

유리체절제술과 동시에 시행한 베바시주맙 주사 후 발생한 유리체 그물망

Vitreous Web after Pars Plana Vitrectomy and Bevacizumab Injection

김모세 · 채주병

Moses Kim, MD, Ju Byung Chae, MD

충북대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: To report a case of vitreous inflammation (vitreous web) after intravitreal bevacizumab injection accompanying pars plana vitrectomy (PPV) for the treatment of proliferative diabetic retinopathy with vitreous hemorrhage.

Case summary: A 41-year-old female who underwent panretinal photocoagulation for diabetes mellitus (DM) retinopathy presented with decreased visual acuity in her right eye which was caused by vitreous hemorrhage. The patient underwent PPV with intravitreal bevacizumab injection. One day after surgery, the vitreous hemorrhage cleared and there was no inflammation in the anterior segment; however, multiple inflammatory white strands (vitreous web) were found in the vitreous cavity. She was diagnosed with non-infectious endophthalmitis and treated with topical steroid and additional oral steroids, resulting in clearance of the vitreous web on postoperative day 4. One month later, vitreous hemorrhage occurred in the other eye. PPV without bevacizumab injection cleared the vitreous hemorrhage with no evidence of vitreous web.

Conclusions: Vitreous web-like inflammation can occur after intravitreal bevacizumab injection accompanying PPV for the treatment of DM vitreous hemorrhage. After eliminating infectious endophthalmitis based on lack of pain, conjunctival injection, anterior chamber hypopyon, and inflammatory cells, the web can be cleared without invasive intravitreal antibiotics injections.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(5):780-784

Key Words: Intraocular inflammation, Vitreous hemorrhage

베바시주맙(Avastin, Genentech, San Francisco, CA)은 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)에 대한 항체로서 혈관내피세포성장인자 매개 질환

인 삼출성 나이관련 황반변성,¹ 망막정맥폐쇄나 당뇨병환자에 서의 황반부종,^{2,3} 증식성당뇨망막병증⁴ 등에 사용되고 있다.

유리체내 베바시주맙 주사의 합병증에 대한 연구는 다양 하게 있어 왔다. 유리체내 베바시주맙 주사의 합병증이 없 다는 보고부터⁵⁻⁷ 전방내 염증,⁸ 경한 유리체염,^{1,8} 비감염성 안내염⁹ 또는 감염성 안내염¹⁰ 등이 발생했다는 보고까지 있다.

현재까지 국내에서 유리체내 그물망 모양의 염증이 발생 했다는 보고 및 이러한 염증이 감염성인지 비감염성 안내 염인지에 대해 보고된 연구는 없었다. 저자들은, 양안에 발 생한 당뇨병성 유리체출혈 환자에서, 유리체내 베바시주맙 주사를 동반한 유리체절제술 시행 후, 염증성 유리체 그물 망(vitreous web) 모양의 비감염성 안내염을 경험하고 효과 적으로 치료하여 이를 보고하고자 한다.

■ Received: 2013. 5. 31.

■ Revised: 2013. 11. 22.

■ Accepted: 2014. 4. 1.

■ Address reprint requests to Ju Byung Chae, MD

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University Hospital, #776 1sunhwan-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-763, Korea

Tel: 82-43-269-6335, Fax: 82-43-269-5263

E-mail: jbachae@chungbuk.ac.kr

* This study was presented as an e-poster at the 108th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2012.

* This study was supported by 2012 research funds of a school supporting association of Chungbuk National University.

© 2014 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례보고

41세 여자 환자가 2일 전부터 발생한 우안 시력저하를 주소로 안과 외래에 내원하였다. 과거력상 7년 전에 당뇨병 진단받았고, 1년 전 양안 증식성 당뇨병망막병증으로 양안 범

망막레이저광응고술 시행 받고 경과관찰 중이었다.

내원 시 환자의 우안 교정시력 0.1, 좌안 교정시력 0.5, 안압은 13 mmHg/13 mmHg였고 세극등 검사상 우안에 광범위한 유리체출혈 소견보였다(Fig. 1A). 당뇨병성 유리체출혈 진단하에 우안 23게이지 유리체절제술 및 안내 레이저광

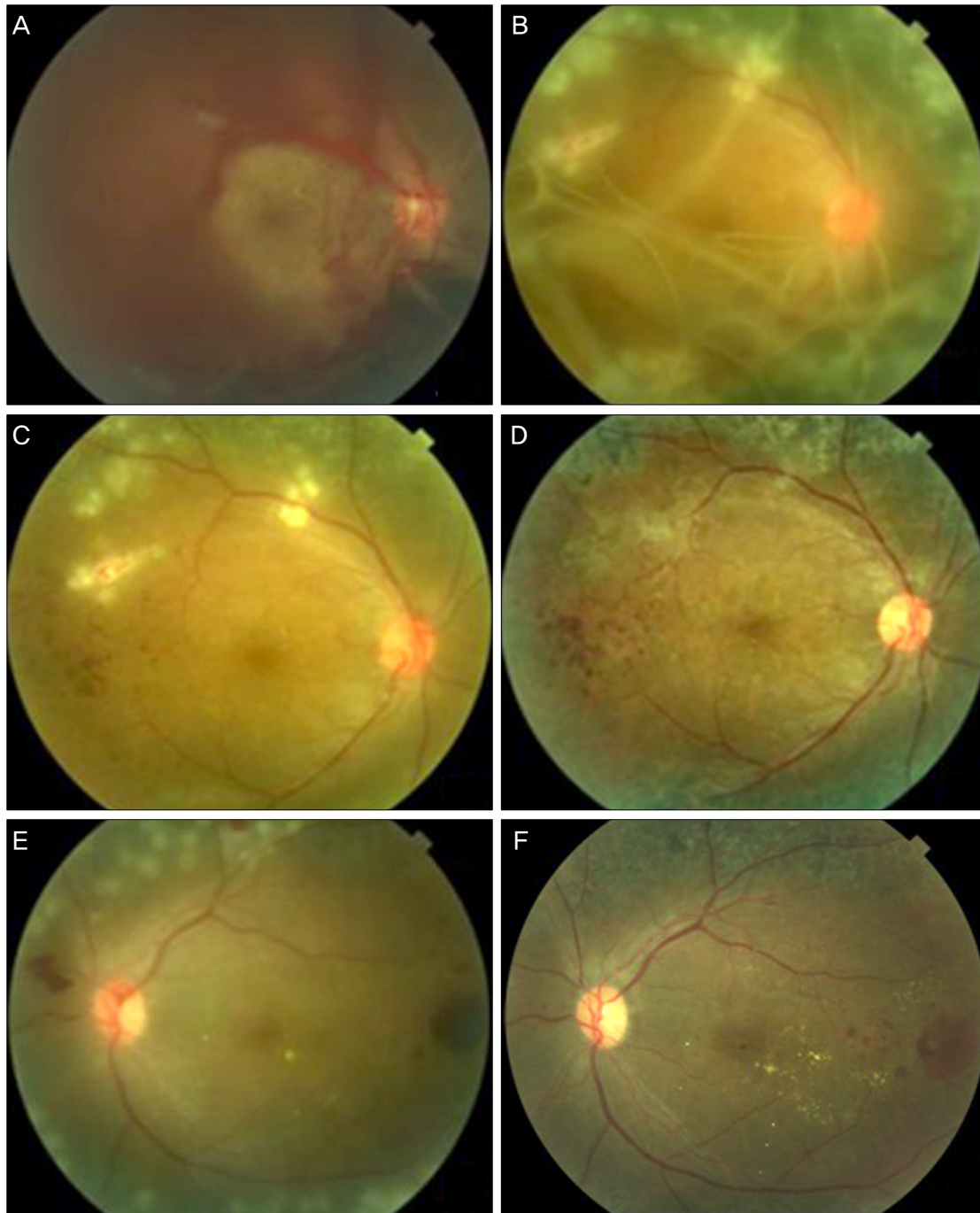


Figure 1. Vitreous hemorrhage is observed in the right eye (A). At postoperative day 1, multiple inflammatory web-like white strands (vitreous web) are seen (B). At postoperative day 4, multiple inflammatory web-like white strands (vitreous web) disappeared (C). At postoperative 1 month, there are no multiple inflammatory web-like white strands (vitreous web) (D). At postoperative day 1 and 1 month, there are no inflammatory web-like white strands (vitreous web) at left eye (E, F).

응고술을 시행하였고 수술 직후 유리체내 베바시주맵 주사를 시행하였다. 레이저의 강도는 200 mW 시간은 0.1초, 범위는 비측으로는 시신경 유두에서 1유두직경 떨어진 부위에서 주변부까지, 그 외 상, 하, 이측은 황반중심에서 2-3유두직경 떨어진 곳부터 주변부까지로 하였다. 수술 시간은 통상적인 유리체절제술을 시행하는 시간인 30분이었다.

수술 후 1일째 우안 안압은 13 mmHg였으며 유리체출혈은 모두 없어졌고, 통증, 결막충혈, 전방축농 및 전방내 염증세포는 없었다. 그러나 안저검사상 다발성의 흰색의 유리체 그물망이 관찰되었다(Fig. 1B).

통증, 결막충혈 없고 세극등 검사상 전방내 염증세포도 없었으므로, 비감염성 유리체 염증 진단하에 6시간마다 사용하기로 하였던 Predforte® (Prednisolone acetate 10 mg/ml, Allergan, Irvine, California)를 4시간마다 사용하였다. 통상적으로는 유리체절제술 후 스테로이드 안약만 점안하나 비감염성 유리체 염증이 있는 것으로 판단되어, 추가로 경구 Prednisone 5 mg 하루 1회 투여하였다.

수술 후 2일째 검사상, 유리체 그물망이 감소하는 소견 보여 경구 스테로이드 치료는 수술 3일째부터 중단하였다. 수술 후 4일째 유리체 그물망은 모두 사라졌으며, 추가적인 염증소견도 관찰되지 않았다(Fig. 1C).

수술 후 1개월, 우안 교정시력 0.8이었고, 유리체 그물망 및 염증소견은 보이지 않고 안정적 상태 유지하였다(Fig. 1D).

우안 수술 1달 후, 좌안에도 유리체출혈 발생하였다. 좌안 유리체출혈 소견은 수술 전 우안 유리체출혈 소견과 비슷하게 시신경유두는 희미하게 보이는 전반적 유리체출혈 소견이었다. 환자는 1달 전 우안 수술 당시와 비슷하게 당뇨 조절은 잘 되는 편이었으며 그 사이 특별히 발생한 전신적 당뇨 합병증은 없었다. 좌안 당뇨병성 유리체출혈 진단하에 좌안 23게이지 유리체절제술 및 안내레이저광응고술을 시행하였고 수술 당시 망막에 황반부종 소견 및 망막주름이 의심되어 인도시아닌그린염색을 이용한 망막내경계막제거술 시행하였다. 안내레이저는 우안 수술과 동일하게 강도는 200 mW 시간은 0.1초, 범위는 비측으로는 시신경 유두에서 1유두직경 떨어진 부위에서 주변부까지, 그 외 상, 하, 이측은 황반중심에서 2-3유두직경 떨어진 곳부터 주변부까지로 하였다. 수술 시간 역시 우안과 비슷하게 통상적인 유리체절제술을 시행하는 시간인 30분이었다. 수술 후 1일째 유리체 그물망 소견은 보이지 않았고 수술 후 1달째에도 안정적 상태 유지하였다(Fig. 1E, F).

고 찰

베바시주맵은 165-kd의 혈관내피세포성장인자에 대한

재조합 단일 항체이다.^{11,12} 베바시주맵은 혈관내피세포성장인자 매개 질환인 삼출성 나이관련 황반변성,¹ 망막정맥폐쇄나 당뇨병성 망막병증,^{2,3} 증식성당뇨망막병증⁴ 등에 사용되고 있다.

이러한 베바시주맵의 유리체내 주사 시 주사당 감염성 안내염 발생률은 0.1%로 보고되었다.¹⁰

유리체내 주사 시 감염성 안내염의 발생을 감별하는 것이 중요한 이유는 적절한 치료가 이루어지지 않으면 그 예후가 매우 불량하기 때문이다. 감염성 안내염이 발생하면, 유리체내 항생제 주사뿐 아니라 필요하면 유리체절제술을 시행해야 한다.

본 증례에서 환자는 유리체 절제술과 동시에 유리체내 베바시주맵 주사를 시행한 후 1일째 다발성의 흰색의 유리체 그물망 모양 염증 소견이 관찰되었다. 감염성 안내염일 경우 수술적 처치가 필요한 상황이었으나 통증, 결막충혈, 전방축농 및 전방내 염증세포가 없었기 때문에 비감염성 안내염으로 진단하고 유리체내 항생제 주사 등은 시행하지 않았다.

본 증례에서 비감염성 안내염이 발생한 이유는 정확히 알 순 없으나 Chiang et al⁹이 주장한 것처럼, 1) 유리체절제술 후 유리체내 섬유소가 응집되면서 견인 망막박리나 신생혈관형 녹내장 등이 발생하는 fibrinoid 증후군¹³이 발생한 경우, 2) 수술시 사용한 기기나 용액 등의 오염으로 인해 전안부 염증소견이 나타나는 독성전안부증후군,¹⁴ 3) 베바시주맵을 준비하는 중에 오염이 발생한 경우, 4) 마지막으로, 베바시주맵이 망막으로 흡수되지 않고 유리체강 내에 남아서 일시적 자가면역반응을 일으킨 경우 등을 생각해 볼 수 있다.

이 중 fibrinoid 증후군은 유리체내 흰색의 섬유소가 응집되는 것이 본 증례와 모양이 비슷할 수도 있으나 앞에서 기술하였듯이 견인 망막박리나 신생혈관형 녹내장 등이 발생하는 등 그 경과가 매우 심할 때 발생하므로, 4일만에 완벽히 호전된 본 증례의 경우 fibrinoid 증후군의 가능성은 매우 낮다. 또한 반대편 눈에 대하여 비슷한 강도의 레이저 치료 및 유리체 절제술을 시행하였음에도 불구하고 염증성 그물망이 생기지 않았으므로 일반적인 유리체절제술 후 가끔 발생할 수 있는 섬유성 염증반응과도 구분 지을 수 있다고 생각한다. 수술 도중 오염의 가능성은, 깨끗한 수술장 환경에서 바로 베바시주맵을 개봉하여 주사하였으므로 준비과정 중의 오염 가능성은 매우 낮을 것으로 생각한다.

베바시주맵에 의한 자가면역 반응의 가능성을 하나의 원인으로 생각해 볼 수도 있는데, 그 이유는 165-kd인 베바시주맵이 49-kd인 라니비주맵에 비해, 망막에 잘 흡수되지 않고 유리체내에 남아 있을 가능성이 높기 때문이다. Chiang

et al⁹은 액체 공기 치환술과 동시에 시행한 유리체절제술에서 유리체 그물망을 보고하였는데, 공기로 채워진 유리체강 내 베바시주맙 농도가 높아서, 자가면역반응이 생겨서 유리체 그물망이 생겼다는 가설을 제시하였다. 그들의 논문에서의 유리체 그물망의 모양이 본 증례와 비슷하였는데, 본 증례에서는 액체공기치환술을 시행하지 않았음에도 불구하고 유리체 그물망이 발생하였다. 이는 유리체강 내의 상태와는 무관하게 베바시주맙 주사 후 유리체 그물망이 발생할 수 있음을 보여준다고 하겠다. 또한, 본 증례에서, 반대안에서 발생한 유리체출혈 시, 같은 방법으로 유리체절제술을 시행하면서, 베바시주맙 주사를 시행하지 않은 경우 유리체 그물망이 발생하지 않았다.

안구내 삼관 레이저 치료는 치료 후 망막에 염증반응을 일으킬 수 있다. Shimura et al¹⁵은 범망막광응고레이저가 IL-6 (interleukin-6)와 RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted)와 같은 전염증유발 사이토카인을 분비하여 염증을 유발한다고 보고하였다. 이를 바탕으로 수술 시 시행한 안내레이저광응고술이 비감염성 안내염을 일으키는 방아쇠 인자(trigger factor) 역할을 했을 수 있다.

결론적으로, 본 증례에서는 당뇨병성 유리체출혈 환자에 대하여, 베바시주맙 주사를 포함한 유리체 절제술 시 수술 직후 비감염성 유리체 그물망을 경험하였고, 유리체 그물망은 침습적 유리체내 항생제 주사치료 없이 호전되었다. 유리체 그물망이 발생하였을 때, 임상적으로 통증, 결막출혈, 전방축농 및 전방염증세포 등의 여부를 확인하여 유리체 그물망이 비감염성 안내염이라는 증거가 있다면 유리체내 항생제 주사치료 등의 침습적 시술 없이도 안전하게 호전될 수 있음을 염두에 두어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
- 2) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-84.
- 3) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the pan-American collaborative retina study group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-50.
- 4) Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, et al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1699-705.
- 5) Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
- 6) Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
- 7) Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:510-2.
- 8) Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1911-5.
- 9) Chiang A, Reddy S, Tsui I, Hubschman JP. Vitreous web after pars plana vitrectomy and bevacizumab with fluid-air exchange. *Semin Ophthalmol* 2011;26:25-7.
- 10) Jonas JB, Spandau UH, Rensch F, et al. Infectious and non-infectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:240-2.
- 11) Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
- 12) Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
- 13) Schepens CL. Clinical and research aspects of subtotal open-sky vitrectomy. XXXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1981;91:143-71.
- 14) Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:324-33.
- 15) Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1617-24.

= 국문초록 =

유리체절제술과 동시에 시행한 베바시주맙 주사 후 발생한 유리체 그물망

목적: 당뇨병성 유리체출혈로 유리체절제술 및 유리체강 내 베바시주맙 주사 시행 후 유리체내에 발생한 유리체 그물망(vitreous web) 염증 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 양안 당뇨병망막병증으로 범망막레이저광응고술 후 안과외래에 경과관찰 중인 41세 여자 환자가 우안 시력저하를 주소로 병원에 내원하였다. 세극등 검사상 우안에 유리체출혈 보여 당뇨병성 유리체출혈 진단하에, 유리체강 내 베바시주맙 주사를 동반한 유리체절제술을 시행하였다. 수술 후 1일째 전안부에 염증소견 없이 유리체출혈은 모두 제거되었다. 그러나 전안부염증 없이, 유리체내에 다발성의 흰색의 유리체 그물망 염증이 관찰되었다. 비감염성 유리체 염증 진단하에 통상적인 점안 스테로이드제 이외에 소량의 경구 스테로이드 투약을 시작하였다. 수술 후 4일째 유리체 그물망은 모두 사라졌다. 1달 뒤 좌안에도 당뇨병성 유리체출혈 발생하였으며, 베바시주맙 주사 없이 유리체절제술 시행하였고, 유리체 그물망은 발생하지 않았다.

결론: 당뇨병성 유리체출혈로 유리체절제술 및 유리체강 내 베바시주맙 주사 시행 직후에 일시적 합병증으로, 유리체 그물망모양 염증이 생길 수 있다. 통증, 결막충혈, 전방축농 및 전방내 염증세포 등의 유무를 확인하여 감염에 의한 유리체 염증을 배제할 수 있으면 유리체 그물망 염증은 침습적인 유리체강 내 항생제 주사 없이도 호전될 수 있다.

〈대한안과학회지 2014;55(5):780-784〉
