

나이관련 황반변성의 맥락막신생혈관에서 베바시주맙 유리체강내 주입술 효과와 예후인자

오세범 · 조원빈 · 문준웅 · 김형찬

건국대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 나이관련 황반변성의 황반하 맥락막신생혈관에서 bevacizumab 유리체강내 주입술 효과와 예후인자에 대해 알아보았다.
대상과 방법: Bevacizumab 유리체강내 주입술(1.25 mg/0.05 ml)을 6주 간격으로 3회 시행하고, 12개월 이상 경과 관찰한 31안을 후향적 의무기록 조사로, 치료 후 1, 4, 12개월째 시력, 황반두께, 총황반부피를 조사하였다. 나이, 성별, 초기시력, 병변 크기, 맥락막신생혈관의 형태, 망막색소상피박리, 황반하출혈, 광역학치료 병력 유무에 따라 치료 효과를 비교했다.
결과: 주사 전 최대교정시력(logMAR), 황반두께, 총 황반부피는 각각 0.74 ± 0.49 , $320 \pm 88 \mu\text{m}$, $9.50 \pm 2.99 \text{ mm}^3$ 에서 주사 후, 12개월째 0.68 ± 0.61 , $218 \pm 69 \mu\text{m}$, $6.32 \pm 0.71 \text{ mm}^3$ 로 향상되었다(각각 $p=0.012$, $p<0.001$, $p<0.001$). 75세 이상, 3 disc area 이상의 병변 크기, 초기시력이 양호한 경우 주사 후 12개월째 시력 호전을 보이는 경우가 적었다.
결론: 나이관련 황반변성의 황반하 맥락막신생혈관에서 bevacizumab 유리체강내 주입술은 시력과 해부학적 개선에 효과가 있다. 하지만, 고령, 큰 병변, 치료 전 시력이 좋은 경우 시력예후가 제한될 수 있다.
(대한안과학회지 2009;50(2):202-210)

나이관련 황반변성은 65세 이상의 노인 인구에서 시력저하의 주요한 원인질환이며, 심각한 시력저하는 주로 맥락막신생혈관(choroidal neovascularization)의 발생에 기인하는 것으로 알려져 있다.^{1,2}

나이관련 황반변성에서 맥락막신생혈관을 치료하기 위한 방법으로 레이저광응고(laser photocoagulation)와 광역학치료(photodynamic therapy, PDT) 등이 있다. 레이저광응고치료는 4년간 경과관찰에서 중등도 이상의 시력저하가 발생할 위험성을 감소시켰으나, 맥락막신생혈관이 황반 중심부에 위치하는 경우에는 시술 후 즉각적인 시력저하의 발생으로 인하여 시행에 제약이 있었다.³ PDT는 우세전형적(predominantly classic) 맥락막신생혈관에서 중등도 이상의 시력저하 발생의 위험성을 감소시키고, 시력을 안정화시키는 효과가 있었으나, 반복적인 치료가 필요하고, 소수전형적(minimally classic) 및 잠복(occult) 맥락막신생혈관에서는 그 효과가 제한적이었다.⁴

혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor,

VEGF)는 병적 상황(해부학적 변화, 혈류 역학적 변화, 염증반응, 광 스트레스 등)에서 혈관형성과 혈관 투과성을 증가시킨다.⁵ Krypton laser로 유도된 맥락막신생혈관에서 방수와 유리체내에서 VEGF 농도가 증가되어 있고,⁶ laser photocoagulation으로 유도된 맥락막신생혈관 동물 모델에서 항혈관내피세포성장인자(anti-VEGF) 치료는 맥락막신생혈관의 생성을 막고, 누출의 정도를 줄이는데 효과가 있었다.⁷ 이들 약제 중 pegaptanib (Macugen[®] OSIP, Melville, NY)은 VEGF₁₆₅ isoform에 결합하는 aptamer로 유리체내 주입술 후 10개월째 70%에서 세 줄 이내의 시력 변화가 있었고, 20%에서 세 줄 이상의 시력호전이 있었다.⁸ Ranibizumab (Lucentis[®] Genentech, South San Francisco, CA)는 VEGF-A의 모든 isoforms에 결합하는 anti-VEGF fragment이며, 주사 후 12개월 경과관찰했을 때 중등도 이하의 시력소실은 90% 이상에서 보였고, 세 줄 이상의 시력향상은 30% 정도에서 보였다.^{9,10} Bevacizumab (Avastin[®], Genentech, South San Francisco, CA)은 쥐 항체에서 유도된 full length anti-VEGF 항체로, 전이성 대장암 환자에서 항암제와 병용하여 혈관주사제로 사용이 승인된 약제이다. 최근 들어 여러 연구들에서 나이관련 황반변성에 발생한 맥락막신생혈관에 대한 유리체강내 bevacizumab 주입술이 시력호전과 해부학적 개선효과를 나타낸다고 보고하고 있으나, 치료효과에 영향을 미치는 인자들에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.¹¹⁻¹⁴

따라서 이번 연구에서는 나이관련 황반변성에 속발한 맥

■ 접 수 일: 2007년 12월 28일 ■ 심사통과일: 2008년 8월 28일

■ 통 신 저 자: 김 형 찬

서울시 광진구 화양동 4-12
건국대학교병원 안과
Tel: 02-2030-5270, Fax: 02-2030-5273
E-mail: eyekim@kuh.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제98회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

락막신생혈관에서 bevacizumab 유리체강내 주입술의 효과와 예후인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2006년 9월부터 2007년 4월까지 나이관련 황반변성에서 생긴 황반하 맥락막신생혈관으로 진단된 환자들 중에서 bevacizumab 유리체강내 주입술(1.25 mg/0.05 ml)을 6주 간격으로 3회 연속 주사하고 필요시 재치료하였고, 12개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 환자 30명(31안)에 대해 후향적 의무기록조사를 시행하였다.

이번 연구에서 대상환자의 선정기준은 1) 55세 이상, 2) 나이관련 황반변성에서 생긴 황반하 맥락막신생혈관으로 3) 망막내액, 망막하액, 망막색소상피하액 등이 존재하며, 4) 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography (OCT), stratus OCT model 3000, Carl Zeiss, Meditec Inc. USA)) 상 황반두께(foveal thickness, FT)가 250 μ m 이상 5) 병변의 크기가 9 disc area 이하인 환자로 하였다. 그리고 황반하 맥락막신생혈관에 대해 아르곤 레이저치료나 스테로이드 주입술을 한 경우, bevacizumab 유리체내 주입술 6개월 이내에 PDT 시술을 받았거나, 다른 안구 내 질환의 기왕력이 있거나 현재 치료 중인 환자는 대상 안에서 제외하였다.

6주 간격으로 3회 주사 후 12개월 경과관찰 중 새로운 망막내액, 망막하액, 망막색소상피박리(pigment epithelial detachment, PED)가 보이거나 OCT상 FT \geq 100 μ m 증가한 경우, 황반두께의 증가를 보이면서 시력저하가 있는 경우, 그리고 새로운 맥락막신생혈관 혹은 황반출혈이 있는 경우 재치료를 하였다. 이번 연구에서는 31안 중 23안(74%)에서 3회, 7안(23%)에서 4회, 1안(3%)에서 5회 주사하였으며, 평균 주사 횟수는 3.3회였다.

주사 전과 주사 후 1, 4, 12개월째 최대교정시력, FT, 총 황반부피(total macular volume, TMV)의 변화를 조사하였다. 또한, 나이, 성별, 초기시력, 병변 크기, 맥락막신생혈관의 형태, PED, 황반하출혈, 광역학치료 병력 유무가 최대교정시력, FT, TMV, 한 줄 이상의 시력호전을 보이는 환자의 비율에 미치는 영향에 대해서 분석하였다.

FT와 TMV는 six diagonal fast scan 방식으로 OCT를 통해 측정하였다. FT는 standard OCT software를 사용해 Fast Macular Thickness Map protocol에서 황반중심 1 mm 부분의 평균두께를 나타내고, TMV는 황반두께를 volume data(cubic millimeters)로 변환하여 계산하였다. 맥락막신생혈관의 형태는 형광안저조영술을 기준으로 우세전형적, 소수전형적, 잠복으로 분류하였고, OCT를 통해 망막내액,

망막하액, PED를 확인하였다. 대상안 중에서 이전에 PDT를 받은 군은 16안(51.6%)이었고, 시행시기는 bevacizumab 치료 전 평균 16.2 (12~23)개월로서, 최근 6개월 이내에 시행된 경우는 없었다.

대상안에 대해 Proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine[®] Alcon)으로 점안 마취 후 10% 베타딘 용액을 이용하여 안검소독을 하였고, 결막낭에 5% 베타딘 용액을 점안하였다. 개검기를 사용해 눈을 벌린 후 30 게이지 주사바늘을 이용하여 bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml를 수정체안에서는 윤부에서 3.5 mm, 유수정체 또는 무수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 상이측 또는 하이측 섬모체 평면부(pars plana)를 통해 유리체강내로 주입하였다. 항생제(Ofloxacin, Tarivid[®])를 점안 후 도상검안경을 통해 중심망막동맥의 박동을 확인하였다.

시력은 소수점시력(decimal)으로 측정한 후 통계분석을 위해 logMAR 시력으로 전환하였으며, 안전수지 50 cm, 안전수지 5 cm, 안전수동의 시력은 각각 20/2000, 20/20000, 20/40000으로 환산하였다.¹⁵ LogMAR 시력에서 0.1 logMAR의 차이는 ETDRS 시력판에서 한 줄의 시력변화를 나타낸다.

통계적인 분석은 SPSS 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL)를 이용하였다. 주사 전과 후의 시력, 황반두께 및 황반부피의 변화는 paired *t*-test를 사용하여 분석하였다. 여러 인자들의 동반유무에 따른 시력 및 OCT 변화량에 대한 within subgroup and between subgroup analysis는 repeated measured ANOVA를 사용하였고, 한 줄 이상의 시력호전의 발생률은 chi-square test를 시행하여 평가하였다. 통계적인 유의성은 *p*<0.05로 하였다.

결 과

대상 환자는 30명(31안)이었으며, 이 중 남자가 20명(20안)이었고, 평균연령은 72.3 \pm 7.5세였다(Table 1). 치료 전 최대교정시력(logMAR \pm SD)은 0.74 \pm 0.49이었고, FT는 320 \pm 88 μ m, TMV는 9.50 \pm 2.99 mm³이었다. 주사 후 1, 4, 12개월째 최대교정시력(logMAR)은 각각 0.68 \pm 0.47, 0.67 \pm 0.50, 0.68 \pm 0.61로 주사 전과 비교하여 1개월째 유의하게 호전되었고, 12개월까지 유지되었다(*p*=0.002, *p*=0.009, *p*=0.012). FT는 주사 후 1, 4, 12개월째 각각 243 \pm 64 μ m, 201 \pm 38 μ m, 218 \pm 69 μ m로 1개월째 유의하게 감소하였고, 12개월까지 유지되었다(각각, *p*<0.001). TMV도 주사 후 1, 4, 12개월째 각각 6.87 \pm 1.96 mm³, 6.01 \pm 1.01 mm³, 6.32 \pm 0.71 mm³로 1개월째 유의하게 감소하였고, 12개월까지 유지되었다(각각, *p*<0.001) (Fig. 1).

Table 1. Baseline features of patients with subfoveal CNV due to age-related macular degeneration

	Baseline (%)
Eyes	31
Mean age \pm SD	72.3 \pm 7.5
< 75 years	20 (64.5)
\geq 75 years	11 (35.5)
Women	10 (32.2)
CNV* subtype	
predominantly classic	8 (25.8)
minimally classic	1 (3.2)
Occult	22 (71.0)
PED [†]	10 (32.2)
Submacular hemorrhage	14 (45.2)
Size of lesion (DA [‡])	
< 3 DA	13 (41.9)
\geq 3 DA	18 (58.1)
Prior PDT [§]	16 (51.6)

* CNV=choroidal neovascularization; [†] PED=pigment epithelial detachment [‡] DA=disc area; [§] PDT=photodynamic therapy.

주사 후 12개월째 중등도(세 줄) 미만의 시력저하를 보인 환자의 비율은 29안(93.5%)이었고, 한 줄 이내의 시력 변화를 보인 경우는 20안(64.5%), 한 줄 이상 세줄 미만의 시력호전을 보인 경우가 11안(35.5%)이었다.

우세전형적 맥락막신생혈관과 잠복 맥락막신생혈관으로 나누어 치료 효과를 비교한 결과, 치료 전 시력은 잠복 맥락막신생혈관(0.69 ± 0.51)에서, 우세전형적 맥락막신생혈관(0.80 ± 0.49)에 비하여 양호하였다. 주사 후 1, 4, 12개월째 두 군에서 모두 유의한 시력이 호전을 보였다. 치료 전 FT와 TMV는 우세전형적 맥락막신생혈관($352\pm108\ \mu\text{m}$, $11.03\pm4.03\ \text{mm}^3$)에서 잠복 맥락막신생혈관($293\pm56\ \mu\text{m}$, $8.56\pm1.91\ \text{mm}^3$)에 비하여 두꺼웠다. FT와 TMV는 두 형태의 맥락막신생혈관에서 치료 전과 비교하여 1, 4, 12개월째 유의하게 감소된 양상이었다. 하지만, 우세전형적 맥락막신생혈관에서는 주사 후 한 달째와 비교하여 네 달째 FT와 TMV의 추가적인 감소가 있었으나, 잠복맥락막신생혈관에서는 주사 후 네 달째 추가적인 감소는 거의 없었다. 그리고 12달째에서는 두 군 모두에서 네 달째와 비슷하게 유지되었다. 두 형태의 맥락막신생혈관에서 시력, FT, TMV의 변화의 양상에는 유의한 차이가 없었다(각각, $p=0.538$, 0.313 , 0.437)(Fig. 2). 이번 연구에 포함된 소수전형적 맥락막신생혈관은 1안으로 분석에서 제외하였다. 경과관찰 중 PED 유무에 따른 시력, FT, TMV의 변화양상은 두군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(각각 $p=0.249$,

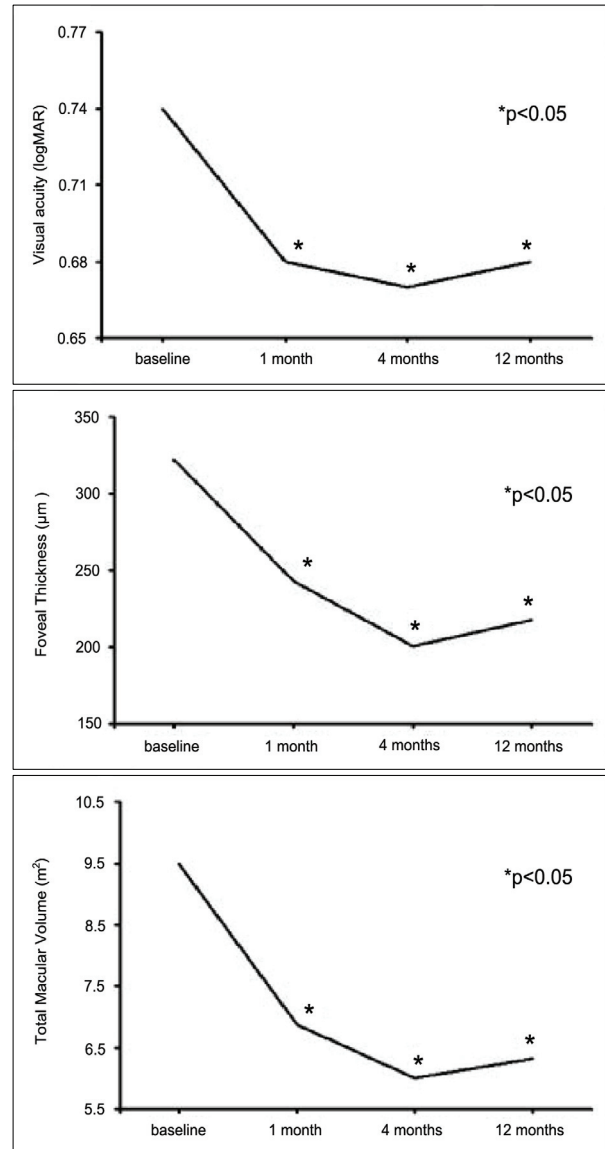


Figure 1. Changes in visual acuity (logMAR), foveal thickness, total macular volume during follow-up.

$p=0.215$, $p=0.346$)(Fig. 3).

나이, 성별, 초기시력, 병변의 크기, 황반하출혈, PDT 병력 유무에 따른 시력, FT, TMV의 변화와 한 줄 이상의 시력호전 빈도에 미치는 영향에 대해서 비교해 보았다(Table 2, Fig. 4). 대상환자를 75세 이상과 미만으로 나누어 비교했을 때, 75세 이상인 군에서는 치료 전과 비교하여 1, 4, 12개월째 해부학적인 호전에도 불구하고 유의한 시력 호전은 없었으나, 75세 미만인 군에서는 1, 4, 12개월째 유의한 시력과 해부학적인 호전이 관찰되었다. 성별로 나누어 비교했을 때 기능적, 해부학적 변화에 차이를 보이지 않았다. 초기시력을 대상환자들의 평균시력인 $0.53\ \text{logMAR}$ 을 기준으로 나누어 분석한 결과, FT와 TMV의 변화는 12개월 동

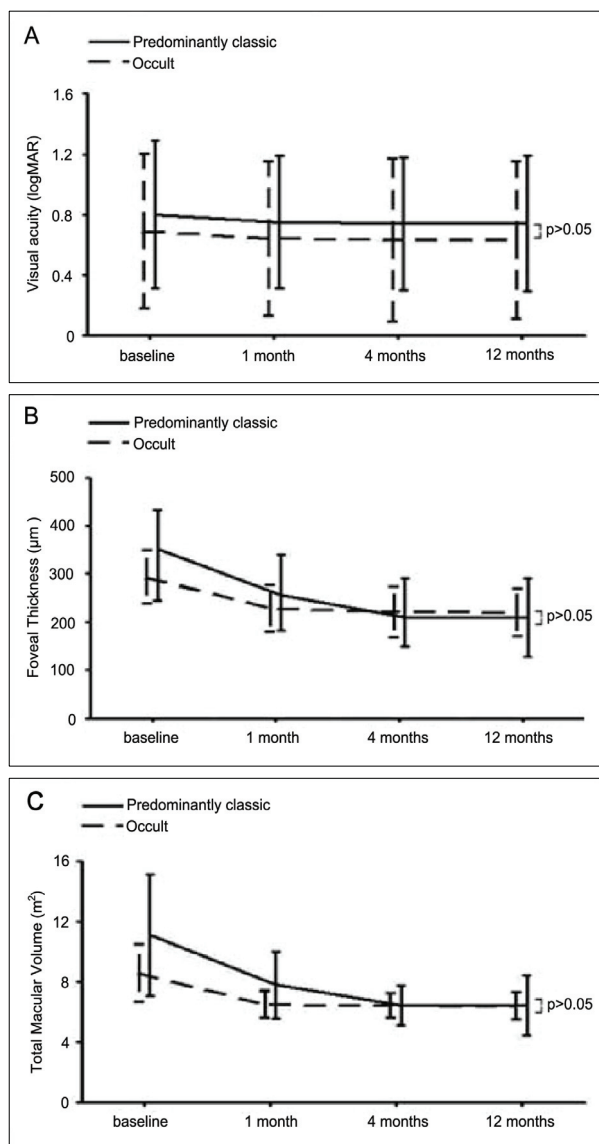


Figure 2. Comparison of visual acuity, foveal thickness, total macular volume between predominantly classic and occult subfoveal choroidal neovascularization secondary to AMD during the 12-month follow-up. No statistically significant differences were shown between two groups.

안 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 초기 시력이 불량한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 유의하게 시력 호전된 변화를 보였다($p < 0.001$). 병변의 크기에 따른 비교에서 3 disc area 이하인 군은 시술 후 1, 4, 12달째 시력호전과 해부학적 개선이 있었으나, 3 disc area 이상인 군은 시술 후 1, 4, 12달째 해부학적인 호전에도 불구하고, 유의한 시력호전이 없었다. 황반하출혈과 PDT치료병력의 유무는 시력, FT, TMV의 변화에 유의한 영향을 미치지 않았다 (Table 2).

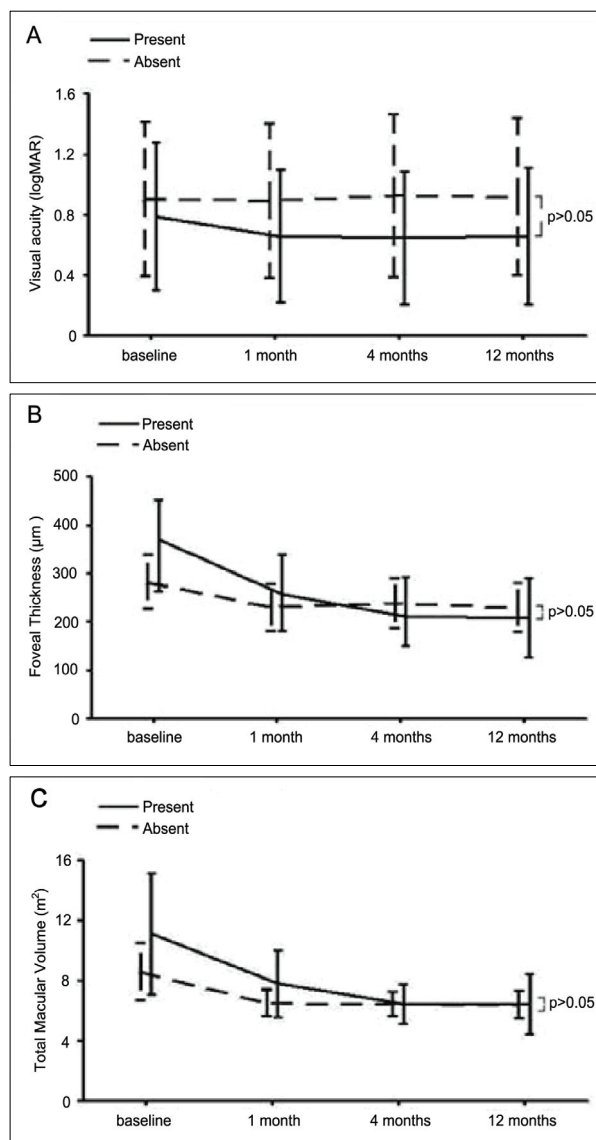


Figure 3. Comparison of visual acuity, foveal thickness, total macular volume depending on presence of PED during the 12-month follow-up. No statistically significant differences were shown between two groups.

주사 후 12개월째 한 줄 이상의 시력 호전을 보이는 경우는 75세 이상, 병변의 크기가 3 disc area 이상, 초기시력이 양호한 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 유의하게 적었다 (Fig. 4).

고 찰

나이관련 황반변성에서 발생한 황반하 맥락막신생혈관은 시력저하의 주원인으로 이에 대한 여러 치료가 있어왔다. Macular Photocoagulation Study (MPS)는 황반하 맥

Table 2. Comparison of the effects depending on various factors

		VA [†] (logMAR [‡])				Foveal thickness (μm)				Total macular volume (mm ³)			
		base	1 mo	4 mo	12 mo	base	1 mo	4 mo	12 mo	Base	1 mo	4 mo	12 mo
Age (years)	< 75 (20 eyes)	0.65±0.45	0.58±0.43	0.58±0.45	0.58±0.71	328±95	251±67	218±52	223±49	9.80±3.30	7.12±1.40	6.33±0.76	6.43±0.59
	<i>p</i> [*]		0.011	0.046	0.032		0.003	<0.001	<0.001		0.001	<0.001	<0.01
	≥ 75 (11 eyes)	0.91±0.50	0.88±0.48	0.89±0.47	0.88±0.53	311±71	226±50	221±59	233±41	9.67±3.19	6.99±2.23	6.44±1.43	6.54±1.11
Sex	<i>p</i> [*]		0.180	0.285	0.341		0.003	0.016	0.011		0.003	0.006	0.014
	<i>p</i> [†]	0.133	0.036	0.041	0.036	0.703	0.338	0.887	0.731	0.887	0.528	0.951	0.812
	Male (20 eyes)	0.52±0.52	0.46±0.50	0.45±0.52	0.46±0.49	290±74	220±63	216±54	228±58	8.13±2.85	6.77±1.03	6.36±0.82	6.59±1.43
Female (11 eyes)	<i>p</i> [*]		0.026	0.034	0.047		0.004	<0.001	0.008		<0.001	<0.001	<0.001
	<i>p</i> [†]	0.227	0.359	0.081	0.104	0.087	0.169	0.761	0.641	0.212	0.555	0.951	0.843
	Female (11 eyes)	0.70±0.41	0.54±0.39	0.69±0.38	0.68±0.43	360±94	243±58	200±56	239±83	9.95±3.65	6.88±2.42	6.47±1.36	6.77±2.01
Initial VA (log MAR)	<i>p</i> [*]		0.048	0.197	0.127		0.003	0.013	0.049		0.003	0.006	0.019
	<i>p</i> [†]	0.227	0.359	0.081	0.104	0.087	0.169	0.761	0.641	0.212	0.555	0.951	0.843
	< 0.53 (18 eyes)	0.39±0.15	0.35±0.14	0.38±0.19	0.38±0.10	334±91	245±67	212±50	221±61	10.26±3.65	7.21±1.87	6.32±1.11	6.63±1.47
> 0.53 (13 eyes)	<i>p</i> [*]		0.034	0.422	0.571		0.003	0.001	0.007		0.001	0.001	0.001
	<i>p</i> [†]	0.227	0.359	0.081	0.104	0.087	0.169	0.761	0.641	0.212	0.555	0.951	0.843
	< 0.53 (18 eyes)	0.39±0.15	0.35±0.14	0.38±0.19	0.38±0.10	334±91	245±67	212±50	221±61	10.26±3.65	7.21±1.87	6.32±1.11	6.63±1.47
Lesion size (DA)	<i>p</i> [*]		0.036	0.041	0.037		0.002	0.013	0.009		0.002	0.004	0.009
	<i>p</i> [†]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.373	1.000	0.183	0.104	0.514	0.567	0.373	0.249
	≤ 3 (13 eyes)	0.71±0.46	0.64±0.40	0.63±0.40	0.62±0.31	300±72	243±70	223±68	241±41	8.82±3.18	6.95±2.03	6.59±1.22	6.71±1.45
3 - 6 (17 eyes)	<i>p</i> [*]		0.016	0.044	0.032		0.023	0.016	0.021		0.002	<0.001	0.001
	<i>p</i> [†]	0.073	0.044	0.036	0.041	0.798	0.352	0.196	0.243	0.921	0.312	0.211	0.197
	3 - 6 (17 eyes)	0.52±0.52	0.52±0.54	0.52±0.56	0.53±0.50	327±97	232±55	204±36	220±39	9.86±3.31	6.81±1.45	6.12±0.82	6.31±1.49
Present (14 eyes)	<i>p</i> [*]		0.109	0.680	0.209		<0.001	<0.001	0.002		<0.001	<0.001	0.004
	<i>p</i> [†]	0.073	0.044	0.036	0.041	0.798	0.352	0.196	0.243	0.921	0.312	0.211	0.197
	Present (14 eyes)	0.67±0.47	0.59±0.43	0.59±0.41	0.60±0.38	362±97	271±57	217±51	228±53	10.60±4.00	7.81±2.03	6.32±0.79	6.53±1.01
SMH [‡]	<i>p</i> [*]		0.042	0.048	0.053		0.002	<0.001	0.003		0.002	<0.001	<0.001
	<i>p</i> [†]	0.421	0.279	0.262	0.311	0.032	0.002	0.984	0.814	0.356	0.029	0.984	0.847
	Absent (17 eyes)	0.81±0.51	0.76±0.51	0.76±0.50	0.77±0.37	289±68	218±60	221±61	233±54	9.06±2.54	6.47±1.29	6.41±1.27	6.59±1.04
Prior PDT [#]	<i>p</i> [*]		0.039	0.049	0.051		0.004	0.013	0.019		<0.001	0.002	0.005
	<i>p</i> [†]	0.421	0.279	0.262	0.311	0.032	0.002	0.984	0.814	0.356	0.029	0.984	0.847
	Present (16 eyes)	0.69±0.51	0.63±0.51	0.62±0.54	0.62±0.31	293±56	228±49	229±52	238±47	8.56±1.91	6.46±0.90	6.37±0.82	6.49±0.67
Absent (15 eyes)	<i>p</i> [*]		0.041	0.039	0.043		<0.001	0.004	0.007		<0.001	0.002	0.010
	<i>p</i> [†]	0.830	0.922	0.264	0.314	0.299	0.247	0.129	0.197	0.110	0.626	0.626	0.641
	Absent (15 eyes)	0.80±0.49	0.74±0.44	0.73±0.44	0.73±0.40	322±89	242±64	219±56	235±30	11.03±4.03	7.72±2.23	6.37±1.31	6.51±0.97

* Statistical significances were tested by Wilcoxon signed rank test sign test of variance among base and follow up groups[†] Statistical significances were tested by repeated measured ANOVA of variances among groups; [‡] VA=visual acuity; [§] logMAR=logarithm of the minimum angle of resolution; [‡] SMH=submacular hemorrhage; [#] PDT=photodynamic therapy.

맥락신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)에서 레이저광응고술은 6줄 이상의 시력 소실의 빈도를 낮추나, 대부분 시술 직후 시력의 감소가 있었다고 보고했다.³ Treatment of Age-Related Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study는 우세전형적 황반하 맥락막신생혈관에서 PDT는 5년간의 경과관찰에서 세 줄 이하의 시력손실이 66%에서 보였으나, 평균 치료 횟수는 7.2회로 반복적 치료가 필요하였다.¹⁶ Age-Related Eye Disease Study는 비타

민 C와 E, 베타 카로틴, 아연 등의 보충이 맥락막신생혈관의 발생과 나이관련 황반변성의 진행 위험을 1/4~1/3까지 줄인다고 보고하였다.¹⁷ 그러나 위의 치료 방법들은 나이관련 황반변성에 속발한 황반하 맥락막신생혈관에서 시력개선 효과에 매우 제한적이었다.

맥락막신생혈관의 발생과 성장에 관여하는 주요한 인자인 VEGF를 억제함으로써 시력회전과 구조적 개선효과를 보인다는 연구결과들이 보고되고 있다.^{8,9,12-14}

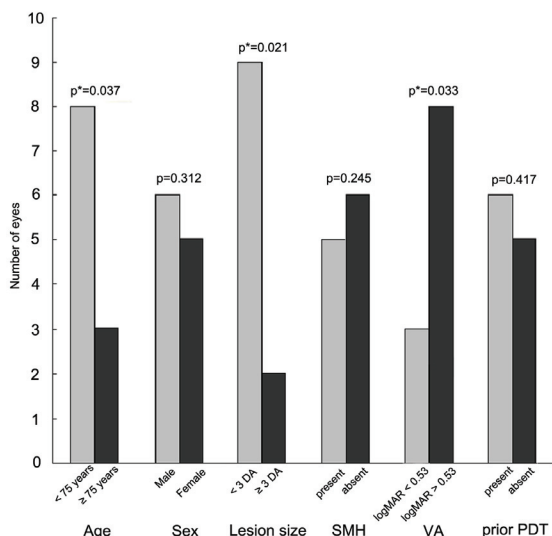


Figure 4. Comparison of the ratio of subjects gaining 1 line or more at 12-month follow-up depending on age, sex, lesion size, SMH, VA, prior PDT; * p is statistically significant on Chi-square test of variances; DA=disc area; SMH=submacular hemorrhage; logMAR=logarithm of the minimum angle of resolution; VA=visual acuity; PDT=photodynamic therapy.

ANCHOR study는 우세전형적 맥락막신생혈관에서 PDT와 ranibizumab 유리체강내 주입술의 치료효과를 비교해, 치료 후 12개월 경과관찰에서 3줄 이하의 시력손실은 PDT 치료군에서 64%, ranibizumab 치료군에서 94%로서 보고하였다.¹⁸ Anti-VEGF 약제는 맥락막신생혈관의 한 형태인 우세전형적 맥락막신생혈관에서 PDT보다 더 좋은 효과를 보일 뿐 아니라, 다른 모든 형태의 맥락막신생혈관에 대해서도 효과적이었다.^{4,12-14}

여러 연구들에서 나이관련 황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에서 bevacizumab의 유리체강내 주입술 후 유의한 시력호전과황반두께 감소를 보였다. Avery et al은 “as-needs” basis (OCT상 망막하액, 망막내 두께증가 소견)로 황반부종, 망막하액, 망막색소상피박리가 소멸될 때까지 1달 간격으로 bevacizumab 유리체강내 주입술을 시행하였고, 81안에서 15주 경과 관찰한 결과 시력은 20/200에서 20/80으로 호전되었고, FT는 90 μ m 감소하였다고 보고하였다.¹²

Rich et al은 “as-need” basis에 근거하여 53 안에서 12주 경과관찰에서 치료횟수는 평균 2.3회(최대 4회)이었으며, 시력은 20/160에서 20/125로 호전되었고, FT는 99.6 μ m 감소하였다고 보고하였다.¹³ Spaide et al은 266안에서 한달 간격으로 bevacizumab 주사 후, 12주 경과관찰에서 시력은 20/184에서 20/109로 호전되었고, FT는 340 μ m에서 213 μ m으로 감소하였고, 대상안 중 38.3%에서 시력의

호전이 있었다고 보고하였다.¹⁴ 여러 보고들에서 효과가 차이는 이유는 “as-need” basis 혹은 정해진 횟수의 주사 등 재치료 기준과 대상환자들의 임상양상이 연구자들마다 다르기 때문일 것으로 생각된다.

이번 연구는 bevacizumab 유리체강내 주입 후 12개월째 시력호전과 해부학적 개선에 통계적으로 유의한 효과를 보였다. 맥락막신생혈관의 형태에 따라 치료효과를 비교해 보았으나, 이들 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 우세전형적, 잠복 맥락막신생혈관 모두에서 시술 후 12개월째까지 시력호전과 해부학적 호전이 있었고, 두 군간 통계학적 차이는 없었다. 이는 이전 연구결과와 일치한다.^{12,14,18}

이번 연구에서 대상환자들의 해부학적 호전과 시력호전은 항상 일치하지는 않는 결과를 보였는데, 이는 시력과 FT 변화 사이에 상관관계가 27%로 제한되어 있다는 보고와 일치한다.¹⁹

TAP 연구에서 우세전형적 맥락막신생혈관에 대한 광역학치료 후 24개월이 경과한 시점에서 75세 이상인 군과 병변의 크기가 6 disc area 이상인 군에서 중등도 미만의 시력상실을 나타내는 경우가 유의하게 적었다.⁴ 이번 연구에서 75세 이하에서는 시술 후 12개월까지 시력호전과 해부학적 개선이 지속적으로 있었으나, 75세 이상에서는 시술 후 12개월까지 해부학적 호전은 있었으나, 시력은 4달째부터 치료 전 수준으로 감소하였다. 병변의 크기 비교에서 3 disc area 이하인 군은 시술 후 12개월까지 시력호전과 해부학적 개선이 있었으나, 3 disc area 이상인 군은 시술 후 1, 4, 12달째 시력은 치료 전 시력과 유의한 차이가 없이 유지되는 소견을 보였다. 이러한 결과는 나이관련 황반변성에서 맥락막신생혈관에 대한 광역학치료의 효과에 관여하는 예후인자와 bevacizumab 유리체강내 주입술의 효과에 관여하는 인자들 사이에 유사성이 있다는 것을 나타낸다. 또한, 상기 질환에서 치료효과는 치료방법보다는 병변 및 임상양상에 의해 어느 정도 예정(predetermined)되어 있다는 가능성도 있다.

MARINA 연구에 대한 후향적 예후인자분석에서 나이관련 황반변성에서 발생한 미세전형적 혹은 잠복 맥락막신생혈관에 대한 ranibizumab 유리체강내 주입술 후 24개월 경과관찰 중 세 줄 미만의 시력저하를 보이는 경우가 초진시력이 불량하거나, 병변의 크기가 작고, 상대적으로 나이가 더 적은 경우에 더 많았다고 보고하였으며, 우세전형적 맥락막신생혈관을 대상으로 한 ANCHOR 연구에 대한 후향적 예후인자분석에서도 동일한 결과를 보였다.^{18,20} 이번 연구에서도 치료 전 시력이 logMAR<0.53, 병변의 크기가 3 유두면적 미만, 75세 미만인 경우 12개월째 한 줄 이상의 시

력호전을 보인 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 더 많아, 이전의 연구결과들과 일치한다.

Sophie et al은 나이관련 황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에서 황반하출혈 유무군으로 나누어 PDT 효과를 비교하였다.²¹ 황반하출혈이 있는 군에서 초진시력 20/372에서 12개월 후 20/227, 평균치료 횟수는 2.4회였고, 황반하출혈이 없는 군에서는 초진시력 20/269에서 12개월 후 20/307, 평균치료 횟수는 2.3회로 두 군에서 모두 12개월 경과 관찰에서 통계적으로 시력예후에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이번 연구에서도 시술 전 황반하출혈 유무에 따른 bevacizumab 유리체내 주입 술의 치료 후 1, 4, 12달째 효과는 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아, 이전의 연구결과와 일치한다.

나이관련 황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에서 PDT와 PDT, ranibizumab 병합치료의 효과를 비교한 FOCUS 연구에서 치료 전 PDT(3개월 이내 시행된 경우는 제외) 유무에 따른 효과를 비교하였는데, 평균시력 변화는 두 군에서 모두 12개월 경과 관찰에서 유의한 차이를 보이지 않았다.²² 이번 연구에서도 시술 전 PDT 유무에 따른 bevacizumab 치료 후 1, 4, 12달째 효과는 유의한 차이가 없어 FOCUS 연구와 일치한다.

나이관련 황반변성에 발생한 맥락막신생혈관은 동서양에서 서로 다른 임상양상을 보이는데, 서양인에서는 황반부의 연성 드루젠이, 동양인에서는 장액성 망막색소상피박리가 상대적으로 많이 동반되는 것으로 알려져 있다.²³⁻²⁵ PDT의 효과도 인종 간에 차이를 보여, 동양인에서 더 나은 것으로 알려져 있다. 일본에서 나이관련 황반변성에서 발생한 전형적 맥락막신생혈관에 대한 PDT의 효과를 보고한 연구에서 12개월째 중등도 시력상실 미만을 보였던 경우가 86%로 TAP연구의 61.2%보다 높게 나타났다.²⁶ 우리나라환자들을 대상으로 한 연구에서도 나이관련 황반변성에 발생한 전형적 맥락막신생혈관에 대해 평균 3.61회의 PDT 후 24개월째 중등도 시력상실 미만을 보였던 경우가 48.7%로 나타나, 치료횟수가 상대적으로 더 많았던 TAP 연구(평균 5.6회)의 결과(53.1%)와 비슷하게 나타난 것으로 보고된 바 있다.^{27,28} 이번 연구에서는 12개월 경과 관찰 중 평균 3.3회의 bevacizumab 주입 술 후 중등도 시력상실 미만 군이 93.5%였는데, 서양인을 대상으로 한 전향적인 연구에서는 12개월 경과 관찰 중 평균 3.4회 시술 후 중등도 시력상실 미만 군이 92.2%로 나타나 주사 횟수와 시력예후에서 큰 차이를 보이지 않았다.²⁹ 하지만, 이번 연구는 대상안의 선정기준이 서양의 연구와 달랐고, 후향적 연구이기 때문에, 동서양간에 나이관련 황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에 대한 bevacizumab 주입술의 효과를 대해 비교하기

에는 한계가 있으며, 향후 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

현재 전이성 대장암에서 항암화학요법과 병용하여 사용이 승인된 bevacizumab (5 mg/kg)을 정맥주사하였을 때 혈압 상승과 혈전 생성의 위험성이 증가한다는 보고가 있다. 그러나 유리체내 주입술의 양은 정맥주사 양의 1/400 정도로 적으므로 전신부작용의 발생위험은 희박하다. 이번 연구에서도 경과관찰기간 중 혈전 발생과 관련된 질환은 발생하지 않았다. Bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml 유리체내 주입은 비교적 안전한 치료법으로 보고되고 있다.¹²⁻¹⁴ 비록 bevacizumab의 적절한 유리체내 주입량은 입증되지 않았지만, bevacizumab의 반감기는 전신 투여 시 20일이고, 안구 내 주입 시 7일로 우리의 6주 간격으로 주입하는 방법은 약물의 반감기로 비추어 적절하다고 볼 수 있겠다.³⁰ 3,180회의 bevacizumab 유리체내 주입술 후 3,034명의 환자를 대상으로 한 인터넷 self-reporting 조사에서 시술과 약물로 인한 매우 낮은 부작용률에 대해 보고 하였다.³¹ 안내염은 0.03%, 그리고 모든 뇌혈관에 대한 부작용은 0.1%로 보고 되었다. 이번 연구에서도 87회의 유리체내 주입술에서 안내염, 망막박리, 백내장의 악화, 유리체 출혈 등의 어떠한 부작용도 나타나지 않았다.

결론적으로 나이관련 황반변성에 발생한 황반하 맥락막신생혈관에서 bevacizumab 유리체강내 주입술은 시력과 해부학적 개선에 유의한 효과를 나타낸다. 상대적으로 나이가 적고, 병변의 크기가 작거나, 초진시 시력이 불량한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 시력 개선의 효과가 높았다. 그러나 성별, 맥락막신생혈관의 형태, PED, 황반하출혈, PDT 병력 유무는 치료효과에 영향을 미치지 않았다.

이번 연구의 한계는 후향적이고, 대상안의 수가 적었으며, 경과관찰기간이 짧았고, 재치료를 있어서 정확한 치료기준이 없었다는 점을 들 수 있다.

향후 bevacizumab의 유리체강내 주입술의 장기적인 효과와 예후인자에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:564-72.
- 2) Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. Arch Ophthalmol 2006; 113:373-80.
- 3) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular

- degeneration. Updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 1993;111:1200-9.
- 4) Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-45.
- 5) Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev 1997;18:4-25.
- 6) Shen WY, Yu MJ, Bary CJ, et al. Expression of cell adhesion and vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization in the rat. Br J Ophthalmol 1998;82:1063-71.
- 7) Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch Ophthalmol 2002;120:338-46.
- 8) Quiram PA, Hassan TS, Williams GA. Treatment of naïve lesions in neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib. Retina 2007;27;851-6.
- 9) Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al. Angiographic and optical, coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol 2007;114:1868-75.
- 10) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.
- 11) 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.
- 12) Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113:363-72.
- 13) Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2006;26:495-511.
- 14) Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina 2006;26:383-90.
- 15) Hijikata K, Masuda K. Visual prognosis in Behet's disease: effects of cyclophosphamide and colchicines. Jpn J Ophthalmol 1978;22:506-19.
- 16) Kaiser PK Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP report no. 8. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:1132-42.
- 17) Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss; AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001;119:1417-36.
- 18) Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR Result. Am J Ophthalmol 2007;144:850-7.
- 19) Gibran SK, Khan K, Junqkim S, Cleary PE. Optical coherence tomographic pattern may predict visual outcome after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:890-4.
- 20) Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007;114:246-52.
- 21) Bakri SJ, Nickel J, Yoganathan P, Beer PM. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006;37:278-83.
- 22) Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of FOCUS Study. Arch Ophthalmol 2006;124:1532-42.
- 23) Yuzawa M, Hagita K, Egawa T, et al. Macular lesions predisposing to senile disciform macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 1991;35:87-95.
- 24) Chan WM, Lai TY, Tano Y, et al. Photodynamic therapy in macular diseases of asian populations: when East meets West. Jpn J Ophthalmol 2006;50:161-9.
- 25) Lim JI, Kwok A, Wilson DK. Symptomatic age-related macular degeneration in Asian patients. Retina 1998;18:435-8.
- 26) Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group. Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2003;136:1049-61.
- 27) Yu HG, Kang SW, Nam WH, et al. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:789-98.
- 28) Bressler NM Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.
- 29) Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. Am J Ophthalmol 2008;145:249-56.
- 30) Ignoffo RJ. Overview of vevacizumab: a new cancer therapeutic strategy targetingvascular endothelial growth factor. Am J Health Syst Pharm 2004;61:21-6.
- 31) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Avastin Safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006;90:1344-9.

=ABSTRACT=

Effects and Prognostic Factors of Intravitreal Bevacizumab Injection on Choroidal Neovascularization from Age-Related Macular Degeneration

Se Beum Oh, MD, Won Bin Cho, MD, Jun Woong Moon, MD, Hyung Chan Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the effects and prognostic factors related to intravitreal injection of bevacizumab on patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.

Methods: The medical records of patients who received 3 consecutive intravitreal injections of bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml, 6 weeks interval) for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration and followed up for more than 12 months were reviewed (a total of 31 eyes; male, 20; mean age, 72.3 ± 7.5 years). Baseline best corrected visual acuity, foveal thickness, and total macular volume were compared with those after 1, 4, and 12 months. The therapeutic effects were investigated with regard to factors such as age, sex, initial visual acuity, lesion size, subtypes of choroidal neovascularization, pigment epithelial detachment, submacular hemorrhage, and previous history of photodynamic therapy.

Results: Initial visual acuity (logMAR), foveal thickness, and total macular volume were 0.74 ± 0.49 , $320 \pm 88 \mu\text{m}$ and $9.50 \pm 2.99 \text{ mm}^3$, respectively. Visual acuity improved to 0.68 ± 0.61 ($p=0.012$), and foveal thickness and total macular volume decreased to $218 \pm 69 \mu\text{m}$ and $6.32 \pm 0.71 \text{ mm}^3$ ($p<0.001$), respectively, at 12 months. Visual improvement was achieved less often in patients who were 75 years or older and who had lesions 3 disc areas or greater and relatively good initial vision at 12 months.

Conclusions: Intravitreal bevacizumab injection has beneficial effects for patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration with regard to function and anatomy. However, it should be noted that visual improvement may be limited in older patients with larger lesions and good initial vision.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(2):202-210

Key Words: Age-related macular degeneration, Choroidal neovascularization, Intravitreal bevacizumab injection

Address reprint requests to **Hyung Chan Kim, MD**

Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine

#4-12 Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea

Tel: 82-2-2030-5270, Fax: 82-2-2030-5273, E-mail: eyekim@kuh.ac.kr