

한국인 만성 포도막염 환자에서 Mycophenolate Mofetil

Mycophenolate Mofetil for Chronic Uveitis in Koreans

안민원¹ · 김현웅² · 이지은^{1,3}

Min Won Ahn, MD¹, Hyun Woong Kim, MD, PhD², Ji Eun Lee, MD, PhD^{1,3}

부산대학교병원 안과¹, 인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실², 부산대학교 의학전문대학원 안과학교실³

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine³, Busan, Korea

Purpose: To evaluate the therapeutic effect and safety of mycophenolate mofetil (MMF) on chronic uveitis in Korean patients.

Methods: This study included 25 patients with chronic uveitis who used MMF and were followed up more than 6 months in 2 referral centers from 2010 to 2014. The medical records were analyzed retrospectively. The therapeutic effect was assessed based on control of inflammation, corticosteroid sparing effects, and discontinuation of MMF, and the safety was assessed based on side effects. Control of inflammation was defined as no active inflammation observed on at least 2 consecutive visits 28 days apart or more.

Results: The 25 patients consisted of 18 males and 7 females. The mean age of the patients was 47.52 years. The etiology of uveitis was as follows: Behcet's disease in 15 patients (60%), Vogt-Koyanagi-Harada disease in 4 (16%), sympathetic ophthalmia in 2 (8%), systemic lupus erythematosus in 1 (4%), and idiopathic uveitis in 3 (12%). Anatomic classification was anterior uveitis in 20% and posterior uveitis or panuveitis in 80% of patients. Complete control of inflammation was achieved in 44% and 50% of patients within 6 months and 1 year, respectively. Systemic corticosteroid dosage was reduced to 10 mg of prednisone or less while maintaining sustained control of inflammation in 36% and 45% of patients for 6 months and 1 year, respectively. MMF was discontinued in 3 patients (12%) due to side effects and in 2 patients (8%) due to lack of effectiveness.

Conclusions: MMF was effective and side effects were uncommon when managing chronic uveitis in Korean patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(2):283-289

Keywords: Chronic uveitis, Mycophenolate mofetil

포도막염은 만성적으로 반복되는 경우 염증 반응으로 인한 손상이 누적되어 비가역적인 시력상실이 초래된다. 포

도막염으로 인한 시력 상실은 미국의 경우 새로운 실명 환자의 약 10%를 차지한다.^{1,2} 특히 포도막염은 주로 어린이나, 활동적인 노동 인구의 환자들을 침범하며 이로 인한 경제적 영향력은 노인 환자들에게 흔한 눈 질환에 비해서 크다고 할 수 있다. 만성 포도막염 환자의 치료는 장기간 지속적으로 염증을 억제하는 것이 중요하다.

포도막염을 치료하는 데 근간이 되는 약물은 스테로이드이지만, 장기간 치료가 필요한 만성 포도막염 환자에서 스테로이드의 부작용은 가장 큰 제한점이다. 고용량 스테로이드 치료는 보통 1개월을 넘기지 않아야 하며, 고용량 스테로이드 치료에도 불구하고 악화되거나 2-4주간의 사용

■ Received: 2015. 7. 10. ■ Revised: 2015. 9.27.

■ Accepted: 2015. 12. 12.

■ Address reprint requests to Ji Eun Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7326, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: jlee@pusan.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2015.

© 2016 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.

후에도 반응이 없는 경우, 혹은 장기간 염증 조절을 위해서 10 mg 이상의 스테로이드 사용이 필요한 경우 면역조절약물(immunomodulating drug)을 사용한다. 대표적인 면역조절약물로 azathioprine과 methotrexate가 오랫동안 널리 사용되어 왔지만 이들 약물은 항암제로 개발된 약물들로 고농도로 사용하게 되면 부작용이 흔하다는 단점이 있다.

Mycophenolate mofetil (MMF)은 비교적 새로운 면역조절약물로 여러 가지 형태의 비감염성 안 염증치료제로 사용이 증가하는 추세이다.³⁻⁵ MMF는 대사길항제(antimetabolites)에 속하는 면역조절약물로 이노신산 탈수소효소(inosine monophosphate dehydrogenase enzyme)를 가역적으로 억제함으로써, 퓨린(purine) 합성을 저해하여 DNA 합성을 방해한다. 다른 세포들은 구제 경로(salvage pathway)를 통한 퓨린(purine) 합성 경로를 이용할 수 있지만, T-, B-림프구는 새로운 합성(de novo synthesis)에 전적으로 의존하기 때문에 이를 억제하는 MMF는 다른 세포들보다 림프구에 선택적인 효과를 나타내게 된다.⁶ 이러한 선택적인 작용으로 인하여, 비슷한 면역억제 효과를 보이는 다른 면역조절약물에 비해서 부작용이 더 적고 그 정도도 더 가벼운 것으로 보고되었다.^{7,8} 또한 최근의 연구들에서 MMF가 만성 포도막염 환자에서도 유용함이 보고되었다.^{4,9}

하지만 아직 한국인에서 MMF의 사용 성적 보고는 없으며, 포도막염은 인종이나 유전적인 배경에 따라 질환의 빈도나 양상이 달라질 수 있으므로 저자들은 한국인 만성 포도막염 환자들에서 MMF의 치료 효과와 안전성에 대해서 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2010년부터 2014년까지 부산대학교병원 및 인제대학교 부산백병원 안과에서 만성 포도막염 치료를 위해 MMF를 6개월 이상 사용한 25명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 모든 환자에서 성별, 연령 및 최대교정시력 및 안압, 세극등현미경검사, 안저검사 결과를 조사하여 안과적 임상양상을 분석하였다. 포도막염을 일으키는 원인 질환을 조사하였으며, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN)¹⁰ 기준에 따라 앞, 중간, 뒤 또는 전체 포도막염으로 구분하였고, 포도막염의 염증 활성도를 평가하였다.

포도막염의 이환 기간 및 경과 관찰기간, MMF 치료 이전 스테로이드 용량 또는 면역조절약물 종류 및 사용 기간에 대하여 조사하였다. MMF 치료 시작 이유와, 치료 시작 시 포도막염의 활성도를 평가하였다. MMF 초기 치료 용량과 치료 기간을 조사하였고, 치료 전과 후의 최대 교정시력, 염증의 조절 정도, 스테로이드 감량 효과, MMF 중단이나

감량, 부작용을 분석하였다. MMF 치료와 병용된 면역조절약물 종류 및 용량에 대하여도 조사하였다.

염증의 조절 정도는 외래방문 때 의무기록을 바탕으로, ‘활성(active)’, ‘약활성(weakly active)’ 그리고 ‘비활성(inactive)’ 3단계로 분류하였다. 의무기록에 활성도, 조절되지 않는, 염증악화, 병의 진행 등으로 표기된 경우는 ‘활성’, 전방염증세포가 드물게 관찰되거나, 경한, few, trace 등으로 표기된 경우 ‘약활성’, 염증 세포 없음, quiet, quiescent 등으로 표기된 경우 ‘비활성’으로 정의하였다.⁹ 일시적 호전을 염증조절로 포함하는 오류를 피하기 위해 28일 간격으로 적어도 2번 이상 방문에서 염증 조절이 유지되는 경우에 염증 조절로 판단하였다.

치료 결과는 염증의 조절 정도와 스테로이드 감량효과(steroid-sparing effects), 최대 교정 시력의 변화, MMF의 중단이나 감량 여부로 평가하였다. 스테로이드 감량효과는 염증 조절을 위한 MMF 사용 후, ‘비활성’ 상태가 유지되는 동안 prednisolone 10 mg, 5 mg, 0 mg으로 감량 여부와 시기로 평가하였다.

최대 교정시력은 Snellen 시력표를 이용하여 측정하였으며, logMAR 시력으로 변환하여 분석하였다. 최대교정시력의 호전은 0.3 logMAR 이상의 감소로, 악화는 0.3 logMAR 이상의 증가로 정의하였다.¹⁰ MMF 치료 시작 전 시력과 치료 후 6개월, 12개월의 시력을 비교하였다.

MMF 치료 중단이나 감량 시기 및 그 원인을 조사하였다. MMF 치료와 연관된 부작용 평가를 위하여 매 방문 때마다 부작용의 증상에 대한 병력조사와 주기적으로 시행한 혈구형태와 전체혈구측정, 간기능 및 신기능검사 결과를 이용하였다.

통계학적 분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 치료 전후 시력 비교를 위해 Wilcoxon signed-rank test를 사용하였고, Kaplan-Meier 방법을 사용하여 MMF 치료 시작 후 발생한 사건을 분석하였다.

결 과

25명 중 남자 18명(72%), 여자 7명(28%)이며, 평균 나이는 47.5세(22-77세)였다. 20명(80%)에서 양안을 침범하였으며, MMF 투여 시작 당시 포도막염의 평균 이환 기간은 66.5개월(6-150개월)이었다. 포도막염 원인 질환은 베체트병 15명(60%), 보크트-고야나기-하라다병 4명(16%), 교감성 안염 2명(8%), 전신홍반성루푸스 1명(4%), 원인 미상의 포도막염 3명(12%)으로 조사되었다. SUN¹⁰ 기준에 의한 포도막염 분류는 20%에서 앞포도막염, 80%에서 뒤포도막염 또는 전체포도막염으로 나타났다(Table 1). MMF 치료

시작 후 경과 관찰 기간은 평균 27.2개월(6-56개월)이었으며, 1년 이상 경과 관찰은 20명에서 이루어졌다. MMF 치료 용량은 하루 2 g으로 시작하였으며, 치료 반응이나 부작용 발생에 따라 하루 3 g까지 증량하거나 하루 1 g까지 감량하였다.

MMF 시작 시점에 88% (22명)에서 스테로이드 치료 중이었으며, 면역조절약물은 88% (22명)에서 1개 이상을 사용 중이었다. 포도막염 치료를 위하여 기존에 사용 중인 스테로이드 이외의 약물은 cyclosporine A 17명(68%), methotrexate 7명(28%), azathioprine 6명(24%), 그리고 colchicine 6명(24%) 등이었다(Table 2).

MMF 치료 시작 때 사용 중인 평균 prednisolone 용량은

Table 1. Characteristics of patients treated with mycophenolate mofetil for chronic uveitis

Patient characteristics	N (%) or period time
No. of patients	25
Gender (female, %)	7 (28)
Mean age (years)	47.52 (22-74)
Bilateral uveitis (%)	19 (76)
Uveitis type	
Anterior uveitis (%)	5 (19.2)
Post/panuveitis (%)	20 (76.9)
Etiology of uveitis	
Behcet disease (%)	15 (60)
VKH disease (%)	4 (16)
Sympathetic ophthalmia (%)	2 (8)
SLE (%)	1 (4)
Idiopathic uveitis (%)	3 (12)
Mean duration of uveitis (months)	66.5 (6-150)

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.
VKH = Vogt-Koyanagi-Harada; SLE = systemic lupus erythematosus.

13.6 mg/day이며, 18명(72%)에서 10 mg/day 이하, 7명(28%)에서 5 mg/day 이하 사용 중이었다. MMF 치료 시작 이유는 다음과 같았다. 첫 번째, 염증이 조절되지 않아 스테로이드를 10 mg/day 미만으로 감량하지 못한 경우 11명(44%)에서, 두 번째, 기존 면역조절약물에서 포도막염이 재발하는 경우 6명(24%)에서, 세 번째, 기존 면역조절약물의 부작용으로 7명(28%)에서, 마지막으로 심한 포도막염의 1차 치료제로 1명(4%)에서 MMF 치료가 시작되었다. MMF 치료시작 때 대부분(98%)에서 포도막염 활성도는 ‘활성’ 상태였다. 고용량 스테로이드 감량 중인 경우가 7명(28%), prednisolone 10 mg/day 또는 기존 면역조절약물 치료에도 ‘활성’을 보이는 경우가 16명(64%), ‘비활성’인 경우는 2명(8%)이었다(Table 2).

MMF 치료 후 6개월, 12개월에서 염증의 조절과 스테로이드 감량 효과에 따른 치료 결과는 Table 3과 같았다. MMF 사용 후 6개월 이내에 적어도 28일 간격으로 2번 이상 방문에서 염증이 ‘비활성’ 상태로 조절되어 유지된 경우는 44% (11명)로 나타났다. 염증 발생 위치에 따른 6개월 이내 염증 조절은 앞포도막염 환자의 80%, 뒤 또는 전체포도막염 환자의 35%에서 관찰되었다. 12개월째는 전체 환자의 50% (10명)에서 염증이 조절, 유지되었다. 염증 조절 기준을 ‘약활성’까지 포함하여 조금 더 넓게 설정하면, 6개월째 염증 조절은 전체 환자의 72% (18명), 12개월째는 55% (11명)로 나타났다.

스테로이드 감량 효과를 기준으로 하는 치료 효과는 prednisolone을 10 mg/day 이하로 감량해도 염증이 조절되는 경우로, MMF 치료 6개월째 전체 환자의 36% (9명), 12개월째 45% (9명)로 나타났다. Prednisolone 5 mg/day 이하에

Table 2. Patient characteristics at the time of starting mycophenolate mofetil

Characteristics	N (%)
Previous corticosteroid treatment	22 (88)
Previous immunosuppressive and other treatment	
Azathioprine	6 (24)
Cyclosporine A	17 (68)
Methotrexate	7 (28)
Colchicine	6 (24)
Reason for starting MMF treatment	
Inability to taper prednisolone to <10 mg daily	11 (44)
Recurrences of uveitis under previous immunosuppressive therapy	6 (24)
First immunosuppressive therapy for active uveitis	1 (4)
Intolerability to previous immunosuppressive therapy	7 (28)
Disease activity when MMF started*	
On high-dose corticosteroid taper for active disease	7 (28)
Active despite 10 mg prednisolone daily or other immunosuppressive treatment	16 (64)
Inactive disease	2 (8)

MMF = mycophenolate mofetil.

*Active/inactive disease was defined according to the Standardization of Uveitis Nomenclature criteria.¹⁰

Table 3. Control of ocular inflammation with mycophenolate mofetil in chronic uveitis patients within 6 months and 1 year

Outcomes	Anterior uveitis	Posterior/panuveitis	Total
Patients at 6 months	5	20	25
Controlled inflammation – no activity at 6 m	4 (80%)	7 (35%)	11 (44%)*
Controlled inflammation – no activity or slight active at 6 m	4 (80%)	14 (70%)	18 (72%)
Controlled inflammation and steroid sparing – ≤ 10 mg at 6 m	2 (40%)	7 (35%)	9 (36%)
Controlled inflammation and steroid sparing – ≤ 5 mg at 6 m	2 (40%)	4 (20%)	6 (24%)
Controlled inflammation and steroid sparing – 0 mg at 6 m	1 (20%)	1 (5%)	2 (8%)
Patients at 12 months	4	16	20
Controlled inflammation – no activity at 12 m	3 (75%)	7 (43.8%)	10 (50%)*
Controlled inflammation – no activity or slight active at 12 m	3 (75%)	8 (50%)	11 (55%)
Controlled inflammation and steroid sparing – ≤ 10 mg at 12 m	2 (50%)	7 (43.8%)	9 (45%)
Controlled inflammation and steroid sparing – ≤ 5 mg at 12 m	2 (50%)	4 (25%)	6 (30%)
Controlled inflammation and steroid sparing – 0 mg at 12 m	2 (50%)	1 (6.3%)	3 (15%)

m = months.

*Complete control of inflammation sustained over consecutive visits spanning at least 28 days was achieved in 44% and 50% of patients within 6 months and 1 year respectively.

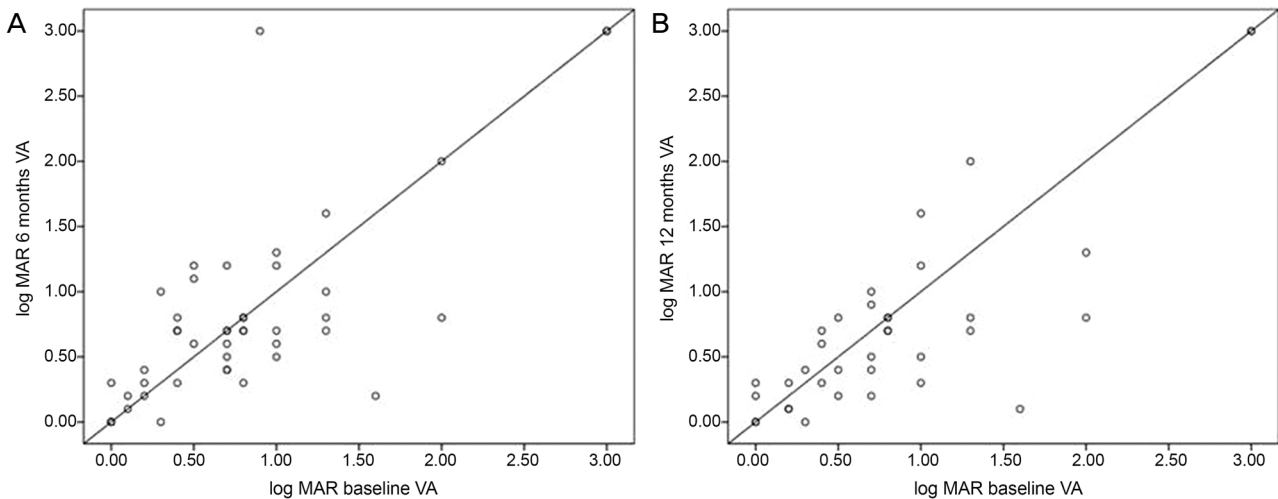


Figure 1. Visual acuity before and after treatment of MMF at 6 months (A) and 12 months (B). All data points located below the bisecting line represent an improvement or maintenance in visual acuity. VA = visual acuity; MMF = mycophenolate mofetil.

서 염증이 조절되는 경우는 6개월째 24% (6명), 12개월째 30% (6명)로, 스테로이드를 완전히 중단한 후에도 염증이 조절되는 경우는 6개월째 8% (2명), 12개월째 15% (3명)로 나타났다(Table 3). 12명(48%)에서 다른 면역조절약물로서 cyclosporine A, methotrexate 또는 두 가지 모두를 병용하였다.

MMF 치료 시작 전 최대교정시력은 logMAR 3.0 (안전수동)에서 logMAR 0 (20/20) (중간값 logMAR 0.7, 20/100)으로 조사되었다. 치료 후 6개월째 전체 환자의 40% (10명)에서는 logMAR 0.3 이상의 시력 호전을 보였고, 32% (8명)에서는 시력이 유지되었다. 28% (7명)에서 0.3 이상의 시력 악화를 보였다. 치료 후 12개월째 최대교정시력은 치료 전과 비교하여 호전 45% (9명), 유지 25% (5명), 악화 30% (6명)를 보였다. 최대교정시력은 MMF 치료 전과 비

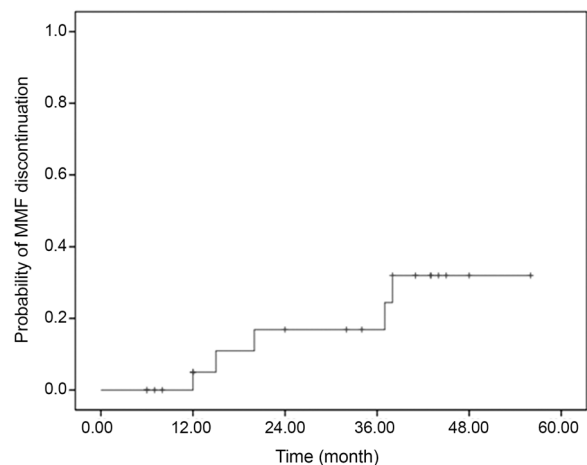


Figure 2. Kaplan-Meier curve: probability of MMF discontinuation due to ineffectiveness and side effects. The vertical ticks: mark censored patients. MMF = mycophenolate mofetil.

Table 4. Reasons for stopping mycophenolate mofetil among patients with chronic uveitis

Reasons	No. of patients	Duration of MMF treatment (months)
Remission	1 (4%)	41.0
Discontinuation for side effects	3 (12%)*	
Gastrointestinal upset	2 (8%)	29.0
Anemia	1 (4%)	15.0
Ineffectiveness	2 (8%)	24.5
Pregnancy	1 (4%)	24.0
Voluntarily	3 (12%)	31.7
Total	10 (40%)	

MMF = mycophenolate mofetil.

*Treatment limiting side effects were observed in 12% of patients and typically were reversible.

교하여 치료 후 6개월과 12개월째 유의한 차이는 없었다 (Fig. 1).

MMF를 투여 시작한 시점에 5명(20%)의 환자에서 낭포 황반부종이 동반되어 있었다. 이 중 MMF를 투여 시작한 뒤 2안은 악화되었으며 3안은 호전되었다.

평균 MMF 사용 기간은 27.2개월(6-56개월)이었다. MMF 치료 중 4명(16%)에서 간 기능검사 이상(2명)과 빈혈(2명)로 MMF를 감량하였으며, 감량 후 4명 모두 검사 수치가 호전되었다. 경과 관찰기간 중 MMF 중단은 10명(40%)에서 있었다(Fig. 2). 치료 후 염증의 완전완화로 1명(4%)에서 MMF를 중단하였다. MMF 부작용이나 치료 효과가 없어 중단한 경우는 5명(20%)이었다. MMF 치료에도 효과가 없는 2명에서, 부작용으로는 위장관계 장애 2명, 빈혈 1명에서 MMF를 중단하였다. 그 외, 경과 관찰 중 임신으로 1명에서, 이유 없이 자의로 3명이 MMF를 중단하였다 (Table 4).

고 찰

본 연구에서 한국인 만성 포도막염 환자 대상으로 MMF 효용성을 확인할 수 있었다. 본 연구는 대다수에서 MMF 치료 이전 기존 면역조절약물을 1개 이상 사용 중에도 염증이 조절되지 않은 환자가 대상이었음에도, MMF 치료 후 6개월째와 12개월째 약 반수의 환자에서 염증을 성공적으로 조절할 수 있었다. MMF 치료 후 최대교정시력의 호전 및 유지는 치료 6개월째와 12개월째 약 70%에서 나타났다. Teoh et al⁸에서 MMF 치료 후 의미 있는 시력 호전을 보고하였고, Doycheva et al¹¹에서는 MMF 치료 후 88%에서 최대교정시력의 호전 및 유지를 보고하여, 본 연구와 유사한 결과를 보였다.

스테로이드는 장기간 사용하는 경우 심각한 부작용이 발

생하므로, 면역조절약물을 이용한 치료는 만성 포도막염 환자에서 매우 중요하다. 만성 포도막염의 치료를 위해 면역조절약물을 사용하는 경우는 3가지로 요약할 수 있다. 하나는 스테로이드 치료로 염증이 조절되지만 그 독성으로 장기간 사용할 수 없는 경우 스테로이드를 줄이기 위한 (steroid-sparing) 목적으로 사용한다. 둘째는 스테로이드 치료에 반응을 하지 않는 경우 항염증효과를 증강시키기 위해 사용하는 것이다. 마지막으로 스테로이드 치료만으로는 반응을 잘하지 않으리라 생각되는 경우 처음부터 같이 사용하는 경우이다.³

본 연구에서 MMF는 스테로이드 감량에서도 효과적인 결과를 보였다. Teoh et al⁸의 연구에서는 포도막염 환자 100명을 대상으로 MMF 치료 후 prednisolone 10 mg/day 이하로 감량을 6개월 68%, 1년 85%로 보고하였다. 최근 발표된 Rathinam et al¹²의 무작위 임상 시험에서 MMF 치료 후 6개월에 prednisolone 10 mg/day 이하로 감량 및 염증 조절은 47%로 보고되어, 본 연구와 유사한 결과를 보였다.

다른 면역조절약물과 비교하였을 때 MMF의 효과에 대해서는 상반된 보고가 있다. Rathinam et al¹²은 MMF와 methotrexate의 치료 효과 비교에서 스테로이드 감량 효과는 두 약물의 유의한 차이가 없으나 methotrexate의 치료 성적이 더 우수함을 보고하였고, 대사길항제인 MMF, azathioprine, methotrexate의 스테로이드 감량 효과를 비교한 Galor et al¹³의 연구에서는 MMF가 methotrexate보다 더 빠르게 염증 조절이 되었다. 용량에 따라 효과가 달라지므로 각기 다른 기준으로 사용하는 두 가지 약물의 효과를 직접적으로 비교하기는 어렵다. 더구나 한 가지 약물의 효과가 부족한 경우 다른 약물로 대체하거나 함께 병용하여 투여할 수 있으므로 두 가지 약물을 경쟁적으로 생각하기보다는 상호 보완적으로 보는 것이 타당할 것이다. 실제 본 연구에서도 MMF 단독 치료보다는 48%에서 cyclosporine A 또는 methotrexate가 병용하여 투여되었다. 이는 본 연구에서 MMF 치료 이전부터 치료가 어려운 만성 포도막염 환자들이 많은 비율 포함된 결과로 생각된다. MMF와 다른 면역조절제를 병용 투여하는 경우, cyclosporine A는 대사가 촉진되어 단독 투여보다 혈중 농도가 떨어져 효과가 떨어질 수 있고,¹⁴ azathioprine의 경우에는 골수 기능 억제의 위험성이 있어 주의해야 한다.¹⁵

면역조절약물의 장기간 사용에 있어 가장 큰 문제는 부작용이다. MMF 치료 후 발생 가능한 부작용은 피로감, 기회감염, 위장관장애, 빈혈, 중성구 감소증, 간기능 검사 이상, 고혈압 등이 발생할 수 있으므로 경과 관찰 시 모니터링 및 주기적인 검사실 검사가 필요하다.^{16,17} MMF는 다른 대사길항제에 비하여 부작용이 덜 심각한 것으로 알려져

있으며, 대사길항제인 azathioprine, methotrexate와 MMF를 비교한 연구¹³에서 azathioprine 투여군에서 부작용이 가장 많이 관찰되었으며, MMF 투여군에서 부작용으로 인한 면역조절약물 중단 비율은 azathioprine 투여군보다 낮았고, methotrexate 투여군과 비슷한 수준이었다.

본 연구에서도 대부분의 환자들은 심한 부작용 없이 MMF 치료를 할 수 있었다. 가장 흔한 부작용은 위장관 장애였으며, 실제 환자가 직접적으로 불편함을 느끼므로 투약 중지로 이어지는 가장 흔한 원인이었다. Daniel et al⁹의 연구에서도 본 연구와 유사하게 12%에서 부작용으로 MMF를 중단하였으며, Doycheva et al¹¹의 연구에서는 5년 장기 관찰 동안 부작용으로 MMF를 중단하는 비율은 0.02 per patients-year로 비교적 낮은 비율을 보고하였다. 본 연구에서 기회 감염이나 림프종 같은 심각한 합병증은 관찰되지 않았으며, 빈혈이나 간기능 검사 이상은 투약을 중지하거나 감량한 뒤 가역적으로 회복되어 MMF는 비교적 안전한 면역조절약물로 생각된다. 이러한 안전성을 바탕으로 최근 소아 포도막염에서 투여하여 효과를 얻을 수 있었다는 연구결과도 보고되었다.¹⁸

본 연구의 제한점은 후향적인 연구이며, 대상 환자 수가 충분하지 않다는 점이다. 치료 결과에 영향을 주는 다른 면역조절약물의 병용, MMF 치료 용량의 다양성 또한 제한점이다. 만성 포도막염에서 면역조절약물 중 MMF 적응 기준이 명확하지 않기에 환자 선택에서도 bias가 발생할 수 있다. 하지만 한국인 만성 포도막염 환자를 대상으로 하는 MMF 치료 효과에 대한 첫 번째 연구이기에 의의가 있다.

이상에서 한국인 만성 포도막염 환자에서 MMF 치료의 효과적인 염증 조절과 스테로이드 감량, 안전성을 본 연구를 통하여 확인할 수 있었다. 대상 환자를 충분히 한 대단위 연구로 한국인 만성 포도막염 환자에서의 MMF 치료 효과 정립이 필요할 것으로 판단되며, 만성 포도막염에서 MMF 치료 효과에 대한 전향적 무작위 임상 시험이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14:303-8.

2) Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:332-6.

3) Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.

4) Siepmann K, Huber M, Stübiger N, et al. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis: a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:788-94.

5) Baltatzis S, Tufail F, Yu EN, et al. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2003;110:1061-5.

6) Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118.

7) Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, et al. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2005;112:1472-7.

8) Teoh SC, Hogan AC, Dick AD, Lee RW. Mycophenolate mofetil for the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008;146:752-60, 760.e1-3.

9) Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2010;149:423-32.e1-2.

10) Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.

11) Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, et al. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1235-43.

12) Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121:1863-70.

13) Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008;115:1826-32.

14) Filler G. Value of therapeutic drug monitoring of MMF therapy in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10:707-11.

15) Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-5.

16) Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf* 2001;24:645-63.

17) Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, et al. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(3 Pt 1):445-9.

18) Chang PI, Giuliani GP, Shaikh M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye (Lond)* 2011;25:427-35.

= 국문초록 =

한국인 만성 포도막염 환자에서 Mycophenolate Mofetil

목적: 한국인 만성 포도막염 환자들에서 Mycophenolate mofetil (MMF)의 치료 효과와 안전성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2010년부터 2014년까지 2개의 3차 의료기관에서 만성 포도막염 조절을 위해 MMF를 사용하고 6개월 이상 경과 관찰된 25명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 염증의 조절 정도, 스테로이드 감량 효과, MMF 중단 여부로 치료효과를 평가하였고, MMF의 사용과 관련된 부작용을 조사하여 안전성을 평가하였다. 적어도 28일 간격으로 경과 관찰 시 2번 이상 염증 조절이 확인되는 경우를 치료 성공이라 정의하였다.

결과: 대상 환자는 평균 나이가 47.5세, 남자 18명, 여자 7명이었다. 포도막염 원인 질환은 베체트병 15명(60%), 보크트-고야나기-하라다병 4명(16%), 교감성안염 2명(8%), 전신홍반성루푸스 1명(4%), 원인 미상의 포도막염 3명(12%)이었다. 해부학적 위치는 20%에서 앞포도막염, 80%에서 뒤 또는 전체 포도막염이었다. MMF 치료 후 6개월 44%, 12개월 50%에서 염증이 조절되었다. 스테로이드를 10 mg/day 이하로 감량하여도 염증이 조절되는 비율은 6개월 36%, 12개월 45%였다. 3명(12%)에서 부작용으로, 2명(8%)에서 염증 조절 실패로 MMF를 중단하였다.

결론: MMF는 만성 포도막염 환자에서 부작용이 적으면서 효과적인 면역조절약물이며 한국인에서도 그 효과를 확인할 수 있었다. <대한안과학회지 2016;57(2):283-289>
