

= 증례보고 =

증식당뇨망막병증 환자에서 유리체내 베바시주맙 주입술 후 발생한 견인망막박리

송헌재 · 손희진 · 이대영 · 남동흔

가천의과학대학교 안과학교실

목적: 증식당뇨망막병증 환자에서 유리체내 베바시주맙 주입술 시행 후 발생한 견인망막박리 2예를 보고하고자 한다.

증례요약: (증례 1) 인슐린의존당뇨인 48세 여자 HbA1c는 14.8%였다. 우안 최대교정시력은 1.0이었고 증식당뇨망막병증, 망막앞출혈로 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행했다. 1주일 후 우안 최대교정시력 0.3으로 저하되고 견인망막박리 소견을 보여 유리체절제술을 시행했으며, 술 후 4개월째 최대교정시력은 1.0으로 회복되었다. (증례 2) 인슐린의존당뇨인 42세 남자 HbA1c는 11.2%였다. 우안 최대교정시력은 0.5였고 증식당뇨망막병증, 유리체출혈로 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행했다. 한달 후 우안 최대교정시력은 0.1로 저하되고 견인망막박리 소견을 보여 유리체절제술 및 실리콘기름 주입술을 시행했으며, 유리체절제술 5개월 후 실리콘기름 제거술을 시행했고 술 후 3개월째 최대교정시력은 0.6으로 회복되었다.

결론: 당뇨가 잘 조절되지 않는 인슐린의존당뇨 환자에서 시신경유두 주위에 경미한 섬유혈관증식막이 동반된 경우라도 유리체내에 베바시주맙을 주입하면 급격한 신생혈관의 퇴축과 섬유화의 증가로 견인망막박리가 발생할 수 있음을 염두에 두어야겠다.

〈대한안과학회지 2009;50(11):1751-1754〉

증식당뇨망막병증은 당노를 앓고 있는 40세 미만의 환자에서 시력 상실 및 장애의 주요한 원인이 되며, 이러한 증식당뇨망막병증의 치료 및 유리체절제술 전 처치로 유리체내 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Genentech Inc., South San Francisco, California, USA) 주입술을 시행할 수 있다. 베바시주맙은 재조합 인간단일클론항체로 미국 식품 의약국에서 전이성 대장암의 치료제로 허가를 받은 약품으로 모든 혈관내피성장인자(VEGF)에 결합하여 수용체와의 결합을 차단하고, 이로 인해 VEGF의 농도를 감소시킨 후 결국 신생혈관 형성을 억제하는 작용을 한다.¹ 안과 영역에서는 인가되지 않은 약품이지만 최근 많은 연구들에서 베바시주맙의 유리체내 주입이 증식당뇨망막병증, 당뇨병성 황반부종, 망막중심정맥폐쇄 등의 치료에 효과적이라고 보고되고 있으며, 전세계적으로 많은 술자들에 의해 시행되고 있다.²⁻⁴

본 증례에서는 증식당뇨망막병증 환자에서 유리체내 베바시주맙 주입술 시행 후 발생한 합병증인 견인망막박리를 2예 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

15년 전 인슐린의존당뇨를 진단받고 인슐린으로 치료중인 48세 여자로서 초진시 우안 최대교정시력은 1.0, 좌안 최대교정시력은 1.0이었다. 안저검사상 우안 시신경유두 주위에 경미한 섬유혈관증식막을 동반한 증식당뇨망막병증 및 망막앞출혈을 보였으나 빛간섭단층촬영상 황반부종이나 견인망막박리 소견은 보이지 않았다(Fig. 1A). 범망막광응고술 후 발생할 수 있는 황반부종을 예방하기 위해 유리체내 베바시주맙 주입술 후 범망막광응고술을 계획하였고, 우안 유리체내 1.25 mg 베바시주맙 주입술을 시행하였다. 술 전 시행한 혈액검사상 적혈구내 당화혈색소(HbA1c)는 14.8%로 증가되어 있었고, 환자는 평소 혈당조절이 잘 되지 않았다. 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행 받고 1주일 후 우안 최대교정시력이 0.3으로 저하되고 안저검사 및 빛간섭단층촬영상 황반을 침범한 견인성 망막박리 소견을 보였다(Fig. 1B). 우안 유리체절제술 및 내경계막제거술과 백내장 수술을 시행했으며, 술 후 4개월째 최대교정시력은 1.0으로 회복되었다(Fig. 1C).

증례 2

10년 전 인슐린의존당뇨를 진단받고 인슐린으로 치료중인 42세 남자로서 초진시 우안 최대교정시력은 0.5, 좌안 최대교정

■ 접수 일: 2009년 3월 6일 ■ 심사통과일: 2009년 8월 4일

■ 책임저자: 남 동 흔

인천시 남동구 구월동 1198번지
가천의과학대학교 길병원 안과
Tel: 032-460-3364, Fax: 032-460-3358
E-mail: eyedawns@gilhospital.com

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제100회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

시력은 0.2였다. 안저검사상 우안 시신경유두 주위에 경미한 섬유혈관증식막을 동반한 증식당뇨망막병증 및 유리체출혈

을 보였으나 빛간섭단층촬영상 황반부종이나 견인망막박리 소견은 보이지 않았다(Fig. 2A). 범망막광응고술 후 발생할

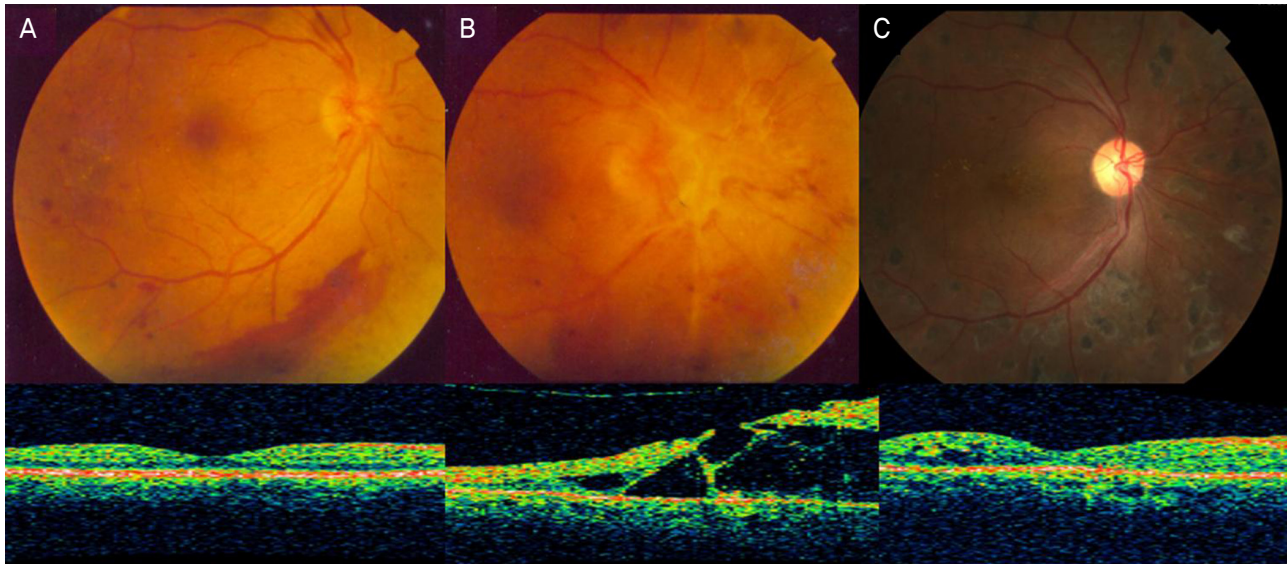


Figure 1. Fundus photography and optical coherence tomography of case 1 (A) At the initial visit, mild proliferative fibrovascular membrane and neovascularization around the optic disc and preretinal hemorrhage were seen in fundus photography. No macular edema was noted in OCT. (B) At one week after intravitreal bevacizumab injection, regressed but contracted fibrovascular proliferative membrane, tractional retinal detachment involving the fovea, decreased preretinal hemorrhage was seen in fundus photography. Tractional retinal detachment was noted in OCT. (C) At postoperative four months, well attached retina was seen in fundus photography and OCT.

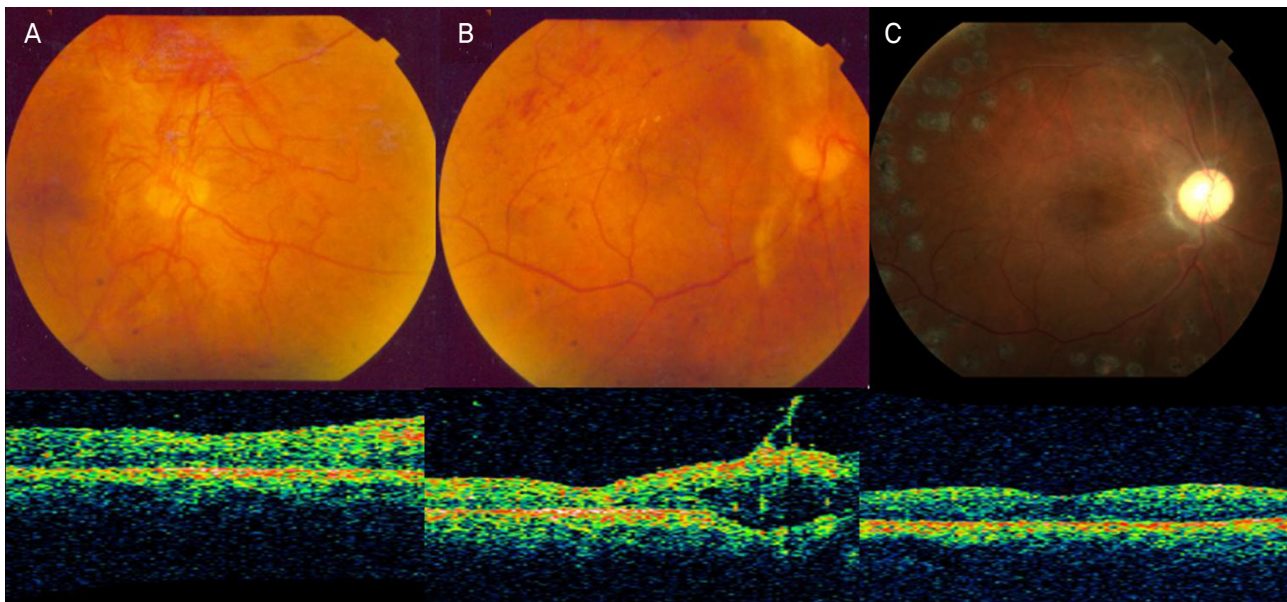


Figure 2. Fundus photography and optical coherence tomography of case 2 (A) At the initial visit, fibrovascular proliferative membrane around the optic disc, neovascularization at the disc and elsewhere, vitreous hemorrhage, macular edema were seen in fundus photography. No macular edema was noted in OCT. (B) At one month after intravitreal bevacizumab injection, dense fibrous tissue contraction, tractional retinal detachment, decreased vitreous hemorrhage were seen in fundus photography. Tractional retinal detachment was noted in OCT. (C) At three months after silicone oil removal, well attached retina was seen in fundus photography and OCT.

수 있는 황반부종을 예방하기 위해 유리체내 베바시주맵 주입술 후 범망막광응고술을 계획하였고, 우안 유리체내 1.25 mg 베바시주맵 주입술을 시행하였다. 혈액검사상 HbA1c는 11.2%로 증가되어 있었고, 환자는 평소 혈당조절이 잘 되지 않았다. 우안 유리체내 베바시주맵 주입술 시행 후 1개월째 우안 최대교정시력이 0.1로 저하되고, 안저검사 및 빛간섭단층촬영상 황반을 침범한 견인망막박리 소견을 보였다(Fig. 2B). 우안 유리체절제술 및 내경계막제거술, 유리체강내 실리콘기를 주입술과 백내장 수술을 시행했으며, 유리체절제술 후 5개월째 실리콘기를 제거술을 시행하였다. 실리콘기를 제거술 후 3개월째 최대교정시력은 0.6으로 회복되었다(Fig. 2C).

고 찰

베바시주맵의 안과영역에서의 사용은 2005년 Michels et al⁵ 및 Rosenfeld et al⁶에 의해 시도되었고, 이후 전세계적으로 널리 보급되어 시행되고 있으며 그 효과가 보고되고 있다.²⁻⁴

유리체내 베바시주맵 주입술은 특히 증식당뇨망막병증 환자에서 VEGF의 농도를 낮춰 신생혈관 생성의 억제와 황반부종의 예방 및 감소의 효과가 있어 범망막광응고술을 시행 받은 후에도 당뇨망막병증이 잘 조절되지 않는 경우, 범망막광응고술 시행 전에 범망막광응고술 후 발생할 수 있는 황반부종을 예방하기 위한 목적으로 주입하는 경우, 그리고 유리체절제술 전 유리체출혈이나 수술중의 출혈을 줄이기 위한 경우 효과적으로 시행되고 있다.^{2,4,7} 유리체내 베바시주맵 주입술 후 발생 가능한 부작용으로 전신적인 경우 드물기는 하지만 뇌경색, 동맥혈전색전증 등의 치명적인 것들이 보고되었고, 안과적인 경우 시력의 저하가 가능한 것들로 안내염, 백내장, 망막색소상피파열 등이 가능하며, 본 증례에서처럼 범망막광응고술 시행 전에 범망막광응고술로 인한 황반부종을 예방하기 위해 주입할 경우 합병증으로 견인망막박리가 발생할 수도 있다.^{4,8-10}

증식당뇨망막병증 환자의 경우 신생혈관의 증식과 퇴행, 신생혈관 증식에 따른 섬유조직의 증식, 후유리체막과 섬유혈관 증식부위의 유착 및 수축이 특징적인 자연 경과라 할 수 있다.⁸ 그러므로 본 증례에서 발생한 견인망막박리를 증식당뇨망막병증 환자의 자연 경과 중 발생한 견인망막박리로 생각할 수도 있다. 하지만 본 증례에서는 견인망막박리가 유리체내 베바시주맵 주입술 후 일주일과 한달 이내의 비교적 빠른 기간 내에 발생하였으므로 이는 단순히 자연경과라기 보다는 베바시주맵의 영향이 있었을 것으로 생각된다. Mita-mura et al¹⁰은 증식당뇨망막병증 환자에서 유리체내 베바시주맵 주입술을 시행 받고 2주 뒤 발생한 견인망막박리 1예를 보고한 바 있으며, Oshima et al¹¹은 유리체내 베바시주맵

주입술을 시행 받은 38안 중 7안(18%)에서 견인망막박리의 진행을 보고했다. 또한 Arevalo et al⁸은 유리체내 베바시주맵 주입술을 시행 받은 증식당뇨망막병증 211안 중 11안(5.2%)에서 주입술을 시행 받은지 평균 13일(3~31일)에 견인망막박리가 발생하였음을 보고하면서 유리체내에 베바시주맵을 주입하면 VEGF의 농도가 급격히 감소하면서 신생혈관의 급격한 퇴축, 섬유화의 증가 및 후유리체막의 수축이 유발되어 견인망막박리가 발생할 수 있다고 하였다. 특히 본 증례에서와 같이 섬유혈관증식막을 동반한 환자의 경우 유리체내 베바시주맵 주입술 후 견인망막박리가 발생할 수 있음을 더욱 염두에 두어야 하겠다.

Arevalo et al⁸은 견인망막박리가 발생했던 11안 모두 인슐린의존당뇨 환자였으며 HbA1c가 10.6%로 높아 당뇨 조절이 잘 되지 않았음을 보고하고, 유리체내 베바시주맵 주입술 후 견인망막박리 발생의 3가지 위험인자로 높은 HbA1c 농도, 잘 조절되지 않는 당뇨, 인슐린의존당뇨를 제시했다. Mitamura et al¹⁰이 보고했던 환자도 인슐린의존당뇨를 앓고 있었고 HbA1c가 10.8%로 높았다. 본 증례의 두 환자도 모두 인슐린의존당뇨를 앓고 있었으며 HbA1c가 14.8%와 11.2%로 매우 높았고 당뇨 조절이 잘 되지 않는 동일한 임상적 특징을 보였다.

결론적으로, HbA1c가 높고 당뇨가 잘 조절되지 않는 인슐린의존당뇨 환자에서 시신경유두 주위에 경미한 섬유혈관증식막이 동반된 경우라도 유리체내에 베바시주맵을 주입하면 급격한 신생혈관의 퇴축과 섬유화의 증가로 인해 견인망막박리가 발생할 수 있음을 염두에 두고, 술 후 주의 깊은 외래 경과관찰을 통해 견인망막박리에 대한 수술적 치료가 늦어지지 않도록 해야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
- 2) Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006;26:699-700.
- 3) Yeoh J, Williams C, Allen P, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:449-54.
- 4) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-705.
- 5) Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- 6) Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum

- tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048-53.
- 7) Mason JO 3rd, Yunker JJ, Vail R, McGwin G Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2008;28:1319-24.
- 8) Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:213-6.
- 9) Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye* 2008;22:590-1.
- 10) Mitamura Y, Ogata K, Oshitari T, et al. Retinal detachment with macular hole following intravitreal bevacizumab in patient with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92: 717-8.
- 11) Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 2009;116: 927-38.

=ABSTRACT=

Tractional Retinal Detachment After Intravitreal Bevacizumab (Avastin[®]) Injection in Proliferative Diabetic Retinopathy

Hyun Jai Song, MD, Hee Jin Sohn, MD, Dae Yeong Lee, MD, Dong Heun Nam, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Purpose: To report two cases of tractional retinal detachment after intravitreal bevacizumab injection.

Case summary: (Case 1) A 48-year-old female with insulin-dependent diabetes mellitus and a high HbA1c level came to our clinic for fundus evaluation. The best corrected visual acuity (BCVA) was 1.0 in the right eye and funduscopy examination of the right eye revealed proliferative diabetic retinopathy with preretinal hemorrhage and a mild fibrovascular proliferative membrane around the optic disc. Intravitreal bevacizumab injection (1.25 mg) was performed before starting panretinal photocoagulation (PRP) to prevent macular edema after PRP. Three days after the injection, visual acuity decreased to 0.3 and funduscopy findings showed tractional retinal detachment. Vitrectomy was performed and visual acuity recovered to 1.0 four months after operation.

(Case 2) A 42-year-old male with insulin-dependent diabetes mellitus and a high HbA1c level came to our clinic for fundus evaluation. BCVA was 0.5 in the right eye and funduscopy examination of the right eye revealed proliferative diabetic retinopathy with vitreous hemorrhage and a mild fibrovascular proliferative membrane around the optic disc. Intravitreal bevacizumab injection (1.25 mg) was performed before starting panretinal photocoagulation (PRP) to prevent macular edema after PRP. One month after the injection, visual acuity decreased to 0.1 and funduscopy findings showed tractional retinal detachment. Vitrectomy, intravitreal silicone oil injection, and sequential silicone oil removal were performed and visual acuity recovered to 0.6 at the final examination.

Conclusions: Intravitreal bevacizumab injection may cause tractional retinal detachment in poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus patients with fibrovascular proliferative membranes.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(11):1751-1754

Key Words: Bevacizumab, Proliferative diabetic retinopathy, Tractional retinal detachment

Address reprint requests to Dong Heun Nam, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Hospital

#1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: 82-32-460-3364, Fax: 82-32-460-3358, E-mail: eyedawns@gilhospital.com