

= 증례보고 =

유리체내 베바시주맙 주사술 후 발생한 HLA-B27 양성 급성 전방 포도막염 1예

서장원 · 권윤형

동아대학교 의과대학 안과학교실

목적: 유리체내 베바시주맙 주사술 후에는 안내염, 출혈 등의 여러 가지 안내 합병증이 병발할 수 있다. 저자들은 유리체내 베바시주맙 주사술 후 전방축농을 동반한 HLA-B27 양성 급성 전방 포도막염 발생을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 11개월 전 중심정맥 막막 폐쇄 진단을 받은 40세 남자가 4일전 타병원에서 유리체내 베바시주맙 주사술 후 발생한 좌안의 충혈과 시력저하를 주소로 내원하였다. 내원 당시 전방 축농, 전방 염증, 홍채 후 유착 등이 관찰되었으며 치료 중 9일 뒤 주사술을 시행하지 않은 우안에도 비슷한 양상의 염증 소견이 관찰되었다. 기존의 병력과 전신 검사, 임상양상으로 HLA-B27 양성 급성 전방 포도막염으로 진단하였다. 1% prednisolone acetate 및 0.5% moxifloxacin, 1% atropine 안약 점안 후 6주 후 포도막염이 호전되었다. <대한안과학회지 2013;54(12):1945–1949>

베바시주맙(bevacizumab, Avastin[®]; Genentech Inc., San Francisco, CA)은 미국 식약청(Food and Drug Administration, FDA)에서 승인한 전이성 대장암의 전신적 항암 치료제로 혈관내피생성인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 모든 형태와 결합하여 작용을 억제하는 항체이다. 안과 영역에서는 Rosenfeld et al¹에 의해 베바시주맙의 유리체내 주사로 처음 사용된 이후, 유리체내 주사제로 승인된 라니비주맙(ranibizumab, Lucentis[®], Genentech Inc., San Francisco, CA)과 비교하여 효과가 비슷하고 경제적이어서 비공식적으로 맥락막 신생형관, 황반 부종, 증식성 당뇨망막병증, 망막 정맥 폐쇄 및 다른 혈관내피생성 인자(VEGF)와 관련된 안질환 치료에 광범위하게 사용되고 있다.^{2~6} 유리체내 베바시주맙 주사와 관련하여 여러 가지 감염성 및 비감염성의 안내 합병증이 생길 수 있다고 보고되고 있다.^{7~9}

저자들은 단안 유리체내 베바시주맙 주사술 후 양안에 교대로 발생한 급성 전방 포도막염을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

40세 남자 환자가 좌안의 시력저하와 충혈을 주소로 내원하였다. 과거력 상 2012년 7월 타병원에서 좌안 중심망막정맥폐쇄 진단받고 국소 레이저 치료를 시행받고 2013년 5월까지 총 6회의 유리체내 베바시주맙 주사술을 시행 받았다. 4일 전 마지막 주사술을 시행받은 후 다음날부터 시력저하와 전방 염증 소견을 보여 경과 관찰 중 악화되어 본원 내원하였다.

우안은 어렸을 때부터 잘 안보였다고 하여 약시 의심하여 검사 진행하였다. 내원시 양안의 최대교정시력은 양안 0.15였으며 세극등 현미경 검사상 좌안의 전방축농(0.5 mm)과 전방 염증 소견(4+), 홍채 후 유착이 관찰되었다 (Fig. 1A). 유리체내 염증은 관찰되지 않았다. 형광안저혈관조영술상 좌안은 전방 혼탁으로 인해 흐리게 보였으며 과거 중심망막정맥폐쇄로 인한 것으로 보이는 면화반과, 레이저 광응고 반흔을 관찰할 수 있었다(Fig. 1B, C). 우안은 조영술상 특이소견 관찰되지 않았다. 이에 저자들은 유리체내 베바시주맙 주사술 후 발생 한 안내염 의심하에 전방 세척술 후 배양검사, 도말검사, 항생제 치료를 하려 하였으나 환자 경제적 비용 문제로 아무 검사 및 치료 시행하지 않고 자의 귀가하였다.

3일간 타병원에서 처방 받은 1% prednisolone acetate (Predforte[®]) 및 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®]) 점안 후 본원 다시 내원하였다. 시력은 좌안 0.04였으며 세극등 현미경 검사상 전방축농이 없어진 상태였고, 전방 염증 소견

■ Received: 2013. 8. 24.

■ Revised: 2013. 9. 27.

■ Accepted: 2013. 11. 20.

■ Address reprint requests to Yoon Hyung Kwon, MD

Department of Ophthalmology, Dong-A University Medical Center, #26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: 82-51-240-5220, Fax: 82-51-254-1987
E-mail: yhkwon@dau.ac.kr

(4+), 홍채 후 유착은 남아있었다. 전방수를 채취하여 배양 및 도말 검사를 시행하였고 유리체내 항생제 주사 (vancomycin, ceftazidime, dexamethasone)를 시행하였다. 1% atropine (Ocutropine[®]) 추가 점안 후 외래 경과 관찰 하기로 하였다. 3일 뒤 시력은 0.02였으며 전방 염증 소견(1+)으로 염증반응은 줄어드는 양상을 보였다(Fig. 2).

경과 관찰 중 3일 뒤 갑작스런 우안의 시력저하를 호소하며 내원하였다. 당시 시력은 우안 0.15였으며 세극등 혼미 경 검사상 우안의 전방 축농(0.5 mm), 전방 염증 소견(3+), 홍채 후 유착이 관찰되었다(Fig. 3). 유리체내 염증은 관찰되지 않았다.

우안의 전방수로 배양 및 도말 검사를 진행하고 유리체내 항생제 주사(vancomycin, ceftazidime, dexamethasone)를 시행하였다. 1% prednisolone acetate (Predforte[®]) 및 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®]), 1% atropine (Ocutropine[®])을 우안에도 점안 하며 경과 관찰하기로 하였고, 추가 전신 및 혈액 검사를 진행하였다.

일주일 뒤 경과 관찰 상 우안의 시력 0.15, 좌안의 시력 0.06이었으며, 우안의 전방 축농은 관찰되지 않았으며 염증 반응도 감소하였다(Fig. 4). 혈액 검사상 ESR 32 mm/hr, WBC 14,600/uL으로 증가 소견을 보였고 HLA-B27 양성으로 나왔으며 세포배양 및 도말 검사는 음성이었다.

안약 점안은 유지하며 경과 관찰하기로 하였고, 3주 후 시력은 0.15/0.3이었으며 전방 축농과 염증 세포는 관찰되지 않았으며 홍채 후 유착은 양안에 남아있었다. HLA-B27 양성과 관련하여 타과적 검사 및 협진 시행하려 하였으나 환자 비용적 문제로 거부하여 경과 관찰하기로 하였다.

1% prednisolone acetate (Predforte[®]) 및 0.5% moxi-



Figure 2. Slit-lamp photograph of the left eye at 1 week after treatment: anterior chamber reaction (1+ cells) and posterior synechia without hypopyon.



Figure 1. Photograph of the left eye 4 days after sixth intravitreal injection of bevacizumab. (A) Hyperemia of conjunctival vessel, anterior chamber reaction (4+ cells) and posterior synechia with hypopyon. (B, C) Cotton wool spot, and photocoagulation scar was detected. Slightly decreased clearance due to anterior chamber reaction with hypopyon.

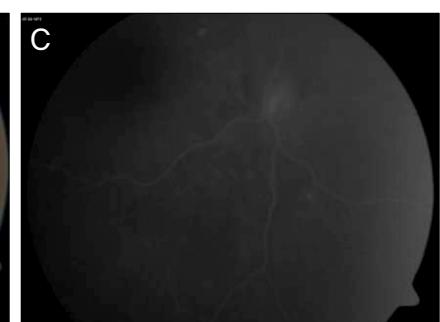
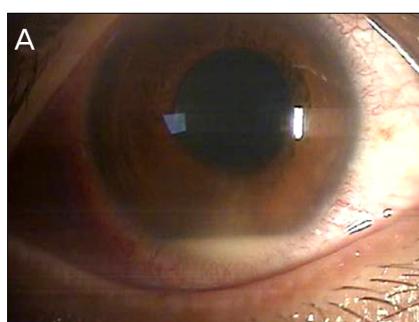


Figure 3. Photograph of the uninjected right eye. (A) Anterior chamber reaction (3+ cells) and posterior synechia with hypopyon. (B, C) Slightly decreased clearance due to anterior chamber reaction with hypopyon.

floxacin (Vigamox[®]) 점안제을 하루 4회 점안하며 6주 후 염증 없는 상태로 호전되었다(Fig. 5, 6).

고 찰

6차례 유리체내 베바시주맙 주입술 후 발생한 좌안의 전방 축농 및 염증 소견으로 환자가 내원하였고, 안내염 의심

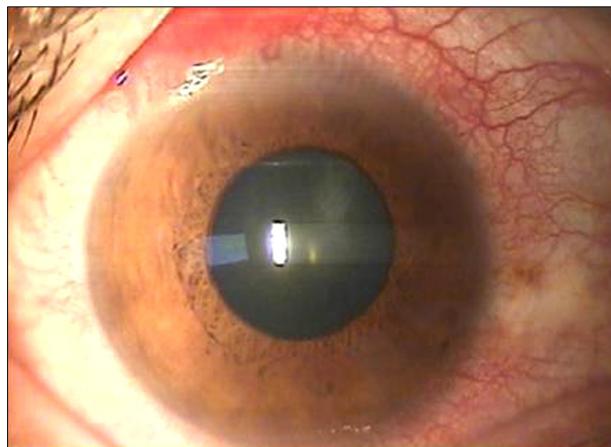


Figure 4. Slit-lamp photograph of the right eye at 1 week after treatment: anterior chamber reaction (1+ cells) and posterior synechia without hypopyon.

하에 검사 및 치료를 하려고 하였다. 그러나 환자 사정으로 검사 진행하지 못한 상태에서 타병원에서 사용중이던 스테로이드 및 항생제 약물을 점안하며 3일 뒤 재내원하였다. 내원 검사상 전방의 축농이 없어진 상태였다.

6일 뒤 주사술을 시행하지 않은 우안에서도 좌안의 임상 양상과 동일한 염증 소견이 나타났다. 양안 모두 전방 천자를 통한 세척술과 배양검사를 실시하고 유리체내 항생제 주입술을 시행 후 스테로이드, 항생제, 아트로핀 점안 후 6주 후 염증 반응이 호전되는 것을 관찰하였다.

좌안은 다른 추가적인 치료 없이 3일간의 안약 점안으로 전방 축농 및 염증 소견이 감소하였고 주사술을 시행하지 않은 우안에서도 좌안과 거의 유사한 전방 축농을 동반한 염증 소견을 보였다는 점에서, 주사술 과정에서 유발된 좌안의 전방 포도막염 발생 후 우안에도 발생한 양안 급성 전방 포도막염으로 진단하였다. 유리체내 주사술 후 2일 이내에 발생할 수 있는 무균성 안내염은 전방의 염증 반응과 세균배양검사에서 음성으로 나오는 점이 이 환자와 비슷할 수 있지만 유리체내에 염증이 없었으며, 전방축농이 관찰되었고, 주사술을 시행하지 않은 우안에서도 증상이 발생한 점을 고려했을 때 배제 가능하리라 생각된다.¹⁰ 그리고 백내장 수술이나 전방 수술 후 24시간내에 발생할 수 있는 독성 전방 증후군(Toxic anterior segment syndrome)은 전방에 국한된 염증반응과 스테로이드 점안제에 반응을 잘하

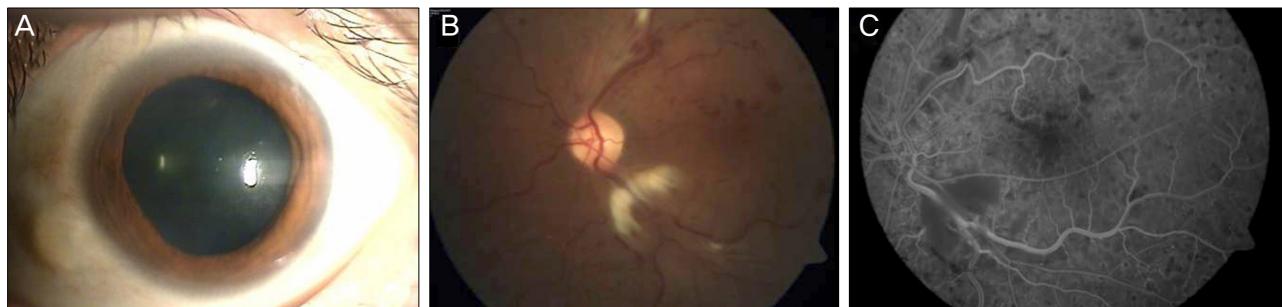


Figure 5. Photograph of the left eye 6 weeks after treatment, hypopyon and anterior chamber reaction had resolved and but posterior synechiae remained.



Figure 6. Photograph of the right eye 6 weeks after treatment, hypopyon and anterior chamber reaction had resolved and but posterior synechiae remained.

는 점에서 이 환자와 비슷한 경과를 가진다고 볼 수 있지만, 주사술을 시행하지 않은 우안에 발생했다는 점이 감별 진단 가능한 부분이라 생각된다.¹¹

그리고 전신 및 혈액 검사상 HLA-B27 양성으로 나타났는데, Chang et al¹²은 HLA-B27 양성과 연관된 급성 전방 포도막염이 전방 축농을 동반한 전방 염증 반응이 한쪽 눈에 발생 후 다른 쪽에도 발생하는 임상양상을 발표하였는데, 이러한 점은 이 환자에서도 관찰할 수 있었다. 환자는 HLA-B27 양성과 연관된 급성 전방 포도막염으로 진단 하에 HLA-B27과 연관된 타과의 전신적 추가 검사 등을 시행하여 하였으나 환자 경제적인 문제로 시행하지 못하였다.

급성 전방 포도막염은 시력저하와 합병증을 일으킬 수 있는 흔한 염증성 눈 질환이며, HLA-B27 양성 연관 포도막염은 만성적으로 재발하여 젊은 남성에서 양안을 교대로 침범할 수 있는 질환으로 주로 전방 포도막염의 형태로 발현하며, HLA-B27 양성 환자의 18–25%에서 발생하는 것으로 알려졌다.^{12,13} *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* 같은 그람 음성 세균 및 *H. pylori* 감염이 포도막염의 면역병인에 관계될 것으로 생각되나, 확실한 원인은 아직 명확하지 않다.^{12–15}

안내염이 유리체내 항생제 주사 술 후 좋아졌다고 생각할 수도 있으나 배양검사 상 음성으로 나왔으며, 스테로이드에 반응을 잘하면서 호전되는 양상을 보였고 주사술을 시행하지 않은 반대안에서도 염증이 발생하였으므로 이는 가능성성이 떨어지는 것으로 보인다.

유리체내 베바시주맙 주사 후 발생한 안내 염증 반응의 원인은 아직 뚜렷하게 밝혀져 있지 않다. 몇몇 연구에서는 급성 안내 염증이 자가 조절(self limiting) 감염으로 세균 생산물이나 안표면 세포에 의한 반응, 또는 환자가 미리 가지고 있던 염증 반응에 의해 발생할 수 있다고 하였다.^{16,17} 과거력상 유리체내 주사술 후 포도막염이 발생한 적이 있거나, 인공수정체안에서 그리고 유리체 절제술 후 상태 등도 비감염성 염증 반응을 일으킬 수 있다고 하였고,^{18,19} 베바시주맙의 반복적인 주사로 인해 full-length humanized IgG 항체가 활성화되어 면역체계를 감작시켜 염증반응의 위험을 증가시킬 수도 있다.²⁰ 다른 연구에서는 HLA-B27 양성 환자에서 그람 음성균의 지질다당류나 내독소와 같은 미생물의 세포벽 구조에 의해 안내 염증이 유발되어 전방 포도막염이 발생할 수도 있다고 하였다.¹²

이 환자에서는 주사술을 시행하는 과정에서 다른 감염으로 인한 염증 유발이라기 보다는 주사술을 시행하지 않은 우안에서도 좌안과 증상 및 소견이 거의 유사한 염증이 발생한 점으로 보아, 좌안의 주사술 후 활성화된 면역 반응이나 오염으로 인한 지질다당류와 내독소에 의해 발생된 양

안의 HLA-B27 양성과 연관 된 전방 포도막염으로 생각할 수 있다.

Bakri et al²¹은 가토를 이용한 실험에서 유리체내 주입술 후 3일째 전방에서 베바시주맙의 농도가 최고에 이르게 되고 이것이 전방의 반응을 유발할 수 있다고 발표하고, 다른 연구에서는 유리체내 주사술 후 2–7일 사이에 안내 염증이 발생한 환자들에 대해, 조절마비제, 스테로이드를 병합으로 사용하여 6주 이내에 호전된 결과를 보고하였다.¹⁶ 이러한 부분은 이 환자에서도 3일째 전방의 축농 발생과 염증이 심한 양상을 보인 후 스테로이드 안약 사용 후 호전되는 소견을 보여 유사한 기전으로 발생한 전방 포도막염이라 판단할 수 있다.

이전의 과거력 상 포도막염이나 안내 염증 반응이 있었던 환자에서는 유리체내 주사술을 신중히 시행하고, 발생할 수 있는 합병증을 미리 예측하여 적절한 진단 및 치료를 해야만 한다. 주사술 후 발생할 수 있는 이러한 전방 포도막염은 안내염과의 구분이 중요한데, 이로 인해 병의 치료와 예후에 큰 영향을 미치기 때문이다.^{10,22}

안내염으로 오인할 수 있었던 양안 교대로 발생한 HLA-B27와 연관된 급성 전방 포도막염 환자를 경험하였고, 향후 유리체내 주사술 후 발생할 수 있는 전방 염증에 대한 정확한 감별 진단과 적절한 치료가 중요하리라 생각된다.

REFERENCES

- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:331-5.
- Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina 2006;26:383-90.
- Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina 2007;27:419-25.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006;113:1695.e1-15.
- CAIT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011;364:1897-908.
- Stepien KE, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab followed by ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina 2009;29: 1067-73.
- Pieramici DJ, Avery RL, Castellarin AA, et al. Case of anterior uveitis after intravitreal injection of bevacizumab. Retina 2006;26: 841-2.
- Jonas JB, Spandau UH, Rensch F, et al. Infectious and non-infectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. J Ocul

- Pharmacol Ther 2007;23:240-2.
- 9) Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. Acta Ophthalmol 2008; 86:372-6.
 - 10) Marticorena J, Romano V, Gómez-Ulla F. Sterile endophthalmitis after intravitreal injections. Mediators Inflamm 2012;2012:928123.
 - 11) Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, et al. Toxic anterior segment syndrome. J Cataract Refract Surg 2006;32:324-33.
 - 12) Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. Surv Ophthalmol 2005;50:364-88.
 - 13) Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. Ophthalmology 1998;105:1646-51.
 - 14) Otasevic L, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, et al. Helicobacter pylori: an underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthropathies? Ophthalmologica 2007;221:6-13.
 - 15) Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005;17:400-5.
 - 16) Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:779-81.
 - 17) Johnson D, Hollands H, Hollands S, Sharma S. Incidence and characteristics of acute intraocular inflammation after intravitreal injection of bevacizumab: a retrospective cohort study. Can J Ophthalmol 2010;45:239-42.
 - 18) Taban M, Singh RP, Chung JY, et al. Sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone: a possible association with uveitis. Am J Ophthalmol 2007;144:50-4.
 - 19) Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. Arch Ophthalmol 2003;121:1279-82.
 - 20) Mozayan A, Farah S. Acute anterior uveitis following intravitreal injection of bevacizumab. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2013;44:25-7.
 - 21) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). Ophthalmology 2007;114:855-9.
 - 22) Ho J, Loewenstein JI. Endophthalmitis associated with intravitreal injections. Int Ophthalmol Clin 2007;47:199-208.

=ABSTRACT=

A Case of Acute Anterior Uveitis Associated with HLA-B27 Positivity after Intravitreal Injection of Bevacizumab

Jang Won Seo, MD, Yoon Hyung Kwon, MD

Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin[®]) can lead to several intraocular complications including endophthalmitis, hemorrhage and inflammation. We present one case of acute anterior uveitis with hypopyon in an HLA-B27(+) patient following intravitreal injection of bevacizumab.

Case summary: A 40-year-old male with known central retinal vein occlusion presented with redness and decreased visual acuity in the left eye. Symptoms had developed 4 days earlier after the sixth intravitreal injection of bevacizumab in that eye. The patient had a marked anterior chamber reaction with hypopyon and posterior synechiae. Nine days after onset, similar symptoms in the left eye occurred in the un.injected right eye. Through examination and clinical manifestations, we diagnosed acute anterior uveitis associated with HLA-B27 positivity. The patient was treated with 1% prednisolone acetate, 0.5% moxifloxacin and 1% atropine in both eyes and all symptoms had resolved after 6 weeks.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(12):1945-1949

Key Words: Acute anterior uveitis, Bevacizumab, HLA-B27 positive, Hypopyon, Intravitreal injection

Address reprint requests to **Yoon Hyung Kwon, MD**
Department of Ophthalmology, Dong-A University Medical Center
#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: 82-51-240-5220, Fax: 82-51-254-1987, E-mail: yhkwon@dau.ac.kr