

## 근시 맥락막신생혈관에 대한 유리체내 베바시주맙 치료의 장기 결과

### Long-term Treatment Outcomes of Intravitreal Bevacizumab Treatment for Myopic Choroidal Neovascularization

이정민 · 김종우 · 이동원 · 김재휘

Jeong Min Lee, MD, Jong Woo Kim, MD, Dong Won Lee, MD, Jae Hui Kim, MD

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실

*Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** To evaluate the long-term treatment outcomes of bevacizumab therapy in patients with myopic choroidal neovascularization (CNV).

**Methods:** A retrospective review was performed of medical records regarding 43 eyes with myopic CNV that were treated with intravitreal bevacizumab injection. Visual acuity at diagnosis was compared with that measured at the final follow-up; the incidence and timing of re-activation were evaluated. In addition, factors associated with final follow-up were analyzed.

**Results:** Mean patient age was  $39.3 \pm 12.9$  years and mean spherical equivalent (SE) was  $-11.9 \pm 4.4$  diopters. Patients were followed-up at a mean of  $42.1 \pm 17.0$  months. Re-activation of the lesion was noted in 17 eyes (39.5%). The mean time to first re-activation was  $19.5 \pm 15.4$  months from the time that resolution of subretinal fluid/retinal fluid was confirmed after initial treatment. The mean visual acuity (the logarithm of the minimal angle of resolution) was  $0.40 \pm 0.25$  at diagnosis and  $0.26 \pm 0.31$  at the final follow-up. Visual acuity at the final follow-up was significantly improved when compared with the baseline value ( $p = 0.005$ ). Patient age ( $p < 0.001$ ), SE ( $p = 0.003$ ), and visual acuity at diagnosis ( $p < 0.001$ ) were significantly associated with visual acuity at the final follow-up.

**Conclusions:** Bevacizumab therapy was a useful method for long-term treatment of myopic CNV. The observation of relatively late re-activation after the initial treatment suggests a need for continuous long-term follow-up.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(6):547-554

**Keywords:** Bevacizumab, Choroidal neovascularization, Myopia

근시 맥락막신생혈관은 근시 환자에서 심한 시력 손상을 유발할 수 있는 합병증 중 하나로 병적 근시의 5.2-11.3%에

서 발생하며,<sup>1</sup> 15-35%는 경과관찰과정 중 반대안 발병이 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 요법은 습성 나이관련황반변성의 치료를 위해 개발되었으나<sup>3,4</sup> 후속 연구를 통해 근시 맥락막신생혈관의 치료에도 매우 효과적인 것으로 판명되었다.<sup>5,6</sup> 항혈관내피성장인자 치료는 현재 근시 맥락막신생혈관에 대한 일차 치료로 가장 많이 이용되는 방법이다.<sup>7</sup> 습성 나이관련황반변성과 비교하였을 때, 근시 맥락막신생혈관에 대한 치료의 경우 비교적 적은 횟수의 주사로도 좋은 장기 시력 결과를 얻을 수 있으며,<sup>8,9</sup> 또한 습성 나이관련황반변성에서 초

■ Received: 2018. 11. 29. ■ Revised: 2019. 2. 3.

■ Accepted: 2019. 5. 16.

■ Address reprint requests to **Jae Hui Kim, MD**  
Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu,  
Seoul 07301, Korea  
Tel: 82-2-2671-7665, Fax: 82-2-2671-6359  
E-mail: kjh7997@daum.net

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

© 2019 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.

기 해부학적 안정과 시력의 호전을 위해 흔히 이용되는 방법인 loading injection을 시행하지 않고 1회의 주사 만으로도 만족할 만한 결과를 얻을 수 있는 경우가 많다.<sup>10,11</sup>

베바시주맵(Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA)은 라니비주맵(Lucentis®, Genentech, Inc.)이나 에플리버셉트(Eylea®, Regeneron, Rensselaer, NY, USA)와 같은 다른 항혈관내피성장인자 억제와 비교하였을 때, 가격이 상대적으로 저렴하면서도 효과가 크게 차이 나지 않는 것으로 알려져 있어<sup>12</sup> 근시 맥락막신생혈관의 치료에 널리 이용되고 있는 약제이다. 베바시주맵을 이용하여 근시 맥락막신생혈관을 치료한 국내 보고의 경우 해외 보고와 마찬가지로 적은 횟수의 주사를 통해 대부분의 환자에서 좋은 결과를 얻을 수 있었는데,<sup>11,13-15</sup> 대부분의 연구에서 경과관찰기간이 1년 이내로 짧다는 제한점이 있다.<sup>11,13,14</sup>

비록 근시 맥락막신생혈관이 항혈관내피세포 치료에 잘 반응하는 질환이기는 하나 장기간 경과관찰하는 경우 일부 환자들에서는 다수의 재발이 나타나며, 시력이 유지되거나 호전되지 않는 경우도 드물지 않게 관찰할 수 있다.<sup>8,9</sup> 따라서 장기 시력 예후에 대한 보고는 중요한 의미를 가지는 것으로 생각된다.

국내 보고의 경우 Seo and Chang<sup>15</sup>은 베바시주맵 치료의 2년 장기 경과관찰 결과를 보고하였으나 포함된 환자의 수가 6명으로 소수에 불과하였다. 이에 본 연구에서는 국내 환자를 대상으로 한 연구 중 가장 많은 수의 근시 맥락막신생혈관환자에서 베바시주맵 치료의 장기 결과를 보고하고자 한다. 추가적으로 장기 시력 예후를 예측할 수 있는 인자들을 분석하고자 한다.

## 대상과 방법

본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구로 헬싱키 선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Kim's Eye Hospital-IRB No. 2019-01-008-002). 2013년 3월부터 2014년 3월까지 근시 맥락막신생혈관으로 진단 후 베바시주맵 주사를 시행받았으며, 12개월 이상 경과관찰하였던 경우를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 다음과 같은 경우 연구에서 제외하였다. 1) 이전에 맥락막혈관신생으로 치료를 받은 병력이 있는 경우, 2) 심한 매체 혼탁, 3) 이전에 유리체망막수술을 받은 병력이 있는 경우, 4) 포도막염의 병력, 5) 중식당뇨망막병증, 망막혈관폐쇄와 같은 망막혈관질환을 동반한 경우, 6) 황반원공이나 망막전막 등 황반미세구조와 시기능에 영향을 미칠 수 있는 기타 유리체망막질환이 동반된 경우, 7) 60세 이상인 경우 등이다. 양안이 진단된 경우

증상이 먼저 나타난 안을 연구에 포함하였다.

진단 시 환자의 최대교정시력을 측정하였으며, 세극등을 이용한 안저검사, 빛간섭단층촬영(SLO-OCT™, Ophthalmic Technologies Inc, Toronto, Canada; Spectralis™: Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany; RS 3000™, Nidek Co., Ltd., Tokyo, Japan) 및 형광안저혈관조영술을 시행하였다. 인도시아닌그린혈관조영술의 경우 의사의 판단에 따라 일부 환자에서 시행하였다.

모든 환자는 진단 후 1회 혹은 1개월 간격으로 2-3회의 베바시주맵(1.25 mg/0.05 mL) 주사를 시행받았다. 유리체 내 주사는 외래 수술실에서 시행되었다. 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안한 뒤 1.25% povidone iodine을 시술할 눈에 점안하고 속눈썹을 포함하여 눈 주위를 닦았다. 개검기를 끼우고 1.25% povidone iodine을 한 번 더 점안한 뒤 각막 윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 하측 사분면 혹은 상측 사분면에 30게이지 일회용 바늘을 이용하여 베바시주맵을 주사하였다.

초기 치료 1, 2개월 후 안저검사와 빛간섭단층촬영을 시행하여 망막하액/망막내액이 완전히 흡수된 것을 확인하였으며, 이후 2, 3개월 간격으로 경과관찰을 시행하였다. 장기 재발이 없던 경우 의사의 판단에 따라 5, 6개월까지 경과관찰 간격을 연장하였다. 모든 환자들은 추적관찰 시 세극등을 이용한 안저검사 및 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 빛간섭단층촬영에서 중심와를 침범하거나 위협하는 망막하액/망막내액이 발생한 경우 혹은 안저검사에서 망막/망막하출혈이 발생한 경우 질환의 활동성이 재발한 것으로 판단하였는데, 연구자의 판단에 따라 형광안저혈관조영술을 추가로 시행하여 누출 여부를 확인하였다. 재발한 경우 베바시주맵 추가 주사를 시행하였다. 이후 시행한 안저검사 및 빛간섭단층촬영에서 망막하액/망막내액이 완전히 소실된 경우 추가적인 치료 없이 경과관찰을 시행하였다.

본 연구에서는 중심망막의 평균 두께를 software를 통해 계산하기 위한 raster scan을 일부 환자에서만 시행하였다. 따라서 중심와 위치에서 수동 측정한 central point thickness를 중심망막두께로 정의하였다. 중심망막두께는 빛간섭단층촬영 결과를 이용하여 중심와 위치에서 내경계막으로부터 브루크막까지의 거리를 수직으로 측정하였다. 진단 당시, 12개월, 최종 추적관찰 시의 최대교정시력을 서로 비교하였는데, 12개월 측정값의 경우 환자가 정확한 시점에 방문하지 않았을 때에는 그 시점으로부터 가장 가까운 시점의 값으로 대체하였다. 망막박리가 발생한 경우 망막박리 발생 직전의 병원 방문을 최종 방문으로 정의하고 이 때 측정된 시력을 최종시력 분석에 이용하였다.

환자의 나이, 구면렌즈대응치, 진단 당시의 시력, 진단 당

시의 중심망막두께, 초기 치료 시 시행된 주사의 횟수, 추적관찰기간 동안 시행된 주사의 총 횟수, 추적관찰기간과 같은 인자를 이용하여 최종시력과 연관된 인자 분석을 시행하였다. 인자 분석은 단변량 분석과 다변량 분석을 모두 시행하였는데, 단변량 분석에 포함된 인자 모두를 다변량 분석에도 이용하였다. 추가적으로 초기 치료로 1회의 주사

를 시행받은 군과 2, 3회의 연속 주사를 시행받은 군 사이의 재발 빈도를 비교하였다.

통계 분석에는 IBM SPSS 프로그램(IBM SPSS ver. 20.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. Repeated measures analysis of variances 방법을 이용하여 서로 다른 시점에 측정된 값을 비교하였으며, 서로 다른 두 시점 사이의 비교는 Bonferroni method를 이용하였다. 연관관계에 대한 단변량 분석에는 Pearson correlation analysis를 이용하였다. 다변량 분석에는 multiple linear regression을 이용하였는데, 전체 인자를 변수로 모두 투입하여 분석하는 ‘입력’ 방식을 이용하였다. 서로 다른 두 군 사이의 비교는 chi-square test를 이용하였다. 0.05 미만의  $p$ 값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였으며, 최대교정시력의 경우 통계분석을 위해 the logarithm of minimal angle of resolution (LogMAR)값으로 변환하였다.

## 결 과

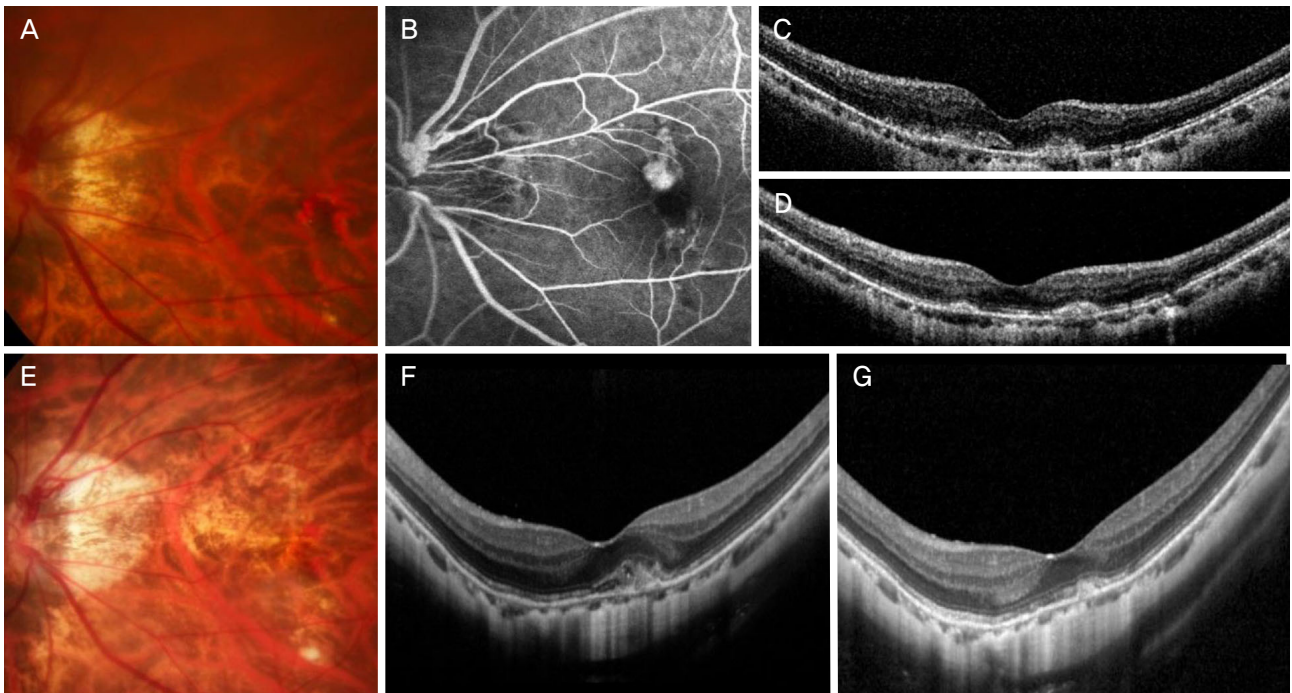
전체 43안(43명)을 대상으로 연구를 시행하였다(Table 1). 남성 7명, 여성 36명이었으며, 평균 연령은  $39.3 \pm 12.9$ 세였

**Table 1.** Baseline characteristics of 43 patients (43 eyes) who were diagnosed with myopic choroidal neovascularization

Characteristic	Value
Age (years)	$39.3 \pm 12.9$
Gender	
Men	7 (16.3)
Women	26 (60.5)
Hypertension	6 (13.9)
Diabetes mellitus	2 (4.7)
Spherical equivalents	$-11.9 \pm 4.4$
Best-corrected visual acuity (logMAR)	$0.66 \pm 0.41$
Central retinal thickness ( $\mu\text{m}$ )	$305.1 \pm 70.1$

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation number (%) where applicable.

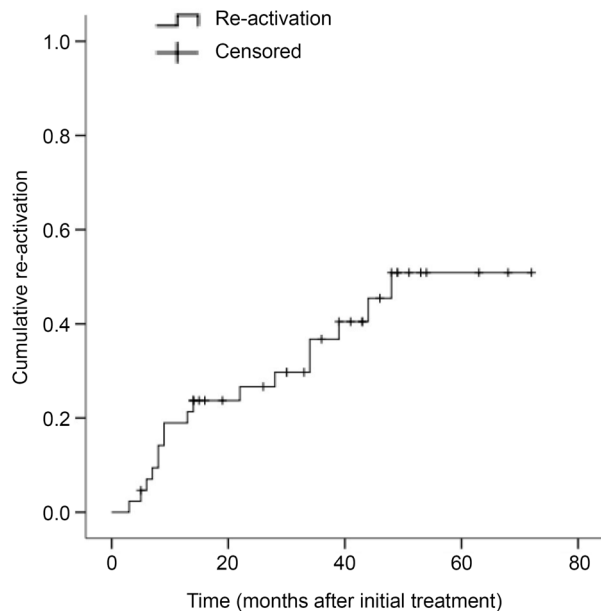
logMAR = the logarithm of minimal angle of resolution.



**Figure 1.** Clinical course of a 52 year-old patient who was diagnosed with myopic choroidal neovascularization (CNV) in the left eye. At diagnosis, myopic fundus (A) and active leakage from CNV was noted on fluorescein angiography (B), and subretinal fluid with hyper-reflective material was noted on optical coherence tomography (C). The patient was treated with 3 monthly intravitreal bevacizumab injections. One month after the third injection (D), the fluid had completely resolved. At 48 months after the confirmation of the fluid resolution, first re-activation of the lesion was noted accompanied with the development of retinal hemorrhage (E, F). The patient received additional bevacizumab injection and the fluid and hemorrhage had completely resolved one month after the treatment (G).

다. 평균 구면렌즈대응치는  $-11.9 \pm 4.4$  D (diopter)로 측정되었으며, 진단 당시 중심망막두께는  $305.1 \pm 70.1$   $\mu\text{m}$ 였다. 환자들은 진단 후 평균  $42.1 \pm 17.0$ 개월 추적관찰하였는데, 추적관찰기간 동안 평균  $2.6 \pm 1.5$ 회의 유리체내 베바시주맵 주사를 시행받았다(Fig. 1). 초기 베바시주맵 치료는 1회만 시행한 경우가 19안(44.2%), 1개월 간격으로 2, 3회의 loading 주사를 시행한 경우가 24안(55.8%)이었다. 전체 43안 모두에서 초기 치료 후 망막내액/망막하액의 완전한 소실이 관찰되었다. 전체 43안 중 17안(39.5%)에서 추적관찰기간 중 1회 이상의 재발이 관찰되었는데, 첫 재발까지의 기간은 초기 치료 직후 시행한 검진에서 망막하액/망막내액이 소실된 것을 확인한 시점으로부터 평균  $19.5 \pm 15.4$ 개월이었다(Fig. 2). 평균 logMAR 시력은 진단 당시  $0.40 \pm 0.25$ , 12개월에  $0.23 \pm 0.24$ , 최종 추적관찰 시  $0.26 \pm 0.31$ 로 측정되었는데(Fig. 3), 12개월( $p < 0.001$ ) 및 최종 추적관찰 시( $p = 0.005$ ) 측정된 시력은 진단시와 비교하여 유의하게 호전된 것으로 나타났다.

단변량 분석에서 최종 시력은 환자의 나이가 많을수록( $p < 0.001$ ,  $r = 0.512$ ), 구면렌즈대응치값이 낮을수록( $p = 0.003$ ,  $r = -0.438$ ), 진단 당시의 시력이 나쁠수록( $p < 0.001$ ,  $r = 0.556$ ) 더 나쁜 결과를 보였다(Table 2). 진단 당시의 중심망막두께( $p = 0.974$ ), 초기 치료 시 시행된 주사의 횟수( $p = 0.406$ ) 추

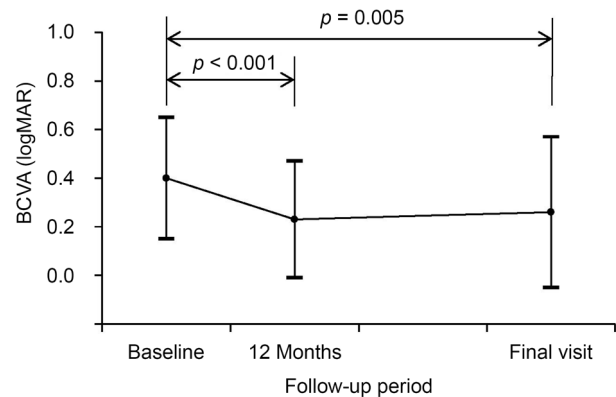


**Figure 2.** A Kaplan-Meier curve showing the cumulative re-activation of the myopic choroidal neovascularization after identification of complete resolution of fluid following the initial treatment. Among the 43 eyes, 17 eyes (39.5%) showed re-activation of the lesion during the follow-up period.

적관찰기간 동안 시행된 주사의 총 횟수( $p = 0.133$ ) 및 추적관찰기간( $p = 0.387$ )은 최종 시력 결과와 유의한 관계가 없었다. 다변량 분석에서 역시 환자의 나이( $p = 0.001$ ), 구면렌즈대응치( $p = 0.043$ ), 진단 당시의 시력( $p < 0.001$ )과 같은 세 인자가 최종 시력과 유의하게 관련된 것으로 나타났다(Table 3).

초기 치료로 1회의 주사를 시행받은 19안 중 8안(42.1%), 2, 3회의 주사를 시행받은 24안 중 9안(37.5%)에서 재발이 관찰되었으며, 양 군 사이의 재발률은 유의한 차이가 없었다( $p = 0.756$ ). 재발한 안 중 7안에서 재발 시 망막출혈이 동반되었는데, 이들 중 6안의 경우 출혈과 함께 망막하액이 함께 동반되었거나 형광안저혈관조영술을 추가로 시행하여 누출을 확인한 경우였다. 나머지 1안의 경우 뚜렷한 망막하액을 동반하지 않은 망막하출혈이 관찰되었는데, 의사의 판단에 따라 재발로 진단하고 추가 주사를 시행하였다.

추적관찰기간 동안 안내염은 없었으나 1안에서 망막박리



**Figure 3.** Changes in BCVA in patients with myopic choroidal neovascularization who were treated with intravitreal bevacizumab. Statistical analysis was performed using repeated measures analysis of variances with a Bonferroni's correction. 'Final visit' showed mean  $42.1 \pm 17.0$  months. BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = the logarithm of minimal angle of resolution.

**Table 2.** Associations between characteristics and best-corrected visual acuity at the final visit (n = 43)

Characteristic	p-value*
Age (years)	<0.001
Spherical equivalents	0.003
Best-corrected visual acuity at diagnosis	<0.001
Central retinal thickness ( $\mu\text{m}$ )	0.974
Number of bevacizumab injection as an initial therapy	0.406
Total number of bevacizumab injection	0.113
Follow-up period	0.387

\*Statistical analysis performed using Pearson correlation analysis.

**Table 3.** Associations between characteristics and best-corrected visual acuity at the final visit (n = 43)

Characteristic	p-value (confidence interval)*
Age (years)	0.001 (0.004-0.016)
Spherical equivalents	0.043 (-0.040 to -0.001)
Best-corrected visual acuity at diagnosis	0.001 (0.273-0.880)
Central retinal thickness (μm)	0.861
number of bevacizumab injection as an initial therapy	0.335
Total number of bevacizumab injection	0.290
Follow-up period	0.435

Values are presented as mean (range) unless otherwise indicated.

\*Statistical analysis performed using multiple linear regression analysis.

가 나타나 수술을 시행받았다. 2안에서 반대안에 근시 맥락막신생혈관이 발병하였는데, 그 시기는 진단 후 각각 23개월 및 47개월이었다.

## 결론

동아시아는 근시 유병률이 높은 지역으로 근시 맥락막신생혈관의 발생률 역시 다른 지역에 비해 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 국내에서 5세부터 20세까지 9,351명을 대상으로 시행된 국민건강영양조사 결과<sup>16</sup>에 따르면 66.2%에서 근시가 있는 것으로 판명되었으며, 고도근시의 비율은 5.9%로 나타났다. 전 세계적으로 근시의 유병률이 증가하고 있는 추세라는 점을 고려하였을 때,<sup>17</sup> 근시 맥락막신생혈관은 향후 보다 중요한 질환으로 대두될 가능성이 높을 것으로 생각된다.

항혈관내피성장인자를 이용하여 근시 맥락막신생혈관을 치료한 국내 보고를 살펴보면 Kim et al<sup>13</sup>은 20안을 대상으로 베바시주맙 치료를 시행하였는데, 1년간의 경과관찰기간 동안 20안 모두에서 최대교정시력이 유지되었으며, 13안에서는 뚜렷한 시력의 상승이 나타났다. 평균 주사 횟수는 2.5회였으며, 8안에서는 주사가 1회만 필요하였다. Oh et al<sup>14</sup>은 45안을 대상으로 연구를 시행하였는데, 항혈관내피성장인자 단독 치료를 받은 경우, 광역학 치료와 항혈관내피성장인자 병합 치료를 받은 경우에 비해 더 나은 1년 시력 결과를 보였다. Seo and Chang<sup>15</sup>은 6안을 대상으로 베바시주맙 치료의 2년 결과를 보고하였는데, 초기 1, 2회의 주사 후 2년 동안 추적관찰 중 재발로 생각되어 추가 주사한 경우는 없었다. Lim et al<sup>11</sup>의 연구에서는 초기 3회 주사를 시행받은 경우와 1회만 시행받은 경우의 1년 치료 결과를

비교하였는데, 두 군 모두에서 유의한 시력호전과 중심황반두께의 감소가 나타났으며, 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. Song et al<sup>18</sup>은 21안에서 라니비주맙 치료의 6개월 결과를 보고하였는데, 유의한 시력의 호전과 중심황반두께의 감소가 나타났으며, 반복 주사가 필요했던 경우는 14안이었다.

초기 치료 후 대부분의 안에서 1년 이내에 재발이 나타나는 습성 나이관련황반변성<sup>19</sup>과는 다르게 근시 맥락막신생혈관의 경우 재발률이 높지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 본 연구에서는 42.1개월이라는 장기간의 추적관찰기간 동안 39.5%에서 재발이 나타났는데, 재발한 17안 중 10안에서 초기 치료 12개월 이후에 첫 재발이 나타났으며, 이들 중 6안의 경우 24개월이라는 비교적 긴 기간 이후에 첫 재발이 나타났다. 이와 같은 본 연구의 결과는 비록 장기간 재발이 없는 경우라 할지라도, 향후 재발의 가능성을 환자에게 설명하고 지속적인 경과관찰을 시행해야 한다는 점을 시사한다. 최초 치료로 1회의 주사만 시행한 군과 2, 3회의 주사를 시행한 군 사이에 재발률의 차이는 없었다.

재발할 때에만 재치료하는 방법을 이용하는 경우 비교적 자주 경과관찰하는 것을 권장하는 습성 나이관련황반변성과는<sup>19</sup> 달리 근시 맥락막신생혈관의 경우 특별히 권장되는 경과관찰 간격이 따로 정해져 있지 않은데, 재발의 빈도가 높지 않다는 점을 고려하였을 때, 실제 진료 환경에서는 수개월 이상으로 경과관찰 간격을 늘이는 경우도 많으며, 근시 맥락막신생혈관 환자 185명을 대상으로 한 Willis et al<sup>7</sup>의 연구에 따르면 1년간 평균 병원 방문 횟수는 약 3.3회로 나타났다. 본 연구에서는 최대 5, 6개월까지 경과관찰 간격을 연장하였으며, 따라서 일부 환자에서는 재발이 늦게 발견되었을 가능성이 있다.

근시 맥락막신생혈관은 양안 발병률이 높지 않은 것으로 알려져 있다. 그러나 단안만 이환된 경우를 장기간 경과관찰하는 경우 약 8년 안에 약 35%에서 반대안 발병이 나타났는데,<sup>20</sup> 반대안 발병까지의 기간은 처음 이환된 안이 진단된 후 짧게는 22개월, 길게는 175개월이었다.<sup>20</sup> 본 연구에서는 경과관찰기간 동안 2명에서 반대안 발병이 나타났는데, 반대안 발병의 시기는 처음 이환된 안의 진단 시기로 부터 23개월, 47개월로 비교적 오랜 기간이 지난 후였다. 이와 같은 결과는 비록 근시 맥락막신생혈관의 반대안 발병률이 낮다 하더라도 그 가능성을 환자에게 설명해 주고, 반대안 시력의 변화가 나타나는 경우 즉시 안과를 방문하도록 교육해야 한다는 점을 시사한다.

기존의 연구들은 근시 맥락막신생혈관에서 장기 시력예후를 예측할 수 있는 다양한 인자들을 보고하였는데, Yang et al<sup>21</sup>은 진단 당시의 시력, 신생혈관의 크기, 맥락막두께가

시력 예후와 관련된 것으로 보고하였다. 또한 Oh et al<sup>14</sup>의 연구와 Lim et al<sup>11</sup>의 연구에서는 나이가 많을수록 시력에 후가 좋지 않은 것으로 나타났다. 본 연구에서는 나이가 많을수록, 근시의 정도가 심할수록, 그리고 진단 당시 시력이 나쁠수록 시력 예후가 좋지 않았다.

나이가 많은 근시 맥락막신생혈관환자에서 예후가 더 나쁜 경향이 있다는 결과는 과거 항혈관내피성장인자 치료가 도입되기 이전에도 보고되어 왔는데,<sup>22</sup> 항혈관내피성장인자 치료에도 비슷한 결과가 나타났다는 점을 고려한다면, 이와 같은 경향이 나타나는 이유는 치료 방식보다는 질병이나 망막 상태 자체의 차이에 따른 것으로 생각된다. 그 정확한 이유는 아직 밝혀져 있지 않으나 젊은 환자의 경우 망막세포의 상태가 보다 건강하여 신생혈관에 의한 손상을 덜 받으며, 또한 치료 후 회복이 보다 원활할 가능성이 있을 것으로 추측된다. 근시가 심할수록 맥락막이 더 얇은 것으로 알려져 있다.<sup>23</sup> 최근 Moghadas Sharif et al<sup>24</sup>은 근시에 의해 망막이 얇아진 경우 시기능 역시 저하될 수 있다고 보고하였다. 또한 Al-Sheikh et al<sup>25</sup>의 연구에서는 심한 근시가 심할수록 망막모세혈관조직의 밀도가 감소하고 맥락막모세혈관층의 혈류저하가 나타나는 비율이 늘어나는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과를 종합하여 추측해 보면, 신생혈관과 같은 병적 상태가 발생하였을 때, 근시가 심한 경우 망막세포들이 더 쉽게 손상될 수 있을 것으로 생각되며, 결과적으로 심한 근시에서 더 나쁜 시력 예후가 나타난 본 연구의 결과를 설명해 줄 수 있을 것이다. 본 연구에서는 초기 치료로 시행한 주사의 횟수가 장기 시력 예후와 유의한 관련이 없는 것으로 나타났는데, 이는 초기에 1개월 간격 3회의 연속 주사를 시행받은 경우와 1회 주사만 시행받은 사이에 1년 예후에 차이가 없었던 Lim et al<sup>11</sup>의 연구와 비슷한 결과였다.

본 연구에는 다음과 같은 제한점이 있다. 본 연구는 실제 진료 환경에서 환자를 치료한 의무기록을 후향적으로 분석한 연구로 전향적 연구에서와 같은 엄격한 기준에 따른 경과관찰 및 재치료가 시행되지 않았다. 주사 후 경과관찰 사이의 기간이 최대 6개월까지 연장되었는데, 일부 환자에서는 재발이 늦게 발견되었을 가능성이 있으며, 이와 같은 점이 치료 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 마지막으로 서로 다른 3가지 빛간섭단층촬영 기계를 이용하였으며, 따라서 환자들 사이에 직접적인 중심망막두께의 비교는 어려울 것으로 생각된다. 본 연구에서는 초기 치료 후 흡수되었던 망막하액/망막내액이 다시 나타나는 경우 기간에 관계없이 재발로 판단하였다. 근시 맥락막신생혈관의 재발을 판단 기준에 대해서는 연구자들에 따라 차이가 있는데, Tan et al<sup>9</sup>의 연구에서는 3개월 동안 질병의 활동이 관찰되

지 않은 후 나타나는 망막하액/망막내액을 재발로 정의하였으며, Miyake et al<sup>26</sup>의 경우 따로 기간에 제한을 두지 않고, 망막하액/망막내액이 다시 나타나는 경우 재발로 판단하였다. 따라서 재발을 정의하는 기준에 따라 연구의 결과가 영향을 받을 수 있을 것으로 생각된다. 마지막으로 본 연구에서 재발한 17안 중 1안의 경우 뚜렷한 망막내액/망막하액 없이 망막하출혈이 발생한 경우였으며, 형광안저혈관조영술이 추가로 시행되지 않았다. 고도근시에서 망막하출혈은 락카칠균열 등 다양한 원인으로 나타날 수 있으며,<sup>27</sup> 따라서 상기 1안의 경우 실제 혈관신생의 재발이 아니라 락카칠 균열 등에 의한 단순 출혈이었을 가능성을 배제할 수 없다.

요약하면 본 연구에서는 근시 맥락막신생혈관환자를 대상으로 한 유리체내 베바시주맵 주사 치료의 장기 결과를 분석하였는데, 평균 약 42.1개월간의 추적관찰기간 동안 전체의 86.0%에서 시력의 유지되거나 호전되는 것으로 나타나 비교적 좋은 장기 예후를 보였다. 이와 같은 결과는 유리체내 베바시주맵 주사가 근시 맥락막신생혈관의 장기 치료에 있어서 유용한 방법임을 시사한다. 초기 치료 후 비교적 늦은 시기에도 재발이 나타날 수 있다는 점을 고려하였을 때, 장기간 지속적인 경과관찰과 환자 교육이 필요할 것이다.

## REFERENCES

- 1) Wong TY, Ferreira A, Hughes R, et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol* 2014;157:9-25.e12.
- 2) Ohno-Matsui K, Yoshida T. Myopic choroidal neovascularization: natural course and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:197-202.
- 3) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 4) 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.
- 5) Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, et al. Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2008;28:1117-23.
- 6) Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007;91:157-60.
- 7) Willis J, Morse L, Vitale S, et al. Treatment patterns for myopic choroidal neovascularization in the United States: analysis of the IRIS registry. *Ophthalmology* 2017;124:935-43.
- 8) Chhablani J, Paulose RM, Lasave AF, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy in myopic choroidal neovascularisation: 5-year outcomes for the PAN-American Collaborative Retina

- Study Group. Br J Ophthalmol 2018;102:455-9.
- 9) Tan NW, Ohno-Matsui K, Koh HJ, et al. Long-term outcomes of ranibizumab treatment of myopic choroidal neovascularization in east-asian patients from the radiance study. Retina 2018;38:2228-38.
- 10) Kung YH, Wu TT, Huang YH. One-year outcome of two different initial dosing regimens of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. Acta Ophthalmol 2014;92:e615-20.
- 11) Lim EH, Jang YS, Lew YJ, Yoo SJ. Comparison of two doses of IVB and prognostic factor on myopic CNV: 1-year outcome. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:1807-13.
- 12) Cha DM, Kim TW, Heo JW, et al. Comparison of 1-year therapeutic effect of ranibizumab and bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: a retrospective, multicenter, comparative study. BMC Ophthalmol 2014;14:69.
- 13) Kim KH, Jung JH, Lee JE, Oum BS. Clinical effect of intravitreal bevacizumab injection in myopic choroidal neovascularization. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:359-65.
- 14) Oh HN, Lee JE, Kim HW, Yun IH. Predictive factors for visual outcome after treatment for myopic choroidal neovascularization. J Korean Ophthalmol Soc 2013;54:610-7.
- 15) Seo YS, Chang MH. Long-term therapeutic effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) on myopic choroidal neovascularization. J Korean Ophthalmol Soc 2011;52:34-40.
- 16) Jung SI, Han JS, Kwon JW, et al. Analysis of myopic progression in childhood using the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Korean Ophthalmol Soc 2016;57:1430-4.
- 17) Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. Ophthalmology 2016;123:1036-42.
- 18) Song MH, Kim JY, Roh YJ. Short-term efficacy of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1027-34.
- 19) Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;143:566-83.
- 20) Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. Br J Ophthalmol 2003;87:570-3.
- 21) Yang HS, Kim JG, Kim JT, Joe SG. Prognostic factors of eyes with naïve subfoveal myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab. Am J Ophthalmol 2013;156:1201-10.e2.
- 22) Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. Ophthalmology 2002;109:712-9.
- 23) Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, et al. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. Retina 2012;32:1229-36.
- 24) Moghadas Sharif N, Shoeibi N, Ehsaei A, Atchison D. Structure versus function in high myopia using optical coherence tomography and automated perimetry. Clin Exp Optom 2019;102:335-40.
- 25) Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, et al. Quantitative OCT angiography of the retinal microvasculature and the choriocapillaris in myopic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58:2063-9.
- 26) Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, et al. Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high myopia. Ophthalmology 2014;121:225-33.
- 27) Lee SC, Cho KW, Kim NS. Subretinal hemorrhage in high myopia. J Korean Ophthalmol Soc 1996;37:596-601.

= 국문초록 =

## 근시 맥락막신생혈관에 대한 유리체내 베바시주맙 치료의 장기 결과

**목적:** 근시 맥락막신생혈관 환자를 대상으로 한 베바시주맙 치료의 장기 결과를 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 근시 맥락막신생혈관으로 진단 후 유리체내 베바시주맙 주사를 시행받은 43안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 진단 시의 시력을 최종 추적관찰 시의 시력과 비교하였으며, 초기 치료 후 재발한 환자들의 비율과 재발 시기를 확인하였다. 추가적으로 최종 시력과 연관된 인자들을 분석하였다.

**결과:** 환자의 평균 연령은  $39.3 \pm 12.9$ 세였으며, 평균 구면렌즈대응치는  $-11.9 \pm 4.4$ 디옵터로 측정되었다. 환자들은 진단 후 평균  $42.1 \pm 17.0$ 개월 추적관찰하였는데, 17안(39.5%)에서 초기 치료 후 재발이 관찰되었으며, 첫 재발까지의 기간은 초기 치료 직후 시행한 검진에서 망막하액/망막내액이 소실된 것을 확인한 시점으로부터 평균  $19.5 \pm 15.4$ 개월이었다. 평균 the logarithm of minimal angle of resolution 시력은 진단 시  $0.40 \pm 0.25$ , 최종 추적관찰 시  $0.26 \pm 0.31$ 로 측정되었으며, 최종 추적관찰 시 시력은 진단 시에 비해 유의하게 호전된 값이었다( $p=0.005$ ). 환자의 나이( $p<0.001$ ), 구면렌즈대응치( $p=0.003$ ) 및 진단 당시의 시력( $p<0.001$ )은 최종 시력과 연관된 인자로 나타났다.

**결론:** 베바시주맙 치료는 근시 맥락막신생혈관의 장기 치료에 유용한 방법으로 나타났다. 초기 치료 후 비교적 늦은 시기에 재발이 나타날 수 있다는 점은 지속적인 장기 경과관찰이 필요하다는 점을 시사한다.

〈대한안과학회지 2019;60(6):547-554〉

이정민 / Jeong Min Lee

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실  
Department of Ophthalmology,  
Kim's Eye Hospital, Konyang University  
College of Medicine

