

고위험 증식당뇨망막병증에서 범망막광응고술과 유리체강내 베바시주맵 병합치료의 장기간 효과

최준호 · 이성진 · 최경식

순천향대학교 의과대학 안과학교실

목적: 고위험 증식당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술과 유리체강내 Bevacizumab 주입술 병합치료의 장기간 효과와 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 고위험 증식당뇨망막병증 환자 40명(40안)의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 범망막광응고술만 시행한 군(20안)과 광응고술 전에 유리체강내 Bevacizumab 주입술을 시행한 군(20안)으로 분류하였다. 치료 후 1, 3, 6개월과 1년째에 최대교정시력, 중심황반두께와 신생혈관의 누출범위를 비교하였다.

결과: 병합치료군은 단독치료군에 비하여 치료 1개월째에 중심황반두께가 감소하였고($p=0.021$), 치료 1개월째와 3개월째에 총 신생혈관의 누출 범위가 유의하게 감소하였다($p=0.001, 0.014$). 하지만 6개월 이후에는 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 병합치료군에서 1개월째에 3안에서 안압의 증가를 보였고 3개월 이후에 2안에서 유리체출혈이 발생하였다.

결론: 고위험 당뇨망막병증에서 병합치료는 초기 3개월까지 신생혈관의 퇴행과 황반부종의 감소에 효과적이다. 하지만 3개월 이후에는 혈관신생과 황반부종의 재발에 대한 지속적 검사와 이에 따른 추가적인 치료가 필요하겠다.

〈대한안과학회지 2010;51(6):842-848〉

당뇨망막병증은 선진국에서 중장년층의 시력 상실의 일으키는 가장 흔한 질환이다.¹ ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991) 연구에 따르면 당뇨 환자에서 망막의 신생 혈관의 발생은 심각한 시력 상실을 일으키는 중요한 위험인자로 밝혀졌고, 고위험 증식당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술을 시행하였을 때 치료하지 않은 경우보다 심각한 시력 손실을 50%까지 줄일 수 있다고 보고하였다.^{2,3} 그러나 Flynn et al⁴은 범망막광응고술을 시행한 많은 환자에서 추가적인 광응고술이 요구되고, 4.5%에서 유리체절제술이 필요하다고 보고하였다. 또한 범망막광응고술은 시행할 때 환자에게 통증을 유발하며, 시행 후에 주변 시력의 감소와 황반부종, 유리체출혈 등의 합병증을 발생시킬 수 있어 치료의 제한점으로 작용하고 있다.⁵

혈관내피세포성장인자는 신생혈관을 특징으로 하는 안과적 질환의 병인으로 연구되었으며, 여러 실험에서 혈관내피세포성장인자를 차단하는 것이 홍채의 혈관신생을 방지하고 망막의 혈관신생을 감소시킨다고 발표되었다.⁶⁻⁸ 또한

임상적 시험에서 당뇨망막병증 환자에서 현재 사용되고 있는 항-혈관내피세포성장인자인 ranibizumab과 pegatanib를 주입하여 망막신생혈관의 퇴행과 황반부종에 효과적이었다고 보고하였다.^{9,10} 최근에는 증식당뇨망막병증 환자에서 혈관내피성장인자 항체인 bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc.)을 유리체에 주입하여 신생혈관의 형성을 감소시키고 혈관의 투과성을 감소시켜 황반부종의 감소에 효과가 있다고 보고되고 있다.^{11,12} 하지만 증식당뇨망막병증에서 bevacizumab의 단독 주입술에 대하여 단기간의 효과만 입증되었고,¹³ 효과가 나타나는 기간에 대하여 아직까지 명확히 밝혀지지 않았다. 최근 범망막광응고술 전에 bevacizumab을 주입하여 치료 후 3개월까지 관찰한 결과, 병합치료가 황반부종을 감소하고 시력 저하를 억제하는데 유용하다고 보고하였다.¹⁴

이에 저자들은 고위험 당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술 시행 전에 bevacizumab 주입을 시행하여 범망막광응고술 시에 발생할 수 있는 합병증을 예방하고, 신생혈관의 억제와 황반부종의 감소에 장기간의 효과가 있는지 알아보고자 하였다.

■ 접수 일: 2009년 12월 18일 ■ 심사통과일: 2010년 4월 14일

■ 책임저자: 최 경 식
서울특별시 용산구 한남동 657
순천향대학교병원 안과
Tel: 02-709-9354, Fax: 02-798-7797
E-mail: ckseek@naver.com

대상과 방법

2007년 3월부터 2008년 3월까지 본원 안과 외래 진료

Table 1. Baseline characteristics of two groups enrolled in the study

Characteristics	Combined treatment group (20 eyes)	Laser treatment group (20 eyes)	P value
Age, years (Mean±SD)	53.5±10.5	55.7±12.1	0.643*
Gender, n (Male : Female)	9 : 11	10 : 10	0.752†
Duration of DM, years (Mean±SD)	10.5±6.9	9.6±4.8	0.896*
HbA1c, % (Mean±SD)	7.43±2.1	7.25±2.02	0.835*
Insulin treatment, n	15 (75%)	12 (60%)	0.311†
Hypertension, n	8 (40%)	11 (55%)	0.342†
CSME, n	11 (55%)	8 (40%)	0.342†
Initial BCVA (logMAR)	0.51±0.49	0.29±0.31	0.224*
Initial CMT, μ m (Mean±SD)	315.6±94.1	262.3±50.7	0.100*
Initial area of NVs, mm ² (Mean±SD)	14.2±4.9	15.6±5.2	0.737*

SD=standard deviation; DM=diabetes mellitus; HbA1c=glycosylated haemoglobin; CSME=clinically significant macular edema; BCVA=best corrected visual acuity; CMT=central macular thickness; NV=new vessels (area of leakage from active NVs).

*Tested by Wilcoxon Signed Ranks Test; †Tested by Chi-square Test.

중에 고위험 증식당뇨망막병증으로 진단받은 환자의 병원 기록을 확인하여 범망막광응고술 시행 전에 유리체강내 bevacizumab을 주입한 20안(병합치료군)과 기존의 범망막 광응고술만 시행받은 20안(단독치료군)을 분류하였다. 고위험 증식당뇨망막병증은 ETDRS 연구⁵를 기준으로 하여, 1) ETDRS 표준사진 10A 이상으로 시신경유두 신생혈관이 있는 경우, 2) 유리체출혈이나 망막앞출혈과 연관된 시신경유두 신생혈관이 있는 경우, 3) 유리체출혈이나 망막앞출혈과 연관된 주변부 혈관신생의 크기가 시신경 유두 절반 크기 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨망막병증 이외의 다른 안내 질환이 있거나, OCT상 유리체 황반 전인의 소견이 있거나, 과거에 레이저 치료, 안구내주입술 및 다른 안구내 수술을 받은 적이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

병합치료군 20안은 모두 범망막광응고술 1주일 전에 bevacizumab 1.25 mg (0.05 ml)을 주입하였다. 모든 주입술은 수술실에서 시행하였으며, 시술방법은 환자를 천장을 보고 눕게 한 뒤 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon)으로 점안 마취를 시행하고 povidone iodine으로 안검 소독을 한 후 소독포를 덮고 소독된 개검기를 삽입하였다. 유수정 체안에서는 각막변연부에서 3.5 mm, 인공수정체안과 무수정체안에서는 각막윤부에서 3.0 mm 떨어진 상측 부위의 평면부에 30 gauge 주사침을 이용하여 bevacizumab을 유리체강내로 주입하였다. 시행 후 1개월 간 1일 4회 moxifloxacin (Vigamox®, Alcon)을 점안하도록 하였다.

모든 환자에서 범망막광응고술은 녹색 파장(514 nm)의 아르곤 레이저(Coherent Novus Omni 2000, Coherent Medical Laser, CA, U.S.A.)와 안저 접촉식 렌즈(Quadrangular, Volk®)를 이용하여 1주 간격으로 3회에 걸쳐 한 명의 동일한 시술자에 의해서 시행하였으며 레이저광의 크기는 300 μ m, 세기는 150~300 mW, 시간은 0.15 sec로 하여 1회에 400~500번을 시행하여 총 1200~1500개의 응고반을 형

성하였다.

모든 대상군에서 치료 전과 치료 후 1, 3, 6, 12개월째 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사, 안저검사, 형광안저혈관조영술과 빛간섭단층촬영(Optical coherence tomography)을 시행하여 시력의 변화, 신생혈관의 퇴행 및 황반부종의 감소에 대하여 측정하였으며 합병증의 발생 여부도 확인하였다. 최대교정시력은 Snellen 시력표로 측정하여 LogMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) 시력으로 전환하였으며, 빛간섭단층촬영(Stratus OCT®, Zeiss)은 6개의 방향으로 조사하여 얻어진 황반부 지형도의 중심황반두께(Central macular thickness)를 이용하였다. 형광안저혈관조영술(Heidelberg retinal angiography 2®, Heidelberg Engineering, Inc.)은 1분에서 3분 사이의 재순환기에서 망막의 후극부 1장과 주변부의 각 사분면 4장을 촬영하여 신생 혈관에서 플루레신이 누출된 범위를 컴퓨터 프로그램(Heidelberg explore version 1.5, 2007, Heidelberg Engineering, Inc.)을 이용하여 mm² 단위로 측정하였다.

통계적인 분석은 SPSS V.15.0를 사용하였으며 P-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

고위험 증식당뇨망막병증으로 진단받은 40명, 40안의 평균 연령은 52.6±11.2세였고, 그 중 남자가 19명, 여자가 21명이었다. 각 군의 연령은 병합치료군에서 53.5±10.5세, 단독치료 군에서 55.7±12.1세로 유의한 차이는 없었다. 두 군 간의 당뇨 유병기간, 인슐린 치료 유무, 고혈압의 유무, 당화혈색소 수치에도 유의한 차이는 없었다(Table 1).

치료 전 병합치료군에서 임상적으로 의미있는 황반부종

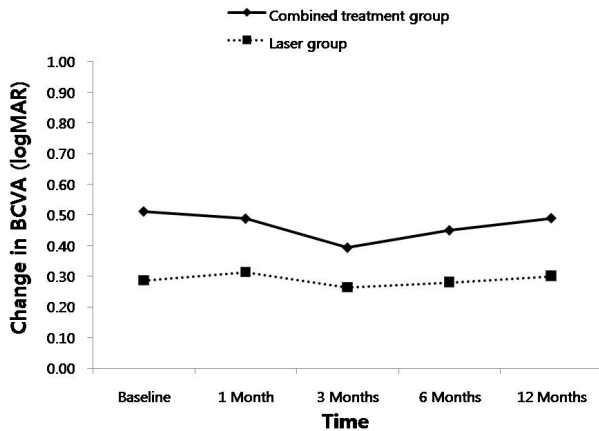


Figure 1. Changes in best corrected visual acuity (BCVA) after treatments in the two groups. There was no significant difference of changes in IOP between the groups at each visit. logMAR=logarithm of minimum angle of resolution.

(CSME: Clinically significant macular edema)을 보인 경우가 11안(55%)이었고 단독치료군에서는 8안(40%)이었으며 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 또한 치료 전 최대 교정시력은 병합치료군에서 0.51 ± 0.49 , 단독치료군에서 0.29 ± 0.31 으로 평균 값은 큰 차이를 보였지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 치료 전 중심황반두께는 병합치료군에서 $315.6 \pm 94.1 \mu\text{m}$, 단독치료군에서 $262.3 \pm 50.7 \mu\text{m}$ 이었으며, 신생혈관의 누출 범위는 병합치료군에서 $14.2 \pm 4.9 \text{ mm}^2$, 단독치료군에서 $15.6 \pm 5.2 \text{ mm}^2$ 으로 통계학적으로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

최대교정시력은 병합치료군에서 치료 후 3개월째 유의한 시력의 호전을 보였지만($p=0.003$), 치료 후 6개월째는 다시 증가하여 치료 전과 차이를 보이지 않았다(Table 2). 단독치료군에서는 경과관찰 기간 동안 시력은 유의한 변화가 없었으며(Table 3), 두 군 간의 비교에서도 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

중심황반두께는 병합치료 군에서 치료 1개월째에 유의한 감소를 보여 3개월까지 감소된 수치를 유지하다가($p=0.001$, 0.012), 6개월부터 다시 증가하는 양상을 보였다(Table 2).

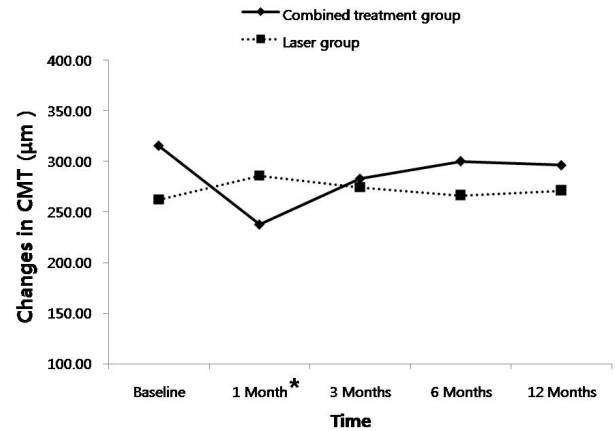


Figure 2. Changes in central macular thickness (CMT) after treatments in the two groups. Combined treatment group revealed significant reduction of CMT compared to laser treatment group at 1 month after treatment ($p=0.021$). There was no difference between the groups at the other visits. *Statistically significant differences between the two groups

단독치료군에서는 1개월째에 중심황반두께가 증가하였고($p=0.009$), 3개월째부터 다시 감소하여 치료 전과 비슷하였다(Table 3). 두 군 간의 비교에서 병합치료군은 치료 1개월째 단독치료군에서 나타난 황반부종이 없었으며 오히려 황반두께가 감소하였고($p=0.021$), 3개월 이후에는 군 간의 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

신생혈관 누출 범위는 두 군 모두에서 치료 후 1개월부터 12개월까지 치료 전에 비하여 유의한 감소를 보였다(Table 2, 3) ($p<0.001$). 하지만 두 군 간의 비교에서 치료 1개월과 3개월째에 유의한 차이를 보여 병합치료 군에서 신생혈관 억제 효과의 효과가 더 현저하였다(Fig. 3) ($p=0.001$, 0.014).

병합치료군에서 치료 후 1개월째 3안에서 일시적 안압의 증가를 보였으며 모두 녹내장 안약 치료 후 호전되었다. 치료 3개월까지 유리체출혈 및 안내염, 망막박리와 같은 합병증을 보이지 않았지만, 치료 3개월 이후부터 치료 후 1년 동안 2안에서 유리체출혈이 발생하였다. 단독치료군에서는 3개월까지 2안에서 유리체출혈이 발생하였고, 3개월 이후

Table 2. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and the total area of leakage from active new vessels (NVs) in the combined treatment group at each visit

Study period	BCVA (logMAR, Mean \pm SD)	CMT (μm , Mean \pm SD)	Area of NVs (mm^2 , Mean \pm SD)
Baseline	0.51 ± 0.49	315.6 ± 94.1	14.23 ± 4.83
1 Month	0.49 ± 0.46	$237.9 \pm 74.8^*$	$4.99 \pm 3.62^*$
3 Months	$0.39 \pm 0.40^*$	$283.0 \pm 75.3^*$	$4.37 \pm 2.74^*$
6 Months	0.45 ± 0.42	300.3 ± 86.2	$6.50 \pm 3.48^*$
12 Months	0.49 ± 0.41	296.4 ± 86.8	$8.47 \pm 3.71^*$

SD=standard deviation; logMAR=logarithm of minimum angle of resolution. *Statistically significant change from baseline.

Table 3. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and the total area of leakage from active new vessels (NVs) in the laser treatment group at each visit

Study period	BCVA (logMAR, Mean±SD)	CMT (μm, Mean±SD)	Area of NVs (mm ² , Mean±SD)
Baseline	0.29±0.13	262.3±50.1	15.64±5.20
1 Month	0.31±0.15	285.8±46.2*	10.33±3.62*
3 Months	0.26±0.13	274.5±45.1	6.79±3.74*
6 Months	0.28±0.14	266.6±71.6	7.09±3.43*
12 Months	0.30±0.17	271.3±58.9	8.89±2.98*

SD=standard deviation; logMAR=logarithm of minimum angle of resolution. * Statistically significant change from baseline.

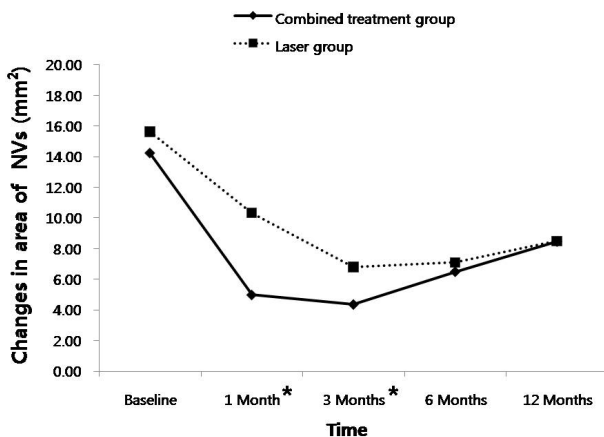


Figure 3. Changes in the total area of leakage from active new vessels (NVs) after treatments in the two groups. Combined treatment group revealed significant reduction in the area of active NVs compared to laser treatment group at 1 month ($p=0.001$) and 3 months ($p=0.014$) after treatment. However, There was no difference among groups at 6 months and 12 months after treatment. *Statistically significant differences between the two groups.

에도 2안에서 유리체출혈이 발생하였다.

고 찰

여러 연구에서 범망막광응고술이 고위험 증식당뇨망막병증에서 시력 저하를 예방할 수 있다고 보고하였으며 수십년간 증식당뇨망막병증의 주된 치료로 이용되었다. 1981년도 DRS (Diabetic Retinopathy Study)에 따르면 고위험 증식당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술을 시행하였을 때 치료하지 않은 경우보다 심각한 시력 손실을 50%까지 줄일 수 있다고 보고하였고, 1991년 Vander et al³의 연구에서 증식당뇨망막병증 환자 중 약 60%에서 범망막광응고술을 시행하였을 때 3개월 내에 신생혈관의 퇴행이 관찰되었다. 하지만 범망막광응고술로 이후에도 많은 환자에서 혈관의 신생이 지속되거나 재발되어 추가적인 광응고술이 필

요한 경우가 있으며, 환자 중 4.5%에서는 유리체출혈로 인하여 궁극적으로 유리체절제술이 필요하다고 보고되었다.² 본 연구에서도 고위험 증식당뇨망막병증 환자에서 고식적인 범망막광응고술을 단독으로 시행한 경우에 3개월 동안 2안(10%)에서 유리체출혈이 발생하였으며 1년 동안에는 총 4안(20%)에서 유리체출혈이 발생하였다. 본 연구는 대상을 고위험 증식당뇨망막병증으로 제한하였고, 20안의 비교적 적은 대상에 대한 결과이므로 유리체출혈의 발생률이 높았을 것으로 생각한다.

최근에는 여러 연구에서 증식당뇨망막병증에서 bevacizumab의 치료 효과가 보고되고 있다. Avery et al¹¹에 의하면 당뇨망막병증 환자에서 유리체강내 bevacizumab 단독 주입술 치료가 신생 혈관 억제한다고 보고하였고, 특히 주입술 시행 후 6주에 혈관 신생의 억제가 현저하게 나타나는 것으로 보고하였다. Chang et al¹⁵의 국내 연구에서도 증식당뇨망막병증에서 bevacizumab 단독 주입 후 안저촬영과 형광안저혈관조영술을 이용하여 신생혈관 부위를 직접 측정한 결과, 8주까지 신생혈관의 범위가 억제되었다고 보고하였다. 증식당뇨망막병증에서 bevacizumab 단독 주입의 효과는 12주 정도인 것으로 단기간 효과에 대하여 입증되지만 효과가 나타나는 기간에 대하여 아직 밝혀지지 않아서 아직까지 추가적인 주입 시기와 주입 용량에 대하여 명확한 기준이 없는 실정이다.¹³

본 연구에서는 bevacizumab을 병합치료한 군과 범망막광응고술을 단독으로 시행한 군 모두에서 치료 후 1개월부터 신생혈관의 감소가 나타났고 12개월까지 감소된 상태로 유지되었다. 하지만 병합치료를 시행하였을 때 단독치료와 비교하여 3개월까지 신생혈관의 감소의 효과가 더 컸으며, 특히 초기 1개월째에 차이가 뚜렷하였다. 또한 병합치료군에서 초기 3개월까지 범망막광응고술에 의하여 발생할 수 있는 유리체출혈의 합병증은 관찰되지 않았는데 이것은 신생혈관은 억제 효과와 연관되어 생각할 수 있겠다. 하지만 3개월 이후에는 2안에서 유리체출혈이 발생한 점으로 미루어 볼 때 bevacizumab의 약물 효과는 3개월 이내인 것으로 생각되고 이는 증식당뇨망막병증에서 bevacizumab 단독

치료에 대한 연구와 동일한 결과를 보였다.¹³

범망막광응고술 시행 후에 황반부종은 일시적으로 증가할 수 있으며 이로 인하여 시력 저하를 호소할 수 있다. McDonald et al^{16,17}의 연구에서 따르면 범망막광응고술을 시행한 환자의 43%에서 황반부종이 증가하고 시력의 저하를 보였다. ETDRS에서는 황반부종의 치료를 위하여 범망막광응고술을 시행하기 전이나 시행할 때 황반부 국소/격자 광응고술을 할 것을 권고하였다.² 하지만 광응고술은 황반부 시세포 파괴에 의한 시력저하의 위험성이 있으며 시술자의 숙련도에 따라 그 결과가 다르게 나타날 수 있다. ETDRS 연구에서는 국소/격자 광응고술을 시행받은 환자의 12%에서 3년 후 시력의 감소를 보였으며 40%에서 12개월 후에도 부종이 지속되었다고 보고하였다.¹⁸

다른 방법으로 광응고술 시행 전에 유리체강 또는 테논낭하로 트리암시놀론을 주입하는 것이 황반부종이 감소하는데 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.^{19,20} 본원에서 시행한 연구에서도 황반부종이 있는 증식당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술 시행 전에 유리체강내 트리암시놀론을 주입하였을 때 치료 3개월까지 시력에 호전을 보였으며 황반부종이 감소하였다.²⁰ 하지만 여러 논문에서 유리체강내 트리암시놀론 주입 후에 녹내장과 백내장의 합병증 발생에 대하여 보고하고 있으며, 그 외에도 드물지만 안내염, 유리체출혈, 저안압증 등의 합병증에 대하여 보고된 적이 있다.^{21,22}

아직까지 광응고술 이후 황반부종이 발생하는 원인에 대하여 명확히 밝혀지지 않았지만, 광응고술 이후에 유리되는 염증성 인자와 백혈구 등의 침착으로 인한 것으로 생각되고 있으며, 최근에는 특히 혈관내피세포성장인자(VEGF, vascular endothelial growth factor)가 혈관망막장벽을 손상시키고 혈관투과성을 증가시켜 망막의 부종을 일으키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.^{23,24} 그러므로 항-혈관내피세포성장인자의 주입으로 증식당뇨망막병증에서 신생혈관이 억제되는 것 뿐만 아니라 황반부종의 감소도 기대할 수 있다. Haritoglou et al은 당뇨성 황반부종 환자에서 유리체강내 bevacizumab 주입술을 시행하였을 때 치료 후에 중심황반두께를 감소시키고 시력의 호전을 보인다고 보고하였다.²⁵

본 연구에서 bevacizumab과 범망막광응고술을 병합치료한 경우에 치료 1개월째에 황반부종은 유의하게 감소하였으며, 치료 3개월째까지 감소한 상태를 유지하였다. 반면에 광응고술 단독치료를 한 경우에는 치료 1개월째에 황반부종은 증가하였다. 이 결과는 bevacizumab이 광응고술 시행시에 발생할 수 있는 황반부종을 억제시킬 뿐만 아니라 치료전에 존재하는 황반부종을 감소하는 효과가 있다는 것을

보여주고 있다. 하지만 병합치료 후 6개월째에는 황반부종이 다시 증가하여 단독치료 결과와 차이를 보이지 않았으며 이는 bevacizumab의 황반부종을 감소하는 효과가 3개월 이후에는 지속되는 않는 것을 보여준다.

최근 Cho et al¹⁴의 연구에서 고위험 증식당뇨망막병증에서 범망막광응고술 이전에 유리체강내 bevacizumab을 주입한 후 3개월간 경과관찰을 시행한 결과, 광응고술만 시행한 군에 비하여 황반부종의 감소를 보이고 시력 저하를 억제하였다고 보고하였으며 이는 본 연구의 3개월째의 효과와 동일한 결과를 보였다. 또한 이 연구에서는 치료 전 임상적으로 의미있는 황반부종의 유무에 따라 대상군을 분류하였으며 황반부종이 있었던 군에서 병합치료의 효과가 더 유용하다고 보고하였다.

본 연구에서 병합치료군에서 최대교정시력은 3개월 후에 유의하게 감소를 보였지만 이후에는 다시 증가하여 이전과 비슷한 결과를 보였다. 이전의 여러 연구 결과 증식성 당뇨망막병증 유리체강내 항-내피세포성장인자주입술 후 상당한 시력의 호전을 보였다고 보고하였고, 이는 유리체출혈과 당뇨성 황반부종이 호전된 결과에 기인한 것으로 생각되었다.^{12,13} 본 연구에서도 3개월째 시력 호전의 영향은 유리체출혈이 호전되고 당뇨성 황반부종이 감소한 결과로 생각되며 3개월 이후 다시 유리체출혈이 발생하고 황반부종이 재발하여 시력이 저하된 것으로 생각한다.

PACORES (Pan American Collaborative Retina Group) 연구 결과에서 유리체강내 bevacizumab 주입술을 시행한 1,173명의 환자에서 1.5%에서 고혈압, 뇌혈관질환 및 심근경색 등과 같은 전신적인 합병증의 발생을 보고하였다.²⁶ 또한 Bevacizumab 주입 후에 안내염, 유리체출혈, 망막박리와 같은 안구 내 합병증이 발생한 경우가 지속적으로 보고되고 있다.²⁷ 하지만 본 연구에서 1년간의 경과관찰 기간 동안 bevacizumab주입술로 인한 전신적 합병증 및 안구내 합병증은 관찰되지 않았다. Bevacizumab 주입술로 인한 합병증의 발생률은 매우 낮은 것으로 보고되고 있으며 주의하여 사용한다면 비교적 안전한 치료 방법으로 생각한다.

본 연구는 후향적으로 시행하였고, 상대적으로 대상군이 적어 황반부종 유무에 따라서 대상군을 분류할 수 없었던 점, 또한 ETDRS 시력표가 아닌 Snellen 시력표를 사용한 점을 제한점으로 생각할 수 있겠다. 하지만 저자들은 고위험 당뇨망막병증 기준에 적합한 환자만 대상으로 비교하였기 때문에 병합치료와 단독치료와의 차이를 확인할 수 있었고, 또한 1년간의 장기간 경과관찰을 시행하여 병합치료의 효과가 나타나는 기간을 알 수 있었다. 추후에 다수의 환자를 대상으로 당뇨증식망막병증 환자들의 중증도와 황반부종 유무에 따라 분류하여 병합치료를 시행한 전향적

연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 bevacizumab과 범망막광응고술의 병합치료는 고위험 증식당뇨망막병증에서 초기 3개월까지 기존의 광응고술 단독 치료에 비하여 신생혈관의 퇴행에 더욱 효과적이며, 광응고술 이후 발생할 수 있는 황반부종 및 유리체출혈의 합병증 발생을 감소시킨다. 또한 병합치료 후 12개월까지 특별한 합병증을 보이지 않았으므로 비교적 안전한 치료로 사용할 수 있다. 하지만 3개월 이후에는 병합치료의 효과가 소실되므로 지속적인 검사를 시행하여 혈관신생과 황반부종이 재발하거나 지속된 경우에는 추가적인 치료를 고려해야 하겠다.

참고문헌

- Klein R. Retinopathy in a population-based study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:561-94.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report No.12. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS): DRS report No. 8. *Ophthalmology* 1981;88:583-600.
- Flynn HW Jr, Chew EY, Simons BD, et al. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS Report No. 17. *Ophthalmology* 1992;99:1351-7.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
- 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.
- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-50.
- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischaemia associated iris neovascularization in a non-human primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:66-71.
- Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized doublemasked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
- Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS & Bankert JM. Pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with centre-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1707-12.
- Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352-4.
- Spaide RF & Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous haemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
- 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.
- Cho WB, Oh SB, Moon JW, et al. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009;29:516-22.
- Chang JK, Chang MH. Therapeutic Effects of Intravitreal Bevacizumab Injection for Retinal Neovascularization Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1359-70.
- McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
- McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985;92:388-93.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109:920-7.
- Choi KS, Chung JK, Lim SH. Laser Photocoagulation Combined with Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection in Proliferative Diabetic Retinopathy with Macular Edema. *Korean J Ophthalmology* 2007;21:11-7.
- Jonas JB, Degenring R, Kreissig I, et al. Safety of intravitreal high-dose reinjections of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2004;138: 1054-5.
- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-40.
- Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1204-9.
- Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801-7.
- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. For the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab: Results of the PACORES. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
- Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2008;86: 372-6.

=ABSTRACT=

Long-term Effect of Panretinal Photocoagulation Combined With Intravitreal Bevacizumab in High-risk Proliferative Diabetic Retinopathy

Jun Ho Choi, MD, Sung Jin Lee, MD, PhD, Kyung Seek Choi, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate long-term effects and usefulness of combined intravitreal injection of bevacizumab and panretinal photocoagulation (PRP) in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy.

Methods: The authors retrospectively reviewed the records of 40 patients (40 eyes) with high-risk proliferative diabetic retinopathy who had been treated with PRP alone (laser treatment group, n=20) or intravitreal bevacizumab before PRP (combined treatment group, n=20). Changes in best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and the total area of leakage from active new vessels (NVs) were compared between the groups at one, three, and six months and at one year post-treatment.

Results: In the combined treatment group, CMT decreased significantly at one month ($p=0.021$), and the areas of active NVs decreased significantly at one month ($p=0.001$) and three months ($p=0.014$) compared to those of the laser treatment group. However, there were no differences between the two groups after three months. In the combined treatment group, elevated intraocular pressures were found in three cases after one month, and there were vitreous hemorrhages in two cases after three months.

Conclusions: The combined treatment showed significant early improvements in BCVA, CMT, and NVs regression for up to three months. However, long-term follow-up and additional treatment was necessary in the patients with persistent or recurrent NVs and macular edema after three months.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(6):842-848

Key Words: Bevacizumab, High risk proliferative diabetic retinopathy (PDR), Proliferative diabetic retinopathy (PDR), Panretinal photocoagulation (PRP)

Address reprint requests to **Kyung Seek Choi, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Hospital
#657 Hannam-dong, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel: 82-2-709-9354, Fax: 82-2-798-7797, E-mail: ckseek@naver.com