

= 증례보고 =

레티서트 안구내삽입술에 의한 만성 베체트 전체포도막염의 치험 1예

이은지¹ · 유형곤^{1,2,3}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교 의학연구원 감각기관 연구소², 서울대학교 의학연구원 류마티스 연구소³

목적 : 레티서트(RetisertTM, fluocinolone acetonide implant)는 최근 개발된 안구삽입물로, 비감염성 뒤포도막염에 대한 치료효과가 입증된 새로운 약제이다. 심한 만성 전체포도막염을 가진 베체트병 환자에서 국내 처음으로 레티서트를 유리체강내로 삽입하여 효과적인 치료 효과가 나타났기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약 : 약 1년간 베체트 포도막염으로 치료받던 30세 남자가 경구스테로이드와 면역억제제, 인터페론 피하주사 등으로 호전되지 않아 내원하였다. 환자는 전신독성으로 인한 무력감과 발열감을 호소하였으며, 초진시 시력이 우안 0.02, 좌안 0.2로 교정되지 않았고, 특히 우안에서 심한 전체 포도막염과 후낭하백내장의 소견을 보였다. 우안에 테논낭하 트리암시놀론 주사로 뒤포도막염이 호전되지 않아, 레티서트 삽입술과 백내장 수술을 시행하였다. 수술 두 달째 우안 교정시력은 0.8이었고, 안구내 염증소견은 거의 관찰되지 않았으며, 안압상승이나 전신 합병증은 발견되지 않았다.

결론 : 스테로이드 전신 또는 국소요법, 면역억제제로 호전되지 않는 만성 비감염성 뒤포도막염 환자에서 레티서트 삽입술은 빠르고 효과적이며, 안전한 치료 방법으로 생각된다.

〈한안지 49(6):1007-1012, 2008〉

포도막염의 연간 발병률은 10만 명당 17~52명으로 보고되고 있으며, 15~22%에서 후안부를 침범한다.^{1,2} 후안부를 침범한 뒤포도막염은 특히 치료가 어렵고, 시력에 영향을 미치는 심각한 합병증을 동반하여 법적 실명의 중요한 원인 중 하나이다.^{1,3}

뒤포도막염의 치료로 널리 사용되는 약제는 스테로이드 제제이며, 후안부까지의 접근성 때문에 점안약보다는 안구주위 주사나 유리체강내 주사, 또는 경구와 같이 전신적으로 투여한다. 장기적으로 스테로이드를 사용할 경우 체중증가, 고혈압, 당뇨병, 쿠싱증후군과 같은 합병증이 발생할 수 있다.³ 면역억제제 치료는 스테로이드 치료에 내성을 보이거나 합병증이 발생한 만성재발성 뒤포도막염 환자에서 사용될 수 있는데 심각한 전신부작용을 유발할 수 있으므로 사용시 주의 깊은 모니터링이 필요하다.⁴ 유리체강내스테로이드 주사(intravitreal triamcinolone acetonide)는 이러한 전신적인 합병증을 피할 수 있을 뿐만 아니라 베체트포도막염, 보그트 고야나기 하라다병, 망막혈관염

과 같은 심한 뒤포도막염 환자에서 우수한 염증억제효과를 나타낸다고 보고되고 있다.⁵⁻⁷ 그러나 스테로이드 안구 내 주사요법은 작용시간에 한계가 있어 재발하는 포도막염 환자에서 반복적으로 시행하여야 하고, 안와 조직의 섬유화, 안검하수, 출혈, 망막박리, 또는 안내염 등의 합병증이 발생할 수 있는 단점이 있다.^{5,6,8,9}

레티서트(RetisertTM, fluocinolone acetonide implant, Bausch & Lomb, Rochester, New York)는 이러한 문제점들을 고려하여 개발된 새로운 타입의 합성 코르티코스테로이드 제제로, 유리체강내 삽입하여 약제가 서서히 방출되도록 고안되어 있다.³ 최근 전임상연구에서 레티서트 임플란트를 시행한 토끼에서 전신적인 흡수 없이 치료농도가 약 30개월간 지속되었다는 결과를 발표하였고,^{10, 11} 현재 이를 이용한 임상연구가 활발하게 진행되고 있다.^{3,12}

스테로이드와 면역억제제를 사용한 병합치료에도 불구하고 지속적인 전체포도막염의 소견을 보이는 국내의 베체트병 환자에서 레티서트 유리체강내 임플란트 수술로 빠르고 효과적인 치료 효과를 보였기에 이를 보고하고자 한다.

〈접수일 : 2007년 11월 9일, 심사통과일 : 2008년 2월 13일〉

통신저자 : 유 형 곤
서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 안과
Tel. 02-2072-2438, Fax. 02-741-3187
E-mail: hgonyu@snu.ac.kr

증례보고

30세 남자가 1년 전부터 양안의 베체트 포도막염으로 치료받던 중 본원에 내원하였다. 내원 당시 환자는

경구약으로 매일 프레드니솔론 10 mg (Solondo[®] 5 mg, 유한메디카), 사이클로스포린 100 mg (Implanta[®] 100 mg, 한미약품), 아자시오프린 100 mg (Imuran[®] 50 mg, GSK)을 복용하고 있었고, 인터페론(Interferon α-2b) 3백만 단위(IU)를 주 3회 피하주사로 투여 받고 있었다. 점안약으로는 코슈[®] (Cosopt[®], MSD)과 알파간 P[®] (Alphagan purified[®], Allergan) 하루 2회, 잘라탄[®] (Xalatan[®], Pfizer)을 하루 1회 양안에 점안하고 있었다. 환자는 이전에 양안에 범망막광응고술을 시행 받았던 병력이 있었다. 환자는 재발성 구강 궤양을 호소하였고, 홍반성 결절(erythema nodosum)과 거짓모낭염(pseudofolliculitis) 등 피부증상이 있었다. 또한 인터페론의 사용으로 인한 전신 무력감과 발열감으로 일상 생활의 어려움과 장기간 경구 스테로이드 사용으로 인한 안면 홍반증과 체중증가 등을 호소하였다.

초진 당시 환자의 나안시력은 우안 0.02, 좌안 0.2였고, 안압은 골드만 압평안압계로 우안 7 mmHg, 좌안 29 mmHg였다. 세극등 검사에서 양안에 섬모체 충혈과 +1 정도의 전방 염증세포와 심한 후낭하백내장이 관찰되었다. 안저검사서 우안 +3, 좌안 +1 정도의 유리체혼탁(vitreous haze)이 관찰되었으며, 망막출혈이 동반되어 있었다(Fig. 1). 전방각경 검사에서 좌안 전방각에 360도로 색소침착과 주변홍채유착이 나타났다. 수정체와 유리체 혼탁으로 형광안저혈관조영검사가

가 흐리게 나타났지만 양안의 시신경유두 누출과 광범위한 확산형의 망막혈관누출을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

양안에 후안부를 침범하는 전체포도막염과 좌안에 이차 녹내장으로 진단하였다. 인터페론 주사를 잠시 중단하고 우안에 테논낭하 트리암시놀론(트리암, 신평제약, 4 mg) 주사와 경구 프레드니솔론을 하루 30 mg으로 증량하였다. 또한 아세트아미노이드(다이하마스정[®] 250 mg, 한국에스케이케미칼)를 1정씩 하루 2회 복용하도록 하였다.

일주일 뒤 나안시력은 우안 0.06, 좌안 0.15였고, 안압은 우안 9 mmHg, 좌안 25 mmHg였으며, 우안의 전방 염증세포가 +1 미만으로 호전된 소견을 보였으나, 유리체 혼탁은 초진시와 큰 변화가 없었다. 초진시 시행한 혈청검사서 특이소견은 발견되지 않았다. 치료시작 17일째 좌안 안압이 40 mmHg로 상승하여 아세트아미노이드를 하루 4회로 증량하도록 하였으나, 21일째 좌안 안압은 36 mmHg였고, 좌안 시력은 0.06으로 감소하였다. 전신 스테로이드와 면역억제제의 장기간 치료에도 불구하고 염증은 잘 조절되지 않았고, 부작용으로 전신적인 면역억제제를 증가하기로 어려운 상태로 판단되었다. 또한 후낭하 혼탁이 심하여 백내장 수술이 필요한 상황이었다.

한달 후 우안에 백내장 수술과 레티서트 유리체강내 삽입수술을 함께 시행하였고, 좌안에는 Ahmed 녹내

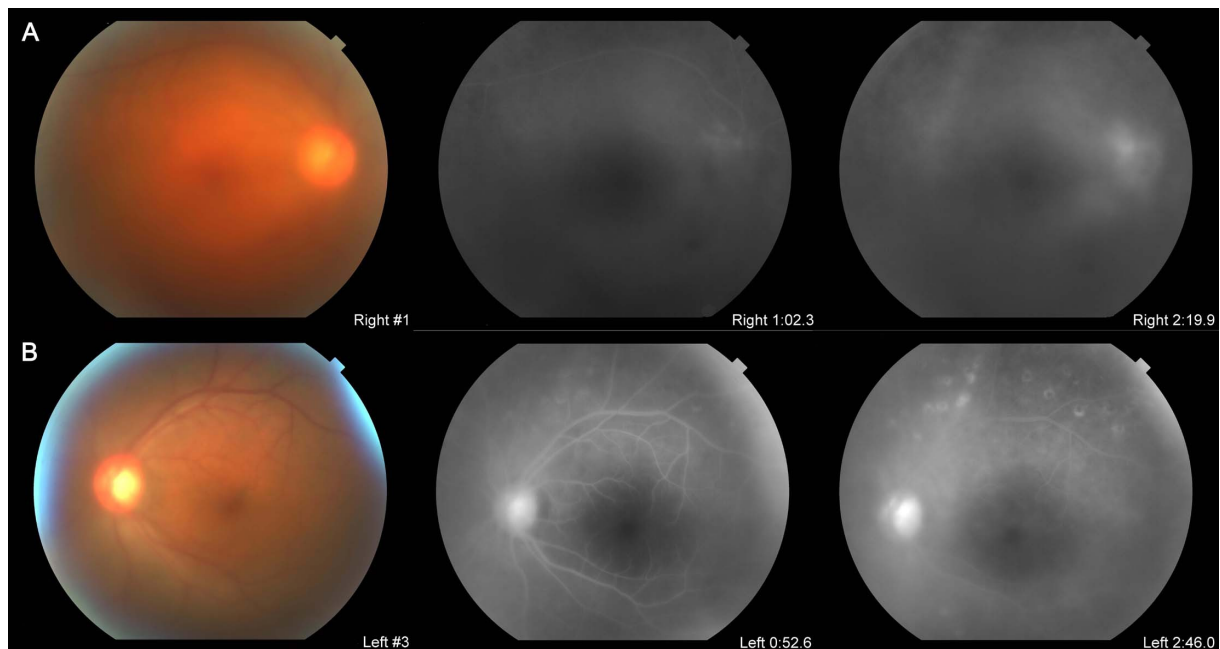


Figure 1. The fundus photographs and FAG at the initial visit. (A) OD, (B) OS. The visual acuities were 20/2000, OD, and 20/200, OS. Both fundi showed retinal hemorrhages and vitreous haziness Grade 3, OD (A), Grade 1, OS (B). Detailed image was hardly visible due to opaque lens and vitreous, but there was visible peripapillary and diffuse extensive vascular leak.

장 임플란트 수술을 시행하였다. 우안 백내장 수술은 10시 방향에 투명각막절개를 가하고 연속곡선수정체낭원형절개를 시행한 뒤 통상적인 수정체초음파유화술과 후방 인공수정체 삽입술을 시행하였다. 술후 목표인공수정체 도수는 환자의 선택에 의해 -2.50 디옵터에 맞추어 낭내에 삽입하였다. 백내장 수술 후 7시 방향 각막 윤부로부터 약 3.5 mm 떨어진 지점에서 약 3.0

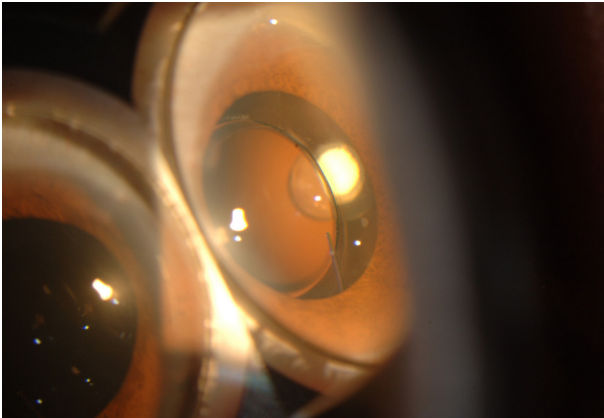


Figure 2. The anterior segment photograph taken through Goldmann three-mirror lens. The RetisertTM implant is shown in the anterior vitreous cavity without contact to other ocular structures (lens, ciliary body, iris, etc.)

mm 길이로 공막절개를 윤부에 평행하게 가한 뒤 레티서트를 삽입하여 유리체강내 위치시키고, 그 끝은 8-0 prolene으로 공막에 고정하였다. 수술 중 소량의 출혈과 유리체탈출 이외에 특별한 합병증은 없었다.

수술 2일째 우안 교정시력은 0.4, 좌안 나안시력은 0.04였고, 안압은 골드만압평안압계로 우안 16 mmHg, 좌안 12 mmHg였다. 우안에 정도의 각막부종이 있었고, 양안 전방에서 +1 정도의 염증세포가 관찰되었다. 우안의 인공수정체와 레티서트 임플란트는 제자리에 위치하고 있었다. 수술 10일째 안압은 우안 22 mmHg, 좌안 9 mmHg였으며, 전방염증세포는 +1 정도였으며 유리체혼탁은 +1 정도로 술 전과 비교하여 호전되었다. 우안 하이측 방향에 레티서트 임플란트가 주위 조직과의 접촉 없이 제자리에 위치하고 있었다(Fig. 2). 당시 생체징후는 안정적이었고, 혈액학적 검사와 혈청화학검사에서 이상소견은 발견되지 않았다. 수술 한 달째 우안의 최대교정시력은 0.8로 호전되었고 안압은 우안 14 mmHg, 좌안 7 mmHg이었다. 경구 스테로이드는 수술 직전 30 mg으로 증량하였고 서서히 10 mg으로 감량하였다. 수술 한 달째 우안에서는 안구내 염증소견이 거의 보이지 않았지만 좌안에는 스테로이드의 감량과 함께 다시 전방 염증세포와 유리체 혼탁이 증가하였다(Fig. 3).

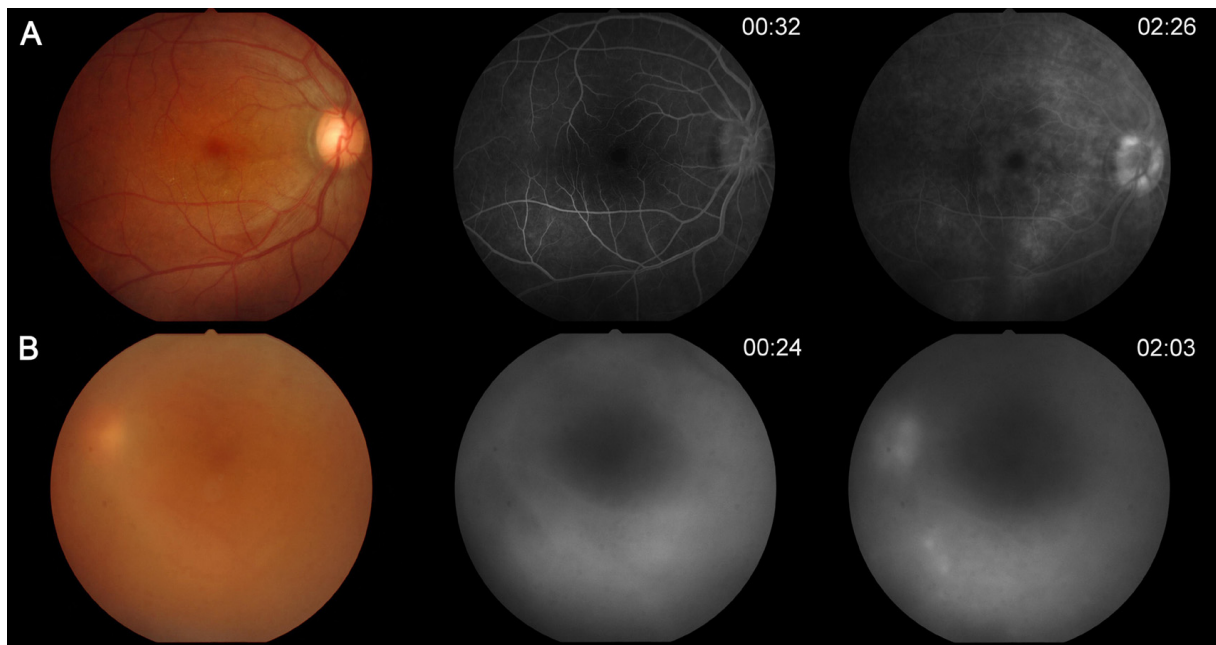


Figure 3. The fundus photographs and FAG one month after RetisertTM implantation with cataract operation (A) OD, (B) OS. Visual acuities were 0.8, OD, 0.04, OS. (A) The vitreous haziness had completely resolved. The perivascular and peripapillary leakage was nearly absent. (B) The vitreous haziness had more increased since initial visit. The FAG finding showed active perivascular and peripapillary leak, and also showed intraretinal leak which was not present at the initial FAG. This might be the effect of tapering of oral steroid.

또한 한 달째 촬영한 형광안저혈관조영에서 우안의 시신경유두와 혈관 누출은 거의 사라진 모습이었으나 좌안의 형광누출은 치료전과 비슷하게 심하였고 망막내 누출이 새로 증가하였다(Fig. 3). 이때 좌안에 대하여 유리체강내 트리암시놀론(트리암, 신평제약) 주사를 시행하였다.

수술 후 두 달째 전신적으로 프레드니솔론 10 mg 하루 1회, 사이클로스포린 100 mg 하루 2회, 아자시오프린 50 mg 하루 2회, 콜키친 0.6 mg (Cholchine[®] 0.6 mg, 한국유나이티드제약) 하루 2회 복용하고 있으며, 우안의 염증은 계속 조절된 상태를 유지하였고 좌안의 유리체혼탁은 한달 전과 비슷한 정도를 나타냈다.

고 찰

현재 레티서트를 이용한 대규모 임상연구가 크게 4개의 부류로 나누어 비감염성 뒤포도막염 또는 전체포도막염 환자들을 대상으로 하여 유리체강내 레티서트 임플란트의 효과와 안전성에 대해서 진행되고 있다.³ 최근 제3차 임상시험 결과가 발표되었고 3년 동안 레티서트가 뒤포도막염의 재발과 추가적인 스테로이드나 면역억제 치료의 빈도를 유의하게 감소시켰다고 보고하였다.¹³

시력 저하는 중간 또는 뒤포도막염 환자의 35~43%, 전체포도막염 환자의 약 40% 정도에서 발생한다.³ 2000년 레티서트를 이용한 첫 번째 파일럿 연구 결과가 발표되었는데, 7안을 대상으로 10개월 동안 경과를 관찰하였으며, 모든 환자에서 시력의 호전이 있었다고 하였다.¹⁴ 2006년 발표된 다기관임상연구에서는, 34주간 경과관찰시 약 87%의 환자에서 시력 호전이 나타났고, 시술 전에 황반부종을 보였던 25%의 환자에서 형광안저조영검사상 유의하게 후기 황반누출이 감소하였다.³ 포도막염에서 시력 저하의 원인은 유리체 혼탁과 황반부종, 그리고 스테로이드 합병 백내장 등이 있다. 본 증례에서 수술 전에 후낭하 백내장과 유리체 혼탁으로 인하여 안저가 자세히 관찰되지 않았으나 형광안저혈관조영검사상 유리체혼탁과 혈관주위 형광누출이 특히 우안에서 심하게 관찰되었다. 수술 후 우안 시력은 0.02에서 0.8로 현저히 호전되었으며, 백내장 수술과 유리체혼탁의 호전으로 안저가 보다 선명하게 관찰되었고 형광안저혈관조영에서도 혈관과 시신경유두 및 황반의 형광누출이 현저히 감소하였다. 반대로 좌안시력은 고용량의 스테로이드를 감량하면서 유리체혼탁이 증가하여 시력이 더욱 감소하였으며 형광안저혈관조영에서도 누출이 더욱 증가한 소견을 나타냈다. 수술 전

백내장의 정도가 양안이 비슷한 것을 감안할 때 우안의 시력 호전이 백내장 수술의 효과뿐만 아니라, 안구내 염증의 호전도 큰 역할을 한 것으로 판단된다.

후안부 포도막염은 악화, 치료, 관해, 재발의 전형적인 임상경과를 거친다.¹⁵ Jaffe et al은 36안을 대상으로 하여 단기관 파일럿임상연구를 시행하였으며, 30개월 간의 관찰기간 동안 재발이 없었음을 보고하였고,¹² 이후 다기관 무작위추출을 통하여 278안에 대해 34주 동안 경과를 관찰하였으며, 레티서트 치료로 통상적인 스테로이드 치료에 보다 재발률이 51%에서 6.1%로 감소하였다고 하였다.³ 본 증례의 환자는 경구용 스테로이드와 면역억제제를 감량하고 있으며, 아직까지 특별한 재발의 증거는 관찰되지 않고 있으나, 추후 오랜 기간의 경과 관찰이 필요할 것이다.

아직까지 레티서트의 전신적 부작용은 없는 것으로 알려져 있고, 1년간 관찰하였을 때에도 약제의 전신농도가 독성수준 이하로 유지되는 것이 밝혀졌다.^{10,11} 본 연구에서는 전신농도를 측정하지는 않았지만, 생체징후와 혈액학적, 혈청화학적 검사 등에서 이상이 발견되지 않았고, 관찰기간 동안 전신 부작용의 증거는 찾을 수 없었다.

포도막염에 합병되는 이차녹내장은 그 치료가 매우 어렵고, 만성 염증으로 인하여 녹내장 수술의 실패율이 높다. 따라서 포도막염의 치료는 안압을 정상화하고, 녹내장 수술의 성공율을 높이는 데 큰 영향을 미칠 것이다. 레티서트는 그 항염증작용과 항섬유화 효과로 인하여 녹내장의 치료에 효과적으로 작용할 수 있을 것으로 예상된다.³ 반면 레티서트 시술 자체가 안압의 상승을 유발할 수 있는데, 한 연구에서는 3년 후 20%가 상승하였고,^{3,12} 또 다른 연구에서는 2년 뒤 32%가 상승하였다.³ 본 증례에서는 우안 수술 10일째 정도의 안압상승(20 mmHg)을 보였으나, 안압하강제의 추가적 치료 없이 정상화되었다.

안압상승 이외에 레티서트의 또 다른 부작용으로 백내장의 악화가 있다. 통상적인 코르티코스테로이드 요법으로 약 20% 정도에서 합병 백내장이 생긴다는 보고가 있다. 레티서트는 백내장의 발병률을 증가시키는 것으로 나타났고, 약 2년간의 관찰 기간 중 모든 유수정체안 환자에서 백내장 수술이 필요하였다.^{3,13}

이 밖에도 안검하수, 안검부종, 결막출혈과 부종, 각막부종 등의 경미한 부작용과 유리체 혼탁이나 출혈, 황반부종, 망막출혈, 저안압, 맥락막 박리 등이 알려져 있고,¹³ 이외 드문 부작용으로 유리체 섬유띠(vitreous band) 형성¹³과 거대세포바이러스 망막염¹⁶이 보고된 바 있다.

레티서트는 만성 비감염성 뒤포도막염 환자에서 전

신적인 문제로 인하여 약제 사용이 제한적인 환자의 경우, 시력 호전의 여지가 있으며, 특히 단안을 침범한 환자의 경우에 권장된다.¹⁷ 본 증례에서는 1년 이상의 만성경과를 가지면서 경구스테로이드와 테논낭하 주사, 그리고 면역억제제의 사용에 불응하였던 전체포도막염 환자를 대상으로 레티서트 유리체강내 삽입술과 백내장 수술을 함께 시행하여 포도막염의 효과적인 치료와 함께 시력의 호전을 얻을 수 있었다.

참고문헌

- 1) Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:1-13.
- 2) Nussenblatt RB, Whitcup SM, de Smet MD, et al. Intraocular inflammatory disease (uveitis) and the use of oral tolerance: a status report. *Ann N Y Acad Sci* 1996;778:325-37.
- 3) Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1020-7.
- 4) Hsu J. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:235-9.
- 5) Haupt CL, Jaffe GJ. New and emerging treatments for patients with uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40:205-20.
- 6) Yang H, Hyun JH, Lee SC. Intravitreal triamcinolone injection for uveitic cystoid macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1487-95.
- 7) Choi SK, Roh YJ, Kim MH. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide on refractory uveitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:396-401.
- 8) Kim YJ, Kang SW, Ahn BH, Ham DI. The results of posterior subtenon steroid injection in uveitis patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:66-72.
- 9) Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET, Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
- 10) Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, et al. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3569-75.
- 11) Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, et al. Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:269-75.
- 12) Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, et al. Long term follow up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology* 2005;112:1192-8.
- 13) Galor A, Margolis R, Kaiser PK, Lowder CY. Vitreous band formation and the sustained release, intravitreal fluocinolone (Retisert) implant. *Arch Ophthalmol* 2007;125:836-8.
- 14) Jaffe GJ, Ben Nun J, Guo H, et al. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000;107:2024-33.
- 15) Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1107-12.
- 16) Ufret Vincenty RL, Singh RP, Lowder CY, Kaiser PK. Cytomegalovirus retinitis after fluocinolone acetonide (Retisert) implant. *Am J Ophthalmol* 2007;143:334-5.
- 17) Nguyen QD, Callanan D, Dugel P, et al. Treating chronic noninfectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage. *Proceedings of an expert panel roundtable discussion. Retina* 2006;1-16.

=ABSTRACT=

A Case of RetisertTM Implant for Chronic Behcet's Panuveitis

Eun Ji Lee, M.D.¹, Hyeong Gon Yu, M.D.^{1,2,3}

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea,
Research Center for Sensory Organs in Seoul National University Medical Research Center², Seoul, Korea
Research Center for Rheumatology in Seoul National University Medical Research Center³, Seoul, Korea*

Purpose: RetisertTM (fluocinolone acetonide implant) has recently been approved for clinical use in patients with noninfectious posterior uveitis. We report a patient with intractable chronic Behcet's panuveitis who underwent RetisertTM implantation and showed a favorable outcome.

Case Summary: A 30-year-old male affected with intractable Behcet's uveitis of both eyes for over one year which did not respond to oral steroids and immunosuppressants; subcutaneous interferon injection caused undesirable side effects such as impotency and pyrexia. Initial visual acuities were 20/1000 in the right eye and 20/100 in the left eye, and both eyes showed severe panuveitis with posterior subcapsular cataract, especially in the right eye. The subtenon triamcinolone injection was performed in the right eye, which was only effective to anterior uveitis, and RetisertTM was implanted in the right eye after the cataract operation. Two months later the visual acuity increased to 20/25, and the inflammation was totally controlled. There were no ocular or systemic adverse events.

Conclusions: RetisertTM is a fast, effective, and safe treatment for chronic, non infectious posterior uveitis. J Korean Ophthalmol Soc 49(6):1007-1012, 2008

Key Words: Fluocinolone acetonide, Retisert, Uveitis

Address reprint requests to **Hyeong Gon Yu, M.D.**

Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital

#28 Yongon-dong, Chonno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-2438, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: hgonyu@snu.ac.kr