

베체트병의 피부증상

연세대학교 의과대학 피부과학교실

방 동 식

Dermatologic Manifestations of Behçet's Disease

Dongsik Bang, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

베체트병은 1937년 터어키의 피부과의사인 Hulusi Behçet(1889-1948)에 의하여 구강 및 외음부 궤양, 홍채염의 3가지 주증상을 보이는 하나의 증후군으로 정의되었으며¹⁾ 현재는 피부점막, 신장, 심혈관계, 소화기계, 중추신경계, 호흡기계, 및 근 골격계 등 전신적으로 여러 장기를 침범하여 임상적으로 매우 다양한 증상들을 보이는 질환으로 인식되고 있다²⁾.

피부증상은 구강궤양, 외음부궤양과 함께 빈번히 나타나는 주증상중의 하나로 그 양상이 대단히 다양한 것이 특징이다. 발생빈도는 48-88%로 보고자에 따라 차이가 있으나 나타나는 증상들은 나라별로 큰 차이가 없다^{3, 4)}.

1,155명의 국내 베체트병 환자들을 대상으로 시행한 연구에서 피부증상은 대상환자의 60.6%에서 나타나 97.5%의 구강궤양 다음으로 흔히 나타난 주증상이었다⁵⁾.

피부증상이 첫 주증상으로 나타난 경우는 11.2%로 구강궤양의 78.5% 보다는 낮았으나 구강궤양이 선행하지 않을 경우 가장 흔히 먼저 나타날 수 있는 주증상이 될 수 있음을 알 수 있다.

40명의 국내 소아 베체트병 환자들을 대상으로 시행한 연구에서는 피부증상이 대상환자의 72.5%에서 나타나 100%의 구강궤양, 82.5%의 외음부 궤양 다음으로 세 번째 흔히 나타난 주증상이었다⁶⁾.

베체트병에서만 특징적으로 나타나는 피부증상이 있는 것은 아니나, 홍반, 농포, 혈관염, 및 궤양등 염증성

질환에서 공통적으로 나타날 수 있는 병변들이 다양한 형태로 관찰되고 있다.

피부가 잘 긁으며 상처를 받은 부위가 잘 아물지 않는 현상은 생리식염수 피내주입 48시간후에 농포형성을 관찰하는 자극성 항진검사(pathergy test) 만큼이나 베체트병의 진단에 큰 도움이 된다. 아직까지도 베체트병을 확진할 수 있는 특별한 검사법이 없어 임상양상에 근거한 베체트병의 국제적 진단기준법에 따라 진단을 내릴 수 밖에 없는 현실에서 베체트병의 다양한 피부증상들을 이해함은 이병의 조기진단에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

피부증상의 종류 및 임상양상

1. 피부증상의 종류별 발생빈도

국내 베체트병 환자중 피부증상을 보인 677명에서 나타난 피부증상들은 결절홍반양 피부병변이 55.4%로 가장 높은 빈도로 관찰되었으며, 구진농포성 발진 43.7%, 다형홍반양 피부병변 5.5%, 혈전성 정맥염 2.1%, 피부궤양 1.9%, 스위트증후군양 피부병변 1.5%, 수포성 피사성 혈관염 0.1%, 괴저성 농피증 0.1%의 빈도순으로 나타났다^{7, 8)}.

677명중 140명 환자는 두가지 이상의 피부증상을 보였으며, 이중 결절홍반양 피부병변과 구진농포성 발진이 함께 나타난 경우가 65.7%로 가장 흔하게 관찰되었다.

세가지 피부증상이 함께 나타난 경우는 결절홍반양 피부병변, 구진농포성 발진, 및 스위트증후군양 피부병변이 1.4%, 결절홍반양 피부병변, 다형홍반양 피부병변 및 혈전성 정맥염이 0.7%의 빈도로 관찰되었다.

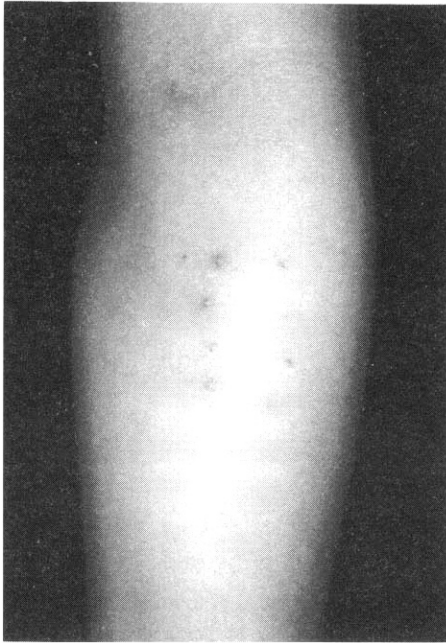


Fig. 1. Positive pathergy reaction

피부증상을 보인 국내 소아 베체트병 환자 29명에서 관찰된 피부증상들은 구진 농포성 발진이 69%로 가장 흔히 관찰되었으며, 결절홍반양 피부병변이 58.6%, 다형 홍반양 피부병변이 10.3%, 및 혈전성 정맥염 6.9%의 빈도로 관찰되었다⁶⁾.

피부증상의 발생양상을 국가별로 볼때 이란은 가성모 낭염이 70%로 가장 흔하였고 결절 홍반양 피부병변이 23%로 그 다음의 빈도를 보였다. 터어키의 경우 여드름 양 병변이 가장 흔하였고 결절홍반양 피부병변이 그 다음의 빈도를 보였으며, 독일의 경우 크게 5가지 병변들로 분류하여 구진 농포성 병변, 결절홍반양 피부병변, 농피증, 표재성 혈전성 정맥염, 및 피부궤양이 포함되었다. 미국의 경우 22명의 베체트병 환자에서 피부증상으로 구진 농포성 병변, 결절홍반양 피부병변 및 괴저성 농피증양 피부병변이 관찰되었다^{4,8)}.

2. 이상 과민 반응(Pathergy; Skin Hyperreactivity)

1990년 International Study Group for Behçet's Disease(ISGBD)가 제시한 새로운 진단기준법에 따르면 재발성 구강궤양 증상(1년 3회 이상 재발)외에 재발성 외음부궤양, 눈의증상, 피부증상 및 자극성 항

진검사 양성(positive pathergy test)중 두가지 이상이 포함되면 베체트병의 진단이 가능하다⁹⁾. 이 진단기준에서 알 수 있듯이 이상과민반응은 피부증상외에 또 하나의 주증상으로 받아들여질 만큼 큰 의미를 부여하고 있다. 이 진단기준법에서 자극성 항진검사는 멸균된 20-22 gauge의 주사바늘을 혈관이 없는 피부에 깊이 5 mm 정도로 경사지게 찔러 48시간후 의사판독에 의하여 직경 2 mm이상의 홍반성 구진이 발생할 경우 양성으로 판정하고 있다(Fig. 1).

이 증상은 1937년 Blobner에 의해 처음 기술¹⁰⁾되었고, 다른 많은 연구자들에 의해 확인되었다. 이와같은 이상과민반응의 발생기전은 아직까지 명확하지 않으며, 이 반응과 임상증상의 활성도 혹은 실험실 검사 소견간의 관련성 여부는 전혀 무관하거나 혹은 관련이 있다는등 보고자에 따라 차이가 있다⁸⁾.

국내 베체트병 환자 245명을 대상으로 시행한 skin pathergy test는 39.6%에서 양성반응을 보였으며 피부증상이 있는 환자의 경우가 42.3%로 피부증상이 없는 환자의 경우 28.6%보다 높은 양성율을 보였다³⁾.

국내 소아 베체트병 환자 40명을 대상으로 시행한 skin pathergy test는 17.5%에서 양성율을 보여 낮은 양성율을 보였다⁶⁾.

Skin pathergy test는 국가마다 실험적 혹은 임상적 방법의 차이가 있을 뿐 아니라 양성율 결과와 이에 대한 해석도 지역에 따라 큰 차이가 있다.

중동 및 지중해 지역 국가들에서는 84-98%에서 강 양성율을, 극동 아시아 지역에서는 40-70%의 비교적 낮은 양성율을, 서구 국가들에서는 아주 낮은 양성율을 보이고 있다^{7, 11, 12)}.

터어키와 영국의 베체트병 환자들간에 skin pathergy test 양성율 차이를 비교한 유전성 관련 연구는 HLA-B5 항원이 터어키의 베체트병 환자에서 유의하게 높게 나옴을 밝힌 바 있다¹³⁾.

중동 및 지중해지역 국가들에서는 skin pathergy test와 HLA-B5 항원은 베체트병을 진단함에 꽤 놓을 수 없는 매우 중요한 진단기준임에 틀림없다.

그러나 극동 아시아 지역이나 서구 국가들과 같이 skin pathergy test 양성율이 매우 낮은 지역에서는 skin pathergy test 양성반응은 중동 및 지중해 지역 국가들에 못지 않게 베체트병 진단에 큰 도움이 되나 음성으로 나왔다하여 베체트병을 완전 배제할 수는 없다^{4, 8)}.

따라서 ISGBD가 제시한 새로운 베체트병 진단기준법은 우리나라를 포함한 극동 아시아 지역과 서구 국가들처럼 매우 낮은 skin pathergy test 양성율을 보이는 지역에서는 적용에 많은 문제점을 지니고 있다.

이상 과민반응은 베체트병 이외에도 재발성 특발성 아프타궤양, 홍채모양체염, 특발성 결절홍반, 괴저성 농피증, 지속성 용기성 홍반 증후군, 음부포진, 류마티스성 관절염, 척추관절증, 및 만성 골수성 백혈병등에서도 관찰된 바 있어 질병특유의 반응은 아니다^{8, 11, 13)}.

3) 피부증상의 종류별 임상양상

1) 결절홍반양 피부병변(Fig. 2)

압통을 동반한 다양한 크기의 홍반성 결절들이 정강이 부위에 다수 나타나며, 얼굴, 목, 팔, 둔부등에도 발생 가능하다. 병변은 일반적으로 흉터없이 수주에 걸쳐 서서히 과색소침착을 남기며 소실되나, 재발하는 경향이 있으며 수년간 만성적으로 지속하기도 한다¹⁴⁾. 병변의 수, 크기, 발생부위등 임상양상은 매우 다양하며, 병변 발생과 함께 발열, 쇠약감, 관절통등의 전신증상이 동반되는 경우가 종종있다.

다른 원인들에 의해 발생하는 결절홍반과 임상 및 병리조직학적 차이가 있다는 주장도 있으나 아직까지 명확히 구별할 수는 없는 상태이다. 따라서 각종 세균 감염증, 약물, 유육종증, 진균감염, 바이러스성질환, 악성종양, 및 궤양성 대장염등과의 관련여부에 대한 감별진단을 요한다.

2) 구진 농포성 발진(Fig. 3)

가성모낭염, 여드름양 결절등이 하나의 진단기준하에 다소 용어상의 혼돈을 초래하며 베체트병의 흔한 피부증상으로 받아들여지고 있다.

이런의 경우 가성모낭염은 직경 10-20 mm크기의 둥근 적색의 용기된 부종으로 정의되고 있으며 부종의 중앙에는 농포가 존재하며 주로 하지에 분포한다¹⁵⁾.

중국의 경우 모낭염양 병변은 크게 2가지 형태로 분류되어 여드름과 유사한 형과 진단을 뒷받침하는 적색으로 둘러싸인 구진농포들의 형태로 구별하였다¹⁶⁾.

여드름양 피부발진은 여드름을 닮은 모낭염을 뜻하며 수많은 구진과 농포가 안면, 젖가슴, 흉부, 목, 사지등에 나타나며, 소양감과 변포형성은 극히 드물다¹⁴⁾.

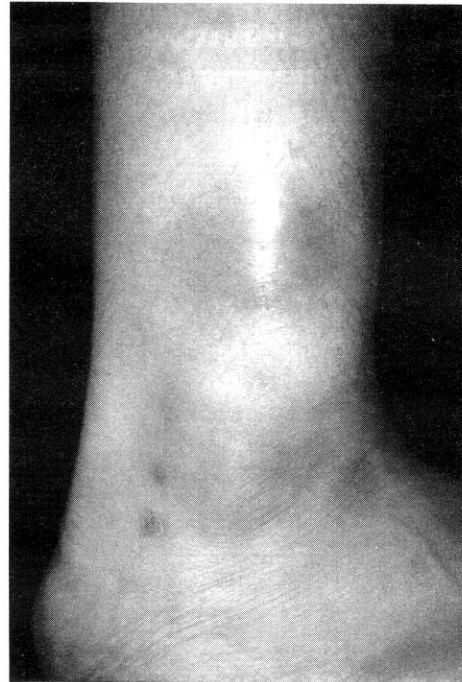


Fig. 2. Erythema nodosum-like lesions

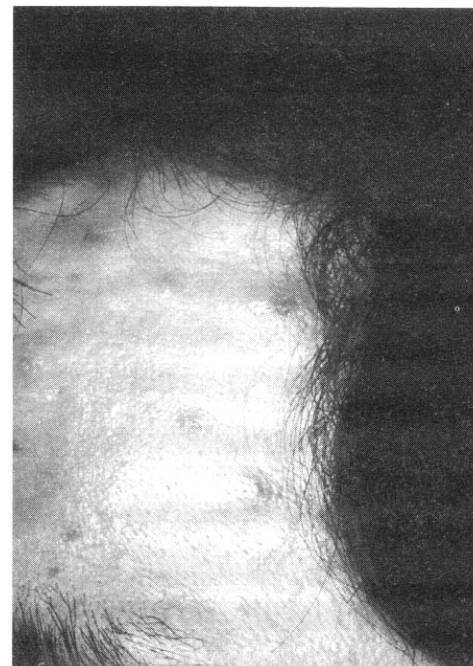


Fig. 3. Papulopustular eruptions

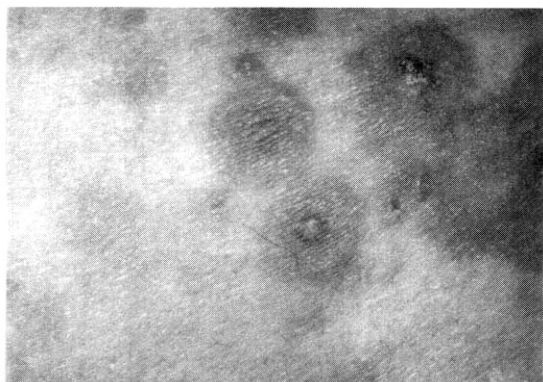


Fig. 4. Erythema multiforme-like lesions

3) 다형홍반양 피부병변(Fig. 4)

병변은 반, 구진, 결절, 수포등으로 나타나고 이들이 환상, 윤상, 홍채모양(iris-shaped), 혹은 과녁모양(target-shaped)으로 나타날 수 있다. 얼굴의 상부, 목, 팔, 다리, 손, 발에 호발한다.

수포형은 홍채상 홍반의 중앙에 수포성 병변으로 나타나거나, 소수포의 형태로 발생하여 손바닥, 발바닥에 주로 분포한다. 다른 원인들에 의하여 발생하는 다형홍반과 아직까지는 임상 및 병리조직학적으로 구별이 어려워 철저한 감별을 요한다. 다형홍반은 세균감염, 바이러스 감염, 진균감염, Protozoa 감염, 교원성질환, 및 약제등에 의해 유발가능하며, 바이러스 감염중 Herpes 바이러스가 중요원인으로 생각되고 있다. 베체트병의 병인에서 Herpes 바이러스가 하나의 유발인자로 고려되고 있다는 점에서 다형홍반양 피부병변이 베체트병 환자에서 발생함은 충분히 설명가능하다고 생각된다.

베체트병에서 다형홍반양 피부병변의 기원은 문헌상 매우 드물게 소개되고 있다.

4) 혈전성 정맥염(Fig. 5)

피하 소정맥의 혈전형성은 혈관을 경화시켜 통증을 동반한 피하결절로 촉지되거나 하나의 딱딱한 줄처럼 만져지며 그위 피부는 발적 상태를 보인다. 딱딱한 줄처럼 혈관이 만져지는 것은 정맥주사 혹은 천자후에 발생 가능하며 자연소실되기도 한다¹⁴⁾.

표재성 혈전성 정맥염은 이행성을 보이기도 하며 우연히 혹은 헤파린 정맥내 주입이나 방사선 조영제 주입 후 발생가능하며 발열, 국소통증, 압통, 부종, 허탈등의 증세를 보일 수 있다.



Fig. 5. Thrombophlebitis with deep vein thrombosis

이 증세는 수주간 지속될 수 있으며 자연 호전후에도 재발 가능하다. 하지부종과 지속적인 궤양 형성의 후유증이 있을 수 있다. 혈전성 정맥염은 ISGBD의 진단기준 내에는 포함되지 않았으나 주증상으로 포함시켜야 한다는 주장들이 있을 정도로 베체트병의 피부증상중 중요한 소견으로 생각되고 있다.

5) 스위트 증후군양 피부병변 (Fig. 6)

베체트병의 피부증상의 하나로 스위트 증후군양(Sweet's syndrome-like)피부병변이 1987년 일본의 피부과 의사 Mizoguchi에 의해 첫 보고 되었으며¹⁷⁾, 이후 이를 뒷받침하는 보고들이 뒤따랐다^{18, 21)}.

급성 발열성 호중구성 피부증(acute febrile neutrophilic dermatoses)으로도 불리우는 스위트 증후군은 발열, 말초혈액의 호중구증가증, 안면과 사지에 발생하는 동통성 홍반성판, 조직학적으로 진피에 호중구 침윤을 특징으로 하는 피부질환이다²²⁾. 질환의 병인은 아직 잘 밝혀져 있지 않으나 세균, 바이러스, 및 종양항원에 대한 과민반응으로 여겨져 왔으며 최근에는 내인성 사이토카인의 부적절한 분비로 인해 유발된다는 주장도 있다. 다양한 질환에서 스위트 증후군이 동반되어 나타나는데



· Fig. 6. Sweet's syndrome-like lesions

이에는 백혈병, 궤양성 대장염, 쇼그렌 증후군, 류마티스성 관절염, 괴저성 농피증등이 있다²³⁾.

스위트 증후군의 피부병변은 2-10 cm 정도로 크기가 다양하며 대개 다발성이지만 단일병변 일수도 있다. 부종 때문에 투명하게 또는 수포성으로 보이기도 하지만 만져보면 단단하게 느껴진다. 주로 중년 여성의 상반신 즉 얼굴, 목, 상지등에 갑자기 홍반성 구진 또는 판이 발생하며 환자는 자연적인 통증 또는 압통을 느끼게 된다. 스위트 증후군에서도 구강궤양, 외음부궤양, 결절홍반양 피부발진, 혹은 홍채모양체염등 베체트병과 유사증상을 보여 두 질환간의 감별이 어렵다.

국내 베체트병 환자 중 스위트증후군양 피부병변을 보인 10명의 환자는 이미 베체트병의 특징적 임상증상을 보여오던중 갑자기 스위트증후군양 피부병변이 동반되었다²⁰⁾.

베체트병과 스위트증후군사이에 세가지의 연관된 가능성이 제시되고 있는데 첫째는, 스위트 증후군은 하나의 질환이라기 보다는 베체트병의 급성기이라는 것과 둘째로, 두 질환은 다르며 베체트병 환자에서 나오는 피부소견중 하나가 스위트증후군이라는 것이며 셋째는, 스위트 증후군은 여러 질환과 연관되어있는데 그중 하나가 베체트병이라는 것이다. 이중에서 세번째 의견이 가장 가능성이 높을 것으로 일본의 연구자들은 생각하고 있다. 그러나 최근 문헌보고에서 처럼 대부분의 베체트병에서 전형적인 스위트증후군의 피부증상이나 발열, 백혈구증다증이 잘 동반되는 것은 아니기 때문에 본 연구자들은 두 번째 의견의 가능성을 배제할 수 없다고 생각한다^{17, 19, 20, 23)}.

6) 기타

이외에도 드물지만 하지에 커다란 잠식성 궤양을 형성하는 괴저성 농피증, 면역결함이 동반된 수포성 괴사성 혈관염²⁴⁾, 및 피부궤양의 증상이 관찰된 바 있다. 심부정맥 혈전형성, 상하대 정맥 폐쇄에 따른 부종, 특징적인 모세혈관 확장 부위(telangiectatic mat)등의 피부증상은 심혈관계 침범을 진단함에 도움이 되는 피부 소견이다²⁵⁾.

최근에는 전신성 홍반성 루프스와 베체트병의 증상이 함께 나타난 경우가 보고되기도 하였다^{26, 27)}.

결 론

베체트병에서의 피부증상은 4가지 주증상중 하나로 베체트병의 다양한 피부증상들을 이해함은 전신침범 이전에 이병을 조기 진단함에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Behçet H: *Über rezidivierende aphthöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalen Dermatol Wochenschr* 105: 1152-1157, 1937
- 2) Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Haysashi K: *Behçet's disease. Semin Arthritis Rheum* 8:223-260, 1979
- 3) Yoon MS, Lee SH, Bang D, Lee S: *Cutaneous manifestations of Behçet's syndrome. Yonsei Med J* 28:291-296, 1987
- 4) 방동식, 이은소, 이성낙: 베체트병의 임상적 이해. *고려의학* 1998
- 5) Bang D, Yoon KII, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S: *Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. Yonsei Med J* 38:428-436, 1997
- 6) Kim DK, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S: *Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behçet's disease. Pediatr Dermatol* 11:95-101, 1994
- 7) Lee S: Chair's Summary; *Behçet's disease. Paper presented at The 18th World Congress of Dermatology. New York, Parthenon Publishing Company, 1992, 1073-1076*
- 8) Lee ES, Bang D, Lee S: *Dermatologic manifestation of Behçet's disease. Yonsei Med J* 38:380-389, 1997
- 9) International study group for Behçet's disease: *Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet* 335:1078-1080, 1990
- 10) Blobner F: *Zur rezidivierenden hypopyon-iritis. Zeits-*

- chrift Augenheik 91:129-139, 1937*
- 11) Tüzün Y, Yazici H, Pazarli H, Yalcin B, Yurdakul S, Muftuoglu A: *The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity(the pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. Acta Derm Venereol(Stockh) 59: 77-79, 1979*
 - 12) Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ: *The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. Ann Rheum Dis 43:70-73, 1984*
 - 13) Aral O, Dilsen N, Konice M: *Positive skin pathergy reactivity as a genetic marker of Behçet's disease. Paper presented at The Fourth International Conference on Behçet's Disease. London, Royal Society of Medicine, 173-175, 1985*
 - 14) Plotkin GR: *Dermatologic manifestations. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD, eds. Behçet's Disease: A Contemporary Synopsis. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co., Inc., 257-268, 1988*
 - 15) Chams C, Mansoori P, Shahram F, Akbarian M, Gharibdoost F, Davatchi F: *Iconography of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Paper presented at The Sixth International Conference of Behçet's Disease. Paris, Elsevier Science Publishers BV, 359-362, 1993*
 - 16) Shi H-L, Huang Z-J: *Study on cutaneous lesions in Behçet's disease and meanings of relative laboratory parameters. Paper presented at The Sixth International Conference on Behçet's Disease. Paris, Elsevier Science Publishers BV, 325-330, 1993*
 - 17) Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, Asahina Y, Masuda K: *Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. Br J Dermatol 116:727-734, 1987*
 - 18) Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, Watanabe R, Ogawa K, Harada S, Hino H, Amagai M, Juji T: *Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet's disease. Arch Dermatol 124:1069-1073, 1988*
 - 19) Cho KH, Shin KS, Sohn SJ, Choi SJ, Lee YS: *Behçet's disease with Sweet's syndrome-like presentation-a report of six cases. Clin Exp Dermatol 14:20-24, 1989*
 - 20) Lee E-S, Lee SH, Bang D, Lee S: *Sweet's syndrome-like skin lesions in Behçet's syndrome: an additional cutaneous manifestation. Paper presented at The Fifth International Conference on Behçet's Disease. Minnesota, Rochester, Marcel Dekker, Inc, 223-227, 1989*
 - 21) Oguz O, Serdaroglu S, Tüzün Y, Erdogan N, Yazici H, Savaskan H: *Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) associated with Behçet's disease. Int J Dermatol 31:645-646, 1992*
 - 22) Sweet RD: *An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 74:349-356, 1964*
 - 23) 김용규, 방동식: Sweet 증후군 환자 32예에 대한 임상적 고찰. *대피지 33:907-913, 1995*
 - 24) Lee SH, Chung KY, Lee WS, Lee S: *Behçet's syndrome associated with bullous necrotizing vasculitis. J Am Acad Dermatol 21:327-330, 1989*
 - 25) Bang D, Cha MS, Yoo JH, Lee ES, Lee S: *Vena cava syndrome in Behçet's disease. Paper presented at The Seventh International Conference on Behçet's Disease. Tunis, PUB ADHOUA, 286-289, 1997*
 - 26) Lee S, Lee E-S, Bang D, Lee SH, Hong C-S: *Behçet's syndrome and systemic lupus erythematosus: a case analysis. Paper presented at The Fifth International Conference on Behçet's Disease. Minnesota, Rochester, Marcel Dekker, Inc, 1989, 243-245*
 - 27) Lee WS, Kim SJ, Ahn SK: *Behçet's disease as a part of the symptom complex of SLE? J Dermatol 23:196-199, 1996*