

인유두종바이러스 백신 접종 후 발생한 급성후부다발판모양색소상피병증 1예

A Case of Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy Following Human Papilloma Virus Vaccination

이재혁 · 김현태 · 배정훈

Jae Hyuck Lee, MD, Hyun Tae Kim, MD, Jeong Hun Bae, MD, PhD

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE) that developed after human papilloma virus (HPV) vaccination.

Case summary: A 31-year-old woman experienced sudden bilateral blurred vision and paracentral scotomas four days before visiting the hospital. The symptoms occurred two weeks after the second vaccination with quadrivalent HPV vaccine (Gardasil[®], MSD Korea, Seoul, Korea), and she had no pain or cold symptoms. At initial visit, the anterior chamber cells were observed, and the anterior vitreous was found to be clear. On fundus examination, multiple placoid yellow-whitish lesions were observed at the posterior pole, and fluorescein angiography showed early hypofluorescence and late hyperfluorescence with staining. Under a diagnosis of bilateral APMPPE, oral corticosteroid was used as treatment for two weeks, after which symptoms were resolved, anterior chamber cells disappeared, and lesions at the posterior pole markedly decreased. After five weeks, multiple hyper-reflective areas on the outer retinal layers as well as missing photoreceptor and retinal pigment epithelial layers were almost recovered upon optical coherence tomography.

Conclusions: Non-infectious uveitis such as APMPPE can rarely present after HPV vaccination. Further studies are necessary to understand whether HPV vaccine is a direct cause of uveitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(3):358-362

Keywords: Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, Human papilloma virus, Vaccination

인유두종바이러스(human papilloma virus)는 파포바바이러스과(Papovaviridae family)에 속하는 이중 나선상 DNA 바이러스로서 가장 흔한 성매개 감염의 원인이며, 자궁경부암의 중요한 발병 인자로 알려져 있다. 현재까지 알려진

인유두종바이러스 중에서 고위험군인 발암성 인유두종바이러스는 16, 18번이 가장 중요한데, 자궁경부암의 70% 이상이 이들과 연관되어 있다.¹ 2006년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 승인되고, 2007년 국내에서 시판이 허가된 인유두종바이러스 예방 4가(quadrivalent) 백신인 가다실(Gardasil[®], MSD Korea, Seoul, Korea)은 인유두종바이러스 type 6, 11, 16, 18에 대한 예방 효과를 가지며, 9세에서 26세 사이의 여성에게 자궁경부암에 대한 예방 목적으로 세 차례의 투여(첫 접종 후 2개월, 6개월 후)가 권고되고 있다.

인유두종바이러스 백신은 접종 후 드물지만 혈액학적 이

■ Received: 2016. 11. 10. ■ Revised: 2016. 12. 27.

■ Accepted: 2017. 2. 17.

■ Address reprint requests to **Jeong Hun Bae, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital,
#29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262
E-mail: jhbae94@hotmail.com

© 2017 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.

상이나 기관지경련, 파종성 뇌척수염, 전신성 자가면역질환 등이 발생 가능하며, Khalifa et al²이 인유두종바이러스 4가 백신 접종 후 발생한 양안의 ampiginous choroiditis 증례를 보고한 이후 백신의 안구 부작용 가능성에 대해서도 관심이 높아졌으나, 국내에서는 아직 인유두종바이러스 백신과 관련한 안구의 부작용이 보고된 적이 없다. 이에 저자들은 인유두종바이러스 백신 접종 후 발생한 양안의 급성후부다발판모양색소상피병증(acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy) 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증례보고

31세 여자 환자가 내원 4일 전부터 시작된 양안의 시야 흐림과 중심부근암점을 주소로 본원에 내원하였다. 환자는 평소 건강하였고, 3년 전 양안 라식수술을 받은 것 외에 치료받는 질환이나 약물 복용의 과거력은 없었다. 환자는 내원 2주 전 자궁경부암 예방 백신인 가다실 2차 접종을 받은 후 상기 증상이 발생하였고, 통증이나 발열 등의 증상은 호소하지 않았다. 환자는 1차 접종 당시에는 이상 증상이 없었다고 하였다.

내원 당시 교정시력은 양안 1.0, 안압은 우안 12 mmHg, 좌안 10 mmHg였으며, 우안에 전방세포가 2+, 좌안에 1+ 관찰되었으나, 앞유리체는 깨끗하였다. 안저검사상 양안의 후극부에 여러 개의 판모양 황백색 병변들이 관찰되었고, 형광안저혈관조영검사에서는 초기에 다발성 병변 부위의 저형광 소견, 후기에 같은 부위의 염색으로 인한 과형광 소견을 보였다. 빛간섭단층촬영영상 양안에서 외망막층의 다발성 고반사영역과 시세포 및 망막색소상피층의 소실이 관찰되었다(Fig. 1). 내원 시 시행한 혈액검사 및 흉부 방사선검사 등 전신검사상 특이 소견은 없었다. 혈청 venereal disease research laboratory (VDRL) 검사, antinuclear antibody, rheumatoid factor, human leukocyte antigen (HLA)-B27, 항 Toxoplasma 항체는 음성이었으며, cytomegalovirus, varicella zoster virus, herpes simplex virus에 대한 IgG 항체는 양성이었으나, IgM 항체는 모두 음성이었다.

양안 급성후부다발판모양색소상피병증 진단하에 경구 스테로이드(prednisolone 30 mg/day)를 투여하였고, 2주에 걸쳐 감량하였다. 내원 3주 뒤 환자의 증상은 호전되었고, 전방의 염증세포가 소실되었으며, 안저검사상 후극부에서 관찰되던 판모양 황백색 병변들은 현저히 감소하였다. 5주 뒤 빛간섭단층촬영영상 외망막층의 다발성 고반사영역과 시세포 및 망막색소상피층의 소실은 대부분 회복되었다(Fig. 2).

고찰

본 증례는 건강한 젊은 여성에서 인유두종바이러스 백신 접종 후 양안에 비감염성 포도막염인 급성후부다발판모양색소상피병증이 발생한 경우로서 인유두종바이러스 백신과 급성후부다발판모양색소상피병증과의 연관성을 보여주는 최초의 보고이다. 급성후부다발판모양색소상피병증은 1968년 Gass에 의해 처음 기술되었으며, 성인에서 양안에 발생하는 드문 염증성 질환으로 알려져 있다.³ 백인에게 호발하며, 성별 간의 유병률 차이는 없는 것으로 보고되었으나, 질환의 정확한 발병률과 유병률은 현재까지 보고되어 있지 않다.⁴ 급성후부다발판모양색소상피병증 환자의 약 50%에서 고열과 두통 등의 감기 증상이 선행되며, 이어서 갑작스럽고 통증이 없는 시력 장애가 양안에서 발생하고, 중심부근암점, 변형시, 비문증 등이 동반되기도 한다.⁵⁻⁷

급성후부다발판모양색소상피병증은 자극원에 의한 비정상적인 면역반응, 특히 지연과민성 반응에 의해 발생한다는 보고가 있다.⁸ 지연과민성 반응은 감작된 T림프구의 활성화와 관련이 있으며, 이는 다양한 바이러스 백신 접종 후 발생한 비감염성 포도막염의 주요한 발병 기전으로 생각된다.⁹ 인유두종바이러스 백신이 눈 속에서 염증을 일으키는 기전은 명확하지 않으나, 항원 구조의 유사성에 기인한 Molecular mimicry일 가능성이 제시되고 있다. 망막의 광수용체 단백질로 알려진 S-antigen과 일부 바이러스 항원이 유사한 구조를 가짐으로써 이들에 대한 자가면역반응이 눈 속의 염증과 관련이 있다는 보고가 있었고,⁹ 급성후부다발판모양색소상피병증과 유사한 임상양상의 포도막염 환자에서 나타나는 보체인자 C3의 감소와 스테로이드를 비롯한 면역억제치료에 대한 좋은 반응이 이러한 자가면역 병인론을 지지하는 근거라 할 수 있다.¹⁰

Khalifa et al²이 보고한 ampiginous choroiditis는 진행성 후부 포도막염으로 뱀모양맥락막염(serpiginous choroiditis)의 변형된 형태이며, 급성후부다발판모양색소상피병증과 유사한 형태로도 나타날 수 있으나, 적극적인 치료에도 불구하고 시력 예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 이에 반해, 급성후부다발판모양색소상피병증 환자의 대부분은 20/40 이상의 좋은 시력 예후를 보이기 때문에 일반적으로 특별한 치료가 필요하지 않으나, 망막중심오목을 침범하거나, 고령, 편측성, 재발성인 경우 시력 예후가 불량한 것으로 알려져 있고, 혈관염이나 육아종성 염증이 중추신경계로 침범한 경우에는 치명적일 수 있기 때문에 제한적으로 전신적인 스테로이드 치료가 고려될 수 있다.^{11,12} 하지만, 스테로이드의 치료 효과에 대해서는 아직 논란이 있으며, 이를 뒷받침할 만한 임상연구도 부족한 실정이다.¹³

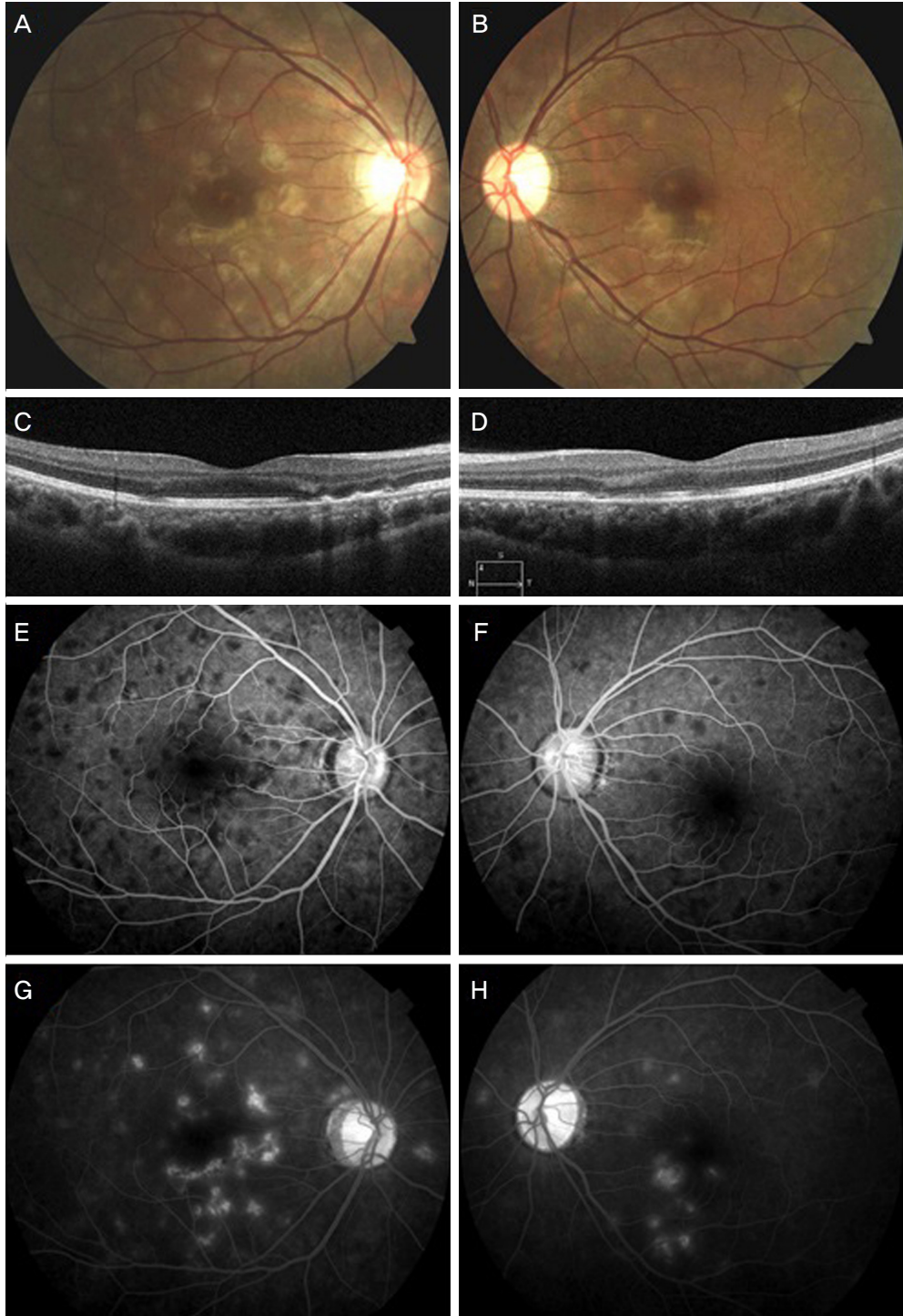


Figure 1. Fundus photographs, optical coherence tomography and fluorescein angiography at the first visit. Multiple yellow-white plaquoid lesions scattered throughout the posterior pole in the right (A) and left (B) eyes are shown. Hyperreflections and disruptions on the retinal pigment epithelium and inner/outer segment junction corresponding to areas of yellow-white lesions in the right (C) and left (D) eyes are revealed. Early hypofluorescence of the lesions in the right (E) and left (F) eyes is noted while late hyperfluorescence with leakage of the lesions is seen in the right (G) and left (H) eyes.

본 증례의 급성후부다발판모양색소상피병증이 인유두종 바이러스 백신 접종과 상관없이 우연히 발생하였을 가능성이거나, 백신의 바이러스 항원이 아닌 다른 첨가물에 의한 비

특이적 면역반응일 가능성도 있다. 하지만, 본 증례는 급성 후부다발판모양색소상피병증의 발병 전 인유두종바이러스 백신을 접종 받은 것 외에 다른 특이점이 없었고, 백신 자

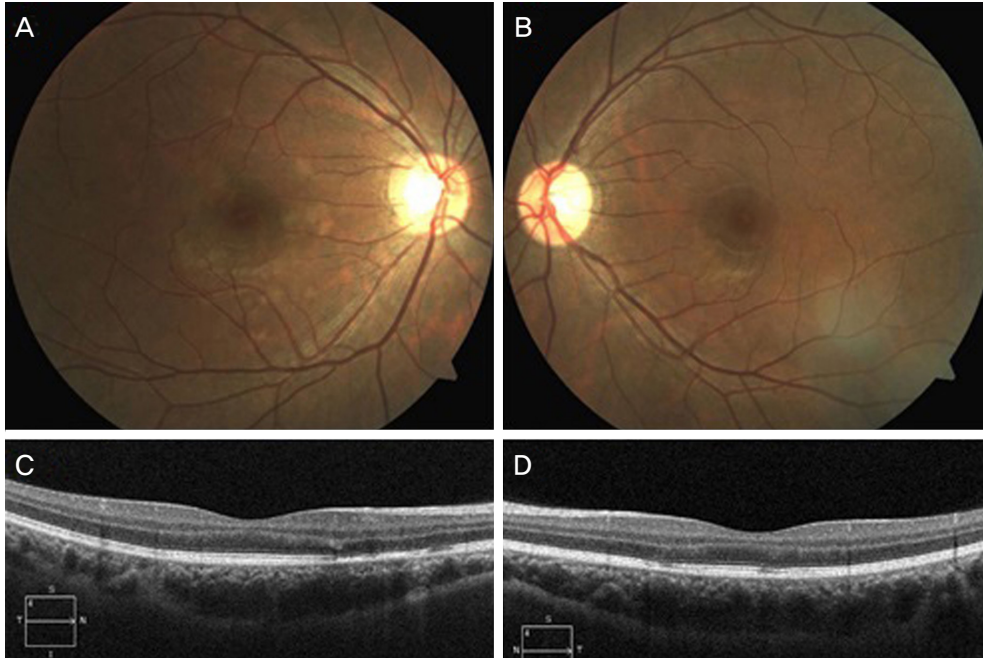


Figure 2. Fundus photographs and optical coherence tomography after 5 weeks. Mild pigmentary change is observed on the macula of the right eye (A), and multiple placoid lesions disappear (B). The disruptions of the retinal pigment epithelium and inner/outer segment junction are partially recovered in the right (C) and left (D) eyes.

체가 가지는 강력한 면역원성(immunogenicity), 그리고 1차 접종 당시에는 이상 증상이 없었으나, 2차 접종 직후 급성 후부다발판모양색소상피병증이 발생한 점으로 미루어 인유두종바이러스의 유사입자에 감염된 T 세포에 의한 지연성 자가면역반응이 원인으로 추측되었다. 지금까지 인플루엔자바이러스나 B형간염바이러스, 수두대상포진바이러스 백신 접종 후 발생한 급성후부다발판모양색소상피병증의 증례가 보고된 바 있는데, 인플루엔자바이러스 백신에 의한 경우를 제외하고 나머지는 추가 접종 후 급성후부다발판모양색소상피병증이 발생한 경우였다. 모두 본 증례와 마찬가지로 바이러스 백신 접종력 이외에 특이 과거력이 없었고, 양호한 임상양상과 시력 예후를 나타냈으며, 유사항원에 의한 자가면역기전이 질환의 발생과 밀접한 관련이 있을 것으로 제시되었다.¹⁴⁻¹⁷

결론적으로 본 증례에서와 같이 자궁경부암 예방을 위한 인유두종바이러스 백신 접종 후 급성후부다발판모양색소상피병증과 같은 비감염성 포도막염이 드물게 발생할 수 있음을 인지하여야 하며, 인유두종바이러스 백신이 포도막염을 일으키는 직접적인 원인인지 여부는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1) Hakim AA, Lin PS, Wilczynski S, et al. Indications and efficacy of the human papillomavirus vaccine. *Curr Treat Options Oncol*

2007;8:393-401.
 2) Khalifa YM, Monahan PM, Acharya NR. Ampiginous choroiditis following quadrivalent human papilloma virus vaccine. *Br J Ophthalmol* 2010;94:137-9.
 3) Gass JD. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1968;80:177-85.
 4) Ryan SJ, Maumenee AE. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1972;74:1066-74.
 5) Fitzpatrick PJ, Robertson DM. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1973;89:373-6.
 6) Holt WS, Regan CD, Trempe C. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:403-12.
 7) Savino PJ, Weinberg RJ, Yassin JG, Pilkerton AR. Diverse manifestations of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1974;77:659-62.
 8) Park D, Schatz H, McDonald HR, Johnson RN. Acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy: a theory of pathogenesis. *Retina* 1995;15:351-2.
 9) Singh VK, Kalra K, Yamaki K, et al. Molecular mimicry between a uveitopathogenic site of S-antigen and viral peptides. Induction of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. *J Immunol* 1990; 144:1282-7.
 10) Lim WK, Buggage RR, Nussenblatt RB. Serpiginous choroiditis. *Surv Ophthalmol* 2005;50:231-44.
 11) Figueroa MS, Ciancas E, Mompean B, Quereda C. Treatment of multiple evanescent white dot syndrome with cyclosporine. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:86-8.
 12) Wilson CA, Choromokos EA, Sheppard R. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and cerebral vasculitis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:796-800.
 13) Jones NP. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Br J Ophthalmol* 1995;79:384-9.

- 14) Fine HF, Kim E, Flynn TE, et al. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following varicella vaccination. Br J Ophthalmol 2010;94:282-3, 363.
- 15) Brézin AP, Massin-Korobelnik P, Boudin M, et al. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. Arch Ophthalmol 1995;113:297-300.
- 16) Yang DS, Hilford DJ, Conrad D. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after meningococcal C conjugate vaccine. Clin Exp Ophthalmol 2005;33:219-21.
- 17) Mendrinos E, Baglivo E. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following influenza vaccination. Eye (Lond) 2010;24:180-1.

= 국문초록 =

인유두종바이러스 백신 접종 후 발생한 급성후부다발판모양색소상피병증 1예

목적: 인유두종바이러스 백신 접종 후 발생한 양안의 급성후부다발판모양색소상피병증 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 31세 여자 환자가 내원 4일 전부터 갑자기 양안의 시야흐림과 중심부근암점이 발생하여 내원하였다. 환자는 2주 전 4가 (quadrivalent) 자궁경부암 예방 백신인 가다실(Gardasil[®], MSD Korea, Seoul, Korea) 2차 접종 후 상기 증상이 발생하였으며, 통증이나 감기 증상은 없었다. 내원 당시 양안에 전방세포가 관찰되었으나, 앞유리체는 깨끗하였다. 안저검사상 후극부에 여러 개의 판모양 황백색 병변들이 관찰되었고, 형광안저혈관조영검사상 병변 부위가 초기에 저형광, 후기에 염색으로 인한 과형광 소견을 보였다. 양안 급성후부다발판모양색소상피병증 진단하에 경구용 스테로이드 투여 후 환자의 증상은 호전되었고, 전방의 염증세포는 소실되었으며, 후극부의 병변은 현저히 감소하였다. 내원 5주째 빛간섭단층촬영상 외망막층의 다발성 고반사영역과 시세포 및 망막색소상피층의 소실도 대부분 회복되었다.

결론: 자궁경부암 예방을 위한 인유두종바이러스 백신 접종 후 급성후부다발판모양색소상피병증과 같은 비감염성 포도막염이 드물게 발생할 수 있음을 인지하여야 하며, 인유두종바이러스 백신이 포도막염을 일으키는 원인인지의 여부는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

〈대한안과학회지 2017;58(3):358-362〉
