

한국인 베체트 장염 환자에서 Thalidomide의 치료 경험: 단일 기관의 초기 경험

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

이현정 · 천재희 · 이경주 · 장희원 · 정규식 · 정은석 · 이진하 · 전승민 · 홍성필 · 김태일 · 김원호

Clinical Experience of Thalidomide in the Treatment of Korean Patients with Intestinal Behçet's Disease: Pilot Experience in a Single Center

Hyun Jung Lee, M.D., Jae Hee Cheon, M.D, Ph.D., Kyong Joo Lee, M.D., Hui Won Jang, M.D.,
Kyu Sik Jung, M.D., Eun Suk Jung, M.D., Jin Ha Lee, M.D., Seung Min Jeon, M.D.,
Sung Pil Hong, M.D, Ph.D., Tae Il Kim, M.D., Ph.D., Won Ho Kim, M.D, Ph.D.

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Intestinal Behçet's disease (BD) often leads to severe complications, such as perforation or massive bleeding, and therefore is one of the major causes of morbidity and mortality. As thalidomide has been identified and its anti-inflammatory and immunomodulatory properties clarified, this drug has been used in cases of systemic BD with some success. Herein we report a case series of four patients with intestinal BD to share our clinical experience with thalidomide treatment. We studied the effects of thalidomide in four patients who had a chronic relapse of intestinal BD requiring the frequent use of systemic steroids due to refractoriness to prior treatments, such as 5-aminosalicylic acid and immunosuppressants. Pre- and post-treatment clinical and laboratory data, including clinical symptoms, laboratory data, disease activity index for intestinal BD, and thalidomide toxicity were recorded. Three of the four patients had a clinical and radiologic improvement after thalidomide treatment and all of the patients discontinued steroid therapy. Although two patients tolerated thalidomide, two patients could not continue the treatment because they suffered from edema and neutropenia. Thalidomide could be considered a therapeutic option for the treatment of intestinal BD. (*Intest Res* 2010;8:63-69)

Key Words: Behçet Syndrome; Gastrointestinal Disease; Thalidomide

서 론

베체트병은 재발성의 구강 궤양, 외음부 궤양, 안구 염증을 주 증상으로 하는 만성 전신 염증성 질환으로 그 병인, 병태 생리 및 치료에 대하여 아직까지 정확하게 정립되지 않았다.¹ 이러한 주증상 외에도 피부, 관절, 혈관계, 신경계 및 위장관 등을 침범하여 다양한

증상을 나타낸다.² 이 중 베체트 장염은 베체트병 환자들 중 위장관 증상이 뚜렷하고 객관적인 검사에서 장관의 궤양 병변이 확인된 경우에 진단할 수 있으며, 전체 환자의 약 3-16%에서 발병한다고 보고되고 있다.² 베체트 장염은 대량 출혈, 누공 형성, 장 천공과 같은 생명을 위협할 수 있는 중증 합병증을 빈번히 일으켜 수술 치료를 요하는 경우도 많다. 또한 수술 후

접수 : 2010년 3월 18일 수정 : 2010년 4월 26일

승인 : 2010년 5월 6일

• 연락처 : 천재희, 서울시 서대문구 성산로 250 (120-752)
연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소
Tel: 02) 2228-1990, Fax: 02) 393-6884
E-mail: GENIUSHEE@yuhs.ac

Received March 18, 2010. Revised April 26, 2010.

Accepted May 6, 2010.

• Correspondence to : Jae Hee Cheon, M.D., Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: GENIUSHEE@yuhs.ac

재발이 흔하고 재수술률도 높아 예후가 좋지 않은 질환이나,³ 현재까지 치료 효과가 입증된 약제나 치료 방침이 없는 것이 실정이다.

Thalidomide는 1950년대에 만들어진 약으로 초기에는 항경련제와 항히스타민로 사용되었다가 이후에는 진정제와 항구토제로 사용되었다. 임신부에서 기형아를 낳는 부작용이 있음이 밝혀져 사용이 중단되었으나 1965년 나병의 결절성 홍반에 효과가 있음이 밝혀졌고 thalidomide가 면역 반응을 조절하고 항염증 작용이 있음이 알려지면서 염증성 질환의 치료 약제로 이용이 재부각되고 있다.⁴ 실제로 크론병⁵이나 전신 베체트병⁶에서 일부 사용 효과에 대해 긍정적인 임상 연구 결과도 나와 있다. 하지만 아직 우리나라 환자에서 심각한 합병증을 유발할 수 있는 베체트 장염 환자에서 thalidomide의 치료 효과에 대해서는 아직 경험이 별로 없는 실정이다.

저자들은 스테로이드와 면역억제제 등에 반응을 보이지 않았던 베체트 장염 환자에서 thalidomide 투여한 임상 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

종 례

1. 증례 1

58세 여자 환자로 2주 전부터 악화된 복통을 주소로 내원하였다. 환자는 구강 궤양, 외음부 궤양, 사지의 결절 홍반이 있었으며, 29년 전 회맹부, 상행결장을 침범하는 베체트 장염 진단받고 장천공, 문합 부위의 재발과 천공으로 7차례 장 절제술을 시행받았다 (Fig. 1A). 5-aminosalicylic acid (ASA) 3 g, colchicine 1.2 mg, prednisolone 5-10 mg 투약 중이었으며, 스테로이드 감량 후 반복적인 증상악화를 보이는 스테로이드 의존성과 스테로이드의 장기 사용으로 인한 골다공증 소견을 보였다. 내원 2주 전부터 복통과 하루 10여 차례의 설사 등으로 경구용 스테로이드 용량을 증량하였으며, 이후 증상이 다소 호전되어 입원 2주 후부터는 스테로이드 용량을 줄여가면서 azathioprine (AZA) 100 mg 투여를 시작하였다. 스테로이드를 감량하는 도중 복통, 혈변이 증가되었으며, 복부 컴퓨터 단층촬영상 문합 부위 염증과 궤양의 악화 소견을 보여 (Fig. 2) 장 절제술을 시행하였다. 퇴원 후 외래에서

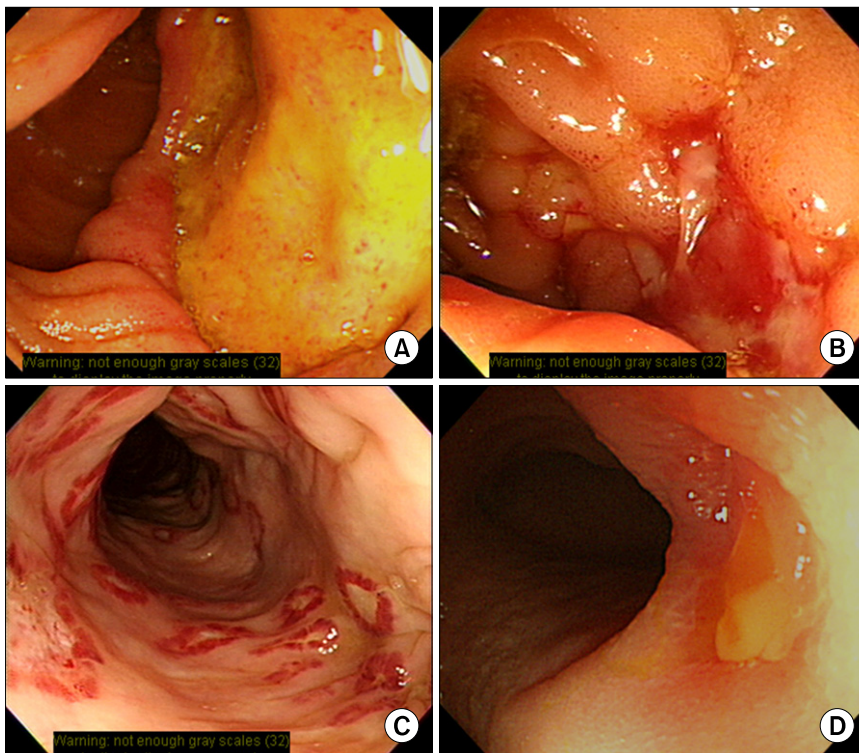


Fig. 1. Endoscopic findings of intestinal Behcet's disease at diagnosis. Well demarcated, round or oval punched-out ulcers are located in the anastomotic site (A), terminal ileum (B), ascending colon (C), and ileocecal valve area (D).

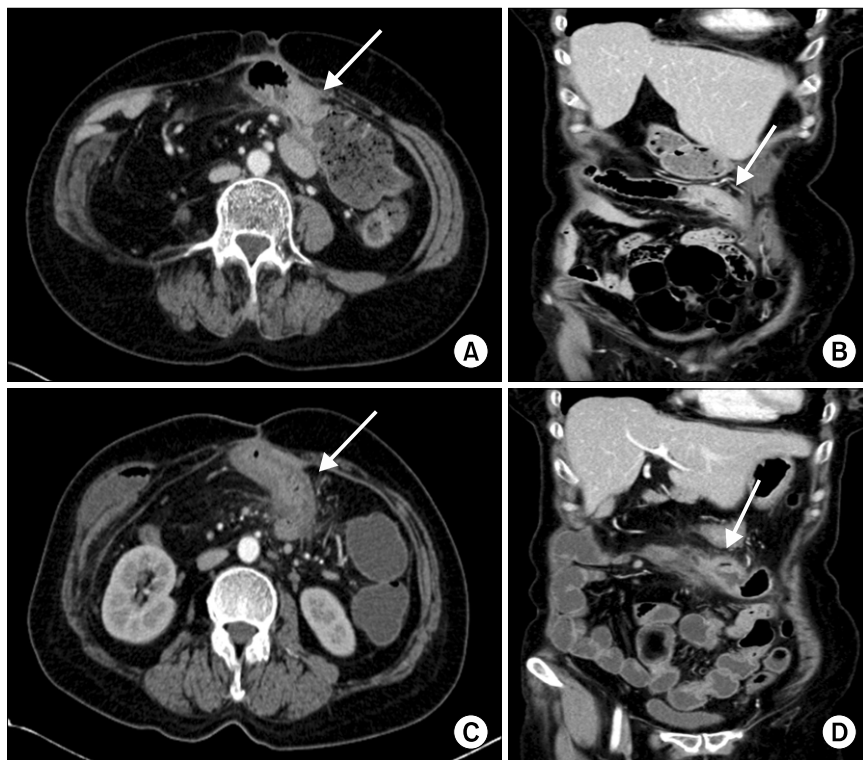


Fig. 2. Abdomino-pelvic CT scan findings. Segmental enhancing wall thickening with perienteric infiltration is noted at the ileotransverse anastomotic site (A, B). Anastomotic site ulcer and perienteric inflammation are aggravated after steroid tapering (C, D).

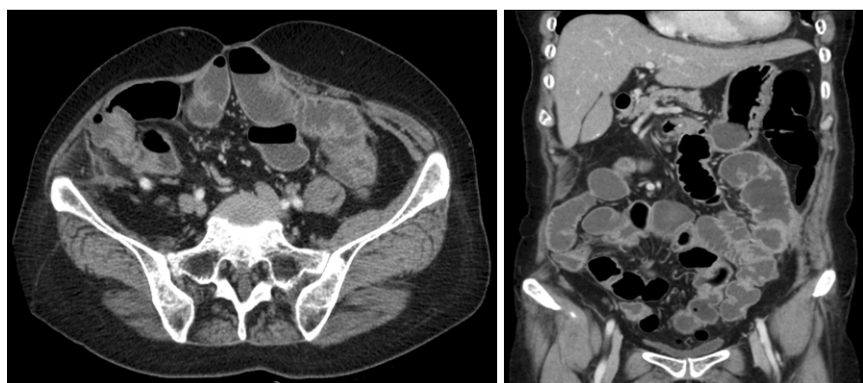


Fig. 3. Ten months after the start of 200 mg thalidomide therapy. Previous perianastomotic inflammation is improved.

추적 관찰 중 7개월 후 복통이 다시 악화되어 thalidomide 2캡슐(100 mg) 일일 2회 200 mg 경구 투여를 시작하였으며, 투여 후 임상소견, 혈액검사(CRP 12.9 mg/L→0.24 mg/L, ESR 76 mm/hr→6 mm/hr)와 영상의학적 검사상에서도 문합 부위 염증의 호전 소견을 보였으며(Fig. 3), 베체트 장염의 질병활성도 (disease activity index for intestinal BD, DAIBD)⁷ (Table 1) 또한 160→70점으로 감소하였다. 투여 시작 8개월 후 thalidomide 50 mg 감량 후 악화 소견을 보여 현재 2년째 thalidomide 200 mg, 5-ASA 3 g 유지하며 스테로이드는 사용하지 않은 채로 외래에서 경과 관

찰 중이다.

2. 증례 2

61세 여자 환자로 3달 전부터 구토, 복통이 심해져 입원하였다. 7년 전 베체트병을 진단받고 colchicine 1.2 mg, prednisolone 5 mg 투약하던 중, 2년 전 복통으로 시행한 대장내시경 상에서 말단회장 부위 궤양 소견 보여(Fig. 1B), 5-ASA 3 g, AZA 100 mg, prednisolone 30 mg으로 증량하였다. 약제 복용 후에도 증상 호전을 보이지 않아 내원 1년 전, 5개월 전에 입원하

Table 1. Disease Activity Index for Intestinal BD

Item	Score
General well-being for 1 week	
Well	0
Fair	10
Poor	20
Very poor	30
Terrible	40
Fever	
<38°C	0
≥38°C	10
Extraintestinal manifestations*	5 per item
Abdominal pain in 1 week	
None	0
Mild	20
Moderate	40
Severe	80
Abdominal mass	
None	0
Palpable mass	10
Abdominal tenderness	
None	0
Mildly tender	10
Moderately or severely tender	20
Intestinal complications [†]	10 per item
No. of liquid stools in 1 week	
0	0
0-7	10
8-21	20
22-35	30
≥36	40

BD, Behcet's disease.

*Score 5 for oral ulcer, genital ulcer, eye lesion, skin lesion, or arthralgia. Score 15 for vascular involvement or central nervous system involvement.

[†]Fistula, perforation, abscess, or intestinal obstruction.

여 스테로이드 증량 후 호전되어 감량하였으며, 스테로이드 의존성이 발생하고 심각한 골다공증 소견을 보였다. 복통이 악화되고, 복부 컴퓨터단층촬영에서 말단회장과 맹장으로의 염증이 심화된 것으로 판단되어 스테로이드, AZA 150 mg, 5-ASA 4.5 g으로 증량하고 증상 호전되어 퇴원하였다. 외래 추적 관찰 도중 스테로이드를 서서히 감량하는 중에 복통이 악화되어 2개월 후부터 thalidomide 50 mg 일일 2회 100 mg 경구 투여를 시작하였다. 투여 시작 후 임상 증상이 호전되었으며, 혈액검사(CRP 114 mg/L→1.9 mg/L, ESR 111 mm/hr→8 mm/hr)도 정상화되고 DAIBD는 150→70점으로 호전 소견 보였다. 현재 AZA 100 mg, 5-ASA 2.4 g으로 감량하여 투여 중이며, 스테로이드는 사용하지 않고 thalidomide 100 mg 유지하며 4개월째 외래에서 관찰 중이다.

3. 증례 3

42세 여자 환자로 2달 전부터 복통과 하루 5-6차례의 설사가 있었으며, 4일 전부터 발열과 오한이 동반되어 입원하였다. 환자는 10년 전 ITP 진단받고, 5년 전 구강 궤양, 외음부 궤양, 피부 병변으로 베체트병을 진단받고 prednisolone 10 mg, danazol 400 mg 투약 중이었다. 구강 궤양, 피부 병변의 악화로 스테로이드 증량 후 증상 호전되었으며 AZA은 범혈구감소증 및 폐혈증으로 사용을 중단하였으며 cyclosporine A도 가슴통증, 감염의 부작용으로 중단하였다. 입원하여 시행한 대장내시경 검사상 말단 회장과 직장을 제외한 전 대장에 주변 경계가 명확한 다발 분절형 궤양이 관찰되었으며(Fig. 1C), 항 CMV 항체 음성, 아메바 항체 음성으로 베체트 장염으로 진단하고 5-ASA 3 g, prednisolone 1 mg/kg 사용하였다. Prednisolone 30 mg 사용에도 복통의 호전이 없었으며, 스테로이드 사용으로 인한 당뇨와 골다공증이 발생하여 thalidomide 50 mg 일일 2회 100 mg 투여를 시작하였다. 투여 후 임상 증상과 혈액검사(CRP 23.8 mg/L→0.1 mg/L, ESR 59 mm/hr→8 mm/hr) 호전되고, DAIBD는 95→55점으로 감소한 소견 보였다. 그러나 전신 부종으로 인하여 2개월 투여 후 중단하였으며, 현재 5-ASA 2 g, deflazacort 15 mg (calcort[®]) 투여하며 외래에서 추적 관찰 중으로 항 TNF- α 치료 고려 중이다.

4. 증례 4

31세 여자 환자로 3개월 전부터 복통의 악화로 입원하였다. 2년 전 반복적인 구강 궤양, 외음부 궤양 소견을 보이고 대장내시경 상에서 말단 회장에 주변과 경계가 명확한 다발성 궤양이 관찰되어(Fig. 1D) 베체트 장염으로 5-ASA 3 g, prednisolone 30 mg 시작하였다. 혈변을 포함한 설사와 복통의 악화가 반복되어 2년 동안 6차례 입원치료를 하였으며, 고용량 스테로이드, colchicine, AZA으로 치료하고 2개월 전부터는 infliximab 200 mg 2회를 투여하였으나 복통의 호전을 보이지 않았다. 복통과 고열이 지속되어 말단 회장과 맹장의 궤양과 염증에 대하여 회맹부절제술을 시행하고, 수술 1달 후 문합 부위 궤양의 출혈 소견 보여 우측 결장반절제술을 시행하였다. 수술 후에도 복통과 혈변이 호전없어 adalimumab 80 mg 시도하였으나 증상 악화되어 thalidomide 50 mg 일일 1회 경구 투여를 시작하였다. 투여 2주일 후에도 DAIBD 170→160점으

로 호전된 소견 보이지 않아 100 mg으로 증량하였으나, 고열과 복통 지속되고 혈액검사(CRP 3.62 mg/L→17.8 mg/L, ESR 21 mm/hr→46 mm/hr)상으로도 호전 소견 보이지 않았다. 투여 3주째 진균에 의한 패혈증이 발생하여 thalidomide를 중단하고 항생제, 항진균제 치료를 시행하였다. 이후에도 문합 부위 궤양에 의한 천공으로 세 차례 장 절제술을 시행하였으며, 현재 위장관 증상은 없으나 재생 불량성 빈혈이 발생하여 조혈모세포이식 시행 후 cyclosporine 투여하며 추적 관찰 중이다.

고 찰

베체트병은 1937년 터키의 피부과 의사인 Behcet가 재발성의 아프타성 구강 궤양, 외음부 궤양 및 안구염증의 증후군으로 처음 발표하였으며, 이후 특징적인 피부 및 점막의 병변 외에도 위장관, 중추 신경계, 심혈관계, 근골격계 등으로 전신적인 침범이 가능하다는 것이 밝혀졌다.² 베체트 장염의 평균 발병 연령은 36-38세로 베체트병보다 다소 늦은 경향을 보이며, 성별간 발병률의 유의한 차이는 없다고 알려져 있다.³ 장병변은 주로 회맹부에 위치하는 경계가 분명한 원형 또는 난원형의 단일 궤양으로 알려져 있으며, 오심, 급성 복통, 식욕 부진, 설사 등과 같은 비특이적인 증상이 나타나지만 장관 출혈, 천공과 같은 합병증을 일으키기도 한다. 궤양성 병변은 회맹부에서 가장 흔하게 일어나지만, 횡행 결장, 상행 결장, 식도에도 발생할 수 있다.⁸

베체트 장염의 내과적 치료는 증상을 완화하고 염증반응을 조절하여 합병증과 재발을 막는 데 그 목적을 두고 있으며, 임상 증상에 따라 다양한 약물이 경험적으로 쓰이고 있다.¹ 일본에서의 변형된 Delphi 합의 과정을 거쳐 제안하는 치료에는 표준 치료로 5-ASA, 스테로이드, 면역억제제, 장관 영양, 종합 비경구 영양과 실험 치료로 colchicine, infliximab, thalidomide 등이 있다.⁹ 최근 증례 보고에 따르면 항 TNF- α 항체인 infliximab이 베체트 장염의 관해 유도에 효과가 있었으며,^{10,11} 일본의 증례 보고에 따르면 스테로이드에 의존성을 보이고 면역억제제에 반응하지 않는 6명의 베체트 장염 환자에서 infliximab을 투여하여 관해를 유지할 수 있었다.¹² 또한, colchicine도 구강 궤양과 눈의 병변에 주로 사용되나 베체트 장염에서 사용할 수 있다는 보고가 있다.¹³ 그러나 베체트 장염의 치료에 있어서 infliximab과 thalidomide의 효과는 증례 보고에 의존하고 있으며, 현재까지 약제간의 효과를 비교하

는 연구는 없는 실정이다.

베체트 장염의 예후에 관한 몇몇 연구에 따르면, 내과적 치료를 시작한 시점부터 누적 수술률이 2년 22.8%, 5년 29.0%이며, 수술 후에도 문합부 궤양 등의 잦은 재발로 재수술률은 2년 20.2%, 5년 37.7%에 달한다.¹⁴ 또 다른 연구에서도 내과적 치료로 관해 유도 후 누적 재발률이 2년 25%, 5년 49%였다.³ 그러나 내과적 치료로 관해에 도달한 환자들이 보다 양호한 임상 경과를 보인다는 것을 고려할 때,³ 관해를 유도하고 유지할 수 있는 적극적인 내과적 치료가 중요함을 알 수 있다.

Thalidomide는 처음에는 진정제로 사용되었으나 기형의 부작용으로 사용이 감소하였다. 그러나 최근에 thalidomide의 면역조절 및 항염증 작용에 대하여 다시 관심을 갖기 시작하였으며,⁴ 류마티스 질환¹⁵과 염증성 장질환⁵ 등의 치료에 효과가 있다는 보고가 있다. 베체트병에서 thalidomide의 사용은 1982년에 처음으로 시도되었으며, Saylan과 Saltik¹⁶은 thalidomide 치료를 시행한 대부분의 환자에서 구강 궤양이 호전됨을 보고하였으며, Hamza¹⁷는 30명의 남자 환자에서 thalidomide 치료를 하였을 때 87%에서 구강 및 외음부 궤양이 호전되는 것을 밝혔다. 또한 관절염과 피부 병변에도 효과가 있었으나, 홍채염에는 반응을 보이지 않았다. 하지만 본 연구와 같이 베체트 장염에서 thalidomide의 효과에 대한 보고는 많지 않다. 외국의 경우를 보면, 터키의 증례 보고에서¹⁸ 스테로이드와 면역억제제에 반응하지 않았던 재발성 장 천공을 보이는 베체트 장염 환자에서 thalidomide를 투여하였을 때 재발을 방지할 수 있었으며, 일본의 증례 보고에서도¹⁹ 스테로이드, 면역억제제에 반응하지 않는 7명의 베체트 장염 환자들이 thalidomide 치료 후 증상이 호전되는 것이 관찰되었다. 하지만 아직 제대로 된 전향적 위약 대조 임상 연구는 진행된 바가 없고 모두 증례 보고뿐이다. 또한 아직 우리나라에서는 베체트 장염의 thalidomide 치료 효과에 대해 기술한 논문이 없고 이번 저자들의 보고가 처음이라는 데에 의의가 있다.

본 증례에서는 thalidomide를 투여한 4명의 환자 중 3명에서 임상 증상과 혈액학적 소견이 호전되었으며, 스테로이드 치료를 중단할 수 있었다. 질병의 활성도 또한 DAIBD를 통해 thalidomide 치료에 효과를 보인 3명의 환자에서 2-3개월의 외래 추적 관찰 동안 중증에서 중등도로 호전된 소견을 보였다.⁷ 이들은 모두 주요 치료제로 사용되는 5-ASA, 스테로이드, azathioprine과 같은 면역억제제, colchicine 등에 효과가

적었으며, 오랜 기간 동안 스테로이드를 사용하면서 부작용이 나타난 환자들이었다. 네번째 증례의 경우 infliximab과 thalidomide 치료에 모두 효과가 적었는데, 염증 반응의 주된 역할을 하는 TNF- α 의 작용을 차단하거나 생성을 저해하므로 이론적으로 infliximab에 반응이 없을 때 thalidomide의 효과도 떨어질 수 있으나 아직 이에 대한 연구는 없는 상태이다. Travis 등¹⁰의 연구에 따르면, 기존의 스테로이드와 면역억제제 치료에 반응이 없었던 환자에서 infliximab과 thalidomide의 치료를 함께 시행하여 관해를 유도하였다.

본 연구에서는 질병 상태의 평가를 위해 추적 검사로 대장내시경을 시행하지는 않았다. 대장내시경은 병변을 확인하기 위한 가장 좋은 방법이나 침습적이고 장정결 등 번거로움이 많기 때문에 일반적인 추적 검사법으로 활용되지는 않는다. 대신 최근 대한장연구학회에서 전향적 다기관 연구를 통해 질병활성도를 측정할 수 있는 방법(DAIBD)을 개발하고 검증하였다.⁷ 본 증례들도 DAIBD를 통해 질병의 상태를 평가하였다.

베체트병에서 thalidomide의 정확한 작용 기전은 확실하지 않으나 연구에 따르면 thalidomide가 내독소(lipopolysaccharide, LPS)에 의해 활성화된 대식세포에 의해 분비되는 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)의 합성을 억제한다는 것이 밝혀졌다.²⁰ 베체트병 환자에서 IL-12, TNF- α , IL-2, 그리고 IL-18 등의 사이토카인들이 Th1 세포로부터 분비되는데 이들 가운데 TNF- α 이 베체트병에서 중심이 되는 역할을 한다. Thalidomide는 TNF- α 의 mRNA 분해를 촉진시킴으로써 TNF- α 의 발현을 억제한다고 알려져 있다.²¹ 또한 베체트병에서 TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인의 증가와 이로 인한 염증세포의 활성화 및 장점막 침윤이 주요 병인으로 생각되는데, thalidomide는 TNF- α 에 의해 발현이 증가되는 백혈구의 장점막 부착 분자(adhesion molecule)를 감소시킬 수 있음이 보고되었다. TNF- α 자극에 대한 이들 인자의 발현 조절에서 NF- κ B의 활성이 중요한 역할을 하며, thalidomide는 NF- κ B의 활성을 억제함으로써 TNF- α 에 의한 백혈구의 장점막 부착 및 침윤을 차단하는 것이 밝혀졌다.^{22,23}

Thalidomide의 부작용으로는 thalidomide를 임신 중에 복용하면 심각한 태아의 선천성 기형을 일으키며, 많은 기형들이 보고 되었는데 사지나 눈과 귀의 기형, 내부장기 결손 등이 있다. Thalidomide 50 mg의 1회 용량 복용으로도 선천 기형을 유발할 수 있으므로²⁴ 가임기 환자는 임신 가능성에 대하여 주의하여야 할

것이다. 또 다른 심각한 부작용은 말초성 신경병증으로 손과 발에 대칭적으로 고통스러운 감각이상과 감각소실을 일으킬 수 있으며 thalidomide를 중단하여도 증상이 좋아지지 않을 수 있다. 이외에도 수면 장애, 어지러움, 변비, 부종, 두통, 체중 증가, 피부 발진, 구강 건조증, 호중구 감소증 등이 발생할 수 있다. 본 증례에서 thalidomide의 치료 기간 동안 임신한 환자는 없었고, 손과 발의 감각이상과 감각소실을 일으킨 환자는 없었다. 하지만 4명 중 2명의 환자에서는 부작용으로 인하여 thalidomide의 치료를 중단하였으며, 각각 부종과 호중구 감소, 이에 따른 패혈증인 것을 미루어 볼 때, thalidomide의 치료 시에 부작용에 대한 감시가 중요함을 알 수 있다.

본 증례들은 기존의 약물 치료에 효과가 적고 부작용이 있었던 베체트 장염 환자에서 thalidomide 복용으로 장관 염증을 일으키는 면역반응이 억제되어 임상 증상과 DAIBD 뿐만 아니라 혈액검사에서도 호전을 보인 경우로 베체트 장염에서 thalidomide가 효과적인 치료 약제 중의 하나로 고려될 수 있음을 시사하고 있다. 하지만 아직 이 약제의 베체트 장염에서의 효과를 단정짓기는 어려우며 향후 thalidomide의 장기적 효과를 관찰하기 위하여 지속적인 추적 조사와 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani 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;341:1284-1291.
3. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43:692-700.
4. Marriott JB, Muller G, Dagleish AG. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. *Immunol Today* 1999;20:538-540.
5. Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, et al. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:135-139.
6. 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* 1998;128:443-450.
7. Cheon JH, Han DS, Park JY, et al. Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010 (in press).
8. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, et al. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208-210.
9. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, et al. Development of consensus

- statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol* 2007;42:737-745.
10. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, et al. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001;49:725-728.
 11. Kram MT, May LD, Goodman S, et al. Behcet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003;46:118-121.
 12. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1259-1264.
 13. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:736-741.
 14. Choi IJ, Kim JS, Park MJ, et al. Evaluation of prognosis and cumulative operation rate of intestinal Behcet's disease in comparison with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2000;36:504-514.
 15. Ossandon A, Cassarà EA, Priori R, et al. Thalidomide: focus on its employment in rheumatologic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:709-718.
 16. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982;118:536.
 17. Hamza MH. Treatment of Behcet's disease with thalidomide. *Clin Rheumatol* 1986;5:365-371.
 18. Sayarlioglu M, Kotan MC, Topcu N, et al. Treatment of recurrent perforating intestinal ulcers with thalidomide in Behcet's disease. *Ann Pharmacother* 2004;38:808-811.
 19. Yasui K, Uchida N, Akazawa Y, et al. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behcet disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:396-400.
 20. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173:699-703.
 21. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000;108:487-495.
 22. MajumdarS, Lamothe B, Aggarwal BB. Thalidomide suppresses NF-kappa B activation induced by TNF and H2O2, but not that activated by ceramide, lipopolysaccharides, or phorbol ester. *J Immunol* 2002;168:2644-2651.
 23. Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, et al. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2008;27:373-375.
 24. Shek LP, Lim DL. Thalidomide in Behcet's disease. *Biomed Pharmacother* 2002;56:31-35.