

= 증례보고 =

## 결막하 5-Fluorouracil 주입술 후 전방 내 유입에 의한 각막 내피세포 손상 1예

김대희 · 김민호 · 안재홍

아주대학교 의과대학 안과학교실

**목적:** 섬유주절제술 후 결막하 5-fluorouracil (5-FU) 주입술을 시행하고 5-FU가 전방 내로 유입되어 각막 내피세포 손상을 보인 1예를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 만성 폐쇄각 녹내장으로 진단받은 65세 여환이 좌안에 mitomycin C를 사용한 섬유주절제술을 시행받았다. 술 후 3주째부터 안압 상승 및 여과포 소실 소견을 보여 결막하 5-FU 주입술을 시행하였다. 상측 결막에 네 번째 결막하 5-FU 주입술 시행 후 좌안 시력감소 및 각막부종 소견 보였다. 5-FU의 전방 내 유입 의심하에 전방세척술을 시행하였고, 내과적 치료를 병행하였다. 전방세척술 후 1일째, 좌안 시력은 5-FU 유입 전 0.8에서 수치변별로 저하되었고, 각막 전반에 걸친 부종과 심한 수정체 전방 혼탁이 관찰되었다. 세척술 후 3개월째 좌안 시력은 0.8이었고, 각막 부종 및 수정체의 투명성은 회복되었으나, 각막 내피세포의 밀도는 감소되었다.

**결론:** 5-FU는 전방 내로 유입되었을 때 각막 및 수정체에 독성반응을 유발할 수 있으므로 주의를 요하며, 유입 시 전방세척술을 시행하는 것이 5-FU에 의한 손상을 줄이는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2010;51(9):1287-1291〉

섬유주절제술은 약물로 치료되지 않는 녹내장에서 효과적인 수술적 치료의 하나로서 널리 시행되고 있다. 섬유주절제술 후 발생할 수 있는 여과포의 섬유화는 섬유주절제술의 실패율을 높일 수 있는 요인으로 알려져 있다. 이를 방지하기 위해 Mitomycin C나 5-fluorouracil (5-FU) 등의 항 대사물질을 수술 중에 도포하거나, 수술 후 추가적인 주입을 시행하는 방법 등이 널리 시행되고 있다.<sup>1</sup>

항 대사물질의 사용은 섬유주절제술의 성공률을 향상시키는 효과를 보여주었지만, 이로 인한 합병증도 보고되었다. 여과포 누출 및 파열, 표층 각막 미란, 각막 혼탁, 각막 상피 결손, 결막하 출혈, 각막 괴양 및 천공 등의 부작용이 보고 되었다. 결막하로 항 대사물질을 주입한 것이 전방 내에 유입되어 전방 내 구조에 영향을 주는 경우는 드문 것으로 알려졌지만,<sup>1,2</sup> 외국에서 몇몇 사례가 보고된 바 있으며,<sup>3,4</sup> 보고자에 따라 5-FU의 각막 독성 반응과 전방 유입 시 처치 방법이 다르게 보고 되었다. 이에 저자들은 5-FU

결막하주입술 후 5-FU의 전방 내 유입에 의해 각막 및 수정체 독성이 발생하였던 증례를 경험하였기에 환자의 경과와 치료 과정을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증례보고

65세 여환은 중증 근무력증의 기왕력 있어 안검하수가 심하고 안검이 팽팽한 소견을 가진 환자로서, 10여 년간 지속된 만성 폐쇄각 녹내장으로 좌안에 2회에 걸쳐 전방각 성형술 및 레이저 주변부 홍채절개술을 시행받았으며, 녹내장 안약을 사용해도 안압이 높은 상태가 지속되어 0.03% Mitomycin 2분간 결막하 도포를 병행한 섬유주절제술을 12시 방향에 시행받았다. 섬유주절제술 전 좌안 교정시력 0.8, 안압은 25 mmHg였다. 술 후 22일째 안압이 22 mmHg로 상승하고 여과포 소실되는 소견 관찰되어 needling 후 다음날 첫 번째 결막하 5-FU 주입술을 시행하였다. 주입한 5-FU (250 mg/ml, Choongwae Pharma Corporation, Korea)는 5-FU의 0.1 ml (250 mg/ml, Choongwae Pharma Corporation, Korea)와 1% Lidocaine (휴온스, 대한민국)의 0.1 ml를 섞어 만든 것으로 총 0.2 ml를 주입하였다. 술 후 24일째, 안압 재상승 소견 보여 두 번째 5-FU 주입술을 추가로 시행하였으며 이후 안압은 안정적으로 유지되었다. 두 번째 주입술 후 각막의 가벼운 미란 소견, 사상각막염 소견 외에 특이소견은 없었다.

■ 접수 일: 2010년 3월 17일 ■ 심사통과일: 2010년 3월 23일

■ 책임저자: 안재홍

경기도 수원시 영통구 원천동 산5  
아주대학교병원 안과  
Tel: 031-219-5673, Fax: 031-219-5259  
E-mail: chrisahn@ajou.ac.kr

\* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제102회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

수술 후 51일째 안압 상승 소견 보여 세 번째 5-FU 결막하주입술을 시행하였다. 첫 번째부터 세 번째 주입술까지는 여과포로부터 90도 떨어져서 비측과 이측에 번갈아 가며 주입술을 시행하였다. 수술 후 54일째 안압이 지속적으로 높은 소견 보여 여과포에 인접한 결막하 공간으로 네 번째 5-FU 결막하주입술을 추가하였다. 좌안 교정시력은 0.8, 안압은 19 mmHg이었으며, 주입술 직후 갑작스런 시력 저하 호소하여 시행한 세극등현미경 검사상, 전방 내 홍채 색소가 유리된 소견, 수정체 전방의 심한 주름과 혼탁 소견, 각막 하부에 집중된 각막 부종 소견 보여, 전방 내 5-FU 유입 가능성 고려하여, 주입 후 40분만에 전방세척술을 시행하였다. 세척술 직후 안압은 19 mmHg이었으며, 각막 부종 소견이 각막 전반에 걸쳐 있는 소견이 관찰되었고, 각막 미세낭포 및 각막 데스메막 주름 소견이 관찰되었다. 세척술 다음날 좌안 교정시력은 1 m 거리에서 안전 수치 변별, 안압은 20 mmHg이었으며, 각막 전반에 걸친 혼탁이 주로 내피하 공간에 집중되어 있는 소견이 관찰되었다. 3% NaCl 점안액과 스테로이드 점안액, 경구 비타민 C 제제 처방한 후 외래 경과관찰하였다.

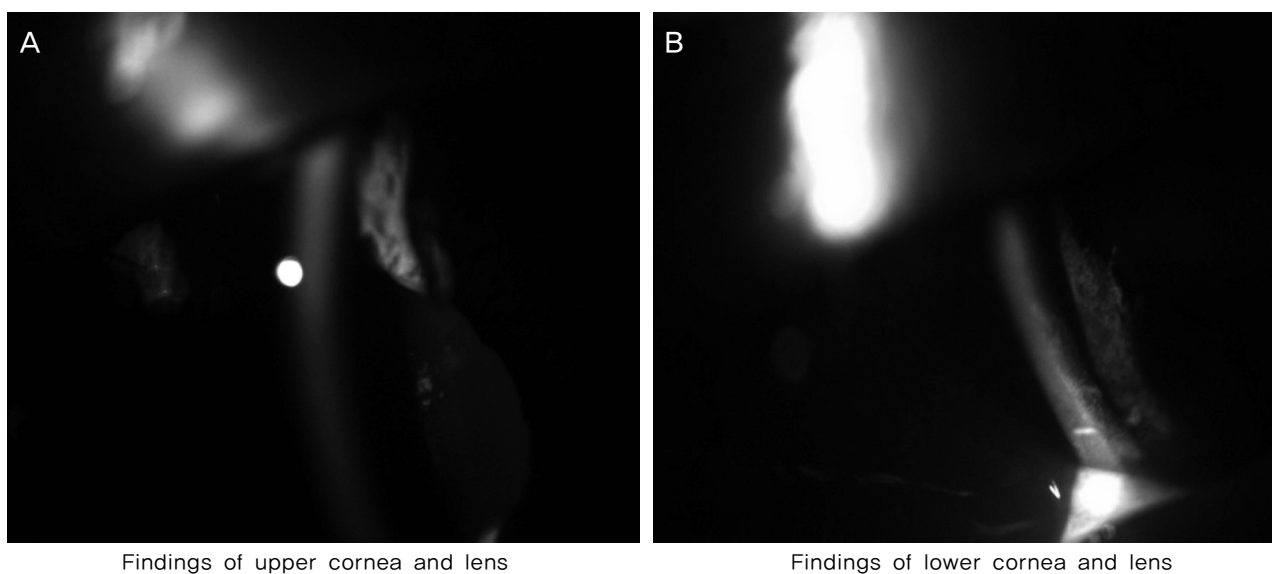
5-FU 전방 내 유입 3일 후부터 세극등현미경상 각막 부종 소견이 서서히 호전되는 소견 보였고 세척술 10일 후에는 시력이 3 m 거리에서 안전 수치 변별이 되는 정도로 호전되었으며, 각막 중심부의 혼탁이 먼저 없어지고 주로 하부의 각막 혼탁이 남아 있는 소견이 관찰되었다. 5-FU 전방 내 유입 35일째 좌안 교정시력 0.7, 안압 16 mmHg으로 호전된 소견 관찰되었다. 5-FU 전방 내 유입 2개월째 좌안 교정시력은 0.8, 안압은 13 mmHg으로 호전되었고 각막

부종도 주로 각막 하측에만 국한된 소견 보였으며 상측 및 중심부 각막에는 부종소견 관찰되지 않았다(Fig. 1). 세척술 3개월째에도 좌안 교정시력 0.8, 안압은 18 mmHg으로 안정적인 소견 보였다. 섬유주절제술 전에 비해 5-FU 전방 내 유입 2개월, 3개월째 각막 내피 세포의 밀도가 감소하고(유입 3개월째 기준 41% 감소) 크기가 증가된 소견을 보였다(Fig. 2, Table 1). 5-FU 전방 내 유입 8개월째, 각막의 투명도는 유지되었으나 수정체낭 혼탁으로 인해 좌안 교정 시력이 0.5로 저하된 소견 보였으며 안압은 안압약을 사용하지 않고 있는 상태에서 12 mmHg으로 유지되었다.

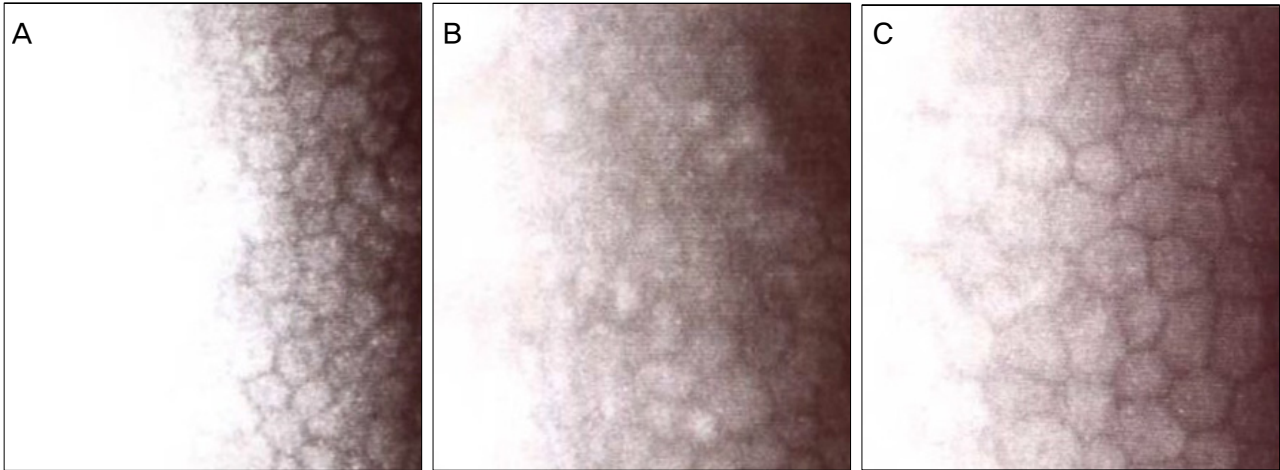
## 고 찰

섬유주절제술 후, 5-FU의 결막하 주입은 섬유아세포의 증식을 막고, 섬유증식을 억제해 여과포 소실을 방지하여 녹내장수술 성공률을 향상시키는 것으로 알려져 현재 매우 널리 사용되고 있다. 하지만 이로 인한 부작용의 사례가 보고되었는데,<sup>2,5</sup> 대부분의 부작용은 각막 상피 세포에 생기는 것으로서, 일반적으로는 섬유주절제술 후 5-FU의 결막하 주입이, 전방 내 유입으로 직접 이어지지 않음을 여러 연구에서 보고하였으며, 결막하 주입은 비교적 안전한 시술로 보고되었다.<sup>1,2</sup>

Lattanzio et al<sup>2</sup>에 의하면 섬유주절제술을 시행한 토끼 눈의 결막하 공간에 50 mg/ml 농도의 5-FU를 5일 간격으로 4회 주사한 결과 심각한 부작용은 관찰되지 않았음을 보고하였다. 이 연구에서는 주입 후 전방 내와 눈물에서의 5-FU 농도를 비교함으로써 전방 내 5-FU 유입 정도를 고



**Figure 1.** Anterior segment findings of the patient, 2 months after inadvertent 5-FU inflow. (A) The upper part of the cornea is clear and the lens shows negligible anterior capsular opacities. (B) The lower segment of the cornea shows Descemet's folds.



**Figure 2.** Specular microscopic findings according to timeline. (A) Preoperative specular microscopic findings. (B) Specular microscopic findings 2 months after inadvertent 5-FU inflow. Decreased cell density and obscured margins between cells were noted. (C) Specular microscopic findings 3 months after 5-FU inflow. Compared with preoperative findings, cell density was decreased, but margins between cells became clearer.

**Table 1.** Numeric data from specular microscopy according to timeline

	Preoperative findings	2 months after 5-FU inflow	3 months after 5-FU inflow
Cell density (cells/mm <sup>2</sup> )	2384	952	1418
Average cell size (μm <sup>2</sup> )	419	1050	705
Cell variability (%)	52	40	38
Corneal thickness (μm)	526	506	506

Note that corneal endothelial findings became worse 2 months after inadvertent 5-FU inflow compared with preoperative findings. Afterwards, corneal endothelial findings got improved at 3 months after inadvertent 5-FU inflow, but compared to the preoperative status, the corneal endothelial density was not restored.

려하였는데, 전방 내의 농도가 눈물에서의 농도보다 통계적으로 유의하게 적다는 것을 기술하였다. 5-FU를 결막하 공간에 유입시킨 경우 전방 내에 투과되는 농도가 낮고, 반복적인 주사를 하였다 하더라도 5-FU의 축적으로 인한 각막 내피 세포의 손상은 심각하지 않다고 하였다.

하지만 직접적으로 높은 농도의 5-FU에 각막 내피 세포가 노출되면 각막 내피 세포에 손상을 줄 가능성이 있다. Nuyts et al<sup>6</sup>에 의하면 소의 각막 내피 세포를 *in vitro*에서 배양한 후, 5-FU를 이용하여 독성을 검사한 결과 50 mg/ml의 농도에서 1시간까지도 독성으로 보이지 않았음을 보고하였다. 이와는 반대로, Mannis et al<sup>7</sup>은 소의 각막을 직접 적출하여 각막 전체를 이용하는 방법으로 5-FU의 독성을 측정하였다. 0.01, 0.1, 1, 10 mg/ml 농도의 5-FU에 4시간 동안 담귀 두었으며, 생리 식염수에 담귀 둔 각막의 내피세포와 비교하여 10 mg/ml 농도에서만 심각한 손상이 관찰되었음을 보고하여 농도에 비례해서 각막 내피세포 독성이 증가함을 증명하였다. 5-FU가 직접적으로 각막 내피 세포에 작용하여 독성을 미치는지, 아니면 5-FU가 간접적인 영향을 주어 손상을 주는 것인지, 혹은 5-FU가 들어있는 용매가 염기성 용액(pH 8.6~9.4)이므로 이로 인한 염

기성 화상에 의한 손상인지는 밝혀진 바 없다.

Bhermi et al<sup>3</sup>은 섬유주절제술 후 결막하 5-FU 주입 시 전방 내로 5-FU가 유입된 증례를 보고하면서 심각한 각막 내피 세포의 손상은 없었음을 보고하였다. 이 증례에서는 25 mg/ml 농도의 5-FU를 주입한 직후 전방 내 공기 방울이 확인되어 5-FU의 유입을 의심하였으며, 주입 30분만에 세척술을 시행하였다. 세척술 다음날에도 각막의 투명도에 이상 없이 보고하였고, 술 전 경면 현미경검사 소견과 비교할 수는 없었지만, 세척술 1개월째 경면현미경 소견은 정상으로 보고하였다. 저자는 이를 전방 내의 방수에 의한 희석과 완충 작용에 의한 것으로 결론지었다.

Mazey et al<sup>4</sup>은 비슷한 사례 2례를 보고하였으며 모두 전방세척술을 시행하지 않고 약물로만 치료한 것으로 보고하였다. 두 증례 모두 50 mg/ml 농도의 5-FU가 유입된 다음날 심한 각막 부종사례를 보였다고 보고하였으며, 1주 후부터 각막 부종이 호전되기 시작하여, 3주 후부터는 시력이 매우 호전되었다. 각막 부종은 상측부터 호전되었고, 6개월 후에는 두 증례 모두 각막의 투명성을 회복하였다는 보고를 하였다.

본 증례에서는 Mazey et al<sup>4</sup>이 보고한 증례와 유사하다.

오히려 본 증례에서는 전방세척술을 시행하였음에도 심한 각막 부종이 유발되었음을 미루어 볼 때, 많은 양이 전방 내로 유입되었으며 이로 인해 각막 내피가 손상되었음을 시사한다고 볼 수 있다. 따라서 정확한 기전은 알 수 없지만 5-FU의 전방 내 유입으로 인한 각막 내피 손상은 유입된 양과 관련이 있다고 생각해 볼 수 있다. 본 증례에서 5-FU가 전방 내로 유입된 이유는 여과포에 너무 인접하여 주입술을 시행하였고 섬유화된 결막 조직으로 주사액이 퍼지지 않아 높은 압력으로 주입이 되었을 가능성이 있으며, 팽팽한 안검에 의한 압력 때문에 여과포 벽의 균열을 통해 5-FU가 높은 압력으로 주입되었기 때문으로 생각된다. 본 증례와 Mazey et al<sup>4</sup>의 증례를 고려해 볼 때, Bhermi et al<sup>3</sup>이 보고한 증례에서는 5-FU가 전방 내로 많이 유입되지 않아 내피세포 손상이 적었을 가능성이 있다.

5-FU 전방 내 유입이 의심될 때 전방세척술이 도움이 되는지에 대해서는 충분한 증거가 없다. Mazey et al<sup>4</sup>의 보고와 비교할 때, 본 증례에서 각막 혼탁 호전 정도가 더 빠르다고 단정짓기는 어렵다. 하지만 5-FU 독성을 보고하였던 앞선 *in vitro* 연구 결과를 고려해 볼 때,<sup>7</sup> 농도와 노출 시간에 비례하여 각막 및 수정체 낭 독성이 증가할 수 있으므로, 빠른 시간 내에 전방세척술을 시행하는 것이 안전한 접근 방법으로 생각된다. 또한 많은 양이 유입된 경우, 각막의 염기성 화학 화상의 가능성이 있을 수 있다. 알칼리 화상의 기전이 비정상적 아스코르빈산의 감소로 인한 아교질 합성과 분비의 억제라는 점을 고려할 때, 세척술 후 비타민 C의 경구 복용이 회복을 더욱 촉진할 수 있을 것으로 생각되나, 추후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>8</sup>

5-FU를 결막하 주입할 때 여과포에서 90~180도 떨어

진 곳에 주입하는 것이 원칙이며, 여과포 내로 약이 유입되지 않도록 주의해야 한다. 특히 섬유화가 진행된 여과포가 있는 경우에서 needling 후 주입술을 시행할 때는 더욱 주의하여 시술을 시행해야 한다. 이 경우 주사부위와 여과포 사이에 결막하로 점탄물질을 주입하여 물리적 장벽을 만들고 5-FU를 주입하는 방법이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.<sup>9</sup>

## 참고문헌

- 1) Allingham RR, Damji KF, Freedman S, et al. Shields' Textbook of Glaucoma, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;577-9
- 2) Lattanzio FA Jr, Sheppard JD Jr, Allen RC, et al. Do injections of 5-fluorouracil after trabeculectomy have toxic effects on the anterior segment? J Ocul Pharmacol Ther 2005;21:223-35.
- 3) Bhermi GS, Holak S, Murdoch IE. Inadvertent exposure of corneal endothelium to 5-fluorouracil. Br J Ophthalmol 1999;83:376-7.
- 4) Mazey BJ, Siegel MJ, Siegel LI, Dunn SP. Corneal endothelial toxic effect secondary to fluorouracil needle bleb revision. Arch Ophthalmol 1994;112:1411.
- 5) Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. Surv Ophthalmol 2003;48:314-46.
- 6) Nuyts RM, Pels E, Greve EL. The effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on the corneal endothelium. Curr Eye Res 1992;11:565-70.
- 7) Mannis MJ, Sweet EH, Lewis RA. The effect of fluorouracil on the corneal endothelium. Arch Ophthalmol 1988;106:816-7.
- 8) Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea, 2<sup>nd</sup> ed. Vol. 1. Elsevier, 2005;1285-94.
- 9) Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. Glaucoma. Vol. 2 Surgical Management. Saunders Elsevier, 2009; 223-9.

=ABSTRACT=

## A Case of Corneal Endothelial Damage by 5-Fluorouracil Inflow Into Anterior Chamber After Subconjunctival Injection

Dae Hee Kim, MD, Min Ho Kim, MD, Jae Hong Ahn, MD

*Department of Ophthalmology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

**Purpose:** To present a case of corneal endothelial damage caused by inflow of 5-FU after subconjunctival 5-FU injection in a patient undergoing trabeculectomy.

**Case Summary:** A 65-year-old female patient diagnosed with chronic angle-closure glaucoma underwent trabeculectomy using mitomycin C. Three weeks after the surgery, her intraocular pressure (IOP) elevated, and the follicles had disappeared by trabeculectomy. Subsequently, subconjunctival 5-FU injection was performed. Following the fourth injection, visual acuity abruptly decreased, and corneal edema was observed. Upon presumption of inflow of 5-FU into the anterior chamber, anterior chamber irrigation was performed within 40 minutes. On postoperative day 1, visual acuity decreased from 0.8 to counting fingers, and diffuse corneal edema and anterior capsular opacity of the lens were noted. Three months after the irrigation, visual acuity improved to 0.8. Corneal edema and capsular opacity also improved, however the density of the corneal endothelial count decreased.

**Conclusions:** Inflow of 5-FU into the anterior chamber can cause corneal and lenticular toxicity. Anterior chamber irrigation is considered necessary to prevent 5-FU toxicity.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(9):1287-1291

**Key Words:** Corneal endothelium, Needling, Subconjunctival injection, Trabeculectomy, 5-Fluorouracil (5-FU)

---

Address reprint requests to **Jae Hong Ahn, MD**  
Department of Ophthalmology, Ajou University Hospital  
San 5 Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea  
Tel: 82-31-219-5673, Fax: 82-31-219-5259, E-mail: chrisahn@ajou.ac.kr