

## 당뇨황반부종 유형별 유리체내 베바시주맙 주입술의 효과

정재훈 · 김응석 · 이정규 · 문남주 · 조호균

중앙대학교 의과대학 안과학교실

**목적:** OCT로 구분되는 당뇨황반부종의 형태학적 유형에 따른 유리체내 베바시주맙 주입술의 효과에 대해 알아보고자 하였다.  
**대상과 방법:** 총 82안의 당뇨황반부종을 OCT 소견에 따라 미만형, 낭포형, 장액성으로 구분하고 유리체내 베바시주맙(1.25 mg)을 한 달 간격으로 3회 주사하였다. 시술 전과 시술 1개월 후 황반두께와 부피 및 시력 변화를 측정하고 비교분석하였다.  
**결과:** 당뇨황반부종은 미만형 50%, 낭포형 31.7%, 장액성 18.3%로 분류되었다. 황반두께와 부피는 시술 전에 비해 세 유형 모두 감소하였고, 두께의 변화량은 미만형보다 낭포형, 장액성 유형에서 유의하게 컸지만, 황반부피 변화량은 유형별 유의한 차이를 보이지 않았으며, 최대교정시력은 세 유형 모두 유의한 변화를 보이지 않았다.  
**결론:** OCT로 분류한 당뇨황반부종의 형태학적 유형에 따라 서로 다른 부종 감소 효과가 관찰되었다. 이는 베바시주맙이 미만형의 병인으로 알려진 미세혈관류에 비해 낭포형과 장액성의 혈관투과성 안정에 상대적으로 큰 효과를 나타낸 것으로 추정된다. 당뇨황반부종의 형태학적인 분류를 참고한다면 유리체내 베바시주맙 주입술의 치료효과 예측에 도움이 될 것으로 생각된다.  
(대한안과학회지 2010;51(5):700-706)

병리적인 신생혈관 형성은 눈의 구조를 파괴하고 시각기능 장애를 유발하는 주된 원인이며,<sup>1</sup> 여기에는 내피세포의 이주와 증식을 촉진하고<sup>2</sup> 혈관의 투과성을 증가시키는<sup>3</sup> 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF)가 중요한 역할을 한다.<sup>4</sup> VEGF의 병리적 역할에 주목하여 2005년 Rosenfeld et al<sup>5</sup>이 처음으로 나이관련황반변성에 항 VEGF 성분 제제 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Genetech Inc., South San Francisco, California, USA) 유리체강내 주입술을 보고한 이후 다양한 안과 영역에서의 사용에 대한 연구가 계속되고 있으며, 대표적으로 당뇨황반부종이 있다.<sup>6,7</sup>

당뇨황반부종은 당뇨망막병증에 의한 시력손상의 가장 흔한 원인으로 식당당뇨망막병증 환자의 70%, 당뇨 유병기간이 20년 이상인 환자의 29%에서 발생한다.<sup>8</sup> 2005년 국내 당뇨망막병증 유병률이 30~40%로 보고되었고,<sup>9</sup> 전 세계적으로 당뇨 유병률이 높아짐에 따라 당뇨망막병증 환자도 증가하는 추세여서 중요성이 커지고 있다. 황반부종을 감소시키기 위해 원인 및 병태생리학적 기전에 따라 레이저치료, 약물 요법, 수술 등이 시도되어 왔고 황반 레이저광

응고술, 유리체강내 트리암시놀론 주입술 등의 효과가 인정되고 있으나 부작용과 치료의 한계로 인해 아직까지 명확히 정립된 치료는 없는 실정이다.<sup>10-13</sup> 당뇨황반부종 소견이 있는 안구의 유리체강내 VEGF 농도가 높다는 결과를<sup>14,15</sup> 근거로 베바시주맙을 유리체강내로 주입하여 단기적으로 유의한 황반부종 감소와 시력향상이 보고되었으며,<sup>6,7</sup> 국내 보고에서도 비슷한 결과를 나타냈다.<sup>16,17</sup>

당뇨황반부종은 빛간섭단층촬영기(optical coherence tomography, OCT)를 통해 형태학적으로 분류할 수 있으며 Otani et al<sup>18</sup>이 사용한 3가지 형태적 분류가 가장 널리 쓰이고 있다. OCT의 형태학적인 분류와 형광안저촬영 소견에 따른 분류와의 연관성을 통해 당뇨황반부종의 형태학적 유형에 따라 생성 기전의 차이가 있음이 제시되었다.<sup>19</sup> 또한 당뇨황반부종의 형태학적 유형별로 유리체강내 트리암시놀론 주입술의 효과가 다른 것이 보고되었으며 병인론의 차이에 의한 것으로 추정하였다.<sup>20</sup> 지금까지 당뇨황반부종의 형태와 유리체강내 베바시주맙 주입술의 상관성에 대한 연구가 없었는데, 이에 본 연구에서는 OCT를 이용한 당뇨황반부종의 형태학적 유형별 유리체강내 베바시주맙 주입술의 효과를 비교하고, 치료방법으로서의 효용성 및 한계점에 대해 알아보고자 하였다.

■ 접 수 일: 2009년 12월 1일 ■ 심사통과일: 2010년 2월 9일

■ 책임저자: 조 호 균  
서울시 동작구 흑석동 224-1  
중앙대학교병원 안과  
Tel: 02-6299-1686, Fax: 02-6299-1077  
E-mail: hkcho26@cau.ac.kr

### 대상과 방법

안저검사 및 형광안저혈관조영술상 당뇨황반부종으로 진

단받고 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행받은 후 3개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 82안을 대상으로 하였다. 유리체황반견인이 있는 경우, 최근 6개월 이내 격자레이저나 범막광응고레이저를 시행한 경우, 이전에 다른 안내수술을 받은 적이 있는 경우, 그 외 황반부종이나 시력 저하를 유발하는 다른 안과 질환을 가지고 있는 경우 등은 제외하였고, 다른 전신상태와 관련된 인자에 의한 영향을 배제하고 베바시주맵에 의한 전신 부작용을 예방하기 위해 허혈성 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 혈액응고 장애 및 항혈액응고 치료 중인 환자, 악성 암 질환 등의 전신질환을 가지고 있는 환자는 분석 대상에서 제외하였다. 모든 실험 과정은 헬싱키 선언에 따라 모든 대상자에 대해 실험과 베바시주맵 치료에 따른 알려진 부작용과 효과에 대한 설명을 하고 동의를 받았다.

당뇨황반부종의 형태학적 분류는 OCT (Stratus OCT model 3000, Carl zeiss meditec Inc., San Leandro, CA, U.S.A.)의 fast macular scan을 이용하였으며 한 명의 검사자에 의해 얻어진 황반부 단면 사진을 한 명의 연구자가 분석하였다. 분류 기준은 Otani et al<sup>18</sup>이 사용한 3가지 형태적 분류를 적용하여 제1형은 망막전층에 걸쳐 균질의 반사도를 가진 미만형 황반부종, 제2형은 망막외층에 현저하게 감소된 반사도를 가진 낭포형 황반부종, 제3형은 유리체황반견인이 동반되지 않은 장액성 황반박리로 구분하였다.

유리체내 베바시주맵 주입은 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine<sup>®</sup> Alcon, USA)를 이용하여 국소 점안 마취한 후 5% 포비돈 요오드 용액(povidone-iodine solution)으로 눈꺼풀 피부를 소독하고 개검기로 눈꺼풀을 벌린 후 1 ml 주사기와 30게이지 주사바늘을 이용하여 베바시주맵 1.25 mg (0.05 ml)를 윤부에서 3.5 mm 떨어진 섬모체 평면부(pars plana)를 통해 주입하였다. 시술은 4주간격으로 총 3회, 한 명의 술자에 의해 시행되었으며 주입 후 점안 항생제 levofloxacin (Cravit<sup>®</sup>, Santen, Japan)를 하루 3회 5일간 사용하였다.

각 유형별 비교 요인으로 나이, 성비, 당뇨 진단 후 유병기간,

당화혈색소(HbA1c), 시술 횟수, 최대교정시력(LogMAR), OCT로 측정된 중심와 1 mm 이내의 중심와두께와 6 mm 내의 전체 황반부피를 조사하고 Kruskal-Wallis test를 이용하여 각 유형별 차이가 있는지 확인하였다. 유리체강내 베바시주맵 주입 효과를 알아보기 위해 3차 시술 후 1달째 최대교정시력, 중심와두께와 전체 황반부피 변화를 Wilcoxon signed ranks test를 이용하여 시술 전과 비교하였고, Mann-Whitney U test를 이용하여 각 유형별 효과의 차이를 확인하였으며, 당뇨유병기간과 당화혈색소수치가 시술 효과와 상관관계가 있는지 상관분석(bivariate correlation)을 이용하여 조사하였다.

결과는 평균±표준편차(mean±standard error; SE)로 표시하였고, 통계분석은 SPSS version 16을 이용하였으며, *p* 값이 0.05 미만일 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

당뇨황반부종이 있는 82안을 OCT 소견에 따라 형태학적 유형별로 분류하면 제1형인 미만형 황반부종이 41안(50%)으로 가장 많았고, 제2형인 낭포형 황반부종 26안(31.7%), 제3형인 장액성 황반박리 15안(18.3%) 순이었다. 평균 나이는 세 유형별로 유의한 차이가 없었고, 성별 구성에서는 세 유형 모두 남성의 비율이 높았으나 2형, 1형, 3형 순으로 더 높게 나타났다. 당뇨유병기간은 3형이 11.1±6.2년으로 1형(17.8±8.9년), 2형(14.2±7.5년)에 비해 유의하게 짧은 것으로 나타났고, 말초혈액 내의 당화혈색소는 2형에서 8.2±2.2%로 1형(7.1±1.1%)과 3형(7.4±1.6%)에 비해 높은 것으로 나타났다(Table 1).

경과관찰 기간 동안 시술과 관련하여 전신적 또는 국소적인 합병증은 관찰되지 않았으며, 유리체내 베바시주맵 주입 3개월 후 전체 당뇨황반부종 82안의 변화를 보면 중심와두께는 314.3±105.9  $\mu$ m에서 273.7±85.5  $\mu$ m로, 전체 황반부피는 8.20±1.61 mm<sup>3</sup>에서 7.79±1.10 mm<sup>3</sup>로 유의

**Table 1.** Baseline characteristics of eyes with different types of OCT findings (Mean±standard deviation)

	Diffuse	Cystoid	Serous detachment
Number of eyes (%)	41 (50)	26 (31.7)	15 (18.3)
Age (years)	62.8±13.2	64.6±9.1	58.9±14.0
Male : Female (eyes)	24 : 17	18 : 8	8 : 7
DM duration (years)	17.8±8.9	14.2±7.5	11.1±6.2*
HbA1c (%)	7.1±1.1	8.2±2.2*	7.4±1.6
Foveal thickness ( $\mu$ m)	276.9±60.9*	341.3±112.9*	368.6±151.9*
Total macular volume (mm <sup>3</sup> )	7.96±0.80	8.16±1.72	8.93±2.68*
BCVA <sup>†</sup> (LogMAR)	0.40±0.46*	0.51±0.38*	0.49±0.28*

\*Kruskal-Wallis test: *p*<0.05; <sup>†</sup>BCVA=best corrected visual acuity.

**Table 2.** Changes of main parameters in total subjects after intravitreal bevacizumab injection (Mean±standard deviation)

	Pre injection	Post* injection	p-value†
Foveal thickness (μm)	314.3±105.9	273.7±85.5	<0.001
Total macular volume (mm <sup>3</sup> )	8.20±1.61	7.79±1.10	<0.001
BCVA‡ (LogMAR)	0.45±0.40	0.41±0.38	0.053

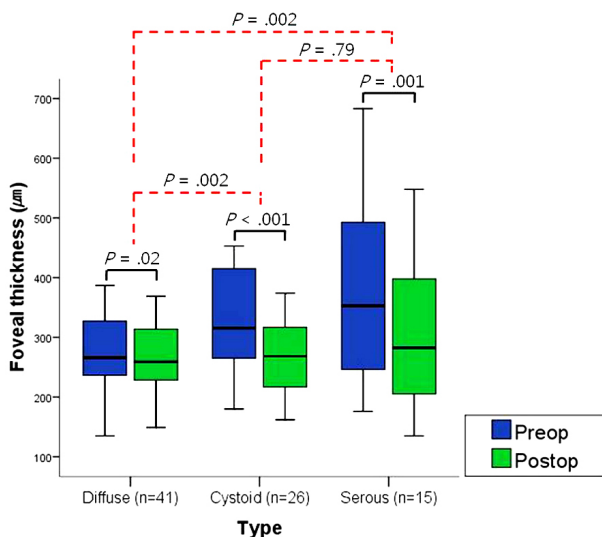
\*One month after the third injection; †Wilcoxon signed ranks test; ‡BCVA=best corrected visual acuity.

하게 감소한 반면, 최대교정시력(logMAR)은 평균값에서는 0.45±0.40에서 0.41±0.38로 향상된 것으로 나타났으나 유의하지는 않았다(Table 2).

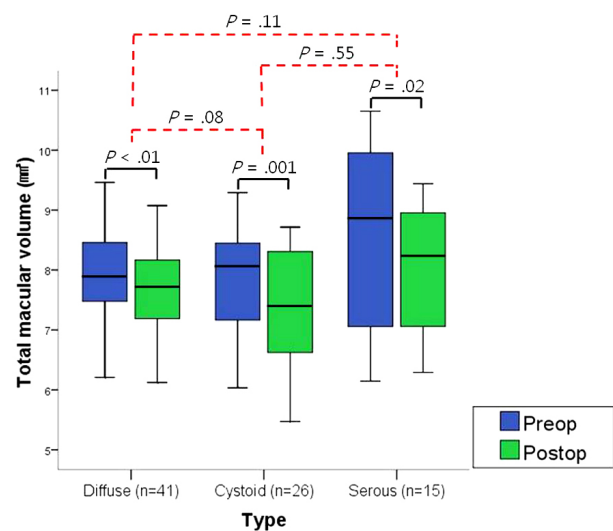
각 유형별 유리체내 베바시주맵 주입의 변화를 보면 시술 전 중심와두께는 제1, 2, 3형에서 각각 276.9±60.9 μm, 341.3±112.9 μm, 368.6±151.9 μm로 세 유형이 유의한 차이를 보였고(Kruskal-wallis test,  $p<0.05$ ) 시술 후 272.0±88.4 μm, 267.2±54.6 μm, 289.3±119.6 μm로 세 유형 모두에서 유의하게 감소하였다(Wilcoxon-signed ranks test,  $p=0.02$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ). 그 변화량을 비교해보았을 때 1형의 변화량에 비해 2, 3형의 변화량이 컸으며, 2, 3형 간의 차이는 없었다(Mann-Whitney U test,  $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.79$ )(Fig. 1). 전체 황반부피의 경우 주입 전 제 1, 2, 3형에서 각각 7.96±0.80 mm<sup>3</sup>, 8.16±1.72 mm<sup>3</sup>, 8.93±2.68 mm<sup>3</sup>로 3형이 1, 2형에 비해 두꺼운 것으로 나타났으며(Kruskal-wallis test,  $p<0.05$ ) 주입 후 7.81±

0.93 mm<sup>3</sup>, 7.48±0.94 mm<sup>3</sup>, 8.26±1.58 mm<sup>3</sup>로 세 유형 모두 유의하게 감소한(Wilcoxon-signed ranks test,  $p=0.006$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.02$ ) 것은 중심와두께의 변화양상과 비슷하였지만 각 유형별 변화량에는 유의한 차이가 없었다(Mann-Whitney U test,  $p>0.05$ )(Fig. 2). 유리체내 베바시주맵 주입 전 최대교정시력(logMAR)은 제1, 2, 3형에서 각각 0.40±0.46, 0.51±0.38, 0.49±0.28로 세 유형이 유의한 차이를 보였으며(Kruskal-wallis test,  $p<0.05$ ) 주입 후 0.34±0.33, 0.48±0.47, 0.47±0.31로 평균값에서는 세 유형 모두 호전을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고(Wilcoxon-signed ranks test,  $p>0.05$ ), 각 유형별 변화량 역시 유의한 차이는 없었다(Mann-Whitney U test,  $p>0.05$ )(Fig. 3).

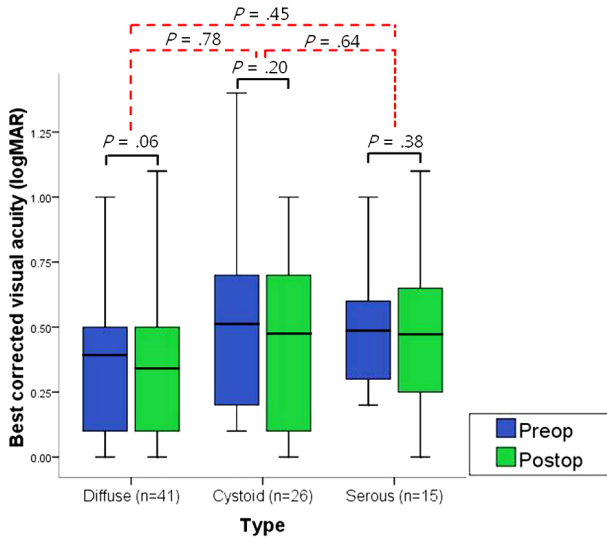
유리체강내 베바시주맵 주입 후 나타나는 변화와 당뇨황반부종의 위험인자와의 관계분석에서는 제1형의 당화혈색소 수치와 중심와두께 변화 및 전체 황반부피 변화와 양의



**Figure 1.** An analysis of the foveal thickness before and 1 month after the third intravitreal bevacizumab injection. Foveal thickness significantly decreased in every type (Wilcoxon's signed rank test,  $p=.02$ ,  $p<.001$ ,  $p=.001$ , with  $p<.05$  regarded as significant). And the extent of changes in types of cystoid macular edema and serous macular detachment was greater than in diffuse macular edema type (Mann-Whitney U test  $p=.002$ , with  $p<.05$  regarded as significant).



**Figure 2.** An analysis of total macular volume before and 1 month after the third intravitreal bevacizumab injection. Total macular volume was significantly decreased in every type (Wilcoxon's signed rank test,  $p=.01$ ,  $p=.001$ ,  $p=.02$ , with  $p<.05$  regarded as significant). But there were no significant differences for the extent of changes among the three types of diabetic macular edema (Mann-Whitney U test  $p>.05$ , with  $p<.05$  regarded as significant).



**Figure 3.** An analysis of the best corrected visual acuity (BCVA) before and 1 month after the third intravitreal bevacizumab injection. There were neither significant differences for changes of BCVA in the three types of macular edema nor for the extent of changes among the three types of diabetic macular edema (Wilcoxon's signed rank test  $p>.05$ , Mann-Whitney U test  $p>.05$ , with  $p<.05$  regarded as significant).

상관관계(bivariate correlation test,  $p=0.043$ ,  $p=0.014$ )를 보인 것 외에는, 각 유형별 및 전체 대상안 모두 당뇨유병기간 및 당화혈색소수치가 중심와두께, 전체 황반부피, 최대교정시력의 변화량과 상관관계가 없었다(Table 3).

## 고 찰

본 연구를 통해 당뇨황반부종에서 치료로 유리체내 베바시주입 주입 후 변화를 OCT로 분류한 당뇨황반부종의 형태적 유형에 따라 비교하면 3가지 유형 모두에서 중심와두께와 전체 황반부피가 감소하는 효과가 확인되었으며, 중심

와두께는 낭포형 황반부종과 장액성 황반박리가 미만형 황반부종에 비해 더 우수한 효과가 있었던 것에 비해 최대교정 시력에는 세 유형 모두 뚜렷한 효과가 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 아직 명확하게 밝혀지지는 않았으나 당뇨황반부종의 병태생리학적 기전과 연관지어 생각해 볼 수 있다.

내측혈액망막장벽(blood-retina barrier)인 모세혈관 내 피세포층이 손상을 입으면 혈관의 투과성이 증가되어 당뇨황반부종이 발생하는 것으로 밝혀져 있다. 망막의 허혈성 변화가 오면 세포독성부종에 의해 밀리세포의 팽창이 유발되고 prostaglandin과 VEGF나 섬유아세포성장인자(fibroblast growth factor, FGF)와 같은 성장인자들의 분비 증가로 인해 혈관인성부종(vasogenic edema)으로 진행하게 되며, 허혈과 부종이 지속되면 밀리세포와 주변신경조직에 액상괴사를 유발하여 망막외층에 낭포를 생성한다.<sup>21-26</sup> Kang et al<sup>19</sup>은 당뇨황반부종을 OCT와 형광안저혈관조영술 조건에 따른 분류를 연관지어 형태학적인 분류에 따른 병인론의 차이를 제시하였는데, 망막전층에 걸쳐 균질의 반사도를 가진 제1형 황반부종은 미세혈관류에서 발생한 국소누출에 의한 것이며, 망막외층에 현저하게 감소된 반사도를 가진 제2형 황반부종과 유리체황반 견인이 동반되지 않은 장액성 황반박리인 제3형은 혈관투과성 증가로 인하여 발생하는 것으로 보았다.

즉, 미세혈관류의 국소누출에 의한 미만형 황반부종보다는 혈관투과성 증가가 주된 병인인 낭포형 황반부종이나 장액성 황반박리에서 베바시주입에 효과가 우수하여 중심와두께 감소가 더 유의하게 나타난 것으로 추정할 수 있으며 당뇨황반부종의 치료로 트리암시놀론 안내주입술의 효과를 OCT의 형태학적 분류에 따라 비교한 연구에서도 유사한 결과가 보고되었다. Kim et al<sup>20</sup>은 낭포형 황반부종에서 시력과 황반부두께의 호전 효과가 가장 좋았고, Yoon et al<sup>27</sup>은 낭포형 황반부종과 장액성 황반박리가 미만형 황반부종에 비해 황반부 두께와 부피, 시력호전 효과가 큰 것을

**Table 3.** Correlation of outcome parameter changes with risk factors of diabetic macular edema. P values were analyzed using bivariate correlation ( $r$ =Pearson correlation coefficient)

OCT types		Foveal thickness	Total macular volume	BCVA*
Total	DM duration	.195	.568	.465
	HbA1c	.352	.494	.321
Diffuse	DM duration	.543	.846	.671
	HbA1c	.043 ( $r=0.325$ )	.014 ( $r=0.392$ )	.306
Cystoid	DM duration	.965	.956	.487
	HbA1c	.820	.766	.600
Serous detachment	DM duration	.364	.738	.462
	HbA1c	.631	.367	.606

\*BCVA=best corrected visual acuity.

보고하였는데 그 원인 중 하나로 유형별 병인의 차이를 제시하였다.

하지만 유리체내 베바시주맵 주입술의 효과 차이를 당뇨황반부종의 OCT 유형에 따른 병인으로만 설명하는 데에는 한계가 있다. 첫째, 미만형 황반부종의 시술 전 중심와두께가 다른 유형에 비해 현저하게 적은 것은 시술 전 황반부종의 정도가 중심와 두께 감소에 영향을 주는 원인으로 생각할 수 있다. 이는 Kang et al<sup>19</sup>에 의하면 제1형 황반부종의 중심와두께가 212.2  $\mu\text{m}$ 로 더 얇은 것으로 나타났으나 Kim et al<sup>28</sup>에 의하면 세 유형 모두 평균 400  $\mu\text{m}$  이상으로 나타나 황반부종의 정도와 유형별 병인과의 관계에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 둘째, 중심와두께와 전체 황반부피 간의 연관성이 뚜렷하지 않다는 점이다. 세 유형 모두에서 중심와두께와 전체 황반부피가 유의하게 감소한 것은 유사하나 전체 황반부피 감소는 각 유형별로 차이가 없는 것으로 나타났다. 비록 두 측정 기준이 중심와를 기준으로 1 mm와 6 mm 라는 범위의 차이가 있으나 부피는 OCT의 fast macular scan mode를 통한 두께를 변환하여 얻은 수치이므로 두께와 부피의 변화 양상이 일치하지 않은 것은 문제점으로 지적된다. 셋째, 유형별 백분율이 미만형, 낭포형, 장액성 박리가 각각 50%, 31.7%, 18.3%로 나타났으며 이는 제1형, 2형, 3형이 각각 55.2%, 30.3%, 11.7%로 나타난 Kang et al<sup>19</sup>의 연구와 가까운 결과였으나, 본 연구는 유리체내 베바시주맵 주입술을 받은 환자들만 대상으로 하였으므로 전체적인 당뇨황반부종 환자의 유병률과는 차이가 있을 수 있으며 이는 선택편위의 가능성을 시사한다. 넷째, Kang et al<sup>19</sup>은 3형을 2형의 선행병변으로 가정하였는데 이는 본 연구에서 2형에 비해 3형에서 더 좋은 최대교정시력과 유의하게 짧은 유병기간은 연관성이 있을 것으로 생각되지만, 황반두께와 부피는 더 큰 것으로 나타나 낭포형 황반부종과 장액성 황반박리 사이의 병인을 설명하는데 한계가 있다.

중심와두께와 전체 황반부피와는 다르게 최대교정 시력에는 유의한 변화가 관찰되지 않았는데, 시력은 OCT 유형보다는 황반부 두께와 연관성이 있다는 기존의 연구<sup>29,30</sup>와 관련이 있다. 당뇨황반부종의 치료로 유리체내 베바시주맵 주입술을 시행한 국내외 보고에서 시술 전 평균 중심황반부 두께가 387~503  $\mu\text{m}$ 로 측정되었던 것<sup>6,7,16,17,31</sup>에 비해 본 연구의 세 유형 평균 중심와두께는 314.3 $\pm$ 105.9  $\mu\text{m}$ 로 더 얇은 것으로 나타나 OCT를 통해 확인된 중심와두께나 전체 황반부피 감소에 비해 시력 변화는 크지 않을 수 있다. 또한 Shimura et al<sup>32</sup>의 유리체내 베바시주맵 주입의 지속 효과는 길지 않아서 당뇨황반부종 환자에서 시술 3개월 이후에는 치료 전 시력으로 돌아간다는 보고도 있어, 시술 후

유의하게 최대교정 시력이 호전되었다가 3개월 이후 그 효과가 감소하였을 가능성도 있으나, 본 연구에서는 시술 후 3개월 내의 최대교정 시력에 대한 경과 관찰 기록이 부족하여 확인할 수 없었다.

Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy에 의하면 당뇨황반부종의 위험인자로 긴 당뇨병의 유병기간, 높은 당화혈색소, 초진 시 심한 망막병증의 정도, 뒤유리체의 황반유착, 임신, 백내장 수술, 불량한 대사조절, 고혈압, 체액정체를 유발하는 만성신부전이나 울혈성 심부전 등이 있다.<sup>33</sup> 이에 본 연구에서는 유리체강내 베바시주맵 주입 결과와 당뇨황반부종 위험인자의 상관성을 조사해 본 결과 미만형의 당화혈색소수치가 중심와두께 변화 및 전체 황반부피 변화와 양의 상관관계를 보인 것으로 나타났다. 하지만 Lobo et al<sup>34</sup>은 당화혈색소수치가 높을수록 형광안저혈관조영술상의 누출범위가 넓었고, Kojima et al<sup>35</sup>은 당뇨황반부종에서 유리체절제술을 시행할 때 수술 전 당화혈색소수치가 낮을수록 수술 후 망막두께가 감소했다고 보고하여 혈당조절이 잘 될수록 좋은 치료효과를 예측할 수 있으나, 본 연구에서는 당화혈색소수치가 당뇨황반부종 치료 효과와 양의 상관관계를 보여 일반적으로 밝혀진 혈당조절과 치료효과의 관계에 역행한다. 또 미만형에 비해 치료효과가 좋았던 낭포형이나 장액성 박리 유형 분석과 전체 대상인 분석에서도 이러한 상관관계가 없는 것으로 나타났고, 당화혈색소수치와 황반부의 망막두께간에는 상관관계가 없다는 보고도<sup>36</sup> 있어 본 연구에서 나타난 유리체강내 베바시주맵 주입 결과와 당뇨황반부종의 위험인자의 상관성에 의미를 부여하기는 어려울 것으로 보인다.

Chang et al<sup>37</sup>은 스펙트럼영역(Spectral-domain) OCT를 이용하여 황반원공 환자들의 시력이 시수용체층의 내절과 외절의 접합부(inner segment and outer segment junction, IS/OS)의 분열 정도와 관련이 있음을 보고하였다. 본 연구에서는 시간영역(Time-domain) OCT를 사용하여 시수용체층의 변화를 관찰할 수 없었으나, 당뇨황반부종 유형별 시력과의 연관성을 알아보기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 당뇨황반부종에서 유리체내 베바시주맵 주입술을 시행한 경우 OCT의 형태학적 분류에 따라 미만형 황반부종보다는 낭포형 황반부종이나 장액성 황반박리 유형에서 더 유의한 중심와두께의 감소가 있었으며, 이는 시술 전 황반두께 차이이거나 당뇨황반부종의 병인의 차이로 생각된다. 비록 최대교정 시력에 유의한 변화가 나타나지 않았고, 기존의 치료인 트리암시놀론 유리체내 주입술에 비해 시력호전 효과는 떨어진다는 보고<sup>32,38</sup>도 있어 베바시주맵의 당뇨황반부종 치료로서 그 효용성에 대한 연구가 더

필요하겠지만, 최근 항신생혈관인자를 이용한 당뇨황반부종 치료가 활발히 연구되고 있는 상황에서 OCT를 이용한 형태 분류가 치료의 효율을 높이는데 도움이 될 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Battegay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med* 1995;73:333-46.
- 2) 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.
- 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) 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.
- 5) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
- 6) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- 7) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-american collaborative retina study group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-50.
- 8) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV: Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
- 9) Kim HK, Oh TS, Lee SM, Lee JB. The initial fundus examination and severity of diabetic retinopathy at a primary eye clinic. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:982-8.
- 10) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- 11) Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980;90:810-6.
- 12) Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloids. *Am J Ophthalmol* 2000;130:178-86.
- 13) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
- 14) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-6.
- 15) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 2002;133:537-43.
- 16) Chang MW, Kim SW, Oh IK, et al. Intravitreal triamcinolone injection with or without bevacizumab for diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1269-74.
- 17) Kim JY, Kweon EY, Lee DW, Cho NC. Results of intravitreal bevacizumab for macular edema with retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1275-82.
- 18) Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-93.
- 19) Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiography and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:313-22.
- 20) Kim YG, Yu SY, Kwak HW. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection according to the diabetic macular edema type. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:84-9.
- 21) Ferris FL III, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28:S452-61.
- 22) Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-32.
- 23) Cunha-Vaz JG. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 1998;8:127-30.
- 24) Lobo C, Bernardes R, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Novel imaging techniques for diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:341-7.
- 25) Yannoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:S505-11.
- 26) Fine BS, Brucker AJ. Macular edema. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981;92:466-81.
- 27) Yoon SC, Lee DY, Nam DH. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection to the OCT patterns of diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1611-8.
- 28) Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405-12.
- 29) Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005;26:93-9.
- 30) Cho HY, Lee JH. The correlation between visual acuity and patterns of diabetic macular edema in OCT images. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:2028-34.
- 31) Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116:1488-97.
- 32) Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-61.
- 33) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
- 34) Lobo CL, Bernardes RC, de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. One-year follow-up of blood-retinal barrier and retinal thickness alteration in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1469-74.
- 35) Kojima T, Terasaki H, Nomura H, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema: effect of glycemic control(HbA1c), renal function(creatinine) and other local factors. *Ophthalmic Res* 2003;

- 35:192-8.
- 36) Oh IK, Kim HS, Oh J, Huh K. Diurnal variation of macular thickness in diabetic macular edema. J Korean Ophthalmol Soc 2005; 46:279-86.
- 37) Chang LK, Koizumi H, Spaide RF. Disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction in eyes with macular holes. Retina 2008;28:969-75.
- 38) Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEME study). Br J Ophthalmol 2008;92:76-80.

=ABSTRACT=

## The Effects of Intravitreal Bevacizumab Injection According to the Type of Diabetic Macular Edema

Jae Hoon Jeong, MD, Eung Suk Kim, MD, Jeong Kyu Lee, MD, PhD,  
Nam Ju Moon, MD, PhD, Ho Kyun Cho, MD, PhD

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

**Purpose:** To investigate the effects of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema (DME) of different types classified using Optical Coherence Tomography (OCT).

**Methods:** A total of 82 eyes with refractory DME were enrolled. The DME was classified into diffuse, cystoid, or serous type based on the OCT findings. All cases had received an intravitreal injection of 1.25 mg bevacizumab each month for three months. Foveal thickness, macular volume, and best corrected visual acuity (BCVA) were measured before and one month after the injection, and the interval changes in these parameters were compared.

**Results:** The types of DME were classified as follows: diffuse macular edema 50%, cystoid macular edema 31.7%, and serous macular detachment 18.3%. Foveal thickness and total macular volume after intravitreal bevacizumab injection decreased in all types, and the cystoid and serous types showed better response than did the diffuse type with regard to foveal thickness. However, there were no significant differences in the extent of the change in total macular volume or BCVA among the three types of DME.

**Conclusions:** There were differences in the therapeutic effects of intravitreal bevacizumab injection among the different types of DME classified using OCT. These differences may be associated with the stabilizing effect of the bevacizumab. This effect was stronger with regard to vascular permeability, the primary factor in the pathogenesis of the cystic and serous types, than with regard to leakage from the microaneurysm, the primary factor in the pathogenesis of the diffuse type. Practical application of bevacizumab to eyes with different DME types will help in further evaluating intravitreal bevacizumab injection as a treatment option for DME.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(5):700-706

**Key Words:** Diabetic macular edema, Intravitreal bevacizumab injection, OCT type

---

Address reprint requests to **Ho Kyun Cho, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital

#224-1 Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea

Tel: 82-2-6299-1686, Fax: 82-2-6299-1077, E-mail: hkcho26@cau.ac.kr