대한안과학회지 2020년 제 61 권 제 3 호
J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(3):258-266
ISSN 0378-6471 (Print) · ISSN 2092-9374 (Online)
https://doi.org/10.3341/jkos.2020.61.3.258

Original Article

거대세포바이러스 양성 및 음성 고안압포도막염환자군들의 임상적 특징 비교

Comparison of Clinical Characteristics between Patients with Cytomegalovirus Positive and Negative Hypertensive Uveitis

김진호 · 이지영 · 최진아

Jin-Ho Kim, MD, Ji-Young Lee, MD, Jin-A Choi, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, College of Medicine, The Catholic University, Seoul, Korea

Purpose: To compare the clinical characteristics of hypertensive uveitis patients, with and without cytomegalovirus (CMV) infection.

Methods: CMV polymerase chain reaction (PCR) was performed on the aqueous humor of 61 patients with hypertensive uveitis. Patients were divided into CMV positive and negative groups. Sex, age, age at first attack and at first diagnosis, duration of attack, number of attacks, interval between attacks, and surgical history were investigated, and the visual acuity, intraocular pressure (IOP), and corneal endothelial cell density were measured. Blood tests were conducted to determine the inflammation index, antibody titers of CMV, and herpes simplex virus, with toxoplasma and toxocariasis evaluations. With these results, the differences between the two groups were confirmed.

Results: Compared with the CMV negative group, the CMV positive group showed a significantly higher trough IOP (p = 0.007) and a greater difference in corneal endothelial cell counts of the affected eye and the fellow eye (p = 0.048). The CMV positive group exhibited iris degeneration (73.3%), whereas the CMV negative group showed lesions in 47.8% (p = 0.085). No statistically significant differences between the two groups were evident in terms of leukocyte count, inflammation index, antibody titers to CMV, HSV, toxoplasma, or toxocariasis.

Conclusions: CMV anterior uveitis was characterized by high IOP and corneal endothelial cell loss in the affected eyes. The CMV positive group had more corneal lesions and iris degeneration than the CMV negative group; however, the two groups showed no significant serological differences. When the clinical features of hypertensive uveitis are present, a routine corneal endothelium test and CMV PCR should be performed periodically, to initiate antiviral agent treatments along with IOP and inflammation controls.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(3):258-266

Keywords: Cytomegalovirus, Ocular hypertension, Uveitis, Uveitic glaucoma

■ **Received:** 2019. 5. 30. ■ **Revised:** 2019. 8. 7.
■ **Accepted:** 2020. 2. 21.

■ Address reprint requests to **Jin-A Choi, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University, #93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea
Tel: 82-31-259-7343, Fax: 82-31-251-6225
E-mail: jinah616@hanmail.net

* The authors wish to acknowledge the financial support of the a National Research Foundation of Korea funded by the Korean government (No. NRF-2019R1F1A1043806).

앞포도막염과 함께 안압이 상승한 경우, 앞포도막염은 일반적으로 단순헤르페스바이러스(herpes simplex virus, HSV), 대상포진바이러스(varicella zoster virus, VZV), 포스너-슐로스만 증후군(Posner-Schlossman syndrome), 푹스이색홍채모양체염(Fuchs' heterochromic iridocyclitis), 혹은 슈왈츠 증후군(Schwartz syndrome)과 관련되어 있다.[1]

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)는 헤르페스바

ⓒ *2020 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.

이러스군에 속하는 DNA 바이러스로 아시아에서는 80-100%의 혈청학적 유병률을 보인다.[2] 이는 대부분 임상적으로 뚜렷한 질병을 일으키지 않으나 영유아, 면역기능 저하 환자들에서 감염은 생명을 위협하는 질환으로 발전되기도 한다.[3]

안구 내 CMV 감염이 발생한 경우, 세포매개 면역기능이 저하되어 있는 환자들에서는 전안부 뿐 아니라 후안부에도 감염을 일으켜 심각한 합병증을 유발시키는 것으로 알려져 있다.[4] 그러나, 점차적으로 세포매개 면역기능이 정상인 일반인도 CMV에 의한 각막내피염, 홍채위축, 앞포도막염 등 전안부에 국한된 염증을 보이는 환자들에 대한 보고가 증가하고 있다. 거대세포바이러스에 의하여 앞포도막염이 발생한 경우, 여러 차례 전방 염증이 재발하며 각막후면 침착물, 안압상승, 각막내피세포 손상 등을 발생시킬 수 있고,[5] 포스너-슐러스만 증후군 혹은 푹스이색홍채모양체염으로 진단된 환자에서 주로 거대세포바이러스의 감염이 확인된다고 알려져 있다.[6] 그러나 다른 고안압포도막염과 비교하여 CMV에 의한 고안압포도막염이 어떠한 다른 특징을 보이는지에 대하여는 많이 알려져 있지 않다. 이에 이번 연구에서는 고안압포도막염환자들 중에서 CMV의 감염이 있는 군과 없는 군에서의 임상적 특징을 비교하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2015년 9월부터 2019년 2월까지 안과 외래에 내원하여 지속적으로 경과 관찰하던 중 고안압포도막염으로 진단된 환자들을 대상으로 한 후향적 연구이다. 이 중 진단을 위해 안방수를 채취하여 CMV 및 HSV PCR 검사를 진행하지 않았던 환자들은 배제하였으며, 검사한 대상자들 중에서 HSV PCR에 양성을 보인 환자들도 제외하였다. 최종적으로 총 61명이 본 연구의 대상자가 되었다. 본 연구는 임상시험심사 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(승인 번호: VC19RESI0098).

고안압포도막염 발작은 시야 흐림을 동반하는 안압상승 및 경미한 전방 염증이 확인되고 이 때에 전방각이 열려 있는 경우로 정의하였으며,[7] 고안압포도막염환자들은 standardization of uveitis nomenclature (SUN) 기준에 따라 급성 혹은 만성으로 분류하였다. 급성의 경우, 푹스이색홍채모양체염은 미만성 별 모양의 각막침착물, Koeppe 결절을 동반하거나 동반하지 않는 경미한 전방염증, 홍채의 탈색소, 다양한 정도의 유리체 염증을 보이나 모양체 염증 및 홍채의 후유착이 없고 망막에 염증 소견이 확인되지 않는 것으로 진단할 수 있었다. 그리고 포스너-슐로스만 증후군은 단안의 경미한 앞포도막염이 재발하며, 안압상승 및 국소 스테로이드 점안약 및 안압하강제에 잘 반응하여 안압이 떨어지는 임상양상으로 진단할 수 있었다.[8] 고안압포도막염 녹내장은 위와 같은 포도막염 발작이 재발하는 경향을 보이면서 녹내장성 시신경유두 소견이나 녹내장성 시야 장애, 혹은 둘 다 확인되는 경우로 정의하였다.[9]

녹내장성 시신경유두 소견은 양안 유두함몰비 차이가 0.2 이상이거나 추적 관찰을 하는 동안 지속적인 유두함몰비 증가가 있는 경우, 시신경유두테 패임이 확인되거나 점진적으로 얇아지는 경우를 말하며, 녹내장성 시야 장애는 5 dB 이상으로 감도가 감소된 소견이 연결된 3점에서 확인되며, 1점 이상에서 10 dB 이상의 감도감소가 있는 경우, 비측에 연결된 2점 이상에서 수평경선을 경계로 감도 감소가 5 dB 이상 차이가 있을 때로 정의하였다.[10]

의무기록을 통해 모든 대상자들의 성별, 첫 발작 시 및 현재의 나이, 처음 진단받은 시기, 유병 기간(개월), 발작 횟수, 발작 간격(개월), 수술력 등을 확인하였다. 모든 환자들에게서 나안시력 및 최대교정시력(best corrected visual acuity), 골드만압평안압계를 통한 안압(intraocular pressure, IOP), 전방각경 검사, Auto Refractor Keratometer (RK-F1, Canon Inc., Tokyo, Japan)을 통한 현성 굴절오류(refractive error) 등을 확인하였으며, 안과 전문의의 세극등현미경검사를 통해 전방염증, 각막부종, 홍채변성, 각막후면침착물 등의 임상증상 유무를 확인하여 국소 점안약, 전신 안압하강제, 수술 등의 치료 시행 후 전방염증, 안압, 각막부종, 각막후면 침착물 등의 임상양상의 변화 양상을 의무기록에 기록하였다. 진단 당시 및 경과 관찰 중 각막내피세포검사와 함께 녹내장성 시신경 변화 혹은 시야장애를 확인하기 위해, 시야검사, 빛간섭단층촬영 등의 정밀검사를 시행하였다. 각막내피검사는 Noncontact Specular Microscope (NSP-9900, Konan medical, Tokyo, Japan)으로 시행하였으며, 시야검사는 Humphrey field analyzer (Humphrey Matrix 800 or HFA3-860, Carl Zeiss, Dublin, CA, USA)를 이용한 24-2 정적시야검사로 시행하였다. 또한 시신경 빛간섭단층촬영은 발작이 멈춘 후 안압하강된 상태에서 Optical Coherence Tomography Scanner (Cirrus HD OCT 5000, Carl Zeiss)로 시행하였다. 경과 관찰 중 가장 높은 안압을 최고 안압(peak IOP), 가장 낮은 안압을 최저 안압(trough IOP)으로 정의하였다. 각막내피세포의 양안 차이는 정상안의 각막내피세포수에서 이환된 눈의 각막내피세포 수를 뺀 값으로 정의하였다. 유병기간은 환자의 진술에 근거하여 첫 발작이 발생한 시기로부터 마지막 경과 관찰시기까지의 기간을 개월 수로 정의하였으며, 재발 간격은 본원에 내원하여 재발이 확인된 시기와 중간에 환자가 발작이 발생하여 타 병원에 내원하였다고 진술한 시기 또한 포함하여 개월 수로

추정하였다.

또한 고안압포도막염으로 진단된 후 원인 확인을 위해 안방수에서 CMV PCR (polymerase chain reaction) 검사를 진행하였으며, 다른 고안압포도막염 원인과의 감별을 위해 혈액을 채취하여 백혈구 수, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) 등의 염증지수, CMV, HSV, Toxoplasma, Toxocariasis에 대한 항체 역가를 확인하였다. 면역이 정상인 환자들에서 바이러스가 재활성화된 경우, 바이러스 특이 항체 반응이 감소했거나 억제되어 있는 상태이므로 혈청학적 방식보다 PCR 방식이 선호된다고 알려져 있다.[11]

방수의 CMV PCR 검사에서 양성이 확인된 경우, 치료는 ganciclovir를 국소적으로 혹은 전신적으로 투여하였다. 전신적인 치료는 경구 ganciclovir (Valcyte®, Roche Inc., Basel, Switzerland)로 시행하였으며, 6주 동안 450 mg 하루 2회 투여하였다.[12]

국소적인 치료는 2% ganciclovir 점안약 또는 0.15% 젤형 ganciclovir (Virgan®, Thea Pharmaceuticals, Clermont-Ferrand, France)으로 시행하였으며, 이는 ganciclovir 주사용 파우더(Cymevene®, Roche Inc.)를 balanced salt solution에 희석하여 조제하였다. 이는 이전 보고된 바에 따라 유도요법으로 매 2-3시간마다 점안하였고, 유지 요법으로 매 4시간마다 점안하였다.[13]

안압상승과 전방 염증이 확인되는 발작이 확인된 경우 스테로이드 점안약 및 안압하강제를 사용하였다. 염증 정도에 따라 스테로이드는 0.1% fluorometholone (Ocumetholone®, Samil Inc., Seoul, Korea), 0.5% loteprednol etabonate (Lotemax®, Bausch & Lomb Inc., CA, USA) 혹은 1% prednisolone (Predforte®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 점안제를 사용하였고, 안압상승 정도 및 환자의 기저질환에 따라 안압하강제는 timolol maleate와 2% dorzolamide hydrochloride의 혼합 제제(Cosopt®, Merck & Co. Inc., Whitehouse station, NJ, USA), 0.15% brimonidine purite (Alphagan® P, Allergen Inc., Waco, TX, USA), 또는 0.2% brimonidine tartrate와 0.5% timolol maleate의 혼합 제제(Combigan®, Allergan Inc.) 등을 사용하였다. 안압상승 정도에 따라 만니톨 주사 혹은 경구 탄산탈수소저해제(Carbonic anhydrase inhibitor) 복용이 필요한 경우 점안약과 함께 시행하였으며, 안압하강제 및 전신적 안압하강제 치료로도 안압상승이 잘 조절되지 않고 발작이 잦게 발생하는 경우에는 선택적으로 수술적 치료를 고려하였다. 발작이 조절되어 안압하강 및 염증 소실되면 스테로이드 및 안압하강제 안약을 점차 줄여서 중단하였으며, 만약 녹내장성 변화가 의심되는 경우에는 안압하강제를 지속하면서 경과 관찰하였다.

통계 분석은 SPSS (SPSSWIN, ver. 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 통하여 이루어졌으며, *p*-value는 0.05보다 낮을 때 통계학적으로 유의하다고 판단하였다. 정량적변수(quantitative variables)는 평균 및 표준편차값을 통해 보고하였고, 정규 분포를 보일 경우에는 student's *t*-test, 비정규 분포를 보일 경우 Mann-Whitney *U*-test를 통해 두 군 간의 차이를 비교하였다. 항목 변수의 경우 chi-square test를 통해서 두 군 혹은 대상자들의 양안을 비교하였다.

Table 1. Characteristics of CMV positive and CMV negative hypertensive uveitis

Clinical characteristic	Total population (n = 61)	CMV positive patients (n = 15)	CMV negative patients (n = 46)	*p*-value
Age (years)	54.11 ± 15.43	52.27 ± 16.58	54.72 ± 15.18	0.597*
Sex (M:F)	43:18	13:2	30:16	0.192†
Duration of follow-up (months)	50.79 ± 42.70	43.28 ± 21.13	53.23 ± 47.61	0.893‡
Number of attacks	4.01 ± 5.30	5.13 ± 7.10	3.65 ± 4.61	0.905‡
Baseline BCVA	0.74 ± 0.25	0.84 ± 0.21	0.71 ± 0.26	0.090‡
BCVA at the last examination	0.66 ± 0.30	0.73 ± 0.32	0.64 ± 0.29	0.257‡
Baseline average RNFL thickness	75.50 ± 17.20	74.60 ± 13.31	75.85 ± 18.62	0.786*
CCT	568.95 ± 55.60	563.27 ± 47.01	570.80 ± 58.48	0.652*
Spherical equivalent	-1.46 ± 2.82	-2.39 ± 3.11	-1.00 ± 2.60	0.134*
Patients with glaucoma	44 (72.13)	11 (73.33)	33 (71.74)	0.593†
Patients who underwent glaucoma surgery	17 (27.87)	3 (20.00)	14 (30.43)	0.524†
Lens status of phakic eye	55 (90.16)	13 (86.67)	42 (91.30)	0.630†

The medical records and the ophthalmic test results were able to compare the overall characteristics between patient groups with CMV positive and CMV negative hypertensive uveitis. Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

CMV = cytomegalovirus; M:F = male:female; BCVA = best-corrected visual acuity; RNFL = retinal nerve fiber layer; CCT = central corneal thickness.

*Student's *t*-test; †chi-square test; ‡Mann-Whitney's *U*-test.

결 과

본 연구는 고안압포도막염환자들 중 방수를 채취하여 CMV PCR 검사를 진행하였던 총 61명의 61안을 대상으로 하였다. 이 중 CMV PCR 검사에서 양성 반응이 나온 환자가 총 15명(24.6%), 음성이 46명(75.4%)이었다. 의무기록과 안과적 검사 결과를 통해 두 그룹 간의 전반적인 특징을 비교할 수 있었다(Table 1). 두 군 모두에서 연령은 평균적으로 50대였으며 성별 차이가 없었다. 그리고 유병기간, 발작 횟수, 시력, 시신경 변화, 각막두께, 굴절력, 녹내장 발생 및 수술력에서 두 군 간 차이가 없었다.

CMV PCR 검사에서 양성 반응을 보인 고안압포도막염 환자들 15명의 임상 양상과 진행 특징들을 비교하였을 때 (Table 2), 총 14명(93.3%)이 Ganciclovir를 복용하거나 안약 혹은 안연고 제제로 치료받았으며, 녹내장에 대한 안약도 14명(93.3%)에서 사용하였다. 처음 최대교정시력과 최종 최대교정시력을 비교하였을 때 11명(73.3%)에서 시력이 유지되거나 호전 양상을 보였다. 각막 임상양상의 경우, 전체 15명(100%) 모두에서 각막부종 혹은 각막침착물이 확인되었으며, 홍채 관련 병변은 총 11명(73.3%)에서 확인되었다. 11명(73.3%)에서 녹내장이 발생하였으며, 총 3명(20.0%)에서만 안압 조절을 위한 녹내장수술을 진행한 것을 확인할 수 있었다. 또한 두 환자군에서 혈액을 채취하여 백혈구 수, ESR, CRP 등의 염증 지수, CMV, HSV, Toxoplasma, Toxocariasis에 대한 면역글로불린 등을 비교한 결과도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 2. Patients list of CMV positive hypertensive anterior uveitis

Patient no.	Age (years)	Sex	Initial BCVA	Initial IOP	No. of antiglaucomatics	Real-time/ mRNA CMV PCR Status	Ganciclovir	Last BCVA	Duration of F/U (months)	Uveitis status	Corneal manifestation (ECD)	Iris involvement	Systemic disease	Presence of glaucoma	Glaucoma surgery
1	67	M	0.6	20	2	Present	PO Eyedrop	0.6	67.6	Chronic inflammation	Edema (619)	Yes	DM, Latent TB	Yes	No
2	55	M	1	10	0	Present	PO Eyedrop	1	61.9	Chronic inflammation	Ring like opacity (800)	Yes	None	Yes	Trabeculectomy, Ahmed valve imp.
3	25	F	1	18	3	Present	PO Eyedrop	1	86.27	Acute recurrent	Ring like opacity (1285)	Yes	None	No	No
4	60	M	1	16	1	Present	Eyedrop	0.5	49.2	Acute recurrent	KP (948)	Yes	None	Yes	No
5	61	F	1	40	2	Present	PO Eyedrop	1	34.4	Acute recurrent	KP (834)	Yes	None	Yes	No
6	72	M	0.8	46	2	Present	PO Eyedrop	0.8	22.67	Acute recurrent	Coin shaped lesion (1012)	Yes	None	Yes	Ahmed valve imp.
7	57	M	0.6	41	1	Present	PO Eyedrop	0.8	60.5	Acute recurrent	Small multiple opacity (2457)	Yes	None	Yes	No
8	52	M	1	19	1	Present	PO Eyedrop	1	47.57	Acute recurrent	KP (2493)	Yes	None	Yes	No
9	48	M	0.1	46	3	Present	None	1	54.53	Acute recurrent	KP (2079)	Yes	None	Yes	Ahmed valve imp.
10	60	M	0.6	21	2	Present	PO Eyedrop	1	3	Acute recurrent	KP (2262)	Yes	None	No	No
11	46	M	1	35	3	Present	PO	0.8	27.13	Chronic inflammation	KP (2057)	Yes	DM	No	No
12	27	M	0.6	32	2	Present	PO	0.8	38.33	Acute recurrent	KP (2754)	No	None	Yes	No
13	69	M	0.5	34	1	Present	PO Ointment	0.8	33.4	Chronic inflammation	KP (2132)	No	None	Yes	No
14	19	F	1	26	1	Present	PO Eyedrop	1	30.63	Acute recurrent	KP (2538)	No	None	Yes	No
15	66	M	1	55	2	Present	PO	0.5	35.1	Acute recurrent	KP (2941)	No	HTN	Yes	No

Clinical features and progress of the enrolled CMV positive hypertensive anterior uveitis patients were summarized.
CMV = cytomegalovirus; BCVA = best-corrected visual acuity; F/U = follow-up; IOP = intraocular pressure; PCR = polymerase chain reaction; ECD = endothelial cell count; M = male; PO = per os (orally); DM = diabetes mellitus; TB = tuberculosis; F = female; KP = keratic precipitate; HTN = hytertension.

또한 CMV PCR 양성인 환자군에서 유병기간 동안의 최고 안압은 33.15 ± 12.21 mmHg로 음성인 환자군의 37.85 ± 11.31 mmHg에 비하여 더 낮은 것으로 확인되었으나 통계학적 의미는 없었다(p=0.199). 그러나 유병기간 동안의 최저 안압은 CMV PCR 양성인 환자군에서는 11.60 ± 2.87 mmHg 이었고 이는 음성인 환자군의 최저안압 9.39 ± 3.28 mmHg에 비하여 더 높은 값을 보였다(p=0.007) (Fig. 1).

또한 각막내피세포검사상에서는 고안압포도막염이 발생한 쪽 눈의 경우 두 환자군 중 CMV PCR 양성인 환자군에서 더 낮은 각막내피세포밀도를 확인할 수 있었으나 통계학적 의미는 없었다(p=0.244). 그러나 반대안의 각막내피세포밀도를 함께 검사하여 양안의 차이를 확인한 결과 CMV PCR 음성인 환자군은 375.87 ± 784.80 cells/mm^{2}였으나, 양성인 환자군은 857.80 ± 855.33 cells/mm^{2}로 더 큰 양안 각막내피세포밀도 차이를 확인할 수 있었다(p=0.048) (Fig. 2).

또한, CMV 양성 고안압포도막염환자군에서는 15명 모두(100%)에서 각막병변을 보였고, CMV 음성 환자군에서는 41명(89.13%)에서 각막병변을 보였다(p=0.183, chi-square test). CMV 양성 고안압포도막염이 확인된 25세 여자 환자에서 동전 모양의 각막혼탁 소견이(Fig. 3A), 55세 남자 환자에서 반지 모양의 각막혼탁 소견이 보였다(Fig. 3B). 그리고 27세 남자 환자에서 단순 각막침착물이(Fig. 3C), 72세 남자 환자에서 다수의 각막침착물 및 홍채 색소 침착이 확인되었다(Fig. 3D).

홍채 병변 또한 CMV 양성 고안압포도막염환자군에서는 11명(73.33%)에서 홍채변성 소견이 확인되었고, CMV 음성 환자군에서는 22명(47.83%)에서 홍채변성 소견을 보였다(p=0.085, chi-square test). 25세 여자 환자의 정상인 반대안에 비해 포도막염 발생안에서 홍채위축 소견이 확인되었고(Fig. 4A, B) 60세 남자 환자의 반대 정상안과 비교하여 포도막염 발생안에서 하측 홍채 기질의 해면질 양상의 변화가 보였다(Fig. 4C, D).

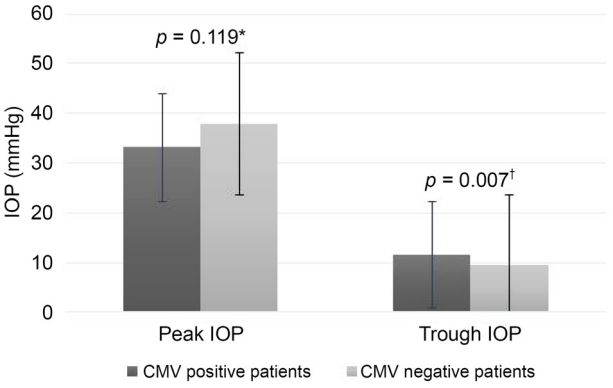

Figure 1. Peak and trough intraocular pressure (IOP) of cytomegalovirus (CMV)-positive and CMV-negative hypertensive uveitis. In the CMV polymerase chain reaction (PCR) positive patients, the peak IOP during the duration of the disease was found to be lower than that of the negative patients, but no statistically significant difference was observed (p = 0.199). However, the trough IOP during the duration of the disease was statistically significantly higher in the CMV PCR-positive patients than in the negative patients (p = 0.007). *Student's t-test; †Mann-Whitney's U-test.

Table 3. Immunologic status of CMV positive and CMV negative hypertensive uveitis

Variable	Total population (n = 61)	CMV positive patients (n = 15)	CMV negative patients (n = 46)	p-value
WBC	7.02 ± 2.03	6.74 ± 1.41	7.13 ± 2.25	0.831*
Segmented	56.88 ± 9.72	57.73 ± 7.42	56.53 ± 10.61	0.713†
Lymphocyte	32.54 ± 8.28	32.58 ± 7.33	32.53 ± 8.75	0.984†
ESR	13.42 ± 9.20	16.83 ± 10.32	11.48 ± 8.13	0.109†
CRP	0.24 ± 0.58	0.40 ± 0.86	0.17 ± 0.40	0.507*
RA factor	12.03 ± 34.76	3.46 ± 1.64	17.75 ± 44.41	0.518*
CMV IgM	0	0	0	N/A
CMV IgG	176.83 ± 61.44	172.49 ± 67.70	178.63 ± 59.85	0.966*
HSV IgM	0	0	0	N/A
HSV IgG	7.33 ± 8.47	12.12 ± 11.83	5.45 ± 6.02	0.198*
Toxoplasma IgM	0	0	0	N/A
Toxoplasma IgG	0	0	0	N/A
Toxocariasis Ab	0	0	0	N/A

There was no statistically significant difference in serologic tests between patient groups with CMV positive and CMV negative hypertensive uveitis. Values are presented as mean ± standard deviation number (%).
CMV = cytomegalovirus; WBC = white blood cell; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein; RA = rheumatoid factor; IgM = immunoglobulin M; IgG = immunoglobulin G; Ab = antibody.
*Student's t-test; †Mann-Whitney's U-test.

고 찰

CMV 앞포도막염은 잠복되어 있던 바이러스의 국소적 재활성화에 의한 것이라고 알려져 있다. 바이러스의 재활성화는 스테로이드, 사이클로스포린 혹은 녹내장 치료로 쓰이는 프로스타글란딘 유사체와 같은 국소 점안약 및 안과적 수술 등에 의해 발생할 수 있으며, 이러한 재활성화에 의한 염증 반응은 대식세포 혹은 수지상세포의 활성화에 의해 유도된다.[14]

Relvas et al[15]은 HSV, VZV와 같은 다른 바이러스 감염과 CMV 앞포도막염의 특징들을 비교한 연구에서, CMV 앞포도막염은 다른 바이러스 감염에 비하여 더 젊은 연령, 주로 남성, 동양인에서 발생하였으며, 전방에만 국한된 염증, 각막내피염 동반 소견을 보였고, 대상자들 모두에서 안압상승 및 재발 소견을 보였다고 하였다.

Chan and Chee[2]에 의하면 바이러스 감염과 관련된 포도막염은 임상적으로 푹스이색홍채모양체염의 형태를 보이는 경우와 포스너-슐로스만 증후군의 형태를 보이는 경우가 있다고 하였다. 또한 Chee et al[16]에 의하면 24명의 CMV 양성 앞포도막염 환자들 중 18명(75%)이 포스너-슐러스만

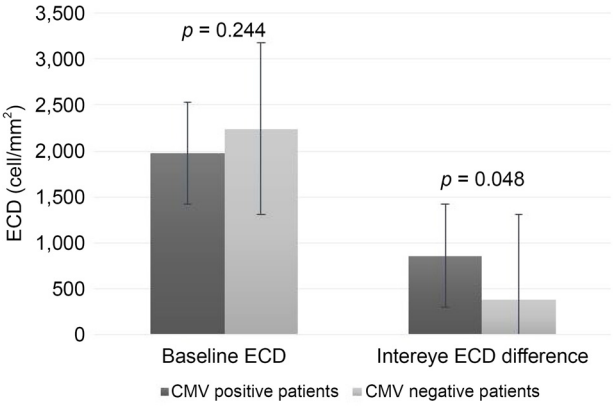

Figure 2. Baseline and intereye differences of corneal endothelial cell density of cytomegalovirus (CMV)-positive and CMV-negative hypertensive uveitis patients. A lower corneal endothelial cell density was found in the CMV polymerase chain reaction positive patients, but no statistically significant difference was noted (p = 0.244, student's t-test). However, we also examined the corneal endothelial cell density in the opposite eye to determine the difference in binocularity, and the results showed a significant difference between CMV-positive and negative groups (p = 0.048, Mann-Whitney's U-test). ECD = endothelial cell count.

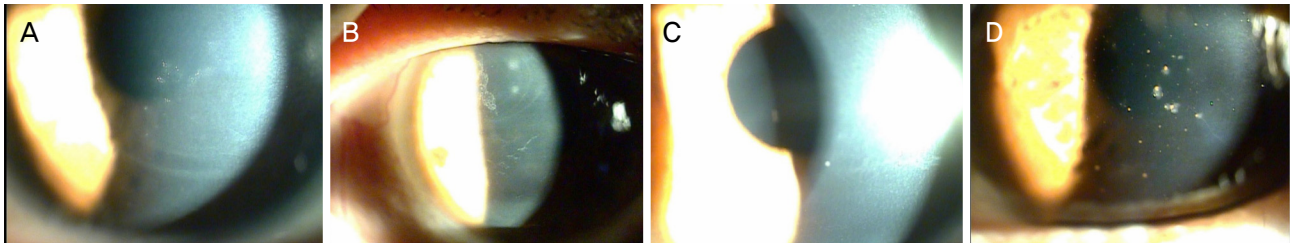

Figure 3. Different corneal manifestations of cytomegalovirus (CMV) positive hypertensive anterior uveitis patients. A 25-year-old female patient with CMV-positive anterior uveitis showed a coin-like lesion (A) and a 55-year-old male patient showed ring-like opacity (B). In addition, a 27-year-old male patient showed a simple keratic precipitate (C) and a 72-year-old male patient showed multiple keratitic precipitate with iris pigmentation (D).

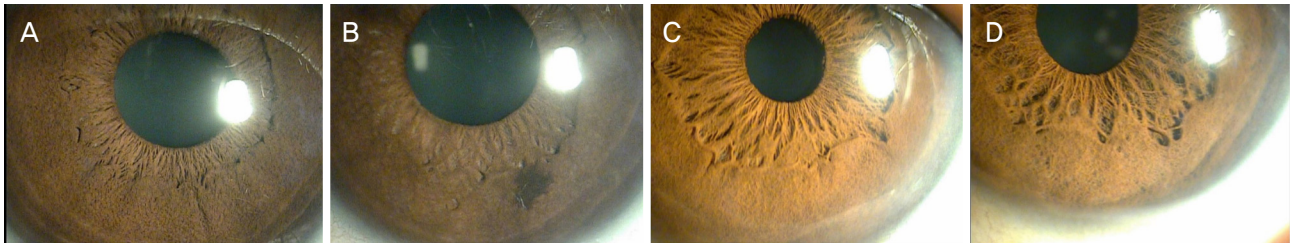

Figure 4. Iris changes associated with cytomegalovirus positive hypertensive anterior uveitis. When compared to the normal opposite eye (A), the iris atrophy was observed within the affected left eye (B) of a 25-year-old female patient. A 60-year-old male patient showed a spongy-like change of inferior iris stroma of the affected eye (D), compared to the normal opposite eye (C).

증후군으로, 5명(22.8%)이 푹스이색홍채모양체염으로 진단되었다. 특히 싱가폴, 일본, 타이완 등의 동아시아 지역에서 푹스이색홍채모양체염의 주요 원인이 CMV 감염으로 알려져 있고, 포스너-슐로스만 증후군의 경우 싱가폴에서 52%, 타이완에서 26.4%에서 CMV 양성률을 보였다고 보고되었다.[2] 본 연구에서도 CMV 양성 반응이 확인되었던 15안 중 4안에서 만성적 각막 염증을 동반한 푹스이색홍채모양체염의 임상적 특성을 보였다(Table 2).

포스너-슐로스만 증후군의 형태를 보이는 CMV 감염의 경우 최고 안압이 더 높다고 알려져 있으며, 10년 동안의 경과 관찰기간동안 포스너-슐로스만 증후군 환자 중 CMV PCR에서 양성 반응을 보이는 환자군에서 녹내장의 유병률 및 녹내장수술이 필요할 확률이 더 높은 것으로 알려져 있다.[16] 타이완 코호트 연구에서 또한 5년 이상 추적 관찰한 CMV 양성 포도막염에서 음성인 경우에 비하여 안압상승의 조절이 잘 되지 않아 녹내장수술을 받을 가능성이 더 높았다는 보고가 있다.[6] 본 연구의 결과에서는 CMV 양성 포도막염의 경우 CMV 음성 포도막염에 비하여 상대적으로 최저 안압이 더 높은 양상을 보였고, 최고 안압은 오히려 낮았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 그리고 위의 이전 논문 결과들과 달리 녹내장 발생 및 수술력 또한 두 군간에 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다.

CMV 양성 및 음성의 고안압포도막염 녹내장환자군들에서 혈액을 채취하여 백혈구 수, ESR, CRP 등의 염증 지수 및 고안압포도막염의 원인으로 알려진 CMV, HSV, Toxoplasma, Toxocariasis에 대한 항체역가검사를 진행한 결과 두 환자군 간의 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다(Table 2). 이는 CMV 양성 앞포도막염 환자들이 CMV에 대한 체액면역(humoral immunity)상 CMV 음성 포도막염 환자들과 차이가 없음을 의미한다.

CMV 안구 내 감염으로 인하여 각막내피염이 발생한 경우 동전 모양의 병변을 보이는 경우가 대표적이며, 이러한 동전 모양의 병변이 각막에 확인될 경우 방수에서 CMV PCR 검사를 시행하였을 때 CMV에 대한 양성 예측도가 93.3%로 알려져 있다.[17] 본 연구에서도 동전 모양의 각막침착물이 확인된 환자가 있었고(Fig. 3A), 그 외에도 중심에 반지 모양의 각막혼탁을 보이는 경우도 확인되었다(Fig. 3B).

CMV 양성 고안압포도막염환자군에서 음성 환자군들에 비해 각막내피세포밀도가 유의하게 감소한다는 것은 알려져 있다.[18,19] 본 연구에서도 CMV 양성인 고안압포도막염 녹내장환자군에서 음성인 환자군에 비하여 기저 각막내피세포밀도가 더 떨어져 있었고, 양안의 각막내피세포밀도 차이가 더 큰 경향을 보였다(Fig. 2). 이는 CMV의 안구 내 감염이 각막내피의 염증을 일으켜 각막내피세포의 손상을 유발시킨다는 것을 시사한다. 또한 CMV 양성인 환자군 중에서 특별히 각막부종 및 동전 모양의 병변이 발생하지 않고 각막후면침착물만 발생한 환자들 중에도 각막내피세포밀도가 감소한 경우가 있었다(Table 2 patient no. 4, 5). 이는 CMV 양성 포도막염에서 임상적으로 뚜렷한 각막내피염을 보이지 않는 경우에도 각막내피세포 수 감소를 동반할 수 있다는 사실을 의미한다.

본 연구에서 CMV 양성 고안압포도막염이 발생한 눈과 반대편 정상안과 비교해 보았을 때, 약간의 산동을 동반한 홍채의 위축 및 해면질과 같은 변화를 보이는 경우가 총 11명에서 발견되었다(Table 2). 또한 면역기능이 정상인 쥐에서 안구 내로 CMV 감염을 일으킨 연구에서 앞포도막염이 발생하였고, 이 때 홍채와 섬모체에서 염증 세포들이 확인되었고, 망막염은 동반되지 않았다.[20-22] 또한 바이러스 감염 직후에 *In situ* 부합법(hybridization)을 이용하여 홍채, 섬모체에서 CMV DNA를 검출할 수 있었으며, 때때로 각막병변에서도 검출되었다.[20-22] *In situ* hybridization 방법을 통하여 CMV DNA가 검출되었다는 것은 CMV가 그곳에 존재하고 있고 DNA 복제 및 바이러스 증식이 일어나고 있을 가능성을 시사하는 것으로 이를 통하여 홍채가 CMV 잠복근원일 가능성이 있음을 알려준다.[20]

CMV 앞포도막염의 치료는 현재까지 국소 ganciclovir

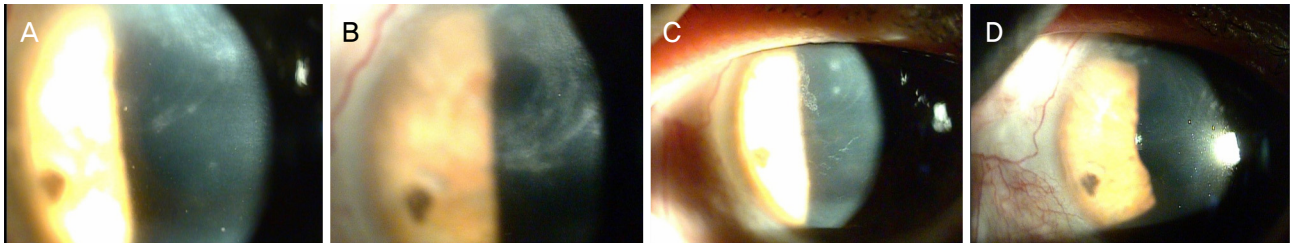

Figure 5. Serial changes of a 55-year-old male patient. At baseline examination, superior ring-like opacity of the cornea was shown (A) and after 2 months, aggravation of ring like opacity was observed (B). Round stromal opacity at the center of the ring-like opacity appeared 5 months later (C). After 7 months, ring like opacity was improved (D).

제제(2% ganciclovir solution, 0.15% ganciclovir ointment) 및 경구 ganciclovir 제제가 사용되고 있다. Su et al[6]에 의한 연구에 따르면 총 68안의 CMV 양성 포스너-슐러스만 증후군 환자들에서 국소 2% ganciclovir solution를 점안한 결과 모든 68안(100%)에서 치료 시행 1달 후 전방 염증 및 각막 부종이 호전되었고, 안압이 조절되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 녹내장 안약 개수 또한 줄어드는 것이 확인되었다.[6] 본 연구에서는 55세 남자 환자에서 고안압포도막염이 진단된 후 경구 및 국소 점안 gancivlovir 제제로 치료하면서 각막 소견의 변화를 관찰하였다(Fig. 5). 처음 진단 당시에는 각막의 반지 모양의 각막혼탁이 확인되고 있었고, 2개월이 지난 후 이러한 반지 모양의 각막혼탁의 악화 소견이 확인되었다. 5개월이 지난 후에는 고리 모양의 혼탁 중심부분에 원 모양의 기질 혼탁이 발생하였으며, 7개월이 지난 후 점차 호전 소견이 확인되었다. 이는 CMV에 의한 각막병변이 매우 다양한 형태를 보이며, 약제 투여 시, 1달 이상의 매우 긴 치료 경과를 밟을 수도 있음을 의미한다.

본 연구의 한계점은 CMV PCR 결과에서 DNA 역가가 다양하게 나왔다는 점이다. 이는 후향적 연구이기 때문에 증상 발생 시기와 방수 채취 시행 시기의 간격을 일정하게 하기 어려웠으며, 이로 인한 역가 차이가 발생한 것으로 생각해볼 수 있다.[17]

결론적으로 본 연구를 통하여 CMV의 안구 내 감염이 안압상승과 함께 각막내피의 염증을 일으켜 각막내피세포의 손상을 유발시킨다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 각막병변 및 홍채변성 소견을 높은 비율로 나타내며, 혈청학적 변화를 동반하지는 않았다. 따라서 전형적으로 고안압포도막염의 임상양상을 보이는 경우 정기적인 각막내피검사와 함께 방수를 통한 CMV PCR 검사를 시행하여 안압 및 염증 조절과 함께 항바이러스 제제의 사용이 병행되어야 한다.

REFERENCES

1) Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P, et al. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. Ophthalmology 2002;109:879-82.
2) Chan NS, Chee SP. Demystifying viral anterior uveitis: a review. Clin Exp Ophthalmol 2019;47:320-33.
3) Yoser SL, Forster DJ, Rao NA. Systemic viral infections and their retinal and choroidal manifestations. Surv Ophthalmol 1993;37:313-52.
4) Touhami S, Qu L, Angi M, et al. Cytomegalovirus anterior uveitis: clinical characteristics and long-term outcomes in a French Series. Am J Ophthalmol 2018;194:134-42.
5) Knox DL. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. Am J Ophthalmol 2008;146:625.
6) Su CC, Hu FR, Wang TH, et al. Clinical outcomes in cytomegalovirus-positive Posner-Schlossman syndrome patients treated with topical ganciclovir therapy. Am J Ophthalmol 2014;158:1024-31.e2.
7) Kass MA, Becker B, Kolker AE. Glaucomatocyclitic crisis and primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1973;75:668-73.
8) 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.
9) Cunningham ET Jr, Zierhut M. Uveitic ocular hypertension and glaucoma. Ocul Immunol Inflamm 2017;25:737-9.
10) Lee EJ, Kwun YK, Shin DH, Kee CW. Clinical features and risk factors of glaucomatous change in Posner-Schlossman Syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:938-43.
11) Lo CY, Ho KN, Yuen KY, et al. Diagnosing cytomegalovirus disease in CMV seropositive renal allograft recipients: a comparison between the detection of CMV DNAemia by polymerase chain reaction and antigenemia by CMV pp65 assay. Clin Transplant 1997;11:286-93.
12) Chee SP, Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. Br J Ophthalmol 2010;94:1648-52.
13) Su CC, Wang IJ, Chen WL, et al. Topical ganciclovir treatment in patients with cytomegalovirus endotheliitis receiving penetrating keratoplasty. Clin Exp Ophthalmol 2013;41:339-47.
14) Chan NS, Chee SP, Caspers L, Bodaghi B. Clinical features of CMV-associated anterior uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2018;26:107-15.
15) Relvas LJ, Caspers L, Chee SP, et al. Differential diagnosis of viral-induced anterior uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2018;26:726-31.
16) Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. Am J Ophthalmol 2008;145:834-40.
17) Hwang YS, Shen CR, Chang SH, et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegaloviral anterior segment infection. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011;249:103-10.
18) Kandori M, Miyazaki D, Yakura K, et al. Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. Jpn J Ophthalmol 2013;57:497-502.
19) Choi JA, Kim KS, Jung Y, et al. Cytomegalovirus as a cause of hypertensive anterior uveitis in immunocompetent patients. J Ophthalmic Inflamm Infect 2016;6:32.
20) De Groot-Mijnes JDF, Chan ASY, Chee SP, Verjans GMGM. Immunopathology of virus-induced anterior uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2018;26:338-46.
21) Hayashi K, Kurihara I, Uchida Y. Studies of ocular murine cytomegalovirus infection. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26:486-93.
22) Bale JF Jr, O'Neil ME, Lyon B, Perlman S. The pathogenesis of murine cytomegalovirus ocular infection. Anterior chamber inoculation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990;31:1575-81.

= 국문초록 =

거대세포바이러스 양성 및 음성 고안압포도막염환자군들의 임상적 특징 비교

목적: 고안압포도막염환자들 중에서 거대세포바이러스의 감염이 있는 군과 없는 군에서의 임상적 특징을 비교하고자 하였다.
대상과 방법: 총 61명의 고안압포도막염환자들 중 안방수에서 cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction (PCR) 검사를 시행하여 양성 반응이 나온 환자군과 음성 반응이 나온 환자군으로 나누었다. 두 군 사이의 성별, 첫 발작 시 및 현재의 나이, 처음 진단받은 시기, 유병 기간, 발작 횟수, 발작 간격, 수술력을 조사하였고, 시력, 안압, 각막내피세포 밀도를 측정하였다. 또한, 염증 지수, CMV, Herpes simplex virus, Toxoplasma, Toxocariasis에 대한 항체 역가를 확인하기 위한 혈액검사를 시행하였다. 이러한 검사결과들을 통하여 두 군 사이의 차이를 확인하였다.
결과: CMV PCR 양성 반응을 보인 환자군에서 CMV 음성 환자군에 비하여 최저안압이 유의하게 높았고(p=0.007), 각막내피세포 수의 양안 차이가 컸다(p=0.048). 또한 CMV 양성 고안압포도막염환자군에서는 73.3%에서 홍채변성 소견이 확인되었고, CMV 음성 환자군에서는 47.8%에서 홍채변성 소견을 보였다(p=0.085). 반면, 두 환자군에서 혈액을 채취하여 시행한 백혈구 수, 염증 수치, 항체 역가 검사상에서는 통계학적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.
결론: CMV 포도막염은 안압상승과 함께 각막내피세포의 손상을 동반하였다. 또한 CMV 양성 환자군에서 음성 환자군에 비교하였을 때 두 군 간에 유의미한 혈청학적 차이를 보이지 않았다. 전형적으로 고안압포도막염의 임상양상을 보이는 경우 정기적인 각막내피검사와 함께 안방수를 통한 CMV PCR 검사를 시행하여 안압 및 염증 조절과 함께 항바이러스 제제의 사용이 병행되어야 한다.
〈대한안과학회지 2020;61(3):258–266〉

김진호 / Jin-Ho Kim
가톨릭대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
College of Medicine,
The Catholic University