

임신중 발현된 Behçet's Disease 1례

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실
류호선 · 허성은 · 박한뢰 · 박미영 · 김영주

= Abstract =

A Case of Behçet's Disease in Pregnancy

Ho Seun Lyoo · Sung Eun Hur · Han Moie Park
Mi Young Park · Young Ju Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Woman's University

This 31 years old female patient visited our hospital on July 2000, with complaint of painful ulceration on vulvar with whitish coated membrane and oral mucosa ulceration at 28 weeks of pregnancy.

Behçet's disease is an inflammatory disorder of unknown cause, characterized by recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, uveitis, and skin lesion.

We are present a case of Behçet's disease in pregnancy with a brief review of literature.

KEY WORDS : Behçet's disease · Pregnancy.

서 론

Behçet's disease는 구강궤양, 외음부 궤양, 포도막염 등의 세 가지 주 증후로 나타나는 비교적 희귀한 병으로서 그 외에도 점막 및 피부, 눈, 심장, 위장 등을 침범 할 수 있는 임상적 특징을 가진 매우 다양하고 복합적인 질환(multi-systemic disorder)이다. 저자들은 임신 중에 진행된 베체트병 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 조○혜, 31세, 여자.
외래 내원일 : 2000. 5. 25.

월경력 : 초경은 14세, 월경주기는 30일형, 지속기간은 4~5일, 양은 중등도임.

산과력 : G₂P₁(1-0-0-1).

주 소 : 1) 임신 28주.

2) 구강과 외음부의 동통을 동반한 궤양.

현병력 : 개인병원에서 별다른 문제없이 산전진찰을 받던 중 임신 26주부터 시작된 구강점막과 외음부 궤양을 주소로 본원 산부인과 외래에 내원하였다.

기왕력 : 1999년 질식자연분만으로 3.1kg 남아 분만함.

그 외 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 전신상태는 양호하였고 임신과 관련된 합병증의 소견은 없었다. 구강점막에 궤양성 구내염의 소견을 보였고 우측 대음순과 소음순에 1~2cm 정도의 백색농괴가 부착된 궤양성 병변이 다수 관찰(Fig. 1)되

었으며 이는 동통을 수반하였다. 중등도의 질 분비물이 관찰되었으나, 악취는 없었고 질내에는 궤양의 소견도 없었다.

초음파소견 : 태이는 임신 주수에 적절하였으며 특별한 이상소견을 보이지 않았다.

검사소견 : Hb 11.3g/dl, HCT 33.6%, WBC 12,100/mm³(중성구 : 74.2%, 임파구 : 17.4%), 매독 반응검사 음성, 그 외 흉부 X-선 검사, 안저검사상 특이소견은 없었다.

경과 및 치료 : 피부과와의 협의 진료하에 prednisolone 10mg 하루 두 번 투약하는 것으로 치료를 시작하여 1주일만에 궤양의 호전을 보여 임신 34주까지 2개월간 prednisolone 5mg 하루 한 번 투약한 후 증상의 완전소멸로 투약을 중단한 후 임신 39주에 정상질식 분



Fig. 1. Rt-side Vulvar ulcer.

만으로 별 문제없이 남아 3.0kg을 분만하였다. 산모와 신생아 모두 건강한 상태였고 이후 외래진료에서도 증상의 재발소견을 보이지 않았다.

고 찰

Behçet's disease는 고대 히포크라테스 시대에 이미 발열, 아프타성 구내염, 외음부궤양, 만성 눈질환 등과 같은 증후로 기술되어 왔었다. 1937년 터키계 출신의 피부과 의사인 Hulusi Behçet에 의해 하나의 증후¹⁾로 기술되었다.

역학적인 면에서 보면 전세계적으로 발생하나 지역적인 발생의 차이를 보이며 동아시아와 지중해에 이르는 실크로드를 따라서 집중되어 있다²⁾.

성별에 있어서도 일본과 한국에서 여성의 빈도가 높으며 지중해 연안에선 남성의 빈도가 1.2 : 1로 높은 것으로 보고되고 있고^{3,4)} 질환의 시작은 보통 30~40대이다⁵⁾.

Behçet's disease의 원인은 아직 명확히 밝혀진 바는 없으며 면역학의 발달로 자가면역질환설이 유력하게 제기되고 있으며 최근 Herpes Simplex Virus 감염, 유전적인 요인 등이 제기되고 있고⁶⁾ Behçet's disease를 진단함에 있어 어떤 진단에 결정적인(pathognomic) 증상이나 검사방법이 아직은 없으며, 1990년 International Study Group for Behçet's disease에서 제안한 진단기준(Table 1)⁷⁾에 기초하고 있다. 임상양상을 보면 구강궤양이 보통 초기증상이며(80%), 임상경과에서 때때로 모든 환자에서 볼 수 있기도 하다⁸⁾.

외음부궤양은 주로 남성에게 있어서 음낭과 음경에, 여성에게 있어선 대음순, 소음순 등에 호발하며 동통을 수

Table 1. Criteria for the diagnosis of Behçet's disease

Finding	Definition
Recurrent oral ulceration	Minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulcers observed by the physician or patient, which have recurred at least three times over a 12-month period
Recurrent genital ulceration	Aphthous ulceration or scarring observed by the physician or patient
Eye lesions	Anterior uveitis, posterior uveitis or cells in the vitreous on slit-lamp examination ; or retinal vasculitis detected by an ophthalmologist
Skin lesions	Erythema nodosum observed by the physician or patient, pseudofolliculitis, or papulopustular lesions ; or acneiform nodules observed by the physician in a postadolescent patient who is not receiving corticosteroids
Positive pathergy test	Test interpreted as positive by the physician at 24 to 48-hours

* : For the diagnosis to be made, a patient must have recurrent oral ulceration plus at least two of the other findings in the absence of other clinical explanations

반하고 수와 크기는 다양하며 궤양의 기저에는 회백색의 삼출물로 덮여있다. 생리주기, 임신과 관련되어 나타나기도 한다. 눈의 경우 포도막염, 홍채염 등이 발병하며 심하면 실명할 수도 있다.

그 외에 부 증상으로는 관절, 심혈관계, 소화기계, 신경계, 호흡기계 등을 침범할 수 있다⁹⁾.

Behçet's disease는 만성적이고 지속적인 염증 질환이라기 보다는 급성 염증반응의 반복적 발현이 특징인 호전을 악화시키는 임상양상을 특징으로 한다. 악화요인으로 과로, 긴장, 생리 등이 있으며 여성에 있어서 임신은 호르몬, 면역학적인 다양한 생리적 변화의 시기이므로 임신이 Behçet's disease에 미치는 영향은 문헌마다 다양하다.

Madkour와 Kudwah¹⁰⁾은 4명의 여성이 임신 중 점막과 피부궤양 및 관절염의 증상이 악화되었음을, Farrag 등¹¹⁾은 임신 후반기에 심한 외음부궤양으로 분만 후에도 스테로이드제제의 치료가 필요했던 환자의 예를 보고하였으며, Hurt 등¹²⁾은 임신 후반기에 반복적이고 심한 구강 및 외음부 궤양이 홍채염 등으로까지 발현된 예 등 임신시 Behçet's disease의 악화를 지적하고 있다.

반대로 몇몇 저자는 임신중의 Behçet's disease의 호전(remission)을 보고하고 있다.

Chajek와 Fainaro¹³⁾는 한 여성을 20년간 추적 관찰하던 중 두 번의 임신기간에만 Behçet's disease가 무증상 상태였으며 Ferraro¹⁴⁾와 Larsson 등¹⁵⁾은 임신 중에 임상적으로 완전한 호전을 보였다가 분만후 악화를 경험한 예를, Hamza 등¹⁶⁾은 8명의 21회 임신에서 치료없이 호전되었고 9명의 12회 임신에서 임신 후반기 동통을 수반한 외음부궤양을 보고하고 있다.

국내의 보고로는 27명의 산모중 18명(66.7%)이 악화를, 9명(33.3%)이 호전을 나타냈다는 예가 있다¹⁷⁾.

그러나, 한편으로는 각 환자별로 다양하며 심지어는 같은 환자에 있어서 다른 임신기간동안에도 차이를 보이기도 하고, Marsal 등¹⁸⁾은 Behçet's disease는 임신과 특별한 관계가 없음을 보고하기도 하였다.

임신기간동안 나타나는 Behçet's disease의 주된 임상적 양상은 구강과 외음부궤양이며 다른 기관의 침범은 드문 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾. 임신기간에는 외음부의 피부와 근육에 혈류가 몰리고 충혈되며 이러한 생리적 현상²⁰⁾은 임신 중 Behçet's disease의 외음부 질환을

더욱 악화시키는 요인으로 제시되기도 한다. 임신중 악화된 환자들에 있어서 분만 후 즉시 외음부의 획기적인 호전을 보이는 예에서 아마도 산모 자신의 임신중의 스테로이드 호르몬과 프로게스테론 소퇴(progesterone withdrawal)가 복합적 요인으로 제시되기도 한다²¹⁾²²⁾. 그러나, 일부에서는 임신중 호전되었다가 분만 후와 생리전에 악화되는 예를 보고하기도 한다.

이러한 생리주기와 임신전후의 증상의 변화는 이를 조절하는 여성호르몬이 관여하리라하며 그중 프로게스테론이 유력하게 제시된다.

임신은 semiallogenic fetal graft를 위해 모체의 면역성을 억제하는 것²³⁾으로 알려져 왔다. 특히 이에 관여하는 인자로 alpha-feto protein(AFP), 프로게스테론, Human Chorionic Gonadotropin(HCG)이 제시되었다²⁴⁾. 또한 임신중에는 호중구(neutrophil)의 Chemotaxis와 Adherence function의 저하²⁵⁾ 일부 자가면역 질환(예를 들면 Rheumatoid arthritis)의 호전이 있다고 한다. 이러한 결과는 임신중의 Behçet's disease에서 증상이 호전되는 그룹에서 humoral immunity가 관여함을 시사하고 있다.

그러나, 한편으로 임신중 Estrogen은 cellular immune response를 억제시킴으로써 total T-cell의 수와 CD4/CD8 ratio를 감소시켜 임신중의 Behçet's disease를 악화시키는 한 요인으로 보는 견해도 있다.

Behçet's disease가 임신의 결과에 미치는 영향에 대한 연구는 드물며 Marsal 등은 임신기간, 분만시, 산욕기간 동안 합병증은 정상 임신부와 별 차이가 없다고 제기하였다.

또한, 임신중 Behçet's disease가 태아에 미치는 영향에 대한 보고는 양호한 것으로 알려져 있는데, Behçet's disease로 인해 유산된 1례²⁶⁾를 제외하고는 대부분의 문헌들은 건강한 아기를 분만하였음을 보고하고 있다. 그러나, Clauser와 Bierrin²⁷⁾은 Behçet's disease 환자의 16주 태아에서 대동맥 병변이 있었음을, 다른 저자들은 Behçet's disease 산모의 신생아에서 일시적인 피부점막병변이 있었음을 보고하였고 이는 아마도 산모의 항체가 태반을 경유하여 야기된 것이라는 가설을 제기하기도 하였다²⁸⁻³⁰⁾.

Behçet's disease의 치료는 자가면역질환설에 따라 환자의 임상양상에 기초하며 스테로이드와 면역억제제, colchicine, non-steroidal antiinflammatory drugs

등이 사용되고 있다. 특히, 소화기계, 중추신경계, 대혈관침범의 경우 고용량의 스테로이드와 면역억제제등이 요구되며, 안 증상의 경우 치료에도 불구하고 25%가 시력을 소실하므로 좀 더 주의깊은 치료가 필요하며 최근들어 interferone- α 의 치료결과가 좋은 성적을 나타내고 있고 그의 면역글로불린의 정주,혈장투석등이 시도되고 있다. 피부점막질환의 경우 국소적인 스테로이드제와 colchicine으로 치료하며 이에 반응하지 않을 경우 전신적인 스테로이드치료를 한다.

결 론

저자들은 임신중에 발현되어 prednisolone의 치료로 호전을 보인 Behçet's disease 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며, 이 질환의 다양한 증상의 특성상 타과의 협의하에 많은 연구발견이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Behçet H : *Ueber die vezidiurierende aphthose durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und den Genitalien. Dermatol Wochenschr* 1937 ; 105 : 1152
- 2) Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamanis PG : *Behçet's disease. Semin Arthritis Rheum* 1998 ; 27 : 197-217
- 3) Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T : *Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. in Wechsler B, Godeau P, eds. Behçet's disease. Amsterdam : Excerpta Medica, 1993 : 145-151*
- 4) Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, et al : *Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J* 1997 ; 38 : 411-422
- 5) Kastner DL : *Intermittent and periodic arthritic syndrome. In Koopman WJ, ed. Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology. 13th ed. vol.1. Baltimore : Williams & Wilkins, 1997 : 1279-1306*
- 6) Lehner T : *The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. Int Rev Immunol, 1997 : 1279-1306*

- 7) International Study Group for Behçet's disease : *Criteria for diagnosis of Behet's disease. Lancet* 1990 ; 335 : 1078-1080
- 8) Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S : *Prognosis and clinical relevance or recurrent oral ulceration in Behçet's disease. J Dermatol* 1995 ; 22 : 926-929
- 9) Sakene T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G : *Behçet's disease. N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1284-1291
- 10) Madkur M, Kudwah A : *Behçet's disease. Br Med J* 1978 ; 2 : 1786
- 11) Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H : *Behçet's disease in pregnancy. Aust NZ J Obstet Gynecol* 1987 ; 27 : 161-163
- 12) Hurt WG, Cooke LL, Jordan WP, Bullock JP, Rodriguez GE : *Behçet's syndrome associated with pregnancy. Obstet Gynecol* 1979 ; 3 : 31s-33s
- 13) Chajek T, Fainaro M : *Behçet's disease. Report of 41 cases and review of the literature. Medicine* 1975 ; 54 : 179-196
- 14) Ferraro G, Lo Meo C, Moscarelli G, Assennato E : *A case of pregnancy in a patient suffering from the Behçet's syndrome immunologic aspect. Acta Eur Fertitil* 1984 ; 15 : 67-72
- 15) Larsson L-G, Baum J : *Behçet's syndrome in pregnancy and aftere delivery. J Rheumatol* 1987 ; 14 : 183
- 16) Hamza MM, Elleuch M, Zribi A : *Behçet's disease and pregnancy[letter]. Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 350-352
- 17) Bang DS, Chun YS : *The influence of pregnancy on Behçet's disease. Yonsei Med J* 1997 ; 38 : 437-443
- 18) Marsal S, Falga C, Simeon P, Vilardell M, Bosch JA : *Behçet's disease and pregnancy relationship study. Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 234-238
- 19) Iker GI : *Pregnancy and Behçet's disease. Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1063-1064
- 20) Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF : *Parturition. In Grant NF, ed. Williams Obstetrics, 20th ed. East Norwalk, Prentice-Hall International Inc, 1997 : 261-317*
- 21) Hewitt AB : *Behçet's disease. Alleviation of buccal and genital ulceration by an oral contraceptive agent. Brit J Vener Dis* 1971 ; 47 : 52-53
- 22) O'Duffy JD, Carney JA, Deodhar S : *Behçet's disease. Ann Intern Med* 1071 ; 75 : 561-570
- 23) Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF : *Parturition. In Grant NF, ed. Williams Obstetrics, 20th ed.*

- East Norwalk, Prentice-Hall International Inc, 1997 : 204*
- 24) Landers DV, Bronson RA, Pavia CS : *Reproductive immunology. In Stites DP, ed. Basic and clinical immunology. 4th ed. East Norwalk, Prentice-Hall International Inc, 1991 : 91-120*
- 25) Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT : *Host defence during pregnancy : Neutrophil chemotaxis and adherence. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 274-275*
- 26) Bang D, Haam IB, Lee S : *The influence of Pregnancy on Behçet's Disease. 6th ed. Amsterdam, the Netherlands. Excepta Medica 1993 : 403-406*
- 27) Clausen J, Bierring F : *Fetal arterial involvement in Behçet's disease : an electron microscope study. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1983 ; 91 : 133-136*
- 28) Thivolet J, Cambazard F, Geno M-F : *Grande aph-tose no-natale de transmission maternelle. Ann Dermatol Venerol(Paris) 1982 ; 109 : 815-816*
- 29) Lewis MA, Priestley BL : *Transient neonatal Behçet's disese. Arch Dis Child 1986 ; 40 : 509-512*
- 30) Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L : *Ne-onatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease. Ann Rheum Dis 1981 ; 40 : 509-512*