

맥락막신생혈관을 동반한 시신경유두 드루젠에서 항혈관내피세포성장인자주입술

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Choroidal Neovascularization Secondary to Optic Nerve Head Drusen

박가희

Ka Hee Park, MD

누네안과병원

Nune Eye Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To describe a patient with optic nerve head drusen who showed improved retinal hemorrhage and visual acuity following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (bevacizumab) injection.

Case summary: A 53-year-old woman with no underlying disease presented with sudden vision loss in her left eye. Her best-corrected visual acuity was 1.0 in the right eye and 0.8 in the left eye; the intraocular pressure was 15 mmHg in both eyes. Anterior segment examination revealed no abnormal findings. Fundus examination showed subretinal hemorrhage and serous retinal detachment in the left eye. Fluorescein angiography and indocyanine green fundus examination revealed hyperfluorescence near the optic disc. The patient was diagnosed with choroidal neovascularization of the left eye secondary to optic nerve head drusen; intravitreal bevacizumab injection was then performed. Three weeks later, the patient showed improved retinal hemorrhage.

Conclusions: Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection may be an effective treatment for choroidal neovascularization associated with optic nerve head drusen.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(12):1369-1373

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor, Bevacizumab, Choroidal neovascularization, Intravitreal injection, Optic nerve head drusen

시신경유두 드루젠은 시신경유두에 망막신경섬유가 밀집되면서 축삭의 대사 이상과 축삭의 운반 변성으로 인해 점액 다당류 및 점액 단백질 등이 축적되고 축삭의 파괴로 인하여 세포 밖으로 배출된 미토콘드리아에 칼슘이 쌓이게

되면서 진행되는 질환으로, 주로 작은 크기의 시신경유두와 좁은 공막관에서 잘 발생하는 것으로 알려져 있다.^{1,2}

시신경유두 드루젠 환자의 대부분은 증상이 없는 경우가 많으나, 시신경유두 드루젠에 의한 시신경섬유의 기계적인 압박과 축삭의 운반 과정 장애로 인해 시신경섬유가 손상되는 경우 시야결손이 나타날 수 있으며 이는 점진적으로 진행되는 것으로 알려져 있다. 또한 시신경유두 드루젠이 주변 혈관을 압박하여 출혈성, 허혈성 합병증을 동반하게 되는 경우에는 망막출혈, 망막하신생혈관 등이 동반될 수 있으며, 이러한 병변들이 황반부에 영향을 미치게 되면 시력의 예후에 치명적일 수 있다. 그러므로 증상이 없는 시신

■ Received: 2019. 9. 16. ■ Revised: 2019. 10. 24.

■ Accepted: 2019. 12. 6.

■ Address reprint requests to **Ka Hee Park, MD**
Nune Eye Hospital, #404 Seolleung-ro, Gangnam-gu, Seoul
06198, Korea
Tel: 82-2-2086-7750, Fax: 82-2-2086-7710
E-mail: ophkh@hanmail.net

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2019 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.

경유두 드루젠의 경우는 별다른 치료가 필요치 않을 수 있지만 혈관성 합병증이 동반된 시신경유두 드루젠의 경우에는 이에 대한 적극적인 치료가 필요할 수 있다.³

시신경유두 드루젠의 유병률은 1,000명당 3.4-24명으로 알려져 있으며, 이 중 맥락막신생혈관을 동반한 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다.¹ 맥락막신생혈관을 동반한 시신경유두 드루젠에 대해 보고된 증례는 세계적으로도 많지 않으며, 드물게 보고된 국외 증례에서도 대부분이 소아 환자에서 발생한 경우였다. 본 증례는 맥락막신생혈관이 동반된 시신경유두 드루젠에 대한 국내 첫 보고이며, 흔하게 볼 수 없었던 성인에서 발생한 증례이다.

시신경유두 드루젠에서 합병된 맥락막신생혈관에 대한 치료로서 다양한 치료 방법을 시행하여 결과를 보고하였으나, 아직까지 명확히 확립되어 있지는 않다. 최근에는 황반변성과 관련된 맥락막신생혈관에서 여러 항혈관내피세포성장인자주입술이 치료로서 도입된 이후로 좋은 결과들을 보여주었고, 각종 망막질환과 관련된 맥락막신생혈관에서 유리체강 내 항혈관내피세포 성장인자주입술이 표준화된 치료 지침으로 인정받고 있다. 이에 저자는 맥락막신생혈관을 동반한 시신경유두 드루젠 1예를 경험하고 이를 유리체강 내 베바시주맙주입술을 시행하여 좋은 경과를 확인하였기에 이에 대해 보고하고자 한다.

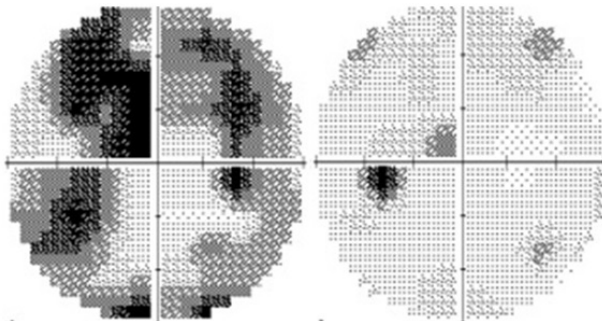


Figure 1. Visual field tests of both eyes at the first visit.

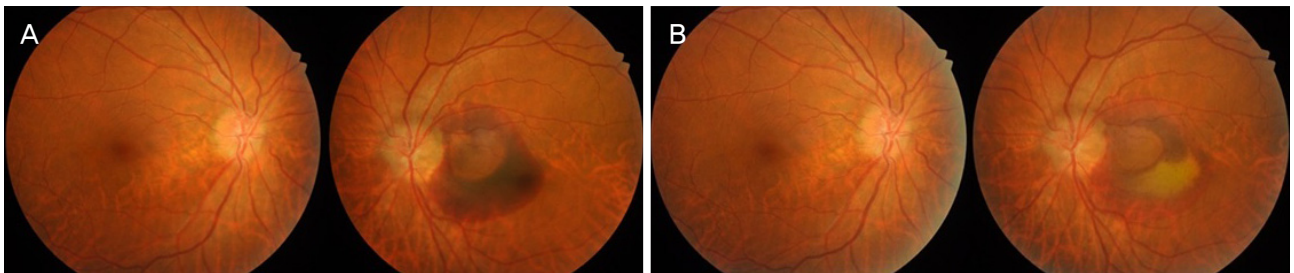


Figure 2. Fundus photography of both eyes. (A) Pre-treatment and (B) post-treatment fundus photography at 3 weeks after intravitreal bevacizumab injection.

증례보고

53세 여자 환자가 당일 아침 자고 일어난 후 발생한 좌안의 시력저하를 주소로 안과 외래를 방문하였다. 환자는 기저질환 및 안과적 과거력은 없었으며 내원 당일 시행한 검사상 나안시력은 우안 0.5, 좌안 0.05였고 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.8로 측정되었다. 안압은 양안 15 mmHg로 측정되었으며 양안의 동공 크기 및 동공반사, 구심성 동공운동은 모두 정상 소견이었으며, 세극등현미경검사상 전안부에 특이 소견은 관찰되지 않았다.

험프리 자동시야검사(Humphrey Field Analyzer II, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)로 시행한 시야검사에서 우안은 주변부 협착의 시야결손이 관찰되었고 좌안은 중심부 근처에 국소적인 시야결손이 확인되었다(Fig. 1).

산동하여 시행한 안저검사에서 양안의 시신경유두 주변부는 경계가 명확하지 않은 흐림이 관찰되었고, 좌안에서는 망막하출혈이 관찰되었다(Fig. 2A). B-scan 초음파검사에서 시신경 표면에 국소적으로 고음영의 소견이 관찰되는 것과 빛간섭단층촬영(DRI OCT-1, Topcon, Tokyo, Japan) 검사에서 양안에 외망막층과 망막색소상피층 사이에 위치한 비균질한 덩어리 형태를 확인함으로써 양안의 시신경유두 드루젠을 진단할 수 있었으며, 빛간섭단층촬영영상에서 좌안의 망막하출혈 부위에 망막색소상피박리와 장액성 망막박리 소견을 관찰할 수 있었다. 좌안의 망막하출혈의 원인을 확인하기 위해 시행한 형광안저혈관조영 및 인도시아닌그린 형광안저혈관조영검사에서 시신경유두 근처에서 과형광 부위가 관찰되었으며 이를 통해 맥락막신생혈관의 병변을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

이에 상기 환자를 양안의 시신경유두 드루젠과 이에 동반된 좌안의 맥락막신생혈관으로 진단하였고 좌안에는 국소 점안마취하에 유리체강 내 베바시주맙(1.25 mg/0.05 mL) 주입술을 시행하였다. 3주 후 경과 관찰 시 교정시력은 양안 1.0으로 측정되었고 안저검사상 망막의 출혈은 이전보다 감소된 양상이었다(Fig. 2B). 이후 망막출혈 및 맥락막

신생혈관의 치료 효과의 확인을 위해 추가적으로 안저검사, 빛간섭단층촬영, 혈관안저촬영 및 시야검사 등을 시행하려고 하였으나 환자의 개인사정에 의해 경과 관찰은 이루지 못했다.

고 찰

시신경유두 드루젠은 일반적으로 시각적 손실이나 다른 증상을 나타내지 않는 상태에서 안저검사상 우연히 발견되고 진단받는 경우가 대부분이다. 본 증례 환자의 경우에서도 시력저하를 일으키는 증상이 나타나는 시점까지 시신경유두 드루젠에 대해 진단받은 적이 없었으며, 맥락막신생혈관과 망막하출혈의 발생으로 인해 시력저하가 일어난 시점에서 시행한 검사상 시신경유두 드루젠을 진단받을 수 있었다.

본 증례의 경우 시신경유두 드루젠을 진단하는 데 있어 안저검사 및 B-scan 초음파, 빛간섭단층촬영, 형광안저혈관조영검사를 시행하였으며, 시야검사를 통해 시신경 섬유층의 손상 여부와 정도를 파악할 수 있었다. 일반적으로 시신경유두 드루젠은 검안경검사를 이용한 안저검사를 통해 확인될 수 있으나 정확한 진단을 위해서는 B-scan 초음파검사와 안구 컴퓨터단층촬영(computed tomography), 빛간섭단층촬영, 형광안저혈관조영검사를 진단에 활용할 수 있다.

안저검사상 시신경유두 드루젠은 ‘보이는 드루젠’과 ‘물린 드루젠’으로 분류될 수 있으며 소아의 경우에는 깊은 층에 세포 외 물질이 축적되어 울혈성 유두의 소견을 나타내

는 ‘물린 드루젠’의 형태가 흔하다. 나이가 들수록 칼슘의 축적으로 인해 드루젠이 크기가 커지고 더 눈에 띄게 되면서 불규칙하게 반짝거리는 형태를 나타내는 ‘보이는 드루젠’의 형태로 변화하게 된다.² 시신경유두 드루젠은 가성 시신경유두부종의 대표적인 원인으로, 시신경 안저검사에서 보이지 않는 ‘물린 드루젠’의 경우는 유두부종과 유사하게 관찰될 수가 있다. 시신경유두 드루젠의 경우에는 뚜렷한 망막혈관의 주행이 있고, 주위 망막에 혼탁이 없는 점, 주변에 삼출물 및 면화반이 관찰되지 않는다는 점으로 시신경유두부종과 감별해 볼 수 있다.

B-scan 초음파검사는 시신경유두 드루젠을 진단하는 대표적인 검사로 후방 음영을 동반하고 있는 고반사 구조물을 확인함으로써 시신경유두 안쪽에 위치한 칼슘 침착물을 감지할 수 있다. 또한 시신경유두 드루젠에 위치하고 있는 칼슘은 컴퓨터단층촬영영상에서 고음영으로 관찰되어 안저검사에 비해 칼슘 침착을 쉽게 발견할 수 있으나, 크기가 작은 경우에는 영상에서 놓치는 경우가 있을 수 있다.⁴

시신경유두 드루젠은 자발 형광의 특성이 있기 때문에 형광조영제를 주입하기 전 필터를 통해 보면 빛이 나오는 것을 확인할 수 있으며 형광안저혈관조영에서 시신경의 불규칙적인 과형광을 확인함으로써 시신경유두부종이나 유두주위신생혈관과 감별이 가능하다. 이러한 형광안저혈관조영은 시신경유두 드루젠에 진단에 필수적이지는 않으나, 본 증례와 같이 시신경유두 드루젠에 동반되어 있는 혈관성 합병증의 유무를 확인하는 데 유용할 수 있다.

최근에는 빛간섭단층촬영을 통해 시신경유두 드루젠을

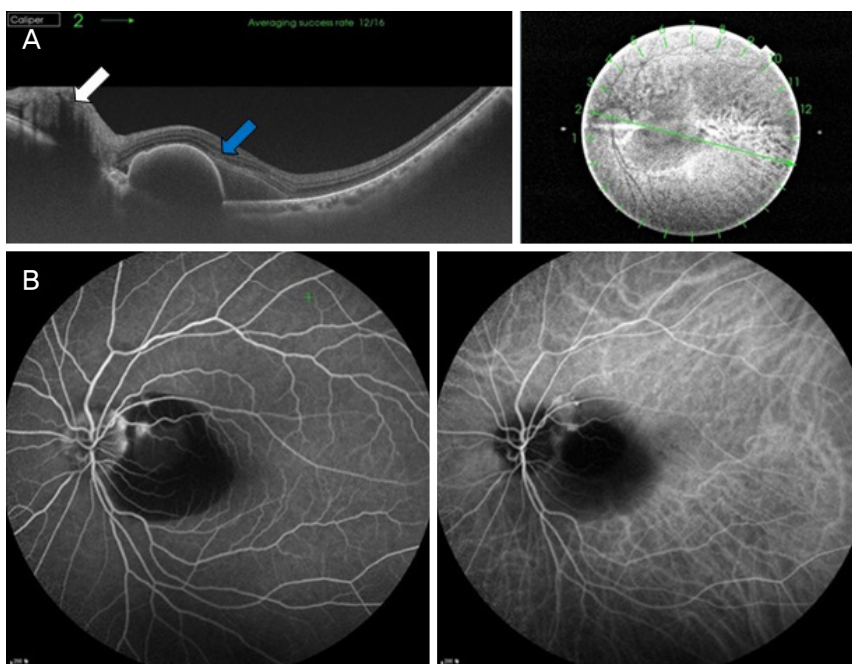


Figure 3. Optical coherence tomography (OCT) and retinal angiograms of the left eye. (A) A hyperreflective subretinal mass-like lesion (white arrow) is buried at optic disc and subretinal fluid extended from the optic nerve head to the macula and pigment epithelial detachment (blue arrow) is observed on OCT. (B) Fluorescein and Indocyanine green angiogram revealed round small hyperfluorescence within the hypofluorescence area of subretinal hemorrhage.

진단하는 것과 관련된 여러 연구들이 보고되었다. 빛간섭 단층촬영은 B-scan 초음파보다 진단에 더 효과적일 수 있으며 시신경주위 망막신경섬유층의 두께를 함께 확인함으로써 시신경유두부종과 감별할 수 있는 장점이 있다.^{5,6} 또한 동시에 시신경주위 신경섬유층의 손상 여부를 확인할 수 있으며, 형광안저혈관조영과 마찬가지로 시신경유두 드루젠에 동반된 혈관성 합병증을 확인하는 데도 도움이 될 수 있다.

시신경유두 드루젠은 대부분 양성의 경과를 나타내는 것으로 알려져 있으나 성인 환자의 25-75%에서는 시야결손이 나타난다고 알려져 있으며, 본 증례에서도 시신경섬유층의 손상과 시야장애를 동반하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 이렇게 시야결손을 동반한 경우에는 시신경유두 드루젠의 개수와 안압이 시야결손에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있어 안압이 높은 경우에는 안압하강제를 사용하는 것이 시신경 축삭과 신경절 세포의 변성을 줄여줄 수 있다고 보고되었다.⁷

시신경유두 드루젠에서 허혈성 시신경병증, 망막혈관 폐쇄, 맥락막신생혈관, 시신경 및 망막출혈 등의 혈관성 합병증이 동반되는 경우는 드물기는 하지만 시력의 예후를 저하시키는 경우가 있을 수 있다.^{2,3} 이러한 합병증들은 주변 혈관에 대한 시신경유두 드루젠의 압박으로 인하여 혈관의 기계적인 손상을 유발하고 혈관 울혈, 또는 허혈 등의 기전으로 유발되는 것으로 알려져 있다.

국내에서는 10세 소아 환자에서 시신경유두 드루젠과 동반한 시신경유두 출혈이 발생하여 특별한 치료 없이 자연적으로 호전되었음을 보고한 증례 보고가 있었으며, 맥락막신생혈관을 동반한 시신경유두 드루젠에 대한 보고는 본 증례가 최초이다.⁸ 국외에서도 소아를 대상으로 동반된 혈관성 합병증의 분포를 보고한 연구에서 맥락막신생혈관이 동반된 경우가 25% 정도라고 보고한 연구가 있으나, 성인에서 시신경유두 드루젠에 동반된 맥락막신생혈관의 발생에 대한 보고는 거의 없다.⁹ 시신경유두 드루젠에 합병된 맥락막신생혈관의 경과를 굉장히 다양하게 나타낼 수 있으며 황반부 근처에서 발생하는 경우에는 신생혈관막의 확장과 이와 동반된 출혈성, 장액성 망막박리로 인하여 시력의 예후에 치명적일 수 있어 치료가 필요하게 된다.

그동안 보고된 증례들에서 레이저광응고술(laser photocoagulation), 광역학 치료(photodynamic therapy), 망막수술, 또는 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자주입술 등 다양한 방법들이 맥락막신생혈관을 동반한 시신경유두 드루젠의 치료로 보고되었으나, 아직까지 우선적으로 확립된 치료 방법은 없다.¹⁰⁻¹⁵

Delyfer et al¹⁰은 맥락막신생혈관으로 인해 양안에 망막

하출혈이 황반부에 있는 환자 2안에서 레이저광응고술을 시행하여 호전된 후 2년간 재발이 없었음을 보고하였고, Silva et al¹¹은 10세 여아에서 발생한 양측성 시신경유두주위 맥락막신생혈관에 대해 광역학 치료를 하여 성공적인 결과를 보고하였다. 또한 Mateo et al¹²은 맥락막신생혈관막을 수술적으로 제거하여 시력의 호전과 함께 12-42개월 간 재발 없이 유지되는 결과를 보고하였다. 이러한 치료방법들은 대부분 좋은 결과를 보여주었으나 레이저광응고 치료는 맹점을 남길 수 있어 황반 주변부에 위치한 맥락막신생혈관에 국한적으로 고려해 볼 수 있으며, 황반부 관련 망막수술은 잠재적으로 여러 가지 위험성을 동반할 수 있다.

항혈관내피세포성장인자는 현재 연령관련황반변성에서 발생하는 맥락막신생혈관의 우선적인 치료 방법으로 인정되고 있으며, 당뇨망막병증, 고도근시, 혈관폐쇄 등에서 동반된 신생혈관의 치료에도 이용되고 있다. 최근에는 맥락막신생혈관이 동반된 시신경유두 드루젠에 대한 치료로서 이러한 항혈관내피세포성장인자주입술을 시행하여 좋은 경과를 보여주었던 여러 증례들이 보고되었다. Knappe et al¹³은 5세 환자에서 양안의 시신경유두주위 맥락막신생혈관에 대해 베바시주맙주입술을 시행하였으며, 이후 망막하액이 남아있는 상태에서 국소 레이저광응고술을 시행하여 호전된 경우를 보고하였다. Delas et al¹⁴은 시신경유두 드루젠에서 동반된 양안의 맥락막신생혈관을 가지고 있는 12세 환자에서 항내피세포성장인자 중 라니비주맙을 주사하여 좋은 결과를 보고하였고, Saffra and Reinherz¹⁵은 시신경유두주위 맥락막신생혈관을 동반한 75세 환자에서 애플리버셉트를 주사하여 좋은 결과를 보고하였다.

시신경유두 드루젠에서 맥락막신생혈관을 동반하고 있는 경우 환자의 시력예후에 치명적인 영향을 미칠 수 있다. 시신경유두 드루젠에서 동반된 맥락막신생혈관에 대해 아직까지 명확한 치료 방침은 없지만 이러한 환자에서 항혈관내피세포성장인자(베바시주맙)주입술을 시행하여 특별한 합병증 없이 안전하고 효과적인 치료 경과를 보여주었기에 본 증례를 보고하였다. 본 증례를 통해 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술이 황반변성을 비롯하여 맥락막신생혈관을 동반한 다른 망막질환에서뿐만 아니라 시신경유두 드루젠에서도 우선적인 치료로 고려될 수 있을 것으로 생각된다.

다만 본 연구에서 맥락막신생혈관의 호전 및 재발에 대해서 추가적으로 경과를 확인하지는 못하였다. 맥락막신생혈관은 이후에 재발할 수 있는 합병증으로 지속적으로 발생하는 경우에 있어 이에 대한 완전한 관해가 항혈관내피세포성장인자주입술을 통해 가능한지 여부에 대해서는 아직 확인이 필요하다. 이에 대해 아직까지 많은 보고들이 없

으므로 본 증례 이후 이에 대한 장기간의 경과 관찰을 바탕으로 한 추가 증례 보고들이 더욱 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Auw-Haendrich C, Staubach F, Witschel H. Optic disk drusen. Surv Ophthalmol 2002;47:515-32.
- 2) Palmer E, Gale J, Crowston JG, Wells AP. Optic nerve head drusen: an update. Neuroophthalmology 2018;42:367-84.
- 3) Romero J, Sowka J, Shechtman D. Hemorrhagic complications of optic disc drusen and available treatment options. Optometry 2008;79:496-500.
- 4) Kurz-Levin MM, Landau K. A comparison of imaging techniques for diagnosing drusen of the optic nerve head. Arch Ophthalmol 1999;117:1045-9.
- 5) Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. Differentiation of optic nerve head drusen and optic disc edema with spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology 2011;118:971-7.
- 6) Seo DR, Park SH. Optical coherence tomography findings of optic nerve head drusen in children and adolescents. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:1446-53.
- 7) Grippio TM, Shihadeh WA, Schargus M, et al. Optic nerve head drusen and visual field loss in normotensive and hypertensive eyes. J Glaucoma 2008;17:100-4.
- 8) Choi WG, Jang JH. A case of optic disc hemorrhage associated with buried optic disc nerve head drusen. J Korean Ophthalmol Soc 2014;55:1099-105.
- 9) Duncan JE, Freedman SF, El-Dairi MA. The incidence of neovascular membranes and visual field defects from optic nerve head drusen in children. J AAPOS 2016;20:44-8.
- 10) Delyfer MN, Rougier MB, Fourmaux E, et al. Laser photocoagulation for choroidal neovascular membrane associated with optic disc drusen. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:236-8.
- 11) Silva R, Torrent T, Loureiro R, et al. Bilateral CNV associated with optic nerve drusen treated with photodynamic therapy with verteporfin. Eur J Ophthalmol 2004;14:434-7.
- 12) Mateo C, Moreno JG, Lechuga M, et al. Surgical removal of peripapillary choroidal neovascularization associated with optic nerve drusen. Retina 2004;24:739-45.
- 13) Knape RM, Zavaleta EM, Clark CL 3rd, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of bilateral peripapillary choroidal neovascularization from optic nerve head drusen. J AAPOS 2011;15:87-90.
- 14) Delas B, Almudi L, Carreras A, Asaad M. Bilateral choroidal neovascularization associated with optic nerve head drusen treated by antivascular endothelial growth factor therapy. Clin Ophthalmol 2012;6:225-30.
- 15) Saffra NA, Reinherz BJ. Peripapillary choroidal neovascularization associated with optic nerve head drusen treated with anti-VEGF agents. Case Rep Ophthalmol 2015;6:51-5.

= 국문초록 =

맥락막신생혈관을 동반한 시신경유두 드루젠에서 항혈관내피세포성장인자주입술

목적: 시신경유두 드루젠과 이에 동반된 맥락막신생혈관에서 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자(베바시주맵)주입술 시행 후 망막출혈의 감소 및 시력호전을 보인 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 기저질환이 없는 53세 여자가 갑작스럽게 발생한 좌안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 최대교정시력 우안 1.0, 좌안 0.8, 안압은 양안 15 mmHg로 측정되었고 세극등검사상 전안부에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 안저검사상 좌안에 망막하출혈 및 장액성 망막박리 소견이 관찰되었으며, 형광안저혈관조영 및 인도시아닌그린 형광안저혈관조영검사상 시신경유두 근처 부위에서 과형광 부위를 확인하였다. 양안의 시신경유두 드루젠과 좌안에 동반된 맥락막신생혈관 진단하에 유리체강 내 베바시주맵주입술을 시행하였고 3주 후 망막출혈은 호전되는 경과를 보였다.

결론: 시신경유두 드루젠에서 동반된 맥락막신생혈관에서 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술이 효과적인 치료로 고려될 수 있음을 보고하는 바이다.

〈대한안과학회지 2019;60(12):1369-1373〉

박가희 / Ka Hee Park
누네안과병원
Nune Eye Hospital

