

망막분지정맥폐쇄와 관련된 황반부종에서 베바시주맙 안내주입술의 조기치료와 지연치료

김영균¹ · 김응석² · 김무상³ · 유승영³ · 곽형우³

을지대학교 의과대학 안과학교실¹, 중앙대학교 의과대학 안과학교실², 경희대학교 의과대학 안과학교실³

목적: 망막분지정맥폐쇄와 관련된 황반부종에서 bevacizumab 안내주입술의 조기치료와 지연치료의 효과를 비교하고자 하였다.
대상과 방법: 망막분지정맥폐쇄와 관련된 황반부종으로 bevacizumab 안내주입술을 받은 환자 중 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 56안을 대상으로 이환기간이 3개월 이하를 조기치료군(36안), 3개월 초과를 지연치료군(20안)으로 분류하여 후향적으로 관찰하였다. 1, 3, 6개월 시점에 최대교정시력, 중심황반두께 및 안압의 변화를 비교 분석하였다.
결과: 두 군에서 성별, 나이, 주사횟수, 허혈유무, 술 전 시력 및 술 전 중심황반두께는 통계적 차이를 보이지 않았다. 중심황반두께는 두 군 모두 치료 전에 비해 호전되었지만 두 군 간에 의미 있는 차이는 보이지 않았으며, 시력에서도 두 군 모두 치료 전에 비해 호전되었지만 치료 3개월, 6개월에는 조기치료군에서 더 의미 있는 시력호전을 보였다. 안압의 변화는 치료 전후와 두 군 간에 차이가 없었다.
결론: 망막분지정맥폐쇄와 관련된 황반부종의 치료로 시행하는 bevacizumab 안내주입술은 조기치료가 지연치료에 비해 시력호전 및 유지에 더 효과적일 것으로 생각된다.
(대한안과학회지 2009;50(10):1527-1530)

망막분지정맥폐쇄는 분지정맥이 동정맥교차부에서 막혀 분지정맥 영역에 망막출혈이 나타나는 질환으로 황반부종, 황반비관류, 신생혈관증식에 의한 유리체출혈이 시력장애를 가져오는 중요한 합병증이다.¹ Branch Vein Occlusion Study (BVOS)에서는 황반부종으로 인한 시력저하에 대해 3년 동안 경과를 관찰한 결과 치료를 하지 않은 군에서는 36%만이 2줄 이상의 시력호전을 가져오는 반면 격자레이저광응고술을 이용한 치료를 시행한 군에서는 63%에서 2줄 이상의 시력호전을 기대할 수 있다고 하였다.² 그러나 평균시력호전은 1.33 줄에 불과하고 레이저치료에 의한 발생하는 암점등의 합병증으로 인해 새로운 치료법이 고려되고 있는데, 유리체강내 스테로이드 주입술, 유리체강내 항혈관내피세포인자 주입술 등이 있다.^{3,4} 또한 황반부종에 대한 조기치료가 망막구조 정상화에 더 도움이 될 수 있다는 연구결과에 따라,⁵ 최근에는 조기치료에 대한 연구도 이루어지고 있다. Oh et al⁶은 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 이환기간 3개월 이전에 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행한 조기치료군과, 3개월 이후에 시행한 군을 비교해 봤을 때 조기치료군에서 시력과 중심와 두께에 대한 효과가 더 오래 지속되는 것을 발표

하였다. 이에 저자들은 망막분지정맥폐쇄와 관련된 황반부종에서 bevacizumab 안내주입술의 조기치료와 지연치료의 효과를 비교하고자 하였다.

대상과 방법

2006년 6월부터 2008년 9월까지 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종으로 bevacizumab 안내주입술을 받은 환자 중 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 56안을 대상으로 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다. 빛간섭단층촬영상 중심황반두께가 250 μm 이상이며, 형광안저혈관조영상 미만성의 누출이 있었던 환자를 대상으로 하였고, 중심와를 침범한 망막출혈 환자, 유리체강내 주입술 6개월 이전에 안내 수술이나, 백내장 수술, 유리체강내 트리암시놀론 주입술, 격자레이저광응고술, 주변부 망막광응고술을 시행한 환자는 제외하였다. 이환기간이 3개월 이하를 조기치료군, 3개월 초과를 지연치료군으로 분류하였다.

치료 전과 치료 후 1, 3, 6개월에 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 시력표를 이용한 최대교정 logMAR 시력 및 안압을 측정하였고, 중심황반두께를 측정하기 위해 Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)와 Zeiss Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하였으며, 두 장비의 측정차이로 인한 값을 보정하기 위해 Stratus OCT 값에서 50 μm 를 더하였다.⁷

대상안을 proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine[®],

■ 접수 일: 2009년 8월 10일 ■ 심사통과일: 2009년 10월 6일

■ 책임저자 곽형우

서울시 동대문구 회기동 1
경희대학교병원 안과
Tel: 02-958-8451, Fax: 02-966-7340
E-mail: hwkwak@khu.ac.kr

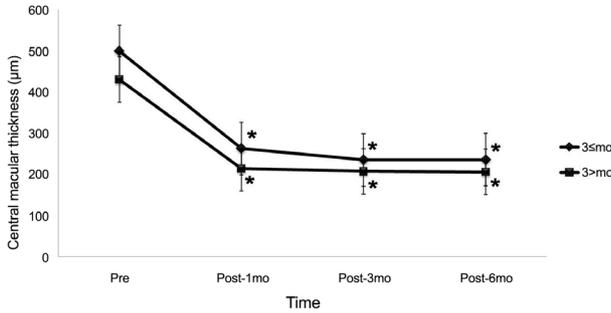


Figure 1. Graph showing changes in central macular thickness after intravitreal bevacizumab injection. The error bars denote the standard errors of the means. * Statistically significant change from baseline at each visit within group ($p < 0.05$).

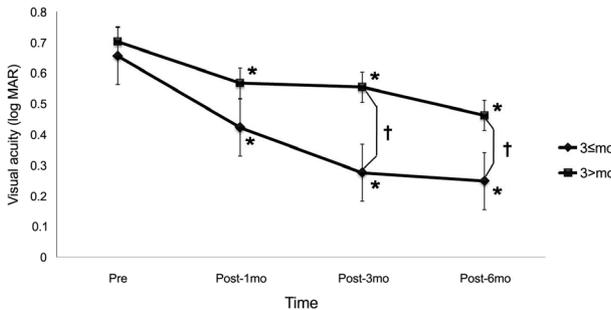


Figure 2. Graph showing changes in visual acuity after intravitreal bevacizumab injection. The error bars denote the standard errors of the means. * Statistically significant change from baseline at each visit within group ($p < 0.05$); † Statistically significant difference between two groups at each follow-up visit ($p < 0.05$).

Alcon)으로 점안마취 후, 5% povidone-iodine solution을 이용하여 1분간 세척하였다. 개검기를 착용 후 1 ml 주사기와 30게이지 주사바늘을 이용하여 bevacizumab 1.5 mg/0.05 ml를 유수정체안에서는 각막윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 섬모체 평면부를 통해 주입하였다. 시술

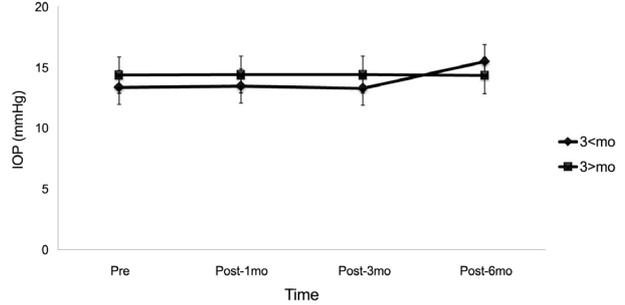


Figure 3. Graph showing changes in intraocular pressure after intravitreal bevacizumab injection.

후 점안항생제 Levofloxacin (Cravit®, 태준제약)를 3일간 사용하였다.

통계분석은 SPSS version 13.0의 paired t -test와 independent t -test를 사용하였으며, p -value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

조기치료군은 36안이었으며 평균 6.4주에 치료를 시작하였으며 지연치료군은 20안으로 평균 26.4주에 치료를 시작하였다. 성별, 나이, 주사횟수, 망막허혈 유무, 술 전 시력 및 술 전 중심황반두께는 두 군 간에 통계적 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

조기치료군에서 치료 전 평균황반두께는 $498.69 \pm 207.24 \mu\text{m}$ 였고 치료 후 1, 3, 6개월에는 각각 $262.69 \pm 84.24 \mu\text{m}$, $235.05 \pm 71.69 \mu\text{m}$, $235.34 \pm 85.94 \mu\text{m}$ 였다. 지연치료군에서 치료 전 평균황반두께는 $430.05 \pm 199.12 \mu\text{m}$ 였고, 치료 후 1, 3, 6개월에는 각각 $214.25 \pm 117.94 \mu\text{m}$, $207.45 \pm 119.68 \mu\text{m}$, $205.81 \pm 86.75 \mu\text{m}$ 였다. 두 군 모두 치료 전에 비해 황반부종이 호전되었지만 두 군 간에 의미 있는 차이는 보이지 않았다 (Fig. 1).

조기치료군에서 치료 전 평균최대교정시력은 0.65 ± 0.30 이었고, 치료 후 1, 3, 6개월에는 각각 0.42 ± 0.28 , 0.27 ± 0.24 , 0.24 ± 0.26 이었다. 지연치료군에서 치료 전 평균최대교정시력

Table 1. Patient demographics

Characteristics	Early treatment ($\leq 3\text{mo}$)	Late treatment ($> 3\text{mo}$)	p -value
Numbers of eyes	36	20	
Sex (male/female)	13/23	4/16	0.209
Right/Left	20/16	12/8	0.747
Age	58.83 ± 7.8	56.3 ± 8.6	0.268
Symptom duration (week)	6.4 ± 2.7	26.4 ± 18.0	0.011*
Numbers of injection	3.19 ± 0.8	3.25 ± 1.3	0.848
Ischemic/non-ischemic	18/18	6/14	0.147
Visual acuity (ETDRS)	0.65 ± 0.3	0.70 ± 0.4	0.666
Central macular thickness (μm)	498.7 ± 207	430.0 ± 199	0.234

* Statistical significance by t -test, $p < 0.05$.

은 0.70±0.42였고, 치료 후 1, 3, 6개월에는 각각 0.56±0.34, 0.55±0.37, 0.46±0.37이었다. 시력에서도 두 군 모두 치료 전에 비해 호전되었지만, 치료 3개월과 6개월에는 조기치료 군에서 더 의미 있는 시력호전을 보였다(Fig. 2).

안압은 두 군 및 치료 전 후의 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

고 찰

망막분지정맥폐쇄환자에서 황반부종은 시력감소의 중요한 요인이다. 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종은 크게 두 가지 기전에 의해 발생할 수 있는데 정맥혈관폐쇄에 의해 정맥압이 증가하고 이로 인해 혈관망막장벽의 물리적인 파괴가 일어나 황반부종이 발생하며,^{8,9} 또 다른 기전으로는 비관류에 의해 발생하는 혈관내피성장인자등의 발현으로 혈관망막장벽의 화학적인 파괴로 인해 혈관 투과성이 증가하여 혈관에서 조직으로 액체 유출이 일어나 황반부종이 발생하게 된다.¹⁰ 이 혈관내피성장인자의 발현이 bevacizumab 치료의 근거가 된다.

Rosenfeld et al¹¹은 망막중심정맥폐쇄에 의해 발생한 황반부종 환자에서 유리체강내 스테로이드 주입술을 시행하고 다시 황반부종이 재발한 환자에서 유리체강내 bevacizumab 주입술을 시행한 뒤 시력의 향상과 황반부종의 감소를 처음으로 보고하였다. 그 이후에 Jaissle et al¹²은 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종환자에서 유리체강내 bevacizumab을 주사하고 1년 경과를 관찰하였을 때 BVOS와 비슷한 결과를 보인다고 하였다.

황반부종에서 조기치료의 장점으로는 빠른 부종의 감소로 인해 조기 시력 회복을 기대할 수 있고, 부종이 오래 지속되어 생기는 시신경세포의 영구적 손상의 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다. 이전 연구에서도 망막정맥폐쇄에서 발생한 황반부종은 조직학적으로 시신경세포의 소실과 함께 기능 이상이 나타난다고 하였고,¹³ Ota et al¹⁴은 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종의 최종시력이 중심와 두께보다 시세포층의 두께 및 모양유지가 더 상관관계가 있다고 하였다.

Rensch et al¹⁵은 비허혈성 망막분지정맥폐쇄에서 증상이 발현된 후 유리체강내 bevacizumab 주사까지 평균 9.2주 이내의 환자를 대상으로 조기치료를 한 결과 기존연구에 비해 시력 호전 정도가 좋았으며, 기존 연구가 3개월까지 시력이 안정화된 반면 이 연구에서는 6개월까지 시력이 안정되었다고 하였다.

본 연구에서도 중심황반두께는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았지만 시력은 치료 3개월, 6개월에 지연치료군에 비해 조기치료군에서 더 의미 있는 시력호전을 보여 발병 3개월 이내에 치료하는 조기치료가 지연치료에 비해 시력호전 및 유지에 더 효과적일 것으로 생각된다. 하지만 본 연구는 적은

환자를 대상으로 한 후향적 연구로 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 임상시험을 통한 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) SY Kim. Retina, 2nd ed, Seoul: Jinprint, 2004;551-2.
- 2) The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laserphotocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophthalmol 1984;98:271-82.
- 3) Jonas JB, Akkoyun I, Kampmeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. Eye 2005;19:65-71.
- 4) Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina 2007;27:419-25.
- 5) Lardenoye CW, Probst K, DeLint PJ, Rothova A. Photoreceptor function in eyes with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:4048-53.
- 6) Oh JY, Seo JH, Ahn JK, et al. Early versus late intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Korean J Ophthalmol 2007;21:18-20.
- 7) Moon SW, Kim ES, Kim YG, et al. The Comparison of macular thickness measurements and repeatabilities between time domain and spectral domain OCT. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1050-9.
- 8) Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995;233:721-6.
- 9) Arnarsson A, Stefansson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:877-9.
- 10) Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:309-15.
- 11) Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:336-9.
- 12) Jaissle GB, Leitritz M, Gelissen F, et al. One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:27-33.
- 13) Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. Ophthalmology 1982;89:902-15.
- 14) Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2008;145:273-80.
- 15) Rensch F, Jonas JB, Spandau UH. Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic branch retinal vein occlusion. Ophthalmologica 2009;223:124-7.

=ABSTRACT=

Early and Late Intravitreal Bevacizumab Injection in Macular Edema Due to Branch Retinal Vein Occlusion

Young Gyun Kim, MD¹, Eung Suk Kim, MD², Moo Sang Kim, MD³,
Seung Young Yu, MD, PhD³, Hyung Woo Kwak, MD, PhD³

Department of Ophthalmology, Eulji University School of Medicine¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Medical College of Chung Ang², Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Medical College of Kyung Hee University³, Seoul, Korea

Purpose: To compare the effects of early and late intravitreal injection of bevacizumab in patients with macular edema (ME) due to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methods: The study sample included 56 eyes of 56 patients who received intravitreal bevacizumab injection for ME due to BRVO and were followed up with at least six months of observation. We retrospectively divided eyes into two classes that included 36 eyes with a disease duration of ≤ 3 months (early treatment group) and 20 eyes with a disease duration of > 3 months (late treatment group). We assessed the effects of injection on the best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness and IOP at one, three, and six months after treatment.

Results: There was no statistically significant differences in terms of sex, age, number of injections, ischemia, pre-injection visual acuity and central retinal thickness between the two treatment groups. Improvements in central retinal thickness were observed in both groups but were not significantly different between the groups. Visual acuity improved in both groups after treatment; the improvement was significantly better in the early treatment group observed three and six months after treatment. IOP did not change after treatment in either group.

Conclusions: In cases of ME due to BRVO, early intravitreal bevacizumab injection is more effective than late injection for maintaining and improving visual acuity.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(10):1527-1530

Key Words: Bevacizumab, BRVO, Early treatment, Macular edema

Address reprint requests to **Hyung Woo kwak, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Medical College of Kyung Hee University
#1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel: 82-2-958-8451, Fax: 82-2-966-7340, E-mail: hwkwak@khu.ac.kr