

당뇨망막병증에서 유리체강내 베바시주맙 주사 후 망막미세혈관류의 변화

The Change of Microaneurysm in Diabetic Retinopathy Patients Who Undergo Intravitreal Avastin (Bevacizumab) Injection

최창욱¹ · 이승준¹ · 강혜라² · 양연식¹

Chang Wook Choi, MD¹, Seung Joon Lee, MD¹, Hye Ra Kang, MD², Yun Sik Yang, MD, PhD¹

원광대학교 의과대학 원광대학교의과대학병원 안과학교실¹, 예수병원 안과²

Department of Ophthalmology, Wonkwang University School of Medicine & Hospital, Wonkwang University School of Medicine¹, Iksan, Korea

Department of Ophthalmology, Presbyterian Medical Center², Jeonju, Korea

Purpose: To evaluate microvascular change (microaneurysm) in diabetic retinopathy patients who undergo intravitreal bevacizumab injection using fluorescein angiography (FAG).

Methods: Thirty one eyes of 31 diabetic retinopathy patients undergoing intravitreal bevacizumab injection (1.25 mg/0.05 mL) in only 1 eye were included in this study. The control group (31 eyes) consisted of the fellow eyes. We excluded cases with intravitreal bevacizumab injection in both eyes and medial opacity obscuring three fundus image due to vitreous hemorrhage. The microaneurysmal change was analyzed at the same site the circle with optic disc radius and macula using FAG 2 to 4 months after injection.

Results: The average number of microaneurysms was 42.58 ± 33.93 and significantly decreased to 28.74 ± 28.06 after intravitreal bevacizumab injection ($p < 0.05$). The decrease of $35.70 \pm 24.79\%$ in the treatment group was statistically higher than $13.95 \pm 38.21\%$ in the control group with the fellow eyes ($p < 0.05$).

Conclusions: In the present study, intravitreal bevacizumab injection reduced neovascularization, cystoid macular edema. Therefore this data can be used for future research on microvascular changes in the retina.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(10):1481-1486

Key Words: Bevacizumab (Avastin), Diabetic retinopathy, Vascular endothelial growth factor (VEGF)

당뇨병은 미세혈관계에 병변을 일으키는 복잡한 대사질

환으로 눈에 영향을 끼치는 전신질환 중의 하나이다.¹ 아직
까지도 당뇨망막병증은 우리나라에서 실명에 이르는 가장
흔한 원인 중에 하나이며 평균 연령의 증가와 당뇨 유병률
의 증가에 따라 당뇨망막병증은 꾸준히 증가하고 있다.²

당뇨망막병증의 변화는 초기에 망막모세혈관 기저막
(basal lamina, BL)이 두꺼워지고, 혈관주위세포가 없어지
며, 미세혈관류가 발생한다. 결국 시간이 경과함에 따라 망
막모세혈관의 비 관류지역이 넓어지고 망막 신생혈관이 망
막 내에서 시신경유두 표면이나 유리체강 내로 발생한다.
이때 미세혈관류는 혈관주위세포가 없어지면서 일어나는
혈관의 수축능력 저하로 인해 혈관벽이 국소적으로 확장되

■ Received: 2014. 3. 21. ■ Revised: 2014. 6. 19.

■ Accepted: 2014. 9. 17.

■ Address reprint requests to Yun Sik Yang, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Wonkwang University School of
Medicine & Hospital, #895 Muwang-ro, Iksan 570-711, Korea
Tel: 82-63-859-1382, Fax: 82-63-858-3922
E-mail: ysyang@wonkwang.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 110th Annual
Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

* This paper was supported by Wonkwang University in 2014.

© 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.

거나 모세혈관 폐쇄에 따른 저산소증에 대한 내피세포 증식반응에 의해 발생된다고 생각한다.^{3,4,5} 미세혈관류는 단지 축적되는 것이 아니라 당뇨병망막병증의 진행 정도를 드러낸다고 하며 사라지고 다시 나타나기도 하며 이러한 미세혈관류의 높은 회전율이 당뇨황반부종과 같은 심각한 합병증의 진행에 대한 예측인자라는 연구들이 보고되고 있다.⁵

여러 연구를 통해 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 신생혈관 발생에 중요한 역할을 하며 그 농도가 증가하면 신생혈관이 형성되고 그 농도가 감소하면 신생혈관도 줄어드는 것을 확인하였다.⁶ 또한 VEGF는 모세혈관의 투과성을 증가시키는 데 중요한 역할을 한다고 알려졌다.⁷ 당뇨병망막병증의 모든 단계에서 전방수와 유리체에 VEGF가 증가되어 있고, 특히 당뇨황반부종이 있는 경우나 신생혈관이 있는 증식성 당뇨병망막병증 시에 더욱 증가되어 서로 밀접한 관계가 있음이 밝혀져 있다.^{8,9} 이에 최근에는 유리체강내 항 VEGF를 주입하여 황반부종을 감소시키거나 신생혈관을 억제한다는 연구들이 국내외적으로 보고되고 있다.¹⁰ 하지만 VEGF의 미세혈관류에 미치는 영향에 대한 연구는 해외에서는 많이 이루어지고 있으나 국내에서 VEGF와 당뇨병망막병증의 초기 변화인 미세혈관류의 변화에 대한 보고가 없어 본 저자는 이번 연구에서 신생혈관이나 황반 부종이 있었던 당뇨병망막병증 환자에 있어서 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행한 후 형광안저

촬영을 통하여 미세혈관류의 변화를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2008년 6월부터 2013년 5월까지 본원에서 18세 이상의 Type 1 또는 Type 2 당뇨병환자들 중에서 당뇨병망막병증으로 당뇨 황반 부종이 있거나 신생혈관이 발생하여 유리체강내 베바시주맙 주입술을 단안에 실시하였던 환자를 대상으로 후향적으로 자료를 분석하였다. 총 31명 31안이었으며 베바시주맙을 주입하지 않은 반대편 눈을 대조군으로 하여 그 효과를 비교하였다. 최근 4개월 이내에 백내장 수술을 받았거나 유리체 절제술, 망막박리 수술을 받았던 기왕력이 있는 경우, 매체의 혼탁이 있거나 유리체출혈이 있어서 망막의 이미지를 얻을 수 없는 경우와 이전에 유리체강내 트리암시놀론, 루센티스, 아바스틴 주입술을 시행받았던 경우는 대상에서 제외하였다.

당뇨망막병증환자에서 형광안저혈관조영술(HRA2 FAG, Heidelberg engineering GmbH, Germany)과 빛간섭단층촬영(Spectralis OCT, Heidelberg engineering GmbH, Germany)을 통해 황반 부종이나 신생혈관을 진단하였으며 이 경우 유리체강내 베바시주맙 주입술을 실시하였다. 유리체강내 베바시주맙 주입술 시 모든 환자는 수술실에서 실시하였으며 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon)로 점안마취 후 5% povidone-iodine 용액으로 안검과 눈알을 소

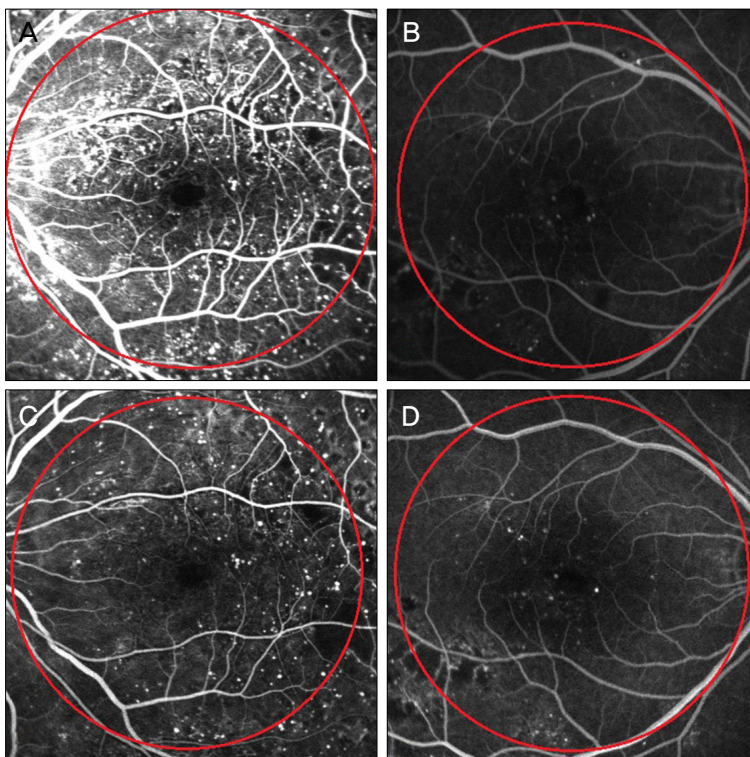


Figure 1. Microaneurysm of preinjectional state (A, B) and at 8 week postinjectional state (C, D) after intravitreal bevacizumab injection. The circle with a radius of optic disc and macular (red line) (A, C = patients #24 in Fig. 2, 3) (B, D = patients #30 in Fig. 2, 3).

Table 1. Characteristics of 31 patients who underwent intra-vitreous bevacizumab injection for diabetic retinopathy

Variable	Data
Total (eyes, %)	
Male	14 (45.16)
Female	17 (54.84)
Age (years)	
Mean \pm SD	58.61 \pm 8.34
Range	41-76
DM types (eyes, %)	
Type 1	1 (3.23)
Type 2	30 (96.77)
DMR type (eyes, %)	
NPDR	6 (19.35)
PDR	25 (80.65)
DM duration (years)	
Mean \pm SD	16.97 \pm 9.39
Range	1-37
Preinjectional PRP state (eyes, %)	
Yes	23 (74.19)
No	8 (25.81)
Lens status (eyes, %)	
Phakia	23 (74.19)
Pseudophakia	8 (25.81)

SD = standard deviation; DM = diabetes Mellitus; DMR = diabetic retinopathy; NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; PRP = panretinal photocoagulation.

독하였다. 수정체 안에서는 각막 윤부에서 4.0 mm, 인공수정체안 또는 무수정체안에서는 3.5 mm 떨어진 섬모체평면 부를 통하여 30게이지 주사 바늘을 통하여 유리체강내로 베바시주맵(Avastin®, 1.25 mg/0.05 mL)을 주입하였다. 유리체강내 주입술 후 점안 항생제(moxifloxacin, vigamox, Alcon)을 1달간 사용하게 하였다. 추적관찰 기간은 1에서 6개월이었으며 평균 3.52 \pm 1.26개월 후에 동일 기종의 형광안저촬영기와 빛간섭단층촬영을 통해 영상을 획득하였다. 시술 전과 시술 후의 변화는 시신경 유두부와 황반부를 반지름으로 하는 동일한 원안에 미세혈관류의 숫자를 측정하여 비교하였다(Fig. 1).

대응 표본 *t* 검정을 이용하여 유리체강내 주사를 시행하기 전과 후의 미세혈관류 개수를, 유리체강내 주사를 시행한 눈과 대조군과의 미세혈관류 변화정도를 비교 분석하였다. 통계는 SPSS (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 *p*-value 0.05 미만을 통계적으로 유의한 값으로 하였다.

결 과

대상 환자 31명의 평균 연령은 58.61 \pm 8.34세(범위: 41-76세)이었으며 남자가 14명(45.16%), 여자가 17명(54.84%)이었

다. 환자들 중 제1형 당뇨병으로 진단받은 환자는 1명(3.23%), 제2형 당뇨병으로 진단받은 환자는 30명(96.77%)이었으며 평균 당뇨 유병기간은 16.97 \pm 9.39년(범위: 1-37년)이었다. 또한 비증식성당뇨망막병증 환자가 6명(19.35%), 증식성당뇨망막병증 환자가 25명(80.65%)이었으며 시술 전 레이저광응고술을 받았던 경우도 23명(74.19%)이었다(Table 1).

전제 31안 모두 시술 후 안압 상승은 관찰되지 않았으며 시술 전 평균 안압은 11.55 \pm 2.27에서 시술 후 평균 안압은 11.55 \pm 2.83으로 통계학적 유의한 상승도 보이지 않았다. 또한 31안 모두에서 망막박리, 유리체출혈, 안내염, 망막중심동맥폐쇄 같은 시력에 치명적인 합병증이나 전신적 합병증은 발생하지 않았다.

유리체강내 베바시주맵을 주입한 눈에서의 미세혈관류의 변화를 살펴보면 시술 전 개수는 42.58 \pm 33.93(범위: 3-133)이었으며, 유리체강내 베바시주맵을 주사하고 3.52 \pm 1.26개월(범위: 2-6) 후 미세혈관류의 개수는 28.74 \pm 28.06(범위: 2-113)으로 통계학적으로 유의한 감소를 보였다(*p*<0.05, Table 2, Fig. 2). 또한 시술 전후의 미세혈관류의 변화의 정도를 백분율로 표시하여 시술을 시행한 눈과 반대편 눈을 대조군으로 비교하여도 그 변화의 정도가 평균 35.70 \pm 24.79%와 13.95 \pm 38.21%로 통계학적으로 유의한 감소의 차이를 확인할 수 있었다(*p*<0.05, Table 3, Fig. 3).

고 찰

당뇨망막병증은 당뇨병성 황반부종과 신생혈관을 일으켜 20대 이후 후천적으로 시력 감소를 유발하는 선두질환으로 최근 젊은 세대에서도 2형 당뇨병의 유병률이 점점 증가하고 있으며 이로 인해 시력을 위협하는 망막병증의 부담도 늘어나고 있는 추세이다.² 병리적으로는 신생혈관 형성이 눈의 구조를 파괴하고 시각기능 장애를 유발하는 주된 원인이며, 여기에는 내피세포의 이주와 증식을 촉진하고 혈관의 투과성을 증가시키는 VEGF가 중요한 역할을 한다.^{8,9}

VEGF는 저산소증에 의해서 망막조직의 내피세포, 혈관주위세포, 색소내피세포에서 생성이 되며,¹¹ 안구조직내 허혈은 VEGF로 인한 안구내 신생혈관의 핵심 조절기로, VEGF와 신생혈관 저해제와의 균형이 당뇨망막병증에서 신생혈관의 증식을 결정하게 된다.¹² 또한 VEGF는 세포간 접촉분자(intracellular adhesion molecule-1, ICM-1)의 발현과 백혈구의 유착을 유도하여 염증반응을 돕는 역할을 하며,¹³ 혈액망막장벽(blood-retina barrier)을 망가뜨리는 매개체로서 내피세포의 밀착연접 단백질에 영향을 미쳐 미세혈관류를 생성하며 모세혈관의 투과성을 증가시켜 체액 누출

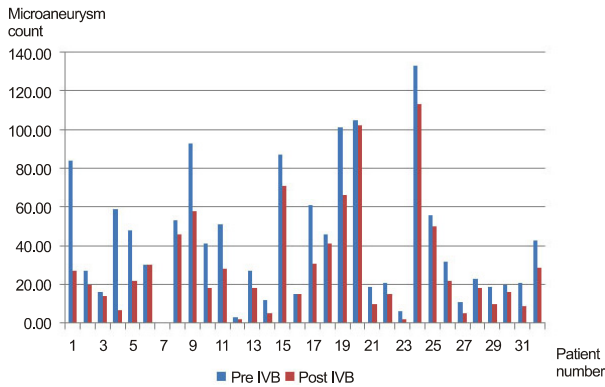


Figure 2. The change of microaneurysm between pre intra-vitreous bevacizumab injection (IVB) and post IVB by fluorescein angiography (FAG).

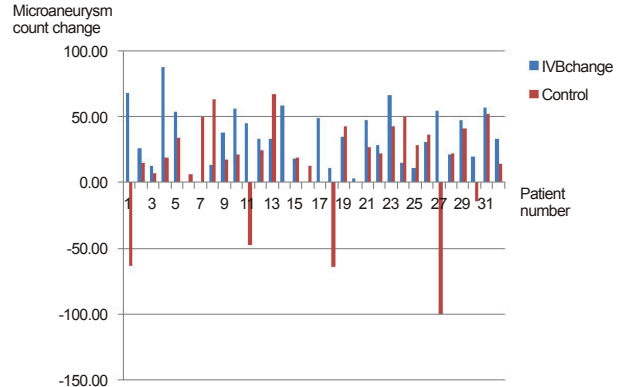


Figure 3. Comparison between intravitreal bevacizumab injection (IVB) group and control group in microaneurysm changes.

Table 2. The changes of microaneurysms between pre IVB and post IVB by fluorescein angiography (FAG)

	Pre IVB	Post IVB	p-value
Microaneurysm count	42.58 ± 33.93	28.74 ± 28.06	0.000

Values are presented as mean ± SD.

IVB = intravitreal bevacizumab injection.

Table 3. Comparison between IVB group and control group in microaneurysm changes

	IVB group	Control group	p-value
Microaneurysm change (%)	35.70 ± 24.79	13.95 ± 38.21	0.021

Values are presented as mean ± SD.

IVB = intravitreal bevacizumab.

과 황반부종을 유발한다.^{6,13}

초기 망막혈관변화는 혈관주위세포소실 및 BL의 비후, 망막모세혈관의 투과성 증가, 혈관내피세포 및 신경원의 변성, 무세포성 모세혈관(acellular capillary) 발생 등이 있으며, 혈관주위세포는 모세혈관의 안정성을 유지하고 혈관내피의 항상성에 관여한다.¹⁴ 혈소판유래성장인자-베타(platelet-derived growth factor-beta, PDGF-beta)와 전환성장인자-베타(transforming growth factor-beta, TGF-beta) 활성의 변화가 혈관내피세포와의 상호작용을 통해서 혈관주위세포의 생존과 분화에 영향을 주며 이런 혈관주위세포의 손실은 혈관내피세포의 수를 감소시키고 무세포성 모세혈관의 비관류를 유발하게 된다.¹⁵

미세혈관류는 당뇨병망막병증의 가장 초기의 임상적 증상으로 혈관주위세포가 손상된 부위의 모세혈관벽이 밖으로 돌출되어 주로 낭상(saccular)으로 나타나는 국소 병변이며, Stitt et al¹⁶에 의하면 당뇨병성 미세혈관류는 속망막 모세혈관망(inner retinal capillary plexus)의 심부에서 나온 모세혈관계의 기능 없는 돌출이라 하였다. 이는 당뇨병망막병증에서 혈전으로 막혀 사라지기도 하며, 또 다른 위치의 혈관수상구조에 새로운 것이 생기기도 한다. 이런 변화를 통해

서 당뇨병망막병증의 경과를 알 수 있으며,¹⁷ 미세혈관류 생성 속도는 경도에서 중등도의 비증식성당뇨망막병증에서 임상적으로 유의한 황반부종(CSME)의 진행과 연관이 있는 것으로 알려졌다.¹⁸ 또한 미세혈관류의 수는 당뇨병망막병증의 진행과 퇴행 여부를 예측할 수 있게 하여 당뇨병망막병증의 진행 및 악화를 예상할 수 있는 중요한 예후지표가 된다.¹⁹ 이러한 개념은 1986년 Kohner and Sleightholm²⁰이 처음으로 미세혈관류의 숫자와 당뇨병망막병증의 중증도와 연관성을 기술하였으며 최근에는 미세혈관류 숫자측정과 미세혈관류의 출현과 소실과 관련된 미세혈관류 회전을 당뇨병망막병증의 진행과 황반부종에 대한 예측인자라는 보고가 이루어지고 있다.^{5,21}

당뇨망막병증의 진행을 늦추고 황반부종의 호전을 위해 레이저광응고술이 그 역할을 다 해왔고, 레이저광응고술은 레이저 이후에 VEGF의 양의 감소와 함께 미세혈관류 및 신생혈관이 퇴행하게 되어 당뇨병망막병증의 치료효과를 가져왔으나,²² 레이저광응고술이 가지고 있는 주변부 시야결손 및 야맹, 황반부종의 악화 등의 여러 가지 한계점과 백내장 유리체 출혈 및 혼탁으로 인한 레이저 치료의 제한으로 인해 적기에 치료하지 못하는 문제점이 있었다. 이런 제

한점을 해결하는 대안으로서 항 VEGF 치료가 있으며 항 VEGF의 대표적인 약물로는 베바시주맵이 있고 이는 모든 타입의 VEGF의 아이소형에 결합하는 재조합 인간단일클론성 항체로서,^{23,24} 베바시주맵의 안구내 주사는 VEGF 수용체를 차단하여 신생혈관이 생기는 것을 억제한다.²⁵ 최근에는 유리체강내 항 VEGF를 주입하여 신생혈관의 누출을 감소시켜 황반부종을 호전시키거나 신생혈관을 억제한다는 연구들이 보고되고 있다.⁹ 특히 Leicht et al²⁶은 미세혈관류의 수와 회전을 측정하였고 당뇨황반부종이 있는 비증식성 당뇨망막병증환자에게는 라니비주맵을 투여하였고 아무런 합병증 없는 비증식성 당뇨망막병증환자를 대조군으로 하여 분석하여 라니비주맵 투여군에서 전체적인 미세혈관류수와 회전이 감소했음을 보였고 이를 치료효과 판정이나 당뇨망막병증 진행 정도를 알아볼 수 있다고 보고하였다.

본 연구에 의하면 형광안저촬영을 통하여 미세혈관류의 개수는 유리체강내 베바시주맵을 주사하고 난 후 통계학적으로 유의한 감소를 보였으며($p < 0.05$) 또한 유리체강내 베바시주맵을 주입한 눈과 대조군과의 미세혈관류의 감소를 비교에서도 $35.70 \pm 24.79\%$ 와 $13.95 \pm 38.21\%$ 로 통계학적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. 이는 유리체강내 VEGF의 농도 감소로 인해 망막모세혈관 및 혈관주위세포에 미치는 모세혈관의 손상과 내피세포 증식반응과 같은 당뇨망막병증의 진행을 억제함으로써 얻어진 결과로 보여진다.

후향적으로 의무기록을 분석하다 보니 시술 전후의 영상이 정확히 동시간 때가 아니었으며 비증식성 당뇨망막병증과 증식성 당뇨망막병증이 모두 포함되어 있기 때문에 범망막광응고술이 되어있는 경우도 배제하지 않았으나 본 연구 기간 동안에는 추가적 레이저 치료 시행된 경우는 제외되었기 때문에 레이저에 의한 미세혈관류의 변화는 배제시킬 수 있었다.

Sjolie et al¹⁹은 VEGF에 대한 상향 조절이 미세혈관류를 일으키는 내피세포증식과 염증, 삼출반응을 유발하므로 초기 당뇨 망막병증에서는 항VEGF는 효과가 있으나 진행된 당뇨 망막병증의 경우 비 변화점에 도달하여 별로 효과를 보이지 못한다고 하였고 Kohner et al²⁷은 초기 당뇨망막병증에서 당뇨망막병증 병변은 가역적이며 늦춰질 수 있다고 하였다. 따라서 앞으로 진행된 당뇨 망막병증에서 미세혈관류의 변화에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 또한 본 연구는 미세혈관류 검사로 형광안저촬영을 통해 임상적 평가와 감소의 정도만을 판정하였으나 최근에는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)을 통해서 가시화가 가능

하게 되었고²⁸ Retmarker DR imaging 기술을 이용하여 자동적으로 미세혈관류에 대한 분석도 가능하게 되었다. 따라서 이러한 SD-OCT와 Retmarker DR software 시스템을 이용하여 더 좋은 연구가 이루어질 것으로 생각한다.

결론적으로 당뇨망막병증환자에게 VEGF를 억제하는 약물을 유리체강내 주입하는 경우 미세혈관류 감소를 확인할 수 있었으며 이는 추후 이뿐만 아니라 당뇨망막병증 환자의 비관류지역의 변화 등 망막모세혈관의 전반적 변화를 알아보는 연구의 선행자료로서 큰 의의가 있다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Mun SJ, Kim IC, Lee DW, et al. The morphological study of muller cells with enzyme histochemical staining in retina of induced diabetic rats. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:708-14.
- 2) Kim HK, Oh TS, Lee SM, Lee JB. The initial fundus examination and severity of diabetic retinopathy at a primary eye clinic. J Korean Ophthalmol Soc 2005;46:982-8.
- 3) Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy. Optom Vis Sci 2012;89:E692-703.
- 4) Wang H, Chhablani J, Freeman WR, et al. Characterization of diabetic microaneurysms by simultaneous fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2012;153:861-7.e1.
- 5) Hellstedt T, Immonen I. Disappearance and formation rates of microaneurysms in early diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 1996;80:135-9.
- 6) Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev 2004;56:549-80.
- 7) Lal BK, Varma S, Pappas PJ, et al. VEGF increases permeability of the endothelial cell monolayer by activation of PKB/akt, endothelial nitric-oxide synthase, and MAP kinase pathways. Microvasc Res 2001;62:252-62.
- 8) Liinamaa MJ, Savolainen MJ. High vitreous concentration of vascular endothelial growth factor in diabetic patients with proliferative retinopathy using statins. Ann Med 2008;40:209-14.
- 9) Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:3-8.
- 10) Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. Curr Diabetes Rev 2009;5:39-46.
- 11) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994;331:1480-7.
- 12) Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. Curr Diabetes Rev 2009;5:8-13.
- 13) Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:2155-62.
- 14) Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. Curr Eye Res 2010;35:1045-56.
- 15) Hammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy.

- Horm Metab Res 2005;37:39-43.
- 16) Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. Br J Ophthalmol 1995;79:362-7.
 - 17) Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm turnover at the macula predicts risk of development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 2013;36:1254-9.
 - 18) Haritoglou C, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm formation rate as a predictive marker for progression to clinically significant macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. Retina 2014;34:157-64.
 - 19) Sjölie AK, Klein R, Porta M, et al. Retinal microaneurysm count predicts progression and regression of diabetic retinopathy. Post-hoc results from the DIRECT Programme. Diabet Med 2011;28:345-51.
 - 20) Kohner EM, Sleightholm M. Does microaneurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy? Ophthalmology 1986;93:586-9.
 - 21) Nunes S, Pires I, Rosa A, et al. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. Ophthalmologica 2009;223:292-7.
 - 22) Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1981;88:583-600.
 - 23) Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004;3:391-400.
 - 24) Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina 2006;26:275-8.
 - 25) Han XX, Guo CM, Li Y, Hui YN. Effects of bevacizumab on the neovascular membrane of proliferative diabetic retinopathy: reduction of endothelial cells and expressions of VEGF and HIF-1 α . Mol Vis 2012;18:1-9.
 - 26) Leicht SF, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm turnover in diabetic retinopathy assessed by automated RetmarkerDR image analysis—potential role as biomarker of response to ranibizumab treatment. Ophthalmologica 2014;231:198-203.
 - 27) Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). UK Prospective Diabetes Study Group. Diabetologia 1999;42:1107-12.
 - 28) Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al. Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2010;150:840-8.

= 국문초록 =

당뇨망막병증에서 유리체강내 베바시주맵 주사 후 망막미세혈관류의 변화

목적: 유리체강내 베바시주맵을 주사하였던 당뇨망막병증 환자에서 형광안저촬영을 비교하여 미세혈관류의 변화를 확인하고자 하였다.

대상과 방법: 2008년 6월에서 2013년 5월(5년)까지의 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 당뇨망막병증으로 단안에 1.25 mg/0.05 mL 유리체강내 베바시주맵 주사를 맞은 31명 31안을 대상으로 하였으며 반대 안 31안을 대조군으로 파악하였다. 양안 모두에 주사를 맞거나 유리체출혈에 의해 형광안저촬영을 할 수 없는 경우는 제외하였다. 시술 전과 시술 후 2~4개월에 형광안저촬영을 이용하여 시신경유두부와 황반부를 반지름으로 하는 동일지점에서 미세혈관류의 변화를 측정하였다.

결과: 시술 전 미세혈관류의 개수가 평균 42.58 ± 33.93 에서 시술 후 28.74 ± 28.06 으로 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$). 또한 미세혈관류의 변화를 시술을 시행한 눈과 반대편 대조군과 비교하였을 때에도 $35.70 \pm 24.79\%$ 와 $13.95 \pm 38.21\%$ 로 통계학적 유의성을 관찰할 수 있었다($p < 0.05$).

결론: 유리체강내 베바시주맵 주사가 당뇨망막병증환자에서 신생혈관과 황반부종 감소뿐만 아니라 미세혈관류의 감소를 보여주었으며 이는 망막내 미세혈관변화에 대한 전향적 분석을 위한 좋은 선행자료로 사용 가능성을 제시하였다.

(대한안과학회지 2014;55(10):1481-1486)