

각막 신생혈관을 동반하는 외안부 질환에 대한 베바시주맙 테논낭하 주사의 효과

정재훈 · 전연숙 · 김재찬

중앙대학교 의과대학 안과학교실

목적: 군날개와 각막 신생혈관을 포함하는 외안부 신생혈관 질환에서 bevacizumab을 테논낭하로 주입한 효과를 확인하고자 하였다.
대상과 방법: 군날개 환자 25인과 각막 신생혈관 질환 환자 19인을 대상으로 병변 부위 테논낭하로 bevacizumab 5 mg를 주입한 후 1주, 2주, 1달 그리고 매달 전안부 사진 분석을 통해 임상효과와 부작용을 평가하였다.

결과: Bevacizumab 주입 후 군날개 환자군은 5인(20%)에서 신생 혈관 병변 부분관해가 있었고, 각막 신생혈관 환자군은 2인의 완전 관해와 16인의 부분관해를 포함하여 18인(95%)에서 병변이 호전되었으며, 사진 분석 결과 병변의 범위와 심한 정도의 점수도 유의하게 호전된 것으로 나타났다. 각막 신생혈관 환자군 2인에서 시력 향상이 관찰되었고, 4인의 점상각막상피미란과 2인의 일시적인 안압상승 등 국소적인 부작용이 관찰되었으나 특별한 치료 없이 호전되었다.

결론: Bevacizumab의 테논낭하 주사 치료는 신생혈관 병변이 오래되고 안정적인 군날개보다는 초기의 각막 신생혈관 질환에서 더 효과적이므로 다양한 각막 신생혈관 질환에서 유용한 치료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2009;50(10):1475-1482〉

정상적인 눈의 혈관 체계는 혈관생성인자와 혈관생성억제인자들 간의 항상성을 유지하며, 이는 눈의 특수한 구조와 시각기능을 유지하는데 매우 중요하다.¹ 저산소증, 허혈, 염증, 감염, 외상 등의 다양한 병적인 상황에서 항상성이 깨지면 혈관형성이 활발해지며 각막, 수정체, 유리체, 바깥 망막층과 같은 무혈관 조직에 신생혈관이 생성되면 투명성을 저해하여 시각기능에 장애를 유발하게 된다.² 여러 안과 질환에 따라 신생혈관이 생성되는 안구의 해부학적 위치와 원인에는 차이가 있지만 혈관 신생 기전은 유사점이 있으며 지금까지 밝혀진 다양한 혈관생성인자 중에서 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF, 이하 VEGF)가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다. 혈관의 투과성을 증가시키고,³ 내피세포의 이주와 증식을 촉진하는⁴ VEGF는 염증이나 신생혈관이 동반된 경우 더 높게 발현되는 것이 사람과 동물을 대상으로 한 연구에서 밝혀졌다.⁵⁻⁷

최근 안과 영역에서 VEGF의 병리적 역할에 주목하여 항혈관 신생억제인자 bevacizumab (Avastin®, Genetech, Inc,

South San Francisco, California, USA)을 이용한 치료가 많이 연구되고 있으며 대표적으로 황반변성,⁸ 당뇨병망막증,⁹ 신생혈관 녹내장¹⁰ 등에서 유리체강 내로 약물을 주입하여 혈관 신생을 억제한 효과들이 보고되었다. 또한 점안안약이나 결막하 주입 등을 통해 외안부 신생혈관을 억제하기 위한 시도들이 보고되었으며 재발성 군날개,¹¹ 스티븐스 존슨 증후군,¹² 각막이식 거부반응,¹³ 헤르페스 각막염¹⁴ 등에서 단기간 관찰 동안 특별한 부작용 없이 부분적인 각막 신생혈관 퇴행이 확인되어 외안부 질환의 새로운 치료로서의 가능성을 제시하고 있다.¹⁵ 국내에도 재발성 군날개의 치료에 bevacizumab이 효과적이었다는 보고가 있으나,¹⁶ 다른 외안부 신생혈관 질환에 적용한 효과에 대한 보고가 없어 외안부 신생혈관 질환 환자를 대상으로 bevacizumab을 테논낭하로 주사한 임상적인 효과를 보고하고자 한다.

또한 군날개가 결막 염증과 섬유혈관조직의 증식으로 인한 퇴행성 질환으로 용기된 결합조직과 결막의 신생혈관을 특징으로 한다면,¹⁷ 다른 외안부의 신생혈관 형성은 외상, 염증, 감염, 독성 물질 등에 의한 만성적인 손상과 이차적인 반응으로 각막의 표층이나 심부에 신생혈관이 나타나는¹⁸ 점에서 bevacizumab에 대한 반응이 다를 수 있다는 가정하에 군날개에 사용한 군과 그 외의 각막 신생혈관 질환 군으로 나누었으며, 두 군의 치료에 대한 효과 비교를 통해 효과적인 치료 적응증을 알아보하고자 하였다.

■ 접 수 일: 2009년 4월 15일 ■ 심사통과일: 2009년 6월 30일

■ 책임저자: 김 재 찬

서울시 용산구 한강로3가 65-207
중앙대학교 용산병원 안과
Tel: 02-748-9838, Fax: 02-792-5076
E-mail: jck50ey@kornet.net

* 본 논문은 2008년도 중앙대학교 우수 연구자 연구비 지원에 의한 것임.

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제99회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

대상과 방법

Bevacizumab의 테논낭하 주사 후 3개월 이상 경과관찰이 가능했던 군날개 환자 21명의 25안과 각막 신생혈관 질환 환자 15명의 19안을 대상으로 하였다. 대상안은 군날개 환자의 경우 수술 여부와 무관하게, 스테로이드 점안에도 충혈이 문제되어 치료를 원하는 환자를 대상으로 하였고, 각막 신생혈관 환자는 외상, 감염, 자가면역 질환 등으로 각막이식이나 양막이식 같은 수술적인 치료나 스테로이드 점안 등의 약물 치료를 1개월 이상 했음에도 각막 윤부 30도 이상의 범위에서 각막 표층 또는 심부의 신생 혈관이 관찰되는 환자를 대상으로 하였다. 다른 전신상태와 관련된 인자에 의한 영향을 배제하고 bevacizumab에 의한 전신 부작용을 예방하기 위해 허혈성 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 혈액학적 질환(혈액응고 장애 및 항혈액응고 치료 중인 환자), 악성 암 질환 등의 전신질환을 가지고 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 모든 실험 과정은 헬싱키 선언에 따라 모든 대상자에 대해 실험과 bevacizumab 치료에 따른 알려진 부작용과 효과에 대한 설명을 하고 동의를 받았다.

국소 마취제(Alcaine®, Alcon, Ft Worth, TX, USA)로 점안 마취 후, 세극등 현미경으로 관찰하면서 bevacizumab 0.2 ml (5 mg)를 30 G 주사바늘을 이용하여 병변에 가까운 테논낭하에 주입하였다. 주입 후 항생제 안약(Cravit®, Santen, Japan)을 하루에 4회 1주간 점안하였고 시술 후 1주, 2주, 1달 그리고 매달(3개월 이상, 최대 6개월까지) 전안부 사진(천연색, 적색 차단)을 통해 병변 부위의 변화 정도, 각막상피의 상태 및 시력, 안압 변화 등을 확인하고 눈의 부작용과 전신 부작용을 관찰하였다. 시력은 진용한 시력표 검사상 2줄 이상의 변화가 있는 경우를, 안압은 시술 전에 비해 30% 이상의 변동된 안압이나 8~24 mmHg 범위 밖의 안압이 3일 이상 유지되는 경우 변화가 있는 것으로 간주하였다.

모든 전안부 사진은 신생혈관 병변의 범위와 심한 정도에 대해 2명의 관찰자에 의해 분석되었다. 범위는 시계 방향 분류에 따라 1~12에 해당하는 점수를 부여하였고, 정도는 신생혈관이 각막 중심부까지 침범한 정도에 따라 1~4의 점수를 다음과 같이 부여하였다. 신생혈관의 최대 침범 정도가 윤부에 국한된 경우를 1, 윤부로부터 2 mm 이내의 경우를 2, 윤부로부터 2~4 mm 이내를 3, 시축을 침범하거나 각막 중심 3 mm 이내를 침범한 경우를 4로 구분하여 점수화하였다.

Bevacizumab 주입에 대한 반응은 2명의 관찰자가 각각 동일한 전안부 사진을 판독하여 점수화한 후 평균으로 결정하였으며 시술 전, 후 신생혈관 병변 부위가 범위 점수 1

Table 1. Distribution of corneal neovascularization group

Cause of corneal neovascularization	Number of patients (Number of eyes)
Rejection of corneal graft	5 (6)
Stevens-Johnson syndrome	3 (5)
Chemical burn	2 (3)
Herpes stromal keratitis	2 (2)
Neutrophic ulcer	1 (1)
Herpes zoster keratoconjunctivitis	1 (1)
Superior limbic keratoconjunctivitis	1 (1)
Total	15 (19)

점 이상 또는 정도 점수 1점 이상의 감소를 보이는 경우를 부분 관해로, 시술 전의 신생혈관 병변 부위가 완전히 사라진 경우를 완전 관해로 정의하였다. 경과 관찰 기간 중 반응이 없거나 추가 주사가 필요하다고 판단되는 경우 부작용 여부를 확인하며 2주 이상의 간격으로 최대 5회까지 시술하였다.

점수화된 변수의 비교는 SPSS version 16의 Wilcoxon signed ranks test를 이용하여 분석하였고, $p < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

각막 신생혈관 환자 15명 19안을 원인별로 분류하면 각막이식 거부반응 5명 6안, 스티븐스 존슨증후군 3명 5안, 화학화상 2명 3안, 헤르페스 실질 각막염 2명 2안, 신경이영양성 각막괴양 1안, 대상포진 각결막염 1안, 상윤부 각결막염 1안 등 다양한 질환이 포함되었다(Table 1).

군날개 환자 21명 25안과 각막 신생혈관 환자 15명 19안의 남녀 비율은 군날개 환자군에서 9:12로 여자가 많은 반면, 각막 신생혈관 환자군에서는 10:5로 남자가 많았고 평균 나이는 각각 53 ± 12.1 세, 46.6 ± 17.5 세로 군날개 환자군에서 더 높게 나타났다. 군날개 환자군의 평균 bevacizumab 주사 횟수와 주기는 1.6회, 15.7일이었고, 각막 신생혈관 환자군에서는 3.8회, 14.2일로 주사 간격에는 큰 차이가 없었지만 군날개 환자군에 비해 더 많이 테논낭하 주사를 시행하였다. 두 군의 평균 경과 관찰 기간은 각각 3.6 ± 1.3 개월, 4.2 ± 1.5 개월이었다(Table 2).

군날개 환자 군과 각막 신생혈관 환자군의 Bevacizumab 테논낭하 주사 효과는 신생혈관 병변의 변화, 시력의 변화, 부작용 등으로 비교하였다(Table 2).

신생혈관 병변의 변화

신생혈관 병변의 전안부 사진 분석 결과 군날개 환자군

Table 2. Baseline characteristics and outcomes of bevacizumab injections to subtenoncapsule for pterygium and corneal neovascularization (Mean±Standard Deviation)

	Pterygium	Corneal neovascularization
Number of patients (eyes)	21 (25)	15 (19)
Male : Female (eyes)	9 (10) : 12 (15)	10 (12) : 5 (7)
Age (years)	53±12.1	46.6±17.5
Mean number of injections (Mean days of interval)	1.6 (15.7)	3.8 (14.2)
Mean duration of follow-up (months)	3.6±1.3	4.2±1.5
Regression of lesions (eyes)	CR*: 0 (0%) PR†: 5 (20%)	CR*: 2 (11%) PR†: 16 (84%)
Change of visual acuity (eyes)	none	2 (11%)‡
Side effects (eyes)	none	6 (32%)§

*CR=complete remission of neovascularized lesion; †PR=partial remission of neovascularized lesion; ‡Improvement more than 2 lines of Yong-Han Jin's distance visual acuity test; §No systemic but localized side effects like punctate epithelial erosion (4 eyes), high intraocular pressure greater than 24 mmHg (2 eyes).

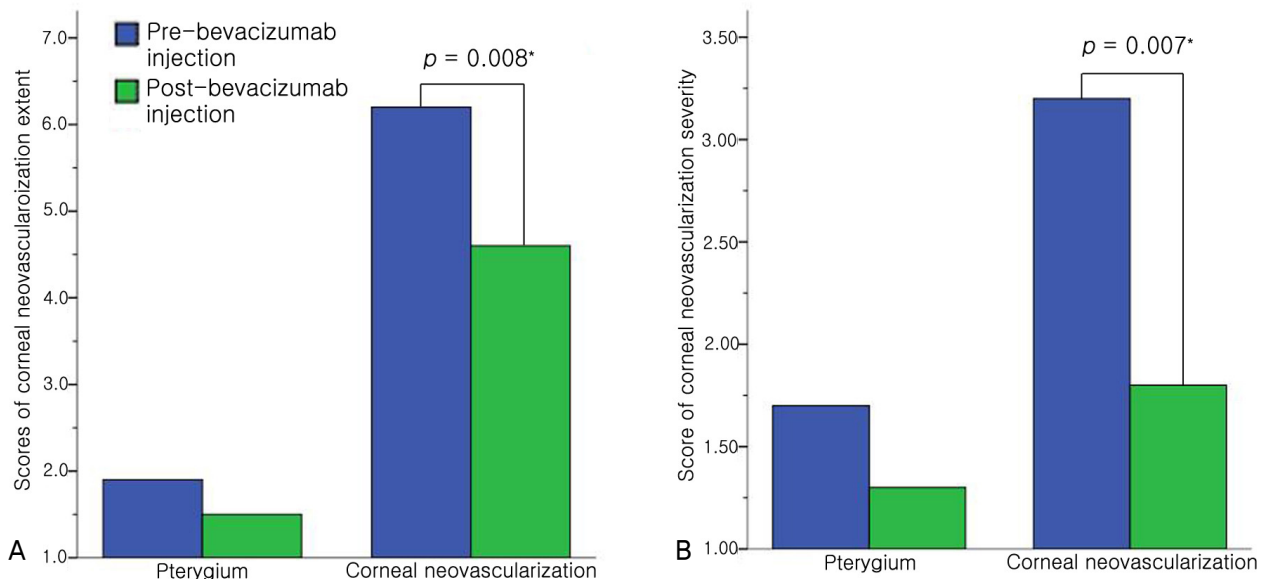


Figure 1. Comparison of the changes in the average scores of corneal neovascularizaion before and after sub-Tenon's capsule injections of bevacizumab. (A) There was a significant decrease of the score of corneal neovascularization extent in the corneal neovascularization group. (B) There was a significant decrease of the score of corneal neovascularization severity in the corneal neovascularization group.

* $p < 0.05$, Wilcoxon signed ranks test.

의 bevacizumab 테논낭하 주사 전의 평균 신생혈관 병변 범위 점수는 1.9에서 주사 후 1.5로 감소 하였으나 통계학적으로 유의하지 않았고, 각막 신생혈관 환자군은 6.4에서 4.6으로 유의하게 감소하였다($p=0.008$, Wilcoxon signed ranks test)(Fig. 1A). 신생혈관 병변의 심한 정도 점수는 군날개 환자군은 bevacizumab 테논낭하 주사 전 1.7에서 주사 후 1.3으로 감소하였으나 통계학적으로 유의하지 않았고, 각막 신생혈관 환자군은 3.2에서 1.8로 유의하게 감소하여($p=0.007$, Wilcoxon signed ranks test)(Fig. 1B) 병변의 범위나 심한 정도 모두 군날개 환자군보다는 각막 신생혈관 환자군에서 유의한 효과를 보였다. 병변 호전은

평균 2주 째 최대였고, 병변이 치료 전에 비해 악화된 경우는 없었다.

대상안의 bevacizumab 테논낭하 주사 후의 반응은 군날개 환자군의 경우 결막 충혈 감소 효과에 비해 군날개 머리 부위의 각막 신생혈관 병변은 변화가 없는(Fig. 2) 경우가 많아 5안(20%)에서 부분 관해가 관찰되었다. 이에 비해 각막 신생혈관 환자군은 2안(11%)(Fig. 3, 4)에서 신생혈관 병변의 완전 관해가 관찰되고 16안(84%)에서 부분 관해가 관찰되어, 총 18안(95%)에서 신생혈관 병변의 호전이 있었다. 치료 후 3~6개월까지 경과 관찰 기간 동안 관해 상태는 유지되었으며 신생혈관 병변이 재발하는 경우는 없었다.

시력의 변화

군날개 환자군 25안 모두와 시력 향상이 된 2안을 제외한 대부분의 각막 신생혈관 환자군(17안)에서 bevacizumab

테논낭하 주사 전, 후의 시력 변화는 관찰되지 않았다. 진용한 시력표검사 상 2줄 이상의 시력 향상이 관찰된 2안은 다음과 같았다. 스티븐스존슨 증후군 1안은 치료 전 최대교정 시력이 2 m 거리 안전 수동(20/500)에서 5회 bevacizumab

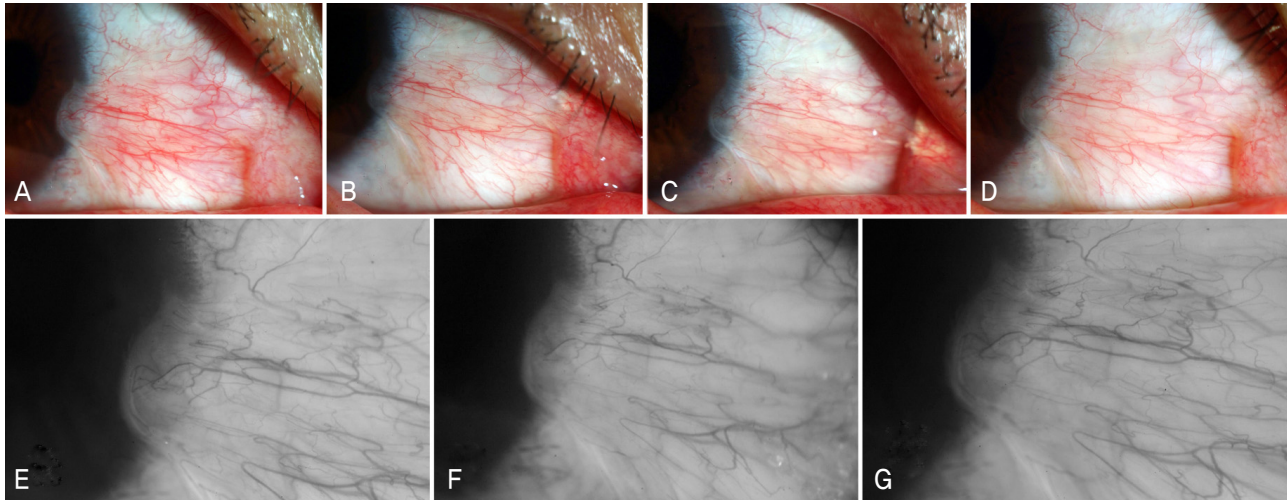


Figure 2. Thirty-eight-year-old man with a history of pterygium over 10 years. Color photographs of his right eye before bevacizumab injection (A), 2 weeks after the first injection (B), 1 month after the second injection (C), 2 months after the third injection (D). Conjunctival injection was subsided slightly but magnified photographs of pterygium head showed unchanged lesion of corneal neovascularizaion (extent 1, severity 1.5) at before bevacizumab injection (E), 1 month after the second injection (F), 2 months after the third injection (G).

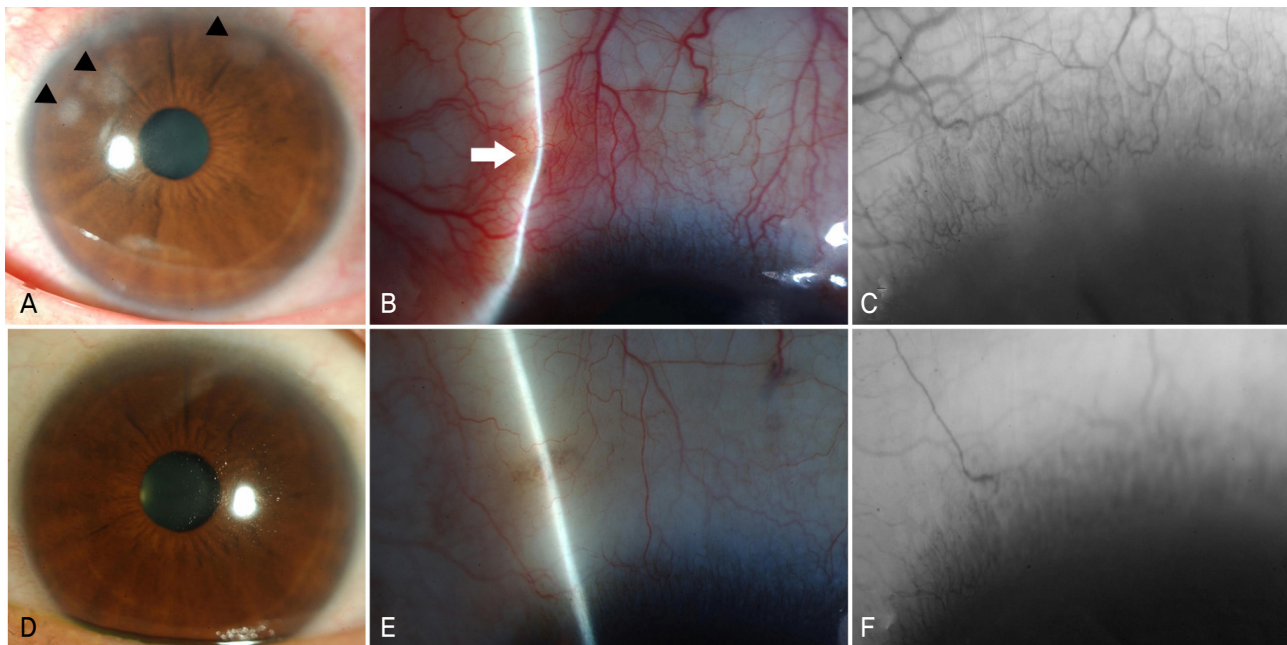


Figure 3. Fifty-one-year-old woman with a month history of herpes zoster keratoconjunctivitis. Before bevacizumab injection, (A) Left eye showed some of small, round stromal opacities (arrow heads) (extent 1). (B) Slight limbal elevation with injection of conjunctiva (arrow) was noted. (C) Magnified photograph of superior cornea showed severity 1. Two weeks after the first injection, (D) stromal opacities, (E) limbal elevated lesion, and conjunctival injection disappeared. (F) Corneal neovascularized lesion disappeared completely (extent 0 and severity 0) until 6 months.

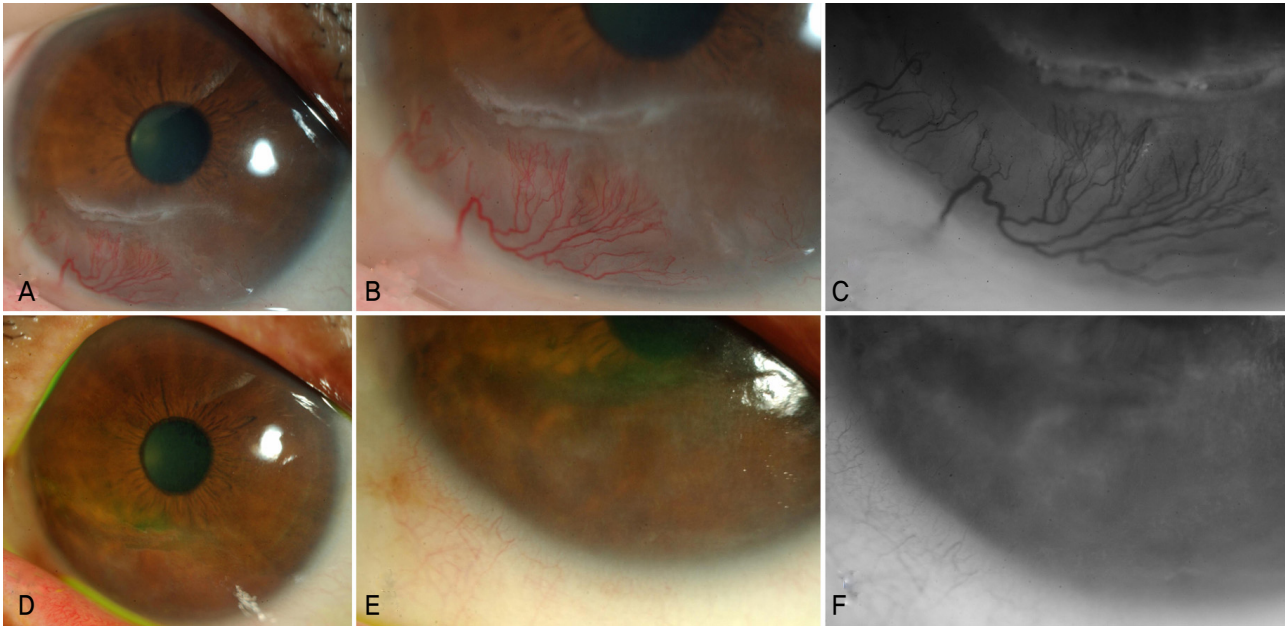


Figure 4. Sixty-three-year-old man with one-month history of herpes stromal keratitis. Before bevacizumab injection (A) Left eye showed corneal neovascularization at the inferior portion (extent 2). (B, C) Magnified photograph of inferior cornea showed severity 2. (D, E, F) Two weeks after the first injection, inferior corneal neovascularized lesion disappeared completely (extent 0 and severity 0) until 6 months.

테논낭하 주사 후 0.2 (20/100)으로 상승하였고(Fig. 5), 각막이식 거부반응이 있던 1안에서 치료 전 최대교정 시력이 0.2 (20/100)에서 5회 bevacizumab 테논낭하 주사 후 0.4 (20/50)으로 상승하였다(Fig. 6).

부작용

Bevacizumab 테논낭하 주입 후 경과 관찰기간 동안 군날개 환자군에서는 특이적인 합병증이 관찰되지 않았고, 각막 신생혈관 환자군에서는 전신적인 부작용은 없었으나 6안(32%)에서 국소적인 부작용이 관찰되었다. 4안(21%)에서 점상각막상피미란이, 2안(11%)에서 24 mmHg 이상의 안압이 1주일 이상 관찰되었으나 특별한 치료 없이 경과 관찰하였고, 모두 2~3주 내에 호전되었다.

고 찰

외안부 신생혈관 형성은 외상, 감염, 염증 등에 의한 병리 현상으로 각막 혼탁에 따른 투명성 저하로 시력 저하를 일으키며 면역억제제, 윤부세포 이식, 눈물점폐쇄, 인공눈물, 양막이식, 구강 점막 상피세포 이식 등의 치료로 일부에서 효과가 있다는 보고가 있지만¹⁹⁻²⁸ 그 활용성은 제한적이며, 각막 신생혈관의 주된 치료로 사용되고 있는 스테로이드 치료 또한 항상 효과적이지는 않고 만성적으로 사용할 경

우 심각한 부작용을 유발할 위험이 있어 아직까지 외안부 신생혈관 질환에 대해 만족할 만한 치료가 없는 실정이다.²⁹ 따라서 항혈관생성인자를 이용한 치료는 외안부 신생혈관 질환의 새로운 치료 방법으로 많은 연구가 이루어지고 있으며 대표적인 예로 VEGF에 대한 재조합 인체 단클론항체인 bevacizumab이 있다.¹¹⁻¹⁶

본 연구를 통해 bevacizumab의 테논낭하 주사 치료가 심각한 부작용 없이 외안부 신생혈관을 억제하는 효과가 확인되었으며 특히 대상안에서 신생혈관 병변의 호전 비율뿐만 아니라 병변의 범위와 심한 정도의 점수화 비교에서도 군날개 질환 보다는 각막 신생혈관 질환에서 뚜렷한 병변의 호전을 보였다.

군날개 질환에서 효과가 떨어진 이유는 군날개 머리 부분의 혈관 형성이 더 완전하게 성숙되었기 때문에 VEGF의 의한 영향이 크지 않은 것¹¹과 관련이 있을 것으로 추정되며 이는 bevacizumab이 오래되고 잘 형성된 혈관보다는 새롭게 생성된 혈관을 억제하는 효과가 크다는 점¹⁵과도 관련이 있다. 군날개 환자군에 비해 각막 신생혈관 환자군에서 bevacizumab의 평균 주사 횟수가 많은 것이 결과에 영향을 끼칠 수 있으나 뚜렷한 변화가 없는 상태에서 치료를 지속하는 것은 윤리적으로 한계가 있었으며, Bahar et al의 재발성 군날개 환자 5안을 대상으로 한 실험에서 2회의 bevacizumab 결막하 주사 후 3달의 관찰 기간 동안 각막 혈관 퇴행에 효과가 없었다는¹¹ 보고가 있었기 때문에 군날개 환자군에 추

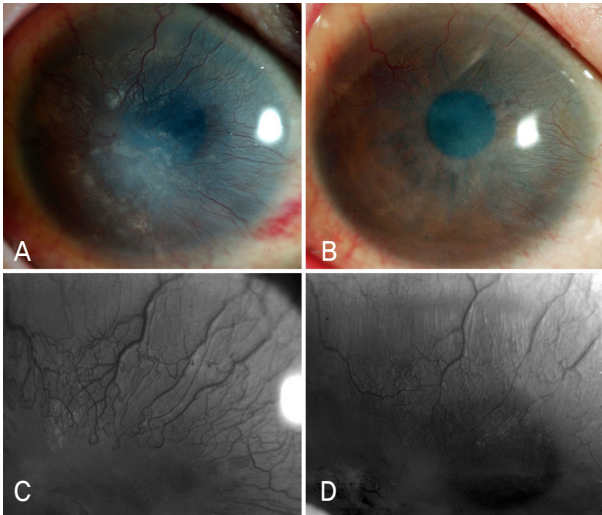


Figure 5. Twenty-five-year-old woman with one-year history of ocular surface disease caused by Stevens-Johnson syndrome. (A) Right eye showed epithelial and stromal opacification at the central cornea with total peripheral corneal neovascularization (extent 12) before bevacizumab injection. (B) One month after the fifth injection, it showed marked reduction of corneal opacification, with significant disappearance of blood vessels (extent 6.5). (C) Magnified photograph of superior cornea before bevacizumab injection showed severity 4 and (D) 1 month after the fifth injection showed severity 3. Her best corrected visual acuity (BCVA) was 20/500 before bevacizumab injection, and eventually it improved to 20/100.

가적인 bevacizumab 주사가 각막 신생혈관 병변의 호전 효과를 나타낼 것으로 생각되지 않았다.

비록 bevacizumab이 군날개 질환에서 군날개 머리 부분에 해당하는 각막 신생혈관 병변에는 큰 효과가 없지만, 특별한 부작용 없이 결막의 충혈을 감소시키고 군날개의 진행을 억제하는데는 효과적임이 밝혀졌고,¹⁶ 본 실험의 군날개 환자군에서도 결막의 충혈 감소 효과는 확인되었기 때문에 수술을 원하지 않고, 미용적인 호전을 원하는 경우 bevacizumab 테논낭하 주사 치료가 일시적으로 효과가 있을 것으로 보인다.

각막 신생혈관 환자군에서 bevacizumab 주사 후 완전 관해를 보인 2안은 대상포진 각결막염과 헤르페스 실질 각막염이었으며, 모두 1회 주사 후 신생혈관 병변이 완전히 관해되었고 3개월 이상의 경과 관찰 동안 재발이 없었다. 두 경우가 다른 신생혈관 질환 군에서 볼 수 없었던 완전 관해를 보인 것은 병변이 발생한지 1달 정도 밖에 안되어서 VEGF에 의한 혈관 조절이 큰 신생혈관이었으며, 신생혈관 병변의 범위나 심한 정도가 전체 각막 신생혈관 환자군 평

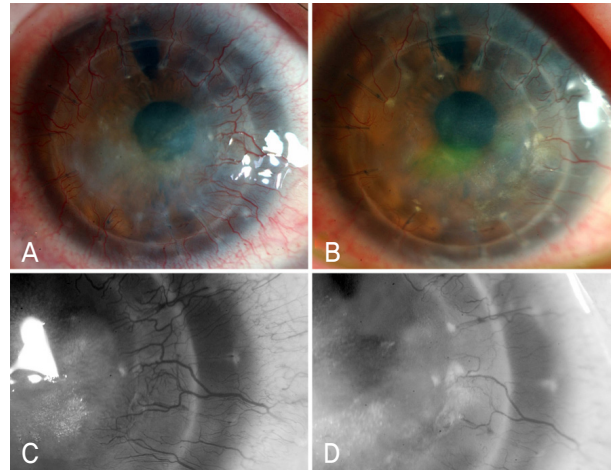


Figure 6. Forty-five-year-old woman with 3-month history of ocular surface disease caused by rejected corneal graft. (A) Photograph of right eye showed central stromal opacity with nearly total peripheral corneal neovascularization (extent 11) before bevacizumab injection. (B) One month after the fifth injection, it showed marked reduction of central corneal opacity with significant disappearance of blood vessels (extent 6). (C) Magnified photograph of nasal cornea before bevacizumab injection showed severity 3.5 and (D) 1 month after the fifth injection showed severity 3. Her best corrected visual acuity (BCVA) was 20/100 before bevacizumab injection, and eventually it improved to 20/50.

균에 비해 작았기 때문으로 추정된다. 지속적이고 진행되는 헤르페스 실질 각막염의 주 치료제인 스테로이드가 헤르페스 상피 각막염 재발, 안압 상승, 백내장 발생과 같은 심각한 부작용을 발생시킬 수 있으므로,³⁰ 헤르페스 실질 각막염에서 신생혈관이 동반 될 경우 초기에 bevacizumab을 테논낭하로 주사하는 것이 효과적인 대체 치료가 될 수 있을 것으로 생각된다.

스티븐스존슨 증후군 1안과 각막이식 거부반응 1안에서 시력 향상이 있었는데, bevacizumab 테논낭하 주사 후 각막 중심부의 혼탁이 호전된 것이 시력 향상과 관련이 있을 것으로 보인다. VEGF가 혈관형성뿐만 아니라 혈관투과성을 증가시키고 대식세포의 화학주성인자로서 대식세포를 활성화 시키는 역할을 하기 때문에 bevacizumab을 이용할 경우 혈관투과성을 감소시켜 각막 실질 혼탁이나 부종을 감소시킬 수 있으며, 활성화된 대식세포에 의해 발현되는 싸이토카인들을 억제하는 효과가 있을 것이라고³¹ 생각된다. 스티븐스존슨 증후군의 경우 윤부줄기세포 결핍과 건조증 등으로 만성 염증 반응과 반흔화로 인해 신생혈관 형성을¹² 특징으로 하며, 각막이식 거부반응은 염증반응이 동반되고 수여자의 윤부 혈관으로부터 새로운 모세혈관이 공여

각막 쪽으로 자라나서 결국 이식 거부 반응과 이식 실패를 유발할 수 있는 질환이다.¹³ 이렇게 지속적인 염증과 동반된 각막 신생혈관 병변에서 시력 중심부에 부종이나 혼탁이 발생한 경우 bevacizumab을 이용하여 신생혈관을 억제하고 시력 향상 효과도 얻을 수 있을 것으로 보인다.

점상각막상피미란은 각막신생혈관 질환에서 관찰될 수 있는 증상이므로¹⁹ bevacizumab 테논낭하 주사와 직접적인 연관이 없을 수도 있으며, 관찰된 부작용이 심하지 않았고 특별한 치료 없이 호전되었지만 bevacizumab의 테논낭하 주사가 외안부에 부작용을 일으킬 가능성은 존재하므로 이에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

관찰된 다른 부작용인 안압 상승의 경우 VEGF가 결막 림프형성에 관여하는 것³²과 연관이 있을 것으로 생각된다. Bevacizumab 테논낭하 주사로 인해 윤부 주변의 림프관 연결에 지장이 발생한다면 결막하 림프관의 방수 유출통로의 기능에³³ 영향을 주어 안압이 상승할 수 있다고 가정할 수 있다. 안압 상승이 전체 대상안 중 2안(5%)에서만 발생하였고, 특별한 치료 없이 호전되었지만 녹내장이나 고안압증이 동반되어 있는 경우 bevacizumab 테논낭하 주사 치료를 신중히 고려해야 할 것으로 보인다.

Bevacizumab 테논낭하 주사 치료가 군날개 질환과 같이 각막 신생혈관 병변이 오래되고 안정적인 경우보다는 생긴지 오래되지 않은 각막 신생혈관 질환에서 더 효과적이고 경우에 따라서 시력 개선의 효과도 얻을 수 있는 것이 확인되었다. Bevacizumab 테논낭하 주사 치료의 부작용의 가능성과 주입 시기, 용량, 간격 및 최대 횟수 등 세부적인 방법에 대한 추가적인 연구가 보강된다면 다양한 각막 신생혈관 질환에서 유용한 치료로 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Folkman J, Ingber D. Inhibition of angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1992;3:89-96.
- 2) Battegay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med* 1995;73:333-46.
- 3) Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-5.
- 4) De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:989-91.
- 5) Chen J, Liu W, Liu Z, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors (flt-1) in morbid human corneas and investigation of its clinic importance. *Yan Ke Xue Bao* 2002;18:203-7.
- 6) Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2514-22.
- 7) Cursiefen C, Rummelt C, Kuchle M. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor alpha, and transforming growth factor beta1 in human corneas with neovascularization. *Cornea* 2000;19:526-33.
- 8) Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:68-73.
- 9) Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006;26:1006-13.
- 10) Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1054-6.
- 11) Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res* 2008;33:23-8.
- 12) Uy HS, Chan PS, Ang RE. Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with stevens-johnson syndrome. *Cornea* 2008;27:70-3.
- 13) Awadein A. Subconjunctival bevacizumab for vascularized rejected corneal grafts. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1991-3.
- 14) Carrasco MA. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization in herpetic stromal keratitis. *Cornea* 2008;27:743-5.
- 15) Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27:142-7.
- 16) Lee JW, Park YJ, Kim IT, Lee KW. Clinical results after application of bevacizumab in recurrent pterygium. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1901-9.
- 17) Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989;3:218-26.
- 18) Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:1-37.
- 19) Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, Harris DM. Corneal neovascularization. Pathogenesis and inhibition. *Cornea* 1987;6:250-7.
- 20) Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al. Transplantation of human limbal stem epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002;109:1285-90.
- 21) Solomon A, Espana EM, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. *Ophthalmology* 2003;110:93-100.
- 22) Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 2004;351:1170-2.
- 23) Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1280-4.
- 24) Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT, et al. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in several cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology* 2005;112:896-903.
- 25) Hollick EJ, Watson SL, Dart JK, et al. Legeais BioKpro III keratoprosthesis implantation: long-term results in seven patients. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1146-51.
- 26) Inatomi T, Nakamura T, Kojima M, et al. Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal

- epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2006;142:757-64.
- 27) Santos MS, Gomes JA, Hofling-Lima AL, et al. Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol* 2005;140:223-30.
- 28) Geerling G, Liu CS, Collin JR, Dart JK. Costs and gains of complex procedures to rehabilitate end stage ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1220-1.
- 29) Crum R, Szabo S, Folkman J. A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment. *Science* 1985;230:1375-8.
- 30) Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1883-95.
- 31) Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004;113:1040-50.
- 32) Mimura T, Amano S, Usui T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 in corneal lymphangiogenesis. *Exp Eye Res* 2001;72:71-8.
- 33) Singh D, Singh K. Transciliary filtration using the fugo blade™. *Ann Ophthalmol* 2002;34:183-7.

=ABSTRACT=

The Effects of a Subtenoncapsular Injection of Bevacizumab for Ocular Surface Disease With Corneal Neovascularization

Jae Hoon Jeong, MD, Yeoun Sook Chun, MD, PhD, Jae Chan Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the effect of an injection of bevacizumab into the sub-Tenon's capsule on ocular surface neovascularization disease including pterygium and corneal neovascularization.

Methods: Twenty-five eyes of 21 patients with pterygium and 19 eyes of 15 patients with corneal neovascularization were given an injection of 5 mg bevacizumab into the sub-Tenon's capsule. The clinical effects and complications were evaluated by analyzing the changes in anterior segment photo, visual acuity, and intraocular pressure at week one, week two, week four, and every month thereafter.

Results: After injections of bevacizumab, partial remission of corneal neovascularized lesion was observed in five eyes (20%) of the pterygium group, and there were no significant changes in the visual acuity and no complications. In the corneal neovascularization group, corneal neovascularized lesions of 18 eyes (95%: 2 eyes, complete remission 16 eyes, partial remission) improved after injections of the bevacizumab and the scores of extent and severity of corneal neovascularized lesion improved significantly, unlike the pterygium group. The visual acuity of two eyes (11%) improved more than two lines of Yong-Han Jin's distance visual acuity test and there were no systemic side effects. Localized side effects included four eyes (21%) with punctate epithelial erosions and two eyes (11%) with temporary, elevated intraocular pressure in the corneal neovascularization group. The side effects improved without any additional treatment.

Conclusions: An injection of bevacizumab into the sub-Tenon's capsule is more effective in fresh lesions of corneal neovascularization disease than in old and stable lesions of pterygium. Therefore, it could be used as a prominent treatment of various corneal neovascularization diseases.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(10):1475-1482

Key Words: Bevacizumab, Clinical effects, Corneal neovascularization, Subtenon injection

Address reprint requests to **Jae Chan Kim, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Yongsan Hospital

#65-207 Hangangro 3-ga, Yongsan-gu, Seoul 140-757, Korea

Tel: 82-2-748-9838, Fax: 82-2-792-6295, E-mail: jck50ey@kornet.net