

아플리버셉트 주사 후 발생한 비감염성 안내염

Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injection of Aflibercept

김청환 · 신지수 · 전찬양 · 장영석 · 이영훈

Chung Hwan Kim, MD, Ji Soo Shin, MD, Chan Yang Jeon, MD, Young Suk Chang, MD, Young Hoon Lee, MD

건양대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose: To report a case of noninfectious endophthalmitis after intravitreal injection of aflibercept.

Case summary: A 67-year-old male patient presented with sudden vision loss 2 days after intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration. Mild conjunctival injection and moderate inflammation in the anterior chamber were noted, but he had no ocular pain or hypopyon. The patient was diagnosed with noninfectious endophthalmitis and successfully treated with topical antibiotics and topical steroid eye drops. The infection was apparently cleared at 3 days. At 10 days after the initial presentation, his vision loss resolved completely.

Conclusions: Noninfectious endophthalmitis after intravitreal injection of aflibercept can be treated with topical steroids.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(6):1018-1021

Keywords: Intravitreal aflibercept injection, Noninfectious endophthalmitis

아플리버셉트(Aflibercept, EYLEA®; Regeneron, Tarrytown, NY, USA)는 2011년 11월 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 승인된 이후 습성 나이관련 황반변성, 망막 정맥폐쇄 및 당뇨황반부종 등의 다양한 망막질환에서 최근 널리 사용되고 있다.¹ 유리체내 aflibercept 주사 이후 발생할 수 있는 합병증으로는 결막 출혈, 안구 통증, 안구 내 부유물, 망막열공, 망막 및 맥락막 혈관 폐쇄, 유리체 출혈, 안압 증가, 안내염 등이 있으며, 이러한 합병증의 발생은 유리체내 ranibizumab 주사와 비교해 큰 차이를 보이지는 않았다.¹

그러나 유리체내 aflibercept 주사 후 무균성 안내염이 발생한 예들이 보고된 바 있고,²⁻⁵ 무균성안내염은 초기 세균

성 혹은 진균성 감염과의 구별이 어렵고 치료방침과 예후가 다른 것으로 알려져 있어 유리체내 aflibercept 주사 후 초기에 염증발생 시 이를 감별하고 치료하는 데 세심한 주의를 필요로 한다. 저자들은 유리체내 aflibercept 주사 후 발생한 무균성 안내염으로 추정되는 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

치치

유리체내 aflibercept 주사는 무균적으로 외래수술실에서 점안마취(proparacaine 0.5%) 후 10% povidone iodine으로 눈 주위와 결막낭을 소독한 뒤 시행하였다. Aflibercept 2 mg/0.05 mL (Bayer and Bayer)를 동봉된 19게이지 바늘을 통해 1 mL 주사기로 뽑은 후 30게이지 바늘로 바꿔서 상이측 윤부에서 3-3.5 mm 떨어진 유리체 평면부 부위에 주사하였다. 주사 후부터 점안 항생제(moxifloxacin 0.5%)를 하루 6회 점안하고, 경구 항생제(cefcapene 300 mg/day)를 3

■ Received: 2015. 10. 1. ■ Revised: 2015. 12. 31.

■ Accepted: 2016. 2. 25.

■ Address reprint requests to Young Hoon Lee, MD

Department of Ophthalmology, Konyang University Hospital,
#158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea
Tel: 82-42-600-9258, Fax: 82-42-600-9251
E-mail: astrix001@kyuh.ac.kr

© 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.

일간 복용하도록 하였다.

증례

67세 남자 환자가 우안의 습성 나이관련 황반변성으로 2번째 유리체내 aflibercept 주사 2일 후 시작된 경미한 통증이 동반된 시력저하를 주소로 내원하였다. 최대교정시력은 주사 전 0.1에서 안전수지로 감소되었고, 세극등 현미경 검사에서 정도의 결막충혈, 전방내 중등도의 염증세포(++)가 관찰되었지만 전방축농은 없었다. 안저에서는 이전의 습성 나이관련 황반변성 소견 외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 비감염성 안내염이 가장 의심되었고, 점안 항생제(moxifloxacin 0.5%) 및 점안 스테로이드(prednisolone acetate 1%)와 경구 스테로이드(prednisolone 40 mg/day)를 처방 후 매일 경과를 관찰하였다. 치료 3일 후 전방 내 염증세포는 빠르게 감소하는 양상이었고, 치료 10일 후 전방 및 유리체내 염증 소견은 관찰되지 않았으며, 교정시력이 0.1로 이전의 시력만큼 회복되었다. 한 달 후 경과 관찰 시 좌안의 최대교정시력은 0.1로 측정되었고(Fig. 1), 안구 내 염증소견은 관찰되지 않았으나 나이관련 황반변성에 의한 망막색소상피박리 및 망막하액이 증가된 소견이 관찰되어 환자과 상의 후 ranibizumab으로 교체 투여(0.5 mg, 0.05 mL)하였다. 2일 뒤 경과 관찰 시 전방 및 유리체내 염증 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

유리체내 aflibercept 주사 후 발생하는 비감염성 안내염은 대부분의 환자가 시력저하를 호소하나 특징적으로 통증, 결막충혈은 미약하고 전방축농은 없으며, 점안 스테로이드

치료에 잘 반응하여 시력예후가 양호하고 거의 대부분의 경우 1개월 이내에 이전 시력으로 회복하는 것으로 알려져 있다.² Hahn et al³은 aflibercept 주사 후 발생한 비감염성 안내염은 평균 2일 후에 증상이 나타나고, 가장 흔하게 시력저하, 비문증을 호소하며, 심한 통증을 보인 1예를 제외하고 거의 대부분의 경우에 경미한 통증이나 통증이 없다고 하였다. 또한 정도에서 중증의 다양한 안구 내 염증을 보이거나 전방축농은 1예에서만 관찰되었고, 80세 이상의 경우 시력예후가 불량하였으나 그 외의 경우 평균 28일 내에 주사 전 시력으로 호전되었다.³

본 증례에서 역시 유리체내 aflibercept 주사 2일 후 시작된 시력저하를 주소로 내원하였고 통증은 없거나 경미하였다. 안구 내 염증반응은 있었으나 전방축농은 없었고, 결막충혈은 경미하였다. 또한 점안 스테로이드에 잘 반응하면서 치료 후 10일에 빠르게 이전 시력으로 회복되었다. 이러한 임상양상은 통증 및 결막충혈이 심하고 증상발현이 늦으며 회복이 더디고 침습적인 치료에도 불구하고 불량한 시력예후를 보이는 감염성 안내염의 특징과 대조된다.

유리체내 주사 후 발생하는 비감염성 안내염은 aflibercept^{4,5}뿐만 아니라 bevacizumab, ranibizumab, triamcinolone acetonide에서도 보고되고 있다.⁶⁻¹² 이러한 비감염성 염증의 원인으로 재조합 인간 단일클론 항체인 bevacizumab, ranibizumab의 경우 유리체내의 반복적인 주입 후 약물에 대한 면역매개 반응으로 인해 염증 반응이 유발될 수 있다고 알려져 있으며,¹³ Cunningham et al¹⁴은 동일한 환자에서 유리체내 bevacizumab과 ranibizumab을 순차적으로 주입 후 두 약제 모두에서 비감염성 안내염이 발생하였고, 이는 교차 감수성에 의한 것으로 보고하였다.¹⁴

또한 bevacizumab이나 triamcinolone acetonide의 경우

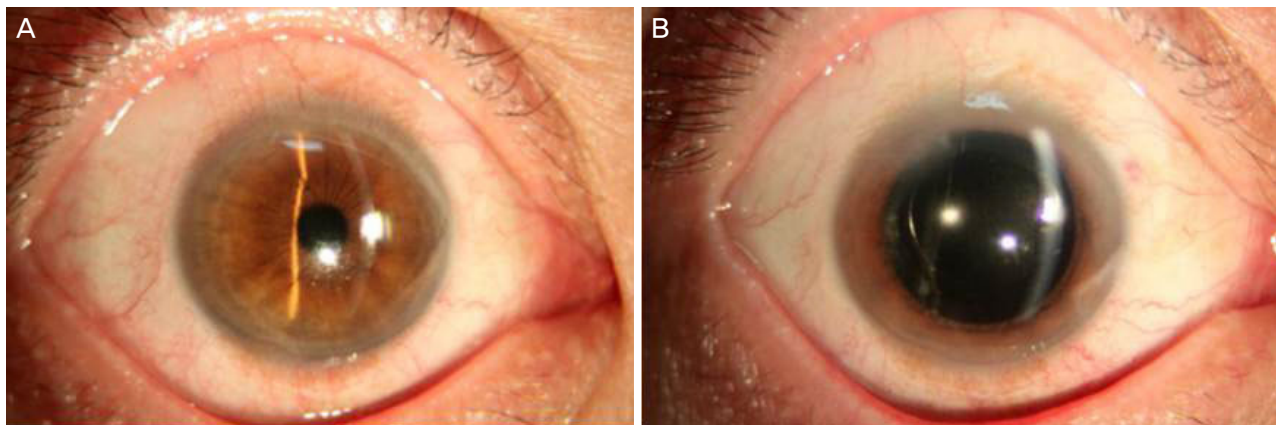


Figure 1. Anterior segment photograph. (A) At 2 days after intravitreal aflibercept injection, slit lamp examination shows mild conjunctival injections and 2+ cells in the anterior chamber. Best corrected visual acuity was counting fingers at 1 m in the right eye. (B) At 1 month after intravitreal aflibercept injection, slit lamp examination shows decreased conjunctiva injections and no cell reactions in the anterior chamber. Best corrected visual acuity was 0.1 in the right eye.

약제를 정제하는 과정, 즉 약제를 주사기에 나누고 담는 과정에서 오염이 비감염성 안내염의 중요한 원인으로 생각되고 있고, 특히 triamcinolone acetonide의 경우 상업용 triamcinolone acetonide에 포함되어 있는 benzyl alcohol, carboxymethyl cellulose sodium, polysorbate 80 등과 같은 화학 물질들에 대한 염증 반응으로 발생하거나 무균성 용액에 포함되어 있을 수 있는 bacterial toxin 때문에 발생하는 것으로 알려져 있다.¹³ Ranibizumab이나 aflibercept의 경우에는 보존 첨가제 없이 일회 용량이 무균 유리병에 담겨 있고, 시술 때마다 환자별로 다른 주사기로 사용하기 때문에 분주 과정 중의 오염 가능성은 떨어지며, 제조상의 오염 여부나 술기 중의 오염에 대한 여부를 고려해야 한다. 한편, aflibercept는 bevacizumab이나 ranibizumab에 비해 점성이 있어 단백질의 변성이 일어날 수 있고,¹⁵ 동봉된 19게이지 여과 바늘 통과 시 작은 기포들이 발생할 수 있으며, 32게이지 바늘을 사용하여 주사한 경우에는 30게이지 바늘보다 내경이 33% 더 작아 전단응력(shear stress)이 작용하여 단백질 변성이 가속화될 수 있는 것으로 알려져 있다.²

다른 원인으로 약제의 제조과정이나 운반, 보관상에서 오염이 되었을 경우와 술기 시 오염이 되었을 경우를 고려할 수 있으나 비슷한 일련번호를 갖는 약제에서 염증반응이 나타났다는 보고가 없었고, 운반이나 보관 시 제품의 오염 가능성은 낮았다. 또한 술기 시 오염이 될 만한 행위는 없었으며, 본 증례의 비감염성 안내염이 발생하는 기간 동안 시행했던 다른 유리체내 주사에서 염증반응이 일어난 사례는 없었다. 이에 다른 약제에 비해 점성이 높은 약제의 특성으로 인한 단백질의 변성과 동봉된 19게이지 여과 바늘 통과 시 기포 발생 등으로 인한 약제에 대한 과민반응으로 염증의 발생 가능성이 가장 높다고 생각된다. 따라서 유리체내 aflibercept 주사 전에 약제의 동봉 상태나 보관 상태 및 결정 등의 단백질 변성의 유무를 확인하고, 19게이지 바늘 통과 시 최대한 기포발생이 생기지 않도록 주의해서 약제를 통과시킨 후 주사 시에는 30게이지 주사바늘로 주사하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

결론적으로 유리체내 aflibercept 주사 후에 무균성 염증이 발생할 수 있으나 통증 및 결막충혈이 경미하거나 없고 전방축농이 없는 특징적인 임상양상을 보인다. 또한 점안 스테로이드 치료를 통해 비교적 빠르게 염증이 조절되고

주사 전 시력으로 회복될 수 있는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 2) Goldberg RA, Shah CP, Wiegand TW, et al. Noninfectious inflammation after intravitreal injection of aflibercept: clinical characteristics and visual outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014;158:733-7.e1.
- 3) Hahn P, Chung MM, Flynn HW Jr, et al. Postmarketing analysis of aflibercept-related sterile intraocular inflammation. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:421-6.
- 4) Hahn P, Kim JE, Stinnett S, et al. Aflibercept-related sterile inflammation. *Ophthalmology* 2013;120:1100-1.e1-5.
- 5) Fine HF, Roth DB, Shah SP, et al. Frequency and characteristics of intraocular inflammation after aflibercept injection. *Retina* 2015;35:681-6.
- 6) Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:779-81.
- 7) Kay CN, Tarantola RM, Gehrs KM, et al. Uveitis following intravitreal bevacizumab: a non-infectious cluster. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:292-6.
- 8) Fauser S, Schroeder S, Caramoy A, et al. Intraocular inflammation after intravitreal ranibizumab injections. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e98-9.
- 9) Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, et al. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol* 2012;47:275-9.
- 10) Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003;87:972-4.
- 11) Roth DB, Chieh J, Spirm MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-82.
- 12) Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003;23:686-91.
- 13) Damasceno N, Horowitz S, Damasceno E. Anterior uveitis after treatment of age-related macular degeneration with ranibizumab and bevacizumab: uncommon complication. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1201-5.
- 14) Cunningham MA, Tlucek P, Folk JC, et al. Sequential, acute non-infectious uveitis associated with separate intravitreal injections of bevacizumab and ranibizumab. *Retin Cases Brief Rep* 2013;7:355-8.
- 15) Celia F. Eylea's roaring rollout: though questions remain on long-term dosing, aflibercept has taken the retinal world by storm. *Retinal Physician* 2012;9:38-41.

= 국문초록 =

아플리버셉트 주사 후 발생한 비감염성 안내염

목적: 유리체내 아플리버셉트(aflibercept) 주사 후 발생한 비감염성 안내염을 보고하고자 한다.

증례요약: 67세 남자 환자가 우안의 습성 나이관련 황반변성으로 유리체내 aflibercept 주사 2일 후 시작된 경미한 통증이 동반된 시력저하를 주소로 내원하였다. 세극등 현미경 검사에서 결막충혈은 경미하였고 전방 및 유리체내 중등도의 염증세포소견이 관찰되었으나 통증 및 전방축농은 없었다. 비감염성 안내염으로 진단하였고 점안 항생제 및 점안스테로이드를 사용하였다. 치료 3일 후 전방내 염증세포는 빠르게 감소하는 양상이었고, 치료 10일 후 전방 및 유리체내 염증 소견은 관찰되지 않았으며, 교정시력이 0.1로 이전의 시력만큼 회복되었다.

결론: 유리체내 aflibercept 주사 후 발생한 비감염성 안내염은 점안 스테로이드 치료를 통해 비교적 빠른 호전을 기대할 수 있다.
<대한안과학회지 2016;57(6):1018-1021>
