브리모니딘 점안에 의해 유발된 비전형적인 알레르기결막염 2례

Two Cases of Atypical Allergic Conjunctivitis Caused by Topical Administration of Brimonidine

배선하 · 김경우 · 전연숙

Seon Ha Bae, MD, Kyoung Woo Kim, MD, PhD, Yeoun Sook Chun, MD, PhD

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실

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

Purpose: To report two cases of atypical conjunctival lesions that differ from the well-known typical papillary or follicular conjunctivitis after the use of brimonidine.

Case summary: In the first case, a 46-year-old female patient diagnosed with binocular normal tension glaucoma visited our hospital. After topical application of 1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed-combination eye drops for 7 months, a number of yellow follicles confined to the left upper bulbar conjunctiva with mild conjunctival injection and conjunctival edema were observed under slit lamp microscopy examination. After stopping brimonidine for 2 weeks, conjunctival injection and follicles decreased and, 1 month later, bulbar conjunctival follicles had disappeared completely. Since changing the eye drops to a brinzolamide/timolol fixed combination, there was no recurrence of the condition. In the second case, a 70-year-old female patient who had been diagnosed with binocular normal tension glaucoma a year ago had been using 0.15% brimonidine. On slit lamp examination, bilateral eyelid edema and overall diffuse conjunctival tissue hypertrophy and multiple follicles appeared on the upper and lower palpebral conjunctiva, the bulbar conjunctiva, the conjunctival fornix, and the lacrimal caruncle. Bilateral conjunctival biopsy was performed to differentiate conjunctival lymphoma, and granulomatous inflammation was confirmed by biopsy. After stopping 0.15% brimonidine treatment and changing to latanoprost, conjunctival lesions improved and there was no recurrence.

Conclusions: If atypical conjunctival lesions are observed in patients using topical brimonidine, side effects related to brimonidine should be considered. Our results indicated marked improvement within 2 weeks of stopping brimonidine treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(10):1216-1220

Keywords: Allergic conjunctivitis, Atypical conjunctivitis, Brimonidine, Granulomatous conjunctivitis

녹내장은 만성적으로 진행되는 시신경병증으로 시신경의 특징적인 변화와 그에 따른 비가역적인 시기능의 소실로 인해 실명에 이를 수 있는 질환이다.¹ 현재까지 안압이

가장 중요한 위험인자로 알려져 있어 낮은 안압을 유지하는 것이 녹내장의 진행을 억제하는 데 중요하다.² 브리모니딘은 선택적 알파작용제로 방수의 생산을 줄이고 포도막-공막 방수 유출을 증가시킴으로써 안압을 하강시키는 작용이 있다고 알려져 있다.³ 하지만 브리모니딘은 녹내장 약제 중 aproclonidine을 제외하고 가장 알레르기가 많은 약제로 알려져 있으며, 짙은 갈색을 갖는 한국인에서 알레르기 발생률은 22.02%로 알려져 있다.⁴ 그럼에도 불구하고 브리모니딘은 시신경 보호 효과를 나타내며 만성적으로 상승된 안압을 치료하고 급성 안압상승의 예방적 치료에 효과적이

■ Received: 2020. 1. 23. ■ Revised: 2020. 2. 27.

■ Accepted: 2020. 9. 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.

며 심혈관계 부작용이 드물기 때문에 녹내장 치료에 많이 사용된다.⁵ 브리모니딘에 의해 유발되는 전형적인 안구 알레르기 유형에는 알레르기 접촉눈꺼풀결막염, 유두결막염, 여포결막염이 알려져 있고, 동반되는 증상으로는 가려움증, 이물감, 눈물 또는 점액성 분비물, 결막부종, 충혈, 눈꺼풀 부종 및 홍반에 이르기까지 다양하다.⁶ 이외에도 브리모니딘은 림프구성 증식(lymphoproliferation)을 유발할 수 있으며,⁷ 육아종성 앞포도막염(granulomatous anterior uveitis)을 유발할 수 있다는 보고들이 있다.^{8,9} 최근 저자들은 브리모니딘 점안제 투여 후 기존에 잘 알려진 전형적인 유두 또는 여포결막염과는 다른, 이제껏 보고되지 않은 비전형적인 결막병변들을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

46세 여자 환자가 3년 전 타 의원에서 양안 정상안압녹내장으로 진단받고 본원으로 내원하였다. 라타노프로스트 점안제를 사용하고 있었고 과거 병력상 천식은 있었으나 알레르기결막염 기왕력은 없었다. 라타노프로스트를 점안 하던 중 안검 지방 위축이 뚜렷하게 발생하여 브리모니딘/티몰롤 복합제제(0.2% brimonidine/0.5% timolol fixed combination, Combigan[®]; Allergan Inc., Irvine, CA, USA)로 변경하였으나 졸림을 호소하여 도졸라미드/티몰롤 복합제제(Cosopt[®]; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA)로 변경하였다. 하지만 천식 증상이 심해져 베타 차단제가 함유되지 않은 브린졸라미드/브리모니딘 복합제제(1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination; Simbrinza[®]; Alcon, Inc., Fort Worth, TX, USA)로 변경하였다. 양안에 하루 2번 브린졸라미드/브리모니딘 복합제제 점안 7개월 뒤 세극등현미경상 좌안 상측 구결막에 국한된 지름 0.3 mm 이상의 다수의 노란색 거대 여포들과 경미한 충혈, 결막부

종이 관찰되었고, 좌안 위아래 검결막과 결막구석에는 이상 소견이 없었다(Fig. 1A, B). 가려움증, 눈꺼풀 피부 발적, 눈꺼풀부종은 발생하지 않았고 각막의 염증 침윤, 미란 역시 없었다. 이에 브린졸라미드/브리모니딘 복합제제 중단 후 조직생검을 계획하던 중 2주 뒤 충혈 및 노란색 여포 소견 저절로 소실되어 약제유발 여포결막염으로 진단하였다(Fig. 1C). 이후 브리모니딘을 함유하지 않는 브린졸라미드/티몰롤 복합제제로 변경한 후 천식 악화는 없었고, 결막 이상 소견 없이 10개월 동안 경과 관찰 중이다.

증례 2

70세 여자 환자가 양안 아토피결막염으로 0.1% 플루로메토론 하루 4회 점안 및 텍사메타손 근육 주사를 지속 하였으나 증상이 호전되지 않아 내원하였다. 환자는 타 의원에서 양안 정상안압녹내장으로 진단받고 1년 전부터 0.15% 브리모니딘 점안 중이었다. 타 병원 기록상 브리모니딘을 처음 점안하고 수주 뒤 알레르기결막염이 발생하여 브리모니딘을 중단하지 않은 채 간헐적인 알레르기 치료를 시행하였다고 하나, 양안 이물감, 경한 가려움증, 만성 충혈, 간헐적 안구통증이 지속되어 내원하였다. 내원 당시 세극등현미경상 양안의 위아래 검결막, 구결막, 결막구석, 눈물언덕에 전반적인 미만성의 결막 조직 비대 및 다수의 여포와 비대들이 관찰되었다(Fig. 2). 각막 이상 소견은 없었고 전방 내 염증세포는 관찰되지 않았다. 결막림프종 감별하기 위해 양안을 구분하여 하비측부 결막구석 주위의 결막 비대 부위에서 결막 절개생검을 시행하였으며 조직검사상 상피모양 조직구(epithelioid histiocyte)들을 포함하는 육아종이 관찰되었다(Fig. 3). 이에 브리모니딘 유발 미만성 안구 육아종성 결막염 진단하에 브리모니딘을 중단하고 무보존제 0.1% 플루오로메토론을 점안하였고, 이후 라타노프로스트로 약제를 변경하여 점안 중이며 결막 이상 소견 없이 4개월 동안 경과 관찰 중이다.

Figure 1. Slit-lamp photographs of the left eye of case 1 who was treated with topical 1% brinzolamide/0.2% brimonidine (Simbrinza[®]; Alcon, Inc., Fort Worth, TX, USA) fixed combination eye drops for 7 months. (A, B) Multiple opaque yellow masses like giant follicles with 0.3 mm-size were observed with conjunctival injection and hypertrophy. (C) After stopping brimonidine for 1 month, bulbar conjunctival follicles disappeared completely.

고 찰

브리모니딘 제제는 안구 알레르기 반응을 약 22.02% 유발하며, 알려져 있는 전형적인 알레르기 반응에는 접촉성 췌관염, 유두결막염, 여포결막염 등이 있다.^{10,11} 본 증례 보고는 브리모니딘 점안 후 흔히 볼 수 있는 결막염 양상과는 다른 비전형적인 결막병변을 보인 증례들로, 구결막에만 국한하여 여포결막염을 보인 증례와 앞포도막염 없이 결막에만 국한한 육아종성 결막염을 보인 비전형 증례이다.

기존에 알려진 브리모니딘 유발 여포결막염의 발생 기전은 우리 눈에 정상적으로 존재하는 림프의 활성화로 생각되고 있다. 해부학적으로 결막과 눈물샘에는 면역 보호를 위해 점막 면역계에 속하는 상주 림프구(resident lymphocyte)가 존재하고 있는데, 이러한 구조를 결막 관련 림프 조직(conjunctiva-associated lymphoid tissue)이라고 부른다. 여포(follicle)는 T와 B 림프구로 구성된 결막 관련 림프 조직 내 정상 구조물로서, 눈꺼풀 가장자리와 검결막에 가장 많이 존재하고, 결막구석으로 갈수록 점차 그 수가 줄어들

어 구결막에는 여포가 매우 희박하게 존재한다.¹² 브리모니딘은 림프구성 증식 효과를 가진 성분으로 약제 유발 여포결막염은 결막 관련 림프 조직 분포가 높은 검결막과 결막구석에서 주로 관찰되는 것이 일반적이다. 그러나 첫 번째 증례 환자의 결막병변은 여포가 흔히 관찰되는 검결막과 결막구석이 아닌 구결막에만 국한되어 있었으며, 양안 모두 브리모니딘을 점안하였음에도 좌안에서만 여포 증식 소견을 보였다. 아마도 이 환자의 경우 검결막이나 결막구석보다 좌안 구결막의 결막 관련 림프 조직이 유독 발달해 있었기 때문이라고 추정된다. 브리모니딘을 점안한 환자에서 구결막에 이 같은 병변이 관찰된다면 역으로 검결막과 결막구석을 한 번 더 면밀하게 검진해봐야 할 필요성이 있다. 또한 비정상적인 검결막을 가진 환자에서 검결막에 여포가 존재하더라도 결막충혈로 인해 자세히 관찰하지 않으면 발견하기 어렵기 때문에, 구결막에 유사한 병변이 있는지 확인한다면 브리모니딘 유발 알레르기 여부를 진단하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

두 번째 증례는 흔히 보는 전형적인 브리모니딘 유발 유

Figure 2. Slit-lamp photographs of case 2 treated with topical 0.15% brimonidine. Diffuse multiple bulbar conjunctival follicles (arrows, A) and tarsal conjunctival follicles (arrows, B) combined with papillae (arrowheads, B) are noted. The resected hypertrophic tissue for biopsy is outlined inside the dotted ovals (C, D).

Figure 3. Hematoxylin and eosin staining of inferior conjunctival forniceal hypertrophic tissue in case 2. (A) Ill-defined granulomas were noted inside the excised tissue (×40 magnification). (B) Non-necrotizing granuloma with multinucleated giant cell composed of epithelioid histiocytes are noted (magnified photo of the black rectangle in A, ×400).

두 또는 여포결막염이 아닌, 육아종성 안구침윤으로 상대적으로 드물게 보고된 비전형적인 증례에 해당한다. 브리모니딘 점안 치료 후 안구 표면에 육아종성 염증을 보인 증례는 해외에서만 1예 보고되었으며 국내에서는 보고가 없었다. Hwang et al¹³은 브리모니딘 점안 후 발생한 림프 증식성 결막병변의 조직 병리학적 소견에 대해 살펴보았다. 이들은 브리모니딘 점안 환자의 결막병변에 대해 절개생검을 시행하고 조직학적 분석을 통해 양성 소견인 활동성 림프 증식과 악성 소견인 림프종, 그리고 둘의 경계선에 있는 비전형적 림프 증식으로 병변을 분류하였다. 만성적인 항원 자극은 림프 증식성 질환의 발생에 중요한 원인이 되므로 브리모니딘을 장기간 점안하였을 때 결막 관련 림프 조직 내 림프구들이 지속적으로 자극을 받아 비전형적인 림프 증식성 병변을 보이게 된다고 설명했다. 또한 Nguyen et al¹⁴의 보고에 따르면 약물에 의한 독성 반응으로 면역 시스템의 간접 경로 활성화 또는 비특이적 면역 유도에 의해 육아종성 반응을 보일 수 있다고 제시하였다. Shin et al¹⁵은 쥐 실험을 통해 브리모니딘을 점안한 실험군의 방수에서 염증성 사이토카인 interleukin-1b (IL-1b) 및 IL-2의 농도가 대조군보다 높은 것을 확인하였고, 결막 조직에 B와 T 림프구가 침윤된 것을 확인하였다. 따라서 브리모니딘을 장기간 점안하면 앞포도막염과 림프 증식성 결막병변 같은 면역 관련 이상 부작용이 발생할 수 있다고 설명했다. 본 증례의 결막 절개생검 결과 육아종 내 거대세포와 조직구를 관찰할 수 있었고 이는 면역 반응의 활성화에 의한 림프 증식의 연장선으로 볼 수 있었다. Hwang et al¹³의 보고에 따르면 이러한 림프 증식이 지속된다면 림프종으로 오인할 가능성도 배제할 수 없겠다. 따라서 본 증례처럼 브리모니딘 사용 후 비전형적인 유형의 결막염이 발생하였을 때 절개생검을 통해 악성 림프종 여부를 감별해야 할 필요가 있고, 앞포도막염의 징후와 증상이 있는지 면밀히 관찰하는 것을 고려해야 하겠다. 또한 약제 중단 후 병변이 호전되는지 주의 깊게 관찰하여야 하며 호전이 없다면 추가적인 절개생검을 고려해 볼 수 있겠다.

결론적으로 브리모니딘을 점안 중인 환자에서 비전형적인 결막병변을 보일 때 브리모니딘이 원인일 수 있음을 의심해보고 약제 관련성 병력청취를 해야 한다. 브리모니딘 유발 알레르기에 의한 반응이라면 약제를 2주만 중단해도 매우 뚜렷한 호전을 확인할 수 있다. 본 보고는 브리모니딘

에 의해 유발되는 위치적 혹은 조직학적으로 비전형적인 결막병변에 대한 증례들이라는 점에서 그 임상적인 의의가 있겠다.

REFERENCES

- 1) Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-93.
- 2) Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, et al. An evidence-based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3 Suppl):S19-31.
- 3) Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1514-7.
- 4) Park EJ, Chun YS. Comparison of allergy prevalence between brimonidine/timolol fixed combination and 0.15% brimonidine in glaucoma patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2018;59:451-8.
- 5) Galanopoulos A, Goldberg I. Clinical efficacy and neuroprotective effects of brimonidine in the management of glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2009;3:117-22.
- 6) Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2002;37:21-6.
- 7) Fernández-López A, Pazos A. Identification of alpha 2-adrenoceptors in rat lymph nodes and spleen: an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol* 1994;252:333-6.
- 8) Cates CA, Jeffrey MN. Granulomatous anterior uveitis associated with 0.2% topical brimonidine. *Eye (Lond)* 2003;17:670-1.
- 9) Becker HI, Walton RC, Diamant JI, Zegans ME. Anterior uveitis and concurrent allergic conjunctivitis associated with long-term use of topical 0.2% brimonidine tartrate. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1063-6.
- 10) Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:847-52.
- 11) Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *Am J Ophthalmol* 1999;127:20-6.
- 12) Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat* 2005;206:271-85.
- 13) 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.
- 14) Nguyen EV, Azar D, Papalkar D, McCluskey P. Brimonidine-induced anterior uveitis and conjunctivitis: clinical and histologic features. *J Glaucoma* 2008;17:40-2.
- 15) Shin HY, Lee HS, Lee YC, Kim SY. 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.

= 국문초록 =

브리모니딘 점안에 의해 유발된 비전형적인 알레르기결막염 2례

목적: 브리모니딘 점안 후 전형적인 유두 또는 여포결막염과는 다른 비전형적인 결막병변을 보인 증례 2례를 보고하고자 한다.

증례요약: 46세 여자 환자가 양안 정상안압녹내장으로 진단받고 본원으로 내원하였다. 1% 브린졸라미드와 0.2% 브리모니딘 복합제제 점안 7개월 뒤 세극등현미경상 좌안 상측 구결막에만 국한된 다수의 노란색 여포들과 경미한 충혈 및 결막부종이 관찰되었다. 이에 약제 중단 후 2주 뒤 충혈이 호전되고 구결막 여포는 완전히 소실되었다. 이후 약제를 변경하여 점안 중이며 재발은 없었다. 70세 여자 환자가 1년 전부터 양안 정상안압녹내장으로 진단받고 0.15% 브리모니딘을 점안해왔다. 내원 당시 세극등현미경상 양안의 위아래 검결막, 구결막, 결막구석, 눈물언덕에 전반적인 미만성의 결막 조직 비대 및 다수의 여포들이 관찰되었다. 결막림프종 감별을 위해 양안 결막 절개생검을 시행하였으며 만성 육아종성 염증이 관찰되었다. 이에 약제 변경한 후 육아종이 호전되었으며 이후 재발은 없었다.

결론: 브리모니딘을 점안한 환자에서 비전형적인 결막병변이 관찰된다면 그 원인으로 브리모니딘을 의심해봐야 하며, 약제 중단 후 2주 내에 뚜렷한 호전을 기대해 볼 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2020;61(10):1216-1220〉

배선하 / Seon Ha Bae

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University
Hospital, Chung-Ang University College of Medicine