

구주위 Retinalamin 주사 후 발생한 시신경주위염을 동반한 시신경염

Optic Neuritis Accompanied by Optic Perineuritis after Peribulbar Retinalamin Injection

이경민 · 하승주

Gyeong Min Lee, MD, Seung Joo Ha, MD, PhD

순천향대학교 의과대학 서울병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of optic neuritis accompanied by optic perineuritis after retinalamin peribulbar injection.

Case summary: A 46-year-old Kazakhstan woman presented with sudden vision loss, headache, and pain in both eyes which began 2 hours after the peribulbar injection of retinalamin approximately 10 days prior to her initial visit. At the initial visit, the best-corrected visual acuity was light perception in both eyes. A fundus examination showed bilateral optic disc swelling and fluorescein angiography showed late-phase leakage around the optic nerve and optic nerve sheath enhancement. On brain magnetic resonance imaging, the tram track sign and donut sign were seen in both eyes. Steroid pulse therapy was started after the diagnosis of optic neuritis accompanied by optic perineuritis. After 6 months, the patient's visual acuity improved up to 0.8 in the right eye and 1.0 in the left eye. The light reflex was recovered, the relative afferent pupillary defect decreased, and there was no evidence of optic disc swelling.

Conclusions: When an unverified drug injection is performed (e.g., retinalamin), it could result in complications such as optic neuritis and optic perineuritis from an allergic reaction or peribulbar injection trauma. In such cases, high-dose steroid pulse therapy may be considered.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(6):600-605

Keywords: Donut sign, Optic neuritis, Optic perineuritis, Retinalamin, Tram track sign

시신경염은 시신경의 염증 및 탈수초화로 발생하는 질환으로 급성 혹은 아급성으로 발생하는 단안의 시력저하, 시

야감소, 색각이상, 안구운동 시 통증을 특징으로 한다. 호발 나이는 20대에서 50대 사이에 많이 발생하고, 여자에서 보다 많으며, 양안보다 단안에 국한되어 침범하는 경우가 많다. 시신경염을 일으키는 원인으로는 감염(결핵, 매독, 바이러스성 질환 등), 탈수초성질환(다발성경화증, 시신경척수염 등), 자가면역질환 등이 있고 원인이 밝혀지지 않은 경우가 전체 환자 군중 2/3를 차지한다.^{1,2}

시신경주위염은 안와에 국한된 시신경수초와 시신경수초 주위 안와 조직의 염증으로 안구운동 시 동반되는 안구통과 시기능의 저하가 발생하는 안와의 염증성 질환이다. 시신경주위염의 경우 탈수초성 시신경염과 임상적으로 유

■ Received: 2019. 3. 28. ■ Revised: 2019. 4. 15.

■ Accepted: 2019. 5. 17.

■ Address reprint requests to **Seung Joo Ha, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Seoul Hospital, #59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401,
Korea
Tel: 82-2-709-9354, Fax: 82-2-798-7797
E-mail: sjha@schmc.ac.kr

* This work was supported by the Soonchunhyang University search Fund.

© 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.

사하여 임상 증상만으로는 감별이 어려울 수 있으나 안와 자기공명영상검사 소견상 시신경 수초의 조영증강이 특징 이고, 안와 염증질환을 동반하는 경우가 있어 이를 토대로 진단할 수 있다.³ 시신경주위염은 대부분 특발성으로 발생 하나 시신경염과 같이 감염이나 자가면역질환으로 인해 발생할 수 있다.

Retinalamin은 국내에서는 아직 그 사용이 알려진 바가 없으나 러시아 전역에서 사용 중인 망막 펩타이드 생물제어제(retinal peptide bioregulator)로 망막과 눈의 펩타이드 결핍을 보충해주고 합성 단백질을 늘려 눈의 회복을 돕는 약물로 알려져 있다. 녹내장, 황반변성, 근시, 당뇨망막병증 치료 시에 사용 중이고 intramuscular 혹은 parabolbar, peribulbar에 주사하는 방법으로 사용한다. 저자들은 Retinalamin 구주위 주사 이후 발생한 급성 시신경염 및 시신경주위염의 증례를 경험하였기에 치료 경험과 함께 보고하고자 한다.^{4,5}

증례보고

46세 카자흐스탄인 여자 환자가 내원 10일 전에 양안 눈 주위에 Retinalamin 주사를 맞고 난 뒤 2시간 후에 갑자기 발생한 양안의 시력저하 및 안구통을 주소로 본원 안과 외래에 내원하였다. 환자는 통상의 의료 시설이 아닌 곳에서

주사를 맞았다고 진술하였고, 양쪽 눈의 아래쪽과 양 옆에 각각 1회씩 총 4군데 주사를 맞았다고 표현하였다. 전신질환이나 자가면역질환, 약물 복용 등 특이 과거력과 안과적 병력 및 수술력은 없었다. 처음 내원 당시 최대교정시력은 우안 광각무, 좌안 광각유였고, 더 이상의 교정이 불가능한 상태였다. 세극등현미경검사상에서 양안 5 mm로 동공이 고정되어 직접 및 간접 동공대광반사는 나타나지 않았고, 고정된 동공으로 인해 양안의 상대구심성 동공운동장애(relative afferent pupillary defect [RAPD]) 유무는 관찰할 수 없었다. 안저검사상 황반부에는 특이 소견을 보이지 않았으나, 시신경에서 양안 시신경 가장자리가 흐릿하고 경계가 모호한 것을 볼 수 있어 시신경 유두부종의 소견을 확인할 수 있었다. 형광안저혈관조영술상에서 초기에 양안의 시신경 가장자리가 불명확하며 시신경 유두내 혈관의 충만 지연과 미세형광누출을 보였고 후기에는 시신경 및 시신경 주위로의 형광 누출이 관찰되었다(Fig. 1).

혈액검사상 감염 및 자가면역질환의 소견은 보이지 않았고 뇌척수액검사상 뇌척수염을 의심할 만한 소견 또한 보이지 않았다. 두개내 병변에 의한 압박성 시신경병증등의 원인 감별을 위해 뇌자기공명단층촬영을 시행하였다. T1 지방억제 조영증강 자기공명영상검사상 가로절단면상(transverse view)에서 양측 시신경의 조영증강 및 시신경 주변에서 기차 궤도(tram track sign)형태로 조영증강이 확

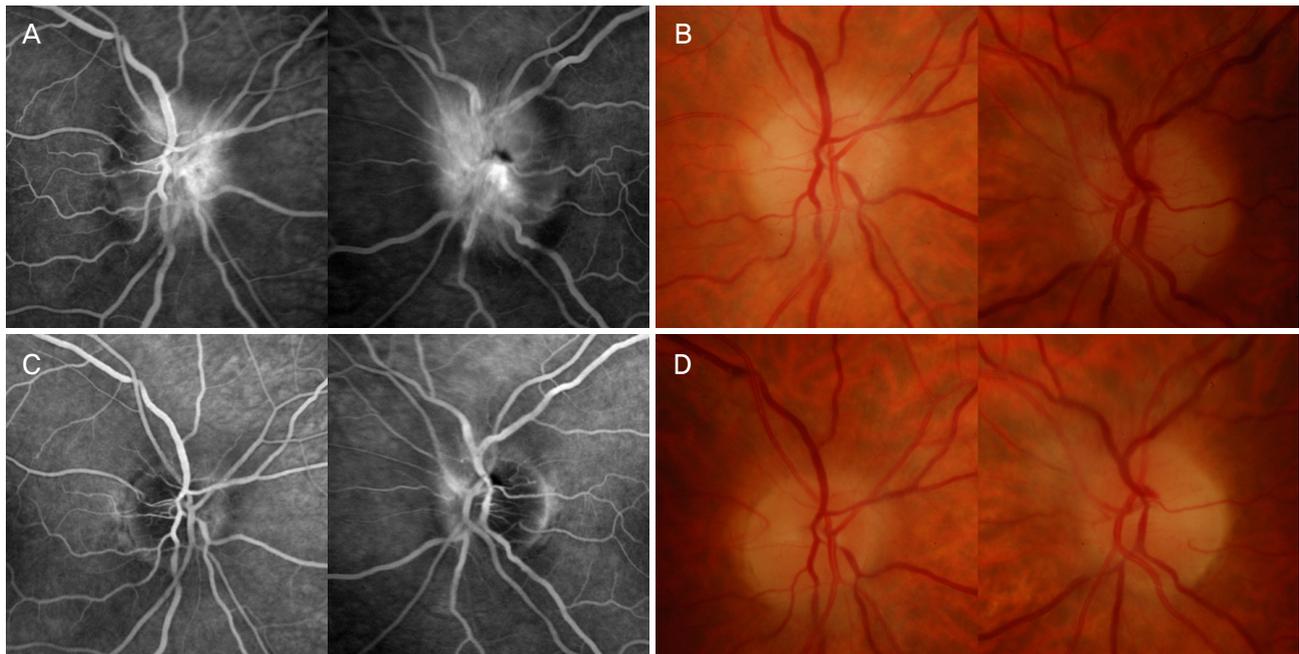


Figure 1. Fundus fluorescein angiography (FAG) at late phase of both eyes and disc photography showing optic disc swelling. At initial presentation, (A) hyperfluorescence and late staining of the lesions with leakage from the optic disc. (B) Disc photography showing severe disc swelling. Three days after IV steroid pulse therapy, (C) decreased leakage from the optic disc and (D) clarified the margin of optic disc.

인되었고, 관상면상(coronal view)에서 시신경 및 시신경 주변에서 도넛 형태(donut sign)로 조영증강이 있는 것이 관찰되었다(Fig. 2).⁶

이를 토대로 시신경주위염을 동반한 시신경염으로 추정하여 변형된 optic neuritis treatment trial (ONTT) protocols 에 따른 고용량 정주 스테로이드 치료를 결정하였다(high dose IV steroid pulse therapy). 하루 1 g 메틸프레드니솔론을 250 mg씩 하루 4회 나누어 3일간 정맥주사하였고 (methylprednisolone 250 mg × 4 times every 6 hours for 3 days) 정주 중에는 활력 징후를 모니터링하였다. 이후 경구 스테로이드를 1주씩 감량하면서 총 3주간(Prednisolone 30 mg × 7 days, 20 mg × 7 days, 10 mg × 7 days) 복용하도록 하였다. 치료 시작 3일 후부터 동공대광반사가 점차 호전되었고 상대구심성 동공운동장애도 회복되기 시작하였다. 안저검사상에서도 양안 시신경부종이 확연히 감소되는 것을 관찰할 수 있었고 시신경 가장자리가 점차 뚜렷해지며 구분되기 시작하였다. 정주 스테로이드 치료 종료 1주일 후 나안시력은 양안 0.01로 사물의 형태를 볼 수 있을 정도로 호전되었고 안저검사와 빛간섭단층촬영상 양안의 시신경 가장자리가 명확해지고 시신경부종이 감소되는 소견이 관찰되었다. 형광안저혈관조영술에서는 초기에 시신경내충만 지연 소견이 사라졌고, 후기에 보였던 시신경 및 시신경유두주변 누출 소견이 사라진 것을 볼 수 있었다(Fig. 1). 치료 종료 후 한 달 경과 시 최대교정시력 우안 0.6, 좌안

0.9로 호전되었고, 동공대광반사는 정상화되었다. 안저 사진상에서 시신경부종의 감소 소견이 있었고 형광안저혈관 조영술 검사상 시신경과 시신경유두 주변 형광 누출 소견이 더 이상 관찰되지 않았다. 하지만 시야검사상 주시점 맹점암점 소견이 있어 주기적으로 시야검사를 하며 경과 관찰하기로 하였다.

치료 종료 후 6개월째에 양안 최대교정시력 우안 0.8, 좌안 1.0까지 시력 호전된 상태를 유지 중이고 안저검사상 그동안의 재발 소견은 없었다. 시야검사상 양안 하측의 시야 결손이 아직 남아있었고, 빛간섭단층촬영에서 본 망막신경 섬유층검사서 양안에 전반적인 시신경섬유층 감소 소견을 볼 수 있어 시야장애는 어느 정도 남을 것으로 예상된다 (Fig. 3).

고 찰

시신경염은 시신경의 염증 및 탈수초화를 일으키는 질환이고 시신경 주위염은 시신경수초와 시신경수초주위 안와 조직의 염증성 질환을 말한다.⁷ 두 질환은 모두 급성으로 발병하고 급격한 시력저하와 안구 운동 시 통증 및 안구 통증 등을 일으키고 시야장애를 보일 수 있다는 공통점이 있다.³ 이처럼 임상양상으로는 시신경염과 시신경주위염의 감별이 어려워 동반질환 여부와 자기공명영상검사를 토대로 진단하여야 한다.

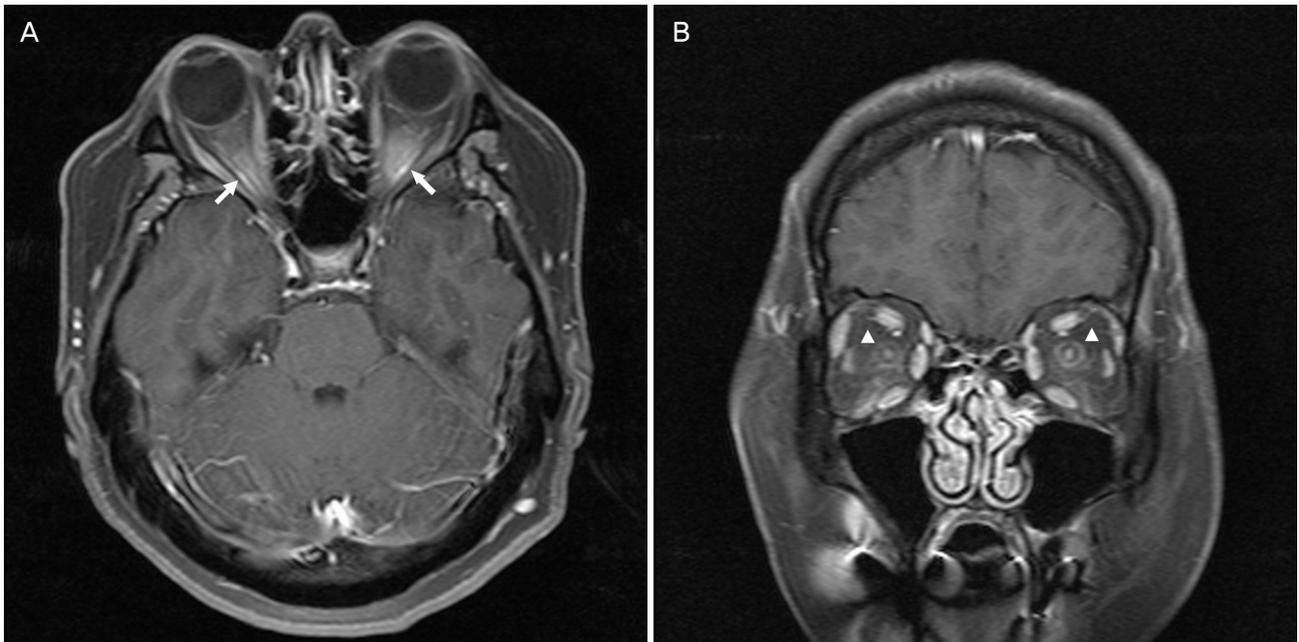


Figure 2. T1 post contrast fat suppression magnetic resonance images showing marked enhancement of the bilateral optic nerve sheath, (A) “tram track” sign and diffuse enhancement of optic nerve (arrows). (B) “donut sign” sign around optic nerve (arrowheads) (A, transverse view; B, coronal view).

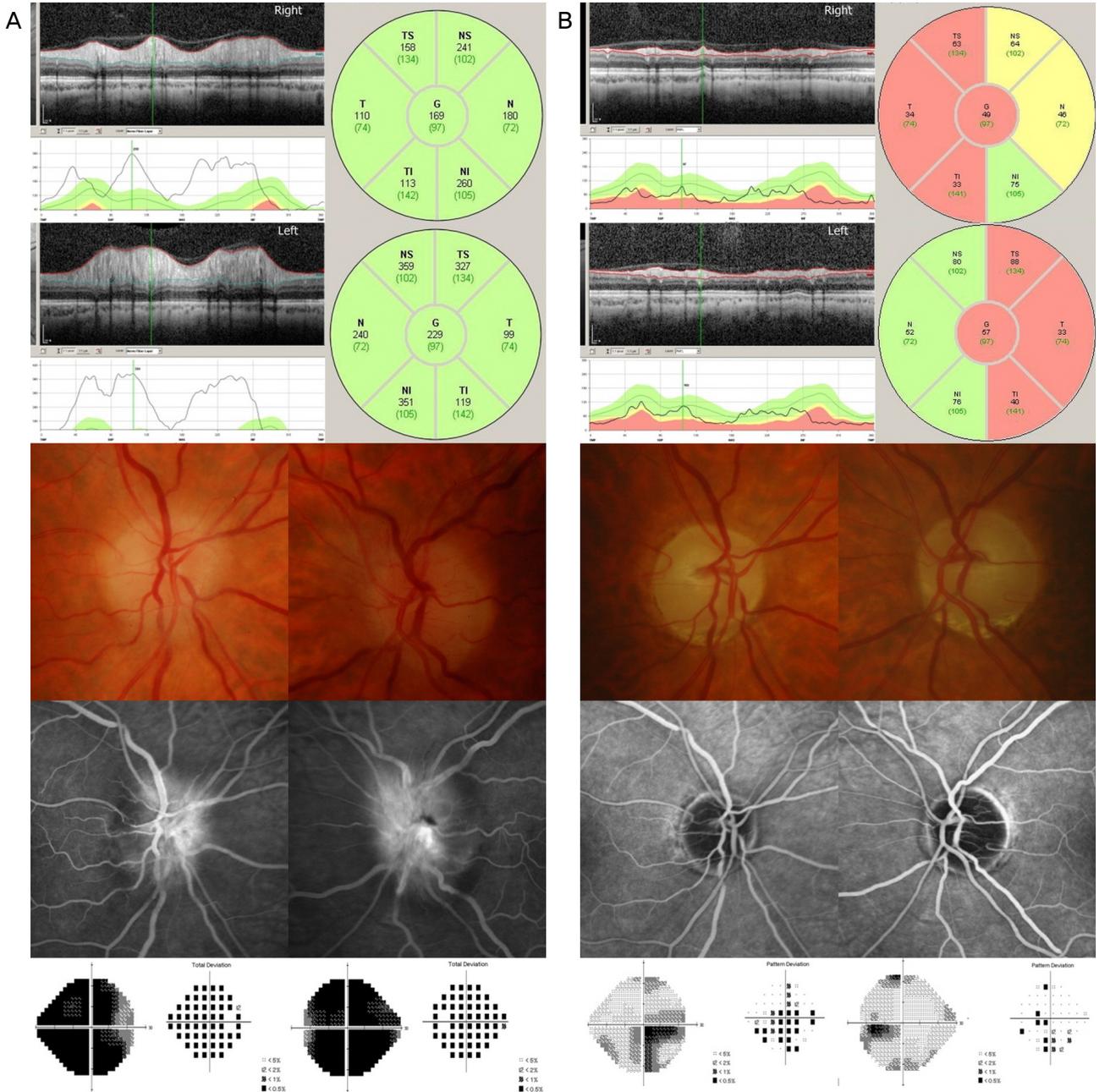


Figure 3. Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurement with OCT, fundus disc photography, late phase fluorescein angiography (FAG) and Humphrey visual fields test. (A) At initial presentation, RNFL thickness values exceed normal limit of both eye. The optic disc is swollen and margin of the optic disc is not clear. Late phase FAG showed leakage at optic disc. Visual field showed total defect. (B) Six months after IV steroid pulse therapy, RNFL thickness decreased under the normal limits of both eye, disc margin was finely defined but pale appearance at fundus photography and FAG. Visual field showed remained ceco-inferior scotoma. S = superior; N = nasal; I = inferior; T = temporal; TS = superotemporal; NS = superonasal; G = general; TI = inferotemporal; NI = inferonasal.

시신경염은 젊은 성인에서 관찰되는 가장 흔한 시신경병증으로 다발성경화증에서 보이는 특징적인 탈수초성 시신경염(1차성)과 다른 원인에 의해 발생하는 2차성 시신경병증으로 구분해 볼 수 있다.⁸ 자기공명영상은 시신경염을 진단하는 데 매우 유용한 검사로 조영증강 안와 자기공명영

상(contrast-enhanced orbit MRI)검사상 시신경이 두꺼워진 것을 볼 수 있고 T2 강조영상 및 T1 조영영상에서 고신호강도가 나타나는 특징적인 소견을 보인다.⁹

시신경주위염은 Edmunds and Lawford¹⁰에 의해 1883년 처음으로 기술되었으며, 당시에는 화농성 형태와 삼출성

형태로 분류하였고 최근에는 시신경수초에서 염증 반응이 발생하는 특발안와염으로 여겨지고 있다.⁷ Purvin et al³의 연구에서는 시신경주위염은 비교적 젊은 연령대에서 발생하며, 시신경염에 비해 50세 이상에서 발생하는 경우가 유의하게 높다고 보고하였다. 병리학적으로 시신경수초조직에서 림프구가 침윤되는 소견을 보이거나 시신경 수초의 두께가 두꺼워지는 소견을 보이나 병리 조직을 직접 얻기는 임상적으로 불가능하여 생검을 통한 진단은 어려운 실정이다. 따라서 이 질환을 진단하는 데에는 영상학적 소견 및 임상증상을 종합하여 진단하게 된다. 영상검사에서 시신경주위염은 특징적으로 조영증강 안와 자기공명영상검사상 안와 내에 국한된 시신경 및 시신경수초의 조영증강을 보이고 주변 지방조직의 조영증강 신호가 동반되어 가로절단면상(transverse view)에서 시신경수초가 기차 궤도(tram track sign), 관상면상(coronal view)에서 도넛 형태(donut sign)의 소견을 보이게 된다.¹¹

본 증례의 환자에서 초기 급격한 시력저하 외에도 시신경유두염(papillitis)을 강력히 시사하는 시신경유두부종과 시신경주위염의 전형적인 자기공명영상소견인 기차 궤도(tram track sign), 도넛 형태(donut sign) 등을 확인한 바 두 질환이 동시 다발적으로 발생한 것으로 진단할 수 있었기에 준하여 치료를 시작하였다.

시신경염과 시신경주위염은 동일하게 고용량 스테로이드 투여로 치료하나 Gordon¹²의 연구에서 특발안와 염증성 질환에서 스테로이드 치료 후 38%에서 재발하였다는 보고 및 Lim et al¹³의 국내 연구에서 시신경주위염 치료 후 40%의 재발률을 보인 것에서 시신경주위염의 재발률이 높음을 알 수 있었다. 따라서 시신경주위염에서 치료 후 높은 재발 빈도로 경구 스테로이드로 감량시 주의가 필요한데, 본 증례의 경우 시신경염과 시신경주위염이 복합적으로 발생한 경우로 ONTT protocol에 따라 3일간 하루 1 g 정주 메틸프레드니솔론 사용 후 11일간 경구 스테로이드를 1 mg/kg 복용하고 이후 3일에 걸쳐 감량하여 사용하는 것이 원칙이나 재발의 가능성이 높고 환자가 카자흐스탄인으로 고국에 돌아가게 되어 잦은 경과관찰이 어려워지는 것을 고려하여 총 3주간에 걸쳐 천천히 감량하도록 교육한 결과 6개월간 경과관찰 시 더 이상의 재발 소견은 보이지 않았다.

본 증례의 환자에서 사용된 Retinalamin은 천연 망막펩타이드로 구성된 복합체로 러시아 전역에서 허가되어 사용중이나 국내 및 다른 해외 지역에서는 아직 허가되지 않은 약제이다. 이 약제는 소 망막에서 분리된 수용성 폴리펩티드 분획물 5 mg과 글라이신 17 mg으로 이루어진 복합체로 동결 건조되어 시판되며, intramuscular 혹은 peribulbar 주

사로 주로 사용한다. Retinalamin은 펩타이드의 결핍을 줄이고 세포내 단백질 합성물을 저장하여 망막의 기능을 정상화하는 역할을 한다고 하며 망막 및 시신경 손상 시 세포의 생존율과 재생 능력을 증가시킨다고 알려져 있다. 또한 신진대사 및 혈류 공급을 증가시키고, 국소 염증을 감소시키며 눈의 혈관 투과성을 최적화하고 시각 기능을 향상시킨다고 알려져 있다.^{4,5}

특정 펩타이드의 경우 사람에게 알레르기 항원으로 작용할 수 있고 그 알레르기 반응은 다양하게 나타날 수 있는데 가벼운 국소 알레르기 반응에서부터 아나필락틱 쇼크까지 일으킬 수 있다. 이는 드문 반응이지만 뇌수막염, 길랑바레 증후군, 시신경염 등을 일으킬 수도 있다고 보고되고 있다. 어떤 펩타이드의 경우 급성 특발시신경염과 관련되어 있는데 anti-myelin basic protein (anti-MBP)의 고 역가는 급성 일측성 시신경염과 다발성경화증의 급성 재발과 관련이 있다는 보고가 있다. 시신경염 발생 후 급성기에서는 free/bound anti-MBP 비율이 회복 이후에 비해 상대적으로 증가하였다고 하며 이는 아미노산 단위에서 시신경이 탈수초화되는 메커니즘과 관련이 있음을 시사한다.^{14,15} 본 증례에서 사용한 Retinalamin 또한 천연 폴리펩티드로서 급성 알레르기 반응을 통해 시신경염 및 시신경주위염을 발생시켰을 가능성이 높다.

Intramuscular, peribulbar 구주위 주사 또한 시신경염 및 시신경주위염의 발생 원인이 될 수 있다. 안내수술이나 성인의 외안근수술 시 구후마취주사법이 효과적이고 간단한 방법으로 널리 쓰이고 있다. 그러나 드물게 합병증들이 동반될 수도 있는데, 구후 출혈, 망막동맥폐쇄, 시신경 손상, 안구관통상 등이 발생 가능하여 이와 같은 물리적인 손상으로 인한 시신경염 및 시신경주위염의 발생 가능성 또한 생각해보아야 할 것이다.

최근 사회의 세계화, 국제화에 따라 국내 의료 환경에서도 외국인을 진료해야 할 경우가 많이 발생하는 바, 본 증례에서처럼 국내에서 익숙하지 않은 약물과 외국인이라는 인종적, 환경적 특수성에 따른 다양한 약물 반응에 대한 식견을 점진적으로 넓혀나가는 것이 필요한 시기가 도래되었다고 사료되는 점에서 본 증례 보고의 의의가 있다고 하겠다.

결론적으로 본 증례에서처럼 검증되지 않은 약제를 사용한 구주위 주사 후 급격한 시력저하를 호소하는 경우, 약제에 대한 과민 반응 혹은 peribulbar 주사 자체에 의한 합병증으로 인해 시신경염 및 시신경주위염이 발생했을 가능성을 염두에 두고 치료를 시작하여야 할 것이다. 시력의 급격한 저하 등 상기의 안 증상 발생 시 스테로이드 정주 치료로 증상 호전을 기대할 수는 있으나 시신경손상 및 시야장애 등의 합병증이 남을 가능성을 고려하여 주기적인 경과

관찰이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004;137:77-83.
- 2) Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65:727-32.
- 3) Purvin V, Kawasaki A, Jacobson DM. Optic perineuritis: clinical and radiographic features. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1299-306.
- 4) Khavinson VK, Kuznik B, Ryzhak G. Peptide bioregulators: a new class of geroprotectors. Message 1: results of experimental studies. *J Advances in Gerontology* 2013;3:225-35.
- 5) Khavinson VK, Malinin V, Trofimova S, Zemchikhina VN. Inductive activity of retinal peptides. *Bull Exp Biol Med* 2002;134:482-4.
- 6) Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a backstage view of a staging scheme. *J Neuroophthalmol* 2017;37:3-6.
- 7) Kennerdell JS, Dresner SC. The nonspecific orbital inflammatory syndromes. *Surv Ophthalmol* 1984;29:93-103.
- 8) Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-8.
- 9) Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice e-book*, 1st ed. Kidlington: Elsevier Health Sciences, 2015;163-78.
- 10) Edmunds W, Lawford J. Examination of optic nerve from cases of amblyopia in diabetes. *J Trans Ophthalmol Soc UK* 1883;3:160-2.
- 11) Fay AM, Kane SA, Kazim M, et al. Magnetic resonance imaging of optic perineuritis. *J Neuroophthalmol* 1997;17:247-9.
- 12) Gordon LK. Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Eye (Lond)* 2006;20:1196-206.
- 13) Lim HC, Choi HY, Choi JH, Jung JH. Clinical manifestations and treatment of idiopathic optic perineuritis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:891-7.
- 14) Warren KG, Catz I, Shutt K. Optic neuritis anti-myelin basic protein synthetic peptide specificity. *J Neurol Sci* 1992;109:88-95.
- 15) Söderström M, Link H, Xu Z, Fredriksson S. Optic neuritis and multiple sclerosis: anti-MBP and anti-MBP peptide antibody-secreting cells are accumulated in CSF. *Neurology* 1993;43:1215-22.

= 국문초록 =

구주위 Retinalamin 주사 후 발생한 시신경주위염을 동반한 시신경염

목적: 구주위 Retinalamin 주사 후 발생한 시신경주위염과 동반된 시신경염 1예를 진단하고 치료하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 46세 카자흐스탄 여자 환자가 10일 전 눈 주위 Retinalamin 주사를 시행한 후 2시간 뒤 두통과 안구 통증을 동반한 양안의 급격한 시력저하를 주소로 내원하였다. 내원 당시 최대교정시력은 양안 광각으로 안저검사 및 빛간섭단층촬영에서 양안에 시신경 부종 소견이 관찰되었으며, 형광안저혈관조영술에서 후기 시신경주위 형광 누출 소견이 확인되어 뇌자기공명영상을 시행하였다. 영상에서 양안의 시신경 및 시신경초에 조영 증강 소견이 확인되어, 시신경주위염을 동반한 시신경염을 진단 후 고용량 스테로이드 정주 치료를 시행하였다. 치료 6개월 후 최대교정시력은 우안 0.8, 좌안 1.0으로 호전되었다. 상대구심성 동공운동장애는 감소하였고 동공 대광반사가 회복되었으며, 시신경부종은 재발하지 않았다.

결론: Retinalamin 등과 같은 검증되지 않은 약제를 구주위로 주사할 경우 알레르기 반응 및 외상으로 인한 시신경염 및 시신경주위염이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하며, 고용량의 스테로이드 정주 치료를 고려해볼 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2019;60(6):600-605〉

이경민 / Gyeong Min Lee

순천향대학교 의과대학 서울병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Soonchunhyang University Seoul Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine

