

열공망막박리에서 자가플라스민을 이용한 유리체절제술의 효과

박채린^{1,2} · 이선호³ · 허장원^{1,2} · 정 흠^{1,2}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교병원 의생명연구원 서울인공안구센터², 제주대학교 의과대학 안과학교실³

목적: 열공망막박리의 유리체절제술 전 유리체강 내 주입한 자가플라스민의 효과와 부작용을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 후유리체박리가 일어나지 않은 열공망막박리의 수술 20분 전 자가플라스민을 유리체강 내에 주입하였다. 수술 시작 전 후유리체박리 범위를 평가하고 후유리체박리 유발 및 피질 제거 용이성을 등급화했으며 수술 중 의인성 망막열공 발생 여부를 조사하여 대조군과 비교하였다. 부작용 평가를 위해 활성화부분트롬보플라스틴시간을 측정하고 주입액의 균배양을 시행했으며 수술 후 안내 출혈 빈도를 조사했고, 장기적 수술성적 평가를 위해 시력변화, 망막재유착률 등을 비교하였다.

결과: 피험군에서 후유리체박리 범위가 넓고 유리체 피질제거가 더 용이한 경향을 보였으나, 후유리체박리 유발의 용이성과 의인성 망막열공 발생 빈도는 대조군과 차이가 없었다. 수술 후 안내 출혈이나 전신적인 혈액응고 이상이 발생한 경우는 없었고, 수술 후 안내염 발생, 주입액 균배양의 양성도 없었다. 두 군에서 시력변화, 망막재유착률의 유의한 차이는 없었다.

결론: 자가플라스민의 유리체강 내 주입은 열공성망막박리에서 유리체절제술을 보다 용이하게 하였고, 망막의 재유착률에는 영향을 주지 않았다.

〈대한안과학회지 2011;52(7):825-831〉

후유리체피질과 내경계막 사이에는 파이브로넥틴(fibronectin, 섬유결합소)과 라미닌(laminin) 등의 당단백질이 존재하여 두 구조물이 서로 부착되어 있도록 한다.¹ 이러한 부착력 때문에, 유리체절제술을 시행하면서 기계적 후유리체박리를 유도할 때 의인성 망막열공이나 망막출혈, 망막신경섬유의 손상 등이 발생할 수 있다.²

플라스민(plasmin)은 비특이적 단백분해효소로, 파이브로넥틴이나 라미닌 등의 당단백질을 가수분해하여 후유리체피질과 내경계막 사이의 결합력을 약화시켜 약리적 유리체용해(pharmacologic vitreolysis)를 일으킴으로써,³ 유리체절제술 중 후유리체박리의 유도를 용이하게 해주고 기계적 후유리체박리의 유도 시 발생할 수 있는 의인성 망막열공 등의 합병증을 줄여주는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁶ 동물실험, 시험관내 실험 및 생체내 임상시험을 통하여 유리체강 내에 플라스민을 주입했을 때의 유리체-망막 계면의 현미

경적 구조의 변화가 입증되어 있다.^{4,7-11}

약리적 유리체용해를 일으킬 때 사용할 수 있는 플라스민의 형태에는 크게 자가 플라스민(autologous plasmin)과 마이크로플라스민(microplasmin, ThromboGenics NV, Leuven, Belgium)이 있다. 자가 플라스민은 환자 본인의 혈액을 채혈하여 친화 크로마토그래피(affinity chromatography)로 플라스미노겐(plasminogen)을 분리하여 농축한 후 스트렙토키나아제(streptokinase)를 혼합하여 플라스미노겐을 플라스민으로 전환시키고 여과하여 멸균하는 복잡하고 비용이 많이 드는 준비과정이 필요하다. Rizzo et al²는 이러한 번거로운 과정 대신 환자 본인의 혈액을 원심분리하여 얻은 혈장에 스트렙토키나아제를 혼합하여 바로 사용함으로써 시간과 비용을 절약하는 방법을 소개하였다. 마이크로플라스민은 인간 플라스민 촉매영역(catalytic domain)의 재조합체(recombinant)로, 효모의 일종인 *Pichia pastoris*에 인간 플라스미노겐의 DNA를 재조합하여 생산하며,¹² 현재 다양한 임상연구에 사용되고 있다.

후유리체박리가 일어나 있지 않은 열공망막박리 환자의 유리체절제술은 후유리체박리가 일어나 있는 열공망막박리 환자의 경우에 비하여 수술의 난이도가 높는데, 이는 박리가 일어나 움직이는 망막에서 유리체를 분리하는 것이 어렵기 때문이다. 이러한 열공망막박리의 수술에서 수술 전 유리체강 내에 플라스민을 주입하여 약리적 유리체용해를

■ 접수 일: 2010년 11월 16일 ■ 심사통과일: 2010년 12월 27일
■ 게재허가일: 2011년 4월 12일

■ 책임저자: 허 장 원

서울시 종로구 대학로 101
서울대학교병원 안과
Tel: 02-2072-0836, Fax: 02-741-3187
E-mail: hjw68@snu.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제103회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

일으킨다면, 망막으로부터 유리체를 분리하여 제거하는 것이 용이해질 것을 기대해볼 수 있다.

황반원공, 미숙아망막병증, 당뇨망막병증, 유리체황반견인증후군, 망막층간분리 등 여러 가지 유리체망막질환의 수술적 치료에 이러한 플라스민의 장점을 이용하여 유리체절제술을 쉽고 빠르게 안전하게 시행하였다는 연구가 다수 보고되었으나,^{7,13-21} 열공망막박리의 수술적 치료에 플라스민을 이용한 연구는 아직 이루어진 바가 없다. 이에 저자들은 열공망막박리 환자에서 유리체절제술을 시행하기 전 유리체강 내에 자가 플라스민을 주입하고 유리체절제술을 시행했을 때의 효과와 부작용을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2008년 9월부터 2010년 1월까지 서울대학교병원에서 단일 술자가 수술한 후유리체박리가 일어나 있지 않은 열공망막박리 환자 중, 자가 플라스민 주입에 동의한 7명 7안에 대하여 자가 플라스민을 수술 20분 전 주입한 후 유리체절제술을 시행하였다. 이 중 2명은 열공망막박리가 양안에 있어 자가 플라스민을 각 1안에만 수술 전 주입하였다. 같은 시기에 후유리체박리가 일어나 있지 않은 열공망막박리로 유리체절제술을 시행한 7명 7안을 대조군으로 선정하였다(자가 플라스민군 7안, 대조군 7안). 본 연구는 서울대학교병원 임상의학연구소 의학연구윤리심의위원회의 허가를 받았다.

수술 전 후유리체박리가 일어나 있는지 여부는 콘택트렌즈를 이용한 세극등현미경 검사, 빛간섭단층촬영술(optical coherence tomography, OCT), 초음파검사를 통하여 확인하였다. 수술 전 증식유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy, PVR)의 정도는 1991년 개정된 미국망막학회의 분류에 따라 A, B, CP 1-12, CA 1-12 단계로 평가하였다.²²

자가 플라스민의 준비는 Rizzo et al²이 제시한 방법에 따라 다음과 같이 시행하였다. 수술 1시간 전, 환자 본인의 전혈 3.5 ml를 무균조작을 통하여 채혈하여 멸균된 진공튜브에 담고, 분당회전수 4,000회로 15분간 원심분리하였다. 이 튜브에서 상등액(혈장) 1.5 ml를 주사기로 뽑아 스트랩 토키나아제 750,000 IU과 혼합하여 37도에서 10분간 항온 처리한 후, 이 중 0.2 ml를 취하여 사용하고, 남은 용액에 대하여 미생물 배양검사를 시행하였다.

30게이지 주사기를 이용하여 모양체 평면부를 통하여 자가 플라스민을 0.2 ml 주입하고 20분이 경과한 후 유리체절제술을 시행하였다. 유리체절제술의 수술방법으로 3개의 모양체 평면부 공막창을 통한 표준 23게이지 유리체절제술

을 시행하였다.

공막창을 만들고 중심부 유리체절제술을 시작하기 전 먼저 안내조명기(endoilluminator)를 넣어 이미 일어나 있는 후유리체박리의 범위를 0에서 3의 등급으로 평가하였다.² 중심부 유리체절제술 시행 후, 후유리체박리가 일어나지 않은 눈에서는 기계적 후유리체박리를 유도하였다. 유리체절제기를 시신경유두 근처에 위치시키고 유리체를 흡인하여 후유리체박리를 유도하는 방법을 사용하였고, 유리체절제기를 통한 흡인으로 후유리체박리가 유도되지 않을 경우 미세집게(microforceps)나 쭉시개(pick)를 사용하여 유리체를 시신경유두에서 분리하였으며, 이러한 후유리체박리 유발의 용이성을 0에서 5의 등급으로 평가하였다. 시신경유두에서 유리체를 분리시킨 후, 유리체절제기의 흡인을 이용하여 유리체기저부까지 유리체박리를 연장시켰고, 필요시 과불화탄소(perfluorocarbon liquid, PFCL)를 유리체강 내에 주입하며 망막으로부터 유리체를 분리하였으며, 이러한 유리체피질 제거의 용이성을 0에서 5의 등급으로 평가하였다(Table 1).

후유리체박리를 유도하고 중심부 유리체를 절제한 후 공막누르개로 주변부 망막을 눌러 거상연까지 빠짐없이 망막의 상태를 확인하고 주변부 유리체를 철저히 제거하였다. 망막열공을 통하여 망막하액을 배출하고, 필요에 따라 망막절개 및 망막절제를 시행하였으며, 열공 주위와 망막절개부위 주위에 안내레이저광응고술을 시행하고, 주변부 견인의 해소를 위하여 공막두르기의 시행이 필요한 경우 공막두르기를 병합하였다. 안내충전물로는 술자의 판단에 따라 육불

Table 1. Grading scales of evaluation parameters

Grading	Evaluation parameters
Extent of PVD	
0	None
1	Partial
2	To equator
3	To vitreal base
Easiness of PVD induction	
0	PVD induction with microforceps or pick
1	PVD induction by high suction on disc
2	PVD induction by low suction on disc
3	PVD induction on high suction core vitrectomy
4	PVD induction on low suction core vitrectomy
5	Complete PVD with Weiss ring
Easiness of vitreal separation	
0	Present on vitrectomy
1	Very easy
2	Easy
3	Moderately difficult
4	Difficult
5	Failure

PVD = posterior vitreous detachment.

화황가스(SF₆), 과불화프로판가스(C₃F₈), 실리콘기름 중 적절한 것을 선택하여 사용하였다. 유리체절제술 중 의인성 열공의 발생 여부도 함께 기록하였다.

스트렙토키나아제-플라스민 복합체가 전신적으로 흡수되어 전신적 혈액응고장애를 유발하는지 여부를 평가하기 위하여 수술 전과 수술 6시간 후, 수술 24시간 후의 활성화 부분트롬보플라스틴시간을 측정하였고, 수술 후 안내출혈의 발생여부도 조사하였다.

수술 전과 후의 시력의 변화는 logMAR로 변환하여 비교하였고, 두 군의 재수술 빈도 및 망막재유착의 빈도를 비교하였다. 안전수지와 안전수동의 logMAR 값은 Schulze-Bonsel et al²³의 결과를 인용하여 각각 1.85와 2.30으로 변환하였다.

각 항목의 통계학적인 분석은 비모수적 검정인 Mann-Whitney U-test를 이용하여 실시하였고, 유의수준은 *p*-value 0.05를 기준으로 하였다.

결 과

대상환자의 평균연령은 자가 플라스민군은 24.0세, 대조군은 25.7세였고 연령의 분포는 자가 플라스민군이 11에서 46세, 대조군이 11에서 53세였으며, 각 7안 중 남녀비는 자가 플라스민군이 4:3, 대조군이 5:2로 통계적인 차

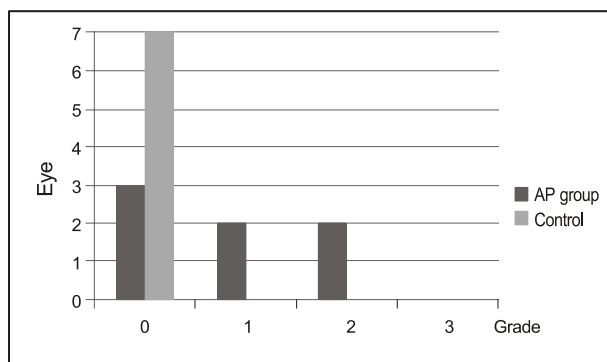


Figure 1. Extent of posterior vitreous detachment. 0: none; 1: partial; 2: to equator; 3: to vitreal base.

이는 없었다. 개정된 미국망막학회의 분류에 따른 수술 전 증식유리체망막병증의 단계별 분포는 A, B, CP, CA 단계가 자가 플라스민군에서는 각각 1, 2, 2, 2명, 대조군에서는 각각 1, 1, 5, 0명이었다. C단계에 해당되는 환자의 증식유리체망막병증의 범위를 시각(clock hour)으로 등급화했을 때, 자가 플라스민군에서는 평균 8.3 ± 1.7시간, 대조군에서는 평균 4.0 ± 1.2시간으로 자가 플라스민군에서 증식유리체망막병증이 더 광범위하게 존재하였고(*p*=0.014, Mann-Whitney test), 자가 플라스민군에만 앞증식유리체망막병증(anterior PVR)을 가지는 환자(CA단계)가 2명 포함되어 있었다(Table 2).

수술 전 발생한 후유리체박리의 정도는 자가 플라스민군에서는 등급0 (후유리체박리가 일어나지 않음)이 3안(42.8%), 등급1 (부분적인 후유리체박리가 발생함)과 등급2 (적도부까지 후유리체 박리가 발생함)가 각각 2안(28.6%)이었고, 대조군에서는 7안 모두에서 후유리체박리가 일어나지 않아, 자가 플라스민군에서 수술전 후유리체박리가 일어난 경우가 통계적으로 유의하게 많았다(*p*=0.025) (Fig. 1). 후유리체박리 유발의 용이성은 자가 플라스민군과 대조군에서 각각 평균등급 2와 1.5로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(*p*=0.744) (Fig. 2). 유리체 피질

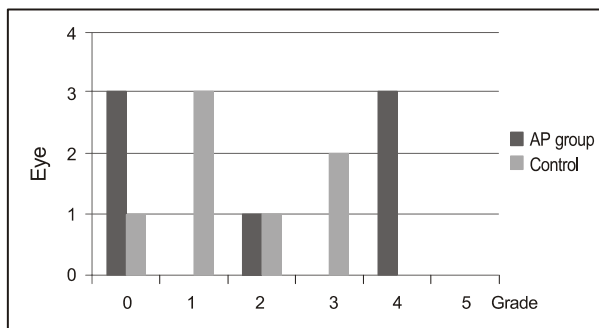


Figure 2. Easiness of posterior vitreous detachment (PVD) induction. 0: with microforceps or pick; 1: by high suction on disc; 2: by low suction on disc; 3: on high suction core vitrectomy; 4: on low suction core vitrectomy; 5: complete PVD with Weiss ring. AP group = autologous plasmin group.

Table 2. Patient demographics

	AP group	Control group	Total	Significance*
Number	7	7	14	
Age (mean ± SD, yr)	24.0 ± 13.9	25.7 ± 17.2	24.9 ± 15.1	0.605
Sex (M:F)	4:3	5:2		0.591
PVR grade (A:B:CP:CA) ^{†22}	1:2:2:2	1:1:5:0		

AP = autologous plasmin; PVR = proliferative vitreoretinopathy.

*Mann-Whitney U-test; [†]PVR grade A = vitreous haze, vitreous pigment clumps, pigment clusters on inferior retina; B = wrinkling of inner retinal surface, retinal stiffness, vessel tortuosity, rolled and irregular edge of retinal break, decreased mobility of vitreous; CP = posterior to equator, focal, diffuse, or circumferential full-thickness folds, subretinal strands; CA = anterior to equator, focal, diffuse, or circumferential full-thickness folds, subretinal strands, anterior displacement, condensed vitreous strands.

제거의 용이성은 자가 플라스민군에서 평균등급 1.86으로, 평균등급 3.29인 대조군에 비하여 유리체 피질제거가 용이한 것으로 나타났다($p=0.034$) (Fig. 3). 유리체절제술 중 의인성 망막열공은 자가 플라스민군 1안(14.3%), 대조군 2안(28.6%)에서 각각 발생하였다($p=0.530$). 수술 후 안내 출혈이 발생한 경우는 없었고, 수술전과 수술 6시간 후, 수술 24시간 후의 활성화부분트롬보플라스틴시간은 모두 정상범위로 측정되었다(Table 3). 자가 플라스민 주입액의 미생물 배양은 7안 모두에서 음성하였고, 수술 후 안내염이 발생한 경우는 없었다.

평균 경과관찰기간은 자가 플라스민군이 15.0 ± 8.8 개월, 대조군이 12.4 ± 6.6 개월로 통계적으로 차이가 없었다. 수술 전 logMAR 시력의 평균은 자가 플라스민군이 1.12 ± 0.86 , 대조군이 1.15 ± 0.88 , 수술 후 logMAR 시력의 평균은 자가 플라스민군이 0.97 ± 0.96 , 대조군이 0.73 ± 0.61 으로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었고(각각 $p=0.847$, $p=0.749$), 수술 전후 시력변화도 통계적인 차이를 보이지 않았다($p=0.563$). 망막박리가 재발하여 재수술이 필요하였던 경우가 자가 플라스민군에서 3안(42.9%)이 있었고, 대조군에서는 없었다($p=0.060$). 마지막 경과관찰시에 망막이 재유착되어 안정적인 상태를 유지한 것은 자가 플라스민군이 6안(85.7%), 대조군이 7안(100%)이었

다($p=0.317$).

고 찰

플라스민은 후유리체피질과 망막의 내경계막 사이에 존재하는 주요 접착물질인 라미닌과 파이브로넥틴 등의 당단백질을 직접적으로, 그리고 내인성 matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)를 활성화시킴으로써 간접적으로 분해하는 물질로 알려져 있다. 플라스민에 의하여 라미닌과 파이브로넥틴의 가수분해가 일어남으로써 후유리체박리가 저절로 일어나거나, 또는 망막표면으로부터 후유리체피질을 벗겨낼 때 비교적 쉽게 분리가 된다.¹ 유리체와 망막의 물리적, 화학적 결합이 약화되기 때문에, 망막으로부터 유리체를 제거할 때 망막에 발생할 수 있는 의인성 망막열공, 망막출혈, 망막신경섬유의 손상이 감소하는 것을 기대할 수 있다. 플라스민을 이용한 유리체절제술은 고전적인 유리체절제술 시의 기계적 후유리체박리 유도 이후에 망막 표면에 남아있게 되는 잔류 유리체피질까지 제거함으로써, 망막손상을 최소화하면서 후유리체피질을 보다 완벽하게 제거하여 수술 종료시 매끈한 망막표면이 남도록 한다.^{7,10}

Kim et al¹⁰은 토끼의 눈에 유리체강 내 플라스민 주입을 시행한지 1주일 후 전자현미경으로 관찰했을 때 망막 표면에서 교원질 섬유(collagen fiber)가 모두 분리되어 있었음을 보고하였고, Asami et al⁷은 당뇨병만부종 환자의 유리체절제술 30분 전 플라스민을 유리체강 내에 주입한 경우 박피를 시행한 내경계막의 표면을 주사전자현미경으로 관찰했을 때 교원질 섬유가 없이 매끈한 표면을 보인 경우가 대조군에 비하여 많았음을 보고하였다.

Williams et al¹⁸과 Hirata et al¹⁴은 증식당뇨망막병증으로 후극부에 견인망막박리를 동반한 증식막이 있는 환자에서 자가 플라스민의 유리체강 내 주입으로, 수술 중 의인성 망막열공의 발생 없이 후유리체박리 유도 및 증식막 제거를 쉽고 빠르게 시행하였음을 보고하였다. Williams et al¹⁸은 플라스민이 작용하여 세포증식이 없는 부분의 후유리체박리를 용이하게 해주었다는 결과를 발표하였는데 반하여,

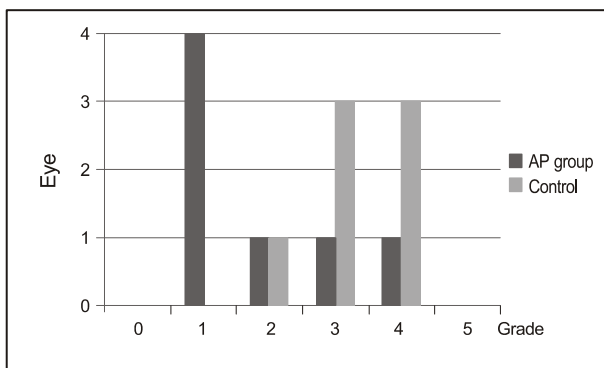


Figure 3. Easiness of vitreal separation. 0: present on vitrectomy; 1: very easy; 2: easy; 3: moderately difficult; 4: difficult; 5: failure. AP group = autologous plasmin group.

Table 3. Effectiveness and complications of AP injection before vitrectomy

	AP group	Control group	Significance*
PVD extent (mean \pm SD)	0.86 ± 0.90	0	0.025
Easiness of PVD induction (mean \pm SD)	2.00 ± 2.00	1.50 ± 1.13	0.744
Easiness of vitreal separation (mean \pm SD)	1.86 ± 1.22	3.29 ± 0.76	0.034
Retinal tear (n)	1	2	0.530
Intraocular hemorrhage (n)	0	0	
Coagulation abnormality (n)	0	0	

AP = autologous plasmin; PVD = posterior vitreous detachment.

*Mann-Whitney U-test.

Hirata et al¹⁴은 플라스민이 증식막 자체의 세포외기질에 작용함과 동시에, 증식막과 망막 사이의 세포부착부위 (cellular attachment site)에도 작용하여 수술을 용이하게 하였을 것이라는 가설을 제시하였다.

소아와 청소년에서 후유리체피질과 망막 내경계막 사이의 부착이 더 강하기 때문에,²⁴ 나이가 어린 환자에서 기계적인 후유리체박리를 완전히 일으키는 것이 고령인 환자에 비해서 어렵다. Margherio et al¹⁵이 소아의 외상성 황반원공에 대하여 유리체절제술을 시행하기 전 유리체강 내에 플라스민을 주입하여, 기존에 보고되었던 것에 비하여 좋은 수술 후 성적을 보였음을 보고한 이후로, Wu et al²⁵도 소아 환자의 외상성 황반원공에 대한 유리체절제술 시 플라스민을 이용하여 유리체절제술을 용이하게 하고 보다 향상된 술후 시력 및 수술 성공률을 얻었음을 보고하였다. 같은 저자에 의하여 선천성 X-염색체연관 망막증간분리의 합병증으로 유리체절제술이 필요한 20명 22안에서 자가 플라스민을 주입하고 유리체절제술을 시행하여 망막절제(retinectomy)의 필요성을 감소시키고 기존 보고에 비하여 망막 재유착률을 높일 수 있었다는 연구도 발표되었다.¹⁹ 자가 플라스민을 이용한 유리체절제술이 5기 미숙아망막병증의 치료에도 적용되어 향상된 망막 재유착률을 보였다.²⁰

후유리체박리가 일어나지 않은 망막박리 환자에 대하여 유리체절제술을 시행할 때, 박리가 일어난 망막으로부터 후유리체박리를 유도하는 것은 매우 어렵다. 망막색소상피 층에서 분리되어 움직이는 신경망막으로부터 유리체를 분리하는 것은, 신경망막이 고정되어있지 않고 유동적이기 때문에 지지구조가 없어 다른 유리체망막질환에서 후유리체박리를 유도하는 것에 비하여 난이도가 높다. 그러나 유리체가 철저히 제거되지 않고 남아있게 되면, 남아있는 유리체가 응축하면서 증식유리체망막병증을 일으켜 망막박리가 재발될 위험을 높이기 때문에, 망막박리의 수술에 있어 철저한 유리체 제거는 다른 유리체망막 질환에 비하여 그 중요성이 더 크다고 하겠다.

한편 소아는 주변부의 유리체가저부가 주변부망막에 단단히 붙어 있어 완전한 유리체피질 제거가 어렵고, 후유리체박리를 유도하거나 유리체피질을 제거하는 과정에서 의인성 망막열공이 발생할 위험이 더 크다. 이러한 소아망막질환의 치료에 있어 의인성 망막열공의 발생을 줄이는 것이 특히 더 중요한데, 이는 성인의 경우 의인성 망막열공이 발생하더라도 망막절제나 증식막 제거로 견인력을 제거하고 안내레이저광응고술을 적용하여 의인성 망막열공에 의한 망막박리를 예방할 수 있는데 비하여, 소아 환자에서는 망막표면으로부터 유리체를 철저히 제거하는 것이 매우 어려운 까닭에 안내레이저광응고술, 과불화탄소, 실리콘기름 등 가능

한 치료수단을 모두 동원하여도 의인성 망막열공에 의한 망막박리를 예방하고 치료하는 것이 어렵기 때문이다.²⁰

따라서 증식유리체망막병증의 위험을 최소화 하여 수술적 치료의 성과를 최대한으로 향상시키기 위하여 유리체의 철저한 제거가 필요한 열공망막박리 환자의 유리체절제술에서, 특히 환자의 연령이 어릴 경우, 플라스민을 수술 전에 유리체강내에 주사함으로써 플라스민에 의한 약리적 유리체용해(pharmacologic vitreolysis)를 유리체절제술의 보조수단으로 사용하는 것을 적극적으로 고려해볼 수 있다.

실제로 본 연구에서 저자는 비교적 젊은 연령(평균 24.9 ± 15.1세)의 열공망막박리 환자의 수술적 치료에서 플라스민이 유리체-망막 계면에 작용하여 후유리체박리를 용이하게 하는 효과에 대하여 연구하였다. 유리체절제술 20분 전 유리체강 내에 자가 플라스민을 주사한 군에서 후유리체박리의 정도가 더 넓고, 후유리체피질 제거가 용이하였고, 플라스민 주입에 동반될 수 있는 혈액응고장애, 감염 등의 합병증은 없는 것으로 나타났다. Williams et al¹⁸이 기술한 것과 같이 실제로 본 연구에서도 자가 플라스민군의 일부 환자에서 유리체절제술 시 세포증식이 없는 부분에서 플라스민의 작용에 의한 것으로 생각되는 후유리체박리(PVD) 및 유리체분리(vitreoschisis)가 일어나 있어 유리체의 제거가 보다 용이하였던 경향이 있었다. 그러나 증식유리체망막병증이 심하게 존재하였던 환자에서 증식막을 제거하는 것은, Hirata et al¹⁴이 제시한 결과와는 달리, 플라스민을 주입한 경우에도 여전히 어렵고 까다로운 수술과정을 요하였다. 이는, Hirata et al¹⁴의 연구는 증식당뇨망막병증(proliferative diabetic retinopathy, PDR)에서의 후유리체박리 및 증식막 제거에 플라스민을 적용한 것으로, 증식당뇨망막병증에서의 증식막은 신생혈관이 망막을 뚫고 유리체강 내로 자라나온 중심점(epicenter)에서만 국소적으로 망막과 증식막 사이의 세포 부착(cellular adhesion)이 존재하기 때문에 플라스민이 국소적인 중심점에 작용하여 증식막 제거를 용이하게 해준 데 반하여, 열공망막박리에 동반된 증식유리체망막병증의 경우 망막과 증식막 사이에 광범위하게 세포 부착이 존재하여 플라스민의 효소 작용에 의하여 세포 결합이 약화되는 것이 제한적이었기 때문으로 생각된다.

장기적인 수술의 성과를 평가하는 지표로 두 군에서 수술 전후의 시력변화, 재수술률, 망막의 재유착률을 비교하였는데, 수술 전후의 시력변화와 망막의 재유착률은 통계적으로 차이가 없었으나 재수술이 필요한 경우는 자가 플라스민군에서만 3안(42.9%)에서 있었다. 이러한 결과를 나타난 가장 큰 원인으로, 자가 플라스민군과 대조군을 정할 때 무작위로 선정한 것이 아니라 수술의 난이도가 높을 것

으로 예상되는 환자에게 자가 플라스민을 사용한 경향이 있기 때문에 생각해볼 수 있겠다. 실제로 재수술이 필요하였던 3명의 환자가 모두 오래된 만성 망막박리로 증식유리체망막병증의 정도가 심하고 광범위했던 경우였고, 양안에 열공망막박리가 있어 한쪽 눈에만 자가 플라스민을 주입한 2명의 환자에서 모두 망막박리의 정도가 더 심한 쪽에 자가 플라스민을 주입하고, 망막박리의 정도가 덜한 눈을 대조군으로 삼았기 때문에, 연구대상의 선정 단계에서 이미 선택 치우침(selection bias)이 존재하였다. 재수술을 시행한 환자 3명의 증식유리체망막병증의 단계는 각각 CP 9, CA 6, CA 10로, 망막 전층을 침범하는 증식유리체망막병증이 3개 이상의 사분면에 걸쳐 광범위하게 존재하였고, 이 중 2안에서 앞증식유리체망막병증(anterior PVR)이 일어나 있었다. 향후 추가적인 연구를 계획할 경우, 표본을 무작위 선정하거나 또는 짝짓기를 통하여 치우침을 해결하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

유리체절제술 전에 유리체강 내에 주입하는 플라스민은 자가 혈액으로부터 얻거나 재조합체를 구입하여 사용할 수 있다. 기존에 시행되었던 대부분의 연구에서는 친화크로마토그래피를 이용하여 자가 플라스민을 분리하는 방법을 사용하였다. 수술을 시행하기 수일 전 미리 환자 본인의 혈액을 채혈하여 친화크로마토그래피를 이용하여 플라스미노겐을 분리한 후 크로마토그래피 원통으로부터 플라스미노겐을 용리(elution)하여 용리액은 제거하고 플라스미노겐을 농축한 다음, 스트렙토키나아제를 혼합하여 플라스미노겐을 플라스민으로 활성화시키는 복잡하고 시간과 비용이 많이 드는 과정을 통하여 자가 플라스민을 준비하였다. 이러한 방법을 통하여 준비한 자가 플라스민의 유리체강 내 주입량은 0.03 IU에서 2 IU까지 연구자에 따라 다양하였다. 인간 플라스민 촉매영역의 재조합체인 마이크로플라스민은 효모의 일종인 *Pichia pastoris*에 인간 플라스미노겐의 DNA를 재조합하여 생산된 마이크로플라스미노겐을 정제하여 활성화시킨 물질로,¹² 플라스민과 같은 활성을 가지면서 플라스민 보다 우수한 안정성을 보이고, 수술에 즉시 사용할 수 있는 장점이 있는 대신, 비용이 든다는 단점이 있다. Rizzo et al²은 이러한 방법들에 대한 대안으로, 환자의 전혈을 채혈하여 원심분리한 상등액(혈장)을 스트렙토키나아제와 혼합한 용액을 37도에서 항온처리한 후 다른 복잡한 처리과정 없이 그대로 사용하였을 때, 0.2 ml당 평균 0.26 IU의 플라스민이 포함된 용액을 얻을 수 있었고, 60%의 환자에서 완전한 후유리체박리가 일어나고, 후유리체피질의 제거 또한 훨씬 용이하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 이러한 간소화된 과정으로 준비한 자가 플라스민을 사용하여 후유리체박리를 용이하게 하는 효과를 얻을 수 있었다.

결론적으로, 열공망막박리 환자에서 유리체절제술을 시행하기 전 자가 플라스민을 유리체강 내에 주입하여 유리체절제술을 용이하게 할 수 있었고, 이는 망막의 재유착률에는 영향을 주지 않았다. 본 연구를 바탕으로 향후 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 플라스민을 사용한 유리체절제술의 효과를 알아보는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Uemura A, Nakamura M, Kachi S, et al. Effect of plasmin on laminin and fibronectin during plasmin-assisted vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 2005;123:209-13.
- 2) Rizzo S, Pellegrini G, Benocci F, et al. Autologous plasmin for pharmacologic vitreolysis prepared 1 hour before surgery. *Retina* 2006;26:792-6.
- 3) Kim MS, Moon SW, Kim ES, et al. Comparison of vitreolytic effect in rabbit eyes: plasmin, hyaluronidase, and their mixtures. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:911-8.
- 4) Gandorfer A, Priglinger S, Schebitz K, et al. Vitreoretinal morphology of plasmin-treated human eyes. *Am J Ophthalmol* 2002;133:156-9.
- 5) Li X, Shi X, Fan J. Posterior vitreous detachment with plasmin in the isolated human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:56-62.
- 6) Benz MS, Packo KH, Gonzalez V, et al. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. *Ophthalmology* 2010;117:791-7.
- 7) Asami T, Terasaki H, Kachi S, et al. Ultrastructure of internal limiting membrane removed during plasmin-assisted vitrectomy from eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2004;111:231-7.
- 8) Gandorfer A. Experimental evaluation of microplasmin - an alternative to vital dyes. *Dev Ophthalmol* 2008;42:153-9.
- 9) Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:641-7.
- 10) Kim NJ, Yu HG, Yu YS, Chung H. Long-term effect of plasmin on the vitreolysis in rabbit eyes. *Korean J Ophthalmol* 2004;18:35-40.
- 11) Wang F, Wang Z, Sun X, et al. Safety and efficacy of dispase and plasmin in pharmacologic vitreolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3286-90.
- 12) Nagai N, Demarsin E, Van Hoef B, et al. Recombinant human microplasmin: production and potential therapeutic properties. *J Thromb Haemost* 2003;1:307-13.
- 13) de Smet MD, Gandorfer A, Stalmans P, et al. Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. *Ophthalmology* 2009;116:1349-55, 1355 e1-2.
- 14) Hirata A, Takano A, Inomata Y, et al. Plasmin-assisted vitrectomy for management of proliferative membrane in proliferative diabetic retinopathy: a pilot study. *Retina* 2007;27:1074-8.
- 15) Margherio AR, Margherio RR, Hartzer M, et al. Plasmin enzyme-assisted vitrectomy in traumatic pediatric macular holes. *Ophthalmology* 1998;105:1617-20.
- 16) Trese MT, Williams GA, Hartzer MK. A new approach to stage 3 macular holes. *Ophthalmology* 2000;107:1607-11.
- 17) Tsukahara Y, Honda S, Imai H, et al. Autologous plasmin-assisted

- vitrectomy for stage 5 retinopathy of prematurity: a preliminary trial. *Am J Ophthalmol* 2007;144:139-41.
- 18) Williams JG, Trese MT, Williams GA, Hartzer MK. Autologous plasmin enzyme in the surgical management of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1902-5; discussion 1095-6.
- 19) Wu WC, Drenser KA, Capone A, et al. Plasmin enzyme-assisted vitreoretinal surgery in congenital X-linked retinoschisis: surgical techniques based on a new classification system. *Retina* 2007;27:1079-85.
- 20) Wu WC, Drenser KA, Lai M, et al. Plasmin enzyme-assisted vitrectomy for primary and reoperated eyes with stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S75-80.
- 21) Stalmans P, Delaey C, de Smet MD, et al. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina* 2010;30:1122-7.
- 22) Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, et al. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:159-65.
- 23) Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, et al. Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1236-40.
- 24) Sebag J. Age-related differences in the human vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol* 1991;109:966-71.
- 25) Wu WC, Drenser KA, Trese MT, et al. Pediatric traumatic macular hole: results of autologous plasmin enzyme-assisted vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2007;144:668-72.

=ABSTRACT=

Efficacy of Autologous Plasmin-Assisted Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment

Chaerin Park, MD^{1,2}, Sun Ho Lee, MD³, Jang Won Heo, MD, PhD^{1,2}, Hum Chung, MD, PhD^{1,2}

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Seoul Artificial Eye Center, Institutes for Biomedical Research, Seoul National University Hospital², Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, College of Medicine, Jeju National University³, Jeju, Korea*

Purpose: To evaluate the efficacy and complication of autologous plasmin (AP) injected before vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment (RRD).

Methods: Intravitreal AP injection (0.2 ml) was performed on the eyes without posterior vitreous detachment (PVD) 20 minutes before the vitrectomy for RRD. The extent of PVD was evaluated intraoperatively. Surgical PVD induction was performed and the ease of the procedure was graded. The extent of PVD, ease of PVD induction, and complications (including incidence of iatrogenic retinal break) were compared to those of the control eyes. In order to evaluate complications and measure activated partial thromboplastin time, a microbial culture of injected AP was performed and the rate of postoperative intraocular hemorrhage was investigated. Change in visual acuity and the rate of retinal reattachment were compared in order to evaluate the long-term surgical outcome.

Results: The extent of PVD was greater in the AP group than in the control group, and vitreal separation was facilitated by intravitreal AP injection. However, ease of PVD induction and frequency of iatrogenic retinal break found were not significantly different between cases and controls. Neither postoperative intraocular hemorrhage nor systemic coagulation abnormality occurred. Postoperative endophthalmitis and positive microbial culture of the AP solution were also not reported. There was no significant difference in the change in visual acuity and the rate of retinal reattachment between the two groups.

Conclusions: Intravitreal AP injection can facilitate vitrectomy for RRD and has no effect on the rate of retinal reattachment. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52(7):825-831

Key Words: Autologous plasmin, Rhegmatogenous retinal detachment, Vitrectomy

Address reprint requests to **Jang Won Heo, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital
#101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-0836, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: hjw68@snu.ac.kr