

중심장액맥락망막병증 환자에서 유리체강내 베바시주맵 주입술의 치료 효과에 영향을 주는 요인

권 의 용

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 중심장액맥락망막병증 환자에서 유리체강내 베바시주맵 주입술의 치료 효과에 영향을 주는 요인에 대해 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 중심장액맥락망막병증으로 증상이 3개월 이상 지속된 환자 중 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하고 6개월 이상 경과 관찰이 가능했던 환자 54명 56안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.
결과: 치료 반응군은 32명 34안(60.7%)이었으며, 비반응군은 치료 효과가 없었던 12명 12안과 호전을 보인 뒤 일정 기간 후 다시 재발한 10명 10안으로 총 22명 22안(39.3%)이었다. 비반응군은 형광안저촬영에서 반응군에 비해 누출점의 개수가 많았고(1.26 ± 0.35 vs 1.90 ± 0.42 , $p=0.01$), 누출점이 황반부에 가까이 위치함을 알 수 있었다($p=0.044$). 또한 빛간섭단층촬영에서는 낭포성 황반부종이 비반응군에서 많이 관찰되었다($p=0.042$).
결론: 중심장액맥락망막병증 환자에서 누출점이 여러 개 또는 황반부 중심부에 위치하거나, 빛간섭단층촬영에서 낭포성 황반부종이 관찰되면 치료효과가 없거나 재발이 흔하다.
<대한안과학회지 2014;55(3):391-395>

중심장액맥락망막병증은 후극부에 발생하는 장액성 각막 신경 망막박리나 망막색소상피 박리를 특징으로 하는 질환으로 망막색소상피의 국소적 이상 부위를 통한 맥락막으로부터의 장액 누출로 인하여 발생하며, 형광안저촬영에서 특징적으로 초기의 작은 누출점 및 후기에 원형의 형광 고임을 보이게 된다.^{1,2} 환자들은 급성기에 시력저하 및 소시증, 변시증, 중심부 암점, 대비감도 저하 등의 증상을 경험하게 된다. 급성 중심장액맥락망막병증은 예후가 좋아서 대부분 자연적으로 회복되는 경우가 많으나, 일부에서는 만성적인 경과로 잦은 재발을 보이고, 망막색소상피 위축 및 낭포성 황반변성 등의 변화가 발생하여 시력이 정상적으로 회복되지 않을 수 있다.³⁻⁵ 국소 레이저 광응고술을 시행하여 질병의 경과를 단축시킨다고 알려졌으나, 그 효과가 제한적이고 병변이 황반 중심에 너무 가깝게 있는 경우 시술하기 어려우며, 암점이나 맥락막신생혈관을 유발할 수 있는 단점이 있다.⁶ 또한 광역학치료를 시행하여 좋은 치료 결과들이 보고되고 있으나, 망막색소상피의 위축, 맥락막 허혈,

맥락막신생혈관 등의 합병증을 초래할 수 있으며, verteporfin (Visudyne®, Novartis AG, Basel, Switzerland)의 양이나 레이저 변수 등에 대한 정확한 치료 방법에 대한 연구가 필요하다.⁷⁻¹⁵ 최근에는 중심장액맥락망막병증의 치료로 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하고 있는데, 이러한 치료는 시력이 호전되고 망막하액이 감소되며, 이는 레이저 광응고술이나 광역학치료와 같은 기존의 치료에 비해 부작용의 위험이 없이 비교적 안전하게 시술할 수 있는 것으로 알려졌다.¹⁶⁻¹⁹ 본 연구에서는 중심장액맥락망막병증에서 유리체강내 베바시주맵 주입술 시행 후 치료 효과를 분석하고, 치료 효과에 미치는 요인을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2009년 2월부터 2010년 8월까지 본원에 내원하여 중심장액맥락망막병증으로 인한 증상이 3개월 이상 지속된 환자 중 유리체강내 베바시주맵 주입술을 받고 6개월 이상 경과 관찰이 가능했던 환자 54명 56안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

중심장액맥락망막병증 진단은 안저검사에서 황반부의 장액성 융기를 보이고, 형광안저촬영에서 국소 형광누출이 있으면서 빛간섭단층촬영에서 감각신경망막박리가 확인되는 경우로 하였다. 환자들의 나이, 성별, 초진시 최대 교정시력과 세극등현미경검사, 안저검사, 형광안저촬영(Spectralis

■ Received: 2014. 1. 25. ■ Revised: 2014. 2. 12.
■ Accepted: 2014. 3. 4.
■ Address reprint requests to Eui Yong Kweon, MD
Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Hospital, #20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: 82-63-250-1960, Fax: 82-63-250-1960
E-mail: key@jbnu.ac.kr

HRA, Heidelberg Engineering), 빛간섭단층촬영(Cirrus 4000 HD OCT, Carl Zeiss) 소견을 알아보았다. 형광안저촬영에서는 누출의 개수, 누출의 모양, 누출 부위를 분석하였으며, 빛간섭단층촬영에서는 황반부의 중심두께, 망막색소상피층의 박리와 돌출, 시세포층의 내외층 경계부 및 황반부의 낭포성 변화에 대해 분석하였다. 형광안저촬영에서 황반중심에서 반지름이 1시신경유두직경인 부분을 Zone I, 그 바깥 부분을 Zone II라 명명하여 누출 부위를 분류하였다.

베바시주입 1.25 mg/0.05 cc를 각막 변연부에서 2.5-3.5 mm 떨어진 부위에 30게이지 바늘을 이용하여 유리체강내로 주입하였다. 항생제 점안액을 1주일간 하루에 4번씩 사용하여 이차 감염을 예방하였으며, 시술 후 1일째 안압검사와 세극등현미경검사를 시행하였다. 시술 후 1개월, 3개월, 6개월에 각각 시력측정, 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였다.

시술 후 4-6주째 호전이 없는 경우는 추가적인 주입술을 시행하였으며, 그 후 경과관찰 동안에도 호전이 없는 경우에는 주입술을 다시 시행하거나, 레이저 광응고술, 광역학치료를 시행하였다. 최대 2회의 시술 후 2줄 이상의 시력 호전이 유지되거나, 빛간섭단층촬영검사상 망막하액이 흡수된 뒤 6개월의 경과 관찰 기간 내에 다시 재발하지 않은 환자를 반응군(그룹 1)으로 분류하였으며, 유리체강내 주입술 시행 후에도 시력호전이 없고 빛간섭단층촬영검사상 망막하액이 흡수되지 않은 환자나, 1회 주입술 시행 후 시

력 및 검사상 호전을 보였으나, 경과 관찰 기간 중 다시 재발하여 추가적인 처치를 한 환자를 비반응군(그룹 2)으로 분류하였다.

결 과

대상 환자는 총 54명 56안으로 남자가 48명(88.9%), 여자가 6명(11.1%)이었고 평균 연령은 48.69 ± 7.09 세였으며, 환자들의 증상 기간은 평균 5.29 ± 3.59 개월이었다. 치료 반응군은 32명 34안(60.7%)이었으며, 비반응군은 치료 효과가 없었던 12명 12안과 호전을 보인 뒤 일정 기간 후 다시 재발한 10명 10안으로 총 22명 22안(39.3%)이었다. 두 그룹 사이에 환자의 나이나 술 전 시력의 차이는 없었고, 유리체강내 주사 횟수는 1군에서 1.18 ± 0.39 , 2군에서 2.86 ± 0.83 으로 통계학적으로 유의하게 차이를 보였다($p=0.720$, $p=0.963$, $p<0.001$, Table 1). 형광안저촬영에서 누출점의 개수는 반응군에서 비반응군에 비해 통계학적으로 유의하게 누출점의 개수가 많았고(1.26 ± 0.35 vs 1.90 ± 0.42 , $p=0.01$), 누출의 모양에 따른 그룹 간의 차이는 관찰되지 않았으나($p=0.142$, Table 2), 누출 점의 위치에 따른 그룹 간의 차이를 분석하였을 때 비반응군에서 누출점이 황반 중심에 더 가까이 위치함을 알 수 있었다($p=0.044$, Table 3). 빛간섭단층촬영에서 치료 전 황반부 중심두께가 반응군에서 $385.4 \pm 102.14 \mu\text{m}$, 비반응군에서

Table 1. Characteristics of responders (group 1) and non-responders (group 2)

	Group 1	Group 2	p-value
No. of patients (M:F)	32 (27:5)	22 (21:1)	0.383*
Age	49.12 ± 7.00	48.40 ± 7.52	0.720†
BCVA at first visit (log MAR)	0.308 ± 0.325	0.326 ± 0.384	0.963†
Number of injection	1.18 ± 0.39	2.86 ± 0.83	<0.001 †

Values are presented as mean \pm SD.

BCVA = best corrected visual acuity.

*Fisher's exact test; †Wilcoxon rank sum test.

Table 2. Fluorescein angiographic characteristics of patients in group 1 and group 2

Angiographic findings	Group 1	Group 2	p-value*
Mean number of leaking point	1.26 ± 0.35	1.90 ± 0.42	0.010
Smokestack type leaking pattern	8	2	0.142

Values are presented as mean \pm SD.

*Pearson's *t*-test.

Table 3. Treatment response of patients in zone I and zone II

	Zone I	Zone II	p-value*
Group 1	27	7	0.044
Group 2	20	2	

*Chi-square test.

Table 4. Preoperative OCT characteristics of patients in group 1 and group 2

OCT findings	Group 1	Group 2	p-value*
CMT (μm)	385.4 \pm 102.14	352.2 \pm 98.35	0.336
RPE detachment	8	4	0.641
Bulging of RPE	9	6	0.948
Cystoid degeneration	0	4	0.042
Discontinuity of IS/OS	4	1	0.364

Values are presented as mean \pm SD.

OCT = optical coherence tomography; CMT = central macular thickness; RPE = retinal pigment epithelium; IS/OS = inner segment/outer segment.

*Pearson's *t*-test.

352.2 \pm 98.35 μm 로 두 군 간의 차이는 없었고, 망막색소상피층의 박리와 돌출, 시세포층의 내외층 경계부의 변화에서도 두 군 간의 차이는 발견할 수 없었으나, 낭포성 황반부종이 비반응군에서 많이 관찰되었다($p=0.042$, Table 4).

고 찰

중심장액맥락망막병증의 자연경과는 대부분 저절로 호전되어 좋은 시력 결과를 보이게 되지만, 망막색소상피의 위축이나 시세포가 손상되면 시력 회복이 이루어지지 않게 된다.^{1,20} 국소 레이저 광응고술을 시행하면 질병의 경과를 단축시키고 재발을 감소시킬 수 있다고 알려졌으나, 그 효과가 제한적이고 병변이 황반 중심에 너무 가깝게 있는 경우 시술하기 어려우며 오히려 암점이나 맥락막신생혈관을 유발할 수 있는 단점이 있다.⁶

중심장액맥락망막병증의 원인으로 제시되고 있는 맥락막 혈관의 과투과 부위에 광역학치료를 시행하면 맥락막 혈관의 위축 및 혈류 감소와 이로 인한 삼출 감소로 장액망막박리의 호전을 기대할 수 있어 광역학치료를 시행하기도 한다.^{10,14,20-24} 그러나 Cardillo et al⁸은 광역학치료 후 31%에서 허혈성 변화에 의한 이차적인 망막색소상피의 변화가 나타났음을 보고했고, 광역학치료 3개월 후 중심와 주위의 맥락막신생혈관의 발생을 보고하기도 하였으며, 일시적인 망막기능의 손상이 다초점망막전위도 검사를 통해 증명된 경우도 있다.^{9,25,26} 이러한 부작용이 있기 때문에, 예후가 일반적으로 좋은 중심장액맥락망막병증 환자에서 우선적인 치료로 광역학치료를 고려하는 것이 어려울 수 있다.

중심장액맥락망막병증에서의 혈관투과성 증가에 있어 혈관 내피세포성장인자(VEGF)의 역할은 명확하게 규명되어 있지 않으나, 베바시주맙을 유리체강내 주사하여 안구 내 VEGF를 억제시키면 맥락막 혈관의 과투과성에 변화를 주어 망막하액을 감소시킬 수 있다는 보고가 있다.¹⁶ Torres-Soriano et al¹⁶은 5명의 중심장액맥락망막병증 환자에게 베바시주맙 2.5 mg 유리체강내 주입술을 시행하고 1, 3, 6개월 경과 관

찰한 결과, 모든 환자에서 시력, 형광안저촬영상 누출, 감각신경망막박리가 호전되었다고 보고하였다. Seong et al¹⁸은 10명의 환자에게 베바시주맙 1.25 mg 유리체강내 주입술을 시행한 모든 경우에서 감각신경망막박리가 호전되었으며, 6개월 후 평균 최대교정시력이 logMAR 0.32에서 0.04로 유의하게 호전되었다고 발표하였다. Kim and Lee¹⁹은 42안의 중심장액맥락망막병증 환자에게 베바시주맙 치료를 하여 1개월 후 평균 교정시력이 0.53에서 0.72로 상승하였으며, 76.2%에서 감각신경망막박리가 사라지는 것을 확인하였다.

본 연구에서 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 4-6주간 좋은 단기 효과를 보였던 환자는 그룹 1 중 34안과 그룹 2의 효과를 보였던 10안을 포함하여 44안(78.9%)였으나, 장기 효과를 보였던 환자는 34안(60.7%)으로 저하되었다. 치료에 반응이 없거나 재발이 잦은 환자들의 특징은 빛간섭단층촬영 검사에서 낭포성 황반변성을 보이거나, 형광안저촬영검사에서 누출점이 여러 개이거나 누출점이 중심부로부터 가까운 경향을 보이는 것을 알 수 있었다. 이는 그룹 2의 경우 유리체강내 베바시주맙 주입술로 인해 장액성 망막박리가 호전되는 비율이 적거나 호전된 경우에도 시력 회복이 늦어지게 하는 이유로 생각된다. 다만 그룹 1과 그룹 2 사이에 통계학적 차이를 보인 낭포성 황반변성은 중심장액맥락망막병증이 만성적으로 진행되는 경우에도 나타날 수 있는 변화이기 때문에 이에 대한 해석에 주의가 필요할 것이다. 본 연구는 후향적인 조사로 치료 후 추적 관찰이 충분히 이루어지지 않은 환자들이 누락되었으며, 호전된 환자의 경우 경과 관찰이 잘되지 않는 경향이 있을 수 있기 때문에, 자연 치유되는 환자와 주사의 효과로 호전되는 환자를 파악하기 힘들었다. 또한 질병의 병태생리가 다를 수 있는 급성과 만성 중심장액맥락망막병증을 구분하여 치료 효과를 판정하지 못하는 한계점을 가진다.

중심장액맥락망막병증이 대부분 자연 회복되는 경과를 보이며, 안구내염과 같은 심각한 안구내 주사의 합병증이 비록 적다고 보고되고 있으나 발생시 심각한 후유증을 남

길 수 있으며, 장기적인 효과가 불확실하고 재발 또한 빈번히 관찰된다. 비록 유리체강내 베바시주맵 주입술이 좋은 초기 치료로 생각되나 자연 치유가 잘 되는 질환의 특징을 고려하여 그 효과에 대한 주의 깊은 검토를 해야 하고, 시술 후에도 재발되고 지속적인 병변으로 인한 불편감과 잦은 시술은 환자에게 정신적 고통과 경제적 부담을 줄 수 있다는 점을 고려해야 할 것이다. 최근에는 광역학치료나 역치하 레이저 광응고술이 유리체강내 베바시주맵 주입술보다 좋은 결과를 보인다는 보고도 있다.^{27,28} 또한 Lim et al²⁹은 중심장액맥락망막병증 환자의 방수와 혈장의 혈관내피 성장인자의 농도가 정상인에 비해 높지 않다고 보고하였다. 본 연구에서 중심장액맥락망막병증 환자에서 유리체강내 베바시주맵 주입술은 시술의 용이성, 빠른 치료 효과와 적은 부작용, 시술의 용이성과 경제적 측면을 고려하여 초기 치료로 고려될 수 있으나, 시술 전 형광안저혈관조영술에서 누출점이 중심부쪽에 위치하고 다발성인 소견이 보여서, 치료 후에도 재발이 흔하고 치료 효과가 낮을 것으로 생각되는 환자에서는 레이저 광응고술이나 광역학치료와 같은 다른 치료나 다양한 병합 치료 방법을 고려하는 것도 좋을 것으로 생각되었다. 따라서 중심장액맥락망막병증의 치료로 각각의 치료방법을 적절하게 병행하여 환자에게 좋은 결과를 줄 수 있는 방법에 대해 전향적이고 계획된 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. [J]. Idiopathic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 1967;63:587-615.
- Yannuzzi LA, Gitter KA, Schatz H. The macula: a comprehensive text and atlas, 2nd ed. Baltimore: William & Wilkins, 1982;145-65.
- Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. Br J Ophthalmol 1984;68: 815-20.
- Wang MS, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 2002;133:787-93.
- Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. Retina 2003;23:1-7; quiz 137-8.
- Burumcek E, Mudun A, Karacorlu S, Arslan MO. Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of long-term follow-up. Ophthalmology 1997;104:616-22.
- Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. Retina 2003;23:235-7.
- Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Retina 2003;23:752-63.
- Chan WM1, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodeling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. Br J Ophthalmol 2003;87:1453-8.
- Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. Retina 2003;23:288-98.
- Canakis C, Livir-Rallatos C, Panayiotis Z, et al. Ocular photodynamic therapy for serous macular detachment in the diffuse retinal pigment epitheliopathy variant of idiopathic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 2003;136:750-2.
- Taban M, Boyer DS, Thomas EL, Taban M. Chronic central serous chorioretinopathy: photodynamic therapy. Am J Ophthalmol 2004; 137:1073-80.
- Chung SE, Kang JH, Kang SW. Chronic central serous chorioretinopathy: photodynamic therapy. J Korean Ophthalmol Soc 2007; 48:279-84.
- Chang MH, Kim SW, Oh JR, Huh K. Photodynamic therapy with verteporfin using half fluence for chronic central serous chorioretinopathy. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1326-33.
- Kim M, Chung H. The result of photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1035-43.
- Torres-Soriano ME, Garcia-Aguirre G, Kon-Jara V, et al. A pilot study of intravitreal bevacizumab for the treatment of central serous chorioretinopathy (case reports). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:1235-9.
- Huang WC, Chen WL, Tsai YY, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. Eye (Lond) 2009;23:488-9.
- Seong HK, Bae JH, Kim ES, et al. Intravitreal bevacizumab to treat acute central serous chorioretinopathy: short-term effect. Ophthalmologica 2009;223:343-7.
- Kim HS, Lee JH. The short-term effect of intravitreal bevacizumab for treatment of central serous chorioretinopathy. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:860-4.
- Costa RA, Scapucin L, Moraes NS, et al. Indocyanine green-mediated photothrombosis as a new technique of treatment for persistent central serous chorioretinopathy. Curr Eye Res 2002;25: 287-97.
- Costa RA, Farah ME, Freymüller E, et al. Choriocapillaris photodynamic therapy using indocyanine green. Am J Ophthalmol 2001;132:557-65.
- Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1057-62.
- Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 1996;121: 26-34.
- Spaide RF, Hall L, Haas A, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. Retina 1996; 16:203-13.
- Lai TY1, Chan WM, Lam DS. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. Am J Ophthalmol 2004;137:826-33.
- Tzekov R, Lin T, Zhang KM, et al. Ocular changes after photodynamic therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:377-85.
- Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Intravitreal bevacizumab versus the conventional protocol of photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol 2011;89:e293-4.

28) Semeraro F, Romano MR, Danzi P, et al. Intravitreal bevacizumab versus low-fluence photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:608-12.

29) Lim JW, Kim MU, Shin MC. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010;30:1465-71.

=ABSTRACT=

Factors Influencing the Effect of the Intravitreal Bevacizumab Injection in Patients with Central Serous Chorioretinopathy

Eui Yong Kweon, MD

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Purpose: To evaluate the factors influencing the effect of the intravitreal bevacizumab injection in patients with central serous chorioretinopathy.

Methods: We performed a retrospective review of the medical records of 54 patients (56 eyes) who had been symptomatic for more than 3 months with central serous chorioretinopathy (CSC), who had undergone intravitreal bevacizumab injection and been on regular follow-up for at least 6 months.

Results: Responders were 34 eyes (60.7%) and non-responders were 22 eyes (39.3%). The leaking points of the non-responder group were multiple and located more centrally than that of the responder group on fluorescein angiography (FA) ($p = 0.01$, $p = 0.044$). In addition, non-responder group showed cystoid macular edema on optical coherence tomography (OCT) as compared with responder group ($p = 0.042$).

Conclusions: CSC with multiple, centrally located leaks on FA or cystoid macular edema on OCT was ineffective or recurrent with intravitreal bevacizumab injection.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(3):391-395

Key Words: Bevacizumab, Central serous chorioretinopathy

Address reprint requests to **Eui Yong Kweon, MD**
Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Hospital
#20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: 82-63-250-1960, Fax: 82-63-250-1960, E-mail: key@jbnu.ac.kr