

유리체강내 Fluocinolone Acetonide Implant 삽입 후 호전된 베체트 포도막염 1예

김윤성¹ · 최정란² · 김석원¹ · 김현숙³

조선대학교 의과대학 내과학교실¹, 포항성모병원 내과², 순천향대학교 의과대학 내과학교실³

A Case of Refractory Behçet's Uveitis Improving after Insertion of Fluocinolone Acetonide Implant

Yun Sung Kim¹, Jung Ran Choi², Seok Won Kim¹, Hyun-Sook Kim³

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University¹, Gwangju,
Department of Internal Medicine, Pohang St. Mary's Hospital², Pohang,
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University³, Seoul, Korea

Behçet's disease (BD) is systemic vasculitis that can manifest severely debilitating. Despite the understanding mechanisms of overall BD, there are remains many questions in various critical manifestations and treatments. The ocular manifestation is characterized by a prototype of chronic relapsing and persistent uveitis. The main treatment is topical corticosteroid, and topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mild uveitis. The recurrent and severe uveitis could be treated with ocular corticosteroid injections, and systemic corticosteroid for inducing long-lasting suppression of

the inflammation. Systemic corticosteroids should rapidly be tapered within weeks for avoiding side effects. Recent advances have led to the development of sustained-release corticosteroid devices using different corticosteroids. We present a case of 67-year-old woman who received a fluocinolone acetonide implant for recurrent Behçet's uveitis. She was successfully treated with implant and the uveitis became quiescent within a month.

Key Words. Behçet's disease, Uveitis, Fluocinolone acetonide implant

서 론

베체트병(Behçet's disease)은 1937년 피부과 의사인 Hulusi Behçet에 의해 반복되는 구강과 성기의 궤양 그리고 포도막염을 특징으로 기술되었다. 이후 전신 질환으로서 소화기관, 근골격계, 호흡기계와 같은 여러 신체 기관을 침범하고 신경계를 침범하기도 하는 혈관염으로 분류되었다. 이 중 눈은 가장 흔하게 침범되는 장기 중 하나로, 포도막염, 모양체염, 홍채모양체염, 망막염, 폐쇄성 앞포도막염, 낭포

황반 부종 등과 같은 다양한 형태로 나타난다 (1).

베체트병에 의한 앞포도막염은 도포성 스테로이드로 쉽게 치료할 수 있지만, 뒤포도막을 침범하면 전신적 스테로이드를 투여하면서 면역억제제를 추가로 사용하여 치료할 수 있다 (2). 이때 메토틱렉세이트(methotrexate, MTX), 아자티오프린(azathioprine, AZA), 사이클로스포린 A (cyclosporine A, CsA), 클로람부실(chlorambucil), 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)와 같은 면역억제제를 사용할 수 있고,

<Received : March 25, 2012, Revised (1st : April 22, 2012, 2nd : May 5, 2012, 3rd : May 11, 2012), Accepted : May 14, 2012>
Corresponding to : Hyun-Sook Kim, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, 59, Daesagwan-gil, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea. E-mail : healthyra@schmc.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이러한 기존의 면역억제제의 경구 투여가 불충분할 때에는 국소 치료로 안구 내에 스테로이드나 MTX를 직접 주사하거나 항종양괴사인자 차단제(anti-TNF blocker)를 사용할 수 있다 (2). 그러나, 전신적 스테로이드와 면역억제제의 장기간 사용은 전신 부작용을 유발할 수 있고, 안구 내 스테로이드 주사는 안압의 상승, 백내장을 일으킬 수 있다. 최근 이러한 문제점을 고려하여 개발된 fluocinolone acetonide implant는 유리체강내에 삽입하여 스테로이드를 서서히 방출하므로 전신 부작용을 최소화하는 것으로 알려졌다 (3).

저자들은 반복적인 베체트 포도막염으로 이미 좌안이 실명된 환자에서 스테로이드, MTX의 안구 내 주사, 전신적 스테로이드를 포함한 면역 억제제 투여에도 지속되는 우안의 전체포도막염에서 fluocinolone acetonide implant 유리체강 내 삽입술을 시행하여 포도막염의 지속적인 치료와 함께 시력의 호전을 보였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 67세 여자

주 소: 우안의 시력저하

현병력 및 약물력: 내원 30년 전부터 1년에 약 20차례 이상 반복되는 재발성 구강 궤양과 외음부 궤양 그리고 시력저하가 있었으나 간헐적인 대증 치료만 하였다. 내원 3년 전 양안의 백내장 수술 후에도 시력저하 및 포도막염이 반복되어 류마티스 내과 진료 후 베체트병으로 진단받았다. 좌안은 황반 변성을 동반한 포도막염으로 실명하였다. 내원 2년 전부터 베체트 포도막염의 치료로 경구용 스테로이드(prednisolone, PDS) 15 mg과 면역억제제인 mizoribine, CsA, AZA를 차례로 사용하였으나 우안의 포도막염 악화 소견 보여 총 4차례 유리체강 내에 triamcinolone acetonide 및 MTX를 주사하였고, 유리체 절제술 및 범망막 광응고술 후 일시적인 시력호전 보였으나 재발하여 infliximab 200 mg을 8개월간 총 4차례 투여 하였고 투여기간 중에는

재발이 없었다. 그러나 infliximab 투여에 따른 잦은 상기도 감염과 폐렴으로 중단하였고 2개월 후 우안의 시력저하와 포도막염이 재발되어 내원하였다.

과거력 및 사회력: 당뇨병, 고혈압, 간염 등의 병력은 없으며 주부이다.

가족력: 특이 소견 없음.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C이었다. 결막은 창백하지 않았으며, 경부 림프절 종대 및 갑상선 비대는 없었다. 간헐적인 구강궤양의 흔적은 있으나 성기궤양은 없었다. 외견상 안구의 특이소견은 없었으나 시야 장애로 눈을 잘 뜨지 못했다. 안진이나 현훈, 이명의 소견은 없었다. 부비동의 압통은 없었으며 청진상 저명한 폐수포음(crackle) 소견은 들리지 않았고 심음은 정상이었다. 복부 검사상, 복부 팽만이나 압통 등은 없었으며 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 내원 시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 12,250/mm³ (호중구 69.3%, 림프구 19.5%, 단핵구 5.4%, 호산구 5%), 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판 218,000/mm³이었다. 혈액 생화학검사서 AST/ALT 36/41 U/L, 총 단백 7.01 g/dL, 알부민 3.27 g/dL, 혈액요소질소 21.9 mg/dL, 크레아티닌 1.01 mg/dL, 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 마그네슘 2.3 mEq/L, 칼슘 7.9 mg/dL, 인 3.0 mg/dL, 혈당 120 mg/dL, 총 콜레스테롤 215 mg/dL, LDH 471 U/L (정상: 180~460)였으며 ESR 37 mm/hr, CRP 1.19 mg/dL로 증가되었다. 요 화학 검사상 혈뇨나 단백뇨 없었으며 HBsAg, HBsAb, anti-HCV Ab, VDRL, anti-HIV, 항핵항체, PR3-항중성구세포질항체 그리고 MPO-항중성구세포질항체 모두 음성이고 C3 85 mg/dL (정상: 75~140), C4 30 mg/dL (정상: 10~40), CH50 45 mg/dL (정상: 23~46)이었다. HLA-B51은 양성이었다.

안과 검사 소견: 내원 당시 나안 시력은 우안 0.2, 좌안은

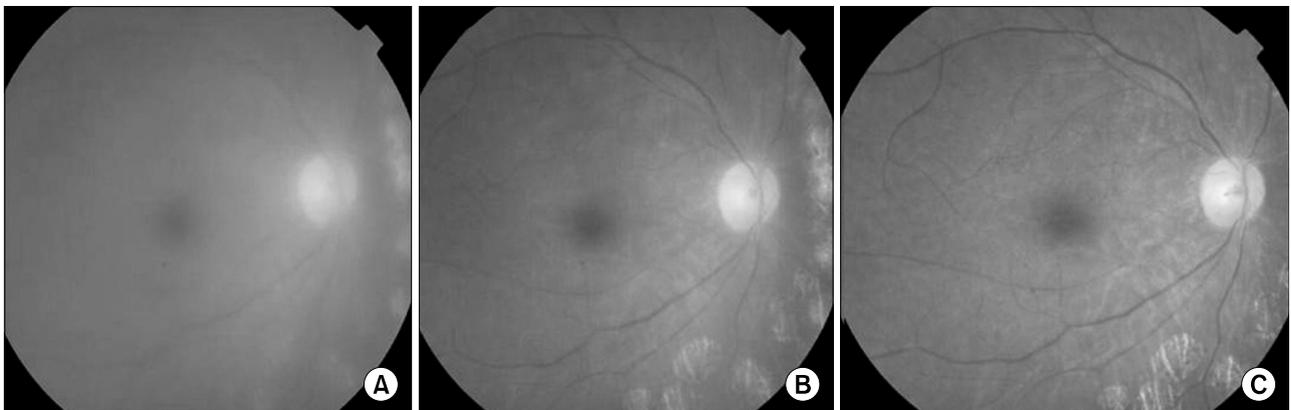


Figure 1. The fundus photograph in Behçet's uveitis. (A) The vitreous haziness and previous photocoagulation showed at initial visit. (B) The vitreous haziness improved after treatment of infliximab. (C) The haziness resolved completely after fluocinolone acetonide implant insertion.

시력이 소실되었으며, 안압은 골드만 압평안압계로 우안 20 mmHg, 좌안은 14 mmHg였다. 안저 검사에서 전망막의 부종 및 황반부종이 관찰되며, 세극등 검사에서 우안의 유리체내 염증에 의한 유리체내 혼탁이 관찰되고 있었다. 형광 안저혈관조영상 양안에서 유리체 출혈과 함께 시신경 유두를 포함한 전망막에서 형광누출과 낭포황반부종이 관찰되었으며 특히 우안에 혈관염 징후와 염증세포 동반된 전체포도막염이 보였다(Figure 1A, B).

치료 및 경과: PDS 20 mg, CsA 300 mg, AZA 100 mg 투여 중에 포도막염이 재발되어 이에 interferon- α 2a 3백만 단위(IU)를 피하로 주 3회 투여하였으나 포도막염의 뚜렷한 호전이 없고 전신 스테로이드와 장기간 면역억제제 투여로 인한 부종, 무력감, 고열, 상기도 감염이 지속되어 우안의 유리체강 내 fluocinolone acetonide implant를 삽입 시행하였다. 시행 초기에 우안의 안압이 47 mmHg로 상승하였으나 이후 13 mmHg로 안정되었으며, 우안의 안구 내 염증 소견은 감소하였고 포도막염의 재발은 없었다(Figure 1C). ESR, CRP 모두 정상 범위 이내이고 우안의 시력은 0.7까지 회복되었다. 시술 2개월 후 우안의 염증은 안정적이거나 좌안의 전방과 유리체내 염증세포가 일부 관찰되어 좌안의 유리체강 내 triamcinolone acetonide 한차례 주사 투여하고, PDS 10 mg 이외의 면역억제제는 모두 중단하였다. 면역억제제 중단 2개월 후 우측 마비를 보이는 신경 베체트 병 발생하여 사이클로포스파마이드 충격요법 6차례 시행 후, 현재 PDS 7.5 mg, mycophenolate mofetil 1.25 g 복용 중으로 좌안과 우안은 안압 상승과 포도막염의 재발 및 fluocinolone acetonide implant와 관련된 감염 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

베체트병에서 가장 흔한 눈 침범은 환자의 90%까지 발생할 수 있으며, 최근 국내 연구에서 김 등은 포도막염을 동반하는 류마티스 질환 중 강직성척추염 다음으로 베체트병에서 두 번째 빈도로 발생한다고 보고하였다 (4). 또한, 김 등은 베체트병에서 발생하는 포도막염은 침범 부위에 따라 예후가 달라지므로 뒤포도막염이 발생하면 시력 손실의 합병증을 막기 위한 면역억제 치료를 언급하였다 (5). 베체트 포도막염은 임상적으로 만성적이고 반복적으로 발생하는 홍채 섬모체염으로 나타나며, 모양체염, 망막염, 폐쇄성 앞포도막염증을 동반한 혈관염과 낭포 황반 부종을 동반한다. 앞방고름 포도막염도 지속적인 만성 재발성 포도막염으로 나타나면 시력 감소나 소실을 유발할 수 있다 (1,2).

베체트 앞포도막염은 도포성 스테로이드 점안액으로 대부분 쉽게 치료할 수 있다. 전방의 염증세포가 사라진 이후 6~8주 동안 사용하면 스테로이드 점안액을 중단할 수 있으며 이때 속효성 산동제와 조절마비제를 함께 사용한다. 앞방고름 포도막염에서 고용량의 스테로이드 점안액

을 사용할 경우 대부분 효과를 보이지만, 용량 감량 시 악화될 수 있으므로 추적 관찰하면서 점차적으로 감량하는 것이 필요하다. 뒤포도막염에는 스테로이드 전신 투여를 하기도 하며, 빠르게 용량을 줄이면서 사용하면 수주 간 관해를 지속할 수 있다. 그러나, 베체트 포도막염이 재발하거나 시력 손상 및 전신 증상이 같이 동반되면 면역억제제인 MTX, AZA, CsA, chlorambucil, cyclophosphamide의 단독 혹은 병합치료도 사용한다 (2). 기존의 면역억제 치료에 반응하지 않는 뒤포도막염이나 양쪽을 침범하여 시력을 심각하게 위협하는 경우 infliximab 등과 같은 항종양 괴사인자 억제제를 사용하면 한차례의 투여로도 빠른 반응을 볼 수 있다. 이 후엔 6~8주 간격으로 반복적으로 사용하여 심각한 포도막염을 예방할 수 있으며, 시력이 회복되어 완전한 관해에 도달하기도 한다 (2,6). 또한, 급성기의 낭포 황반 부종, 유리체의 염증을 감소시키고 시력을 유지하기 위해 유리체내에 triamcinolone acetonide나 MTX를 직접 주사할 수 있다. 대부분은 triamcinolone acetonide 4 mg을 주사하며 약 3~7개월 동안 염증을 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 하지만, 경우에 따라 효과가 일시적이며, 백내장이나 안압 상승의 부작용이 발생하면 심각한 경우 수술적 치료가 필요할 수 있다 (7). 뒤포도막염, 전체 포도막염이 재발하거나 약물치료로 염증이 충분히 조절되지 않아 안구 구조가 손상되어 시력저하나 실명을 유발할 수 있으나, 이의 치료로 사용되는 고용량의 스테로이드의 장기간 사용은 감염의 위험, 백내장, 안압 상승 등 부작용의 위험을 항상 염두에 두어야 한다 (8).

최근 비감염 만성 포도막염에서 이러한 전신적 스테로이드의 부작용을 줄이는 장점을 가진 fluocinolone acetonide implant (Retisert[®], Bausch & Lomb, Rochester, New York, USA)의 안구강내 삽입이 도입되었다 (3). 안전성에 대한 연구로 비감염성 뒤포도막염 환자들에서 fluocinolone acetonide implant를 안구강내 삽입한 군(66명)과 전신적 스테로이드를 투여한 군(74명)의 치료 효과 및 안전성을 비교한 연구에서 전자가 재발률도 낮았으며(18.2% vs 63.5%) 치료와 관계된 안구 외 부작용도 낮은(0% vs 25.7%) 것으로 보고되었다 (9). Retisert[®]에 쓰이는 fluocinolone acetonide는 역가가 높고 짧은 반감기와 낮은 용해도를 특징으로 하여 약 30개월간 약물을 지속적으로 분비하여 안구 내의 염증을 조절하여 시력을 보존할 수 있다 (3). 최근 Rebekah 등의 보고에서 Retisert[®] 치료에 관한 증례 중 사르코이드증(sarcoidosis)에서 발생한 포도막염 한 증례와 HLA B27 양성 포도막염 두 증례가 성공적으로 치료된 사례를 보고하였다 (10). 베체트 포도막염을 fluocinolone acetonide implant로 치료한 증례 중, 국내에서는 이 등이 경구 스테로이드와 테논낭하 주사, 면역억제제의 사용에 불응하는 만성 베체트 포도막염을 implant 유리체강내 삽입술로 효과적으로 치료한 예도 있었으나 이 경우는 후낭하 백내장이 동반되어 백내장 수술을 함께 시행하였다 (11).

Retisert[®]를 안구 내 삽입하기 위해 반드시 수술적 처치가 필요하며 삽입술 자체가 안압을 상승시킬 수 있어 안압을 낮추는 수술이 필요할 수도 있다 (12,13). 또한, 삽입 후 부작용으로 백내장의 악화가 있을 수 있으므로 2년 이상의 관찰 기간이 필요하다고도 하였다 (13). 이외의 부작용으로 안검 하수, 안검부종, 결막출혈과 부종, 각막부종 등의 경미한 부작용과 저안압, 삽입물의 기능 부전, 유리체 혼탁이나 출혈, 황반부종, 망막 출혈, 안구내염, 그리고 유리체 섬유며 형성이 보고되고 있다 (12,14). Retisert[®] 삽입 후 발생하는 기회감염은 드물지만 거대세포바이러스 망막염이나 헤르페스 망막염이 증례 보고되고 있다 (12,15).

본 환자의 경우는 항종양피사인자 차단제를 포함한 면역억제제에도 불응한 베체트 포도막염이었고 백내장 동반은 보이지 않았다. 삽입 직후의 일시적인 안압 상승 외에 별다른 부작용이 없으나 전신 활성도로 인한 지속적인 면역억제제의 투여가 필요하므로 추후 기회 감염 등에 대한 주기적 추적 관찰이 필요하겠다. 저자들은 triamcinolone, MTX 유리체강내 주사와 항종양피사인자 차단제를 포함한 면역억제제의 투여에도 지속되는 재발성 베체트 포도막염에서 fluocinolone acetonide implant의 유리체강내 이식으로 효과적인 치료와 함께 시력의 호전을 경험하여 문헌고찰과 함께 증례 보고하는 바이다.

요 약

베체트병에서 눈은 가장 흔하게 침범되는 장기 중 하나로, 포도막염, 모양체염, 홍채모양체염, 망막염, 낭포형반부종 등과 같은 다양한 형태로 발현된다. 재발성 포도막염에서 전신적 스테로이드와 면역억제제의 장기간 사용은 약제 부작용을 유발할 수 있고, 안구 내 스테로이드 주사는 안압의 상승, 백내장이 나타날 수 있다. 저자들은 반복적인 베체트 포도막염으로 이미 좌안이 실명된 환자에서 triamcinolone, MTX의 안구 내 주사, 전신적 스테로이드를 포함한 면역억제제 투여에도 우안의 전체포도막염이 지속되어 fluocinolone acetonide implant를 유리체강내 이식하여 포도막염의 지속적인 치료와 함께 시력의 호전을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 증례 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
2. Evereklioglu C. Ocular Behçet disease: current therapeutic approaches. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:508-16.
3. Sallam A, Taylor SR, Lightman S. Review and update of intraocular therapy in noninfectious uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:517-22.
4. Kim NK, Park MY, Lee JH, Lee DH, Yoon BY. Uveitis and rheumatic diseases in a community based practice - Korean population. *J Rheum Dis* 2011;18:276-82.
5. Kim JJ, Kim TH. Uveitis in rheumatic diseases. *J Rheum Dis* 2012;19:1-3.
6. Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A, et al; Uveitis Working Group from Spanish Society of Rheumatology. Systematic review on the effectiveness of immunosuppressants and biological therapies in the treatment of autoimmune posterior uveitis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:314-23.
7. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 2005;112:1916.e1-7.
8. Nguyen QD, Callanan D, Dugel P, Godfrey DG, Goldstein DA, Wilensky JT. Treating chronic non-infectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage. *Proceedings of an expert panel roundtable discussion. Retina* 2006;Suppl:1-16.
9. Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, Comstock TL, Usner DW; Fluocinolone Acetonide Study Group. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:567-75.
10. Allen RC, Suhler EB, Flaxel CJ, Chen Z, Choi D. Long-term follow-up of patients treated with multiple fluocinolone acetonide implants for noninfectious uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;2:177-82.
11. Lee EJ, Yu HG. A case of Retisert[®] implant for Chronic Behçet's Panuveitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1007-12.
12. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1191-201.
13. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T; Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for non-infectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1020-7.
14. 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.
15. Ramaiya KJ, Rao PK. Herpetic necrotizing retinitis following fluocinolone acetonide intravitreal implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:72-4.