

단순안면열상환자에서 발생한 창상치유 지연 및 상대정맥혈전증을 동반한 베체트병 : 증례보고

최선미 · 하주효 · 김선애 · 최미라 · 정수진 · 이현수 · 양수남
청주한국병원 구강악안면외과

Abstract

BEHCET DISEASE WITH SUPERIOR VENA CAVA THROMBUS IN A PATIENT PRESENTING DELAYED FACIAL WOUND HEALING : A CASE REPORT

Sun-Mi Choi, Joo-Hyo Ha, Sun-Ae Kim, Mi-Ra Choi, Su-Jin Jung, Hyen-Soo Lee, Soo-Nam Yang
Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Hankook General Hospital, Cheongju, Korea

Behcet Disease is a multisystem inflammatory disorder of unknown origin. It is characterized by recurrent oral ulcer, genital ulcer, skin lesions and ocular inflammation, and which may involve the joints, skin, central nervous system and gastrointestinal tract.

Because Behcet Disease dose not have any specific symptoms and laboratory findings, the diagnosis is made on the basis of the criteria proposed by the the International Study Group for Behcet Disease.

Behcet Disease is affecting both arteries and veins, and clinically manifest large vessel involvement occurs in between 7 and 49% of patients. Superior vena cava thrombosis is a rare but well-recognized manifestation of Behcet disease.

We report a case of a Behcet Disease with superior vena cava thrombosis in a patient presenting delayed facial wound healing.

Key words: Behcet Disease, Superior vena cava thrombosis, Delayed wound healing

I. 서론

베체트병은 만성적으로 여러 기관을 침범하는 원인불명의 반복적인 염증반응을 특징으로 하는 질환이며 1937년 Hulusi Behcet¹⁾이 처음 학회에 증례를 발표함으로써 독립된 질환으로 명명되었다. 구강 및 외음부 궤양, 포도막염, 피부염의 주증상과 부증상으로 심혈관계, 중추신경계, 소화기계, 근 골격계, 신장계 등을 침범한다²⁻⁴⁾. 베체트병의 혈관 침범은 지역적 편차가 심해 7-49%로 다양하게 나타나지만 표재성 혈전염이 대부분이고 심부정맥 혈전증은 드물게 나타나며 예후가 불량하다. 심부정맥혈전증의 원인으로는 수술, 외상, 울혈성 심부전증, 급성 심근경색, 악성종양, 임신, 노령등이 흔하고, 드물게 신증후군, 골수증식성 질환, 베체트병 등이 있다.

본 증례는 비교적 전신건강이 양호한 단순안면열상환자에서 창상치유 지연과 상대정맥 혈전증을 나타낸 환자에서 원인 질환을 조사하던 중 베체트병이 원인으로 밝혀진 예로서 창상치유 지연과 심부정맥혈전증의 원인질환으로서 베체트병을 의심하여야 한다는 점을 제시하면서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례보고

27세 남자환자로 안면단순열상환자의 창상치유 지연으로 개인병원에서 본과로 전이된 환자인데 내원당시 특이한 과거병력 및 특이한 증상과 검사실 소견은 없었으며 변연절제(debridement) 후에 재 봉합술을 실시 하였고 퇴원시 양쪽 팔 정맥주사한 자리에 약간의 부종을 제외 하고는 특이한

이학적 소견이나 검사실 소견은 없었다. 퇴원 10일후 안면 부종소견과 (Fig. 1) 경부정맥확장 소견 및(Fig. 2) 양쪽팔 정맥주사 자리에 특히 왼쪽팔에 심한 홍반성 부종으로(Fig. 3) 재내원 했는데 이에 시행한 검사실소견에서 특이한 점은 보이지 않았으며 흉부방사선 사진에서 상부 종격동(mediastinum) 부위가 넓어져 있어(Fig. 4) 흉부 자기공명영상 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 결과 상대정맥혈전증 소견이 보였다(Fig. 5-7).

상대정맥혈전증 으로 혈전제거술 (thrombectomy) 위해 타 진료기관 흉부외과로 전이했으며 흉부외과에서 수술전 study 위해 혈액 내과및 류마티스 내과로 의뢰결과 베체트 병으로 진단되었다. 검사당시 구강궤양 및 외음부궤양이 있

었고 수년전부터 한 두달에 한번씩 재발성 구강궤양 외음부 궤양 및 오른쪽 하지부종 병력이 있었고, 정맥주사자리에 피부 염증반응 및 경부정맥확장 소견과 적혈구침강속도 (Erythrocyte Estimation Rate:ESR)는 40mm로(정상치:1-15mm) 상승된 소견을 보였고 C-반응성 단백질(C-reactive protein)의 4.36(정상치:1.0mg/dl)으로 상승된 소견을 보였으며, 핵항체(Anti Nuclear Antibody: ANA) 와 S단백 정상소견으로 베체트병으로 진단되어 국소적으로 corticosteroid ointment 를 사용하였고 전신적으로 warfarin 8mg/day, prednisolone 1mg/day, colchicine 12mg/day 투여로 구강궤양과 외음부궤양도 더불어 호전되는 양상을 보였다.

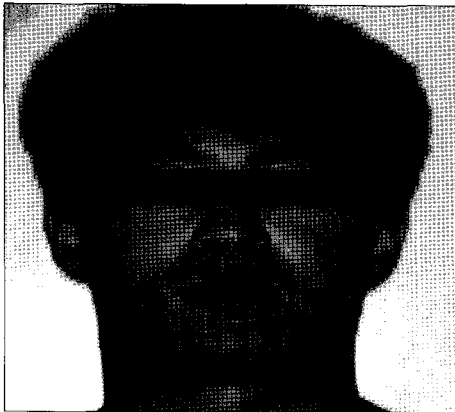


Fig. 1. Facial swelling.

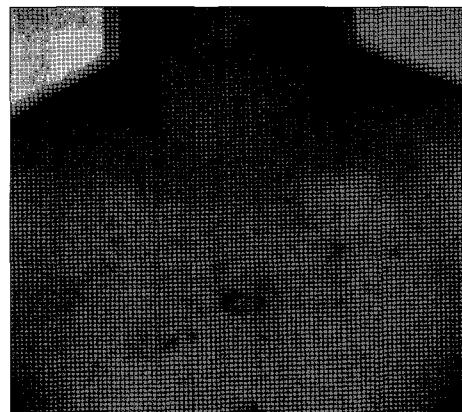


Fig. 2. Engorgement of neck veins.

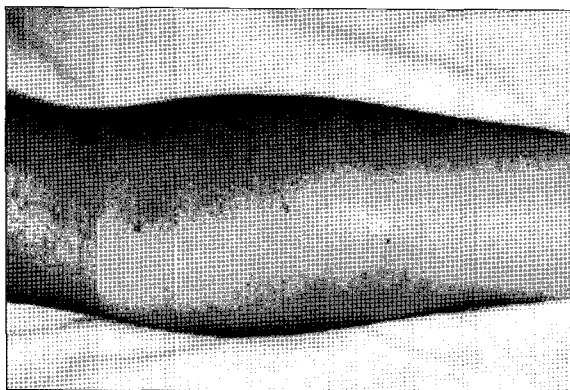


Fig. 3. Both arm IV injection site showing erythematous swelling (especially left arm).

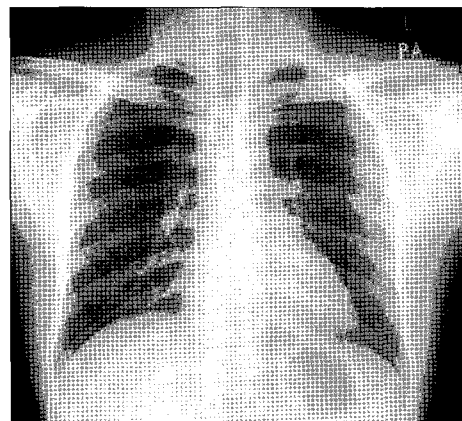
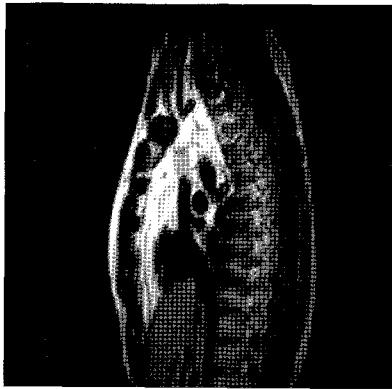
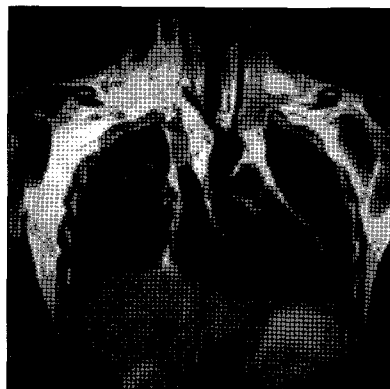


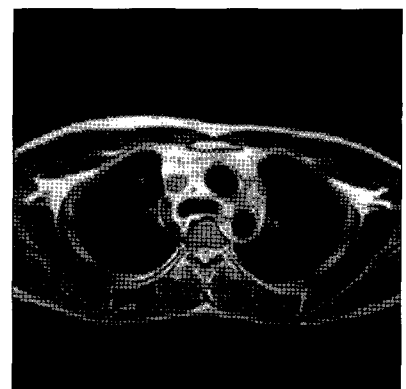
Fig. 4. Chest PA showing superior mediastinum widening.



A. Sagittal MRI



B. Coronal MRI



C. Axial MRI

Fig. 5. MRI showing superior vena cava thrombus.

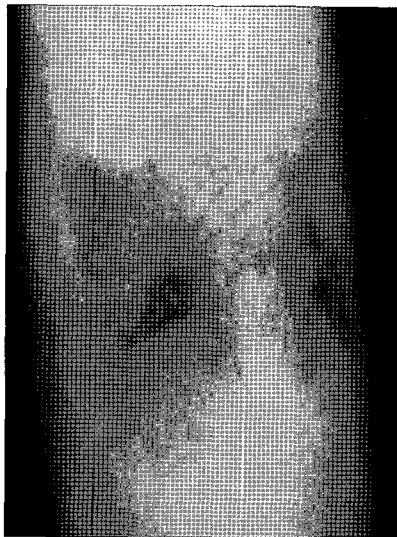


Fig. 6. Positive pathology test.

Ⅲ. 고 찰

베체트병은 기원전 5세기경 히포크라테스에 의해 처음 기술되었고⁵⁾ 1937년 터어키의 피부과 의사인 Hulusi Bechet 이 처음 학회에 증례를 발표함으로써 전세계적으로 알려졌으며 원인불명의 구강궤양, 외음부 궤양, 홍채염, 피부염이 주증상이며 부증상으로 심혈관계, 중추신경계, 소화기계, 근골격계, 신장계 등을 침범하는 증후군으로 알려져 있다²⁻⁴⁾.

원인은 확실히 알려져 있지 않지만 면역학적 원인, streptococcus 의 세균감염, Herpes simplex 의 바이러스 감염,

유전적원인 (베체트병 환자의 50-60%에서 HLA-B51 발견됨), 환경적 요인 등이 유발인자로 추론되고 있다.

역학적 양상을 보면 전세계로 보고되고 있지만 우리나라, 일본은 1-1.5/10000 명으로 보고되고 있고 독일은 1/200000 명으로 보고되고 있으며 터키는 8-30/10000 명으로 동아시아와 지중해 연안국에 발생빈도가 높아 과거의 실크로드와 일치하여 1982년 Ohno는 실크로드병(silk road disease)이라고 명명 하였다⁶⁾.

베체트병은 대부분 15-45세에 진단된다. 25세 이전에 발병하면 안구염증이나 전체질환의 활동성이 높은 경향이 있다. 남자가 더 심한 질환을 보이는데 남성에는 안구질환, 동맥류, 혈전정맥염, 신경계질환이 흔하고 여자에서는 결절성 홍반이 심하다⁷⁾. 중동지역과 지중해연안은 남자의발생 비율이 높은 반면 한국, 일본, 중국은 남녀 비율이 1:1.6으로 여자의 발생빈도가 높은 점으로 보아 인종적 연관성을 추정할 수 있으며 최근들어 HLA항원 분석을 통한 민족간의 유사한 연관성과 임상적 연관성 그리고 예후적 유용성에 대한 연구가 이루어지고 있다.

베체트병은 만성적으로 여러 기관을 침범하는데 혈관침범은 지역적인 편차가 높으며 7-49%/로 다양하게 나타나는데 일반적으로 약 30% 정도 중요한 혈관들이 침범될수 있는데 정맥 이 동맥 보다 잘 침범된다⁸⁻¹²⁾. 정맥을 침범하는 경우는 표재성혈전염이 가장 흔하고 심부정맥 이완시 상대정맥, 하대정맥, 대퇴정맥등의 순으로 자주 침범하며¹³⁾ 관상동맥에 이완된 경우 심근경색을 일으킬수 있으므로 외과적 처치가 요구된다.

국내에서 혈관 침범의 빈도는 중동 지역에 비해 적으나 침범되는 혈관의 분포는 외국의 보고와 유사 하다. 한 등의 보고에 의하면 155명의 환자중 23명(14.8%)에서 혈관 침범이 있었는데, 이들은 남자에서 월등히 많았고 더 젊은 나이

에 발병하였으며, 정맥이 동맥보다 잘 침범되었다. 이 환자들 중 정맥의 병변이 19명(12.3%)에서 관찰 되었는데 하지의 심부정맥혈전증이 가장 흔한 혈관 병변 이었고, 동맥류는 10예(6.5%)에서 관찰 되었는데 대동맥과 폐동맥이 각각 3예로 관찰 되었고 동맥 폐쇄는 3예(1.9%)에서 있었다¹⁴⁾.

베체트병의 혈관을 침범하여 혈전을 생성하는 기전으로 여러 가지 가설이 있으나 지금까지 뚜렷이 밝혀진 것은 없다. 면역학적 원인에 의한 혈관염의 발생과 이로 인한 동맥 내막의 손상으로 혈소판과 응고시스템의 활성화가 과응고 상태를 야기한다고 알려져 있으나 일부학자들은 혈액점도의 증가와 프로스타사이클린의 감소가 중요한 인자로 생각 된다고 발표하였으며¹⁵⁾ 최근에는 S 단백질감소가 큰 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며 이것은 응고과정에서 S단백이 C단백의 비타민 K의존성 보조인자로 작용하여 factor Va와 factor VIII를 억제하기 때문이다. 하지만 1998년에 Nurdan 등은 23명의 베체트환자와 정상인의 C 단백질과 S 단백질의 활성도를 측정 한 결과 두그룹간에는 통계학적으로 유의한 차이를 발견하지 못하였다¹⁶⁻¹⁸⁾.

베체트병의 진단하는 기준으로는 국제베체트학회에서 제시한 기준 (Table 1)¹⁹⁾ 이 주로 사용되고 있는데 재발성 구강궤양의 선행하에 재발성 외음부궤양, 눈병변, 피부병변, 양성폐셀지반응(positive pathergy reaction) 중 2가지를 포함하는 경우라고 규정하고 있으며 또한 유병율이 높은 일본베체트학회에서 제시하는 기준도(Table 2)²⁰⁾ 지정학적 유사점으로 인해 우리나라에 많이 사용되고 있다.

베체트병에서 각 임상양상의 빈도는 Table 3과 같다²¹⁾. 진단시에 특이한 검사실 소견은 없는데 WBC, ESR, CRP(C-reactive protein) 의 증가소견을 보이기도 하고 immunoglobulin 이 증가하는 소견을 보이기도 하며 항핵 항체나 류마티스인자는 음성이고 보체가 증가하기도 한다. 조직학적 양상 역시 특이적이지는 않으나 염증세포 침윤을 보이기도 한다.

폐셀지 테스트(pathergy test)를 시행할 수도 있지만 이 역시 특이적이지 않아 오로지 임상적 증상 및 징후만으로 진단한다. 폐셀지 반응은 1937년에 Blobner에 의해 처음 기술되었는데²²⁾ 미세한 외상에 의해서 나타나는 피부의 비 특이적인 과민반응을 나타내는데, 무균생리식염수를 진피 내 주사하여 24-48시간내 홍반, 구진, 수포의 소견을 보이면 양성반응으로 판정을 하며(Fig. 8) 베체트병의 활성기 때 특히 양성반응으로 나타난다고 보고되고 있으며 중동지역에서 84-98%의 높은 양성율을 보이고 극동 아시아 에서는 40-70%의 비교적 낮은 양성율을 서구 국가에서는 아주 낮은 양성율을 보이고 있다²³⁻²⁵⁾. 진단에는 도움을 주지만 다른 병변 즉 류마티스 관절염, 만성 골수성백혈병, 화농성피부저에서도 양성반응을 나타내므로 100% 특이적인 것은 아니다.

베체트병의 진단시 감별해야 할 질환들이 있다. 그중 하나가 라이터 증후군인데 구내궤양, 안구염증,성기병변만 있을 때 구별이 어렵는데 베체트병에서는 음낭에 궤양이 자주 생기며 결막염과 요도염은 라이터 증후군에서 훨씬 자주 나타난다. 베체트병에서 장이 침범된 경우 크론병과의 구별이

Table 1. The criteria of the international study group for Behcet's disease, 1990

Recurrent oral ulceration	Minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulceration, observed by physician or 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 24-48h.

Table 2. The modified criteria of the Behcet's disease research committee of Japan, 1987

1. Major criteria
(1) recurrent aphthous ulcerations of the oral mucous membrane
(2) skin lesions (any of the four)
(a) erythema nodosum
(b) subcutaneous thrombophlebitis
(c) folliculitis, acne-like lesions
(d) cutaneous hypersensitivity
(3) ocular lesions (any of the three)
(a) iridocyclitis
(b) chorioretinitis, retino-uveitis
(c) definite history of (a) and/or (b)
2. Minor criteria
(1) Arthritis without deformity and ankylosis
(2) Epididymitis
(3) Gastro-intestinal lesions characterized by ileocaecal ulcers
(4) Vascular lesions compatible with Behcet's disease
(5) CNS symptoms compatible with Behcet's disease
3. Diagnosis
(1) complete type
four major symptoms apparent during the clinical course
(2) incomplete type
(a) three major symptoms or two major and two minor symptoms
(b) typical ocular symptoms and another major symptom or two minor symptoms apparent during the clinical course
(3) suspected type
some major symptoms apparent but not fulfilling the above two, or typical minor symptoms recurred
(4) subtypes
(a) intestinal Behcet's disease
(b) vascular Behcet's disease
(c) neuro-Behcet's disease
4. Findings helpful in diagnosis
(1) cutaneous needle reaction
(2) inflammatory reaction: rise in ESR, positive CRP, and increase in number of peripheral WBC
(3) HLA-B51 (B5)

Table 3. Frequency of clinical manifestations in Behcet disease

Manifestation	Frequency
Oral ulceration	97-99%
Skin lesions	
Folliculitis	80%
Erythema nodosum	50%
Pathergy	60%
	(Mediterranean countries and Japans)
Genital ulcerations	80%
Eye involment	50%
Arthritis	40-50%
Subcutaneous thrombophlebitis	25%
Deep vein thrombosis	5%
Arterial occlusion/aneurysm	4%
CNS involment	5%
Epididymitis	5%
Gastrointestinal lesions	30%

어려운경우가 있는데 크론병은 홍채염이 생길수 있으나 후 포도막염은 드물고 중추신경계 질환이나 대혈관의 혈관염은 드물다. 점막피부의 증상은 Stevens-Johnson 증후군과 비슷한데 Stevens-Johnson 증후군에서는 안구침범이 결막이나 각막에 오고 포도막염은 발생하지 않으며 혈전정맥염이나 동맥류도 생기지 않는다.

예후는 주요장기를 침범하지 않는 한 좋은데 눈 침범시 실명이 25%가량 일어나며²⁶⁾ 중추 신경계와 심혈관계침범시 예후가 불량하다고 보고되고 있다.

치료는 개인적인 임상양상에 따라 다른데 특별한 치료법은 없고 투약, 휴식, 운동으로 심한 합병증을 예방하고 염증의 조기진압, 불편감을 감소시키는 것이며 국소적, 전신적인 치료를 병행하여 치료한다. 국소적인 치료법으로는 구강내 궤양, 외음부 궤양, 안염증시 염증을 가라앉히기 위해 스테로이드 연고나 스테로이드 가글용액, 안점안액, 테트라사이클린 구강내 세정액을 사용하며 통증완화를 위해 국소 마취액이 섞인 가글 용액을 사용하기도 한다²⁷⁾. 전신적인 치료법으로는 항염증제로는 non-steroidal anti-inflammatory drug와 steroid 제제가 있으며 피부 점막병변시 첫번째 선택이며 안질환 관절질환에 효과적인 colchicine이 많이 사용되어지며 cyclosporin, azathioprine, dapsone, thalidomide와 같은 면역 억제제와 interferon α 도 사용되며 혈전 발생시 항혈전제재 (fibrinolytic agent) 를 사용한다²⁸⁻³²⁾.

IV. 결 론

본 증례 환자는 비교적 전신 건강이 양호한 단순 안면열상 환자 에서 창상치유지연 과 상대정맥 혈전증을 보여 타과로 의뢰 하였으며 원인질환을 조사하던중 베체트병으로 진단되어 국소적으로 corticosteroid ointment 를 사용하였고 전신적으로 warfarin 8mg/day, prednisolone 1mg/day, colchicine 12mg/day 투여로 상대정맥 혈전증의 호전과 구강궤양과 외음부궤양도 더불어 호전되는 양상을 보였고 창상치유지연과 심부정맥혈전증의 원인질환으로서 베체트병을 의심하여야 한다는 점을 제시하면서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Behcet H : Uber rezidivierende aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm Wochenschr 36 : 1152, 1937.
2. Michelson TB, Chisri FV : Behcet's disease. Surv Ophthalmol 26 : 190, 1982.
3. Oshima Y, Shimizu T, Yolohari R et al : Clinical studies on Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis 22 : 36, 1963.
4. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G et al : Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 8 : 223, 1979.

5. Feigenbaum A : Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic disease. Br J Ophthalmol 40 : 355, 1956.
6. Verity DH, Marr JE, Ohno S et al : Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: histological and geographical perspectives. Tissue Antigens 54 : 213, 1999.
7. Serdarglu P, Yazici H, Ozdemir C et al : Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. Arch Neurol 46 : 265, 1989.
8. Sagdic K, Ozer G, Saba D et al : Venous Lesions in Behcet's disease. Eur J Endovasc Surg 11 : 437, 1996.
9. Koc Y, Gullu I, Akpek G et al : Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 19 : 402, 1992.
10. Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C et al : Vascular involvement in Behcet's disease: 8-year audit. World J Surg 18 : 948, 1994.
11. Gurler A, Boyvat A, Tursen U : Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 38 : 423, 1997.
12. Kabbaj N, Benjelloum G, Gueddari FZ et al : Vascular involvement in Behcet's disease. Based on 40 patient records. J Radiol 74 : 649, 1993.
13. Lorizzo JL : Behcet's disease. Arch Dermatol 122 : 556, 1986.
14. Sung-Woo Han, Young-Mo Kang, Young-Wook Kim et al : Vascular involvement in Behcet disease. J Korea Internal Medicine 64 : 542, 2003.
15. Hizli N, Sahin G, Sahin F : Plasma prostacycline levels in Behcet's disease. Lancet 1 : 1454, 1985.
16. Guermazi S, Hamza M, Dellagi K : Protein C deficiency and antibodies to protein S in patients with Behcet's disease. Thromb Res 86 : 197, 1997.
17. Comp P C, Nixon R R, Cooper M R et al : Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J Clin Invest 74 : 2082, 1984.
18. Engesser L, Broekmans AW, Briet E et al : Hereditary protein S deficiency. Clinical manifestation. Ann Intern Med 106 : 239, 1987.
19. International Study Group for Behcet's disease: Evaluation of diagnostic criteria in Behcet's disease-towards internationally agreed criteria. Br J Rheumatol 31 : 299, 1992.
20. Mizushima Y : Recent research into Behcet's disease in Japan. Int J Tissue React 10 : 59, 1988.
21. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V : Behcet's syndrome. In Rheumatology 7 : 26, 1998.
22. Blohner F : Zur rezidivierenden hypopyon-iritis. Zeitschrift Augenheik 91 : 129, 1937.
23. Lee S : Chair's Summary : Behcet's disease. Paper presented at The 18th World Congress of Dermatology. New York, Parthenon Publishing Company, 1073, 1992.
24. Tuzun Y, Yazici H, Pazarli H et al : The usefulness of the nonspecific skin hyperactivity(the pathergy test) in Behcet's disease in Turkey. Acta Derm Venereol (Stockh) 59 : 77, 1979.
25. Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR et al : The pathergy test and Behcet's syndrome in Britain. Ann Rheum Dis 43 : 70, 1984.
26. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V : The management of Behcet's syndrome: how are we doing ? Clin Exp Rheumatol 17 : 145, 1999.
27. Bang D : Treatment of Behcet disease. Yonsei Med J 38 : 401, 1997.
28. Sakane T, Takeno M, Suzuki Net al : Behcet disease. N Engl J Med 341 : 1284, 1999.

29. Sakane T : New perspective on Behcet disease. *Int Rev Immunol* 14 : 89, 1997.
30. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al : Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 128 : 443, 1998.
31. Zouboulis CC, Orfanos CE : Treatment of Adamantiades- Behcet disease with systemic interferon-alpha. *Arch Dermatol* 134 : 1010, 1998.
32. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG : Behcet disease. *Semin Arthritis Rheum* 27 : 197, 1998.

저자 연락처

우편번호 306-042
충청북도 청주시 상당구 영운동 125-5
청주 한국병원 구강외과
최 선 미

원고 접수일 2007년 11월 16일
게재 확정일 2008년 3월 20일

Reprint Requests

Sun-Mi Choi

Dept. of OMFS, Hankook General Hospital
125-5, Youngun-dong, Sangdang-gu, Cheonju-si, 306-042, Korea
Tel: 82-43-222-7000 Fax: 82-43-222-6101
E-mail: csm1530@naver.com

Paper received 16 November 2007
Paper accepted 20 March 2008