

Infliximab 치료 후 호전된 난치성 포도막염을 동반한 베체트병 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실, 안과학교실*

최정우 · 최용준 · 예영민 · 김상하 · 남동호 · 박해심 · 이마빈* · 유호민* · 서창희

= Abstract =

A Case of Improved Refractory Uveitis in Behçet's Disease after Infliximab Therapy

Jeong Woo Choi, M.D., Yong Joon Choi, M.D., Young Min Ye, M.D., Sang Ha Kim, M.D.,
Dong Ho Nam, M.D., Hae Sim Park, M.D., Ma Bin Lee, M.D.*,
Ho Min Yoo, M.D.*, Chang Hee Suh, M.D.

Departments of Allergy-Rheumatology amd Ophthalmology,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Behçet's disease is a multisystemic, chronic relapsing inflammatory disease characterized by vasculitides, mucocutaneous lesions, thrombophlebitis, arthritis. Among them, the ocular involvement is usual (50~70%) and the most serious morbidity is blindness (20~25% of those of affected). Immunosuppressive treatment is currently the main therapy in chronic relapsing uveitis, but many patients experience recurrent sight-threatening uveitis. T lymphocytes play an important role in the pathogenesis of uveitis by releasing cytokines such as tumor necrosis factor (TNF) α . There are some reports that the anti-TNF α treatment is effective in refractory Behçet's uveitis, but it has not been reported in Korea. We report a case of refractory uveitis in Behçet's disease which is improved after anti-TNF α therapy.

Key Words: Behçet's disease, Uveitis, TNF α , Anti-TNF α treatment

< 접수일 : 2005년 4월 8일, 심사통과일 : 2005년 9월 20일 >

※통신저자 : 서 창 희

경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

Tel : 031) 219-5118, Fax : 031) 219-5154, E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

서 론

베체트병은 혈관염, 점막궤양, 정맥혈전염, 관절염 등을 특징으로 하는 만성 재발성 염증 질환으로 그 중 포도막염은 환자의 70%에서 발생하고 만성적인 경과를 거쳐 이 중 20~25%에서는 영구적인 실명을 일으킬 수 있다¹⁻⁴⁾. 베체트병의 치료로 점막궤양에 대해서 colchicine, thalidomide가 사용되어 왔으며, 중요 장기를 침범했을 경우 스테로이드, azathioprine, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide와 같이 비 선택적인 면역억제제의 병합 용법이 사용되어 왔다⁴⁾. 그러나 포도막염의 경우 이러한 면역억제제 사용에도 불구하고 만성적으로 재발하여 실명까지도 초래될 수 있어 효과적인 다른 치료 방법이 모색되고 있다. Tumor necrosis factor (TNF) α 는 베체트병의 병리 기전에서 중요한 역할을 하는 염증성 시토카인으로 알려져 있다^{3,6)}. TNF α 를 억제함으로써 크론병과 류마티스 관절염에서의 치료효과는 인정되고 있으며 베체트병 치료에 있어서도 TNF α 에 대한 단클론 항체의 사용이 시도되어 왔고, 특히 포도막염에 대해서 치료 효과가 있는 것으로 외국에서 보고되었다⁷⁻⁹⁾. 하지만 국내에서는 이런 치료에 대해 보고된 바가 없기에 저자들은 난치성 포도막염을 동반한 베체트병 환자에서 TNF α 에 대한 단클론 항체인 infliximab (Remicade[®])를 사용하여 포도막염이 호전된 1예를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 36세 남자

주 소: 좌안의 시력 소실 및 다발성 관절통

현병력: 환자는 1998년부터 우안의 시신경염으로 안과 외래 추적관찰 중 2000년 11월 구강 및 생식기 궤양, 양안의 포도막염 발생하여 베체트병 진단 받고 colchicine (1.2 mg/day), triamcinolone (12~32 mg/day), cyclosporine (200~300 mg/day) 등 면역억제 치료를 하면서 호전과 악화를 반복하던 중 2001년 2월부터 빛인지(light perception) 불능으로 우안은 실명하였다. 2003년 4월 좌안의 망막박리로 수술 시행하였으며 2003년 11월 좌안의 시력저하 및 관절통으로

입원하였다.

과거력: 2000년 11월 베체트병 진단, 고혈압, 골다공증, 의인성 쿠싱증후군

가족력: 아버지-관절염, 어머니-폐결핵

문진소견: 환자는 좌안의 시력저하, 오른쪽 팔꿈치와 손목관절, 양측 어깨관절과 무릎관절의 통증, 전신쇠약감 및 피로감을 호소하였다.

신체검진소견: 혈압은 120/90 mmHg, 맥박은 80회/분, 체온은 36.2°C, 호흡수는 20회/분이었다. 만성병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 얼굴 모양은 등글었으며 피부는 매우 얇았다. 구강 및 생식기 궤양은 없었으며 경부 림프절 종대도 없었다. 호흡음은 청명하였으며 천명음이나 통음은 없었다. 목관절 및 오른쪽 팔꿈치와 손목관절에 압통이 있었으며, 양측 어깨관절 및 무릎과 늑골늑연골관절 전반에도 압통이 있었다. 신경학적 검사상 양측 상하지의 굴곡 및 신전근육의 근력의 약화 소견은 없었다.

검사소견: 말초혈액검사에서 백혈구 8,740/mm³ (호중구: 70.5%, 림프구: 16.9%), 혈색소 11.9 g/dL, 적혈구용적률 37.4%, 혈소판 406,000/mm³, 적혈구 침강속도는 18 mm/hr였다. 혈청생화학적 검사에서 총단백 6.2 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 39 IU/L, ALT 51 IU/L, creatinine 1.2 mg/dL, 혈청 총 칼슘량 9.3 mg/dL, 인 3.9 mg/dL, alkaline phosphatase 102 IU/L였으며, C-반응성 단백 0.13 mg/dL였다. 요검사는 특이 소견이 없었다.

방사선 및 안과적 검사 소견: 흉부 X-선 사진에서 특이 소견은 없었으며 전신골주사에서 오른쪽 4, 5, 6번째 늑골의 골절 소견이 의심되었다. 시력은 우안이 빛인지 불능 상태였으며, 좌안은 안전수동(hand motion)을 인지할 수 있는 상태였다. 안압은 우안 13 mmHg, 좌안 8 mmHg로 정상이었으나, 세극등 검사상 좌안의 전방 세포수가 50개 이상으로 증가되어 있었고 유리체 혼탁도 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 2003년 11월부터 cyclosporine (200 mg/day) 및 prednisolone (12.5 mg/day)과 병용하여 infliximab 200 mg (3.5 mg/kg)을 정맥투여 하였고, 2주 후와 4주 후, 그리고 이후 8주 간격으로 총 4차례 시행하였다. 매회 infliximab 투여 전 이학적 검사를 포함하여 안과 검사로 시력 및 안압 측정, 세극등 검사와 도상검안경검사를 시행하였다. 환자

Table 1. Visual acuity and ocular score of inflammation after infliximab therapy

Remicade 200 mg IV	Visual acuity	Anterior chamber cell (0~4)*
Day 0 (1 st)	LP (-) / HM	4
Day 14 (2 nd)	LP (-) / FC (1 m)	1
Day 28	LP (-) / FC (1 m)	Trace
Day 46 (3 rd)	LP (-) / FC (2 m)	0
Day 103 (4 th)	LP (-) / FC (2 m)	0

LP: light perception, HM: hand motion, FC: finger count.
*Trace: <5 cells, 1: 5~10 cells, 2: 11~20 cells, 3: 21~50 cells, 4: >50 cells

는 1차 infliximab 치료 후 48시간 내에 시력 호전을 보였으며(이때 안과적 검사는 시행 못 함), 관절통도 호전을 보였다. 2주 후 검사에서는 시력의 일부 호전(hand motion → finger count (1 m)) 및 전방 세포수의 감소(50 세포 이상 → 5~10 세포) 소견을 보였으며(표 1), 관절통은 완전히 사라졌다. 3차 치료 직전에 시력은 finger count (1 m) → finger count (2 m), 전방 세포수는 5~10 세포 → 0 세포로 더욱 호전된 소견을 보였고 현재까지도 염증 재발의 소견은 보이지 않고 있으며 생식기나 구강궤양의 새로운 증상도 없어 prednisolone 및 cyclosporine과 병용하면서 8주 간격으로 계속 치료 예정이다.

고 찰

베체트병은 구강 및 생식기의 재발성 궤양, 혈관염, 정맥혈전염 등을 특징으로 하는 만성 재발성 염증 질환이다. 이 질환은 진단에 특징적인 검사 소견이 없기 때문에 임상적 진단 기준에 의존할 수 밖에 없다. 여러 진단 기준이 있지만 1990년도에 International Study Group에서 정한 진단 기준을 흔히 사용하고 있는데, 재발성 구강 궤양이 있으며 생식기 궤양, 눈의 병변, 피부 병변, pathergy test의 양성 등 4가지 중의 2가지 이상이 있을 때 베체트병으로 진단한다¹⁰⁾. 치료는 이환된 범위 및 임상증상에 따라 달라지는데, 점막 및 피부 병변에는 국소적 스테로이드, colchicine, dapsone 등을 쓰고, 심한 경우는 thali-

domide, methotrexate, prednisone, interferon-α 등을 쓸 수 있으며, 전신 질환에는 prednisone, azathioprine, cyclophosphamide, tacrolimus 등을 사용한다. 중추신경계를 침범하였을 때는 고농도의 스테로이드 치료가 필요하다. 베체트병의 정확한 병리기전은 알려져 있지 않다. 유전학적으로 HLA-BW51과의 관련성은 알려져 있었으며¹¹⁾, 최근에는 TNFα 등의 염증성 시토카인과의 관련성이 밝혀지고 있다. 활동성 베체트병 환자의 혈청 내에서 TNFα 및 TNFα 수용체의 농도가 증가되어 있고, Th-1 림프구가 중요한 역할을 한다고 하였으며¹²⁾ 또한 이는 중성구 표면의 CD11b- CD18의 발현을 증가시켜 중성구의 rolling과 diapedesis를 촉진시켜 염증작용을 일으키는 것으로 알려져 있다^{2,13)}. 이런 병리 기전을 기반으로 최근에 베체트병에 동반된 포도막염에 대해 TNFα에 대한 단클론 항체인 infliximab을 사용하여 효과가 있음이 보고되고 있다⁷⁻⁹⁾. 본 증례에서도 infliximab 치료 후 시력 호전과 전방 세포수 감소를 보여 infliximab이 베체트병에서 동반되는 포도막염에서 효과가 있음을 보여준다. 또한 이 치료로 동반되어 있던 다발성 관절염도 호전되어 포도막염이 아닌 전반적인 베체트병의 치료에도 유용할 것으로 보인다. 약물 부작용의 경우 크론병과 류마티스 관절염 치료 시 폐결핵이 발생할 수 있다는 보고가 있어 infliximab 치료 전 잠재적인 결핵균의 발견이 필요하다는 점과 치료에 반응하는 기간이 줄어들고 주입 반응이 일어나는 등의 면역원성이 증가되는 현상이 나타나므로 다른 면역억제제와 같이 병용 투약을 권유하고 있다^{14,15)}. 이 환자의 경우 cyclosporine과 병용하여 치료하였으며, 6개월간 특별한 부작용의 소견은 없었다. 따라서 앞으로 infliximab은 다른 면역억제 치료에 반응이 없는 포도막염을 동반한 베체트병에 유용한 치료 방법으로 쓰여질 수 있을 것으로 보인다. 본 증례에서 단기간의 TNFα 억제제 사용은 임상 효과가 있었으나 장기간 사용할 경우의 치료 효과 및 부작용에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다. 또한 포도막염을 가진 베체트병 환자에서뿐 아니라 점막궤양 및 다발성 관절염 등 다양한 증상에서의 임상효과에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

요 약

베체트병에 동반된 포도막염은 강력한 면역억제치료에도 만성적으로 재발하는 경우가 많아 다른 치료방법이 모색되고 있다. 외국에서 TNF α 억제제가 난치성 포도막염에 효과가 있다고 보고되었으나 국내에서 보고된 바는 없어, 저자들은 infliximab으로 호전된 난치성 포도막염 1예를 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고한다.

REFERENCES

- 1) Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
- 2) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
- 3) Verity HH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-83.
- 4) Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Supple II):ii51-3.
- 5) Shen DF, Buggage RR, Eng HC, Chan CC. Cytokine gene expression in different strains of mice with endotoxin-induced uveitis (EIU). *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:221-5.
- 6) Santos Lacomba M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, Gomez Vidal MA, Collantes Estevez E, Ramirez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:251-5.
- 7) Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease (Letters). *Lancet* 2001;358:295-6.
- 8) Triolo G, Vadala M, Accardo-Palumbo A, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E, et al. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody treatment for ocular Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2002;61:560-1.
- 9) Sfikakis PP. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Amantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-6.
- 10) International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- 11) Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-BW51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8.
- 12) Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease: soluble TNFR-75 as a biologic marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:128-32.
- 13) Emmi L, Brugnolo F, Salvati G, Marchione T. Immunopathological aspect of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:687-91.
- 14) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica E, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- 15) Filip B, Maja N, Severine V, Gert Van A, Geert D's H. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.