

## 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 라니비주맙 주입술의 단기 임상 효과

신혜영 · 지동현

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실

**목적:** 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강내 라니비주맙 주입술의 단기 효과를 알아보고자 하였다.  
**대상과 방법:** 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 라니비주맙 주입술을 시행받은 17명, 17안(비허혈성 11안, 허혈성 6안)을 후향적으로 조사하여, 시술 전 후 최대교정시력, 중심황반두께의 변화를 분석하였다.  
**결과:** 전체 환자에서 평균시력(logMAR)은 시술 후 4주째  $0.78 \pm 0.49$ , 12주째  $0.81 \pm 0.52$ 로 각각 시술 전  $1.25 \pm 0.47$ 보다 유의한 향상이 있었다( $p < 0.05$ ). 중심황반두께는 시술 후 4주째  $224.4 \pm 129.9 \mu\text{m}$ , 12주째  $271.6 \pm 174.1 \mu\text{m}$ 로, 시술 전  $679.4 \pm 230.5 \mu\text{m}$ 보다 유의한 감소를 보였다( $p < 0.001$ ). 비허혈성군과 허혈성군 모두에서 시술 후 12주째 유의한 중심황반두께의 감소를 보였으나, 허혈성군에서는 시술 후 12주째 시력향상이 유의하지 않았다( $p = 0.138$ ). 10명(58.8%)의 환자는 1번의 주입술로 황반부종이 호전되어 12주간 유지되었다.  
**결론:** 라니비주맙 유리체강내 주입술은 망막중심정맥폐쇄에서 황반부종의 감소와 시력회복을 기대할 수 있는 유용한 치료로 사료된다. (대한안과학회지 2011;52(9):1048-1054)

망막중심정맥폐쇄는 흔한 망막 혈관 질환 중의 하나이며, 광범위한 불꽃모양의 망막 출혈과 정맥계의 확장을 보이며 이와 동반되는 시신경유두부종, 황반부종, 황반허혈 등의 경과를 거치며 좋지 않은 시력예후를 나타내는 질환으로 알려져 있다. 대개 심한 시력저하를 보이는데 이는 황반을 덮는 망막출혈, 허혈, 황반부종 등에 의해 나타난다.<sup>1,2</sup> 망막중심정맥폐쇄는 조직병리학적으로 사상판이나 동정맥 교차 부위의 망막중심정맥에 혈전이 형성되면서 혈관이 막혀서 발생한다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 황반부종은 정상적인 내측 혈관 망막투과장벽이 직접적으로 손상되고 내인성 혈관투과인자가 유리되어 혈관 투과성이 증가되면서 생기는 병적인 반응으로 손상된 모세혈관 내피세포층으로부터 체액이나 혈장단백질이 누출되어 망막전층, 특히 외망상층이나 내과립층에 고여서 황반부의 두께를 증가시키게 된다.<sup>4</sup>

혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 40 kDa의 당단백질로 정상적으로는 안구 내에 매우 적게 존재하지만, 저산소 상태가 되면 VEGF의 생성이 증가된다. 여러 망막 질환에서의 황반부종을 유발하는

중요한 원인 인자로 밝혀지면서 최근에는 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서도 망막의 허혈에 의해서 VEGF의 발현 증가가 보고되고 있는데, 혈관내피성장인자는 혈관내피세포의 치밀이음부 단백질에 영향을 주어 혈관투과성의 증가를 가져오게 된다.<sup>5,6</sup> VEGF의 기능을 억제하기 위한 항 혈관내피성장인자 유리체강내 주입술이 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료로 시도되고 있다. 이 중 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA)은 종양혈관 형성에 핵심적인 역할을 하는 혈관내피성장인자를 억제하는 재조합 인간화 단일클론 항체로 안과영역에서는 유리체강내로 주입하여 연령관련황반변성에 동반된 맥락막신생혈관 치료뿐만 아니라 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료로 시도되고 있다. 그러나, 치료 효과를 유지하기 위해서 반복적인 치료가 요구되고, 허혈성 망막중심정맥 폐쇄 환자에서는 시력 호전 효과에 대해서는 명확히 연구된 바가 없다.<sup>7-10</sup>

혈관내피성장인자에 대한 항원결합분절(Fab, antigen binding fragment)만으로 구성된 단일 클론 항체인 라니비주맙(Ranibizumab, Lucentis®, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA)은 분자량이 48-kDa로 2006년 FDA의 승인을 얻어 연령관련 황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관 치료에 공식적인 약제로 쓰이며 활발한 연구가 진행되고 있고,<sup>11,12</sup> 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료에도 효과가 있음이 보고된 바 있다.<sup>13-15</sup> 하지만 국내에

■ 접수 일: 2011년 2월 17일 ■ 심사통과일: 2011년 3월 31일  
■ 게재허가일: 2011년 6월 5일

■ 책임저자: 지 동 현

경기도 수원시 팔달구 지동 93-6  
가톨릭대학교 성빈센트병원 안과  
Tel: 031-249-7343, Fax: 031-251-6625  
E-mail: dhjee73@nate.com

서는 아직 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료로서 유리체강내 라니비주맷 주입술을 사용한 연구결과가 보고되지 않았기에 저자들은 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자를 허혈성 망막중심정맥 폐쇄와 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자로 나누어 유리체강내 라니비주맷 주입술을 사용하여 치료한 환자들의 12주간의 임상결과를 보고하고자 하였다.

## 대상과 방법

2009년 10월부터 2010년 11월까지 본원에서 망막중심정맥폐쇄로 진단받은 환자 중 빛간섭단층촬영(Optical coherence tomography, Stratus, Carl Zeiss Meditec Inc., CA, USA)에서 중심황반 두께 300  $\mu$ m 이상인 17명 17안을 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다. 황반부종의 치료를 위해 최근 6개월간 황반부에 격자레이저 치료나 국소레이저 치료를 시행한 경우는 대상에서 제외하여 라니비주맷과 레이저 치료와의 병합효과가 아닌 라니비주맷의 유리체강내 주입술 자체만의 효과를 알아보았다. 모든 환자를 대상으로 시술 전 라니비주맷의 유리체강내 주입술에 대해 알려진 효과와 부작용에 대해 설명을 하고 동의를 받았다.

모든 환자에서 라니비주맷 유리체강내 주입술을 시행하기 전 병력 문진과 함께 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사, 안저검사, 형광안저촬영, 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 이 중 형광안저촬영 결과 비관류지역이 10 유두직경 면적 이상인 경우를 허혈성 망막중심정맥폐쇄로 분류하였고, 10 유두직경 면적 미만인 경우를 비허혈성 망막중심정맥폐쇄로 분류하였다.<sup>16</sup> 진단 당시 홍채나 전방각 신생혈관이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 시력저하를 유발할 수 있는 각막혼탁, 심한 백내장, 유리체출혈 등의 매체혼탁이 있는 경우, 녹내장이 있는 경우, 황반전막, 황반변성이 있는 경우, 다른 안내 수술을 받은 적이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

시술 방법은 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 점안 마취한 후, 5% Povidone-iodine 용액으로 안검과 결막낭을 소독하고 개검기를 착용시켰다. 수정체안에서는 윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안 또는 무수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 하이츰섬모체 평면부를 통해 30게이지 주사 바늘을 사용하여 공막에 수직으로 라니비주맷(0.5 mg/0.05 ml)을 유리체강 내로 주사하였고, 1일 4회씩 0.3% gatifloxacin (Gatiflo®, Handok, Chungbuk, Korea)을 일주일 동안 점안하였다. 모든 눈에서 라니비주맷 유리체강내 주입술은 1회 시행한 후, 경과 관찰 기간 중 중심황반두께가 300  $\mu$ m 이상인 경우 재

주사를 시행하였고, 황반부에 격자레이저 치료나 국소레이저 치료를 추가로 시행하지는 않았다.

시술 후 4, 12주 경에 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였으며, 시술 전과 후 최대교정시력과 중심황반두께 변화를 관찰하였다. 최대교정시력은 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) 시력으로 전환하였고, 중심황반두께는 빛간섭단층촬영을 이용하여 중심와를 중심으로 6 mm 직경의 주사를 하는 fast macular scan으로 황반부 단면상을 얻어 황반부 두께를 측정하였다.

통계적 분석은 SPSS V.17.0을 이용하여 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 재발여부에 따른 중심황반두께 분석은 Mann-Whitney U test를 이용하였고, *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적 의의가 있는 것으로 정의하였다.

## 결 과

대상환자는 17명 17안이었으며 이 중 남자는 11명, 여자는 6명이었고, 이 중 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자는 11명, 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자는 6명이었다. 평균연령은  $60.24 \pm 13.22$ 세였고, 시술 전 평균 최대교정시력은 logMAR로  $1.25 \pm 0.47$ , 시술 전 중심황반 두께는  $679.41 \pm 230.49$   $\mu$ m이었다(Table 1). 라니비주맷 유리체강내 주입술을 1회 받은 환자는 10명, 2회는 7명이었다. 17명의 환자들은 증상 발현 이후  $38 \pm 22$ 일에 유리체강내 라니비주맷 주입술을 시행 받았다.

시술 후 4주째 중심황반두께가 300  $\mu$ m 미만으로 감소된 환자는 14명(82.4%)이었고 이 중 10명(58.8%)은 첫 주입만으로 12주까지 황반부종의 재발 없이 유지되었다. 시술 후 4주째 황반중심두께가 300  $\mu$ m 이상으로 황반부종이 지속되었던 3명은 추가 주입술을 시행하였고, 다른 4명은 경과관찰 기간 중 중심황반두께가 300  $\mu$ m 이상으로 황반부종이 재발하여 12주째에 추가 주입술을 시행했다.

전체 17명의 환자군에서 라니비주맷 유리체강내 주입술

**Table 1.** Demographics of patients

Demographic data	
Number of eyes	17
Sex (M:F)	11:6
Non-ischemic:ischemic	11:6
Mean patient age (mean $\pm$ SD*, yr)	$60.24 \pm 13.22$
Baseline BCVA† (mean $\pm$ SD, log MAR‡)	$1.25 \pm 0.47$
Baseline CMT§ (mean $\pm$ SD, $\mu$ m)	$679.4 \pm 230.5$

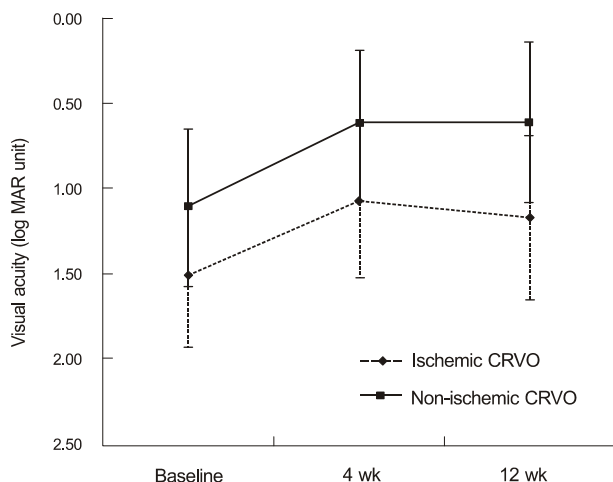
\*SD = standard deviation; †BCVA = best corrected visual acuity;

‡log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; §CMT = central macular thickness.

**Table 2.** Changes in visual acuity after ranibizumab injection (mean  $\pm$  SD\*)

		Baseline	4 weeks	12 weeks
BCVA <sup>†</sup> (log MAR <sup>‡</sup> )	Total CRVO <sup>§</sup>	1.25 $\pm$ 0.47	0.78 $\pm$ 0.49 ( <i>p</i> < 0.001)	0.81 $\pm$ 0.52 ( <i>p</i> = 0.001)
	Non-ischemic CRVO	1.11 $\pm$ 0.46	0.62 $\pm$ 0.43 ( <i>p</i> = 0.008)	0.61 $\pm$ 0.47 ( <i>p</i> = 0.003)
	Ischemic CRVO	1.51 $\pm$ 0.42	1.07 $\pm$ 0.45 ( <i>p</i> = 0.029)	1.17 $\pm$ 0.48 ( <i>p</i> = 0.138)

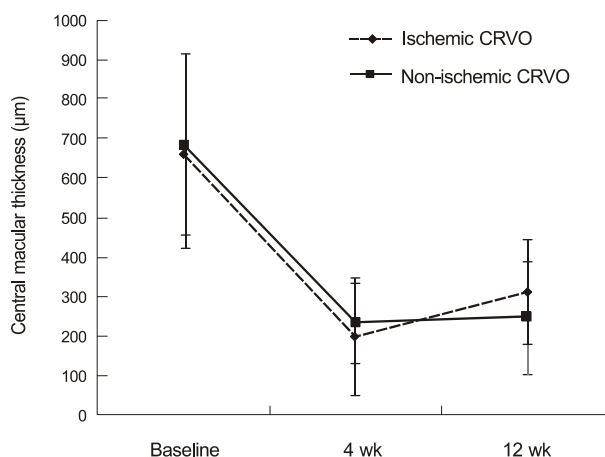
\*SD = standard deviation; <sup>†</sup>BCVA = best corrected visual acuity; <sup>‡</sup>log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; <sup>§</sup>CRVO = central retinal vein occlusion.



**Figure 1.** Changes of the visual acuity (log MAR) in 11 patients with non-ischemic and 6 patients with ischemic central retinal vein occlusion after intravitreal ranibizumab injection. Mean visual acuity in all patients prior to injection was log MAR 1.25  $\pm$  0.47, Visual acuity increased to log MAR 0.78  $\pm$  0.49, and log MAR 0.81  $\pm$  0.52, 1 and 3 months after ranibizumab injection. CRVO = central retinal vein occlusion.

후 평균시력(logMAR)은 4주째 0.78  $\pm$  0.49, 12주째 0.81  $\pm$  0.52로 각각 시술 전 평균시력인 1.25  $\pm$  0.47보다 통계학적으로 유의한 향상을 보였다(*p* < 0.001, *p* = 0.001, Table 2). 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자군에서 평균시력은 4주째 0.62  $\pm$  0.43, 12주째 0.61  $\pm$  0.47로 각각 시술 전 평균시력인 1.11  $\pm$  0.46보다 통계학적으로 유의한 향상을 보였다(*p* = 0.008, *p* = 0.003, Table 2, Fig. 1). 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자군에서 평균시력은 4주째 1.07  $\pm$  0.45로 시술 전 평균시력인 1.51  $\pm$  0.42보다 통계학적으로 유의한 향상을 보였으나(*p* = 0.029), 12주째 1.17  $\pm$  0.48로 시술 전 평균시력에 비해 통계학적으로 유의한 향상이 없었다(*p* = 0.138, Table 2, Fig. 1).

전체 17명의 환자군에서 라니비주맙 유리체강내 주입술 후 중심황반두께는 시술 후 4주째 224.4  $\pm$  129.9  $\mu$ m, 12주째 271.6  $\pm$  174.1  $\mu$ m로, 치료 전인 679.4  $\pm$  230.5  $\mu$ m와 비교하여 통계학적으로 유의한 감소를 확인할 수 있었



**Figure 2.** Changes of the central macular thickness ( $\mu$ m) measured by optical coherence tomography in 11 patients with non-ischemic and 6 patients with ischemic central retinal vein occlusion after intravitreal ranibizumab injection. Mean central macular thickness in all patients prior to injection was 679.4  $\pm$  230.5  $\mu$ m. Central macular thickness decreased to 224.4  $\pm$  129.9  $\mu$ m, and 271.6  $\pm$  174.1  $\mu$ m, 4 and 12 weeks after ranibizumab injection. CRVO = central retinal vein occlusion.

다(*p* < 0.001, *p* < 0.001, Table 3, Fig. 2). 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자군에서 중심황반두께는 시술 후 4주째 237.2  $\pm$  145.5  $\mu$ m, 12주째 249.5  $\pm$  132.7  $\mu$ m로 각각 시술 전인 685.6  $\pm$  242.5  $\mu$ m와 비교하여 통계학적으로 유의한 감소를 확인할 수 있었다(*p* = 0.003, *p* = 0.004, Table 3, Fig. 2). 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자군에서 중심황반두께는 시술 후 4주째 201.0  $\pm$  103.2  $\mu$ m, 12주째 312.2  $\pm$  142.3  $\mu$ m로 각각 시술 전인 668.0  $\pm$  228.4  $\mu$ m와 비교하여 통계학적으로 유의한 감소를 확인할 수 있었다(*p* = 0.028, *p* = 0.030, Table 3, Fig. 2).

주입술 후 12주째 시력검사에서 전체 환자에서 2줄 이상의 시력호전을 보인 환자는 11명(64.7%), 시술 전과 같거나 1줄 이내의 호전을 보인 환자는 4명(23.5%), 저하된 환자는 2명(11.8%)이었다. 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자군에서는 2줄 이상의 시력호전을 보인 환자는 8명(72.7%),

**Table 3.** Changes in central macular thickness after ranibizumab injection (mean  $\pm$  SD\*)

		Baseline	4 weeks	12 weeks
CMT <sup>†</sup> ( $\mu$ m)	Total CRVO <sup>‡</sup>	679.4 $\pm$ 230.5	224.4 $\pm$ 129.9 ( $p < 0.001$ )	271.6 $\pm$ 174.1 ( $p < 0.001$ )
	Non-ischemic CRVO	685.6 $\pm$ 242.5	237.2 $\pm$ 145.5 ( $p = 0.003$ )	249.5 $\pm$ 132.7 ( $p = 0.004$ )
	Ischemic CRVO	668.0 $\pm$ 228.4	201.0 $\pm$ 103.2 ( $p = 0.028$ )	312.2 $\pm$ 142.3 ( $p = 0.030$ )

\*SD = standard deviation; <sup>†</sup>CMT = central macular thickness; <sup>‡</sup>CRVO = central retinal vein occlusion.

**Table 4.** Improvement of final visual acuity

	Total CRVO*	Non-ischemic CRVO	Ischemic CRVO
Improved <sup>†</sup>	11 (64.7%)	8 (72.7%)	3 (50.0%)
Borderline	4 (23.5%)	3 (27.3%)	1 (16.7%)
Worsed	2 (11.8%)	0 (0%)	2 (33.3%)

\*CRVO = central retinal vein occlusion. <sup>†</sup>Improved at least two lines with Snellen chart.

시술 전과 같거나 1줄 이내의 호전을 보인 환자는 3명 (27.3%), 저하된 환자는 없었다. 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자군에서는 2줄 이상의 시력호전을 보인 환자는 3명 (50.0%), 시술 전과 같거나 1줄 이내의 호전을 보인 환자는 1명(16.7%), 저하된 환자는 2명(33.3%)이었다(Table 4). 시력이 호전되지 않았던 환자의 경우 출혈로 인하여 황반 허혈의 정도를 정확히 평가하기는 어려웠다.

경과관찰 기간 중 빛간섭단층촬영에서 중심황반두께가 300  $\mu$ m 이상으로 황반부종이 지속되거나 호전되었다가 재발하여 중심황반두께가 300  $\mu$ m 이상으로 증가하여 재주입이 필요했던 경우는 비허혈성 망막중심정맥폐쇄에서는 11안 중 5안(45.5%)이었으며 허혈성 망막중심정맥폐쇄에서는 6안 중 2안(33.3%)이었다. 재발 여부에 따른 시술 전 황반두께의 차이는 없었다( $p=0.097$ ).

라니비주맙 유리체강내 주입술 후 추적관찰 기간 동안 안압 상승, 백내장, 망막박리, 유리체 출혈, 안내염이나 전신적 합병증은 발생하지 않았고, 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 허혈성 변화는 관찰되지 않았다.

## 고 찰

최근까지 시행되었던 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종의 치료는 제한적이었다. Central Vein Occlusion Study의 연구에 따르면 격자레이저치료가 황반부종의 감소를 가져오지만, 치료하지 않은 군과 비교하여 시력의 예후에 있어서는 차이가 없다고 밝혀져서 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종 환자에서 레이저치료가 권장되지는 않는다.<sup>17-19</sup>

지금까지 망막중심정맥폐쇄 환자에서 망막의 순환상태를 개선시키려는 다양한 노력들이 시도되어 왔는데, 황반부종의 기존의 다른 치료법으로 여러 연구에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술의 결과를 보고하였다. 트리암시놀론은 황반부종을 일으키는 프로스타글란딘이나 인터루킨 등과 같은 염증 매개 물질을 억제하거나, 혈관 투과성을 증가시키는 혈관내피성장인자를 억제함으로써 치료효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 그러나 여러 연구에서 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종 환자에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 유의한 황반부종의 감소를 보였지만, 주입술 후 황반부종이 재발하는 경우가 많고 반복적인 주입술이 필요하며, 안압상승이나 백내장 등의 합병증의 위험이 있다는 한계점이 있었다.<sup>20,21</sup> 여러 망막질환의 치료제로 널리 쓰이고 있는 혈관내피성장인자 억제제인 베바시주맙은 분자량이 149-kDa로 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종 치료에 있어 단기간에 황반부종의 감소와 유의한 시력호전이 있음이 앞서 보고되었다.<sup>7,8</sup> 그러나 1년간의 경과 관찰 결과 황반부종은 감소되었으나 시력호전은 없었다는 보고도 있었다.<sup>9</sup> 최근에는 베바시주맙 주입술을 통한 시력호전과 황반부종 감소의 치료효과를 보기 위해 수 차례 반복적인 주입술이 필요하기 때문에 베바시주맙 단독 치료의 한계를 극복하기 위해 격자레이저치료와 병합치료를 시도하는 연구들도 이루어지고 있다.<sup>22</sup>

항원결합분절로만 구성되어 있는 라니비주맙은 분자량이 48-kDa로 혈관내피성장인자에 대한 친화력이 20배 이상 높아 더 큰 결합력을 가진다고 알려져 있다.<sup>11,12</sup> 또한, 유리체강내 라니비주맙 주입술이 안내염의 위험성이 없지는 않지만, 베바시주맙과 달리 분주과정이 필요하지 않아서 안내염의 위험을 낮출 수 있다는 장점도 있다. 그래서 저자들은 라니비주맙이 베바시주맙에 비해서 비교적 고가이나 결합력이 베바시주맙보다 뛰어나기 때문에 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종 치료에 있어서 수 차례 반복적인 주입술을 필요로 하고, 레이저 치료와의 병합치료도 고려해야 하는 베바시주맙이 지닌 한계를 넘어설 수 있을 것으로 생각하였다.

실험용 토끼에서 시행된 연구에 따르면 유리체강내 주입술 후 유리체강내 약물의 농도가 반으로 줄어드는데 1.25 mg 베바시주맙의 경우 4.32일이었고, 0.5 mg 라니비주맙의 경우 2.88일 정도였다고 한다.<sup>23</sup> 라니비주맙 안내주입술의 임상결과에 대해서 12주간의 경과관찰 결과로 분석하는 것이 이르다고 생각할 수 있으나, 유리체강 내에서 유지되는 유효약제 농도가 수일 정도 지속된다는 사실을 고려해보면, 12주 후 단기 효과를 분석하는 것 또한 의미가 있다고 판단된다.

Rensch et al<sup>24</sup>는 비허혈성 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자에서 증상 발현 후 평균  $9.2 \pm 5.4$ 일경 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행하여 우수한 결과를 보았다고 보고하였다. Ferrara et al<sup>25</sup>는 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 증상 발현 후 3개월 이내 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행받은 환자들이 시력호전에 있어서도 우수한 결과를 보였다는 증례 보고를 통해 조기에 시행하는 anti-VEGF 주입술이 해부학적, 기능적으로 우수한 치료효과를 가져올 것이라는 가능성을 제시하였다. 이러한 이유로 본 저자들은 치료 효과를 높이기 위해 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종이 진단된 후 가능한 한 1주 안에 주입술을 시행하기로 하였고, 환자들은 증상 발현 이후  $38 \pm 22$ 일에 유리체강내 라니비주맙 주입술을 시행 받았다.

본 연구 결과에서 17명의 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자를 대상으로 평균 1.4회의 0.5 mg 라니비주맙 유리체강내 주입술 후 12주의 경과 관찰한 결과 중심황반 두께의 감소와 시력향상을 나타내었다. 이는 Campochiaro et al<sup>13</sup>이 14명의 황반부종을 동반한 망막중심정맥폐쇄 환자와 대상으로 3.5회의 라니비주맙 유리체강내 주입술 후 2년의 경과 관찰 결과 중심황반두께의 감소와 시력향상을 보고한 것과 Spaide et al<sup>15</sup>가 20명의 황반부종을 동반한 망막중심정맥폐쇄 환자에서 8.5회의 라니비주맙 유리체강내 주입술 후 1년의 경과 관찰 결과 유의하게 황반부종의 감소와 시력호전을 보인 연구와 같은 결과를 나타내었다.

허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자와 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자를 나누어 분석한 결과, 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자는 주입술 후 4주째, 12주째 황반부종과 시력호전을 보였던 반면, 허혈성 망막중심정맥폐쇄에서는 주입술 후 4주째, 12주째 황반부종은 유의하게 감소하였지만 주입술 후 12주째에는 통계적으로 유의한 정도의 시력호전은 없었다. 허혈성 망막중심정맥폐쇄의 경우 비허혈성의 경우에 비해 시력의 예후가 좋지 않다고 알려져 있는데, 이는 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 트리암시놀론 유리체강내 주입술이나 베바시주맙의 유리체강내 주입술 후 시력호전 정도가 중심망막두께의 감소와 연관성이 없다는 여러

보고와 일치하는 결과였다.<sup>26,27</sup> Ip and Kumar<sup>21</sup>는 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 이용한 연구에서 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자의 경우에는 황반부종의 감소와 더불어 시력호전을 보였지만, 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자의 경우에는 황반부종은 통계적으로 유의하게 감소하였지만 통계적으로 유의한 정도의 시력호전은 없었다고 보고하였다. 또한, Choi et al<sup>16</sup> 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 황반부종이 감소하였으나, 유의한 정도의 시력호전이 없었다고 보고하였다. 해부학적인 회복인 황반부종의 호전이 있어도 기능적인 회복인 시력호전이 없는 이유에 대해서 Bashshur et al<sup>2</sup>는 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 심한 망막의 허혈이 발생하면, 망막내 층에 비가역적인 손상이 발생하기 때문인 것으로 보았다.

Campochiaro et al<sup>13</sup>이 중심오목 주위모세혈관의 허혈이 있는 경우 시력의 예후가 좋지 않았음을 보고하였다. 본 연구에서는 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자 중에서 황반부종의 감소에 비해서 시력호전이 유의하지 않았던 경우는 황반부종 이외에 망막 허혈, 특히 중심오목 주위모세혈관의 허혈로 인하여 시력 호전이 되지 않았을 가능성도 생각해 볼 수 있다.

유리체강내 항혈관내피성장인자 항체 주사는 비교적 안전한 치료법이지만 드물게 국소적 또는 전신적 부작용이 발생할 수 있다. 유리체강내 주입술의 국소적인 부작용으로는 일시적인 안압상승, 결막하출혈, 각막미란, 수정체 손상, 백내장진행, 포도막염, 망막하출혈의 발생이나 악화, 망막색소상피 파열, 안내염, 망막박리 등이 있다. 전신적인 부작용으로는 혈압상승, 심부정맥혈전, 뇌경색 등이 일어날 수 있다.<sup>26</sup> 이 외에도 베바시주맙의 유리체강내 주입술로 항혈관내피성장인자항체를 차단한 경우 생리적으로 망막의 항상성을 유지하기 위해 필요한 항혈관내피성장인자항체의 기능까지도 완전히 차단됨으로써 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 허혈성 망막중심정맥폐쇄로 진행되는 과정에서 베바시주맙의 유리체강내 주입술이 영향을 주었을 가능성에 대해 보고한 연구도 있다.<sup>27</sup>

현재까지 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자에서 유리체강내 라니비주맙 주입술은 표준화된 치료 방침이 없고, 앞서 언급한 연구들에서는 허혈성과 비허혈성 망막중심정맥폐쇄를 구분하지 않고, 4-6주 간격으로 3회 주입술 후 경과 관찰을 하면서 추가 주입술을 시행한 연구가 많았다. 저자들도 라니비주맙 역시 베바시주맙이나 트리암시놀론과 마찬가지로 황반부종이 재발하는 환자에서는 추가적인 주입술이 필요하다는 것은 인정한다. 그러나 허혈성 망막중심정맥폐쇄의 경우에는 비허혈성 망막중심정맥폐쇄보다 시력의 예후가 좋지 않고, 유리체강내 라니비주맙 주입

술은 고가의 치료로서 국내에서는 치료 시기나 치료 횟수를 표준화시켜 3회 주입술 후 경과 관찰하기에는 현실적으로 비용적인 측면에서 적용하기 어렵다는 한계가 있다. 또한, 연령관련황반변성과는 달리 질환의 특성상 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서는 일정 간격으로 수 차례 연속 주입술을 시행하는 치료가 허혈성 망막중심정맥폐쇄로의 진행 여부에 미치는 영향에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 본 연구에서는 10명(58.8%)의 환자는 1번의 주입술로 황반부종이 호전되어 12주간 유지되었는데, 이는 일부 환자에서는 초기치료로서 일정 간격으로 라니비주맙을 주입하지 않아도 해부학적인 호전이 유지 될 수 있는 가능성을 보여준다. 본 연구에서는 유리체강내 주입술 후 앞서 언급한 합병증들이 발생하지는 않았으나, 안내염 등 시력에 심각한 영향을 줄 수 있는 합병증이 생길 수 있고, 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 허혈성 변화가 일어날 수 있는 위험성을 고려해볼 때, 모든 환자에서 초기 치료로서 수 차례의 반복 주입술을 시행하는 방법을 적용하는 것은 해부학적인 호전은 가져올 수 있으나 기능적인 호전에는 오히려 역효과를 가져올 수 있다고 생각한다. 따라서 본 연구에서처럼 허혈성 및 비허혈성 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 유리체강내 라니비주맙 주입술을 1회 시행하고 정기적인 경과관찰을 통해서 추가 주입술을 시행하는 것이 현실적으로 비용-효과적인 측면에서 효과적일 뿐만 아니라 안내염이나 허혈성 변화 등의 합병증의 위험성을 고려해볼 때 유용한 방법이라고 생각한다.

본 연구의 한계점으로는 첫째로 후향적이고 비교군이 없었다는 점, 둘째로 대상안 수가 적었고, 추적관찰 기간이 짧았다는 점이 들 수 있는데, 라니비주맙 유리체강내 주입술의 장기적인 치료효과와 안정성을 평가하기 위해서는 추후 많은 환자를 대상으로 장기간 경과 관찰하는 연구가 필요하리라 생각한다. 본 연구를 통하여 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 유리체강내 라니비주맙 주입술이 허혈성보다 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 단기적으로 시력의 향상과 중심황반두께의 감소를 가져와서 해부학적 호전뿐만 아니라 기능적 호전을 보이는 치료 효과를 기대할 수 있음을 보여주었다.

## 참고문헌

- 1) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1997;115:486-91.
- 2) Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, et al. Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2004;122:1137-40.
- 3) Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein

- occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. Trans Am Ophthalmol Soc 1981;79:371-422.
- 4) Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. Am J Ophthalmol 2005;140:256-61.
- 5) Viores SA, Youssri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. Histol Histopathol 1997;12:99-109.
- 6) 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.
- 7) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina 2006;26:279-84.
- 8) Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab(Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. Br J Ophthalmol 2009;93:452-6.
- 9) Beutel J, Ziemssen F, Lüke M, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. Int Ophthalmol 2010;30:15-22.
- 10) Lazić R, Boras I, Vlasović M, et al. Anti-VEGF in treatment of central retinal vein occlusion. Coll Antropol 2010;34:69-72.
- 11) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.
- 12) 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.
- 13) Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. Mol Ther 2008;16:791-9.
- 14) Pieramici DJ, Rabena M, Castellari AA, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. Ophthalmology 2008;115:e47-54.
- 15) Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2009;147:298-306.
- 16) Choi SW, Kim HW, Yun IH. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:707-15.
- 17) The Central Vein Occlusion Study Group M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. Ophthalmology 1995;102:1425-33.
- 18) The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1997;115:486-91.
- 19) Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. Eur J Pharmacol 2001;411:231-43.
- 20) Gregori NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Retina 2006;26:889-95.
- 21) Ip MS, Kumar KS. Intravitreal triamcinolone acetonide as treat-

- ment for macular edema from central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2002;120:1217-9.
- 22) Shah NJ, Shah UN. Long-term effect of early intervention with single intravitreal injection of bevacizumab followed by panretinal and macular grid photocoagulation in central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema: A pilot study. Eye 2011;25:239-44.
- 23) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). Ophthalmology 2007;114:2179-82.
- 24) Rensch F, Jonas JB, Spandau UH. Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 2009;87:77-81.
- 25) Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2007;144:864-71.
- 26) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006;90:1344-9.
- 27) Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 2008;86:925-7.

=ABSTRACT=

## The Short-Term Efficacy of Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion

Hye Young Shin, MD, Dong Hyun Jee, MD

*Department of Ophthalmology and Visual Science, The Catholic University of Korea College of Medicine, Suwon, Korea*

**Purpose:** To evaluate the short-term efficacy of intravitreal ranibizumab injection in eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

**Methods:** The records of 17 patients (17 eyes, 11 ischemic, six non-ischemic) who received an intravitreal ranibizumab injection for macular edema secondary to CRVO were retrospectively analyzed. The ophthalmic examination included best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) at baseline and follow-up visits.

**Results:** After intravitreal ranibizumab injection, the mean BCVA improved from log MAR  $1.25 \pm 0.47$  at baseline to log MAR  $0.78 \pm 0.49$  at 4 weeks and to log MAR  $0.81 \pm 0.52$  at 12 weeks ( $p < 0.05$ ). Additionally, the mean CMT decreased from  $679.4 \pm 230.5 \mu\text{m}$  at baseline to  $224.4 \pm 129.9 \mu\text{m}$  at 4 weeks and to  $271.6 \pm 174.1 \mu\text{m}$  at 12 weeks ( $p < 0.001$ ). In subgroup analysis, the decreases in CMT at 4 weeks and 12 weeks were similar in ischemic CRVO and non-ischemic CRVO, but no significant changes in visual acuity were found at 12 weeks in the ischemic CRVO group ( $p = 0.138$ ). Ten eyes (58.8%) did not require re-injections for macular edema for up to 12 weeks.

**Conclusions:** Intravitreal ranibizumab injection appeared to be an effective option for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(9):1048-1054

**Key Words:** Central retinal vein occlusion, Macular edema, Ranibizumab

---

Address reprint requests to **Dong Hyun Jee, MD**

Department of Ophthalmology, St. Vincent Hospital

#93-6 Ji-dong, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea

Tel: 82-31-249-7343, Fax: 82-31-251-6625, E-mail: dhjee73@nate.com