

중심망막정맥폐쇄 환자에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 발생한 황반허혈 1예

Macular Infarction Following Intravitreal Triamcinolone Injection for Treatment of Central Retinal Vein Occlusion

이재훈 · 김태경 · 이영춘 · 이미연

Jae Hoon Lee, MD, Tai Kyong Kim, MD, Young Chun Lee, MD, PhD, Mee Yon Lee, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 가톨릭대학교 의정부성모병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, The Catholic University of Korea Uijeongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, Uijeongbu, Korea

Purpose: To report a case of macular infarction following intravitreal triamcinolone injection for treatment of central retinal vein occlusion.

Case summary: A 75-year-old male visited our clinic for visual disturbance in his left eye and was diagnosed with macular infarction in his right eye. His medical history included type 2 diabetes, alcoholic liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. After fundus examination, the patient was diagnosed with central vein occlusion with macular edema and intravitreal triamcinolone was administered to reduce edema. Within 1 week of treatment with the intravitreal injection, the patient experienced a significant decrease in visual acuity. Fluorescein angiogram showed an enlargement of the foveal avascular zone, although optical coherence tomography (OCT) showed a decreased macular edema. Despite normalization of macular thickness on OCT and cessation of leakage on angiography, visual acuity remained at the same level during 2 months of follow-up.

Conclusions: Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection as well as intravitreal triamcinolone injection can cause macular ischemia which should be considered with the adopted treatment regimen for patients with ischemic risk factors.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(11):1804-1809

Key Words: Central retinal vein occlusion, Ischemic maculopathy, Triamcinolone acetate

황반 부종은 망막중심정맥폐쇄가 있는 환자에서 시력 저하의 가장 흔한 원인이다. 이러한 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반 부종의 치료에 있어 유리체강내 트리암시놀론 (Triamcinolone acetate, Allergan, Irvine, CA, USA) 주사나

유리체강내 텍사메타손 삼입물(Ozurdex[®], Allergan, Irvine, CA, USA)과 같은 안구 내 스테로이드 치료들은 각각 무작위 임상 시험에서 시력 개선의 효과가 입증되었다.^{1,2} 또한 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 황반 부종을 악화시키는 원인 중 하나로 알려져 이들을 억제하는 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 항체들을 치료에 이용하려는 시도들도 있어 왔으며 그중 하나인 라니비주맙(Ranibizumab, Genentech/Roche, South San Francisco, CA, USA)이 이 질환에서 그 효용성이 인정되었다.³ 최근에는 보다 긴 반감기를 가진 것으로 알려진 새로운 anti-VEGF 약제인 애플리버셉트

■ Received: 2015. 5. 15. ■ Revised: 2015. 6. 17.

■ Accepted: 2015. 8. 14.

■ Address reprint requests to Mee Yon Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Uijeongbu St. Mary's Hospital, #271 Cheonbo-ro, Geumo-dong, Uijeongbu 11765, Korea
Tel: 82-31-820-3022, Fax: 82-31-847-3418
E-mail: deenie@hanmail.net

© 2015 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.

(Afribercept, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA)가 전향적 연구에서 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료에 효과가 있음이 증명되었다.⁴

이들 치료 중 anti-VEGF 약제들은 중심망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 유리체강내 주입술 후 망막의 허혈을 발생시킬 수 있으며 특히 황반부 허혈 발생으로 비가역적인 시력 손상을 초래한 증례도 보고되고 있다.⁵ 반면에 유리체강내 트리암시놀론 주입술과 같은 스테로이드 치료는 안압의 상승과 백내장과 같은 합병증이 발생할 가능성이 있다는 단점이 있으나, 이러한 허혈성 합병증의 발생 위험성은 상대적으로 낮은 것으로 여겨져 왔다.⁶ 그러나 이와 같은 기존 인식과는 달리 본원에서 중심망막정맥폐쇄로 야기된 황반부종 환자 중 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 황반허혈이 발생한 증례가 있어 국내에서는 처음으로 보고하고자 한다.

증례보고

우안의 중심망막정맥폐쇄 및 황반허혈, 증식성 당뇨병망막병증 진단하에 정기적으로 안저검사를 시행 중이던 75세 남자가 최근 발생한 좌안의 시력 저하를 주소로 내원하였다. 간경화 및 간암, 당뇨 등의 전신 질환이 있었으며, 6개월 전 측정했던 시력은 우안 안전수지 30 cm, 좌안 0.8이었으나 내원 당시 최대교정시력 우안 안전수지 30 cm, 좌안 0.6으로 측정되어 좌안의 시력저하 소견을 보였다. 안저 검사상 좌안 후극부의 모든 사분면에서 다발성의 화염상 망막출혈이 관찰되고 있었고 전반적인 망막정맥 확장 및 구불거림, 시신경 유두 주변 출혈 등의 소견을 보였으며, 빛간섭단층촬영에서 중등도의 황반부종이 관찰되었다(Fig. 1). 3년 전 촬영한 우안의 형광 안저 혈관 조영에서는 중심과 무혈관 부위의 확장 및 불규칙한 경계가 나타나(Fig. 2) 황반허혈에 해당하는 소견이 관찰되었으며 이러한 반대안의 허혈성 합병증의 기왕력을 고려하여 좌안에는 anti-VEGF 대신 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행하였다.

대상안을 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon, Forth Worth, TX, USA)를 이용하여 국소 점안 마취한 후 5% 포비돈 요오드 용액으로 점안 소독하였다. 트리암시놀론(40 mg/mL; Triam[®], Shin Poong Pharm., Seoul, Korea) 4 mg (0.1 mL)을 각막 윤부에서 4.0 mm 떨어진 섬모체 평면부를 통해 1 mL 주사기와 30 gauge 주사바늘을 이용하여 주입하였다. 주입 후 항생제(levofloxacin, Cravit[®], Osaka, Japan)를 하루 4번 1주일간 점안하였다.

주입술 1일 후 최대교정시력 0.63, 안압은 18 mmHg로 측정되었으며 안내 염증 반응을 비롯한 특이사항은 보이지

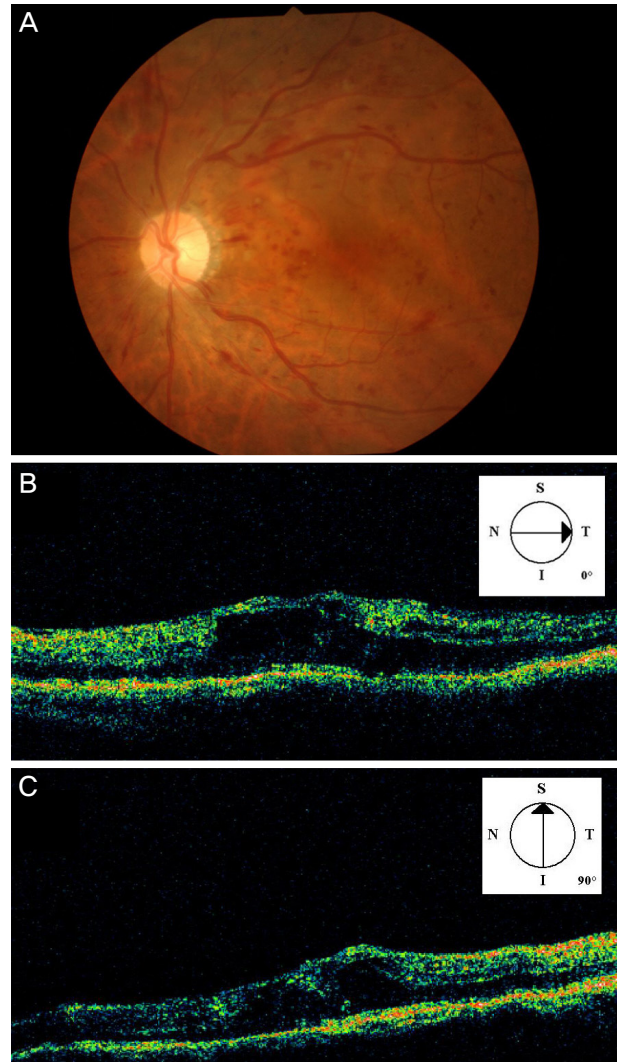


Figure 1. At initial visit, fundus photograph of left eye. (A) Dilated and tortuous retinal veins, flame-shaped retinal hemorrhage and papilledema. (B, C) Optical coherence tomography demonstrates moderate macular edema. S = superior; N = nasal; T = temporal; I = inferior.

않아 추후 경과 관찰하기로 하였다. 그러나 안구 내 주입술 6일 후 환자는 갑작스러운 좌안의 시력 저하를 호소하며 내원하였으며, 좌안의 최대교정시력 0.02, 안압은 12 mmHg로 측정되었다. 안저 소견상 좌안 후극부 망막이 하얗게 혼탁되는 소견이 관찰되었고, 빛간섭단층촬영에서 황반 부종은 감소되어 있었으나 망막 내층의 반사도 증가 및 이로 인한 망막 외층과 맥락막의 저반사 음영이 나타나 급성 허혈성 변화를 시사하고 있었다(Fig. 3A, C, D). 형광안저혈관조영상 황반부의 누출 소견은 없었으나 좌안의 중심과 무혈관 부위 경계의 모세혈관 소실로 경계선이 불규칙해지면서 중심과 무혈관 부위의 전체적 확장을 보이는 전형적인 황반허혈 소견을 보이고 있었다(Fig. 4).

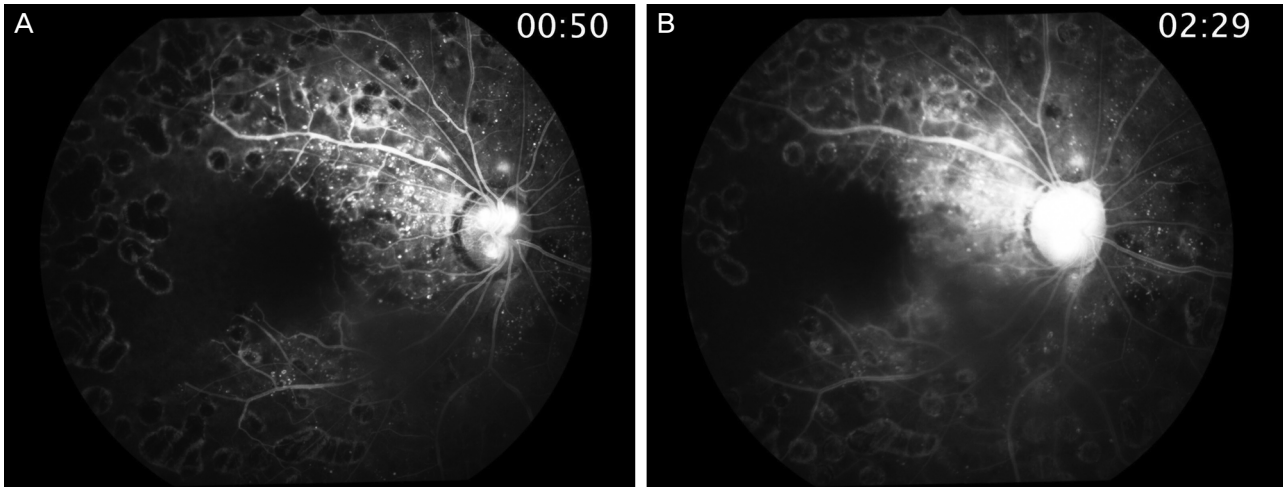


Figure 2. Fluorescein angiography of right eye. (A, B) Early and late phase fluorescein angiography of right eye shows irregular enlargement of the foveal avascular zone temporally.

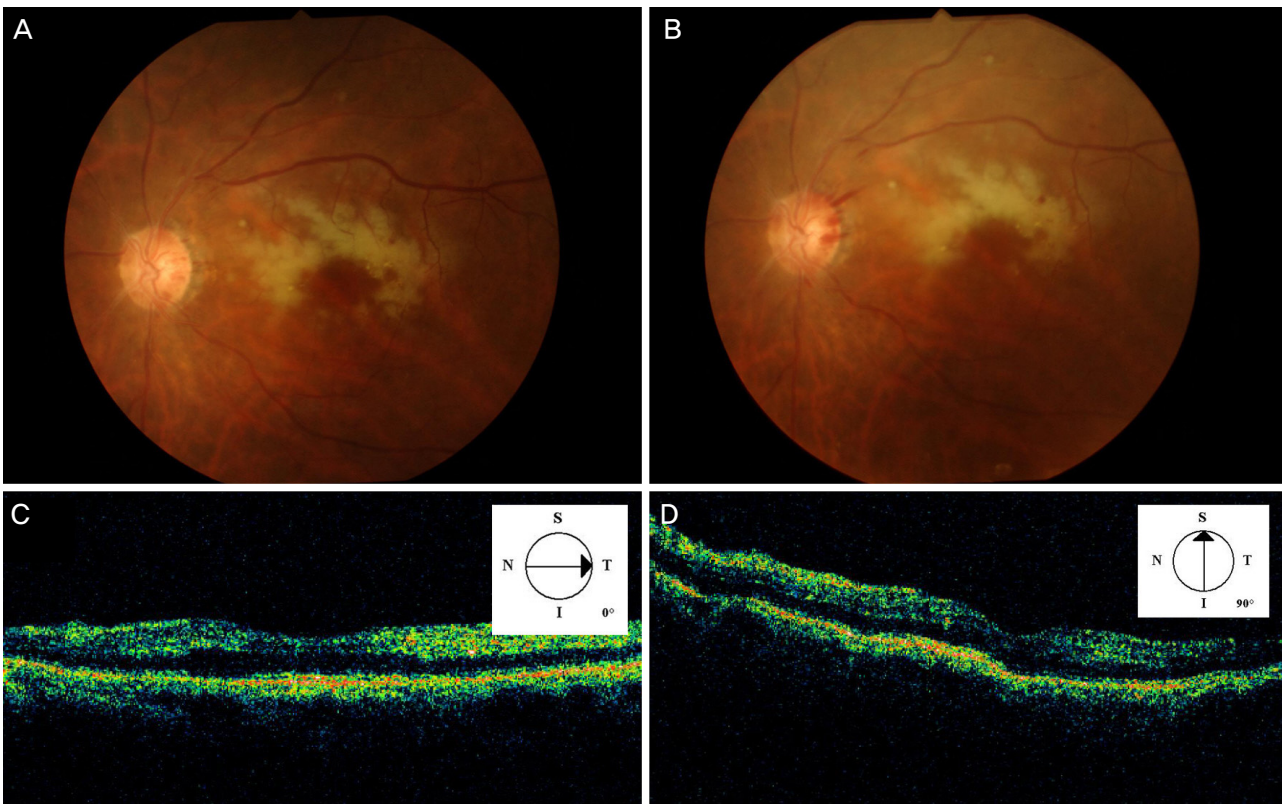


Figure 3. A week after intravitreal injection of triamcinolone, the fundus photograph. (A) Diffuse whitening of the perimacular retina and attenuated retinal vasculature. (B) 8 weeks after intravitreal injection, persistent whitening of the posterior pole and newly developed disc hemorrhage was observed on fundus photograph. (C, D) However, optical coherence tomography shows decreased macular edema. S = superior; N = nasal; T = temporal; I = inferior.

특별한 치료 없이 경과 관찰하였으며, 주사 2달째 좌안 안저 소견상 황반부의 경색 소견은 고착되는 양상을 보였다(Fig. 3B). 투명도는 다소 회복되고 빛간섭단층촬영상 급성기 황반허혈 소견은 완화되었으나 시력은 안전수지 10 cm로 호전되지 않았다.

고 찰

본 환자는 망막중심정맥폐쇄와 당뇨와 같은 황반허혈이 발생할 수 있는 전신적 및 안과적 기저 질환을 가지고 있었던 환자이다. 비허혈성 망막중심정맥폐쇄의 자연 경과에

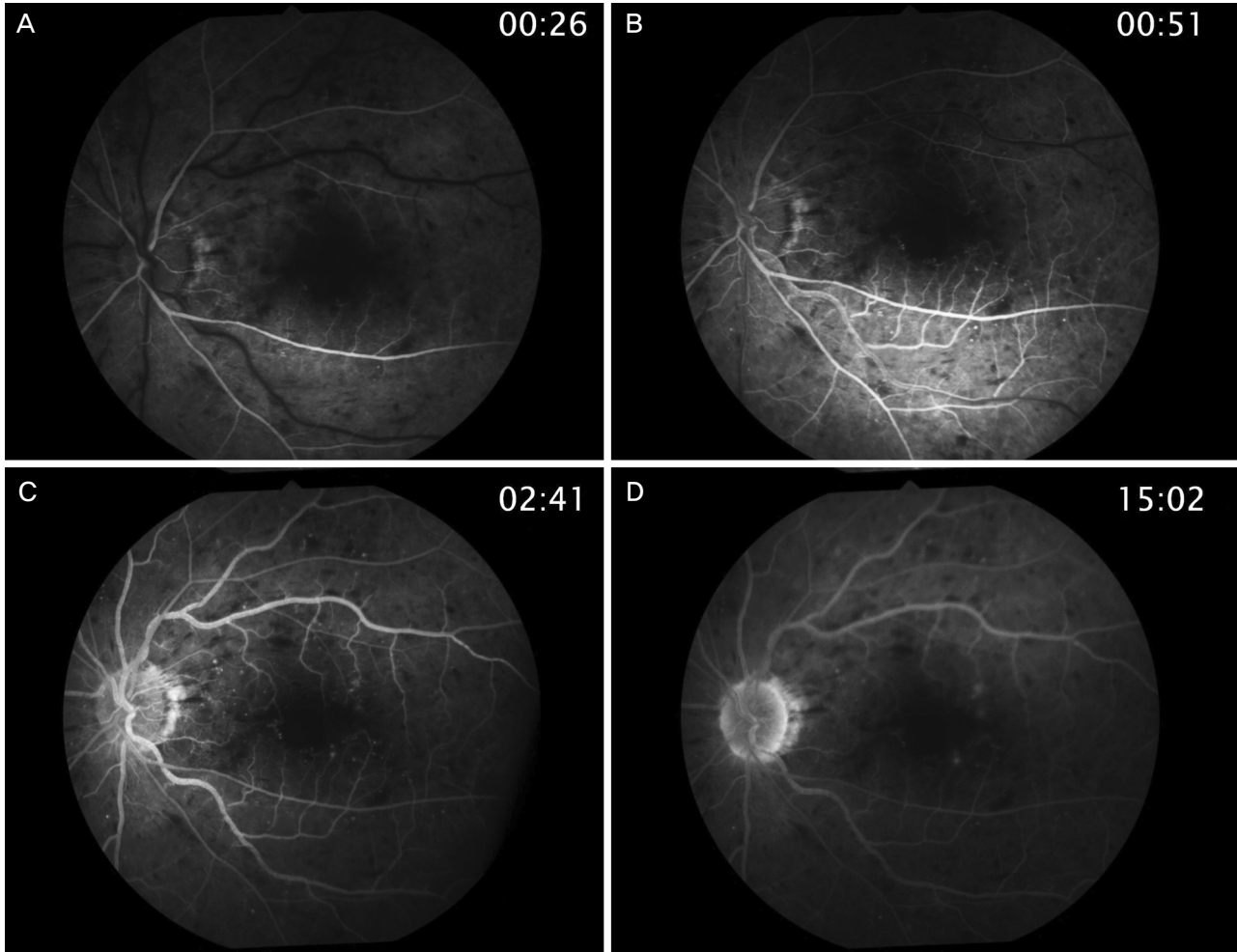


Figure 4. A week after intravitreal injection of triamcinolone, Fluorescein angiography. (A, B) A week after intravitreal injection of triamcinolone, the early phase of fluorescein angiography shows marked capillary non-perfusion of the macula. (C, D) The late phase of fluorescein angiography reveals persistent central macular nonperfusion with irregular margin.

대한 연구에서 약 3분의 1 가량의 환자가 3년 이내에 허혈성으로 전환하였으나, 이러한 변화는 경과 관찰 기간 중 점진적으로 나타났다.⁷ 환자가 가지고 있던 또 다른 질환인 당뇨에 의한 황반허혈의 자연 경과를 명확히 알려지지는 않았으나 한 연구에서는 당뇨병성 황반허혈 환자에서 중심와무혈관부위의 크기가 매년 평균 5-10%의 속도로 확장되는 것으로 보고하였다.⁸ 따라서 환자가 가지고 있던 기저 질환의 자연 경과만으로는 본 환자에서 보인 일주일만의 급격한 시력 저하를 설명하기는 어려우며 이번에 유리체강 내에 주입된 트리암시놀론이 직접적으로 황반허혈의 발생을 촉발하였다고 보는 것이 타당하다.

지금까지는 트리암시놀론보다는 anti-VEGF가 망막의 허혈성 합병증을 유발할 수 있는 약제로 여겨져 왔다. 망막중심정맥폐쇄에 의한 망막부종에서 사용되고 있는 anti-VEGF는 본 증례와 유사한 양상의 황반허혈 외에도 망막동맥폐쇄, 기존의 비허혈성 망막중심정맥폐쇄의 허혈성 전환 등 다양한

허혈성 합병증을 유발할 수 있는 것으로 보고되어 왔다.⁵

VEGF가 배아형성기뿐만 아니라 혈관계 성숙이 완료된 성인기에도 혈관계의 보호 및 재생에 중요한 역할을 한다는 연구들이 있어 이러한 anti-VEGF에 의한 허혈성 합병증의 원인을 규명하는 데 도움을 준다. 이들 연구에 따르면, VEGF는 정상 혈관 내피세포를 보호하고 손상을 받은 경우 재생을 촉진하며, 혈관 내피세포에서의 일산화질소(nitric oxide, NO) 합성을 촉진하여 망막 혈관 구조를 유지하는 데 기여한다.⁹ anti-VEGF는 VEGF에 의한 혈관 투과성을 감소시켜 망막중심정맥폐쇄에서 망막 부종을 가라앉히는 치료적 역할을 하지만 동시에 다른 세포 신호 경로를 통해 작용하는 이러한 VEGF의 순기능들도 동시에 억제하게 된다. 결과적으로 anti-VEGF는 내피세포의 기능을 저하시켜 혈소판 응집 및 혈액 응고 장애를 유도하여 미세 혈전 생성을 조장할 수 있으며 손상된 내피세포의 회복을 억제하여 망막 미세혈관계의 손상을 유발하는 한편, 대표적인 혈관화

장제인 NO의 합성을 방해하여 허혈성 자극에 대한 대응을 어렵게 만든다. 특히 본 증례에서처럼 망막중심정맥폐쇄가 있는 환자는 이미 망막의 허혈성 변화를 가지고 있었을 확률이 높으며 VEGF 기능 저하에 의한 망막 미세혈관계의 손상은 정상 망막 기능을 가지고 있는 환자보다 더욱 심한 허혈성 합병증으로 나타날 수 있다.

주목할 점은 anti-VEGF뿐만 아니라 트리암시놀론을 비롯한 코르티코스테로이드도 VEGF를 억제하는 기능이 있다는 사실이다. 코르티코스테로이드는 항염증작용을 통해 혈액망막장벽을 안정시켜 황반부종을 감소시키는 데 효과적인 치료로 이용되고 있지만, 항염증작용 외에도 VEGF 및 VEGF 유전자 양쪽 모두의 발현을 억제하는 것으로 입증된 바 있다.^{10,11} 따라서 본 증례만으로 단정할 수는 없지만, 이론적으로 유리체강내 anti-VEGF 주입술 후 발생했던 황반허혈과 같은 허혈성 합병증이 동일한 기전으로 트리암시놀론 주입술 후에도 나타날 수 있다.

본 증례를 설명할 수 있는 또 다른 기전은 트리암시놀론이 가지고 있는 망막의 모세혈관계에 대한 직접적인 독성이다.¹² 한 생체의 연구에서는 트리암시놀론이 caspase와는 독립적으로 LEI/L-DNase II를 매개로 한 세포자멸사 기전을 통하여 망막 모세혈관 내피세포에 직접적인 독성을 보일 수 있다고 하였다.¹³ 뿐만 아니라, 트리암시놀론을 임상적으로 흔히 쓰이는 용량으로 투여하였을 때도 인간의 망막 모세혈관 내피세포에 용량 의존적인 독성을 보일 수 있으며 이는 caspase에 비의존적인 세포자멸사 기전에 의한 것으로 보인다고 하였다.¹²

본 증례는 투여 2주 이내에 망막 내 출혈을 동반한 급성의 황반 혼탁과, 망막정맥의 확장과 구불거림 및 세정맥 협착 등의 소견을 보인다는 점에서 아미노글리코시드 독성에 의한 황반허혈과 유사하다. 아미노글리코시드는 신경절세포 등에 직접적인 신경독성을 보이고 이 과정에서 동원된 과립백혈구에 의해 이차적으로 황반부의 모세혈관이 손상을 받는데 비해, 트리암시놀론은 일차적으로 망막 모세혈관 내피세포에 독성을 보인다는 점이 차이점이라고 하겠다.¹⁴

본 증례에서는 양안 모두에서 황반허혈이 발생하였으므로 환자가 가지고 있는 당뇨나 간경화증과 같은 전신적인 질환도 이러한 황반 허혈의 발생에 기여하였을 가능성이 있다.

한 단면 연구에서는 비록 일부의 심한 경우를 제외하고는 무증상인 경우가 많았으나, 당뇨망막병증이 있는 경우 거의 절반의 당뇨 환자에서 황반허혈을 동반하였으며, 특히 본 증례에서와 같이 증식성 당뇨망막병증이 있는 경우 77.2%에서 황반허혈이 동반된 상태임을 밝혔다.¹⁵ 이처럼 당뇨 망막병증이 있는 당뇨 환자들의 망막 신경 세포들이 이미 만성적인 허혈 상태에 빠져 있다는 점은 이들에게 추

가적으로 허혈을 일으킬 수 있는 자극이 발생했을 때 보다 민감하게 반응하는 원인이 될 수 있다.

비록 대규모 연구에서 간경화증과 망막병증의 관련성이 유의한 연관관계를 보이지는 않았으나 한 연구에서는 간경화증 환자가 대조군에 비하여 유의하게 망막의 허혈성 변화를 시사하는 면화반이 유의하게 많았음을 보고하였다.¹⁶ 또한 Dittmer et al¹⁷은 문맥 고혈압을 동반한 간경화증 환자에서 전신적으로 혈행을 개선하는 경정맥경유간내문맥전신순환선트를 시행한 후 면화반을 비롯한 망막병증의 소견이 소실되었음을 보고하여 간경화증에서 망막의 관류가 저하될 수 있음을 시사하였다. 따라서 간경화증이 단독으로 황반허혈을 유발했다고 보기는 어려우나 당뇨와 마찬가지로 트리암시놀론의 주입 후 황반허혈의 가능성을 높일 수 있는 하나의 원인으로 고려할 수 있다.

이러한 근거들을 종합하면, 본 환자는 당뇨와 간경화증, 중심망막정맥폐쇄와 같은 여러 허혈을 일으킬 수 있는 위험 인자들이 중첩되어 이미 망막이 만성적인 허혈 상태에 놓여 있었으며, 이러한 허혈 상태가 악화되는 것을 어느 정도 완화해 주고 있었을 VEGF가 트리암시놀론에 의해 갑작스럽게 억제됨으로써 증례에서와 같은 심한 황반허혈이 발생하였을 것으로 추측한다. 앞서 고찰했던 것과 같이, 트리암시놀론도 황반에 허혈성 손상을 일으킬 수 있다는 점을 뒷받침하는 근거들은 충분하지만 실제 임상에서 anti-VEGF에 비해 트리암시놀론이 허혈성 합병증을 일으킨 경우가 거의 보고되지 않는 것은 사실이다. 따라서 본 환자가 처한 특수한 상황, 즉 여러 허혈성 위험인자들이 누적되었다는 점이 트리암시놀론 주입 후 황반허혈이라는 보기 드문 합병증이 발생하는 데 있어서 그만큼 중요한 역할을 했다고 볼 수 있다.

결론적으로, 본 증례는 국내에서 처음으로 보고된 중심망막정맥폐쇄에 합병된 황반부종이 있는 환자에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후에 발생한 황반허혈이므로 임상적 의미를 갖는다고 할 수 있다. 이 증례만으로 명확한 발생 기전을 설명하기는 어려우나 트리암시놀론은 anti-VEGF와 마찬가지로 VEGF를 억제하며 세포자멸사 기전을 통하여 망막 내피세포에 직접적 독성을 나타낼 가능성이 있다. 특히 당뇨와 간경화증 같이 망막의 허혈을 유발할 수 있는 전신 질환, 반대안의 망막 허혈 과거력, 양안의 중심망막정맥폐쇄와 같이 위험 요인이 있는 환자는 anti-VEGF뿐만 아니라 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후에도 황반허혈이 발생할 수 있음을 염두에 두고 주의할 필요가 있다.

참고문헌

- 1) Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intra-

- vitreous implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453-60.
- 2) Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
- 3) Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33.e1.
- 4) Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPENICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.
- 5) Leung LS, Silva RA, Blumenkranz MS, et al. Macular infarction following intravitreal bevacizumab for treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012;43 Online: e73-9.
- 6) Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye (Lond)* 2008;22:590-1.
- 7) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
- 8) Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol* 2013;156:684-92.
- 9) Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C1375-86.
- 10) Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-15.
- 11) Nauck M, Roth M, Tamm M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:398-406.
- 12) El Zaoui I, Behar-Cohen F, Torriglia A. Glucocorticoids exert direct toxicity on microvasculature: analysis of cell death mechanisms. *Toxicol Sci* 2015;143:441-53.
- 13) Valamanesh F, Berdugo M, Sennlaub F, et al. Effects of triamcinolone acetonide on vessels of the posterior segment of the eye. *Mol Vis* 2009;15:2634-48.
- 14) Conway BP, Tabatabay CA, Campochiaro PA, et al. Gentamicin toxicity in the primate retina. *Arch Ophthalmol* 1989;107:107-12.
- 15) Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2353-60.
- 16) Onder C, Bengur T, Selcuk D, et al. Relationship between retinopathy and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:2193-6.
- 17) Dittmer K, Nolte W, Tondrow M, Schwörner H. Pathologic fundus changes in advanced liver cirrhosis. Reduction of symptoms after portosystemic shunt. *Ophthalmologie* 1998;95:404-7.

= 국문초록 =

중심망막정맥폐쇄 환자에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 발생한 황반허혈 1예

목적: 중심망막정맥폐쇄에 합병된 황반부종으로 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후에 발생한 황반허혈을 경험하여 보고하고자 한다.

증례요약: 우안의 중심망막정맥폐쇄 및 황반허혈 진단하에 정기적인 안저검사를 시행 중이던 75세 남자가 최근 발생한 좌안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 기저 질환으로는 당뇨병, 간경화증, 간암이 있었다. 안저검사상 좌안의 망막중심정맥폐쇄 소견 및 빛간섭단층촬영상 중등도의 황반부종이 관찰되어 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행하였다. 주입술 1주일 후, 급격한 좌안 시력 저하를 호소하였으며 빛간섭단층촬영상 황반부종은 호전되었으나 형광안저혈관조영에서 좌안의 황반허혈이 발생되었다. 주입술 시행 후 2달 간 경과 관찰하였으며 빛간섭단층촬영상 황반 두께는 정상화되고, 형광안저혈관조영상 누출은 보이지 않았으나 여전히 시력은 호전되지 않았다.

결론: 중심망막정맥폐쇄에 의한 황반부종이 있는 환자에서 항혈관내피성장인자뿐만 아니라 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후에도 황반허혈이 발생할 수 있으므로 특히 망막에 허혈을 일으킬 수 있는 위험 요인이 있는 환자는 주의할 필요가 있다.

〈대한안과학회지 2015;56(11):1804-1809〉
