

1형 미숙아망막병증의 치료로서 일차 유리체강내 라니비주맙 주입술의 효과

Efficacy of Primary Intravitreal Ranibizumab Injection for Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity

정규철^{1,2} · 문성혁^{1,2}

Gyu Chul Chung, MD^{1,2}, Sung-Hyuk Moon, MD, PhD^{1,2}

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 인제대학교 의과대학 부산백병원 안과질환 T2B 기반구축센터²

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Busan, Korea

T2B Infrastructure Center for Ocular Disease, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Busan, Korea

Purpose: To evaluate the effectiveness and safety of primary intravitreal ranibizumab injection as a treatment for retinopathy of prematurity.

Methods: Retrospective analysis of the medical records of patients diagnosed with retinopathy of prematurity and treated with intravitreal ranibizumab injection from January 1, 2013 to January 1, 2016 was performed. We complied with the standards for 'prethresold, type 1' established by the Early Treatment of Retinopathy of Prematurity study for intravitreal ranibizumab injection. The follow-up period after injection was at least 9 months. Patients who received additional treatment such as laser photocoagulation or intravitreal injection without reactivation of retinopathy of prematurity were excluded.

Results: A total of 21 patients (39 eyes) were included in this study. Nine (16 eyes) were male and 12 (23 eyes) were female. The average duration between treatment decision and intravitreal ranibizumab injection was 2.1 ± 1.5 days. Complete regression of the plus sign occurred 18.2 ± 9.1 days after injection. One eye with reactivation was treated with panretinal laser photocoagulation while four other eyes with reactivation were treated with intravitreal bevacizumab injection. There were 87.1% (34/39) eyes that underwent primary intravitreal ranibizumab injection with stable results without any reactivation. There were no systemic complications related to intravitreal ranibizumab injection.

Conclusions: Primary intravitreal ranibizumab injection as a treatment for retinopathy of prematurity showed good efficacy and safety. However, thorough evaluation is needed after primary intravitreal ranibizumab injection due to the potential for reactivation. Long-term monitoring is needed after intravitreal ranibizumab injection.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(9):1080-1086

Keywords: Intravitreal injection, Ranibizumab, Retinopathy of prematurity, Type 1

■ Received: 2017. 6. 29.

■ Revised: 2017. 8. 1.

■ Accepted: 2017. 8. 23.

■ Address reprint requests to **Sung-Hyuk Moon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Inje University Busan Paik
Hospital, #75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea
Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329
E-mail: koils79@naver.com

* This study was supported by a grant from the Korea Healthcare
Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare
Affairs, Republic of Korea (grant #: HI15C1142).

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

미숙아망막병증은 미숙아의 망막혈관 형성의 장애로 인
해 생기는 일련의 질환군으로 소아에서 나타나는 실명의
가장 중요한 원인 중 하나이다. 미숙아의 망막에서 혈관 형
성의 장애는 2단계로 나뉘어져 있는데, 첫 번째가 혈관 폐
쇄단계이고, 두 번째가 혈관 증식단계이다. 이 두 단계는
연속되어 나타나게 되며, 첫 번째 혈관 폐쇄단계에서는, 노
출된 고산소분압에 의한 혈관내피형성인자(vascular endo-
thelial growth factor, VEGF) 등의 혈관형성인자의 발현 억

© 2017 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.

제가 나타나게 되고, 모체로부터 전달 받아오던 인슐린 유사성장인자(insulin-like growth factor 1, IGF-1)가 소실됨에 따라, 망막혈관이 혈관 망막과 무혈관 망막 사이 경계에서 성장을 멈추게 된다. 두 번째 혈관 증식 단계에서는 안구가 성장함에 따라 눈에 산소 요구가 많아져 망막이 상대적으로 저산소 환경에 놓이게 된다. 결과적으로 안구 내 VEGF가 상승하고 영아 체내에서 IGF-1이 증가하게 되면 새로운 혈관이 증식되게 된다. 이렇게 형성된 신생혈관들은 무혈관 망막의 산소요구량이 충족되지 못하면 증식을 계속하게 된다.¹⁻³ 따라서 무혈관 망막의 산소요구량을 줄여주고, VEGF 등의 혈관형성인자의 생성을 억제하는 범망막광응고술이 미숙아망막병증의 주된 치료로 인정받아 왔다.^{4,5}

최근 망막 혈관 질환의 치료를 위해서 항혈관내피형성인자제제(anti VEGF agent)를 사용하는 빈도가 증가하고 있다. BEAT ROP 연구(The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity study)를 시작으로, Zone I에서 Zone II posterior의 미숙아망막병증의 경우, 베바시주맙(Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA) 단독 및 베바시주맙 레이저 치료 복합요법이 효과적인 것으로 보고되었다.⁶⁻⁸ 하지만 베바시주맙의 유리체강내 주사 용량에 대한 명확한 프로토콜(protocol)이 없음은 물론, 전신적인 anti VEGF 제제의 노출에 대한 논란이 있었다.^{9,10}

라니비주맙(Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA)은 안구 내 주사용 anti VEGF 제제이며, 전신적으로 anti VEGF 효과가 작용하는 시간이 베바시주맙보다 짧아 미숙아망막병증 치료의 다른 옵션(option)으로 생각되어 왔다.^{11,12} 하지만 몇몇 해외 보고에서 유리체강내 라니비주맙 주입술은 유리체강내 베바시주맙 주입술과 비슷한 효과(efficacy)를 나타냈지만, 라니비주맙 주사를 시행한 군에서 베바시주맙 주사를 시행한 군보다 비교적 높은 재활성화률을 보였다.^{13,14} 이에 본 연구에서 일차적으로 유리체강내 라니비주맙 주입술을 시행한 증례들을 후향적으로 분석함으로써 그 치료 효과 및 안전성에 대해 평가해 보고자 하였다.

대상과 방법

2013년 1월 1일부터 2016년 1월 1일까지, 선별검사에서 미숙아망막병증으로 진단 받고, 전문턱 기준(Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study [ET-ROP], 2003)에서 Type 1에 해당하는 환자 중 유리체강내 라니비주맙 주입술을 시행하고 최소 9개월 이상 경과관찰을 시행한 환자에 대한 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 환자의 성별, 출생체

중, 재태기간, 분만 방법, 전신질환의 동반여부 및 전신질환의 종류, 첫 번째 주사 시술을 결정한 날짜 및 주사를 시행한 날짜, plus 징후의 호전이 처음 발견된 날짜 및 완전 소실된 날짜를 확인하였다. 재활성화 여부 및 재치료를 결정하는 데 있어서 전문턱 기준이 사용되었고, 재치료를 시행하였다면, 재치료 결정 날짜 및 치료 방법 등을 조사하였다. 유리체강내 라니비주맙 주입술 이전에, 혹은 주사시술과 동시에 범망막광응고술, 유리체강내 베바시주맙 주입술, 유리체절제술 등 미숙아망막병증에 대한 다른 시술 및 수술을 받은 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 최종적인 치료 성공 여부는 ET-ROP의 연구 결과에 따라 결정하였고, (1) 황반부 망막 주름, (2) 후극부를 포함한 망막박리, (3) 후극부를 가리는 후수정체 조직 혹은 종괴로 인한 영구적 시력예후의 악화가 예상될 때 치료 실패로 정의하였다.⁴

주사를 시행하기 전, 모든 보호자에게 유리체강내 주사시술로 인해 생길 수 있는 부작용에 대해 설명하였으며, 미숙아망막병증 치료로 승인되지 않은 약품(ranibizumab)의 사용에 대한 동의서를 받았다. 미숙아망막병증에 대한 선별검사는 ‘Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity-2013’의 가이드라인(guide line)에 따라 시행하였다.¹⁵ 일단 치료가 결정되면, 가능한 한 48시간 이내로, 최대한 빨리 주사 시술을 시행하는 것을 원칙으로 하였지만, 보호자의 치료 결정 및 동의 문제로 시간이 지체될 경우에는 불가피하게 주사시술을 연기하였다. 유리체강내 라니비주맙 주입술 시행 시, 주사 전 준비단계에서, phenylephrine HCl 5 mg/mL와 tropicamide 5 mg/mL 복합제제(Mydrin-P®, Santen, Osaka, Japan)를 점안하여 동공을 확대한 후, proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, Forth Worth, TX, USA)로 국소 마취를 시행하였다. 주사 시행 전 환자의 sedation을 위해 환자 1 kg당 2 µg의 fentanyl citrate (Fentanyl Citrate Injection Hana, Hana Pharm, Seoul, Korea)를 정맥 내 주사로 30분에 걸쳐 천천히 주입하였다. 30게이지(gauge) 바늘 및 바늘 잠금 주사기(needle locking syringe)를 사용하여, 라니비주맙(Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, 0.25 mg)을 윤부 7-8시 방향으로부터 1 mm 떨어진 지점에서 섬모체평편부를 통해 유리체강 내로 주입하였다. 이후 도상검안경을 이용하여 안저검사를 시행하였다. 주사 후 일주일간 6시간마다 tobramycin (Tobrex®, Alcon, Forth Worth, TX, USA) 항생제를 점안하였다.

주사 시술 이후 2일 이내에 첫 안저검사를 시행하였고, 주사 시술 후 일주일 이내로는 필요에 따라 추가적인 안저검사를 시행하였다. 그 다음 한달간은 매주 경과관찰을 시행하였고, 이후 1달에 한 번씩 경과관찰을 원칙으로 하되,

필요시 그 간격을 조절하였다.

Statistic package for social science version 22.0 program (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 모집된 자료들에 대한 통계적 분석을 진행하였다. 본 연구는 헬싱키선언에 입각한 인제대학교 부산백병원 의학연구 윤리심의위원회의 승인 아래 진행되었다(승인번호: 17-0052).

결 과

총 21명, 39안에서 1형 미숙아망막병증으로 진단된 후 유리체강내 라니비주맙 치료를 받았다. 치료 결정에서부터 치료 시행까지는 평균 2.1 ± 1.5 일이 걸렸다. 치료 시행 시에 교정나이는 평균 $37+5$ 주 ± 17 일이었다. 주사 이후 평균 3.3 ± 2.1 일 후 plus 징후가 줄어들기 시작하였으며, plus 징후의 완전 소실까지는 평균 18.2 ± 9.1 일이 걸렸다(Table 1, 2).

총 5안(12.9%)에서 미숙아망막병증의 재활성화가 나타났으며, 마지막 경과관찰에서 치료 실패를 보인 눈은 없었다. 재활성화가 나타난 눈 중 1안(Table 2, 12번 case, 좌안)은 주사 이후 2일째에 plus 징후 감소 소견을 보였으나, plus 징후의 완전 소실 없이, 다시 plus 징후 악화 및 미숙아망막병증이 재활성화 되는 소견을 보여, 첫 주사 시행 이후 26일 뒤 범망막광응고술을 시행하였다. 이후 마지막 경과관찰 일까지 안정적인 안저 소견을 유지하였다. 2차 치료 시에 교정나이는 $43+3$ 주였다. 이 환자의 우안의 경우 주사 2일 이후부터 plus 징후가 감소하기 시작하여 11일 이후 plus 징후가 소실되었다. 나머지 재활성화가 나타난 환아는 일란성 쌍둥이 환아 2명의 4안이었고, 주사 이후 7일째에 모두 plus 징후 소실 소견을 보였다. 하지만 주사 치료 103일 후 미숙아망막병증이 재활성화 되는 소견을 보이며, 호

전될 가능성이 낮다고 판단되어, 105일째에 4안 모두에 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행하였다. 2차 치료 시에 교정나이는 $51+4$ 주였다. 이후 마지막 경과관찰일까지 안정적인 안저소견을 유지하였다. 시술과 관련된 소량의 유리체출혈, 망막 출혈은 관찰되었지만, 망막 박리, 백내장, 안내염 등 다른 합병증은 관찰되지 않았고, 전신적인 합병증도 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구에서 1형 미숙아망막병증을 진단 받은 21명, 39안에서 유리체강내 라니비주맙 주입술을 시행하였고, 총 5안에서 재활성화가 나타났으며, 최종적으로 치료 실패를 보인 눈은 없었다. Wong et al¹⁶의 보고에 따르면, 1형 혹은 그보다 나쁜 미숙아망막병증 환자들에서 라니비주맙으로 치료 받은 군과, 베바시주맙으로 치료받은 군을 비교하였을 때, 라니비주맙의 경우 6안 중 5안에서 재활성화(83%)가 나타났지만, 베바시주맙의 경우 4안 모두에서 재활성화가 나타나지 않았다고 한다. 1형 혹은 그보다 나쁜 미숙아망막병증 환자에서의 anti VEGF 치료를 연구한 다른 보고에서,¹³ 최소 1년 경과관찰 기간 동안 라니비주맙 치료군(16명)과 베바시주맙 치료군(21명) 모두에서 미숙아망막병증의 재활성화 및 최종 치료 실패가 나타나지 않았다고 보고했다. 1형 미숙아망막병증을 대상으로 한 또 다른 연구에서는 라니비주맙 치료군(8명) 중 2명에서 재활성화가 나타났고, 베바시주맙 치료군(12명) 중 1명에서 재활성화가 나타났다고 보고했다.¹⁷ 본 연구에서는 12.9% (5/39안)에서 일차 유리체강내 라니비주맙 주사 시술 이후에 미숙아망막병증의 재활성화가 나타났다. Stage 3 플러스 징후를 동반한

Table 1. Characteristics of subject patients

Factors	Results (mean \pm SD, median)
Sex (male:female)	9:12
Gestational age	25 + 5 weeks (± 8 days), 26 + 0 weeks
Birth weight (g)	775.2 \pm 189.7, 720
NSVD:C-sec	5:16
PCA at first treatment	37 + 5 weeks (± 17 days), 36 + 4 weeks
Days between treatment decision date and intravitreal injection date (days)	2.1 \pm 1.5, 2
Beginning of plus regression after the injection (days)	3.3 \pm 2.1, 3
Complete regression of plus after the injection (days)	17.6 \pm 8.6, 15
Follow up period after the injection (months)	17.4 \pm 7.9, 17
ROP stages at first treatment (eyes, %)	
Zone I, stage 3, plus+	4 (10.3)
Zone II, stage 2, plus+	6 (15.4)
Zone II, stage 3, plus+	29 (74.4)

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

SD = standard deviations; NSVD = normal spontaneous vaginal delivery; C-sec = cesarean section; PCA = postconceptional age; ROP = retinopathy of prematurity.

Table 2. Characteristics of eyes treated with intravitreal ranibizumab injection

Case	Sex	GA	Birth weight (g)	Zone/Stage/ Plus (OD)	Zone/Stage/ Plus (OS)	PCA at first treatment	Beginning of plus regression (OD, days)	Beginning of plus regression (OS, days)	Complete regression of plus (OD, days)	Complete regression of plus (OS, days)	F/U period (months)	Retreatment	Other comorbidities
1	M	26 + 4	860	*	II post 3 +	37 + 1	*	4	*	19	33	No	RDS, BPD
2	F	27 + 3	810	II post 3 +	II post 3 +	38	3	3	15	15	29	No	RDS, NEC, PDA
3	M	24 + 3	720	II post 3 +	II post 3 +	36 + 1	5	5	26	26	29	No	RDS, PDA
4	F	24 + 6	705	II post 2 +	II post 2 +	35	5	4	28	28	21	No	RDS, PDA
5	F	27	920	I post 3 +	I post 3 +	34 + 4	3	3	32	32	22	No	RDS, BPD, PDA, thrombocytopenia
6	F	26 + 4	915	II post 2 +	II post 2 +	35 + 4	3	3	12	12	27	No	RDS, BPD, PDA
7	M	28 + 4	1,400	II post 3 +	*	36 + 3	3	*	10	*	22	No	RDS
8	F	25	495	I post 3 +	I post 3 +	40 + 2	2	2	14	14	21	No	RDS, BPD, PDA, NEC, short bowel syndrome
9	M	25 + 2	840	II post 3 +	II post 3 +	41 + 3	8	8	33	33	21	No	RDS, BPD, PDA, hydrocephalus
10	F	24 + 2	579	II post 3 +	II post 3 +	35 + 5	7	6	18	18	22	No	RDS, PDA, pneumothorax
11	M	24 + 5	790	II post 3 +	II post 3 +	36 + 4	6	6	21	21	17	No	RDS, PDA
12	F	24 + 6	820	II post 2 +	II post 2 +	39 + 5	2	2	11	†	10	Yes (OS)	RDS, NEC, fecal impaction, post hemorrhagic hydrocephalus
13	M	24	640	II post 3 +	II post 3 +	35 + 1	6	6	30	30	11	No	RDS, BPD, PDA, hypothyroidism
14	F	27 + 1	845	II post 3 +	II post 3 +	42 + 2	3	3	22	22	9	No	RDS, PDA, hydrocephalus
15	M	25 + 4	720	II post 3 +	*	35 + 6	4	*	12	*	9	No	RDS, PDA, inguinal hernia
16	M	26 + 6	660	II post 3 +	II post 3 +	39 + 6	1	1	15	15	9	No	RDS
17	F	26	640	II post 3 +	II post 3 +	36 + 4	1	1	7	7	12	Yes (OU)	RDS, BPD, NEC
18	F	26	660	II post 3 +	II post 3 +	36 + 4	1	1	7	7	12	Yes (OU)	RDS, BPD, PDA
19	M	26 + 6	980	II post 3 +	II post 3 +	42 + 6	1	1	14	14	9	No	RDS, BPD, PDA
20	F	26 + 4	640	II post 3 +	II post 3 +	37	1	1	7	7	10	No	RDS, BPD, PDA
21	F	24 + 4	640	II post 3 +	II post 3 +	37	1	1	7	7	10	No	RDS, BPD, PDA

GA = gestational age (weeks + days); OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; PCA = postconceptional age; F/U = follow-up; M = male; F = female; OU = oculus unius; RDS = respiratory distress syndrome; BPD = bronchopulmonary dysplasia; NEC = necrotizing enterocolitis; PDA = patent ductus arteriosus.

*Missing value is due to the unmet criteria of prethreshold, type I, retinopathy of prematurity (ROP); †Missing value indicates that there was no complete regression of plus sign after the primary intravitreal ranibizumab injection.

미숙아망막병증에서 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행한 대상으로 한 국내연구에서는 16명 30안 중 1명 2안에서(6.7%) 미숙아망막병증의 재활성화가 나타났다.¹⁸ 메타 분석 없이 논문들을 직접적으로 비교 분석하는 것은 제한적이지만, 여러 보고들에서 나타났듯이 라니비주맵 주사시술에서 베바시주맵 주사 시술에서보다 재활성화가 많이 일어나는 경향이 있다. 따라서 유리체강내 라니비주맵 주입술 이후에 재활성화 여부를 더 철저히 관찰해야 할 것으로 생각된다.

한편 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행한 241 환자, 471안에 대한 연구에서,¹⁹ 전체 환자 중 8.3%의 환자에서 재활성화가 발생하였다. 재활성화된 환자들은 교정주수 45.7주에서부터 64.9주 사이에 재활성화를 보였으며, 재활성화된 환자 중 90%의 환자에서 교정주수 45주에서 55주 사이에 재활성화가 일어났다. 이후 모든 환자에서 2차 치료가 이루어졌고, 3번 이상의 베바시주맵 주사가 필요했던 경우는 없었다고 보고하였다. 베바시주맵 치료에 대한 다른 연구에서도 단 한 명에서 3번 이상의 치료가 필요했다고 보고하였다.²⁰

본 연구에서 라니비주맵 주사 이후 재활성화를 일으킨 3명의 환자(5안)의 경우 43.4주에서 51.5주 사이에 재활성화가 일어났다. 재활성화 이후 4안에 대해서는 베바시주맵 치료가 사용되었고, 1안에서는 범망막광응고술이 사용되었다. 이후 범망막광응고술이 사용된 눈에서는 10개월간, 베바시주맵 주사 치료가 사용된 환자의 경우 12개월간 악화 소견 없이 안정된 경과를 보였다. 최근 보고된 연구 결과와, 본 연구의 결과를 바탕으로 type 1 미숙아망막병증에서 유리체강내 anti VEGF 주사 치료를 시행한 경우 교정주수 45-55주 및 그 주위로 더 빈번한 경과관찰이 필요할 것으로 생각된다. 하지만 라니비주맵의 경우 아직 베바시주맵과 같은 대규모 연구가 시행되지 않았기 때문에 추후 대규모, 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

유리체강내 anti VEGF 주사 치료의 경우 anti VEGF 제제의 전신 노출에 대한 위험성이 지속적으로 제기되어 왔다. 성인의 유리체 용적은 4 mL이고, 혈액은 대략 5,000 mL로 알려져 있지만 미숙아의 유리체 용적은 대략 1 mL 정도이고, 혈액은 120 mL 이하로 알려져 있다. 전신적인 VEGF의 감소는 폐, 뇌, 신장과 같은 기관의 성장에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.²¹ 유리체강내 베바시주맵 주사의 경우, 베바시주맵이 유리체를 벗어나 전신 혈액 순환으로 빠지게 되어, 전신 VEGF 농도가 최소 몇 주에서 몇 달간 감소되었다는 보고가 있다.¹⁰ 유리체강내 라니비주맵 주사의 경우 혈청 VEGF 농도가 주사 후 3주차에 0으로 감소하였다가 4주차에 다시 정상범위로 돌아왔다는 보고가

있다.²² 본 연구는 후향적 연구로서, 유리체강내 라니비주맵 주입술 시술 이후에 전신 VEGF 농도를 측정하지 못했지만, 이에 대한 전향적 연구도 필요할 것으로 생각된다.

BEAT ROP 연구를 포함한 모든 연구에서 신생아에게 사용될 anti VEGF 제제의 농도, 운부에서 얼마나 떨어져서 주사를 시행할지, 주기적 경과관찰이 얼마나 자주 필요할지, 재활성화 시 어떻게 재치료를 해야 할지에 대한 명확한 가이드라인을 제시해주지 못하고 있다.²³ 유리체강내 주사 용량으로 라니비주맵 0.25 mg/0.025 mL를 사용한 연구에서, 경과관찰을 시행한 3년 동안 재활성화 및 치료 실패 없이 좋은 결과를 보였다.¹¹ 다른 연구에서도 유리체강내 주사 용량으로 성인 용량의 절반인 라니비주맵 0.25 mg/0.025 mL를 사용하였다.^{13,16,17} 미숙아의 유리체 용적은 성인의 유리체 용적의 약 4분의 1에 해당한다.²¹ 산술적으로 계산 시, 라니비주맵 용량을 성인 용량의 4분의 1로 사용하는 것도 고려할 수 있다. 하지만 미숙아망막병증에서의 라니비주맵의 효과와, 성인에서 승인된 질병에서의 라니비주맵의 효과가 같다고 할 수 없으므로, 유리체강내 anti VEGF 주사 용량에 대한 추후 대규모, 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

진행된 미숙아망막병증에서 anti VEGF 제제(베바시주맵)를 사용할 경우, 혈관신생과 관련된 섬유화가 가속될 수 있고, 실제로 미숙아망막병증에서 증식막이 수축한 증례가 보고되었다.²⁴ 증식막이 악화되거나, 수축할 경우 망막박리의 위험이 커질 수 있으므로, 진행된 미숙아망막병증에서 anti VEGF 제제를 사용할 경우 유리체절제술에 대한 준비 및 보호자에 대한 설명이 필요할 것으로 생각된다. 비록 미숙아를 대상으로 한 연구는 아니지만, 유리체강내 라니비주맵 주입술 시행 이후에 출혈반, 위장관 출혈, 경막하 출혈과 같은 안구 외 장기에서 출혈이 일어난 사례가 보고됨에 따라,²⁵ 출혈성 경향이 있는 미숙아에서 유리체강내 라니비주맵 주입술을 시행할 시 각별한 유의가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 주사 전후의 안저사진 검사, 형광안저촬영검사 등을 제공하고 있지 않다. 특히 형광안저촬영검사 등을 통해 미숙아망막병증이 재활성화된 눈에서 나타나는 특징들을 분석할 수 있을 경우, anti VEGF 치료 이후의 경과관찰에 대한 가이드라인 설정에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 다른 제한점으로는 후향적으로 분석된 연구인 점, 일차 유리체강내 베바시주맵 주사시술 혹은 범망막광응고술 등을 시행한 대조군을 가지지 못한 점, 경과관찰 기간이 짧고, 개인 간 편차가 큰 점 등이 있다. 하지만 본 연구에서 100%의 치료 성공률과, 12.9%의 재발률의 결과를 바탕으로 일차 유리체강내 라니비주맵 주입술은 미숙아망막병증의 치료로서 효과적이고, 범망막광응고술과 유리

체강내 베바시주맙 주입술과 함께 일차적 치료로서 선택이 가능할 것으로 생각된다. 하지만 주사 이후 미숙아망막병증의 재활성화 혹은 악화에 대한 철저한 경과관찰이 필요할 것으로 사료되며, 장기간 경과관찰 결과에 대한 추후 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012;367:2515-26.
- Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382:1445-57.
- Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest* 2010;120:3022-32.
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
- Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
- Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45:1727-30.
- Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;48:1257-62.
- Harder BC, Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta ophthalmol* 2014;92:577-81.
- Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153:327-33.e1.
- Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013;97:816-9.
- Baumal CR, Goldberg RA, Fein JG. Primary intravitreal ranibizumab for high-risk retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:432-8.
- Chen SN, Lian I, Hwang YC, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina* 2015;35:667-74.
- Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1000-6.
- Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
- Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina* 2015;35:675-80.
- Erol MK, Coban DT, Sari ES, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78:340-3.
- Kim SE, Rim TH, Lee CS. Effect of primary intravitreal bevacizumab injection on stage 3 retinopathy of prematurity with plus signs. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:62-9.
- Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123:1845-55.
- Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity - 27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1677-83.
- Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015;122:200-10.
- Hoerster R, Muether P, Dahlke C, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e74-5.
- Klufas MA, Chan RV. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015;52:77-84.
- Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;46:1061-3.
- Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56:95-113.

= 국문초록 =

1형 미숙아망막병증의 치료로서 일차 유리체강내 라니비주맵 주입술의 효과

목적: 미숙아망막병증의 일차 치료로서 유리체강내 라니비주맵 주입술의 효과 및 안전성을 평가해 보고자 하였다.

대상과 방법: 2013년 1월 1일부터 2016년 1월 1일까지 1형 미숙아망막병증의 첫 치료로 유리체강내 라니비주맵 주입술을 시행한 환자들을 대상으로 한 후향적 연구이다. 1형, 전문턱 기준에 준하여 일차 라니비주맵 주입술을 시행하였고, 치료 이후 경과관찰 기간이 9개월 이상인 환자를 연구대상으로 하였다. 재활성화 없이 추가적인 레이저치료를 시행한 환자는 연구대상에서 제외하였다.

결과: 21명(39안)의 환자 중 남자는 9명(16안), 여자는 12명(23안)으로 조사되었다. 치료 결정 이후 평균 2.1 ± 1.5 일 이후 유리체강내 라니비주맵 주입술을 시행하였다. 평균 주사 18.2 ± 9.1 일 이후에 plus 신호가 소실되었다. 1안에서 미숙아망막병증이 재활성화되어 범망막광응고술을 시행하였으며, 4안에서 미숙아망막병증이 재활성화되어 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하였다. 총 87.1% (34/39)의 눈에서 한 차례의 라니비주맵주사로 미숙아망막병증이 경과관찰 기간 안에 재활성화 없이 안정적으로 유지되었다. 유리체강내 라니비주맵 주입술과 관련된 전신적인 합병증은 관찰되지 않았다.

결론: 미숙아망막병증의 일차 치료로서 유리체강내 라니비주맵 주입술은 단기간 경과관찰에서 좋은 유효성과 안전성을 보여주었다. 하지만 주사 이후 미숙아망막병증의 재활성화 혹은 악화에 대한 철저한 경과관찰이 필요할 것으로 사료되며, 장기간 경과관찰 결과에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(9):1080-1086〉
