

= 증례보고 =

## 황반하출혈 환자에서 조직형 플라스미노겐 활성화제(tPA) 주입술 후 발생한 망막독성 1예

정종진 · 조성원

건양대학교 김안과병원 안과학교실, 명곡 안연구소

**목적:** 황반하출혈 환자에서 시행한 유리체강내 조직형 플라스미노겐 활성화제(tPA) 주입 후 망막독성이 확인되어 이를 보고하는 바이다.  
**증례요약:** 연령관련황반변성 환자에서 발생한 황반하출혈의 치료로 100 µg의 tPA 및 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> gas 주입을 시행한 후 시력검사, 세극등검사, 안저촬영 및 형광안저혈관조영술을 사용하여 10개월 동안 경과관찰을 하였다. 주입 세달 후 출혈은 감소하였으나 망막 주변부의 색소 변성이 관찰되었다. 8개월 후 출혈은 완전히 흡수되었으나 변성은 더 증가한 양상이었고 10개월 후 후극부를 제외한 전 망막에서 색소 변성을 관찰할 수 있었다. 10개월 후 시행한 형광안저혈관조영술에서 누출소견은 보이지 않았으며, 주변부 쪽으로 색소변성에 의한 과형광 소견을 보였고 망막전위도 검사 상 전체적인 우안의 진폭감소를 보였다.

**결론:** 황반하출혈시 사용하는 tPA의 용량은 25~100 µg까지 다양하나 사람 눈에서 안전하게 사용할 수 있는 용량은 아직 확인되지 않았다. 본 증례에서는 tPA 100 µg에 의해 망막독성이 발생되었다. 향후 전향적 연구를 통해 tPA의 안전한 용량의 정립 및 용량에 따른 합병증의 병발에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

(대한안과학회지 2009;50(5):800-803)

1996년 Heriot<sup>1</sup>은 황반하출혈의 치료로 유리체강내 tPA 주입 및 가스 주입술 후 엎드린 자세를 유지하는 것을 제안 하였다. 이 시술은 tPA의 성질을 이용하여 황반하출혈을 녹인 후 가스의 팽창을 이용, 황반쪽에 있던 출혈을 아래쪽으로 밀어내는 기전으로, 현재 황반하출혈의 치료로 유리체강내 tPA 주입술 및 가스 주입술이 상용되고 있다. 임상에서 안전하게 사용할 수 있는 tPA의 농도가 정해져 있지는 않으나 보통 25~100 µg를 사용하며 동물실험상 50 µg 이상 사용하였을 때 망막독성이 나타나는 것으로 확인된 바 있다.<sup>2-4</sup> 본 증례에서는 연령관련황반변성 환자에서 발생한 황반하출혈의 치료로 100 µg의 tPA 주입 및 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> gas 0.2 cc 주입 후 이틀간 엎드린 자세를 유지하였고, 경과관찰 중 주변부 망막색소변성이 확인되어 이를 보고하는 바이다.

### 증례보고

78세 여자 환자가 6일 전부터 시작된 우안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 당뇨와 고혈압을 진단받았으나 특별한

치료를 받지 않았으며 2년 전 우안 백내장 수술을 한 것 외에 특이병력은 없었다. 내원 시 시행한 굴절검사상 우안 안전수동이었으며 안압은 10 mmHg이었고 전안부에 특이소견은 관찰되지 않았다. 안저검사상 4.5 DD 정도의 황반하출혈 및 하이측 1/3 가량의 망막하출혈이 관찰되었다(Fig. 1). 연령관련황반변성에 의한 황반하출혈 진단 하에 tPA 0.1 cc (100 µg Actilase; Boehringer Ingelheim, Germany)를 주입하고 하루 동안 똑바로 누운 자세를 유지한 후 다음날 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> gas 0.2 cc 주입술을 시행하였고 이틀 동안 엎드린 자세를 유지하였다. 주입 세달 후 출혈은 감소하였으나 망막 주변부 쪽으로 색소변성이 관찰되었다(Fig. 2). 주입 8개월 후 황반하출혈은 완전히 흡수되었으나 주변부 변성은 더 증가한 양상이었고 10개월 후 후극부를 제외한 전 망막에서 색소변성을 관찰할 수 있었다(Fig. 3A). 10개월 후 시행한 형광안저혈관조영술에서 누출소견은 보이지 않았으며, 주변부 쪽으로 색소변성에 의한 창문비침 현상으로 인해 과형광 소견을 보였다(Fig. 3B). 우안의 망막전위도 검사상 암소 망막전위에서 b-파의 함의점시간 지연 및 진폭의 감소가 보이며 명소 망막전위상 a, b파 모두에서 진폭의 감소가 보였으며 진동 소파전위 및 30-Hz 점멸반응에서도 전체적인 진폭감소를 보였다(Fig. 4).

### 고 찰

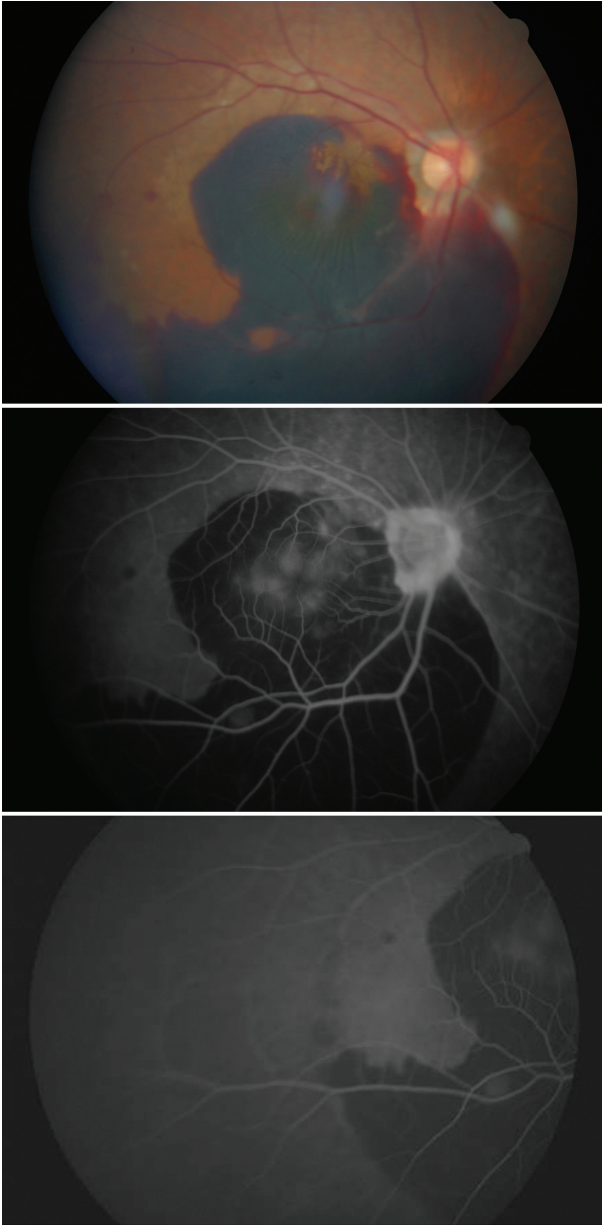
황반하출혈시 사용하는 tPA의 용량은 25 µg에서 100 µg

■ 접 수 일: 2008년 1월 29일 ■ 심사통과일: 2009년 2월 4일

■ 통 신 저 자: 조 성 원

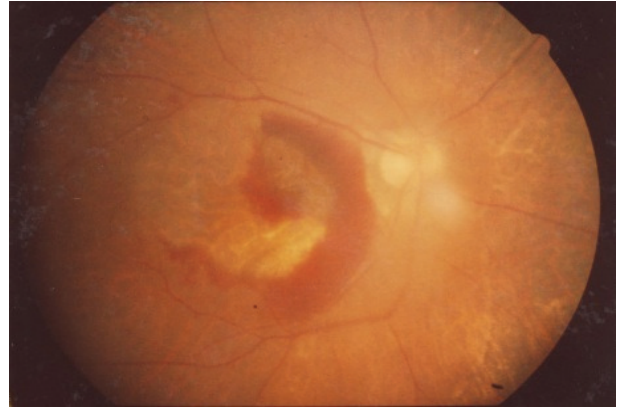
서울특별시 영등포구 영등포동 4가 156  
김안과병원  
Tel: 02-2639-7777, Fax: 02-2639-7824  
E-mail: eyecure@kimeye.com

\* 본 논문의 요지는 2007년 한국망막학회 총회에서 포스터로 발표되었음.



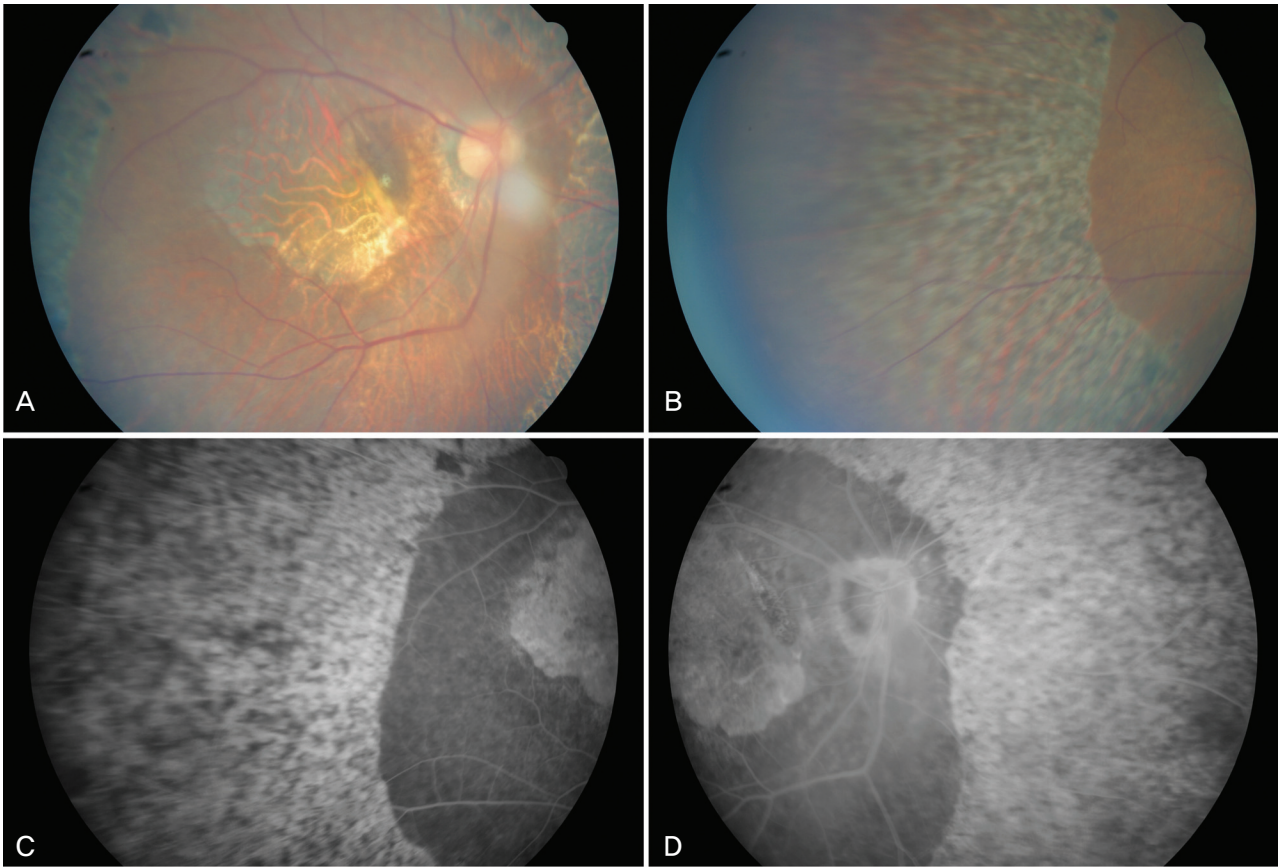
**Figure 1.** Preoperative fundus photograph and fluorescein angiogram show large submacular hemorrhage (about 4.5DD) occupying the posterior pole extending inferiorly outside the major arcade.

까지 다양하나 사람 눈에서 안전하게 사용할 수 있는 용량은 아직 확인되지 않았다. 용량의 정립을 위한 여러 동물실험들이 시행된 바 있으며 결과 또한 매우 다양하다. Hrach et al<sup>5</sup>에 따르면 고양이 눈에서 50  $\mu$ g의 농도의 tPA를 사용하였을 때 망막독성이 나타났으며 Kim et al<sup>6</sup>은 가토 유리체강내 tPA 주입시 50  $\mu$ g 이상부터 비가역적인 조직학적 변화가 있음을 보고하였다. 사람에서 보고된 바로는 Handwerger et al<sup>7</sup>이 14명을 대상으로 후향적 조사를 하였고 최대 50  $\mu$ g을 사용하였으며 안압상승, 각막부종, 유리체출혈 등은 나

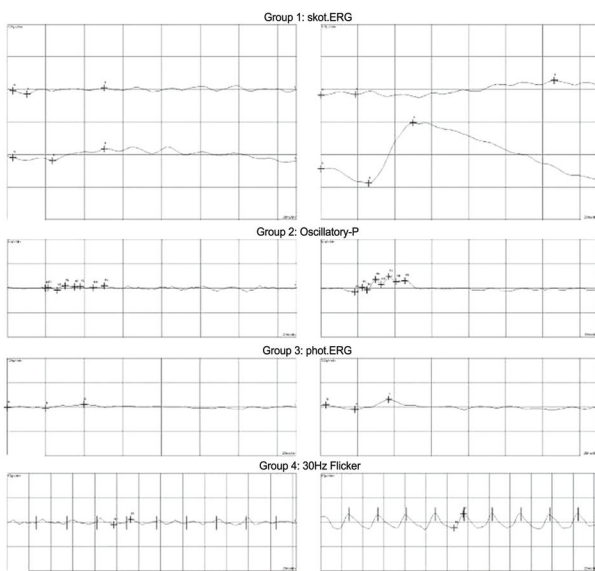


**Figure 2.** Three months after intravitreal tPA and gas injection. The submacular hemorrhage was largely absorbed and peripheral pigmentary change was noted.

타났으나 망막색소변성 등의 망막독성은 나타나지 않았다. Heriot et al<sup>8</sup>은 황반하출혈 환자 20명을 대상으로 tPA 100  $\mu$ g 주입 및 가스주입을 시행하였고 20명 모두 망막독성은 관찰되지 않았다. Hassan et al<sup>9</sup> 역시 15명에 대해 같은 방법을 사용하였으며 독성은 확인되지 않았다. 이와 반대로, Kim et al<sup>10</sup>은 24명의 황반부 망막하출혈 환자에서 100  $\mu$ g/0.1 ml tPA를 사용하였으며 4명에서 유리체 출혈이 발생하였고 Gilbert et al<sup>5</sup>도 사람에서 tPA 100  $\mu$ g/0.1 ml 주입 후 망막색소 변성이 발생되었음을 보고하였고, Chen et al<sup>11</sup>은 황반하출혈 환자에서 50  $\mu$ g의 tPA를 3일 간격으로 두 차례 사용, 총 100  $\mu$ g을 사용하였으며 주입 5주 후 주변부 망막색소변성이 나타났다. 그러나 국내에서는 아직 사람에서 tPA 주입 후 발생한 망막독성에 대한 보고는 없었다. 본 증례에서는 연령관련황반변성 환자에서 발생한 황반하출혈에 대해 tPA 100  $\mu$ g/0.1 ml를 사용하였고 이에 의해 망막독성이 발생되었다. 시술 후 10개월 때 보여진 망막색소변성은 특징적으로 후극부를 제외한 주변부에 나타났는데 이는 주입한 가스의 압력의 영향으로 tPA가 후극부의 망막 전층까지 퍼지지 않았기 때문으로 생각된다. 또한 후극부에 발생한 신경망막층과 망막색소상피층 사이의 황반하출혈이 두터워 망막색소상피층으로의 tPA 침투가 주변부보다 적었을 것으로 생각되며 따라서 독성이 후극부를 제외한 주변부에만 나타났을 것이라 생각된다. Chen et al<sup>11</sup>의 경우도 후극부에 망막색소변성이 나타나지 않았는데 그 이유로 후극부의 신경층의 두께가 두꺼워 tPA의 확산에 장애물 역할을 하며, 함께 주입한 가스 또한 tPA의 확산을 막는 것으로 생각했다. 출혈과 tPA의 교차결합 또한 tPA의 국소 농도를 감소시켜 망막색소상피층을 보호하는 것으로 생각했다.<sup>11</sup> 망막독성의 기전은 명확히 알려져 있지 않으나 tPA가 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체를 활성화시켜 NMDA의 망막독성을



**Figure 3.** (A, B) After ten month, the submacular hemorrhage was absolutely absorbed. Pigmentary change was noted in the whole retina except in the posterior pole. (C, D) Fluorescein angiogram shows hyperfluorescence of the retina.



**Figure 4.** Scotopic electroretinogram showed a prolonged implicit time and reduced amplitude of the B-wave and photopic ERG showed a prolonged implicit time with decreased amplitude of both A-wave and B-wave in the right eye.

촉진하는 것으로 밝혀진 바 있으며<sup>12,13</sup> tPA 단백질 자체의 독성이라기보다 용매로 사용하고 있는 용액의 성분 중 망막 독성이 있다고 알려진 아미노산인 lysine과 구조가 비슷한 L-arginine 작용 때문으로 생각된다.<sup>14</sup> 상품화된 tPA는 단독으로 사용할 수 없으며 L-arginine으로 구성된 용매와 혼합하여 사용해야 하기 때문에 독성을 막기 위해서는 tPA의 사용 및 용량을 결정함에 있어 신중함을 기해야 할 것이다. 향후 전향적 연구를 통해 tPA의 안전한 용량에 대한 기준의 정립이 필요할 것으로 생각되며, 용량에 따른 합병증의 병발에 대한 연구 또한 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- 1) Heriot WJ. Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. *Retina* 1997;11:211-2.
- 2) MacCumber MW, McCuen BW 2nd, Toth CA, et al. Tissue plasminogen activator for preserving inferior peripheral iridectomy patency in eyes with silicone oil. *Ophthalmology* 1996;103:269-73.
- 3) Johnson MW, Oslen KR, Hernandez E. Tissue plasminogen activator thrombolysis during surgical evacuation of experimental subretinal hemorrhage. *Ophthalmology* 1992;99:515-21.

- 4) Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol* 1994;118:559-68.
- 5) Gilbert H. Pigmentary retinopathy following intravitreal injection of tissue plasminogen activator. New Orleans; Vitreous Society Annual Meeting; September 20, 1997.
- 6) Kim KS, Rhee K, Huh K. Retnal Toxicity of Intravitreal Tissue Plasminogen Activator with C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> Injection in Rabbit Eyes. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1181-8.
- 7) Handwerker BA, Blodi BA, Chandra SR, et al. Treatment of Submacular Hemorrhage With Low-Dose Intravitreal Tissue Plasminogen Activator Injection and Pneumatic displacement. *Arch Ophthalmol* 2001;119:28-32.
- 8) Heriot WJ. Further experience in management of submacular hemorrhage with intravitreal tPA. *American Academy of Ophthalmology Vitreoretinal Update*; October 24, 1997.
- 9) Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tPA injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106:1900-6.
- 10) Lee JY, Kim HC. Intravitreal Injection of tPA and C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> Gas in Submacular Hemorrhage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1928-37.
- 11) Chen SN, Yang TC, Ho CL, et al. Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator. Case report and literature review. *Ophthalmology* 2003;110:704-8.
- 12) Kumada M, Niwa M, Wang X, et al. Endogenous tissue type plasminogen activator facilitates NMDA-induced retinal damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;200:48-53.
- 13) Kumada M, Niwa M, Hara A, et al. Tissue type plasminogen activator facilitates NMDA-receptor-mediated retinal apoptosis through an independent fibrinolytic cascade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1504-7.
- 14) Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, et al. Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1990;108:259-63.

=ABSTRACT=

## Retinal Toxicity of Intravitreal Tissue Plasminogen Activator on Submacular Hemorrhage

Jong Jin Jung, MD, Sung Won Cho, MD

Myung-Gok Eye Research Institute, Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University, Seoul, Korea

**Purpose:** To present the clinical feature of retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator which was used for treatment of submacular hemorrhage.

**Case summary:** An intravitreal injection of tPA (100 µg) with C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> gas tamponade (0.2 cc) was given to treat the submacular hemorrhage in a patient with ARMD. The therapeutic effect was measured by visual acuity, slit lamp examination, indirect funduscopy and fluorescein angiogram. Three months after the operation, the hemorrhage was decreased but a pigmentary change was observed on the peripheral retina. After 8 months, the submacular hemorrhage completely reabsorbed but the peripheral pigmentary change had increased. Ten months later, the retinal pigmentary change was observed on the entire retina except the posterior pole. The fluorescein angiogram showed peripheral hyperfluorescence of the retina due to window defect from the pigmentary change but no leakage was detected. The electroretinogram showed reduced amplitude in the right eye.

**Conclusions:** Intravitreal tPA injection of 25 to 100 µg with pneumatic displacement is typically used for the treatment of submacular hemorrhage. However, there is no established safety dose of tPA for use in human eyes. In the present study, 100 µg of tPA was used and retinal toxicity was noted. Establishing a safety dose of tPA to prevent dosage dependent complications is necessary.

*J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50(5):800-803

**Key Words:** ARMD, Retinal toxicity, Submacular hemorrhage, tPA

---

Address reprint requests to **Sung Won Cho, MD**

Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital

#156 4-ga, Yeongdeungpo-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-034, Korea

Tel: 82-2-2639-7777, Fax: 82-2-2639-7824, E-mail: eyecure@kimeye.com