

황반하출혈에서 유리체강내 조직플라스미노겐 활성제 및 SF₆ 가스충전술, 유리체절제술의 치료효과

김민욱 · 임지원

한림대학교 춘천성심병원 안과학교실

목적: 황반하출혈에서 유리체절제술과 유리체강내 tissue plasminogen activator (tPA), SF₆ 가스충전술의 치료효과에 대해 알아보았다.
대상과 방법: 황반하출혈이 발생한 31안, 30명을 대상으로 유리체절제술과 유리체강내 tPA (50 µg /0.1 ml) 및 SF₆ 가스충전술을 시행한 후 12개월 이상 경과관찰을 시행하였다.

결과: 증상발현기간은 평균 4.1일이었고 술 후 31안 모두에서 혈액의 이동이 나타났다. 술전시력(logMAR)은 1.15 ± 0.51에서 12개월에 0.56 ± 0.46으로 호전되었다($P=0.002$). 12개월 시력과 연관이 있는 인자로는 원인질환이 있었으며 술 후 3개월의 시력 또한 상관관계가 있었다($P=0.003$, $P=0.000$). 나이, 성별, 술 전 유리체출혈이나 내경계막하출혈의 유무, 술전시력, 증상발현기간, 황반하출혈의 크기는 유의한 관련성이 없었다. 경과관찰기간 동안 망막박리나 황반재출혈의 합병증은 발생하지 않았다.

결론: 유리체절제술과 유리체강내 tPA, SF₆ 충전술은 큰 합병증 없이 효과적으로 출혈을 이동시킬 수 있었다. 12개월 후 시력은 술 후 3개월 시력으로 예측할 수 있었으며 시력예후는 원인질환에 의하였다.

〈대한안과학회지 2010;51(11):1459-1463〉

황반하출혈은 노년층에서 갑작스러운 시력소실을 일으키는 드물지 않은 질환으로 흔한 원인으로는 연령관련황반변성과 망막대동맥류가 있다.^{1,2} 황반하출혈은 철, 피브린, 혈액색소가 망막과 맥락막 모세혈관에 직접적인 독소작용을 하고 망막과 맥락막 사이에 산소와 영양소의 이동과 전달을 방해할 뿐 아니라 혈액 중피의 수축으로 인한 광수용체의 비가역적인 손상을 일으켜서 자연경과는 불량하다.³⁻⁶

황반하출혈에 대한 치료법은 망막 절개 후 출혈되어 응고된 중피를 직접 제거하는 수술이 시도된 후 수술 중 조직플라스미노겐 활성제(tissue plasminogen activator; tPA)를 망막하나 유리체내 주입하여 응고된 혈액을 빠르게 용해시킨 후 제거하거나, 가스를 주입하고 엎드린 자세를 유지하여 출혈된 혈액을 중심와에서 주위로 이동시키는 방법이 있으며 술자에 따라서 다양한 조합으로 치료가 시행되고 있다.⁷

이에 저자들은 황반하출혈에서 유리체절제술과 유리체강내 tPA, SF₆ 가스충전술의 수술 후 결과와 예후에 대해서 보고하고자 한다.

대상과 방법

황반하출혈로 본원에 내원하여 유리체절제술과 유리체강내 tPA 및 SF₆ 가스주입술을 시행받은 31안, 30명을 대상으로 12개월간의 경과관찰을 시행하였다. 갑작스런 시력저하를 포함한 증상 발생이 2주 이내이고 황반 중심부를 포함하는 두터운 출혈만을 대상으로 하였으며, 출혈의 크기가 2유두경 미만이거나 산화로 인해 황색으로 변색된 혈액이 포함된 경우는 대상에서 제외하였다. 수술은 23게이지 표준유리체절제술 후 공기액체교환술을 시행하였으며 유리체강 내에 tPA (50 µg/0.1 ml) 주사 후 20% SF₆ 가스치환술을 시행하였다. 수술 후 1시간 동안 천장을 바라보는 바로 누운 자세를 취하고 그 이후부터 3-5일간 엎드린 자세를 유지하였다. 유수정체안에서는 백내장의 진행을 고려하여 백내장수술을 같이 시행하였다.

수술에 대한 효과를 평가하기 위하여 중심와에서 출혈된 혈액의 이동 여부, 술 후 1개월, 3개월, 12개월의 최대 교정시력을 조사하였고, 수술 후 1주일에 원인 질환의 규명과 추가 치료를 위하여 대상안 모두에서 형광안저촬영을 시행하였으며 인도시아닌그린혈관조영술과 빛간섭광학단층촬영은 선택적으로 실시하였다.

통계 분석은 SPSS 12.0 software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 시력은 logMAR 변환 후 통계처리를 하였다. 단변량분석은 paired *t*-test, one-way ANOVA,

■ 접 수 일: 2010년 4월 23일 ■ 심사통과일: 2010년 9월 13일

■ 책임저자 임 지 원

강원도 춘천시 교동 153
한림대학교 춘천성심병원 안과
Tel: 033-240-5176, Fax: 033-240-5210
E-mail: jiwoneye@hallym.or.kr

Chi-square test로 검정하였고, 12개월 시력과 연관성이 있는 인자를 교란변수를 배제하고 분석하기 위하여 12개월 시력을 종속변수로 하여 다중회귀분석 입력방법을 시행하였다. $P<0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

대상군 31안, 30명 중 성별은 여자 18명, 남자 12명이었으며 평균연령은 66.9 ± 10.0 세(55-89세)였다. 증상 발현에서 수술 시행까지 기간은 평균 4.1 ± 4.3 일(1-14일)이었으며 수술 전 황반하출혈의 크기는 평균 4.0 ± 2.4 시신경유두직경(2-10시신경유두직경)이었다. 술 전 평균시력(logMAR)은 1.15 ± 0.51 (0.6-1.9)였다. 13안에서 백내장수술이 같이 시행되었으며 18안은 인공수정체안이었다.

술 후 1주일에 황반하출혈은 31안 모두에서 이동되었다. 형광안저촬영과 추가로 시행한 인도시아닌그린혈관조영술, 빛간섭단층촬영을 분석한 결과, 연령관련황반변성이 13안(41.9%)으로 가장 많았으며 결절맥락막혈관병증이 7안(22.5%), 망막대혈관류가 11안(35.4%)이었다. 연령관련황반변성안 13안 중 중심와아래 맥락막신생혈관이 9안(69.2%), 중심와연접 맥락막신생혈관이 4안(30.7%)에서 관찰되었다. 유리체출혈이 동반되었던 경우는 5안(16.1%)으로 3안은 망막대혈관류, 1안은 연령관련황반변성, 1안은 결절맥락막혈관병증이었으며 내경계막하출혈이 동반되었

던 경우는 6안(19.3%)으로 모두 망막대혈관류였다. 경과 관찰 기간 중 질환에 따른 추가치료가 시행되었다. 연령관련황반변성안 중 9안은 추가로 1-4차례의 유리체강내 아바스틴주입술을 시행받았으며 2안은 광역확치료를 받았으며, 2안은 환자가 추가치료를 거부하였다. 결절맥락막혈관병증안 중 4안은 광역확치료, 2안은 국소레이저광응고술, 1안은 유리체강내 아바스틴주입술을 받았으며 망막대혈관류안 중 8안은 국소레이저광응고술, 3안은 경과관찰만 시행하였다.

술 후 1개월 시력(logMAR)은 0.69 ± 0.4 로 술전에 비해서 유의하게 호전되었다($P=0.010$). 술 후 3개월 시력은 0.60 ± 0.4 , 12개월 시력은 0.56 ± 0.46 으로 점진적인 호전이 있었다($P=0.003$, $P=0.002$). 술 후 12개월 시력은 0-1.5로 분포하였다. 술 후 경과관찰에 따라서 좋은 시력을 보이는 대상안의 비율은 증가하고 불량한 시력을 보이는 대상안은 감소하였다(Fig. 1). 술 후 12개월 시력은 술전과 비교하여 20안(64.5%)에서 2줄 이상의 시력호전을 보였으며 1안(3.2%)에서 2줄 이상의 시력감소를 나타내었다. 나머지 안에서는 시력이 유지되었다. 원인질환에 따른 시력비교에서 술전에는 원인질환에 따른 차이가 없었으나 술 후 1, 3, 12개월 모두 망막대동맥류가 가장 양호하였고 결절맥락막혈관병증, 연령관련황반변성순이었다(Table 1).

12개월 시력과 관련된 예후인자를 분석하기 위하여 다중회귀 분석을 시행하였다. 유의하게 상관관계가 있는 인자로 술 후 3개월 시력과 원인질환이 있었다(Table 2). 연령, 성별, 증상지속기간, 수정체상태, 술전 시력, 술 후 1개월시력, 황반하출혈크기, 유리체출혈의 동반, 내경계막하출혈의 동반, 추가치료의 유무 및 종류는 상관관계가 없었다.

술 후 31안 모두에서 경과관찰 기간중 황반재출혈이나 안내염, 망막박리의 합병증은 발생하지 않았다. 술 후 2안에서 안압상승, 2안에서 경미한 유리체출혈이 발생하였으나 술 후 1개월 이내에 자연적으로 호전되었다.

고 찰

황반하 출혈을 황반부로부터 조기에 제거하는 것은 향후

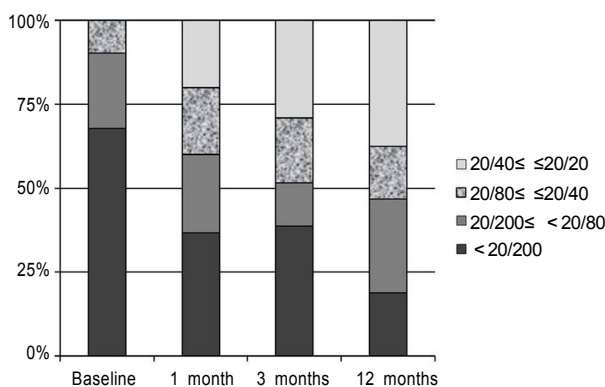


Figure 1. Distribution of visual acuity in eyes with submacular hemorrhage after surgery.

Table 1. Comparison of visual acuity in eyes with submacular hemorrhage after surgery by underlying etiology

Underlying etiology	Visual acuity (logMAR) (mean \pm SD) [†]			
	Baseline	1 month	3 months	12 months
Age-related macular degeneration (N=13)	1.13 \pm 0.61	0.88 \pm 0.44	0.80 \pm 0.41	0.76 \pm 0.50
Polypoidal choroidal vasculopathy (N=7)	1.00 \pm 0.45	0.67 \pm 0.45	0.63 \pm 0.40	0.66 \pm 0.35
Retinal macroaneurysm (N=11)	1.06 \pm 0.35	0.28 \pm 0.13	0.28 \pm 0.21	0.18 \pm 0.13
P-value*	0.58	0.03	0.05	0.043

*One-way ANOVA test (comparison at each time after surgery by underlying etiology); [†]SD=Standard deviation.

Table 2. Multiple regression analysis of the visual acuity after 12 months

Independent variables	Standardized Coefficients (Beta)	P-value*
Etiology	0.979	0.003
Visual acuity at 3 months	-0.78	0.000
Duration of symptom	0.116	0.108
Baseline visual acuity	-0.062	0.338
Visual acuity at 1 month	-0.084	0.807
Size of submacular hemorrhage	-0.072	0.833

*Multiple regression analysis by enter methods: one dependent variable was logMAR visual acuity at 12 months after surgery.

Excluded variables ($P>0.05$): age, gender, lens status, presence of vitreous hemorrhage, presence of sub-ILM hemorrhage, whether receiving additional treatment, the type of additional treatment.

시력손상을 최소화할 수 있을 뿐 아니라 혈액으로 야기되는 비가역적 황반부 손상을 줄일 수 있는 방법이다. 망막절개를 통한 황반하혈액의 직접적인 제거는 혈괴제거와 함께 망막상피세포가 직접적으로 손상을 받아 경과가 불량하고 수술 후 망막박리와 증식성유리체병증의 발생빈도가 높아 현재는 추천되지 않는다.^{8,9}

이후 유리체절제술 시행 후 tPA를 망막하로 주입하여 제거하는 방법은 70~80%에서 시력호전을 이룰 수 있으나 망막하 주입후 혈전용해를 위한 시간이 필요하고 망막하 조작으로 인한 망막색소상피 손상과 망막박리와 증식성유리체병증 같은 합병증의 빈도가 높다고 보고되었다.¹⁰ tPA를 이용하거나 이용하지 않은 유리체강내 가스주입술을 이용한 기체이동술은 간편한 장점이 있으며 기존 보고들은 70~80%의 혈액이동율과 본 연구와 비슷한 15~70%의 2줄 이상의 시력호전을 보고하였다.¹¹⁻¹⁷ 하지만 본 연구에 비하여 황반하출혈의 크기가 작았으며 일부에서는 혈액이동이 불완전하였고 황반하출혈이 두꺼운 경우 출혈이 밀리면서 출혈의 크기가 커지는 경우가 있었다. 두터운 황반하출혈은 그 자체가 유리체출혈의 선행인자로서 유리체강내 가스주입술 후 유리체출혈의 빈도는 20% 이상으로 보고되었으며 망막대동맥류에서는 내경계막하출혈의 발생도 보고된 바 있다.^{7,18,19} 또 Sawada et al²⁰은 가스주입술 후 40% 이상에서 새롭게 발생한 유리체출혈과 불완전한 황반하출혈 이동으로 결국 유리체절제술을 시행하였다고 하였으며 Kim and Yu²¹는 망막내 또는 망막하출혈이 최대한 제거되어 잔여 유기화된 출혈조건이 없을수록 좋은 시력 예후를 보이므로 조기 유리체절제술 유용성을 주장하였다.

이에 저자들은 합병증과 수술시간을 최소화하고 혈액이동을 효과적으로 하기 위하여 23게이지 유리체절제술과 SF₆ 가스충전술을 시행하였다. 유리체절제술은 유리체출혈이나 내경계막하출혈 제거를 같이 시행할 수 있는 장점이 있으며 유리체망막전인의 위험을 줄이고 유리체절제술에 의한 후유리체박리와 액화된 유리체의 제거로 가스와 황반부의 접촉을 증가시켜서 더 효율적이고 완전한 황반부 혈

액제거를 이룰 수 있었다고 생각한다.

또한 유리체강내 tPA가 망막하 공간으로 전달되어 혈액용해에 기여하는지는 아직도 정확히 밝혀지지 않았지만 알부민이나 teneptase 같은 비슷한 분자량의 물질이 동물 실험에서 망막하 공간으로 전달된다고 보고되었기에 치료 효과를 높이하고자 부가적으로 유리체강내 tPA 주입술도 시행하였다.^{22,23} tPA의 농도는 50 µg 이상에서 망막독성이 보고된 것을 고려하여 약물의 효율성과 부작용의 최소화를 위해서 50 µg을 사용하였다.²⁴ 본 연구에서 망막독성이라고 추정되는 소견은 관찰되지 않았다.

황반하출혈의 치료 후 시력에 알려진 예후인자로는 7일 이내의 증상발현기간과 혈괴의 두께가 있으며 출혈의 크기에 대해서는 상반된 보고가 있다.^{25,26} 본 연구에서 황반하출혈의 크기는 12개월 시력과 관련성이 없었다. 그리고 황반하출혈의 원인 중 연령관련황반변성이 다른 원인질환보다 시력예후가 불량한 것으로 알려져 있다.^{27,28} 본 연구에서는 한국인의 특성을 고려하여 결절맥락망막병증을 분류하여 분석하였으며 망막대혈관류의 치료결과가 가장 좋았으며 결절맥락망막병증이 연령관련황반변성보다 좋은 경과를 보였다. 황반하출혈의 이동 후 시행된 추가치료는 질환별로 다양하였는데 시력예후와 관련성은 발견되지 않았다. 경과 관찰기간 중 술 후 3개월의 시력이 12개월 시력 예측과 유의한 관련성을 보였는데 이는 출혈의 이동 후 망막색소상피세포의 기능회복과 추가치료에 대한 반응이 안정화되는 기간 때문인 것으로 보인다.

황반하출혈의 경과와 치료에는 명확한 치료방침이 정해져 있지 않으며 전향적인 비교대조연구도 보고된 바가 없다. 본 연구 또한 대조군이 없었던 점과 작은 대상안의 규모가 이 연구의 제한점이라고 하겠다. 그러나 본 논문은 모든 환자에서 균일한 치료를 적용하였으며 1년 이상의 외래 경과관찰을 시행하였던 점이 황반하출혈의 치료 방법의 결정과 결과 예측에 도움이 될 것이다.

결론적으로, 유리체강내 tPA 및 SF₆ 가스충전술과 동반한 유리체절제술은 효과적으로 황반하출혈을 이동시킬 수

있었으며 술 후 3개월 시력과 원인질환이 12개월 최종시력과 가장 큰 관계성이 있었다.

참고문헌

- 1) Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996;16:183-9.
- 2) Scupola A, Coscas G, Soubrane G, et al. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:97-102.
- 3) El Baba F, Jarret WH 2nd, Harbin TS Jr, et al. Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. Clinicopathologic correlation and role of anticoagulants. *Ophthalmology* 1986;93:1581-92.
- 4) Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd. Fibrin early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991;109:723-9.
- 5) Gillies A, Lahav M. Absorption of retinal and subretinal hemorrhages. *Ann Ophthalmol* 1983;15:1068-74.
- 6) Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1982;94:762-73.
- 7) Tennant MT, Borriello JL, Regillo CD. Management of submacular hemorrhage. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:445-52.
- 8) Vander JF, Federman JL, Greven C, et al. Surgical removal of massive subretinal hemorrhage associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1991;98:23-7.
- 9) Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report No. 13. *Ophthalmology* 2004;111:1993-2006.
- 10) Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:5-11.
- 11) Kim IK, Hahn DK. Intravitreal tissue plasminogen activator and gas injection in submacular hemorrhage. *J Korean Ophthalmol Soc* 1997;38:1870-4.
- 12) Kim HC, Kwon SI, Kim HK. The effect of intravitreal injection of tPA and C3F8 gas in submacular hemorrhage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:400-9.
- 13) Lee SJ, You YS, Koh HJ, Kwon OW. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tPA and SF6 Gas. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:724-9.
- 14) Lee JY, Kim HC. Intravitreal Injection of tPA and C3F8 Gas in submacular hemorrhage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1928-37.
- 15) Ahn YS, Lee SJ, Park S. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage with intravitreal injection SF6 gas without tissue plasminogen activator. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:2811-5.
- 16) Kim JH, Son JH, Chang WH. Intravitreal injection of tPA and gas for submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:267-73.
- 17) Thompson JT, Sjaarda RN. Vitrectomy for the treatment of submacular hemorrhages from macular degeneration: a comparison of submacular hemorrhage/membrane removal and submacular tissue plasminogen activator-assisted pneumatic displacement. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:98-107.
- 18) Kokame GT. Vitreous hemorrhage after intravitreal tissue plasminogen activator (t-PA) and pneumatic displacement of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2000;129:546-7.
- 19) Hasegawa T, Otani A, Sasahara M, et al. Prognostic factors of vitreous hemorrhage secondary to exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010;149:322-9.
- 20) Sawada K, Ikeda T, Oyagi T, et al. Evaluation of the efficacy of intravitreal gas injection for submacular hemorrhages. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2008;112:382-8.
- 21) Kim DH, Yu HG. Clinical results of vitrectomy in macular hemorrhage from a ruptured retinal artery macroaneurysm. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:961-6.
- 22) Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1999;128:739-46.
- 23) Coll GE, Sparrow JR, Marinovic A, Chang S. Effect of intravitreal tissue plasminogen activator on experimental subretinal hemorrhage. *Retina* 1995;15:319-26.
- 24) Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, et al. Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1990;108:259-63.
- 25) Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1990;109:33-7.
- 26) Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW Jr. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996;122:486-93.
- 27) Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, et al. Surgical management of submacular hemorrhage: a series of 47 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 1995;113:62-9.
- 28) Shiraga F, Matsuo T, Yokoe S, et al. Surgical treatment of submacular hemorrhage associated with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:147-54.

=ABSTRACT=

Vitrectomy-Assisted Intravitreal Tissue Plasminogen Activator and SF₆ Gas Injection on Submacular Hemorrhage

Min Uk Kim, MD, Ji Won Lim, MD

Department of Ophthalmology, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, Korea

Purpose: To evaluate the results of vitrectomy-assisted intravitreal tissue plasminogen activator (tPA) and SF₆ gas injection in the treatment of submacular hemorrhage.

Methods: Thirty-one eyes of 30 consecutive patients with submacular hemorrhages undergoing vitrectomy with intravitreal tPA (50 µg/0.1 ml) and SF₆ gas injection and completed 12 months of follow-up were evaluated.

Results: The mean duration of visual symptoms was 4.1 days. Submacular blood was completely displaced in all 31 eyes after surgery. The best corrected visual acuity (logMAR) improved to 0.56 ± 0.46 at 12 months from 1.15 ± 0.51 at baseline ($P = 0.002$). The most important factors related to visual acuity at the 12-month follow-up were the underlying etiology for the submacular hemorrhage and visual acuity 3 months after surgery ($P = 0.003$ and $P = 0.000$, respectively). The 12-month visual acuity was independent of age, gender, presence of vitreous hemorrhage, sub-ILM hemorrhage, baseline visual acuity, duration of symptoms, and the diameter of the submacular hemorrhage. No retinal detachment or re-submacular hemorrhage developed during the follow-up period.

Conclusions: This surgical technique can effectively displace submacular hemorrhage without complications. The 3-month visual acuity appears to predict the 12-month visual acuity. The final visual acuity was associated with the primary etiology for the submacular hemorrhage.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(11):1459-1463

Key Words: Submacular hemorrhage, Tissue plasminogen activator, Vitrectomy

Address reprint requests to **Ji Won Lim, MD**

Department of Ophthalmology, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital

#153 Gyo-dong, Chuncheon 200-060, Korea

Tel: 82-33-240-5176, Fax: 82-33-240-5210, E-mail: jiwoneye@hallym.or.kr