 2009년 1월 14일
 책임저자 : 성춘호, (150-713) 서울시 영등포구 여의도동 62
 가톨릭대학교 성모병원 마취통증학과
 Tel: 02-3779-1854, Fax: 02-783-0368
 E-mail: chsung@catholic.ac.kr

Received January 1, 2009, Accepted January 14, 2009
 Correspondence to: Choon Ho Sung
 Department of Anesthesiology and Pain Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 62, Youido-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
 Tel: +82-2-3779-1854, Fax: +82-2-783-0368
 E-mail: chsung@catholic.ac.kr

reactive protein, CRP)가 10.2 mg/L로 증가되어 있었다. 구강과 성기 궤양은 치유된 상태였고 안과적 검사에도 특이사항은 없었다. 위내시경 검사에서 위염의 소견이 관찰되었을 뿐 식도 및 십이지장에는 특이소견은 없었다. 대장경 검사에서 말단회장부위에 여러 개의 궤양이 관찰되었다.

치료는 내원 초기에는 0.4% mepivacaine 9 ml와 methylprednisolone 40 mg 혼합액으로 흉추 7번과 8번 또는 8번과 9번 극돌기 사이에 흉추 경막외블록을 3주 간격으로 3회 시행하였고 그때마다 해당 피부 분절의 통증이 줄거나 없어지고 소화기계 증상도 호전되었지만 2개월 후 재발하여 다시 치료 방침을 결정하였다. 이후 thalidomide 1캡슐(50 mg) 일일 2회 경구 투여를 시작하였으며 투여 시작 10일 후부터 증상의 호전을 보이기 시작하였다. 투여 20일 후에는 VAS 4-5점, 설사도 하루 2-3 회로 감소하였고 이후 약 40일간 같은 약을 지속적으로 복용한 결과 VAS 1-2점, 설사도 거의 없었다고 하였다. 이 약을 경구 투여하는 동안 환자는 구강건조증, 졸림 등을 호소하였으나 그 정도가 심하지 않아 특별한 처치는 하지 않았다.

고 찰

베체트병은 전세계적으로 보고되고 있으나 서유럽, 미국 등에서의 발생은 비교적 드물고 중동, 지중해 연안, 그리고 한국, 일본 등 극동 지역에서 그 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 본 질환의 호발 연령은 20-30대이며 남녀 비는 중동, 지중해 연안 국가에서는 남자가 현저하게 많은 반면 한국, 일본에서는 여자의 발생 빈도가 높다.^{1,2)}

베체트병의 원인 및 병인은 아직 확실히 밝혀지지 않았지만 HLA-B51과의 연관성 및 단순포진 바이러스나 연쇄상구균 등에 의한 감염 등의 여러 가능성이 제시되고 있다.^{3,5)} 또한 여러 연구에서 베체트병의 병인에 면역계의 이상이 관여하고 있음을 시사하였다.

장관을 침범한 베체트병은 단독 혹은 다발성의 궤양이 발생하여 급성 복통, 설사, 복부 팽만감 같은 비특이적인 증상이 나타나나 심한 경우에는 장관 천공이나 누공 형성, 장관 출혈과 같은 합병증을 보이기도 한다. 궤양성 병변은 말단 회장 부위에 호발하지만 그 이하 하부 결장에도 드물게 발생하며, 구강에서와 유사하게 경계가 분명하고 깊은 원형의 궤양이 주위에 염증을 동반한 점막에 위치하게 된다.⁶⁾

병리조직학적으로 세동맥 및 세정맥과 모세혈관의 염증 소견, 혈관 주위의 염증세포 침윤, 섬유소양 변성과 같은 비특이적인 소견을 보여 궤양성 대장염, 크론씨병 등과의 감별이 필요하다.⁷⁾

베체트병의 치료로 많은 방법들이 시도되고 있으나 만족할 만한 것은 없다. 최근에는 면역억제제들이 베체트병의 치료에 사용되고 있으나 면역억제제는 여러 가지 부작용이 문제가 되는데 특히 cyclosporine은 비가역적인 신독성을 일으킨다. 그리고 강한 면역억제제는 기회 감염을 일으킬 수도 있다.^{8,9)}

본 증례에서 사용된 thalidomide는 1956년에 만들어진 약이다. 초기에는 항경련제와 항히스타민제로 사용되었다가 이후에는 진정제와 항구토제로 각광을 받았다. 그러나 임산부의 입덧 치료제로 주로 사용되었다가 이 약을 복용한 임산부에서 기형아를 낳는 부작용이 있음이 밝혀지면서 1961년에 시장에서 퇴출되었다. 그 후 1965년에 Sheskin이¹⁰⁾ 나병의 결절성 홍반에 thalidomide가 효과가 있다고 발표하였고 그 후로부터 이 약물이 면역 반응을 조절하고 항염증 작용이 있음이 알려지면서 많은 염증성 질환에 사용되었다.

베체트병에서 thalidomide의 사용은 1982년에 처음 시도되었다. 당시 Saylan과 Saltik은¹¹⁾ 그들 대부분의 환자를 thalidomide로 치료하였는데 특히 구강 병변에 호전을 보였다. Hamza는¹²⁾ 30명의 남성 환자들에게서 thalidomide의 효과를 실험했는데 26명(82%)의 구강 및 성기 궤양 환자에서 호전을 보였고 또한 관절염과 결절성 홍반에도 반응을 보였다. 그러나 홍채염에는 반응을 보이지 않았다.

베체트병에서 thalidomide의 정확한 작용 기전은 확실하지 않으나 연구된 바로는^{13,14)} 베체트병의 발병기전인 혈관염을 일으키는 면역반응을 억제한다는 것이다. 베체트병에서 다양한 비정상적인 cytokine들이 생성되는데 대표적인 것으로는 활성화된 염증 세포들에서 분비되는 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)가 있다. Thalidomide는 염증 세포 내에서 TNF- α mRNA의 반감기를 억제하여 TNF- α 분비를 억제한다. TNF- α 는 장관 염증을 일으키는 면역 반응의 주된 원인이 되며, 또한 혈관신생을 억제하기도 한다.

Thalidomide의 효과는 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), CRP 같은 염증 표지자의 감소로도 알 수가 있다. 최근의 몇몇 연구에 의하면 thalidomide가 혈청 TNF- α 수치를 감소시킨다는 결과를 보고하였다. 인간면역결핍바이러스나 결핵균에 감염된 환자 혹은 구

강 아프타성 궤양 환자에서 thalidomide를 사용하면 TNF- α 수치가 점차적으로 감소한다. 전이된 유방암 환자에서도 thalidomide를 사용하면 TNF- α 가 감소하였다.¹⁴⁻¹⁶⁾

Thalidomide는 미국식품의약국에서 나병 환자의 결절성 홍반 치료에만 공식적으로 인정된 약이다. 그러나 베체트병을 포함한 여러 염증성 질환에서 비공식적으로 사용되고 있다.^{17,18)} Thalidomide를 처방하려면 특별히 제한된 배포 프로그램에 의해서만 사용가능하며 이 프로그램에 등록된 처방의사에 의해서만 처방이 가능하다. Thalidomide에 과민성이 있는 환자, 12세 미만의 환자, 임산부, 수유부, 적절한 피임을 할 수 없거나 사용할 의사가 없는 남성과 여성, 호중구수(absolute neutrophil count, ANC) 750/mm³ 이하인 환자는 thalidomide를 처방하는데 금기이다.

Thalidomide의 성인 용량은 치료 초기 1일 100 mg을 경구로 투여한다. 증상이 개선되지 않는 경우에만 내약성과 독성에 따라 100 mg씩 1주일 간격으로 증량한다. 최대추천용량은 1일 400 mg이다. 내약성과 독성을 관찰하여 진행 중인 반응을 조절하는 데 사용한 용량보다 더 낮은 유지용량이 사용될 수 있다.

Thalidomide의 부작용으로는 thalidomide를 임신 중 복용하면 심각한 태아의 선천성 기형을 일으킨다. 임산부나, 이 약을 복용하는 동안 또는 이 약의 복용을 중단한 4주 이내 임신할 가능성이 있는 여성은 절대로 thalidomide를 복용해서는 안 된다. 많은 기형들이 보고되었는데 사지나 눈과 귀의 기형, 내부장기 결손 등이 있다. Thalidomide를 단 1캡슐(50 mg)의 1회 용량 복용으로도 태아의 선천성 기형을 유발할 수 있다. 다른 부작용인 말초성 신경병증은 대칭적으로 손과 발에 고통스런 이상감각과 감각소실을 일으키는데 약의 복용을 중단한다고 증상이 좋아지지는 않는다. 이외에도 두통, 졸음, 어지러움, 변비, 부종, 체중증가, 피부발진, 기립성 저혈압, 구강건조증, 호중구 감소 등이 발생할 수 있다.

본 증례는 기존의 약물치료에 효과가 적었던 장관 베체트병 환자가 3회에 걸친 흉추 경막외블록과 이후 thalidomide 복용으로 장관 염증 반응에서 염증 세포들의 cytokine 분비를 차단하여 염증 연쇄반응을 시작하지 못해 통증 감소와 소화기 증상의 개선을 보였으나 thalidomide의 효과를 충분히 관찰하기 위해서는 지속적인 추적 조사가 필요할 것으로 생각하며 또한 보다 다양한 환자의 치료 경험이 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
2. Dilsen N: History and development of Behcet's disease. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63: 512-9.
3. Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H: Close association of *Streptococcus sanguis* and Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991; 95: 1261-7.
4. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH: Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356-61.
5. Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR, Lee KW, Lee IH: HLA-B51 and its allelic types in association with Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(Suppl): 31-5.
6. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T: Intestinal involvement in Behcet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 103-6.
7. Whitehead R, Gratama S: *Gastrointestinal and esophageal pathology*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone. 1995, pp 687-709.
8. Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M: Therapy of Behcet's disease. *Ger J Ophthalmol* 1996; 5: 92-7.
9. Pacor ML, Biasi D, Lunardi C, Cortina P, Caramaschi P, Girelli D, et al: Cyclosporin in Behcet's disease: results in 16 patients after 24 months of therapy. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 224-7.
10. Sheskin J: Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-6.
11. Saylan T, Saltik I: Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118: 536.
12. Hamza MH: Treatment of Behcet's disease with thalidomide. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 365-71.
13. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G: Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-80.
14. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N: Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 10-20.
15. Houman MH, Hamzaoui K: Promising new therapies for Behcet's disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 163-9.
16. Chang HK: Treatment of Behcet's disease. *J Korean Rheum Assoc* 2003; 10: 101-10.
17. Larsson H: Treatment of severe colitis in Behcet's syndrome with thalidomide (CG-217). *J Intern Med* 1990; 228: 405-7.
18. Lee CK, Kim HJ: Pathogenesis and Treatment of Intestinal Behcet's disease. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50: 3-8.