

유리체강 내 애플리버셉트 주사 후 급격히 진행된 망막앞막

Rapid Progression of the Epiretinal Membrane after Intravitreal Aflibercept Injection

권지민 · 이명신 · 박강윤 · 김현웅

Ji Min Kwon, MD, Myung Shin Lee, MD, Kang Yeun Pak, MD, Hyun Woong Kim, MD, PhD

인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To report a case of rapid progression of the epiretinal membrane following intravitreal aflibercept injection in a patient with exudative age-related macular degeneration.

Case summary: An 82-year-old female presented with a complaint of decreased visual acuity in her left eye for 1 month. The initial best-corrected visual acuity was 0.2 in the left eye. Fundus examination and optical coherence tomography revealed soft drusen with retinal hemorrhage of the macula and a transparent epiretinal membrane in the left eye. Fluorescein angiography and indocyanine green angiography showed retinal angiomatous proliferation (RAP) of the left eye, so intravitreal aflibercept injection was performed. One month after the first injection, intraretinal cystic macular edema decreased, while transparency of the epiretinal membrane decreased and reflectivity and thickness of the membrane increased. After two additional injections of aflibercept, RAP showed improvement, whereas the epiretinal membrane progressed. Visual acuity of the left eye decreased to 0.1 and vitrectomy of the membrane was performed.

Conclusions: Careful observation for potentially rapid progression of epiretinal membrane is needed after intravitreal aflibercept injection in the management of exudate age-related macular degeneration accompanied by epiretinal membrane.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(10):984-988

Keywords: Aflibercept, Age-related macular degeneration, Epiretinal membrane

황반변성은 50세 이상의 고연령층에서 황반부에 드루젠이 침착되고 다양한 형태의 변성이 오는 질환으로, 맥락막신생혈관의 발생유무에 따라 건성과 습성으로 분류한다. 맥락막신생혈관의 발생에 혈관내피성장인자(vascular endo-

thelial growth factor [VEGF])가 관련되어있다는 것이 밝혀지면서 유리체강 내 항혈관내피성장인자(anti-VEGF) 주사 치료가 습성 황반변성 치료의 주가 되었다.¹ 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사치료는 비교적 효과적이며 안전한 치료방법이나 드물게 안내염이나 열공망막박리, 안압상승 등의 안구 합병증 혹은 전신 합병증이 발생할 수 있다.²

현재까지 황반변성에서 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사 후 발생 가능한 부작용으로 망막색소상피 파열, 전층 황반원공 등이 보고된 바 있으며 막 형성과 관련된 부작용은 보고된 바 없다.² 본 저자들은 습성 황반변성 치료로 유리체강 내 애플리버셉트 주사 후 급격히 진행된 망막앞막을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

■ Received: 2018. 5. 8. ■ Revised: 2018. 7. 3.

■ Accepted: 2018. 9. 27.

■ Address reprint requests to **Hyun Woong Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, #875 Haeundae-ro, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: 051-797-2310, Fax: 051-797-2030
E-mail: maekbak@gmail.com

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

© 2018 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.

증례보고

82세 여자가 1개월 전부터 발생한 좌안 시력저하로 내원하였다. 환자는 10년 전부터 고혈압으로 치료받고 있었다. 초진시 최대교정시력(Snellen visual acuity)은 우안 안전수지, 좌안 0.2이었고, 안압은 양안 모두 21 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 양안 위수정체안이었으며 이외에 특이소견은 관찰되지 않았다. 안저검사와 빛간섭단층촬영에서 우안은 황반 중심을 침범하는 지도모양 위축이 관찰되었고, 좌안은 황반부의 연성 드루젠과 출혈 및 투명한 망막앞막이 관찰되었고 중심망막두께는 405 μm 로 측정되었다(Fig. 1A, B).

형광안저혈관조영술에서 황반부의 과형광과 함께 중심부 망막출혈에 의한 저형광 부위가 관찰되었으며, 인도시아닌 형광안저혈관조영술에서 열점형 과형광이 관찰되어 좌안의 망막혈관종성증식(retinal angiomatous proliferation)로 진단하였고 좌안 유리체강 내 애플리버셉트 주사(Eylea®, Bayer, Berlin, Germany) 2 mg /0.05 mL를 시행하였다(Fig. 2). 일차 주사 1개월 후 빛간섭단층촬영에서 좌안 오목부위 망막내액이 감소하고 망막색소상피 박리도 감소하였으나, 안저검사에서 망막앞막의 투명도가 감소하였고 빛간섭단층촬영에서 앞막의 반사도와 두께가 증가하였으며, 중심망막두께는 457 μm 로 더 두꺼워졌다(Fig. 1C, D).

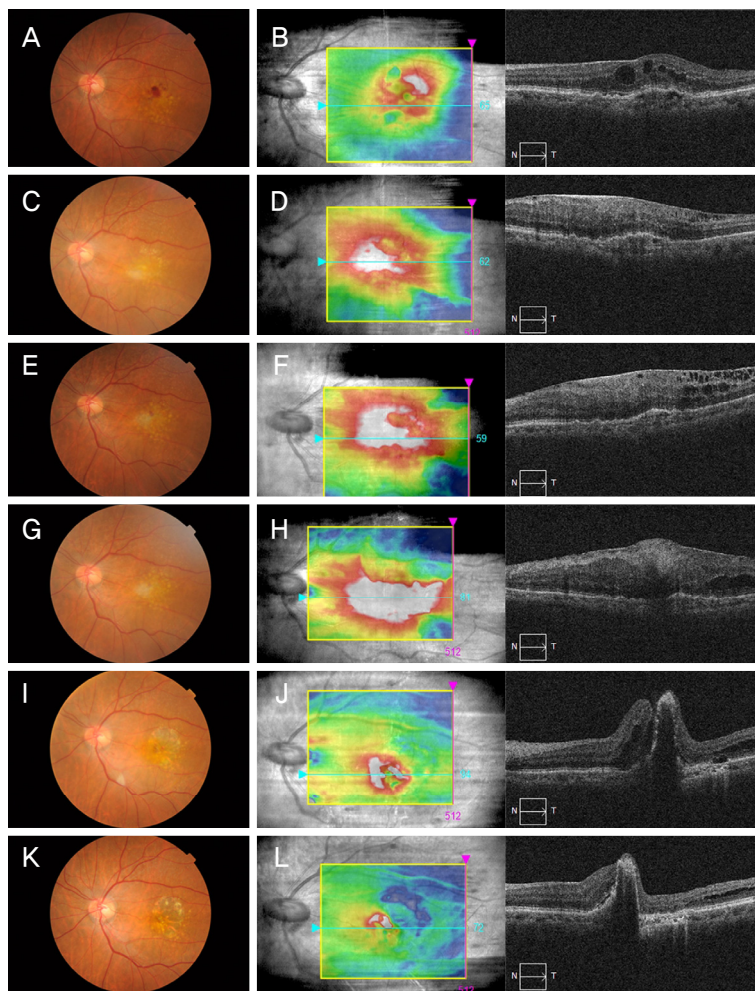


Figure 1. Fundus photographs and optical coherence tomographies during treatment. At the time of initial examination, a large number of soft drusen and retinal hemorrhages were observed in the fundus photography (A). Optical coherence tomography (OCT) revealed intraretinal cysts, pigmented epithelium detachment (PED), and epiretinal membrane (ERM), resulting in a central macular thickness (CMT) of 405 μm (B). 1 month after the first injection, the transparency of the ERM decreased in the fundus photography (C). In the OCT, the intraretinal cysts disappeared and height of PED decreased. But the reflectivity and thickness of the ERM increased, resulting in a CMT of 457 μm (D). 1 month after the second injection, the ERM became more opaque in the fundus photography (E), and CMT increased to 506 μm (F). 1 month after the third injection, the ERM remained thick in the fundus photography and OCT (G, H). Pars plana vitrectomy for ERM was done. The membrane was removed well though retinal pigment epithelial tear was observed at postoperative 10 days (I, J). 1 month after the fourth injection, fovea remained stable with scarring (K, L).

한 달 후 좌안 2차 유리체강 내 애플리버셉트 주사를 시행하였으며, 주사 1개월 후 망막앞막은 더 혼탁하였고 빛간섭단층촬영에서 중심망막두께는 506 μm 로 증가하였고, 시력은 0.15로 저하되었다(Fig. 1E, F). 한 달 후 좌안 3차 유리체강 내 애플리버셉트 주사를 시행하였고, 주사 1개월 후 두꺼워진 망막앞막은 지속되었고 좌안 시력은 0.1로 더 감소하여 망막앞막에 대한 유리체절제술을 시행하였다(Fig. 1G, H).

수술은 Constellation System (Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 이용해 25게이지 유리체절제술을 시행하였으며, 눈 속 집계를 이용해 망막앞막을 제거하였고 내경계막 제거는 시행하지 않았다. 수술 후 망막앞막은 잘 제거되었으나 수술 10일 후 망막색소상피 파열이 관찰되었다. 빛간섭단층촬영에서 오목부위 이측으로 망막하액과 낭포가 관찰되어 좌안 4차 유리체강 내 애플리버셉트 주사를 시행하였다(Fig. 1I, J). 주사 1개월 후 오목부위는 반흔만 남고 안정화되었으며, 시력은 0.1로 측정되었다(Fig. 1K, L).

고 찰

망막앞막은 망막표면에 혈관이 없는 반투명의 막조직이 형성되어 다양한 정도의 황반기능 이상을 일으키는 질환으로, 교원질과 라미닌 등의 세포외기질과 망막 및 망막외에서 기원한 세포의 두 가지 주된 성분으로 구성된다.³ 망막앞막의 발생을 촉진시키는 유발인자는 아직 명확히 밝혀지지 않았지만, 염증세포 및 신경교세포와 관련된 질병 혹은

망막 손상에 대한 반응성 신경교증식증에 의해 생성된다고 제시되었다.³ 특발 망막앞막의 경우 후유리체박리가 일어나면서 유리체망막견인으로 발생한 내경계막의 결손부위를 통해 필리세포와 섬유별아교세포로 구성된 망막 유래의 아교세포들이 망막 표면으로 이주하고 증식하여 발생하며, 후유리체박리가 일어나지 않은 눈의 경우 유리체망막견인이 필리세포에 만성적인 자극을 일으켜 신경교증식을 일으킨다고 알려져 있다.³

Chen et al⁴은 망막앞막에서 혈소판유래성장인자 A (platelet derived growth factor A [PDGF-A])와 VEGF 및 그 수용체들이 발현됨을 보고하였으며, PDGF-A와 VEGF가 망막앞막의 진행에 중요한 역할을 할 것이라고 밝혔다. 따라서 VEGF는 강력한 혈관 신생 및 혈관 투과성 인자인 것 이외에도 망막앞막 형성의 자극에 중요한 역할을 할 수 있다. 이를 바탕으로 VEGF를 억제함으로써 망막앞막의 진행을 늦출 수 있을 것이라는 가설이 제시되었으나, 실제 특발 망막앞막에 대한 치료 목적으로 라니비주맙을 주사한 증례에서는 효과를 확인하지 못했다.⁵

이와는 반대로 Marticorena et al⁶은 망막정맥폐쇄에서 유리체강 내 베바시주맙을 주사한 후 망막앞막이 발생한 증례들을 보고하였다. 발생기전으로는 항혈관내피성장인자가 혈관내피세포에서의 산화질소 생성을 감소시켜 세동맥수축을 통해 저산소증을 지속시키는데, 저산소증 상태에서는 망막 신경 교세포에서의 색소상피유래인자(pigment epithelium-derived factor [PEDF]) 생성이 증가한다. 이처럼 항혈관내피성장인자의 투여는 PEDF의 효과에 불균형을 일으키고

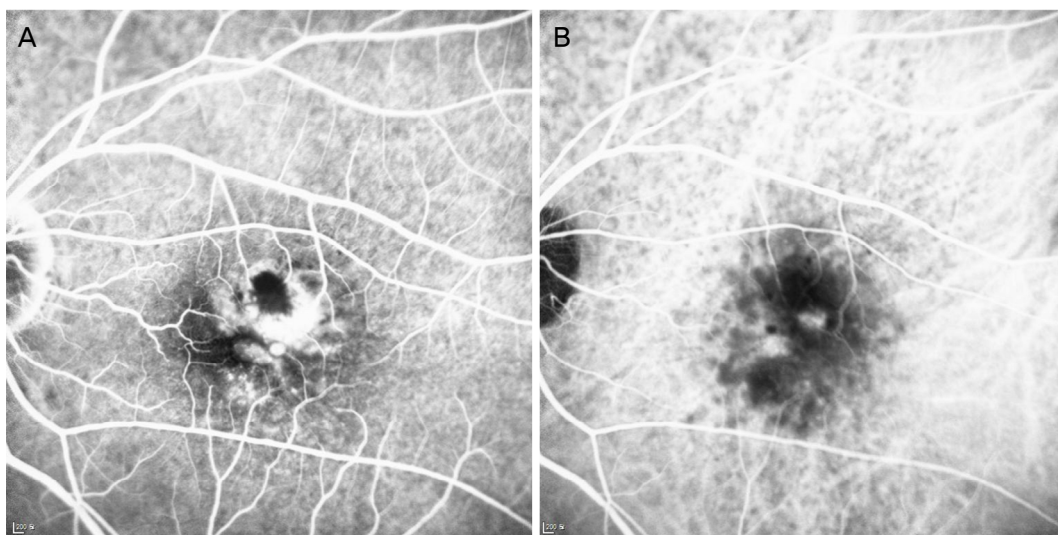


Figure 2. Fluorescein angiography and indocyanine green angiography of the patient at the initial visit. Late phase fluorescein angiography showed hyperfluorescence and pooling of dye at the fovea with a blocked fluorescence due to retinal hemorrhages (A). Indocyanine green angiography revealed hot spots (B).

PEDF의 상대적 증가가 망막암막의 섬유성 변화를 촉진할 수 있다. 또한 저산소증에 의해 PDGF-A와 종양괴사인자 α (tumor necrosis factor α)의 분비가 자극되어 이 인자들에 의해 망막암막의 형성이 촉진되기도 한다. 이 뿐만 아니라 저산소증은 밀러세포에서의 전환성장인자 β (transforming growth factor β) 발현을 자극시키고, 이에 의해 망막 섬유화와 망막암막 발생에 중요한 역할을 하는 결합조직성장인자(connective tissue growth factor [CTGF]) 분비를 증가시켜 앞막의 발달을 촉진시킬 수 있다.

증식당뇨망막병증에서도 항혈관내피성장인자 주입 후 섬유성 막 형성에 대한 보고들이 있는데, Kuiper et al⁷의 연구에서 증식당뇨망막병증에서 항혈관내피성장인자가 VEGF와 CTGF간 불균형을 일으켜 혈관생성자극신호를 섬유화자극신호로 바꾼다는 가설을 제시하였다. 또한 여러 연구들에서 항혈관내피성장인자는 기존에 있던 섬유혈관 성분의 섬유화를 가속화시킬 수 있음이 밝혀졌다.⁸⁻¹⁰

황반변성에서 유리체강 내 애플리버셉트 주사 후 망막암막의 급격한 진행이 발생했다는 보고는 이전에 없었다. 본 증례는 망막혈관중성증식 치료로 유리체강 내 애플리버셉트 주사 치료를 시행 후 안저검사와 빛간섭단층촬영에서 급격한 망막암막의 진행이 관찰되었다. 본 증례에서 애플리버셉트 치료는 Marticorena et al⁶이 제시한 가설처럼 애플리버셉트를 통한 VEGF의 차단이 PEDF 및 CTGF와 같은 인자의 상대적 효과를 증가시킴으로써 기존의 섬유혈관 성분의 섬유화를 통해 앞막 형성을 촉진한 것으로 추정된다.

결론적으로 저자들은 삼출성 황반변성에서 유리체강 내 애플리버셉트 주사 후 망막암막이 급격히 진행된 증례를 경험했다. 따라서 황반변성에서 망막암막이 동반되어 있을 때 치료 과정 중 앞막이 빠르게 진행할 가능성이 있으므로

주의 깊은 관찰이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
- 2) Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)* 2013;27:787-94.
- 3) Wickham L, Konstantinidis L, Wolfensberger TJ. Epiretinal membranes, vitreoretinal traction, and cystoid macular edema. In: Schachat AP, ed. *Ryan's Retina*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2017; v. 3. chap. 120.
- 4) Chen YS, Hackett SF, Schoenfeld CL, et al. Localisation of vascular endothelial growth factor and its receptors to cells of vascular and avascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 1997;81:919-26.
- 5) Abouammoh MA, Belliveau MJ, Almeida DR, et al. Ranibizumab for idiopathic epiretinal membranes: a retrospective case series. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27:79-82.
- 6) Marticorena J, Romano MR, Heimann H, et al. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol* 2011;95:391-5.
- 7) Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 2008;3:e2675.
- 8) Zhang Q, Qi Y, Chen L, et al. The relationship between anti-vascular endothelial growth factor and fibrosis in proliferative retinopathy: clinical and laboratory evidence. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1443-50.
- 9) Chu SJ, Zhang ZH, Wang M, Xu HF. Effect of bevacizumab on the expression of fibrosis-related inflammatory mediators in ARPE-19 cells. *Int J Ophthalmol* 2017;10:366-71.
- 10) Zhang JJ, Chu SJ, Sun XL, et al. Bevacizumab modulates retinal pigment epithelial-to-mesenchymal transition via regulating Notch signaling. *Int J Ophthalmol* 2015;8:245-9.

= 국문초록 =

유리체강 내 애플리버셉트 주사 후 급격히 진행된 망막앞막

목적: 삼출성 황반변성에서 유리체강 내 애플리버셉트 주사 후 망막앞막이 급격히 진행된 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 82세 여자가 1개월 전부터 발생한 좌안 시력저하를 주소로 내원하였다. 초진 시 좌안 시력은 0.2로 측정되었다. 안저검사 및 빛간섭단층촬영에서 좌안 황반부의 연성 드루젠과 출혈 및 투명한 망막앞막이 관찰되었다. 형광안저혈관조영술 및 인도시아닌그린혈관조영술 결과 좌안의 망막혈관종성증식 retinal angiomatous proliferation으로 진단하였고, 좌안 유리체강 내 애플리버셉트 주사를 시행하였다. 첫 주사 1개월 후 좌안 오목부위의 망막 내 낭포황반부종은 감소했으나, 안저검사에서 망막앞막의 투명도가 감소하였고 빛간섭단층촬영에서 앞막의 반사도와 두께가 증가하였다. 이후 애플리버셉트 주사를 2회 더 시행하였고, 망막혈관종성증식은 호전 소견을 보였으나 좌안 시력이 0.1로 감소하여 망막앞막에 대한 유리체절제술을 시행하였다.

결론: 망막앞막이 동반된 삼출성 황반변성의 치료로 유리체강 내 애플리버셉트 주사 후 망막앞막의 급격한 진행에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.

〈대한안과학회지 2018;59(10):984-988〉

권지민 / Ji Min Kwon

인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Haeundae Paik Hospital,
Inje University College of Medicine

