

보크트-고야나기-하라다 병 환자에서 시행한 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술 1예

A Case of Intravitreal Dexamethasone Implantation in a Patient with Vogt-Koyanagi-Harada Disease

김선도 · 이은경

Seondo Kim, MD, Eun Kyoung Lee, MD

제주대학교 의학전문대학원 제주대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Purpose: To report a case of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease with chronic recurrence, which was treated with intravitreal dexamethasone implantation.

Case summary: A 39-year-old female presented with decreased visual acuities in both eyes accompanied by headaches and tinnitus the previous week. On fundus examination and optical coherence tomography, multiple serous retinal detachments with subretinal septa were observed in both eyes, and she was diagnosed with VKH disease. After undergoing high dose intravenous steroid therapy at another hospital, she was treated with oral prednisolone and immunosuppressant drugs. However, she showed frequent recurrences, and also complained of side effects from prolonged systemic steroids. We then performed intravitreal injections of dexamethasone implants in both eyes at 3-week intervals. One month following the injections, the inflammations in the anterior chamber and vitreous opacities were improved. Until the last visit at 6 months after the injection, there was no significant recurrence of inflammation, although oral prednisolone had been tapered.

Conclusions: In VKH disease, intravitreal dexamethasone implantation may be an effective treatment option if chronic recurrence occurs, despite systemic steroid and immunosuppressant therapy or sustained treatment being difficult to maintain because of side effects.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(2):190-196

Keywords: Intravitreal dexamethasone implant, Uveitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease

보크트-고야나기-하라다 병(Vogt-Koyanagi-Harada disease)은

- Received: 2017. 8. 17. ■ Revised: 2017. 10. 25.
- Accepted: 2018. 1. 18.
- Address reprint requests to Eun Kyoung Lee, MD
Department of Ophthalmology, Jeju National University Hospital,
#15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: 82-64-717-1730, Fax: 82-64-717-1029
E-mail: righthanded8282@gmail.com

* This study was presented as a poster at the 117th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2017.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

양측성 육아종성 포도막염을 특징으로 하는 다기관 질환으로, 백모증, 피부백반증, 탈모와 같은 피부 증상과 이명, 난청, 뇌막자극증상과 같은 신경계 증상이 동반될 수 있다.¹ 질환의 병태생리가 완전히 밝혀져 있지 않으나, 맥락막 및 전신에 있는 멜라닌 세포를 침범하는 자가면역반응에 의한 것으로 추정된다.² 보크트-고야나기-하라다 병의 치료는 주로 전신적인 고용량 스테로이드가 주를 이루나, 항대사제 등의 전신적인 면역억제제³나 생물학적 제제⁴ 등이 치료에 시도되고 있으며, 그 효과가 입증되고 있다. 하지만 이러한 치료에도 불구하고 일부의 환자들은 만성적으로 악화와 호전을 반복하는 경우가 있다.⁵

© 2018 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

덱사메타손 임플란트 (Ozurdex[®]; Allergan Inc., Irvine, CA, USA)는 유리체강내로 주입하여 서서히 부신피질호르몬이 방출되게 하는 삽입물로서, 당뇨병성 황반부종⁶이나 망막 정맥 폐쇄로 인한 황반부종⁷의 치료뿐 아니라, 후안부염증을 동반한 비감염성 포도막염⁸의 치료에도 활용되고 있다. 덱사메타손 임플란트는 최대 6개월까지 임플란트가 유지되며 서서히 약물이 방출되는 특성을 보여, 황반부종이나 포도막염 등과 같이 자주 재발하며 만성적인 질병 경과를 갖는 질환에 오랜 기간 효과적인 약물 농도를 유지할 수 있다.⁶ 기존에 Myung et al⁸의 연구에서 보크트-고야나기-하라다 병 환자를 포함한 비감염성 포도막염 환자들에게 덱사메타손 임플란트를 주입하여 호전을 보인 경과를

보고한 바 있으나, 국내에서는 아직 보고 사례가 없다. 저자들은 만성적으로 재발하는 보크트-고야나기-하라다 병 환자에서 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술을 통하여 유리체 혼탁의 소실과 시력유지를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

39세 여자 환자가 일주일 전부터 시작된 양안 시력 저하를 주소로 내원하였다. 환자는 경도의 정신 지체를 진단받은 상태로, 고혈압이나 당뇨 등의 내과적 과거력은 없었으며, 외상 및 수술력도 부인하였다. 두통과 이명을 호소하였고,

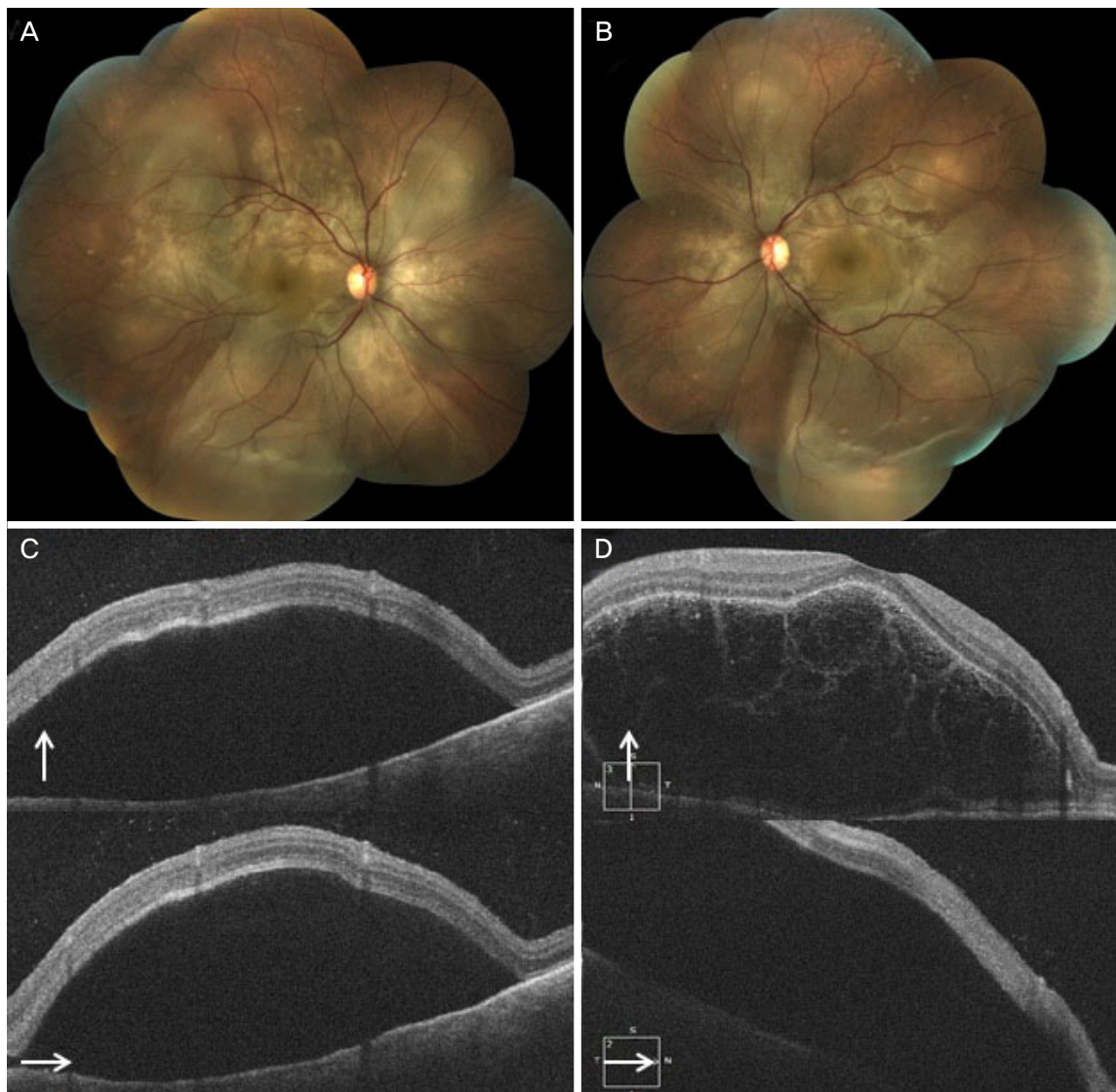


Figure 1. Fundus color photographs (A, B) and optical coherence tomography (OCT) images (C, D) at the first visit. Fundus color photographs of right (A) and left (B) eye showed multiple serous retinal detachments. OCT images of right (C) and left (D) eye revealed massive subretinal exudative fluid and subretinal septa. Long thin white arrows indicate OCT scan direction.

그 외 다른 신경학적 증상이나 피부 증상은 관찰되지 않았다. 내원 당시 최대교정시력은 우안 안전수지 30 cm, 좌안 0.04였고, 비접촉 안압계로 측정한 안압은 우안 14 mmHg, 좌안은 22 mmHg였다. 세극등 검사에서는 양안에 전방 염증 2+ 소견과 함께, 경도의 백내장 소견이 관찰되었다. 안저 검사 및 빛간섭단층촬영에서 양안 황반부를 포함한 다발성의 장액망막박리가 관찰되었다(Fig. 1). 이에 보크트-고야나기-하라다 병으로 진단하고 치료를 권유하였으나, 환자 사정으로 타 병원에 입원하여 고용량 스테로이드 정맥주입 요법 치료를 시행받았다.

이후 4개월이 지나 환자는 경구 스테로이드를 유지하다가 용량 감량 시마다 질환이 재발되어, 스테로이드 용량의 증량과 감량을 반복하며 염증 조절이 되지 않아 다시 진료 의뢰되었다. 내원 당시 환자는 경구 프레드니솔론 20 mg/day를 복용 중이었고, 탈모 증상도 호소하였다. 최대교

정시력은 양안 0.1이었고, 세극등 검사에서 양안에 전방 염증 1+ 소견이 관찰되었다. 안저 검사 및 빛간섭단층촬영에서 양안 장액망막박리는 크게 줄었으나 여전히 황반하막하액이 관찰되고 있었고, 양안에 저녁노을안저와 다발성의 색소 침착 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 이에 프레드니솔론 50 mg/day로 경구 투여량을 증량함과 함께 류마티스 내과와 협진하여 methotrexate 10 mg/week, 폴산(folic acid) 1 mg/day를 추가 처방하였다.

3개월간 methotrexate 복용을 유지하며 프레드니솔론 용량을 서서히 감량하였고, 최대교정시력은 우안 0.5, 좌안 0.4로 유지되며 염증 재발 소견이 관찰되지 않았다. 프레드니솔론 용량은 1주에 10 mg씩 감량한 이후 20 mg/day부터는 1주에 2.5 mg씩 감량하였다. 프레드니솔론 12.5 mg/day와 methotrexate 10 mg/week로 복용하던 중 환자가 개인 사정으로 외래에 내원하지 않으며, 한 달여간 약을 복용하

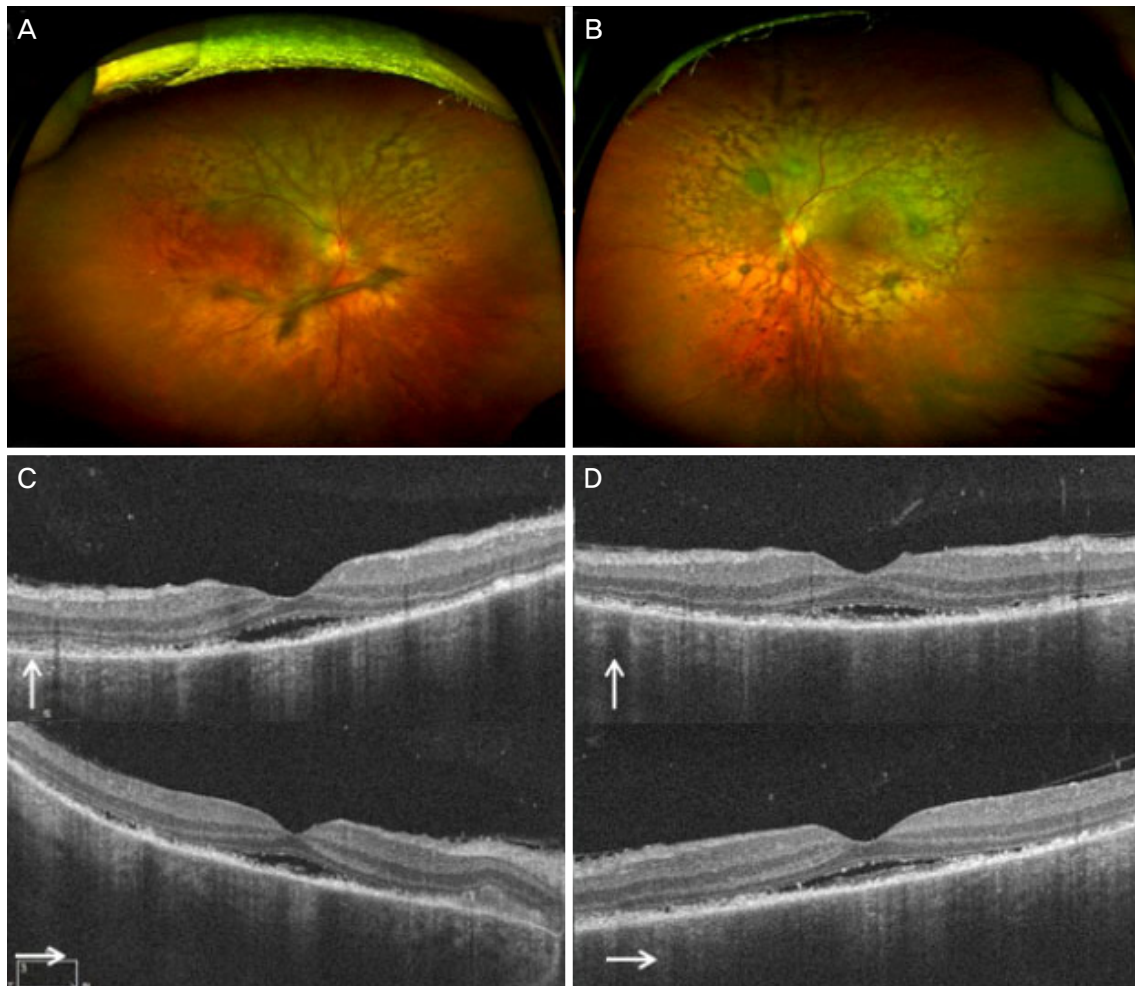


Figure 2. Fundus color photographs (A, B) and optical coherence tomography (OCT) images (C, D) after intravenous steroid pulse therapy following high dose oral steroid. (A, B) Sunset glow fundus with retinal pigment epithelium clumping are shown. (C, D) The serous retinal detachment is greatly improved but shallow subretinal fluid still remained beneath the fovea. Long thin white arrows indicate OCT scan direction.

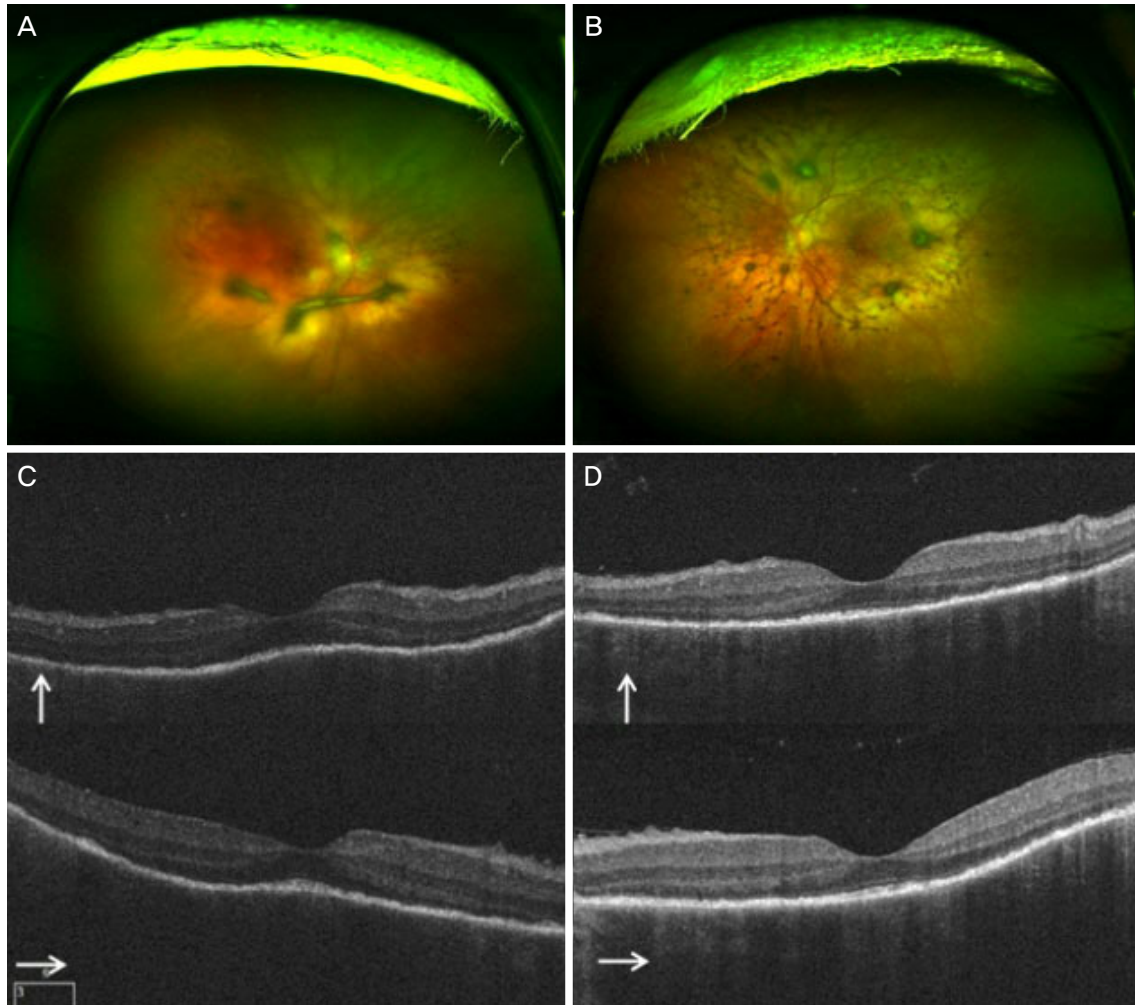


Figure 3. Fundus color photographs (A, B) and optical coherence tomography (OCT) images (C, D) before intravitreal dexamethasone implant injection. (A, B) Severe vitreous opacities are present. (C, D) Although subretinal fluid was absorbed, vitreous opacities with undulation of retinal pigment epithelium are shown and choroidal thickness increased. Long thin white arrows indicate OCT scan direction.

지 못한 채로 다시 내원하였을 때 최대교정시력은 우안 0.02, 좌안 0.1이었다. 세극등 검사에서 양안에 전방 염증 3+ 소견과 함께, 우안은 전방내 흐림(flare) 및 홍채후유착 소견이 관찰되었다. 안저 검사 및 빛간섭단층촬영에서 양안 모두 망막하액은 관찰되지 않았으나, 심한 유리체 혼탁과 함께 망막색소상피의 기복(undulation), 맥락막 두께의 증가가 확인되었다(Fig. 3). 이에 다시 고용량 스테로이드 치료를 고려하였으나, 환자는 스테로이드제의 장기간 투여로 인한 달덩이 얼굴(moon face), 체간 비대(truncal obesity) 등의 부작용을 호소하였다.

이에 따라 우안 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술, 3주 후 좌안 유리체강내 덱사메타손 삽입술을 시행하였다. 삽입술 시행 1개월 이후 세극등 검사에서 양안에 전방 염증 trace로 호전되었고, 양안 유리체 혼탁과 망막색소상

피의 기복이 소실되었으며, 맥락막 두께 또한 감소하였다(Fig. 4). 최대교정시력은 우안 0.6, 좌안 0.5로 또한 호전되었다. 삽입술 시행 3개월 후, 양안 경도의 재발 소견이 있어 methotexate 15 mg/week로 증량하고, 프레드니솔론은 20 mg/day로 유지하고 염증은 조절되었다. 덱사메타손 임플란트 삽입술 6개월 후, 최대교정시력은 양안 0.5로 유지되었고, 세극등 검사상 양안 중등도의 후낭하 백내장 소견이 관찰되었으며, 프레드니솔론 10 mg/day로 감량하였다. 삽입술 시행 8개월째, 양안 다시 전방 염증 3+ 소견과 함께, 유리체 혼탁, 맥락막 두께의 증가가 관찰되어 3주 간격으로 양안 두 번째 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술을 추가 시행하였다. 마지막 외래 경과 관찰인 두 번째 주입술 후 2개월째, 최대교정시력은 양안 0.4로 유지되었고, 양안 유리체 혼탁이 호전되었으며, 맥락막 두께 또한 감소하였다.

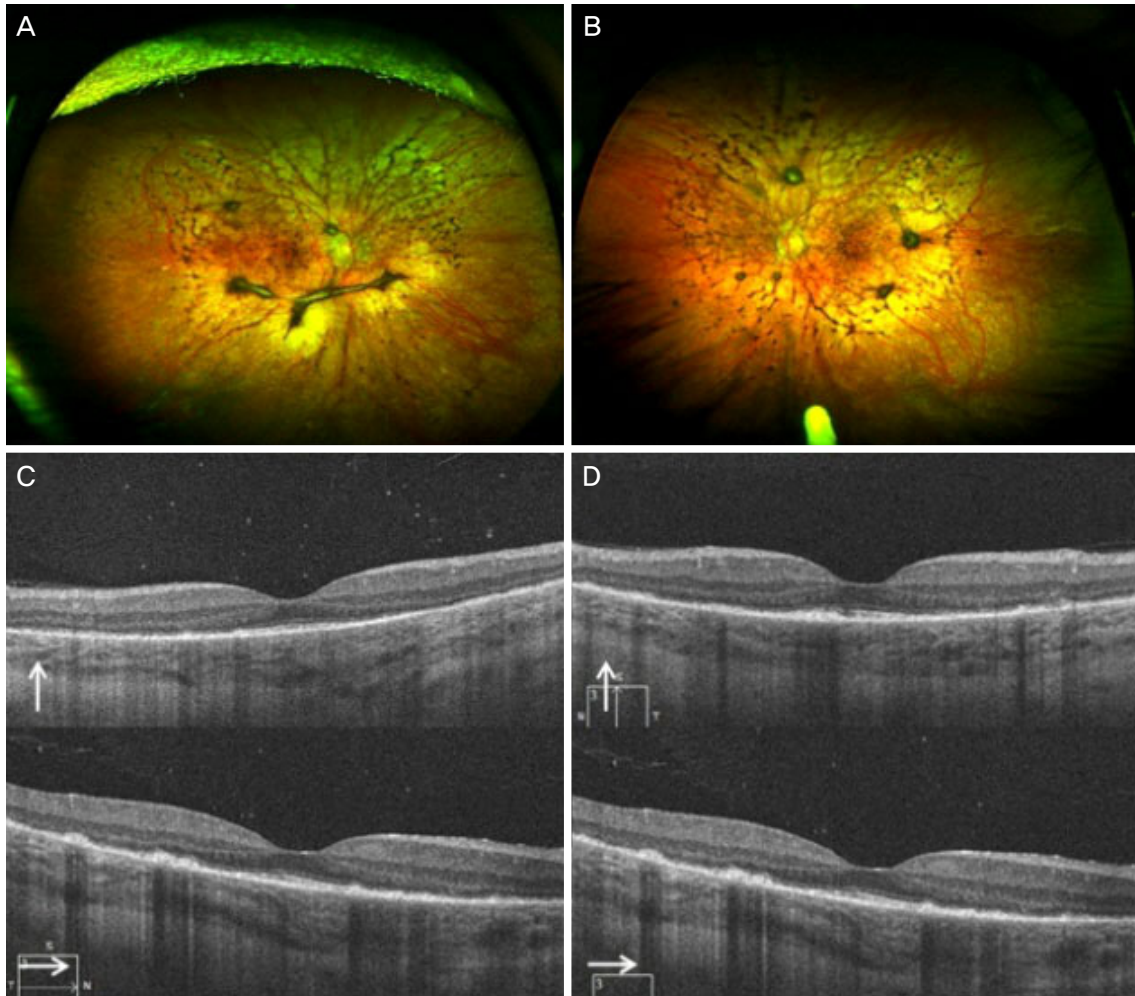


Figure 4. Fundus color photographs (A, B) and optical coherence tomography (OCT) images (C, D) at 1 month after intravitreal dexamethasone implant injection. (A, B) The vitreous opacities diminished. (C, D) The vitreous opacities with retinal pigment epithelium undulation were improved and choroidal thickness decreased. Long thin white arrows indicate OCT scan direction.

이에 methotrexate 15 mg/week, 프레드니솔론 10 mg/day로 복용하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 다른 외상이나 안과적 수술력 및 안질환이 없는 환자에서 양안의 장액망막박리를 동반한 급성 맥락막염 소견 및 후기에 전형적인 저녁노을안저 소견을 보였고, 발병 당시 두통, 이명과 같은 뇌막자극 증상이 나타났으며, 급성기 이후 탈모 증상이 나타나 Rao et al⁹의 기준에 따라서 완전 보크트-고야나기-하라다 병으로 진단한 경우이다. 보크트-고야나기-하라다 병은 T세포가 일부 바이러스와 멜라닌세포를 구성하는 단백질 간의 유사성으로 인해 자가 면역 반응을 일으키는 질환으로 알려져 있다.¹⁰ 이에 치료의 핵심은 면역의 조절이며, 일차 치료 약제는 스테로이드

이다. 그러나 전신적 스테로이드 치료에도 불구하고 약 70% 이상의 환자에서 포도막염의 만성 재발성 경과를 보이며,⁵ 고용량의 스테로이드를 장기간으로 사용하는 경우 달덩이 얼굴, 들소혹변형(buffalo hump), 체간 비대 등의 체중 증가, 골다공증, 스테로이드 유발 당뇨병, 소화성 궤양, 뼈괴사 등의 심각한 합병증을 초래할 수 있다.¹¹ 본 증례는 보크트-고야나기-하라다 병에서 기존의 고용량 스테로이드 및 면역억제제 치료에도 불구하고 잦은 재발을 반복했던 환자에게 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술을 시행하여 성공적으로 질환을 치료한 국내 최초의 보고이다.

유리체강내에 삽입하여 서서히 유리되도록 만들어진 덱사메타손 임플란트 삽입물은 비감염성 포도막염 치료에 널리 사용되고 있다.¹² 전신 치료가 아닌 유리체강내에 국소적으로 삽입하기에 전신적인 스테로이드 및 면역억제제 치료로 인한 부작용이나 합병증의 위험을 최소화할 수 있다.

Latronico et al¹³은 15세의 젊은 환자에서 발생한 보크트-고야나기-하라다 병에서 전신적인 스테로이드 및 면역억제제 치료에도 포도막염이 조절되지 않아 덱사메타손 임플란트 삽입술을 시행하여 염증 조절과 황반 부종의 감소를 경험하였음을 보고한 바 있다. Ryder et al¹⁴은 보크트-고야나기-하라다 병 환자 1명을 포함한 비감염성 포도막염 환자들 10명 20안에서 양안에 덱사메타손 임플란트 삽입술을 시행하여 안전성과 효과를 확인하였다. Myung et al⁸은 보크트-고야나기-하라다 병 환자 1명을 포함한 비감염성 포도막염 환자들 4명 6안에서 전신적인 스테로이드 치료에도 불구하고 지속되는 염증과 황반 부종에 대해 덱사메타손 임플란트 삽입술을 시행하여 염증 조절과 황반 부종의 감소에 효과가 있었음을 보고하였다. 하지만 효과의 지속 기간은 GENEVA Study⁷ 등을 통해 알려진 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반 부종의 치료 간격인 6개월에 비해 짧았다고 보고하고 있다. 본 증례에서 덱사메타손 임플란트 삽입술 이후 경과 관찰한 기간은 6개월로 비교적 짧아 해당 기간 동안은 의미 있는 재발의 증거가 없었지만, 이후 더 장기간 경과 관찰하였을 때 염증의 재발 가능성이 있다고 생각되며, 그로 인한 반복 주사가 필요하게 될 가능성이 있다. 또한 충분한 염증 조절을 위해서 국소 치료와 더불어 전신적인 스테로이드와 면역억제제 용량의 증량이 동반되어야 했는데, 염증 조절의 효과가 덱사메타손 임플란트 삽입술로 인한 것인지 전신 면역 조절로 인한 것인지 확실히 알기는 어렵다. 하지만 덱사메타손 임플란트 삽입술 치료가 여전히 독자적으로 염증을 조절하기에 그 효과가 완전하지 않음을 알 수 있으며, 지속 기간 또한 충분히 길지 않아 전신 치료로 인한 합병증을 줄이기 위한 부가 치료(adjunctive therapy)로서의 의의가 있음을 반증하고 있다고 생각된다.

안전성의 측면에 있어서도 덱사메타손 임플란트 삽입술이 완전무결한 것은 아니다. 유리체강내 주입술이 자체로 인해 결막하 출혈, 안구 통증을 초래할 수 있으며, 심각한 것은 안내염, 외상성 백내장, 안압 상승 등을 초래할 수 있음이 밝혀져 있다.¹² 본 증례의 환자의 경우 덱사메타손 임플란트 삽입술 이후 유의한 안압 상승 소견은 관찰되지 않았으나, 양안 후낭하 백내장이 진행되는 양상을 보이고 있다. 비록 백내장의 진행이 기존의 질병으로 인한 것이거나, 장기간의 전신 스테로이드 투여와도 연관성이 있을 수 있으나, 젊은 수정체안(phakic eye) 환자에서 덱사메타손 임플란트 삽입술을 시행할 때 백내장이 진행할 수 있음은 반드시 고려해야 할 부분이라고 생각된다. 또한 본 증례의 경우처럼 양안을 침범하는 질환에서 유리체강내 주입술을 시행할 때 같은 날 동시에 시행할 수도 있고, 시차를 두고 순차적으로 시행할 수도 있는데, 여러 연구¹⁵⁻¹⁷에서 같은 날

양안에 동시에 유리체강내 주입술을 시행하는 경우 큰 부작용 없이 잘 견뎌다고 보고하고 있다. 하지만 여전히 안내염 등의 중대한 부작용이 발생할 경우 양안에 동시에 발생했을 때 치명적인 결과를 초래할 수 있는 위험이 있어 본 증례에서는 단안에 먼저 시행하여 효과와 부작용을 검증한 이후 3주간의 간격을 두고 반대안에 추가적으로 삽입술을 시행하였다. 덱사메타손 임플란트 삽입술의 경우 같은 날 양안에 동시에 시행한 증례 보고가 아직 많지 않으므로 술기를 시행함에 있어 좀 더 많은 증례들의 경과 관찰과 검증이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 전신적인 스테로이드와 면역억제제 치료에도 불구하고 만성적으로 재발하는 보크트-고야나기-하라다 병 환자에서 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술은 빠르고 효과적인 치료 효과를 기대할 수 있으며, 전신 부작용을 최소화할 수 있는 좋은 치료적 대안이라고 생각된다. 효과의 지속 기간이 충분히 길지 않아 반복적인 시술이 필요할 수 있는 점은 제한점일 수 있으며, 안압 상승, 백내장 진행 등의 합병증을 염두에 두어야겠다.

REFERENCES

- 1) Sugiura S. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 1978;22:9-35.
- 2) Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, et al. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:550-5.
- 3) Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, et al. Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2015;93:e475-80.
- 4) González-Delgado M, González C, Blázquez JI, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Neurologia* 2004;19:401-3.
- 5) Errera MH, Fardeau C, Cohen D, et al. Effect of the duration of immunomodulatory therapy on the clinical features of recurrent episodes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e357-66.
- 6) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
- 7) Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.e3.
- 8) Myung JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1423-6.
- 9) Rao NA, Sukavatcharin S, Tsai JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. *Int Ophthalmol* 2007;27:195-9.
- 10) Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada

- syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265-92.
- 11) Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, periocular, and systemic corticosteroid. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:478-83.
- 12) Lowder C, Belford R, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:545-53.
- 13) Latronico ME, Rigante D, Caso F, et al. Bilateral dexamethasone intravitreal implant in a young patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease and refractory uveitis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1145-8.
- 14) Ryder SJ, Iannetta D, Bhaleeya SD, Kiss S. Efficacy and tolerability of bilateral sustained-release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1109-16.
- 15) Bakri SJ, Risco M, Edwards AO, Pulido JS. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148:66-9.e1.
- 16) Abu-Yaghi NE, Shokry AN, Abu-Sbeit RH. Bilateral same-session intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factors. *Int J Ophthalmol* 2014;7:1017-21.
- 17) Woo SJ, Han JM, Ahn J, et al. Bilateral same-day intravitreal injections using a single vial and molecular bacterial screening for safety surveillance. *Retina* 2012;32:667-71.

= 국문초록 =

보크트-고야나기-하라다 병 환자에서 시행한 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술 1예

목적: 만성적인 재발 경과를 보이는 보크트-고야나기-하라다(Vogt-Koyanagi-Harada, VKH) 병 환자에서 덱사메타손 임플란트 삽입술을 통하여 치료한 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 39세 여자 환자가 일주일 전부터 시작된 두통과 이명이 동반된 양안 시력 저하를 주소로 내원하였다. 안저 검사 및 빛간섭단층촬영상 양안 망막하중격이 동반된 다발성 장액망막박리가 관찰되어 VKH 병으로 진단하였다. 타원에서 고용량 스테로이드 정맥주입 치료를 시행받은 이후 스테로이드 경구 요법과 면역억제제 병합 치료를 하였으나 잦은 재발을 보였고, 환자는 스테로이드제의 장기간 투여로 인한 부작용을 호소하였다. 이에 3주 간격으로 양안 유리체강내 덱사메타손 임플란트 삽입술을 시행하였다. 삽입술 시행 1개월 후 전방 염증과 유리체 혼탁이 호전되었고, 삽입술 시행 6개월이 지난 마지막 외래 경과 관찰 시까지 경구 스테로이드를 감량한 상태로 유의한 재발 없이 경과 관찰 중이다.

결론: VKH 병 환자에서 스테로이드와 면역억제제 치료에도 불구하고 만성적으로 재발하거나, 부작용으로 장기치료를 유지하기 어려운 경우 덱사메타손 임플란트 삽입술은 좋은 치료적 대안이 되리라 생각한다.

〈대한안과학회지 2018;59(2):190-196〉
