

베체트병의 진단과 치료

서울대학교 의과대학 내과학교실

이 은 봉

베체트병은 원인불명의 자가면역 질환으로서 구강 및 성기부 궤양, 포도막염을 특징으로 한다. 아직 정확한 발병기전은 알려져 있지 않으나 HLA-B51 유전자와 같은 유전적 요인, 헤르페스 바이러스와 같은 환경요인 및 Th1 사이토카인의 과도한 분비와 같은 면역학적 요인이 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 본 논고에서는 베체트병의 진단과 치료에 관한 최신 지견을 고찰해 보고자 한다.

베체트병의 임상상

베체트병의 역학

베체트병은 주로 중동 지방 및 중국, 일본, 한국 등 아시아 지역에 호발하는 질환으로서 인구 100,000 명당 유병율은 일본의 경우 10-15 명, 터키의 경우 80-300 명, 미국의 경우 4명, 영국의 경우 0.64명 정도로 보고되어 있으며, 남녀비는 연구결과에 따라 차이가 나나 1:1 정도로 유사한 비율을 보인다.

구강궤양

구강내 점막 궤양은 베체트병 환자에서 발생하는 가장 흔한 증상으로서, 거의 모든 환자에서 발생하고, 베체트병의 여러 증상 중 가장 먼저 나타나는 증상이다. 궤양은 한 개만 나타나거나 혹은 여러 개가 동시에 발생하기도 하며, 대개 동통을 동반한다. 궤양의 크기도 다양하여서 직경 1cm 이하의 소궤양에서부터 1cm 이상의 대궤양까지 다양하게 발생하는데, 대개 1주에서 3주 정도 지속되다가 아무런 흔적을 남기지 않고 소실된다.

성기부 병변

성기부 궤양은 대개 구강궤양과 비슷한 모양으로 발생하는데, 여성의 경우는 음문 (vulva) 부근에 주로 발생

하고, 남성의 경우는 음낭 (scrotum)에 주로 발생한다. 대개 수주간 지속되다가 소실되는데, 음낭에 발생한 경우는 반흔을 남기기도 한다. 재발은 구강궤양만큼 흔하지는 않아서 수개월에 한번씩 발생한다. 성기부 증상으로는 궤양이 가장 흔한 증상이지만 이외에도, 부고환염, 나팔관염 및 기타 염증성 병변이 발생하기도 한다.

피부병변

베체트병의 대표적인 피부병변은 여드름양 병변, 홍반성 결절, 표재성 혈전정맥염 (superficial thrombophlebitis) 등이 있다. 여드름양 병변은 일반적인 여드름 병변과 유사한 구진 또는 농포성 병변으로 나타나며, 관절염이 있는 환자에서 보다 흔히 발생한다.

안병변

베체트병에서 발생하는 안병변은 실명을 초래할 수 있는 병변으로서, 가장 위중한 임상양상 중의 하나이다. 앞포도막염, 뒤포도막염 및 망막 혈관염은 실명을 일으킬 수 있는 대표적 합병증이며, 안병변이 있는 환자 중 약 25% 가 최종적으로 시력을 잃게 되며, 안 증상이 발생하고 평균 3.36년 후에 시력을 상실하게 된다. 베체트병의 안병변은 양측 눈에 모두 오며, 호전과 악화를 반복하다가, 최종적으로는 시력 상실에 이르게 된다.

전방부에 발생하는 앞포도막염은 안구의 동통, 눈부심, 안구 발적 등의 증상을 일으키고, 전방축농증을 유발하나, 대개 시력저하까지 유발하지는 않는다. 일부 환자에서는 포도막염이 반복적으로 발생하며, 홍채와 수정체 간의 유착(synechia)을 일으키거나, 녹내장을 유발하기도 한다. 또한 반복적인 스테로이드제제의 사용에 따라 백내장도 흔히 발생한다.

베체트병 환자에서 가장 문제가 되는 것은 뒤포도막의 침범으로서 대개는 앞포도막과 뒤포도막이 모두 침

Table 1. Diagnostic criteria of the Behcet's syndrome research committee of Japan

Major	Recurrent aphthous ulceration of the oral mucous membrane
	Skin lesions
	Erythema nodosum
	Subcutaneous thrombophlebitis
	Folliculitis, Acne like lesions
	Cutaneous hypersensitivity
	Eye lesions
	Iridocyclitis
	Chorioretinitis, retino uveitis
	Definite history of chorioretinitis or retino uveitis
	Genital ulcers
Minor	Arthritis without deformity and ankylosis
	Gastrointestinal lesions characterized by ileocaecal ulcers
	Epididymitis
	Vascular lesions
	Central nervous system symptoms
Diagnosis	Complete Four major features
	Incomplete Three major features
	Or two major + two minor
	Or typical ocular symptom
	+ one major or two minor features

Table 2. Criteria for diagnosis of international study group for Behcet's disease

Recurrent oral ulceration	Minor aphthous, major aphthous or herpetiform ulceration observed by a physician or reported reliably by patient, which recurred at least 3 times in one 12 month period
Plus 2 of	
Recurrent genital ulceration	Aphthous ulceration or scarring, observed by physician or patient
Eye lesions	Anterior uveitis, posterior uveitis, or cells in vitreous on slit lamp examination; or Retinal vasculitis observed by ophthalmologist
Skin lesions	Erythema nodosum observed by physician or patient, pseudofolliculitis, or papulopustular lesions, or Acneiform nodules observed by physician in postadolescent patients not on corticosteroid treatment.
Positive pathergy test	Read by physician at 24-48 h
(Findings applicable only in absence of other clinical explanations.)	

범되는 범포도막염(panuveitis)의 형태로 발생한다. 수정체 혼탁이나 시력저하의 형태로 증상이 나타나며, 서서히 시력이 감퇴되면서 최종적으로는 시력을 잃게 된다. 망막 병변은 약 50%이상의 환자에서 발견되며 반복적인 포도막염과 혈관염에 의하여, 만성 출혈성 및 삼출성 병

변을 보이게 되며, 혈관주위에 이차적인 섬유화 소견을 보이게 된다. 섬유화에 의해 망막 박리가 일어나고 최종적으로는 안구위축(phthisis bulbi)에 빠지게 되면서 시력을 상실하게 된다.

신경학적 병변

신경학적 병변은 크게 두가지 형태로 발생한다. 첫째는 뇌혈관의 장애로서 뇌혈관 특히 경질막 정맥동굴(dural sinus)의 혈전증으로 발생하며, 두통, 유두부 부종 및, 뇌척수액압의 증가를 일으킨다. 드물게, 뇌동맥의 혈전증이 발생하기도 한다. 둘째는 뇌실질에 발생하는 병변으로서, 고티컬수로(corticospinal tract), 뇌간(brain stem), 뇌실주위 백질(periventricular white matter), 척수(spinal cord), 대뇌 기저핵(basal ganglia)에 원인불명의 염증성 병변이 발생하여 신경학적 이상을 보이는 형태이다. 뇌정맥에 혈전증이 발생하는 경우에 비하여, 뇌실질에 염증이 발생하는 경우는 예후가 불량하여서 재발하거나 불구 또는 조기 사망에 이르는 경우가 더 흔하다.

혈관병변

베체트병의 혈관병변은 정맥염과 동맥염으로 나눌 수 있다. 정맥에 발생하는 경우가 혈관 베체트병 전체의 88%이고 대개는 혈전증의 형태로 발생한다. 표재성 혈정맥염(Superficial thrombophlebitis) 이외에, 대퇴정맥, 슬와정맥, 쇄골하정맥, 액와정맥, 상완정맥, 간정맥(Budd Chiari 증후군), 상공정맥, 하공정맥, 경질막 정맥동굴(dural sinus) 등 다양한 정맥이 침범될 수 있다. 동맥염은 혈관베체트병의 12%를 차지하는데, 대동맥, 폐동맥 등이 침범될 수 있으며, 동맥류의 형태로 발현하거나 드물게 혈전증의 형태로 발현한다. 동맥류는 복부 대동맥, 대퇴동맥, 장골동맥, 슬와동맥, 쇄골하 동맥, 경부동맥 및 관상 동맥에 발생할 수 있다. 동맥의 폐색 역시 다양한 혈관에서 발생할 수 있는데, 폐동맥, 쇄골하동맥, 노동맥(radial artery), 슬와동맥, 대퇴동맥, 정강동맥(tibial artery), 자동맥(ulnar artery), 관상동맥, 외장골동맥, 경부동맥, 뇌내동맥등에 발생할 수 있다. 특히 폐혈관계의 합병증은 치명적일 수 있어서 신속한 진단을 요한다. 혈관자체 병변 이외에 심장판막에도 병변이 발생할 수 있으며, 대동맥판막 부전과 승모판막 부전이 가장 흔하며, 이외에 삼첨판 부전도 발생할 수 있다. 혈관 베체트병은 여성보다는 남성에 더 흔하게 나타난다.

소화기계 병변

베체트병에서는 모든 위장관이 침범될 수 있다. 위장

관에는 다양한 형태의 궤양 병변을 남기며, 반복적으로 재발하는 경향이 있다. 구강이외에 흔한 침범 병소는 회장 말단부 또는 맹장 부위이고 이외에도, 대장, 식도, 위, 십이지장에 발생할 수 있다. 드물게, 간, 신장, 췌장에 합병증이 오기도 한다.

베체트병의 진단

베체트병을 진단할 수 있는 특이검사법은 아직 없으며, 따라서 베체트병을 진단하기 위해서는 베체트병에서 나타나는 여러 임상양상을 종합해서 판단해야 한다. 몇 가지의 진단기준들이 제시되어 있는데 세계적으로 가장 널리 사용되는 진단기준으로는 일본 류마티스 연구회의 진단 기준(표 1)과 국제 베체트병 연구회의 진단기준이(표 2) 있다. 이들 진단 기준은 정확히는 진단 기준이라기 보다는 임상연구에 참여시키는 환자를 표준화시키기 위한 분류기준에 해당한다. 따라서 환자에 따라서는 이러한 분류 기준을 충족시키지 못하더라도 실제로 베체트병 환자일 수도 있고, 분류기준을 모두 만족하더라도 실제로는 베체트병 환자가 아닐 수도 있다. 그럼에도 불구하고, 이러한 분류기준들은 환자의 임상양상을 잘 정리하고 있다는 점에서, 임상진단시도 매우 유용하게 참고할 수 있다.

베체트병의 질병 활성화도

베체트병의 질병 활성화도는 한 가지의 검사로 파악할 수 없으며, 베체트 병과 관련된 다양한 증상 및 징후를 종합하여 판단하여야 한다. 국제적으로 비교적 통용되는 활성화도 측정방법은 Bhakta등이 제안한 베체트병 현재 활동도표(Behcet's disease current activity form, BDCAF)로 측정 28일내의 질병 활성화도를 측정한다(표 3). BDCAF는 환자가 느끼는 질병활성도 정도, 피곤함, 두통, 구강 궤양, 성기부궤양, 피부병변, 관절통, 위장관계 증상의 유무, 눈의 이상, 중추신경계의 이상, 주요혈관의 이상 및 의사의 평가를 종합하여 점수를 낸다.

베체트병의 치료(표 4)

구강궤양 병변의 치료

구강궤양은 베체트병에서 가장 흔한 증상으로 증상이 경미할 때는, 국소 스테로이드 도포나, 스테로이드제제를

Table 3. Behcet's disease current activity form

Date of assessment:		Name:		Tel:	
Center:		Sex: M/F		DOB:	
Clinician		Address:			
Self rating scale of wellbeing over last 28 days (Patient to tick face chosen)					
Self rating scale of wellbeing today (Patient to tick face chosen)					
CLINICAL FEATURES				ACTIVITY	Other clinical details
Fatigue				0 1 2 3 4	
Headache				0 1 2 3 4	
Oral ulceration				0 1 2 3 4	
Genital ulceration				0 1 2 3 4	
Skin lesions	Erythema nodosum or superficial thrombophlebitis			0 1 2 3 4	
	pustules			0 1 2 3 4	
Joints	Arthralgia			0 1 2 3 4	
	Arthritis			0 1 2 3 4	
Gastrointestinal	Nausea or vomiting or abdominal pain			0 1 2 3 4	
	Diarrhea with altered/frank blood			0 1 2 3 4	
Eye	Is there eye activity?				Yes/No
	Behcet's ocuopathy index			0 1 2 3	(completed by ophthalmologist)
CNS	Is there new nervous system activity? (If "yes", answer questions below)			Yes/ No	(ask question overleaf)
Q1. Yes/No		Q2. Yes/No	Q3. Yes /No	Q4. Yes/No	Q5. Yes/No
Major vessel	Is there new major vessel activity? (If "yes", answer questions below)			Yes/ No	(ask question overleaf)
Q1. Yes/No		Q2. Yes/No	Q3. Yes /No	Q4. Yes/No	
Clinician's impression of activity over last 28 days:					
Intention to initiate or change treatment?				Yes / No	
Current medication on arrival:				Change in medication:	

(Bhak et al. 1999)

Scoring system for Activity form

All scoring depends on the symptoms present over the preceding **4 weeks** prior to assessment. Only clinical features that the **clinician feels are due to Behcet's Disease** should be scored.

- (1) To complete the self rating scale of overall wellbeing for the last 4 weeks, please ask the patient the following question:

"Here are some faces expressing various feelings, thinking about your Behcet's disease only, which of these faces describes how you have been feeling over the last 4 weeks?"

To complete the self rating scale of wellbeing today, please ask the patient the following question:

"Here are some faces expressing various feelings, thinking about your Behcet's disease only, which of these faces describes how you feel today?"

- (2) Scoring for fatigue, headache, oral and genital ulceration, skin lesions, joint symptoms, and gastrointestinal symptoms is based on duration of symptoms (round up to nearest week). Please ask the following question and fill in the blank with the organ system to be assessed:

"Over the last 4 weeks, for how many weeks in total have you had.....?"

- | | | |
|---|----------------------|-----------------------|
| 0 | no symptoms | |
| 0 | symptoms for 1 week | (1 7 days in total) |
| 0 | symptoms for 2 weeks | (8 14 days in total) |
| 0 | symptoms for 3 weeks | (15 21 days in total) |
| 0 | symptoms for 4 weeks | (22 28 days in total) |

- (3) Eye involvement

Eye activity may be present if the following symptoms are present: (1) red eye, (2) blurred vision, (3) painful eye.

Please ask the following question (Tick if symptom present):

"over the last 4 weeks have you had a red eye_, a painful eye_ or blurred or reduced vision_?"

If any of these symptoms are present, or if you feel there may be eye activity refer patient to ophthalmologist who will determine the eye score (Behcet's Oculopathy Index)

- (4) Nervous system

Please ask the following question (Tick if symptom present):

"Over the last 4 weeks have you had any blackouts_, difficulty with speech or hearing_, double vision_, weakness or loss of feeling in the face, arm or leg_, memory loss_ or loss of balance_?"

If the answer to all of these is "no" then answers to Q1 - 5 are deemed negative; otherwise determine the following:

- Q1. Are there new symptoms or signs consistent with meningeal involvement?
Q2. Are there new symptoms or signs consistent with isolated cranial nerve involvement?
Q3. Are there new symptoms or signs consistent with brainstem or cerebellar involvement?
Q4. Are there new symptoms or signs consistent with cerebral hemisphere involvement?
Q5. Are there new symptoms or signs consistent with spinal cord involvement?

- (5) Major vessel involvement (exclude neurological involvement)

Please ask the following question (Tick if symptom present):

"Over the last 4 weeks have you had chest pain_, breathlessness_, coughed up blood_ or had any pain, swelling or discoloration of either the face_, arm _ or leg_?"

If the answer to all of these is "no" then answers to Q1 - 4 are deemed negative; otherwise determine the following:

- Q1 Are there new symptoms or signs consistent with peripheral deep venous thrombosis?
Q2 Are there new symptoms or signs consistent with central deep venous thrombosis?
Q3 Are there new symptoms or signs consistent with peripheral arterial thrombosis/aneurysm?
Q4 Are there new symptoms or signs consistent with pulmonary arterial thrombosis/aneurysm?

(Bhakel et al. 1999)

이용한 가글이 도움이 된다. 하지만 대부분의 환자에서, 국소요법만으로는 불충분하며, 전신성 약제가 필요하게 된다. Colchicine은 비록 이중맹검연구에서는 구강궤양에 효과가 뚜렷하지 않은 것으로 밝혀졌으나, 아직도 임

상에서는 구강 궤양의 억제목적으로 널리 사용되고 있다. Colchicine 이외에 임상에서 널리 쓰이는 약제로는 glucocorticoid제제가 있다. Glucocorticoid 제제 역시, 최근 이중맹검 연구에서 구강궤양에 대해서 효과가 없는

Table 4. Behcet병의 치료

임상양상	경미한 경우	중증의 경우
피부점막병변		
구강궤양	Mouth washes Topical steroids (Colchicine)	(Glucocorticoids), thalidomide Dapsone, azathioprine, cyclosporine A
성기부궤양	Topical steroids	infliximab, etanercept colchicine in females thalidomide, azathioprine, cyclosporine A, Infliximab, etanercept
결절성 홍반 여드름		colchicine, corticosteroids local corticosteroid/antibiotic
관절염/관절통	Non steroidal anti inflammatory drugs	colchicine, corticosteroids, azathioprine, interferon- α
안병변		
앞포도막염	Topical steroids	corticosteroids
범포도막염, 뒤포도막염		azathioprine, cyclophosphamide oral cyclosporine A, interferon- α infliximab, azathioprine, oral cyclosporine A pulsed IV/oral corticosteroids
망막혈관염		interferon- α , infliximab
혈관염		
정맥염	Symptomatic treatment	azathioprine, low dose aspirin pulsed IV/oral corticosteroids
동맥염		pulsed IV/oral corticosteroids azathioprine
신경학적 병변		
경질막 정맥동굴 혈전증		corticosteroids, (anticoagulation)
뇌실질병변		azathioprine pulsed corticosteroids, corticosteroids, cyclophosphamide azathioprine, interferon- α ,
소화기계 병변		
소장/대장 궤양		Corticosteroids, sulfasalazine, azathioprine, infliximab

(Moditied from Bhaket et al. 1999)

것으로 밝혀졌지만, 연구디자인상의 문제로 인하여, 임상에서는 여전히 널리 사용되고 있다. 객관적으로 구강궤양에 효과가 있다고 밝혀진 약제로는 thalidomide, azathioprine, cyclosporine A, infliximab, etanercept 등이 있다. 하지만 이들 약제들은 다양한 부작용도 일으킬수 있기 때문에 증상이 경미한 경우에는 사용되지 않고, 국소제제나 colchicines, 또는 glucocorticoid에 반응하지 않는 경우에 한해서 사용한다.

성기부 궤양의 치료

성기부 궤양은 증상이 경미할 때는 국소 스테로이드 연고가 효과적으로 사용될 수 있다. 국소제제에 반응을 하지 않는 경우에는 다양한 약제를 사용해 볼 수 있는데, 여성의 경우는 colchicine이 효과적인 것으로 밝혀졌고, 이외에도, thalidomide, azathioprine, cyclosporine A, infliximab, etanercept가 효과적인 것으로 알려져 있다. 하지만 이들 면역억제제는 부작용을 감안해서 신중하게 사용해야 한다.

홍반성 결절의 치료

홍반성 결절은 베체트병의 특징적인 증상 중의 하나로서 우선 colchicine을 사용해보고, 반응이 없는 경우는 glucocorticoid 제제를 사용할 수 있다.

여드름의 치료

여드름의 치료는 주로 국소제제가 사용되며, glucocorticoid 제제와 항생제가 복합되어 있는 연고가 효과적으로 사용될 수 있다.

관절염/관절통의 치료

베체트병 환자에서 관절염이 발생한 경우는 비스테로이드성 항염제를 우선적으로 사용한다. 대개는 비스테로이드성 항염제에 잘 반응을 하나, 반응을 하지 않는 경우에는 colchicine, glucocorticoids, azathioprine 또는 interferon- α 제제를 시도해 볼 수 있다.

안병변에 대한 치료

베체트병에서 발생하는 안병변은 앞포도막염, 뒤포도

막염 및 망막 신경염으로 나눌 수 있다. 앞포도막염은 국소 스테로이드제의 도포에 잘 반응을 한다. 뒤포도막염과 범포도막염 (panuveitis)의 경우는 실명에 이를 수 있기 때문에 보다 강력한 치료가 필요하다. 고용량의 glucocorticoid, azathioprine, cyclophosphamide, oral cyclosporine A, interferon- α , infliximab이 사용된다. 망막혈관염의 경우도 강력한 면역억제제 치료를 요하며, azathioprine, cyclosporine A, 고용량의 glucocorticoid, interferon- α , infliximab이 치료제로서 사용된다.

혈관병변에 대한 치료

정맥염의 경우 증상이 경미한 경우는 대증적 치료를 시행하면 되나, 증상이 심각한 경우는 면역 억제 치료가 필요해서, azathioprine, 저용량의 aspirin 또는 고용량의 glucocorticoid제제를 사용한다. 동맥염이 발생한 경우는 고용량의 glucocorticoid나 azathioprine, cyclophosphamide 등의 면역억제제를 사용할 수 있다. 동맥류가 파열의 위험이 있는 경우에는 수술적 치료가 필요하다. 하지만 베체트병 환자의 수술적 치료시에는 재발, 이식편의 혈전증, 접합 부위의 동맥류 등 술후 합병증이 흔히 수반되므로 수술 여부는 신중하게 결정해야 한다.

신경병변에 대한 치료

신경병변은 경질막 정맥동굴 (dural sinus)의 혈전증과 뇌실질자체에 발생한 병변으로 나눌수 있다. 경질막 정맥동굴에 발생한 혈전증은 고용량의 glucocorticoid로 치료하며, 뇌실질에 대한 치료는 glucocorticoid, cyclophosphamide, azathioprine, interferon- α 등을 사용할 수 있다.

장병변에 대한 치료

소장 및 대장에 발생한 궤양 병변의 치료에는 corticosteroids, sulfasalazine, azathioprine 을 사용하며, 치료에 반응이 없는 경우는 infliximab 등을 사용해 볼 수 있다.

REFERENCES

- 1) Barnes CG. *Treatment of Behcet's syndrome. Rheumatology.* 45:245-47, 2006

- 2) Behcet's disease research committee of Japan. *Behcet's disease: guide to diagnosis of Behcet's disease. Jpn J Ophthalmol* 18:291-4, 1974
- 3) Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. *Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. Rheumatology* 38:728-33, 1999
- 4) Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. *Major vessel involvement in Behcet disease. Curr Opin Rheumatol* 17:1-8, 2004
- 5) International study group for Behcet's disease: criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 335:1078-80, 1990
- 6) Mat C, Yurdakul S, Uysal S, et al. *A double blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome. Rheumatology* 45:348-52, 2006
- 7) Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. *Short term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol* 32:98-105, 2005
- 8) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. *Behcet's disease. N Engl J Med* 341:1284-92, 1999
- 9) Sharquie KE, Najim RA, Abu Raghif AR. *Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross over study. J Dermatol* 29:267-279, 2002
- 10) Tugal Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. *Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease. An open label trial. Arthritis Rheum* 52:2478-84, 2005
- 11) Tugal Tutkun I, Onal S, Altan Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. *Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol* 138: 373-80., 2004
- 12) Yate PA, Michelson JB. *Behcet's disease. Int Ophthalmol Clin.* 46:209-33, 2006
- 13) Yurdakul S, Mat C, Tuzeun Y, et al. *A double-blind trial of colchicines in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum* 44:2686-92., 2001