

## 아르곤레이저광응고술과 결막하 및 유리체강내 베바시주맙 주입술로 억제된 각막 후막

김모세 · 김준모 · 최철영

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실

**목적:** 아르곤레이저 광응고술과 결막하 및 유리체강내 베바시주맙 주입술로 억제된 각막 후막 한 예를 소개하고자 한다.

**증례요약:** 69세 여자 환자가 내원 9개월 전에 받은 우안의 백내장 낭외적출술 후 시작된 우안의 통증 및 시력감소를 주소로 내원하였다. 내원 당시 봉합된 상측윤부절개를 따라 각막내피의 3분의 1가량을 차지하는 신생혈관을 가진 각막 후막을 관찰할 수 있었다. 국소 및 전신 스테로이드 치료에 반응이 없어 6주 간격으로 두 차례에 걸쳐 국소 아르곤레이저광응고술과 결막하 및 유리체강내 bevacizumab 주입술을 실시하였다. 이 후 4개월 최종 관찰 소견에서 신생혈관은 지속적으로 감소하였고 섬유반흔조직으로 대체되었으며 각막 후막 병변의 크기는 증가하지 않고 안정화되었다.

〈대한안과학회지 2010;51(2):292-296〉

각막후막(retrocorneal membrane)은 섬유윤속증식(fibrous ingrowth)의 한 형태로 각막의 후면의 내피세포가 섬유조직으로 대체된 콜라겐조직으로 구성되어 있는 흔하지 않은 병변이다.<sup>1</sup> 지금까지 알려진 바로는 주로 각막이식술, 백내장 수술 등의 안과 수술 후 합병증으로 나타나거나 안구의 외상에 의해 발생한다고 알려져 있으나 전층각막이식술 후 각막 이식편 실패와 가장 많이 연관된 것으로 알려져 있다.<sup>1-5</sup> 경과에 있어서는 일부분에서 저절로 좋아지는 경우도 있지만 병변이 커거나 계속 진행되는 경우에 있어서는 경과가 좋지 않은 경우가 많아 상피윤속증식(epithelial downgrowth)과 같이 매우 나쁜 예후를 보이고 수술적 치료가 필요한 경우가 많다.<sup>1-3</sup>

Bevacizumab은 유전자 재조합 단일클론항체로서 VEGF (vascular endothelial growth factor)에 결합함으로써 혈관내피세포증식, 혈관 투과성 및 안내 염증을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>6,7</sup> Bevacizumab이 다른 안질환 즉 노인성 황반변성,<sup>8,9</sup> 증식당뇨망막증<sup>10,11</sup> 및 결막신생혈관<sup>12-15</sup> 등에서는 좋은 효과를 보였다는 보고가 있었다. 그러나 아직까지 국내외에서 각막 후막의 치료에 있어서 bevacizumab이

사용된 경우는 보고되지 않았다. 이에 본 증례 보고에서는 아르곤레이저광응고술과 국소 bevacizumab으로 병변이 더 이상 진행하지 않고 안정화 된 각막 후막 한 예를 보고하고자 한다.

### 증례보고

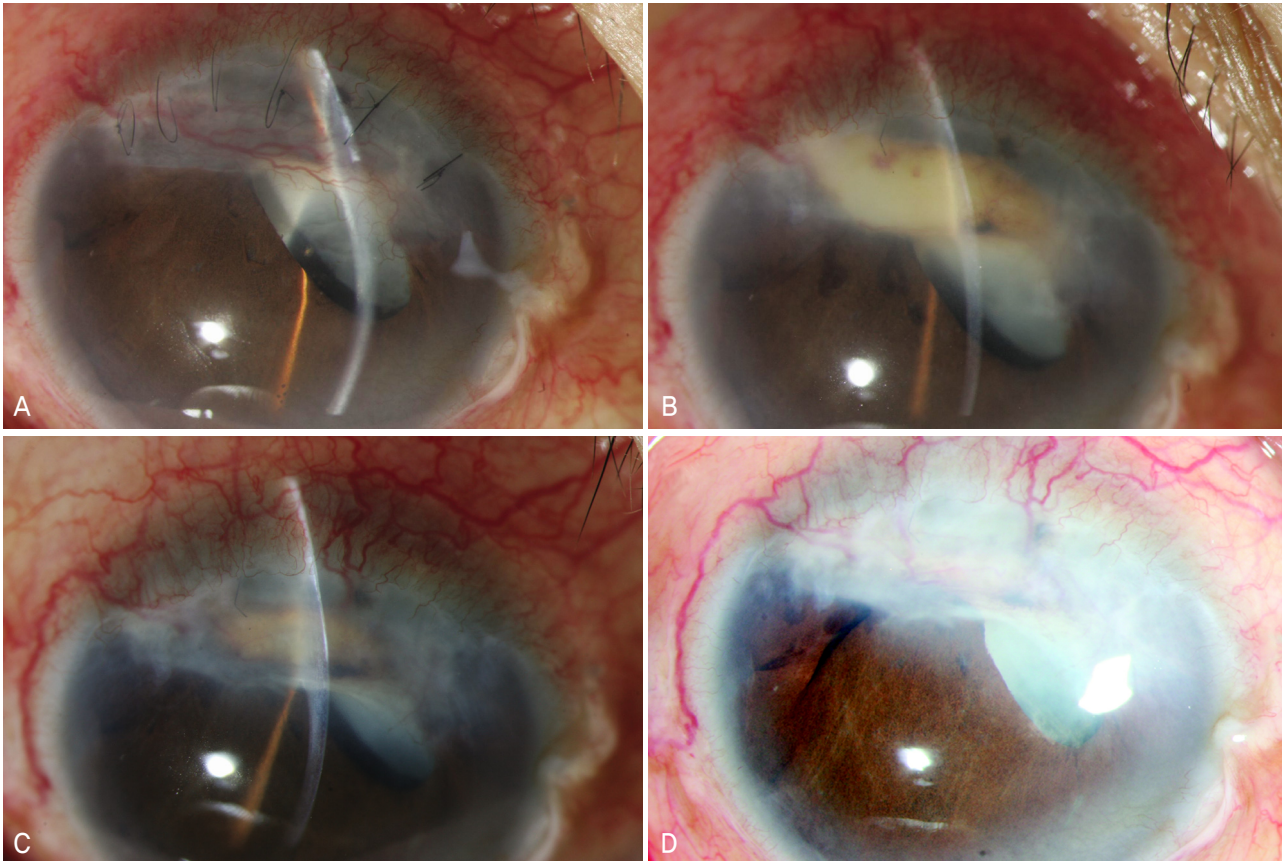
69세 여자 환자가 9개월 전부터 시작된 우안의 안구 통증 및 시력 감소를 주소로 내원하였다. 환자는 9개월 전에 다른 병원 안과에서 우안 수정체유화술을 실시하다가 합병증이 발생하여 상측윤부 절개창을 통한 낭외적출술로 전환하여 인공수정체삽입술을 실시한 상태였다. 내원 당시 최대 교정시력은 우안에서 안전수동였고 골드만 안압계로 측정 한 안압은 5 mmHg이었다. 세극등검사상 봉합사로 닫혀진 상측윤부 절개창을 따라서 각막내피의 3분의 1정도를 덮고 있는 신생혈관을 가진 각막 후막이 발견되었다(Fig. 1A). 동공연의 모양은 불규칙하였고 후방인공수정체가 관찰되었으며 각막내피세포는 652/mm<sup>2</sup>로 감소되어 이전 수술 시 각막내피세포에 심한 손상이 있었을 것으로 사료되었다. 이에 상측윤부 절개창에 위치한 봉합사를 제거하고 환자를 입원 시켜 국소 및 전신적 스테로이드 치료를 실시하였으나 임상양상의 호전이 없었다. 이에 직경이 굵은 신생혈관에는 국소 아르곤레이저광응고술(응고점 크기: 200 μm, 노출시간: 0.15 sec, 강도: 200 mW, 횟수: 70회)을 실시하면서 결막하 및 유리체강내 bevacizumab 1.25 mg (Avasin, Roche, Switzerland)을 각각 주입하였다. 2주가 지난 후 환

■ 접 수 일: 2009년 7월 9일 ■ 심사통과일: 2009년 10월 29일

■ 책임저자: 최 철 영

서울시 종로구 평동 108 번지  
강북삼성병원 안과  
Tel: 02-2001-2257, Fax: 02-2001-2262  
E-mail: sashimi0@naver.com

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



**Figure 1.** (A) Neovascular retrocorneal membrane was noted along the superior limbus. (B) The neovascularization was noted to be regressing with exudates 2 weeks after the intravitreal and subconjunctival bevacizumab injections followed by focal argon laser photocoagulation. (C) Two months after the last injection, exudates decreased and slight vascular engorgement was noted. (D) Four months after the last injection, neovascular component substantially decreased and fibrous scar tissue replace the neovascularization. The retrocorneal membrane showed no progression in the extent.

자의 안구 통증은 많은 호전이 있었고 실시한 세극등 검사에서 각막 내피에 퍼져 있던 신생혈관이 감소하였고 주로 큰 직경의 혈관이 있던 자리가 삼출물로 대체되었다(Fig. 1B). 6주 후 다시 한 번 이전과 비슷한 강도의 국소 아르곤 레이저광응고술과 결막하 및 유리체강내 bevacizumab 주입술을 실시하였다. 2개월 후의 전안부 검사상 삼출물이 감소하면서 섬유성 반흔 조직으로 대체되었고 각막 후막의 범위는 증가하지 않았다. 이전에 비하여 남아있는 신생혈관에서 미만성의 충혈 증가가 나타나서 국소 스테로이드를 투여하였다(Fig. 1C). 2개월이 더 지난 후에 삼출물은 거의 사라졌고 대부분 섬유성 반흔조직으로 대체되었으며 신생혈관의 충혈은 감소하였다(Fig. 1D). 이 당시 각막 후막은 이전과 비교하여 병변의 크기에 변화가 없었고 최대교정시력은 우안 안전수동, 안압은 8 mmHg이었고 각막 내피세포 수는  $575/\text{mm}^2$ 로 이전과 비교하여 특이한 차이는 없었다.

## 고 찰

각막후막은 섬유눈속증식의 한 형태로 드물지만 안내 수술 및 관통성 안구 외상에서 매우 심각한 형태의 합병증이다.<sup>1-4</sup> 상피눈속증식은 섬유눈속증식과 경과와 그 모양이 일부 다르기는 치료 및 경과에 있어서 많은 부분을 공유하고 상대적으로 더 주목을 받아왔기 때문에 많은 치료가 시도되었다. 수정체유화술이 개발되기 전의 한 연구는 백내장 수술 후 상피눈속증식의 발생률은 0.1%라고 보고하였다.<sup>16</sup> 좀 더 최근의 연구에 의하면 상피눈속증식은 투명각막절개에서도 발생한다고 알려져 있다.<sup>17,18</sup> 지금까지 보고된 상피눈속증식의 처치 방법은 다양했지만 대부분이 침습적인 방법으로 각막이식, 안구적출술 및 섬모체파괴술 등의 방법이 있었다.<sup>19-21</sup> 비침습적인 방법으로는 냉동응고술, 광응술, 전방내 5-fibroureacil 주입술 등이 시도 되었으나 그 성공률에 있어서 한계가 있었다.<sup>5,20,22,23</sup> 섬유눈속증식에서

시도된 치료 방법은 상피눈속증식에 비해 그 종류가 적지만 침습적인 방법으로는 경과 관찰 하면서 국소 스테로이드로 치료하는 방법이 시도되었고<sup>5</sup> 수술적으로 후막을 제거하거나 각막이식술을 병행하는 것과 같은 침습적인 치료가 대부분이었다.<sup>2,3,24</sup> 본 연구에서 시행한 방법은 침습적이고 보존적인 치료로서 시도되었다.

정상 각막의 무혈관성은 여러 혈관신생인자와 혈관억제인자 사이의 균형에 의해 유지된다.<sup>25</sup> 따라서 각막의 신생혈관이 발생하기 위해서는 혈관신생인자의 상향조절(up-regulation)뿐만 아니라 혈관억제인자의 하향조절(down-regulation)이 필요하다.<sup>25</sup> 몇몇 연구에서 VEGF가 염증 및 신생 혈관화된 각막에서 상향조절 되었다는 보고가 있었다.<sup>26,27</sup> 이렇게 상승된 VEGF는 섬유소용해 작용을 나타내어 원래 있던 혈관을 붕괴시키고 혈관내피의 증식 및 이동을 통하여 혈관신생을 강화시킨다.<sup>28</sup> 절개창의 지연된 회복과 깊은 봉합이 각막상피내생을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>21</sup> 이러한 유발은 VEGF와 같은 혈관신생인자의 상향조절 때문인 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서 주입된 bevacizumab이 이러한 VEGF의 작용을 방해하여 각막후막의 퇴화에 영향을 준 것으로 생각된다.

본 연구에서 환자에게 bevacizumab만을 투여하지 않고 국소 레이저 광응고술을 병용한 이유는 bevacizumab은 주로 신생혈관에 작용하기 때문에 이미 형성된 지 오래된 혈관에는 bevacizumab에 대한 각막후막의 반응이 완전하지 않을 것으로 예상이 되었기 때문이다.<sup>15</sup> 따라서 국소 레이저 광응고술과 bevacizumab 투여로 병변 부위의 신생혈관이 감소하면서 삼출물로 대체되었는데 이는 오래된 혈관은 주로 광응고술에 의한 효과에 의한 것이고 오래되지 않은 신생혈관은 광응고술 및 bevacizumab에 반응한 것으로 사료된다. 약동학 측면에서 살펴보면 Bevacizumab을 결막하뿐만 아니라 유리체강내로 주입한 이유는 유리체강내로 주입하면 좀 더 장기적인 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각되었기 때문이다. Bakri et al은 가토에서 유리체강내 bevacizumab을 주입하게 되면 유리체내의 최고 농도의 9.4 %의 농도로 반감기 4.88일 동안 전방내에 지속적으로 존재함을 보여주었다.<sup>29</sup> 본 연구에서 또한 Bevacizumab을 결막하로도 주입한 이유는 결막하로 주입한 bevacizumab은 공막을 통과하여 안구내의 조직으로 들어가거나 결막 혈관과 림프를 따라 흡수되는 것으로 알려져 있고 가토에서의 한 실험에 의하면 결막하로 bevacizumab을 주입하였을 때 bevacizumab이 홍채와 섬모체에 반감기 1.8주 동안 존재하였고 전방수에서 1주 후까지도 낮은 농도로 존재하였기 때문에<sup>30</sup> 전방 내 및 각막 후막 조직에서도 농도를 유지할 수 있을 것으로 사료되었다. 다른 국소 주입의 방법인 전방내

주입술은 전방수의 순환이 1분에 전체양의 1.5%, 46분에 전체 전방수의 절반가량이 새로운 전방수로 대체되는 것으로 알려져 있기 때문에<sup>31</sup> VEGF의 지속적인 억제를 기대하기 힘들 것으로 생각되어 실시하지 않았다. 두 차례의 국소 레이저 광응고술 및 bevacizumab 주입술 후에 각막 후막 혈관 충혈 증가 등의 재발가능성이 있었으나 국소 스테로이드 치료로 혈관신생인자의 감소를 기대하여 시도하였고<sup>25</sup> 재발 방지 효과를 보였다. 본 증례에서 원발성 치료로는 국소 스테로이드가 효과가 미미하였으나 이후 보조치료로는 효과를 보였는데 이는 두 차례의 국소 레이저광응고술 및 bevacizumab 주입술 후 병변의 크기 및 신생혈관 감소에 따른 것으로 생각된다.

결론적으로 국소 아르곤레이저광응고술과 동반한 국소 bevacizumab 주입술이 각막 후막의 진행 억제에 효과가 있었고 각막내피세포 수 감소에 따른 대상 부전 상태의 각막에 침습적인 치료를 미룰 수 있었다. 이 치료의 효과를 더 명확히 검증하기 위해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 긴 기간으로 연구해야 할 것이다.

## 참고문헌

- 1) Michels RG, Kenyon KR, Maumenee AE. Retrocorneal fibrous membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci 1972;11:822-31.
- 2) Bloomfield SE, Jakobiec FA, Iwamoto T. Fibrous ingrowth with retrocorneal membrane. Ophthalmology 1981;88: 459-65.
- 3) Kremer I, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. Retrocorneal fibrous membranes in failed corneal grafts. Am J Ophthalmol 1993;115:478-83.
- 4) Chiou AG, Chang C, Kaufman SC, et al. Characterization of fibrous retrocorneal membrane by confocal microscopy. Cornea 1998; 17:669-71.
- 5) Lifshitz T, Oshry T, Rosenthal G. Retrocorneal membrane after penetrating keratoplasty. Ophthalmic Surg Lasers 2001;32:159-61.
- 6) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006;90:1344-9.
- 7) Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. Ann Pharmacother 2007;41:614-25.
- 8) Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina 2007;27:439-44.
- 9) Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245:941-8.
- 10) Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. Eye 2009;23:117-23.
- 11) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006;113:1695.

- 12) Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27:992-5.
- 13) Kim SW, Ha BJ, Kim EK, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115:e33-8.
- 14) Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27:142-7.
- 15) DeStafeno JJ, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2007;125:834-6.
- 16) Theobald GD, Haas JS. Epithelial invasion of the anterior chamber following cataract extraction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1948;52:470-85.
- 17) Vargas LG, Vroman DT, Solomon KD, et al. Epithelial downgrowth after clear cornea phacoemulsification: report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology* 2002;109:2331-5.
- 18) Lee BL, Gatton DD, Weinreb RN. Epithelial downgrowth following phacoemulsification through a clear cornea. *Arch Ophthalmol* 1999;117:283.
- 19) Weiner MJ, Trentacoste J, Pon DM, Albert DM. Epithelial downgrowth: a 30-year clinicopathological review. *Br J Ophthalmol* 1989;73:6-11.
- 20) Tomlins PJ, Savant V, Quinlan M. Failure of intracameral fluorouracil to resolve an epithelial ingrowth following clear corneal cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:923-4.
- 21) Schaeffer AR, Nalbandian RM, Bringham DW, O'Donnell FE Jr. Epithelial downgrowth following wound dehiscence after extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation: surgical management. *J Cataract Refract Surg* 1989;15:437-41.
- 22) Loane ME, Weinreb RN. Glaucoma secondary to epithelial downgrowth and 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg* 1990;21:704-6.
- 23) Lai MM, Haller JA. Resolution of epithelial ingrowth in a patient treated with 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 2002;133:562-4.
- 24) Mandelcorn M, Men G. Viscoelastic displacement of fibrous ingrowth: a new surgical approach to retrocorneal membranes. *Can J Ophthalmol* 2001;36:341-3.
- 25) Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:242-9.
- 26) Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2514-22.
- 27) Kvant A, Sarman S, Fagerholm P, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammation-associated corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 2000;70:419-28.
- 28) Ratel D, Mihoubi S, Beaulieu E et al. VEGF increases the fibrinolytic activity of endothelial cells within fibrin matrices: involvement of VEGFR-2, tissue type plasminogen activator and matrix metalloproteinases. *Thromb Res* 2007;121:203-12.
- 29) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
- 30) Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of Bevacizumab After Topical, Subconjunctival and Intravitreal Administration In Rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4807-13.
- 31) Schoenwald RD. Ocular pharmacokinetics. *Textbook of ocular pharmacology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 119-38.

**=ABSTRACT=**

## **Argon Laser Photocoagulation Combined With Subconjunctival and Intravitreal Bevacizumab Injections for a Retrocorneal Neovascular Membrane**

**Mo Sae Kim, MD, Joon Mo Kim, MD, Chul Young Choi, MD**

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** To report a case of retrocorneal membrane effectively treated with focal argon laser photocoagulation combined with subconjunctival and intravitreal bevacizumab injections.

**Case summary:** A 69-year-old female presented with persistent ocular pain and decreased visual acuity of the right eye following a complicated extracapsular cataract extraction performed nine months earlier. On examination, there was a neovascular retrocorneal membrane covering the superior one-third of the cornea with a sutured wound along the limbus. Following unresponsive conservative treatment, we performed focal argon laser photocoagulation followed by subconjunctival and intravitreal bevacizumab injections (1.25 mg). Two weeks later, markedly regressed neovascularization was noted. Additional argon laser photocoagulation, subconjunctival and intravitreal bevacizumab were performed six weeks later. Four months after the last treatment, the neovascular component substantially decreased and fibrous scar tissue replaced the neovascularization. The retrocorneal membrane showed no progression. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(2):292-296

**Key Words:** Bevacizumab, Laser photocoagulation, Retrocorneal membrane

---

Address reprint requests to **Chul Young Choi, MD**

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine

#108 Pyung-dong, Jongro-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: 82-2-2001-2257, Fax: 82-2-2001-2262, E-mail: sashimi0@naver.com