

브리모니딘 점안에 의한 만성 육아종양포도막염을 동반한 비전형 결막염 1예

Brimonidine-induced Atypical Conjunctivitis with Chronic Granulomatous Anterior Uveitis

박인기¹ · 전연숙²

In Ki Park, MD, PhD¹, Yeoun Sook Chun, MD, PhD²

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실¹, 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To report a case of chronic granulomatous anterior uveitis which occurred after 2-year use of eye drops containing brimonidine.

Case summary: A 82-year-old patient with intermittent angle-closure glaucoma had been using 1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination eye drops for two years. Bilateral eyelid edema, conjunctival injection, glare, and mucous discharge occurred one month prior, but did not improve, regardless of artificial tears and anti-allergy drug treatment. Mutton fat keratic precipitates, conjunctival injection, and diffuse conjunctiva hypertrophy at the palpebral and bulbar conjunctiva, multiple follicles, and papillary hypertrophy were observed in the slit lamp examination. Based on the diagnosis of chronic granulomatous anterior uveitis with allergic conjunctivitis caused by brimonidine, only an artificial tear preparation was used after the drug was stopped. Anterior uveitis and conjunctivitis improved rapidly and disappeared completely within one month.

Conclusions: Brimonidine-induced chronic granulomatous anterior uveitis is a very rare disease, but it can be easily and quickly treated just by withdrawal of the drug. In the case of long-term use of brimonidine, it is essential to diagnose the possible side effects of the drug and to avoid unnecessary investigations and interventions.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(6):694-698

Keywords: Allergic conjunctivitis, Brimonidine, Granulomatous uveitis

녹내장은 전 세계적으로 실명의 12%를 차지하는 중요한 질환으로 만성적으로 진행되는 병의 특성상 오랜 기간동안 점안제를 투여해야 한다. 녹내장의 치료는 안압을 낮추기

위해 방수 생산과 배출의 여러 단계에 작용하는 다양한 성분의 약제를 사용하는데 각각의 점안약은 장단점을 갖고 있다. 고령 환자의 증가로 심장과 폐 질환을 갖는 환자들이 많아지면서 베타차단제 사용에 제약을 받는 경우가 늘어났고, 베타차단제를 제외한 브린졸라미드/브리모니딘 복합제제(1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination; Simbrinza[®], Alcon, Inc., Fort Worth, TX, USA)가 좋은 대안으로 제시되었다.

그러나, 브리모니딘은 전신 알레르기 질환과 상관없이 알레르기결막염이 가장 많이 발생하는 약제로,¹ 7.4-25.7% 까지 다양하게 보고되고 있으며,^{2,3} 브리모니딘 점안 횟수와

■ Received: 2020. 1. 14. ■ Revised: 2020. 2. 10.

■ Accepted: 2020. 5. 22.

■ Address reprint requests to Yeoun Sook Chun, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital,
#102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: 82-2-6299-1666, Fax: 82-2-825-1666
E-mail: yschun100@hanmail.net

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2020 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.

농도에 따라 알레르기 발생률이 다르다고 알려져 있다.^{4,5} 브리모니딘에 의해 유발되는 전형적인 안구 알레르기는 점측성 눈꺼풀결막염, 유두결막염, 여포결막염이지만, 드물게 T와 B 림프구 증식으로 인한 결막 비대가 발생하여 점막연관 림프조직형 림프종(mucosa associated lymphoid tissue lymphoma)으로 오인되는 경우도 있고,⁶ 육아종양포도막염을 유발할 수 있다는 보고들이 있었다.^{7,8} 저자는 국내 최초로 브리모니딘을 장기간 사용한 후 발생한 굳기름각막침착물을 보이는 만성 육아종양포도막염을 동반한 비전형 결막염 1예를 보고하고자 한다.

증례보고

82세 여자 환자가 우연히 발견된 안압상승으로 본원에 전원되었다. 과거력상 부정맥으로 내과에서 propafenone hydrochloride 225 mg (Rytmonorm SR[®], Abbott Korea, Seoul, Korea)과 warfarin sodium 15 mg (Jaeil Warfarin[®], Jeil Pharma Holdings Inc., Yongin, Korea)을 장기 복용 중이었으며, 노인성 백내장과 안경처방을 위해 가끔 개인 안과의를 방문하였지만 포도막염이나 안압에 대해 들어본 적은 없다고 하였다. 본원 내원 당시 중등도의 노인성 백내장으로 최대교정시력 우안 0.63, 좌안 0.5였으며, 골드만압평안압계로 측정한 안압은 우안 20 mmHg, 좌안 32 mmHg이었으며, 중심전방깊이는 중심각막두께의 2배였으나 주변부 전방깊이는 각막두께의 1/3 정도로 얇았다. 전방각경검

사에서 상측은 Shaffer grade 0으로 전방각이 닫혀 있었고, 나머지는 부분은 grade 1로 매우 좁아져 있었다. 양안 간헐성폐쇄각녹내장으로 진단하고 양안 레이저홍채절개술을 시행 받았으나, 전방각이 넓어지지 않아 양안 수정체초음파유화술 및 후방 인공수정체삽입술을 시행하였다. 수술 후 전방각은 Shaffer grade 3으로 넓어졌으나 여전히 상측 전방각은 열리지 않았고, 좌안은 이미 중심부를 포함한 상측 전 시야 결손이 관찰되었다. 병력상 부정맥이 있어 베타차단제를 함유하지 않는 브린졸라미드/브리모니딘 복합제제(1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination; Simbrinza[®], Alcon, Inc.)를 하루 2번 사용으로 양안 모두 13 mmHg 이하의 안압을 유지하여 2년간 안정적 상태로 지내왔다.

내원 1달 전에 발생한 눈꺼풀부종, 충혈, 점액성 분비물로 개인 의원에서 인공눈물, 항알레르기점안제(Pataday[®], Alcon, Inc.)와 항알레르기경구약(Zaditen[®], Novartis, Basel, Switzerland)을 복용하였으나 전혀 호전이 없어 본원을 방문하였다. 최대교정시력은 양안 모두 0.7이었고, 골드만압평안압계로 측정한 안압은 우안 14 mmHg, 좌안 12 mmHg였다. 눈꺼풀 피부발적과 부종, 흰색의 점액성 분비물이 결막낭에 존재하였다. 세극등현미경검사상 양안 결막충혈 및 비대(Fig. 1A), 검결막충혈과 함께 여포와 유두비대가 보였으며(Fig. 1B), 구결막에는 불투명한 노란색 여포가 여러 개 관찰되었다(Fig. 1C, D). 양안 각막에는 미세한 미란이 있었고, 전방에 염증세포는 없었으나 각막후면에 여러 개

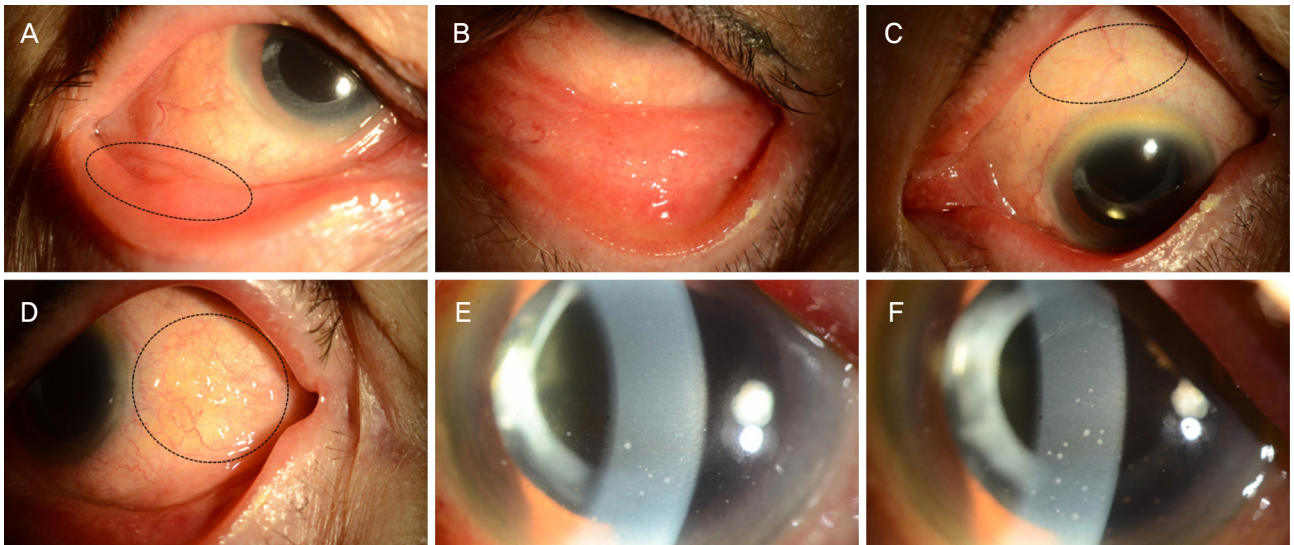


Figure 1. Slit-lamp photographs of case using 1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination eye drops for 2 years. Conjunctival tissue hypertrophy at inferior fornix (A) and conjunctival injection with papillary hypertrophy and follicles (B) were observed in both eyes. (C, D) Atypical opaque yellow follicular hypertrophy at bulbar conjunctiva were found. (E, F) Prominent mutton fat keratic precipitates were identified at both eyes.

의 균기름각막침착물이 뚜렷하게 보였고, 특히 좌안이 더 심하였다(Fig. 1E, F). 환자는 하루 2회 사용해야 하는 브린졸라미드/브리모니딘 복합제제(1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination; Simbrinza®, Alcon, Inc.)를 쓰면 충혈이 감소하길래 최근에서는 낮 시간에도 더 자주 사용했다고 한다. 이에 브린졸라미드/브리모니딘 복합제제(1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination; Simbrinza®, Alcon, Inc.)에 의한 만성 육아종양포도막염 및 알레르기결막염으로 진단하고 약제를 중단하였다. 인공눈물만 점안하고 2주 뒤 세극등현미경검사상 결막충혈, 유두비대와 여포(Fig. 2A, B), 균기름각막침착물이 현저하게 줄어들었으며(Fig. 2C, D), 4주 뒤 양안 아르곤 레이저홍채절개술과 홍채성형술을 시행한 흔적이 잘 보였으며 결막여포와 균기름각막침착물이 완전히 소실됨을 관찰할 수 있었다. 최대교정시력은 양안 모두 0.8이었고, 골드만압평안압계로 측정한 안압은 양안 모두 12 mmHg으로 잘 유지되었다(Fig. 3). 이후 프로스타글란딘 제제로 약제 변경한 후 1년간 전방염증과 결막염의 재발이 없었다.

고 찰

브리모니딘 제제는 선택적 알파 작용체로서 신경 보호 작용과 함께 포도막-공막 방수유출을 증가시켜 안압을 떨어뜨리는 약제이다. 브리모니딘 유발 알레르기결막염은 유두결막염과 여포결막염이 흔하지만, 아주 드물게 만성 육

아종 결막염과 앞포도막염으로 나타나기도 한다. 본 증례는 균기름각막침착물을 동반하며 유두비대, 여포증식, 결막조직비대를 보이는 알레르기결막염 환자로 약제 중단 후 저절로 호전된 환자였다.

브리모니딘의 유두결막염의 발생 기전은 결막상피세포의 부피를 감소시켜 세포 사이 공간의 확장을 일으켜 결막외부에 존재하는 많은 잠재적인 전염증성(pro-inflammatory) 물질들이 넓어진 세포간 공간을 통해 쉽게 결막하조직으로 이동하여 비만세포를 자극하여 일어난다.⁹ 따라서, 브리모니딘 자체가 항원으로 작용하기 보다는 알레르기 반응의 방아쇠 역할을 한다고 할 수 있다. 브리모니딘 유발 유두결막염은 평균적으로 6개월이 지난 후 발생하는데, 유두 주변 삼출물이 장기간 쌓이게 되면서 주로 거대 유두 형태로 나타나게 된다. 이러한 경우는 전형적인 알레르기 증상인 간지러움, 눈물흘림, 결막부종 및 충혈 등이 나타나고 항알레르기약제에 호전을 보일 수 있지만, 브리모니딘 약제 중단 시 뚜렷하게 호전된다.

브리모니딘 여포결막염의 발생 기전은 정상적으로 존재하는 점막 면역세포인 T와 B림프구의 증식, 활성화로 생각된다.⁶ 여포는 림프 조직 내 정상 구조물로서, 눈꺼풀 가장자리와 검결막에 가장 많이 존재하고, 결막구석에 약간 존재하며 구결막에는 매우 적게 존재한다.¹⁰ 브리모니딘의 림프구 증식 효과는 여포 안에 있는 림프구를 증식시켜 평상시 잘 관찰되지 않던 여포가 불투명하며 노란색으로 보이게 된다. 이러한 경우 전형적인 알레르기 증상 없이 결막부

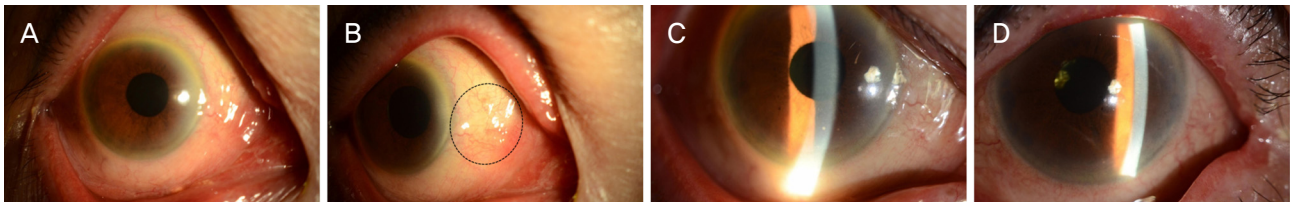


Figure 2. Slit-lamp photographs of case after withdrawal of topical 1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination eye drops for 2 weeks. (A, B) Conjunctival injection and follicles located at bulbar conjunctiva decreased definitely. (C, D) Mutton fat keratic precipitates dramatically decreased without treatment of topical steroid.

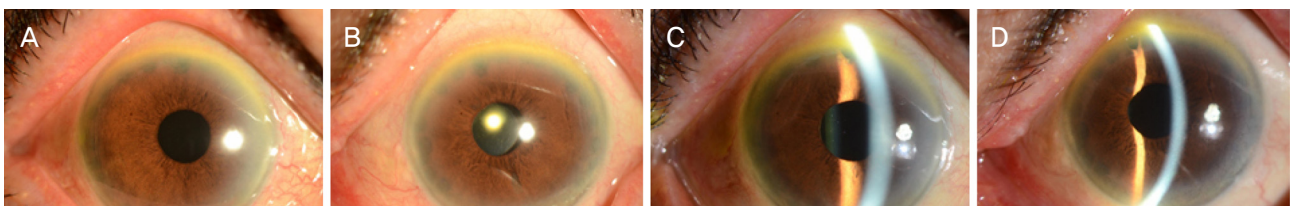


Figure 3. Slit-lamp photographs of case after withdrawal of topical 1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination eye drops for 4 weeks. (A, B) Argon laser iridectomy site and peripheral iridoplasty marks were well identified and conjunctival hyperemia and hypertrophy decreased definitely. (C, D) Mutton fat keratic precipitates disappeared completely.

종 및 충혈로 나타나며 브리모니딘 중단 시 사라진다. 본 증례에서도 평상시 관찰되지 않던 구결막에 노란색 여포가 여러 개 관찰되었기에 브리모니딘에 의한 림프구 증식이 동반되었음을 확인할 수 있었다.

브리모니딘 유발 육아종결막염은 매우 드문 경우로¹¹ 결막의 충혈, 유두와 여포의 혼재, 비정상적인 결막조직의 결절성 비대 등으로 인해 림프종과 혼동될 수도 있다. 발생기전은 약물에 의해 면역 체계가 활성화되거나 비특이적 면역 반응에 의해 육아종성 반응을 보인 것으로 추정하고 있다. 결막 절제생검시 거대 세포와 조직구를 동반한 육아종이 관찰되는 것으로 보아, 약제에 의해 만성적인 항원 자극으로 인해 활성화된 T 림프구는 대식세포를 자극하여 세포 간 상호작용을 통하여 활성화하고 증식 분화하여 육아종성 염증 상태가 된 것으로 생각된다.

브리모니딘 유발 앞포도막염도 매우 드문 경우로 1년 이상 장기간 브리모니딘 사용자에서 전형적인 굳기름각막침착물과 경미한 전방염증으로 나타난다. Byles et al⁸은 알레르기결막염과 동시에 발생한 앞포도막염 환자 4명에 대해 보고하였는데, 이들은 평균 14개월 장기 사용자로 굳기름각막침착물을 동반하는 육아종 전방염증을 보였으며, 약제를 중단하고 스테로이드로 1달간 치료하였다. 정상으로 회복된 후 다시 브리모니딘을 점안하니 3주 뒤에 동일하게 재발하는 것을 본 후 약제 유발 염증임을 확신하였다. 저자들은 브리모니딘 알레르기가 발생하면 앞포도막염이 발생하기 전에 약물을 중단하게 되므로 앞포도막염의 보고가 상대적으로 적은 것이라고 설명했다. Shin et al¹²은 쥐에게 0.15% 브리모니딘을 하루 3회 10개월간 점안한 후 결막, 각막, 수정체에서 염증성 사이토카인의 농도는 실험군과 대조군에서 큰 차이가 없었으나, 실험군의 방수에서 염증성 사이토카인 interleukin (IL)-1 β 와 IL-2의 농도가 대조군보다 유의하게 높은 것을 확인하였다. 이렇게 방수에 축적된 염증성 사이토카인은 브리모니딘 유발 앞포도막염을 발생시켰을 것이다. 비슷하게 Moorthy et al¹³도 약제 유발 포도막염의 발생기전을 약제 성분 자체 또는 약제에 붙은 조직 단백질이 눈 안의 비특정 면역 반응을 유도하고 활성산소 제거 활동을 둔화시켜 간접적인 염증을 일으킨 것으로 설명하였다.

색소가 짙은 갈색 홍채에서 브리모니딘의 알파 수용체 자극 효과가 더 큰 것으로 알려져 있으며,¹⁴ 실험적으로 짙은 색소성 홍채를 갖는 쥐에게 방사선 표지된 브리모니딘을 점안했을 때 비색소성 홍채를 갖는 쥐보다 눈 안의 농도가 더 높고 대사 속도가 느린 것으로 확인되었다.¹⁵ 따라서, 짙은 갈색 홍채를 갖는 한국인에서 브리모니딘의 알레르기나 염증을 유발하는 면역 반응은 해외 보고보다 더 많을 가

능성이 있으므로 환자 진료 시 이점을 유념하여 검사해야 할 것이다.

결론적으로 장기간 브리모니딘을 사용하는 환자에서 만성 육아종포도막염과 비전형적인 결막 병변이 발생하였다면 약제에 의한 염증 반응을 의심해야 한다. 스테로이드 치료 없이 2주간의 약제 중단만으로도 매우 뚜렷한 효과를 볼 수 있으므로, 병력 청취를 자세히 하여 포도막염과 관련된 불필요한 검사나 치료를 하지 않도록 주의해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Han J, Choi W, Lee WS, et al. The Relationship between allergic conjunctivitis due to brimonidine and systemic allergic disease in glaucoma patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60:233-8.
- 2) Schuman JS. Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 1996;41:S27-37.
- 3) Bondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2002;37:21-6.
- 4) Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002;11:119-26.
- 5) Kim CY, Hong S, Seong GJ. Brimonidine 0.2% versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:481-6.
- 6) Hwang HB, Kim SY, Ohn K, Kim SY. Histopathologic analysis of conjunctival lymphoproliferative disease after topical brimonidine use. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019;35:503-11.
- 7) Cates CA, Jeffrey MN. Granulomatous anterior uveitis associated with 0.2% topical brimonidine. *Eye (Lond)* 2003;17:670-1.
- 8) Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000;130:287-91.
- 9) Butler P, Mannschreck M, Lin S, et al. Clinical experience with the long-term use of 1% apraclonidine: incidence of allergic reactions. *Arch Ophthalmol* 1995;113:293-6.
- 10) Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat* 2005;206:271-85.
- 11) Nguyen EV, Azar D, Papalkar D, et al. Brimonidine-induced anterior uveitis and conjunctivitis: clinical and histologic features. *J Glaucoma* 2008;17:40-2.
- 12) Shin HY, Lee HS, Lee YC, et al. Effect of Brimonidine on the B Cells, T Cells, and Cytokines of the Ocular Surface and Aqueous Humor in Rat Eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:623-6.
- 13) Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998;42:557-70.
- 14) Patil PM, Jacobowitz D. Unequal accumulation of adrenergic drugs by pigmented and nonpigmented iris. *Am J Ophthalmol* 1974;78:470-7.
- 15) Acheampong AA, Shackleton M, Tang-Liu DD. Comparative ocular pharmacokinetics of brimonidine after a single dose application to the eyes of albino and pigmented rabbits. *Drug Metab Dispos* 1995;23:708-12.

= 국문초록 =

브리모니딘 점안에 의한 만성 육아종양포도막염을 동반한 비전형 결막염 1예

목적: 브리모니딘 함유 복합제제를 2년간 사용한 후 발생한 양안 만성 육아종양포도막염 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 82세 환자가 양안 간헐폐쇄각막내장으로 진단받고 1% 브린졸라미드와 0.2% 브리모니딘 복합제제를 2년간 점안하던 중 최근 1달 전부터 시작된 양안 눈꺼풀부종, 충혈, 눈부심, 점액성 분비물로 인공눈물과 알레르기 치료를 시행하였으나 호전이 없어 내원하였다. 세극등현미경검사상 양안 굳기름각막침착물(mutton fat keratic precipitates), 위, 아래 검결막과 구결막에 충혈과 함께 미만성의 결막 조직 비대, 다수의 여포와 유두비대들이 관찰되었다. 브리모니딘 유발 만성 육아종양포도막염을 동반한 결막염으로 진단하고 약제 중단 후 인공눈물만 사용하였고, 빠른 속도로 굳기름각막침착물이 저절로 사라져 1달 만에 앞포도막염과 결막염이 완전히 소실되었다.

결론: 브리모니딘 약제로 만성 육아종양포도막염이 발생하는 경우는 매우 드물지만 약제 중단만으로도 쉽고 빠르게 치료할 수 있다. 브리모니딘 장기 사용 환자에서 포도막염이 발생하였을 경우, 약제 부작용을 염두에 두고 불필요한 검사를 하지 않도록 주의해야 할 것이다.

〈대한안과학회지 2020;61(6):694-698〉

박인기 / In Ki Park

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kyung Hee University Hospital,
Kyung Hee University School of Medicine

