

실험적 포도막염에서 종양괴사인자 단일세포군항체의 치료 효과

한은령¹ · 오민진² · 조민선³ · 이지수⁴ · 이정희¹

이화여자대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 연세대학교 의과대학 안과학교실², 이화여자대학교 의학전문대학원 병리학교실³,
이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실⁴

목적 : 실험적 포도막염 모델에서 TNF- α (Tumor necrosis factor- α) 단일 세포군 항체의 치료 효과에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법 : 뉴질랜드산 흰 토끼를 결핵균 H37Ra 항원에 감작시킨 뒤 항원을 유리체강내에 주입하여 실험적 포도막염을 유발하였다. 치료군은 TNF- α 단일 세포군 항체인 infliximab (Remicade[®], Shering-Plough)을 투여하였고, Infliximab의 투여 용량은 정맥 주사군의 경우 5 mg/kg, 유리체강내 주사군의 경우 각각 1 mg/0.1 mL와 100 microg/0.1 mL로 하였다. 대조군의 경우에는 평형염액을 정맥 주사 및 유리체강내 주사로 투여하였다. 치료 효과를 알아보기 위하여 치료 후 7일간 세극등으로 포도막염의 임상 양상 및 염증 정도를 관찰하여 점수화하였고, 망막 전위도 검사 및 조직 병리학 검사를 시행하였다.

결과 : 투여 경로에 관계없이 infliximab 치료군에서는 대조군에 비해 전방의 염증 및 총혈 소견이 감소하였으며, 투여 경로 및 약제의 농도에 따른 임상 양상의 호전 정도에는 차이가 없었다. 치료군 중 정맥 주사군과 유리체강내 희석액 주사군(100 microg/0.1 mL)에서 망막 전위도의 유의한 호전을 보였고, 조직 병리학 검사상 포도막염의 치료 후 유의하게 염증 세포의 침윤 및 조직 손상이 감소됨을 확인할 수 있었으나, 유리체강내 원액 주사군(1 mg/0.1 mL)에서는 일부 망막 광수용체의 손상 소견이 관찰되었다.

결론 : 실험적 포도막염을 통해 TNF- α 단일 세포군 항체가 포도막염의 치료제로써의 가능성이 있음을 알 수 있었다. (한안지 48(8):1143-1150, 2007)

포도막 및 그 주위 조직에 발생하는 염증을 통칭하는 포도막염은 급성으로 발생하여 자연적으로 회복되는 경우도 있으나, 많은 경우에서 만성적 경과를 취하며, 여러 가지 약물 치료에도 재발이 반복되어 심각한 시력 저하를 초래하는 질환이다.¹ 특히 내인성 포도막염은 특정한 안내 항원에 대한 면역 반응에 의해 발생하거나 베체트병과 같은 전신 질환의 일환으로 나타나는 증상 중의 하나로 호전과 재발을 반복하며 치료가 어려운 것으로 알려져 있다. 기전으로는 자가면역반응에 의한 세포의 반응 이상이 제기되고 있는데, 안내 항원에 대한

T세포의 반응 이상으로 CD4+ T세포가 활성화 되면 여러 종류의 사이토카인과 성장 인자등이 염증 세포에서 생성되어 상호 영향을 미치면서 다양한 반응 및 안구내 세포의 손상과 사멸을 초래한다. 특히 CD4+ T세포의 활성화는 대식 세포의 잠재적 활성 인자인 TNF- α (tumor necrosis factor- α)를 유리시키고, 이는 대식 세포 의존 조직 손상과 사이토카인 매개 세포 사멸을 초래하게 된다.¹⁻³ 따라서 염증 반응을 매개하는데 중추적 역할을 하는 것으로 알려진 TNF- α 의 단일 세포군 항체인 infliximab은 류마티스 관절염, 크론병, 베체트병 등의 치료에 시도되고 있으며, 전신 투여 후 그 효과가 입증되고 있다.⁴⁻⁷ 그러나 여러 가지 다른 면역 억제제들과 마찬가지로 전신 투여 후 감염의 위험성이 증가할 수 있고, 빈도가 높은 편은 아니지만 결핵의 발생과 재발에 영향을 줄 수 있으며, 혈액학적 이상 및 혈압 상승등의 문제가 발생할 수 있어 그 사용에 주의를 요한다.

본 연구에서는 실험적으로 유도한 포도막염에서 infliximab의 사용이 포도막염의 경과 및 임상 양상에 미치는 영향을 알아보고, 전신 투여 및 전신적 부작용

〈접수일 : 2006년 11월 22일, 심사통과일 : 2007년 6월 13일〉

통신저자 : 이 정 희
서울시 양천구 목동 911-1
이화여자대학교 목동병원 안과
Tel: 02-2650-5154, Fax: 02-2654-4334
E-mail: leejhoph@mm.ewha.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2006년 대한안과학회 제95회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

* 본 연구는 이화여자대학교의 신임교원 연구비를 지원받았음.

이 적을 것으로 생각되는 유리체강내 투여의 치료 효과를 비교해 보고자 한다.

대상과 방법

1. 실험적 포도막염의 유발

2.0-2.5kg의 뉴질랜드 흰 토끼 20마리에 10 mg의 *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra 항원(Sigma: St. Louis, MO)을 1 ml의 mineral oil에 현탁시켜 1주 간격으로 2회에 걸쳐 피하 주사를 하였다. 1주 뒤 감각 여부를 확인하기 위해 주사 부위에서 결절의 생성을 관찰하였다. H37Ra 항원을 멸균된 평형염액(balanced salt solution, 이하 BSS)에 녹여 ultrasonication시킨 뒤, 4000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 미세 입자가 포함된 상층액만을 분리하였다. 12.5 mg/kg의 tiletamine HCl/zolazepam HCl (Zoletil[®], Virbac)과 5 mg/kg의 xylazine HCl (Rompun[®], Bayer)을 1:1로 희석하여 근육내 주사하여 마취시킨 뒤, 2.5% phenylephrine hydrochloride (Midfrin[®], Alcon)과 1% tropicamide hydrochloride (Mydriacyl[®], Alcon)을 점안하여 산동하고, 분리된 항원을 50 µg/0.1ml의 농도로 BSS에 현탁하여 토끼의 우안에 30-gauge 주사 바늘로 유리체강내에 주사하였고, 25-gauge 주사 바늘을 사용하여 전방 천자를 시행하였다.⁸ 주사 후 1% atropine solution을 점적하여 산동을 유지하였고, ofloxacin solution (Tarivid[®], Tae Joon)을 1일 2회 간격으로 5일간 점안하였다.

2. Infliximab의 투여

항원 주사 7일 후에 포도막염이 유발된 20마리의 토끼를 크게 대조군(n=8)과 치료군(n=12)으로 나누어 대조군에는 BSS를, 치료군에는 infliximab을 주사하였다. 투여 경로에 따라 대조군 8마리중 4마리는 BSS를 정맥 주사하였고, 나머지 4마리는 유리체강

내 주사하였다. 치료군 12마리는 4마리씩 세 군으로 나누어 각각 infliximab의 정맥 주사(10 mg/1 ml, 5 mg/kg), 유리체강내 원액 주사(1 mg/0.1 ml) 및 유리체강내 희석액 주사(100 µg/0.1 ml)를 시행하였다.

유리체강내 주사는 12.5 mg/kg의 tiletamine HCl/zolazepam HCl과 5 mg/kg의 xylazine HCl을 1:1로 희석하여 근육내 주사하여 마취시킨 뒤, 위의 산동제를 점안하여 산동하고 30-gauge 주사 바늘을 이용하여 유리체강내에 주사하였다. 유리체강내 주사 후 25-gauge 주사 바늘을 사용하여 전방 천자를 시행하였다. 정맥 주사는 24-gauge 주사 바늘을 이용하여 시행하였다.^{9,10}

3. 치료 효과의 확인

1) 임상 양상의 관찰 및 평가

모든 치료군과 대조군에서 치료 전과 치료 후 1일째부터 1주간 매일 포도막염의 정도를 세극등 현미경 검사와 도상 검안경 검사를 통해 관찰하였다. 포도막염의 임상 양상은 전방의 염증 및 충혈, 안저 반사의 정도에 따라 구분하여 점수화하였다(Table 1).¹¹

2) 전기 생리학 검사

망막의 기능을 평가하기 위해 Utas-2000 system (LKC Technologies, Gaithersburg, MD)을 이용하여 치료 전과 치료 후 7일째에 암순응 망막전위도 검사(scotopic electroretinography)를 시행하였다. 앞에서 언급한 방법대로 토끼를 마취시킨 뒤, 2.5% phenylephrine hydrochloride과 1% Tropicamide hydrochloride을 점안하여 산동하고 15분간 암순응을 시킨 뒤, 암순응 망막전위도검사를 시행하였다. 검사 결과치는 3회 측정된 값의 평균으로 하였고, 포도막염이 발생한 눈과 반대측 눈의 b-파의 비율을 계산하여 이를 망막 기능의 지표로 평가하였다.⁸

3) 조직 병리학 검사

치료 후 7일 째에 토끼를 안락사하여 안구를 적출하

Table 1. Clinical grading of experiment uveitis

Grade	Criteria
0	No disease; eye is translucent and reflects light (red reflex)
0.5 (trace)	Dilated blood vessels in the iris
1	Engorged blood vessels in iris; abnormal pupil contraction
2	Hazy anterior chamber; decreased red reflex
3	Moderately opaque anterior chamber, but pupil still visible; dull red reflex
4	Opaque anterior chamber and obscured pupil; red reflex absent; proptosis

Table 2. Histopathological grading of experimental uveitis

Grade	Area of retina section affected	Criteria
0	None	No disease; normal retinal architecture
0.5 (trace)	<1/4	Mild inflammatory cell infiltration of retina with or without photoreceptor damage
1	≥1/4	Mild inflammation and/or photoreceptor outer segment damage
2	≥1/4	Mild-to-moderate inflammation and/or lesion extending to the outer nuclear layer
3	≥1/4	Moderate-to-marked inflammation and/or lesion extending to the inner nuclear layer
4	≥1/4	Severe inflammation and/or full-thickness retinal damage

고 10% formaldehyde에 고정하여 조직을 얻은 뒤, 5 μ m의 절편을 만들어 hematoxylin과 eosin으로 염색을 시행하고 현미경하에서 조직학적 변화를 관찰하였다. 조직의 염증 소견 및 국소적 망막 괴사와 분해, 광수용체의 손상 여부를 관찰하고 조직학적 손상의 정도를 점수화하였다(Table 2).¹¹

4) 통계

임상 양상 및 조직 손상도의 점수와 망막 전위도 진폭비의 통계학적 분석을 위하여 SPSS 11.0 프로그램의 Mann-Whitney U test와 Kruskal-Wallis test를 이용하였으며, 모든 경우에서 p값이 0.05미만

인 경우를 통계적으로 유의성이 있다고 평가하였다.

결 과

1. Infliximab에 대한 포도막염의 임상적 반응

투여 경로에 관계없이 대조군에 비해 치료군에서 전방의 염증 및 충혈의 호전을 보였고(Fig. 1), 임상 양상의 점수도 치료 후 2일째부터 치료군에서 통계적으로 유의하게 낮은 소견을 보였다($p < 0.05$). 투여 경로 및 농도에 따라 포도막염의 호전 정도를 비교한 결과, 주사 경로에 따른 치료군 간의 차이는 없었고, 유리체강내 주사군에서도 약제의 투여 농도에 따른 포도막염 호전 정도의 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$)(Fig. 2).

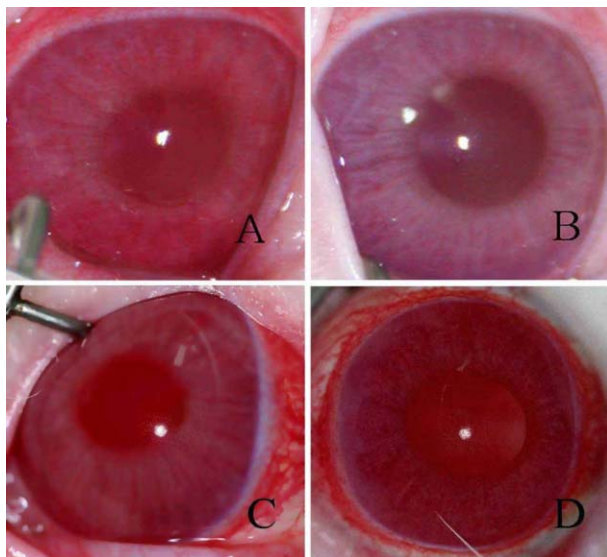


Figure 1. In the treated eye, dilated iris blood vessel and hazy anterior chamber (A) improved after intravenous infliximab treatment (B). In contrast, the untreated eye showed marked conjunctival injection and inflammation of the anterior chamber (C) and unchanged after intravenous BSS treatment (D).

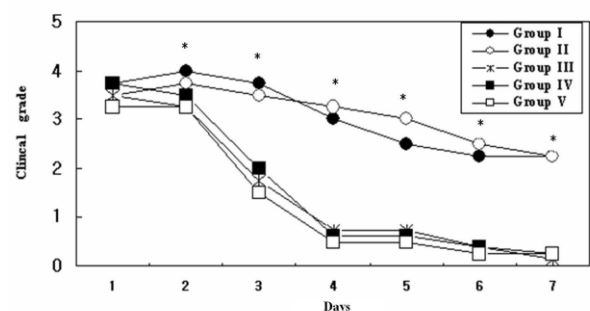


Figure 2. Clinical grades of inflammation in each group.

Group I: Intravenous BSS-injected eye. (n=4)

Group II: Intravitreal BSS-injected eye. (n=4)

Group III: Intravenous infliximab (5 mg/kg)-injected eye. (n=4)

Group IV: Intravitreal infliximab (1 mg/0.1 ml)-injected eye. (n=4)

Group V: Intravitreal infliximab (100 μ g/0.1 ml)-injected eye. (n=4)

* : statistically significant.

2. 망막전위도검사의 변화

치료 전 b파의 진폭비는 치료군과 대조군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 치료 후에는 치료군은 대조군에 비하여 유의한 b파 진폭비의 상승을 보였다($p<0.05$). 치료군을 투여 경로 및 약물 농도에 따라 세분하여 비교한 결과 정맥 주사군과 유리체강내 희석액 주사군에서는 대조군과 비교하여 치료 후 b파의 진폭비

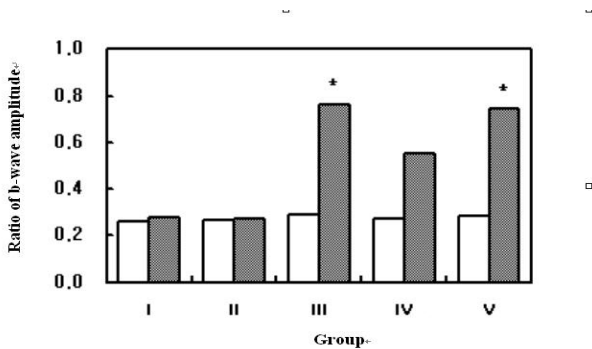


Figure 3. Ratio of b-wave amplitude (uveitis-induced fellow eye) in each group. (open bars = after induction of uveitis, filled bars = after administration of drugs)

Group I : Intravenous BSS-injected eye. (n=4)

Group II: Intravitreal BSS-injected eye. (n=4)

Group III: Intravenous infliximab (5 mg/kg)-injected eye. (n=4)

Group IV: Intravitreal infliximab (1 mg/0.1ml)-injected eye. (n=4)

Group V: Intravitreal infliximab (100 µg/0.1ml)-injected eye. (n=4)

* : statistically significant.

의 유의한 차이를 보였으나($p<0.05$), 유리체강내 원액 주사군에서는 b파의 진폭비의 상승을 보이기는 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p>0.05$)(Fig. 3).

3. 조직 병리학적 검사의 변화

포도막염을 유발한 대조군에서는 정상 조직과 비교할 때 광수용체의 손상 및 외과립층과 내과립층에서 염증 세포의 침윤을 관찰할 수 있었고, 치료군 중 정맥 주사군과 유리체강내 희석액 주사군에서는 염증 세포의 침윤 및 조직의 손상이 감소되어 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 유리체강내 원액 주사군에서는 일부 광수용체의 손상 소견이 남아 있었다(Fig. 4).

조직의 손상 정도를 점수화하여 평가한 결과에서 치료군 중 정맥 주사군과 유리체강내 희석액 주사군은 통계적으로 유의한 호전을 보였고($p<0.05$), 유리체강내 원액 주사군에서도 호전을 보이기는 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p<0.05$)(Fig. 5).

고 찰

내인성 포도막염의 발생 기전은 확실히 밝혀지지지는 않았지만, 비정상적 면역 반응 혹은 자가 항원(self antigen)에 대한 정상적 면역 반응에 의해 발생하는 것으로 이해되고 있으며, 현재 만성적이고 재발하는 성향을 띠는 포도막염에 있어 주된 치료로 면역억제제가 널리 사용되고 있다. 그러나, 이러한 면역억제제의 사

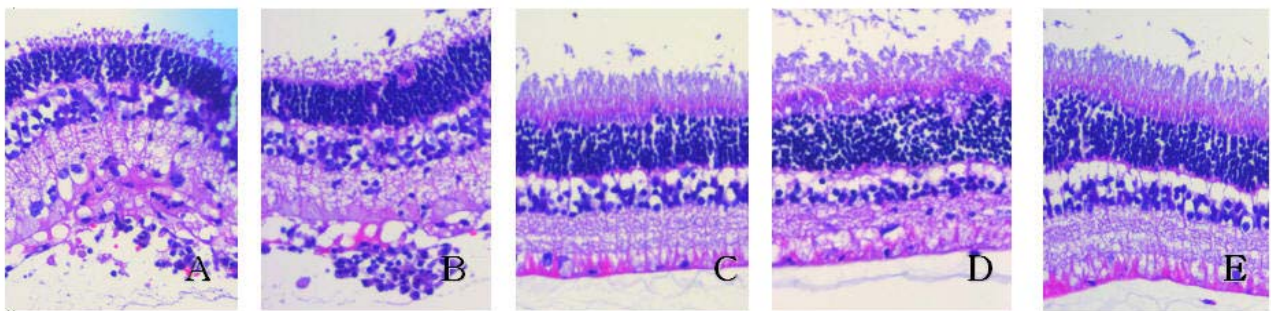


Figure 4. Histopathologic changes of the retina on day 7 after the administration of drugs.

Note the loss of photoreceptor outer segment and infiltration of inflammatory cells in intravenous BSS-injected eye (A) and intravitreal BSS-injected eye (B). In intravitreal infliximab (1 mg/0.1 ml)-injected eye (D), some loss of photoreceptor outer segment is also observed. Otherwise retinal tissue architectures are well preserved in intravenous infliximab (5 mg/kg)-injected eye (C) and intravitreal infliximab (100 µg/0.1 ml)-injected eye (E).

(A) Intravenous BSS-injected eye.

(B) Intravitreal BSS-injected eye.

(C) Intravenous infliximab (5 mg/kg)-injected eye.

(D) Intravitreal infliximab (1 mg/0.1 ml)-injected eye.

(E) Intravitreal infliximab (100 µg/0.1 ml)-injected eye.

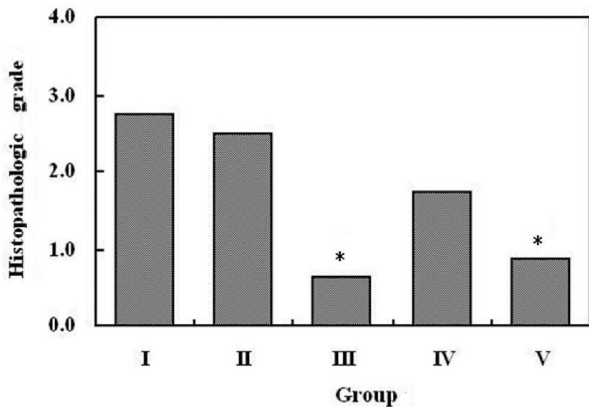


Figure 5. Histopathologic grade in each group.

Group I: Intravenous BSS-injected eye. (n=4)

Group II: Intravitreal BSS-injected eye. (n=4)

Group III: Intravenous infliximab (5 mg/kg)-injected eye. (n=4)

Group IV: Intravitreal infliximab (1 mg/0.1 ml)-injected eye. (n=4)

Group V: Intravitreal infliximab (100 µg/0.1 ml)-injected eye. (n=4)

*: statistically significant.

용에도 불구하고 염증의 조절에 실패하거나 경과를 호전시키지 못하는 경우도 있으며, 장기간의 사용에 의해 약제의 부작용이 나타나는 경우도 흔하다.¹²

T세포는 사이토카인을 분비시키고 이와 관련된 일련의 면역 반응을 유도하여 조직의 손상을 야기하며, 포도막염등의 염증 반응을 유발하는데 중추적 역할을 한다고 알려져 있다. 특히 TNF-α는 염증성 사이토카인으로 여러 형태의 포도막염 발병에 중요한 역할을 한다.¹⁻⁵ Bamforth et al¹³은 망막혈관 내피세포와 망막색소상피로 이루어진 혈관-망막 장벽(blood-retinal barrier)이 염증 세포의 망막층으로의 투과에 관여하는데 안구내 염증이 발현될 경우에는 이러한 장벽의 기능이 손상되면서 염증 세포와 사이토카인의 투과도가 증가한다고 보고하였으며, 실제로 쥐를 대상으로 한 실험에서 TNF-α의 유리체강내 투여가 혈관-망막 장벽의 투과도를 증가시키며, 여러 염증 세포의 침윤을 증가시킴을 확인하였다. 또한, 실험적으로 유발한 포도막염에서 TNF-α의 억제이 그렇지 않은 경우에 비해 포도막염 유발시 염증의 정도와 세포의 파괴 및 혈관의 투과도를 감소시킨다고 보고된 바 있다. Koizumi et al¹⁴은 rat을 대상으로 한 실험에서TNF-αreceptor (etanercept)를 피하로 투여한 후 24시간 뒤에 내독소로 포도막염을 유발한 경우 대조군에 비해 포도막염의 염증 정도나 세포 괴사 정도가 줄어든 것을 보고하여 TNF-α의 억제가 안내 염증을 줄이는데 치료적 목적으로 사용될 수 있음을 제안하였으며, Sartani et

al¹⁵도 mouse에서 자가면역 포도막염 유발 전후에 polyclonal anti-TNF antibody를 복강내로 투여하여 이의 포도막염 발생 억제에 대해 보고하였다.

Infliximab은 chimeric monoclonal anti-TNF-α antibody로써 TNF-α에 결합하여 이의 작용을 억제하여 대식 세포 및 여러 사이토카인과 연관된 세포의 사멸과 조직 손상을 억제할 수 있으며,¹⁶ 현재 미국에서는 류마티스 관절염과 크론병, 강직성 척추염의 치료제로 FDA (US Food and Drug Administration)의 승인을 받아 사용되고 있다.

이에 최근에는 항 TNF-α의 투여가 베체트병과 연관된 포도막염이나 치료에 반응하지 않는 포도막염, 사르코이도시스등의 치료로 시도되고 있으며, Sfrikakis et al¹⁷⁻¹⁹과 Triolo et al²⁰ 및 Hwang and Shin²¹은 안구를 침범한 베체트병 환자에서 TNF-α 단일 세포군 항체의 사용이 즉각적인 치료 효과가 있음을 보고하였고, Suhler et al²²과 Joseph et al²³도 여러 가지 치료에 반응하지 않는 포도막염에서 infliximab의 치료가 효과를 나타낸 것을 보고하였다. 그러나 여러 가지 다른 면역 억제제들과 마찬가지로 전신 투여 후 감염의 위험성 및 여러 가지 부작용의 단점이 존재하므로 본 연구에서는 infliximab의 전신적 투여뿐만 아니라 전신적 부작용이 적은 유리체강내 투여를 같이 시행하여 이의 치료적 효과를 비교해 보고자 하였다.

본 연구에서는 H37Ra 항원을 이용하여 실험적 포도막염을 유발시킨 토끼를 대상으로 infliximab의 치료가 대조군에 비해 포도막염의 임상 양상 및 망막 전위도 b파의 진폭비를 향상시켰음을 확인할 수 있었다. 전방내 염증 소견 및 홍채의 충혈 소견의 양상은 정맥 주사군과 유리체강내 주사군에서 모두 호전되는 양상을 보였으며, 유리체강내 주사군 사이에서 약제의 농도에 따른 차이는 보이지 않았다. 따라서, 투여 경로와 관계없이 infliximab이 포도막염의 치료에 효과적임을 알 수 있었고, 유리체강내 투여로도 포도막염의 임상적 호전을 가져올 수 있음을 확인하였다. 그러나 망막전위도 검사상 전신 투여군 및 유리체강내 회색액주사군에서 대조군에 비해 치료 후에 b파 진폭비가 증가되었음을 확인한 반면 유리체강내 원액주사군에서는 b파 진폭비는 증가되었으나 통계적 유의성을 보이지는 않았다. 이는 조직 병리학적 검사에서 유리체강내 원액주사군에서 다른 치료군에 비해 조직의 회복도가 상대적으로 낮은 사실과 일치하였다. 대조군의 수가 적어 단정짓기는 어렵지만, 유리체강내 원액주사군에서 포도막염으로 유발된 조직의 손상도가 심해 치료 후에 호전이 되기는 하였으나 통계학적인 유의성을 보이지 않았을 수 있으며, 또 다른 가능성으로는 infliximab의 농도에

따라 망막층이 영향을 받았을 수 있음을 생각해 볼 수 있다.

최근 TNF- α 단일 세포군 항체인 infliximab이 신경 조직에 대해 독성 작용을 갖는다는 것은 임상적 관심사 중의 하나로, 크론병이나 류마티스 관절염의 치료를 위해 infliximab을 처방받은 환자들에서 시신경염의 발생이나 탈수초 질환의 발병이 보고되고 있다.

Gupta et al²⁴은 TNF- α 단일 세포군 항체 치료를 받는 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 연구에서 다발성 경화증, 탈수초, 시신경염의 발병률이 높음을 보고하였으며, 이러한 탈수초 질환의 발병 원인이 확실하지는 않지만, TNF- α 단일 세포군 항체의 영향일 수 있음을 제시하였다. 또한 Strong et al²⁵과 Foroozan et al²⁶도 infliximab 치료와 연관된 시신경염의 발병에 대하여 보고한 바 있다.

TNF- α 단일 세포군 항체는 선택적 작용 기전으로 급성 안구 염증과 전신 증상에 즉각적인 치료 효과를 나타내지만, 한편으로는 속립 결핵과 결핵성 뇌막염 등의 감염의 위험을 높일 수 있고, 림프구증식성 질환(lymphoproliferative disease)의 위험도가 증가될 수 있으며, 설사, 감기, 오심, 수축기 혈압 상승 등의 부작용이 나타날 수 있다. 또한 혈액학적 검사상에서는 호산구, 단핵세포수의 증가, GOT, GOT의 상승, ALP 상승 등이 보고된 바 있다.²⁷

본 연구는 치료 후 경과 관찰 기간이 비교적 짧고, 전신적 부작용에 대한 관찰 및 검사가 시행되지는 못했다는 제한점이 있으며, 실험에 이용한 대상수가 적은 한계가 있으므로 이를 임상에서 보편적으로 활용할 수 있기 위해서는 보다 많은 개체수를 대상으로 한 다양한 농도의 장기적인 연구가 필요할 것이다. 그러나, 본 연구를 통해 실험적 포도막염에서 infliximab의 전신적 치료 뿐 아니라 국소적 치료도 임상 양상의 호전을 가져올 수 있는 한가지 방법이 될 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

선택적인 면역 억제 기전으로 인해 infliximab의 투여가 여러 가지 치료에 반응하지 않는 포도막염이나 베체트병에 효과가 있는 것으로 생각되는 새로운 치료법이기는 하나, 아직까지 infliximab의 장기적 사용에 대한 결과 및 안정성은 정립되지 않았다. TNF- α 를 억제함으로써 발생하는 염증 반응 억제에 의한 다른 감염증의 발병 가능성은 TNF- α 단일 세포군 항체의 치료 시 염두에 두어야 할 사항이며 정기적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 또한 TNF- α 단일 세포군 항체의 치료에 대한 장기 사용의 결과 및 부작용의 발생은 추후 계속적인 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- 1) Nussenblatt RB, Whitecup SM, Palestine AG. Uveitis, Fundamentals and Clinical practice, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1996;18-152
- 2) Becker MD, Adamus G, Davey MP, Rosenbaum JT. The role of T cells in autoimmune uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2000;8:93-100.
- 3) Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. Surv Ophthalmol 2001;46:209-33.
- 4) Illei GG, Lipsky PE. Novel, non-antigenic-specific therapeutic approaches to autoimmune/inflammatory disease. Curr Opin Immunol 2000;12:712-8.
- 5) Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum 2000;43:1346-52.
- 6) Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. Gastroenterology 1999;116:22-8.
- 7) Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994;344:1105-10.
- 8) Jaffe GJ, Yang CS, Wang XC, et al. Intravitreal sustained-release cyclosporine in the treatment of experimental uveitis. Ophthalmology 1998;105:46-56.
- 9) Aydin E, Kazi AA, Peyman GA, Esfahani MR. Intravitreal toxicity of moxifloxacin. Retina 2006;26:187-90.
- 10) Ishikawa T, Hokama H, Katagiri Y, et al. Effects of intravitreal injection of tacrolimus (FK506) in experimental uveitis. Curr Eye Res 2005;30:93-101.
- 11) Agarwal RK, Caspi RR. Rodent models of experimental autoimmune uveitis. Methods Mol Med 2004;102:395-419.
- 12) Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. Int Ophthalmol 1990;14:303-8.
- 13) Bamforth SD, Lightman S, Greenwood J. The effect of TNF- α and IL-6 on the permeability of the rat blood-retinal barrier in vivo. Acta Neuropathol 1996;32:624-32.
- 14) Koizumi K, Poulaki V, Doehmen S, et al. Contribution of TNF- α to leukocyte adhesion, vascular leakage, and apoptotic cell death in endotoxin-induced uveitis in vivo. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:2184-91.
- 15) Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice inhibiting antigen priming. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:2211-8.
- 16) Feldman M, Taylor P, Paleolog E, et al. Anti-TNF α therapy is useful in rheumatoid arthritis and Crohn's disease: Analysis of the mechanism of action predicts utility in other disease.

- Transplantation proceeding 1998;30:4126-7.
- 17) Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001;358:295-6.
 - 18) Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61:51-3.
 - 19) Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-6.
 - 20) Triolo G, Vadala M, Accardo-Palumbo A, et al. Anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody treatment for ocular Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2002;61:560-1.
 - 21) Hwang JH, Shin SY. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody treatment for Chronic Behçet's disease: 3 cases. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:1405-10.
 - 22) Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903-12.
 - 23) Joseph A, Raj D, Dua HS, et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2001;110:1449-53.
 - 24) Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;129:1117-20.
 - 25) Strong BY, Erny BC, Herzenberg H, Razzeca KJ. Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab in a patient with Crohn disease. *Ann Intern Med* 2004;140:34.
 - 26) Foroozan R, Buono LM, Sergott RC, Savino PJ. Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab. *Arch Ophthalmol* 2002;120:985-7.
 - 27) Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.

=ABSTRACT=

Therapeutic Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody on Experimental Uveitis

**Eun-Ryung Han, M.D.¹, Min-Jin Oh, M.D.², Min-Seon Cho, M.D.³,
Ji Soo Lee, M.D.⁴, Jeong-Hee Lee, M.D.¹**

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Ewha Womans University¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Korea

Department of Pathology, School of Medicine, Ewha Womans University³ Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University⁴, Seoul, Korea

Purpose: We investigated the therapeutic effects of monoclonal anti-TNF antibody (infliximab) on experimental uveitis.

Methods: Twenty New Zealand White rabbits were immunized with Mycobacterium tuberculosis H37Ra antigen and then challenged with intravitreal injection of tuberculin antigen to introduce a uveitis. Then infliximab was injected into rabbit eyes at an intravenous concentration of 5 mg/kg and intravitreal concentrations of 1 mg/0.1mL and 100 microg/0.1mL. As a control, the vehicle was injected intravenously or intravitreally. To evaluate the therapeutic effects, inflammation was assessed by slit lamp biomicroscopy and scored according to the severity of inflammation. The animals were also evaluated by electroretinography and histopathology.

Results: Regardless of the administration route, inflammatory activities of anterior chamber and engorgement of vascular structures were reduced in the infliximab treated group compared to control. Different administration routes and different concentrations of infliximab did not affect the therapeutic outcome of the clinical scoring. Intravenous (5 mg/kg) and intravitreal diluted (100 microg/0.1mL) infliximab injection groups showed significant improvement in electroretinographic findings and significant reduction of inflammatory cells with preservation of retinal tissue architecture on histopathologic examination. However, focal loss of the photoreceptor outer segment is observed in intravitreal undiluted (1 mg/0.1 mL) infliximab injected eyes.

Conclusions: Infliximab may be a useful treatment modality to suppress ocular inflammation in experimental uveitis models in rabbits.

J Korean Ophthalmol Soc 48(8):1143-1150, 2007

Key Words: Experimental uveitis, Infliximab, Tumor necrosis factor

Address reprint requests to **Jeong Hee Lee, M.D.**

Department of Ophthalmology, Ewha Womans University College of Medicine, Mokdong Hospital

#911-1 Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: 82-2-2650-5154, Fax: 82-2-2654-4334, E-mail: leejhoph@mm.ewha.ac.kr