

중심망막정맥폐쇄 환자에서 덱사메타손 유리체강내 삽입물 주입 시 발생한 분절화 1예

윤상문^{1,2} · 박성진^{1,2} · 이호영^{1,2} · 임성협^{1,2} · 윤일한¹

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 안신생혈관질환 치료기술 개발 센터²

목적: 중심망막정맥폐쇄로 인한 황반부종이 있었던 환자에서 덱사메타손 유리체강내 삽입물(Ozurdex[®]; Allergan, Inc.) 주입술 시에 약물 분절화 현상을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 57세 남자가 열흘 전부터 시작된 우안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 내원 시 환자의 최대교정시력은 우안 0.02, 좌안 1.2였다. 안저 검사에서 황반부종을 동반한 중심망막정맥폐쇄로 진단하여 베바시주마를 우안에 주입하였으나, 황반부종 호전을 보이지 않아 덱사메타손 유리체강내 삽입물을 우안에 주입하였다. 주입술 직후 안저를 확인하여 덱사메타손 유리체강내 삽입물이 세 조각으로 분절화 되어있는 것을 확인하였으며, 특별한 처치 없이 경과관찰 하였다. 주입술 이후 2달째 환자의 최대교정시력은 우안 0.4, 좌안 1.0으로 우안의 시력호전이 관찰되었으며 빛간섭 단층촬영에서 황반부종의 감소가 관찰되었다.

결론: 덱사메타손 유리체강내 삽입물 주입술 시에 약물이 분절화되어 방출된 경우는 아직까지 국내에서 보고된 바가 없다. 비록 약물이 분절화되어 작용하였지만 합병증 없이 효과를 나타내었던 1예를 보고하고자 한다.

(대한안과학회지 2013;54(6):982-986)

코르티코스테로이드는 항염증효과를 가지며, 혈관투과성 감소, 피브린 침착 억제, 내피세포 치밀결합 안정화, 혈관내 피성장인자와 프로스타글란딘 등의 사이토카인 합성 억제의 기능을 가진다. SCORE study에서 분지망막정맥폐쇄와 중심망막정맥폐쇄 환자에게 유리체강내 트리암시놀론 주입의 효과를 연구하였으며, 유리체강내 트리암시놀론은 분지망막정맥폐쇄 환자에서 유의한 시력호전을 보이지 않았고 안압상승, 백내장 등의 안구내 합병증을 유발하였으나, 중심망막정맥폐쇄 환자에서는 황반부종에 대해 경과관찰보다 우위에 있다는 결론을 내린 바 있다.¹ 덱사메타손은 분자학적으로 트리암시놀론 아세토나이드보다 3배의 역가를 가지고 있으나, 유리체강내에서 반감기가 5.5시간에 불과하다.² 덱사메타손 유리체강내 삽입물은 덱사메타손과 고분자 중합체를 결합시킨 유리체강내 주입물 형태의 약물이며, 지름 0.46 mm,

길이 6 mm, 무게 0.0012 g의 작은 막대모양의 형태를 하고 있고, 총 0.7 mg의 덱사메타손을 천천히 방출하게 된다.³ 대규모 연구를(GENEVA trial) 통하여 분지망막정맥폐쇄와 중심망막정맥폐쇄에 합병된 황반부종에 효과가 있음이 밝혀졌고,⁴ 현재 미국식품의약국에서 분지망막정맥폐쇄, 중심망막정맥폐쇄, 비감염성 후포도막염에 합병된 황반부종의 일차적 치료로 승인되어 있는 상태이다.

본 증례에서는 중심망막정맥폐쇄 환자에게 덱사메타손 유리체강내 삽입물 주입술을 시행하였으며, 주입 직후 안저소견에서 3조각으로 분절화가 되어 있는 것을 확인하였다. 이러한 현상은 외국에서 1예가 보고된 적이 있으나,⁵ 아직까지 국내에 보고된 적 없으며, 약물의 공식 정보에도 명시된 바 없다. 비록 저자들은 주입 직후 약물 분절화 현상이 발생한 것을 확인하였지만, 환자의 시력, 황반부종 등의 임상양상의 호전을 보였으며, 특별한 합병증이 없었던 경험을 하였기에 이를 보고하고자 한다.

■ Received: 2012. 12. 8. ■ Revised: 2013. 1. 3.

■ Accepted: 2013. 3. 23.

■ Address reprint requests to **Ho Young Lee, MD**
Department of Ophthalmology, Inje University Busan Paik Hospital, #75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329
E-mail: happytriad@gmail.com

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 연구되었음(과제고유번호: A120006).

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 연구되었음(과제고유번호: A120078).

증례보고

57세 남자환자로 내원 10일전부터 발생한 우안의 시력소실을 주소로 내원하였다. 기저질환으로 고혈압의 병력이 있었으며, 그 외의 안과적 병력은 없었다. 초진 당시 최대교정시력 우안 0.02, 좌안 1.2, 안압은 우안 10 mmHg, 좌안 11

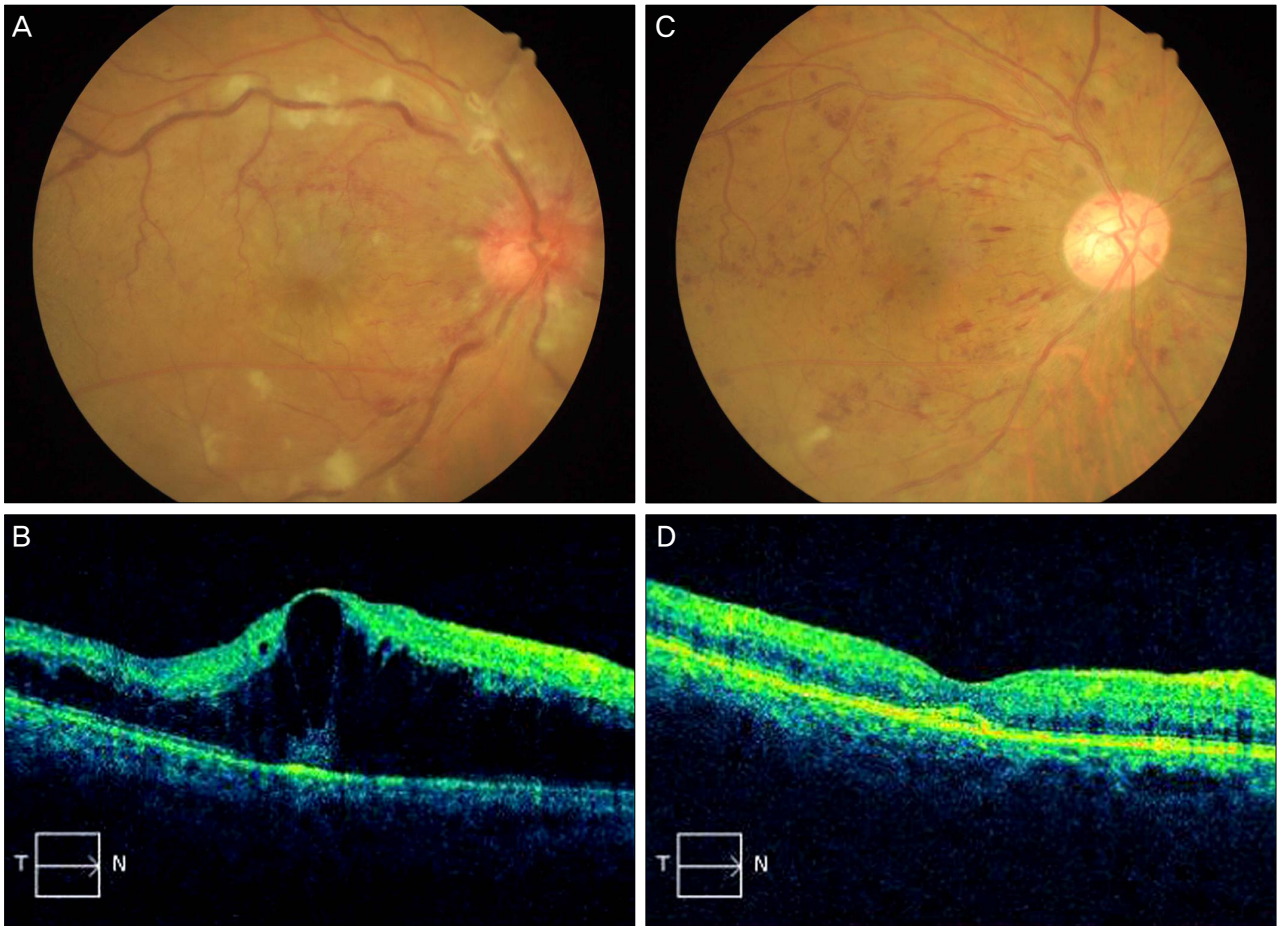


Figure 1. Patient's fundus photographs and optical coherence tomography: (A, B) At initial presentation, fundus revealed flame-shaped retinal hemorrhage, retinal vein engorgement and papilledema. A Severe macular edema is seen on OCT. Patient's visual acuity was 0.02. (C, D) Two month later, fundus revealed resolving retinal hemorrhage and papilledema. A significant decrease in macular edema is seen on OCT. Patient's visual acuity was 0.4.

mmHg으로 측정되었다. 안저검사에서 우안 후극부에 화염상 출혈과 함께 전반적인 망막정맥 확장, 시신경 유두 울혈 및 주변 출혈, 면화반 등의 소견을 보였으며(Fig. 1A), 빛간섭 단층촬영에서 심한 황반부종이 동반되어 있었다(Fig. 1B). 형광안저 혈관조영검사에서 우안의 중심망막정맥폐쇄를 확인할 수 있었고, 황반의 허혈성 변화를 보여, 우안에 베바시주맵 유리체강내 주입술을 시행하였다. 1개월 후 경과 관찰에서 우안의 심한 황반부종이 계속 지속되어, 2주 후 우안에 덱사메타손 유리체강내 삽입물 주입술을 시행하였다. 주입 당시, 주입기에는 육안적으로 특별한 이상은 없었으며, 부자연스럽게 주입이 되는 상황은 발생하지 않았다. 환자의 안구 표면도 일반적인 경우와 차이가 없었다. 주입 직후 수술실 현미경으로 덱사메타손 유리체강내 삽입물이 3조각으로 분리되어 있는 것을 확인할 수 있었으며(Fig. 2A), 별다른 처치를 하지 않은 상태로 시술을 마무리 하였다. 다음 날 외래에서 경과관찰을 하였을 때, 접촉식 렌즈를 통해 안저하부에 3조각으로 분리된 덱사메타손 유리체강내 삽입물을

관찰할 수 있었다(Fig. 2B). 주입 후 2달째, 환자의 최대교정 시력은 우안 0.4, 좌안 1.2, 안압은 우안 12 mmHg, 좌안 10 mmHg으로 측정되었다. 안저검사에서 후극부 화염상 출혈과 시신경 유두 울혈은 감소하였고(Fig. 1C), 빛간섭 단층촬영에서 황반부종의 감소를 관찰할 수 있었으며(Fig. 1D), 접촉식 렌즈를 통해 남아있는 덱사메타손 유리체강내 삽입물을 확인할 수 있었다(Fig. 2C). 안압 상승이나 백내장 발생 등의 합병증은 보이지 않았다.

고 찰

덱사메타손 유리체강내 삽입물 주입술은 무균적으로 시행되며, 미리 약물이 탑재된 22게이지 주입기를 사용하여, 각막 윤부에서 3 mm에서 5 mm 떨어진 섬모체 평면부를 통해 주입하게 된다. 일반적으로 주입 이후에, 약물은 불투명, 원통형의 모양에서 점차 투명화, 작아지게 되며 60일 이후 분절화되는 경향을 보이고, 270일 이후에는 유리체강내에서

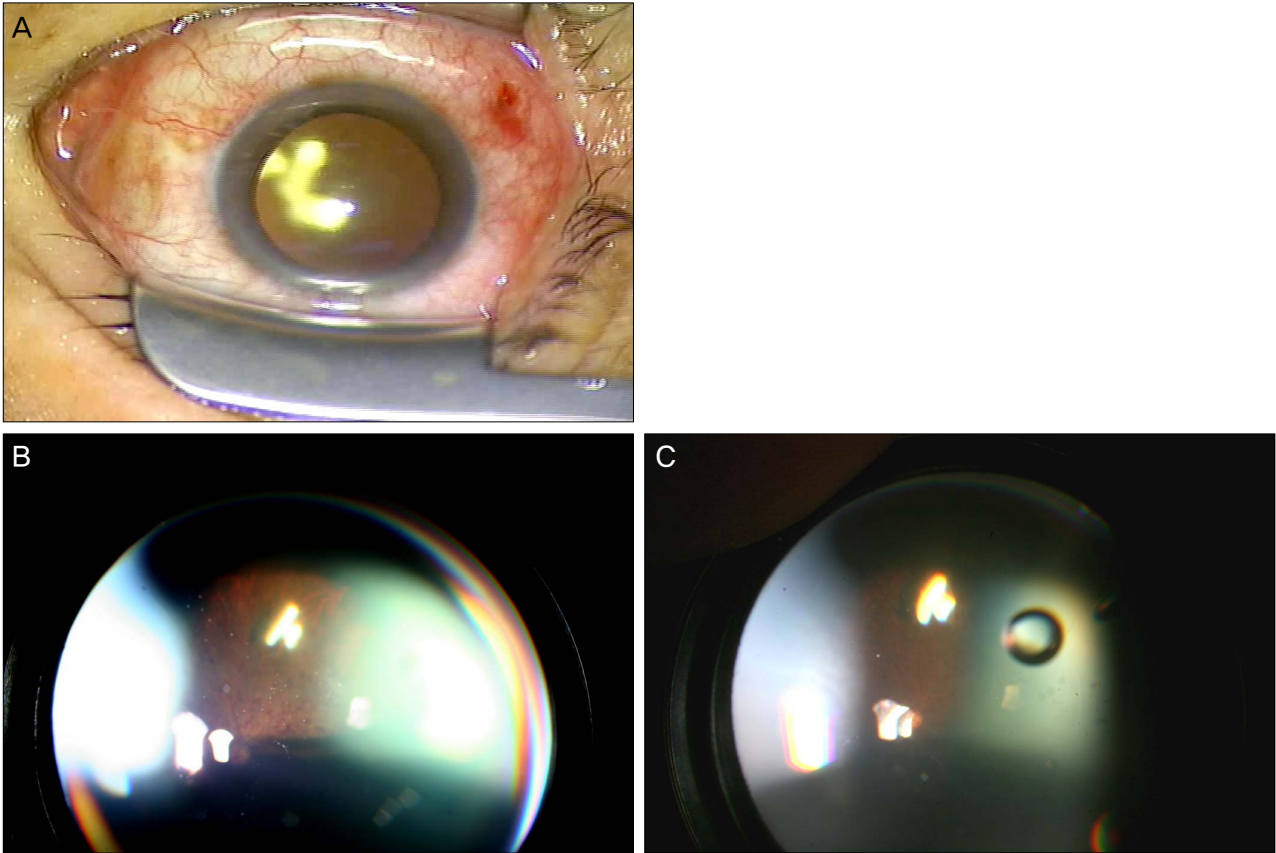


Figure 2. (A) Photographs immediately after dexamethasone intravitreal implant injection shows that drug is fragmented to 3 pieces. Slit lamp photographs using contact ocular lens. The fragmented dexamethasone intravitreal implant is seen in the inferior fundus area. (B) Next day, (C) Two months later.

거의 보이지 않게 된다.⁶

Chang-Lin et al⁶은 34마리의 마카크 원숭이를 대상으로 하여 텍사메타손 유리체강내 삽입물의 약동학과 약역학에 대해 보고하였다. 약물 주입 이후 유리체강내 텍사메타손 농도는 주입 후 2개월에서 가장 높게 나타나며, 6개월 이후에는 정량분석 한계 아래로 내려간다. 유리체강내 텍사메타손 농도는 주입물의 분절화와 일치하는 2가지 구분된 단계로 나타난다. 주입술 이후 7-60일 동안, 높은 농도를 보이고 60일째 $C_{max}=213 \pm 49$ ng/ml로 나타나며, 90-180일 동안 낮은 농도를 유지하는데 180일째 $C_{max}=0.00131 \pm 0.00194$ ng/ml로 나타난다.

텍사메타손 유리체강내 삽입물의 합병증으로 전방 내 세포, 유리체 출혈, 안구 통증은 보통 주입 이후 7일 내에 발생하며, 그 이후에는 전방 내 세포 플레어, 안압 상승, 백내장 등이 발생한다. 안압 상승의 경우 전체의 20% 이내에서만 10 mmHg 이상의 안압증가, 25 mmHg 이상의 안압을 보였으며, 대개 약물치료 또는 경과관찰만으로도 정상범위로 조절되었다. 안압은 대개 2개월째 가장 높이 상승하며 이후 4개월동안 지속적으로 감소하는 것으로 보고되었다. 백내장

발생은 주입술 이후 6개월 동안은 대조군과 발생률에 유의한 차이를 보이지 않았지만, 재주입을 받은 환자군에서 12개월 이후에 대조군보다 백내장 발생이 증가하였다.⁴ 약물 자체의 물리적 충격에 의한 합병증도 보고된 바 있다. 무수정체안의 경우 유리체강에서 전방으로 텍사메타손 유리체강내 삽입물이 이동하여 각막내피에 직접접촉을 통해 각막부종을 일으킨 경우가 몇 차례 보고된바 있으며, 심한 경우 각막 이식이 필요한 경우도 있었다.^{3,7} 약물이 전방에서 관찰될 때는 즉각적인 수술적 제거가 필요하다.

텍사메타손 유리체강내 삽입물의 몇몇 합병증이 주입 시 외상성 손상 때문에 생긴다고 생각되고 있으나, 이는 새로운 주입기구의 사용으로 빈도를 줄일 수 있다고 하였다.⁸ 하지만 주입 시 분절화되어 주입된 경우는 국내에서 현재까지 보고된바 없으며, 약물의 공식 정보에서도 명시되어 있지 않다. 몇 가지 추측할 수 있는 원인으로는 첫째, 제작공정에서 불량품이 탑재된 경우, 둘째, 준비과정에서의 과도한 조작이 있었던 경우, 셋째, 안구 내 주입 이후 충격으로 인한 약물의 분절화를 고려할 수 있을 것으로 생각하며, 이 중 시술자가 주의해야 할 것은 준비과정에서 과도한 조작을 피하고, 주입

과정에서 약물을 안전하게 주입하는 것이다. 일차적으로 약물의 공식정보에 명시된 적용방법에 대해서 잘 숙지하여 그대로 따라 시행하는 것이 중요하다. 또한 Meyer et al⁹의 보고에 따르면 유리체강 내부에서 텍사메타손 유리체강내 삽입물의 투여속도는 817 ± 307 mm/s이며 발사 이후 유리체의 항력에 의해서 기하급수적으로 감속하게 되는데 6.4 mm에서 8.0 mm의 거리를 진행한 후 최종적으로 멈춘다고 하였다. 즉 주입기구의 주사침 끝이 공막 내에서 약 1 mm 정도 진행하면 안구의 수평면에 수직으로 방향을 바꾸어 유리체강 내부로 6-7 mm 주입해야 하며 이때 주사침 끝과 반대편 안구 면과의 거리는 대략 14 mm에서 16 mm 정도가 되는데, 진행하는 각도가 수평에 가까우면 주사침 끝과 반대편 안구 면과의 거리가 6 mm 이내로 되는 경우가 발생할 수 있으므로 주의해야 한다.

본 증례에서는 처음 주입 당시부터 분절화가 나타났으므로 약물의 표면적 증가로 인한 텍사메타손 유리체가 발생하였을 것으로 생각되나, 인체 대상으로 유리체 표본을 지속적으로 채취할 수 없다는 한계점이 있어 유리체강내 농도를 측정할 수 없었다. 추후 초기 분절화로 인한 안구내 텍사메타손 농도 변화에 대해 동물실험을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각한다. 하지만 시력의 호전과 안저소견의 변화 등의 임상적인 양상은 다른 정상적인 텍사메타손 유리체강내 삽입물 주입 환자와 차이가 없었으며, 특별한 합병증도 보이지 않았다. 본 증례에서는 특별한 합병증이 없었지만, 인체 안구내 텍사메타손 농도가 빠르게 증가할 경우 이미 보고되어 있는 안압 상승, 백내장 등의 합병증이 발생 가능성이 증가할 것인지에 대해 아직 보고된 바가 없어 추가적인 연구가 필요하다. 또한 아직 주입술 후 6개월이 되지 않아 정상적인 주입과 비교하여 삽입물의 소실속도도 빠를 것인지에 대해서는 좀더 경과관찰이 필요할 것이다.

결론적으로, 텍사메타손 유리체강내 삽입물 주입 시 약물이 분절화되어 주입되는 경우도 있으므로 주입 술기 도중 조심해서 시술해야 할 필요가 있다고 보여진다. 시술 도중 현미경을 사용하여 분절화 유무를 잘 관찰하고, 이미 주입된

상태라면 다시 꺼내는 것이 거의 불가능하므로 이후 합병증의 발생여부를 유심히 관찰할 필요가 있다. 본 증례에서는 특별한 합병증 없이 안정적인 상태를 유지하고 있는 경우였으나, 분절화가 발생하였을 경우 안구 내 약물 농도, 치료 효과에 대해서는 향후 추가적인 증례를 통한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Chan A, Leung LS, Blumenkranz MS. Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1043-9.
- 2) Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, van Meurs JC. Effect of intravitreal dexamethasone on vitreous vancomycin concentrations in patients with suspected postoperative bacterial endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1186-9.
- 3) Pardo-López D, Francés-Muñoz E, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1703-4.
- 4) Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
- 5) Rishi P, Mathur G, Rishi E. Fractured Ozurdex™ implant in the vitreous cavity. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:337-8.
- 6) Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80-6.
- 7) Bansal R, Bansal P, Kulkarni P, et al. Wandering Ozurdex® implant. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;2:1-5.
- 8) Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, et al. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009;29:46-51.
- 9) Meyer CH, Klein A, Alten F, et al. Release and velocity of micronized dexamethasone implants with an intravitreal drug delivery system: kinematic analysis with a high-speed camera. *Retina* 2012;32:2133-40.

=ABSTRACT=

A Case of Dexamethasone Intravitreal Implant Fragmentation During the Injection Procedure in Central Retinal Vein Occlusion

Sang Moon Youn, MD^{1,2}, Sung Jin Park, MD^{1,2}, Ho Young Lee, MD^{1,2}, Sung Hyup Lim, MD^{1,2},
Il Han Yun, MD, PhD¹

*Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Busan, Korea
Therapeutics Center for Ocular Neovascular Disease², Busan, Korea*

Purpose: We report a case of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex[®]; Allergan, Inc.) fragmentation during the injection procedure in macular edema due to central retinal vein occlusion.

Case summary: A 57-year-old man visited our hospital for visual disturbance in his right eye. The patient's best-corrected visual acuity was 0.02 in the right eye and 1.2 in the left eye. After fundus examination, the patient was diagnosed with central retinal vein occlusion with macular edema, thus bevacizumab was injected in the right eye. However, the macular edema did not improve, and a dexamethasone intravitreal implant was injected in the right eye. Immediately after the dexamethasone intravitreal implant injection, on fundus exam, the drug was observed to be fragmented into 3 pieces without any additional treatment. After 2 months, the patient's best-corrected visual acuity was 0.4 in the right eye and 1.2 in the left eye. Macular edema decreased according to optical coherence tomography.

Conclusions: A case of dexamethasone intravitreal implant fragmentation during an injection procedure has not been previously reported in Korea. Although the drug fragmented, the treatment was effective without complications.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(6):982-986

Key Words: Dexamethasone intravitreal implant, Fragmentation, Ozurdex[®]

Address reprint requests to **Ho Young Lee, MD**
Department of Ophthalmology, Inje University Busan Paik Hospital
#75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: happytriad@gmail.com