

베체트병에서 비스테로이드성 소염진통제에 의해 발생한 대량 소장출혈 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 약리학교실*, 생리학교실**

강인숙 · 류연주 · 장지은 · 정성애 · 이지수 · 조영주 · 이경은* · 이지희**

= Abstract =

A Case of NSAIDs Induced Massive Small Bowel Bleeding in Behcet's Disease

In Sook Kang · Youn Ju Rye · Ji Eun Chang · Sung Ae Jung
Jisoo Lee · Young-Joo Cho · Kyung Eun Lee* · Jihee Lee**

Department of Internal Medicine, Pharmacology,* Physiology,**
Ewha Womans University College of Medicine

Behcet's disease (BD) is a chronic inflammatory condition involving several organs including gastrointestinal tract. Gastrointestinal tracts involvement in BD has been identified throughout the entire alimentary tract and commonly accompanies ulcerative lesions in the small and large bowel. It is debatable whether BD could be included among seronegative spondyloarthropathy (SPA). SPA usually occurs without overt sign of intestinal inflammation, but significant number of patients have asymptomatic intestinal inflammation, usually affecting ileum. Since most patients with SPA including BD are treated with NSAIDs. However, NSAID may play a role in aggravation or provocation of intestinal inflammation. Special attention to asymptomatic intestinal inflammation is needed, especially when NSAIDs are used for management of arthritic symptom in SpA. We experienced a case of BD which was complicated by a massive small bowel bleeding precipitated by NSAID use.

KEY WORDS : Behcet's disease · NSAIDs · Small bowel bleeding.

서 론

베체트병은 피부, 관절, 눈, 위장관을 포함한 여러기관을 침범하는 전신 질환이다. Moll 등이 베체트병은 혈청 음성 척추 관절증에 포함되어야 한다고 보고하였지만 아직까지 논란이 되고 있다¹⁾. 베체트병 환자의 50%에서 위장관 증상을 보이고 있으며 흔히 소장과 대장에 궤양을 동반한다²⁾³⁾. 베체트병에서 소화관 증상을 호소하는

경우는 40~50%로 보고하나⁴⁾ 국내에서 김 등은 10.2%로 보고하였고⁵⁾, 대부분 오심, 구토, 복통의 증상을 호소하고 장에 궤양 병변을 보이는 환자는 1% 미만이다⁶⁾. 혈청 음성 척추 관절증 환자에서도 뚜렷한 장의 염증 증상을 호소하지 않으나, 증상이 없는 환자의 상당수에서, 장의 염증, 특히 회장염을 동반하고 있다⁷⁾⁸⁾. 베체트병을 포함하여 혈청 음성 척추 관절증에서 치료로 사용하는 비스테로이드성 소염진통제 또한 장의 염증을 일으킬 수 있어 혈청 음성 척추 관절증에서 회장염을 동반했을 때

감별진단이 어려운 경우가 많다. 또한 비스테로이드성 소염제는 장의 투과성을 증가시켜 반응성 관절염에서 이러한 장의 염증을 유발하거나 악화시킨다고 알려져 있다.

저자들은 베체트병 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 사용 후 생긴 대량 소장출혈 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

중 례

환 자 : 김○○(여자, 43세).

주 소 : 고열 및 관절통.

현병력 : 상기 여환은 내원 7일 전부터 고열 있으면서 오한 동반되었고, 열이 발생할 때 양측 수지관절 및 슬관절 동통 동반되었다. 또한 전신에 피부 발진이 발생하였으며, 입안과 편도에 얇은 궤양이 생겼다. 요통은 없었으며 설사나 복부 통증은 없었다. 질 분비물 증가나 배뇨장애도 없었다. 내원 전 자가로 Ibuprofen 400mg 4일간 복용하였으며 전신 증상은 잠시 호전되는 듯했으나 고열, 피부 병변 및 관절통이 지속되어 내원하였다.

과거력 : 98년 출산 후 포도막염 진단

이학적 소견 : 내원 당시 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 80회/분 이었다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며, 결막은 약간 창백하였으며, 공막의 황달소견은 없었다. 얼굴, 두피, 목, 몸통, 사지를 포함한 전신에 모세혈관 확장을 동반하고 적색 반점과 농포가 있었으며, 입안과 경구개의 여러곳에 다양한 크기와 모양의 얇은 궤양이 관찰되었다. 외음부에도 5~6개의 궤양이 관찰되었다. 또한 항문 입구에도 궤양이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 청진상 특이소견 없었으며, 복부 진찰상 특이 소견 없었다. FABER 검사 음성이었고 부종을 동반하거나 압통을 느끼는 관절은 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 혈액 검사에서 혈색소치 10.4g/dL, 혈소판 299,000/mm³, 백혈구는 10,500/mm³ 이었고, ESR 99mm/hr, CRP 21.2mg/dl였다. 혈청 생화학 검사상 Ca 7.9mg/dL, P 1.9mg/dL, BUN 11mg/dL, creatinine 0.8mg/dL AST 25IU/L, AST 15IU/L, ALP 122 IU/dL, 총빌리루빈 0.5mg/dL, 총단백 6.4g/dL, 알부민 3.4g/dL였다. C3/C4 112/29.7mg/dl(정상범위 : 88~201/16~24)이었다. 노화학검사는 SG 1.020, PH 6.0, 뇨단백 약양성, 케톤 양성이었다. 면역혈청검사에서



Fig. 1. There was a discrete ulcer around anus.



Fig. 2. The colonoscopy showed a discrete oval shaped ulcer with smooth margin and recent bleeding point in terminal ileum after hemostasis.

항핵항체 음성, 항호중구 세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)음성, 류마티스인자 음성, VDRL음성이고, HLA B 27 음성 이었다. HBs Ag 음성, anti-HBV Ab 양성, Anti-HCV 음성, anti-HIV 음성 이었다. 미생물배양 검사에서 소변, 편도 및 혈액에서 배양되는 균은 없었다.

방사선 소견 : 흉부 단순 방사선 촬영 상 특이소견 없었다. 슬관절 방사선 촬영에서 정상 소견 이었으며, 골반

단순 촬영상 천장골염(sacroilitis) 소견 없었다.

경과: 입원 후 고용량 스테로이드(methylprednisolone 62.5mg) 투여하면서 고열은 소실되고 피부 병변 및 관절통 호전되었으나, 제 9 병일 혈변이 있으면서, 80/50mmHg로 혈압 떨어지고, 혈색소치 7.5mg/dL로 감소하였다. 응급 위식도 내시경 시행하였으나 급성 출혈의 흔적은 없었으며, 대장내시경상 대장에서 급성출혈의 흔적은 없었으나 회맹부 상방에서 혈액이 흘러 내려오는 소견이 있었다. 소장출혈 의심되어 혈관 조영술 시행하였으나 출혈점은 발견되지 않았다. 급성 출혈이 멎은 후 시행한 대장 내시경에서 회장 말단부에 궤양이 관찰되었다(Fig. 2). 궤양 치료제 투여하면서 더 이상 출혈소견 없이 생체 징후 안정되어 퇴원하였다. 4개월 동안 스테로이드 유지 후 현재 투약 중단 상태로 증상 재발 없이 12개월 추적 관찰 중이다.

고 찰

베체트병은 피부, 점막, 눈, 관절, 정맥, 동맥, 위장관, 뇌를 포함한 다양한 장기를 침범하는 전신질환으로 위장관 침범은 전 장관에서 일어나며 흔히 소장 대장에 궤양성 병변을 동반한다²⁾. 장관 베체트병의 진단은 베체트병의 임상 양상과 장의 궤양에 의해 이루어지며²⁾, 베체트병의 증상을 4가지 형태로 분류사 어떤 형태에서도 발생할 수 있다⁶⁾. 베체트병에서 소화관 증상을 호소하는 경우는 40~50%로 보고하나⁴⁾ 국내에서 김 등은 10.2%로 보고하였고⁵⁾, 대부분 오심, 구토, 복통의 증상을 호소하고 장에 궤양 병변을 보이는 환자는 1%미만에서⁶⁾ 10%까지 다양하게 보고하고 있으며⁹⁾ 지역에 따라 다르고 동양에 흔하다¹⁰⁾ 장관 베체트병은 베체트병의 첫 징후로 나타나기보다는 기존의 베체트병의 경과 중 병발되는 경우가 많다¹⁰⁾. Kasahara 등의 보고에 의하면 장관 베체트병의 가장 흔한 발생 부위는 회장 말단부(44%), 회맹부(34%), 맹장(12%)이며 대부분 국한성 분포를 하며 다발성 궤양이 빈번하다¹¹⁾. 장관 베체트병의 병리적 특징은 다양한 크기와 모양의 구멍모양 궤양으로 작은 궤양은 구강의 아프타 모양의 궤양과 유사하며 크기가 큰 궤양은 불규칙한 모양을 한다. 표피성 궤양은 회복이 쉬우나 깊은 궤양은 장관 천공 같은 합병증을 유발할 수 있다¹⁰⁾.

Moll 등은 베체트병이 류마티스 인자 음성, 류마티드 결절 음성, 염증성 말초 관절염, 특징적인 강직성 척

추염과 무관한 방사선 천장골염, 가족력 등에 기초하여 혈청 음성 척추 관절증에 포함되어야 한다고 보고하였고, 최근 혈청 음성 척추 관절증의 임상 범위가 확대되고 척추관절의 침범이 없는 경우도 포함하지만 아직까지 베체트병의 혈청 음성 척추관절증 포함은 논란이 되고 있다¹⁾. Moll 등이 위에서 제시한 근거 이외에 장관 베체트병에서 회맹부, 회장 말단부위에 궤양을 형성하는 것처럼 혈청 음성 척추관절증에서도 회장염을 동반한다. Mielants 등은 반응성 관절염과 강직성 척추염 환자에서 육안적, 현미경적 회장염의 유병률이 높다고 보고하였으며 특히 말초 관절을 침범 한 경우와 HLA-B27 음성인 환자에서 회장염의 유병률이 높다고 보고하였다^{7,8)}.

관절염이 동반된 베체트병과 척추관절염의 치료로 흔히 사용되는 비스테로이드성 소염진통제는 관절의 염증을 완화시키지만 장의 염증을 유발할 수 있다¹²⁾. 비스테로이드성 소염진통제에 의한 장병증은 검사 방법에 따라 다양하지만 많게는 65%까지 유발할 수 있다고 보고하고 있다¹⁾. 비스테로이드성 소염진통제에 의한 소장의 염증은 비스테로이드성 소염진통제와 장점막의 인지질 사이의 상호 작용과 미토콘드리아 산화적 인산화의 결합 저지에 의해 장점막 투과성 증가를 일으키는 국소 효과와 사이클로옥시제나제 1의 억제의 복합작용에 의해 일어난다고 제시하고 있다¹⁾. 소장 궤양의 형성과 비스테로이드성 소염제 용량 및 투약 기간과의 상관 관계는 불분명하지만 Graffin 등의 보고에 의하면, 노인환자에 있어 비스테로이드성 소염제에 의한 소화성 궤양 및 합병증은 첫 30일 이내에 가장 위험도가 크며¹³⁾ 동물 실험이나 여러 증례 보고에 의하면 단기간의 비스테로이드성 소염제 복용에 의해서도 위십이지장 소화성 궤양이 발생한다고 알려져 있다¹⁴⁾. 위장 증상이 없는 관절염을 동반한 베체트병과 혈청 음성 척추관절증 환자 대부분에서 비스테로이드성 소염진통제를 복용하고 있으며 이 또한 장의 염증을 일으킬 수 있어 회장염을 동반했을 때 이의 구별이 어려운 경우가 많다. 하지만 혈청 음성 척추관절증의 장염증에 비스테로이드성 소염제가 중요한 유발인자로 작용하지는 않으며 둘 사이에 차이점이 있다. 비스테로이드성 소염진통제에 의한 장병증은 회장보다는 소장 중간 부위에 더 호발하며 대장 염증은 드물다. 임상 시험으로 입증된 바는 없으나, 비스테로이드성 소염진통제가 대장염 악화와 염증성 대장 증후군의 재발성화 유발에 역할을 할 것으로 생각된다¹⁵⁾.

비스테로이드성 소염진통제는 혈청 음성 척추 관절증과 베체트병 치료에 쓰이는 약물이지만 장병증을 유발할 수 있어 치료에 있어서 비스테로이드성 소염진통제의 사용에는 주의를 요한다고 할 수 있다. 본 증례의 환자는 베체트병 환자로 병력상 Ibuprofen을 자가로 복용하였고, 회장 말단부 궤양에 의한 대량 소장 출혈이 발생하였다. 본 환자에서 스테로이드 치료 중 발생한 소장 궤양은 장관 베체트병의 발현이라기 보다 비스테로이드성 소염진통제에 의해 발생하였을 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 베체트병 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 사용 후 발생한 대량 소장 출혈의 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 베체트병 · NSAIDs · 소장출혈.

References

- 1) Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V : *Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. Medicine (Baltimore) 1974 ; 53 : 343-364*
- 2) Lee CR, Kim WH, Cho YS, Kim MH, Kim JH, Park IS. et al : *Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease. Inflamm Bowel Dis 2001 ; 7 : 243-249*
- 3) Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K : *Behcet disease (Behcet syndrome). Semin Arthritis Rheum 1979 ; 8 : 223-260*
- 4) Chajek T, Fainaru M : *Behcet's syndrome: report of 41 cases and a review of the literature. Medicine 1975 ; 54 : 179-196*
- 5) Kim HJ, Bang DS, Lee SH, Yang DS, Kim DH, Lee KH et al : *Behcet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. YMJ 1988 ; 29 : 72-78*
- 6) Baba S, Murata M, Ando K, Tatsu T, Endo I : *Intestinal Behcet's disease: report of five cases. Dis Colon Rectum 1976 ; 19 : 428-430*
- 7) Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Botelberge L : *HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. J Rheumatol 1985 ; 12 : 294-298*
- 8) Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M : *Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. Br J Rheumatol 1988 ; 27 Suppl 2 : 95-105*
- 9) Rosenberger A, Adler OB, Haim S : *Radiological aspects of Behcet disease. Radiology 1982 ; 144 : 261-264*
- 10) Smith GE, Kime LR, Pitcher JL : *The colitis of Behcet's disease: a separate entity? Colonoscopic findings and literature review. Am J Dig Dis 1973 ; 18 : 987-1000*
- 11) Kasahar Y, Tanake S, Nishino M, Umemura H, Shirah S, Kuyama T : *Intestinal involvement in Behcet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. Dis Colon Rectum 1981 ; 24 : 103-106*
- 12) Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, Menzies I, Macpherson A, Moots R, et al : *Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. Gut 1998 ; 43 (4) : 506-511*
- 13) Hayllar J, Bjarnson I : *NSAIDs: COX-2 inhibitors and the gut. Lancet 1995 ; 346 : 521-522*
- 14) Cryer B, Rai R, Bayless TM : *Gastrointestinal and liver disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders : 1997*
- 15) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM : *Cyclooxygenase 1 and 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998 ; 38 : 97-100*